

原 著

成人気管支喘息患者におけるツロブテロール貼付薬連用による 気道炎症及び気道過敏性の推移

堀口 高彦 近藤りえ子 宮崎 淳一 鳥越 寛史 立川 壮一

要旨：吸入ステロイド薬投与群 (beclomethasone dipropionate : BDP 400 $\mu\text{g}/\text{日}$, または fluticasone propionate : FP 400 $\mu\text{g}/\text{日}$) と非投与群の軽症持続型, 中等症持続型成人気管支喘息患者を対象に, 長時間作用型貼付 β_2 刺激薬であるツロブテロール貼付薬 (ホクナリンテープ[®]) を1年間連用し, 気道炎症, 気道過敏性に与える影響について検討した. その結果, 朝のピークフロー (PEF) は, 両群とも投与6カ月後に有意に上昇し, その効果は1年後にも持続していた. 末梢血好酸球数は, 両群とも有意な変化は認められなかった. 血清 eosinophil cationic protein (ECP) は, 投与群で投与6カ月, 1年後に有意に低下したが, 非投与群では有意な変化はみられず, 本薬剤による気道の抗炎症作用はほとんど認められないと思われた. 気道過敏性 (メサコリン累積濃度 : Dmin) は, 投与群では1年後に有意に改善し, 血清 ECP・気道過敏性の改善は, 吸入ステロイド薬によるものであることが示唆された. 非投与群では, 6カ月後, 1年後に Dmin の有意な悪化は認められず, 1年間の連用による気道過敏性の増悪は起きにくいと思われた. 本薬剤は, 吸入ステロイド薬を併用投与され気道炎症を十分に抑制した状態では, 長期間の投与でも気道過敏性の悪化はみられないことが示唆された.

キーワード：気管支喘息, ツロブテロール貼付薬, 末梢血好酸球, ECP ; eosinophil cationic protein , 気道過敏性

Bronchial asthma ,Tulobuterol patch ,Peripheral eosinophil count ,ECP ; eosinophil cationic protein , Airway hypersensitivity

緒 言

気管支喘息の治療薬としては吸入ステロイド薬が第一選択薬として位置づけられているが, クロノセラピーや肺機能の改善の観点から長時間作用型吸入 β_2 刺激薬併用の有用性が報告されている¹⁾. ツロブテロール貼付薬は, 経皮治療システムを用いて血中濃度をコントロールすることにより1日1回の投与で24時間作用が持続する経皮吸収型貼付 β_2 刺激薬であり, 世界で初めての貼付薬である. 本邦では, ツロブテロール貼付薬が長時間作用型 β 刺激薬として臨床使用されており, 「喘息予防・管理ガイドライン 1998 改訂版」²⁾による位置付けは, step 2 (軽症持続型) 以上での吸入ステロイド薬に併用しての連用が推奨されている. しかし貼付 β_2 刺激薬連用による気道炎症抑制効果や気道過敏性について検討した報告は少ない.

そこで今回著者らは, Step 2 (軽症持続型), step 3 (中等症持続型) の成人気管支喘息患者を対象に, 長時間作

用型貼付 β_2 刺激薬であるツロブテロール貼付薬 (ホクナリンテープ[®]) を1年間連用し, 吸入ステロイド薬非投与群, 投与群に分けて気道炎症, 気道過敏性の推移を検討した.

研究対象と方法

(1) 対象：藤田保健衛生大学第2教育病院呼吸器内科に通院中であり「喘息予防・管理ガイドライン 1998 改訂版」による step 2, step 3 の成人気管支喘息患者で, β_2 刺激薬を2カ月以上連用していない症例 36 例 (吸入ステロイド薬非投与群 19 例, 投与群 17 例) を無作為に抽出し対象とした. 吸入ステロイド薬投与群は, 6カ月以内に beclomethasone dipropionate (BDP) 400 $\mu\text{g}/\text{日}$, または fluticasone propionate (FP) 200 $\mu\text{g}/\text{日}$ を開始した症例とした.

