

200717006A

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

H19-臨床試験-一般-001

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の検討:
サルブタモール持続吸入を対照とした
多施設共同盲検ランダム化比較試験

総括・分担研究報告書

平成20(2008)年3月

主任研究者

勝 沼 俊 雄

(東京慈恵会医科大学小児科)

目 次

I. 総括研究報告	1
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の検討： サルブタモール持続吸入療法を対照とした多施設共同盲検ランダム化比較試験 勝沼 俊雄	
II. 分担研究報告	
1. スタディ臨床評価	7
藤澤 隆夫	
2. PIスコアの妥当性	13
大矢 幸弘	
3. ICIT 評価と計画への反映	17
足立 雄一	
4. SAL 評価と計画への反映	20
橋本 光司	
5. 体制助言、臨床薬理的検討	23
中村 秀文	
III. 資 料	
研究プロトコル	
使用薬剤添付文書	
同意説明文書(簡略版、普通版)	
アドレナリン作用薬イソプロテレノールおよびサルブタモールの特性について	
研究実績報告書	

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の検討：
サルブタモール持続吸入を対照とした多施設共同盲検ランダム化比較試験

課題番号：H19-臨床試験-一般-001

主任研究者：勝沼 俊雄(東京慈恵会医科大学小児科)

研究協力者：飯倉 克人(東京慈恵会医科大学小児科)

大谷ゆう子(東京慈恵会医科大学小児科)

研究要旨

小児気管支喘息重症発作患者を対象に、日本国内ガイドラインには採択されているものの十分なエビデンス無く使用されているイソプロテレノール持続吸入療法の有用性を、国際ガイドラインで推奨され世界的に頻用されるサルブタモール持続吸入療法と比較する。両治療法をランダムに割り付け、多施設共同二重盲検比較試験を実施、国内ガイドラインの適正化と将来的な適応外使用解決のためのデータを創出する。平成19年度は本格検討へ向けての準備段階と位置付け、プロトコル作成を行なった。また各研究参加施設においては、通常の治療実態内で本研究実施可能性の評価を行い、選択基準、主要評価項目・方法、評価者間でのばらつきを最小化する方法等を逐一検討した。さらには生物統計家などの臨床試験専門家と協調して、最終的に本研究計画の科学性、実施可能性、倫理性を十分に検討した結果、本年度の研究目標は達成されたと判断した。

分担研究者

藤澤隆夫(国立病院機構三重病院臨床研究部部長)

大矢幸弘(国立成育医療センター・アレルギー科医長)

足立雄一(富山大学医学部小児科講師)

橋本光司(日本大学医学部付属練馬光が丘病院小児科医長)

中村秀文(国立成育医療センター・治験管理室長)

A. 研究目的

小児の重症喘息発作患者を対象として、日本の標準治療でありながら十分なエビデンスの無いイソプロテレノール持続吸入療法(ICIT)の有用性を、国際ガイドラインに採用され世界的に頻用されるサルブタモール持続吸入療法(SAL)と比較することにより、以下の仮説を検証するための適正なプロトコル作成を行なう。

<仮説>気管支喘息重症発作に対する発作改善効

果は、ICITがSALを上回る。

B. 研究方法

患者選択基準：喘息重症発作患者で、 β_2 刺激薬を2時間内に2回以上施行した後、一定基準以上の重症度を示すもの。

治療計画：入院後、いずれかの治療を開始する。

A. ICIT+ステロイド(点滴)静注

B. SAL+ステロイド(点滴)静注

担当医師は、同意を得て、インターネット登録(UMIN)をする。担当医師はオンライン画面で登録・割付番号を確認する。薬液はダブルダミーの形で用意され、二重盲検下を実施する。

主要評価項目は、修正 Pulmonary Index スコア(mPIS)を採用し、試験治療開始3時間後における基礎値からの改善値とする。副次的評価項目

は試験開始 12 時間後の mPIS 改善値、および試験治療開始 3 時間後の呼吸数低下率とする。

観察期間中は全例で心電図モニターを装着し注意深く監視する。また安全性評価項目として、血清 K 値、心筋傷害マーカーを測定する。

mPIS による評価はすでに論文化されているが、同一評価者における評価の再現性や、評価者間信頼性を担保するため、DVD(各重症度の発作を記録)等の教材を用いて参加医師・看護師の事前教育を実施する。またスコアの再現性、評価者間信頼性を統計的に検証する。

(倫理面への配慮)

本研究は重症喘息発作患者を対象としているため、試験治療を開始する前の時間が限られることが予想される。その場合、第 1 段階として概略を示して説明を行い、保護者の署名を得る。その後可及的速やかに試験の内容を示した説明同意文書を用いて、文書による同意を得る(第 2 段階)。

C. 研究結果及び考察

2007 年度は、NPO 法人日本臨床研究支援ユニットの大橋靖雄理事長、および中村秀文分担研究者の助言を得ながら、本研究計画について、より良質なデザイン構築へ向けて、骨子を練り上げた。すなわちプロトコル内容全体の一点一点について、根拠、妥当性、実行可能性を臨床、薬理、統計の各視点から多面的に検討した。

全体の流れとして、対象患者、喘息重症度評価法、使用薬剤に関する選択・投与量・投与方法・臨床薬理的論拠等に関し、常に科学性・妥当性と実行可能性を念頭におきつつ議論を進めた。

藤澤隆夫分担研究者は、スタディ全体に関する臨床評価を行なった。まず本試験で使用する比較対照薬は海外のガイドラインに記載されているということを根拠に、サルブタモールを採用した。次に、バイアスを最小限にするためには二重盲検ランダム化比較試験が最適であるが、試験対象となる重症発作の多くはマンパワーが不足する夜間におこることが予測されるため、実現性と盲検性

の両者を確保できる方法としてダブルダミーを考案した。さらに対象患者は β 刺激薬反応性が異なる可能性のある 2 才未満を除外し、本治療が実際によく適応される年齢層に設定した。重症度はいくつかの客観指標を比較検討した上で、mPIS を採用することとした。そして本試験参加予定施設で持続吸入療法の適応となった患者のスコアを参考としてエントリー基準を決定した。このような科学的妥当性、試験実施医療施設的环境に適合した実現性の検討を経て、質が高く実行可能な試験計画を策定することができた。

大矢幸弘分担研究者は、mPIS の妥当性評価を行なった。今回、喘息スコアとして mPIS を選定した理由は、従来しばしば用いられてきた Wood の喘息スコアが、喘息発作時の臨床症状変化を十分鋭敏に検出できないと考えたためである。mPIS は気管支喘息重症発作の評価方法として、既にスコアの妥当性および評価者間信頼性が評価されている。ただしその項目には「努力呼吸」や「喘鳴の程度」といった主観に左右される判定項目も含まれているため、評価者間信頼度を上げる工夫が必要であると考えられた。本試験実施に先立ち、担当医師・病棟スタッフに対して DVD を用いた勉強会を行い、評価の統一を図る。また評価者内の再現性、および評価者間の一致度を評価し、重症度スコアとしての信頼度を評価することとした。また mPIS 評価項目の内、「喘鳴」、「呼気延長」、「呼吸補助筋使用」の 3 項目につき、評価者間あるいは同一評価者における再現性が保証されるための方法(教材ビデオ、テープの作成、再現性の検証)を論議した。

