

## Step down 後の安定した喘息と咳喘息に対する ICS/LABA の屯用使用

呼吸器・アレルギー内科 安場 広高

【目的】喘息治療において controller をいかに継続させるかが重要であるが、症状が長期間消失している喘息・咳喘息においては、「一生続ける」ことへの抵抗感が強く、アドヒアランスが不良になりがちである。これらの例に対し、症状を最も早く消失させる ICS/LABA 合剤をあえて屯用使用を許容して定期受診を守らせ、その継続状況を検討した。【対象】遷延性咳嗽で初診した喘息・咳喘息で、ICS/LABA で 2 週間以内に咳が消失し 3 カ月間継続できた 184 例および喘鳴ないし発作で初診し step down のあと ICS/LABA 最少用量で安定している 74 例を対象とした。【方法】感冒罹患時と、咳が出るときに、積極的に ICS/LABA を屯用しカレンダーに記載するよう指導し 3 カ月ごとの受診を指示した。屯用中止基準は、喘鳴の出現、3 週以上の連続使用、%FEV1.0 が 10% 以上低下、FENO の持続的上昇を伴った咳の出現、のいずれかで、連用に戻すこととした。【結果】Kaplan Meier 法での屯用維持率は MS が 26 カ月であった。屯用継続率が悪いのは、咳嗽初診例よりも発作初診例、末梢気道閉塞のある例、E CRS 合併例であった。【考察】「風邪を引いたら吸う」「咳が出たら吸う」といった ICS/LABA の屯用使用は patient centered な管理法である。しかしながら、発作初診例、E CRS 合併例、末梢気道閉塞のある例は、連用を守らせることが必要である。

keywords : ICS/LABA, as-needed use 屯用, bronchial asthma 気管支喘息

### 1. はじめに

重症の発作の経験がない喘息患者にとって、ICS を含むコントローラーの吸入薬を一生継続することは、受け入れられにくい。そこで、step down 後の安定した喘息、あるいは、咳が消失したあとの咳喘息・咳優位型喘息に対し、即効性と予防効果を併せ持つ ICS/LABA を、感冒などの前兆や、咳が現れた段階で早めに屯用使用することを習得させて、長期観察を続けることを試みた。そして、連用に戻ることなく、ICS/LABA の屯用使用のままで長期管理が可

能な例の特徴は何か、について検討した。

### 2. 方 法

ICS/LABA 屯用使用の開始条件は、発作初診例に対しては、1 年以上かけて step down し、最少用量の投与で症状が完全に消失していることとした。咳嗽初診例に対しては、最少用量でも咳嗽が完全に消失している状態が 3 カ月以上続いている例とした。最少用量は、以下の通りである。なお、SABA は使用させないこととした。

最少用量：

略号：

ICS : inhaled corticosteroid,  
MS : median survival,  
SFC : salmeterol fluticasone combination,  
FFC : formoterol fluticasone combination,  
E CRS : eosinophilic chronic rhinosinusitis

LABA : long acting  $\beta_2$  agonist,  
FBC : formoterol budesonide combination,  
VFC : vilanterol fluticasone combination,  
SABA : short acting  $\beta_2$  agonist,

- FBC (シムビコート®) 2 吸入 1 回
- SFC (アドエア®) 100 1 回
- VFC (レルベア®) 100 1 回
- FFC (フルティフォーム®) 125 2 吸入 1 回

ICS/LABA 屯用使用状況の確認は、図 1 に示すカレンダーに○をつけてもらうことで記録した。受診間隔は 3 カ月ごととし、スパイロメトリーと呼気 NO の測定を行った。

ICS/LABA 屯用使用を中止して連用に戻す条件は、以下のいずれかが発生した時とした。

- (1) 喘鳴，小発作の出現
- (2) 3 週間以上の毎日使用
- (3) %FEV1.0が10%以上低下
- (4) FENO の持続的上昇を伴った咳の出現

