

(資料1) 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關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關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關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、乳幼児の喘鳴性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關連喘鳴群/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關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 蛋白モノクローナ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 歳で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 ヶ月)から満 6 歳(生後 72 カ月)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。

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。

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。

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（ヤケヒヨウヒダニ）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。

【平成23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、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、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、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%）、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、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。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。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、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

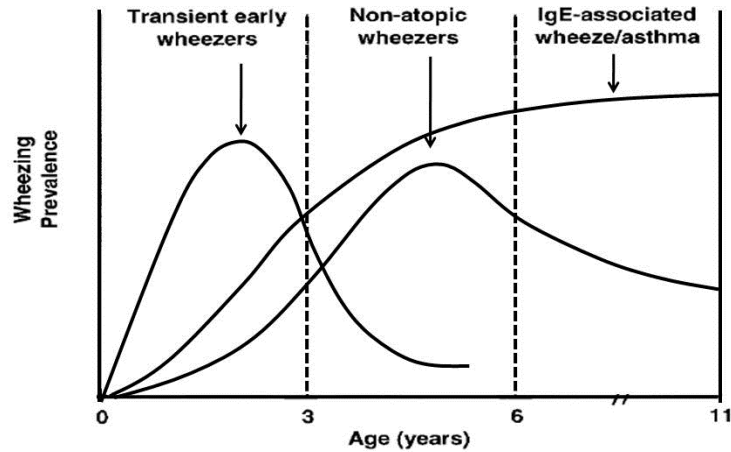
染率を軽減させ、喘息発症を回避させる。 喘鳴の認められた乳幼児においては、RS ウイルスの感染を確認し、喘息発症の可能性とアトピーへの移行性の可能性、さらに環境調整などによる回避法につき、指導を行う。 RS ウイルスの感染が確認された喘息発症のハイリスク児では、その後の喘鳴の出現や喘息発症の可能性、アトピーへの移行性についての情報を与え、予防や重症化阻止を図る、等が考えられる。

今後とも、本検討を進めていく予定である。

【資料 1-1】

資料 1-1a

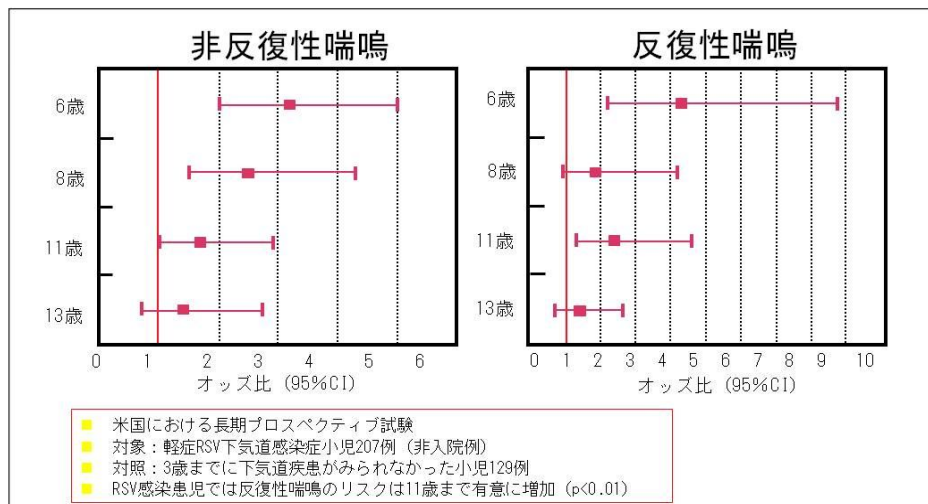
小児の反復性喘鳴の分類



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 1-1b

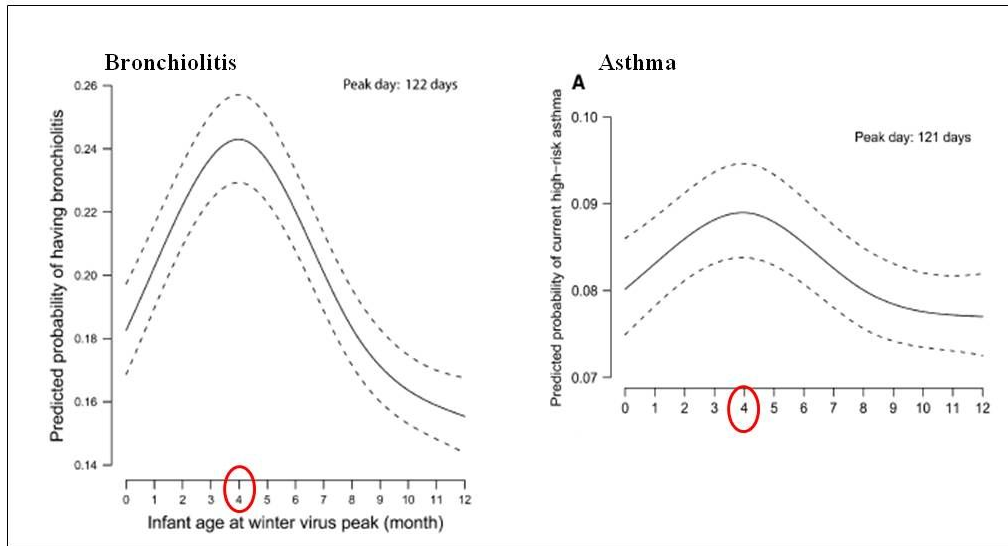
RSV感染と反復性喘鳴のリスク



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 1-1c

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 1-1d

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

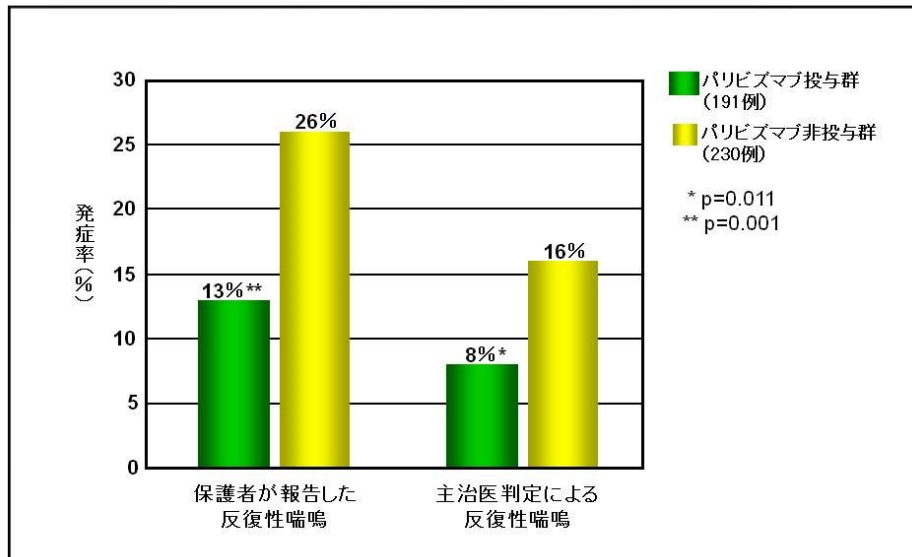
	Phenotypic Correlations (All Twins)					Cross-Trait, Cross-Twin Correlations (MZ Twins)					Cross-Trait, Cross-Twin Correlations (DZ Twins)				
	PR-AST	DD-AST	AV-RSV	DD-RSV	RSV-hosp	PR-AST	DD-AST	AV-RSV	DD-RSV	RSV-hosp	PR-AST	DD-AST	AV-RSV	DD-RSV	RSV-hosp
PR-AST	1					0.95					0.62				
DD-AST	0.72	1				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-ss = 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指摘している (Am J Respir Crit Care Med, 2008)

資料 1-1e

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ビ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)。

