患者の肺機能測定によるフルタイド®の吸入回数の評価

百瀬泰行*†¹, 前澤佳代子†¹, 宮尾素子†¹, 小泉 玲†¹, 藤本圭作†²,
山口伸二†², 久保恵嗣†², 太田 伸†¹, 全田 浩†¹, 大森 栄†¹

信州大学医学部附属病院薬剤部†¹

信州大学医学部第一内科†²

Evaluation of the Number of Inhalations in Fultide® Required by Patients Based on the Findings of Pulmonary Function Tests

Yasuyuki Momose*†¹, Kayoko Maezawa†¹, Motoko Miyao†¹, Rei Koizumi†¹,
Keisaku Fujimoto†², Shinji Yamaguchi†², Keiji Kubo†², Shin Ohta†¹,
Hiroshi Zenda†¹ and Shigeru Ohmori†¹

Department of Pharmacy, Shinshu University Hospital†¹

First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine†²

[Received March 7, 2002
Accepted November 9, 2002]

Unlike conventional metered-dose inhalers (MDI), Fultide® is a dry powder inhaler for which a sufficient diffusion of the drug into the lung requires an inhalation rate higher than that for MDIs. In this study, we determined the inhalation rate, inhalation time and inhaled volume using a spirometer based on the instructions for inhalation provided by the manufacturers. We assessed the possibility of problems with the Fultide® Diskhaler® both in terms of the inhalation rate and the results of pulmonary function tests in elderly patients and those who had a poor pulmonary function. In addition, we checked the amount of the drug that remained in the blister in order to investigate how many times patients could inhale it completely.

As a result of our investigation, we found that all patients in this study had a satisfactory inhalation rate of greater than 60L/min, which achieved sufficient diffusion of the drug into the lung. The inhalation rate did not change with age. In the pulmonary function tests, there was a significant difference between the asthmatic and COPD groups in %FEV1.0, but not in the inhalation rate. These results indicate that the Fultide® Diskhaler® can be useful even in elderly patients or in those with a poor pulmonary function.

Regarding the number of inhalations required to completely empty the drug remaining in the blister, 90% of the patients were able to inhale the drug completely within three inhalations, regardless of their age and the type of disease. Accordingly, instructions for patients should stipulate the need to make at least three inhalations per blister.

Keywords — fluticasone propionate, inhalation rate, Fultide, COPD, bronchial asthma, Diskhaler

緒 言

喘息および慢性閉塞性肺疾患(COPD)において、ステ

ロイド吸入療法は喘息治療ガイドライン¹⁾における薬物療法の重要な位置をしめている。しかし、吸入操作および吸入動作が正確にできるかどうかによって、治療効果

†^{1,2} 長野県松本市旭 3-1-1 ; 3-1-1, Asahi, Matsumoto-shi, Nagano, 390-8621 Japan

に大きな差が生じるため服薬指導の重要性が指摘されている²⁾。フルタイドロタディスク®は、ディスクヘラー型ドライパウダー吸入薬であり、従来の定量噴霧式吸入薬(MDI)とは操作方法や吸入動作に大きな違いがある³⁻⁶⁾。フルタイドロタディスクヘラー®の操作性について、著者らはMDIと比較調査を行い、操作方法是何度かの練習により習得が可能であるものの、一連の吸入動作のなかでMDIと吸入動作が大きく異なる「すばやい吸い込み」に多少の戸惑いを見せる患者が多いことを報告している⁷⁾。ドライパウダー吸入薬であるフルタイド®が肺内に十分到達するには60L/min以上の吸気速度が必要とされているが⁸⁾、その吸気速度がただ「すばやい吸い込み」と言うだけでは患者にとって漠然として理解しにくい。また、フルタイドロタディスクヘラー®に添付されているディスク装着方法および吸入方法説明書には、1回の吸い込み動作終了後、同様の動作を1～2回繰り返すようにと記載されている⁹⁾。患者にわかりやすい吸入指導を行うには的確な表現や数値を用いるべきと思われた。われわれは、フルタイド®の服薬指導時に吸気速度、吸気時間、吸気量を測定し、肺機能検査値を合わせ高齢者や肺機能低下例においても吸気速度に問題がないか確認を行った。その際、ブリスター内の薬剤残量を確認し、何吸入で薬剤を完全に吸いさけるかを検討した。

