

2009/802/A

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22(2010)年3月

研究代表者

勝 沼 俊 雄

(東京慈恵会医科大学小児科)

研究報告書

「小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレン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二重盲検ランダム化比較試験」

課題名:2009年度の研究総括と2010年度への展望

研究代表者 勝沼 俊雄 東京慈恵会医科大学小児科 准教授

研究要旨 日本では小児重症喘息発作に対しイソプロテレンール持続吸入療法が行なわれており、小児気管支喘息ガイドラインでも推奨されている。一方日本以外の国々では、サルブタモールによる持続吸入療法が行なわれている。このような齟齬の解決を目的に、私たちは両者を科学的に比較して、より優れた重症喘息発作治療を見出す研究を計画した。3年計画の2年目に当たる平成21年度は、プロトコルを完成させ、研究準備を終え、登録開始に至ることを目標として研究を進めてきた。予定より若干遅れたものの、2009年10月にプロトコル最終版と研究準備を完成させ、11月から研究を始めることができた。しかしながらパンデミックA(H1N1)2009インフルエンザウィルスの大流行時期と重なったため、組み入れの暫時停止を余儀なくされた。パンデミックの終息を待ち、12月より本格的に開始できた。研究開始の遅れを勘案し、確実な研究推進を実現するため、臨床現場の実態調査と参加施設の拡充を行った。この結果、2010年度中の目標症例数到達は可能と考えられた。

A. 研究目的

小児気管支喘息重症発作患者を対象とした二重盲検ランダム化比較試験により、イソプロテレンール持続吸入療法(ICIT)とサルブタモール持続吸入療法(SAL)を比較し、以下の仮説を検証する。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

平成21年度は、本研究3年計画の2年目であった。ここに改めて各年度の研究方法・計画を示す。

▶ 平成20年度:PIスコア(喘息発作重症度の客観的指標)の信頼性評価を行い試験プロトコルに反映させる。試験実施体制を整え、倫理委員会に諮る。試験参加医師・看護師に対する視聴覚

教材を用いた教育を行い評価の統一性を図る。

プラセボ・ダミー作製の具体的計画を立てる。

- ▶ 平成21年度:対象患者登録を開始する。データセンターに収集される症例報告書データに基づき中央モニタリングを実施し、データの品質管理を行う。
- ▶ 平成22年度:年度内に目標である100例の登録を目指す。30例到達時点、60例到達時点で中間解析を行い、どちらかの有効性が示された場合、その時点で最終解析を行う。

C. 結果

現在までの進捗を以下に述べる。

- 本試験は二重盲検下に実施されるが、プラセボ・ダミー作製を薬剤製造元に依頼し協議を重

ねた結果、平成 21 年夏に各医療施設へ配布できた。なお品質保持のため基本的に薬剤部管理としている。

- 主要評価項目である mPI スコアの信頼性評価を行なった。mPIS は①心拍数、②呼吸数、③ SpO₂、④喘鳴、⑤呼気延長、⑥補助筋使用の 6 項目より成り、各々 0~3 の 4 段階で評価する(18 点満点)。この内④~⑥は主観的評価であるためバラツキが生じうる。このため mPIS 習得のための視聴覚教材を独自に作製した。mPIS の評価者間信頼性に関しては平成 20 年度中に確認した。医師・看護師に本教材による研修を受けて頂いた後、様々な重症度の喘息発作患者を同時に診察・評価し mPIS の一致性、再現性を検討したところ高い一致性が確認でき、本試験における評価項目としての妥当性が示された。本年度は分担研究者の藤澤、長尾が病棟看護師を対象として mPIS の教育効果を検討した。本研究班において製作・配布した mPI スコア教育 CD を用いた研修の前後で、喘息発作入院児を経時的に観察し看護師間のスコア値一致性を比較した。その結果、スコア総点数のばらつきは研修前後で有意に減少していた ($p < 0.0001$)。従って、多施設で行われる本研究においても、主要項目評価が正確に行われるであろうことが実証された。
- 登録、割付け、症例報告は web (UMIN) を介して行うこととした。すなわち UMIN が運営する医学研究データセンター (Internal Data and Information Center for Medical Research; INDICE) の利用によりインターネットを通じて 24 時間体制で、①患者登録・治療の割り付け、②重篤な有害事象発生時の治療薬キーオープン

を行うことが可能となった。分担研究者の大矢、前川が中心となり本システムの検討作業を進め、実際に症例のエントリーが開始された後も円滑に進んでいることを確認している。

- 安全評価のための薬物血中濃度測定方法(委託)の妥当性を検証した。
- 2009 度にイソプロテレノール持続吸入療法実施中、同程度の呼吸不全状態であっても、ある児では徐脈を呈するのに、他の児では脈拍数の低下を認めないという事実があり、児の β 刺激薬に対する反応性の違いが存在する可能性が示唆された。そのため、分担研究者の足立らは β 受容体における遺伝子多型と急性発作時の β 刺激薬による治療の反応性について文献的考案を行った。その結果、 β 受容体の N 末端の細胞外ドメインにある 16 番アミノ酸と 27 番目の遺伝子多型が β 刺激薬への反応性に影響しうることが示唆された。
- パンデミック A(H1N1)2009 インフルエンザウィルス感染に合併した喘息重症発作患者の取り扱いについて、藤沢が検討結果をまとめてくれた。本研究の組み入れを開始した 11 月は同ウィルスの全国的流行時期に重なっていた。この当時我々は緊急審議を行い、パンデミック終息までのエントリー停止を決定した。藤沢の検討では同ウィルス感染の重症化により入院した症例の中で、病歴が明らかな者の 54.9%が喘息を有していた。同ウィルス感染症の特徴として、呼吸困難、SpO₂ 低下、喘鳴等、喘息重症発作類似症状が認められる。藤沢の検討からは登録の暫時停止措置の妥当性が示された。
- 研究推進の効率アップに向けた取り組みを行った。まず分担研究者の橋本、北林が直近の喘息

