

<呼吸器内科>

①高齢喘息患者におけるブデソニド/ホルモテロール配合剤の臨床的有効性
についての検討

—ブデソニドとツロブテロール貼付薬の併用治療との比較—

②大成洋二郎

③春田吉則*、向田賢市*、近藤圭一*

④日本アレルギー学会誌 アレルギー

⑤61(6)820-831、2012

高齢喘息患者におけるブデソニド/ホルモテロール配合剤の

臨床的有効性についての検討

—ブデソニドとツロブテロール貼付薬の併用治療との比較—

1) マツダ病院呼吸器科

2) 広島大学大学院分子内科学

3) 呉共済病院忠海分院

大成洋二郎¹⁾³⁾ 春田 吉則²⁾ 向田 賢市³⁾ 近藤 圭一³⁾

【背景・目的】 高齢喘息患者の長期管理には、吸入薬だけでなく経皮吸収型気管支拡張薬（貼付 LABA）が使用されることがあるが、本邦に特徴的な薬剤であることもあり、エビデンスが少ない。そこで、高齢喘息患者を対象に、ICS+貼付 LABA と ICS/LABA 配合剤の治療効果を比較した。

【方法】 ブデソニド（BUD）400 μ g/日とツロブテロール貼付薬（Tulo）2mg/日の併用により治療中の70歳以上の喘息患者17例を対象に、治療薬をブデソニド/ホルモテロール配合剤（BUD/FM）320/9 μ g/日へ変更する群（BUD/FM 群）または BUD と Tulo の併用を継続する群（対照群）に無作為に割り付け、12週間治療を継続した。

【結果】 BUD/FM 群の投与4週時及び12週時の呼吸機能（FEV₁, %FEV₁）および Mini AQLQ スコアは、投与前と比較して有意に改善した。また、BUD/FM 群で呼気凝集液中 TNF- α 濃度の低下傾向を認めた。

【結語】 高齢喘息患者において、BUD/FM による治療は、BUD と Tulo の併用治療と比較して臨床的なデメリットは特になく、呼吸機能と QOL を改善する可能性が示唆された。

Key words: elder patients with asthma — budesonide/formoterol combination drug —
tulobuterol patches — QOL : quality of life — TNF- α : tumor necrosis factor- α

緒言

吸入ステロイド薬（inhaled corticosteroid : ICS）の普及により、本邦での喘息死は以前に比べ大きく減少した¹⁾。また、ICS に長時間作用型 β_2

刺激薬（long acting beta-2 agonist : LABA）を配合した ICS/LABA 配合剤も利用可能となり、喘息を良好にコントロールすることは以前より容易になっている¹⁾²⁾。一方で、本邦における喘息死の90%以上は60歳以上の高齢者により占められて

Received: August 24, 2011, Accepted: May 30, 2012

利益相反（conflict of interest）に関する開示：著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

Abbreviations: AQLQ “asthma quality of life questionnaire”, BUD “budesonide”, EBC “exhaled breath condensate”, FEV₁ “forced expiratory volume in 1 second”, FM “formoterol”, FP “fluticasone propionate”, FVC “forced vital capacity”, ICS “inhaled corticosteroid”, LABA “long-acting β_2 -agonist”, QOL “quality of life”, SM “salmeterol”, TNF “tumor necrosis factor”, Tulo “tulobuterol”, VC “vital capacity”

大成洋二郎：マツダ病院呼吸器科〔〒735-8585 広島県安芸郡府中町青崎南 2-15〕

E-mail: onari.y@mazda.co.jp

おり¹⁾、社会の高齢化に伴い高齢喘息患者数が今後も増加することが予想されることから、高齢喘息患者の管理・対策は今後の喘息治療の大きな課題である。

高齢者喘息でも、ICSを第一選択薬とし、喘息コントロールが不十分な場合にLABAを併用する点は他の年齢層と同様である。ただし、加齢による末梢気道の閉塞やCOPDなどの喘息治療に影響を与える合併症を持つ例が多いこと、アドヒアランスが低く、吸入手技が適正であるかの確認が必要になることなど、高齢者特有の問題も指摘されている¹⁾。海外の報告によると、高齢喘息患者は、非高齢喘息患者として比較して症状出現頻度が高く、経口剤を含む全身性ステロイドの使用頻度が高いこと^{3,4)}、喘息による入院率が高いこと⁵⁾などが報告されている。これら高齢者に特有の問題のうち、特に末梢気道閉塞とアドヒアランス低下への対策から、本邦では高齢者に対して経皮吸収型気管支拡張薬（貼付LABA）を処方する例がある。

