

## 咳喘息患者に対する早期SMART療法導入治療について

Early induction of SMART therapy for cough-variant asthma patients

NTT 東日本関東病院呼吸器センター  
Chest Disease Clinical and Research Institute, NTT Medical center Tokyo

ほうじょうまさゆき  
**放生 雅章**  
Masayuki Hojo



放生 雅章  
1987年 北海道大学医学部卒業、国立病院医療センターにて初期・後期研修  
1995年 カナダ McGill 大学研究フェロー  
2002年 国立国際医療センターアレルギー科医長  
2013年 国立国際医療研究センター病院第2呼吸器科医長  
2016年 NTT 東日本関東病院呼吸器センター長

Key words : 咳喘息, SMART 療法, アドヒアランス, early intervention, ステップダウン

### Abstract

咳喘息に対する早期からの抗炎症治療は典型的喘息への移行を予防する効果もあり臨床的意義は高いが、吸入アドヒアランスに問題が残る。初診時よりシムビコート SMART 療法を導入することは、高い抗炎症効果と増悪抑制効果のみならず、吸入アドヒアランスの改善をもたらす可能性が高い。

今回咳喘息患者に対して早期からブデソナイド/ホルモテロール配合剤(シムビコート<sup>®</sup>; 以下シムビコート) SMART 療法(Symbicort Maintenance and Reliever Therapy)を導入し、患者自身の判断で治療選択を行うことが治療継続の必要性の認識につながるとの仮説のもとに、この SMART 療法を応用した治療パッケージを考案し、その治療効果ならびに吸入アドヒアランスに与える影響を検討したので、その結果を報告する。

### はじめに

本邦においては過去 15 年間、喘息死亡者数減少という点で世界に誇るべき成果を上げてきた。それにはGINA<sup>1)</sup>を始めとするガイドラインの普及と、吸入ステロイド(ICS)ならびにICS/長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬(LABA)配合剤の広く、かつ適切な使用が大きな役割を果たしてきた。しかし疫学調査の結果などからはコントロール不良患者がまだ半数以上残ると考えられ、成人喘息治療には、ガイドラインの更なる普及、早期診断・早期治療の徹底、アドヒアランス向上などが普遍化を要する課題として、依然残されている。我々は

### 1. 咳喘息継続治療の重要性

喘息治療においては早期発見・早期治療、すなわち early intervention による重症化予防の必要性が叫ばれて久しい。4 週間以上持続するいわゆる遷延性咳嗽は我々が実地臨床の場で遭遇することの多い疾患であるが、本邦ではその原因疾患は咳喘息が最も多く、その約半数を占めるとされている。咳喘息患者では通常の喘息患者と同等の気道好酸球性炎症が存在し、未治療ではその約 1/3 が 5 年の経過で典型的喘息に移行するとされており、咳喘息は咳嗽のみを臨床症状とする典型的喘息の前駆段階とする概念が一般化しつつある。また、それらの患者に対して早期から ICS を導

