

## COPD の薬物療法 (review)

the Lancet, September 1, 2007

What have we learned from large drug treatment trials in COPD?

西伊豆早朝カンファランス H20.10 仲田

著者：

Peter MA Calverley:

Aintree 大学病院臨床科学センター感染免疫科、リバプール、英国

Stephen I Rennard:

ネブラスカ大学医学センター、オマハ、ニューイングランド州、米国

過去 10 年 COPD に対し多くの薬物療法のトライアルが行われてきた。これにより「薬物は呼気流よりも肺容量を増加させることにより運動能力が向上する」ことが判った。

肺機能検査は薬物評価の重要な基礎ではあるが、健康状態の改善、症状悪化・入院の減少なども重要な治療アウトカムであることが認識されるようになった。

適切な臨床トライアルを行うことにより治療の選択のみならず COPD に対する我々の理解、最良の評価法、治療法も解明されるのである。

### 1 . Introduction

医師にとって COPD は 10 年以上前はどちらかと言えば冴えない報われぬ疾患とわかってきた。COPD は Spirometry により客観的に評価されるようになったが不可逆的な気流閉塞と思われ治療法はないと思われていた。COPD でわずかに症状が改善したとしても喘息を合併しているからだと考える医師もいた。従って COPD の臨床トライアルは小規模のものでも行われることはなかった。しかし過去 10 年 COPD へのアプローチが変化してきた。

現在、虚血性心疾患で若くして死ぬ患者は減少してきており加齢とともに COPD の発症が増えてきた。COPD は進行性である。発病初期に禁煙すれば進行を遅らせることができる。進行してからの禁煙では効果は少なく禁煙しても肺機能は時とともに悪化していく。

現在の COPD の治療は限られた効果しかないが重症 COPD で「そこそこの改善でもあること」の利益が認識されるようになり、これが大規模な臨床トライアルを促した。この総説では大規模トライアルから得られたいくつかの重要な治療の進歩について解説する。

### 2 . 大規模 COPD トライアルとは？

過去 10 年のスタディは企業あるいは政府により行われた。Fletcher らの 792 名の英国人男性患者の層別抽出法 (stratified random sample: 母集団を性・年齢別の部分集団に分けて

各層から一定の抽出率で無作為抽出する)による研究はランドマークとなったものであるが British Medical Research Council により行われた。

この研究では「咳と痰のある患者はそうでない患者に比し予後がわるいかどうか」が検証された。結果は予想外で、「気流閉塞 (air flow obstruction) の程度が疾患の進行を決定する」というものであり以後の COPD の定義に影響を及ぼし、また診断に spirometry を使用することの妥当性が証明された。

また US National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) による北アメリカの COPD を有する喫煙者 6000 人のトライアルでは「禁煙と禁煙プログラムは肺機能低下を防ぐのに有効でありまた死亡率などのアウトカムも改善する」という結果であった。

### 3 . 1997 年以前の大規模臨床トライアルの結果

1997 年以前に行われた大規模臨床トライアルの結果には以下のようなものがある。

- ・ 在宅酸素療法 (HOT, domiciliary oxygen) は低酸素 COPD 患者を延命させる。  
(MRC domiciliary oxygen trial(1981): 89 例 5 年以上)
- ・ 低酸素 COPD 患者では夜間みの酸素投与より持続投与が優れる。  
(NHLBI nocturnal oxygen therapy trial (1980): 203 例 19.3 か月)
- ・ IPPB で気管支拡張剤投与しても肺機能、死亡率、QOL に効果はない。  
(NHLBI intermittent positive pressure breathing(IPPB) trial(1983):985 例 33 か月)
- ・ COPD 患者で悪化 (呼吸困難、痰増加、膿性痰) した時、抗生剤は有効である。  
(Antibiotic therapy in exacerbations of COPD(1987):173 例 3 - 5 年)
- ・ 軽症または中等症 COPD で喫煙者は禁煙により肺機能は改善する。  
(Lung Health Study(1994): 5887 例 5 年)

