

という概念を導入すべきだと思います。これは、医薬品の効果のごく少数の患者にしか及ばないときに、ごく少数者への利益があるからといって、これを全ての患者に適用するのは妥当でないということです。現在、欧州では、抗がん剤治療が患者に利益をもたらした場合のみ治療費の償還を行い、そうでない場合は償還しないという例（‘リスク共有’という概念で知られている）が、少なくとも2例あります。

これらの問題に関する今日の講演で、医薬品の真の効果を確立するためには、さまざまな分野で改善が求められていることを皆様にお分かり頂ければと願っております。患者に投与した薬が利益をもたらす、リスクを軽減することを確証する必要がありますからです。日・米・欧の社会が同じように、その方向へむけて動いてゆくことを願っております。

ご静聴ありがとうございました。

文献

16) Lieberman JA, Scott Stroup T, McEvoy

JP et al. : Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353(12):1209-23

17) Fontaine KR, Heo M, Harrigan EP et al. Estimating the consequences of antipsychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Res.* 2001; 101(3):277-88.

18) Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343(21):1520-8

19) Juni P, Nartey L, Reichenbach S et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364(9450):2021-9.

20) Melander H, Ahlquist-Rastad J, Meijer G et al. Evidence based medicine — selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003; 326(7400):1171-3.

21) Decullier E, Lheritier V, Chapuis F: Fate of biomedical research protocols and publication bias in France: retrospective cohort study. *BMJ* 2005; 331(7507):19.

22) Stern JM, Simes RJ : Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ* 1997; 315(7109):640-5.

23) Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT et al. : Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized

trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004; 291(20):2457-65

24) Kjaergard LL, AlsNielsen B: Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomized clinical trials published in the BMJ. *BMJ* 2002; 325(7358):249.

25) Cho MK, Bero LA : The quality of drug studies published in symposium proceedings. *Ann Intern Med* 1996; 124(5):485-9

26) Baker CB, Johnsrud MT, Crismon ML et al. Quantitative analysis of sponsorship bias in economic studies of antidepressants. *Br J Psychiatry* 2003; 183:498-506

27) Wilcock G, Howe I, Coles H et al. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003;20(10):777-89

28) Jones RW, Soininen H, Hager K et al. A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19(1):58-67.

29) Courtney C, Farrell D, Gray R et al. : Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000). *Lancet* 2004; 363(9427):2105-15.

喘息の長期的治療

重症度に応じてステロイド剤治療を調節する

Long-term asthma therapy; Adapt steroid therapy to severity
Prescribe International 16(No91):208-211, 2007

まとめ

- 喘息は様々な因子の影響を受け、その自然経過は時間と共に変化する。臨床的に喘息は、一過性の軽い呼吸困難症状から、重症発作が頻発して身動きできないほどになるまで、様々な症状を示す。
- 本稿では、喘息の長期治療における原則を述べる（プレスクリル誌フランス語版では喘息治療のレビューの第1部として個々の薬剤評価を行ったが、本稿は、その結果を考慮した治療原則のレビューである）。
- 最近の臨床ガイドライン4編は、長時間作用型β作動剤（訳註a）で起こりうる重篤な害作用に関する最新データを考慮していない。少なくともそのうち2編のガイドラインは、製薬企業から資金的な援助を受けていた。
- 間欠性の喘息であれば継続的な治療は必要ない、というのが一般的見解である。このような患者の治療には、短時間作用型のβ₂作動剤（訳註b）を発作時のみ単独で使用する。
- 持続性喘息に対する長期的治療の基本は、ステロイド吸入剤であり、それを重症度に応じて用量調節する。しかし、ス

- テロイド吸入剤はその害作用を考慮すれば、必要最小限の用量を見出し、発作コントロール後は段階的に用量を減らしていく（訳註c）。
 - 重症発作の持続例や、高用量のステロイド吸入剤で改善しない場合、益と害のバランスを考えて最良の治療は、ステロイド内服剤である。
 - 長時間作用型β作動剤は、夜間の呼吸困難のコントロールが吸入ステロイド剤で不十分なときに限って使用すべきである（訳註a,b,d）。
 - 喘息治療の標準薬剤は、胎児毒性は認められていない。一方で、コントロールがうまくできていない喘息は、妊婦と胎児の両者に重篤な合併症をもたらす危険性がある。
- はじめに
- 喘息とは、様々な刺激に気管支が過剰反応することで起きる慢性呼吸障害であり、広汎性の気管支収縮を引き起こす¹⁾。無症状が続く時期と症状の悪化する時期とがある。典型的な喘息発作は、数分から数時間続き、その後は原則として元の状態に回復する。しかし、発作と発作の