【資料 1-2】

資料 1-2a

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 1-2b

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）。

資料 1-2c

SCREW: Scientific Committee of Recurrent Wheezing

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

資料 1-2d

調査研究参加施設

【北海道・東北地域】：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

【関東・甲信越地域】：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

【東海・北陸地域】：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

【近畿地域】：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

【中国・四国地域】：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

【九州地域】：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

合計 52施設

SCREW の参加施設一覧

資料 1-2e

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。

資料 1-2f

調査内容

SCREWカードによる「反復性喘鳴の有無」

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 Card	主治医の先生へご協力をお願い
<p>● 調査研究概要 在胎週数33～35週で出生した早産児において、満3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明らかにすることを目的としています。</p> <p>● SCREWとは SCREW（スクリュー）とは、「Scientific Committee of Recurrent Wheezing」の略称で、この調査研究をはじめとして、小児科および新生児領域の医療に携わる専門家がRSウイルス感染に関連する小児の反復性喘鳴や結核の予防、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>● 事務局連絡先 〒541-0047 大阪市中央区浪速町2-4-9 浪速町TCビル4階 (株式会社ディー・ブイ・パルク内) フリーダイヤル 0120-4000-215 / Tel 06-6208-0141 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、主治医にご提示頂き、呼気性喘鳴があるかどうか、判定をいただけてください。</p> <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p style="color: red; text-align: center;">本カードは 保険証などと一纏めに保管して、 診察時には必ず携行下さい ますようお願い申し上げます。</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>保護者 このカード</p> </div> <hr/> <p>試験参加 氏 姓 名 _____ 番 号 _____ 医 師 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：国立病院機構権傾病院 院長 西岡 三肇)」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、ご回答ですが、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、および先生のご署名をいただきたく、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>

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。

資料 1-2g

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 有 無</p> <p>有の場合 <input type="checkbox"/> 24時間以上持続しているか <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/></p> <p><small>〈再診時にご確認ください〉 前診受診時点では、呼吸性喘鳴の24時間持続は「無」であったが、再診後も喘鳴が続き、合計24時間以上持続したか</small></p> <p>再診時にご確認ください</p> <p>前診受診時点では、呼吸性喘鳴の24時間持続は「有」であったが、再診後も喘鳴が続き、合計24時間以上持続したか</p> <p>有の場合 <input type="checkbox"/> 24時間以上持続しているか <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/></p> <p>受診日 年 月 日</p> <p>医療機関名</p> <p>担当医師名</p>	<p>呼吸性喘鳴が 有 無</p> <p>有の場合 <input type="checkbox"/> 24時間以上持続しているか <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/></p> <p><small>〈再診時にご確認ください〉 前診受診時点では、呼吸性喘鳴の24時間持続は「無」であったが、再診後も喘鳴が続き、合計24時間以上持続したか</small></p> <p>再診時にご確認ください</p> <p>前診受診時点では、呼吸性喘鳴の24時間持続は「有」であったが、再診後も喘鳴が続き、合計24時間以上持続したか</p> <p>有の場合 <input type="checkbox"/> 24時間以上持続しているか <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/></p> <p>受診日 年 月 日</p> <p>医療機関名</p> <p>担当医師名</p>	<p>呼吸性喘鳴が 有 無</p> <p>有の場合 <input type="checkbox"/> 24時間以上持続しているか <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/></p> <p><small>〈再診時にご確認ください〉 前診受診時点では、呼吸性喘鳴の24時間持続は「無」であったが、再診後も喘鳴が続き、合計24時間以上持続したか</small></p> <p>再診時にご確認ください</p> <p>前診受診時点では、呼吸性喘鳴の24時間持続は「有」であったが、再診後も喘鳴が続き、合計24時間以上持続したか</p> <p>有の場合 <input type="checkbox"/> 24時間以上持続しているか <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/></p> <p>受診日 年 月 日</p> <p>医療機関名</p> <p>担当医師名</p>
---	---	---

保護者の方へ

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。

送付先e-mailアドレス jushin@deepimpact.vc

SCREW カードの裏面

資料 1-2h

調査内容

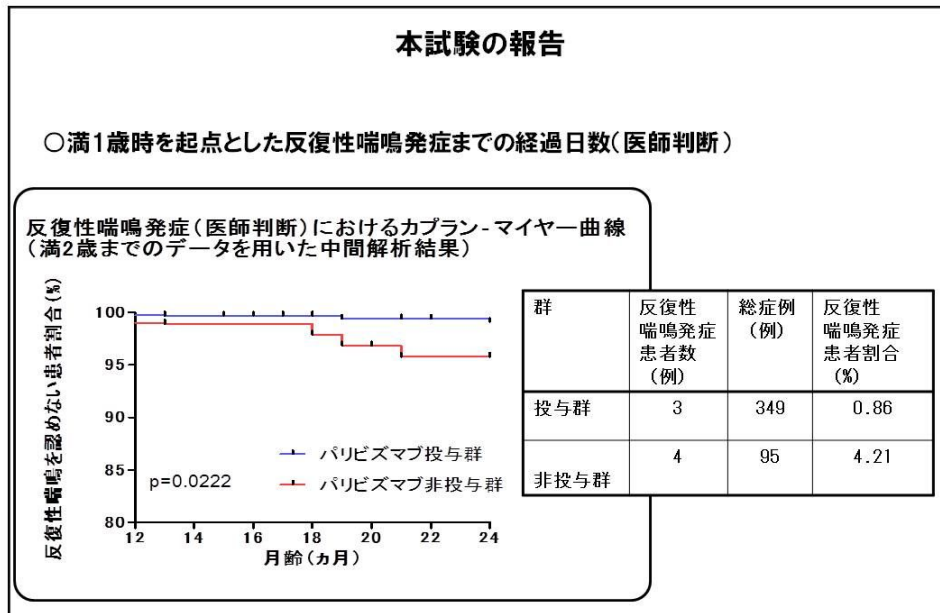
定期アンケート(携帯メール)による調査項目の一部

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来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」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()	
酸素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
人工換気をされましたか？	<input type="checkbox"/> はい()日	<input type="checkbox"/> いいえ

