

気管支喘息患者中Budesonideと Fluticasone propionate吸入療法時の 食道Candida症の検出率の前向き比較検討

西澤 芳 男^{1, 2, 3)} 西澤 恭 子^{4, 5)} 谷 垣 由美子⁴⁾ 吉 岡 二 三⁶⁾
野 坂 修 一³⁾ 雨 森 保 憲⁷⁾ 天 方 義 邦⁸⁾ 永 野 富美代¹⁾
山 田 まゆみ¹⁾ 平 田 弥 生¹⁾ 安 田 理 絵¹⁾ 川 田 陽 子¹⁾
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 佐藤病院
- 7 雨森栗東診療所
- 8 中山報恩会住之江病院

Infectious Incidence of Esophageal Candidiasis during in patient with Bronchial Asthma Inhaled with Dry Powder Type Inhaled Corticosteroid, Budesonide or Fluticasone Propionate in Prospective Comparative Study.

Yoshio NISHIZAWA^{1, 2, 3)}, Yasuko NISHIZAWA^{4, 5)}, Yumiko TANIGAKI⁴⁾,
Fumi YOSHIOKA⁶⁾, Shuichi NOSAKA³⁾, Yasunori AMENOMORI⁷⁾,
Yoshikuni AMAKATA⁸⁾, Fumiyo NAGANO¹⁾, Mayumi YAMADA¹⁾,
Yayoi HIRATA¹⁾, Rie YASUDA¹⁾, Yoko KAWATA¹⁾, 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 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 Sciences, Osaka University
- 6) The department of Internal Medicine, Sato Clinic

- 7) Ritto Amenomori Clinic
8) Suminoe Hospital, Nakayama Foundation

Dry powder type (D) inhaled corticosteroid (ICS) such as fluticasone propionate (FP), that is the first choice therapy in patients (Pt) bronchial asthma (BA), induced esophageal candidiasis (ES) without subjective symptoms such as odynophagia. To evaluate infectious incidence of EC in Pt with BA who were inhaled with DICS, FP or budesonide (BUD) therapy. After informed consent, pt were randomizedly divided into the 2 groups introduction period (3m) →BUD (6m) →wash out period (7d) →FP (6m) (n=25), induction period (3m) →FP (6m) →wash out period (7d) →BUD (6m) (n=25). Endoscopic EC stage were classified by modified Kodsí's classification. At the start of this study, oographical characteristics were not showed modified significant change between BUD-group and FP-group (NS)

Infections incidence of EC was 4 cases (8%) in BUD-group and 32 cases (64%) in FP-group. Subjective symptoms of EC were showed 1/4 case (25%) in BUD-group 9/38 case (23.7) in FP group. EC-stage were not significant correlation in BUD-group, in sex and age inhaled dose were significant correlation in FP-group. EC were induced with *C. albicans* 4/4 in BUD group and *C. albicans* 35/38 (92%), *C. glabrata* 2/38 (5%) and *C. lipolytica* 1/38 (3%) in FP-group. Both pulmonary function and subjective and objective symptoms were not significantly change in the two groups at the end of this study.

Percent decreased of BUD (99%) or FP (96%) in esophagus was decrease at 30 min after BUD Turbhaler® or FP-DISKhaler® inhalation at remained standing at the endpoint (P<0.001 vs. FP-group). Infections incidence of EC in FP-group were had not severe subjective symptoms. Infections incidence of EC in FP-group (more than BUD-group) were discussed in this paper.

緒 言

今日、気管支喘息 (BA) 患者 (Pt) 治療第一選択薬は吸入ステロイド薬 (ICS) ^{1, 2)} であり、Beclometasone dipropionate (DPB) に比較し強力な粉末型 (D) ICS³⁾ の使用頻度増加傾向にある。DICSでは高用量、長期使用時のみならず200 µg~400µgの低~中濃度、短期間使用時にも食道カンジダ症発症 (EC) の報告がある^{4~7)}。

今回、D-ICS中本邦で発売されている2剤、即ちbudesonide (BUD) とfluticasone propionate (FP) の2年間使用時のEC発症頻度を前向き比較検討したので報告する。

