

## 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の報告がある。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、非投与群に対し、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（医師判断） 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。

平成 23 年度から平成 25 年度までの 3 年間、継続した検討を行うことができた。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 345 例、非投与群 95 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等を観察し、患児が満 6 歳を迎えるまで調査を行い、平成 25 年 12 月に終了した。6 歳時の採血完了まで継続できた児は 340 例(77.3%)で、パリビズマブ投与群 259 例(74.2%)、非投与群 81 例(85.3%)であった。

この結果、医師判定の反復する喘鳴の発症率はパリビズマブ投与群で有意に低値であることが証明された( $p < 0.001$ )。しかしながら、総 IgE 値、ダニ RAST 値(score も含む)、他のアレルギー疾患の発症に関しては両群で相違は認められなかった。本検討から、(1)乳幼児の RS ウイルス感染阻止により、乳幼児の反復性喘鳴は半減すること、(2)RS ウイルス感染とアトピーの発症について関連はないことが確認された。今回の明確なエビデンスは、喘息発症のリスクのある児に対する RS ウイルス感染の積極的な感染予防による喘息発症の回避や乳児期に 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と思われる。

## 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(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を報告している(J Pediatr. 2007; 151: 34-42, J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 256-62)。さらに近年のBlankenらによる報告でも、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で、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; 268: 1398-407)。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、多数の報告があり議論が続いている(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(Yoshihara S, et al. Pediatrics, 2013; 132: 811-818)。

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 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、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。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。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、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予定である。

### C . 平成 25 年度の研究成果

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。一昨年(2011 年度)までのデータでは、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)。昨年度の 2012 年 4 月 1 日からも SCELIA カードを用いた検討は続けられ、返信は 327 名であり、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。

報告のない保護者には重ねて報告するように訴え、検討の完遂を促し続けたため、最終年度の本年度のデータ(2013 年 12 月 31

日/切)での返信は340名であった。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。これにより、パリビズマブの反復性喘鳴の発症阻止効果は6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「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。

アトピー性喘息に関連するアトピーの発症・発現についての検討では、血清総IgE値、Dfの特異的IgE値とそのscore、他のアレルギー疾患の発症をパリビズマブ投与群と非投与群で比較したが、有意差はみられなかった。

## D, 結論

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ているが、今回のSCELIAによる満6歳までの結果でも、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)の発症が有意に抑制されることが確認された。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、アトピー型喘息、

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、  
、  
とも、それぞれ有意な差異は認められず、アトピーの発症とRSウイルス感染の因果関係は認められなかった。

しかしながら、呼気性喘鳴(医師判断) 呼気性喘鳴(保護者判断)が抑制されなかった(有意な差が認められなかった)ことは大変、興味深く、Steinらが示す初期喘鳴(Transient early wheezers)や非アトピー型喘鳴(Non-atopic wheezers、これはウイルス依存性の反応性気道疾患; Reactive airway diseases と同義と考えられる)との相違が明確になった。これまで、乳児喘息の診断、治療が困難であった理由として、Phenotype分類がなされなかったこと、さらにはPhenotypeの存在・定義自体が不明瞭であったことが大きい。今回の結果はアトピーの発症についてのRSウイルスの影響は大きくないものの、反復する乳児喘息の主因として、前述のRADが大きな意味を持つことが証明された。すなわち、「乳幼児のRSウイルス感染によるアトピー型喘息発症」は否定的であるが、「乳幼児のRSウイルス感染によるアトピーとは独立した乳児喘息のPhenotypeの発症」が明らかになった。

さらに興味深い点は、前述のSteinらの3つの群類、Transient early wheezers, Non-atopic wheezers, IgE-associated wheeze/asthma の比率が、およそ、1:1:1であることが明確になったことである。パリビズマブという非常に狭い範囲にのみ有効で、かつ、確実に効果のある薬剤を通して、初めて明確なエビデンスが得られたことになる。

## 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が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施行されたが、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、アトピーとは独立した乳幼児のRSウイルス感染による乳児喘息の発症について明確なエビデンスが得られたことにより、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、ウイルス感染による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では、反復する喘鳴が生じる可能性より、予後予測に活用することが期待される。

本研究はエンタープライズな全国51施設において進められたが、その努力に値する重要な結論が引き出されたことは大きな意義があると思われる。

## F．健康危険情報

特記すべき事なし

## G．研究発表の総括

### 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.

8, 西田光宏、吉原重美、喘鳴を起こす疾患の特徴と看護のポイント、RS ウイルス感染症と喘息性気管支炎、小児看護 2014: 37; 80-85.

9, 山田裕美、吉原重美、難治化に関わる要因、ウイルス性呼吸器感染症、アレルギー・免疫2013: 20; 1268-1273.

## 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

