

20/229017A

厚生労働科学研究費補助金  
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

RS ウイルス気道感染予防によるアトピー型気管支喘息の  
発症抑制効果に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 望月 博之

平成 25 (2013) 年 5 月

## 参加施設一覧

(2013年4月現在)

### 【北海道・東北地域】

苫小牧市立病院  
鶴岡市立荘内病院  
公立相馬総合病院  
福島県立医科大学附属病院

### 【関東・甲信越地域】

済生会横浜市南部病院  
横浜南共済病院  
東京女子医科大学  
国立国際医療研究センター  
日本大学医学部附属板橋病院  
東邦大学医療センター大森病院  
慶應義塾大学病院  
仁寿会 荘病院  
山梨県立中央病院  
長野赤十字病院  
長野県立こども病院  
信州大学医学部附属病院  
新潟市民病院  
獨協医科大学病院  
自治医科大学とちぎ子ども医療センター  
群馬県立小児医療センター  
群馬大学医学部附属病院

### 【東海・北陸地域】

富山市立富山市民病院  
聖隷浜松病院  
磐田市立総合病院  
名古屋第一赤十字病院  
公立陶生病院  
名古屋第二赤十字病院  
岐阜県総合医療センター

### 【近畿地域】

近江八幡市立総合医療センター  
京都第二赤十字病院  
市立豊中病院  
大阪厚生年金病院  
愛染橋病院

### 【中国・四国地域】

鳥取大学医学部附属病院  
益田赤十字病院  
倉敷中央病院  
国立病院機構岡山医療センター  
国立病院機構福山医療センター  
J A尾道総合病院  
広島市立広島市民病院  
徳山中央病院  
高知大学医学部附属病院

### 【九州地域】

福岡大学病院  
福岡市立こども病院感染症センター  
福岡徳州会病院  
国立病院機構  
小倉医療センター  
国立病院機構佐賀病院  
熊本市立熊本市市民病院  
鹿児島市立病院

## 目 次

### I. 総括研究年度終了報告

RS ウイルス気道感染予防によるアトピー型気管支喘息の発症抑制効果に関する研究 望月博之 -----	1
---	---

### II. 前年度（平成 23 年度）の総括

RS ウイルス気道感染予防によるアトピー型気管支喘息の発症抑制効果に関する研究 望月博之 他 -----	6
資料 1、RS ウイルス関連論文 -----	13
資料 2、SCREW について -----	16
資料 3、平成 23 年度の結果（図表） -----	25

### III. 本年度（平成 24 年度）の総括

RS ウイルス気道感染予防によるアトピー型気管支喘息の発症抑制効果に関する研究 望月博之 他 -----	31
資料 4、平成 24 年度の結果（図表） -----	39

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	47
--------------------------	----

## RS ウイルス気道感染予防によるアトピー型気管支喘息の 発症抑制効果に関する研究

研究代表者 望月博之 東海大学医学部専門診療学系小児科学教授

### 研究要旨

乳幼児期の RS ウイルスによる下気道感染が、その後の喘息発症に関与するという報告は数多い。一方、RS ウイルスの感染により宿主が Th2 優位に傾き、アレルギー疾患が発症しやすくなることにも多数の報告がある。近年、抗 RS ウイルス-F 蛋白モノクローナル抗体であるパリビズマブ投与群と非投与群での反復性喘鳴の発症率を比較検討し、パリビズマブ投与群で反復性喘鳴の発症低下がみられたことから、改めて RS ウイルスと喘息発症の因果関連が推測されている。

我が国でも、2008 年 7 月から「早産児における RS ウイルス感染による反復性喘鳴発症抑制効果の検討」が実施され、早産児のパリビズマブ投与群と非投与群の満 3 歳までの反復性喘鳴の発症率等を比較し、パリビズマブがその後の反復性喘鳴の発症を抑制することを報告している。我が国ではこれまで、このような大規模な調査研究は見当たらず、この調査研究は医療の進展への寄与のために意義あるものとする。

しかしながら、満 3 歳の小児では喘息の診断は困難であり、さらに長期間にわたって同一対象児を継続調査すれば、RS ウイルス感染とアトピー型喘息の発症との関連の確実な検証ができることから、今回の研究が計画された。パリビズマブ投与群 330 例、非投与群 90 例を予定し、満 3 歳から満 6 歳を迎えるまで調査することとし、主要評価項目は、登録時から満 6 歳の期間におけるアトピー型喘息の発症の有無、副次的評価項目として、反復性喘鳴発症までの経過日数（医師判断）、同（保護者判断）等を計画した。

本検討から得られる乳幼児の RS ウイルス感染によるアトピー型喘息発症についての明確なエビデンスは、(1) 喘息発症の素因のある乳幼児に対する RS ウイルス感染の積極的な感染予防によるアトピー型の喘息発症の回避、(2) これによるアレルギー性鼻炎等の、その後のアレルギー疾患の発症の回避、(3) 乳児期に RS ウイルスによる気道感染を罹患した小児の予後予測等に活用できる。

平成 24 年度は平成 23 年度からの継続としての検討を行った。すなわち、全国 51 施設において先行調査研究に参加した児で保護者により文書での同意が得られた児（パリビズマブ投与群 247 例、非投与群 78 例）を対象として、これまでのごとく、保護者から直接回収した月ごとの集計データが各研究分担者にメールで配信され、その経過の確認と評価が行なわれた。主要評価項目のアトピー型喘息の発症の有無、副次的評価項目の反復性喘鳴発症までの経過日数（医師判断）、同（保護者判断）等を観察しているが、平成 24 年度も同様に行い、患児が満 6 歳を迎えるまで調査する予定である。

## 研究分担者

岡田賢司 (国立病院機構福岡病院 総括診療部長)

楠田 聡 (東京女子医科大学母子総合医療センター 教授)

吉原重美 (獨協医科大学小児科 准教授)

