

、平成25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（福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野 教授）
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が、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(Yoshihara S, et al. Pediatrics, 2013)。

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、最終年度として2013年までの3年間、当該の小児の満4歳から満6歳までの評価を継続的に行う前向きな観察研究を計画、実行した。

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。月例報告として、1カ月ごとにまとめる。

(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、アレルギー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。

C , 平成 25 年度の結果

(a) 先行する研究から

本研究に先行する研究、SCREW の参加開始時でのパリビズマブの投与群、非投与群の比較を示す（表1）。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、呼吸器関連疾患による受診・入院回数、反復性喘鳴（保護者判断）、呼気性喘鳴（医師判断）、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。総IgE値、ダニ特異的IgE値については、抑制は認められなかった。

(b)本年度の結果

昨年度からの研究でも、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。本研究開始時のデータ（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）。しかしながら、昨年度の 2012 年 4 月 1 日から SCELIA カードを用いた検討は続けられ、経過中、登録がなされていない患者に対するアンケートを行い、登録をするように呼びかけたことから 2012 年 11 月より 2013 年 1 月まで、投与児にも非投与児にも増加がみられた。

最終年度のデータ（2013年12月31日〆切）の結果では、返信は340名で、投与群259例、非投与群81例であり、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 45名（投与児全体の12.9%、非投与児 27名（非投与児全体の28.4%）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。この結果から、パリビズマブの反復性喘鳴に対する明らかな阻止効果がみられ（ $p < 0.001$ ）、その阻止効果は満6歳まで認められることが証明された（表 2）。

表 3 には、採血まで施行できた症例を敢行例として示した（表 3）。傾向は同様であり、医師判断の反復性喘鳴は明らかに抑制され、その抑制率は約 50%である。

一方、副次評価項目の「保護者判断による反復性喘鳴の発症」の結果は、投与児の喘鳴あり（75件、21.6%）、非投与児の喘鳴あり（30件、31.6%）と、2群間に有意な差はみられなかった。「医師判断による喘鳴の発症」の結果でも投与児の喘鳴あり（146件、42.1%）、非投与児の喘鳴あり（49件、51.6%）と、2群間に有意な差はみられなかった。「保護者判断による喘鳴の発症」の結果も同様で、投与児の喘鳴あり（161件、46.4%）、非投与児の喘鳴あり（50件、52.1%）と、2群間に有意な差はみられなかった。

RSウイルス感染によるアトピーの発症に関連する検討については、血清総IgE値、Dfの特異的IgE値とそのスコアをパリビズマブ投与群と非投与群で比較したが、有意な差はみられなかった。アトピー性疾患であるアトピー性皮膚炎、食物アレルギー、アレルギー性鼻炎、花粉症の発症も検討したが、投与群、非投与群の間で有意な相違は認められなかった（表 2 , 3）。

図 1 には「医師判断による反復性喘鳴の発症」の結果を、Kaplan-Meier法にて投与群と非投与群での比較を示した。反復性喘鳴なしは当初の100%から漸減していくが、2013年1月の段階で、投与群で反復性喘鳴の無かったものは87.1%、反復性喘鳴のあったものは12.9%、非投与群で反復性喘鳴の無かったものは71.1%、反復性喘鳴のあったものは28.9%であった。すなわち、気管支喘息が疑える症例は、投与群では12.9%、非投与群では28.9%であり、パリビズマブによる抑制効果（約50%に減少）がみられた。

図2の「保護者判断による呼気性喘鳴の発症」の結果では、投与群、非投与群で喘鳴のあったもの、なかったものでの差はみられなかった。

一方、図3の「医師判断による呼気性喘鳴の発症」の結果では、投与群、非投与群で喘鳴のあったもの、なかったものでの差はみられなかった。単に呼気性喘鳴のみに注目すれば、投与群、非投与群で効果に差がないことが示されたが、図4でも同様の結果である。