方 法

1. 調査方法

吸気速度・吸入時間および吸気量はチェスト・エム・アイ社製スパイロメーター(MICROSPIRO HI-601)を用いて測定した。1ブリスター中の残量確認は、まず1回吸入してもらい、その後中に残ったフルタイド®の粉末を(ブリスター下部の穴から吸入容器に落ちないように注意し)、ブリスター上部のアルミ箔を取り除き残量確認した。2吸入目以降は、取り除いたアルミ箔の部分に、初めに開けた穴と同じ大きさの穴を開け無色透明なプラスチック板を乗せて吸入してもらい、残量を確認した。その際、気流の変化が生じないようできる限りプラスチック板をブリスターに密着させた。肺機能検査としては、努力性肺活量(FVC)、%努力性肺活量(%FVC)、1秒量(FEV1.0)、1秒率(FEV1%)、%1秒量(%FEV1.0)、ピークフローを初回フルタイド指導時に医師が測定した。

2. 対象患者

当院で平成11年3月～平成12年3月までの間フルタイド®吸入指導を行った外来患者および入院患者124名を調査の対象とした。吸入歴の内訳は、従来の定量噴霧式ステロイド吸入薬からフルタイド®に切り替えた患者が

61%(76名)、まったく新規に吸入薬を導入しフルタイド®を使用した患者が30%(37名)、一度使用していたが一時中断後、新たにフルタイド®を導入したものが9%(11名)であった。この内には、アレルギー学会の重症度分類¹⁰⁾における、軽症間欠型の患者はおらず、多くは中等症持続型であった。疾患別内訳は、喘息患者が68%(84名)、咳喘息もしくは咳喘息と喘息を合併している患者が9%(11名)、肺気腫患者が10%(13名)、喘息と肺気腫の合併患者が11%(14名)、慢性気管支炎が2%(2名)であった。これ以降喘息および咳喘息の集団を喘息群と呼び、肺気腫および慢性気管支炎さらにそれらの併発集団をCOPD群と呼ぶ。患者背景ならびに、年齢別吸気能を表1、図1に各々示した。

結 果

肺機能検査値は、喘息群のFEV1%平均値が76.1%であり、COPD群の50.9%より高い傾向が見られた。平均%FEV1.0は喘息群で87.6%であり、COPD群の61.8%より高値であった。しかし、吸気速度および吸気量には差は見られなかった(表1)。

年齢別吸気速度および吸気量では、吸気速度が、5歳未満192.6 L/min、50歳代197.4 L/min、60歳代183.6 L/min、70歳以上153.0 L/minであり、年代の高い方が吸気速度が多少低下する傾向にあったが有意な差ではなかった。吸気量の年代別の平均値は、5歳未満2.0 L、50歳代2.3 L、60歳代1.9 L、70歳以上1.7 Lであり、加齢により吸気量が多少落ちる傾向にあったが有意な差は認められなかった(図1)。

ブリスター内に薬剤がまったく残っていない状態になるまでに要した吸入回数を調べた結果、初回指導時1回の吸入で完了した患者は6%(6名)であり、3回の吸入後で約90%(82名)の患者が完全に吸入できた。吸入回数別の平均年齢を見ると、平均年齢が高いほど吸入回数が増加する傾向が見られた。吸入回数別の吸気量では、吸気量が低いほど吸入回数が増加する傾向が見られた。また、吸気速度においても、吸気速度の遅い方が吸入回数が増加する傾向が見られた。疾患別および性別による違いは見られなかった(表2)。

2～4週間後の次回来院時に行った再評価時の結果では、1回の吸入で完了した患者は12%(6名)で、3回の吸入後で90%(45名)の患者が完全に吸入することができた。これは、初回指導時とほぼ同様であった。吸入回数別の平均年齢、吸気量、吸気速度、さらに疾患別および性別による傾向においても、初回指導時と同様の傾向が見られた(表3)。

