

原 著

## 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

昭和大学医学部内科学教室（呼吸器・アレルギー内科学部門）

大脇 理子 田中 明彦 横江 琢也  
松倉 聡 山本 義孝 渡部 良雄  
山本 真弓 大田 進 山口 宗大  
足立 満

要約：背景・目的：吸入流速（PIF）の低下は吸入ステロイド薬（ICS）の効果を減弱させることが知られている。そこで、ICSを実際に使用している喘息患者におけるPIFの現状を調査し、PIFを規定する患者背景因子について検討する。方法：昭和大学呼吸器・アレルギー内科外来に通院中の成人喘息患者130名（男性47名、女性83名）を対象に、患者背景因子を調査すると共にIn-Check Dial（diskus用のアダプター）を用いてPIFの測定を行った。結果：PIFの平均は $86.9 \pm 26.9$  L/分で、男性は女性と比較し有意に高値であった。年齢と身長で補正してもその傾向は同様であった。PIFが50 L/分未満の患者は130名中6名（4.6%）で、その内5名が女性であった。患者背景因子の中でPIFと有意な相関関係を認められたのは年齢、身長、%FVC、%FEV<sub>1</sub>、ACTであった。これらの中で偏相関を解析したところ、年齢、%FVC、%FEV<sub>1</sub>にPIFとの有意な相関を認め、これらがPIFとそれぞれ独立して相関関係を有することが示唆された。結語：高齢（特に女性）で、呼吸機能が極端に低下している喘息患者は吸入流速が低下している可能性が高いため、その点を考慮に入れICSを選択すべきであると考ええる。

キーワード：吸入流速、吸入ステロイド薬、In-Check Dial、気道リモデリング

### 緒 言

気管支喘息（以下、喘息）が気道の慢性炎症性疾患であることが証明され、その治療法も気管支拡張薬主体の治療から吸入ステロイド薬（ICS）主体の治療に変わり、喘息患者のコントロール状態、発作頻度、時間外受診回数、喘息死などが著しく改善された。しかし、ICSは全ての喘息患者に対して同様な効果を示すわけではない。喘息患者の中にはICSおよび経口のステロイド薬に対し治療抵抗性を示すいわゆるステロイド抵抗性喘息や、ICSを含むさまざまな治療を施しているにもかかわらず喘息コントロールが良好でない難治性喘息などが含まれる。また、ICSの投与経路は経気道的ではあるが、高用量のICSを用いれば副腎抑制を始めとした全身性の副作用の危険度も高まる<sup>1)</sup>。非常に優れた薬剤であるICSにもこのように問題点は存在する。しかし、

ICSが喘息治療薬の中で最も優れた薬剤であることに異論はなく、今後も喘息治療の中心を担って行くことは間違いないと考えられる。

ICSの有効性を規定する因子の一つとして吸入流速（吸気流速）（peak inspiratory flow: PIF）があげられる<sup>2)</sup>。現行で使用されるICSのデバイスは定量噴霧式（pMDI: pressurized metered-dose inhaler）とドライパウダー型（DPI: dry powder inhaler）が存在し、また最近では吸入液タイプも使用可能となっている。DPIの場合、患者本人の吸気にてステロイドを吸い込むためPIFの低下はステロイド薬が肺の末梢側まで到達できない原因の一つになりえる。ステロイドが肺の末梢組織まで到達できない場合、口腔内や咽喉頭付近に多く沈着してしまい、薬剤が本来持っている効果を発揮できない。また、それだけでなく口腔や咽喉頭の真菌症や嗄声といった局所的な副作用の頻度を上昇させる可能性がある。

Table 1 Patient characteristics

Patient characteristics	
Patients, n	130
Gender (male / female), n (%)	47 (36.1) / 83 (63.9)
Age, years	62.5 ± 14.2
BMI	23.1 ± 4.1
Smoking (never / ex / current), %	69.2 / 26.2 / 4.6
ICS (Diskus / Turbuhaler / pMDI), n (%)	63 / 42 / 25 (48.5% / 32.3% / 19.2%)
ACT	20.6 ± 3.8
Total IgE (IU/L)	532 ± 930.3
Pulmonary Function Test	
%FVC, %	87.6 ± 20.4
%FEV <sub>1</sub> , %	74.2 ± 22.5
FEV <sub>1%</sub> , %	71.0 ± 12.3
FeNO (ppb)	47.5 ± 35.0

