

ICS使用時の各種病原体

西澤芳男^{1,2,3)} 西澤恭子^{4,5)} 吉岡二三^{6,7)} 谷垣由美子⁴⁾
 村嶋照子^{4,5)} 永野富美代¹⁾ 山田まゆみ¹⁾ 安田理絵¹⁾
 川田陽子¹⁾ 平田弥生¹⁾ 野坂修一³⁾ 雨森保憲⁹⁾
 天方義邦⁹⁾ 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) 滋賀医科大学麻醉学教室
 4) 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立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分野 6) 吉岡医院 7) 佐藤病院 8) 雨森栗東診療所
 9) 中山報恩会住之江病院

Incidence of Airway Infection Induced with Pathogen in Asthmatic Patients Who Inhaled with Various Corticosteroids

Yoshio NISHIZAWA^{1,2,3)}, Yasuko NISHIZAWA^{4,5)}, Fumi YOSHIOKA^{6,7)}, Yumiko TANIGAKI⁴⁾,
 Teruko MURASHIMA^{4,5)}, Fumiyo NAGANO¹⁾, Mayumi YAMADA¹⁾, Rie YASUDA¹⁾,
 Yoko KAWATA¹⁾, Yayoi HIRATA¹⁾, Syuichi NOSAKA³⁾, Yasunori AMENOMORI⁸⁾,
 Yoshikuni AMAKATA⁹⁾, Shinji FUSHIKI²⁾,

- 1) Department of Allergic and Respiratory 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) Dept. of Pathology, Research Institute, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular
 5) Lab. of Clinical and Experimental Pathophysiology, Graduate School of Pharmaceutical Science, Osaka University
 6) Department of Allergology, Yoshioka Clinic
 7) Department Internal Medicine, Sato Hospital
 8) Ritto Amenomori Clinic
 9) Suminoe Hospital Nakayama Foundation

To aim of this study was analyzed whether asthmatic patients according to JAS asthmatic criteria, who were received with four different typed inhaled corticosteroids (ICS), fluticasone propionate (FP), Diskhaler[®](DH[®]), FP-pressure measure dosed inhales (pMDI), beclomethasone diorionate (BDP)-pMDI, or budesonide (BUD)-Tubuhaler[®](TH[®]) as asth-

matic controller, were respectively infected with incidence of viral, bacteria and/or mold related (pathogen) airway infectious diseases (AID) and both humoral and cellular immunity activity against these pathogens, that induced AID in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) as airway status and peripheral blood (PB) as whole body and plasma concentration (PC) of hypothalamus-pituitary adrenocortical (HPA) axis (A) hormones (H). All of them were received these ICS from other clinical and hospitals, and our clinics and hospitals without change of other therapeutic drugs for asthmatic controller and reliever, retrospective, well-controlled, open-label, comparative study for 2 years. After informed consent, patients were registered into the four groups. They were never received with other oral and injected corticosteroids without SABA inhalation as reliever under PEF < 80% to \geq 60% and, treated with SABA from ultrasonic nebulizer and/or pMDI and/or injection with aminophylline with or without corticosteroid at < 60% of PEF after using with SABA. Incidence of AID was assessed. Humoral and cellular immunity in both BALF and peripheral bloods were examined. PC of HPA-A-Hs was also measured. These results could lead to HPA-A-Hs suppression that was only induced immunosuppression such as decreased number of CD₄ T-lymphocytes, CD₄/CD₈ ratio et al. in the FP group. The medicopathogenetic leading to HPA-A-Hs suppression were induced immunosuppression in these asthmatic patients who were induced with airway infectious diseases included with pulmonary and/or pharyngolaryngo tuberculosis (order : FP-pMDI > FP-DH[®] > BDP-pMDI > BUD-TH[®]). Suppression of macrophages' and neutrophils' activity were also suppressed as the same results. FP induced HPA-A-Hs suppression. These results are agreed with adrenocrosis in asthmatic pediatric patients inhaled with FP reported with Todd et al. Decreased all numbers of CD₄ T cells and CD₄ T cells/CD₈ T cells ratio in BALF as an airway and BP as a whole body was showed the same status in patients who were orally treated and/or injected with corticosteroids and/or patients with AIDS whose pulmonary tuberculosis was only detected deletion in lower pulmonary field. That was clearly shown pulmonary tuberculosis in asthmatic patients who were inhaled with FP only that was the strongest suppression on HPA-A-Hs. These data concludes that FP induces the cellular and humoral immunosuppression and pathogen activity in local airway lesions and this immunosuppression can induce higher intensity of pathogen induced airway infections in order : FP-pMDI > FP-DH[®] > BDP-pMDI > BUD-TH[®].

