

成人喘息患者における サルメテロール・フルチカゾン配合剤 (SFC) エアゾールを用いた製剤切り替えの介入試験

梶原浩太郎* 加藤 高英 仙波真由子
濱口 直彦 牧野 英記 兼松 貴則

要 旨

【背景】吸入ステロイド (inhaled corticosteroids : ICS)/長時間作用型 β 2 刺激薬 (long acting β 2 agonists : LABA) 配合剤の有効性は示されているが、日常臨床では製剤切り替えを希望されない高齢患者が多い。我々は既治療の ICS を上記配合剤である salmeterol/fluticasone combination (SFC) に切り替えることによる喘息のコントロールを評価した。

【方法】当院に通院中の成人気管支喘息患者のうち、(i) ICS と LABA を個々に使用している (ii) ICS を使用しているが LABA を使用しておらず喘息コントロールテスト (Asthma Control Test : ACT) 20 点未満 のいずれかの患者を対象とした。既治療の ICS を中止し、同用量の SFC に切り替え 12 週間の間、ピークフロー値 (peak expiratory flow : PEF), ACT, ドーズカウンターを観察した。30 例で同意を取得し、16 例は握力不足・操作理解不良などで除外され、残り 14 例で治療導入された。主要評価項目は来院時 PEF, ACT とし、副次評価項目は患者アンケート、アドヒアランスとした。

【結果】PEF (L/min) は開始時 (238.9 ± 159.9) と 12 週後 (295.6 ± 161.4) で増加しているものの有意差は認めなかった ($P=0.068$)。ACT は開始時 (19.5 $17.5-22.8$) から 8 週後 (22.5 $19.0-25.0$) で有意な改善を認めた ($p=0.042$)。患者の

71% は SFC 継続を希望され、理由は治療効果や使いやすさであった。患者希望や握力不足などの理由での除外例 (平均 83 歳 ; 80-84 歳) は実施例 (平均 70 歳 ; 61-75 歳) と比べ有意に高齢であった ($P=0.002$)。

【結論】SFC エアゾールへの切り替えは有用であった一方、高齢者での製剤切り替えは握力や吸入手技などの患者背景を十分考慮する必要があると考えられた。

はじめに

ICS/LABA 配合剤は、ICS と LABA を個々に吸入するより有効性が高く、製剤切り替えによるアドヒアランス・PEF の改善が期待され¹⁾、配合剤はシナジー効果として ①FP (フルチカゾン) と GR (グルココルチコイド受容体) の結合促進、②ダイマーとなった複合体の核内移行促進、③ β 2 アドレナリン受容体の増加などが示唆されている²⁾。一方、日常臨床では製剤切り替えが困難な高齢者は多い。本邦でのサルメテロール/フルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤 (SFC) を用いた臨床試験は多くが DPI (dry powder inhaler) 製剤であり、pMDI (pressurized metered-dose inhaler) を用いた比較試験は少ない^{3,4)}。また、気管支喘息のコントロール不十分な場合には、ガイドラインでは治療ス

*松山赤十字病院 呼吸器内科

テップの1段階ステップアップが勧められており⁵⁾、ICSのみでLABAを使用していない症例にはLABAの併用が有効な選択肢の一つである。以上を踏まえ、ICSで治療を行っている気管支喘息患者を対象として、同用量のICSを含有するSFCエアゾールに切り替え、気管支喘息のコントロールを観察した。

対象と方法

1. 対象

2012年6月30日から2013年9月1日までの間に当院に定期通院している気管支喘息患者のうち、以下の(i), (ii)のいずれかの基準を満たす患者を対象とした。

(i)ICSとLABAを個々に使用している

(ii)ICSを使用しているがLABAを使用しておらず、ACT20点未満

性別、年齢、喫煙歴、COPDの合併の有無、気管支喘息の病型、副鼻腔炎の合併の有無は問わなかった。除外基準は、有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者、肺炎などの活動性の肺の感染症がある患者、SFCの成分に対して過敏症の既往歴のある患者、重篤な薬物アレルギーの既往がある患者、その他に担当医が対象として不適当と判断した患者とした。

