フルタイド®導入による吸入ステロイドのコンプライアンスの改善 第1報 患者アンケートを中心として

小島一晃*†¹, 丸山 顕†¹, 近藤真弓†¹, 福永善郎†¹,
福間英紀†², 北 英夫†², 安場広高†²
高槻赤十字病院薬剤部†¹, 同呼吸器科†²

Improvement in Compliance with Inhalation Steroids by Fluticasone and Diskhaler® First Report : Examination by a Questionnaire Survey of Patients

Kazuaki Kojima*†¹, Ken Maruyama†¹, Mayumi Kondo†¹ Yoshiro Fukunaga†¹,
Hideki Fukuma†², Hideo Kita†² and Hiroataka Yasuba†²
Department of Pharmacy†¹ and Respiratory Medicine†², Takatsuki Red Cross Hospital

〔Received October 16, 2000〕
〔Accepted January 15, 2001〕

It is generally known that the regular use of inhalation steroids plays an important role in asthma treatment. However, when giving instructions for the inhalation of beclomethasone dipropionate using Inspire Ease® spacers (BDP+IE), difficulty of inhalation techniques may sometimes lead to a reduction in patient compliance. The inhalation of fluticasone propionate (FP) using Diskhaler®, which was newly introduced in Japan in December 1998, shows a stronger antiinflammatory action and thus requires a simpler inhalation technique. It is thus considered that switching from BDP+IE to FP might therefore improve patient compliance with inhalation steroids.

To investigate the patient preference for both inhalation agents, we conducted a questionnaire survey in 95 asthmatic patients in whom BDP+IE was switched to FP. Furthermore, we examined whether or not any improvement in the pulmonary functions was observed in the patient evaluation.

As a result, 76.8% of the patients preferred FP because of its easier portability, it was easier to use and required a smaller numbers of inhalations. The subjective symptoms improved in 58.9% of the patients while the pulmonary functions improved in most patients. However, some elderly patients reported BDP+IE to be preferable mainly due to the fact that they were accustomed to the procedure.

We conclude the use of FP improves compliance since 76.8% of the patients preferred it to BDP+IE which thus increased patient compliance which therefore resulted in an improvement of pulmonary functions.

Keywords — asthma, compliance, beclomethasone dipropionate, fluticasone propionate, patient preference, questionnaire

緒 言

喘息治療薬の中でも、吸入ステロイドは最も重要な薬

剤に位置づけられている。厚生省作成の喘息のガイドラインにおいても、ステップ1の軽症間欠型から吸入ステロイドを導入する方針となっていることは周知の通りで

†^{1,2} 大阪府高槻市阿武野 1-1-1 ; 1-1-1, Abuno, Takatsuki-shi, Osaka, 569-1096 Japan

ある¹⁾(Table 1)。

しかし、本邦では吸入薬という剤形への認知度が低い
ためか、患者側のコンプライアンスに問題があり、処方
されても実際に正しく吸入されていないケースがまだ見
られるのが実状である。正しい手技で指示された通りの
回数を毎日吸入しなければ、期待される喘息発作の予防
効果は見られない。コンプライアンス向上のためには、
吸入手技の習得はもちろんであるが、それ以外に、喘息
の長期管理のために吸入ステロイドが重要な役割を果た
すこと、および予防薬であるため発作がなくても毎日吸
入しなければならないこと、などといった吸入意義を理
解させることが大切である。さらに、patient preference
(製剤に対する患者の好みや使いやすさ)を考慮して適
切な剤形を選択することも必要と考えられる²⁾。

