

2008/8029A

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

H20-臨床試験-一般-010

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21(2009)年3月

研究代表者

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. プロトコールの妥当性に関する検討 .....	7
藤澤 隆夫	
2. 気管支喘息発作臨床スコアの信頼性評価 .....	13
大矢 幸弘	
3. イソプロテレノール持続吸入療法中の徐脈発現に関する検討 .....	16
足立 雄一	
4. サルブタモール持続吸入療法の経験とまとめ .....	19
橋本 光司	
5. 試験実施体制の評価と検討 .....	24
中村 秀文	
III. 資 料	
臨床試験実施計画書	
症例報告書	

## 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：

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、日本のガイドラインにて推奨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、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 21 年度からの本格検討へ向けて、20 年度は概略以下のごとく実質的準備を整えた。◆多面的検討により妥当性、実行可能性に優れた適正なプロトコルを作成した。◆発作重症度の適正評価に必要な視聴覚教材を作製し各施設においてトレーニング体制を整えた。◆ダブルダミーを準備した。◆CRF の web 入力システムを整えた。◆データマネージメントおよびモニタリング体制の準備。本試験において仮説通り ICIT が SAL に優ると結論できれば、日本発のエビデンスを世界に示すことができると期待される。また劣つていても、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。

### 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)

<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。

平成 20 年度の達成目標を以下に記す。

- ① 試験実施体制の整備
- ② ダブルダミーの作製
- ③ 喘息発作重症度適正評価(mPI スコア)のための教材作製、評価者教育、信頼性評価
- ④ プロトコル完成
- ⑤ CRF 作成(web 入力システムの整備)
- ⑥ 試験参加施設の拡充
- ⑦ 各持続吸入の安全性確認

### 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、世界的な標準持続吸入治療であ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い、本格研究に向けての準備を終える。

### B. 研究方法

患者選択基準：喘息重症発作患者で、 $\beta_2$  刺激薬を 2 時間内に 2 回以上施行した後の mPI スコア



が 10 点以上の患児、または初期治療によらず 15 点以上の患児。

担当医師は同意を得た後、インターネット登録 (UMIN) をし、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、二重盲検下に実施する。

治療計画:入院後、いずれかの治療を開始する。

● ICIT+SAL(プラセボ)+ステロイド(点滴)  
静注

● ICIT(プラセボ)+SAL+ステロイド(点滴)  
静注

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・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。

なお評価者間信頼性と同一評価者における評価の再現性を担保するため、DVD(各重症度の発作を記録)教材を用いた事前トレーニングを受講したものを参加者とする。平成 20 年度は、本スコアの再現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場合があると想定される。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)。ただし第 1 段階目において十分な説明時間が得られる状況にあれば、この時点で最終的同意を得る。

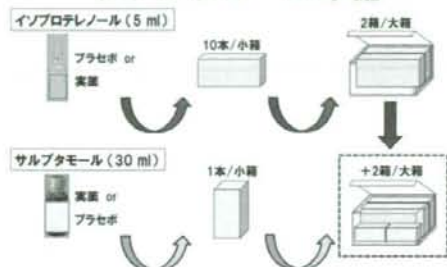
### C. 研究結果及び考察

2008 年度は根拠、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、プロトコルを完成させた(添付資料 1)。

研究代表者の勝沼は、mPI スコア適正評価のための視聴覚教材を作製した。すなわち倫理委員会の承認を得た上で、喘息発作で来院された複数の患児につき発作の様子を撮影・録音させて頂き、教材として編集した。教材は 2 部構成で、1 部において mPI スコア評価方法につき CG を交えながら解説し、2 部において様々な重症度の実写画像・音を視聴しスコアリングしてもらった。自身が評価した mPI スコアは模範的スコアリングと照合することによりフィードバックが可能である。この DVD 教材を各施設へ配布し、担当医師と看護師にトレーニングを受けて頂いた。その上で、複数の評価者に、実際の喘息発作を同一の場で評価してもらい、評価者間スコアリングの一致性を検討した(大矢研究者の項参照)。さらに、イソプロテレノールとサルブタモールの製薬メーカーである、興和、GSK と交渉を重ねプラセボ、ダミーを作製して頂いた。

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)が適切であり、本試験で使用する吸入薬はダブルダミーの形で配布することとした。具体的には、イソプロテレノールは 1 アンプル当たり 5ml 内容とし予備を含めて 10 アンプルを一つの小箱に詰める。サルブタモールは 1 瓶の内容量が 30ml であり、一つの小箱に詰める。底面積が A4 用紙相当の箱にイソプロ(実薬あるいはプラセボ)小箱 2 個とサルブタモール(実薬あるいはプラセボ)3 個を収納してダブルダミーとする。本ダミーセットは 4 箱を 1 単位として、各施設には開始時に 2 単位を送付し適宜補充することとした。対象患者は  $\beta$  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、本治療がよく