2. 方法

本試験は当院倫理委員会の承認を経て、ヘルシンキ宣言を遵守して遂行された。試験参加に先立ち、本研究の主旨を説明し書面にて同意を得た。

試験開始時より既治療のICSとLABAを中止し、同用量のICSを含有するSFCエアゾールに切り替え、12週間観察した。試験デザインをFig. 1に示す。試験開始時にPIF(peak inspiratory flow)をインチェックダイアルで測定し、吸入指導において同調不良の場合はエアロチャンバーを使用した。来院時にPEF, ACT, ドーズカウンターを測定し、試験終了時に患者アンケートを行った。PEFは来院時にアズマチェックまたはパーソナルベストで測定した。

3. 評価方法

主要評価項目はPEF, ACTとし、副次評価項目はドーズカウンターから計測される吸入アドヒアランスと、患者アンケートによる患者満足度とした。

4. 統計解析

目標症例数は、 $\alpha=0.05$, 検出力0.8, 効果量0.15としたとき、25例であった。有意水準は両側5%。統計解析はR2.8.1を使用した。PEF解析では3例は欠損データのため除外されたが、各群は正規分布であり、パラメトリック法で、対応のある一要因分散分析を行い、Greenhouse-Geisserで $\epsilon=0.48$ の補正を行った。群間比較はBonferroni補正paired-t testを行った。事後解析の検出力は0.79であった。ACT解析では2例は欠損データのため除外されたが、各群は正規分布しておらず、ノンパラメトリック法でFriedman検定を行い、開始時との多重比較はBonferroni補正Wilcoxon t-testを行った。

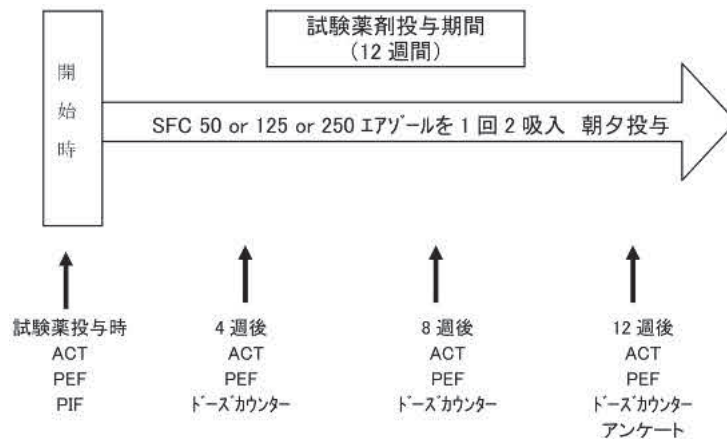


Fig. 1 試験デザイン

結 果

30例で同意を取得され、16例は握力不足・操作理解不良などで除外され、残り14例が実施された。除外例の中央値は83歳(80-84歳)は実施例の中央値は70歳(61-75歳)と比べ有意に年齢が高かった(P=0.002)。実施例の背景を **Table 1** に示す。

実施例のうち2例は有害事象(皮疹、動悸)のため中止され、完遂率は85.7%であった。試験期間中にSFCエアゾールの用量変更、他の喘息治療薬の変更は認められなかった。不定期受診は1例で認められた。

