

原 著 軽症～中等症の気管支喘息患者における  
治療薬休薬が呼吸機能に及ぼす影響

<sup>1)</sup>昭和大学医学部薬理学講座（臨床薬理学部門）

<sup>2)</sup>昭和大学附属烏山病院検査室

<sup>3)</sup>昭和大学臨床薬理研究所

<sup>4)</sup>昭和大学医学部内科学講座（呼吸器アレルギー内科学部門）

肥田 典子\*<sup>1)</sup> 手塚 美紀<sup>2)</sup> 熊坂 光香<sup>2)</sup>  
三邊 武彦<sup>1,3)</sup> 鈴木 立紀<sup>3)</sup> 龍 家 圭<sup>3)</sup>  
山崎 太義<sup>3)</sup> 廣澤 槇子<sup>1)</sup> 田中 明彦<sup>4)</sup>  
大 田 進<sup>4)</sup> 相良 博典<sup>4)</sup> 小林 真一<sup>3)</sup>  
内田 直樹<sup>1,3)</sup>

抄録：気管支喘息（喘息）は気道の慢性炎症，可逆性のある気流制限，気道過敏性亢進と繰り返し起こる咳，喘鳴，呼吸困難で特徴づけられる閉塞性呼吸器疾患である。喘息予防・管理ガイドライン 2012では吸入ステロイドが長期管理薬の中心に位置づけられ，治療目標として健康人と変わらない日常生活が送れること，喘息発作が起こらないこと，非可逆的な気道リモデリングへの進展を防ぐこと等が掲げられており，ガイドライン導入後の喘息死は確実に減少している。しかし，アドヒアランス不良による喘息発作による救急外来受診は少なからず存在し，入院治療を要する例もある。これまでに長期間の喘息治療薬の休薬が呼吸機能検査に及ぼす影響を検討した報告は多くあるが，短期間休薬の影響については検討が不十分である。今回，症状安定期の喘息患者において喘息治療薬を短期間休薬し，休薬前後での呼吸機能の変化を検討したので報告する。健康成人15名および喘息患者20名についての呼吸機能検査（forced vital capacity；FVC，forced expiratory volume in one second；FEV<sub>1.0</sub>，forced expiratory volume % in one second；FEV<sub>1.0</sub> %，percent predicted forced expiratory volume in one second；%FEV<sub>1.0</sub>， $\dot{V}_{25}$ ， $\dot{V}_{50}$ ，peak expiratory flow；PEF）結果を，2014年4月から7月に昭和大学臨床薬理研究所にて実施した治験のデータより抜粋して解析を行った。喘息患者では吸入ステロイドのみ継続し，治療薬の種類によって中止期間を指示した。長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬は48時間前から，ロイコトリエン受容体拮抗薬は24時間前から，抗アレルギー薬は72時間前からの休薬とした。各呼吸機能検査値について比較検討した。健康成人では2回目来院時ではFEV<sub>1.0</sub> %， $\dot{V}_{50}$ ， $\dot{V}_{25}$ 値の有意な増加を認めた。一方喘息患者では2回目の来院時のPEFが有意に低下した。特に喘息治療薬として吸入ステロイド/長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬配合剤を使用している症例では休薬によるPEF低下率が大きかった。喘息患者では，短期間の治療薬休薬によって自覚症状の増悪がなくてもPEF低下がみられることが確認された。短期休薬によるPEF低下と長期休薬による喘息コントロールの悪化との関連について今後の検討が必要であり，喘息コントロール良好を維持するためには，アドヒアランス向上を目的とした患者教育が重要と考えられた。

キーワード：気管支喘息，呼吸機能，吸入ステロイド，長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬，休薬

気管支喘息（喘息）は気道の慢性炎症，可逆性のある気流制限，気道過敏性亢進と繰り返し起こる咳，喘鳴，呼吸困難で特徴づけられる閉塞性呼吸器

疾患である<sup>1)</sup>。わが国の喘息の有病率は，2004～2006年度の厚生労働省科学研究事業研究班によって ECRHS（European Community Respiratory

\*責任著者

Health Survey) 調査用紙を用いた喘息調査によると 5.4 % と報告されている<sup>2)</sup>。

小児喘息では 60 ~ 80 % の症例で思春期を経て成長に伴い自然治癒するといわれている<sup>3,4)</sup>が、成人発症の喘息は喘息全体の 70 ~ 80 % を占め、そのうち 40 ~ 60 歳代の発症が 60 % 以上を占める<sup>5,6)</sup>。成人喘息では、3 年以上無治療、無症状の緩解状態になることもあると報告されているが、再発を予防するためにも年に 1 ~ 2 回の定期的な受診が必要な場合が多い<sup>7)</sup>。

