

患者のリスクと利益に配慮し、慎重に判断すべきである。

本療法は、副作用を避けるため、十分酸素を投与し、ECG、SpO₂をモニタリング、血液ガス、血清CPK、GOT、LDH、カリウムをチェックし、呼吸不全への移行を注意しながら行うべきである。

結論

イソプロテノール吸入療法は、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有効であるが、心・循環器系の副作用もあり、慎重に行うべきである。

本療法について、適応、投与時期、投与薬剤、投与量について未だ意見の一致を見ていない。

推奨：長期管理において、長時間作用型の β_2 刺激薬経口薬は、中等症持続型、重症持続型で連用し有効であるが、本剤のみではアレルギー性気道炎症は改善せず、抗気道炎症作用のある薬剤と併用し、発作がコントロールされたら頓用に切り換える。

科学的根拠

わが国で現在使用されている β_2 刺激薬は作用時間が比較的短い4～6時間のもの（短時間作動性）が多く、経口薬で塩酸ツロブテロール、塩酸プロカテロール、臭化水素酸フェノテロール、塩酸クレムブテロール、フマル酸ホルモテロール、塩酸マブテロールなどは比較的長時間作動性である。

長期管理薬としての β_2 刺激薬は、気管支拡張作用が12時間以上持続する長時間作動性 β_2 刺激薬吸入薬（サルメテロール、フォルモテロール）2回投与が欧米のガイドラインでは採用されている。

β_2 刺激薬経口薬による長期管理について、バンブテロールは、非活性型テルブタリンで徐々に消化管から吸収され活性型に変換され24時間気管支拡張作用が持続する経口薬であるが、長時間作動性 β_2 刺激薬吸入薬サルメテロール1日2回と同等の効果が認められ、特に夜間発作のコントロールに有効である¹³⁾。

一方、短期作動性 β_2 刺激薬吸入薬の1日4回の定期的吸入はかえって悪化することもあり、発作頓用薬としての使用が推奨される¹²⁾。

しかし、長時間作動性 β_2 刺激薬経口薬は、発作抑制作用は吸入ステロイド薬より劣り、気道過敏性を改善せず β_2 、発作を抑制できても抗炎症作用がないことが示唆され¹⁴⁾ている。その使用に当たっては、抗気道炎症作用のある薬剤と併用し、発作がコントロールされたら β_2 刺激薬は頓用に切り換える。 β_2 刺激薬経口薬は局所投与による吸入 β_2 刺激薬に比し同等の気管支拡張作用を得るための薬剤量が多いため全身性の副作用が出やすく、速効性も劣る。一方、薬剤コン

プライアンスが吸入剤より優れ、吸入薬に要する手技上の困難さがなく、過量投与や過信による適切な受診時期の遅れを来し難い、といった利点がある。

わが国で開発された β_2 刺激薬貼付薬、塩酸ツロブテロール・テープは、皮膚に貼付したテープから塩酸ツロブテロールを徐々に放出、同剤は皮膚から吸収され、気管支拡張作用を発現する。最高血中濃度には貼付8～12時間後に到達し、有効血中濃度は約24時間持続し、1日1回の貼付により発作がコントロールされる¹⁵⁾。嘔吐を伴う咳嗽などで経口投与が困難な場合や就寝後の発作、早朝の発作などに1回投与で有用である¹⁵⁾が、長期管理薬としての評価は未だ確立されていない。他の β_2 刺激薬経口薬との併用は注意を要する。

(バンブテロールはわが国では未発売)

結論

β_2 刺激薬は連用し有効であるが、本剤のみではアレルギー性気道炎症は改善せず、抗気道炎症作用のある薬剤と併用する事が必要で、 β_2 刺激薬貼付薬の長期管理薬としての評価は未だ確立されていない。 β_2 刺激薬は発作がコントロールされたら頓用に切り換える。

β_2 刺激薬

スプレーサーについて

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
Kerem E 1993 ²⁾	1) 33例 2) 6～14歳 3) 救急室受診喘息患者 %pred FEV _{1.0} (20～70%)	1) スプレーサー装着MDI(アルブテロール又は偽薬)吸入後ネブライザー(偽薬又はアルブテロール)と酸素吸入 吸入薬量(1:5)(二重盲検試験) 2) 臨床症状, 呼吸数, sPO ₂ , FEV ₁ 3) 吸入前から吸入後40分	1) 心拍数を除き有意差なし 2) 心拍数:ネブライザー増加, スプレーサー装着MDI減少(p<0.05) 3) β_2 刺激薬投与方法としてスプレーサー装着MDIとネブライザーは同等の有効性を持つ	II B

エピネフリン投与について

<p>Ruddy RMら 1986⁴⁾</p>	<p>1) 35 2) 6-19 3) Wood score: 3 ~5 (4時間以内にβ_2刺激薬投与なし) 救急外来受診患者</p>	<p>1) (二重盲検・ランダム試験)メタプロテレノール吸入+生理食塩水皮下, 生理食塩水吸入+エピネフリン皮下 改善するまで15分毎3回まで 2) Wood score, PEFR, FEV_{1.0}, 血圧, 脈拍数, 呼吸数 3) 皮下注射15分後および帰宅後24~48時間</p>	<p>1) 1回目の治療で両群有意に改善, 2群間に有意差無し 2) 2回目の治療を要した群では, メタプロテレノール吸入群が呼吸数, 症状ともエピネフリンより有意に改善. 帰宅後発作再燃はエピネフリン群有意に多い 3) 副作用: 両群で差無し</p>	<p>II B</p>
--	---	---	--	-----------------