入院症例を分析し該当症例を検討した。北林によれば所属機関(昭和大学病院)の診療記録から、本研究対象者該当数は 11 人/年と類推された。ほぼエントリー開始前の概算通りの結果といえた。

D. 考察

①発作重症度評価に関して、我々は mPI スコアを採択した。平成 20 年度には CD 教材を作製し、医師－医師間、医師－看護師間の一致性を確認した。本年度は、藤澤、長尾らによって看護師－看護師間の一致性が検討された。CD を用いた研修会を受講した後では高い一致性が確認され、本研究で mPI スコアを主要評価項目として採択した妥当性と、CD 教材の有用性が示された。

②INDICE を利用した登録、割付方法は、簡便にして科学的であり、本研究においても有用と考えられた。今後、種々の臨床研究・治験で用いられるのではないかと考えられる。

③我々はパンデミック A(H1N1)2009 インフルエンザウイルス感染流行時期に、症例登録停止措置を行った。同ウイルス感染症の特徴として、呼吸困難、SpO₂ 低下、喘鳴等、喘息重症発作に極めて類似する症状が認められることから、科学的理由からも、また倫理的理由(未知の薬害惹起のリスク回避)からも、登録の暫時停止措置の正当性、妥当性が示された。

④研究推進の効率アップに向けた取り組みについても考察し、補正的対応を取ることにした。現状として 2009 年 12 月～2010 年 2 月までに 3 例の登録が得られた。このペースで今後の登録が進むと仮定すれば、2010 年度中の登録者数は 30 例前後にしかならない。このため新たに、アレルギー専門医・指導医が所属し、かつ喘息発作入院例が多い、複数の施設(埼玉医

科大学病院、宮城県立こども病院総合診療科、東京女子医科大学八千代医療センター、独協医科大学病院、同愛記念病院)に参加して頂いた。各施設における対象該当者数は 30-50 人/年であり、そのおよそ半数で同意を頂ければ平成 22 年度内の目標症例数到達は可能と考えられた。

また橋本によれば、所属機関(日本大学光が丘病院)の診療記録から、本研究対象者該当数は 5 人/年と類推された。しかしながら同施設においては来院早期にステロイド、アミノフィリンを集中的に用いているため、独自の方法を暫時控えて頂き、ガイドライン・プロトコルに従った治療を進めれば対象者が増加する可能性が示唆された。

E. 結論

2009 年 10 月にプロトコル最終版と研究準備を完成させ、11 月から研究を始めることができた。しかしながらパンデミック A(H1N1)2009 インフルエンザウイルスの大流行時期と重なったため、組み入れの暫時停止を余儀なくされた。研究開始の遅れを勘案し、確実な研究推進を実現するため、臨床現場の実態調査と参加施設の拡充を行った。この結果、2010 年度中の目標症例数到達は可能と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

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 収、宮脇利男、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. 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 収、足立陽子、足立雄一、宮脇利男. β_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、2008、6.12-14、東京.
- 2) Y Adachi. Invited Lecture “Role of beta2-agonists in the management of childhood asthma” 16th Annual Meeting of Philippine

Academy of Pediatric Pulmonologists. 2008、5.2、Baguio City, Philippines.

H. 知的財産権の出願・登録状況
現時点では、特になし

厚生労働科学研究費補助金研究（臨床応用基盤研究事業）

「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療法を対照とした多施設共同二重盲検ランダム化比較試験」

分担研究報告

分担課題名：「DVDを用いたPIスコア測定研修の有用性：DVD研修前後での一致率の比較」

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

研究協力者 長尾 みづほ 国立病院機構三重病院 小児科 医師

研究要旨 イソプロテノール持続吸入療法の効果と安全性を検証する本臨床研究において、喘息症状推移の客観的評価は必須である。我々はその指標として modified Pulmonary Index スコア (mPI スコア) を採用したが、評定者による差が生じる可能性があるため、本研究班において学習用 DVD を作成した。そこで、本分担研究では評価の標準化を確実にする目的で、作成した DVD の学習効果を検証した。対象は国立病院機構三重病院小児科病棟の看護師である。DVD での研修前は主観的な評価になりやすい呼吸筋の使用だけでなく、吸気呼気比も一致率が低かった。しかし、研修後はすべての項目において、特に吸気呼気比で一致率が向上した。DVD には動画も含まれ、実際に近いトレーニングが可能であり、個人が繰り返し、空いた時間で学習できる点からも非常に有用である。本多施設共同二重盲検ランダム化比較試験における主要アウトカム評価が正確かつ科学的に行い得ることが実証された

