

- 3) 西澤芳男, 他. 柴朴湯の抗不安効果に基づく抗気管支喘息治療効果：抗不安薬との他施設無作為前向き比較検討試験, 日本東洋心身医学研究, 17. 20-27. 2002 (評価 III-B)

4-2 成人喘息の急性増悪（発作）に対する対応

前文

本章では成人の気管支喘息の急性期の治療・管理についてその適切な方法について論じる。この喘息の治療・管理に関しては、我が国における最初のガイドラインが1998年に厚生省免疫・アレルギー班により「喘息予防・管理ガイドライン（以下ガイドライン）」において、まとめられた。さらに厚生労働省医療技術評価総合研究喘息ガイドライン班により、その後の追加文献を網羅するかたちで2001年9月にEBMに基づいた喘息治療ガイドラインがまとめられた。このような背景のもとで、本章では2001年以降に出された科学論文をさらに追加して、成人喘息の急性期の治療に関連する現時点での科学的な研究を再度検討する。すなわち、これらの作業によりガイドラインをあらためてEvidence Based Medicine (EBM) の立場からその妥当性について検討を加えた。

方法としてはNational Library of Medicine, Advanced Medline Search (Advanced Pub Med) より一般総合臨床雑誌、アレルギーおよび呼吸器に関する科学論文を対象に喘息急性期治療について検索し検討した。その結果まず2000年以前の関連する研究として373の科学論文が該当した（急性期治療全般に関する研究75、抗コリン薬を主体とした研究53、人工呼吸器、麻酔あるいは気管支鏡による治療を主体とした研究24、ステロイド薬を主体とした研究113、アミノフィリンを主体とした研究47、 β_2 刺激薬を主体とした研究33、エピネフリンを主体とした研究28）。さらに今回は2001年以降に発表された論文で、内容としては無作為（ランダム化）・比較臨床試験を106抽出し（急性期治療全般に関する研究52、抗コリン薬を主体とした研究2、人工呼吸器、麻酔あるいは気管支鏡による治療を主体とした研究4、副腎脂質ステロイド薬を主体とした研究11、アミノフィリンを主体とした研究3、 β_2 刺激薬を主体とした研究18、ロイコトリエン拮抗薬を主体とした研究11、その他新たな治療薬の検討5）検討した。

この文献の内容でも明らかなように、テオフィリン薬や抗コリン薬といった古典的な治療薬については2001年以降の研究はきわめて少なく、一方でロイコトリエン拮抗薬といった新たな治療薬についての研究は近年になり多く発表されている。また2001年以降の特徴として、メタ解析の論文がきわめて多く発表されている。特に1992年にイギリスの国民保健サービス (National Health Service: NHS) の一環として始まり、現在、世界的に急速に展開している治療、予防に関する医療テクノロジーアセスメントのプロジェクトであるコクラン共同計画 (The Cochran Collaboration) に関連する無作為化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) のシステマティック・レビューについて2001年以降の論文として今回あらたに検討した。これらの多くはメタ解析であり、基本的にはエビデンスレベルは最も高い論文の一つとして評価し検討した。すなわち古典的な治療薬については年代にかかわらず重要な文献を取り上げ、新たな

文献としてはメタ解析などを追加検討している。

ここでは以上の文献の中から科学的根拠の質として高い論文（ランダム化比較試験＞非ランダム化＞コホート研究・症例対象研究）を選出し、2000年まででテオフィリン・アミノフィリンに関連するなかで主に急性期の治療に関連する21文献、ステロイド薬については21文献、 β_2 刺激薬については15文献についてその詳細を検討し表示した。2001年以降としては副腎皮質ステロイド薬については4文献、 β_2 刺激薬については2文献、さらに今回は新たな項目としてロイコトリエン拮抗薬、抗菌薬、補助呼吸（NIPPV）についてコクランライブラリーよりメタ解析を追加採用した。その詳細を検討し表示した。

かつ各々の項目で15～20文献を示し、さらにそのうち約10～15文献について内容を表示した。

4-2-1 アミノフィリン（テオフィリン）

推奨：—急性期におけるテオフィリン薬は有効である—
テオフィリンの有効血中濃度は8～20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である。アミノフィリン6mg/kgの静注は気管支拡張作用を示し、喘息の治療薬として有効である。テオフィリンの血中濃度を測定することでより安全で十分な投薬を行うことができる。

初回投与の方法としては、アミノフィリン（250mg/筒）6mg/kg相当を等張補液薬200～250mLに入れ、最初の半量を15分程度、残りの半量を45分程度で投与するのが安全である。テオフィリン薬を1日600mg以上投与されている場合、あるいはテオフィリン血中濃度が8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の時には、アミノフィリンを半分に減量する（投与量の調節）。

科学的証拠

急性期のアミノフィリンの使用に関してエビデンスとして質の高い24文献を検討した。いずれの文献においてもアミノフィリンが薬理作用として、気管支拡張作用を有している。特に文献14)では容量依存的にアミノフィリンは気管支拡張作用を示すことを報告しており、ガイドラインに示す有効域が8～20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であることを支持するものである。

アミノフィリンの投与方法を科学的にはっきりと評価できる文献は22編ある。loading dose 7.0 mg/kgと設定している文献10)を除いたすべての論文ではloading dose 5.6～6.0 mg/kg → maintenance dose 0.6～0.9mg/kg/ /時の方法でアミノフィリンを投与している。またあらかじめテオフィリン内服している症例や本剤のクリアランスが低下している症例ではloading doseを50%～70%減量することも6文献で示されていて、いずれも大きな副作用を生じることなく治療が施行されている。したがって、アミノフィリン（250mg/筒）を等張補液薬200～250mLに入れ、最初の半量を15分程度（ほぼ6mg/kgに相当する）、残りの半量を45分程度で投与することは妥当である。さらにアミノフィリン投与の過剰を避けるためテオフィリン薬を1日600mg以上

