

第5章 QOL（生活/生命の質）

近年、喘息症例の管理においても、他の慢性疾患と同様に患者のquality of life（QOL）の評価が重要視されている。QOLはGlobal Initiative for Asthma¹⁾によれば、全般的な健康の良好さ（general well-being）を意味し、喘息の障害の程度（morbidity）の評価に有用とされる概念である。QOLの評価は、患者のライフスタイルに関連して総合的な機能や良好な生活状況を評価するための、広汎な肉体的、心理的パラメーターを含む質問表を用いて行われる。

質問表は、信頼性や妥当性が高く、疫学的調査にも臨床研究にも簡便に使用できるものでなければならない。しかし、健康の良好さ（well-being）を正確に評価する理想的方法は、今のところはない。また、従来のQOL評価スケールは、ごく一般的な疾患非特異的評価法か、そうでなければ、喘息およびCOPD患者専用のものに分かれている。

国際的には、従来136項目からなるSickness Impact Profile²⁾のような全身健康調査表が使用されていたが、現在は45項目のNottingham Health ProfileやSF-36 Health Status Questionnaire⁴⁾などが広く用いられており、調査表としての妥当性が証明されている。SF-36を用いて、重症度の異なった喘息患者について調査した結果では、ほとんどの項目で重症度と相関しており、それを用いて異なる集団との比較が可能であることが示唆されている。喘息専用で作られたQOLスケールには、Asthma Quality of Life Questionnaire（AQLQ）⁵⁾やLiving With Asthma Questionnaire（LWAQ）⁶⁾などがあり、それぞれ喘息に特有の質問項目が含まれ、欧米を中心に臨床での調査や薬剤治験に使用されている。それらの調査では、対象患者の生理学的諸指標とhealth related QOLは必ずしも一致せず、独立した指標であることが指摘されている。

また、小児喘息についての調査表には、Asthma Symptoms and Disability Questionnaire, Childhood Asthma Questionnaire, Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire（PAQLQ）などがあり⁷⁾、親あるいは患児が記入する方式となっている。しかし一般に通用するコンセンサスが得られた調査表はなく、また患児自身が記入するものでは特に10歳以下の小児は自分自身の生活についての理解や複雑な出来事を理解した上で判断や評価することについてかなり個人差があり、どの程度できるかについても推測し難い面もある。

本項では、evidence-based medicineの観点から、吸入ステロイド薬やロイコトリエン拮抗薬に代表される長期管理薬がQOLに与える影響に関して、プラセボを対照として行われた検討結果を解析して述べる。

推奨：適切な用量の吸入ステロイド薬、ロイコトリエン拮抗薬、長時間作用性 β_2 刺激薬吸入薬およびモノクローナル抗IgE抗体による治療はQOLを改善させる。

科学的証拠

1) 吸入ステロイド薬 (表5-1)

吸入ステロイド薬がQOLを改善させるとした論文は13編あり、相互の比較試験が含まれるため、ベクロメタゾン (BDP) のフロン製剤が4編⁸⁻¹¹⁾、代替フロン製剤が2編^{11, 12)}、フルチカゾン (FP) が6編¹²⁻¹⁷⁾、ブデソニド (BUD) が3編¹⁸⁻²⁰⁾であった。それらによると、吸入ステロイド薬の12~52週間投与は、プラセボ投与に比べて喘息患者のQOLを有意に改善することが示されている。また、ロイコトリエン拮抗薬のモンテルカスト (10mg/日) との比較では、BDP (400 μ g/日) は肺機能や喘息症状を有意に改善したが、QOLでは有意差を認めなかったと報告⁹⁾されているが、FP-MDI (88 μ g \times 2/日) は肺機能や喘息症状を有意に改善すると共にAQLQも有意に改善したと報告¹⁷⁾されている。また、BDP (400 μ g/日) 投与は、気管支拡張薬投与と比べFEV_{1.0}を有意に改善したが、QOLを有意には改善しなかったとする報告²¹⁾も過去には存在する。

以上より、吸入ステロイド薬は喘息患者のQOLを有意に改善すること、また、肺機能や喘息症状の改善に比べQOLの改善はより起こり難いことが示唆されている。

表5-1 吸入ステロイド薬とQOL

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・考察	評価
Maloら 1996 ⁸⁾	1) 32名 2) 20~60歳 3) 職業喘息患者	1) BDP 1,000 μ g/日, プラセボの二重盲検, クロスオーバー 2) 2週+12か月+6か月 3) AQLQ, PEF, 1秒量	1) BDP投与時はSymptom, Emotion dimension, Global dimensionは有意に改善したが、プラセボ投与時には、QOLの改善を認めなかった。 2) 第一薬がBDPであった場合の改善が、その逆よりも優れていた。 3) BDP投与時は、臨床的には夜間症状や咳漱を、機能的には朝や夕のPEF値を有意に改善したが、FEV _{1.0} やメサコリンに対する気道過敏性を抑制しなかった。	II A
Juniperら 1999 ¹¹⁾	1) 347名 2) 18~65歳 3) 中等症 80% > FEV _{1.0} > 60% PEF変動 > 30%	1) BDP (代替フロン) 400 μ g/日, BDP 800 μ g/日, プラセボの二重盲検, 群間比較試験 2) 7~12日の経口PSL投与後, 12週 3) AQLQ	1) 経口投与後に比べ、プラセボ投与群では、AQLQの有意な低下を、BDP 800 μ g/日群とBDP (代替フロン) 400 μ g/日群では、不変であった。 2) 各実薬群とプラセボ群の間には有意差を認めた。	II A