本邦に特徴的な薬剤である貼付LABA、ツロブテロール貼付薬（ホクナリン[®]テープ：Tulo）は、結晶化したツロブテロールを基剤に組み込んだ経皮吸収型薬剤である⁶⁾。Tuloは全身循環を介して薬剤を送達させるため、末梢気道への薬剤到達に優れていること、薬剤の放出が24時間以上安定して継続するため、貼付が1日1回と使用方法が非常に簡便であることから、吸入手技と服薬アドヒアランスに不安が残る高齢者で多く処方される傾向がある。ICSのみでは症状のコントロールが不十分な喘息患者に貼付LABAによる治療を追加することで、呼吸機能だけでなく、気道過敏性、気道炎症（喀痰中好酸球比率）についても改善するとの報告があり^{7,8)}、ICSによる長期管理に貼付LABAを追加することに効果があることは間違いない。特に高齢者に対しては、末梢気道への効果および服薬アドヒアランスの点から有効ではないかと考えられるが⁶⁾、Tuloが本邦に特徴的な薬剤であるため、臨床試験の報告数が他の喘息薬に比べて少なく、例えばICS+貼付LABAとICS/LABA配合剤のどちらが高齢者喘息に適してい

るかなど、検証すべきと思われる課題が残されているのが実情である。

2010年より新たに臨床使用が可能となったブデソニド/ホルモテロール配合剤（BUD/FM）は、ICSとLABAを別々に吸入するより症状が改善され⁹⁾、粒子径が既存のドライパウダー吸入薬と比較して小さいため¹⁰⁾、中枢のみならず末梢気道に至るまで治療効果を示すことが報告されている¹¹⁾。また、BUD/FMは、吸入操作が比較的簡便であり¹²⁾、日本人における良好な忍容性が認められている¹³⁾。ICS+貼付LABAでの治療を、このようなICS/LABA配合剤に変更する場合、薬剤が1剤で済む、貼付LABAに比較的高い副作用（振戦・動悸、貼付部位のかぶれなど）が発生しないなどのメリットが考えられる。一方で、全身循環を経由した末梢気道への薬剤送達が生体コントロールに大きく寄与していると仮定すると、貼付LABAを吸入剤に切り替えることでコントロール状態が影響を受ける可能性があり、慎重な検討が必要である。

高齢者喘息の治療として、ICS+貼付LABAとICS/LABA配合剤のどちらがよりよいのかについては、しっかり設計された試験で検証されるべきである。しかし、Tuloについては、臨床試験の報告が少ないということを考慮すると、前提として確認しておくべきことがいくつか存在すると考える。我々は、Tuloの実臨床での使用状況を考慮し、ICS+貼付LABAで治療中の高齢喘息患者の長期管理薬を、ICS/LABA配合剤に変更し、呼吸機能や症状コントロールがどのように影響されるかを検証することが最も重要と考えた。そこで今回我々は、ICSと貼付LABAの併用により治療を行っている高齢喘息患者を対象に、BUD/FM配合剤への処方変更を行い、呼吸機能、患者のQOL、気道炎症の指標の変化について検討した。

研究対象，方法

1. 対象

2010年3月から2010年10月の間に、呉共済病院忠海分院を受診した外来気管支喘息患者のうち、以下の選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも当ては

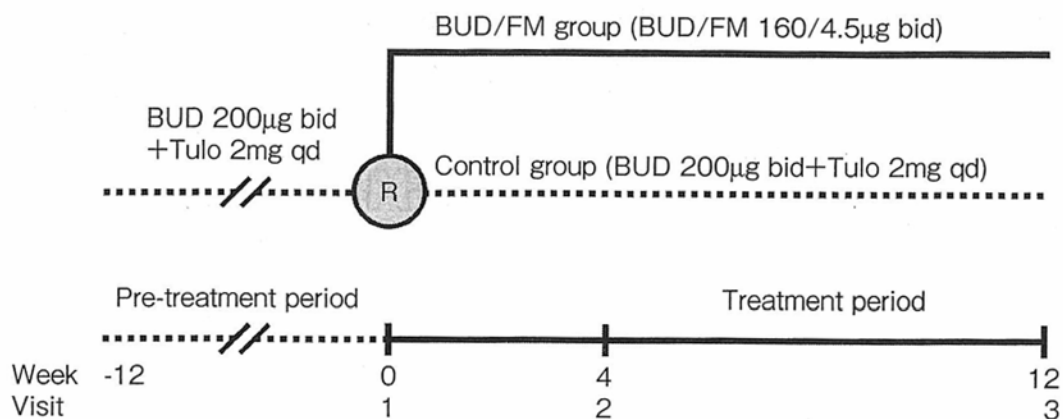


Fig. 1. Study design. BUD: budesonide, Tulo: Tulobuterol, FM: formoterol, R: randomisation, bid: twice daily, qd: once daily.

まらない患者を対象とした。

選択基準：70歳以上の男女外来気管支喘息患者，12週間以上前から継続的にBUD 200 μ g 1回1吸入1日2回（400 μ g/日）とTulo 2mg 1日1回貼付の併用により治療中の患者，本研究への参加に文書による同意が得られた患者。

除外基準：BUD/FMの禁忌に該当する患者，12週間以内に全身性ステロイド薬を使用した患者，12週間以内に喘息に影響を及ぼす呼吸器感染症に罹患した患者，点眼剤も含め β 遮断薬を使用中の患者，臨床的に重大な合併症を有する患者，1年以内に喘息に起因する入院を経験した患者，その他主治医が本研究に参加することが不相当と判断した患者。