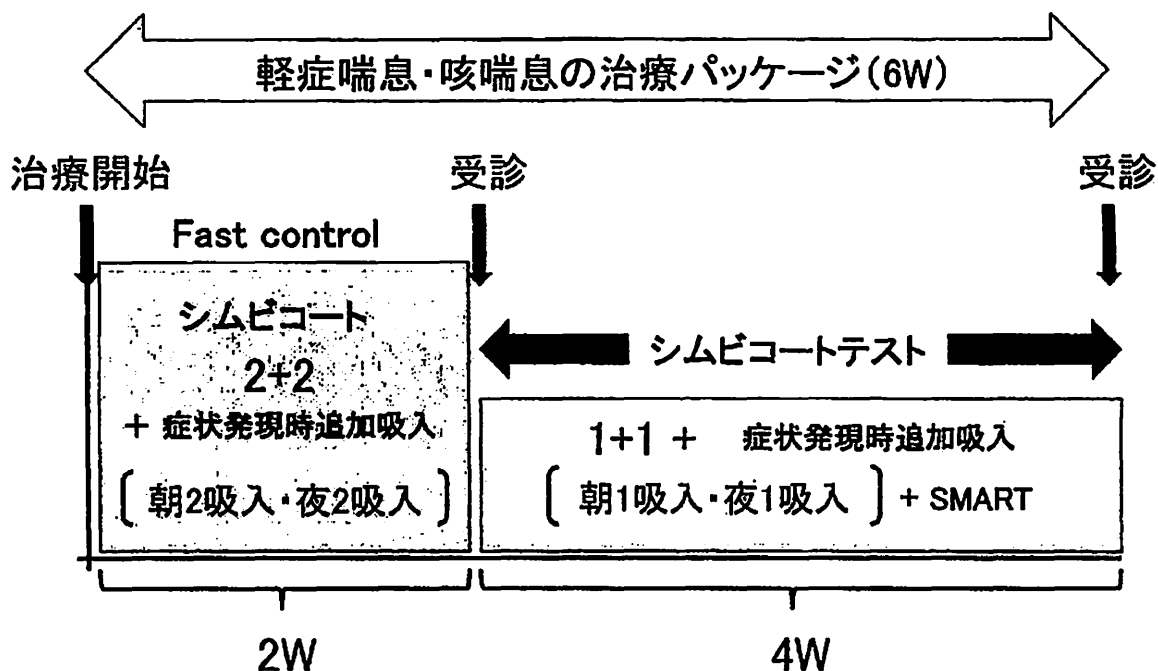


図1 咳喘息患者に対する治療パッケージ

入することで約2/3の患者が典型的な喘息に移行しないと報告<sup>3)</sup>もある。したがって咳喘息に対する早期からの抗炎症治療の追加は喘息に対する究極のearly interventionであり、その重要性はプライマリ医家の間でも認識されつつあるものとする。しかしながら喘息患者における吸入アドヒアランスは他の慢性疾患における服薬率と比較しても極端に低く、多くの国で吸入薬開始1年後の使用継続率は約10%と報告されている。症状を有する慢性喘息患者におけるこれらの状況を鑑みると、比較的早期に症状が消失する咳喘息患者における治療継続の困難は想像に難くなく、これらの患者でアドヒアランスを上げるには患者自身に継続治療の必要性を十分に認識してもらうべきと考える。すなわち患者の嗜好や有害事象も考えた適切な吸入製剤の選択と、正しい手技による効率的な治療を可能にする吸入支援ならびに十分な抗炎症治療による速やかな症状改善により、まず患者に治療効果を実感してもらうことが必要条件とな

る。その後、患者からは必ず治療継続期間を尋ねられると思うがこれに対する回答は意見が分かれるため、あえてこの段階で治療のステップダウンを行うことで、患者の治療継続へのモチベーションを高める。さらにはその結果として、少しコントロールを悪化させることにより患者自身の判断で治療選択を行うことが、治療継続の必要性の認識につながる治療法ではないかとの仮説をもとに以下に述べる治療パッケージを考案し、その有用性を検討することとした。

## 2. 咳喘息患者を対象とするSMART療法を応用した治療パッケージ

我々が考えた治療パッケージを図1に示す。この治療パッケージはGINA2016が推奨する、喘息診断の確認に役立つための長期管理薬のステップダウン方法の記載に基づき作成した。文中の「ステップダウン後に症状が増加し、変動性気流制限が確認された場合は喘息の診

