「COPD急性増悪に対するステロイド投与期間」

The REDUCE Randomized Clinical Trial

練馬光が丘病院　/　東京ベイ浦安市川医療センター
岡本賢太郎

監修：練馬光が丘病院　山田悠史
東京ベイ浦安市川医療センター　江原淳

Case

患者：66歳女性

主訴：呼吸困難

現病歴：来院３日前から発熱、咳嗽、膿性痰が出現し、徐々に
増悪傾向となった。来院当日トイレで動けなくなった
ため、家族が救急要請し、当院を受診した。

既往歴：COPD（GOLD grade4）、統合失調症、不眠症、逆流性食道炎

アレルギー：食べ物なし、薬なし

生活歴：喫煙60本×50年間

内服薬：

プランカルストカプセル® (112.5)4CP　食後朝夕
バップベリン® (10)2T　食後朝夕
デパス® (0.5)1T 眠前
オメプラゾール® (20)1T　食後朝
ムコソルバンL® (45)1CP 食後朝
センノサイド® (12)2T 便秘時
ペレックス配合錠®3g　食後朝昼夕
クラリススロマイシン® (200)2T　食後朝夕
メプチンエアー®10μg
アドエアディスカス®500mg
ジプレキサザイディス® (10)1T　眠前
ピレチア細粒10%®　0.08g　眠前
ヒルナミン細粒10%®　0.12g　眠前
乳糖水和物原末®0.3g　眠前
ハルシオン® (0.25)2T　眠前
マイスリー® (5)2T　眠前
サイレース® (2)2T　眠前
ユーロジン® (2)2T　眠前
レキソタン® (2)8T 食後朝昼夕、眠前
クリアミン配合錠A® (1)1T 食後朝
ヒルナミン® (5)6T 食後朝昼夕

来院後経過：

救急外来にてCOPD急性増悪の診断でベネトリン®ネブライザー吸入３回、ソルメルコート®125mg、セフトリアキソン1gを投与し内科に入院依頼となった。

入院後プレドニン®5mg8T(40mg)/日の内服を開始した。抗精神病薬、ベンゾジアゼピンは種類を絞って内服を継続した。

入院5日目の時点では呼吸状態は安定していたが喘鳴が残存し、酸素鼻力ニューレ1L/分の投与で経皮的酸素飽和度は90%前後で推移した。患者には持参薬の内服再開の希望があった。

症例の疑問点

- いつまでステロイド内服が必要なのか？

2011年にGOLD(the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)から報告されたglobal strategyでは30-40mgのプレドニゾロンを10-14日間投与することが推奨されている※。

本患者はPolypharmacyの状態であり、退院時内服薬はこれ以上増やしたくない。服薬アドヒアランス不良でもあり、治療期間中は入院加療が望ましい。

※2014年のupdateでは本論文を元に推奨が変更となっている。

EBMの実践　5 steps

- Step1　疑問の定式化（PICO）
- Step2　論文の検索
- Step3　論文の批判的吟味
- Step4　症例への適用
- Step5　Step1-4の振り返り

Step1　疑問の定式化（PICO）

- P：COPD急性増悪の患者
- I：ステロイドのより短期間の投与
- C：ステロイドの従来期間(10-14日間)の投与
- O：治療終了後の予後

Step2　論文の検索

- Pubmed, Clinical Trial

- Key word：glucocorticoid therapy in COPD exacerbation

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed | Glucocorticoid Therapy in COPD Exacerbation | Search

RSS | Save search | Advanced | Help

Show additional filters

Clear all

Article types clear
- ✓ Clinical Trial
- More ...

Text availability
- Abstract available
- Free full text available
- Full text available

Publication dates clear
- ✓ 5 years
- 10 years
- Custom range...

Species
- Humans

Clear all

Show additional filters

Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added **Send to:**

Filters: Manage Filters

See 23 articles about **COPD** gene function

See also: **COPD Pulmonary disease, chronic obstructive**, severe early-onset in the Gene database **copd** in Homo sapiens | Cupriavidus metallidurans CH34 | Serratia marcescens | All 72 Gene records

Results: 1 to 20 of 30

<< First < Prev Page 1 of 2 Next > Last >>

Filters activated: Clinical Trial, published in the last 5 years. Clear all to show 199 items.

1. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of **COPD**: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials.

Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo J, Wachtel A, Martinez FJ, Barnhart F, Sanford L, Lettis S, Crim C, Calverley PM.

Lancet Respir Med. 2013 May;1(3):210-23. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70040-7. Epub 2013 Apr 12. Erratum in: Lancet Respir Med. 2013 May;1(3):186.

PMID: 24429127 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Related citations

2. [5 days of systemic steroids in **COPD exacerbation** are adequate].

Steurer J.

Praxis (Bern 1994). 2013 Aug 21;102(17):1075. doi: 10.1024/1661-8157/a001391. German. No abstract available.

PMID: 23965722 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Related citations

3. Short-term vs conventional **glucocorticoid therapy** in acute exacerbations of **chronic obstructive pulmonary disease**: the REDUCE randomized **clinical trial**.

Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, Duerring U, Henzen C, Leibbrandt Y, Maier S, Miedinger D, Müller B, Scherr A, Schindler C, Stoeckli R, Viatte S, von Garnier C, Tamm M, Rutishauser J.

JAMA. 2013 Jun 5;309(21):2223-31. doi: 10.1001/jama.2013.5023.

PMID: 23695200 [PubMed - indexed for MEDLINE]

New feature

Try the new Display Settings option - **Sort by Relevance**

24 free full-text articles in PubMed Central

Cost-effectiveness of roflumilast in combination with bron [Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013]

Association between antibiotic treatment and outcomes in patients hospitalized w [Chest. 2013]

Step-down from high dose fixed combination **therapy** in asthma patients: a [Respir Res. 2012]

See all (24)...

Find related data

Database: Select

Find items

Search details

```
(("glucocorticoids"[Pharmacological Action] OR "glucocorticoids"[MeSH Terms] OR "glucocorticoids"[All Fields] OR "glucocorticoid"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading]
```

論文

Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease:
the REDUCE randomized clinical trial.

JAMA. 2013 Jun 5;309(21):2223-31.
PMID: 23695200

（以降スライドに添付した図、グラフはすべて上記論文から引用）

論文の背景

- COPD急性増悪に対してのステロイド治療は入院期間の短縮、FEV1の改善の促進などの効果がすでに示されており、2011年のGOLDの治療指針ではプレドニゾロン30-40mgの10-14日間投与が推奨されている。しかし最適なステロイドの容量、投与期間はまだ明らかではない。

- 長期間のステロイド投与はCOPD患者の死亡率上昇の独立した危険因子とされており、投与は最小限とするべきである。2011年のCochrane reviewでも、7日間以下とそれ以上の投与ではoutcomeに差がないことが示唆されている。

- 本論文REDUCE trialはCOPD急性増悪に対してのステロイド5日間投与が従来の14日間投与と比べて劣らないという仮定の下に行われた。

論文のPICO

- P:COPD急性増悪の患者
- I:プレドニゾン40mg5日間投与
- C:プレドニゾン40mg14日間投与
- O:180日間以内の再増悪

- Randomized, noninferiority multicenter trial

Patient

2006年3月-2011年2月の期間にスイスの5つの病院の救急外来をCOPD急性増悪で受診した314人の患者が対象。

<Inclusion criteria>

- ベースラインからの呼吸困難の増悪、咳嗽の増悪、喀痰量の増加もしくは膿性痰への変化のうち2つ以上が満たされることで定義されるCOPD急性増悪
- 40歳以上
- 20 pack-years以上の喫煙歴

<Exclusion criteria>

- 気管支喘息の既往
- FEV1/FVC≧70%
  (ランダム化前のベッドサイドでの気管支拡張薬使用後)
- 画像上の肺炎の所見
- 重症の合併疾患で6ヶ月以内の死亡が予想される場合
- 妊婦
- 授乳婦
- 同意書を書く能力がない場合

Intervention＆Comparison

- 全ての患者にday1はメチルプレドニゾロン40mgを静注で投与し、day2-5は経口でプレドニゾロン40mgの投与を行った。

- その後day6-14は5日間投与群にはplaceboを、14日間投与群にはプレドニゾロン40mg/日の経口投与を行った。

その他全ての患者に以下の治療を施行した。

- 7日間の広域抗菌薬投与
- 1日4-6回のSABA吸入(as needed)
- 1日2回のlow dose ICS＋LABA吸入
- 1日1回のチオトロピウム18μg吸入
- American Thoracic Society/European Respiratory Society guidelinesに従った理学療法、酸素投与、換気補助
- 治療施行者の裁量によるステロイド追加投与