従来からの beclometasone dipropionate (BDP) を Inspire
Ease[®]で吸入する方法(以下、BDP+IEと略す)は、外
出時の携帯性の悪さや操作の煩雑さなどの点がノンコン
プライアンスの要因となるのではないかという印象を吸
入再指導の際に受けていた。これに対し、1998年12月に
本邦に導入されたフルタイド[®]すなわち Diskhaler[®]型の
吸入ステロイドである fluticasone propionate (FP) は、
携帯性もよく、1日の吸入回数も少なくてすむなどの手
技上の利点があるとともに、抗炎症効果も BDP の約 2
倍であるとされている^{3,4)}。したがって BDP+IE から FP
に切り替えることにより、吸入ステロイドのコンプライ
アンス向上が期待できるのではないかと予想された。

本報告では、まず両薬剤に対する患者の好みや使いや
すさの評価(patient preference)を調査するために BDP
+IE を使用中の患者で、途中から FP に切り替えた患者
を対象とし、両吸入薬の使い勝手や効果の実感などを比
較してもらうアンケート調査を行い、両薬剤に対する評
価の差を検討した。患者の声を医療者側の先入観を入
れないで聞き取るため、症例数を多くするとともに FP
発売直後に行うことにした。また、薬剤の変更による患
者自身の評価の差が、肺機能の変化に反映されているか

どうかについても若干の検討を加えた。

対象および方法

対象は、当院呼吸器科の同一主治医に受診中の BDP
+IE を使用しているコンプライアンスが良好な気管支
喘息患者95名で、その内訳は、男性56名、女性39名であ
り、その平均年齢は55.9歳であった。気管支喘息の重症
度は、日本アレルギー学会の分類で全例中等症であ
り、55例がピークフローモニタリングを実施していた。
BDP+IE の1日使用量は400~1200 μ g(1パフ100 μ g
製剤)であり、FP の1日使用量は400~800 μ g(1プ
リスター200 μ g 製剤)であった。また、1回の処方日数
は同じとなるよう配慮した。

1998年12月から1999年2月にかけて、BDP+IE を使
用中の患者に FP の発売開始と使用方法を説明し承認を
得たあと、使用感についてのアンケートの実施を予告
し、その薬の特徴として新しい製剤であるということだ
けを伝えた。1カ月間 FP を使用した時点で、①どちら
が使いやすいか、②FP の使いやすい点、③FP の使いに
くい点、④FP 変更後の症状はどうか、⑤今後どちらを
使用したいか、の5項目からなるアンケート調査を外来
受診時に実施した。②③については、予想される回答を
載せておき制限なしにチェックを付ける形式としたが、
それ以外に自由回答欄も設けた。

結 果

1. アンケート調査について

質問1の「どちらの吸入器具が使いやすいですか」に
対しては、「FPの方が使いやすい」79.7%、「BDP+IE
の方が使いやすい」10.6%、「どちらでもよい」9.7%と
いう結果であった(Fig. 1)。

質問2の「FPのどういう点が使いやすいですか」に
対して、あらかじめ質問票に記載してあった項目に関し
ては、「吸入操作が簡単」62名、「持ち運びに便利」61
名、「補助器具がいらない」39名、「吸入回数が少なくて

Table 1. 吸入ステロイド剤の段階的薬物療法(成人)
(厚生省ガイドラインより抜粋)

ステップ1 軽症間欠型	ステップ2 軽症持続型	ステップ3 中等症持続型	ステップ4 重症持続型
BDP 200 μ g/日 FP 100 μ g/日 連用考慮	BDP 200~400 μ g/日 FP 100~200 μ g/日 連用	BDP 400~800 μ g/日 FP 200~400 μ g/日 連用	BDP 800~1600 μ g/日 FP 400~800 μ g/日 連用

BDP : beclometasone dipropionate

FP : fluticasone propionate

すむ」30名という結果であった。自由回答としては、「使用した回数がわかる」5名、「吸入時の刺激感・違和感が少ない」5名、「使ったあと捨てやすい」1名、「あらゆる点で使いやすい」1名という回答内容であった(Fig. 2)。