喘息の治療薬は大きく長期管理薬と発作治療薬の 2 つに大別される。長期管理薬として、アレルギー性炎症を抑えることを目的に吸入ステロイド薬 (inhaled corticosteroid ; ICS) を中心とした治療が行われ、なかでも配合剤として吸入ステロイド / 長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬 (inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta_2$  agonist ; ICS/LABA) の使用頻度が高く、かつ、効果が示されている。最近では、ICS を中心とする抗炎症薬が普及するにつれて喘息死や喘息による入院数は減少している。しかしながら、入院を要する喘息発作症例も少なくなく、約 10 % がアドヒアランス不良との報告<sup>8)</sup>もあり、治療に際しては服薬アドヒアランスの低下が問題となる。

また、喘息は、気流制限、気道過敏性、気道可逆性で特徴づけられる疾患である。呼吸機能検査は気流制限を測定する目的で行われるほか、喘息の診断、治療方針決定、経過観察のために有用である。喘息が疑われる患者では最初に呼吸機能検査を行うことが推奨されている<sup>9)</sup>。今回、昭和大学臨床薬理研究所にて株式会社三和化学研究所との共同研究として行われた治験で得られた健康成人と喘息患者の呼吸機能検査値を検討した。本検討は、治験実施計画書の規定に基づき、治験参加の適格性確認目的にて施行したスクリーニング検査における呼吸機能検査と試験への組入れが適格と判断した被験者について行った一定期間の喘息治療薬休薬後の 2 回目の呼吸機能検査を施行したものである。喘息治療においては薬物治療が継続して行われることが病状のコントロールに重要である。患者の服薬アドヒアランス低下は、喘息発作や呼吸機能の低下を惹起する危険性がある。したがって、喘息患者に対して休薬を指示・誘導した臨床研究の実施は安全性や倫理性の問題から困難である。本検討でデータを使用した治験

では、組入れ適格と判断した被験者に対し、引き続き治験薬吸入し、気道過敏性試験を施行したものである。気道過敏性試験に対する既存の喘息治療薬の影響を最小化するため、治験参加被験者に対しては現行喘息治療薬の休薬を治験実施計画書の規定に基づき行った。これらの治験実施上の配慮により、喘息患者の短期間休薬による呼吸機能への影響を観察・評価することが可能となった。これまでに喘息コントロールが ICS/LABA にて良好となった場合に LABA を中止した際に自覚症状増悪することや無症状期間が短縮するといった報告<sup>10)</sup>がある。そこで今回、治験参加に伴い行われた喘息治療の休薬をアドヒアランスの低下と想定し、アドヒアランス不良な患者では呼吸機能がどのように変化するかについて、健康成人と比較検討を行うとともに、喘息患者での休薬前後の呼吸機能検査値の変動についての検討を行った。

## 研究方法

### 対象

2014 年 4 月から 7 月に昭和大学臨床薬理研究所にて実施した治験にエントリーした健康成人および喘息患者を対象とし、事前に文書にて同意を得た被験者候補に対し、スクリーニング検査を行った。なお、本研究は昭和大学附属烏山病院臨床試験審査委員会にて審査・承認を受けた。

スクリーニング検査では、診察 (問診・聴診)、被験者背景、血圧・脈拍数の測定、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学検査、尿検査)、妊娠検査 (妊娠可能な女性のみ)、安静時 12 誘導心電図、結核菌特異的インターフェロン- $\gamma$  産生能、HIV 抗原・抗体、HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒血清反応検査を実施した。加えて、医師の診察も行い、治験参加の適格性の確認を行った。

治験の被験者の選択基準は下記の通り設定した。健康成人、喘息患者ともに、①年齢が満 20 歳以上 65 歳未満の者、②本人からの文書同意の取得が可能な者とした。喘息患者では、これらの基準に加え、③喘息と診断されている患者、④所定期間に併用禁止薬を使用中止できる患者を対象とした。

また、今回の治験では、健康成人、喘息患者ともに、次の条件のいずれかに該当する者は除外とした。

①薬物アレルギーの既往を有する者、②スパイロメトリーの適切な施行が困難な者、③登録6か月前までに、胸部または腹部に外科的治療を受けた者、④登録6か月前までに、頭蓋内病変・眼科疾患・耳鼻科疾患・呼吸器疾患の外科的治療を受けた者、⑤気胸等の呼吸器疾患および結核等の感染症疾患を合併している者、⑥登録日に呼吸困難、喘鳴を有する者、⑦コリン作用薬投与に影響を受ける疾患を合併している者、⑧登録日に中等度の気道閉塞（FEV<sub>1</sub>が予測値の60%あるいは1.5L未満）を有する者、⑨登録3か月前までに、心筋梗塞または脳卒中が認められた者、⑩コントロール不良の高血圧を合併している者、⑪薬物依存またはアルコール依存の合併症および既往のある者、⑫安全性上不適格と判断される合併症を有する者、⑬スクリーニング検査時のASTまたはALTが100 IU/L以上の者、⑭スクリーニング検査時の血清クレアチニンが男性1.5 mg/dL以上、女性1.3 mg/dL以上の者、⑮現喫煙者、スクリーニング検査時の禁煙継続期間が1年未満の者および10箱/年以上の喫煙歴を有する者、⑯妊婦、妊娠している可能性のある女性、妊娠を希望している女性および授乳中の女性、⑰スクリーニング検査前12週間以内に他の臨床試験に参加した者、⑱その他、治験責任医師または治験分担医師が不適当と判断した者。

