

テーマ : COPD**特集 : COPD 診断における GOLD の位置づけ****COPD の薬物療法**

慶應義塾大学医学部内科学教室

山口佳寿博

要旨 COPD の安定期薬物療法の原則は確立されつつあるもののその具体的内容については不明瞭な点が多い。近年、COPD 管理ガイドラインの整備に加え長時間作用型気管支拡張剤を中心とする新規薬物に関する大規模臨床試験の結果が多数報告された。本項では、現在までに報告された大規模臨床試験の結果ならびに各薬物の薬理作用/動態をもとに COPD の安定期薬物療法として如何なる薬物をどのような病態に対して用いるべきかに関して考察を加えた。特に、長時間作用型気管支拡張剤の適用、急性増悪を回避するための薬物療法、今後施行すべき薬効臨床試験にはどのようなものがあるかについて考察した。

キーワード : 安定期 COPD, COPD 急性増悪, 長時間作用型 β 刺激剤, 長時間作用型抗コリン剤
stable COPD, exacerbation of COPD, long-acting β agonist, long-acting anticholinergic drug

緒 論

この数十年の間、COPD に対する薬物療法が種々検討されてきたが、肺機能障害の自然経過を改善させる本質的薬物は発見されていない。自然経過あるいは生命予後と言った本質的内容に関して現在までに判明している事実は；1) COPD 患者の肺機能経年低下を遅延させる唯一の方法は禁煙である¹⁾²⁾、2) 重症 COPD 患者の生命予後を改善するのは在宅酸素療法を中心とする長期酸素投与である³⁾⁴⁾、と言う2点である。以上のように、COPD に対する本質的薬物療法は確立されていないが、1990年代初頭から現在に至る 10~15年の間に COPD の各分野において管理ガイドラインを含め多角的な検討がなされた。その結果、気管支拡張剤を中心として如何なる薬物が如何なる COPD 病態の管理に有用であるかが明らかにされつつある。本項では信頼度の高い大規模臨床試験の結果ならびに GOLD を中心とする COPD 管理ガイドラインをもとに EBM に基づいた安定期 COPD 患者に対する薬物療法について考えていきたい。紙面の関係上、吸入ステロイドの詳細、禁煙のための薬物療法、ならびに急性増悪に対する薬物療法については割愛する。

安定期 COPD 患者に対する薬物療法 管理ガイドラインの意義

世界各国で発表された COPD 管理ガイドラインの内容は必ずしも同一ではない。しかしながら、これらの管理ガイドラインの重要性は COPD の重症度に合わせて薬物療法を導入することを示した点にある。現在、日本呼吸器学会でも COPD 管理ガイドラインが全面的に見直しされている最中であり 2004 年には新しいガイドラインが提出される予定である。2001 年、COPD の世界

的ガイドラインとして世界保健機構 (WHO) と米国国立心臓血液研究所 (NHLBI) の共同で “GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)” が発表された⁵⁾。GOLD は今年さらに修正が加えられ “GOLD 2003 update” 版として刷新された⁶⁾。2003 年の新 GOLD における最も重要な改定点は重症度分類 (病期) の変更である。旧 GOLD では中等症 (II 期) が IIA と IIB に分類されていたのに対して新 GOLD では旧 IIA 期を II 期 (中等症: moderate), 旧 IIB 期を III 期 (重症: severe), 旧 III 期を IV 期 (最重症: very severe) に変更することが提唱された (表 1)。各病期における薬物療法の基本は同じであるが以下の諸点に対して修正が加えられた (表 2)。1) 長時間作用型気管支拡張剤は短時間作用型のそれに較べて有用性/簡便性の点において優る。2) 長時間作用型気管支拡張剤として、従来の長時間作用型 β_2 吸入剤 (LABA) に加え長時間作用型抗コリン剤が同様に有効。3) (高容量) 吸入ステロイドは重症 (III 期) 以上で急性増悪を頻回に起こす COPD 患者のみに適用 (頻回の定義: 3 年間で 3 回以上の急性増悪)。4) 上記の吸入ステロイドの効果は LABA の併用によってさらに増強。新 GOLD において、I 期 (軽症) の COPD 患者に対しては有意な症状 (息切れ, 咳嗽など) が出現した場合のみ短時間作用型気管支拡張剤を頓用使用することが推奨されている。短時間作用型気管支拡張剤は II 期 (中等症) 以上の患者に対しても間歇的症狀を緩和する目的で頓用使用する。II 期以上の COPD 患者には規則的薬物療法が必要であり、長時間作用型気管支拡張剤を基本薬物とする。症状が一剤で十分にコントロールできない場合は作用機序/作用時間が異なる複

