

これからの COPD・喘息吸入療法は、 ダブル吸入療法よりトリプル吸入療法か？

呼吸器内科：喘息・COPD の世界では、トリプル吸入薬が一大ブームとなっています。トリプル吸入薬とは、一つのデバイスに吸入ステロイド（ICS）、長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬（LABA）、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）の 3 剤全てが盛り込まれた吸入剤のことを指します。現在、下記製剤が実際に処方可能となっています。

ICS/LABA/LAMA (トリプル) 吸入製剤		
喘息	COPD	
 エンジア® インダカテロール酢酸塩・ グリコピロニウム臭化物・ モメタゾンフランカルボン酸エステル カプセル	 テリルジー® フルチカゾンフランカルボン酸エステル・ ウメクリジニウム臭化物・ ビランテロールトリフェニル酢酸塩 ドライパウダーインヘラー	 ビレーズトリ® ブデソニド・ グリコピロニウム臭化物・ ホルモテロールフマル酸塩水和物
ドライパウダー 1回1吸入1日1回		エアゾール 1回2吸入・1日2回

理論的に従前のダブル製剤（喘息においては ICS/LABA 合剤、COPD においては LAMA/LABA 合剤）よりも効果に優れることが期待されます。患者さんが吸入する手間暇は一緒ですから、中等症以上の患者さんに対しては「ダブルより安心」「とりあえずトリプルいっとけ」と考えたくになります。果たして、トリプル吸入療法はダブル吸入から主役の座を奪還する存在となりえるのでしょうか？

COPD 治療においては、主に有害事象の観点から、トリプル吸入療法は主役の座にはなりえないことが各種ガイドラインでも明示されています。2018 年 4 月に日本呼吸器学会が

ら発刊された『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5版』では、トリプル吸入療法は（COPDでICSを使用するのは）「喘息病態合併の場合」に使用すべきもので、LABAやLABAの単剤、あるいはLABA/LAMAといった合剤＝ダブル療法までを治療の主体とすることと明記されています。実際、COPD吸入療法におけるLAMA/LABAダブル製剤とトリプル製剤とを比較したメタアナリシスでも、急性増悪は減少するものの（RR0.75, 95%CI, 0.68-0.82, $P<0.001$ ）、自覚症状（息切れ）改善や重度増悪（入院を要する）頻度には有意差がつかず、顕著な肺炎リスクの上昇（RR1.48, 95%CI, 1.20-1.79, $P<0.001$ ）が見られるため、「COPD患者への漫然としたトリプル吸入療法は薦められない（病態に応じて対象を選ぶ必要がある）」と結論づけられています。

喘息治療においては、そもそもICS/LABAのダブル吸入療法が適切に行われた場合（吸入手技やアドヒアランスに問題がない場合）、8割以上の患者さんで喘息コントロールを達成し維持できることが知られています²⁾。すなわち、トリプル製剤はあくまでICS/LABAで管理困難な患者さんに対しての付加的治療薬の位置づけと理解されます。さらに、付加的薬剤の立場からも、治療効果にばらつきがでる上に、上乗せ効果がさほど強くはないことから、LAMA一択とはなりづらい状況です（詳細は、2020年9月のコラム「喘息におけるトリプル製剤（長時間作用性抗コリン薬：LAMA）の使いどころ」をご覧ください）。2021年3月に発表されたシステマティックレビューとメタアナリシスによれば、トリプル吸入療法はダブル吸入療法と比較し、重度の喘息増悪を減少し（RR:0.83, 95%CI:0.77～0.90）、喘息コントロールをある程度改善していましたが、QOLや死亡率には有意差が付きませんでした。

口渇・発声障害といった軽度の有害事象の増加は見られましたが（RR1.65, 95%CI:1.14～2.38）、重篤な有害事象の増加はありませんでした³⁾。喘息の場合には、吸入療法のみならず、①併存症：特に鼻炎 ②環境調整：アレルゲン回避なども治療効果に大きく影響します。喘息患者さんの吸入療法においては、これまで同様にダブル吸入療法を主体にし、それ以上は「何を付加していくべきか？」を症例個々によく検討する必要があります。

これからのCOPD・喘息吸入療法においても、これまでどおりダブル吸入療法が主であると考えます。しかし、トリプル吸入療法の特性と効果を良く理解して適切に使用することで、COPD・喘息患者さんの病状管理が向上することが強く期待されます。

<参考文献>

- 1) Mammen MJ, et al : Ann Am Thorac Soc 2020 Oct;17(10):1308-1318
- 2) Bateman ED, et al : Am J Respir Crit Care Med 2004 ; 170(8): 836-844
- 3) Kim LHY, et al : JAMA. 2021 ;325(24):2466-2479.