

レルベア[®]でも残存する喘息患者の「昼間の咳」に対するテリルジー[®]の効果 ～日中の症状の改善と末梢気道閉塞の改善について～

呼吸器アレルギー内科 安場 広高

【目的】喘息患者において、ICS/LABA で夜間症状が治まっても、気温の変化、運動時、会話時などに起こる日中の咳、痰、喘鳴が続く例がしばしば見られ、コロナ禍では特に問題視されていた。LAMA には咳感受性を低減する作用があるとされており、SITT (ICS/LABA/LAMA) に変更することによって「昼間の咳」が改善するかどうかを検討した。

【方法・対象】ICS/LABA のレルベア[®] から同一デバイスの ICS/LABA/LAMA であるテリルジー[®] に変更することによって、昼間の咳や日中の症状が改善した患者の率を調べ、肺機能と ACT が改善するか検討した。

【結果】38 例において、ICS が等量のレルベア[®] からテリルジー[®] へ切り替えたところ、咳などの昼間の症状は 23 例で消失、8 例で改善し、有効率は 82% (31/38) であった。有効であった 31 例中、切り替え前後で比較することができた例では、%FEV_{1.0}、%MMEF、ACT も有意に上昇した。5%以上の改善が見られた例は %FEV_{1.0} では 25%にすぎなかったが、%MMEF では 68%に達した。

【結語】咳をはじめとする日中の症状に対し、レルベア[®] からテリルジー[®] への変更が有効であった。日中の症状が改善した例では末梢気道閉塞の改善が顕著であった。

keywords：咳嗽，末梢気道閉塞，テリルジー[®]

1. はじめに

気管支喘息の治療の基本は ICS によって慢性気道炎症を抑えることであるが、近年、ICS/LABA によって気道をできるだけ拡張することが remodeling を抑制し喘息の将来の悪化を予防できるとされている¹⁾。この観点からも ICS/LABA/LAMA でさらに気道を拡張させておくことが望ましいと言える。喘息の治療において夜間の咳や喘鳴といった夜間症状をなくすることが第一の目標であるが、ICS/LABA で夜間症状が治まっても、気温の変化、運動時、会話時などに起こる日中の咳、痰、喘鳴が続く例がしばしば見られ、コロナ禍では「周囲

の目」もあり特に重要視されるようになった。LAMA には、気管支拡張作用だけでなく、咳感受性を低減する作用がある²⁾とされている。そこで、ICS/LABA であるレルベア[®] から同一デバイスで ICS/LABA が共通の SITT (ICS/LABA/LAMA) であるテリルジー[®] に変更することによって実際に「昼間の咳」が改善するかどうかを検討した。

2. 方 法

2021 年 4 月～2022 年 3 月までの 1 年間に、レルベア[®] 100 もしくは 200 を 6 カ月以上定期吸入中で夜間症状が消失している安定した喘息患者のうち、日中の咳や、痰もしくは喘鳴を伴っ

略号：

ICS：inhaled corticosteroid

LABA：long acting β_2 agonist

LAMA：long acting muscarinic antagonist

SITT：single inhaler triple therapy

FEV：forced expiratory volume

MMEF：maximal mid-expiratory flow

FEF：forced expiratory flow

ACT：asthma control test

FENO：fractional exhaled nitric oxide

た日中の咳を訴えた患者で、ICS が等用量のテリルジー(100 もしくは 200)に変更した 38 例を対象とした。ICS の用量は 100 が 36 例、200 が 2 例であった。テリルジー®に変更時と、1～3 カ月後の再診時とで、日中の症状の聞き取りを行い、スパイロメトリー、FENO、ACT 点数を比較した。

3. 結 果

(1)テリルジー®への切り替えによる具体的な効果(表 1, 表 2):

日中の症状に対して著効したと考えられる 23 例の具体的な聞き取り結果を表 1 に示す。デイサービス、運動、電車の乗降時、会話時の咳など、コロナ禍において特に気になる、人前で白い目で見られてしまうような症状が治まっているのが特徴的である。表 2 は、日中の症状が消失はしていないが改善が見られた有効例 8 例および無効例 7 例を示す。無効例は、テリルジー®による嘔声の副作用のために同様の

表 1. 昼間の咳に対するテリルジー® 著効例

著効23例

年齢	性	1秒率	前レルベア	テリルジー	効果
72	M	81.3	100	100	咳、痰が消失
71	F	69.6	100	100	昼間の咳消失
87	F	69.3	100	100	昼間の咳消失
79	F	85.2	100	100	デイサービスの咳が消失
38	F	79.2	100	100	喘鳴消失
69	M	64.3	100	100	運動時の咳が消失
57	M	73.3	100	100	昼間の咳(会話、電車)消失
28	F	91.1	100	100	昼間の咳消失
64	F	75.4	100	100	痰が減った
36	F	90.9	100	100	昼間の咳消失
62	M	74.4	100	100	昼間の喘鳴消失
42	F	84.9	100	100	今年の冬は咳が出ない
74	F	84.7	100	100	冬場の咳でサルタノールが不要に
72	M	56.1	100	100	昼間の咳がすぐ消失
70	M	58	100	100	息切れ改善
65	F	81.5	100	100	痰が減った
60	F	82.8	100	100	昼間の咳と痰が消失
41	M	80.9	100	100	痰が減った
57	F	69.4	100	100	気温差で喘鳴が消失
40	F	89.4	100	100	昼間の咳が消失
38	M	88.6	100	100	昼間の咳が消失
42	M	87.4	200	200	喘鳴消失
45	M	77.3	200	200	昼間の咳が消失

