

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 増悪時の薬物療法

—国立病院機構政策医療呼吸器ネットワーク九州ブロックアンケート調査—

岩永知秋¹⁾ 高田昇平¹⁾ 宮城 茂²⁾
 川畑政治³⁾ 大津直也⁴⁾ 北原義也⁵⁾
 川上健司⁶⁾ 東 賢次⁷⁾ 小江俊行⁸⁾

要旨 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の増悪は COPD の重症度のマーカーの 1 つであり、増悪の頻度が高いほど不可逆的な肺機能の低下や気道炎症の進展が生じ、QOL の低下や予後不良の結果を招くものと考えられることから、適切な増悪時の管理が重要となる。今回我々は九州ブロックの政策医療呼吸器ネットワーク 8 施設の呼吸器科担当責任者を対象に、増悪時の管理に関するアンケート調査を行った。増悪の診断基準は特に膿性痰、呼吸困難、低酸素血症の 3 項目を、また重症度の判断基準は低酸素血症、次いで呼吸困難、炎症所見の順に重要視するとの回答であった。増悪に占める感染の割合は 70-95% とほぼ一致し、感染の判断基準は発熱、膿性痰、CRP 上昇の 3 項目が重視された。吸入の第一選択は短時間作用性 β 2 刺激薬 (SABA) で一致したが、吸入頻度は軽症、重症の増悪の両者とも施設によりかなりの相違が見られた。また、外来における全身性ステロイド薬の投与は、投与量、投与期間ともばらつきが見られ、入院時の全身性ステロイド薬については薬剤の種類、投与期間に関して施設により差異が見られた。外来での使用抗菌薬の頻度はニューキノロン系薬、次いでマクロライド系薬、ペニシリン系薬の順であり、入院では第 3, 4 世代セフェム系薬、カルバペネム系薬の選択順位が高かったが、投与期間にはばらつきが見られた。増悪時の SABA 吸入、全身性ステロイド薬、抗菌薬の至適な投与方法に関して今後さらに細かい検討が望まれる。

(キーワード: 慢性閉塞性肺疾患, 増悪, 薬物療法, 短時間作用性 β 2 刺激薬, ステロイド薬全身投与, 抗菌薬)

CLINICAL SURVEY OF PHARMACOLOGIC THERAPY
 FOR EXACERBATIONS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE :
 NHO RESPIRATORY NETWORK IN KYUSHU AREA

Tomoaki IWANAGA¹⁾, Shohei TAKATA¹⁾, Shigeru MIYAGI²⁾,
 Masaharu KAWABATA³⁾, Naoya OHTSU⁴⁾, Yoshiya KITAHARA⁵⁾,
 Kenji KAWAKAMI⁶⁾, Kenji HIGASHI⁷⁾ and Toshiyuki OE⁸⁾

Abstract An exacerbation, a key clinical feature of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), is characterized by an acute increase in patient symptoms during the course of their stable disease. It is crucial to treat this situation which is considered to be one of the most important markers

¹⁾ 国立病院機構福岡東医療センター臨床研究部・呼吸器科

²⁾ 国立病院機構沖縄病院呼吸器科

³⁾ 国立病院機構南九州病院呼吸器科

⁴⁾ 国立病院機構西別府病院呼吸器科

⁵⁾ 国立病院機構大牟田病院呼吸器科

⁶⁾ 国立病院機構長崎神経医療センター呼吸器科

⁷⁾ 国立病院機構熊本南病院呼吸器科

⁸⁾ 国立病院機構東佐賀病院呼吸器科

別刷請求先: 岩永知秋 国立病院機構福岡東医療センター臨床研究部・呼吸器科

〒811-3195 福岡県古賀市千鳥1-1-1

(平成17年2月14日受付)