投与されている場合、あるいはテオフィリン血中濃度が $8\mu\text{g/mL}$ 以上の時には、アミノフィリンを半分に減量することも合理的である。

さらにここでは実際に気管支喘息の急性発作に使用した場合のアミノフィリンの有用性・妥当性に焦点を絞って検討する。評価の分類としてはAが15編、Bが7編、Cが2編^{8, 12)}、Dが3編であった。この場合Aでは急性期にアミノフィリンの気管支拡張作用を主体に治療効果が明らかな報告であり、Bはアミノフィリンを含む治療法により発作の改善を認めた報告であり、いずれもアミノフィリン薬と β_2 刺激薬の併用を支持すると考えられる。一方でCとなった2文献は喘息発作の治療の中で他の治療薬にアミノフィリンを併用して追加的な効果がないとの内容であるが、しっかりとした対照試験ではないため（したがってエビデンスの質としてはIV）、はっきりとした評価が困難な報告である。またDはアミノフィリンによる治療効果がはっきりせずかつ頭痛などの副作用の頻度が高いため使用を支持しないと考えられる報告である。ここでさらに各文献の内容を検討すると、急性増悪でのアミノフィリンの使用を支持せずDと評価した検討では日本で提唱されている治療法より多量のステロイド薬の投与、あるいは多めの β_2 刺激薬の吸入が施行される傾向である。その一方でランダム化比較試験を行った研究では、ではサルブタモールとの比較でアミノフィリンは追加的な効果を認め有効であり^{5, 6, 15)}、ではエピネフリンに対してアミノフィリンは弱い追加効果を認めている⁶⁾。これらの結果は薬理学的に強力な気管支拡張作用を有する β_2 刺激薬と抗炎症作用の強力なステロイド薬とともにアミノフィリンの併用を推奨している日本のガイドラインの提唱が、その適正使用の観点からの合理性を有していると考えられる。またさらに興味あることに入院率とアミノフィリン治療に関する文献が3編ある。このうち文献3)で β_2 刺激薬吸入とステロイド薬の治療にアミノフィリン薬を加えることで喘息発作による入院率を下げることできたと報告している。ただし同様にアミノフィリンによる入院日数の低下を検討し、効果なしとしている文献4)、10)もある。しかし文献3)はランダム化比較試験で二重盲検法により133人を対象とした研究であり、一方で文献4)は妊娠女性64人を対象としたオープン試験である点、文献10)ではステロイドの量が多いこと小児が多く含まれることを考慮すればこの中では文献3)が成人の喘息治療を検討するうえでは科学的根拠としてより質が高いと考えられる。またコクランでのメタ解析は採用基準の相違、または明らかに β_2 刺激薬の過剰吸入、抗コリン薬の併用といったわが国では使用できない文献が含まれているのでここでは採用していない。

結論

喘息の急性期にアミノフィリンを安全に併用することは、まず急性期の短時間の効果として見た場合には、単独使用で有効であるのみならず、少なくともある喘息群に対しては他の治療法に追加的に働くことは明らかである。またそのような治療直後の短時間の有効性のみならず、 β_2 刺激薬の頻回の吸入とステロイド薬に追加的な効果ははっきりしない場合でも入院率を下げ

るなど長時間の観察によっても有効な側面が示されている。すなわちアミノフィリンを喘息発作に使用するのには適正な使用方法である。

気管支喘息急性増悪におけるテオフィリンの検討

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
Carrierら 1985 ²⁾	1) 19名 2) 35±12歳 (点滴) 30±12歳 (経口). 3) 小～中発作	1) 気管支喘息の小～中発作に対しテオフィリン点滴静注 (初期量=標準体表面積15mg/mLを目標)あるいは経口スロオフィリン (投与量= $C_p \times V_d \times K_e \times \tau$)。エピネフリン (0.3mg)の皮下注を併用。テオフィリン血中濃度は最大で15 μ g/mLで予測値に一致。 2) 0+24時間 3) %FVC, %FEV _{1.0} , %PEF	1) 治療開始後1時間で%FVC, %FEV _{1.0} , %PEFの改善を認めた。 2) 血中濃度は静注で2時間では経口より高い (15対9 μ g/mL)がその後は有意差なし。 3) 臨床効果は24時間後も持続する。 4) で呼吸機能に統計的有意差なし。 5) 副作用は経口の方が少ない。 6) 点滴 (n=10): 経口 (n=9) 頭痛 3:0 (30:0%) 嘔気 4:28 (40:22) 嘔吐 2:1 (20:11) 頻脈 (100/分以上) 6:4 (60:44)	II A
Wrennら 1991 ³⁾	1) 135名 2) 実薬群 31歳 (20～39歳) プラセボ群 36歳 (31～43歳) 3) 喘息とCOPDの急性増悪	メタプロテレノール (吸入) +メチルプレドニゾロン +アミノフィリン (n=65) またはプラセボ (n=68) アミノフィリン投与方法: アミノフィリン5.6mg/kgを20分以上かけloading (静注)し, 0.9 mg/kg/時を維持量とする 2) 0+72時間 3) 症状, FVC, FEV _{1.0} , PEF, 入院とその期間	1) FVC, FEV _{1.0} , PEFに関してはアミノフィリンとプラセボ有意差なし。 2) ただし入院がアミノフィリン群6%対プラセボ群21%でアミノフィリンが入院率を低下させ有効 (p=0.016)。 3) アミノフィリン群のテオフィリン濃度: 54 μ mol/L (9.7 mg/L) (40～72 μ mol/L, 7.2 to 13 mg/L) プラセボ群のテオフィリン濃度は13 μ mol/L (2.4 mg/L) 4) 副作用 (%) プラセボ: アミノフィリン 嘔気 3:9 (p=0.13) 不安 8:9 (NS) 振顫 18:23 (NS)	II A

