

10年間の重症度別段階的薬物治療が成人喘息患者の症状と呼吸機能に与える影響

下田 照文[†] 岸川 禮子 岩永 知秋

IRYO Vol. 71 No. 2 (55–62) 2017

要 旨

背景：気管支喘息の管理と治療のガイドラインに沿って重症度別段階的治療を行い、10年間にわたる症状と呼吸機能の推移を検討した報告は少ない。方法：2011年にNHO 福岡病院内科外来を受診した成人喘息患者のカルテを10年前の2001年まで遡り^{さかのぼ}後ろ向き調査した。解析対象例371例を、定期通院群（267例）と不定期通院群（104例）の2群に分けて、10年間にわたる喘息症状と呼吸機能の推移を重症度別に解析した。結果：定期通院および不定期通院の両群とも重症持続型（step 4）の群は軽症間欠型（step 1）、軽症持続型（step 2）、中等症持続型（step 3）の群と比べて、10年間の総受診回数、救急受診回数、発作受診回数、入院回数、点滴回数、救急受診回数割合、発作回数割合が有意に高かった（ $p < 0.05$ から $p < 0.001$ ）。10年間の比較ではすべての重症度で不定期通院は定期通院より呼吸機能の低下は大きかった（ $p < 0.05$ から $p < 0.01$ ）。定期通院群の中でstep 4はstep 1, 2, 3と比較して一秒量の低下量（ $\Delta FEV_{1.0}$ ）が大きかったが（ $p < 0.05$ から $p < 0.01$ ）、不定期通院群は重症度間に差はなかった。結論：10年間の症状からみると軽症と中等症の喘息患者はガイドラインに沿った治療により症状のコントロールは良好であったが、重症喘息患者はコントロールが困難であった。一方、呼吸機能は軽症と中等症でも10年後の呼吸機能は軽度低下していたが、重症での低下がより大きかった。吸入ステロイドは症状のコントロールにはきわめて有用であるが、呼吸機能の低下を完全に防止することは困難と思われる。

キーワード 気管支喘息, ガイドライン, 吸入ステロイド, 呼吸機能, 重症度

国立病院機構福岡病院 臨床研究部 [†]医師

著者連絡先：下田照文 国立病院機構福岡病院 臨床研究部 〒811-1394 福岡市南区屋形原4-39-1

e-mail: t-shimoda@mfukuoka2.hosp.go.jp

（平成27年11月2日受付、平成28年11月18日受理）

Effect of a 10-Year Severity-specific Stepwise Pharmacotherapy on Symptoms and Respiratory Function in Adult Asthmatic Patients

Terufumi Shimoda, Reiko Kishikawa and Tomoaki Iwanaga, NHO Fukuoka Hospital

（Received Nov. 2, 2015, Accepted Nov. 18, 2016）

Key Words: bronchial asthma, guideline, inhaled corticosteroid, respiratory function, severity

はじめに

気管支喘息は慢性の炎症性疾患であり、治療は軽症から重症まで吸入ステロイド (inhaled corticosteroid: ICS) による治療が中心となっている (Available on <http://ginasthma.org/gina-reports/>)¹⁾。ICS 使用中喘息症状はコントロールされるが、ICS を中止すると症状は悪化し呼吸機能は低下するといわれている²⁾。

Global Initiative for Asthma (GINA) のガイドラインでは喘息の長期管理においては、まず最初に重症度を評価し、そして症状の程度に応じた吸入ステロイド量で治療を行うことが推奨されている¹⁾。今回われわれはカルテを10年間にわたり後ろ向き調査し、GINA のガイドラインに従って重症度に応じて ICS を中心とした段階的薬物療法を行っているか否かを検討した。さらに、2001年から2011年の10年間において成人気管支喘息患者の喘息症状と呼吸機能の推移を重症度別に解析し、ICS を中心とした薬物療法の長期的な影響を検討した。