(平成17年4月15日受理)

of severity as well as of prognosis of this disease. By using multiple questionnaires in the national hospital network of respiratory diseases in Kyushu area, we investigated how pulmonologists manage these catastrophes in outpatient as well as in hospital. As a result, we found a considerable variation among them in terms of pharmacologic therapy. Short-acting beta2-agonists (SABA) were used variously from every 20 minutes to every 12 hours for mild exacerbations and from every 10 minutes to every 6 hours for severe ones. Systemic steroids were differently administered in doses of 10mg/day of prednisolone to more than 30mg/day for three days to over seven days in outpatient situations. They were injected in drip infusion for three to 14 days in hospitalized patients. Oral antibiotics were given for less than 5 days and up to 14 days in outpatients. Parenteral antibiotics were injected for 7 to 14 days. The optimal doses, frequency, and duration of these treatments remains uncertain. These results might be derived from the heterogeneous pathogenesis of exacerbations of this disease. Further studies are needed to determine the proper use of these drugs.

(Key Words : COPD (chronic obstructive pulmonary disease), exacerbations, pharmacologic therapy, short-acting beta2-agonists, systemic steroids, antibiotics)

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の増悪は COPD の重症度のマーカーの 1 つと考えられており、重症では入院死亡率は 11% にも達する。また、増悪の頻度が高いほど不可逆的な肺機能の低下や気道炎症の進展が生じ、QOL の低下や予後不良の結果を招くものと考えられることから、適切な増悪時の管理が重要となる。今回われわれは九州ブロックの政策医療呼吸器ネットワーク 8 施設の呼吸器科担当責任者を対象に、増悪時の薬物療法に関するアンケート調査を行い、対処法についての呼吸器内科医の認識の共通点、相違点を検討した。

方 法

政策医療呼吸器ネットワーク九州ブロックに所属する施設の呼吸器科担当責任者に対して、COPD 増悪時の薬物療法に関するアンケートへの回答を依頼した。COPD の診断基準は GOLD の定義¹⁾により、完全には可逆的でない気流制限を有しており、気流制限の基準として 1 秒率 70% 未満を満足することとした。アンケートの内容は、1 年間に経験する増悪症例数、増悪の判断基準、増悪重症度の判断基準、増悪に占める感染の比率、感染の判断基準、増悪時の短時間作用性 β_2 刺激薬 (SABA ; short-acting beta2-agonists) の吸入頻度 (増悪の軽症・重症別)、増悪時のレスキューステロイド薬全身投与について投与量と投与期間 (外来・入院別)、増悪時の抗菌薬の使用について種類と投与期間 (外来・入院別) から成り、主として選択肢からの選択、および一部を自由回答とした。増悪の判断基準に関しては増悪の判断において重要視する 3 項目を、発熱、喀痰量の増加、喀痰の膿性化、呼吸困難の悪化、酸素飽和度 (または分圧) の低下、胸部 X 線写真所見、その他 (自由回答)

の中から選択してもらった。重症度の判断基準については、発熱の程度、呼吸困難の程度、酸素飽和度 (または分圧) の低下、胸部 X 線写真所見、白血球数・CRP などの炎症所見、喀痰の変化、その他 (自由回答) の中から重要な順に 3 項目を並べてもらい、これを上位から 3 点、2 点、1 点とスコア化して集計した。抗菌薬の選択は、外来投薬に関してペニシリン系薬、セフェム系薬、マクロライド系薬、ニューキノロン系薬、その他、の中から用いる頻度の高い順に 3 種類を挙げてもらい、また入院時の注射薬についてはペニシリン系薬、第 3・4 世代セフェム系薬、ベネム系薬、マクロライド系薬、ニューキノロン系薬、テトラサイクリン系薬、その他、の中から同様に順に 3 種類を挙げてもらった上で、上位から 3 点、2 点、1 点とスコア化して集計した。