質問3の「FPのどういう点が使いにくいですか」に対して、質問票に記載してあった項目に関しては、「ディスクが入れにくい」6名、「吸入操作がわかりづらい」4名、「ディスクがかさばる」2名、「むせる」2名、「以前の方法が慣れている」6名という結果であった。自由回答では、「声がかすれる」2名、「全部吸い込んだか即座にわかりにくい」1名、「人の口と大きさが違いすぎる」1名、「粉が散るしすぐうがいが必要」1名、「回転しにくく穴あけの操作が難しい」1名という回答内容であった(Fig. 3)。

質問4の「FPを使ってから喘息の症状はどうになりましたか」に対しては、「よくなった」58.9%、「変わらない」36.8%、「BDP+IEの方がよかった」3.2%、「わからない」1.1%という結果であった(Fig. 4)。

質問5の「今後FPを使用したいですか」に対しては、「使用したい」76.8%、「どちらでもよい」17.9%、「以前の器具(BDP+IE)がよい」3.2%、「無回答」2.1%

Fig. 1. 質問1の結果
「どちらの吸入器具が使いやすいですか」

Fig. 2. 質問2の結果
「FPのどういう点が使いやすいですか (複数回答可)」

という結果であった(Fig. 5)。

2. 肺機能（ピークフロー値）の改善について

BDP+IEからFPへの変更によって症状がよくなったと回答した患者のうち、客観的な指標であるピークフロー値にも改善が見られた代表的な3つのケースを以下に示す。

○症例1：同投与量での変更例 (Fig. 6)

BDP+IEを1日400 μ g (2パフを1日2回) からFPを1日400 μ g (1プリスターを1日2回) に変更したところ、朝のピークフロー値の平均で約70L/分の上昇が見られ、400L/分を超えることが多く、グリーンゾーンに達して安定するようになり、喘息の自覚症状がほとんど消失した。なお、併用薬剤の変更はなかった。

○症例2：コンプライアンスの維持による増量成功例 (Fig. 7)

BDP+IEを1日600 μ g (3パフを1日2回) の投与では、ピークフロー値が不安定で症状も持続していたため、1日投与量の増量が必要であったが、1回のパフ数もしくは1日の吸入回数を増やそうとすると、主に手技の煩雑さから指示通り吸入できなくなっていた。そこで、FPを1日800 μ g (2プリスターを1日2回) への変更を試みたところ、吸入手技の簡便さからコンプライアンスを維持しながらの増量が可能となった。その結果、ピークフロー値が約80L/分上昇し、400L/分で安定するようになり、屯用で用いていたプロカテロールの吸入回数も減少した。

○症例3：増量により気管支拡張剤が中止できた例 (Fig. 8)

発作もなく症状が安定している患者で、BDP+IEを1日400 μ g (2パフを1日2回) からFPを1日800 μ g (2プリスターを1日2回) に変更したところ、気管支

Fig. 3. 質問 3 の結果
「FP のどういう点が使いにいくですか (複数回答可)」

Fig. 4. 質問 4 の結果
「FP を使ってから喘息の症状はどうになりましたか」

Fig. 5. 質問 5 の結果
「今後 FP を使用したいですか」

拡張剤である徐放性テオフィリンの内服を中止してもピークフロー値の低下は認められなかった。

考 察

1. アンケート結果について

FP と BDP+IE の相違点としては、ドライパウダーとエアロゾルという剤形上の違いはもちろんであるが、患者にとって、両者の操作感すなわち吸入器具の違いというものが大きいのではないかと考えられる。質問 1 の回答では、約 8 割の患者が BDP+IE (Inspire Ease®) より FP (Diskhaler®) の方が使いやすいと回答しており、こ

