

●原 著

COPD患者に対するSABAアシストユースの効果はLABAの有無により異なる

狩野 裕久^{a,b} 白木 晶^b 安藤 守秀^b 野田 純也^b 堀 翔^b
 加賀城美智子^b 中島 治典^b 安部 崇^b 進藤 丈^b

要旨：COPD患者での短時間作用性 β_2 刺激薬（SABA）アシストユースが労作時呼吸困難の改善に有用と報告されている。本研究の目的は定期吸入薬の違いによるアシストユースの効果を検証することである。2013年9月から2015年1月にCOPD患者72人にSABAアシストユース前後で漸増シャトルウォーキングテスト（ISWT）を行い、運動耐容能を評価した。長時間作用性抗コリン薬（LAMA）群では歩行距離の差が14.4±9.3mであったが、長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）群では4.1±6.4mであり、運動耐容能改善に乏しい傾向にあった。定期吸入薬の違いでSABAアシストユースの効果に違いがある可能性がある。

キーワード：慢性閉塞性肺疾患，短時間作用性 β_2 刺激薬，アシストユース，インダカテロール，
 漸増シャトルウォーキングテスト

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Short-acting beta-2 agonist (SABA),
 Assist use, Indacaterol, Incremental shuttle-walking test (ISWT)

緒 言

慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD）は気流閉塞を特徴とする疾患であり、薬物治療の第一選択は長時間作用性気管支拡張薬である¹⁾。COPD診断と治療ためのガイドライン第5版では、長時間作用性抗コリン薬（long-acting muscarinic antagonist：LAMA）を第一選択とし、長時間作用性 β_2 刺激薬（long-acting beta-2 agonist：LABA）でも代用可とされ、重症例はLAMA/LABA配合剤が推奨される¹⁾。一方、短時間作用性 β_2 刺激薬（short-acting beta-2 agonist：SABA）は運動時の呼吸困難の予防に有効とされ、SABAを運動前に追加吸入する、いわゆる「SABAアシストユース」によりquality of life（QOL）や運動耐容能を改善できることが報告されている^{2)~5)}。近年、気管支拡張効果が強くなったLABAが上市されている。これらの強力なLABAが投与されている患者においては、SABAの追加吸入は呼吸困難の改善効果が得られず、逆に有害事象がより強く現れるのかもしれない。

今回、我々はこの臨床的疑問を検討するためのパイロット研究として、長時間作用性気管支拡張薬を定期吸入中のCOPD患者に対して、SABAであるプロカテロール（procaterol）吸入前後に漸増シャトルウォーキングテスト（incremental shuttle-walking test：ISWT）を用いて運動耐容能の変化を評価、検討したので報告する。

研究対象と方法

2013年9月から2015年1月までの間に、大垣市民病院通院中の安定期COPD患者で、運動耐容能評価のためにISWTが必要と判断され、かつ本研究に同意が得られた症例を対象とした。長時間作用性気管支拡張薬を使用していない症例、過去3ヶ月以内に呼吸機能検査が行われていない症例、明らかに気管支喘息を合併していると判断された症例、呼吸機能検査で1秒量の予測値に対する実測値の割合（%FEV₁）が80%以上の軽症患者は除外した。在宅酸素療法や吸入ステロイド薬の併用は解析対象とした。

患者は朝に長時間作用性気管支拡張薬を使用し、ISWTは16時より行った。十分な安静の後に1回目のISWTを行い、歩行距離を測定した。ISWTは標準法に基づいて行った⁶⁾。1回目のISWTが終了後5分間安静とし、プロカテロールを20 μ g吸入した。その後、さらに20分間安静の後に2回目のISWTを行い、再び歩行距離を測定した（図1）。各々のISWTの前後でBorg scale、経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）、血圧、脈拍数、呼吸数を記録

連絡先：狩野 裕久

〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町2-5-1

^a岡山大学病院呼吸器・アレルギー内科

^b大垣市民病院呼吸器内科

(E-mail: kotobukikaho.hiro@gmail.com)