加えて、健康成人では、①治験責任医師又は治験分担医師が、被験者の安全性および治験薬の評価に影響を及ぼすと判断した現病歴・既往歴を有する者、②登録前2週間以内に何らかの薬物を使用した者、③スクリーニング検査時のBMIが18.5未満、25.0以上の者、④アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、慢性蕁麻疹、食物アレルギーのいずれかを有するもの、⑤両親や兄弟がアレルギー疾患を有するもの、⑥慢性副鼻腔炎を有する者、⑦登録前6週間以内に上気道炎、急性副鼻腔炎等の感染症関連の症状があった、または治療を行った者を除外とした。

一方、喘息患者では、健康成人被験者への上記の除外基準とは別に①登録前12週間以内に喘息悪化により入院した患者、②本治験薬の有効性および安全性評価に影響を及ぼすと考えられる呼吸器疾患を合併している患者を除外基準として設定した。これらの基準により本治験の対象となる喘息被験者は喘

息予防・管理ガイドライン2012<sup>1)</sup>において軽症間欠型、軽症持続型、中等症持続型でコントロールされた状態の者となるように選択基準・除外基準を設定した。なお、来院時の診察において、呼吸困難感や咳嗽などの自覚症状や喘鳴がある者、聴診にて気道狭窄所見が疑われる者については除外した。

上記の選択基準に合致し、除外基準への抵触がない被験者を治験に組み入れた。組み入れた被験者は実施施設に再度来院し、呼吸機能検査を再度実施した。その際、喘息患者被験者においては、気道過敏性試験<sup>1)</sup>(日本アレルギー学会による標準法)を実施する際に使用する休薬期間に準じて休薬期間を設定し、適切な休薬を行った後に呼吸機能検査を行うこととした。

#### 呼吸機能検査

電子スパイロメータ(チェスト株式会社 CHEST-GRAPH HI-105)を用いて呼吸機能検査を行った。被験者は4週間以内の別日に来院、呼吸機能検査を原則2回ずつ施行した。検査は呼吸機能検査ガイドライン<sup>12)</sup>に基づき行った。1回目の測定において、FEV<sub>1.0</sub>が適切に測定されており、そのFEV<sub>1.0</sub>が最高値であると判断された場合には、2回目の測定は省略可能とした。呼吸機能検査ではFVC、FEV<sub>1.0</sub>、FEV<sub>1.0</sub>%、%FEV<sub>1.0</sub>、 $\dot{V}25$ 、 $\dot{V}50$ 、PEFの各項目を評価した。喘息患者では2回目の来院前に併用薬の種類に従い一部の使用を中止した。併用禁止薬と中止期間を表1に示す。吸入薬はICS単剤のみ継続使用を許可し、ICS/LABA使用中の被験者については48時間前から吸入薬使用を中止するよう指示した。

#### 統計解析

データは平均±標準偏差(SD)で示した。統計ソフトはSPSS Version 22.0を用いた。試験対象の背景の群間比較はカイ二乗検定を用いて行い、評価項目については2群の差はStudent t検定、3群以上の差については一元配置分析の後にDunnnett t検定を用いた。

## 結 果

#### 被験者背景

健康成人28名から試験参加の自由意思による同意を文書にて取得した。薬物アレルギーの既往がある者1名、スパイロメトリーの適切な施行が困難な

者2名、呼吸器疾患の合併が疑われる者（T-SPOT陽性）1名、除外基準に抵触する喫煙歴のある者1名、他の臨床試験への参加から12週経過していない者1名、BMIが基準を満たさない者2名、アレルギーの家族歴がある者1名の計9名は除外した。また同意撤回者は2名であった。

上記の11名の被験者を除いた17名を試験参加が適格であると判断し、試験実施計画書において設定した投薬目標被験者数15名に達するまで順次来院させ試験を実施した。

一方喘息患者は44名から同意を取得した。スクリーニング検査時点においてFEV<sub>1</sub>%が70%以下の者3名、喘息の診断が明確でない者4名、薬物アレルギーを有する者1名、スパイロメトリーの適切な施行が困難な者5名、肝機能障害のある者2名、喫煙者2名、他の臨床試験から12週経過しない者1名、試験責任医師または試験分担医師が不適当と