イソプロテレノール持続吸入療法

<p>足立ら 1992⁷⁾</p>	<p>1) 延32(脱落3) 2) 2~18 3) アミノフィリン持続点滴, ステロイド投与, β_2刺激薬間歇投与で悪化A群(発作比較的早期), B群(前呼吸不全), C群(呼吸不全)</p>	<p>1) I体イソプロテレノール持続吸入(2~10mg/生食水500ml) 2) 臨床症状, SpO₂ 3) 呼吸困難消失まで</p>	<p>1) 重症であるほど呼吸困難消失に長時間を要する 2) 著効群20例, 効果不十分9例 3) 効果不十分例: 発作が重症, 低年齢が多い</p>	<p>III B</p>
<p>大澤ら 1997⁸⁾</p>	<p>1) 患者群: 喘息30例, 健常成人13例 2) 喘息I-体10.2±2.8 dl-体10.5±2.5 健常成人18~32歳 3) 喘息患者: 感染徴候のない吸入前%FEV_{1.0} 50%以下 健常成人: 心肺疾患なし</p>	<p>1) 患者群: 健常成人I体-イソプロテレノールの量を同一にしたI体-イソプロテレノール吸入群, dl体-イソプロテレノール吸入群 2) 患者: 肺機能 健常人: 心拍数 3) 吸入前後</p>	<p>1) 肺機能改善 患者群で%FEV_{1.0}は両群有意に改善, 増加割合に有意差なし 2) 心拍数 健常成人でI体-イソプロテレノール, dl-イソプロテレノールとも吸入後3分間, 心拍数は有意に増加, 増加の程度に差は無し</p>	<p>II B</p>

β₂刺激薬での長期管理について

Wallaert B 1999 ¹¹⁾	1) 117(二重盲検・ 対照・多施設試 験) 2) 20~70 3) 軽症~中等症	1) β ₂ 刺激薬の長時間作動 性経口薬バンブテロール 夜1回投与と長時間作動 性吸入薬サルメテロール 1日2回投与の効果比較 (二重盲検・対照・多施 設) 2) 患者自己記録(PEF, 症 状, 治療, 副作用) 3) 2+6週	1) 朝夕のPEFは両群とも有意に対 照期間に比し改善 2) 夜の覚醒, 昼の症状, 発作時 の救急薬使用も両群で改善 振戦の出現は両群とも少なく, 効果に差はなかった	II B
Taylor DR 1998 ¹²⁾	1) 165 2) 18~64 3) 軽症~中等症	1) サルブタモール400μg1 日4回, サルメテロール 50μg1日2回, pl偽薬(ニ センター, ランダム・ニ 重盲検・交叉試験) 2) 臨床症状, PEF, 発作 治療回数, 気道反応性 3) 4+24週を3回	1) 朝の平均PEFはサルメテロール は偽薬より増加するが, サルブ タモールは増加しない 2) 喘息スコアはサルメテロールは 偽薬より改善するがサルブタモ ールは変化しない 3) 大きな悪化で過ごす期間はサル ブタモールは有意に偽薬より長 い 4) サルブタモールは発作時頓用薬 として用いるべきである	II B
Wempe JB 1992 ¹³⁾	1) group1:8例(PEF 変動 ≥ 15%) group2:9例(同 <15%) 2) 18~40歳 3) 軽症, アレルギー 喘息	1) ブデソニド0.2mg1日2回 吸入+プラセボ錠剤夜1 回, プラセボ吸入+バン ブテロール, 両者プラセ ボ(ランダム・二重盲) 2) 症状, PEF, 気道反応 性・FEV _{1.0} 3) 2+4週	1) 両剤とも昼間より夜間の気道反 応性を改善, 日差変動を小さく した 2) バンブテロールはブデソニドと 異なり, FEV _{1.0} の変動を小さくす るが, 平均FEV _{1.0} , 平均PC ₂₀ は 改善しなかった 3) 両剤は夜間症状を改善するがブ デソナイドの方が効果は大きか った	II B
Wempe JB 1992 ¹⁴⁾	1) group1:8例:PEF 日内変動15%以 上, group2:9例: 同15%以下 2) 18~40 3) アレルギー性喘 息	1) β ₂ 刺激薬の長時間作動 性経口剤バンブテロー ル, 吸入ステロイド薬ブ デソナイド0.4mg1日2回 吸入, プラセボ(ラン ダム・盲検・交叉試験) 2) 末梢血好酸球数, ECP, NCA, 肺機能, 気道過敏 性 3) 2+4週	1) group1の方が好酸球数多い傾 向(有意差なし), 夜間に好酸球 数が最も多くなる 2) ブデソナイドは有意に好酸球数, ECP値を低下させるが, バンブ テロールにこの作用はない. 3) ECP, NCAに日内変動はない	II B
馬場 実ら 1995 ¹⁵⁾	1) 138 2) 6ヶ月~15歳 3) 軽症・中等症	1) 塩酸ツロブテロールドラ イシロップ1日2回と貼付 剤1日1回, placebo(ラン	1) 全般改善度:両群に有意差なし 2) PFR:朝, 夜両群有意に改善, 群間有意差なし	II B

		ダム・二重盲検・多施設) 2) 臨床症状, 肺機能 3) 1+2週	
--	--	---	--

気管支拡張薬

- 1) 古庄卷史, 西間三馨監修: 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2000。協和企画, 東京, 2000, pp. 30-48. (評価VI, A)
- 2) Kerem E, Levison H, Schuh S et al: Efficacy of albuterol administered by nebulizer versus spacer device in children with acute asthma. J Pediatr 1993; 123:313-7. (評価II, B)
- 3) 日本小児アレルギー学会・喘息死委員会: 日本小児アレルギー学会・喘息死委員会レポート'96. 日小ア誌, 1997; 11: 317-327. (評価VI, A)
- 4) Ruddy RM, Kolski G, Scccarpa N et al.: Aerosolized metaproterenol compared to subcutaneous epinephrine in the emergency treatment of acute childhood asthma. Pediatr Pulmonol 1986; 2:230-236. (評価II, B)
- 5) 高増哲也, 栗原和幸, 五藤和子, 猪又直子: 小児気管支喘息発作に対するdl体イソプロテレノール持続吸入療法 I. アスプールの大量持続吸入療法。アレルギー, 1998; 47: 504-510. (評価III, B)
- 6) 高増哲也, 栗原和幸, 五藤和子, 猪又直子: 小児気管支喘息発作に対するdl体イソプロテレノール持続吸入療法 II. アスプールの少量持続吸入療法ー大量療法との比較。アレルギー, 1998; 47: 573-581. (評価III, B)
- 7) 足立雄一, 吉住 昭, 五十嵐隆夫ら: 小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレノール持続吸入療法, 発作の重症度による効果の差の検討(早期実施の試み)。アレルギー, 1992; 41: 654-661. (評価III, B)
- 8) 大澤正彦, 小田嶋 博, 津田恵次郎, 梅野英輔ら: イソプロテレノール持続吸入療法についての検討, 第2報, l-isoproterenolとdl-isoproterenolにおける気管支拡張作用と心拍数増加作用の比較。日小ア誌1997; 11:81-85. (評価II, B)
- 9) 三好麻里, 足立佳代, 櫻井 隆, 児玉荘一: l体イソプロテレノール持続吸入療法中に心筋障害, うっ血性心不全を呈した3歳幼児例。日小ア誌, 1999;13(2):51-58. (評価V, D)
- 10) 野々村和男, 島田司巳: イソプロテレノール持続吸入療法中に頻拍性不整脈を認めた重症気管支喘息の1例。1995;日小ア誌7:230-231. (評価V, D)
- 11) Wallaert B, Brun P, Ostinelli J, Murciano D and the french bambuterol study group. A comparison of two long-acting β -agonists, oral bambuterol and inhaled salmeterol, in the treatment moderate to severe asthmatic patients with nocturnal symptoms. Respir Med 1999 93: 33-38. (評価II, B)

