

		2) 0+4時間 3) FVC, FEV _{1.0} , Gaw/VL, 血圧, 脈拍, 全身状態		
Bloomfieldら 1979 ⁴⁾	1) 19 2) 17~54 3) 気管支喘息重症発作	1) 対象薬: サルブタモール, (全例にヒドロコルチゾン250mg静注, 40%酸素を投与) 容量と投与: 500 μ g5ml (生食) 静注, 3分間, 0.5% (生食) ネブライザー (IPPB) 3分間 2) 0+1時間 3) 心拍, PEF, 動脈血ガス, 奇脈の程度	1) β_2 刺激薬の吸入は静注と比較して同等またはそれ以上の効果あり 2) β_2 刺激薬の吸入は静注と比較して副作用(振戦, 動悸)は少ない	II A
Williamsら 1981 ⁵⁾	1) 15 2) — 3) 気管支喘息重症発作	1) 対象薬: テルブタリン, (全例にヒドロコルチゾン200mg静注/6時間毎と酸素を投与) 容量と投与: 250 μ g5ml (生食) 静注10分, 2回, 2.5mg (生食) ネブライザー10分, 2回 2) 0+4時間 3) 理学所見, FEV _{1.0} , スパイロメトリー, 脈拍, 手指振戦	1) β_2 刺激薬の吸入は静注と比較して同等の効果 2) β_2 刺激薬の吸入は静注と比較して副作用が少ない 3) 脈拍減少効果もあり, 手指振戦も同じ 4) 吸入の方が効果強い傾向あり, 副作用は少ない傾向あり	II A
Salzmanら 1986 ⁷⁾	1) 15 2) — 3) 喘息発作	1) β_2 刺激薬の吸入MDI対ネブライザーの検討 2) 0+6時間 3) 理学所見, FEV _{1.0}	1) β_2 刺激薬のMDI吸入(スプレー付き)はネブライザーの効果と同等もしくは同等以上である	II A
Tobinら1982 ⁹⁾	1) 10 2) 41~77 3) COPD (気道可逆性あり)	1) 対象薬: メタプロテロール, 容量と投与: 650 μ gをMDIから直接吸入する場合と700mlスプレーで流速0.3L/秒で吸入する場合の比較検討 2) 0+4時間(2日) 3) スパイロメトリー, Raw, FRC, 理学所見	1) β_2 刺激薬の吸入スプレーを用いることで気管支拡張効果が増大する 2) スプレーがなくても有意に気道拡張効果はあるが, スプレーを用いると2~3倍の効果がある	II A
Newmanら 1981 ¹⁰⁾	1) 10 2) — 3) COPD患者	1) β_2 刺激薬の吸入MDI対MDI+スプレーの検討 2) 0+10時間 3) 理学所見, 尿中の未代謝のサルブタモール測定	1) β_2 刺激薬の吸入スプレーを用いることで気管支拡張効果が増大する	II A

<p>Garrettら 1997¹²⁾</p>	<p>1) 19 2) 18~55 3) 喘息急性増悪</p>	<p>1) サルブタモールネブライザー吸入とイプラトロピウムの併用の検討 対象薬およびその容量： Combivent2.5ml(イプラトロピウム(0.5mg)+サルブタモール(2.5mg) 硫酸サルブタモール3.0mg(=サルブタモール(2.5mg)) (全例にヒドロコルチゾン200mg静注を15分以内に投与)投与、ネブライザーの投与方法としては酸素吸入による(酸素6L/分) 2) NA 3) 理学所見, FEV_{1.0}</p>	<p>1) イプラトロピウムはサルブタモール2.5mg吸入の効果を増強する 2) サルブタモールで大きな改善を示した例や、重症例では効果は認められない</p>	<p>II A</p>
<p>Plotnickら 1998¹³⁾</p>	<p>1) 873(11論文) 2) 3~18 3) 気管支喘息急性増悪</p>	<p>1) サルブタモールネブライザー吸入とイプラトロピウムの併用の検討 メタアナリシス 2) 該当しない 3) メタアナリシス</p>	<p>1) 多数回の抗コリン薬の吸入は安全でβ刺激薬吸入の効果を増強する</p>	<p>I A</p>
<p>Appelら1989¹⁴⁾</p>	<p>1) 100 2) β₂刺激薬：36 エピネフリン：34 3) 気管支喘息急性増悪(PEF<150L/分)</p>	<p>1) β₂刺激薬ネブライザー吸入とエピネフリン皮下注の併用の検討 対象薬：メタプロテレノールsulfate, エピネフリンまたはプラセボ(テオフィリン血中濃度は同じ) 容量：メタプロテレノール15mg/0.3mlを5ml(生食)としてマスクで吸入, エピネフリン0.3ml(1:1000), 投与：0, 30, 60, 120, 150, 180分 2) 0+4時間 3) 理学所見, PEF</p>	<p>1) どちらのルートでも同様に有意な効果(PEF増加)あった 2) メタプロテレノール吸入で効果ない場合の方が, エピネフリン皮下注で効果ない症例よりも有意に多かった 3) エピネフリン皮下注はメタプロテレノール吸入に反応しない発作にも有効である</p>	<p>II A</p>
<p>Lawfordら 1978¹⁵⁾</p>	<p>1) 16 2) 15~65 3) 喘息重症発作</p>	<p>1) 対象薬：サルブタモール(全例に対してヒドロコルチゾン250mg静注, および40%酸素を投与) 容量と投与：サルブタモール400μg500ml(生食)点滴, またはプラセ</p>	<p>1) サルブタモールのネブライザー(マスク付)の効果は点滴と同じ 2) 副作用(眩暈, 振戦)はネブライザーではなし</p>	<p>II A</p>

		ボを45分間、サルブタモ ール10mg (生食)ネブラ イザー(マスク付)または プラセボを45分間 2) 0+4時間 3) PR, PEF, FEV _{1.0} , 手指 振戦		
--	--	--	--	--