はじめに

気管支喘息 (BA) 治療 guideline 各国共 inhaled corticosteroid (ICS) 使用を第一選択としている^{1,2)}. 現在, 本邦で 2 y 以上認可使用されている ICS は beclomethasone dipropionate (BDP) -pMDI, fluticasone propionate (FP) の dry powder type (DPT) (Diskhaler[®] (DH[®])), FP-pMDI,

budesonide (BUD) ・ DPT-DPT (Turbhalar[®] (TH[®]) 吸入治療 (Inhaled therapy : IT) の 4 種に大別しえる³⁾. Hypothalamo-pituitary adrenocortical (HPA) axis (A) hormones (Hs) suppression (Sup) は FP-pMDI \geq FP-DH[®] > BDP-pMDI > BUD-TH[®] 順に生じると考えられるが, FP-pMDI と FP-DH[®] の比較は症例数も乏しく未だ

十分でない⁴⁾。今回、retrospectiveに2年以上HPA-A-Hs Supを検討し、4種ICS使用BA患者(Pts) 気道防禦免疫系感染予防に与える影響、気道感染 (airway-infection : AI) 発症率を比較検討した。

対象と方法

当クリニック中央倫理委員会，臨床治験小委員会及び公表小委員会承認事項を文章化し第3者機関 (the 3rd outougamization : T 3rd00) 立ち合い下，本文章でinformed concent後，同家族，肉親 (≥20yo) 各2名以上，及びT3rd00 5名の同意書への自筆署名が得られた場合，本試験参加者とした。対象BAPts (各20例は同等力価各種ICS-IT) を2年間施行した。対象Pts各群 (n=20) の背景因子は前もって合致させた。HPA-A-Hsの血漿濃度 (PC) 測定，我々の即報に従い⁵⁾ bronchoalveolar lavage fluid (BALF) をえBALF及び末梢血 (PB)，CD₄，CD₈ T cells (TCs)，を求めた。CRPをはじめとする各種感染時炎症マーカー (inflammatory markers : IMs)，好中球 (Ns) macrophages (Ms) 遊走能 (migrative activity : MA)，貪食能 (phagocytotic activity: PA) をもとめ，各種病原体感染率を測定した。検査はFalco Co. (中央区，京都) に依頼した。また，値は平均値±SEMで表現，Paired t test, Student's t test, Mann-Whitney U analysis, χ^2 -analysis等適切な統計学的処理後，P<0.05以下を有意差ありと判定した。

結果

背景因子

4群間背景因子に何ら有意差を認めえなかった (結果省略)。

HPA-A-HsCP値

HPA-A-HsCP値はFP-DH® >FP-pMDI>BDP-pMDI>BUD-TH®順に有意に低下し (Fig. 1 A)，rapid ACTH test (Fig.1 B)，CRF test (Fig. 1 C) 応答も同順で有意に抑制された。これらは

