

した。残存する咳嗽には気管炎の存在が関与していること、ネブライザーでより効果的な気管炎の制御が達成できるのではないと思われる。今回われわれは新しく発売されたブデソニド・ネブライザー液を用い、従来の吸入ステロイド療法に対する、ネブライザーによる吸入ステロイドの有用性の検討を2つの研究をとおして行った。「1. 咳喘息・咳優位性喘息におけるネブライザーによる吸入ステロイド療法の検討」および「2. 重症気管支喘息・咳喘息におけるネブライザーによる吸入ステロイドの有用性の検討」である。

B. 対象と方法

「1. 咳喘息・咳優位性喘息におけるネブライザーによる吸入ステロイド療法の検討」

対象：咳喘息、咳優位性喘息のうち DPI-BUD を 400 から 800 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、およびテオフィリン徐放製剤・ロイコトリエン受容体拮抗薬・長時間作用型 $\beta 2$ 刺激薬のいずれか 1 剤、あるいは複数併用、すなわちステップ 3 レベルの薬剤でも咳嗽症状が持続する症例を対象とした。4 週間以上治療が継続されていて、エントリー直前 2 週間の症状がプラトー、あるいは増悪傾向にあるもの、すなわち改善しつつある過程にないこと、Cough scoring system において日中あるいは夜間の点数が少なくともどちらかで 3 点以上 4 点以下のものをエントリーした。

方法：従来使用していた中等量の吸入ステロイドを倍量にする群（パルミコート・タービュヘイラー 800-1600 $\mu\text{g}/\text{日}$ ）と Nebulizer BUD1000 $\mu\text{g}/\text{日}$ に変更する群の 2 群にわけた。吸入効率から計算した肺内沈着率は、およそパルミコートネブライザー 1000 μg ：パルミコート粉末吸入 800 μg ：パルミコート粉末吸入 1600 μg = 5：8：16 程度である。4 週間後に有効、無効の判定を行った。有効群はそのままの治療を継続した。無効群はネブライザー群の場合、DPI 倍量へ変更し、DPI 倍量群の場合、ネブライザーへ変更した。コントロールが得られればステップダウンを考慮した。4 週後に治療を変更した群も同様である。吸入ステロイドを含め 3 剤以上使用している場合、吸入ステロイド以外の 1 剤より減量中止した。吸入ステロイドを含め 2 剤、あるいは 3 剤以上使用しており、その後減量中止により吸入ステロイドを含む 2 剤となった場合は、吸入ステロイドを先に減量するか、他剤を先に減量するかは主治医の判断にゆだねるが、吸入ステロイド以外の薬剤の単独使用は行わないものとした。吸入ステロイドは DPI の場合、1600 $\mu\text{g}/\text{日}$ から 800 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、400 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、200 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、0 と少なくとも 2 週間以上の期間をあげて減量、中止とした。ネブライザー-BUD の場合、1000 $\mu\text{g}/\text{日}$ から 500 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、250 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、0 と同様に少な

くとも 2 週間以上の間隔をあけて減量、中止とした。吸入ステロイド以外の薬剤も 2 週間以上の間隔をあけて中止した。1、2、4、8、12、24 週後の症状を cough symptom score・VAS を用いて比較した。コントロールが得られるまでの期間と比率、トータルコントロールが得られるまでの期間と比率を評価した。24 週後試験終了時、呼吸機能検査、喀痰中好酸球、気道過敏性試験を施行した。薬剤を中止できた場合、その後の再発率を 1 年間にわたって追跡した。

「2. 重症気管支喘息・咳喘息におけるネブライザーによる吸入ステロイドの有用性の検討」

対象：8 週間以上、高用量の吸入ステロイド（フルタイド 800 μg 、パルミコート 800 μg 以上、キューバール 800 μg ）を使用している喘鳴・咳嗽などの症状が持続する症例。あるいは吸入ステロイドに加え経口ステロイドの使用継続を必要としている症例を対象とした。