PIF は吸気力とデバイスの抵抗によって規定されるため、PIF の著しく低下した患者に対しては吸気と噴霧の同調作業に問題がなければ pMDI を用いた方が安全であり、抵抗の大きいデバイスは避けることが望ましい。このように、患者の PIF を測定することによって、その PIF に適したデバイスを選定し吸入指導を行うことは、より適切な ICS の使用につながると考えられる。しかし、本邦において ICS を実際に使用している喘息患者の PIF と患者背景因子に関する詳細な関連性を見た報告は少ない。

そこで、今回われわれは昭和大学病院呼吸器・アレルギー内科外来に定期通院中の喘息患者 130 名を対象に、患者背景を調査するとともに In-Check Dial (Clement Clark 社) を用いて PIF の測定を行い、喘息患者の PIF の現状と PIF に影響をおよぼす患者背景因子の検討を行った。

### 研究方法

昭和大学病院呼吸器・アレルギー内科外来に通院中で、ICS を使用している 20 歳以上の成人喘息患者 130 名 (男性 47 名, 女性 83 名) を対象とした。PIF は In-Check Dial (Clement Clark 社) を用いて測定した。吸気口のアダプターに関しては、患者個人が使用している ICS の種類に関わらず、対象患者の中で最も使用頻度の高かった Diskus タイプを

共通に用いた。また、測定にあたっては測定前 4 週間に明らかな気道感染性疾患のないことと、測定前 2 週間に経口ステロイドの頓用使用がないこと (連用は除く) を条件に行った。呼吸機能検査は PIF 測定後にミナト医科学社 (株) の AS-302 を用いて標準法に従い実施した<sup>3)</sup>。なお、当研究は昭和大学医学部医の倫理委員会の承認受け実施した。

有意差検定は Stat View 5.0 を用いて実施した。相関分析に関しては単相関および偏相関ともに Pearson の相関係数を用い、2 群間の差の検定は student-t 検定で行い、有意水準は 5% 以下として評価した。

### 結 果

全 130 名の患者背景を Table 1 に示した。性別では女性が 83 名 (63.9%) で、男性 (47 名, 36.1%) と比較し多かった。平均 PIF は  $86.9 \pm 26.9$  L/min であった。男性の平均 PIF は  $104.7 \pm 3.8$  L/min で女性の平均 PIF の  $77.4 \pm 2.3$  L/min と比較し有意に高値を示した (Fig. 1)。平均年齢 (男性:  $59.3 \pm 12.8$  歳, 女性:  $64.0 \pm 14.4$  歳,  $p = 0.039$ ) と身長 (男性:  $167.2 \pm 6.6$  cm, 女性:  $152.5 \pm 6.5$  cm,  $p < 0.001$ ) において男女間で有意差を認めため、年齢と身長で PIF を補正したが、補正後も男性の PIF 値は女性の PIF 値より有意に高値であった ( $p < 0.01$ )。