- 12) Taylor DR, Town GI, Herbison GP et al : Asthma control during long-term treatment with regular inhaled salbutamol and salmeterol. *Thorax* 1998 53: 744-52. (評価II, B)
- 13) Wempe JB, Tammeling EP, Postma DS et al : Effects of budesonide and bambuterol on circadian variation of airway responsiveness and nocturnal symptoms of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1992; 90: 349-57. (評価II, B)
- 14) Wempe JB, Tammeling EP, Koeter GH et al : Blood eosinophil numbers and activity during 24 hours: effects of treatment with budesonide and bambuterol. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 757-65. (評価II, B)
- 15) 馬場 実, 三河春樹, 中島光好 : 小児気管支喘息に対するHN-078(Tulobuterol貼付剤)の臨床的検討ー塩酸ツロブテロールドライシロップとの二重盲検比較。 *小児科診療* 1995 58: 1316-1333. (評価II, B)

4-3-3. 吸入ステロイド薬

前文

喘息治療薬は予防維持薬と対症療法薬に分けられる。吸入ステロイド薬は、現在の予防維持薬として用いられる薬剤の中で最も強力な抗炎症作用を有する薬で、喘息治療に不可欠の薬剤である。

欧米の喘息ガイドラインで、5歳以上では予防維持薬の基本薬とされる。PubMedで小児気管支喘息の吸入ステロイド薬のランダム化、対照試験を検索すると283文献が検索された。1996年以降の吸入ステロイド薬の文献は、ブデソニド、フルチカゾン、トリアムシノロンに関する文献が多数を占める。

わが国で、現在、小児に適応症が得られている吸入ステロイド薬はプロピオン酸ベクロメタゾンで、プロピオン酸ベクロメタゾンに関する文献は618あり、小児のランダム化、対照試験は40検索された。題名、抄録を検討し、78文献についてさらに検討した。

推奨：吸入ステロイド薬投与は、中等症持続型、重症持続型で環境整備など他の喘息治療を併用しながら行う。プロピオン酸ベクロメタゾン投与量は、小量（1日200～300 μ g）から開始して効果が不十分なときに投与量を増量する方法と、1日400～600 μ gから開始しコントロールが良好になれば漸減して維持量を決定する方法があり、維持量は少ない方が望ましい。

科学的根拠

吸入ステロイド薬は、直接到達した気管支で強力な抗炎症作用を発揮し、小児気管支喘息の肺機能やQOLを改善、気道過敏性、予後を改善し¹⁾、現在の喘息治療に不可欠の薬剤である。

吸入ステロイド薬は400 μ g/日までの通常投与量では投与量に比例して発作抑制効果を示すが²³⁾、多量では投与量に比例して症状や肺機能が改善するわけではない⁴⁾。プロピオン酸ベクロメタゾンは小児の重症例で900 μ g/m²/日⁵⁾から2,000 μ g/日⁶⁾程度まで使用されることがあるが、投与量が多くなると副作用の出現する可能性も高くなるので、維持量は少ない方が望ましい。

吸入ステロイド薬と他の抗喘息薬の併用について、喘息の管理に高容量の吸入ステロイド薬が必要な場合、テオフィリンの併用により吸入ステロイド薬を半量にして同等の臨床効果が得られ、吸入ステロイド薬の副作用を軽減できることが成人で報告⁷⁾されている。

吸入ステロイド薬の吸入中止と気道過敏性の関係について、プロピオン酸ベクロメタゾンの約1.6倍の局所作用を有するとされるブデソニド600 μ gを中等症あるいは重症の患児に28～36ヶ月間の長期投与しても中止すると気道過敏性は再び亢進し、65%は再発⁹⁾する。吸入ステロイド薬を減量・中止する時は、再発を防ぐためクロモグリク酸の吸入¹⁰⁾など抗炎症作用のある抗喘息薬

を併用する。

吸入ステロイド薬の小児気管支喘息の自然寛解(natural outgrow)率を上昇させ得るか否かについては証拠がない。

吸入ステロイド薬による副作用について、副腎皮質機能の抑制はプロピオン酸ベクロメタゾン 400 $\mu\text{g}/\text{日}$ 以下では抑制が見られないとする報告が多いが、400 $\mu\text{g}/\text{日}$ を超えると報告によって異なり、800~1000 $\mu\text{g}/\text{日}$ 以上では抑制が見られるとの報告が多くなる¹¹⁾。

吸入ステロイド薬の成長発育への影響については、影響を与えないとの報告が多くプロピオン酸ベクロメタゾン1500 $\mu\text{g}/\text{日}$ でも影響はなかった⁶⁾との報告もあるが、二重盲検・偽薬を対照とした軽症~中等症¹²⁾および軽症¹³⁾への多施設試験でプロピオン酸ベクロメタゾン336 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、400 $\mu\text{g}/\text{日}$ の投与で、年1cm程度成長を抑制したと報告され、思春期までの成長過程にある軽症患者への吸入ステロイド薬の導入に慎重な考え方もある。一方、ブデソニド200 $\mu\text{g}/\text{日}$ の投与で投与開始後1年間は成長速度が1.1cm程度有意に減少するものの、その後の減速は認められない¹⁴⁾との報告や、ブデソニドの長期治療を行って成人に至った患児(1日平均投与量412 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、110~877 μg 、平均投与期間9.2年間)で投与開始後1年間は成長速度が1.1cm程度有意に減速するが、その後は標準成人身長に達した¹⁵⁾との報告もある。