表1 GOLDによるCOPD重症度(病期)分類の改変

GOLD 2001	ゼロ期: at risk	期: 軽症	期: 中等症		期: 重症
			A期	B期	
GOLD 2003	ゼロ期: at risk	期: 軽症	期: 中等症	期: 重症	期: 最重症
1) 危険因子への暴露	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
2) 自覚症状	慢性的咳嗽 / 喀痰 (+)	自覚症状 (+) or (-)	自覚症状 (+) or (-)	自覚症状 (+) or (-)	自覚症状 (+)
3) 肺機能所見	・スパイロ正常	・FEV ₁ % < 70% ・FEV ₁ ≥ 80%	・FEV ₁ % < 70% ・50% ≤ FEV ₁ < 80%	・FEV ₁ % < 70% ・30% ≤ FEV ₁ < 50%	・FEV ₁ % < 70% ・FEV ₁ < 30% or FEV ₁ < 50% + 慢性呼吸不全

2003年に改定された新GOLDにおける重症度分類ではA期とBをなくし、期まで定義されているが本質的な考えにおいて2001年版と差はない。新しい分類の方が簡明で解り易い(詳細は本文参照)。

表2 新GOLDで推奨された各病期における治療原則

ゼロ: at risk	: 軽症	: 中等症	: 重症	: 最重症
<ul style="list-style-type: none"> ・危険因子の回避 ・インフルエンザワクチン接種 				
<ul style="list-style-type: none"> ・間歇的症状に対して短時間作用型気管支拡張剤の頓用使用 				
			<ul style="list-style-type: none"> ・長時間作用型気管支拡張剤の1剤あるいは2剤以上の持続投与 (LABA, tiotropium, or slow-release theophylline) ・呼吸リハビリの施行 	
				<ul style="list-style-type: none"> ・頻回の急性増悪を呈する患者には(高容量)吸入ステロイドを追加投与(持続的)
<ul style="list-style-type: none"> ・呼吸不全(+): LTOTを追加 ・内科的治療に反応(-): 外科的処置を考慮 				期(最重症)

新GOLDでの変更点は、1) 持続薬物療法として短時間作用型ではなく長時間作用型気管支拡張剤の使用を優先、2) 長時間作用型気管支拡張剤として tiotropium の効果を認定、3) 吸入ステロイドの適用を重症以上でかつ急性増悪を頻回に起こす患者のみに限定した、ことである(詳細は本文参照)。

数の気管支拡張剤を併用する。これら新GOLDの推奨する薬物療法に関する基本原則の全てが確実なEBMに基づいて決定された訳ではない。しかしながら、推奨された内容は経験的にも概ね肯けるものが多い。

各種気管支拡張剤の薬理作用

COPDに対する気管支拡張剤として常用されるものに、β₂刺激剤、抗コリン剤、テオフィリン製剤がある。前二者は主として吸入薬、テオフィリン製剤は内服薬として用いられる。各薬物において長時間作用型(12時間以上の作用持続)のものが開発されており、これら3種の薬物で服薬/服用の簡便性において著明な差はない(表3)。β₂刺激剤はG蛋白結合性の7回膜貫通型受容体であるβ₂アドレナリン受容体と特異的に結合しアデニル酸シクラーゼの活性化に起因する細胞内c-AMPの増

加ならびにプロテインキナーゼAの活性化を介して気道平滑筋を弛緩させる。現在使用されている多くのβ₂製剤はβ₁受容体に対する刺激作用が弱くβ₂選択性が高い。β₂受容体は中枢気道から末梢気道に至るまで幅広く分布しているためβ₂刺激剤は抗コリン剤とは異なり末梢気道も拡張させる。長時間作用型β₂刺激剤(LABA: long acting β₂ agonist)の吸入薬にはsalmeterolとformoterolがあるが本邦ではsalmeterolのみが認可されている(formoterolは内服薬として認可)。その他、内服薬LABAとしてbambuterolがあるが、やはり本邦では使用できない。LABAのβ₂受容体選択性は非常に高く、salmeterolのβ₂:β₁受容体活性化比は85,000であり、formoterolのそれは400である⁷⁾。LABAは気管支平滑筋弛緩作用に加え呼吸筋である横隔膜、肋間筋機能