方 法

成人気管支喘息患者で、ICS による10年間の長期治療による喘息症状の増悪予防効果と呼吸機能への影響を検討するため、カルテを後ろ向き調査した。

対象は、2011年に国立病院機構福岡病院外来通院中の成人気管支喘息患者3,098例である。このうち、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) 等の呼吸機能に影響を与える合併症を持っている症例は除外し、10年前の2001年にも通院していた371例を解析した。この371例のうち、10年間、1カ月あるいは2カ月ごとに定期的に通院し ICS を処方されていたことがカルテにて確認された症例を定期通院群、また症状増悪時のみ受診しその時だけ ICS を処方されていた症例を不定期通院群とした。その結果、定期通院群が267例、不定期通院群が104例であった。その中で呼吸機能の解析ができた症例は、定期通院群が83例、不定期通院群が29例であった。症状については、個々の症例につき、カルテから受診回数、救急受診回数、発作受診回数、入院回数、点滴回数を2001年から2011年の10年間にわたる総回数を合計した。救急受診と発作受診回数の2項目については、受診頻度の違う定期通院と不定期通院を比較するために総受診回数に対する割合

も示した。呼吸機能については2001年と2011年の2点で10年間の比較を行った。1日平均吸入 ICS 量は chlorofluorocarbon-beclomethasone dipropionate (CFC-BDP) に換算した。各年度の処方 ICS 量から1日平均吸入 ICS 量を計算し、それを10年間の平均値で表した。本研究は国立病院機構福岡病院倫理委員会の承認 (26-17) を受けた。なお、本研究は人体から採取された試料を用いず、既存の診療情報を用いる観察研究であり、個々の症例からインフォームドコンセントは取っていない。

統計解析

治療重症度 step 1 から step 4 の4群における統計学的検討は、Wilcoxon/Kruskal-Wallis の検定で行い、 $p < 0.05$ の有意差がみられた場合には次に多群間のノンパラメトリックな Wilcoxon 検定によるペアごとの比較を行った。治療重症度それぞれにおける定期通院群、不定期通院群の2群の比較は Wilcoxon/Kruskal-Wallis の検定 (順位和) を行い、呼吸機能の10年後の比較には対応のあるペアの Wilcoxon の符号付順位検定で行った。定期通院群の step 1, 2, 3 に対する step 4 の背景因子の探索には、step 1, 2, 3 と step 4 の2群間に有意差のみられた項目でロジスティック回帰分析を行った。すべての解析はソフト JMP (SAS Institute Inc, USA) を使用した。

結 果

1. 患者背景

定期通院群は年齢が高く、罹病期間が長く、重症度が高かった。不定期通院群は喫煙者が多かった (表 1)。

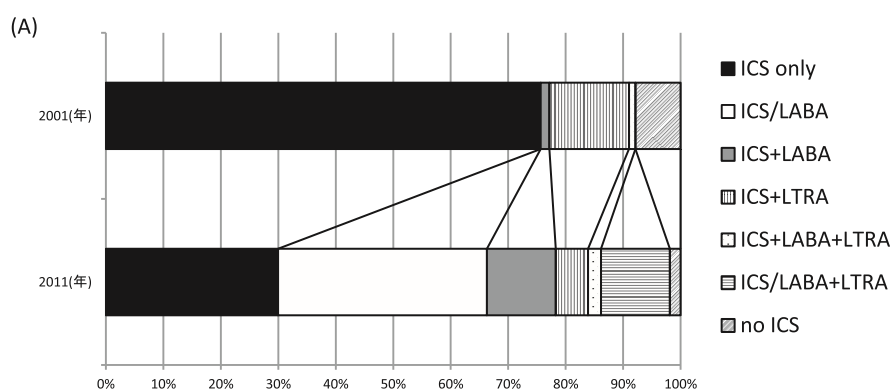
2. 治療薬推移

定期通院群 ($n = 267$) の治療薬について、2001年と2011年とを比較した (図 1-(A))。2001年には ICS 単独での治療が多くを占めていた (75.7%) が、2011年には ICS 単独での治療が減り (30.0%)、代わりに ICS/LABA (Long Acting $\beta 2$ Agonist: 長時間作用性吸入 $\beta 2$ 刺激薬) 配合剤での治療 (36.3%) あるいは ICS+LABA 併用での治療 (12.0%)、ICS/LABA 配合剤+LTRA (leukotriene receptor antagonist: ロイコトリエン受容体拮抗薬) での治療

表 1 患者背景 (2011年)

