

多施設無作為 Dry Powder 製剤型 Inhaled Corticosteroid の気道結核発症率比較検討試験

西澤芳男^{1,2,3)} 西澤恭子^{4,5)} 後藤・グレイシー・広恵⁵⁾
谷垣由美子⁴⁾ 吉岡二三^{6,7)} 野坂修一³⁾ 雨森保憲⁸⁾
天方義邦⁹⁾ 永野富美代¹⁾ 川田陽子¹⁾ 安田理絵¹⁾
山田まゆみ¹⁾ 平田—大山—弥生¹⁾ HIT研究会* 伏木信次²⁾

- 1 呼吸器内科・アレルギー 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 内科・アレルギー科 吉岡医院
- 7 腎臓・透析内科 佐藤病院
- 8 雨森栗東診療所
- 9 中山報恩会住之江病院

Infectious Incidence of Respiratory Tuberculosis in Bronchial Asthmatic Patients Who Were Treated with Dry Powder Type-Inhaled Corticosteroids, Budesonide *vs* Fluticasone Propionate, in Prospective, Multicenter, Well-controlled, Randomized Comparative Study

Yoshio NISHIZAWA^{1,2,3)}, Yasuko NISHIZAWA^{4,5)}, Hiroe G. GOTO⁵⁾,
Yumiko TANIGAKI⁴⁾, Fumi YOSHIOKA^{6,7)}, Syuichi NOSAKA³⁾,
Yasunori AMENOMORI⁹⁾, Yoshikuni AMAKATA⁹⁾, Fumiyo NAGANO¹⁾,
Yoko KAWATA¹⁾, Rie YASUDA¹⁾, Mayumi YAMADA¹⁾, Yayoi HIRATA-OYAMA¹⁾,
HIT Study Group* and Shinji FUSHIKI²⁾

1. Department of and Respiratory and Allergic Medicine, Nishizawa Clinic
2. Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate School of Medical Science, Department of Pathology and Applied Neurobiology
3. Department of Anesthesiology, 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 Science, Osaka University
6. The Department of Internal Medicine and Allergic Medicine, Yoshioka Clinic
7. Department of Renal and Diuretic Medicine, Sato Hospital
8. Department of Internal Medicine Ritto Amenomori Clinic
9. Nakayama Foundation Suminoe Hospital

We previously reported infectious incident ratio of respiratory (R) tuberculosis (Tbc) pulmonary (P) or pharyngolaryngeal (PL) Tbc in both patients with bronchial asthma (BA) and/or patients with allergic rhinitis (AR) treated with aerosol type (A)-inhaled corticosteroids (ICS) such as beclomethasone dipropionate (BDP), respectively. Infectious incident ratio of P-Tbc in these patients treated with A-ICS were more shown than in both patients with these patients treated without BDP, respectively. In this study, we compared with infectious incident ratio of these Tbc in patients with BA treated with dry powder type (D)-ICS, budesonide (BUD) or fluticasone propionate (FP) in prospective, randomizedly multicenter, well-controlled comparative study. After informed consent, patients with BA (n=3068) were randomizedly divided into two groups (group A: n=1543 BUD: group B: n=1543 FP). Both geographical characteristics at the baseline did not show any difference between two groups. Patients infected with P-Tbc were 1/1543 (0.006%) in group A and were 3/1543 (0.194%) in group B ($P < 0.001$ vs group A) (PL-Tbc: 0.000% (0/1543) in group A, 0.006% (1/1543) in group B). All patients with P-Tbc on findings of chest X-ray films were only shown in lower field in this study similar as patients treated with oral and/or injected CS. Lymphocytes in percent of cell numbers of CD^{21+} , CD^{3+} , CD^{7+} and CD^{4+} cells both BALF and peripheral blood were significantly more decreased in group B than in group A ($P < 0.001$ vs group A). Cell numbers of CD^{8+} cells however, were not significantly changed between two groups. Concentrations of hypothalmo-pituito-adrenocortical (MDA) axis-systemic hormones, and plasma both CRH test and rapid ACTH test were significantly more reduced in group B than in group A, respectively ($P < 0.001$ vs group A). FP may be probably suppressed human infectious protective mechanisms because of reduced both CD^{4+} cells-counts and activity and suppression of plasma PHA-axis that were reported by many authors. These data suggested that we should be a more careful infectious piece of R-Tbc-contraction especially treated with FP, in patients with BA treated with D-ICS.