2. 使用薬剤

本試験では，1吸入中にブデソニド 200 μ g を含有するドライパウダー吸入式製剤（パルミコート[®] 200 μ g タービュヘイラー[®]：BUD），1製剤中にツロブテロール 2mg を含有する経皮吸収型・気管支拡張剤（ホクナリン[®]テープ：Tulo），1吸入中にブデソニド 160 μ g 及びホルモテロール 4.5 μ g を含有するドライパウダー吸入式製剤（シムピコート[®]タービュヘイラー[®]：BUD/FM）を用いた。前者のブデソニド用量 200 μ g と後者のブデソニド用量 160 μ g は表記が異なるが実質の投与量は同等である。

3. 研究方法

本試験は，単施設，無作為化比較試験として，広島大学の倫理委員会の承認を得て実施した。対象となる患者に試験内容を説明し同意を得た後，処方薬をBUD/

FM 1回1吸入1日2回（320/9 μ g/日）へ投与変更する群（BUD/FM群），またはBUD 400 μ g/日とTulo 2mg/日の併用を継続する群（対照群）の2群に封筒法により無作為に割り付け，12週間治療を継続した。両群間で服薬アドヒアランスに違いが出ないように，どちらの群に対しても，割付日に吸入指導を実施した。投与開始時（0W），投与4週時（4W），投与12週時（12W）に，呼吸機能検査，QOL評価及び呼気凝集液（Exhaled Breath Condensate：EBC）採取を実施した。また，0Wに患者背景の調査を，投与期間全体にわたり有害事象の調査を行った（Fig. 1）。

4. 評価項目，評価指標及び評価方法

1) 患者背景

患者背景として，男女比，年齢，治療ステップ¹⁾，罹病期間，喫煙歴，併用薬及び吸気流速を記録した。吸気流速を除くそれぞれの項目は患者に対する問診により確認した。吸気流速はIn-Check（Clement Clarke International, Harlow, UK）を用いて，短い間隔を空けて3回測定し最高値を採用した。

2) 呼吸機能

呼吸機能は，1秒量（Foced Expiratory Volume in 1 second：FEV₁）およびその正常予測値に対する割合（FEV₁ percent predicted：%FEV₁）を評価した。呼吸機能検査は，朝の治療薬服薬前の可能な限り同じ時刻に，Spirometer HI-801（チェスト株式会社，東京）を用いて施行した。患者を検査の前15分間以上安静状態を保ち，短い間隔を空けて3回測定し，最高値を採用した。FEV₁の正常予測値は，日本呼吸器学会による

Table 1 Baseline characteristics of the study patients.

	Control group	BUD/FM group	p value
Male/Female	3/5	3/6	1.000
Age	80.4 ± 5.1	80.6 ± 6.0	0.948
Treatment step (1/2/3/4) [§]	0/4/4/0	0/5/4/0	1.000
Duration (year)	22.8 ± 5.2	21.2 ± 5.9	0.582
Smoking history (Never/Ex/Current)	5/2/1	6/3/0	1.000
Combination drug			
LABA	8	9	1.000
LTRA	2	3	1.000
SRT	2	2	1.000
Inhalation rate (L/min)	55.6 ± 13.5	52.4 ± 11.9	0.612
TNF-α (pg/ml)	9.35 ± 4.13	13.30 ± 9.74	0.309
Lung function			
VC (L)	2.43 ± 0.90	2.00 ± 0.92	0.341
%VC (%)	100.6 ± 25.5	85.8 ± 27.1	0.265
FVC (L)	2.42 ± 0.90	1.99 ± 0.78	0.307
FEV ₁ (L)	1.71 ± 0.48	1.34 ± 0.48	0.128
%FEV ₁ (%)	118.3 ± 33.8	100.5 ± 30.1	0.269
FEV ₁ % (%)	73.8 ± 12.1	68.6 ± 13.1	0.414
Mini AQLQ			
Total	4.0 ± 0.4	4.0 ± 0.8	0.986
Symptoms	4.0 ± 0.4	4.2 ± 0.9	0.532
Activity limitation	4.3 ± 0.9	4.2 ± 1.4	0.842
Emotional function	4.0 ± 0.7	3.6 ± 1.0	0.353
Environmental stimuli	3.7 ± 0.8	3.9 ± 1.8	0.754

(Mean ± SD)

[§]Previous Treatment Step was judged according to the Asthma Prevention and Management Guideline 2009, Japan¹, TNF-α: TNF: tumor necrosis factor-alpha, VEGF: vascular endothelial growth factor, VC: vital capacity, FCV: forced vital capacity, FEV₁: forced expiratory volume in 1 second, AQLQ: asthma quality of life questionnaire.

