

気管支喘息におけるシクレソニド (HFA-CIC) の末梢気道病変 に対する治療効果の検討

加藤 茂樹^{1,2)}, 内田 善仁²⁾

1) 川崎医科大学呼吸器内科学, 〒701-0192 倉敷市松島577

2) 三豊市立永康病院内科, 〒769-1101 三豊市詫間町詫間1298番地2

抄録 近年, 気管支喘息における気道炎症の場として末梢気道が注目されている. 今回, 粒子径が小さい吸入ステロイド薬の末梢気道病変に対する有用性を検討する目的で, シクレソニド投与前後におけるQOL及び肺機能の変化について比較検討した. 中用量以上の吸入ステロイド薬(DPI製剤)を使用しても呼吸機能検査において末梢気道の閉塞所見が残存する中等症の気管支喘息患者の中で同意が得られた10例(男性5例, 女性5例, 平均年齢72歳)を対象とした. 4週間の観察期間の後, 吸入ステロイド薬を粒子径の小さなHFA-CICに変更し, 12週間使用した. 薬剤変更前と12週後にQOLに関するアンケート調査, 呼吸機能検査を行い比較検討した. HFA-CIC吸入によりQOLが有意に向上した. HFA-CIC吸入により1秒量には変化を認めなかったが, Vdot50が有意に上昇した. HFA-CICの使用中に明らかな副作用は認めなかった. 粒子径の小さな吸入ステロイド薬(MDI製剤)を使用することにより末梢気道の閉塞所見が改善し, QOLの向上が認められた. 症例ごとに適した吸入ステロイド薬を用いることにより治療効果の向上が期待できると考えられた.

(平成22年12月13日受理)

キーワード: 気管支喘息, 末梢気道病変, シクレソニド

緒言

気管支喘息は, 生理学的には可逆性の気道狭窄と気道過敏性の亢進が特徴的であるが, 基本的病態として気道の慢性炎症が存在する¹⁾. 活性化好酸球およびインターロイキン5の発現が中枢気道より末梢気道に多く認められ^{2,3)}, 気道のリモデリングも末梢気道で顕著にみられるなど⁴⁾, これらの気道の慢性炎症は, 中枢気道のみならず末梢気道にも存在することが報告されている^{2,5)}. このように近年, 気管支喘息における気道炎症の場として末梢気道が注目されている.

今回我々は, 粒子径が小さい吸入ステロイド

薬の末梢気道病変に対する有用性を検討する目的で, 中用量以上のドライパウダー式吸入薬(DPI)製剤(フルチカゾン:FPあるいはブデソニド:BUD)を使用しても呼吸機能検査において末梢気道の閉塞所見が残存する気管支喘息患者を対象として, 粒子径の小さな加圧式定量噴霧吸入器(pMDI)製剤シクレソニド(HFA-CIC)を12週間投与し, 使用前後におけるQOL, 吸入器の使い易さ, 末梢血好酸球数および呼吸機能の変化について比較検討した.

対象と方法

2008年9月から2009年8月に三豊市立永康病

別刷請求先
加藤 茂樹
〒701-0192 倉敷市松島577
川崎医科大学呼吸器内科学

電話: 086 (462) 1111
ファックス: 086 (464) 1041
Eメール: kshigeki@med.kawasaki-m.ac.jp

表1 患者背景

年齢	: 72 ± 3歳
性別	: 男性5例/女性5例
病型	: アトピー型5例/非アトピー型5例
重症度	: 中等症持続型10例
DPI製剤	: FP 8例/BUD 2例 (1日400 µgを使用)
併用薬	: 吸入長時間作用型β2刺激薬(LABA) 1例、 ロイコトリエン受容体拮抗薬(LTRA) 1例、 LABA+LTRA 2例、LABA+徐放性テオフィリン(Th) 2例、LABA+LT+Th 3例、なし1例

院に通院中の気管支喘息患者の中で、病態は安定しているが中用量以上の吸入ステロイドを使用しているにもかかわらず呼吸機能検査において末梢気道の閉塞所見が残存する非喫煙者で同意が得られた10例を対象とした。性別は、男性5例、女性5例、年齢は72±3歳(平均±標準誤差)であった。気管支喘息の病型はアトピー型5例、非アトピー型5例で、重症度は中等症持続型10例であった(表1)。