(2) 試験デザイン：ツロブテロール貼付薬 2 mg/日を就寝前に1回貼付し, 1年間連用して朝の peak expiratory flow (PEF) を連日測定した. またツロブテロール貼付薬投与前, 投与6カ月後, 1年後に末梢血好酸球数, 血清 eosinophil cationic protein (ECP) を測定し, 気道過敏性検査を施行した. 気道過敏性検査は, アストグラ

フ法 (chest TLK-6000 CV) により施行し, Dmin を測定した。

なお本研究は対象者全員に主旨を説明し, 本研究に同意を得た上で行った。

(3) 統計解析: 統計学的解析は, Friedman の検定を用い, 有意の場合は Wilcoxon signed-rank test with Bronferroni correction で群間比較を行った。結果は mean ± SE で表示した。

成績

Table 1 に患者背景を示した。男性 18 例, 女性 18 例, 平均年齢 58.6 ± 15.3 歳, アトピー型 16 例, 非アトピー 20 例であり, 平均罹病期間は 15.2 ± 7.3 年であった。重症度は, step 2 が 22 例, step 3 が 14 例であった。併用薬は, 吸入ステロイド薬非投与群では 14 例が, 吸入ステロイド薬投与群では 9 例がテオフィリン製剤を内服していた。

朝の PEF の推移を Fig. 1 に示した。吸入ステロイド薬非投与群では, 投与 6 カ月後に有意に上昇し (p < 0.01), 更に 1 年後にも有意に上昇した (p < 0.03)。吸入ステロイド薬投与群で投与 6 カ月後に有意に上昇し (p < 0.003), その効果は 1 年後にも持続していた (p < 0.002)。投与 6 カ月の PEF の改善量は, 吸入ステロイド薬非投与群で 17.6 ± 6.1 ml, 改善率は 4.9 ± 1.6% であり, 吸入ステロイド薬投与群では, 改善量は 20.5 ± 5.0

ml, 改善率は 6.4 ± 1.4% であり, 両群間に有意差は認められなかった。投与 12 カ月の PEF の改善量は, 吸入ステロイド薬非投与群 27.6 ± 5.5 ml, 改善率は 7.7 ± 1.4% であり, 吸入ステロイド薬投与群では, 改善量は 21.7 ± 4.9 ml, 改善率は 6.6 ± 1.5% であり両群間に有意差は認められなかった。

末梢血好酸球数の推移を Fig. 2 に示した。投与 6 カ月後, 1 年後で両群ともに有意な変化は認められなかった。

血清 ECP の推移を Fig. 3 に示した。吸入ステロイド薬非投与群では, 有意な変化はみられなかったが, 吸入ステロイド薬投与群で投与 6 カ月後 (p < 0.004), 1 年後

Table 1 Characteristics of patients

		Inhaled Steroids	
		(-)	(+)
No. of patients	36	19	17
Male	18	11	7
Female	18	8	10
Age	58.6 ± 15.3	53.4 ± 16.5	62.1 ± 12.3
Duration of asthma	15.2 ± 7.3	13.8 ± 6.1	17.7 ± 8.9
Type Atopic	16	12	4
Non-atopic	20	7	13
Severity step 2	22	16	6
step 3	14	3	11
Receiving theophylline	23	14	9