4-2-2. 文献. 成人喘息の急性増悪（発作）に対する対応. β 刺激薬・エピネフリン

- 1) S.J. Williams, R.W. Parrish, A. Seaton, Comparison of intravenous aminophylline and salbutamol in severe asthma. Br Med J 1975; 4: 685. (評価III - B)
- 2) I. Ziment, S.N. Steen. Synergism of Metaproterenol and Theophylline. Chest 1978;73:1016-1017 (suppl). (評価II - A)
- 3) C.H. Hanta, T.H. Rossing, E.R. MacFadden. Emergency Room Treatment of Astma. Am J Med 1982; 72: 416-422. (評価II - A)
- 4) P.Bloomfield, J.Carmichael, G.R.Petrie, N.P.Jewell, G.K.Crompton. Comparison of salbutamol given intravenously and by intermittent positive-pressure breathing in life threatening asthma. Br Med J 1979; 1: 848. (評価II - A)
- 5) S.J. Williams, S.J. Winner, T.J.H. Clark. Comparison of inhaled and intravenous terubutaline in acute severe asthma. Thorax 1981; 36: 629-631. (評価II - A)
- 6) S.J. Williams, A. Seaton. Intravenous or inhaled salbutamol in severe acute asthma? Thorax 1977; 32(5): 555-8 (評価II - B)
- 7) G.A. Salzman, D.R. Pyszczynski. Comparison of two delivery methods for aerosolized metaproterenol sulfate. J Asthma 1986; 23(6): 297. (評価II - A)
- 8) J.R. Johnson, R.C. Schroeder. Deposition of particles in model airways. J Appl Physiol 1979;47:947. (評価III - B)
- 9) M.J. Tobin, G. Jenouri, I. Danta, C. Kim, H. watson, M.A. Sackner. Comparison of Response to Bronchodilator Drug Administratio by a New Delivery System and a Review of Other Auxiliary Delivery System. Am Rev Respir Dis 1982; 126: 670-675. (評価II - A)
- 10) S.p. Newman, F. Moren, D. Pavia, F. Little, S.W. Clark. Deposition of pressurized suspension aerosols inhaled through extension devices. Am Rev Respir Dis 1981; 124: 317. (評価II - A)
- 11) M. Hindle, D.A.G.Newton, H. Chrystrn. Investigations of an optimal inhaler technique with the use of urinary salbutamol excretion as a measure of relative bioavailability to the lung. Thorax 1993; 48: 607-610. (評価IV - A)
- 12) J.E. Garrett, G.I.Town, P. Rodwell, A-M. Kelly. Nebulized salbutamol with and without

- ipratropium bromide in the treatment of acute asthma J Allergy Clin Immunol 1997; 100: 165-70. (評価II - A)
- 13) L.H. Plotnick, F.M. Ducharme. Should inhaled anticholinergics be added to $\beta 2$ agonists for treatment acute childhood and adolescent asthma? A systemic review Br Med J 1998; 317: 971-977. (評価I - A)
- 14) D. Appel, J.P. Karpel, M. Sherman. Epinephrine improves expiratory flow rates in patients with asthma who do not respond to inhaled metaproterenol sulfate J Allergy Clin Immunol 1989; 84: 90-98. (評価II - A)
- 15) P. Lawford, B.J.M. Jones, J.S. Milledge. Comparison of intravenous and nebulised salbutamol in initial treatment of severe asthma. Br Med J 1978; 1: 84. (評価II - A)

4-2-3. ステロイド薬

喘息急性増悪に対するステロイド薬の使用に関する主要な文献として21編を検討した。急性期のステロイド薬による治療としては自宅での経口ステロイド薬による救急対処も考慮した。

推奨：—ステロイド薬は有効である—

自宅でのステロイド薬について以下のように推奨する。

家庭での対応として①歩行、会話が困難な高度喘息発作、②気管支拡張薬で3時間以内に症状が軽快しない、③ β 刺激薬を1~2時間おきに必要とする、④症状が悪化してゆく、⑤現在中等度の喘息発作でも以前に意識喪失を伴う重篤発作をおこしたことがあるハイリスクグループに属する患者が発作をおこした場合などでは自宅での気管支拡張薬の治療に加え、経口ステロイド薬（プレドニゾン15~30mg）を内服のうえ直ちに救急外来を受診する。

推奨：—救急外来でのステロイド薬の静注は有効である—

気管支拡張薬の効果が失われた増悪例、中等度以上の発作、すでにステロイド薬を投与している例に使用する。初回量は、ヒドロコルチゾン200~500mg、またはメチルプレドニゾン40~80mgを必要に応じて4~6時間ごとに静注する。ただしステロイド薬の明らかな効果発現には4時間を要する。最初のヒドロコルチゾンあるいはメチルプレドニゾンの静注で症状が増悪する場合は、その薬剤による発作誘発例の可能性を考慮し、他のヒドロコルチゾン薬ないし他の

ステロイド薬（デキサメタゾン，ベタメタゾンなど）に変更する。ステロイド薬の全身投与の適応は，中等度以上の発作，ステロイド薬の全身投与を必要とする重症喘息発作の既往，入院を必要とする高度重症喘息発作の既往，その他ハイリスクグループに属する症例などである。

科学的証拠

21編の文献のエビデンスの質としては19編がⅠであり，Ⅲと判定されるものが2編であった。喘息急性発作における副腎皮質ステロイド薬の有効性に関しては本邦および海外のガイドラインでも普遍的に認められており，文献すべてその使用を推奨するものである。ただし本邦のガイドラインでは救急外来ではステロイド薬の点滴静注を推奨しているので，投与方法が相違する場合はC判定とした。以上のステロイド薬の投与方法として経口，静注，吸入さらにステロイド薬の使用量を総合的に検討し，ガイドラインで推奨する治療法に対する位置づけを判定した結果，Aが8編，Bが8編，Cが4編，Dが1編であった。

まずステロイドが急性期の治療で有効性に関する検討では17編はA，Bであり指示している。科学的には急性期のステロイド薬による治療は支持される。

次に急性期のステロイド薬により気管支拡張作用を発揮するかとの検討では拡張作用ありとするものが1編⁶⁾に対して直接的な拡張作用なしとする研究が4編^{9, 8-10)}である。ただし文献6でも気道閉塞が改善を認めるには数時間を要しており，ステロイド自体の直接的な気管支拡張作用ではなく炎症抑制による気道閉塞の改善が大きな要因として含まれている。他の研究ではより短時間で観察した場合，あるいは十分の β 刺激薬吸入後にはステロイド薬に気管支拡張作用が認められないことを示している。すなわち急性期の治療で認められるステロイド薬の効果は主に炎症の抑制作用によると考えられる。したがってステロイド薬を抗炎症薬として位置づけて気管支拡張薬の効果が失われた増悪例，あるいは中等度以上の発作やすでにステロイド薬を投与している例に気管支拡張薬とともにステロイド薬を使用するガイドラインの勧告は合理的である。またさらに治療対象となる患者に関して検討すると，ステロイド薬を有効とする論文の対象としているのは文献3以外はすべて中等症から重症の喘息発作の患者であり，ガイドラインの中等症以上の治療にステロイドを使用する方法も正しいと考えられる。ただし軽症発作に対する全身性ステロイド薬の使用はまた別に検討され，論じられるべきである。