※SABA=short-acting β agonist, ICS=inhaled corticosteroids, LABA=long-acting β agonist

Outcome

- Primary end point

6ヶ月間のフォロー期間中の次回のCOPD急性増悪までの時間

- Secondary end point

死亡率、FEV_1の変化、ステロイド総量、clinical performance、入院期間、ステロイド治療期間、人工呼吸管理の必要性、ステロイド関連の有害事象（新規発症の、もしくは増悪した高血糖、高血圧、新規の感染症、他の潜在的なステロイドの合併症）

Statistical Analysis

- Primary end pointに関してはmodified Delphi techniqueを用いて非劣性を定義した。それにより180日間の試験期間におけるCOPD急性増悪の再発率の差の上限を15%とした。以前のデータから50%の患者が再発すると推測されるため、intervention群の再発率が65%を超えないことにより、非劣性が示されると考えた。これはhazard ratioが1.515を超えないことと同義である。

- 5%の脱落群の存在を推測し、5%のαエラーと85%のパワーを得るために各群にそれぞれ150人の患者が必要と考えた。

Step3　論文の批判的吟味

- Baseline characteristics

Table 1. Baseline Characteristics of Study Participants

	Conventional Treatment (n = 155)	Short-term Treatment (n = 156)
Age, mean (SD), y	69.8 (10.6)	69.8 (11.3)
Women, No. (%)[a]	72 (46.5)	51 (32.7)
Smokers, No. (%)		
Current	62 (40)	77 (49.4)
Past	93 (60)	79 (50.6)
Pack-years smoked, median (IQR), y	45 (30-60)	50 (40-60)
FEV_1 mean (SD), % predicted	31.3 (13.2)	31.7 (15.4)
GOLD COPD grade, No. (%)[b]		
1	0	1 (0.6)
2	18 (12.1)	22 (14.5)
3	53 (35.6)	45 (29.6)
4	78 (52.3)	84 (55.3)
Medical Research Council dyspnea scale, No. (%)[c]		
1	4 (2.8)	4 (2.7)
2	14 (9.8)	13 (8.8)
3	15 (10.5)	23 (15.5)
4	43 (30.1)	45 (30.4)
5	67 (46.9)	63 (42.6)
Home oxygen therapy, No. (%)	16 (10.6)	24 (15.5)
Pretreatment with systemic glucocorticoids, No. (%)[d]	28 (18.5)	35 (22.6)
Pretreatment daily prednisone dose, median (IQR), mg	15 (5-45)	20 (10-50)
Pretreatment with antibiotics, No. (%)[e]	21 (14.0)	32 (21.9)
Clinical variables, median (IQR)		
Blood pressure, mm Hg		
Systolic blood pressure	138 (124-158)	139 (124-160)
Diastolic blood pressure	80 (70-87.5)	80 (71-91)
Heart rate, beats/min	90 (79-105)	92 (80-106)
Oxygen saturation with nasal oxygen, %	95 (92-97)	95 (92-96)
Oxygen saturation without nasal oxygen, %	90 (85-93)	90 (86-94)
Leukocyte count, $10^9/\mu L$	10.1 (7.5-13.6)	10.3 (8.3-13.3)

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; FEV_1, forced expiratory volume in the first second; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; IQR, interquartile range.

[a] $P = .02$.

[b] Airflow limitation according to GOLD COPD grading: 1, mild; 2, moderate; 3, severe; 4, very severe.

