

スプラタスト、インドメタシン)、⑤全身性副作用(白内障、緑内障、皮膚、骨、骨そしょう症、下垂体、副腎)を用いた。

以上の手順で検索を行い、ヒット論文325を得た。そのうち本報告書の科学的根拠として検討された46論文中38論文を本報告書の科学的根拠として採用した。

#### 1)吸入ステロイド薬による発作入院、喘息死の予防:

気管支喘息が気道の炎症と認識されて久しく、喘息治療も大きく進歩した。吸入ステロイド薬の導入と並行してコントロールの質は著しく向上した。コントロールの質の向上は各地域、各国での発作入院頻度の減少、喘息死亡率の低下となって表れつつあるといわれている。

吸入ステロイド薬と発作入院、喘息死亡との関連をみた大規模研究においては、吸入ステロイド薬を定期的を使用することにより発作入院が減少し<sup>1)</sup>、致死的大発作、喘息死の危険性が減り<sup>2)</sup>、また吸入 $\beta_2$ 刺激薬の使用頻度が高い重症例ほど吸入ステロイド薬による発作入院防止効果が高いといった結論が示されている<sup>3)</sup>。

#### 2)吸入ステロイド薬の軽症患者治療、初期治療、早期導入:

軽症喘息患者でも気道には炎症が存在し、吸入ステロイド薬はプラセボに比較し明らかに気道炎症マーカーを、気道過敏性を改善し、長期にわたりコントロールの質を高めることから、早期の吸入ステロイド薬の導入が必要であるとの認識が一般化しつつある<sup>39)</sup>。しかし、その中絶によりその効果が長く続かないともいわれている<sup>9)</sup>。

軽症喘息例での吸入ステロイド薬と各種の気管支拡張薬<sup>101)</sup>、抗ロイコトリエン薬<sup>123)</sup>の効果と比較した研究は、吸入ステロイド薬が症状、肺機能、気道過敏性、吸入 $\beta_2$ 刺激薬使用頻度などの臨床指標において優れていることを示している。テオフィリンは推奨濃度以下でも効果を示すが低用量吸入ステロイド薬との比較研究において吸入ステロイド薬を上回る効果は得られていない<sup>11)</sup>。抗ロイコトリエン薬もプラセボに比較し有意の臨床諸指標の改善を示しているが、吸入ステロイド薬にはおよばない<sup>10)</sup>。軽症例をふくむ初期治療において吸入ステロイド薬が第一選択となるが、抗ロイコトリエン薬の軽症例での位置づけについての検討が必要である。

気管支喘息は適切な治療が行われないと、気道局所においては気道壁肥厚を来し、いわゆるリモデリングとよばれる非可逆的構造改築がもたらされる。現在では、早期の吸入ステロイド薬の導入は気道のリモデリングを防止し、喘息の難治化を防ぐと考えられている<sup>14)</sup>。また、吸入ステロイド薬開発の遅れは先行開始群の肺機能に及ばないことも示されている<sup>4)</sup>。

吸入ステロイド薬によって剥離した粘膜上皮は修復され、炎症細胞浸潤が改善することにより気道壁の肥厚は改善するが、さらに基底膜および基底膜下組織の肥厚も吸入ステロイド薬によって改善される可能性も示唆されている<sup>14)</sup>。今後の課題は、軽症例での吸入ステロイド薬開

始時期の検討である。

### 3)吸入ステロイド薬と併用薬：

中等量吸入ステロイド薬使用例でかつコントロール不良例において吸入ステロイド薬の増量か他剤の併用の効果をみた研究ではおおむね他剤併用の有効性が示されている<sup>15~24)</sup>。また高用量使用重症例への抗ロイコトリエン薬などの追加により吸入ステロイド薬の減量が可能と報告されている<sup>25~27)</sup>。

気管支拡張薬も内服，吸入を問わず吸入ステロイド薬の併用薬として評価されている。中でもテオフィリン薬は古くから広く使用されてきた。しかし，吸入ステロイド薬との比較研究では吸入ステロイド薬の効果にはおよばず，最近では吸入ステロイド薬への併用薬として評価される傾向にある。吸入ステロイド薬を400—800  $\mu\text{g}$ /日使用中の中等症喘息患者においてその増量か，徐放性テオフィリンの追加のどちらが効果的かをみたくつかの報告は，いずれも吸入ステロイド薬の増量より徐放性テオフィリンの追加効果が優れていることを示している<sup>17)8)</sup>。

$\beta_2$ 刺激薬としては現在，短時間作動型吸入薬，長時間作動型吸入薬，内服薬，貼付薬があるが，吸入ステロイド薬との併用効果においては長時間作動型吸入薬(本邦未認可)に関する知見が多く集積されている<sup>15)16)20)24)</sup>。

ベクロメサゾン1000  $\mu\text{g}$ /日投与しても不十分な患者にベクロメサゾン2000  $\mu\text{g}$ /日への増量か，サルメテロール(本邦未認可)の追加かを検討した報告では，このような重症例でもサルメテロール追加が有効であったと同時に重症例での吸入ステロイド薬の用量反応性の乏しさも示されている<sup>15)</sup>。メタアナリシスの結果も長時間作動型吸入薬(本邦未認可)の吸入ステロイド薬への併用薬としての有用性を明らかにしている<sup>24)</sup>。

さらに，吸入ステロイド薬とサルメテロールの合剤(本邦未認可)の有効性は特筆すべきもので，気管支拡張薬と吸入ステロイド薬を合剤にすることによる肺末梢への到達性，コンプライアンスの改善などがもたらされると考えられている<sup>28)29)</sup>。

内服薬の追加効果を検討した報告は少ないが，吸入ステロイド薬でもコントロール不十分な患者において経口 $\beta_2$ 刺激薬バンブテールの眠前一回投与がサルメテロールと同程度の追加効果が見られたとの報告がある<sup>19)</sup>。わが国で使用可能な数多くの内服 $\beta_2$ 刺激薬もこのような効果は期待出来るものと考えられる。

ロイコトリエン受容体拮抗薬などの抗ロイコトリエン薬は吸入ステロイド薬を使用中の中等症・重症患者に追加使用することにより一般的臨床指標の改善が<sup>21)22)</sup>，また高用量吸入ステロイド薬の減量効果が確認されており<sup>25)26)</sup>，吸入ステロイド薬への併用薬としての位置付けが確立されつつある。抗ロイコトリエン薬に関するこれらの成績は，吸入ステロイド薬を使用中の喘息患者においてもロイコトリエンがその病態に重要な役割を担っていると同時に，本剤の喘息治療における重要な役割をも示している。

そのほかスプラタストによる吸入ステロイド薬減量効果を認めたとする報告も見られるが<sup>27)</sup>、報告が限られておりその評価には今後の検討を待たねばならない。

#### 4) 吸入ステロイド薬による全身的影響

吸入ステロイド薬の全身的影響(副作用)として重要なものとしては眼への影響(白内障、緑内障)、皮膚への影響(皮膚の被薄化、易出血性)、視床下部・下垂体・副腎機能の抑制、骨(骨粗しょう症)などが挙げられる<sup>30)</sup>。