方 法

当クリニック倫理委員会承認事項を文章化、DICS吸入歴のない20歳以上の自己判断能力のあるPt本人、同家族・肉親2名以上にinformed consentを施行。前記全員の自筆署名例のみ本試験参加者 (n=50, 男:女=20:30, 平均年齢55±10歳) とし登録、無作為に2群化、A群をBUD先行FP (n=25), B群をFP先行BUD (n=25) とした。(本試験期間: Oct. '01~May. '05) 本比較試験方法はFig. 1に示した。BUD, FP, 吸入前、終了時にfiberscopeで上部消化管内視鏡 (UDE) を施行し全食道を肉眼的観察し白苔を認めた場合

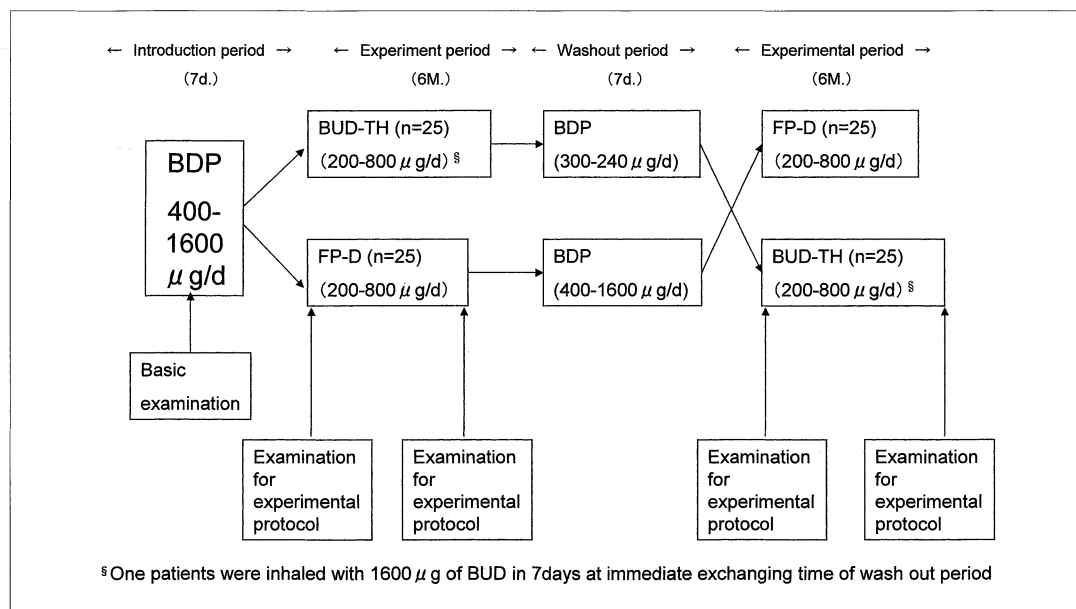


Fig 1 Experimental protocol

Table 1 Modified Kodasi's of esophageal candidiasis classification by upper alimentary canal endoscope Kodasi's were original classification of esophageal candidiasis by digital endoscope

Grade 0	No endoscopic pathological findings
Grade I	A few raised white plaques up to 2 mm in size with no hyperemia but no edema or ulceration [hyperemia (-), erosion (-)]
Grade II	Multiple raised white plaques greater than 2 mm in size with hyperemia and edema, but not erosion and ulceration [hyperemia (+), edema (+), erosion (-), ulceration (-)]
Grade III	Confluent, linear, and nodular elevated plaques with hyperemia and frank ulceration [hyperemia (+), edema (+), erosion (-), ulceration (+)]
Grade IV	Findings of grade III with increased mucosal friability and occasional narrowing of lumen [hyperemia (+), edema (+), erosion (-), ulceration (+), increased mucosal friability (+), narrowing lumen (+) or (-)]

1. Size of the plaque is estimated by comparing it to the head of biopsy forceps.
2. After the size of white plaques were found and estimated by digital endoscope estimated by comparing is to the foberendoscope to determination of these white plaques were strongly scrubbed by the endoscopic forceps endoscope, present experience candida species in these white plaques by strongly of the foberendoscope forceps.

