

Wordら 2002 <sup>2)</sup>	1)35名 2)20~70歳 3)軽症、中等症	1)FP750 $\mu$ g, BIDを12か月間吸入させ、投与開始前ならびに投与3か月後および12か月後にBALおよび気道バイオプシーを行い、結果を健康成人22例(19~61才)と比較した。(二重盲検、偽薬、パラレルグループ比較試験) 2)12か月 3)BAL中好酸球・肥満細胞、基底膜肥厚、気道過敏性、他	健康成人比べ、投与開始前の喘息患者ではBAL中の好酸球数、肥満細胞数および上皮細胞数の高値と、上皮下網状基底膜(RBM)の肥厚が見られた。FP投与3か月後にはFEV <sub>1.0</sub> 値の改善が認められたが、12か月後にそれ以上の改善は見られなかった。気道過敏性は試験期間を通じて改善した。BAL中の炎症細胞数は3か月後までに減少したが、12か月後の時点でさらなる減少は認められなかった。RBM厚は12か月後でのみ有意な減少が認められた。FP投与による気道過敏性改善の1/3は投与初期の抗炎症作用によるものであったが、その後の改善は気道リモデリングの改善に関連するものと考えられた。これらの結果から、比較的軽症の喘息患者であっても、早期介入による長期の吸入ステロイド薬治療が必要であることが示唆された。	II A
-----------------------------	-------------------------------	---	---	---------

■参考文献

- 1) Chetta A, Zanini A, Foresi A, Del Donno, M Castagnaro A, D'Ippolito R, Baraldo S, Testi R, Saetta M, Olivieri D. Vascular component of airway remodeling in asthma is reduced by high dose of fluticasone. *Am J Resp Crit Care Med.* 2003; 167(5): 751-757. (評価 II-B)
- 2) Word C, Paris M, Bish R, Reid D, Feltis B, Johns D, Walters EH. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax.* 2002; 57: 309-316 (評価 II-A)

多剤との比較および併用薬の効果

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
Creticosら 2002 <sup>1)</sup>	1) 1,985名 2) 12~81歳 3)	1) FP160 $\mu$ g/日、ザフィルルカスト40mgまたはプラセボを4~12週間投与した5試験の患者を若年齢者(12~49歳, N=1,742)と高年齢者(50歳以上, N=243)に分け、薬剤の効果と比較(メタアナリシス) 2) 3) 肺機能	年齢にかかわらず、FP群ではザフィルルカスト群に比べて肺機能および全般的な喘息管理の有意な改善が認められた。50歳以上の喘息患者にザフィルルカストを投与した場合には、喘息症状が若干改善されるものの、肺機能の改善は皆無に等しく、増悪例が増えた。	I B
** Busseら 2001 <sup>2)</sup>	1) 533名 2) 15~83歳 3) 短時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬のみ使用中の喘息患者	1) 低用量FP(176 $\mu$ 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 3) FEV <sub>1.0</sub> , PEF, 症状, $\beta_2$ 刺激薬使用回数, 患者の満足度	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、 $\beta_2$ 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 B
Bleeckerら 2000 <sup>3)</sup>	1) 451名 2) 12~68歳 3) $\beta_2$ 刺激薬単独で使用していた喘息患者	1) FP176 $\mu$ g/日とザフィルルカスト40mg/日の比較(多施設、二重盲検、偽薬、パラレルグループ比較試験) 2) 13~14週 3) FEV <sub>1.0</sub> , FEF <sub>25~75</sub> , PEF, 症状, 無症状日数, $\beta_2$ 刺激薬使用回数, 夜間無覚醒日, 他	FP200 $\mu$ g/日はザフィルルカストよりも有意に優れた効果を示した。 低用量FPはザフィルルカストよりもこれら患者におけるファーストライン治療として優れている。	II B
Yurdakulら 2003 <sup>4)</sup>	1) 74名 2) 23~45歳 3) 軽症持続型喘息患者	1) 無作為・並行試験 2) ブデソニド400 $\mu$ g/日(1日1回投与), モンテルカスト10mg/日(1日1回投与), テオフィリン徐放製剤400mg/日(1日1回投与)の3群に割り付け3か月投与	ブデソニド群はモンテルカスト群およびテオフィリン徐放製剤群に比べ、有意な呼吸機能改善効果を示した。またブデソニド群では喘息増悪が見られなかった。副作用は3群とも同程度であった。	I A

		3) PEF, FEV <sub>1.0</sub> , 日中・夜間症状, 吸入β <sub>2</sub> 刺激薬使用回数を測定	
--	--	---	--

■参考文献

- 1) Creticos P Knobil K Edwards LD Rickard KA Dorinsky P. Loss of response to treatment with leukotriene receptor antagonists but not inhaled corticosteroids in patients over 50 years of age. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88(4): 401-409. (評価 I-B)
- 2) \* \* 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-B)
- 3) Bleecker ER Welch MJ Weinstein SE Kalberg C Johnson M Edwards L Rickard KA. Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafirlukast in the treatment of persistent asthma. *J. Allergy Clin Immunol* 2000; 105(6 I): 1123-1129. (評価 II-B)
- 4) Yurdakul AS, Taci N, Eren A. Comparative efficacy of once-daily therapy with inhaled corticosteroid, leucotriene antagonist or sustained-release theophylline in patients with mild persistent asthma. *Respir Med* 2003; 97: 1313-9 (評価 I-A)

合剤 (フルチカゾン, サルメテロール)

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
Shapiroら 2000 <sup>1)</sup>	1) 349名 2) 15~72歳 3) 短時間作用型β <sub>2</sub> 刺激薬の頓用だけではコントロール不良の持続型喘息患者	1) サルメテロール100μg/日, FP500μg, プラセボ, 両剤併用(セレタイド)の比較。(多施設, 二重盲検, 偽薬, パラレル比較試験) 2) 14週 3) PEF, FEV <sub>1.0</sub> , 症状, β <sub>2</sub> 刺激薬吸入日数, 等	セレタイドは各単独投与に比べて著しい肺機能改善をもたらし, 増悪頻度が低いために試験離脱率が低く, 各症状も改善した。	II A