結 果

1 年間に経験する COPD 増悪の症例数は 20 例以上が 5 施設、10-20 例が 2 施設、5-10 例が 1 施設であった。

(1) 増悪とその重症度の判断基準

COPD 増悪の定義には必ずしも一定の見解が存在しないことから、まず増悪の判断基準について尋ねた。選択肢の中から重要と考える項目を 3 項目挙げてもらう形で設問を置いたところ、膿性痰、呼吸困難、低酸素血症の 3 項目がそれぞれ 63% と最も多く選択された (Fig 1a)。この 3 者に次いで発熱 50%、喀痰量の増加 25%、胸部画像 X 線写真上の陰影 25% の順であった。文献上では増悪の 1 項目として注目されることの多い喀痰量の増加が、今回の回答では低い割合であった。さらに、重症度の判断基準は選択肢の中から 3 項目を重要と考える順に選択してもらい、上位から 3 点、2 点、1 点とスコア化して集

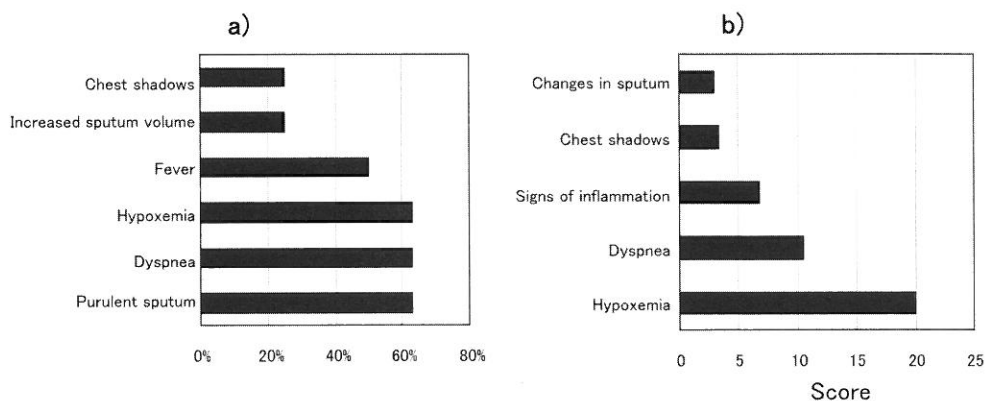


Fig. 1 Criteria of exacerbations and those severity
 a) Criteria of exacerbations
 b) Criteria of severity

計した。その結果、低酸素血症を上位にあげる者が圧倒的に多く(20点)、次いで呼吸困難(10.5点)、炎症所見(6.8点)の順に重要視するとの回答であり、胸部X線写真上の陰影、喀痰の変化のスコアは低かった(Fig. 1b)。

(2) 感染の占める比率

増悪に占める感染の比率について尋ねたところ、すべての施設で70%以上との回答であり、70-95%の範囲であった(Fig. 2a)。その際、感染と判断する所見を自由回答で尋ねたところ、発熱、膿性痰、CRP上昇の3項目がいずれも回答施設の75%と多く、次いで末梢白血球数増加63%の順であった(Fig. 2b)。

(3) 増悪時の吸入薬と短時間作用性 β_2 吸入薬(SABA)の使用頻度

吸入の第1選択は短時間作用性 β_2 吸入薬(SABA)で一致し、抗コリン薬の吸入を挙げる施設はなかった。しかしSABAの吸入頻度は軽症、重症の増悪の両者とも施設によりかなりの相違が見られた。すなわち、軽症増悪時には20分毎から12時間毎まで分かれ、6-12時間毎とする施設が75%を占めた(Fig. 3a)。また重症増悪時には10分毎から6時間毎まで分かれ、3.5-6時間毎が75%を占めた(Fig. 3b)。

(4) 増悪時のレスキューステロイド薬全身投与

ド薬全身投与

COPD増悪時のステロイド薬の短期的全身投与は有効であり、日常的に使用されているものの、その投与量や投与期間は必ずしも一定の基準がないのが実情である。今回の回答では外来における全身性ステロイド薬の投与は、プレドニゾロンで10-15mg/日、20-30mg/日、30mg/日を含む30mg/日以上がそれぞれ3分の1を