をECと診断し、白苔数箇所を内視鏡鉗子にて擦過法で得、これを培養した。ECの肉眼的、UDE重症度分類はKodasi変法⁸⁾を用いた (Table. 1)。同意を得た医療関係健康者10人及び対象Ptから食道内、咽頭拭い液を得た (Table. 2)。BUD, FP

濃度はHPLCで測定⁹⁾、呼吸機能 (PF)、

喘息日誌からBA自覚症状 (SOS) をもとめた有用度は我々の即報で判定⁹⁾した。値は平均値±SEで表示、Student's test他で有意差検定し、P<0.05以下を有意差ありと判定した。

Table 2 食道内BUD, FP濃度検討

<p>同意を得た医療関係者中正常健康被検者 男:女=5:5 35.8±10.2 対象者全例</p> <p>各試験終了時</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 滅菌水350ml内服後BUD、FPを各々200μg単回 (FPはディスクヘラを水平に保ち、ターペラーでは垂直に保ち十分な呼吸後) 2. 吸入ゆっくりと息を吐く標準方法後十分含嗽、嗽液回収 3. 滅菌丸ガーゼを食道内25cmまで食欲後、ガーゼ回収 4. 被検者立位状況下本法をFPかBUD吸入前FPかBUD200μg吸入後、吸入30分後の3回施行 5. FPはBUD200μg吸入直後30分間立位後咽頭拭い液 6. 吸入後直ちに自由行動の場合の吸入30分間咽頭拭い液 7. 吸入直後の咽頭拭い液吸入直後、立位の状態30分後咽頭拭い液吸入直ちに仰臥30分後食道内拭い液 8. -80°C保管後HPLCで濃度測定
--

結 果

1. 背景因子：本試験開始時にPF, SOS両群間差を認めなかった (結果省略)。
2. 両群間にPF呼吸機能, 日中・夜間喘息スコア, β_2 受容体刺激剤頓用使用回数などSOSは有意差を本試験終了時認めなかった (結果省略)。
3. 副作用・臨床検査値異常出現率・症例数：本試験期間中, BUD, FP吸入時の副作用はBUDでは口腔内違和感1例 (3%), 1例感冒罹患によるBA悪化例 (EFP朝: 62%で夕: 68% 800 μ g/d.を5日間のみ倍量吸入) を認めた, など2事項2例 (4%), FPでは歯肉炎3例 (6%), 口腔内違和感3例 (6%), 嘔声2例 (4%), 歯肉炎3例 (6%) など18事項, 4例 (8%) を認めた。なお, 臨床検査値異常出現はBUDでは血清K低下1例 (2%), FP, CHR test, rapid ACTH test低下, 各2例 (4%) と3例 (6%), 血清K低下2例 (4%) など10項目7件 (12%) が認められた (全項目共にP<0.001 vs. FP) (結果詳細省略)。
4. 有用度：我々の即報に従いQOLをend pointとして, 副作用・臨床検査値を含む各種異常出現の有用度判定では有用異常BUD35例 (60%), FP15例 (22%) (P<0.001 vs. FP) であった (結果詳細省略)。
5. EC発症率はBUDで4 (8%), FP32 (64%) (P<0.001 vs. FP) 認められた。EC自覚症状はBUDで1/4例 (25%), FPで7/32例 (24%) に認められた。EC発症と吸入量, 性別, 年齢

階層はFPでのみ有意の相関関係を認め, BUDで何ら相関関係を認めなかった (各項目ともP<0.001 vs. B群) (Table. 3)。EC発症と本試験開始前BUD又はFP吸入量期間と何ら有意の相関関係を認めなかった (結果省略)。

6. EC起因黴菌：EC起因黴菌種はBUDでは全例 *Candida (C) albicans*, FPでは *C. albicans* 29例 (91%), *C. glabrata* 2例 (6%), *C. lipolytica* 1例 (3%) であった。 (各黴種P<0.001 vs. FP群)
7. 食道内DICS残存濃度：食道内DICS各200 μ g吸入30分立位残存濃度は健常者 = 99 : 94%, Pt = 98 : 93% であった (全項目 P<0.001 vs. FP)。自由行動, 空腹持続下FPでのみ6時間後FP吸入直前にFP食道内残存 (0.2%) が認められた。両群共吸入後伏臥位30分では薬剤残存量は立位に比較し有意に増加, 嗽後30分立位では薬剤残存量は有意に減少した (Table. 4)。咽頭濃度は吸入直後嗽で有意に減少した。
8. EC治療必要例：EC治療必要例はBUD 0例 (0%), FPではGrade I 3例 (15%) とFPが有意に多症例認められた (P<0.005 vs. FP)。

