

●総説

成人喘息患者に対する吸入ステロイド薬の副腎皮質機能への影響

足立 満 美濃口健治

要旨：吸入ステロイド薬が全身に及ぼす影響は、全身性ステロイド薬に比べればはるかに少ない。しかし、高用量を投与した場合には、副腎皮質機能抑制や骨密度の低下など、ステロイド由来の全身性の副作用を示すことが報告されている。本稿では吸入ステロイド薬の副腎皮質機能に対する影響について、各吸入ステロイド薬の薬理活性、薬物動態の特徴および長期投与のランダム化臨床試験の報告を中心に考察した。現時点では、国内で承認された各吸入ステロイド薬の用量であれば、副腎皮質機能抑制は認められず、臨床的に特に問題にはならないと考えられる。

キーワード：吸入ステロイド薬，プロピオン酸フルチカゾン，ブデソニド，プロピオン酸ベクロメタゾン，副腎皮質機能，急性副腎皮質不全
Inhaled corticosteroid, Fluticasone propionate, Budesonide, Beclomethasone dipropionate, Adrenal function, Acute adrenal crisis

緒言

吸入ステロイド薬 (inhaled corticosteroid: ICS) は現在、喘息治療における最も有効な抗炎症薬である。ICSの効果として肺機能の改善、気道過敏性の低下、喘息症状の抑制、発作頻度の減少と重症度の低下、およびQOLの改善、入院リスクの減少、喘息死の減少が証明されている。また、ICSの長期投与はすべての重症度の持続性喘息に有用である。

しかしながら、ICSの抗喘息作用の用量依存性には限界があり、例えばプロピオン酸ベクロメタゾン (beclomethasone dipropionate: BDP) のpMDIのCFC (特定フロン) 製剤では800 μ g~1,600 μ g/日でその作用はプラトーになる場合が多い。一方で、局所投与剤であるICSが全身に及ぼす影響は全身性ステロイド薬に比べればはるかに少ないが、用量が増加した場合には全身性の副作用の出現が報告されている。ステロイド薬の全身性の副作用としては急性副腎皮質機能抑制、骨密度の低下、白内障、緑内障あるいは小児の成長遅延などが知られているが、通常、長期かつ大量投与時に発現する可能性が高いと考えられる。2002年に英国でICSの大量投与による副腎皮質不全の報告¹⁾があり、ICSの使用に注意喚起がなされた²⁾。本稿では、ICSの副腎皮質機能への影響について、基礎的側面を含め、これまでの臨床成績をも

とに概説する。

ICSの薬理学的活性および薬物動態

ICSの副腎皮質機能に及ぼす影響には、種々の要因が関与するが、活性体の薬理活性と薬物動態、特に全身に吸収された活性体の量が最も重要な因子であり、このためにICSを高用量使用すると副腎皮質機能の低下が見られるようになる。また、長期的な安全性を推察する上で蓄積性も重要な指標と考えることから、以下に、各ICSの薬理学的活性比と薬物動態について説明する。

1) ステロイドの薬理学的活性比

副腎皮質ステロイドの力価の評価方法として、古くからMaKenzie法が使われてきた。これはステロイドの局所抗炎症作用の一つとしてアルコールで溶解または懸濁させた溶液をヒトに塗布し、血管透過性を評価する方法である。しかし、ステロイドが標的細胞の細胞質中にあるグルココルチコイド受容体に結合することで作用を発揮することから、近年ではデキサメタゾンのグルココルチコイド受容体親和性を100とした場合の相対的親和性によりステロイドの活性比が評価されている。本邦で市販されているICSの相対的親和性はプロピオン酸フルチカゾン (fluticasone propionate: FP) が1,800、ブデソニド (budesonide: BUD) は935であり、BDPおよびBDPの代謝活性体17位モノプロピオン酸ベクロメタゾン (17-BMP) は各53, 1,345である³⁾ (Fig. 1)。

2) バイオアベイラビリティ

吸入により肺に沈着した薬物は気管、気管支、細気管支などの気道部位と肺胞部位に沈着し吸収されて全身循

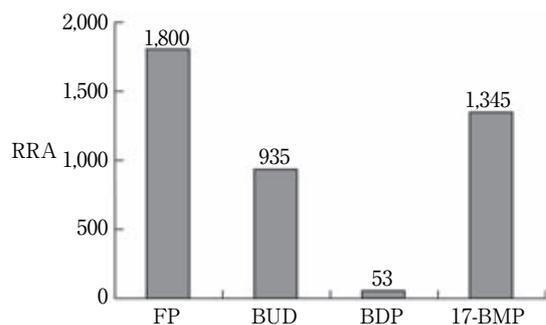


Fig. 1 Relative receptor binding affinities (RRA) of corticosteroids

RRA of corticosteroids was calculated taking that with respect to dexamethasone as 100

環へ入る⁴⁾。実際に肺に沈着する量は吸入デバイスにも依存し、投与量の約10~60%であるが、一部の薬物が吸入器に残存し、残る40~90%は口腔や咽喉頭に沈着して速やかに嚥下される。ICSはいずれも難水溶性化合物であるため吸収が遅く、嚥下されて口腔に留まる時間は短いため口腔内からの吸収による影響は無視できると考えられる。実際、DempseyらはFP-pMDIの高用量投与が口腔粘膜からの吸収により尿中コルチゾール/クレアチニン比に及ぼさないことを報告している⁵⁾。

