

気管支喘息患者のステロイド吸入に及ぼす最大吸気流速と吸入手技の影響

槇枝大貴,^a 石田志朗,^a 折井孝男,^{b,c} 岡野善郎^{*,a}**The Influence of Peak Inspiratory Flow and Inhalation Technique on Inhaled Steroid to Patients with Bronchial Asthma**Daiki MAKIEDA,^a Shiro ISHIDA,^a Takao ORII,^{b,c} and Yoshiro OKANO^{*,a}

Department of Pharmaceutical Care and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University,^a 180 Yamashiro-cho, Tokushima City, Tokushima 770-8514, Japan, Department of Pharmacy, Kanto Medical Center NTT EC,^b 5-9-22 Higashigotanda, Shinagawa-ku, Tokyo 141-8625, Japan and University of Tokyo Hospital,^c 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

(Received October 15, 2002; Accepted January 6, 2003)

We investigated the correlation of peak inspiratory flow (PIF) with peak expiratory flow (PEF) in 29 bronchial asthma patients, and the improvement of inhalation technique with a dry powder inhaler (DIP) before and after medical consultation in 3 patients. There was a significant positive correlation ($R=0.772$, $p<0.001$) between PIF and PEF in asthmatics. Furthermore, PIF and PEF the values were low in elderly women with combined complications of emphysema. Two of 3 patients who had experienced the problem of residual medicine improved their inhalation technique after the medical consultation compared with before. These results indicate that the clinical examination of PIF and PEF and medical consultation on inhaled steroid use in bronchial asthma patients could be important.

Key words—bronchial asthma; inhaled steroids; medical consultation; peak inspiratory flow; peak expiratory flow

はじめに

気管支喘息は気道の慢性炎症性疾患と定義され、ステロイド吸入剤は「喘息の診断・治療ガイドライン」に喘息管理・発作予防の重要な長期管理薬と位置付けられている。¹⁾ 本邦では、ステロイド吸入剤の吸入方法として、速く深く吸入するタイプの「ドライパウダー式吸入器(DPI: dry powder inhaler)」、及びゆっくり吸入するタイプの「定量噴霧式吸入器(MDI: metered dose inhaler)」の2種類が適用されている。これらによる治療効果には、薬剤の吸入手技が大きく影響することが報告されている。²⁾ また、DPIの有用性がMDIより高いとされているが、²⁾ 一方では患者の慣れや使いやすさに基づいた吸入器の選択によりMDIが優先されることもある。³⁾ また、肺機能検査・最大呼気流速(PEF: peak expiratory flow)測定が喘息の病態評価のために測定さ

れ、最近ではデバイスの取り扱いが簡便となったため患者自身による自己管理が可能となり、経過観察上の有力な指標として日常的に利用されている。PEFの日内変動が、健常人では10%以内、喘息患者では20%以上として、重症度や治療効果の指標とされている。一方、吸入した薬剤の気道分岐部や周辺部への到達に喘息患者の最大吸気流速(PIF: peak inspiratory flow)が吸気能に影響することも示唆されている。¹⁻⁴⁾ しかしながら、病院等での喘息患者のPIF測定はPEF測定に比べて一般的ではないために、高齢者や肺気腫患者を対象とした報告は少ない。¹⁻⁴⁾ また、患者が所持しているピークフロー日記中のPEF値より、PIF値が推定できるかなども明らかにされていない。今回は、患者のステロイド吸入が適正であるか、また吸入器の選択が適正であるか、症例を用いてPIFとPEFの相関性、吸入手技の評価、さらにPIFと手技指導前後の相関を介して検討した。

^{a)}徳島文理大学薬学部医療薬学講座, ^{b)}NTT 東日本関東病院薬剤部, ^{c)}東京大学医学部病院
e-mail: okano@ph.bunri-u.ac.jp

方 法

対象患者 2001年7月から8月の間に喘息のため国立療養所南岡山病院（岡山県都窪郡早島町）と島田内科（徳島市）を受診した外来患者。ステロイド吸入剤をDPI, MDI（吸入補助器・InspirEase[®]併用）で治療管理を行っている患者29名。使用薬剤（ステロイド吸入剤）：DPI群はフルタイド[®]ディスクヘラー（プロピオン酸フルチカゾン，グラクソ），一方MDI群はアルデシン[®]（プロピオン酸ベクロメタゾン，シェリング・プラウ）又はベコタイド[®]（プロピオン酸ベクロメタゾン，グラクソ）。

