

<p>Yamamoto H 1994²²⁾</p>	<p>1) 7(女6, 男1) 2) 32~66歳 3) 鎮痛薬喘息</p>	<p>1) 4週間隔で回吸入誘発試験(二重盲検・交差・1施設) 1日目:ONO-1078(برانلカスト) 112.5mg, 2カプセルまたはプラセボ)。2日目:7:00AM同上服用, 10:00AM 0.08%Dy デイブロン(ピラズロン誘導体解熱鎮痛薬) 吸入, 30分後FEV減少率<20%であれば5倍濃度吸入, 以下同様操作</p>	<p>1) 治療前のデイブロン(解熱鎮痛薬)誘発閾値:0.4% 4例, 2% 8例。ONO-1078投与後のデイブロン誘発閾値:10% 2例, 10%以上で誘発されず4例。2) デイブロンPD₂₀:プラセボ21.9+8.2>ONO31.1+40.3単位(M+SEM) (p<0.00)。3) ONO-1078血清レベル>0.5μg/mlで完全に抑制される。4) 結論: ONO-1078(برانلカスト)は鎮痛薬喘息の予防に有用である。</p>	<p>II B</p>
--	--	--	---	-----------------

6. 論文リスト

- 1) Lal S, Borow PD, Venho KK et al: Nedcromil sodium is more effective than cromolyn sodium for the treatment of chronic reversible obstructive airway disease. Chest 1993; 104:438-447. (評価II, A)
- 2) Furukawa C, Atkinson D, Foster TJ et al: Controlled trial of two formulations of cromolyn sodium in the treatment of asthmatic patients > or = 12 years of age. Intal Study Group. Chest 1999;116:65-72. (評価II, A)
- 3) Medici TC, Radelovic P, Morley J et al: Ketotifen in the prophylaxis of extrinsic bronchial asthma. A multicenter controlled double-blind study with a modified-release formulation. Chest 1989; 96:1252-1257. (評価II, B)
- 4) Shimoda M, Nakamura Y, Shin Z et al: Effect of ketotifen on symptoms and on bronchial mucosa in patients with atopic asthma. Allergy 1997; 52:814-820. (評価II, A)
- 5) Hoshino M, Nakamura Y, Sim JJ et al: A comparative study of the effect of ketotifen, disodium cromoglycate and beclomethsone dipropionate on bronchial mucosa and asthma symptom in patients with atopic asthma. Respiratory Medicine 1998; 92:942-950. (評価II, A)
- 6) Azelastine-Asthma Study Group: An evaluation of the efficacy and safety of azelastine in patients with chronic asthma. J Allergy Clin Immunol 1996, 97:1218-1224. (評価II, A)
- 7) Busse WW, Middleton E., Storms W et al: Corticosteroid-sparing effect of azelastine in the management of bronchial asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996, 153:122-127. (評価II, A)
- 8) Hoshino M, Nakamura Y: The effect of azelastine on the infiltration of inflammatory cells into the bronchial mucosa and clinical changes in patients with bronchial asthma. Int Arch Allergy Immunol 1997;114: 285-292. (評価II, B)
- 9) Hoshino M, Sim J, Shimizu K et al: Effect of AA-2414, a thromboxane A2 receptor antagonist, on airway inflammation in subjects with asthma. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 1054-1061. (評価II, B)
- 10) Yoshida S, Ishizaki Y, Shoji T et al: Effect of pranlukast on bronchial inflammation in patients with asthma. Clin Exp Allergy 2000; 30 : 1008-1014. (評価II-2, A)
- 11) Barnes N.C, Pujet, J-C on behalf of an International Study Group: Pranlukast, a novel leukotriene receptor antagonist: results of the first European, placebo controlled, multicentre clinical study in asthma. Thorax 1997; 52:523-527. (評価II, A)
- 12) Grossman J, Faiferman I, Dubb JW et al: Results of the first U.S. double blind, placebo-controlled, multicenter clinical study in asthma with Pranlukast, a novel leukotriene receptor antagonist J Asthma 1997; 34:321-328. (評価II, B)
- 13) Spector SL, Smith Lj, Glass M: Effect of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI 204,219, a

- leukotriene D4 receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. ACCORATE Asthma Trialists Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:618-623. (評価 II, A)
- 14) Fish JE, Kemp JP, Lockey RF et al: Zafirlukast for symptomatic mild-to-moderate asthma: a 13-week multicenter study. The Zafirlukast Trialist Group. *Clin Ther* 1997;19:675-690. (評価 II, A)
 - 15) Virchow JC Jr, 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. (評価 II, A)
 - 16) Hamilton A, Faiferman I, Stober P et al: Pranlukast., a cysteinyl leukotriene receptor antagonist, attenuate allergen-induced early- and late-phase bronchoconstriction and airway hyperresponsiveness in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:177-183. (評価 II-2-A)
 - 17) Hamilton AL, Watson RM, Wyile G et al: Attenuation of early and late phase allergen-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects by a 5-lipoxygenase activating protein antagonist, BAYx 1005. *Thorax* 1997; 52:348-354. (評価II-2, A)
 - 18) Finnerty JP, Wood-Baker R, Thomson H et al: Role of leukotrienes in exercise-induced asthma. Inhibitory effect of ICI 204219, a potent leukotriene D4 receptor antagonist. *Am Rev Respir Dis*; 1992 145:746-749. (評価II-2, A)
 - 19) Fujimura M, Sakamoto S, Kamio Y et al: Effect of a leukotriene antagonist, ONO-1078, on bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. *Respir Med* 1993; 87:133-138. (評価II-2, B)
 - 20) Tamaoki J, Kondo M, Sakai N et al: Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155: 1235-1240. (評価I, A)
 - 21) Myou M, Fujimura M, Nishi K et al: Inhibitory effect of terfenadine, a selective H1-histamine receptor antagonist, on alcohol beverage-induced bronchoconstriction in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1995; 8:619-623. (評価 II, B)
 - 22) Yamamoto H, Nagata M, Kuramitsu K: Inhibition of analgesic-induced asthma by leukotriene receptor antagonist ONO-1078. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 254-257. (評価 II, B)
 - 23) Yoshida S, Sakamoto H, Ishizaki Y et al: Effect of leukotriene receptor antagonist in bronchial hyperresponsiveness and hypersensitivity to analgesic in aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 2000; 30 : 60-74. (評価II-2, B)

