

		2) 2+3週 3) AQLQ, 1秒量, ピークフロー	3) 3群ともプラセボに比して有意に1秒量やピークフロー値を改善	
Malmstro ら 1999 <sup>22)</sup>	1) 895 2) 15~85歳 3) 成人喘息	1) モンテルカスト10mg/日 経口とBDP400 $\mu$ g/日吸入との比較(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) モンテルカストはプラセボに比して有意にQOLを改善させたが, その効果はBDPにおよばなかった 2) 両群とも有意に喘息症状を軽減させ, ピークフロー値を改善させた	II A

### 3) 長時間作用性 $\beta_2$ 吸入薬(表5 - 3)

長時間作用性 $\beta_2$ 吸入薬もまた長期管理薬(コントローラー)に位置付けられるが, それらの内サルメテロール, フォルモテロールに関してQOLに与える影響を検討した報告が7編ある(いずれも本邦では未承認)。それらによるとサルメテロール84~100 $\mu$ g/日, 4~12週間投与はプラセボ投与に比して有意にQOLを改善させる<sup>23-28)</sup>が, フォルモテロールについては定かではない<sup>29)</sup>とされている。またサルメテロールの効果はBDPやテオフィリン併用の有無<sup>27)</sup>にかかわらず認められ, かつテオフィリン(血中濃度10~20 $\mu$ g/ml)のそれを上回った<sup>28)</sup>と報告されている。

表5 - 3 長時間作用性 $\beta_2$ 吸入薬と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
van Molkenら 1995 <sup>23)</sup>	1) 120 2) 18~70歳 3) 中等症患者	1) サルメテロール100 $\mu$ gと サルブタモール800 $\mu$ g/ 日の効果比較(二重盲 検) 2) 2+6週 3) AQLQ, RS, 1秒量	1) サルメテロールの統計学的に有意なQOLの改善効果を認めた 2) AQLQの改善と有効性の総合評価の間に正の相関があった 3) 1秒量の改善率はサルメテロールで9.3%, サルブタモールで1.7%であった	II A
Juniperら 1995 <sup>24)</sup>	1) 140 2) 18~70歳 3) 軽症-中等患者	1) サルメテロール100 $\mu$ gと サルブタモール800 $\mu$ g, プラセボの3群間効果比較(二重盲検, クロスオーバー) 2) 2+4週, 3クール 3) AQLQ, ピークフロー値	1) サルメテロールはサルブタモールやプラセボに比して有意にQOLを改善させた 2) 朝のピークフロー値の改善はプラセボに比して, サルメテロールで30.8, サルブタモールで-2.5L/minであった	II A

Sallyら 1998 <sup>25)</sup>	1) 539 2) 12~83歳 3) 喘息患者	1) サルメテロール84 $\mu\text{g}/\text{日}$ とアルブテロール720 $\mu\text{g}/\text{日}$ 吸入投与の効果比較(二重盲検二重ダミー) 2) 2+12週 3) AQLQ, PEF	1) サルメテロールはアルブテロールに比して有意にQOLを改善させた 2) サルメテロールはアルブテロールに比して有意にPEF値を改善させ、症状を軽減させた	II A
Jamesら 1998 <sup>26)</sup>	1) 506 2) 12~85歳 3) BDP252~840 $\mu\text{g}/\text{日}$ 吸入中の喘息患者	1) サルメテロール84 $\mu\text{g}/\text{日}$ 吸入追加の効果判定(二重盲検, プラセボ対照) 2) 2+12週 3) AQLQ, PEF, 症状	サルメテロールはプラセボに比して有意にQOLを改善し, PEF値を増加させ, 喘息症状を軽減した	II A
Richardら 1999 <sup>27)</sup>	1) 474 2) 12~76歳 3) 夜間症状を有する中等症患者	1) サルメテロール84 $\mu\text{g}/\text{日}$ 吸入投与の効果判定(二重盲検, プラセボ対照) 2) 2+12週 3) AQLQ, PEF, 夜間症状	サルメテロールはプラセボに比して有意にQOLを改善し, PEF値を増加させ, 夜間症状を軽減した	II A
Laurelら 1999 <sup>28)</sup>	1) 19 2) 18歳以上(平均35.6歳) 3) 夜間症状を有する喘息患者	1) サルメテロール84 $\mu\text{g}/\text{日}$ 吸入投与とテオフィリン経口投与の効果比較(二重盲検, プラセボ使用, クロスオーバー) 2) 2+8週 3) Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), PEF, 夜間症状	サルメテロールはテオフィリン(血中濃度10~20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )やプラセボに比して有意に朝のPEF値を増加させ, PSQIを改善させ, 夜間症状を軽減させた	II A
van der Molkenら 1998 <sup>29)</sup>	1) 110 2) 平均年齢フォルモテロール40.8歳, プラセボ46.4歳 3) 吸入ステロイドや $\beta_2$ 吸入薬を必要とする喘息患者	1) フォルモテロール48 $\mu\text{g}/\text{日}$ 吸入投与の効果判定(二重盲検, プラセボ使用) 2) 6ヶ月 3) AQLQ, LWAQ, SF-36, PEF	1) フォルモテロールはプラセボに比して有意にLQAQを改善させたが, AQLQ, SF-36では有意差はなかった 2) フォルモテロールはPEF値を有意に増加させた	II C

#### 4) テオフィリン

テオフィリンにも抗炎症作用が報告されているが、テオフィリンがQOLに与える影響については他剤との比較で検討した論文(前掲)が2編<sup>18, 28)</sup>ある。それらによると、QOLをある程度改善させるがその効果は10~20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の血中濃度を維持しても、サルメテロールには及ばないとされる。

5) その他(表5 - 4)

その他に、ヒスタミン<sub>H1</sub>拮抗薬(ロラタジン)<sup>30)</sup>、PAF拮抗薬(モディパファント)<sup>31)</sup>、ネドクロミル<sup>32)</sup>がQOLに与える影響を検討した論文が各々1編ずつあるが、根拠に基づいた明確な結論を出すには材料不足であろう(いずれも本邦では未承認)。

