

財団法人 在宅医療助成 勇美記念財団

2007 年度 在宅医療助成（一般公募） 完了報告書

健康関連 QOL を考慮した最重症・慢性閉塞性肺疾患患者に対する
潜在的治療法の探求

研究代表者

鳥取大学医学部 附属病院 呼吸器内科 准教授 鯉岡直人

〒 683-8504

鳥取県米子市西町 3 6 - 1 鳥取大学医学部 附属病院 呼吸器内科

[TEL] (0859) 38-6537

[FAX] (0859) 38-6539

[Home page] <http://ww7.enjoy.ne.jp/~nburioka/index.html>

研究協力者

鳥取大学医学部 附属病院 リハビリテーション部 師長	前田陽子
鳥取大学医学部 保健学科看護学専攻 成人・老人看護学講座 准教授	森本美智子
鳥取大学医学部 附属病院 外来看護師	永田あゆみ
鳥取大学医学部 附属病院 放射線科 副師長	高野真理子
鳥取大学医学部 附属病院 7A 病棟 副師長	大櫃恵子
鳥取大学医学部 附属病院 7A 病棟看護師	松浦幸

鳥取大学医学部 附属病院 呼吸器内科 医師

服岡泰司, 山崎章, 渡部仁成, 橋本潔, 陶山久司, 宮田昌典, 中本成紀, 重岡靖, 千酌浩樹, 井岸正, 龍河敏行, 米田一彦, 清水英治

提出年月日

2008 年 8 月 31 日

【研究の背景】

慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive lung disease; COPD）は喫煙が主因の慢性肺疾患である。COPD は慢性気管支炎あるいは肺気腫患者で呼吸機能上、閉塞性換気障害（1秒率が70%未満）を認める患者群を総称する（<http://www.goldcopd.com/>）¹⁾。現在、65歳以上の高齢者が20歳台であった昭和30年代、成人男性の喫煙率は90%以上であった。したがって、COPD患者は現在急速に増加している。

COPDが進行すると肺胞破壊によって低酸素、高二酸化炭素血症を伴う慢性呼吸不全状態になる。慢性呼吸不全患者に対して、在宅で酸素吸入を施行する在宅酸素療法が必要である。在宅酸素療法が必要な最重症例になると、生活の質（Quality of life; QOL）が著しく低下する可能性がある。

【研究の目的】

COPDは進行の度合いにより4期に分かれている。すなわち軽症（I期）、中等症（II期）、重症（III期）、最重症（IV期）の4つの病期である¹⁾。最重症状態では、大多数の症例で慢性呼吸不全を合併し酸素吸入が必要となる。在宅酸素療法は、患者さんに対して多くの精神的、身体的負担を与えている可能性がある。しかし、闇雲に薬物を増量したり、看護師、医師が指導しても有効な治療が必ずしも行われる保証はない。まず客観的な呼吸機能検査を行い、標準化された調査票を用いた主観的な調査が必要である^{2,3)}。

本研究において、COPD患者さんの呼吸機能、QOLを調査し、特に病期の進行した最重症患者さんの問題点を明らかにする。QOLを調査するため健康関連QOL調査票を用い、QOLを低下させている因子を数値化する。ついで、健康関連QOLの数値から患者さんに隠された問題点を明確にして、在宅医療に不足する要因を抽出する。研究目標として

- （1）健康関連QOL調査票の結果を基盤として、非薬物療法の潜在的可能性を探求する。
- （2）在宅療養者に対する現実的な介入を行い、QOLを高める方策を探求する。本方法が

一定の効果を認めれば、同様の手段により他の多くの疾患に応用できる可能性もある。以下に目的を簡単に図示（図 1）する。

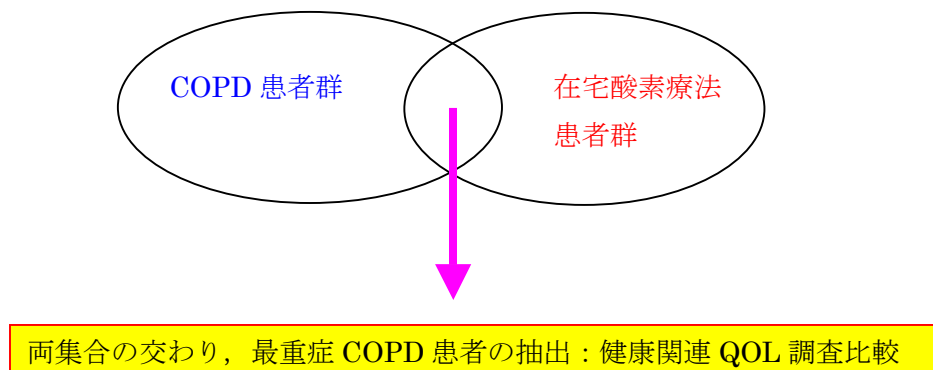


図 1. 健康関連 QOL 項目の得点検討，抽出改善のための潜在的介入方法の検討・実施

【対象】

対象は外来通院中で病態が安定している COPD 患者 96 人中，本研究に対してインフォームドコンセントが得られた COPD 患者さん 62 人である。研究計画は鳥取大学医学部倫理委員会の承諾を受けた。うつ病を含めた精神疾患で治療中の患者を対象者から除外した。

【方法】

対象者に対して，以下のように COPD の重症度判定するため呼吸機能検査を施行し，標準化された健康関連 QOL 調査票で背景調査を行った。

1. 努力呼出曲線測定を行い，GOLD 診断基準（Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) criteria）に基づき COPD 患者の重症度を決定した。
2. インフォームドコンセントを得た対象者に対して，QOL を調査するため健康関連 QOL

調査票を用い、QOL を低下させている因子を明らかにした。健康関連 QOL 調査票は世界的に用いられている標準化された以下の 2 種類の調査票を用いた。

1) Hospital anxiety and depression scale (HADS)

不安と抑うつ項目を各々 7 つの質問で得点化。項目満点の 21 点が最も悪い状態を示し、得点が低いほどよい。抑うつ状態、不安の疾患特異的健康関連 QOL 調査票である⁴⁾。

2) Medical Outcome Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)

SF-36 は 36 の質問事項から「身体機能」、「体の痛み」、「日常役割機能（身体）」、「全体的健康感」、「活力」、「社会生活機能」、「日常役割機能（精神）」、「心の健康」の 8 項目を 0 点から 100 点に得点化する包括的健康関連 QOL 調査票である。得点が高いほど、その項目の QOL が良いことを意味している⁵⁾。

以上を各重症度で検討し、著しく低下している QOL 項目を抽出し、対策を検討した。各下位尺度の重症度における有意差検定は、群間比較として Kruskal-Wallis を用い、多重比較は Bonferroni/Dunn 検定を利用した (StatView, SAS Institute Inc., Cary, NC)。有意差は $p < 0.05$ を有意とした。

【結果】

1. 対象 COPD 患者の重症度

対象 COPD 患者の重症度は、軽症 (I 期) 21 人、中等症 (II 期) 20 人、重症 (III 期) 9 人、最重症 (IV 期) 12 人であった (図 2)。中等症 (II 期) 20 人中、4 人が在宅酸素療法を受けており、最重症 (IV 期) は 12 人全員が在宅酸素療法を受けていた。年齢、呼吸機能の結果は表 1 に示した。性別は、男性 59 人、女性 3 人であった。

薬物療法として、短時間作用型・吸入交感神経 β_2 -受容体刺激薬に加えて、経口交感神

経 β_2 -受容体刺激薬, 気管支拡張薬の吸入抗コリン薬, 長時間作用型・交感神経 β_2 -受容体刺激薬 (long acting β_2 -agonist; LABA), テオフィリン製剤, さらに吸入ステロイド薬, 経口ステロイド薬が投与されていた (表 2). 吸入ステロイド薬投薬者が多いのは気管支喘息合併患者が存在するためと, 重症以上ではガイドラインで吸入ステロイド薬使用が推奨されているためである¹⁾. 全体の気管支喘息合併患者は 15 人 (24%) であった.