Van Noordら 2001 <sup>2)</sup>	1) 691名 2) 12~82歳 3) 中等症、重症	1) セレタイド（サルメテロール100 $\mu$ g/日+FP 1000 $\mu$ g/日）のHFA-MDI製剤とディスカス製剤と、FP単独1000 $\mu$ g/日のCFC-MDIの比較（多施設、二重盲検、偽薬、パラレル比較試験） 2) 13週 3) PEF、症状、 $\beta_2$ 刺激薬使用回数、血中コルチゾール値	セレベントのディスカス製剤とHFA-MDI製剤では有効性と安全性で差がなく、FP単独群と比較して効果が優っていた。	II A
Nelsonら 2003 <sup>3)</sup>	1) 238名 2) 12~77歳 3) 短時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬でコントロール不良な喘息患者	1) HFA-MDIのセレタイド（FP200 $\mu$ g/日+サルメテロール100 $\mu$ g/日）、CFC-MDIのFP200 $\mu$ g/日吸入薬、またはサルメテロール100 $\mu$ g/日を比較（多施設、二重盲検、偽薬、パラレル比較試験） 2) 13週 3) FEV <sub>1.0</sub> 、PEF、症状、夜間無覚醒日数、 $\beta_2$ 刺激薬使用回数、他	セレタイド群では朝のFEV <sub>1.0</sub> 値FP群またはサルメテロール群に比し有意な改善が認められた。喘息悪化による試験中止例の割合はFSC群よりもFP群・サルメテロール群が多かった。FP群およびサルメテロール群に比べ、セレタイド群ではPEFが有意に増加した。いずれの薬剤も安全性は高かった。	II A
Kavuruら 2000 <sup>4)</sup>	1) 356名 2) 12~70歳 3)	1) セレタイド（FP200 $\mu$ g/日+サルメテロール100 $\mu$ g/日）、FP単独200 $\mu$ g/日吸入薬、サルメテロール単独100 $\mu$ g/日、プラセボを比較。いずれもディスカス使用（多施設、二重盲検、偽薬、パラレル比較試験） 2) 14週 3) FEV <sub>1.0</sub> 、PEF、試験脱落率、症状、 $\beta_2$ 刺激薬使用回数、他	セレタイド群でFEV <sub>1.0</sub> 、PEF、脱落の少さ、症状点数、サルブタモール使用の減少などで他群より有効。	II A
Nathanら 2003 <sup>5)</sup>	1) 686名 2) 平均35~40歳 小児もしくは成人喘息患者	1) 多施設二重盲検試験。セレタイド（FP200 or FP500 $\mu$ g/日）と各単剤、プラセボの比較。 2) 2週間+12週間 3) AQLQ	セレタイド群では、プラセボおよび各単剤と比較して有意な改善が認められた。喘息患者に対して、抗炎症作用を有するFPと気管支拡張作用を有するサルメテロールを併用す	II A

			ることにより、激しい活動も含め、日常生活活動能が改善されることが示された。	
Batemanら 2001 <sup>6)</sup>	1)497名 2)11~79歳 3)軽症、中等症	1)セレタイド（サルメテロール100 $\mu$ g/日＋FP200 $\mu$ g/日）のディスカス製剤、HFA製剤と、FP単独（200 $\mu$ g/日；CFC製剤）の比較（多施設、二重盲検、偽薬、パラレル比較試験） 2)14週 3)PEF、FEV <sub>1.0</sub> 、症状、 $\beta_2$ 刺激薬使用回数	セレタイドはHFA製剤とディスカスとで効果（PEFなど）に差がなく、FP単独よりも効果が高かった。副作用発現率は3群で差がなかった。	II A

サルメテロールとフルチカゾンの合剤（セレタイド）は、サルメテロール単剤、フルチカゾン単剤およびプラセボよりも効果が高い。

#### ■参考文献

- 1) Shapiro G; Lumry W; Wolfe J; Given J; White MV; Woodring A; Baitinger L; House K; Prillaman B; Shah T. Combined salmeterol 50 mug and fluticasone propionate 250 in the diskus device for the treatment of asthma. Am J Respir Clit Care Med 2000; 161 (2 I): 527-534. (評価 II-A)
- 2) Van Noord JA; Lill H; Carrillo Diaz T; Greefhorst AP; Davies P. Clinical equivalence of a salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/500mug) delivered via a chlorofluorocarbon-free metered-dose inhaler with the Diskus (trademark) in patients with moderate to severe asthma. Clin Drug Invest 2001; 21 (4): 243-255. (評価 II-A)
- 3) Nelson HS; Wolfe JD; Gross G; Greos LS; Baitinger L; Scott C; Dorinsky P. Efficacy and safety of fluticasone propionate 44 mug/salmeterol 21 mug administered in a hydrofluoroalkane metered-dose inhaler as an initial asthma maintenance treatment. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 91 (3): 263-269. (評価 II-A)
- 4) Kavuru M; Melamed J; Gross G; LaForce C; House K; Prillaman B; Baitinger L; Woodring A; Shah T. Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2000; 105 (6 I): 1108-1116. (評価 II-A)
- 5) Nathan RA; Dorinsky P; Rosenzweig JRC; Shah T; Edin H; Prillaman B. Improved Ability to Perform Strenuous Activities After Treatment with Fluticasone Propionate/Salmeterol

Combination in Patients with Persistent Asthma. J Asthma 2003; 40(7): 815-822. (評価 II-A)