次に急性期におけるステロイド薬の投与方法と投与量について検討する。まず点滴によるステロイド薬の投与量に焦点をあて検討すると，初期量としてヒドロコルチゾンで2~8mg/kg（文献^{6, 7, 11)}，メチルプレドニゾロン40~125mg^{8, 10, 12, 15)}で急性期の治療的として有効であり，維持量ではヒドロコルチゾンで0.5mg/kg/時⁶⁾ 6mg/kg/日¹¹⁾ 400mg/日⁷⁾，メチルプレドニゾロン1mg/kg/6時⁹⁾ 80mg/日¹⁵⁾で有効性を示している。さらにメチルプレドニゾロン15mg/6時の低い容量では40mg~125mg/6時と比較すると明らかに効果が低下すること¹⁰⁾，一方でメチルプレドニゾロンのパルス療法と経口プレドニゾロンと比較した場合にステロイド薬を大量に使用する

パルス療法でもその効果は統計学的に有意差がないことが示されている。以上よりガイドラインとして推奨するヒドロコルチゾン200～500mg，またはメチルプレドニゾロン40～80mgを初期量として必要に応じて4～6時間ごとに静注する投与量・投与法が科学的にも合理的である。静注以外の投与方法として経口ステロイド薬を急性期に使用した研究が7編^{1-3, 12-15)}ある。このうち文献1-2は急性期の経口ステロイド薬として40mgのプレドニゾロンの有効性を示しており，急性期の自宅での対処として重症発作，遷延する発作，またはハイリスクグループの患者では経口プレドニゾロンを推奨している。さらに経口ステロイド薬が点滴静注と同等に有効とする研究が4編¹²⁻¹⁵⁾あり，投与量について検討すると文献12でのメチルプレドニゾロンの投与量は160～320mgである。また文献13では初期治療としてステロイド薬の静注にその後の維持薬として経口ステロイド薬を加えた治療の有効性を示している。急性期のステロイド薬投与として経口法も静注と同等の有効性があるか否かについてさらに検討されるべきであろう。

またステロイド薬の投与方法として吸入法による治療を取り上げその有効性を示す研究として経口ステロイド薬と比較した文献3，プラセボを対象とした文献4の2編がある。文献3は軽症発作を対象としていること，文献4は頻回の β 刺激薬と多量のステロイド吸入による臨床研究であるため，ガイドラインの推奨に対する評価としてはC（どちらとも評価できない）と考える。軽症発作に対するステロイド薬治療および投与方法としての吸入療法については現時点ではまだ十分なエビデンスは得られていない。

結論

ガイドラインの推奨するステロイドを中等症以上の発作に対して有効量をさだめ点滴投与することは十分なエビデンスがあり，科学的に正しく合理性を有している。

ただし，前述した軽症発作でのステロイド薬の使用，中等症発作に対する経口ステロイド薬の適正に関してはさらに検討されるべきであろう。また1部で研究報告されている急性期の吸入ステロイド薬の取り扱いについては未だ十分なエビデンスがなくこれもさらに多くの研究が必要である。

気管支喘息急性増悪における副腎皮質ステロイド薬の検討

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
O'Driscollら 1993 ¹⁾	1) 35 2) 32 (18~55) 3) 喘息急性発作	1) ステロイド薬の減量を急に中止(下記のプラセボ)または漸減。40mg/日のプレドニゾロンを10日間服用したあと、11日目から35mg/日に減量、以後7日間かけて漸減したのち中止。 2) 0+4週 3) PEF, 症状スコア	1) 実薬で漸減した場合、治療前の平均PEF183L/分が、10日間の治療ののち、起床時の平均PEF396L/分に改善。その後28日間の経過観察中、有意の悪化も改善も無し。症状スコアも10日間で有意に改善し、その後安定した。 2) 急に中止した場合、治療前の平均PEF164/分が、10日間の治療ののち、起床時の平均PEF391L/分に改善。その後28日間の経過観察中、有意の悪化も改善も無い。症状スコアも10日間で有意に改善し、その後安定した 3) 両群で有意差なし	II B
Hattonら1995 ²⁾	1) 35 2) 16~80 3) 喘息急性発作	1) 急性発作に対しプレドニゾロン40mg経口投与PEFがbestPEFまたは前値の15%以内に戻り48h以上安定後BDP400~2000mg吸入して退院させる。 2) 0+4週 3) 理学所見, PEF, FDC, FEV _{1.0} , TLC	1) 減量による喘息の再増悪は漸減(実薬)群:5(n=19), プラセボ群:3(n=16) 2) 14日間で経口プレドニゾロン漸減した群と急激に中止した群で、増悪例数, PEF, FDC, FEV _{1.0} , TLCの変化について4W後までfollowup, 差がなかった。 3) 漸減(=5mg2日毎)	II B
Ramsdellら 1983 ⁷⁾	1) 19 2) 対象21-32(25.5)喘息19-35(24.3) 3) 喘息患者(安定期)	1) 健常者10人と喘息患者9人(安定期)を対象。6時間にわたりコルチゾル(8mg/kg)あるいは生理的食塩プラセボ投与し、その後イソプレテレンール(240μg)。 2) 0+10時間 3) 理学所見, PEF, RV/TLC	1) ステロイドで6時間後のPEFやRV/TLCに改善傾向あるも有意でない。 2) イソプレテレンールは強い気管支拡張作用を示す。	II B

