

4-4. 乳幼児喘息の管理と治療

前文

最近、我が国では、アレルギー疾患発症の低年齢化が進んでいると言われている。その理由は、現在のところ明らかではないが、環境因子の急激な変化や遺伝的要因も関与していると考えられている。アトピー素因をもった乳幼児は、この時期、免疫学的に食物アレルギーや吸入アレルギーの感作をうける時期である。呼吸器系は、解剖学的に、気管支や細気管支の構造が脆弱で、気管支平滑筋の発達も未熟なため、末梢気道のコンダクタンスが著しく小さく、また、気管支粘液腺の単位面積当たりの数が多く、分泌物の産生が多いなどの特徴を有している。そのため、呼吸機能では、年長児や成人と比較して、末梢気道の抵抗が大きく、換気障害を起こしやすく、容易に気道狭窄や肺虚脱を起こすという特徴がある。また、乳児では、薬物代謝機構が未熟で、中枢神経系も成熟段階にあるためテオフィリンでは痙攣を来しやすく、薬物投与には細心の注意を要する。以上の様な特徴を十分に理解し、乳幼児喘息の管理と治療に当たることが重要である。

欧米では、乳幼児喘息の管理と治療に、吸入ステロイドであるベクロメタゾン、ブデソニドやフルチカゾンが、MDI（定量噴霧）や液剤をネブライザーにて用いられ、その有用性が論じられている。しかし、わが国では、これら薬剤や剤形が認可されていないものもあり、さらに吸入ステロイド自体の、乳幼児の安全性に関して結論が出ていないとの理由から、年長児と同様に、乳児でも少なくとも中等症以上が対象となりうる。

本章では、乳幼児喘息について、まず発症因子や病態からみた発症予防ならびに管理と、薬物による治療にフォーカスをあてて、その適切な方法を論じた。

1) 乳幼児喘息の発症因子と病態からみた発症予防ならびに管理

推奨：乳幼児喘息の発症危険因子として、母親の妊娠中ならびに育児中の喫煙、生後1歳未満での下気道感染、特にRSウイルス感染による細気管支炎は、喘息発症危険因子として重要である。そのため、受動喫煙の回避と感染予防に注意が必要である。
乳児期におけるアレルギーからの回避は、アレルギー疾患発症の予防に有用である。

科学的証拠

乳児喘息の発症に関連して、親の喫煙と、喘息あるいは気道過敏性の亢進との関連について検討がなされている¹⁻³⁾。喫煙の有無については、親からアンケート調査にて確認しているものがほとんどであるが、タバコの受動喫煙量を、尿中のコチニン量を測定することにより推定し

ている報告もある⁴⁾。報告されている全ての研究で、乳児の受動喫煙は喘鳴性疾患の発症ならびに気道過敏性の亢進に対する危険因子であると述べられている^{2~3)}。また、母親の妊娠中の喫煙に関しても、発症因子として重要であると言及されている¹⁾。特に、家族歴で喘息のある家系においては注意を要することが加えられている。

生後1年以内の下気道感染、特にRSウイルスによる細気管支炎の罹患は、家族歴でアレルギー疾患を有する場合には、その後の喘息ないしは反復する喘鳴の発症および一般的なアレルギーの感作成立において重要である^{5~7)}。

アレルギー疾患発症の予防に関しては、食物アレルギーの除去^{8~10)}だけでなく吸入アレルギーの回避も重要で、2歳までの喘息発症の予防となり得るとの報告がみられる^{8, 11~12)}。乳児期においても吸入アレルギーとして重要なものは、室内塵ダニであり、特に、乳児が接する時間の多いベッドにおいて曝露量が多いため注意を要する^{13~14)}。

2) 乳児喘息の薬物による治療と管理

推奨：

- 1) 乳幼児喘息においても、キサンチン製剤や β_2 刺激薬は気管支拡張効果をもたらし、喘息症状の軽減、QOLの改善に効果が期待できる。乳児期、キサンチン製剤のクリアランスは悪いため、低投与量から開始し、血中濃度をモニタリングしながら至適投与量を決める。また、痙攣を来しやすい乳児に対しては、細心の注意が必要である。
- 2) 少なくとも中等症以上の症例に対して、ベクロメタゾンの吸入は、副作用の発現も少なく、喘鳴症状を改善するのに有用である。乳幼児では、スプレーを用いてエアロゾルを吸入させるが、年齢相応のスプレーを選択する必要がある。
- 3) クロモリン(DSCG)の吸入、特に β_2 刺激薬との併用による定期吸入療法は、喘鳴が持続している乳児に対し有効である。DSCG吸入あるいは経口抗アレルギー薬の喘息発作に対する予防効果は、臨床上認められるものの、現在のところ文献的には明らかにはされていない。
- 4) 両親への喘息教育は、治療を改善させ、乳幼児喘息の予後を改善する。

科学的証拠

乳児喘息の治療や管理に関連して、欧米の科学的論文は、年長児と同様に、吸入ステロイドであるブデソニドやフルチカゾンの治療効果や副作用について検討が行われ、その有効性が示されている^{1~4)}。我が国では、未承認の薬剤ではあるが、ブデソニド液のネブライザーによる吸入は、喘鳴が持続している中等症以上の乳児に対し有効であり、短期大量開始による早期治療効果の有用性も報告されている²⁾。乳幼児では、ネブライザーによる吸入が最良と考えられるため、わが国でも早期の認可が待たれる。

乳児や年少児に対して、エアロゾルの吸入療法におけるスプレーの重要性が報告されてい

る⁶⁻⁷⁾。乳児や年少児では、1回換気量が少なく吸気流速が非常に低いため、薬物の吸入量は微量である。低年齢用のプラスチック製スパーサーは、使用が簡便で、操作性も良いが、静電気による投与量の変動が起きる可能性が指摘されている。その点、金属スパーサーは、年齢に依存せずに吸入量の変動が低いとの報告がある⁸⁻⁹⁾。

乳児喘息長期管理において、DSCGの吸入やケトチフェンが、対照群と比較して発作頻度は減少させず、コントローラーの薬物としての意義を否定している報告がある¹⁰⁻¹²⁾。その報告では、DSCGのエアゾルの定期吸入をフェイスマスクつきのスパーサーで行っているが、我が国においては、ネブライザーを用いた吸入療法が一般的であり、上記の結論の是非に関しては今後の検討が必要である¹³⁾。また、わが国では、 β_2 刺激薬と併用した定期吸入療法が行われ、有効性が示されているが¹⁴⁾、併用する β_2 刺激薬は、短時間作用性のサルブタモールが主体であり¹⁵⁻¹⁸⁾、長期連用による影響に関しては今後の検討が待たれる。

キサンチン製剤は、生後1年未満の乳児期は、クリアランスの変動が大きいため、低投与量から開始すべきである¹⁹⁻²⁰⁾。特に、血中濃度をモニターリングし、至適投与量を決めることも必要である²¹⁻²²⁾。また、乳児期は、中枢神経系が成熟段階にあり痙攣を来しやすいため、特に痙攣既往の乳児に対しては、細心の注意が必要である。テオフィリン内服中では痙攣持続が長く、抗痙攣剤に反応が悪く、テオフィリン関連痙攣として注意されている²³⁾。

