

慢性肺疾患予防に対するフルチカゾン吸入療法

1. 医薬品名、剤形、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（商品名）	医薬品名：プロピオン酸フルチカゾン
b. 剤形	定量噴霧式エアゾール剤
c. 現在日本で市販されている剤形で対応可能か？	はい？
d. 対象年齢	未熟児・新生児から成人まで
e. 効能・効果、対象疾患	気管支喘息 〔新生児の疾患〕 早産児の慢性肺障害予防
f. 年間症例数の予測 （5万例を超えるか？） 新生児に限定すれば	川本豊，藤村正哲，小川雄之亮．CLDは減ったかー本邦でのCLD全国調査10年間の推移の検討ー．日本未熟児新生児学会雑誌 2002;14:352 2000年の厚生労働省研究班の全国調査によると、超低出生体重児の日令28で酸素投与を必要とするCLD発症率は54.0%である。全国の出生数は約117万人で、極低出生体重児/超低出生体重児の出生頻度は0.75/0.25%であるので、 $1170000 \times 0.0075 / 0.0025 = 8775 / 2927$ 人となる。 投与対象者は年間およそ3000人と推測される。 慢性肺障害発生頻度は $2927 \times 0.54 =$ 年間約1581人と推定される。 新生児に限定すれば、5万例は超えない。
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内・海外での開発・販売企業	グラクソ・スミスクライン株式会社
b. 国内・海外での成人および小児の開発・承認状況	気管支喘息（小児・成人）
3. 日本での添付文書の記載内容	
a. 商品名	フルタイド*50 エアー
b. 効能・効果、対象疾患	気管支喘息
c. 用法・用量	成人・小児用量・用法のみ記載
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌などの記載内容	慎重投与：呼吸器以外の感染症のある患者
e. その他の問題点	1) 喘息急性発作（重積状態を含む）に対しては本剤を使用しない 2) 突然の本剤の中止時に喘息の急激な悪化の可能性

	がある 3) 本剤投与により全身性の副作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、発育遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障）などが発現する可能性がある。 4) 長期または大量の本剤投与で副腎皮質機能抑制が出現する可能性がある
f. 現在の記載でどういう現実的な問題があるか	未熟児・新生児への本剤投与時の副腎皮質機能への影響
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数カ国について）	
米国の状況	販売名：FLOVENT INHALATION AEROSOL（1996 年～）、 対象：気管支喘息
英国の状況	販売名：FLIXOTIDE EVOHALER（2000 年～） 対象：気管支喘息
5. エビデンス	
a. Cochrane Library での検索	検索式：fluticasone propionate AND preterm 検索結果：CDSR (1hits) 1) Shah V, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn MS. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2000(2): CD001969. Review.
A. 雑誌情報	
B. 構造化抄録	
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説ガイドラインにおける記載	
教科書名、版、著者名、発行年、記載ページ	なし
5-2. エビデンスとして重要な論文と記載内容	
ランダム化比較試験を用いた文献	
A-1. 雑誌情報	

タイトル（日本語）	呼吸障害を伴った早産児に対するグルココルチコイド 早期吸入療法のランダム化比較試験
タイトル（英語）	Randomized controlled study of early use of inhaled corticosteroid in preterm infants with respiratory distress syndrome.
著者名	Fok TF, Lam K, Dolovich M, Ng PC, Wong W, Cheung KL, So KW.
雑誌名、年号；巻：頁	Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999 May;F203-8

B-1. 構造化抄録

目的	早産児の慢性肺障害合併予防の為に早期 Fluticasone propionate 吸入療法
研究デザイン	ランダム化比較臨床試験
研究施設	Department of Paediatrics Prince of Wales Hospital and the Chinese University of Hong Kong Shatin Hong Kong People's Republic of China.
対象患者	平均在胎週数 27.9 週の早産児。
介入	生後 24 時間以内に Fluticasone propionate 1000 μ g/ 日を 2 週間吸入
主要評価項目とそれに用いた 統計学的手法	The non-paired Student's t test and repeated measures analysis of variance (ANOVA)
結果	FP 投与群で有意に早期抜管ができ呼吸機能検査で良い 結果が出た ($p=0.038$)。しかし全身ステロイド必要量 や死亡率、CLD 発症率には有意差がなかった。また早産 児に対する Fluticasone propionate 投与時に明らかな 臨床的副作用は見られなかった
結論	早産児への早期 Fluticasone propionate 吸入投与をす ると早期に抜管が可能となった。しかし慢性肺障害発 生率や死亡率を下げるまでの効果はなかった。また臨 床的に明らかな副作用はなかった

A-2. 雑誌情報

タイトル（日本語）	早期 Fluticasone propionate 吸入療法の早産児の慢性 肺障害発症予防への効果
タイトル（英語）	The effect of inhaled fluticasone propionate (FP) on preterm babies at risk for developing chronic lung disease of prematurity
著者名	Yong WSC, Carney S, Peaarse RG, et al.