考 察

DICS中, 単純薬理作用的にBDIに比較しFPは約2倍, BUDは約1.5倍強力なglucocorticoid (G)作用を示すと報告されている³⁾。BAは慢性疾患であり, 長期病態化により大量・長期間のICSを使用せざる得ない症例も少なくない。また, 現状ではBA悪化回避目的, 即ちremodelling抑制上ICSに依存し, WHOの疾病改善, 薬理判定基本であるhealth related (H) QOLを改善させる必要がある⁹⁾。

今回, 報告した如く, DICS発症ECでは, 自覚的症状がなく食道に内視鏡コロニー性白苔が散在~癒合, 浮腫, 発赤, びらんをもって存在した症例でもBUDで1例 (25%), FPで7例 (22%) の自覚症状しか認められなかった。Grade III症例でBUDに比較しFPでは約7日の治療日数を要し, BUDに比較し医療経済的, 治療的, 精神的

Table 3

Incidence of esophageal candidiasis as complication of DICS therapy and background of well-controlled bronchial asthmatic patients with esophageal candidiasis

Detected case of *Candida* genus in samples obtained from scrubbed white plaque by the head of fiberoscopy forceps

Grade	Group A	Group B	Student's t-test
Grade 0	46 (92%)	18 (36%)	P<0.001
Grade I	2 (4%)	12 (24%)	P<0.001
Grade II	1 (2%)	9 (18%)	P<0.001
Grade III	1 (2%)	11 (22%)	P<0.001
Grade IV	0 (0%)	0 (0%)	NS
Total (Case with esophageal candidiasis (n))	4 (8%)	32 (64%)	P<0.001

Round blankets : %

Incident of esophageal candidiasis and background asthmatic patients with esophageal candidiasis in this study

B. Dose of DICS

Grade	Group A				
	0	I	II	III	IV
Dose of BUD-TH (μ g/d)/Grade					
200 (n=12)	12(24)[100]#	0(0)[0]#	0(0)[0]#	0(0)[0]#	0(0)[0]
400 (n=22)	20(40)[90.9]#	2(4)[9.1]#	0(0)[0]#	0(0)[0]#	0(0)[0]
600 (n=4)	3(6)[75.0]#**	0(0)[0]	1(2)[25]#	0(0)[0]#	0(0)[0]
800 (n=5)	5(10)[100]#**	0(0)[0]#	0(0)[0]#	0(0)[0]#	0(0)[0]
1600 (n=1) ¹⁾	0(0)[0]#	0(0)[0]	0(0)[0]	1(2)[100]#	0(0)[0]

Grade	Group B				
	0	I	II	III	IV
Dose of FP-DH (μ g/d)/Grade					
200 (n=12)	5(10)[41.7]	2(4)[16.7]	3(6)[16.7]	2(4)[16.7]	0(0)[0]
400 (n=22)	7(14)[31.8]	9(18)[40.1]	4(8)[18.2]	2(4)[9.1]	0(0)[0]
600 (n=4)	0(0)[0]#	1(2)	2(4)[50]	2(4)[9.1]	0(0)[0]
800 (n=6)	0(0)[0]#	1(2)[16.7]	0(0)[0]	5(10)[83.3]	0(0)[0]
1200 (n=0)	-	-	-	-	0(0)[0]

C. Sex

Sex/Grade	Group A				
	0	I	II	III	IV
Male (n=20)	18(36)[90]#	1(2)[5]#	0(0)[0]#	1(2)[5]#	0(0)[0]
Female (n=30)	28(16)[93.3]	1(2)[3.3]# ^{a)}	1(2)[3.3]# ^{a)}	0(0)[0]# ^{a)}	0(0)[0]

Sex/Grade	Group B				
	0	I	II	III	IV
Male (n=20)	10(20)[50]	3(6)[15]	3(6)[15]	4(8)[20]	0(0)[0]
Female (n=30)	8(16)[26.7]	9(18)[30.0]	6(12)[20.0]	7(14)[23.3]	0(0)[0.0]