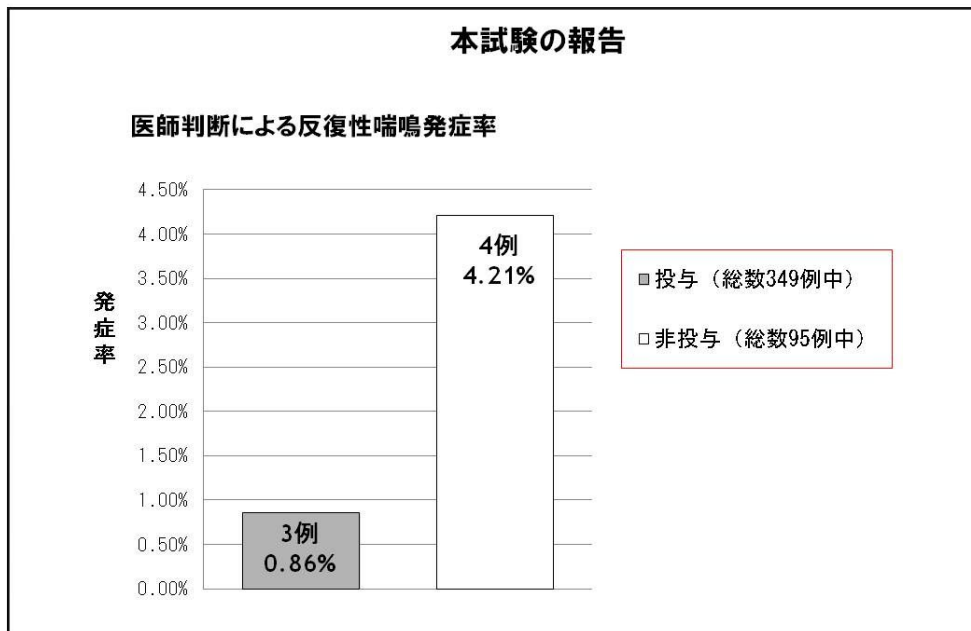
月に1回、保護者に送られる定期アンケートの内容の一部を示す。

資料 1-2i



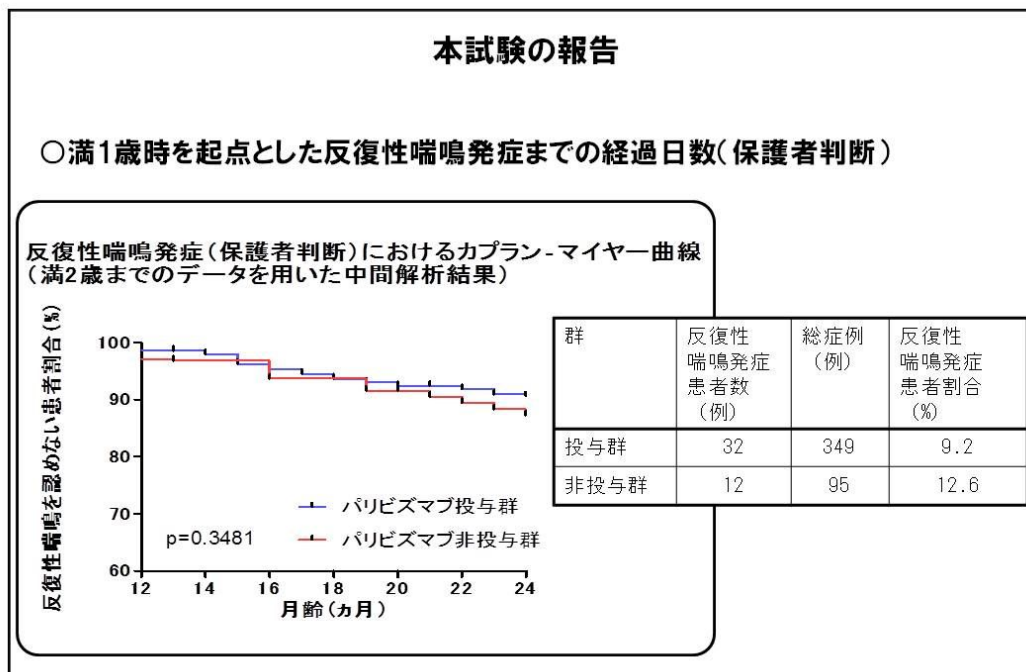
SCREW の主要評価項目の結果

資料 1-2j



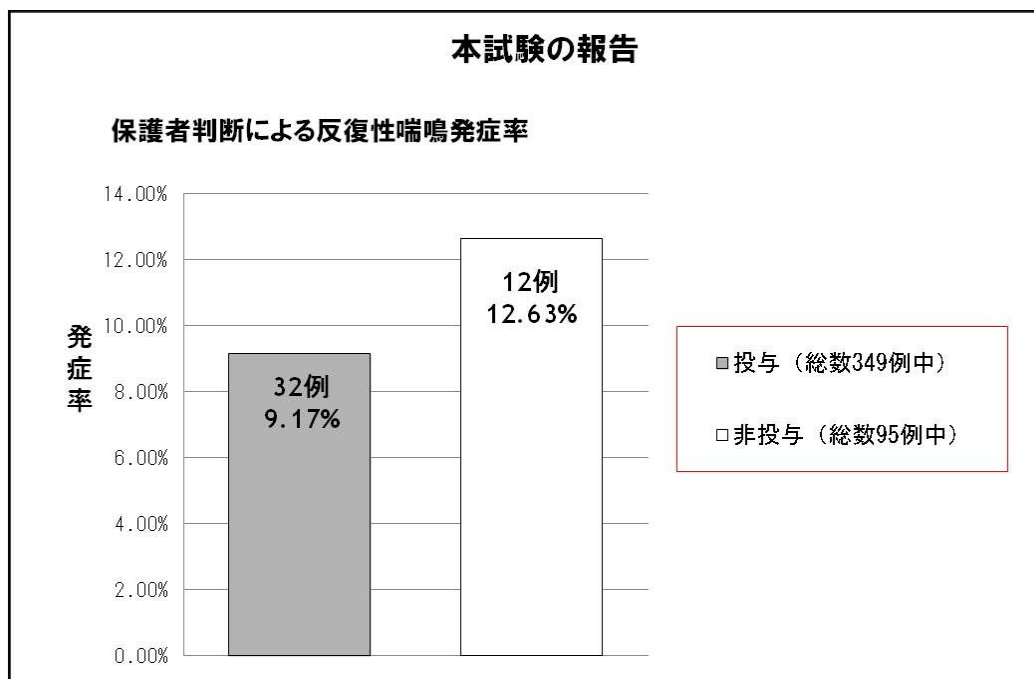
SCREW の主要評価項目の結果

資料 1-2k



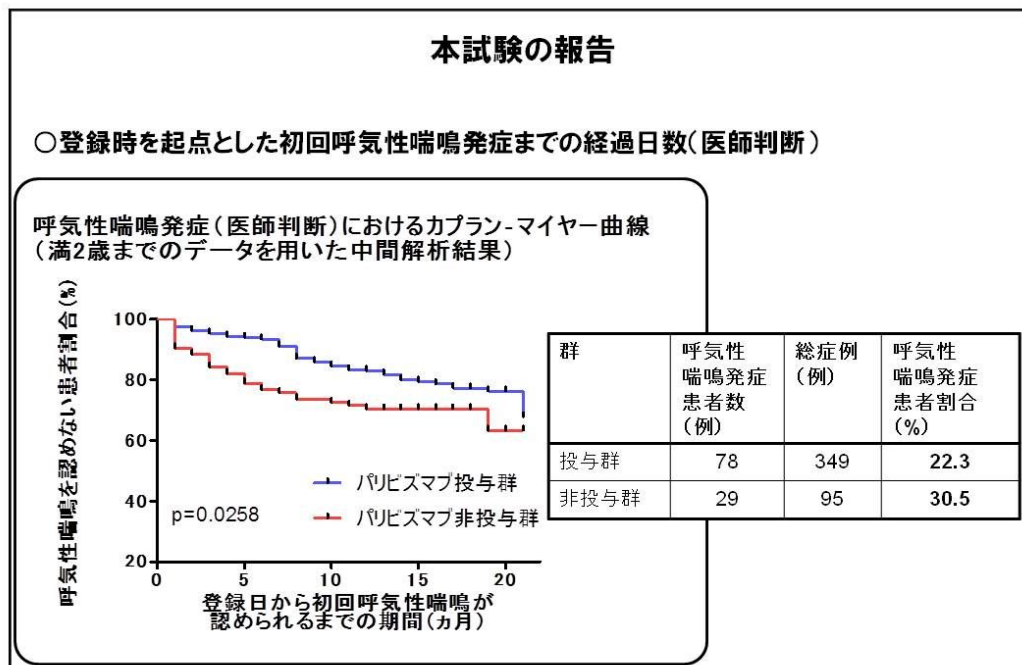
SCREW の副次的評価項目の結果

資料 1-2l



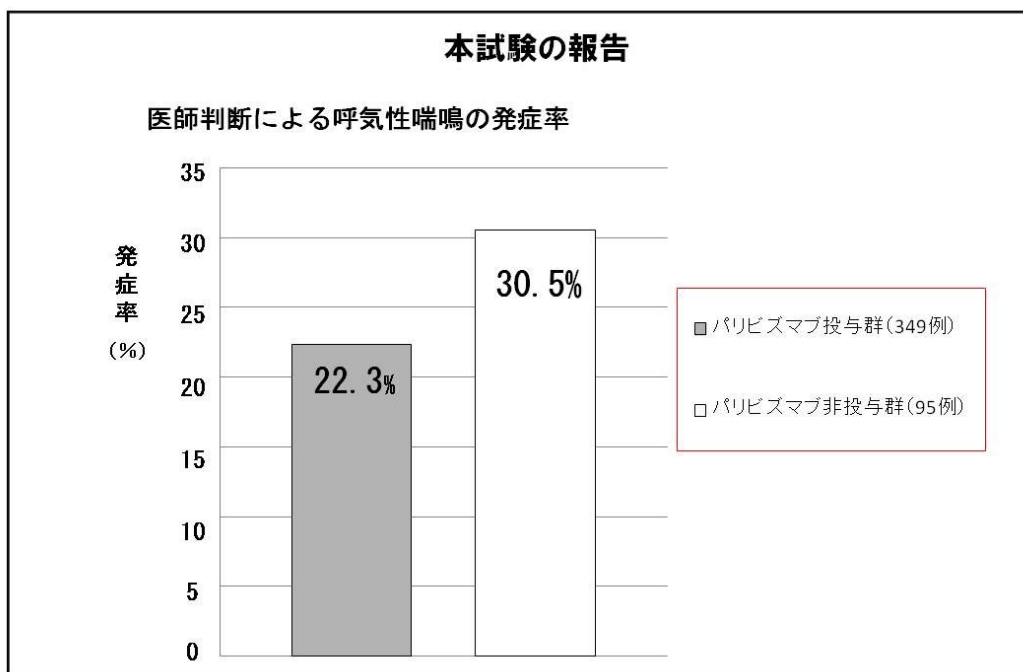
SCREW の副次的評価項目の結果

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><主要評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 	
<p><副次的評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・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。 ・受診回数、入院回数が減少する傾向も得られている。 	

