都民公開講座
特集 気管支喘息

順天堂医学 45 (4)
p. 529~535 (2000)

長期管理ガイドラインに沿った 成人喘息治療と自己管理**

村 松 正 嗣*
MASASHI MURAMATSU

気管支喘息が気道の慢性炎症性疾患としてその病態をとらえられるようになった最近の背景より、抗炎症薬は現在その治療の中心に位置づけられるようになった。抗喘息薬は長期管理のために継続的に使用する薬剤としての長期管理薬（コントローラー）と喘息発作治療のために短期的に使用する薬剤としての発作治療薬（レリーバー）の2種類に大別されている。長期管理薬の第一選択薬は、強力な抗炎症作用を持ち全身的副作用の少ない吸入ステロイド薬である。わが国の喘息治療ガイドラインでは重症度にあわせ吸入ステロイド量を増減することを基本コンセプトとしており、状況により気管支拡張薬や抗アレルギー薬の併用を勧めている。また急性悪化時の短期ステロイド内服は治療の成功には不可欠のテクニックである。さらに自覚症状のみに頼らずピークフローモニタリングを中心とした自己管理を的確に行うことを患者に徹底させることで、より安全で速やかな喘息のコントロールが可能になる。

キーワード：気管支喘息，ガイドライン治療，吸入ステロイド，患者教育，ピークフロー

はじめに

わが国における喘息死は過去10年間、人口10万人に対し5人程度で推移しており減少傾向をみない。このような背景から喘息管理ガイドラインが1993年に日本アレルギー学会でまとめられ¹⁾、1998年には従来のガイドラインを基本にして喘息予防、管理ガイドラインが新たに発表された²⁾。これらのガイドラインでは、気管支喘息は単なる気道の可逆的収縮ではなく、好酸球・Tリンパ球・肥満細胞など多くの炎症細胞の浸潤が関与する慢性の気道炎症とそれに基づく気道過敏性の亢進を特徴とした疾患であると述べている（表-1）。

従ってガイドラインでは、従来の気管支拡張作用を主とした治療薬に変わり、強力な抗炎症作用を持ち全身的副作用の少ない吸入ステロイド薬を喘息治療の中心におき、各々の重症度に応じた段階的な薬物療法を推奨している。

本稿では成人喘息長期管理ガイドラインに基づき、抗喘息薬の分類、吸入ステロイド薬を中心と

表-1 ガイドラインにおける喘息の定義

定義：気管支喘息は広範かつ種々の程度の気道閉塞と気道の炎症により特徴づけられる。気道閉塞は軽度のもから致死的な高度のものまで存在し、自然にまた治療により可逆的である。気道炎症はリンパ球・肥満細胞・好酸球など多くの炎症細胞が関与し、気道粘膜上皮の損傷を示し、種々の刺激に対する気道の反応性亢進を伴う。

*順天堂大学医学部内科学教室呼吸器内科学講座助手

**第4回都民公開講座〔Oct. 16, 1999 開催〕

〔Nov. 26, 1999 原稿受領〕

した段階的薬物投与，および患者自己管理におけるピークフローモニタリングの有用性について概説する。

喘息治療ガイドラインに沿った治療

I 抗喘息薬の役割分担

喘息の治療薬は，長期管理薬（長期管理のために継続的に使用する薬剤）と発作治療薬（喘息発作治療のために短期的に使用する薬剤）の2種類に大別される．同じ薬剤でも製剤の仕方（徐放薬か否かなど）や投与方法（吸入・経口など）によって長期管理薬としてもまた発作治療薬としても分類されることがある．長期管理薬としては抗炎症作用のある薬物が，発作治療薬としては気管支拡張作用のある薬物の使用が推奨される．

1. 長期管理薬（コントローラー）

喘息症状の改善とその維持を図る薬剤で予防維持薬とも呼ばれる．長期管理薬は基本的には気道の炎症を抑え気道の過敏性を抑えることが期待される薬剤で抗炎症薬である．患者さんには「調子がいい時ほど定期的に使用して発作を起こりにくくする薬」と説明すべき薬剤である．

