

前向き無作為抽出吸入ステロイド剤使用， 非使用患者における慢性閉塞性肺疾患急性増悪時 細菌気道感染の及ぼす影響検討

西澤 芳 男^{1,2,3)} 西澤 恭 子^{4,5)} 後藤・グレイシィ・広恵⁵⁾

吉岡 二三⁶⁾ 伏木 信次²⁾

- 1 西沢クリニック
- 2 京都府立医科大学 大学院 医学研究科 分子病態病理学
- 3 滋賀医科大学 麻酔学教室
- 4 大阪成人病センター 研究所病理学部門
- 5 大阪大学 大学院 薬学研究科 環境病因病態学
- 6 吉岡医院

A Randomized Prospective Study of Pathological Bacterial Infarction in Patients with An Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) That Possibility Inuced Acute Exceerbation of This Disease in Patients with COPD with Glucocorticoid Inheted Therapy Such As Beclomethasone Dipropionate (BDP) Compared with These Patients without Use of BDP.

Yoshio NISHIZAWA^{1,2,3)}, Yasuko NISHIZAWA^{4,5)}, Hiroe Gracy GOTO⁵⁾,
Fumi YOSHIOKA⁶⁾, Shuichi NOSAKA³⁾, Yasunori AMEMORI³⁾,
Yoshikuni AMAKATA⁶⁾, Shinji FUSHIKI²⁾

1. Department of Pathology and Applied Neurobiology, Research Institute for The department of Respiratory and Allergic Medicine, Nishizawa clinic
2. Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate school of Medical Science, Department of Pathology and Applied Neurobiology
3. The Department of Anesthresiology, Siga University of Medical Science
4. Department of Pathology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases
5. Department of Clinical and Experimental Pathophysiology, graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University
6. The department of Internal Medicine, Yoshioka Clinic

The aim of this randomized clinical study for 3 years was to investigate the influence of glucocorticoid inhaled therapy such as beclomethasone dipropionate (BDP) in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) that were randomizedly divided into groups by computer. In the group A, these patients with COPD (n=120) were additional administration of inhaled BDP for 3 years.

Another these patients with COPD (n=119) were no additional administration of drugs and were followed up in the same condition. Body temperature, CRP titer, ESR (1hr) titer, peripheral venous cell count of white blood cells (WBC), its count of neutrophils and bacterial culture in sputum were used for diagnosis of acute exacerbation of COPD.

In these two groups, background characteristics did not significantly change. Body temperature, CRP titer, ESR titer, WBC counts, neutrophils during the acute exacerbation of COPD did not significantly change in the group A compared with the group B. In new typing severity diagnosis related with respiratory tract by Japanese chemotherapy association severity did not significantly change in severe, moderate and mild type, respectively, pathogenic bacteria such as streptococcus pneumoniae, staphylococcus aureus and other bacteria were similar specimen in both groups. The acute exacerbation of COPD may be related bacteria inhibition. However, randomized multicenter, prospective study suggested that BDP inhaled therapy might have little effect on respiratory bacterial infection during exacerbation of COPD. In addition, bacterial infections in upper and lower respiratory tract that could induce the acute exacerbation of COPD and these continuous infections could decrease VC, FEV_{1.0} and other pulmonary functional parameters. These studies are now underway in our clinics and hospitals.

結 言

気管支喘息 (Branchial asthma: 以下 BA と略す) に関し吸入ステロイド薬使用は BA 治療ガイドライン上欧米¹⁾, 日本²⁾においても強く提示され効果的な治療法として確立されている。一方, 慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: 以下 COPD と略す) における吸入ステロイド薬使用は欧米からの治療ガイドライン化が提唱^{3,4)}されつつあるが未だ抗コリン剤³⁻¹⁶⁾, β_2 刺激剤吸入薬¹⁰⁻²²⁾などと比較検討中であり, 一秒率低下を認めないことや, 抗コリン剤, β_2 刺激剤吸

入に比較し, 呼吸機能をやや改善されるか変化なく保つのに有用でないかと示唆されている段階である²³⁻²⁹⁾。COPD の中心的な管理研究である GOLD においても吸入ステロイド剤の治療位置づけ評価は定まっていない^{23-29, 30)}。しかし現実には, COPD 症例に対して吸入ステロイド剤が多用される現状, BA 時ウイルス感染 (以下 VI と略す) が増悪因子である^{1,2)} のに対し, COPD では気道細菌感染 (以下 BI と略す) が増悪因子である³¹⁾ (Fig. 1) ことを考え合わせると, COPD 急性増悪時に吸入ステロイド剤吸入による気道感染易感性に基づく BI の急

