

●原 著

慢性閉塞性肺疾患に使用される気管支拡張薬のドライパウダー吸入器の吸気抵抗

須田 茂明^a 今野 里緒^a 黒澤 一^{b, c} 田村 弦^d

要旨：ドライパウダー吸入器（DPI）は患者自身の吸気で薬剤をエアロゾル化するため、デバイスの吸気抵抗が吸入効率を高めるための重要な因子となる。そこで、慢性閉塞性肺疾患に用いられる気管支拡張薬における DPI デバイスの吸気抵抗を算出した。すべてのデバイスで吸引流量が増えると吸気抵抗が増えたが、各デバイスの吸気抵抗の値には大きな違いを認めた。今後は DPI デバイスの吸気抵抗に基づいて、吸入指導を行うことの重要性が示唆された。

キーワード：慢性閉塞性肺疾患、気管支拡張薬、ドライパウダー吸入器、吸気抵抗、吸入方法

Chronic obstructive pulmonary disease, Bronchodilator agents, Dry powder inhalers, Inspiratory resistance, Inhalation technique

緒 言

慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD）の薬物治療において、吸入療法は最も基本的な治療法であり、ガイドライン¹⁾²⁾では、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）や長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）、そして LAMA/LABA 配合薬が基本的な気管支拡張薬と位置付けられる。

実臨床において、吸入療法にはさまざまな吸入薬が用いられるが、吸入デバイスとしては、携帯型の加圧式定量噴霧吸入器（pMDI）やレスピマットソフトミスト吸入器（SMI）、それにドライパウダー吸入器（DPI）の 3 種類が用いられる。すでに報告³⁾⁴⁾したように、pMDI や SMI のエアロゾル化率は 80~100% と高く、デバイス自体が薬剤をエアロゾル化するので、吸気と吸入の同調を確保すること、すなわちエアロゾルの移動速度⁵⁾⁶⁾が吸入効率を高めるために重要な因子になる。一方、DPI では患者自身の吸気が薬剤をエアロゾル化する動力源であるため、デバイスの吸気抵抗が吸入効率を高めるために重要な因子となる。

そこで本研究では、COPD 治療に用いられる LAMA、LABA、LAMA/LABA 配合薬における DPI デバイスの吸気抵抗を同一の実験環境下で測定し、さらに吸入指導における吸気抵抗の意義を考察する。

方 法

吸引流量と吸引圧は Flow/Volume Simulator（FVS）Series 1120（HANS RUDOLPH Inc., KS, USA）を用いて測定した。図 1 に示すように、各 DPI の吸入口をグルーガンで隙間のないようにスパイロフィルタに密着させ、フィルタのもう一方を FVS に装着することで各デバイスを FVS に密着させた。デバイスを装着した後に FVS の吸引流量を 0.1, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 L/s に指定し、流量ゼロから 3 秒間吸引を行った。FVS は指定流量に到達す

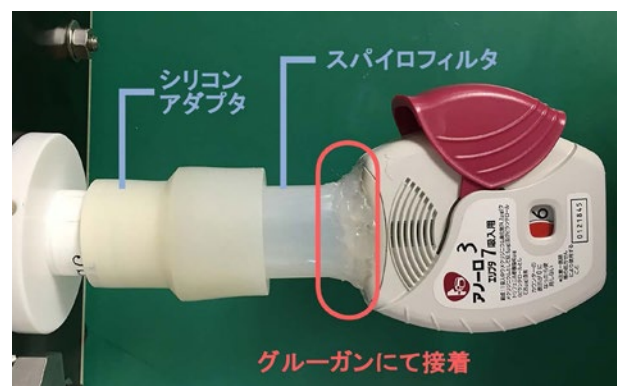


図 1 FVS に DPI デバイスを装着した 1 例。各 DPI の吸入口をグルーガンで隙間のないようにスパイロフィルタに密着させ、フィルタのもう一方を FVS に装着した。