患児の両親への教育、特に文書による喘息管理計画書や喘息教育プログラムを用いた効果的な指導は、入院や救急外来の受診回数を減少させるなど、臨床症状の改善が認められるので重要である²⁴⁻²⁶⁾。

母親の妊娠中ならびに育児中の喫煙は乳幼児気管支喘息の発症因子となりうるか。

| 文献 | 対象 | 1) 状況 2) 方法 3) 観察期間 4) その他 | 結果 | 評価 |
|---------------------------------|----------------------------|---|---|------|
| Stick SMら 1996 ¹⁾ | 500名 生後26-159時間 健康乳児 | 1) 母親が喫煙している乳児は呼吸機能が低く、喘鳴に発展しやすいが、母親の妊娠中の喫煙の影響は不明である 2) 西オーストラリアで500名の健康乳児の呼吸機能検査を行い、母親の喫煙、年齢、高血圧、喘息の家族歴で多変量解析した | 妊娠中での喫煙、母親の高血圧、喘息の家族歴が出生後の肺機能低下と関連していた | IV-A |
| Young Sら 1991 ²⁾ | 63名 4~5週 健康乳児 | 1) 非特異的気道過敏性は、健康乳児でもみられるが、出生直後から存在す | 出生直後から気道過敏性は存在し、喘息の家族歴や親の喫煙が気道反応性の亢進に関連していた | IV-A |

| | | | | |
|--|--|--|--|------|
| | | <p>るかは不明である</p> <p>2) 健康乳児の気道過敏性を測定し、母親や臍帯血IgE、皮膚反応、親の気道過敏性、喘息の家族歴や喫煙歴との関連を検討した</p> | | |
| Dezateux Cら 1999 ³⁾ | <p>101名 男49名 女52名 出生後～12カ月 在胎35週以上で先天異常のない新生児および呼吸器疾患のない乳児</p> | <p>1) 新生児期の気道の発達と機能において環境因子と先天因子の関与が注目されているが、母親の喫煙と乳児喘鳴の関連については明らかではない</p> <p>2) アンケートにて、出生体重、在胎週数、性別、母親の年齢、教育程度、家族歴、喫煙歴を調査した。平均7.7週(4.9～12.6週)で肺機能を行った</p> <p>3) 1年間の観察</p> | <p>1歳未満で喘鳴を認めた児は28名(男17名、女11名)。出生体重、在胎週数、妊娠中の母の喫煙歴、喘息の家族歴に有意差があり、男児の方が女児より喘鳴をおこしやすい傾向であった。喫煙していた母は44名、出生体重、1歳未満で喘鳴リスクに有意差があった。呼吸抵抗は、喘鳴の有無で有意差があり、母の喫煙でも有意差があった</p> | IV-A |
| Chilmonczvk BAら 1993 ⁴⁾ | <p>204名 8カ月～13歳 喘息</p> | <p>1) 親の喫煙曝露は、肺機能を減弱し、喘息の悪化と関連するが、実際のタバコ曝露量に関しては不明である</p> <p>2) タバコ曝露の指標として尿中のコチニン量を測定し、喘息発症との関連を検討した</p> | <p>尿中のコチニン量は、受動喫煙と肺機能の減弱に関連した</p> | IV-A |

アレルギー曝露や感染は乳幼児気管支喘息の発症因子となりうるか。

| 文献 | 対象 | 1) 状況 2) 方法 3) 観察期間 4) その他 | 結果 | 評価 |
|---------------------------------|--|--|---|-------|
| Sigurs Nら 1995 ⁵⁾ | <p>140名 RSV感染47名 コントロール93名 平均3.5カ月 RSV感染者と年齢、性、居住地区で合致したコントロール</p> | <p>1) RSV細気管支炎後の呼吸器症状とIgEの検討では、以前では後方視的であったりコントロールが不十分であった</p> <p>2) 感染後平均1年後、3年後の2回経過観察した</p> | <p>3年後、RSV感染者の23%は気管支喘息(医師により確認された3回以上の喘鳴)を認め、コントロールでは1%であった。IgEもそれぞれ32%と9%と有意に高値であった</p> | III-A |

| | | | | |
|------------------------------------|---|--|---|------|
| Henderson Jら 1999 ⁶⁾ | 9444名 男4893名 女4551名 生後より42か月 喘鳴を起こした児 | 1) 百日咳ワクチンと喘鳴との関連については不明 2) 1991年4月1日から1992年12月31日の間に妊娠した女性に、出生後6か月以内に1回以上の百日咳ワクチンを接種した児を6, 18, 30, 48か月時に喘鳴の有無を調べ、ワクチン接種との関係を検討 | 喘鳴のエピソードを期間とパターンにより分類し評価した。いずれの分類においても、百日咳ワクチン接種と喘鳴の起こる危険性との関係は認めなかった | IV-A |
| Farooqi ISら 1998 ⁷⁾ | 1934名 1975～84年にオックスフォードシャー州で生まれた児 全員 | 1) 小児期の感染とその後のアトピー性疾患の関係は不明 2) 1975～84年にオックスフォードシャー州で生まれた3062名の児で、診療録が完全である1934名を対象に、感染症の診断と治療、予防接種、アトピー性疾患の診断、アトピーの家族歴を後方視的に検討。 | アトピー性疾患の予測因子は、母親のアトピーの有無、百日咳ワクチン接種、2歳以下での経口抗生剤投与が有意差を持っていた。母親の喫煙や人工乳は影響なかった | IV-B |
| Hide DWら 1996 ⁸⁾ | 140名 1～4歳 アトピー性疾患の家族歴のある児を対象に、予防群(58人)とコントロール群(62人) | 1) 乳児期の抗原回避がアレルギー疾患発症に与える影響は明らかではない 2) 予防群では、母親の卵、魚、ナッツの除去あるいは低アレルゲン乳を与え、9か月まで児の離乳食の制限を行った。家庭内のカーペット、クッションに3回ダニ駆除剤を散布した 3) 1, 2, 4歳時に専門医がアレルギー疾患発症の有無を確認し、皮膚テストを行った。 | 4歳時に、抗原の判明したアレルギー疾患、湿疹は、コントロール群の方が有意に多かった。喘息は、2歳時まではコントロール群で有意に多かったが、4歳では差はなかった。 2) 皮膚テストでは、コントロール群で、HD、カビなどの陽性率が高かった。 | II-A |
| 有田昌彦他 1997 ⁹⁾ | 4610名 男2407名、 女2203名 1～2歳 母乳、人工、混合栄養児 | 1) 乳幼児期のアトピー性疾患発症は遺伝因子と環境因子に影響。乳幼児期の栄養法の違いがアトピー性疾患の発症に関与するか不明 2) 平成5年5月～7月の1歳 | 母乳栄養児にアトピー性皮膚炎有症率が高かった 2) 母乳栄養児の気管支喘息有症率は、人工栄養児のものより低かった。 | IV-B |