- 6) Bateman ED; Silins V; Bogolubov M. Clinical equivalence of salmeterol/fluticasone propionate in combination (50/100 mug twice daily) when administered via a chlorofluorocarbon-free metered dose inhaler or dry powder inhaler to patients with mild-to-moderate asthma. Respir Med 2001; 95(2): 136-146. (評価 II-A)

合剤 (ブデソニド, フォルモテロール)

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
Lalooら 2003 <sup>1)</sup>	1) 467名 2) 18~78歳 3) 低用量吸入ステロイド薬で良好な喘息コントロールが得られない軽症~中等症喘息患者	1) 多施設・無作為・二重盲検・並行試験。ブデソニド200 $\mu$ g/日の2週間の観察期間後、ブデソニド/ホルモテロール合剤160/9 $\mu$ g/日群とブデソニド400 $\mu$ g/日の2群に割り付け12週間投与。 2) 12週 3) PEF、日中・夜間症状点数、発作治療薬の使用頻度	ブデソニド/ホルモテロール合剤群は、ブデソニド増量群に比べ、朝・有のPEF、無症状日数、喘息コントロール日数、喘息増悪リスクを有意に改善させ、良好な喘息コントロールが得られた。また副作用は両群とも同程度であった。	I A
Batemanら 2003 <sup>2)</sup>	1) 373名 2) 18~75歳 3) 中等症喘息患者	1) 多施設・無作為・二重盲検・並行試験。ブデソニド400 $\mu$ g/日の2週間の観察期間後、ブデソニド/ホルモテロール合剤320/9 $\mu$ g/日群とFPディスカス500 $\mu$ g/日の2群に割り付け12週間投与。 2) 12週 3) PEF、FEV <sub>1.0</sub> 、FVC、喘息症状、発作治療薬の使用頻度	朝・夕のPEF、FEV <sub>1.0</sub> 、発作治療薬の使用頻度、発作治療薬フリー日数、無症状期間日数、喘息増悪リスクにおいて、ブデソニド/ホルモテロール合剤群はFP群に比べ有意な改善効果が認められた。また両群の忍容性は良好であった。 中等症喘息患者に対するブデソニド/ホルモテロール合剤群はFP高用量群に比べ良好な喘息コントロールが得られた。	I A
Rosenhallら 2001 <sup>3)</sup>	1) 321名 2) 18~78歳 3) 中等症喘息患者	1) 多施設・無作為・オープン・並行試験。中等症喘息患者を対象とした6か月間の多施設・無	ブデソニド/ホルモテロール合剤群は、ブデソニド+ホルモテロール群(2剤併用群)に比べ、有意に試験脱落が少なかった。副	I A

		<p>作為・二重盲検・並行試験後にオープン試験として延長し、1年間の安全性と効果を検討した。ブデソニド/ホルモテロール合剤640/18<math>\mu</math>g/日群と同用量のブデソニド+ホルモテロール群（2剤併用群）の比較。</p> <p>2) 1年間</p> <p>3) 副作用、試験脱落率、QOL、呼吸機能</p>	<p>作用の種類・重症度は両群とも同程度であった。また呼吸機能、QOLの改善効果は両群とも同程度であった。</p>	
Stallbergら 2003 <sup>4)</sup>	<p>1) 1,034名</p> <p>2) 12～83歳</p> <p>3) 吸入ステロイド薬を400～1,000<math>\mu</math>g/日使用している喘息患者</p>	<p>1) 多施設・無作為・オープン・並行試験。ブデソニド/ホルモテロール合剤80/4.5<math>\mu</math>gまたは160/4.5<math>\mu</math>gを1回2吸入、1日2回投与を1か月継続し観察後、用量固定群（1回2吸入、1日2回投与）と用量変動群（症状の変動により、最低1回1吸入・最高1回4吸入、1日2回投与）の2群に割り付け6か月間投与。</p> <p>2) 7か月</p> <p>3) 喘息増悪、試験薬吸入回数、発作治療薬の使用頻度、医療経済効果</p>	<p>ブデソニド/ホルモテロール合剤の用量変動群は、用量固定群に比べて、喘息増悪を経験した患者、1日あたりの薬剤吸入回数、医療費が有意に少なかった。また忍容性は両群で同様であった。ブデソニド/ホルモテロール合剤の用量変動群は、用量固定群に比べて、より良い喘息コントロールが得られ、しかも医療コストを削減できた。</p>	I A
Aalbersら 2004 <sup>5)</sup>	<p>1) 658名</p> <p>2) 12～85歳</p> <p>3) 中等症～重症喘息患者</p>	<p>1) 多施設・無作為・二重盲検・並行試験。サルメテロール/FP合剤100/500<math>\mu</math>g/日用量固定群、ブデソニド/ホルモテロール合剤640/18<math>\mu</math>g/日用量固定群、ブデソニド/ホルモテロール合剤640/18<math>\mu</math>g/日用量変動群の3群に割り付け1か月投与（二重盲検試験）。その後の6か月間（オープン試験）は、用量固定群はそのままの用量で、用量変動群は</p>	<p>ブデソニド/ホルモテロール用量変動群は、サルメテロール/FP用量固定群に比べ、喘息増悪や発作治療薬の使用を減少させ、より良好な喘息コントロールが可能であった。</p>	I A

		<p>喘息コントロール状態が良好であれば、320/9 <math>\mu</math>g/日まで減量する。また症状が悪化すれば、7~14日間は1,280/36 <math>\mu</math>g/日まで増量できる。</p> <p>2) 7か月</p> <p>3) 主要評価項目は良好な喘息コントロールが得られた週の確率</p>		
--	--	---	--	--

