

表1 吸入ステロイド薬デバイスの種類と特徴

定量噴霧式吸入ステロイド薬

| 薬品名 (主な商品名) | 溶解液 | 平均粒子径 (μM) | 肺沈着率 (%) | 等量 (μg) | 適応 |
|--------------------------------------|---------------|----------------------------|-------------|-------------------------|--------|
| ベクロメタゾン (BDP) (ベコタイド、アルデシン、タウンাস) | 液化フロン CFC | 3.5 | 4~10 | 800 | 小児, 成人 |
| ベクロメタゾン (BDP) (キューバル) | 液化非フロン HFA | 1.1 | 55 | 400 | 小児, 成人 |
| フルチカゾン (FP) (フルタイドエア) | 液化非フロン HFA | 2.4 | 29 | 400 | 小児, 成人 |

ドライパウダー式吸入ステロイド薬

| 薬品名 (主な商品名) | 薬物送達 システム | 平均粒子径 (μM) | 肺沈着率 (%) | 等量 (μg) | 適応 |
|------------------------------|--------------|----------------------------|-------------|-------------------------|--------|
| フルチカゾン (FP) (フルタイドロタディスク) | ディスクヘラー | 5.3 | 11~16 | 400 | 小児, 成人 |
| フルチカゾン (FP) (フルタイドディスク) | ディスクス | 5.3 | 15~17 | 400 | 小児, 成人 |
| ブデソニド (BUD) (バルミコート) | タービュヘラー | 4.0 | 38 | 800 | 成人 |

肺胞洗浄液を用いた検討により、喘息患者の気道炎症は large airways から気道径 2mm 以下の small airways まで広汎に認められ、炎症が気道内腔から気道外壁まで波及していることや気道リモデリングが small airways においても認められることが明らかになってきている³⁾。末梢気道炎症の制御には、粒子径が小さく肺沈着率に優れたデバイスが有利である。

本稿では吸入ステロイド薬の各製剤の特徴をまとめ、喘息の末梢気道炎症の制御に最も高い効果が期待されるハイドロフルオロアルカン-プロピオン酸ベクロメタゾン(HFA-BDP)の特徴と臨床効果を中心に解説する。

1. 吸入ステロイド薬の種類と特徴

現在本邦では定量噴霧式吸入ステロイド薬としてHFA-BDPとFPが、ドライパウダー式吸入ステロイド薬としてFPとBUDが使用可能である。吸入ステロイド薬の種類と特徴について表1にまとめる。従来本邦で使用されてきたBDP製剤であるクロロフルオロカーボン-プロピオン酸ベクロメタゾン(CFC-BDP)は噴射剤として特定フロンを用いているため、オゾン層破壊防止の観点から2005年末を以って全廃される。これに代わり2002年8月から代替フロンを噴射剤として用いたHFA-BDPが臨床使用可能となった。

吸入ステロイド薬は粒子径により薬剤が到達する気管支部位が決定され、粒子径大きい

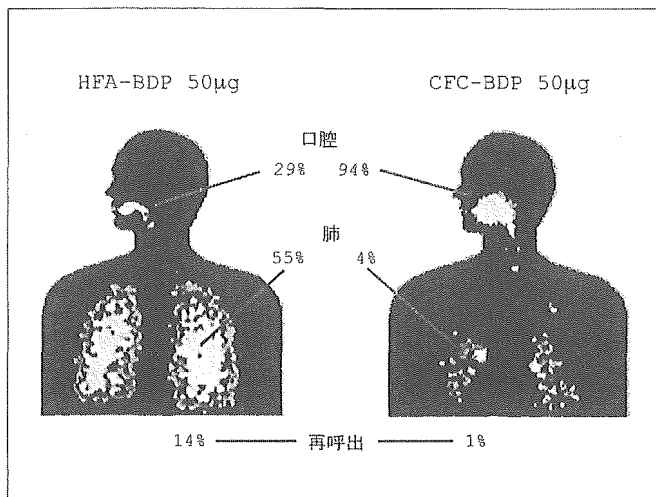


図1 健常人におけるBDPの肺沈着率
CFC-BDPの4%に対しHFA-BDPでは55%と高い肺沈着率を示す。
文献4)より引用

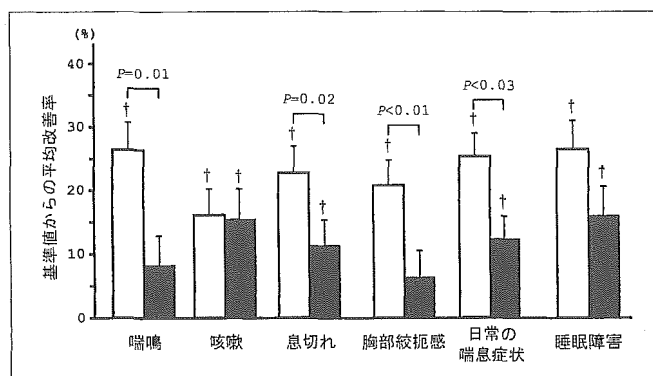


図2 喘息症状に対するHFA-BDPとBUDの効果の比較

HFA-BDP800 µg/日(□)は、喘鳴、息切れ、胸部絞扼感、日常の喘息症状をBUD1600 µg/日(■)に比べて有意に改善する。(†: p<0.01, 基準値からの変化)