これらの結果から、乳幼児期の1-2回の喘鳴の発現にはパリビズマブの効果は関与しない（RSウイルスの関与はない）、誰にでも起こりうる症状であるが、3回以上の反復を繰り返す喘鳴は、半分がパリビズマブが有効で、半分は無効ということになる。これは、Steinらの示すNon-atopic wheezersの群とIgE-associated wheeze/asthmaの群が、明らかに違う機序で生じていることを示している。パリビズマブという抗RSウイルス薬という非常に狭い病因にのみ有効で、かつ、確実に効果のある薬剤を通して初めて、極めて明確なエビデンスが得られたことになる（図5，図6）。

以下、今回の検討項目からは離れるが、アトピーの発症に関連する事項として、3歳時と6歳時での血清総IgE値、Dfの特異的IgE値とそのスコアの相関性を比較したが、極めて高い相関性が認められている。おそらく、3歳から既にアトピーの方向が示されており、3歳から6歳までの後天的要素の関与は少ないのではないかと推論された。

なお、満6歳時の健康診断における身長、体重、発育状況、呼吸器疾患の有無に関して、パリビズマブ投与例、非投与例の群間で相違はみられなかった。

(c)本研究の副次的な考察

まず、本研究の長所は携帯電話を用いたアンケート調査であったことである。このため、6年間という長期においても脱落者は極めて少ないまま終了できた（完遂者77.3%）。

さらに、乳幼児の喘鳴患者をPhenotypeに分類する試みにおいて、Steinらの示す3つの分類、Transient early wheezers, Non-atopic wheezers, IgE-associated wheeze/asthmaの比率が、およそ、1:1:1であることがわかった。これまで、乳児喘息のPhenotypeの分類は困難とされ、その一因にウイルス感染に関連する反応性気道疾患（Respiratory airway diseases: RAD）の存在が不明確であったことが大きい。今回、概数ではあっても、乳児の喘鳴の中での比率が明らかになったことは、今後の乳児喘息、乳児喘鳴性疾患の検討において、大きな意義を持つと思われる。

一方、反復性喘鳴（医師判断）の発症と、パリビズマブ投与・非投与の条件以外に、これまで報告があったリスクファクターとしての喫煙やペット、兄弟、保育園との関連性を検討したが、満6歳時までの反復性喘鳴の発症との有意な関連性はみられなかった。我々の評価法は、各保護者に毎月、回答を求める形式となっており、これまでの報告と比較し

でも優れたシステムであることは間違いないため、おそらく、反復性喘鳴について、変化をもたらすような全体に対する大きな影響はないものと考えられた。

但し、アンケートにあったところの、「呼吸器関連疾患による受診回数」、および「入院回数」では、呼吸器関連疾患による入院回数では有意な差はみられなかったが、受診回数は投与群で有意に低下していた(図7)。いずれにしても、パリビズマブ投与群で低値である傾向がみられることから、パリビズマブの効果と考えられた。

さらにまた、乳幼児の喘鳴・喘息の発症について考えなくてはならないのは、他のウイルスによる影響である。近年、ライノウイルスが喘息発症に関与しているという報告が散見され、注目されている。アメリカのCOAST studyグループは、285名のアレルギー性の呼吸器疾患のハイリスク児において、3歳児の喘鳴の最も強い予測因子は、生後から1歳までのライノウイルス感染による喘鳴であったとしている。また、同グループは、289名の児において、6歳児における喘息発症のリスクとして、生後から3歳までのライノウイルス感染は有意であり、RSウイルス感染よりも優位に高かったと報告した。ライノウイルスにおいても、RSウイルス感染における基本的な気道炎症のメカニズムが考えられるが、今回の我々の検討はRSウイルスに限定しているため、ライノウイルス、さらにはヒトメタニューモウイルスなど、小児の喘息発症と関連した注目すべきウイルスを含めての検討は今後の調査研究に委ねたい。

ウイルス感染症が甚大な気道障害を起こす最も普遍的な要素は、児の“易感染性”と考えられているため、今後の研究に免疫学的な検討を組み入れることができれば、RSウイルスと喘息発症の検討に大きな前進となるであろう。