### A. 研究目的

乳幼児期の RS ウイルスによる下気道感染が、その後の喘鳴・喘息発症のリスクの増大に関与するという報告は数多い (Stein RT, et al. Lancet. 1999; 354: 541-5)。RS ウイルスの感染により気道組織の破壊や炎症性サイトカインの産生亢進が生じ、これが乳幼児の幼弱で未発達な気道を強く傷害して、喘息の基本的な病態である気道過敏性を惹起すると考えられている。Simoes らは 2 つの論文で、抗 RS ウイルス-F 蛋白モノクローナル抗体であるパリビズマブ投与群と非投与群での反復性喘鳴の発症率等を比較検討し、パリビズマブ投与群で反復性喘鳴の発症低下がみられたことから、RS ウイルスとの因果関連を報告している (Simoes EA, et al. J Pediatr. 2007; 151: 34-42, J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 256-62)。一方、RS ウイルスの感染により宿主が Th2 優位に傾きアレルギー疾患が発症しやすくなることについても、これまでに多数の報告がある (Sigurs N, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171:137-41, Sigurs N, et al. Thorax. 2010; 65:1045-52)。

我が国でも、本研究の前身の SCREW (Scientific Committee of Recurrent Wheezing)において、2008 年 7 月から「早産児における RS ウイルス感染による反復性喘鳴発症抑制効果の検討」を実施している。この研究の目的は、在胎週数 33~35 週の早産児において、パリビズマブ投与群と非投与群の満 3 歳までの反復性喘鳴の発症率等を比較して、パリビズマブがその後の

反復性喘鳴の発症を抑制するという仮説を検証することである。2010 年 12 月に終了したが、パリビズマブの投与がその後の反復性喘鳴の発症を抑制することが確認されている。

これまでに我が国では、このような大規模な調査研究は見当たらず、SCREW の調査研究は小児医療の進展に意義あるものと考えられる。しかしながら、3 歳の小児では喘息の診断は困難であることやアトピーの発症の有無については確定しがたい側面があることなどから、RS ウイルス感染とアトピー型喘息の発症との関連が十分に検証できない。そこで、喘息の診断が可能な 6 歳まで、同一対象児を継続調査すればこの問題に対する確実な検証が可能であると考え、新たに乳児喘息病態解明委員会 (Scientific Committee for Elucidation of Infantile Asthma; SCELIA)を立ち上げ、当該の被験者を対象として、さらに 2011 年、2012 年、2013 年の 3 年間、4 歳から 6 歳までの評価を継続的に行う前向き観察研究を計画した。

### B. 研究方法

これまで、「早産児における RS ウイルス感染予防とその後の反復性喘鳴発症抑制効果の検討」(SCREW による)に参加中の児で、この調査研究への協力に対して被験者の代諾者へのインフォームド・コンセントにより、文書での同意が得られた児を対象とするが、本研究はパリビズマブ投与群 345 例、パリビズマブ非投与群 95 例からスタートした。「承認日」から 2013 年 12 月 31 日(対象児が満 3 歳(生後 36 ヶ月)から満 6 歳(生後 72 ヶ月)を迎える)までを研究期間とし、研究代表者の望月博之が研究総括にあたり、研究分担者の吉原重美、岡田賢司、楠田 聡が各施設の研究協力者への指導を行い、全国 51 施設の研究協力者は参加者のデータ収集のための実際を行うこと

とした。

主要評価項目は、登録時から満6歳の期間におけるアトピー型喘息の発症の有無、副次的評価項目として、反復性喘鳴発症までの経過日数（医師判断）、同（保護者判断）、さらに登録時から満6歳時期間における呼吸器関連疾患による受診回数、入院回数、アレルギー疾患の発症の有無、発育状況、身長、体重、BMIの推移の検討を計画した。

方法として、調査期間中は、以下の手順でフォローアップを行うこととした。すなわち、①アンケート調査(2010年7月～2013年12月)：パリビズマブ投与群、非投与群ともに、被験者が満3歳の誕生日を迎える月から、保護者に対して携帯電話（パソコン）回答システムにより、月1回（合計36回）、アンケート調査を実施する。②試験参加カード「SCELIAカード」の運用：登録時から満6歳の誕生日を迎えるまでの間、被験者が呼吸器疾患で医療機関を受診するごとに、保護者から「SCELIAカード」を担当医師に提示する。呼気性喘鳴の有無、および呼気性喘鳴があった場合、24時間以上持続しているかを医師に確認してもらい、その旨を本カードに記入の上、受診日、医療機関名、担当医師に署名をもらうことで医師判断を得たものとする。③血液検査及び健康診断のための来院：被験者が満6歳の誕生日を迎える月（2013年7～12月、±1ヵ月）において、パリビズマブ投与群、非投与群ともに、血液検査及び健康診断を実施する。健康診断においては、身長、体重を測定するとともに、発育状況、呼吸器疾患の有無を確認する。血液検査では、血算、総IgE値、特異的IgE抗体値（ヤケヒョウヒダニ）を測定する。

統計解析として、主要評価項目は、登録時から満6歳の期間におけるアトピー型喘息の発症について、群ごとに発症率を算出し、Fisher正確検定を用いて群間差の検討を行う。背景因子の影響について、部分集

団解析およびLogistic回帰分析などを用いて探索的に検討する。満6歳時での血液検査結果の平均値等の要約統計量を群ごとに算出し、群間差についてWilcoxon検定を用いて検討する。副次的評価項目は、登録時を起点とした反復性喘鳴発症までの経過日数について、6歳までの累積発症率を群ごとにKaplan-Meier法を用いて推定し、群間差についてはLogrank検定を用いて検討する予定である。

### C. 本年度の研究結果

本研究に先行する早産児におけるRSウイルス感染予防とその後の反復性喘鳴およびアトピー型喘息発症の抑制効果による本邦の前方視的多施設研究、SCREWでは、主要評価項目の早産児にパリビズマブを投与することで、反復性喘鳴（医師判断）の発症が抑制されるか否かについては、単変量およびKaplan-meier曲線での解析により、有意な抑制が確認された。これは、エントリー時に有意差の見られた背景因子で調整した多変量解析においても、同様の結果であった。副次的評価項目として、早産児にパリビズマブを投与することで、①アトピー型喘息、②呼吸器関連疾患による受診・入院回数、③反復性喘鳴（保護者判断）、④呼気性喘鳴（医師判断）、⑤呼気性喘鳴（保護者判断）が抑制されるか否かについては、各々、抑制される傾向にあることが認められた。