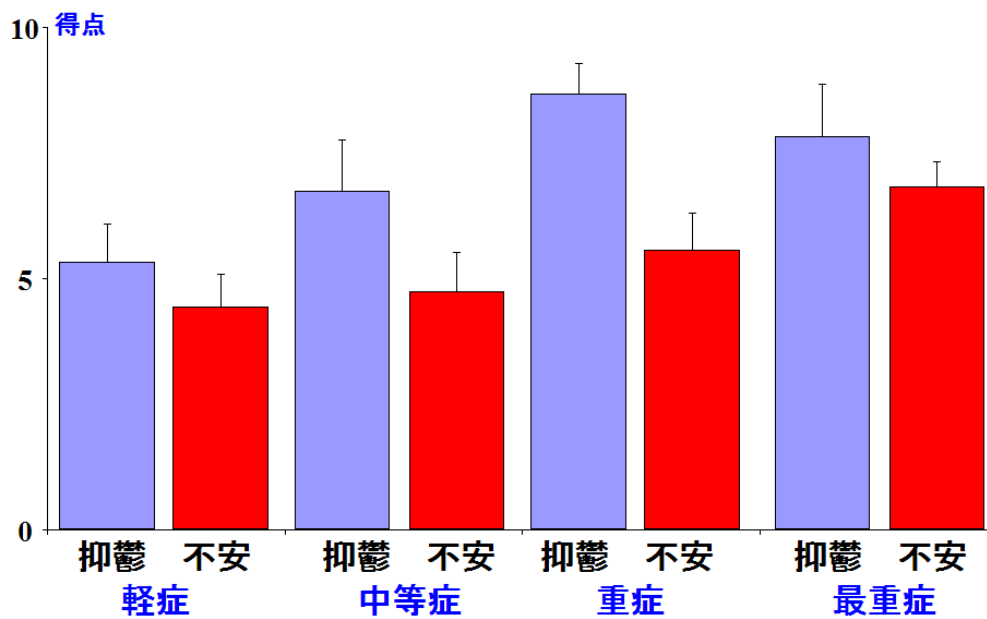


図2. HADSを用いた健康関連QOLの調査結果

表 1. 対象者の年齢, 呼吸機能検査の結果

	軽症 (n=21)	中等症 (n=20)	重症 (n=9)	最重症 (n=12)
年齢	73 ± 6 歳	74 ± 6 歳	70 ± 11 歳	69 ± 12 歳
%肺活量	113 ± 15 %	94 ± 16 %	80 ± 21 %	68 ± 22 %
%1 秒量	100 ± 13 %	68 ± 9 %	39 ± 8 %	30 ± 11 %
1 秒率	61 ± 14 %	53 ± 9 %	38 ± 6 %	36 ± 9 %

表 2. COPD 患者に対する薬物治療（各重症度の人数に対する使用割合）

	吸入抗コリン薬	LABA	テオフィリン剤	吸入ステロイド薬	経ロステロイド薬
軽症	42%	33%	57%	38%	14%
中等症	60%	65%	30%	40%	0%
重症	100%	44%	44%	44%	22%
最重症	83%	46%	92%	58%	17%

2. Hospital anxiety and depression scale (HADS)の結果

HADS を用いた健康関連 QOL の結果を図 2 に示す（平均 ± 標準誤差, n = 62）。有意差検定は群間比較を Kruskal-Wallis を用い, 多重比較は Bonferroni/Dunn 検定を利用した。重症度が進行すると HADS の抑うつ, 不安の項目得点が増加し, QOL が悪化する。しかし, Kruskal-Wallis 検定の結果, 重症度による群間の抑うつ尺度は有意であった ($p < 0.05$) が, 不安の尺度変化は有意でなかった ($p = 0.16$)。多重比較の結果は, 抑うつ尺度は, 軽症に対して, 重症で有意に高値であり ($p < 0.03$), 最重症で高値の傾向を認めた ($p < 0.06$)。

3. Medical Outcome Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) の結果

SF-36 を用いた健康関連 QOL の結果を図 3 に示す(平均 ± 標準誤差, n = 62)。各下位尺度の重症度における有意差検定は, 群間比較として Kruskal-Wallis 検定を用い, 多重比較は Bonferroni/Dunn 検定を利用した。Kruskal-Wallis 検定で有意差のあった尺度は, 「身体機能」 ($p < 0.0001$), 「全体的健康感」 ($p < 0.005$) であった。有意差のなかった尺度は「体の痛み」 ($p = 0.86$), 「日常役割機能 (身体)」 ($p = 0.11$), 「活力」 ($p = 0.21$), 「社会生活機能」 ($p = 0.16$), 「日常役割機能 (精神)」 ($p = 0.12$), 「心の健康」 ($p = 0.095$) であった。Kruskal-Wallis 検定で有意差のあった尺度で, Bonferroni/Dunn 検定を利用した多重比較の結果, 「身体機能」において軽症あるいは中等症に対して最重症が各々有意に高値で

あった（各々 $p < 0.001$, $p < 0.005$ ）。「全体的健康感」において軽症あるいは中等症に対して最重症が各々有意に高値であった（各々 $p < 0.002$, $p < 0.001$ ）。

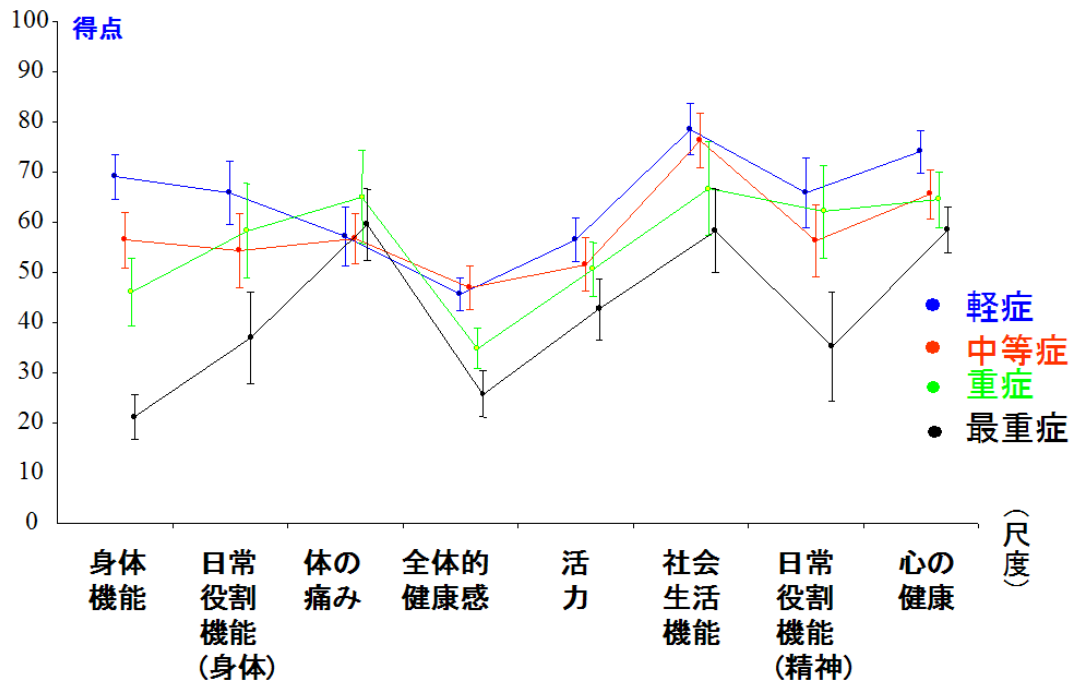


図3. COPD重症度による健康関連QOL, SF-36の変化

COPDの重症度が進行するに従い、SF-36の8つの下位尺度のうち、“身体機能”、“全体的健康感”が低下していた。特に、最重症患者のQOL低下が著しかった。

気管支喘息合併例が15人いたため、除外した47人のCOPDの重症度によるSF-36の8つの下位尺度の変化を検討した（図4）。全体的に同様の傾向であるが、気管支喘息合併COPDを含んだ方が若干、得点が低い傾向が認められた。

4. 気管支喘息合併による影響

気管支喘息合併例はCOPD軽症で5例（21例中）、中等症で6例（20例中）、重症で2例（9例中）、最重症で2例（21例中）であった。気管支喘息合併例の数が少ないため、統計計算ができないが、COPDに気管支喘息を合併するとQOLが低下すると考えられる。特に在宅酸素療法を行っている最重症COPD患者にとって深刻である。