緒 言

気管支喘息 (BA) 治療薬とし aerosol type (A) inhaled (I) corticosteroids (CS) に比較上力価が約 2 倍強力な dry powder type (D) ICS¹⁾が発売され、気管支喘息 (BA) 治療薬ガイドライン上第一選択薬として位置づけられている。従来、ICS は全身投与 CS 薬比較上、カンジダ症²⁾以外呼吸器系感染症は少ないとされてきた²⁾。D-ICS, fluticasone propionate (FP), 使用時食道カンジダ症が顕著なこと³⁾, FP 使用時視床下部下垂体副腎皮質 (HPA) 系 hormone (H) 分泌抑制が報告され⁴⁾, 急性副腎不全 (AAC) 発生も報告されている⁵⁾。本事実には ICS 使用時気道 (R) 結核 (Tbc) 発症率が增加可能性を示唆する。事実、BDP 使用 P-Tbc 発症率が自然 P-Tbc 罹患率と比較し有意に増加することが報告されている。我々は 25 年間にわたり retrospective に BA, allergic rhinitis (AR) 両群 BDP 使用時, 非使用時に比較し両群共に R-Tbc の発症率が有意に高く、我国、大阪に比較し有意に多いことも報告した⁶⁾。即ち、D-ICS 使用時 R-Tbc 患者率増加を示唆する。今回、2 種類 D-ICS, 即ち、FP と budesonide (BUD) 使用時、気道 Tbc 罹患率に関し前向き、多施設参加無作為比較試験で検討した。

対象と方法

対象患者：本研究に先行し、HIT 研究会を設立した。3086 名を対象とし informed consent (IC) 後、無作為に患者を 2 群化 BUD (A 群：n=1543, 使用量 410.0±100.5 μg/d), FP (B 群：n=1543, 400.5±65.5 μg/d) とした。

IC：当クリニック、各倫理委員会承認事項を文章化し、本文章で IC 後、患者、同家族・肉親 3 名以上の自筆署名後本試験登録患者とし、各々医療機関でも同様の承認手続を施行した。

Tbc 診断：Tbc 診断は一般的方法と遺伝子診断で施行した。

気管支肺胞法液 (BALF) 摂取法：我々の即報により BALF をえた⁷⁾。

Tbc 治療：Tbc 治療は標準的療法を原則とした。

臨床検査：視床下部下垂体副腎皮質 (HPA) 系 H, BALF, 血清各種 Ig, BALF, 末梢血中、総白血球数 (WBC), リンパ球 (LC), LC 各分画を測定した, CRH test, rapid ACTH test もを施行した。

統計的解析値：平均値±SE でしめし、統計的解析値は Student's *t* test, χ^2 分析で有意差検討し, $P < 0.05$ 以下を有意差ありと判定した。

結 果

背景因子：疫学的、臨床上、両群背景因子においては何ら有意差を認めえなかった (結果省略)。

自覚症状検査所見：呼吸機能、朝、夕の PEF 値、日中、夜間の喘息自覚症状、及び、各患者 (1 週あたりの平均値) β_2 -stimulant の resque use は baseline に比較し end point 時、両群共有意改善を認めた (結果省略)。

Tbc 患者罹患・発症率：P-Tbc 患者罹患・発症は A 群で 0.006%, B 群で 0.196%。PL-Tbc 罹患・発症率は B 群でのみ 0.006% に認められた。全体の R-Tbc 罹患発症患者数は A 群：B = 0.006% : 0.261% であった ($P < 0.001$ vs A 群) (Table 1A)。

P-Tbc 発症部位：胸部 X-ray 上 P, 全例下肺野に病変所見を認めた (Table 1B)。

臨床検査：B 群は A 群に比較し BALF・末梢血中総白血球数の有意増加, リンパ球の有意減少 ($P < 0.001$ vs A 群), BALF・末梢血中 CD²¹⁺, CD³⁺, CD⁷⁺, CD⁴⁺ 細胞数は A 群で比較し B 群に有意減少をしめした ($P < 0.001$ vs A 群)。CD⁸⁺ 細胞数は両群間に有意差を認めなかった。BALF・末梢血中各種 Ig 値は B 群が A 群に比較し有意低値, 血漿 HPA-AS 系 hormone 値は B 群が A 群に比較し有意低濃度 (Fig. 1),

Table 1A: Infectious incidence of pulmonary tuberculosis and/or pharyngolaryngyal tuberculosis in bronchial asthmatic patients treated with dry powder type-inhaled corticosteroids in this study

	Group A	Group B	Student's t test
Total cases (n)	1543	1543	NS
Pulmonary tuberculosis	1 (0.065%)	3 (0.194%)	P<0.001
New case	0 (0.000%)	1 (0.065%)	P<0.005
Relapse case	1 (0.065%)	2 (0.130%)	P<0.001
Pharngolaryngyal tuberculosis	0 (0.000%)	1 (0.065%)	P<0.001
New case	0 (0.000%)	0 (0.000%)	NS
Relapse case	0 (0.000%)	1 (0.065%)	P<0.005
Total patients with tuberculosis during this study	1 (0.065%)	4 (0.260%)	P<0.001

