

3. 患者教育、医師と患者のパートナーシップ

前文

患者教育の意義と重要性

気管支喘息の病態が気道の慢性炎症性疾患であることから、薬物治療としての長期管理薬と発作治療薬の役割分担が確立してきた。また的確な自己管理の手段としてのピークフローモニタリングの重要性も確立してきた。このように医療を提供する側の治療・管理手段はほぼ整った状況においては、患者がその恩恵をいかに的確に利用し受容するかが現在の課題である。そのためには患者自身や家族をはじめとした周囲の関係者が喘息についての知識を得て、自己管理法を会得することが重要である。

医師・患者間のパートナーシップの意義と重要性

気管支喘息に限らず現在の医療においては、医師、看護の側からの一方通行的な医療ではなく、医療者側と患者との間の相互の働きかけ、さらには患者家族及び患者周囲(職場・学校・保健所・住居等)の人々も含めた多角的な医療関係がより有効な治療環境の確立のために必要である。なかでも医師・看護婦と患者間さらには養護教諭を含む学校教師、両親をも含めたパートナーシップの確立は、医師・看護婦が治療計画を患者に示し、患者の同意を得た上で確実に遂行し、患者が安定した自己管理を行いQOLを高めるためにも、医療の根幹をなすものである。よりよい医師・患者間のパートナーシップ確立のためには、医師が患者といかに良いコミュニケーションがとれるかにかかっている。そのためには患者が何を望んでいるのかを知るとともに患者の個々の性格、生活状況、家族状況等に応じた治療計画、自己管理法等を提供しなければならない。患者が医師に好感を持ち、信頼することによりその絆が強まることにより治療効果にも反映するのである。また定期受診等の治療のコンプライアンスの向上のためには外来待ち時間の短縮や診療内容の工夫等についても考慮する必要がある。

特に小児気管支喘息の治療に関しては、治療を周辺から支える介助者の質と関与度が年代によって異なることに留意しなければならない。

推奨；気管支喘息治療においては、患者自身や家族が喘息についての知識を得て、自己管理法を会得することが重要である。医師・看護婦と患者間さらには養護教諭を含む学校教師、両親、友人、同僚をも含めたパートナーシップの確立は、患者が安定した自己管理を行いQOLを高めるためにも、医療の根幹をなすものである。そのためには患者個々の性格、生活状況、家族状況等に応じた治療計画、自己管理法を提供しなければならない。

科学的根拠

Pub Medによる検索で、キーワードとしてasthma/partnership 35文献(年代制限なし)、asthma education 387文献(過去2年間)が得られた。これら文献の抄録から、代表的な31文献及び患者教育の参考とすべき邦文文献2編を選択し、内容を検討して患者教育、医師と患者のパートナーシップ確立による喘息治療への影響を検索し、喘息診療における推奨(勧告)を行った。患者教育の効果については、実施群と非実施群との2群間を比較したもの^{1)~6)}と、実施群のみで前後での比較をしたもの^{7), 8)}とがあるが、どちらも患者教育の徹底が治療効果につながることを示している。効果の指標としては、PEFの改善、発作頻度の減少、救急外来受診回数の減少、入院回数の減少、QOLの改善等を指標としている^{1)~3), 9)}。効果的な患者教育を実施するためには、患者の年齢、教育程度、興味等の背景因子を考慮した患者個々に適合した教材の作成、教育・パートナーシップ確立のための診療体制の整備、医師等医療者側の接遇の仕方の改善等、具体的な提言が示されている^{10)~13)}。また効果的な患者教育を実施するための公的な患者教育センターの設立も必要であろう¹⁴⁾。このような患者教育により定期受診のコンプライアンスが向上し、さらに自己管理計画を確実に実行することで喘息のよりよいコントロールが得られる⁵⁾。

気管支喘息の治療・管理は原則的には外来診療を中心に行われる。従って診察日以外の自己管理により発作の予防・迅速かつ適切な処置が大切である。そのために患者が自分自身の喘息重症度や増悪因子を評価できるように、喘息日記記入による喘息発作の強さと頻度の評価と、ピークフローメーターを用いてのPEFによる客観的評価の重要性を説明する。これらの記録により医師はその後の治療法、指導法の計画を作成でき、患者は自分自身の症状と薬剤の効果を実感することができる。薬剤の吸入、服用の時期、方法については具体的な文書やビデオ等による指示、教育が必要である。口頭で示してわかったと思っても医者としての常識が患者さんにとっては非常識であることはよく経験することである。

喘息日記は日本アレルギー学会検討委員会により基本形が示されている。喘息日記を継続してつけることの意味は、(1)自分の喘息の状態を季節、時間、随伴症状、天候、治療内容、日常生活内容等との関わりの中で客観的に評価することができる、(2)主治医が診療の際に喘息日記を見ることで患者がふだんの生活の中で喘息をどのようにコントロールしているかを判断、また薬の服用時間、量を定める場合の参考になる、(3)他医の診療を受ける場合にも日記を見せることにより的確な診療を受けることができる、等である。そのような意味からも、毎日の正確な記載が必要である。特に使用薬剤については、正確な薬剤名、力価、使用錠数、吸入パフ数を記載するように指導する。

PEFは気道閉塞の程度に平行し、また、FEV_{1.0}に相関する。PEFの日々の変動をとらえるには簡便なピークフローメーターは便利である。測定は、朝と夕の2回抗喘息薬の吸入、服用前に行う。PEF測定の初期にはその他に午前11時頃と午後2時頃の2回の測定を追加する。この時間は多くの患者で換気機能が最もよいので、PEFの最善値を知るのによい。いくつかのピークフ

ローメーターが市販されている。機器により測定値及び予測値が異なるから個々の患者では同一の機器を使用する¹⁵⁾。PEFによるモニターは、正確に測定可能な5～7歳以上で、毎日投薬を受けている中等度から重症喘息患者で考慮する。小児では、朝と夕の呼吸機能は不安定である。しかも、発作が頻発する重症例を除いては、僅かな体動(洗顔、食事など)で改善、安定することが多い。したがって小児の朝、夕のピークフローモニタリングは、単に時計が示す時間(朝7時とか朝8時)で定めてモニタリングするよりも、生活リズムを考慮した時間帯(例えば起床時とか起床20分後、ないしは朝食前等)で実施する方が持続的な状況判断に適することがある。個々の症例については、それぞれ得失があるが、いずれを取るかについて考慮する必要がある。

