

☆安全性

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
Palmqvistら 1999 <sup>28)</sup>	1) 18名 2) 18~70歳 3) 吸入ステロイドで安定している喘息患者	1) フェノテロール12, 60, 120 $\mu$ g, とサルメテロール50, 250, 500 $\mu$ gの比較(二重盲検, クロスオーバー試験) 2) 単回投与 3) 一秒量, PD20, 血中K値, 心拍数, 振戦 他	1) フェノテロールは用量依存的にPD20を改善させたが, サルメテロールは平坦な用量反を呈した。 2) フェノテロールは高用量にて, サルメテロールよりも有意に高い振戦スコア, 血中K値の低下を示した。	II B
Newhouseら 1996 <sup>29)</sup>	1) 257名 2) 18~45歳 3) 急性重症喘息患者	1, 2) フェノテロール200mgまたはアロブテロール100mgを初回4puff, 後10毎に2puff, 最大16puff投与したときの比較(二重盲検, 多施設試験) 3) 副作用, 一秒量, ECG, 血圧, 呼吸困難 他	1) 十分に酸素化された状態で, 90分間にフェノテロール3,200mg, アロブテロール1,600mgまでの吸入は重大な心血管系の副作用をもたらさなかった。一秒量の改善はフェノテロールがアロブテロールに比べ有意に高かった。 2) Q-Tc間隔の延長や血清K値低下はフェノテロールの方が有意に大きかった。	II B
Suissaら 1996 <sup>30)</sup>	1) 症例 30名, 対照 4080名 2) 5~54歳 3) 喘息死	1) 喘息死例とコホートから無作為に抽出した対照との背景比較(症例対照試験) 2) 1978~1987年 3) 気管支拡張薬使用状況, 心疾患合併, 死亡状況 他	テオフィリンや $\beta_2$ 刺激薬の経口・ネブライザー投与は, 心疾患合併, もしくはそのリスクの高い患者で処方さけるべき。一方 $\beta_2$ 刺激薬のMDIは心脈管系の死亡率に関連しなかった。	IV C
Lipworthら 1995 <sup>31)</sup>	1) 18名 2) 21~60歳 3) 安定した喘息患者	1) フェノテロール, サルブタモール, またはプラセボの比較。各薬剤投与量は100, 200, 400, 1000, 2000 $\mu$ g。(二重盲検, クロスオーバー試験) 2) 反復投与 3) 血中濃度, 一秒量, FVC, PEF, K値, 心拍数 他	1) 両剤は同じ投与量で同等の気管支拡張作用を示した。 2) フェノテロールの方が全身影響が大きかった。ただし200 $\mu$ gまでは差なし。	II B

Bremnerら 1992 <sup>32)</sup>	1) 9名 2) 22~40歳 3) 安定した喘息患者	1) フェノテロール5mg, サルブタモール5mg, イプラトロピウム0.5mg(ネブライザー投与)二重盲検比較試験 2) 単回投与 3) 心拍数, 血圧, QS2I, QTc間隔, 一秒量, K値他	1) フェノテロールはサルブタモールよりも心脈管系やK値に対する影響が強かった。 2) 肺機能はフェノテロールとサルブタモールで差が無く, 両者はイプラトロピウムより優れていた。	II C
Wongら 1990 <sup>33)</sup>	1) 10名 2) 18~40歳 3) 喘息患者	1) フェノテロール, サルブタモール, テルブタリン各2, 6, 18puffの比較(二重盲検, クロスオーバー試験) 2) 反復投与 3) 一秒量, 心拍数, 心電図, K値, 振戦, 気道反応性他	1) フェノテロールは他剤よりもK値低下や振戦などの副作用が多く認められた。	II D
Tinkelmanら 1990 <sup>33)</sup>	1) 45名 2) 成人 3) 可逆性を有する閉塞性気道疾患患者	1) 経口プロカテロールを1日25mgから100mg, 200mgと増量 2) 各2週間継続 3) 振戦はaccelerometerで定量的に評価	振戦の出現と肺機能の改善とは相関がない。振戦には耐性が生じるが個人差が大きい。振戦の問題を少なくするためにはプロカテロールを低用量から開始し, 徐々に増量すべきである。	II C
Kallenbachら 1993 <sup>34)</sup>	1) 81名 2) 成人 3) 人工呼吸器管理を必要とした重症喘息発作患者	1) 呼吸停止や昏睡に陥り蘇生を必要とした患者を“near fatal”と定義し, 治療や発作持続時間との関連を検討。	“near fatality”と $\beta_2$ 刺激薬の副作用(低K血症, 不整脈, 心毒性)との間には関連が見られない。治療不足, 特に吸入ステロイドの使用とは強い関連がある。	V C

- 28) Palmqvist M, Ibsen T, Mell始 A, et al. : Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 244-249. (評価 II B)
- 29) Newhouse MT, Chapman KR, McCallum AL, et al.: Cardiovascular safety of high doses of inhaled fenoterol and albuterol in acute severe asthma. Chest 1996; 110: 595-603. (評価 II B)
- 30) Suissa S, Hemmelgarn B, Blais L, et al.: Bronchodilators and acute cardiac death. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154 (6 Pt 1): 1598-1602. (評価 IV C)
- 31) Lipworth BJ, Newnham DM, Clark RA, et al.: Comparison of the relative airways and systemic potencies of inhaled fenoterol and salbutamol in asthmatic patients. Thorax 1995; 50: 54-61. (評価 II B)
- 32) Bremner P, Beasley R, Woodman K, et al.: Nebularized fenoterol causes cardiovascular and hypokalemic effects than equivalent bronchodilator doses of salbutamol in asthmatics.

