

Straussら 1994 ¹⁰⁾	1)31名 2)5~18歳 3)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)症状寛解まで 3)PEF、症状スコア、追加治療の頻度、入院日数、副作用	1)PEF、症状スコア、追加治療の頻度、入院日数に有意差なし 2)副作用発現件数がAM群で有意に増加	I A
Mitraら 2001 ¹¹⁾	1)7つの臨床試験のメタアナライシス 2)2~17歳 3)急性重症喘息にて入院の学童期喘息患者	1)吸入気管支拡張薬+全身性ステロイド使用中患者におけるアミノフィリンまたはプラセボの二重盲検試験のメタアナライシス 2)該当しない 3)肺機能、症状スコア、入院日数	1)アミノフィリンは投与6~8時間後のFEV _{1.0} 、症状スコアを有意に改善。 2)入院日数やネブライザーの必要回数は変化無し 3)アミノフィリン群で嘔吐が多い 4)アミノフィリンは急性重症発作での入院小児の治療に早期に検討すべき。	I B
Reamら 2001 ¹²⁾	1)23テオフィリン群24未使用群 2)13か月~17歳 3)重症重積喘息で小児ICU(PICU)で治療の患者	1)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での治療にテオフィリン追加(血中濃度12~17 μ g/mL)または未追加で効果比較 2)臨床喘息点数(CAS)、PICU治療期間 3)PICUc	1)CAS \leq 3達成までの時間がテオフィリン追加で有意に短縮された。 2)PICU治療期間、副作用に有意差無し 3)テオフィリンはサルブタモール、イプラトロピウム、メチルプレドニゾロン静注での治療をしている重症喘息患児で快復を早めた。	II B
Yungら 1998 ¹³⁾	1)163名 2)1~9歳 3)重症重積喘息	1)アルブテロール、イプラトロピウム、メチルプレドニゾロン静注での治療にテオフィリン追加(目標血中濃度14.5~20 μ g/mL)またはプラセボ追加で効果比較(二重盲検・偽薬対照) 2)重症重積喘息治療終了期間 3)入院期間、FEV _{1.0} % (予	1)アミノフィリン追加により6時間後のFEV _{1.0} %, PEF及び症状スコアが有意に改善。 2)アミノフィリン追加投与により最初の30時間、有意に高い酸素飽和度を示した。 3)副作用による投与中止率はアミノフィリン投与群で32%、プラセボ群で5%であった。 4)入院期間に有意差なし。 5)ICU治療期間に有意差はないが、アミノフィン群で挿管例	I A

		測値)、PEF、症状スコア、MMEF(最大中央呼気流量)	はなく、プラセボ群で5例認められた。	
Selfら 2002 ¹⁴⁾	1)11つの臨床試験 2)過去9報(小児7報、成人2報)、近年2報(小児) 3)重症重積発作呈している患者	1)全身性ステロイド及び β_2 刺激薬を使用中患者におけるアミノフィリンの追加効果(二重盲検、無作為化、プラセボコントロール試験) 2)該当しない 3)入院日数、FEV _{1.0} 、臨床スコア、吸入 β_2 刺激薬使用回数など	1)アミノフィリンの追加効果(プラセボ対照) 過去9報(無効:6報、有効:2報) 近年2報(無効:0報、有効:2報) 2)小児重症重積発作において、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アミノフィリン追加投与により予測値PEF%、臨床スコアが有意に改善 3)ICU治療で追加効果を得るには有効域上限付近15 μ g/mLを必要とする場合がある。	II B
高橋ら 1998 ¹⁵⁾	1)559名(800件) 2)不明 3)テオフィリン製剤を販売している2社の副作用報告	1)製薬企業が収集したテオフィリン製剤投与患者の副作用報告を集計解析 2)徐放剤:1984~1997年6月 注射剤:1980~1997年6月 3)発現部位別、剤型別等で集計	1)テオフィリン徐放剤450例576件、注射剤109例224件の副作用が発現 2)中枢神経症状333例41.6%消化器症状176例22.0%、過敏症72例9.0%、循環器系障害68例8.5%	II B
Powellら 1993 ¹⁶⁾	1)63名 2)1か月~17歳 3)3)1980~88年の入院患者でテオフィリン血中濃度24 μ g/mL以上の症例	1)テオフィリン血中濃度高値例の副作用集計解析 2)1980~1988年 3)副作用の有無、種類、血中濃度との関係	1)血中濃度25~50 μ g/mLの150例のうち無症状44例(29%) 2)血中濃度50 μ g/mL以上は副作用必発 3)頻脈(47%)、嘔吐(52%)は濃度依存的に発現 4)痙攣9例(元来神経学的に正常5例、血中濃度50 μ g/mL以上では5例中4例に発症) 5)126例の定期服用中患者のうち105例に副作用(原因不明)	II B

■参考文献

- 1) 古庄卷史, 西間三馨監修, 日本小児アレルギー学会編. 小児気管支喘息治療管理ガイドライン2002. 協和企画. 2002 (評価 II-A)
- 2) 藤井浩一, 今井孝成, 小田島安平. 乳幼児喘息患児のテオフィリン投与量と薬物動態について, 一特に低用量投与時と至適投与量の検討一. 日小ア誌18: 92-99, 2004 (No1) (評価 II-B)
- 3) Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffery P, Costello J. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* 1994; 343: 1006-8 (評価 II-B)
- 4) Milavetz G, Vaughan LM, Weinberger MM, et al. Evaluation of a scheme for establishing and maintaining dosage of theophylline in ambulatory patients with chronic asthma. *J Pediatr* 1986; 109: 351-354 (評価 II-B)
- 5) 西間三馨, 小松俊次郎, 須田正智ほか. 気管支喘息に対するMCI8019錠の効果, 塩酸トリメトキノールおよびテオフィリンを対照とした多施設二重盲検法による検討, 薬理と治療 1981; 9: 5029-5054 (評価 I-A)
- 6) Hambleton G, Weinberger M, Taylor J, et al. Comparison of cromoglycate and theophylline in controlling symptoms of chronic asthma. *Lancet* 1977; 1: 381-385 (評価 I-A)
- 7) Tinkelman DG, Reed CE, Nelson HS, et al. Aerosol beclomethazone dipropionate compared with theophylline as a primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children. *Pediatrics* 1993; 92: 64-77 (評価 I-A)
- 8) Dempsey OJ, Fowler SJ, Wilson A, Kennedy G, Lipworth BJ. Effect 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. *Chest* 2002; 122: 151-9 (評価 II-B)
- 9) Carter E, Cruz M, Chesrown S, et al. Efficacy of intravenously administered theophylline in Children hospitalized with severe asthma. *J Pediatr* 1993; 122: 470A76 (評価 I-A)
- 10) Strauss RE, Wertheim DL, Bonagura VR et al. Aminophylline therapy does not improve Outcome and increases adverse effects in children hospitalized with acute asthmatic exacerbations. *Pediatrics* 1994; 93: 205-210 (評価 A)
- 11) Mitra A, Bassler D, Ducharme FM. Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over 2 years using inhaled bronchodilators. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD001276 (評価 I-B)
- 12) Ream RS, Loftis LL, Albers GM, Becker BA, Lynch RE, Mink RB. Efficacy of IV theophylline in children with severe status asthmatics. *Chest* 2001; 119: 1480-8 (評価 II-B)
- 13) Yung M, South M.: Randomised Controlled Trial of Aminophylline for Severe Acute Asthma. *Arch. Dis. Child.* 1998; 79, 405-410 (評価 A)