喘息増悪の予防にはPEFモニタリングを基本とした治療計画が症状の変化を基本とした治療計画に勝ることを示す報告は多い^{2), 6), 9)}。最近PEF測定値を指標としたゾーンシステムの導入により交通信号に模して治療の指針を示している場合があるが、各ゾーンにおける対応方法については個々の患者について十分に指示を与えておく必要がある。西欧諸国のガイドラインでは医療システムの違いもあり、できるだけ病院へ来院しなくて済むような配慮が多くなされているが、我が国の医療システムにおいては、(良い悪いの論議は別として)、何か問題があれば、すぐ受診するように指導するケースが多いのが現状である。また、患者への指導事項は口頭だけではなく、できるだけ書面で示すことが大事である。PEFモニタリングを継続することは全ての患者にとって必ずしも容易なことではない。短期間のPEFモニタリングにおけるコンプライアンスはよくても長期間にわたる場合には測定がいい加減になる場合や喘息日記への記載が偽造されることも少なくないとの調査結果もあり、記録機能のついたピークフローメーターの使用も勧められている⁸⁾。

アレルギー疾患の治療、予防の原則は、原因アレルゲンへの曝露の回避であることは論を待たない。また喘息治療の基本としてのMDI、BDPの吸入、スパーサーの使用を日中の職場や学校で実施することが重要である。小児では液製剤のあるものについてはネブライザーによる吸入が推奨される。従って同居家族や職場の同僚、教師や同級生等の理解と協力がなければ有効な治療、予防が困難である。周りの人の好奇の目に耐えられずに吸入療法を止めてしまう人もいる。気管支喘息の有病率は小児喘息が約6%、成人喘息が約3%といわれる。このような多くの患者さんが身構えることなく治療できるような環境を作るためにも周囲の人々の喘息への理解を高めなければならない。

結論

医師・患者間のパートナーシップ確立のためには、医師が患者といかに良いコミュニケーションがとれるかにかかっている。そのためには患者が何を望んでいるのかを知るとともに患者の個々の性格、生活状況、家族状況等に応じた治療計画、自己管理法等を提供しなければならない。患者が医師に好感を持ち信頼することで、その絆が強まることにより治療効果にも反映

するのである。また定期受診等の治療のコンプライアンスの向上のためには外来待ち時間の短縮や診療内容の工夫等についても考慮する必要がある。特に小児気管支喘息の治療に関しては、治療を周辺から支える介助者の質と関与度が年代によって異なることを考慮した患者教育、パートナーシップの確立が必要である。

文献	対象 1)例数 2)年齢 3)対象	試験デザイン 1)方法 2)観察期間(導入+試験) 3)その他(効果判定など)	結果・考案・副作用	評価
Gallefoss ら 1999 ¹⁾	1) 140 2) 平均41～58歳 3) 気管支喘息、COPD患者	1) 看護婦や理学療法士による団体教育と個別教育の実施群と非実施群でのQOLの改善状況をアンケート調査で比較(無作為割付) 2) 12カ月 3) FEV _{1.0} , HRQoL, SGRQ	1) 喘息群では患者教育によりFEV _{1.0} , HRQoL, SGRQとも改善を示したが、COPD群では差がなかった	I A
Greineder ら 1999 ²⁾	1) 57 2) 1～15歳 3) 小児喘息	1) 日常臨床レベルでの喘息診断基準による小児喘息患者を2年間のstaff-model health maintenance organizationへ編入後、単回の患者教育受講群(コントロール群)と単回の患者教育受講後専門看護婦による長期観察群(AOP群)に無作為割付し比較 2) 2年+1～2年 3) EW受診、入院歴、不意の支出	1) AOP群では、コントロール群と比較して有意なEW受診、入院歴、不意の支出の減少が得られた	I A
Kelso ら 1996 ³⁾	1) 39(study群21+対照群18) 2) 3) 成人のアフリカ系アメリカ人の喘息患者	1) 大学関連喘息外来受診中の患者の内、過去2年間に救急外来受診回数5回以上、あるいは入院回数2回以上の患者の内、希望者をstudy群に組み入れ、カルテから選択した対照群との非ランダム化比較試験 2) 2年間+2年間 3) study群ではスプレーサー	study群では救急外来受診の減少、QOLの全項目での有意な改善あり。両群とも入院回数の減少あるもstudy群の減少著明。積極的な患者教育を含めた喘息管理法と連携した吸入ステロイド使用を強調した治療計画は成人アフリカ系アメリカ人の喘息の予後を改善した。	II-1 A

		使用のBDP、要時使用のアルブテロール、プレドニゾロンを基本治療として、環境調整、PEFモニタリング、パートナーシップを強調した治療計画実施。QOL評価を6ヶ月毎に実施。		
Moudgil ら 1998 ⁴⁾	1) 689 2) 11～59歳 3) 英国在住のアジア系英国人喘息患者と白人ヨーロッパ系英国人喘息患者	1) 英国バーミンガムの貧困地域に在住する白人とインド系英国人との喘息管理の違いを比較 2) 3) 患者教育受講状況、吸入方法、薬物療法、症状についての理解度、PEFメーターの所有状況等	1) インド系英国人において発作増悪因子についての助言、症状の認識度、PEFメーターの所有率が有意に低い 2) インド系英国人において疾患の理解、自己管理についての理解が欠如している	II-1 B
Turner ら 1998 ⁵⁾	1) 92 2) 18～55歳 3) Vancouverのprimary care clinic受診中のmoderateからmoderately severeの喘息患者	1) 乱数表を用いて無作為に患者をピークフローメーターを用いて自己管理する群と症状のみによって自己管理する群に分けA両群とも看護婦による6カ月の喘息患者教育プログラムを受講した後、呼吸機能、症状、気道過敏性、QOL等を比較検討した。 2) 6カ月	1) 各群で前後でのFEV1、症状点数、メサコリンPC20、QOLの有意な改善がみられすが、群間では有意差がなかった。 2) 自己管理計画に忠実に従ったのは、ピークフローメーターを用いて自己管理する群で65%、症状のみによって自己管理する群で52%と両群とも低かった。 3) 患者教育、定期的受診、自己管理計画立案は喘息コントロールに有用であるが、ピークフローメーターの常時使用が唯一の方法ではない。	I A
Cowie ら 1997 ⁶⁾	1) 150 2) No Plan 36.4歳、PF Plan 39.1歳、Symptom Plan 36.8歳 3) 過去12ヵ月以内に急性発作の治療に救急外来あるいは一般外来を受診した喘息患者	1) 全員が看護婦による個別の喘息教育を受講した後、無作為に①管理v計画無し群、②症状を目安とした管理計画群、③PEFを目安とした管理計画群、の3群に分け、3,6ヵ月後の喘息状態をアンケート調査した。 2) 6ヵ月	1) 6ヵ月後の喘息状態は3群とも改善していたが、PEF群のみが有意の救急外来受診回数の減少が認められたが、症状群および計画無し群では差がなかった。 2) PEFを目安とした管理計画は少なくとも短期間では高度の増悪を予防する効果があった。	I A

