

喘息の長期コントロール達成・維持を目指して —抗炎症効果の高いSFCによる継続治療の重要性—

本邦における喘息死は、吸入ステロイド薬(ICS)を喘息治療の第一選択薬として推奨するガイドラインの普及に伴い減少している。しかし、今なお高齢者の喘息死は全体の9割を占めており、依然として多い状況にある。一方、慢性閉塞性肺疾患(COPD)は日本人の死亡原因の第10位で、COPDでありながら受診していない人は500万人以上といわれており、実際に治療を受けている患者は極めて少ないという現状がある。

そこで今回、北部九州の呼吸器専門医の先生方にお集まりいただき、高齢者の喘息とCOPDを適切に管理し、服薬アドヒアランスや患者QOLを高め、死亡リスクを減らすためのRegular Controller Therapy(RCT)の在り方、ICSであるフルチカソンプロビオン酸エステル(FP)と長時間作用性吸入 β_2 刺激薬(LABA)であるサルメテロールキシナホロ塩(SLM)の配合剤(SFC)【製品名: アドエア[®]】の位置付けについて話し合っていた。

司会

国立病院機構福岡病院院長 岩永 知秋氏

出席者 (発言順)

佐賀大学呼吸器内科准教授 林 真一郎氏

霧ヶ丘つだ病院院長 津田 徹氏

長崎大学第二内科准教授 松瀬 厚人氏

国立病院機構

福岡東医療センター呼吸器内科部長 高田 昇平氏

ことう呼吸器・アレルギークリニック院長 山形 英司氏

依然として喘息死亡者数が多い高齢者 —COPD合併例も高率

岩永 本日は、高齢者の喘息とCOPDを適切に管理し、患者QOLの向上と死亡リスクの減少を目指して、特にアドヒアランスの観点から話し合いたいと思います。まずは、高齢者における喘息とCOPDの現状をお話してください。

喘息、COPD治療において専門医と非専門医による連携が必要

岩永氏



林 喘息患者数は年々増加しているものの、ICSを中心とした治療の普及により、喘息死は1990年代初めの年間約6,000人から2010年には約2,000人へと大幅に減少しました。しかし、高齢者の喘息死についてはあまり減少は見られず、喘息死亡者数全体の約9割を65歳以上が占めていることから、高齢者の喘息死をいかに減少させるかが切実な課題であるといえます。

津田 厚生労働省の統計によると、2009年においてCOPDは日本人の死亡原因の第10位であり、死亡リスクの高い疾患として認識する必要があります。日本で実施された大規模疫学調査NICE Study(2001年)では、40歳以上のCOPD有病率は8.6%、患者数は530万人と推定されました。しかし、2008年の厚生労働省患者調査によると、COPDと診断された患者数は約17.3万人であり、実際には500万人以上が未治療であると考えられます。COPD罹患リスクは、喫煙歴があり、かつなんらかの疾患により通院中の高齢者

で高く、70歳代で喫煙歴のある患者の4割でCOPDの合併が疑われるという状況であることを念頭に置いて、診療にあたる必要があります。

岩永 高齢者において喘息とCOPDを鑑別診断する上での問題点をご指摘ください。

松瀬 喫煙歴のある高齢者では、症状のみで喘息とCOPDを鑑別することは困難です。生理学的検査でも、閉塞性障害の可逆性の有無だけでは鑑別できず、マルチスライスCTにより肺気腫を診断する必要がありますが、プライマリケア医が実地臨床で行うことは設備の面からも難しいのが現状です。

高田 喘息の本態は気道の慢性アレルギー性炎症であり、COPDは主に喫煙により生じる肺の炎症性疾患で、気流閉塞を伴います。高齢者では両疾患の合併頻度が高まるといわれています。65歳以上の喘息患者の25%はCOPDを合併しているという報告もあり、実地臨床では両疾患の合併を考慮して治療すべき症例が多いと考えられます。

