

		2) 0+4週 3) 理学所見, PEF, FDC, FEV _{1.0} , TLC	4W後まで追跡, 差がなかった。 3) 漸減 (=5mg 2日毎)	
Ramsdellら 1983 ⁷⁾	1) 19名 2) 対象 21~32歳 (25.5歳) 喘息 19~35歳 (24.3歳) 3) 喘息患者 (安定期)	1) 健常者10人と喘息患者9人 (安定期) を対象。6時間にわたりコルチゾル (8mg/kg) あるいは生理的食塩 プラセボ投与し, その後イソプレテレンール (240 μg)。 2) 0+10時間 3) 理学所見, PEF, RV/TLC	1) ステロイド薬で6時間後のPEFやRV/TLCに改善傾向あるも有意でない。 2) イソプレテレンールは強い気管支拡張作用を示す。	II B
Brittonら 1976 ⁸⁾	1) 26名 2) 低用量 43±1.3歳 中等度量 46±3.4歳 高用量 39±4.6歳 3) 喘息の重症発作	1) 26人の重症喘息患者で気管支拡張薬に対する反応の悪い患者を対象。低用量 (36.2mg), 中等度量 (61.2mg), または高用量 (175.5mg) ステロイド治療 (静注) の比較 (ヒドロコルチゾンカ価 mg/kg) 2) 0+10日 3) スパイロメトリー, PEF, PR	1) 急性期のステロイド薬は有効 2) (高用量) と (中等度量または低用量) と有意差なし	III A
Youngerら 1987 ⁹⁾	1) 48名 2) 6~16歳 3) 喘息急性増悪 (重症)	1) Isoetharineネブライザー吸入+アミノフィリン持続点滴+プラセボ (n=15)/メチルプレドニゾン (1mg/kg/6時) (n=13) 2) 0+36時間 3) スパイロメトリー, 入院率	1) ステロイド治療により36時間での努力性呼出曲線 (25%~75%) (FEF _{25~75}) 有意に改善 (P<0.05) 2) プラセボ群は4週間以内の再入院が有意に多い (8対2再増悪, P<0.05)	II A
Haskellら 1983 ¹⁰⁾	1) 25名 2) (1) 低用量 41.0±9.0歳 (2) 中等度量 35.8±9.2歳 (3) 高用量 39.0±4.7歳 3) 喘息重積発作	1) メチルプレドニゾン を3日間にわたり6時間毎に以下の量で投与: (1) 低用量 1mg; (2) 中等度量 40mg; (3) 高用量 125mg 2) 0+3日 3) 理学所見, FEV _{1.0}	1) FEV _{1.0} は (3) 群では1日目に改善, (2) 群では2日目に改善, (1) 群では有意な改善なし 2) 3群比較より (3) 群の125mgメチルプレドニゾン/6時間を推奨	II A

Raimondiら 1986 ¹¹⁾	1) 40名 2) 高用量30±1歳 中等度量28±1歳 3) 喘息発作 (重症)	1) ヒドロコルチゾンの量 (静注) を高用量 (80 mg/kg/日) または中等度量 (6mg/kg/日) と2群に分けて5日間投与し検討 2) 0+5日 3) FVC, FEV _{1.0}	1) ステロイド薬は有効 2) 呼吸機能は両群で有意差なし 3) ヒドロコルチゾン (6mg/kg/日) で有効性あり	II A
Rattoら 1988 ¹²⁾	1) 70名 2) 経口 19~64歳 (40歳) 静注 18~63歳 (38歳) 3) 喘息重責発作	1) メチルプレドニゾン1日量として160または320mg経口または500または1,000mg経静脈投与を72時間にわたり投与 2) 0+72時間 3) 理学所見, FEV _{1.0}	1) 投与3時間でFEV _{1.0} の改善を認めるようになり各群での有意差はない 2) 急性期でも経口ステロイド薬は有効	II B
Bowlerら 1992 ¹³⁾	1) 66名 2) (m+SD) 高用量31±15歳 中等度量33±12歳 低用量29±14歳 3) 喘息発作	1) アミノフィリンサルブタモールと併用して最初2日はヒドロコルチゾン (静注) (qid) [50mg (低用量), 100mg (中等度量), and 500mg (高用量)] その後各々の群に経口プレドニゾン20, 40, または60mg/日を投与 2) 0+12日 3) PEF, FEV _{1.0} , visual analogue dyspnoea scores (VAS)	1) ステロイド薬有効 2) PEF, VASに関しては有意に改善 3) ヒドロコルチゾン 50mg静注×4回/日×2日に続けて経口プレドニゾンと他の高容量ステロイド薬との有意な差を認めなかった	II A
Jonssonら 1988 ¹⁴⁾	1) 22名 2) A群 64.7±11.1歳 B群 61.5±10.1歳 3) 喘息発作	1) A群: メチルプレドニゾン80mg/24h+アミノフィリン (点滴静注) n=11 B群: 同じ力価の徐放性テオフィリンの経口薬+メチルプレドニゾン, 80mg (分2経口) n=11 2) 0+4日 3) dyspnea index, FEV _{1.0}	1) FEV _{1.0} と dyspnea indexはB群で改善率が高い傾向あったが、有意な差ではない。 2) A群, B群ともに治療としては有効。 3) 経口投与でもよい。	II B
Edmondsら 2001 ¹⁵⁾	1) 7文献376名 2) 小児・成人 3) 喘息の急性発作を対象	2) 急性期の吸入ステロイド薬使用の検討。 RCTによる7論文のメタ解析 (191吸入ステロイド薬使用, 185吸入	1) 吸入ステロイド薬使用で入院率減少 (オッズ比: 0.30; 95%信頼区間: 0.16, 0.57)。 2) (PEFの改善: 8%; 95% オッズ比: 3, 13%) (FEV _{1.0} の改	I B