Fig. 6. 症例 1 の治療経過
同投与量での変更例

Fig. 7. 症例 2 の治療経過
コンプライアンス維持による増量成功例

Fig. 8. 症例3の治療経過
テオフィリンを中止できた例

れは、発売当初からいわれている使い勝手のよさが患者に評価されているといえよう。

具体的にどのような点が使いやすいかを分析してみると、質問2の結果が示すように、「吸入操作が簡単」「持ち運びに便利」「補助器具がいらない」「吸入回数が少なくてすむ」という回答が目立っているが、これらは、質問1の結果からしてある程度予想された回答であった。刺激感・違和感に関しては、質問2ではFPの方が「吸入時の刺激感・違和感が少ない」との回答であったが、逆に質問3ではFPでは「むせる」という回答もみられた。これは、FPの粒子構造と大きく関わりがあると考えられる。FPの粒子構造は、粒子径 $55\sim 88\mu\text{m}$ のlactose分子に、粒子径 $5\mu\text{m}$ のfluticasoneが絡み合っており、粒子径の大きいlactoseが粒子径の小さいfluticasoneを気管支入口まで運ぶcarrierとして働くことが知られている。fluticasoneだけでは吸入時に乱気流が発生し、1回の吸入量にばらつきが生じるためにこの粒子構造が設計されたが、このようなfluticasoneのスムーズな粒子の流れが、吸入時の刺激感や違和感を少なくする要因にもなっていると思われる。逆に、carrierであるlactoseが口腔・咽頭内に残留するため、「むせる」という回答になったのかもしれない。

FPが使いにくいと回答した患者の中では、「ディスクが入れにくい」「吸入操作がわかりづらい」といった回答が多かったが、これらは「以前の方法が慣れている」という回答に含めることもでき、BDP+IEからFPへの移行がスムーズに行えていない患者が少数ながら存在したことを示している。さらに、そのように回答した患者のほとんどが高齢者であり、高齢者にとってこの「慣れ」という問題が、FPへの移行を妨げる要因の1つとなっていると思われる。

症状の改善については、アンケート結果を見ると、「よくなった」という回答に続きFPに変更後も「かわらない」という回答が多く見られたが、これらのほとんどがピークフローが高値を示す安定期であったことを考慮に入ると、FP移行後の改善度は高かったと考察する。また、「BDP+IEの方がよかった」とした回答は、質問3との関連もあってかすべて高齢者であった。このうち1例は、その後のくり返し実施した吸入指導によりFPへ移行し、症状および肺機能の改善が得られたが、2例は客観的にも悪化がみられたためBDP+IEのままとした。この原因は明らかではないが、今後の検討を要する課題である。

FPのpatient preferenceを総合的に示す質問5の回答結果は、質問1の器具の使いやすさを問う質問とほぼ同様で、FPを今後も使用したいと回答した患者が約8割を占めていた。症状がよくなったと回答した患者のうち93.9%がFPを使用したいと回答しているのに対し、FPを使用したいと回答した患者のうち、症状がよくなったと回答した者の占める割合は60.8%にとどまっており、このことから、症状改善の自覚がないにもかかわらずFPを使いたいと評価している患者が多く存在したことがわかる。これは、効果よりもむしろ使い勝手のよさから、FPを好んでいる患者が多かったことを示している。

吸入ステロイドは吸入剤であるという性質上、内服薬に比べより患者の理解と主体性が求められる製剤であるといえるであろう。これまで、BDPの処方を受けても吸入方法が煩雑なために指示通り実行していない、コンプライアンスの悪い症例によく遭遇していた。再指導をくり返してもなかなか実行していただけないのである。その中で、使い勝手が悪いことや、人前では恥ずかしいなどの意見がしばしば聞かれていた。今回のアンケート調査により、こういった患者の意見をまとめることができたと思われる。したがって、吸入方法が簡単で携帯に便利であるという点で、患者に好まれている(patient preferenceが良好である)ということが、コンプライアンスの向上に役立つと期待することはごく自然であろうと考える。

