

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

鈴木 涼子

新潟大学大学院医歯学総合研究科

呼吸器・感染症内科学分野

(指導：菊地利明教授)

Effects of the Supplementary Use of the Short-acting β 2 Stimulant Procaterol on the Daily Physical Activity of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Ryoko SUZUKI

Department of Respiratory Medicine and Infection Diseases Niigata University

Graduate School of Medical and Dental Sciences

(Director: Prof. Toshiaki KIKUCHI)

要 旨

【目的】 COPD (慢性閉塞性肺疾患) に対して長時間作用型吸入気管支拡張薬を単剤あるいは複数併用し、呼吸困難感を軽減する目的に短時間作用型 β 2 刺激薬 (SABA) 吸入を頓用することが推奨されているが、SABA 吸入を頓用しても息切れが残存するといわれている。今回我々は、SABA 吸入の頓用使用によって症状や日常生活動作がどのように変化するか検討した。

【方法】 中等度から最重度の COPD 患者のうち、長時間作用型吸入気管支拡張薬であるチオトロピウムを継続使用している患者を対象とし、無作為にコントロール群とプロカテロール (SABA) 群に割り付けた。SABA 群には、日常の息切れを生じる前、および息切れを生じた時にプロカテロール吸入薬 (メブチン[®]エア[®] 10 μ g) を 1 回 1puff または 2puff を吸入するように指導した。評価方法として加速度センサー付き万歩計、SGRQ、SF36、6 分間歩行距離を用いて評価した。

【結果】 42 例の患者が登録され、平均年齢 70.2 \pm 7.1 歳、男性 40 例、女性 2 例、COPD 重症度は中等度 25 例、重度 15 例、最重度 2 例であった。全体では各項目に有意差はみられなかったが、重度/最重度例においてはプロカテロール群において観察期間と試験期間において歩数や身体活動が維持されていることを認めた。

Reprint requests to: Ryoko SUZUKI
Department of Respiratory Medicine and Infection
Diseases Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences,
1 - 757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
呼吸器・感染症内科学分野

鈴木 涼子

【結論】SABA吸入の頓用によって重度/最重度 COPD 患者の日常身体活動を維持することができると考えられた。

キーワード：短時間作用型 β_2 刺激薬、慢性閉塞性肺疾患、身体活動性、プロカテロール、QOL

緒 言

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。気流閉塞は末梢気道病変と気腫性病変がさまざまな割合で複合的に作用することにより起こり、通常は進行性である。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 (quality of life: 生活の質) 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ことが多い。ADL (activities of daily living : 日常生活動作) は、とくに進行期においては、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。Pitta らによると、COPD 患者は健常者に比して立位や歩行時間が少なく、座位や臥位の姿勢で過ごすことが多いといわれている¹⁾。近年の研究では身体活動性 (physical activity levels; PALs) が病期の進行とともに低下することが示されている²⁾³⁾。一方で、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⁴⁾、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⁵⁾、長時間作用型気管支拡張薬または長時間作用型 β_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ている。次に、短時間作用型 β_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。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。

今回我々は、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を検討した。

患者背景

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。除外基準は、明らかな気管支喘息を併発している患者、過去 3 か月に気道感染や急性増悪として抗菌剤治療、または経口/経静脈的ステロイド投与を要した患者、重症の肝疾患、心疾患、腎疾患、血液疾患を有する患者、身体活動を妨げる疼痛を有する患者とした。また本研究は新潟大学医歯学総合病院での倫理委員会の承認を受け、患者への十分なインフォームドコンセントを実施し承諾を得て行った (平成 20 年、受付番号 011)。

方 法

Visit1 (登録時) では、個々の患者に身体活動レベルが生命予後に大きく寄与する因子であることを説明し、可能な限り身体活動を維持するように指導した。観察期間 (Visit1-2) の後、Visit2 (4 週間後) では、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 Visit2-3 の試験期間において、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 (メプチン[®]エア[®] 10 μ g) を積極的に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、1 日の使用回数は 8puff を上限とした。またプロ

カテロール吸入薬を使用した回数を記録するように指示した。

両群ともに試験期間でみられた症状や身体活動内容を日誌に記録し、Visit3（8週間後）に日誌を提出することとした。（UMIN000001833; <http://umin.ac.jp>）。