Fig. 2 に PIF 値の層別累積患者数を示す。PIF が

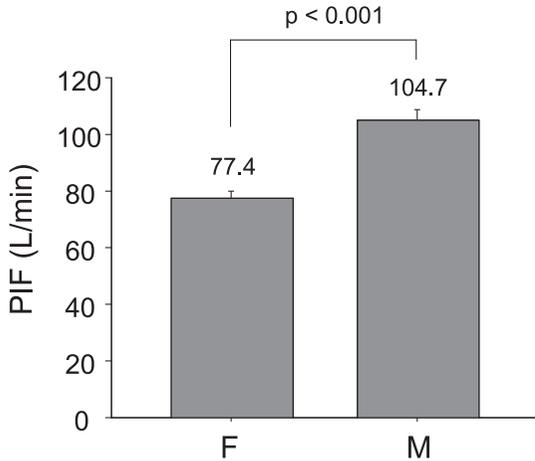


Fig. 1 Cumulative distribution of patients stratified by PIF

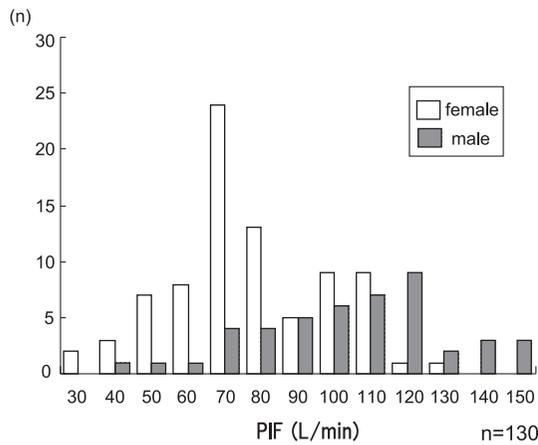


Fig. 2 Average levels of male and female PIF

50 L/分未満の場合、DPI のデバイスでは吸入効率が低下する可能性が知られているが、今回 PIF が 50 L/分未満であった患者は 130 名中 6 名 (4.6%) であった。その内 5 名が女性で、年齢はそれぞれ 68, 72, 72, 78, 79 歳で、男性は 85 歳であった。60 歳台および 70 歳台の女性はそれぞれ 25 名と 21 名で、60 歳台の 4.0 % と 70 歳台の 19.0 % の女性喘息患者において PIF が 50 L/min 未満であった。一方、男性は 60 歳台および 70 歳台の患者がそれぞれ 12 名と 8 名存在したが、PIF が 50 L/min 未満の患者は存在しなかった。また、PIF 値の層別累積患者数を比較すると、男性では 120 L/min が最も多く、女性では 70 L/min が最も多かった (Fig. 1)。

PIF を規定する因子を調査するために、PIF と患

Table 2 Simple correlation between PIF and background parameters of subjects

	Coefficients (r)	p value
Age	-0.376	< 0.0001
Height	0.423	< 0.0001
BMI	0.103	0.226
FVC	0.526	< 0.0001
FEV <sub>1</sub>	0.530	< 0.0001
FEV <sub>1%</sub>	0.143	0.106
ACT	0.276	0.001

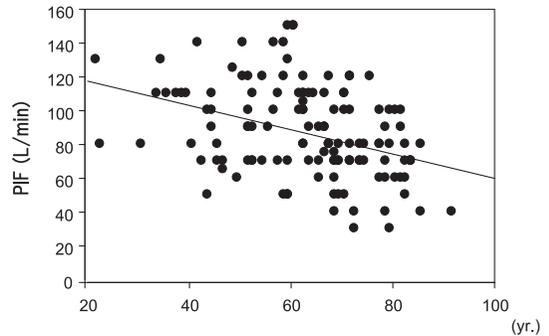


Fig. 3 Scatter diagram of age and PIF

Table 3 Partial correlation between PIF and background parameters of subjects

	Coefficients (r)	p value
PIF vs Age	(F) -0.36	0.001
	(M) -0.362	0.012
PIF vs Height	(F) 0.132	0.274
	(M) 0.175	0.242
PIF vs %FVC	(F) 0.282	0.01
	(M) 0.41	0.004
PIF vs %FEV <sub>1</sub>	(F) 0.337	0.002
	(M) 0.294	0.045
PIF vs ACT	(F) 0.21	0.059
	(M) 0.153	0.307

者背景因子、呼吸機能、ACT、FeNO との相関関係を検定した (Table 2)。PIF は年齢と逆相関を示し (Fig. 3)、身長、FVC、FEV<sub>1</sub>、ACT 点数と有意な相関を認めた。一方、BMI と FEV<sub>1%</sub> は PIF と相関を認めなかった。また、有意な相関を示した他の因子の影響を除くために、単相関において有意な相関を認めた背景因子と PIF との偏相関を解析した。その結果を Table 3 に示す。ただし、男女間で