Brittonら 1976 ⁸⁾	<p>1) 26</p> <p>2) 低用量43+1.3 中等度量46+3.4 高用量39+4.6</p> <p>3) 気管支喘息の重症発作</p>	<p>1) 26人の重症喘息患者で気管支拡張薬に対する反応の悪い患者を対象。低用量 (36.2mg), 中等度量 (61.2mg), または高用量 (175.5mg) ステロイド治療 (静注) の比較 (ヒドロコルチゾンカ価 mg/kg)</p> <p>2) 0+10日</p> <p>3) スパイトメトリー, PEF, PR</p>	<p>1) 急性期のコルチコステロイド薬は有効</p> <p>2) (高用量)と(中等度量または低用量)と有意差なし</p>	<p>III</p> <p>A</p>
Youngerら 1987 ⁹⁾	<p>1) 48</p> <p>2) 6~16</p> <p>3) 気管支喘息急性増悪 (重症)</p>	<p>1) Isoetharineネブライザー吸入+アミノフィリン持続点滴+プラセボ (n=15)/メチルプレドニゾン (1mg/kg/6時) (n=13)</p> <p>2) 0+36時間</p> <p>3) スパイロメトリー, 入院率</p>	<p>1) ステロイド治療により36時間での forced expiratory flow rate during 25% to 75% of forced vital capacity (FEF25-75) 有意に改善 (P<0.05)</p> <p>2) プラセボ群は4週間以内の再入院が有意に多い (8対2再増悪, P<0.05)</p>	<p>II</p> <p>A</p>
Haskellら 1983 ¹⁰⁾	<p>1) 25</p> <p>2) (1) 低用量 41.0+9.0 (2) 中等度量 35.8+9.2 (3) 高用量 39.0+4.7</p> <p>3) 喘息重積発作</p>	<p>1) メチルプレドニゾンを3日間にわたり6時間毎に以下の量で投与: (1) 低用量15mg; (2) 中等度量40mg; (3) 高用量125mg</p> <p>2) 0+3日</p> <p>3) 理学所見, FEV_{1.0}</p>	<p>1) FEV_{1.0}は(3)群では1日目に改善, (2)群では2日目に改善, (1)群では有意な改善なし</p> <p>2) 3群比較より(3)群の125mgメチルプレドニゾン/6時間を推奨</p>	<p>II</p> <p>A</p>
Raimondiら 1986 ¹¹⁾	<p>1) 40</p> <p>2) 高用量30+1 中等度量28+1</p> <p>3) 喘息発作 (重症)</p>	<p>1) ヒドロコルチゾンの量 (静注) を高用量 (80mg/kg/日) または中等度量 (6mg/kg/日) と2群に分けて5日間投与し検討</p> <p>2) 0+5日</p> <p>3) FVC, FEV_{1.0}</p>	<p>1) ステロイド薬は有効</p> <p>2) 呼吸機能は両群で有意差なし</p> <p>3) ヒドロコルチゾン (6mg/kg/日) で有効性あり</p>	<p>II</p> <p>A</p>
Rattoら 1988 ¹²⁾	<p>1) 70</p> <p>2) 経口19~64 (40) 静注18~63 (38)</p> <p>3) 喘息重積発作</p>	<p>1) メチルプレドニゾン1日量として160または320mg経口または500または1000mg経静脈投与を72時間にわたり投与</p> <p>2) 0+72時間</p> <p>3) 理学所見, FEV_{1.0}</p>	<p>1) 投与3時間でFEV_{1.0}の改善を認めるようになり各群での有意差はない</p> <p>2) 急性期でも経口ステロイドは有効</p>	<p>II</p> <p>B</p>

Bowlerら 1992 ¹³⁾	1) 66 2) (m+SD) 高用量31+15 中等度量33+12 低用量29+14 3) 喘息発作	1) アミノフィリン サルブタモールと併用して最初2日はヒドロコルチゾン(静注)(qid) [50mg(低用量), 100mg(中等度量), and 500mg(高用量)]その後各々の群に経口プレドニゾン20, 40, または60mg/日を投与 2) 0+12日 3) PEF, FEV _{1.0} , visual analogue dyspnoea scores (VAS)	1) ステロイド薬有効 2) PEF, ASに関しては有意に改善 3) ヒドロコルチゾン50mg静注x4回/日x2日に続けて経口プレドニゾンと他の高容量ステロイドとの有意な差を認めなかった	II A
Jonssonら 1988 ¹⁵⁾	1) 22 2) A群64.7+11.1 B群61.5+10.1 3) 喘息発作	1) A群: メチルプレドニゾン80mg/24h+アミノフィリン(点滴静注)n=11 B群: 同じ力価の徐放性テオフィリンの経口薬+メチルプレドニゾン, 80mg(分2経口)n=11 2) 0+4日 3) dyspnea index, FEV _{1.0}	1) FEV _{1.0} とdyspnea indexはB群で改善率が高い傾向あったが, 有意な差ではない 2) A群, B群ともに治療としては有効 3) 経口投与でもよい	II B

4-2-3. 文献. 成人喘息の急性増悪(発作)に対する対応. 副腎皮質ステロイド

- 1) O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, Pickering CA, Carroll KB, Woodcock AA. Double blind trial of steroid tapering in acute asthma. The Lancet. Vol.341, FEB 6, p324-327, 1993) (評価II - B)
- 2) M.O.F.Hatton, A.S. Vathenen, M.T.Allen, S.Davies, N.T.Cooke. A comparison of 'abruptly stopping' with 'tailing off' oral corticosteroid in acute asthma. Respir Med 1995 Feb; 89(2): 101-4. (評価II - B)
- 3) Levy ML, Stevenson C, Maslen T. Comparison of short courses of oral prednisolone and fluticasone propionate in the treatment of adults with acute exacerbations of asthma in primary care. Thorax 1996; 51(11): 1087-92. (評価II - C)
- 4) G Rodrigo, C Rodrigo. Inhaled Flunisolide for acute severe asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 698-703. (評価II - C)
- 5) CH.Marquette, B.Stach, E. Cardot, JF Bervar, F Saulnier, JJ Lafitte, P Goldstein, B Wallaert, AB Tonnel. High-dose and Low-dose systemic Corticosteroids are equally efficient in acute severe asthma. Eur. Resp. J., 1995; 8. 22-27. (評価II - A)

- 6) McFadden ER Jr, Kiser R, deGroot WJ, Holmes B, Kiker R, Viser G. A controlled study of the effects of single doses of hydrocortisone on the resolution of acute attacks of asthma. *Am J Med* 1976 Jan; 60(1): 52-9. (評価II - C)
- 7) Ramsdell JW, Berry CC, Clausen JL. The immediate effects of cortisol on pulmonary function in normals and asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1983 Jul; 72 (1): 69-74. (評価II - B)
- 8) Britton MG, Collins JV, Brown D, Fairhurst NP, Lambert RG. High-dose corticosteroids in severe acute asthma. *Br Med J* 1976 Jul 10; 2(6027): 73-4. (評価III - A)
- 9) Younger RE, Gerber PS, Herrod HG, Cohen RM, Crawford LV. Intravenous methylprednisolone efficacy in status asthmaticus of childhood. *Pediatrics* 1987 Aug; 80 (2): 225-30. (評価II - A)
- 10) Haskell RJ, Wong BM, Hansen JE. A double-blind, randomized clinical trial of methylprednisolone in status asthmaticus. *Arch Intern Med* 1983 Jul; 143 (7): 1324-7 (評価II - A)
- 11) Raimondi AC, Figueroa-Casas JC, Roncoroni AJ. Comparison between high and moderate doses of hydrocortisone in the treatment of status asthmaticus. *Chest* 89: 832-835. (評価II - A)
- 12) Ratto D, Alfaro C, Sipsey J, Glovsky MM, Sharma OP. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *JAMA* 1988 Jul 22-29; 260(4): 527-9. (評価II - B)
- 13) Bowler SD, Mitchell CA, Armstrong JG. Corticosteroids in acute severe asthma: effectiveness of low doses. *Thorax* 1992 Aug; 47 (8): 584-7. (評価II - A)
- 14) Harrison BD, Stokes TC, Hart GJ, Vaughan DA, Ali NJ, Robinson AA. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. *Lancet* 1986 Jan 25;1 (8474): 181-4. (評価II - B)
- 15) Jonsson S, Kjartansson G, Gislason D, Helgason H. Comparison of the oral and intravenous routes for treating asthma with methylprednisolone and theophylline. *Chest* 1988 Oct; 94(4): 723-6. (評価II - B)