吸入ステロイド薬の全身的影響を評価する臨床研究は、個人差、性差、背景の不均一性、研究期間の問題などから一定の結論を得るのが難しいことに留意が必要である。副腎機能への影響をみたメタアナリシスでは用量依存的に抑制が見られることが示唆される<sup>30)</sup>。しかし、ブデソニド3200  $\mu\text{g}/\text{日}$ という高用量吸入ステロイド薬投与で明らかな抑制がみられるものの、1600  $\mu\text{g}/\text{日}$ 以下では顕著でなかったという報告<sup>31)</sup>、通常量での検討はおおむね許容範囲にあるとする報告もある<sup>32~35)</sup>。

骨への影響をみた比較的長期の研究でも使用薬剤、対象症例、評価法が異なり、一定の結論は導きだされないものの<sup>35~38)</sup>、一部で高用量使用例での抑制的影響が示唆されており<sup>35&38)</sup>、さらに長期使用例、閉経後の女性などでは骨への影響には留意しなければならない。

一般的に高用量の線引きは困難であるが、ベクロメタゾン、ブデソニドでは1500  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、フルチカゾンでは750  $\mu\text{g}/\text{日}$ 以上では副腎、骨への影響の可能性は無視できないとされ<sup>30)</sup>、できる限り最小必要量で最良の治療効果を得る必要がある。

その他、皮膚、眼などへの全身的影響も吸入ステロイド薬との因果関係を証明する精度の高い臨床研究が少ないが、その可能性には十分に留意すべきである<sup>30)</sup>。

#### 4. 結論

喘息コントロールの質を改善し、発作入院、喘息死亡を防止するには吸入ステロイド薬を中心とした薬物療法による気道炎症の改善が最も重要である。喘息患者が日常生活、社会生活を健康人と変わりなく営むためには吸入ステロイド薬を中心とした強力かつ合理的な薬物療法が最も現実的な手段であり、患者教育などの徹底によって薬物療法はより安全かつ効果的に遂行される必要がある。

## 5. 科学的証拠文献集

### 喘息死亡，発作入院

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
Donahueら 1997 <sup>1)</sup>	1) 16941 2) 3) マサチューセッツのHMOに登録された喘息患者	1) 喘息発作入院と喘息薬処方の関係(コホート比較研究) 3) 喘息薬処方内容, 1991~94年の発作入院頻度	1) 吸入ステロイドは発作入院を防止する効果をもつ。 2) この効果は吸入 $\beta_2$ 刺激薬使用頻度の高い重症例で顕著である。	IV A
Suissaら 2000 <sup>2)</sup>	1) 66喘息死亡例/2681コントロール 2) 3) Saskatchewan Health database: 1975~1991の間に喘息治療を受けた5~44才の喘息患者	1) 吸入ステロイド薬使用量と予後との関連を分析(nested case-control study) 3) 死亡率, 吸入ステロイド薬処方数	1) 吸入ステロイド薬が1缶増えるごとに喘息死亡率は21%減少する。吸入ステロイド薬中止の3ヶ月間の喘息死亡率は継続例に比較し高かった。	IV A

### 吸入ステロイド薬の軽症患者治療，初期治療

Ostermanら 1997 <sup>3)</sup>	1) 75 2) 18~68 3) 新規診断軽症喘息	1) ブデソニド400 $\mu$ g/日とプラセボの比較(多施設, 二重盲検パラレル比較試験) 2) 18ヶ月 3) 症状, 肺機能, 気道過敏性, 吸入 $\beta_2$ 刺激薬回数, 血中, MPO, ECP, ECA, NCA	1) ブデソニド400 $\mu$ g/日はプラセボにくらべ有意にピークフロー値, 気道過敏性を改善する。 2) 症状, 炎症マーカーは差はあるが有意ではなかった。 3) ブデソニドの中止によりその効果は長続きしなかった。	II A
Converyら 2000 <sup>4)</sup>	1) 52 2) 20~50才 3) 新規診断	2) フルチカゾン2000mcg/dayとプラセボの気道過敏性におよぼす影響を評価(randomised double-blind placebo-controlled parallel group study) 3) 6週 4) 気道過敏性	1) 6週間の時点でフルチカゾンはプラセボに比較して有意に気道過敏性を改善した(DD1.9)この改善は, 男性で優れていた。治療の中断によりこの改善は維持されなかった。	II A

Reedら 1998 <sup>11)</sup>	1) 747 2) 3) 軽症一中等症	1) ベクロメタゾン84 $\mu$ g4 回/日と内服テオフィ リン(至適量)との比較 (多施設, 二重盲検, プラセボ比較試験) 2) 1年 3) 症状, 肺機能, 気道過 敏性, 吸入 $\beta_2$ 刺激薬回 数, 受診回数, 欠勤日 数, 欠席日数, 血漿コ ーチゾール	1) テオフィリンは従来の推奨濃 度より低濃度で効果が認めら れるがベクロメタゾンが全て の指標で有意に改善するが, その差は少ない。 2) 効果・副作用比からみると多 くの成人喘息, 小児喘息患者 では吸入ステロイド薬が第一 選択である。	II A
Malmstromら 1999 <sup>12)</sup>	1) 895 2) 15~85 3) 非安定慢性喘息	1) ベクロメサゾン400 $\mu$ g/ 日, 内服モンテルカスト 10mg/日, プラセボの比 較(二重盲検, プラセボ, パラレル比較試験) 2) 12週 3) 症状, 肺機能, 吸入 $\beta_2$ 刺激薬回数, QOL	1) 慢性喘息患者においてベクロメ サゾンP400 $\mu$ g/日の効果はモン テルカストに比較し優れてい たが, モンテルカストもプラセ ボに比較し有意に効果的であ る。	II A

#### 吸入ステロイド薬の早期導入

Overbeekら 1996 <sup>4)</sup>	1) 76/91 (phase2) 2) 18~60 3) 中等症一重症閉 塞性気道疾患 (喘息/COPD)	1) 2年半先行ベクロメタゾ ン800 $\mu$ g/日群と新規開 始群の比較(多施設, パ ラレル比較試験) 2) 6ヶ月 3) 肺機能, 気道過敏性	1) 新規ベクロメタゾン800 $\mu$ g/日開 始群は2年半先行群に比較し, 一秒量は同程度まで改善した が, 気道過敏性は及ばなかった。	II A
Olivieriら 1997 <sup>14)</sup>	1) 20 2) 18~47 3) 非喫煙軽症喘息	1) 気道炎症, リモデリング へのフルチカゾン500 $\mu$ g/日とプラセボの比較 (二重盲検, プラセボ, パラレル比較試験) 2) 6週 3) 気道過敏性, 生検組織, BAL	1) 少量短期のフルチカゾンはプラ セボに比較し, 有意に基底膜を 減少させる。網状層への炎症細 胞浸潤をへらし, 軽症喘息患者 の気道リモデリングを改善させ る可能性を持つ。	II A