#### ■参考文献

- 1) Laloo UG, Malolepszy J, Kozma D. Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild-to-moderate asthma. *Chest* 2003; 123: 1480-7 (評価 I-A)
- 2) Bateman ED, Bantje TA, Gomes MJ. Combination therapy with single inhaler budesonide/formoterol compared with high dose of fluticasone propionate alone in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Med* 2003; 2(3): 275-81 (評価 I-A)
- 3) Rosenhall L, Elvstrand A, Tilling B. One-year safety and efficacy of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort Turbuhaler) for the treatment of asthma. *Respir Med* 2003; 97(6): 702-8 (評価 I-A)
- 4) Stallberg B, Olsson P, Jorgensen LA. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing reduces asthma exacerbation versus fixed dosing. *Int Clin Pract* 2003; 57(8): 656-661
- 5) Aalbers R, Backer V, Kava TTK. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(2): 225-40 (評価 I-A)



安全性

下垂体副腎系

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
Adamsら 2001 <sup>1)</sup>	1) 5,788名 2) 4~87歳 3) 軽症~重症喘息	1) FPとプラセボを比較した28のランダム化比較試験のメタアナリシス 2) 4週~2年 3) FEV <sub>1.0</sub> , PEF, 症状, QOL, $\beta_2$ 刺激薬使用回数, 受診回数, 副腎機能他	FPは100~1,000 $\mu$ g/日の用量の範囲内で効果的。用量反応性はあるものの、ほとんどの軽症~中等症の喘息は低用量のFPで改善し、高用量のFPに比べ僅かにしか劣らない。高用量のFPは経口ステロイドの減量的手段として価値がある。FPの使用は咽喉頭の副作用の可能性を増加させるが、それは用量依存的に見える。	I B
Adamsら 2002 <sup>2)</sup>	1) 6,000名以上 2) 4~87歳 3) 軽症~重症喘息	1) FPの異なる用量を比較した20のランダム化比較試験のメタアナリシス 2) 4週~1年 3) FEV <sub>1.0</sub> , PEF, 症状, QOL, $\beta_2$ 刺激薬使用回数, 受診回数, 副腎機能他	FPの効果には用量相関を認めるが、比較的小さい。軽症から中等症では低用量 (200 $\mu$ g/日以下) で高用量 (500 $\mu$ g/日以上) とほぼ同等に喘息コントロールを達成できる。経口ステロイド依存の患者においては、FP2,000 $\mu$ g/日でプレドニゾロンの減量が可能。	I B
Toddら 2002 <sup>3)</sup>	医師を対象としたアンケート調査	英国の小児科医・内分泌科医2,912名を対象に、ICSを使用している喘息患者での急性副腎抑制症状の経験についてアンケート調査を実施 ICSに関連する急生副腎不全	アンケート回収率は24% (709名)。33例 (小児28例, 成人5例) の症例が報告された。小児症例のうち、23例は急性低血糖症、5例では発症は緩徐であった。成人患者では、4例で発症は緩徐、1例では低血糖症と痙攣が認められた。これら33例でのICS投与量は500~2,000 $\mu$ g/日、内訳はFP30例 (91%)、FPとBUD1例 (3%)、BDP2例 (6%) であった。これらの結果から、医師の指示がない限り小児では推奨用量 (400 $\mu$ g/日) 以上のFPを使用すべきではないと考えられた。	II A

■参考文献

- 1) Nielsen LP Dahl R. Therapeutic ratio of inhaled corticosteroids in adult asthma: A dose-range comparison between fluticasone propionate and budesonide, measuring their effect on bronchial hyperresponsiveness and adrenal cortex function. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6): 2053-2057. (評価 I-B)
- 2) Ringdal N Lundback B Alton M Rak S Eivindson A Bratten G Kjaersgaard P. Comparable effects of inhaled fluticasone propionate and budesonide on the HPA-axis in adult asthmatic patients. *Respire Med* 2000; 94(5): 482-489. (評価 I-B)
- 3) Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, Zahra S, Warner JT, McCance D. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child*. 2002 Dec; 87(6): 457-61. (評価 II-A)

#### 4-1-4 抗アレルギー薬

##### 前文

厚生省免疫・アレルギー研究班作成「喘息予防・管理ガイドライン2003」では異なる薬理作用より、1) メディエーター遊離抑制薬、2) ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬、3) トロンボキサンA<sub>2</sub>阻害薬、4) ロイコトリエン拮抗薬、5) Th2サイトカイン阻害薬と、5系統に分類されている。

現在のところロイコトリエン拮抗薬およびTh2サイトカイン阻害薬を除いては2000年以降は精度の高い論文は見当たらない。

**推奨：抗アレルギー薬は治験対象から見ても一般にアトピー性または混合型喘息，軽症および中等症喘息に用いることが適当と考えられるが，その効果に関しては再考の余地がある。またこれらの薬剤は発作治療薬として用いるべきでなく，長期管理薬として用いる。その際，気管支拡張薬，抗炎症薬などと併用する。効果判定には4～8週を要する。**

##### 科学的根拠

2000年以降のロイコトリエン拮抗薬およびTh2サイトカイン阻害薬を除く薬剤の精度の高い論文は見当たらない。2000年以前の科学的証拠に関しては旧版を参照されたい。それに変わってロイコトリエン拮抗薬に関する新しい知見が数多く発表されている。ロイコトリエンの喘息の病態への関与がより明らかとなり，血中のロイコトリエン量は喘息患者，発作時，重症例で高く，また，好酸球と相関することも示されている。これら気道のロイコトリエン量は重症度と創刊誌，ステロイド薬では抑制されない。またロイコトリエンはマクロファージ，好酸球，好中級，肥満細胞等を活性化し粘液分泌を亢進させ，気道上皮を傷害する。最近気道リモデリングの重要なファクターとして注目されている。これら炎症細胞にはCys LT<sub>1</sub>受容体があり，Cys LT<sub>1</sub>を産生する。これらに対しロイコトリエン拮抗薬は作用し，喘息症状を改善する。特に軽症間欠型～重症まで単独または併用で有効である。また軽症～重症まで吸入ステロイド薬との併用でその相加作用を示す。効果発現が他の抗アレルギー薬に比較し早く，長期投与でも耐性が認められない。特に運動誘発喘息，アスピリン喘息に有効である。他の疾患，特にアレルギー性鼻炎，アトピー性皮膚に効果がある。高い安全性，クラス特有の副作用がない（チャーグ-ストラウス症候群はステロイド薬減量との関連が濃厚）。気道壁のリモデリング（動物データ）に対する効果も認めている。