呼吸機能予測式（2001年）に基づいて算出した¹¹⁾。

3) QOL

QOLは、Mini Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)日本語版の総スコア及び症状、感情面、環境による刺激並びに活動の制限の各ドメインスコアを評価した。呼吸機能検査時にMini AQLQ日本語版を患者自身に記載させ、Juniperらの報告¹⁴⁾に基づき、総スコア及び各ドメインスコアを算出した。

4) 好中球性炎症

好中球性炎症の指標のひとつとしてEBC中のTumor Necrosis Factor (TNF)-α濃度を評価した。Doniecらの方法¹⁵⁾に従い、唾液の混入を避けるためうが

いを実施した後、ECoScreen (Jaeger, Germany)を用いてEBC採取を行い、採取した検体を-80℃で保存した。その後、EBC検体中のTNF-αをQuantikine HS ELISA Human TNF-α Immunoassay (R&D System Inc, NE, USA)を用いて測定した(定量下限値: 0.5pg/ml)。

5) 有害事象と副作用

患者に対する問診及び視診により、有害事象を確認した。確認された有害事象のうち、投与薬剤との因果関係が否定できないと主治医が判断したものを、副作用として集計した。

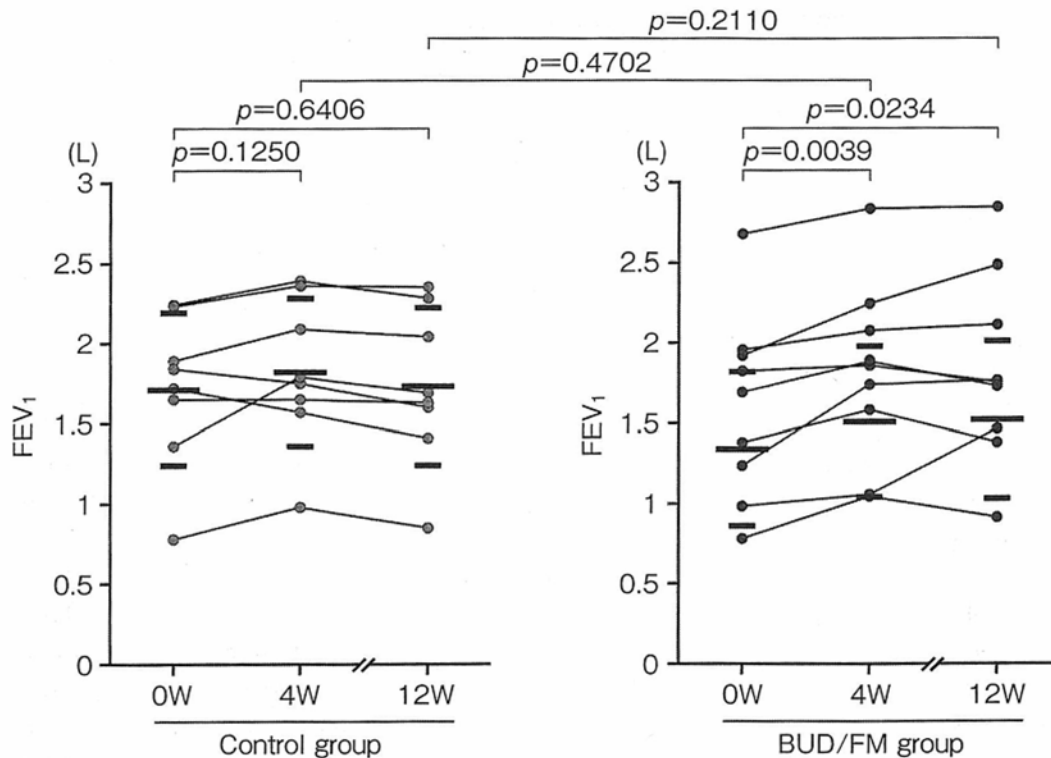


Fig. 2. FEV₁ in budesonide/formoterol treatment group and budesonide+tulobuterol treatment group at 0, 4 and 12 weeks after each treatment. Lines and bars indicated mean and SD (standard deviation).

5. 統計解析

患者背景の年齢、罹病期間並びに吸気流速は平均値±標準偏差で、男女比、治療ステップ、喫煙歴及び併用薬は百分率(%)で示した。両群間の比較は、連続数量は対応のないt検定を、カテゴリーデータはフィッシャーの正確確率検定を用いて解析した。

副作用を除く全ての評価指標は平均値±標準偏差で示した。各測定値において、投与開始時とそれぞれの時点における各数量の比較はWilcoxon符号付順位検定を用い、投与群間の比較は投与開始時とそれぞれの時点における差についてWilcoxon順位和検定を用いて解析した。統計上の有意水準は両側5%とした。

結果

1. 患者背景

対象となった患者はBUD/FM群9例、対照群8例、合計17例であった。投与開始時において、両群の患者背景(年齢、男女比、罹病期間、喫煙歴、併用薬及び吸気流速)、評価指標に統計学的有

意差は認められなかった (Table 1)。

2. 呼吸機能

0W、4W及び12Wにおいて、BUD/FM群のFEV₁は、それぞれ1.34±0.48L、1.51±0.47L及び1.52±0.49Lであり、0Wと比較して、4W及び12Wで有意に増加した(それぞれp=0.0039, p=0.0234)。一方、対照群は、それぞれ1.71±0.48L、1.82±0.46L及び1.73±0.49Lであり、0Wと比較して、4W及び12Wで有意な差は認められなかった。4W及び12WにおけるFEV₁は、BUD/FM群と対照群の間に有意な差は認められなかった (Fig. 2)。%FEV₁はそれぞれ100.52±30.13%、115.10±34.38%及び113.07±28.63%であり、0Wと比較して、4W及び12Wで有意に増加した(それぞれp=0.0039, p=0.0117)。一方、対照群は、それぞれ118.31±33.75%、124.13±30.74%及び118.29±31.88%であり、0Wと比較して、4W及び12Wで有意な差は認められなかった。4W及び12Wにおける%FEV₁に、BUD/FM群と対照群の間