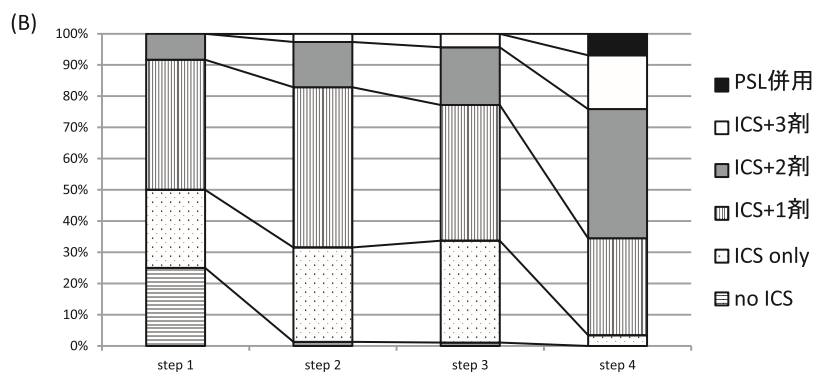
	定期通院	不定期通院	p value
症例数	267	104	
男/女	118/149	54/50	p=0.180
年齢 (歳)	61.2 ± 14.6	51.1 ± 16.3	p<0.001
喫煙：なし/過去あり/現在あり	142/88/34	53/23/28	p=0.003
罹病期間 (年)	23.2 ± 11.7	18.2 ± 11.1	p<0.001
治療重症度：step1/2/3/4	12/76/92/87	29/31/15/29	p<0.001
アトピー/非アトピー	166/90	75/25	p=0.066
IgE (IU/ml)	1062.2 ± 2793.7	312.1 ± 338.8	p=0.245

※step1: 軽症間欠型, step2: 軽症持続型, step3: 中等症持続型, step4: 重症持続型 (mean ±SD)



(A)治療薬の推移

2001年から2011年まで定期通院した成人気管支喘息患者の治療薬推移。
ICS 単独での治療（黒）が減り、ICS と LABA, LTRA との併用療法が増加していた。



(B)重症度別の治療内容

定期通院群の2011年の治療内容を重症度別に示した。step 4 では経口ステロイド併用, ICS+2 剤, ICS+3 剤の割合が多かった。

図 1 定期通院群における治療薬の推移と重症度別の治療内容

(12.0%)が増加していた。

定期通院群の2011年の治療内容を重症度別に比較した (図 1-(B))。step 1, 2, 3 と比較して step 4 では経口ステロイド併用が6.9%みられ, ICS+2 剤, ICS+3 剤の割合が多かった。抗 IgE 抗体薬は日本では2012年11月30日に発売開始されており, 今回の