しかしながら、アトピー型喘息の発症について、並びに、アトピーの獲得については、統計学的に有意な差は認められていない。それぞれの対象が6歳になるまで観察する本研究によって、パリビズマブのアトピー型喘息の発症に対する有意な抑制効果が認められれば、乳幼児のRSウイルス感染によるアトピー型喘息発症についての明確なエビデンスが得られることになる。

本研究では、月ごとの集計データが各研究分担者にメールで配信され、その経過の

確認と評価が継続して行なわれている。昨年までデータ（2011年度）では、調査研究参加例は投与群 264例、非投与群83例の全347例で、数の減少は先行研究のSCREW（投与群349例、非投与群95例）から脱落例がみられたことによる（投与群 85例、非投与群12例）。本年度の2012年4月1日からSCELIAカードを用いた検討は続けられ、最新のデータである2012年10月31日の結果では、返信は327名 合計3921回であり、主要評価項目である「医師判断による反復性喘鳴の発症（3回の喘鳴診断あり）」の結果は、投与児 32名（投与児全体の9.2%、返信のあった投与児全体の12.9%）、非投与児 22名（投与児全体の23.2%、返信のあった投与児全体の27.8%）で、パリビズマブの明らかな反復性喘鳴に対する阻止効果がみられた。これは昨年度の結果と比較して大きな変化はなく、パリビズマブの反復性喘鳴の発症阻止効果は5歳まで認められることが証明された。

一方、副次評価項目の「医師判断による喘鳴の発症」の結果は、①投与児：喘鳴あり（128件、36.7%）、喘鳴なし（101件、28.9%）、報告なし（120件、34.4%）、②非投与児：喘鳴あり（38件、40.0%）、喘鳴なし（41件、43.2%）、報告なし（16件、16.8%）と、2群間に有意な差はみられない傾向にあった。アトピー性喘息、アトピーの発症・発現については、今後の経過から評価する予定である。

報告未提出の理由を確認したところ、①単にSCREW・SCELIAカードの送付を忘れていた、②受診をしたが、呼吸器系ではなかったためSCELIAカードを送付していない、③アンケートには協力するが、SCELIAカードへの協力は不可、④病院を受診したことがない、に大別されることがわかった。ただ今、各々につき、保護者に個別に連絡をとり、未報告の症例の減少を図っているところである。

## E. 結論

近年の大規模な検討によれば、小児の気管支喘息では、50%以上の成人へのキャリアー

オーバーが認められる反面、乳幼児期からのステロイド吸入薬による喘息の発症阻止、発症予防についての研究では有意な効果は報告されていない。一方、乳幼児期のRSウイルス感染は、その後の反復性喘鳴や喘息を惹起する原因の一つであることの報告が相次ぎ、早産児では、RSウイルス感染リスクが高いうえに、ウイルス感染で入院加療が必要な重症の場合は、その後数年間にわたる反復性喘鳴や喘息の発症率が上がるという研究結果も報告されている。

重要な点は、乳幼児期のRSウイルス感染はアトピーの発現にも関与するとの調査報告も散見されることである。本研究をもって6歳までの長期間に及ぶ検討が開始されたが、早産児に限らず、その後の反復性喘鳴や喘息の発症を抑制するために、また、それに続くアトピーの発現を抑制するために、乳幼児期でのRSウイルス感染の影響を長期的、前方視的に検討することは重要である。

本研究から、乳幼児のRSウイルス感染によるアトピー型喘息発症についての明確なエビデンスが得られることにより、①喘息発症の素因のある乳幼児に対して、RSウイルス感染の積極的な感染予防を含む喘息発症の予防措置・指導により、アトピー型の喘息発症を回避できる可能性がある。②これにより、アレルギー性鼻炎や花粉症等、その後のアレルギー疾患の発症も回避できる可能性がある。③さらに、乳児期にRSウイルスによる気道感染症を罹患した小児の予後予測に活用することも期待される。

本研究は全国のエンタープライズな51施設において着実に進められているが、さらにもう1年、進めていく予定である。

## F. 健康危険情報

特記すべき事なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1, 福村明子, 望月博之【ウイルス感染の治療・予防の進歩】RS ウイルスの予防は喘息の予防 パリビズマブの新たな効用、化学療法領域 2012: 28; 440-446.
- 2, 望月博之、【最近 10 年で最も進歩した研究分野を検証する】小児喘息の病態、呼吸、2012: 31; 853-56.
- 3, 望月博之、乳幼児喘息、RS ウイルス感染と 5 歳以下の喘息、日本小児アレルギー学会誌、2012: 26; 177-184.
- 4, 吉原重美、金子賢太郎、小児のウイルス性細気管支炎、呼吸、2012: 31; 785-790.
- 5, 吉原重美、乳幼児喘息 乳幼児の気管支喘息における early intervention、日本小児アレルギー学会誌、2012: 26; 168-175.
- 6, 楠田聡、【分子標的薬-がんから他疾患までの治癒をめざして】臨床研究非腫瘍性疾患の分子標的薬、RS(respiratory syncytial) ウイルス感染症、日本臨床、2012: 70(増刊 8); 579-582.
- 7, 楠田聡、早産児の RS ウイルス感染症対策新ガイドラインを受けて、産婦人科の進歩、2012: 64; 72-75.