Table 1B: Results on chest radiographic findings before pretreatment with the standard's anti-tuberculous drugs in bronchial asthmatic patients treated with dry powder type-inhaled corticosteroids

	Group A	Group B	Student's t test
Patients (n)	1	3	P<0.001
Hilar and/or Mediastinal adenopathy (n)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Localized pulmonary infiltrates involving middle or lower lung field (n)	1 (100.0%)	3 (100.0%)	P<0.001
Localized pulmonary infiltrates involving upper lobes (n)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	NS
Diffuse interstitial military infiltrates (n)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	NS
Diffuse interstitial linear infiltrates (n)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	NS
Pulmonary cavities (n)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	NS
No pulmonary infiltrates (n)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	NS
Pleural effusion (n)	0 (0.0%)	2 (66.7%)	P<0.001

Definition of abbreviations : n=total number of patients
Numbers in parentheses showed percentage

CRH 負荷テスト, rapid ACTH test も, A 群に比較し B 群は有意低反応をしめた (全項目 : P<0.001 vs A 群) (結果省略).

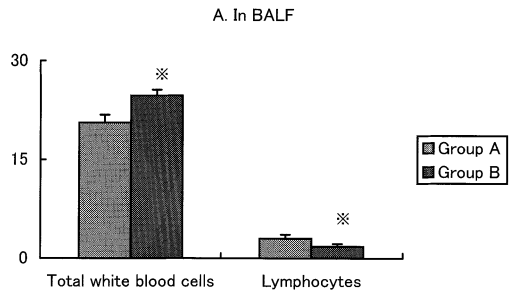
考 察

A-BDP に比較し DICS は強力な CS 作用を示すと報告され¹⁾, そこで, D-ICS (BUD, 及び, FP) 使用時 R-Tbc 発症率を約 2 年間 prospective に多施設に 2 群に振り分け, R-Tbc 発症率を比較検討した.

我国, 大阪での Tbc 発症率は 0.035%, 0.045~0.056% と増加傾向にある. BDP 同様⁶⁾, D-ICS 使用時に我国, 大阪 Tbc 発症率と比較し R-Tbc が有意高発症率かつ, FP 吸入使用群で BUD 吸入使用群に比較し有意の高 R-Tbc 発症率を示した (Table 1A).

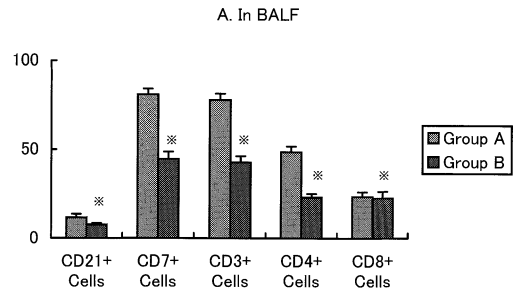
画像診断上, P-Tbc 発症例は総て下肺野病変に認められた (Table 1B). 本結果は経口・注射 CS 製剤使用時⁸⁾ AIDS 患者の P-Tbc 肺野病変部⁹⁾ とよく一致した. 更に FP 使用時 BUD 使用時に比較して有意に Tbc 発症例が多く認められた原因とし, BUD に比較し FP は薬理学的特性で血中に多量吸収され, FP では BUD より HPA 抑制が高頻度に発症⁴⁾ し, FP では急性副腎不全が生じたとする報告を裏付けると考えられた. 更に, FP は BUD に比較し BALF・末梢血中リンパ球減少 CD⁴⁺ 細胞減少, 活性低下によると考えられた. また, BUD に比較し FP が HPA hormone 分泌系を有意に抑制した (Fig. 1).

今日, 諸外国, 我国で BA 治療上 ICS が第一選択薬とされている. 今回の結果は D-ICS



※ P<0.001 vs Group B
 Within normal limit
 Cell number of total white blood cells: From 22 to $17 \times 10^4/\text{ml}$
 Cell number of lymphocytes: From 3.35 to $1.8 \times 10^4/\text{ml}$

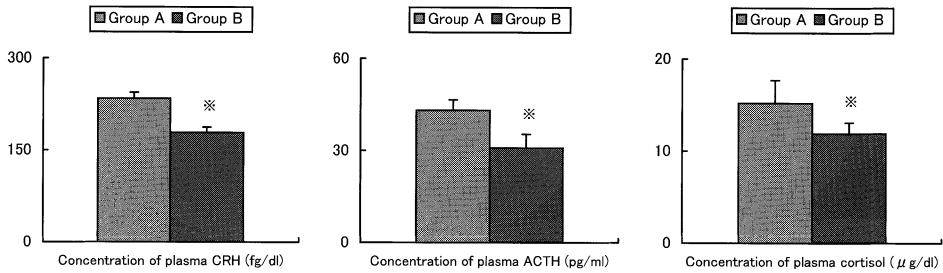
A: Counts of total blood cells and lymphocytes in BALF