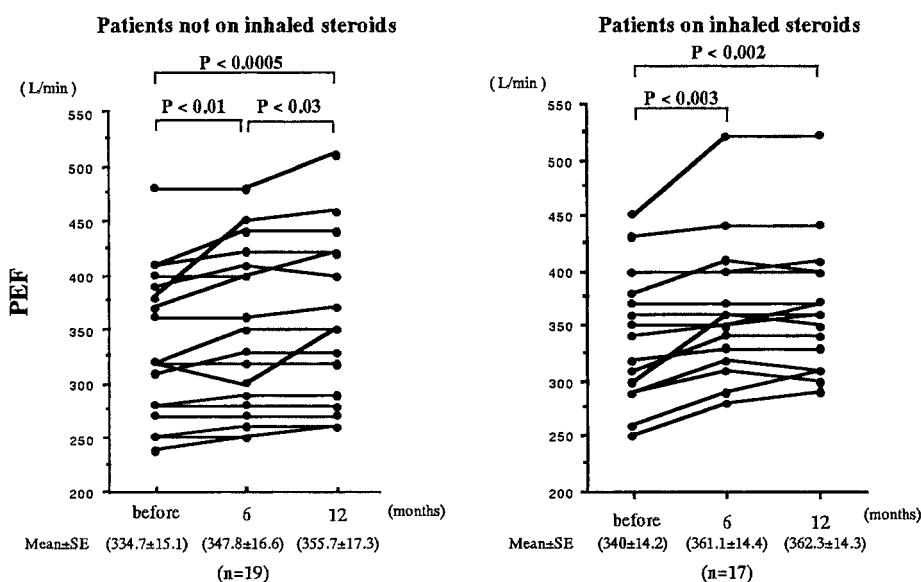


Fig. 1 Changes over time in morning PEF. In the patients not using inhaled steroids, morning PEF exhibited significant improvement after 6 months of treatment (p < 0.01) with maintenance of improvement after 12 months of treatment (p < 0.0005). In the patients on inhaled steroids, significant improvement in morning PEF was observed after 6 months of treatment (p < 0.003) with maintenance of improvement after 12 months of treatment (p < 0.002).

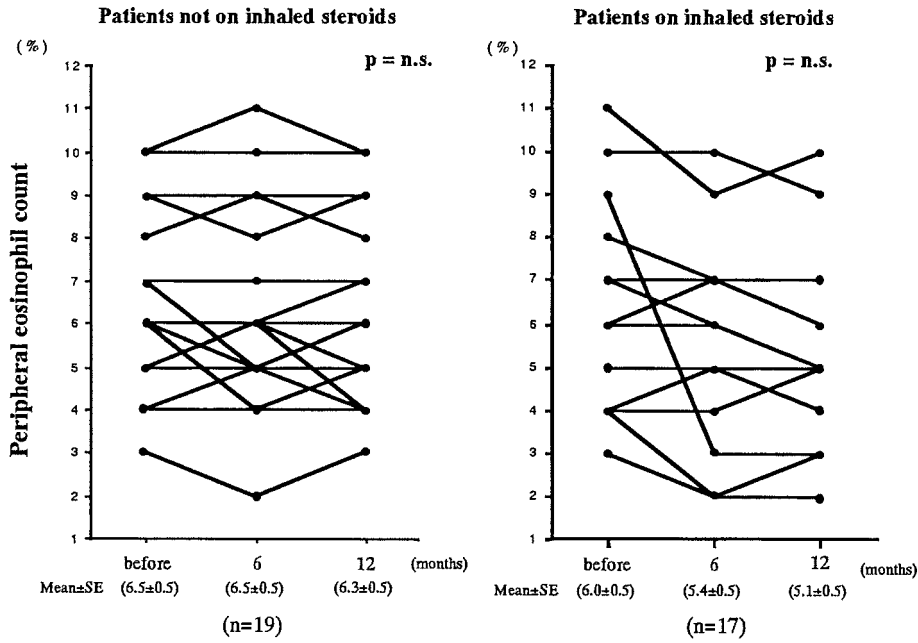


Fig. 2 Changes over time in peripheral eosinophil count. No statistically significant changes were observed after either 6 or 12 months of treatment.

