

■参考文献

- 1) Matz J, Emmett A, Rickard K, Kalberg C. Addition of salmeterol to low-dose fluticasone versus higher-dose fluticasone: An analysis of asthma exacerbations. J Allergy Clin Immunol 2001; 107(suppl.5): 783-789 (評価 II-A)
- 2) Ind PW, Dal Negro R, Colman NC, Fletcher CP, Browning D, James MH. Addition of salmeterol to fluticasone propionate treatment in moderate-to-severe asthma. Respir Med 2003; 97: 555-562 (評価 II-A)
- 3) Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). Br Med J 2000; 320(7246): 1368-1373 (評価 I-A)
- 4) Heyneman CA, Crafts R, Holland J, Arnold AD. Fluticasone versus salmeterol/low-dose fluticasone for long-term asthma control. Ann Pharmacother 2002; 36: 1944-1949 (評価 II-A)
- 5) Busse W et al. J Allergy Clin Immunol 2003; 111(1): 57-65 (評価 II-A)

長時間作用型吸入 β_2 刺激薬 ロイコトリエン受容体拮抗薬との比較

| 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 |
|-------------------------------|--|---|--|---------|
| Nelsonら 2000 ¹⁾ | 1) 447名 2) 15歳以上 サルメテロール 平均40.2歳 モンテルカスト 平均43.0歳 3) 低用量のフルチ カゾン (FP) を 使用しても症状 を有する症例 | 1) 多施設二重盲検試験。 FP200 μ g+サルメテ ロール100 μ g (合剤)/日、 またはFP200 μ g+モン テルカスト10mg併用の 比較 2) 3週間+12週間 3) 朝夕PEF, FEV _{1.0} , 無症 状日数, 症状スコア, 増悪など | 1) FP+サルメテロール (合剤) はFP+モンテルカストよりも 肺機能, 症状を有意に改善し, 喘息増悪率も有意に低かった。 安全性は同等。 2) 低用量ICSを使用し て症状が残る症例に対し, FP+サルメテロールは モンテルカスト併用 よりも喘息コントロール改 善率が高い。 | II A |
| Fishら 2001 ²⁾ | 1) 948名 2) 15歳以上 salmeterol平均 39.9歳, montelukast平均 39.5歳 3) ICS使用しても 症状を有する症 例 | 1) 多施設二重盲検試験。 サルメテロール100 μ g/ 日もしくはモンテルカ スト10mgの併用効果比 較 2) 7~14日+12週間 3) 朝夕PEF, 無症状日数, SABA頓用回数, 夜間 覚醒日数, 患者の好み など | 1) サルメテロールの併用はい ずれの項目でもモンテルカ ストよりも有意な改善を認 め, 患者に好まれた。副作 用発現率, 増悪率に差を 認めなかった。 2) ICS単独で症状が残る 症例に対し, サルメテ ロールの併用はモンテル カスト併用よりも肺機能, 症状を有意に改善させ, 患者の満足度も高い。 | II A |

| | | | | |
|---------------------------------|---|--|---|---------|
| Bjermerら 2003 ³⁾ | 1) 1,490名 2) 15~72歳 3) ICS使用しても 症状を有する症 例 | 1) 多施設二重盲検試験。 FP200 μ g+サルメテロ ール100 μ g/日もしくは FP200 μ g+モンテルカ スト10mg/日の比較 2) 4週間+48週間 3) 増悪を経験した患者率、 FEV _{1.0} 、朝PEF、QOL、 夜間覚醒回数、末梢好 酸球数など | 1) 増悪を経験した患者率に両群 間で有意な差を認めなかった。 FEV _{1.0} 、朝PEFはサルメテロ ール併用群で有意に改善し、末 梢好酸球数はモンテルカスト 併用群で有意に減少した。サル メテロール併用群で副作用 発現率大 (10% vs 6.3%)。 2) ICS単独で症状が残る症例に対 し、モンテルカストの併用は サルメテロール併用と同等に 喘息増悪を抑制する。 | II A |
| Ringdalら 2003 ⁴⁾ | 1) 765名 2) 15歳以上 平均 43歳 3) ICS400~1,000 μ g (CFC-BDP 換算) でコント ロール不十分な 症例 | 1) 多施設二重盲検試験。 FP200 μ g+サルメテロ ール100 μ g (合剤) /日 もしくはFP200 μ g+モン テルカスト10mg/日 の効果比較 2) 4週間+12週間 3) PEF、症状点数、増悪、 患者満足度など | 1) FP+サルメテロール群で有意 に肺機能、症状を改善し、 SABA使用回数、増悪を減少さ せ、患者満足度も高かった。 有害事象発現率に差はないが 試験脱落率はFP+モンテルカ スト群で有意に多かった。 2) 低用量ICSでコントロール不十 分な症例ではFP+サルメテロ ールが好ましい選択である。 | II A |
| Stempelら 2002 ⁵⁾ | 1) 919名 2) 4~65歳 3) ICSのみで1年以 上治療している 喘息患者 | 1) レトロスペクティブコ ホート試験。ICS+サル メテロール (N=703) またはICS+モンテル カスト (N=216) によ る治療を12か月間行い、 医療費を比較した。 2) 12か月間 3) 医療費、SABA使用頻 度、入院回数 | 1) ICS+モンテルカスト (MON) 群に比べ、ICS+サルメテロ ール群でのSABA使用頻度は35% 低かった。ICS+MON群での 喘息入院の回数はICS+サルメ テロール群の2.5倍、喘息関連 医療費は63%高かった。ICS+ サルメテロール群の総医療費 はICS+MON群に比べて25% 低かった。 2) ICS+サルメテロールはICS+ モンテルカストよりもコスト エフェクティブ | IV A |
| O'Connorら 2002 ⁶⁾ | 1) 1,325名 2) 12歳以上 | 1) レトロスペクティブコ ホート試験フルチカゾ ン+サルメテロール群 (N=121)、フルチカゾ ン以外の吸入ステロイ ド (ICS) +サルメテ ロール群 (N=844) お よびICS+抗ロイコト リエン薬群 (N=360) で、デュアルセラピー | 1) 喘息に関する医療費、薬剤費 はフルチカゾン+サルメテロ ール群およびICS+サルメテロ ール群では、いずれの費用も ICS+抗ロイコトリエン薬群に 比べて有意に低かった。また、 有意ではなかったものの、入 院回数、外来受診数および救 急外来受診数はフルチカゾ ン+サルメテロール群で少な | IV A |

| | | | | |
|--|--|--|---|--|
| | | 開始前および開始後12か月間の医療費を比較した。 2) 12か月間 3) 医療費、薬剤費、入院回数、外来受診回数 | かった。 2) ICS+サルメテロールはICS+モンテルカストよりもコストエフェクティブ | |
|--|--|--|---|--|

