吸入流速値に基づく吸入デバイス選択の検討

坂野昌志^{*1,2}, 間瀬広樹², 島田 泉², 中村 桂¹名古屋セントラル病院薬剤科¹NHO 三重中央医療センター薬剤科²

Selecting Inhalation Devices Based on Inspiratory Flow Rate

Masashi Banno^{*1,2}, Hiroki Mase², Izumi Shimada² and Katsura Nakamura¹Department of Pharmacy, Nagoya Central Hospital¹Department of Pharmacy, Mie Chuo Medical Center²〔 Received October 10, 2006 〕
〔 Accepted February 22 2007 〕

When the dry powder type inhalation steroid (DPI-ICS) device is selected, its suitability based on the inspiratory flow rate value is not checked for all patients. It was therefore considered necessary to establish standards for selecting inhalation devices. With this in mind, the relationship between the inspiratory flow rate and the device was investigated, and the application of this to the selection of inhalation devices was studied.

The subjects for this study were outpatients of the Mie Chuo Medical Center who were using DPI-ICS devices. The inspiratory flow rate was measured using an Incheck instrument and the suitability of devices was examined with an inhalation tester.

Though 13.5% of the subjects using Diskus and 25% of those using Turbuhaler satisfied the minimum requirement of 30 L/min, there was no reaction with the inhalation tester which suggested that inhalation might not be very good. However, inhalation was more effective when patients were given proper instruction on inhalation. Changing devices based on investigation of their suitability was also found to be effective.

In view of the above findings, we felt it necessary to develop a system for the prescribing of inhalers by doctors after pharmacists have investigated their suitability using the Incheck instrument and the inhalation tester. We have been trying out such a system.

Key words inspiratory flow rate, Incheck, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease

目 的

ドライパウダー式吸入ステロイド薬(DPI-ICS)は薬剤の性質上、デバイス内で乱気流を発生させる必要があるため Turbuhaler, Diskus では 30 L/min 以上, Diskhaler においては 60 L/min 以上の吸入流速が必要である¹⁻⁵⁾。日本の DPI-ICS は Turbuhaler, Diskus, Diskhaler の 3 種類のデバイスがあるが、必ずしも患者毎に吸入流速値を基にしたデバイスの適正が調べられているわけではなく⁶⁾、吸入指導時に適切なデバイスが選択されていないと思われる症例を経験する。治療を行う上で適切なデバイスの選択は不可欠であり、デバイス選択の基準を設けることが必要であると考える。

そこで今回、吸入流速とデバイスの関係を調査し薬剤選択への応用について検討した。

方 法

三重中央医療センター呼吸器科外来で吸入ステロイド薬を使用している男性 78 人、女性 57 人を対象にインチェック®(CLEMENT CLARKE 社製)で吸入流速を測定した。インチェック®による吸入流速の測定は、デバイスに対応するアダプターをつけた上で、使用説明書に従い 3 回測定を行い平均値を求めた。対象患者の使用デバイスは、Turbuhaler が 36 人、Diskus が 111 人の 135 人、147 症例(Budesonine-Turbuhaler®((株)アストラゼネカ)と salemeterol-Discus®((株)グラクソ・スミスクライン)併用患者が 12 人であったため)であったため発音によって吸入適性が確認できる Turbuhaler Trainer, Diskus Trainer(以下、吸入テスターと略す)もインチェック®同様に 3 回吸入させて反応の有無について調査した。調査終了後には

* 愛知県名古屋市中村区太閤 3-7-3, Taiko, Nakamura-ku, Nagoya-shi, Aichi, 453-0801 Japan

インチェック®と吸入テスターの結果について説明しながら吸入指導を実施した。調査によって使用中のデバイスでは効果的な吸入ができないと考えられた患者は吸入流速に基づきデバイスが変更された。デバイス変更の効果は、変更前と変更後3カ月時点の Forced expiratory volume in one second (FEV 1.0), Peak expiratory flow rate (PEF) の比較で検討した。また、三重中央医療センターで採用している定量噴霧式吸入薬(pMDI)は Hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate (HFA-BDP) のみであるため末梢の呼吸機能の変化も指標とする必要があると考え⁷⁾、Maximum expiratory flow rates at 50% ($\dot{V}_{50}$), Maximum expiratory flow rates at 25% ($\dot{V}_{25}$)での検討も行った。判定方法は FEV 1.0, PEF のいずれかが 12% 以上もしくは FEV 1.0 が 200 mL 以上改善している場合を改善とした⁹⁾。また、FEV 1.0, PEF のいずれかが 12% 以上もしくは FEV 1.0 が 200 mL に満たない程度の改善が認められた場合を不変、デバイス変更等により FEV 1.0, PEF 等が低下した場合を悪化とした。