間にも、ある程度の持続的な気管支の閉塞状態を起こしている患者もいる。

喘息の発症には、以下のような多くの因子が影響している。遺伝的性質、外的誘因（ほこり、ダニ、動物の毛、花粉、たばこの煙、大気汚染など）、職業上の曝露物質、過労などである²⁾。また、喘息症状の強さは心理的要因にも影響される³⁾。

喘息症状は、患者それぞれに個人差があり、同じ患者でも時間とともに変動する。そのため臨床でみられる状態は、一過性の軽い呼吸困難症状から、重症発作が頻発して身動きできないほどになるまで様々な症状を示す。

本稿では、個々の薬剤評価を考慮しつつ、喘息の長期治療における原則を述べる。プレスクリル誌では、1993年に喘息治療の原則を発表したが、その後の文献検索を実施し、プレスクリル独自の手法に基づき、前回のレビューを更新した。

本項では、アレレルゲン（など原因物質）の特定や減感作療法、患者教育など非薬物療法については触れない。

改善、悪化を繰り返す

喘息は、たとえ無治療であっても、必ずしも徐々に悪化していくわけではない。寛解や悪化の頻度、あるいはそれらの持続期間は、主に外的誘因への暴露に

よって変動する。たとえば、花粉症の喘息患者は年に数か月は喘息が重症化するが、それ以外の月は軽い症状か無症状ですむ。

また、成人期に喘息と診断された患者の約20%が自然に寛解する。約40%の患者は年齢とともに発作が軽くなり回数も減る¹⁾。

喘息は必ずしも一生治らない病気ではないが、多くの喘息患者は、程度の差はあっても喘息という病気をもった状態で長年暮らすことになる。したがって、主観的・客観的な喘息症状の重症度によって治療方法は異なってくる。

段階的治療

2000年以降、二つの公的な団体が診療ガイドラインを発行した。一つは、米国国立衛生研究所(NIH)が、Agency for Health Research and Quality(AHRQ)によるシステムティックレビューに基づいて更新した2002年ガイドライン³⁴⁾(最新版は2007年7月¹⁴⁾)。もう一つは、英国Thoracic SocietyとScottish Intercollegiate Guidelines Networkの共同による、2005年のガイドライン更新³⁾である。他に、少なくとも部分的に製薬企業から資金提供を受けた専門家グループにより作成された2編のガイドラインがある。国際対策委員会Global Initiative for Asthma(GINA)が2005年に更新したガイドライン³⁾と、2004年に更新されたカナダのガイドライン⁶⁾である。

フランスの医薬品規制局(Afssaps)とFrench National health accreditation and assessment agency(Anaes)が共同で2004年に発表した推奨ガイドラインは、これら4編のガイドラインの比較分析に基づいている⁷⁾。

これらのガイドラインは、長時間作用型 β_2 作動剤(訳註a,d)の最新データと重篤な害作用の可能性を考慮に入れている⁸⁾。

すべてのガイドラインは、喘息の重症度に応じた治療を提案している。

間欠的な喘息：継続的な治療は不要

一般に間欠的な喘息とは、呼吸困難の発作が1週間に2エピソード以下であり、夜間の発作が1か月に2エピソード以下、そして各エピソードが数日で消失すること、と定義されている³⁵⁾。しかし、間欠的な喘息の定義に用いられている「頻度」の境目は、確定的なものではなく、単に喘息の重症度の順を表している

に過ぎない⁹⁾。また、重症度分類の基準に用いられている「換気能」の境目についても同様に確定的なものではない。

間欠性喘息の場合、ピークフロー値(PEFR)または1秒率(FEV₁₀)が少なくとも予測値の80%あり、その変動幅は20%以下であることが基準となる。

間欠性喘息は持続的な治療の対象とはならない³⁵⁾。

発作軽減のための治療は、主にサルブタモールのような短時間作用型の β_2 作動剤吸入剤(訳註b)を適当な間隔を開けて2-4回噴射する。最初の1時間で最大3回まで繰り返すことができる⁹⁾(訳註e)。

