

## Efficacy of Tiotropium Inhalation Capsules in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

Hideo TOYOSHIMA<sup>1)</sup>, Masakatu MORITA<sup>1)</sup>, Hiroyuki TOMINAGA<sup>1)</sup>,  
Kentaro WATANABE<sup>2)</sup> and Haruka SASAKI<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> *Internal Medicine, Chikushi Hospital, Chikushi, Japan*

<sup>2)</sup> *Department of Internal Medicine, Division of Respiratory Medicine, School of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, Japan*

**Abstract** : Tiotropium is a novel long-acting anticholinergic bronchodilator that has been developed for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The objective of the present study was to investigate the efficacy of tiotropium in patients with COPD. This study was conducted over an 8-week period as an open prospective study. All patients had been diagnosed to have COPD as defined by the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) criteria. 31 Patients with stable COPD were enrolled in the 8-week open prospective study of tiotropium 18  $\mu$ g once a daily via a HandiHaler. At each of the three visits (weeks 0, 2 and 8) the FEV<sub>1</sub>, FVC, IC and thoracic gas volumes were measured at 10 to 11 o'clock after inhalation of tiotropium at 7 o'clock. Spirometric measurements were performed before and after the inhalation of procaterol. No patients withdrew due to a worsening COPD while 2 patients withdrew due to adverse effects (1 case of dry mouth and 1 case of dysuria). In all, 29 patients completed the study. Tiotropium increased the FEV<sub>1</sub> level before procaterol, at 2 weeks and at 8 weeks (0.12 $\pm$ 0.05L p<0.01, 0.13 $\pm$ 0.05L p<0.01 respectively). In addition, tiotropium significantly increased the IC level, at 2 weeks and 8 weeks (0.12 $\pm$ 0.05L p<0.01, 0.13 $\pm$ 0.05L p<0.01 respectively). We conclude that tiotropium 18  $\mu$ g was well tolerated and the observed improvements in the FEV<sub>1</sub> and IC levels reflect improvements in the obstructive ventilatory defect and hyperinflation which were sustained for 2 months.

**Key words** : Chronic obstructive pulmonary disease, Tiotropium, Spirogram, Inspiratory capacity

### 慢性閉塞性肺疾患に対する臭化チオトロピウムの効果

豊島 秀夫<sup>1)</sup> 森田 正勝<sup>1)</sup> 富永 博之<sup>1)</sup>  
渡辺憲太郎<sup>2)</sup> 佐々木 悠<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 福岡大学筑紫病院内科第二

<sup>2)</sup> 福岡大学病院呼吸器科

**要旨** : 慢性閉塞性肺疾患に対する臭化チオトロピウムの呼吸機能に及ぼす効果について、2週後と8週後に検討した。安定期の慢性閉塞性肺疾患で GOLD ガイドラインに準じて軽症以上と診断された31症例について、臭化チオトロピウム吸入 18  $\mu$ g 一日一回朝吸入を行った。吸入開始前、2週後、8週後に午前10時に呼吸機能検査 (スパイログラム、フローボリューム曲線、ヘリウム希釈法による肺気量分画) を施行した。試験中1例が口渇感、1例が排尿障害で投薬を中止した。2週後一秒量は全体で約 100ml 増加し、

同様の効果を8週後に認めた。肺気量分画では、全肺気量と残気量は有意に変化しなかったが、残気率の減少と最大吸気量の増加が2週後と8週後にみられた。臭化チオトロピウムにより慢性閉塞性肺疾患の閉塞性換気障害と肺過膨張は吸入2週後には改善され、8週後も同様の効果を認めることが示唆された。