1) 副腎皮質ステロイド薬

現在の喘息治療における最も強力で効果的な抗炎症薬である．長期管理には副作用の少ない吸入ステロイド薬が最も推奨される．重症例では，経口ステロイド薬が吸入ステロイド薬を補充する目的，副腎皮質機能を補充する目的，炎症をさらに抑制する目的で使用される．吸入ステロイド薬の十分な効果発現および副作用の軽減には補助器具（スパーサー）を使っての正しい吸入方法を指導する必要がある．大量の吸入ステロイド薬を維持療法として使用することは，重症喘息の治療としては有用である³⁾．吸入後のうがい薬の全身への吸収を減らし，かつ口腔カンジダ症などの予防となる．経口ステロイドの継続的投与は，大量の吸入ステロイドを含めた他の治療法でコントロールできない症例に限る．持続的筋注用ステロイドの使用は大量のステロイドの，経口・連日投与

を必要とする症例に限って投与を考慮する．

2) 徐放性テオフィリン薬

テオフィリンは作用時間の長い徐放薬が，長期管理薬としても使用されている．作用機序について非特異的なphosphodiesterase（PDE）阻害作用が挙げられる．あくまでも吸入ステロイド薬の補助療法としての位置づけであるが，最近では気管支拡張作用のみならずテオフィリンの抗炎症作用が報告されている⁴⁾．副作用の多くはテオフィリンの血中濃度モニタリングで防ぐことができる． $5\sim 15\mu\text{g}/\text{ml}$ の血中濃度の維持を目標とする．テオフィリンの副作用には，悪心・嘔吐などの胃腸症状，さらに血中濃度の上昇により頻脈・不整脈があり，高度になると痙攣から死にいたることがある．テオフィリンは種々の薬剤との相互作用に注意すべき薬剤である．

3) β_2 刺激薬

β_2 刺激薬は気管支拡張薬で，最も重要な発作治療薬である．気道平滑筋を弛緩させ，線毛運動による気道分泌の排泄を促進する．長期管理薬としての β_2 刺激薬は長時間作動性の薬剤のみである．夜間発作予防や持続する気道閉塞には長時間作動性経口薬が適している．内服による重篤な副作用はほとんどないが，虚血性心疾患や甲状腺機能亢進症・糖尿病のある症例には注意して用いる．わが国で市販されている吸入 β_2 刺激薬はすべて短時間作用性であるため，長期管理薬としては用いられない．吸入 β_2 刺激薬をregular useで用いても，ピークフローの安定や気道過敏性の改善にはつながらないと報告されている⁵⁾．

4) 抗アレルギー薬

(1) メディエーター遊離抑制薬

I型アレルギー反応における肥満細胞からのケミカルメディエーターの遊離を抑制する．軽症，中等症のアトピー型喘息の30～40％に効果がある．効果判定には4～6週以上の投与期間が必要である．副作用としては，トラニラストの出血性膀胱炎・タザノラストのほてり感などがある．

(2) ヒスタミンH₁拮抗薬

軽症・中等症のアトピー型喘息の20～30％に

効果がある。効果判定には4～6週以上の投与期間が必要である。副作用としては眠気がある。テルフェナジンとアステミゾールは、エリスロマイシンやイトラコナゾールなどのチトクロームP450抑制作用を持つ薬剤との併用で重篤な不整脈を来することがあり併用禁忌である。

(3) トロンボキサンA₂阻害、拮抗薬

トロンボキサンA₂合成阻害薬である塩酸オザグレルとトロンボキサンA₂受容体拮抗薬であるセラトロダストがある。軽症～中等症のアトピー型ないし混合型喘息に対する有効性は40%前後、効果発現は2～4週である。副作用として肝機能異常に注意する。これら両薬剤とも血小板凝集能抑制作用のある薬剤との併用には注意を要する。

(4) ロイコトリエン拮抗薬

プランルカスト水和物はロイコトリエンC₄、D₄の受容体拮抗薬である。軽症～中等症のアトピー型ないし混合型喘息に対する有効性は50～60%前後である。効果発現は早くて症例によっては数日、一般的には2～4週である。重篤な副作用としての血小板減少に注意する。

(5) Th₂サイトカイン阻害薬

インターロイキン4 (IL4) やIL-5などのTh₂サイトカインの産生を選択的に抑制することにより、IgE産生を特異的に抑制する。軽症～中等症のアトピー型ないし混合型喘息に対するスプラタスト有効性は50%前後である。効果判定には、6週前後の投与期間が必要である。

2. 発作治療薬 (レリーバー)