Respiratory Medicine 1992; 86: 419-423. (評価 II C)

- 33) Wong CS, Pavord ID, Williams J, et al.: Bronchodilator, cardiovascular, and hypokalemic effects of fenoterol, salbutamol, and terbutaline in asthma. Lancet 1990; 336: 1396-1399. (評価 II D)
- 34) Kallenbach JM, Frankel AH, Lapinsky SE, et al.: Determinants of near fatality in acute severe asthma. Am J Med 1993; 95: 265-272. (評価 V C)

☆喘息死と吸入 $\beta$ 刺激薬

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
Suissaら 1997 <sup>35)</sup>		1) 1976年から1991年にわたるNew Zealandでの喘息死亡率、フェノテロールの市場シェア、 $\beta_2$ 刺激薬と吸入ステロイド薬の売り上げを解析。	吸入ステロイドは喘息死の相対危険度を有意に低下させる(0.5/カニスター/月, 95% CI: 0.4-0.7, $p < 0.0001$ )。フェノテロールによる喘息死亡の相対危険度(2.7/カニスター/月, 95% CI: 0.9-7.5, $p = 0.06$ )や、 $\beta$ 刺激薬全体の影響は、喘息死亡率の変化に吸入ステロイドほど関与していない。New Zealandでかつて見られた喘息死亡率の増加は、フェノテロールの使用よりも、当時吸入ステロイドがあまり使用されていなかったことに関連している。	IV B
Suissaら 1996 <sup>36)</sup>	1) 喘息死症例30名、 対照4080名 2) 5~54歳 3) 喘息死	1) 喘息死例とコホートから無作為に抽出した対照との背景比較試験 2) 1978~1987年 3) 気管支拡張薬使用状況、心疾患合併、死亡状況他	テオフィリンや $\beta_2$ 刺激薬の経口・ネブライザー投与は、心疾患合併、もしくはそのリスクの高い患者で処方さけるべき。一方 $\beta_2$ 刺激薬のMDIは心脈管系の死亡率に関連しなかった。	IV B
Garrettら 1996 <sup>37)</sup>	1) 655名 2) 15-55才 3) 喘息死またはICU搬送患者	1) 症例対照背景比較試験(コホート研究) 2) 86年1月~87年12月 3) 重症度、使用薬剤他	フェノテロールの使用者はサルタノールの使用者に較べて致命的発作の相対危険度が高かった。しかし、フェノテロールはより重症患者により高頻度に処方されており、入院回数、経口ステロイド剤の常用、以前の発作の重症度などを補正すると、フェノテロールは致命的発作	IV C

			の相対危険度を高めてはいなかった。	
Suissaら 1994 <sup>38)</sup>	1) 喘息患者のうち喘息死46名, 喘息以外による死亡134名 2) 5~54歳 3) Spitzerら1992 <sup>41)</sup> と同一のコホート	1) 症例対照背景比較試験(コホート研究) 2) 1980~1987年 3) $\beta_2$ 刺激薬使用状況, 死因, 死亡率他	吸入 $\beta_2$ 刺激薬の使用が月に1.4カニスター(28mg)を越えると, 喘息死の危険が急激に増加する。非喘息死と吸入 $\beta_2$ 刺激薬の使用に関連はない。吸入 $\beta_2$ 刺激薬と喘息死の関連性は, 薬剤が過量投与された場合に限る。	IV C
Slyら 1994 <sup>39)</sup>	3) アメリカ合衆国における喘息死亡率と, 喘息治療薬の売り上げを解析。	1) 時系列疫学調査	1988年から喘息死亡率の増加傾向が抑えられているが, この間に吸入ステロイドやクロモリン, 吸入 $\beta_2$ 刺激薬の使用も増加している。U.S.A.における1988年までの喘息死亡率の増加の少なくとも一部は治療不足によるものである。	IV C
Mullenら 1993 <sup>40)</sup>	1) 死亡例364名, 非死亡例1388名 3) $\beta_2$ 刺激薬を使用していた喘息患者	1) 症例対照試験のメタ分析 3) $\beta_2$ 刺激薬使用状況	$\beta_2$ 刺激薬の使用と喘息死の関連は有意ではあるが, ごく弱い( $r=0.055$ , $P=0.000075$ )。この関連は $\beta_2$ 刺激薬がネブライザーで投与されたときのみ見られ, MDIや経口投与では関連が見られなかった。若年者よりも成人で, $\beta_2$ 刺激薬の使用と喘息死の関連が高い傾向がある。	I C
Spitzerら 1992 <sup>41)</sup>	1) 喘息死またはnear death症例129名, 対照655名 2) 5~54歳 3) 喘息死, またはnear death症例	1) 症例対照背景比較試験 2) 1978~1987年 3) $\beta_2$ 刺激薬使用状況	吸入 $\beta_2$ 刺激薬のMDIを使用している患者は喘息死の相対危険度がodds比 2.6/カニスター/月 (95% CI: 1.3.9)と有意に増加していた。フェノテロール使用患者の喘息死亡率のodds比は 5.4/カニスターと, アルブテロールの2.4/カニスターよりも高かったが, 単位用量(mg)当たりの危険度はほぼ同等であった。吸入 $\beta_2$ 刺激薬, 特にフェノテロールの多用は喘息死亡の危険を増加させる可能性がある。	IV D
Searsら 1990 <sup>42)</sup>	1) 89名 2) 15~64歳 3) 安定した喘息患者	1) フェノテロールのレギュラーユースと頓用比較(二重盲検, プラセボ, クロスオーバー試験) 2) 4+24週 3) PEF(朝・夕), 喘息日記, 気管支拡張剤追加投与, プレドニン短期追加投与	吸入 $\beta_2$ 刺激薬のレギュラー・ユースは大多数の患者において喘息のコントロールを悪化させる。吸入 $\beta_2$ 刺激薬のレギュラー・ユースや高用量吸入が, 喘息死の重要な原因になっている可能性がある。	II D

Craneら 1989 <sup>43)</sup>	1) 死亡例117名, 非死亡例は死亡例1名に対し年齢・性別をマッチさせ各4名 2) 5~45歳 3) 喘息死	1) 症例対照背景比較試験 2) 1981年8月~1983年7月 3) 各種薬剤使用状況	フェノテロールのMDIを使用している患者の喘息死の相対危険度はodds比 1.55 (95% CI: 1.04-2.33) で有意な増加であった。多数の薬剤を処方されている患者、過去の1年間に入院した患者、経口ステロイドを内服している患者ではこの危険度が増加する。過去の1年間に入院し、かつ経口ステロイドを内服している患者ではodds比が 13.29 (95% CI 3.45-51.2) に達した。 フェノテロール吸入は重症喘息における喘息死のリスクを高めると思われる。	IV D
-------------------------------	---	--	---	---------