足立雄一分担研究者は、ICITに関する文献的評価を行ない、10 症例以上が対象の 10 編(プロタノール[®]持続吸入療法 8 編、低濃度アスプールの[®]持続吸入療法 2 編、いずれも後方視的研究)を検討した。その結果、吸入方法(投与量、ネブライザーの種類、吸入条件設定など)が統一されず、施設間のバラツキが明らかになった。両者の比較では、プロタノール[®]に若干の優位性が示唆された。副作

用としては嘔気・嘔吐、血清K値低下、振戦などが報告されているが、その発現頻度は低かった。

橋本光司分担研究者は、SALに関する国内外文献 21 編を検討した。系統的評価によれば、SALは重症喘息発作に対して、間欠反復吸入と同等もしくは同等以上の呼吸機能改善効果を示すと考えられた。吸入持続時間は、110分～77時間と幅があったが、安全面から考察すると12時間までの使用が安全と思われた。用量に関しては米国ガイドライン推奨量でもある0.5mg/kg/h(最大10mg/h)が、効果と副作用から適当と考えられた。副作用については、振せん、動悸、頻脈、嘔気などが主であり、重篤な不整脈や低K血症などは少なかった。

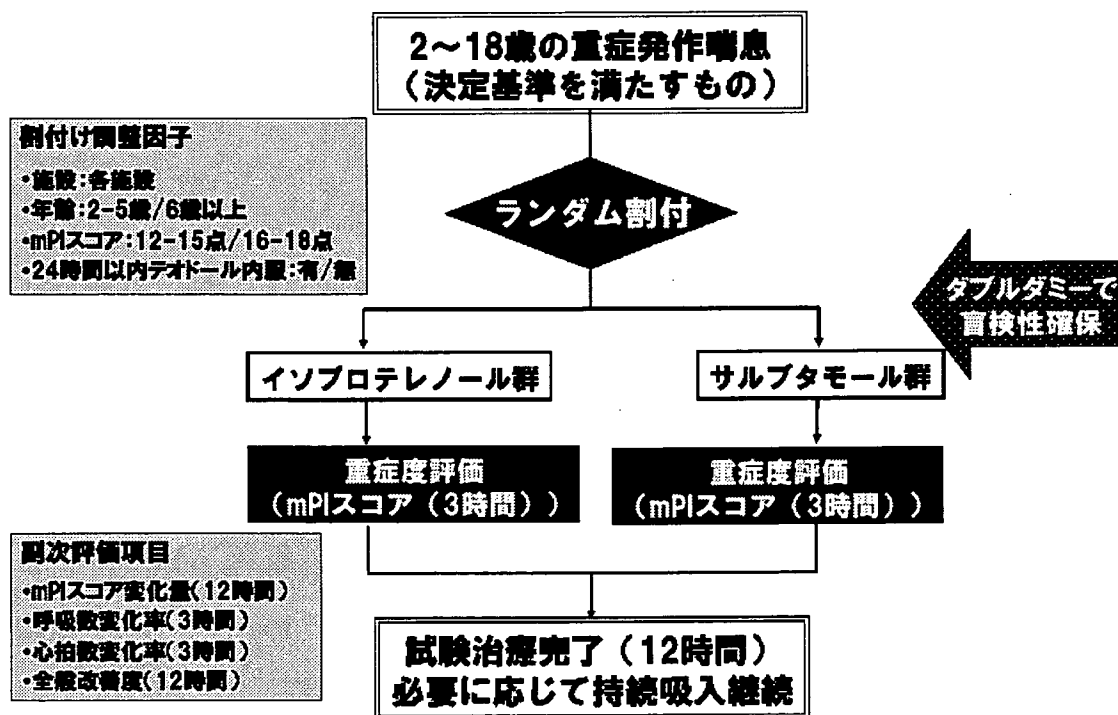
中村秀文分担研究者は計画立案において、体制の助言、プロジェクトマネジメント、臨床薬理学的検討を行った。臨床薬理学的検討については、イソプロテレノールの方がサルブタモールより半減期が短いことから、投与量調節がしやすく、また蓄積性が低いと考えられた。投与量については、現行のガイドラインの投与量をそのまま用いることとした。研究協力者とともにプロトコル作成・委託先との連携・細かいプロトコルの妥当性の検討など多岐にわたりプロジェクトマネジメント・

支援を行った。最終的に、1)評価者間及び評価者内での信頼性を評価する臨床研究、2)参加全施設でスタッフ教育をしたのちに実施する本試験、の2つの計画書が完成し、現在、スタッフの喘息症状に関する教育用教材の作成作業が進行中である。

平成20年度からの予定研究(審査中)が実行できれば、3年以内に結論を導き出せると考えている。統計解析法は、統計専門家の助言を仰ぎ、複数のエントリー毎に逐次解析するWaldタイプの逐次解析を採択した。同解析方法はサンプル数設定を必要としないが、実行可能性を考慮し、最大サンプル数は100人と設定した。すなわち各施設に年間10人程度の重症発作が来院し、内30～50%で同意が得られると仮定すれば年間30人強、3年間で約100人のエントリーが可能と考えた。

以上のような検討の総和として、実行可能性の高い適正なプロトコルを作成した。最終的な試験デザインを図に示す。

世界最多の小児慢性疾患である喘息のcritical careに関し、国内外のガイドライン上、治療法が異なることは大きな問題である。この優劣を明確にするために、本領域で初めての本格的比較試験を行うことは、ガイドラインの齟齬を解決し、医



療の質を高めるために重要であるのみならず、小児アレルギー領域の臨床試験インフラ整備にもつながると自負する。ICIT の優位性が示せば、適応外使用解決のための質の高い重要なエビデンスを示すことができるのみならず、国内ガイドラインにより強固な根拠を与え、世界に対し有力な新しいエビデンスを示すことができる。逆に劣性を示す結果が得られても、JPGL をより適正な方向に修正できる。どちらの結果が得られたとしても、我が国で長年オープン試験や経験に基づき検討されてきた、重症喘息発作における ICIT の有効性と安全性を適切に評価し、臨床上の位置付けを明確にすることができる。

より有用な治療方法を見出すことは、医療経済的意義をも有する可能性がある。すなわち迅速な症状改善により、入院期間の短縮と医療費の軽減を図ることが可能となる。年間 9 万件と予測される喘息発作入院期間を、平均で 1 日分短縮できれば、計算上、年間約 27 億円(3 万円×9 万件)の医療費軽減を期待できる。

D. 結論

本試験では ICIT・SAL 両持続吸入療法の優劣を決定するため、平成 19 年度に作成したプロトコルに基づいて二重盲検比較試験を実施する。仮説通りに、ICIT が SAL に優ると結論できれば、適応外使用解決のための重要なエビデンスとなるのみならず、日本発のエビデンスとして世界に示すことができると期待される。また劣っていても、日本のガイドライン再検討のための重要なエビデンスとなる。

E. 研究発表

1) 国内発表

【論文】

1. 阿部法子, 勝沼俊雄, 赤司賢一, 富川盛光, 柴田 淳, 山田 節, 衛藤義勝. 乳幼児気管支喘息患者に対する fluticasone propionate 投与の成長への影響. 日小ア誌. **21** : 281-288.