気道の慢性炎症と狭窄を1割でコントロールできるSFC。喘息、COPD治療に有用

松瀬氏



喘息とCOPDの鑑別は困難 —専門医とプライマリケア医との連携を

岩永 高齢者の喘息、COPDを治療する上での留意点はどのようなことでしょうか。

山形 先生方のご指摘になったように、高齢者にお

いて喘息とCOPDを鑑別するのは容易ではなく、実際には診断的治療を行うことが多いのが実情です。

高田 「COPD診断と治療のためのガイドライン第3版」では、安定期に用いる吸入薬として長時間作用性抗コリン薬、LABA、両者の併用、ICSの追加などが推奨され、1秒量(FEV₁)の低下と症状の程度から重症度を総合的に判断し、治療を選択することが明記されています。一方、非専門医の先生方を対象に行われた調査では、鎮咳薬や去痰薬などの処方頻度が高く、ガイドラインによる治療が行われていないことが懸念されます。

津田 つまり、現状では多くの先生方が本来ならばCOPDとして治療すべきところを、慢性気管支炎として治療していると言えます。

操作が簡便で吸入スピードが遅い高齢者にも使いやすいディスカス

津田氏



岩永 喘息とCOPDをしっかりと鑑別した上で治療を進めるためには、確定診断は専門医が行い、日常診療はプライマリケア医が行う、というような連携が大切だと思います。

ICSとLABAの組み合わせによるSFCの高い有用性に期待

岩永 喘息とCOPD、さらに両疾患の合併例に対するICS/LABA配合剤の有用性はいかがでしょうか。

松瀬 両疾患に共通する気道の慢性炎症を抑制するICSと気管支拡張作用を有するLABAの配合剤であるSFCは、気道の慢性炎症と狭窄を1剤でコントロールできる組み合わせで、相乗効果が得られることも示されています。

林 ICS単剤でコントロール不良の喘息患者に対し、ICSを増量するよりもLABAを追加した方が症状改善効果に優れると報告されています。軽症から重症の気管支喘息患者を対象に、SFCまたはFP単剤によるステップアップ療法を比較したGOAL試験では、SFC群でより早期に、より少ないICS用量でウェルコントロールが達成できたことが示されています(図1)。

高田 ICS/LABA配合剤がCOPD患者の呼吸機能や運動耐容能の改善に寄与するという報告は多くあります。中等症以上のCOPD患者を対象に実施された海外の大規模臨床試験では、SFCの投与によって、生

命予後の改善や急性増悪の減少が示され、SFCの早期介入により軽症例においても全死亡率が抑制されることが明らかになりました。そのため、COPDの喘息合併例、増悪を繰り返す症例に対しては、「COPD診断と治療のためのガイドライン第3版」の趣旨から見てSFCの有用性は高いと考えられます。

岩永 SFCの特性についてご解説ください。

高田 SFCはICSとしてFP、LABAとしてSLMを配合しています。FPはICSの中でもステロイド受容体への結合親和性に

COPDに対してガイドラインによる治療が行われていない可能性がある

高田氏



優れ、高い抗炎症効果を有しています。実際、FPが使用できるようになったことで、喘息コントロールが格段に改善した印象があります。また、SLMはLABAの中でもβ₂受容体への選択性が高く、気管支拡張作用に優れるとともに、心血管系への影響が少なくとされています。**山形** SFCの有用性を示す症例として、化学療法などによる非特異的刺激により喘息を発症された20代女性を紹介したいと思います。2009年12月の初診時、呼吸機能は重症持続型相当であり、本来であれば多剤併用を考慮すべき重症例でした。ご本人の希望もあり経済的負担を考慮し、SFC500(FP500μg/SLM50μg)の1日2回投与で3カ月治療後、良好なコントロールが得られ、QOLの向上とともにSFCを漸減しながら治療を

図1 ウェルコントロールを達成した患者の割合(GOAL試験)[海外データ]