来院時PEF (**Fig. 2**)は分散分析で差を認めず(P=0.068)。効果量偏 $\eta^2=0.31$ と大であった。

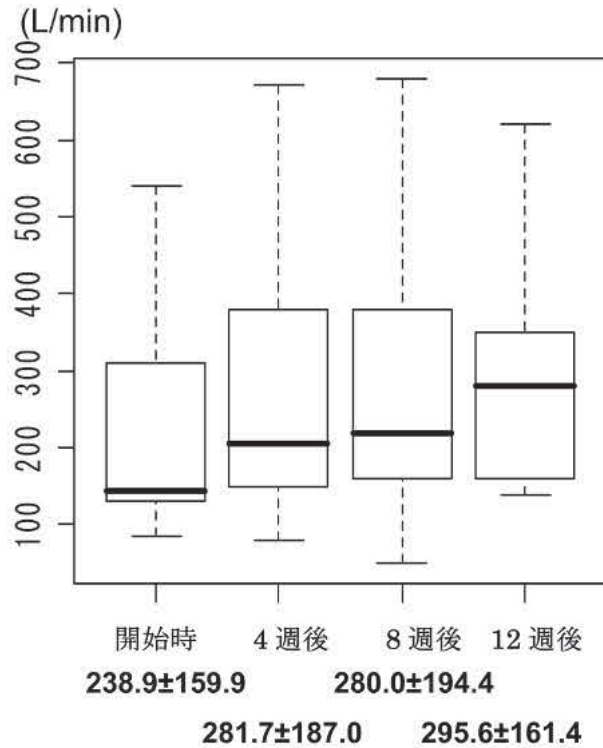


Fig. 2 来院時 PEF

PEF は分散分析で差を認めなかった (P=0.068)。

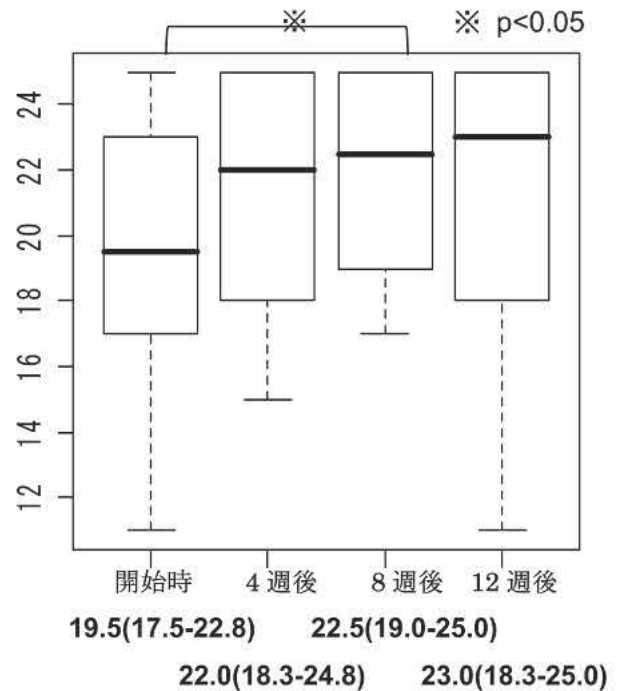


Fig. 3 ACT

ACT は Friedman 検定で差を認め (P=0.03)、多重比較で開始時と8週後で有意な改善を認めた (p=0.042)。

Table 1 患者背景

実施例		n=14
年齢 (歳)		70 (61-75)
性別 (male / female)		6 / 8
ICS (既治療)	デバイス (pMDI / Turbuhaler / Twisthaler)	9 / 2 / 3
	用量 (低 / 中 / 高)	12 / 2 / 0
	平均粒子径 (μm)	1.5 (1.1-2.0)
ICS+LABA (既治療)	平均吸入数	2.6 回/day
併用薬 (既治療)	テオフィリン	3
	LTRA	7
	OCS	1
PIF (L/min)		80 (50-120)

ICS: inhaled corticosteroids, pMDI (pressurized metered-dose inhaler), LABA: long acting $\beta 2$ agonists, LTRA: leukotriene receptor antagonist, OCS: oral corticosteroid, PIF: peak inspiratory flow

