

# COPD急性増悪の予防に カルボシステイン内服は有用か

聖隷浜松病院 総合診療内科  
作成 藤田 侑以子  
監修 本間 陽一郎  
渡邊 卓哉

# 症例提示 69歳男性

64歳 肺気腫の指摘

69歳 COPDによる慢性呼吸不全の診断  
HOTとLABA/LAMA投与を開始

入院2ヶ月前にCOPD急性増悪で入院、12日目に退院。

入院5日前に湿性咳嗽出現。

呼吸苦出現し救急要請。救急外来にてSpO<sub>2</sub>80%であり、  
COPD急性増悪の疑いで呼吸器内科に入院。

抗菌薬とステロイド投与により軽快し、入院15日目に退院となった。

**GOLD Stage II**

**%FEV<sub>1</sub> 59.6 (入院11日目)**

**mMRC score grade4**

**CAT score 29、急性増悪での入院回数 1回**

# 退院時処方

- チオトロピウム  
（スピリーバ2.5 $\mu$ gレスピマツト60） : LAMA
- ビランテロール/フルチカゾン  
（100 $\mu$ gレルベア100エリプタ30） : ICS/LABA
- カルボシステイン1500mg/日

ICSを追加で処方、  
LABA/LAMA/ICSの三剤併用になった  
今回退院時から**カルボシステイン**も追加で処方

→

## Clinical Question

COPD急性増悪の予防に  
カルボシステイン内服は有効か

# COPD急性増悪(定義、アウトカム)

**定義：追加の治療を要する急性な呼吸症状の悪化**

*Chest 2000;117(5 Suppl 2):398S-401S*

**急性増悪による有害事象**

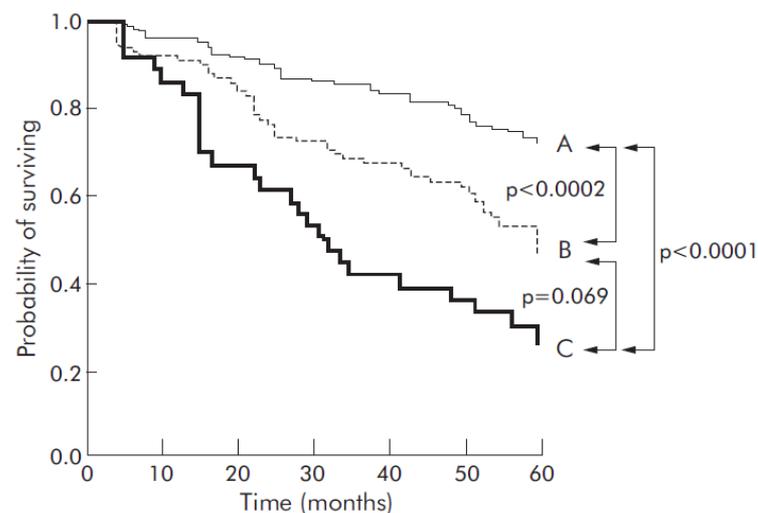
- 死亡率上昇
- 呼吸機能(FEV<sub>1</sub>)の低下
- health statusの悪化
- その後の急性増悪による予後の悪化

*Thorax 2017;0:1-8.*

*Chest. 2007;131(3):696*

**→ 急性増悪を予防することが重要**

*Am J Med Sci. 2017 Jan;353(1):31-40.*

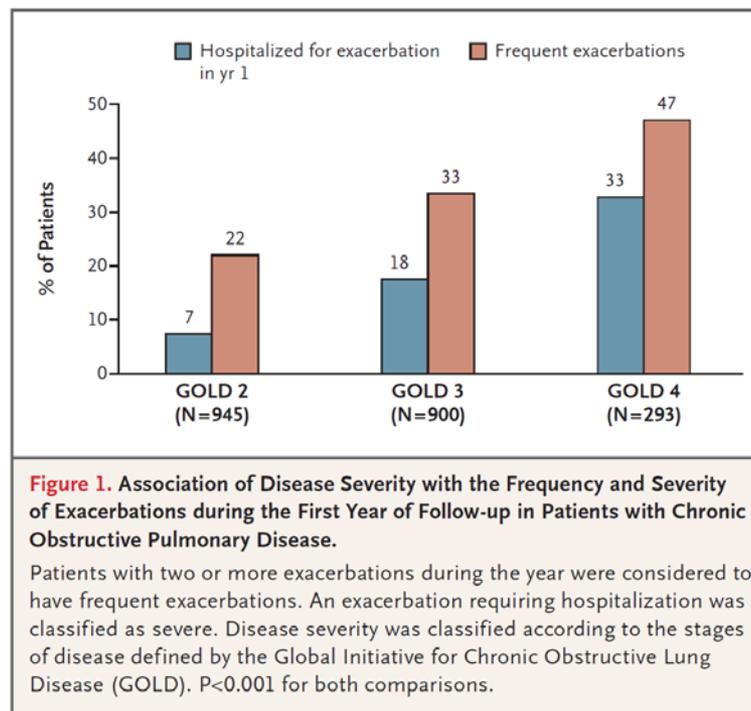


**Figure 1** Kaplan-Meier survival curves by frequency of exacerbations in patients with COPD: group A, patients with no acute exacerbations of COPD; group B, patients with 1-2 acute exacerbations of COPD requiring hospital management; group C, patients with  $\geq 3$  acute exacerbations of COPD.

*Thorax2005;60:925-31.*

# COPD急性増悪 (リスク因子)

- 過去2回以上の増悪歴
- GOLD分類での重症度の高さはその後の急性増悪のrisk  
*N Engl J Med 2010 Sep 16;363(12):1128*
- 急性増悪での入院は死亡のリスクを上げる  
*Thrax2005;60(11):925-31*



- 非ICS使用例で血中好酸球数、逆流性食道炎が急性増悪のリスク
- BMI20以下、併存疾患の存在、低い身体活動、低い社会的サポート、在宅酸素使用などは重度の増悪のリスク

*Am Fam Physician. 2010;81(5):607-613, 616*  
*Lancet Respiratory Medicine2015;3(6):436-42*  
*Am J Respir Crit Med 2015;192(4):523-5*

# 急性増悪の予防

介入手段	具体例
気管支拡張薬	LABAs, LAMAs, LABA+LAMA
ステロイド付加レジメン	LABA+ICS, LABA+LAMA+ICS
抗炎症薬	ロフルミラスト(経口PDE4阻害薬)
抗感染	ワクチン接種、長期間マクロライド投与
去痰薬	Nアセチルシステイン、カルボシステイン
その他	禁煙、呼吸リハビリテーション、外科療法