			3)BDP800 $\mu\text{g}/\text{日}$ 群に比べ、BDP (代替フロン) 400 $\mu\text{g}/\text{日}$ 群の AQLQの改善が若干高かったが、有意差は認められなかった。	
Okamotoら 1996 ¹⁰⁾	1)96名 2)12歳以上 3)経口ステロイド薬を必要とする重症喘息患者	1)FP 1,000 μg 1日2回、750 μg 1日2回、プラセボの二重盲検、群間比較試験 2)2+16週 3)SF-36、1秒量、ステロイド量	1)プラセボ群に比べて、FP 1,000 μg 群は、16週目にphysical functioning, role-physical, general health perceptionsで有意な改善を示した。FP 750 μg 群は、プラセボ群に比べて、role-emotionalのみで有意な改善を認めた。 2)16週終了時点で、FP 1,000 μg 群は88%、FP 750 μg 群は69%、プラセボ群は3%で経口ステロイドを完全に中止できた。 3)FEV _{1.0} は、両FP群はプラセボ群よりも有意に改善し、FP群間では、1,000 μg 群が750 μg 群より有意な改善を示した。	II A
Mahajanら 1998 ¹²⁾	1)325名 2)男：4~11歳、女：4~9歳 3)軽症・中等症患者 (FEV _{1.0} % > 60)	1)FP 50 μg 1日2回、100 μg 1日2回、プラセボの二重盲検、プラセボ対照、群間比較 2)52週 3)Functional Status IIR (FSII), Sleep Scale-Children (SLP-C), Quality of Life of Parents of Asthma Children (QOL-PAC)	1)FSIIでは、両FP群はプラセボ群よりも有意な改善を示し、FP両群間には差を認めなかった。 2)SLP-Cでは、FSIIと同様な結果が得られた。 3)QOL-PACのBurden dimensionでは、両FP群はプラセボ群よりも有意な改善を示し、Subjective Norms dimensionでは、FP 100 μg 1日2回群でプラセボ群より有意な改善を認めた。	II A
Meltzerら 2002 ¹⁷⁾	1)522名 2)15歳以上 3)軽症喘息患者 (短時間作用性の β_2 刺激薬を吸入のみ)	1)FP (MDI) 88 μg の2回吸入/日群、モンテルカスト10mgの1回内服/日群の二重ダミー、二重盲検、群間比較 2)8~14日の観察期後、24週 3)AQLQ, FEV _{1.0} とPEF	1)FP群はモンテルカスト群比べてAQLQの全体も、個々のドメインも、より有意に改善した。 2)モンテルカスト群に比べて、FP群はFEV _{1.0} やPEF、自覚症状を有意に改善した。	II A

McFaddenら 1999 ¹⁸⁾	1)309名 2)18~70歳 3)慢性の軽症・中等症患者（診断後6か月以上）	1)BUD 200 μ g/日群， BUD 400 μ g/日群， プラセボ群の二重盲検， プラセボ対照・多施設 2)2+18週 3)AQLQ, FEV _{1.0} とPEF (朝と夕)	1)AQLQ全体評価では，BUD両群はプラセボ群よりも有意な改善を示した。 2)QOL個々の評価では，activity limitation, symptoms, emotional function, environmental exposureにおいてBUD両群はプラセボ群よりも有意な改善を認めた。 3)FEV _{1.0} とPEF（朝と夕）は，プラセボ群に比べてBUD両群で有意に改善を示した。	II A
----------------------------------	---	--	--	---------

2) ロイコトリエン拮抗薬（表5-2）

5-リポキシゲナーゼ阻害薬，ロイコトリエン拮抗薬がQOLを改善させるとした論文は9編あり，その内5-リポキシゲナーゼ阻害薬（ザイルートン）が2編^{22, 23)}，ロイコトリエン拮抗薬（ザフィルルカスト²⁴⁾，モンテルカスト^{9, 25-29)}が7編であった。それらによると，適切な用量のロイコトリエン拮抗薬3~16週間投与は，プラセボ投与に比べてQOLを有意に改善することが示されている。また，ザイルートン 1,600, 2,400mg/日の効果は，血中濃度を8~15 μ g/日に維持したテオフィリンの効果と同等とされている²³⁾。吸入ステロイド薬との比較では，モンテルカストのQOL改善結果はBDP（400 μ g/日）よりやや劣り⁹⁾，FP-MDI（176 μ g/日）より劣る¹⁷⁾と報告されている。なお小児においてはモンテルカストはQOLを有意には改善しなかったものの，プラセボに比して有意に肺機能や臨床症状を改善させたと報告^{28, 29)}されており，吸入ステロイド薬と同様な傾向が示されている。

表5-2 ロイコトリエン拮抗薬とQOL

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・考察	評価
Israelら 1996 ²²⁾	1)401名 2)18~60歳 3)軽症、中等症患者	1)ザイルートン1,600mg, 2,400mg/日経口投与の 効果判定（二重盲検， プラセボ対照） 2)2+13週 3)AQLQ, 1秒量	1)2,400mg/日群では有意にQOLは改善 2)1,600mg/日群ではその効果は認められない 3)1秒量の改善は2,400mg群で15.7%、1,600mg群では9.2%、プラセボ群で7.7%	II A

Schwartzら 1998 ¹⁶⁾	1) 313名 2) 18~60歳 3) 中等症患者	1) ザイルートン1,600mg, 2,400mg/日経口投与と テオフィリンの効果比 較 (二重盲検, プラセ ボ対照) 2) 2+13週 3) AQLQ, 1秒量	ザイルートン2用量投与は血中濃 度8~15 μ gに維持したテオフィ リンと同様に, かつプラセボに 比して有意にQOLを改善させた	II A
Nathanら 1998 ²⁴⁾	1) 374名 2) 12~68歳 3) 中等症患者	1) ザフィルルカスト 40mg/日経口投与の効 果判定 (二重盲検, プ ラセボ対照) 3) AQLQ, 症状, PEF, 併用薬剤量	1) ザフィルルカストはプラセボ に比して有意にQOLを改善さ せた 2) ザフィルルカストはプラセボ に比して有意に喘息症状を軽 減させ, PEF値を改善させた	II A
Noonanら 1998 ²⁵⁾	1) 273名 2) 18~65歳 3) 成人喘息	1) モンテルカスト2, 10, 50mg/日経口投与の効 果判定 (二重盲検, プ ラセボ対照) 2) 2+3週 3) AQLQ, 1秒量, PEF	1) モンテルカスト10, 50mg群で はプラセボに比して有意に QOLを改善 2) 2mg群にはその効果なし 3) 3群ともプラセボに比して有意 に1秒量やPEF値を改善	II A
Malmströmら 1999 ⁹⁾	1) 895名 2) 15~85歳 3) 成人喘息	1) モンテルカスト10mg/ 日経口とBDP400 μ g/日 吸入との比較 (二重盲 検, プラセボ対照) 2) 2+12週 3) AQLQ, 1秒量, PEF	1) モンテルカストはプラセボに 比して有意にQOLを改善させ たが, その効果はBDPにおよ ばなかった 2) 両群とも有意に喘息症状を軽 減させ, PEF値を改善させた	II A
Vaquerizoら 2003 ²⁶⁾	1) 639名 2) 18~70歳 3) 吸入ステロイド 薬使用中の軽症 ~中等症成人喘 息	1) BUDへの上乗せ効果を モンテルカスト10mg/ 日とプラセボで比較 (多施設, 二重盲検) 2) 2+16週 3) AQLQ, 臨床症状	1) モンテルカストはプラセボに 比して有意にQOLを改善させ た 2) モンテルカストはプラセボに 比して有意に急性増悪や β_2 刺 激薬吸入薬頓用を抑え, 症状 のない日数を増加させた	II A
Dahlenら 2002 ²⁷⁾	1) 80名 2) 22~72歳 3) アスピリン喘息 患者	1) モンテルカスト 10mg/ 日の効果判定 (二重盲 検, プラセボ対照) 2) 2+4週 3) AQLQ, 1秒量, PEF, 臨床症状	1) モンテルカストはプラセボに 比して有意にQOLを改善させ た 2) モンテルカストはプラセボに 比して有意に急性増悪や夜間 覚醒を抑え, 1秒量やPEFを改 善させた	II A