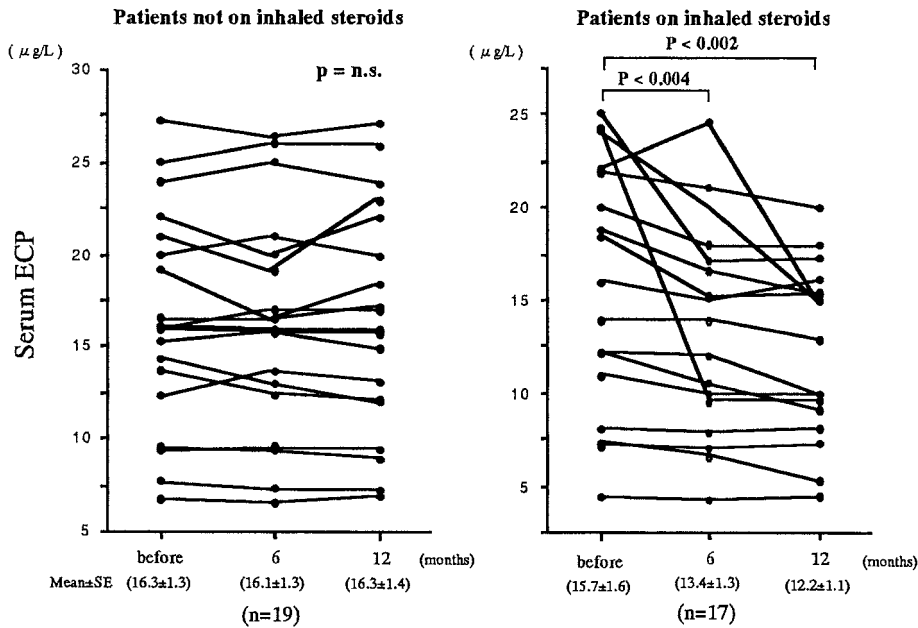


Fig. 3 Changes in over time in serum ECP. The serum ECP level did not change significantly in the patients not on inhaled steroids, but was significantly decreased compared with baseline after 6 months (p < 0.004) and 12 months (p < 0.002) of treatment in those using inhaled steroids.

(p < 0.002) に有意に低下した .

気道過敏性 (log Dmin) の推移を Fig. 4 に示した . 吸入ステロイド薬非投与群では , 投与 6 カ月後 , 1 年後に連用による悪化は認められなかった . 吸入ステロイド薬

投与群では , 投与 6 カ月後 (p < 0.02) , 1 年後 (p < 0.002) に有意に改善した .

尚 , ホクナリンテープ使用中 , 貼付部位を毎日変更することにより皮膚発赤や刺激感はなく , 動悸 , 手指振戦

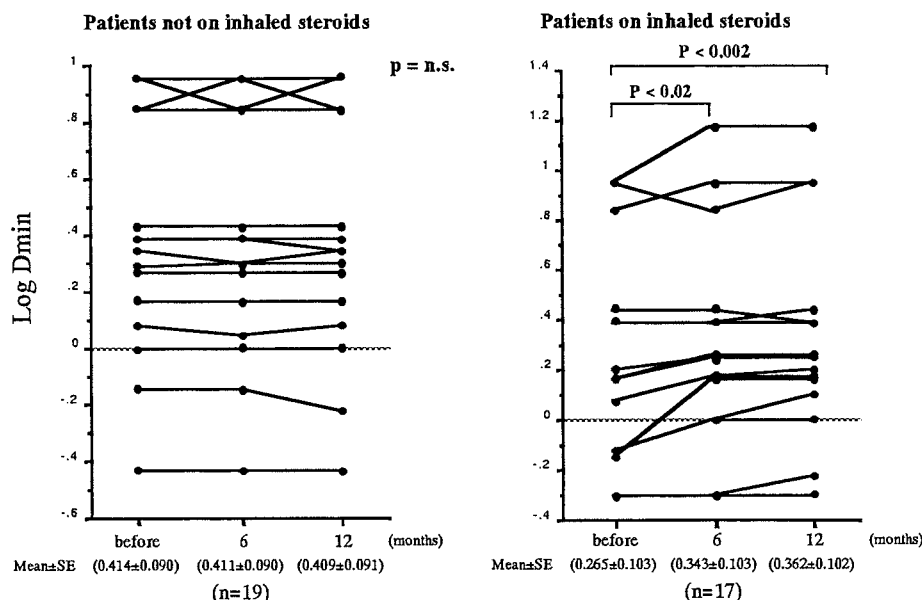


Fig. 4 Changes over time in airway hypersensitivity (log Dmin) No exacerbations of Dmin were observed after either 6 or 12 months of treatment in the analysis of patients not receiving inhaled steroids. A significant improvement in log Dmin was observed in the patients receiving inhaled steroids after 6 months ($p < 0.02$) and 12 months ($p < 0.002$)