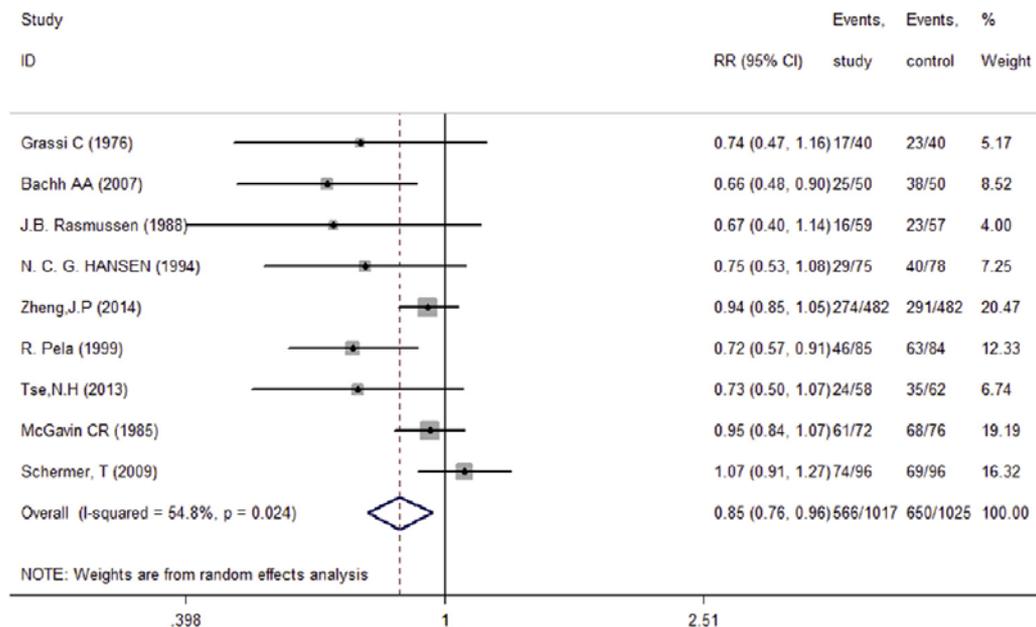
*GOLD 2017 report*

- 禁煙、予防接種、呼吸リハビリは全例で行う
- 重症度に応じ吸入および経口薬を追加する
- 気管支拡張薬は単剤より併用が効果的
- 患者により異なる効果を示すため、予防法は患者に合わせて包括的に行う

# 去痰薬(N-アセチルシステイン)

- 去痰剤はCOPD増悪を減少させた

Cochrane Database 2015, CD001287



Nアセチルシステインの効果を検証したRCTのメタ解析では、COPD急性増悪を減らす効果が示されている

Heart & Lung 46 (2017) 120-128

Fig. 2. Number of patients with at least one exacerbation [N-acetylcysteine (NAC) vs. placebo].

Nアセチルシステインはstudyが多く、COPD急性増悪予防のevidenceもそれなりにある

# 去痰薬(カルボシステイン)

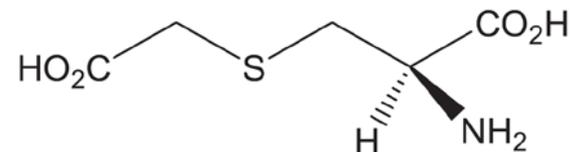


Figure 1. The chemical structure of carbocysteine (S-carboxymethylcysteine [S-CMC]).

*Am J Respir Cell Mol Biol Vol 50, Iss 5, pp 963-973, May 2014*

- **S-carboxymethylcysteine**
- **抗酸化ストレス、抗炎症作用、粘液溶解性がある**
- **痰の粘稠度や弾性を有意に改善** *J Int Med Res 1995; 23: 284-93.*

- **COPD患者では酸化ストレスによるα1アンチトリプシンの活性阻害は肺組織障害の進展につながる**
- **カルボシステインはα1アンチトリプシンの活性維持を通じて抗酸化ストレス、抗炎症作用をもたらす** *Lung. 1987;165(1):61-77.*

→ **肺組織障害を予防、長期的なアウトカムを改善**

- **ライノウイルスの細胞接着やエンドソームへのリボ核酸の侵入を防御して、急性増悪の主因であるウイルス感染を予防する** *Eur Respir J 2006;28:51-58.*

# ここまでのまとめ

- COPD急性増悪は、呼吸機能低下、QOL、死亡といった重要なアウトカムと関連する
- COPD急性増悪の予防は禁煙、ワクチン、吸入薬などを包括的に行う
- 粘液溶解剤のうち、Nアセチルシステインは研究が多く、RCTのメタ解析でもCOPD急性増悪予防効果が示されている
- 一方で、カルボシステインの研究は少ない

## Clinical Question

カルボシステインはCOPD急性増悪の予防において有効か

# EBMの実践 5 steps

**Step 1 疑問の定式化**

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用

Step 5 Step 1-4の見直し

# 疑問の定式化

**Patient**

**COPD患者**

**Intervention**

**カルボシステインを投与する**

**Comparison**

**投与しない**

**Outcome**

**急性増悪発生は減少するか**

# EBMの実践 5 steps

Step 1 疑問の定式化

**Step 2 論文の検索**

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用

Step 5 Step 1-4の見直し

# 文献検索

## PubMedで検索

- (COPD)AND(carbocisteine)
- Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, 5 year (2013年～2017年9月)

International Journal of COPD Dovepress  
open access to scientific and medical research

 Open Access Full Text Article ORIGINAL RESEARCH

## Effect of carbocisteine on patients with COPD: a systematic review and meta-analysis

This article was published in the following Dove Press journal:  
International Journal of COPD  
2 August 2017  
[Number of times this article has been viewed](#)

Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017 Aug 2;12:2277-2283

**選定の理由：2017年に発表された、RCTの系統的レビュー、メタ解析**

# EBMの実践 5 steps

Step 1 疑問の定式化

Step 2 論文の検索

**Step 3 論文の批判的吟味**

Step 4 症例への適用

Step 5 Step 1-4の見直し

# 文献のPICO

**Patient**

**18歳以上のCOPD患者**

**Intervention**

**カルボシステインを3ヶ月以上内服**

**Comparison**

**プラセボを内服**

**Outcome**

**急性増悪発生率、発生患者数、  
肺機能、入院率、死亡率、  
QOL、副作用**

**Trial**

**RCTの系統的レビュー、メタ解析**

# Inclusion & Exclusion criteria

## Inclusion criteria

- ▶ 18歳超のCOPD患者を対象
- ▶ COPDの定義はGOLD又はWHOの定義による
- ▶ ランダム割付し、3ヶ月以上カルボシステイン or プラセボを投与したRCT

## Exclusion criteria

- ▶ プロトコールとして出版されたもの
- ▶ 英語以外の言語で書かれているもの

# Outcomeの設定

- COPD急性増悪の定義  
：追加で治療を必要とする急激な呼吸症状の悪化
- primary outcomes  
急性増悪発生率(総発生数)
- secondary outcomes
  - 1) 1回以上急性増悪を起こした患者数
  - 2) QOL (St George's Respiratory Questionnaire※ )
  - 3) 副作用
  - 4) FEV1を含む肺機能
  - 5) 入院率
  - 6) 死亡率