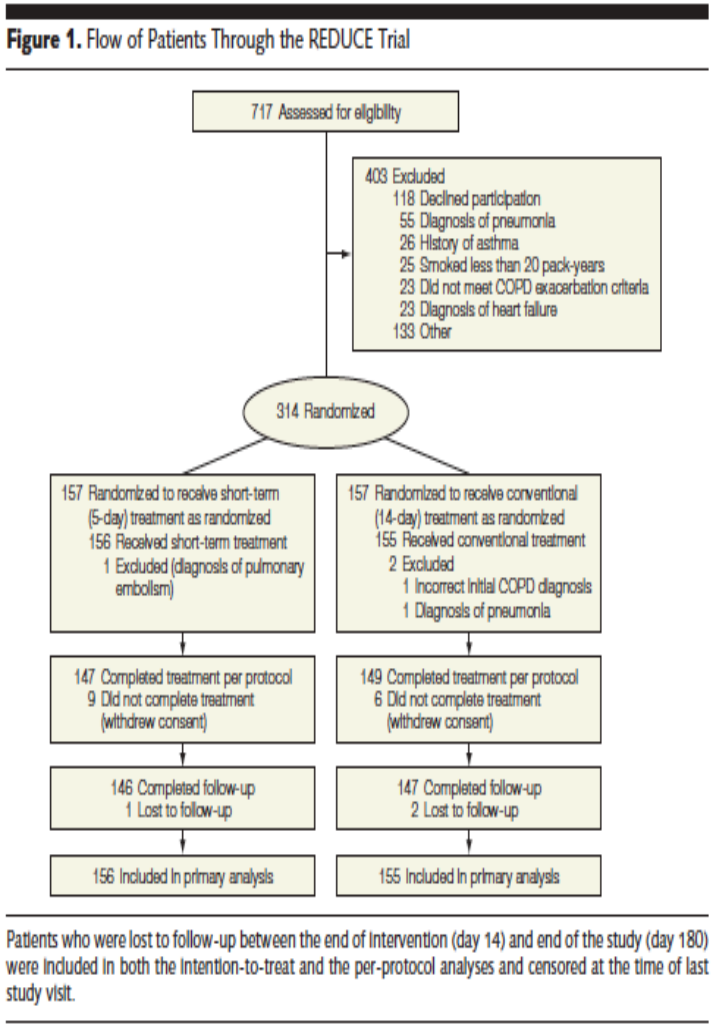
[c] Grading for severity of breathlessness according to the Medical Research Council questionnaire: 1, breathless only with strenuous exercise; 2, short of breath when hurrying on the level or up a slight hill; 3, walking slower than people of the same age on the level because of breathlessness, or stop for breath when walking at own pace on the level; 4, stop for breath after walking 100 yards or after a few minutes on the level; 5, too breathless to leave the house.

[d] Data refer to treatment prior to index acute COPD exacerbation, defined as daily therapy over 2 days or more directly before the day of inclusion.

[e] Data refer to treatment for the index acute COPD exacerbation.

- conventional treatment群に女性が多い。
- HOT、ステロイドの事前投与の割合はいずれもshort-term treatmentの群で多い。
- 特に今回直前にCOPD急性増悪を起こしてステロイドが投与されている患者がinclusionされていることはアウトカムに影響を与えうると考える。

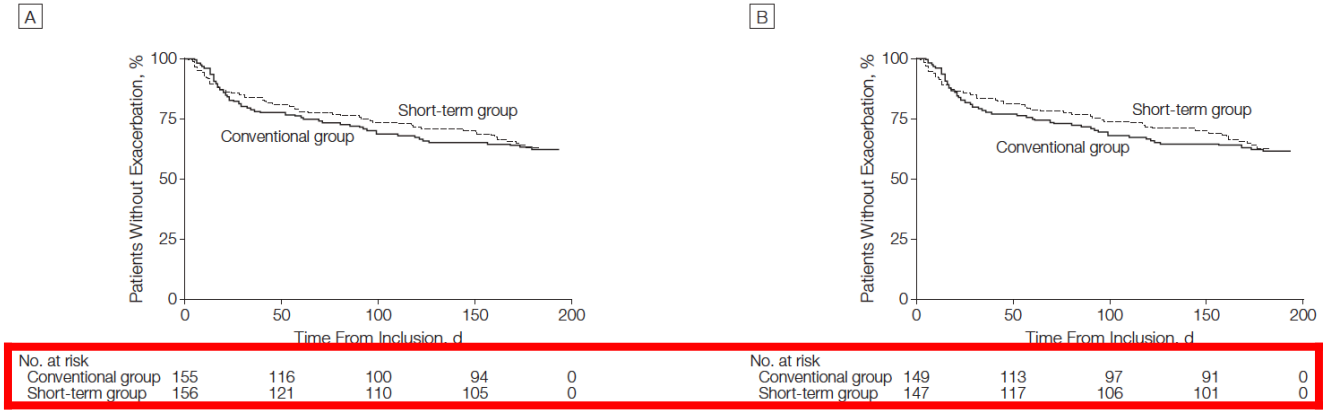
- Intention to treat analyses



- 選出された717人の患者の内、403人が除外されている。
- それぞれが2群にランダム割り付けされている。
- 計3人のLost to follow upがあり、残りの311人に関してはITT分析がなされている。