		ステロイド薬未使用) Cochrane Database 2) ND 3) 入院率、症状、PEF、 FEV _{1.0}	善有意差：5%；95%信頼区 間：0.4、10%) 3) 吸入ステロイド薬単独と全身 ステロイド薬の併用の比較は 十分になされていない。	
Roweら 2001 ¹⁷⁾	1) 863名 2) 小児・成人 3) 喘息の急性発作 を対象	3) 救急外来受診後1時間以 内に全身性ステロイド 薬使用の検討。 無作為対照試験による 12論文のメタ解析 (435実薬、428偽薬) Cochrane Database 2) 0+2時間 3) 入院率、症状	1) 入院率は有意に改善 (N= 11；プールしたオッズ比： 0.40、95% 信頼区間：0.21 to 0.78)。 2) この効果は予めステロイドを 使用していない方が効果が高 い (N=7；オッズ比：0.37、 95% 信頼区間：0.19 to 0.70)。 3) この効果は重症喘息方が効果 が高い (N=7；オッズ比： 0.35、95% 信頼区間：0.21 to 0.59)。 4) 小児では経口薬でも効果が高 い (N=3；オッズ比：0.24、 95% 信頼区間：0.11 to 0.53)。	I A
Manserら 2001 ¹⁸⁾	1) 344名 2) 成人 3) 入院を必要とす る喘息の急性発 作を対象	1) 入院を要する救急患者 のステロイド薬の使用 を低用量 (メチルプレ ドニゾロン80mg/日以 下、ヒドロコルチゾ ン400mg/日以下)、中 等量、高用量 (メチル プレドニゾロン360mg/ 日超、ヒドロコルチ ゾン1,800mg/日超) で 比較 無作為対照試験6論文の メタ解析 Cochrane Database 2) 0+72時間 3) 症状、FVC、FEV _{1.0}	1) 低容量、中等量、高用量い ずれの群にもFEV _{1.0} について有意 な差を認めなかった。 2) 低容量、中等量、高用量い ずれの群にも副作用について有 意な差を認めなかった。 3) 入院を要する成人喘息初期治 療にメチルプレドニゾロン 80mg/日、ヒドロコルチゾ ン400mg/日までの治療で十分な 効果があり、高用量を使うメ リットはない。	I A
Lee-Wongら 2002 ¹⁹⁾	1) 40名 2) 成人 3) 喘息の重症発作 を対象	1) 48時間のステロイド点 滴で加療終了後の患者 を2群に分け検討 ①フルニソリドフルチ カゾン250μg×8 puff (n=21) ②プレドニゾロン40mg	1) PEFの改善1~7日 ①190から379L/分：②207から 347L/分 2) FEV _{1.0} の改善1~7日 ①1.6から2.3L：②1.4 to 2.1 L 3) 症状点数の改善1~7日 ①-0.7：②-0.9	I B

		経口 (n=19) ③アミノフィリン (静注) (n=17) 2) 0+48時間+7日 3) 症状、FVC、FEV _{1.0}	いずれも有意差なし 2) フルチカゾンは急性期にも有効	
Edmondsら 2002 ²⁰⁾	1) 12,047名 2) 成人 3) 急性発作を対象	1) 7試験 (1) 経口ステロイド薬を投与 (2) 高容量の吸入ステロイド薬を投与 メタ解析 2) 0+48時間 3) PEF、臨床症状、再発率	1) 経口ステロイド薬群 2) 高容量の吸入ステロイド薬群 再発率はodds ratio 1.00差異なし	I A

■参考文献

成人喘息の急性増悪（発作）に対する対応。副腎皮質ステロイド

- 1) O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, Pickering CA, Carroll KB, Woodcock AA. Double blind trial of steroid tapering in acute asthma. *The Lancet*. Vol.341, FEB 6, p324-327, 1993) (評価 II-B)
- 2) M.O.F.Hatton, A.S. Vathenen, M.T.Allen, S.Davies, N.T.Cooke. A comparison of 'abruptly stopping' with 'tailing off' oral corticosteroid in acute asthma. *Respir Med* 1995 Feb; 89 (2): 101-4 (評価II-B)
- 3) Levy ML, Stevenson C, Maslen T. Comparison of short courses of oral prednisolone and fluticasone propionate in the treatment of adults with acute exacerbations of asthma in primary care. *Thorax* 1996; 51 (11): 1087-92 (評価 II-C)
- 4) G Rodrigo, C Rodrigo. Inhaled Flunisolide for acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 698-703 (評価 II-C)
- 5) CH.Marquette, B.Stach, E. Cardot, JF Bervar, F Saulnier, JJ Lafitte, P Goldstein, B Wallaert, AB Tonnel. High-dose and Low-dose systemic Corticosteroids are equally efficient in acute severe asthma. *Eur. Resp. J.*, 1995; 8. 22-27 (評価 II-A)
- 6) McFadden ER Jr, Kiser R, deGroot WJ, Holmes B, Kiker R, Viser G. A controlled study of the effects of single doses of hydrocortisone on the resolution of acute attacks of asthma. *Am J Med* 1976 Jan; 60 (1): 52-9 (評価II-C)
- 7) Ramsdell JW, Berry CC, Clausen JL. The immediate effects of cortisol on pulmonary function in normals and asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1983 Jul; 72 (1): 69-74 (評価 II-B)
- 8) Britton MG, Collins JV, Brown D, Fairhurst NP, Lambert RG. High-dose corticosteroids in

- severe acute asthma. *Br Med J* 1976 Jul 10; 2 (6027): 73-4 (評価 III-A)
- 9) Younger RE, Gerber PS, Herrod HG, Cohen RM, Crawford LV. Intravenous methylprednisolone efficacy in status asthmaticus of childhood. *Pediatrics* 1987 Aug; 80 (2): 225-30 (評価 II-A)
 - 10) Haskell RJ, Wong BM, Hansen JE. A double-blind, randomized clinical trial of methylprednisolone in status asthmaticus. *Arch Intern Med* 1983 Jul; 143 (7): 1324-7 (評価 II-A)
 - 11) Raimondi AC, Figueroa-Casas JC, Roncoroni AJ. Comparison between high and moderate doses of hydrocortisone in the treatment of status asthmaticus. *Chest* 89: 832-835 (評価 II-A)
 - 12) Ratto D, Alfaro C, Sipsy J, Glovsky MM, Sharma OP. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus ? *JAMA* 1988 Jul 22-29; 260 (4): 527-9 (評価 II-B)
 - 13) Bowler SD, Mitchell CA, Armstrong JG. Corticosteroids in acute severe asthma: effectiveness of low doses. *Thorax* 1992 Aug; 47 (8): 584-7 (評価 II-A)
 - 14) Harrison BD, Stokes TC, Hart GJ, Vaughan DA, Ali NJ, Robinson AA. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. *Lancet* 1986 Jan 25; 1 (8474): 181-4 (評価 II-B)
 - 15) Jonsson S, Kjartansson G, Gislason D, Helgason H. Comparison of the oral and intravenous routes for treating asthma with methylprednisolone and theophylline. *Chest* 1988 Oct; 94 (4): 723-6 (評価 II-B)
 - 16) Edmonds ML, Camargo CA, Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (1): CD002308 (評価 I-B)
 - 17) Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (1): CD002178 (評価 I-A)
 - 18) Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (1): CD001740 (評価 I-A)
 - 19) Lee-Wong M, Dayrit FM, Kohli AR, Acquah S, Mayo PH. Comparison of high-dose inhaled flunisolide to systemic corticosteroids in severe adult asthma. *Chest.* 2002; 122: 1208-1213 (評価 I-B)
 - 20) Edmonds ML, Camargo CA Jr, Brenner BE, Rowe BH. Replacement of oral corticosteroids with inhaled corticosteroids in the treatment of acute asthma following emergency department discharge: a meta-analysis. *Chest.* 2002; 121 (6): 1798-1805 (評価 I-A)