3. 解析対象

FBC2吸入×2回屯用が34例，SFC100×2回屯用が153例，VFC100×1回屯用が92例，FFC125×2吸入×2回屯用が5例であった。これらのうち，喘鳴・発作初診例は78例，咳嗽初診群は206例であった。来院中断は，7カ月未満24例，13カ月未満39例で，それ以降に中断した例も含めて合計69例であった。Kaplan-Meier 法での解析には，1回も受診しなかった

1例を除きこれら来院中断例も含めた。年齢は18～91歳，観察期間は2～82カ月であった。

4. 結 果

図 2：ICS/LABA の屯用がいつまで続けられるのかについて，Kaplan-Meier 生存曲線を用いて表した。全例の median survival (MS) は，26カ月であった。

図 3：屯用継続率が，使用する ICS/LABA 製剤によって差があるか検討したところ，VFC，FBC，SFCの3群間で有意な差は見られなかった。

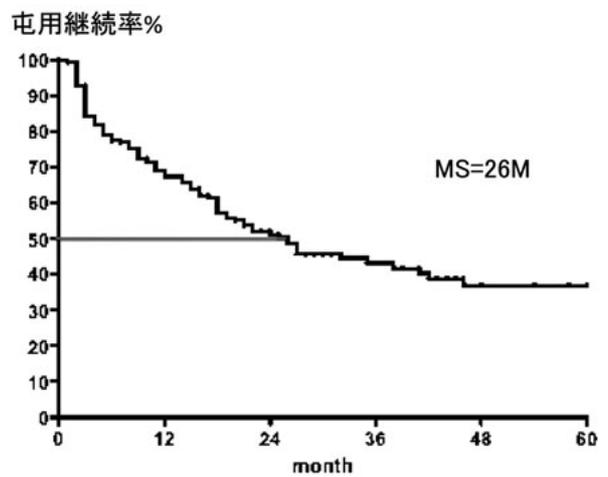


図 2. 全283例の ICS/LABA 屯用継続率

ID \_\_\_\_\_

お名前 \_\_\_\_\_

気管支の慢性炎症(気道過敏性)が、吸入ステロイドを継続する事によって良くなり、一時的に中止できる状態になりました！！  
これからは、喘息のわずかな前兆を察知して吸入ステロイドを使用し、気道過敏性が再燃するのを防ぎ、喘息が悪化しないようにしましょう。

気管支の炎症を治すためには吸入ステロイドを3日間使用する必要があります。  
すぐにせきがおさまっても、3日間は続けましょう。

1日2回使用した日に○

1日1回だけ使用した日に△をつけてください。

こんな時に使いましょう！

かぜ気味のとき  
咳や痰の出るとき  
疲れているとき  
ストレスを感じたとき  
旅行するとき などに、  
**1日2回**  
**3日間以上** 続けましょう。  
迷わずに、

月	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
症状⇒																															
月	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
症状⇒																															
月	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
症状⇒																															
月	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
症状⇒																															

次回受診日にお持ち下さい。 三菱京都病院 呼吸器、アレルギー科

図 1. ICS/LABA 屯用カレンダー

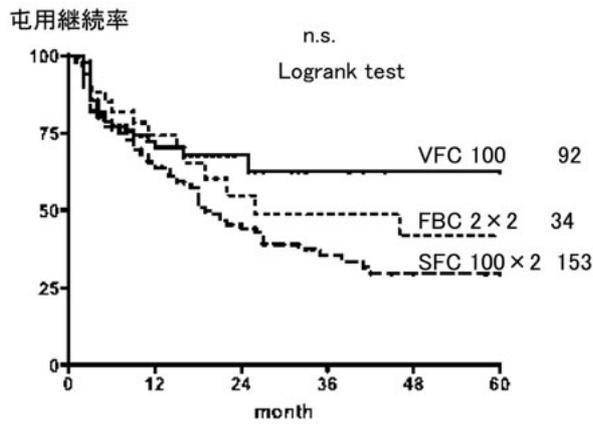


図3. ICS/LABA 別の屯用継続率

図4：初診時の症状による差について検討した。喘鳴・発作で初診した群は、咳嗽で初診した群に比べて、有意に ( $p < 0.0001$ ) 屯用継続率が低かった。MSも、15カ月対41カ月で、喘鳴・発作初診群の方が短かった。