			痙攣 1.5 : 0 (NS) 頻脈 5 : 6 (NS)	
Greifら 1985 ⁵⁾	1) 21名 2) 38歳 (15~68歳) 3) 喘息の急性発作を 対象	1) サルブタモール (静注) (4 μg/kg/20分) とアミ ノフィリン (静注) (6mg/kg/20分) にて治 療。10人は初日にアミ ノフィリン (静注) で2 日目にサルブタモール (静注)、11人はその逆 の日程で投与。 2) 0+2時間 3) 症状、FVC、FEV _{1.0}	1) いずれも治療開始15分後には PEFが改善した。 2) サルブタモール (静注) の方 が15分から45分までは効果は 高いが副作用も頻回となる。 3) アミノフィリンは副作用なし。 4) サルブタモール (静注) では 28%に強い頻脈あり、血清カ リウム低下も認めた。	II A
Fantaら 1986 ⁶⁾	1) 157名 2) 30±1歳 ① 29±2歳 ② 30±1歳 ③ 30±1歳 ④ 32±2歳 ⑤ 30±1歳 ⑥ 29±1歳 3) 喘息の急性発作 を 対象	1) 治療プロとコールを6群 に分け検討 ① アミノフィリン (静 注) ② エピネフリン (皮下 注) ③ イソプロテレノール (吸入) ④ エピネフリン +アミノフィリン ⑤ イソプロテレノール +アミノフィリン ⑥ イソプロテレノール +Elixophyllin アミノフィリン—5.6mg /kg/ /時 20分 loading, 0.9mg/kg/時 維持。24 時間以内のキサンチン 内服者にはloading dose を50~70%減量する。 2) 0+1時間 3) 症状、FVC、FEV _{1.0}	1) 治療1時間後のFEV _{1.0} の改善 (L) ① アミノフィリン 0.2 ② エピネフリン 0.58 ③ イソプロテレノール 0.72 ④~⑥combined therapy 0.78 単剤での治療ではアミノフィ リン (静注) 弱い。イソプロ テレノール (吸入) はエピネ フリン (皮下注) より強い。 イソプロテレノール (吸入) は他のcombined therapyと有 意差なし。 2) アミノフィリン (静注) はエ ピネフリン (皮下注) にわず かの追加効果。 3) アミノフィリン投与後のテオ フィリン血中濃度は16.1+ 1.0 mg/mL これは治療開始時 ①群 (n=17) 9±3 ④群 (n=14) 14±3 ⑤群 (n=27) 10±2 ⑥群 (n=20) 9±2 の4群の治療後の濃度の平均	II B
Rossingら 1981 ⁷⁾	1) 89名 2) ① 30±1歳 ② 30±1歳 ③ 29±1歳 3) 喘息の急性発作 を 対象	1) 治療プロとコールを3群 に分け検討 ① エピネフリン (皮下 注) (n=32) ② エピネフリン (皮下 注) +アミノフィ リン (静注) (n=29)	1) FEV _{1.0} の改善 ① 50% ② 130% ③ 130% でア ミノフィリンの追加効果あり。 2) FEV _{1.0} <1Lの重症喘息では①よ りアミノフィリン併用のほう が治療時間が6時間に対し4時 間で明らかに短縮。	II A

		<p>③イソプロテノール（吸入）＋アミノフィリン（静注）（n=28） アミノフィリン－5.6 mg/kg（初期投与） 0.9mg/kg/時（維持投与）もし24時間以内にキサンチン使用なら初期量を25～50％に減量 2)0+6時間 3)症状、FVC、FEV_{1.0}</p>	<p>3)開始時のテオフィリン血中濃度が10mg/L以下なら①より②③は有意にFEV_{1.0}を改善する。 4)副作用①：②：③＝ 振顫18：12：12（NS） 嘔気8：11：7（NS） 頻脈21：10：11（p<0.05） 頭痛1：2：1（NS） 5)テオフィリン濃度（mg/L）は開始時は②群8.2±1.8、③群8.4±1.8でアミノフィリン点滴後は両方の平均で17.7±1.1（点滴後に低値（4.2と6.4）の2症例は除外した値）。</p>	
Rossingら 1980 ⁹⁾	<p>1)48名 2)① 29±2歳 ② 31±2歳 ③ 31±2歳 3)喘息の急性発作を対象</p>	<p>1)急性増悪に対する最初の1時間の治療プロトコルを3群に分け検討 ① エピネフリン（皮下注）（n=16） ② イソプロテノール（吸入）（n=15） ③ アミノフィリン（静注）（n=17） アミノフィリン（静注）20分以上かけ5.6mg/kg（または24時間以内に経口キサンチン内服の場合3.0mg/kgとする） 2)0+6時間 3)症状、FVC、FEV_{1.0}</p>	<p>1) FEV_{1.0}の増加（L）と救急外来の終了時間（時）を比較した。 ①：②：③＝ 0.76：0.79：0.23（L） 3.5：3.0：5.4（時） 単独ではエピネフリンとイソプロテノールがアミノフィリンより短時間で強力な気管支拡張作用を示した。 2)副作用では脈拍、血圧などに関して各治療群で有意な差は認めなかった。 3)テオフィリン濃度（mg/L）：開始時平均11±6で終了時平均19±7（8～34）、経口テオフィリン薬未使用の7人の終了時平均14±3（9～18）。</p>	II B
Nakaharaら 1996 ¹⁰⁾	<p>1)27名 2)20～64歳 3)喘息発作かつテオフィリン濃度<10を対象</p>	<p>1)テオフィリン濃度<10を対象に計算によりテオフィリン濃度17.5を目標にアミノフィリン点滴し、前後にPEF、テオフィリン濃度測定 [1群]（7例） 改善なければプロカテロール50mcg吸入 [2群]（6）、それでも改善なければヒドロコルチゾン 300～500mg点滴静注 [3群]（7）、さら</p>	<p>1)アミノフィリン投与量、テオフィリン濃度には各群に差なし。 2)治療開始時PEFは3群と4群が1群と2群より有意に低かった。 3)1群と2群の点滴終了後PEFは前より有意に上昇。 4)アミノフィリンは急性増悪に有効であるがlow PEF例に対しては単独では十分な効果を期待できない。</p>	II A