判断した者3名の計20名を除外した。残りの24名の被験者を試験への参加が適切であると判断した。組入れが適切と判断した24名は、現行の喘息治療薬を、試験実施計画書にて設定した休薬期間に従って休薬した後、再度実施施設へ来所させ投薬目標被験者数15名に達するまで順次来院させ、2回目の呼吸機能検査を実施した。2回目の呼吸機能検査により、投薬基準①FEV<sub>1.0</sub>%が70%以上、②試験薬の基材として使用する生理食塩水による気道過敏性がないことを確認するためネブライザーで生理食塩液を2分間吸入した後のFEV<sub>1.0</sub>低下率が、生理食塩液吸入前のFEV<sub>1.0</sub>と比較して10%未満であることを確認した者に対して、引き続き試験薬の投与を行った。

2回目の呼吸機能検査の結果、上記の2項目の投薬基準に合致しない被験者は試験終了とし、事前に設定した試験完了症例15例となるまで順次組入れを行った。今回の研究は試験薬の投与の有無にかかわらず、試験実施計画書の規定の基づき2回の呼吸機能検査を施行した被験者の解析を行ったため、健康成人群では15名、喘息患者群では20名で解析を行った。

被験者の背景を表2に示す。被験者年齢およびBMIにて群間に有意な差を認めた。喘息患者の喘息治療薬の使用状況については表3に示す。

健康成人での呼吸機能の変化

健康成人被験者における呼吸機能検査のスクリーニング検査時（pre）および2回目の来院時（post）の各パラメータの値を表4に示す。FEV<sub>1</sub>%,  $\dot{V}_{50}$ ,  $\dot{V}_{25}$ は2回目の来院時の計測において、スクリーニ

表1 併用禁止薬、制限食および療法と中止期間

| 併用禁止薬剤                                  |        |
|---|--------|
| (1) $\beta_2$ 刺激薬                       |        |
| ・短時間作用型吸入気管支拡張薬<br>(サルブタモール, プロカテロール等)  | 8時間以上  |
| ・長時間作用型吸入気管支拡張薬<br>(サルメテロール, ホルモテロール等)  | 48時間以上 |
| ・長時間経皮吸入気管支拡張薬<br>(ツロブテロール)             | 48時間以上 |
| (2) 抗コリン薬                               |        |
| ・チオトロピウム, グリコピロニウム                      | 1週間以上  |
| ・オキシトロピウム, イプラトロピウム                     | 24時間以上 |
| (3) 経口気管支拡張薬                            |        |
| ・テオフィリン液                                | 12時間以上 |
| ・中間作用型テオフィリン                            | 24時間以上 |
| ・長時間作用型テオフィリン                           | 48時間以上 |
| ・標準 $\beta_2$ 刺激薬                       | 12時間以上 |
| ・長時間作用型 $\beta_2$ 刺激薬                   | 24時間以上 |
| (4) クロモグリク酸ナトリウム                        |        |
|   | 8時間以上  |
| (5) 抗ヒスタミン薬                             |        |
| (ヒドロキシジン, セチリジン)                        | 3日間以上  |
| (6) ロイコトリエン受容体拮抗薬                       |        |
|   | 24時間以上 |
| 制限食                                     |        |
| ・コーヒー, 紅茶, コーラ, チョコレートなど<br>(カフェイン含有飲料) | 検査当日   |
| 併用禁止療法                                  |        |
| ・アレルギー免疫療法                              | 検査当日   |

表2 被験者背景

|                          | 健康成人<br>(n=15) | 喘息患者<br>(n=20) |
|--------------------------|----------------|----------------|
| 男/女                      | 7/8            | 6/14           |
| 年齢 (歳)                   | 34.3 ± 14.1    | 39.3 ± 9.11*   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 20.5 ± 1.42    | 23.8 ± 5.71*   |
| 喫煙歴 (名)                  | 1              | 3              |
| 喘息の家族歴 (名)               | 0              | 4              |
| 罹病期間 (年)                 | N.A.           | 19.9 ± 13.4    |

平均 ± 標準偏差.

BMI; body mass index, N.A.; not applicable

\* : p < 0.05 (student t-test)

表 3 喘息患者の喘息治療内容

| 喘息治療薬           | 人数 |
|-----------------|----|
| ICS/LABA, 内服薬併用 | 4  |
| ICS/LABA 単独     | 8  |
| ICS, 内服薬併用      | 2  |
| ICS 単独          | 3  |
| SABA 屯用のみ       | 3  |
| 合計              | 20 |

ICS; inhaled corticosteroid, LABA; long acting  $\beta_2$  agonist, SABA; short acting  $\beta_2$  agonist

表 4 健康成人の呼吸機能の変化

|                          | pre             | post            | p 値   |
|--------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| FVC (L)                  | 3.71 $\pm$ 0.97 | 3.71 $\pm$ 0.94 | 0.898 |
| FEV <sub>1.0</sub> (L)   | 3.09 $\pm$ 0.78 | 3.14 $\pm$ 0.82 | 0.135 |
| FEV <sub>1.0</sub> % (%) | 82.5 $\pm$ 5.80 | 84.3 $\pm$ 6.04 | 0.014 |
| %FEV <sub>1.0</sub> (%)  | 92.3 $\pm$ 11.3 | 93.3 $\pm$ 12.1 | 0.245 |
| V50 (L/s)                | 3.61 $\pm$ 0.97 | 3.82 $\pm$ 0.99 | 0.001 |
| V25 (L/s)                | 1.44 $\pm$ 0.68 | 1.59 $\pm$ 0.73 | 0.017 |
| PEF (L/s)                | 8.12 $\pm$ 1.86 | 8.25 $\pm$ 2.23 | 0.531 |

平均  $\pm$  標準偏差.