表5 - 4 その他の薬剤と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
Correnら 1997 <sup>30)</sup>	1) 193 3) 季節性アレルギー性鼻炎を合併した軽症喘息患者	1) ロラタジン10mg/日経口投与の効果判定(二重盲検, プラセボ使用) 2) 2+6週 3) AQLQ, 症状, PEF	1) ロラタジン投与は有意にQOLを改善させた 2) 鼻炎症状や喘息症状も有意に軽減し, PEF値もまた増加した	II A
Kuiterら 1995 <sup>31)</sup>	1) 120 2) 16~70歳 3) 中等症患者	1) モディパファント100mg/日経口投与の効果判定(二重盲検, プラセボ使用) 2) 2+4週 3) McMaster QOL assessment, 症状, PEF	1) モディパファントではQOLの改善効果は認められなかった 2) プラセボに比して症状, PEF値も有意な改善効果を認めなかった	II C
Jonesら 1994 <sup>32)</sup>	1) 715 2) 12~77歳 3) 軽症, 中等症患者	1) ネドクロミル16mg/日投与の効果判定(二重盲検, プラセボ使用) 2) 48週 3) St. George's Hospital Respiratory Questionnaire, 症状, PEF	1) ネドクロミルはプラセボに比して有意にQOLを改善させた 2) ネドクロミルは有意に症状を軽減させ, PEF値を増加させた	II A

結論

吸入ステロイド薬 (BDP, FP, BUD), ロイコトリエン阻害薬 (ザイルートン, ザフィルルカスト, モンテルカスト), 長時間作用性 $\beta_2$ 吸入薬 (サルメテロール) は適切な用量で投与した時に, 有意に喘息症状を軽減させ, QOLを改善させる。また至適用量を下回る量であっても, 1秒量やピークフローを改善させる可能性がある。

テオフィリン, ヒスタミン<sub>H1</sub>拮抗薬 (ロラタジン), ネドクロミルはQOLをある程度改善させると考えられるものの, 根拠に基づいた結論を得るには今後の更なる検討が必要であろう。

## ■参考文献

- 1) National Institutes of Health , National Heart Lung, and Blood Institute : Global Strategy for Asthma Management and Prevention . NHLBI / WHO workshop report (chairman : Sheffer A) , March 1993 , NIH Publication 1995; Number 95 - 3659 .
- 2) Bergner M , et al : The Sickness Impact Profile : development and final revision of a health status measure . Med Care ., 1981; 19 : 787 - 805 .
- 3) Schumacher M , et al . : Assessment of quality of life in clinical trials . Stat Med. , 1991 ; 10 : 1915 - 1930 .
- 4) Stewart AL , Hays RD , Ware JE Jr . : The MOS short - form general health survey-Reliability and validity in a patient population . Med Care ., 1988 ; 26 : 724 - 735.
- 5) Juniper EF , et al . : Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma - development of a questionnaire for use in clinical trials . Thorax ., 1992 ; 47 : 76 - 83.
- 6) Hyland ME , Finnis S , Irvine SH : A scale for assessing quality of life in adult asthma sufferers . J Psychosom Res ., 1991 ; 35 : 99 - 110
- 7) Bender BG : Measurement of quality of life in pediatric asthma clinical trials . Ann Allergy Asthma Immunol ., 1996 ; 77 : 438 - 447
- 8) Malo JL. Cartier A. Cote J. et al. Influence of inhaled steroids on recovery from occupational asthma after cessation of exposure: an 18-month double-blind crossover study. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 153: 953-60. (評価Ⅱ , A)
- 9) Malmström K. Rodriguez-Gomez G. Guerra J. et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. Ann Int Med. 1999; 130: 487-95. (評価Ⅱ , A)
- 10) Juniper EF, Buist AS. Health-related quality of life in moderate asthma: 400 microg hydrofluoroalkane beclomethasone dipropionate vs 800 microg chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate. The Study Group. Chest 1999; 116: 1297-303 (評価Ⅱ , A)
- 11) Okamoto LJ. Noonan M. DeBoisblanc BP. et al. Ann Allergy, Asthma, Immunol. 76:455-61, 1996. Fluticasone propionate improves quality of life in patients with asthma requiring oral corticosteroids. Ann Allergy, Asthma, Immunol. 1996; 76:455-61. (評価Ⅱ , A)
- 12) Mahajan P. Okamoto LJ. Schaberg A. et al. Impact of fluticasone propionate powder on health-related quality of life in patients with moderate asthma. J Asthma. 1997; 34: 227-34. (評価Ⅱ , A)
- 13) Mahajan P. Pearlman D. Okamoto L. The effect of fluticasone propionate on functional status and sleep in children with asthma and on the quality of life of their parents. J Allergy Clin Immunol. 1998; 102: 19-23. (評価Ⅱ , A)

- 14) Sheikh S, Goldsmith LJ, Howell L, et al. Comparison of the efficacy of inhaled fluticasone propionate, 880 microg/day, with flunisolide, 1500 microg/day, in moderate-to-severe persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 300-4. (評価Ⅱ, A)
- 15) McFadden ER, Casale TB, Edwards TB, et al. Administration of budesonide once daily by means of turbuhaler to subjects with stable asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104: 46-52. (評価Ⅱ, A)
- 16) van Schayck CP, Dompeling E, Rutten MP, et al. The influence of an inhaled steroid on quality of life in patients with asthma or COPD. *Chest*. 1995; 107: 1199-205. (評価Ⅱ, B)
- 17) Israel E., Cohn J., Dub L., et al : Effect of treatment with zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, in patients with asthma : a randomized controlled trial . *JAMA* 1996; 275: 931-936. (評価Ⅱ, A)
- 18) Schwarz H. J., Petty T., Dub L.M., et al. A randomized controlled trial comparing zileuton with theophylline in moderate asthma : the zileuton study group . *Arch Intern. Med.* 1998;158 : 141 ÷ 148. (評価Ⅱ, A)
- 19) Nathan R.A., Bernstein J.A., Bielory L., et al. Zafirlukast improves asthma symptoms and quality of life in patients with moderate reversible airflow obstruction . *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102 : 935 ÷ 942. (評価Ⅱ, A)
- 20) Reiss TF., Chevinsky P., Dockhorn RJ., et al. Montelukast, a once daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma. *Arch Int Med* 1998 , 158 : 1213 - 1220. (評価Ⅱ, A)
- 21) Noonan M. J., Chervinsky P., Brandon M., et al., Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose-related improvements in chronic asthma . *Eur. Resp. J.* 1998; 11 : 1232- 1239. (評価Ⅱ, A)
- 22) Malmstrom K., Gomez G. R., Guerra J., et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma : a randomized controlled trial . *Ann. Int. Med.* , 1999;130: 487 - 495. (評価Ⅱ, A)
- 23) van Molken M.P., Clusters F., van Doorslaer E.K.A., et al. Comparison of performance of four instruments in evaluating the effects of salmeterol on asthma quality of life. *Eur. Respir. J.* ,1995, 8:888-898. (評価Ⅱ, A)
- 24) Juniper E.F., Johnston P.R., Borkhoff C.M. et al. Quality of life in asthma clinical trials: comparison of salmeterol and salbutamol. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* , 1995; 155: 66-70. (評価Ⅱ, A)
- 25) Sally E. W., William L., Michael M., et al . Efficacy, safety, and effects on quality of life of salmeterol versus albuterol in patients with mild to moderate persistent asthma . *Ann. Allergy*

