

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	鈴木 涼子
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第738号
学位授与の日付	平成29年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	慢性閉塞性肺疾患患者の日常生活動作に対するプロカテロール頓用の効果。
論文審査委員	主査 教授 成田 一衛 副査 教授 中村 和利 副査 教授 菊地 利明

### 博士論文の要旨

背景と目的: COPDはタバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入暴露することで生じた肺の炎症性疾患である。初期症状は徐々に生じる労作時の呼吸困難や慢性の咳・痰を特徴とする。進行期には、日常の体動や安静時にも呼吸困難がみられるようになり、QOLの低下、体重減少や食欲不振、抑うつや不安などの精神症状、骨格筋異常など多彩な全身の併存症がみられる。ADLは呼吸困難などにより制限され、重症患者は外出を避け、自宅で非活動的に過ごすことが多くなっている。大規模コホート研究において、身体活動性がCOPD患者の予後の最も強い予測因子であることが認められており、COPD患者の身体活動性の維持が重要となっている。

COPDのガイドライン(GOLD)によると、長時間作用型気管支拡張薬または長時間作用型 $\beta$ 2刺激薬(LABA)、もしくは両方を併用することがCOPD患者における第一段階の治療として推奨され、短時間作用型 $\beta$ 2刺激薬(SABA)は長時間作用薬使用の上で、急な呼吸困難時などへの頓用としての使用が推奨されている。

今回申請者らは、中等～最重度のCOPD患者に対して、プロカテロール(SABA)を呼吸困難が生じる日常動作前に吸入することで、日常身体活動性やQOL、呼吸困難感がどのように変化するか検討した。

方法: 新潟大学医歯学総合病院と関連施設において、中等～最重度COPD患者、年齢は40-80歳、長時間作用型気管支拡張薬であるチオトロピウム(LAMA)を3か月以上使用している症例を対象とした。

登録時は、可能な限り身体活動を維持するように指導した。4週間の観察期間の後、コントロール群とプロカテロール吸入薬を頓用する群(SABA群)の2群に無作為に割り付けた。SABA群の患者には試験期間において、労作時による息切れが生じる前にプロカテロール吸入薬を使用することを指示した。吸入方法は1回当たり1-2puffを吸入することとした。

身体活動の評価には、日常の活動量を測定可能な加速度センサー付き万歩計を用いた。万歩計によって、患者のPALsと日々の歩行数が測定され、PAL0-0.5は安静にしている状態、PAL1-3は軽労作、PAL4-6は中程度の労作、PAL7-9は重労作として測定された。

QOLの評価は、36-item Short Form Survey (SF-36)と疾患特異的QOLであるThe St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)を用いた。

結果: 本試験には50例が登録され、42例が解析対象となった。患者背景は、男性40例、女性2例、平均

年齢は 70.2 ± 7.1 歳、COPD 重症度は、中等度 25 例、重度 15 例、最重症 2 例であった。

コントロール群と SABA 群の平均歩数は、観察期間において両群ともに全体では、5700-5800 歩/日だった。

COPD 重度/最重度患者のみの平均歩数は 4000-4100 歩/日であった。

SABA 群全体では、プロカテロール吸入回数は 3.2 ± 2.3 回/日、COPD 中等度患者においては 3.7 ± 2.9 回/日、COPD 重度/最重度患者では 2.7 ± 1.5 回/日だった。重度/最重度の COPD 患者では SABA 頓用回数と歩数/日に有意な相関を認め ( $r = 0.495$ ,  $p < 0.05$ )、PALI-3 の軽労作時間の増加も相関を認めた ( $r = 0.514$ ,  $p < 0.05$ )。

観察期間と試験期間での歩行数と身体活動強度の変化では、コントロール群において、COPD 重度/最重度群で、歩数と PALI-3 の軽労作時間が有意に減少していた。一方、SABA 群では維持されていた。

SF-36 では、SABA 群のみの解析では、活力と社会生活機能の項目で有意な改善を認めた。

疾患特異的な QOL 評価である SGRQ では、主要項目で SABA 群全体に改善傾向を認めた。COPD 重度/最重度患者では、「総スコア」において有意な改善が見られた ( $p = 0.033$ )。また、「症状」と「社会性」は、MCID (minimal clinically important difference) を上回る改善が得られた。

考察：今回の申請者らの試験ではコントロール群と SABA 群間では、歩数に有意差は認められなかった。しかし重度/最重度 COPD 患者では、SABA 群において、観察期間と試験期間で歩数や軽労作が維持されることが認められた。アンケート類については、重度/最重度 COPD 患者では、SABA 群において、活力の有意な改善がみられ、SGRQ の総スコアの改善も認められた。これらの結果から SABA の頓用使用によって身体活動性を維持することができると考えられた。

SABA 頓用回数では、重度/最重度の COPD 患者では歩数と有意な相関が認められ、軽労作時間の増加も相関が認められた。SABA 頓用回数を増やすことで、身体活動性の改善が期待されるが、COPD は長期の喫煙歴がある中・高年者に発症するため、喫煙や加齢に伴う併存症が多くみられ、 $\beta 2$  刺激作用によって、特に心疾患を有する患者における影響が報告されているが、今回の研究では明らかな副作用は認めなかった。

結論：SABA 頓用使用は、今回対象の COPD 患者全体では日常の身体活動性を改善させることは確認されなかったが、重度/最重度の COPD 患者では日常の身体活動性の維持に寄与する可能性が示唆された。

#### 審査結果の要旨

身体活動性は COPD 患者の予後の最も強い予測因子であることが認められており、COPD 患者の身体活動性の維持が重要となっている。短時間作用型  $\beta 2$  刺激薬 (SABA) は長時間作用薬使用の上で、急な呼吸困難時などへの頓用としての使用が推奨されている。しかし、各薬物療法の併用は進んでいるが、依然として COPD 患者には息切れ症状が残存するといわれている。

そこで、申請者らは、COPD 患者に対して、プロカテロール (SABA) を呼吸困難が生じる日常動作前に吸入することで、日常身体活動性や QOL、呼吸困難感がどのように変化するか、加速度センサー付き万歩計を用いて検討した。

重度/最重度 COPD 患者では、SABA 群において歩数や軽労作が維持されることが認められ、アンケート評価についても改善が認められた。SABA 頓用回数について、重度/最重度の COPD 患者では歩数と有意な相関が認められ、軽労作時間の増加も相関が認められた。

本論文は、重度/最重度の COPD 患者において、SABA 吸入が身体活動性の維持に寄与する可能性を示した報告である。臨床に寄与する結論を導き出した点に博士論文としての価値を認める。