表3 COPDの安定期管理に用いられるLABA, 抗コリン, テオフィリン製剤

薬物	一般名	製品名	剤型	投与量
・長時間型 β ₂ 刺激剤	salmeterol	セレベント	ロタディスク: 50μg(吸入)	50μg × 2/日
	formoterol	アトック*	1錠: 40μg	80μg × 2/日
	tulobuterol	ホクナリン	1錠: 1mg テープ: 0.5, 1, 2mg	1mg × 2/日 2mg × 1/日
	bambuterol	バンベック#	1錠: 20mg	20mg × 1/日
・抗コリン剤 短時間型	ipratropium	アトロベント	エアゾル 1パフ: 20μg	40μg × 3~4/日
	oxitropium	テルシガン	エアロゾル 1パフ: 100μg	200μg × 3~4/日
長時間型	tiotropium	スピリバ#	1パフ: 18μg	18μg × 1/日
・除放性 テオフィリン	theophylline (SR)	テオロング テオドール ユニコン ユニフィル	1錠: 50, 100, 200mg 1錠: 200, 400mg	200mg × 2/日 400mg × 1/日 400mg × 1/日

*: 吸入剤は本邦で認可されていない. #: 現在, 本邦では使用できない.

を増強する。さらに、気管支平滑筋/線維芽細胞の増殖抑制、粘液・線毛クリアランスの増強、サーファクタント分泌の増強、好中球の活性化抑制ならびにアポトーシス誘導作用を有する⁸⁾。活性酸素の産生を指標とする限り salmeterol の好中球活性化抑制作用は短時間作用型 β₂ 吸入剤, salbutamol に比べ数倍優れている⁹⁾。これらの薬理作用の結果, LABA は病原菌による気道感染を防御し, COPD 患者の急性増悪を抑制する¹⁰⁾。LABA の好中球アポトーシス誘導作用は臨床的にも注目に値する。ステロイドは好酸球のアポトーシスを誘導するが好中球のそれを抑制する¹¹⁾。それに対して, LABA は好酸球/好中球のアポトーシスを誘導する⁸⁾。即ち, ステロイドは好酸球性炎症を抑制するが好中球性炎症を遷延させる。一方, LABA は好酸球/好中球性炎症を共に抑制する。

現在, 本邦で使用可能な抗コリン吸入剤は短時間作用型のものであり, 長時間作用型は来年度以降でないと使用できない(長時間作用型抗コリン剤, tiotropium は現在厚労省に認可申請中)。コリン作動性神経(迷走神経)はムカリン受容体(M受容体)を介してその作用を発現するが, ヒトM受容体には5つのサブタイプ(M₁~M₅)が同定されている¹²⁾。これらのM受容体のうち, M₁(Hm1), M₂(Hm2), M₃(Hm3)受容体が気道攣縮と関係する(図1)¹²⁾¹³⁾。M₁受容体は気道壁に分布する遠心性迷走神経節細胞(ガングリオン)に存在する。M₁受容体は種々の刺激に反応しアセチルコリン(Ach)を分泌し, 主として中枢気道の平滑筋細胞, 粘膜下腺細