英国のガイドラインによると、1日に10から12噴射使用、あるいは1か月に短時間作用型 β_2 作動剤のMDI(定量噴射式インヘラー)を2缶以上使用しているような場合は、喘息がうまくコントロールされていないとみなされ、持続療法が必要とされている⁹⁾。

短時間作用型 β_2 作動剤が週3回以上必要になれば直ちに、長期間の治療を始めるように勧めているガイドラインが多い(訳註f)。

持続性喘息：必要最小量の吸入ステロイド剤による治療

喘息コントロールの質を判断するには、症状や換気能の種々の指標(訳註g)、QOL(生の質)、悪化のパターン、薬剤療法、患者の満足度などいくつかの指標が用いられる⁹⁾。

持続性喘息は以下のように定義される：呼吸困難が起きる頻度が1週間に2エピソード超、日常生活が妨げられる、夜間の呼吸困難(そのため覚醒)の頻度が、1か月に2エピソード超、呼吸機能が間欠性喘息発作時の結果より悪い、というような場合である³⁵⁾。

一般に、持続性喘息は、継続治療を必要とする。喘息を、軽度、中等度、重症に分け(英国のガイドラインではこの上に最重症がある)、その重症度に応じた治療法を選ぶ。

どのような継続治療が選択されていたとしても、呼吸症状が悪化すれば、短期作用型 β_2 作動剤を直ちに用いる。

診療ガイドラインでは、患者が喘息治療に積極的に参加する必要性を強調している。患者が自分自身で治療を調整できるように、治療の手引きを持っておくようにすべきである。

治療を変更すればいつも、益と害につ

いて4-6週間後に評価する。

治療開始から3-6か月後に喘息がコントロールされていれば、必要最小量を知るために、使用薬剤を段階的に減らすよう、診療ガイドラインでは勧めている(25%-50%ずつ減量)³⁵⁾。

このような減量方法に関する比較研究はほとんどないが、過剰な継続治療で害が生じるという問題は確かなことであるので、有効必要用量を見つける試みは適切である。

持続的な喘息にはステロイド吸入が必要

喘息における継続療法の第1選択薬剤はステロイド吸入である(訳註h)。

吸入ステロイド剤の効力は成分が異なってもほぼ同等であり、換気機能の指標(訳註g)を改善し、 β_2 作動剤の必要回数を減らす(フランス語版プレスクリル誌より)。ステロイド吸入剤の中ではベクロメタゾン製剤が標準品であり、フルチカゾンは、ベクロメタゾンに比較して害作用が大きい¹⁰⁾(訳註i)。

喘息の重症度に応じて、ステロイド剤の用量を調節する。最初は通常、ベクロメタゾン400 μ g/日で十分である⁹⁾(訳註j)。1日に2回使用するほうが1回より効果が高いが、1日2回を超えても追加的な効果はないようである⁹⁾。

クロモグリク酸吸入は、ステロイド吸入の代わりに軽度の持続的な喘息に使用することができ、ステロイド吸入剤による害作用を避けるのに役立つ¹⁰⁾(訳註h)。

低用量吸入ステロイド剤でコントロール不良なら原因調査を

低用量吸入ステロイド剤でコントロール不良な場合には、吸入の回数が少ないか、規則的に吸入をしているか、だけでなく、吸入の手技が適切かどうか、また、喘息発作を誘発するような誘因に曝露されていないかどうか、について、患者とよく話をする必要がある。

もし、問題が、吸入を適切に実施して、本当に効果がないということである場合には、診療ガイドラインでは、 β_2 作動剤の定期的吸入を追加するか、必要なら混合療法(ステロイドと β 作動剤(訳註a)が混合されたもの：日本での商品名は「アドエア」)への切り替えを推奨している。英国のガイドラインでは、長時間作用型 β 作動剤を短期間テスト的に用い、もし改善しないようなら中止するようとしている。

吸入ステロイド剤の用量を増加することは、咽喉痛やカンジダ症、嗄声、全身性で長期にわたる害反応、たとえば、白内障、眼圧上昇、開放隅角緑内障、副腎皮質ホルモン過剰症などを起こしうる¹⁰⁾。

英国診療ガイドラインでは、吸入ステロイド剤の用量ベクロメタゾンとして1000 μg/日以上になると、害反応発生の危険性が高まるとしている⁹⁾(訳註j)。

長時間作用型のβ作動剤は(訳註a)、致命的な喘息発作の危険を高める：ただし、吸入ステロイド剤を併用すると、その危険度は低減するようではあるが、臨床試験の段階でのこの併用療法の有効性はほとんどなかった¹⁰⁾。