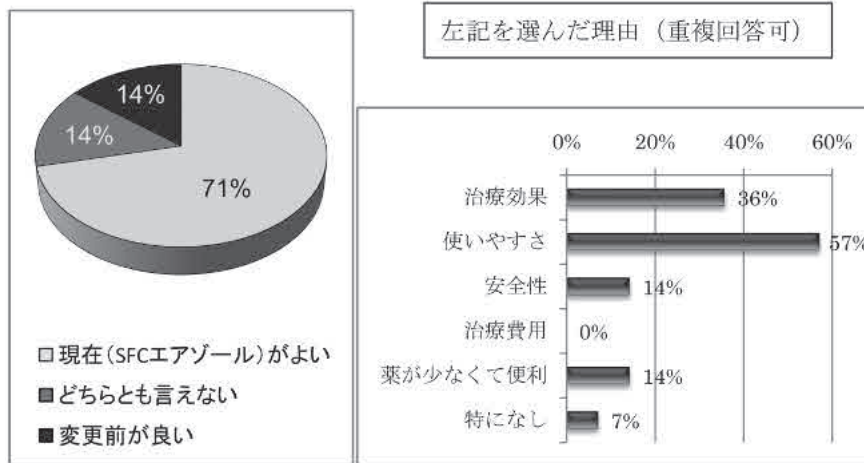


Fig. 4 患者アンケート

ACT (Fig. 3) はFriedman検定で差を認め ($P=0.03$), 多重比較で開始時と8週後で有意な改善を認めた ($p=0.042$). ドーズカウンターから計測された平均吸入回数は3.8回/dayであった. 患者アンケートをFig. 4に示す.

考 察

本臨床試験は日常診療に近い形式であり, SFCエアゾールへの製剤切り替えはPEFの改善が示唆され, ACTは有意に改善した. PEFの臨床的有意についての明確な数値は定まっていないが, 気道可逆性の指標としてFEV1 12%かつ200mlがあり, PEF (L/min) と一秒量FEV1 (ml) との関係式は $FEV1 = 858 + 3.51 \times PEF \pm 413$ で, PEFの約5倍⁶⁾であることから, PEF 40~57 L/min前後の改善が臨床的有意と推測された. また, 救急外来での喘息発作では, PEFは12%の改善がminimal clinically meaningful improvementとの報告⁷⁾もある. 本試験ではPEFは開始時238.9 L/min→12週後295.6 L/min (+56.7 L/min, +24%)であり, 統計学的な有意差は出ていないが, 臨床的な改善は得られたものと考えられる. またACTも外来で簡便に喘息を評価できる問診票であり, ACT 19点以下とGINAコントロール不良の陽性的中率は94%⁸⁾であり, コントロール不良を抽出するのに適しており, 外来PEFと組み合わせることで評価の感度を上げる報告⁹⁾がある.

SFCエアゾールへの切り替えで改善が得られた

理由として, 吸気流速, Mass median aerodynamic diameter (MMAD), 簡便さの関与が考えられた.

吸入器具から薬剤が放出する最低気流速度は, タービュヘイラー 60 L/min, ツイストヘラー 20 L/min, ディスカス 30 L/minである¹⁰⁾. インチェックダイヤルでPIF < 50 L/minの患者は4.6%で女性に多く¹¹⁾, PIF < 60 L/minでタービュヘイラーを吸えない患者は12%で女性に多い¹²⁾. 本試験ではPIF < 60 L/minは38%と既存の報告より多く認め, さらに7.7%は既治療薬に必要な吸入流速を満たさなかった. これは高齢でPIFが低い症例が多かったことが考えられ, 高齢者の吸入デバイスを選択する際にはPIF測定が重要であると考えられる. 当院では薬剤師による吸入指導以外にもインチェックダイヤルを用いてPIFを測定しており, 適切な吸入デバイスの選択に役立っていると考えられる.