嚥下された薬物は、消化管から吸収されると肝臓に移行し、初回通過効果により不活性化されるが、一部は活性体のまま全身循環に入る。活性体が全身循環に入ると全身性の副作用が発現する可能性がある。従って消化管吸収による経口バイオアベイラビリティが低いことは、ICSの安全性を維持する上で重要な要素の1つである。各ICSの経口バイオアベイラビリティは、FPは1%未満⁴⁾、BUDが11%⁴⁾、BDP活性代謝物の17-BMPが41%⁶⁾である (Fig. 2-(a))。総合的なICSのバイオアベイラビリティは、肺内沈着量と、吸入中に嚥下した薬剤が初回通過効果を受けた後に吸収される活性体量の合計量であると考えられる。

また、国内で発売されているICSには多様な製剤があり、肺内沈着率は製剤やデバイスにより異なる。FPではドライパウダー (DPI) 製剤のディスクス® (DK)、ディスクヘラー® (DH) と pMDI 製剤 (エアゾール)、BUDではDPI製剤のタービュヘイラー® (TH)、およびBDPのpMDI製剤がある。なお、従来のBDP-pMDIには特定CFC (フロン) が使用されていたが、現在ではHFA (代替フロン) が使用されている。各剤型の健康成人における肺内沈着率はFP-DPI(DK)が15%⁷⁾、FP-DPI (DH) で11%⁷⁾、FP-pMDIで29%⁸⁾、BUD-DPI (TH) で32%⁹⁾、BDP-pMDI(CFC)で33%⁶⁾、BDP-pMDI(HFA)

で60%¹⁰⁾である (Fig. 2-(b))。BDP-pMDI (HFA) は、溶解剤としてエタノールを添加したことから、薬剤の粒子径が小さいためBDP-pMDI (CFC) より肺への到達率が高い。FP-DPIの2製剤 (DH, DK) 以外はそれぞれの肺内沈着率が大きく異なるため、全身吸収量を考える場合は薬物の吸入投与量のみではなく製剤による肺内沈着率の違いも考慮に入れるべきである。また、FPにおいては健康成人に比べて喘息患者の全身吸収率が低いことも報告されていること¹¹⁾から、副腎皮質機能に及ぼす影響の検討には喘息患者を対象とした臨床試験が有用となる。

3) 薬物動態

各ICSの静注後の消失半減期は、FPで7.8時間⁴⁾、BUDで2.3時間⁹⁾、BDP (BMPとして) は2.7時間⁶⁾であり、吸入後の消失半減期は、BUD-DPIで2.0時間¹²⁾、CFC-BDP (BMPとして) では2.7時間⁶⁾、HFA-BDPは2.8時間¹³⁾である。FPの吸入剤では、微量な血中濃度で推移する終末相の存在が明らかとなり、終末半減期は14.4時間である⁴⁾。これは、FPがBUDやBDPに比べ約100倍脂溶性が高く¹⁴⁾、FPを吸入投与した場合には投与部位である肺組織にFPが長時間留まり¹⁵⁾、肺組織から全身へのFPの移行が緩徐なためと考えられている。

著者らが健康成人5例を対象にFP-DPI 200, 400, 800 µg/日を14日間連続投与した報告においてFP-DPI投与8日目、14日目の最高血中濃度はほぼ同様であり、1日目および14日目の投与8時間後の血中FP濃度は検出限界 (0.05ng/mL) 以下であった¹⁶⁾¹⁷⁾。このことから、蓄積性は殆どないと考えられた。喘息患者 (各群11名) にBUD-DPI 800, 1,600, 3,200µg/日を3週間連続投与した報告において、いずれの投与群においても、初回投与後と3週間投与後のBUDの血漿中濃度に顕著な差を認めず、蓄積の傾向は認められなかった¹⁸⁾。また、HFA-BDP 200, 400, 800µg/日を14日間連続吸入投与した結果では、初回投与後と14日間投与後の血清中総BDP濃度に顕著な差を認めず、他のICSと同様に蓄積の傾向は認められなかった¹⁹⁾。なお、BDPは生体内で活性化されるため総BDPはBDP, 17-BMP, ベクロメタゾンの総和を表わしている。よって、いずれのICSも血中濃度は低く²⁰⁾、これは副腎皮質機能抑制を含む全身的副作用の発現のリスクが、経口ステロイド薬に比較し低い主な理由である。

各国のガイドラインからみた臨床用量

本邦およびUK, USAにおけるICSの承認1日用量をTable 1に、日本の喘息予防・管理ガイドライン (JGL)²¹⁾と国際的なガイドラインGINA²²⁾における各治