A. 研究目的

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用性と安全性を検証する本臨床研究において、喘息発作重症度の評価基準が明確でなければ、研究結果の信頼性自体がゆらぐことになる。本研究班では客観的な評価指標の一つとして modified Pulmonary Index スコア (mPI スコア) を採用したが、これにおいても評価者間の基準の統一は必須である。今回、映像を用いたスコアの評価法が記載されている DVD が研究班で作成されたが、これを研修として用いることで評価者間のスコアリングの一致率が向上できるか検証を行った。

B. 研究方法

対象は国立病院機構三重病院小児急性疾患病棟の看護師とした。看護師は通常の業務の中で、

気管支喘息急性発作を主訴に入院となった1歳から7歳（平均3歳7か月、男：女=3：5）の小児患者8名の喘息症状を評価した。入院時、保護者の同意を得た上で、通常の看護を行う際、mPI スコアをスタッフ2名以上で記録した。記録は個別に記載し、他者にみせず回収箱に投函した。入院時より経時的に評価し、退院時までに行った。調査が終了した時点で記録を開封し、各評価項目による評価者間のスコアの差の検討、経験年数による差、患者間による差、評価時の患者の状態を睡眠・覚醒・啼泣状態にわけこれによる差について検討した。次に、学習会でPIスコア学習用のDVDを用いて勉強会を開催し、その後各自で同じDVDを用いて自己学習を行った。全員の研修が終了した後に同様の検討を気管支喘息急性発作で入院となった小児患者11名（平均2歳6ヶ月、男：

女=8 : 3) で検討した。

C. 結果

研修前の評価の対象となった児は8名で合計71回、研修後は11名で合計61回の同時記録を行った。PIスコアの総点数での差のばらつきは、研修前後で $p < 0.0001$ と有意に低下しており、3点以上の差がみられる症例が見られなかった(図1)。

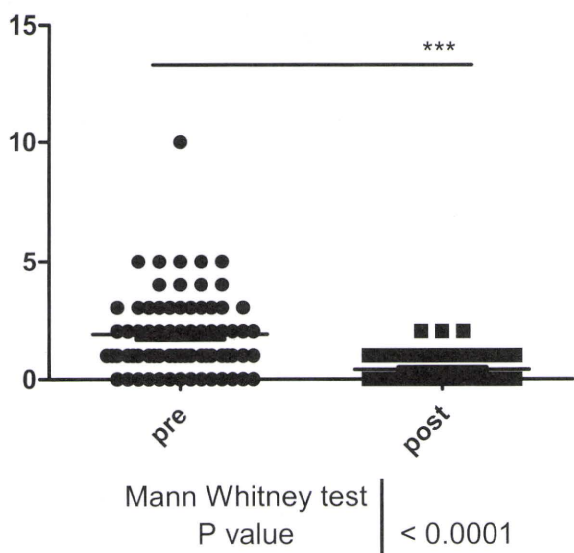


図1. 総PIスコアの評価者間差のDVD研修前後での変化

PIスコアの個別因子について検討を行ったところ、心拍数や呼吸数、喘鳴は研修前から差が少ない傾向にあり、研修後でも大きな変化はなかった。しかし、吸気呼気比では研修前のばらつきが、研修後に有意に低下した。呼吸補助筋使用の評価に関するばらつきは研修前後で有意な変化とはなかったが、研修後は2点以上の差が認められる例が全くなかった(図2)。

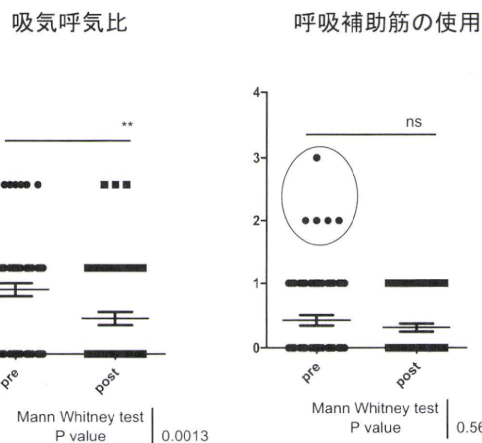


図2. 個別PIスコアの評価者間差のDVD研修前後での変化

患者の重症度による評価者間の差を検討したところ、軽症、中等症、重症のいずれにおいても研修前後で評価者間の差は改善されていた(図3)。

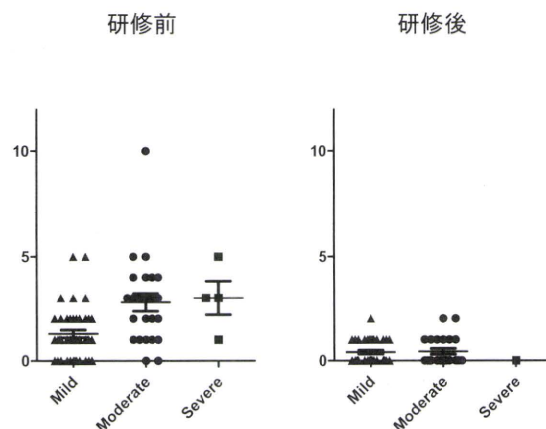


図3. 重症度の違いによる評価者間の差

また、覚醒時や睡眠時という患者状態の違いによる評価の差について検討したところ、研修前は覚醒時や泣泣時の差が大きい傾向にあったが、研修後は改善されていた。研修前は、患者によって評価の差が生じやすい場合がみられたが、研修後は改善された。研修前後とも経験年数による差はなかった。