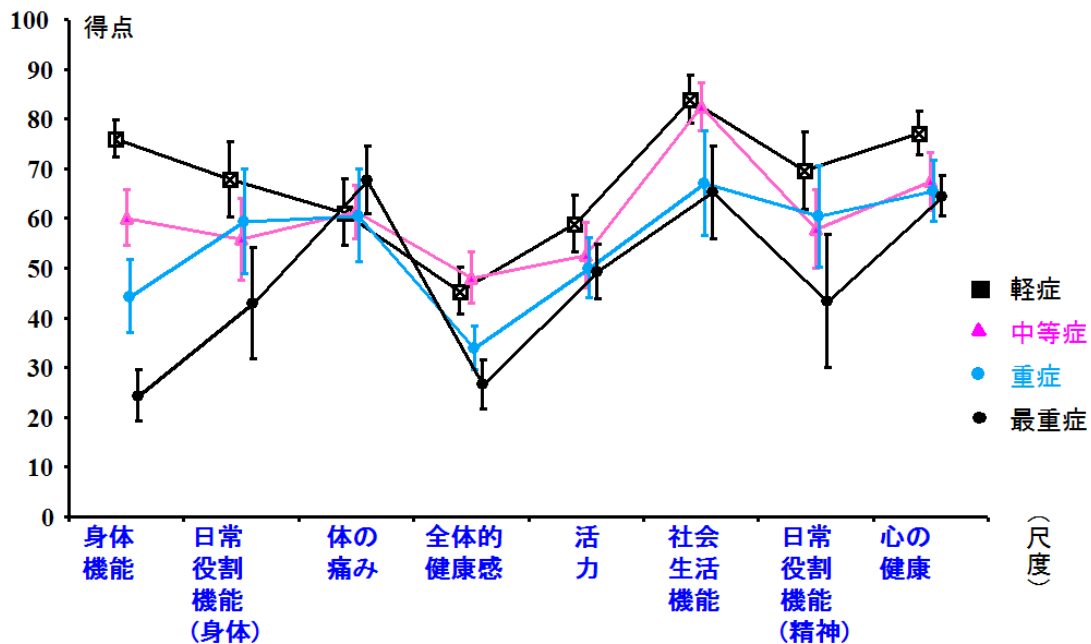


図4. COPD重症度による健康関連QOL, SF-36の変化
(気管支喘息合併例を除く, n = 47, 平均±標準誤差)

5. 重症度による Body mass index (BMI) の変化および BMI と SF-36 の 8 つの下位尺度の間の相関関係

軽症 (I 期) 21 人, 中等症 (II 期) 20 人, 重症 (III 期) 9 人, 最重症 (IV 期) 12 人の Body mass index (体重(kg)÷身長(m)÷身長(m)) は, 各々, 22.9 ± 1.3 , 21.9 ± 0.8 , 18.1 ± 0.8 , 18.9 ± 0.7 (平均 ± 標準誤差) であった. 多重比較の結果, 軽症に比べて重症 ($p < 0.01$), 最重症 ($p < 0.02$) で有意に BMI は低値になっていた (Kruskal-Wallis test, $p < 0.001$).

BMI と SF-36 の 8 つの下位尺度の間の相関関係を調べた結果, 「全体的健康観」($r = 0.286$ (Pearson's coefficient), $p < 0.03$), 「活力」($r = 0.288$, $p < 0.03$) 「心の健康」($r = 0.282$, $p < 0.03$) の相関関係が有意であった (図 5).

ノンパラメトリックとして解析すると, Spearman の順位検定で, 「身体機能」($r = 0.297$, $p < 0.03$), 「全体的健康観」($r = 0.391$, $p < 0.003$), 「活力」($r = 0.310$, $p < 0.02$), 「日常生活役割精神」($r = 0.258$, $p < 0.05$), 「心の健康」($r = 0.341$, $p < 0.001$) の相関関係が有意

であった。

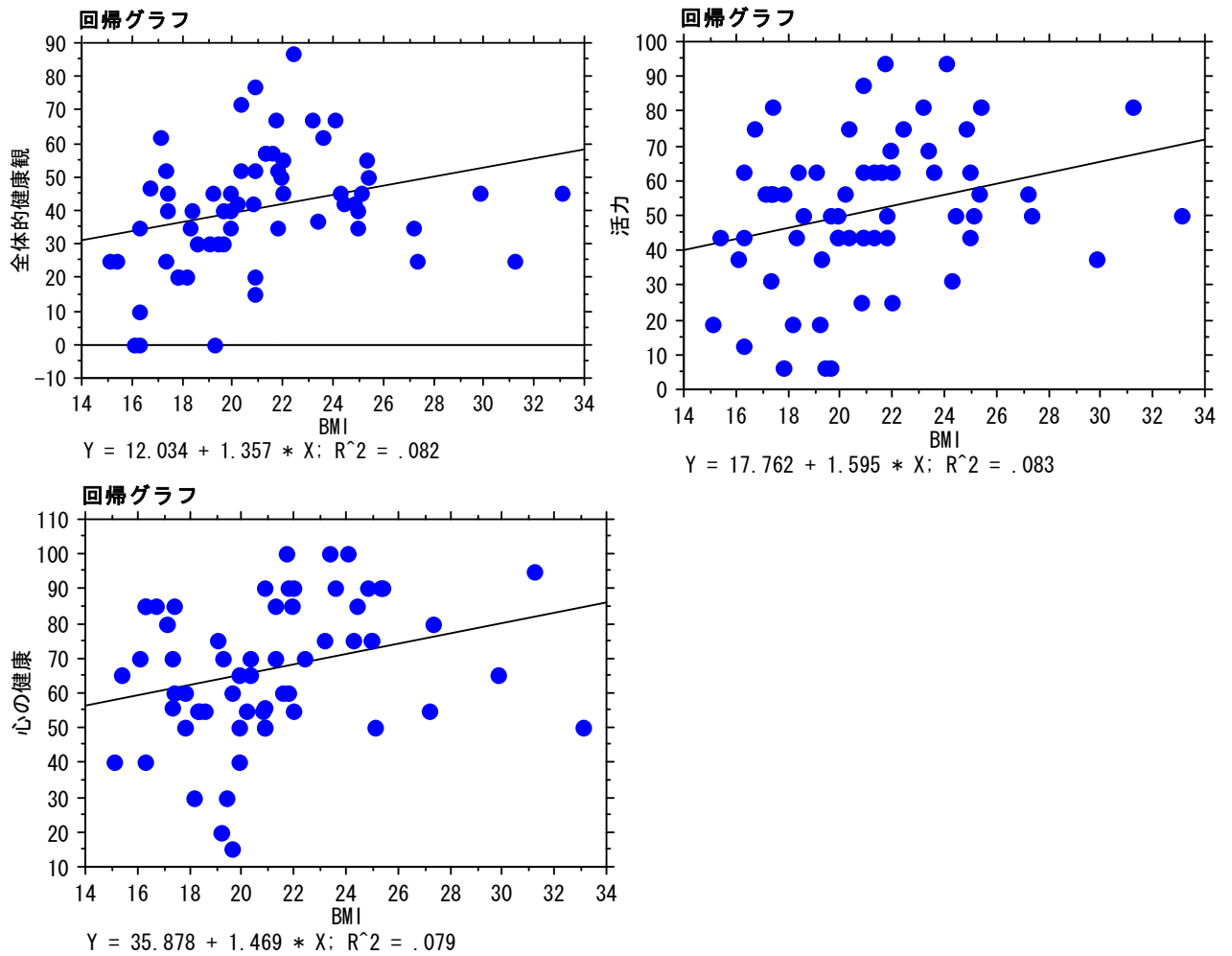


図5. BMIとSF36各尺度の相関関係。統計学的に有意であった結果のみ図示。

パラメトリック解析で Pearson's coefficient を使用。

【考察】

Quality of life (QOL: 生活の質) は、健康に関与しない概念も広く含む。医学領域において健康と病気に関する QOL を特定して検討する場合、健康関連 QOL (HRQOL: Health-related QOL) と呼称される。患者に提供された医療がもたらす最終産物 (エンドポイント) を評価する患者立脚型アウトカム研究で、重要なアウトカムの 1 つである健康関連 QOL を定量化する尺度が注目されている。健康関連 QOL 尺度は質問票の形式であり、対象患者自ら記入してもらうか対面式で聞き取り記録する。得られた各項目の得点は単純加算でないことが多く、注意が必要である^{4,5)}。また質問事項が交絡を生じたり、都合の良い結論に誘導したりする尺度を自ら作製して使用することは客観性を欠く。必ず世界的に用いられている質問票を使用し評価しなければならない。

COPD に罹患した患者に対する治療効果を評価するには血液検査、画像診断など客観的な検査が必要である¹⁾。しかし、患者自身の主観的な身体機能、精神機能などに対する考えを健康関連 QOL として評価することも重要である。現在、健康関連 QOL を得点化し定量化する尺度が開発されている。健康関連 QOL 尺度には包括的尺度、疾患特異的尺度がある。包括的尺度は患者の健康観および日常の身体機能、精神機能、日常役割機能、社会生活機能などを計量心理学的手法によって包括的に定量化する。疾患特異的尺度は、特定の疾患に特有の症状や治療に対する影響を詳細に測定するために作製されている。

特に包括的尺度は健常人から病気罹患者まで連続的に測定できる長所がある。代表的な包括的尺度として Medical Outcome Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) がある⁵⁾。SF-36 は国民標準値が示されており、健康関連 QOL 評価のため広く利用されている。呼吸器疾患領域関連の特異的尺度として、慢性呼吸器疾患における健康関連 QOL 調査票の Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) 、 St. George's Respiratory Questionnaire 、 Airways Questionnaire 20 などがある。また、“抑うつ”、“不安”などを訴える患者が多いため Hospital anxiety and depression scale (HADS) もよく用いられる⁴⁾。