胞に存在するM₃受容体を活性化する。このM₃受容体の活性化が副交感神経関連気道攣縮/過分泌を惹起する。迷走神経節からの遠心性後神経線維末端にはM₂受容体が存在し, M₁受容体からの刺激はM₂受容体も活性化する。M₂受容体の活性化は迷走神経末端からのAch分泌を減少させM₃受容体を介する気道攣縮/過分泌を抑制する(auto-receptor)。以上のことから, 気道攣縮を考える場合, 理想的抗コリン剤とはM₃受容体だけに拮抗し, M₂受容体を阻害しない薬物である。しかしながら, 現在の抗コリン剤は短時間作用型, 長時間作用型の別なくM₁~M₃受容体の全てを抑制し, 基本的薬理作用からは非特異的受容体拮抗剤である(厳密にはM₁~M₅の非特異的拮抗剤)。長時間作用型抗コリン剤, tiotropium と短時間作用型抗コリン剤, ipratropium を比較すると, M₁~M₃受容体に対する結合親和性は両者でほぼ等しいが各受容体からの解離速度は tiotropium で有意に遅い(tiotropium : ipratropium の 1/100)¹²⁾。即ち, tiotropium の方が各M受容体から離れ難く作用が持続する。最も重要なM₃受容体に対する抑制作用は ipratropium で数時間, tiotropium で数日持続する。一方, 両抗コリン剤においてM₁~M₃受容体からの解離速度を比較すると, 両者においてM₂受容体からの解離速度が有意に速い(M₂からの解離速度: M₁, M₃からの解離速度の5~10倍)。即ち, 各薬物の作用は時間が経つにつれM₁, M₃受容体に限定されM₂受容体に対する拮抗作用は減弱する¹²⁾¹³⁾。以上より, 抗コリン剤の基本的薬理作用は非特異的M受容体拮抗であるが薬理動態の特殊

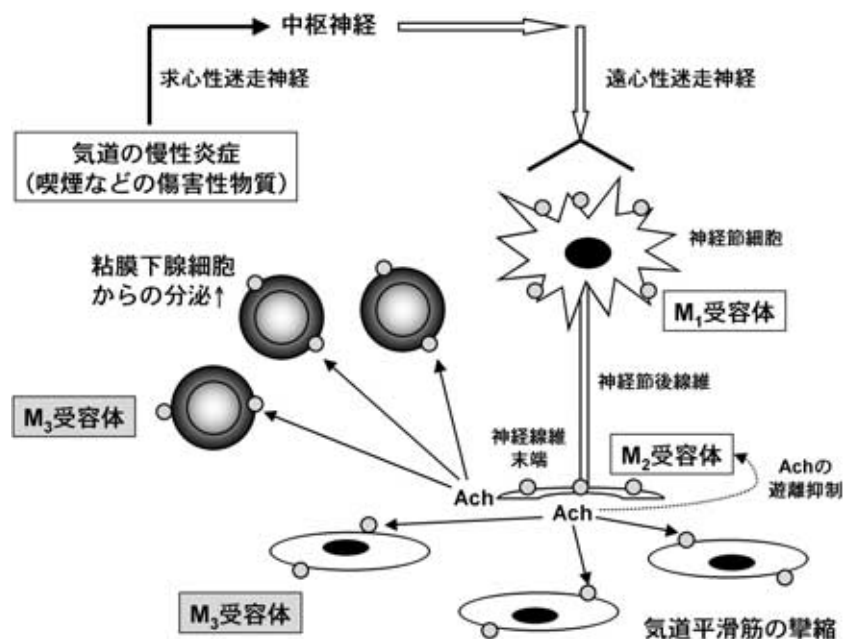


図1 ムスカリン受容体を介する気道攣縮/過分泌の機序

性から M_1 , M_3 受容体に対する特異的拮抗剤としての性状を有することになる。

テオフィリン製剤(キサンチン誘導体)は各種のフォスホジエステラーゼ(PDE)に対する非特異的阻害剤であり,細胞内c-AMP濃度を上昇させることによって気管支拡張,呼吸筋力増強,呼吸中枢刺激,抗炎症作用を発現する。現在,非キサンチン系薬物でPDE-4の特異的阻害剤,climilast,が注目されているが,COPDに対する臨床効果に関しては今後詳細な検討が必要である¹⁴⁾。

各気管支拡張剤の臨床効果の比較

長時間作用型気管支拡張剤がCOPDの薬物療法の中心を占める時代になった。そこで,本項ではLABAと長時間作用型抗コリン剤の臨床効果を中心に考えていくものとする。COPDに対するLABA単剤の効果(肺機能,呼吸困難など)については多数の報告があり,その有効性は確立されている¹⁵⁾¹⁶⁾。注目すべき内容は,LABAの長期投与によってタキフィラキシス(LABAの持続使用に伴う気管支拡張効果の減弱)ならびに短時間作用型 β_2 吸入剤に対する耐性(短時間作用型 β_2 吸入剤を頓用した場合の気管支拡張効果の減弱)の発現が少ないことである¹⁷⁾。吸入剤ではなく貼付形式のLABAが本邦で開発された。これは,経口での作用持続時間が8時間であるtulobuterolを経皮吸収させることによって有効血中濃度を長時間維持するようにしたものである。Tulobuterol貼付剤は薬物放出機構に独特の工夫がなされており,膏体中に結晶化tulobuterol分子が封入されて