文献7)より引用

ほど口腔内や上気道に沈着し、5mm以下のものが下気道や肺内にまで到達し、さらに0.7mm以下で細気管支、0.5mm以下で肺胞に到達するとされている。ドライパウダー製剤は製剤の性質上粒子径が大きく、空気力学的平均粒子径はFPで5.3mm、BUDで4.0mmであるのに比べ、エアロゾル製剤のCFC-

BDPは3.5mmとより小さく、さらにHFA-BDPでは1.1mmと既存の吸入ステロイド薬と比べ、極めて小さい粒子径となっている。この超微粒子設計により約55%の高い肺沈着率を生み出している(図1)⁴)。

またこの肺沈着率は吸入補助器具(スプレーサー)を用いないときのデータである。CFC-BDPの噴霧時間が0.15秒であるため吸入のタイミングが難しく、十分な効果を得るためにはスプレーサーを用いた吸入指導が重要であったのに対し、HFA-BDPの噴射時間は0.25秒と長く、吸気のタイミングが多少ずれても良好な薬物の肺内沈着が得られるため、吸入手技の熟練度が低いような小児や高齢者に対しても十分な効果が期待できる。さらにHFA-BDPは吸気流速が低い場合でも十分な肺内沈着が得られ、できるだけ速い吸気流速で吸入する必要があるドライパウダー製剤をうまく吸入できない患者に対しても高い有用性が期待できる。

以上よりハイドロフルオロアルカン-プロピオン酸ベクロメタゾン(HFA-BDP)は現在本邦で使用可能な吸入ステロイド薬の中で、喘息の末梢気道炎症の制御に最も高い効果が期待されるステロイドデバイスと考えられる。

2. HFA-BDPの臨床効果

HFA-BDPはCFC-BDPと比較して高い肺内沈着率を持つが、このことが臨床効果を高めることも報告されている。同程度の予測1秒量率の改善効果を得るために、CFC-BDPはHFA-BDPに比べ2.6倍の用量が必要であるのに対し、末梢気道閉塞の指標とされる最大中間呼出流量(FEF_{25~75%})の同程度の改善に

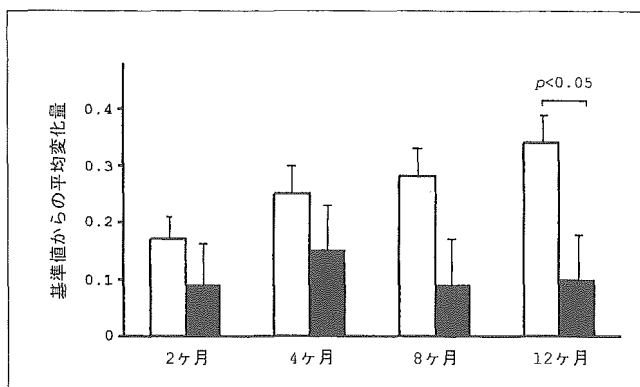


図3 QOLに対するHFA-BDPとCFC-BDPの効果の比較

HFA-BDP(□)はCFC-BDP(■)の半分の用量で、一年後に臨床的に有意な総合AQLQ(Asthma Quality of Life Questionnaire)スコアの改善を認める。文献9)より引用

はHFA-BDPに比べ3.2倍の用量が必要であった⁹⁾。このことはHFA-BDPがCFC-BDPに比べ半量以下のより少ない用量で中枢気道の拡張効果が得られるだけでなく、末梢気道においてはHFA-BDPの小さい粒子径による高い肺内送達率と肺内沈着率からより高い気道拡張効果が得られることを示している^{5,6)}。

HFA-BDPと他の吸入ステロイド薬との臨床効果の比較では、中等症から重症の気管支喘息患者におけるBUD1600 μ g/日とHFA-BDP800 μ g/日の8週間投与での比較試験で、午前中のピークフロー値の改善効果は同等であったが、息切れ、胸部絞扼感、日常の喘息症状、睡眠障害などの項目ではHFA-BDPの方が有意に改善効果に優れていた(図2)⁷⁾。

