

**SCREW: 調査研究デザイン**

■ **登録期間：2008年3月～12月**  
パリビズマブ投与児とコントロール群のマッチングを行う。


■ **調査期間：2008年3月～2010年12月**（登録時～満3歳/生後36ヵ月）  
 【登録時～満1歳未満】 呼吸器疾患による受診があった場合、「SCREW Card」を提示し、主治医に呼気性喘鳴の有無を診断いただき、それを「SCREW Card」に記入してもらう。  
 【満1歳時】 満1歳までの受診・入院・検査等について事務局CRCより電話にて、第1回アンケート調査を実施。第2回目以降のアンケート調査は、携帯電話（パソコン）回答システムにより、月1回（計24回）定期的実施する。

■ **3歳時来院：2010年7月～12月**  
血液検査を実施する（可能であれば、呼気NO検査も実施）。

SCREW の調査研究のデザインを示す。

**調査内容**

**SCREWカードによる「反復性喘鳴の有無」**


卒産児における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 Card	主治医の先生へご協力のお願い
<p>◎ <b>調査研究概要</b> 生後週齢37～45週で出生した卒産児において、満1歳までの反復性喘鳴の発症率等を比較し、早産児のRSウイルス感染とその後の反復性喘鳴の関係を探ることを目的としています。</p> <p>◎ <b>SCREWとは</b> SCREW(スクルー)とは、「Scientific Committee of Recurrent Wheezing」の総称で、この調査研究をはじめとして、小児科および産生定領域の医療に携る専門医がRSウイルス感染と関連する小児の反復性喘鳴や喘息の予防、診断、治療の方向性や新たな知見を深めるべく活発な意見交換を行い、医療への貢献を図るために組織された研究会です。</p> <p>◎ <b>事務局連絡先</b> 〒541-0047 大阪市中央区淡路町2-4-9 淡路町TCビル4階 (株式会社グリーンパルク内) フリーダイヤル 0120-800-215 / Tel 06-6209-0141 受付時間：9:00～18:00 月～金（祝祭日を除く）</p>	<p>本カードは、試験期間中、お子様が医療機関を受診される際、<b>主治医にご提示頂き、呼気性喘鳴があるかどうか、判定をいただいでください。</b></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>本カードは 保険証などと一緒に提示して、 <b>診察時には必ず提示下さい。</b> ますようお願い申し上げます。</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>保険証 このカード</p> </div> <p>試験参加 届 数 姓 名 氏 名 保護者名</p>	<p>先生が診察されているお子様は、研究会「Scientific Committee of Recurrent Wheezing (SCREW) スクリュー、代表世話人：国立病院機構福岡病院 院長 西岡 三穂」が主体となり実施中の「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」(以下 本調査研究)に参加されています。</p> <p>本調査研究においては、「呼気性喘鳴」の有無を主要評価項目としております。つきましては、お子様が風邪などの呼吸器疾患で受診された際に、「呼気性喘鳴」の有無を診断いただき、ご面倒ですが、裏面の記入欄に受診日時、呼気性喘鳴の有無と24時間以上持続の有無、および先生のご意見をいただきたく、ご協力をお願い申し上げます。</p> <p>誠にお手数ですが、何卒ご高配の程宜しくお願い申し上げます。</p> <p style="text-align: right;">SCREW</p> <p style="text-align: center;">[印-0]</p>

SCREW の最大の長所は専用カードの活用である。保護者のみならず、主治医にも記載をする項目がある。主治医は児の呼気性喘鳴を確認したらカードに書き込み、それを保護者が写メールにて事務局に送信する。

### 調査内容

**SCREWカードによる「反復性喘鳴の有無」**

喘鳴：少なくとも1週間の無症状期間の後に喘鳴が1日以上持続  
反復性喘鳴：12ヵ月間に3回以上の喘鳴発症

<p>呼吸性喘鳴が <input type="radio"/>有 <input type="radio"/>無</p> <p>有の場合 24時間以上持続しているか <input type="radio"/>有 <input type="radio"/>無</p> <p><small>（回答時にご確認ください） 直前受診時点では、呼吸性喘鳴の24時間持続は「無」であったが、発症後も喘鳴が続き、合計24時間以上持続したか</small></p> <p>受診日 年 月 日</p> <p>医療機関名 担当 医師名</p>	<p>呼吸性喘鳴が <input type="radio"/>有 <input type="radio"/>無</p> <p>有の場合 24時間以上持続しているか <input type="radio"/>有 <input type="radio"/>無</p> <p><small>（回答時にご確認ください） 直前受診時点では、呼吸性喘鳴の24時間持続は「有」であったが、発症後も喘鳴が続き、合計24時間以上持続したか</small></p> <p>受診日 年 月 日</p> <p>医療機関名 担当 医師名</p>	<p>呼吸性喘鳴が <input type="radio"/>有 <input type="radio"/>無</p> <p>有の場合 24時間以上持続しているか <input type="radio"/>有 <input type="radio"/>無</p> <p><small>（回答時にご確認ください） 直前受診時点では、呼吸性喘鳴の24時間持続は「有」であったが、発症後も喘鳴が続き、合計24時間以上持続したか</small></p> <p>受診日 年 月 日</p> <p>医療機関名 担当 医師名</p>
<p>呼吸性喘鳴が <input type="radio"/>有 <input type="radio"/>無</p> <p>有の場合 24時間以上持続しているか <input type="radio"/>有 <input type="radio"/>無</p> <p><small>（回答時にご確認ください） 直前受診時点では、呼吸性喘鳴の24時間持続は「有」であったが、発症後も喘鳴が続き、合計24時間以上持続したか</small></p> <p>受診日 年 月 日</p> <p>医療機関名 担当 医師名</p>	<p>呼吸性喘鳴が <input type="radio"/>有 <input type="radio"/>無</p> <p>有の場合 24時間以上持続しているか <input type="radio"/>有 <input type="radio"/>無</p> <p><small>（回答時にご確認ください） 直前受診時点では、呼吸性喘鳴の24時間持続は「有」であったが、発症後も喘鳴が続き、合計24時間以上持続したか</small></p> <p>受診日 年 月 日</p> <p>医療機関名 担当 医師名</p>	<p>保護書の方へ</p> <p>主治医に必要事項を記入頂いた後、記入欄を携帯電話（デジカメ）で撮影の上、画像をSCREW事務局まで返送ください。</p> <p>送付先e-mailアドレス <b>jushin@deepimpact.vc</b></p> 