連絡先：田村 弦

〒980-0871 宮城県仙台市青葉区八幡 4-2-11

^a チェスト（株）チェスト技術研究所

^b 東北大学環境・安全推進センター

^c 東北大学大学院医学系研究科産業医学分野

^d（株）仙台気道研究所

(E-mail: tamura@airway-sendai.com)

(Received 29 Mar 2016/Accepted 5 Jul 2016)

表1 DPI デバイスとインチェック用アダプタの各吸引流量における吸引圧*

		吸引流量 (L/s)				
		0.10	0.50	1.0	1.5	2.0
DPI デバイス						
吸引圧 (cmH ₂ O)	ディスクス	0.38±0.01	6.68±0.35	23.69±0.99	49.44±2.30	80.60±4.74
	ブリーズヘラー	0.20±0.02	3.29±0.03	12.40±0.09	26.95±0.21	46.45±0.39
	タービュヘイラー	0.41±0.01	10.15±0.31	37.23±0.48	76.36±1.38	117.05±1.96
	ハンディヘラー	1.07±0.05	25.04±0.97	85.93±1.16	148.89±2.56	測定不可
	ジェヌエア	0.49±0.03	9.95±0.60	37.09±2.48	77.23±6.15	118.97±7.02
	エリプタ	0.32±0.04	7.09±0.22	26.54±0.62	55.85±1.28	91.76±2.32
インチェック用アダプタ						
吸引圧 (cmH ₂ O)	ディスクス	0.26±0.01	4.91±0.08	16.24±1.73	36.72±0.76	53.64±1.33
	タービュヘイラー	0.55±0.01	11.92±0.33	37.38±0.60	77.65±1.58	121.00±1.94
	ハンディヘラー	1.04±0.02	21.26±0.92	73.40±1.64	134.70±0.75	測定不能

*mean ± SD.

ると、その流量を維持するが、指定流量を維持している間の前と後の各々1/6を除いた中央2/3部分における吸引圧の平均値を自動的に測定した。その後、各指定流量における吸気抵抗 (= 吸引圧/吸引流量) を計算で求めた。1薬剤につき3個のデバイスを用い、デバイスごとに各流量で10回、つまり1薬剤につき各流量で30回吸引圧を測定し、各流量における各デバイスの吸気抵抗を算出した。

DPIデバイスとしては、LAMAであるチオトロピウム (tiotropium, スピリーバ®ハンディヘラー®)、グリコピロニウム (glycopyrronium, シーブリー®ブリーズヘラー®)、アクリジニウム (acridinium, エクリラ®ジェヌエア®) を、LABAであるサルメテロール (salmeterol, セレベント®ディスクス®)、インダカテロール (indacaterol, オンプレス®ブリーズヘラー®)、ホルモテロール (formoterol, オーキシス®タービュヘイラー®) を、LAMA/LABA配合剤であるグリコピロニウム/インダカテロール (ウルティプロ®ブリーズヘラー®) とウメクリジニウム/ビランテロール (umeclidinium/vilanterol, アノール®エリプタ®) を対象とした。

各デバイスから薬剤を除去し、薬剤のない状態における吸気抵抗を算出した。なお、ブリーズヘラーとハンディヘラーの場合には、薬剤を除去したカプセルを装着した状態で吸気抵抗を算出した。さらに、ディスクスとハンディヘラー、タービュヘイラー用のアダプタをインチェックに装着した際の吸気抵抗も同様に算出した。

成 績

表1に、各DPIデバイスならびにアダプタを装着したインチェックの各吸引流量における吸引圧 (平均±標準偏差) を示した。吸引圧を横軸に、吸引流量を縦軸にプロットとすると、吸引流量は放物線様の曲線を示した。1