症例は、4週間の観察期間の後、吸入ステロイド薬をHFA-CIC(1日1回400 µg吸入)(粒子径:1.1 µm)に変更し、変更前と変更12週後に喘息QOL:Asthma Health Questionnaire(AHQ)-Japan⁶⁾、吸入薬の使い易さ(5段階評価、1:変えて欲しい、2:使いにくい、3:やや使いにくい、4:やや使い易い、5:使い易い)に関するアンケート調査、呼吸機能検査および血液検査を行い、比較検討した(図1)。変更前に使用していたDPI製剤は、FP8例(400 µg/日)(粒子径:5.4 µm)およびBUD2例(400 µg/日)(粒子径:2.6 µm)であった。併用薬剤に関しては特に制限を設けず、試験期間中の併用薬剤の変更および投与量の変更はしないこととした。併用薬剤の内訳は、吸入長時間作用型β2刺激薬(LABA) 1例、ロイコトリエン受容体拮抗薬(LTRA) 1例、LABA+LTRA 2例、LABA+徐放性テオフィリン(Th) 2例、LABA+LT+Th 3例、なし1例であった(表1)。なお、4週間の観察期間中に、感冒などによる喘息症状の急性増悪は認めなかった。統計学的解析は、対応のある2群間比較はWilcoxon検定を用い、 $p<0.05$ をもって有意差ありとした。尚、本臨床研究は、三豊市立永康病院の倫理委員会の許可を得ている。

結果

HFA-CIC使用前と使用12週後のQOLスコア(AHQ-Japan)について比較検討した。薬剤投与前は 18.6 ± 2.5 で、HFA-CIC投与12週後は 12.1 ± 2.5 と薬剤投与前に比して有意なQOLスコアの改善を認めた($p=0.0049$, 図2)。さらに吸入薬の使い易さ(5段階評価)に関してアンケート調査を行ったところ、吸入薬変更前後において有意差は認めなかった(前: 4 ± 0.01 , 後: $p=0.157$) (図2)。

次に吸入薬変更前後において呼吸機能検査を施行したところ、1秒量に変化は認めなかったが(前: 1.59 ± 0.113 L, 後: 1.62 ± 0.113 L, $p=0.4148$)、末梢気道の閉塞所見を反映するとされるVdot25(前: 0.453 ± 0.076 L/sec, 後:

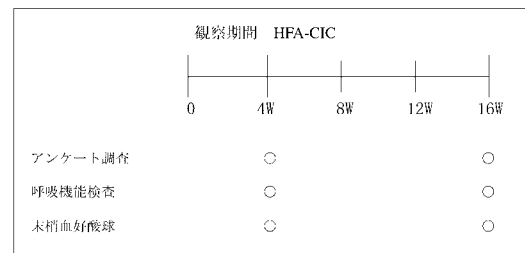


図1 プロトコル

4週間の観察期間の後、吸入ステロイド薬をシクレソニド(HFA-CIC)に変更し12週間使用する。変更前と変更12週後にアンケート調査、呼吸機能検査および末梢血好酸球数測定を行う。

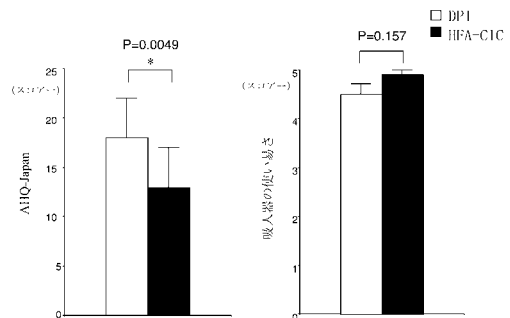


図2 アンケート調査

DPI: 吸入ステロイド薬変更前(DPI製剤使用時), HFA-CIC: 吸入ステロイド薬変更12週後(シクレソニド使用時), QOLをAHQ(Asthma Health Questionnaire)-Japanスコアの平均値±標準誤差で表示した。吸入薬の使い易さを5段階評価(1:変えて欲しい, 2:使いにくい, 3:やや使いにくい, 4:やや使い易い, 5:使い易い)の平均値±標準誤差で表示した。

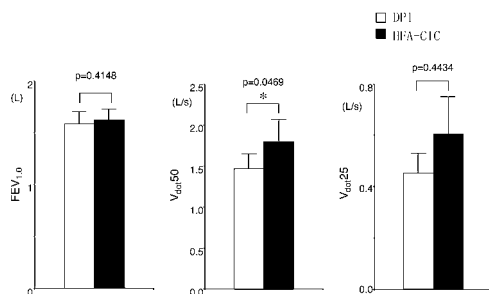


図3 呼吸機能検査

DPI: 吸入ステロイド薬変更前 (DPI 製剤使用時), HFA-CIC: 吸入ステロイド薬変更12週後 (シクレソニド使用時), FEV_{1.0}(L), V_{dot50}(L/s), V_{dot25}(L/s) を平均値 ± 標準誤差で表示した。

0.605 ± 0.144 L/sec, p=0.4434) および V_{dot50} (前: 1.468 ± 0.183 L/sec, 後: 1.796 ± 0.271 L/sec, p=0.0469) が HFA-CIC 使用後に上昇していた。特に V_{dot50} に関しては統計学的に有意差を認めた (図3)。

最後に末梢血好酸球数を比較検討したが、吸入薬変更前後において有意差は認めなかった (p=0.157)。また、HFA-CIC 使用後に明らかな副作用は認めなかった。

考察

近年、気管支喘息の治療は吸入ステロイド薬の普及により著しい改善が認められている^{7, 8)}。しかしながら、吸入ステロイド薬を使用しても咳、痰に関する自覚症状を有する喘息患者が少なからず存在し⁹⁾、呼吸機能検査においても末梢気道の閉塞所見が残存する喘息患者をしばしば経験する。