D , 考察

外因性の刺激は喘息の発症や増悪の原因としても重要であることは間違いない。喘息増悪の誘因を考えれば、ウイルス感染がその80~85%を占めており、ライノウイルス、ヒトメタニューモウイルス、エンテロウイルス、コロナウイルス、RSウイルスが検出されている。しかしながら、乳幼児の喘息の発症となると、ウイルス感染においてもおそらく喘息の悪化とは異なる機序の存在が考えられ、これについてはRSウイルスに関する多数の報告がある。

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を抑制するために、本検討のように、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。

今回の大規模研究でまず興味深い点は、「医師判断による反復性喘鳴の発症」の結果が

ら、喘息が疑える症例は投与群では12.2%、非投与群では26.2%と、パリビズマブの効果は発症を1/2に抑制することが示されたことである。これまでSimoesらにより、パリビズマブ投与群で反復性喘鳴の有意な発症低下がみられ、そのパリビズマブの効果は発症を1/2に減少させたことが報告され (J Pediatr, 2007)、さらに近年のBlankenらによる報告でも、パリビズマブ投与群では反復性喘鳴の発症低下が1/2になったことが報告されている (N Engl J Med, 2013)。我々もまったく同様の結果となり、今回の結果の信頼性が確認できた。

さらに興味深いことに、「医師判断による喘鳴の発症」の結果から、単に喘鳴のみに注目すれば投与群、非投与群でパリビズマブの効果に差がないことがわかった。 Stein らの指摘する「Transient early wheezers」であれば、RS ウイルス以外の感染症による一過性の喘鳴も考えられ、これは気管支喘息の病態とも関連しないと推測される。すなわち、以下の点が推測され、興味深い(図8)。

- (1) 「Transient early wheezers」と考えられる「RS ウイルス」と「気管支喘息」に関連しない群が、乳幼児期に喘鳴をきたす症例に存在する。
- (2) 「Non-atopic wheezers」というべき RS ウイルス感染に関連する群、いわゆる「ウイルス感染による Reactive airway disease (RAD)と考えられる群」は、「Transient early wheezers」、「IgE-associated wheeze/asthma」と、およそ 1:1:1 の比率で存在する。

本来、未熟児では、喘鳴の発症が成熟児に比較し高率であることは、これまでも報告されている。このためか、本研究におけるパリビズマブ投与群で喘鳴（2回未満の喘鳴の既往）のあったものは41.8%、非投与群で喘鳴のあったものは51.6%と高率である。一方、反復性喘鳴の発症率は、投与群では12.9%、非投与群では28.4%で、非投与群を比較すれば、喘鳴の既往例が約40%で、その半分が喘息に移行する可能性がある。これまでの群馬県の小学生を対象にした喘鳴、喘息の既往についてのアンケート調査では、喘鳴の既往はおよそ20%、喘息はそのうちのおよそ10%であった(ATS-DLDの調査用紙を使用、環境再生保全機構2004年度の調査による)。比率が類似している点が興味深く、おそらく、これらの結果は、乳幼児の喘鳴群を phenotype に分類する上で重要な点を示唆していると思われる。

さらに、本研究の本題である「RS ウイルス感染とアトピー性喘息、アトピーの発症・発現」については、血清総 IgE 値、Df の特異的 IgE 値とそのスコアをパリビズマブ投与群と非投与群で比較したが有意な差はみられなかった。また、アトピー疾患であるアトピー性皮膚炎、食物アレルギー、アレルギー性鼻炎、花粉症の発症も投与群、非投与群の間でも比較したが、有意な差は認められなかった。このことから、RS ウイルス感染症とアトピーの発症・は異なる病態によるものと推測された。今後のハイリスク児における喘息の予防の指導にあたり、重要な結論と思われる。