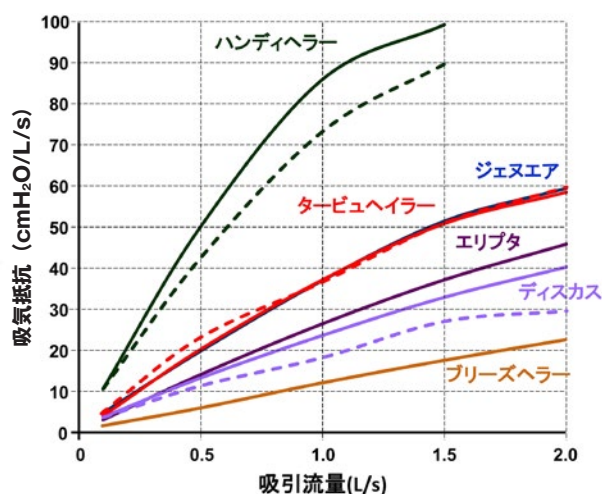


図2 ブリーズヘラー®, エリプタ®, ディスクス®, ジェヌエア®, タービュヘイラー®, ハンディヘラー®の吸引流量と吸気抵抗の関係。破線は、同色のデバイス用アダプタを装着したインチェックの関係。

L/sの吸引流量を確保するためには、ブリーズヘラーでは約12 cmH₂O、エリプタとディスクスでは約25 cmH₂O、ジェヌエアとタービュヘイラーでは約37 cmH₂O、そしてハンディヘラーでは約86 cmH₂Oの吸引圧が必要であり、同じ吸引流量を確保するための吸引圧に大きな差が存在することが示された。

図2に各吸引流量におけるすべてのDPI、ならびに各アダプタを装着したインチェックの吸気抵抗を示した。図2に示したように、すべてのデバイスにおいて、吸引流量が増加するとともに吸気抵抗が増加した。ハンディヘラーが最も高い吸気抵抗を示し、FVSで吸引したにもかかわらず2L/sの吸引流量を発生させることができなかった。次に吸気抵抗が高いデバイスはジェヌエアと

タービュヘイラーである。両デバイスのエアロゾル化様式は全く異なるにもかかわらず、同じ吸気抵抗を示した。その次に吸気抵抗が高いデバイスはエリプタとディスクスである。その形状や流動分布⁷⁾⁸⁾から、エリプタはディスクスを2つ入れたデバイスと推測されるが、両者はやや異なる吸気抵抗を示した。そして、最も吸気抵抗が低いデバイスはブリーズヘラーであった。3つの薬剤で吸気抵抗を測定したが、吸気抵抗の結果はほぼ同じであり、カプセル内に含有される薬剤が異なるだけでデバイス自体は同じものであることが示唆された。

インチェックに関しては、タービュヘイラー用のアダプタを装着したインチェックはタービュヘイラー自体とほぼ同じ吸気抵抗を示した。しかしながら、ハンディヘラーとディスクスのアダプタを装着したインチェックは、いずれも実際のデバイスよりも吸気抵抗がやや低く出る傾向が示された。

考 察

図2に示したように、すべてのDPIデバイスにおいて、吸引流量が増加することによって吸気抵抗が増加した。もし、気流が層流であると仮定すれば、図2では吸引流量によらず吸気抵抗が一定となるはずである。また、吸引圧と吸引流量はほぼ直線の関係になるであろう。ところが、実際の結果は、図2に示されるように、すべてのDPIデバイスにおいて吸引流量が増加することによって吸気抵抗が増加しており、吸引圧と吸引流量も直線関係ではなかった。層流では圧と流量の直線関係が成立し、その比である抵抗は定数となり、値はHagen-Poiseuilleの法則にも従う。一方、乱流の場合にはこれらは成立せず、圧と流量の関係は放物線に似た曲線となる。これらの生じる理論は複雑であるが、よくfittingする式としてRohrerの式⁹⁾($P = K_1V + K_2V^2$: K_1 と K_2 は定数)、あるいはEveleighの式¹⁰⁾($P = aV^b$: a と b は定数で、層流ならば $b=1$ 、完全な乱流ならば $b=2$)が知られており、形状は本研究で得られた各デバイスの特性曲線と一致する。したがって、本研究で得られた結果から、デバイスを流れる空気は乱流であり、流量が大きくなると抵抗が高くなる、すなわち相対的により大きな吸引圧が必要となることが示唆される。