##### 結論

抗アレルギー薬の中でもロイコトリエン拮抗薬は有効性が高く，気道炎症抑制，吸入ステロイド薬の減量効果もある。単剤投与に関してはさらに検討を要する

科学的根拠文献集

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
Vaquerizoら 2003 <sup>1)</sup>	1) 639例 2) 18~70歳 3) プデソニドを通常量吸入しても症状のある軽症~中等症の患者	1) プデソニド400~1,600 $\mu$ g/日投与, 患者に, 経口薬モンテルカスト10mg/日あるいはプラセボを併用(二重盲検, プラセボ対照, 多施設) 2) 2+16週間 3) 喘息悪化日数の割合 喘息無症状日数の割合 夜間覚醒日数の割合	1) モンテルカスト併用群はプラセボ併用群と比較して, 喘息悪化日の割合の中央値は35%低下(3.1% v 4.8%; p=0.03)。喘息症状がなかった日の割合の中央値は56%上昇(66.1% v 42.3%; p=0.001)。モンテルカストを併用した患者は夜間覚醒が有意(p=0.05)に減少し, $\beta_2$ 刺激薬の使用や朝のPEFが有意(p=0.05)に改善。 2) 副作用は両群は無かった。	II A
Israelら 2002 <sup>2)</sup>	1) 782例 2) 15~74歳 3) FEV <sub>1.0</sub> : 50~85 $\beta_2$ 刺激薬2puff以上/週	1) 経口薬モンテルカスト10mg/日, ベクロメタゾン200 $\mu$ g $\times$ 2/日, プラセボ(二重盲検, プラセボ対照, 多施設) 2) 3+6週間 3) 喘息がコントロールできた日の割合	1) 喘息がコントロールされた日数の比率はモンテルカストとベクロメタゾンは同程度であった(分布の重なりは98%)。モンテルカストは少なくともベクロメタゾンと同等で, 両薬ともプラセボよりも喘息発作, 喘息の悪化, 救急用のステロイド薬の使用では優れていた。1秒量についてはベクロメタゾンはモンテルカストより, 両薬はプラセボよりも優れた改善効果であった。 2) 副作用は両群で差がなかった。	II A
Tohdaら 2002 <sup>3)</sup>	1) 191例 2) 16~70歳 3) 中等症~重症	1) ベクロメタゾン800~1,600 $\mu$ g/日使用患者にモンテルカスト10mg/日またはプラセボを投与し, 8週間ごとにベクロメタゾンを50%ずつ減量した。(二重盲検, 多施設) 2) 4+24週間 3) PEF値を低下させることなく吸入ステロイド薬を減量できるかどうかを検討。	1) 朝と夜のPEF値はモンテルカスト群では, 治療期間24週を通じて維持された。プラセボ群では有意に低下した。 2) 副作用発現頻度については両群に差はなかった。	II A

Minoguchiら 2002 <sup>4)</sup>	1)29例 2)平均36.8歳 3)喀痰中好酸球比率10%を超える軽症～中等症患者	1)モンテルカスト10mg/日 (M群)、プラセボ (P群) (二重盲検、プラセボ対照クロスオーバー、多施設) 2)各2+4週間 3)喀痰中および血中の好酸球分析、ヒスタミンによる気道過敏性	1)喀痰中好酸球数：モンテルカスト9.5%減少にしたが、プラセボは0.3%減少 (p<0.005)。ヒスタミン気道過敏性：両群影響なし。	II A
Pearlmanら 2002 <sup>5)</sup>	1)432例 2)15歳以上 3)症状を有し、短時間作用性、 $\beta_2$ 刺激薬のみで治療の患者	1)フルチカゾン100 $\mu$ gとサルメテロール50 $\mu$ gの合剤 (FSC) $\times$ 2/日あるいはモンテルカスト10mg/日の比較 (二重盲検、多施設) 2)6+12週間 3)1秒量、症状がなかった日数%、頓用薬未使用日数%、夜間覚醒がなかった日数%	1)FSCはモンテルカストと比較して有意に1秒量、症状がなかった日数%、頓用薬未使用日数%、夜間覚醒がなかった日数%を増加させた (p $\leq$ 0.011)。 2)両群共に、忍容性は良好であった。	II A
Robinsonら 2001 <sup>6)</sup>	1)100例 2)18歳以上 3)吸入ステロイド薬を投与しても症状のある中等症～重症喘息患者	1)モンテルカスト10mg/日、プラセボ (二重盲検、プラセボ対照クロスオーバー) 2)14日間 3)症状スコア、 $\beta_2$ 刺激薬の緊急使用	1)モンテルカスト追加併用はプラセボと比較して、症状スコア、 $\beta_2$ 刺激薬の緊急使用、1日2回のピークフロー測定値に何ら有意な変化を示さなかった。 2)有害事象：モンテルカスト18例、プラセボ15例	II A
Williamsら 2000 <sup>7)</sup>	1)成人：374名、小児：245名 2)成人15～85歳、小児6～14歳 3)軽症～中等症	1)成人：モンテルカスト10mg/日とベクロメタゾン200 $\mu$ g $\times$ 2/日の比較、小児：モンテルカスト5mg/日とベクロメタゾン100 $\mu$ g $\times$ 3/日の比較 (プラセボ対照、オープン) 2)成人156週間、小児112週間 3)日中症状スコア、FEV <sub>1.0</sub>	1)日中症状スコアは、治療群2群で同程度の改善した。成人のFEV <sub>1.0</sub> はベクロメタゾン群において、徐々に低下した。	III A
Wilsonら 2001 <sup>8)</sup>	1)20例 2)平均32.5歳 3)吸入ステロイド薬でコントロールされていない中等症患者	1)モンテルカスト10mg/日あるいはサルメテロール50mg $\times$ 2/日を併用 (単盲検、プラセボ対照クロスオーバー試験) 2)1+2週間	1)気道過敏性試験：初回投与後は両群共に改善したが、2週間後はモンテルカスト群のみ改善した。好酸球数はモンテルカスト群のみで改善した。	II A