- Asthma Immunol . , 1998; 80: 463 - 470. (評価Ⅱ , A)
- 26) James, P. K., David, A. C., Gary, A. I., et al. Salmeterol improves quality of life in patients with asthma requiring inhaled corticosteroids . J. Allergy Clin. Immunol. , 1998 ;101: 188 - 195. (評価Ⅱ , A)
  - 27) Richard, F. L., Lawrence, M. D., Bruce, F., et al . Nocturnal asthma : effect of salmeterol on quality of life and clinical outcomes. Chest , 1999; 115 : 666 - 673. (評価Ⅱ , A)
  - 28) Laurel, W., Cathy, N. M., Grazyna, Z., et al . Salmeterol vs theophylline : sleep and efficacy outcomes in patients with nocturnal asthma. Chest .1999;115 : 1525 - 1532. (評価Ⅱ , A)
  - 29) Van der Molen, T., Sears, M.R., de Graaff, C. S., et al. Quality of life during formoterol treatment: comparison between asthma-specific and generic questionnaires . Eur . Respir . J . , 1998;12 : 30 - 34. (評価Ⅱ , C)
  - 30) Corren, J., Harris, A. G., Aaronson, D., et al : Efficacy and safety of loratadine plus pseudoephedrine in patients with seasonal allergic rhinitis and mild asthma . J. Allergy Clin. Immunol . 1997; 100 : 781 - 788. (評価Ⅱ , A)
  - 31) Kuitert, L. M., Angus , R. M., Barnes , N. C., et al . Effect of a novel platelet - activating factor antagonist , modipafant , in clinical asthma . Am . J . Respir . Crit . Care Med . , 1995; 151 : 1331 - 1335. (評価Ⅱ , C)
  - 32) Jones , P. J. and the nedcromil sodium QOL study group . Quality of life , symptoms and pulmonary function in asthma : long - term treatment with nedcromil sodium examined in a controlled multicentre trial. Eur . Respir . J . , 1994; 7: 55 - 62. (評価Ⅱ , A)

## 6. 種々の側面

### 6-1. アスピリン喘息

#### 前文

成人喘息の約10%はアスピリンをはじめとする酸性非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) により喘息発作を起こす。これをアスピリン喘息という。時に意識障害を伴うほどの大発作となり、死の転帰をとることがある。

アスピリン喘息と呼ばれているが、アスピリンのみならず、化学構造に共通性のない全ての酸性NSAIDs(インドメタシン、フェノプロフェン、ナプロキセン、ジクロフェナク、ケトプロフェン、ピロキシカム、メフェナム酸など)によって発作が誘発されるので、これらの薬剤の持つ共通の薬理作用であるシクロオキシゲナーゼ阻害作用が過敏反応に深く関与していると考えられている。

最近の研究によりアスピリン喘息ではペプチドロイコトリエン(LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, CysLTs)の産生がもともと亢進しており、また、アスピリン負荷によりCysLTsの産生が更に増加することが明らかになっている<sup>1), 2)</sup>。したがって、アスピリン喘息患者のNSAIDs服用時の発作は増加したCysLTsにより惹起されていると考えられる。また、CysLTsの産生に最終的に関わるLTC<sub>4</sub>合成酵素の発現がアスピリン喘息患者の気道において亢進していることも報告されている<sup>3)</sup>。したがって、アスピリン喘息ではもともとCysLTsの産生が亢進しているところにNSAIDsを服用するとプロスタグランジンの産生が抑制され、PGE<sub>2</sub>を介する抑制系が作動しなくなる結果、CysLTsの産生が更に増加し、発作に至ると考えれば発症機序は説明できる。

アスピリン喘息は小児には稀であり、30歳代から40歳代に発症することが多い。また、慢性鼻炎、慢性副鼻腔炎、嗅覚障害、鼻茸を合併することが多い。診断は上記の臨床像を手掛かりとして詳細に問診し、NSAIDsで喘息が誘発されたエピソードを確認することでなされる。しかし、NSAIDsによる発作の誘発歴をもつ患者は60%程度であり、残りの40%は、NSAIDsを用いた負荷試験により診断される。負荷試験としては世界的にはリジン-アスピリンを用いた吸入試験が行われることが多いが、わが国ではその入手が不可能なので、スルピリンあるいはトルメチンによる吸入試験が代わりに用いられている。

推奨：アスピリン喘息患者はNSAIDs以外にも食用黄色4号(タートラジン)、安息香酸ナトリウム、パラベンなどの食品・医薬品添加物に対する過敏性を持っていることがあるので、NSAIDsのみならず発作を誘発する可能性があるこれらの物質を避けることが大切である。

アスピリン喘息患者が鎮痛・解熱薬を必要とする場合、アセトアミノフェン、塩基性NSAIDs(塩酸チアラミド、エモルファゾン、メピリゾール、塩酸チノリジンなど)は安全に投与できる。

アスピリン喘息患者の発作時にはリン酸エステル型製剤(デカドロン、リンデロンなど)を使用するのがよい。

## 科学的根拠

Medlineにて1973年から1999年の期間のアスピリン喘息に関する文献を検索して得られた234論文のうち40論文を査読した。

クロモグリク酸ナトリウムはアスピリン喘息患者のアスピリンにより誘発された気道収縮を抑制することが報告されている<sup>4)・5)</sup>。その他、ケトチフェン<sup>6)</sup>、アシクロビル<sup>7)</sup>、プロスタグランジンE<sub>1</sub>製剤<sup>8)</sup>、プロスタグランジンE<sub>2</sub>製剤<sup>9)</sup>、サルメテロール<sup>10)</sup>(我が国では未承認)がアスピリンやスルピリンにより誘発された気道収縮を抑制することが報告されている。また、発症機序の項で述べたようにアスピリン喘息においてはCysLTs産生が増加しており、NSAIDsによりその産生が更に高まることが知られているが、CysLTsの産生に関わる5-リポキシゲナーゼ阻害薬<sup>11)</sup>やCysLTs受容体拮抗薬<sup>12)・13)</sup>がNSAIDsにより誘発された発作に有効であることが報告されている。