SCREW カードの裏面

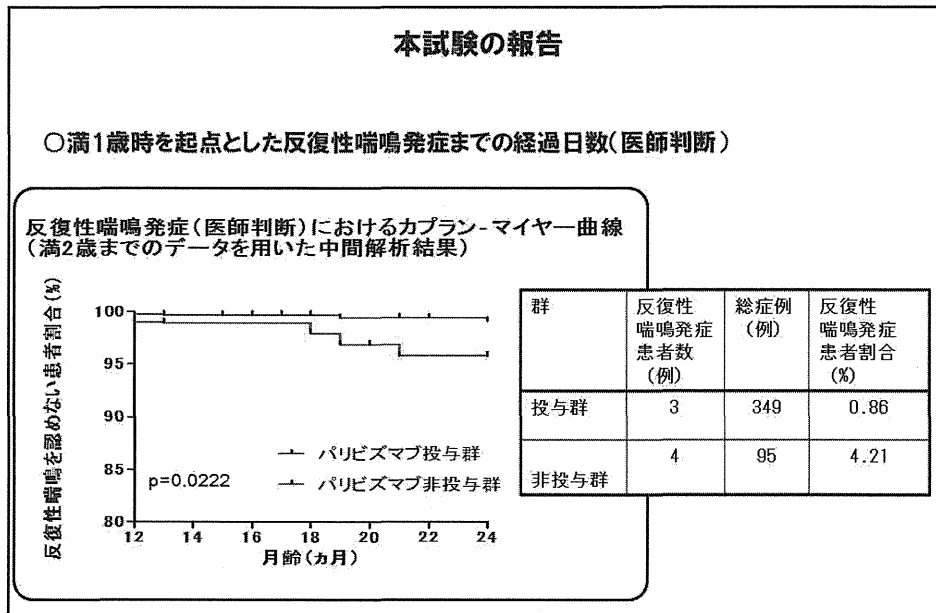
### 調査内容

**定期アンケート(携帯メール)による調査項目の一部**

1. お子様の健康状態について	
(1) 呼吸性喘鳴はありましたか？	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり( )回
(2) かぜなどの呼吸器の病気によって、病院または医院の外をを受診されましたか？	<input type="checkbox"/> はい 病院( )回 開業医( )回 <input type="checkbox"/> いいえ
(3) (2)で「はい」と答えた方は次の質問にお答えください。「いいえ」と答えた方は、「2. 環境について」の質問にお答えください。	
1) 受診した際、医師から「呼吸性喘鳴」があると言われましたか？	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
2) 受診した際、医師から「喘息発作」と診断されましたか？	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
3) その際、「RSウイルス感染症」の検査を受けましたか？	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> 不明
4) 診断は、「RSウイルス感染症」でしたか？	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> 不明
5) 呼吸器疾患が原因で入院されましたか？	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ
「はい」とお答えになった方は、以下の質問にお答えください。	
入院の回数	( )回
入院期間	( )日
入院の原因疾患	<input type="checkbox"/> RSウイルス <input type="checkbox"/> その他( )
談話投与をされましたか？	<input type="checkbox"/> はい( )日 <input type="checkbox"/> いいえ
ICUへ入室しましたか？	<input type="checkbox"/> はい( )日 <input type="checkbox"/> いいえ
人工換気をしましたか？	<input type="checkbox"/> はい( )日 <input type="checkbox"/> いいえ

