

## 喘息用吸入剤（一般名：フルチカゾン）

## フルタイドは危険！

本誌12号「質問箱 (p72)」で扱った大村医師からの質問は「ステロイド外用剤は危険であるのに、喘息にはステロイド吸入剤が第一選択となっている。どうちがうのか」というものでした。「今はまだ、害よりは益の方が大きいですが、近いうちにも、害の方が心配になる可能性があります」と答えました。早速、大きな害があることがわかりました。といっても、ステロイド吸入剤すべてではなく、特定のもの。具体的にはフルチカゾン（商品名フルタイド）だけが危険ということです。

当センター正会員の小児科医（高松勇医師）から、ある論文（Toddら, Arch Dis Child 2002;87:457-461）の解釈について相談がありました。その論文は驚くべきものでした。

30年来、ステロイド吸入剤による「副腎不全」の報告は皆無に近いものでした（文献的には2件のみ）。ところが、最近4件の追加症例が発見されたので、英国で全国調査が行われました。その結果、ステロイド吸入剤を使用していて急性副腎不全（下の囲み参照）になった例が、英国全体で33人（小児28人、成人5人）報告されました。

フルタイドの危険は  
ベクロメタゾンの80倍以上

まず図1を見てください。ステロイド吸入剤の処方枚数は、従来からのステロイド吸入剤であるベクロメタゾン製剤（日本での商品名はアルデシン、ベコタイドなど）が71%と圧倒的に多く、フルチ

## 急性副腎不全とは

副腎皮質から出るステロイドホルモン、なかでもその代表は「糖質コルチコイド」。これをふつうステロイドといっている。本誌9号で詳しく説明したように、ステロイドはアドレナリンの次に命の維持に大切なホルモン。これが欠けると、**血圧が下がりショック状態になり、血糖が下がり、昏睡状態に陥りケイレンを起す**。薬としてステロイドを長期間使うと自分の副腎から出す必要がなくなり、薬を使用しなくなるとステロイドホルモンが作れなくなるためだ。

英国で起きた急性副腎不全では全例に低血糖が現れ、4人の子どもは、その原因が3か

月から2年間（平均0.9年間）不明であった。吸入ステロイドでも急性副腎不全が起きることを知らなければ、医師も診断できないということの意味している。

表 急性副腎不全患者33人の特徴 (Todds)

	小児	成人
男性/女性	17/11	3/2
平均年齢	6.4歳 (3.3-10)	41歳 (18-80)
発見時の症状		
急性低血糖症	23	1
意識レベル低下または昏睡	13	0
昏睡+ケイレン	10	1
知らぬ間に進行	5	4

カゾン製剤はわずかに13%でした。

ところが、図2のように、急性副腎不全の患者33人のうち、31人(94%)がフルチカゾンを使用していたのです(うち1人はブデソニドも使用していましたので図2はそれぞれ0.5人として%を計算)。ベクロメタゾン剤の使用者ではわずか2人でした。小児の28人中27人(96%)がフルチカゾンを使用していました。

フルチカゾンによる急性副腎不全の起こりやすさは、ベクロメタゾンに比較すると、80倍以上と計算できました。なお、ブデソニド(商品名パルミコート)の危険性はほぼベクロメタゾンと同じでした。

### 常用量範囲内でも危険

副腎不全を起こした人のフルチカゾン使用量は小児で1日500~2000(平均980)マイクログラム、成人では1000~2000(平均1380)マイクログラムでした。成人では1日最大800マイクログラム、小児では200マイクログラムまでが許容量とされていますから、副腎不全患者の使用量は常用量を超えています。しかし、小児では許容量範囲内の176マイクログラム/日でも6人中1人が早朝のコルチゾル(人体内の副腎皮質ホルモン)濃度が低下しているという別の報告もあります。したがって、非常に大量を使って初めて副腎不全が起きるのではなく、常用量の範囲内でも起こりうるということ、しかも極めてまれというわけではなく、長期に使用すればかなりの人の副腎機能に影響がありうるということを示しています。

この論文はフルチカゾンが「危険」という根拠を端的に表しているため、ちょうど記事を依頼されていた『週刊金曜日(2004年2月13日号)』に書きました。

ベクロメタゾンやブデソニドの添付文

図1 ステロイド吸入剤の製剤別処方数の比率(%)