■参考文献

- 1) Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, Church N, Emmett A, Rickard K; Knobil K. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(6): 1088-1095 (評価 II-A)
- 2) Fish JE, Israel E, Murray JJ, Emmett A, Boone R; Yancey SW, Rickard KA. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest* 2001; 120(2): 423-430 (評価 II-A)
- 3) Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, Holgate ST, Picado C, Menten J, Dass SB, Leff JA, Polos PG. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: One year, double blind, randomised, comparative trial. *Br Med J* 2003; 327: 891-895 (評価 II-A)
- 4) Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec P, Weber H-H, Mulder PGH, Akveld M, Bateman ED. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respir Med* 2003; 97: 234-241 (評価 II-A)
- 5) Stempel DA, O'Donnell JC, Meyer JW et al. Inhaled corticosteroids plus salmeterol or montelukast: Effects on resource utilization and costs. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 433-439 (評価 IV-A)
- 6) O'Connor RD, O'Donnell JC, Pinto LA, Wiener DJ, Legorreta AP. Two-year retrospective economic evaluation of three dual-controller therapies used in the treatment of asthma. *Chest* 2002; 121: 1028-1035 (評価 IV-A)

長時間作用性吸入 β_2 刺激薬 単独長期投与

| 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 |
|---------------------------------|---|---|--|---------|
| Lazarusら 2001 ¹⁾ | 1) 164名 2) 12~65歳 平均 31歳 3) 低用量ICS (ト リアムシノロン アセトニド) 800 μ g/日でコン トロールされて いる持続型喘息 患者 | 1) 二重盲検試験。トリア ムシノロン800 μ g/日継 続群とサルメテロール 100 μ gもしくはプラセ ボに変更する群の3群比 較試験。 2) 6週間+16週間 3) 喘息症状スコア、PEF、 SABA回数、QOL、増 悪、炎症マーカーなど | 1) サルメテロール群とトリアム シノロン群で、PEF、症状ス コア、SABA頓用回数および QOLに差は認めず、プラセボ より優れたが、サルメテロ ール群では治療不成功例が多 かった。増悪、喀痰中好酸球数、 ECP、トリプターゼもサルメ テロール群で多かった。 2) ICSでコントロールされた患者 をサルメテロール単独投与に 変更することは好ましくない。 | II D |
| Lemanskeら 2001 ²⁾ | 1) 175名 2) 12~65歳 3) ICS (トリアム シノロンアセ トニド800 μ g/日) でコントロール が十分でない患 者 | 1) 二重盲検試験。プラセ ボもしくはサルメテ ロールを併用し、プラセ ボ群全例およびサルメ テロール群の半数は ICSを半量にし、8週後 ICSを中止した。 2) 6週間+16週間 3) 治療不成功率、FEV _{1.0} 、 PEF、気道過敏性、症 状、QOL、SABA頓用 回数 | 1) ICS減量後のサルメテロール併 用群の治療不成功率は8.3% (減量しない群では2.8%)、 ICS離脱後は46.3% (減量しな い群では13.7%)であった。 2) サルメテロール追加で症状の 改善を認めた患者では、有意 な増悪なしにICSを減量でき るが、ICSの中止は有意な増悪を もたすため推奨できない。 | II D |

■参考文献

- 1) Lazarus SC; Boushey HA; Fahy JV; Chinchilli VM; Lemanske RF Jr; Sorkness CA; Kraft M; Fish JE; Peters SP; Craig T; Drazen JM; Ford JG; Israel E; Martin RJ; Mauger EA; Nachman SA; Spahn JD; Szeffler SJ. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: A randomized controlled trial. J Am Med Assoc 2001; 285(20): 2583-2589 (評価 II-D)
- 2) Lemanske RF Jr; Sorkness CA; Mauger EA; Lazarus SC; Boushey HA; Fahy JV; Drazen JM; Chinchilli VM; Craig T; Fish JE; Ford JG; Israel E; Kraft M; Martin RJ; Nachman SA; Peters SP; Spahn JD; Szeffler SJ. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: A randomized controlled trial. J Am Med Assoc 2001;

長時間作用性吸入 β_2 刺激薬 安全性

| 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 |
|--|---|---|--|---------|
| Shrewsburyら 2001 ¹⁾ | 1) 9試験 (1,504名) 2) 3) 成人喘息6試験, 小児喘息2試験, COPD1試験 | 1) システマティックレビュー。サルメテロール連用による全身への影響を検討 2) 1週間以上 3) 心拍数, 血圧, 血清K, 血清グルコース, ECG | 1) 平均心拍数が1.8回/分増加し, 平均収縮期血圧が0.2mmHg低下し, 患者の5.6%に振戦が, 1.7%に心悸亢進がみられた。 2) サルメテロールの全身性への影響はごく軽度であり, 臨床的に問題はないと考えられた。 | I A |
| Del Rio-Navarroら 2001 ²⁾ | 1) 29名 2) 11±2.2歳 3) 小児喘息患者 | 1) 無作為クロスオーバー試験。BDP400 μ g/日とBDP400 μ g+サルメテロール100 μ g/日の安全性を比較。 2) 4週間+6週間 3) 血清K, CPK-MB, ECG | 1) CPK-MBはサルメテロール群で有意に上昇したが, 血清K値, QTc, ECGに有意な変化を認めなかった。 2) サルメテロールは心血管系に重要な影響を与えない。 | II A |
| Bisgaardら 2003 ³⁾ | 1) 8試験 (2,401名) 2) 4~17歳 3) ICSを使用小児喘息患者 | 1) メタアナリシス。小児喘息患者の増悪頻度に対するICS+LABA投与の影響について検討した。 2) 6週間~12か月 3) 増悪リスク, 入院リスク。 | 1) プラセボまたはSABA頓用患児と比較し, LABA併用患児での喘息発作発現の相対リスクは0.95~1.86であった。ICS投与患児と比較し, LABA併用患児における喘息発作による入院の相対リスクは3.2~21.6であった。 2) 他の治療法に比してLABA併用が喘息発作の予防に有効との知見は得られず, 喘息患児に対するICSとLABAの併用治療については再検討が必要と考えられた。 | I C |
| Del-Rio-Navarroら 2001 ⁴⁾ | 1) 28名 2) 6~15歳 3) 中等症喘息患者 | 1) 単盲検クロスオーバー試験。サルメテロール単独100 μ g/日またはBDP (400 μ g/日) との併用が唾液および口腔粘膜に及ぼす影響を検討 | 1) サルメテロール単独投与後には13例に歯肉炎が, 併用投与後では10例に歯肉炎, 1例に下唇潰瘍が見られた。唾液分泌には有意差が見られなかったが, 単独投与後には唾液中のIgA濃度および唾液中IgA/蛋白 | II C |