DPIデバイスの吸気抵抗は高いものから低いものまで、非常に大きな差があり、表1で示したように1L/sの吸引流量を発生させるために必要な吸引圧は12~86 cmH₂Oと、デバイスによって大きく異なることが明らかとなった。気流閉塞のあるCOPD患者は、吸気抵抗の高いデバイスでは十分に薬剤を吸入できないという誤解¹¹⁾¹²⁾が存在するようであるが、高速電子ビームCTスキャンを用いてKurosawaら¹³⁾が安静時呼吸に伴う気管

と気管支の変化を画像で示したように、重症なCOPD患者において呼吸時に狭窄する気管や気管支が、吸気を開始するとともに拡張することより、呼気性の気道狭窄は吸気流量を低下させるための重要な因子ではないと推測される。実際にBroedersらは、軽症~重症のCOPD患者にディスクスとタービュヘイラーで吸入させた際の吸気流量を測定し、重症患者でも吸気流量が全く低下しない症例が存在することを報告¹⁴⁾しており、吸気流量は、呼気性の気道狭窄ではなく、呼吸筋力の低下に依存すること¹⁵⁾が推測される。

同時にBroedersらは、吸気抵抗の少ないディスクスでは吸気流量が2L/sを超える症例が存在することを報告¹⁴⁾している。薬剤を吸入する際に吸気流量が多すぎると、慣性の法則で咽頭部分に沈着する薬剤量が増加するとともに、喉頭や気管などで発生する乱流¹⁶⁾¹⁷⁾により気管支や肺胞への薬剤沈着が減少することはよく知られた事実である。Usmaniらは、粒子径が1.5 μ m前後と3 μ m前後、さらに6 μ m前後にエアロゾル化されたサルタノール粒子を30.8L/minと67.1L/minの吸気流量で吸入した際の肺内沈着量をシンチグラムで測定し、吸入流量が増えた場合に粒子径が6 μ m前後のエアロゾル粒子は肺内への沈着量が半減することを報告¹⁸⁾している。また、一般的に欧米では、DPIよりもpMDIが好まれるが、その理由の一つとして、DPIでは吸気流量が高くなりすぎる症例の存在が推測される。すなわち、吸気抵抗の低いDPIデバイスの場合は、吸気流量を多くしすぎないように吸入方法を指導する重要性が示唆される。

薬剤の吸入を開始する際の肺気量位を残気量位にするか、機能的残気量位にするか、いまだ論争のある課題¹⁹⁾であるが、いずれの呼気位であれ吸入する前にはゆっくりとした呼気で呼出すること²⁰⁾がまず重要である。そして、DPIの場合には吸気自体がエアロゾル化の動力源であることを考慮して、ブリーズヘラーのように吸気抵抗の低いデバイス²¹⁾では、約1L/sの吸気流量で、つまり残気量位から吸入する際には肺活量の絶対値の秒数で、また機能的残気量位から吸入する際には最大吸気量の絶対値の秒数で吸入させるように指導することが重要である。一方、タービュヘイラーでは、1L/sよりも1.5L/sの吸気流量で吸入したほうが薬剤の肺内沈着量が増えると報告²²⁾されているので、吸気抵抗の高いDPIデバイスの場合は、できるだけ力強く吸入させるように指導することが重要であると考えられる。

以上のように、DPIデバイスとして同じ範疇に属したとしても、各デバイスで吸気抵抗が大きく異なることより同じように吸入指導できるわけではなく、今後は吸気抵抗の程度に応じた吸入指導を行うべきであることが示唆された。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 黒澤 一: 講演料 (アストラゼネカ, チェスト, 日本ベーリンガーインゲルハイム, ノバルティス ファーマ). 田村 弦: 講演料 (アステラス製薬, アストラゼネカ, 杏林製薬, ノバルティス ファーマ, 日本ベーリンガーインゲルハイム), 研究費・助成金 (日本ベーリンガーインゲルハイム). 他は本論文発表内容に関して特に申告なし.