- 14) Self TH, Redmond AM, Nguyen WT. Reassessment of theophylline use for severe asthma exacerbation: is it justified in critically ill hospitalized patients? *J Asthma*.2002; 39: 677-86 (評価 II-B)
- 15) Baker MD,. Theophylline toxicity in children.*J Pediatr*1986; 109: 538-542 (評価 II-B)
- 16) 高橋美枝, 橋本直幸. テオフィリン製剤の副作用報告. *日本小児臨床薬理学会誌*. 1998; 11: 2-6 (評価 II-B)
- 17) Powell EC, Reynolds SL, Rubenstein JS. Theophylline toxicity in children: a retrospective review.*Pediatr. Emerg Care* 1993; 9: 129-133 (評価 II-B)
- 18) DumDW, ParekhHU, et.al. Theophylline and status epilepticus in children. *Neuropediatrics* 1991; 22: 24-26 (評価 II-B)
- 19) 北林 耐, 小田嶋安平, 飯倉洋治. テオフィリンの副作用統計. *アレルギー・免疫*1999; 6: 1249-1253 (評価 II-B)
- 20) H. Odajima et al. Occurrence of Convulsion after Administration of Theophylline in a Large Japanese Pediatric Population with Asthma. 2003; 16: 163-173 (評価 II-B)
- 21) Upton RA. Pharmacokinetics interaction between theophylline and other medication (Part 1. *Clin Pharmacokinet* 1991; 6: 66-80 (評価 II-B)
- 22) American-Academy of Pediatrics. Precautions concerning the use of theophylline. *Pediatrics* 1992; 89: 781-783 (評価 II-B)

4-3-3 β_2 刺激薬

前文

根拠となる文献検索法は4-3のはじめの項に述べたとおりである。小児の6～18歳の年齢層に対する β_2 刺激薬に関するランダム・対照試験の文献はPub Medでの検索では限られたものになっている。小児で検索しても、対象に16～18歳の症例が一部含まれているに過ぎない、成人を主な対象とした論文が多数検索された。根拠の一部は、成人喘息の治験から類推せざるを得なかった。

それでも検索されない項目については、アレルギー関連和文学会誌を検索し、これで不十分な場合は和文非学会誌にその根拠を求めた。

2004年の改訂では、新たに明らかになった β_2 刺激薬に関する知見を加えた。

推奨：急性発作での病院での治療は、まず β_2 刺激薬のネブライザーによる吸入を行い、重症発作では同時に酸素の吸入を行う。家庭での急性発作に β_2 刺激薬定量式噴霧剤（MDI）を用いる場合は、適切な使用を周知させることが必要である。

科学的根拠

β_2 刺激薬は速効性があり、気管支平滑筋を弛緩させ、急性発作の第一選択薬である。吸入投与は、全身投与に比し速効性で吸入直後から効果が得られる、全身投与に比し少量で効果が得られる、副作用発現が少ない、という利点がある。

急性発作での病院での治療は、まず β_2 刺激薬のネブライザーによる吸入を行う。ネブライザーによる吸入 β_2 刺激薬吸入に反応しない、あるいは発作が持続する場合、アミノフィリン、ステロイド静脈内投与、補液など他の発作治療を追加する¹⁾。

重症発作では、 β_2 刺激薬吸入で、効果は得られても一過性で換気・血流比の不均衡の増大によって低酸素血症が却って悪化することもあり、酸素を同時に投与し、症例に応じ、他の発作治療を併用する。

救急室で β_2 刺激薬定量式噴霧剤（pMDI）に吸入補助器具を使用して頻回に吸入することによりネブライザーによる吸入と同等の効果が得られる²⁻⁵⁾。

β_2 刺激薬pMDIの吸入における各種吸入補助器具の優劣については、はっきりした差は得られていない⁶⁾。ネブライザーの吸入はマスクで吸入することが多いが、年長児ではマウスピースの使用も奨められるが⁷⁾、副作用発現頻度についての検討が必要である。

定量噴霧式吸入剤（pMDI）は、フロンガス（CFC）の廃止にともない、代替フロンガス（HFA）やドライパウダーが使用されるようになってきたが、成人では、それらの中で短時間作用性 β_2 刺激薬の吸入効果に大差はない^{8, 9)}が、HFAの方が急性増悪の経口ステロイド薬に必要性が小さくなるとの3つの報告がある⁹⁾。小児での比較試験は極めて限られており、それらでは差

を認めていない^{9, 10)}。

各種喘息ガイドライン間で、年齢別に推奨する吸入の剤型、吸入補助器具について差があり¹¹⁾、十分な根拠によってこれらが作成されていないことを反映している。

β_2 刺激薬定量式噴霧剤 (MDI) の病院外での頻回の使用は、適切な受診時期の遅れをもたらして喘息死の要因となる可能性があり¹²⁾、勧められない。

家庭での β_2 刺激薬MDIの使用にあたっては、喘息死を防ぐため、1) 過度依存・過信を来しやすく、これが喘息への安易な対応や発作時の適切な受診時期の遅れを来す要因になる可能性があること、2) 頓用薬であること、3) 使用回数の増加は対症療法が不十分で、慢性気道炎症に対する治療をステップ・アップする必要性を示唆していること、4) 思春期喘息では特に上記を来しやすいこと、5) 使用上の注意を徹底し用法・用量を守らせること、を医療関係者、患者、家族に周知させることが必要である¹⁾。わが国で小児への適応が設定されている β_2 刺激薬MDI はサルブタモールと塩酸プロカテロールである。