| | | | | |
|---------------------------------------|---|--|--|------|
| | | と2歳の児4610名のアンケート調査により母乳、人工、混合栄養の3群にわけ、アトピー性疾患の発症との関連を検討。 | | |
| Mallet Eら 1992 ¹⁰⁾ | 177名 カゼイン加水分解乳群92名 牛乳ミルク群85名 0～4歳アレルギー疾患 | 1)加水分解乳によるアレルギー疾患の長期予防効果に関しては不明 2)アレルギー疾患の家族歴をもつ177名を対象に、カゼイン加水分解乳と牛乳ミルク群にランダムに分類 3)4カ月、12カ月、2歳、4歳時にIgE、アレルギー症状の有無を検討。 | 2歳で、カゼイン加水分解乳群92名中18名、牛乳ミルク群では85名中31名でアレルギー症状があり、湿疹で有意差が見られた。4歳でも同様であった。 | II-A |
| Ludviksson BRら 1992 ¹¹⁾ | 179名 18～23カ月 アレルギー疾患 | 1)血清IgAとアレルギー発症との関連は不明 2)臍帯血中のIgE、IgAを測定し18～23カ月でアレルギー疾患の発症を評価。アレルギー疾患は喘息、湿疹、食物アレルギーをスコア化し、また家族歴などをチェックした | 66名(37%)がアレルギーを発症。42名が中等症、24名が重症。IgAは461 μ g/ml以下(25%)、462～869(50%)、870以上(25%)の3群にわけ検討し、IgAが低い群に重症や喘息発症が多かった。IgEとの関連は弱かった。 | IV-B |
| Gold DRら 1999 ¹²⁾ | 499名 12カ月 喘息あるいはアレルギー疾患の親から出生した児 | 1)生後1年以内の喘息発症にかかわる吸入抗原の役割は不明である 2)ポストンにおける喘息あるいはアレルギー疾患の親から出生した児に対し、生後3カ月以内の室内抗原を含む発症因子を多変量解析した 3)1年間 | 19%が2回以上の喘息のエピソードが観察された。生後1年以内の反復する喘息の発症因子として、母親の妊娠中の喫煙、下気道感染、低出生体重と居間におけるゴキブリ抗原が関与していた | IV-A |
| Couper Oら 1998 ¹³⁾ | 72世帯 1カ月児をもつ家庭 | 1)乳児ベッドにおける塵ダニアレルゲン量に関しては不明 2)タスマニアで、乳児の寝室の床1m ² を1分間かけて掃除機でサンプルを採取、寝具類、居間の床からも集めた。家屋の状況に関して湿度、温度を調べた | Der f 1の濃度は平均5.4 μ g/g。単変量解析では、家屋内の湿度、最高気温、掃除の回数、家族の人数とDer f 1と正の相関。多変量解析では、風呂場のかびと正の相関、洗濯物を外で干すことが負の相関 | IV-B |

| | | | | |
|----------------------------------|--|---|--|------|
| | | 3) 1995年10～12月 | | |
| Mahmic Aら 1998 ¹⁴⁾ | 134名 4～12カ月 52名の乳児で咳嗽 を有した児、および 82名で1親等内に 喘息、枯草熱、湿疹 の症状を有する児 | 1) 乳児期のDer P 1の曝 露経路に関しては不明 2) 乳児や親のベッド、居間 の床、sheep skinの4カ 所から、掃除機や空気中 から10～14日間ベトリ皿 でサンプルを集め、濃度 をELISA法にて測定した 3) 1992年10～12月に室内 塵を1回採取 | 全ての乳児が、少なくとも1カ所で、 10 μ g/g以上のDer P 1に曝露され ていた。過ごす時間を積算すると、 69%の乳児がベッドで最も多くの DerP1に曝露されていた。 | IV-B |

乳児喘息の発症因子

- 1) Stick SM, Burton PR, Gurrin L, Sly PD, LeSouef PN. Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet*. 1996; 348: 1060-4. (評価IV-A)
- 2) Young S, Le Souef PN, Geelhoed GC, Stick SM, Turner KJ, Landau LI. The influence of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. *N Engl J Med*. 1991; 324: 1168-73. (評価IV-A)
- 3) Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 403-10. (評価IV-A)
- 4) Chilmonczyk BA, Salmun LM, Megathlin KN, Neveux LM, Palomaki GE, Knight GJ, Pulkkinen AJ, Haddow JE. Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1665-9. (評価IV-A)
- 5) Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Bjorksten B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics*. 1995; 95: 500-5. (評価III-A)
- 6) Henderson J, North K, Griffiths M, Harvey I, Golding J. Pertussis vaccination and wheezing illnesses in young children: prospective cohort study. The Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Team. *BMJ*. 1999; 318: 1173-6. (評価IV-A)
- 7) Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax*. 1998 ; 53: 927-32. (評価IV-B)
- 8) Hide DW, Matthews S, Tariq S, Arshad SH. Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy*. 1996; 51: 89-93. (評価II-A)
- 9) Arita M, Mikawa H, Shirataka M, Takahashi K, Hayasawa H, Tomita M. Epidemiological

research on incidence of atopic disease in infants and children in relation to their nutrition in infancy Arerugi. 1997; 46: 354-69. (評価IV-B)

- 10) Mallet E, Henocq A. Long-term prevention of allergic diseases by using protein hydrolysate formula in at-risk infants. J Pediatr. 1992; 121: S95-100. (評価II-A)
- 11) Ludviksson BR, Eiriksson TH, Ardal B, Sigfusson A, Valdimarsson H. Correlation between serum immunoglobulin A concentrations and allergic manifestations in infants. J Pediatr. 1992; 121: 23-7. (評価IV-B)
- 12) Gold DR, Burge HA, Carey V, Milton DK, Platts-Mills T, Weiss ST. Predictors of repeated wheeze in the first year of life: the relative roles of cockroach, birth weight, acute lower respiratory illness, and maternal smoking. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160: 227-36. (評価IV-A)
- 13) Couper D, Ponsonby AL, Dwyer T. Determinants of dust mite allergen concentrations in infant bedrooms in Tasmania. Clin Exp Allergy. 1998; 28: 715-23. (評価IV-B)
- 14) Mahmic A, Tovey ER, Molloy CA, Young L. House dust mite allergen exposure in infancy. Clin Exp Allergy. 1998; 28: 1487-92. (評価IV-B)