キーワード：慢性閉塞性肺疾患，臭化チオトロピウム，スパイログラム，最大吸気量

## はじめに

慢性閉塞性肺疾患 chronic obstructive pulmonary disease (COPD) は完全に可逆的でない気道閉塞を有する疾患と定義されている。本症では薬物治療として吸入薬を基本とし長時間作用型の薬剤を推奨しており、実際には個人の治療反応性を評価しつつ使用薬を選択することの必要性が指摘されている。COPDの気道閉塞の原因の一つとして副交感神経系の亢進が考えられている。ムスカリン M<sub>1</sub> および M<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 (抗コリン剤) はアセチルコリンと競合的にムスカリン受容体に結合し、アセチルコリンによる気道攣縮を抑制する。従来使用されていた臭化オキシトロピウムや臭化イプラトロピウムは短時間作用型気管支拡張剤であったが、新規の長時間作用型気管支拡張剤である臭化チオトロピウムは *in vitro* および *in vivo* の動物実験でその長時間の作用持続が明らかになっており<sup>1)</sup> 第一選択薬の一つにあげられている。今回、COPD患者に臭化チオトロピウム一日一回 18  $\mu$ g を朝吸入させ、2週後と8週後に呼吸機能検査を施行し、その効果を open study で前向きに検討した。

## 対象と方法

### 1) 対象

安定期にある外来通院可能な COPD 患者で臭化チオトロピウムの効果と副作用についてインフォームドコンセントを行い、本試験について承諾の得られた症例を対象とした。COPD の診断と重症度分類は GOLD ガイドライン<sup>2)</sup> を用いた。喫煙歴の Brinkmann index が200本/年以上である40歳以上の患者を対象候補とした。喘息、アレルギー性鼻炎あるいはアトピーの既往歴を有する患者、総好酸球の増加している患者、又は呼吸器感染症に3か月以内に罹患している患者、重度の心疾患患者は除外した。また禁煙されていない症例は対象外とした。今回の試験以前に使用されていた薬物は変更しないこととした。短時間作用型抗コリン剤を使用している症例では1日間の短時間作用型抗コリン剤の使用中止後に試験開

始とし、試験中は短時間作用型抗コリン剤は使用しないこととした。65歳以上の症例では試験開始前に肺炎球菌ワクチンを投与されている症例に限った。

### 2) 方法

臭化チオトロピウムの吸入は付属の HandiHaler を用いて一日一回吸入させた。吸入治療開始前に十分な吸入指導を行った。臭化チオトロピウム吸入前および吸入2週後と8週後に午前10時から11時の間に呼吸機能検査を施行した。吸入2週後と8週後の呼吸器機能検査当日は朝7時に臭化チオトロピウム一回 18  $\mu$ g を吸入するように指示し、検査前に吸入していることを確認した。スパイログラムは短時間作用型  $\beta^2$  刺激剤であるプロカテロール2パフ吸入前後で行った。急性増悪を発症した場合には試験は中止することとした。

### 3) 統計

データは平均値±標準偏差で示した。吸入前と吸入後の呼吸機能検査値の統計処理には paired-t test を行い  $p < 0.05$  を持って有意とした。

## 結 果

### 1) 対象

対象患者は全員 GOLD ガイドラインにより COPD と診断され、31症例が今回の試験に参加した。1症例は

表1 対 象

年齢		74.2±7.1
身長	(cm)	161.4±6.8
体重	(kg)	54.2±9.7
%FVC	(%)	90.0±17.7
%FEV <sub>1</sub>	(%)	51.0±19.6
%TLC	(%)	100.1±14.6
%RV	(%)	116.0±36.5
RV/TLC%	(%)	44.1±9.6
%D <sub>Lco</sub>	(%)	81.8±29.0

Abbreviations : FVC=forced vital capacity ; FEV<sub>1</sub>=forced expiratory volume in 1 second ; TLC=total lung capacity ; RV=residual volume ; IC=inspiratory capacity ; D<sub>Lco</sub>=diffusing capacity of the lung for carbon monoxide