引用文献

- 1) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第4版作成委員会. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第4版. 2013.
- 2) The Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. <http://www.goldcopd.org/>
- 3) 田村 弦, 他. 吸入ステロイド薬の各デバイスが発生する薬剤エアロゾルの研究. アレルギー 2009; 58: 790-7.
- 4) 田村 弦, 他. チオトロピウム吸入デバイス, ハンディヘラーとレスピマットの性能比較. 呼吸 2012; 31: 1065-9.
- 5) 田村 弦. 喘息用配合剤に用いられる Metered-Dose Inhaler の性能. 呼吸 2013; 32: 1075-80.
- 6) Tamura G. Comparison of the aerosol velocity of Respimat® soft mist inhaler and seven pressurized metered dose inhalers. Allergol Int 2015; 64: 390-2.
- 7) Tamura G, et al. *In vitro* Evaluation of Dry Powder Inhaler Devices of Corticosteroid Preparations. Allergol Int 2012; 61: 149-54.
- 8) 田村 弦, 他. 新規ドライパウダー吸入器の性能. 日呼吸誌 2015; 4: 223-6.
- 9) Rohrer F. Der Strömungswiderstand in den menschlichen Atemwegen und der Einfluss der unregelmässigen Verweigung des Bronchialsystems auf den Atmungsverlauf in verschiedenen Lungenbezirken. Pflugers Arch 1915; 162: 225-99.
- 10) Ainsworth M, et al. A method of Estimating Lung Airway Resistance in Humans. London: Ministry of Supply, Chem Defence Exp Estab (Porton Tech Paper 320). 1952.
- 11) Hoppentocht M, et al. Technological and practical challenges of dry powder inhalers and formulations. Adv Drug Deliv Rev 2014; 75: 18-31.
- 12) 近藤哲理, 他. 国内で使用されているドライパウダー用吸入器具の吸入圧と吸入気流速の関係. アレルギー 2010; 59: 950-5.
- 13) Kurosawa H, et al. Images in clinical medicine. Dynamic airway narrowing. N Engl J Med 2004; 350: 1036.
- 14) Broeders MEAC, et al. Peak inspiratory flow rate and slope of the inhalation profiles in dry powder inhalers. Eur Respir J 2001; 18: 780-3.
- 15) 鈴木正史, 他. 最大呼気・吸気筋力の加齢変化. 日胸疾患会誌 1997; 35: 1305-11.
- 16) Heyder J. Particle transport onto human airway surfaces. Eur J Respir Dis Suppl 1982; 119: 29-50.
- 17) Hinds WC, et al. Particle bounce in a personal cascade impactor: a field evaluation. Am Ind Hyg Assoc J 1985; 46: 517-23.
- 18) Usmani OS, et al. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of β_2 -agonist particle size. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 1497-504.
- 19) Self TH, et al. Does it really matter what volume to exhale before using asthma inhalation devices? J Asthma 2009; 46: 212-6.
- 20) Newman SP, et al. Simple instructions for using pressurized aerosol bronchodilators. J R Soc Med 1980; 73: 776-9.
- 21) Pavkov R, et al. Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. Curr Med Res Opin 2010; 26: 2527-33.
- 22) Newman SP, et al. Scintigraphic comparison of budesonide deposition from two dry powder inhalers. Eur Respir J 2000; 16: 178-83.

Abstract**A study of inspiratory resistance of dry powder inhaler for bronchodilator agents**Shigeaki Suda^a, Rio Konno^a, Hajime Kurosawa^{b,c} and Gen Tamura^d^aChest Institute of Technology, Chest M.I., Inc.^bCenter for Environmental Conservation and Research Safety, Tohoku University^cDepartment of Occupational Health, Tohoku University Graduate School of Medicine^dAirway Institute in Sendai, Co. Ltd.

Because dry powder inhalers (DPI) aerosolize agents by means of inspiration of the patients themselves, the inspiratory resistance of DPI is an important factor for increasing inhalation efficiency. Therefore we calculated the inspiratory resistance of DPI devices of bronchodilator agents for treating chronic obstructive pulmonary disease. In all DPI devices, inspiratory resistance increased with the increasing flow rate. Thus it is suggested that we should instruct patients to inhale DPI based on inspiratory resistance of the DPI.