いる。薬物が皮膚から徐々に吸収されると結晶化層から薬物が補給され膏体中のtulobuterol濃度が一定に維持される(結晶レジポアシステム)。このような方法によって1日1回の貼付で気管支拡張効果が24時間持続する。Tulobuterol貼付剤は本邦以外では普及していないので十分な臨床データが集積されていない。本邦における少数例の解析では肺機能(FEV₁,朝のピークフロー),運動耐用量(6分間歩行距離),HRQoLがtulobuterol貼付で改善することが報告されているが¹⁸⁾,今後この貼付剤とLABAとの大規模比較試験を早急に計画しなければならない。

LABAと短時間作用型抗コリン吸入剤のCOPDを対象とした比較試験では最大気管支拡張効果には差がないものの簡便性,急性増悪回避などの点においてLABAの方が優れていることが報告された¹⁷⁾¹⁹⁾。これらの結果より,COPDの安定期薬物療法としては短時間作用型抗コリン剤よりLABAを優先すべきものと結論できる。

LABAと除放性テオフィリン製剤のCOPDを対象とした比較試験では,LABA投与群において肺機能,呼吸器症状が存在する日数,短時間 β_2 吸入剤の頓用回数が有意に改善されることが示された²⁰⁾。即ち,COPDの安定期管理には除放性テオフィリンよりもLABAの方が優れている。

この数年,長時間作用型抗コリン剤,tiotropiumに関する大規模試験の結果が相次いで報告された。Tiotropiumは本邦では未だ認可されていないが来年度には使用可能になるので,それに対する臨床治験の結果を紹介

表4 COPD 急性増悪の頻度を減少させる療法

治療内容	報告者
1. 吸入ステロイド (高容量)	Burge, BMJ 2000 (29)
2. 長時間作用型 β_2 吸入剤	ZuWallack, Chest 2001 (27)
3. 長時間作用型抗コリン剤	Vincken, ERJ 2002 (23)
4. 吸入ステロイド + 長時間 β_2	Calverley, Lancet 2003 (31)
5. 粘液溶解剤 (慢性気管支炎?)	Poole, BMJ 2001 (30)
6. 呼吸リハビリ (入院回数の低下)	GOLD 2003 (6)

括弧: 本論文の文献番号

する。Tiotropium の 1 日 1 回吸入量は 4.5 から 36 μg の間で検討され中間量の 18 μg が臨床的有効量として選択された²¹⁾。1 年に及ぶ多施設大規模試験において以下の点を確認された²²⁾。1) tiotropium の肺機能改善効果 (FEV₁, ピークフロー) は薬物投与前 (トラフ), 投与後 (3 時間) において明確, かつ 1 年間ほぼ同じ程度で持続 (タキフィラキシス (-))。2) 呼吸困難指数, HRQoL の改善。3) 短時間 β_2 吸入頓用回数, 急性増悪の頻度の減少。

1 年に及ぶ ipratropium との比較試験において tiotropium 投与 COPD 群では, 肺機能のトラフ値 (FEV₁, FVC, ピークフロー) ならびに最大気管支拡張効果 (FEV₁), 呼吸困難指数, HRQoL, 短時間 β_2 吸入の頓用回数, 急性増悪の頻度とそれに至るまでの時間 (入院を含む) が有意に改善されることが報告された²³⁾。副作用として口腔乾燥感を訴えた患者の割合は約 10% であり, tiotropium 群で少し多い傾向があったものの両薬物間で著明な差を認めなかった。以上の結果より, COPD 安定期管理において tiotropium は ipratropium より優れた薬物と考えることができる。