表2 臭化チオトロピウム吸入前後の呼吸機能検査

		治療前	2週後	8週後
FVC	(ml)	気拮前 2,850±760	2,950±830	2,990±820 ※
		気拮後 2,960±770	3,030±810	3,090±810 ※
FEV <sub>1</sub>	(ml)	気拮前 1,270±570	1,330±590 ※	1,360±580 ※
		気拮後 1,370±560	1,400±570	1,420±590
V̇ <sub>50</sub>	(L/sec)	気拮前 0.57±0.48	0.60±0.46	0.64±0.51
		気拮後 0.61±0.42	0.66±0.46	0.67±0.56
V̇ <sub>25</sub>	(L/sec)	気拮前 0.16±0.12	0.17±0.10	0.17±0.09
		気拮後 0.18±0.11	0.20±0.11	0.18±0.09
V̇ <sub>50</sub> /V̇ <sub>25</sub>		気拮前 3.7±1.9	3.7±2.1	3.8±1.9
		気拮後 3.7±1.8	3.6±1.8	3.9±2.5
RV	(ml)	2,390±820	2,380±810	2,390±800
TLC	(ml)	5,390±1,100	5,480±1,030	5,520±1,110
RV/TLC%	(%)	44.1±9.6	43.2±10.8 ※	42.7±10.0 ※
IC	(ml)	1,890±580	2,000±610 ※	2,020±570 ※

※ significant difference from the data before therapy

Abbreviations: FVC=forced vital capacity; FEV<sub>1</sub>=forced expiratory volume in 1 second;

RV=residual volume; TLC=total lung capacity; IC=inspiratory capacity

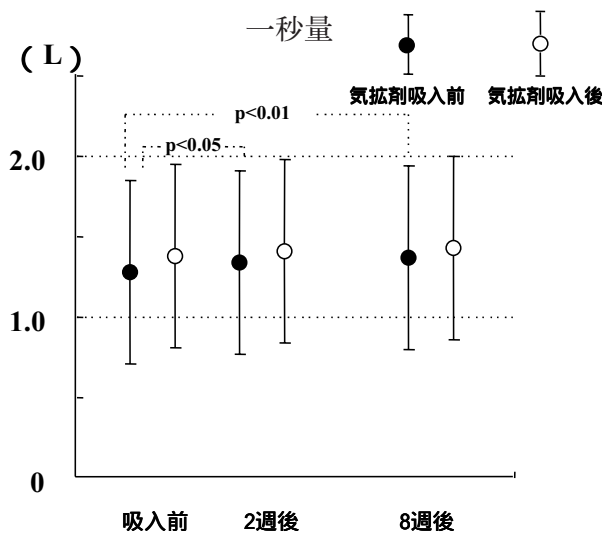


図1

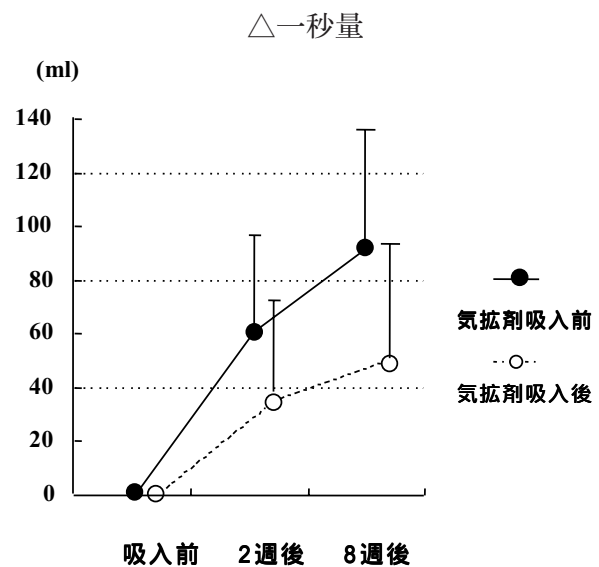


図2

強い口乾感で1症例は尿閉が出現し、合計2症例で試験は中止され29症例（男性26例，女性3例）を検討対象とした。詳細を表1に示す。重症度別では GOLD ガイドラインの軽症3例，中等症8例，重症13例，最重症5例であった。今回試験実施中に急性増悪で中止した症例はなかった。