(Received 14 Dec 2018/Accepted 08 Apr 2019)

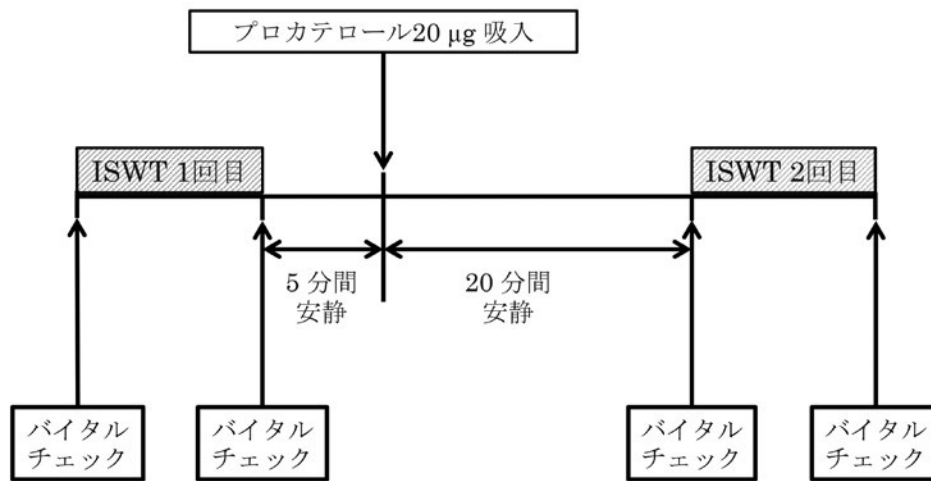


図1 研究プロトコル. 1回目のincremental shuttle-walking test (ISWT) 終了5分後にプロカテロール20µgを吸入し、さらに20分間の安静の後に2回目のISWTを行った。

表1 患者背景

	全例 (n=72)	LABA群 (n=54)	LAMA群 (n=18)	p
性別, 男性	69	51	18	0.568
年齢, 歳	72.5 (54~88)	73.5 (57~88)	70 (54~82)	0.268
BMI, kg/m ²	21.0 (14.7~29.7)	20.55 (14.7~26.9)	21.9 (17.9~29.7)	0.049
VC, L	2.95 (1.70~4.49)	2.84 (1.70~4.49)	3.17 (2.39~4.35)	0.022
%VC, %	89.2 (62.6~121.0)	88.15 (62.6~121.0)	92.1 (69.8~113.9)	0.470
FEV ₁ , L	1.15 (0.56~2.43)	1.045 (0.57~2.43)	1.33 (0.56~2.18)	0.117
%FEV ₁ , %	49.0 (18.9~79.9)	49.0 (21.0~79.9)	49.9 (18.9~77.6)	0.682
IC, L	1.98 (1.03~3.22)	1.88 (1.03~3.22)	2.28 (1.21~3.12)	0.019
mMRC 0/1/2/3	6/19/39/8	3/14/29/8	3/5/10/0	0.096

性別, mMRC以外は中央値(範囲). mMRC: modified Medical Research Council, LABA: long-acting beta-2 agonist, LAMA: long-acting muscarinic antagonist.

し、またISWT測定中はSpO₂と脈拍数を経時的に測定した。すべての患者に文書を用いて研究内容を説明し、同意を得た。なお本研究は大垣市民病院倫理委員会の承認(42109102-1)を得て行った。

LABAを含む吸入薬を定期吸入している患者をLABA群、LAMAのみを定期吸入している患者をLAMA群として解析を行った。また、LABA群のなかでもインダカテロール(indacaterol)を含む吸入薬を定期吸入している患者をインダカテロール群、サルメテロール(salmeterol)を含む吸入薬を定期吸入している患者をサルメテロール群としてサブグループ解析も行った。患者背景は中央値と範囲で示し、その他の項目は平均値±標準誤差で示した。患者背景の項目のうち、性別の比較はFisherの正確確率検定で行い、その他の項目の比較はMann-WhitneyのU検定で行った。SABAアシストユース前後での各評価項目に対する比較はWilcoxon符号付き順位検定で行い、その他の2群間の比較はMann-Whitneyの