## ダブルダミーの準備



適応される実年齢層に設定した。重症度評価法にはいくつかの客観指標を比較検討した上で、PIスコアを採用したが、評価者間のばらつきを最小限にするためDVDによるトレーニングを行い、統一した評価が可能となる留意も加えた。またCRFについてはデータ信頼性確保のため、紙媒体ではなくwebによる入力とした。以上のように、実行可能性を高めたうえで研究の信頼性を確保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重ねた結果、質の高いエビデンスが得られる試験プロトコルであると評価できるに至った。

大矢幸弘分担研究者は、主要評価項目であるmPISの妥当性評価を行なった。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ものの、「努力呼吸」や「喘鳴の程度」、「呼気延長」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。そこで平成20年度は、担当医師・病棟スタッフに対してDVDを用いたトレーニングを行い、評価の統一性を確認した。実施後には修了証を発行した。その上で喘息発作(1~10歳の発作患児13名、のべ28回)を複数の評価者が同時に診察してスコアリングを行い、一致度を検討した。その結果、合計点の級内相関係数(評価者3人以上に対応できる相関係数)は0.98と極めて高かった。また、補助筋使用について、2評価者の一致度を示すκ係数は医師同士、医師看護師間とも0.8を上回り高い一致性がみられた。吸気呼吸

比、喘鳴の項目も0.6~0.75と補助筋使用に比べて低くはあったが、実質的に十分に一致と解釈できる結果であった。

足立雄一分担研究者は、ICITにおいて回復後に心拍数が低下したとの症例報告が散見されるため、ICITの心拍数への影響について検討した。イソプロテレンール持続吸入群と非吸入群の心拍数を6ヵ月~12ヵ月未満、1歳~3歳未満、3歳~6歳未満、6歳~12歳未満、12歳以上の年齢別で比較検討すると、最低心拍数は吸入群の方が非吸入群よりも全ての年齢群において低い傾向があり、1歳~3歳未満において有意差を認めた。一方、各年齢群の基準値以下の心拍数となった者は吸入群の7名(15%)と非吸入群の4名(8%)であり、また明らかな徐脈を呈した者は吸入群の2名(4%)のみであり、両群間に有意差は認めなかった。

橋本光司分担研究者は、サルブタモール持続吸入療法についてこれまで同持続吸入を施行された8例を検討した。サルブタモール持続吸入療法は重症発作に対する追加治療として有効であるが、頻脈になる傾向を否定できないため、本計画では持続吸入開始3時間後のmPIスコアを主要評価項目、12時間後を副次的評価項目として、試験観察期間を12時間で完了とすることとした。血中サルブタモール濃度が高値を示した例もみられたため、本試験では、サルブタモールとイソプロテレンールの血中濃度を測定する計画とした。さらに観察項目のものをなくすため、共通のフローシート(チェック表)を作成した。

中村秀文分担研究者は計画立案から一貫して、体制への助言、プロジェクトマネジメント、臨床薬理的検討を担当してきた。本年度は、多施設共同試験を実施するために不可欠な、①参加施設の目的理解・賛同を得ること、②参加施設間の試験計画内容を共有すること、③実施施設間格差を超越した体制整備確保すること、の目標達成に向けて以下の課題を実行した。(1)インターネットを用いた24時間患者登録・割付システム、(2)施設スタッフ全員の盲検性を保つことができる試験



薬提供、(3)データマネージメントおよびモニタリング体制の準備、(4)独自の動画教材を作成し、各参加施設毎に教材を用いた医療従事者のトレーニングを実施、(5)複数の施設において主要評価項目が妥当で信頼性の高いものであることの確認。本試験実施においては、これらの中央体制を機能させるとともに、参加施設レベルで試験に関する勉強会やトレーニングを継続してゆくことが信頼性確保のために重要であることが示された。臨床薬理的には、持続吸入療法にあたり、体内での蓄積が懸念されるため、試験治療開始前、開始 12 時間後とおよび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、1 体イソプロテレンールおよびサルブタモールの薬物血中濃度を測定することとした。ま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ージメント・支援を行った。

統計解析については統計専門家の助言を仰ぎ、当初は Wald の逐次解析を想定していたが、PI スコア変化量は連続変数であり、かつベースラインとの差を評価することで個人のばらつきを吸収しているため、試験途中で、臨床的に重要でない小さな群間差を有意に検出してしまふ可能性がある。中間解析は倫理的な観点からは実施することが望ましいが、本試験では予定より少ない人数で臨床的に意味のない(小さな)差を有意に検出して有効中止とならないよう、厳しい有意水準を設定することとした。また、試験の結論となる最終解析でも臨床的に重要な群間差以上になる確率などを検討する。キーオープンを伴う中間評価は 2 回とし、1 回目は 30 人(予定症例数の 30%)が集まった時点、2 回目は 60%が集まった時点を用意する。