L Choy ら 1999 ⁷⁾	1) 192 2) 48.6 (14-86) 歳 3) 香港の教育病院 受診中の過去に 喘息教育を受け た経験のない低 所得層喘息患者	1) 外来で呼吸器専門看護 婦による2時間の喘息に 関する教育を受講した後 の患者の喘息治療に関 する知識、吸入法等を] 価し、呼吸機能、入院回 数を前後で比較。 2) 教育受講前、6ヶ月後、 1年後に効果を比較。	1) 教育受講後は、FEV1 (P<0.05)、 PEF (P<0.001)、吸入方法 (P<0.01)、喘息に関する知識 (P<0.001)、自覚症状(P<0.0T)、 入院回数減少 (P<0.01)、救急 外来受診回数減少 (P<0.001) が 有意に改善。特に中等症から重 症患者で教育受講の効果が大き かった。	II-3 A
Cote ら 1998 ⁸⁾	1) 26 2) 38±3歳 3) 3喘息診療施設 からの中症か ら重症の喘息患 者	1) 方法: 対象患者は3カ月 の記憶装置の付いた PEFメーターを用いて朝 と夕のPEFを測定するよ う指示された。患者は PEFの結果が記録される ことは知らされていなか った。PEFモニタリングに 対するコンプライアンス を検討した。 2) 1年間	1) 短期間でのPEFモニタリングの コンプライアンスはまあまあだ が、中等症から重症の喘息患者 では長期間での1日二回のPEF 測定は困難であった。 2) 電気式のPEFメーターの使用は PEF改善が重要な結果の指標と なっている臨床研究には有用で ある。	II-1 B
Leickly ら 1998 ¹⁰⁾	1) 344 2) 4-9歳 3) Indianapolis市内 の国勢調査対象 地域に在住し、 喘息発作の治療 のために救急外 来を受診した患 児	1) 救急外来における記録 を救急外来受診3~5週 間後に患者に面接して得 た患児の基本情報と比 較し、また親から患児の 治療状況についても聴 取した 2) 3) 治療状況について、薬物 使用、予約の遵守、発作 時の対応、発作予防の4 点を中心に検討	親からの情報では、救急外来での 指示事項に対して85.4%が概ね遵 守したが、80-90%の親が薬の副 作用に関心を持ち、遵守した内の 34.4%、従わなかった内の54.2% が薬の効果に疑問を持っていた。 1/3の親が患児を既知の原因アレ ルゲンから常に遠ざけることがで きた。発作時にまずなすべきこと として、薬を服用させ、医師に受診 させると答えたのは72%であった。 治療を正しく行うには、患者-医師 間のパートナーシップの改善が必要 である。	II-2 B
Smith ら 1998 ¹³⁾	1) 168 leaflets 2) 3) 英国 Wessex Re- search Networkに 属する49実地医 家	1) 実地医家が使用している 患者向け情報パンフレッ トについて読み易さ、正 確さを評価 2) 3) simple measure of gob- bledegook (SMOG) 方式 による読み易さの判定、 BTSガイドラインの記述 との一致度	1) 読み易さは、SMOG gradeで5 ~12(平均8.66)、39(23%)に不 正確な記述あり 2) BTSガイドラインに準拠してい ないもの78、治療のアドバイス が時代遅れ7、その他の情報等 の誤り34など 3) 読む人の教育程度を考慮したパ ンフレット作成が必要	III A

Bousquet Jら 1990 ¹⁾	1) 患者43名, 健常者10名 2) 19~59歳(平均33.3歳) 3) 軽症~中等症	1) 気管支鏡検査を施行し, 気管支肺生検組織と肺胞洗浄液中の炎症細胞数を検討する。 2) 生検組織中のECPの発現を免疫染色する。	1) 末梢血好酸球数の増加は喘息重症度や肺機能と相関する。 2) 肺胞洗浄液中好酸球やECP値の増加も喘息重症度と相関する。 3) 喘息患者では好酸球が気道上皮細胞間や上皮下に浸潤しており, 脱顆粒している。ある患者では脱顆粒の程度と気道上皮の損傷が相関している。	II-A
Vignola AMら 1998 ²⁾	1) 56名 2) 20~55歳 3) 軽症~中等症喘息患者と健常者	1) 気管支鏡検査を施行し, 気管支肺生検組織と肺胞洗浄液中の炎症細胞数と炎症マーカーの発現を検討する。	1) 喘息重症度が増すほど, 生検組織中の活性化好酸球数, T細胞数, 気道上皮細胞の剥離が多い。肺胞洗浄液中のECP値も同様である。 2) 基底膜の肥厚は喘息患者と健常者では有意差があるが, 重症度との相関はない。 3) 軽症間歇型喘息患者においても, 好酸球性気道炎症は存在する。	II-A
Robinson DSら 1992 ³⁾	1) 15名 2) 18~33歳(平均25歳) 3) 軽症喘息と健常者	1) 気管支鏡検査を施行し, 気管支肺生検組織と肺胞洗浄液中の細胞におけるサイトカインの発現を検討する。	1) 喘息患者では健常者よりも肺胞洗浄液中の総細胞数が増加しており, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSFを発現している細胞が多いが, IFN- γ は両群間で有意差なし。 2) 喘息患者ではIL-4, IL-5を発現している細胞は主にT細胞であった。	II-A
Roche WRら 1989 ⁵⁾	1) 患者8名, 健常者3名 2) 19~26歳(平均22歳) 3) FEV _{1.0} (73%~133%)	1) 気管支肺生検組織を免疫組織染色と電顕にて検討する。	1) 喘息では基底膜が肥厚しているのではなく, 基底膜下に線維芽細胞から産生されるコラーゲンIII, V, フィブロネクチンが沈着している。 2) 基底膜下網状層の肥厚は罹病期間, 重症度, 気道の可逆性, 気道過敏性とは有意な相関はない。	II-A