症例には使用されていなかった。

3. 喘息症状

(1) 定期通院群における ICS 処方量と2011年の治療重症度による症状増悪の比較
step 4 の処方された ICS の1日当たりの CFC-

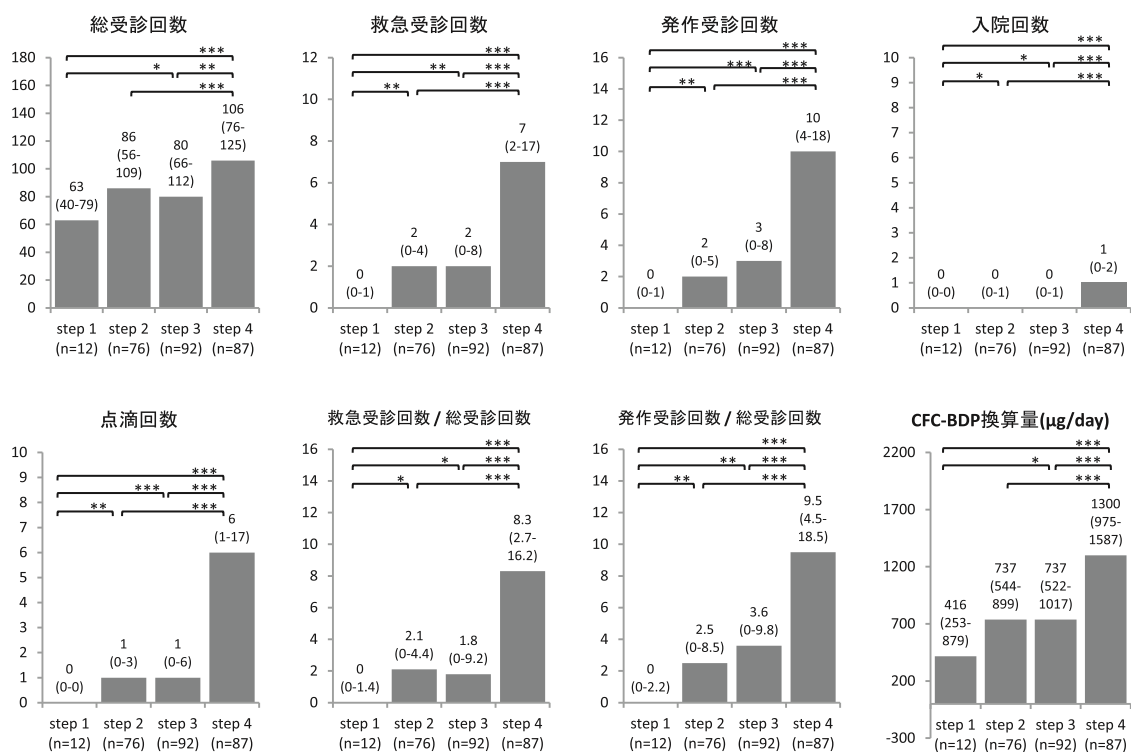


図2 定期通院群の症状増悪の比較

多群間の検定を Kruskal-wallis 検定で行い、有意であったものに関して Willcoxon ペアごとの検定を行った。中央値 (25-75%) を記載。

*** : $p < 0.001$, ** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$.

step 4 は ICS 量 (CFC-BDP 換算量/日)、総受診回数、救急受診回数、発作受診回数、入院回数、点滴回数、救急受診回数割合、発作受診回数割合が step 1, 2, 3 と比べて有意に多かった。

BDP 換算量は、step 1, 2, 3 と比べて有意に高かった ($p < 0.001$)。step 4 は総受診回数、救急受診回数、発作受診回数、入院回数、点滴回数、救急受診回数割合、発作受診回数割合において step 1, 2, 3 と比べて有意に高かった ($p < 0.001$) (図 2)。

(2) 不定期通院群における ICS 処方量と2011年の治療重症度による症状増悪の比較

step 4 の処方された ICS の一日当たりの CFC-BDP 換算量は、step 1, 2 と比べて有意に高かった ($p < 0.01$) が step 3 とは有意差はなかった。step 4 は総受診回数、救急受診回数、発作受診回数、点滴回数、救急受診回数割合、発作受診回数割合において step 1, 2, 3 と比べて有意に多かった ($p < 0.05$ から $p < 0.001$)。step 4 は step 1, 2 と比べて入院回数が多かった。step 1, 2, 3 の間に各項目に有意な差はみられなかった (図 3)。

4. 呼吸機能推移

FEV1.0, %predicted (予測 1 秒量) の10年間の変化量である Δ FEV1.0, %predicted と FEV1.0 (1 秒量) の10年間の変化量である Δ FEV1.0 の2項目について、2011年の治療重症度ごとに定期通院群と不定期通院群を比較した。10年間の比較では Δ FEV1.0, %predicted はすべての重症度で不定期通院群は定期通院群より有意に低下していた ($p < 0.05$ から $p < 0.01$) (図 4(A))。 Δ FEV1.0 は step 3 と step 4 で不定期通院群は定期通院群より有意に低下していた ($p < 0.05$ から $p < 0.01$) (図 4(B))。さらに定期通院群および不定期通院群で重症度別に比較した。 Δ FEV1.0, %predicted については、定期通院群で step 4 は step 1 よりも低下していたが ($p < 0.05$)、step 2, 3 とは有意差がなかった。不定期通院群では重症度別に有意差はみられなかった。 Δ FEV1.0 については、定期通院群で step 4 が step 1, 2, 3 に比べて低下量が大きかった ($p < 0.05$ から $p < 0.01$) が、不定期通院群は有意差がみられなかった (図 4(C))。