※ St. George's Respiratory Questionnaire  
患者への質問票を用いて評価される健康関連QOL調査。  
症状、活動、影響、総合の4つのカテゴリーに分割される

# 文献の集積・評価方法

PRISMAのガイドラインに従った

## 文献の検索とデータの抽出

- ▶ MedLine, Embase, Cochrane Library, Web of Scienceのデータベースで検索
- ▶ 追加でOpenSIGLEより灰色文献※を、ClinicalTrials.gov register、International Clinical Trials Registry Platform Search Portalより登録されている臨床試験を検索した
- ▶ 2016年9月1日までに出版されたRCT
- ▶ Key wordはCarbocysteine, COPDを含む
- ▶ 重複研究の同定や除外の方法についての記載はない

※灰色文献

書誌コントロールがされず、流通の体制が整っておらず、刊行、所在の確認、入手が困難な資料、会議録などをいう

図書館情報学用語辞典より

# 文献の集積・評価方法

## 文献の評価者の設定

- ▶ 2人の独立評価者が、選定された研究の妥当性を個別に評価し、研究の特徴やアウトカム、データ別々に抽出した
- ▶ 必要な情報については、著者に直接連絡をとった

## 収集された個々の研究と質的評価

- ▶ 2人の評価者がCochrane Collaboration toolを用いて個々の文献の質を別々に評価
- ▶ 2人の評価者間で相違が生じた場合には、協議により解決した

# Statistical analysis

- ▶ 結果の統合は、アウトカムが連続変数であれば平均差 (MDs) で、二区分変数であればリスク比で示した
- ▶ それぞれ95%CIを計測し、両側検定を行った
- ▶ 研究間の異質性は $\chi^2$  testと $I^2$  statisticで評価
- ▶ 投与量、投与期間、人種についてサブグループ解析を行うことで異質性の要因について検討した
- ▶ 出版バイアスについても検討した

# 文献選定のフローチャート

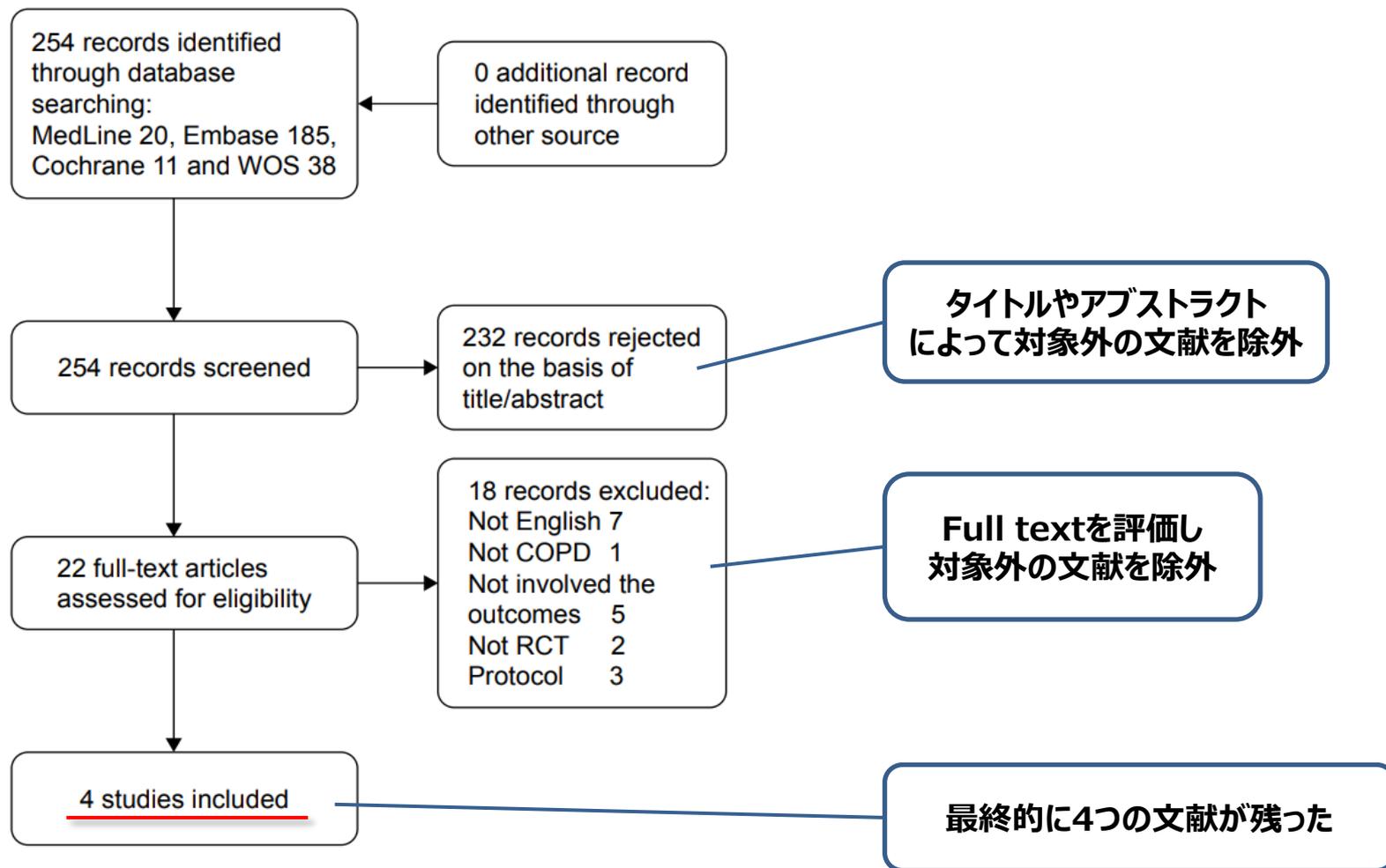


Figure 1 Study flow diagram.

Abbreviations: WOS, Web of Science; RCT, randomized controlled trial.