FVC; Forced Vital Capacity (努力性肺活量),  
FEV<sub>1.0</sub>; forced expiratory volume in one second (1 秒量)  
FEV<sub>1.0</sub> %; forced expiratory volume % in one second (1 秒率)  
%FEV<sub>1.0</sub>; percent predicted forced expiratory volume in one second (予測 1 秒量に対する %)  
PEF; peak expiratory flow (最大呼気流速)  
p 値: paired t-test (pre vs post) により算出.

ング検査時の値と比較して有意に高い値を示した.

#### 喘息患者での呼吸機能の変化

喘息患者被験者における呼吸機能検査のスクリーニング検査時 (pre) および 2 回目の来院時 (post) の各パラメータの値を表 5 に示す. PEF は喘息治療薬の休薬前に計測を行ったスクリーニング検査時の値 (pre) では 7.52  $\pm$  2.07 L/s であったが, 治療薬休薬後に再計測を行った 2 回目の測定時 (post) では 7.03  $\pm$  1.92 L/s と有意な低下 ( $P < 0.05$ ) を認めた.

図 1 に個々の被験者の PEF の値と平均値の値を示す. 喘息治療薬の休薬により, 20 例中 15 例の被験者において PEF 値の低下が認められた.

表 5 喘息患者の呼吸機能の変化

|                          | pre             | post            | p 値   |
|--------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| FVC (L)                  | 3.26 $\pm$ 0.77 | 3.27 $\pm$ 0.84 | 0.645 |
| FEV <sub>1.0</sub> (L)   | 2.42 $\pm$ 0.53 | 2.39 $\pm$ 0.56 | 0.331 |
| FEV <sub>1.0</sub> % (%) | 74.8 $\pm$ 7.46 | 73.6 $\pm$ 8.93 | 0.179 |
| %FEV <sub>1.0</sub> (%)  | 82.5 $\pm$ 8.14 | 77.5 $\pm$ 17.9 | 0.215 |
| V50 (L/s)                | 2.61 $\pm$ 1.04 | 2.57 $\pm$ 1.15 | 0.652 |
| V25 (L/s)                | 0.93 $\pm$ 0.66 | 0.88 $\pm$ 0.63 | 0.347 |
| PEF (L/s)                | 7.52 $\pm$ 2.07 | 7.03 $\pm$ 1.92 | 0.002 |

平均  $\pm$  標準偏差.

FVC; Forced Vital Capacity (努力性肺活量),  
FEV<sub>1.0</sub>; forced expiratory volume in one second (1 秒量)  
FEV<sub>1.0</sub> %; forced expiratory volume % in one second (1 秒率)

%FEV<sub>1.0</sub>; percent predicted forced expiratory volume in one second (予測 1 秒量に対する %)

PEF; peak expiratory flow (最大呼気流速)

p 値: paired t-test (pre vs post) により算出.

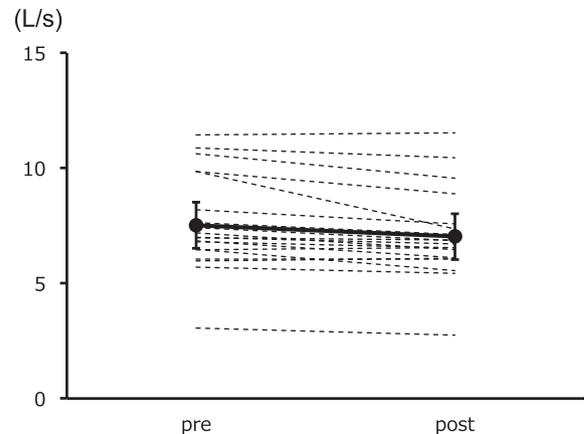


図 1 喘息患者の PEF 変化

破線は個々の被験者, 太線は平均値の変化を示す.  
エラーバーは標準偏差を示す.

#### 治療薬による PEF の変動の比較

図 2 に健康成人群と喘息患者群の個別の被験者における PEF 値の比 (post/pre) ならびに治療薬の種類毎の PEF 変化 (休薬前後の比: post/pre) を示す.

健康成人と比較して喘息患者では 2 回目来院時の PEF が低値を示していたことから, 休薬前後の PEF 値の比は健康被験者の値と比較して有意に低い値を示していた ( $p = 0.020$ ).