## 2、学会発表

- 1, 吉原重美、喘息と感染症 気管支喘息の発症と RSV 感染、日本小児アレルギー学会誌、2012: 26; 474.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1、特許出願

特記すべき事なし

### 2、実用新案登録

特記すべき事なし

### 3、その他

特記すべき事なし



## Ⅱ、平成23年度の総括

### RSウイルス気道感染予防によるアトピー型気管支喘息の 発症抑制効果に関する研究報告書

研究代表者 望月博之（東海大学医学部専門診療学系小児科学 教授）  
研究分担者 岡田賢司（国立病院機構福岡病院 総括診療部長）  
楠田 聡（東京女子医科大学母子総合医療センター 教授）  
吉原重美（獨協医科大学小児科 准教授）

## 【研究背景】

### ・小児の喘息とRSウイルス感染

気管支喘息(以下喘息)は、慢性の気道炎症性疾患に分類されているが、発症機序の詳細は不明である。近年、喘息の発症因子・悪化因子として、ウイルスによる下気道感染を示唆する報告は数多く、中でもRSウイルスは乳児喘息の発症と関連があることが強く疑われている。

ウイルス感染による喘息発症の機序には、感染性炎症による気道損傷などの直接的な影響と、感染によってもたらされるTh1/Th2バランスの変化やIgE抗体産生亢進への関与などの間接的な影響が推測されている。前者のような非アトピー的側面により、喘息や反復する喘鳴がもたらされるという機序は、古典的なIgE依存性の喘息とは病態を異にするものであるが、近年、ウイルス感染後の反応性気道疾患(reactive airway disease ; RAD)として議論されるようになった。

### ・これまでの報告から

それでは、RSウイルスにより発症する喘息とは何かという議論であるが、乳幼児期のRSウイルスによる下気道感染が、感染後の喘鳴・喘息発症のリスクの増大に関与するという報告は、これまでも極めて多数みられ、コンセンサスが得られた事実と思われる。特に2000年前後から、SigursらのグループとStein, Martinezらのグループが興味深い調査研究を間断なく発表したため、RSウイルスと乳児喘息発症に関連した議論が活発になった印象がある。

Stein, Martinezらのグループは、乳幼児の喘鳴性疾患の大規模な前方視的研究を中心に、3歳までのRSウイルス感染による影響が11歳まで持続することや、この発症にはアトピー素因は関連しないことを報告している。彼らはこれまでのデータを総括し、乳幼児の喘鳴性疾患では複数のphenotype(亜型)がみられることを指摘し、乳幼児の喘鳴疾患の臨床経過を中心に、一過性の初期喘鳴群(Transient early wheezers)と非アトピー型喘鳴群(Non-atopic wheezers)、IgE関連喘鳴群/喘息(IgE-associated wheeze/asthma)の3つに分類した(資料 1-1, 1-2)。

一方、喘息発症の危険因子の代表としてアトピー素因があるが、これまでもRSウイルス感染はIgE抗体を介する古典的な喘息のトリガーとして考えられてきた。Sigursらは出生後1年以内にRSウイルス感染で入院した症例を長期に追跡調査し、RSウイルスによる細気管支炎が喘息の発症の独立した最も強力な危険因子であることを報告した。興味深いのは、RSウイルスによる細気管支炎に罹患した小児では、アレルギー疾患が高頻度で発症している点である。Sigursらはさらに、RSウイルスに罹患した児を18歳まで追跡し、やはり乳幼児期のRSウイルス感染は、喘息のみならず、アレルギー疾患の発症と関連していることを報告している。

### ・RSウイルスによる喘息発症の2つの原因論

これらの議論を踏まえて、近年においても、RS ウイルス感染が乳児喘息を引き起こす原因を考える場合の、2つの根本的な原因論に関する議論が盛んである。すなわち、(1)RS ウイルスは直接、喘息を発症させるのか、(2)RS ウイルスは喘息のトリガー（引き金）を引く役目なのか、であるが、最近、それぞれに関連した興味深い報告がなされている。

まず、ウイルスの直接的な関与として、ウイルス感染による気道組織の破壊や炎症性サイトカインの産生亢進が考えられ、これらは乳幼児の幼弱で未発達な気道を強く傷害することが推測されている。ウイルス感染によって、各種のサイトカイン・ケモカインが産生されるだけでなく、ロイコトリエンなどの炎症性メディエーターの産生亢進、好中球のアポトーシスの抑制などにより、炎症が亢進されることも報告されている。さらに、これらの一連の炎症の原因として、ウイルスがもたらす酸化ストレスとしての影響が考えられているが、ウイルス感染後には気道障害、または気道の発達障害が誘因と推測される気道過敏性が発現することも報告されている。

このRS ウイルスの直接的影響が慢性疾患である喘息を引き起こすことの格好の検討として、Wu らの報告が注目されている。彼らは、赤ん坊の生まれ月と喘息の発症が強く関連することを報告しており、その年の冬のウイルス感染症のピーク時に生後4カ月であると喘息を発症しやすくなると述べている（資料 1-3）。これまで、RADの類似疾患として、アトピー型の喘息よりむしろ、新生児の慢性肺疾患(chronic lung disease; CLD)が指摘されてきた。発症機序はまったく異なるものの、CLDにおける人工呼吸管理下の過剰な酸素や圧は、年齢的に未熟な肺に著しい障害を残すと考えられ、実際、持続する気道過敏性が認められている。未熟な気道に対する高度な障害という共通性から、Wu らの報告と同様、乳児喘息の発症にRS ウイルスによる直接的な関与が推測される。

一方、乳幼児が持つ潜在的な喘息の素因をRS ウイルスが覚醒させることに言及したのがThomsenらである。彼らは8,280組の双生児の検討から、重症のRS ウイルス感染は喘息を発症させるのではなく、喘息の素因を指す役目をすると言及している（資料 1-4）。RS ウイルスの間接的な関与として、ウイルス感染により宿主がTh2 優位に傾きアレルギー疾患が発症しやすくなること、IgE抗体産生が亢進され、アトピー型喘息が生じやすくなることなどについては、これまでに多数の報告がある。潜在する気道過敏性の先天的な側面が、RS ウイルスにより顕在化することも考えられている。

### 【研究目的】

上記のごとく、乳幼児期のRS ウイルスによる下気道感染が、その後の喘鳴・喘息発症のリスクの増大に関与するという報告は数多い。RS ウイルスの感染により気道組織の破壊や炎症性サイトカインの産生亢進が生じ、これが乳幼児の幼弱で未発達な気道を強く傷害して、喘息の基本的な病態である気道過敏性を惹起すると指摘される一方、RS ウイルスの感染により宿主がTh2 優位に傾きアレルギー疾患が発症しやすくなることについても多数の報告がある。