COPD 患者の症状悪化 (とくに感染) は多いが抗生剤治療のトライアルは驚くほど数が少ない。上記の 1987 年のトライアルの 173 例が最大規模であり、現在の COPD 治療ガイドラインの基礎となっている。抗生剤で利益がある患者は、呼吸困難増強例、喀痰増加例、膿性喀痰例の 3 つの場合だけである。(Dr.青木の感染症マニュアルでは COPD 悪化時 (肺炎球菌、インフルエンザ菌) はクラビット、オーグメンチン、バクタ)。

### 3 . 1997 年以降の大規模臨床トライアルの結果

#### ア) ステロイド吸入は一秒率を改善するか？

- budesonide(パルミコート)は軽症 COPD ( FEV1%86% ) で効果はない。  
( 1999、Vestbo、290 例、3 年 )
- budesonide(パルミコート)は中等度 COPD ( FEV1%77% ) で効果はない。  
( 1999、Pauwels、1277 例、3 年 )
- triamcinolone は中等度 COPD ( FEV1%30 から 90% ) で一秒率を改善しないが  
症状を改善し外来受診も減らした。  
( 2000、Lung Health Investigators、1116 例、3 年 )
- fluticasone(フルタイド)は一秒率を改善しないが症状悪化頻度を減らし健康状態を改  
善した。 ( 2000、Burge、751 例、3 年 )

#### イ) 持続性気管支拡張剤は従来の拡張剤と異なり、エンドポイントを改善するか？

- tiotropium(スピリーバ：抗コリン薬)は重症 COPD ( 一秒量 38% ) で肺機能、健康  
状態を改善し悪化頻度を減らす。 ( 2002、Casaburi、921 例、12 か月 )
- 重症 COPD で tiotropium(スピリーバ)は ipratropium(アトロベント)より優れる。  
( 2002、Vincken、535 例、12 か月 )
- 重症 COPD ( 一秒量 38% ) でスピリーバは悪化を有意に減らし、またスピリーバと  
Salmeterol(セレベント：ベータ刺激剤)は健康状態、肺機能を改善する。  
( 2003、Brusasco、1207 例、6 か月 )

#### ウ) 吸入ステロイドと吸入持続型ベータ刺激剤の併用は利益があるか？

- salmeterol(セレベント：ベータ刺激剤)と fluticasone(フルタイド)併用は中等度 COPD  
( 一秒率 44% ) で健康状態を改善する。  
( 2003、Calverley、1465 例、12 か月 )
- budesonide(パルミコート)800mg と formeterol(アトック)9mg 併用は肺機能を改善  
し悪化を減らす。 ( 2003、Szafranski、812 例、12 か月 )

- ・重症 COPD (一秒率 36%) ですすでに経口ステロイドと formeterol(アトック)で治療されている患者で budesonide(パルミコート)とアトック併用は健康状態を改善し悪化頻度を減らす。(2003、Calverley,1022 例、12 か月)
- ・salmeterol(セレベント)と fluticasone(フルタイド)併用は中等ないし重症 COPD で死亡率を減らさないが、悪化回数、入院回数を減らし健康状態を改善する。  
(2007、Calverley、6112 例、3 年：これが TORCH study)

### エ) Phosphodiesterase-4 阻害剤は肺機能と臨床アウトカムを改善するか？

- ・cilomilast15mg2 回/日は中等度 COPD で一秒率を平均 40ml 増やし悪化回数を減らす。(2006、Rennard、647 例、24 週)
- ・roflumilast500mg 吸入により重症 COPD (一秒率 51%) で一秒量は 97ml 増加し気管支拡張剤を要するような悪化も減った。(2005、Rabe、1411 例、24 週)
- ・roflumilast500mg により重症 COPD (一秒率 41%) で一秒量は 41ml 増加したが健康状態の改善はなく悪化回数も減らなかった。休薬する患者が多かった。  
(2007、Calverley、1513 例、12 か月)

### オ) acetylcysteine(ムコフィリン)は一秒率を改善するか？

- ・経口 acetylcysteine600mg は一秒率を改善しないがステロイド吸入をしていない患者で悪化回数を減らした。 (2005、Cecramer、523 例、3 年)