また、吸入流速と呼吸機能検査値の関係についての報告されている内容⁹⁾との相関を調べるために、デバイスごとに求めた吸入流速値と FEV 1.0, PEF との関連性について検討した。吸入流速と呼吸機能検査値の関連性はピアソンの相関係数検定を用いて検討を行い有意水準 5% 以下として評価した。

複数の DPI デバイスを併用している患者では、それぞれの DPI デバイスによる吸入流速を測定し、DPI デバイスの比較についても検討した。

結 果

吸入流速は Turbuhaler が 58.1 ± 15.6 L/min, Diskus が 82.3 ± 29.5 L/min であった (Table 1)。また、吸入流速平均を求めるための3回の測定中、5 L/min 以上の誤差を生じた症例はなかった。

Turbuhaler 使用患者の 25% (9 人/36 人) と Diskus 使用患者の 13.5% (15 人/111 人) は両剤を吸入する際に必要な最低吸入流速である 30 L/min 以上であったが吸入テスターの反応がなくうまく吸入できていない可能性が考えられた。うまく吸入できていない可能性が考えられた 24 人中、8 人は吸入指導によって吸入流速の増加と吸入テスターの反応が認められた (Fig.1)。このうち、呼吸機能検査値は、死亡 1 人、他院への変更 3 人を除く 4 人全員が改善した (Fig.2)。吸入指導でも改善しなかった患者

Table 1. Patient Background.

Sex (M:F)	78:57
Age (range)	60.4(28-82)
Mean FEV1.0(L/sec)	1.73 ± 0.86
Mean FEV1.0%	63.7 ± 15.6
Mean PEF(L/sec)	4.06 ± 2.31
The inspiratory flow rate of Turbuhaler. (L/min)	58.1 ± 15.6
The inspiratory flow rate of Diskus. (L/min)	82.3 ± 29.5
	(mean $\pm$ S.D.)
Bronchial Asthma Stage	
step 2	38
step 3	73
step 4	24

Fig. 1. The Effect of Inhalation Instruction.

16 人のうち死亡 2 人, 他院への変更 2 人, 変更拒否 1 人を除く 11 人に対してデバイス変更が行われた. デバイス変更は Turbuhaler から HFA-BDP へが 4 人, Discus

から HFA-BDP へが 6 人, Turbuhaler から Diskus へが 1 人で, 呼吸機能検査値は 8 人が改善し, 3 人は不変で, 悪化した症例はなかった(Fig.3).

Fig 2 . The Respiratory Function Test Value Change of the Inhalation Flow Rate Improvement Patient by Instruction.

The content of device change.

Patient number	A	B	C	D	E	F	G	H
device	T→H	D→H	T→H	D→H	D→H	T→H	D→H	T→D

T:Turbuhaler®, D:Discus®, H:HFA-BDP

Fig 3 . A Device Change Effective Patient's Respiratory Function Test Value Change.

呼吸機能検査値と吸入流速の関係では、FEV_{1.0}とTurbuhaler 吸入流速との相関関係は $p=0.05$ $r=0.49$ で、Diskus 吸入流速との間では $p=0.0005$ $r=0.48$ であった。PEF では Turbuhaler 吸入流速および Diskus 吸入流速の相関関係は Turbuhaler : $p=0.004$ $r=0.67$, Diskus : $p=1.04 \times 10^{-7}$ $r=0.51$ となり、これまでに報告されている内容と同様に呼吸機能検査値の中で最も高い相関性を示した(Fig.4)。

デバイスの比較では Turbuhaler と Diskus 併用患者 12 人の吸入流速平均値から Turbuhaler に Diskus の 1.42 倍の吸入抵抗を認めた(Table 2)。そこで、Diskus 使用患者のうち吸入流速が 55 ~ 100 L/min の患者 53 人に Turbuhaler の吸入テストと Turbuhaler のアダプターを着けたインチェックでの調査を行ったところ、吸入流速が 55 ~ 70 L/min 以下の患者の 33%(7/21 人)で Turbuhaler の吸入テストでは反応が認められず吸入流速は 50 L/min 以下になった。

