

Airway Medicine の実践

— 副鼻腔炎合併気管支喘息に対する、シムビコート®およびアズマネックス®の経鼻呼出法の効果 —

呼吸器・アレルギー内科 辰巳 秀爾, 小林 良樹, 安場 広高

喘息の重要な悪化因子である副鼻腔炎を合併した気管支喘息に対して、HFA-BDP (キュバール®) 経鼻呼出法が有効であることを報告してきたが、より吸入手技の簡便な FBC (シムビコート®) および MF (アズマネックス®) の経鼻呼出法でも、副鼻腔炎の改善を期待できることが今回の検討で示された。このような吸入ステロイドの経鼻呼出法を中心とした、上気道と下気道アレルギーの同時治療、Airway Medicine を広く実践することが可能となった。

keywords : Airway Medicine, bronchial asthma, sinusitis

1. はじめに

気管支喘息では、副鼻腔炎の合併が多く見られ、その合併率は60%を越え^{1~4)}、特に、篩骨洞炎を中心とし嗅覚低下を特徴とする好酸球性副鼻腔炎の合併が重要^{4, 5)}であり、喘息の重症度が高いほどその合併率が高いことが注目されている⁴⁾。われわれは、こういった、One Airway, One disease の理論のもとに、新しい治療法として、HFA-BDP 経鼻呼出法による喘息と副鼻腔炎の同時治療法を開発し⁴⁾、Airway Medicine という新しい呼称を用いて、上気道と下気道の同時治療の重要性を啓発してきた⁶⁾。

今回は、HFA-BDP (キュバール®) 以外でも、粒子径の細かい吸入ステロイドであれば、経鼻呼出法によって呼気中に流出する可能性が高く副鼻腔炎にも効果が期待できると判断し、気管支拡張剤との合剤である FBC (シムビコート®) や、吸入手技が簡単な MF (アズマネッ

クス®) でも、経鼻呼出法により副鼻腔炎と喘息の同時治療が可能かどうかについて、検討を加えた。

2. 対象と方法

当院外来に通院中の喘息患者には、鼻症状の有無にかかわらず副鼻腔 CT をできるだけ撮影している。鼻汁や鼻閉、嗅覚低下といった副鼻腔炎の症状があるか、症状が乏しくても CT で明らかな副鼻腔炎がある症例に対し、現在使用している ICS や ICS/LABA 合剤を、等量に相当する投与量の FBC や MF に変更し、口から吸ったあと意識して鼻から吐くように、経鼻呼出法を指導した。その後、鼻症状の改善の有無と、CT 所見の改善の有無を検討した。LTRA の併用の有無についても明記することとした。

3. 結 果

(1) FBC 経鼻呼出法の鼻症状と副鼻腔 CT への効果 (表 1)

略号：

HFA-BDP:hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate

FBC:formoterol budesonide combination

SFC:salmeterol fluticasone combination

LABA:long-acting beta 2 agonist

MF:mometasone furoate

ICS:inhaled corticosteroid

LTRA:leukotriene receptor antagonist

表 1. FBC 経鼻呼出法の鼻症状と副鼻腔CTへの効果

年齢	性別	用量	花粉症	鼻汁	鼻閉	嗅覚低下	上顎洞 CT	篩骨洞 CT	LTRA 併用
70	F	2x2	なし		不変	不変			なし
27	F	2x2	あり	不変	不変				なし
85	F	2x2	あり		改善				なし
46	F	2x2	あり	不変	不変				なし
37	F	2x2	あり	改善					中止
76	F	4x2	あり	不変		不変	改善		中止
61	F	2x2	なし		不明	悪化			継続
83	F	2x2	あり		不変	不変			継続
66	F	2x2	なし	改善			改善	改善	継続
69	M	2x3	あり				不変	不変	継続
70	M	2x2	あり	改善	改善				追加
45	F	2x2	あり	改善	不変	不変	不変	不変	追加
75	M	3x2	あり		不明		改善	改善	追加
71	F	4x2	あり			不変	改善	改善	追加

