

COPD + 心不全において
LABA / LAMA 吸入は
心不全の増悪のリスクとなるか

**Relationship of inhaled long-acting bronchodilators with
cardiovascular outcomes among patients with stable COPD:
a meta-analysis and systematic review of 43 randomized trials**

2025年9月1日

東京北医療センター総合診療科 藤野 佑一朗

監修 徳田 紋華 川瀬 圭祐

症例 85歳女性

【主訴】 呼吸困難，下腿浮腫

【現病歴】

X-7日 両側下腿浮腫の増悪を自覚.

X-3日 呼吸困難が出現.

X-2日 症状増悪し，往診医により利尿薬が増量される.

X-1日 症状改善せず，屋内歩行で SpO₂ 80%（NC 2L/分）へ低下するため，当院へ紹介された.

【併存症】

慢性心不全，COPD，高血圧症，脂質異常症，2型糖尿病

症例 85歳女性

【内服薬】

フロセミド 20mg 1錠分1 朝食後，メトホルミン 250mg 3錠分3 毎食後，
アンブロキシソール塩酸塩 45mg 1錠分1 夕食後，
モンテルカスト 10mg 1錠分1 夕食後
インダカテロール・グリコピロニウム（ウルティブロ） 1日1回吸入

【嗜好歴】

喫煙歴：20本/日 20歳から70歳，飲酒歴：なし

【生活歴】

独居，要支援 1

病前ADL 自立，HDS-R 24点，服薬は自己管理している

症例 85歳女性

【バイタルサイン】

BT 36.7 °C, BP 134/108 mmHg, PR 84 /分, RR 22 /分, SpO2 95 %(2L/分)

【身体所見】

頭頸部：頸静脈怒張あり

胸部：呼吸音 両側下肺野に吸気時 coarse crackles を聴取
心音 整, III音を聴取

四肢：両側下肢に著明な圧痕性浮腫あり

【血液生化学検査】

BNP 2079 pg/mL, hs-TnI 25.7 pg/mL, Cre 0.95 mg/dL

症例 85歳女性

【心電図】 HR 95 /分，洞調律，完全右脚ブロック，ST変化なし

【経胸壁心エコー図】

visual EF 60 %，壁運動異常なし，TRPG 42 mmHg，IVC 24 mm / 18 mm

【胸部X線】 心胸郭比 60 %，CP angle 両側鈍，肺紋理増強

➔ **慢性心不全の急性増悪（初回エピソード）**と診断し，
入院加療の方針とした。

症例 85歳女性

【入院後経過】

1. 慢性心不全の急性増悪

HFpEF であり，利尿薬を投与し体液管理を行った。
呼吸状態や浮腫は改善した。

2. COPD

GOLD 2 (Group B) に該当した。

過去に急性増悪のエピソードはなく，安定した COPD と判断した。
入院時にもともと使用していた LABA/LAMA 吸入薬は中止した。

ベッドサイドにて



治療してもらって、
だいぶ楽になった。
こんなに苦しいのを
また経験するのは嫌。
必要な薬は続けたい。
吸入薬も苦ではない。



心臓を悪くさせない
ように、お薬を調整
させてください。

カンファにて

慢性心不全急性増悪の方です。
入院後は～～～。
経過良好です。
心不全の再燃を予防できるように
薬剤調整中です。



LABA/LAMA を中止していますが、
LABA/LAMA は心不全悪化の
リスクになるのでしょうか？



・・・。



Clinical Question

**COPDと心不全の合併例において、
LABA/LAMAの吸入は
心不全の増悪のリスクに
なり得るのだろうか？**



EBMの5つのSTEP

Step 1 疑問の定式化

Step 2 情報収集

Step 3 情報の批判的吟味

Step 4 患者への適用

Step 5 Step 1～4の振り返り

EBMの5つのSTEP

Step 1 疑問の定式化

Step 2 情報収集

Step 3 情報の批判的吟味

Step 4 患者への適用

Step 5 Step 1～4の振り返り

Step 1 疑問の定式化

- P** : 左室収縮能が維持された慢性心不全 と
安定した COPD (GOLD 2 (Group B), 急性増悪歴なし)
を合併する, ADL自立, 認知症のない 85 歳女性 が
- I** : LABA/LAMA の吸入を継続する と
- C** : LABA/LAMA の吸入をしない のと比べて
- O** : 心不全が増悪するか