喘息治療の使用薬物別での比較では, ICS/LABA

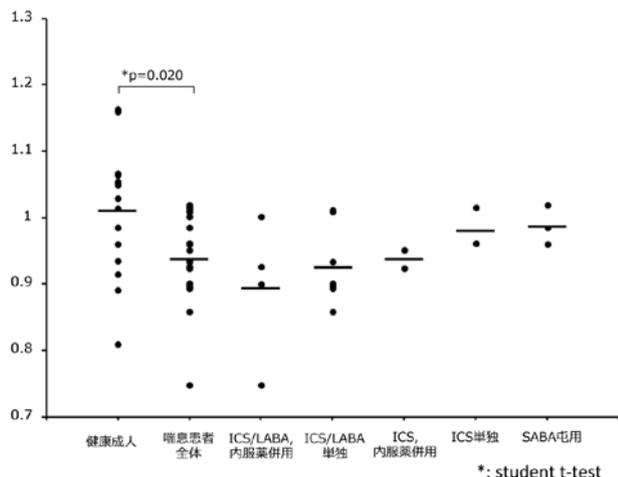


図2 健康成人群と喘息患者群の個別の被験者における PEF 値の比ならびに治療薬の種類毎の PEF 変化 PEF 比は休薬前後の比で算出 (post/pre) した。●は個人毎の post/pre 値、横線は各群の平均値を示す。  
\*:  $p < 0.05$  (student t-test)

使用例では、休薬前後の PEF 比が非使用例と比較して小さい値を示す傾向が認められた。しかしながら ICS/LABA 非使用例群の個々の症例数が少ないため、統計学的な比較検討を行わなかった。

一方、ICS/LABA 使用例においては、内服薬併用群では休薬前後の PEF 変化の比が ICS/LABA 単独群と比較してさらに低値を示す傾向を認めたが、有意差は認められなかった。

### 考 察

喘息治療は ICS を中心とする抗炎症薬の普及により、喘息死や入院数は減少傾向に転じているが、依然としてアドヒアランス不良のために喘息発作を起こし入院を要する症例も散見される<sup>13,14)</sup>。そのため喘息治療薬の休薬が治療効果へおよびす影響を詳細に検討・報告することは、喘息患者への服薬指導など、適切な治療の教育において非常に重要な情報提供に寄与することが期待される。これまでの研究で、ICS に LABA を追加することで、呼吸機能を改善し、良好な喘息コントロールを得た報告は多い<sup>15-17)</sup>。特に formoterol の気管支拡張作用については効果持続時間が長く、かつ SABA と同等に効果発現が早いという短時間作用型気管支拡張薬の特性も併せ持つため、吸入直後から気管支拡張効果を示すことから発作時治療薬としても使用されているこ

となどからも、ICS/LABA は喘息コントロールに貢献している<sup>18)</sup>。ICS/LABA で喘息が良好にコントロールされた場合に LABA を中止すると、LABA 中止群では Asthma Quality of Life Questionnaire score が低下し、無症状の日数 9.15 % 少なくなることが報告<sup>10)</sup>もあり、LABA の休薬が喘息症状悪化の原因となる可能性が示されている。これまでに、短期間の休薬が呼吸機能検査に及ぼす影響を客観的に評価したデータは少ない<sup>19)</sup>。その理由として、喘息患者の多彩な患者背景や休薬による体調増悪の可能性から、研究実施において被験者の安全性や倫理性の観点から実施困難であるとともに、休薬をして研究参加をする場合の被験者への医療上の利益が限られていることから参加同意を得ることが難しいことが原因と考えられる。

今回の呼吸機能検査の検討において、健康成人における2回の検査値の比はほぼ1を示したことから、複数回の検査が適切に行われたため安定した結果を得ることができたものと考ええる。また、2回目の呼吸機能検査において FEV<sub>1.0</sub> %,  $\dot{V}_{50}$ ,  $\dot{V}_{25}$  の値が1回目と比較してわずかではあるものの有意に高い値を示した。 $\dot{V}_{25}$ ,  $\dot{V}_{50}$  は低肺気量域であり、被験者の努力によって変動することがない「努力非依存性」の部分とされている<sup>20)</sup>。したがって、今回の検討において個々の被験者の手技が向上したことが FEV<sub>1.0</sub> %,  $\dot{V}_{50}$ ,  $\dot{V}_{25}$  が上昇したものと示唆された。これらのことから、本試験における呼吸機能検査は適切な検査説明・指示のもと行われた極めて信頼性の高いものであったと考える。

信頼性の高い検査手法によって得られた呼吸機能検査において、喘息患者では喘息治療薬の休薬による PEF の有意な低下を認めた。治療群別でみると、ICS/LABA を使用している患者において PEF の低下が大きい傾向を認めた。今回の検討における限られた症例数での解析では、ICS/LABA 使用患者群の中で内服薬の併用・非併用群に統計学上有意な差は認めなかったが、健康成人との比較においては内服薬を併用した群では 10.4 % の低下がみられ、内服薬非併用群の 7.5 % の低下に比べ PEF への休薬の影響は大きいものと考えられた。本試験においては、いずれの喘息患者被験者も休薬により発現した自覚症状の増悪はなかったものの、ほぼ全症例において PEF は低下を認めた。PEF は自宅でも測定可