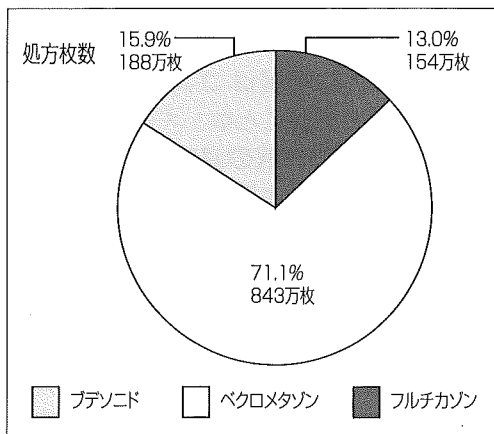
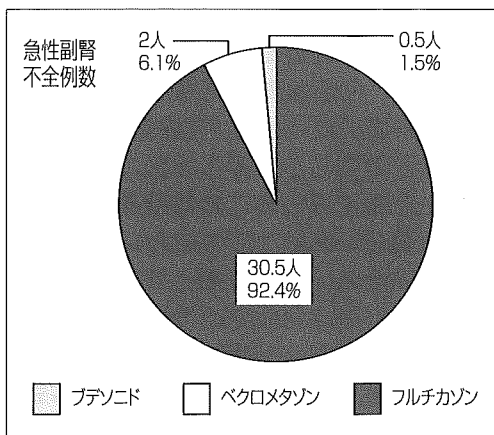


図2 製剤別副腎不全例の比率(%)



フルチカゾンの処方枚数は13%だが、急性副腎不全患者の94%(33人中31人)がフルチカゾンを使用していた。フルチカゾンによる急性副腎不全の起こりやすさは、ベクロメタゾンの80倍以上。常用量の範囲内でも危険。Toddら、Arch Dis Child 2002; 87: 457-461より、医薬ビジランス研究所で作成(フルチカゾンとブデソニド両方の使用者はそれぞれに0.5人ずつとして計算)。

書には「副腎抑制」の注意は記載されていませんが、フルチカゾンの添付文書には、「全身性の作用(副腎皮質機能の抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む)が発現する可能性がある」と書かれています。常用量を超える大量使用の場合、との断り書きはありません。メーカー自身「常用量内で生じうる」こ

とを、添付文書上でも認めているのです。

### 薬害エイズや ベロテックの再現はゴメンだ

最も問題と思うことは、メーカーや、医師、特に喘息専門医の姿勢です。問い合わせた医師によると、『週刊金曜日』に書いてあった記事の根拠はあるのかとメーカーに問い合わせたら、『ない』と言って持ってこない。根拠論文を教えてほしい』というものでした。また、患者さんの一人は、「喘息専門医にかかっているが、『そのような危険性はない』と言って取り合ってくれない。喘息に関して著書もある何人かの専門医に当たっても同じだった。先日初めて、大量では起こりうるかもしれないが、常用量では問題ないと答える医師がいました」と言っていました。

これらを総合して考えると、メーカーは添付文書には一応この情報を記載しているものの、医師や患者さんに十分理解されるように配慮して知らせてはいないために、一般内科医や小児科医だけでなく、喘息専門医を自認する専門家にも、フルタイドの危険性が知られていない、ということでしょう。

薬害エイズの時、専門医が率先して非加熱製剤を処方し血友病患者をエイズにからせた構図、ベロテックエロゾルを心臓に優しいとして多数の喘息患者を突然死させていた構図と重なるものがあります。

### 他の薬剤との相互作用にも注意を！

フルチカゾンとは、相互作用の最も起こりやすい酵素（CYP3A4）によって代謝されるので、同じ酵素で代謝される薬剤と競合して、それぞれの薬剤の血中濃度が持続しやすくなります。喘息でしばしば併用されるブランルカスト（商品名オノン）や、アレルギー性鼻炎にも用いられる抗ヒスタミン剤ロラタジン（商品名クラリチン）、抗生物質のクラリスロマイシン（商品名クラリス、クラリシッド）などが相互作用を起こします。

その上に、抗ヒスタミンや去痰剤のムコダインなどは、それ自体が低血糖を起こしやすいので、フルチカゾンでステロイド依存になっている場合に抗ヒスタミン剤などは続行したままフルタイドだけを急に中止すると、低血糖になりやすいことが心配になります。

（詳しくはTIP誌2004年3月号参照）

### フルタイドを使っている人へ……あわてて中止、変更しないで

#### 副腎機能を測定のうえ、慎重に変更を

フルタイドを使用している人は、あわてて他のステロイド吸入剤に変更しないでください。まず、必ず、早朝の血中コルチゾル濃度を医療機関で測定してもらいましょう。その上で、低下しているようなら、徐々に減量すること、場合によっては内服のステロイド剤を使用するなど、急性副腎不全の症状が出ないように注意しながら、他の薬剤に切り替えてもらってください。

ボーダーラインにある人は、さらに詳しい検査を受け、副腎の抑制があるようなら、慎重に減量し、他の安全なステロイド吸入剤に変更してもらってください。

正常な人もいつまた副腎機能が抑制されるかもしれません。他の安全なステロイド吸入剤に変更することをお勧めします。