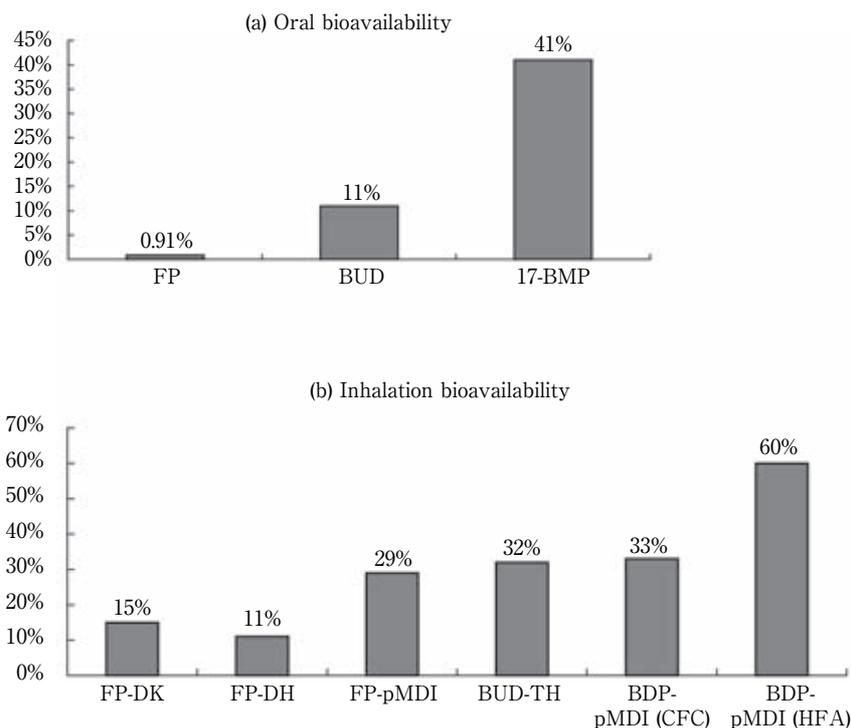


Fig. 2 Bioavailability of inhaled corticosteroids

Table 1 Approved daily doses ($\mu\text{g}/\text{day}$) of ICS in Japan, UK, or US

	ICS	Japan	UK	US
Adults	FP-DPI, FP-pMDI	200-800	200-2,000	200-2,000
	BUD-DPI	200-1,600	200-1,600	400-1,600
	BDP-pMDI (HFA)	200-800	100-800	100-800
Children	FP-DPI, FP-pMDI	100-200	100-400	100-200
	BUD-DPI	—	200-800	400-800
	BDP-pMDI (HFA)	100-200	100-200	100-200

(April 2005)

療ステップ別のICS推奨用量をTable 2に示した。承認1日用量を比較した場合、本邦で2002年以降発売されたBUD-DPIとHFA-BDPの承認1日用量は、日本、UK、USとほぼ同一であるが、それ以前に発売されたFPでは成人の最高用量が日本では $800\mu\text{g}/\text{日}$ であるのに対して、UKとUSでは $2,000\mu\text{g}/\text{日}$ と倍以上の高用量になっている。JGLおよびGINAにおいて、各ICSの推奨用量は喘息重症度(ステップ)別に示されており、FP-DPI、FP-pMDIおよびHFA-BDPはBUD-DPIの半量で同等として位置付けられている。なおJGLでは、国内で承認されている各ICSの最高用量をステップ4の用量とし、その半量をステップ3、さらにその半量をステップ2と計算した数値を掲載しているが、結果として低用量と中用量についてはGINAの用量比と同様となってい

る。しかしながら、重症持続型喘息(Step 4)の用量はJGLにおいてはFP-DPI、FP-pMDIおよびHFA-BDPが $400\sim 800\mu\text{g}/\text{日}$ 、BUD-DPIが $800\sim 1,600\mu\text{g}/\text{日}$ であり、最大用量を決めて推奨しているのに対して、GINAでは最大用量を定めていない。この相違は、GINAでは重症喘息患者において他の薬剤との併用でもコントロールできない患者には、経口ステロイドよりもより高用量のICSと他の薬剤の併用による治療を優先するという考えに基づいているためと考えられる。

副腎皮質機能への影響

ICSは経口ステロイド剤に比較して血中濃度が低いが、高用量を投与すると用量依存的に血中濃度が上昇する。なお、前述のごとく、ICSの薬理活性や血中濃度は投与した薬剤の量だけではなく種類、剤型により異なる。投与量は患者の喘息管理状況に応じて検討されるものであり、投与量を倍増しても効果が必ずしも増加するとは限らないが、ステロイド薬の全身性副作用は血中濃度が高くなると発現する可能性が高くなると考えられる。

1) プラセボと比較した各ICSの副腎機能抑制

(A) BUD

中等症から重症の喘息患者にBUD $800, 1,600, 3,200\mu\text{g}/\text{日}$ をDPI製剤で6週間投与し、プラセボまたはプレドニゾロン $10\text{mg}/\text{日}$ を経口投与した群と二重盲検法にて比較した試験²³⁾において、BUD群では用量依存的

Table 2 Stepwise daily doses ($\mu\text{g}/\text{day}$) of ICS in JGL and GINA

	ICS	Guideline	Step1	Step2 Low ICS dose	Step3 Middle ICS dose	Step4 High ICS dose
Adults	FP-DPI, FP-pMDI	JGL	100	100-200	200-400	400-800
		GINA		100-250	250-500	>500
	BUD-DPI	JGL	200	200-400	400-800	800-1,600
		GINA		200-600	600-1,000	>1,000
	BDP-pMDI(HFA)	JGL	100	100-200	200-400	400-800
		GINA		100-250	250-500	>500
Children	FP-DPI, FP-pMDI	JGL		-100	100-200	200-400
		GINA		100-200	200-400	>400
	BUD-DPI	JGL	-	-	-	-
		GINA		100-200	200-600	>600
	BDP-pMDI (HFA)	JGL		100	100-200	200-400
		GINA		50-200	200-400	>400