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>● 調査研究概要 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）の予防的投与が、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>● SCELIAとは 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ウイルス感染と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>● 事務局連絡先 〒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 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、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、呼吸性喘息があるかどうか、判定をいただいております。</p> <div style="border: 2px solid #f8d7da; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p>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すようお願い申し上げます。</p>  </div> <p>登録No. _____</p> <p>お子様名 _____</p> <p>保護者名 _____</p>	<p>先生が診察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「呼吸性喘息」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。</p> <p>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、「呼吸性喘息」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ます、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>

現在の SCELIA card

資料 1-3b

<p>登録No. _____</p> <p>呼吸性喘息が 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、呼吸性喘息の24時間持続は「無」であったが、帰宅後も喘息が続き、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>呼吸性喘息が 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、呼吸性喘息の24時間持続は「無」であったが、帰宅後も喘息が続き、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>呼吸性喘息が 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、呼吸性喘息の24時間持続は「無」であったが、帰宅後も喘息が続き、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: 2px solid #f8d7da; padding: 10px; margin: 10px auto; width: 80%;"> <p>保護者の方へ 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>  <p>送付先e-mailアドレス jushin@deepimpact.vc</p> </div>		

現在の SCELIA card（裏面）

資料 1-3c

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

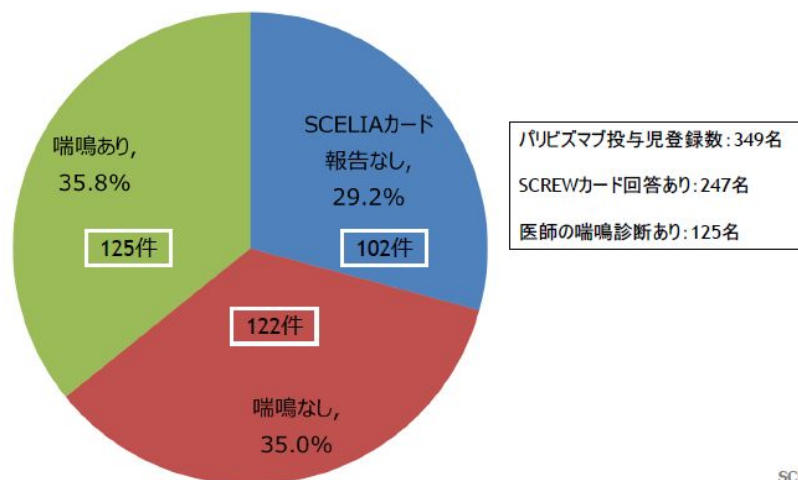
SCELIA
Scientific Committee for Elucidation of Infantile Asthma