2. 勝沼俊雄: 喘息治療 最近の話題 小児気管支喘息治療 最近のトピックス. 東京都医師会雑誌. 2007 : 610-615.
3. 勝沼俊雄, 大谷ゆう子: 問題点と対応 皮膚・皮膚アレルギー. 小児科診療. 2007 : 453-455.
4. 勝沼俊雄, 柴田 淳: 小児気管支喘息 小児気管支喘息の長期管理の考え方. 治療. 2007 : 1805-10.
5. 勝沼俊雄, 大谷ゆう子: アトピー性皮膚炎の親の QOL. アレルギーの臨床. 2007 : 290-294.
6. 勝沼俊雄: 一般的症候 喘鳴. 小児科診療. 2007 : 73-75.
7. 勝沼俊雄: 喘息治療 最近の話題 小児気管支喘息治療 最近のトピックス. 東京都医師会雑誌. 2007 : 610-615.
8. 勝沼俊雄: アレルギーとのつきあい方 アレルギーのおきにくい環境づくり 生活習慣. からだの科学. 2007 : 136-139.
9. 勝沼俊雄, 大谷ゆう子: 金属アレルギーと小児疾患. Topics in Atopy. 2007 : 9-12.
10. 長谷川 望, 勝沼俊雄: 外来アレルギー診療 Q&A. 小児科診療. 2007 : 1363-1368.
11. 勝沼俊雄: 小児気管支喘息治療薬 最新の話 題. 小児科診療. 2007 : 1120-1125.
12. 勝沼俊雄: 学校でショックをおこした(アナフィラキシー, エピペンの使用も含む). 小児科診療. 2007 : 1837-1839.
13. 勝沼俊雄: 食物アレルギーをめぐる問題. 小児科診療. 2007 : 1840-1842.
14. 勝沼俊雄: 化学物質過敏, シックスクール症候群. 小児科診療. 2007 : 1843-1845.
15. 勝沼俊雄: 咳が止まらない, 長く続く. 小児科診療. 2007 : 1846-1848.
16. 勝沼俊雄: 喘息が疑われる. 小児科診療. 2007 : 1849-1852.
17. 勝沼俊雄: アトピー性皮膚炎が疑われる. 小児科診療. 2007 : 1853-1855.
18. 勝沼俊雄: じんま疹を繰り返す. 小児科診療. 2007 : 1856-1858.

19. 勝沼俊雄：花粉症が疑われる．小児科診療．2007：1859-1862.
20. 勝沼俊雄，飯倉克人：【吸入ステロイドの展望】 導入のコツ 吸入ステロイドを受け入れない患者にいかに関与するか？ 普及率向上への取り組み．Progress in Medicine．2007：1315-1318.
21. 勝沼俊雄，大谷ゆう子，柴田 淳：ディベート テオフィリン薬（徐放薬，注射薬）の使い方 テオフィリンの否定が正論か？ アレルギー・免疫．2007：1316-1322.
22. 勝沼俊雄，飯倉克人：小児気管支喘息とアトピー性皮膚炎．Topics in Atopy．2007：15-19.
- 【学会発表】
1. 大谷ゆう子，勝沼俊雄，飯倉克人，柴田 淳，衛藤義勝：小児慢性副鼻腔炎とマクロライド少量長期投与療法．第110回日本小児科学会．京都市．2007.4.20-22.
 2. 飯倉克人，勝沼俊雄，柴田 淳，大谷ゆう子，阿部法子，赤司賢一，衛藤義勝，長尾みづほ，藤澤隆夫：蛍光マイクロビーズアレイシステムを用いた軽症喘息児呼気炎症マーカーの検討；日本小児科学会 2007.4.20-4.22
 3. 飯倉克人，大谷ゆう子，赤司賢一，柴田 淳，勝沼俊雄，衛藤義勝：乳幼児喘息の長期管理における呼気中一酸化窒素(FENO)の有用性；日本アレルギー学会春季臨床大会 2007.6.10-6.12
 4. 大谷ゆう子，勝沼俊雄，飯倉克人，柴田 淳，衛藤義勝：小児アトピー性皮膚炎におけるステロイド外用と成長抑制に関する検討．第57回日本アレルギー学会．横浜市．2007.11.1-3.
 5. 飯倉克人，勝沼俊雄，柴田 淳，大谷ゆう子，阿部法子，赤司賢一，長尾みづほ，藤澤隆夫：蛍光マイクロビーズアレイシステムを用いた喘息児の呼気中炎症マーカーの検討；日本アレルギー学会秋期学術大会；2007.11.1-11.3
 6. 大谷ゆう子，勝沼俊雄，飯倉克人，柴田 淳，中川秀巳，衛藤義勝：小児アトピー性皮膚炎の治療効果が養育者の QOL に与える影響．第44回日本小児アレルギー学会．名古屋市．2007.12.8-9.
 7. 飯倉克人，勝沼俊雄，柴田 淳，大谷ゆう子，阿部法子，赤司賢一，長尾みづほ，藤澤隆夫：蛍光マイクロビーズアレイシステムを用いた喘息児の呼気中炎症マーカーの検討；日本小児アレルギー学会総会；2007.12.08-12.09
 8. 飯倉克人，勝沼俊雄，柴田 淳，大谷ゆう子，衛藤義勝：サンプルバッグ(Mylar-Bag)中の呼気中一酸化窒素値(FENO)の安定性についての検討；日本小児アレルギー学会総会；2007.12.08-12.09
 9. 勝沼俊雄：小児喘息に対するテオフィリン使用の再評価：ガイドライン(JPGL)2005を受けて．第110回日本小児科学会学術集会．京都市．2007.4.20.
 10. 勝沼俊雄：気管支喘息児をとりまく環境－その問題点と対策．第24回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会．東京都千代田区．2007.5.26.
 11. 勝沼俊雄：ウィルス感染と喘息の増悪．第19回日本アレルギー学会春季臨床大会．横浜市．2007.6.10.
 12. 勝沼俊雄：「喘息治療薬の選び方と使い方」乳幼児喘息．第19回日本アレルギー学会春季臨床大会．横浜市．2007.6.11.
 13. 勝沼俊雄：乳幼児喘息治療の最前線．第57回日本アレルギー学会秋季学術大会．横浜市．2007.11.1.
 14. 勝沼俊雄：気道の非侵襲的評価法－呼気凝集液(Exhaled Breath Condensate)の可能性．第44回日本小児アレルギー学会．名古屋市．2007.12.8.
- 2) 国外発表
1. Ohya Y, Katsunuma T, Shibata A, Fujisawa T, Chang-Keun K, Eto Y: Efficacy and Safety of Intravenous Aminophylline infusion in

Children with Acute Exacerbation of Asthma Increased. ATS 2007, San Francisco, California. May 8-23, 2007.

2. Toshio Katsunuma : Clinical usage of long acting β_2 agonist and tulobuterol patch in pediatric asthma. Korea-Japan Joint

Asthma Meeting. Seoul. 2007.6.19.

3. Toshio Katsunuma : Yesterday and tomorrow of Hokunalin tape® Searching for the better usage. Korea-Japan Joint Asthma Meeting. Seoul. 2007.6.20.