4-2-4 ロイコトリエン拮抗薬

推奨：－救急外来でのロイコトリエン拮抗薬の併用は有効な場合がある。－
ステロイド薬との併用は有効であるが、その評価はさらに追試が必要である。また多剤との比較もまだ検討されていない。

科学的証拠

2001年以降の研究としてあらたな治療薬としてロイコトリエン拮抗薬の報告が散見されている。今回は、最も対象の多い無作為対照試験の論文を採用した。効果はあるが、今後さらに検討が必要である。

結論

救急外来でのロイコトリエン拮抗薬の併用は有効な場合がある。

ただし、併用をはじめさらに検討が必要である。

急性期における抗ロイコトリエン薬の使用

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
Ferreiraら 2001 ¹⁾	1) 20名 2) 成人 3) 喘息の急性発作を 対象	1) 救急外来受診モンテル カスト10mg (MK) と 偽薬 (PL) の検討。 無作為対照試験による 2) 0+6時間 3) 治療時間、症状、PEF	1) 治療時間MK=2.5 h vs PL= 2.9 h 2) PEF改善率MK=55% vs PL= 44% 3) MKでアミノフィリン使用率減 少 (p=0.03)	I B

- 1) Ferreira MB, Santos AS, Pregal AL, Michelena T, Alonso E, de Sousa AV, Pereira E, Palma-Carlos AG. Leukotriene receptor antagonists (Montelukast) in the treatment of asthma crisis : preliminary results of a double-blind placebo controlled randomized study. Allerg Immunol (Paris). 2001; 33: 315-318 (評価 I-B)

4-2-5 抗菌薬

推奨：一救急外来での抗菌薬の併用は有効な場合がある－
十分な対象試験はなく、今後の検討が必要である。

科学的証拠

2001年以降の研究としてあらたな治療薬としてコクランによるメタ解析で検討されている。その結果、一部で有効性を示してあるが、まだ十分な比較研究がなされていないこともあり、追加の検討が必要である。

結論

救急外来での抗菌薬の併用は有効な場合がある。
ただし、さらなる検討が必要である。

急性期における抗菌薬の使用

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
Grahamら 2001 ¹⁾	1)128文献 2)成人 3)喘息の急性発作 を対象	1)救急外来受診での抗菌 薬の評価。 RCTによる2文献のメ タ解析Cochrane Database 2)ND 3)治療時間、症状	1)抗菌薬の喘息発作時の併用治 療については有意な検討なし。	I C

- 1) Graham, V; Lasserson, TJ; Rowe, BH. Antibiotics for acute asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 1, 2003. CD00075320 (評価 I-C)

4-2-5 二相性陽圧換気法

推奨：一救急外来で重症喘息の患者管理にBiphasic PAP（二相性陽圧換気法）の使用は挿管率を低下させる—
症例数を増やし併用治療を含めた今後の検討が必要である。

科学的証拠

2001年以降の研究として、新たな治療薬としてメタ解析で検討されている。その結果、挿管を回避できる点では有効性を示してあるが、まだ十分な比較研究がなされていないこともあり、追加の検討が必要である。

結論

重症喘息の患者管理にBiphasic PAPの使用は挿管率を低下させる。
ただし、さらなる検討が必要である。

急性期におけるBiphasic PAP（BiPAP：二相性陽圧換気法）の使用

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
Holleyら 2001 ¹⁾	1) 35名 2) 成人 3) 喘息の急性発作を対象（補助呼吸）	1) 救急外来受診9500の検討。 無作為対照試験による12論文のメタ解析（19 BiPAP, 16 non-BiPAP） 2) 0+2時間 3) 入院率、症状、挿管率	1) non-BiPAP group (n=2) ではBiPAP group (n=1) と比較して挿管率が7.3%増加（95%信頼区間 = -22 to +45）。 2) 入院率や入院期間は差がない。	I A

- 1) Holley MT, Morrissey TK, Seaberg DC, Afessa B, Wears RL. Ethical dilemmas in a randomized trial of asthma treatment: can Bayesian statistical analysis explain the results? Acad Emerg Med. 2001; 8 (12): 1128-1135 (評価 I-A)

4-3 小児気管支喘息の管理と治療

はじめに

「小児気管支喘息の管理と治療」における科学的根拠となる共通の文献検索は次のとおりである。

文献検索はMEDLINEの1990年～2003年6月の間の，“ASTHMA”のキーワードで42,658件抽出し，その中からヒトを対象とした臨床研究でEBMの質の高い266件，及び医学中央雑誌の2001年1月～2003年6月の間の原著論文の中から研究デザインが「ランダム化比較試験」「比較臨床試験」，「メタアナリシス」のいずれかである21件を抽出し，計268件を対象とした。この268文献の中からPub Medの抄録を小児気管支喘息専門医以外のものが読み，動物実験，テーマ違い，10例以下の症例報告，レターやニュースを機械的に不採用とし，さらに責任者の西間が確認し日本で発売されていないもの，年齢層が合わないものを削除し，計122編に絞り込んだ。この122編の全文をとりよせ，それを項目別にキサンチンは小田嶋安平， β_2 刺激薬（附抗コリン薬）は松井猛彦，ステロイド薬は井上壽茂，抗アレルギー薬は近藤直実，ガイドライン関係を古庄巻史の各氏がそれぞれ担当した。それぞれの分野でMEDLINE, Pub Medになくとも有用と思われる文献は各担当者が追加した。

