

座談会
九州

UPLIFT[®]がCOPD診療に与えたインパクト

2008年10月の欧州呼吸器学会(ERS)において、長時間作用型吸入抗コリン薬であるチオトロピウム(製品名:スピリーバ[®])の、COPD(chronic obstructive pulmonary disease:慢性閉塞性肺疾患)患者に対する大規模臨床試験UPLIFT[®] Study(Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium, 以下、UPLIFT)の結果が報告された。本試験では、チオトロピウム群はコントロール群に比べ4年間にわたってCOPD患者の呼吸機能や健康関連QOLを改善するとともに、増悪頻度ならびに全死亡のリスクを低下させることが示された。

そこで、福岡県でCOPD診療の第一線に立たれる呼吸器内科のエキスパートにお集まりいただき、UPLIFTにより示されたエビデンスが臨床現場に与えたインパクト、COPD治療におけるチオトロピウムの位置付け、COPD早期発見・治療のための医療連携の取り組みなどについてディスカッションしていただいた。



久留米大学内科学講座
呼吸器・神経・膠原病内科部門主任教授
相澤久道氏(司会)



医療法人専友会
霧ヶ丘つた病院院長
津田徹氏



九州大学大学院医学研究院
呼吸器内科学准教授
井上博雅氏



医療法人清和会長田病院院長/久留米大学内科学講座
呼吸器・神経・膠原病内科准教授
木下正治氏

COPDの治療実態に即した試験デザイン

相澤 本日は、九州地区における呼吸器内科のエキスパートの先生方にお集まりいただき、2008年10月のERSおよびThe New England Journal of Medicineに発表されたUPLIFTの結果がわが国のCOPD診療に与えたインパクトについてディスカッションしていきたいと思えます。

COPDは患者数が多く、死亡率が高いにもかかわらず、これまで積極的に治療されてきたとは言えません。その背景には、治療により一時的に自覚症状やQOL、運動耐容能が改善したとしても、長期的な進行抑制や死亡率の低下は望めないという諦観があったためと思われます。UPLIFTは、いわばこうした諦観に挑戦し、日本を含む37か国5,993例を対象に、チオトロピウムによる治療がCOPD患者の予後を改善しうるかどうかを、4年間という長期にわたって検討したものです。

まず、UPLIFTの試験デザインの特徴と登録患者の背景についてご説明ください。

井上 UPLIFTの特徴は、先行治療として吸入型抗コリン薬を除くすべてのCOPD治療薬(β_2 刺激薬、吸入ステロイド:ICS、テオフィリン)の使用を認め、この先行治療を継続したコントロール群と先行治療にチオトロピウム18 μ g/日を追加投与したチオトロピウム群で呼吸機能の経年低下、健康関連QOL、COPDの増悪、死亡率などの評価項目を比較検討した点にあります(図1)。

登録患者のベースライン時の背景

図1. UPLIFT試験デザイン



LABA=長時間作用型 β_2 刺激薬、ICS=吸入ステロイド薬、SABA=短時間作用型 β_2 刺激薬

対象: 日本を含む37か国から登録されたCOPD患者5,993例(40歳以上、COPDの臨床診断あり、喫煙歴が10パック・年以上、気管支拡張薬吸入後のFEV₁が予測値の70%以下、気管支拡張薬吸入後のFEV₁がFVCの70%以下、呼吸機能測定が実施可能)

方法: 症例をスクリーニング後にチオトロピウム群、コントロール群に無作為に割り付けし、チオトロピウム群に毎朝決まった時間にチオトロピウム18 μ g/日を投与

(Tashkin DP, et al: N Engl J Med 359: 1543-1554, 2008)

は、継続喫煙者が約30%、GOLD(The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)分類におけるStage IIの中等症例が約45%を占めています。また、長時間作用型 β_2 刺激薬(LABA)、ICSがそれぞれ約60%に使用されています。

相澤 UPLIFTは、過去に実施された試験に比べ中等症例が多く、継続喫煙が少ない、しかも標準的な治療がなされている症例をおもな対象としていることから、敢えてCOPDの治療実態に即した有効性の差の出にくい厳しい条件のもとにチオトロピウムの有用性を検討した試験と言えますね。

軽症・中等症例に対する早期介入の意義を証明

相澤 では、UPLIFTの結果をご紹介します。

木下 1秒量(FEV₁)の経年的低下量は、チオトロピウム群が40mL/年、コントロール群が42mL/年であり、有意差は認められませんでした。ただし、ICS、LABAを使用していない症例のピークFEV₁、Stage I/IIのピークFEV₁、そして定期的治療を行っていない810例のピークFEV₁およびトラフFEV₁の低下量を見ると、チオトロピウム群で有意な改善が示されています。

UPLIFTでは最終的にLABA、ICSが70%以上の症例に投与されています。そのため、UPLIFTのコントロール群(42mL/年)はTORCH(TOwards a Revolution in COPD Health)の実薬群(LABA群42mL/年、ISC群42mL/年、LABA+ICS群39mL/年)に相当すると考えられます。