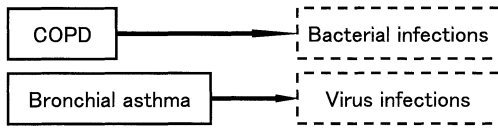


Fig. 1 Acute exacerbation chronic respiratory diseases during BDP inhaled therapy in patients with COPD or in patients with bronchial asthma

性増悪との関連性を検討する重要性が示唆される。

BA 患者では我々は 5 年間前向きに吸入ステロイド剤の 1 種 beclomethason dispropionate (BDP) 吸入患者群では非吸入患者群間に比較し気道 BI の有意増加を認め、RS 他 VI では BDP 吸入群が有意に多いこと³²⁾、また 20 年にわたる retrospective な研究から BDP 使用 BA 患者、アレルギー性鼻炎患者に AIDS 感染時に極めてよく似た様式での時極めて肺 Tbc 発祥の多いことを報告した³²⁾。

今回 BDP 吸入療法時 COPD 急性増悪時 BDP 使用に基づく気道 BI との相関関係の危険性は否定し得ないことより、前向き、無作為に 2 群に分けた COPD 患者群の一方に吸入ステロイド剤とし BDP、他方に吸入ステロイド剤を与えることなく 5 年間の COPD 急性増悪期の気道 BI に関し検討を加えた。

対象と方法

1. 倫理問題

当クリニック倫理委員会、治験小委員会に計り承認事項を文章化、同文章をもって患者同家族数名に別個面接、インフォームドコンセントし検討、質疑応答などの上納得を得られた COPD 診断基準に合致した^{3, 4, 30)}患者、同家族 2 名以上の自筆署名を持って本試験参加者とし登録した。尚、同期間は 1997 年 4 月 1 日より 2000 年 3 月 31 日の 3 年間とした。

2. 対象患者

COPD 患者と確認しえた対象患者をコンピューターでアランダムに 2 群に振り分け A 群 (n=112 例) には従来の治療に加えて BDP (600 μg/日) 以上の吸入にマルチボックスペーパーを用いて施行させ、一方 B 群 (n=109 例) は従来の治療を継続した。全症例中 A 群で 2 例 B 群で 2 例間接喫煙に基づくと考えられる COPD 患者がいたが残り全例は喫煙歴を有し High-resolution CT で肺気腫性病変存在を確認した (両群有意差なし、A 群で 110/112 (98.2%)、B 群で 106/109 (97.2%))。

3. 検討項目

検討因子は COPD 急性悪化時の動脈血ガス分析、体温の上昇、CRP、ESR 値、末梢静脈血総白血球数、同好中球数とした。

4. 喀痰の病原細菌分離・同定

COPD 急性増悪時、喀痰から細菌分離を試み、常在菌を除き分離菌を菌数の多少にかかわらず全て記載した。即ち、少数菌であっても COPD 急性増悪に関与する可能性は否定できないとの考えから本方法を採用した。臨床評価法で呼吸器感染急性増悪時の日本化学療法学会の新規判定基準に準じ軽症 (体温 ≤ 37.5°C かつ白血球数 ≤ 10000 個/μl かつ CRP ≤ 5mg/dl)、重症 (体温 ≥ 39.0°C かつ白血球数 ≥ 15000 個/μl かつ CRP ≥ 10mg/dl)、これら中間を中等症とした。

5. 呼吸機能

VC と FEV_{1.0} を検討項目とした。

6. 統計処理

値は平均値 ± SE で示し Student's t test 及び独立性検査を用いた。尚、P < 0.05 以下を有意差有りと判定した。

結 果

1. 両群背景因子

両群背景因子に何ら有意差を認め得なかった(結果省略)。A群で使用したBDP量は(平均812.5 μ g/日)であった。吸入は原則とし1日3~4回を原則とした。マルチボックススぺーサ装備と吸入後のうがい必須条件とした。