4-3-1 総論 —ガイドラインを中心に—

前文

小児気管支喘息は発作性に笛声喘鳴を伴う呼吸困難をくり返す疾病であり，発生した呼吸困難は自然ないし治療により軽快，治癒する。その病理像は気道の粘膜，筋層にわたる可逆性の狭窄性病変と，持続性の炎症とそれに基づく組織変化からなるものと考えられている。小児喘息の特徴はその90～95%がアトピー型であり，特にダニに対するIgE抗体を有するタイプであり，これは中高年喘息と大きく異なっている。また小児喘息の60%は2歳までに，80%は4歳までに発症し，12～13歳頃までにその70～80%が軽快して長期寛解の状態となるものが多い。このような背景にあって小児喘息の治療は，気道炎症を鎮静化する抗炎症薬による長期管理と，閉塞した気道を拡張する気管拡張薬による急性発作の治療に分けて考えられている。ダニなどの環境抗原を回避または除去することは喘息の発症や増悪の予防に重要である。抗炎症薬による適切な長期管理を行うには正確な喘息の診断と重症度の評価が必要である。診断と治療の遅れや過小評価は喘息を慢性化・重症化させ，喘息死の原因となる。また患者および患者家族と医師とのパートナーシップ，患者教育は喘息治療がうまく進行するかどうかの鍵を握っている。喘

息日誌による喘息症状の把握，ピークフロー（PEF）やスパイロメトリーによる呼吸機能の測定などは喘息の重症度判定，喘息の経過や予後の判定，長期管理の妥当性の評価などに有用である。以上に述べた小児喘息の管理と治療を徹底するために，わが国では「小児気管支喘息治療管理ガイドライン2002」が有用である。

推奨：小児喘息は成人喘息同様，「気道の慢性炎症性疾患である」との認識に基づき，診断や治療が行われるようになった。喘息を早期に診断し，正確にその重症度を判定し，抗炎症薬を中心とした治療と管理が必要である。喘息重症度に対する医師の過少評価や患者・家族の認識の甘さが喘息の治療成績や予後の改善を妨げている。小児喘息の正しい治療や管理を行うためには，ガイドラインのさらなる普及が望まれる。

科学的根拠

科学的論文検索はNational Library of Medicine（Advanced Medline Search）を情報源とした。過去4年間，「小児喘息の管理と治療」として223件が検索された。その中から特に必要と考えられる文献124件を選別し，最終的には10編の文献を検討した。

近年，各国において喘息治療・管理ガイドラインが次々に刊行されている。これらに共通するものは，「喘息は気道の炎症性疾患である」という認識に基づき喘息の診断が行われ，抗炎症薬を中心とした，重症度に応じた段階的薬物療法が行われるべきだとする考えである。わが国においても喘息ガイドラインは10年の歴史を持ち，小児喘息独自のものとしては日本小児アレルギー学会によって作成された「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002」が最も新しく，現時点での基本的治療指針がその中に示されている。従来ガイドラインの利用状況については1999年，2001年，2003年の3回にわたって全国規模のアンケート調査が行われた。その結果，ガイドラインの認知度および参考度は高く，専門医，非専門医を問わず，いずれも90%を超えていることが判明した¹⁾。

小児喘息の治療目標は，1) スポーツを含め日常生活を普通に行う，2) 昼夜を通じて症状がない，3) β_2 刺激薬の頓用が減少，または必要がない，4) 学校を欠席しない，5) 肺機能がほぼ正常，6) PEFが安定している，などである。このゴールに近づくためには，まず喘息症状の正確な把握と診断が必要であり，それに伴って的確に重症度を判定し，それに応じた抗炎症薬の選択が必要になる。軽症～中等症の喘息児で，比較的安定しているものでも

“夜間の覚醒”が約1/3にみられており，臨床症状として特記に値する²⁾。

諸外国においてもガイドラインに関して，その利用状況，治療成績，予後，経済効果に及ぼす影響などについて検討されている。ヨーロッパで行われた小児喘息についての調査³⁾では，喘息の治療目標に達しているものは全体の1/3に過ぎず，特に乳幼児での成績が悪く，重症度に合った抗炎症薬による治療が不十分であると結論している。またカナダにおける調査⁴⁾では，医師の治療は必ずしもガイドラインに順じておらず，喘息患者のコントロール率は43%（小児喘息に限ってみると24%）に過ぎない。この際，患者・家族側から見れば91%は

十分にコントロールされていると認識していた。コントロールの不十分な患者においては吸入ステロイド薬、短期作用性 β_2 刺激薬の意味をよく理解していない者が多かった。さらにPEFモニタリングが行われていた症例も少なかった（日本の小児科では専門医で57%、非専門医で36%がPEFモニタリングを行っている¹¹）。米国における低所得者層における調査⁵によれば、抗炎症薬の投与を受けている喘息児は全体の35%に過ぎず、中等度～重症の患児でさえ、吸入ステロイド薬による治療を受けているものはわずか15%であった。ガイドラインの経済効果に及ぼす影響についてもいくつかの報告^{6, 7}が見られる。米国、英国、オランダにおける調査では長期管理において吸入ステロイド薬を使用する場合および重症喘息患者の自己管理の面で明らかな経済効果が認められている。しかし抗原曝露の回避、軽症および中等症患者の自己管理、アレルギー専門の看護師の存在、長期用性型 β_2 刺激薬の使用、などの経済効果に及ぼす影響については今後の課題として残されている。また市中薬局における薬剤師による介入は、現在の段階では、小児喘息患者の治療成績に影響を及ぼすほどの効果は認められていない⁸。近年、コンピューターの普及に伴って、インターネットを使った患者教育も成果をあげている。すなわち、これによって喘息児・保護者の喘息の知識が豊富になり、喘息症状の軽減、救急外来受診回数の減少、また吸入ステロイド薬や β_2 刺激薬の使用量の減少が報告されている⁹。喘息ソーシャルワーカーによる患者および家族を含めた喘息教育は喘息児の症状と入院回数を有意に減少させている¹⁰。