調査項目

1. PIF と PEF との相関 対象患者の症状安定期に簡易測定器として、PIFは（in-check[®]，精度±10%，クレメント・クラーク社製）とPEFは（Vitalograph[®]，精度±5%，バイタログラフ社製）を用いて測定した。各患者のPIF値とPEF値を3回測定し、最高値を各値とした。

統計処理 PIFとPEF間の相関性はPearson's相関係数を用いて検定した。

2. ステロイド吸入剤の吸入手技評価 対象患者中、評価調査への承諾が得られた22名を対象とした（なお、女性患者1名がDPIとMDIを併用したため例数は23例）。吸入手技評価は、MDI群は吸入補助器（InspirEase[®]）を用い、次の通りに設定した。**適切**：InspirEase[®]が完全にしぼむまで吸気し、その後の息止め（5秒）が可能である、**不適切**：InspirEase[®]が完全にしぼむまで吸気が続かず、その後の息止め（5秒）も不可能である。一方、DPI群の評価は次の通りとした。**適切**：吸入回数・2—3回及び吸入器中に残薬なし、**不適切**：吸入回数・1回及び吸入器中に残薬あり。

3. PIF と吸入手技との相関 上記のDPI群の中で残薬が認められた患者の中で、服薬指導に対する承諾が得られた3名（女性）に医師・薬剤師と共に吸入手技の改善を目的に行った。同時にPIFを指導前後（指導前，指導1週間後）に測定した。その際の手技確認項目と手技達成度評価をTable 1に示した。⁴⁾

なお、すべての調査は医師あるいは薬剤師の立ち会いのもとに行い、事前に患者と医師間で説明と同意を得た後に行った。

Table 1. The Check Points and the Evaluation of Inhalation Technique of Flutide[®] Diskhaler⁴⁾

手技確認項目
① ふたを垂直に立てる
② デバイスを平行に保つ
③ マウスピースから口を離し、苦しくない程度に息を吐き出す（デバイス中に息を吹き込まない）
④ マウスピースをくわえる
⑤ 速く深く吸う
⑥ 息止めを行う
⑦ マウスピースから口を離して息を吐き出す
⑧ うがいをする
手技達成度評価
8項目 (○) ; 7-6項目 (△) ; 5項目以下 (×)

結 果

1. PIF と PEF との相関 調査対象の喘息患者29名の背景（性別，年齢，PEF値とPIF値，重症度，ステロイド内服剤の服用者）をTable 2に示した。性差，年齢差，重症度の違い，ステロイド内服の有無とPEF値・PIF値間には一定の相関は見られなかった。一方，Fig. 1に示したようにPIF値とPEF値間には有意な正の相関が認められた（ $R=0.772$ ， $p<0.001$ ）。その中でも，中高年の女性患者（59—80歳）及び肺気腫合併患者ではPIFとPEFは低い値を示した。

2. ステロイド吸入剤の吸入手技評価 MDI群及びDPI群の患者背景と吸入手技の評価をTable 3に示した。MDI群の患者9名中2名に不適切が認められ、一方DPI群では14名中8名に吸入器中に残薬が確認され、DPI群でより高い頻度で吸入手技不適切者が見られた。なお、ステロイド内服剤併用者10名中（Tables 2, 3）においても、不適切な患者が7名と高い頻度で認められた。

3. PIF と吸入手技との相関 DPI群の中で残薬が認められた患者3名に対する吸入手技の指導前後でのPIF値の変化，手技評価などをFig. 2に示した。患者3名中2名（F.T., N.K）で，指導後に吸入手技の改善が認められ，PIF値は上昇傾向あるいは変化なしで，共に残薬は消失した。一方，指導前にPIFが特に低値を示した1名（K.M.）は，指導後もPIFは低値で推移し，吸入手技に改善傾向が見られたものの，残薬が依然として見られた。な