その他、嗄声や口腔内カンジダ症が稀にみられる¹⁶⁾。白内障は、成人では使用でリスクが高まる¹⁷⁾が、小児での報告は見あたらなかった。

吸入ステロイド薬の成長過程にある小児の気管支・肺組織に対する影響に関する報告は見あたらなかった。

慢性軽症~中等症の長期管理薬の第一選択薬について、米国アレルギー喘息免疫学会・研究グループ(1998年)は、6歳以上65歳までの患者にテオフィリン(投与量：血中濃度8~15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に維持)とプロピオン酸ベクロメタゾン(投与量：336 $\mu\text{g}/\text{日}$)を1年間の投与して検討(二重盲検、多施設、ランダム化試験)し、臨床効果はプロピオン酸ベクロメタゾンの方が有意に優れているがその差はそれほど大きくなく、副作用は、テオフィリンは頭痛などや悪心など胃腸症状の出現率が高く、プロピオン酸ベクロメタゾンでは嗄声、咽頭カンジダ症と副腎皮質機能抑制、成長速度の減速があった。効果対リスク比に配慮し、成人ではプロピオン酸ベクロメタゾンが第一選択薬になるが、小児では他の抗炎症薬でコントロールできない症例が適応になろう¹⁸⁾としている。

プロピオン酸ベクロメタゾン吸入の際は、有効に吸入し、また、副作用を避けるため、吸入補助器具(スパーサー)を使用して、吸入後はうがいをする。

定量噴霧式吸入ステロイド薬の服薬コンプライアンスは悪く、例えば、軽症喘息では吸入開始後3~9ヶ月の間に約54%程度に低下し、朝の吸入が抜ける傾向が強¹⁹⁾、使用にあたっては患者・家族への教育が重要で、急激な減量・中止による喘息悪化に注意する必要がある。

(ブデソニドはわが国では未承認である。)

結論

吸入ステロイド薬は、発作を予防し、気道過敏性を改善し、抗炎症効果が強く気道のリモデリングを抑制し、中等症から重症の喘息治療欠かせない薬剤であるが、他抗喘息薬と併用して維持量は必要十分量にとどめるべきであり、中止すると再発する事が多く、減量や中止に当たってはクロモリン吸入など抗炎症作用のある抗喘息薬を併用する。使用にあたっては、患児の服薬の維持に務める必要がある。

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン 1) 方法 2) 観察期間(導入+試験) 3) その他(効果判定など)	結果・考案・副作用	評価
Calpin 1997 ¹⁾	1) 24論文 2) 0~16歳 3) Medlineの1966~1996年の吸入ステロイド薬に関する論文	1) メタ分析(英文ランダム・プラセボ対照・二重盲検) 2) 4~88週 3) 症状改善, 併用薬, 肺機能	1) 相対症状改善率50% 2) 相対 β_2 刺激薬使用減少率37% 3) 相対経口ステロイド使用減少率68% 4) 絶対平均PFR増加38L/min, 予測PFR絶対改善率11% 4) 400 μ g/日越すとわずかな副作用の報告がある	I A
Pederson 1995 ²⁾	1) 404 2) 6-18 3) 中等症・重症	1) ブデソニド(200, 400, 800 μ g/日)(ランダム・プラセボ対照・平行・二重盲検・多施設) 2) 12週 3) 症状, 肺機能, 血漿コチゾール	1) 昼の発作量依存的に改善, 夜間発作200=800 2) 朝PFR量依存的に改善 3) β_2 刺激薬の追加投与量依存的に減少 4) 副作用, 下垂体-副腎皮質機能に異常なし	II B
Waalkens 1993 ³⁾	1) 28(対照8:減量中止20) 2) 11-18 3) 中等症・重症	1) ブデソニド600 μ g/日投与2ヶ月以内に減量中止(ランダム・プラセボ対照・二重盲検)サルブタモール定期吸入併用 2) ブデソニド(28~36ヶ月)+減量中止(2ヶ月以内)+プラセボ4ヶ月	1) 中止の8例が脱落(7例悪化で脱落) 2) 併用 β_2 刺激薬使用頻度有意に増加, 経口ステロイドを要する悪化は中止群のみ5例 3) ブデソニド中止でPFR, 気道過敏性有意に悪化	II A

吸入ステロイド薬

- 1) Calpin C, Macarthur C, Stephens D et al: Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systemic review of the literature. J Allergy Clin Immunol 1997 ;100: 452-7. (評価I, A)
- 2) Shapiro G, Bronsky EA, LaForce CF et al: Dose-related efficacy of budesonide administered via a dry powder inhaler in the treatment of children with moderate to severe persistent

- asthma. *J Pediatr* 1998; 132: 976-82. (評価II, A)
- 3) Pedersen S, Hansen OR: Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: A dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ;95: 29-33. (評価II, B)
 - 4) Shapiro G, Mendelson L, Kraemer MJ, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K, Smith JA. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) in young children with inhaled steroid-dependent, persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 102: 789-96. (評価II, A)
 - 5) Yiallourous PK, Milner AD, Conway E et al: Adrenal function and high dose inhaled corticosteroids for asthma. *Arch Dis Child*, 1997; 76: 405-10. (評価II, B)
 - 6) Fitzgerald D, Van Asperen P, Mellis C et al.: Fluticasone propionate 750 micrograms/day versus beclomethasone dipropionate 1500 micrograms/day: comparison of efficacy and adrenal function in paediatric asthma. *Thorax*, 1998; 53: 656-61. (評価II, B)
 - 7) 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: 1412-8. (評価II, A)
 - 8) Ukena D, Harnest U, Sakalauskas RE et al.: Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma. *Respir J* 1997; 10: 2754-60. (評価II, A)
 - 9) Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD et al: Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (Budesonide) in children with asthma result in deterioration. *Am Rev Respir Dis*, 1993; 148: 1252-7. (評価II, A)
 - 10) Petersen W, Karup-Pedersen F, Friis B et al.: Sodium cromoglycate as a replacement for inhaled corticosteroids in mild-to-moderate childhood asthma. *Allergy*, 1996; 51: 870-5. (評価II, A)
 - 11) Dluhy RG: Effect of inhaled beclomethasone dipropionate and budesonide on adrenal function, skin changes and cataract formation. *Respir Med*, 1998; 92 Suppl B: 15-23. (評価I, B)
 - 12) Tinkelman DG, Reed CE, Nelson HS et al: Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children. *Pediatrics*, 1993; 92: 64-77. (評価II, B)
 - 13) Doull IJ, Freezer NJ, Holgate ST : Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995; 151: 1715-9. (評価II, B)
 - 14) No author listed: Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1054-63.