以上の結果から、各国ともにガイドラインに沿った小児喘息の治療が行われてはいるものの、その成果はまだ十分には発揮されていない。特に抗炎症薬による治療が満足に行われていない点が共通している。喘息症状を減少させ、病院への緊急受診の減少させ、喘息児のQOLの向上させるためには医師のみならず、喘息の治療に関わる患者・家族、薬剤師、看護師、ソーシャルワーカー、学校や幼稚園・保育園関係者などに対する喘息の病態の認識、治療・管理についての教育の徹底が不可欠である。

結論

小児喘息の治療・管理の目的を達成するには、患者・家族に対する喘息の病態、治療・管理などについての教育が大切である。その教育を行う医療関係者は、ガイドラインに沿った喘息の病態生理、重症度、それに応じた抗炎症薬の選択、日常の管理などについての十分な理解が必要である。

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)	結果・考案	評価
古庄巻史 2002 ¹⁾	1) 2,614名 3) 小児科医	1) アンケート調査 2) 2001年6月～7月 3) ガイドラインの認知度、参考度、長期管理薬の使い方など調査	1) ガイドラインの認知度は専門医97%、非専門医80% 2) ガイドラインの参考度は専門医95%、非専門医91%	III B
Strunkら 2002 ²⁾	1) 1,041名 2) 8.9±2.1歳 3) 軽症～中等症の喘息児	1) 夜間の覚醒と重症度、PEF、アレルギー過敏性について調査したコホート研究 2) 1993～2001年の28日間 3) CAMPスタディの中での研究	1) 夜間覚醒は重症度に比例 2) 夜間覚醒の前後でPEF低下 3) 夜間覚醒の前後で気道過敏性亢進 4) 臨床的に安定している時期でも1/3の症例で夜間覚醒あり	II A
Kuehniら 2002 ³⁾	1) 572名 2) 4～16歳 3) スイス、ドイツの喘息児	1) 郵便によるアンケート調査 2) 1998年 3) 年齢別に治療・管理の状態調査	1) コントロールは18%で良好、33%で散発的発作、38%で不良 2) 年齢的には若年者ほど不良 3) 重症度に合った抗炎症薬が投与されていない (過少治療) 4) 目標には1/3しか達していない	II A
Chapmanら 2002 ⁴⁾	1) 801名 (成人) 200名 (小児) 2) 小児は4～15歳 3) カナダの喘息患者	1) ランダムダイヤル電話調査 2) 1999年9月～10月 3) ガイドラインに沿った治療が行われているかどうか	1) 全体の24%のみがコントロール良好、57%は不良 (このうちの48%はステロイド薬吸入の意味を理解していない) 2) 一般医師の77%は治療は適切と思っている 3) 目標が達せられていない	II A
Warmanら 2001 ⁵⁾	1) 220名 2) 2～12歳 3) 米国の低所得者層の喘息児	1) ランダムダイヤル電話調査 2) 1995年1月～1996年2月 3) 過去、地域の病院に入院した喘息児について、過去4週間の喘息症状、治療についての調査	1) 問欠型17%、軽症持続型27%、中等症～重症持続型56% 2) 全体の35%に抗炎症薬が投与 3) 中等症～重症持続型の15%のみに吸入ステロイド薬が投与 4) 抗炎症薬が投与されているものは家庭での管理も良かった	II A
Stergachisら 2002 ⁶⁾	1) 330名 2) 6～12歳 3) 米国の喘息児	1) ランダム化比較試験 2) 1998年1月より2年間 3) 18薬局では従来通りの、14薬局では薬剤師による喘息治療の指導を行う	1) 薬局での薬剤師の介入により患児の喘息症状、PEF値、QOLなどに影響はなかった 2) 両群での抗炎症薬の使用内容には差がなかった	II A

Krishnaら 2003 ⁹⁾	1)228名 2)7~17歳 3)米国の喘息児	1)ランダム化比較試験 2)1999年2月~2000年10月 3)介入群にはインターネットによる喘息自己管理法についての教育を行う 4)0日, 3か月, 6か月に検討	1)介入群で喘息の症状が有意に改善し, 救急受診も減少した 2)介入群で吸入ステロイド薬, β_2 刺激薬の使用が減少した 3)喘息に関する知識が親子ともに豊富になった	II A
Gergenら 1999 ¹⁰⁾	1)1,023名 2)5~11歳 3)中等症~重症の喘息児	1)無作為, 比較対照試験:喘息ソーシャルワーカーによる家族を入れた教育 2)12か月 3)2週毎の有症状日数	1)介入群では有症状日数は2.51日/2週(対照群は4.06日/2週) 2)介入群での入院日数は14.8%(対照群では18.9%) 3)教育の介入により喘息児の症状と入院を有意に減少させる	I A

■参考文献

- 1) 古庄巻史:小児気管支喘息治療の現状 —小児科医へのアンケート調査結果から—, 日本小児アレルギー学会誌2002; 16: 8-16 (評価 III-B)
- 2) Strunk RC, Sternberg AL, Bacharier LB, et al. Nocturnal awakening caused by asthma in children with mild-to-moderate asthma in childhood asthma management program. J Allergy Clin Immunol 2002; 110: 359-403 (評価 II-A)
- 3) Kuehni CE, Frey U. Age-related differences in perceived asthma control in childhood. Eur Respir J 2002; 20: 880-889 (評価 II-A)
- 4) Chapman KR, Ernst P, Grenville A, et al. Control of asthma in Canada: failure to achieve guideline targets. Can Respir J 2001; 8 Suppl A: 35A-40A (評価 II-A)
- 5) Warman KL, Silver EJ, Stein RE. Asthma symptoms, morbidity, and anti-inflammatory use in inner-city children. Pediatrics 2001; 108: 277-282 (評価 II-A)
- 6) Feenstra TL, Rutten-Van Molken MP, Jger JC, et al. Cost effectiveness of guideline advice for children with asthma: a literature review. Pediatr Pulmonol 2002; 34: 442-454
- 7) Piccoro LT, Potoski M, Talbert JC, et al. Asthma prevalence, cost, and adherence with expert guidelines on the utilization of health care services and costs in a state Medicaid population. Health Serv Res 2001; 36: 357-371
- 8) Stergachis A, Gardner JS, Anderson MT, et al. Improving pediatric asthma outcomes in the community setting: does pharmaceutical care make a difference? J Am Pharm Assoc (Wash) 2002; 42: 743-752 (評価 II-A)