アスピリン喘息患者に5-リポキシゲナーゼ阻害薬であるザイリユートン(我が国では未承認)を投与してその臨床効果を検討した臨床試験では本薬により1秒量やPEFをはじめとする種々のパラメーターの改善が認められている。したがって、アスピリン喘息には抗ロイコトリエン薬が有用である<sup>14)</sup>。

アスピリン喘息患者の日常生活上の注意、安全に用いることのできる鎮痛・解熱薬については喘息予防ガイドラインに記載されており、アスピリン喘息患者はNSAIDsを避けるだけでなく、食用黄色4号、安息香酸ナトリウム、パラベンなどの食品・医薬品添加物をも避けることが勧められている<sup>15)</sup>。また、鎮痛・解熱薬については通常量のアセトアミノフェンと塩基性NSAIDsは安全であると記載されている<sup>15)</sup>。

急性発作時の治療に関しては、喘息予防・管理ガイドラインにおいてアスピリン喘息ではコハク酸エルテル型ステロイド薬(ソルコーテフ、サクシゾン、水溶性プレドニン、ソル・メドロールなど)の静注により発作の増悪や誘発が生じることがあるので注意が必要であり、アスピリン喘息が否定できないときには、リン酸エステル型製剤(デカドロン、リンデロンなど)を使用することが推奨されている<sup>15)</sup>。

## 結論

クロモグリク酸ナトリウム、ケトチフェン、アシクロビル、プロスタグランジンE<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>製剤、サルメテロール、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、CysLT受容体拮抗薬がNSAIDsにより誘発された発作に有効である。また、アスピリン喘息の長期管理には抗ロイコトリエン薬が有用であるが、非アスピリン喘息と比較してより有用であるか否かは現時点では不明である。

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
Cowburnら 1998 <sup>3)</sup>		AIA, 非AIA, コントロールの気道生検組織をアラキドン酸経路の諸酵素に対し、免疫染色した。	AIAでは非AIA, コントロールと比較してLTC <sub>4</sub> 合成酵素を発現している細胞が増加していた。	
Dahlenら 1998 <sup>4)</sup>	1) 40例 2) 44.1±1.7 3) AIA患者	1) zileuton 600mgx4あるいはプラセボを6w投与。交差させる前に4wのwash out期を設定(二重盲検プラセボ対照ランダム化交差比較試験)。 2) 2+16 3) FEV <sub>1.0</sub> , PEF, 気道過敏性, 症状スコア	ZILEUTON投与群ではプラセボ群に比較して呼吸機能, 気道過敏性の改善, β-刺激薬のrescue useの現象, 鼻症状の改善が認められた。	II B

## ■参考文献

- 1) Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW, Black C, Markendorf A, Schmitz-Schumann M, Lee TH.: Urinary leukotriene E<sub>4</sub> after lysine-aspirin inhalation in asthmatic subjects. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 1531-34.
- 2) Sladek K, Dworski R, Soja J, Sheller JR, Nizankowska E, Oates JA, Szczeklik A.: Eicosanoids in bronchoalveolar lavage fluid of aspirin-intolerant patients with asthma after aspirin challenge. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 940-6.
- 3) Cowburn AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, Lam BK, Penrose JF, Austen FK, Holgate ST, Sampson AP.: Overexpression of leukotriene C<sub>4</sub> synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. J Clin Invest 1998; 101: 834-46.
- 4) Robuschi M, Gambaro G, Sestini P, Pieroni MG, Refini RM, Vaghi A, Bianco S.: Attenuation of aspirin-induced bronchoconstriction by sodium cromoglycate and nedocromil sodium. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1461-4.

- 5) Yoshida S, Amayasu H, Sakamoto H, Onuma K, Shoji T, Nakagawa H, Tajima T.: Cromolyn sodium prevents bronchoconstriction and urinary LTE<sub>4</sub> excretion in aspirin-induced asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 171-6.
- 6) Szczeklik A, Czerniawska-Mysik G, Serwonska M, Kuklinski P.: Inhibition by ketotifen of idiosyncratic reaction to aspirin. *Allergy* 1980; 35: 421-4.
- 7) Yoshida S, Sakamoto H, Yamawaki Y, Shoji T, Akahori K, Onuma K, Nakagawa H, Hasegawa H, Amayasu H.: Effect of acyclovir on bronchoconstriction and urinary leukotriene E<sub>4</sub> excretion in aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 909-14.
- 8) Szmidt M, Wasiak W.: The influence of misoprostol (synthetic analogue of prostaglandin E<sub>1</sub>) on aspirin-induced bronchoconstriction in aspirin-sensitive asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 121-5.
- 9) Sestini P, Armetti L, Gambaro G, Pieroni MG, Refini RM, Sala A, Vaghi A, Folco GC, Bianco S, Robuschi M.: Inhaled PGE<sub>2</sub> prevents aspirin-induced bronchoconstriction and urinary LTE<sub>4</sub> excretion in aspirin-sensitive asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153: 572-5.
- 10) Szczeklik A, Dworski R, Mastalerz L, Prokop A, Sheller JR, Nizankowska E, Cmiel A, Oates JA.: Salmeterol prevents aspirin-induced attacks of asthma and interferes with eicosanoid metabolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1168-72.
- 11) Nasser SM, Bell GS, Foster S, Spruce KE, MacMillan R, Williams AJ, Lee TH, Arm JP.: Effect of the 5-lipoxygenase inhibitor ZD2138 on aspirin-induced asthma. *Thorax* 1994; 49: 749-56.
- 12) Christie PE, Smith CM, Lee TH.: The potent and selective sulfidopeptide leukotriene antagonist, SK& F 104353, inhibits aspirin-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 957-8.
- 13) Yamamoto H, Nagata M, Kuramitsu K, Tabe K, Kiuchi H, Sakamoto Y, Yamamoto K, Dohi Y.: Inhibition of analgesic-induced asthma by leukotriene receptor antagonist, ONO-1078. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 254-7.
- 14) Dahl\_n B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterstr\_m O, Bochenek G, Kimlin M, Mastalerz L, Pinis G, Swanson LJ, Boodhoo TI, Wright S, Dub\_ LM, Dahl\_n S-E.: Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1187-94. ( I , B)
- 15) 厚生省免疫・アレルギー研究班：喘息予防・管理ガイドライン1998。牧野荘平，古庄巻史，宮本昭正，監修。協和企画，東京，1998。(A)