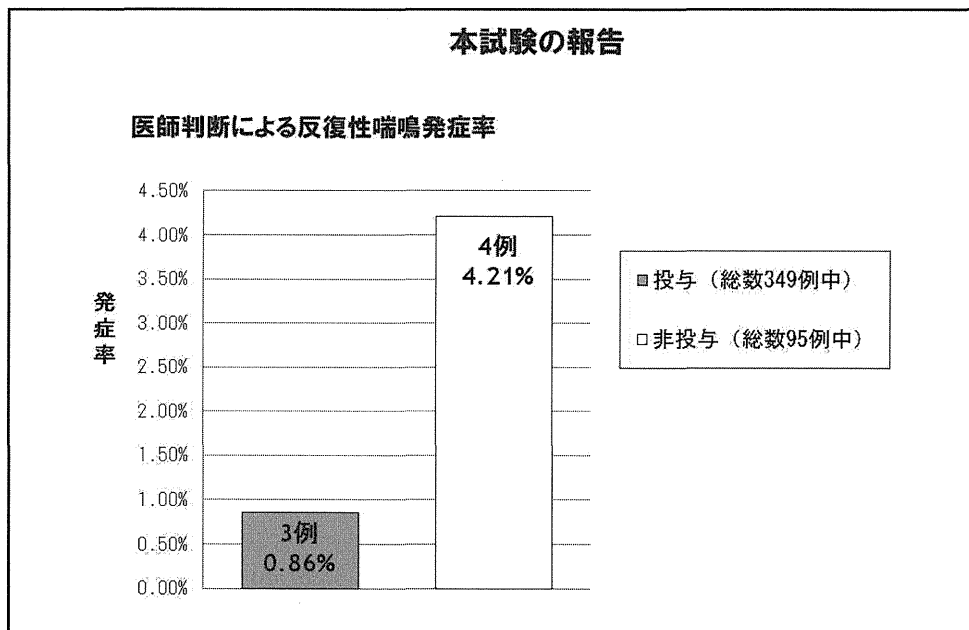
月に1回、保護者に送られる定期アンケートの内容の一部を示す。

資料 1-2i



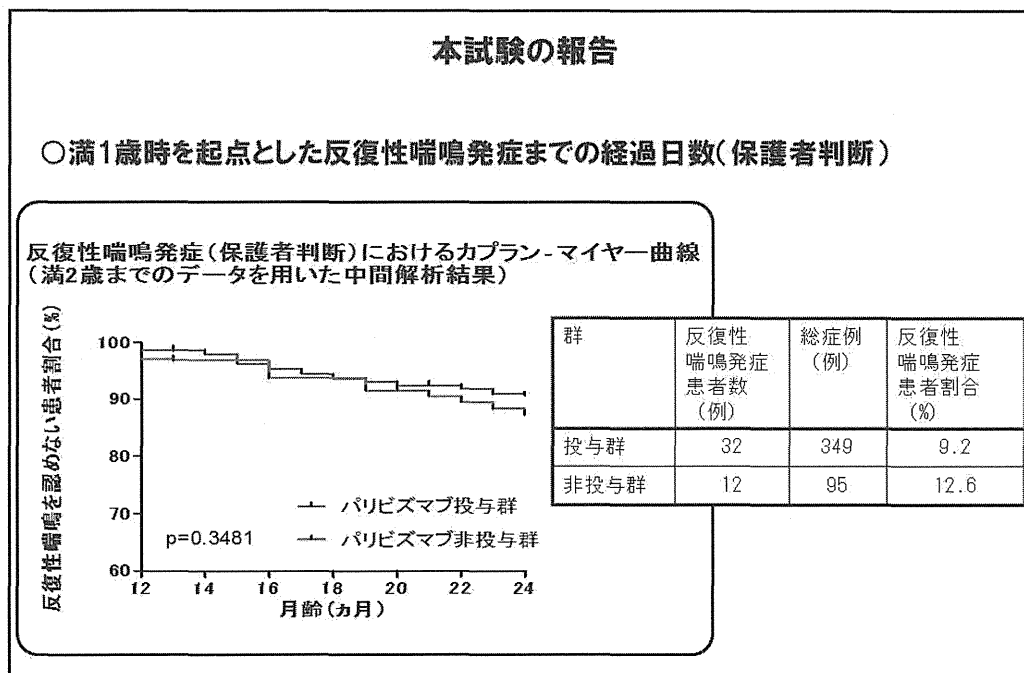
SCREW の主要評価項目の結果

資料 1-2j



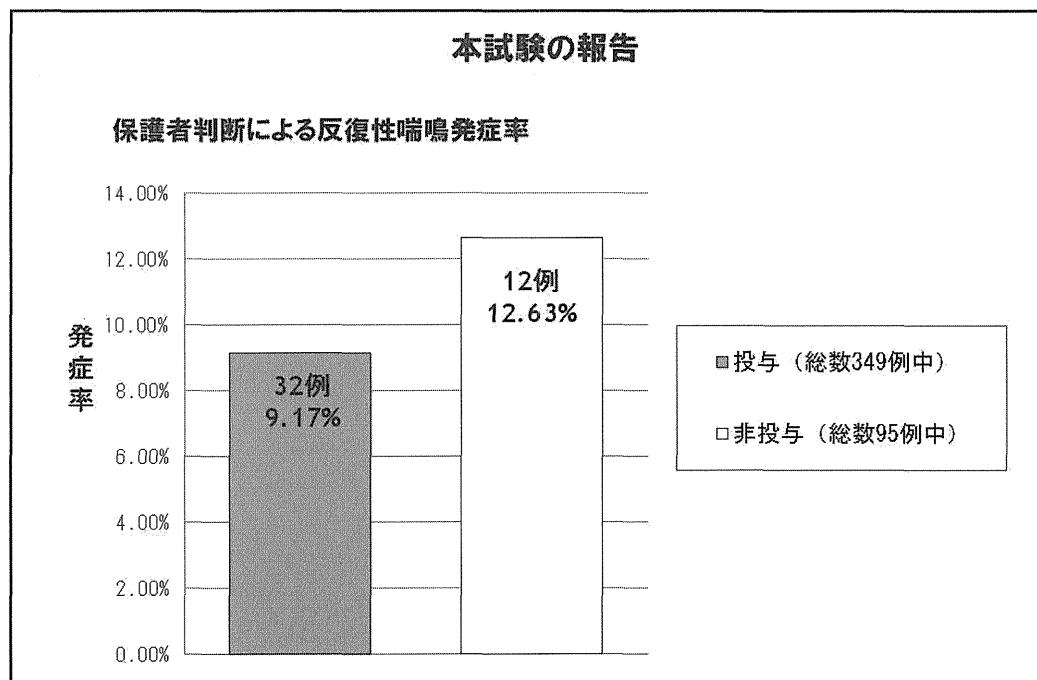
SCREW の主要評価項目の結果

資料 1-2k



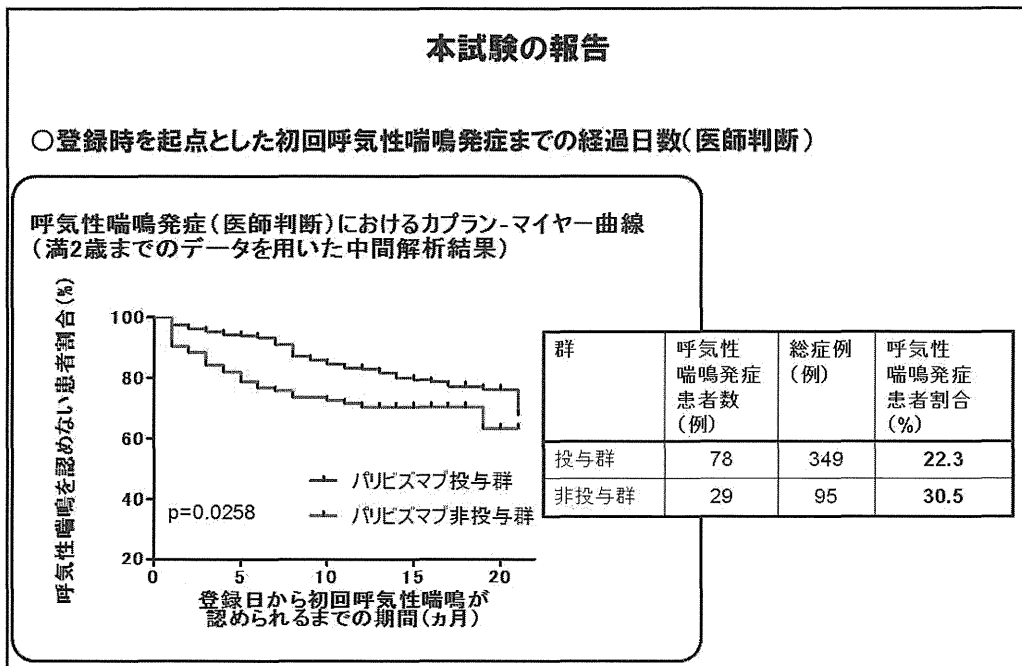
SCREW の副次的評価項目の結果

資料 1-2l



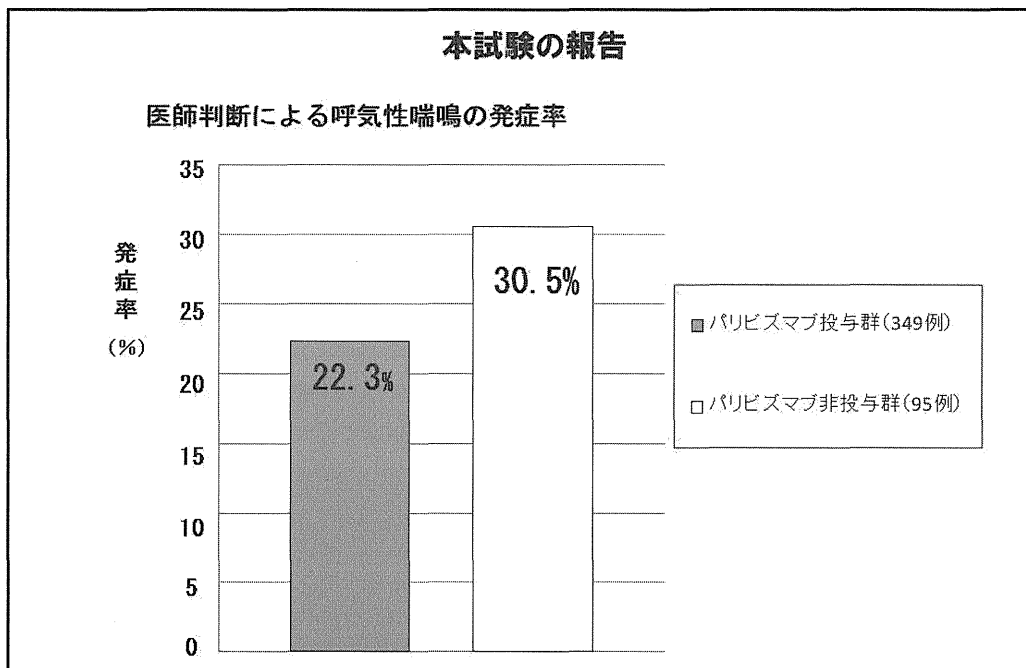
SCREW の副次的評価項目の結果

資料 1-2m



SCREW の副次的評価項目の結果

資料 1-2n



SCREW の副次的評価項目の結果

資料 1-2o

本試験の報告							
○登録時からの呼吸器関連疾患による受診、入院回数							
群	受診回数			入院回数			総症例 (例)
	総数 (回)	平均 (回/1 例)	p値	総数 (回)	平均 (回/1 例)	p値	
パリビズマ ブ投与群	2866	8.2	0.0423	50	0.14	0.4931	349
パリビズマ ブ非投与群	917	9.7		15	0.16		95

SCREW の副次的評価項目の結果

資料 1-2p

本試験のまとめ
<p>&lt;主要評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・パリビズマブ投与により、反復性喘鳴(医師判断)の発症率を抑制する傾向が得られている。</li> </ul>
<p>&lt;副次的評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・パリビズマブ投与により、反復性喘鳴(保護者判断)の発症率を抑制する傾向が得られている。</li> <li>・呼気性喘鳴(医師および保護者判断)の発症率を抑制する傾向が得られている。</li> <li>・受診回数、入院回数が減少する傾向も得られている。</li> </ul>

SCREW のまとめ

## 【資料 1-3】

### 資料 1-3a

RSウイルス気道感染予防による アトピー性喘息発症抑制効果に関する検討	SCELIA Card	主治医の先生へご協力をお願い
<p>● <b>調査研究概要</b>                      在胎週数33～35週で出生した早産児において、RSウイルス感染症に対するパリズマブ(シナジス)の予防投与が、その後(満3歳から満6歳を迎えるまで)のアトピー型喘息及び反復性喘息の発症に与える効果を明らかにすることを目的としています。