表1. 我が国の気管支喘息における各抗アレルギー薬の二重盲検試験における成績

薬剤	症例数	著明	最終全般改善度		主な市販名	本邦での市販開始年	文献
			中等度以上	軽度以上			
メデイ-タ-遊離抑制薬							
クロモリン*エアゾル	71	15.5	50.7	73.2	インタール	1971	
プラセボ	65	9.2	27.2	53.8			
トラニラスト	71	4.2	31.0	64.8	リサベン、トラメラス	1983	
クロモリン	75	10.7	26.7	60.0			
プラセボ	75	4.0	13.3	32.0			
アンレキサノックス	110	2.7	26.4	54.5	ソルファ	1987	
トラニラスト	108	2.7	24.0	56.0			
レピリナスト	85	8.2	27.1	56.5	ロメット	1987	
トラニラスト	81	2.5	22.2	61.7			
イブジラスト	134	9.0	37.0	66.0	ケタス	1989	
トラニラスト	128	4.0	25.0	54.0			
タザノラスト	111	8.1	41.4	73.0	タザノール、タザレスト	1990	
トラニラスト	118	5.1	27.1	56.8			
ベミロカスト	103	14.6	45.6	69.9	アレギサール、ベミラストン	1991	
トラニラスト	100	1.0	21.0	57.0			
ヒスタミンH1-拮抗薬							
ケトチフェン	64	10.9	34.4	60.9	ザジテン	1983	
クロモリン	68	7.4	17.6	50.0			
アゼラスチン	103	11.0	29.0	62.0	アゼプチン	1986	
ケトチフェン	110	12.0	37.0	66.0			
オキサトミド	106	2.0	29.0	59.0	セルテクト**	1987	
トラニラスト	117	3.0	24.0	56.0			
メキタジン	91	9.9	47.3	80.2	ニボラジン、ゼスラン	1990	
ケトチフェン	88	10.2	35.2	67.0			
テルフェナジン					トリルダン	1990	
120mg	70	8.6	30.0	68.6			
240mg	69	8.7	26.1	68.1			
ケトチフェン	73	0.0	19.2	49.3			
エピナスチン	95	14.7	53.7	75.8	アレジオン	1994	
ケトチフェン	92	8.4	25.0	47.8			
アステミゾール	86	9.3	34.9	61.8	ヒスマナール***	1995	
ケトチフェン	86	5.8	25.6	55.8			
トロンボキサンA ₂ 合成阻害薬							
オザグレール	106	4.7	35.8	74.5	ベガ、ドメナン	1992	
アゼラスチン	103	2.9	24.3	60.2			
トロンボキサンA ₂ 拮抗薬							
セロトロダスト	120	11.5	51.3	66.4	プロニカ	1995	
アゼラスチン	126	5.3	34.2	52.6			
ロイコトリエン拮抗薬							
برانルカスト	82	17.0	64.6	75.8	オノン	1995	
アゼラスチン	71	4.2	29.6	47.8			
ザフィルルカスト	114	24.6	57.0	76.3	アコレート	2001	
برانルカスト	105	20.0	48.6	67.6			
ザフィルルカスト	69	17.4	62.3	69.6			
プラセボ	59	1.4	20.3	40.7			
Th2阻害薬							
スプラタスト	134	13.4	51.5	73.9	アイピーディ	1995	
トラニラスト	130	5.4	24.6	64.6			

伊藤幸治編「喘息の基礎から臨床まで」(医薬ジャーナル社1995年) P235より改変
各欄の上段(テルフェナジンは上2段)の効果を調べる目的で下段の薬剤またはプラセボを対照に知見が行われた
数値:有意差あり

*クロモリン:クロモグリク酸ナトリウム

**成人気管支喘息には適応になっていない。小児喘息に適応あり。

***我が国での販売中止

表2. 抗アレルギー薬の臨床効果（二重盲検法、中等度以上）

1) メディエーター遊離抑制薬	
クロモリン(インタール)*	20.7~50.0%
トラニラスト (リザベン)	33.3
アンレキサノクス (ソルファ)	26.4
レピリナスト (ロメット)	27.1
イブジラスト (ケタス)	37.0
タザノラスト (タザノール、タザレスト)	41.4
ペミロラスト (アレギサール、ペミラストン)	45.6
2) ヒスタミンH ₁ 拮抗薬	
ケトチフェン (ザジテン)	34.4
アゼラスチン (アゼプチン)	29.0
オキサトミド (セルテクト)	29.0
メキタジン (ゼスラン、ニポラジン)	47.3
テルフェナジン (トリルダン)	30.0
エピナスチン (アレジオン)	53.7
アステミゾール (ヒスマナール)	34.3
3) トロンボキサン阻害薬	
トロンボキサンA ₂ 合成阻害薬	
塩酸オザグレル (ドメナン、ベガ)	35.8
トロンボキサンA ₂ 拮抗薬	
セロトロダスト (プロニカ)	51.3
4) ロイコトリエン拮抗薬	
برانルカスト (オノン)	64.6
ザフィルルカスト (アコレート)	62.3
5) Th2サトカイン拮抗薬	
スプラタスト (アイピーディ)	51.5

注* () 内は市販名

4-1-5. Th2サイトカイン阻害薬

前文

気管支喘息の気道炎症には、Th2型サイトカイン、特にIL-5が強く関与していると考えられており、Th2型サイトカイン阻害薬は抗炎症作用を有する長期管理薬としての役割が期待されている。現在使用可能なTh2型サイトカイン阻害薬はスプラタストのみであるが、抗IL-5抗体を含めて、Th2型サイトカインの作用を抑制する種々の薬剤が開発・検討されつつある。

推奨：Th2型サイトカイン阻害薬はアレルギー性炎症を抑制し、喘息症状やその他のアレルギー症状の軽減に有用である。

科学的証拠

現在唯一臨床応用されているTh2型サイトカイン阻害薬であるスプラタストはin vitroでT細胞からのIL-4、IL-5産生を抑制し、動物実験でIgE抗体価を低下させ、気道過敏性を改善することが示されている。また、in vitroで好酸球のapoptosisを誘導し、刺激因子存在下での遊走を好酸球抑制するとの報告がある。