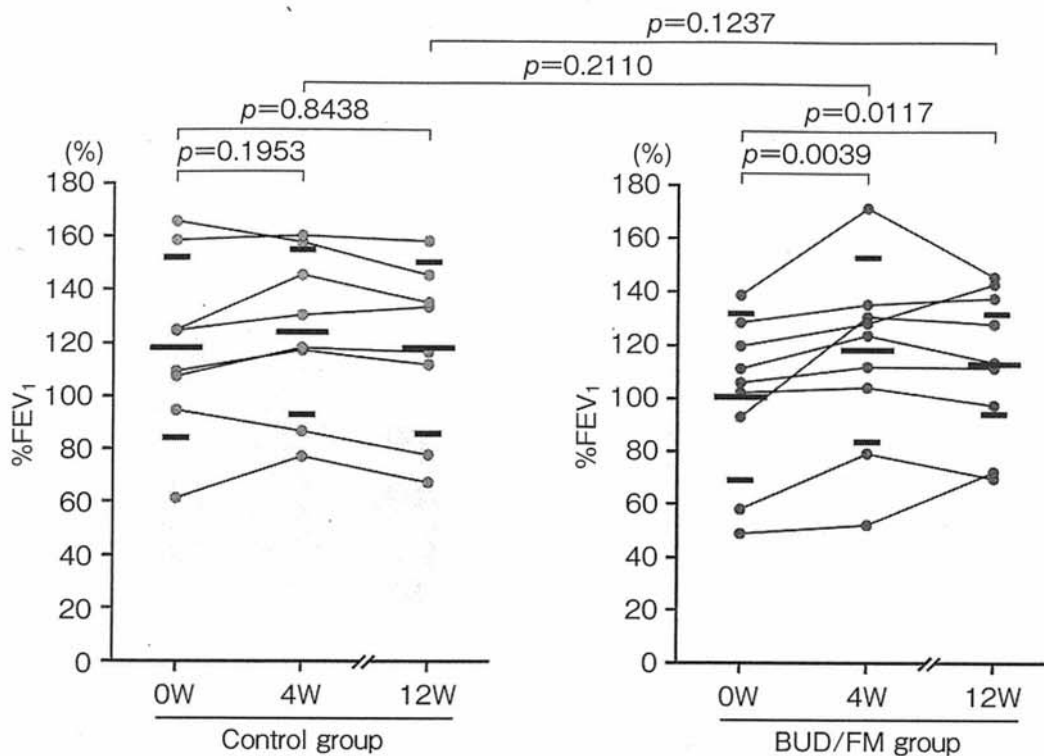


Fig. 3. Percent predicted FEV₁ in budesonide/formoterol treatment group and budesonide+tulobuterol treatment group at 0, 4 and 12 weeks after each treatment. Lines and bars indicated mean and SD (standard deviation).

に有意な差は認められなかった (Fig. 3).

3. 喘息症状/QOL

BUD/FM群の0W, 4W及び12WにおけるMini AQLQ総スコアは, それぞれ 4.02 ± 0.82 , 4.91 ± 1.03 及び 5.22 ± 0.85 であり, 0Wと比較して, 4W及び12Wで有意な増加が認められた(それぞれ $p=0.0078$, $p=0.0039$). 一方, 対照群は, それぞれ 4.02 ± 0.38 , 4.00 ± 0.53 及び 3.78 ± 0.66 であり, 0Wと比較して, 4W及び12Wで有意な変化は認められなかった. 4W及び12Wにおいて, BUD/FM群の総スコアは, 対照群のそれと比較して有意に高かった(それぞれ $p=0.0028$, $p=0.0007$) (Fig. 4).

また, Mini AQLQ各ドメインスコアをFig. 5に示す. 12WにおけるBUD/FM群の「症状」, 「感情面」及び「環境による刺激」の各スコアは, 0Wと比較して有意に増加し(それぞれ $p=0.0039$, $p=0.0078$ 及び $p=0.0391$), 対照群の各スコアと比較して有意に高かった(それぞれ $p=0.0009$, $p=$

0.0020 及び $p=0.0418$).

4. 好中球性炎症 (EBC中TNF- α 濃度)

0W, 4W及び12WにおけるBUD/FM群のTNF- α 濃度はそれぞれ 14.25 ± 10.12 pg/ml, 10.75 ± 6.05 pg/ml及び 7.57 ± 2.29 pg/mlであり, 0Wと比較して12Wで低下傾向を示した($p=0.1094$). 一方, 対照群は, それぞれ 8.85 ± 4.19 pg/ml, 8.43 ± 3.72 pg/ml及び 11.02 ± 3.50 pg/mlであり, 0Wと比較して, 4W及び12Wともに有意な変化は認められなかった. 12Wにおいて, BUD/FM群と対照群のTNF- α 濃度に有意な差が認められた($p=0.0127$) (Fig. 6).