		に症状あれば入院 [4群] (7) 2) 0+48時間 3) PEF, 臨床症状, 入院の有無		
Montserratら 1995 ¹³⁾	1) 12名 2) 21~62歳 3) 喘息発作で入院中の患者	1) プレドニゾロン 40~60mg+サルブタモールneb.またはMDI q6h ±アミノフィリン点滴静注 初期 6mg/kg → 維持 (0.9 mg/kg/時) 2) 0+48時間 3) FVC, FEV _{1.0} , PEF, 分時換気量, PaO ₂ , PaCO ₂	1) アミノフィリン (Am) 6例, プラセボ (P) 6例 2) Am群のテオフィリン濃度 15.2±3.6 (μg/mL) 3) FVC, FEV _{1.0} の増加率16±10%, 17±12%とAm群がP群より有意に高値 (p<0.01, p<0.05)。 4) Am群では治療前後で分時換気量の増加, PCO ₂ の低下が有意。 5) Am群で有意に心拍数↑ (p<0.05)	II A
Mitenkoら 1973 ¹⁴⁾	1) 20名 2) 16~65歳 3) 喘息の患者	1) アミノフィリン 10mg/kg/日を中心に容量を変化させる 2) 24時間 3) 臨床症状, FEV _{1.0}	1) アミノフィリンは有効。 2) FEV _{1.0} はアミノフィリンに対して容量依存的に増加する。	III A
Ohtaら 1996 ¹⁵⁾	1) 53名 2) 50.1±2.4歳 3) 喘息の急性増悪患者	1) アミノフィリン 6mg/kg/時あるいはサルブタモール吸入による治療を最初の1時間行い, さらに改善がない場合には治療を交差する。 2) 時間 3) 臨床症状, 呼吸音, PEF, FEV _{1.0} , Pao ₂ , Paco ₂	1) アミノフィリンは有効。 2) アミノフィリン点滴とサルブタモール吸入は相互に追加的な効果を認める。 3) 単独での治療としてはサルブタモール吸入と比較してアミノフィリンは有意に追加の治療を必要としなかった。	II A

■参考文献

成人喘息の急性増悪 (発作) に対する対応. アミノフィリン (テオフィリン)

- 1) Carrier JA, Shaw RA et al. Comparison of intravenous and oral routes of theophylline loading in acute asthma. *Ann Emerg Med* 1985 14: 1145-1151 (評価 II-A)
- 2) Siegel D, Sheppard D, Gelb A, Weinberg PF. Aminophylline increases the toxicity but not the efficacy of an inhaled beta-adrenergic agonist in the treatment of acute exacerbations of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985 Aug; 132 (2): 283-6 (評価 II-D)
- 3) Wrenn K, Slovis CM, Murphy F, Greenberg RS. Aminophylline therapy for acute bronchospastic disease in the emergency room. *Ann Intern Med* 1991 Aug 15; 115 (4): 241-7

(評価 II-A)

- 4) Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, Rowe TF, Cunningham FG. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Jul; 175 (1): 150-4 (評価 IV-C)
- 5) Greif J, Markovitz L, Topilsky M. Comparison of intravenous salbutamol (albuterol) and aminophylline in the treatment of acute asthmatic attacks. *Ann Allergy* 1985; 55: 504-6 (評価 II-A)
- 6) Fanta CH, Rossing TH, McFadden ER Jr. Treatment of acute asthma. Is combination therapy with sympathomimetics and methylxanthines indicated? *Am J Med* 1986 Jan; 80 (1): 5-10 (評価 II-B)
- 7) Rossing TH, Fanta CH, McFadden Jr ER. A controlled trial of the use of single versus combined-drug therapy in the treatment of acute episodes of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 190-4 (評価 II-A)
- 8) Bowler SD, Mitchell CA, Armstrong JG, Scicchitano R. Nebulized fenoterol and iv aminophylline in acute severe asthma. *Eur J Resp Dis.* 1987; 70: 280-3 (評価 IV-C)
- 9) Rossing TH, Fanta CH, Goldstein DH, Snapper JR, McFadden Jr ER. Emergency therapy of asthma: comparison of the acute effects of parenteral and inhaled sympathomimetics and infused aminophylline. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 365-71 (評価 II-B)
- 10) Strauss RE, Wertheim DL, Bonagura VR, Valacer DJ. Aminophylline therapy does not improve outcome and increases adverse effects in children hospitalized with acute asthmatic exacerbations [see comments] . *Pediatrics* 1994; 93 (2): 205-210 (評価 II-D)
- 11) Nakahara Y, Murata M, Suzuki T, Ohtsu F, Nagasawa K. Significance of the therapeutic range of serum theophylline concentration in the treatment of an attack of bronchial asthma. *Biol Pharm Bull* 1996; 19 (5): 710-715 (評価 II-A)
- 12) Rodrigo C, Rodrigo G. Treatment of acute asthma. Lack of therapeutic benefit and increase of the toxicity from aminophylline given in addition to high doses of salbutamol delivered by metered-dose inhaler with a spacer [see comments]. *Chest* 1994; 106 (4): 1071-1076 (評価 II-D)
- 13) Montserrat JM, Barbera JA, Viegas C, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Gas exchange response to intravenous aminophylline in patients with a severe exacerbation of asthma. *Eur Respir J* 1995; 8 (1): 28-33 (評価 II-A)
- 14) Mitenko PA, Ogilvie RI. Rational intravenous doses of theophylline. *N Engl J Med* 1973 Sep 20; 289 (12): 600-3 (評価 III-A)
- 15) Ohta K, Nakagome K, Akiyama K, Sano Y, Matsumura Y, Kudo S, et al. Aminophylline is

effective on acute exacerbations of asthma in adults-objective improvements in peak flow, spirogram, arterial blood gas measurements and lung sounds. Clin Exp Allergy 1996; 26 (2): 32-37 (評価 II-A)

4-2-2 β_2 刺激薬・エピネフリン

急性期の β_2 刺激薬・エピネフリンの使用に関連する主要な15の文献を検討した。

推奨：—吸入 β 刺激薬は有効である。—

携帯のMDIで1回1～2パフ。特にスプレーを用いての吸入が副作用もなくよい有効である。最初の1時間は20分ごと、以後1時間ごとを目安に改善まで吸入とする。この際、正しい方法で吸入されていることが重要である。ネブライザーによる吸入は効果的で、酸素吸入に連動させて持続的に吸入させることができる。抗コリン薬の吸入を追加すると相加的な気管支拡張効果が得られる場合もある。また低用量の吸入を継続するほうが高用量を単回使用するより安全で十分な効果が期待できる¹⁶⁾。

なお、カテコラミン製剤（エピネフリン、イソプロテレノールなど）との併用は、不整脈、場合によっては心停止を起こすという報告から効能書には禁忌とされており、必要な場合に限り慎重に併用する。