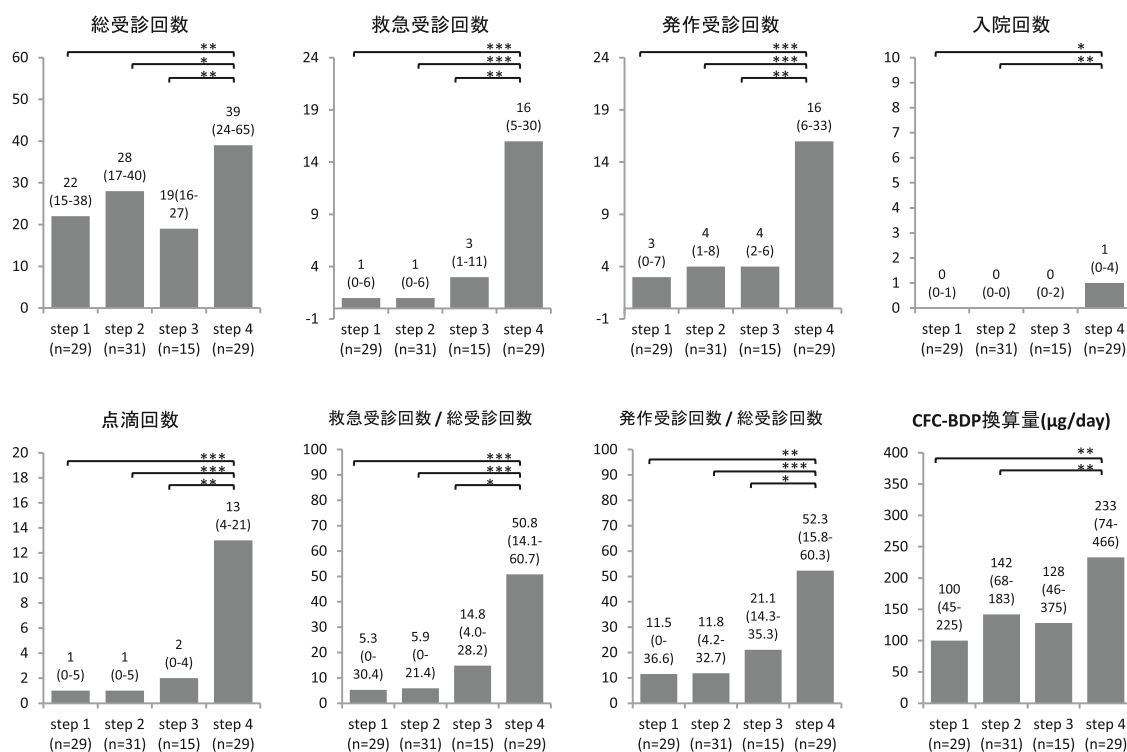


図3 不定期通院群の症状増悪の比較

多群間の検定を Kruskal-wallis 検定で行い、有意であったものに関して Willcoxon ペアごとの検定を行った。中央値 (25-75%) を記載。

*** : $p < 0.001$, ** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$.

step 4 は ICS 量 (CFC-BDP 換算量/日)、入院回数は、step 1, 2 と比べて有意に多かったが、step 3 とは有意差はなかった。step 4 は総受診回数、救急受診回数、発作受診回数、点滴回数、救急受診回数割合、発作受診回数割合において step 1, 2, 3 と比べて有意に多かった。

5. 定期通院群で step 4 の step 1, 2, 3 に対する多変量ロジスティック回帰分析

定期通院群で step 4 の背景因子が step 1, 2, 3 と何が違うのかを探索するために、step 1, 2, 3 と step 4 の 2 群で有意差のあった項目でロジスティック回帰分析を行った (表 2)。 Δ FEV_{1.0} が最も影響度が強く ($p < 0.001$)、続いて末梢血液中の好酸球数と心理的要因であった ($p < 0.05$)。心理的要因としてはうつ症状、パニック障害、神経症、心身症がカルテに記載されていた主な症状であった。

考 案

今回の結果から定期通院群での ICS 処方量は重症度別に増加しており、ガイドラインに準じた治療を行っていたが、不定期通院群は step 3, 4 間に有意差はなかった。10年間の症状からみると step 1, step 2, step 3 はガイドラインに沿った治療によりコントロールできていたが、step 4 はガイドライン