4-3. 小児喘息の管理と治療

4-3-1. キサンチン誘導体

前文

喘息治療薬は長期管理薬(controller)と発作治療薬(reliever)に分類されているが、キサンチン誘導体はその両者に関与する重要な薬剤である。すなわち徐放性テオフィリン薬はcontrollerとして喘息の長期管理に、テオフィリンのエチレンジアミン塩であるアミノフィリンはrelieverとして発作治療に使用されている。前者の効果の相当部分は抗炎症作用であり、後者のそれは気管支拡張作用が主体である。

小児では特に低年齢層での吸入療法がうまくできないため、効果が不十分であったり、吸入療法が経口薬に比べてコンプライアンスが不良であったりすることから、徐放性テオフィリン薬の適用はかなり広い。日本小児アレルギー学会の小児気管支喘息治療管理ガイドライン2000¹⁾によれば、喘息の長期管理として軽症持続型(ステップ2)以上のすべての喘息患児に対して徐放性テオフィリン薬のRTC(round the clock)療法が勧められている。また喘息発作に対しては中発作以上の治療としてアミノフィリンの静注または点滴静注が勧められている。しかし、キサンチン誘導体は、その治療血中濃度域が狭く、かつそれが副作用を発現する中毒域と接近しているために、使用にあたっては十分な注意が必要である。特に小児においては薬物動態が年齢によって大きく異なること、テオフィリンクリアランスが感染症や発熱、その他の要因に影響を受けやすいことに留意しなければならない。副作用として中枢神経症状、消化器症状、循環器症状などがあるが、小児においては特にテオフィリン関連痙攣に注目しなければならない。なかでも乳幼児においては生理的にも痙攣を起こしやすい時期であり、血中濃度が治療域であっても痙攣を誘発することがあるので細心の注意が必要である。いずれにせよキサンチン製剤の適正使用にあたっては薬物速度論の知識とTDM(Therapeutic Drug Monitoring; 薬物濃度モニタリング)によって適切な投与を行うことが望ましい。

推奨：小児気管支喘息の長期管理として、軽症持続型以上の重症度の喘息児に対しては、徐放性テオフィリン薬を内服するRTC療法を単独または他の治療法と併用して行うことを推奨する。喘息発作に対しては中発作以上のものにアミノフィリンの静注または点滴静注を単独または β_2 刺激薬吸入療法と併用して行うことを推奨する。これらの薬剤の使用にあたっては、副作用の発現を防止するために、投与量の設定に細心の注意が必要である。

科学的根拠

文献の検索法は、まずNational Library of Medicine, Advanced Medline Searchより小児気管支喘息の治療管理に関するキサンチン誘導体の有効性と安全性に関する127論文を集め、それにつ

いて検索した。ここではその中から科学的根拠の質の高い論文49編について検討し、中でも重要な15論文を引用して述べる。

①長期管理におけるテオフィリンのRTC療法

徐放性テオフィリン薬の投与量と最高血中濃度と最低血中濃度との関係を検討し、有効かつ安全な投与量を決定した研究²⁾によれば、血中濃度 $10\mu\text{g/ml}$ を目標にした場合のテオフィリンの投与量および投与法は次のようになる。体重 15kg 以下では 10mg/kg/日 、体重 $15\sim 30\text{kg}$ では 15mg/kg/日 、体重 $31\sim 40\text{kg}$ では 12mg/kg/日 、体重 $41\sim 50\text{kg}$ では 10mg/kg/日 とし、この投与量を分2で朝と就寝前に2回、定期的に経口投与する。

かつては有効かつ安全なテオフィリンの血中濃度は $10\sim 20\mu\text{g/ml}$ とされていたが、最近のガイドラインによれば $5\sim 15\mu\text{g/ml}$ を目標とすべき血中濃度としている¹⁾。この変更は $5\mu\text{g/ml}$ 以上で気管支拡張効果が見られることがあり、また同じ低濃度で抗炎症効果があるという報告に基づく²⁾。また $20\mu\text{g/ml}$ 以下でも消化器症状を中心とした副作用が見られるが、 $20\mu\text{g/ml}$ 以上では濃度依存的に副作用の頻度が増えるので、 $15\mu\text{g/ml}$ を上限とするのは妥当な線である³⁾。テオフィリンのRTC療法中には定常状態に達する5日以降にTDMを行って血中濃度の調整を行うのが理想的である。長期管理におけるテオフィリンのRTC療法と他の薬剤との優劣を比較した報告も多数見られる。徐放性テオフィリン薬、速放性テオフィリン薬、トリメトキノールによる3群の二重盲検比較試験では、臨床面でも肺機能検査の面でも治療成績は徐放性テオフィリン群が有意に優れていた⁴⁾。テオフィリンと吸入性クロモグリク酸ナトリウムとの比較試験では、テオフィリン群の方が有意に無症状日数が多くなっている⁵⁾。また吸入ステロイド薬による治療との比較では両者とも対象になった軽症～中等症の喘息患児の治療に有用であるが、症状改善率はステロイド薬の吸入がより強力であった。ただステロイド薬の吸入で一部の患児に成長抑制が見られたが、テオフィリン群の副作用は一過性であった⁶⁾。

②喘息発作に対するアミノフィリンの静脈内投与

アミノフィリン 1mg/kg の投与で血中濃度がおよそ $2\mu\text{g/ml}$ 上昇することから、血中濃度 $10\mu\text{g/ml}$ を目標に初期投与量を設定し、 $5\sim 20\%$ ブドウ糖に混じて、20分以上かけて静注または点滴静注する。あらかじめテオフィリンが投与されていない場合は2～15才で 6mg/kg の投与が推奨されている。2才未満の乳幼児ではキサンチン代謝の個体差が大きいため、血中濃度を測定しながら投与した方がよい。あらかじめテオフィリンが経口投与されている場合は、1才以上であれば静注の初期投与量を $3\sim 4\text{mg/kg}$ とする²⁾。

これらの治療を行っても発作が軽快しないなら、入院管理の条件でアミノフィリンの持続点滴による維持療法に移る。血中濃度 $5\sim 15\mu\text{g/ml}$ を目標に、2～15才には $0.8\sim 1.2\text{mg/kg/h}$ の維持量を投与する。投与量の設定はテオフィリンクリアランスによって左右されるが、クリアランスは個人差が大きいので、投与後12～24時間にTDMを施行し用量の調節を行った方がよい。2～6才では年齢別クリアランス平均値が等しく、もっともクリアランス値の高い年齢層である