D. 考察

PI スコアは心拍数や呼吸数など、評価者間による差が生じにくい項目と吸気呼気比などトレーニングを必要とする項目からなる。今回、DVD を用いた研修により、特に吸気呼気比の一致率の著明な改善が認められた。この DVD は喘息発作の動画や吸気呼気比に関してはアニメーションを用いてわかりやすく解説されており、実際に自分でスコアを評価し、正解例と照らし合わせることが可能である。個人が自由に繰り返し学習することが可能であるため、すべての看護スタッフから好評であった。また、発作時の評価視点として重要な点がおさえられているため、主観的に評価するよりも、スコアをつけることによって観察が正確となり、一般的な看護レベルの向上にも寄与したと考えられる。

さらに、研修前後では、SpO₂ など、客観的指標と思われていたものまで改善が見られていた。研修前は、涕泣していてもそのまま評価をしてしまい、安易にスコアをつけようとしたことがばらつきの原因となり、SpO₂ と重症度が乖離してしまうことを学習したため、研修後は SpO₂ を記録するタイミングにも留意しながらより正確な値を得ることを意識したためと考えられる。

PI スコア評価研修を行うと、喘息症状の重症度

評価が正確となり、本臨床研究の正確性、妥当性を高めるだけでなく、研究に関わる施設の医療レベルの向上にも資することが明らかとなった。看護スタッフは異動や配置換えもあるため、今後も引き続き定期的に学習会を重ねることにより、標準化された評価を継続することが可能であると考えられる。

E. 結論

インプロテレノール持続吸入療法の効果と安全性を検証する本臨床試験でのアウトカム評価に採用した mPI スコアに関して、評価者間のばらつきを最小化する試みを行った。学習用 DVD を用いた研修を行うことによって、評価者間のばらつきが有意に低下した。本試験は多施設で行なわれるが、正確な評価手法を用いることによって試験結果の妥当性、科学性が保証されたと考えられる。

F. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 福住由佳、鈴木静香、稲葉千里、高木喜代美：スコアリングを用いた喘鳴時の重症度の評価と問題点. 国立病院看護研究学会 2008年 12月

G. 知的財産権の出願・登録状況

現時点では、特になし

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金
(臨床応用基盤研究事業)
分担研究報告書

INDICE を用いたインターネット患者登録・割付と気管支喘息発作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病院 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病院 総合診療部臨床研究フェロー
斉藤 真梨 国立成育医療センター臨床研究フェロー

研究要旨

本試験は、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ランダム化比較試験であるため、24 時間常時患者登録と試験治療の動的ランダム割り付けを行うことができる試験実施体制が必要であった。本試験では UMIN が運営するインターネット医学研究データセンター (Internet Data and Information Center for Medical Research: INDICE) を利用した試験実施体制を準備し、患者登録を開始した。

INDICE の利用により、インターネットを通じて 24 時間常時①患者登録および試験治療の割付、②重篤な有害事象発生時の割り付けられた試験治療のキーオープン、を行うことが可能となった。また随時、症例報告書の提出、有害事象の報告を行うことが可能である。

また、多施設における喘息発作評価の信頼性を高めるため、修正 Pulmonary Index スコア (mPIS)を用いる事とし、その動画教材を作成して各参加施設で評価者教育を行い、評価者間信頼性および妥当性の検討を行った。

キーワード：インターネット、割付、キーオープン

A. 研究目的

インターネット医学研究データセンター (Internet Data and Information Center for Medical Research ; 以下 INDICE) を利用した患者登録・割付の利点・欠点をまとめる。

本試験の主要評価項目として選択した Carroll の修正 Pulmonary Index スコア (以下、mPIS) の評価者間一致信頼性と本試験の中心的患者層と思われる 2 歳～5 歳という定年層における妥当性を確認する。

B. 研究方法

試験運用環境で実際にインターネットを通じて INDICE に接続し、操作性、接続や登録に要する時間を確認。多施設の研究協力医師が容易に同システムを利用できるように、マニュアルを作成。実際に利用し

た施設から、利用に際した不具合の有無を確認した。

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 13 名を対象に 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。

C. 研究結果

1. INDICE 患者登録システム

インターネットから INDICE への接続は迅速であった。INDICE 接続後はパスワードを入力し、本試験用のホームページに移動する (図 1)。次に必要な患者情報を入力すると患者が適格基準を満たすかどうかを確認され、基準をみたせば自動的に患者登録がなされる。