FBC 経鼻呼出法による、鼻汁の改善率は57% (4/7)、鼻閉の改善率は29% (2/7)、嗅覚低下の改善率は0% (0/6) で、副鼻腔 CT 所見の改善率は66% (4/6) であった。LTRA の新たな追加がない10例に限ってみると、鼻汁の改善率は40% (2/5)、鼻閉の改善率は20% (1/5)、副鼻腔 CT の改善率は66% (2/3) であった。HFA-BDP 経鼻呼出法と異なり、嗅覚低下には効果はなかった。症例数は少ないが、上顎洞炎や篩骨洞炎の CT 所見にも改善が見られる例が存在した。

(2) MF 経鼻呼出法の鼻症状と副鼻腔 CT への効果 (表 2)

MF 経鼻呼出法による、鼻汁の改善率は70% (7/10)、鼻閉の改善率は43% (3/7)、嗅覚低下の改善率は50% (3/6)、副鼻腔 CT の改善率は50% (3/6) であった。LTRA を新たに追加した例は1例のみだった。HFA-BDP 経鼻呼出法と同様に、嗅覚低下や副鼻腔 CT 所見の改

表 2. MF 経鼻呼出法の鼻症状と副鼻腔 CTへの効果

年齢	性別	用量	花粉症	鼻汁	鼻閉	嗅覚低下	上顎洞 CT	篩骨洞 CT	LTRA 併用
62	F	200	なし		不変				なし
46	F	400	あり	改善	不変				なし
65	M	400	あり						なし
64	F	400	あり		不明	改善			なし
74	M	400	あり	悪化	不明	不明			なし
71	F	800	あり	改善	改善	不変	不変	不変	なし
57	F	800	あり	改善					なし
29	F	800	あり	不変					なし
70	F	800	あり	改善	不変				なし
61	F	800	あり	不変	不変	不変			中止
30	M	400	あり	改善					継続
60	F	600	なし			改善	改善	改善	継続
70	F	800	あり	改善	改善	改善	改善	改善	継続
70	M	800	あり			不変		不変	継続
69	M	800	なし	不明		不明	不変	不変	継続
68	F	800	なし					改善	継続
39	F	800	あり	改善	改善				追加

善が半数で見られた。

(3) FBC 経鼻呼出法が副鼻腔炎と喘息に著効した症例 (図 1)

FBC 2 吸入 2 回と LTRA (pranlukast) の併用から、LTRA を中止して FBC 2 吸入 2 回の経鼻呼出法の単独に変更したところ、3 カ月後の副鼻腔 CT では、中等度の上顎洞炎が消失した。鼻汁の症状も消失した。%FEV1.0 も 60.1 から 75.6 に改善し、常に聴取されていた piping も消失した。FBC 経鼻呼出法が、副鼻腔炎と気管支喘息の双方に有効であった。

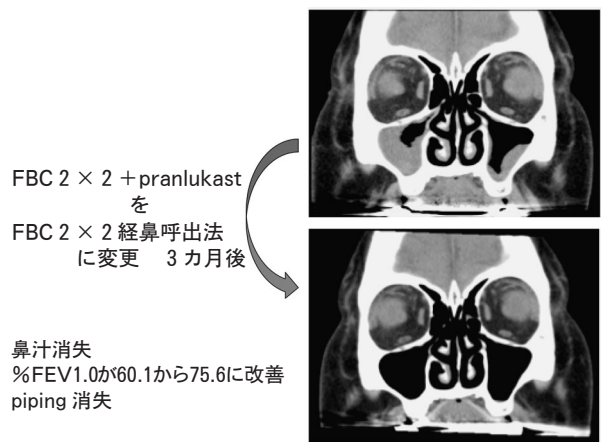


図 1. FBC 経鼻呼出法が副鼻腔炎と喘息に著効した症例

(4) MF 経鼻呼出法が副鼻腔炎と喘息に著効した例 (図 2)