吸入ステロイド薬と併用薬

$\beta_2$ 刺激薬

Woolcockら 1996 <sup>15)</sup>	1) 738 2) >16 3) BDP1000 $\mu$ g/日 でコントロールさ れない喘息患者	1) ベクロメタゾン1000 $\mu$ g/ 日+サルメテロール50/ 100 $\mu$ g 2回とベクロメサ ゾンP2000 $\mu$ g/日の比較 (多施設, 二重盲検, パ ラレル比較試験) 2) 24週 3) ピークフロー値, 一秒量, 症状, 吸入 $\beta_2$ 刺激薬回数, 発作回数, 気道過敏性	1) ベクロメタゾン2000 $\mu$ g/日より BDP1000 $\mu$ g/日+サルメテロー ル50/100 $\mu$ g 2回いずれもが臨床 指標を改善した。	II A
Pauwelsら1997 16)	1) 852 2) 18-70 3) 中等症喘息	1) ブデソニド200 $\mu$ g/日, ブ デソニド800 $\mu$ g/日にフォ ルモテロール12mcg2回 /日の追加効果の検討 (多施設, 二重盲検, パ ラレル比較試験) 2) 12ヶ月 3) 発作頻度, 症状, 肺機能	1) フォルモテロール追加はBUD 200/800 $\mu$ g/日にかかわらずピー クフローを更に改善し, 発作頻 度を減らした。	II A
Cromptonら 1999 <sup>19)</sup>	1) 126 2) 18-74 3) 吸入ステロイド薬 400-2000 $\mu$ g/日 もしくは内服ステ ロイド<20mg/日 の喘息患者	1) 内服バンブテロール 20mg1回/日とサルメテ ロール50mcg2回/日の 比較(多施設, 二重盲検, プラセボ, パラレル比較 試験) 2) 6週 3) ピークフロー値, 夜間症 状, 吸入 $\beta_2$ 刺激薬	1) 朝のピークフロー値の改善は2 群間に差はなかった。その他の 指標も同様であった。	II A

テオフィリン

Ukenaら 1997 <sup>17)</sup>	1) 133 2) 18-70 3) ベクロメタゾン 400 $\mu$ g/日でコント ロールされない 喘息患者	1) ベクロメタゾン400 $\mu$ g/ 日+内服テオフィリンと ベクロメタゾンP800 $\mu$ g/ 日の比較(多施設, 二重 盲検, パラレル比較試 験) 2) 6週 3) 肺機能, ピークフロー値, 症状, 吸入 $\beta_2$ 刺激薬回数	1) ベクロメタゾン400 $\mu$ g/日+内服 テオフィリンとベクロメタゾン 800 $\mu$ g/日群ではほぼ同等の効果 であった。	II A
-------------------------------	--	---	--	---------

Evansら 1997 <sup>18)</sup>	1) 62 2) 18~67 3) ブデソニド800~1000 $\mu$ g/日でコントロールされない喘息患者	1) ブデソニド800 $\mu$ g/日+内服テオフィリンとブデソニド600 $\mu$ g/日(二重盲検, プラセボ比較試験) 2) 3ヶ月 3) ピークフロー値, 肺機能, 発作回数, 症状, 吸入 $\beta_2$ 刺激薬回数, theophyllin濃度	1) 中等症喘息患者でブデソニド800 $\mu$ g/日+内服テオフィリン群とブデソニド1600 $\mu$ g/日では同等の効果であった。 2) テオフィリン濃度は推奨濃度以下で達成された。	II A
-------------------------------	--	---	--	---------

### 抗ロイコトリエン薬

Lavioletteら 1999 <sup>21)</sup>	1) 642 2) 3) コントロールされていない吸入ステロイド薬使用喘息患者	1) モンテルカスト10mg, モンテルカスト+ベクロメタゾン, ベクロメタゾン単独の比較(多施設無作為割付二重盲検パラレル比較試験)。 2) 16週 3) ピークフロー値, 肺機能, 発作回数, 症状, 吸入 $\beta_2$ 刺激薬回数	1) ベクロメタゾンにモンテルカストを追加投与した群で, ベクロメタゾンのみの群と比べて有意にFEV1が改善した(5.08% vs0.72%)。また日中の喘息症状も有意に改善した。blindでベクロメタゾンを中止した群では, モンテルカストおよびプラセボ両群ともにFEV1.0, 喘息症状の悪化を来したが, 有意にモンテルカスト群が軽微となった。	II A
Tamaokiら 1997 <sup>25)</sup>	1) 79 2) >20 3) BDP>1500 $\mu$ g/日以上使用喘息患者	1) ベクロメタゾン半量へのプラランルカスト450mg/日, プラセボの効果(多施設, 二重盲検, プラセボ比較試験) 2) 6週 3) 症状, 肺機能, ピークフロー値, 吸入 $\beta_2$ 刺激薬回数	1) プラセボ群ではピークフロー値, FEV1.0がプラランルカスト450mg/日に比較し有意に低下し, コントロールも悪化した。 2) プランルカスト450mg/日群はほぼ観察期のコントロールを維持した。	II A
Lofdahlら 1999 <sup>26)</sup>	1) 226 2) 16~70 3) 高用量吸入ステロイド薬使用喘息患者	1) モンテルカスト10mg/日とプラセボの吸入ステロイド薬減量効果の比較(多施設, 二重盲検, プラセボ, パラレル比較試験) 2) 12週 3) 吸入ステロイド薬減量	1) 吸入ステロイド薬減量はモンテルカスト10mg/日群47%とプラセボ群30%とでは有意にモンテルカスト群が優れていた。	II A