発作治療薬は結果として起こった気道収縮や粘液分泌によって起こった気道閉塞を解除する薬剤である。患者さんへは「発作時に使用して狭くなった気管支を広げる薬で、この使用頻度が自身の喘息コントロールの状態の目安」と説明すべき薬剤である。

1) 副腎皮質ステロイド薬

ステロイド薬の経静脈投与と、経口投与の一部が発作治療薬に位置づけられる。急性喘息発作には経静脈的にステロイドを短期大量投与する場合、さらに喘息症状の悪化に対して経口ステロイ

ド薬を早期に短期間投与する場合がある。喘息症状の悪化を中～高用量経口ステロイド (プレドニゾロン0.5mg/kg前後) の短期投与により早期に治療することは、救急外来への受診や入院回数を減らし、発作による日常生活の制限を減少させるのに役立つ⁶⁾。急性の重症発作に対してステロイドの経静脈的な短期投与 (通常1週以内) が必要な場合も、改善が見られれば速やかに減量する。2週間以内の短期投与であれば、急速に減量中止しても副腎皮質機能不全 (ステロイド離脱症候群) は起こらないとされている。

2) β_2 刺激薬

わが国で市販されている吸入 β_2 刺激薬はすべて短時間作用性であり、発作治療薬に位置づけられる。頓用回数の増加は喘息コントロール不良とみなしてよい。吸入 β_2 刺激薬の使用が日に5回を超えるようであれば治療のステップアップを考慮すべきである。運動誘発喘息の予防には吸入 β_2 刺激薬が適している。一時間に6噴霧を超える量が必要なときは直ちに医療機関への受診が必要である。

3) エピネフリン皮下注射

エピネフリン (0.1%, 商品名ボスミン) の0.1～0.3ml皮下注射は α 作用による気道粘膜浮腫の除去による気管支拡張作用と β_2 作用による気管支平滑筋の弛緩を起こす。20～30分ごとに反復投与できるが、脈拍を130/分以下に保つようにする。甲状腺機能亢進症・虚血性心疾患・緑内障では使用禁忌であり、高血圧があれば心電図をモニターしつつ投与する。

4) アミノフィリン

アミノフィリンはテオフィリンを水溶性にし、静注可能にしたものである。アミノフィリンの点滴静注は発作治療薬に位置づけられる。アミノフィリンの初回投与は6mg/kgの半分を最初の15分程度で、残りの半量を45分程度で投与するのが安全である。アミノフィリンの副作用もテオフィリンと同様である。

5) 吸入抗コリン薬

吸入抗コリン薬は β_2 刺激薬吸入に比し、気管

支拡張作用は弱く効果の発現もやや遅く、最大効果に達するのに1～2時間を要する。効果の持続時間は β_2 刺激薬とほぼ同等であり、副作用は少ない。抗コリン薬は肺気腫の患者では β_2 刺激薬以上の気管支拡張効果を示すため、特に肺気腫を合併した高齢の喘息患者に有効である。

3. 他の薬剤、療法

漢方薬は日本を含む東洋医学の独特の治療法である。一般に急性期の発作には麻黄剤（小青竜湯など）を、慢性期には体質改善を目指して柴胡湯（柴朴湯など）を投与するのが原則である。減感作療法は症例によっては有効な治療法であるが、最近の薬物療法の進歩に伴いその適応頻度が減少している。本療法は症状の発現が当該アレルゲンへの暴露によることが明白であり、かつアレルゲンの回避が不可能で適切な治療にもかかわらず症状のコントロールが不良の時に適応となる。

II 重症度と長期管理における段階的薬物療法

ガイドライン²⁾では慢性期の喘息を4つの重症度に分けている（表-2）。治療の開始時に症状、過去の治療と症状を総合してどのステップを選ぶか決定する。喘息症状の改善と安定が最低3ヵ月にわたりみられれば薬剤使用をステップダウンする。喘息症状の悪化や現在の治療で十分にコントロールできない時は治療をステップアップする。

1. ステップ1：軽症間欠型

咳・喘鳴・呼吸困難の発作が週1～2回未満で夜間の発作が月2回未満である。発作の間欠期には症状がなく、peak expiratory flow（PEF）は予測値の80%以上、日内変動が20%未満と正常である。治療は、発作治療薬と気管支拡張薬の頓用で対応する。ガイドラインでは、長期管理薬として、少量の吸入ステロイド薬（BDP；beclomethasone dipropionate吸入200 μ g/日）や、抗アレルギー薬を試みてもいいとしている。吸入 β_2 刺激薬頓用が週3回以上の時はステップ2へ。