U検定で行い、3群間の比較はKruskal-Wallisの検定で行った。すべての解析はSPSS Statistics 23 (IBM, New York, USA)を用いて行い、統計学的有意差を $p < 0.05$ とした。

成績

85人の患者に本試験を行い、データ欠損や%FEV₁≥80%と軽症であった13人を除外し、72人を解析対象とした。患者背景を表1に示す。LABA群54人、LAMA群18人であった。LABA群は有意に最大吸気量(IC)が低く、modified Medical Research Council (mMRC) 息切れスケール3はLABA群にのみ存在した。両群で使用していた定期吸入薬を表2に示す。LABA群のうち、インダカテロール群が41人(75.9%)、サルメテロール群が13人(24.1%)であり、LAMA併用は30人(55.6%)であった。

SABAアシストユース前後でのISWTの平均歩行距離は、全例を対象とすると、SABA吸入後に歩行距離の有

意な延長を認めた ($378.9 \pm 18.9\text{m}$ vs $385.6 \pm 19.8\text{m}$, $p = 0.048$) が, LABA群 ($363.7 \pm 20.7\text{m}$ vs $367.8 \pm 21.0\text{m}$, $p = 0.145$), LAMA群 ($424.4 \pm 42.6\text{m}$ vs $438.9 \pm 47.1\text{m}$, $p = 0.164$) とすると有意差は検出されなかった. 全例およびLABA群, LAMA群におけるSABAアシストユース前後でのISWTの歩行距離の差を図2Aに示す. 全例では $6.7 \pm 5.3\text{m}$, LABA群では $4.1 \pm 6.4\text{m}$, LAMA群では $14.4 \pm 9.3\text{m}$ であった. LABA群ではLAMA群よりも歩行距離が伸びなかったが, 有意差は認められなかった ($p = 0.509$). LABA群をインダカテロール群, サルメテロール群に分けて, LAMA群も合わせて3群で比較した結果を図2Bに示す. インダカテロール群では $0.2 \pm 7.9\text{m}$, サルメテロール群では $16.2 \pm 9.1\text{m}$ の歩行距離延長がみられた. インダカテロール群は最も歩行距離が伸びなかったが, これらの群間で有意差はみられなかった ($p = 0.448$).

表3にISWT終了直後に測定したBorg scale, SpO₂, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍数, 呼吸数を示す. SABAアシストユース前後で比較すると, 全例でのBorg scale

は有意に増悪していたが, 収縮期血圧の上昇はみられなかった. その他, SpO₂や拡張期血圧, 脈拍数, 呼吸数においても有意な変化はみられず, 動悸や振戦を訴える患者もいなかった.

考 察

本研究はCOPD患者を対象に, 定期吸入している長時間作用性気管支拡張薬の違いによって, SABAアシストユースの効果に影響があるかどうかを検討したパイロット研究である. 本研究の結果, LABAを定期吸入している場合にはSABAアシストユースを行っても運動耐容能の改善効果が乏しい傾向にあること, また, 心循環器系への有害事象はみられないが呼吸困難が強くなること, 以上の2点が本研究で示唆された.

SABAを日常生活動作前に吸入するSABAアシストユースの機序として, 藤本らはSABAにより1秒量の増加や動的肺過膨張の軽減を介して運動耐容能が改善することを報告している²⁾. 本研究では, 定期吸入薬の違いで群分けを行い, SABAアシストユースの効果を評価した. 各群間の比較ではいずれも有意な差は認めなかったが, LABA群, 特にインダカテロール群でSABAアシストユースを行ってもISWTの歩行距離が伸びない傾向にあった. インダカテロールはβ₂受容体に対する固有活性が高く, 同じLABAのサルメテロールと比較して強い気管支拡張効果とその持続が特徴である⁷⁾. 本研究からこのような強力なLABAを定期吸入している場合には, SABAを追加吸入しても上乗せ効果が乏しい可能性が示唆された.