身体活動、QOL 評価

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（Lifecorder[®]; Suzuken CO., Ltd., Tokyo, Japan）を用いた。全ての登録患者には、可能な限り万歩計を腰につけて過ごすように指導した。この万歩計によって、患者の PALs と日々の歩行数が測定された。PAL0-0.5 は安静にしている状態、PAL1-3 は軽労作（ゆっくり歩行）、PAL4-6 は中程度の労作（ふつう歩行程度）、PAL7-9 は重労作（早歩きまたはランニング）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、Visit1, 2, 3 時に患者自身が記入した。

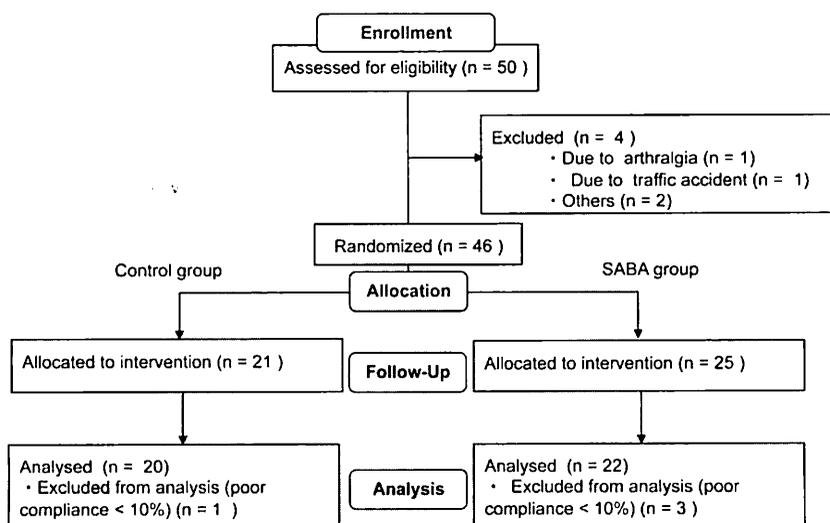
肺機能検査と 6 分間歩行試験を Visit1, 2, 3 時に可能な限り実施した。SABA 群では、Visit3 にプロカテロール吸入後に 6 分間歩行試験を行った。

統計解析

統計数値は平均値 ± 標準偏差で表記し、2 群の比較は unpaired t 検定、プロカテロール吸入前後の比較は paired t 検定で行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。すべての統計学的解析は統計解析ソフト SPSS commercial statistical software package 19.0 (IBM Japan Ltd., Tokyo, Japan) を使用した。

結果

本試験には 50 例が登録された。そのうち 4 例が観察期間に試験から脱落した（1 例は関節痛のため運動困難、1 例は肺炎に罹患、1 例はめまい発症、1 例は交通事故遭遇）。また、身体活動測定器の装着率が 10% 未満と低い 4 例（コントロール群で 1 例、SABA 群で 3 例）が解析から除外され、



SABA; 短時間作用型 B_2 刺激薬

図1 研究プロトコル

表1 コントロール群とSABA群の患者データ

	Control	SABA
Male / Female	20 / 0	20 / 2
Age (years)	71.8 ± 5.7	68.8 ± 8.0
BMI (kg/m ²)	22.1 ± 2.3	21.8 ± 3.5
Stage (II / III / IV)	14 / 6 / 0	11 / 9 / 2
MRC dyspnea (0 / 1 / 2 / 3 / 4)	2 / 8 / 4 / 6 / 0	2 / 9 / 8 / 2 / 1
Spirometry		
FVC(L)	3.0 ± 0.9	2.7 ± 0.7
FEV ₁ (L)	1.4 ± 0.5	1.2 ± 0.4
%FEV ₁ (%)	49.1 ± 10.6	45.9 ± 10.5
FEV ₁ /FVC(%)	51.9 ± 14.8	48.4 ± 15.5
Inspiratory Capacity	2.2 ± 0.6	2.1 ± 0.6
Drugs		
LAMA	20	22
LABA	10	15
ICS	6	2
Theophylline	7	8

Means ± SD. BMI; 体格指数, MRC; medical research council, FVC; 努力性肺活量, FEV₁; 1秒率, LAMA; 長時間作用型抗コリン薬, LABA; 長時間作用型β₂刺激薬, ICS; 吸入ステロイド