# 選定された文献

Table 1 Major study characteristics from the four studies in the meta-analysis

Characteristics	① Study (year)			
	Allegra et al (1996) <sup>14</sup>	Tatsumi et al (2007) <sup>15</sup>	Yasuda et al (2006) <sup>16</sup>	Zheng et al (2008) <sup>17</sup>
Duration of study (months)	6	12	12	12
② Dose of carbocysteine (mg/day)	1,500	1,500	1,500	1,500
Number of patients (T:C)	171:181	70:72	78:78	③ 353:354
④ Mean age (SD), years	60.0±9.8	70.1±7.5	72.7±8.8	65.2±9.2
Withdraw	⑤ 89	–	0	91
Adverse effects (T:C)	6:11	0:0	0:0	57:56
Ever-smokers (T:C)	168:157	–	–	265:262
⑥ COPD severity	–	–	I: 28:23 II: 42:43 III: 8:12	II: 167:177 III: 139:149 IV: 47:37
Bronchodilator (T:C)	–	71%:69%	–	140:115
Use of ICSs (T:C)	–	–	0:0	⑦ 61:54
Season	Included winter	–	–	–

- ① Allegra 1996のみ10年以上前の文献
- ② いずれの研究でもカルボシステインは1500mg/day投与
- ③ Zheng 2008の患者数が非常に大きい
- ④ 平均年齢は60-70歳
- ⑤ Allegraの脱落者が多い
- ⑥ 病期データが抽出されているのは2つの文献のみ
- ⑦ ZhengではICS併用割合が2割前後。その他併用薬の情報が乏しい

# 個々の文献の質的評価

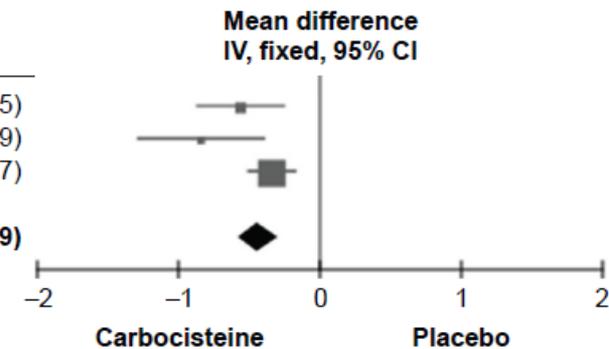
Zheng J P 2008	Yasuda H 2006	Tatsumi K 2007	Allegra L 1996	
+	?	?	+	Random sequence generation (selection bias)
+	?	?	?	Allocation concealment (selection bias)
+	+	?	+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
+	+	?	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	+	+	-	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
+	+	+	+	Other bias

- 割り付けの隠匿化は不明瞭な文献が多い
- 質が高いと言えるのはZheng2008のひとつのみ

# Primary outcome 急性増悪率

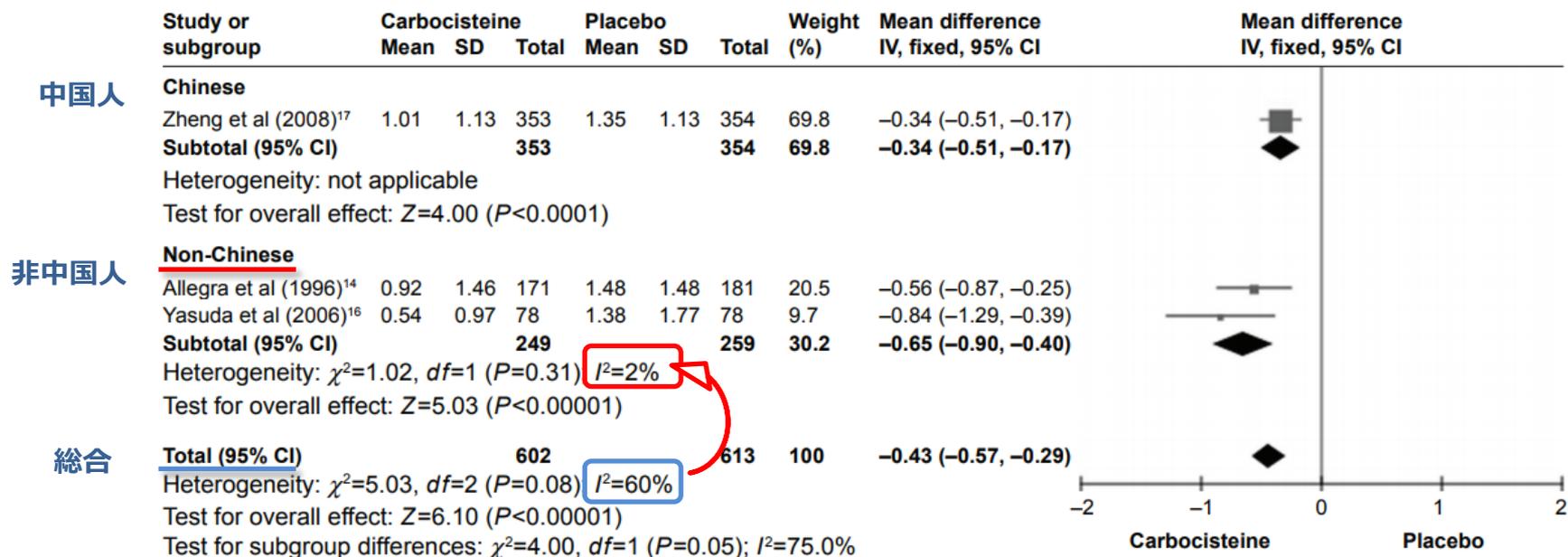
※ 急性増悪率：急性増悪の総数 / 患者数  
 = (観察期間内の)患者ひとりあたりの増悪回数

Study or subgroup	Carbocisteine			Placebo			Weight (%)	Mean difference IV, fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Allegra et al (1996) <sup>14</sup>	0.92	1.46	171	1.48	1.48	181	20.5	-0.56 (-0.87, -0.25)
Yasuda et al (2006) <sup>18</sup>	0.54	0.97	78	1.38	1.77	78	9.7	-0.84 (-1.29, -0.39)
Zheng et al (2008) <sup>17</sup>	1.01	1.13	353	1.35	1.13	354	69.8	-0.34 (-0.51, -0.17)
<b>Total (95% CI)</b>			<b>602</b>			<b>613</b>	<b>100</b>	<b>-0.43 (-0.57, -0.29)</b>
Heterogeneity: $\chi^2=5.03$ , $df=2$ ( $P=0.08$ ) $I^2=60\%$								
Test for overall effect: $Z=6.10$ ( $P<0.00001$ )								



- カルボシステインは急性増悪率を有意に下げた  
 (n=1,215; MD -0.43; 95% [CI] -0.57, -0.29,  $I^2 = 60\%$ ,  $P<0.00001$ )
- Zheng2008のweightが大きい
- 中等度の異質性がある ( $I^2 = 60\%$ )

# Subgroup解析 急性増悪率



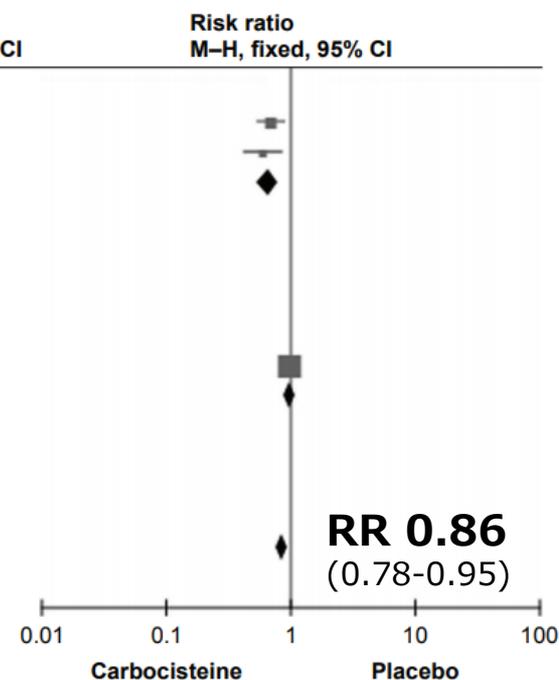
- Totalでは  $I^2=60\%$
- 中国人/非中国人と分けることで、著明に異質性は低下 ( $60\% \rightarrow 2\%$ )
- 非中国人群で急性増悪率は有意に減少