1. 健康関連 QOL 調査の解析

本研究において、包括的尺度として SF-36、特異的尺度として HADS を用いた。結果として COPD の重症度が進行するに従い、SF-36 の 8 つの下位尺度のうち、“身体機能”、“全体的健康感”が有意に低下し、HADS の抑うつ項目得点が有意に増加し QOL が悪化することが明らかとなった。今回の結果は、COPD に関する SF-36 を用いた従来報告⁶⁻⁹⁾あるいは HADS を用いた従来報告¹⁰⁻¹²⁾ とほぼ同様であった。特に、最重症患者の QOL 低下が著しく、換気能力低下に伴う慢性呼吸不全が原因であると推測された。理由として最重症患者は全例室内気での動脈血酸素分圧が 60 mmHg 未満であり呼吸機能検査で、混合性換気障害、CT 検査で肺泡障害を示す低吸収領域を認めた。また在宅酸素療法を行うことによって行動が制限され、さらに“抑うつ”、“身体機能”、“全体的健康感”の尺度が低下したと推測された。一方、在宅酸素療法が必要な患者の導入前後では、在宅酸素療法導入前に比べて導入後に健康関連 QOL は改善すると報告されている¹³⁾。すなわち、慢性呼吸不全に陥った COPD 患者は在宅酸素療法のみでは QOL 改善に十分でないことを示している。今後、これらの統計学的有意な尺度を考慮して、QOL 改善のため非薬物療法による介入の可能性を探求しなければならない。特に重症度が進行するに従い、栄養状態が悪化し、BMI が悪化するため、栄養状態に対する積極的な介入が必要である。

2. BMI と健康関連 QOL 調査の関係解析

COPD 患者の BMI が低下、すなわち病的やせが進行すると健康関連 QOL が低下すると指摘されてきている^{14, 15)}。われわれも、病的やせを BMI を指標として SF-36 の 8 つの下位尺度間の相関関係を調べた。

BMI と SF-36 の 8 つの下位尺度の間の相関関係を調べた結果、「全体的健康観」($r = 0.286$ (Pearson's coefficient), $p < 0.03$)、「活力」($r = 0.288$, $p < 0.03$)「心の健康」($r = 0.282$, $p < 0.03$)の相関関係が有意であった。また、ノンパラメトリックとして解析すると、Spearman

の順位検定で、「身体機能」($r = 0.297, p < 0.03$), 「全体的健康観」($r = 0.391, p < 0.003$), 「活力」($r = 0.310, p < 0.02$), 「日常生活役割精神」($r = 0.258, p < 0.05$), 「心の健康」($r = 0.341, p < 0.001$) の相関関係が有意であった。

パラメトリック解析で、BMI と身体機能関連の尺度に有意の相関がなかった理由は、身体機能に関しては多因子が関与するためと推測した。最近、COPD は肺の炎症だけでなく全身の炎症性疾患として考えられてきている。合併症として、うつ状態、骨粗鬆症、循環器疾患など多数報告されている¹⁾。BMI が低下すると精神的な QOL が低下する理由として、COPD で病的やせ (pulmonary cachexia: 肺性悪液質) を認めるとサイトカインの TNF- α などが上昇すると報告されており¹⁶⁾、炎症性サイトカインの上昇が、うつ状態に関係している可能性もあるが、今後、さらなる研究が必要である。今回の研究で、栄養状態を改善し、BMI を増せば精神関連 QOL が改善するかもしれないという新しい仮説を見いだすことができた。

3. 重症以上の COPD 患者の抑うつ、不安に関して

本研究で COPD の重症度が進行すると有意に HADS の抑うつスコアが悪化していた。重症以上の COPD 患者において、うつ病として治療すべき患者もいた。COPD 患者に、うつ状態が多いが治療されていない症例が多いと報告されている¹⁷⁾。今後、抗うつ薬などを用いた薬物療法も考慮が必要かもしれない。

4. 健康関連 QOL 改善の潜在的治療法の探求

現在までの研究で、健康関連 QOL 票を用いて COPD 患者の重症度進行に伴う QOL 悪化を明確にした。健康関連 QOL 改善のためには、精神面の補助に加えて運動療法の導入および栄養状態の改善の検討が重要であると推測された。

具体的には、以下の事項が考えられた。

(1). 在宅酸素療法を受けている最重症 COPD 患者に対する QOL 改善に関して、非薬物的治療の導入検討項目として、

- 1) 患者、家族に対して認知療法、コーチング、グループセラピーなどを実施
- 2) 在宅あるいは通院呼吸リハビリテーション（運動療法主体）
- 3) 栄養状態改善

(2). COPD に気管支喘息などを合併した症例における QOL 悪化の背景因子解明.

以下に上記を研究期間中に検討した結果を記述する.

(1). 在宅酸素療法を受けている最重症COPD患者に対するQOL改善に関して、非薬物的治療の導入検討項目

- 1) 患者、家族に対して認知療法、コーチング、グループセラピー

大多数の最重症COPD患者は、うつ状態、不安状態にあるため、患者、家族に対して認知療法、コーチング、グループセラピーなどを実施を行う予定であったが、個人情報保護法などの問題があり、研究期間中に実施できなかった。しかし、これらの療法がCOPD患者に有用との報告があり今後実施予定としている^{18,19)}。

- 2) 在宅あるいは通院呼吸リハビリテーション（運動療法主体）

呼吸リハビリテーションが有効であることは、従来から多くの報告がある²⁰⁾。希望者に導入したが、今回は明確な効果を認めなかった。理由として最重症であり、改善の余地が乏しかった点も一因と考えられた。

- 3) 栄養状態改善

在宅酸素療法を受けている最重症 COPD 患者に対する QOL 改善に関して、非薬物的治療のなかで栄養状態改善は最も重要な因子の1つである¹⁾。栄養状態改善のため保険適応のあるエンシュアリキッドを在宅酸素療法を受けている最重症 COPD 患者に複数例投与した。研究期間が短かったため客観的評価はできなかったが、患者自身の主観的感想は

好意的なものであった。栄養状態改善による精神機能の改善の可能性は今後の課題である。

(2) COPDに気管支喘息などを合併した症例におけるQOL悪化の背景因子解明。

研究期間中に十分検討できなかった。一方、本テーマは世界的に注目されており²¹⁾、今後、詳細な検討が期待される。気管支喘息合併COPD患者、特に最重症COPD患者の健康関連QOLは低下していると予想される。

また炎症性サイトカイン上昇は間断的低酸素状態で転写調節因子のNF-κB活性が誘導され生じると報告されている²²⁻²⁴⁾、NF-κBの標的遺伝子としてTNF-α、IL-6が有名である。通常の酸素療法でQOL改善効果が乏しい場合、閉塞性睡眠時無呼吸症候群を合併した状態、すなわちOverlap症候群²⁵⁾を考え夜間のポリソムノグラフィー検査を行うべきである。閉塞性睡眠時無呼吸症候群を合併していれば、持続気道陽圧療法（CPAP療法）の併用を考える必要があるが歯科で作製するマウスピース型の口腔内装置使用でも著効例があるため治療面では重要である。動脈血二酸化炭素分圧上昇を伴った最重症COPD患者にBilevel PAP (positive airway pressure) 機能をもった鼻マスク式非侵襲的人工呼吸療法を高二酸化炭素ガス血症改善のために行う。睡眠時無呼吸症候群合併症例（Overlap症候群）にはEPAP (expiratory positive airway pressure)を上昇させれば、上気道閉塞を改善し低酸素血症を予防できる。現在、Overlap症候群は専門医でも十分に周知されておらず研究を継続していく。

5. まとめ

従来の報告と比較すると、COPD患者の重症度進行によるQOLの悪化に関して、ほぼ同様の結果が得られている。最終報告までの研究で新たな複数の仮説を立てることができた。今回の検討で新しい点は、以下の如くである。