2. 臨床症状比較検討

3年間, prospective study中のCOPD急性増悪回数も両群間で何ら有意差を認めなかった。両群間で体温上昇を比較検討したが両群に何ら有意差は認め得なかった。また臨床検査上, 動脈血ガス分析で各値に何ら有意差を認めず, CRP値区分, ESR 1hr値区分, 末梢静脈血中

総白血球数, 及び好中球は各々の分面に区分した患者数比較検討上両群間になんら有意差を認めなかった(Table 1)。

3. 重症度からの分離

COPD急性増悪時日本化学用法学会新規呼吸器感染症重症度分類における区分を用いても両群間に何ら有意差を認め得なかった。(Table 2)

4. COPD急性増悪治療に要した日数, 使用抗菌剤

COPD急性増悪から完全治療状況に至るまでに要した日数(A群: 14.5 \pm 5.4日(4-25日))。

Table 1 Arterial blood gas, analysis, CRP, ESR, WBC Counts, neutrophil counts in peripheral vesuals blood and body temperature on admision in patients with an acute exacerbation of COPD

	Group A	Group B	Student's t test
Blood gas SaO ₂ (%)	98.2 \pm 1.4	97.7 \pm 1.2	NS
PaO ₂ (Torr)	56.2 \pm 13.6	53.6 \pm 10.5	NS
PaO ₂ (Torr)	43.8 \pm 12.5	46.2 \pm 11.0	NS
pH	7.42 \pm 0.10	7.45 \pm 0.22	NS
CRP (mg/dl)			
<5	31 (63.3)*	28 (62.2)	NS
5-9.99	10 (20.4)	9 (20.0)	NS
\geq 10	8 (6.3)	8 (17.8)	NS
ESR (mm/h)			
\geq 50	30 (61.2)	27 (60.0)	NS
51~99	10 (20.4)	9 (20.0)	NS
\geq 100	9 (18.4)	9 (20.0)	NS
WBC counts in peripheral venous blood (/ μ l)			
<10000	34 (69.3)	30 (66.7)	NS
10,000~14,900	12 (24.5)	13 (28.9)	NS
\geq 15000	3 (6.1)	2 (4.5)	NS
Neutorophil counts in peripheral verous blood (/ μ l)			
<9000	35 (73.5)	33 (73.3)	NS
9000~13990	12 (24.4)	11 (22.4)	NS
\geq 14000	1 (2.0)	1 (2.0)	NS
Body temperature (°C)			
<37.5	70 (62.5)*	71 (65.1)	NS
37.5-38.9	36 (32.1)	34 (31.2)	NS
\geq 39	6 (5.4)	4 (3.7)	NS

* %

Table 2 Classification of severity in patients with on an acute exacerbation of COPD

Severity	Group A	Group B	Student's t test
Mild	16 (32.7)*	15 (33.3)	NS
Modulate	30 (61.2)	28 (62.2)	NS
Severe	3 (6.1)	2 (4.4)	NS

* %

Table 3 Bacteria isolated from sputum-samples taken admission from patients with an acute exacerbation of COPD

Sputum bacterial culture	Group A	Group B	Student's t test
Pathogenic bacteria	64 (57.1)#	59 (54.1)	NS
Streptococcus pneumoniae	25 (22.3)	19 (17.4)	NS
Staphylococcus aureus	13 (11.6)	10 (9.2)	NS
Methicillin-resistant S. aureus	4 (3.8)*	3 (3.0)*	NS
Klebsiella pneumoniae	4 (3.8)	4 (3.7)	NS
Corynebacterium spp.	0 (0.0)	1 (0.9)	NS
Klebsiella oxytoca	1 (0.9)	1 (0.9)	NS
Haemophilus influenzae	0 (0.0)	1 (0.9)	NS
Pseudomonas aeruginosa	8 (7.1)	8 (7.3)	NS
Enterobacter aerogenes	3 (2.7)	4 (3.7)	NS
Moraxella catarrhalis	0 (0.0)	1 (0.9)	NS
Normal flora	48 (42.9)	50 (45.9)	NS