臨床試験でも、喘息患者に対して、気道粘膜への好酸球浸潤を抑制し、気道過敏性を改善させ、喘息症状を軽減させることが示されている^{1) 2) 3)}。最近、スプラタストが吸入ステロイドの減量に有用であることが示された⁴⁾。

科学的証拠文献表

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
螺良英郎ら 1992 ¹⁾	1) 317名 2) 16～70歳 3) 軽症～中等喘息患者	1) スプラタスト100mg1日3回群164名、トラニラスト100mg1日3回群153名、多施設・二重盲検試験 2) 観察期2週、投薬期6週	両群ともに発作点数、喘息点数、日常生活点数、夜間睡眠点数を有意に改善。全般改善度はスプラタスト群がトラニラスト群より有意に優れていた。呼吸機能には両群とも有意な変化が見られなかった。	II B

Sano Yら 1997 ²⁾	1) 11名 2) 36～68歳 3) 軽症～中等症喘息患者	1) スプラタスト100mg1日3回または200mg1日2回投与 2) 6週 3) 気管支粘膜生検	スプラタストは気道過敏性を有意に改善し、気管支粘膜・喀痰中の好酸球数を有意に減少させた。	III B
Nakagawa Tら 1999 ³⁾	1) 19名 2) 25～79歳 3) BDP800mg/日以下の吸入を行っている軽症～中等症喘息患者	1) スプラタスト100mg1日3回 + プランルカスト225mg1日2回投与 2) 観察期2週、投薬期8週	アトピー型喘息患者では朝夕のピークフローが有意に上昇した(朝 303±80→358±108 ℓ/min, 朝 309±96→348±96 ℓ/min)。	III B
Tamaoki Jら 2000 ⁴⁾	1) 77名 2) 成人 3) BDP1,500mg/日以上の吸入を行っている喘息患者	1) スプラタスト100mgまたはプラセボ1日3回 2) 8週 3) 後半4週は吸入ステロイドを半量に減量	スプラタストはプラセボに比較して一秒量、ピークフローを有意に上昇させ、喘息症状を軽快させた。吸入ステロイドを半量に減量したとき、スプラタスト群では喘息症状の再増悪やβ ₂ 刺激薬の使用が有意に少なかった。	II A

結論

Th2型サイトカイン阻害薬は気道粘膜への好酸球浸潤を抑制し、アレルギー性炎症の改善に有用である。

■参考文献

- 1) 螺良英郎、小林節男、牧野莊平ほか：経口抗アレルギー薬 IPD-1151T（トシル酸スプラタスト）カプセルの成人気管支喘息に対する薬効評価—トラニラストを対照とした多施設二重盲検比較試験。医学のあゆみ 1992; 162: 171-192. (評価 II B)
- 2) Sano Y, Makino S, Miyamoto T: Anti-inflammatory effect of supulatast tosilate on mild asthma. Chest 1997; 112: 862-863. (評価 III B)
- 3) Nakagawa T, Nakamura T, Suzuki H, et al.: Clinical outcome of combination therapy by anti-allergic drugs in adult patients with bronchial asthma. Int Arch Allergy Immunol 1999; 118: 347-348. (評価 III B)
- 4) Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, et al.: Effect of supulatast tosilate, a Th2 cytokine inhibitor, on steroid-dependent asthma: a double-blind randomised study. Lancet 2000; 356 (9226): 273-278. (評価 II A)

4-1-6. 漢方薬

1. 前文

喘息の漢方療法は伝統医学として長い歴史がある。古来、喘息は漢方療法のよい適応とされ、多くの経験に裏づけされた一定の治療指針が検討されている。漢方薬の投与は随証治療といって、患者の体質、体力とその時点での闘病反応の強弱によって方剤を選ぶという原則がある。これは薬剤が天然生薬であり新薬のような攻撃的薬効は有していないので、投与前にあらかじめresponderとnon-responderを区別するという経験則に基づいている。このような疾患へのアプローチはランダム化比較試験の実施を困難としている。

一般に喘息発作の急性期には麻黄剤(小青竜湯、他)を、慢性期には体質改善を目指して柴胡剤(柴朴湯、他)を投与するのが原則である。麻黄剤はエフェドリン類を含む麻黄を主薬とした方剤で、気管支拡張作用や鎮咳作用を有し、効果の発現は比較的早い。柴胡剤は抗炎症作用を有し、長期投与によって症状の安定がもたらされる。脾虚とは消化機能全般の機能低下を意味しており、補剤(補中益気湯・他)の投与によって、栄養状態の改善と体力の増強を図る。高齢者の喘息には腎虚の病態があることが中医で、は重視されており、それらのケースには補腎剤である八味地黄丸などの適用が有用とされている。

現在の喘息での漢方療法の目安を示す。①重症のケースや発作がひどいときは当然、西洋薬を優先する。②軽症、中等症の喘息にはよい適応があり、病型にはそれほどこだわらなくてもよい。③漢方の選択はなるべく証(東洋医学的に見た診断と治療)に基づいて行う。④漢方薬の効果はすぐには現れないので、約3~4週目に効果の有無をチェックし、効果が実感できるときは長期(半年~2年)に服用を続ける。効果が実感できないときには、その時点で、方剤の見直しを行う。⁶⁾

2. 推奨

漢方薬は長年の経験に基づいて喘息での有効性が示されている伝統的医薬である。

柴朴湯は喘息における長期管理での有用性が示されている。小青竜湯、麻杏甘石湯は気管支拡張作用で急性期に使用されてきた。

漢方薬は重症喘息や高度発作に適応でなく、軽症・中等症喘息での効果が見られる例に長期的に使用することが望ましい。

3. 科学的証拠

漢方薬は東洋医学的証に基づく治療であり、適切なプラセボが得難いこともあり、EBMに対応するランダム化比較臨床試験は行われていない。しかしながら、対照を持つ比較試験が柴朴

湯で行われ、症状の改善率、ステロイドの減量率が非投与群に比して優れていた¹⁾。柴朴湯は治療前後の症状、治療薬レベル、気道反応性の比較でその抗喘息効果は示唆され^{2, 4, 8, 10)}、小児喘息でトラニラストと効果に差異を認めなかった⁴⁾。小青龍湯は対象期間と比較して症状の改善を認めた⁵⁾。鼻アレルギーでは小青龍湯はランダム化比較臨床試験で有効性が示されている³⁾。麻杏甘石湯、麦門冬湯などの抗喘息効果が主として症例検討でその有効性が支持され、使用されている^{6, 9)}。