42例が解析対象となった(図1)。

患者背景を表1に示す。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。2群間の患者背景には有意差は認めなかった。

観察期間でのコントロール群とSABA群の万歩計装着率は, 74.2 ± 28.6%, 82.0 ± 24.0%, 1

日当たりの装着時間は15.3 ± 1.9時間, 15.1 ± 1.1時間であった。また, 試験期間でのコントロール群とSABA群の万歩計装着率は, 72.2 ± 30.4%, 78.8 ± 23.9%, 1日当たりの装着時間は15.3 ± 2.1時間, 15.0 ± 1.2時間であった。各群間でいずれも有意差は認めなかった。

1日当たりの平均歩数は, 観察期間において両

表2 観察期間における加速度センサー付き万歩計による身体活動評価 (mean ± SD)

	Control group	SABA group
All	N = 20	N = 22
Steps / day	5808 ± 2893	5717 ± 3084
PAL0-0.5	857.2 ± 105.5	855.4 ± 85.8
PAL1-3	52.0 ± 26.0	47.9 ± 22.2
PAL4-6	11.0 ± 12.6	12.4 ± 14.7
PAL7-9	0.2 ± 0.3	0.4 ± 1.1
Stage II	N = 14	N = 11
Steps / day	6582 ± 2861	7330 ± 3119
PAL0-0.5	876.5 ± 68.9	842.8 ± 72.2
PAL1-3	57.8 ± 26.4	59.2 ± 22.6
PAL4-6	13.2 ± 13.6	17.5 ± 17.7
PAL7-9	0.3 ± 0.3	0.7 ± 1.5
Stage III / IV	N = 6	N = 11
Steps / day	4000 ± 2217	4101 ± 2127
PAL0-0.5	812.3 ± 162.7	868.1 ± 99.5
PAL1-3	38.5 ± 21.2	36.6 ± 15.5
PAL4-6	6.0 ± 8.9	7.4 ± 9.2
PAL7-9	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.2

SABA; 短時間作用型 β_2 刺激薬, PAL; 身体活動性 (min/day)

群ともに全体では、5,700-5,800 歩/日だった (表 2)。一方で、COPD 重度/最重度患者の平均歩数は 4,000-4,100 歩/日であった。

試験期間において SABA 群全体では、プロカテロール吸入回数は 3.2 ± 2.3 (0.3-8.0) 回/日であり、COPD 中等度患者においては 3.7 ± 2.9 (0.3-8.0) 回/日、COPD 重度/最重度患者では 2.7 ± 1.5 回/日 (0.6-5.2) だった。COPD 中等度患者と重度/最重度患者の間において、プロカテロール吸入回数に有意差は認めなかった。SABA 頓用回数と身体活動性の増加効果について、単回帰分析を行ったところ、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 ($r = 0.495, p < 0.05$)、PAL1-3 の軽労作時間の増加も相関を認めた ($r = 0.514, p < 0.05$)。

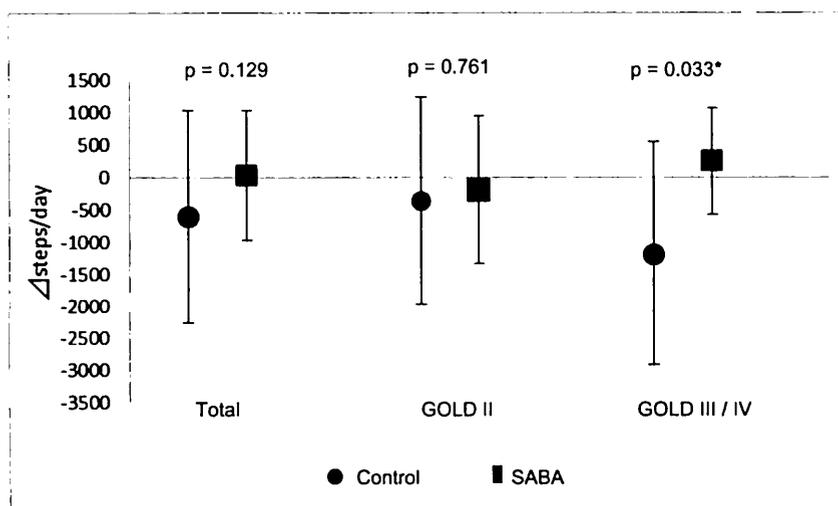
表 3 に示すように、コントロール群と SABA 群において、観察期間と試験期間で、歩行数と身体活動強度の項目でいずれも有意差は認めなかった。しかし、コントロール群において、COPD 重度/最重度群で、歩数 (図 2) と PAL1-3 の軽労作時間が、観察期間より試験期間で有意に減少していた。一方、SABA 群では、観察期間と試験期間では維持されていた。