Table 3 Comparison between FP and BUD

FP vs BUD

Study	Study Population	Study design	period	FP dose	BUD dose	Safety outcomes
Berend N 2001 ⁴⁴⁾	133 symptomatic adult asthmatics requiring at least 1,750 mcg/day of BDP or BUD	Randomized open, parallel group study	6 months	1/2 dose of BDP or BUD (MDI)	baseline dose (DPI TH)	Patients who were switched to FP, but not those continuing with BUD, had significant increases in levels of morning serum cortisol and the urine cortisol
Backman R 2001 ⁴⁵⁾	277 patients with asthma mean baseline FEV1 75% predicted and treated with 400 to 1,200 mcg/day	open, randomised, multicentre, parallel group study	4 weeks	500 mcg/day (DPI DK)	1,200 mcg/day (DPI TH)	A significant difference in adjusted, geometric mean morning serum cortisol level after 4 weeks' treatment was seen in favor of FP (ratio of FP adjusted mean to budesonide adjusted mean 1.29, 95% CL 1.14, 1.47 nmol/L, $p < 0.001$).
Ringdal N 2000 ³¹⁾	60 patients with moderate to severe asthma not fully controlled by 1,500-1,600 mcg/day BUD or BDP	randomized, double-blind, double-dummy, multicentre cross-over study	2 weeks	1,500 mcg/day (DPI DK)	1,600 mcg/day (DPI TH)	Neither budesonide nor FP produced significant suppression of morning serum cortisol (AUC from 08.00 to 10.30 hours) and 12-h nocturnal urinary cortisol excretion compared to baselines.
Nielsen LP 2000 ³⁰⁾	66 adults with asthma	randomized, double-blind, double-dummy study	2 weeks	500 mcg/day 1,000 mcg/day 2,000 mcg/day (DPI DH)	800 mcg/day 1,600 mcg/day 3,200 mcg/day (DPI TH)	The differential therapeutic ratio (FP/BUD) based on PD(20) potency and 24-h AUC was 4.18 (95% CI, 1.16-15.03; $p < 0.05$) favor to FP.
Derom E 1999 ³²⁾	23 patients with mild asthma	randomized, double-blind, placebo-controlled, double-dummy, cross-over study	2 weeks	400 mcg/day 2,000 mcg/day (DPI DH)	200 mcg/day 1,600 mcg/day (DPI TH)	The lower doses of BUD and FP did not cause any adrenal suppression. Compared with placebo, FP 1,000 mcg bid and BUD 800 mcg bid decreased AUC ₀₋₂₀ by 34 and 16%, respectively. FP 2,000 mcg/day was more suppressive than BUD 1,600 mcg/day ($p = 0.0006$).
Ringdal N 1996 ⁴⁶⁾	518 adult patients with moderate-to-severe asthma	randomized, double-blind, parallel-group study	12 weeks	800 mcg/day (DPI DH)	1,600 mcg/day (DPI TH)	The geometric mean ratios of serum cortisol levels were found to be 1.03 for FP, indicating no mean hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression from baseline, and 0.93 for BUD

MDI: metered dose inhaler, DPI: Dry powder Inhaler, DH: Diskhaler, TH: Turbuhaler

AUC: area under the curve of serum cortisol versus time, FEV1: forced expiratory volume in 1 second

Table 4 Comparison between FP and BDP

FP vs BDP

Study	Study Population	Study design	period	FP dose	BDP dose	Safety outcomes
Currie GP 2002 ³⁴⁾	20 mild to moderate asthmatics	randomized, crossover study	6 weeks (500 mcg 3 weeks, 1,000 mcg 3 weeks)	500 mcg/day followed by 1,000 mcg/day (HFA MDI)	500 mcg/day followed by 1,000 mcg/day (HFA MDI)	Both doses of BDP but not FP caused significant suppression of overnight urinary cortisol/creatinine compared with baseline with significantly ($p < 0.05$) lower values at 1,000 mcg/day for BDP versus FP (1.97 fold difference (95% CI 1.28 to 3.02)).
Fairfax A 2001 ³⁵⁾	asthma patients taking conventional FP 100 to 250 mcg/day or equivalent (n=88 BDP, 84 FP)	double-blind, double-dummy, parallel-group, multicenter study	6-weeks	400 mcg/day (CFC MDI)	400 mcg/day (HFA MDI)	Mean percentage change from baseline for AM plasma cortisol at week 6 was +17.7% for BDP-extrafine and +4.2% for FP (P = 0.066 for difference)
Aubier M 2001 ³⁶⁾	Symptomatic patients on 500-1,000 mcg/day CFC-BDP (or equivalent) and short-acting beta-agonist, were randomized to HFA-BDP (n = 101) or HFA-FP (n = 97)	randomized	8-weeks	1,000 mcg/day (HFA MDI)	800 mcg/day (HFA MDI)	Both treatments were well tolerated and there were no statistically significant differences in urinary cortisol creatinine parameters.
Boe J 1994 ⁴⁷⁾	134 asthmatics currently using inhaled steroids (400-1,600 mcg BDP or BUD)	randomized, double-blind, multicentre study	3 months	2,000 mcg/day (DPI DH)	1,600 mcg/day (DPI DH)	A suppression of the hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis was only found with a daily dose of 2 mg FP