Simonsら 2001 ²⁸⁾	1) 279名 2) 平均年齢10.4+2.2歳 3) 吸入ステロイド薬使用中の持続型小児喘息	1) BUDへの上乗せ効果をモンテルカスト5mg/日とプラセボで比較(多施設, 無作為, 二重盲検) 2) 4+4週+4(クロスオーバー) 3) asthma-specific, caregiver QLQ, 1秒量, PEF, 臨床症状	1) モンテルカストとプラセボの間にQOL改善効果の有意差はなかった 2) モンテルカストはプラセボに比して有意に呼吸機能を改善させ, 発作日数やβ吸入薬頓用回数を減少させた 3) 両者の安全性には差はなかった	II B
Knorrら 2001 ²⁹⁾	1) 689名 2) 2~5歳 3) 持続型小児喘息	1) モンテルカスト4mg/日の効果をプラセボと比較(多施設, 無作為, 二重盲検) 2) 2+12週 3) asthma-specific, caregiver QLQ, 臨床症状	1) モンテルカストとプラセボの間にQOL改善効果の有意差はなかった 2) モンテルカストはプラセボに比して有意に喘息症状を軽減させ, β ₂ 刺激薬吸入薬や経口ステロイド薬頓用回数を減少させた 3) 両者の安全性には差はなかった	II B

3) 長時間作用性β₂刺激薬吸入薬(表5-3)

長時間作用性β₂刺激薬吸入薬もまた長期管理薬に位置付けられるが, それらのうち, サルメテロール, フォルモテロールに関してQOLに与える影響を検討した報告が8編ある。それらによるとサルメテロール84~100μg/日, 4~12週間投与はプラセボ投与に比して有意にQOLを改善させ^{30~35)}, フォルモテロールについては吸入ステロイド薬減量時にプラセボに比して有意にQOLを維持するという報告³⁶⁾がある。またサルメテロールの効果はBDPやテオフィリン併用の有無³⁴⁾にかかわらず認められ, かつテオフィリン(血中濃度10~20μg/日)のそれを上回った³⁵⁾と報告されている。

表5-3 長時間作用性β₂吸入薬とQOL

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・考察	評価
van Molkenら 1995 ³⁰⁾	1) 120名 2) 18~70歳 3) 中等症患者	1) サルメテロール100μgとサルブタモール800μg/日の効果比較(二重盲検)	1) サルメテロールの統計学的に有意なQOLの改善効果を認めた 2) AQLQの改善と有効性の総合評	II A

		2)2+6週 3)AQLQ, RS, 1秒量	価の間に正の相関があった 3)1秒量の改善率はサルメテロールで9.3%, サルブタモールで1.7%であった	
Juniperら 1995 ³¹⁾	1)140名 2)18~70歳 3)軽症~中等症患者	1)サルメテロール100 μ g とサルブタモール800 μ g、プラセボの3群間 効果比較(二重盲検、 クロスオーバー) 2)2+4週, 3クール 3)AQLQ, PEF値	1)サルメテロールはサルブタ モールやプラセボに比して有意 にQOLを改善させた 2)朝のPEF値の改善はプラセボ に比して、サルメテロールで 30.8, サルブタモールで 2.5L/分であった	II A
Sallyら 1998 ³²⁾	1)539名 2)12~83歳 3)喘息患者	1)サルメテロール84 μ g/ 日とアルブテロール 720 μ g/日吸入投与の効 果比較(二重盲検, 二 重ダミー) 2)2+12週 3)AQLQ, PEF	1)サルメテロールはアルブテロ ールに比して有意にQOLを改 善させた 2)サルメテロールはアルブテロ ールに比して有意にPEF値を 改善させ、症状を軽減させた	I A
Jamesら 1998 ³³⁾	1)506名 2)12~85歳 3)BDP 252~840 μ g/日吸入中の 喘息患者	1)サルメテロール84 μ g/ 日吸入追加の効果判定 (二重盲検, プラセボ対 照) 2)2+12週 3)AQLQ, PEF, 症状	サルメテロールはプラセボに比 して有意にQOLを改善し、PEF 値を増加させ、喘息症状を軽減 した	II A
Richardら 1999 ³⁴⁾	1)474名 2)12~76歳 3)夜間症状を有す る中等症患者	1)サルメテロール84 μ g/ 日吸入投与の効果判定 (二重盲検, プラセボ 対照) 2)2+12週 3)AQLQ, PEF, 夜間症 状	サルメテロールはプラセボに比 して有意にQOLを改善し、PEF 値を増加させ、夜間症状を軽減 した	II A
Laurelら 1999 ³⁵⁾	1)19名 2)18歳以上(平均 35.6歳) 3)夜間症状を有す る喘息患者	1)サルメテロール84 μ g/ 日吸入投与とテオフィ リン経口投与の効果比 較(二重盲検, プラセ ボ, クロスオーバー) 2)2+8週 3)Pittsburgh Sleep Quali ty Index (PSQI), PEF, 夜間症状	サルメテロールはテオフィリン (血中濃度10~20 μ g/mL)やプラ セボに比して有意に朝のPEF値を 増加させ、PSQIを改善させ、夜 間症状を軽減させた	II A
Priceら 2002 ³⁶⁾	1)663名 2)12歳以上(平均 年齢フォルモテ ロール38.9歳、	1)BUD 800 μ g/日との併 用効果(パート1), 400 μ g/日へ減量した時 の併用効果(パート2)	1)フォルモテロール9mg 1日2回 併用は、パート1, 2の両者に おいて、プラセボに比して有 意にQOLを改善させた	II B