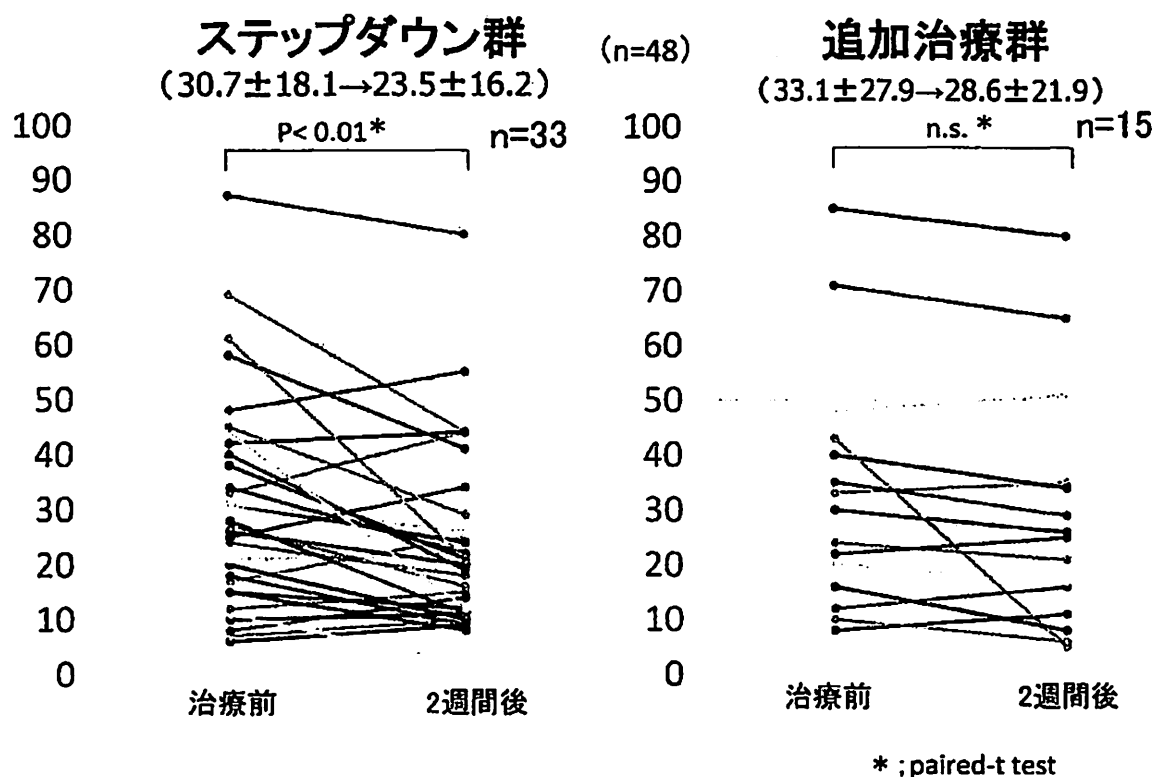


図2 Fast control 2+2 吸入 SMART 2 週間治療前後の呼気 NO の推移

断が確認される」とする記述を患者理解に置き換え、その推奨する「ICS の 25 ~ 50% 減量」「2 ~ 4 週間以内に喘息コントロールの評価を行う」「症状が悪化した場合の対応法を患者が理解できるようアクションプランを作成する」といった方略を SMART 療法に応用したものである。

対象は当院外来を受診した未治療の成人咳喘息患者。咳喘息の診断は臨床症状、呼吸機能検査、呼気中一酸化窒素（呼気 NO）などを参考にアレルギー専門医が行った。まず 2 週間、速やかな症状改善と十分な抗炎症治療を目的にシムビコート朝夜各 2 吸入（1 日 4 吸入）+ 症状発現時追加吸入の SMART 療法で治療を導入する（Fast Control フェーズ）。2 週間後の再診時に、3 点の評価基準（1）夜間覚醒がない、（2）最初の咳症状を 10 とした時の現在のスコアが患者判断で 3 点以下、（3）過去 3 日間は追加吸入がない、を全て満たし、一定

以上のコントロールが達成されたと評価された患者は、朝夜各 1 吸入（1 日 2 吸入）+ 追加吸入の SMART 療法にステップダウンする（シムビコートテスト・フェーズ）。この段階でこれらの基準を満たせなかった患者は 2 週間の Fast Control が追加される。その後 3 ヶ月間、1 日 2 吸入 SMART 療法を継続させ、治療継続率・悪化時追加吸入回数・呼気 NO などをエンドポイントとして臨床経過を追跡した。なお本臨床試験は NTT 東の本関東病院倫理委員会の承認を経て実施している。