EBMの5つのSTEP

Step 1 疑問の定式化

Step 2 情報収集

Step 3 情報の批判的吟味

Step 4 患者への適用

Step 5 Step 1~4の振り返り

Step 2 情報収集 UpToDate 2025/08/24検索

▶ Management of the patient with COPD and heart disease

- LAMA による心血管イベントのリスクについて、チオトロピウムでは、**全死因死亡率、心血管死亡率、または心血管イベントの増加は見られない。** Chest.2010 Jan;137(1):20-30
- Towards a Revolution in COPD Health (TORCH) 試験では、LABA による**心血管イベントの頻度は、プラセボ群と比較し、サルメテロール単独群、サルメテロールまたはフルチカゾン群では増加しなかった。** Thorax.2010 Aug;65(8):719-25.
- 症例対照研究では LABA の新規使用は心血管イベント増加のリスクになりうるという報告がある。 JAMA Intern Med. 2018;178(2):229.
- 大規模なシステマティックレビューでは、**LABA/LAMA の併用療法は、LAMA 単独、LABA 単独、またはプラセボと比較して、主要な有害な心血管イベントのリスクの増加を示さなかった。** なお、この研究ではアウトカムとして心不全の増悪は検討されていなかった。 Eur Respir J. 2023 Feb9;61(2):2200302.

Step 2 情報収集 DynaMed 2025/08/24検索

▶ Cardiovascular Risks With Beta-2 Agonists

- システマティックレビューやランダム化比較試験で、LABA は COPD における致命的な心血管有害事象を増加させない。
症例対照研究では心血管イベント増加のリスクになりうるという報告はある。
LABA の副作用に安静時洞性頻脈・心拍リズム障害や慢性心不全患者の酸素消費量増悪などの副作用の記載はある。

DynaMed Level2 : Meta-Analysis.Plos One.2015 Sep 17;10(9):e0137904

- 中等度から重度の COPD 患者において、ウメクリジニウム／ビランテロール（LABA/LAMA）の気管支拡張効果が、**それぞれ単剤と比較して重篤な心血管イベントを増加させることなく優れた有効性を示した。**

DynaMed Level2 : Chest.2015Aug;148(2):397-407

Step 2 情報収集 診療ガイドライン：日本

▶日本呼吸器学会 COPD 診断と治療のためのガイドライン 2022（第6版）

- **心不全・高血圧の治療は，COPD 合併例においてもガイドラインに準じて並行して行う。** 選択的 β 1遮断薬は呼吸機能への影響が小さく，COPD を併存した心不全患者の大多数に対しても安全に使用できる。（エビデンスA）
- ランダム化比較試験では，**安定期 COPD 患者において LAMA，LABA 及びその配合薬は心不全，虚血性心疾患など心血管疾患の有害事象を有意に増加させないことが示されている。**
- 不整脈と慢性呼吸不全を併存したCOPD患者を対象とした小規模な臨床試験では，LABA 投与後のホルター心電図で不整脈の増加が認められており基礎疾患で不整脈を有する症例では注意が必要な場合もある。

Step 2 情報収集 診療ガイドライン：日本

▶日本循環器学会 2025年改訂版 心不全診療ガイドライン

- COPD の診断・治療ガイドラインでは、**心不全を合併する患者でも、長時間作用型抗コリン薬、長時間作用型 β 2 刺激薬、およびその配合剤による COPD 治療の並行治療が推奨されている。**
- 心血管リスクを有する COPD 患者において、吸入ステロイド製剤と長時間作用型 β 2受容体刺激薬による治療は、全死亡や心血管エンドポイントを増加させず、1秒率低下速度を遅くさせたという報告があるが、LVEF が 30% 未満の心不全患者は除外されており、心不全患者におけるエビデンスは乏しい。（推奨クラス II a、エビデンス C-EO）

Step 2 情報収集 診療ガイドライン：米国

▶ GOLD 2025 Pocket Guide

- **長時間作用型気管支拡張薬（LABA, LAMA）の使用は心血管イベントのリスクを増加させない。** 大規模臨床試験および観察研究のメタアナリシスにおいて、LABA や LAMA は主要心血管有害事象（MACE）のリスクを有意に増加させない。
- **急性心血管イベント後（例：急性冠症候群直後）には注意が必要だが、安定期の心血管疾患患者に対しては LABA/LAMA は比較的安全に使用できる。**