	プラセボ37.7歳) 3)吸入ステロイド薬使用例	(二重盲検、プラセボ対照、他施設) 2)1-2+4+24週 3)mini AQLQ, PEF, 最初の急性増悪までの日数	2)フォルモテロール9mg 1日2回併用は、パート1、2の両者において、プラセボに比して有意にPEFを増加させた 3)パート2での急性増悪までの日数を延長した	
van der Molkenら 1998 ³⁷⁾	1)110名 2)平均年齢フォルモテロール40.8歳、プラセボ46.4歳 3)吸入ステロイド薬やβ ₂ 刺激薬吸入薬を必要とする喘息患者	1)フォルモテロール 48 μg/日吸入投与の効果判定 (二重盲検、プラセボ使用) 2)6か月 3)AQLQ, LWAQ, SF-36, PEF	1)フォルモテロールはプラセボに比して有意にLQAQを改善させたがAQLQ, SF-36では有意差はなかった 2)フォルモテロールはPEF値を有意に増加させた	II B

4) テオフィリン

テオフィリンにも抗炎症作用が報告されているが、テオフィリンがQOLに与える影響については他剤との比較で検討した論文 (前掲) が2編^{23, 35)} がある。それらによると、QOLをある程度改善させるがその効果は10~20 μg/mLの血中濃度を維持しても、サルメテロールには及ばないとされる。

5) モノクローナル抗IgE抗体 (表5-4)

モノクローナル抗IgE抗体 (omalizumab) は、ヒトIgE-Fc部分に対する抗体製剤であり、欧米において中等症・重症喘息に用いられている。本製剤がQOLに与える影響については、成人2編^{38, 39)}、小児1編⁴⁰⁾ があり、いずれもプラセボに比してQOLを改善されると報告されている。

表5-4モノクローナル抗IgE抗体とQOL

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・考察	評価
Buhlら 2002 ³⁸⁾	1)546名 2)12~76歳 3)中等症~重症アレルギー性喘息	1)抗IgEの効果判定 (多施設、無作為、二重盲検、プラセボ対照) 2)4~6+52週 3)AQLQ, 患者・医師の評価	1)抗IgE皮下注射はプラセボに比して有意にQOLを改善した。この改善は吸入ステロイド薬減量時でも認められた 2)患者・医師の評価も抗IgEの方が有意に優れていた	II A

Finnら 2003 ³⁹⁾	1)525名 2)12~75歳 3)重症アレルギー性喘息	1)抗IgEの効果判定(多施設、無作為、二重盲検、プラセボ対照) 2)4~6+52週 3)AQLQ、患者・医師の評価	1)抗IgE皮下注射はプラセボに比して有意にQOLを改善した。この改善は吸入ステロイド薬減量時でも認められた 2)患者・医師の評価も抗IgEの方が有意に優れていた	II A
Lemanske Jrら 2002 ⁴⁰⁾	1)334名 2)6~12歳 3)吸入ステロイド薬にてコントロール良好な小児アレルギー性喘息	1)抗IgEの効果判定(多施設、二重盲検、プラセボ対照) 2)4~6+28週 3)PAQLQ	1)抗IgE皮下注射はプラセボに比して有意にQOLを改善した。この改善は吸入ステロイド薬減量時でも認められた。	II A

6) その他 (表5-5)

その他、ヒスタミンH₁拮抗薬(ロラタジンとシュードエフェドリンの合剤)⁴¹⁾やネドクロミル⁴²⁾がQOLに与える影響を検討した論文が各々1編ずつあるが、エビデンスに基づいた明確な結論を出すには材料不足であろう。

表5-5 その他の薬剤とQOL

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・考察	評価
Correnら 1997 ⁴¹⁾	1)193名 3)季節性アレルギー性鼻炎を合併した軽症喘息患者	1)ロラタジン10mg/日経口投与の効果判定(二重盲検、プラセボ使用) 2)2+6週 3)AQLQ、症状、PEF	1)ロラタジン+シュードエフェドリン投与は有意にQOLを改善させた 2)鼻炎症状や喘息症状も有意に軽減し、PEF値もまた増加した	II B
Jonesら 1994 ⁴²⁾	1)715名 2)12~77歳 3)軽症、中等症患者	1)ネドクロミル16mg/日投与の効果判定(二重盲検、プラセボ使用) 2)48週 3)St.George's Hospital Respiratory Questionnaire、症状、PEF	1)ネドクロミルはプラセボに比して有意にQOLを改善させた 2)ネドクロミルは有意に症状を軽減させ、PEF値を増加させた	II B

結論

吸入ステロイド薬(BDP, FP, BUD)、ロイコトリエン拮抗薬(ザイルートン、ザフィルル

カスト、モンテルカスト)、長時間作用性 β_2 吸入薬(サルメテロール、フォルモテロール)およびモノクローナル抗IgE抗体は適切な用量で投与した時に、有意に喘息症状を軽減させ、QOLを改善させる。また至適用量を下回る量であっても、1秒量やピークフローを改善させる可能性がある。

テオフィリン、ヒスタミン H_1 拮抗薬(ロラタジン)、ネドクロミルはQOLをある程度改善させると考えられるものの、エビデンスに基づいた結論を得るには今後の更なる検討が必要であろう。

■参考文献

- 1) National Institutes of Health, National Heart Lung, and Blood Institute: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO workshop report (chairman: Sheffer A), March 1993, NIH Publication 1995; Number 95-3659.
- 2) Bergner M, et al: The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care.*, 1981; 19: 787-805.
- 3) Schumacher M, et al.: Assessment of quality of life in clinical trials. *Stat Med.*, 1991; 10: 1915-1930.
- 4) Stewart AL, Hays RD, Ware JE Jr.: The MOS short-form general health survey-Reliability and validity in a patient population. *Med Care.*, 1988; 26: 724-735.
- 5) Juniper EF, et al.: Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma-development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax.*, 1992; 47: 76-83.
- 6) Hyland ME, Finnis S, Irvine SH: A scale for assessing quality of life in adult asthma sufferers. *J Psychosom Res.*, 1991; 35: 99-110
- 7) Bender BG: Measurement of quality of life in pediatric asthma clinical trials. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 1996; 77: 438-447
- 8) Malo JL, Cartier A, Cote J, et al. Influence of inhaled steroids on recovery from occupational asthma after cessation of exposure: an 18-month double-blind crossover study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 953-60. (評価 II-A)
- 9) Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. *Ann Int Med.* 1999; 130: 487-95. (評価 II-A)
- 10) Chervinsky P, Nelson HS, Bernstein DI, Berkowitz RA, Siegel SC. Comparison of mometasone furoate administered by metered dose inhaler with beclomethasone dipropionate. *Int J Clin Pract.* 2002; 56: 419-25. (評価 II-B)
- 11) Juniper EF, Buist AS. Health-related quality of life in moderate asthma: 400 microg