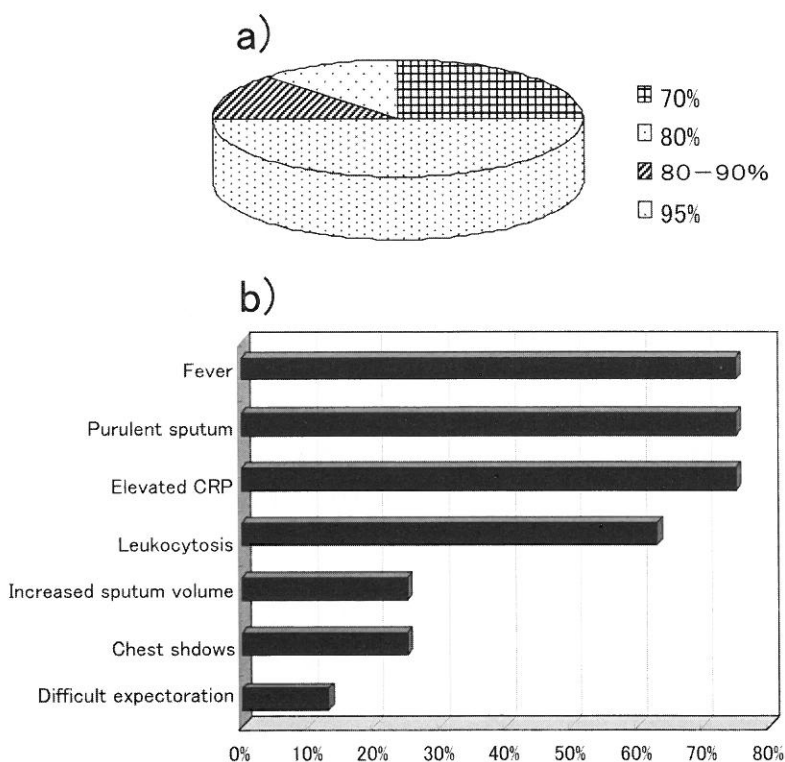


Fig. 2 Exacerbations and infections
 a) Ratio of infections to exacerbations
 b) Criteria of infections

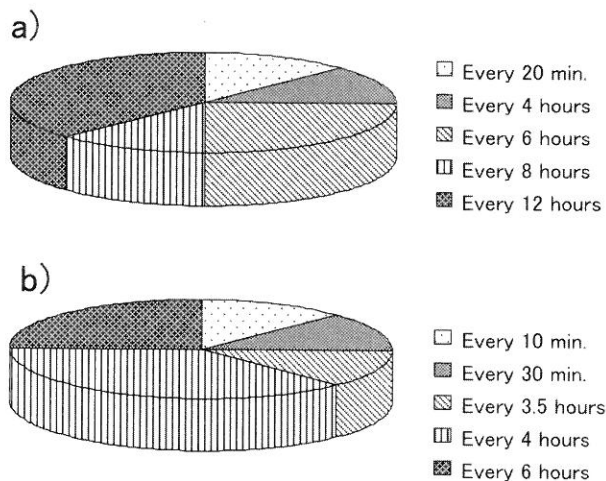


Fig. 3 Frequency of inhaled short-acting beta2-agonists (SABA)
 a) On mild exacerbations
 b) On severe exacerbations

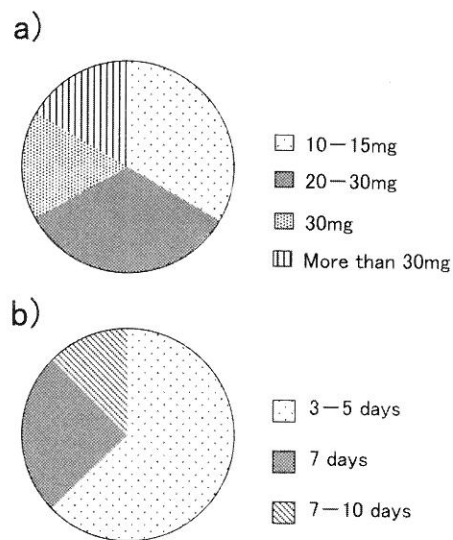


Fig. 4 Oral corticosteroids for outpatients
 a) Daily doses (as prednisolone)
 b) Durations