# Secondary outcome

## 急性増悪患者数※リスク比

※ 少なくとも1回の  
COPD急性増悪を生じた患者数

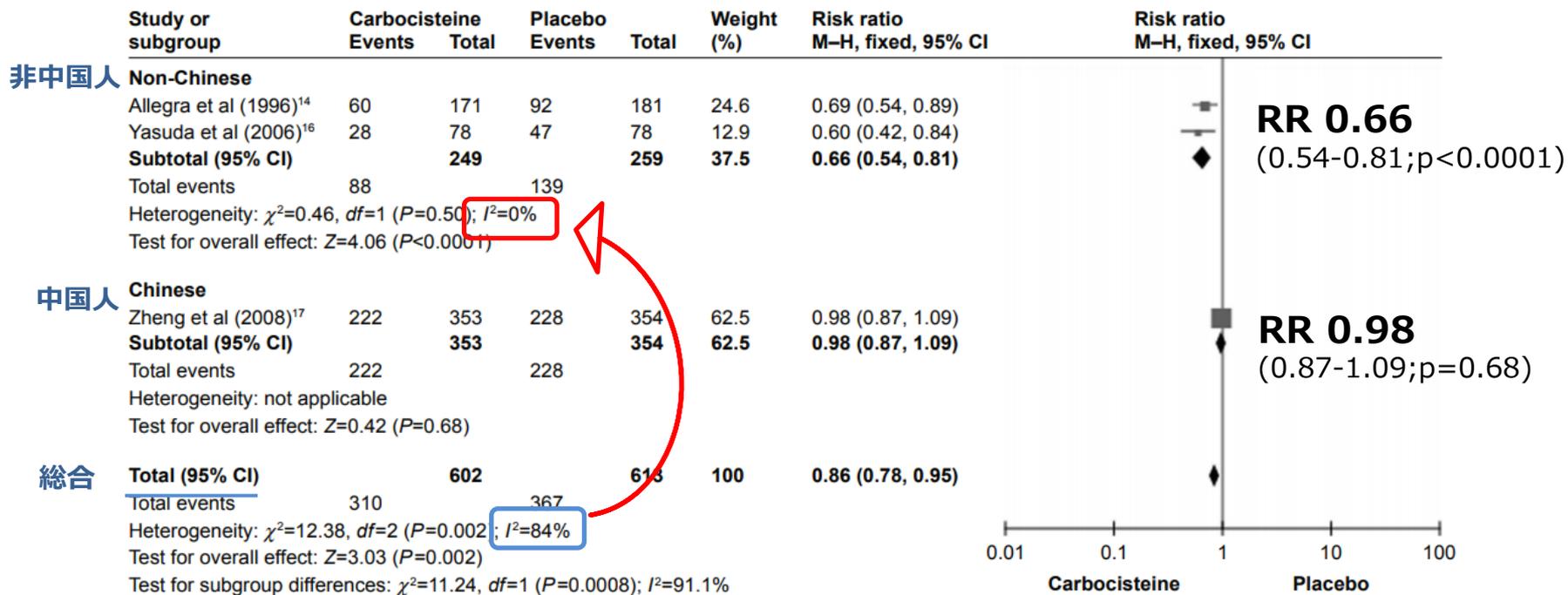
Study or subgroup	Carbocisteine Events	Total	Placebo Events	Total	Weight (%)	Risk ratio M-H, fixed, 95% CI
<b>Non-Chinese</b>						
Allegra et al (1996) <sup>14</sup>	60	171	92	181	24.6	0.69 (0.54, 0.89)
Yasuda et al (2006) <sup>16</sup>	28	78	47	78	12.9	0.60 (0.42, 0.84)
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>249</b>		<b>259</b>	<b>37.5</b>	<b>0.66 (0.54, 0.81)</b>
Total events	88		139			
Heterogeneity: $\chi^2=0.46$ , $df=1$ ( $P=0.50$ ); $I^2=0\%$						
Test for overall effect: $Z=4.06$ ( $P<0.0001$ )						
<b>Chinese</b>						
Zheng et al (2008) <sup>17</sup>	222	353	228	354	62.5	0.98 (0.87, 1.09)
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>353</b>		<b>354</b>	<b>62.5</b>	<b>0.98 (0.87, 1.09)</b>
Total events	222		228			
Heterogeneity: not applicable						
Test for overall effect: $Z=0.42$ ( $P=0.68$ )						
<b>総合 Total (95% CI)</b>		<b>602</b>		<b>613</b>	<b>100</b>	<b>0.86 (0.78, 0.95)</b>
Total events	310		367			
Heterogeneity: $\chi^2=12.38$ , $df=2$ ( $P=0.002$ ); $I^2=84\%$						
Test for overall effect: $Z=3.03$ ( $P=0.002$ )						
Test for subgroup differences: $\chi^2=11.24$ , $df=1$ ( $P=0.0008$ ); $I^2=91.1\%$						



- カルボシステインは急性増悪リスクを有意に下げた  
( $n=1,215$ ; relative risk 0.86; 95% CI 0.78-0.95,  $P=0.002$ )
- number needed to treat (NNT) は12
- 高度な異質性がある ( $I^2=84\%$ )

# Subgroup解析

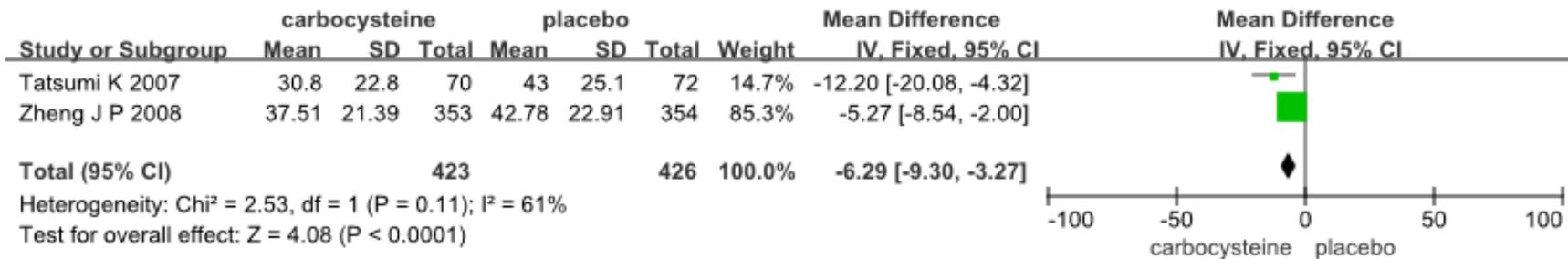
## 急性増悪患者数※リスク比



- 中国人群では急性増悪発生リスクに影響を与えず
- 非中国人群で有意に急性増悪発生リスクは低下 (RR 0.66)
- 異質性は著明に低下 (I<sup>2</sup>=84% → 0%)