%

* Methicillin-resistant S. aureus/S. aureus

B 群：13.6±4.9 日（5-29 日）は何ら有意差が認められず，使用抗菌剤種でも，両群使用薬間に有意差を見つけれなかった（結果省略）。

5. COPD 急性増悪時喀痰排出からの病原菌分離

3 年間，prospesitive study 中の COPD 急性増悪回数も両群間で何ら有意差を認めなかった。COPD 急性増悪期喀痰内の病原菌を分離し常在菌を除外した。COPD 急性増悪時，喀痰より分離しえた病的細菌は細菌数に関係なく全て記載した。COPD 急性増悪期喀痰検出病原細菌症例は A 群 64/112 例（57.1%），B 群 59/109 例（54.1%）と両群共何ら有意差を認めなかった。検出菌は *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas*

aeruginosa, *Moraxella catarrhalis*, *Enterobacter aerogenes* であり A 群で *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* が増加しているように一見認められるが統計学的には両群間で有意差は認められなかった。即ち，BDP 使用の有意にかかわらず COPD 急性増悪時の病原体感染菌としては *S. pneumoniae*, *S. aureus* が多く認められた（Table 3）。

6. 呼吸機能変化

VC, FEV_{1.0} は A 群が B 群に比較し有意に低下の減少（共に P<0.05），臨床自覚症状（P<0.01）を認めた。（結果省略）

考 察

本論文では 3 年間，前向きに COPD 患者を登録し，従来治療に BDP（平均 812.5 μg/日）を加えた群（A 群）と従来治療群（B 群）の

間で COPD 急性増悪期 BDP 使用での病原菌気道感染増加が生じ、本感染が COPD 急性増悪と相関関係を有するか否かに関し検討を加えた。我々は同様の 5 年間に渡る前向き研究で BA 患者中 BDP 使用患者群と非使用患者群で気道病原体感染検討で BI は BDP 使用群で有意に多く認め、BDP 使用群各種気道 VI を有意に多数症例で認めた^{32, 33)}。真菌類の感染率も有意に高かった^{32, 33)}。吸入ステロイド剤使用時真菌感染増加は従来報告と同様であった^{34, 35)}。吸入ステロイド剤使用時気道 BI が増加しないという報告は散見される^{34, 35)}。しかし、我々の以前の BA 患者研究では吸入ステロイド剤使用時気道 BI が増加していたという今回とは異なる結果を得た³¹⁾。これは検討期間、症例数差による可能性は否定しえない。即ち A 群で *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* が有意差はないものの増加していたことは (Table 3) 症例数、検討期間 COPD 症状度別の分類を更に検討してゆくべき必要性を示唆する。今回は VI 及び真菌類感染に関して検討していない。しかし、COPD 急性増悪は気道 BI 関連性の相関関係が唱えられている³¹⁾。即ち、Fig. 1 に示した如く BA 急性増悪期には VI が COPD 急性増悪期には BI が重要であることを示唆する結果と考えられた。

Renkema ら²³⁾ はアトピー素因のない COPD 患者にブデゾニド 800 μ g/吸入/日を 2 年間観察し(1)一秒率低下(2)急性増悪頻度(3)同期間に変化を認めないことから臨床症状上 COPD に長期ステロイド吸入療法をすすめ、Dompleing ら²⁴⁾ は 2 年間、 β_2 刺激剤、抗コリン剤吸入のみ施行して 101 例の COPD 症例中 FEV_{1.0} が 80 ml/年以上低下した症例に 2 年間 BDP800 μ g/吸入/日追加すると年間(1)一秒量低下減少(2)症状軽減(3)増悪回数減少を認めたと報告している。その後 β_2 刺激剤や抗コリン剤と吸入ステロイド剤の併用、比較検討などいくつかの臨床研究がなされ^{25-29, 36-38)} 年内に吸入ステロイド剤は

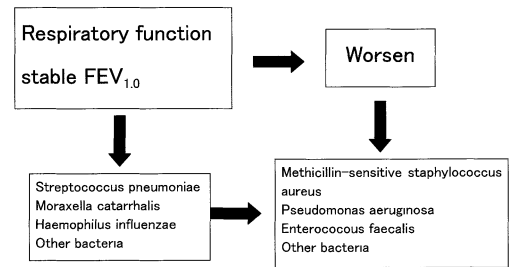


Fig. 2 Changing species of respiratory infection according to progression of COPD in patients with on acute exacerbation of COPD