吸入ステロイド薬の全身的影響

<p>Aaronsonら 1998<sup>31)</sup></p>	<p>1) 64 2) 18~65 3) 軽症：非ステロイド依存性喘息</p>	<p>1) ブデソニド800, 1600, 3200 <math>\mu\text{g}/\text{日}</math>(Turbuhaler), oral PSL10mg/日, プラセボのHPA機能への評価(二重盲検, プラセボ, パラレル比較試験) 2) 6週 3) 血漿コルチゾール, rapid ACTH試験</p>	<p>1) rapid ACTH試験でのHPA抑制はブデソニド800, 1600, 3200 <math>\mu\text{g}/\text{日}</math>(Turbuhaler)各群, プラセボ群でそれぞれ, 13, 11, 27, 35, 4%であった。 2) ブデソニド3200mcg/日群, oral PSL群でのみその低下は有意であった。</p>	<p>II</p>
<p>Liら1999<sup>33)</sup></p>	<p>1) 124 2) 18~50 3) 非喫煙喘息患者</p>	<p>1) フルチカゾン176/440 <math>\mu\text{g}/\text{日}</math>, トリアムシノロン800<math>\mu\text{g}/\text{日}</math>, oral PSL10mg/日, プラセボのHPA機能抑制比較(多施設, 二重盲検, プラセボ, パラレル比較試験) 2) 4週 3) rapid ACTH試験</p>	<p>1) HPA抑制の程度はフルチカゾン176/440<math>\mu\text{g}/\text{日}</math>はプラセボと同等であり, oral PSL群に比較し有意に少なかった。</p>	<p>II</p>
<p>Hughesら 1999<sup>35)</sup></p>	<p>1) 59 2) 25~70 3) 中等症~重症喘息</p>	<p>1) フルチカゾン1000<math>\mu\text{g}/\text{日}</math>, ブデソニド1600<math>\mu\text{g}/\text{日}</math>骨への影響の比較。MDI: 大型スプレー使用(オープン, パラレル比較試験) 2) 1年 3) 骨代謝指標(osteocalcinなど), BMD, 血漿コルチゾール</p>	<p>1) フルチカゾン1000<math>\mu\text{g}/\text{日}</math>もしくはブデソニド1600<math>\mu\text{g}/\text{日}</math>の大量投与によっても12カ月後に骨の著変は見られなかった。 2) 血漿コルチゾールの低下も見られなかった。</p>	<p>II</p>
<p>Pauwelsら 1998<sup>36)</sup></p>	<p>1) 391 2) 3) 中等症~重症の成人喘息患者(BDPまたはブデソニド800~2000 <math>\mu\text{g}/\text{day}</math>使用)</p>	<p>1) ランダム期間に, 使用中の吸入ステロイドをベクロメタゾン500 <math>\mu\text{g}/\text{day}</math>またはフルチカゾン250<math>\mu\text{g}/\text{day}</math>に変更した。6ヶ月後, 薬剤をクロスオーバーした(a double-blind, multicenter, cross-over study) 2) 1年 3) 朝の血漿コルチゾール値, オステオカルシン値, 尿中カルシウム, ヒドロキシプロリン排出, 尿中クレアチニン値, 肺機能(FEV<sub>1.0</sub>, FVC), 朝夕の</p>	<p>1) ベクロメタゾン群, フルチ朝の血漿コルチゾール値, 尿中ドロキシプロリン排出, FEV<sub>1</sub> PEFRに, 研究期間中いずれの時点でも有意差を認めなかった。フルチカゾン群でカルシンとBMDが基礎値より改善し, BDP群と比較して, 血清オステオカルシン値がより高値で, 腰椎, 大腿骨頸部, Ward's triangleにおけるBMDがより高値であった。</p>	<p>II</p>

		PEFR, サルブタモールの rescue use の回数, 症状点数, QOLスコア 骨密度 (BMD)		
Mediciら 2000 <sup>37)</sup>	1) 69 2) 平均39才 3) 中等症～重症の成人喘息患者	1)フルチカゾン400 $\mu$ g/day, ベクロメタゾン800 $\mu$ g/day, フルチカゾン750 $\mu$ g/day, ベクロメタゾン1500 $\mu$ g/dayの骨への影響の比較 (a multicentre, double blind, randomised, parallel group study) 2) 12ヶ月 3) オステオカルシン, P1CP, ICTP, 尿中カルシウム, リン, クレアチニン, hydroxyproline, デオキシピリジノリン, BMD	1) 12か月の研究期間中, いずれの群においても, 基礎値に比べて distal radius, tibiaの骨の喪失は認められなかった。治療6か月, 12か月後の骨形成, 骨吸収のマーカーに基礎値からの変化貫した傾向は認められなかった。	II
Eganら 1999 <sup>38)</sup>	1) 33 2) 3) 吸入ステロイド1000～2000 $\mu$ g/day使用中の中等～重症の慢性喘息患者	1)フルチカゾン1000 $\mu$ g/dayまたはベクロメタゾン2000 $\mu$ g/dayの骨への影響の評価(前向き二重盲検ランダム化試験) 2) 24ヶ月 3) 骨密度測定 (bone densitometry scan)。骨マーカー(血清オステオカルシン, 骨ALP, pro-collagen type1 carboxy terminal propeptide (P1CP), デオキシピリジノリン, C-telopeptide of type 1 collagen)	1)フルチカゾン群では骨密度の低下の証拠は認められなかった。ベクロメタゾン群ではわずかに低下が認められた。フルチカゾン群とBDP群間で, 12ヶ月 (p=0.0006), 24ヶ月 (p=0.004)でCT定量値に有意差が認められた。	II

## 6. 文献

発作入院, 喘息死亡防止に関する論文:

- 1) Donahue JG, Weiss ST, Livingston JM, et al : Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma. JAMA 1997; 277: 887-891. (IV A)
- 2) Suissa s, Ernst P, Benayoun S, et al : Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. N Eng J Med 2000; 343; 332-336. (IV A)

吸入ステロイド薬の軽症例および早期導入に関する論文：

- 3) Malo JL, Cartier A, cote J, et al : Influence of inhaled steroids on recovery from occupational asthma after cessation of exposures: an 18-month double blind cross-over study. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 953-960, 1996. ( II A)
- 4) Overbeek SE, Kerstjen HAM. Bogaard JM, et al : Is delayed introduction of inhaled corticosteroids harmful in patients with obstructive airways disease (athma and COPD)? *Chest* 110: 35-41, 1996. ( II A)
- 5) Osterman K, Carlholm M, Ekelund J, et al : Effect of 1-year daily treatment with 400 budesonide in newly diagnosed asthma. *Eur. Resp. J.* 10: 2210-2215, 1997. ( II A)
- 6) Jatakanon A Kharitonof S, Barnes PJ : Effect of differing dose of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Thorax* 1999; 54: 108-111. ( II A)
- 7) The childhood asthma management program research group : Long-term effects of budesonide or nedcromil in children with asthma. *N Eng J Med* 2000; 343: 1054-1063 ( II A)
- 8) van der Grunsven OM, van Schayck CP, Molema J, et al : Effect of inhaled corticosteroids on bronchial responsiveness in patients with corticosteroid naive mild asthma. *Thorax* 1999; 54: 316-322. ( I A)
- 9) Convery RP, Leitch DN, Bromly C, et al : Effect of inhaled fluticasone propionate on airway responsiveness in yreatment-naive individuals- a lesser benefir in female. *Eur Respir J* 2000; 15: 19-24. ( II A)
- 10) Verberne AAPH, Frost C, Roorda RJ, et al : One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 688-695. ( II A)
- 11) Reed CE, Offord KP, Nelson HS, et al : Aerozol beclomethasone dipropionate spray compared with theophyllin as primary treatment for chronic mild to mederate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 14-23. ( II A)
- 12) Malmstrom K, Rodrigez-Gomez G, Guerra J, et al : Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 487-495. ( II A)
- 13) Bleecker ER, Welch MJ, Weinstein SF, et al : Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafiriukst in the treatment of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1123-1129. ( II A)
- 14) Olivieri D, Chetta A, Donno ML, et al : Effect of short term treatment with low-dose inhaled Fluticasone propionate on airway inflammation and remodeling in mild asthma; a placebo controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1864-1871. ( II A)