乳児喘息の薬物による治療と管理

| 文献 | 対象 | 1)状況 2)方法 3)観察期間 4)その他 | 結果 | 評価 |
|-----------------------------------|--|--|---|------|
| Baker JMら 1999 ¹⁾ | 481例 男310例, 女171例 6ヶ月～8歳(平均 55ヶ月) 中等症持続型喘息 (重症または不安定 な喘息患者は除外) | 1)多施設の外来。ブデソ ニド(0.25mg1回94例, 0.25mg2回99例, 0.5mg 98例, 1mg95例)とプラ セボ(95例)の朝夕2回の ネブライザー吸入。1回 吸入の場合には朝ブデ ソニドの吸入, 夕はプラ セボの吸入とする 2)2～3週間の試験前観察 期間の後12週 | 0.25mg1回吸入群以外の治療群に おいて発作スコアの改善($p<0.05$)。 ピークフロー改善を0.25mg2回吸 入群, 0.5mg1回吸入群で, 1秒量 の改善は0.5mg1回吸入群で認め た。副腎皮質機能抑制はACTH試 験では認めなかった。 | II-A |
| Volovitz Bら 1998 ²⁾ | 初期大量投与21 例, 維持量投与群 21例 男28例, 女14例 6ヶ月～3歳 中等症持続型喘息 | 1)単一施設外来。初期大 量投与群:ブデソニド 2mg(1mgを1日2回)で 開始し2日毎に25%ずつ 減量, 6日め以降0.25mg 1日2回で維持。維持量 投与群:0.25mg1日2回 で開始 | 初期大量投与群の方が1週間以内 での喘鳴症状の改善が認められ た。初期治療期間中に見られる改 善度の違いは維持治療期間にも認 められた。 | II-A |

| | | | | |
|------------------------------------|--|---|---|------|
| | | 2) 3週間の観察期間, 1週間初期治療と9週間の維持治療。 | | |
| Bisgaard Hら 1999 ³⁾ | 237例(フルチカゾンFP100:50mg1日2回吸入治療群80例, FP200:100mg1日2回吸入治療群76例, 対照群81例) 男157例, 女80例 12~47か月の幼児 中等症型喘息 | 1) 9か国の33医療施設。ベビーヘラーにて1日2回吸入 2) 4週間の観察期間の後, 12週間治療期間 3) 3週間毎に身体所見, 症状の推移, 副作用をチェック。親は質問表(10項目からなる)に児の症状を記録 | 症状スコアは, 治療群で有意な改善(10項目中FP100で5項目, FP200で8項目)。喘息症状のない日の比率もFP200群で高かった。悪化率も治療群で有意に低下(FP100:26%, FP200:20%, 対照群:37%)。ステロイド使用率も治療群で有意に低下(FP100:5%, FP200:5%, 対照群:16%)。親の主観的判断による著効頻度は, FP200群で有意に高かった。副作用発現頻度は3群間で差はなかった。 | II-A |
| Mc Cowan Cら 1998 ⁴⁾ | 3347名 性別:男1938名 女1473名 不明6名 1~15歳 喘息あるいは喘息様の臨床像 | 1) 喘息とその治療が成長障害に関係するかを大集団による研究で明らかにするため, スコットランドのTayside地方で別個に行われた。Tayside成長研究とTayside小児喘息研究より治療内容, 受診状況, 成長状況のデータを付き合わせ検討した 2) 4年間の観察 | 喘息をもつ大多数の児では成長障害はないが, 1日400 μ g以上の吸入ステロイドを行っている児で, 家庭医と病院の両方の受診を必要とする児では, 貧困度に関係なく, 成長障害を認めた。 | IV-B |
| de Blic Jら 1996 ⁵⁾ | 38例(治療群20例, 対照群18例) 男33例, 女5例 6~30ヶ月 重症喘息 | 1) 単一施設外来。1mブデソニドをネブライザー吸入2回/日 2) 12週間の治療期間の後, 12週間の無治療観察期間 | 治療群の方が経口ステロイドを要する治療期間が短かった。治療群の方が観察期間中の喘息悪化が少なく喘鳴の頻度も少なかった。 | II-B |
| Hendriks HJら 1998 ⁶⁾ | 182名 男133名, 女49名 3~35カ月 (平均19カ月) 気管支喘息軽症で6週間以上安定患児。 | 1) 患者は少なくとも1日2回ベビーヘラーを用いてMDIの50 μ gまたは100 μ g, あるいはサルブタモールを吸入する。症状と操作点数を1:非常に簡単~6:使えないまでを記録する 2) 2週間の使用期間と使用後の2週間を観察 | 実施期間中に, 操作点数は2.4から1.7に改善した。症状点数は使用前で特に変化は無かった。92%の保護者が, 以前の治療器具よりもベビーヘラーを選ぶと答え, 特にネブライザーを使用していた子どもの保護者に多かった。 | II-B |

| | | | | |
|--|---|--|--|-----------|
| Bisgaard Hら 1994 ⁷⁾ | 165名 6カ月～8歳 β刺激薬に反応し、 反復する喘鳴を認 めた児。 | 1) タービュヘラー使用経験 のない児に対して両親と ともにその使用法を指導 し、吸入された薬物量を 検討した 2) 単回投与試験 | 年少児におけるドライパウダーイ ンヘラーの使用は信頼性に乏しく、 その使用に当たっては、繰り返し、 使用法を指導する必要がある。 | III-B |
| Janssens HM ら 1999 ⁸⁾ | 34名 1～4歳(17名) 5～8歳(16名) アレルギー疾患 | 1) プラスチックスパーサー は静電気をもち、投与量 の変動の可能性がある。 金属スパーサーあるいは プラスチックスパーサー を用いた時、エアロゾル の吸入量をフィルターを 用いて測定し比較した 2) 7日間、ブデソニドを吸 入し比較。 | MDIは、スパーサーを使っても、吸 入は個人間でも大きな変動が見ら れる(変動率23～34%)。金属スパー サーの方が、変動率は低く、また 吸入量は年齢に依存しなかった。 | A II-A |
| Bisgaard Hら 1995 ⁹⁾ | 164名 男62名、女102名 6カ月～7歳 2歳以下は37名 反復性喘鳴をもつ 児 | 1) 就学前の児では、1回換 気量や流量が低く、スパー サーを用いた定量噴 霧式エアロゾルの効果 が減弱していた可能性が ある 2) 1方向性2弁つき金属ス パーサーの有効性を、ブ デソニドの噴霧量と消失 率で、1弁のネブヘラー と比較 | プラスチックチャンバーは、噴霧量 に影響がみられ、1弁のものは低年 齢児では十分量の吸入が行えなかつ た。一方、金属スパーサーは噴霧 量の再現性がよく低年齢児にも よかった。 | II-A |
| Tasche MJら 1997 ¹⁰⁾ | 218例(治療群109 例、対照群109例)。 男122例、女96例。 12～48か月の幼 児。平均年齢は治 療群2.6歳、対照群 で2.5歳。 中等症型喘息。 | 1) オランダ(ロッテルダム) の一般開業医(151医院) で診療された患者。スパー サーにて1日3回、クロ モグリク酸(10mg/回)の 吸入療法を施行した群と プラセボ吸入群とを比較 2) 4週間の観察期間後、2 ～5か月間の治療期間。 喘息発作にはイプラトロ ピウムとフェネテロール による吸入治療 3) 試験中は看護婦が月に1 回患者宅を訪問し、吸入 の仕方、症状の推移、副 作用の発現をチェック。 | 本試験を完遂できたのは167例 (77%、治療群81例、対照群86例)。 2～5か月の観察期間中、喘息症状 を呈さなかった日の比率(平均して 治療群65.7%、対照群64.3%)、1 日当たりの喘息症状スコア、1月当 たりのイプラトロピウムとフェネテ ロールによる吸入治療回数に2群 間で差がなかった。当初の治療群 109例、対照群109例のうちそれぞ れ40例(37%)、33例(30%)が副 作用を訴えたが重大なものはなか った。口鼻周囲の湿疹が治療群で のみに5例認められた。 | II-A |