エピネフリン投与は、喘息発作時の小児での検討では β_2 刺激薬に比し改善効果が得られるということはなく¹³⁾、効果持続時間も短く、 α 作用、 β_1 作用による副作用リスクが高いため、アナフィラキシーや血管性浮腫では第一選択薬であるが、小児の喘息発作では慎重に投与する¹⁾。

結論

急性発作では、 β_2 刺激薬吸入は有効であるが効果には限界があり、十分な効果が得られない場合は、他の治療法を加えるか、治療の変更が必要である。

重症発作における β_2 刺激薬

推奨：重症喘息発作で、吸入 β_2 刺激薬吸入、アミノフィリンやステロイド静脈内投与、補液などに反応しない場合、イソプロテレノール持続吸入療法を試みるが、心・循環器系の副作用に注意が必要である。

科学的根拠

イソプロテレノールは、半減期が短く、 β_1 作用も強いが、サルブタモールより強い気管支平滑筋弛緩作用を有する薬剤である。

イソプロテレノール持続吸入療法は、わが国の小児の喘息ガイドラインの特色の一つで、急性発作時、他の発作治療薬に反応せず重症化する際に試みても有効で、重症発作による人工呼吸管理を減少させた、とされる。

臨床効果は用量依存性があり、呼吸不全に近い状態ではdl-体イソプロテレノール吸入液50mL (生食水500mLに溶解) を要することもあるが心・循環器系の重篤な副作用が出現するリスクも高くなり¹⁴⁾、多くは少量 (10mL以下)、時に中等量 (15~20mL) でコントロールが可能¹⁵⁾ である。

本療法にl-体イソプロテレノール注射液（プロタノールL®）をプロタノールL量：1mL/体重（kg）（生食水500mLに溶解），あるいは2～10mg程度を投与する方法¹⁶⁾も推奨されている。

l-体は活性型で，dl-体は活性型のl-体と不活性型のd-体が半量ずつ混合されたもので，活性の多くはl-体によってもたらされる。

l-体の量を同じにすると気管支拡張効果，副作用に差はない¹⁷⁾とされ，第33回日本小児アレルギー学会・ワークショップ：イソプロテレノール吸入療法（日小ア誌1996 4：306-313）で，2施設からdl-体のl-体を同量にして本療法行くと臨床効果，副作用に差を認めなかったと報告されたが，これに反対する意見¹⁸⁾もある。

呼吸不全に至る前に本療法を行えばイソプロテレノールが少量でも有効率が高く副作用出現率が低いが，l-体10mg程度でも心筋障害を呈した症例¹⁹⁾や，不整脈¹⁹⁾が報告されており，適応は，患者のリスクと利益に配慮し，慎重に判断すべきである。

本療法は，副作用を避けるため，十分酸素を投与し，ECG，SpO₂をモニタリング，血液ガス，血清CPK，GOT，LDH，Kをチェックし，呼吸不全への移行を注意しながら行うべきである。

結論

イソプロテレノール吸入療法は，急性発作時，他の発作治療薬に反応せず重症化する際に試みて有効であるが，心・循環器系の副作用もあり，慎重に行うべきである。

本療法について，適応，投与時期，投与薬剤，投与量について未だ意見の一致を見ていない。

長期管理におけるβ₂刺激薬

推奨：長期管理において，長時間作用性のβ₂刺激薬経口薬は，中等症持続型，重症持続型で連用し有効であるが，本剤のみではアレルギー性気道炎症は改善せず，抗気道炎症作用のある薬剤と併用し，発作がコントロールされたら頓用に切り換える。

科学的根拠

わが国で現在使用されているβ₂刺激薬は作用時間が比較的短い4～6時間のもの（短時間作用性）が多く，経口薬で塩酸ツロブテロール，塩酸プロカテロール，臭化水素酸フェノテロール，塩酸クレンブテロール，フマル酸ホルモテロール，塩酸マブテロールなどは比較的長時間作用性である。

長期管理薬としてのβ₂刺激薬は，気管支拡張作用が12時間以上持続する長時間作用性β₂刺激薬吸入薬（サルメテロール，フォルモテロール）2回投与が欧米のガイドラインでは採用されている。

β₂刺激薬経口薬による長期管理について，パンブテロール（我が国では未発売）は，非活性型テルブタリンで徐々に消化管から吸収され活性型に変換され24時間気管支拡張作用が持続す

る経口薬であるが、長時間作用性 β_2 刺激薬吸入薬サルメテロール1日2回と同等の効果が認められ、特に夜間発作のコントロールに有効である²⁰⁾。

一方、短期作用性 β_2 刺激薬吸入薬の1日4回の定期的吸入はかえって悪化することもあり、発作頓用薬としての使用が推奨される²¹⁾。

しかし、長時間作用性 β_2 刺激薬経口薬は、発作抑制作用は吸入ステロイド薬より劣り、気道過敏性を改善せず²²⁾、発作を抑制できても抗炎症作用がないことが示唆されている²³⁾。その使用に当たっては、抗気道炎症作用のある薬剤と併用し、発作がコントロールされたら β_2 刺激薬は頓用に切り換える。 β_2 刺激薬経口薬は局所投与による吸入 β_2 刺激薬に比し同等の気管支拡張作用を得るための薬剤量が多いため全身性の副作用が出やすく、速効性も劣る。一方、薬剤コンプライアンスが吸入薬より優れ、吸入薬に要する手技上の困難さがなく、過量投与や過信による適切な受診時期の遅れを来し難い、といった利点がある。

わが国で開発された β_2 刺激薬貼付薬の塩酸ツロブテロール・テープは、皮膚に貼付したテープから塩酸ツロブテロールを徐々に放出、同剤は皮膚から吸収され、気管支拡張作用を発現する。最高血中濃度には貼付8～12時間後に到達し、有効血中濃度は約24時間持続し、1日1回の貼付により発作がコントロールされる²⁴⁾。嘔吐を伴う咳嗽などで経口投与が困難な場合や就寝後の発作、早朝の発作などに1回投与で有用である²⁴⁾が、長期管理薬としての評価は未だ確立されていない。他の β_2 刺激薬経口薬との併用は注意を要する。