占めた (Fig. 4a). また投与期間は3-5日間で3分の2, 7日間以上が3分の1であった (Fig. 4b). 一方, 入院時の全身性ステロイド薬については経口投与プレドニゾン換算と注射薬とに分けて尋ねた. 前者では外来投与に比較して投与量が増加し, 20-30 mg/日が大部分を占めた (Fig. 5a). 投与期間は7日間を境に4-5日間から7-14日間までややばらつき, 4-5日間25%, 5-7日間25%, 7日間25%, 7-14日間25%であった (Fig. 5b). 注射薬は施設により使用の種類が異なり比較できなかったが, 投与期間は多い順に3日間以内 (50%), 4-7日間 (37.5%), 7-14日間 (12.5%)であった (Fig. 5c). なお, 重症増悪時のテオフィリン注射薬の使用に関しては, 殆どの施設が使用するとの回答であった.

(5) 増悪時の抗菌薬の使用

増悪時の抗菌薬の使用について選択肢の中から3種類を重要と考える順に選択してもらい, 上位から3点, 2点, 1点とスコア化して集計した.

外来での使用抗菌薬の選択はニューキノロン系薬 (17.5点), 次いでマクロライド系薬 (10点), ペニシリン系薬

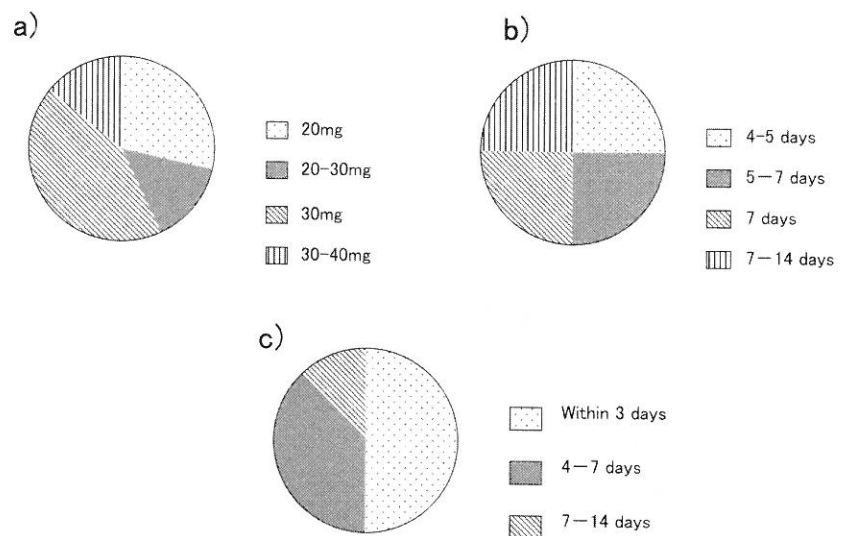


Fig. 5 Corticosteroids for in-hospital patients
 a) Daily doses of oral corticosteroids (as prednisolone)
 b) Durations of oral corticosteroids
 c) Durations of parenteral corticosteroids

(8点)の順であり (Fig. 6a), 投与期間は5日間以内が42.9%, 7-14日間で57.1%とややばらつきが見られた (Fig. 6b). 入院ではセフェム系薬 (16点), カルバペネム系薬 (14.5点)の使用選択が高く (Fig. 7a), 次いでペニシリン系薬 (6点), ニューキノロン系薬 (3.5点)であった. これら注射剤の投与期間は10-14日間で57.1%, 7-10日間で14.3%, 7日間で28.6%であった (Fig. 7b).