(評価 II, B)

- 15) Agertoft L, Pedersen S: Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Eng J Med* 2000; 343: 1064-9. (評価 IV, B)
- 16) Toogood JH, Jennings B, Greenway RW et al.: Candidiasis and dysphonia complicating beclomethasone treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65: 145-153. (評価IV, B)
- 17) Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR: Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med*, 1997; 337: 8-14. (評価II, C)
- 18) Reed CE, Offord KP, Nelson HS et al.; Aerosol beclomethasone dipropionate spray compared with theophylline as primary treatment for chronic mild-to-moderate asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Beclomethasone Dipropionate-Theophylline Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(1 Pt 1): 14-23. (評価 II, A)
- 19) Jonasson G, Carlsen KH, Mowinckel P.: Asthma drug adherence in a long term clinical trial. *Arch Dis Child*. 2000; 83: 330-3. (評価II, A)

4-3-4. 抗アレルギー薬

前文

本稿の作製に当たって、Advanced Pub Medを用い、項目毎に小児のランダム・対照試験の検索を行い、約50以上の文献が得られない場合は、全年齢層に拡大、それでも十分な文献が得られない場合はmedlineで非ランダム・対照試験についても検索し、抄録(表題のみの場合は表題)を読み、小児の β_2 刺激薬使用について全論文を読む必要があると思われた文献についてはこれを求め、評価し、採否を決定した。原則として、英文原著論文を対象とした。

現在、わが国の小児で適応が認められている吸入抗アレルギー薬はメディエーター遊離抑制薬のクロモリン、経口抗アレルギー薬は、メディエーター遊離抑制薬のトラニラスト、レピリナスト、ペミロラスト、メディエーター遊離抑制作用とヒスタミン H_1 拮抗作用を併せ持つ、ケトチフェン、アゼラスチン、オキサトミド、メキタジン、ロイコトリエン拮抗薬のプラナルカストである。

欧米では、ロイコトリエン拮抗薬のモンテルカスト、ザフィルカストが経口抗アレルギー薬として評価され、論文が増えつつある。

現在、わが国の小児気管支喘息に使用されている抗アレルギー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、クロモリン、ケトチフェンを除き限られたものになっており、多くは和文によらざるを得なかった。

1. 経口抗アレルギー薬

推奨：経口抗アレルギー薬の適応は、軽症及び中等症が適応で、6～10週で効果が認められない場合は、他の抗アレルギー薬に変更するか、他の治療法に変更する。

科学的根拠

気管支喘息における抗アレルギー薬の効果は、喘息発作の抑制作用、気管支拡張薬の節減効果、肺機能、さらにアレルギー性気道炎症の指標でとらえることができる。

小児において肺機能検査が低年齢では実施が困難であり、アレルギー性気道炎症を直接とらえることにも困難があることから、発作の抑制作用、気管支拡張薬の節減効果から評価されることが多い。

小児で使用される経口抗アレルギー薬の多くは、わが国で開発された。これらの評価は、全

一般的な薬効の評価は、全般改善度判定(試験薬投与後、臨床症状、併用薬の使用状況を対照観察期間と比較し、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化)で、多くは判定された。これに患児或いは保護者の印象が加味されて、最終全般改善度が、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、の5段階で多くは判定されている。

さらに、副作用の発現の有無から概括安全度が判定され、概括安全度と最終全般改善度から、最終的に、有用度が、極めて有用、有用、やや有用、有用性がみられない、好ましくない、の5段階で判定されることが多い。最終的な有用度の判定は、試験医師により、多因子から総合判定されることになる。

薬効は、発作点数・併用薬の変化、肺機能やこれから判定した全般改善度、最終全般改善度から判断できる。

小児で使用される経口抗アレルギー薬は、喘息の治験報告では成人より小児で有用性が約2倍程度高く評価されている¹⁾。

メディエーター遊離抑制薬に分類されるトラニラスト²⁾、レピリナスト³⁾、ペミロラスト⁴⁾の二重盲検比較多施設試験は軽症～重症を対象に治験が行われ、トラニラスト以外はトラニラストを対照として行われている。発作抑制効果は、大発作については対照期間の発作回数が少なく抑制効果の判定は困難である^{3)、4)}。小発作、中発作回数の減少効果と併用薬減少効果は気管支拡張薬内服回数^{3)、4)}、吸入⁴⁾で2～4週以内に認められるが、肺機能は6週以内では有意な肺機能の改善は認められていない⁶⁾。副作用はトラニラストの出血性膀胱炎などである。

抗アレルギー薬でヒスタミンH₁拮抗薬に分類されるケトチフェン、アゼラスチン、オキサトミド、メキタジンはメディエーター遊離抑制作用と同時に抗ヒスタミンH₁作用を有する。小児気管支喘息ではアトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎を合併していることが多い。ヒスタミンH₁拮抗薬は、これらを合併している喘息の場合、これらの諸症状に対する早期の改善効果も、同時に期待される。

ケトチフェン⁵⁾、オキサトミド⁶⁾はプラセボを対照とした二重盲検比較多施設試験があり、メキタジンはオキサトミドを対照とした二重盲検比較多施設試験⁹⁾がある。アゼラスチンは小児を対象とした試験は非盲検非対照試験⁷⁾のみで二重盲検比較多施設試験は見あたらなかったが、成人においてプラセボを対照とした二重盲検比較多施設試験⁸⁾で有効性が認められている。ケトチフェン以外は軽症・中等症患者を対象として行われている。

発作回数の減少は投与開始後2週⁹⁾～6週⁹⁾頃から認められるようになり、併用薬減少効果は β 刺激薬服用回数⁵⁹⁾、テオフィリン薬⁵⁾で認められ、肺機能は6週⁵⁾～2、3ヶ月後⁶⁾から有意な改善が認められる。