4. 結論

主として臨床的経験から、そして、少数ではあるが比較対照試験からその有効性が示されており、軽症、中等症喘息の長期管理で単独にまた西洋医学薬と併用して用いることができる。

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
Egashiraら ¹⁾	1) 64例+48例 2) 17~72 3) ステロイド依存性喘息患者	1) 柴朴湯投与群と非投与群 封筒法による割付 2) 2+12週 3) 全般改善度、ステロイド減量	1) 中等度上の改善は投与群で32.8%、非投与群で10.4%、やや改善では投与群で60.9%、非投与群で18.8%であった 2) ステロイド減量50%以上は投与群で17.2%、非投与群で6.3%であった	II-1 A
江頭洋祐ほか 1995 ⁵⁾	1) 75例 2) 16~70 3) 対象：寒証(寒がり、鼻水、くしゃみ)を持つ喘息患者	1) 小青龍湯9g/日投与 2) 2+4-8週 3) 2週間の対象期間に対する4-8週間の投薬期間の発作点数、治療点数、喘息点数、呼吸機能を比較 4) 対照群なし	投与で対照期間に比べて 1) 発作点数、治療点数は有意な改善 2) 全般改善度：著明改善13例(18.8%)、中等度改善23例(33.3%) 3) FVC, FEV _{1.0} の改善	II-3 B
長野準ほか、 1988 ⁹⁾	1) 46 2) 15歳以上 3) 比較的安定した成人喘息患者	1) 柴朴湯(TJ-96) 7.5g/日 2) 2週+平均4.7月 3) 対象期間に比べての検討	1) 対象期間に比べて投与により発作点数、治療点数、喘息点数の有意な減少を認めた 2) 著明改善11.1%、中等度改善44.5%、軽度改善22.2% 3) 対照期間に対する効果判定。対照群なし	II-3 B
伊藤節子ら、 1992 ⁷⁾	1) 21+22 2) 小児 3) 受診中喘息患者	1) トラニラストと柴朴湯 2.5g/日<7歳, 5g/日>7歳 2) 4+12W 3) 発作点数、治療点数、全般評価	1) 発作点数は両群ともに対照期間のそれに比して有意に減少したが、群間の有意差を認めなかった。 2) 有用度は有用以上が、柴朴湯群	II-2 C

			で65%、トラニラスト群で47.4% であったが(12週判定)、群間に有 意差を認めなかった。 3) 同等性の統計学的検討なし
--	--	--	--

■参考文献

- 1) Egashira, Y, Nagano, H, A multicenter clinical trial of TJ - 96 in patients with steroid dependent asthma. Ann. NYAcad. Science, 1993, 685: 580 - 583
- 2) 浅本 仁, 柴朴湯の気道過敏性改善効果について, PTM Vol 8. 13, 1996
- 3) 馬場駿吉, 高坂知節, 稲村直樹ほか, 小青龍湯の通年性鼻アレルギーに対する効果, 二重盲検比較試験, 耳鼻咽喉科臨床, 1995, 88 : 389-405
- 4) 江田良輔, 難治性喘息の治療に関する研究, 第一編, 重症難治性喘息における柴朴湯(TJ-96)の臨床効果ならびに、型アレルギー反応に及ぼす影響, 岡山医誌, 1990, 102 : 1309-1321
- 5) 江頭洋祐, 吉田稔, 長野準, 気管支喘息に対する小青龍湯の臨床効果, 多施設open trialによる評価, 日本東洋医学雑誌, 1995, 45 : 859-876
- 6) 江頭洋裕, アレルギー疾患の漢方治療, 気管支喘息, アレルギーの臨床, 1993, 13 : 937-940
- 7) 伊藤節子, 三河春樹, 小児気管支喘息の治療における柴朴湯の効果について—トラニラストとの比較試験・多施設共同研究結果について—基礎と臨床, 1992, 26 : 3993-3998
- 8) 長野準, 小林節雄, 中島重徳, 江頭洋祐, 気管支喘息に対する柴朴湯長期投与効果の検討, 内科領域多施設open trialによる評価, 呼吸, 1988, 7 : 76-87
- 9) 玉木利和, 新妻知行, 麦門冬湯の臨床効果と尿中排泄成分の分析, 気管支喘息に対する麦門冬湯の鎮咳作用と有効成分, 東京医科大学雑誌, 1999, 57 : 23-30
- 10) 渡部創, 気管支喘息児における気道過敏性および運動誘発喘息に対する柴朴湯の長期投与について, 日本東洋医学雑誌, 1991, 41 : 233-239

4-2. 成人喘息の急性増悪(発作)に対する対応

前文

本章では成人の気管支喘息の急性期の治療・管理についてその適切な方法について論じる。本章ではガイドライン出版1998年後に出された科学論文をさらに追加して、治療に関連する現時点での科学的な研究を検討した。

方法としてはNational Library of Medicine, Advanced Medline Search (Advanced Pub Med)アレルギーおよび呼吸器に関する科学論文を対象に喘息急性期治療について検索し検討した。その結果関連する研究として373の科学論文が該当した(急性期治療全般に関する研究75, 抗コリン薬を主体とした研究53, 人工呼吸器, 麻酔あるいは気管支鏡による治療を主体にした研究24, 副腎皮質ステロイド薬を主体とした研究113, アミノフィリンを主体とした研究47, β 受容体刺激薬を主体とした研究33, エピネフリン薬を主体とした研究28)。

ここでは以上の文献の中から科学的根拠の質として高い論文(ランダム化比較試験>非ランダム化>コホート研究・症例対象研究)を選出し、テオフィリン・アミノフィリンに関連するなかで主に急性期の治療に関連する25文献, 副腎皮質ステロイド薬については21文献, β 受容体刺激薬については15文献についてその詳細を検討し, かつ各々の項目で15文献を示し, さらにそのうち10文献について内容を表示した。

4-2-1. アミノフィリン(テオフィリン)

推奨：—急性期におけるテオフィリン薬は有効である—

テオフィリンの有効血中濃度は8~20 $\mu\text{g/ml}$ である。アミノフィリン6mg/kgの静注は気管支拡張作用を示し, 喘息の治療薬として有効である。テオフィリンの血中濃度を測定することでより安全で十分な投薬を行うことができる。