BUD-TH®群でのみ正常値を示した (Fig. 1)。

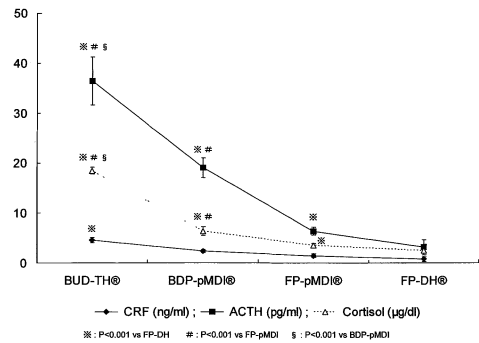


Fig. 1 A Plasma Concentration of CRF, ACTH and Cortisol

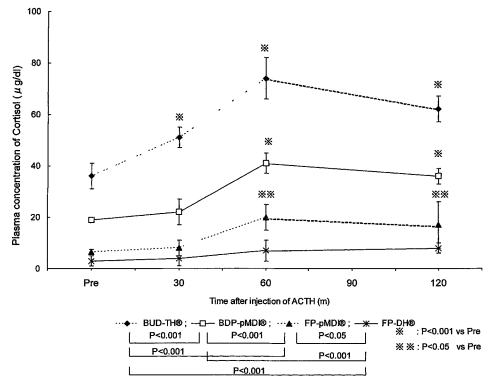


Fig. 1 B Rapid ACTH test

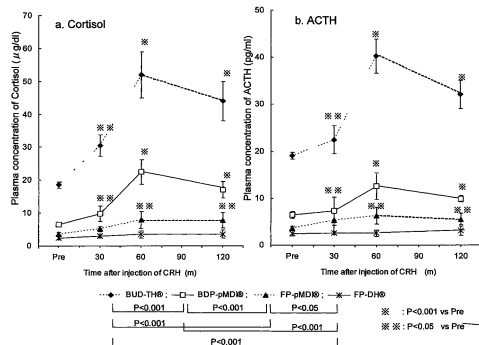


Fig. 1 C CRF test

Fig. 1 Suppression of plasma hypothalamus-pituitary adrenocortical hormone's concentration and production of hormones.

BALF及び末梢血中Ig値, TCs

IgEを除きBALF及び血清中各種Ig濃度はFP-DH® >FP-pMDI >BDP-pMDI >BUD-TH®順にIgG, A, Mは総て有意に低下を認めた. BUD-TH®のみが正常範囲を示した (Fig. 2).

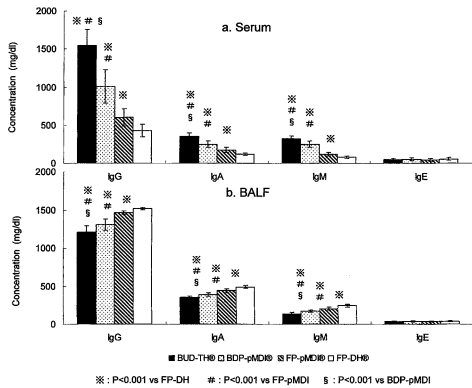


Fig. 2 Suppression of IgG, N and M production in peripheral blood and BALF.

BALF及び末梢血中CD₄ TCsはこの順に有意減少を示し, CD₈ TCsは4群間で何ら有意差を認めず, 従って, 同順にCD₄/CD₈比は有意低下を示した. BUD-TH®群のみが正常範囲内に留まった (Fig. 3).

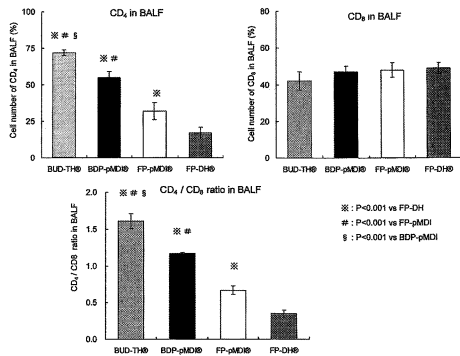


Fig. 3 Suppression of T cells in peripheral blood and BALF.

BALF血液中neutrophils (Ns), macrophages (Ms) 数, 活性化

BALF及び末梢血中Ns, Ms数及び活性化は共に同順に有意低下を示した. BUD-TH®群のみが正常範囲内に留まった (Fig. 4).

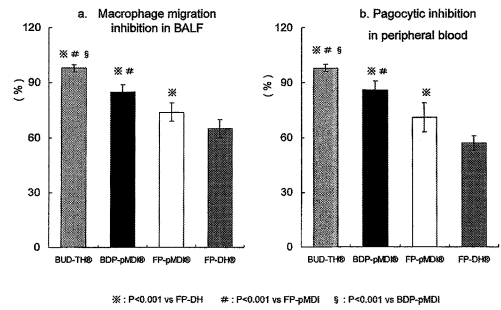


Fig. 4 Suppression of macrophages' activity such pagocytosis and migration.