LTRA (pranlukast) の併用のもとで、SFC (アドエア®) 500 x 2 回から、MF400 x 2 回の

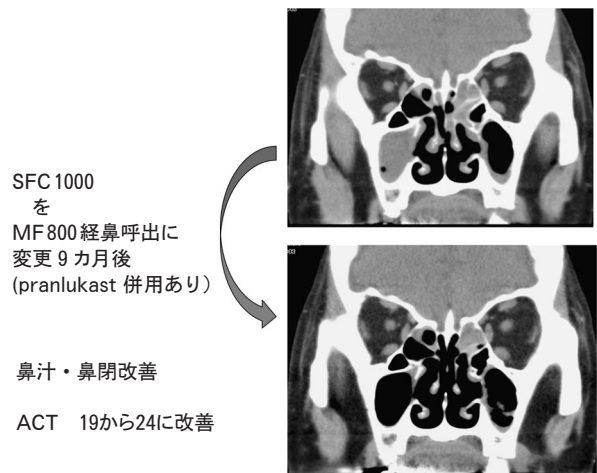


図 2. MF 経鼻呼出法が副鼻腔炎と喘息に著効した例

経鼻呼出法に変更したところ、9カ月後の副鼻腔CTでは、右上顎洞炎が消失し、篩骨洞炎も改善した。鼻汁と鼻閉も消失した。喘息の症状は、Asthma Control Test (ACT) で19点から24点に顕著な改善が見られた。MF 経鼻呼出法が、副鼻腔炎と気管支喘息の双方に有効であった。

(5) MF 経鼻呼出法によって寛解維持ができた例 (図3)

中等症気管支喘息に重度の篩骨洞炎と上顎洞炎を合併した例に対し、HFA-BDP の800/日経鼻呼出法とLTRA (pranlukast) を併用することで、副鼻腔CTが顕著に改善し、HFA-BDP のステップダウンも可能となり、喘息は軽症化した。その後、MF 200/日の経鼻呼出法に変更しても、長期間にわたって寛解が維持されている。

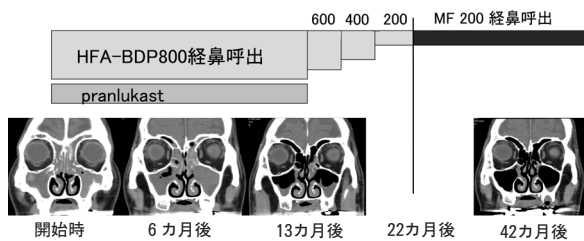


図3. MF 経鼻呼出法によって寛解維持ができた例

4. 考 察

HFA-BDP は、微粒子の吸入ステロイドとして、末梢気道に到達し喘息の末梢気道炎症を有利に抑制することを目的として使用されている。その粒子径は、 $1\ \mu\text{m}$ 程度であり、この大きさの微粒子は肺胞にまで到達し、末梢気道に沈着した残りは肺胞から血中に吸収されるか、呼気中に流出されるはずである。理論的には、11%⁷⁾ もしくは28.7%⁸⁾ が呼気中に流出するとされている。したがって、HFA-BDP800 μg /日を経鼻呼出すれば、BDP の点鼻製剤であるリノコート[®]の1日投与量に匹敵する量が鼻腔内に到達することになる。実際に、スギ花粉症を合併する喘息に対して、HFA-BDP 経鼻呼

出法を試みた結果では⁹⁾、LTRA の併用と同等の効果が花粉症状に対して認められている。

FBC に含まれるICSのbudesonideの粒子径は、吸気流速が高いほど細くなるが、 $2\ \mu\text{m}$ 程度の粒子が少数ながら含まれる。そして呼気中には5%程度含まれるともされている⁸⁾。一方、MF は、呼気中に含まれる量のデータはないが、肺内沈着率40%で平均粒子径が $2\ \mu\text{m}$ とされているため、budesonide よりも粒子径が細かいために肺胞に到達し呼気中に流出する量はさらに多いと考えられる。