- Results for the primary end point

Figure 2. Time to Reexacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease



A, Proportions of patients without reexacerbation in the intention-to-treat analysis. B, Proportions of patients without reexacerbation in the per-protocol analysis. Survival curves did not differ significantly when compared by the log-rank test. Hazard ratios for the short-term vs conventional treatment group were 0.95 (90% CI, 0.70-1.29; *P* for noninferiority = .006) in the intention-to-treat analysis and 0.93 (90% CI, 0.68-1.26; *P* for noninferiority = .005) in the per-protocol analysis. *P* values were obtained using the Wald test.

- Primary end pointの180日間以内のCOPD急性増悪の再増悪までの期間はintention to treat、per protocolともにconventional群とshort-term群で差はなかった。

Table 2. Results for the Primary End Point

Primary End Point	Event Frequencies, No. (%)		Hazard Ratio (90% CI)	*P* Value[a]
	Conventional Treatment (n = 155)	Short-term Treatment (n = 156)		
Reexacerbations				
Intention to treat	57 (36.8)	56 (35.9)	0.95 (0.70-1.29)	.006
Per protocol	57 (38.3)	54 (36.7)	0.93 (0.68-1.26)	.005
Subgroup analyses[b]				
GOLD grade				
1 and 2[c]	6 (33.3)	6 (26.1)	0.73 (0.28-1.88)	.10
3[c]	19 (35.9)	15 (33.3)	0.93 (0.52-1.67)	.08
4[c]	31 (39.7)	34 (40.5)	0.99 (0.66-1.49)	.04
Glucocorticoid pretreatment				
Yes	13 (46.4)	16 (45.7)	0.93 (0.50-1.72)	.09
No	44 (35.8)	40 (33.3)	0.88 (0.61-1.26)	.006

Abbreviation: GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

[a] *P* value for noninferiority.

[b] Analyses were intention to treat. There was no evidence of heterogeneity in hazard ratios across subgroups (for GOLD grade, *P* = .82; for glucocorticoid pre treatment status, *P* = .93).

[c] Airflow limitation according to GOLD chronic obstructive pulmonary disease grading: 1, mild; 2, moderate; 3, severe; 4, very severe.

- Table2は180日間以内のCOPD急性増悪の再発率は両群で差がなかったことを示している。
- Hazard ratioに関しても同様に差はなかった
- 上記は非劣性の定義を満たすものである。

• Results for the secondary end point

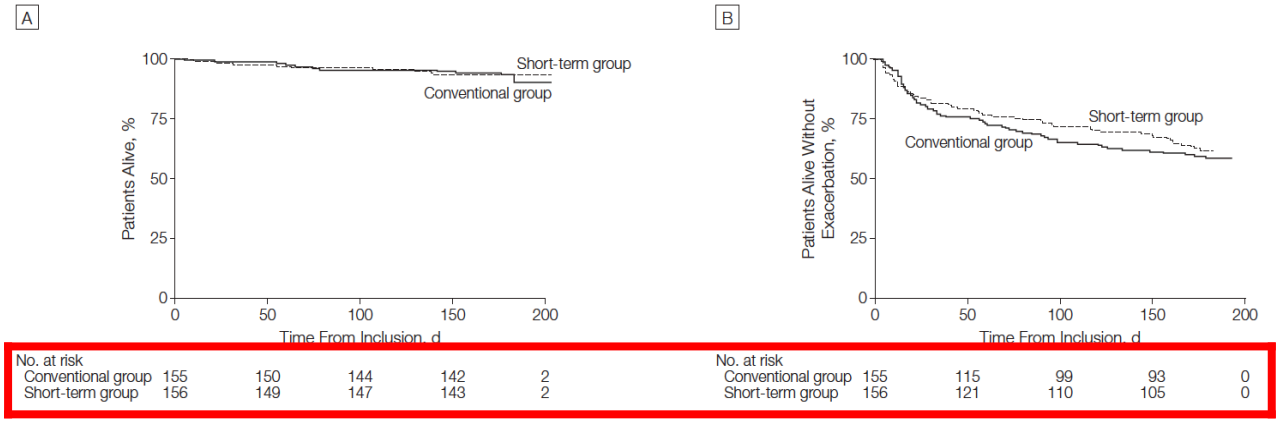
Table 3. Results for Secondary End Points[a]