方法：使用していた吸入ステロイドをパルミコートレスビューール 1000 $\mu\text{g}/\text{日}$ （500 $\mu\text{g} \times 2$ ）へ変更し、症状（喘鳴、咳嗽）、ピークフロー値、レスキュー薬（短時間作用型 $\beta 2$ 刺激剤）の使用量の変化をみた。4 週間継続し改善が得られた群と得られなかった群を比較検討した。有効であれば、さらに 8 週間継続し、薬剤減量が可能な症例を比較検討した。無効であれば、もとの吸入ステロイドに戻す。薬剤減量が可能な症例数、トータルコントロールが得られる割合やその背景因子を検討した。両研究とも評価項目として、補助研究で行った頸部気管の機械的刺激による誘発咳嗽試験（音叉振動・気管圧迫・気管伸展）を使用した（前年度報告書参照）。

（倫理面への配慮）

対象となった個人には、治療の医学的根拠およびブデソニドによるネブライザー療法は日本では小児のみ保険医療適応であること、また海外では成人喘息にも認められている国が存在すること、研究への参加は自由意志であることを文書により十分説明のうえ、文書による同意を得た。個人情報の保護に十分留意した。

C. 結果

・咳喘息・咳優位性喘息におけるネブライザーによる吸入ステロイド療法の検討

ネブライザー群にエントリーした 3 例において、全例、1 週目で VAS による咳嗽症状の改善が得られた（表 1）。全例で頸部気管の機械的刺激による咳嗽誘発がみられ、ネブライザー導入後、2 例で気管伸展刺激による誘発咳嗽が消失し、1 例で気管圧迫および音叉刺激による誘発咳嗽が消失した。1 例は口腔内不快感の副作用の出現で中止となり、2 例は感冒の罹患で症状は増悪し、トータルコントロールの

維持は達成できなかった。

・重症気管支喘息・咳喘息におけるネブライザーによる吸入ステロイドの有効性の検討
エントリーした4例中、3例で4週目の改善が得られた(表2)。有効であった3例中2例で気管伸展による誘発咳嗽がネブライザー導入前に存在しており、導入1週後に消失した。同様に1例で音叉による誘発咳嗽がネブライザー導入前に存在しており、導入1週後に消失している。経過上、感冒の罹患や内服ステロイド減量などにより症状は増悪し、トータルコントロールの維持は達成できなかった。12週間の試験期間終了後、2例はDPIに戻すことにより症状の増悪をみた。

D. 考察

a. ネブライザーの吸入効率

吸気時のみ薬物が噴霧されるブレス・シンクロナイザーを用いて測定されたブデソニド・ネブライザーの肺内沈着率は14~16%である。今回の検討ではブレス・シンクロナイザーは使用しておらず、吸気と呼気が1対1と仮定すると7~8%が肺内沈着することになる。ブデソニド・ネブライザー1000 μ g/日を使用した場合、その肺内沈着率を8%とすると80 μ gが沈着したこととなり、バルミコート・タービュヘラー(肺内沈着率30%)に換算すると250 μ g/日の吸入に相当することになる。高用量のDPIによる吸入ステロイドでも改善しなかった咳症状がより低用量のネブライザー療法で症状が抑制されたことになる。

b. 作用機序・気管炎の関与

より低用量の吸入ステロイドでも投与方法をネブライザーとした場合、さらに咳嗽が改善しうること、気管炎が関与すること、ネブライザー療法では従来のDPI療法と比較して気管壁への粒子沈着の増加が得られるのではないかとということが示唆されると考えた。特に重症気管支喘息・咳喘息におけるネブライザーによる吸入ステロイドの有効性の検討において気管刺激による誘発咳嗽がネブライザー導入により速やかに消失したことは、気管における炎症による咳受容体の過敏反応を制御したことが示唆される。しかし、ネブライザーによるステロイド吸入療法は、短期的な効果がみられることはあったが、その長期的維持は必ずしも達成されるわけではない。ネブライザーの粒子沈着率はDPIに比べ低いいため気道全体に対する抗炎症効果は低下することが原因であると考えられた。

E. 結論

粒子が気道内を反復往復するネブライザーによる吸入ステロイドが有効である咳嗽、咳優位性喘息

の一群が存在することより、同疾患群における気管炎の関与が考えられた。気管炎の効率的な制御により、より効果的に症状改善、薬剤減量を達成しうるのであろう一群の存在が示唆された。