また、チオトロピウム群はコントロール群に比べ4年間を通して常にFEV₁の有意な改善を認めています(図2)。

相澤 COPD患者のFEV₁の低下量は、成人健常者の2~3倍の速度であることが知られていますが、今回のコントロー

ル群では、僅か42mL/年と健常者の15倍程度です。元々、強力な治療がされていたためUPLIFTにおいて、チオトロピウム群はコントロール群に比べ、FEV₁の経年的低下量の有意な抑制こそ示さなかったと考えられます。しかし、FEV₁を4年間にわたって有意に改善することが証明された意義は大きいと考えます。

津田 通常、COPD患者さんにチオトロピウムを処方するとFEV₁が上昇し、患者さんも「息切れが軽くなった」とおっしゃいます。UPLIFTにより、こうした臨床的な効果が4年間維持できることが示されたことは患者さんに対する素晴らしいメッセージだと思います。

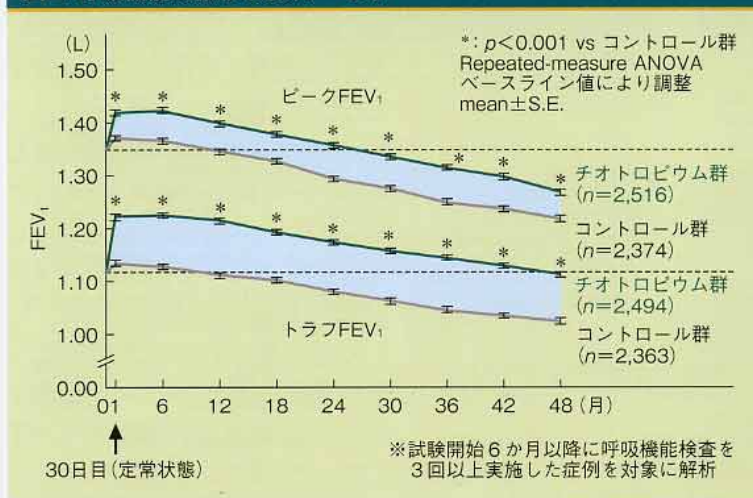
相澤 サブ解析でCOPDの重症度別にピークFEV₁低下量を検討した結果、Stage I/IIに対してはチオトロピウム群はコントロール群に比較し有意に低下量を抑制したとの結果がありました。これはチオトロピウムによる早期介入の意義を示した、注目すべきデータだと思います。QOLについては、どのような結果が示されていますか。

津田 チオトロピウム群ではコントロール群に比べ、健康関連QOL(SGRQスコア)は有意に改善しています。既に標準的な治療が行われているCOPD患者に対しても、チオトロピウムを追加投与することによりQOLが改善したことは朗報と言えます。

相澤 今年5月の米国胸部学会(ATS)で発表されたサブ解析の結果、チオトロピウムは薬物治療を行っていなかった症例に対する効果が有意に高く、またQOLの悪化する速度を有意に抑制したということです。増悪についてはいかがでしょうか。

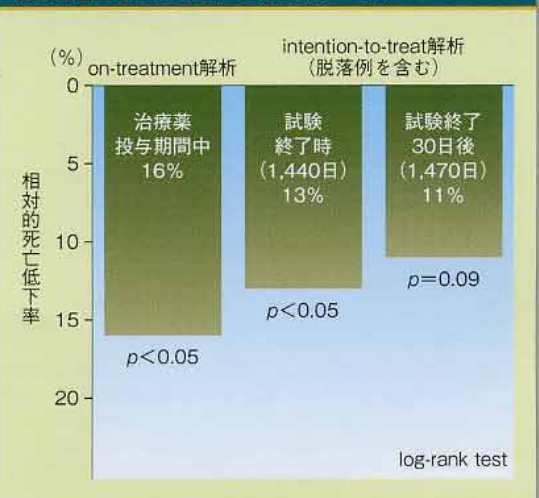
津田 チオトロピウム群は、増悪の発現率および増悪による入院をともに有意に抑制しています*。増悪を頻回に起こしたCOPD患者では、明らかに予後が悪いことが知られていますので(Soler-Cataluna JJ, et al: Thorax 60: 925-931, 2005)、興味深い結果と言えます。

図2. 呼吸機能の推移(海外データ)



(Tashkin DP, et al: N Engl J Med 359: 1543-1554, 2008)

図3. 死亡リスク低下率(海外データ)



(Tashkin DP, et al: N Engl J Med 359: 1543-1554, 2008より作図)

相澤 このような増悪の改善が予後に寄与することが期待されますが、この点についてはいかがでしょうか。

井上 チオトロピウム群では治療薬投与期間中の死亡率を16%有意に抑制するのみならず、試験開始1,440日目の試験終了時の脱落例を含むintention-to-treat解析においても13%有意に抑制しています(図3)。ただ、試験終了から30日間のwash out期間を含めると有意差は認められませんでした。

相澤 Wash out期間後にやや死亡率が増加したことは、予後を改善するうえでチオトロピウムを継続することの重要性を示唆するものと言えるかもしれません。有害事象についてはいかがですか。