スタディ臨床評価

分担研究者：藤澤隆夫(国立病院機構三重病院 臨床研究部長)

研究要旨

わが国では小児気管支喘息重症発作に対する治療としてイソプロテレノール持続吸入療法が治療ガイドラインにも記載され、広く普及している。しかし、本治療法に関しては、①国内外でこれまで十分な臨床評価がされておらず有効性・安全性のエビデンスが不足している、②持続吸入に用いられるβ刺激薬としてイソプロテレノールが広く使用されてきたが薬剤選択を裏付ける根拠に乏しい、③さらにこの薬剤選択について国内と海外のガイドラインの推奨内容に相違があり、標準治療が国内外で統一されていない という問題がある。これらが解決されなければ科学的な喘息治療に大きな支障を来すのは明らかであり。本治療法の有効性、安全性、臨床上的位置づけ(優先順位)の明確化は今や急務といえる。そこで、本研究では、臨床エビデンスに必須とされる前方視的な治療対照を設定した比較試験を行うための計画策定とその評価を行った。まず比較対照薬は海外のガイドラインに記載されているということを根拠に、サルブタモールを採用した。次に、バイアスを最小限にするためには二重盲検ランダム化比較試験が最適であるが、試験対象となる重症発作はほとんど人的リソースの不足する夜間におこることが予測されるため、実現性と盲検性の両者を確保できる方法としてダブルダミー(2つの薬剤にそれぞれ実薬とプラセボを作成し、2つの薬剤を実薬とプラセボの組み合わせとして投与)を考案した。さらに対象患者はβ刺激薬反応性が異なる可能性のある2才未満を除外の上、現実的に本治療がよく適応される年齢層に設定した。重症度はいくつかの客観指標を比較検討した上で、PIスコアを採用、本試験参加予定施設で持続吸入療法の適応となった患者のスコアをエントリー基準に採用した。このような科学的妥当性の検証、試験担当施設の環境に適合した実現性の検討を経て、質の高いエビデンスが得られる試験計画を策定することができた。

研究協力者

長尾みづほ(国立病院機構三重病院臨床研究部)

細木 興亜(国立病院機構三重病院臨床研究部)

A. 研究目的

気管支喘息の急性発作に対して、β刺激薬の間欠吸入に加えて副腎皮質ステロイド全身投与を行うことは世界中で認められた確立された治療法である。さらに重症の発作のために通常治療に反応しない場合には、わが国ではイソプロテレノール持続吸入療法が古くから行われており、治療ガイドラインにも記載されている。しかし、この治療

法の問題点として、次の3点が挙げられる；①国内外で十分な臨床評価はされておらず、有効性・安全性の検証が不足している、②日本では持続吸入療法の薬剤としてイソプロテレノールが広く使用されてきたが薬剤選択を裏付ける根拠にも乏しい、③持続吸入療法に使用する薬剤について国内と海外のガイドラインの推奨内容に相違があり、標準治療が国内外で統一されていない。

上記の問題を解決するためには、イソプロテレノール持続吸入療法の有効性・安全性を評価し、臨床上的位置づけ(優先順位)を明確とすることが求められる。そのためには前方視的な治療対照を

設定した比較試験が必須となる。我々は、イソプロテノール持続吸入療法に科学的根拠を与えるため、本年度の研究においてバイアスを最小限にする二重盲検ランダム化比較試験の立案を行った。その中で、本分担研究では研究計画に関して、実現可能性を含む臨床的妥当性について検証を行った。

B. 研究方法

イソプロテノール持続吸入療法の適応、有効性、安全性、臨床的位置づけを明らかにするために二重盲検ランダム化比較試験の立案を行った。臨床評価としては、まず、イソプロテノールを含む持続吸入療法に関する過去のエビデンスのレビューを行った。つづいて、試験デザイン設定の根拠(二重盲検ランダム化比較試験が望ましい)、試験対象患者設定の根拠、比較対照薬設定の根拠、治療効果判定方法の妥当性、予測される試験結果の臨床還元の妥当性などについて検討を加えた。さらに、試験の実現可能性を担保するために、グランドデザインが実地臨床と整合性のとれたものになっているのかについて、とくに詳細に検証した。

C. 研究結果と考察

気管支喘息重症発作に対する主な治療は β_2 刺激薬の吸入療法および全身性ステロイド治療で、それらの治療は有効性と安全性が十分に支持されており、国内外を問わず初期治療としての位置づけは確固としている。これらの治療に対して喘息発作症状の改善が得られない場合、いくつかの追加治療の選択肢があるが、有効性と安全性に関する根拠が十分に確立していない治療が多く、しばしば経験的に治療が選択されている。海外では、サルブタモール持続吸入療法が治療の選択肢の一つとなる。複数のランダム化比較試験でサルブタモール持続吸入の有効性と安全性がサルブタモール間欠反復吸入と比較検討され、それらの系統的検討でも、持続吸入の呼吸機能改善効果は少なくとも間欠反復吸入と同等で、気道狭窄の強い気管支喘息重症発作例に対しては間欠反復吸入より呼

吸機能改善効果が高い可能性が結論づけられている。また、小児気管支喘息患者を対象としたランダム化比較試験でも持続吸入の臨床症状改善効果が高いか、少なくとも同等であると結論づけられている。これらの治療根拠に基づき、米国喘息治療ガイドライン(National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report 3; 以下NAEPP, EPR3)では β_2 刺激薬の持続吸入療法は重症発作の初期治療として位置づけられている(分担研究者橋本の報告書を参照)。

一方、国内でも持続吸入療法が治療選択となるが、多くの施設でイソプロテノールを用いた持続吸入療法が汎用されている。イソプロテノールは最初に開発された β 刺激薬で、 β_2 作用と同等の β_1 作用を有するため、 β_2 選択的刺激薬に比べて循環器系作用が出やすいが、 β 固有活性が強力であること、半減期が2.5~5分と短時間であるため副作用発現時に投与を中止することで速やかに副作用を軽減できると考えられることから、1981年の朱らの報告以降、持続吸入療法として国内で汎用されるようになった。それ以降、国内ではイソプロテノール持続吸入療法に関する治療経験が集積しており、多くのケースシリーズ研究で検討され、臨床スコアの改善、心拍数の低下、気管内挿管患者数の低下などによりその有用性が報告されているが、後方視的な検討に限られる。重篤な副反応として、高用量d1体イソプロテノール持続吸入療法に伴う心筋梗塞、心筋炎様病態の症例報告があるが、低用量d1体イソプロテノール持続吸入療法に関する重篤な有害事象報告はなく、同治療に関する後方視的な報告の多くは特記すべき有害事象はなかったと報告している。しかし、現時点でイソプロテノール持続吸入療法の効果と安全性に関する前方視的比較検討はなされておらず、根拠は不十分であるといわざるを得ない(分担研究者足立の報告書を参照)。

国内の小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005(以下JPGL 2005)では、ガイドライン作成委員各自の治療経験の総和として、イソプロテ

ノール持続吸入療法が気管支喘息重症発作に対する追加治療として位置づけられ、記載されている。治療用量設定については dl 体イソプロテレノール持続吸入の高用量と低用量の後方視的比較検討で高用量持続吸入に伴う有害事象報告が多かったことから、JPGL 2005 には低用量設定を基準に幅をもった用量設定が記載されている。

海外では、1970 年代に喘息死の増加が社会問題となり、疫学調査からイソプロテレノール定量噴霧式吸入器の普及と喘息死の関連が指摘されたこと、イソプロテレノール持続点滴静注療法に関連する有害事象として心筋障害の報告が続いたこと、同時期に β_2 受容体選択性の高い薬剤の開発が進んだことから、もはやイソプロテレノールは気管支喘息に対する治療薬として使用されなくなった。国際的なガイドラインである Global Initiative for Asthma 2006 (以下GINA 2006) および米国喘息治療ガイドライン (NAEPP, EPR3) にもイソプロテレノール持続吸入療法に関する記載はなく、逆に、気管支喘息に対する β 刺激薬は β_2 選択性の高い薬剤に限るべきであると明記されている。

以上のようなわが国と海外における治療方法の大きな差異を埋めるためには、科学的な臨床試験は必須であり、その結果を世界中に公表して、十分な議論を行わなければならない。