- hydrofluoroalkane beclomethasone dipropionate vs 800 microg chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate. *Chest*. 1999; 116: 1297-303. (評価 II-A)
- 12) Fowler SJ, Currie GP, Lipworth BJ. Step-down therapy with low-dose fluticasone-salmeterol combination or medium-dose hydrofluoroalkane 134a-beclomethasone alone. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 929-35. (評価 II-B)
 - 13) Okamoto LJ, Noonan M, DeBoisblanc BP, et al. Fluticasone propionate improves quality of life in patients with asthma requiring oral corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996; 76: 455-61. (評価 II-A)
 - 14) Mahajan P, Okamoto LJ, Schaberg A, et al. Impact of fluticasone propionate powder on health-related quality of life in patients with moderate asthma. *J Asthma*. 1997; 34: 227-34. (評価 II-A)
 - 15) Mahajan P, Pearlman D, Okamoto L. The effect of fluticasone propionate on functional status and sleep in children with asthma and on the quality of life of their parents. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102: 19-23. (評価 II-A)
 - 16) Sheikh S, Goldsmith LJ, Howell L, Eid N. Comparison of the efficacy of inhaled fluticasone propionate, 880 microg/day, with flunisolide, 1500 microg/day, in moderate-to-severe persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999; 83: 300-4. (評価 II-A)
 - 17) Meltzer EO, Lockey RF, Friedman BF, Kalberg C, Goode-Sellers S, Srebro S, Edwards L, Rickard K. Efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate compared with montelukast for maintenance treatment of persistent asthma. *Mayo Clin Proc*. 2002; 77: 437-45. (評価 II-A)
 - 18) McFadden ER, Casale TB, Edwards TB, et al. Administration of budesonide once daily by means of turbuhaler to subjects with stable asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104: 46-52. (評価 II-A)
 - 19) Chuchalin AG, Svensson K, Stahl E, Ovcharenko SI, Goriachkina LA, Sidorenko IV, Tsoi AN. A health-related quality-of-life comparison of formoterol (Oxis) Turbuhaler plus budesonide (Pulmicort) Turbuhaler with budesonide Turbuhaler alone and noncorticosteroid treatment in asthma: a randomized clinical study in Russia. *Respiration*. 2002; 69: 427-33. (評価 II-A)
 - 20) Casale TB, Nelson HS, Kemp J, Parasuraman B, Uryniak T, Liljas B. Budesonide Turbuhaler delivered once daily improves health-related quality of life and maintains improvements with a stepped-down dose in adults with mild to moderate asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; 90: 323-30. (評価 II-A)
 - 21) van Schayck CP, Dompeling E, Rutten MP, et al. The influence of an inhaled steroid on quality of life in patients with asthma or COPD. *Chest*. 1995; 107: 1199-1205. (評価 II-B)

- 22) Israel. E., Cohn, J., Dubé, L., et al.: Effect of treatment with zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, in patients with asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 275: 931-936. (評価 II-A)
- 23) Schwarz, H. J., Petty, T., Dubé, L.M., et al. A randomized controlled trial comparing zileuton with theophylline in moderate asthma: the zileuton study group. *Arch Intern. Med.* 1998; 158: 141-148. (評価 II-A)
- 24) Nathan, R. A., Bernstein, J. A., Bielory, L., et al. Zafirlukast improves asthma symptoms and quality of life in patients with moderate reversible airflow obstruction. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102: 935-942. (評価 II-A)
- 25) Noonan, M. J., Chervinsky, P., Brandon, M., et al., Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose-related improvements in chronic asthma. *Eur. Resp. J.* 1998; 11: 1232-1239. (評価 II-A)
- 26) Vaquerizo, M. J., Casan, P., Perpina., et al., Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003; 58: 204-211. (評価 II-A)
- 27) Dahlén, S. E., Malmström, K., Nizankowska, E., et al., Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 9-14. (評価 II-A)
- 28) Simons, F. E. R., Villa, J. R., Lee, B. W., et al., Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma. *J. Pediatr.* 2001; 138: 694-698. (評価 II-B)
- 29) Knorr, B., Franchi, L. M., Bisgaard, H., et al., Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatr.* 2001; 108: 1-10. (評価 II-B)
- 30) van Molken, M. P., Clusters, F., van Doorslaer, E. K. A., et al. Comparison of performance of four instruments in evaluating the effects of salmeterol on asthma quality of life. *Eur. Respir. J.*, 1995; 8: 888-898. (評価 II-A)
- 31) Juniper, E. F., Johnston, P. R., Borkhoff, C. M. et al., Quality of life in asthma clinical trials: comparison of salmeterol and salbutamol. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995; 155: 66-70. (評価 II-A)
- 32) Sally, E. W., William, L., Michael, M., et al. Efficacy, safety, and effects on quality of life of salmeterol versus albuterol in patients with mild to moderate persistent asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 1998; 80: 463-470. (評価 II-A)
- 33) James, P. K., David, A. C., Gary, A. I., et al. Salmeterol improves quality of life in patients with asthma requiring inhaled corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1998; 101: 188-195. (評価 II-A)

- 34) Richard, F. L., Lawrence, M. D., Bruce, F., et al. Nocturnal asthma: effect of salmeterol on quality of life and clinical outcomes. *Chest*, 1999; 115: 666-673. (評価 II-A)
- 35) Laurel, W., Cathy, N. M., Grazyna, Z., et al. Salmeterol vs theophylline: sleep and efficacy outcomes in patients with nocturnal asthma. *Chest* .1999; 115: 1525-1532. (評価 II-A)
- 37) Van der Molen, T., Sears, M.R., de Graaff, C. S., et al. Quality of life during formoterol treatment: comparison between asthma-specific and generic questionnaires. *Eur. Respir. J.*, 1998; 12: 30-34. (評価 II-B)
- 39) Finn, A., Gross, G., Bavel, J. V., et al., Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 278-284. (評価 II-A)
- 40) Lemanske Jr., R. F., Nayak, A., Macalary M., et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatr.* 2002; 110: 1-5. (評価 II-A)
- 41) Corren, J., Harris, A. G., Aaronson, D., et al: Efficacy and safety of loratadine plus pseudoephedrine in patients with seasonal allergic rhinitis and mild asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100: 781-788. (評価 II-B)
- 42) Jones, P. J. and the nedcromil sodium QOL study group. Quality of life, symptoms and pulmonary function in asthma: long-term treatment with nedcromil sodium examined in a controlled multicentre trial. *Eur. Respir. J.*, 1994; 7: 55-62. (評価 II-B)