MMADについては, 粒子径の小さいICSの種類への変更や, 併用による有用性を示す文献は多い^{13, 14, 15)}が, pMDIで粒子径を大きくすることが有用なエビデンスは乏しい. しかし, Aerosol Consensus Statementでは2~3 μm の粒子が, 中枢気道から末梢気道まで最も効率良く炎症部位へ到達・沈着することができる至適粒子径と考えられており¹⁶⁾, MMAD 2.8 μm のSFCエアゾールが有効であった可能性がある.

吸入手技については, SFCエアゾールは必要な手指筋力が41.6 Nと他剤 (ciclesonide 29.4 N, be-

clomethasone 34.3 N, Fluticasone Propionate/Formoterol Fumarate 34.5 N) と比べ必要筋力が高い^{17, 18)}。本臨床試験後に握力補助具としてヘラーエイドが開発され、これにより必要な手指筋力は10.7 Nまで低下し¹⁷⁾、握力の低下した高齢者への新たな選択肢として期待される。

本試験の特徴として、高齢者が多く、後期高齢者の除外例を多く認めた。これは松山地域の地域医療支援病院として、比較的若年でコントロール良好な症例は積極的に逆紹介しており、合併症の管理が困難な高齢者を多く診療している病院の特性によるものと推測される。気管支喘息の臨床試験では疾患の特性上、若年でアドヒアランスの良い患者が集まりやすいという選択バイアスが起きうる。本試験では参加条件を満たす患者全てに臨床試験の説明を行い、握力不足などの吸入手技困難例は、同意は取得したが製剤切り替えを実施せず除外とした。後期高齢者は臨床試験への参加が難しく、臨床試験の結果を適用するのは検討の余地があると考えられた。

SFC エアゾールは必要な吸入回数が既治療よりも増えたにも関わらず良好なアドヒアランスを得られており、患者アンケートでも使いやすさを挙げる患者が多く、試験を終了した71%がSFCエアゾールを希望された。SFCエアゾールは適切に吸入できれば非常に有効なデバイスであるといえるが、後期高齢者に対しては吸入手技が可能かどうか十分留意しなければならない。

本試験の要旨は第26回日本アレルギー学会春期臨床大会において報告した。

本論文発表に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

謝辞：本試験の実施にあたり、データ入力にご協力頂いた医療事務の土居美知子さん、吸入指導につきご尽力頂きました薬剤師の佐田賢二先生、松本早苗先生、西村羽純先生に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Nelson HS. *et al.*: Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. *J Allergy Clin Immunol* **112**: 29-36, 2003.
- 2) 田中裕士, 田中宣之: アドエア (DPI/pMDI) の特色と使用法 (特集吸入ステロイド薬の特色と使用法). *アレルギー・免疫* **18**: 684-691, 2011.
- 3) 大林浩幸, 東濃喘息対策委員会: サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤 (アドエアエアゾール) による喘息末梢気道炎症の制御効果. *アレルギー・免疫* **18**: 878-886, 2011.
- 4) 岡重早子, 松永和人: 高齢者気管支喘息におけるフルチカゾン/サルメテロール配合剤の治療反応性. *臨床免疫・アレルギー科* **60**: 53-58, 2013.
- 5) 日本アレルギー学会: 喘息予防・管理ガイドライン2012. 協和企画. 東京, 第1版, 2012.
- 6) 川崎純一ほか: ピークフローの基礎的検討とその標準値作成. *愛仁会医学研究誌* **25**: 122-125, 1994.
- 7) Karras DJ. *et al.*: Clinically meaningful changes in quantitative measures of asthma severity. *Acad Emerg Med* **7**: 327-334, 2000.
- 8) Thomas M. *et al.*: The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J* **18**: 41-49, 2009.
- 9) 上野史朗ほか: 喘息コントロールテストの問題点と外来ピークフロー測定併用による改善. *アレルギー* **57**: 862-871, 2008.
- 10) 近藤哲理ほか: 国内で使用されているドライパウダー用吸入器具の吸入圧と吸入気流速の関係. *アレルギー* **59**: 950-955, 2010.
- 11) 大脇理子ほか: 気管支喘息患者の吸入流速とその規定因子に関する検討. *昭和医学会雑誌* **71**: 610-615, 2011.
- 12) van der Palen J: Peak inspiratory flow through diskus and turbuhaler, measured by means of a peak inspiratory flow meter (In-Check DIAL). *Respir Med* **97**: 285-289, 2003.
- 13) Thongngarm T. *et al.*: Hydrofluoroalkane-134A beclomethasone or chlorofluorocarbon fluticasone: effect on small airways in poorly controlled asthma. *J Asthma* **42**: 257-263, 2005.
- 14) 金子教宏ほか: フルタイドとキュバルの吸入ステロイド併用療法の有用性. *アレルギー* **57**: 706-712, 2008.
- 15) 井端英憲ほか: 気管支喘息増悪時の吸入ステロイド併用 (SFC+CIC) 療法の有用性の検討. *Progress in Medicine* **30**: 909-912, 2010.
- 16) Aerosol consensus statement: Consensus Conference on Aerosol Delivery. *Chest* **100**: 1106-1109, 1991.
- 17) 堀口高彦: 高齢者喘息治療ナビゲーション当教室における治療フローチャートの作成. *現代医学* **58**: 39-47, 2010.
- 18) 堀口高彦ほか: 吸入手技から見たデバイスの選択/高齢者喘息. *吸入療法* **6**: 42-52, 2014.