Tiotropium あって最も重要なことは LABA との比較試験である。Tiotropium と salmeterol の 6 カ月にわたる多施設大規模比較試験の結果, tiotropium は以下の点で salmeterol よりも優れていることが確認された^{24) 25)}。1) 薬物投与前, 投与後 12 時間にわたる肺機能 (FEV₁, ピークフロー) の上昇。2) 呼吸困難指数の改善。3) HRQoL は tiotropium 群でより改善傾向 (両者間で有意差 (-), placebo 群との比較で tiotropium 群: 有意差 (+), salmeterol 群: 有意差 (-))。4) 短時間 β_2 吸入の頓用は何れの薬物によっても有意に減少 (両薬物間で有意差 (-))。5) 急性増悪の頻度, 日常生活が制限された日数は tiotropium 群でより少ない傾向 (両者間で有意差 (-), placebo 群との比較で tiotropium 群: 有意差 (+), salmeterol 群: 有意差 (-))。以上の結果より, COPD 安定期管理において tiotropium は簡便性,

肺機能の改善などの点において salmeterol よりも優れているものと考えられる。しかしながら, LABA が有する多彩な薬理作用は COPD 長期管理において魅力的なものであり, tiotropium と LABA の順位付けは慎重に考慮されなければならない。

気管支拡張剤併用療法の臨床効果

GOLD を中心とした種々の COPD 管理ガイドラインで強調されているように薬理作用が異なる気管支拡張剤の併用は COPD 安定期薬物療法として今後重要な位置を占める。現在までに, LABA と短時間作用型抗コリン剤, LABA と除放性テオフィリンの併用効果の結果が発表されている。Salmeterol と ipratropium の併用療法において, 試験終了日 (12 週) に至るまでの ipratropium 追加効果は以下のものであった²⁶⁾。1) 薬物吸入後 6 時間にわたる肺機能の改善 (FEV₁, FVC, ピークフロー, specific airway conductance)。2) 日中/夜の自覚症状, 短時間 β_2 頓用回数には ipratropium の追加効果を認めない。

LABA と除放性テオフィリンとの併用は各薬物単剤投与に較べ試験最終日 (12 週後) まで以下の点において優れていた²⁷⁾。1) 薬物投与前, 投与後 12 時間にわたる肺機能 (FEV₁, FVC, ピークフロー)。2) 呼吸困難指数, HRQoL, 短時間 β_2 吸入の頓用回数。3) 日中自覚症状なしの日数, 急性増悪の頻度はテオフィリン単剤に較べて改善, しかし salmeterol 単剤とは有意差 (-)。以上の結果より, 薬理作用の異なる気管支拡張剤の併用療法は各薬物単剤療法に較べて種々の面において優れていることが判る。今後, LABA と tiotropium の併用効果に関する大規模臨床試験を早急に施行する必要がある。

急性増悪を予防する薬物療法

吸入ステロイドも COPD 安定期管理における重要な薬物の一つである。しかしながら, COPD に対する吸入ステロイドの効果は気管支喘息の場合に較べ鋭敏とは言い難い。これは, COPD の慢性気道/気腔炎症が主と

してステロイド抵抗性のマクロファージ, CD 8 陽性 T リンパ球に起因するためである²⁸⁾。COPD を対象とした吸入ステロイドの大規模臨床試験の結果もこのことを裏付けている^{5, 6)}。しかしながら, 大規模臨床試験は高容量吸入ステロイドが比較的重症の COPD 患者において急性増悪を予防することを示した²⁹⁾。以上の結果をもとに, 新 GOLD は重症 (III 期) 以上で頻回に急性増悪を起こす COPD 患者に対してのみ吸入ステロイドの持続使用を推奨している⁶⁾。吸入ステロイドと共に COPD 急性増悪の頻度を減少させる薬物に, LABA, tiotropium ならびに粘液溶解剤がある (表 4)。粘液溶解剤に関する meta-analysis の主対象は慢性気管支炎症状が強い COPD 患者であり, 多数の異なる薬物が混在している, 観察期間が 2 カ月から 2 年までと大きな差があるなど種々問題点があるものの, 粘液溶解剤は肺機能 (FEV₁, FVC, ピークフロー) を改善させないが, 急性増悪の頻度と有症状日数を減少させることが報告された³⁰⁾。

急性増悪に関する併用療法の効果 (1 年間の経過観察) は salmeterol と吸入ステロイド, fluticasone を用いて検討された³¹⁾。その結果, 投薬前, 投薬後の肺機能 (FEV₁, FVC, ピークフロー) ならびに急性増悪の頻度, 短時間 β_2 頓用回数, 自覚症状 (息切れ) が併用群でより改善することが判明した。以上の結果は, 新規薬物のほぼ全てが急性増悪に対して予防的に働くことを示唆する。これは, 各薬物が COPD 急性増悪を予防する薬理作用を有していることを意味するものではなく安定期において最大の管理を行うことが COPD 急性増悪の予防につながることを示唆する。