これを受けて、RS ウイルス感染に関連したひとつの明確な試みが行われた。抗RSウイル

スF 蛋白モノクロナール抗体であるパリビズマブの予防的投与により、新生児にRS ウイルス感染症が発症しないことが知られているため、Simoes らはパリビズマブ投与群と非投与群での反復性喘鳴の発症率等を比較検討した。この結果、パリビズマブ投与群で反復性喘鳴の発症低下がみられたことから、RS ウイルスとの因果関連を推測している（資料 1-5）。

我が国では、本研究の前身のSCREW (Scientific Committee of Recurrent Wheezing) と称する研究会において、2008年7月から「早産児におけるRS ウイルス感染による反復性喘鳴発症抑制効果の検討」が実施され、早産児のパリビズマブ投与群と非投与群の満3歳までの反復性喘鳴の発症率等を比較し、パリビズマブがその後の反復性喘鳴の発症を抑制するという仮説を検証するための大規模な前方視的多施設研究が行われた。この研究では、在胎週数33~35週の早産児において、パリビズマブ投与群と非投与群の満3歳までの反復性喘鳴の発症率等を比較して、パリビズマブの投与が、その後の反復性喘鳴の発症を抑制するという仮説を検証することである。2010年12月に終了し、データの集計、統計処理が行われているが、パリビズマブの投与がその後の反復性喘鳴の発症を抑制することが確認されている（資料 2）。

これまでに我が国では、このような大規模な調査研究は見当たらず、この調査研究は医療の進展への寄与のために意義あるものと考えられる。しかしながら、満3歳の小児では喘息の診断は困難であることやアトピーの発症の有無については確定しがたい側面があることなどから、RS ウイルス感染とアトピー型喘息の発症との関連が十分に検証できない可能性がある。そこで、喘息の診断が可能な満6歳まで、同一対象児を継続調査すれば確実な検証が可能であると考えられることから、新しく、乳児喘息病態解明委員会 (Scientific Committee for Elucidation of Infantile Asthma ; SCELIA) を立ち上げ、当該の被験者を対象として、さらに2011年から2013年の3年間、当該の小児の満4-6歳の評価を継続的に行う前向きな観察研究を計画した。

## 【研究方法】

これまで、「早産児におけるRS ウイルス感染予防とその後の反復性喘鳴発症抑制効果の検討」(SCREW による)に参加中の児で、この調査研究への協力に対して被験者の代諾者へのインフォームド・コンセントにより、文書での同意が得られた児を対象とするが、パリビズマブ投与群 330例、パリビズマブ非投与群 90例を予定した。「承認日」から2013年12月31日(対象児が満3歳(生後36ヵ月)から満6歳(生後72ヵ月)を迎えるまでを研究期間とし、研究代表者の望月博之が研究総括にあたり、研究分担者の吉原重美、岡田賢司、楠田 聡が各施設の研究協力者への指導を行い、全国51施設の研究協力者は参加者のデータ収集のための実際を行うこととした。

主要評価項目は、登録時から満6歳の期間におけるアトピー型喘息の発症の有無、副次的評価項目として、反復性喘鳴発症までの経過日数(医師判断)、同(保護者判断)、さらに登録時から満6歳時期間における呼吸器関連疾患による受診回数、入院回数、アレルギー

一疾患の発症の有無、発育状況、身長、体重、BMI の推移の検討を計画した。

方法として調査期間中は、以下の手順でフォローアップを行うこととした。

①アンケート調査（2010年7月～2013年12月）：パリビズマブ投与群、非投与群ともに、被験者が満3歳の誕生日を迎える月から、保護者に対して携帯電話（パソコン）回答システムにより、月1回（合計36回）、アンケート調査を実施する。

②受診カード（SCELIA Card）の運用：登録時から満6歳の誕生日を迎えるまでの間、被験者が呼吸器疾患で医療機関を受診するごとに、保護者から SCELIA Card を担当医師に提示する。呼気性喘鳴の有無、および呼気性喘鳴があった場合、24時間以上持続しているかを医師に確認してもらい、その旨を本カードに記入の上、受診日、医療機関名、担当医師に署名をもらうことで医師判断を得たものとする。

③血液検査及び健康診断のための来院：被験者が満6歳の誕生日を迎える月（2013年7～12月、±1ヵ月）において、パリビズマブ投与群、非投与群ともに、血液検査及び健康診断を実施する。健康診断においては、身長、体重を測定するとともに、発育状況、呼吸器疾患の有無を確認する。血液検査では、血算、総IgE値、特異的IgE抗体値（ヤケヒョウヒダニ）を測定する。

統計解析として、主要評価項目は、登録時から満6歳の期間におけるアトピー型喘息の発症について、群ごとに発症率を算出し、Fisher 正確検定を用いて群間差の検討を行う。背景因子の影響について、部分集団解析およびLogistic 回帰分析などを用いて探索的に検討する。満6歳時での血液検査結果の平均値等の要約統計量を群ごとに算出し、群間差についてWilcoxon 検定を用いて検討する。副次的評価項目は、登録時を起点とした反復性喘鳴発症までの経過日数について、満6歳までの累積発症率を群ごとにKaplan-Meier 法を用いて推定し、群間差についてLogrank 検定を用いて検討する予定である。

### 【本年度の結果】

本研究に先行する早産児におけるRSウイルス感染予防とその後の反復性喘鳴およびアトピー型喘息発症の抑制効果による我が国での前方視的多施設研究、SCREWでは、主要評価項目の早産児にパリビズマブを投与することで、反復性喘鳴（医師判断）の発症が抑制されるか否かについては、単変量およびKaplan-Meier 曲線での解析により、有意な抑制が確認された。これは、エントリー時に有意差の見られた背景因子で調整した多変量解析においても、同様の結果であった。