- 9) Krishna S, Francisco BD, Balas EA, et al. Internet-enabled interactive multimedia asthma education program: a randomized trial. *Pediatrics* 2003; 111: 503-510 (評価 II-A)
- 10) Gergen PJ, Mitchell H, Kattan M, et al. A randomized clinical trial to reduce asthma morbidity among inner-city children: results of the National Cooperative Inner-City Asthma Study. *J Pediatrics* 1999; 135: 332-338 (評価 I-A)

4-3-2 キサンチン誘導体

前文

喘息治療薬は長期管理薬（controller）と発作治療薬（reliever）に分類されているが、キサンチン誘導体は、その両者に関与する重要な薬剤である。すなわち、テオフィリン徐放製剤は controller として喘息の長期管理に、テオフィリンのエチレンジアミン塩であるアミノフィリンとテオフィリンは reliever として発作治療に使用されている。前者の効果の相当部分は抗炎症作用であり、後者のそれは気管支拡張作用が主体である。

小児では特に低年齢層での吸入手技がうまくできないため、効果が不十分であったり、吸入療法が経口薬に比べてコンプライアンスが不良であったりすることから、徐放性テオフィリン薬の適用はかなり広い。日本小児アレルギー学会の「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2002」¹⁴によれば、喘息の長期管理として軽症持続型（ステップ2）以上の喘息児に対して吸入ステロイド薬にテオフィリン徐放製剤または、経口抗アレルギー薬、クロモリン（DSCG）のいずれかまたは併用が勧められている。また喘息発作に対しては中発作以上の治療としてアミノフィリンの点滴静注が勧められている。しかし、キサンチン誘導体は、その治療血中濃度域が狭く、かつそれが副作用を発現する中毒域と接近しているために、使用にあたっては十分な注意が必要である。特に小児においては薬物動態が年齢によって大きく異なること、テオフィリンクリアランスが感染症や発熱、その他の要因に影響を受けやすいことに留意しなければならない。副作用として中枢神経症状、消化器症状、循環器症状などがあるが、小児においては特にテオフィリン関連痙攣に注目しなければならない。なかでも乳幼児においては生理的にも痙攣が起りやすい時期であり、血中濃度が治療域であっても痙攣を誘発することがあるので細心の注意が必要である。いずれにせよキサンチン製剤の適正使用にあたっては薬物速度論の知識とTDM（Therapeutic Drug Monitoring；薬物濃度モニタリング）によって適切な投与を行うことが望ましい。

推奨：小児喘息の長期管理として、軽症持続型以上の重症度の喘息児に対しては、テオフィリン徐放製剤を内服するRTC（round the clock）療法を単独または他の治療法と併用して行うことを推奨する。喘息発作に対しては中発作以上のものにアミノフィリンの点滴静注を β_2 刺激薬吸入療法と併用して行うことを推奨する。これらの薬剤の使用にあたっては、副作用の発現を防止するために、投与量の設定に細心の注意が必要である。

科学的根拠

文献の検索法は、4-3のはじめの項に述べたとおりである。ここではその中から科学的根拠の質の高いキサンチン誘導体に関する論文22編を引用して述べる。

①長期管理におけるテオフィリンのRTC (round the clock) 療法

テオフィリン徐放製剤の投与量と最高血中濃度と最低血中濃度との関係を検討し、有効かつ安全な投与量を決定した研究²⁾によれば、血中濃度の平均値が $7.5 \mu\text{g/mL}$ 以下でピーク値が $10 \mu\text{g/mL}$ 以下となるような投与量は6か月～1歳未満で $6.2\sim 7.0\text{mg/kg/日}$ 、1歳以上2歳未満では $7.5\sim 8.2\text{mg/kg/日}$ となり、最近のガイドライン¹⁾で推奨されている投与量、1歳未満の初期投与量は $6\sim 8\text{mg/kg/日}$ 、1歳～2歳では $8\sim 10\text{mg/kg/日}$ が妥当であると考えられる。それ以降の年齢でも 10mg/kg/日 より開始し、血中濃度をモニタリングしながら投与量を調整する。

かつては有効かつ安全なテオフィリンの血中濃度は $10\sim 20 \mu\text{g/mL}$ とされていたが、最近のガイドラインによれば $5\sim 15 \mu\text{g/mL}$ を目標とすべき血中濃度としている¹⁾。この変更は $5 \mu\text{g/mL}$ 以上で気管支拡張効果が見られることがあり、また $5\sim 10 \mu\text{g/mL}$ の低濃度で抗炎症効果があるという報告に基づく³⁾。また $20 \mu\text{g/mL}$ 以下でも消化器症状を中心とした副作用が見られるが、 $20 \mu\text{g/mL}$ 以上では濃度依存的に副作用の頻度が増えるので $15 \mu\text{g/mL}$ を上限とするのは妥当な線である⁴⁾。テオフィリンのRTC (round the clock) 療法中には定常状態に達する5日以降にTDMを行って血中濃度の調整を行うのが理想的である。長期管理におけるテオフィリンのRTC (round the clock) 療法と他の薬剤との優劣を比較した報告も多数見られる。テオフィリン徐放製剤、テオフィリン速放製剤、トリメトキノールによる3群の二重盲検比較試験では、臨床面でも肺機能検査の面でも治療成績は徐放性テオフィリン群が有意に優れていた⁵⁾。テオフィリンと吸入性クロモグリク酸ナトリウムとの比較試験では、テオフィリン群の方が有意に無症状日数が多くなっている⁶⁾。また吸入ステロイド薬による治療との比較では両者とも対象になった軽症～中等症の喘息児の治療に有用であるが、症状改善率はステロイド薬の吸入がより強力であった。ただステロイド薬の吸入で一部の喘息児に成長抑制が見られたが、テオフィリン群の副作用は一過性であった⁷⁾。一方、吸入ステロイド単独 ($\text{BDP}400 \mu\text{g}$) 群と、低用量吸入ステロイド ($\text{BDP}100 \mu\text{g}$) にテオフィリンまたはロイコトリエン受容体拮抗薬 (ザフィルルカスト) の併用群との比較では有意差を認めなかった⁸⁾。