| | | | | |
|---|--|---|---|------|
| Reijonen TM 2000 ¹¹⁾ | 89名 2歳以下で喘鳴にて入院加療され、その後3年間経過観察できた乳幼児。 | 喘鳴で入院加療された乳児が、早期介入によりその後の3年間で喘息が発症したかを検討した。DSCG吸入(29名)、ブデソニド(31名)、コントロール(29名)。16週間治療期間。 | DSCGおよびブデソニドによる4か月間の早期介入による治療でも、3年後の喘息発症には影響を及ぼさなかった。 | II-A |
| van Asperen PPら 1992 ¹²⁾ | 113名 6~32カ月 喘鳴を既往にもつ児 | 1) 多施設、ランダム2重盲検法 2) 4週間の観察期間後に16週間、プラセボあるいはケトチフェンを投与し、親族により喘息日誌に咳嗽と喘鳴の頻度を記載した | ケトチフェンの投与は、プラセボと比較し慢性咳嗽や喘鳴の頻度には影響を示さなかった。 | II-A |
| Cogswell JJら 1985 ¹³⁾ | 27例 入院経験のある幼児 | 1) 外来。クロモグリク酸は1日4回。二重盲検交叉試験で行い、評価は、日誌ならびに臨床検査にて検討 2) 1年間 | クロモグリク酸は、夜間の咳嗽、日常の活動性、喘息の重症度を減少させた。一方、発作時の入院や静脈投与による治療は減少させなかった。 | II-B |
| 西川清 1990 ¹⁴⁾ | 142例 1~6歳:16例 6歳以上:126例 | 1) 難治性喘息患者。インタールとサルブタモールによる定期吸入療法を行い、夜間発作回数、入院数、ステロイド使用量を検討 | 全ての項目で改善がみられ、また、患者QOLが上昇した。 | IV-B |
| Browne GJら 1997 ¹⁵⁾ | 29例(治療群14例、対照群15例)。 男19例、女10例、 治療群で8.4歳、対照群で6.3歳。 重症型喘息 | 1) 重症発作で来院した小児でサルブタモール吸入で症状が改善しなかった患者を対象に、その後2時間(第1相)のうちにサルブタモール吸入の継続、ハイドロコチゾンの静注に加えてサルブタモールの静注(15mg/kg、10分)を行った群と生理食塩水の静注を行った群を比較 2) 第1相に続いて22時間(第2相)、必要に応じてサルブタモール吸入を継続し観察 | 治療群の児では、サルブタモール吸入が30分間隔で可能になるまでの時間、第1期が終了した時点での努力呼吸、酸素依存性、退院までの期間において有意に改善した。治療群と対照群との間で第1相に入って1時間後の心拍数、血中カリウム、糖濃度に差はなかったが、第1相終了時での振戦の頻度は治療群で有意に増加した。 | II-B |

| | | | | |
|----------------------------------|--|--|--|-------|
| Adachi Yら 1992 ¹⁶⁾ | 31名 (延べ42名) 男17名, 女14名 1~6歳, 15名 7~18歳, 16名 アミノフィリン持続 点滴中で間欠的β 刺激剤や吸入ステ ロイドに反応しない 重症喘息発作児 | 1) 重症気管支喘息児に対 し, β刺激薬は3歳以下 は反応が比較的弱いと される。イソプロテレノ ール持続吸入療法を年 少児と年長児で比較検 討。プロタノールL2~ 10mlを生食500mlに溶 解, 酸素40~50%で6~ 8L/で吸入 2) 経皮酸素飽和度を測定 し, 臨床症状にはWood のスコアを用いた。 | 1) 42例中41例が重症発作より離 脱(18歳男児1名は人工換気と 吸入麻酔剤を要した)スコアが0 点になるまでの時間は低年齢群 で有意に長かった(p<0.01) 2) 著効者のしめる割合は低年齢群 で有意に低かった(p<0.01)。持 続吸入療法開始時の体重あたり のイソプロテレノール投与量は 低年齢群で有意に多かった (p<0.01)。 | IV-B |
| Zorc JJら 1999 ¹⁷⁾ | 427名(治療群211 例, 対照群216例) 治療群: 男69%, 対照群: 70% 12ヶ月以上 喘息発作患者で一 般の喘息治療を受 けたもの | 1) 単一施設救急部門受診。 アルブテロールのネブライ ザーによる20分毎の吸 入に加えて250μgのイプ ラトロピウムを併用。初期治療1時間中に 2mg/kgのプレドニソロン の経口投与を行う。 2) 詳細不明 | 治療群の方が救急部門での治療 時間が短く, アルブテロールの必 要吸入回数が少なかった。 入院が必要となった割合には 差は認められなかった。 | III-B |
| Iikura Yら 1997 ¹⁸⁾ | 271例 11ヶ月~18歳 重症喘息発作 | 1) 入院患者。I-イソプロテ レノール0.1~0.2mg/kg 5歳以下, 0.1mg/kg6歳 以上500mlの生食に加え 吸入。 2) 詳細不明 | 発作スコアの改善 | IV-B |
| 河野陽一他 1994 ¹⁹⁾ | 27例 8kg以上14kg: 5例 気管支喘息児 | 3施設におけるオープン試 験。1回投与量テオフィリン 8mg/kgで1日2回を2週間 投与。安全度ならびに全般 改善度を評価。 | 有用度では有用以上が65.2%。症 状ならびに肺機能検査は有意な改 善。 | IV-B |
| Kizu J 1999 ²⁰⁾ | ケースコントロール 研究 | 1~4歳の喘息児と5歳以上 の喘息児で, 徐放性テオフ ィリン製剤の代謝について 検討した。 | 5歳以上より, 1~4歳の喘息児の 方が, 代謝産物/テオフィリン血中 濃度が大きかった。 | IV-B |
| Hogue SLら 1993 ²¹⁾ | 75名 1~52週 肝機能正常のテオ フィリン静注中の1 歳以下の児 | 1) テオフィリン静注中の児 の血中テオフィリン濃度 を比較 2) (1) Nassif (2) Hendeles (3) Hatzopoulosの3方 法により投与 | 血中テオフィリン濃度が 5~15μg/mlに保たれたのは (1) 78.7% (2) 97.3% (3) 93.8%であった。 (2)の方法が, 指摘血中濃度を維 持する上で望ましいと思われた。 | III-B |