- (1) 呼吸器内科専門医が薬物療法を十分行った安定状態での健康関連 QOL 調査であり客観性がある。
- (2) 最重症で SF-36 の 8 つの下位尺度のうち、「身体機能」、「全体的健康感」が有意に低下し、HADS の「抑うつ」の項目得点が有意に増加し QOL が悪化することを明らかにした。
- (3) 健康関連 QOL 改善のための基礎データを医学的に明確にし、介入を検討しやすくした。すなわち、在宅酸素療法を行っている最重症 COPD 患者に対して、“身体機能”、“全体的健康感”を改善する項目を検討し、介入する手段として抑うつを解消する方法を検討した。
- (4) BMI と SF-36 の 8 つの下位尺度の間に相関関係が存在するか調べた結果、「全体的健康観」($r = 0.286$ (Pearson's coefficient), $p < 0.03$), 「活力」($r = 0.288$, $p < 0.03$) 「心の健康」($r = 0.282$, $p < 0.03$) の相関関係が有意であった。ノンパラメトリックとして解析すると、Spearman の順位検定で、「身体機能」($r = 0.297$, $p < 0.03$), 「全体的健康観」($r = 0.391$, $p < 0.003$), 「活力」($r = 0.310$, $p < 0.02$), 「日常生活役割精神」($r = 0.258$, $p < 0.05$), 「心の健康」($r = 0.341$, $p < 0.001$) の相関関係が有意であった。栄養状態を改善し、BMI を増せば精神関連 QOL が改善するかもしれない。また、従来報告の如く、身体機能に関しては呼吸リハビリテーションが身体機能 QOL 改善に有用であると思われた。
- (5) 重症以上の COPD 患者において、うつ病として治療すべき患者もいた。今後、抗うつ薬などの薬物療法も考慮が必要である。
- (6) 気管支喘息合併例を除外した結果も検討した。COPD に気管支喘息を合併すると、さらに QOL が悪化すると思われる。しかし、明確にするためには、症例数を増やして詳細な検討が必要である。また最重症 COPD 患者に対して、酸素投与にもかかわらず

らず睡眠中の極端な低酸素血症を認める場合、睡眠時無呼吸症候群合併症例(Overlap
症候群²⁵⁾)の検討が必要である。

【引用文献】

1. <http://www.goldcopd.com/> (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) のホームページからガイドラインをダウンロード可能)
2. Fukuhara S, Bito S, Green J, Hsiao A, Kurokawa K: Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol* 51: 1037-1044, 1998.
3. Fukuhara S, Ware J E, Kosinski M, Wada S, Gandek B: Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol* 51: 1045-1053, 1998.
4. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 67: 361-371, 1983.
5. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36):I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 30:473-83, 1992.
6. Mahler DA, Mackowiak JI. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with COPD. *107(6):1585-9*, 1995.
7. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Oga T, Izumi T. A comparison of the level of dyspnea vs disease severity in indicating the health-related quality of life of patients with COPD. *Chest*. 116(6):1632-7,1999.
8. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Aymerich J, Alonso J, Félez M, Khalaf A, Marrades RM, Monsó E, Serra-Batlles J, Antó JM. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 166(5):680-5, 2002.
9. Ståhl E, Lindberg A, Jansson SA, Rönmark E, Svensson K, Andersson F, Löfdahl CG, Lundbäck B. Health-related quality of life is related to COPD disease severity. *Health Qual Life Outcomes*. 3:56, 2005.
10. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Oga T. Stages of disease severity and factors that affect the health status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 94(9):841-6, 2000.
11. Dowson C, Laing R, Barraclough R, Town I, Mulder R, Norris K, Drennan C. The use of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *N Z Med J*. 114(1141):447-9, 2001.
12. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. Analysis of longitudinal changes in the psychological status of patients with asthma. *Respir Med*. 101(10):2133-8, 2007.
13. Andersson I, Johansson K, Larsson S, Pehrsson K. Long-term oxygen therapy and

quality of life in elderly patients hospitalised due to severe exacerbation of COPD. A 1 year follow-up study. *Respir Med.* 96(11):944-9, 2002.

14. Katsura H, Yamada K, Kida K. Both generic and disease specific health-related quality of life are deteriorated in patients with underweight COPD. *Respir Med.* 99(5):624-30, 2005.

15. Makita H, Nasuhara Y, Nagai K, Ito Y, Hasegawa M, Betsuyaku T, Onodera Y, Hizawa N, Nishimura M; Hokkaido COPD Cohort Study Group. Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 62(11):932-7, 2007.

16. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J.* 31(3):492-501, 2008.

17. Fan VS, Ramsey SD, Giardino ND, Make BJ, Emery CF, Diaz PT, Benditt JO, Mosenifar Z, McKenna R Jr, Curtis JL, Fishman AP, Martinez FJ; National Emphysema Treatment Trial (NETT) Research Group. Sex, depression, and risk of hospitalization and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 167(21):2345-53, 2007.

18. Harris S. COPD and coping with breathlessness at home: a review of the literature. *Br J Community Nurs.* 12(9):411-5, 2007.

19. Kunik ME, Veazey C, Cully JA, Soucek J, Graham DP, Hopko D, Carter R, Sharafkhaneh A, Goepfert EJ, Wray N, Stanley MA. COPD education and cognitive behavioral therapy group treatment for clinically significant symptoms of depression and anxiety in COPD patients: a randomized controlled trial. *Psychol Med.* 38(3):385-96, 2008.

20. 呼吸リハビリテーションマニュアル. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会他 編. 照林社, 千葉, 2007.

21. Braman SS, Hanania NA. Asthma in older adults. *Clin Chest Med.* 28(4):685-702, 2007.

22. Burioka N, Koyanagi S, Takata M, Endo M, Fukuoka Y, Miyata M, Takeda K, Chikumi H, Ohdo S, Shimizu E: Clock gene dysfunction in patients with OSAS. *Eur Respir J* 32, 105-112, 2008 .

23. Burioka N, Miyata M, Endo M, Fukuoka Y, Shimizu E: Day-night variations of serum interleukin-6 in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome before and after continuous positive airway pressure (CPAP) *Chronobiol Int*, in press, 2008

24. Greenberg H, Ye X, Wilson D, Htoo AK, Hendersen T, Liu SF. Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor-kappaB in cardiovascular tissues in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 343:591-596, 2006.

25. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Canuet M. Overlap syndrome: obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 5(2):237-41, 2008.

【今後の展開および感想】

今回、研究過程で多くの看護学研究者、臨床心理学研究者、リハビリテーション師、看護師の方々と知り合い議論を重ねることができました。今後、COPD 患者さんの治療効果や QOL を高めるために、協力してチーム医療を行っていきたいと考えています。

また、日本における COPD の原因は喫煙が重要であるため、COPD に罹患しないために予防的な禁煙指導を若年者から行っていく必要があると思います。そのためには小学生から喫煙の健康被害を教育していくべきと思いました。現在、薬物使用による禁煙外来を行っています。自験成人例では、いったん禁煙に成功しても 1 年後には半数以上が再喫煙しています。禁煙指導後の継続指導プログラム作成も必要と考えています。

最重症 COPD 患者に対して、酸素投与にもかかわらず睡眠中の極端な低酸素血症を認める場合、睡眠時無呼吸症候群合併症例(Overlap 症候群)の検討が必要であると感じました。睡眠時無呼吸症候群には持続気道陽圧療法 (CPAP 療法) を通常行います。歯科で作製するマウスピース型の口腔内装置使用でも著効例があるため治療面では重要と思います。動脈血二酸化炭素分圧上昇を伴った最重症 COPD 患者に Bilevel PAP (positive airway pressure) 機能をもった鼻マスク式非侵襲的人工呼吸療法を高二酸化炭素ガス血症改善のために行います。睡眠時無呼吸症候群合併症例(Overlap 症候群)には Bilevel PAP の EPAP (expiratory positive airway pressure) を上昇させれば、上気道閉塞を改善し低酸素血症を予防できます。現在、Overlap 症候群は専門医でも十分に周知されておらず、研究を継続していきたいと考えています。

本研究は、財団法人 在宅医療助成 勇美記念財団助成金により研究を行いました。勇美記念財団の関係各位に深謝申し上げます。

新規吸入ステロイド薬シクレソニドの特徴と臨床的長所

- 高齢者喘息の健康関連QOLの特徴とシクレソニド使用の利点 -

Burioka Naoto
獅岡 直人*

はじめに

気管支喘息は、慢性気道炎症が病態の主たる原因である。慢性気道炎症治療のため、吸入ステロイド薬が使用される。本邦の『喘息予防・管理ガイドライン2006』は、軽症持続型喘息でも吸入ステロイド薬使用を明記している¹⁾。現在、本邦で使用できる吸入ステロイド薬は、ベクロメタゾン (beclomethasone dipropionate : BDP, キュパールTM)、フルチカゾン (fluticasone propionate : FP, フルタイド[®])、ブデソニド (budesonide : BUD, パルミコート[®])、シクレソニド (ciclesonide : CIC, オルベスコ[®]) である。いずれも臨床効果は十分であるが、剤型 (エアロゾルかドライパウダーか)、薬剤の粒子径の違いによる肺内到達率、副作用発現率、経口吸収率などに違いがある。

最近、使用可能になった新規吸入ステロイド薬、シクレソニド (オルベスコ[®], 帝人ファーマ) は、肺組織内で活性代謝物になるプロドラッグであり、嚔声や口腔カンジダ症などの口腔・咽喉頭に対する副作用を大幅に減少させる特徴がある。さらに、完全溶解型製剤であり、特殊なデバイスから噴射されるエアロゾル粒子径が極めて小さいため肺内到達率がよい。