イソプロテレノールは経験的治療ではあるが、30 年にわたる治療経験と症例集積、国内の実地臨床状況、および専門医の意見に基づき、イソプロテレノール持続吸入療法を試験治療と設定することは、被験者の利益を損ねるものではないと考えた。

過去のエビデンスに基づき、SABA 吸入の有効性は確固としているためサルブタモール間欠反復吸入とサルブタモール持続吸入療法が対照治療の候補となった。両候補のうち、小児気管支喘息患者を対象とした試験を含む複数のランダム化比較試験で、気道狭窄の強い気管支喘息重症発作例に対する持続吸入療法の有用性が示唆されていること、持続吸入療法を対照治療に設定すれば治療の盲検性が保たれることから、対照治療はサルブタ

モール持続吸入療法とした。

評価のバイアスを最小にするためには盲検化が必須であると考えた。イソプロテレノール持続吸入療法およびサルブタモール持続吸入療法はともに同投与方法および投与経路で治療が可能であり、両薬剤の色調、臭いに明らかな差異がないことも確認できたため、治療レベルでの盲検性は保てるものと考えた。また、多施設共同二重盲検ランダム化比較試験を計画するにあたり、薬剤部の当直体制に施設間差が大きく試験薬調剤時の盲検性を担保できるかが検討された。これについてはダブルダミー (2 つの薬剤にそれぞれ実薬とプラセボを作成し、2 つの薬剤を実薬とプラセボの組み合わせとして投与方法) を作成することにより解決できると考えた。ダブルダミー作成については各製薬メーカーの協力を依頼し、現在調整の最終段階にある。

以上の理由から、イソプロテレノール持続吸入療法を試験治療とし、サルブタモールを対照治療とする、二重盲検ランダム化比較試験が最適な試験デザインであり、かつ実施可能性があると考えた。

本試験では実地臨床で持続吸入療法の適応となっている患者群を対象として設定する必要があることから、国内ガイドライン JPGL 2005 で持続吸入療法が推奨されている患者群である、重症発作で初期治療に対する反応が不十分である患者群と、初期治療によらず呼吸不全にある最重症発作群を対象に設定した。米国ガイドライン (NAEPP, EPR3) では、持続吸入療法が救急外来での初期治療として位置づけられるようになっていくが、多くの場合自宅で SABA 吸入を複数回施行して改善が乏しい場合に救急外来を受診する背景を考慮すると、本試験の対象は海外のガイドラインで持続吸入療法が推奨されている患者群ともほぼ同質であると考えた。

本試験で対象患者の年齢設定を 2 歳以上とした理由は、2 歳未満の乳児喘息は解剖学的、呼吸生理学的差異により、臨床像が年長児と大きく異なり、気道狭窄が進行し易く β_2 刺激薬に対する反応

が鈍い場合が多いこと、細気管支炎や先天的気道狭窄などの除外が必ずしも容易でないことから、治療効果判定が同質に議論できないと考えたからである。

また、本試験では重症発作として、PIスコアが12点以上であることを選択基準に設定しているが、この点数は、PIスコアの妥当性評価において、PIスコアが12点以上であることがICU入院率と有意に相関したとの報告があること、本試験参加予定施設で持続吸入療法の適応となった患者のPIスコアが概ね12点以上であったことに基づく。

(PIスコア選定に関する評価は分担研究者大矢の報告書に記載)

試験治療を12時間とした理由として、両治療はともに長期的な治療に関する安全性の根拠が乏しいこと、多くの場合12時間の持続吸入療法により喘息重症発作状態を脱することができるからである。実際には、12時間を越えて持続吸入療法継続が必要な場合は多いが、その際の継続治療は各担当医師の判断で決定し、盲検化は行わない。

持続吸入療法の用量設定は厳格な薬物動態試験に基づいたものではなく、また吸入療法による薬物の吸収率は患者の呼吸状態等の条件により大きく異なるため、厳密な規定が困難である。本試験では、イソプロテレノール持続吸入療法の用量設定は、高用量dl体イソプロテレノールと低用量dl体イソプロテレノールの比較で有害事象報告がより少なかった低用量に準じて設定した。これはJPGL 2005の推奨用量でもある。サルブタモール持続吸入療法の小児における用量設定は成人での用量設定から換算された用量が経験的に用いられており、報告により用量設定が異なるため、本試験では米国ガイドライン(NAEPP, EPR3)で推奨されている用量設定を採用した。吸入薬の上限の設定も各ガイドラインに従った。

本試験では高流量酸素吸入器であるインスピロンを用いた持続吸入療法を行う。粒子特性測定の標準的方法であるレーザー光分析での解析したインスピロンから噴霧されるエアロゾル粒子中位径

は、試験設定で平均4.15 μ mであり(5 μ m以下の粒子割合は57%)ネブライザーとして適当であると考えた。

インスピロンに付属するマスクは、高流量による吸気・呼気時の圧負荷を免除するため、通常の酸素マスクより側孔が大きく作成されているため、低流量設定では本体から噴霧される加湿酸素より、外気をより多く吸入することとなる。本試験のインスピロン設定では毎分約12分、毎秒200mlの加湿酸素が噴霧されるため、小児の1回換気量が7~10ml/kgであることを考慮すると、マスクフィットがなされていれば大部分の吸気は本体から噴霧気であると考えられる。

全身性ステロイド投与は気管支喘息発作に対する治療としての有効性と安全性が支持されているため、試験治療として全被験者に投与する。全身性ステロイド投与は経口投与での有効性も支持されているが、本試験では気管支喘息重症発作の急性期を対象とするため、投与経路は経静脈投与とした。

喘息スコアとしてPIスコアを選定した理由は、従来しばしば用いられてきたWoodの喘息スコアが、喘息重積の急性期の臨床症状の変化を十分鋭敏に検出できないと考えたためである。PIスコアは気管支喘息重症発作を対象とした複数の治療研究で評価項目として用いられているが、今回使用するPIスコアは、2007年にCarrollらが提唱したもので、すでにスコアの妥当性および評価者間信頼性が評価されている。

PIスコアは喘息の重症度と関連のある6つの項目を各々4段階にスコア化し、それらを合計した数値で評価される。項目には努力呼吸や喘鳴の程度といった、評価者が主観的に判定する項目も含まれているため、これらの項目の評価者間信頼度を上げる工夫が必要である。本試験では試験実施に先立ち、担当医師に対してビデオを用いた勉強会を行い、評価の統一を図る。また、評価者内での再現性および異なる評価者間の一致度を評価し、スコアとしての信頼度を評価する。

主要評価を治療開始 3 時間後としたのは、過去のサルブタモール持続吸入療法の比較臨床試験報告および国内のイソプロテレノール持続吸入療法に関する治療報告、専門家の治療経験により、概ね治療開始 2 時間後から喘息発作症状の改善を認める患者が多いこと、PIスコア評価のためには持続吸入および酸素を 2 分間中断してSpO₂を評価する必要があることから、ある程度の発作改善が見込まれる状態での評価が適切と考えた。

副次評価を治療開始 12 時間後としたのは、多くの場合 12 時間の持続吸入療法で重症発作状態を脱することができること、夜間入院例が多いため 12 時間後の評価は日常勤務帯にあたり評価および治療の変更が安全かつ円滑に行うことができることから妥当と考えたからである。また、治療開始後の急性期にスコア上の変化がないものの、呼吸困難感が改善したと感じられる場合があり、それらの繊細な変化を反映する指標として全般改善度を副次評価項目として採用した。