SITT であるエナジア®中用量に変更となった例が 4 例見られた。

(2)テリルジー®への切り替え前後の肺機能、

FENO、ACT score の変化(図 1, 表 3):

レルベア®から ICS 等用量のテリルジー®に切り替えることにより、%FEV_{1.0} は 89.6 ± 3.0 から 92.6 ± 2.8 に有意に上昇(p < 0.001)、%MMEF は 68.7 ± 5.0 から 78.3 ± 5.4 に有意に上昇(p < 0.001)した。ACT score は、20.8 ± 0.8 から 22.1 ± 0.6 に有意に上昇した(p < 0.01)。FENO は、31.1 ± 5.0ppb から 28.7 ± 4.5 と有意な変化は見られなかった(p = 0.9047)。ここまでの検定は Wilcoxon matched-pairs signed rank test で行った。

また、%FEV_{1.0} が絶対値で 5 %以上改善した例は 28 例中 7 例の 25%であったのに対し、%MMEF が 5 %以上改善した例は 28 例中 19 例の 68%であり、%MMEF の 5 %以上改善率の方が%FEV_{1.0} の 5 %以上改善率よりも有意に高かった(p < 0.01, Fisher's exact test)。

表 2. 昼間の咳に対するテリルジー® 有効・無効例

有効8例

年齢	性	1秒率	前レルベア	テリルジー	効果
67	F	76.6	100	100	昼間の咳はマシ
50	F	85	100	100	咳が多いのはマシ
59	F	82.1	100	100	咳と痰は少しマシ
77	F	83.7	100	100	咳と痰は少し改善
27	F		100	100	会話時の咳はマシ
47	M	76.3	100	100	昼間の咳はマシ
54	F	74.7	100	100	昼間の咳はマシ
72	M	61.1	100	100	昼間の痰が少しマシ

無効・中止7例

年齢	性	1秒率	前レルベア	テリルジー	効果
68	M	78.6	100	100	痰は改善なし テリルジー®で咳込む
46	F	78	100	100	咳と痰が多いのは 治まらずゾレア開始
70	F	75.8	100	100	咳は不変 嘔声でエナジアに
37	F	85.6	100	100	昼間の咳残る 嘔声でエナジアに
73	F	74.2	100	100	痰が減った 嘔声でエナジアに
64	M	83.7	100	100	秋から咳が増えたのは改善 嘔声でエナジアに
61	M	80.4	100	100	痰が多いのは不変

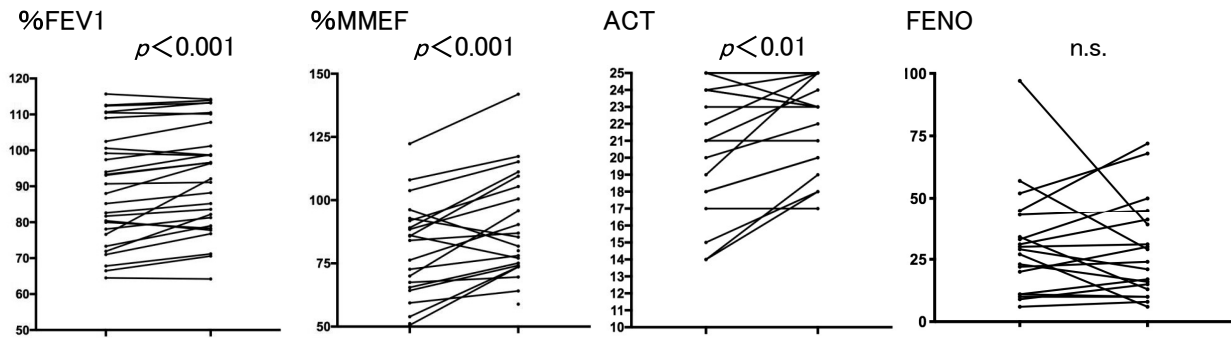


図1. テリルジー®への切替前後の肺機能と症状

表3. テリルジー®が昼間の咳に有効だった例では末梢気道閉塞が改善

	n	RELVAR	TRELEGY	p value
%FEV _{1.0}	28	89.6±3.0	92.6±2.8	0.0002
%MMEF	28	68.7±5.0	78.3±5.4	0.0002
ACT score	20	20.8±0.8	22.1±0.6	0.0095
FENO(ppb)	19	31.1±5.0	28.7±4.5	0.9047