副鼻腔炎に対する経鼻呼出法の効果では、鼻閉、嗅覚低下、CT 所見の改善の3つが重要である。われわれの検討では、これらの改善率を比較すると、HFA-BDP>MF>FBC の順となる。すなわちこれは、粒子径の細かい順でもあるので、 $1\ \mu\text{m}$ 程度の粒子が肺胞に到達した後、呼気に含まれて鼻腔に到達するという仮説に合致すると考えられる。なお、HFA-BDP と同程度の微粒子となるICSのciclesonide (オルベスコ[®]) は、経鼻呼出法によって副鼻腔炎に有効であることを確認しているが、pro-drug であるため肺内の esterase によって活性化される必要があるため、有効率はHFA-BDPには及ばなかった。一方で、粒子径が最も大きいSFCのエアゾル製剤は、経鼻呼出法によっても副鼻腔炎に有効な例は極めてまれであった。

中用量～高用量のICS/LABA 合剤を使用しても、コントロール不良な喘息患者においては、副鼻腔CTを撮影して副鼻腔炎の有無を確かめ、篩骨洞炎を中心とする好酸球性副鼻腔炎が疑われる場合は、HFA-BDP800 μg /日を使用する経鼻呼出法が最良であるが、患者の adherence が良好でないと予測される場合は、吸入手技がより簡単であるMFやFBCの経鼻呼出法を試す価値はあると考えられる。また、HFA-BDP 経鼻呼出法で改善した後の維持療法としてMFやFBC 経鼻呼出法を用いることもできる。さらに、スギ花粉症を合併する喘息患者では、花粉飛散期に現在使用しているFBCやMFを意識して経鼻呼出する

ことで花粉症状の軽減を図ることも可能である。

このように、これまでの理論としての one airway, one disease から、実際に副鼻腔炎と喘息を同時に治療する Airway Medicine の実践が可能となっており、副鼻腔炎にも効果が期待できる LTRA や抗 IgE 抗体との組み合わせ、あるいは今後登場する新しい抗体製剤との組み合わせについても臨床研究を進める必要がある。

文 献

- 1) Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J et al. : Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* **63**(Suppl 86) : 8-160, 2008.
- 2) Matsuno O, Ono E, Takenaka R et al. : Asthma and sinusitis : association and implication. *Int Arch Allergy Immunol* **147** (1) : 52-58, 2008.
- 3) Ten Brinke A, Grootendorst DC, Schmidt JT et al. : Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* **109**(4) : 621-626, 2002.
- 4) 安場広高 : 難治性喘息における、末梢気道閉塞と副鼻腔炎の関係と、HFA-BDP 経鼻呼出法による治療. *臨床免疫・アレルギー科* **55**(2) : 210-215, 2011.
- 5) 石戸谷淳一, 佃守 : 好酸球性副鼻腔炎の病態. *アレルギー科* **15**(3) : 273-279, 2003.
- 6) Kobayashi Y, Yasuba H : HFA-BDP exhaled through the nose improves both rhinosinusitis and bronchial asthma:Case series. *Int J Clin Pharm Ther* **52**(10) : 914-919, 2014.
- 7) 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* **12**(6) : 1346-1353, 1998.
- 8) 田村弦, 栄宏和, 藤野聡 : 吸入ステロイド薬の各デバイスが発生する薬剤エアロゾルの研究. **58**(7) : 790-797, 2009.
- 9) 嶋貫和紗, 脇典子, 安場広高 : スギ花粉症合併気管支喘息に対する HFA-BDP 経鼻呼出法の効果 pranlukast 初期治療との比較. *三菱京都病院医学総合雑誌* **18** : 13-17, 2011.