

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 17 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19282

研究課題名(和文)高齢者に対する個別化された鎮静を用いた低侵襲な気管支鏡検査の確立

研究課題名(英文)Flexible bronchoscopy under sedation in older patients

研究代表者

岡地 祥太郎 (Okachi, Shotaro)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：30742407

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：肺癌をはじめとする呼吸器疾患は高齢者に発生しやすい疾患で、その診断に気管支鏡は必要となることが多い。気管支鏡検査や苦痛を緩和するための鎮静には有害事象があり、特に高齢者ではその懸念がある。我々は研究期間内に高齢者におけるミダゾラムを用いた鎮静下の気管支鏡の安全性、有用性について検討し、適正な鎮静方法について検討した。ミダゾラムは年齢、体重に応じて投与量を調整した。その結果、80歳以上の高齢者と79歳以下の患者群で比較し、気管支鏡検査の診断率、合併症率に明らかな差は認めず、高齢者においても年齢や体重で調整したミダゾラム投与下の気管支鏡が有用であることが示された。

研究成果の概要(英文)：Respiratory diseases such as lung cancer are a disease that is likely to occur in the elderly, and bronchoscopy is often required for diagnosis. There are adverse events in bronchoscopy and sedation to relieve pain, especially concerning elderly people. We examined the safety and usefulness of bronchoscopy under sedation using midazolam in the elderly during the research period and examined appropriate sedation method. We administered adjusted dose of midazolam according to age and body weight. As a result, comparison was made between elderly people aged 80 years or over and those aged 79 years or younger, no obvious difference in diagnostic rate and complication rate of bronchoscopy was observed. We demonstrated the safety and efficacy of bronchoscopy under sedation with midazolam even in elderly patients.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：高齢者 気管支鏡 鎮静

1. 研究開始当初の背景

肺癌は日本をはじめ世界各国で癌死の主たる原因となっており、気管支鏡検査はその診断や治療に大きな役割を發揮する。従来末梢肺病変の気管支鏡での診断率は高くなく、20mm以下で34%、20mmより大きいもので63%程度とされていたが、気管支内腔超音波や仮想気管支鏡などの開発、普及に伴い、その診断率は向上している。一方、これらの技術を用いても診断が困難な病変が存在し、そのリスク因子を同定することはさらなる診断率向上に寄与する可能性がある。

肺癌の3分の2以上は65歳以上の高齢者に発症し、発症の中央値は71歳である。他にも感染性肺炎、間質性肺炎の診断や異物誤嚥の治療などに気管支鏡が有用であるが、これらはいずれも高齢者に多くみられる。したがって、高齢者における気管支鏡の安全性、有用性を検討し、より質の高い検査法を追求することは非常に意義が高い。高齢者の問題点として、多くの併存疾患、加齢に伴う身体・認知機能の低下などがあり、いずれも検査中、検査後の合併症につながりうる。これらのリスクを正しく評価し、可能な予防策を講じたり、前もって注意喚起を促すことは重要である。

近年、苦痛が少ない検査の確立が望まれ、先述の超音波を用いた検査法など複雑化する気管支鏡において、鎮静剤を使用することが一般的になりつつある。また、分子標的薬への耐性機序による治療方針の違いなどから気管支鏡検査の再実施が必要となる場合もある。鎮静剤の使用は安定した検査の実施、苦痛軽減による再検査の同意率向上などのメリットがある一方、呼吸循環抑制などの有害事象につながる恐れもあり、使用薬剤や使用量についての慎重な検討が必要である。特に臓器機能の低下や併存疾患の多い高齢者ではより注意が必要となる。さらに治療面においても、高齢者肺癌では有害事象の懸念が高く標準治療としての殺細胞性抗癌剤を使いづらいケースもある。したがってどのような高齢者が治療の恩恵を受けるのかについてもバイオマーカー含めて検討することや、高齢者でも比較的使いやすい分子標的薬などの個別化治療の適応を決定するために分子生物学的検査の重要性が高まっている。そして気管支鏡下の生検検体でも分子生物学的診断における有用性が報告されている。

2. 研究の目的

本研究では、鎮静剤を用いた気管支鏡検査の安全性、有用性について検討することを目的とした。

(1) ミダゾラムを用いた鎮静下に超音波プローブや仮想気管支鏡などを用いて実施された気管支鏡下生検における末梢小型肺癌に対する診断能や診断に寄与する因子について明らかにする。