MDI: metered dose inhaler, CFC: chlorofluorocarbon, HFA: Hydrofluoroalkane-134a, DPI: Dry powder Inhaler, DH: Diskhaler

に ACTH 刺激後の血漿コルチゾール値の低下が見られ、BUD 3,200 μ g/日群とプレドニゾロン 10mg/日群ではプラセボ群と比較して有意に低値であった。800 μ g/日を DPI 製剤で 3 カ月間投与し、プラセボ対照群と比較した二重盲検試験²⁴⁾において、800 μ g/日群で血漿コルチゾール値の有意な減少が見られた。一方、オープン試験であるが ICS 投与中の患者を含む 1,133 名の成人および小児の喘息患者に BUD 100 μ g/日から 800 μ g/日を 1 年間投与した報告²⁵⁾では、ACTH 負荷前後の血漿コルチゾール値に変化は認められていない。その他の報告からも 800 μ g/日までの使用量では、副腎機能抑制は認められていない。

(B) BDP (HFA-pMDI)

BDP-pMDI (HFA) 製剤を用いたプラセボ対照二重盲検試験報告は少ないが、成人喘息患者に 400, 800 μ g/日を 12 週間投与した試験では両群ともに 24 時間蓄尿中コルチゾール値および朝の血清コルチゾール値の低下がみられた²⁶⁾。しかし、この検討では 800 μ g/日の CFC-BDP の使用においても HFA-BDP 800 μ g/日と同程度のコルチゾール値の低下があった。この理由としては、本研究でのコルチゾール値の測定感度が鋭敏で、他の研究での測定法と異なっていることが記載されている。よって HFA-BDP の安全性については今後の大規模な長期の検討が必要である。

(C) FP

FP-DPI (DH) 製剤を用いたプラセボ対照二重盲検試験では、成人喘息患者に 2 年間 (104 週間) 1,000 μ g/日を投与し、血清コルチゾールに差は見られなかったが、104 週目にプラセボ群と比較して 8 時間蓄尿中コルチゾール値はプラセボ群と比較して有意に減少した²⁷⁾。

また FP-pMDI 製剤を用いたプラセボ対照二重盲検試験では、成人喘息患者に 2 年間 (104 週間) 400, 1,000 μ g/日を投与し、1,000 μ g/日群で 24 週目と 52 週目にプラセボ群と比較して有意な血清コルチゾールの減少が報告された²⁸⁾。200, 500 μ g/日を 4 週間投与した試験²⁹⁾においては血清コルチゾールの減少は認められていない。

2) ICS 間の副腎機能抑制比較

ICS 間の比較試験については、両薬剤の単独の用量同士の比較試験には有意差がない論文が多いため、これらの論文の評価は低いことが示唆されている。理想では、プラセボを用いた二重盲検試験であり、かつ用量反応が確認出来るような試験デザインであることが望ましい。しかしながら、この基準を満たす大規模な長期臨床試験はほとんど認められない。そこで、本論文では、できるだけ長期間比較検討された、ICS 間の比較試験を取り上げてまとめた。

(A) FP と BUD の比較試験

成人喘息患者において FP と BUD の比較を行った主

要なランダム化試験報告をTable 3にまとめた。BUDのpMDI製剤(肺内沈着率15%⁹⁾)は本邦では承認されていないが、同一剤形で比較するために記載している。Nielsenらは2週間の検討ではあるが、DPI製剤でFP 500 μ g/日、FP 1,000 μ g/日、FP 2,000 μ g/日とBUD 800 μ g/日、BUD 1,600 μ g/日、BUD 3,200 μ g/日の比較試験をプラセボを対照とした二重盲験試験で検討した³⁰⁾。FP 2,000 μ g/日とBUD 1,600 μ g/日、BUD 3,200 μ g/日において有意な血漿コルチゾール値の減少が認められた。

同程度の用量間(用量比約1:1)で比較した報告では、中等症から重症の患者にDPI製剤でFP 1,500 μ g/日またはBUD 1,600 μ g/日を2週間投与した試験³¹⁾があり、両群とも血清コルチゾール値の減少は見られなかった。軽症患者に各400 μ g/日、あるいはFP 2,000 μ g/日またはBUD 1,600 μ g/日をDPI製剤で2週間投与した試験³²⁾では高用量群で血清コルチゾール値が減少し、BUD 1,600 μ g/日よりFP 2,000 μ g/日で有意に低下していた。

一方、臨床用量を考慮しFP:BUD用量比約1:2で比較した報告³⁰⁾においては、DPI製剤でFP 2,000 μ g/日またはBUD 3,200 μ g/日を2~12週間投与し、BUD 3,200 μ g/日よりFP 2,000 μ g/日で副腎皮質へ影響が小さいという報告がある。また、pMDI製剤ではFP 1,000 μ g/日またはBUD 1,600 μ g/日を1年間投与した試験³³⁾では、共に血清コルチゾール値または尿中のコルチゾール値に変動は認められなかった。