吸入ステロイド薬と併用薬：

- 15) Woolcock AJ, Lundback B, Ringdal N, et al : Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1481-1488. ( II A)
- 16) Pauwels RA, Lofdahl C, Postma DS, et al : Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Eng J Med* 1997; 337: 1405-1411. ( II A)
- 17) 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 Resp J* 1997; 10: 2754-2760. ( II A)
- 18) 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 Eng J Med* 1997; 337: 1412-1418. ( II A)
- 19) 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 Respri Crit Care Med* 1999; 159: 824-828. ( II A)
- 20) van Noord JA, Schreurs AJM, Mol SJM. et al : Addition of salmeterol versus doubling the dose of fluticasone propionate in patients with mild to moderate asthma. *Thorax* 1999; 54: 207-212. ( II A)
- 21) Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, et al : Monterukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. *Am J. Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1862-1868. ( II A)
- 22) Christian Virchow Jr J, Prasse A, Naya I, et al. : Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 578-585. ( II A)
- 23) Kips JC, O'Connor BJ. Inman MD, et al : A long term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 996-1001. ( II A)
- 24) 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: 1368-1373. ( I A)
- 25) Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, et al : Leukotrien antagonist prevents exaverbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1235-1240. ( II A)
- 26) Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA, et al : Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999; 319: 87-90. ( II A)

- 27) Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, et al. : Effect of suplatast tosilate, a Th2 cytokine inhibitor, on steroid-dependent asthma: a double-blind randomised study. *Lancet* 2000; 356: 273-278. ( II A)
- 28) Shapiro G, Lumry W, Wolfe J et al. : Combined salmeterol 50mcg and fluticasone propionate 250mcg in the diskus device for the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 527-534. ( II A)
- 29) Kavuru M, Melamed J, Gross G, et al : Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma: A randomised, double blind, placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1108-1116. ( II A)

吸入ステロイド薬の全身的影響：

- 30) Lipworth BJ : Systemic Adverse Effects of Inhaled Corticosteroid Therapy. A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 941-955. ( I )
- 31) Aaronson D, Kaiser H, Dockhorn H, et al : Effects of budesonide by means of the Turbuhaler on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in asthmatic subjects: A dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 312-319. ( II )
- 32) Lipworth BJ, Clark DL, McFarlane LC : Adrenocortical activity with repeated twice daily dosing of fluticasone propionate and budesonide given via a large volume spacer to asthmatic school children. *Thorax* 1997; 52: 686-689. ( II )
- 33) Li JTC, Goldstein MF, Gross GN, et al : Effects of fluticasone propionate, triamcinolone acetonide, prednisone, and placebo on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 622-628. ( II )
- 34) Ayres JG, Bateman ED, Lundback B, et al : High dose fluticasone propionate, 1mg daily, versus fluticasone propionate 2mg daily, or budesonide, 1.6mg daily, in patients with chronic severe asthma. *Eur Respir J.*, 1995, 8, 579-586. ( II )
- 35) Hughes JA, Conry BG, Male SM, et al : One year prospective open study of the effect of high dose inhaled steroids, fluticasone propionate, and budesonide on bone markers and bone mineral density. *Thorax* 1999; 54: 223-229. ( II )
- 36) Pauwels R.A., Yernault J.C., Demedts M.G., et al : Safety and Efficacy of Fluticasone and Beclomethasone in Moderate to Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 827-832. ( II )
- 37) Medici TC, Grebski E, Hacki M, et al : Effect of one year treatment with inhaled fluticasone propionate or beclomethasone dipropionate on bone density and bone metabolism: a randomised parallel group study in adult asthmatic subjects. *Thorax* 2000; 55: 375-382. ( II )
- 38) Egan JJ, Maden C, Kalra S, et al : A randomized, double-blind study comparing the effects of

beclomethasone and fluticasone on bone density over two years. *Eur Respir J* 1999; 13: 1267-1275. (Ⅱ)

採用しなかった論文：

- 39) Goldman M, Rachmiel M, Gendler L, et al : Decrease in asthma mortality rate in Israel from 1991-1995: Is it related to increased use of inhaled corticosteroids? *J Allergy Clin Immunol* 2000; 71-74. (ⅣB)
- 40) van der Molen T, Jong BM, Mulder HH, et al : Starting with higher dose of inhaled corticosteroids in primary care asthma treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 148: 121-125, 1998. (ⅡB)
- 41) Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ : An inhaled steroid improve markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Eur. Resp. J.* 1998; 12: 1084-1088. (ⅡB)
- 42) Jonasson G, Calsen K-H, Blomqvist P : Clinical efficacy of low-dose inhaled budesonide once or twice daily in children with mild asthma not previously treated steroids. *Eur Respir J* 1998; 12: 1099-1104. (ⅡB)
- 43) Fahy JV, Boushey HA : Effect of low-dose beclomethasone dipropionate on asthma control and airway inflammation. *Eur Respir J* 1998; 11: 1240-1247. (ⅡB)
- 44) Tamaoki J, Nakata J, Nishimura K, et al : Effect of inhaled indomethacin in asthmatic patients taking high doses of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1134-9. (ⅡC)
- 45) Rivington RN, Boulet L, Cote J, et al. efficacy of Uniphyl, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 325-332. (ⅡB)
- 46) Bootsma GB, Dekhuijzen PNR, Festen F, et al. : Fluticasone Propionate Does not Influence Bone Metabolism in Contrast to Beclomethasone Dipropionate. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 924-930. (Ⅱ)

#### 4-1-4. 抗アレルギー薬

##### 1. 前文

厚生省免疫・アレルギー研究班作成「喘息予防・管理ガイドライン1998」によると「I型アレルギー反応に関与する化学伝達物質の遊離ならびに作用を調節するすべての薬剤を一括して抗アレルギー薬と総称する」としている。これは化学伝達物質遊離抑制作用をもつクロモリンが日本に導入されて以来用いられている用語で $\beta_2$ 刺激薬、テオフィリン薬、ステロイド薬、非特異療法薬以外で抗アレルギー作用のある薬剤が含まれている。その後、この種の薬剤が多数開発されて、現在、上記ガイドラインでの記載は19種類にのぼる。この中には薬理作用の異なるものが含まれ、同ガイドラインでは作用により、1) メデイエーター遊離抑制薬、2) ヒスタミン $H_1$ レセプター拮抗薬、3) トロンボキサンA2阻害薬、4) ロイコトリエン拮抗薬、5) Th2阻害薬の5系統に分類されている。

本稿ではそれぞれの科学的根拠を同ガイドライン記載の薬品順に記載した。

日本で喘息への適用が認可されている抗アレルギー薬の中で国際的ガイドライン（National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute：Global strategy for asthma management and prevention,1995）で明確にその位置が認められたものは<sup>1)</sup>のクロモリンのみである。プラナルカストと同じく<sup>4)</sup>のロイコトリエン拮抗薬であるザフィルルカストは米国のガイドライン（National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute：EXpert Panel Report 2, Guidelines for the diagnosis and Management of asthma）で明確な位置が認められている。

現在のところクロモリン、ケトチフェンを除く抗アレルギー薬は日本でのみ喘息に使用されているので、多数の文献にもかかわらず、喘息での臨床使用成績の文献は殆ど日本のものである。上記2薬品と日本で開発されたアゼラスチン、プラナルカストでのみ外国での臨床使用報告がある。小児例ではあるがオキサトミドにも外国からの臨床使用報告がある。