科学的証拠

β_2 刺激薬について主に検討した12文献のうちエビデンスの質としてはIが2編、IIが9編、IIIが2編、IVがそれぞれ1編である。今回あらたに機械的な補助呼吸での β_2 刺激薬吸入についてコクランで検討したメタ解析を取り上げた¹⁷⁾。

β_2 刺激薬の気管支拡張作用はどの研究でも認められるため推奨の判定ではいずれの文献報告もAまたはBとなる。ただし人工呼吸下での検討では判定不能でCの評価となる。

まず本邦のみならず海外の喘息治療・管理ガイドラインでは急性期治療として β_2 刺激薬は吸入による投与を推奨しているが、その投与方法について静注と吸入とを比較した研究では3編^{4, 5, 15)}では吸入による投与の方が副作用が少なく効果は十分に発揮されることが示されており、ガイドラインで推奨している急性期に β_2 刺激薬を吸入で投与することが適切であるといえる。ただし文献6)では喀痰が気管内に詰まっているような発作状態では吸入では薬剤が発作状態の気道に到達せず十分な気管支拡張作用が発揮されない可能性も指摘しており、重積状態でかつ喀痰量の多いような状況では吸入以外の治療にも重点を置く必要があると思われる。

次に吸入法としてどのような方法が適切であるかを検討した文献としては5編⁷⁻¹¹⁾を挙げることができる。このなかでMDIの吸入に際してスプレーを用いることで、その気管支拡張作用が増大することが2編⁹⁻¹⁰⁾で示されており、ガイドラインで推奨しているスプレーを用いての吸入が支持される。またさらに同じスプレーを用いても文献11)でゆっくり吸入して息こらえをすることで肺への薬剤沈着が増加することを示しており、これもガイドラインで正しい方法で吸入されていることが重要で合理的であるといえる。また他の吸入法としてネブライザーによる吸入は効果的であることを推奨したが、文献7)と文献8)でMDIと同等あるいはそれ以上の効果が期待できることが示されており、急性期の治療として β_2 刺激薬をネブライザーで吸入することも妥当である。ただし今後本邦でもMDIに代わりドライパウダー式(DPI)の β_2 刺

激薬吸入が導入されると考えられるので、今後さらにMDIとDPIとそれぞれでの正しい吸入法を指示することが必要である。

さらに抗コリン薬吸入の併用については2000年までに検討された2文献があるが、2001年以降で適切な文献は見あたらなかった。文献12) では β_2 刺激薬吸入での十分には改善しない症例で抗コリン薬が有効な場合があることを示しており、またメタ解析で873症例(11の科学論文)を検討した結果でも抗コリン薬により β_2 刺激薬吸入に対する追加効果が期待されることが示されている。抗コリン薬の吸入を追加すると相加的な気管支拡張効果が得られる場合もあるとの推奨は合理的である。

推奨：—エピネフリン(0.1%)の皮下注射は有効である。—

エピネフリン(0.1%)の0.1~0.3mlの皮下注射は β 作用による気管支平滑筋弛緩と α 作用による気道粘膜浮腫の除去による気管支拡張作用を示す。20~30分ごとに反復投与できるが、脈拍を130/分以下に保つようにモニターする。虚血性心疾患、緑内障、甲状腺機能亢進症では禁忌である。

臨床的にエピネフリンの効果についてランダム化かつ二重盲検で十分な症例で研究した研究としては文献14)が挙げられる。この研究では100症例を対象として検討し、エピネフリン(0.1%)の0.3mLの皮下注射により喘息急性期の症状の改善を認めること、かつ β_2 刺激薬の吸入で効果が不十分な症例でエピネフリンがより大きな効果を示している。エピネフリン0.1~0.3mLの皮下注は文献14)と同等あるいはそれ以下の投与量であり安全性においても、この推奨は妥当である。

結論

喘息の急性増悪に対する治療として β_2 刺激薬の(スプレーを用いた)MDIによる吸入およびネブライザーによる吸入は有効である。抗コリン薬の吸入を併用することも相加的な効果が期待できる。また β_2 刺激薬の吸入でも十分な効果が得られない場合にはエピネフリンの皮下注射による治療も考慮されるべきである。 β_2 刺激薬の吸入は低用量を継続することで安全性が高まると考えられる。

気管支喘息急性増悪における β 受容体刺激薬の検討

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
Zimentら 1978 ²⁾	1) 24名 2) 18~45歳 3) COPD (気道可逆性があるもの)	1) 対象薬: メタプロテレノール 経口, テオフィリン 130mg 静注 容量と投与: (1) メタプロテレノール 10mg+プラセボ (2) メタプロテレノール 20mg+プラセボ (3) テオフィリン 130mg+プラセボ (4) テオフィリン 260mg+プラセボ (5) メタプロテレノール 10mg+テオフィリン 130mg (6) メタプロテレノール 20mg+テオフィリン 130mg 2) 0+4 時間 3) FVC, FEV _{1.0} , Gaw/VL, 血圧, 脈拍, 全身状態	1) combinationによって, テオフィリンのみの3倍, メタプロテレノールのみの2倍の呼吸機能改善の効果あり 2) 副作用は認めない	II A
Bloomfieldら 1979 ⁴⁾	1) 19名 2) 17~54歳 3) 喘息重症発作	1) 対象薬: サルブタモール, (全例にヒドロコルチゾン 250mg 静注, 40%酸素を投与) 容量と投与: 500 μ g 5mL (生食) 静注, 3分間, 0.5% (生食) ネブライザー (IPPB) 3分間 2) 0+1時間 3) 心拍, PEF, 動脈血ガス, 奇脈の程度	1) β_2 刺激薬の吸入は静注と比較して同等またはそれ以上の効果あり 2) β_2 刺激薬の吸入は静注と比較して副作用 (振戦, 動悸) は少ない	II A
Williamsら 1981 ⁵⁾	1) 15名 2) - 3) 喘息重症発作	1) 対象薬: テルブタリン, (全例にヒドロコルチゾン 200mg 静注/6時間毎と酸素を投与) 容量と投与: 250 μ g 5mL (生食) 静注 10分, 2回, 2.5mg (生食) ネブライザー 10分, 2回	1) β_2 刺激薬の吸入は静注と比較して同等の効果 2) β_2 刺激薬の吸入は静注と比較して副作用が少ない 3) 脈拍減少効果もあり, 手指振戦も同じ 4) 吸入の方が効果強い傾向あり, 副作用は少ない傾向あり	II A