2. ステップ2：軽症持続型

週2回以上発作があり、睡眠・日常生活を一部障害される。よって吸入 β_2 刺激薬使用をしばし

ば必要とする。夜間の喘息症状は月に2回より多い。PEFは予測値の70～80%で、日内変動が20～30%である。長期管理薬による継続的な治療は吸入ステロイド薬（BDP200～400 μ g/日）に加えて、抗アレルギー薬・気管支拡張薬を連用してよい。吸入 β_2 刺激薬頓用が一日3～4回以上になる時はステップ3へ。

3. ステップ3：中等症持続型

症状はほぼ毎日あり、悪化時には活動や睡眠が障害される。夜間発作は週1回以上あり、毎日 β_2 刺激薬の吸入を必要とする。PEFは予測値の60～70%で、日内変動が30%以上である。長期管理薬による継続的な治療は、抗炎症薬、特に吸入ステロイド薬を増量（BDP400～800 μ g/日、必要により1200 μ g/日まで考慮）し、徐放性テオフィリン・長時間作用性 β_2 刺激薬などの気管支拡張薬・抗アレルギー薬を連用する。吸入 β_2 刺激薬は必要に応じて使用するが、追加吸入は一日3～4回を超えないようにする。

4. ステップ4：重症持続型

重症の喘息で、十分量の気管支拡張剤とBDP大量吸入を用いても、しばしば経口ステロイド薬投与を必要とする。このタイプは喘息死に注意する必要がある。喘息症状はほとんど毎日持続し、夜間の症状も多く、日常活動も制限される。しばしば増悪しステップ3までのようなコントロールは困難である。治療前のPEFは予測値の60%未満で、日内変動が30%以上を示す。治療目標は中等症までの気管支拡張薬と高用量吸入ステロイド薬（BDP800～1200 μ g/日、必要により1600 μ g/日まで考慮）に加えて、必要最小量の経口ステロイド薬（プレドニゾロン一日5mg以下）を用いて喘息症状を最小限にし、日常生活を維持することである。このためには他剤併用療法が必要である。ステップ4では患者に対し、投薬だけでなく、日常の服薬、吸入の仕方、急性増悪時の対応などを特に正確に指導する必要がある。重症喘息のなかでBDPの大量吸入（800～1600 μ g/日）と経口ステロイド（プレドニゾロン一日10mg以上）を長期にわたり維持量として使用する