雑誌名、年号；巻：頁	Arch Dis Child 1999;80:G64
B-2. 構造化抄録	
目的	早産児の慢性肺障害合併予防の為の早期 Fluticasone propionate 吸入療法
研究デザイン	ランダム化比較臨床試験
研究施設	不明
対象患者	平均在胎週数 27.4 週の早産児
介入	生後早期より fluticasone propionate 500 μ g/日を二週間投与
主要評価項目とそれに用いた統計学的手法	不明
結果	両群で人工呼吸管理期間、酸素投与期間、死亡率、CLD 発症率に有意差がなかった。また Fluticasone propionate 投与群で体重増加や骨の成長などの副作用の影響はなかった。しかし Fluticasone propionate 投与群で有意ではないが全身ステロイド投与が多かった
結論	早産児への早期 Fluticasone propionate 500 μ g/日 2 週間投与で慢性肺障害予防の効果はなかった。
6. 臨床現場での必要性	
a-総説	日本における 1995 年出生の超低出生体重児の 3 才時予後調査で、精神運動発達、視力障害による総合評価の結果、約 30%の児に後障害があると報告されている¹⁾。諸外国からの報告では、超低出生体重児の精神運動発達に及ぼす危険因子として、頭蓋内出血、脳室周囲白質軟化症に次いで新生児慢性肺疾患(Chronic Lung Disease 以下 CLD)が挙げられている²⁻⁴⁾。2000 年の厚生労働省研究班の全国調査⁵⁾によると、超低出生体重児の日令 28 で酸素投与を必要とする CLD 発症率は 54.0%、受胎後 36 週になっても酸素投与の必要な重症 CLD 発症率は 33.9%である。この頻度は 1995 年調査の CLD 発症率 46.2%、重症 CLD 発症率 29.9%に比較して増加傾向にある。CLD の児は、精神運動発達遅延の危険性が高いだけでなく、NICU での人工換気期間が長くなり、NICU 退院後も在宅酸素療法を余儀なくされるケースや、反復する呼吸器感染症などの合併症のために入退院を繰り返す児が多いので、医療経済への負担、家族の精神的肉体的負担も大きい¹⁾⁶⁾。従って CLD の発症ならびに重症化予防は、超低出生体重児の後障

	害なき救命のための重要課題の一つである。
b-慢性肺障害 (CLD) の定義	日本では、1996 年の厚生省研究班により⁷⁾「先天性奇形を除く肺の異常により酸素投与を必要とするような呼吸窮迫症状が新生児期に始まり日齢 28 を越えて続くもの」と定義され、病因別の分類を行っており、さらに在胎期間の個体差を考慮して、受胎後 36 週以降も酸素投与が必要とする CLD 例を重症 CLD と定義している。米国では、Northway らの報告⁸⁾で、日齢 28 を越えて酸素投与を必要とする例を気管支肺異形成 (Bronchopulmonary dysplasia 以下 BPD) と定義しており、最近の National Institutes of Child Health and Human Development Workshop⁹⁾では新生児以降にも見られる Chronic Lung Disease と混同しないように、新生児での本疾患を BPD と呼び、受胎後 36 週以降で 30%以上の酸素が必要かつ/または陽圧人工換気が必要な児を severe BPD と定義している。
c- CLD の病因と病態	CLD は、肺未熟性やサーファクタント欠乏状態に感染、動脈管開存症、酸素毒性、人工換気などの損傷が加わり、肺組織の異形成が起こり気腫化、線維化に至ると考えられていた⁸⁾。しかし、近年 CLD は単なる肺の傷害だけではなく、発達途上の未熟肺が胎外に出て成長していく過程で、様々な損傷が加わり肺胞や血管系の発達が停止した状態 (arrest of lung development) と考えられてきている¹⁰⁾¹¹⁾。 CLD の病因として、以前はサーファクタント欠乏による無気肺への人工換気による損傷と、酸素毒性が注目されていた¹²⁾。しかし、最近では Fujimura ら¹³⁾が指摘した、絨毛膜羊膜炎などの子宮内炎症が重要な病因の一つと考えられている¹⁴⁾。Yoon ら¹⁵⁾は 33 週未満で CLD を発症した早産児の羊水中の pro-inflammatory cytokines (IL-1β, IL-6, IL-8) は CLD を発症しなかった早産児に比し 20-40 倍高値であることを示した。つまり、子宮内で活性化された肺胞マクロファージと多核白血球が、出生後に人工換気によってさらに活性化し、様々なサイトカインを放出して肺胞の生物学的損傷 (biotrauma) を引き起こすと考えられる。また、未熟肺は肺発達または肺損傷の修復に必要な因子が欠乏し、pro-inflammatory と anti-inflammatory メカニズムも不均衡のため、肺胞や血管系の発達が停止した状態となると考え