考 察

DPI-ICS は吸入手技の簡便性および吸入効率の良さから第一選択薬として選ばれるようになっている(Global Initiative for Asthma Pocket Guide, http://www.sma.org/sdi/articles/asthma_pediatrics_pocket_guide.pdf # search = 'POCKET%20GUIDE%20FOR%20ASTHMA' Global Initiative For Asthma, 2004, pp.16-17.)。しかし、今回の調査結果より、DPI 使用中の外来患者では 16%(24/147)と多くの患者がうまく吸入できていない可能性があることがわかった。このうち 8 人は吸入指導によって呼吸機能検査値が改善していることから、吸入指導を正しく理解した薬剤師による適切な吸入指導の重要性を改めて認識した。

日本で発売されている DPI-ICS のうち、Turbuhaler と Diskus は吸入流速が 30 L/min 以上の吸入流速で吸入できるといわれている。吸入テストも Turbuhaler では 35 ± 5 L/min, Diskus では 30 L/min で反応するように設定されているため吸入流速が 40 L/min 以上であれば吸入

Fig 4-1 . Relation between the Diskus Inspiratory Flow rate and PEF.

Fig 4-2 . Relation between the Turbuhaler Inspiratory Flow Rate and PEF.

Table 2 . Discus, a Turbuhaler Concomitant Use Patient's Inhalation Flow Rate Comparison.

sex (Age)	device	Incheck Data	D/T	sex (Age)	device	Incheck Data	D/T
M 74	D	110	1.3	F 80	D	73	1.6
	T	85			T	45	
M 78	D	90	1.8	M 74	D	85	1.1
	T	50			T	80	
M 34	D	100	1.3	F 60	D	110	1.6
	T	80			T	70	
M 69	D	65	1.3	M 73	D	100	1.3
	T	50			T	75	
M 77	D	80	1.5	F 78	D	50	1.7
	T	55			T	30	
F 56	D	83	1.3	M 75	D	55	1.4
	T	65			T	40	

T: Turbuhaler® D: Discus®

D/T: Incheck Discus® Data/Incheck Turbuhaler® Data

テストの反応は得られるはずである。しかし、吸入流速が 40～50 L/min の患者でも吸入テストの反応が認められなかったことから、吸入流速が 50 L/min 以上ないとうまく吸入できない可能性が考えられる。

吸入指導を行っても吸入流速の改善が認められず、デバイスの変更が行われた患者 11 人中 8 人で呼吸機能検査値の改善が認められ、呼吸機能検査値で 30% 以上の改善を認めた症例の存在などからデバイス適正の確認は必須であると考ええる。また、DPI-ICS の吸入残渣の改善に複数回吸入する手技が報告されている¹⁰⁾。最低限必要な吸入流速以上での繰り返し吸入は有効であることは間違いない。しかし、治療に必要な吸入流速が得られない患者では複数回吸入しても十分な効果が得られない可能性も考えられる。そのため DPI-ICS 導入時からの効果的な使用を考えるならデバイス適正を確認した後での処方徹底する必要があると考える。

吸入流速と呼吸機能検査値の関係は、PEF で 2 L/sec 以下の場合は吸入流速が必要量に満たなかった症例を多く認めたため、PEF が 2 L/sec 以下の呼吸機能が低下した患者への DPI の選択は特に注意が必要だと考える。しかし、呼吸機能検査からだけでは吸入できるかの確実な判断ができないため、やはり、デバイス適正を確認した後での処方徹底する必要があると考える。

デバイスの比較では、Turbuhaler は Diskus よりも吸入抵抗が高いことが *in vitro* 試験で報告されている¹¹⁾。しかし、Turbuhaler は薬剤量が少なく、操作が簡単なため高齢で呼吸機能が低下した患者には使いやすいと考えられていたが、今回の調査結果から、Turbuhaler は Diskus の平均 1.42 倍の吸入抵抗を認めた。この数値は報告さ

れている内容¹¹⁾と同程度であり臨床においても同様の結果であった。そのため早い吸入流速が得られにくい呼吸機能が低下した患者には吸入しにくいデバイスである可能性が示唆された。