</p> <p>● <b>SCELIAとは</b>                      SCELIA(セリア)とは、乳児喘息病態解明委員会「Scientific Committee for Elucidation of Infantile Asthma」の略称で、この調査研究をはじめとして、小児科領域および新生児領域の医療に携る専門医がRSウイルス感染に関連する小児の反復性喘息や喘息の予防、診断、治療の方向性や新たな知見を探るべく活発な意見交換を行い、医療への貢献を図るために組織された研究会です。</p> <p>● <b>事務局連絡先</b>                      〒541-0047 大阪市中央区淡路町2-6-9 淡路町TCビル4階                      (株式会社ディーインパクト内)                      フリーダイヤル 0120-800-215 / Tel 03-6208-0141                      受付時間：日・00～18:00 月～金(祝祭日を除く)</p>	<p style="text-align: center;">本カードは、調査期間中、お子様が 呼吸器疾患により医療機関を受診される際、 主治医にご提示いただき、 呼吸性喘鳴があるかどうか、 判定をいただいでください。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;">本カードは 保険証などと一緒 に保管して、 診察時には必ず携 行下さいませ ようお願いします。</p> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="font-size: 10px; margin-right: 5px;">+</div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="margin-left: 5px;">このカード</div> </div> </div> <p>登録No. _____</p> <p>お子様名 _____</p> <p>保護者名 _____</p>	<p>先生が診療されているお子様は、乳児喘息病態解明委員会「SCELIA(セリア) Scientific Committee for Elucidation of Infantile Asthma (臨床研究責任者 東海大学医学部専門診療学系小児科学 望月博之)」による調査研究「RSウイルス気道感染予防によるアトピー型喘息発症抑制効果に関する検討」に参加されています。</p> <p>本調査研究においては、医師判断による「呼吸性喘鳴」の有無を評価項目としており、医師判断を得たことを証明するため、本カードに医師のご署名をいただいております。                      つきましては、患者様が風邪などの呼吸器疾患で受診された際に、「呼吸性喘鳴」の有無を診断いただき、裏面の記入欄に必要項目をご記入いただきたく、ご協力をお願い申し上げます。</p> <p>誠にお手数ですが、何卒、ご高配の程、宜しくお願い申し上げます。</p> <p style="text-align: right;">SCELIA</p>