		2)0+4時間 3)理学所見、FEV _{1.0} 、スパイロメトリー、脈拍、手指振戦		
Salzmanら 1986 ⁷⁾	1) 15名 2) — 3) 喘息発作	1) β_2 刺激薬の吸入MDI対ネブライザーの検討 2)0+6時間 3)理学所見、FEV _{1.0}	1) β_2 刺激薬のMDI吸入（スプレー付き）はネブライザーの効果と同等もしくは同等以上である	II A
Tobinら 1982 ⁹⁾	1)10名 2)41~77歳 3)COPD（気道可逆性あり）	1)対象薬：メタプロテロール、容量と投与：650 μ gをMDIから直接吸入する場合と700mLスプレーで流速0.3L/秒で吸入する場合の比較検討 2)0+4時間（2日） 3)スパイロメトリー、Raw、FRC、理学所見	1) β_2 刺激薬の吸入スプレーを用いることで気管支拡張効果が増大する 2)スプレーがなくても有意に気道拡張効果はあるが、スプレーを用いると2~3倍の効果がある	II A
Newmanら 1981 ¹⁰⁾	1)10名 2) — 3)COPD患者	1) β_2 刺激薬の吸入MDI対MDI+スプレーの検討 2)0+10時間 3)理学所見、尿中の未代謝のサルブタモール測定	1) β_2 刺激薬の吸入スプレーを用いることで気管支拡張効果が増大する	II A
Garrettら 1997 ¹²⁾	1)19名 2)18~55歳 3)喘息急性増悪	1)サルブタモールネブライザー吸入とイプラトロピウムの併用の検討 対象薬およびその容量：Combivent 2.5mL（イプラトロピウム（0.5 mg）+サルブタモール（2.5mg）硫酸サルブタモール 3.0mg（=サルブタモール（2.5mg）） （全例にヒドロコルチゾン200mg静注を15分以内に投与）投与ネブライザーの投与方法としては酸素吸入による（酸素6L/分） 2) 3)理学所見、FEV _{1.0}	1)イプラトロピウムはサルブタモール 2.5mg吸入の効果を増強する 2)サルブタモールで大きな改善を示した例や、重症例では効果は認められない	II A

Plotnickら 1998 ¹³⁾	1) 873名 (11論文) 2) 3~18歳 3) 気管支喘息急性増悪	1) サルブタモールネブライザー吸入とイブラトロピウム併用の検討 メタ解析 2) 該当しない 3) メタ解析	1) 多数回の抗コリン薬の吸入は安全で β_2 刺激薬吸入の効果を増強する	I A
Appelら 1989 ¹⁴⁾	1) 100名 2) β_2 刺激薬: 36歳 エピネフリン: 34歳 3) 喘息急性増悪 (PEF<150L/分)	1) β_2 刺激薬ネブライザー吸入とエピネフリン皮下注の併用の検討 対象薬: メタプロテレノール, エピネフリン またはプラセボ (テオフィリン血中濃度は同じ) 容量: メタプロテレノール 15mg/0.3mLを5mL (生食) としてマスクで吸入, エピネフリン 0.3mL (1:1000), 投与: 0, 30, 60, 120, 150, 180分 2) 0+4時間 3) 理学所見, PEF	1) どちらのルートでも同様に有意な効果 (PEF増加) あった 2) メタプロテレノール吸入で効果ない場合の方が, エピネフリン皮下注で効果ない症例よりも有意に多かった 3) エピネフリン皮下注はメタプロテレノール吸入に反応しない発作にも有効である	II A
Lawfordら 1978 ¹⁵⁾	1) 16名 2) 15~65歳 3) 喘息重症発作	1) 対象薬: サルブタモール (全例に対してヒドロコルチゾン 250mg 静注, および40%酸素を投与) 容量と投与: サルブタモール 400 μ g, 500mL (生食) 点滴, またはプラセボを45分間, サルブタモール 10mg (生食) ネブライザー (マスク付) またはプラセボを45分間 2) 0+4時間 3) PR, PEF, FEV _{1.0} , 手指振戦	1) サルブタモールのネブライザー (マスク付) の効果は点滴と同じ 2) 副作用 (眩暈, 振戦) はネブライザーではなし	II A
Cydulkaら 2002 ¹⁶⁾	1) 94名 2) 18~60歳 3) 喘息の急性発作を対象	1) 治療プロとコールを2群に分け検討 ①アルブテロール7.5mgの1回吸入 (1回投与群 n=46) ②アルブテロール2.5	1) FEV _{1.0} の改善 ① (1回投与群44.5% ②多回投与群 38.1%のFEV _{1.0} の改善あり。(p=0.52) 2) 入院率1回投与群 48%; 多回投与群, 41% (p=0.51)。	I A

		mgの20分毎の3回吸入（多回投与群n=48） 2) 0+6時間 1) 症状、FVC、FEV _{1.0} 入院率、副作用	4) 副作用1回投与群患者、40% [SD、19%]；多回投与群患者、22% [SD、10%]；p=0.06で前者でやや多い傾向あり。	
Jonesら 2002 ¹⁷⁾	1) 152文献 2) 成人 3) 喘息の急性発作で挿管管理	1) 喘息の急性発作で挿管管理の治療としてβ ₂ 刺激薬吸入薬の効果を検討メタ解析Cochrane Database 1) ND 3) 症状、FVC、FEV _{1.0}	152の抄録を検討し、さらに該当すると思われる4文献を検討。十分な評価は未だになされていない。	I C