	られる。
d-CLD の症状と予後	厚生科学研究班の CLD 分類 I または II 型は、生後 2-3 週ころより X 線上肺野全体にびまん性泡沫状陰影または不規則索状気腫状陰影が出現し、必要吸入酸素濃度が上昇する。一方、III 型または IV 型は、生後数日 (honeymoon period) は呼吸器設定が低く、必要吸入酸素濃度も低いが、I または II 型より早期に X 線上びまん性泡沫状陰影または不規則索状気腫状陰影が出現し、必要吸入酸素濃度が上昇する。自発呼吸が呼吸器と同調しない場合や、吸引等により呼吸器回路を一時的に開放し肺泡が虚脱した場合は、一旦悪化した酸素化がなかなか改善しない。2000 年の調査では⁵⁾、I 型と II 型が全体の 64.4%と最も多く、III 型は 12.6%である。超低出生体重児の 3.5%が CLD のため在宅酸素療法を行っており、3 歳時まで約 20%の児が繰り返す呼吸器感染のために入退院を繰り返しており、CLD による死亡率は全体で 3.2%と決して低くない

(表：慢性肺疾患 CLD の分類)

	I	II	III	III'	IV	V	VI
RDS (呼吸窮迫症候群)	+	+	-	-	-	-	
CAM (絨毛膜羊膜炎)	-	-	+	+	不詳	-	
X 線所見 泡沫状/気腫状陰影	+	-	+	-	+	-	

e- CLD とステロイド	出生前の母体へのステロイド投与は、胎児の肺発達を促進する一方、胎齢と投与量によっては肺発達を抑制または停止することもある。出生後の全身性のステロイド投与は、サーファクタントと抗酸化物質の産生を増し、サイトカインの産生を抑制して肺損傷を軽減することが可能である¹⁸⁾。いくつかの randomized control trial が出生後早期のステロイド全身投与の CLD 発症予防効果を示しているが^{16, 17)}、重篤な神経学的異常、精神運動発達遅延などの副作用が報告されており^{18, 19)}、American Academy of Pediatrics と Canadian Pediatric Society は、「早産児への早期からの慢性肺疾患に対する予防的なステロイド大量投与は勧められず、重症例に対してのみレスキュー的短期少量投与を行うこと」と勧告
---------------	---

	している²⁰⁾。一方、現在小児喘息治療薬として承認されている吸入ステロイド剤は、人工換気中の新生児においても気道内投与が可能であり、我々の動物実験の検討では、ステロイド吸入直後に投与量の1-2.4%が肺内に到達し、投与8時間、12時間後の肺内には、それぞれ投与量の0.06-0.28%、0.10-0.30%が残存していることがわかっている
f- CLD と吸入ステロイドに関する研究報告	この研究に関連する研究状況としては、同一テーマで大規模な比較試験が外国で二つ実施されている。1999年に発表された米国「生後早期の吸入グルココルチコイドの新生児慢性肺障害予防試験」の結果では253例の1250g未満の極低出生体重児を対象としてCLDの発症頻度は減少させないが、全身性グルココルチコイド投与の頻度を減少させ、生後28日での人工呼吸管理の頻度を減少するとの結果を得て、同治療法は極低出生体重児のCLDの重症化の軽減に有効であると結論している²¹⁾。国際的に評価の高いCochrane Systematic Review²²⁾で本課題が取り上げられており、その結論は出生体重1,500g未満の児で生後2週以内での吸入ステロイドは、生後28日・修正36週でのCLDの発症を減少することはなく、死亡率も減少させないが、全身ステロイド投与の頻度は有意に減少させ、副作用にも差はみられないとしている。我々の施設におけるhistoricalな検討では²³⁾、ステロイド吸入療法は特にIII, III'型のCLDに有効で、コントロール群に比較して有意に重症CLDの発症率が低く、酸素投与・人工換気からの離脱を早くするという結果が得られている
g-小児における吸入ステロイド剤の有効性と安全性に関する報告	我が国において、成人・小児の治療薬として承認されているfluticasone propionate(フルチカゾン：グラクソ・スミスクライン社製)は、小児気管支喘息患者に対する連続投与による用量検討試験²⁴⁾で、1回50μgまたは100μgを1日2回、4週間投与して、症状の全般改善度が1回50μg群で63.6%、1回100μg群で74.1%であったとし、臨床検査値異常変動が11%にみられ、血中コルチゾール値は、関連性の否定できない低下が1回50μg群で9.8%、1回100μg群で5.3%認められたが、いずれも重篤でなく試験の中止を要する重篤な症例、または試験終了後に症状を呈した症例は認めなかった。また、海外からの報告²⁵⁾では、1-3才の小児で1回50μgまたは100μgを1日2回、4週間投与して、1回50μgまたは