Step 2 情報収集 診療ガイドライン：米国

▶アメリカ胸部医学会

Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.
An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline

- 安全性については「重篤な有害事象は単剤と比べて増えていない」と述べられており，心血管系リスクの増大についての具体的な記載はなし。
- ATS が根拠としたランダム化比較試験やメタアナリシス（例：FLAME試験など）では，LABA/LAMA で心筋梗塞・心不全・不整脈などの心血管イベントは有意に増加していないと報告されている。
- ただし，「高齢者や心血管疾患合併例での慎重投与が必要」といった一般的な注意喚起はあり完全にリスクゼロとはしていない。（推奨度の記載なし）

Step 2 情報収集 PubMed 2025/8/24検索

1. PICOからのキーワード抽出と順位付け

COPD, LABA/LAMA, Cardiovascular Events, Adverse Effect → SR/RCT

2. PubMed検索 (2025/08/24)

#1 “Pulmonary Disease, Chronic Obstructive”[Mesh] AND (“Bronchodilator Agents”[Mesh] OR “Adrenergic beta-2 Receptor Agonists”[Mesh] OR “Muscarinic Antagonists”[Mesh])

Sort by: Publication Date → 約3,000件

#2 上記に “long-acting”[All Fields] を追加 Sort by: Publication Date → 約400件

#3 上記に “Cardiovascular Diseases”[Mesh] OR “Cardiovascular System/adverse effects”[Mesh] を追加 Sort by: Publication Date → 約60件

#4 上記に Filters: Meta-analysis, Systematic Review, RCT (2017–2025) を追加
Sort by: Publication Date → 12件

Step 2 情報収集 PubMed 2025/8/24検索

前記の検索でヒットした12件の論文を検討した。

- 最新の SR (Eur Respir J 2023;61:2200302)
 - アウトカムは「主要な有害な心血管イベント (心血管死・心筋梗塞・脳卒中)」
 - 患者の真のアウトカムは「心不全の増悪」であり、アウトカムが合致しない。
- 「心不全合併 COPD」について「心不全増悪」をアウトカムとした RCT/SR は存在しない。
- その他の文献の傾向
 - LABA/LAMA の比較対象は ICS/LABA 等 ICS製剤が多く、プラセボ対象試験は少数

一方で、12件の中に含まれる下記の論文は、

- 「心血管合併症のない COPD」を研究対象としているものの、研究のアウトカムを患者の真のアウトカムである「心不全の増悪」としている
- LABA/LAMA vs プラセボ で比較している
- 出版時期がより新しい

以上の観点から、問題解決に最も適すると判断し、採用した。

Relationship of inhaled long-acting bronchodilators with cardiovascular outcomes among patients with stable COPD: a meta-analysis and systematic review of 43 randomized trials. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019;14:799–808.

EBMの5つのSTEP

Step 1 疑問の定式化

Step 2 情報収集

Step 3 情報の批判的吟味

Step 4 患者への適用

Step 5 Step 1～4の振り返り

Step 3 情報の批判的吟味

1. 論文の PICO は何か？
2. 研究を網羅的に集めようとしているか？
3. すべての研究が網羅的に集められたか？
4. 集められた研究のrisk of biasは評価されたか？
5. 結果の評価

Step 3 情報の批判的吟味

1. 論文の PICO は何か？

P： 40歳以上の安定したCOPD患者で，ほぼ3ヶ月間臨床的に安定した状態にあり，心臓合併症がない患者

I： 12週以上の吸入型長時間作用性気管支拡張薬（ILABs）

C： プラセボ

O： 全ての心血管系有害事象および特定の心血管系有害事象（不整脈，高血圧，心筋梗塞，心不全，脳卒中，心筋虚血）

Step 3 情報の批判的吟味

2. 研究を網羅的に集めようとしているか？

①データベース：PubMed, the Embase database and the Cochrane Library

②検索語の記載はあるか？：

「気管支拡張薬」「COPD」「心血管系」の3つのキーワードを含める

Appendix1の中にそれぞれのデータベースでの検索方法の記載アリ

③期間：2018年11月10日まで

④どのような種類の研究を調べたか？：RCTのみ

⑤参考文献まで調べたか？：不明

⑥個々の研究者や専門家に連絡を取ったか？：データ欠損があった場合には原著者に問い合わせた

⑦出版されていない研究も探したか？：出版されている研究のみ

⑧英語以外で書かれた研究も探したか？：探した，言語による制約は設けなかった

Step 3 情報の批判的吟味

3. すべての研究が網羅的に集められたか？

- 研究数は全体で43件の研究が含まれている
 - 各 outcome の評価でそれぞれ含められた研究数は全て10件以上
- 主要 outcome の全心血管系有害事象と重篤な心血管系有害事象には funnel plot が用いられている
 - 視覚的に明らかな対称性はないが、
Begg's test を行うと重大な出版バイアスはなかった
 - ※ Egger's test は行われていない