- 35) Suissa S, Ernst P: Optical illusions from visual data analysis: example of the New Zealand asthma mortality epidemic. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 1079-1088. (評価 IV B)
- 36) Suissa S, Hemmelgarn B, Blais L, et al.: Bronchodilators and acute cardiac death. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1598-1602. (評価 IV B)
- 37) Garrett JE, Lanes SF, Kolbe J, Rea HH: Risk of severe life threatening asthma and beta agonist type: an example of confounding by severity. *Thorax* 1996; 51: 1093-1099. (評価 IV C)
- 38) Suissa S, Ernst P, Boivin JF, et al.: A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 604-10. (評価 IV C)
- 39) Sly RM: Changing asthma mortality and sales of inhaled bronchodilators and anti-asthmatic drugs. *Ann Allergy* 1994; 73: 439-443. (評価 IV C)
- 40) Mullen M, Mullen B, Carey M: The association between beta-agonist use and death from asthma. A meta-analytic integration of case-control studies. *JAMA* 1993; 270: 1842-1845. (評価 I C)
- 41) Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, et al.: The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 501-506. (評価 IV D)
- 42) Sears MR, Taylor DR, Print CG, et al.: Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 336 (8728): 1391-1396. (評価 II D)
- 43) Crane J, Pearce N, Flatt A, et al.: Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83: case-control study. *Lancet* 1989; 1 (8644): 917-922. (評価 IV D)

(2) 貼付 $\beta_2$ 刺激薬

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
宮本ら1995 <sup>44)</sup>	1) 150名 2) 成人 3) 軽症～中等症の喘息患者	1) 多施設・無作為・二重盲検試験。ツロブテロール・テープ2mg(またはプラセボ)を1日1回就寝前貼付(73名), またはプロカテロール錠50mg(またはプラセボ)を1日2回内服 2) 4週間	ツロブテロール・テープはプロカテロール錠に比較して起床時と就寝前のピークフローを有意に上昇させた。発作点数, 治療点数, 日常生活点数は両薬で低下したが, ツロブテロール・テープの方が効果が高い傾向が見られた。全身性の副作用はツロブテロール・テープ群が有意に少なかった。	II B
田村ら1995 <sup>45)</sup>	1) 19名 2) 成人 3) 中等症～重症の喘息患者	1) ツロブテロール・テープ2mg, 3mgまたは4mgのいずれかを1日1回就寝前貼付 2) 12週から118週(患者により異なる)	ツロブテロール・テープにより起床時・昼・就寝前のピークフローを有意な上昇が見られた。副作用は軽度の振戦とCPKの上昇各1例であった。	III B
伊藤ら1995 <sup>46)</sup>	1) 10名 2) 成人 3) 中等症～重症の喘息患者	1) ツロブテロール・テープ2mgまたは3mgを1日1回就寝前貼付 2) 12週から52週以上(患者により異なる)	ツロブテロール・テープは起床時のピークフローを有意に上昇させた。副作用は軽度の掻痒感1例のみであった。	III B
Iikuraら1995 <sup>47)</sup>	1) 6名 2) 小児 3) 入院喘息患者	体重30kg以下ならツロブテロール・テープ1mg, 30kg以上なら2mgを貼付 3) ツロブテロールの血中濃度を測定	ツロブテロールの血中濃度は貼付後14.0±2.0時間で最大に達した。ツロブテロール・テープは有意にピークフローを上昇させた。副作用は見られなかった。	III B

- 44) 宮本昭正, 瀧島任, 高橋昭三ほか: 気管支喘息に対するツロブテロール経皮吸収型製剤 (HN-078) の臨床第Ⅲ相試験: 塩酸プロカテロール錠を対照薬とした二重盲検群間比較試験. 臨床医薬 1995; 11: 781-807. (評価 II B)
- 45) 田村弦, 山内広平, 本間正明ほか: 成人気管支喘息に対するツロブテロール経皮吸収型製剤 (HN-078) の長期投与試験. 臨床医薬 1995; 11: 1067-1080. (評価 III B)
- 46) 伊藤幸治, 須甲松信: 気管支喘息に対する経皮吸収型気管支拡張剤HN-078の長期連用時における有効性および安全性の検討. 新薬と臨床 1995; 44: 581-588. (評価 III B)
- 47) Iikura Y, Uchiyama H, Akimoto K, et al.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tulobuterol patch, HN-078, in childhood asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 1995; 74: 147-151. (評価 III B)

(3) 経口 $\beta_2$ 刺激薬

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
Dahlら1988 <sup>48)</sup>	1) 9名 2) 25~63歳 3) 観察期間に夜間PEFが25%以上減少している患者	1) 経口テルブタリン7.5mg 朝夕と朝7.5mg+夕15mgの効果比較。二重盲検・プラセボ・クロスオーバー試験 2) 1+(1+1)週 3) PEF(朝夕)	1) 朝のPEFは夜15mg群で有意に改善 2) 朝夕のPEFの差は、有意差ないが夜15mg群の方が差が小さかった。	II B
Tukiainenら1988 <sup>49)</sup>	1) 20名 2) 成人	1) 二重盲検・クロスオーバー試験。経口プロカテロール200mg分2と経口サルブタモール12mg分3 2) 各4日間。途中にプラセボ期間を入れる。	プロカテロール、サルブタモールともにピークフローを有意に改善。プロカテロールに振戦の出現がやや多かった。動悸の出現は両薬剤ではほぼ同等。	II B
Baughmanら1988 <sup>50)</sup>	1) 10名 2) 成人 3) 夜間症状を有する喘息患者	1) 無作為・クロスオーバー試験。プロカテロール0.1mgまたはプラセボを午後10時に1回経口投与	プロカテロールはプラセボに比較して、午前4時のピークフローを有意に改善し(1.30±0.19 L vs. 1.01±0.14 L, p < 0.05), 喘鳴も減少させた。	II B
Sanchezら1988 <sup>51)</sup>	2) 成人	1) 無作為・クロスオーバー試験。ツロブテロール2.0mg, 1日2回経口投与とフェノテロール2.5mg, 1日3回経口 2) 各々4週間	両剤とも服薬中、呼吸機能の有意な改善が見られたが、症状のコントロールにサルブタモールの屯用吸入を必要とした。ともに一過性の振戦が出現した例があったが、重大な副作用は見られなかった。	II B
Matthysら1987 <sup>52)</sup>	1) 10名 2) 成人 3) 慢性閉塞性気管支炎患者と慢性喘息患者	1) 二重盲検・クロスオーバー試験。ツロブテロール2.0mg, 1日2回経口投与とフェノテロール2.5mg, 1日3回経口投与 2) 各々1週間 3) 99mTcでラベルした赤血球で気道クリアランスを測定	両剤とも中枢・末梢気道の線毛運動を有意に改善した。血圧や心拍数に有意な変化は見られず、重大な副作用もなかった。	II B
Petrieら1993 <sup>53)</sup>	1) 28名 2) 成人 3) 吸入ステロイド薬、吸入 $\beta$ 刺激薬を用いてもなお夜間症状の出現する喘息患者	1) 無作為・二重盲検・クロスオーバー試験。経口バンブテロール20mgまたはプラセボを1日1回夜内服 2) 各2週間。	バンブテロールはプラセボに比較して朝のピークフローを16%、夕のピークフローを10%上昇させ、夜間症状と吸入 $\beta$ 刺激薬の使用回数を減少させた。	II B