### 現行の SCELIA card

### 資料 1-3b

<p>登録No. _____</p> <p>呼吸性喘鳴が 有の場合 24時間以上持続しているか <input type="radio"/>有 <input type="radio"/>無</p> <p>〈再診時にご確認ください〉 前回受診時点、呼吸性喘鳴の24時間持続は「無」であったが、発症後も喘鳴が続き、合計24時間以上持続したか <input type="radio"/>有 <input type="radio"/>無</p> <p>受診日 _____年 _____月 _____日</p> <p>医療機関名 _____</p> <p>担当医師 _____</p>	<p>登録No. _____</p> <p>呼吸性喘鳴が 有の場合 24時間以上持続しているか <input type="radio"/>有 <input type="radio"/>無</p> <p>〈再診時にご確認ください〉 前回受診時点、呼吸性喘鳴の24時間持続は「有」であったが、発症後も喘鳴が続き、合計24時間以上持続したか <input type="radio"/>有 <input type="radio"/>無</p> <p>受診日 _____年 _____月 _____日</p> <p>医療機関名 _____</p> <p>担当医師 _____</p>	<p>登録No. _____</p> <p>呼吸性喘鳴が 有の場合 24時間以上持続しているか <input type="radio"/>有 <input type="radio"/>無</p> <p>〈再診時にご確認ください〉 前回受診時点、呼吸性喘鳴の24時間持続は「無」であったが、発症後も喘鳴が続き、合計24時間以上持続したか <input type="radio"/>有 <input type="radio"/>無</p> <p>受診日 _____年 _____月 _____日</p> <p>医療機関名 _____</p> <p>担当医師 _____</p>
<div style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p style="text-align: center;">保護者の方へ</p> <p>主治医に必要事項を記入頂いた後、 記入欄を携帯電話(デジカメ)で 撮影の上、画像を SCELIA事務局まで 返送ください。</p> <div style="text-align: right;"> </div> <p style="text-align: right;">送付先e-mailアドレス <b>jushin@deepimpact.vc</b></p> </div>		

### 現行の SCELIA card (裏面)

## 月次報告

医師による呼気性喘鳴診断

(SCREW・SCELIAカードの回収による登録時～2012年2月29日時点の累計)

SCREW・SCELIAカード返信 325名 合計3650回

<回答の内訳>

- 投与児 247名  
(医師の喘鳴診断あり 125名 計334回／2832回受診報告)
- 非投与児 78名  
(医師の喘鳴診断あり 38名 計127回／818回受診報告)

<結果>

- 反復性喘鳴(+)

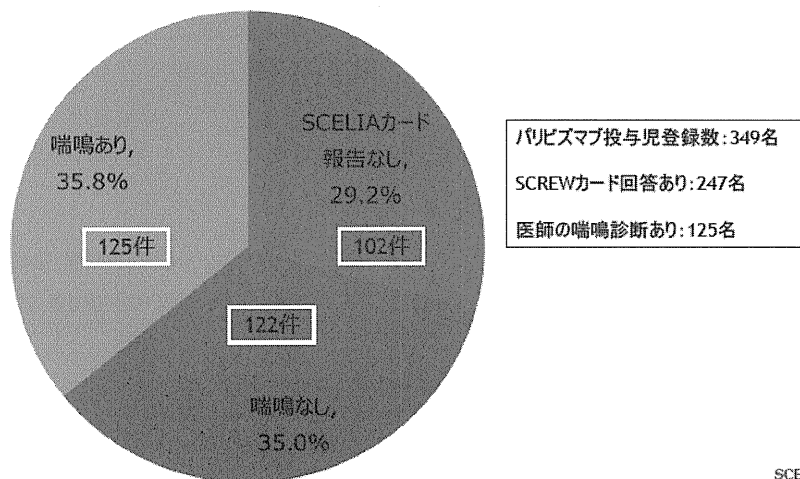
SCELIAカードによる	投与児 6名	非投与児 5名
カード以外の医師判断による	投与児 23名	非投与児 17名
Total	投与児 29名	非投与児 22名