2016 年 10 月より翌 3 月までにエントリーされた症例は 48 例。そのうち 2 週間の Fast Control フェーズでステップダウンが可能となった患者は 33 例（69%；ステップダウン群）。評価基準を満たさず抗炎症治療の追加が必要となった 15 症例（追加治療群）中、2 週間後に全ての条件を満たしシムビコートテストへ移行した症例が 9 例あり、合計 41 例（85%）

(n=33)

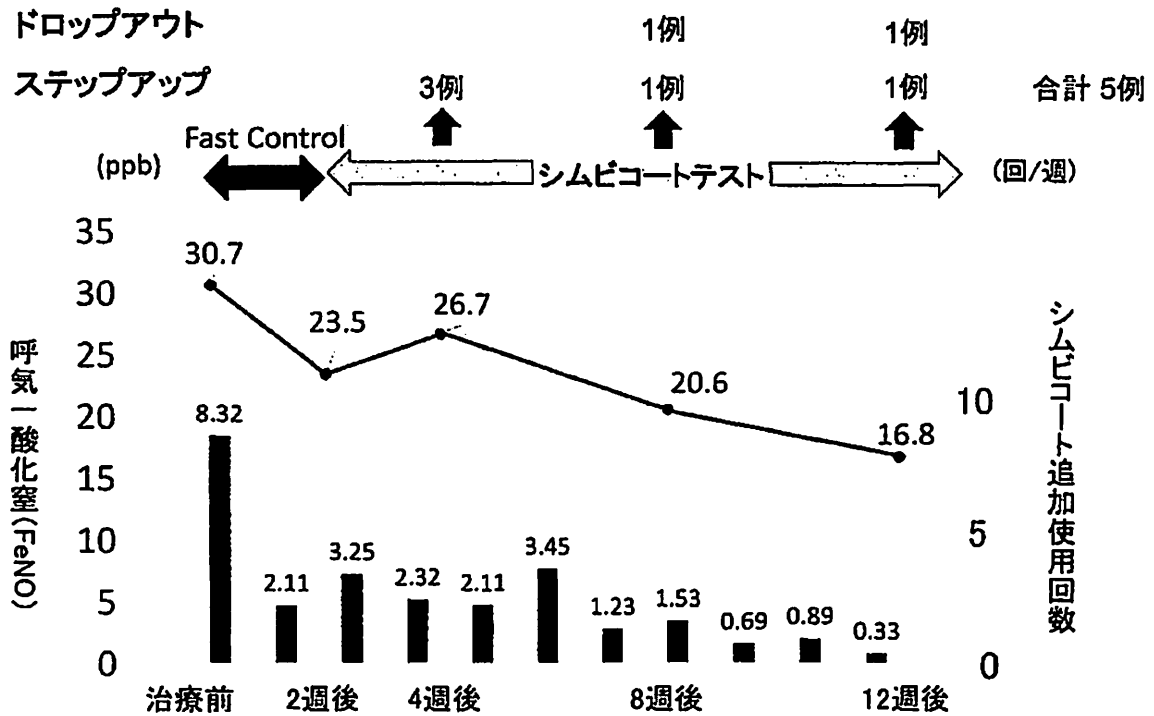


図3 Fast control 2週間でステップダウン可能となった群におけるその後の臨床経過

が4週間でステップダウンが可能となった。図2にステップダウン群と追加治療群における呼気NOの推移を示すが、ステップダウン群において有意な低下を認め、我々の提案した評価基準が気道抗炎症効果を反映するものであることが示唆された。

図3にステップダウン群がシムビコートテストに移行した後の臨床経過を示す。シムビコート定期吸入が1日4から2吸入にステップダウンされたことにより、一時的に呼気NOや追加吸入回数は増加するものの、その後はこれらの指標も徐々に減少し3ヶ月にわたり良好な経過をたどっている。33例中5例(15%)が再度定期吸入の増量が必要となったが、そのうち3例はステップダウン後2週間での増量であった。3週間の経過を通じ全身性ステロイド投与を要する中等度以上の増悪を経験した患者はなく、ドロップアウトは2例であり、この期間における服薬順守率は空のディ