患者登録がなされると、数分以内に動的割付結果に基

づき試験薬番号が通知される。各施設は、試験薬番号に対応する試験治療薬を調剤し、試験治療を開始する。

症例割付システム

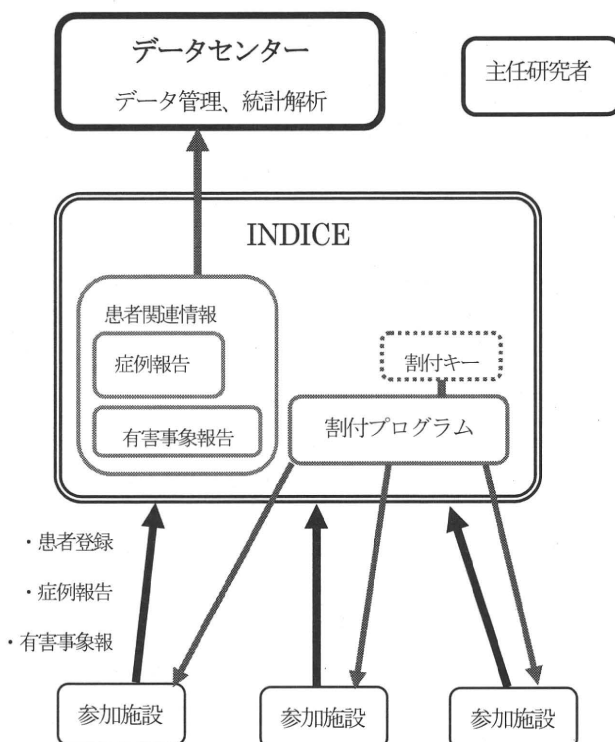
メニュー	
患者登録	割付は、このメニューで行います
キーオープン	割付症例のキーオープン操作画面
割付症例一覧	貴施設で、現在までに割付された症例の一覧 金銭データベースダウンロード
キーオープン 症例一覧	貴施設で、キーオープンされた症例の一覧
症例報告(入力用) のダウンロード	症例報告(入力用)のダウンロード
症例報告のアップロード	登録症例の報告アップロード操作画面
研究者用ホームページ	ICM研究者用ホームページへのリンク データベースと同期パワートラックをダウンロード
お問い合わせのQ&A	お問い合わせの際にご覧ください。お問い合わせ先
パスワード変更	現在アクセスしているIDのパスワードを変更します

2. mPIS 評価研究

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。また、保護者からみた同一感患者内でのVASによる重症度評価とmPISスコアとの相関は $\rho = 0.919$ ($p < 0.0001$)であった。

D. 考察

多施設共同研究では、各参加施設からの情報を集約させる窓口が必要である。できればその窓口は一本化されていること、随時アクセスができることが望ましい。本試験ではINDICEを利用することにより、インターネットさえあれば場所を選ばずに患者登録を行い、治療割付を受けることが可能となった。無線LANシステムやWIMAXシステムなどを利用すれば、救急外来の現場でも使用が可能であり、こうした臨床研究の推進には非常に有用である。



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低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。さらに、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と思われる。

E. 結論

多施設共同研究において、インターネットデータセンターは非常に有用である。また、mPISスコアは本試験の主要評価項目としての信頼性と妥当性を有している。

F. 研究危険情報

特になし。

G. 研究発表

なし

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二重盲検ランダム化比較試験

登録割付マニュアル

第 1.0 版作成: 2009 年 10 月 1 日

NPO 日本臨床研究支援ユニット
NPO データセンター

登録システムへの入力

UMIN にログインし、「患者登録」を行います。

～アクセス方法～

下記 URL にアクセスし、パスワードを入力します。

URL: <https://c.umin.ac.jp/idc/list>

- ① 研究デザイン：無作為比較臨床試験（ICIT）の「ログイン」をクリックします。

ログイン	運用開始 運用終了	専門領域	研究デザイン	代表者 担当者
ログイン	2009/04/07 ----/--/--	小児科	無作為比較臨床試験 (ICIT)	勝沼 俊雄 前川 貴伸



- ② 次に「患者登録」をクリックします。

症例割付システム

メニュー	
患者登録	割付はこのメニューで行います
キーオープン	割付症例のキーオープン操作画面
割付症例一覧	貴施設で、現在までに割付された症例の一覧 登録データダウンロード
キーオープン 症例一覧	貴施設で、キーオープンされた症例の一覧
症例報告(入力用) のダウンロード	症例報告(入力用)のダウンロード
症例報告のアップロード	登録症例の報告アップロード操作画面
研究者用ホームページ	ICIT研究者用ホームページへのリンク ※一般サービス用パスワードを入力してください。
お困りの時のQ&A	お問い合わせの前にご覧ください/お問い合わせ先
パスワード変更	現在アクセスしているIDのパスワードを変更します



③「症例登録フォーム」に症例登録チェックシートの内容を入力し、最下部の「次へ進む」をクリックします。

ICIT / 症例登録フォーム

UMIN ID: f-miyahara / 施設名: 3 / Authority Administrator

全ての項目が必須入力です

1	登録日	2009/05/19
2	施設名	3
3	責任医師名	宮原 冬任 (f-miyahara)
4	登録医師名	

◆ 被験者背景

1	被験者識別番号	<input type="text"/> 6桁10桁
2	イニシャル	姓 <input type="text"/> 名 <input type="text"/>
3	性別	<input type="radio"/> 男性 <input type="radio"/> 女性
4	生年月日	西暦 <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> 〈元号と西暦の換算表〉
5	年齢	自動表示 歳
6	体重	※半角数字で小数点第1位まで入力してください(小数点第2位は四捨五入して入力してください) <input type="text"/> kg
7	同意取得	<input type="checkbox"/> 本人 <input type="checkbox"/> 法的保護者(続柄: <input type="text"/>) 同意取得日: 西暦 <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>