血液各種炎症マーカー (IMs) の変化

高感度CRP, シアール酸 (sialic acid: SA), 血清 amyloid A, α₁-antitrypsin (α₁-AT), serum acidic protein (SAP), haptoglobin (Hp), hemopexin (Hpe), ceruloplasmin (Cp) 等各種血清IMsも同順に有意高値を示した. BUD-TH®群のみが正常範囲内に留まった (Table 1). AIR

Table 1 Both various plasma and serum inflammatory parameters during respiratory infection.

	FP-DH®	FP-pMDI®	BDP-pMDI®	BUD-TH®
ESR (mhr) <20	78±8	64±9**	54±3**	28±4***
CRP (mg/dl) <0.05	14.5±2.1	10.1±1.7**	6.4±2.5**	2.5±0.8***
Plasma acute phase reactants score (μg/L)	7.2±1.1	5.1±0.9**	3.2±0.4**	0.8±0.7***
Serum granulocyte elastase (mg/dl)	192±29	143±13*	117±14**	105±5***
Serum C ₃ activator (mg/dl)	87±12	64±10*	50±5**	30±4***
Serum ceruloplasmine (mg/dl)	167±24	125±11*	82±5**	62±3***
Serum α1 acid glycoprotein (mg/dl)	95±28	59±13	31±5	9±3

Data were expressed as the mean value ± SEM.

*P<0.001 vs. FP-pMDI

**P<0.001 vs. BDP-pMDI

***P<0.001 vs. BUD-TH

発症率例は病原体検鏡同定, virusは発熱など, 抗体価上昇で検討した. Influenza virus, RSVなどは他virus感染同順に有意に同順に低率化した. また, H. influenza, P. aeruginosaなど (Table 2 A), 口腔常在菌であるCandida属 (C Sp) によ

Table 2 Infectious incidence of various pathogens such as virus in air tract and tuberculosis infection.

Table 2 A Infectious incidence of various pathogens such as virus in airway tract

	FP-DH®	FP-pMDI®	BDP-pMDI®	BUD-TH®
Incidence of Influenza A (Y)	10 ※※※※※	12 ※※※※※	8 ※	1
Incidence of Influenza B (Y)	14 ※※※※	11 ※※	5 ※	0
Incidence of RS virus (Y)	6 ※※※※	8 ※※※	4 ※※	0
Incidence of Adenovirus infection (Y)	7 ※※※※	5 ※※※※	9 ※※	0
Incidence of H. influenzae (Y)	14 ※※※	9 ※※	5 ※	1
Incidence of P. aeruginosa infection (Y)	15 ※※※	8 ※※	4 ※	0
Incidence of S. pneumoniae infection (Y)	6 ※※※	3 ※※※	2 ※※※	0
Incidence of other bacterial infection (Y)	24 ※※※※	20 ※※※	7 ※	2
Incidence of Candida SP infection (Y)	2 ※※	3 ※※	1 ※	0
Infection of pulmonary tuberculosis (Y)	2 ※※※※※※	1 ※※※	1 ※※※	0
Pharyngolaryngeal tuberculosis (Y)	3 ※※※	2 ※※	0	0

※※※※※: 15515 P<0.05, ※※※※※※: 15 P<0.01, ※※※※※※※: 15 P<0.005, ※※※※※※※※: 15 P<0.001, ※※※※※※※※※: 15 P<0.001 vs. FP-pMDI, ※※※※※※※※※※: 15 P<0.001 vs. BDP-pMDI, ※※※※※※※※※※※: 15 P<0.001 vs. BUD-TH

Table 2 B Tuberculosis infection

	FP-DH®	FP-pMDI®	BDP-pMDI®	BUD-TH®
Tuberculosis at pharyngolarynx	2 (10%) ※※※	0 (0.0%)	1 (5%)	0 (0.0%)
Pulmonary tuberculosis	3 (15%) ※※※	1 (5%) ※※	1 (5%) ※※	0 (0.0%)
Tuberculosis at pulmonary lower field	3 (15%) ※※※	1 (5%) ※※aabb	1 (5%) ※※aabb	0 (0.0%)
Tuberculosis at pulmonary middle field	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Tuberculosis at pulmonary upper field	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