COPD 薬の中心的役割にガイドライン上位位置付けられるのではないかと考えられる。

従って、吸入ステロイド剤使用中の気道 BI 感染は絶対に回避されるべき課題である。即ち、COPD 急性悪化時の細菌 (病原菌) 気道感染の重症・難治化は絶対に回避すべき課題である。Prospective study である渡辺らの臨床研究でも BDP 使用有無は COPD 増悪頻度に殆ど影響を与えない³⁹⁾ ことも示唆された。しかし、高度 COPD 患者では肺組織感染は肺抵抗力が低下し呼吸組織が低下している。このため BDP に易感染的な真菌感染^{2, 34, 35)}、また我々が前報で報告した気道 VI には十分の注意が必要である³²⁾。しかし、先前の如く、COPD の急性増悪因子は気道 BI と考えられており³¹⁾、直接気道 RI は COPD 悪化因子とならない可能性もある。

COPD 患者では *S. pneumoniae*, *H. influenzae* が喀痰より分離されることが多く、BI かの鑑別は困難である。しかし、抗菌剤投与で症状改善が認められたことより両菌を COPD 急性増悪関与細菌と考えた。また、COPD 悪化と共に喀痰より分離される細菌は *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* などから methicillin 感受性 *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. aerogenes* などの感染が増加すること (未発表データ) は肺気腫悪化時の感染菌交代と同様であった⁴⁰⁾。今回の検討

期間中肺 Tbc は幸にして一例もなかったが本試験終了直後 2 例の重症肺 Tbc が COPD 群から出現した (未発表データ)。大阪は他地域より肺 Tbc が多く耐性菌も多い⁴¹⁾。我々も BA, アレルギー性鼻炎患者では BDP 使用群は非使用群に比較し, 肺及び咽喉頭 Tbc 感染の多いこと³²⁾, Tanaka ら⁴²⁾, Shakh⁴³⁾ も同様の報告をしている。従って, 大阪での COPD 吸入ステロイド剤療法時には肺 Tbc への十分な注意が必要と考えられた。目下, 吸入ステロイド剤使用 COPD 患者の肺 Tbc 感染率は 20 年欠けて 2 万例以上を対象とし検討中である。

参 考 文 献

- 1) National institutes of health and National heart, lung, and blood institute: Global strategy for asthma management and prevention. Revised: 2002
- 2) 牧野荘平 (監修): 気管支喘息の診断と管理のガイドライン (日本アレルギー学会ガイドライン委員会編集), メディカルレビュー社, 東京, 1993
- 3) Shiafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al: Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 8: 1398-1420, 1995
- 4) Celli BR, Snider GL, Heffner J, et al: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Am J Respir Crit Care med* 152: 77-120, 1995
- 5) Braun SR, McKenzie WN, Copeland W, et al: A comparison of the effect of ipratropium bromide and albuterol in the treatment of chronic obstructive airway disease. *Arch Intern Med* 149: 544-547, 1989
- 6) Higgins BG, Powell RM, Cooper S, et al: effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway caliber and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 4: 415-420, 1991
- 7) Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, et al: Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD: comparison with ipratropium bromide alone. *Chest* 107: 401-405, 1995
- 8) Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, et al: Comparative dose-response study of three anticholinergic agents and fenoterol using a metered dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 50: 62-66, 1995
- 9) Rennard SI, Serby CW, Ghafouri M, et al: Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD: a retrospective analysis of data from seven clinical trials. *Chest* 110: 62-70, 1996
- 10) Friedman M, Serby C, Menjoge S, et al: Pharmoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. *Chest* 115: 635-641, 1999
- 11) Levin DC, Little KS, Laughlin KR, et al: Addition of anticholinergic solution prolongs bronchodilator effect of data 2 agonists in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 100 (1A; suppl): 40-48, 1996
- 12) Combivent Inhalation Solution Study Group: Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 112: 1514-1521, 1997
- 13) Gross N, Tashkin D, Miller R, et al: Inhalation by nebulization of albuterol/ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Dey combina-*