β₂作動剤を規則的に使用する方法は、これを必要時に使用する方法以上の効果はなかった¹⁰⁾。

他の薬剤を追加する方法は、吸入ステロイドの用量がベクロメタゾン換算で1000 μg/日以下に留まる限り(訳註j)、吸入ステロイド剤の増量以上の効果はない。

吸入ステロイド剤の用量調節

したがって、(これまでの治療でコントロールが不良になった場合には)、必要に応じて短時間作用型のβ₂作動剤を用いながら、吸入ステロイド剤の用量を増量するのが、最良の方法といえる。

診療ガイドラインでは、長時間作用型

のβ作動剤(訳註a)の併用療法を推奨する際に、単に努力性肺活量(または一秒率、あるいはピークフロー値)を指標とした結果のみを根拠としている。しかしながら、それらのガイドラインでは、最近の長時間作用型β作動剤(訳註a)による危険性に関するエビデンスが考慮されていない^{2,3,5-7)}。

純粹の夜間発症型喘息が吸入ステロイド剤でコントロールできない場合には、長時間作用型β作動剤(訳註a)は症状を改善しうる。したがって、寝る前に使用するのはいかにもかもしれない⁹⁾(訳註b,d)。もしくは、古くからある薬剤としては徐放性のテオフィリン剤を夕方に服用しておくことも、その代替療法になり

喘息の長期治療法：プレスクリル誌からの助言

喘息患者の長期治療は、以下の指標を用いて重症度を判断して選択する。重症度は、呼吸困難の症状の頻度、夜間に呼吸困難の症状(のための覚醒)があるかどうか、短時間作用型β₂作動剤の使用(一回量と頻度)、ピークフロー値(PEFR)によって判断する。

●悪化：喘息発作がどの程度であっても、呼吸困難の症状のある場合は必要に応じて、短時間作用型β₂作動剤(例：サルブタモール：訳註b)を用いる。用量は、適当な間隔を開けて2-4回噴射する。最初の1時間で最大3回まで繰り返すことができる⁹⁾(訳註e)。また、短時間作用型β₂作動剤は、発作を引き起こす要因(スポーツやアレルゲンなど)への暴露があらかじめ分かっている場合には、予防的に使用してもよい。

●軽症間欠性の喘息：軽症間欠性の喘息は一般に、一過性の呼吸困難の症状が週に2エピソードまで、あるいは夜間の症状が1か月に2エピソードまで、あるいは短時間作用型β₂作動剤の使用が週2回以下の場合、と定義されている。PEFRは通常、予測値の80%超である。継続治療は不要である。

●軽症持続性喘息：軽症持続性の喘息は一般に、呼吸困難が週に2エピソード超で(1日1エピソード未満)、夜間の症状が(1か月に2エピソード超で)1週1エピソード以下、PEFRは通常予測値の80%超と定義されている(米国ガイドラインの定義)。低用量の吸入ステロイド剤は発作の回数を抑える。通常、ベクロメタゾン200 μg-500 μg/日を2回に分けて使用すれば十分である(訳註j)。

クロモグリク酸で十分効果のある例があり、この方が吸入ステロイド剤よりも害が少ない。

●中等症持続性喘息：中等症の持続性喘息は、通常、呼吸困難が1日に1エピソードを超える、または、夜間の呼吸困難による覚醒が週に1エピソードを超える場合をいう(米国ガイドラインの定義)。PEFRは通常、理論的な値の60%から80%である。

発作の回数を減らすためには、中用量の吸入ステロイド剤がしばしば必要になる(1日にベクロメタゾン500-800 μg/日、2分割：訳註j)。これが不十分であれば、吸入用

量を増やす前に吸入ステロイド剤を規則正しく用いているか、吸入の仕方の問題はないか、誘因への暴露の状況について患者に尋ね、検討する必要がある。

ステロイド吸入剤で夜間の喘息が改善しない場合、就寝前に吸入の長時間作用型β作動剤(訳註a,b,d)、またはテオフィリン徐放剤を使用する(テオフィリンは、150mgから開始し、害作用をみながら徐々に約500mgまで増量)(訳註k,l)。テオフィリンが他剤と多くの相互作用を持つことを念頭に置いておく。