FPとHFA-BDPの効果の比較では、それぞれ400 μ g/日の用量での比較試験で、臨床効果や安全性においてほぼ同等であることが示されている⁸⁾。さらにFPにより嘔声の副作用が発現した症例において、FP使用時に1秒率が70%未満の患者群で、HFA-BDPに切り替えることにより最大中間呼出流量、 V_{25} 、 V_{50} の有意な改善が認められ、末梢気道閉塞が強い患者において、よりHFA-BDPの有用性が高いことが示唆される。

またQOLに対する効果では、CFC-BDPから半量のHFA-BDPへの切り替え試験により、ピークフロー値の改善効果には明らかな差は

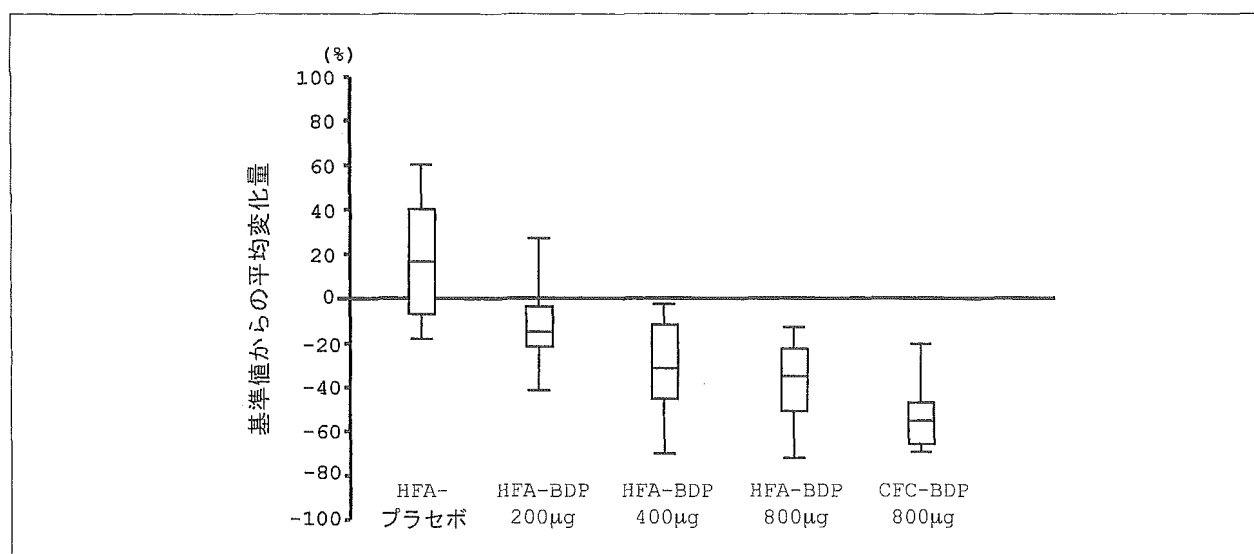


図4 副腎機能に対するHFA-BDPとCFC-BDPの影響の比較

ステロイド未使用患者に対する200~800 μ gのHFA-BDP投与による24時間尿中コルチゾール分泌に及ぼす影響は、CFC-BDP800 μ gと比較していずれの用量においてもより軽度である。

文献10)より引用

認められないものの、喘息に特異的なQOLの指標であるAsthma Quality of Life Questionnaire(AQLQ)スコアは、HFA-BDPの使用により12ヵ月後に有意な改善を認めるとする報告がみられる(図3)⁹⁾。

これらの結果はHFA-BDPが中枢気道の指標とされるピークフロー値や1秒量の改善効果においては対照薬と同等であるが、末梢気道閉塞に対する改善効果により、末梢気道炎症の関与が示唆されている夜間症状の改善や呼吸機能では評価しきれないQOLの改善として現れたものと考えられる。

3. HFA-BDPの副作用

従来のCFC-BDPはすでに約20年間にわたって広く臨床使用されてきておりBDP自体の安全性については十分認識されていると考えられる。実際、咽・喉頭の刺激症状、薬剤付着による口内炎やカンジダ症の発症などの局所的副作用が少数例に認められるが、全身性の副作用は高用量を長期間にわたって使用する場合を除いて、ほとんどの場合は問題とならない。

CFC-BDPではスプレーを使用しない場合、その強い噴射力と比較的低温の薬剤が噴霧されることにより、咽・喉頭に過度の刺激を与えるコールドフレオン現象('cold Freon' effect)の問題がみられたが、HFA-BDPではよりインパクトフォースを抑えた噴射の実現により、この問題をほぼ消失させることに成功している¹⁰⁾。ただしHFA-BDPは添加物としてエタノールが含まれるため、吸入後の違和感が少数例で認められることがあり注意が必要である。