※※※※※: 0.005, ※※※※※※: 0.001 vs. FP-DH®, ※※※※※※※: 0.005, ※※※※※※※※: 0.001 vs. Tuberculosis, ※※※※※※※※※: 0.005, ※※※※※※※※※※: 0.001 vs. BDP-pMDI®, ※※※※※※※※※※※: 0.005, ※※※※※※※※※※※※: 0.001 vs. pMDI®

る真菌感染等も同順に全項目で有意に低下し、真菌AI発症例はFP使用両群にのみ存在した。

咽喉頭 (PL), 肺 (P), tuberculosis (Tbc)

PL及びPTbcに関してはFP群でのみ認められた。PTbcでは全例下肺野にのみ病変部位を認めた (Table 2 B)。

考 察

以上結果より、局所中FP-DH®>FP-pMDI®>BDP-pMDI®>BUD-TH®の順にIgEを除き末梢血、BALF中各種Ig値は低下 (Fig. 2) し、CD4 TCs CD4/CD8比の同順有意減少を示した (Fig. 3) が、CD8 TCsは有意変化を示さなかった (Fig. 3)。Ns, Ms数, 活性 (Fig. 4) は同順に有意に低下した。同順の低下はHPA-A-HsCP値低下 (Fig. 1 A) 反応抑制がCRF, rapid ACTH testで認められたこと (Fig. 1 B) に基づく免疫生体反応抑制のため考えられた。本稿で

は言及しなかったがFP-DH®ではlactateの口腔内pH低下し歯肉炎、う歯の多発が有意に多く認められた (未発表データ)。また、我々が即報した如く^{6,7)}, lactate添加でFPはPL易付着性化し口腔内常在C Sp AI増加, 肺C Sp感染や, 他原因AI増加を認めたものと考えられた (Table 2 A)。ToddらはFP-DH使用小児でFP-DH使用中断時23%の急性副腎不全 (AAC) の発症を報告した⁸⁾。カナダ, オーストラリア追試でも同様の結果がえられている。しかし, 何故か両報告は論文化されていない。我々もFPとBPDの前向き無作為比較試験でHPA-A-Hs低下とCRH, rapid ACTH 両test低反応性, osteoporosis多発, 骨折多発をFP使用群で有意に多く認めており^{7,9,10)} これらの結果からFPは全身吸収されfirst pathwayをすりぬげるか, 同代謝前にHPA-A-Hs系に作用し, 全身性corticosteroid副作用を発症する可能性が示唆される。今回検討でも同様結果をえた (Fig. 1)。また, 以前BUDは使用総量依存的にHPA-A-Hs抑制を発症し, osteoporosis発症することを報告した^{11,12)}。これもFP同様の機序で体内存在BDPがHPA-A-Hs生産系に抑制的に作用するものと考えられた。BUDは水溶性であり, 体内吸収率が低く, WHO報告どおり出産, 成長に対し何ら抑制を与えず, また, HPA-A-Hsへの影響はないと多数論文と同様の結果がえられた¹³⁻¹⁵⁾。従って, BUDはこれら生体防禦系HPA-A-Hsに何ら影響を与えないため, BUD-TH®使用の場合これら生体防禦系, 即ち, CD4 TCs, CD4/CD8比低下, 各種class Ig値低下, Ns, Ms数, 活性化への影響をICS非使用の正常健常人と何ら有意差を認めなかったこと, これに影響を与えるHPA-A-Hs応答反応低下の影響をCRP test, rapid ACTH testを含め認めえなかったこと (Fig. 1) で十分説明可能な結果であった。しかし, 気道局所のこれらの値に対しBUD-TH®が何ら影響を与えなかった事実の根拠は不詳であり, 気道防禦免疫系感染予防機構も全身的吸収後のHPA-A-Hs Supの影響下で気道防禦免疫系感染予防系不具合を発症し,