1 回目は安全性情報(報告された有害事象)の確認と、主要評価項目の標準偏差の算出を行う。検定は行わない。2 回目は主要評価項目の群間差の検定を行う。群間差の閾値は臨床的に重要な差(Clinically Significant Difference ; CSD)として  $\pm 3$  点とし、群間差が  $-3$  点以下または 3 点以上

のとき試験を有効中止することとする。

最大サンプル数は 100 人と設定した。実質 1 年 8 カ月程度の期間に 100 人のエントリーは可能になるよう、以下の施設に研究協力を依頼した。

- 慈恵青戸附属病院
- 慈恵第 3 附属病院
- 厚木市立病院
- 富士市立中央病院
- 昭和大学附属病院
- 国立下志津病院

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 の優位性が示せれば、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。

#### 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 19~20 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. 原著論文

- 1) 勝沼俊雄, 梅野英輔: 小児の喘息治療における電子日誌および電子ピークフローメーターの使用の可能性および利便性の検討. 日本小児アレルギー学会誌. 22(2): 281-290, 2008
- 2) 田知本寛, 緒方美佳, 宿谷明紀, 杉崎千鶴子, 池松かおり, 今井孝成, 海老澤元宏: 乳児アトピー性皮膚炎における Bifurcated Needle を用いた皮膚ブリックテストの食物アレルギーの診断における有用性(第1報) - 鶏卵アレルギー. アレルギー. 57: 843-52, 2008
- 3) 大谷ゆう子, 勝沼俊雄, 飯倉克人, 衛藤義勝, 尾尻博也: 小児慢性副鼻腔炎におけるマクロライド少量長期療法の検討. 日児誌. 113: 498-502, 2009

### 2. 学会発表

- 1) 大谷ゆう子, 勝沼俊雄, 飯倉克人, 斎藤和恵, 井田博幸, 衛藤義勝: 小児心因性咳嗽の検討. 日本小児科学会. 東京都, 2008.4
- 2) 大谷ゆう子, 勝沼俊雄, 飯倉克人, 井田博幸, 衛藤義勝: 小児慢性副鼻腔炎におけるマクロライド少量長期療法の検討. 第20回日本アレルギー学会春季大会. 東京都, 2008.6
- 3) 大谷ゆう子, 勝沼俊雄, 飯倉克人, 井田博幸, 中川秀巳: 小児のアトピー性皮膚炎が養育者の QOL に与える影響. 日本小児皮膚科学会. 千代田区, 2008.6
- 4) 大谷ゆう子, 勝沼俊雄: 小児心因性咳嗽の経験と検討. 日本子ども健康科学会 学術集会. 名古屋市, 2008.12
- 5) 大谷ゆう子, 勝沼俊雄, 飯倉克人, 田知本寛, 井田博幸, 大矢幸弘, 中川秀巳: 小児アトピー性皮膚炎患児の養育者における QOL の検討. 第45回日本小児アレルギー学会. 横浜市, 2008.12
- 6) 大谷ゆう子, 勝沼俊雄, 飯倉克人, 田知本寛, 井田博幸, 大矢幸弘, 中川秀巳: アトピー性

皮膚炎養育者の QOL 調査票短縮版作成に関する研究. 第45回日本小児アレルギー学会. 横浜市, 2008.12

- 7) 飯倉克人: 喘息児の長期管理における呼気中一酸化窒素(FENO)の有用性. 日本小児科学会. 東京, 2008.4
- 8) 飯倉克人: Epidermal Growth Factor (EGF) Levels in the Exhaled Breath Condensate (EBC) Correlate Clinical Severity in Children/Adolescents with Asthma. American Thoracic Society International Conference. カナダ, 2008.5
- 9) 飯倉克人: 喘息児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. 東京, 2008.6
- 10) 田知本寛, 的場香織, 森 琢磨, 西山由梨佳, 伊藤 亮, 西野多聞, 田嶋朝子, 加藤陽子, 玉置尚史, 伊藤文之: 東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科における食物負荷試験. 第103回成医会第三支部例会. 東京都狛江市, 2008.7
- 11) 田知本寛: 栄養士に求められる知識 食物アレルギーの疫学・診断・治療・負荷試験・栄養指導. 4機関栄養部栄養士勉強会. 東京都港区, 2008.9
- 12) 田知本寛: 乳幼児喘息治療についての最近の話題. 立川乳幼児喘息を考える会. 東京都立川市, 2008.9
- 13) 田知本寛: 乳幼児食物アレルギーのエピベン使用例. 第9回愛宕小児アレルギー研究会. 東京都港区, 2008.10
- 14) 田知本寛: 小児食物アレルギーの診断における各種検査の意義. 第3回栃木小児アレルギー疾患懇話会. 栃木県宇都宮市, 2008.10
- 15) 田知本寛: 食物アレルギーの診断における各種検査の意義. 多摩小児アレルギー講演会. 東京都立川市, 2008.10
- 16) 田知本寛: 乳幼児喘息治療について - early intervention -. 第2回小児気管支喘息と考