※ P<0.001 vs Group B
 Within normal limit
 Cell number of CD²¹⁺ cells: From 5 to 15%
 Cell number of CD⁷⁺ cells: From 56 to 84%
 Cell number of CD³⁺ cells: From 54 to 84%
 Cell number of CD⁴⁺ cells: From 30 to 53%
 Cell number of CD⁸⁺ cells: From 19 to 37%

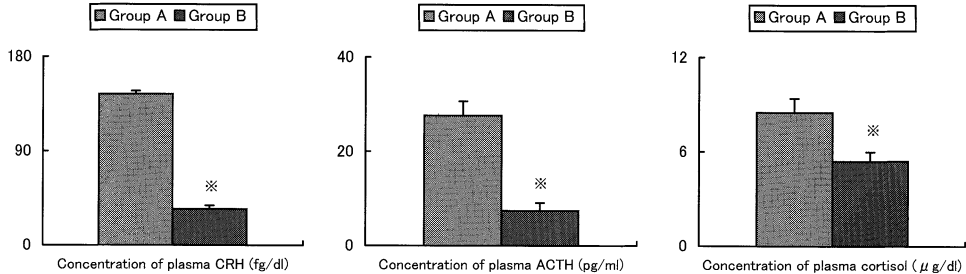
B: Counts of lymphocyte-subpopulation in BALF

8:00



※ P<0.001 vs Group B
 Within normal limit
 Plasma concentration of CRH: From 165 to 265 fg/dl
 Plasma concentration of ACTH: From 25.5 to 50 pg/ml
 Plasma concentration of cortisol: From 19.4 to 50 $\mu\text{g}/\text{dl}$

20:00



※ P<0.001 vs Group B
 Within normal limit
 Plasma concentration of CRH: From 28 to 165 fg/dl
 Plasma concentration of ACTH: From 5 to 26 pg/ml
 Plasma concentration of cortisol: From 1.8 to 62 $\mu\text{g}/\text{dl}$

C: Concentration of PAC-axic hormones at 8:00 and 20:00

Fig. 1 Background of R-Tbc infectious incidence in this study

使用時に於いても、R-Tbc 検査を十分施行し、試用期間中各 Tbc 感染予防に十分な対策を計ることが重要であることが示唆された。

参 考 文 献

- 1) Barnes PJ: Inhaled glucocorticosteroids for asthma. *New Eng J Med* 332: 868-875, 1995
- 2) Wilson AM, Clark DJ, Devlin MM et al.: Adrenocortical activity with repeated administration of one-daily inhaled fluticasone propionate and budesonide in asthmatic adults. *Eur J Clin Pharmacol* 53: 317-320, 1998
- 3) Fukushima C, Hirota M, Tomari S et al.: Oral candidiasis associated with inhaled corticosteroid use: comparison of fluticasone and beclomethasone. *J Allergy Clin Immunol* 90: 646-651, 2003
- 4) Wilson AM, Clark DJ, Devlin MN et al.: Adrenocortical activity with repeated administration of one-daily inhaled fluticasone propionate and budesonide in asthmatic adults. *Eur J Clin Pharmacol* 53: 317-320, 1998
- 5) Todd GRG, Acerini CL, Ross-Russell R et al.: Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 87: 457-461, 2002
- 6) 西澤芳男, 西澤恭子, 後藤グレイシィ広恵他: 吸入 Glucocorticoides 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: 204-212, 2003
- 7) Nishizawa Y, Fushiki S, Amakata Y et al.: Thyroxine-induced production of superoxide anion by human alveolar neutrophils and macrophages: A possible mechanism for the exacerbation of bronchial asthma with the development of hyperthyroidism. *In vivo* 12: 253-258, 1998
- 8) Sahn SA: Laksnaminarayans S: Tuberculosis

after corticosteroid therapy. *Eur J Radiol* 12: 234-237, 1991

- 9) Pitchenid AE, Rubbinson HA: The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and pre-AIDS. *Am Rev Respir Dis* 131: 393-396, 1985

連絡先: 西澤 芳男

〒560-0021

大阪府豊中市本町 3-1-45

アン・ジャンティ植山 1F

西沢クリニック

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

Mail nishicli880401-toyo.jap@k7.dion.ne.