D. Age

Age (yo./Grade)	Group A				
	0	I	II	III	IV
>=40 (n=7)	6(12)[85.7]# ^{a)}	0(0)[0.0]#	0(0)[0.0]	1(2)[14.4]#	0(0)[0.0]
40~50 (n=10)	9(18)[90.0]# ^{a)}	1(2)[10]#	0(0)[0.0]#	0(0)[0.0]#	0(0)[0.0]
50~60 (n=16)	15(30)[93.8]# ^{a)}	1(2)[12.5]#	0(0)[0.0]#	0(0)[0.0]#	0(0)[0.0]
60~70 (n=12)	10(20)[83.3]# ^{a)}	0(0)[0.0]#	0(0)[0.0]#	0(0)[0.0]#	0(0)[0.0]
≥70 (n=7)	6(12)[85.7]# ^{a)}	0(0)[0.0]#	1(2)[14.4]#	0(0)[0.0]#	0(0)[0.0]

Age (yo./Grade)	Group B				
	0	I	II	III	IV
>=40 (n=7)	4(8)[57.1]#	1(2)[14.4]	0(0)[0.0]	2(4)[26.6]	0(0)[0.0]
40~50 (n=10)	5(10)[50]#	1(2)[10]	2(4)[20]	2(4)[20]	0(0)[0]
50~60 (n=16)	5(10)[31.3]#	6(12)[37.5]	2(4)[12.5]	3(6)[30.0]	0(0)[0.0]
60~70 (n=12)	3(6)[30]#	2(4)[20]	3(6)[30]	2(4)[20]	0(0)[0]
≥70 (n=7)	1(2)[14.3]	2(4)[26.6]	2(4)[26.6]	2(4)[26.6]	0(0)[0.0]

Round blankets : %

Square blankets : Cases in check item (n)/Total cases (n) X 100

^{a)}used for 2 weeks (residual period: 1800 μ g/d.)

^{b)}P<0.05, ^{c)}P<0.01, ^{d)}P<0.005, ^{e)}P<0.001 vs Group B

^{f)}P<0.001 vs group B

Table 4

Concentration of BUD or FP detected in esophageal wiping fluid after BUD (200 μ g) or FP (200 μ g)

A. In esophageal wiping fluid

A. Normal volunteers ^{a)}			
	BUP	FP	Student's t-test
Before inhaled BUD or FP	Not detected	Not detected	P<0.001
Immediately after inhaled BUD or FP (μ g)	1.45 ± 0.20	3.54 ± 0.14	P<0.001
Thirty min after inhalation BUD or FP at remained standing (μ g)	0.02 ± 0.02 ^{**}	0.22 ± 0.03 ^{**}	P<0.001
Percentage (%)	99 ± 0	94 ± 2	P<0.001
Thirty min after inhalation BUD or FP at immediately lay down (μ g)	0.27 ± 0.06	0.70 ± 0.14	P<0.001

A. Bronchial asthmatic patients in this study ^{b)}			
	BUP	FP	Student's t-test
Before inhaled BUD or FP	Not detected	0.02 ± 0.02	P<0.001
Immediately after inhaled BUD or FP (μ g)	1.46 ± 0.15	3.65 ± 0.24	P<0.001
Thirty min after inhalation BUD or FP at remained standing (μ g)	0.03 ± 0.03 ^{**}	0.24 ± 0.05 ^{**}	P<0.001
Percentage (%)	98 ± 0	94 ± 0	P<0.001
Thirty min after inhalation BUD or FP at immediately lay down (μ g)	0.24 ± 0.04	0.70 ± 0.14	P<0.001

a)Normal healthy volunteers (n=10, male: female=4:6, age=45.8 ± 13.6, yo.

b)Bronchial asthmatic patients in this study (n=50, male: female=20:30, age=5)

^{**}P<0.001 vs thirty min after inhalation at immediately by down

B. In throat wiping fluid

A. Normal healthy subjects			
	BUP	FP	Student's t-test
Immediately after inhaled BUD or FP (μ g)	0.28 ± 0.05	0.71 ± 0.7	P<0.001
Thirty min after inhaled BUD or FP	0.02 ± 0.02	0.05 ± 0.02	P<0.001