初回投与方法としては, アミノフィリン(250mg/筒)6mg/kg相当を等張補液薬200~250mlに入れ, 最初の半量を15分程度, 残りの半量を45分程度で投与するのが安全である。テオフィリン薬を1日600mg以上投与されている場合, あるいはテオフィリン血中濃度が8 $\mu\text{g/ml}$ 以上の時には, アミノフィリンを半分に減量する(投与量の調節)。

科学的証拠

急性期のアミノフィリンの使用に関してエビデンスとして質の高い24文献を検討した。いずれの文献においてもアミノフィリンが薬理作用として、気管支拡張作用を有している。特に文献14では容量依存的にアミノフィリンは気管支拡張作用を示すことを報告しており、ガイドラインに示す有効域が8~20 $\mu\text{g/ml}$ であることを支持するものである。

アミノフィリンの投与法を科学的にはっきりと評価できる文献は22編ある。loading dose 7.0 mg/kgと設定している文献10を除いたすべての論文ではloading dose 5.6~6.0 mg/kg → maintenance dose 0.6~0.9 mg/kg/時の方法でアミノフィリンを投与している。またあらかじめテオフィリン内服している症例や本剤のクリアランスが低下している症例ではloading doseを50%~70%減量することも6文献で示されていて、いずれも大きな副作用を生じることなく治療が施行されている。したがって、アミノフィリン(250mg/筒)を等張補液薬200~250mlに入れ、最初の半量を15分程度(ほぼ6mg/kgに相当する)、残りの半量を45分程度で投与することは妥当である。さらにアミノフィリン投与の過剰を避けるためテオフィリン薬を1日600mg以上投与されている場合、あるいはテオフィリン血中濃度が8 $\mu\text{g/ml}$ 以上の時には、アミノフィリンを半分に減量することも合理的である。

さらにここでは実際に気管支喘息の急性発作に使用した場合のアミノフィリンの有用性・妥当性に焦点を絞って検討する。評価の分類としてはAが15編、Bが7編、Cが2編(8, 12)、Dが3編であった。この場合Aでは急性期にアミノフィリンの気管支拡張作用を主体に治療効果が明らかかな報告であり、Bはアミノフィリンを含む治療法により発作の改善を認めた報告であり、いずれもアミノフィリン薬と β_2 刺激薬の併用を支持すると考えられる。一方でCとなった2文献は喘息発作の治療の中で他の治療薬にアミノフィリンを併用して追加的な効果がないとの内容であるが、しっかりとした対照試験ではないため(したがってエビデンスの質としてはIV)、はっきりとした評価が困難な報告である。またDはアミノフィリンによる治療効果ははっきりせずかつ頭痛などの副作用の頻度が高いため使用を支持しないと考えられる報告である。ここでさらに各文献の内容を検討すると、急性増悪でのアミノフィリンの使用を支持せずDと評価した検討では日本で提唱されている治療法より多量のステロイド薬の投与、あるいは多めの β_2 刺激薬の吸入が施行される傾向である。その一方でランダム化比較試験を行った研究では、ではサルブタモールとの比較でアミノフィリンは追加的な効果を認め有効であり^{5, 6, 15)}、ではエピネフリンに対してアミノフィリンは弱い追加効果を認めている⁶⁾。これらの結果は薬理的に強力な気管支拡張作用を有する β_2 刺激薬と抗炎症作用の強力なステロイド薬とともにアミノフィリンの併用を推奨している日本のガイドラインの提唱が、その適正使用の観点からの合理性を有していると考える。またさらに興味あることに入院率とアミノフィリン治療に関する文献が3編ある。このうち文献3で β_2 刺激薬吸入とステロイド薬の治療にアミノフィリン薬を加えることで喘息発作による入院率を下げる事ができたと報告している。ただし同様にアミノフィリ

ンによる入院日数の低下を検討し、効果なしとしている文献4、10もある。しかし文献3はランダム化比較試験で二重盲検法により133人を対象とした研究であり、一方で文献4は妊娠女性64人を対象としたオープン試験である点、文献10ではステロイドの量が多いこと小児が多く含まれることを考慮すればこの中では文献3が成人の喘息治療を検討するうえでは科学的根拠としてより質が高いと考えられる。

結論

総体として検証すれば、喘息の急性期にアミノフィリンを安全に併用することは、まず急性期の短時間の効果として見た場合には、単独使用で有効であるのみならず、少なくともある喘息群に対しては他の治療法に追加的に働くことは明らかである。またそのような治療直後の短時間の有効性のみならず、 β_2 刺激薬の頻回の吸入とステロイド薬に追加的な効果ははっきりしない場合でも入院率を下げるなど長時間の観察によっても有効な側面が示されている。すなわちアミノフィリンを喘息発作に使用するのは適正な使用法である考えられる。

気管支喘息急性増悪におけるテオフィリンの検討

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
Carrierら1985 ¹⁾	1) 19 2) 35+12(点滴) 30+12(経口) 3) 小～中発作	1) 気管支喘息の小～中発作に対しテオフィリン点滴静注(初期量=EDC x Vd15mg/mlを目標あるいは経口スローフィリン(Dose=Cp x Vd x Ke x tau)。 エピネフリン(0.3mg)の皮下注を併用。 テオフィリン血中濃度は最大で15 μ g/mlで予測値に一致。 2) 0+24 時間 3) %FVC, %FEV _{1.0} , %PEF	1) 治療開始後1時間で%FVC, %FEV _{1.0} , %PEFの改善を認めた。 2) 血中濃度は静注で2時間では経口より高い(15対9 μ g/ml)がその後は有意差なし。 3) 臨床効果は24時間後も持続する。 4) 両群で呼吸機能に統計的有意差なし。 5) 副作用は経口の方が少ない。 6) 点滴(n=10):経口(n=9) 頭痛3:0(30:0%) 嘔気4:28(40:22) 嘔吐2:1(20:11) 頻脈(100/分以上) 6:4(60:44)	II A