平均 PIF 値に有意な差を認めたため (Fig. 1) 結果は男女別に示した。その結果、男女共に、年齢、FVC、FEV<sub>1</sub> が PIF との相関関係を認めた。

## 考 察

全症例 130 名中 6 名 (4.6%) において、PIF が 50 L/分未満であった。日常臨床で使用される ICS の各デバイス間では吸気抵抗が異なっており、一般的には turbuhaler は diskus よりも大きいことが知られている<sup>4-7)</sup>。また、坂野らは turbuhaler の吸気抵抗は diskus と比較し 1.42 倍高いことを報告している<sup>8)</sup>。したがって、本研究では各デバイス間での PIF の差は検討課題でなかったためアダプターを diskus タイプで統一したが、もしアダプターに turbuhaler タイプを用いていたならば PIF が 50 L/分未満の患者群の割合は上昇したことが予想される。PIF が極端に低下している患者に対しては、噴霧と吸入の同調等の吸入手技に問題がなければ pMDI を用いることが効果的と考えられ、実地臨床においても使用される。ただし、diskus は 30 L/分の PIF でも吸入効率が十分であるともいわれており、かつ PIF に影響を受けずステロイドが微細粒子化することから<sup>9)</sup>、PIF が低下した患者においても十分使用できる可能性はある。また、twisthaler (モメタゾン) は PIF が低くても吸入効率が良好であることが証明されており<sup>10)</sup>、今後 PIF が低下している患者にもその効果が十分期待できる薬剤と考えられる。

性別では、男性は女性よりも有意に PIF が高く、この傾向は男女間で有意差の生じた身長および年齢で補正しても同様であった。つまり、性差が独立した PIF の規定因子であり同じ年齢と同じ身長の喘息患者が存在すると男性の方が女性よりも PIF が高いことを示唆している。このことは呼吸機能検査において、性別が予測値を決定する独立する一つのパラメタになっていることと合致していると考えられる。また、PIF が 50 L/分未満であった患者 6 名中 5 名が女性であった。年齢はそれぞれ 68, 72, 72, 78, 79 歳で、男性は 85 歳であった。60 歳台および 70 歳台の女性のそれぞれ 4.0% (25 名中 1 名) および 19.0% (21 名中 4 名) において PIF が 50 L/min 未満であった。一方、男性では 60 歳台および 70 歳台の患者において PIF が 50 L/min 未満の患者は存在しなかった (60 歳代 12 名中 0 名, 70 歳代 8 名中 0

名)。これらより、女性は男性と比較し 60 歳代や 70 歳代でも極端に PIF が低下する症例が存在することを示唆される。

PIF は単相関において、年齢、身長、%FVC、%FEV<sub>1</sub>、ACT と有意な相関関係を認めた。しかし、相互の影響を排除した偏相関においては年齢、%FVC、%FEV<sub>1</sub> のみ PIF と相関関係を認めた。日常臨床において In-Check Dial などの測定器で PIF を測定できる施設は限られている。今回得られた結果は、In-Check Dial で吸入流速を測定出来ない施設において ICS を新たに処方する際や変更する際に、年齢、%FVC、%FEV<sub>1</sub> を参考に PIF の低下を考慮しデバイスを決定することが可能であることを示唆している。一方、In-Check Dial はスパイロメトリーよりも有用性は低いが、安価であるため In-Check Dial のみを有する施設もある。In-Check Dial は %FVC、%FEV<sub>1</sub> と相関があることから、In-Check Dial で測定された PIF が低い患者は年齢が高く、呼吸機能が低下している患者すなわち重症度の高い患者が多い。したがって、このような患者に対しては、抵抗の少ない DPI (Diskus) や pMDI (特に吸入補助具を用いる) を選択するのが安全であると考えられる。

以上の結果より、高齢の女性において ICS を選択する場合は可能な限り PIF の測定を行うことが望ましい。しかし、PIF の測定に関しては施設により限界があり、出来ない場合は呼吸機能を測定し、%FVC、%FEV<sub>1</sub> の結果から吸入流速を考慮し ICS の選択を行う。呼吸機能測定もできない場合は、これらの患者においては PIF が低下している可能性が十分に高いことを考慮し ICS を選択することが重要であると考えられる。