える会. 相模原市, 2008.1

- 17) 田知本寛, 西山由梨佳, 森 琢磨, 江間彩子, 伊藤 亮, 西野多聞, 田嶋朝子, 寺野和宏, 加藤陽子, 玉置尚史, 伊藤文之: 不明熱を主訴に来院した化膿性筋炎の 1 男児例. 第 104 回成

医会第三支部例会. 東京都狛江市, 2008.12

- 18) 田知本寛: 食物アレルギーの対応方法と東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科の新たな試み. 狛江医師会学術講演会. 東京都狛江市, 2008.11



## プロトコルの妥当性に関する検討

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ン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 $\beta$  刺激薬としてイソプロテレン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、臨床上の位置づけ(優先順位)の明確化をめざす今回の臨床試験はまさに求められているものである。そこで、確固たるエビデンスを得るために、本臨床試験プロトコルの妥当性の検討を行った。まず、本試験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である。比較対照薬に採用したサルブタモールを海外のガイドラインに記載されていることより妥当である。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)が適切である。対象患者は $\beta$  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スコアを採用したが、評価者間のばらつきを最小限にするためビデオによるトレーニングを行い、統一した評価が可能となる留意も重要である。エントリー基準には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採用、さらに海外での重症の急性発作に対する治療試験に採用されている重症度と同等と考えられた。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重ねた結果、質の高いエビデンスが得られる試験プロトコルであると考えられた。

### 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、 $\beta$  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ン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ン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、イソプロテレンール持続吸入療法の有効性・安全性を評価し、臨床上の位置づけ(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、イソプロテレンール持続吸入療法に科学的根拠を与えるため、二重盲検ランダム化比較試験の立案を行った。本分担研究では試験プロトコルに関して、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

イソプロテレン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立案した二重盲検ランダム化比較試験プロトコルの妥当性の検討を行った。臨床評価としては、まず、イソプロテレン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  $\beta_2$  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  $\beta_2$  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レンールを用いた持続吸入療法が汎用されている。イソプロテレンールは最初に開発された  $\beta$  刺激薬で、 $\beta_2$  作用と同等の  $\beta_1$  作用を有するため、 $\beta_2$  選択的刺激薬に比べて循環器系作用が出やすいが、 $\beta$  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レン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 体イソプロテレン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 体イソプロテレン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レン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、イソプロテレン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 体イソプロテレン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ン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、イソプロテレン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  $\beta_2$  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ン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)にもイソプロテレン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  $\beta$  刺激薬は  $\beta_2$  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。

イソプロテレン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、イソプロテレン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。イソプロテレン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どうかを検討された。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する方法)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て完了した。具体的には登録時にイソプロテレンール群(I群)とサルブタモール群(S群)の2群にランダム割付けされるが、I群は被験薬A(実薬)+被験薬B(プラセボ)、S群は被験薬B(実薬)+被験薬A(プラセボ)を試験薬として使用する。被験薬Aはイソプロテレンール実薬あるいはプラセボで、1mL/kg(上限40mL)を、被験薬Bはサルブタモール実薬あるいはプラセボで、1.5mL/kg(上限30mL)をそれぞれ使用できるように、1患者分として最大必要量の1.5倍のバイアル数を収納して包装した。包装した箱には割り付け番号が明記されており、容易に識別が可能であった。

以上、イソプロテレン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、今



回の二重盲検ランダム化比較試験のデザインは、最適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るが、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える。

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  $\beta_2$  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。さらに、スコアを記載する場合の評価者間のばらつきを最小限にするため、トレーニングビデオを作成、研究に関わる医師、看護師の教育を行ったところ、高い一致率を得ることができた(別の研究者の報告書参照)

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、イソプロテレンール持続吸入療法の用量設定は、高用量 dl 体イソプロテレンールと低用量 dl 体イソプロテレン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  $4.15 \mu\text{m}$  であり ( $5 \mu\text{m}$  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  $7\sim 10\text{ml/kg}$  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SpO<sub>2</sub>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当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。β<sub>2</sub>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。イソプロテノールはβ<sub>1</sub>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。本試験計画を質の高いエビデンスが得られる妥当なものと考えられる。

## E. 研究発表

### 1. 論文

- 1) Masuda S, Fujisawa T, Katsumata H, Atsuta J, Iguchi K : High prevalence and young onset of allergic rhinitis in children with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 19 : 517-22, 2008
- 2) Fujisawa T, Katsumata H, Kato Y : House dust mite extract induces interleukin-9



expression in human eosinophils. *Allergol Int.* 57 : 1-6, 2008

- 3) Hiraguchi Y, Nagao M, Hosoki K, Tokuda R, Fujisawa T : Neutrophil Proteases Activate Eosinophil Function in vitro. *Int Arch Allergy Immunol.* 146 : 16-21, 2008
- 4) Nagao M, Hiraguchi Y, Hosoki K, Tokuda R, Usui T, Masuda S, Fujisawa T : Allergen-induced basophil CD203c expression as a biomarker for rush immunotherapy in patients with Japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol.* 146 : 47-53, 2008
- 5) Kawakami A, Koketsu R, Suzukawa M, Nagao M, Hiraguchi Y, Tokuda R, Fujisawa T : Blocking antibody is generated in allergic rhinitis patients during specific immunotherapy using standardized Japanese cedar pollen extract. *Int Arch Allergy Immunol.* 146 : 54-60, 2008