## 2) 臨床効果

試験開始前，2週後および8週後の呼吸機能検査の変化を表2，図1-図4に示す。

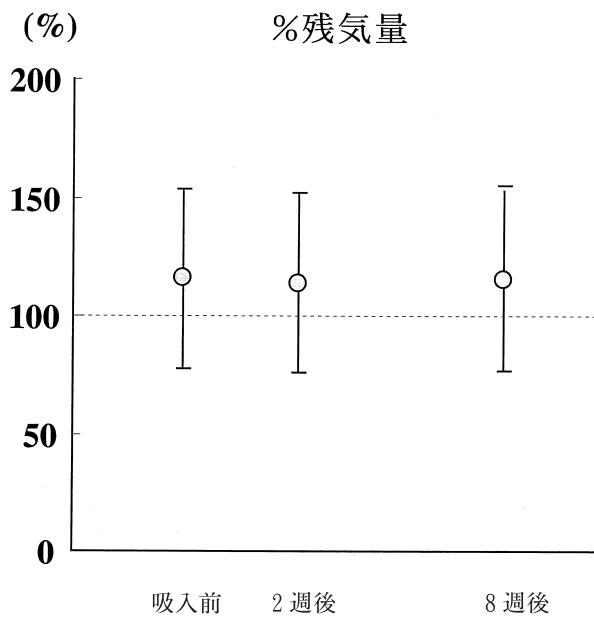
### ① 一秒量 (forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>)

気管支拡張剤吸入前の FEV<sub>1</sub>は臭化チオトロピウム吸

入前は 1,270±570ml であったが，2週後 1,330±590 ml，8週後 1,360±580ml にも有意に増加した。気管支拡張剤吸入後の FEV<sub>1</sub>は2週後，8週後ともに有意の増加を示さなかった(表2図1)。臭化チオトロピウム吸入後の一秒量の増加量は平均で，気管支拡張剤吸入前では2週後 60.3ml，8週後 92.4ml で，気管支拡張剤吸入後では2週後 34.1ml，8週後 48.3ml であった(図2)。

### ② 努力肺活量 (forced vital capacity, FVC)

2週後の FVC は気管支拡張剤吸入前および後ともに有意の改善を認めなかったが，8週後の FVC は気管支拡張剤吸入前および後ともに有意に増加した(表2)。



残気率

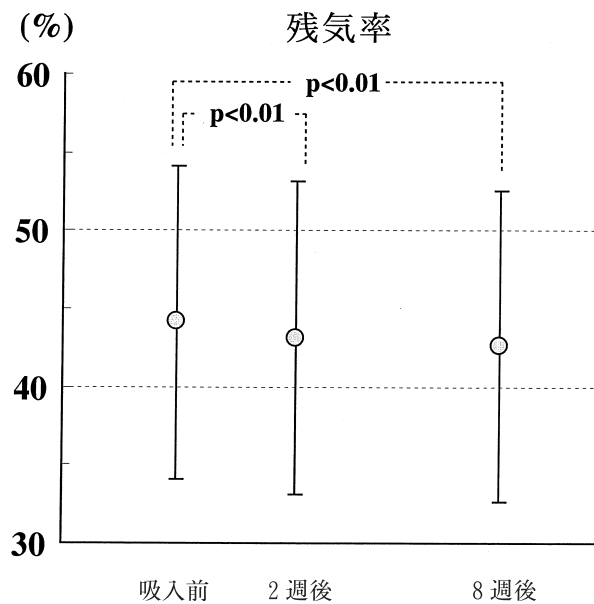


図 3

③ フローボリューム曲線

フローボリューム曲線の指標である  $\dot{V}_{50}$ ,  $\dot{V}_{25}$ ,  $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$  については 2 週後 8 週後ともに有意の変化を認めなかった (表 2)。

④ %残気量 (%residual volume, %RV), 残気率 (residual volume /total lung capacity%, RV/TLC%)