(2) 80歳以上の肺癌を患う高齢者において、

投与量を調整したミダゾラムによる鎮静下の気管支鏡検査の安全性、有用性について検討することを目的とする。

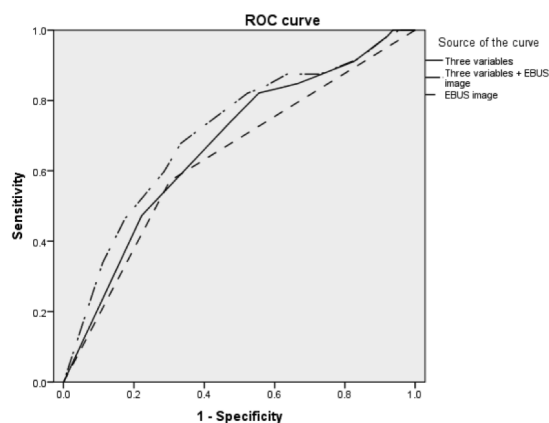
3. 研究の方法

(1) 電子カルテ、データベースの情報を後ろ向きに解析する。ミダゾラムを用いた鎮静下に末梢小型(30mm)肺癌の診断目的に実施した気管支鏡検査を受けた症例を対象とした。ミダゾラムのプロトコールとしては男性 ≤ 65 歳、女性 ≤ 70 歳には開始時0.075mg/kgを静注、20分毎に0.0375mg/kg(初回量の半量)を追加投与した。男性 > 65 歳、女性 > 70 歳には開始時0.05mg/kgを投与、20分毎に0.025mg/kg(初回量の半量)を追加投与し、85歳以上には追加投与をしないこととした。全例 high-resolution computed tomography (HRCT)が実施されており、その情報を元に仮想気管支鏡が作成された。肺結節はすりガラス結節、部分すりガラス結節、充実性結節に分類された。誘導する気管支が結節に入る所見がHRCTで確認できればCT bronchus sign陽性と判断した。気管支鏡検査時にはラジアル型超音波プローブとガイドシースを仮想気管支鏡に基づいて病変まで進め、シースを留置して生検を実施した。超音波所見はwithin(プローブが腫瘍内にある)、adjacent to(腫瘍に接する)、outside(腫瘍外にある)に分けられた。データ解析は、診断成功群、非成功群の2群に分けて患者背景、画像所見、気管支鏡所見などを比較検討し、診断成功に寄与する因子についてロジスティック回帰分析を用いて検討した。統計解析にはSPSS(ver. 22)を用いた。

(2) 電子カルテ、データベースの情報をもとに、80歳以上の高齢者に対するミダゾラムを用いた鎮静下に実施された肺癌診断目的の気管支鏡検査の安全性、有用性について検討した。ミダゾラムのプロトコールとしては70歳以下には開始時0.05-0.075mg/kgを静注、必要に応じて10分以上空けて初回量の半量を追加投与した。71歳以上には開始時0.04-0.05mg/kgを投与し、必要に応じて10分以上空けて初回量の半量を追加投与し、85歳以上には追加投与をしないこととした。検査手技は術者の判断で実施され、conventional transbronchial biopsy (TBB)、TBB using EBUS- GS、endobronchial biopsy (EBB)、endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA)などが含まれた。79歳以下の患者群と80歳以上の患者群に分けて患者背景、画像所見、合併症、診断率、組織型、病期、診断後の治療方針、治療を行わなかった場合の理由などについて比較検討を行った。統計解析にはSPSS(ver. 24)を用いた。

4. 研究成果

(1) 2010年6月から2013年10月までの間に名古屋大学医学部附属病院で実施された末梢小型肺癌に対する気管支鏡下生検173例が対象。全例ミダゾラムによる鎮静を実施され、超音波プローブと仮想気管支鏡を用いていた。診断は112例で成功し、成功率は64%であった。単変量解析では20mm以上の病変径、充実性結節、超音波所見 within、CT bronchus sign 陽性が有意に診断成功と関連していた。多変量解析の結果、CT bronchus sign 陽性、超音波所見 within、充実性結節が独立した診断に寄与する因子として同定された(図1)。



Area under ROC curve

variables	Area
Three variables	0.670
Three variables + EBUS image	0.708
EBUS image	0.635

図1 診断成功に関連する因子についてのROC曲線

Three variables: CT bronchus sign 陽性、充実性結節、結節径 > 20mm

本研究によって、HRCT 所見(CT bronchus sign 陽性、充実性結節)と超音波内視鏡所見(within)があることが診断成功に重要な因子であることが示された。

(2) 2011年4月から2016年3月までに施行した肺癌の診断、ステージング目的に実施された気管支鏡検査のうち、80歳以上(older group)89例と79歳以下(younger group)の579例についての診断率や合併症、転帰について比較検討した。年齢中央値はolder groupで82歳、younger groupで69歳。Performance status(PS)や Charlson comorbidity index (CCI)は両群で有意な差を認めなかった。脳血管障害や認知症はolder groupで多かった。検査手技は両群同等で、プロトコルによりミダゾラムの量はolder groupで少なかった。診断率や組織型、病期に関しては両群同等で