## 6-2. 運動誘発性喘息

### 6-2-1. 運動誘発性喘息

#### 前文

運動誘発喘息は小児に限らず、成人の気管支喘息患者においてもかなり普遍的に見られる現象であり<sup>1)</sup>、一般にコントロール不良の患者や重症度の高い患者ほど起こりやすく、気道狭窄も高度になる傾向がある。また、運動の強度が増し継続時間が長くなるほど、発症する可能性が高くなり、重症度が増すことが知られている。

小児の場合と同様に、大きな発作を起こしてすぐの時期を除いて運動の制限は不要であり、むしろトレーニングにより運動誘発喘息は起こりにくくなる。冷たく乾燥して空気は発作を誘発しやすいので、当初はこのような環境を避けてトレーニングを行う方がよい。また、長距離走も長時間の過換気を伴うため、発作を誘発しやすいとされており<sup>2)</sup>、導入トレーニングとしては不適切と考えられる。

実際に運動を行う場合、事前に十分な準備運動を行うことで発作をある程度予防できる。屋内であれば、予め温度と湿度を上げておくことも予防に役立つ。冬期に屋外で運動を行う場合には、鼻や口をスカーフなどで覆うことも効果があるとされている。また、運動誘発喘息は通常比較的短時間で自然に回復するので、運動中に変調を感じた場合、早めに休みをとれば重症化を防ぐことができる。

**推奨：運動誘発性喘息の薬物による予防には、吸入 $\beta$ 刺激薬、クロモグリク酸ナトリウム(DSCG)、抗ロイコトリエン薬が有用である。また、吸入ステロイド療法により、喘息のコントロールが保たれば発作は起こりにくくなる。**

#### 科学的根拠(薬物療法)

運動前の $\beta_2$ 刺激薬吸入は予防効果がある<sup>3a)</sup>が、本邦で現在発売されている吸入 $\beta_2$ 刺激薬はすべて短時間作用型であって、長時間の運動には適していない。吸入抗コリン薬との併用により予防効果を長く持続させることができるとされている<sup>5)</sup>。

クロモグリク酸ナトリウム(DSCG)も運動の20~30分前に吸入すると予防効果<sup>6)</sup>がある。副作用はほとんど無く、やはり吸入 $\beta_2$ 刺激薬との併用で更に予防効果が高められる<sup>7)</sup>。

テオフィリン製剤にも予防効果が見られるが、単独ではその効果は強くない。動悸・頻脈などの副作用も見られるので、運動中に血中濃度が上昇するような使用には疑問がある。従って、運動前に頓服させるよりも、喘息そのもののコントローラーとして用いる方が適切である。

近年運動誘発喘息にアラキドン酸代謝系が関与していることが示唆され、ロイコトリエン

(LTD4)拮抗剤の効果が注目されている。本邦で発売されているプラフルカストのみでなく、海外で認可されたザフィルルカスト<sup>8)</sup>、モンテルカスト<sup>9)</sup>も運動誘発喘息の抑制効果に優れていることが報告されている。また、吸入 $\beta_2$ 刺激薬を長期間連用していると運動誘発喘息の抑制効果が減弱してくるとされているが、ロイコトリエン拮抗剤の効果は連用しても減弱しないことが報告されている<sup>10)</sup>。

吸入ステロイドは運動直前に使用しただけでは予防効果を示さない。しかし、吸入ステロイド療法の継続によって、喘息がコントロールされて気道過敏性が改善した患者では運動誘発喘息が生じにくくなることが報告されている<sup>11)12)</sup>。スポーツ選手など、継続的に運動を行う必要のある気管支喘息患者に対しては第一選択とすべきである。

#### 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
Spector 1993 <sup>9)</sup>		1) システミック・レビュー	運動誘発喘息の予防には吸入 $\beta$ 刺激薬が効果的であり、DSCGと組み合わせると90%以上の患者に効果がある。	I A
Millqvistら 2000 <sup>4)</sup>	1) 9名 3) 気温10℃でのエルゴメーター負荷により気道収縮が生じることが確認されている喘息患者	1) 前治療無し、 $\beta_2$ 刺激薬吸入後、セルロース・マスク着用、 $\beta_2$ 刺激薬吸入後にセルロース・マスク着用の4つの状態で冷気下に運動負荷	治療無しでは冷気運動負荷により一秒量で平均27%の低下が見られたが、 $\beta_2$ 刺激薬吸入では7%の低下、マスクの使用では12%の低下であった。両者の併用では一秒量の低下が見られなかった。	III A
Smithら 1988 <sup>5)</sup>	1) 12名 2) 成人	1) フェノテロール(200mg)、サルブタモール(200mg)、臭化イプラトロピウム(80mg)、またはその組み合わせを吸入後、過換気負荷。 2) 負荷後30分、2時間、4時間 3) 一秒量測定	吸入 $\beta$ 刺激薬単独では一秒量の低下に対する予防効果の持続時間は短く、臭化イプラトロピウムとの併用で気管支拡張効果が最も長く持続する。	II B
Jonesら 1983 <sup>6)</sup>	1) 12名 2) 平均年齢22.3歳	1) DSCG(10mg)またはプラセボを吸入後運動負荷。 2) 負荷後60分まで 3) 一秒量測定	DSCG吸入は運動負荷後の一秒量の低下を抑制し、正常状態への回復を早めた。	II A