##### 2. 推奨

抗アレルギー薬は治験対象から見て一般にアトピー性または混合型喘息、軽症および中等症喘息に用いる事が適当と考えられる。これらの薬剤は発作治療薬として用いるべきではなく、長期管理薬として用いる。その際、気管支拡張薬、抗炎症薬等と併用する。効果判定には4～8週以上を要する。

##### 3. 科学的証拠

本稿ではMedlineにより各抗アレルギー薬について1997～2000年にまたがる約3年間の英文文献

を検索し、見あたらない薬剤に関しては「Internet Pub Medにて11年間の英文文献を検索した。その中で成人喘息に関する原著文献約100編の中から二重盲検法による臨床使用成績を主体に取り上げた。同時に英文総説約20編を参考にした。また我が国での治験段階での二重盲検法による臨床使用成績も調べた。

上記厚生省のガイドラインの分類に従い表1に我が国で行われた二重盲検法の効果成績をまとめて記入し、そのまとめとして中等度有効以上を表2に示した。すべて和文論文のため文献は省略した。文献は「喘息の基礎から臨床まで（伊藤幸治編，医薬ジャーナル社，1995年）の「抗アレルギー薬」の項を参照されたい。これら二重盲検の試験方法として他薬対照が多いが、クロモリン、ケトチフェン、オザグレル、セロトロダスト、プラナルカスト、ザフィルルカストではプラセボ対照も行われていて有意差が認められている。特にロイコトリエンレセプター拮抗薬のプラナルカスト、ザフィルルカストでは有効率が高い上にプラセボの有効率が低いためその差は顕著である。

最終全般改善度からみた有効率は50%あるいはそれ以上はエピナスチン、セラトロダスト、スプラタスト、プラナルカスト、ザフィルルカスト、60%以上がプラナルカストおよびザフィルルカストのみである。クロモリンは17.6~50.7%である。その他ではタザノラスト、ペミロカスト、メキタジンが40%台で残り10種類は40%以下と低い。すなわち、メキタジン、エピナスチンを除くヒスタミンH<sub>1</sub>レセプター拮抗薬5種類と、クロモリン、タザノラスト、ペミロラストを除くメデイエーター遊離抑制薬4種類、およびオザグレルでは40%以下である。

我が国で使用されている抗アレルギー薬の中で二重盲検法でおこなわれ、英文雑誌に報告された臨床成績の代表的なものを科学的根拠文献表に示した。以下の本文で（ ）内で断りのない限り二重盲検、パラレル試験である。クロモリンはネドクロミル（本邦未市販）より効果は低いが有効であり、ステロイド減量効果をもつ<sup>1)</sup>。

噴霧用のガスとしてハイドロフルオロアルケーン（我が国では未承認）を用いたクロモリンは12才以上で安全であり、従来のクロロフルオロカーボンを用いた場合と同等の安全性、有効性を有する<sup>2)</sup>。ケトチフェンは緩徐ではあるが有効である。しかし、鎮静、眠気、だるさなどの副作用がある<sup>3)</sup>。ケトチフェンの有効性は気道におけるT細胞と活性化好酸球の浸潤抑制によると思われる<sup>4)</sup>。ケトチフェン、クロモリン、吸入ステロイドのベクロメタゾンの3者はいずれも抗炎症作用を示したが、クロモリンとベクロメタゾンはケトチフェンに比し臨床症状改善にすぐれている<sup>5)</sup>。アゼラスチンは肺機能を改善し<sup>6)</sup>、吸入ステロイド必要量を減量させる<sup>7)</sup>。アゼラスチンで得られた治療効果は、局所の炎症細胞浸潤の修飾によると示唆される<sup>8)</sup>。セロトロダストの治療効果は、活性化好酸球抑制浸潤と気管支組織中のケモカイン発現抑制によると示唆される<sup>9)</sup>。プラナルカストは気管支の好酸球浸潤に対する抗炎症効果を有する（二重盲検，交差試験）<sup>10)</sup>。プラナルカストは安全で喘息に有用であり、吸入ステロイド使用者にも有効である<sup>11)</sup>。この安全性は他の成績でも確認されている<sup>12)</sup>。ザフィルルカストは軽~中等症喘息の症状点数

および吸入 $\beta_2$ 刺激薬使用量を低下させ、ピークフロー値を上昇させる<sup>13) 14)</sup>。ザフィルルカストはまた高用量の吸入ステロイド（1000~4000 $\mu$ g/日）使用者にも肺機能，喘息症状の改善をもたらし，急性増悪の頻度を減少させる<sup>15)</sup>。

特異的，非特異的刺激による誘発喘息に対する効果ではプラナルカストはアレルゲン吸入誘発の即時型および遅発型喘息反応の両者を抑制する（二重盲検・交差試験）<sup>16)</sup>。ザフィルルカストでも同様結果が示されている（二重盲検・交差試験）<sup>17)</sup>。また，ザフィルルカストは運動誘発喘息を抑制する（二重盲検，交差試験）<sup>18)</sup>。プラナルカストは軽度ながらメサコリンに対する気道過敏性を低下させる事が示されている（二重盲検，交差試験）<sup>19)</sup>。オザグレルはアレルゲン吸入誘発の即時型喘息反応を抑制する（オープン試験）。オザグレル，およびセロトロダストはメサコリンに対する気道過敏性を低下させる（オープン試験）。

ステロイド減量効果に関してはアゼラスチンは吸入ステロイド減量効果が示され<sup>7)</sup>，プラナルカストは高用量の吸入ステロイドを半減した際の症状悪化を防止することが示されている<sup>20)</sup>。

薬理作用の異なる抗アレルギー薬の使い分けについては明確な基準はしめされていない。アゼラスチンは咳喘息に対して有効である（オープン試験）。ヒスタミンH<sub>1</sub>レセプター拮抗薬はその薬理作用から他のアレルギー性疾患を合併している気管支喘息に使用することでこれらの合併症への効果が推測される。ヒスタミンH<sub>1</sub>レセプター拮抗薬の1種のテルフェナジンはアレルギー性喘息の予防に有効である（二重盲検，交差試験）<sup>21)</sup>。

ロイコトリエン拮抗薬のプラナルカストはピラゾロン誘導体によるアスピリン喘息の誘発を抑制する（二重盲検，交差試験）<sup>22)</sup>。また解熱鎮痛薬に対する過敏性のみならず，メサコリンに対する気道過敏性をも低下させる（二重盲検，交差試験）<sup>23)</sup>。

薬理作用の異なる抗アレルギー薬の併用に関しては報告が少ない。プラナルカストとスプラダストとの併用報告（オープン試験）がある。欧米で使用されている抗ロイコトリエン薬のザフィルルカストとヒスタミンH<sub>1</sub>拮抗薬のロラタジンとの併用でそれぞれの単独使用よりもアレルゲン吸入誘発試験における2相性反応抑制作用が強力であったとの報告（オープン試験）がある。