| | | | | |
|--|--|--|---|--|
| | | 2) 1週間+6週間 3) 口腔粘膜障害性、唾液分泌、唾液中IgA濃度 | 比が有意に高かった。 2) サルメテロール (+BDP) は口腔粘膜を障害し、サルメテロール単剤群では唾液中IgAを増加させた。歯肉炎発生の要因はIgA増加とは関連しない。 | |
|--|--|--|---|--|

■参考文献

- 1) Shrewsbury S, Hallett C. Salmeterol 100 μ g: an analysis of its tolerability in single- and chronic-dose studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 465-473 (評価 I-A)
- 2) Del Rio-Navarro BE; Sienna-Monge JJJ; Alvarez-Amador M; Reyes-Ruiz N; Arevalo-Salas A; Berber A. Serum potassium levels, CPK-MB and ECG in children suffering asthma treated with beclomethasone or beclomethasone-salmeterol. *Allergol Immunopathol* 2001; 29(1): 16-21 (評価 II-A)
- 3) Bisgaard H. Effect of Long-Acting beta2 Agonists on Exacerbation Rates of Asthma in Children. *Pediatr Pulmonal* 2003; 36(5): 391-398 (評価 I-C)
- 4) Del-Rio-Navarro BE; Corona-Hernandez L; Fragoso-Rios R; Berber A; Torres-Alcantara S; Cuairan-Ruidiaz V; Sienna-Monge JJJ. Effect of salmeterol and salmeterol plus beclomethasone on saliva flow and iga in patients with moderate-persistent chronic asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001; 87(5): 420-423 (評価 II-C)

貼付 β_2 刺激薬

| 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 |
|-----------------------------|-------------------------------|---|--|--------|
| Kumeら 2002 ¹⁾ | 1) 7名 2) 成人 3) 中等症持続型 | 1) ツロブテロールテープ 2mgを1日1回21時に貼付 2) 8週間 | 吸入ステロイド薬使用中にもかかわらず morning dip を示す気管支喘息患者7例に、ツロブテロール貼付薬 (2mg) を8週間追加投与したところ、早朝のPEF値が有意に増加し ($p < 0.05$)、短時間作用性吸入 β_2 刺激薬の投与回数および症状点数の減少が認められた ($p < 0.01$) | V B |

| | | | | |
|-----------------------------------|---------------------------|--|---|---------|
| 堀口ら 2004 ²⁾ | 1)36名 2)成人 3)軽症～中等症 | 1)ツロブテロールテープ 2mgを1日1回就寝前に 貼付 2)1年間 | 本薬剤は、吸入ステロイド薬を併用投与され気道炎症を十分に抑制した状態では、長期間の投与でも気道過敏性の悪化は見られないことが示唆された。 | IV B |
| 日本小児アレルギー学会 2003 ³⁾ | 1)43名 2)小児科 3) | 1)ツロブテロール貼付薬+インアクティブブ ラセボ・ドライシロップ 投与群と、インアク ティブブラセボ・貼付 薬+ツロブテロール・ ドライシロップ投与群 の2群による二重盲検比 較試験 2)試験薬投与開始前に2週 間の対照観察期間を設 け、試験薬の投与期間 は2週間とし、前後に気 道過敏性を測定 | 気道過敏性の結果は貼付薬（13例）および経口薬（16例）の両者とも、2週間投与前後におけるPC ₂₀ の有意な変動を認めなかった。ツロブテロール貼付薬は2週間の連続投与では気道過敏性に影響を与えなかったことから、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002で吸入ステロイド薬が第1選択薬とされている中等症持続型（ステップ3）、重症持続型（ステップ4）に併用する長期管理薬（コントローラー）として使用し得る成績と考えられた | II B |
| 田村ら 2004 ¹⁾ | 1)239名 2)成人 3) | 1)無作為化した二重盲検法による多施設参加方式で実施。2週間の観察後、1mg群はツロブテールテープ1mgの実薬と2mgのプラセボを、2mg群はツロブテールテープ2mgの実薬と1mgのプラセボを4週間（1日1回就寝前）貼付 2)4週間 | ツロブテールテープはICSとの併用効果が確認され、長時間作用性 β_2 刺激薬として、喘息治療に有効な薬剤であることが示された副作用は、「安全である」（有害事象および臨床検査値異常なし）が、1mg群で58.3%、2mg群で56.3%であり、「ほぼ安全」（軽度の有害事象または臨床検査値異常）を加えると、両群とも95%以上であった | II A |

■参考文献

- 1) Hiroaki Kume, Masashi Kondo, Yasushi Ito, et al . EFFECTS OF SUSTAINED-RELEASE TULOBUTEROL ON ASTHMA CONTROL AND β -ADRENOCEPTOR FUNCTION. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 2002; 29: 1076-1083（評価 V-B）
- 2) 堀口高彦, 近藤 りえ子, 宮崎 淳一ほか. 成人気管支喘息患者におけるツロブテロール貼付薬連用による気道炎症及び気道過敏症の推移. 日本呼吸器学会雑誌, 2004; 42(2): 132-137（評価 IV-B）
- 3) 日本小児アレルギー学会・ガイドライン委員会・EBM作成班. : 小児気管支喘息におけるツロブテロール貼付薬の気道過敏性に及ぼす影響—多施設二重盲検群間比較試験—. 日本小児