考 按

COPDは慢性、進行性の末梢気道から肺胞にいたる炎症性病変であり、経過中の増悪が症状やQOLに大きな影響を与え、その後の経過や生命予後にも変化をもたらす。増悪は主として中等症から重症のCOPDの特徴であり、1秒量が1.5L以上の症例で1年間の増悪回数が1回平均であるのに対して、1.25L以下の症例では年間増悪が2.5回以上と増加することが報告されている²⁾。いったん増悪を生じるとICU入院する患者では入院死亡率は11-24%に上り、また1年以内の死亡率が43-46%と報告されている³⁾。さらに、入院患者の半数がその後の6ヵ月間で1回以上再入院するとされる³⁾。したがって増悪に対する対処は臨床きわめて重要であり、各種のガイドラインにもその概要は述べてある¹⁾⁴⁾ものの、具体的な対処法、ことに薬物療法に関する詳細はいまだ不明な点が少なくない。そこで、薬物療法に関する呼吸器内科医の認識の共通点と相違点を明らかにするため、政策医療呼吸器ネットワーク九州ブロックにおいて本調査を施行した。

COPDの増悪の定義にはいくつかのものがあるが⁵⁾⁶⁾、必ずしもコンセンサスの得られた定義はない。今回の検討では増悪をどう規定するかという点で、膿性痰、呼吸困難、低酸素血症の3項目がそれぞれ63%と最も多く選択された。これに対してAnthonisenの増悪の定義⁵⁾において重要な3項目の1つを占めている喀痰量の増加を選択したものは25%と少なかったが、これはその定量性に疑問があるためかもしれない。一方、低酸素血症を重要視する意見が多かっ