第6章 種々の側面

6-1 アスピリン喘息

前文

成人喘息の約10%はアスピリンをはじめとする酸性非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs）により喘息発作を起こす。これをアスピリン喘息という。時に意識障害を伴うほどの大発作となり、死の転帰をとることがある。

アスピリン喘息と呼ばれているが、アスピリンのみならず、化学構造に共通性のない全ての酸性NSAIDs（インドメタシン、フェノプロフェン、ナプロキセン、ジクロフェナク、ケトプロフェン、ピロキシカム、メフェナム酸など）によって発作が誘発されるので、これらの薬剤の持つ共通の薬理作用であるシクロオキシゲナーゼ阻害作用が過敏反応に深く関与していると考えられている。

最近の研究によりアスピリン喘息ではシステイニルロイコトリエン（LTC₄、LTD₄、LTE₄；CysLTs）の産生がもともと亢進しており、また、アスピリン負荷によりCysLTsの産生が更に増加することが明らかになっている^{1,2)}。したがって、アスピリン喘息患者のNSAIDs服用時の発作は増加したCysLTsにより惹起されていると考えられる。また、CysLTsの産生に最終的に関わるLTC₄合成酵素の発現がアスピリン喘息患者の気道において亢進していることも報告されている³⁾。したがって、アスピリン喘息ではもともとCysLTsの産生が亢進しているところにNSAIDsを服用するとプロスタグランジンの産生が抑制され、PGE₂を介する抑制系が作動しなくなる結果、CysLTsの産生が更に増加し、発作に至ると考えれば発症機序は説明できる。

アスピリン喘息は小児には稀であり、30歳代から40歳代に発症することが多い。また、慢性鼻炎、慢性副鼻腔炎、嗅覚障害、鼻茸を合併することが多い。診断は上記の臨床像を手掛かりとして詳細に問診し、NSAIDsで喘息が誘発されたエピソードを確認することでなされる。しかし、NSAIDsによる発作の誘発歴をもつ患者は60%程度であり、残りの40%は、NSAIDsを用いた負荷試験により診断される。負荷試験としては世界的にはリジン-アスピリンを用いた吸入試験が行われることが多いが、わが国ではその入手が不可能なので、スルピリンあるいはトルメチンによる吸入試験が代わりに用いられている。

推奨：アスピリン喘息患者はNSAIDs以外にも食用黄色4号（タートラジン）、安息香酸ナトリウム、パラベンなどの食品・医薬品添加物に対する過敏性を持っていることがあるので、NSAIDsのみならず発作を誘発する可能性があるこれらの物質を避けることが大切である。

アスピリン喘息患者が鎮痛・解熱薬を必要とする場合、アセトアミノフェン、塩基性NSAIDs（塩酸チアラミド、エモルファゾン、メピリゾール、塩酸チノリジンなど）は安全に投与できる。

アスピリン喘息患者の発作時にはリン酸エステル型製剤（デカドロン、リンデロン、ハイドロコトロンなど）を使用するのがよい。

科学的根拠

クロモグリク酸ナトリウムはアスピリン喘息患者のアスピリンにより誘発された気道収縮を抑制することが報告されている^{4, 5)}。その他、ケトチフェン⁶⁾、アシクロビル⁷⁾、プロスタグランジンE₁製剤⁸⁾、プロスタグランジンE₂製剤⁹⁾、サルメテロール¹⁰⁾（わが国では未承認）がアスピリンやスルピリンにより誘発された気道収縮を抑制することが報告されている。また、発症機序の項で述べたようにアスピリン喘息においてはCysLTs産生が増加しており、NSAIDsによりその産生が更に高まることが知られているが、CysLTsの産生に関わる5-リポキシゲナーゼ阻害薬¹¹⁾やCysLTs受容体拮抗薬^{12, 13)}がNSAIDsにより誘発された発作に有効であることが報告されている。

アスピリン喘息患者に5-リポキシゲナーゼ阻害薬であるザイリユートン（わが国では未承認）を投与してその臨床効果を検討した臨床試験では本薬により1秒量やPEFをはじめとする種々のパラメーターの改善が認められている。したがって、アスピリン喘息にはロイコトリエン拮抗薬が有用である¹⁴⁾。

アスピリン喘息患者の日常生活上の注意、安全に用いることのできる鎮痛・解熱薬については喘息予防ガイドラインに記載されており、アスピリン喘息患者はNSAIDsを避けるだけでなく、食用黄色4号、安息香酸ナトリウム、パラベンなどの食品・医薬品添加物をも避けることが勧められている¹⁵⁾。また、鎮痛・解熱薬については通常量のアセトアミノフェンと塩基性NSAIDsは安全であると記載されている¹⁵⁾。

急性発作時の治療に関しては、喘息予防・管理ガイドラインにおいてアスピリン喘息ではコハク酸エステル型ステロイド薬（ソルコーテフ、サクシゾン、水溶性プレドニン、ソル・メドロールなど）の静注により発作の増悪や誘発が生じることがあるので注意が必要であり、アスピリン喘息が否定できないときには、リン酸エステル型製剤（デカドロン、リンデロン、ハイドロコトロンなど）を使用することが推奨されている¹⁵⁾。

結論

クロモグリク酸ナトリウム、ケトチフェン、アシクロビル、プロスタグランジンE₁、E₂製剤、

サルメテロール, 5-リボキシゲナーゼ阻害薬, CysLT受容体拮抗薬がNSAIDsにより誘発された発作に有効である。また, アスピリン喘息の長期管理にはロイコトリエン拮抗薬が有用であるが, 非アスピリン喘息と比較してより有用であるか否かは現時点では不明である。