バイスを用い計算したところ93%であった。

### 3. SMART療法を応用した治療パッケージの利点と今後の課題

我々は今回、重症化抑制のための early intervention の観点から咳喘息患者に対し初診時から SMART 療法を応用した治療パッケージを用いることで、高い抗炎症効果と増悪抑制効果のみならず3ヶ月間にわたる高い吸入アドヒアランスが達成できる可能性が高いことを示した。1日4吸入 SMART 療法による Fast Control の持つ速やかかつ確実な抗炎症治療効果に関する報告は多い<sup>34)</sup>。シムビコートの1日2吸入は4吸入と比較すると気道抗炎症効果は有意に低下し<sup>5)</sup>、Euro SMART 試験でも SMART 療法の1日4吸入群では2吸入群に比べて初回の喘息増悪が起こるまでの期間を有意に延長すると報告されている<sup>6)</sup>。し

かしながら Euro SMART 試験のサブ解析では、非喫煙者群や FEV<sub>1</sub>% が 80% 以上の症例では 1 日 2 吸入群でも増悪率に差がないとされている。咳喘息患者は多くの症例がこれに合致すると思われることから、十分な抗炎症治療後の 1 日 2 吸入 SMART 療法は、安全かつ患者自身が治療の必要性を認識させることにつながるステップダウン治療と考え今回の治療パッケージを考案した。

咳喘息患者に対する治療期間に関しては、ガイドラインにおいても明確な回答はなく、GINA2016 のコントロール達成後のステップダウン方法の記載では「成人での低用量 ICS からの ICS 完全中止は増悪のリスクを高めるため勧めない」で、継続治療を勧めている。しかし実地臨床の場においては、「ほとんどの患者にとって 3 ヶ月毎の ICS 用量の 25 ~ 50% の減量は実行可能であり、安全である (エビデンスグレード A)」の記載にあるように、治療の見直しは 3 ~ 6 ヶ月の期間を目安に慎重に行うべきと考えるし、現実的にはこの期間であれば患者も受け入れ可能ではないと思われる。

#### おわりに

我々は今回、咳喘息患者に対し初診時から SMART 療法を用いることで、臨床効果のみならず、高い吸入アドヒアランスが達成できることを示した。実地臨床の場においても、喘息診療の質を高め患者の満足度を改善させ、

ひいてはアドヒアランスを向上させるためには、ガイドラインに則りながらも患者自身の認識を高めていく教育ならびに治療法の選択が重要になっていくものと考えられる。

#### 文献

- 1) Global Initiative for Asthma (GINA) . Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop report: National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health, updated 2016 Available from <http://www.ginasthma.com/>
- 2) Matsumoto H, Niimi A *et al.*: Prognosis of cough variant asthma: a retrospective analysis. *J Asthma* 2006; 43: 131-5.
- 3) Hozawa S. *et al.*: Comparison of early effects of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy with fluticasone furoate/vilanterol for asthma patients requiring step-up from inhaled corticosteroid monotherapy. *Pulm Pharmacol Ther.* 2016; 37: 15-23.
- 4) 放生雅章, 工藤宏一郎 他: 中等症持続型喘息患者に対するブデソニド/ホルモテロール配合剤固定用量治療による抗炎症効果等の臨床的有用性に関する検討 *Alerugi* 2011; 60: 575-85.
- 5) Hujo M, Sugiyama S *et al.*: Asthma control can be maintained after fixed-dose, budesonide/formoterol combination inhaler therapy is stepped down from medium to low dose. *Allergol Int* 2013; 62: 91-8.
- 6) Aubier M, Buhl R *et al.*: Comparison of two twice-daily doses of budesonide/ formoterol maintenance and reliever therapy. *Eur Respir J.* 2010; 36: 524-30.