Perssonら 1995 <sup>54)</sup>	1) 487名 2) 平均年齢45歳 3) 平均%一秒量 0.62%	1) 多施設・平行・無作為・ 二重盲検試験。経口バ ンブテロール10mgか 20mgまたはプラセボを1 日1回夜内服 2) 4週間	バンブテロール10mgはプラセボ に比較して朝夕のピークフローを 有意に上昇させ、20mgはさらに優 れた持続効果を示した。副作用は 少なく、軽微なものであった。	II B
Cromptonら 1999 <sup>55)</sup>	1) 126名 2) 18~74歳 3) 吸入ステロイド (BDP) 400- 2000mg/日または 20mg/日以下の 経口ステロイドを 内服	1) 経口バンブテロール 20mgを1日1回夜内服 (66名), またはサルメテ ロール50mgを1日2回 吸入(60名)。多施設・無 作為・二重盲検試験。 2) 観察期2週+試験期間6 週。	バンブテロール内服とサルメテロ ール吸入はピークフローの改善, 夜間症状の減少, 振戦の出現など において有意な差をもたらさなか った。治療コストはバンブテロー ル内服の方が廉価であった。	II B
Wallaertら 1999 <sup>56)</sup>	1) 117名 2) 20-70歳 3) 吸入ステロイド (BDP) 800- 2000mg/日または 20mg/日以下の 経口ステロイドを 内服	1) 経口バンブテロール 20mgを1日1回夜内服, またはサルメテロール 50mgを1日2回吸入。多 施設・無作為・二重盲検 試験。 2) 観察期2週+試験期間6 週。	バンブテロール内服とサルメテロ ール吸入は朝夕のピークフローの 改善, 夜間症状の減少, 振戦の出 現などにおいて有意な差をもたら さなかった。	II B
Tinkelmanら 1990 <sup>57)</sup>	1) 45名 2) 成人 3) 可逆性を有する 閉塞性気道疾患 患者	1) 経口プロカテロールを1 日25mgから100mg, 200mgと増量 2) 各2週間継続 3) 振戦はaccelerometerで 定量的に評価	振戦の出現と肺機能の改善とは 相関がない。振戦には耐性が生じ るが個人差が大きい。振戦の問題 を少なくするためにはプロカテロ ールを低用量から開始し, 徐々に増 量すべきである。	II C

注) バンブテロールはテルブタリンのプロドラッグで、本邦では未発売である。

- 48) Dahl R, Harving H, Svedal L, et al.: Terbutaline sustained-release tablets in nocturnal asthma. A placebo-controlled comparison between a high and a low evening dose. Br J Dis Chest 1988; 82: 237-241. (評価 II B)
- 49) Tukiainen H, Jaakkola J, Torkko M, Terho EO: Comparison between oral procaterol and salbutamol in patients with bronchial asthma. Curr Med Res Opin 1988; 11: 236-241. (評価 I B)
- 50) Baughman RP, Loudon RG: The utility of a long-acting sympathomimetic agent, procaterol, for nocturnal asthma. Chest 1988; 93: 285-288. (評価 II B)
- 51) Sanchez J, Rivero A, Dal Re R, Azanza JR: Open cross-over comparison of tulobuterol and fenoterol in asthmatic adult patients. Int J Clin Pharmacol Res 1988; 8: 279-285. (評価 II B)

- 52) Matthys H, Daikeler G, Krauss B, Vastag E: Action of tulobuterol and fenoterol on the mucociliary clearance. *Respiration* 1987; 51:105-112. (評価 II B)
- 53) Petrie GR, Chookang JY, Hassan WU, et al.: Bambuterol: effective in nocturnal asthma. *Respir Med* 1993; 87: 581-585. (評価 II B)
- 54) Persson, G, Baas A, Knight A, Larsen B, Olsson H: One month treatment with the once daily oral beta 2-agonist bambuterol in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1995; 8: 34-39. (評価 II B)
- 55) Crompton GK, Ayres JG, Basran G, et al. : Comparison of oral bambuterol and inhaled salmeterol in patients with symptomatic asthma and using inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:824-828. (評価 II B)
- 56) Wallaert B, Brun P, Ostinelli J, et al. (The French Bambuterol Study Group): A comparison of two long-acting beta-agonists, oral bambuterol and inhaled salmeterol, in the treatment of moderate to severe asthmatic patients with nocturnal symptoms. *Respir Med* 1999; 93: 33-38. (評価 II B)
- 57) Tinkelman DG, DeJong R, Lutz C, et al.: Evaluation of tremor and efficacy of oral procaterol in adult patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 719-728. (評価 II C)

## 4-1-2. 徐放性テオフィリン

### 前文

テオフィリンは古くから気管支拡張薬として使われてきたが、試験管内で気管支平滑筋を弛緩させるのに必要なテオフィリン濃度は臨床濃度よりはるかに高く、直接的な気管支拡張作用以外の作用により気管支拡張効果を示すと考えられている。徐放性テオフィリン薬は作用時間が長いことから、喘鳴や呼吸困難などの喘息症状の出現を持続的に抑制する目的で使われてきており、喘息治療ガイドラインの中では吸入性ステロイド薬や抗アレルギー薬と共に長期管理薬として位置づけられている。しかし、これまでのガイドラインでは、種々の臨床的状況における徐放性テオフィリン薬と吸入性ステロイド薬あるいは抗アレルギー薬との効果の比較が十分になされていない。たとえば、軽症例に使用する長期管理薬として徐放性テオフィリン薬と低用量の吸入性ステロイド薬、あるいは徐放性テオフィリン薬と抗ロイコトリエン薬ではどちらが有効か、また、中等症の症例で既に吸入性ステロイド薬が使用されているが喘息症状のコントロールが十分でない場合に、徐放性テオフィリン薬の追加投与は効果があるかどうかなどである。また、徐放性テオフィリン薬は夜間喘息に効くと言われているが、その有効性についても吟味されねばならない。