安全性評価項目は、有害事象の種類と発現割合、試験治療開始 12 時間後の血清カリウム値低下および低カリウム血症(<3.0mEq/L)の発現割合、治療開始後 12 時間後の血清トロポニンT値異常割合、とした。β₂刺激薬のおもな有害事象としては、頻拍、不整脈、血清カリウム値の低下、吐き気などの消化器症状、が重要である。イソプロテレノールはβ₁受容体を介して心筋負荷を増強させる可能性があり、心筋障害の代替指標として治療 12 時間後の血清トロポニンT異常値の発現割合を安全性評価項目とした。

持続吸入療法を継続するにあたり、体内での蓄積効果が懸念されるため、試験治療開始 12 時間後と、試験治療終了後も持続吸入療法を 12 時間以上継続する場合の持続吸入療法終了時に薬物血中濃度を測定することを検討している。これについては現在製薬企業での検査が可能であるか確認中である。

D. 結 論

重症気管支喘息の治療選択肢としてのイソプロテレノール持続吸入療法に科学的エビデンスを与えるための臨床試験立案を行い、科学的妥当性のみならず、試験担当施設の環境に適合した実現性の検討を行った。質の高いエビデンスが得られる試験計画を策定することができたと考えられる。

E. 研究発表

1. 論文

- 1) 藤澤隆夫：小児アレルギー疾患における免疫調節療法の展望：スギ花粉症の急速減感作療法 日本小児アレルギー学会誌 **21**(1)：21-27, 2007
- 2) 藤澤隆夫：好酸球の基礎知識 呼吸器 common disease の診療 気管支喘息のすべて p32-33 工藤翔二 監修 文光堂(東京), 2007
- 3) 藤澤隆夫：炎症メディエーター 総合臨床 **56**(5)：1813-1820, 2007
- 4) 藤澤隆夫：学会サテライト聴講録 米国アレルギー・喘息・免疫学会 2007. International Review of Asthma **9**(3)：70-81, 2007
- 5) 藤澤隆夫：吸入ステロイドは喘息を治癒させるか？：2007年の視点. 日本小児アレルギー学会誌 **21**：169-180, 2007
- 6) 長尾みづほ, 藤澤隆夫 外来における喘息診療 発作の外来治療 小児科診療 **70**(8)：1242-1246, 2007
- 7) 藤澤隆夫：小児における気管支喘息とアレルギー性鼻炎との関わり ENTONI **82**：47-54, 2007
- 8) 藤澤隆夫：好酸球増多性疾患について：好酸球研究の進歩から アレルギーの臨床 **27**(9)：16, 2007
- 9) Hiraguchi Y, Nagao M, Hosoki K, Fujisawa T: Neutrophil proteases activate eosinophil function in vitro Int Arch Allergy Immunol (in press)

2. 学会発表

- 1) 藤澤隆夫：シンポジウム「ライフスパンからみたアレルギーの特徴と治療」思春期 第15回小児臨床薬理・アレルギー・免疫研究会 2007.1.27-28 (東京)
- 2) Masuda S, Fujisawa T, et al. : High Prevalence of Sensitization to Japanese Cedar Pollen and House Dust Mite in Young Children in Japan. 2007 Annual Meeting of American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, San Diego, USA, March 3-7, 2007 J Allergy Clin Immunol **119**(1) : s224, 2007
- 3) Noma Y, Nagao M, Fujisawa T : Exhaled nitric oxide decreases during acetylcholine-induced bronchoconstriction in children with asthma. 2007 Annual Meeting of American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, San Diego, USA, March 3-7, 2007 J Allergy Clin Immunol **119**(1) : s87, 2007
- 4) Nagao M, Katsunuma T, Kim CK, Fujisawa T : Efficacy and safety of intravenous aminophylline in children with acute exacerbation of asthma : A multicenter randomized trial. 2007 Annual Meeting of American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, San Diego, USA, March 3-7, 2007 J Allergy Clin Immunol **119**(1) : s2, 2007
- 5) 長尾みづほ, 藤澤隆夫, 他 : 入院による食物経口負荷試験のシステム作りについて. 第110回日本小児科学会学術集会 2007.4.21 京都. 日本小児科学会雑誌 **111**(2) : 273, 2007
- 6) 長尾みづほ, 藤澤隆夫 : 思春期における吸入ステロイド中止後経過の検討. 第15回臨床喘息研究会 2007.10.20 札幌.
- 7) 長尾みづほ, 藤澤隆夫 他 : 思春期における吸入ステロイド中止後経過の検討. 第57回日本アレルギー学会秋期学術大会 2007.11.1-3 横浜.

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

気管支喘息発作臨床スコアの選択と妥当性の評価

分担研究者：大矢幸弘(国立成育医療センターアレルギー科医長)

研究協力者：前川貴伸(国立成育医療センター総合診療部臨床研究フェロー)

研究要旨

本研究班が企画している気管支喘息発作治療としてのイソプロテノール持続吸入療法およびサルブタモール持続吸入療法のランダム化比較試験における主要評価項目の策定においては妥当性のある臨床スコアリングシステムの選択が必要となる。

気管支喘息診療における発作重症度の評価法として、成人ではピークフローメーターおよび呼吸機能検査が標準的評価方法として用いられる。一方それらの方法で評価が困難である小児では代替指標として呼吸数や経皮酸素飽和度、診察所見等を組み合わせてスコア化した「臨床スコア」が複数提唱され、用いられているが、標準化された最適な評価方法は存在しない。そこで、本分担研究では既存の文献から複数存在する「臨床スコア」を網羅的に検索・検討し、気管支喘息重症発作患者を対象としたイソプロテノール持続吸入療法の治療効果評価として妥当かつ信頼性の高い評価法として、それらの中から修正Pulmonary Indexスコア(mPIS)¹を選択した。

本研究において、さらにmPISの信頼性を高める工夫として、mPIS評価を目的として作成した手順書および動画教材を用いて各参加施設内で評価者教育を行い、さらに評価者内再現性および評価者間信頼性を統計学的に検証する予定である。

A. 研究目的

本研究班が企画している気管支喘息発作治療としてのイソプロテノール持続吸入療法およびサルブタモール持続吸入療法のランダム化比較試験における主要評価項目の策定においては妥当性のある臨床スコアリングシステムの選択が必要となる。

気管支喘息診療における発作重症度の評価法として、成人ではピークフローメーターおよび呼吸機能検査が標準的評価方法として用いられる。一方それらの方法で評価が困難である小児では代替指標として呼吸数や経皮酸素飽和度、診察所見等を組み合わせてスコア化した「臨床スコア」が複数提唱され、用いられているが、標準化された最適な評価方法は存在しない。本分担研究の目的は、小児の気管支喘息重症発作患者を対象とした二種

類の持続吸入療法及の治療効果を測定するアウトカムメジャーとして妥当性と信頼性の高い評価法を選択することである。

B. 研究方法

MEDLINEを用いて、現在までに提唱されている臨床スコアに関する報告、臨床スコアの評価に関する系統的レビューを検索。さらに臨床スコアの臨床応用については小児(0-18歳)気管支喘息発作に関する比較試験を検索し、それらの主要評価項目を確認した。次に、検索された臨床スコアについて、妥当性・信頼性と実際の臨床応用に基づいて候補を選択。最終候補となった評価法は、実際に少数の気管支喘息重症発作患者の評価として使用し、評価の妥当性、信頼性を推定した。

