

CITATION: Cates CJ, Jaeschke R, Schmidt S, Ferrer M. Regular treatment with formoterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD006924. DOI: 10.1002/14651858.CD006924.pub3.
CRG名: Cochrane Airways Group.

[最新版\(英語版\)はこちら](#)

英語版最終改訂年月: 7 June 2013
Clib issue No.; N/U: 2013 Issue 6; Update

アブストラクト

背景: 疫学的エビデンスから、 β_2 作動薬と喘息による死亡率の上昇との関連が示唆されてきた。この関連に因果関係が存在するのかについて、また長期作動型 β_2 作動薬を単独使用あるいは吸入副腎皮質ステロイド(薬)(以下、ステロイド)と併用した場合の、定期的(日常的)使用の安全性については、多くの議論がなされてきた。本レビューはコクラン・レビューの更新版である。

目的: 定期的にホルモテロールと吸入ステロイド薬を併用する慢性喘息患者と、同一用量の吸入ステロイド薬のみを使用する患者の間で、致死のおよび非致死な重篤な有害事象のリスクを比較した。

検索戦略: Cochrane Airways Group Specialised Register of trialsを用いて試験を同定した。臨床試験登録のウェブサイトも検索し、未発表の試験データがないか調査した。また、米国食品医薬品局(FDA)へのホルモテロールに関する提出文書も検索した。最新の検索は2012年8月に実施した。

選択基準: 年齢、喘息の重症度によらず、患者を12週間以上のホルモテロール常用群または吸入ステロイド薬使用群にランダムに割り付けていれば、並行デザインの比較対照臨床試験も含めた。

データ収集と分析: コクラン共同計画の標準的方法論を用いた。死亡率および重篤な有害事象に関する未発表データはスポンサーより提供を受けた。エビデンスの質はGRADEシステムを用いて評価した。

主な結果: 2012年の改訂の後、10,578例の成人と青年を対象とした20件の研究と、2788例の小児と青年を対象とした7件の研究を新たに追加した。全ての研究から、因果関係を問わない致死のおよび非致死な重篤な有害事象についてのデータが得られ、全体のバイアスリスクは低いと判定された。

死亡例は、ホルモテロールと吸入ステロイド薬を定期的に併用した参加者で6例、吸入ステロイド薬のみを定期的に使用した群で1例認められた。この差は統計学的に有意ではなかった[Peto法によるオッズ比(OR)3.56、95% 信頼区間(CI)0.79~16.03、エビデンスの質:低]。全ての死亡例は成人で報告され、うち1例が喘息に関連するものと判断された。

成人における因果関係を問わない非致死な重篤な有害事象は各治療群でほぼ同等であり(Peto OR 0.98、95% CI 0.76~1.27、エビデンスの質:中)、またホルモテロール投与を定期的に受けた小児患者では事象数が増加するという弱いエビデンスがある(Peto OR 1.62、95% CI 0.80~3.28、エビデンスの質:中)。

因果関係を問わない重篤な有害事象とは対照的に、今回の新しい試験データの追加により、定期的にホルモテロールと吸入ステロイド薬を併用する成人患者において、ホルモテロール使用に伴う喘息関連の重篤な有害事象が有意に低下した(Peto OR 0.49、95% CI 0.28~0.88、エビデンスの質:中)。喘息に関連する事象は、定期的にホルモテロール投与を受けた小児患者からより多く報告されたが、この所見は統計学的に有意ではなかった

レビューアの結論:本レビューのエビデンスでは、喘息患者における吸入ステロイド薬とホルモテロールの定期的な併用が、吸入ステロイド薬のみの使用と比べて死亡率を上昇させないことを保証できない。一方で、重篤な害があるという確固たるエビデンスも得られず、4,200患者・年を上回るホルモテロールに関する観察の中で、喘息に関連した死亡例の登録はわずか1例であった。

成人では、因果関係を問わない非致死的な重篤な有害事象には定期的なホルモテロールと吸入ステロイド薬の併用に有意差はなかったが、喘息に関連する重篤な有害事象は、吸入ステロイド薬単独使用に比べ併用した場合に有意に低下した。

小児では、事象の数が少なすぎたために結果の精度が低く、前回のメタアナリシスで認められた、ホルモテロール単剤の常用による因果関係を問わない非致死的な重篤な有害事象のリスク増大が、吸入ステロイド薬の併用により抑えられているという点については判定不可能であった。