結論

β_2 刺激薬は連用し症状コントロールに有効であるが、本剤のみではアレルギー性気道炎症は改善せず、抗気道炎症作用のある薬剤と併用する事が必要である。 β_2 刺激薬貼付薬の長期管理薬としての評価は未だ確立されていない。 β_2 刺激薬は発作がコントロールされたら頓用に切り換える。

吸入長時間作用性 β_2 刺激薬

推奨：12歳以上の重症な小児喘息において、通常使用量（ベクロメタゾン換算400 μ g/日以下）の吸入ステロイド薬、抗アレルギー薬、徐放性テオフィリン薬を投与しても発作が抑制できない場合、長時間作用性吸入 β_2 刺激薬の併用を考慮しても良い。しかし、発作が十分抑制されたら、漫然と投与を継続せず、まず本剤の減量、中止をはかるべきである。

長時間作用性吸入 β_2 刺激薬には臨床的に抗炎症作用は期待できず、単独での定期吸入は避けるべきで、吸入ステロイド薬など他の抗炎症作用のある抗喘息薬と併用すべきである。

科学的根拠

わが国で上梓されている長時間作用性吸入 β_2 刺激薬（LABA）はサルメテロールであるが、サルブタモールに比べ、気管支拡張作用の効果の発現は遅く30分程度でサルブタモールと同程

度に達するが、効果持続時間は長く、長時間作用性（12時間以上）²⁵⁾である。

12歳以上の小児を含む成人喘息におけるサルメテロールの臨床効果は、短時間作用性吸入 β_2 刺激薬（SABA）の定期投与と比較し、肺機能や症状スコアが改善し、症状出現頻度、救急薬使用頻度が有意に減少する²⁵⁾。また、運動誘発喘息抑制作用がある²⁵⁾。

しかし、長期定期投与による急性増悪リスクへの影響については未だ十分な証拠を得ているとは言えない²⁵⁾。

年長児、成人比べ効果が劣り、4～16歳の軽症～中等症へのサルメテロール50 μ g \times 2/日は、サルブタモールより肺機能を改善する効果が期待できる²⁶⁾が、その程度は大きくなく、中等症から重症では救急薬使用頻度を有意に減少させるほどではない²⁷⁾。

幼児でのディスカスによるサルメテロール粉剤の吸入効果はサルメテロール定量噴霧式吸入剤、短時間作用性 β_2 刺激薬量噴霧式吸入剤と比較して有効であるとの証拠はない²⁸⁾。

軽症から中等症では、通常使用量の吸入ステロイド薬にサルメテロールを追加しても有意な改善は得られないが、吸入ステロイド薬が通常量を超えて必要な場合は、サルメテロールの追加によって吸入ステロイド薬の増量を避け、高用量の吸入ステロイド薬投与による副作用が避けられる可能性がある²⁹⁾。

小児における長時間作用性吸入 β_2 刺激薬の臨床効果については、一般的に推奨できるほどの証拠を得ているとは言えない³⁰⁾。

長時間作用性吸入 β_2 刺激薬には抗炎症効果はなく、抗炎症効果がある抗喘息薬と併用しないと増悪する可能性があり³⁰⁾、定期吸入で呼気NOが偽薬に比し増加すること³¹⁾や、 β_2 刺激薬への耐性発現が報告³¹⁾されている。

12歳以上成人でのランダム化、多施設、二重盲検試験では、サルメテロール粉剤と吸入ステロイド薬フルチカゾン粉剤、各々の合剤の比較試験では、合剤が有意に朝夕の肺機能や症状スコアを改善し、救急薬使用を減少させる³¹⁾。一方、サルメテロール粉剤と吸入ステロイド薬粉剤の合剤吸入と、単剤を同時に吸入した場合の効果に差は認められない³¹⁾。長時間作用性吸入 β_2 刺激薬と吸入ステロイド薬との合剤の吸入は長時間作用性吸入 β_2 刺激薬の単独使用を避け抗炎症薬の併用をはかり、薬剤コンプライアンスを改善する効果が期待できる。しかし、長時間作用性吸入 β_2 刺激薬の不要な投与を避け減量・中止をはかるといった観点からは推奨されない。

結論

乳幼児にサルメテロールの使用は勧められない。小児における長時間作用性吸入 β_2 刺激薬の臨床効果、位置づけについては、さらに検討が必要である。

β₂刺激薬

spacerなどについて

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 3) その他 (効果判定など)	結果	評価
Kerem E 1993 ²⁾	1) 33名 2) 6~14歳 3) 救急室受診喘息患者, %pred FEV _{1.0} (20~70%)	1) spacer装着MDI (アルブテロール又は偽薬) 吸入後ネブライザー (偽薬又はアルブテロール) と酸素吸入, 吸入薬量 (1:5) (二重盲検試験) 2) 吸入前から吸入後40分 3) 臨床症状, 呼吸数, Spo ₂ , FEV _{1.0}	1) 心拍数を除き有意差なし 2) 心拍数: ネブライザー増加, spacer装着MDI減少 (p<0.05) 3) β ₂ 刺激薬投与方法としてspacer装着MDIとネブライザーは同等の有効性を持つ	II B
Gazarianら 2001 ³⁾	1) 326名 (1997年) 247名 (1999年) 2) 小児 3) 軽~中等度発作	1) β ₂ 刺激薬のネブライザー吸入 (1997年) と spacer装着MDI (1999年) の比較 (後方視的研究) 2) 救急室受診から退院時まで 3) 入院率, 病院入院時間	病院入院期間, 急患室滞在時間で有意差はなく, spacer装着MDIによる吸入で同等の効果が得られる。 (ICU入院1997年5例, 1999年: 16例)	IV B
Delgadoら 2003 ⁴⁾	1) 85名 (ネブライザー) 83名 (spacer装着MDI) 2) 2~24か月 3) 喘鳴を呈する患児	1) ①アルブテロールのネブライザー吸入+偽薬 spacer装着MDI, ②生食 ネブライザー吸入+アルブテロールspacer装着MDI (ランダム・二重盲検・偽薬対照試験) 2) 20分毎吸入, 吸入前と治療10分後に評価 3) 入院率, Spo ₂ , 呼吸指数	治療前呼吸指数ネブライザー群 7.6>spacer群6.6 (p=0.02) 上記を修正して検定 spacer群の入院率有意に少ない (5%対20% p=0.05), Spo ₂ , 呼吸指数には差がなかった。 救急室での2歳以下の小児のでβ ₂ 刺激薬の吸入の際, spacerを装着MDIを用いても, 少なくともネブライザーの吸入と同等の効果が得られる。	II C
Amirav Iら 2001 ⁶⁾	1) 30名 2) 平均3.2歳 (5歳以下) 3) 喘息または喘鳴児	1) 4種のバルブ付きチャンバー AeroChamber®, Hans Rudolph®, Baby Haler®, Nebu Chamber® の比較試験 2) 4種のチャンバー装着吸	個人差 (24~48%) があるが, NebuChamber®は他のマスクよりその差が大きく2倍に及んでいた。装着指導をすると, 改善するが, その差はBabyHalerが最も小さかった。	III C