Wrennら1991 ³⁾	<p>1) 135 2) 実薬群 31 (20~39) プラセボ群 36 (31~43) 3) 喘息とCOPDの急性増悪</p>	<p>1) メタプロテノール (吸入 +メチルプレドニゾロン +アミノフィリン (n=65) またはプラセボ (n=68) アミノフィリン投与方法: アミノフィリン5.6mg/kgを20分以上かけloading (静注) し, 0.9mg/kg/時を維持量とする 2) 0+72時間 3) 症状, FVC, FEV_{1.0}, PEF, 入院とその期間</p>	<p>1) FVC, FEV_{1.0}, PEFに関してはアミノフィリンとプラセボ有意差なし。 2) ただし入院がアミノフィリン群6%対プラセボ群21%でアミノフィリンが入院率を低下させ有効(p=0.016)。 3) アミノフィリン群のテオフィリン濃度: 54 μmol/L (9.7mg/L) (40 to 72 μmol/L 7.2 to 13mg/L) プラセボ群のテオフィリン濃度は13 μmol/L (2.4mg/L) 4) 副作用 (%) プラセボ: アミノフィリン 嘔気3:9 (p=0.13) 不安8:9 (NS) 振顫18:23 (NS) 痙攣1.5:0 (NS) 頻脈5:6 (NS)</p>	II A
Greifら1985 ⁵⁾	<p>1) 21 2) 38 (15~68) 3) 喘息の急性発作を対象</p>	<p>1) サルブタモール (静注) (4 μg/kg/20分) とアミノフィリン (静注) (6mg/kg/20分) にて治療。10人はday1にアミノフィリン (静注) でday2にサルブタモール (静注), 11人はその逆の日程で投与。 2) 0+2時間 3) 症状, FVC, FEV_{1.0}</p>	<p>1) いずれも治療開始15分後にはPEFが改善した。 2) サルブタモール (静注) の方が15分から45分までは効果は高いが副作用も頻回となる。 3) アミノフィリンは副作用なし。 4) サルブタモール (静注) では28%に強い頻脈あり, 血清カリウム低下も認めた。</p>	II A
Fantaら1986 ⁶⁾	<p>1) 157 1) 30+1 ①29+2 ②30+1 ③30+1 ④32+2 ⑤30+1 ⑥29+1 3) 喘息の急性発作を対象</p>	<p>1) 治療プロとコールを6群に分け検討 ①アミノフィリン (静注) ②エピネフリン (皮下注) ③イソプロテノール (吸入) ④エピネフリン +アミノフィリン ⑤イソプロテノール +アミノフィリン ⑥イソプロテノール +Elixophyllin アミノフィリン≒5.6mg/kg/時20分loading, 0.9mg/kg/時維持.24時間以内の</p>	<p>1) 治療1時間後のFEV_{1.0}の改善 (L) ①アミノフィリン0.2 ②エピネフリン0.58 ③イソプロテノール0.72 ④~⑥combined therapy0.78 単剤での治療ではアミノフィリン (静注) 弱い。イソプロテノール (吸入) はエピネフリン (皮下注) より強い。イソプロテノール (吸入) は他のcombined therapyと有意差ない。 2) アミノフィリン (静注) はエピネフリン (皮下注) にわずかの追加効果。</p>	II B

		<p>キサンチン内服者には loadingdoseを50～70%減量する。</p> <p>2) 0+1時間</p> <p>3) 症状, FVC, FEV_{1.0}</p>	<p>3) アミノフィリン投与後のテオフィリン血中濃度は16.1+1.0mg/ml これは治療開始時</p> <p>①群 (n=17) 9+3</p> <p>④群 (n=14) 14+3</p> <p>⑤群 (n=27) 10+2</p> <p>⑥群 (n=20) 9+2</p> <p>の4群の治療後の濃度の平均</p>	
Rossingら 1981 ⁷⁾	<p>1) 89</p> <p>2) ①30+1 ②30+1 ③29+1</p> <p>3) 喘息の急性発作を対象</p>	<p>1) 治療プロトコルを3群に分け検討</p> <p>① エピネフリン (皮下注) (n=32)</p> <p>② エピネフリン (皮下注) + アミノフィリン (静注) (n=29)</p> <p>③ イソプロテレノール (吸入) + アミノフィリン (静注) (n=28)</p> <p>アミノフィリン-5.6mg/kg (初期投与) 0.9mg/kg/時 (維持投与) もし24時間以内にキサンチン使用なら初期量を25～50%に減量</p> <p>2) 0+6時間</p> <p>3) 症状, FVC, FEV_{1.0}</p>	<p>1) FEV_{1.0}の改善 ①50%②130%③130%でアミノフィリンの追加効果あり。</p> <p>2) FEV_{1.0}<1Lの重症喘息では①よりアミノフィリン併用のほうが治療時間が6時間に対し4時間で明らかに短縮。</p> <p>3) 開始時のテオフィリン血中濃度が10mg/L以下なら①より②③は有意にFEV_{1.0}を改善する。</p> <p>4) 副作用①:②:③= 振顫18:12:12 (NS) 嘔気8:11:7 (NS) 頻脈21:10:11 (p<0.05) 頭痛1:2:1 (NS)</p> <p>5) テオフィリン濃度 (mg/L) は開始時は②群8.2+1.8, ③群8.4+1.8でアミノフィリン点滴後は両方の平均で17.7+1.1 (点滴後に低値(4.2と6.4)の2症例は除外した値)。</p>	II A
Rossingら 1980 ⁹⁾	<p>1) 48</p> <p>2) ①29+2 ②31+2 ③31+2</p> <p>3) 喘息の急性発作を対象</p>	<p>1) 急性増悪に対する最初の1時間の治療プロトコルを3群に分け検討</p> <p>① エピネフリン (皮下注) (n=16)</p> <p>② イソプロテレノール (inh) (n=15)</p> <p>③ アミノフィリン (静注) (n=17)</p> <p>アミノフィリン (静注) over20分with5.6mg/kg (またはwith3.0mg/kg24時間以内に経口キサンチン内服の場合)</p> <p>2) 0+6時間</p> <p>3) 症状, FVC, FEV_{1.0}</p>	<p>1) FEV_{1.0}の増加(L)と救急外来の終了時間(時)を比較した。 ①:②:③= 0.76:0.79:0.23 (L) 3.5:3.0:5.4 (時) 単独ではエピネフリンとイソプロテレノールがアミノフィリンより短時間で強力な気管支拡張作用を示した。</p> <p>2) 副作用では脈拍, 血圧などに関して各治療群で優位な差は認めなかった。</p> <p>3) テオフィリン濃度 (mg/L) : 開始時平均11+6で終了時平均19+7 (8~34), 経口テオフィリン薬未使用の7人の終了時平均14+3 (9~18)。</p>	II B