**推奨：軽症、中等症患者において、徐放性テオフィリン薬の喘息症状および肺機能の改善効果は、吸入ステロイド薬と同等であるか若干劣る。しかし、長期的には、明らかに吸入性ステロイドの方が有効である。中用量以上の吸入ステロイド薬を使用しているにもかかわらず、喘息症状が安定しない場合、吸入ステロイド薬を倍量にする代わりに徐放性テオフィリンを併用しても、その効果は同等か徐放性テオフィリン薬併用の方が若干優る。**

### 科学的証拠

以下に記載する科学的論文の検索はMEDLINEを用いて行った。

#### 1. テオフィリンの抗炎症作用について

最近の多くの研究からテオフィリンには抗炎症作用があることが明らかになってきている。喘息におけるテオフィリンの抗炎症効果を臨床的に検討した論文は7編あり、5編が無作為対照試験の結果であった。テオフィリン投与により気管支粘膜生検組織中のT細胞数、IL-4陽性細胞数、総好酸球数、EG2陽性活性化好酸球数が減少すること、同様に喀痰中の好酸球数、EG2陽性活性化好酸球数、ECP濃度も低下すること、また、アレルギー吸入試験前にテオフィリンを与えておくと、LARの時点での気管支肺胞洗浄液中のT細胞数、活性化T細胞数は少なくなることなどが報告されている<sup>1), 3)</sup>。逆に、長期間テオフィリン薬を使用していた患者が服薬を中止

すると喘息症状，朝のPEF値の低下と共に気管支粘膜生検組織中のT細胞数が増加することも報告されている<sup>2)</sup>。一方，テオフィリン投与により気道過敏性と炎症性マーカーの改善を認めたが，両者間には相関がなかったという報告もある。このようなテオフィリンがもつ気道炎症抑制効果の分子レベルでの機序は不明であるが，試験管内実験でテオフィリンは，T細胞の増殖を抑制すること，好酸球のアポトーシスを誘導すること，好酸球の接着分子発現を抑制すること，末梢血単核球のIL-10産生を増加させることなどが報告されている。

## 2. 徐放性テオフィリンの臨床的効果について

テオフィリン徐放剤の長期投与が喘息症状のコントロールや肺機能の改善に有効であることが示されている。しかし，吸入性ステロイド薬，抗ロイコトリエン薬，長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬などの他の薬剤と比較して，より有効であるかどうかは投与する患者の状況によって異なるようである。

吸入性ステロイド薬を使用していない喘息患者で，徐放性テオフィリン薬と低用量の吸入性ステロイド薬の臨床的効果は無作為対照試験にて比較をした論文が1993年以降4編あり，喘息症状および肺機能の改善効果は，同等であるか，若干吸入性ステロイド薬が優れていたという結果になっている<sup>4), 8)</sup>。しかし，長期間にわたり喘息を安定した状態に保てるか，発作による入院を少なくできるかでみると，明らかに吸入性ステロイドの方が有効のようだ<sup>5), 9)</sup>。中用量以上の吸入性ステロイド薬を使用しているにもかかわらず，喘息症状が安定しない場合，吸入性ステロイド薬を倍に増量するのと，吸入性ステロイド薬の量はそのままにして徐放性テオフィリンを併用するのは，どちらが好ましい結果となるのかが，2つの大規模研究で検討されたが，肺機能改善効果は同等か徐放性テオフィリン薬併用群の方が有意に大きかった<sup>6), 7)</sup>。抗ロイコトリエン薬と徐放性テオフィリン薬との比較研究は少なくSchwartzらの1件のみで，全期間を総合して評価すると有効性は同等であるという結果になっている<sup>10)</sup>。長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬のサルメテロールは我が国では未発売であるが欧米では頻用されており，徐放性テオフィリン薬との効果比較研究が多くなされている。Daviesらは，それまでに発表された9つの比較研究のmeta-analysisを行い，サルメテロール治療群はテオフィリン治療群に比し，朝夕のPEFの改善度合い，昼夜の喘息症状が無い日の割合，頓用 $\beta$ 刺激薬の使用頻度の少なさ，副作用の少なさの点で有意に優れていたと報告している<sup>11)</sup>。その後の2つの研究でも同様の結果が報告されている<sup>12), 13)</sup>。

徐放性テオフィリン薬が夜間喘息に有効であることは以前から指摘されている。徐放性テオフィリン薬は自然に起こる夜間喘息を有意に抑制し，その度合いは早朝のBAL液中の好中球の減少度およびマクロファージのLTB<sub>4</sub>遊離率減少度と一致していたという報告がある<sup>14)</sup>。夜間に行ったアレルゲン吸入誘発試験の早朝でのLAR発現を有意に抑制したという報告もあるがその度合いは弱く，夜間における抗原吸入で起こる発作の予防にも極めて有効とは言えない<sup>15)</sup>。

## 3. 徐放性テオフィリンの副作用について

テオフィリンの副作用は，適切な用法・用量を守り，モニタリングを行うことで防止できる。

薬剤の必要量は個々の患者で異なるが、長期投与においては血中濃度が5~15mg/mlに維持することが目標である。この範囲の濃度であれば重篤な副作用は通常認められない。テオフィリンの代謝を遅延させる薬剤としてはシメチジン、キノロン系薬剤、マクロライド系薬剤が知られていたが、最近、ロイコトリエン阻害薬であるZafirlukastとの併用で血中テオフィリン濃度が著しく上昇したという症例報告がなされた。テオフィリン薬の副作用には初回経口投与時の悪心や嘔吐などの胃腸症状がある。血中濃度上昇による中毒症状としては、まず、悪心・嘔吐などの消化器症状があり、さらに血中濃度が上昇すると頻脈、不整脈があり、高度になると痙攣から死に至ることがある。テオフィリン薬を長期服用している患者は不整脈や心停止などの急性心臓死を起こす危険性が高いという報告があり、特に虚血性心疾患などの心臓病がある患者で起こりやすいとされているので、心疾患を有する者、また、その危険性のある者には投与しない方がよい。また、癲癇用発作から死に至ることもあり、これは中枢神経興奮の所見を事前に認めることなく突然に起こることがあるので注意を要する。