局所濃度は無関係である可能性が考えられる。しかし、BDP、PFD使用群ではBDP非使用に⁶⁻⁸⁾比較してP Tbc, PL Tbcが有意に増加し、これらP Tbcは本報告同様下肺野に多く、これはCD₄TCs減少のAIDSからPtsや全身corticosteroids投与Ptsと同様の結果¹⁶⁻²¹⁾であることから本可能性が示唆されるが、目下証明はされてない。本問題はFP使用突然中止時、小児BA Patients AAC関連⁸⁾から大規模臨床研究が必要と考えられる。本邦では目下salmeterol (S)、FP合剤が発売され、folmeteorol (F)とBUD合剤も治験中である。BA悪化時、かかるLABA、ICS合剤ではICS増量実施不能である。一方、我々は常健常人医療関係者合剤倍量時に合剤倍量吸入時倍量ICS-IT使用対象例に比較して心季先進(120beats/min)出現、headacheなど副作用が1.5倍増加する結果をえている(未発表データ)。ICSの副作用以外に本結果はICS LAD合剤の問題を併せ指摘しているものと考えられた。

参 考 文 献

- 1) National heart, Lung and blood institute global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLI/WHO workshop report
- 2) 厚生労働省免疫・アレルギー研究班：喘息予防・管理ガイドライン 2003 (JGL 1998 改定第2版)
- 3) Suissa S, Ernst P, Benayoun S et al. : Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*, 343 : 332-336, 2000
- 4) Lipworth BJ : Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy : A systemic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 159 : 941-955, 1999
- 5) 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 : 253-257, 1998
- 6) Nishizawa Y, Nishizawa Y, Yoshioka F et al. : Dry powder type inhaled glucocorticosteroids on various chronic suffering and agony, chronic pain in a prospective randomized well controlled comparative study. *Jpn J Soc Study Chronic Pain* 23 : 103-113, 2004
- 7) 西澤芳男, 吉岡二三, 西澤恭子他 : 新規2種ドライパウダー式吸入ステロイド薬の臨床効果前向き無作為多施設比較臨床評価試験：ブデソニドタービューヘイラーvsフルチカゾンディスクヘイラー. *アレルギー・免疫* 12 : 538-548, 2005
- 8) 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
- 9) 西澤芳男, 吉岡二三, 西澤恭子 : Dry powder type ICSと β 2刺激剤の効果的使用法の無作為比較検討. 54 (補1) : 345, 2005
- 10) 西澤芳男, 吉岡二三, 西澤恭子他 : 粉末式ステロイド薬の臨床評価. *PTM* 2 2004
- 11) Juniper EF, Kline PA, Vanzieleghem MA et al. : Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on air hyper-responsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 142: 832-836, 1990
- 12) Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl Med* 343: 1054-1063, 2000
- 13) Pedersen S, O'byrne PA: A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 52 (Suppl 39) : 1-

- 34, 1997
- 14) Asronson D, Kaiser H, Dockhorn R et al. : Effects of budesonide by means of the Turbuhaler on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in asthmatic subjects; a dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 101 : 312-319, 1998
- 15) Kemp JP, Skoner DP, Szeffler SJ et al. : Once-daily budesonide inhalation suspension for the treatment of persistent asthma infants and young children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 83 : 231-239, 1999
- 16) Tanaka I, Okazawa M, Taniguchi M et al. : A case of acute tuberculous pneumoniae in a patients with asthma. *Allegol Inter* 9 : 269-273, 2000
- 17) Shaikh WA : Pulmonary tuberculosis in patients treated with inhaled beclomethasone. *Allergy* 47 : 327-330, 1992
- 18) 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
- 19) 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. *日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌* 23 : 86-91, 2005
- 20) 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
- 21) Sahn SA, Laksnaminarayans S : Tuberculosis after corticosteroid therapy. *Eur J Radiol* 12 : 234-237, 1991

連絡先：西澤 芳男

〒560-0021

大阪府豊中市本町3-1-45

アン・ジャンテイ植山1F

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

E-mail nishicli880401-toyo.jap@r3.dion.ne.jp