Table 2. The Characteristic Data of 29 Asthmatic Patients

男 性					女 性				
症 例	年 齢	PEF 値 (L/min)	PIF 値 (L/min)	重症度	症 例	年 齢	PEF 値 (L/min)	PIF 値 (L/min)	重症度
1	29	670	360	3 [†]	19	68	450	200	2
2	45	600	320	3	20	53	420	260	3
3	48	530	260	2	21	54	350	240	3
4	61	510	220	2	22	74	280	130	3 [†]
5	69	490	130	3 [†]	23	77	270	45	2
6	70	490	200	2	24	59	250	150	3 [†]
7	25	470	180	3	25	70	180	70	3 [†]
8	77	470	130	3	26	60	170	85	3
9	38	460	270	3 [†]	27	61	160	90	3 [†]
10	62	400	150	2	28	80	160	50	3 [†]
11	80	390	230	3 [†]	29	61	50	60	3 [†]
12	76	360	270	2	平均±SD	65±9	326±147	143±58	2<3
13	32	340	250	3	* 肺気腫合併患者 † ステロイド内服剤の服用者：吸入手技評価の対象				
14*	73	330	110	3					
15*	82	290	80	3					
16*	63	220	180	3					
17	60	160	90	2					
18*	77	80	115	3					
平均±SD	59±19	404±151	197±81	2<3					

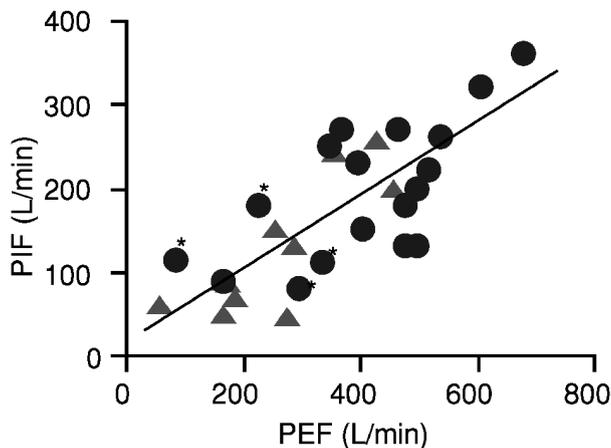


Fig. 1. The Relationship between PIF and PEF in 29 Asthmatics with Metered Dose Inhaler and Dry Powder Inhaler Use

●: 18 male patients, ▲: 11 female patients, *: complications of emphysema. The solid line (Pearson's correlation coefficient R=0.772, p<0.001) was drawn by linear regression analysis.

お、PIFの日内変動(%)は3例で改善傾向を示した。

考 察

今回調査対象となった気管支喘息患者29名の背

Table 3. The Comparison of Inhalation Technique for MDI and DPI Use Patients

吸入器	MDI		DPI	
性 別 (人数)	男性 (5)	女性 (4)	男性 (7)	女性 (7)
平均年齢	51.5	63.7	59.4	66.0
吸入手技評価 (適切/不適切)	5/0	2/2	4/3	2/5
ステロイド内服剤併用者 (吸入手技不適切者)	1 (0)	2 (2)	3 (1)	4 (4)

景因子(性差, 年齢差, 重症度の違い, ステロイド内服の有無)とPEF値・PIF値間には一定の相関は見られず (Table 2), 喘息患者の病態像が複雑であることを示唆している。PIFとPEFの相関に関して, 相関性が高い, あるいは低いと相反する報告がある.^{5,6)} 今回の29名の対象患者においては, PIF値とPEF値間に相関性が認められ (Fig. 1), その中でも肺機能の著しい低下が指摘されている高齢の女性患者や肺気腫合併患者^{7,8)}では, 今回の調査でもPIF及びPEFは低い値を示す結果が得られた。また, 極端にPEF値の低い患者⁹⁾の症例では,

症例 ^{a)} 、年齢	F.T. 59歳		N.K. 74歳		K.M. 61歳	
吸入期間 ^{b)}	1カ月		2年		2年	
指導前後 ^{c)}	前	後	前	後	前	後
PIF (L/min)						
吸入手技評価	△	○	×	○	×	△
吸入器中の残薬	あり	なし	あり	なし	あり	あり
吸入回数	2	2	3	3	3	3
PIF 日内変動 (%)	26	14	55	12	10	0<

Fig. 2. Change of Inhalation Techniques after the Guidance and Effect on PIF and Residual Drug in 3 Patients with DIP Use
a) 3 females, b) inhalation period before the technique guidance, c) before and after the technique guidance. ○: excellent, △: good, ×: no good.