あった。older groupの68%が抗がん剤、放射線、手術などの何らかの肺癌に対する治療を受けていた(図2)が、治療を受けなかった患者は有意にolder groupで多く、その理由としては患者(家族)希望がもっとも多く、次いでPS不良であった(図3)。

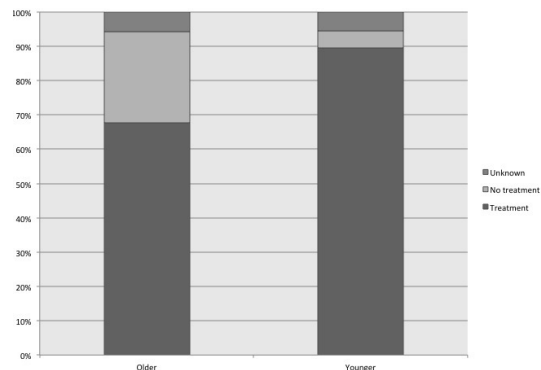


図2. 各群の初回治療方針

older groupの68.5%、younger groupの89%が診断後、肺癌に対する治療を受けていた。

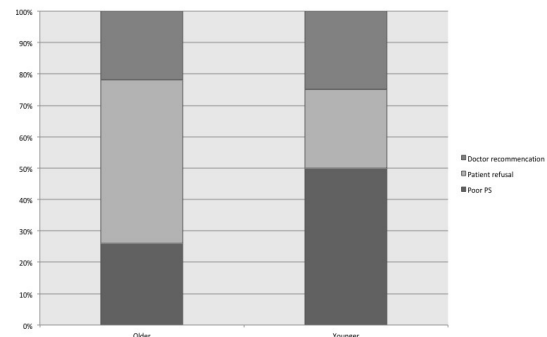


図3. 肺癌治療を行わなかった理由

older groupでは患者(家族)の希望がもっとも多く、younger groupではPS不良が多かった。

全体の有害事象発生率はolder groupで10.1%、younger groupで7.1%と両群間で有意な差は認めなかった。鎮静に関連する有害事象としては、older groupで過鎮静が1例、低酸素血症、低血圧をそれぞれ2例に認め、younger groupより有意に多かった。以上から80歳以上の高齢者における年齢、体重で量を調整したミダゾラム投与下の肺癌診断目的に実施された気管支鏡の診断率、合併症発生率は79歳以下と同等であり、80歳以上の高齢者においても気管支鏡による正確な診断が適切な治療方針決定に有用であることが示された。しかしながら鎮静関連の有害事象については特に高齢者で注意すべきであると考えられた。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2 件)

Okachi S, Imaizumi K, Imai N, Shimizu T, Hase T, Morise M, Hashimoto N, Sato M, Hasegawa Y. Safety and efficacy of diagnostic flexible bronchoscopy in very old patients with lung cancer. Eur Geriatr Med. 査読有り. 2018;9(2):255-26. DOI:10.1007/s41999-018-0033-7.

Okachi S, Imai N, Imaizumi K, Iwano S, Ando M, Hase T, Aso H, Morise M, Wakahara K, Ito S, Hashimoto N, Sato M, Kondo M, Hasegawa Y. Factors Affecting the Diagnostic Yield of Transbronchial Biopsy Using Endobronchial Ultrasonography with a Guide Sheath in Peripheral Lung Cancer. Intern Med. 査読有り. 2016;55(13):1705-12. doi:10.2169/intermediate.55.6341.

[学会発表](計 3 件)

岡地祥太郎, 長谷川好規. 肺癌診断目的に実施した気管支鏡後の呼吸器感染症合併についての検討. 第 54 回呼吸器内視鏡学会地方会. 2017 年 12 月 2 日. 名古屋市立大学医学部附属病院 (愛知県名古屋市).

岡地祥太郎, 長谷哲成, 麻生裕紀, 森瀬昌宏, 若原恵子, 橋本直純, 佐藤光夫, 近藤征史, 長谷川好規. 80 歳以上の高齢者に対する気管支鏡. 第 39 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会. 2016 年 06 月 23 日. 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市).

岡地祥太郎, 今井直之, 今泉和良, 岩野信吾, 安藤昌彦, 長谷哲成, 麻生裕紀, 森瀬昌宏, 若原恵子, 橋本直純, 佐藤光夫, 近藤征史, 長谷川好規. 末梢小型肺癌に対する EBUS-GS の診断能とその予測因子に関する検討. 第 38 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会. 2015 年 06 月 11 日. 京王プラザホテル (東京都新宿区).

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:

国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等
<http://www.med-nagoya-respmed.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者
岡地 祥太郎 (Okachi, Shotaro)
名古屋大学・医学部附属病院・病院助教
研究者番号: 30742407

(2) 研究分担者
なし ()

研究者番号:

(3) 連携研究者
なし ()

研究者番号:

(4) 研究協力者
なし ()