◆ 選択基準 ※「はい」であれば基準を満たします

短時間作用型β2刺激薬吸入を2時間以内に2回以上施行した後のPISコアが10点以上である患者		○はい ○いいえ
1	判定日時 西暦 <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> 時刻 <input type="text"/> : <input type="text"/> (例) 1300	
初期治療によらず、PISコアが15点以上である患者		○はい ○いいえ
2	判定日時 西暦 <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> 時刻 <input type="text"/> : <input type="text"/> (例) 1300	

◆ 除外基準 ※「いいえ」であれば基準を満たします

1	体温38.5℃以上の発熱を認める患者	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> はい
2	6時間以内に解熱剤を投与された患者	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> はい
3	チアノーゼ性心疾患を有する患者	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> はい
4	慢性肺疾患を有する患者	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> はい
5	喘鳴を呈することのある全身性の疾患を有する患者	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> はい
6	クループ症候群と診断される患者	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> はい
7	異物誤嚥が疑われる患者	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> はい
8	細気管支炎と診断される患者	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> はい
9	抗生剤治療を必要とする肺炎を合併する患者	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> はい
10	葉性無気肺を合併する患者	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> はい

11	気管内挿管および人工呼吸管理を必要とする患者	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> はい
12	β刺激薬使用により誘発された不整脈の既往のある患者	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> はい
13	β受容体阻害薬、強心配糖体、利尿薬を投与中の患者	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> はい
14	試験治療薬の併用禁忌に指定されている薬剤を投与中の患者	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> はい
15	その他、担当医師が本試験対象として不適当と判断した患者	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> はい



次へ進む

④症例登録フォームにて登録情報の入力漏れや不適格な情報があった場合は、「登録できません」と表示されます。入力データを修正する場合は、最下部の『修正する』をクリックし、訂正箇所を入力を行ってください。なお、不適格で登録を行わない場合は、右上の×をクリックし、画面を閉じてください。

ICIT / 症例登録フォーム

UMIN ID:f-miyahara / 施設名:3 / Authority:Administrator

登録できません

登録内容に不備があるか、症例登録の条件を満たしていないため登録できません。登録内容を確認し、下記の「修正する」ボタンをクリックして修正をして下さい。

11	気管内挿管および人工呼吸管理を必要とする患者	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> はい 入力必須項目です
12	β刺激薬使用により誘発された不整脈の既往のある患者	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> はい 入力必須項目です
13	β受容体阻害薬、強心配糖体、利尿薬を投与中の患者	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> はい 入力必須項目です
14	試験治療薬の併用禁忌に指定されている薬剤を投与中の患者	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> はい 入力必須項目です
15	その他、担当医師が本試験対象として不適当と判断した患者	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> はい 入力必須項目です



修正する

入力しなおす場合は、【修正する】ボタンをクリックしてください

⑤症例登録フォームにて入力されたデータに問題がなければ「登録できます」と表示されます。登録内容を確認の上、最下部の『登録する』をクリックします。

ICIT / 症例登録フォーム

UMIN ID:f-miyahara / 施設名:3 / Authority:Administrator

登録できます

登録内容を確認の上、「登録する」ボタンをクリックして下さい。
修正する場合は、「修正する」ボタンをクリックして修正をして下さい。



登録する

【登録する】ボタンは、ダブルクリックしないでください
クリックは必ず 1回 とし、次の画面が表示されるまでお待ちください

修正する

入力しなおす場合は、【修正する】ボタンをクリックしてください

◎登録が完了すると症例登録番号と試験薬番号が表示されます。この画面はコピーをして保存していただくか、必ず内容のメモを取ってください。

ICIT / 登録完了

UMIN ID f-miyahara / 施設名 3 / Authority Administrator

登録・割付完了

試験薬番号 **29-4**

へ割り付けされました

A剤: I体イソプロテレノール	15 ml
B剤: サルブタモール	23 ml
生理食塩水500mlより30 mlを除き、試験薬を分注してください。	

割り付け結果	
症例登録番号	E0000056
試験薬番号	29-4
被験者識別番号	0701
イニシャル	N. Y
性別	男性
登録日	2009/05/19 11:45:48
登録者UMIN ID	f-miyahara

試験薬番号を必ず控えてください。

試験薬番号は [割付症例一覧] から確認することができます。

※なお登録後 1 週間以内に、データセンターより、登録確認及び CRF 記入のお願いをメールにて連絡致します。

分担研究報告書

「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療法を対照とした多施設共同二重盲検ランダム化比較試験」

分担課題名：喘息発作治療に対する β 受容体遺伝子多型による反応の違いに関する文献的考察

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 前年度にイソプロテノール持続吸入療法実施中の心拍数の変化を検討したところ、同程度の呼吸不全状態であっても、ある児では徐脈を呈するのに、他の児では脈拍数の低下を認めないという事実があり、児の β 刺激薬に対する反応性の違いが存在する可能性が示唆された。そのため、 β 刺激薬による持続吸入療法への効果を検討する上で、個体による反応性の違いも考慮する必要が考えられ、今回 β 刺激薬への反応性に寄与する可能性が指摘されている β 受容体における遺伝子多型と急性発作時の β 刺激薬による治療の反応性について文献的考察を行った。その結果、 β 受容体のN末端の細胞外ドメインにある16番アミノ酸と27番目の遺伝子多型が β 刺激薬への反応性に影響し、さらにその違いには β 刺激薬への曝露程度や受動喫煙の有無が関与しているとの報告があった。以上より、 β 刺激薬持続吸入の効果を判断する際には、 β 受容体の遺伝子多型ならびに他の環境因子を関連因子として事前に調査しておくことの有用性が示唆された。