B. Bronchial asthmatic patients			
	BUP	FP	Student's t-test
Immediately after inhaled BUD or FP (μ g)	0.29 ± 0.07	0.75 ± 0.12	P<0.001
Thirty min after inhaled BUD or FP	0.02 ± 0.02	0.06 ± 0.03	P<0.001

なQOLの低下を認めた。また、自覚症状がFPではBUDと比較し有意に多く認められたため身体上、社会活動的QOLの有意の低下も、BUDに比較し有意に認められた。これは我々の総合QOL法⁸⁾を用いた結果からも、他の各種HQOL評価からも同様の結果が得られた。従って有用性で、BUDがFPを有意に上回る結果がえられた。

ECの原因菌である常在菌Candida属は、通常非病原性である。このため、EC発症には各種悪性新生物、膠原病、加齢など内因的免疫不全状態 (IDS) とステロイド剤・免疫抑制剤など投与下、抗生剤投与下菌交代現象での外因性IDS、AIDS患者で発症すると考えられる。FPはBUDに比較しrapid ACTH test抑制などの視床下部一下垂体一副腎皮質 (PHAC) 系 (S) 抑制が発症され易いことが報告され¹¹⁾、小児では内服Gと同じくFP急速吸入中止時急性副腎不全、誘発が即ち報告¹²⁾ されている。我々も、最近4歳小児の1例で副腎不全を経験した。また、CRH, rapid ACTH test低反応例も、単純の薬効力価を複合させた場合にも (n=256例, BUDに比較しFPで有意に多数症例のFPではCRH test低下例が認められ (12例5%), rapid ACTH test (10例64%), BUDは共に0例 (0%) が検出しえること (未発表データ), BUDとFP粉末粒子直径の単純比較などを考え併わせるとFPは①first pathwayを受ける以前に生体内でSとし作用, ②大量吸入時first pathwayを十分受容しえないなどの可能性を否定しきれないと考えられる。事実、BDPの約15年にわたる長期使用例ではBDI量×期間、即ち、総吸入量でHPA-S抑制を生じることを報告した¹³⁾。従って、BDPの改良強化型薬であるFPに関しても同様の機構が考えられる。事実、BDP使用時と非使用時BA、アレルギー性鼻炎患者を後向き比較検討した¹⁴⁾、BUDとFPを前向きに比較検討した我々の報告¹⁵⁾ においても、内因性、BALF中CD⁺細胞、各種Ig値が各々有意にFP現象を示していたこと、肺Tbc発症例では両群共に内服S¹⁴⁾ にAIDS同様^{16, 17)} 下肺野発症が上肺野を

有意に上回る結果を得ている。先の急性副腎不全をはじめとし、これらの事実はFPは生体内に吸収される可能性を示唆する。即ち、FPでは外因的IDSを誘発している可能性が示唆される。一方、BUDではその化学特性から血中吸収は考え難い¹⁰⁾。一方、我々が先に報告した如く、DICSのFPは乳糖を含有しており乳糖が吸入部に附着し、pHを変化させ菌肉炎など¹⁰⁾ の誘因となる。RS virus、細菌感染症などの感染症がBUDに比較し有意に多いのも¹⁰⁾ 同様の付加相乗的作用と考えられる。

粉川¹⁸⁾ はEC (n=112) 起因菌と主に*C. albicans*13%, *C. glabrata* 6%, *C. lipolytica* 3%, *C. tropicalis* 2%と報告¹⁵⁾ している。FP誘因ECの多くは*C. albicans*を病原菌としたことより、真菌中常在菌で最多存在である*C. albicans*がFPで増殖され発症したと考えられる。即ち、先のFP投与による外因性IDSでEC病変局所附着し、FP吸入による血中FPの存在より惹起されるIDSのためECを発症したと考えられる。また、粉川¹⁸⁾ は、ECの男女差は殆どなく、年齢18~82歳、比較的若年者 (30~50歳) の発症が多く、平均54.4歳であった。周東ら⁸⁾ はFPによるECの場合は、男性4例女性3例で、40歳以上 (平均61.3歳) に好発すること⁸⁾ を報告した。臨床症状上も無症状例も少なくないと報告している⁵⁾。