<p>Nakaharaら 1996⁽¹¹⁾</p>	<p>1) 27 2) 20~64 3) 喘息発作かつ テオフィリン濃 度<10を対象</p>	<p>1) テオフィリン濃度<10を 対象に計算によりテオフィ リン濃度17.5を目標に アミノフィリン点滴し、前 後にPEF、テオフィリン 濃度測定[1群](7例) 改善なければプロカテロ ール50mcg吸入[2群] (6)、それでも改善なけれ ばヒドロコルチゾン300 ~500mg点滴静注[3群] (7)、さらに症状あれば入 院[4群](7) 2) 0+48時間 3) PEF、臨床症状、入院の 有無</p>	<p>1) アミノフィリン投与量、テオフィ リン濃度には各群に差なし。 2) 治療開始時PEFは3群と4群が1 群と2群より有意に低かった。 3) 1群と2群の点滴終了後PEFは 前より有意に上昇。 4) アミノフィリンは急性増悪に有効 であるがlowPEF例に対しては単 独では十分な効果を期待できな い。</p>	<p>II A</p>
<p>Montserratら 1995⁽¹³⁾</p>	<p>1) 12 2) 21~62 3) 気管支喘息発作 で入院中の患者</p>	<p>1) プレドニゾン40~ 60mg+サルブタモール neb. またはMDIq6h± アミノフィリン点滴静注 初期6mg/kg→維持 (0.9mg/kg/時) 2) 0+48時間 3) FVC, FEV_{1.0}, PEF, 分 時換気量, PaO₂, PaCO₂</p>	<p>1) アミノフィリン(Am)6例, プラセ ボ(P)6例 2) Am群のテオフィリン濃度15.2± 3.6(μg/ml) 3) FVC, FEV_{1.0}の増加率16± 10%, 17±12%とAm群がP群よ り有意に高値(p<0.01, p<0.05)。 4) Am群では治療前後で分時換気 量の増加, PCO₂の低下が有 意。 5) Am群で有意に心拍数↑ (p<0.05)</p>	<p>II A</p>
<p>Mitenkoら 1973⁽¹⁴⁾</p>	<p>1) 20 2) 16~65 3) 気管支喘息の患 者</p>	<p>1) アミノフィリン10mg/kg/d を中心に容量を変化させ る 2) 24時間 3) 臨床症状, FEV_{1.0}</p>	<p>1) アミノフィリンは有効。 2) アミノフィリンとFEV_{1.0}は相関す る。FEV_{1.0}はアミノフィリンに対 して容量依存的に増加する。</p>	<p>III A</p>
<p>Ohtaら1996⁽⁵⁾</p>	<p>1) 53 2) 50.1+2.4 3) 気管支喘息の急 性増悪患者</p>	<p>1) アミノフィリン6mg/kg/時 あるいはサルブタモール 吸入による治療を最初の 1時間行い、さらに改善 がない場合には治療を 交差する。 2) 2時間 3) 臨床症状, 呼吸音, PEF, FEV_{1.0}, PaO₂, PaCO₂</p>	<p>1) アミノフィリンは有効。 2) アミノフィリン点滴とサルブタモ ール吸入は相互に追加的な効 果を認める。 3) 単独での治療としてはサルブタ モール吸入と比較してアミノフィ リンは有意に追加の治療を必要 としなかった。</p>	<p>II A</p>

4-2-1文献. 成人喘息の急性増悪（発作）に対する対応. アミノフィリン（テオフィリン）

- 1) Carrier JA, Shaw RA et al. Comparison of intravenous and oral routes of theophylline loading in acute asthma. *Ann Emerg Med* 1985 14: 1145-1151. (評価II - A)
- 2) Siegel D, Sheppard D, Gelb A, Weinberg PF. Aminophylline increases the toxicity but not the efficacy of an inhaled beta-adrenergic agonist in the treatment of acute exacerbations of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985 Aug;132(2):283-6. (評価II - D)
- 3) Wrenn K, Slovis CM, Murphy F, Greenberg RS. Aminophylline therapy for acute bronchospastic disease in the emergency room. *Ann Intern Med* 1991 Aug 15;115(4):241-7. (評価II - A)
- 4) Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, Rowe TF, Cunningham FG. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Jul;175(1):150-4. (評価IV - C)
- 5) Greif J, Markovitz L, Topilsky M. Comparison of intravenous salbutamol (albuterol) and aminophylline in the treatment of acute asthmatic attacks. *Ann Allergy* 1985; 55:504-6. (評価II - A)
- 6) Fanta CH, Rossing TH, McFadden ER Jr. Treatment of acute asthma. Is combination therapy with sympathomimetics and methylxanthines indicated? *Am J Med* 1986 Jan;80(1):5-10. (評価II - B)
- 7) Rossing TH, Fanta CH, McFadden Jr ER. A controlled trial of the use of single versus combined-drug therapy in the treatment of acute episodes of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123. 190-4 (評価II - A)
- 8) Bowler SD, Mitchell CA, Armstrong JG, Scicchitano R. Nebulized fenoterol and iv aminophylline in acute severe asthma. *Eur J Resp Dis.* 1987; 70:280-3. (評価IV - C)
- 9) Rossing TH, Fanta CH, Goldstein DH, Snapper JR, McFadden Jr ER. Emergency therapy of asthma: comparison of the acute effects of parenteral and inhaled sympathomimetics and infused aminophylline. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122. 365-71. (評価II - B)
- 10) Strauss RE, Wertheim DL, Bonagura VR, Valacer DJ. Aminophylline therapy does not improve outcome and increases adverse effects in children hospitalized with acute asthmatic exacerbations [see comments]. *Pediatrics* 1994;93(2):205-210. (評価II - D)
- 11) Nakahara Y, Murata M, Suzuki T, Ohtsu F, Nagasawa K. Significance of the therapeutic range of serum theophylline concentration in the treatment of an attack of bronchial asthma. *Biol Pharm Bull* 1996;19(5):710-715. (評価II - A)
- 12) Rodrigo C, Rodrigo G. Treatment of acute asthma. Lack of therapeutic benefit and increase of the toxicity from aminophylline given in addition to high doses of salbutamol delivered by