## 結論

テオフィリン薬は、喘息患者における気道粘膜炎症細胞浸潤を減少させ、その活性化を抑制する。初めて喘息と診断した患者、未治療の患者に徐放性テオフィリン薬を投与した場合の有効性を他の薬剤と比較すると、1) 吸入性ステロイド薬と同等であるか、若干劣る、2) 長期的な喘息コントロール効果や入院率でみると吸入性ステロイド薬に明らかに劣る、3) 長時間作動性b2刺激薬に劣る、4) 検討数は少ないが抗ロイコトリエン薬とは同等である。一方、中用量以上の吸入ステロイド薬を使用しているにもかかわらず、喘息症状が安定しない場合、吸入性ステロイド薬の用量を倍にするより徐放性テオフィリン薬を併用した方が肺機能改善効果は優れている。徐放性テオフィリン薬は従来、夜間喘息に有効であると言われてきたが、最近の2つの研究結果は相反しており、更なる臨床研究が必要である。

表1 テオフィリン薬の抗炎症作用

〈RCT〉

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
Sullivanら 1994 <sup>1)</sup>	1) 23 2) 平均26.5才 3) 中等症・アトピー患者	1) テオフィリンないしプラセボ(二重盲検)経口投与前後で気道粘膜生検を実施した 2) 6週間 3) FEV <sub>1.0</sub> , PEF, 気道粘膜好酸球数とEG2陽性好酸球	1) 気管支粘膜中の総好酸球数とEG2陽性好酸球H有意に減少した	II-B
Kidneyら 1995 <sup>2)</sup>	1) 27 2) 25~70 3) 中等症患者	1) 長期間テオフィリンを使用していた喘息患者でテオフィリンを注した(二重盲検・プラセボ対照) 2) 2週間 3) 喘息症状, 肺機能, 抹消血分画, 活性化CD4陽性細胞, 活性化CD8陽性細胞	1) 喘息症状(特に夜間), 一秒量の低下, 朝のPEFの低下, 抹消血の単球, 活性化CD4陽性細胞, 活性化CD8陽性細胞の減少がみられた 2) 逆に, 気管支粘膜ではCD8陽性細胞, CD8陽性細胞の増加がみられた 3) テオフィリンは低濃度でも気道局所のTリンパ球に影響を及ぼす	II-B
Finnertyら 1996 <sup>3)</sup>	1) 21 2) 20~56才 3) 中等症患者	1) テオフィリンないしプラセボ(二重盲検)経口投与前後で気道粘膜生検を実施した。 2) 6週間 3) FEV <sub>1.0</sub> , PEF, 症状, 気道粘膜CD8陽性T細胞	1) CD8陽性T細胞の減少 2) IL-4陽性細胞数の減少が認められた	II-B

- 1) Sullivan P, et al: Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. Lancet 1994; 343:1006-1008. (評価 II-B)
- 2) Kidney J, et al: Immunomodulation by theophylline in asthma: demonstration by withdrawal of therapy. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:1907-1914. (評価 II-B)
- 3) Finnerty JP, et al: Effects of theophylline on inflammatory cells and cytokines in asthmatic subjects - a placebo controlled parallelgroup study Eur Respir J 1996; 9:1672-1677. (評価 II-B)

表1 テオフィリン薬の抗炎症作用

<RCT>

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
Matthysら 1994 <sup>4)</sup>	1) 8 2) 21~50 3) 中等症患者	1) テオフィリン(平均血中濃度11.9±4.6mg/日)を比較した 2) 6週間 3) FEV <sub>1.0</sub> , Raw, BAL液	1) 両方は同等であった	II-B
Galantら 1996 <sup>5)</sup>	1) 353 3) 中等症患者	1) Fluticasone 50mg, 100 mg, テオフィリン, プラセボ投与が喘息安定度に与える影響を調べた(二重盲検・プラセボ対照) 2) 12週間	1) テオフィリン, プラセボ群に比しFluticasone群の喘息安定性に与える影響は有意に大であった	II-B
Evansら 1997 <sup>6)</sup>	1) 62 2) 中等症患者	1) Budesonide 800-1000 mg/day, あるいは, それ相当のbeclomethasone, fluticasoneを使用しているにもかかわらず喘息症状を認める患者を対象にBudesonideを2倍量(mg/day)にした場合の効果と, budesonide量はそのままして低用量の徐放性テオフィリンを上乗せした場合の効果の比較を行った(二重盲検・プラセボ対照) 2) 3ヶ月 3) 肺機能(PEV, FEV <sub>1.0</sub> , FVC)	1) いずれの治療でもFEV <sub>1.0</sub> , FVC, PEFは有意に増加しPEFの日内変動も減少した。また, FEV <sub>1.0</sub> とFVCの改善度合いは低用量の徐放性テオフィリンを上乗せした場合の方が有意に大きかった 2) この結果は, 喘息症状が続く中等症患者にたいしては徐放性テオフィリンの併用が吸入性ステロイド薬の倍増と少なくとも同等の効果を生むことを示す	II-A
Ukenaら 1997 <sup>7)</sup>	133, 成人 中等症	1) beclomethasone 400mg/dayを使用しているにもかかわらず喘息症状を認める患者を対象にbeclomethasoneを2倍量(800mg/day)にした場合の効果とbeclomethasone量はそのままして低用量の徐放性テオフィ	1) FEV <sub>1.0</sub> とPEFは両群とも有意に増加しPEFの日内変動は30%減少した。しかし, これらの指標の改善率に両群間で差がなかった 2) この結果はbeclomethasone 400 mg/day使用で尚喘息症状が続く中等症の喘息に対しては, 徐放性テオフィリンの併用が吸入性ステロイド薬の倍増と同等	II-A

		<p>リンを上乗せした場合の効果の比較を行った研究(二重盲検・プラセボ対照)</p> <p>2) 6週間</p> <p>3) 肺機能 (PEF, PEV<sub>1.0</sub>)</p>	<p>の効果を生みだすことを示し、テオフィリンの使用によりステロイド量を節約できることを示唆する</p>	
Reedら 1998 <sup>8)</sup>	<p>1) 747</p> <p>2) 6~65</p> <p>3) 軽症・中等症患者</p>	<p>1) 軽症, 中等症喘息の治療として効果, 副作用を考えた場合, beclomethasone吸入と徐放性テオフィリンのどちらが有用かを747症例を対象として調べた(二重盲検・プラセボ対照・多施設)</p>	<p>1) beclomethasoneの方が有意に, 症状点数, 吸入<math>\beta_2</math>刺激薬の頓用回数, 経口ステロイド薬量, 気道過敏性, 好酸球数を減少させたが, その差は小さかった</p> <p>2) テオフィリンでは, 頭痛, いらつき, 胃部不快を訴えたものが有意に多く, 薬剤中止例もより多かった</p> <p>beclomethasone吸入では, 口腔内カンジダ症, 嗝声, 朝の血中コーチゾル濃度低下, 小児の成長鈍麻がより多く見られた</p> <p>3) これらを総合的にみると, beclomethasone吸入の方が優れている</p>	II-A