Woolleyら 1990 <sup>7)</sup>	1) 12名 2) 18~28歳	1) テルブタリン(0.5mg), DSCG(2mg), その組み 合わせ, またはプラセボ 吸入後に運動負荷 2) 負荷後30分まで。 3) 一秒量測定。	どちらの薬剤も2時間前の吸入で 運動誘発喘息を抑制し, 組み合わ せ吸入は4時間前の吸入でも抑制 効果が見られた。	II A
Dessangesら 1999 <sup>8)</sup>	1) 24名 2) 成人	1) ザフィルルカスト20mg, 80mg, またはプラセボを 1日2回内服 2) 1剤を2週間内服し, 2週 目に朝の内服後, 2時間 目と8時間目に運動負 荷。1週間ウォッシュ・ア ウトし, 他の薬剤にクロ ス・オーバー。 3) 一秒量のグラフのAUC (area under the curve)。	ザフィルルカストは20mg, 80 mgともに内服後, 2時間目と8時間 目の運動誘発喘息を有意に抑制し た。	II A
Leffら 1998 <sup>9)</sup>	1) 110名 2) 15~45歳	1) モンテルカスト10mgまた はプラセボを1日1回内服 2) 4, 8, 12週目に運動負荷。 3) 一秒量のグラフのAUC (area under the curve)	モンテルカストは12週にわたって運 動誘発喘息を有意に抑制した。	II A
Edelmanら 2000 <sup>10)</sup>	1) 119名 2) 成人	1) 多施設・無作為比較試 験。モンテルカスト10mg を1日1回内服, またはサル メテロール50mgを1日 2回内服。 2) 8週間 3) 一秒量のグラフのAUC (area under the curve)	モンテルカストもサルメテロールも 3日目にはほぼ同等な運動誘発喘 息抑制効果を示した。サルメテロ ールの抑制効果は4週目から減弱 したが, モンテルカストの効果は8 週にわたって維持された。	II A
Vathenenら 1991 <sup>11)</sup>	1) 40名 2) 成人	1) ブデソニド1600mg/日ま たはプラセボを吸入 2) 6週間	ブデソニドはヒスタミン吸入, 運動 負荷或いは乾燥気の過換気による 一秒量の低下を抑制した。これら 3つの刺激に対する反応は互いに 関連していた。	II A
Waalkensら 1993 <sup>12)</sup>	1) 55名 2) 7~18歳	1) サルブタモール600mg/日 にブデソニド600mg/日ま たはプラセボを加え吸入 2) 中央値22ヶ月 3) プラセボでコントロール 不良となったときは途中 からブデソニドに変更	8ヶ月目の時点でプラセボ群では 運動誘発喘息が82%に見られたの に対して, ブデソニド群では55%で あった。プラセボ群からブデソニド への変更により運動誘発喘息は 59%に減少した。	II A

## 結論

運動誘発性喘息を予防するためには,  $\beta$  刺激薬, 抗炎症薬を用いて, 喘息のコントロールを

良好に維持しておくことが重要である。

#### ■参考文献

- 1) Virant FS: Exercise-induced bronchospasm: epidemiology, pathophysiology, and therapy. *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24: 851-855.
- 2) Helenius IJ, Tikkanen HO, Haahtela T: Association between type of training and risk of asthma in elite athletes. *Thorax* 1997; 52: 157-160.
- 3) Spector SL: Update on exercise-induced asthma. *Ann Allergy* 1993; 71: 571-577. (評価 I A)
- 4) Millqvist E, Bengtsson U, Lowhagen O : Combining a beta2-agonist with a face mask to prevent exercise-induced bronchoconstriction. *Allergy* 2000; 55: 672-675. (評価 III B)
- 5) Smith CM, Anderson SD, Seale, JP: The duration of action of the combination of fenoterol hydrobromide and ipratropium bromide in protecting against asthma provoked by hyperpnea. *Chest* 1988; 94: 709-717. (評価 II B)
- 6) Jones RM, Horn CR, Lee DV, et al.: Bronchodilator effects of disodium cromoglycate in exercise-induced bronchoconstriction. *Br J Dis Chest* 1983; 77: 362-369. (評価 II A)
- 7) Woolley M, Anderson SD, Quigley BM: Duration of protective effect of terbutaline sulfate and cromolyn sodium alone and in combination on exercise-induced asthma. *Chest* 1990; 97: 39-45. (評価 II A)
- 8) Dessanges JF, Prefaut C, Taytard A, et al.: The effect of zafirlukast on repetitive exercise-induced bronchoconstriction: the possible role of leukotrienes in exercise-induced refractoriness. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1155-1161. (評価 II A)
- 9) Leff JA, Busse WW, Pearlman D, et al.: Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998; 339: 147-152. (評価 II A)
- 10) Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, et al. ( Exercise Study Group) : Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 97-104. (評価 II A)
- 11) Vathenen AS, Knox AJ, Wisniewski A, et al.: Effect of inhaled budesonide on bronchial reactivity to histamine, exercise, and eucapnic dry air hyperventilation in patients with asthma. *Thorax*, 46: 811-816. 1991. (評価 II A)
- 12) Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Gerritsen J, et al.: The effect of an inhaled corticosteroid (budesonide) on exercise-induced asthma in children. *Eur Respir J*, 1993; 6: 652-656. (評価 II A)

## 6-2-2. 小児の運動誘発性発作

### 前文

従来、アレルギー疾患、特に気管支喘息患者の中には、運動によって発作を起こす運動誘発性喘息(exercise induced asthma=EIA)のため、生活制限の一因となる。しかし、近年、EIAの予防法の研究が進歩した結果、気管支喘息患者の生活水準の改善が認められるようになった。EIAは運動後直ちに起こる発作とそれに続いて運動後4-10時間後におきる反応とがある。後者は発症の誘因として気づかれないことが多く、喘息日誌などの情報が大切である。運動誘発性喘息発作の幾序として乾燥した空気の吸入によって、ヒスタミンや好中球遊走因子(Neutrophil chemotactic factor, NCF)の関与などが報告されている<sup>1)</sup>。また最近の研究においてはロイコトリエンの関与が報告されている<sup>2)</sup>。

**推奨：**小児運動誘発性喘息の治療には鍛錬療法の1つである運動療法や各種薬物療法が有用である。また、運動誘発喘息があっても、運動はうまく行えば呼吸機能の回復につながり、中でも水泳は運動誘発喘息がおきにくいので最も推奨される運動である。

### 科学的根拠

#### A：物理療法

運動の質によって、EIAの起こり方は様々なパターンを呈し、一般的には、自由走行、トレッドミル、自転車エルゴメーター、水泳、歩行の順でEIAは起こりにくくなる<sup>3)</sup>。

##### a)ウォーミングアップ

激しい運動の15-30分前に軽度の運動で体を慣らしておくことは、EIAを予防または軽減する効果がある<sup>4)</sup>。

##### b)インターバルトレーニング

EIAを起こした場合でも、適度な休息をおいて運動を再開するとEIAを起こしにくくなる、また、運動を反復するとEIAからの回復やEIAをおこしにくくする<sup>5)</sup>。

##### c)マスクの着用

マスクを着用すると気道の乾燥を防ぎ、湿気を与えるので、喘息児が運動をしても有意にEIAを予防する<sup>6)</sup>。

#### B：薬物療法

##### ※軽症例

クロモリン(DSCG)を運動開始前1560分に吸入すると、有意にEIAを抑制するとの報告がある

( $p < 0.01$ )<sup>7)</sup>。学校などの行事の前に行うとEIAを予防するので体育ができるし、重症の患児では $\beta$ 刺激剤の吸入も効果がある。