能であり、自己管理に有用である<sup>1)</sup>。PEF 健常者では日内変動率は10%以内であるが、1日のうちに20%以上変動する場合や、自宅で測定したPEF値が基準値や自己最高値の80%以下の場合には気道過敏性の上昇<sup>21)</sup>や気道の収縮を意味する<sup>22,23)</sup>ため、症状が明らかでない場合にも、PEF値の低下は発作や増悪を示す<sup>24)</sup>とされている。今回、休薬後に自覚症状が出現した者はいなかったが、ICS/LABA、内服薬併用群において、PEF値は最大で10%以上の低下があったことを考慮すると、潜在的な増悪のリスクの可能性が考えられた。休薬後の呼吸機能検査の後に気道過敏性試験の治験を実施したところ、PEF値の低下した被験者では気道狭窄の所見を示し、良好な喘息コントロールが得られている場合であっても、短期間のアドヒアランスの低下により、気道の易刺激性が高まる可能性が示唆された。

今回の検討において、喘息治療薬の休薬がPEFに影響を及ぼすことが確認された。今後、休薬による呼吸機能検査値の変化、すなわち呼吸の状態（気流閉塞）そのものと気道炎症の増悪の関連性を詳細に検討することにより、さらに簡便で検出力高く喘息増悪を評価し治療効果を定量的・客観的に評価する方法の確立に寄与するものと考えられた。

現在、ICS、ICS/LABA、ロイコトリエン受容体拮抗薬など多くの抗炎症薬が発売され臨床現場で投薬されているが、今後は高いアドヒアランスを継続するための方策を立てることが重要である。症状安定期であっても、短期間の治療の中断により呼吸機能低下することが今回の検討で明らかとなった。短期間の休薬が繰り返されることは、服薬アドヒアランスが不良な状態と同じ状態と考える。服薬アドヒアランスが低下した結果、コントロール不良となり、喘息発作を引き起こす可能性があり、注意が必要である。今回の検討からは短期間の休薬では自覚症状の悪化がなかったことから、PEFの低下に気が付きにくい可能性が示唆される。今後は短期間であっても、自己判断で治療を中断しないよう患者教育を徹底していくべきである。加えて、何がアドヒアランス不良の要因となっているのかを把握し、吸入デバイスの選択あるいは吸気速度、副作用等も加味した治療体系を構築していくことが極めて重要であると考えられる。

## 利益相反関係

本研究は昭和大学臨床薬理研究所において、株式会社三和化学研究所から実施の依頼を受けた治験によって得られたデータを抽出し解析した結果に基づくものである。本研究に関連して個々の著者においては開示すべき Conflict of Interest (COI) 関係はない。

## 文 献

- 1) 喘息予防・管理ガイドライン 2012 作成委員会. 喘息予防・管理ガイドライン 2012. 東京: 協和企画; 2012.
- 2) Fukutomi Y, Nakamura H, Kobayashi F, *et al*. Nationwide cross-sectional population-based study on the prevalences of asthma and asthma symptoms among Japanese adults. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;153:280-287.
- 3) 水谷民子, 香川 順, 清水 悟. 小児気管支喘息の長期予後 学童喘息の 20 年後の予後. *アレルギー*. 1993;42:635-642.
- 4) 棟方 充, 土肥 勇, 浮田英明, ほか. 成人喘息から見た小児喘息既往の意義. *日胸疾患会誌*. 1991;29:1414-1419.
- 5) 秋山一男, 饗庭三代治, 柳川 洋, ほか. 我が国における成人気管支喘息の実態. *日胸疾患会誌*. 1991;29:984-992.
- 6) 福富友馬, 谷口正実, 粒来崇博, ほか. 本邦における病院通院成人喘息患者の実態調査 国立病院機構ネットワーク共同研究. *アレルギー*. 2010;59:37-46.
- 7) 田部一秋, 秋山一男. 内科からみたアウトグロウ. *喘息*. 1993;6:77-81.
- 8) 石原明典, 若山尚士, 小笠原智彦, ほか. 当院に入院した成人喘息患者の背景の推移 特に吸入ステロイド薬と喫煙状況について. *アレルギー*. 2013;62:1611-1622.
- 9) Standardization of spirometry 1987 update. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136:1285-1298.
- 10) Brozek JL, Kraft M, Krishnan JA, *et al*. Long-acting  $\beta$ 2-agonist step-off in patients with controlled asthma. *Arch Intern Med*. 2012;172:1365-1375.
- 11) 笠松美宏, 中村 薫, 中井万実, ほか. 当院における成人喘息入院患者の臨床的検討. *松仁会医誌*. 2007;46:102-105.
- 12) Williams LK, Pladevall M, Xi H, *et al*. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1288-1293.
- 13) Lin J, Kang J, Lee SH, *et al*. Fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg in Asian asthma