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(効果判定など)	結果・考案・副作用	評価
Cowburn, Sladek, Sojaら 1998 ⁹⁾		AIA, 非AIA, コントロールの気道生検組織をアラキドン酸経路の諸酵素に対し, 免疫染色した。	AIAでは非AIA, コントロールと比較してLTC ₄ 合成酵素を発現している細胞が増加していた。	
Dahlen, Nizankowska, Szczeklikら 1998 ¹⁴⁾	1) 40名 2) 44.1±1.7歳 3) AIA患者	1) zileuton 600mg×4あるいはプラセボを6w投与。交差させる前に4wのwashout期を設定(二重盲検プラセボ対照ランダム化交差比較試験)。 2) 2+16 3) FEV _{1.0} , PEF, 気道過敏性, 症状スコア	zileuton投与群ではプラセボ群に比較して呼吸機能, 気道過敏性の改善, β ₂ 刺激薬のrescue useの減少, 鼻症状の改善が認められた。	I B
Szczeklik, Nizankowska, Bochenekら 2001 ¹⁶⁾	1) 12名 (M7名, F5名) 2) 39歳 (平均) 3) AIA患者	1) 偽薬またはrofecoxib (COX-2阻害薬) の1.5~25.0mgを連続5日間で増量。 1週間の間隔を置く二重盲検偽薬対照ランダム交差比較試験 2) 5+7+5 3) FEV _{1.0} , 尿中LTE ₄ , 9α11βPEF ₂	rofecoxibでFEV ₁ の20%以上の低下, 尿中LTE ₄ および9α11βPGF ₂ の上昇を示す患者はなかった。副作用は呼吸困難が偽薬群の2例のみ終了2週間後に全患者で25mgのrofecoxibを副作用なく使用できた。副作用なく使用できた。COX-1を阻害し, COX-2を阻害しないNSDAIDSがASAを誘発する。RofecoxibはAIA患者に使用できる。	II B
Ardern, Ram, 2001 ¹⁷⁾	1) 2) 成人および小児 3) アレルギー性喘息患者	1) Tetrazine排除またはチャレンジのアレルギー性喘息への効果を評価する。 検索はCochrane Airways Group specialized registerによりなされた。 経口Tetrazineチャレン	90個の抄録が見つげられた。うち18は関連論文の可能性があった。7個のみ分析可能な方式による結果を示したがいずれもmeta-analysisに結合できなかった。どの成績でも食餌によるTetrazineチャレンジも排除も喘息症状を有意に変えなかった。利用できる証拠が乏しいので,	I B

		<p>ジ対プラセボチャレンジまたは食餌からのTetrazine排除対正常食餌の比較。</p> <p>研究の質とデータ抄録は2名のreviewerにより別個になされた。</p> <p>分析方法はRevMan 4.1.1二重盲検ランダム試験を優先したがシングル盲検およびオープン試験もレビューした。</p> <p>3)喘息症状、薬剤必要量、肺機能、非特異的気道過敏性</p>	<p>喘息コントロールにおけるTetrazineの効果については確定的結論は得られない。しかし7個のRCTは同じ結論に達している。</p> <p>すなわち、日常のTetrazine排除は過敏性の証明されたとく少数例を除き、大抵の患者には効果を与えない。</p>	
Stevenson, Simon, 2001 ¹⁸⁾	<p>1)60名 (M21名, F39名)</p> <p>2)47歳 (平均)</p> <p>3)AIA患者</p>	<p>1)Rofecoxib (COX-2阻害薬) の12.5, 25mg, 2個の偽薬のいずれかを2日間の7:00AM, 正午に投与した (12.5は25mgの先に) (二重盲検偽薬対照ランダム経口投与試験)。翌日, アスピリン過敏症をシングル盲検経口アスピリンチャレンジで確かめた。</p> <p>2)1+2+1</p> <p>3)鼻眼症状, 喘息症状, FEV_{1.0}</p>	<p>60名はすべてRofecoxibで何の症状も示さず, FEV_{1.0}の低下も示さなかった。しかしアスピリンチャレンジでは平均61mgで典型的な鼻眼症状, 喘息症状を示した。アスピリンとRofecoxibとの間に交差反応はない。</p>	II B
Dahlen, Malmstrom, Nizankowska 2002 ¹⁹⁾	<p>1)80名</p> <p>2)M群 48.5歳, P群 47.0歳 (平均)</p> <p>3)アスピリン喘息患者</p>	<p>1)プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験。吸入ステロイド薬を使用しているアスピリン喘息患者をモンテルカスト10mg投与群 (M群) とプラセボ群 (P群) に割り付けて下記指標を比較した。</p> <p>2)4週間</p> <p>3)FEV_{1.0}, PEFR, 喘息症状, β_2刺激薬レスキュー使用回数, QOL</p>	<p>M群ではP群に比較してFEV_{1.0}, 朝のFEFRがそれぞれ10.2%, 28.0L改善し (p<0.001), β_2刺激薬レスキュー使用回数が減少し (p<0.05), 喘息症状, QOLが改善した (p<0.05)。</p> <p>吸入ステロイド薬を使用しているアスピリン喘息患者へのモンテルカストの追加は喘息症状を改善する。</p>	II B

Mastalerz, Gawlewicz-Mroccka, Nizankowska ら 2002 ²⁰⁾	1) AIA 19名, ATA 21名 2) 19~60歳 3) アスピリン喘息患者 (AIA) と非アスピリン喘息患者 (ATA)	1) プラセボ対照二重盲検交叉ランダム化比較試験。 AIA群とATA群でモンテルカストの運動誘発性気道収縮の予防効果を比較。 2) 3日間 3) 運動前のFEV _{1.0} 値からの最大低下率	プラセボとモンテルカスト投与後の運動によるFEV _{1.0} 値の最大低下率はそれぞれ22.5±10.2%, 10.2±13.8% (p<0.001)であった。 モンテルカストの運動誘発性気道収縮の抑制効果はAIA群とATA群で差はなかった。	II B
--	--	--	---	---------