		入 3)装置内組み込み呼吸タ コグラフ AeroChamber, Hans Rudolphが最もよく密 封され, NebuChamber が最も密封がよくな った。		
Kishidaら 2002 ⁷⁾	1)18名 2)8~15歳 3)軽~中等度発作	1)サルブタモールをモー ターネブライザー (Pari Boy [®])でマスク 又はマウスピースで吸 入	%増加量 (マウスピース対マス クFEV _{1.0} 56.4±32.6% : 28.9± 19.1%, FVC 34.4±26.4% : 7.5±14.9%) マウスピースの使用可能であ れば, 重症発作ではマウス ピースの使用が望ましい	III B

エピネフリン投与について

Ruddyら 1986 ¹³⁾	1)35名 2)6~19歳 3)Wood score : 3 ~5 (4時間以内に β_2 刺激薬投与な し) 救急外来受診患 者	1) (二重盲検・ランダム 試験)メタプロテレノ ール吸入+生理食塩水 皮下, 生理食塩水吸 入+エピネフリン皮下 改善するまで15分毎3 回まで 2)Wood score, PEF, FEV _{1.0} , 血圧, 脈拍数, 呼吸数 3)皮下注射15分後および 帰宅後24~48時間	1)1回目の治療で両群有意に改 善, 2群間に有意差なし 2)2回目の治療を要した群では, メタプロテレノール吸入群が 呼吸数, 症状ともエピネフリン より有意に改善, 帰宅後発 作再燃はピネフリン群有意に 多い 3)副作用: 両群で差なし	II B
-------------------------------	---	--	--	---------

イソプロテレノール持続吸入療法

足立ら 1992 ¹⁶⁾	1)延32名 (脱落3) 2)2~18歳 3)アミノフィリン 持続点滴, ステ ロイド薬投与, β_2 刺激薬間歇投 与で悪化A群(発 作比較的早期), B群 (前呼吸不 全), C群 (呼吸 不全)	1)1体イソプロテレノール 持続吸入 (2~10mg/生 食水500mL) 2)臨床症状, Spo ₂ 3)呼吸困難消失まで	1)重症であるほど呼吸困難消失 に長時間を要する 2)著効群20例, 効果不十分9例 3)効果不十分例: 発作が重症, 低年齢が多い	III B
----------------------------	--	---	--	----------

大澤ら 1997 ¹⁷⁾	1) 患者群：喘息30例、健常成人13例 4) 喘息I-体0.2±2.8、dl-体10.5±2.5 健常成人18~32歳 3) 喘息患者：感染徴候のない吸入前%FEV _{1.0} 50%以下 健常成人：心肺疾患なし	1) 患者群：健常成人I体-イソプロテレノールの量を同一にしたI体-イソプロテレノール吸入群、dl体-イソプロテレノール吸入群 2) 患者：肺機能 健常人：心拍数 3) 吸入前後	1) 肺機能改善 患者群で%FEV _{1.0} は両群有意に改善、増加割合に有意差なし 2) 心拍数 健常成人でI体-イソプロテレノールdl体-イソプロテレノール、dl体-イソプロテレノールとも吸入後3分間、心拍数は有意に増加、増加の程度に差はなし	II B
----------------------------	--	--	--	---------

β₂刺激薬での長期管理について

Wallaertら 1999 ²⁰⁾	1) 117名 2) 20~70歳 3) 軽症~中等症	1) β ₂ 刺激薬の長時間作用性経口薬バンブテロール夜1回投与と長時間作用性吸入薬サルメテロール1日2回投与の効果比較（二重盲検・対照・多施設） 2) 患者自己記録（PEF、症状、治療、副作用） 3) 2+6週	1) 朝夕のPEFは両群とも有意に対照期間に比し改善 2) 夜の覚醒、昼の症状、発作時の救急薬使用も両群で改善 tremorの出現は両群とも少なく、効果に差はなかった。	II B
Taylorら 1998 ²¹⁾	1) 165名 2) 18~64歳 3) 軽症~中等症	1) サルブタモール400μg 1日4回、サルメテロール50μg 1日2回、pl偽薬（2センター、ランダム・二重盲検・交叉試験） 2) 臨床症状、PEF、発作治療回数、気道反応性 3) 4+24週を3回	1) 朝の平均PEFはサルメテロールは偽薬より増加するが、サルブタモールは増加しない。 2) 喘息スコアはサルメテロールは偽薬より改善するがサルブタモールは変化しない。 3) 大きな悪化で過ごす期間はサルブタモールは有意に偽薬より長い 4) サルブタモールは発作時頓用薬として用いるべきである	II B
Wempeら 1992 ¹³⁾	1) group 1： 8例（PEF変動≥15%）group 2： 9例（同<15%） 2) 18~40歳 3) 軽症、アレルギー-喘息	1) ブデソニド0.2mg 1日2回吸入+偽薬錠剤夜1回、偽薬吸入+バンブテロール、両者偽薬（ランダム・二重盲） 2) 症状、PEF、気道反応性・FEV _{1.0} 3) 2+4週	1) 両剤とも昼間より夜間の気道反応性を改善、日差変動を小さくした。 2) バンブテロールはブデソニドと異なり、FEV _{1.0} の変動を小さくするが、平均FEV _{1.0} 、平均PC ₂₀ は改善しなかった 3) 両剤は夜間症状を改善するが	II B