E , 結論

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、乳幼児期からのステロイド吸入薬による喘息の発症阻止、発症予防発現についての研究では有意な効果は報告されていない。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、以下の明確なエビデンスが得られた。すなわち、

乳幼児には、乳児喘息と診断されるところの、古典的な喘息とは異なるRSウイルスが関与する反復性喘鳴の一群（phenotype）が存在する。

これらのRSウイルスによる反応性気道疾患（RAD）はアトピー素因とは別の病態であり、アトピー素因によりRADが起こりやすくなることや、RSウイルス感染によってアトピー素因を生じることが考えにくい。

乳幼児の一過性喘鳴（2回以下の喘鳴）古典的な喘鳴疾患/喘息とRSウイルスが関与する反復性喘鳴は、およそ、1:1:1の比率と推測される。

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。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。

F , 今後の計画

今回の多施設、大規模な前方視的な調査研究は、今後、パリビズマブの使用頻度を考えれば、再調査は不可能と思われる。重要なデータを得たが、今回の結果を考慮し、以後、該当の小児の3年後（9歳時）6年後（12歳時）での経過を観察したい。小児期のおおよそをカバーする期間を検討することにより、小児の喘息の発症、確立、さらにはアウトグロウについて、より明らかになると考えられる。

今後、今回のような大規模、かつ、毎月の詳細なデータ回収は不可能であるが、可能な限りの情報を集め、長期的な観察を行いたいと考える。なお、参加した保護者には、今後の調査について、協力を求めるインフォメーションを行っている。

【平成 25 年度 資料】

表 1、研究開始時の患者背景

Background characteristics

	Treated (n=349)	Untreated (n=95)	p
Birth weight (kg)	2.11±0.34	2.19±0.32	0.058 ¹⁾
Gestational age (wk)	34.2±0.80	34.5±0.65 ^{##}	0.0083 ²⁾
Girl (%)	42.1	49.5	0.20 ³⁾
Born between July and September (%)	47.0	50.5	0.56 ³⁾
Number of siblings	0.9±0.99	1.0±0.97	0.40 ⁴⁾
Day care or nursery (%)	12.3	6.3	0.14 ³⁾
Smoking in family (%)	48.4	63.2 [#]	0.011 ³⁾
Pets in house (%)	23.2	22.1	0.89 ³⁾
Family history of asthma (%)	17.2	23.2	0.18 ³⁾
Family history of allergy (%)	56.4	72.6 ^{##}	0.0045 ³⁾
Family history of allergy except brothers and sisters (%)	53.0	69.5 ^{##}	0.0049 ³⁾

: p<0.05, ##: p<0.01

¹⁾: Student's t test, ²⁾: χ^2 test ³⁾: Fisher exact test, ⁴⁾: Wilcoxon test

表 2、SCELIA: 採集報告 (2013 年 12 月)
(脱落例を含む解析)

	パリビズマブ				p
	投与群 n=349		非投与群 n=95		
		(%)		(%)	
反復性喘鳴 (医師判断)	45	12.9	27	28.4	0.001
反復性喘鳴 (保護者判断)	75	21.6	30	31.6	0.043
呼気性喘鳴 (医師判断)	146	42.1	49	51.6	0.099
呼気性喘鳴 (保護者判断)	161	46.4	50	52.6	0.282
アトピー性皮膚炎	39	11.2	15	15.8	0.231
食物アレルギー	58	16.7	12	12.6	0.335
アレルギー性鼻炎	52	15.0	13	13.7	0.752
花粉症	45	13.0	17	17.9	0.221
IgE 値	258.8	-	258.6	-	0.997
Df RAST(class)	2.13	-	2.15	-	0.062
Df RAST	21.7	-	16.3	-	0.245