Pearlman DSらはザフィルルカスト(zafirlukast)を5, 10, 20, 40mg内服した結果、どの量でもEIAを抑制すると報告している<sup>8)</sup>。

Jonathan ALらは12週間のモンテルカスト10mgを経口投与した結果、一秒量(FEV<sub>1.0</sub>)で評価したとき、改善率は47.4%と著明な改善を呈すると報告し、また、運動後のFEV<sub>1</sub>の最大減少( $p=0.003$ )及びFEV<sub>1.0</sub>の最大減少から運動前の値の5%以内に肺機能が回復する時間( $p=0.04$ )を有意に改善したと報告した。以上より12週間のモンテルカストによる1日1回の治療は運動誘発性喘息に対して有益であり、投薬による耐性及び中止後の肺機能のリバウンド的悪化は認められなかったと報告している<sup>9)</sup>。

Iikuraらは11例の小児の気管支喘息に対しPralunkastをオープン試験で投与しEIAの抑制効果が認められたと報告している<sup>10)</sup>。

#### ※中等度～重症例

Freezer NJらは、14人の小児喘息患者にベクロメタゾン200 $\mu$ g吸入を3ヶ月投与し、プラセボ群とメサコリン試験、%FEV<sub>1.0</sub> fallを検討した報告で、メサコリン試験では、開始1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月ともに改善したが、一方%FEV<sub>1.0</sub>の低下では、3ヶ月目でプラセボ群と有意差がなくなると報告している。中等度以上の喘息患者においてベクロメタゾン(BDP)は気道の過敏性や肺機能の改善をもたらし、患児のQOLを上昇させたが、3ヶ月以上の使用で耐性がきたこと、さらに長期投与において副腎抑制や成長のチェックも重要な問題であると報告している<sup>11)</sup>。

Waalkens HJらは、22人の小児喘息患者にサルブタモール吸入200 $\mu$ g+プラセボ、33人にブデソニド600 $\mu$ g吸入+サルブタモール吸入200 $\mu$ gを2ヶ月、8ヶ月投与し症状の改善を検討している。33人のブデソニド600 $\mu$ g吸入+サルブタモール吸入200 $\mu$ g群はピークフロー(PEF)を2ヶ月、8ヶ月ともに改善したが、一方では、22人のサルブタモール吸入200 $\mu$ g+プラセボ群を2ヶ月、8ヶ月投与してもPEFに変化はなかったと報告している<sup>12)</sup>。

Vathenen ASらも成人喘息患者にブデソニド800 $\mu$ g吸入を6週間投与した。表6の如く、運動負荷後の%FEV<sub>1.0</sub>低下率の低下を認めなかった。また、気道の過敏性を改善させたと報告している。このことは、吸入ステロイドは運動負荷による気道からの化学伝達物質chemical mediatorsの放出を局所にて直接抑制すると推測される<sup>13)</sup>。

Iikura Yらは<sup>14)</sup>、25人の重症小児喘息患者を対象とし、EIAの即時型、遅発型反応の検討を行い次のような結果を報告している。すなわち、サルブタモールは即時相のみ%FEV<sub>1.0</sub>低下率の改善を認め、DSCGは即時相及び遅発相の%FEV<sub>1.0</sub> fallの改善を認め、ベクロメタゾン100 $\mu$ g 1回吸入は即時相及び遅発相の%FEV<sub>1.0</sub> 低下率の改善をみたが、即時型の抑制はみられなかった。プレドニン内服療法では、遅発相の%FEV<sub>1.0</sub> fallの改善を観た。

## キサンチン製剤

EIAを頻回に起こす患児には、通常徐放製剤による、RTC(round the clock)療法がおこなわれているが、最近の研究によれば、血中濃度が $5\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に保てば、即時相反応だけでなく遅発相も抑制する報告<sup>15)</sup>があり、キサンチン製剤の抗炎症効も臨床的に報告されている。

## 結語

近年、運動誘発性発作の予防の著しい進歩が認められ、各種薬物療法や物理療法の新しい研究が行われている。軽症例ではクロモリン(DSCG)の運動前15~30分の吸入にて即時相及び遅発相EIAが抑制されるが、一方で近年、抗ロイコトリエン製剤の研究結果が良好である。重症例では吸入ステロイドの使用によって著明にEIAが抑制できることが報告されているが、小児の場合、使用に当たって、副作用に注意すべきである。キサンチン製剤の少量投与は、EIAを抑えるばかりではなく、ステロイド吸入療法の減量効果も期待できるとの報告がある<sup>16)</sup>。その上で実際に運動を行う時には、また非発作時には発作を起こさない程度の運動をウォーミングアップをしてゆっくりと段階的に毎日行う。その際、マスクの使用が勧められる。このように上手にEIAを予防することで基礎体力や肺機能の向上を作っていくことが大切である。

## ■参考文献

- 1) Lee TH, Nagakura T, Papageorgiou N, Iikura Y, Kay AB. Exercise-induced late asthmatic reactions with neutrophil chemotactic activity. *N Engl J Med.* 1983; 308: 1502-5. (評価 II-1 B)
- 2) Patrick JM, Richard MW, Dorothy JM, Vanessa CW, Jules IS, Obyrne PM. Inhibition of exercise-induced bronchoconstriction by MK-571, a potent leukotriene D4-receptor antagonist. *N Engl J Med.* 1990; 323: 1736-9. (評価 I B)
- 3) Godfrey S. Problems of interpreting exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1973; 52: 199-209. (評価 III B)
- 4) 飯倉洋治。新小児医学大系21 B。小児アレルギー学II；1981：93-98，中山書店(東京)。(評価 III B)
- 5) 杉本日出雄，白井康二，飯倉洋治，小幡俊彦，正木拓朗。運動負荷をくり返した場合の E I B (exercise-induced bronchospasm) の変化。アレルギー1984；33：970-7。(評価 II-2 B)
- 6) Masaki T, Nagakura T, Iikura Y. Exercise-induced pathophysiological changes in asthmatic children. V. The protective effect of wearing a mask during outdoor ergometer exercise. *Alerugi* 1982; 31: 941-7. (評価 II-1 A)
- 7) Poppius H, Muttari A, Kreuz KE, Korhonen O, Vilianen A. Exercise asthma and disodium cromoglycate. *BMJ* 1970; 4: 337-9. (評価 I A)
- 8) Pearlman DS, Ostrom NK, Bronsky EA, Bonuccelli CM, Hanby LA. The leukotriene D4-