		3) 気道過敏性、血中好酸球数		
Yooら 2001 <sup>9)</sup>	1) 206例 2) 3) 軽症～中等症	1) プランルカスト450mg/日、プラセボ（二重盲検、プラセボ対照多施設） 2) 4週間 3) 喘息症状、1秒量、PEF値	1) 喘息症状スコアを有意に改善し、 $\beta_2$ 刺激薬の使用量を減少させた。プランルカスト群はプラセボ群と比較して、朝夕のPEF値は有意な改善を示したが、1秒量は有意な改善ではなかった。 2) 重篤な有害事象はなかった。	II A
Kimら 2000 <sup>10)</sup>	1) 437例 2) 12歳以上 3) 1秒量：60～85%以上、低用量のトリアムシノロン400～800 $\mu$ g/日あるいはベクロメタゾン168～336 $\mu$ g/日を投与したことのある患者	1) フルチカゾン88 $\mu$ g $\times$ 2/日（FP群）、ザフィルルカスト20mg $\times$ 2/日（Z群）（二重盲検） 2) 2+6週間 3) FEV <sub>1,0</sub> 、朝夕のPEF、症状のない日数比率	1) FPはZよりも主要評価項目（ベースラインからの差）はFEV <sub>1</sub> 、朝夕のPEF、症状のない日数比率、救急治療のない日数比率において有意に高く、救急用のアルブテロール使用、合計症状スコアは有意に低かった。FPは夜間覚醒のない日数を変化させなかったが、Zは減少させた。 2) 有害事象については両群同様であった。	II A
Barnerら 2000 <sup>11)</sup>	1) 5試験（計1,664例） 2) 5試験（計1,664例） 3) ステロイド薬非投与の軽症～中等症喘息患者	1) ザフィルルカスト20mg $\times$ 2/日あるいはプラセボ（二重盲検、プラセボ対照、多施設） 2) 13週間 3) 喘息悪化のリスク（投与中止、他剤追加、経口ステロイド薬追加）	1) 喘息悪化に関する投与中止、他剤追加、経口ステロイド薬追加のすべての項目でザフィルルカストはプラセボと比較し、有意な改善を示した。	I A
Dockhornら 2000 <sup>12)</sup>	1) 51例 2) 15～56歳 3) FEV <sub>1,0</sub> ：40～80%	1) モンテルカスト7mg（静注）とモンテルカスト10mg（経口）、プラセボとの比較（クロスオーバー、多施設） 2) 投与後24時間 3) FEV <sub>1,0</sub> の変化	1) FEV <sub>1,0</sub> の最大変化率は静注・経口モンテルカストはプラセボにくらべて有意に改善したが、静注、経口で差は無かった。しかし、投与15分後、1時間後の平均変化率は、静注は経口よりも有意に改善した。 2) 副作用は3群同様であった。	II A
Westbroekら 2000 <sup>13)</sup>	1) 30例 2) 平均45歳 3) 気道過敏性を有する軽症～中等症の喘息患者	1) フルチカゾン100 $\mu$ g $\times$ 2/日、ザフィルルカスト20mg $\times$ 2/日（二重盲検、クロスオーバー、単施設） 2) 2～4+2週間	1) 気道過敏性：フルチカゾンの方がザフィルルカストよりも有意な改善を示した。 2) 両薬の忍容性良好であった。	II B

		3) 気道過敏性 (PC <sub>20</sub> ヒスタミン) の検討		
Bjermerら 2000 <sup>(4)</sup>	1) 1,490例 2) 15~72歳 3) FEV <sub>1.0</sub> : 50~90	1) フルチカゾン100μg× 2/日投与で症状がある 患者に対し、モンテル カスト10mg/日あるいは サルメテロール50μ g/日を併用し、比較 (二重盲検、多施設) 2) 4+48週間 3) 喘息悪化患者の割合、 末梢血好酸球数の変化 量	1) 喘息悪化患者の割合：両群に 差はない。(P=0.599) モンテ ルカスト群20.1%、サルメテ ロール群19.1% 血中好酸球 数：モンテルカスト群はサル メテロール群と比較し、有意 な好酸球数減少効果を示した。 (P≤0.001) 2) 両群ともに忍容性は良好。	II A

#### ■参考文献

- 1) Vaquerizo MJ, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 58(3): 204-10, 2003 (評価 II-A)
- 2) Israel E et al. Effects of montelukast and beclomethasone on airway function and asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 110(6): 847-54, 2002 (評価 II-A)
- 3) Tohda Y, et al. Leukotriene receptor antagonist, montelukast, can reduce the need for inhaled steroid while maintaining the clinical stability of asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 32(8): 1180-6, 2002 (評価 II-A)
- 4) Minoguchi K, et al. Reduction of eosinophilic inflammation in the airways of patients with asthma using montelukast. *Chest* 121(3): 732-8, 2002 (評価 II-A)
- 5) Pearlman DS, et al. luticasone propionate/salmeterol combination compared with montelukast for the treatment of persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 88(2): 227-35, 2002 (評価 II-A)
- 6) Robinson DS, et al. *Lancet*. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial 23; 357(9273): 2007-11, 2001 (評価 II-A)
- 7) Williams B, et al. Long-term asthma control with oral montelukast and inhaled beclomethasone for adults and children 6 years and older. *Clin Exp Allergy* 31(6): 845-54, 2001 (評価 III-A)
- 8) Wilson AM, et al. Evaluation of salmeterol or montelukast as second-line therapy for a sthma not controlled with inhaled corticosteroids. *Chest* 119(4): 1021-6, 2001 (評価 II-A)
- 9) Yoo SH, et al. Clinical effects of pranlukast, an oral leukotriene receptor antagonist, in mild-to-

moderate asthma: a 4 week randomized multicentre controlled trial. *Respirology* 6(1): 15-21, 2001 (評価 II-A)