| | | | | |
|-----------------------------------|--|---|---|------|
| Isles AFら 1985 | 16例 9ヶ月～5.1歳 症状の安定している 気管支喘息児 | 1) 12時間毎にテオフィリン 製剤であるソモフィリン を投与したときの血中濃 度の推移を検討 2) 変動が大きい児に対し、 8時間毎の投与に変更し 再検討した。 | 16名中7名では、100%以下の変動 であったが、4名では200%以上の 変動を認めた。変動が100%を超 えた6名の児に対し、8時間毎に投 与したところ、変動は59%となっ た。 | IV-B |
| Seto Tら 2000 ²³⁾ | 52名 気管支喘息 | テオフィリンで治療されて いる31名の気管支喘息児 とコントロールでのビタミン B6の血中濃度を測定し、 さらにテオフィリン服用中に 痙攣を生じた4名も測定。 | テオフィリンで治療を受けている気 管支喘息児のビタミンB6の血中濃 度は有意に低かった。また、痙攣 を起こした4名中3名も同様に低値 であった。 | IV-B |
| Lieu TAら 1997 ²³⁾ | 1498名(喘息508名、 コントロール990名) 男950例、女548例 喘息6.4歳 コントロール6.4歳 気管支喘息 | 1) 外来での効果的な指導 は、喘息の入院や救急 外来の受診を減らすと考 えられている 2) 0歳から14歳の喘息児の case-control study。入 院や救急外来を受診し た小児と、コントロール として調査中に入院や救 急外来受診はないもの の過去2年間で同回数 の入院や救急外来受診 をした年齢、性の一致 する小児に質問を行っ た 3) 1995年1月より7月 まで調査した。 | 多変量解析により、文書での喘息 管理計画を持っていること、ベッド シートの熱湯での洗濯を月2回以 上行うことが入院の回数を減らし、 文書での喘息管理計画を持ってい ること、感染症の初期に治療を開 始するか薬剤の増量をすることが、 救急外来の受診回数を減らすこと がわかった。 | IV-A |
| Wilson SRら 1996 ²⁴⁾ | 76名 男49名、女27名 7歳以下 (6カ月～6.5歳) 気管支喘息 | 1) 76名の小児(31%軽症、 51%中等症、18%中等 ～重症の喘息児)に対 して、喘息教育プログラ ムの無作為対照試験を 行った 2) 41家族が治療グル ープとなり合計6日の 教育プログラムを行っ た。3カ月の観察期 間 | 喘息教育プログラムを受けた喘息 児のグループは、対照群に比較し て有意に改善した(喘息発作の日 や両親の睡眠が妨げられた日な ど)。これらの改善は、両親の喘息 治療への理解の向上や、家族内 での喫煙の現象、治療に対する 不安の軽減などによる。 | II-B |
| Gibson NAら 1995 ²⁵⁾ | 29名 15カ月～5歳 喘息 | 1) 親の指導が良好のコン プライアンスを生むか否 か、学童前の小児の薬 剤のコンプライアンス で検討した。喘息の 幼児で、スプレー を用いて吸入 | 期間中、個人差は大きく、要求さ れている量の77%と全体にpoor studyであった。要求さ れている量とコンプライ アンスに関連はない。 デイケアの児はより不良 であった。症状が少な いからといってコンプラ | IV-B |

| | | | | |
|--|--|---|---|--|
| | | 療法を行っている小児を対象とした。electronic inhaler timer device を用いて吸入の記録を保存した。喘息日記(カード)に症状を記録, また親によるコンプライアンスの記録も行った。 2) 1カ月以上の観察期間の後, 2カ月間, 調査した。 | イアンスがよいわけではなかった。以上より, 吸入療法のコンプライアンスは(投薬について親の指導下にある)学童前の小児では不良であった。 | |
|--|--|---|---|--|

■参考文献

- 1) Baker JW, Mellon M, Wald J, Welch M, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K. A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants. *Pediatrics*. 1999; 103: 414-21. (評価II-A)
- 2) Volovitz B, Soferman R, Blau H, Nussinovitch M, Varsano I. Rapid induction of clinical response with a short-term high-dose starting schedule of budesonide nebulizing suspension in young children with recurrent wheezing episodes. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101: 464-9. (評価II-A)
- 3) Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 126-31. (評価II-A)
- 4) McCowan C, Neville RG, Thomas GE, Crombie IK, Clark RA, Ricketts IW, Cairns AY, Warner FC, Greene SA, White E. Effect of asthma and its treatment on growth: four year follow up of cohort of children from general practices in Tayside, Scotland. *BMJ*. 1998; 316: 668-72. (評価IV-B)
- 5) de Blic J, Delacourt C, Le Bourgeois M, Mahut B, Ostinelli J, Caswell C, Scheinmann P. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 98: 14-20. (評価II-B)
- 6) Hendriks HJ, Overberg PC, Brackel HJ, Vermue NA. Handling of a spacer (Babyhaler) for inhalation therapy in 0- to 3-year-old children. *J Asthma*. 1998; 35: 297-304. (評価II-B)
- 7) Bisgaard H, Pedersen S, Nikander K. Use of budesonide Turbuhaler in young children suspected of asthma. *Eur Respir J*. 1994; 7: 740-2. (評価III-B)
- 8) Janssens HM, Devadason SG, Hop WC, LeSouef PN, De Jongste JC, Tiddens HA. Variability of aerosol delivery via spacer devices in young asthmatic children in daily life. *Eur Respir J*.

- 1999; 13: 787-91. (評価II-A)
- 9) Bisgaard H. A metal aerosol holding chamber devised for young children with asthma. *Eur Respir J*. 1995; 8: 856-60. (評価A-II)
 - 10) Tasche MJ, van der Wouden JC, Uijen JH, Ponsioen BP, Bernsen RM, van Suijlekom-Smit LW, de Jongste JC. Randomised placebo-controlled trial of inhaled sodium cromoglycate in 1-4-year-old children with moderate asthma. *Lancet*. 1997; 350: 1060-4. (評価II-A)
 - 11) Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjanen A, Korhonen K, Korppi M. Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics* 2000; 106:1406-1412. (評価II-A)
 - 12) van Asperen PP, McKay KO, Mellis CM, Loh RK, Harth SC, Thong YH, Harris M, Robertson IF, Gibbeson M, Rhodes L, et al. A multicentre randomized placebo-controlled double-blind study on the efficacy of Ketotifen in infants with chronic cough or wheeze. *J Paediatr Child Health*. 1992; 28: 442-6. (評価II-A)
 - 13) Cogswell JJ, Simpkins MJ. Nebulised sodium cromoglycate in recurrently wheezy preschool children. *Arch Dis Child*. 1985; 60: 736-8. (評価II-B)
 - 14) 西川清. 小児重症難治性気管支喘息に対するDSCG+ Salbutamol定期予防吸入の効果と喘息診療に及ぼす影響について. *医療* 1990; 44: 668-675. (評価IV-B)
 - 15) Browne GJ, Penna AS, Phung X, Soo M. Randomised trial of intravenous salbutamol in early management of acute severe asthma in children. *Lancet*. 1997; 349: 301-5. (評価II-B)
 - 16) Adachi Y, Yoshizumi A, Ikarashi T, Takayanagi M, Takano M, Onoue Y, Kayahara M, Adachi Y, Matsuno M, Murakami G, et al. Efficacy of continuous isoproterenol inhalation therapy for severe asthma attacks in younger children. *Arerugi*. 1992; 41: 1584-90. (評価IV-B)
 - 17) Zorc JJ, Pusic MV, Ogborn CJ, Lebet R, Duggan AK. Ipratropium bromide added to asthma treatment in the pediatric emergency department. *Pediatrics*. 1999; 103: 748-52. (評価III-B)
 - 18) Iikura Y, Matsumoto T, Fujita K, Otsuka T, Sakamoto Y, Yun SK, Saito H, Obata T, Akasawa A, Capulong MC, Sakaguchi N, Oya Y, Tahara K, Tachimoto H, Kawahara H, Koya N. Continuous isoproterenol inhalation therapy in children with severe asthmatic attack. *Int Arch Allergy Immunol*. 1997; 113: 370-2. (評価IV-B)
 - 19) 河野陽一, 本間季里, 下条直樹他, テオフィリン徐放性ドライシロップ剤 (MCI-8019DS) の小児気管支喘息に対する臨床効果, *小児科臨床* 1994; 47: 579-591. (評価IV-B)
 - 20) Kizu J, Arakawa M, Arakawa Y, Komoda F, Takamizawa M, Iwata T, Hayakawa T, Imai K. Enhanced theophylline metabolism in patients with bronchial asthma at age 4 and under. *Biomed Chromatogr* 1999; 13: 462-464. (評価IV-B)
 - 21) Hogue SL, Phelps SJ. Evaluation of three theophylline dosing equations for use in infants up to one year of age. *J Pediatr*. 1993; 123: 651-6. (評価III-B)