# Secondary outcome

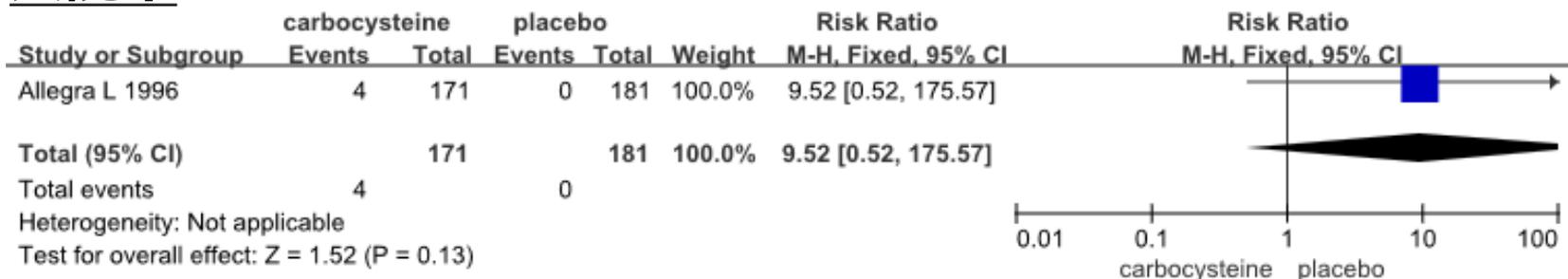
## QOL(St George's Respiratory Questionnaire)



- プラセボ群と比較し明らかに改善  
(n=849; MD -6.29; 95% CI -9.30, -3.27, I<sup>2</sup>=61%, P<0.0001)
- Zheng2008のweightが大きい

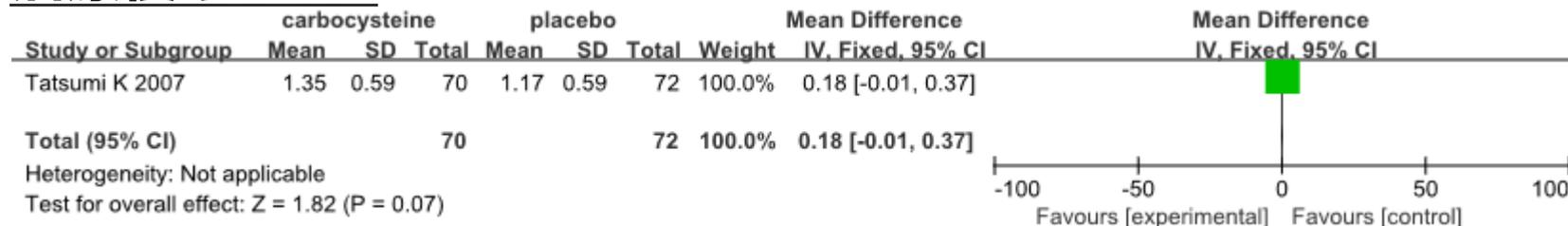
# Secondary outcome

## 入院率



- プラセボ群と差はなし  
(n=352; RR 9.52; 95% CI 0.52, 175.57, P=0.13)
- 検討されていたのは1つの文献のみ

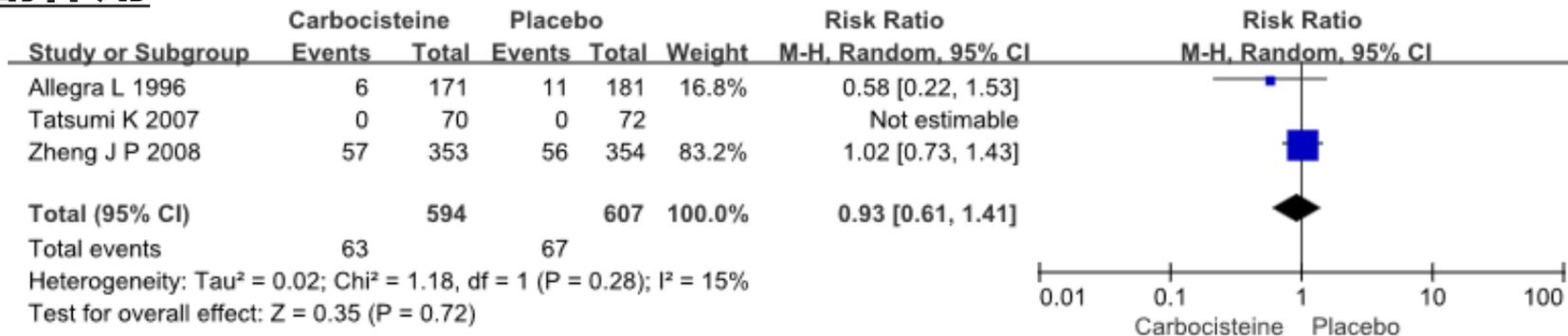
## 治療後のFEV1



- プラセボ群と差はなし  
(n=142; MD -0.18; 95% CI -0.01, 0.37, P=0.07)
- 検討されていたのは1つの文献のみ

# Secondary outcome

## 副作用



- プラセボ群と差はなし  
(n=1,201; RR 1.02; 95% CI 0.73, 1.43, I<sup>2</sup>=61%, P=0.75)
- 最も多く見られたのは胃腸障害
- どの研究においても致命的な副作用は起こらなかった

## 死亡率

- 4つの文献中2つで死亡率について言及
- しかし死亡者はゼロであり評価は不能であった

# 結果のまとめ

- カルボシステインは急性増悪発生率(総数)を有意に下げた
- 結果の異質性は高い ( $I^2 = 60\%$ )
- QOLは改善するも、入院率、治療後の呼吸機能への影響は証明されず
- 死亡率については評価できず
- 明らかな副作用は認めず、有意な有害性は乏しかった

## Subgroup解析に基づくと

- ▶ 特に非中国人ではカルボシステインによる予防効果は高い (NNT6)
- ▶ 異質性の高さの要因として人種差や研究サイズの差が考えられる

# Limitation

- 非英語の文献は除外されている
- 結果はZheng2008の影響を強く受けている
- Studyの数が少なく、結果も偏っている。
- 重症度や過去の急性増悪など、急性増悪リスクでの層別化がされておらず、患者背景に不明瞭な部分が多い
- 個々のstudyにおいて、併用薬など他の予防手段や重症度が介入群と比較して差がないか不明