本稿では、新規吸入ステロイド薬、シクレソニドの有用性と健康関連QOLに関して高齢喘息患者の特徴、高齢者に使用しやすい点を概説する。また、気管支喘息は深夜から早朝にかけて増悪しやすい特徴があるため、疾患の生体リズムを考慮した時間治療²⁾につ

いても言及する。

各種吸入ステロイド薬の特徴

吸入用のデバイスとして、加圧式定量噴霧式吸入器 (pressurized metered dose inhaler : pMDI) およびドライパウダー吸入器 (dry powder inhaler : DPI) が用いられている。現在、pMDIで使用されている吸入ステロイド薬は、代替フロン (hydrofluoroalkane (HFA)) を高圧ガスとして用いるキュパールTM (BDP/HFA)、フルタイド[®] エア (FP/HFA)、オルベスコ[®] (CIC/HFA) である。DPIで使用されているのはフルタイド[®] ディスカス[®]、フルタイド[®] ロタディスク[®] (FP/DPI)、アドエア[®] (長時間作用型²⁾ 刺激薬とフルチカゾンの合剤)、パルミコート[®] (BUD/DPI) である。

DPIは自らの吸入動作で吸入するため、pMDIで必要とされる患者の吸気同調が必要ない利点がある。カウンターがついているデバイスもあり、残量が把握しやすい。しかし、高齢者は吸気速度が不十分な患者も多く、DPIが不適當な場合もある。また、pMDIは吸入補助具のスパーサーを使用することで吸入効率を高め、患者の吸気同調を避けることもできる。特に、pMDI使用のエアロゾル薬、キュパールTM とオルベスコ[®] は吸入デバイスが工夫されており、平均粒子径が約 1 μm と非常に小さく末梢気道に容易に到達できる³⁾。

*鳥取大学医学部統合内科医学講座分子制御内科学分野准教授

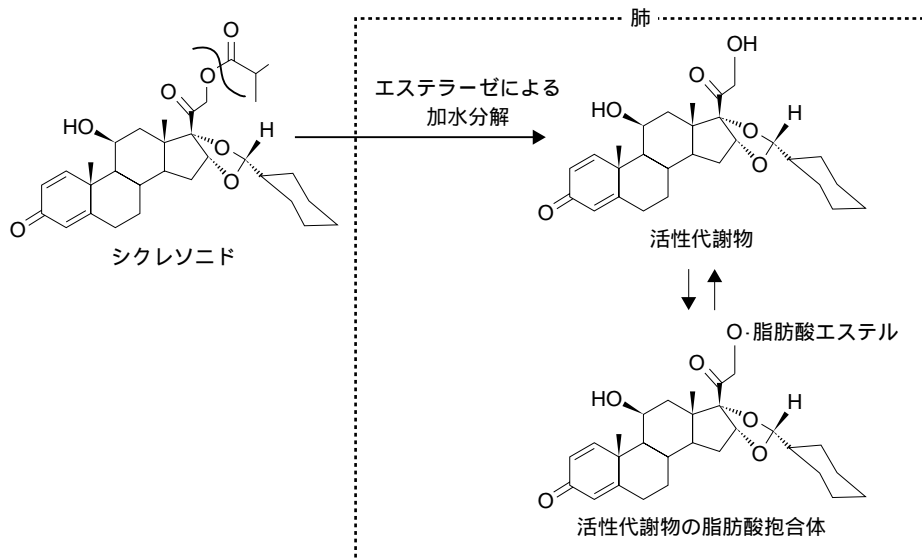


図1 シクレソニドの構造と代謝経路

シクレソニドは、肺組織内においてエステルゼで加水分解を受け、活性代謝物に変化する。活性代謝物は可逆的に脂肪酸抱合体を形成する。(文献6より引用)

新規吸入ステロイド薬、シクレソニドの特徴

新規合成グルココルチコイドのシクレソニドの特徴は、肺組織内においてエステルゼで加水分解を受け活性代謝物に変化するプロドラッグである点で、シクレソニド自体はグルココルチコイド受容体に親和性が弱い。肺組織内で活性化された活性代謝物のdes-CIC (desibobutyryl-CIC)は未代謝物の約100倍の親和性をグルココルチコイド受容体にもち、フルチカゾンとほぼ同等の力価を示す^{4,5)}。

市販されているシクレソニドは、pMDIを用いて使用される。完全溶解型製剤で高脂溶性であり、特殊なデバイスを使用しているため、エアロゾル粒子径は約1μmと小さく、肺内到達率が52%と極めてよい。活性代謝物が肺内で可逆的に脂肪酸抱合体を形成し、高い肺内滞留性をもつ(図1)。通常、スプレーを必要とせず、1日1回、夜間吸入でよい。

他の吸入ステロイド薬との比較試験として、軽症から中等症の気管支喘息患者に同等量のフルチカゾン(FP HFA, 1日2回投与)とシクレソニド(CIC HFA, 1日1回投与)の比較で、1秒量の改善度が同等であったことが報告されている(図2)。また、クロロフルオロカーボン(BCF)を噴射剤としたベクロメタゾン(BDP-CFC)吸入との比較試験では、シクレソニド吸入が有意に臨床的効果を認めている⁷⁾。

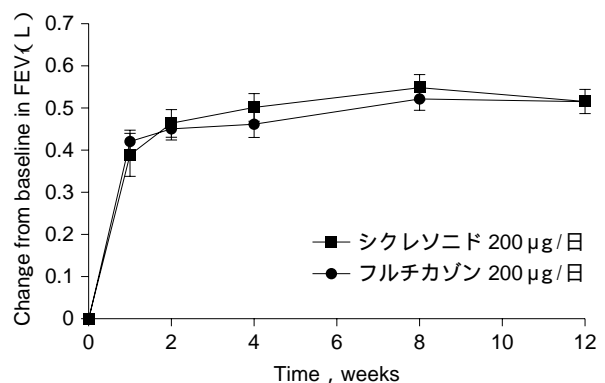


図2 気管支喘息患者に対するフルチカゾン(FP・HFA)とシクレソニド(CIC・HFA)吸入の二重盲検試験の結果

ベースラインからの1秒量の変化を示している。両者とも同等の効果を示した。(文献5より引用)

全身の副作用に関して、経口利用率が1%未満と低く、肝臓での初回通過効果が高く、代謝・不活化されてしまうため全身の副作用は少ない。局所の副作用に関して、口腔内の活性体率が非常に低いため、口腔内カンジダ症や嚔声などの咽喉頭副作用が極めて低い利点が特筆される⁸⁾。われわれの経験でも、各種吸入ステロイド薬を使用し嚔声が生じた高齢喘息患者に対し、シクレソニド吸入薬のオルベスコ®変更に全例嚔声が改善した(図3)。また、オルベスコ®変更に伴う喘息の管理も良好で全例増悪を認めなかった。

表1 対象者の背景

	非高齢者喘息	高齢者喘息	高齢喘息 + COPD	p value
人数	12例	12例	15例	
男性/女性	9例/3例	3例/9例	14例/1例	
年齢(歳)	52 ± 2	73 ± 2	74 ± 1	
罹患年数(年)	17 ± 2	28 ± 4	17 ± 3	
% 1秒量	98 ± 6	91 ± 7	71 ± 7	p < 0.001
1秒率(%)	74 ± 3	66 ± 4	51 ± 3	p < 0.001
LAA	(-)	(-)	(+)	

LAA : low attenuation area, 高分解能胸部CTで認める低吸収領域。
(平均 ± 標準誤差)

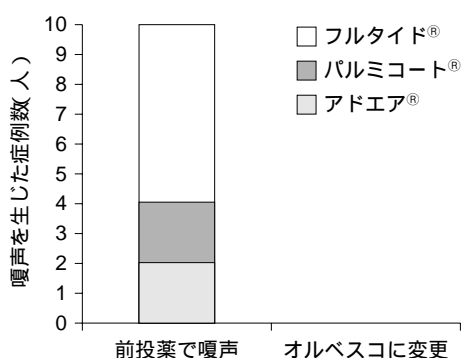


図3 吸入ステロイド薬で嘔声を示した高齢喘息患者

前投薬の吸入ステロイド薬で嘔声が生じた症例に対して、吸入ステロイド薬をオルベスコ®(CIC HFA)に変更した結果、嘔声は全例で消失した。

高齢者喘息の特徴と健康関連QOLと治療

高齢者喘息が何歳以上を対象とするかに関して明確なコンセンサスは得られていないが、一般的に65歳以上を示すことが多い。高齢者喘息の特徴は、『喘息予防・管理ガイドライン2006』の高齢者喘息の項目にあるように、生理的加齢変化が基礎にあり、慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)や心疾患など慢性疾患の合併が多く、喘息症状や肺機能が影響を受け修飾されている点にある¹⁾。特に注目すべきは、高齢者喘息の特徴としてCOPD合併率が高いことである。しかし、COPDとの厳密な鑑別が困難な場合も多数経験する。