- 10) Kim KT et al. Fluticasone propionate versus zafirlukast: effect in patients previously receiving inhaled corticosteroid therapy *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 85: 398-406, 2000 (評価 II-A)
- 11) Barnes NC et al. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax* 55(6): 478-83, 2000 (評価 I-A)
- 12) Dockhorn RJ et al. Comparison of the effects of intravenous and oral montelukast on airway function: a double blind, placebo controlled, three period, crossover study in asthmatic patients. *Thorax* 55(4): 260-5, 2000 (評価 II-A)
- 13) Westbroek J et al. Effects of 2 weeks of treatment with fluticasone propionate 100 mcg b.d. by comparison with zafirlukast 20 mg b.d. on bronchial hyper-responsiveness in patients with mild to moderate asthma. *Respir Med* 94(2): 112-8, 2000 (評価 II-B)
- 14) Bjermer L et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *Br Md J* 327: 891-5, 2003 (評価 II-A)



#### 4-1-5 Th2サイトカイン阻害薬

##### 前文

喘息の気道炎症には、Th2型サイトカイン、特にIL-5が強く関与していると考えられており、Th2サイトカイン阻害薬は抗炎症作用を有する長期管理薬としての役割が期待されている。現在使用可能なTh2サイトカイン阻害薬はスプラタストのみであるが、抗IL-5抗体を含めて、Th2型サイトカインの作用を抑制する種々の薬剤が開発・検討されつつある。

**推奨：Th2サイトカイン阻害薬はアレルギー性炎症を抑制し、喘息症状やその他のアレルギー症状の軽減に有用である。本薬剤は発作治療薬として用いるべきでなく、長期管理薬として用いる。その際、気管支拡張薬、抗炎症薬などと併用する。**

##### 科学的証拠

現在唯一臨床応用されているTh2サイトカイン阻害薬であるスプラタストは*in vitro*でT細胞からのIL-4、IL-5産生を抑制し、動物実験でIgE抗体価を低下させ、気道過敏性を改善することが示されている。また、*in vitro*で好酸球のアポトーシスを誘導し、刺激因子存在下での遊走を好酸球抑制するとの報告がある。

臨床試験でも、咳喘息患者に対し咳点数、治療点数を有意に減少させ、カプサイシン閾値の有意な改善を認めた。吸入ステロイド薬使用喘息患者に対しスプラタスト投与群は、血清中および誘発喀痰中好酸球、呼気NO濃度および気道過敏性を有意に低下させた。吸入ステロイド薬とスプラタスト投与後のPEFの変化率では投与後8週では同等の効果を示した。

##### 結論

Th2サイトカイン阻害薬は気道粘膜への好酸球浸潤を抑制し、アレルギー性炎症の改善に有用である。

##### 科学的根拠文献

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
Shioyaら 2002 <sup>1)</sup>	1) 20名 2) 22～69歳 3) 咳喘息	1) スプラタスト100mg1日 3回群10名、偽薬1日3 回群10名二重盲検試験 2) 観察期2週、投薬期6週 3) 咳点数、治療点数、カ プサイシン咳閾値	スプラタスト投与群は咳点数、 治療点数を有意に減少させ、カ プサイシン咳閾値の有意な改善 を認めた。偽薬群では差を認め なかった。	II A

Yoshidaら 2002 <sup>2)</sup>	1) 28名 2) 34～82歳 3) 喘息	1) スプラタスト100mg 1日3回群14名、非投与群14名、無作為化試験 2) 投薬期4週 3) 血清中および誘発喀痰中好酸球数、血清ECP値、呼気中NO濃度、気道過敏性、肺機能	全ての対象者は吸入ステロイド(400～1,600 $\mu$ g/day)を使用し、 $\beta_2$ 刺激薬を頓用していた。スプラタスト投与群では、血清中および誘発喀痰中好酸球数、呼気中NO濃度および気道過敏性が有意に低下したが、非投与群では治療前後に差を認めなかった。	II B
Tamaokiら 2003 <sup>3)</sup>	1) 38名 2) 成人 3) 軽症持続型	1) スプラタスト200mg1日2回群13名、BDP吸入200 $\mu$ g1日2回群13名、偽薬1日2回群12名、二重盲検試験 2) 観察期2週、投薬期8週 3) 気道炎症パラメーター(喀痰中好酸球数・肥満細胞数・ECP値・トリプターゼ濃度)、FEV <sub>1.0</sub> 、PEF	スプラタスト投与群とBDP吸入群において、気道炎症パラメーターは有意な低下を認めた。FEV <sub>1.0</sub> もこの両群において有意に改善した。PEFはBDP吸入群では治療3週後より、スプラタスト群では治療5週後より有意に増加しており、8週後には両群ともほぼ同等の効果を示した。	II A
Sanoら 2003 <sup>4)</sup>	1) 28名 2) 21～68歳 3) 軽症	1) スプラタスト100mg 1日3回群15名、コントロール(非投与)群13名、無作為化試験 2) 観察期2週、投薬期6週 3) PEF、ヒスタミン誘発試験、気管支粘膜組織生検	スプラタスト投与群はヒスタミン誘発試験、PEF、臨床症状において有意の改善を認めた。さらに、気管支粘膜への好酸球およびEG2陽性細胞の浸潤や誘発喀痰中の好酸球およびEG2陽性細胞数も有意に減少していた。	II A