## 2. 学会発表

- 1) Nagao M, Tokuda R, Hosoki K, Hiraguchi Y, Fujisawa T : Antigen-induced basophil CD203c expression differentially predicts status of tolerance in children with egg allergy. *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology.* Philadelphia, USA, 2008.3.14-20
- 2) Hiraguchi Y, Nagao M, Tokuda R, Hosoki K, Fujisawa T : Neutrophil Proteases Activate Eosinophil Function In Vitro. *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology.* Philadelphia, USA,

2008.3.14-20

- 3) Hosoki K, Nagao M, Tokuda R, Noma Y, Higashiura M, Akinaga Y, Fujisawa T : Antigen-induced histamine release from purified basophils as a novel in vitro test for egg allergy. *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology.* Philadelphia, USA, 2008.3.14-20
- 4) Masuda S, Usui S, Nagao M, Fujisawa T : Interdisciplinary approach to prolonged cough in children. *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology.* Philadelphia, USA, 2008.3.14-20
- 5) Fujisawa T : Non-invasive measurement of airway inflammation in asthma : Is it possible to visualize 'invisible' airways? , Special Lecture at 2008 Annual meeting of the Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology, Seoul, 2008.5.9
- 6) Fujisawa T : What is new in Eosinophil World : The Eos strikes back! Meet the Professor session at 2008 Annual meeting of the Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology, Seoul, 2008.5.9
- 7) Fujisawa T, Mochizuki M : Respiratory Symptoms in Preschool-age Children : The results of a questionnaire conducted in Japan. *International meeting of American Thoracic Society.* Toronto, Canada, 2008.5.18

## 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信頼性評価

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)

研究協力者：斎藤真梨(国立成育医療センター臨床研究フェロー)

### 研究要旨

小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテノール持続吸入療法の有効性及び安全性を海外標準であるサルブタモール持続吸入と比較する多施設共同二重盲検ランダム化比較試験を実施するにあたり、本研究班では有効性の主要評価項目として修正 Pulmonary Index スコア(mPIS)を選択した。mPISは喘息発作重症度を18点満点でスコア化するもので、心拍数、呼吸数、経皮酸素飽和度、喘鳴、呼吸補助筋、吸気呼気比の6項目をそれぞれ0, 1, 2, 3点で評価した合計点として算出される。

本研究班では、多施設における喘息発作評価の信頼性を高めるため、mPIS評価を目的として動画教材を作成し、それを用いて各参加施設で評価者教育を行った。さらに複数施設において評価者間信頼性および妥当性を評価した。

## A. 分担研究の目的および背景

### 1. 目的

Carrollの修正 Pulmonary Index スコアの信頼性および妥当性を評価する。

### 2. 背景

本分担研究班は前年度の分担研究での検討の結果、「小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテ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(以下、本試験)」の主要評価項目としてCarrollの修正 Pulmonary Index スコア(以下、mPIS)を選択した。

mPISは喘息発作重症度を18点満点でスコア化するもので、心拍数、呼吸数、経皮酸素飽和度、喘鳴、呼吸補助筋、吸気呼気比の6項目をそれぞれ0, 1, 2, 3点で評価した合計点として算出される。各観察項目を細かく4段階評価するため、発作重症度の変化が鋭敏にスコア値の増減として反映されることが期待されるが、例えば呼吸補助筋の使

用の程度など数値で計測できない事項も4段階に分けて評価するため、評価者間で不一致が生じる可能性がある。またCarrollらは平均年齢7歳と比較的年長児を対象として検討を行っているため、より低年齢層に対する同スコアの評価者間信頼性および妥当性は不明である。

本試験は多施設共同研究である。複数の施設で、複数の評価者が喘息発作の評価にあたる。このため、本試験の信頼性を保証するためには、複数の試験参加予定施設において、mPISの評価者間信頼性を評価する必要がある。また、本試験の主な患者年齢層と予想される2歳～5歳の低年齢層においてもmPISの妥当性が保たれていることを確認する必要がある。

## B. 研究方法および結果

### 1. 事前準備

#### 1) mPISスコアリングマニュアルの作成

mPIS評価を解説する文書を作成し、また携帯可能な簡易版をラミネートで作成。評価者の

理解を促した。

## 2) mPIS 評価のための動画教材の作成

例えば呼吸補助筋の使用程度など主観的評価となりやすい項目について評価の統一を図るためには、実際の喘息発作動画画像を用いた教材作成が必要であると考え、本研究班では mPIS 評価のための動画教材を作成した。動画教材作成にあたっては、文書による説明と同意に基づき協力を得た喘息発作患者の動画撮影を行った。