- patients: a randomized trial. *Respir Med.* 2015;109:44-53.
- 14) Bateman ED, O'Byrne PM, Busse WW, *et al.* Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. *Thorax.* 2014;69:312-319.
  - 15) Papi A, Marku B, Scichilone N, *et al.* Regular versus as-needed budesonide and formoterol combination treatment for moderate asthma: a non-inferiority, randomised, double-blind clinical trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3:109-119.
  - 16) Atienza T, Aquino T, Fernandez M, *et al.* Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy via Turbuhaler versus fixed-dose budesonide/formoterol plus terbutaline in patients with asthma: phase III study results. *Respirology.* 2013;18:354-363.
  - 17) 岡田宏基, 中村洋之, 久保昭仁, ほか. 多剤併用喘息患者の長時間作動型経口 $\beta$ 2刺激薬中止後の呼吸機能変化に関する検討. 日呼吸会誌. 2005;43:16-22.
  - 18) 松澤幸範, 藤本圭作, 久保恵嗣. 呼吸機能検査呼吸機能検査の基準値とその使い方, 今後の課題 フローボリューム曲線 (PEF,  $\dot{V}_{50}$ ,  $\dot{V}_{25}$ ). 呼吸. 2011;30:700-705.
  - 19) Ryan G, Latimer KM, Dolovich J, *et al.* Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator, and airway calibre. *Thorax.* 1982;37:423-429.
  - 20) Clark NM, Evans D, Mellins RB. Patient use of peak flow monitoring. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:722-725.
  - 21) Burdon JG, Juniper EF, Killian KJ, *et al.* The perception of breathlessness in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126:825-828.
  - 22) McFadden ER Jr, Kiser R, DeGroot WJ. Acute bronchial asthma. Relations between clinical and physiologic manifestations. *N Engl J Med.* 1973;288:221-225.

## THE INFLUENCE OF WITHDRAWAL OF BRONCHIAL ASTHMA MEDICATION ON RESPIRATORY FUNCTION TEST

Noriko HIDA<sup>1)</sup>, Miki TEZUKA<sup>2)</sup>, Arika KUMASAKA<sup>2)</sup>,  
Takehiko SAMBE<sup>1,3)</sup>, Tatsunori SUZUKI<sup>3)</sup>, Kakei RYU<sup>3)</sup>,  
Taigi YAMAZAKI<sup>3)</sup>, Makiko HIROSAWA<sup>1)</sup>, Akihiko TANAKA<sup>4)</sup>,  
Shin OTA<sup>4)</sup>, Hironori SAGARA<sup>4)</sup>, Shiniti KOBAYASHI<sup>3)</sup>  
and Naoki UCHIDA<sup>1,3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pharmacology Showa University School of Medicine

<sup>2)</sup>Showa University Karasuyama Hospital, Clinical laboratory

<sup>3)</sup>Showa University Clinical Research Institute for Clinical Pharmacology and Therapeutics

<sup>4)</sup>Division of Allergology and Respiratory Medicine, Showa University School of Medicine

**Abstract** — The number of deaths caused by asthma attacks has been decreasing in recent years due to the widespread use of inhaled corticosteroid (ICS). However, in some poor adherence cases, severe asthma attacks have occurred and resulted in emergency visits and hospitalization. To date, there is no detailed examination report to evaluate the influence of temporary discontinuation of therapeutic drugs on a respiratory function test. Therefore, this clinical study was undertaken.

The clinical trial was performed at Showa University Clinical Research Institute for Clinical Pharmacology and Therapeutics from April to July in 2014, with 15 healthy subjects and 20 bronchial asthma patients enrolled in the study. For the respiratory function test FVC, FEV<sub>1.0</sub>, FEV<sub>1.0</sub> %, %FEV<sub>1.0</sub>,  $\dot{V}_{25}$ ,  $\dot{V}_{50}$ , PEF were measured. The tests were conducted twice on different days and each parameter was analyzed comparatively. The use of long-acting inhaled  $\beta_2$  receptor agonists (LABA), anti-leukotriene agents, and anti-allergic agents for the asthma patients were discontinued in accordance with the study design before their second visit to the study site.

The test result in healthy subjects showed a significant increase in FEV<sub>1.0</sub> %,  $\dot{V}_{50}$  and  $\dot{V}_{25}$  on their second visit, while in the asthma patients a marked decrease in PEF was seen after stopping the medication. The decrease in PEF was particularly larger in patients using ICS and LABA compared to the non-users. This result indicates a decline of PEF in the patients with bronchial asthma due to the withdrawal of corresponding treatment even without the exacerbation of the subjective symptom. In conclusion, patient education regarding the improvement of adherence will be a very important for asthma control.

**Key words:** bronchial asthma, respiratory function test, inhaled corticosteroid, long-acting  $\beta_2$  receptor agonist, interruption

[受付：2月10日，受理：3月10日，2015]