<Case Control Study>

論文コード (年代順)	対象	背景要因	結果・考察	評価
Blaisら 1998 <sup>9)</sup>	<p>2936</p> <p>Case : 303</p> <p>Control : 2636</p>	<p>新しく喘息と診断した年に始めた治療が, その後の喘息にどのような影響を及ぼすか(発作による入院を減らすことができるか)を調べた。</p>	<p>初期治療を吸入ステロイドで行った患者の方が徐放性テオフィリンで開始した患者より, 治療開始後12ヶ月以内の入院率が有意に少ない</p>	IV-A

- 4) Matthys H, et al: Theophylline vs budesonide in the treatment of mild-to-moderate bronchial asthma. Respiration 1994; 61:241-248. (評価 II-B)
- 5) Galant SP, et al: Fluticasone propionate compared with theophylline for mild-to-moderate asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 1996; 77:112-118. (評価 II-B)
- 6) Evans DJ, et al: A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. N Engl J Med 1997; 337:1412-1418. (評価 II-A)
- 7) Ukena D, et al: Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma. Eur Respir J 1997; 10:2754-2760. (評価 II-A)

8) Reed CE, et al: Aerosol beclomethasone dipropionate spray compared with theophylline as primary treatment for chronic mild-to-moderate asthma. Reed CE, et al: J Allergy Clin Immunol 1998; 101:14-23. (評価 II-A)

9. Blais L, et al: First treatment with inhaled corticosteroids and the prevention of admissions to hospital for asthma. Thorax 1998; 53:1025-1029. (評価 IV-B)

表3 徐放性テオフィリン薬とロイコトリエン阻止薬及びサルメテロールの抗喘息効果の比較  
<RCT>

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
Schwartzら 1998 <sup>10)</sup>	1) 313 3) 中等症患者	1) 喘息患者を対象に徐放性テオフィリンとZileutonの効果を比較した二重盲検)	1) FEV <sub>1.0</sub> の改善率では、何週目かの時点でZileutonが上回っていたが、喘息点数、吸入β <sub>2</sub> 刺激薬の頓用回数の改善では初期にはテオフィリンが勝っていた。しかし、全試験期間での最大改善度合いをみると、両者間に差がなかった。よって、中等症喘息におけるロイコトリエン阻止薬と徐放性テオフィリンの有効性は同じである	II-A
Daviesら 1998 <sup>11)</sup>	1) 313 3) 中等症患者	1) meta-analysisのinclusion criteriaを満たす (randomized, controlled study, minimum 2-week treatment duration) 9つの研究の分析	1) salmeterol治療群はテオフィリン治療群に比し、朝夕のPEFの改善度合い、昼夜の喘息症状が無い比の割合、頓用β <sub>2</sub> 刺激薬の使用頻度の少なさ、副作用の少なさの点で有意に優れていた	I-A
Nutiniら 1998 <sup>12)</sup>	1) 112	1) 喘息患者対象のopen, randomized study	1) salmeterol吸入群はテオフィリン使用群より昼夜の喘息症状、頓用β刺激薬の使用頻度が有意に少なかった。朝夕のPEFの改善度合いスパイロメトリーの改善度合いは有意差がなかった	II-B
Wiegandら 1999 <sup>13)</sup>	1) 19 3) 夜間喘息患者	1) salmeterol吸入、テオフィリン、プラセボ追加の効果を比較した (randomized, double-blind,	1) 夜間のスパイロメトリーは salmeterol吸入群の方が有意に改善した 2) polysomnography分析では差が	II-B

		double-dummy, three-period crossover study)	認められなかった	
--	--	---	----------	--

- 10) Schwartz HJ, et al: A randomized controlled trial comparing zileuton with theophylline in moderate asthma. Archives of Internal Medicine 1998; 158:141-148. (評価 II-A)
- 11) Davies B, et al: The efficacy and safety of salmeterol compared to theophylline: meta-analysis of nine controlled studies. Respiratory Medicine 1998; 92:256-263. (評価 I-A)
- 12) Nutini S, et al: Long-term treatment of asthmatic patients with salmeterol vs slow-release theophylline. Respiratory Medicine 1998; 92:683-690. (評価 II-B)
- 13) Wiegand L, et al: Salmeterol vs theophylline: sleep and efficacy outcomes in patients with nocturnal asthma. Chest 1999; 115:1525-1532. (評価 II-B)

表4 夜間喘息と徐放性テオフィリン薬

<RCT>

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
Kraftら 1996 <sup>14)</sup>	1) 12 3) 夜間喘息患者	1) 夜間喘息患者にテオフィリン400mg/日を与え肺機能、気道の炎症細胞、メディエーターに与える効果をみた(二重盲検・プラセボ対照) 2) 2週間	1) テオフィリン投与により、午前4時のBAL中の好中球の割合、ex vivoにおけるマクロファージからのLTB4遊離が減少し、肺機能も有意に改善することが認められた	II-B
Jarjourら 1998 <sup>15)</sup>	1) 12 3) 夜間喘息患者	1) 早朝に血中テオフィリン濃度が最高になるように夕食後に徐放性テオフィリンを服用させ、午後10時にアレルゲン・チャレンジを行って、テオフィリン効果を比較した(二重盲検・プラセボ対照・cross-over treatment)	1) 午前6時頃にLARが起こったが、プラセボ投与時にはFEV <sub>1.0</sub> の減少率が39%であったが、テオフィリン投与時では31%で有意に少なかった。しかし、テオフィリン服用していても31%低下したということは注目すべき	II-B

- 14) Kraft M, et al: Theophylline: potential antiinflammatory effects in nocturnal asthma. J Allergy Clin Immunol 1996; 98:251-257. (評価 II-B)
- 15) Jarjour NN, et al: Theophylline inhibits the late asthmatic response to nighttime antigen

challenge in patients with mild atopic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81:231-236.  
(評価II-B)