- 22) Isles AF, Newth CJ. Pharmacokinetics of a sustained-release theophylline preparation in infants and preschool children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1985; 75: 377-81. (評価IV-B)
- 23) Seto T, Inada H, Kobayashi N et al. Depression of serum pyridoxal levels in theophylline-related seizures. *No to Hattatsu* 2000; 32: 295-300. (評価IV-B)
- 24) Lieu TA, Quesenberry CP Jr, Capra AM, Sorel ME, Martin KE, Mendoza GR. Outpatient Management Practices Associated With Reduced Risk of Pediatric Asthma Hospitalization and Emergency Department Visits. *Pediatrics.* 1997; 100: 334-41. (評価IV-A)
- 25) Wilson SR, Latini D, Starr NJ, Fish L, Loes LM, Page A, Kubic P. Education of parents of infants and very young children with asthma: a developmental evaluation of the Wee Wheezers program. *J Asthma.* 1996; 33: 239-54. (評価II-B)
- 26) Gibson NA, Ferguson AE, Aitchison TC, Paton JY. Compliance with inhaled asthma medication in preschool children. *Thorax.* 1995; 50: 1274-9. (評価IV-B)

5. QOL(生活／生命の質)

前文

近年、喘息症例の管理においても、他の慢性疾患と同様に患者のquality of life(QOL)の評価が重要視されている。QOLはGlobal Initiative for Asthma¹⁾によれば、全般的な健康の良好さ(general well-being)を意味し、喘息の障害の程度(morbidity)の評価に有用とされる概念である。QOLの評価は、患者のライフスタイルに関連して総合的な機能や良好な生活状況を評価するための、広汎な肉体的、心理的パラメーターを含む質問表を用いて行われる。

質問表は、信頼性や妥当性が高く、疫学的調査にも臨床研究にも簡便に使用できるものでなければならない。しかし、健康の良好さ(well-being)を正確に評価する理想的方法は、今のところはない。また、従来のQOL評価スケールは、ごく一般的な疾患非特異的評価法か、そうでなければ、喘息およびCOPD患者専用のものに分かれている。

国際的には、従来136項目からなるSickness Impact Profile²⁾のような全身健康調査表が使用されていたが、現在は45項目のNottingham Health ProfileやSF-36 Health Status Questionnaire³⁾などが広く用いられており、調査表としての妥当性が証明されている。SF-36を用いて、重症度の異なった喘息患者について調査した結果では、ほとんどの項目で重症度と相関しており、それを用いて異なる集団との比較が可能であることが示唆されている。喘息専用で作られたQOLスケールには、Asthma Quality of Life Questionnaire(AQLQ)⁵⁾やLiving With Asthma Questionnaire(LWAQ)⁶⁾などがあり、それぞれ喘息に特有の質問項目が含まれ、欧米を中心に臨床での調査や薬剤治験に使用されている。それらの調査では、対象患者の生理学的諸指標とhealth related QOLは必ずしも一致せず、独立した指標であることが指摘されている。

また、小児気管支喘息についての調査表には、Asthma Symptoms and Disability QuestionnaireやChildhood Asthma Questionnaireなど9種類があり⁷⁾、親あるいは患児が記入する方式となっている。しかし一般に通用するコンセンサスが得られた調査表はなく、また患児自身が記入するものでは特に10歳以下の小児は自分自身の生活についての理解や複雑な出来事を理解した上で判断や評価することについてかなり個人差があり、どの程度できるかについても推測し難い面もある。

本項では、evidence-based medicineの観点から、吸入ステロイド薬やロイコトリエン阻害薬に代表される長期管理薬がQOLに与える影響に関して、プラセボを対照として行われた検討結果を解析して述べる。

推奨：適切な用量の吸入ステロイド薬，ロイコトリエン阻害薬および長時間作用性 β_2 吸入薬 [サルメテロール(本邦では未承認)]はQOLを改善させる。

科学的根拠

1)吸入ステロイド薬(表5-1)

吸入ステロイド薬がQOLを改善させるとした論文は8編あり，その内ベクロメタゾン(BDP)が3編⁸⁻¹⁰⁾，フルチカゾン(FP)が4編¹¹⁻¹⁴⁾，ブテソニド(BUD)が1編¹⁵⁾であった。それらによると，吸入ステロイド薬の12~52週間投与は，プラセボ投与に比べて喘息患者のQOLを有意に改善することが示されている。また，ロイコトリエン拮抗薬モンテルカスト(本邦では未承認)(10mg/日)とBDP(400 μ g/日)との比較において，BDPはモンテルカストに比して肺機能や喘息症状を有意に改善したが，QOLでは有意差を認めなかった⁹⁾。なお，BDP(400 μ g/日)投与は，気管支拡張薬投与と比べFEV_{1.0}を有意に改善したが，QOLを有意には改善しなかった，との報告¹⁶⁾もある。