■参考文献

成人喘息の急性増悪（発作）に対する対応。β₂刺激薬・エピネフリン

- 1) S.J. Williams, R.W. Parrish, A. Seaton, Comparison of intravenous aminophylline and salbutamol in severe asthma. *Br Med J* 1975; 4: 685 (評価 III-B)
- 2) I. Ziment, S.N. Steen. Synergism of Metaproterenol and Theophylline. *Chest* 1978; 73: 1016-1017 (suppl) (評価 II-A)
- 3) C.H. Hanta, T.H. Rossing, E.R. MacFadden. Emergency Room Treatment of Asthma. *Am J Med* 1982; 72: 416-422 (評価 II-A)
- 4) P. Bloomfield, J. Carmichael, G.R. Petrie, N.P. Jewell, G.K. Crompton. Comparison of salbutamol given intravenously and by intermittent positive-pressure breathing in life threatening asthma. *Br Med J* 1979; 1: 848 (評価 II-A)
- 5) S.J. Williams, S.J. Winner, T.J.H. Clark. Comparison of inhaled and intravenous terbutaline in acute severe asthma. *Thorax* 1981; 36: 629-631 (評価 II-A)
- 6) S.J. Williams, A. Seaton. Intravenous or inhaled salbutamol in severe acute asthma? *Thorax* 1977; 32 (5): 555-8 (評価 II-B)
- 7) G.A. Salzman, D.R. Pyszczynski. Comparison of two delivery methods for aerosolized metaproterenol sulfate. *J Asthma* 1986; 23 (6): 297 (評価 II-A)
- 8) J.R. Johnson, R.C. Schroeder. Deposition of particles in model airways. *J Appl Physiol* 1979; 47: 947 (評価 III-B)
- 9) M.J. Tobin, G. Jenouri, I. Danta, C. Kim, H. Watson, M.A. Sackner. Comparison of Response to Bronchodilator Drug Administration by a New Delivery System and a Review of Other Auxiliary Delivery System. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 670-675 (評価 II-A)

- 10) S.p. Newman, F. Moren, D. Pavia, F. Little, S.W. Clark. Deposition of pressurized suspension aerosols inhaled through extension devices. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 317 (評価 II-A)
- 11) M. Hindle, D.A.G.Newton, H. Chrystn. Investigations of an optimal inhaler technique with the use of urinary salbutamol excretion as a measure of relative bioavailability to the lung. *Thorax* 1993; 48: 607-610 (評価 IV-A)
- 12) J.E. Garrett, G.I.Town, P. Rodwell, A-M. Kelly. Nebulized salbutamol with and without ipratropium bromide in the treatment of acute asthma *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 165-70 (評価 II-A)
- 13) L.H. Plotnick, F.M. Ducharme. Should inhaled anticholinergics be added to $\beta 2$ agonists for treatment acute childhood and adolescent asthma ? A systemic review *Br Med J* 1998; 317: 971-977 (評価 I-A)
- 14) D. Appel, J.P.Karpel, M. Sherman. Epinephrine improves expiratory flow rates in patients with asthma who do not respond to inhaled metaproterenol sulfate *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 90-98 (評価 II-A)
- 15) P. Lawford, B.J.M. Jones, J.S. Milledge. Comparison of intravenous and nebulised salbutamol in initial treatment of severe asthma. *Br Med J* 1978; 1: 84 (評価 II-A)
- 16) Cydulka RK, McFadden ER, Sarver JH, Emerman CL. Comparison of single 7.5-mg dose treatment vs sequential multidose 2.5-mg treatments with nebulized albuterol in the treatment of acute asthma. *Chest*. 2002 Dec; 122 (6): 1982-1987. (評価 I-A)
- 17) Jones A, Rowe B, Peters J, Camargo C, Hammarquist C, Rowe B. Inhaled beta-agonists for asthma in mechanically ventilated patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (4): CD001493. (評価 I-C)

4-2-3 ステロイド薬

喘息急性増悪に対するステロイド薬の使用に関する主要な文献として21編を検討した。急性期のステロイド薬による治療としては自宅での経口ステロイド薬による救急対処も考慮した。

推奨：—ステロイド薬は有効である—

自宅でのステロイド薬について以下のように推奨する。

家庭での対応として①歩行、会話が困難な高度喘息発作、②気管支拡張薬で3時間以内に症状が軽快しない、③ β_2 刺激薬を1～2時間おきに必要とする、④症状が悪化していく、⑤現在中等度の喘息発作でも以前に意識喪失を伴う重篤発作を起こしたことがあるハイリスクグループに属する患者が発作を起こした場合などでは自宅での気管支拡張薬の治療に加え、経口ステロイド薬（プレドニゾロン15～30mg）を内服の上、直ちに救急外来を受診する。

推奨：—救急外来でのステロイド薬の静注は有効である—

気管支拡張薬の効果が失われた増悪例、中等度以上の発作、すでにステロイド薬を投与している例に使用する。初回量は、ヒドロコルチゾン200～500mg、またはメチルプレドニゾン40～80mgを必要に応じて4～6時間ごとに静注する。ただしステロイド薬の明らかな効果発現には4時間を要する。またこれらの低い使用量でも多くの場合に高用量と同等の効果を得ることができる。最初のヒドロコルチゾンあるいはメチルプレドニゾンの静注で症状が増悪する場合は、その薬剤による発作誘発例の可能性を考慮し、他のヒドロコルチゾン薬ないし他のステロイド薬（デキサメタゾン、ベタメタゾンなど）に変更する。ステロイド薬の全身投与の適応は、中等度以上の発作、ステロイド薬の全身投与を必要とする重症喘息発作の既往、入院を必要とする高度重症喘息発作の既往、その他ハイリスクグループに属する症例などである。

吸入ステロイド薬の併用も有効であるが、その評価はさらに追試が必要である。

科学的証拠

26編の文献のエビデンスの質としては24編がIであり、IIIと判定されるものが2編であった。喘息急性発作における副腎皮質ステロイド薬の有効性に関しては本邦および海外のガイドラインでも普遍的に認められており、文献すべてその使用を推奨するものである。ただし本邦のガイドラインでは救急外来ではステロイド薬の点滴静注を推奨しているので、投与方法が相違する場合はC判定とした。以上のステロイド薬の投与方法として経口、静注、吸入さらにステロイド薬の使用量を総合的に検討し、ガイドラインで推奨する治療法に対する位置づけを判定した結果、Aが11編、Bが10編、Cが4編、Dが1編であった。