アレルギー学会誌, 2003; 17(2): 204-209 (評価 II-B)

- 4) 田村 弦, 佐野靖之, 平田一人ほか. 成人気管支喘息患者におけるツロブテロール・テープの有用性. 呼吸, 2004; 23(2): S13-S15 (評価 II-A)

4-1-2 テオフィリン徐放製剤

前文

テオフィリン徐放製剤は作用時間が長いことから、喘鳴や呼吸困難などの喘息症状の出現を持続的に抑制する目的で使われてきており、喘息ガイドラインの中では吸入ステロイド薬などとともに長期管理薬として位置づけられている。最近ではテオフィリンの持つ新たな抗炎症効果を示す論文が発表されテオフィリンの新しい作用として注目されてきている。

推奨：軽症、中等症患者において、テオフィリン徐放製剤の喘息症状および肺機能の改善効果は、吸入ステロイド薬と同等かやや劣る。中用量の吸入ステロイド薬を使用しているにもかかわらず、喘息症状が安定しない症例では、吸入ステロイドを増量するよりもテオフィリン徐放製剤を併用する方が効果が優る。

科学的証拠

1. テオフィリンの持つ抗炎症作用について

最近の多くの研究からテオフィリンには抗炎症効果があることが明らかになってきている。臨床的に比較的低用量のテオフィリンで抗炎症作用を確認した報告が4編あった。特に好酸球に関するマーカーの改善がいずれの文献でも報告されている。

2. テオフィリン徐放製剤の臨床的効果

テオフィリン徐放製剤の長期投与が喘息症状のコントロールや肺機能の改善に有効であることが示されている。今回新たに吸入ステロイドとの併用に関する論文が3編ある。テオフィリンと吸入ステロイド薬の併用については有用とする報告が2編ある一方で、ブデソニド100 μ g/日にテオフィリンを併用してもブデソニド400 μ g/日単独群と効果に有意差がないという報告が1編あった。吸入ステロイド薬400 μ g/日以上とテオフィリンの併用が、吸入ステロイド薬増量よりも有用と考えられる。これらの文献のうち2編では吸入ステロイド薬との併用薬としての価値をテオフィリンと他のコントローラー（長時間作用性 β_2 刺激薬、ロイコトリエン拮抗薬）で比較しているが、有意な差は見られなかった。

テオフィリン単独と吸入ステロイド薬単独との比較報告が3編あった。内2編は吸入ステロイド薬単独の方がより有用な傾向があるものの、テオフィリン単独も有効としている。1編は吸入ステロイド薬が有効であるのに対し、テオフィリン単独は有効性が認められなかったとしている。いずれも比較的低用量のテオフィリンを使用し、テオフィリン血中濃度については不明な報告である。吸入ステロイド薬の代替として単独でテオフィリンを用いる場合の投与量および血中濃度について検討が必要と考えられる。

上記の内1編ではロイコトリエン拮抗薬との比較が行われているが、効果および安全性にテオフィリンと有意な差は見られなかった。

3. テオフィリン徐放製剤の副作用について

テオフィリンの副作用は、適切な用法・用量を守り、モニタリングを行うことで防止できる。薬剤の必要量は個々の患者で異なるが、長期投与においては血中濃度が5~15 μ g/mLに維持できることが目標である。この範囲の濃度であれば重篤な副作用は通常認められない。テオフィリンの代謝を遅延させる薬剤としてはシメチジン、キノロン系薬剤、マクロライド系薬剤が知られている。テオフィリン薬の副作用には初回経口投与時の悪心や嘔吐などの胃腸症状がある。血中濃度上昇による中毒症状としては、まず、悪心・嘔吐などの消化器症状があり、さらに血中濃度上昇すると頻脈、不整脈があり、高度になると痙攣から死に至ることがある。

結論

テオフィリン薬は喘息患者の気道粘膜の炎症細胞の浸潤抑制が、また、その活性化を抑制する。吸入ステロイド薬との併用においては中用量以上の吸入ステロイド薬使用にても喘息症状が安定しない場合は、吸入ステロイド薬を増量するよりも、テオフィリン徐放製剤を併用したほうが呼吸機能の改善は優れている。

科学的根拠文献

テオフィリンの抗炎症作用

| 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 |
|-------------------------------|--|---|---|---------|
| Aizawaら 2000 ¹⁾ | 1) 24テオフィリン群24未使用群 2) 2~17歳 3) 軽症~中等症 | 1) テオフィリン200~600mg/日投与と非投与との比較無作為化オープン試験 2) 4週 3) 血清ECP、誘発痰、PEF、肺機能 | 1) テオフィリン投与で朝、夕のPEFが増加し、PEF変動が改善、血清ECPと喀痰中好酸球比率が低下。 | II A |
| Oliverら 2001 ²⁾ | 1) 15名 2) 30.5 \pm 7.85 (SD)歳 3) 軽症ステロイド薬非使用患者 | 1) 低用量テオフィリンとプラセボの無作為化交差比較試験 2) 14週 3) BALおよび血中炎症細胞・サイトカイン | 1) 肺胞マクロファージからのIL-10、GM-CSF、TNF- α 産生に変化無し。BAL中好酸球はテオフィリン投与で有意に低下。血中IL-10、IL-10を発現している単球・T細胞に変化なし。 2) 抗炎症作用は認められるがIL-10産生増強やGM-CSF、TNF- α 減弱によるものではない。 | II A |

| | | | | |
|------------------------------|---|--|--|---------|
| Limら 2001 ³⁾ | 1)15名 2)30.5±7.85歳 3)軽症吸入ステロイド非使用患者 | 1)テオフィリン1回250mg1日2回とプラセボの無作為化交差比較試験 2)5週 3)呼気中NO, BAL, 気管支生検, 喀痰中好酸球, 肺機能, 気道過敏性 | 1)テオフィリン濃度6.1μg/mLで喀痰・BAL・気管支生検中好酸球が有意に減少。NO濃度, 肺機能, 気道過敏性に変化なし。 2)テオフィリン投与は呼気中NOや肺機能が変化しない中で抗炎症作用を示した。 | II A |
| Louisら 2000 ⁴⁾ | 1)11名テオフィリン群 10名プラセボ群 2)20~45歳 3)軽症~中等症ステロイド薬非使用患者 | 1)テオフィリン600mg/日2週+900mg/日2週とプラセボの無作為化平行群間比較 2)4週 3)誘発痰, 肺機能 | 1)テオフィリン血中濃度7.3μg/mL (600mg/日), 10.6μg/mL (900mg/日)で喀痰中好酸球比率低下, 喀痰中好酸球遊走活性低下 (PAF刺激)。FEV _{1.0} 改善。 2)テオフィリンは喀痰中好酸球の活性を低下させた。 | II A |