副作用は、眠気の出現、オキサトミドの錐体外路症状、アゼラスチンの苦味などが主なものである。

ロイコトリエン受容体拮抗薬であるプランルカストはオキサトミドより早期に薬効が得られ、

1～2週で肺機能改善¹⁰⁾が認められている。併用薬の減少効果は、4週間の投与では、 β_2 刺激薬吸入・内服回数の減少は認められるが、テオフィリン薬の減少効果は認められていない¹⁰⁾。

国際喘息ガイドラインでは、ケトチフェンに関する報告の結果は一様でないが、小児やアトピー素因を持つ若年成人で最も有効性が高いとし、その他のメディエーター遊離抑制薬、ヒスタミン H_1 拮抗薬についてはさらに検討が必要で、ヒスタミン H_1 拮抗薬(テルフェナジンなど)は有効性が低く、喘息に対する長期維持量療法薬として勧められない¹¹⁾としている。一方、成人ではあるが、アトピー型喘息にケトチフェンとプラセボを盲検法で投与、投与前後に気管支粘膜生検を行い、ケトチフェンは有意に症状、肺機能、気道過敏性を改善し、組織学的に気道アレルギー性炎症を抑制したと報告¹²⁾され、ケトチフェン長期投与によるアトピー性皮膚炎患児の喘息発症予防効果を二重盲検法により確認¹³⁾しており、アトピー型が大半を占める小児気管支喘息では有効性が高いと推測される。

各薬剤の有効性は、論文を並べることによって単純に比較することはできない。試験対象や試験季節が同一でなく、小児気管支喘息は季節性の変動が大きいいため、短期間の試験では、実施季節によって結果が異なってくることも推測される。

経口抗アレルギー薬の1剤が無効である場合、他剤の有効性について、これまでのところ、明確な結論は得られていない。

異なる薬効を有する抗アレルギー薬の併用効果について、結論は得られていない。

多くの抗アレルギー薬の効果発現は、小児ではまず発作回数の減少、次いで β_2 刺激薬の投与回数の減少として観察される。プラナルカスト以外では、肺機能の改善には6～10週⁵⁾⁶⁾⁸⁾以上必要と考えられ、わが国で行われた二重盲検比較試験の効果判定期間は短すぎる可能性があり、肺機能による効果判定は投与開始後2～3ヶ月たった時点でおこなうのが適切と考えられる。

(モンテルカスト、ザフィルルカストはわが国では未承認)

結論

抗アレルギー薬の効果発現は、小児ではまず発作回数の減少、ついで β_2 刺激薬の頓用回数の減少として観察される。肺機能による効果判定は投与開始後2～3ヶ月たった時点でおこなう。

2. 吸入抗アレルギー薬

推奨：クロモリン(DSCG)は気道炎症の改善に有効で、早期導入が望ましく、中等症以上では小量の β_2 刺激薬サルブタモール吸入薬を加えて定期的に吸入することにより、発作の抑制効果が期待できる。

科学的根拠

クロモリンの薬理効果は、主に、肥満細胞からのケミカルメディエーター遊離と気道アレルギー性炎症を抑制して、即時型および遅発型アレルギー反応を抑制、気道過敏性を改善すると考えられている。抗原特異的の反応のみならず、冷氣や運動、亜硫酸ガス曝露による気管支収縮も抑制する。

クロモリンは、スピンヘラーを用いるカプセル剤、定量噴霧式吸入剤、吸入液の3つの剤型がある。

臨床的に小児気管支喘息の中等症、重症でも有効¹⁴⁾¹⁵⁾で、併用薬の減量効果、症状の改善、肺機能の改善が認められ¹⁵⁾、軽症、中等症のステロイド吸入薬の減量・中止をテルブタリンMDIとの併用で¹⁶⁾可能とし、重症でケトチフェン、クロモリン各単剤で無効の場合、併用で有効性が高まる¹⁷⁾。小児気管支喘息で、 β_2 刺激薬吸入による対症療法では肺機能、気道過敏性は改善されず、軽症であっても抗炎症作用のあるクロモリンまたはステロイド吸入薬¹⁸⁾或いは経口抗アレルギー薬の併用が勧められる。

クロモリンの喘息治療への導入は、長期の観察結果から発症早期であるほど有効性が高く長期の経過後は有効性が低下する¹⁹⁾、とされる。

重症、難治性喘息にクロモリン吸入液に少量のサルブタモール吸入液を混じて定期的に吸入させることによって著効を呈したと報告²⁰⁾され、わが国では小児気管支喘息患者に広く普及した療法となっている。その長期臨床効果について盲検・比較対照試験を欠くが、重症を対象にした4週間のクロモリン吸入液単独(D)、クロモリン+サルブタモール吸入液(DS)、サルブタモール吸入液単独(S)、1日2回投与による各4週の盲検・ランダム化交叉比較試験²¹⁾では、各群とも対照期間より有意に発作点数、治療点数、喘息点数は減少し、後半2週で発作点数以外、DS群が、D、S群より有意に低く、発作点数はDS、S群差がなく、D群より低かった。交叉試験の結果は、washout期間が短く、参考として成績のみが記載されている。軽症、中等症の小児気管支喘息に対するのテルブタリン通常量吸入液とクロモリン吸入液の1日3回の吸入による各8週の盲検・交叉比較試験では、クロモリン、クロモリン+テルブタリンがテルブタリン単独よりピークフロー値、気道過敏性とも改善したが、クロモリンとテルブタリン同時に投与することによる相加効果は認められていない²²⁾。

主な副作用は、吸入時の咳嗽、喘息発作誘発である。

結論

クロモリン吸入療法は小児気管支喘息発症早期から行うことにより、発作の予防、気道過敏性の改善が期待される。重症、難治性喘息に対する長期のクロモリン吸入液+少量のサルブタモール吸入液定期吸入療法効果については、さらに科学的根拠となる検討が必要である。