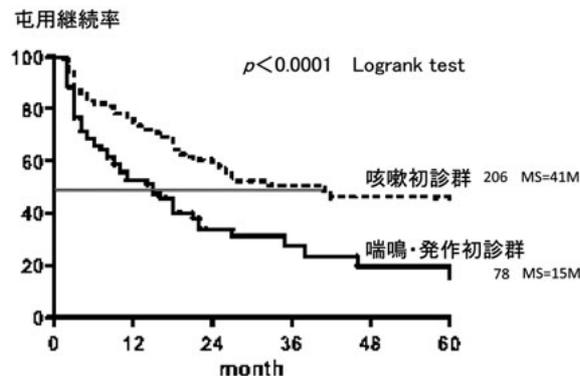


図4. 初診時症状別の ICS/LABA 屯用継続率

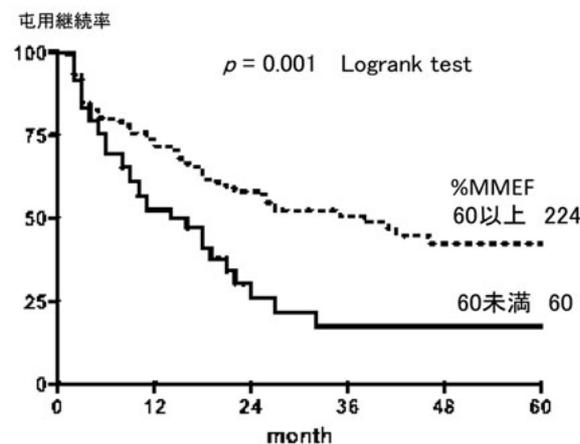


図5. 末梢気道閉塞の有無と ICS/LABA 屯用継続率

図5：屯用開始時の末梢気道閉塞の有無による差について検討したところ、末梢気道閉塞あり (%MMEFが60未満) の群で有意に ( $p < 0.001$ ) 屯用継続率が低かった。なお、咳嗽初診群206例に限ってみると、両群で有意な差は見られなかった。

図6：好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) の有無による差を検討した。ECRS 合併例では、副鼻腔炎なし例 (none) および非好酸球性副鼻腔炎 (non-ECRS) 合併例と比較して、屯用継続率が有意に ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.05$ ) 低かった。咳嗽初診群206例に限ってみても、同様の有意な差が見られた。

さらに、末梢血好酸球が2%未満と以上の群、呼気NOが25ppb未満と以上の群、花粉症合併ありとなしの群で、それぞれ比較したが、屯用継続率に有意な差は見られなかった。

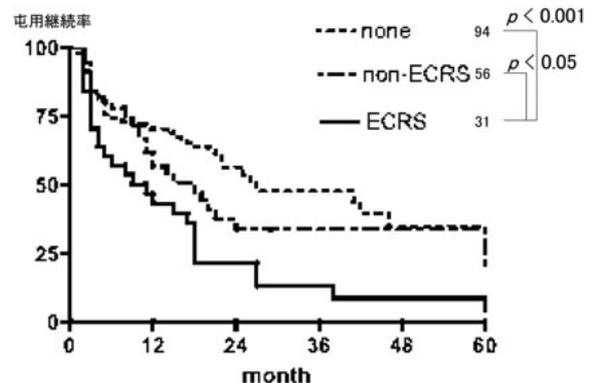


図6. ECRS 合併の有無と ICS/LABA 屯用継続率

### 5. 考 察

ICS/LABA の屯用 (as-needed use) に関しては、2018年にシムビコート® (FBC) による SYGMA1<sup>1)</sup> と SYGMA2<sup>2)</sup> の二つの Phase III studyの結果が発表された。それによると、Step 2 の軽症喘息患者に対しては、FBC 屯用は、SABA (テルブタリン) の屯用よりも増悪が少なくなり、ICS (パルミコート®) の連用と同等であったとのことである。