成人喘息患者に対する ICS の第一選択は DPI であるが、吸入抵抗をもとに考えれば確実な吸入を得るために Diskus を選択した方がよいと考える。その後、副作用等の問題があった場合に Turbuhaler への切り替えを検討し、呼吸機能が低下した患者では吸入抵抗を生じない pMDI の選択を考慮する必要があると考える。また、Diskus のみを使用している患者のうち、Turbuhaler はうまく吸入できない可能性がある患者が 7%(7/96)存在することや、PEF で 2 L/sec 以下の患者は慎重なデバイス選択の必要が考えられることから、インチェック®および吸入テストでデバイスの適性を確認した後に処方するシステムを確立する必要があると考える。それは、薬剤に対する知識や操作上の問題点も含めたデバイスに対する知識を持ち、患者の声を受け止めることができるのは薬剤師だけであると考えからである。

今回の指導やデバイス変更による呼吸機能改善という結果から、調査した DPI 使用患者の 16%(24/147)がうまく吸入できていない可能性があった原因は、完全に理解されないまま指導を終えた医療者側の不適切な吸入指導や適正なデバイスであるかを確認していなかったことが原因であると考ええる。そこで、処方前に適正なデバイスを確認する必要があると考え、三重中央医療センターでは、薬剤師が適正なデバイスを選択した後に医師が吸入薬を処方するシステムを試行している(Fig.5)。また、吸入指導方法についても地域の薬剤師会と協議を行い講

Fig 5 . The Trial of the ICS Selection by Mie Chuo Medical Center.

習会や勉強会を開き啓蒙活動を行っている。

今後はさらにデバイス増加が見込まれるため、一層デバイスの適正判断が重要になる。そこで、本システムの問題点の抽出ならびに改善を行いながら、より良いシステムへと発展させる必要があると考える。同時にデバイスを有する他の薬剤においても薬剤師が積極的に適性判断に加わり、適切なデバイス選択を通じて薬物療法に寄与することが今後の業務において必要であると考えている。

引用文献

- 1) S. Pedersen, O.R. Hansen, G. Fuglsang, Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler, *Archives of Disease in Childhood*, **65**, 308-319 (1990).
- 2) A. Malton, B.S. Sumby, I.J. Smith, A comparison of in vitro drug delivery from two multidose powder inhalation devices, *European Journal of Clinical Research*, **7**, 177-193 (1995).
- 3) A. Brindley, B.S. Sumby, I.J. Smith, D. Prime, P.A. Haywood, A.C. Gant, Design Manufacture and Dose Consistency of the Serevent Diskus Inhaler, *Pharmaceutical Technology Europe*, **JANUARY**, 14-22 (1995).
- 4) Hartwig Steckel, W. Bernd, In vitro evaluation of dry powder inhalers : drug desposition of commonly used devices, *international journal of pharmaceutics*, **154**, 19-29 (1997).
- 5) D. Prime, P.J. Atkins, A. Slater, B. Sumby, Review of dry powder inhalers, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **26**, 51-58 (1997).
- 6) H. Ohbayashi, H. Yamase, An evaluation of the acceptance of budesonide turbuhaler by older japanese patients with bronchial asthma when changed from fluticasone propionate (FP) or beclomethasone dipropionate (BDP), *Jpn. J. Allergol*, **52**, 39-42 (2003).
- 7) H. Ohbayashi, The small airway inflama of athmatic patients who have used dry powder type inhaled steroid for moderate-long term evaluated by induced sputum and the efficacy of HFA-BDP (QVARTM) inhalation, *Jpn. J. Allergol*, **54**, 24-35 (2005).
- 8) 日本呼吸器学会肺生理専門委員会, “呼吸機能検査ガイドライン”, メディカルレビュー社, 東京, 2004. pp.12-23.
- 9) H. Tanaka, M. Hashimoto, S. Sahara, T. Ohnishi, M. Fujii, K. Suzuki, T. Saikai, S. Abe, Pathological and radiological approach to the small airway disease in asthma : Limitation of current inhaled corticosteroid therapy, *Allergology International*, **53**, 1-6 (2004).
- 10) H. Yamashita, Y. Ohta, T. Kawakatsu, Y. Ueda, Evaluation of Dry Powder Steroid Inhaler in Instruction on the Use, *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **28**, 456-460 (2002).
- 11) M.E.A.C. Broeders, J. Molema, N.A. Vermue, H.Th.M. Folgering, Peak inspiratory flow rate and slope of the inhalation profiles in dry powder inhalers, *European Respiratory Journal*, **18**, 780-783 (2001).