テオフィリンと吸入ステロイド薬の併用

| 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 |
|---------------------------------|--|---|--|---------|
| Limら 2000 ⁵⁾ | 1)54名低用量ステロイド(LDS)群 49名低用量テオフィリン+低用量ステロイド(LDT)群 52名高用量ステロイド(HDS)群 2)18~65歳 3)低用量吸入ステロイド薬使用喘息患者 | 1)下記3群の二重盲検無作為化平行群間比較 a) LDS: BDP400μg/日 b) LDT: テオフィリン400mg/日+BDP400μg/日 c) HDS: BDP1000μg/日 2)6か月 3)PEF, β ₂ 使用回数, 症状スコア, 発作, QOL | 1)LDT群で朝および夕のPEF有意に改善。HDS群で朝のみ, LDS群では有意差なし。β ₂ 刺激薬使用回数, 症状点数, QOLは3群とも改善(群間に有意差なし)。 2)副作用は既知のもののみ発現, 群間に有意差なし 3)低用量吸入ステロイド薬への低用量テオフィリン追加は有益な可能性あり。 | II A |
| Yurdakulら 2002 ⁶⁾ | 1)25名LABA群 19名LT拮抗薬群 20名テオフィリン群 2)37.7±7歳 3)中等症吸入ステロイド薬使用患者 | 1)ブデソニド800μg/日に加えて以下のいずれか a) LABA: フォルモテロール18μg/日 b) LT拮抗薬: ザフィルルカスト40mg/日 c) テオフィリン400mg/日 | 1)LABA群で他2群より早期に有意なPEF変化率, 症状スコア, β ₂ 刺激薬使用回数の改善。しかし試験終了時には3群で治療効果に有意差無し。 副作用はLT拮抗薬群で31%と最大, LABA群20%, テオフィリン群20%。試験中止を要する副作用は発現せず。 | II A |

| | | | | |
|--------------------------------|--|---|---|---------|
| | | 2)3か月 3)PEF, FEV _{1.0} , 症状スコア, β ₂ 刺激薬使用回数, 喘息発作 | 2)LABA, LT拮抗薬, テオフィリンのいずれも吸入ステロイド薬の追加治療として有用。 | |
| Dempseyら 2002 ⁷⁾ | 1)24名(他脱落4名 二重盲検・対照・交差比較試験) 2)39±3歳(SE) 3)軽症～中等症 | 1)下記の3群で二重盲検交差比較 a)BDP-HFA100 μg/日2週+400 μg/日2週 b)BDP-HFA100 μg/日2週+400 μg/日2週とザフィルルカスト20mg 1日2回4週 c)BDP-HFA100 μg/日2週+400 μg/日2週とテオフィリン200mgまたは300mg(体重80kg超のみ)1日2回4週(平均血中濃度6.7mg/L) 2)7～10日+4週を3回 3)メサコリン気道過敏性, 炎症マーカー(呼気中NO, 血中好酸球, 血清Eセレクトイン・ICAM), 肺機能, 自己記録(PEF, β ₂ 刺激薬使用回数, 症状) | 1)気道過敏性, FEF25～75はBDP 100 μg+ザフィルルカスト群でベースラインおよびBDP 100 μgのみ群より有意に改善。BDP 100 μg+テオフィリンでベースラインより有意に改善, BDP 100 μgのみ群とは有意差なし。 2)PEF, 呼気中NOはBDP 100 μg+ザフィルルカスト群でベースラインおよびBDP 100 μgのみ群より有意に改善。BDP 100 μg+テオフィリンでは有意差なし。 3)併用治療群はいずれもBDP400 μgのみ群とは効果に有意差なし。 4)吸入ステロイド薬単独治療はファーストステップとして適切。 | II A |

テオフィリン単独と吸入ステロイド薬単独との比較

| 文献 | 対象 | 試験デザイン | 結果・考案・副作用 | 評価 |
|-------------------------------|---|---|---|---------|
| Moraliら 2002 ⁸⁾ | 1)19名ブデソニド群 19名テオフィリン群 2)18～45歳 3)軽症～中等症 | 1)方法 2)観察期間(導入+試験) 3)その他(効果判定など) 1)ブデソニド800 μg/日とテオフィリン400mg/日の二重盲検無作為化平行群間比較 2)4週 3)炎症マーカー, PEF, FEV _{1.0} , 症状スコア | 1)ブデソニド群で血中IL-5および血中, 喀痰中, 鼻汁中好酸球が有意に減少し, 症状スコア・PEFおよびFEV _{1.0} が有意に改善。 テオフィリン群で血中, 鼻汁中好酸球および血中IL-5が有意に減少し, 症状スコア・PEFおよびFEV _{1.0} が有意に改善。 この改善はブデソニド群でより有意。 | II A |