1. 経口抗アレルギー薬

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
塩田ら 1978 ²⁾	1) 277 2) 小児 3) 軽症～重症 軽症 27% 中等症 53% 重症 19%	1) トラニラスト5mg, 10mg/日(二重盲検・プラセボ対照・多施設) 2) 2+4週 3) 発作点数, その他臨床症状, 薬剤使用量	1) 全般改善度(中等度改善以上) トラニラスト 10mg 36% > 5mg 25%・プラセボ18%, 軽度改善以上 トラニラスト10mg 62%・5mg 66% > プラセボ34% 有用率(有用以上) トラニラスト > プラセボ 2) 低年齢ほど有効率高い 3) 5mg, 10mgで有意差なし 4) 中等症で有用度有意に高い 4) (気管支拡張薬+ステロイド薬) 治療点数の有意な減量効果なし	II B
馬場ら 1989 ³⁾	1) 199 2) 1～17 3) 軽症～重症 軽症 21% 中等症 65% 重症 14%	1) M群:レピリナスト(50～150mg, 1日2回)とT群:トラニラスト(20～80mg, 1日3回) (二重盲検・比較・多施設) 2) 2+6週 3) 発作点数, 臨床症状, 肺機能	1) 最終全般改善度(改善以上) M (70.8%) > T (54.4%) p < 0.05 2) 両剤:小・中発作回数有意に減少 3) 肺機能6週:群内前後で有意差なし 4) 治療点数:気管支拡張薬内服のみ群内, 有意な減少 3) 層別最終改善度(重症度別) 中等症:M > T (p < 0.05), 軽症・重症:MT間有意差なし	II B
馬場ら 1989 ⁴⁾	1) 220 2) 1 ≤ (体重 10kg ≤) 3) 軽症～重症 軽症 25% 中等症 62% 重症 13%	1) T:トラニラスト4.1～6.0 mg/kg/日, P:ベミロラスト0.3～0.6mg/kg/日 (二重盲検・比較・多施設) 2) 2+6週 3) 発作点数, 臨床症状	1) 最終全般改善度(改善以上) P (61.1%) > T (47.0%) p = 0.0234 (U-test) 2) 両群, 気管支拡張薬内服, 吸入回数有意に減少, 群間比較:有意差なし	II B
Rackhamら 1989 ⁵⁾	1) 138 2) 5～17 3) 軽症～中等・重症 軽症 37% 中等症・重症 63%	1) ケトチフェン1mg2回/日(二重盲検・プラセボ対照・多施設) 2) 4週+6ヶ月 3) 発作点数, PFR, 救急室受診 併用薬(テオフィリン, β ₂ 刺激薬)減量・中止	1) テオフィリン減量, 中止:ケトチフェン > プラセボ 2) 肺機能改善率:ケトチフェン > プラセボ, 改善開始時期ケトチフェン, プラセボより早期 3) ケトチフェン6週からPFR(夜), 10週からPFR(朝)有意に改善 4) 医師, 患者の有用度評価 ケトチフェン > プラセボ 5) 救急受診回数, 上気道感染	II A

			受診回数ケトチフェン<プラセボ	
Chiuら 1997 ⁶⁾	1) 64 2) 5~16 3) 軽症~中等症	1) オキサトミド1~2mg/kg/日(二重盲検・プラセボ対照・3施設) 2) 1+16週 3) 発作点数, 肺機能, 血清ECP, IgE, IgG4	1) オキサトミド群で有意に発作点数減少, 血清ECP低下 2) 発作点数有意な減少6週と10週以降から, 肺機能改善2~3ヶ月後から 3) IgE, IgG4は変動せず	II B
馬場ら 1988 ⁷⁾	1) 111 2) 3~15 3) 軽症~重症 軽症 9% 中等症 74% 重症 17%	1) アゼラスチン6歳未満1mg2回/日, 6歳以上2mg2回/日(非盲検・非対照・多施設 至適用量検討) 2) 2+6週 3) 発作点数, 医師判定, 患者印象	1) I群(0.049~0.110mg/kg) II群(0.110~0.170mg/kg) III群(0.170~0.240mg/kg) では, II群が大発作, 中発作の改善がよい. 2) 全般改善率(改善以上)4週50.0~55.8%, 6週50.0~57.4%	III C
三河ら 1993 ⁹⁾	1) 192 2) <15(体重8kg≦42≧kg) 3) 軽症~中等症 軽症 34.9% 中等症 65.1% 重症 (1名)	1) M:メキタジン0.20~0.31mg/kg/日, O:オキサトミド0.83~1.38mg/kg/日(二重盲検・比較・多施設) 2) 2+6週 3) 発作点数, 臨床症状	1) 最終全般改善度(中等度改善以上) M(76.1%)>O(55.6%) p=0.0034(χ^2 二乗), p=0.083(Wilcoxon 2標本) 2) 両群, 気管支拡張薬服用回数有意に減少。群間:比較有意差なし	II B
三河ら 1997 ¹⁰⁾	1) 202 2) <16(体重12kg≦45kg) 3) 軽症~中等症 軽症 19.3% 中等症 79.7% 重症(2名)1.0%	1) P:プランルカスト7mg/kg/日, オキサトミド1mg/kg/日(二重盲検・プラセボ対照・多施設) 2) 2+4週 3) 発作点数, 臨床症状, 肺機能	1) 最終全般改善度(中等度改善以上) P(71.4%)>O(37.2%) p=0.0001(U-test) 2) O群よりP群早期に改善 3) PFR:P群は有意に上昇 4) 併用薬減量効果:P群が群内で β_2 刺激薬吸入, 内服有意に減少させた(群間有意差なし)	II B