留意すべき主要な副作用としてクロモリンの気管支痙攣・アナフィラキシー様症状，トラニラストの出血性膀胱炎・肝機能障害，テルフェナジン，アステミゾールとエリスロマイシンなどのマクロライド系抗生物質，イトラコナゾールなどの抗真菌薬すなわち，チトクロームP450の抑制作用を有する薬剤との併用による重篤な心室性不整脈・QT延長（併用は使用禁忌），オキサトミドの血小板減少症・咽頭浮腫・喉頭浮腫・呼吸困難等，セロトロダストの劇症肝炎，プラナルカストの重篤な肝機能障害・白血球減少・血小板減少，スプラダストの肝機能障害がある（以上は「Today's Therapy 2000，今日の治療指針」，医学書院，2000，による）。またプラナルカスト使用中の経口ステロイド減量の際に発症するChurg-Strauss症候群の1例報告がある。

ザフィルルカストでも報告がある。これはステロイド減量による症状顕在化の可能性が大きい。またプラシルカストで尿細管間質性腎炎の1例報告がある。

#### 4. 科学的根拠文献表 別紙

#### 5. 結論

いづれの薬剤も二重盲検法で喘息に対する有効性が確かめられている。この中のいくつかは気道炎症抑制，吸入ステロイド減量効果を示す。我が国で開発された薬剤の臨床成績では最近（1994年以降）の薬剤程有効性は高い。特にロイコトリエン拮抗薬は有効性が高く，吸入ステロイド減量効果もある。薬理作用の異なる薬剤の使い分けに関する明確な基準はない。また併用に関する明確な臨床成績はまだ得られていない。

#### 6. 論文リスト 別紙

#### 4. 科学的根拠文献表

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
Lai et al 1993 <sup>1)</sup>	1) 132 2) 20～75歳 吸入ステロイド(BDPの場合400～1200 $\mu$ g/日)および吸入 $\beta_2$ 刺激薬使用症例で、吸入ステロイド50%減量により症状点数10点異化低下例	1) ネドクロミル(4mg4回/日)(C群)、Pプラセボ群(P群) (多施設、プラセボ対照、二重盲検) 2) 4+6週 3) 症状点数、 $\beta_2$ 刺激薬使用量、肺機能(PEFなど)	1) 総計症状点数低下: P<C<N(有意) 2) 吸入 $\beta$ 刺激薬使用低下: P<C(有意) 3) 結論: クロモリンおよびネドクロミルは低～中等量の吸入ステロイド使用喘息患者の症状改善に有用であるが後者の方が効果大。両者はステロイドの減量効果も持つ。	II A
Furukawa C et al 1999 <sup>2)</sup>	1) 280 (HFA94, CFC91, P95) 2) 12歳以上 3) クロモリン中止により、最低限の症状、肺機能低下を有する喘息患者	1) ハイドロフルオロアルケン(HFA)使用のクロモリンMDI, クロロフルオロカーボン(CFC)使用クロモリンMDI, またはプラセボ(P)の2mg2回/日(プラセボ対照・二重盲検・パラレル・29施設) 2) 12週	1) 症状点数 HFA群>P群 P<0.05(差20～33) 2) 吸入サルブタモール使用量 HFA群>A群>P群 P<0.05(差35%) 3) 効果に関する患者の印象 HFA群>P(P=0.11) CFC>P(P=0.006)	II A

		3) 症状点数, 吸入サルブタモール ( $\beta_2$ 刺激薬) 使用量, PEF, 肺機能, 患者の印象, 医師の印象	4) 同, 医師の印象 CFC群>P群 (P=0.001) HFA群>P群 (P=0.042) 5) 副作用3群間に有意差なし 6) 結論 HFA使用クロモリンMDIは12才以上で安全であり, CFC使用と同等の安全性, 有効性を有する。	
Medici et al 1989 <sup>3)</sup>	1) 245 2) 6~51歳 3) 中等症アトピー型	1) 徐放性ケトチフェン1mg2回/日 (K群), プラセボ群 (P) (多施設, プラセボ対照, 二重盲検) 2) 4+12週 3) 症状, 吸入 $\beta_2$ 刺激薬使用量, 肺機能 (PEFなど)	1) 喘息発作および咳, 喘息改善: P<K (p<0.01)。3) PEF: K, P (NS)。4) 吸入 $\beta_2$ 刺激薬使用低下: P<K (p<0.05)。5) 副作用: 軽~中等度の, 鎮静・眠気・だるさ P26%<K46% (有意)。 6) 結論: 徐放性ケトチフェン症状改善に有用である。	II A
Azelastine-Asthma Study Group 1996 <sup>6)</sup>	1) AZT 115例 AL 118例 P 117例 2) 12~74歳 3) 40%<FEV1<75%でメタプロテレノール吸入30分後にFEV1が15パーセント以上の改善例	1) 経口薬 アゼラスチン4mg 2回/日 (AZT群), サルブタモール ( $\beta_2$ 刺激薬) 4mg2回/日 (AL群), の比較 (二重盲検, 他薬およびプラセボ対照・多施設) 2) 2+16週 3) 喘息点数, 治療点数 臨床検査 副作用 肺機能 (FEV1)	1) 喘息点数AZT群はP群に比し減少, (但し有意差なし)。AL群はP群れに比し減少 (p<0.05) 2) 治療点数は全般的にAZT群でP群より2.5倍の減少 (p<0.024) 3) FEV1: AZT群で味覚の変化, 体重の微増 5) 結論: アゼラスチンは肺機能を全般的に改善し, 他の抗喘息薬の減量効果がある。	II A
Busse WW et al 1996 <sup>7)</sup>	1) 193 (AZT 128: K 65) 2) 12~77歳 (平均 AZT42.8, P41.3) 3) 吸入ステロイド (ベクロメタゾン) 6~16回/日0 使用中の慢性喘息	1) 経口薬アゼラスチン (AZT) 6mg2回/日とケトチフェン (K) との効果比較 (二重盲検・他薬対照・多施設) 2) 2 (観察) +4 (AZT or P) +4 (同+吸入ステロイド減量) +12 (吸入ステロイド維持量) 週 3) 吸入ステロイド使用量の減少度で判定	1) AZT群で全般的な吸入ステロイドの使用減少中央値は4.9, K群で3.1パフ/日 (P<0.01) 2) 吸入ステロイド使用量減少>50%はAZT群53%, K群34% 減少>75%はAZT群 75%K群14% (有意差あり p<0.028) 3) 結論: アゼラスチン6mg2回/日投与は吸入ステロイド必要量を減少させ, 肺機能を悪化させない	II A
Hoshino M et al 1997 <sup>8)</sup>	1) 24 (AZT 13, P11) 2) 16~48 (平均) 24歳 3) アトピー性, 軽~	1) 経口薬アゼラスチン (AZT) 6mg 2回/日とプラセボ (P) との効果比較 (二重盲検・他薬対照・1施設)	1) 喘息症状点数改善: AZT>P (p<0.01) 2) PEF増加: AZT>P (p<0.01) 3) PEF日内変動減少: AZT>P (p<0.001)	II B