5. 副作用

BUD/FM群及び対照群ともに, 投与期間中に副作用は認められなかった.

考 察

今回我々は, BUDとTuloの併用により治療中の高齢喘息患者を対象に, 治療薬をBUD/FMへ

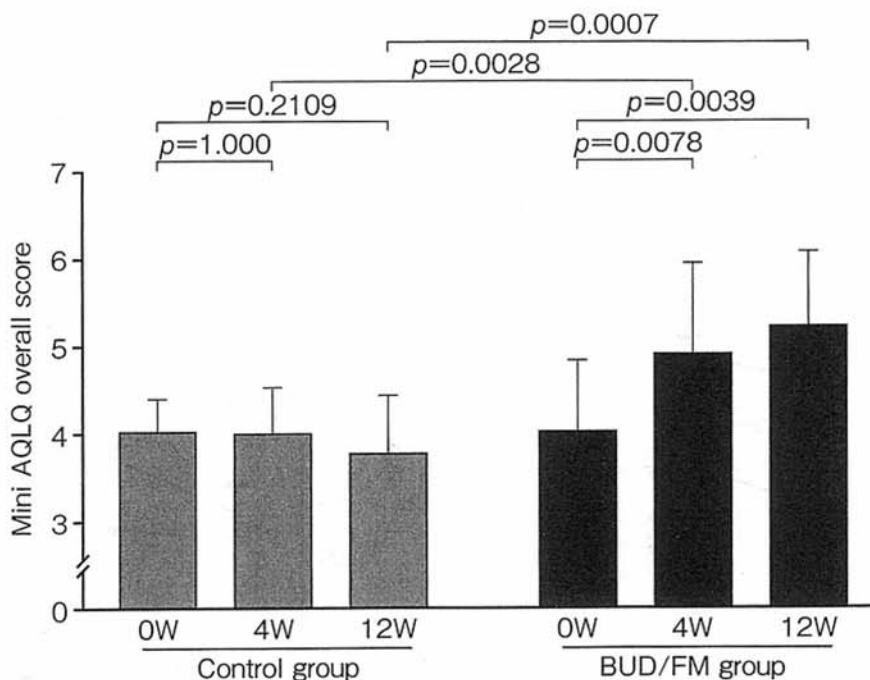


Fig. 4. Mini AQLQ score in budesonide/formoterol treatment group and budesonide+tulobuterol treatment group at 0, 4 and 12 weeks after each treatment.

変更した際の呼吸機能, QOL, 好中球性炎症に対する効果を検討した. 呼吸機能, MiniAQLQ にて測定した QOL は, いずれも BUD/FM による治療開始後 4 週目より統計学的に有意な改善を示し, 好中球性炎症のマーカーとして測定した TNF- α の濃度は 12 週時に低下した. 両群とも, 薬剤の副作用と考えられる有害事象は認められなかった. 本研究は, BUD と Tulo の併用患者を対照にしており, 高齢喘息患者における FM と Tulo の 2 剤を直接比較した初めての報告である.

今回の研究は少数例による検討であり, BUD と Tulo の併用より BUD/FM の治療効果が高い可能性については今後慎重に検討すべきであるが, 少なくとも貼付 LABA である Tulo を吸入 LABA である FM にすることによる呼吸機能の悪化は認められなかった. また, Mini AQLQ スコアが BUD/FM 群で有意に改善した点についても, 薬剤変更による期待でスコアが上昇した可能性があり, 慎重な検討が必要であるが, 客観的指標である呼吸機能 (FEV₁) が BUD/FM 群の過半数の患者で改善していることから考えると, 実際

に QOL が改善した可能性は高いと考えられる. 気道炎症については, 12 週時に BUD/FM 群の EBC 中の TNF- α 濃度に投与前と比較して低下傾向を認め, 対照群と比較して統計的に有意に低い値であった. 1 種類のマーカーの測定のみで結論を出すことはできないが, BUD/FM が抗炎症の点から何らかの利点を持つ可能性が示唆されたと考える.

貼付 LABA には, 吸入手技や末梢気道閉塞の度合いによらず全身循環を通して気管支拡張薬を肺全体に送達できるというメリットがある. そのため, 本試験では BUD/FM 群で呼吸機能が悪化する可能性も考えられたが, 実際には呼吸機能は改善傾向を示した. ICS の種類と用量は 2 群で同一であるため, この差は Tulo と FM の気管支拡張効果の差であると考えられる. ひとつには, BUD/FM の粒子径が末梢気道への送達に適していた¹⁰⁾ ため, 全身循環により薬剤を送達した場合と同程度の効果が得られたと考えられる. 一方で, Tulo と FM の β_2 刺激薬としての固有活性¹⁶⁾ の違いが影響している可能性も考える必要がある. 固有活