※-4-52週における全症例でのウェルコントロールを達成している患者の割合であり、棄薬ではない

対象: 12歳以上の気管支喘息患者3,421例。SABA投与後にFEV₁値が15%以上(かつ200mL以上)改善する状態が過去6カ月間、あるいは軽症発作(4週間)中に認められ、観察期に吸入用量の吸入ステロイド用量を継続し、少なくとも2週間ウェルコントロールが達成された症例
方法: 層別無作為化・二重盲検・並行群比較試験。SFCとFP単剤を、個別に事前設定されたステップで段階的に増量投与し、喘息症状のコントロールに関してあらかじめ規定された全ての複合評価項目(ウェルコントロール、ウェルコントロール)の達成レベルについて、両薬物療法の有効性と安全性を比較した

(Bateman ED, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-844)

継続しました。その結果、初診から1年後には軽症持続型まで改善し、ICS単剤への変更もできました。今も自覚症状、呼吸機能ともに良好な状態を保っており、SFCによる継続治療の有用性が示されました。

デバイスの使いやすさや経済性、患者教育が 服薬アドヒアランスの向上・維持につながる

岩永 ICS/LABA 配合剤のアドヒアランスはいかがですか。

林 アドヒアランスを維持する上で重要なことは、治療がシンプルで、なおかつ患者さん自身が効果を実感できることだと思います。配合剤であるSFCディスカスはシンプルな治療であり、簡便な操作で吸入できることから、高齢者にも好評です。

津田 SFCは、FPとSLMを別々の吸入器で吸入するの比べて良好なアドヒアランスが認められています(図2)。特に、ディスカスについては短時間で吸入操作の説明が可能であり、実際の操作にかかる時間も短く、高齢者でも吸入操作のミスが少ないデバイスであることが明らかにされています(図3)。高齢者の中には一定の速度で吸入できない方もいますが、ディスカスは至適吸気流速域が30~90L/minと広く、吸気流速にかかわらず吸入できます。ただし、吸入前にまず大きく息を吐くこと、吸入後に嘔声などを防ぐためうがいをするなど、適切な吸入指導を行う必要があります。

岩永 特に、高齢者では唾液の分泌量が減少するため、ICSやICS/LABA配合剤の使用前後にうがいをしたり、水を飲むことを患者さんに勧めてもよいですね。
山形 2種類のICS/LABA配合剤で、種々の因子によるアドヒアランスへの影響について検討したところ、SFCはすべての年齢層においてアドヒアランスが良好でした。また、非専門医や薬剤師の方などによる吸入指導でも、専門医による吸入指導と変わらず良好なアドヒアランスを示しました。さらに、治療継続率が悪いといわれる治療ステップ1~2の軽

症間欠型および軽症持続型に相当する患者に対してもアドヒアランスは良好に維持されていました。このように、SFCは様々な因子に影響されることなく、アドヒアランスを良好に保てるのが分かりました。

岩永 薬は患者さんに使ってもらわなければ意味がありませんので、良好なアドヒアランスが得られるSFCは喘息治療において有力な武器になると思います。

山形 SFCディスカスにはカウンターが付いているので、残りの薬が少なくなると「受診しなければ」という再診への動機付けにつながる部分もあると思います。

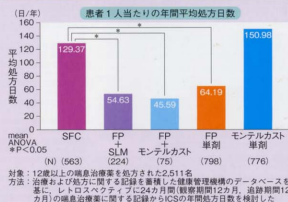
津田 COPD患者のアドヒアランスを維持し、プライマリケア医から呼吸器専門医への紹介の目安となる

SFCは、年齢、吸入指導者、治療ステップなどに影響されることなくアドヒアランスを良好に維持

山形氏

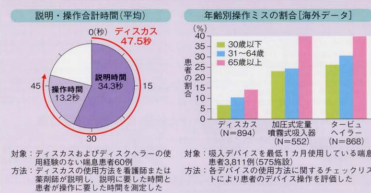


図2 アドヒアランスに対するSFCの有用性[海外データ]



(Stoloff SW, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 245-251)

図3 ディスカスの説明・操作時間と年齢別操作ミスの割合



左図(中川武正は:医学と薬学 2002; 47: 463-474より作図)
右図(Molimard M, et al. *J Aerosol Med* 2003; 16: 249-254一部改変)