	中等症、抗炎症薬無使用	2) 2週+3ヶ月 3) 喘息症状点数、PEF、メサコリンに対する気道過敏性、気管支生検	4) メサコリン過敏性NS 5) 気管支生検でのTリンパ球および活性化好酸球の減少: AZT>P (p<0.001~0.05) これらの変化と症状点数改善は相関した 6) 結論: 喘息に対するアゼラスチンの効果は局所の炎症細胞浸潤の修飾による。	
Hoshino M et al 1999 <sup>9)</sup>	1) 31 (S16, P15) 2) 16~54歳 3) アトピー性、軽~中等症、抗炎症薬無使用	1) 経口薬AA-2414 (セラトロダスト(S) 80mg/日 (S群)あるいはプラセボ(P群)の効果比較(二重盲検・他薬対照・1施設) 2) 2週+4ヶ月 3) 喘息症状点数、PEF、メサコリンに対する気道過敏性、気管支生検	1) 喘息症状点数、PEF、PEF日内変動、メサコリン過敏性改善: S>P (p<0.01~0.05) 4) 気管支生検: 上皮中および粘膜下の炎症細胞の減少 S>P (P<0.01~0.05) 5) 結論: セラトロダスト治療効果は活性化好酸球浸潤の抑制と、気管支組織中のケモカイン発現の修飾による。	II B
Barnes NC et al 1997 <sup>11)</sup>	1) 135 (H45, L46, P44) 2) 18~70歳 3) FEV <sub>1.0</sub> 50~80%でサルブタモール200~400 μg吸入30分後に15%以上改善の喘息患者。吸入ステロイド(ベクロメタゾン)使用率P70.5, H60.0, J60.9% 平均約800 μg/日	1) 経口薬 ブランルカスト33.5mg (H), 225mg (L) プラセボ(P)を分2/日(二重盲検, プラセボ対照・多施設, ヨーロッパ) 2) 2+4週 3) 臨床症状 臨床検査 副作用 肺機能	1) 総症状点数低下P<H (P<0.05), 夜間症状点数低下P<H (0.001) 2) 副作用: 有意差なし, 重篤なものなし 3) 朝のPEF: 全ての時期でH>P (p<0.01~0.05)。1, 2週時L>P (p<0.01~0.05)。H, L有意差なし。 FEV <sub>1.0</sub> : 4週時L>P (p<0.05) 4) 結論: プランルカストは安全で喘息に有用である。吸入ステロイド使用者にも有効である。	II A
Spector SL et al 1994 <sup>13)</sup>	1) 276 (Z 10mg 66, 20mg 67, 40mg 67, P66) 2) 成人 3) 中等症喘息で吸入β <sub>2</sub> 刺激薬のみ、あるいは同薬とテオフィリン薬を併用し、FEV <sub>1.0</sub> 予測値の40~75%、喘息点数>10/連続7日間	1) ザフィルルカスト(Z) 5, 10, 20mg2回/日またはプラセボ(P) (プラセボ対照, 二重盲検, 多施設) 2) 1+6週 3) 症状点数, 肺機能, 吸入サルブタモール(β <sub>2</sub> 刺激薬)使用量	1) Z群で用量依存的に症状改善あり, 副作用増加なし 2) 有効性(夜間覚醒* 早朝症状点数, 日中喘息症状**, 吸入サルブタモール使用量***の各減少): Z群>P群 (P<0.05) 前値に比し*46%, **26%, ***30%減少 3) 結論 ザフィルルカストは中等症喘息の主観的, 客観的喘息重症度を改善する	II A

Fish JE et al 1997 <sup>14)</sup>	1) 762 2) 軽～中等症喘息 で症状点数>8/連 続7日間	1) ザフィルルカスト(Z) 200mg 2回/日またはプ ラセボ(P)(プラセボ対 照, 二重盲検, 多施設) 2) 1+6週 3) 症状点数, 吸入 $\beta_2$ 刺激 薬使用量, 肺機能, 副症 状, 臨床検査, 心電図, 理学所見	1) Z群はP群に比し以下の項目で 有意に改善。 日中症状点数(-26%), 有喘息症 状の朝(-29.0%), 吸入 $\beta_2$ 刺激 薬使用量(-22.3%), 夜間覚醒 (-19.8%), 朝のPEF(+6.9%), FEV <sub>1.0</sub> (+6.3%)。Z群で2日以 内に改善。 2) 副作用(咽頭痛, 頭痛)両群で 有意差なし。諸検査変化なし。 3) 結論: ザフィルルカストは軽～中 等症喘息に早期かつ持続的改 善をもたらす	II A
Hamilton A et al 1998 <sup>16)</sup>		1) プランルカストの450mg 2回/日(PR群)またはプ ラセボ(P群) (二重盲検・プラセボ対 照・交差試験, 1施設) 2) 5.5日/週 3) 最終投与2時間後にアレ ルゲン吸入誘発試験, そ の前後24時間にメサコリ ン気道過敏性試験	1) 吸入誘発による1秒率低下, 平 均(SEM): 即時型反応時: P30 (5.1)%>PR15.5(3.5)%, 遅発 型反応時: P34.7(5.3)% >PR24.0(4.4)%。2) メサコリン PC20: P -1.6<PR -0.38 3) 結論: プランルカストはアレ ルゲン誘発の際の即時型および遅発 型喘息反応と気道過敏性亢進を 抑制する。	II A
Tamaoki J 1997 <sup>20)</sup>	1) 79 (P37, ONO42) 2) 21歳 3) 吸入BDI>1500 $\mu$ g/日を6週以上使 用患者	1) 観察期間2週後吸入ステ ロイドのBDIを半減し ONO-1078(プランルカ スト)の450mg 2回/日 (ONO群)またはプラセ ボ(P群) (二重盲検・プラセボ対 照・4施設) 2) 2+6週 3) 臨床症状 $\beta_2$ 刺激薬吸入量 副作用 肺機能	1) P群 FEV減少(p<0.05)朝の PEF減少(P<0.001), ONO群 FEV, PEFの変化なし 2) P群 喘息症状および $\beta_2$ 刺激薬 使用量増加, ONO 同上の変 化なし。 3) P群 結成ECPの増加 (p=0.007), 呼気NOの増加 p=0.025), ONO群同上の変 化なし 4) 結論: プランルカストは吸入ス テロイド半減後6週間の喘息悪 化を阻止する。	II A
Myou S 1995 <sup>21)</sup>	1) 8 2) アルコール誘発 喘息	1) 2) 3) 経口薬テルフェナ ジン60mgまたはプラセ ボ2回/日。最終投与はア ルコール負荷2時間前。 異なる日に同一ブラン ド, 同一量のアルコール を飲用。PEFを経時的に 2時間まで測定(二重盲 検・プラセボ対照・交差 試験1施設)	1) アルコール負荷後のPEF 減少率%: 15, 30, 45, 60, 90, 120分のいずれにおいてもプラ セボ群>テルフェナジン群(有意 差あり) 2) 結論: ヒスタミンH1レセプター 拮抗薬はアルコール飲料誘発喘 息予防に有効の可能性がある。	II B