②喘息発作に対するアミノフィリンの静脈内投与

アミノフィリン 1mg/kg の投与で血中濃度がおおよそ $2 \mu\text{g/mL}$ 上昇することから、血中濃度 $10 \mu\text{g/mL}$ を目標に初期投与量を設定し、5%ブドウ糖または維持輸液に混じて、30分以上かけて点滴静注する。あらかじめテオフィリンが投与されていない場合は2～15歳で $4\sim 6\text{mg/kg}$ の投与が推奨されている。2歳未満の乳幼児ではキサンチン代謝の個体差が大きいため、血中濃度を測定しながら投与した方がよい。あらかじめテオフィリンが経口投与されている場合は、2歳以上であれば初期投与量を $3\sim 4\text{mg/kg}$ とする¹⁾。

これらの治療を行っても発作が軽快しないなら、入院管理の条件でアミノフィリンの持続点滴による維持療法に移る。血中濃度 $5\sim 15 \mu\text{g/mL}$ を目標に、2～15歳には $0.8\sim 1.0\text{mg/kg/時}$ の維

持量を投与する。投与量の設定はテオフィリンクリアランスによって左右されるが、クリアランスは個人差が大きいので、投与後12～24時間にTDMを施行し用量の調節を行った方がよい。2～15歳では、0.8～1.0mg/kg/時が適量となるが、この年齢層以降は緩やかにクリアランスが低下していくので、投与量は0.6～0.8mg/kg/時とする¹¹⁾。2歳未満ではテオフィリン代謝酵素である肝臓チトクロームP450の発達過程にあり、月齢とともにクリアランスの平均値は上昇していく。6か月未満の乳児は投与量の設定は困難である¹¹⁾。

急性発作時のアミノフィリン静注療法に関しては古くからその有効性を認めた報告が多い⁹⁾。サルブタモール吸入やエピネフリン注射を対照薬とした広範囲の比較試験において、アミノフィリン静注療法が特に優れていたとの証拠は得られていない。しかし β_2 刺激薬を併用することでよりその効果が増強される。喘息発作治療に吸入 β_2 刺激薬＋静注ステロイド薬を使用中の喘息児に対するアミノフィリン静注の併用効果は証明されていない¹⁰⁾。7つの臨床試験のメタアナライシスでは急性の学童期重症喘息において有意にFEV1、症状スコアを改善し、治療早期に検討すべきとしており¹¹⁾、重症重積発作の小児気管支喘息においてサルブタモール、イプラトロピウム、メチルプレドニゾロン静注にテオフィリンを追加すると喘息点数が有意に改善し、呼吸機能の回復を早めると報告されている¹²⁻¹⁴⁾。

③テオフィリンの血中濃度と副作用

テオフィリンの毒性は血中濃度に影響されることが多い。軽症の副作用は10 μ g/mL以下の血中濃度でも起こり得るが、重症で致死的な副作用は20 μ g/mL以下では稀である¹⁵⁾。1980年から1997年まで国内で報告された副作用症例はテオフィリン徐放製剤450例、576件、アミノフィリン注射薬109例、224件、合計559例、800件であった。このうち中枢神経症状（痙攣、頭痛、意識障害、振戦、昏睡など）41.6%、消化器症状（嘔気、嘔吐、腹痛など）22.0%、皮膚症状（発疹、薬疹、掻痒感）9.0%、循環器症状（頻脈、不整脈、期外収縮）8.5%であった¹⁶⁾。血中濃度が30 μ g/mL以上になることは慢性過量投与の例に多い（全体の88%）が、その94%に副作用が発生している。血中濃度25～50 μ g/mLの範囲で見ると、有症状は71%であり、50 μ g/mL以上になると副作用が頻発している¹⁷⁾。

テオフィリン投与中の痙攣をテオフィリン関連痙攣と称し、そのうちテオフィリン誘発痙攣は最も重視される副作用である。クリアランスに影響を及ぼす因子は様々であるが、小児ではそのほかに生理的に最も痙攣が起こりやすい時期であることに注目しなければならない¹⁸⁾。国内で報告のあったテオフィリン関連痙攣の症例はテオフィリン徐放製剤の使用時のもの82例、アミノフィリン注射薬使用時のもの53例、計135例であり、5歳以下が105例（77.8%）であった。痙攣時に血中濃度が測定されていたのは89例であり、血中濃度が15 μ g/mL以上で痙攣を起こした症例が50例（56.2%）であった。血中濃度が5 μ g/mL未満で痙攣が起こった症例5例はいずれも中枢神経症状の既往のあるもの¹⁹⁾であった。また、西日本を中心に79施設で行ったアンケー

ト調査で1998, 1999年の2年間における喘息患者数, 痙攣発現例数及び痙攣発現児の背景因子について調査を行ったところキサンチン系薬剤服用中の喘息患児での痙攣発現例数は127/53066例(0.24%), 非服用患児では27/7, 568例(0.34%)でありキサンチン系薬剤使用が痙攣発現頻度に影響を与えることはなく, 背景因子としてはキサンチン系薬剤服用の有無に関らず痙攣発現時に発熱を伴っているものが多かった²⁰⁾。

テオフィリンは肝臓で代謝されるが, その速さは個人差が大きく, 投与量が同じでも, 時にテオフィリン血中濃度が上昇して重篤な副作用を起こすことがある。特に小児科領域では先に述べたように, 年齢的要因を考慮しなくてはならない。またテオフィリンの代謝は肝障害による肝代謝の低下, あるいは肝代謝酵素に影響を及ぼす種々の薬物との相互作用によっても影響を受ける²¹⁾。クリアランスを低下させ, 副作用発現の危険性を増大させる薬物は多数あるが, 中でもマクロライド系抗生剤, ニューキノロン系抗生剤などは, 日常診療においてよく使われる薬剤だけに注意を要する。喘息児には抗アレルギー薬とテオフィリン薬を併用する機会が多いが, 抗ヒスタミン作用を持つ抗アレルギー薬との併用は易痙攣作用があるとして危険視するものもある。発熱およびウイルス性上気道炎の際にはクリアランスが低下するといわれており, 投与量を半量にした方がよい²²⁾。