A. 研究目的

本邦で広く行われている喘息大発作に対するイソプロテノール持続吸入療法の実施上の問題点として、一部の症例において治療中に徐脈をきたすことが指摘されていた。そこで、昨年度は、大発作から呼吸不全のために入院した児のうち、イソプロテノール持続吸入療法を受けた児と、吸入 β 2刺激薬の間欠的な投与による治療を受けた児における治療中の心拍数の変化を後方視的に検討した。その結果、両群における徐脈の発症率には統計学的な有意差は認められなかった。また、徐脈を認めた症例の大部分は、呼吸不全からの回復期、特に睡眠中に徐脈を認めることより、イソプロテノールそのものの影響というよりも重症発作による迷走神経系のオーバードライ

ブが主な要因と結論づけられた。

しかし、同程度の呼吸不全状態の症例であっても、ある児では徐脈を呈するのに、他の児では脈拍数の低下を認めないということも事実であり、児の β 刺激薬に対する反応性の違いが存在する可能性も否定できない。そのため、 β 刺激薬による持続吸入療法への効果を検討する上で、今後個体における反応性の違いも考慮する必要が考えられ、今回、 β 刺激薬への反応性に寄与する可能性が指摘されている β 受容体における遺伝子多型と急性発作時の β 刺激薬による治療の反応性について文献的考察を行い、今後の研究課題を抽出することを試みた。

B. 研究方法

過去の文献より小児の急性発作における β 刺激薬に対する反応と β 受容体遺伝子多型との関係を検討した報告を検索し、他の関連文献と共にその臨床的意義について考案する。

C. 結果

β 受容体の遺伝子多型のなかでも、N末端の細胞外ドメインにある16番アミノ酸におけるグリシン (Gly) からアルギニン (Arg) への置換と、27番目のグルタミン酸 (Glu) からグルタミン (Gln) への置換と喘息との関係に関する研究は既に多く行われているが、喘息発作時の β 刺激薬に対する効果に関する研究は少ない。

古くは、非発作時に β 刺激薬を単回吸入した際の呼吸機能の改善と上記の遺伝子多型の間関係を検討した結果、16番目のアミノ酸がArg/Argである児の方がGly/Glyである児に比して、有意に大きな気管支拡張効果を認め、ヘテロ (Arg/Gly) ではその中間の反応性を示すことが報告されている (Martinez FD, et al. J Clin Invest 100:3184;1997)。一方、重症喘息発作のために集中治療室 (ICU) で β_2 刺激薬 (アルブテロール) を持続吸入した児13名を調べたところ、16番目のアミノ酸がGly/Glyタイプの児の方が、Arg/ArgあるいはArg/Glyタイプの児に比して早期に軽快してICUを退出することができ、 β_2 刺激薬の持続点滴療法に移行する率も低かったとの報告がある (Caroll CL, et al. Chest 135:1186;2009)。このことは一見矛盾した結果と思われる。しかし、成人喘息を対象として研究ではあるが、79名に短時間作用型 β_2 刺激薬を16週間定期吸入させたところ、16番目のアミノ酸がArg/Argタイプでは朝の肺機能 (ピークフロー値)

が経過と共に低下していったのに対して、Gly/Glyタイプでは経過中大きな変化は認められなかったことが示されている (Israel E, et al. Am J Respir Crit Care Med 162:75;2000)。以上より、16番目のアミノ酸がArg/Argタイプでは、不定期に使用する β 刺激薬に対する反応は良好でも、定期吸入や長時間吸入では却って反応が悪くなることが考えられる。また、148名の喘息発作の小児に対して、一定のプロトコールに従って β_2 刺激薬を繰り返し吸入させた時、27番目のアミノ酸がGlu/Gluタイプの方がGln/GlnやGln/Gluタイプよりも早期に軽快したことも示されている (Martin AC, et al. J Asthma 45:383;2008)。

D. 考察

このように β 受容体の遺伝子多型が β 刺激薬への反応性に違いを生じさせる可能性が示唆され、今後 β 刺激薬による持続吸入療法の臨床研究を行う上で、 β 受容体における遺伝子多型についても検討を加えることが有用と思われる。しかし、受動喫煙が β 受容体における遺伝子多型と喘息の関係に影響を与えることが示されたことより (Zhang G, et al. Eur Respir J 30:48;2007)、単に遺伝子多型を調べるばかりでなく、その他の環境要因も同時に調査する必要があると考えられた。

E. 結論

β 刺激薬持続吸入療法の効果判定には、それぞれの児における遺伝子多型や他の環境因子についても事前に情報を収集することのメリットを考慮すべきである。

F. 健康危険情報

総括研究書に記入済み

本小児科学会誌 114:23-30;2010.