#### ■参考文献

- 1) Blais L, Suissa S, Boivin JF et al. : First treatment with inhaled corticosteroids and the prevention of admissions to hospital for asthma. *Thorax* 1998; 53:1025-1029. (評価 IV-B)
- 2) Davies B, Brooks G. : Devoy M. The efficacy and safety of salmeterol compared to theophylline: meta-analysis of nine controlled studies. *Respiratory Medicine* 1998;92:256-263. (評価 I-A)
- 3) Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, et al. : A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997; 337:1412-1418. (評価 II-A)
- 4) Finnerty JP, Lee C, Wilson S, et al.: Effects of theophylline on inflammatory cells and cytokines in asthmatic subjects - a placebo controlled parallelgroup study. *Eur Respir J* 1996; 9: 1672-1677. (評価 II)
- 5) Galant SP, Lawrence M, Meltzer EO, et al.: Fluticasone propionate compared with theophylline for mild-to-moderate asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:112-118. (評価 II-B)
- 6) Horiguchi T, Tachikawa S, Kasahara J, et al.: Suppression of airway inflammation by theophylline in adult bronchial asthma. *Respiration* 1999; 66: 124-127. (評価 III-B)
- 7) Jaffar ZH, Sullivan P, Page C.: Low-dose theophylline modulates T-lymphocyte activation in allergen-challenged asthmatics. *Eur Respir J* 1996; 9: 456-462. (評価 II-B)
- 8) Jarjour NN, Lacouture PG, Busse WW.: Theophylline inhibits the late asthmatic response to nighttime antigen challenge in patients with mild atopic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81:231-236. (評価 II-B)
- 9) Katial RK, Stelzle RC, Bonner MW, et al.: A drug interaction between zafirlukast and theophylline. *Archives of Internal Medicine* 1998; 158: 1713-1715. (評価 V-C)
- 10) Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, et al.: Immunomodulation by theophylline in asthma: demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 51: 1907-1914. (評価 II)
- 11) Kraft M, Pak J, Borish L, et al.: Theophylline: potential antiinflammatory effects in nocturnal asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1242-1246. (評価 II-B)
- 12) Matthys H, Muller S, Herceg R.: Theophylline vs budesonide in the treatment of mild-to-

- moderate bronchial asthma. *Respiration* 1994; 61: 241-248. (評価 II-B)
- 13) Nutini S, Martini T, Righi R.: Long-term treatment of asthmatic patients with salmeterol vs slow-release theophylline. *Respiratory Medicine* 1998; 92: 683-690. (評価 II-B)
  - 14) Page CP, Cotter T, Kilfeather S, et al.: Effect of chronic theophylline treatment on the methacholine dose-response curve in allergic asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1998; 12: 24-29. (評価II-B)
  - 15) Reed CE, Offord KP, Nelson HS, et al. : Aerosol beclomethasone dipropionate spray compared with theophylline as primary treatment for chronic mild-to-moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 14-23. (評価 II-A)
  - 16) Schwartz HJ, Petty T, Dube LM, et al.: A randomized controlled trial comparing zileuton with theophylline in moderate asthma. *Archives of Internal Medicine* 1998; 158: 141-8. (評価 II-A)
  - 17) Suissa S, Hemmelgarn B, Blais L. Bronchodilators and acute cardiac death.: *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1598-1602. (評価 IV-B)
  - 18) Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, et al. : Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* 1994; 343: 1006-1008. (評価 II)
  - 19) Ukena D, Harnest U, Sakalauskas R, et al. : Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma. *Eur Respir J* 1997; 10: 2754-2760. (評価 II-A)
  - 20) Wiegand L, Mende CN, Zaidel G, et al.: Salmeterol vs theophylline: sleep and efficacy outcomes in patients with nocturnal asthma. *Chest* 1999; 115: 1525-1532. (評価 II-B)
  - 21) Woodcock AA, Johnson MA, Geddes DM.: Theophylline prescribing, serum concentrations, and toxicity. *Lancet* 1983; 2: 610-3. (評価 IV-A)
  - 22) 足立 満、他.気管支喘息における徐放性テオフィリン薬の気道炎症に対する効果. *アレルギー* 1998; 47: 734-743. (評価 III-B)

### 4-1-3. 吸入ステロイド薬

#### 1. 前文

先進諸国においては喘息罹患率は増加傾向にあり、喘息コントロール不良による日常、社会生活の阻害による個人的、社会的損失は深刻である。喘息治療は生活環境の整備、薬物療法、それを支える患者教育プログラム、救急体制の整備などの包括的対応が必要とされるが、中でもとりわけ合理的かつ強力な薬物療法が重要である。薬物療法のなかで中心的役割を果たすと思われる吸入ステロイド薬の喘息治療における位置づけを、過去の臨床研究の成果をふまえたうえで述べる。

#### 2. 推奨：

吸入ステロイド薬は局所抗炎症効果に優れ、全身的影響が少ない薬剤であり、現時点における最も効果的な喘息治療薬であり、吸入ステロイド薬中心の薬物療法により発作入院、喘息死の頻度が減少する。

吸入ステロイド薬は喘息患者の気道炎症を改善し、その結果自覚症状、肺機能、気道過敏性を改善する。軽症例においても他の喘息薬、例えば気管支拡張薬、抗ロイコトリエン薬などより有効であり、第一選択薬とすべきである。

吸入ステロイド薬は早期に導入されれば気道リモデリングをも改善し、肺機能の損失を防止する可能性がある。

吸入ステロイド薬はあらゆる喘息患者で有効であるが、中等症、重症例では、気管支拡張薬、抗ロイコトリエン薬などの併用薬の追加が有効である。

吸入ステロイド薬の骨、副腎機能などへの全身的影響に関しては鋭敏な検査手段で見ると、高用量使用例で可能性があるため、長期に使用する場合には、最小の至適投与量を求めるあらゆる努力を怠るべきではない。

その他、目、皮膚などへの影響にも留意すべきである。

#### 3. 科学的根拠：

データベースとしてPubMedを用い、主要英文雑誌(Lancet, N Eng J Med, Ann Intern Med, JAMA, Arch Intern Med, Am J Respir Crit Care Med, Chest, J. Allergy Clin Immunol, BMJ, Thorax, Eur Respir J)11誌の1995年1月—2000年12月の間の全掲載論文を検索対象とした。

検索キーワードは①吸入ステロイド薬(吸入ステロイド薬、ベクロメタゾン、フルチカゾン、ブデソニド)、②喘息死/入院(死亡、発作入院)、③軽症喘息/初期治療(軽症喘息、初回治療、早期治療)、④他剤併用(テオフィリン、ロイコトリエン、 $\beta_2$ 刺激薬、クロモリン、抗コリン薬、