			ブデソニドの方が効果は大きかった	
Wempeら 1992 ²²⁾	1) group 1 : 8例 : PEF 日内変動 15%以上, group 2 : 9例 : 同15% 以下 2) 18~40歳 3) アレルギー性喘息	1) β_2 刺激薬の長時間作用 性経口薬バンブテロ ール, 吸入ステロイド薬 ブデソニド0.4mg 1日2 回吸入, placebo (ランダム・盲検・交 叉試験) 2) 末梢血Eo数, ECP, NCA, 肺機能, 気道過 敏性 3) 2+4週	1) group1の方がEo数多い傾向 (有意差なし), 夜間にEo数が 最も多くなる 2) ブデソニドは有意にEo数, ECP値を低下させるが, バン ブテロールにこの作用はない. 3) ECP, NCAに日内変動はない	II B
馬場 実ら 1995 ²⁴⁾	1) 138名 2) 6か月~15歳 3) 軽症・中等症	1) 塩酸ツロブテロールド ライシロップ1日2回と 貼付剤1日1回, placebo (ランダム・二重盲検・ 多施設) 2) 臨床症状, 肺機能 3) 1+2週	1) 全般改善度: 両群に有意差な し 2) PEF: 朝, 夜両群有意に改善, 群間有意差なし	II B

長時間作用型 β_2 刺激薬 (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 3) その他 (効果判定など)	結果・考按・副作用	評価
Lenneyら 1995 ²⁶⁾	1) 847名 2) 4~16歳 3) 吸入 β_2 刺激薬が 必要な軽症から 中等症の小児喘息 息児	1) ①サルメテロール25 μ g ×2回/日 ②サルメテ ロール50 μ g×2回/日 ③サ ルブタモール200 μ g× 2回/日 (ランダム・平行試 験・二重盲検・多施設) 2) 2週+3か月 (12か月継 続) 3) 肺機能, 臨床症状	3か月後: 朝夕PEF②群>③群 (P< 0.001) 朝PEF②群>①群 (P=0.017) 夕PEF①群=②群 肺機能の改善は12か月持続 ③群は有意に夜間無症状 (p< 0.01), 救急薬無使用日 (p=0.01) が多かった。 12か月間で, 発作の急性増悪の 起こる頻度は変わらなかった。 上記から, 軽症から中等症の小 児喘息息児では, サルメテロ ール50 μ g×2回/日が適切と考えら れる。	II B

Byrnes Cら 2000 ²⁷⁾	1) 45名 2) 5～14歳 3) BDP400 μ g以上必要、可逆性気流制限があり(中等～重症)	1) 3種類の治療期間 ①サルメテロール50 μ g \times 2/日②サルメテロール100 μ g \times 2/日③サルブタモール200 \times 4/日Diskhaler(二重盲検・交叉試験) 2) 2週+4週 \times 3 3) FEV _{1.0} 、PEF、気道過敏性試験(Histamin)、救急薬使用頻度	朝のPEF平均値、%PEF平均値はサルブタモールに比し、サルメテロール50 μ gは有意(p<0.05)に改善、サルメテロール50 μ gと100 μ gの間に差はなかった。夕のPEF平均値、FEV _{1.0} は差がなかった。 気道過敏性試験は3群で差がなかった。 救急薬の使用頻度は3群とも減少したが、その程度は差がなかった。	II B
Ortiz Gら 2002 ²⁸⁾	1) 10名 2) 2～5歳 3) 喘息児	1) (偽薬・ランダム・交叉試験) ①アルブテロールMDI 200 μ g (spacer) + 偽薬②サルメテロールMDI 50 μ g (spacer) 又は50 μ g (Discus) 2) 1週+1週 3) Jaeger Master Screen Impulse Oscillometry System	2～5歳では、サルメテロールDiscusはMDIや年長児、成人に比べ、明らかに効果が落ちる。(吸入後5, 30, 60, 360, 540分後偽薬9.6, 10.1, 5.1, 6.1p=0.36対base line, アルブテロール32.7, 53.9, 47.3, 18.1, p<0.01すべての時点, サルメテロールMDI 16, 28.9, 32.7, 34.6, 31.2, p<0.05 60, 360, 540分, サルメテロールDiscus 16.4, 16.9, 27.8, 28.6, 33.8 p<0.05 540分のみ)	II C
Verberne AAら 1998 ²⁹⁾	1) 177名 2) 6～16歳 3) 軽症～中等症	1) 導入期間BDP400 μ g ①サルメテロール50 μ g \times 2回+BDP400 μ g, ②BDP800 μ g, ③偽薬+BDP400 μ g(ランダム・二重盲検・平行試験) 2) 6週+54週+2週 3) 肺機能(FEV _{1.0})、気道過敏性(メサコリンPD ₂₀)、臨床症状	1年後、FEV _{1.0} 、PD ₂₀ 、症状スコア、急性増悪率は3群の間で改善に有意差はなかった。但し、最初の数か月のみサルメテロール群のPEFがわずかによかった。 %予測FEV _{1.0} 平均変化率: ①4.3%②5.8%③4.3% 気道過敏性変化率: ①0.60②1.30③0.80 成長はBDP800 μ gで有意に遅延した。	II C
Bisgaard H 2000 ³⁰⁾	1) 30論文のメタ分析 2) 小児 3) 小児喘息	1) サルメテロールとフォルモテロールのランダム・二重盲検・対照試験	単回投与で、長時間作用性 β_2 刺激薬(LABA)は12時間以上の気管支拡張、運動誘発喘息抑制効果がある。 フォルモテロールはサルブタモールと同じ気管支拡張効果の立ち上がり時間であるが、サルメテロールは立ち上がりが遅い。 LABAを常用すると β_2 刺激薬に対	I D