表2 定期使用していた気管支拡張薬

	定期吸入薬	症例数 (例)
LABA群	インダカテロール単剤	21
	+チオトロピウム	9
	+グリコピロニウム	11
	サルメテロール単剤	3
	+チオトロピウム	9
	+グリコピロニウム	1
LAMA群	チオトロピウム単剤	15
	グリコピロニウム単剤	3

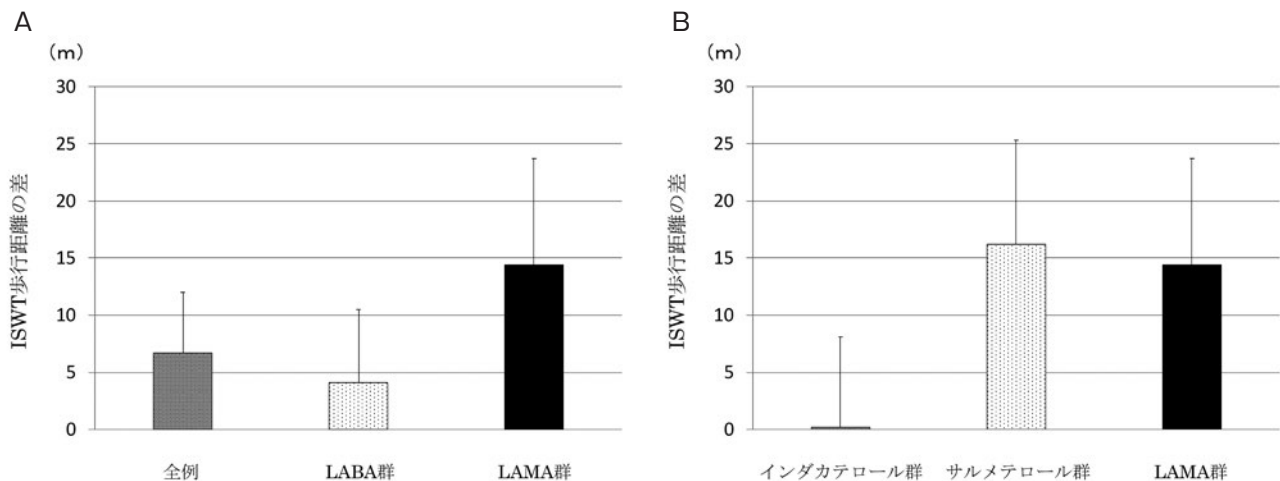


図2 アシストユース前後でのISWT歩行距離の差. (A) 全例では $6.7 \pm 5.3\text{m}$, LABA群では $4.1 \pm 6.4\text{m}$, LAMA群では $14.4 \pm 9.3\text{m}$ であった. LABA群とLAMA群の間での有意差は認められなかった ($p = 0.509$). (B) インダカテロール群では $0.2 \pm 7.9\text{m}$, サルメテロール群では $16.2 \pm 9.1\text{m}$ であった. LAMA群も合わせたこれらの群間で有意差は認められなかった ($p = 0.448$).

表3 アシストユース前後でのISWT後のバイタルサイン

	アシストユース前	アシストユース後	<i>p</i>
Borg scale			
全例	5.0±0.2	5.3±0.2	0.017
LABA群	5.0±0.2	5.3±0.3	0.069
LAMA群	4.8±0.5	5.4±0.6	0.101
SpO ₂ (%)			
全例	87.3±0.6	87.0±0.6	0.122
LABA群	87.4±0.7	87.1±0.7	0.288
LAMA群	87.2±1.4	86.7±1.2	0.226
収縮期血圧 (mmHg)			
全例	158.4±2.8	153.2±3.0	0.010
LABA群	155.9±3.5	150.9±3.3	0.016
LAMA群	165.9±3.8	160.1±6.5	0.266
拡張期血圧 (mmHg)			
全例	88.3±1.9	86.1±1.8	0.257
LABA群	87.2±2.3	84.0±2.1	0.147
LAMA群	91.4±2.4	92.4±3.3	0.794
脈拍数 (回/min)			
全例	110.0±1.9	111.0±1.9	0.197
LABA群	111.1±2.2	111.5±2.2	0.571
LAMA群	106.7±3.8	109.6±3.9	0.096
呼吸数 (回/min)			
全例	25.7±0.6	25.8±0.6	0.639
LABA群	25.7±0.6	25.9±0.7	0.594
LAMA群	25.8±1.5	25.7±1.6	0.932