Secondary End Point	No. (%) of Patients: Conventional Treatment (n = 155)	No. (%) of Patients: Short-term Treatment (n = 156)	Comparison Measure (95% CI)[b]	P Value
Deaths during follow-up	13 (8.4)	12 (7.7)	HR, 0.93 (0.40 to 2.20)	.87[c]
Need for mechanical ventilation	21 (13.6)	17 (11.0)	OR, 0.78 (0.37 to 1.63)	.49[d]
Time to open-label glucocorticoid therapy during index exacerbation, median (IQR), d	9 (5 to 15)	6 (5 to 10)		.52[e]
Mean, d	10	7.8	Difference in means, −2.2 (−7.9 to 3.5)	.43[f]
Patients receiving open-label glucocorticoids during index exacerbation	13 (8.4)	9 (5.8)	OR, 0.67 (0.28 to 1.61)	.39[d]
Cumulative prednisone dose, median (IQR), mg[g,h]	560 (560 to 773)	200 (200 to 310)		<.001[e]
Mean, mg	793	379	Difference in means, −414 (−521 to −307)	<.001[f]
Patients receiving additional glucocorticoids during follow-up[g]	64 (44.4)	54 (36.5)	OR, 0.72 (0.45 to 1.15)	.19[d]
Additional prednisone dose during follow-up, median (IQR), mg[g,h]	250 (77.5 to 707.5)	258 (100 to 640)		.85[e]
Mean, mg	524	490	Difference in means, −34 (−264 to 196)	.77[f]
Diagnoses of infection	44 (28.4)	44 (28.2)	OR, 0.99 (0.59 to 1.67)	>.99[d]
New or worsening hyperglycemia at discharge	74 (57.4)	74 (56.9)	OR, 0.98 (0.58 to 1.66)	>.99[d]
New or worsening hypertension at discharge	23 (17.8)	15 (11.6)	OR, 0.61 (0.28 to 1.29)	.22[d]
Occurrence of other potential glucocorticoid adverse effects[i]	18 (11.6)	18 (11.5)	OR, 0.99 (0.47 to 2.12)	>.99[d]
Duration of hospital stay, median (IQR), d[j]	9 (6 to 14)	8 (5 to 11)	HR, 1.25 (0.99 to 1.59)	.04[c]
Mean, d	10.8	9.3		

Abbreviations: HR, hazard ratio; IQR, interquartile range; OR, odds ratio.
[a] Analyses are intention to treat, unless specified otherwise.
[b] Comparison between conventional and short-term treatment with 95% CI.
[c] Log-rank test.
[d] Fisher exact test.
[e] Mann-Whitney *U* test.
[f] Bootstrap *t* test for difference in means.
[g] Only patients with complete follow-up data were included in these analyses (conventional treatment group, 144; short-term treatment group, 148).
[h] Among patients having received additional glucocorticoids during follow-up.
[i] Gastrointestinal tract bleeding, symptomatic gastrointestinal reflux, symptoms of congestive heart failure or ischemic heart disease, sleep disturbance, fractures, and depression were considered as potentially related to glucocorticoid treatment.
[j] Patients discharged from the emergency department and patients who died or withdrew consent during hospitalization were excluded from these analyses.

- 有意差があったものとして、short-term群ではconventional群に比べて在院日数が少なかった(Mean 9.3日 vs 10.8日)。
- 使用した積算のステロイド量はshort-term群がより少なかった。(Mean 379mg VS 793mg)。
- 期間中生存率、人工呼吸導入率、FEV1の回復、期間中の感染率、ステロイド由来の有害事象の発生率等に関しては差はなし。

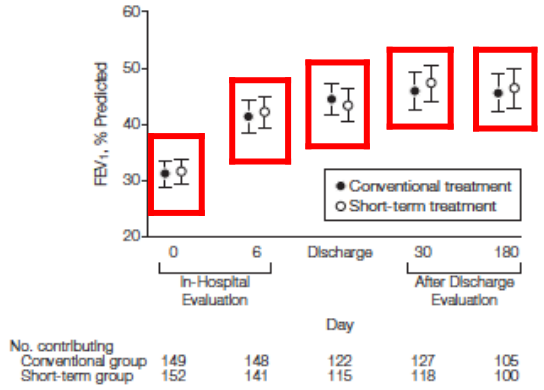
Figure 3. Overall Survival of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease



A, Proportion of patients alive (intention-to-treat analysis). B, The survival curve for the combined outcome death, reexacerbation, or both. Survival curves did not differ significantly when compared by the log-rank test ($P=.87$ for time to death, $P=.57$ for time to reexacerbation or death).