2. 学会発表

1) 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 足立雄一. 気管支喘息の発作とその治療. 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

現実点では、特になし

厚生労働科学研究費補助金研究（臨床応用基盤研究事業）

「小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレン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二重盲検ランダム化比較試験」

分担研究報告書

分担課題名：イソプロテレンール持続吸入療法多施設共同二重盲検ランダム化比較試験エントリーに関する検討

分担研究者	橋本 光司	日本大学医学部小児科学系小児科学分野	准教授
研究協力者	石川 央朗	日本大学医学部小児科学系小児科学分野	助教
	中村 綾子	日本大学医学部小児科学系小児科学分野	専修医

研究要旨 イソプロテレン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、国際ガイドラインにはサルブタモール持続吸入療法の記載しかない。現在、有用性の検証のための多施設共同二重盲検試験に症例を登録中であるが、該当症例は少ない。そこで実際にイソプロテレンール持続吸入療法を施行した症例が、今回の多施設共同二重盲検試験登録の患者登録適格基準に合致するかを比較し、今後、円滑に登録するための条件について検討した。対象は real-time PCR 検査で新型インフルエンザ pdm(H1N1)2009 と診断された 14 例を除いた 11 例であった。患者登録適格基準を全て満たす症例は無かった。発熱、抗生剤治療を必要とする肺炎、および無気肺を除くと 5 例（44%）が登録候補となるが、アミノフィリン静脈注射の併用、 β_2 受容体刺激貼付薬やヒドロコルチゾンの使用がみられ脱落と判断した。他院からの紹介を除けば、初期治療では β_2 刺激薬の反復吸入とメチルプレドニゾロンとを使用するように注意を払う必要がある。

A. 研究目的

イソプロテレン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、国際ガイドラインにはサルブタモール持続吸入療法の記載しかない。このため、現在、有用性の検証のため多施設共同二重盲検試験が遂行され、症例登録中である。今後、円滑に多施設共同二重盲検試験へ登録する目的のため、当院で施行したイソプロテレンール持続吸入療法施行例が、多施設共同二重盲検試験へ登録するための登録条件に合致していたかどうかを後方視的に検討した。

B. 研究方法

対象は、2009 年 4 月から 2010 年 2 月まで日本大学練馬光が丘病院小児科に入院し、イソプロテレンール持続吸入療法を施行例した気管支喘息患児 23 名 25 例の内、real-time PCR 検査で新型インフルエンザ pdm(H1N1)2009 と診断された 14 例を除いた 2 歳から 8 歳までの 9 名 11 例（男児 2 例、女児 9 例）であった。微生物学的検索は、鼻汁中 RS 抗原、マイコプラズマ IgM 抗原、マイコプラズマ抗体（PA）の他、患児の上咽頭ぬぐい液を採取し、北里研究所にて real-time PCR 法で小

児肺炎の原因となる主要なウイルス 12 種類と細菌 6 種類を網羅的に検索した。ウイルスと細菌の種類を以下に示す。

1. アデノウイルス
2. インフルエンザウイルス A (FluA)
3. インフルエンザウイルス B (FluB)
4. RSウイルス A (RSV - A)
5. RSウイルス B (RSV - B)
6. パラインフルエンザウイルス 1 (PIV1)
7. パラインフルエンザウイルス 2 (PIV2)
8. パラインフルエンザウイルス 3 (PIV3)
9. ライノウイルス (Rhino)
10. エンテロウイルス
11. ヒトメタニューモウイルス (hMPV)
12. ヒトボカウイルス (hBoV)
13. *S. pneumoniae*
14. *H. influenzae*
15. *M. pneumoniae*
16. *C. pneumoniae*
17. *L. pneumophila*
18. *S. pyogenes*

持続吸入前、持続吸入後共に担当医の判断で治療を選択した。持続吸入の方法は、0.5%アスプルー®吸入液を 0.5ml/kg (上限 10ml)、または、プロタノールL®注射液を 1ml (0.2mg) /kg (上限 40ml) 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 70%、10L/min で持続吸入を開始した。以後、呼吸状態を確認しながら漸減中止し、その後は β_2 刺激薬の間欠吸入を行った。持続吸入中は β_2 刺激薬の間欠吸入は中止したが、 β_2 刺激薬の内服薬、貼付薬およびアミノフィリン静脈注射の使用については制限しなかった。全身ステロイド薬に

ついては全例使用した。実際に施行した症例が、下記のプロトコールの患者適格基準に満たしていたかどうか比較した。

患者適格基準

実際のプロトコールでの患者適格基準は、外来を受診した気管支喘息患者のうち、以下の適格基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

選択基準

- 1) 登録時年齢が 2 歳以上 18 歳未満の患者
- 2) 気管支喘息重症発作の基準として、以下のいずれかに該当する患者

①短時間作用型 β_2 刺激薬吸入を 2 時間以内に 2 回以上施行した後の PI スコアが 10 点以上

②初期治療によらず、PI スコアが 15 点以上

- 3) 説明文書・同意書による同意が患者の法的保護者から得られた患者

除外基準

- 1) 体温 38.5°C以上の発熱を認める患者
- 2) 6 時間以内に解熱剤を投与された患者
- 3) チアノーゼ性心疾患を有する患者
- 4) 慢性肺疾患を有する患者
- 5) 喘鳴を呈することのある全身性の疾患を有する患者
- 6) クループ症候群と診断される患者
- 7) 異物誤嚥が疑われる患者
- 8) 細気管支炎と診断される患者
- 9) 抗生剤治療を必要とする肺炎を合併する患者
- 10) 葉性無気肺を合併する患者
- 11) 気管内挿管および人工呼吸管理を必要とする患者
- 12) β 刺激薬使用により誘発された不整脈の既往のある患者