平均値±標準誤差, ISWT: incremental shuttle-walking test.

一般にSABAの有害事象としては脈拍数増加や血圧上昇といった心循環器系への影響, また動悸や振戦といった症状が知られている^{8,9)}。心循環器系への影響はβ₁受容体に対するSABAの有害事象と考えられるが, 本研究ではいずれの群においてもこのような有害事象はみられなかった。これは先行研究^{2)~4)}とも同様であり, SABAであるプロカテロールがβ₂受容体に高い選択性を有している¹⁰⁾ためと考えられ, LABAにSABAを追加しても安全性に問題はない可能性が示唆された。しかしながら, 実際の処方にあたっては患者にこれらの症状を注意喚起する必要がある。一方, Borg scaleはLABA群, LAMA群ともに悪化する傾向にあった。LAMA群では歩行距離が延長した影響も考えられるが, LABA群ではあまり歩行距離が伸びなかったにもかかわらず, Borg scaleが増悪していた。疲労の影響が残ったためではないかと考える。

本研究では, 運動耐容能の測定としてISWTを用いた。漸増運動負荷試験であるISWTは運動耐容能の差が検出されにくいとされており, 今回の検証に適切な手法ではなかったかもしれない。LAMA吸入中の患者を対象とした先行研究ではSABAアシストユース前の歩行距離が258~281mであった²⁾¹¹⁾のに対し, 本研究では379mとベースの運動耐容能が比較的保たれていたことも, 歩行

距離の差が強く出なかった理由として考えられる。COPD患者では労作時呼吸困難が原因で休んでいる時間が多くなり, これが運動耐容能を低下させ, さらに労作時呼吸困難を増悪させるという負のスパイラルが大きな問題である。SABAアシストユースは単回での運動耐容能改善効果は限定的であるが, 楽に動けることを実感して繰り返し使用することでその効果を発揮する³⁾¹²⁾¹³⁾。佐藤ら³⁾はアシストユースを繰り返し継続することで患者の呼吸困難およびQOLの改善につなげるためには, SABAをいつどんなときに吸入するのかを, 具体的に示していく必要があると述べている。辻村ら¹³⁾は身体活動量計解析ソフトを用いたSABA使用のタイミング指導により, 身体活動量が増加したことを報告している。LABA使用中の患者に対するSABAアシストユースの長期効果については, 本研究の結果から否定するものではない。身体活動性が低下している患者にはアシストユースを試み, 少しでも楽に動けると感じる患者には日常生活のなかでどのように使用するのかを相談しながら, 患者が動くきっかけを作ることが大切と考える。

わが国において短時間作用性気管支拡張薬はSABAが一般的に使用されているが, Ikedaら¹⁴⁾は短時間作用性抗コリン薬 (short-acting muscarinic antagonist: SAMA) も, COPD患者においてSABA同様の気管支拡張効果が

あることを示している。LABA使用中の患者においては、SAMAをアシストユースとして使用することを検討しても良いかもしれない。

本研究は閾値の設定が困難であったためにパイロット研究として計画し、統計学的な症例数の設定が行われていない。単施設の連続症例で行ったために、各群の症例数や患者背景にばらつきが生じ、呼吸困難の強い症例がLABA群に偏っていた。また、特にLAMA群の症例数が少なく、統計学的有意差を検出できなかった可能性がある。本研究の結果については限定的で、一般化が可能とはいえないため、より明確な仮説のもとに適切な症例数での検討が必要である。