が、安全性を考慮して0.9mg/kg/hが適量である。この年齢層以降は緩やかにクリアランスが低下していくので、投与量は0.8mg/kg/hとする²⁾。2才未満ではテオフィリン代謝酵素である肝臓チトクロームP450の発達過程にあり、月齢とともにクリアランスの平均値は上昇していく。6ヶ月の乳児のクリアランスは幼児の半分であり、また1才以下の年齢層では個人差がきわめて大きく、乳児に対する初期投与量の設定は困難である²⁾。

急性発作時のアミノフィリン静注療法に関しては古くからその有効性を認めた報告が多い⁷⁾。サルブタモール吸入やエピネフリン注射を対照薬とした広範囲の比較試験において、アミノフィリン静注療法が特に優れていたとの証拠は得られていない。しかし β_2 刺激薬を併用することでよりその効果が増強される。喘息発作治療に β_2 刺激薬吸入＋ステロイド静注を使用中の患児に対するアミノフィリン静注の併用効果は証明されていない⁸⁾。

③テオフィリンの血中濃度と副作用

テオフィリンの毒性は血中濃度に影響されることが多い。軽症の副作用は10 μ g/ml以下の血中濃度でも起こりうるが、重症で致死的な副作用は20 μ g/ml以下では稀である⁹⁾。1980年から1997年まで国内で報告された副作用症例は徐放性テオフィリン薬450例、576件、アミノフィリン注射薬109例、224件、合計559例、800件であった。このうち中枢神経症状(痙攣、頭痛、意識障害、振戦、昏睡など)41.6%、消化器症状(嘔気、嘔吐、腹痛など)22.0%、皮膚症状(発疹、薬疹、掻痒患)9.0%、循環器症状(頻脈、不整脈、期外収縮)8.5%であった¹⁰⁾。

血中濃度が30 μ g/ml以上になることは慢性過量投与の例に多い(全体の88%)が、その94%に副作用が発生している。血中濃度25～50 μ g/mlの範囲で見ると、有症状は71%であり、50 μ g/ml以上になると副作用が頻発している¹¹⁾。

テオフィリン関連痙攣はもっとも重視される副作用である。クリアランスに影響を及ぼす因子は様々であるが、小児ではそのほかに生理的に最も痙攣を起こしやすい時期であることに注目しなければならない¹²⁾。国内で報告のあったテオフィリン関連痙攣の症例は徐放性テオフィリン薬によるもの82例、アミノフィリン注射薬によるもの53例、計135例であり、5才以下が105例(77.8%)であった¹³⁾。痙攣時に血中濃度が測定されていたのは89例であり、血中濃度が15 μ g/ml以上で痙攣を起こした症例が50例(56.2%)であった。血中濃度が5 μ g/ml未満で痙攣を起こした症例は5例(いずれも中枢神経症状の既往のあるもの)であった。

テオフィリンは肝臓で代謝されるが、その早さは個人差が大きく、投与量が同じでも、時にテオフィリン血中濃度が上昇して重篤な副作用を起こすことがある。特に小児科領域では先に述べたように、年令的要因を考慮しなくてはならない。またテオフィリンの代謝は肝障害による肝代謝の低下、あるいは肝代謝酵素に影響を及ぼす種々の薬物との相互作用によっても影響を受ける¹⁴⁾。クリアランスを低下させ、副作用発現の危険性を増大させる薬物は多数あるが、中でもマクロライド系抗生剤、ニューキノロン系抗生剤などは日頃、日常診療においてよく使われる薬剤だけに注意を要する。喘息患児には抗アレルギー薬とテオフィリン薬を併用する場

合が多いが、抗ヒスタミン作用を持つ抗アレルギー薬との併用は易痙攣作用があるとして危険視するものもある。発熱およびウイルス性上気道炎の際にはクリアランスが低下するといわれており、投与量を半量にした方がよい¹⁵⁾。

結語

キササンチン誘導体の使用にあたっては、徐放性テオフィリン薬のRTC療法による長期管理にせよ、アミノフィリンの静脈内投与による急性発作の治療にせよ、その臨床効果を評価する一方で、常に副作用のことを念頭に置くべきである。特に小児の場合はテオフィリンクリアランスは個人差が大きく、さらに発熱、ウイルス感染、食事内容、併用薬剤などの影響を受けやすい。中でも乳幼児に使用する場合は、投与量には細心の注意をはらうことが大切である。テオフィリンの有効かつ安全な投与を考えた場合、目標血中濃度は10 $\mu\text{g/ml}$ に設定した方がよい。さらに可能な限りTDMによって投与量を補正していくことが望ましい。

■キササンチン誘導体(小児)の文献

- 1) 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2000 (古庄巻史, 西間三馨 監修), 日本小児アレルギー学会, 協和企画, 2000 (評価: II-2 A)
- 2) 岩崎栄作: 乳幼児, 小児のテオフィリン使用, アレルギー・免疫, 1999, 6: 1239-1242 (評価: II-2 B)
- 3) Milavetz G, Vaughn LM, Weinberger MM, et al: Evaluation of a scheme for establishing and maintaining dosage of theophylline in ambulatory patients with chronic asthma. J Pediatr, 1986, 109: 351-354 (評価: II-2 B)
- 4) 西間三馨, 小松俊次郎, 須田正智ほか: 気管支喘息に対するMCI 8019錠の効果, 塩酸トリメトキノールおよびテオフィリンを対照とした多施設二重盲検法による検討, 薬理と治療, 1981, 9: 5029-5054 (評価: I A)
- 5) Hambleton G, Weinberger MM, Maylor J, et al: Comparison of cromoglycate and theophylline in controlling symptoms of chronic asthma. Lancet, 1977, 2: 381-385 (評価: I A)
- 6) Tinkelman DG, Reed CE, Nelson HS, et al: Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline a primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children. Pediatrics, 1993, 92: 64-77 (評価: I A)
- 7) Carter E, Cruz M, Chesrown S, et al: Efficacy of intravenously administered theophylline in children hospitalized with severe asthma. J Pediatr, 1993, 122: 470-476 (評価: I A)
- 8) Strauss RE, Wertheim DL, Bonagura VR, et al: Aminophylline therapy does not improve

outcome and increases adverse effects in children hospitalized with acute asthmatic exacerbations. *Pediatrics*, 1994, 93: 205-210. (評価 : 。A)