| | | | | |
|---------------------------------|---|---|---|---------|
| | | | 2) テオフィリンの抗炎症作用が示された。テオフィリン長期投与の利点について更なる検討が必要。 | |
| Yurdakulら 2003 ⁹⁾ | 1) 25名吸入ステロイド薬群 25名LT拮抗薬群 24名テオフィリン群 2) 34.6±5歳 3) 軽症持続型 | 1) 下記の3群に無作為割付 a) ブデソニド400 μg/日 b) モンテルカスト10 mg/日 c) テオフィリン400mg/日 2) 3か月 3) PEF, FEV _{1.0} , 症状スコア, β ₂ 刺激薬使用回数 | 1) PEF, FEV _{1.0} は吸入ステロイド薬群で他2群より有意に改善。症状スコア, β ₂ 刺激薬使用回数は3群とも改善し群間で有意差なし。 試験中の喘息発作はLT拮抗薬群4例, テオフィリン群3例, 吸入ステロイド薬群0例。 2) 副作用は吸入ステロイド薬群12%LT拮抗薬群16%テオフィリン群16.7%で報告。テオフィリン群で重い消化器症状により1例試験中止。 3) 吸入ステロイド薬の治療が好ましいがテオフィリン, LT拮抗薬も軽症持続型での選択可能なコントローラーである。 | II A |
| Dahlら 2002 ¹⁰⁾ | 1) 29名ブデソニド(BUD) 1,600群 29名BUD400群 27名テオフィリン群 2) 平均45.1~46.7歳 3) FEV _{1.0} 50%以上 | 1) BUD 1,600 μg/日, BUD 400 μg/日, テオフィリン600mg/日の3群の二重盲検無作為平行群間比較 2) 9か月 3) FEV _{1.0} , 症状スコア, ヒスタミンPC ₂₀ | 1) テオフィリン群で発作による試験中止有意に多い。BUD 1,600群で1か月後, BUD400群で5か月後にFEV _{1.0} が有意に改善, テオフィリン群では改善無し。ヒスタミンPC ₂₀ はBUD群では改善, テオフィリン群で改善なし。 症状スコアはBUD群で用量に従って改善。テオフィリン群ではわずかに改善。 2) 吸入ステロイド薬は経口テオフィリンに優る。 | II B |

■参考文献

- 1) Once-daily theophylline reduces serum eosinophil cationic protein and eosinophil levels in induced sputum of asthmatics. Aizawa H, Iwanaga T, Inoue H, Takata S, Matsumoto K, Takahashi N, Yoshida M, Hara N. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000 Feb; 121(2): 123-8. (評価II-A)
- 2) Low-dose theophylline does not exert its anti-inflammatory effects in mild asthma through upregulation of interleukin-10 in alveolar macrophages. Oliver B, Tomita K, Keller A,

- Caramori G, Adcock I, Chung KF, Barnes PJ, Lim S. *Allergy*. 2001 Nov; 56 (11): 1087-90. (評価 II-A)
- 3) Low-dose theophylline reduces eosinophilic inflammation but not exhaled nitric oxide in mild asthma. Lim S, Tomita K, Carramori G, Jatakanon A, Oliver B, Keller A, Adcock I, Chung, KF, Barnes PJ. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Mar 15; 165(6): 845; author reply 845. (評価 II-A)
 - 4) Effect of a 4-week treatment with theophylline on sputum eosinophilia and sputum eosinophil chemotactic activity in steroid naive asthmatics. Louis R, Bettiol J, Cataldo D, Sele J, Henquet M, Radermecker M. *Clin Exp Allergy*. 2000 Aug; 30(8): 1151-60. (評価 II-A)
 - 5) Effects of adding either a leukotriene receptor antagonist or low-dose theophylline to a low or medium dose of inhaled corticosteroid in patients with persistent asthma. Dempsey OJ, Fowler SJ, Wilson A, Kennedy G, Lipworth BJ. *Chest*. 2002 Jul; 122(1): 151-9 (評価 II-A)
 - 6) Comparison of second controller medications in addition to inhaled corticosteroid in patients with moderate asthma. Yurdakul AS, Calisir HC, Tunctan B, Ogretensoy M. *Respir Med*. 2002 May; 96(5): 322-9. (評価 II-A)
 - 7) Comparison of high dose inhaled steroids, low dose inhaled steroids plus low dose theophylline, and low dose inhaled steroids alone in chronic asthma in general practice. Lim S, Jatakanon A, Gordon D, Macdonald C, Chung KF, Barnes PJ. *Thorax*. 2000 Oct; 55(10): 837-41. (評価 II-A)
 - 8) Effect of long-term treatment with inhaled budesonide or theophylline on lung function, airway reactivity and asthma symptoms. Dahl R, Larsen BB, Venge P. *Respir Med*. 2002 Jun; 96(6): 432-8. (評価 II-A)
 - 9) Efficacy of inhaled budesonide and oral theophylline in asthmatic subjects. Morali T, Yilmaz A, Erkan F, Akkaya E, Ece F, Baran R. *J Asthma*. 2001 Dec; 38(8): 673-9. (評価 II-A)
 - 10) Comparative efficacy of once-daily therapy with inhaled corticosteroid, leukotriene antagonist or sustained-release theophylline in patients with mild persistent asthma. Yurdakul AS, Taci N, Eren A, Sipit T. *Respir Med*. 2003 Dec; 97(12): 1313-9. (評価 II-B)

4-1-3 吸入ステロイド薬

前文

吸入ステロイド薬は現在の喘息治療における最も効果的な抗炎症薬である。喘息治療におけるステロイド薬の効果発現機序は、現在のところ完全には分かっていない。多くの作用機序が想定されているが、その中でも重要なものは炎症細胞の肺・気道内への浸潤の抑制作用かつ炎症細胞の遊走・活性化の抑制である。さらに血管透過性の抑制作用、気道分泌抑制、 β_2 受容体の発現誘導、サイトカイン産生抑制、ヒト肥満細胞以外の脂質メディエータ産生抑制などである。今後も喘息治療の中心的役割を担っていく薬剤である。

推奨：吸入ステロイド薬は局所抗炎症効果に優れ、全身的な影響が少ない薬剤であり、現時点における最も効果的な喘息治療薬である。

吸入ステロイド薬は喘息患者の気道炎症を改善し、その結果自覚症状、肺機能、気道過敏性を改善する。また早期に導入されれば気道壁のリモデリングをも改善し、肺機能の低下を防止する可能性がある。長期管理では喘息増悪に対して吸入ステロイド薬を単独で増量するのではなく、長時間作用性 β_2 刺激薬、テオフィリン徐放製剤、ロイコトリエン受容体拮抗薬などとの併用により、より良い改善効果が見られる。

吸入ステロイド薬の副作用としては全身作用は少ないとされているが、高用量で長期使用例では副腎機能、骨などへの影響も少なからずあるため、最小の至適濃度投与量を求める努力を怠るべきでない。