C. 研究結果

MEDLINEによる検索では、複数の臨床スコアと、2編の臨床スコアの評価に関する系統的レビュー^{2,3}が検索された。それらの結果に基づき、複数提唱されている臨床スコアのうち、妥当性および信頼性の検証が行われているClinical Asthma Score(CAS)⁴, Pediatric Asthma Severity Score(PASS)⁵, Pulmonary Index Score(PIS)^{6,7}, modified Pulmonary Index Score(mPIS)¹, Preschool Respiratory Assessment Measure(PRAM)⁸, Wood's Clinical Asthma Evaluation Score(CAES)^{9,10}を評価法の候補として選択した。

CASは1~5歳の乳幼児の喘息発作スコアとして開発され、呼吸数、喘鳴、陥没呼吸、呼吸困難感、吸気呼気比(I:E比)の5つの評価項目を0, 1, 2点の計10点で評価する方法で、I:E比を除いて評価者間一致度が高く、評価が比較的簡便であることが利点である。評価者の主観的な呼吸困難感を採用していることも特長である。

PASSは喘鳴、呼吸努力、呼気延長の3項目を0, 1, 2点の計6点で評価するシンプルな方法で、評価の簡便さと高い評価者間一致度($\kappa=0.72-0.83$)を特徴とするが、治療効果の変化をとらえるには不向きである。

PISは1984年にBeckerらにより原案が提唱された。原案では呼吸数、喘鳴、呼吸補助筋、I:E

比の4項目をそれぞれ0, 1, 2, 3点の計12点で評価し、6-17歳の喘息発作患者においては呼吸機能検査(1秒率)とスコアの相関がよく、入院予測として信頼性が高いことが示された。その後1993年にScarfone RJらが原案にSpO₂を追加し5項目計15点とした修正案を提唱して幼児にまで拡大適用し、高い評価者間一致率($\kappa=0.83$)を報告している。また、同スコアは米国の気管支喘息重症発作患者を対象とした複次の臨床試験において主要評価項目として採用されている。

mPISは2005年にCarrollらが提唱したスコアで、PISに心拍数を加えた6項目18点で評価する。その信頼性はすでに文献化されており、それによると、喘息重症発作患者(平均7.6±5.5歳)30名について入院時と入院後に医師、看護師、理学療法士の計3評価者による同時評価を行ったところ、すべてに高い相関関係を認め、またPIスコアが12点以上であることはICU入院率と有意に相関したとしている。

PRAMは3-6歳を対象として14項目の構成要素妥当性の検討に基づき選択された胸骨上陥没有無、斜角筋使用有無、エア入り、喘鳴、SpO₂の5項目12点から成るスコアされたスコアで、医師評価PRAMと末梢気道抵抗の相関が良いとしている。

CAESは1972年にWoodらが提唱したスコアで、酸素使用、喘鳴、呼吸補助筋、吸気音、意識

Table 1. The Modified Pulmonary Index Score

Category	Score			
	0	1	2	3
Oxygen saturation, %	>95	93-95	90-92	<90
Accessory muscle use	None	Mild	Moderate	Severe
Inhalation-exhalation ratio	2:1	1:1	1:2	1:3
Wheezing	None	End expiratory	Inspiratory and expiratory wheeze, good aeration	Inspiratory and expiratory wheeze, decreased aeration
Heart rate, /min				
<3 years old	<120	120-140	141-160	>160
≥3 years old	<100	100-120	121-140	>140
Respiratory rate, /min				
<6 years old	≤30	31-45	46-60	>60
≥6 years old	≤20	21-35	36-50	>50

状態の5項目を0, 1, 2点の計10点で評価する。意識状態が評価項目に含まれるなど、より発作重症度が高い症例の評価に適している。国内では最も広く使用されているスコア法であり、実際インプロテノール持続吸入療法に関する後方視的な症例シリーズ報告の大部分がCAESを用いて治療効果を判定している。

われわれはこれらの候補の中から信頼性と妥当性の評価実績、過去の臨床応用の実績に基づきmPISとCAESの2つを選択。次に、少数例の気管支喘息重症発作患者の治療後経過を通して2つの評価法を比較し、最終的にmPISを評価法として採択した。

D. 考 察

気管支喘息発作の評価指標として多くの臨床スコアが存在するなかで、われわれは、mPISを採択した。

海外で、すくなくとも気管支喘息発作に関する臨床試験においてもっとも多用されている臨床スコアはPISである。気管支喘息重症発作小児を対象としたAlbuterol持続吸入と間欠吸入の比較試験(Khine1996)をはじめとして、複数の臨床試験の評価項目として使用されている。mPISはPISに心拍数の評価を加えたものである。年齢によりスコア区分が異なるなどより煩雑ではあるが、心拍数評価は評価者間誤差が少ない客観的指標であることから、PISに心拍数を加えたmPISの妥当性、信頼性はPISを下回るものではないと考える。またmPISは妥当性と評価者間信頼性の検証が行われすでに論文化されている。ただし現時点でmPISを評価項目として採用した臨床試験の報告はない。

PASSは構成要素からPISを簡素にしたものであり、本研究では採用する理由は見当たらない。CASはスコアを構成する5評価項目のうち4項目がPISと同一であるが、評価が0, 1, 2点の3段階(PISは0, 1, 2, 3点の4段階)であることが大きな違いである。CASが1-5歳の乳児を対象として

構成されたことは重要で、評価も簡潔であるが、PISと比較すると臨床症状の変化を鋭敏に検出できないと考えた。CAESは、意識障害の有無が評価項目に含まれるなど本研究の患者設定にそぐわない評価項目が含まれること、CASと同様に評価が3段階であり、臨床症状の変化を鋭敏にとらえられない可能性があると考え、却下した。PRAMは構成はPISと共通点が多いこと、年齢は3-6歳を対象としているが、想定するよりもやや軽症の患者群を対象としている可能性が高いことからやはり却下とした。

以上の理由からmPISを採択したが、当然より細かい段階で評価を行う場合、評価者内の再現性と評価者間信頼性が担保できるかどうかの問題となる。われわれはmPISおよび国内で普及しているCAESを少数の気管支喘息重症発作患者に臨床適用し、問題点を検討したが、呼吸補助筋の使用・喘鳴の程度の判定など主観的な評価項目では評価者間の不一致が目立った。この点については、実施マニュアルの作成、評価者のトレーニング、記入しやすいスコアシートの作成が必須である。特に評価者トレーニングについては、すべての研究参加施設において事前にビデオ教材を用いた評価者教育を行いmPIS評価の統一を徹底することが重要である。

E. 結 論

本研究では、臨床スコアとしてmPISを採択した。今後、評価者の事前教育等によりmPIS評価の信頼性を向上させる必要がある。なお、複数の施設において評価者内での再現性および複数評価者の同時評価による評価者間一致度を統計学的に検証する予定である。

F. 参考文献

- 1) Carroll CL, Sekaran AK, Lerer TJ, Schramm CM. A modified pulmonary index score with predictive value for pediatric asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma*