(B) FPとBDP(HFA-pMDI製剤)の比較試験

成人喘息患者においてFPとHFA-BDPの比較を行った主要なランダム化試験報告をTable 4にまとめた。同程度の用量間で比較した場合、中等症から重症の患者にHFA-pMDI製剤でFPおよびBDPを500 μ g/日6週間投与した後1,000 μ g/日に増量して3週間投与した試験³⁴⁾では、1,000 μ g/日においてBDPはFPよりも夜間蓄尿コルチゾール値を有意に低下させた。また各400 μ g/日を6週間投与した試験³⁵⁾およびFP 1,000 μ g/日またはBDP 800 μ g/日を8週間投与した試験³⁶⁾においては両群間に差はなく、副腎皮質機能抑制も認められなかった。

(C) BUDとBDPの比較試験

BUDとBDPの比較を行った報告は少ない。BUD-DPI 600 μ g/日とBDP-pMDI(HFA) 800 μ g/日を8週間投与比較した報告³⁷⁾では、BUD-DPIでBDP-pMDIより尿中コルチゾール/クレアチニン率の低下が見られている。

以上から、pMDI製剤ではHFA-BDP 800 μ g/日以上、FP 1,000 μ g/日以上で副腎皮質機能抑制が認められており、またDPI製剤ではBUD 1,600 μ g/日、FP 1,000 μ g/日より高用量において副腎皮質機能抑制が認められてい

る。

3) 大量投与時における副腎皮質不全

Todd¹⁾らは英国において小児科医と内分泌科医2,912人に郵送でICSに関連した急性副腎皮質不全症例に関するアンケート調査を実施し、事前に定めた急性副腎皮質不全の判定基準に合致した症例は小児28例、成人5例の合計33例であったと報告している。小児の23例は意識低下もしくは昏睡等を伴う急性の低血糖症を示し、5例は倦怠感、脱力感、悪心、めまいなどを呈した潜在的副腎皮質不全の症例と考えられた。また、成人の1例で低血糖及び痙攣を呈しており、4例は潜在的副腎皮質不全の症例と考えられた。33例のICSの投与量は500~2,000 μ g/日であり、これらのうちFPは30例(91%)、FP+BUDは1例(3%)、BDPは2例(6%)で使用されていた。急性副腎皮質不全と診断された時点でのICSの治療期間は、3年以上が成人3例、小児2例、2年未満1年以上が成人2例、小児12例、1年以下が小児6例であった。

副腎皮質不全が報告された患者のFP投与量は、小児27例で500~2,000 μ g(平均980 μ g)、成人4例では1,000~2,000 μ g(平均1,380 μ g)で、特に小児例においては全例で承認用量を越えて投与されていた。またICS投与期間が調査できた27例(小児22例、成人5例)の平均投与期間は、小児で1.7年、成人で3.3年であった。つまり小児においては、英国承認用量の約2.5倍、日米承認用量の5倍の投与量を1年半以上も投与されていた。このように多くの患者で過量投与が行われた理由として、この調査が行われた当時の英国の喘息ガイドラインにおいては、成人と5歳以上の小児の区別が無く、重症喘息に対しCFC-BDP、BUDは2,000 μ g/日、FPは1,000 μ g/日までの投与が推奨されていたことが挙げられる。英国のガイドラインは2002年に改訂され、5~12歳の小児においては、CFC-BDPで800 μ g/日、FPでは400 μ g/日が上限とされた。

その他のICSにおいても、長期間大量投与時の副腎皮質機能障害が示されており、BUD 1,600~6,400 μ g/日を7カ月以上投与した成人患者³⁸⁾、また、500 μ g/日を約2年間投与した小児患者³⁹⁾でそれぞれ急性副腎皮質不全が、またCFC-BDP 1,600~2,400 μ g/日を半年以上投与した成人患者⁴⁰⁾で尿中・血清中コルチゾール値とACTH値の著しい低下を伴うクッシング症候群が報告されている。

高用量のICS投与例においては、副腎皮質機能を経時的に測定することが必要である。

まとめ

ICSは、気道部位に直接薬剤を到達させることでステ

ロイドの投与量を減少させ、安全性を高めたターゲット治療である。投与された薬剤が全身を循環する量は、肺から吸収される薬剤量と嚥下され消化管から吸収された薬剤の活性体の量の総和となる。薬剤の剤形（DPI または pMDI 製剤）により、薬剤肺内沈着率が異なるため投与量と副作用を検討する際に剤形を考慮することは重要である。今回、代表的な ICS の副作用である副腎皮質機能抑制の指標としてコルチゾール値の低下について文献検索を行ったところ、低用量を投与した際に副腎皮質機能抑制は認められず、高用量の使用により副腎皮質機能抑制の報告が認められた。また、国内で承認されている用量以上の高用量の ICS を長期投与した場合には、副腎皮質機能低下や副腎皮質機能不全の報告があるため、高用量を投与するには十分な経過観察が必要である。