井上 吸入型抗コリン薬による心疾患リスク増加を危惧する報告がありました(Singh S, et al: JAMA 300: 1439-1450, 2008)。UPLIFTでは心疾患の発現率がチオトロピウム群で有意に低下しており、その懸念も払拭されたのではないかと思います。

相澤 先述のATSで報告された約2万例の二重盲検試験のメタ解析の結果でも、チオトロピウム群では心血管系の有害事象が減少することが報告されています。

*本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、使用に際しては裏面の医薬品情報をご確認ください。

地域の医療連携により COPDの早期発見・治療を

相澤 最後にUPLIFTの結果を踏まえ、COPD治療におけるチオトロピウムの位置付けについてお聞かせください。

木下 中等症以上のCOPDに対しては、症状の程度にかかわらずチオトロピウムを第一選択薬とすべきと考えます。軽症例でも慢性的な咳や痰を有する患者さんには、必要に応じた短時間作用型 β_2 刺激薬(SABA)とチオトロピウムの併用を考慮したいと思います。

井上 同感です。問題は、軽症・中等症の患者さんにいかに

チオトロピウムの使用を継続していただくかです。

相澤 確かに、軽症・中等症の患者さんは自覚症状が乏しいと言われていますが、実際には労作時に息切れがあるために自分で運動を制限してしまう傾向があることも指摘されています。その結果、「息切れはない」と勘違いしているのですね。

津田 その場合、医師が患者さんに「チオトロピウムを使うようになって階段を昇るときに息苦しくなくなったでしょう」と尋ねるなど、自覚症状の改善に気付かせてあげる必要があると思います。

相澤 COPDの早期発見・治療のためには、地域における医療連携の取り組みが重要ですね。

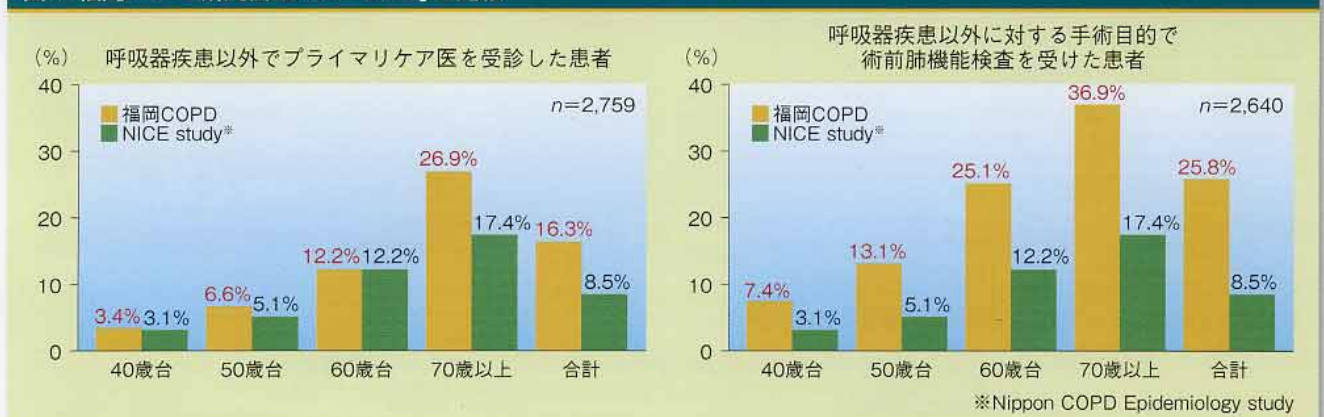
津田 私たちは、プライマリケア医の先生方、大学病院、基幹病院の専門医の先生方とともにCOPDの啓発、早期発見、地域での連携を目的として福岡COPD研究会を組織し、病診連携を実践してきました。同研究会の調査では、生活習慣病などでプライマリケア医の先生方を受診した患者さんの16.3%、術前肺機能確認検査を受けた患者さんの25.8%にCOPDが発見されています(図4)。呼吸器内科を専門とされていない先生方でスパイロメトリーの実施が難しければ、地域の専門医の先生方と連携してCOPD患者の早期発見・治療に努めていただきたいと思います。

相澤 UPLIFTの結果、COPDはチオトロピウムを用いた治療により自覚症状、QOLのみならず予後の改善の可能性が示唆されました。そのため、各地域で病診連携による早期発見・治療を推進していただきたいと思います。

本日はありがとうございました。

UPLIFTにおけるチオトロピウムの長期(4年間)の安全性(海外データ): 全有害事象の発現率は、チオトロピウム群92.6%、コントロール群92.3%でした。UPLIFTでの両群のおもな有害事象として、増悪、肺炎、呼吸困難などが報告されました。なお、チオトロピウム群での特徴的な有害事象としては、口渇が報告されました(Tashkin DP, et al: N Engl J Med 359: 1543-1554, 2008)。

図4. 福岡COPD研究会とNICE studyの比較



[古賀丈晴ほか：呼吸25(8): 801-806, 2006より作図]