SCELIA  
Scientific Committee for Elucidation of Infantile Asthma

SCELIA の月次報告の最新例

## 月次報告

投与児のSCELIAカード報告



SCELIA  
Scientific Committee for Elucidation of Infantile Asthma

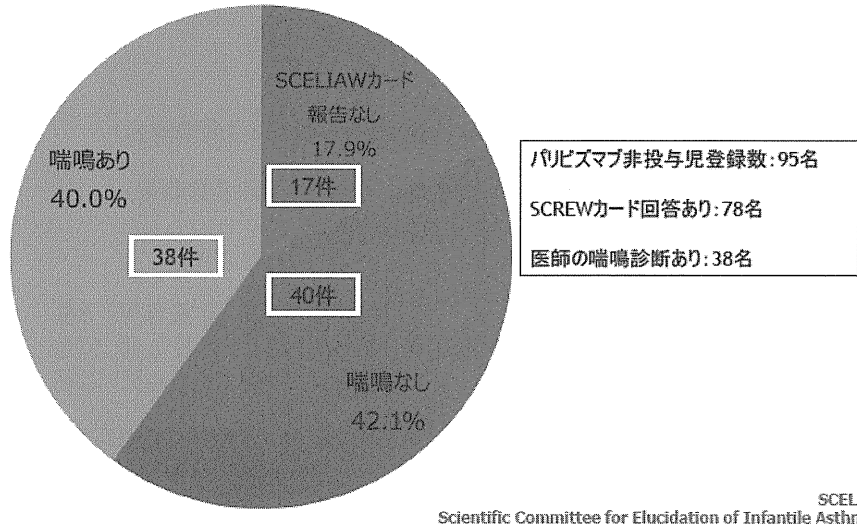
SCELIA の月次報告の最新例



資料 1-3e

## 月次報告

### 非投与児のSCELIAカード報告

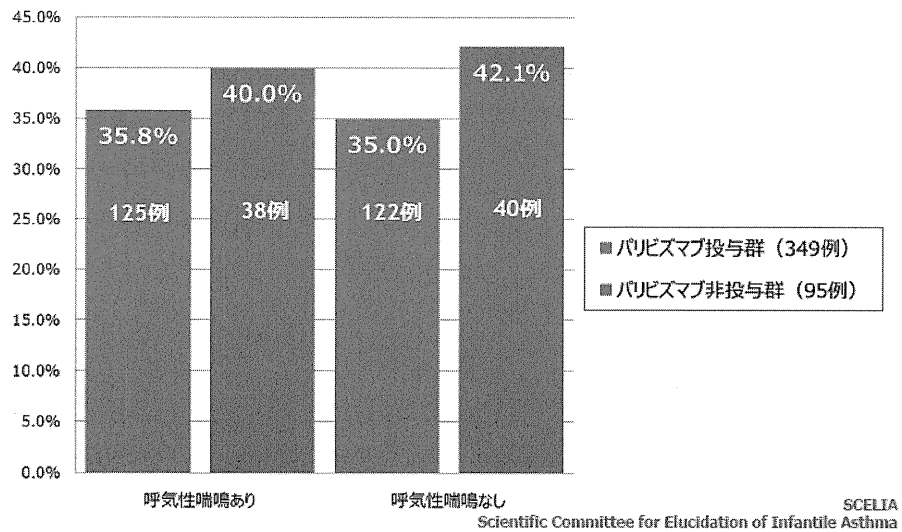


SCELIA の月次報告の最新例

資料 1-3f

## 月次報告

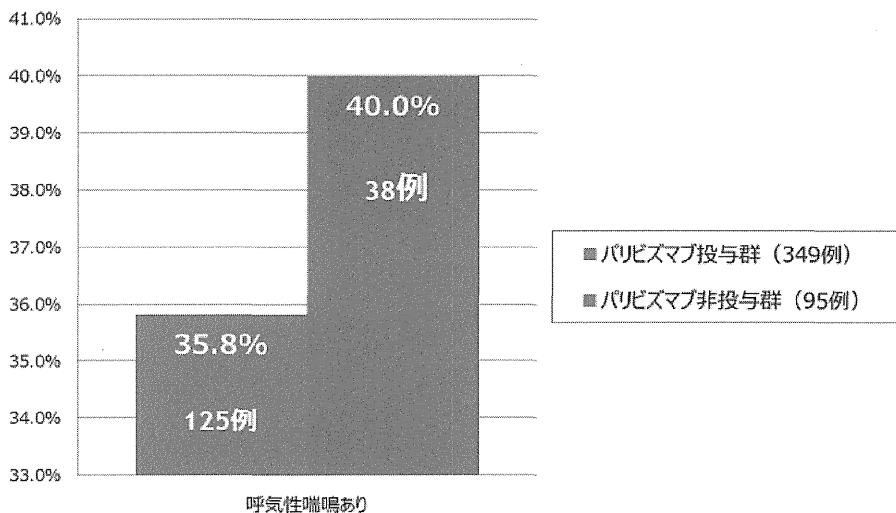
### 呼気性喘鳴の有無



SCELIA の月次報告の最新例

# 月次報告

## 呼気性喘鳴の発症率



SCELIA  
Scientific Committee for Elucidation of Infantile Asthma

SCELIA の月次報告の最新例

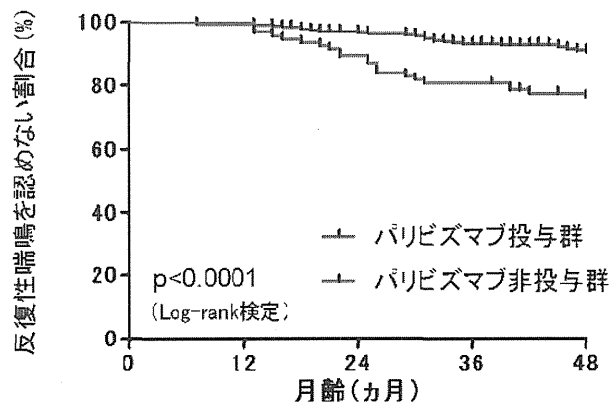
### <副次的評価項目①>

#### 反復性喘鳴 (医師判断) の発症までの経過期間

Kaplan - マイヤー曲線での解析

中止例を含めた母集団 (440例; 投与群: 345例、非投与群: 95例)

#### 反復性喘鳴発症 (医師判断) の Kaplan - マイヤー曲線 (満4歳までのデータを用いた中間解析結果)



SCELIA の中間報告 (平成 24 年 4 月現在)