現在の世界の喘息ガイドラインによると、Step 1, 2 に対しては ICS 単剤と SABA の屯

用が推奨されているが、当院では、2010年からすでに、主に Step 1 の喘息に対しては、ICS/LABAの連用で症状が消失した後は同じICS/LABAの屯用を実施している。ICS/LABAを最初から用いる理由としては、初診の咳喘息に対してICS/LABAが最も早く夜間症状を取る<sup>3)</sup>という当院でのデータがあり、さらには、メサコリンによる機械的な刺激だけで気道リモデリングが発生する<sup>4)</sup>ため、LABAの併用により少しでも気道を拡げておくことが喘息の予後改善のために有用と考えられるからである。また、患者側の立場に立った場合にも、最初にもらって咳がすぐに治まったICS/LABAを、その後再発し他の医療機関を受診した場合にもまた欲しがると、という心理学で言う「initial imprinting」を利用することによって、必ずICSを含めた治療を行うことができることになる。最初にSABAを渡してしまった場合、即効性のないICSではなくSABAのみを欲しがると、いわゆる「SABA信者」を作ってしまう事態が往々にして見られることに注目すべきであろう。このことは、SYGMA study<sup>2)</sup>の前提にもなっているのである。

今回の結果で、好酸球性副鼻腔炎（ECRS）の合併例では、屯用の継続が不可能で連用に戻す結果となった。臨床的に寛解に入った喘息の特徴を調べた報告<sup>5)</sup>でも、ECRSと同疾患と考えられる鼻茸副鼻腔炎合併例では寛解例が一例もなかったとされている。さらに、重症喘息の54%に鼻茸副鼻腔炎が合併するともされており<sup>6)</sup>、喘息に先行することの多いECRSの存在は、喘息の予後不良、重症化の重要な要素であるといえる。

また、末梢気道閉塞のある例でもICS/LABA屯用継続が困難であったが、これは、喘息がなくてもECRSの存在だけで末梢気道閉塞がすでに始まっている<sup>7)</sup>ともされているので、ECRSが末梢気道閉塞をもたらしているためであろうと考えられる。

また、発作で初診した患者でも屯用使用が困難であったが、リモデリングが発生してからで

は、ICSを中止することはできないと考えられる。本研究では、ICS/LABAを屯用するタイミングとして、感冒罹患時やストレスを感じた場合など、患者ごとの喘息症状の「前兆」が現れた時を選んでであることを強調したい。喘鳴や発作が出現してから使用すると回復が遅れて救急受診を生んでしまうことが多い。「前兆」がはっきりしない患者については、屯用回数が増えたり、肺機能や呼気NOが悪化することで、連用に戻す規定を設けてあることも重要である。

以上より、感冒罹患後などの夜間に長引く咳の段階で喘息を早期発見し、ICS/LABAによる早期治療介入を行えば、屯用のみでコントロールできる可能性が高くなる。このようなICS/LABA屯用使用で長期管理が可能な条件は、①発作に至らず、長引く咳の早期の段階で初診した、②末梢気道閉塞が少ない、③好酸球性副鼻腔炎の合併がない、の3点である。逆に言うと、咳で初診した例であっても、ECRS合併例、末梢気道閉塞が明瞭な例では、将来の慢性化、重症化が懸念されるので、ICS/LABAを連用して定期受診を守らせることが重要となる。

## 文 献

- 1) O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. :Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med* **378**(20):1865-1876, 2018.
- 2) Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. :As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med* **378**(20):1877-1887, 2018.
- 3) 安場広高：3週間以上続く咳で初診する喘息・咳喘息に対する低用量のVFC(vilanterol fluticasone combination:レルベア)およびFFC(formoterol fluticasone combination:フルティフォーム)の有用性. *アレルギー・免疫* **23**(1):102-108, 2015.
- 4) Grainge CL, Lau LC, Ward JA, et al. :

- Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med* **364** (21) : 2006-2015, 2011.
- 5) Westerhof GA, Coumou H, de Nijs SB, et al. :Clinical predictors of remission and persistence of adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* **141**(1):104-109, 2018.
- 6) Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB, et al. :Severe adult-onset asthma: A distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol* **132**(2): 336-341, 2013.
- 7) Uraguchi K, Kariya S, Makihara S, et al. :Pulmonary function in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx* **45**(3):476-481, 2018.