①吸入ステロイド薬による発作入院，喘息死の予防

低用量であっても吸入ステロイド薬の継続治療は喘息死のリスクを低下させ、また発作入院も防ぐことができることが示されている。喘息増悪時における経口ステロイド薬との比較では少なくとも同程度の効果を示しており、急性発作が始まった喘息患者のフォローアップ治療として経口ステロイドの代替薬ともなり得ることが示されている。

②吸入ステロイド薬の軽症患者治療，初期治療，早期導入

軽症喘息患者でも気道には炎症が存在し、吸入ステロイド薬は炎症性細胞の活性化を抑制また気道過敏性を改善し、長期にわたりコントロールの質を高めることから、早期の導入が必要である。

軽症喘息での吸入ステロイド薬と各種気管支拡張薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬の効果を比較した研究は吸入ステロイド薬が症状、肺機能、気道過敏性、吸入 β_2 刺激薬使用頻度などの臨床指標において優れていることを示している。これらのことから軽症例を含む初期治療において吸入ステロイド薬が第一選択となるが、更なる検討が必要であろう。

慢性および難治性喘息の特徴的所見の一つとして気道壁のリモデリングがあるが、現在では

早期の吸入ステロイド薬の導入はこれら気道壁のリモデリングを防止し、喘息の難治化を防ぐと考えられている。

③吸入ステロイド薬と併用薬

中用量吸入ステロイド薬使用例でかつコントロール不良例において吸入ステロイド薬の増量か他剤併用のどちらが効果的かを見た研究では概ね他剤併用の有効性が示されている。テオフィリン薬、長時間作用性 β_2 刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬の、いずれにおいても追加効果が優れていることを示している。長時間作用性 β_2 刺激薬は本邦では吸入薬、貼付薬の両者が使用可能になっているが併用効果についての知見が多く集積されてきている。

さらに、本邦では未発売の吸入ステロイド薬と薬長時間作用性 β_2 刺激薬の合剤の有効性も多くの知見が集積されその有効性が示されている。

④吸入ステロイド薬による全身的影響

吸入ステロイド薬の全身的影響として重要なものとしては視床下部・下垂体・副腎機能の抑制、骨（骨粗鬆症）、眼への影響（白内障、緑内障）、皮膚への影響（皮膚の菲薄化、易出血性）などが挙げられる。

吸入ステロイド薬の全身的影響を評価する研究は、個人差、性差、背景の不均一性、研究期間の問題などから一定の結論を得るのが難しい。下垂体副腎機能に関してフルチカゾン以外の吸入ステロイド薬の半量（少なくとも同等の効果を発揮する量）で投与した場合には、同等以上の安全性を保つことが示されている。他の吸入ステロイド薬と同量で比較した場合にはフルチカゾンでより副腎への影響が大きいことを示唆する報告と、高い安全性を保つ報告とに分かれる。承認用量を超えた投与量で、副腎抑制の症例がいくつか報告されている。副腎への影響を最小限に保つためには必要最小量の投与が望まれる。骨に対する影響はいずれの吸入ステロイド薬も通常用量の範囲内では、たとえ長期投与であっても骨への影響は少ない。

その他、皮膚、眼などへの全身的影響も吸入ステロイド薬との因果関係証明する精度の高い臨床研究が少ないが、その可能性は十分に留意すべきである。

結論

喘息コントロールの質を改善し、発作入院、喘息死を防止するには吸入ステロイド薬を中心とした薬物療法による気道炎症改善が最も重要である。喘息患者が日常生活、社会生活、を健康人と変わりなく営むためには、吸入ステロイド薬を中心とした強力かつ合理的な薬物療法が最も現実的な手段であり、患者教育などの徹底によって薬物療法はより安全かつ効果的に遂行される必要がある。

科学的根拠文献：

メタ分析

| 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 |
|--------------------------------|--|--|---|--------|
| Kelly 2003 ¹⁾ | 3) 1990年～2002年に公表された吸入ステロイド薬の力価、効果、忍容性について記載された文献 | 1) レビュー | 吸入ステロイド薬の局所活性(抗炎症効果)の高さは、臨床効果(抗喘息効果)の高さを意味するものではない。薬物動態の因子の方が臨床効果(抗喘息効果)に有意な影響を与える。 | I A |
| Ducharme 2003 ²⁾ | 1) 成人および小児喘息患者を対象とした試験期間が28日以上のロイコトリエン拮抗薬と吸入ステロイド薬の無作為比較13試験のレビュー 2) 成人：12試験、小児：1試験 | 1) 成人および小児を対象とした試験期間が28日以上のロイコトリエン拮抗薬と吸入ステロイド薬の無作為比較試験のレビュー 3) 全身性ステロイド薬を必要とした喘息増悪率 | 軽症・中等症成人喘息患者において、400 μ g/日(BDP換算)の吸入ステロイド薬投与はロイコトリエン拮抗薬よりも効果的な治療であった。また副作用は両群に差がなかった。 | I A |

■参考文献

- 1) Kelly HW. Pharmaceutical characteristics that influence the clinical efficacy of inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 326-34 (評価 I-A)
- 2) Ducharme F. Inhaled glucocorticosteroids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *BMJ* 2003; 326: 621-6 (評価 I-A)

喘息死・急性発作

| 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 |
|-----------------------------------|---|--|---|-----------|
| Suissaら 2000 ¹⁾ | 1) Saskatchewan Health databaseに登録されている1975年から1991年に喘息治療薬を使用していた5歳から44歳の30,569名 | 1) コホート対照比較試験 | 低用量吸入ステロイド薬の継続治療は喘息死のリスクを低下させる。 | II-2 A |
| Suissaら 2001 ²⁾ | | 1) 吸入ステロイド薬における喘息死および入院の予防効果を示した文献のレビュー | 低用量であっても、吸入ステロイド薬の継続治療は喘息による入院および死亡の大部分を防ぐことができる。 | II-2 A |
| FitzGeraldら 2000 ³⁾ | 1) 185名 2) 急性発作で急患室を受診し気管支拡張薬および全身性ステロイド薬による通常治療を受け急患室から退出できそうな喘息患者 | 1) 無作為・二重盲検・並行試験 2) ブデソニド2,400 μ g/日またはプレドニゾン40mg/日の2群に割り付け、7~10日間投与 3) 退出時または最終受診時に喘息症状、治療薬剤使用、FEV _{1.0} 、PEF、QOLを測定 | 急患室の再受診防止において、ブデソニド群は少なくともプレドニゾン群と同程度の効果を示した。FEV _{1.0} 、喘息症状、PEF、QOLにおいては両群に有意差はなかった。高用量ブデソニドは急患室で急性発作が治まった患者のフォローアップ治療としてプレドニゾンの代替薬となり得る。 | I A |