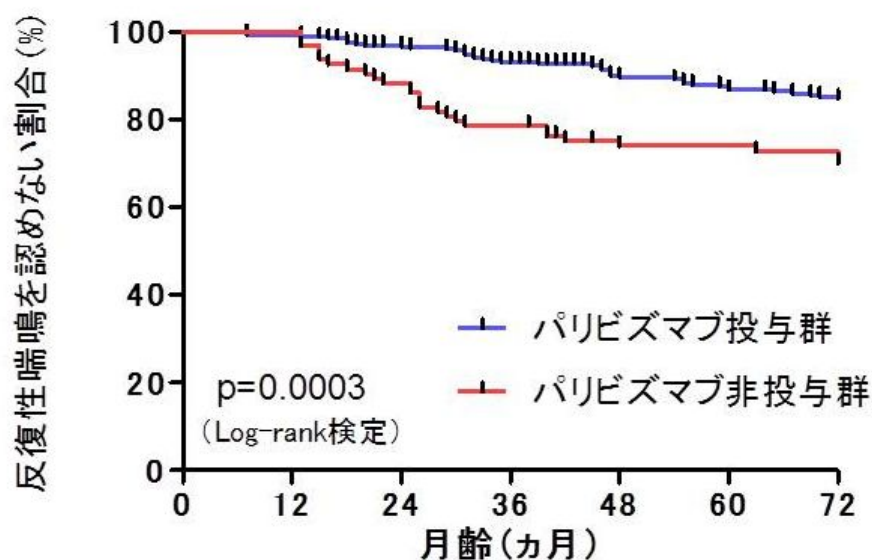
表3、SCELIA: 最終報告 (2013年12月)
(採血まで施行できた症例)

t-検定	パリビズマブ				p
	投与群 n=259		非投与群 n=81		
		(%)		(%)	
反復性喘鳴 (医師判断)	45	17.4	27	33.3	0.002
反復性喘鳴 (保護者判断)	67	25.9	29	35.8	0.083
呼気性喘鳴 (医師判断)	120	46.3	44	54.3	0.210
呼気性喘鳴 (保護者判断)	136	52.5	44	54.3	0.776
アトピー性皮膚炎	33	12.7	13	16.0	0.449
食物アレルギー	45	17.4	8	9.9	0.105
アレルギー性鼻炎	46	17.8	12	14.8	0.540
花粉症	42	16.3	16	19.8	0.462
IgE 値	261.3	-	258.6	-	0.982
Df RAST(class)	2.1	-	1.6	-	0.058
Df RAST	21.9	-	16.3	-	0.237

図1、反復性喘鳴 (医師判断) の発症までの経過

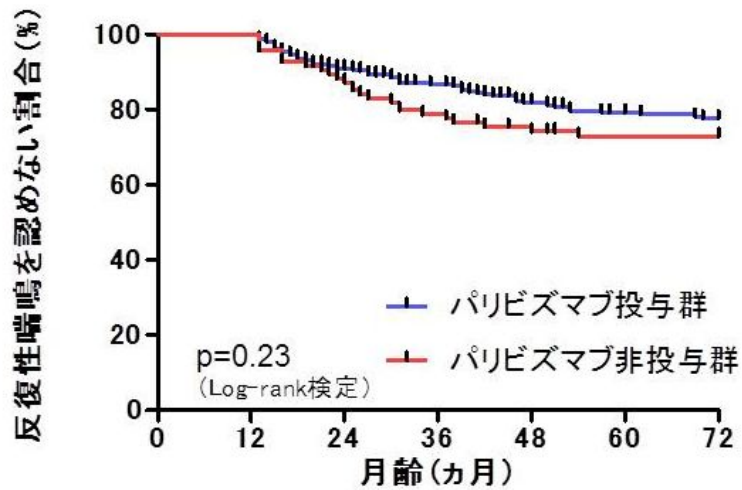
(Kaplan-Meier 法による)

中止例を含めた母集団(440例; 投与群 345例、非投与群 95例)