## 3) 評価者トレーニング

作成したスコアリングマニュアルおよび動画教材を利用して、評価者トレーニングを実施した。学習後に各自で動画例題を用いて実際に mPIS を評価し、目標に達した評価者には評価者 ID の記載された修了証を発行した。

## 4) 電子カルテテンプレートの作成

国立成育医療センターでは、電子カルテ内に mPIS 評価用のテンプレートを作成し、スコア評価時の入力を一部自動化した。

## 2. mPIS の妥当性評価

### 【方法】

2008年7月～9月に気管支喘息発作で国立成育医療センター救急外来をし、mPIS を用いて評価を行った患者を対象として、mPIS と「発作程度(小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2008)」、「入院の有無」、「入院中の酸素使用日数」の関連について後方視的に検討を行った。

### 【結果】

評価対象患者は50名、年齢は平均(±SD)4.46歳(±2.9)。「発作程度」別 mPIS 中央値は小発作3点(1-7)、中発作9点(5-12)、大発作13点(13-14)、呼吸不全14点(14)。「入院有無」別 mPIS 中央値は入院無4点(1-12)、入院有11点(5-14)。予見妥当性について、来院時 mPIS=9点以上であることは感度85.7%、特異度76.5%で入院の必要性を予見した。入院症例21名の検討では、来院時 mPIS と「入院中の酸

素使用日数」に正の相関がみられた( $r=0.78$ )。

## 3. 評価者間信頼性評価

研究計画に基づいた mPIS 評価者間信頼性評価研究を実施した。

(参考資料2:「修正 Pulmonary Index スコアの信頼性に関する研究」研究計画書)

### 【参加施設】

4施設(国立成育医療センター、慈恵会医科大学附属病院(本院)、同附属第三病院、厚木市立病院)

### 【方法】

事前に評価者トレーニング(1-(3))を受けた複数の評価者が気管支喘息発作患者を同時に診察し mPIS を記録用紙に記入。回収した記録用紙を集計し、評価者間信頼性を評価した。

(倫理面での配慮)

研究内容について文書を用いて説明し、同意を取得した。特に評価より治療を最優先すること、複数の評価者が同時に診察することが精神的な負担とならないよう配慮することを徹底した。

### 【結果(中間評価)】

1～10歳(中央値5歳)の対象者13名を時期をずらして評価したのべ28回分を解析した。合計点の級内相関係数(評価者3人以上に対応できる相関係数)は0.98と極めて高かった。また、補助筋使用について、2評価者の一致度を示すκ係数は医師同士、医師看護師間とも0.8を上回り高い一致性がみられた。吸気呼気比、喘鳴の項目も0.6～0.75と補助筋使用に比べて低くはあったが、実質的に一致と解釈できる結果であった。

今後データの蓄積を待って、3評価者の一致度の解析、PIスコアと同時に評価したVASとの関連、PIスコアの経時変化、保護者評価との関連なども検討する予定である。

## D. 考 察

本試験は喘息発作の治療有効性を評価する多施設共同試験である。本試験の信頼性を保証するに

は、主要評価項目である mPIS の評価精度を保つことが非常に重要である。特に、多施設共同試験では、複数の実施医療機関で複数の評価者が評価に当たるため、事前の評価マニュアル作成と評価者トレーニング反復実施が必須である。

このような理由から本研究班では mPIS の評価の統一を優先課題とし、一から動画教材作成を行い、リサーチフェローが各医療機関を訪問して評価トレーニングを行い評価の統一を図ってきた。今回の分担研究では、トレーニング実施後に複数の施設で実施された評価者間信頼性研究において、高い評価者間信頼性を確認することができた。また、Carroll らの報告よりも比較的 low 年齢の喘息患者においても mPIS の信頼性が確認されたことは、本試験の主要評価項目として mPIS を採用することの妥当性を高めた。

ただし、今回実施した信頼性研究では mPIS 評価対象、評価時期が任意であったため、評価のための条件が整っている(患者が評価に協力的である、泣いていない、など)状況での評価であったと言える。本試験では決められた評価時期に、より不安定な発作状態にある患者を評価する必要がある。本試験においても評価するときの雰囲気作りや、事前説明が mPIS 評価の精度につながることも大切となる。

また、日常的に使用して mPIS 評価に慣れておくことや、日常から他の評価者と自分の評価を共有して評価の統一を図る機会を設け、意識付けも行うことも重要である。

## E. 結論

mPIS は本試験の主要評価項目として妥当で、

信頼できる。

各施設で評価者トレーニングを反復して信頼性を維持する努力を行うとともに、評価にあたっては評価者の協力が得られやすい雰囲気づくりにも配慮することにより、mPIS 精度向上を図る。

## F. 健康危機情報

報告なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Batchelor JM, Ohya Y : Use of DISCERN Instrument by patients and health professionals to assess information resources on treatment for asthma and atopic dermatitis. *Allergology International* 58 : 141-145, 2009.