厚生労働科学研究「気管支喘息の有病率・罹患率およびQOLに関する全年齢階層別全国調査に関する研究⁹⁾によると、65歳以上のCOPD合併率は平均24.7%であったと報告されている¹⁰⁾。これは、65歳以上の年代が20歳から30歳代と若かったころ、成人男性の喫煙率が約90%程度であったためである。したがって、男

性的高齢者喘息ではCOPD合併の有無を必ず調べるべきである。日本のCOPDは能動喫煙あるいは受動喫煙が原因であることが多く、肺胞障害を伴う肺気腫タイプのCOPDが多いため、呼吸機能の努力呼出曲線検査、肺拡散能力検査に加えて、高分解能胸部CT検査を組み合わせるとCOPD合併診断が行いやすい。

『喘息予防・管理ガイドライン2006』に記載されている以外の高齢者喘息の特徴を明らかにするため、最近注目されている健康関連QOLに着目した。今回、少数例ではあるが、非高齢者喘息、65歳以上の高齢者喘息、COPDを合併した高齢者喘息の3群に分けて調べてみた(表1)。気管支喘息診断は呼吸器専門医が診断したが、最低、初診時に気道可逆性があり、喀痰中好酸球の比率が20%以上の症例に限定した。また、COPD合併喘息に関して、長期間経過した難治性喘息との鑑別が困難な場合が多いため、閉塞性換気障害(1秒率が70%未満)があり、高分解能胸部CTで低吸収領域(low attenuation area)が明確にある症例を選んだ(表1)。

健康関連QOL調査票は、世界的に用いられている標準化された包括的健康関連QOL調査票のMedical Outcome Study 36 Item Short Form Health Survey(SF 36)^{11,12)}および疾患特異的健康関連QOL調査票のHospital anxiety and depression scale(HADS)³⁾の2種類を用いた。結果として、気管支喘息罹患年数は3群間でむしろCOPD合併群で相対的に短くなっている(表1)。これは、COPDを合併していない喘息群では、早期に喫煙をやめてCOPDに罹患した例が少ないためかもしれない。HADSは非高齢者喘息に比較しCOPD合併例で「抑うつ」の尺度が有意に悪化していた(図4)。SF 36は、非高齢者喘息に比べてCOPD合併高齢者喘息ではすべての尺度で健康関連QOLが悪化していた。また、高齢者喘息はCOPD合併により「身体機能」のQOL尺度が特に悪化することが明らかになった(図5)。

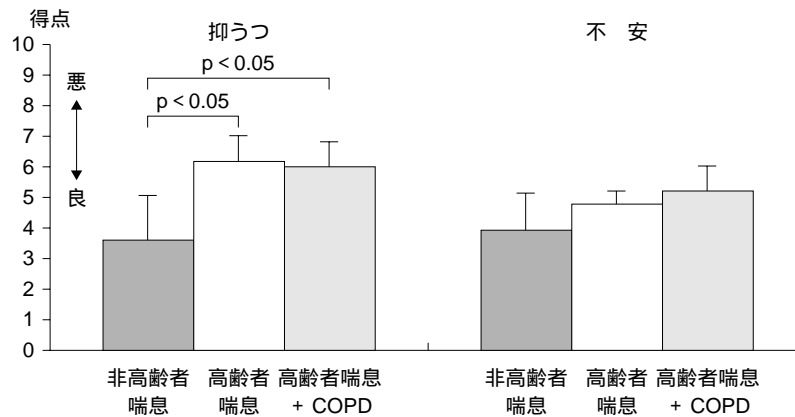


図4 高齢者喘息の健康関連QOL, HADSの変化(平均 ± 標準誤差)

Hospital anxiety and depression scale (HADS)は、不安と抑うつの項目をそれぞれ7つの質問で得点化。項目満点の21点が最も悪い状態を示し、得点が低いほど良い。抑うつ状態、不安の疾患特異的健康関連QOL調査票である。非高齢者喘息に比較しCOPD合併例で「抑うつ」の尺度が有意に悪化していた。

群間比較はKruskal Wallis検定を使用し、post hocの多重比較は Mann Whitney U test with Bonferroni検定を使用した。

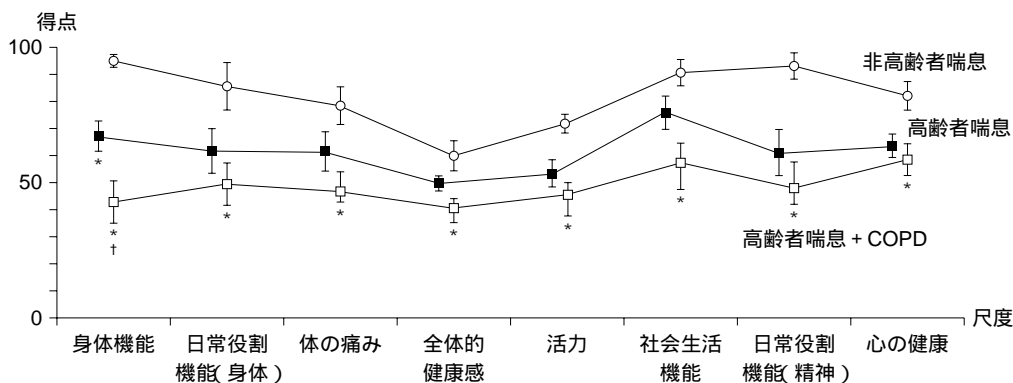


図5 高齢者喘息の健康関連QOL, SF-36の変化(平均 ± 標準誤差)

Medical Outcome Study 36 Item Short Form Health Survey (SF-36)は、36の質問事項から「身体機能」「日常役割機能(身体)」「体の痛み」「全体的健康感」「活力」「社会生活機能」「日常役割機能(精神)」「心の健康」の8項目を0点から100点に得点化する包括的健康関連QOL調査票である。得点が高いほど、その項目のQOLが良いことを意味している。群間比較はone way ANOVAを使用し、post hocの多重比較は Scheffé testを使用した。非高齢者喘息に比べてCOPD合併高齢者喘息ではすべての尺度で健康関連QOLが悪化していた。

*: 非高齢者喘息に対する有意差 ($p < 0.05$), †: 高齢者喘息に対する有意差 ($p < 0.05$)。

気管支喘息治療の中心薬物は、吸入ステロイド薬である。一方、COPDに関して吸入抗コリン薬のチオトロピウム(スピリーバ®)投与の有無の違いを4年間観察した最近のUPLIFT(Understanding Potential Long Term Impacts on Function with Tiotropium)試験によると、スピリーバ®投与によりCOPD患者の呼吸機能改善、健康関連QOL改善、死亡率の減少を認めている¹⁴⁾。したがって、気管支喘息にCOPD合併が考えられたら、積極的にチオトロピウム吸入を考慮すべきである。また、COPDに吸入ステロイド薬投与の効果を調べた報告によると、重症COPD患者に対して、急性増悪頻度の減少^{15,16)}、健康関連QOLの経年的低下速

度の抑制¹⁶⁾が証明されており、The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2008 updatedガイドライン¹⁷⁾において、重症以上のCOPDに吸入ステロイド薬投与適応の根拠の一因となっている。COPDの病変は、末梢気道、肺胞が主であるため、吸入ステロイド薬も末梢気道に到達する薬剤が治療に有利であり、平均粒子径が約1 μmと非常に小さく、末梢気道に容易に到達できるオルベスコ®は気管支喘息にCOPDを合併した症例に適している可能性がある。

一般的な注意点として、高齢者は吸気速度が低下しドライパウダーが十分に吸入できない症例もあり、注意が必要である。エアロゾルの方が適している高齢者

- H：ホクナリンテープ
(2刺激薬一貼付)
- O：オルベスコ
(吸入ステロイド薬)
- U：ユニフィル
(テオフィリン徐放薬)
- S：シングレア
(ロイコトリエン拮抗薬)
- E：EASY(簡単！)

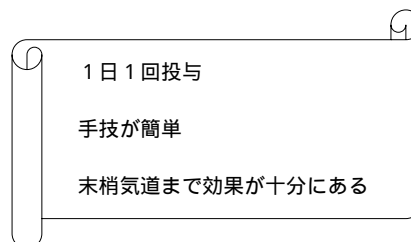


図6 HOUSE療法 - 時間治療の応用

1日1回、夜間投与の喘息治療薬、ホクナリンテープ、オルベスコ、ユニフィル、シングレアの頭文字と自宅で簡便に用いられる(Easy)ことからHOUSE療法と称している。