に沿った治療を行ってもコントロールが難しい症例が多かった。一方、呼吸機能は症状の面からはコントロール良好と思われた step 2, step 3 であっても10年後の呼吸機能は低下しており、step 4 は低下度が大きかった。Lange らはコペンハーゲンにおける1976年から1994年にわたる15年間の成人喘息患者と非喘息患者の調査を行い、非喘息患者の呼吸機能は22ml/年の低下に対し喘息患者の呼吸機能は38ml/年と低下が大きかったと報告している³⁾。さらに、Lange らは、成人喘息患者の10年間の調査におけるFEV_{1.0}の低下が、ICSを受けていない患者で51ml/年であったのに対し、ICSを受けている患者では25ml/年であり、ICSでの治療は呼吸機能低下を緩和したが若干の低下を認めたと報告している⁴⁾。これらの報告と今回のわれわれの結果からみて、ICSは喘息症状のコントロールには有用であるが、ICS治療中でも呼吸機能は軽度低下すると思われる。Donahue らはICSは入院につながる喘息悪化を有意に予防すると報告しており⁵⁾、Panizza らや Suissa

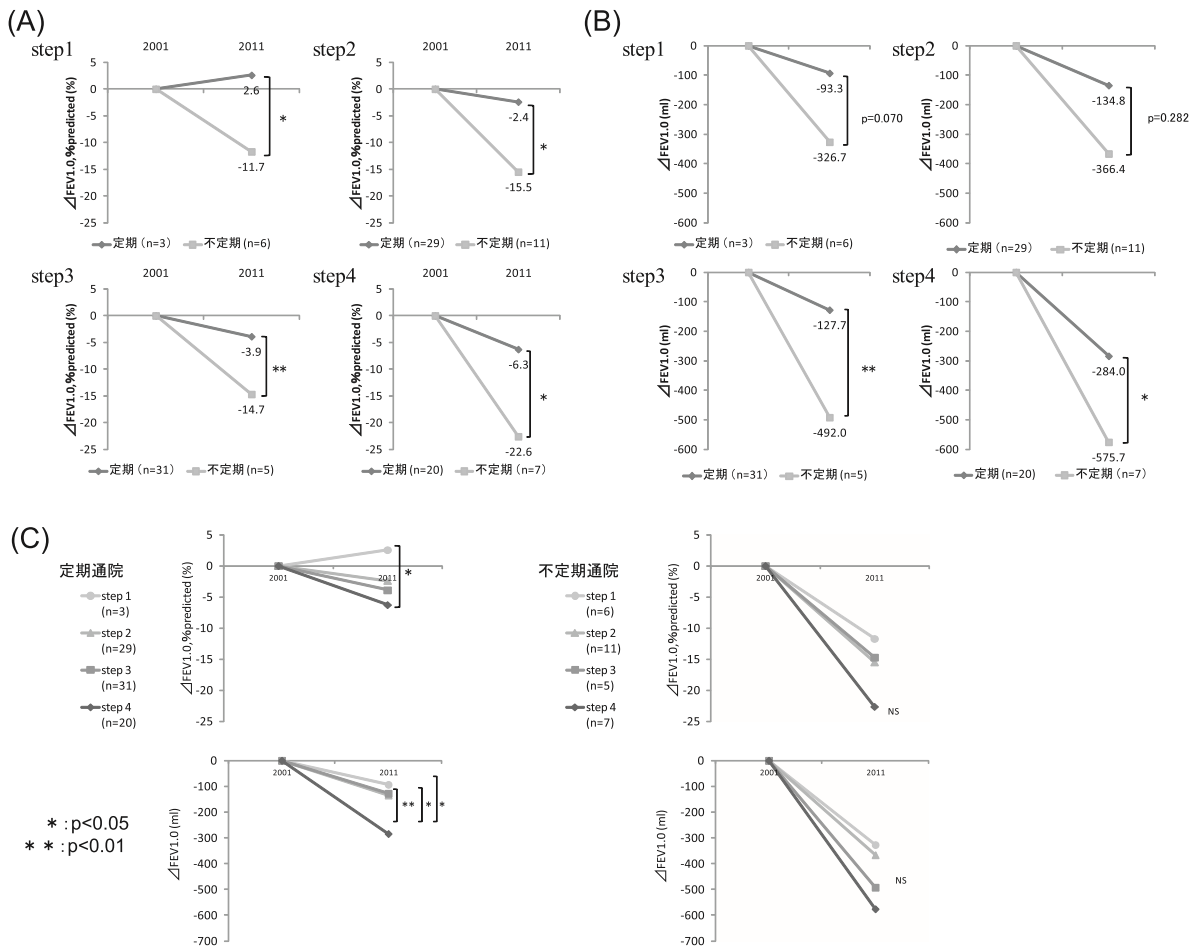


図4

- (A) 治療重症度別にみた定期通院群と不定期通院群での Δ FEV1.0, %predictedの比較。
 Δ FEV1.0, %predictedはすべての重症度で不定期通院群は定期通院群より有意に低下していた。
- (B) 治療重症度別にみた定期通院群と不定期通院群での Δ FEV1.0の比較。
 Δ FEV1.0はstep3とstep4で不定期通院群は定期通院群より有意に低下していた。
- (C) 定期通院群と不定期通院群でみた治療重症度の違いによる呼吸機能の比較。
 Δ FEV1.0, %predictedについては、定期通院群でstep4はstep1よりも低下していたが、不定期通院群では重症度別に有意差はみられなかった。 Δ FEV1.0については、定期通院群で4つのstepの間に有意差がみられ、step4がstep1, 2, 3に比べて低下量が大きかった。不定期通院群は重症度別に有意差がみられなかった。

らは喘息の症状や死亡リスクを改善すると報告している⁶⁾⁷⁾。大田は日本ではICSの使用頻度が2000年から2005年にかけて12%から18%へと6%増加した結果、救急治療と予定外受診が有意に減少し、ICSによる長期管理の有効性を報告している⁸⁾。Williamsらは、ICSのアドヒアランス不良は喘息症状の増悪の一因となるため、高いレベルのアドヒアランスが症状増悪を予防するために必要だと報告している⁹⁾。ChauhamらはICSの定期吸入は間欠的に使用するよりもコントロール良好になると報告している¹⁰⁾。われわれの研究では不定期通院群は重症度が高くても定期通院群よりもICSの吸入量が少なく、症状