を訴えた症例もみられなかった。

考 察

気管支喘息の本態は、アレルギー性の気道炎症に基づく慢性炎症であるという概念から、近年気管支喘息の長期管理薬（コントローラー）は抗炎症薬である吸入ステロイド薬が主体となっている。しかし、吸入ステロイド薬を併用しても気道狭窄症状が存続し、吸入 β_2 刺激薬を頻回に必要とする症例がみられる。従来よりリリーパーとしての短時間作用型吸入 β_2 刺激薬は、その連用による気道過敏性の悪化が報告され³⁾⁻⁵⁾、その後欧米では、長時間作用型吸入 β_2 刺激薬が開発されコントローラーとして確立されている⁶⁾。本邦では、世界初の経皮吸収長時間作用型 β_2 刺激薬であるツロブテロール貼付薬が臨床応用されており、長時間安定した血中濃度が得られ、経口薬に比べ副作用が少ないため、その有用性が多数報告され本邦の喘息治療ガイドラインでは長期管理薬として位置づけられている⁷⁾⁻⁹⁾。しかし、ツロブテロール貼付薬連用後の気道炎症、気道過敏性の推移を検討した報告は少ない。そこで著者らは、step 2, step 3の成人気管支喘息患者におけるツロブテロール貼付薬連用による気道炎症と気道過敏性の推移を吸入ステロイド薬非投与群、投与群に分けて検討した。

その結果、PEFは両群ともにツロブテロール貼付薬投与6カ月後に有意に上昇し、その効果は1年後にも持

続し、コントローラーとしての有用性が示唆された。末梢血好酸球数には、投与6カ月後、1年後で有意な変化は認められなかったが、血清ECPは吸入ステロイド薬投与群で、6カ月後、1年後で有意に低下し、吸入ステロイド薬による気道の抗炎症作用が認められたと思われる。ツロブテロール貼付薬単独では、血清ECPに有意な変化はみられず、気道の抗炎症作用はほとんど認められないと思われた。

気道過敏性に関しては、吸入ステロイド薬非投与群において6カ月後、1年後に有意な悪化は認められず、1年間の連用によるtachyphylaxisは起きにくいと思われ、気道過敏性を悪化させる可能性は低いことが示唆された。吸入ステロイド薬投与群では6カ月後、1年後に有意な改善がみられ、吸入ステロイド薬による気道炎症の抑制が示唆された。ステロイド薬は β_2 受容体数を増加させdown regulationを抑制し、また β_2 刺激薬はステロイド受容体をpriming、活性化しステロイド薬の作用を増強する¹⁰⁾。これらより、吸入ステロイド薬と貼付長時間作用型 β_2 刺激薬の併用は、サイトカインの動態を中心としたアレルギー性気道炎症の制御と気道攣縮の抑制という観点から、喘息長期管理に非常に有用であると考えられた。

以上、ツロブテロール貼付薬は、1日1回投与で24時間にわたって作用が持続し、動悸や振戦などの副作用も経口薬に比べはるかに少なく、肺機能、気道閉塞症状

を改善させ連用による気道過敏性に与える影響も少なく, 簡便な投与法で確実に著効が得られることから QOL の改善に有用な薬剤であると考えられた。

ただし, ツロブテロール貼付薬単独での抗炎症効果はほとんど認められないため, 吸入ステロイド薬との併用投与により十分に気道炎症を抑制した状態での長期間の併用が気道過敏性を改善し, さらに tachyphylaxis も起きにくいことが示唆された。