			<p>する部分的耐性を生じる。 LABAの定期使用で肺機能の改善、EIA予防効果が得られるが、臨床的有意性の程度は小さい。 LABAは気管支喘息拡張効果を認めるが、抗炎症効果はなく、抗炎症効果がある抗喘息薬と併用しないと増悪する可能性がある。 単独使用は勧められず、通常の追加治療としての一般的な使用も支持できない。</p>	
Buchvald Fら 2003 ³¹⁾	<p>1)22名 2)6~15歳 3)ブデゾニド400 μg/日でも呼気 NO高値で肺機 能正常</p>	<p>1)①モンテルカスト②サルメテロール③偽薬 吸入ステロイド薬への追加投与効果 (ランダム・二重盲検・二重偽薬・交叉試験) 2)2週×3 3)肺機能、呼気NO</p>	<p>呼気NO：幾何平均値②群20ppb (>①群, p=0.002) ②群15ppb ①群15ppb FEV_{1.0}：②群2.63>③群2.48=①群2.57</p>	II C
Van den Berg ら 2000 ³²⁾	<p>1)257名 2)4~11歳 3)BDP400~500 μgまたはフルチカゾン200~250μgが必要</p>	<p>1)サルメテロール50μg×2/日+フルチカゾン100μg×2/日 (①合剤群②別々に吸入) (多施設・ランダム・二重盲検・平行試験) 2)12週 3)PEF、救急薬使用頻度、症状スコア</p>	<p>両群間で有意差なし。</p>	II C

■参考文献

- 1) 古庄巻史, 西間三馨監修: 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2000. 協和企画, 東京, 2000, pp.30-48. (評価 VI-A)
- 2) Kerem E, Levison H, Schuh S et al: Efficacy of albuterol administered by nebulizer versus spacer device in children with acute asthma. J Pediatr 1993; 123: 313-7. (評価 II-B)
- 3) Gazarian M, Henry RL, Wales SR et al.: Evaluating the effectiveness of evidence-based guidelines for the use of spacer devices in children with acute asthma. Med J Aust. 2001 16; 174: 394-7 (評価 IV-B)
- 4) Delgado A, Chou KJ, Silver EJ et al.: Nebulizers vs metered-dose inhalers with spacers for bronchodilator therapy to treat wheezing in children aged 2 to 24 months in a pediatric

- emergency department. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003; 157: 76-80. (評価 II-C)
- 5) Cates CJ, Rowe BH, Bara A: Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (2): CD000052 (評価 I-C)
 - 6) Amirav I, Newhouse MT: Aerosol therapy with valved holding chambers in young children: importance of the facemask seal. Pediatrics. 2001; 108: 389-94. (評価 III-C)
 - 7) Kishida M, Suzuki I, Kabayama H, Koshibu T et al.: Mouthpiece versus facemask for delivery of nebulized salbutamol in exacerbated childhood asthma. J Asthma. 2002; 39: 337-9. (評価 III-B)
 - 8) Ram FS, Wright J, Brocklebank D et al.: Systematic review of clinical effectiveness of pressurised metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering beta (2) agonists bronchodilators in asthma. BMJ. 2001; 20; 323 (7318): 901-5. (評価 I-C)
 - 9) Ram FSF, Brocklebank DM, White J et al.: Pressurised metered dose inhaler versus all other hand-held inhaler devices beta-2 agonist bronchodilators for non-acute asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (1): CD000052. (評価 I-C)
 - 10) Peters J, Stevenson M, Beverley C et al.: The clinical effectiveness and cost-effectiveness of inhaler devices used in the routine management of chronic asthma in older children: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2002; 6 (5): 1-167 (評価 I-C)
 - 11) Brocklebank DM, Ram F, Wright J et al: Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. Health Technol Assess. 2001; 5 (26): 1-149 (評価 I-C)
 - 12) 日本小児アレルギー学会・喘息死委員会: 日本小児アレルギー学会・喘息死委員会レポート '96. 日小ア誌, 1997; 11: 317-327. (評価 VI-A)
 - 13) Ruddy RM, Kolski G, Scccarpa N et al.: Aerosolized metaproterenol compared to subcutaneous epinephrine in the emergency treatment of acute childhood asthma. Pediatr Pulmonol 1986; 2: 230-236. (評価 II-B)
 - 14) 高増哲也, 栗原和幸, 五藤和子, 猪又直子: 小児気管支喘息発作に対するdl体イソプロテレノール持続吸入療法 I. アスプールの大量持続吸入療法. アレルギー, 1998; 47: 504-510. (評価 III-B)
 - 15) 高増哲也, 栗原和幸, 五藤和子, 猪又直子: 小児気管支喘息発作に対するdl体イソプロテレノール持続吸入療法 II. アスプールの少量持続吸入療法ー大量療法との比較. アレルギー, 1998; 47: 573-581. (評価 III-B)
 - 16) 足立雄一, 吉住 昭, 五十嵐隆夫ら: 小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレノール持続吸入療法, 発作の重症度による効果の差の検討 (早期実施の試み). アレルギー,

- 1992; 41: 654-661. (評価 III-B)
- 17) 大澤正彦, 小田嶋 博, 津田恵次郎, 梅野英輔ら: イソプロテレノール持続吸入療法についての検討, 第2報, l-isoproterenolとdl-isoproterenolにおける気管支拡張作用と心拍数増加作用の比較. 日小ア誌1997; 11: 81-85. (評価 II-B)
 - 18) 三好麻里, 足立佳代, 櫻井 隆, 児玉荘一: l体イソプロテレノール持続吸入療法中に心筋障害, うっ血性心不全を呈した3歳幼児例. 日小ア誌, 1999; 13(2): 51-58. (評価 V-D)
 - 19) 野々村和男, 島田司巳: イソプロテレノール持続吸入療法中に頻拍性不整脈を認めた重症気管支喘息の1例. 1995; 日小ア誌7: 230-231. (評価 V-D)
 - 20) Wallaert B, Brun P, Ostinelli J, Murciano D and the french bambuterol study group. A comparison of two long-acting β -agonists, oral bambuterol and inhaled salmeterol, in the treatment moderate to severe asthmatic patients with noctual symptoms. *Respir Med* 1999 93: 33-38. (評価 II-B)
 - 21) Taylor DR, Town GI, Herbison GP et al: Asthma control during long-term treatment with regular inhaled salbutamol and salmeterol. *Thorax* 1998 53: 744-52. (評価 II-B)
 - 22) Wempe JB, Tammeling EP, Postma DS et al: Effects of budesonide and bambuterol on circadian variation of airway responsiveness and nocturnal symptoms of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1992; 90: 349-57. (評価 II-B)
 - 23) Wempe JB, Tammeling EP, Koeter GH et al: Blood eosinophil numbers and activity during 24 hours: effects of treatment with budesonide and bambuterol. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 757-65. (評価 II-B)
 - 24) 馬場 実, 三河春樹, 中島光好: 小児気管支喘息に対するHN-078 (Tulobuterol貼付剤) の臨床的検討—塩酸ツロブテロールドライシロップとの二重盲検比較. *小児科診療* 1995 58: 1316-1333. (評価 II-B)
 - 25) Walters EH, Walters JA, Gibson PW: Regular treatment with long acting beta agonists versus daily regular treatment with short acting beta agonists in adults and children with stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (4): CD003901 (評価 I-A)
 - 26) Lenney W, Pedersen S, Boner AL et al.: Efficacy and safety of salmeterol in childhood asthma. *Eur J Pediatr*. 1995; 154: 983-90 (評価 II-B)
 - 27) Byrnes C, Shrewsbury S, Barnes PJ, Bush A: Salmeterol in paediatric asthma. *Thorax*. 2000; 55 (9): 780-4 (評価 II-B)
 - 28) Ortiz G, Menendez R: The effects of inhaled albuterol and salmeterol in 2- to 5-year-old asthmatic children as measured by impulse oscillometry. *J Asthma*. 2002; 39: 531-6 (評価 II-C)
 - 29) Verberne AA, Frost C, Duiverman EJ, Grol MH et al.: Addition of salmeterol versus doubling