一方、CFC-BDPに比べ平均粒子径の小さ

いHFA-BDPでは、その高い肺内送達率から肺内吸収による全身への副作用が懸念される。しかし24時間尿中コルチゾールを指標とした副腎抑制に及ぼす影響の検討では、CFC-BDP800 μ g/日と比較して、臨床効果の点では同等とされるHFA-BDPの400mg/日、さらには効果の上では2倍量に相当するHFA-BDP800 μ g/日の用量においても、CFC-BDPよりも軽度の影響しか及ぼさないことが示され(図4)¹⁰⁾、HFA-BDPがより安全かつ効果的な薬剤であることが示唆される。これはHFA-BDPがCFC-BDPに比べて吸収が早く、血中濃度のピークは高いものの、速やかな低下がみられること、さらに親水性であるBDPは親油性の高いFPなどに比べ、全身組織への移行がそれほど高くないことによるものと考えられる¹⁰⁾。

おわりに

現在本邦において、気管支喘息に対する吸入ステロイド療法に選択されるデヴァイスとしてはFPやBUDなどのドライパウダー製剤が主流となっている。しかしHFA-BDPは他の製剤に比べ粒子径が小さく肺沈着率が高いという特徴により末梢気道炎症の制御に最も高い効果が期待され、末梢気道閉塞の強い症例におけるより高い臨床的有用性が示されている。

今後、気管支喘息の病態における末梢気道炎症の重要性がさらに明確となれば吸入ステロイドデヴァイスの選択はより重要な問題となるが、HFA-BDPはその治療戦略において中心的役割を果たす薬剤の一つとなることが期待される。

文 献

- 1) National Heart, Lung, and Blood Institute/World Health Organization, Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. USA: NIH Publication; 2002. Vol. No. 02-3659.
- 2) Ichinose M, Takahashi T, Sugiura H, *et al.* Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component: role of airway inflammation and airway calibre. *Eur Respir J* 2000; 15: 248.
- 3) Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 44.
- 4) Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J* 1998; 12: 1346.
- 5) Busse WW, Brazinsky S, Jacobson K, *et al.* Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1215.
- 6) Vanden Burt JA, Busse WW, Martin RJ, *et al.* Efficacy and safety overview of a new inhaled corticosteroid, QVAR (hydrofluoroalkane-beclomethasone extrafine inhalation aerosol), in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1209.
- 7) Worth H, Muir JF, Pieters WR. Comparison of hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate Autohaler with budesonide Turbuhaler in asthma control. *Respiration* 2001; 68: 517.
- 8) Fairfax A, Hall I, Spelman R. A randomized, double-blind comparison of beclomethasone dipropionate extrafine aerosol and fluticasone propionate. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 575.
- 9) Juniper EF, Price DB, Stampone PA, *et al.* Clinically important improvements in asthma-specific quality of life, but no difference in conventional clinical indexes in patients changed from conventional beclomethasone dipropionate to approximately half the dose of extrafine beclomethasone dipropionate. *Chest* 2002; 121: 1824.
- 10) Harrison LI, Colice GL, Donnell D, *et al.* Adrenal effects and pharmacokinetics of CFC-free beclomethasone dipropionate: a 14-day dose-response study. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51: 263.

<話題あれこれ>

第7回日本褥瘡学会学術集会

第7回日本褥瘡学会学術集会を下記の要領で開催いたします

会 期：2005年8月26日（金曜日）～27日（土曜日）

会 場：パシフィコ横浜

〒220-0012 横浜市西区みなとみらい1-1-1

TEL：045-221-2155

大会スローガン：褥瘡医療の基本にかえる

プログラム概要（抜粋）：

1) 基礎（体圧・血流測定、発生病理、創傷治療、各種評価法と解析、など）、2) 機器・用具・薬剤、3) 予防（体圧分散、スキンケア、など）、4) 看護・リハビリテーション、5) 保存療法、6) 外科療法、7) 全身管理・栄養、8) 教育・医療体制（在宅、褥瘡対策チーム、外来、など）、9) 医療経済（クリパス、保険制度、など）、10) その他、11) 症例報告

お問い合わせ：日本褥瘡学会事務局 第7回日本褥瘡学会学術集会係

〒162-0041 東京都新宿区早稲田鶴巻町519番地 洛陽ビル4階

(株)春恒社学会事務局内

TEL.06-6645-3838

FAX.06-6646-6450

E-mail:jsrlrct27@med.osaka-cu.ac.jp

事務局：東京慈恵会医科大学附属第三病院 外科医局

〒201-8601 東京都狛江市和泉本町4-11-1

TEL：03-3480-1151 FAX：03-3480-8295

※本誌バックナンバーも会場にて展売の予定です。お気軽にお立ち寄り下さい。