一方、吸入ステロイド薬には、ドライパウダー製剤 (DPI) と定量噴霧式エアゾール製剤 (pMDI) があり、吸入手技や薬剤の肺内到達率、あるいは副作用発現率などの点でそれぞれに特徴があり、患者の症状、年齢や肺機能などを考慮し、個人に適した薬剤の選択が必要である。特にステロイド薬の粒子径の大きさにより、薬剤が沈着する肺の部位が異なると考えられている。DPI-FP は粒子径が5.4 μm で中枢気道を中心に沈着し、HFA-CIC は、粒子径が1.1 μm

で細気管支領域まで薬剤が沈着すると考えられる。今回の検討において粒子径の小さな吸入ステロイド薬 HFA-CIC を使用することにより末梢気道の閉塞所見が改善しており、HFA-CIC は末梢気道の抗炎症治療に有効であると考えられた。また、pMDI 製剤と DPI 製剤に関して吸入薬の使い易さに違いは認められなかったが、高齢者は吸気速度が不十分な患者も多く、今回の対象症例が高齢者であるため、単に粒子径の違いだけでなく、吸入器の種類の違い (pMDI と DPI) が影響している可能性も考えられた。さらに、今回の検討では QOL の改善も認めており末梢気道炎症が QOL と関連している可能性が示唆された。

今回、末梢血好酸球数も検討しているが、pMDI 製剤へ変更後変化を認めておらず、HFA-CIC は末梢気道への沈着率が増加しても全身循環への影響は少ないものと推測された。

今回の検討から粒子径及び剤形 (吸入デバイス) を考慮し症例ごとに適した吸入ステロイド薬を用いることによりさらなる治療効果の向上が期待できると考えられた。

引用文献

- 1) 日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会: 喘息予防・管理ガイドライン2009, 日本アレルギー学会, 東京, 2009.
- 2) Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, *et al.*: Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 154:1505-1510, 1996
- 3) Minshall EM, Hogg JC, Hamid QA: Cytokine mRNA expression in asthma is not restricted to the large airways. *J Allergy Clin Immunol* 101:386-390, 1998
- 4) Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, *et al.*: Airway remodeling in asthma. *Chest* 123:417-422, 2003
- 5) Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, *et al.*: Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 100:44-51, 1997
- 6) 有岡宏子. 日本人成人気管支喘息 QOL 調査票 (AHQ-JAPAN) アレルギー・免疫 11: 67-77, 2004
- 7) Fabbri L, Burge P S, Croonenborgh L, *et al.*: Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for

- one year. Thorax 48:817-823, 1993
- 8) 今井俊道, 足立満: 吸入ステロイド薬の臨床効果. アレルギー・免疫 6:440-447, 1999
- 9) 加藤茂樹, 松倉茂: 宮崎県における気管支喘息患者の実態調査. 宮崎県医師会医学雑誌 26:104-107, 2002

The effect of ciclesonide on the airflow obstruction in the small airways and asthma-related quality of life in patients with asthma.

Shigeki KATO^{1, 2)}, Yoshihito UCHIDA²⁾

1) Department of Respiratory Medicine, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

2) Eikou Hospital, 1298-2, Takuma, Takuma-chou, Mitoyo, Japan

ABSTRACT The small airways have recently attracted close attention as an important site of airway inflammation. The present study was undertaken to analyze the changes in the quality of life (QOL) and lung function following treatment with ciclesonide (HFA-CIC), with the goal of evaluating the usefulness of small-particle-sized inhaled corticosteroid (ICS) in the treatment of small airway lesions. The study was conducted on 10 patients with moderately persistent asthma who gave informed consent for participation in this study (5 males and 5 females with a mean age of 72 years). In these patients pulmonary function testing revealed persistent obstruction of the small airways even after treatment with another ICS (DPI preparation) at moderate or higher dose levels. After 4 weeks of observation, the ICS was switched to HFA-CIC that delivers a small particle sized aerosol. The latter was administered for 12 weeks. A QOL questionnaire survey was administered and pulmonary function testing was performed immediately before and 12 weeks after the drug switch. The results obtained after the switch were then compared with those documented prior to the switch. Inhalational treatment with HFA-CIC was associated with a significant improvement in the QOL. Although the forced expiratory volume in one second (FEV1) remained unchanged, a significant improvement of the Vdot50 was observed after inhalational therapy with HFA-CIC. No adverse reactions were apparent during the HFA-CIC treatment. Thus, the use of a small-particle-sized ICS (MDI preparation) resulted in an alleviation of small airway obstruction and an improvement in the QOL. If an ICS suitable for individual cases can be used, better responses to treatment may be obtained.

(Accepted on December 13, 2010)

Key words : **Bronchial asthma, Small airways, Ciclesonide**

Corresponding author

Shigeki Katoh

Department of Respiratory Medicine, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 462 1199

E-mail : kshigeki@med.kawasaki-m.ac.jp