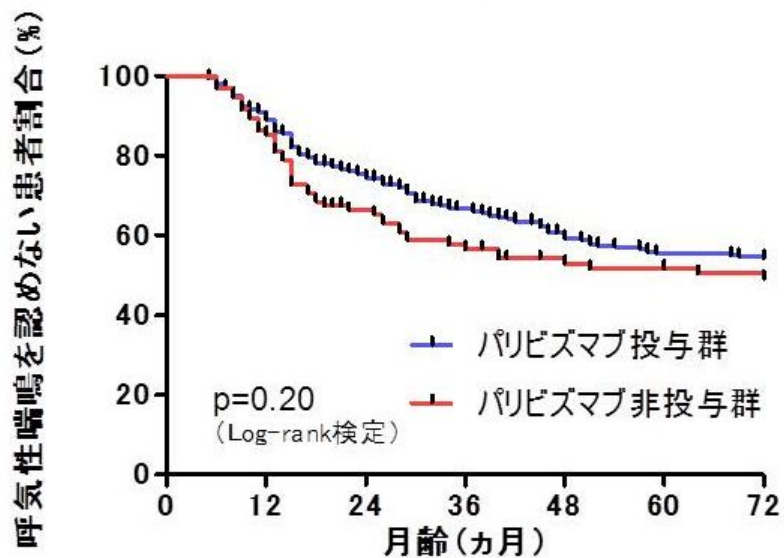
**図2、反復性喘鳴（保護者判断）の発症までの経過
（Kaplan-Meier 法による）**

中止例を含めた母集団(444 例；投与群 349 例、非投与群 95 例)



**図3、呼気性喘鳴（医師判断）の発症までの経過
（Kaplan-Meier 法による）**

中止例を含めた母集団(440 例；投与群 345 例、非投与群 95 例)



**図4、呼気性喘鳴（保護者判断）の発症までの経過
（Kaplan-Meier 法による）**

中止例を含めた母集団(444 例；投与群 349 例、非投与群 95 例)