#### ■参考文献

- 1) Shioya T, Satake M, Sano M, et al. Effect of suplatast tosilate, a Th2 cytokine inhibitor, on cough variant asthma. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 171-176(評価 II-A)
- 2) Yoshida M, Aizawa H, Inoue H, et al. Effect of suplatast tosilate on airway hyperresponsiveness and inflammation in asthma. *J Asthma* 2002; 39(6): 545-552 (評価 II-B)
- 3) Tamaoki J, Takeyama K, Aoshiha K, et al. A Th2 cytokine inhibitor for airway inflammation in mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 197-198(評価 II-A)
- 4) Sano Y, Suzuki N, Yamada H, et al. Effects of suplatast tosilate on allergic eosinophilic airway inflammation in patients with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 958-966 (評価 II-A)

#### 4-1-6 漢方薬

##### 前文

喘息の漢方療法は伝統医学として長い歴史がある。古来、喘息は漢方療法のよい適応とされ、多くの経験に裏づけされた一定の治療指針が検討されている。漢方薬の投与は随証治療といって、患者の体質、体力とその時点での闘病反応の強弱によって方剤を選ぶという原則がある。これは薬剤が天然生薬であり新薬のような攻撃的薬効は有していないので、投与前にあらかじめresponderとnon-responderを区別するという経験則に基づいている。このような疾患へのアプローチはランダム化比較試験の実施を困難としている。

一般に喘息発作の急性期には麻黄剤（小青竜湯、他）を、慢性期には体質改善を目指して柴胡剤（柴朴湯、他）を投与するのが原則である。麻黄剤はエフェドリン類を含む麻黄を主薬とした方剤で、気管支拡張作用や鎮咳作用を有し、効果の発現は比較的早い。柴胡剤は抗炎症作用を有し、長期投与によって症状の安定がもたらされる。脾虚とは消化機能全般の機能低下を意味しており、補剤（補中益気湯・他）の投与によって、栄養状態の改善と体力の増強を図る。高齢者の喘息には腎虚の病態があることが中医では重視されており、それらのケースには補腎剤である八味地黄丸などの適用が有用とされている。

現在の喘息での漢方療法の目安を示す。①重症のケースや発作がひどいときは当然、西洋薬を優先する。②軽症、中等症の喘息にはよい適応があり、病型にはそれほどこだわらなくてもよい。③漢方の選択はなるべく証（東洋医学的に見た診断と治療）に基づいて行う。④漢方薬の効果はすぐには現れない、約3～4週目に効果の有無をチェックし、効果が実感できるときは長期（半年～2年）に服用を続ける。効果が実感できないときには、その時点で、方剤の見直しを行う。

**推奨：**漢方薬は長年の経験に基づいて喘息での有効性が示されている伝統的医薬である。

柴朴湯は喘息における長期管理での有用性が示されている。小青竜湯、麻杏甘石湯は気管支拡張作用で急性期に使用されてきた。最近咳感受性の亢進している喘息における麦門冬湯の有効性が示された。

漢方薬は重症喘息や高度発作に適応でなく、軽症・中等症喘息での効果が見られる例に長期的に使用することが望ましい。

##### 科学的証拠

漢方薬は東洋医学的証に基づく治療であり、適切な偽薬が得難いこともあり、EBMに対応するランダム化比較臨床試験は行われていない。新しい知見としては咳感受性が亢進している喘息患者に麦門冬湯を投与し気道炎症の指標として喀痰好酸球や末梢血好酸球の改善を認め、血清中のECPの減少も認めた。また有意に咳感受性も低下させた。また柴朴湯においては従来から知られている喘息症状の改善率、ステロイド薬の減量率が非投与群に比して優れる報告以外

にアスピリン喘息に対する抑制効果や抗不安効果に基づく喘息の治療効果も示されている。

## 結論

主として臨床的経験から、そして、少数ではあるが比較対照試験からその有効性が示されており、軽症、中等症喘息の長期管理で単独に、また西洋医学薬と併用することができる。

## 科学的根拠文献

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
渡邊ら 2003 <sup>1)</sup>	1) 21名 2) 24～65歳 3) 喘息	1) 麦門冬湯1日3回9g投与 2) 観察期2週、投薬期間8週 3) 咳点数、治療点数、カプサイシン咳閾値、血中好酸球、喀痰中好酸球、血清ECP	麦門冬湯投与群は咳点数、治療点数を有意に減少させ、カプサイシン咳閾値の有意な改善を認めた。	III A
西澤ら 2001 <sup>2)</sup>	1) 74名 2) 18～76歳 3) アスピリン喘息	1) 柴朴湯100mg/mL、x 5mL、3回/日、生食3回/日 2) 投薬期間24週 3) 気管支肺胞洗浄液中ロイコトリエン、好酸球、ECP、各種サイトカインの測定、PEF、肺機能	アスピリン誘発気管支肺胞洗浄液中ロイコトリエン、ECP、好酸球、IL-3、4、5、8の有意な低下を認めた。	III B
西澤ら 2002 <sup>3)</sup>	1) 107名 2) 成人 3) 喘息	1) 柴朴湯7.5g/日クロチアゼパム(15～30mg/日) 2) 投薬期間3年間 3) 気道過敏性、リンパ球刺激試験、呼気NO、発作回数等	柴朴湯投与群において有意に気道炎症の改善効果を認め不安や抑鬱状態の改善も認めた	III B

## ■参考文献

- 1) 渡邊直人, 他. 咳感受性の亢進している気管支喘息患者に対する麦門冬湯の効果の検討, アレルギー, 485-491, 2003 (評価 III-A)
- 2) 西澤芳男, 他. 柴朴湯吸入の抗アスピリン効果, 耳鼻咽喉科展望, 44. 5～13, 2001 (評価 III-B)