謝辞 PIF 測定にご協力いただいた昭和大学病院看護部の服部夕子看護師、前原明美看護師、大野淑江看護師、山崎晴子看護師、津藤沙織里看護師、鈴木香織看護師、星澤浩美看護師に改めて深謝いたします。

## 文 献

- 1) 田中明彦, 足立 満: ステロイド療法の実際 気管支喘息. 臨と研 88: 23-28, 2011.
- 2) Kamps AW, Brand PL and Roorda RJ: Variation of peak inspiratory flow through dry powder inhalers in children with stable and unsta-

- ble asthma. *Pediatr Pulmonol* 37 : 65-70, 2004.
- 3) Standardization of spirometry, 1994 update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 152 : 1107-1136, 1995.
  - 4) Amirav I, Newhouse MT and Mansour Y: Measurement of peak inspiratory flow with in-check dial device to simulate low-resistance (Diskus) and high-resistance (Turbohaler) dry powder inhalers in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 39 : 447-451, 2005.
  - 5) 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.
  - 6) 近藤哲理, 谷垣俊守, 田崎 巖, 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速度の関係. *アレルギー* 59 : 950-955, 2010.
  - 7) Broeders ME, Molema J, Vermue NA, *et al*: Fologering HT. In Check Dial: accuracy for Diskus and Turbuhaler. *Int J Pharm* 252 : 275-280, 2003.
  - 8) 坂野昌志, 間瀬広樹, 島田 泉, ほか: 吸入流速値に基づく吸入デバイス選択の検討. *医療薬* 33 : 451-456, 2007.
  - 9) Tarsin WY, Pearson SB, Assi KH, *et al*: Emitted dose estimates from Seretide Diskus and Symbicort Turbuhaler following inhalation by severe asthmatics. *Int J Pharm* 316 : 131-137, 2006.
  - 10) Yang TT, Li S, Wyka B, *et al*: Drug delivery performance of the mometasone furoate dry powder inhaler. *J Aerosol Med* 14 : 487-494, 2001.

## SURVEY OF PEAK INSPIRATORY FLOW AND ITS PREDICTOR AMONG PATIENTS WITH ASTHMA

Ayako OHWAKI, Akihiko TANAKA, Takuya YOKOE,  
Satoshi MATSUKURA, Yoshitaka YAMAMOTO, Yoshio WATANABE,  
Mayumi YAMAMOTO, Shin OHTA, Munehiro YAMAGUCHI,  
and Mitsuru ADACHI

Department of Internal Medicine, Division of Allergy and Respiratory Medicine,  
Showa University School of Medicine

**Abstract** — Background: The decline of peak inspiratory flow (PIF) reduces the effectiveness of inhaled corticosteroid (ICS). The purposes of this study were to survey the PIF and its predictive factor among patients with asthma using ICS. Methods: One hundred thirty patients (males 47, females 83) with asthma were recruited. PIF was measured with In-Check Dial for which the discus type adaptor was used. Results: The average level of PIF was  $86.9 \pm 26.9$  L/min, and PIF of males was significantly higher than that of females. Even after adjustment of PIF for age and height, PIF of males was still significantly higher than that of females. Six (4.6%) patients (5 females) showed PIF of lower than 50 L/min. Age, height, %FVC, %FEV<sub>1</sub>, and ACT (Asthma Control Test) showed significant correlations, however, BMI and FEV<sub>1%</sub> had no correlation with PIF. Multivariate analyses adjusted for each parameter showed a significant correlation with PIF; significant correlations between PIF and age, %FVC, and %FEV<sub>1</sub>, were revealed suggesting that these parameters were independent factors which can be considered to predict the levels of PIF. Conclusion: Our results show that when providing ICS for elderly adults, especially women, whose pulmonary function is declined, ICS should be chosen considering that their PIF might be declined.

**Key words:** peak inspiratory flow, inhaled corticosteroid, In-Check Dial, predictor

[受付：10月12日，受理：11月29日，2011]