2. 肺機能（ピークフロー値）の改善について

今回の報告は、FPのpatient preferenceを評価することが目的であるため、投与量等は統一しておらず種々のパターンが存在した。アンケート結果では、FPの使いやすさが大きく評価されるという結果となったが、症状がよくなったと回答した患者の実際の肺機能データを検討してみると、結果の項で示した通り3つのケースが最

もよくみられた。

症例1は、FPの抗炎症効果がBDPより優れていることをあらわしている例である。周知のように、局所における抗炎症作用の指標であるヒト血管収縮作用で、fluticasoneはbeclometasoneの約1.9倍強い効果を示すことが確認されている^{3,4)}。

症例2は、BDP+IEの増量が必要な状態となるも、これ以上1回のパフ数や1日の吸入回数を増やすとコンプライアンス低下が懸念されたケースである。このような場合、FPに切り替えることにより、1日の吸入回数を変更せずに吸入ステロイドの増量が行え、その結果ピークフローの高値安定が期待できる。FPの投与回数については、用量設定試験の際のラット Carrageein 足蹠浮腫抑制試験において、beclometasoneが3時間まで作用が持続したのに対し、fluticasoneは5時間まで持続したことから、投与回数を1日4回以下にできることが示唆されていた^{3,5)}。欧州での臨床試験で、1日2回投与でも4週にわたり朝夕のピークフロー値の改善と夜間を含め1日を通しての症状改善を認め、十分な臨床効果があると判定されたため、投与回数を1日2回に設定したとされている⁶⁾。このように、FPは1日2回投与が標準であるが、BDP+IEの1日標準4回投与に対し、吸入回数の少なさにおいてコンプライアンス向上が期待できる。また、FPは、200 μ gの高用量の製剤が発売されており、やはり吸入回数の少なさという点からステロイド吸入増量時のコンプライアンス向上につながると考える。

症例3のように、BDP+IEからFPへ吸入回数を変更しないで切り替えたところ、徐放性テオフィリンの内服を中止してもピークフロー値が低下しなかったというケースも存在した。これは、結果的に吸入ステロイドを増量したことより、気道炎症による気管支の気道過敏性が十分抑制されたと考えることができる。FPに切り替えたことにより、1日の吸入回数の変更なしにテオフィリン内服が中止できたことになり、患者にとって非常に有意義であったと思われる。

ここで挙げた3つの例のように、FPに変更することにより、投与量が同じでもより高い効果を得ること、同じ吸入回数でありながら効果をより上げること、他の薬剤を減量すること、が可能となることが、患者にも医療者にも理解されやすく、喘息治療のうえで大きなメリットになると考えられる。

3. まとめ

BDP+IEからFPへ変更した患者へのアンケート調査により、1) FPは使い勝手のよさから患者に好まれているということ、2) 自覚症状だけでなく客観的指標であるピークフロー値においても改善した患者が多かったこと、がわかった。すなわち patient preference が良好であったことが第一に挙げられ、それがコンプライアンス向上につながり、その結果として症状の改善に至ったのであろうと考えられる。しかし、「BDP+IEの方が使いやすい」、もしくは「どちらでもよい」と回答した高齢者も見られ、高齢者にとって「慣れ」の問題は意外に大きく、FPの吸入指導の際に十分留意する必要があると考えられる。

引用文献

- 1) 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追補版，75-77(1998)。
- 2) J. Lenney, Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices, *Respiratory Medicine*, **94**, 496-500(2000)。
- 3) フルタイドロタディスク®インタビューフォーム。
- 4) G. H. Phillips, Structure-activity relationship of topically active steroids. The selection of fluticasone propionate, *Respiratory Medicine*, **84**, 19-23(1990)。
- 5) 藤原肇, Fluticasone Propionateの抗炎症作用，基礎と臨床，**26**, 1271-1295(1992)。
- 6) R. Dahl, A dose-ranging study of fluticasone propionate in adult patients with moderate asthma. International Study Group, *Chest*, **104**, 1352-1358(1993)。