- Figure3は観察期間内に生存率に有意差がみられないことを示している

Figure 4. Measures of Forced Expiratory Volume in One Second



Time course of forced expiratory volume in the first second (FEV_1), assessed at study entry and hospital discharge, as well as on follow-up days on which patients were seen for clinical visits. Data markers represent the mean and the error bars, 95% CI. Numbers contributing data at study day 0 were smaller than the number of randomized subjects because of missing data from severely ill patients. Data from patients discharged from the emergency department contributed to the time point 0 but not discharge. Hospitalized patients who were discharged within 5 days returned to the trial site and contributed data on day 6. Time points included in the discharge data ranged from 1 to 37 days, according to the length of hospital stay. In the full factorial model with factors group and time, the interaction between group and time was not significant ($P=.51$). In the main effects model, the factor time was significant ($P<.001$), whereas the factor group was nonsignificant ($P=.94$).

- Figure4は観察期間中のFEV1の回復に差がないことを示している。

批判的吟味

- 患者はランダム化割り付けされていたか？
  ⇒computer-generated randomization listにてされている。

- ランダム化割り付けは隠蔽化されていたか？
  ⇒secured study websiteにてされている。

- Baseline characteristicは同等か？
  ⇒すでにCOPD急性増悪に対して治療している患者が短期間投与群に多い傾向がある（有意差はない）。

- 研究は盲検化されている？
  ⇒placeboを用いて二重盲検化されている。

- 結果に影響を与える因子は全て検討されているか？
  ⇒Baseline characteristicに記載もしくはexclusion criteriaに入っているが前述の事前にステロイドが入っている部分は吟味の余地がある。

- 結果に影響を及ぼすほどの脱落があるか？
  ⇒なし。脱落率は0.09%(追跡率99.9%)。

- 全ての患者の転帰がoutcomeに反映されているか？
  ⇒311人がITT分析されている(296人がper-protocol分析されている)。

- 症例数は十分か？
  ⇒十分ある。Loss to follow up＜5%、両群＞150人以上。

Limitation

- 今回のstudyはプレドニゾン40mg5日間投与が14日間投与に対して180日間の再発率に関して劣らないことを示した。180日以後の長期成績については本研究では不明である。

- 全てのCOPD急性増悪患者に広域抗菌薬を投与するというプロトコルはガイドラインで推奨されているものとは異なる※。

- 今回studyに組み込まれた患者はGOLD3-4以上が9割以上を占めており、GOLD1-2の患者に適応に関しては疑問は残る。

- Short-term群でステロイド事前投与量が多いことが結果に影響を与えた可能性は残る（ステロイド事前投与例が約20%含まれているので本当に5日間が十分な期間と言えるかは分からない）。

※GOLD2014では急性増悪の診断基準3つを満たす例、2つを満たし痰の膿性増加を含む例、人工呼吸管理を必要とする例に推奨している。

Step4　症例への適用

- 本症例はinclusion criteriaを満たし、exclusion criteriaを満たしてはいない。

- Baseline characteristicsの患者群と大きな相違はないが、COPD急性増悪に対してのステロイド投与歴はなし。

- Primary /secondary outcomeともに患者にとって有用。

⇒本症例のステロイドの投与期間は５日間とした。

Step5　Step1-4の振り返り

- 問題の定式化は出来ていたか？
  適切に出来ていたと考える。

- 論文にたどりつくまでに多大な時間を使っていないか？
  短時間で主要雑誌の最近の論文を検索することが出来た。

- 適切な論文を選択することが出来たか？
  本症例を適応させることが出来る論文であった。

論文のまとめ

COPD急性増悪患者に対する5日間の全身性ステロイド治療は、14日間の標準治療に比べて180日以内のCOPD再増悪をアウトカムとして非劣性だった。またこれに伴いステロイドの総投与量を減らすことは達成される。