- receptor antagonist zafirlukast attenuates exercise-induced bronchoconstriction in children. *J Pediatr* 1999;134:273-9. (評価 I A)
- 9) Jonathan AL, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, Dockhorn R, Kundu S, Zhang J, Seidenberg BC, Reiss TF. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med*. 1998; 339: 147-152 (評価 I A)
  - 10) Iikura Y, Miura K, Odajima Y, Sugimoto H, Ebisawa M. Efficacy of pranlukast in childhood asthma. *Allergy* 2001 (in press) (評価 II -1 B)
  - 11) Freezer NJ, Croasdell H, Doull IJM, Holgate ST. Effect of regular inhaled beclomethasone on exercise and methacholine airway response in school with recurrent wheeze. *Eur Respir J* 1995; 8: 1488-9. (評価 I B)
  - 12) Waalkers HJ, Van Essen-Zandvliet, Gerritsen J, Duiverman EJ, Kerrebijn KF, Knol K and the Dutch CNSLD Study Group. The effect of an inhaled corticosteroids on exercise-induced asthma in children. *Eur Respir J* 1993; 6: 652-6. (評価 I A)
  - 13) Vathenen AS, Knox AJ, Wisniewski A, Tattersfield AE. The effect of inhaled budesonide on bronchial reactivity to histamine, exercise, and eucapnic dry air hyperventilation in patients with asthma. *Throx* 1991; 46:811-6. (評価 I A)
  - 14) Iikura Y, Inui H, Obata T, Nagakura T, Sugimoto H, Lee TH, Kay AB. Drug effect on exercise-induced late asthmatic response. *NER Allergy Proc* 1988; 9: 203-7. (評価 II -2 A)
  - 15) Iikura Y, Hashimoto K, Akasawa A, Katsunuma T, Ebisawa M, Saito H, Sakaguchi N, Matsumoto K, Nonomura K, Soda A, Koya N. Serum theophylline concentration levels and prevention effects exercise-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 38-41. (評価 II -2 A)
  - 16) Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997;337:1-7. (評価 I A)

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
Pearlmanら 1999 <sup>9)</sup>	1) 39人 2) 6~14歳 3) EIA	1) ランダム, 二重盲検, 交叉プラセボ対照 トレッドミル 4~14日毎に運動負荷	ザフィルルカストはEIAを抑制する。	I A
Jonathanら 1998 <sup>9)</sup>	1) 110人 2) 15~45歳 3) EIA	1) ランダム, 二重盲検, 交叉プラセボ対照 トレッドミルで評価 モンテルカスト10mg 12週投与	モンテルカストはEIAを抑制する	I A
Ikuraら 2001 <sup>10)</sup>	1) 11人 2) 7~15歳 3) EIA	1) オープン試験, 交叉 プラセボ対照 エルゴメーターで評価	プラナルカストはEIAを抑制する	II-1 B
Freezerら 1995 <sup>11)</sup>	1) 27人 2) 7~9歳 3) EIA	1) 二重盲検 2) ベクロメタゾン200 µg+ プラセボ 3ヶ月	BDPは運動負荷後のメサコリンテ ストや呼吸機能を改善した	I B
Waalkensら 1993 <sup>12)</sup>	1) 55人 2) 7~18歳 3) EIA	1) 二重盲検, プラセボ対照 トレッドミルで評価 2) サルブタモール+ブデソ ニド600 µ, サルブタモ ール+プラセボ 2.8ヶ月で評価 トレッドミルで評価 I	ステロイド吸入はEIAを著明に改 善する	I A
Vathenenら 1991 <sup>13)</sup>	1) 34人 2) 18~45歳 3) EIA	1) 二重盲検, プラセボ対照 トレッドミル 2) ブデソニド800 µg 6週間 トレッドミルで評価	吸入ステロイドはEIAによるケミカ ルメディエーターの放出気道の 浮腫収縮を抑制する	I A
Ikuraら 1988 <sup>14)</sup>	1) 25人 2) 8~15歳 3) EIA	1) 5グループに分け検討 クロモリン, プラセボ, プ レドニゾロン, ベクロメ タゾン, サルブタモール トレッドミルで評価	salbutamolは即時型のみ, DSCG は即時型遅発双方, BDIとプレドニ ンは遅発型のみ抑制した	II-2 A

### 6-3. 思春期及び20代早期の喘息

#### 前文

思春期及び20代早期における喘息は、いくつかの特徴があり、治療管理上、小児喘息にも中高年喘息にもない注意を要する<sup>1)</sup>。

小児期における疫学調査では、喘息罹患率は国内外いずれも増加を続けており、それが成人の罹患率にどう影響してくるのかの検討や、喘息死の要因や喘息の寛解、難治化を分析する上でも重要な年齢層である。

**推奨：思春期・青年期喘息の治療管理では、生活が不規則で受診が不定期になる。服薬コンプライアンスが低い、 $\beta_2$ MDIの過度依存が多くなる、実質的に単身所帯である、等の小児期とは大きく異なる受療態度、心理・社会的背景を生じてくるので、病態、治療方針、使用薬剤等を本人と十分に話し合い、治療ならびに医師・患者関係を組み直すことが重要である。**

#### 科学的根拠

##### 特徴

- ①IgE値は低下の傾向にあるが成人よりは高く、家族歴も濃厚でアトピー型が多い<sup>2, 3)</sup>。したがって、環境アレルゲンの影響も大きい<sup>4)</sup>。
- ②食物アレルゲン陽性者は少ない。
- ③薬物治療に対する反応が悪くなり、小児に比べて発作入院期間がやや長引くが、患者・家族とも退院を急ぐ傾向にある。
- ④寛解していく時期ではあるが、この時期に発作の多発している患者は、成人まで持ち越す可能性が高い。この時期に気道過敏性の高い者では再発の可能性が高い<sup>5)</sup>。
- ⑤月経により発作が左右される女子がある。
- ⑥慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary diseases: COPD)の合併は、極めて少ない。
- ⑦感染合併や無気肺は生じ難いが、air leak syndrome(縦隔気腫、皮下気腫、気胸)を伴う率は相対的に高い<sup>6)</sup>。
- ⑧親子関係、友人関係、学業、進学、就職などに関連する心理・社会的ストレスが多く、生活が乱れやすい。
- ⑨治療の主導権が親から患者本人に移り、服薬コンプライアンスが低下し、治療がおろそかになることが多い。
- ⑩受療率が激減する。
- ⑪小児期に比して喘息死亡が急増する。