喘息死や入院、救急外来受診などの喘息エピソードは ICS 投与により減少することが報告⁴¹⁾⁴²⁾されており、各国のガイドラインにおいても ICS は喘息をコントロールする上で、重要な位置づけとなっている。ICS 単独で喘息の症状管理が不十分な患者に対しては、一般に長時間作用型 β_2 刺激薬、徐放性テオフィリン製剤、ロイコトリエン受容体拮抗薬などを併用することで ICS を増量することなく喘息をコントロールできることが報告⁴³⁾されているため、長期管理において ICS の使用量は上述した範囲を超えないように、他剤との併用療法が推奨される。

以上より、我が国のガイドラインで承認された用量内であれば、副腎機能への抑制効果は極めて少ないと考えられる。よって、喘息の慢性管理薬の中で、ICS は今後も第一選択薬として必要かつ不可欠な薬剤である。

引用論文

- 1) Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, et al: Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002; 7: 457—461.
- 2) Inhaled corticosteroids and adrenal suppression in children. *Current Problems in pharmacovigilance*. Medical control agency, London, October 2002; 28:7.
- 3) Würthwein G, Rehder S, Rohdewald P: Lipophilicity and Receptor Affinity of Glucocorticoids. *Pharm Ztg Wiss* 1992; 4: 161—167.
- 4) Meibohm B, Mollmann H, Wagner M, et al: The clinical pharmacology of fluticasone propionate. *Rev Contemp Pharmacother* 1998; 9: 535—549.
- 5) Dempsey OJ, Coutie WRJ, Wilson AM, et al: Evaluation of the buccal component of systemic absorption with inhaled fluticasone propionate. *Thorax* 1999; 54: 614—617.
- 6) Daley-Yates PT, Price AC, Sisson JR, et al: Beclomethasone dipropionate: absolute bioavailability, pharmacokinetics and metabolism following intravenous, oral, intranasal and inhaled administration in man. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 400—409.
- 7) Brindley C, Falcoz C, Mackie AE, et al: Absorption kinetics after inhalation of fluticasone propionate via the Diskhaler, Diskus and metered-dose inhaler in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39 Suppl 1: 1—8.
- 8) Mackie AE, McDowall JE, Ventresca P, et al: Systemic exposure to fluticasone propionate administered via metered-dose inhaler containing chlorofluorocarbon or hydrofluoroalkane propellant. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39 Suppl 1: 17—22.
- 9) Thorsson L, Edsbacker S, Conradson TB: Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressurized metered-dose inhaler P-MDI. *Eur Respir J* 1994; 7: 1839—1844.
- 10) 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* 1998; 12: 1346—1353.
- 11) Daley-Yates PT, Tournant J, Kunka RL, et al: Comparison of the systemic availability of fluticasone propionate in healthy volunteers and patients with asthma. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39 Suppl 1: 39—45.
- 12) Ryrfeldt A, Andersson P, Edsbacker S, et al: Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. *Eur J Respir Dis* 1982; 63 (Suppl. 122): 86—95.
- 13) Soria I, Harrison L, Myhre P, et al: Bioequivalence of press-and-breathe and breath-actuated inhalers of beclomethasone dipropionate extrafine aerosol. *Clin Drug Invest* 2002; 22: 523—531.
- 14) Hogger P, Rohdewald P: Glucocorticoid receptor and fluticasone propionate. *Rev Contemp Pharmacother* 1998; 9: 501—522.
- 15) Esmailpour N, Hogger P, Robe KF, et al: Distribution of inhaled fluticasone propionate between human lung tissue and serum in vivo. *Eur Respir J* 1997; 10: 1496—1499.
- 16) 足立 満, 和田純一: Fluticasone propionate (SN 411) 吸入用散剤の臨床的検討 (第 1 報) —単回および連続投与による臨床第 1 相試験—。 *臨床医薬* 1994; 10: 17—29.
- 17) 足立 満, 矢島洋一: Fluticasone propionate (SN