F. 研究発表

論文発表

Kamimura M, Izumi S, Hamamoto Y, Morita A, Toyota E, Kobayashi N, Kudo K. Superiority of nebulized corticosteroids compared to dry powder inhaler in patients with cough variant asthma and cough predominant asthma. (submitted)

学会発表

上村光弘, 毛利篤人, 濱元陽一郎, 飯倉元保. 頸部気管に対する振動刺激による咳嗽誘発試験の試み. 第20回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京, 6月, 2008.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. VASによる咳嗽の評価(咳喘息・咳優位性喘息)

VAS	前	1W	2W	4W	8W
35F	49.0			22.0	25.2
70F	12.5	5.0	8.6	中止	中止
71M	47.8	17.6	24.4	15.2	11.6

表2. VASによる咳嗽の評価(重症気管支喘息・咳喘息)

VAS	前	1W	2W	4W	8W
63F	6.7	7.0	10.3	10.3	17.6
72F	47.0	38.3	38.1	28.2	48.5
74F	14.3	8.7	7.8	8.5	16.6
35F	57.0	60.5	63.4	58.0	—

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzukawa M, Iikura M, Koketsu R, Nagase H, Tamura C, Komiya A, Nakae S, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M.	An IL-1 cytokine member, IL-33, induces human basophil activation via its ST2 receptor.	J Immunol.	181(9)	5981-9	2008
Kobayashi T, Kikuchi I, Takaku Y, Soma T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M.	Eosinophils do not enhance the trans-basement migration of neutrophils.	Int Arch Allergy Immunol	143(suppl1)	38-43	2007
Kobayashi T, Takaku Y, Yokote A, Miyazawa H, Soma T, Hagiwara K, Kanazawa M, and Nagata M	Interferon- β augments eosinophil adhesion-inducing activity of endothelial cells.	Eur Respir J.	32	1540-1547	2008
Soma T, Takaku Y, Kobayashi T, Hagiwara K, Kanazawa M, Uematsu K, Nagata M.	Inhibitory effect of budesonide alone and in combination with formoterol on IL-5 and RANTES production from mononuclear cells.	Int Arch Allergy Immunol	146(suppl1)	22-27	2008
Mori A, Ogawa K, Someya K, Kunori Y, Nagakubo, D, Yoshie O, Kitamura F, Hiroi T, and Kaminuma O.	Selective suppression of Th2-mediated airway eosinophil infiltration by low-molecular weight CCR3 antagonists.	Int Immunol	19	913-921	2007
足立満, 大田 健, 森川昭廣, 西間三馨, 徳永章二, Rachael L DiSantostefano	本邦における喘息のコントロールと管理の変化 -2000年度と2005年度の喘息患者実態電話調査(AIRJ)より-	アレルギー	57(2)	107-120	2008
大田 健, 石原享介, 足立満	成人気管支喘息におけるサルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤(SFC)の長期投与。患者の状態に応じた用量調節による実地医療に準じた治療の検討。	アレルギー・免疫	14(5)	635-647	2007
永田 真, 田部一秋, 内田由佳, 高久洋太郎, 萩原弘一, 金沢実, 坂本芳雄	気管支喘息患者末梢血単核球のthymus-and activation-regulated chemokine産生におよぼすアレルギー免疫療法の効果。	日本職業・環境アレルギー学会雑誌	14	46-51	2007
飯倉元保, 小林信之	喘息の難治化要因とその対策。医師側の要因 不適切な治療。	呼吸器科	13(6)	505-510	2008

粒来崇博、釣木澤尚美、森田園子、押方智也子、小野恵美子、大友守、前田裕二、 <u>森 晶夫</u> 、池原邦彦、谷口正実、秋山一男	気管支喘息患者における、抗原吸入試験の即時反応に伴う呼気一酸化窒素濃度 (Exhaled Nitric Oxide) の変化	アレルギー	56(5)	470-476	2007
<u>工藤宏一郎</u>	喘息治療とH5N1感染—Early interventionの提言.	アレルギー	58	97-102	2009