Earnestら 1992 ⁶⁾	1) 12,301名 2) 3) 1978年から1987年にカナダのサスカチュワン地方で1年間に10回以上、喘息治療薬を処方された喘息患者	1) 喘息死や致死的な大発作と喘息治療薬処方との関係を検討したコホート研究。 2) 1978～1987年	1) 喘息死44例、致死的大発作85例、発作入院655例 2) 重症度や吸入 β_2 刺激薬などの薬剤処方量で補正すると、BDPを1年にわたり1缶/月以上使用した患者の喘息死と致死的大発作の危険性は、使用していない患者と比較すると有意に低かった。	II-A
Donahueら 1997 ⁷⁾	1) 16,941名 2) 3) マサチューセッツのHMOで登録している喘息患者	1) 喘息発作による入院と抗喘息薬処方箋との関連に対するコホート研究	1) 吸入ステロイドを処方された患者は発作による入院が少ない。 2) 特に吸入 β_2 刺激薬の処方頻度が多い患者ほど、吸入ステロイドを処方された患者は発作による入院が少ない。	II-A
Olivieriら 1997 ⁹⁾	1) 74名 2) 18～47歳 3) 軽症喘息患者	1) FP500mg/日の気道炎症と基底膜肥厚に対する効果をプラセボを用いた二重盲検比較試験により検討する。 2) 軽症喘息患者6週	1) 短期間の低用量FPはプラセボと比較して、有意に気道の炎症細胞浸潤と基底膜の肥厚を改善し、気道過敏性も改善した。 2) 吸入ステロイドは気道炎症と気道壁リモデリングを改善する。	I-A
George MRら 1999 ¹¹⁾	1) 77名 2) 18～45歳 3) フィラデルフィア市内での喘息発作による救急入院患者	1) 無作為分類 IED群：入院での教育プログラム(喘息教育、ベッドサイド・スパイロ、電話での定期的経過観察) 2) 6ヶ月 3) 外来受診、救急外来受診、緊急入院	1) 6ヶ月の経過観察でIED実施群では外来受診率が高く、救急外来受診、緊急入院が少ない。 2) IEDは有効 3) 呼吸機能など客観的指標なし。	I-B
Kauppinen Rら 1999 ¹²⁾	1) 162名 2) 3) 新たに診断された喘息患者	1) 無作為分類 患者教育・自己管理維持プログラム 実施群 非実施群 2) 3年間 3) 呼吸機能、気道反応性、health related QOL	1) プログラム実施群では非実施群に比べてFEV1、PEFの改善、PD15の高値、より少ない有症状日 2) コンプライアンスに差なし 3) 医療費に差なし 4) 退院前の患者教育・自己管理維持プログラムは有用である。	I-A
Gergen PJら 1999 ¹³⁾	1) 1,023名 2) 5～11歳 3) 中等症と重症喘息児	1) 無作為、他地域比較対象試験 喘息ソーシャルワーカーによる家族を入れた教育 2) 12ヶ月 3) 2週毎の有症状日数	1) 患者教育群で有症状日数は2.51日、対照群で4.06日/2週 2) 喘息による入院日数は教育群で14.8%、対照群で18.9% 3) 喘息管理ソーシャルワーカーによる家族を入れた教育は患児の症状と入院を有意に減少させる。	I-A

Rabe KFら 2000 ¹⁷⁾	1) フランス、ドイツ、 イタリア、オランダ、 スペイン、スウェーデン、 イギリスの73,880名 2) 小児と成人 3) 2803名の軽症から 重症喘息患者	1) 無作為分類 電話により2803名の喘息 患者に到達するまで調 査する 2) GINAが推奨する喘息治 療目標の到達度、治療 内容	1) 喘息症状、救急受診回数、吸入 β_2 刺激薬の使用回数、日常生活 活動、正常な呼吸機能におい て、GINAが推奨するレベルに到 達している患者数は少ない 2) 吸入ステロイド薬を使用してい る割合は、軽症で25.4%中等症 2.7%で重症で27.6%であった。	II-B
---------------------------------	---	---	--	------

■参考文献

- 1) Bousquet J, Chanaz P, Lacoste JY, et al. : Eosinophilic inflammation in asthma. N Engl J Med 1990; 323: 1033-9 (評価 II-A)
- 2) Vignola AM, Chanaz P, Campbell AM, et al. : Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 403-9 (評価 II-A)
- 3) Robinson DS, Hamid Q, Ying S, et al. : Predominant Th2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. N Engl J Med 1992; 326: 298-304 (評価 II-A)
- 4) Ohashi Y, Motojima S, Fukuda T, et al. : Airway hyperresponsiveness, increased intracellular spaces of bronchial epithelium, and increased infiltration of eosinophils and lymphocytes in bronchial mucosa in asthma. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 1469-76 (評価 II-A)
- 5) Roche WR, Beasley R, Williams J, et al. : Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. Lancet 1989; 1: 520-4 (評価 II-A)
- 6) Ernst P, Spizer WO, Suissa S, et al. : Risk of fatal and near fatal asthma in relation to use of inhaled corticosteroids use. JAMA 1992; 268: 3462-3464 (評価 II-A)
- 7) Donahue JG, Weiss ST, Livingston JM, et al. : Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma. JAMA 1997; 277: 887-91 (評価 II-A)
- 8) Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, et al. : Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. N Engl J Med 1994; 331: 747-705 (評価 I-A)
- 9) Olivieri D, Chetta A, Donno ML, et al. : Effect of short term treatment with low-dose inhaled Fluticasone propionate on airway inflammation and remodelling in mild asthma; a placebo controlled study. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1864-71 (評価 I-A)
- 10) Lahdensuo A, Haahtela T, Harrala J, et al. : Randomized comparison of guided self management and traditional treatment of asthma over one year. BMJ 1996; 312: 748-52 (評価 I-A)
- 11) Geroge MR, O'Dowd LC, Martin I., et al. : A comprehensive education program improves clinical outcome measures in innercity patients with asthma. Arc Intern Med 1999; 159: 1710-6

(評価 I-B)

- 12) Kauppinen R, Sintonen H, Vilkkka V, et al. : Long-term (3-year) economic evaluation of intensive patient education for self-management during the first year in new asthmatics. *Respir Med* 1999; 93: 283-9 (評価 I-A)
- 13) Gergen PJ, Mitchell H, Kattan M, et al. A randomized clinical trial to reduce asthma morbidity among inner-city children: results of the National Cooperative Inner-City Asthma Study. *J Pediatrics* 1999; 135: 332-8 (評価 I-A)
- 14) Cerveri I, Locatelli F, Zoia MC, et al. : International variations in asthma treatment compliance: the results of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1999; 14: 288-94 (評価 I-A)
- 15) Flores G, Lee M, Bauchner H, et al. : Pediatricians' attitudes, beliefs, and practices regarding clinical practice guidelines: a national survey. *Pediatrics* 2000; 105: 496-501 (評価 II-B)
- 16) Vollmer WM, O'Hollaren M, Ettinger KM, et al. : Specialty differences in the management of asthma: a cross-sectional assessment of allergists' patients and generalists' patients in a large HMO. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1201-8 (評価 II-B)
- 17) Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000; 16: 802-7 (評価 II-B)