のコントロールが悪く、10年後の呼吸機能も低下していた。PauwelsらはICSで治療しているにもかかわらず喘息症状の持続する症例においては、ICSにLABAを併用する治療は症状と呼吸機能を改善すると報告している¹¹⁾。われわれの研究では、定期通院群は不定期通院群に比べて症状増悪は少なく、呼吸機能低下も少なかった。しかし、定期通院であっても治療薬の推移においてICS単独治療よりもLABAやLTRAの併用治療が増えてきていることから、長期間の治療ではICSのみではコントロールできない症例が増加していた。さらに治療重症度がstep4は高用量のICSにLTRAやLABAを併

表2 定期通院群で step 4 の step 1－3 に対する多変量ロジスティック回帰分析

要因 (2011年)	尤度比カイ2乗	オッズ比	95%信頼区間	p値
アトピー型／非アトピー型	1.133	0.424	(0.08-2.06)	0.287
BMI	0.052	0.970	(0.73-1.25)	0.820
△FEV1.0	11.819	0.990	(0.98-1.00)	0.001
副鼻腔炎	0.090	1.719	(0.04-49.17)	0.764
アスピリン喘息	1.770	5.277	(0.43-67.61)	0.183
Brinkman Index	3.250	1.002	(1.00-1.00)	0.071
末梢血好酸球 (%)	6.290	0.724	(0.50-0.94)	0.012
心理的要因	4.707	41.705	(1.47-1563.24)	0.030

用しても症状のコントロールが難しかった。喘息にはさまざまな表現型 (phenotype) が存在し phenotype ごとに治療法が異なるが、Wenzel は重症喘息にもさまざまな phenotype が存在し、背景にある要因は複雑であり、ICS だけではコントロールは困難であると報告している¹²⁾。Wu らはクラスター分析で重症喘息の特徴として呼吸機能低下、血中好酸球数増多、副鼻腔炎などを挙げている¹³⁾。Schneider らはうつとパニック障害は喘息重症化の一因であると報告している¹⁴⁾。われわれの研究においても、呼吸機能低下、血中好酸球数増多、心理的要因が step 4 の増悪因子として強く関与していた。