mean±SE

Wilcoxon matched-pairs signed rank test

%FEV _{1.0} improved >5%	7/28 (25%)
%MMEF improved >5%	19/28(68%)
	p=0.0029

Fisher's exact test

4. 考 察

気管支喘息の治療では、ICS/LABAによって、喘鳴や呼吸困難といった夜間症状を取ることが重要な目標となるが、それらを達成できても、気温の変化、運動時、会話時などに起こる日中の咳、あるいは痰や喘鳴を伴った咳が残存する例がしばしば見られ、特に「周囲の目」が気になるコロナ禍以降、喘息患者の訴えとして目立つようになった。実は以前から日中の咳や息切れを改善することを喘息患者は望んでいた³⁾のであるが、実臨床上で重要視されてこなかったことは反省点である。

喘息患者の咳は、夜間の咳は気道過敏性亢進が原因であるが、日中の咳は咳感受性亢進が中心と言われてきた。しかし実際には、咳以外の

症状も同時に起こるので、両者をともに抑制することが重要となる。LAMAの一種であるglycopyrroniumには、咳感受性亢進の改善効果²⁾があり、日中の咳症状に有効なことが予想された。ICS/LABAに抵抗性の咳に対して、LAMAのtiotropium吸入剤を追加すると咳が改善したとされている⁴⁾。LAMAはもちろん、気管支拡張作用や気道分泌抑制作用も有しており、日中の咳以外の症状、痰や喘鳴、息切れにも効果が期待できる。

テリルジー®は、レルベア®に含まれるICSのfluticasone fumarateとLABAのvilanterolに、LAMAであるumeclidiniumを追加した三剤合剤の製剤(SITT)で、吸入方法はレルベア®と同じデバイスを用いた1日1回の吸入であり、切り替えるときにも苦味があること以外は新たな吸入指導を必要としない利点がある。今回、喘息の症状スコアであるACTが有意に改善したことから、日中夜間を通じて、喘息症状全般に対するテリルジー®の優位性が確認できた。なお、カプサイシン吸入試験などの咳感受性試験は実施できていないが、日中の咳だけの症状を訴えていた例でも改善が見られていることから、umeclidiniumにも他のLAMAと同様の咳感受性低下作用があることが推測される。

また、今回の検討では、日中の症状が改善した例において、末梢気道閉塞(%MMEF)が改善した例のほうが、中枢気道閉塞(%FEV_{1.0})が改善した例よりも有意に多かった。喘息患

者の咳と末梢気道閉塞の関係については、咳を主訴として初診した喘息の診断において、ICS/LABAの投与開始によって、もともと良好な%FEV_{1.0}は改善しなくても、%MMEFは15%程度改善する所見が役に立つことを以前に報告している⁵⁾。また、ICS/LABAによる治療で%FEV_{1.0}が正常の喘息患者でも、半数以上に%MMEFの低下などで表される末梢気道閉塞が残存しているとされる⁶⁾。さらに、%MMEF(FEF_{25%-75%}と同一)の低下は気道過敏性亢進と相関があるともされる^{7, 8)}。これらのことから、ICS/LABAでも残存する咳を含めた日中の症状は、咳感受性亢進と同時に気道過敏性亢進が残っていることを表しており、SITTによる上乘せ治療のよい適応となると考えられる。

文 献

- 1) 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.
- 2) van Wyk M, Sommers DK, Snyman JR.: Effects of glycopyrrolate on capsaicin-induced cough in normal volunteers treated with captopril. *Eur J Clin Pharmacol* **446**(5): 437-439, 1994.
- 3) Osman LM, McKenzie L, Cairns J, et al.: Patient weighting of importance of asthma symptoms. *Thorax* **56**(2): 138-42, 2001.
- 4) Fukumitsu K, Kanemitsu Y, Asano T, et al.: Tiotropium Attenuates Refractory Cough and Capsaicin Cough Reflex Sensitivity in Patients with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* **6**(5): 1613-1620, 2018.
- 5) 安場広高: 遷延性咳嗽・慢性咳嗽の鑑別のコツ. *アレルギーの臨床* **39**(4): 275-278, 2019.
- 6) Perez T, Chanez P, Dusser D, et al.: Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. *Respir Med* **107**(11): 1667-1674, 2013.
- 7) Cirillo I, Klersy C, Marseglia GL, et al.: Role of FEF_{25%-75%} as a predictor of bronchial hyperreactivity in allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* **96**(5): 692-700, 2006.
- 8) Bao W, Zhang X, Yin J, et al.: Small-Airway Function Variables in Spirometry, Fractional Exhaled Nitric Oxide, and Circulating Eosinophils Predicted Airway Hyperresponsiveness in Patients with Mild Asthma. *J Asthma Allergy* **14**: 415-426, 2021.