4. 薬物によるコントロール

4-1. 成人喘息の長期管理における薬物プラン

4-1-1. β_2 刺激薬

前文

β_2 刺激薬は気管支平滑筋の受容体を刺激してアデニル酸シクラーゼ (adenylate cyclase) を活性化し、cAMPを増加させて気管支拡張作用を示すと考えられている。作用の発現は速やかであり、吸入薬では、薬剤が気道に到達して数分後には気管支平滑筋の弛緩が惹起される。テオフィリン製剤とは作用機序が異なり、併用で相加効果が認められる。また、 β_2 刺激薬は気道の線毛運動を活発化させ、クリアランスを高めると言われている。長期管理薬として用いられる β_2 刺激薬は作用時間12時間以上の長時間作用型のものである。喘息に対しては吸入剤が最も合理的であり、全身的な副作用が少ないと考えられるが、現在本邦では長時間型の吸入 β_2 刺激薬は認可されていない。欧米で既に使用されているサルメテロール、ホルメテロールは長時間作用型吸入 β_2 刺激薬で1日1～2回の投与で長期効果が示されている。本邦では、貼付剤、経口剤が長時間作用型 β_2 刺激薬として使用されている。

なお、 β_2 刺激薬は基本的に抗炎症作用を持たないと考えられており、長期管理薬として使用する場合は吸入ステロイド剤など、抗炎症作用を有する薬剤との併用が必須である。

推奨：長時間作用型 β_2 刺激薬は長時間にわたる気管支拡張効果をもたらす、喘息症状の軽減、QOLの改善に効果が高い。特に早朝・未明の症状、運動誘発性喘息の軽減に有用である。しかし、抗炎症作用を持たないため、喘息の根本療法とはなり得ず、長期的に用いる場合には抗炎症作用を有する薬剤との併用が必須である。喘息症状の一時的な増悪には短時間作用型の吸入 β_2 刺激薬の頓用を行う。

科学的証拠

(1) 吸入 β_2 刺激薬

吸入 β_2 刺激薬は速やかに気道の閉塞を解除し、症状の改善に有用である。効果の発現は、ステロイド剤、テオフィリン製剤よりもはるかに速やかであり、MDI、ネブライザーともに使用も容易である。

しかし、現在本邦で発売されている短時間作用型の吸入 β_2 刺激薬を、連日多量に吸入すること (regular use) は長期効果が示されていない。特に、吸入 β_2 刺激薬の単独連用 (あるいはそ

れに近い頻用) はかえって気道の過敏性を亢進させ、症状を不安定にし、喘息死の危険を増加させる可能性も指摘されている。吸入薬に限らず、 β_2 刺激薬は一般に抗炎症作用を持たないので、連用する場合は吸入ステロイドなどの抗炎症作用を有する薬剤と併用するべきである。逆に、吸入ステロイドの併用は β_2 受容体の感受性を回復させ、吸入 β_2 刺激薬を連用しても、症状が不安定にならないことが報告されている。なお、フェノテロールの吸入は他の吸入 β_2 刺激薬よりも喘息死を増加させる危険が高いと言われており、他の吸入 β_2 刺激薬が無効または効果不十分の場合にのみ使用し、投与量はできるだけ最小限にとどめるべきである。 β_2 選択性の乏しい吸入薬(イソプロテレノールなど)の使用は急患室での使用や入院中の患者に対する使用を除き勧められない。

(2) 貼付 β_2 刺激薬

本邦で世界に先立って発売された貼付 β_2 刺激薬(ツロブテロール・テープ)は貼付後約12時間で血中濃度が最大に達し、有効血中濃度が24時間以上にわたって持続するため、長期管理薬としての使用に適している。吸入 β_2 刺激薬を使用できない状態の患者(寝たきり老人など)にも簡便に使用できる。血中濃度の上昇が緩やかであるため、動悸・頻脈などの副作用は起こりにくい。かぶれなどの皮膚症状を来すことがある。長期連用による効果減弱(tachyphylaxis)は、現時点で報告されていない。

(3) 経口 β_2 刺激薬

第3世代経口 β_2 刺激薬(クレンブテロール、ツロブテロール、フェノテロール、ホルモテロール、プロカテロール、マブテロール)は β_2 選択性が高く、有効時間が長いので長期管理薬として使用できる。海外では体内に吸収されてから活性化されるプロドラッグも開発されている。経口 β_2 刺激薬副作用として、動悸・頻脈・振戦・頭痛・不眠などがあり、テオフィリン製剤との併用で出現しやすくなるので注意する。連用により副作用は減少してくることが多いが、患者の訴えによっては減量・中止が必要である。 β_2 刺激薬の種類を変更すること、特に経口から貼付薬への変更でこのような副作用が軽快・消失することがある。吸入薬と異なり、経口 β_2 刺激薬の長期連用による重篤な副作用は稀であり、気管支拡張効果の減弱は起こりにくいとされている。なお、甲状腺機能亢進症の患者には原則として使用するべきではなく、心血管系の基礎疾患、高血圧、糖尿病を有する患者でも慎重投与が必要である。