Efficacy of switching ICS to salmeterol/fluticasone combination aerosol in patients with adult bronchial asthma

Kotaro KAJIWARA*, Takahide KATO, Mayuko SEMBA, Naohiko HAMAGUCHI,
Hideki MAKINO and Takanori KANEMATSU

*Department of Respiratory Medicine, Matsuyama Red Cross Hospital

Background: A single inhaler containing a combination of inhaled corticosteroids (ICS) and long-acting β_2 agonist (LABA) is considered useful for the treatment of bronchial asthma. In the clinical setting, elderly patients are sometimes reluctant to switch their ICS devices. We evaluated the change in asthma control obtained by switching from an ICS to a salmeterol/fluticasone combination (SFC) aerosol.

Methods: The subjects in this study were patients who had visited our hospital regularly for bronchial asthma. The inclusion criteria were (i) patients who had been using ICS and LABA separately (ii) patients who had been using only ICS and who had an Asthma Control Test (ACT) score < 20 . The patients switched from their previous treatment with ICS to SFC, which contained the same amount of ICS. We evaluated the peak expiratory flow (PEF), ACT, and dose counter during a 12-week period. Thirty patients agreed to participate in this trial, but sixteen of them were excluded because they had deficient grasping power or insufficient understanding of inhalation procedure. The remaining 14 patients were included in the study. The primary endpoints were the PEF measured in the outpatient department and the ACT. The secondary endpoints were the information obtained from a questionnaire given to the patients and medication adherence.

Results: The PEF did not significantly improve at 12 weeks (295.6 ± 161.4) compared to baseline (238.9 ± 159.9) ($P = 0.068$). However, the ACT was significantly improved from baseline (19.5 $17.5 - 22.8$) at 8 weeks (22.5 $19.0 - 25.0$) ($P = 0.042$). The questionnaire revealed that 71% of the patients wanted to continue using the SFC aerosol because of its effectiveness and usability.

The patients excluded because of deficient grasping power or insufficient understanding of the inhalation procedure were significantly older (mean age, 83 years; range, 80–84 years) compared to the patients who participated in the study (mean age, 70 years; range 61–75 years) ($P = 0.002$).

Conclusion: We conclude that switching ICS devices to SFC aerosol is an efficacious treatment option. However, close attention must be paid to elderly patients with asthma to ensure that they have sufficient grasping power and thorough understanding of the inhalation procedure prior to switching their devices.