- the dose of beclomethasone in children with asthma. The Dutch Asthma Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 ; 158: 213-9 (評価 II-C)
- 30) Bisgaard H.: Long-acting beta (2) -agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol.* 2000; 29: 221-34. (評価 II-D)
- 31) Buchvald F, Bisgaard H.: Comparisons of the complementary effect on exhaled nitric oxide of salmeterol vs montelukast in asthmatic children taking regular inhaled budesonide. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91: 309-13. (評価 II-C)
- 32) Kavuru M, Melamed J, Gross G et al.: 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 Pt 1): 1108-16. (評価 II-B)
- 33) Van den Berg NJ, Ossip MS, Hederos CA et al.: Salmeterol/fluticasone propionate (50/100 microg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2000; 30: 97-105 (評価 II-C)

附 抗コリン薬

前文

小児の急性重症発作に対し、抗コリン薬吸入液を β_2 刺激薬吸入液に併用すると有効とする報告が散見され、GINAにも記載されているが、わが国では上梓されておらず、使用経験がない。

科学的根拠

吸入抗コリン薬は気道のコリン作動性神経でアセチルコリンの遊離を抑制し、迷走神経による気管支喘息平滑筋の緊張を抑制、弛緩させ、気管支喘息拡張作用を発揮する。

吸入抗コリン薬は β_2 刺激薬吸入薬に比し、気管支拡張作用は弱く、効果発現もやや遅いが、持続時間はやや長く、副作用が少ない。

発作時に β_2 刺激薬吸入薬と併用して相加作用が期待できるとされるが、その臨床効果は、学童以上の小児の重症例に多数回吸入することによって得られるが¹⁾、発作入院でも必ずしも有効とはいえず^{2, 3)}、乳幼児では有効ではなく³⁾、年長児でも必ずしも大きな効果は認められず³⁾、小～中発作での効果は明らかでない¹⁾。急性発作時の β_2 刺激薬吸入薬使用量の手控え効果が期待できるかもしれない⁴⁾。

結論

抗コリン薬吸入液は、小児では、学童の重症発作時、 β_2 刺激薬吸入薬への併用薬剤の選択肢の一つとなるが、適応と使用法、有用性についてはさらに検討が必要で、小～中発作での有効性は明らかでない。

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 3) その他 (効果判定など)	結果・考按・副作用	評価
Plotnick LHら 2004 ¹⁾	1) 8論文 (40論文) 2) 18か月～17歳 3) β_2 刺激薬単独と β_2 刺激薬 + ipratropium bromideの比較	1) systematic review 2) 投与開始後3時間 3) 入退院、肺機能	ipratropium bromide併用の単回投与では発作入院を減少させないが、肺機能は吸入後60分と120分で有意に改善。 複数回投与で、入院率を減少させる。 ipratropium bromideの単回投与は軽～中等症の発作でも有効ではないが、多数回の β_2 刺激薬との併用投与で1/12減少させる。し	I B

			かし有効性は、学童の重症発作に対してのみであり、軽～中等症の発作に対する有効性は明らかでない。	
Goggin Nら 2001 ²⁾	1) 80名 2) 1～18歳 3) 発作入院	1) ランダム・二重盲検 ipratropium bromide 250mgネブライザー追加併用, 1～18歳 2) 36時間 3) ①臨床スコア②PEF, Spo ₂ , 投与薬剂量, 入院期間	臨床スコアに有意差なし。 投与薬剂量, PEF, Spo ₂ , などにも有意差を認めない。	II C
Craven Dら 2001 ³⁾	1) 210名 2) 1～18歳 3) 発作入院	1) ランダム・二重盲検 ipratropium bromide 250mgネブライザー追加併用 1～18歳 3) 入院期間, 追加治療, 治療パス	6歳以下: 有意差なし 6歳以上: 病院入院期間 (p=0.03), 治療パスの進行 (P=0.02) に有意差 しかし, placeboとの群間の補正を加えると, 上記も有意差なくなる。 発作重積状態の入院治療に ipratropium bromide吸入の有用性認められない。	II C
Coskun Sら 2001 ⁴⁾	1) 43名 2) 4～15歳 3) 中等～重症発作	1) ランダム・二重盲検 ① salbutamol 0.15mg/kg, 20分毎0.1mg/kg 2回, ②0.075mg/kg+ ipratropium bromide 250mg, 吸入3回 2) 3回目の吸入終了 3) ECG, Spo ₂ , PEF, 呼吸困難スコア	治療後のSpo ₂ , 呼吸困難スコアに有意差はなかったが, 低用量 salbutamol ipratropium bromide 併用群の方が有意 (<0.05) に QTdが小さく, 心リズム障害を予防するにはsalbutamol低用量に ipratropium bromideの併用が奨められる。 salbutamolを常用量にして ipratropium bromide併用したときのQTdに関する有効性は示されていない。	II B

■参考文献

- 1) Plotnick LH, Ducharme FM.: Combined inhaled anticholinergics and beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1, 2004. (評価 I-B)
- 2) Goggin N, Macarthur C, Parkin PC.: Randomized trial of the addition of ipratropium bromide to albuterol and corticosteroid therapy in children hospitalized because of an acute asthma