SCELIA の月次報告の最新例

資料 1-3d

月次報告

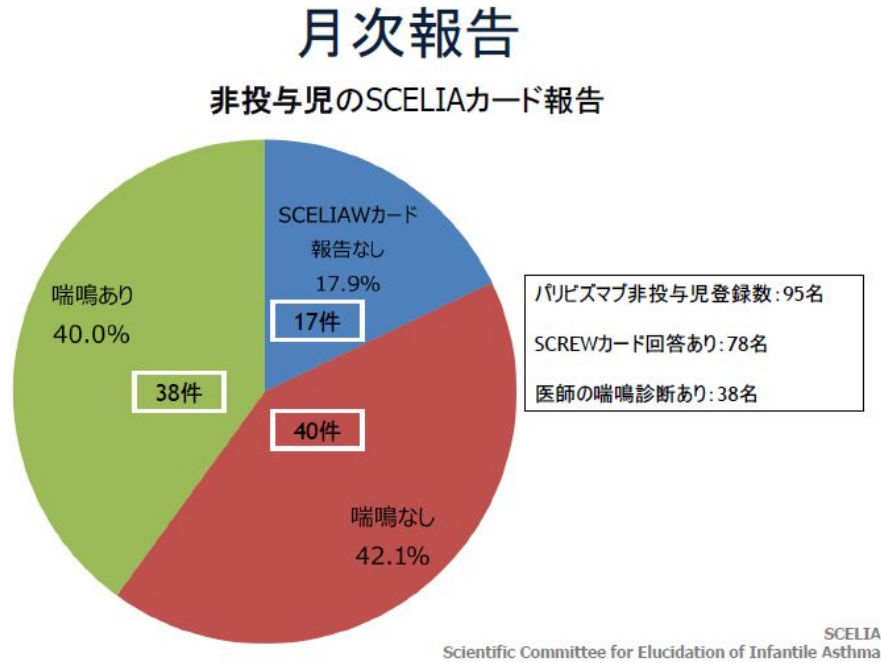
投与児のSCELIAカード報告



SCELIA
Scientific Committee for Elucidation of Infantile Asthma

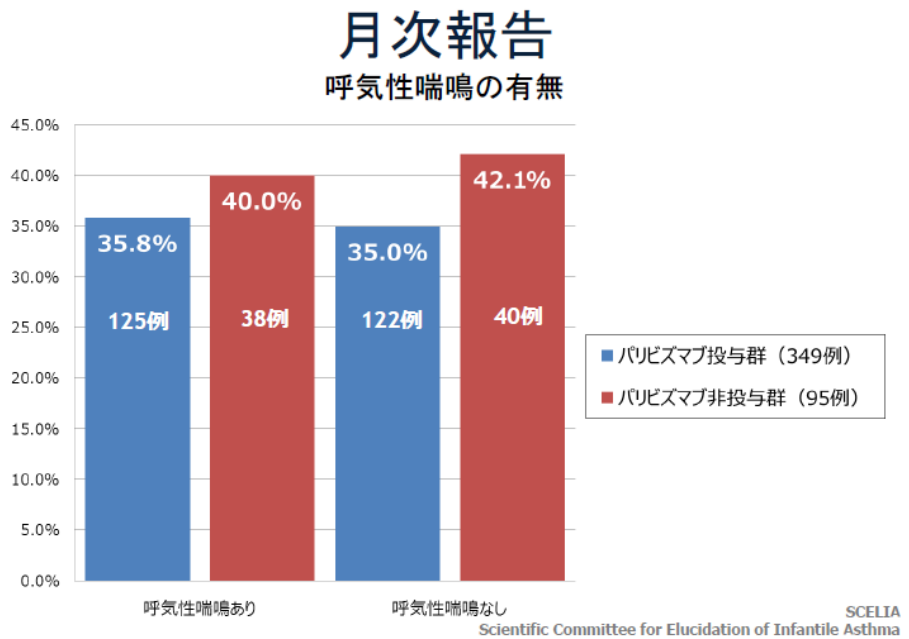
SCELIA の月次報告の最新例

資料 1-3e



SCELIA の月次報告の最新例

資料 1-3f

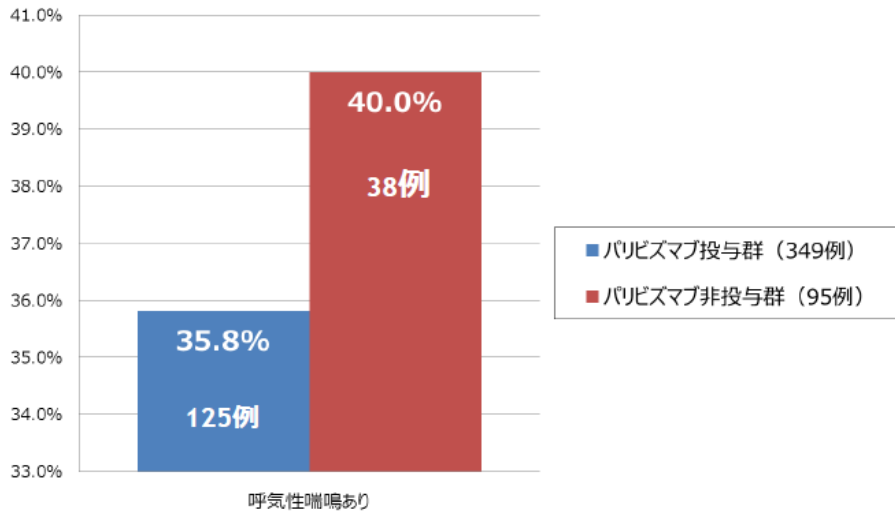


SCELIA の月次報告の最新例

資料 1-3g

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

資料 1-3h

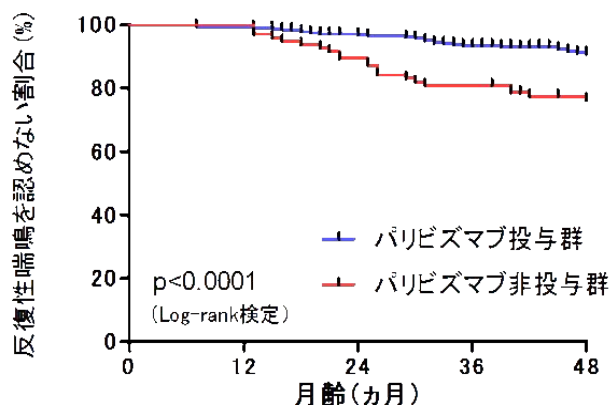
<副次的評価項目①>

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)

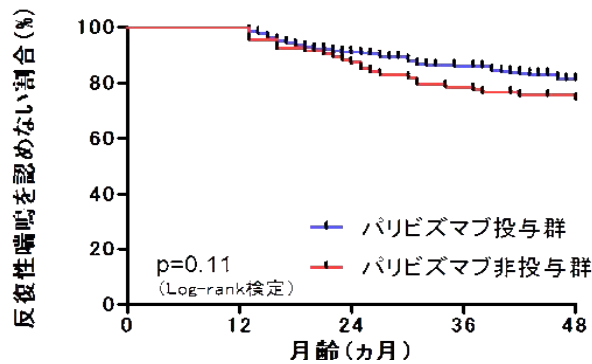
資料 1-3i

<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)



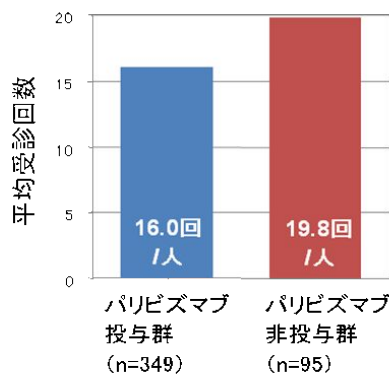
SCELIA の中間報告 (平成 24 年 4 月現在)

資料 1-3j

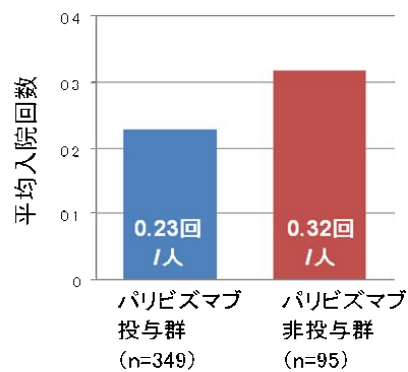
<副次的評価項目③>

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)



p値: 0.012 (Wilcoxon 順位和検定)



p値: 0.63 (Wilcoxon 順位和検定)

SCELIA の中間報告 (平成 24 年 4 月現在)

資料 1-3k

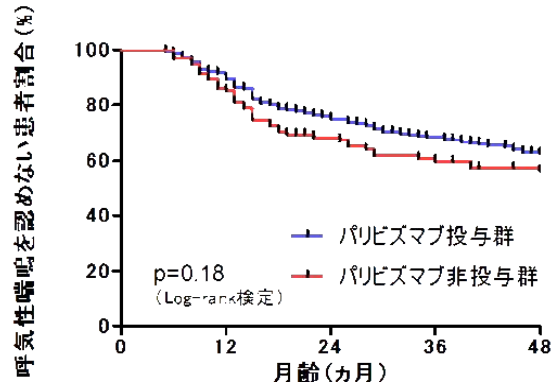
〈その他の項目①〉

呼気性喘鳴(医師判断)の発症までの経過期間

カプラン-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)

呼気性喘鳴発症(医師判断)におけるカプラン-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 1-3l

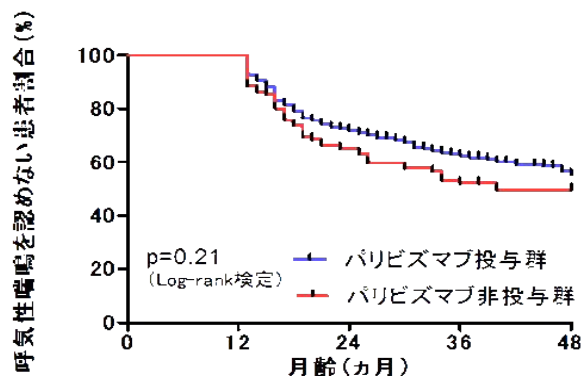
〈その他の項目②〉

呼気性喘鳴(保護者判断)の発症までの経過期間

カプラン-マイヤー曲線での解析

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)におけるカプラン-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、

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）

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 カ月）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、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、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 SCHELIA 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、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%）、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た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、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、

SCREW・SCELIAカードの送付を忘れている

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

アンケートには協力するが、SCELIAカードへの協力は不可

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、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、

- (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。
- (2) 「Non-atopic wheezers」といふべき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。

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(ATSDLD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、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。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。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)。

現状の研究調査を続行する。

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。

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。

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)

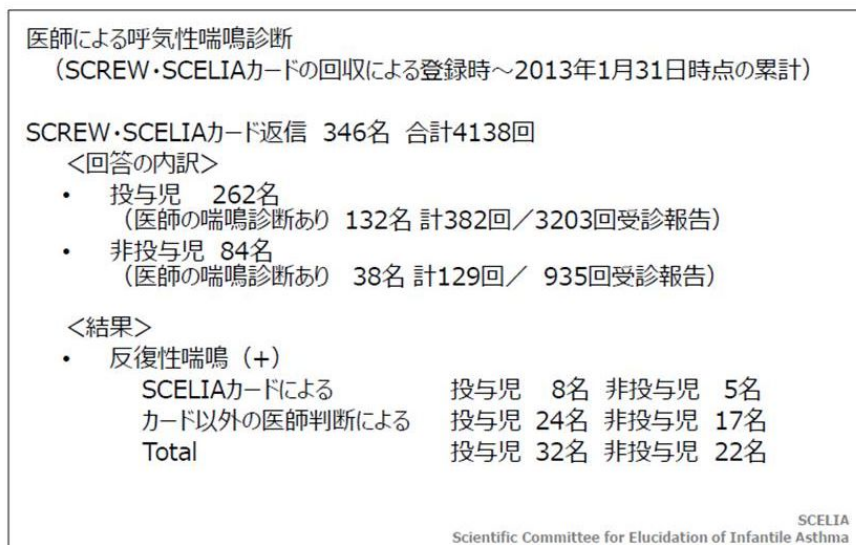
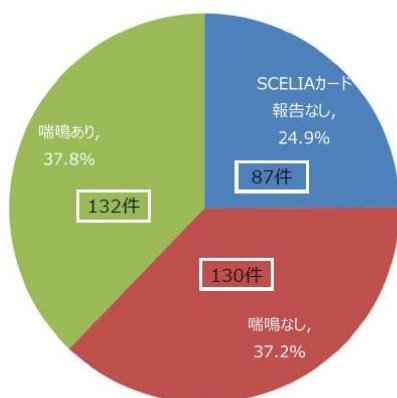


図 2、SCELIA: 月例報告 (2012 年 1 月 17 日)