### 2. 学会発表

- 1) 前川貴伸, 阪井裕一, 大矢幸弘 : 修正 Pulmonary Index スコア使用のすすめ. *日本小児科学会誌*. 113(2) : 458, 2009
- 2) 大矢幸弘 : ガイドラインシンポジウム 2 「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2008」ガイドラインの普及と患者教育. 第 45 回日本小児アレルギー学会. 横浜, 2008.12.14 *日本小児アレルギー学会誌*. 22(4) : 566, 2008

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特記事項なし



## イソプロテレノール持続吸入療法中の徐脈発現に関する検討

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 助教)

### 研究要旨

イソプロテレノール持続吸入療法は気管支喘息大発作および呼吸不全において非常に有効な治療法であるが、回復後に心拍数が低下したとの症例報告が散見されるため、本治療法における心拍数への影響について検討した。イソプロテレノール(アスプール®またはプロタノール L®吸入)持続吸入群(47名)と非吸入群(49名)の心拍数を6ヵ月～12ヵ月未満、1歳～3歳未満、3歳～6歳未満、6歳～12歳未満、12歳以上の年齢別で比較検討すると、最低心拍数は吸入群の方が非吸入群よりも全ての年齢群において低い傾向があり、1歳～3歳未満において有意差を認めた。一方、各年齢群の基準値以下の心拍数となった者は吸入群の7名(15%)と非吸入群の4名(8%)であり、また明らかな徐脈を呈した者は吸入群の2名(4%)のみであり、両群間に有意差は認めなかった。しかし、致死的不整脈を合併する小児も稀には存在するため、本療法の実施には注意を払う必要がある。

### A. 研究目的

イソプロテレノール持続吸入療法は、気管支喘息大発作および呼吸不全において非常に有効な治療法として本邦で幅広く用いられているが、治療中ならびに回復後に心拍数が低下したとの症例報告が散見される。その実際を明らかにすることを目的として、後方視的な検討を行った。

### B. 研究方法

対象は、2004年4月から2006年10月まで富山大学附属病院小児科に入院した6ヵ月から14歳までの気管支喘息患児96名(男児70名、女児26名)。人工呼吸管理を要した重症者、心疾患や感染症を合併した者は除外した。

入院中にイソプロテレノール持続吸入療法実施群(以下、吸入群と略す)と非実施群(以下、非吸入群と略す)の心拍数について、比較検討を行った。

持続吸入の方法は、0.5%アスプール®吸入液を

0.5ml/kg(上限15ml)を、または、プロタノール L®注射液を1ml(0.2mg)/kg(上限30ml)を生理食塩水500mlに希釈し、インスピロン®を使用して、フェイスマスクあるいは口元放流にて酸素50%、10L/minで持続吸入を開始し、以後、呼吸状態を確認しながら漸減中止し、その後はβ<sub>2</sub>刺激薬の間欠吸入を行った。持続吸入中はβ<sub>2</sub>刺激薬の間欠吸入、内服薬、貼付薬を中止した。非吸入群は、β<sub>2</sub>刺激薬の間欠吸入として、インターール®吸入液2mlとメブチン®吸入液0.01ml/kg(最大0.5ml)の混合液をジェット式ネブライザーを用いて1日4回行い、必要に応じて酸素吸入を併用した。

心拍数は、24時間心電図モニターまたは経皮酸素モニターにより最高心拍数と最低心拍数を計測した。Nelson Textbook of Pediatricsに記載されている年齢別の正常心拍数、すなわち、6ヵ月～12ヵ月未満は80～120回/分、1歳～3歳未満は70～110回/分、3歳～6歳未満は65～110回/分、

6歳～12歳未満は60～95回/分、12歳以上は55～85回/分を基準として、これらの正常下限未満を「正常心拍数の基準値以下」として評価し、Clinical pediatrics arrhythmiasに記載されている徐脈の基準を参考に、12ヵ月未満は80回/分未満、1歳～6歳は60回/分未満、7歳～11歳は45回/分未満、12歳～14歳は40回/分未満を、「徐脈」と定義した。

統計解析は、各年齢別の心拍数の比較についてはMann-WhitneyのU検定、その他については $\chi^2$ 検定を用いて、 $p < 0.05$ を有意とした。