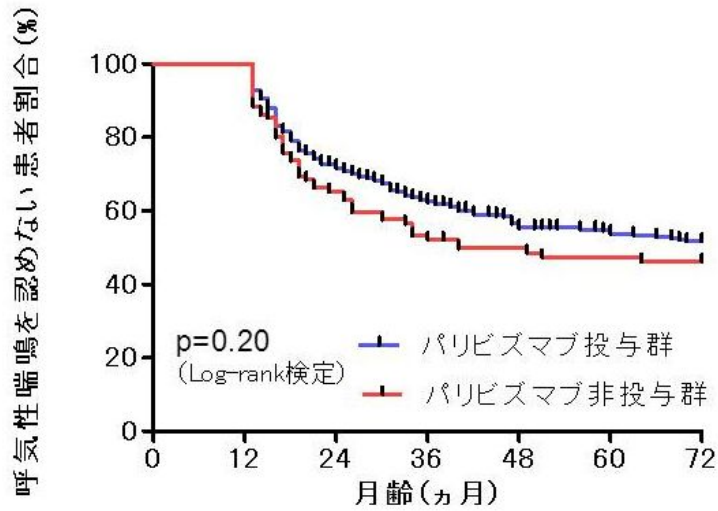


図5、呼気性喘鳴（医師判断）の結果

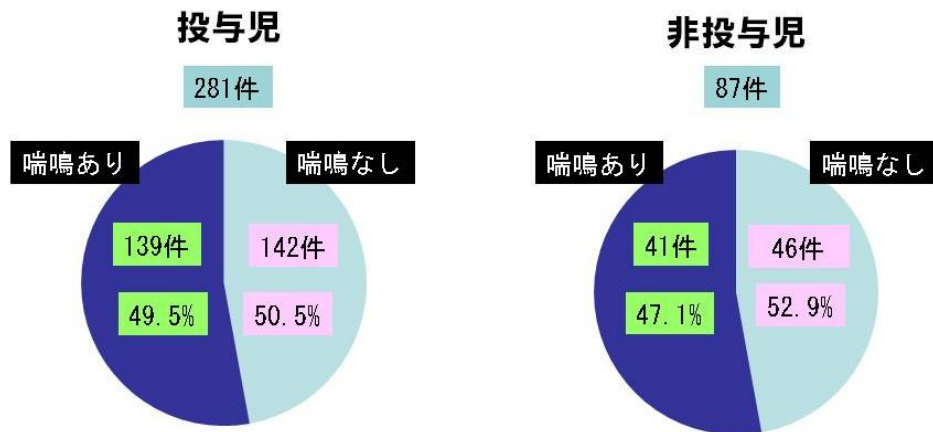
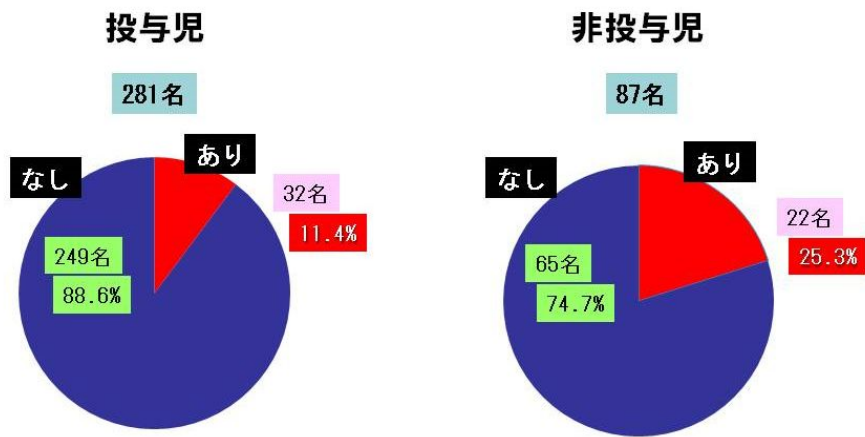


図6、反復性喘鳴（医師判定）の結果



*反復性喘鳴：3回以上の喘鳴を指す

表4、3歳時と6歳時での相関性

	相関係数	p
総 IgE	0.732	0.0001
Df RAST (class)	0.768	0.0001
Df RAST	0.758	0.0001

図7、呼吸器関連疾患による受診回数および入院回数

中止例を含めた母集団(444例；投与群 349例、非投与群 95例)

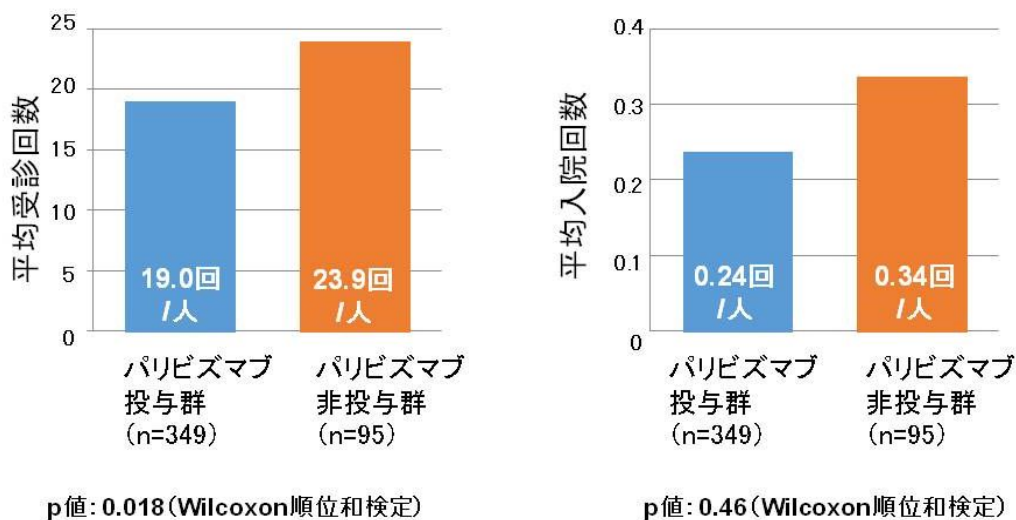


図8、乳幼児の喘鳴に関する Phenotype の推測