%RV は 2 週後 8 週後ともに有意の変化を認めなかったが, RV/TLC% は 2 週後 8 週後ともに有意に減少した (表 2 図 3)。

⑤ 最大吸気量 (inspiratory capacity, IC)

臭化チオトロピウム吸入前の IC は  $1,890 \pm 580$ ml で 2 週後  $2,000 \pm 610$ ml, 8 週後  $2,020 \pm 570$ ml と有意に増

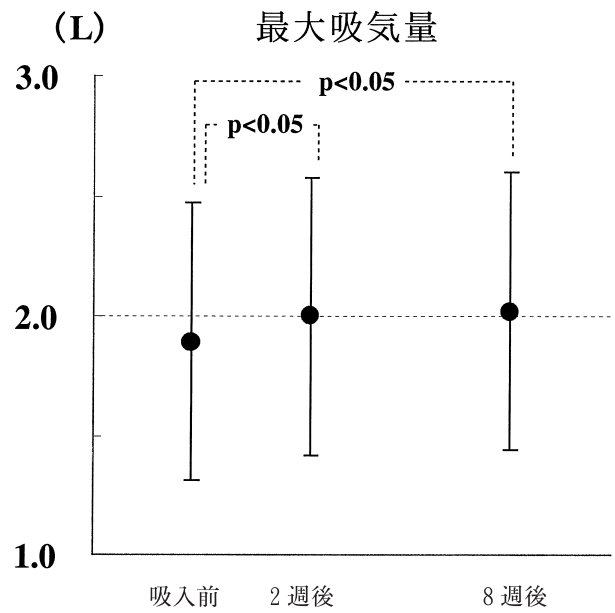


図 4

加した (表 2 図 4)。

考 察

本試験は実地診療の範囲内で外来主体で行われており, 厳密な服薬コンプライアンスの評価はできていないが, 問診上臭化チオトロピウムの吸入は良好に行われており, 臨床的な評価は可能な状態と思われた. 一般的に慢性閉塞性肺疾患において吸入気管支拡張薬の効果を初診時に予測することは困難であるとされている. よって, 症例ごとに自覚症状や呼吸機能の改善など, 薬物に対する反応を評価することが望ましいと思われる. GOLD ガイドライン<sup>2)</sup> ではステージ II 中等症以上で 1 種類か 2 種類の長時間作用型気管支拡張剤を投与することが推奨されており, 基本は吸入薬とされ, 抗コリン剤は薬物治療の第一選択薬の一つにあげられている.

慢性閉塞性疾患患者の薬物効果判定では, 一般的には FEV<sub>1</sub> を始めとする閉塞性換気障害の指標で評価されることが多い. Littner<sup>3)</sup> らは臭化チオトロピウム単回吸入後の一秒量の変化を経時的に計測し, 吸入後 2 時間で最大量に達し, 24 時間まで効果が持続することを報告している. よって本試験の FEV<sub>1</sub> は臭化チオトロピウムの効果が最大に近い時間帯での結果といえる. 結果として一秒量は気管支拡張剤吸入前では 2 週後, 8 週後ともに増加し, 気管支拡張剤吸入後の一秒量は 2 週後, 8 週後ともに有意の増加を示さなかった. 以上より①臭化チオトロピウムの閉塞性換気障害に対する効果は 2 週後には発現し, 8 週後まで持続する. ②臭化チオトロピウムの吸入により最大量の機能改善が  $\beta^2$  刺激剤吸入前