6 分間歩行試験は、コントロール群 18 例、SABA 群 18 例、合計 36 例に行われた。コントロール群と SABA 群間では、6 分間歩行試験におけ

表3 加速度センサー付き万歩計による身体活動評価の変化 (mean \pm SD)

	Control group	SABA group
All	N = 20	N = 22
Δ Steps / day	-615 \pm 1645	28 \pm 997
Δ PAL0-0.5	10.1 \pm 30.6	-11.4 \pm 70.1
Δ PAL1-3	-5.3 \pm 13.1	1.0 \pm 8.9
Δ PAL4-6	-1.6 \pm 6.8	-0.4 \pm 4.0
Stage II	N = 14	N = 11
Δ Steps / day	-368 \pm 1605	-192 \pm 1144
Δ PAL0-0.5	9.7 \pm 32.9	11 \pm 39.3
Δ PAL1-3	-3.5 \pm 14.4	-0.7 \pm 9.2
Δ PAL4-6	-0.7 \pm 5.9	-1.0 \pm 5.6
Stage III / IV	N = 6	N = 11
Δ Steps / day	-1192 \pm 1736	249 \pm 819*
Δ PAL0-0.5	10.9 \pm 27.3	-34.1 \pm 87.4
Δ PAL1-3	-9.3 \pm 9.3	2.7 \pm 8.8*
Δ PAL4-6	-3.7 \pm 8.9	0.2 \pm 0.9

SABA; 短時間作用型 β_2 刺激薬, Δ PAL; 身体活動性の変化(min/day),
*; $p < 0.05$ vs コントロール群



SABA; 短時間作用型 β_2 刺激薬

図2 コントロール群とSABA群における歩行数の変化

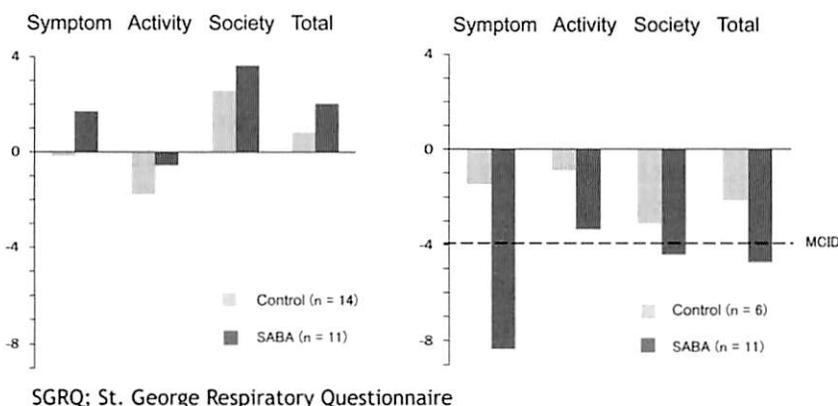


図3 COPD重症度別のSGRQスコアの変化
(左図：COPD中等度患者，右図：COPD重度/最重度患者)

る歩行距離，Borgスケールや酸素飽和度，脈拍数に有意差は認めなかった。しかし，SABA群のみで解析したところ，Visit2に比してVisit3のほうが有意に歩行距離の延長を認めた（ $446.6 \pm 86.7\text{m}$ vs. $457.0 \pm 83.6\text{m}$, $p < 0.05$ ）。コントロール群のみの解析では，Visit2とVisit3に有意差は認めなかった（ $434.9 \pm 120.5\text{m}$ vs. $437.6 \pm 135.9\text{m}$, $p \geq 0.05$ ）。

SF-36では，SABA群のみの解析で，Visit2とVisit3で活力と社会生活機能の項目で有意な改善を認めた。コントロール群では有意差は認めなかった。

疾患特異的なQOL評価であるSGRQのVisit2とVisit3間の比較では，主要項目でSABA群全体に改善傾向を認めたが，有意差は認めなかった。図3の左図でCOPD中等度，右図でCOPD重度/最重度患者の結果を示す。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。