喘息に対して、pMDI使用時に吸入補助具のスプレーを使用することも考慮すべきである。スプレーを使用することで、pMDIで必要とされる患者の吸気同調が必要なく、オルベスコ®は通常、末梢気道まで薬剤が到達するためスプレーを必要としないが、スプレー使用でさらに吸入効率が高まり、高齢者喘息に対して有用性が高いと考えられる。COPD合併高齢喘息患者の健康関連QOLは著しく低下しているため、吸入ステロイド薬に加えて、早期から積極的にチオトロピウム吸入を併用することで、健康関連QOL改善が期待できるかもしれない。

気管支喘息の時間治療 - HOUSE療法

気管支喘息は、深夜から早朝にかけて症状が悪化しやすい時間生物学的特徴があり²⁾、ピークフロー値を利用して病態を客観的に把握し、時間治療を行える^{18,19)}。時間治療とは、各種疾患の症状・病態の偏りを用いて投与時刻やdrug delivery systemを工夫し、より有用性を高め副作用を軽減することを目的とする治療法である²⁾。現在、夜間に1回投与するだけで有効な気管支喘息治療薬が開発され、臨床応用されている。各薬物はdrug delivery systemを工夫し、深夜から早朝時の気流制限の改善を目的にしたり、喘息を増悪させる液性因子の増加時を考慮するなどして、夜間1回投与にしてある。夜間に症状が強く、朝のピークフロー値が大きく低下するモーニング・ディップを認める気管支喘息患者群の中には、これらの薬物を組み合わせて使用することで著明な効果を認める症例を経験する^{18,19)}。服薬アドヒアランスにも優れており、自宅で容易に気管支喘息治療ができることから、われわれ

は、各薬物の頭文字を組み合わせるHOUSE療法と称している(図6)。

吸入ステロイド薬を用いた時間治療の検討報告がある。中等症喘息におけるBDP吸入の1日1回(17時あるいは22時)または2分割吸入(8時および22時)の安全性と有効性の検討において、17時あるいは22時の1日1回吸入においても良好に管理できたと報告されている²⁰⁾。Triamcinolone 800 µgを1日4分割と1日1回15時に吸入する方法を比較検討した報告では、両者に有効性の差はなかったとされる²¹⁾。Flunisolide 1,000 µgを1日、朝、夕の2分割投与群と1日1回、朝あるいは夕に投与された群を比較した検討において、3群の有用性は変わらなかったと報告されている²²⁾。いずれの報告も有意差はないが、午後投与群で有用性の高い傾向があった。BUDは、肺局所でエステル化し長時間とどまるため1回投与に適しており^{23,24)}、1日量の1回吸入と2分割吸入で差はなかったとされる²⁵⁾。同等量のフルチカゾン(FP HFA, 1日2回投与)とシクレソニド(CIC HFA, 1日1回投与)の比較で、1秒量の改善度が同等であったことが報告されている⁵⁾。ベクロメタゾン(BDP CFC)吸入に対しては、夜間1回吸入のシクレソニド吸入の方が有意に臨床的效果を認めている⁷⁾。特に気管支喘息患者は吸入薬のアドヒアランスが問題となるが、新規吸入ステロイド薬、シクレソニド(オルベスコ®)は1日1回、夜間吸入でよく、吸入アドヒアランスに優れている。吸気速度が低下し、ドライパウダーが十分に吸入できない高齢者症例にも適している。

おわりに

高齢者喘息患者に対しては、COPDの関与を検討すべきである。COPDの影響があれば、健康関連QOLは著しく低下する。COPDの関与の疑いがあれば、UPLIFT試験の結果から¹⁴⁾、早期より吸入抗コリン薬のチオトロピウム併用を考慮する必要がある。また、一般的に気管支喘息治療を行う臨床医は、喘息治療開始後、外来で複数回、患者に吸入ステロイド薬を持参させ、眼前で吸入動作を確認し直接指導を行うべきである。これによって、他の医療機関から難治性高齢喘息患者として紹介された患者の喘息管理が著しく改善した症例を複数経験している。

新規吸入ステロイド薬、シクレソニド(オルベスコ[®])は、嚔声や口腔カンジダ症などの口腔・咽喉頭に対する副作用が少なく、エアロゾル粒子径が小さいため肺内到達率がよい。1日1回の夜間吸入でよく、吸入アドヒアランスにも優れていると考えられ、高齢喘息患者に使用しやすい吸入ステロイド薬である。今後も副作用の少なく、効果の高い吸入ステロイド薬の開発が期待される。

謝 辞

本研究の一部は、財団法人・在宅医療助成・勇美記念財団助成金により研究を行いました。勇美記念財団の関係各位に深謝申し上げます。
(勇美記念財団:http://www.zaitakuiryo_yuumizaidan.com/index.html)

文 献

- 1) 日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会：喘息予防・管理ガイドライン2006，日本アレルギー学会，東京，2006。
- 2) 鯉岡直人：気管支喘息の時間治療．時間治療の基礎と実践(大戸茂弘，吉山友二監修)，丸善，東京，2007；pp. 65-75。
- 3) Leach CL, Bethke TD, Boudreau RJ, et al : Two dimensional and three dimensional imaging show ciclesonide has high lung deposition and peripheral distribution : a nonrandomized study in healthy volunteers. *J Aerosol Med* 2006 ; **19** : 117-126.
- 4) Nave R, Meyer W, Fuhst R, et al : Formation of fatty acid conjugates of ciclesonide active metabolite in the rat lung after 4 week inhalation of ciclesonide. *Pulm Pharmacol Ther* 2005 ; **18** : 390-396.
- 5) Buhl R, Vinkler I, Magyar P, et al : Comparable efficacy of ciclesonide once daily versus fluticasone propionate twice daily in asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2006 ; **19** : 404-412.
- 6) 足立 満ほか：新規吸入ステロイド薬 シクレソニドの特徴．アレルギー・免疫 2007 ; **14** : 115-123.
- 7) Adachi M, Ishihara K, Inoue H, et al : Efficacy and safety of inhaled ciclesonide compared with chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate in adults with moderate to severe persistent asthma. *Respirology* 2007 ; **12** : 573-580.
- 8) Richter K, Kannies F, Biberger C, et al : Comparison of the oropharyngeal deposition of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with asthma. *J Clin Pharmacol* 2005 ; **45** : 146-152.
- 9) 赤澤 晃：電話調査法による全国全年齢階級喘息有病率調査．平成16年度厚生労働科学研究費補助金；免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業研究報告書．2006。
- 10) 岡田千春：高齢者喘息の臨床像，合併症とその対策．臨床免疫・アレルギー科 2006 ; **46** : 382-387.
- 11) Fukuhara S, Bito S, Green J, et al : Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol* 1998 ; **51** : 1037-1044.
- 12) Fukuhara S, Ware JE Jr, Kosinski M, et al : Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol* 1998 ; **51** : 1045-1053.
- 13) Zigmond AS, Snaith RP : The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983 ; **67** : 361-370.
- 14) Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al ; UPLIFT Study Investigators : A 4 year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008 ; **359** : 1543-1554.
- 15) Lung Health Study Research Group : Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000 ; **343** : 1902-1909.
- 16) Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al : Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease : the ISOLDE trial. *BMJ* 2000 ; **320** : 1297-1303.
- 17) The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2008 updated (<http://www.goldcopd.com/>)
- 18) Burioka N, Suyama H, Sako T, et al : Circadian rhythm in peak expiratory flow : alteration with nocturnal asthma and theophylline chronotherapy. *Chronobiol Int* 2000 ; **17** : 513-519.
- 19) Burioka N, Miyata M, Endo M, et al : Alteration of circadian rhythms in peak expiratory flow of nocturnal asthma following nighttime transdermal β_2 adrenoceptor agonist tulobuterol chronotherapy. *Chronobiol Int* 2005 ; **22** : 383-390.
- 20) Gagnon M, Côté J, Milot J, et al : Comparative safety and efficacy of single or twice daily administration of inhaled beclomethasone in moderate asthma. *Chest* 1994 ; **105** : 1732-1737.

- 21) Pincus DJ, Szefer SJ, Ackerson LM, et al : Chronotherapy of asthma with inhaled steroids : the effects of dosage timing on drug efficacy. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; **95** : 1172 1178.
- 22) ZuWallack RL, Rosen JP, Cohen L, et al : The effectiveness of once daily dosing of inhaled flunisolide in maintaining asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; **99** : 278 285.
- 23) Miller Larsson A, Jansson P, Runström A, et al : Prolonged airway activity and improved selectivity of budesonide possibly due to esterification. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; **162** : 1455 1461.
- 24) Edsbäcker S, Brattsand R : Budesonide fatty acid esterification : a novel mechanism prolonging binding to airway tissue. Review of available data. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002 ; **88** : 609 616.
- 25) Thorsson L, Källén A : A randomized controlled assessment of the systemic activity of budesonide when given once or twice daily via Turbuhaler. *Eur J Clin Pharmacol* 2000 ; **56** : 207 210.