投与児の喘鳴の有無



非投与児の喘鳴の有無

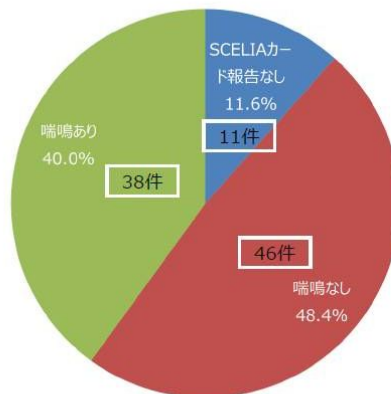


図3、投与群・非投与群の登録者数

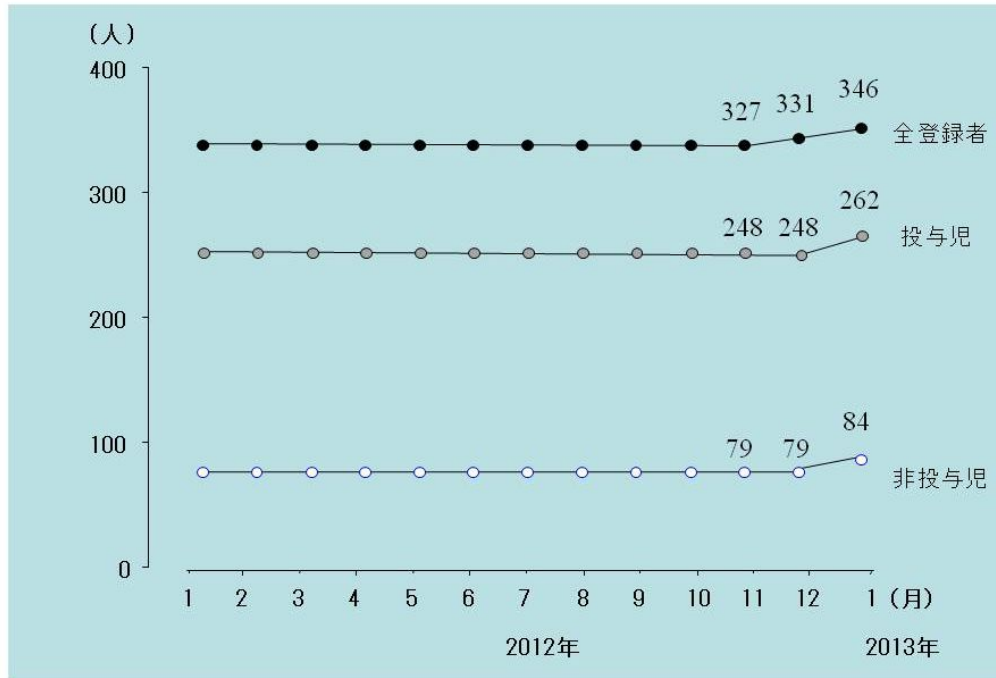


図4、投与群、医師確認の反復性喘鳴の有無

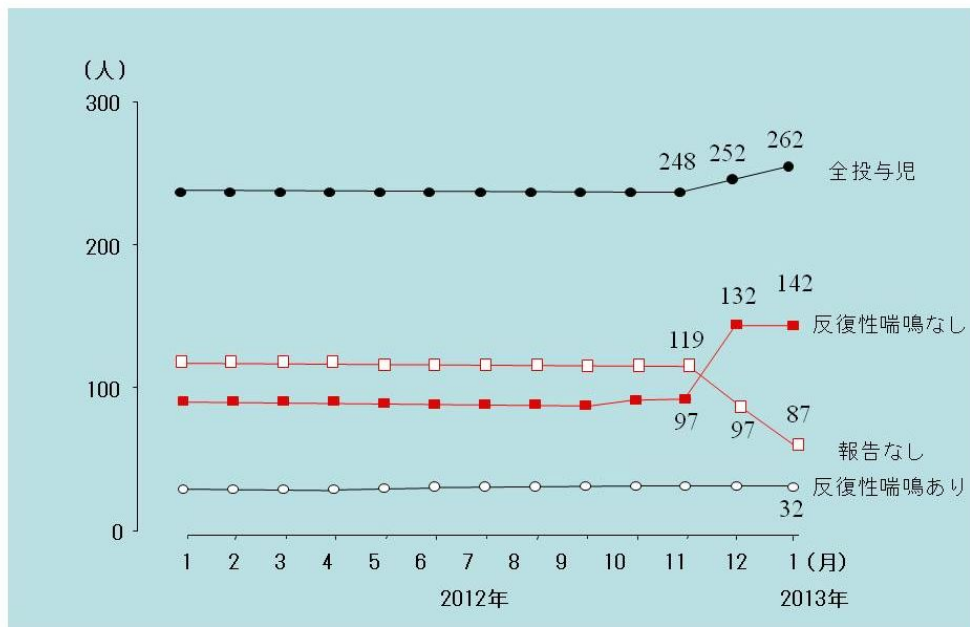


図5、非投与群、医師確認の反復性喘鳴の有無

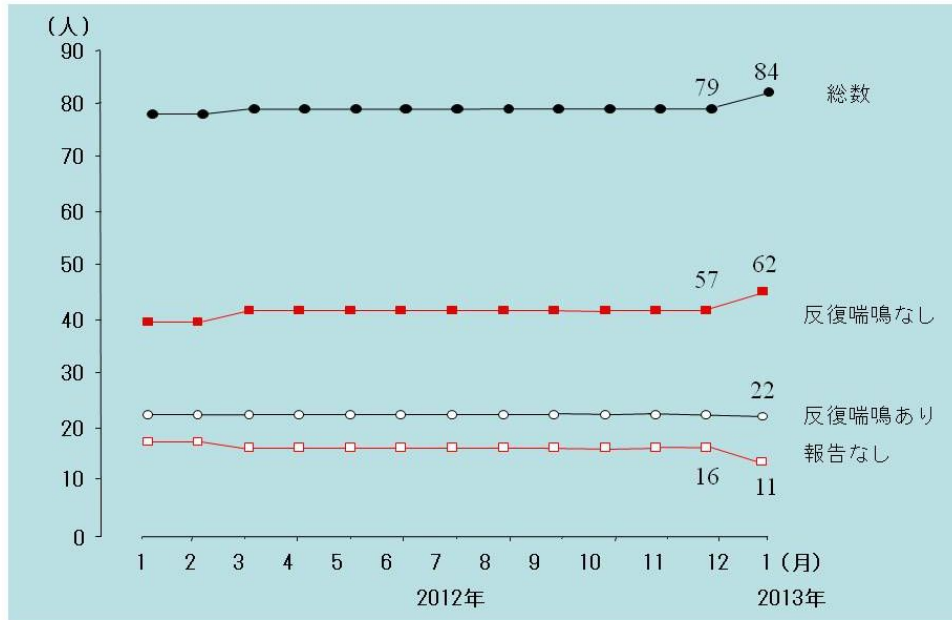


図6、投与群、医師確認の喘鳴の有無

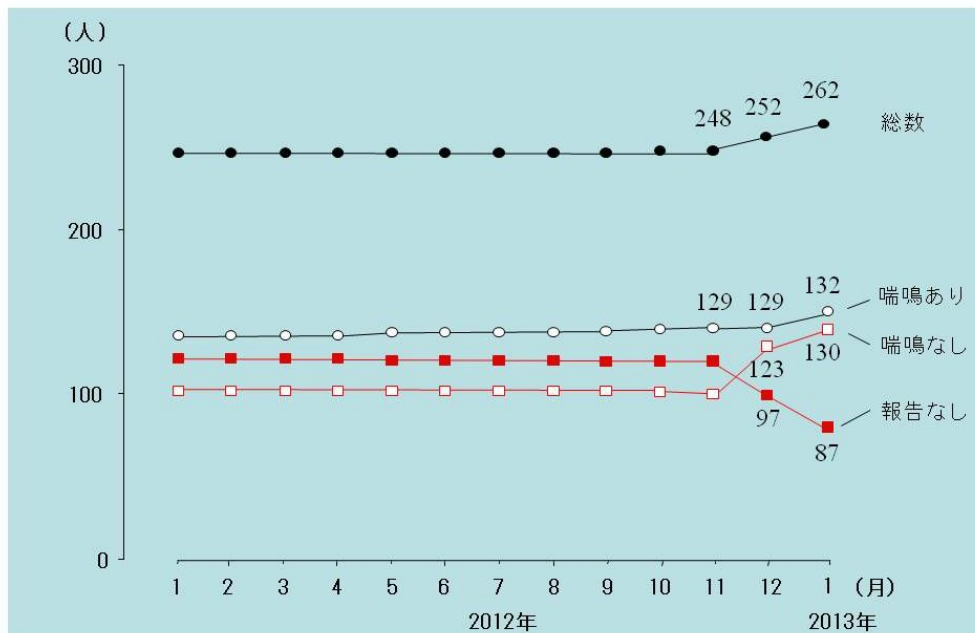


図7、非投与群、医師確認の喘鳴の有無

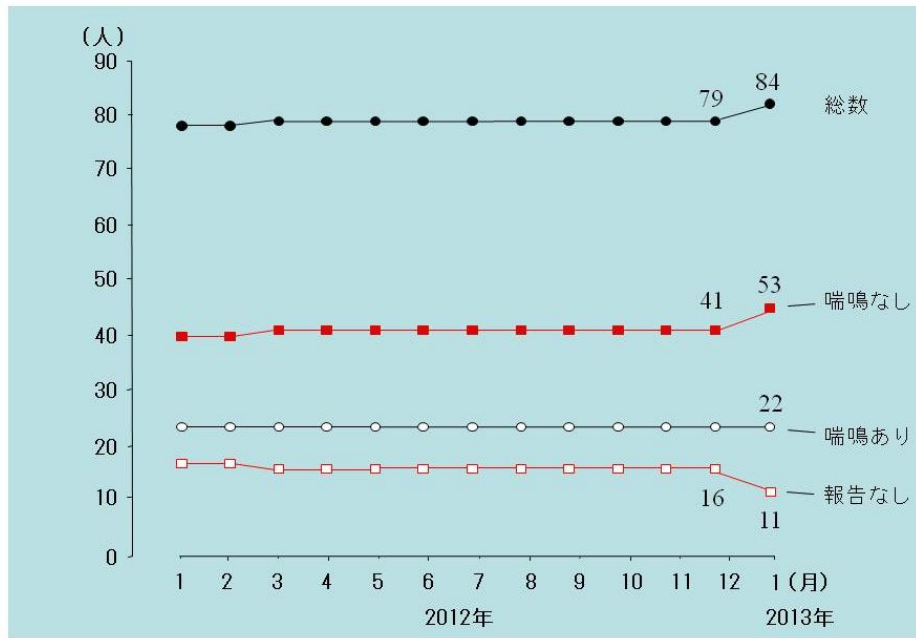


図8、投与群・非投与群の反復性喘鳴無しの比率

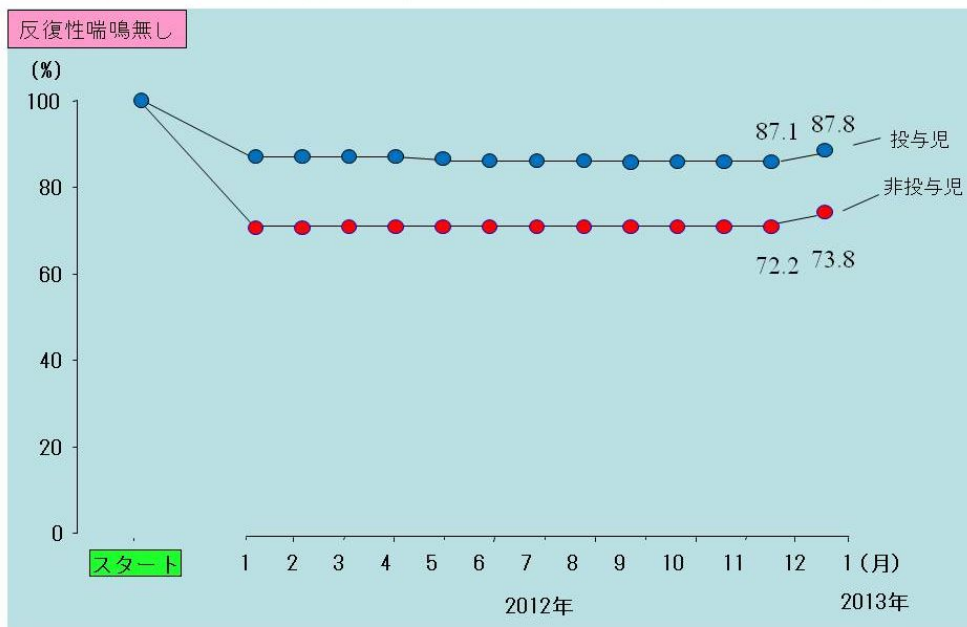


図9、投与群・非投与群の喘鳴無しの比率

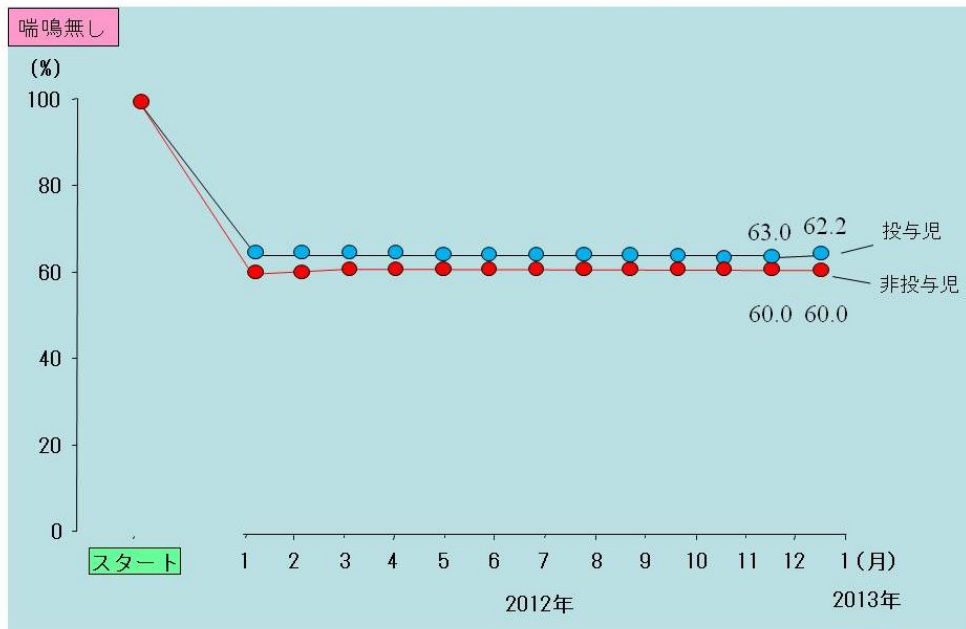


図10、SCELIA: 現在の問題点

	「SCELIAカード報告なし」
投与群	120 (34%)
非投与群	16 (17%)
Total	136 (31%)

図11、「SCELIA カード報告なし」で追跡調査不可、もしくは不要な 56 例

	中止例	反復性喘鳴発症*	Total
投与群	45	4	49
非投与群	4	3	7
Total	49	7	56

*: 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

図12、「SCELIA カード報告なし」で追跡調査中の 80 例

	受診あり	受診なし	未回答*	確認中*	Total
投与群	48	1	12	3	64
非投与群	8	0	7	1	16
Total	56	1	19	4	80

*: 「未回答」および「確認中」の23例については、保護者からの明確な回答を未だ得られていない。

図13、「SCELIA カード報告なし」の調査・アンケート結果

SCELIAカード報告なしの理由	データの個数 / 再調査要	
	理由	集計(数)
SCELIAカード提出忘れ	1	3
主治医の先生にカードへの記入をお願いしにくい。もしくは、お願いしても記入していただけない。	2	8
受診をしたが、呼吸器系ではなかったためSCELIAカードの記入がない。	3	17
呼吸器系の疾患で受診したが、呼気性喘鳴と診断されなかった。	4	10
病院・開業医を受診したことがない。	5	1
その他*	6	22
未回答	7	19
	総計	80