副次的評価項目として、早産児にパリビズマブを投与することで、①アトピー型喘息、②呼吸器関連疾患による受診・入院回数、③反復性喘鳴（保護者判断）、④呼気性喘鳴（医師判断）、⑤呼気性喘鳴（保護者判断）が抑制されるか否かについては、各々、抑制される傾向にあることが認められた。アトピー型喘息の発症について、並びに、アトピーの獲得については、統計学的に有意な差は認められていない。

それぞれの対象が満6歳になるまで観察する本研究によって、パリビズマブのアトピー型

喘息の発症に対する有意な抑制効果が認められれば、乳幼児のRSウイルス感染によるアトピー型喘息発症についての明確なエビデンスが得られることになる。本研究では、月ごとの集計データが各研究分担者にメールで配信され、その経過の確認と評価が行なわれている。調査研究参加例（2011年10月確認）は投与群 264例、非投与群83例の全 347例で、数の減少は先行研究のSCREW（投与群349例、非投与群95例）から脱落例がみられたことによる（投与群 85例、非投与群12例）。なお、現在も、同意書未提出の60名程の保護者に個別に連絡をとっているところである。

登録時から2011年10月31日時点の累計として、SCREW・SCELIAカード返信は322名 合計3395回であり、反復性喘鳴発症（3回の喘鳴診断あり）は投与児 22名、非投与児 18名であった。最終の月次報告として、①投与児：喘鳴あり（118件、33.8%）、喘鳴なし（127件、36.4%）、報告なし（104件、29.8%）、②非投与児：喘鳴あり（36件、37.9%）、喘鳴なし（18件、43.2%）、報告なし（41件、18.9%）であった。アトピー性喘息、アトピーの発症・発現については、今後の経過から評価する予定である。

#### 【考察】

近年の大規模な検討によれば、小児の喘息では、50%以上の成人へのキャリアオーバーが認められる反面、乳幼児期からの吸入ステロイド薬による喘息の発症阻止、発症予防についての研究では有意な効果は報告されていない。一方、乳幼児期のRSウイルス感染は、その後の反復性喘鳴や喘息を惹起する原因の一つであることの報告が相次ぎ、早産児では、RSウイルス感染リスクが高いうえに、ウイルス感染で入院加療が必要な重症の場合は、その後数年間にわたる反復性喘鳴や喘息の発症率が上がるという研究結果も報告されている。さらには、乳幼児期のRSウイルス感染はアトピーの発現にも関与するとの調査報告も散見される。

我が国においても、本研究をもって満6歳までの長期間に及ぶ検討が開始されたが、早産児に限らず、その後の反復性喘鳴や喘息の発症を抑制するために、また、それに続くアトピーの発現が抑制するために、乳幼児期でのRSウイルス感染の影響を長期的、前方視的に検討することは重要であると考えられる。

#### 【結論】

本研究から、乳幼児のRSウイルス感染によるアトピー型喘息発症についての明確なエビデンスが得られることにより、①喘息発症の素因のある乳幼児に対して、RSウイルス感染の積極的な感染予防を含む喘息発症の予防措置・指導により、アトピー型の喘息発症を回避できる可能性がある。②これにより、アレルギー性鼻炎や花粉症等、その後のアレルギー疾患の発症も回避できる可能性がある。③さらに、乳児期にRSウイルスによる気道感染症を罹患した小児の予後予測に活用することも期待される。

具体的な方策として、①喘息発症のハイリスク児に対して、乳児健診などの機会を利用して無症状の時期から、家庭内隔離や手洗い等の指導を行うことにより、RSウイルスの感

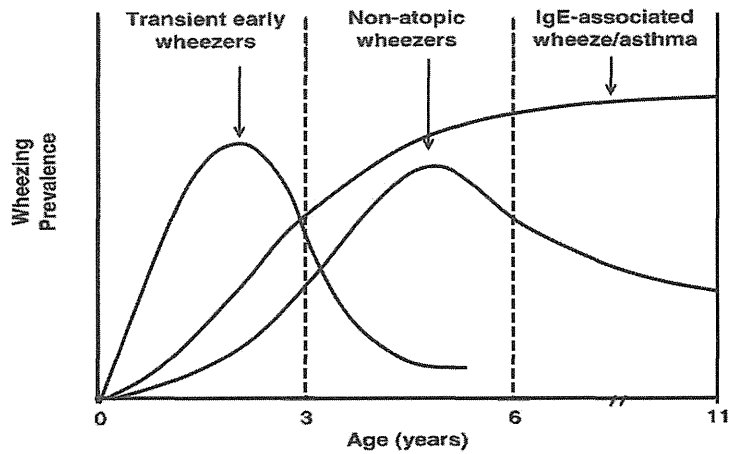
染率を軽減させ、喘息発症を回避させる。②喘鳴の認められた乳幼児においては、RS ウイルスの感染を確認し、喘息発症の可能性とアトピーへの移行性の可能性、さらに環境調整などによる回避法につき、指導を行う。③RS ウイルスの感染が確認された喘息発症のハイリスク児では、その後の喘鳴の出現や喘息発症の可能性、アトピーへの移行性についての情報を与え、予防や重症化阻止を図る、等が考えられる。

今後とも、本検討を進めていく予定である。

## 【資料 1】

### 資料 1-1

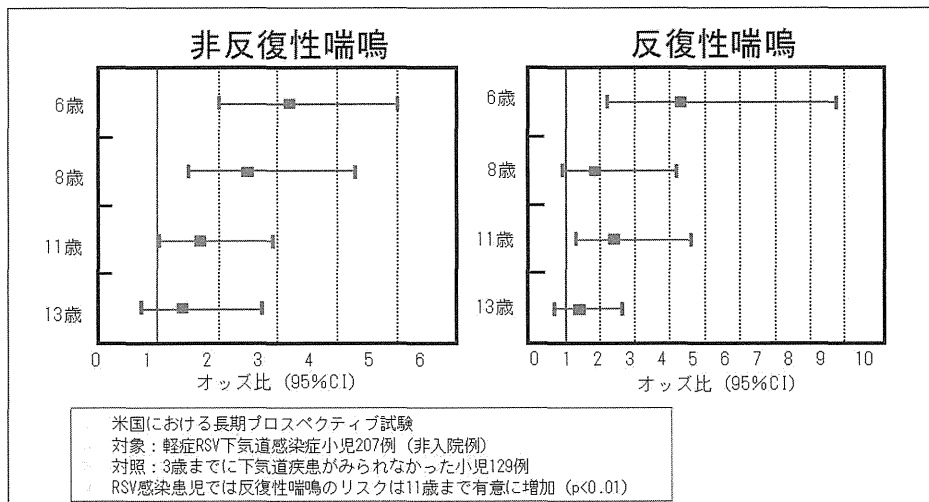
#### 小児の反復性喘鳴の分類



Stein、Martinez らのグループはこれまでのデータを総括し、乳幼児の喘鳴性疾患では複数の phenotype (亜型) がみられることを指摘した (Pediatrics, 2002)。