- metered-dose inhaler with a spacer [see comments]. Chest 1994;106(4):1071-1076. (評価II - D)
- 13) Montserrat JM, Barbera JA, Viegas C, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Gas exchange response to intravenous aminophylline in patients with a severe exacerbation of asthma. Eur Respir J 1995;8(1):28-33. (評価II - A)
- 14) Mitenko PA, Ogilvie RI. Rational intravenous doses of theophylline. N Engl J Med 1973 Sep 20;289(12):600-3. (評価III - A)
- 15) Ohta K, Nakagome K, Akiyama K, Sano Y, Matsumura Y, Kudo S, et al. Aminophylline is effective on acute exacerbations of asthma in adults-objective improvements in peak flow, spirogram, arterial blood gas measurements and lung sounds. Clin Exp Allergy 1996; 26 (2): 32-37. (評価II - A)

4-2-2 β 刺激薬・エピネフリン

急性期の β 刺激薬・エピネフリンの使用に関連する主要な15の文献を検討した。

推奨：—吸入 β 刺激薬は有効である—

携帯のMDIで1回1～2パフ。特にスパーサーを用いての吸入が副作用もなくよい有効である。最初の1時間は20分ごと、以後1時間ごとを目安に改善まで吸入とする。この際、正しい方法で吸入されていることが重要である。ネブライザーによる吸入は効果的で、酸素吸入に連動させて持続的に吸入させることができる。抗コリン薬の吸入を追加すると相加的な気管支拡張効果が得られる場合もある。

なお、カテコラミン製剤（エピネフリン、イソプロテレノールなど）との併用は、不整脈、場合によっては心停止を起こすという報告から効能書には禁忌とされており、必要な場合に限り慎重に併用する。

科学的証拠

β 刺激薬について主に検討した12文献のうちエビデンスの質としてはⅡが9編、Ⅲが2編、ⅠとⅣがそれぞれ1編である。文献1（二重盲検であるが）と文献8はランダム化がはっきり記載されていないのでⅢと判定し、また文献13はメタアナリシスであることよりⅠとし、また文献11は対象試験ではないためⅣとなるが、吸入法による効率の差を科学的に検討した研究であるので

取り上げた。

β 刺激薬の気管支拡張作用はどの研究でも認められるため推奨の判定ではいずれの文献報告もAまたはBとなる。

まず本邦のみならず海外の喘息治療・管理ガイドラインでは急性期治療として β 刺激薬は吸入による投与を推奨しているが、その投与方法について静注と吸入とを比較した研究では3編^{4, 5, 15)}では吸入による投与の方が副作用が少なく効果は十分に発揮されることが示されており、ガイドラインで推奨している急性期に β 刺激薬を吸入で投与することが適切であるといえる。ただし文献6では喀痰が気管内につまっているような発作状態では吸入では薬剤が発作状態の気道に到達せず十分な気管支拡張作用が発揮されない可能性も指摘しており、重積状態でかつ喀痰量の多いような状況では吸入以外の治療にも重点を置く必要があると思われる。

次に吸入法としてどのような方法が適切であるかを検討した文献としては5編^{7~11)}をあげることができる。このなかでMDIの吸入に際してスパーサーを用いることで、その気管支拡張作用が増大することが2編^{9, 10)}で示されており、ガイドラインで推奨しているスパーサーを用いての吸入が支持される。またさらに同じスパーサーを用いても文献11でゆっくり吸入して息こらえをすることで肺への薬剤沈着が増加することを示しており、これもガイドラインで正しい方法で吸入されていることが重要としていることが合理的であるといえる。また他の吸入法としてネブライザーによる吸入は効果的であることを推奨したが、文献7と文献8でMDIと同等あるいはそれ以上の効果が期待できることが示されており、急性期の治療として β 刺激薬をネブライザーで吸入することも妥当である。ただし今後本邦でもMDIに代わりドライパウダー式 (DPI) の β 刺激薬吸入が導入されると考えられるので、今後さらにMDIとDPIとそれぞれでの正しい吸入法を指示することが必要である。

さらに抗コリン薬吸入の併用については最近発表された2文献がある。文献12では β 刺激薬吸入での十分には改善しない症例で抗コリン薬が有効な場合があることを示しており、またmeta analysisで873症例 (11の科学論文) を検討した結果でも抗コリン薬により β 刺激薬吸入に対する追加効果が期待されることが示されている。抗コリン薬の吸入を追加すると相加的な気管支拡張効果が得られる場合もあるとの推奨は合理的である。

推奨：—エピネフリン(0.1%)の皮下注射は有効である—

エピネフリン (0.1%) の0.1~0.3mlの皮下注射は β 作用による気管支平滑筋弛緩と α 作用による気道粘膜浮腫の除去による気管支拡張作用を示す。20~30分ごとに反復投与できるが、脈拍を130/分以下に保つようにモニターする。虚血性心疾患、緑内障、甲状腺機能亢進症では禁

忌である。

臨床的にエピネフリンの効果についてランダム化かつ二重盲検で十分な症例で研究した研究としては文献14があげられる。この研究では100症例を対象として検討し、エピネフリン(0.1%)の0.3mlの皮下注射により喘息急性期の症状の改善を認めること、かつ β 刺激薬の吸入で効果が不十分な症例でエピネフリンがより大きな効果を示している。エピネフリン0.1~0.3mlの皮下注は文献14と同等あるいはそれ以下の投与量であり安全性においても、この推奨は妥当である。

結論

気管支喘息の急性増悪に対する治療として β 刺激薬の(スプレーを用いた)MDIによる吸入およびネブライザーによる吸入は有効である。抗コリン薬の吸入を併用することも相加的な効果が期待できる。また β 刺激薬の吸入でも十分な効果が得られない場合にはエピネフリンの皮下注射による治療も考慮されるべきである。

気管支喘息急性増悪における β 受容体刺激薬の検討

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
Zimentら 1978 ²⁾	1) 24 2) 18~45 3) COPD(気道可逆性があるもの)	1) 対象薬:メタプロテロール経口, テオフィリン130mg静注 容量と投与: (1)メタプロテロール10mg+プラセボ (2)メタプロテロール20mg+プラセボ (3)テオフィリン130mg+プラセボ (4)テオフィリン260mg+プラセボ (5)メタプロテロール10mg+テオフィリン130mg (6)メタプロテロール20mg+テオフィリン130mg	1) combinationによって, テオフィリンのみの3倍, メタプロテロールのみの2倍の呼吸機能改善の効果あり 2) 副作用は認めない	II A