表-2 喘息の長期管理：診断と重症度の分類

症状の程度	ステップ1 軽症間欠型	ステップ2 軽症持続型	ステップ3 中等症持続型	ステップ4 重症持続型
症状の特徴	<ul style="list-style-type: none"> ■ 喘鳴、咳嗽*¹、呼吸困難 週に1～2回まで ■ 症状は間欠的で短い ■ 夜間症状は月に1～2回以内 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 週2回以上の発作 ■ 日常生活や睡眠が妨げられることがある。月に2回以上 ■ 夜間発作が月に2回以上 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 慢性的に症状がある ■ β_2刺激薬頓用/吸入がほとんど毎日必要 ■ 日常生活や睡眠が妨げられる。週に1回以上 ■ 夜間発作が月に1回以上 	<ul style="list-style-type: none"> ■ (治療下でも)しばしば増悪する ■ 症状が持続 ■ 日常生活に制限 ■ しばしば夜間発作 (■ 経口ステロイド薬連用)
PEF, FEV _{1.0}	<ul style="list-style-type: none"> ■ 自己最良値/予測値の80%< ■ 変動は20%> 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 自己最良値/予測値の70～80% ■ 変動は20～30% 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 自己最良値/予測値の60～70% ■ 変動は30%< 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 自己最良値/予測値の60%> ■ 変動は30%<
治療	<ul style="list-style-type: none"> ● 吸入/経口β_2刺激薬、テオフィリン薬頓用 ● 吸入β_2刺激薬またはDSCG吸入：運動前、アレルギー曝露前に頓用 <p>(抗アレルギー薬)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ メディエーター遊離抑制薬/ヒスタミンH₁拮抗薬/Th₂阻害薬考慮 ・ ロイコトリエン拮抗薬/トロンボキサンA₂阻害・拮抗薬考慮 ・ BDP 200 μg/日考慮 	<ul style="list-style-type: none"> ● 吸入ステロイド薬：(低用量) BDP 200～400 μg/日連用 ● 徐放性テオフィリン薬連用 <p>(抗アレルギー薬)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● メディエーター遊離抑制薬/ヒスタミンH₁拮抗薬/Th₂阻害薬連用 ● ロイコトリエン拮抗薬/トロンボキサンA₂阻害・拮抗薬連用 <ul style="list-style-type: none"> ● 吸入/経口β_2刺激薬連用 	<ul style="list-style-type: none"> ● 吸入ステロイド薬：(中用量) BDP 400～800 (1200まで考慮) μg/日*² ● 徐放性テオフィリン薬連用 ● 吸入/経口β_2刺激薬連用 <p>(抗アレルギー薬)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ メディエーター遊離抑制薬/ヒスタミンH₁拮抗薬/Th₂阻害薬考慮 ロイコトリエン拮抗薬/トロンボキサンA₂阻害・拮抗薬連用 ・ 吸入抗コリン薬併用考慮 	<ul style="list-style-type: none"> ● 吸入ステロイド薬：(高用量) BDP 800～1200 (1600まで考慮) μg/日*² ● 経口ステロイド薬：短期・中～大量投与、維持量はなるべく少量とし、隔日または1日1回 ● 徐放性テオフィリン薬連用 ● 吸入/経口β_2刺激薬連用 <p>(抗アレルギー薬)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ロイコトリエン拮抗薬/トロンボキサンA₂阻害・拮抗薬考慮

*1：喘鳴、咳のみの場合は週3回まででも軽症間欠型とする。

*2：吸入ステロイド使用時には原則としてスプレーを使用する。

■：いずれか1つが認められればそのステップとする。重複して認められる時はより重症のステップとする。これらの症状、呼吸機能検査は各ステップでの概要を示したもので、変動し、また、各ステップ間のオーバーラップがあり得る。

●、・：●印の項目を優先的に選び、・印の項目は使用を考慮する。

ステップアップ	現行の治療でコントロールできないときは次のステップに進む (PEF 60%>では経口ステロイド薬の中・大量短期間投与後に行う)。
ステップダウン	治療の目標が達成されたら、少なくとも3ヵ月以上の安定を確認してから治療内容を減らしてもよい。以後もコントロール維持に必要な治療は続ける。

DSCG：クロモグリク酸ナトリウム (disodium cromoglycate)，BDP：beclomethasone dipropionate。

ことが必要な症例を特に難治性喘息として扱うことが検討されている。難治性喘息では重症喘息の治療に加えて継続して経口ステロイド薬（プレドニゾロン一日10mg以上）を使用する。プレドニゾロン一日10mg以上を要する場合には他のステロイド薬への変更や、免疫抑制薬の併用を考慮する。

Ⅲ 自己管理と患者教育の重要性

吸入ステロイドを中心とした喘息治療のここ10年の進歩は著しいが、薬剤に対する患者の正しい理解とともに、喘息日記やピークフロー（peak expiratory flow rate；PEF）メーターを用いた患者の自己管理の徹底がより安全で速やかな喘息のコントロールを可能にすることを忘れてはならない。

1. ピークフローモニタリングと段階的薬剤投与

PEFとは深吸気位から最大努力呼出を行う時に得られる最大呼気流量（単位はl/分）のことである。PEF値は主に中枢気道の閉塞の指標であり、スパイロメトリーで測定した一秒量（FEV_{1.0}）とよく相関する。喘息患者では時に実際の気道閉塞

状態と自覚症状との間に解離がみられるケースがあり、気管支喘息発作を早期に的確に捉えるためにはPEFの測定が大変有用である。前述したように、症状やPEFでステップ1から4までの重症度が決定され、吸入ステロイドを中心としてそれぞれに応じた初期治療がなされる。現行の治療でコントロールが不良の時は次の治療へステップアップし、コントロールが達成されたら、3ヵ月以上の安定の確認後、治療を以前のステップに戻す（ステップダウン）ことを原則とする。この各々のステップの決定やステップアップ、ステップダウンにはPEFの自己測定が大変重要である。