考 察

ドライパウダー吸入薬は、吸気と薬剤噴霧の同調が必要なく、患者自身のタイミングによって吸入できる¹¹⁾。一方、静止している薬剤を吸入するための気流を発生させるだけの力が必要でMDIよりも早い吸気速度が必要となることが指摘されている¹²⁾。フルタイドディスクヘラー[®]の吸入操作については、前澤らにより、練習により十分修得が可能であることが示されている¹³⁾。今回、喘息、COPDの患者を対象として検討を行った結果で、年齢別による吸気速度に差はなかったこと、吸気速度も60L/min以上を確保できていたことからフルタイド[®]は問題なく十分使用できる剤形であることが明らかと

なった。また、肺機能検査値が全体的に劣っているCOPD群と喘息群の比較では、%FEV1.0に有意差が見られたが、吸気速度および吸気量には、ほとんど差が見られなかった。これは、肺機能検査のように息を吐く場合には、胸腔内圧が上昇して末梢の気道がクラブスを起こすために気流閉塞が起こるが¹⁴⁾、フルタイド[®]吸入時のように息

表1. 疾患別にみた肺機能検査値と吸気速度および吸気量

疾患群	FEV1 % (%)	%FEV1.0 (%)	吸気速度 (L/min)	吸気量 (L)
喘息群(n=63)	76.1±11.2	87.6±19.5	184.3±66.5	1.97±0.62
COPD群(n=22)	51.0±13.5	61.8±26.8	173.7±54.5	1.87±0.43

(mean±SD)

図1. 年齢別吸気速度および吸気量

表2. 1 プリスターを吸いきるのに要した吸入回数と患者背景

初回指導時

吸入回数	患者数(人)			性別 (M/F)	平均年齢 (yrs)	吸気速度 (L/min)	吸気量 (L)
	全数	喘息群	COPD群				
1回	6	6	0	5/1	49.5±16.1	209.6±56.0	2.46±0.75
2回	44	35	9	21/23	53.4±7.8	191.2±61.1	2.01±0.59
3回	32	23	9	15/17	56.4±16.8	156.2±47.3	1.78±0.41
4回	11	8	3	5/6	62.3±12.5	153.1±66.8	1.70±0.64

(mean±SD)

表3. 1 プリスターを吸いきるのに要した吸入回数と患者背景

再評価時

吸入回数	患者数(人)			性別 (M/F)	平均年齢 (yrs)	吸気速度 (L/min)	吸気量 (L)
	全数	喘息群	COPD群				
1回	6	6	0	3/3	41.8±19.7	220.4±74.0	2.59±0.74
2回	16	11	5	11/5	60.1±11.1	221.4±33.3	2.41±0.62
3回	23	17	6	17/6	59.5±15.4	180.8±45.5	2.17±0.83
4回	5	4	1	0/5	66.2±8.6	160.3±38.6	1.74±0.56

(mean±SD)

を吸う場合には、クラプス起きないので気流閉塞が起らないことによるものと推測された¹⁴⁾。このことから、肺機能の多少低下した患者においても使用可能と思われる。

対象患者は、各吸入回数別の吸気量および吸気速度にかなりのばらつきがあること、肺機能の経時的変動が考えられることから複数回の吸入が必要である。今回の結果(図2)より、吸入指導時に、3回以上の吸入を指導する必要があることが示された。また、年齢別の吸気量および吸気速度には差がないにも関わらず、吸入回数においては年齢が高くなるほど吸入回数が増加する傾向が見られたことも十分に考慮し高齢者の指導にあたることも必要であろう。加えて、ブリスター内の薬剤残量に影響を与える他の要因として、吸入動作も考慮すべきである。服薬指導時に「すばやく吸い込む」という動作以外に、穴あけや水平に保持するなどの吸入動作に関しても正確に行ってもらうように指導する必要がある。吸入指導時に、1回吸入後に、ブリスター上部のアルミ箔を取り除き、患者に薬剤残量を確認させたことにより、複数回の吸入の必要性を認識させることができたと思われる。このような指導方法はアドヒアランスの向上に有効であると考ええる。