- 411) 吸入用散剤の臨床的検討 (第2報) —高用量投与による臨床第1相試験—. 臨床医薬 1994; 10: 31—40.
- 18) Kaiser H, Aaronson D, Dockhorn R, et al: Dose-proportional pharmacokinetics of budesonide inhaled via Turbuhaler. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 309—316.
- 19) キュバール™エアゾールインタビューフォーム 2005年10月 (改訂第9版): 15—16.
- 20) 宮地幸隆, 下条正子: 新しいステロイド療法. *ファルマシア* 1994; 30: 777—781.
- 21) 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 2003 (JGL1998改訂第2版). 協和企画, 東京, 2003.
- 22) Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention: NHI publication 02-3659 report. Updated 2005. <http://www.ginasthma.com>
- 23) Aaronson D, Kaiser H, Dockhorn R, et al: Effects of budesonide by means of the Turbuhaler on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in asthmatic subjects: a dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 312—319.
- 24) Kemp J, Wanderer AA, Ramsdell J, et al: Rapid onset of control with budesonide Turbuhaler in patients with mild-to-moderate asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 463—471.
- 25) Tinkelman DG, Bronsky EA, Gross G, et al: Efficacy and Safety of Budesonide Inhalation Powder (Pulmicort Turbuhaler®) During 52 Weeks of Treatment in Adults and Children with Persistent Asthma. *J Asthma* 2003; 40: 225—236.
- 26) Thompson PJ, Davies RJ, Young WF, et al: Safety of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate, extrafine aerosol. *Respir Med* 1998; 92 Suppl A: 33—39.
- 27) Li JTC, Ford LB, Chervinsky P, et al: Fluticasone propionate powder and lack of clinically significant effects on hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bone mineral density over 2 years in adults with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1062—1068.
- 28) Kemp JP, Osur S, Shrewsbury SB, et al: Potential effects of fluticasone propionate on bone mineral density in patients with asthma: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 458—466.
- 29) Li JT, Goldstein MF, Gross GN, et al: Effects of fluticasone propionate, triamcinolone acetonide, prednisone, and placebo on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 622—629.
- 30) Nielsen LP, Dahl R: Therapeutic ratio of inhaled corticosteroids in adult asthma. A dose-range comparison between fluticasone propionate and budesonide, measuring their effect on bronchial hyperresponsiveness and adrenal cortex function. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2053—2057.
- 31) Ringdal N, Lundback B, Alton M, et al: Comparable effects of inhaled fluticasone propionate and budesonide on the HPA-axis in adult asthmatic patients. *Respir Med* 2000; 94: 482—489.
- 32) Derom E, Van Schoor J, Verhaeghe W, et al: Systemic effects of inhaled fluticasone propionate and budesonide in adult patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 157—161.
- 33) Hughes JA, Conry BG, Male SM, et al: One year prospective open study of the effect of high dose inhaled steroids, fluticasone propionate, and budesonide on bone markers and bone mineral density. *Thorax* 1999; 54: 223—229.
- 34) Currie GP, Fowler SJ, Wilson AM, et al: Airway and systemic effects of hydrofluoroalkane fluticasone and beclomethasone in patients with asthma. *Thorax* 2002; 57: 865—868.
- 35) Fairfax A, Hall I, Spelman R: A randomized, double-blind comparison of beclomethasone dipropionate extrafine aerosol and fluticasone propionate. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 575—582.
- 36) Aubier M, Wettenger R, Gans SJM: Efficacy of HFA-beclomethasone dipropionate extra-fine aerosol (800 microg day⁻¹) versus HFA-fluticasone propionate (1000 microg day⁻¹) in patients with asthma. *Respir Med* 2001; 95: 212—220.
- 37) Worth H, Muir JF, Pieters WR: Comparison of hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate autohaler™ with budesonide turbuhaler™ in asthma control. *Respiration* 2001; 68: 517—526.
- 38) Wong J, Black P: Acute adrenal insufficiency associated with high dose inhaled steroids. *BMJ* 1992; 304: 1415.
- 39) Zwaan CM, Odink RJH, Delemarre-van de Waal HA, et al: Acute adrenal insufficiency after discontinuation of inhaled corticosteroid therapy. *Lancet* 1992; 340: 1289—1290.
- 40) Tymms DJ, Bhattacharyya A: Cushing syndrome due to inhaled beclomethasone: Resolution with Fluticasone. *J Endocrinol* 1999; 160 Suppl: 70.
- 41) Suissa S, Ernst P, Benayoun S, et al: Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from

- asthma. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 332—336.
- 42) 森田 寛, 永倉俊和, 勝呂 宏, 他 : 全国大規模調査による吸入ステロイド薬プロピオン酸フルチカゾン投与前後の喘息の悪化による喘息エピソードに対する検討 (FINE Study) (最終報告) . *アレルギー・免疫* 2005 ; 2 : 786—799.
- 43) Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al : Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 170 : 836—844.
- 44) Berend N, Kellett B, Kent N, et al : Improved safety with equivalent asthma control in adults with chronic severe asthma on high-dose fluticasone propionate. *Respirology* 2001 ; 6 : 237—246.
- 45) Backman R, Baumgarten C, Sharma RK : Fluticasone propionate via Diskus™ inhaler at half the microgram dose of budesonide via Turbuhaler™ inhaler. *Clin Drug Inves* 2001 ; 21 : 735—743.
- 46) Ringdal N, Swinburn P, Backman R, et al : A blinded comparison of Fluticasone Propionate with Budesonide via powder devices in adult patients with moderate-to-severe asthma—A clinical evaluation. *Mediators of Inflammation* 1996 ; 5 : 382—389.
- 47) Boe J, Bakke P, Rodolen T, et al : High-dose inhaled steroids in asthmatics : moderate efficacy gain and suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Research Council of the Norwegian Thoracic Society. Eur Respir J* 1994 ; 7 : 2179—2184.

Abstract

Adrenal effect of inhaled corticosteroids in adult asthmatic patients

Mitsuru Adachi and Kenji Minoguchi

First Department of Internal Medicine, Showa University School of Medicine

Inhaled corticosteroids (ICS) are usually well tolerated with smaller systemic effects than intravenous steroids, however, when the dose is high the likelihood of steroid-related systemic side effects like hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis suppression and osteoporosis are reported. We reviewed HPA axis suppression related to different ICS characteristics by affinity to steroid receptor and their pharmacokinetics, and also reviewed by randomized, controlled clinical trials. Within the approved dosages for each ICS in Japan, HPA axis suppression is basically minimal and clinically negligible.