	100 μ g 投与で有意に臨床症状が改善し、副作用はなかったと報告されている
h-結論	以上により、CLD発症のリスクの高い超低出生体重児に対する高用量でない吸入ステロイド剤の予防的な投与は十分に安全であるとともにCLDの発症率を低減または症状を軽減する可能性があることが示唆されている
i-参考文献	1. 上谷良行、中村肇、溝渕雅己、他. 1995 年出生の超低出生体重児の3歳時予後に関する全国調査成績. 日児誌 2001;105:455-462 2. Piecuch RE, Leonard CH, Cooper BA, et al. Outcome of extremely low birth weight infants (500 to 999 grams) over a 12-year period. Pediatrics 1997;100:633-639 3. Taylor HG, Klein N, Schatschneider C, et al. Predictors of early school age outcomes in very low birth weight children. J Dev Behav Pediatr 1998;19:235-243 4. Borm B, Katz-Salamon M. Cognitive development at 5.5 years of children with chronic lung disease of prematurity. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003;88:F101-F105 5. 川本豊, 藤村正哲, 小川雄之亮. CLD は減ったかー本邦での CLD 全国調査 10 年間の推移の検討ー. 日本未熟児新生児学会雑誌 2002;14:352 6. Greenough A, Alexander J, Burgess S, et al. Home oxygen status and rehospitalisation and primary care requirements of infants with chronic lung disease. Arch Dis Child. 2002;86:40-43 7. 藤村正哲. 新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究. 厚生省心身障害研究班「新生児期の疾患とケアに関する研究」平成7年度研究報告書 1996; 35-39 8. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med. 1967;276:357-368 9. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia.

	Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1723-1729
10.	Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. Semin. Neonatol. 2003;8:9-17
11.	Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. Semin. Neonatol. 2003;8:29-38
12.	Abman SH, Groorhius JR. Pathophysiology and treatment of bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Clin North Am. 1994;41:277-315
13.	Fujimura M, Takeuchi T, Kitajima H, et al. Chorioamnionitis and serum IgM in Wilson-Mikity syndrome. Arch Dis Child 1989;64:1379-1383
14.	Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, et al. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. Pediatrics 1996;97:210-215
15.	Yoon BH, Romero R, Jun JK, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. Am J Obstet Gynecol 1997;177:825-830
16.	Halliday HL, Patterson CC, Halahakoon CW. A multicenter, randomized open study of early corticosteroid treatment (OSET) in preterm infants with respiratory illness: comparison of early and late treatment and of dexamethasone and inhaled budesonide. Pediatrics 2001;107:232-240.
17.	Murphy BP, Inder TE, Huppi PS, et al. Impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. Pediatrics 2001;107:217-221
18.	Stark AR, Carlo W.A., Tyson JE, et al. Adverse effects of early dexamethasone in extremely-low-birth-weight infants. N Engl J Med 2001;344:95-101.

	19. Finer NN, Craft A, Vaucher YE, et al. Postnatal steroids: short term gain, long term pain? J Pediatr 2000;137:9-13 20. Committee on fetus and newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. Pediatrics 2002;109:330-338 21. Cole CH, Colton T, Shah BL, et al. Early inhaled glucocorticoid therapy to prevent bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1999;340:1005-1010. 22. Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, et al. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD002058 23. Hiroma T, Nakamura T, Tamura M. Beclomethasone inhalation prevents severe bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants with chorioamnionitis. Hot topics in neonatology. 2001; Dec: Washington, Abstract 24. 飯倉洋治他. 小児気管支喘息に対する fluticasone propionate 連用式吸入用散在 (SN411MD) の臨床評価-連続投与による用量検討試験-. Allergy&Immunology 2000; 7: 653-670 25. Bisgaard H, et al. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 126-131
--	---