●重症持続性喘息：重症の持続性喘息は、一般に、身体活動が妨げられるほどに症状が持続し、呼吸困難が夜間および日中に頻繁に起こる場合をいう。PEFRは通常、予測値の60%以下である。

高用量の吸入ステロイド剤がしばしば必要となる(ベクロメタゾンとして1000 μg-2000 μg/日、2分割：訳註j)。数日間または長期間のステロイド内服剤(効果と重症度に応じてプレドニゾン7.5mg-60mg/日)は、他の喘息治療薬剤を追加するよりも益と害のバランスにおいて優れている。

ステロイド吸入で夜間の喘息が改善しない場合、中等症の持続性喘息と同様に、就寝前に長時間作用型β作動剤(訳註a,d,e)またはテオフィリン徐放剤(訳註k,l)が必要になるかもしれない。

●他の薬剤：治療の効果が十分にみられない場合(夜間の喘息以外)、気管支拡張剤やロイコトリエン受容体拮抗剤を追加しても長期的な効果はほとんどない。

長時間作用型β作動剤(訳註a,d,e)は、致命的な喘息発作のリスクを高める。テオフィリンは治療用量の幅が狭く、多くの薬剤と相互作用がある。吸入か内服かに関わらず、ステロイド剤治療の厳密な管理に専念すべきである。

●段階的な減量：患者には、ステロイド吸入剤および内服剤には用量依存性の害作用があり、必要最小量を見つける必要があることを知っておいてもらう。

一般的に、喘息が3-6か月間コントロールされていれば、段階的に必要最小量まで用量を減らしてみることができよう。そうすれば継続的な治療を中止することができるようになるかもしれない。

うる⁹⁾。しかしながら、テオフィリンは他の薬剤との相互作用が多い。徐放性テオフィリン剤は通常、1日150mgから500mgを用い、その後、効果と害反応(主に嘔気や頭痛(訳註k)、嘔吐、不眠など)を指標に増量できる¹⁰⁾(訳註l)。

高用量の吸入ステロイド剤が無効なら：経口剤に切り替えを

吸入ステロイド剤の効果がない場合には、米国でも英国でも、ガイドラインでは、2000 μ g/日(訳註j)までベクロメタゾンを増量するように推奨し、それに長時間作用型 β 作動剤の併用、あるいはその代替品として、ロイコトリエン受容体拮抗剤やテオフィリン製剤、経口の長時間作用型 β 作動剤の上乗せをも推奨している。

しかしながら、低用量の吸入ステロイド剤が無効な重症喘息患者に対するこれらの上乗せ効果に関する臨床試験では、有効との明瞭な証拠は何ら得られていない。すなわち、悪化の危険を抑制する効果、あるいは短時間作用型 β_2 作動剤や吸入ステロイド剤の使用量を減らす効果はないのである。

したがって、非常に高用量群の吸入ステロイド剤(に加えて、必要時に短時間作用型の β_2 作動剤を吸入する方法)で喘息発作のコントロールができなくなった場合に、有効な唯一の方法は、経口ステロイド剤である。診療ガイドラインでは、この方法は、上記のような喘息用薬剤をいろいろ使用した後で用いるべき最後の手段としている。

しかしながら、こうした治療方法に関して有効との証拠はなく、このやり方をすれば、おそらく、問題の患者にとっては時間の無駄となり、症状の改善が遅れることにつながる。

喘息治療のための経口ステロイド剤としてはプレドニンがしばしば用いられる：米国のガイドラインでは1日40～60mg(分1～分2)を3～10日間使用、あるいは、長期には7.5～60mgの範囲で、喘息コントロールに有効最小量を用いる、とされている⁹⁾。隔日投与が害反応を減少するとの証拠はないとされている⁹⁾。

英国のガイドラインでは、経口ステロイド剤と非常に高用量の吸入ステロイド剤(場合によってはベクロメタゾンで2000 μ g/日：訳註j)が、経口ステロイド剤の離脱のためにと、推奨されている⁹⁾。

どのガイドラインでも、免疫抑制剤(omalizumabも含めて)の追加は推奨していない。免疫抑制剤は、害反応を上回る臨床的有益性が証明されていないからである。

妊娠時は：

厳密な喘息コントロールを

妊娠時には、喘息の重症度が改善したり悪化したりする。このため、治療も、こうした症状の変化に合わせた調整が必要である²⁵⁾。妊娠の24週から36週にかけては悪化することが多く、特に重症喘息の例でその傾向が強い⁹⁾。