2. クロモリン

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
MacLeanら 1973 ¹⁴⁾	1) 56 2) 5~20 3) 重症(24例ステロイド投与中, 12例長期入院中)	1) 二重盲検・プラセボ対照・交叉・単施設 2) 2週+4週(試験)+1週(休薬)+4週(試験) 3) 臨床症状, 治療, 肺機能	1) 臨床症状: プラセボ<DSCG 2) DSCG: 気管支拡張薬・キサンチン薬減量効果 3) DSCG: FEV1有意に改善	II B
Koigら 1996 ¹⁹⁾	1) 175 2) 平均6.5(0.2~16.8)(試験開始時年齢) 3) 軽症 48% 中等症 33% 重症 19%	1) 回顧的研究 2) 6ヶ月以上当該施設で治療 初診後2年以上経過 3) 臨床症状, 肺機能	1) DSCG< β_2 刺激薬頓用(症状, 入院) 吸入ステロイド< β_2 刺激薬頓用(救急受診, 入院) 2) 肺機能: DSCG, ステロイド吸入で改善 DSCG導入が遅いと臨床経過, 肺機能改善が悪いが, ステロイド吸入ではこのようなことはない	IV B
古庄ら 1991 ²¹⁾	1) 232 2) 小児 3) 中等症・重症	1) 非盲検・ランダム・交叉・多施設 2) 4週観察+4週+4週 A-1: サルブタモール(salb)→DSCG+salb A-2: DSCG+salb→salb B-1: DSCG+salb→DSCG B-2: DSCG→DSCG+salb 3) 臨床症状, 治療点数	1) 全般改善度 salb+DSCG>DSCG(試験期間1) 2) 発作点数(試験期間1の後半2週) DSCG>salb+DSCG 3) 治療点数, 喘息点数(発作点数+治療点数) salb>DSCG+salb DSCG>DSCG+salb	II C
Shapiroら 1988 ²²⁾	1) 27 2) 6~12 3) 軽症~中等症	1) 盲検・ランダム・交叉 i) DSCG液+テルブタリン(tel)吸入(プラセボ) ii) tel+DSCG(プラセボ) iii) tel+DSCG 2) 8+8週 3) 臨床症状, 治療, 肺機能	1) 咳嗽: DSCG<tel 2) PFR(朝): DSCG+tel>tel 3) PFR(夕): DSCG+tel, DSCG>tel 4) 気道過敏性 DSCG+tel, DSCG<tel 5) 薬剤頓用回数: 有意差なし	II C

経口抗アレルギー薬文献

- 1) 岩崎栄作, アレルギー疾患治療の現状, 抗アレルギー薬の位置づけ, 小児科臨床 1991; 27: 1115-1122. (評価I, A)
- 2) 塩田浩政, 中山喜弘, 村野順三ら, N-5'の小児気管支喘息に対する薬効検定, 多施設二重

- 盲検法による. 小児科臨床 1978; 31: 2514 - 2526. (評価II, B)
- 3) 馬場 実, 三河春樹, 松本脩三ら. 小児気管支喘息に対する抗アレルギー薬レピリナスト (MY-5116)細粒の臨床評価, トラニラストを対照とした多施設二重盲検比較試験. 小児科臨床 1989; 42:405-433
 - 4) 馬場 実, 三河春樹. 経口抗アレルギー薬TBXドライシロップの小児気管支喘息に対する臨床的研究—トラニラストを対照とした多施設二重盲検比較試験. 小児科臨床 1991; 44:1071-1093. (評価II, B)
 - 5) Rackham A, Brown CA, Chandra RK et al. A Canadian multicenter study with Zaditen (ketotifen) in the treatment of bronchial asthma in children aged 5 to 17 years. J Allergy Clin Immunol 1989; 84: 286-96. (評価II, A)
 - 6) Chiu CP, Huang JL, Lin TY et al. Double-blind placebo-controlled study of oxatomide in the treatment of childhood asthma. Acta paed Sin 1997; 38: 14-20. (評価II, B)
 - 7) 馬場 実, 飯倉洋治, 前田和一ら. 小児気管支喘息に対するアゼプチンR(塩化アゼラスチン)の臨床評価, 至適用量の検討. 小児科臨床 1988; 41: 1395-1410. (評価III, B)
 - 8) Azelastine-Asthma Study Group. An evaluation of the efficacy and safety of azelastine in patients with chronic asthma. J Allergy Clin Immunol 1996 ; 97: 1218-24. (評価 : II, B)
 - 9) 三河春樹, 馬場 実. 小児気管支喘息に対する抗アレルギー薬メキタジンシロップの臨床的検討, オキサトミドを対照とした電話登録法による比較試験. 小児科臨床1993 43: 967-982. (評価II, B)
 - 10) 三河春樹, 馬場 実, 中島光好. 小児気管支喘息に対するロイコトリエン受容体拮抗剤プラシルカスト ドライシロップの臨床評価, オキサトミド ドライシロップを対照とした二重盲検試験. 臨床医薬 1997 13: 423 - 456. (評価II, B)
 - 11) National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report. National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Publication 95-3659, 1995,1-178. (評価VI, B)
 - 12) Hoshino M, Nakamura Y, Shin Z, Fukushima Y. Effects of ketotifen on symptoms and on bronchial mucosa in patients with atopic asthma. Allergy 1997; 52: 814-20. (IV, B)
 - 13) 飯倉洋治, 馬場 実, 三河春樹, 西間三馨ら. 小児気管支喘息発症予防に関する研究—ketotifen二重盲検群間比較法による検討. アレルギー 1991; 40(2): 132-40 (評価II, A)

クロモリン文献

- 14) MacLean WL, Lozano JL, Hannaway P et al. Cromolyn treatment of asthmatic children. Am J Dis Child 1973 ; 125: 332 - 337. (評価 II, B)

- 15) Eigen H, Reid JJ, Dahl R et al. Evaluation of the addition of cromolyn sodium to bronchodilator maintenance therapy in the long-term management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 612-21. (評価II, A)
- 16) Petersen W, Karup-Pedersen F, Friis B et al.: Sodium cromoglycate as a replacement for inhaled corticosteroids in mild-to-moderate childhood asthma. *Allergy* 1996; 51: 870-5. (評価II, A)
- 17) Osvath P, Endre L: Comparison of Zaditen-Intal and combined prophylaxis in asthmatic children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1983; 11: 24-7. (評価II, B)
- 18) Kraemer R, Modelska K, Aebischer CC et al.: Comparison of different inhalation schedules to control childhood asthma. *Agents Actions Suppl* 1993; 40: 211-21. (評価II, B)
- 19) Koig P, Shaffer J. The effect of therapy on long-term outcome of childhood asthma: A possible preview of the international guidelines. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1103 - 1111. (評価III, B)
- 20) 西川 清：重症，難治性喘息群に対するDisodium Cromoglycate(DSCG)+Salbutamol吸入液のregular useの効果について. *日小ア誌* 1988; 2: 60-68. (評価 III, B)
- 21) 古庄巻史，西川 清，佐々木 聖ら. 重症・難治性喘息児におけるD S C G +Salbutamol吸入液の定期吸入療法—多施設によるControlled Study. *小児科臨床* 1991; 44: 2127 -21458. (評価II, C)
- 22) Shapiro GG, Furukawa CT, Pierson WE et al: Double-blind evaluation of nebulized cromolyn, terbutaline, and the combination for childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 449-54. (評価II, C)