### 資料 1-2

#### RSV感染と反復性喘鳴のリスク

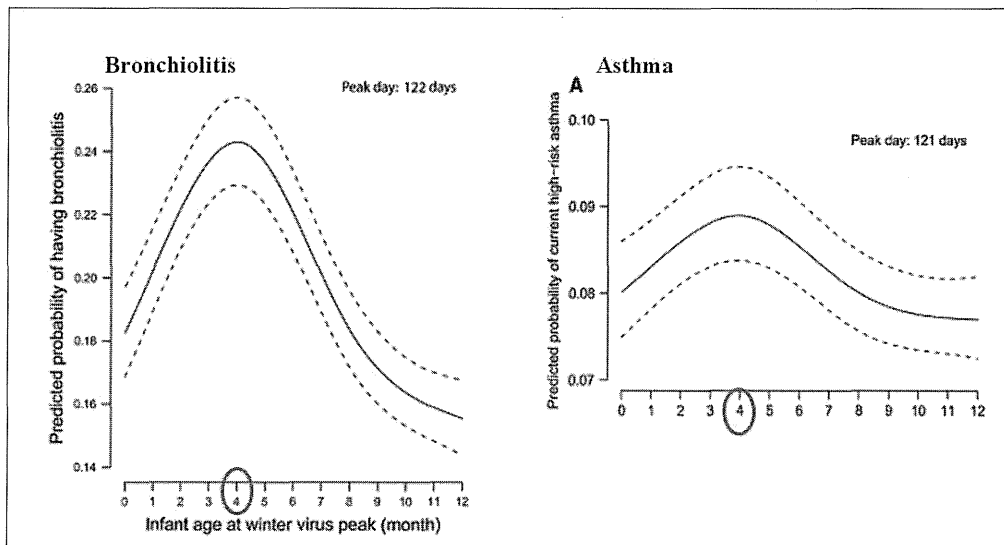


さらに Stein、Martinez らのグループは、乳幼児の喘鳴性疾患の Non-atopic Wheezers では、13歳を過ぎると反復性、非反復性喘鳴のリスクが低下することを指摘した (Lancet, 1999)。



資料 1-3

赤ん坊の生まれ月と喘息の発症の関連



Wu らは、赤ん坊の生まれ月と喘息の発症が強く関連することを報告しており、その年の冬のウイルス感染症のピーク時に生後4カ月であると喘息を発症しやすくなると指摘した (Am J Crit Care Med, 2008)。

資料 1-4

8,280組の双生児によるRSウイルス感染症と喘息の発症の検討

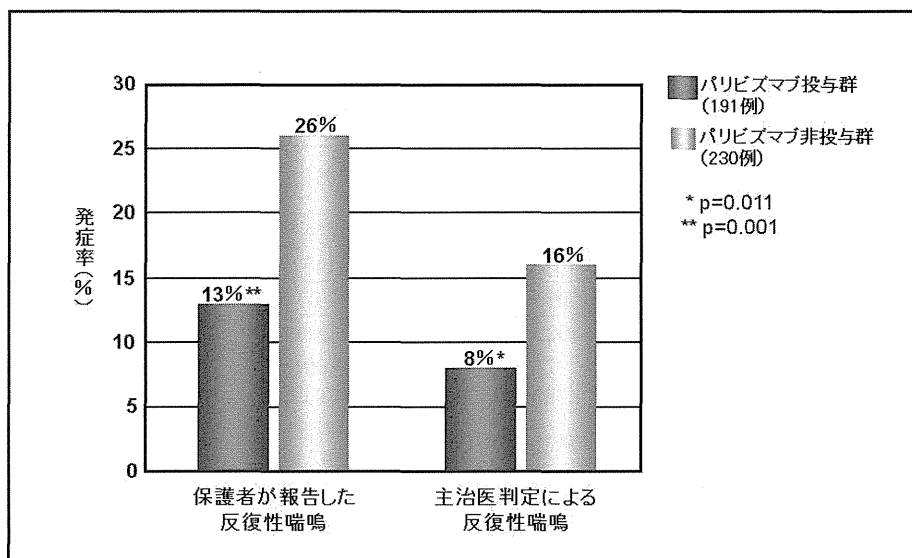
**TABLE 2. CORRELATIONS BETWEEN DIFFERENT INDICATORS FOR SEVERE RSV INFECTION AND ASTHMA, IN DANISH TWIN PAIRS, 3 TO 9 YEARS OF AGE**

	Phenotypic Correlations (All Twins)					Cross-Trait, Cross-Twin Correlations (MZ Twins)					Cross-Trait, Cross-Twin Correlations (DZ Twins)				
	PR-AST	DD-AST	AV-RSV	DD-RSV	RSV-hosp	PR-AST	DD-AST	AV-RSV	DD-RSV	RSV-hosp	PR-AST	DD-AST	AV-RSV	DD-RSV	RSV-hosp
PR-AST	1					0.95					0.62				
DD-AST	0.72	1				0.57	0.81				0.31	0.51			
AV-RSV	0.34	0.42	1			0.32	0.41	0.77			0.18	0.21	0.76		
DD-RSV	0.32	0.40	0.93	1		0.33	0.48	0.79	0.93		0.17	0.25	0.70	0.84	
RSV-hosp	0.32	0.44	0.99	0.99	1	0.30	0.45	0.78	0.91	0.88	0.17	0.26	0.73	0.81	0.81

*Definition of abbreviations:* AV-RSV = antigen-verified respiratory syncytial virus infection; DD-RSV = discharge diagnosis-verified RSV infection; DZ-os = dizygotic, opposite sex; DZ-sx = dizygotic, same sex; MZ = monozygotic; PR-AST = parent-reported asthma; DD-AST, discharge-diagnosis asthma; RSV-hosp = RSV hospitalization (collapsed measure of AV-RSV and DD-RSV, i.e., either AV-RSV and/or DD-RSV); UZ = unknown zygosity.