妊娠中に喘息のコントロールが悪いと、母体の危険(嘔吐、高血圧、子癇前症、子癇、性器出血、その他合併症、分娩誘発の必要状態など)とともに、胎児に対する危険(周産期死亡、子宮内発達遅延、早産、出産時低体重、新生児低酸素血症＝新生児仮死)が高まる¹²⁾。

吸入ステロイド剤や、短時間作用型 β_2 作動剤、テオフィリン、クロモグリク酸ナトリウムが胎児に害を与えるとの証拠はほとんどない^{35,12)}。妊娠中におけるステロイド剤の長期使用に関しては、功罪あい半ばである(低体重、口蓋裂)。しかしながら、もしその危険があったとしても、喘息が重篤となり経口ステロイド剤を使用した場合の危険に比較すれば、はるかにその重篤度は低い^{5,12)}。

妊娠時にモンテルカストを使用した場合の安全性に関する証拠は限られている。動物実験で危険性は指摘されていないが(reassuring)、英国のガイドラインでは、追加情報が得られるまでの間は、ロイコトリエン受容体拮抗剤を妊娠中に開始するべきではない、としている⁹⁾。

結論：吸入ステロイド剤使用に習熟すべき

喘息の長期治療方法に関しては、1990年代から目立った進歩は何もない。喘息治療の原則は1993年のもの(前頁の囲み記事参照)とほぼ同じである¹³⁾。吸入ステロイド剤を重症度に応じて増量して喘息発作をコントロール方法が、喘息の長期療法を要する場合に、最良の方法である。

長時間作用型 β 作動剤を喘息患者に用いた場合に死亡増加の危険性を示す証拠があるため、また、この種の β 作動剤の長期の有効性に関する証拠は限られているので、この療法は、特別な場合以外は使用すべきではない。

喘息用の新薬(ロイコトリエン受容体拮抗剤、IgE拮抗剤)に関しては、今のところ通常の喘息治療に占める位置はない。

訳註a：キシナホ酸サルメテロール(商品名セレベント、以下、サルメテロールと略)のことを指している。サルメテロールは、動物実験結果から、その心毒性は、最強心毒性の β 作動剤(イソプロテノール、フェノテロール)よりは弱い、中等度心毒性 β 作動剤であるプロカテロールよりは心毒性が強く、強心毒性の β 作動剤に分類される^{15,16)}(表)。またランダム化比較試験でサルブタモールと比較して死亡率が高い傾向が認められた¹⁷⁾。したがって、 β_2 作動剤と呼べるものではないので、サルメテロールを意味している場合の β_2 作動剤は、「 β 作動剤」と訳した。

訳註b：日本で発売されている β 作動剤中、心毒性が弱ランク(すなわち β_2 選択性が最大ランク)の β_2 作動剤は、マブテロール、テルブタリン、サルブタモール、ツロブテロールがある(選択性の大きい順：表)^{15,16)}。このなかで、MDI(定量噴霧式吸入器)のタイプは、サルブタモールのみである(サルブタモールはMDIの他に、吸入液と錠剤、ドライシロップの剤型もある)。マブテロールは錠剤のみ、テルブタリンは内服剤(錠剤、細粒、シロップ)と注射剤、ツロブテロールはテープ剤と内服(錠剤、ドライシロップ)がある(表)。

訳註c：この点は極めて重要である。最も心毒性の少ない吸入 β_2 作動剤を必要に応じて間欠的に用いる場合、どれくらいの頻度であれば、吸入ステロイド剤の長期使用による依存状態の形成より危険であるかについて検討した比較研究は皆無であり、不明である。日本のガイドラインの月1回以上はもちろん、米国や英国のガイドラインの週2回超も、英国ガイドライン⁹⁾で認めているように根拠はない。むしろ長期吸入ステロイド剤の方が危険である可能性すらある(文献16及び本誌次号参照)。

訳註d：サルメテロールの心毒性はサルブタモール、テルブタリン、マブテロールと比較して極めて強い(強心毒性にランクされる)。夜間の発作防止が必要なら、低心毒性ランクの β_2 作動剤中でも心毒性が最も弱く、かつ半減期が長いマブテロール(消失半減期10～18時間)の内服剤、もしくはツロブテロール貼付