今回の結果では、FPは男<女に、吸入量に50歳以上で比較的発症し易く高齢者ほど (特に70歳以上) ではGradeの高い症例が多い傾向にあったのは周東ら⁸⁾ の報告と一致する⁸⁾ 一方若年者 (40歳以下) でもGradeⅢが少なからず認められた (Table. 3) ことにより、特にFP使用時は、BUDも含めICS使用時、ECにも肺Tbc同様十分な観察が必要であることが示唆された。

また、食道内にDICSが残存し易い中部食道 (上:中:下=31:53:16%) でBUDの場合ECが認められたのに対し、FPでは上下部でも認められた。このこともFPが吸収され局所同様全身的な薬理活性を示すことを常に念頭に置きBA治療

を試行してゆくべきことを示唆する。特に高齢者、幼小児、妊婦、我国に多いDM合併BAPtへのFPは極力さげ、BUDを使用する方が良い。このことは咽喉頭Tbc、肺Tbc同様、EC時も重要と考えられた。現時点でICSがBA remodelling抑制などにおいて最良のcontrollerである。しかし、近年、アンプレギュレン産生、肥満細胞がremodellingをおこすBAPtには多くECSは①本産生を抑制しえないこと、②本物質はMUC5に作用粘稠喀痰排出を増加させることなどを考え、可能な限りICSは使用量を減少し、leukatriene C₄/D₄ receptor agonistやtheophylline、長期型β₂刺激薬をICSと併用を考慮すべきことが示唆された。

文 献

- 1) 槇野壮平, 古庄巻史, 宮本昭正, 他: 喘息予防・管理ガイドライン2003. 共和企画
- 2) Clark TJH, Carlos Baene Cagnani, Jean Bousquet, et al.: Global strategy for Asthma Management and Prevention. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. 2002
- 3) Barnes PJ: Inhaled glucocorticosteroids for asthma. *New Eng J Med* 332: 868-845, 1995
- 4) 寺師義典, 永田真, 周東寛, 他: 気管支喘息におけるフルチカゾン (FP) による食道カンジダ症. *アレルギー*51: 250-256, 2002
- 5) 周東寛, 永田真, 寺師義典, 他: Fluticasone Propionate drypoder吸入療法による食道カンジダ症の検討. *アレルギー*52: 1053-1064, 2003
- 6) 周東寛, 酒井敬子, 滝沢健司, 他: FP吸入療法による食道カンジダ症の検討. *日呼吸誌*43 (補1): 181, 2005
- 7) Dionysious E, Chariton E, Peter J.F.M, et al.: Acute candidiasis of the oro-and hypopharynx as the result of topical intranasal steroids administration. *Rhinology* 38: 87-89, 1999
- 8) Kodsí B.E., Wickremesinghe P.C., Kozinn P.H.: Candida esophagitis, a prospective study of 27 cases. *Gastroenterol* 71: 715-719, 1976
- 9) 西澤芳男, 西澤恭子, 吉岡二三, 他: パウダー式吸入ステロイド剤の気管支喘息患者 慢性各種苦痛, 慢性疼痛の無作為比較検討試験. 慢性疼痛 23: 103-113, 2004
- 10) 西澤芳男, 野坂修一, 天方義邦, 他: 遺伝疾患, 代謝疾患, 難治性疾患の痛みを知る. 慢性疼痛 14: 47-53, 1995
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 西澤芳男, 西澤恭子: Budesonide dipropionate 長期大量使用による下垂体-副腎抑制作用. 日本内分泌学会雑誌72 (補1): 368, 1996
- 14) 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
- 15) 西澤芳男, 西澤恭子, 後藤グレイシィ広恵, 他: 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. 耳鼻咽喉科感染症研究会誌23: 86-91, 2005
- 16) Sahn SA, Laksnaminarayans S: Tuberculosis after corticosteroid therapy. *Eur J Radiol* 12: 234-237, 1991
- 17) 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
- 18) 粉川隆文: 自験食道カンジダ症122例の検討. 京都医学会雑誌41: 69-80, 1996

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