LABA、特に強力なLABAであるインダカテロールを定期使用している患者ではSABAアシストユースを行っても、運動耐容能の改善効果が乏しい傾向にある。また、SABAアシストユースによる心循環器系への有害事象はみられないが、呼吸困難症状を増悪させる可能性がある。COPD患者に対して、SABAアシストユースを行うことで運動耐容能やQOLが改善することが知られているが、定期吸入薬の違いでSABAアシストユースの効果に違いが生じる可能性があり、今後検証する必要があると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第5版作成委員会. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン2018 [第5版]. 2018; 91.
- 2) 藤本圭作, 他. 長時間作用型気管支拡張薬にて加療中のCOPDに対する短時間作用型 β_2 刺激薬のadd-on効果. 日呼吸ケアリハ会誌 2009; 19: 64-70.
- 3) 佐藤英夫, 他. 慢性閉塞性肺疾患の日常生活動作の息切れとQOLに対するプロカテロールの効果. 日呼吸会誌 2009; 47: 772-80.
- 4) Ohbayashi H, et al. Pretreatment with inhaled procaterol improves symptoms of dyspnea and quality of life in patients with severe COPD. *Int J Gen Med* 2012; 5: 517-24.
- 5) 本多雄一, 他. 短時間作用型 β_2 刺激薬による慢性閉塞性肺疾患患者の運動耐容能改善効果と改善寄与因子. 呼吸 2012; 31: 1058-64.
- 6) Singh SJ, et al. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992; 47: 1019-24.
- 7) Battram C, et al. *In vitro* and *in vivo* pharmacological characterization of 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1*H*-quinolin-2-one (indacaterol), a novel inhaled β_2 adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 317: 762-70.
- 8) Salpeter SR, et al. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004; 125: 2309-21.
- 9) Sears MR. Adverse effects of beta-agonists. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: S322-8.
- 10) Yabuuchi Y, et al. Pharmacological studies of OPC-2009, a newly synthesized selective beta adrenoceptor stimulant, in the broncho-motor and cardiovascular system of the anesthetized dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 202: 326-36.
- 11) Kitaguchi Y, et al. Additive efficacy of short-acting bronchodilators on dynamic hyperinflation and exercise tolerance in stable COPD patients treated with long-acting bronchodilators. *Respir Med* 2013; 107: 394-400.
- 12) Hasegawa M, et al. Influence of inhaled procaterol on pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Investig* 2012; 50: 135-9.
- 13) 辻村康彦, 他. 短時間作用性 β_2 刺激薬によるアシストユースがCOPD患者の身体活動量に及ぼす影響. 日呼吸ケアリハ会誌 2017; 27: 48-53.
- 14) Ikeda A, et al. Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD: comparison with ipratropium bromide alone. *Chest* 1995; 107: 401-5.

Abstract**The effectiveness of the assisted use of SABA on patients with COPD depends on whether LABA is inhaled or not**

Hirohisa Kano^{a,b}, Akira Shiraki^b, Morihide Ando^b, Jyunya Noda^b, Sho Hori^b,
Michiko Kagajyo^b, Harunori Nakashima^b, Takashi Abe^b and Joe Shindo^b

^aDepartment of Respiratory and Allergy Medicine, Okayama University Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Ogaki Municipal Hospital

The short-acting beta-2 agonist (SABA) assist use protocol aids patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The purpose of this study was to investigate the effect of regularly inhaled long-acting bronchodilators on SABA assist use. Between September 2013 and January 2015, exercise tolerability was evaluated using the incremental shuttle-walking test (ISWT); we tested 72 patients with COPD before and after SABA assist use. In the long-acting muscarinic antagonist (LAMA) group, the difference in walking distance was 14.4 ± 9.3 m, whereas in the long-acting beta-2 agonist (LABA) group the distance was 4.1 ± 6.4 m. Thus, any improvement in exercise tolerance tended to be minimal in the LABA group. This implies that differences in the periodicity of inhaled medicine may affect the utility of SABA assist use.