からみられる。以上のことが示唆された。

一方、慢性閉塞性肺疾患における気管支拡張薬投与後にみられる  $FEV_1$  の変化は必ずしも呼吸困難の変化を反映していないことが指摘され<sup>4)</sup>、呼吸困難感の重要な決定要素は動的過膨張や安静時の過膨張であることが明らかになった<sup>5)</sup>。 $FEV_1$  は気道閉塞の重症度の重症度の評価や COPD の進行度のモニタリングには重要であるが、患者の健康状態や日常生活におよぼす詳細な影響を特定評価することはできない可能性がある。中等症および重症の慢性閉塞性肺疾患では気流制限は air trapping や肺過膨張に関係し、残気量の増加とともに、最大吸気量 inspiratory capacity (IC) の減少を来す。呼吸困難感や運動耐容能の低下は静的肺流量および肺容量の中では IC の低下に最も強く相関することが報告されている<sup>6)-7)</sup>。今回臭化チオトロピウムの吸入により最大吸気量が 2 週後および 8 週後ともに減少する効果が見られ、COPD における閉塞性換気障害の改善だけでなく、呼吸困難感や患者の QOL の改善に寄与する可能性があると思われる。

短時間作用型と長時間作用型の抗コリン剤の効果の違いについては Vincken<sup>8)</sup> らが臭化イプラトロピウムと臭化チオトロピウムを用いて無作為二重盲検試験を 1 年間行い、 $FEV_1$  の増加、呼吸困難感、quality of life の改善において臭化チオトロピウムが有意に良好な結果を示したことを報告している。

作用の持続性について本試験では、8 週までは効果が持続することが認められた。Casaburi<sup>9)</sup> らは、placebo-control をおいた 1 年間の観察で一年後において臭化チオトロピウムの吸入群で  $FEV_1$  と最大呼気流量の増加が継続し、呼吸困難感と健康状態の改善が認められ、急性増悪や入院が減少したことを報告した。

臭化チオトロピウムは付属の HandiHaler を用いて dry powder を吸入するが、軽症から最重症まで広範囲の COPD 患者において十分 delivery できる吸気流速が確保されることが確認されている<sup>10)</sup>。臭化チオトロピウムの主な副作用は口渇で 12.1%~16.0% の発現率であり、多くは軽度で吸入の中止をする必要のある症例は少数であるとされている。本試験では 31 例中、1 例が口渇、1 例が尿閉で臭化チオトロピウムの吸入を中止したが、9 割以上の症例で投与が可能であった。よって総合的に本剤は COPD の安定期の治療薬として有用であるとともに安全であることが示唆された。

長時間作用型気管支拡張剤どうしの併用効果については明らかな証明はされておらず、今後の検討課題であると思われる。また臭化チオトロピウムの生存を含めた大規模臨床試験が現在進行中であり、結果が待たれる。

## 引用文献

- 1) Takahashi T, Belvisi MG, Patel H, Ward JK, Tadjkarimi S, Yacoub MH, and Barnes PJ: Effect of Ba 679 BR, a novel long-acting anticholinergic agent, on cholinergic neurotransmission in guinea pig and human airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 150: 1640-1645, 1994.
- 2) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO workshop report, NIH publication 2701. Bethesda: US Department of Health and Human Services, 2001.
- 3) Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, and Witek TJ Jr: Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 161: 1136-1142, 2000.
- 4) O'Donnell DE. Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD: is spirometry useful? *Chest* 2000; 117: 42S-47S.
- 5) Taube C, Lehnigk B, Paasch K. et al. Factor analysis of changes in dyspnea and lung function parameters after bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 216-220.
- 6) Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, Gallego B, and Celli BR: Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 163(6): 1395-1399, 2001.
- 7) Celli B, ZuWallack R, Wang S, and Kesten S: Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest.* 124(5): 1743-1748, 2003.
- 8) Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, Cornelissen PJ; Dutch/Belgian Tiotropium Study Group: Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J.* 19(2): 205-206, 2002.
- 9) Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, Menjoge SS, Serby CW, Witek T Jr: A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 19(2): 217-224, 2002.
- 10) Chodosh S, Flanders JS, Kesten S, Serby CW, Hochrainer D, and Witek TJ Jr: Effective delivery of particles with the HandiHaler dry powder inhalation system over a range of chronic obstructive pulmo-

nary disease severity. J Aerosol Med. 14(3):309-15,  
2001.

(平成18. 6. 5 受付, 18. 6.22受理)