- tion solution study group. *Respiration* 65: 354-362, 1998
- 14) Campbell S: For COPD a combination of ipratropium bromide and albuterol sulfate is more effective than albuterol base. *Arch Intern Med* 159: 156-160, 1999
 - 15) Van Noord JM, de Munck DR, Bantje TA, et al: Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 15: 878-885, 2000
 - 16) Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, et al: An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 10: 815-821, 1997
 - 17) Jones PW, Bosh TK: Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *AM J Respir Crit Care Med* 155: 1283-1289, 1997
 - 18) Ulrik CS: Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomized, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax* 50: 450-457, 1995
 - 19) Grove A, Lipworth BJ, Reid P, et al: Effects of regular salmeterol on lung function and exercise capacity in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 51: 689-693, 1996
 - 20) O'Byrne PM, Kerstjens HAM: Inhaled α_2 -agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med* 335: 886-888, 1996
 - 21) Hall IP, Tattersfield AE, Beta-agonists. In: Clark TJH, et al: *Asthma* 3rd ed. London: Chapman and Hall Medical: 341-365, 1992
 - 22) Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A, et al: Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with reexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest* 114: 411-415, 1998
 - 23) Renkema TEJ, Schouten JP, Koeter GH, et al: Effect of Long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 109: 1156-1162, 1996
 - 24) Dompeling E, van Schayck CP, van Crunsven PM, et al: Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids: a 4-year prospective study. *Ann Intern Med* 108: 770-778, 1993
 - 25) Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, et al: Multicentre randomized placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 351: 773-780, 1998
 - 26) Vestbo J, Sorensen T, Lange P, et al: Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 353: 1819-1823, 1999
 - 27) Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al: long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society study on chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 340: 1948-1953, 1999
 - 28) Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al: Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 320: 1297-1303, 2000
 - 29) Shim CS, Williams MH: Aerosol beclomethasone in patients with steroid-responsive chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 78: 655-658, 1985
 - 30) National institutes of health and National heart, lung, and blood institute: Global initiative for chronic obstructive lung disease; Global strategy for the diagnosis,

- management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLB/WHO workshop report: 2002
- 31) Kanner RE, Renzetti AD, Klauber MR, et al: Variables associated with changes in spirometry in patients with obstructive lung diseases. *Am J Med* 67: 44-50, 1979
- 32) 西澤芳男, 西澤恭子, 吉岡二三, 他: Prospective study による Beclomethasone dipropionate 吸入療法の喘息発作時病原体気道感染症に及ぼす影響. *耳展* 42: 補2: 154~160, 1999
- 33) 西澤芳男, 西澤恭子, 後藤・グレイシィ・広恵, 他: 吸入 Glucocorticoids 剤使用気管支喘息患者・アレルギー性鼻炎患者における肺結核・咽喉頭結核感染症発症頻度. *日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌* 21 (1): 204-212, 2003
- 34) Toogood JH, Jennings B, greenway RW, et al: Candidiases and dysphonia complicating becgormethasone treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 65: 145-153, 1980
- 35) Lipworth BJ: Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 159: 941-955, 1999
- 36) McEvoy CE, Niewoehner DE: Adverse effects of corticosteroid therapy for COPD: a critical review. *Chest* 111: 732-743, 1997
- 37) Postma DS, Kerstjens HAM. Are inhaled glucocorticosteroids effective in chronic obstructie pulmonary disease? *Am J Respiar Crit Care Med* 160 (5 pt2) : 66-71, 1999
- 38) Van Grunsven PM, van Schayck CP, Derenne JP, et al: Long term effects of inhaled corticosteroids inchronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 54: 714-729, 1999
- 39) 渡辺好明, 田中斉, 竹腰篤, 他: プロピオン酸ベクロメタゾン吸入療法導入前後の COPD 急性増悪時細菌性気道感染の検討. *日呼吸会誌* 37 (1) : 10~14, 1999
- 40) 渡辺憲太郎, 有富貴道, 豊島秀夫, 他: 肺気腫症例の喀痰から分離される病原細菌. *感染症誌* 69, 1251-1259, 1995
- 41) Health and Welfare Statistics Association Statistics of infectious diseases in Japan *J health Welfare Stat* 46: 448-451, 1999
- 42) Tanaka I, Okazawa M, Taniguchi M et al: A cdase of acute tuberculous pneumoniae in a patients with asthma *Allegol Inter* 9: 269-273, 2000
- 43) Shaikh WA: Pulmonary tuberculosis in patients treated with inhaled bechlomethasone. *Allergy* 47: 327-330, 1992

連絡先：西澤 芳男

〒560-0021

大阪府豊中市本町3丁目1-45

アン・ジャンティ植山1F

西沢クリニック（内科・アレルギー科）

TEL 06-6846-0650 FAX 06-6846-0651