以上より，吸入ステロイド薬は喘息患者のQOLを有意に改善すること，また，QOLに比べ肺機能や喘息症状における改善はより起こりやすいことが示唆されている。

表5-1 吸入ステロイド薬とQOL

| 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 |
|-------------------------|--|---|---|---------|
| Maloら ⁹⁾ | 1)32 2)20~60歳 3)職業喘息患者 | 1)BDP1000 μ g/日，プラセボの二重盲検，クロスオーバー 2)2週+12ヶ月+6ヶ月 3)Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) | 1)BDP投与時は，症状，情動，全体像は有意に改善したが，プラセボ投与時には，QOLの改善を認めなかった。 2)第一薬がBDPであった場合の改善が，その逆よりも優れていた。 3)BDP投与時は，臨床的には夜間症状や咳漱を，機能的には朝や夕のPEFRを有意に改善したが，FEV ₁ やメサコリンに対する気道過敏性を抑制しなかった。 | II A |
| Juniperら ¹⁰⁾ | 1)347 2)18~65歳 3)中等症 80%>FEV _{1.0} %>60&, PEF変動>30% | 1)BDP(代替フロン)400 μ g/日，BDP800 μ g/日，プラセボの二重盲検，群間比較試験 2)7~12日の経口プレドニン投与後，12週 | 1)経口プレドニン投与後に比べ，プラセボ投与群では，AQLQの有意な低下を，BDP800 μ g/日群とBDP(代替フロン)400 μ g/日群では，不変であった。 2)各実薬群とプラセボ群の間には | II A |

| | | | | |
|--------------------------------|---|---|---|---------|
| | | 3) Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) | 有意差を認めた。 3) BDP800 μ g/日群に比べ、BDP(代替フロン)400 μ g/日群のAQLQの改善が若干高かったが、有意差は認められなかった。 | |
| Okamotoら ¹¹⁾ | 1) 96 2) 12歳以上 3) 経口ステロイドを必要とする重症喘息 | 1) FP750 μ g1日2回, FP1000 μ g1日2回, プラセボの二重盲検, 群間比較試験 2) 2+16週 3) Short Form 36 (SF36) | 1) プラセボ群に比べて, FP1000 μ g群は, 16週目に身体活動, 全般健康知覚で有意な改善を示した。FP750 μ g群は, プラセボ群に比べて, 情動のみで有意な改善を認めた。 2) 16週終了時点で, FP1000 μ g群は88%, FP750 μ g群は69%, プラセボ群は3%で経口ステロイドを完全に中止できた。 3) FEV _{1.0} は, 両FP群はプラセボ群よりも有意に改善し, FP群間では, 1000 μ g群が750 μ g群より有意な改善を示した。 | II A |
| Mahajanら ¹³⁾ | 1) 325 2) 男:4~11, 女:4~9ys 3) 軽症・中等症 (FEV1%>60&) | 1) FP50 μ g1日2回群, FP100 μ g1日2回群, プラセボ群の二重盲検, プラセボ対照, 群間比較 2) 52週間 3) Functional Status IIR (FSII), Sleep Scale-Children (SLP-C), Quality of Life of Parents of Asthma Children (QOL-PAC) | 1) FSIIでは, 両FP群はプラセボ群よりも有意な改善を示し, FP両群間には差を認めなかった。 2) SLP-Cでは, FSIIと同様な結果が得られた。 3) QOL-PACの負担評価では, 両FP群はプラセボ群よりも有意な改善を示し, 社会活動では, FP100 μ g1日2回群でプラセボ群より有意な改善を認めた。 | II A |
| McFaddenら, 1999 ¹⁵⁾ | 1) 309 2) 18~70歳 3) 慢性の軽症・中等症患者(診断後6M以上の喘息患者) | 1) BUD200 μ g/日群, BUD200/400 μ g/日群, プラセボ群の二重盲検, プラセボ対照・多施設 2) 2+18週 3) Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), FEV ₁ とPEF(朝と夕) | 1) AQLQ全体評価では, BUD両群はプラセボ群よりも有意な改善を示した。 2) QOL個々の評価では, 活動制限, 症状, 情動機能, 環境曝露においてBUD両群はプラセボ群よりも有意な改善を認めた。 3) FEV _{1.0} とPEF(朝と夕)は, プラセボ群に比べてBUD両群で有意に改善を認めた。 | II A |

2) ロイコトリエン阻害薬(表5-2)

ロイコトリエン阻害薬がQOLを改善させるとした論文は6編あり, その内5-リポキシゲナーゼ阻害薬(ザイルートン, 本邦では未承認)が2編^{17, 18)}, ロイコトリエン拮抗薬(ザフィルルカス

ト¹⁹⁾、モンテルカスト²⁰⁻²²⁾が4編であった。それらによると、適切な用量のロイコトリエン阻害薬3～13週間投与は、プラセボ投与に比べてQOLを有意に改善することが示されている。また、ザイルートン1600、2400mg/日の効果は、血中濃度を8～15 μ g/mlに維持したテオフィリンの効果と同等とされている¹⁸⁾。なお低用量のモンテルカストはQOLは改善しなかったものの、プラセボに比して有意に肺機能を改善させたと報告²¹⁾されており、吸入ステロイド薬と同様な傾向が示されている。

表5-2 ロイコトリエン阻害薬とQOL

| 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 |
|----------------------------------|---|--|--|---------|
| Israelら 1996 ¹⁷⁾ | 1) 401 2) 18～60歳 3) 軽症、中等症患者 | 1) ザイルートン1600mg, 2400mg/日経口投与の 効果判定(二重盲検, プラセボ対照) 2) 2+13週 3) AQLQ, 1秒量 | 1) 2400mg/日群では有意にQOLは改善 2) 1600mg/日群ではその効果は認められない 3) 1秒量の改善は2400mg群で15.7%, 1600mg群では9.2%, プラセボ群で7.7% | II A |
| Schwartzら 1998 ¹⁸⁾ | 1) 313 2) 18～60歳 3) 中等症患者 | 1) ザイルートン1600mg, 2400mg/日経口投与とテオフィリンの効果比較(二重盲検, プラセボ対照) 2) 2+13週 3) AQLQ, 1秒量 | ザイルートン2用量投与は血中濃度8～150 μ gに維持したテオフィリンと同様に, かつプラセボに比して有意にQOLを改善させた | II A |
| Nathanら 1998 ¹⁹⁾ | 1) 374 2) 12～68歳 3) 中等症患者 | 1) ザフィルルカスト40mg/日経口投与の効果判定(二重盲検, プラセボ対照) 3) AQLQ, 症状, PEF, 併用薬剤量 | 1) ザフィルルカストはプラセボに比して有意にQOLを改善させた 2) ザフィルルカストはプラセボに比して有意に喘息症状を軽減させ, PEF値を改善させた | II A |
| Reissら 1998 ²⁰⁾ | 1) モンテルカスト408 プラセボ 270 2) 15～79歳 3) 成人喘息 | 1) モンテルカスト10mg/日経口投与の効果測定(二重盲検, プラセボ対照) 2) 2+12週 3) AQLQ, 1秒量, ピークフロー | 1) モンテルカスト10mg群ではプラセボに比して有意にQOLを改善 2) モンテルカストはプラセボ群に比して有意に1秒量, ピークフロー値を改善 | II A |
| Noonanら 1998 ²¹⁾ | 1) 273 2) 18～65歳 3) 成人喘息 | 1) モンテルカスト2, 10, 50mg/日経口投与の効果判定(二重盲検, プラセボ対照) | 1) モンテルカスト10, 50mg群ではプラセボに比して有意にQOLを改善 2) 2mg群にはその効果なし | II A |