文 献

- 1) Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al: Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405-1411.
- 2) 厚生省免疫・アレルギー - 研究班: “喘息予防・管理ガイドライン” 1998 改訂版, 東京, 協和企画通信, 1998; 74-83.
- 3) Crane J, Pearce N, Flatt A, et al: Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand 1981-83: Case-control study. *Lancet* 1998; 1: 917-922.
- 4) Sears M, Taylor R, Print C, et al: Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 336: 1391-1396.
- 5) Kraan J, Koeter GH, Mark W, et al: Changes in bronchial hyperreactivity induced by 4 weeks of treatment with anti-asthmatic drug in patients with allergic asthma: A comparison between budesonide and terbutaline. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 628-636.
- 6) National Institutes of Health: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, Expert Panel Report 2. NIH publications, 1997.
- 7) 宮本昭正, 瀧島 任, 高橋昭三, 他: 気管支喘息に対するツロブテロール経皮吸収型製剤 (HN-078) の臨床第 III 相試験 塩酸プロカテロール錠を対象とした二重盲検群比較試験. *臨医薬* 1995; 11: 783-807.
- 8) 田村 弦, 山内広平, 本間正明, 他: 成人気管支喘息に対するツロブテロール経皮吸収型製剤 (HN-078) の長期投与試験. *臨医薬* 1995; 11: 1067-1080.
- 9) 伊藤幸治, 須甲松信: 気管支喘息に対する経皮吸収型気管支拡張薬製剤 HN-078 の長期連用時における有効性及び安全性の検討. *新薬と臨* 1995; 44: 581-588.
- 10) Kume H, Takagi K: Inhibitory Effects of Gs on Desensitization of β -Adrenergic Receptors in Tracheal Smooth Muscle. *Am j Physiol* 273, L 556 (19)

Abstract

Clinical Evaluation of Tulobuterol Patch in Patients with Mild or Moderate Persistent Bronchial Asthma-Effects of Long-Term Treatment on Airway Inflammation and Hypersensitivity

Takahiko Horiguchi, Rieko Kondo, Junichi Miyazaki,
Hiroshi Torigoe and Soichi Tachikawa

Division of Respiratory Internal Medicine, The Second Educational Hospital of Fujita Health University

Department of Internal Medicine, Fujita Health University Second Hospital,

3 6 10 Otobashi, Nakagawa-ku, Nagoya, Aichi, 454 8509 (Japan)

The tulobuterol transdermal therapeutic system (TTS) is the world's first commercially available transdermal preparation of tulobuterol, a beta-2 stimulant, that can maintain effective blood tulobuterol levels for 24 hours when applied once daily. In the present study, a total of 36 adult patients with mildly persistent (Step 2) or moderately persistent (Step 3) bronchial asthma 19 who were using inhalational steroids and 17 who were not used tulobuterol TTS for one year and underwent measurement of peak expiratory flow (PEF) once daily. Peripheral eosinophil count, serum eosinophil cationic protein (ECP) level and airway responsiveness (Dmin) were evaluated at 6 months and 1 year after the start of the study. PEF exhibited significant improvements at 6 months and 1 year in patients treated with or without inhalational steroids, while serum ECP was improved significantly only in the patients on inhalational steroids. Patients not using inhalational steroids exhibited no significant exacerbation of Dmin at either 6 months or 1 year : One-year treatment with tulobuterol TTS did not appear to cause tachyphylaxis. The significant improvements in Dmin at 6 months and 1 year in the patients using inhalational steroids suggested that inhalational steroids offer beneficial effects in controlling airway inflammation. Tulobuterol TTS is considered quite beneficial in improving quality of life (QOL) in patients with bronchial asthma because its incidence of adverse effects including palpitations and shivering is significantly lower than those of oral preparations, because of its remarkable improvement of pulmonary function and symptoms of airway obstruction without increasing airway responsiveness even after repeated use, and because it is simple to use and offers excellent clinical efficacy.