- Immunol 2005 ; 94 : 355-9.
- 2) van der Windt DA, Nagelkerke AF, Bouter LM, Dankert-Roelse JE, Veerman AJ. Clinical scores for acute asthma in pre-school children. A review of the literature. *J Clin Epidemiol* 1994 ; 47 : 635-46.
 - 3) Birken CS, Parkin PC, Macarthur C. Asthma severity scores for preschoolers displayed weaknesses in reliability, validity, and responsiveness. *J Clin Epidemiol* 2004 ; 57 : 1177-81.
 - 4) Parkin PC, Macarthur C, Saunders NR, Diamond SA, Winders PM. Development of a clinical asthma score for use in hospitalized children between 1 and 5 years of age. *J Clin Epidemiol* 1996 ; 49 : 821-5.
 - 5) Gorelick MH, Stevens MW, Schultz TR, Scribano PV. Performance of a novel clinical score, the Pediatric Asthma Severity Score (PASS), in the evaluation of acute asthma. *Acad Emerg Med* 2004 ; 11 : 10-8.
 - 6) Becker AB, Nelson NA, Simons FE. The pulmonary index. Assessment of a clinical score for asthma. *Am J Dis Child* 1984 ; 138 : 574-6.
 - 7) Scarfone RJ, Fuchs SM, Nager AL, Shane SA. Controlled trial of oral prednisone in the emergency department treatment of children with acute asthma. *Pediatrics* 1993 ; 92 : 513-8.
 - 8) Chalut DS, Ducharme FM, Davis GM. The Preschool Respiratory Assessment Measure (PRAM) : a responsive index of acute asthma severity. *J Pediatr* 2000 ; 137 : 762-8.
 - 9) Wood DW, Downes JJ, Lecks HI. A clinical scoring system for the diagnosis of respiratory failure. Preliminary report on childhood status asthmaticus. *Am J Dis Child* 1972 ; 123 : 227-8.
 - 10) Angelilli ML, Thomas R. Inter-rater evaluation of a clinical scoring system in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002 ; 88 : 209-14

イソプロテレノール持続吸入の現状と問題点

分担研究者：足立雄一(富山大学医学部小児科 講師)

研究協力者：板澤寿子(富山大学医学部小児科 臨床助教)

研究要旨

β 刺激薬であるイソプロテレノールの喘息重症発作における使用は持続点滴療法という形で始められ、その後わが国においては持続吸入療法という形で小児科を中心に普及している。一方、欧米ではイソプロテレノールよりも β_2 選択性の高い薬剤を用いた持続点滴あるいは持続吸入療法が一般的であり、喘息治療がグローバル化する現代においてはどちらの薬剤を用いた治療の方がより効果的かつ安全であるのかについて検討を進めるべきと思われる。今回、その準備のためにわが国における現状と問題点を抽出した。過去の報告からはイソプロテレノール持続吸入療法は有効で安全な治療法と考えられるが、いずれも後方視的検討であるためにバイアスを含んでいる可能性は否定できない。また、吸入方法ならびに評価方法が統一されておらず、今後さらなる検討を進めるためにはこれらの標準化が必要であると考えられた。

A. 研究目的

β 刺激薬であるイソプロテレノールの喘息重症発作における使用はWoodらが持続点滴療法として報告したことから始まり、我が国では朱らがその後より簡便なd1体のアスプール[®]を用いた持続吸入療法の有効性を報告している。しかし、両療法とも実施するに当たって心拍数を180bpm以上に保つことが要求されているために心筋ダメージなどの副作用の危険性があるとして、1988年に乾らが1体のプロタノール[®]を用いた持続吸入療法の有効性と安全性を報告し、以後全国的に普及していった。一方、心拍数を増加させない程度の低濃度のアスプール[®]を用いた持続吸入療法の有効性と安全性も報告され、現在我が国では両持続吸入療法が併存している状況にある。

イソプロテレノール持続吸入療法とサルブタモール持続吸入療法の比較試験をする準備段階として、本研究では我が国におけるプロタノール[®]を用いた持続吸入療法と低濃度のアスプール[®]を用

いた持続吸入療法の効果と安全性を過去の文献から比較検討した。

B. 研究方法

両療法とも本邦独自の治療法であるので、和文論文を中心に検索し、投与方法、効果、効果判定の方法、安全性などについて比較検討した。

C. 結果

調べ得た範囲で最低10以上の症例をまとめた報告は、プロタノール[®]を用いた持続吸入療法に関しては8編で、低濃度のアスプール[®]を用いた持続吸入療法に関しては2編であった。対象者の多くは大発作以上が大部分を占めていたが、吸入方法(投与量、ネブライザーの種類、吸入の設定など)は施設間でまちまちであった。一方、呼吸不全の評価には殆どの施設でWoodスコアが用いられていた。いずれの検討も後方視的検討であり、プロタノール[®]と低濃度のアスプール[®]を直接比較

したものは1編のみであった。その結論としては、両者間に効果の大きな差は認められなかったが、プロタノール[®]の方が早期に心拍数が正常化するなど若干の優位性を示していた。副作用としては嘔気・嘔吐、胸痛、血清K値低下、振戦などが報告されているが、その発現頻度は低く、また両療法間でその発症に差はなかった。ただし、重篤な副作用としてはプロタノール[®]による持続吸入療法でうっ血性心不全を呈した1例が報告されている。

D. 考 察

両療法は喘息重症発作の治療として有効かつ安全な治療法と考えられるが、今まで行われたいずれの検討も後方視的検討であるために種々のバイアスがかかっている可能性が否定できない。今後の検討で1体のプロタノール[®]と1体のアスプールのどちらを用いるべきかについては、直接比較した検討が1つしかないために十分には評価できないが、臨床的な観点からは大きな差はないものと思われる。しかし、イソプロテレノールではないが、他のβ刺激薬で行われた光学異性体の差についての検討で非活性型の成分には活性型の作用を阻害するとの結果も出ていることなどを考慮すると、今後の検討には1体のプロタノール[®]を用いた方が良いと考えられる。

次に問題になったのは、それぞれの施設で吸入方法が異なる点、効果や副作用の評価基準が統一されていない点である。吸入療法では種々の条件によって体内到達量が異なるために投与方法の標準化が必要であり、現在研究班内で検討中である。評価基準に関しては、実際の治療を実施するには医師ばかりでなく看護師や理学療法士などのメディカルスタッフの参加が欠かせないために基準を共有する必要がある。既に欧米ではそのような基準が報告されているが、言語や医療事情の異なる我が国で実際的な基準を見つけていく必要がある。さらに、呼吸困難の程度を評価する時にはどうしても主観が入りやすいために、ビデオなどを活用した教材を活用するなどして全ての医療従事

者が一定の水準で効果ならびに副作用について評価できるようにする必要があり、現在研究班内で検討中である。

また、小児においても喘息にQT延長症候群などの致死性不整脈を合併する例が報告されてきており、重症喘息発作時の対応についても検討が必要であろう。

E. 結 論

両療法は喘息重症発作の治療として有効かつ安全な治療法と考えられ、既に我が国ではガイドラインにも記載されるほど一般的なものになっているが、世界的な評価は殆ど受けていないのが現状である。そのひとつの理由は、今まで行われたいずれの検討も後方視的検討であるために種々のバイアスがかかっている可能性が否定できないことである。今後、前方視的な検討が必要である。そして、その際には吸入方法ならびに評価方法の標準化が必須と考えられる。

F. 健康危険情報

総括研究書に記入済み

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 板澤寿子, 足立雄一: 小児気管支喘息の急性発作への対応 「プライマリ・ケア医のための小児アレルギーの診かた - 専門医・学校医・家庭医の連携-」、治療 89: 1798-1804, 2007.

2. 学会発表

1) Itazawa T, Adachi Y, Mochizuki H, Shimojo N, Inoue T, Nishimuta T, Morikawa A, Nishima S. Aerosol characteristics of admixture of budesonide inhalation solution with beta2-agonist, procaterol. XX World Allergy Congress, 2007, 12.2-6, Bangkok, Thailand.

2) 樋口 収, 板澤寿子, 足立陽子, 足立雄一, 宮脇利男: ジェット式ならびにメッシュ式ネブラ