Step 3 情報の批判的吟味

●外的妥当性について

・ Inclusion Criteria

- 1)40歳以上で直近3か月は臨床的に安定した**心血管合併症のないCOPD患者**
- 2)介入群は長期間作用型気管支拡張薬(ILAB)を用い，比較群はプラセボ
- 3)治療期間は12週間以上でエンドポイントは心血管有害事象
- 4)研究はランダム化二重盲検化試験に限定

・ Exclusion Criteria

- 1)喘息合併，直近3か月でのCOPD急性増悪，**心血管合併症がある**
- 2)介入群が長期間作用型気管支拡張薬でなく，かつ比較群はプラセボでない
- 3)治療期間が12週未満もしくはエンドポイントが心血管合併症ではない
- 4)研究がランダム化二重盲検化試験ではない
- 5)重複データがあった場合は最も長く最も患者数の多い研究を採用
- 6)RCT以外の2次研究や発表の要旨のみ，症例対象研究など

Step 3 情報の批判的吟味

4. 集められた研究の risk of bias は評価されたか？

① 評価者の人数

→2人の独立した評価者によって評価された

意見の食い違いが生じた場合は話し合いによる合意形成を行った

② どのような評価基準で評価されたか？

→ modified JADAD scale が用いられた

Step 3 情報の批判的吟味

5. 結果の評価

▶ LABA/LAMA はプラセボと比較して、

「すべての心血管有害事象(OCAE)※」と有意な関連を認めない。

※定義：不整脈，高血圧，心筋梗塞，心不全，脳梗塞，心筋虚血

- ・ 採用された研究の種類：RCT (37研究)
- ・ 統合された結果に有意差なし
- ・ 統合された結果の点推定値と信頼区間 → OR : 0.96 95%CI : 0.87-1.06
- ・ 集められた研究の異質性 heterogeneity
 - I^2 統計量 44.7% であり異質性はやや高い
- ・ 異質性が高い原因：各研究ごとに主要 outcome が異なる
- ・ サブ解析，感度分析について：
 - 感度分析を行ってもわずかな変化しかなく全体の傾向は維持
 - 8件の仮想データを追加し再解析しても有意差はつかなかった

Step 3 情報の批判的吟味

5. 結果の評価

▶ LABA/LAMA はプラセボと比較して、

「**重大な心血管有害事象(FCAE)※**」と有意な関連を認めない。

※定義：致死的心血管イベント、突然死、心臓死を含むもの

- ・ 採用された研究の種類:RCT (25研究)
- ・ 統合された結果に有意差なし
- ・ 統合された結果の点推定値と信頼区間 → OR:0.92 95%CI : 0.83-1.02
- ・ 集められた研究の異質性heterogeneity → I^2 統計量 0% で異質性は低い
- ・ サブ解析, 感度分析について: 感度分析を行っても結果はわずかに変化したのみ

Step 3 情報の批判的吟味

5. 結果の評価（サブグループ解析（研究数は最低でも10件以上，症例数不明）

▶ LABA/LAMA はプラセボと比較して，心不全のリスクを上昇させない。

- ・有意差なし
- ・統合された結果の点推定値と信頼区間 → RR 1.17, 95%CI 0.88-1.55
- ・集められた研究の異質性 heterogeneity → I^2 統計量 0% で異質性低い
- ・サブ解析，感度分析について：サブ解析
 - LABA/LAMA と LAMA は心不全リスク増やさない
 - LABA は心不全リスク増やす可能性ある
 - 各 RCT・それぞれの薬剤ごとに検証すると有意差なし