### C. 結果

患者の平均年齢は吸入群  $4.1 \pm 3.6$  歳、非吸入群  $3.9 \pm 2.6$  歳、入院時心拍数は吸入群  $134.6 \pm 19.5$  回/分、非吸入群  $139.4 \pm 16.2$  回/分であり、それぞれ両群に差は認めなかった。入院期間は吸入群  $8.3 \pm 2.7$  日、非吸入群  $6.2 \pm 2.7$  日であり、吸入群の方が有意に長かった ( $P < 0.001$ )。また、持続吸入の平均日数は  $4.3 \pm 2.0$  日であった。年齢別の症例数については1歳～3歳未満、3歳～6歳未満の2群に集中していたが、それぞれの年齢群における吸入群と非吸入群の人数や吸入の種類に大きな偏りは認めなかった。また、ステロイド薬静注については全ての年齢群で、吸入群および非吸入群ともに、ほとんどの症例で使用されていた。アミノフィリン持続点滴については、6ヵ月～12ヵ月未満、1歳～3歳未満の群では吸入群、非吸入群ともに低く、他の年齢群においては、吸入群と非吸入群に使用頻度の差は認めなかった。酸素投与は、吸入群は全症例に、また、非吸入群は3名に行った。

最低心拍数が「正常心拍数の基準値以下」の症例は、吸入群では47名中7名(15%)、非吸入群では49名中4名(8%)であり、統計学的には両群で有意差を認めなかった。また、「徐脈」と定義された者についても、吸入群でのみ2名(4%)であり、両群で有意差を認めなかった。さらに、最低心拍数が「正常心拍数の基準値以下」の症例と「基準

値内」の症例における平均持続吸入日数は、それぞれ  $4.0 \pm 1.3$  日、 $4.3 \pm 2.1$  日であり、両群で有意差を認めなかった。「正常心拍数の基準値以下」および「徐脈」の出現時期は、全症例において、喘息症状の回復期であり、一日のなかでは睡眠時や午睡時に認められ、また、この現象は一過性で、退院時には心拍数は正常化した。これらの原因検索のため、入院中および退院後に12誘導心電図、ホルター心電図、心臓超音波検査を行ったが、「正常心拍数の基準値以下」(徐脈例を含む)の吸入群における7例と非吸入群における3例には異常は認められなかった。しかし、非吸入群の1例においては、退院後の諸検査にてカテコラミン誘発性QT延長症候群と診断され、現在 $\beta$ 遮断薬内服による管理を受けている。

### D. 考察

今回の検討では、両群ともに最低心拍数は喘息症状の回復期における睡眠時や午睡時に認められた。一般的には、睡眠時の心拍数は覚醒時よりも低下し、REM(rapid eye movement)睡眠時はNREM(non rapid eye movement)睡眠時よりもさらに心拍数が低下するとされる。また、気管支喘息重症発作で入院した小児の睡眠中の徐脈についての後方視的検討において、徐脈を認めた群と徐脈を認めなかった群には重症度、入院期間、使用薬剤などには差がなかったことと報告もあり、回復期には急性期にみられた喘息発作や薬剤などによる交感神経優位な状態からの離脱による一過性の副交感神経優位状態とREM睡眠が重なることによって徐脈を来した可能性がある。一方、ステロイドパルス療法中に徐脈を来すとの報告があるが、今回の検討では両群ともにほぼ全例でステロイド薬を使用していたため、ステロイド薬と心拍数との関係は不明であり、今後投与量との関係も含め検討されるべき課題と思われる。

本療法は循環器系への影響が少ないとされているが、頻拍性不整脈を認めた症例や心筋障害による徐脈を来した症例が報告されている。今回、こ



のような副作用は認められなかったが、非吸入群の中に、カテコラミン誘発性 QT 延長症候群を合併している症例が存在した。稀ではあるが、このような致死的不整脈を来す心疾患を合併している喘息児も存在するため、 $\beta$  刺激薬を使用する場合、特に本療法の実施時には、心拍数の変化や不整脈の出現に留意すべきであろう。

#### E. 結論

今回の結果からは、イソプロテレンール持続吸入療法そのものが徐脈を誘発する可能性は低いと考えられる。しかし、今回の検討は、後方視的検討であったことに加え、心拍数の測定方法が統一されていないことや徐脈の定義などの問題点もある。また、吸入群の最低心拍数が非吸入群よりも低い傾向にあり、有意差が認められなかった理由として、一部の年齢群では症例数が少なかった可能性も否定できない。今後、循環器系への影響を含めた安全性ならびに有効性に関する大規模な前方視的検討が必要であろう。

#### 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, 足立陽子, 岡部美恵, 伊藤靖典, 樋口 取, 宮脇利男: イソプロテレンール持続吸入療法中の徐脈発現に関する検討. 日本小児アレルギー学会誌. 22 : 349-356, 2008

##### 2. 学会発表

- 1) 板澤寿子, 伊藤靖典, 岡部美恵, 樋口 取, 足立陽子, 足立雄一, 宮脇利男:  $\beta_2$  刺激薬吸入への反応性からみた喘息小児における MS-IOS の臨床的意義. 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 東京, 2008.6.12-14
- 2) Adachi Y : Invited Lecture "Role of beta2-agonists in the management of childhood asthma" 16<sup>th</sup> Annual Meeting of Philippine Academy of Pediatric Pulmonologists. Baguio City, Philippines, 2008.5.2

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

現時点では、特になし