■参考文献

- 1) Suissa S, Ernst P, Benayoun S. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 332-6 (評価 II-A)
- 2) Suissa S, Ernst P. *Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality.* *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 937-44 (評価 II-A)
- 3) FitzGerald JM, Shragg D, Haddon J. A randomized controlled trial of high dose, inhaled budesonide versus oral prednisone in patients discharged from the emergency department following an acute asthma. *Can Respir J* 2000; 7(1): 61-7 (評価 I-A)

Early Intervention

| 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 |
|---------------------------------|---|--|--|---------|
| Pauwelsら 2003 ¹⁾ | 1) 7,241名 2) 5~66歳 3) 過去に継続的な吸入ステロイド薬治療を受けていない喘息発症2年以内の軽症患者 | 1) 多施設・無作為・二重盲検・偽薬対照比較試験。通常治療+ブデソニド400 μ g/日(11才未満は200 μ g/日)群または通常治療+偽薬群の2群に無作為に割り付け 2) 3年 3) 主要評価項目は重篤な喘息関連事象(SARE)の初回発現までの時間 | ブデソニド投与により、喘息死等の重篤な喘息関連事象の発現リスクが44%低下した。また、偽薬群に比べて重篤な喘息関連事象の初回発現までの時間が有意に延長した。さらに無症状日数も偽薬群に比べ有意に多く、気管支拡張薬投与前・後のFEV _{1.0} も偽薬群に比べ有意に改善した。 | I A |
| Sullivanら 2003 ²⁾ | 1) 7,165名 2) 5~66歳 3) 過去に継続的な吸入ステロイド薬治療を受けていない喘息発症2年以内の軽症患者 | 1) 多施設・無作為・二重盲検・偽薬対照比較試験。通常治療+ブデソニド400 μ g/日(11才未満は200 μ g/日)群または通常治療+偽薬群の2群に無作為に割り付け 2) 3年 3) 医療経済効果 | 通常治療に比べ、ブデソニド投与群では年間の無症状日数平均14日増加し、入院日数が69%減少、救急外来受診が67%減少できた。軽症持続型喘息患者に対するブデソニドの長期投与は医療経済効果に優れていることが示された。 | I A |
| Selroosら 2004 ³⁾ | 1) 462名 2) 16~78歳 | 1) 比較試験(フォローアップ試験)。ブデソニド早期導入(症状発症後2年以内:平均13か月)群とブデソニド晩期導入(症状発症後平均5年間3か月)群の2群を5年間フォローアップ 2) 5年 3) 吸入ステロイド薬使用量、PEF、FEV _{1.0} 、喘息治療薬使用頻度 | 5年経過時点での平均1日投与量は、早期導入群で有意に少なかった。また早期導入群においては、治療目標が晩期導入群に比べ有意に達成できていた。吸入ステロイド薬治療を始めた時点での有症状期間は治療効果に重要な影響を与えており、ブデソニドの早期導入治療は、晩期治療群に比べ、呼吸機能および喘息症状を有意に改善させた。 | II A |
| Busseら 2001 ⁴⁾ | 1) 533名 2) 15~83歳 3) 短時間作用性 β_2 刺激薬のみ使用中の喘息患者 | 1) 低用量FP(176 μ g/日)とモンテルカスト(10mg/日)を比較(多施設、二重盲検、偽薬、パラレルグループ比較試験) 2) 25~26週 | FPの方が肺機能や症状、QOLを改善し、安全性に差は認められなかった。FPは、 β_2 刺激薬単独ではコントロール不良な喘息のファーストラインの治療としてより効果的。 | II A |

| | | | | |
|--|--|---|--|--|
| | | 3) FEV _{1.0} 、PEF、症状、 β_2 刺激薬使用回数、患者の満足度 | | |
|--|--|---|--|--|

■参考文献

- 1) Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361: 1071-6 (評価 I-A)
- 2) Sullivan SD, Buxton M, Andersson LF. Cost-effectiveness analysis of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1229-36 (評価 I-A)
- 3) Selroos O, Lofroos AB, Pietinalho A. Asthma control and steroid doses 5 years after early or delayed introduction of inhaled corticosteroids in asthma: a real-life study. *Respir Med* 2004; 98: 254-62 (評価 II-A)
- 4) Busse W Raphael GD Galant S Kalberg C Goode-Sellers S Srebro S Edwards L Rickard K. Low-dose fluticasone propionate compared with montelukast for first-line treatment of persistent asthma: A randomized clinical-trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107(3): 461-468. (評価 II-A)

【リモデリング】

| 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 |
|-------------------------------|----------------------------------|--|---|---------|
| Chettaら 2003 ¹⁾ | 1) 30名 2) 18～43歳 3) 軽症、中等症 | 1) 低用量FP (200 μ g/日) または高用量FP (1,000 μ g/日) を6週間投与し、気道リモデリングにおける血管への影響を検討した。(二重盲検、偽薬、パラレルグループ比較試験) 2) 6週 3) バイオプシーによる気道の血管数他 | 投与前の喘息患者の血管数および血管面積は健常被験者と比較して増加していた。投与後のメサコリン反応性、喘息の症状スコア、炎症性細胞は両投与群において有意に減少したが、血管数(高用量群: 投与前204 \pm 42, 投与後163 \pm 42/mm ²)、血管面積(高用量群: 投与前4.8 \pm 1.5%, 投与後3.0 \pm 0.9%), 基底膜の厚さ(高用量群: 投与前9.7 \pm 1.3, 投与後8.4 \pm 0.3 μ m) が有意に減少したのは、高用量の投与後のみであった。 | II B |