# EBMの実践 5 steps

Step 1 疑問の定式化

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

**Step 4 症例への適用**

Step 5 Step 1-4の見直し

# 患者への適用

## 患者背景は似ていたか

- ▶ 日本人も非中国人群に含まれている
- ▶ 本研究では重症度や併行した治療のデータは乏しいが、多くのweightを占めるZheng2008ではStage II-IIIが多く、ICSの併用は少なかった

## 患者にとって重要なアウトカムは全て評価されたか

- ▶ 急性増悪については評価されているが、QOLや死亡などの重要なアウトカムに関してはデータが不十分

# 患者への適用

## 予測される利益は害を上回るか

- ▶ 日本ではCOPD急性増悪での入院医療費は約69万~88万

日呼吸会誌44(11):787-794,2006 ※非DPC

- ▶ 有害性は乏しく、カルボシステイン250mgは薬価7-14円と安価であり、1年間の1500mg内服でも1.5~3万円程度
- ▶ さらに急性増悪は様々なアウトカムの悪化と関連しており、NNT6-12であれば 利益性は高いと判断する

## 治療そのものは忠実に実行可能か

- ▶ カルボシステインの投与量は1500mg/dayで日本の保険用量であり、かつ吸入のような手技の影響を受けない

# 本症例の経過

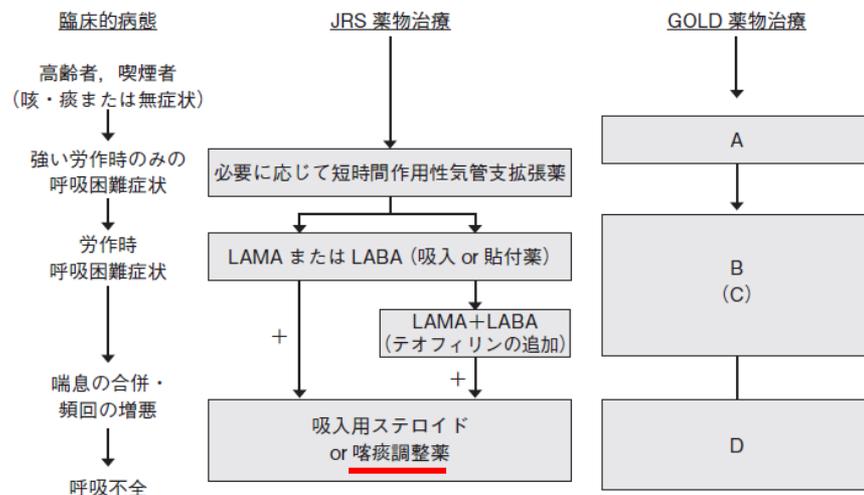
- ▶ カルボシステイン投与後、退院2ヶ月後の外来までは経過良好
- ▶ 体重減少があったが入院前と同等まで回復
- ▶ 在宅酸素療法の流量も以前と同等
  
- ▶ さらに3ヶ月後に外来でフォローし肺機能など検査予定



# 考察：ガイドラインでは-

## GOLDガイドライン2017

- ICS治療を行っていない患者では、カルボシステインやNアセチルシステインなどの去痰薬投与によって急性増悪のリスクは減るかもしれない
- どのような患者群に投与すべきかの詳細についてはdata不足



日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 2013年 第24巻 第1号

## 日本呼吸器学会(JRS)ガイドライン2013

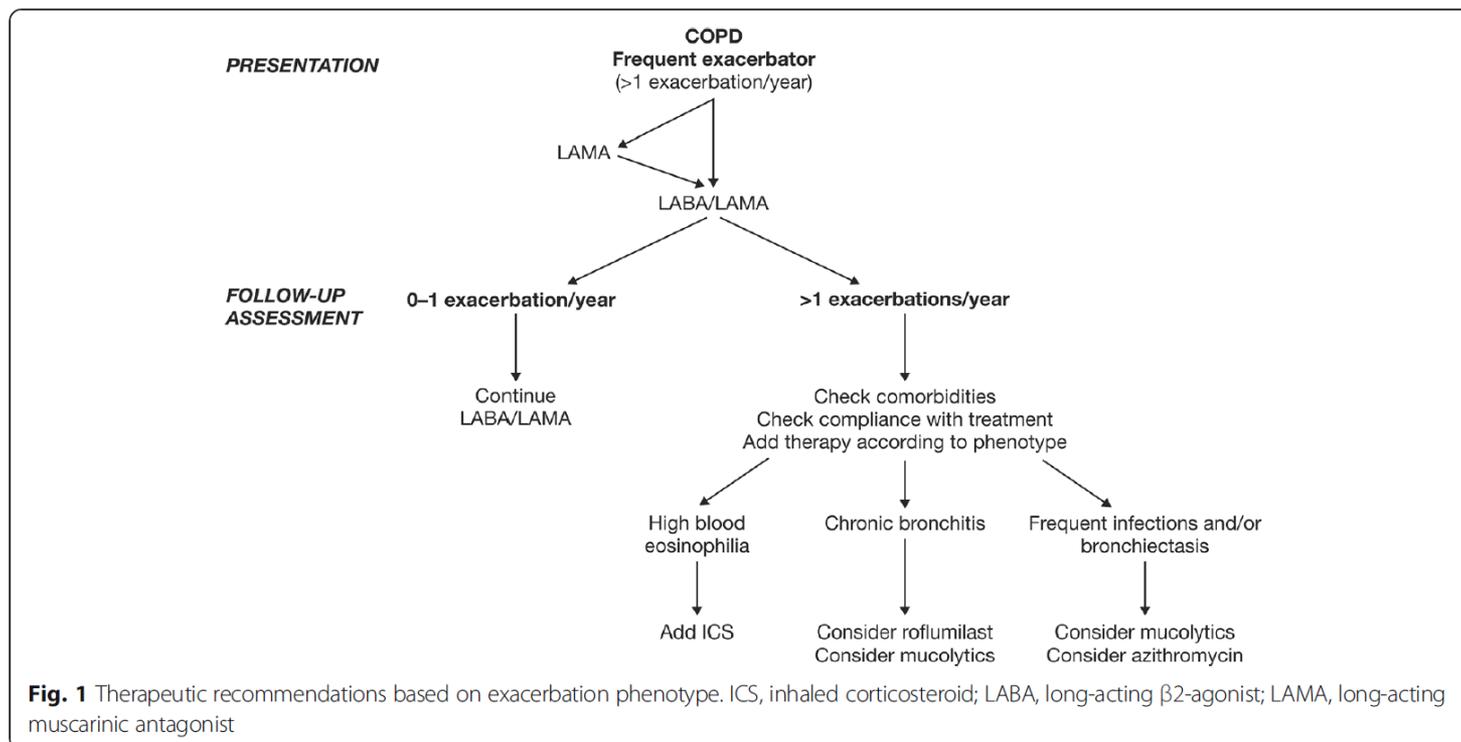
- カルボシステインの内服がCOPDの増悪頻度を25-75%抑制し、QOLを改善
- 増悪抑制機序：痰の粘弾性の改善以外に抗酸化作用、ムチン遺伝子発現抑制作用、ウイルス感染抑制など新しい知見が公表されているが、臨床効果との関連性は不明