詳細については、米国食品医薬品局(FDA)が要求した、現在進行中の大規模な調査研究の結果が待たれる。ホルモテロールの常用に関して、臨床的判断や患者への情報提供をする場合は、ホルモテロールの既知の対症的利益と、潜在的な有害的影響に関する不確定性のバランスを考慮する必要がある。

平易な要約(Plain language summary)

ホルモテロールと吸入ステロイド薬による慢性喘息の定期的治療:重篤な有害事象

背景

喘息は肺の疾患です。その症状には、喘鳴、呼吸困難、胸部絞扼感などがあげられます。喘息の2つの大きな特徴が明らかになってきました。一つは慢性的な炎症であり、日常的なステロイド剤の使用で対処可能です。二つ目は気管支収縮(気管支を取り巻く筋肉が収縮する)であり、β2作動薬を用いてこの筋肉を弛緩させることで対処できます。

喘息が低用量の吸入ステロイド薬ではコントロール不能の場合、多くの喘息ガイドラインでは長期作動型β2作動薬(ホルモテロール等)を追加で毎日使用することを推奨しています。長期作動型β2作動薬が肺機能、症状、QOL、増悪の面で有益であることは知られていますが、喘息患者がβ2作動薬を常用することの安全性に関しては、長期にわたり議論的的となってきました。本レビューで我々が解明しようと試みたのはこの点です。

レビューの目的

喘息の成人および小児患者において、ホルモテロールと吸入ステロイド薬を常用した場合と、同用量の吸入ステロイド薬を単独使用した場合を比較した臨床試験の、死亡および非致死的な重篤な有害事象のリスクを評価しました。

主要な結果

20件の成人を対象とした研究と、7件の小児を対象とした研究のデータを解析しました。これらの研究には、様々な重症度の喘息患者が含まれており、その多くは吸入ステロイド薬(用量は異なる)による治療を日常的に受けた経験がありました。研究対象となった小児患者の数は、確固たる結論を得るには不十分でした。しかし、現在、小児患者を対象とした大規模試験が進行中です。

13,366例の参加者の中で、7例の死亡が報告されました。うち6例(喘息に関連する1例を含む)はホルモテロールと吸入ステロイド薬を併用していた成人患者であり、1例は吸入ステロイド薬のみを使用していた患者でした。報告された死亡例が少なすぎるため、ホルモテロールと吸入ステロイド薬の併用が、吸入ステロイド薬単独使用に比べ死亡リスクを増加させるのか、あるいは低下させるのかについて、結論づけることはできません。

ホルモテロールを使用した場合と使用していない場合で、因果関係を問わない重篤な有害事象を経験した成人の

数は同等でした。吸入ステロイド薬とホルモテロールを常用していた喘息成人参加者は、重篤な有害事象の有意な減少が認められました。

エビデンスの質

データの質は成人については中等度でしたが、小児についてはデータ数が不足していたために低くなっていました。全ての試験は製薬会社による資金提供を受けていました。そのため、重篤な事象の帰因が喘息であるとするのに対しては、独立に評価されていないことによるバイアスが生じていた可能性が考えられます。これらの試験は二重盲検試験でした。しかし、ホルモテロールは喘息の症状改善に大きな影響を与えることが予想され、事象の原因の判定者は、当該患者がどちらの治療を受けていたか推測できた可能性があります。

結論

我々は、吸入ステロイド薬に加えてホルモテロールを使用した場合でも、吸入ステロイド薬の単独使用と比べ死亡数が増加するリスクはないと結論づけることはできませんでした。一方で、重篤な害の確固たるエビデンスも得られず、4,200患者・年を上回るホルモテロール治療に関する観察の中で、喘息に関連した死亡例の報告はわずか1例でした。2012年の新しい研究の追加により、ホルモテロールを吸入ステロイド薬と併用した場合の、喘息に帰因する非致命的な有害事象リスクの低下が認められました。

用語解説: 重篤な有害事象: 事象のうち、生命を脅かすもの、治療のため入院又は入院／加療機関の延長が必要なもの、永続的又は重大な障害／機能不能に陥るもの、先天異常を来すもの。

このコクランの平易な要約は2012年8月現在のものです。

(監訳 尹 忠秀)

翻訳公開日: 2014年 7月 23日

ご注意: この日本語訳は、臨床医、疫学研究者などによる翻訳のチェックを受けて公開していますが、訳語の間違いなどお気づきの点がございましたら、Minds事務局までご連絡ください。なお、コクラン・ライブラリは年12回改定版が発行されます。Mindsでは最新版の日本語訳を掲載するよう努めておりますが、編集作業に伴うタイム・ラグが生じている場合もあります。ご利用に際しては、最新版(英語版)の内容をご確認ください。