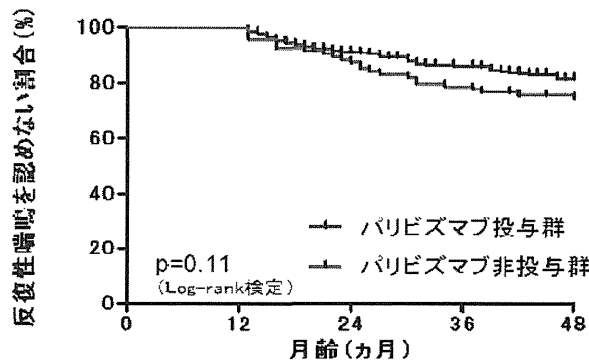
資料 1-3i

〈副次的評価項目②〉

反復性喘鳴(保護者判断)の発症までの経過期間  
 Kaplan-Meier 曲線での解析

中止例を含めた母集団(444例;投与群:349例、非投与群:95例)

反復性喘鳴発症(保護者判断)における Kaplan-Meier 曲線  
(満4歳までのデータを用いた中間解析結果)



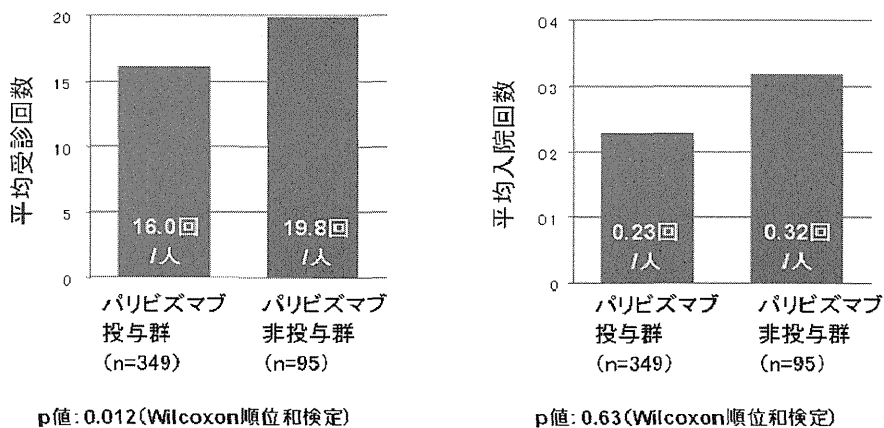
SCELIA の中間報告 (平成 24 年 4 月現在)

資料 1-3j

〈副次的評価項目③〉

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)



SCELIA の中間報告 (平成 24 年 4 月現在)

資料 1-3k

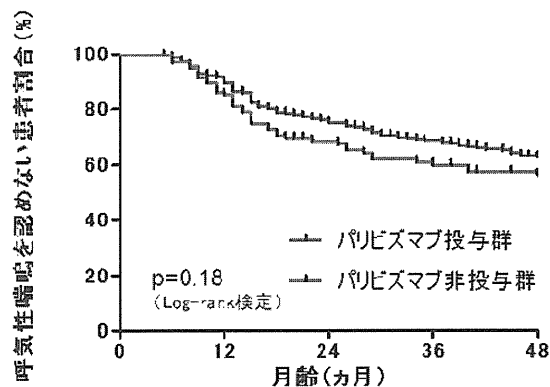
<その他の項目①>

呼気性喘鳴(医師判断)の発症までの経過期間

Kaplan-Meier 曲線での解析

中止例を含めた母集団(440例:投与群:345例、非投与群:95例)

呼気性喘鳴発症(医師判断)における Kaplan-Meier 曲線  
(満4歳までのデータを用いた中間解析結果)



SCELIA の中間報告 (平成 24 年 4 月現在)

資料 1-3l

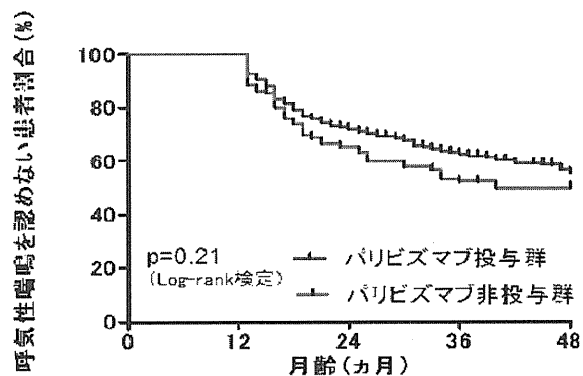
<その他の項目②>

呼気性喘鳴(保護者判断)の発症までの経過期間

Kaplan-Meier 曲線での解析

中止例を含めた母集団(444例:投与群:349例、非投与群:95例)

呼気性喘鳴発症(保護者判断)における Kaplan-Meier 曲線  
(満4歳までのデータを用いた中間解析結果)



SCELIA の中間報告 (平成 24 年 4 月現在)

(資料2) 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)

## 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, Simoes EA, et al. 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、当該の小児の4歳から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。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。月例報告として、1 カ月ごとにまとめる（図 1、2）
- 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 ヶ月）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、本年度の結果

### (a) 先行する研究を踏まえて

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。

#### (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。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 日からも SCELIA カードを用いた検討は続けられ、最新の 2013 年 2 月までの結果では、返信は 346 名 合計 4138 回であった。これまで、2012 年 10 月までの投与群、非投与群での登録者数は大きな変化がなかったが、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、総数にして 19 名の再登録があった（図 3）。投与児にも非投与児にも、増加がみられた。

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 12.2%）であった。前述のごとく、「報告なし」の群が低下し、この分、喘鳴なし、喘鳴ありの各群が増加している（図 4）。非投与児では全体数が少ないため大きな変化ではないが、やはり「報告なし」の群が低下し、この分、喘鳴なしの各群が増加している。喘鳴ありの群は変化なく 22 名（投与児全体の 23.2%、返信のあった投与児全体の 27.8%）であった（図 5）。

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た（ $p < 0.001$ ）。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（132 件、38.2%）、喘鳴なし（130 件、37.2%）、報告なし（87 件、24.9%）、②非投与児：喘鳴あり（38 件、40.0%）、喘鳴なし（46 件、48.4%）、報告なし（16 件、11.6%）と、2 群間に有意な差はみられない傾向にあった（図 6，7）。