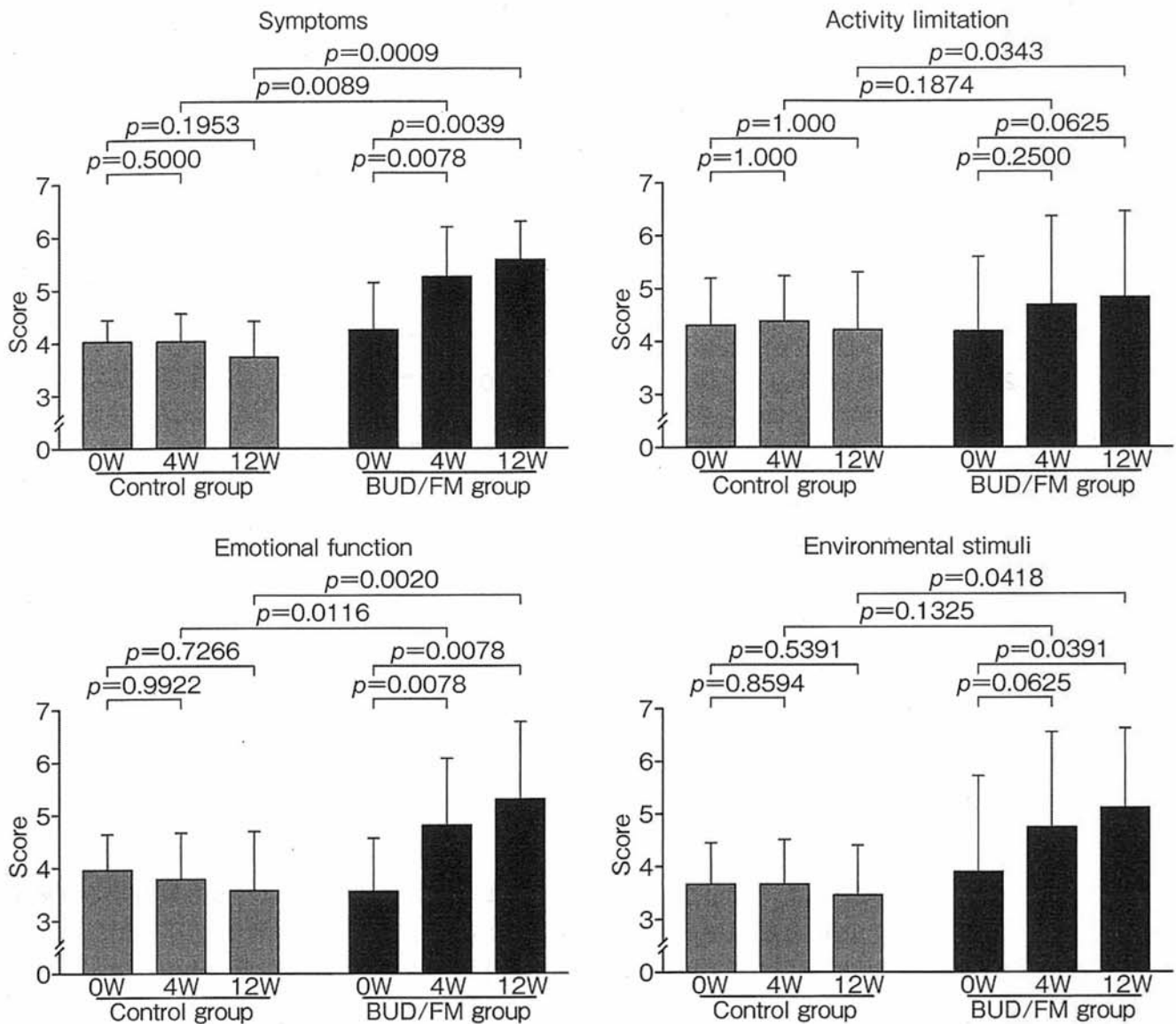


Fig. 5. Symptoms, Emotional function, Activity limitation and Environmental stimuli scores detected by Mini AQLQ in budesonide/formoterol treatment group and budesonide+tulobuterol treatment group at 0, 4 and 12 weeks after each treatment.

性は、その薬物が有する最大効果発現能力であり、固有活性が高い薬剤ほど、 β_2 受容体の数の減少等の影響を受けず、安定した気管支拡張効果を示す。現在臨床使用されている β_2 刺激薬の中では、FMは比較的固有活性が高い薬剤（ストロングパーシャルアゴニスト）、Tuloは固有活性が低い薬剤（ウイークパーシャルアゴニスト）である¹⁷⁾。動物実験より、加齢と共に気管の β_2 受容体数が減少することが示唆されており、またモルモットの気管を用いた実験では加齢と共に気道平滑筋の β_2 刺

激薬に対する反応性が落ちることが報告されている¹⁸⁾。喘息患者での同様の検討は、我々が知る限り行われていないが、上述の通りであれば、固有活性が低いTuloが高齢者でも効果を十分発現していることを確認する必要がある。 β_2 刺激薬の臨床使用において、固有活性が考慮されることは少ないが、今後は固有活性という指標も考慮して気管支拡張薬の適正使用について検討する必要があると考える。

本研究において、QOLはMini AQLQスコアを

CLINICAL EFFECTS OF BUDESONIDE/FORMOTEROL COMBINATION DRUG IN ELDER PATIENTS WITH ASTHMA COMPARED WITH BUDESONIDE PLUS TULO BUTEROL PATCH COMBINATION TREATMENT

Yojiro Onari¹⁾³⁾, Yoshinori Haruta²⁾, Kenichi Mukaida³⁾ and Keiichi Kondoh³⁾

¹⁾*Department of Respiratory Medicine, Mazda Hospital*

²⁾*Department of Molecular and Internal Medicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University*

³⁾*Tadanoumi Branch Hospital, Kure Kyosai Hospital*

Background and Aims: Tulobuterol patch (Tulo) is often used for treatment of elder patient with asthma in Japan. However, there is no evidence either ICS plus Tulo or ICS/LABA combination is better for elder patient.