結論

β_2 刺激薬は、吸入剤、貼付剤、経口剤ともに喘息の長期間管理に有用である。

科学的証拠

(1)-1 吸入 β_2 刺激薬

☆急性発作時の使用

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン 1) 方法 2) 観察期間(導入+試験) 3) その他(効果判定など)	結果・考案・副作用	評価
Kellyら 1998 ¹⁾	3) 重症の急性喘息発作に対する全身性 β_2 刺激薬の治療効果に関する文献。吸入 β_2 刺激薬と他の治療を比較した21文献をスタディ・デザインに関係なく選択。	1) メタ分析。	吸入 β_2 刺激薬は重症の急性喘息発作に対して、メチルキサンチンや抗コリン薬より気管支拡張効果に優れている。エピネフリンの皮下注射に較べ気管支拡張効果は同等以上であり、心血管系の副作用は少ない。ネブライザーはMDIを上回る効果をもたらすものではないが、投与の容易さなどから選択されてもよい。用量は個々の患者に即して決定されるべきである。	I A
Turnerら 1997 ²⁾	1) 総患者数507名 3) 閉塞性気道疾患患者の吸入 β_2 刺激薬による治療に関する文献。159文献のうち、12文献がメタ分析の対象として適切と判断。	1) メタ分析	スプレーを用いれば、成人の急性気道閉塞に対するMDIの効果はネブライザーと同等か、むしろ若干優れている(有意差無し)。	I A
Ben Zviら 1982 ³⁾	1) 50名 2) 12-20歳 3) 喘息発作で急患室を受診した患者	1) 無作為試験。フェノテロール2.5mgのネブライザー吸入(26名)とエピネフリン0.3mgの皮下注射(24名)を比較。	フェノテロール吸入はエピネフリン皮下注射よりも一秒率と肺活量を有意に改善した。フェノテロールには全員が反応したが、エピネフリンには4名が反応しなかった。	II A
Karpelら 1982 ⁴⁾	1) 100名 2) 18-55歳 3) 急性喘息患者、一秒率が予測値の60%以下	1) 二重盲検・プラセボ試験。サルブタモール吸入(MDI)を30分おき、60分おき、120分おきに投与した3群効果比較 3) 一秒量	来院時と較べた120分目の吸入後の一秒率の改善は、30分毎吸入群と60分毎吸入群ではほぼ同等であり、120分後吸入群では劣る。最初の吸入から15分後の改善度が15%以下の患者は30分毎に吸入する方がよい。120分後吸入群はその後、余分の治療を必要とした。	II A
Rodrigoら 1996 ⁵⁾	1) 22名 2) 成人 3) 喘息発作で急患室を受診した患者	1) 無作為・二重盲検・プラセボ試験。スプレー併用MDIでサルブタモール400mgまたは600mgを	MDI・ネブライザー群とも30分以内に一秒率、肺活量、ピークフローが有意に改善。両群の改善度に有意差無し。	II A

		10分毎に3時間にわたって吸入。		
Idrisら 1993 ⁶⁾	1) 35名 2) 成人 3) 喘息発作で急患室を受診した患者	1) 無作為・二重盲検・プラセボ試験。アロブテロールのMDI(吸入スプレー併用, 20名)またはネブライザー吸入(18名)を比較。患者はMDIとネブライザーの両者を受け, 一方がプラセボ。	MDI・ネブライザー群とも30分以内に一秒率, 肺活量, ピークフローが有意に改善。両群の改善度に有意差無し。	II A
Colaconeら 1993 ⁷⁾	1) 80名 2) 成人 3) 喘息発作で急患室を受診した患者	1) 無作為・二重盲検試験。アロブテロール 400mgのMDI吸入または2.5mgのネブライザー吸入を30分毎に繰り返す。	一秒量はMDI群で0.72±0.49L, ネブライザー群で0.68±0.61L増加し, 有意差無し。	II A
Shresthaら 1996 ⁸⁾	1) 157名 2) 平均34歳 3) 急性喘息	1) サルブタモール7.5mgもしくは2.5mgを1時間連続使用もしくは2時間頓用ネブライザー吸入した場合の4群効果比較(無作為比較) 2) 単回 3) 一秒量	1) 1時間連続投与の方が一秒量改善効果が高い。 2) 連続投与における7.5mgと2.5mgで効果差はない。 3) 2.5mg連続投与が副作用も少なく最も有用。	II B
Braddingら 1999 ⁹⁾	1) 46名 2) 17-65歳 3) 急性重症喘息患者	1) サルブタモールネブライザー吸入を4時間毎に連用した群と頓用群の効果比較(無作為比較) 2) 0+24時間 3) PEF, 入院日数	1) PEFの改善までに要する時間に群間の差はなかった。 2) 入院日数や治療回数の減少は頓用群で優れていた。 3) 安全性を含め, 頓用の方が有用である。	II B
Mortenseら 1991 ¹⁰⁾	1) 20名 2) 成人 3) 気管支喘息患者と健常人	1) テルブタリン1mgを吸入 2) 単回吸入 3) 線毛運動は bronchoscintigraphyで測定	テルブタリン吸入は気管支喘息患者でも健常人でも気道線毛運動を改善した。	III B

■参考文献

- 1) Kelly HW, Murphy S: Beta-adrenergic agonists for acute, severe asthma. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 81-91. (評価 I A)
- 2) Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM: Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1736-1744. (評価 I A)
- 3) Ben Zvi Z, Lam C, Hoffman J, et al.: An evaluation of the initial treatment of acute asthma. *Pediatrics* 1982; 70: 348-353. (評価 I A)

- 4) Karpel, JP, Aldrich TK, Prezant DJ, et al. : Emergency treatment of acute asthma with albuterol metered-dose inhaler plus holding chamber: how often should treatments be administered? Chest 1997; 112: 348-356. (評価 II A)
- 5) Rodrigo G, Rodrigo C: Metered dose inhaler salbutamol treatment of asthma in the ED: comparison of two doses with plasma levels. Am J Emerg Med 1996; 14: 144-50. (評価 II A)
- 6) Idris AH, McDermott MF, Raucci JC, et al. : Emergency department treatment of severe asthma. Metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer. Chest 1993; 103: 665-672. (評価 II A)
- 7) Colacone A, Afilalo M, Wolkove N, Kreisman H: A comparison of albuterol administered by metered dose inhaler (and holding chamber) or wet nebulizer in acute asthma. Chest 1993; 104: 835-41. (評価 II A)
- 8) Shrestha M, Bidadi K, Gourlay S, et al. : Continuous vs Intermittent albuterol, at high and low doses, in the treatment of severe acute asthma in adults. Chest 1996; 110: 42-47. (評価 I B)
- 9) Bradding P, Rushby I, Scullion J, et al.: As-required versus regular nebularized salbutamol for the treatment of acute severe asthma. Eur Respir J 1999; 13: 290-294. (評価 II B)
- 10) Mortensen J, Groth S, Lange P, et al.: Effect of terbutaline on mucociliary clearance in asthmatic and healthy subjects after inhalation from a pressurised inhaler and a dry powder inhaler. Thorax 1991; 46: 817-823. (評価 III B)

☆長時間作用型吸入 β_2 刺激薬

本邦では未発売であるのでメタ分析のみを示す

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン 1) 方法 2) 観察期間(導入+試験) 3) その他(効果判定など)	結果・考案・副作用	評価
Daviesら 1998 ¹¹⁾	1) 全1,330名 3) サルメテロール、 テオフィリンの軽 症～中等症慢性 喘息患者に対す る長期管理効果 を検討した無作 為・比較試験9ス タディ	1) メタ分析 2) 2～4週	サルメテロールはテオフィリンに比較して朝・夕のピークフローを有意に上昇させる。日中・夜間の無症状状態はサルメテロール群の方が多く、他の治療薬のレスキューユーズの回数はサルメテロール群で少ない。脱落、副作用もサルメテロールの方が少なかった。	I A