著者らは、フルタイド®の適切な使用についての検討を行ってきている^{7,13,15)}。今回、患者の肺機能測定によりフルタイド®の吸入回数を評価した結果、すばやく吸い込み動作および正確な一連の吸入動作を適切に指導することにより、高齢者や肺機能低下患者においてもフルタイド®は適切に使用可能であることが示された。

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”, 牧野莊平, 古庄巻史, 宮本昭正監修, 6 患者教育, 医師と患者のパートナーシップ, 協和企画通信, 東京, 1998, pp. 57-63.
- 2) M.T. Newhouse, M.B. Dolovich, Control of asthma by aerosols, *N. Engl. J. Med.*, **315**, 870-874 (1986).
- 3) J.V. Palen, J.J. Klein, A.H. Kerkhoff, C.L. Herwaarden, Evaluation of the effectiveness of four different inhalers in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax*, **50**, 1183-1187 (1995).
- 4) K. Nielsen, L. Okamoto, T. Shah, Importance of Selected Inhaler Characteristics and Acceptance of a New Breath-Actuated Powder Inhalation Device, *Journal of Asthma*, **34**, 249-253 (1997).
- 5) W.B. Shieh, Preference for the Diskhaler Rather than Metered Dose Inhaler in Patients with Airway Obstruction, *Chang Gung Med. J.*, **17**, 20-27 (1994).
- 6) P. Mahajan, L. Okamoto, Patient Satisfaction with the Diskhaler and Inhaler, a New Multidose Powder delivery System for the Treatment of Asthma, *Clinical Therapeutics*, **19**, 1126-1134 (1997).
- 7) 百瀬泰行, 前澤佳代子, 宮尾素子, 小泉玲, 水谷光江, 寺元剛, 澤井孝夫, 藤本圭作, 山口伸二, 跡部治, 太田伸, 全田浩, ディスクヘラー型ドライパウダー吸入薬(プロピオン酸フルチカゾン)の有用性の評価, 第9回日本病院薬学会講演要旨集, 222 (1999).
- 8) H. Steckel, B.W. Muller, In vitro evaluation of dry powder inhalers I: drug deposition of commonly used devices, *International Journal of Pharmaceutics*, **154**, 19-29 (1997).
- 9) フルタイド® ロータディスク専用吸入器 ディスクヘラー® 吸入方法説明書.
- 10) 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”, 牧野莊平, 古庄巻史, 宮本昭正監修, 1 喘息の管理・治療の目標, 定義, 診断, 病型, 重症度, 協和企画通信, 東京, 1998, pp. 2-17.
- 11) 藤村直樹, ドライパウダー吸入—特徴と展望—, 呼吸, **15**, 502-508 (1996).
- 12) D. Prime, P.J. Atkins, A. Slater, B. Sumby, Review of dry powder inhalers, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **26**, 51-58 (1997).
- 13) 前澤佳代子, 百瀬泰行, 宮尾素子, 小泉玲, 藤本圭作, 山口伸二, 久保恵嗣, 太田伸, 全田浩, 大森栄, フルタイド®を適切に使用するための患者モニタリング第1報 操作性評価と患者満足度, 医療薬学, **28**, 347-352 (2002).
- 14) T. Enger, J. H. Heinig, F. Madsen, K. Nikander, Peak inspiratory flow and inspiratory vital capacity of patients with asthma measured with and without a new dry-powder inhaler device (Turbuhaler®), *European Respiratory Journal*, **3**, 1037-1041 (1990).
- 15) 百瀬泰行, 勝山善彦, 前澤佳代子, 宮尾素子, 小泉玲, 水谷光江, 寺元剛, 跡部治, 太田伸, 全田浩, ディスクヘラー型ドライパウダー吸入薬(フルタイド®)の副作用軽減の試み, 第10回日本病院薬学会年会講演要旨集, 248 (2000).