- 9) Baker MD: Theophylline toxicity in children. *J Pediatr*, 1986, 109:538-542. (評価 : II-2 B)
- 10) 高橋美枝, 橋本直幸 : テオフィリン製剤の副作用報告, 日本小児臨床薬理学会誌, 1998, 11: 2-6. (評価 : II-2 B)
- 11) Powell EC, Reynolds SL, Rubenstein JS: Theophylline toxicity in children: a retrospective review. *Pediatr. Emerg Care*, 1993, 9:129-133. (評価 : II-2 B)
- 12) Dunn DW, Parekh HU, et al: Theophylline and status epileptics in children. *Neuropediatrics*, 1991, 22: 24-26. (評価 : II-1 B)
- 13) 北林 耐, 小田嶋安平, 飯倉洋治 : テオフィリンの副作用統計, アレルギー・免疫, 1999, 6: 1249-1253. (評価 : II-2 B)
- 14) Upton RA: Pharmacokinetics interaction between theophylline and other medication (Part 1). *Clin Pharmacokinet*, 1991, 6: 66-80. (評価 : II-2 B)
- 15) American Academy of Pediatrics: Precautions concerning the use of theophylline. *Pediatrics*, 1992, 89: 781-783. (評価 : II-2 B)

表 キサンチン誘導体(小児)に関する文献内容

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
岩崎 1999 ²⁾	1) 223例 2) 3ヶ月～6歳 3) 喘息患者	1) アミノフィリン持続点滴時のテオフィリンクリアランス及びテオフィリン徐放剤投与時の血中濃度/投与量比から至適投与量を計算 2) 不明 3) テオフィリン血中濃度, クリアランス, 血中濃度/投与量比	1) アミノフィリン持続点滴療法の維持投与量を下記のように設定 3～6カ月: 0.4mg/kg/hr 6カ月～1歳: 0.6mg/kg/hr 1～2歳: 0.8mg/kg/hr 2～6歳: 0.9mg/kg/hr 2) テオフィリン徐放剤の投与量を下記のように設定 ～15kg: 10mg/kg/日 15～30kg: 15mg/kg/日 31～40kg: 12mg/kg/日 41～50kg: 10mg/kg/日	II-2 B
Milavetzら 1986 ³⁾	1) 1073例 2) 1～73才 3) 5年間にテオフィリン血中濃度を測定した患者	1) 投与量調整計画の有用性を評価するため, 投与必要量と血中濃度の安定性について検討 2) 不明 3) テオフィリン血中濃度	1) 投与量調整計画を実施した症例のうち, 第1回目の血中濃度測定段階で78%が10～20 μg/mLの濃度域 2) 血中濃度<10 μg/mLでは副作用無し, 10～20 μg/mLでは8/296例, >20 μg/mLでは21/67例に副作用発現 3) 投与必要量の平均値は 1～9歳: 22mg/kg/day, 9～12歳: 20mg/kg/day, 12～16歳: 18mg/kg/day, 16歳以上: 13mg/kg/day	II-2 B
西間ら 1981 ⁴⁾	1) 181例 2) 6～15歳 3) 喘息患者	1) テオフィリン速放錠(T群)3回(200～600mg)/日とテオフィリン徐放性製剤(M群)2回(200～600mg)/日とトリメトキノール3回(1～3mg)/日(I群)との比較試験(二重盲検・プラセボ対照) 2) 1～2+3週 3) 発作改善度, 肺機能改善度, 全般改善度, 副作用, 有用度, 肺機能	1) 対象基準に適合した72例で, 発作改善度, 肺機能改善度, PEFR, FEV _{1.0} , 全般改善度, 有用度でM群はI群より有意に改善 2) 副作用は全例ではM群はI群より件数が有意に多いが重篤な物はなかった。	I A

Hambletonら 1977 ⁵⁾	1) 28例 2) 6~15歳 3) 薬物でコントロールされている症例(1ヶ月はステロイドの投与なし)	1) クロモグリク酸4回/日, テオフィリン4回/日, 両薬併用の3群(二重盲検・プラセボ対照・交差) 2) 1+12(=4週×3)週 3) 症状, %PEFR, 肺機能, 副作用	1) 平均血中濃度は16 μ g/ml(ピーク時), 全例10-20 μ g/ml内 2) 肺機能は3群間で有意差なし。無症状日数の割合: クロモグリク酸<テオフィリン群, 併用群 3) 副作用は各群有意差なし。テオフィリンの副作用は消化器症状, 中枢神経症状	I A
Tinkelmanら 1993 ⁶⁾	1) 195例 2) 6~16歳 3) 軽症~中等症喘息	1) テオフィリン徐放剤2回/日(血中濃度8~15に調整)と吸入ステロイド84 μ ×4回/日の比較(二重盲検・プラセボ対照・多施設) 2) 4+52週 3) 臨床症状, PEF, 追加治療, 医師・病院訪問回数, 仕事・学校の欠席, 副作用	1) テオフィリンと吸入ステロイドは共に軽症~中等症喘息治療に有用 2) 吸入ステロイドはテオフィリンより症状コントロールに要す追加気管支拡張薬・経口ステロイドが少ない 3) 副作用はテオフィリンが多い 4) 成長抑制が吸入ステロイドで見られる	I A
Carterら 1993 ⁷⁾	1) 21例 2) 5~18歳 3) 喘息急性増悪患者	1) 喘息発作治療に β 刺激薬吸入+ステロイド静注を使用中の患者でアミノフィリン静注(血中濃度10~20 μ g/mLに調整)群(AM群)またはプラセボ(P群)の治療効果比較(二重盲検・プラセボ対照) 2) 36時間 3) 症状スコア, FEV _{1.0} , 副作用	1) 症状スコア, FEV _{1.0} , 副作用に有意差無し。	I A
Straussら 1994 ⁸⁾	1) 31例 2) 5~18歳 3) 喘息急性増悪患者	1) 喘息発作治療に β 刺激薬吸入+ステロイド静注を使用中の患者でアミノフィリン静注(血中濃度10~20 μ g/mLに調整)群(AM群)またはプラセボ(P群)の治療効果比較(二重盲検・プラセボ対照) 2) 症状寛解まで 3) PEF, 症状スコア, 追加治療の頻度, 入院日数, 副作用	1) PEF, 症状スコア, 追加治療の頻度, 入院日数に有意差無し。 2) 副作用発現件数がAM群で有意に増加	I A