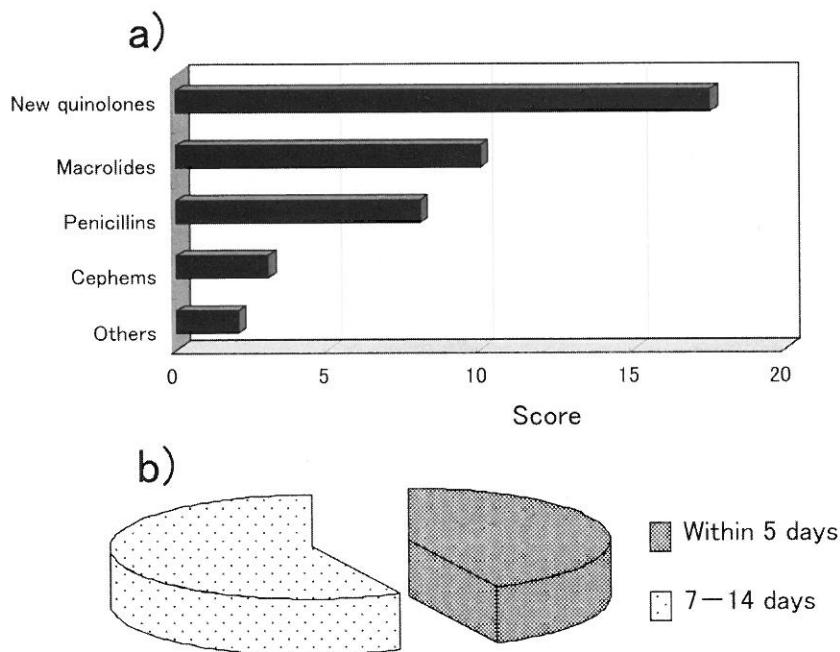


Fig. 6 Antibiotics for outpatients
a) Choice of oral antibiotics
b) Durations

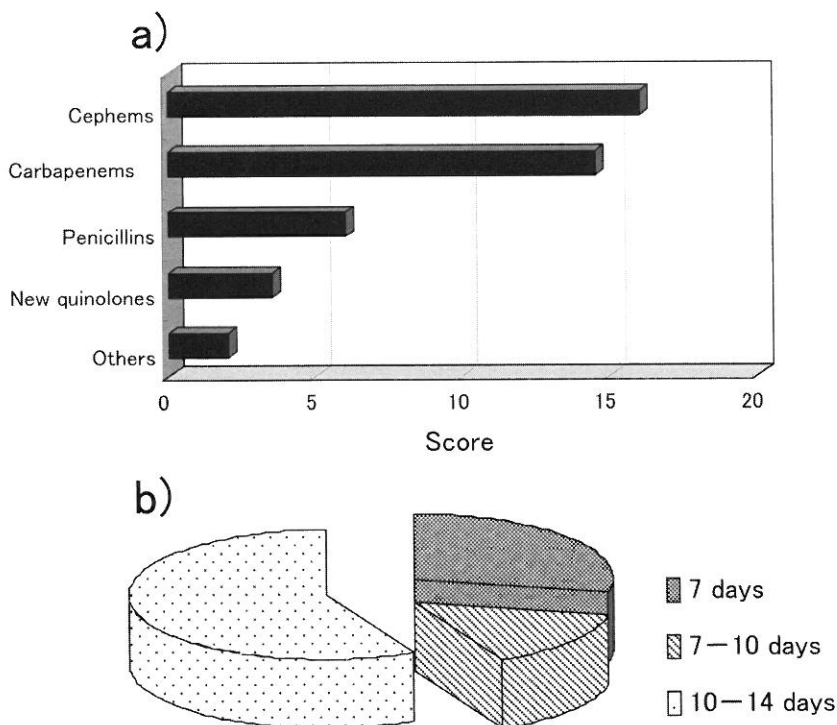


Fig. 7 Antibiotics for in-hospital patients
a) Choice of parenteral antibiotics
b) Durations

たのは、現在では殆どの施設においてパルスオキシメーターを用いて酸素飽和度が容易に測定でき、またこの測定が定量性と客観性にも優れるためと考えられる。増悪の重症度の判断にも低酸素血症を挙げるものが圧倒的に多かったのも、これらの点に立脚して生命的危機をより直接的に把握できるからと考えられる。また、重症度の判断基準として、喀痰の変化よりも血液検査における炎症所見を重要視する傾向が見られた。増悪の原因としての感染の意義については、回答施設のいずれも感染の関与を70%以上としており、増悪の主因であるという認識においてよく一致した。感染と判断する基準については、発熱、膿性痰、CRP 上昇の3項目が75%と多かった。次いで末梢白血球数増加が63%であり、一般細菌感染により大きな注意を払う傾向があるものと考えられた。

気管支拡張薬には現在本邦では短時間作用性 β_2 吸入薬(SABA)、抗コリン薬、テオフィリン製剤の3種類があるが、増悪時の使用にはSABAが即効性と効力の面から第1選択である点で全施設の意見の一致を見た。しかしながら、その吸入頻度は軽症増悪時には20分毎から12時間毎まで、また重症増悪時には10分毎から6時間毎までと回答がばらついた。回答がばらついた原因としては、各施設で扱うCOPD増悪例の重症度の分布が異なる可能性、あるいは気管支喘息増悪時のSABA吸入に比較して、本疾患では高齢者が多く合併症や副作用の面からSABA吸入に対して慎重な姿勢が取られている可能性、などが考えられる。実際、回答施設の多くで喘息増悪時に比べて吸入頻度は少なかった。増悪時の短期的ステロイド剤全身投与が肺機能を改善し、治療失敗率を低下させることが報告されている⁷⁾⁸⁾が、至適投与量、投与期間についてはほとんど検討がなく、とりわけ外来投与の検討は少ない⁹⁾。今回の検討では、外来における経口ステロイド薬の投与は、プレドニゾン換算で10mg/日から30mg/日以上まで、また投与期間は3-5日間で3分の2、7日間以上が3分の1と分かれた。また、入院時の経口ステロイド薬の投与は、外来投与に比較して投与量が増加し、20-30mg/日と投与量は比較的一致したものの、投与期間は7日間を境に4-5日間から7-14日間まで分布した。入院時のステロイド注射薬の投与期間も3日以内とするものから7-14日間とするものまで見られた。ステロイド薬の全身投与においてもSABA吸入と同様、高齢者が多く気道や肺の構築の破壊を伴う病変であるCOPDにおいて、投与量や投与期間に慎重な施設が少なくないことが推測された。細菌感染による増悪で選択される抗菌薬は気道感染の際の検出菌の頻度から定まる。COPD増悪の原因菌