まずステロイドが急性期の治療で有効性に関する検討では21編はA、Bであり指示している。科学的には急性期のステロイド薬による治療は支持される。

次に急性期のステロイド薬により気管支拡張作用を発揮するかとの検討では拡張作用ありとするものが1編⁶⁾に対して直接的な拡張作用なしとする研究が4編^{6, 8-10)}である。ただし文献6)でも気道閉塞が改善を認めるには数時間を要しており、ステロイド自体の直接的な気管支拡張

作用ではなく炎症抑制による気道閉塞の改善が大きな要因として含まれている。他の研究ではより短時間で観察した場合、あるいは十分な β_2 刺激薬吸入後にはステロイド薬に気管支拡張作用が認められないことを示している。すなわち急性期の治療で認められるステロイド薬の効果は主に炎症の抑制作用によると考えられる。したがってステロイド薬を抗炎症薬として位置づけて気管支拡張薬の効果が失われた増悪例、あるいは中等度以上の発作やすでステロイド薬を投与している例に気管支拡張薬とともにステロイド薬を使用するガイドラインの勧告は合理的である。またさらに治療対象となる患者に関して検討すると、ステロイド薬を有効とする論文の対象としているのは文献3) 以外はすべて中等症から重症の喘息発作の患者であり、ガイドラインの中等症以上の治療にステロイド薬を使用する方法も正しいと考えられる。ただし軽症発作に対する全身性ステロイド薬の使用はまた別に検討され、論じられるべきである。

次に急性期におけるステロイド薬の投与方法と投与量について検討する。まず点滴によるステロイド薬の投与量に焦点をあて検討すると、初期量としてヒドロコルチゾンで2~8mg/kg (文献^{6, 7, 11, 18)}, メチルプレドニゾン40~125mg^{8, 10, 12, 15, 18)}で急性期の治療的として有効であり、維持量ではヒドロコルチゾンで0.5mg/kg/時⁶⁾ 6mg/kg/日¹¹⁾ 400mg/日⁷⁾, メチルプレドニゾン1mg/kg/6時⁹⁾ 80mg/日¹⁵⁾で有効性を示している。さらにメチルプレドニゾン15mg/6時の低い容量では40mg~125mg/6時と比較すると明らかに効果が低下すること¹⁰⁾, 一方でメチルプレドニゾンのパルス療法と経口プレドニゾンと比較した場合にステロイド薬を大量に使用するパルス療法でもその効果は統計学的に有意差がないことが示されている。以上よりガイドラインとして推奨するヒドロコルチゾン200~500mg, またはメチルプレドニゾン40~80mgを初期量として必要に応じて4~6時間ごとに静注する投与量・投与方法が科学的にも合理的である。

静注以外の投与方法として経口ステロイド薬を急性期に使用した研究が8編^{1-3, 12-15, 17, 20)}ある。このうち文献1~2)は急性期の経口ステロイド薬として40mgのプレドニゾンの有効性を示しており、急性期の自宅での対処として重症発作、遷延する発作、またはハイリスクグループの患者では経口プレドニゾンを推奨している。さらに経口ステロイド薬が点滴静注と同等に有効とする研究が4編¹²⁻¹⁵⁾あり、投与量につて検討すると文献12)でのメチルプレドニゾンの投与量は160~320mgである。また文献13)では初期治療としてステロイド薬の静注にその後の維持薬として経口ステロイド薬を加えた治療の有効性を示している。急性期のステロイド薬投与として経口法も静注と同等の有効性があるか否かについてさらに検討を要する。

またステロイド薬の投与方法として吸入法による治療を取り上げその有効性を示す研究として2001年以降の研究の増加があり、経口ステロイド薬と比較した文献3), 16), 19), プラセボを対象とした文献4)の4編がある。文献3)は軽症発作を対象としていること、文献4)は頻回の β_2 刺激薬と多量のステロイド吸入による臨床研究であるため、ガイドラインの推奨に対する評価としてはC(どちらとも評価できない)と考える。ただし最近の文献16), 19)では偽薬より明らかな有効性を認めるA-B判定が増えている。しかし吸入療法を他のどの治療と併用すべきかに

については現時点ではまだ十分なエビデンスは得られていない。

結論

ガイドラインの推奨するステロイドを中等症以上の発作に対して有効量をさだめ点滴投与することは十分なエビデンスがあり、科学的に正しく合理性を有している。

ただし、前述した軽症発作でのステロイド薬の使用，中等症発作に対する経口ステロイド薬の適正に関してはさらに検討されるべきであろう。また1部で研究報告されている急性期の吸入ステロイド薬の取り扱いについては未だ十分なエビデンスがなくこれもさらに多くの研究が必要である。

気管支喘息急性増悪における副腎皮質ステロイド薬の検討

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
O'Driscollら 1993 ¹⁾	1) 35名 2) 32歳（18～55歳） 3) 喘息急性発作	1) ステロイド薬の減量を急に中止（下記のプラセボ）または漸減。40mg/日のプレドニゾロンを10日間服用したあと、11日目から35mg/日に減量、以後7日間かけて漸減したのち中止。 2) 0+4週 3) PEF、症状スコア	1) 実薬で漸減した場合、治療前の平均PEF183L/分が、10日間の治療ののち、起床時の平均PEF 396L/分に改善。その後28日間の経過観察中、有意の悪化も改善も無し。症状スコアも10日間で有意に改善し、その後安定した。 2) 急に中止した場合、治療前の平均PEF 164/分が、10日間の治療ののち、起床時の平均PEF391 L/分に改善。その後28日間の経過観察中、有意の悪化も改善もない。症状スコアも10日間で有意に改善し、その後安定した 3) 両群で有意差なし	II B
Hattonら 1995 ²⁾	1) 35名 2) 16～80歳 3) 喘息急性発作	1) 急性発作に対しプレドニゾロン40mg経口投与PEFがbest PEFまたは前値の15%以内に帰り48時間以上安定後BDP 400～2,000 μg吸入して退院させる。	1) 減量による喘息の再増悪は漸減（実薬）群：5（n=19）、プラセボ群：3（n=16） 2) 14日間で経口プレドニゾロン漸減した群と急激に中止した群で、増悪例数、PEF、FVC、FEV _{1.0} 、TLCの変化について	II B