Verberneら 1998 ¹²⁾	1) 全225名 3) サルメテロールを用いた無作為・二重盲検試験で、ヒスタミンまたはメサコリンによる気道過敏性試験を行った9スタディ	1) メタ分析 2) 期間16週+終了後30日以上	サルメテロール開始直後には、気道過敏性の著明な改善(PC20で平均3.5倍の上昇)が見られる。この改善は数日で低下してくるが、投与期間中は投与前より気道過敏性が良好であり、投与中止後30日間リバウンドによる再増悪は見られなかった。	I A
Lenneyら 1995 ¹³⁾	1) 全847名 2) 4~16歳 3) 軽症~中等症小児喘息患者を対象としたサルメテロールの無作為・二重盲検試験3スタディ	1) メタ分析 2) 最大12ヶ月	サルメテロール100mg/日はサルブタモール400mg/日に比べ、朝夕のピークフローを有意に(p<0.001)上昇させ、サルメテロール50vg/日に較べても、朝のピークフローを有意に(p=0.017)上昇させた。無症状の日数、他の治療薬のレスキューユーズの回数はサルメテロール100mg/日が有意に少なかった。	I A
Mooreら 1998 ¹⁴⁾	3) サルメテロールまたはホルモテロールに関する臨床試験全般	1) システミック・レビュー	低用量の吸入ステロイドでコントロールしきれない喘息患者に対して、サルメテロール或いはホルモテロールのregular use(1日2回)は自覚症状の改善をもたらす。これらの薬剤は運動誘発喘息や夜間症状の軽減にも有用である。	I A
Shrewsburyら 2000 ¹⁵⁾	1) 全3685名 2) 12才以上 3) 吸入ステロイドを使用しており、かつ症状を有する喘息患者を対象としたサルメテロールの臨床試験9スタディ	1) メタ分析 2) 12週以上	低用量の吸入ステロイドでコントロールしきれない喘息患者に対して、サルメテロールを追加することは、吸入ステロイドの増量よりもピークフロー・一秒量を有意に改善し、喘息症状の無い日数を増加させ、急性増悪による追加治療の必要性を減少させた。	I A

- 11) Davies, B; Brooks G; Devoy M: The efficacy and safety of salmeterol compared to theophylline: meta-analysis of nine controlled studies. *Respir Med* 1998; 92: 256-263. (評価 I A)
- 12) Verberne AA, Fuller R: An overview of nine clinical trials of salmeterol in an asthmatic population. *Respir Med* 1998; 92: 777-782. (評価 I A)
- 13) Lenney W, Pedersen S, Boner AL, Ebbutt A, Jenkins MM: Efficacy and safety of salmeterol in

childhood asthma. Eur J Pediatr 1995; 154: 983-90. (評価 IA)

14) Moore RH, Khan A, Dickey BF: Long-acting inhaled beta2-agonists in asthma therapy. Chest 1998; 113: 1095-108. (評価 IA)

15) Shrewsbury S, Pyke S, Britton M : Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). BMJ 2000; 320 (7246): 1368-1373. (評価 IA)

☆短時間作用型吸入 β_2 刺激薬の単独連用

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン 1) 方法 2) 観察期間(導入+試験) 3) その他(効果判定など)	結果・考案・副作用	評価
Taylorら 1993 ¹⁶⁾	1) 64名 2) 成人	1) 無作為・二重盲検・クロスオーバー試験。フェノテロール400mg1日4回吸入およびプラセボを吸入 2) 各24週間継続。	プラセボ吸入時に比べ、フェノテロール吸入時にはピークフロー、一秒量、肺活量が有意に低下し、ピークフローの日内変動は増加し、気道過敏性が亢進した。喘息症状の増悪も多く見られた。	II D
Taylorら 1996 ¹⁷⁾	1) 157名 2) 成人 3) 軽症～中等症喘息患者	1) 無作為・二重盲検・クロスオーバー試験。サルメテロール50mg1日2回吸入、サルブタモール400mg1日4回吸入およびプラセボを吸入 2) 各24週間継続。	サルメテロールはプラセボに比べて朝夕のピークフロー、喘息点数、発作の頻度や期間を有意に改善したが、サルブタモールは夕のピークフローと日中の症状をわずかに改善しただけで、全般的な喘息のコントロールは若干増悪傾向が見られた。	II C
Van Schayckら 1991 ¹⁸⁾	1) 223名 2) 平均52.5歳 3) 中等度の気道閉塞を有する喘息・慢性気管支炎患者	1) 吸入イプラトロピウム1日4回とサルブタモール1日4回の連用もしくは頓用の効果比較(無作為・交差試験) 2) 8週+(1年+1年) 3) 一秒量, PC20	1) 2年後には一秒量, PC20ともに、連用群でやや悪化した。 2) 気管支拡張薬は頓用で使用し、必要に応じてステロイドを併用することが望ましい。	II D
Drazenら 1996 ¹⁹⁾	1) 255名 2) 平均29歳 3) 軽症患者	1) 吸入サルブタモール1日4回連用と頓用の効果比較(二重盲検・プラセボ対照・交差) 2) 2+6週, 2クール 3) PEF, 一秒量, 症状, QOL, PC20, β_2 刺激薬の追加吸入	1) 早朝PEF, PEF日内変動率, 一秒量, β_2 刺激薬追加吸入回数, 喘息症状, 喘息QOLスコア, メサコリンに対する気道過敏性に有意差はなかった。 2) 軽症喘息には頓用で使用するべきである。	II D

Cockcroftら 1995 ²⁰⁾	1) 11名 2) 19~46歳 3) 軽症患者(アトピー型)	1) 吸入サルブタモール1日4回投与とプラセボの効果比較(二重盲検・プラセボ対照・クロスオーバー試験) 2) 4+1週, 1週(wash out)+1週 3) 一秒量, PC20	1) サルブタモールの連用は抗原誘発LARの一秒量を悪化させる。 2) サルブタモールの連用は抗原誘発後の気道過敏性を悪化させる。 3) β_2 刺激薬連用と抗原刺激の組み合わせは, 抗原刺激単独よりも気道炎症を悪化させると考察。	II D
Searsら 1992 ²¹⁾	1) 32名 2) 成人 3) 中等症・重症患者	1) 無作為・二重盲検・クロスオーバー試験。吸入ステロイド維持+吸入 β 刺激薬1日4回レギュラー吸入, 吸入ステロイド増量+吸入 β 刺激薬頓用 2) 各16週間継続。	吸入 β_2 刺激薬をレギュラー吸入するよりも, 吸入ステロイドを増量する方が喘息症状のコントロールが良好であり, ピークフローが上昇する。	II D
Searsら 1990 ²²⁾	1) 89名 2) 15~64歳 3) 中等症・重症患者	1) 吸入フェノテロール1日4回連用と頓用の効果比較(二重盲検・プラセボ対照・交差) 2) 0+(24+24)週 3) PEF, PC20, 症状	1) 30%の患者は連用期間で, 70%の患者は頓用期間で喘息コントロールが良好。 2) 気道過敏性は連用期間でやや悪化した。 3) 咳の頻度や痰の産生, 喘息の重篤な悪化は連用期間で多く, ICSの増量を必要とした。 4) β_2 刺激薬の連用は喘息死亡率増加の重要な原因と思われる。	II C
Hancoxら 1999 ²³⁾	1) 34名 2) 成人	1) テルブタリン1mgまたはプラセボを1日4回吸入(二重盲検・プラセボ対照・交差) 2) 各6週 3) 6週目にメサコリンを吸入, 1秒量が20%以上低下したところでサルブタモールを吸入	テルブタリンの連用後には, サルブタモールによる気管支拡張効果が有意に低下した(用量-反応曲線の曲線下面積AUCがプラセボに比較して36%減少)。	II C