2. 喘息自己管理のためのピークフローゾーンシステム

喘息管理ゾーンシステム（表-3）は、患者が喘息の状態を自分自身でモニターし、悪化の兆しを自宅でも早期に感知して直に対処することを目的として考案されたものである。グリーンゾーンは安全、イエローゾーンは要注意、レッドゾーンは要警戒と、交通信号にならないその意味あいを設定している。これを喘息症状（発作）強度にあてはめれば、イエローゾーンは喘鳴／胸苦しさから

表-3 喘息増悪（発作）の家庭での対処

ゾーンに従って治療を行う。特に最初の β_2 刺激薬吸入への反応が不良場合には症状やピークフロー（PEF）の低下が軽微でも医師の診察が必要となることに注意する。	
グリーンゾーン （PEF値：自己最良値の80～100％）	喘息はコントロールされた状態にある。喘息症状はあっても喘鳴程度である。症状があれば β_2 刺激薬の吸入を行う。
イエローゾーン （PEF値：自己最良値の50～80％）	喘息症状（夜間症状、日常活動の障害、咳嗽、喘鳴、運動時または安静時の胸部圧迫感）が認められる。 β_2 刺激薬の吸入を1時間に3回まで行い、反応が不良であれば医師により指示された量の経口ステロイド薬を内服して医師の診察を受ける。ピークフローがグリーンゾーンへ改善し、維持できればそのまま経過を観察してよい。
レッドゾーン （PEF値：自己最良値の50％未満）	安静時にも喘息症状が認められ、日常活動に支障をきたす。ただちに β_2 刺激薬の吸入を行い、早期に経口ステロイド薬を服用する。すみやかにピークフローの改善が認められなければ早急に医師の診察が必要である。準備があれば酸素吸入も開始する。

軽度症状（小発作）、あるいは中等度症状（中発作）、レッドゾーンは中発作のやや重症から高度の症状（大発作）に相当する。各ゾーンにはピークフローの自己最良値に対する％を記す。自己最良値が得られるまでは予測値に対する％で表してもよい。表-3はあくまでガイドラインであり、患者により医師は個別に治療計画を立ててもよい。このゾーンシステムは長期管理のステップとは異なり、症状のより急性の変化にも対応するものである。患者が家庭で治療を開始できれば、治療の遅れを回避できるだけでなく、患者に自分自身の喘息を管理できるのだという意識をもたせることが可能になるわけである。

ま と め

ガイドラインに沿った治療は現在われわれが持ちえる最良の喘息治療の戦略であるように思われる。その中でも吸入ステロイドを用いた治療は最も重要な要素であり、これを基本コンセプトとする近年の気管支喘息治療の進歩はめざましいものがある。またPEFモニタリングを中心とした個々の患者教育と自己管理の確立により外来での喘息管理が容易となり、発作による入院患者数の激減が多くの喘息診療医の実感として受け入れられている。しかしながら、全国的にみて喘息死は必ずしも減少していない。これには吸入ステロイドが依然抜け落ちている治療や重症度の過小評価、状態の変化の見落とし、治療の中断、外来の不定期受診などが原因として考えられる。喘息が

長期にわたり治療が必要な慢性の炎症性疾患であり、吸入ステロイドを中心とした抗炎症薬の使用が重要であることを医師と患者が十分に認識する必要性がクローズアップされる。

文 献

- 1) 牧野莊平監修：アレルギー疾患治療ガイドライン。東京；ライフサイエンスメディカ、1993：1～179.
- 2) 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1998（牧野莊平、他監修）。東京；協和企画通信、1998.
- 3) Ishihara K, *et al.* : Increased use of inhaled steroid and reduced hospitalization in adult asthmatics-11years' experience in a Japanese hospital. *Respirology*, 1998 : 3.
- 4) Suyllivan P, Bekir S, Jaffer Z, *et al.* : Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet*, 1994 ; **343** : 1006～1008.
- 5) Kerrebijn KF, van Essen-Zandvliet EEM, Neijens HJ : Effects of long-term treatment with inhaled corticosteroids and beta-agonists on the bronchial responsiveness in children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*, 1987 ; **79** : 653～659.
- 6) Toogood JH : Complications of topical steroid therapy for asthma. *Am. Rev. resp. Dis.*, 1990 ; **141** : s89～96.