肺機能検査の項目では，各群間や期間においても有意差は認めなかった。試験期間中は，患者の日誌や問診，血液検査などから，プロカテロール吸入による明らかな有害事象は認めなかった。

考 察

本研究は，長時間作用型気管支拡張薬を使用しているCOPD患者を対象に，SABAの頓用使用の効果を検討したものである。今回の我々の試験ではコントロール群とSABA群間では，身体活動性の観察項目の一つである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。

身体活動量はCOPD患者の最も強い予後規定因子の一つと報告され⁴⁾，日常の歩数の減少や6分間歩行試験の歩行距離，SGRQの低値は，COPD患者の急性増悪のリスク因子とされている⁶⁾。身体活動性が高いCOPD患者では，C反応タンパク質（CRP）やIL-6値が低いことが報告されている⁷⁾。COPD患者は日常生活の歩数が増加することで，全身性炎症を減少させることが示唆されており，運動能力を増加させ，全身性炎症を低下させることが，COPD患者の予後を改善させる可能性があると考えられている。

今回の研究では、重度/最重度 COPD 患者では、コントロール群において観察期間と試験期間では平均歩数が減少していることが認められたが、SABA 群においては、平均歩数は維持されていた。SABA の頓用使用によって日常身体活動を維持することができ、COPD 患者の予後改善に寄与することが期待される。

SABA 頓用回数については、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、 β_2 刺激作用によって、特に心疾患を有する患者において、心拍数の増加や低 K 血症、不整脈、心筋虚血、心不全などへの影響が報告されている⁸⁾。しかし、今回の研究では明らかな副作用は認めなかった。今後は、SABA の頓用回数増加を促しながら、副作用についても検討が必要と考えられる。

本試験の限界として、LABA 使用中の患者も含まれ、LABA が検討結果に影響を与えた可能性がある。コントロール群では 20 例中 10 例 (50%)、SABA 群では 22 例中 15 例 (68%) の症例が LABA を使用していた。LABA 継続使用群と LABA 不使用群に分けて身体活動性 (歩数/日) を検討したところ、SABA 頓用にかかわらず、有意差は認められなかった (-300 ± 1430 vs. -250 ± 1320 ; $p \geq 0.05$)。そのため今回の検討では、LABA 使用の影響は少ないと考えられたが、今後症例を増やしてさらに検討が必要と考えられた。

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。

謝 辞

本研究にご協力いただいた西新潟中央病院、新潟臨港病院、新潟県立六日町病院、長岡中央総合病院、上越総合病院、燕労災病院、佐渡総合病院、新潟大学医歯学総合病院、データの収集および解析のサポートをいただいた滝口朝子氏に深く感謝申し上げます。また、ご指導賜りました菊地利明教授、中山秀章准教授に厚く感謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M and Gosselink R: Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 972 - 977, 2005.
- 2) Troosters T, Sciurba F, Battaglia S, Langer D, Valluri SR, Martino L, Benzo R, Andre D, Weisman I and Decramer M: Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multi-center pilot-study. *Respir Med* 104: 1005 - 1011, 2010.
- 3) Watz H, Waschki B, Meyer T and Magnussen H: Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J* 33: 262 - 272, 2009.
- 4) Waschki B, Kirsten A, Holz O, Muller K, Meyer T, Watz H and Magnussen H: Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD. *Chest* 140: 331 - 342, 2011.
- 5) Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C and Zielinski J: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 176: 532 - 555, 2007.
- 6) Moy ML, Teylan M, Weston NA, Gagnon DR and Garshick E: Daily step count predicts acute exacerbations in a US cohort with COPD. *PLoS One* 8: e60400, 2013.
- 7) Moy ML, Teylan M, Weston NA, Gagnon DR, Danilack VA and Garshick E: Daily step count is associated with plasma C-reactive protein and IL-6 in a US cohort with COPD. *Chest* 145: 542 -

550, 2014.

sis. Chest 125: 2309 - 2321, 2004.

- 8) Salpeter SR, Ormiston TM and Salpeter EE:
Cardiovascular effects of beta - agonists in
patients with asthma and COPD: a meta - analy -

(平成 28 年 10 月 25 日受付)