新ためて、図 8 に「医師判断による反復性喘鳴の発症」の結果を、投与群と非投与群で比較した。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 87.8%、反復性喘鳴のあったものは 12.2%、非投与群で反復性喘鳴の無かったものは 73.8%、反復性喘鳴のあったものは 26.2% 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 12.2%、非投与群では 26.2% と、2 倍以上の効果がみられた。

図 9 の「医師判断による喘鳴の発症」の結果では、投与群で喘鳴の無かったものは 62.2%、喘鳴のあったものは 37.8%、非投与群で喘鳴の無かったものは 60.0%、喘鳴のあったもの



は40.0%であった。すなわち、単に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。

さらにアトピー性喘息、アトピーの発症・発現については、平成25年度の検討から評価する予定である。

### (c)本研究の問題点

本研究の問題点は、まさに長期に渡る調査研究の問題点である報告の未提出にあるが、最も注目すべき方法である携帯電話を用いてのアンケート調査であるため、脱落者は極めて少ない。しかしながら、引っ越しだけでなく、一昨年の東日本大震災等、連絡が途切れる原因も多数考えられ、経時的に減少していくことは避けられない点である。SCELIAカードでの報告がない症例は、投与群で120名（34%）、非投与群で16名（17%）、全体で136名（31%）であった（図10）。

この中で、「SCELIAカード報告なし」で追跡調査が不可、もしくは不要な症例は56例で、その内訳は、49例が医師から反復性喘鳴を発症したと診断され観察を中止していた。また、7症例は、保護者への聞き取り、診断書提出など元に、実務委員会の先生方により、反復性喘鳴(+)と判定された例である（図11）。今後、平成25年度の終了時の採血検査、問診が控えているため、連絡方法は消失させないように、確認した。問題は「SCELIAカード報告なし」で追跡調査をおこなった80例であるが、56名は受診していることがわかった。1名は受診せず、19名と4名が、それぞれ、回答なしまたは確認中であった（図12）。ただいま、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。

今回、我々は、保護者に対し報告未提出の理由を確認するアンケートも行っている（図13）。その結果、

- ① SCREW・SCELIAカードの送付を忘れている
- 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。正確性を考えれば、可能な限りの参加継続が望まれるため、今後とも、コンタクトを続ける予定である。

### D, 考察

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、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。

まず興味深い点は、「医師判断による反復性喘鳴の発症」の結果から、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にすると推測された。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ているが(Simoes EA, et al. J Pediatr. 2007;151:34-42)、ほぼ、同様の結果となり、こ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、

- |   |
|---|
| <p>(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少なからず存在すること。</p> <p>(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、「IgE-associated wheeze/asthma」と、およそ1:1の比率で存在すること。</p> |
|---|

が推測され、興味深い。

本来、未熟児では喘鳴の既往が、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のあったものは37.8%、非投与群で喘鳴のあったものは40.0%と高率である。一方、反復性喘鳴の発症率は、投与群では12.2%、非投与群では26.2%で、非投与群を比較すれば、喘鳴の既往例が40%で、その半分が喘息に移行する可能性がある(図14)。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(図14、推定)。

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、これらの結果をさらに推し進めてのデータが得られると期待できる。平成25年度の検討から評価する予定である。

## E, 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。

さらにもう1年、本検討を進めていく予定である。

## F, 今後の計画

これまでの結果を考慮し、平成25年度では、以下のごとくの検討を行う（図15）。

- ① 現状の研究調査を続行する。
- ② SCELIAカードの回収に向け、各々の要因について対策を立てたため、それを基に回収率のアップを図る。
- ③ 採血によるRAST検査を行うため、各施設に事前のインフォメーションを行い、検査漏れや離脱例の軽減を図る。
- ④ 最終的なデータを回収し、まとめる。

【資料 2-1】

図 1、SCELIA：月例報告（2012 年 1 月 17 日）

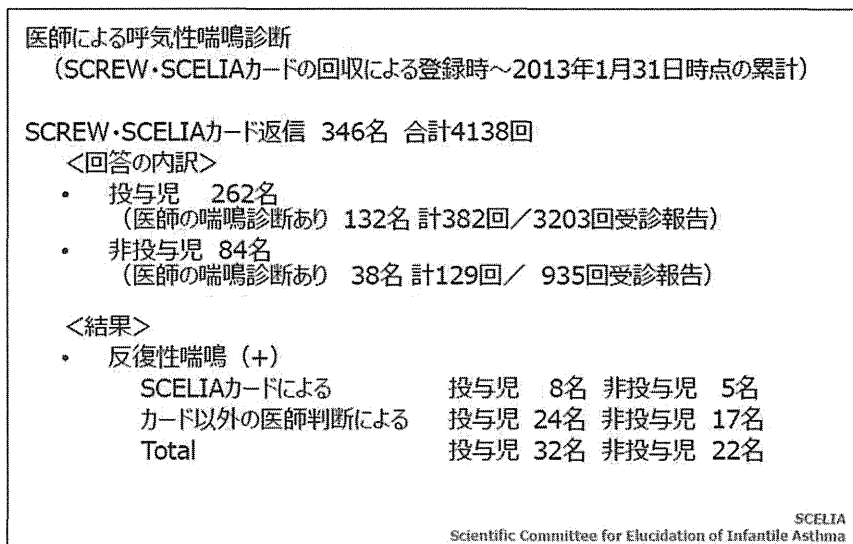
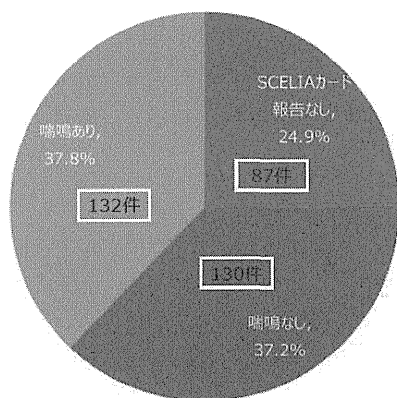


図 2、SCELIA：月例報告（2012 年 1 月 17 日）

投与児の喘鳴の有無



非投与児の喘鳴の有無