としてはインフルエンザ菌(22%)、緑膿菌(15%)、肺炎球菌(10%)、Moraxella catarrhalis(9%)が多く¹⁰⁾、これを踏まえて日本呼吸器学会の呼吸器感染症ガイドラインでは経口ペニシリン薬、ニューキノロン系薬を推奨している¹¹⁾。今回の検討では上記とともにマクロライド系薬の使用が多い回答であった。また、入院においては第3、4世代セフェム系薬、カルバペネム系薬などガイドラインにほぼ沿った形の選択であった。一方、これら抗菌薬の至適投与期間に関するデータはほとんどない¹²⁾。各施設からの回答も外来で5日間以内が42.9%、7-14日間で57.1%と分かれ、入院でも10-14日間で57.1%、7-10日間で14.3%、7日間で28.6%と分かれた。

ま と め

COPDの増悪はCOPDの自然経過や医療経済¹³⁾の上で重要な意義を有しており、いったん増悪が生じた後は不可逆的な肺機能の低下や気道炎症の進展からその予後に大きな影響をもたらす。一方、増悪を患者、医療者双方で早期に捉えることができれば、そこから生じる結果を改善することにつながる¹⁴⁾。各種のガイドラインでは増悪に対する治療の方向性がすでに示されているが、その病態が均等、均質でないため治療の詳細にはまだ不明な点が多い。今回の検討では増悪時の短時間作用性 β_2 吸入薬(SABA)に関して、吸入を行う頻度が軽症増悪時には20分毎から12時間毎、重症増悪時も10分毎から6時間毎まで分かれたことから、有効で副作用の面からも適切な吸入頻度の設定が必要と考えられた。また、増悪時のレスキューステロイド薬全身投与について、外来での投与量が10mg/日から30mg/日以上、投与期間が3日から7日以上まで意見が分かれた。入院が必要となる重症増悪時の投与期間についても、経口薬で4-5日間から7-14日間まで、注射薬で3日以内から7-14日とばらついた。ステロイド薬全身投与について投与量、投与期間について詳細な検討が必要と考えられた。さらに抗菌薬の使用に関して選択薬剤は比較的意见の一致を見たが、投与期間については経口薬で5日以内から7-14日、注射製剤で7日から14日とややばらつきが見られたことから、抗菌薬の投与期間に関してさらに検討が必要と思われる。

文 献

- 1) NHLBI/WHO: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. NHLBI/WHO

- workshop report, 2003
- 2) Burge S, Wedzicha JA : COPD exacerbations : definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* **41** : 46S-53S, 2003
 - 3) McCrory DC, Brown C, Gelfand SE et al : Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease : a summary and appraisal of published evidence. *Chest* **119** : 1190-1209, 2001
 - 4) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第2版作成委員会 (編) : COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第2版, 日本呼吸器学会, 東京, 2004
 - 5) Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP et al : Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* **106** : 196-204, 1987
 - 6) Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* **117** : 398S-401S, 2000
 - 7) Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH et al : Effect of systemic glucocorticosteroids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* **340** : 1941-1947, 1999
 - 8) Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P et al : Outpatients oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* **348** : 2618-2625, 2003
 - 9) Irwin RS, Madison JM : Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* **348** : 2679-2681, 2003
 - 10) Miravitles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E et al : Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* **116** : 40-46, 1999
 - 11) 日本呼吸器学会 : 呼吸器感染症に関するガイドライン—成人気道感染症診療の基本的考え方, 2003
 - 12) Saint S, Bent S, Vittinghoff E et al : Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease : a meta-analysis. *JAMA* **273** : 957-960, 1995
 - 13) Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA : The economic burden of COPD. *Chest* **117** : 5s-9s, 2000
 - 14) Wilkinson TMA, Donaldson GC, Hurst JR et al : Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **169** : 1298-1302, 2004