COPD の自然経過を改善する薬物は存在しない。しかしながら, LABA, 長時間作用型抗コリン剤, 吸入ステロイドならびに, それらの併用療法は COPD 患者の肺機能, HRQoL の改善に加え急性増悪の頻度を減少させる。急性増悪は COPD 患者の生命予後規定因子として重要であり, それを回避する薬物療法が明確になったことは大きな進歩と言える。

文 献

- 1) Anthoniesen NR, Connett JE, Kiley JP, et al: Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung Health Study. JAMA 1994; 272: 1497-1505.
- 2) Soejima K, Yamaguchi K, Kohda E, et al: Longitudinal follow-up study of smoking-induced lung-density changes by high-resolution computed tomography. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1264-1273.
- 3) Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group: Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Ann Intern Med 1980; 93: 391-398.
- 4) Report of the Medical Research Council Working Party: Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Lancet 1981; 1: 681-686.
- 5) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes for Health. MHLBL/WHO Workshop Report, publication number 2701. 2001; 1: 96.
- 6) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Updated 2003. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes for Health. MHLBL/WHO Workshop Report. 2003; p. 1-100.
- 7) Johnson M: Development of the long-acting β_2 -agonist, salmeterol. In: Kummer P ed, Treatment of Asthma. Springer Medicine, New York, 1998; p. 43-69.
- 8) Johnson M, Rennard S: Alternative mechanisms for long-acting β_2 -adrenergic agonists in COPD. Chest 2001; 120: 258-270.
- 9) Ottonello L, Morone P, Dapino P, et al: Inhibitory effect of salmeterol on the respiratory burst of adherent human neutrophils. Clin Exp Immunol 1996; 106: 97-102.
- 10) James MH, Johnson M: Effect of salmeterol on respiratory tract infection. Eur Respir J 1996; 23: 264 S.
- 11) Meagher LC, Cousin JM, Sekl JR, et al: Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. J Immunol 1996; 156: 4422-4428.
- 12) Disse B, Speck GA, Rominger KL, et al: Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. Life Sci 1999; 64: 457-464.
- 13) Barnes P: The pharmacological properties of tiotropium. Chest 2000; 117: 63 S-66 S.
- 14) Compton CH, Gubb J, Nieman R, et al: Climalast, a selective phosphodiesterase-4 inhibitor for treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, dose-ranging study. Lancet 2001; 358: 265-270.
- 15) Urlik CS: Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. Thorax 1995; 50: 750-754.
- 16) Boyd G, Morice AII, Pounsford JC, et al: An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Eur Respir J 1997; 10: 815-821.
- 17) Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, et al: Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. Chest 1999; 115: 957-965.
- 18) 平田一人: 貼付型 β_2 刺激薬の位置づけは? 呼吸器科 2003; 3: 405-411.
- 19) Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, et al: Use of a long-acting inhaled β_2 -adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1087-1092.
- 20) Taccola M, Bancalari L, Ghignoni G, et al: Salmeterol versus slow-release theophylline in patients with reversible obstructive pulmonary disease. Monaldi Arch Chest

- Dis 1999; 54: 302-304.
- 21) Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, et al: Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1136-1142.
- 22) Casburi R, Mahler DA, Jones PW, et al: A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19: 217-224.
- 23) Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM, et al: Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19: 209-216.
- 24) Donohue JF, van Noord JA, Langley SJ, et al: A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122: 47-55.
- 25) Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, et al: Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003; 58: 399-404.
- 26) van Noord JA, de Munck DRAJ, Bantje TA, et al: Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000; 15: 878-885.
- 27) ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al: Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; 119: 1661-1670.
- 28) 山口佳寿博: COPDにおける易傷害性とは何か? 表現型を規定する易傷害性の差. *呼吸器科* 2003; 3: 424-432.
- 29) Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, et al: Randomised, double-blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Brit Med J* 2000; 320: 1297-1303.
- 30) Poole P, Black PN: Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *Brit Med J* 2001; 322: 1271-1274.
- 31) Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al: Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449-456.
-