## ACCP/CTS COPD急性増悪予防のガイドライン2015

- カルボシステイン内服によってCOPD急性増悪は予防できる可能性がある(データが十分でない結論)

CHEST 2015; 147 ( 4 ): 894 - 942

# 考察：他のreviewでは-



*Respiratory Research (2016) 17:112*

- **COPD急性増悪に対する薬物予防のreviewでは、適切な吸入薬(LABA/LAMA)使用においても急性増悪( $\geq 1$ 回/年)を認める症例において、特に感染を繰り返す症例や気管支拡張の症例において去痰剤を推奨**

# 参考：中国と日本のPEACE※ trial

※Preventive Effect on Acute Exacerbation of COPD with Carbocisteine

カルボシステインのCOPD急性増悪予防を検証した中国での多施設(22)共同、二重盲検化プラセボ対照比較試験 *Lancet 2008; 371: 2013-18*

	Carbocisteine n=353	Placebo n=354
Men	273 (77.3%)	282 (79.7%)
Age in years, mean (SD)	65.40 (9.17)	64.95 (8.58)
Duration of COPD in years, mean (SD)	8.76 (8.71)	9.61 (9.19)
Ever smokers	265 (75.1%)	262 (74.0%)
Baseline spirometry, mean (SD)		
FEV <sub>1</sub> , L	1.07 (0.41)	1.12 (0.43)
FEV <sub>1</sub> , percentage of predicted value	43.93%(15.40)	45.10%(15.23)
FVC, L	2.20 (0.74)	2.28 (0.75)
FEV <sub>1</sub> /FVC	49.61%(12.75)	50.11%(12.57)
GOLD stages		
II	167 (47.2%)	177 (50.0%)
III	139 (39.4%)	140 (39.6%)
IV	47 (13.3%)	37 (11.4%)
SGRQ total score, mean (SD)	41.57 (19.05)	42.83 (19.34)
Medications for COPD before study		
β <sub>2</sub> agonists	76 (21.53%)	61 (17.23%)
Anticholinergic agents	40 (11.33%)	36 (10.17%)
Inhaled corticosteroids	64 (18.13%)	54 (15.25%)
Xanthines	113 (30.01%)	95 (26.84%)

Data are number (%) unless otherwise specified. COPD=chronic obstructive pulmonary disease. FEV<sub>1</sub>=forced expiratory volume in 1 second. FVC=forced vital capacity. GOLD=Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. SGRQ=St George's Respiratory Questionnaire.

Table 1: Patient demographics and baseline characteristics

## 組み入れ基準

2回/2年以上の増悪歴あり、40-80歳のCOPD患者  
患者背景

平均65歳、男性77-79%、喫煙者75%

GOLD stage II～IIIが大半

LABA、LAMA、ICS使用はいずれも20%以下

	Risk ratio	95% CI	p
COPD stage			
Stage IV/stage II	1.44	1.07-1.94	0.015
Stage III/stage II	1.24	1.01-1.53	0.037
Treatment			
Carbocisteine/placebo	0.74	0.61-0.89	0.002

Table 2: Risk ratio of exacerbation affected by GOLD-defined COPD severity and treatment with carbocisteine

# 参考：中国と日本のPEACE※ trial

※Preventive Effect on Acute Exacerbation of COPD with CarbocisteinE

カルボシステインのCOPD急性増悪予防を検証した日本での多施設(11)共同、無作為割付非盲検化比較試験

呼吸26(10):955-963,2007

	投与群	非投与群	p value
症例数	72	70	
男性/女性	65/7	65/5	NS
年齢(歳)	69.8±0.9	70.5±0.9	NS
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.7±0.4	20.6±0.4	p<0.05
FEV <sub>1</sub> (l)	1.38±0.07	1.12±0.07	NS
COPD 重症度			NS
中等度	58%	43%	
重症	33%	43%	
最重症	8%	14%	
喫煙歴(Y/N)	69/3	68/2	NS
現喫煙者	13(18%)	11(16%)	
既喫煙者	56(78%)	57(81%)	
非喫煙者	3(4%)	2(3%)	
感染予防対策ワクチン			
インフルエンザ	54(81%)	49(77%)	NS
肺炎球菌	20(29%)	19(29%)	NS

## 組み入れ基準

Stage II~IVの安定期COPD患者  
2回/2年以上の増悪歴あり、40-80歳

## 患者背景

平均70歳、男性90%、喫煙者96%(既喫煙者80%)  
GOLD 中等度~重度が大半  
長時間作用型気管支拡張薬70%、ICS31-39%

表3 増悪の発現率

	投与群	非投与群
対象症例数	72	70
Observed Person-Years	67.5	65.1
増悪総数	19	66
発現率(/年)	0.28	1.01
Permutation Test	p<0.01	

ICS有無、気管支拡張剤使用有無によらず、急性増悪予防効果あり

日本のstudyでは症例数は少なく併用薬は中国のものとは異なるが、いずれも1500mg/dayのカルボシステイン投与で急性増悪を予防した

# 今後の展望

- 病期/重症度や、その他の治療をマッチさせたgroup毎で検証し、カルボシステインが有効な群を同定したい
- 日本人を対象とした大規模介入試験が望まれる
- Nアセチルシステインとどちらが有効か、併用する意義についても比較試験が望ましい

# EBMの実践 5 steps

Step 1 疑問の定式化

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用

**Step 5 Step 1-4の見直し**

# Step 1-4の見直し

- ▶ **Step 1 疑問の定式化**
  - COPD急性増悪の予防におけるカルボシステインの有用性について疑問を持った
- ▶ **Step 2 論文の検索**
  - PubMedを使用し、RCT及びsystematic review、meta解析に限定することで効率よく文献検索を行った
- ▶ **Step 3 論文の批判的吟味**
  - フォーマットや論文の流れに沿って吟味を行った
- ▶ **Step 4 症例への適用**
  - 論文の結果、患者背景を考慮して適用を検討した
  - 人種、重症度、投与量は共通しており適用できると判断した

# Take home message

- **安定期COPD患者において  
最も重要な治療のひとつが急性増悪の予防**
- **カルボシステインの投与によって  
急性増悪発症率は低下する可能性が高い**
- **個々の患者によって、吸入、内服、禁煙、リハビリなどを  
組み合わせ、包括的に予防を行うことが重要**