結論として、喘息患者の症状は step 1, step 2, step 3 はガイドラインに沿った治療により良好にコントロールされていたが、step 4 はコントロール不十分であった。一方、呼吸機能は症状はコントロール良好と思われた step 2, step 3 であっても10年後の呼吸機能は低下しており、step 4 は低下度が大きかった。ICS 治療は喘息症状のコントロールにはきわめて有効性が高いが、長期的にみた場合呼吸機能が軽度低下しその低下を完全に防止することは困難と思われる。ICS 中心の治療で症状のコントロールが不十分で呼吸機能低下も大きい step 4 の治療対策が今後の重要課題であると思われる。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Report. Bethesda : National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication : 02e3659. Updated 2016. 2.
- 2) Haahtela T, Jarvinen M, Kava T et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. N Engl J Med 1994 ; 331 : 700-5.
- 3) Lange P, Parner J, Vestbo J et al. A15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. N Engl J Med 1998 ; 339 : 1194-200.
- 4) Lange P, Scharling H, Ulrik SC et al. Inhaled corticosteroids and decline of lung function in community residents with asthma. Thorax 2006 ; 61 : 100-4.
- 5) Donahue JG, Weiss ST, Livingston JM et al. Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma. JAMA 1997 ; 277 : 887-91.
- 6) Panizza JA, James AL, Ryan G, et al. Mortality and airflow obstruction in asthma : a17-year follow-up study. Intern Med J 2006 ; 36 : 773-80.
- 7) Suissa S, Ernst P, Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation from asthma. Thorax 2002 ; 57 : 880-4.
- 8) 大田健. 喘息死ゼロを目指して. 日内会誌 2009 ; 98 : 2277-84.
- 9) Williams LK, Peterson EL, Wells K, et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. J Allergy Clin Immunol 2011 ; 128 : 1185-91.
- 10) Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. Cochrane Da-

- tabase Syst Rev 2013 ; 28 : 2 : CD009611.
- 11) Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1405–11.
 - 12) Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 172 : 149–60.
 - 13) Wu W, Bleecker E, Moore W et al. Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data. *J Allergy Clin Immunol* 2014 ; 133 : 1280–8.
 - 14) Schneider A, Löwe B, Meyer FJ et al. Depression and panic disorder as predictors of health outcomes for patients with asthma in primary care. *Respir Med* 2008 ; 102 : 359–66.
-

Effect of a 10-Year Severity-specific Stepwise Pharmacotherapy on Symptoms and Respiratory Function in Adult Asthmatic Patients

Terufumi Shimoda, Reiko Kishikawa and Tomoaki Iwanaga

Abstract

【Background】 Very few studies have followed symptoms and respiratory function over 10 years in asthma patients who had been treated according to the severity in a stepwise manner as recommended by the guidelines for the management and treatment of asthma. 【Methods】 We conducted a retrospective study on historical data of 10 years from 2001 retrievable from medical charts of adult asthma patients who were treated as outpatients at Department of Internal Medicine in the National Hospital Organization Fukuoka Hospital in 2011. A total of 371 patients were included in the analysis set and were divided into 2 groups : those who had been making regular visits (n=267) and those with irregular visits (n=104). We analyzed changes in asthmatic symptoms and respiratory function by severity over 10 years. 【Results】 In both regular visit and irregular visit groups, patients at step 4 treatment severity had significantly higher numbers of total visits, emergency visits, attack visits, hospitalizations, infusion treatments, as well as percentages of emergency visits and attack visits compared with those at step 1, 2, or 3 ($p<0.05$ to $p<0.001$). In 10-year comparison, the irregular visit group had greater deterioration of respiratory function at all severity levels compared with the regular visit group ($p<0.05$ to $p<0.01$). Within the regular visit group, patients at step 4 showed a greater reduction of $\Delta FEV_{1.0}$ compared with those at step 1, 2, and 3, while the irregular visit group demonstrated no differences by the severity ($p<0.05$ to $p<0.01$). 【Conclusion】 Based on 10-year data, symptoms at step 2 and 3 are controllable by the therapies recommended by the guidelines but those at step 4 are difficult to control by guideline-based therapy. On the other hand, respiratory function at steps 2, 3, and 4 declined over 10 years with greater reduction at step 4. ICS is useful for controlling the symptoms but too difficult to prevent deterioration of respiratory function completely.