## 3 . 気管支拡張剤による可逆性

気管支拡張剤による可逆性( bronchodilator reversibility )とは、American Thoracic Society と GOLD criteria によると一秒率 (FEV1.0%) の変化が 12%以上、絶対量で 200ml 以上の変化があることである。しかし COPD と喘息と混同されている可能性がある。  
ベータ刺激剤や抗コリン剤で FEV1 が変化するかどうか COPD と喘息の鑑別に使われる。

トライアルでは気管支拡張剤による改善と COPD 悪化頻度、健康状態とは全く相関はなかった。患者は日によって気流が変化し FEV 1 %による分類は日によって異なる。

気管支拡張剤による FEV1%改善は運動能力改善、COPD 悪化頻度、健康状態とは関係がない。

#### 4 . 臨床試験からの教訓

COPD 初期での禁煙は疑いもなく利益がある。ただし 14.5 年時点での COPD の死因は呼吸器疾患でなく心血管疾患や癌であった。禁煙はニコチン置換療法や Varenicline(チャンピックス)が効果がある。

気管支拡張剤はベータ刺激剤であれ抗コリン薬であれ、ベースラインの気管支径に関わらず一秒率をわずかではあるが一定の改善をもたらす。一種類よりも複数併用した方が効果があり、また短時間作用性よりも持続性の方が効果がある。スパイロメトリの改善だけでなく健康状態(health status)を良くし悪化頻度(frequency of exacerbations)を減らす。例えば吸入ステロイドと持続性ベータ刺激剤の併用は、単独よりも改善は大きい。

COPD での症状改善、就中(なかんずく)、運動能力(exercise performance)は呼気流変化よりも肺容量(lung capacity)の改善による。

肺活量(vital capacity)の安静時増加は残気量(RV:residual volume)減少によるのであり、これは悪化時に気管支拡張剤を高容量投与しても見られる。

更に気管支拡張剤あるいは気管支拡張剤 + ステロイド吸入併用は、運動時の肺過膨張(hyperinflation)を減らし持久運動(endurance exercise)を持続させる。

これは肺のリハビリにもなり歩行時の酸素増加にもつながり、安定した COPD の治療に対し異なった治療アプローチを併用する根拠となっている。

臨床試験の多くのデータは吸入ステロイドが COPD の悪化回数を減らし、健康状態を改善することを示している。ただ TORCH study(2007, Calverly)では、吸入ステロイドは肺炎惹起の可能性が示された。多くの臨床試験とデータベース研究では、気管支拡張剤または、気管支拡張剤とステロイド吸入併用は死亡率の改善が示された。

しかし吸入ステロイドの利益はデータベース研究のみで示され、TORCH study では否定的であった。

#### 5 . 我々が予想しなかったアウトカム

大規模 COPD トライアルはスタディ前にはほとんど理解されてなかった多くのことを明らかにした。そのひとつは、「気管支拡張剤による可逆性試験(bronchodilator reversibility

testing) が有用でない」ことであり、また「吸入ステロイドによる予期せぬ肺炎の合併」である。

肺気腫は不均質な異類混交したものであり、NETT (National Emphysema Treatment trial) は薬剤トライアルでなく、肺気腫の表現型に基づき治療を行った最初のトライアルである。

CTで上葉肺気腫のある患者では、手術により死亡率、健康状態の改善が見られた。

一方、diffuse の場合、改善はなかった。

どのようなグループが薬剤に最も反応するのはまだ明らかでない。

治療は我々が予期したような結果をかならずしも出さない。

吸入持続性ベータ刺激剤は吸入ステロイドよりも肺機能をより改善すると思われたが、いくつかのトライアルでは似たようなものだった。気管支拡張剤は運動能力を改善するが、なぜ悪化回数を減らすのかは我々の現在の思考法をゆるがすものである。これは tiotropium(スピリーバ：抗コリン薬)ではっきり示された。研究前、スピリーバには抗炎症作用はないと思われていたから、抗コリン薬の炎症での役割について再評価が始まった。