Thomsen らは 8,280 組の双生児の検討から、重症の RS ウイルス感染は喘息を発症させるのではなく、喘息の素因を指す役目をするとして指摘している (Am J Respir Crit Care Med, 2008)

### 結果・反復性喘鳴の発症率



抗 RSV-F 蛋白モノクローナル抗体あるパリスズマブの予防的投与により、新生児に RS ウィルス感染症が発症しないことが知られているため、Simoes らはパリスズマブ投与群で反復性喘鳴の発症低下がみられたことを報告している (J Pediatr, 2007)。

## 【資料 2】

### 資料 2-1

#### 国内のレトロスペクティブ研究概要

項目	投与群(n=221)	非投与群(n=204)	P値
同居者の喫煙	70例(31.4%)	88例(43.1%)	<0.05
母乳保育	176例(78.9%)	178例(87.3%)	<0.05
平均出生体重	1,193±30.8g	1,799±32.7g	<0.01
500~999g (平均体重)	77例 (783.4g)	18例 (789.0g)	<0.01 N.S.
1,000~2,499g (平均体重)	137例(1,486.7g)	172例 (1847.1g)	<0.05 <0.01
平均在胎日数	205±23.3日	232±17.9日	<0.01
500~999g	186.9日	192.8日	N.S.
1,000~2,499g	220.8日	234.7日	<0.01

SCREW に先立って行われた国内でのパリビズマブの臨床研究（後方視的検討）の対象を示す。  
（岡田賢司、ほか、日本小児科学会雑誌 2008）。

### 資料 2-2

#### 国内のレトロスペクティブ研究概要

出生体重	オッズ比	95%信頼区間	
		下限	上限
500~999g	0.339	0.118	0.980
1,000~2,499g	1.400	0.831	2.365

SCREW に先立って行われた国内でのパリビズマブの臨床（後方視的検討）では、500-999g までの低体重児では、明らかな効果が認められた（岡田賢司、ほか、日本小児科学会雑誌 2008）。

<b>SCREW: Scientific Committee of Recurrent Wheezing</b>		
代表世話人	西間 三馨	(国立病院機構福岡病院名誉院長)
世話人	足立 雄一	(富山大学医学部小児科学講師)
(50音順)	池田 政憲	(国立病院機構福山医療センター小児科系部長)
	井上 壽茂	(住友病院小児科診療主任部長)
	岡田 賢司	(国立病院機構福岡病院統括診療部長)
	楠田 聡	(東京女子医科大学母子総合医療センター新生児部門教授)
	坂本 龍雄	(名古屋大学大学院医学系研究科小児科学准教授)
	堤 裕幸	(札幌医科大学小児科学教授)
	藤澤 隆夫	(国立病院機構三重病院臨床研究部長)
	細矢 光亮	(福島県立医科大学小児科学教授)
	望月 博之	(東海大学医学部専門診療学系小児科学教授)
	吉原 重美	(獨協医科大学小児科学准教授)
International Adviser	Eric A.F. Simoes (The Children's Hospital, University of Colorado School of Medicine, Denver)	

SCREW の世話人一覧

<b>調査研究参加施設</b>	
<b>【北海道・東北地域】</b>	北海道、青森、岩手、宮城、秋田、山形、福島
	苫小牧市立病院 鶴岡市立荘内病院 公立相馬総合病院 福島県立医科大学附属病院 獨協医科大学病院
	自治医科大学附属病院 群馬県立小児医療センター 群馬大学医学部附属病院
<b>【関東・甲信越地域】</b>	茨城、栃木、群馬、埼玉、千葉、東京、神奈川、山梨、長野、新潟
	済生会横浜市南部病院 横浜南共済病院 東京女子医科大学 国立国際医療センター 日本大学医学部附属板橋病院 東京都立八王子小児病院 東邦大学医療センター大森病院 慶應義塾大学病院 仁寿会 荘病院 山梨県立中央病院 長野赤十字病院 長野県立こども病院 信州大学医学部附属病院 新潟市民病院
<b>【東海・北陸地域】</b>	静岡、愛知、岐阜、三重、富山、石川、福井
	富山市立富山市民病院 聖隷浜松病院 磐田市立総合病院 愛知県心身障害者コロニー中央病院
	名古屋第一赤十字病院 公立陶生病院 名古屋第二赤十字病院 岐阜県総合医療センター
<b>【近畿地域】</b>	滋賀、京都、大阪、兵庫、奈良、和歌山
	近江八幡市立総合医療センター 京都大学医学部附属病院 京都第二赤十字病院 市立豊中病院 大阪厚生年金病院 愛染橋病院
<b>【中国・四国地域】</b>	鳥取、島根、岡山、広島、山口、徳島、香川、愛媛、高知
	鳥取大学医学部附属病院 益田赤十字病院 倉敷中央病院 国立病院機構 岡山医療センター 国立病院機構 福山医療センター J A尾道総合病院 広島市立広島市民病院 徳山中央病院 高知大学医学部附属病院
<b>【九州地域】</b>	福岡、佐賀、長崎、大分、熊本、宮崎、鹿児島
	福岡大学病院 福岡市立こども病院感染症センター 福岡徳州会病院 国立病院機構 小倉病院 国立病院機構 佐賀病院 熊本市立熊本市市民病院 鹿児島市立病院
<b>合計</b>	<b>52施設</b>

SCREW の参加施設一覧