- 16) Taylor DR, Sears MR, Herbison GP: Regular inhaled beta agonist in asthma: effects on exacerbations and lung function. Thorax 1993; 48: 134-138. (評価 II D)
- 17) Taylor DR, Town GI, Herbison GP, et al.: Asthma control during long-term treatment with regular inhaled salbutamol and salmeterol. Thorax 1998; 53: 744-752. (評価 II C)
- 18) van Schayck CP, Dompeling E, van Herwaarden CLA, et al.: Bronchodilator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or on demand? A randomised controlled study. BMJ 1991; 303: 1426-1431. (評価 II D)

- 19) Drazen JM, Israel E, Boushey HA, et al. (Asthma Clinical Research Network): Comparison of regularly scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma. N Engl J Med 1996; 335: 841-847. (評価 II D)
- 20) Cockcroft DW, O'Byrne PM, Swystum VA, et al.: Regular use of inhaled albuterol and the allergen-induced late asthmatic response. J Allergy Clin Immunol 1995; 96: 44-49. (評価 II D)
- 21) Sears MR, Taylor DR, Print CG, et al.: Increased inhaled bronchodilator vs increased inhaled corticosteroid in the control of moderate asthma. Chest 1992; 102: 1709-15. (評価 II D)
- 22) Sears MR, Taylor DR, Print CG, et al.: Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. Lancet 1990; 336: 1391-1396. (評価 II C)
- 23) Hancox RJ, Aldridge RE, Cowan JO, et al.: Tolerance to beta-agonists during acute bronchoconstriction. Eur Respir J 1999; 14: 283-287. (評価 II C)

☆短時間作用型吸入 β 2刺激薬と吸入ステロイドの併用

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン 1) 方法 2) 観察期間(導入+試験) 3) その他(効果判定など)	結果・考案・副作用	評価
Hancoxら 1999 ²⁴⁾	1) 61名 2) 成人 3) 軽症～中等症喘息患者	1) テルブタリン 500～1000mg1日4回またはブデソニド200～400mg1日2回またはプラセボをランダムに組み合わせて吸入(無作為・二重盲検・クロスオーバー試験)。 2) 各6週間継続。間にウォッシュアウト4週 3) 増悪時には臭化イpratロピウムを使用	テルブタリンとブデソニドの組み合わせ治療が、テルブタリン単独、或いはブデソニド単独よりもピークフローを有意に上昇させ、喘息症状を軽快させた。テルブタリンとブデソニドの組み合わせ治療とブデソニド単独治療は呼吸機能、気道過敏性の改善に有意な差を示さなかった。	II A
Dennisら 2000 ²⁵⁾	1) 983名、うち881名が吸入ステロイドを併用 2) 18才以上 3) 軽症～中等症喘息患者	1) 多施設・無作為・二重盲検試験。サルブタモール400mgまたはプラセボを1日4回吸入 2) 12ヶ月	プラセボ群に比較して、サルブタモールの連用群ではピークフローの有意な上昇と吸入 β 2刺激薬のレスキュー・ユーズの減少が認められた。	II B

Gianniniら 1999 ²⁶⁾	1) 12名 2) 成人 3) 抗原誘発で即時型反応(一秒量低下)が生じることが確認されている中等症喘息患者	1) サルメテロール50mg1日2回吸入を1週間継続した後、BDP500mg1日2回吸入に加えてサルメテロール50mgまたはプラセボを1日2回吸入(無作為・二重盲検試験) 2) 1週 3) 抗原誘発試験	サルメテロール50mg単回吸入の後に抗原誘発を行うと即時型反応(一秒量低下)が抑制されるが、サルメテロール50mg1日2回吸入を1週間継続すると、この抑制効果が失われる。BDPを併用すると、サルメテロールの即時型反応抑制効果が回復する。	II B
Azizら 2000 ²⁷⁾	1) 10名 2) 平均27歳 3) 軽症～中等症喘息患者	1, 2) ホルモテロール24mg1日2回吸入を1週間継続した後、ブデソニド1,600mgまたはプラセボを吸入した後、気道過敏性試験を施行(無作為・二重盲検・クロスオーバー試験) 3) AMP吸入に対するPC20	ホルモテロール24mg1日2回吸入を1週間継続すると、AMP吸入に対するPC20が低下するが(391→99mg/mL)、ブデソニドを単回吸入すると回復する(427mg/mL)。ホルモテロールの連用は末梢血リンパ球表面の β_2 受容体数を減少させる(2.53→1.91fmol/106cells)が、ブデソニドの単回吸入は β_2 受容体数も回復させる(2.67fmol/106cells)。	II A

- 24) Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, et al.: Randomised trial of an inhaled beta2 agonist, inhaled corticosteroid and their combination in the treatment of asthma. *Thorax* 1999; 54: 482-487. (評価 II A)
- 25) Dennis SM, Sharp SJ, Vickers MR, et al. (Therapy Working Group of the National Asthma Task Force and the MRC General Practice Research Framework.): Regular inhaled salbutamol and asthma control: the TRUST randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1675-1679. (評価 II B)
- 26) Giannini D, Bacci E, Dente FL, et al.: Inhaled beclomethasone dipropionate reverts tolerance to the protective effect of salmeterol on allergen challenge. *Chest* 1999; 115: 629-634. (評価 II B)
- 27) Aziz I, Lipworth BJ: A bolus of inhaled budesonide rapidly reverses airway subsensitivity and beta2-adrenoceptor down-regulation after regular inhaled formoterol. *Chest* 1999; 115: 23-628. (評価 II A)