Baker 1986 ⁹⁾	1) 65例 2) 3ヶ月～16歳 3) 1974-85年のテオフィリン副作用症例	1) 副作用集計解析 2) 11年間 3) 急性中毒又は慢性中毒の分類, 副作用症状, 血中濃度	1) 嘔吐, 頻脈, 中枢神経系刺激がよく見られた副作用 2) 痙攣4例(血中濃度<70 μ g/mL) 3) 高血中濃度の2例で幻覚	II-2 B
高橋ら 1998 ¹⁰⁾	1) 559例(800件) 2) 不明 3) テオフィリン製剤を販売している2社の副作用報告	1) 製薬企業が収集したテオフィリン製剤投与患者の副作用報告を集計解析 2) 徐放剤: 1984年～1997年6月, 注射剤: 1980年～1997年6月 3) 発現部位別, 剤形別等で集計	1) テオフィリン徐放剤450例576件, 注射剤109例224件の副作用が発現。 2) 中枢神経症状333例41.6% 消化器症状176例22.0% 過敏症72例9.0% 循環器系障害68例8.5%	II-2 B
Powellら 1993 ¹¹⁾	1) 163例 2) 1ヶ月～17歳 3) 1980年～88年の入院患者でテオフィリン血中濃度24 μ g/mL以上の症例.	1) テオフィリン血中濃度高値例の副作用集計解析 2) 1980～1988年 3) 副作用の有無, 種類, 血中濃度との関係	1) 血中濃度25～50 μ g/mLの150例のうち無症状44例(29%) 2) 血中濃度50 μ g/mL以上は副作用必発 3) 頻脈(47%), 嘔吐(52%)は濃度依存的に発現 4) 痙攣9例(元来神経学的に正常5例, 血中濃度50 μ g/mL以上では5例中4例に発症) 5) 126例の定期使用中患者のうち105例に副作用(原因不明)	II-2 B

4-3-2. β_2 刺激薬

前文

小児の6～18歳の年齢層に対する β_2 刺激薬に関するランダム・対照試験の文献はPub Medでの検索では限られたものになっている。小児で検索しても、対象に16～18歳の症例が一部含まれているに過ぎない、成人を主な対象とした論文が多数検索された。根拠の一部は、成人喘息の治験から類推せざるを得なかった。

これでも検索されない項目については、アレルギー関連和文学会誌を検索し、これで不十分な場合は和文非学会誌にその根拠を求めた。

推奨：急性発作での病院での治療は、先ず β_2 刺激薬のネブライザーによる吸入を行い、重症発作では同時に酸素の吸入を行う。家庭での急性発作に β_2 刺激薬定量式噴霧剤(MDI)を用いる場合は、適切な使用を周知させることが必要である。

科学的根拠

β_2 刺激薬は速効性があり、気管支平滑筋を弛緩させ、急性発作の第一選択薬である。吸入投与は、全身投与に比し即効性で吸入直後から効果が得られ、全身投与に比し少量で効果得られて副作用発現が少ない、という利点がある。

急性発作での病院での治療は、先ず β_2 刺激薬のネブライザーによる吸入を行う。ネブライザーによる吸入 β_2 刺激薬吸入に反応しない、あるいは発作が持続する場合、アミノフィリン、ステロイド静脈内投与、補液など他の発作治療を追加する¹⁾。

重症発作では、 β_2 刺激薬吸入で、効果は得られても一過性で換気・血流比の不均衡の増大によって低酸素血症が却って悪化することもあり、酸素を同時に投与し、症例に応じ、他の発作治療を併用する。

救急室で β_2 刺激薬MDIに吸入補助器具を使用して頻回に吸入することによりネブライザーによる吸入と同等の効果が得られる²⁾。しかし、病院外での頻回の使用は適切な受診時期の遅れをもたらして喘息死の要因となる可能性があり³⁾、勧められない。

家庭での β_2 刺激薬MDIの使用にあたっては、喘息死を防ぐため、1) 過度依存・過信を来しやすく、これが喘息への安易な対応や発作時の適切な受診時期の遅れを来す要因になる可能性があること、2) 頓用薬であること、3) 使用回数の増加は対症療法が不十分で、慢性気道炎症に対する治療をステップ・アップする必要性を示唆していること、4) 思春期喘息では特に上記を来しやすいこと、5) 使用上の注意を徹底し用法・用量を守らせること、を医療関係者、患者、

家族に周知させることが必要である¹⁾。わが国で小児への適応が設定されている β_2 刺激薬MDIはサルブタモールと塩酸プロカテロールである。

エピネフリン投与は、喘息発作時の小児での検討では β_2 刺激薬に比し改善効果が得られるということはなく²⁾、効果持続時間も短く、 α 作用、 β_1 作用による副作用リスクが高いため、アナフィラキシーや血管性浮腫では第一選択薬であるが、小児の喘息発作では慎重に投与する³⁾。

結論

急性発作で β_2 刺激薬吸入は有効であるが、効果には限界があり、十分な効果が得られない場合は、他の治療法を加えるか、治療の変更が必要である。

推奨：重症喘息発作で、吸入 β_2 刺激薬吸入、アミノフィリンやステロイド静脈内投与、補液などに反応しない場合、イソプロテレノール持続吸入療法を試みるが、心・循環器系の副作用に注意が必要である。

科学的根拠

イソプロテレノールは、半減期が短く、 β_1 作用も強いが、サルブタモールより強い気管支平滑筋弛緩作用を有する薬剤である。

イソプロテレノール持続吸入療法は、わが国の小児の喘息ガイドラインの特色の一つで、急性発作時、他の発作治療薬に反応せず重症化する際に試みても有効で、重症発作による人工呼吸管理を減少させた、とされる。

臨床効果は量依存性があり、呼吸不全に近い状態ではd1-体イソプロテレノール吸入液50ml（生食水500mlに溶解）を要することもあるが心・循環器系の重篤な副作用が出現するリスクも高くなり⁴⁾、多くは少量（10ml以下）時に中等量（15～20ml）でコントロールが可能⁶⁾である。

本療法にl-体イソプロテレノール注射液（プロタノールLR）をプロタノールLR量：1ml/体重（kg）（生食水500mlに溶解）、あるいは2～10mg程度を投与する方法⁷⁾も推奨されている。

l-体は活性型で、d1-体は活性型のl-体と不活性型のd-体が半量ずつ混合されたもので、活性の多くはl-体によってもたらされると考えられている。

l-体の量を同じにすると気管支拡張効果、副作用に差はない⁸⁾とされ、第33回日本小児アレルギー学会・ワークショップ：イソプロテレノール吸入療法（日小ア誌1996 4:306-313）で、2施設からd1-体のl-体を同量にして本療法行くと臨床効果、副作用に差を認めなかったと報告されたが、これに反対する意見⁹⁾もある。

呼吸不全に至る前に本療法を行えばイソプロテレノールが少量でも有効率が高く副作用出現率が低い¹⁰⁾が、l-体10mg程度でも心筋障害を呈した症例⁹⁾や不整脈¹⁰⁾が報告されており、適応は、