PIFを測定するまでもなく、PIFの低値（肺機能低下による薬剤の吸入困難）を予測できることを示唆している。

そこで、ステロイド吸入剤の吸入方法が異なるMDIとDPIの2種の吸入器で吸入手技評価を行ったところ、不適切な患者がMDI群（9名中2名）よりDPI群（14名中8名）で多く見られ（Table 3）、吸入器の取り扱い手技がMDIよりDPIの方が複雑かつ難しいことを示唆している（Table 1）。近藤らの報告によれば、¹⁰ 非喘息患者や成人健常者を被験者としたDPI（ディスクヘラー）のPIF値は、被験者の約36—54%が著しいPIFの低値を示していた。このことは成人健常者にとってもDPI（ディスクヘラー）の取り扱い手技が難しく、結果として低いPIF値を示したと考えられる。今回調査したDPI群の吸入手技不適切者8名中5名が、既にステロイド内服剤を併用していたことは吸入手技が不適切であったためにステロイド吸入剤単独による喘息管理が不十分となった可能性も考えられる。

吸入手技不適切者への対策の1つとして、薬剤師による吸入手技の指導が考えられる。Figure 2に示したように、DPI群の吸入手技指導後、3名中2名で改善、1名で改善傾向が認められている。なお、

指導後の改善とPIF値の間には明確な相関は認められず、1例でやや高値、2例で変化なしであった。このことは、病棟、外来、在宅を問わず、薬剤師が吸入手技指導を継続して行い、さらに習熟度の確認が重要であることを示唆している。また、患者が指導により適切な吸入手技を習得したにもかかわらず、薬剤を的確に気道分岐部や周辺部へ到達させることが困難な（例えば、PIF値が極端に低い）患者に対して、薬剤師によるステロイド内服剤や他の喘息治療薬への処方変更などの対応が求められる。

結 論

気管支喘息患者のPIFとPEF間に正の相関が認められ、PEF低値の患者ではPIFも低値傾向を示した。喘息患者のステロイド吸入による治療経過に対してPIF及び吸入手技や指導が影響を及ぼすことを示した。

謝辞 本調査の1部は、平成11—13年度私立大学経常費補助金特別補助「特色ある教育研究の推進」により行ったもので、日本私立学校振興・共済事業団に謝意を表すと共にご指導いただいた島田内科・島田久夫院長及び国立療養所南岡山病院アレル

ギー科・岡田千春先生に深謝致します。

REFERENCES

- 1) National Asthma Education and Prevention Program, "Guideline for the Diagnosis and Management of Asthma," Expert Panel Report 2, 1999.
- 2) Fuller R., *J. Aerosol Med.*, **8**, S11-17 (1995).
- 3) Kojima K., Maruyama K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **27**, 183-188 (2001).
- 4) Ojima F., Kato S., Konishi Y., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **28**, 51-56 (2002).
- 5) Heinig E. J. H., Madsen F., Nikander K., *Eur. Respir. J.*, **3**, 1037-1041 (1990).
- 6) Cook A. R. T, Tenholder M. F., *Chest*, **110**, 1226-1228 (1996).
- 7) Yamada K., Katsura H., "Change of Lung Function with Elderly Patients and Lung Function Test," *Annual Review Respir., Chyugaiigaku*, 2001, pp. 108-120.
- 8) Stanescu D., Veriter C., Van de Woestijne K. P., *Chest*, **118**, 976-980 (2000).
- 9) Ohbayashi H, Yamase H., *Allergy*, **51**, 544-551 (2002).
- 10) Kondo T., Tasaki I., Hirokawa Y., Tanaigaki T., Ono Y., Oota Y., *Allergy*, **48**, 621-625 (1999).