また、COPD の悪化の病態生理についても再評価が必要である。

気管支拡張剤はおそらく実際に機能する肺容量 (operating lung volume) を減少させることにより予備能 (functional reserve) を増やし COPD の悪化を予防するのではないかと考えられている。今のところ COPD で肺内の炎症を抑制する方法については失望的である。

## 6 . これからのトライアル

大規模トライアルにより我々の COPD 理解は深まり治療も改善された。

治療は EBM に基づくものとなった。

COPD は異類混交したものであり現在のところ、どの患者が、どの治療を選択すべきかのアルゴリズムは出来上がっていない。

CT 技術の進歩、また生化学的あるいは細胞マーカーは今後、大いに有望である。

これらのマーカーや、retinoid drug による治療は今後のトライアルのキーとなるだろう。

肺気腫患者は様々な合併症 (心疾患、骨粗鬆症、筋力低下、うつ病、貧血) を持っていることが多く、今まではトライアルでは、合併症のある患者は除外されていた。

いまや、これらの合併症は COPD と別の疾患ではなく COPD の一部と認識されるようになった。 COPD トライアルのエンドポイントを、肺病でなくこれら合併症とすることもできる。これは、従来の枠組みからははずれるものであるが、結果を一般化できる。

呼吸器用薬剤でない ACE-I などのトライアルも行われたが今のところ結果はおもしろくない。データベーススタディからは スタチン内服者は、内服してない者より予後が良かった。 スタチンの役割も今後の prospective study の有望な分野かもしれない。

大規模 COPD トライアルは今まで企業や政府がスポンサーになっていた。

企業のトライアルは新製品の効果に主眼が置かれ、一方政府のトライアルは薬及びそれ以外の治療（手術、酸素）に主眼を置き、生物学的側面はあまり顧みられなかった。

しかし、いくつかの企業によるトライアルは学術センターと共同して、根本的疑問に答えるべく遺伝、自然歴、疾患不均質性を研究するようになった。

企業、学会、政府の共同はより複雑になっておりこれらを管理する政策が必要である。

## まとめ

- 1 . COPD 進行を決定するのは気流閉塞の程度である。
- 2 . COPD 診断にスパイロメトリは妥当である。
- 3 . 禁煙は肺機能低下予防に有効である。
- 4 . HOT で酸素持続投与（夜間だけでなく）は COPD 患者を延命させる。
- 5 . 軽症または中等症 COPD で喫煙者は禁煙により肺機能は改善する。
  
- 6 . COPD 患者で悪化した時、抗生剤は有効である。
- 7 . 抗生剤が有効なのは、呼吸困難、痰増加、膿性痰の 3 つの場合である。
- 8 . パルミコート（吸入ステロイド）は効果なし。
- 9 . フルタイド（吸入ステロイド）は一秒率改善しないが悪化減らし健康を改善する。
- 10 . スピリーバ（抗コリン）は肺機能、健康状態を改善し悪化頻度を減らす。
  
- 11 . スピリーバ（長時間抗コリン）はアトロベント（短時間抗コリン）より有効。
- 12 . スピリーバとセレベント（長時間ベータ刺激）併用は肺機能と健康を改善する。
- 13 . セレベントとフルタイド併用は健康を改善する。
- 14 . 気管支拡張剤による FEV<sub>1</sub> 改善と COPD のアウトカムは関係ない。
- 15 . 気管支拡張剤は単独よりも複数併用すべき。
  
- 16 . 気管支拡張剤は持続性製剤を使用すべき。
- 17 . COPD 改善は呼气流変化でなく、残気量（RV）減少による肺活量増加による。
- 18 . 気管支拡張剤、ステロイド吸入は運動時の肺過膨張を減らし運動能高める。
- 19 . 吸入ステロイドは肺炎を惹起させる可能性あり（TORCH study、2007）。
- 20 . 上葉肺気腫は手術で改善する。

2 1 . 合併症（心疾患、骨粗鬆症、筋力低下、うつ、貧血）は COPD の一部。