▶ LABA/LAMA はプラセボと比較して， 心筋梗塞，狭心症などの心筋虚血，不整脈，脳卒中，高血圧のリスクを上昇させない。

Step 3 情報の批判的吟味

まとめ

- LABA/LAMA は全体として心血管有害事象のリスクを上昇させない。
- LABA/LAMA は心不全のリスクを上昇させない。
- 単剤の気管支拡張薬使用は心血管有害事象の発生につながる可能性がある。
LABA + LAMA 併用は相乗効果により投与量を減らせ、
有害事象リスクを軽減させる可能性がある。

EBMの5つのSTEP

Step 1 疑問の定式化

Step 2 情報収集

Step 3 情報の批判的吟味

Step 4 患者への適用

Step 5 Step 1～4の振り返り

Step 4 患者への適用

○ エビデンス

- 安定期 COPD 患者に対する LABA/LAMA の吸入療法は
主要な有害心血管イベントのリスク増加を示さなかった。 (Step 2)
- 40歳以上で直近3ヶ月は臨床的に安定した心血管合併症のない
COPD 患者に対する LABA/LAMA の吸入療法は
心不全を含めた心血管イベントの発生とは関連がなかった。 (Step 3)
- 心不全を合併した COPD 患者について LABA/LAMA が心不全の増悪のリスク
になることを示したエビデンスはない。

Step 4 患者への適用

○ 患者の病状と周囲を取り巻く環境

- GOLD 2（Group B）に該当し，もともと LABA/LAMA 吸入で COPD の病状はコントロールされていた。
- 慢性心不全を合併している。
- 独居のため退院後の薬剤管理は自身で行うが，アドヒアランスや吸入手技に問題はない。

Step 4 患者への適用

○ 患者の意向と行動

- 薬の変更で安定していた症状が悪くなってほしくない。
- 慣れ親しんだ薬を使い続けたいし、新しい薬をなるべく増やしたくない。
- 長生きまでは望まないなので安定した生活に戻りたい。
- 心不全による再入院はしたくない。

○ 医療者の経験

- 吸入薬の継続で心不全を含む心血管イベントのリスクが増加する印象は少ない。

本症例での臨床行動

- 既存のエビデンスでは，心疾患の合併のない COPD 患者ではLABA/LAMA は心不全のリスクにならないとされている。
- 一方で，心疾患を合併した COPD 患者で LABA/LAMA がプラセボと比較して心不全のリスクになるかを検証した研究は見出せなかった。
- 本症例は心不全を合併しており，LABA/LAMA の再開の是非について適用できる明確なエビデンスはなかった。
- ただ，患者は吸入薬の継続の希望が強かった。
- そこで，退院後3ヶ月間外来でフォローした。その間，心不全の増悪はなく，心不全は安定していると判断した。
- その段階で LABA/LAMA を再開した。それから3ヶ月間外来フォローし，心不全の増悪のないことを確認した。

EBMの5つのSTEP

Step 1 疑問の定式化

Step 2 情報収集

Step 3 情報の批判的吟味

Step 4 患者への適用

Step 5 Step 1～4の振り返り

Step 5 Step 1～4 の振り返り

STEP1：疑問の定式化（PICO）

患者にとっての真のアウトカムを組み込み定式化した。

STEP2：情報収集

患者の真のアウトカムを意識し、患者のPICOに関連する論文を網羅的に検索した。

STEP3：論文の批判的吟味

形式に沿って体系的に批判的吟味することができた。

STEP4：症例への適用

患者の意向や取り巻く環境を考慮し臨床に適用することができた。
患者の PICO と論文の PICO の違いにうまく対応できた。

まとめ

慢性心不全と安定期 COPD を合併する患者に対して、
「LABA/LAMA の吸入の継続は心不全の増悪のリスクを上昇させるか」
という臨床疑問を解決するために、適切な論文を検索した。

その結果、心血管疾患のない安定期 COPD 患者では、LABA/LAMA の吸入が心不全の増悪リスクを上げるわけではないことが分かった。

患者の意向も尊重し LABA/LAMA の吸入を継続したが、心不全の増悪を含む新たな心血管合併症はみられなかった。

エビデンスがない臨床疑問だったが、既存のエビデンスと患者の意向をもとに、臨床的な決断ができた。

謝辞

本スライドの作成にあたり協力いただいた
東京北医療センター 総合診療科の専攻医に感謝いたします。

大山 鑑人, 谷垣 君龍, 橋村 勇樹, 矢久保 慶斗