■参考文献

- 1) Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW, Black C, Markendorf A, Schmitz-Schumann M, Lee TH.: Urinary leukotriene E₄ after lysine-aspirin inhalation in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1531-34
- 2) Sladek K, Dworski R, Soja J, Sheller JR, Nizankowska E, Oates JA, Szczeklik A.: Eicosanoids in bronchoalveolar lavage fluid of aspirin-intolerant patients with asthma after aspirin challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 940-6
- 3) Cowburn AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, Lam BK, Penrose JF, Austen FK, Holgate ST, Sampson AP.: Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest* 1998; 101: 834-46
- 4) Robuschi M, Gambaro G, Sestini P, Pieroni MG, Refini RM, Vaghi A, Bianco S.: Attenuation of aspirin-induced bronchoconstriction by sodium cromoglycate and nedocromil sodium. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1461-4
- 5) Yoshida S, Amayasu H, Sakamoto H, Onuma K, Shoji T, Nakagawa H, Tajima T.: Cromolyn sodium prevents bronchoconstriction and urinary LTE₄ excretion in aspirin-induced asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 171-6
- 6) Szczeklik A, Czerniawska-Mysik G, Serwonska M, Kuklinski P.: Inhibition by ketotifen of idiosyncratic reaction to aspirin. *Allergy* 1980; 35: 421-4
- 7) Yoshida S, Sakamoto H, Yamawaki Y, Shoji T, Akahori K, Onuma K, Nakagawa H, Hasegawa H, Amayasu H.: Effect of acyclovir on bronchoconstriction and urinary leukotriene E₄ excretion in aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 909-14
- 8) Szmidt M, Wasiak W.: The influence of misoprostol (synthetic analogue of prostaglandin E1) on aspirin-induced bronchoconstriction in aspirin-sensitive asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 121-5

- 9) Sestini P, Armetti L, Gambaro G, Pieroni MG, Refini RM, Sala A, Vaghi A, Folco GC, Bianco S, Robuschi M.: Inhaled PGE2 prevents aspirin-induced bronchoconstriction and urinary LTE4 excretion in aspirin-sensitive asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 572-5
- 10) Szczeklik A, Dworski R, Mastalerz L, Prokop A, Sheller JR, Nizankowska E, Cmiel A, Oates JA.: Salmeterol prevents aspirin-induced attacks of asthma and interferes with eicosanoid metabolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1168-72
- 11) Nasser SM, Bell GS, Foster S, Spruce KE, MacMillan R, Williams AJ, Lee TH, Arm JP.: Effect of the 5-lipoxygenase inhibitor ZD2138 on aspirin-induced asthma. *Thorax* 1994; 49: 749-56
- 12) Christie PE, Smith CM, Lee TH.: The potent and selective sulfidopeptide leukotriene antagonist, SK& F 104353, inhibits aspirin-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 957-8
- 13) Yamamoto H, Nagata M, Kuramitsu K, Tabe K, Kiuchi H, Sakamoto Y, Yamamoto K, Dohi Y.: Inhibition of analgesic-induced asthma by leukotriene receptor antagonist, ONO-1078. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 254-7
- 14) Dahlén B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterström O, Bochenek G, Kimlin M, Mastalerz L, Pinis G, Swanson LJ, Boodhoo TI, Wright S, Dubé LM, Dahlén S-E.: Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1187-94 (評価 I-B)
- 15) 厚生省免疫・アレルギー研究班: 喘息予防・管理ガイドライン2003. 牧野荘平, 古庄巻史, 宮本昭正, 西間三馨, 監修. JRL1998改訂第2版, 協和企画, 東京, 2003 (評価 A)
- 16) Szczeklik A, Nizankowska E, Bochenek G, Nagraba K, Mejza F, Swierczynska M. Safety of a specific COX-2 inhibitor in aspirin-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 219-25 (評価 II-B)
- 17) Arden KD, Ram FS. Tartrazine exclusion for allergic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (4): CD000460. Review (評価 I-B)
- 18) Stevenson DD, Simon RA. Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 47-51 (評価 II-B)
- 19) Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, Dahlen B, Kuna P, Kowalski M, Lumry WR, Picado C, Stevenson DD, Bousquet J, Pauwels R, Holgate ST, Shahane A, Zhang J, Reiss TF, Szczeklik A. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 9-14 (評価 II-B)
- 20) Mastalerz L, Gawlewicz-Mrocicka A, Nizankowska E, Cmiel A, Szczeklik A. Protection against exercise-induced bronchoconstriction by montelukast in aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients with asthma. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1360-5 (評価 II-B)

6-2 運動誘発喘息

前文

運動 (exercise/sports) と気管支喘息 (bronchial asthma), あるいは気管支れん縮 (bronchoconstriction/bronchospasm) をキーワードにMedlineを検索したところ, 1,322件の文献がヒットした。このうち, 標題ならびに要約から内容的に適切と考えられる文献51件について検討を加え, 最終的に14件をエビデンスとして採用した。

運動誘発喘息 (exercise-induced asthma; EIA), あるいは運動誘発気管支れん縮 (exercise-induced bronchoconstriction/bronchospasm; EIB) は, 小児に限らず成人の気管支喘息患者においてもかなり普遍的に見られる現象であり, 一般にコントロール不良の患者や重症度の高い患者ほど起こりやすく, 気道狭窄も高度になる傾向がある。また, 運動の強度が増し継続時間が長くなるほど, 発症する可能性が高くなり, 重症度が増すことが知られている。

小児の場合も成人の場合も, 大きな発作を起こしてすぐの時期を除いて運動の制限は不必要であり, むしろトレーニングによって運動誘発喘息は起こりにくくなるとされている。古くから, 冷たく乾燥した空気は発作を誘発しやすいことが知られており, 運動に十分に慣れるまではこのような環境を避けてトレーニングを行う方がよい。また, 長距離走も長時間の過換気を伴うため発作を誘発しやすいとされており, 導入トレーニングとしては不適切と考えられる。

実際に運動を行う場合, 事前に十分な準備運動を行うことで発作をある程度予防できる。屋内であれば, 予め温度と湿度を上げておくことも予防に役立つ。冬期に屋外で運動を行う場合には, 鼻や口をスカーフなどで覆うことも効果があるとされている。また, 運動誘発喘息は通常比較的短時間で自然に回復するので, 運動中に変調を感じた場合, 早めに休みをとれば重症化を防ぐことができる。

推奨: 運動誘発性喘息の薬物による予防には, 吸入 β_2 刺激薬 (短時間作用性および長時間作用性), ロイコトリエン受容体拮抗薬, クロモリン (DSCG) の運動前使用が有用である。また, 吸入ステロイド薬の継続吸入により, 喘息のコントロールが保たれれば発作は起こりにくくなる。

科学的根拠 (薬物療法)

短時間作用性 β_2 刺激薬 (サルブタモール, プロカテロールなど) を運動の30分くらい前に吸入しておくこと, 運動負荷による気道の狭窄 (気管支れん縮) を予防することができる¹⁾。ただし, 短時間作用性吸入 β_2 刺激薬 (SABA) の効果は3~6時間で消失するので, 長時間の運動には適していない。また, 連用は薬剤に対する耐性を生じさせるので注意が必要である²⁾。