Methods: Elder patients with asthma (aged ≥ 70 , $n = 17$) who had treated with budesonide (BUD) 400 $\mu\text{g}/\text{day}$ plus Tulo 2mg/day, were randomly assigned either to change control medication to budesonide/formoterol combination (BUD/FM) 320/9 $\mu\text{g}/\text{day}$ or to keep BUD plus Tulo treatment for 12 weeks.

Results: At week 4 and week 12, the BUD/FM group showed significant increase in lung function (FEV_1 , % FEV_1) and mini AQLQ score compared with the BUD plus Tulo group. The BUD/FM group also showed decrease in Tumor Necrosis Factor-alpha level in exhaled breath condensate at week 12. No adverse event was observed in both groups.

Conclusion: In elder patients with asthma, treatment with BUD/FM does not have any clinical disadvantage and may provide better efficacy in lung function, QOL, and possibly anti-inflammation compared with BUD plus Tulo treatment.

- ide alone. *Eur Respir J* 2001; 18: 262-8.
- 10) Tarsin W, Assi KH, Chrystyn H. In-vitro intra- and inter-inhaler flow rate-dependent dosage emission from a combination of budesonide and eformoterol in a dry powder inhaler. *J Aerosol Med* 2004; 17: 25-32.
 - 11) 保澤総一郎, 寺田満和, 保澤真紀. 気管支喘息におけるフルチカゾン/サルメテロール配合剤からブデソニド/ホルモテロール配合剤への切り替え効果—Impulse Oscillometry と呼気一酸化窒素による検討. *アレルギー・免疫* 2010 ; 17 : 1390-9.
 - 12) Watson JB. The acceptability and efficacy of terbutaline given by metered-dose powder inhalation ('Bricanyl Turbohaler') in asthmatic hospital out-patients: a multi-centre study. *Curr Med Res Opin* 1990; 11: 654-60.
 - 13) 足立 満. Symbicort 気管支喘息長期投与試験実施グループ. 日本人成人気管支喘息患者に対するブデソニド/ホルモテロール配合剤 (Turbohaler 製剤) の長期投与時における安全性と有効性の検討. *アレルギー・免疫* 2010 ; 17 : 266-82.
 - 14) Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the mini asthma quality of life questionnaire. *Eur Respir J* 1999; 14: 32-8.
 - 15) Doniec Z, Nowak D, Tomalak W, Pisiewicz K, Kurzawa R. Passive smoking does not increase hydrogen peroxide (H₂O₂) levels in exhaled breath condensate in 9-year-old healthy children. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 41-5.
 - 16) Hanania NA, Sharafkhaneh A, Barber R, Dickey BF. Beta-agonist intrinsic efficacy: measurement and clinical significance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1353-8.
 - 17) 久米裕昭, 杉下美保子, 宮嶋宏之, 山藤啓史, 佐野安希子, 牧野 靖, 他. β_2 刺激薬の固有活性とそれに基づく臨床投与の実際. *アレルギー・免疫* 2009 ; 16 : 1604-14.
 - 18) Takayanagi I, Kawano K, Koike K. Effect of aging on the response of guinea pig trachea to isoprenaline. *Jpn J Pharmacol* 1990; 53: 359-66.
 - 19) Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life Questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 81-7.
 - 20) Nyenhuis SM, Schwantes EA, Evans MD, Mathur SK. Airway neutrophil inflammatory phenotype in older subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1163-5.
 - 21) Jatakanon A, Laloo UG, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Increased neutrophils and cytokines, TNF-alpha and IL-8, in induced sputum of non-asthmatic patients with chronic dry cough. *Thorax* 1999; 54: 234-7.
 - 22) Matsunaga K, Yanagisawa S, Ichikawa T, Ueshima K, Akamatsu K, Hirano T, et al. Airway cytokine expression measured by means of protein array in exhaled breath condensate: correlation with physiologic properties in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 84-90.
 - 23) Baines KJ, Simpson JL, Wood LG, Scott RJ, Gibson PG. Transcriptional phenotypes of asthma defined by gene expression profiling of induced sputum samples. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 153-60.
 - 24) Sampson AP. The role of eosinophils and neutrophils in inflammation. *Clin Exp Allergy* 2000; 30 Suppl 1: 22-7.
 - 25) Maneechotesuwan K, Essilfie-Quaye S, Meah S, Kelly C, Kharitonov SA, Adcock IM, et al. Formoterol attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma. *Chest* 2005; 128: 1936-42.