結論

キサンチン誘導体の使用にあたっては, 徐放性テオフィリン薬のRTC (round the clock) 療法による長期管理にせよ, アミノフィリンの静脈内投与による急性発作の治療にせよ, その臨床効果を評価する一方で, 常に副作用のことを念頭に置くべきである。特に小児の場合はテオフィリンクリアランスは個人差が大きく, さらに発熱, ウイルス感染, 食事内容, 併用薬剤などの影響を受けやすい。中でも乳幼児に使用する場合は, 投与量には細心の注意を払うことが大切である。テオフィリンの有効かつ安全な投与を考えた場合, 目標血中濃度は10 μ g/mLに設定した方がよい。さらに可能な限りTDMによって投与量を補正していくことが望ましい。

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
藤井 2004 ²⁾	1) 180名 2) 3か月～6歳 3) 喘息患者	1) テオフィリンクリアランスから至適投与量を計算 2) 不明 3) テオフィリン血中濃度, クリアランス	1) テオフィリン徐放剤の投与量を下記のように設定 6か月～1歳: 6～8mg/kg/日 1歳～2歳: 8～10m/kg/日	II B

Sullivan 1994 ³⁾	1)23名 2)26歳(平均)： テオフィリン 群、2(平均) 7:コントロール 群 3)軽症喘息	1)軽症の気管支喘息に抗 原吸入 2)抗原吸入前6週 3)呼吸機能とブロンコス コピー、気管支生検	1)テオフィリン群で有意に気管 支のEG2陽性細胞の減少	II B
Milavetzら 1986 ⁴⁾	1)1,073名 2)1~73歳 3)5年間にテオフ ィリン血中濃度 を測定した患者	1)投与量調整計画の有用 性を評価するため、投 与必要量と血中濃度の 安定性について検討不 明 2)テオフィリン血中濃度	1)投与量調整計画を実施した症 例のうち、1回目の血中濃度測 定の段階で78%が10~20 μ g/mLの濃度域 2)血中濃度<10 μ g/mLでは副作 用無し、10~20 μ g/mLでは 8/296例、>20 μ g/mLでは 21/67例に副作用発現 3)投与必要量の平均値は 1~9歳:22mg/kg/日 9~12歳:20mg/kg/日 12~16歳:18mg/kg/日 16歳以上:13mg/kg/日	II B
西間ら 1981 ⁵⁾	1)181名 2)6~15歳 3)喘息患者	1)テオフィリン速放錠(T 群)3回(200~600mg) /日とテオフィリン徐放 性製剤(M群)2回 (200~600mg)/日とト リメトキノール3回(1 ~3mg)/日(I群)との 比較試験(二重盲検・ 偽薬対照) 2)1~2+3週 3)発作改善度、肺機能改 善度全般改善度、副作 用、有用度、肺機能	1)対象基準に適合した72例で、 発作改善度、肺機能改善度、 PEF、FEV _{1.0} 、全般改善度、有 用度でM群はI群より有意に改 善 2)副作用は全例ではM群はI群よ り件数が有意に多いが重篤な 物はなかった	I A
Hambletonら 1977 ⁶⁾	1)28名 2)6~15歳 3)薬物でコントロ ールされている 症例(1か月は ステロイド薬の 投与なし)	1)クロモグリク酸4回/日、 テオフィリン4回/日、 両薬併用の3群(二重盲 検・偽薬対照・交差) 2)1+12(=4週×3)週 3)症状、%PEF、肺機能、 副作用	1)平均血中濃度は16 μ g/mL(ピ ーク時)、全例10~20 μ g/mL 内 2)肺機能は3群間で有意差なし。 無症状日数の割合:クロモグ リク酸<テオフィリン群、併 用群 3)副作用は各群有意差なし。テ オフィリンの副作用は消化器 症状、中枢神経症状	I A

Tinkelmanら 1993 ⁷⁾	1) 195名 2) 6~16歳 3) 軽症~中等症	1) テオフィリン徐放剤2回/日 (血中濃度8~15 μ g/mLに調整) と吸入ステロイド薬84 μ g4回/日の比較 (二重盲検・偽薬対照・多施設) 2) 4+52週 3) 臨床症状, PEF, 追加治療, 医師・病院訪問回数, 仕事・学校の欠席, 副作用	1) テオフィリンと吸入ステロイド薬はともに軽症~中等症喘息治療に有用 2) 吸入ステロイド薬はテオフィリンより症状コントロールに要する追加気管支拡張薬・経口ステロイド薬が少ない 3) 副作用はテオフィリンが多い 4) 成長抑制が吸入ステロイド薬で見られる	I A
Dempseyら 2002 ⁸⁾	1) 24名 (他脱落4 二重盲検・対照・交差比較試験) 2) 39 \pm 3 (SE) 3) 軽症~中等症	1) 以下の3群で二重盲検交差比較a) BDP-HFA100 μ g/日2週+400 μ g/日2週b) BDP-HFA100 μ g/日2週+400 μ g/日2週とザフィルルカスト20mg 1日2回4週c) BDP-HFA100 μ g/日2週+400 μ g/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 使用回数, 症状)	1) 気道過敏性, FEF ₂₅₋₇₅ はBDP100 μ g+ザフィルルカスト群でベースラインおよびBDP100 μ gのみ群より有意に改善。BDP100 μ g+テオフィリンでベースラインより有意に改善, BDP100 μ gのみ群とは有意差なし。 2) PEF, 呼気中NOはBDP100 μ g+ザフィルルカスト群でベースラインおよびBDP100 μ gのみ群より有意に改善。BDP100 μ g+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 μ gのみ群とは効果に有意差なし。 4) 吸入ステロイド単独治療はファーストステップとして適切	II B
Carterら 1993 ⁹⁾	1) 21名 2) 5~18歳 3) 急性増悪	1) 喘息発作治療に β_2 刺激薬吸入+ステロイド薬静注を使用中の患者でアミノフィリン静注 (血中濃度10~20 μ g/mLに調整) 群 (AM群) または偽薬 (P群) の治療効果比較 (二重盲検・偽薬対照) 2) 36時間 3) 症状スコア, FEV _{1.0} , 副作用	1) 症状スコア, FEV _{1.0} , 副作用に有意差なし	I A