*：「6 その他」については、保護者から明確な回答をまだ得られておらず、引き続き、調査中である。

図14、投与群、非投与群の喘鳴、反復性喘鳴の比較

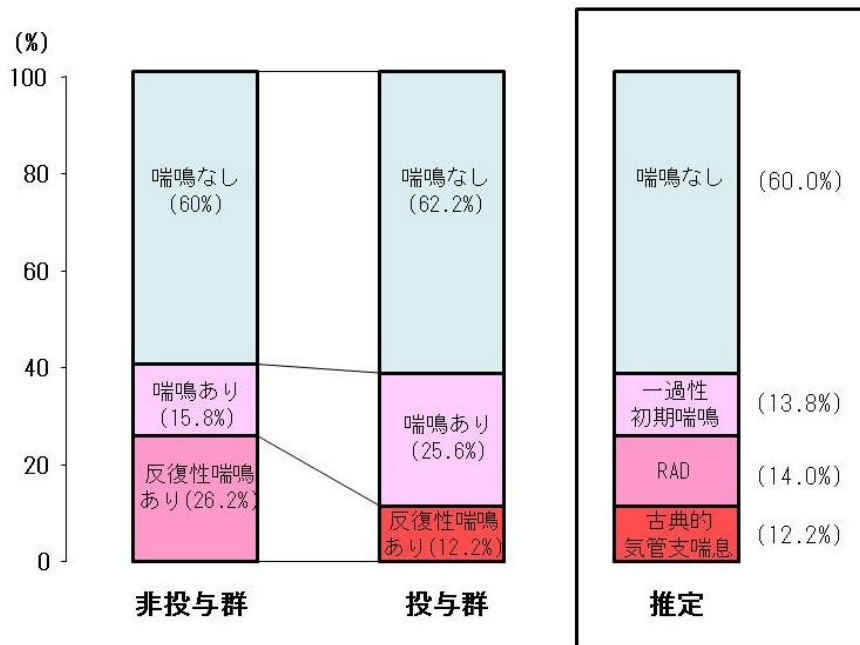


図14、SCELIAの平成25年度の予定

2013/4/1 作成

SCELIA 年間業務計画（期間：2013.4～2014.5）

業務内容	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	4月	5月
アンケート	→													
アンケート個別対応 (メールが使用できない保護者向けに書式送付・ファクス受取・データ入力)	→													
SCELIA Card 収集・データ入力	→													
SCELIA Card・返信用封筒 追加送付 (記入欄の残りが少なくなった場合)	→													
健康診断・血液検査依頼&調整 (施設宛/手順・対象者のご案内)	● 依頼状送付	→												
健康診断・血液検査依頼&調整 (保護者宛/手順のご案内・スケジュール調整)		→												
血液検査結果送付 (施設・保護者宛)			→											
保護者情報更新 (メールアドレス・住所・電話番号変更)	→													
保護者・施設 問合せ対応	→													
同意書取得 (未提出12名の保護者に個別に連絡)	→													
満6歳時サポート費精算 (Quoカード送付)			→											

(資料3) 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 日からも SCHELIA 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。

【資料3-1】

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

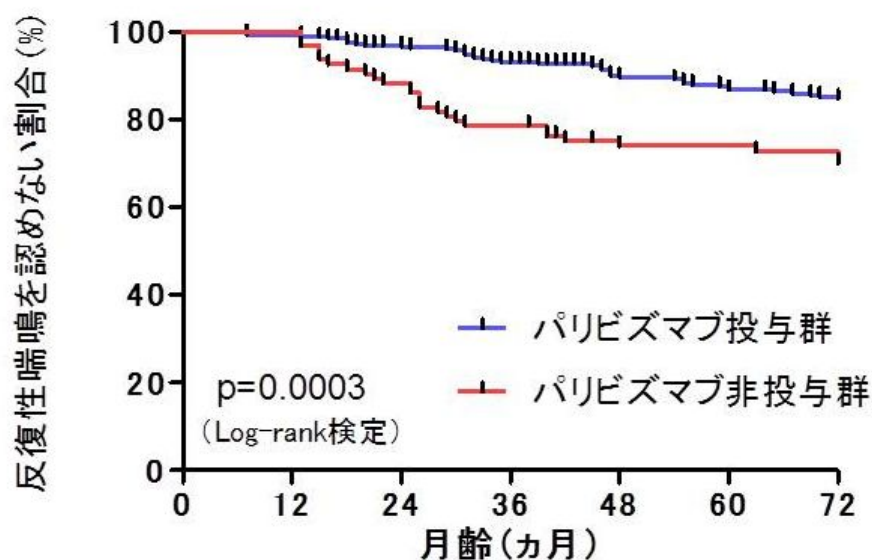
表3、SCELIA: 最終報告 (2013年12月)
(採血まで施行できた症例)

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

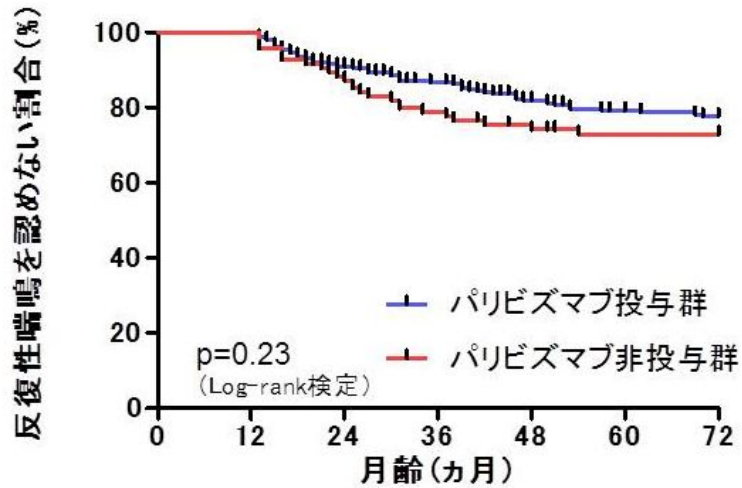
(Kaplan-Meier 法による)

中止例を含めた母集団(440例; 投与群 345例、非投与群 95例)



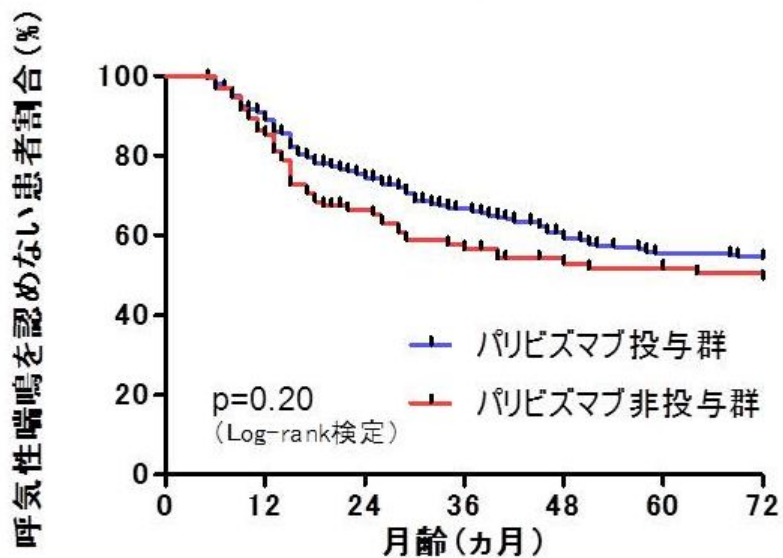
**図2、反復性喘鳴（保護者判断）の発症までの経過
（Kaplan-Meier 法による）**

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)

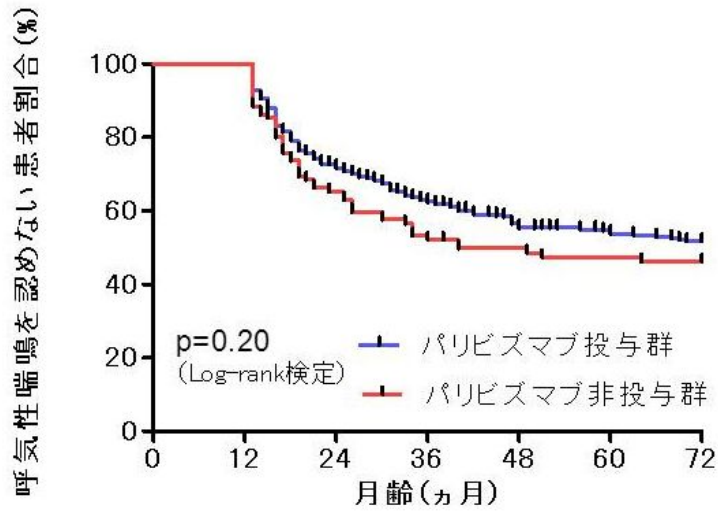


図5、呼気性喘鳴（医師判断）の結果

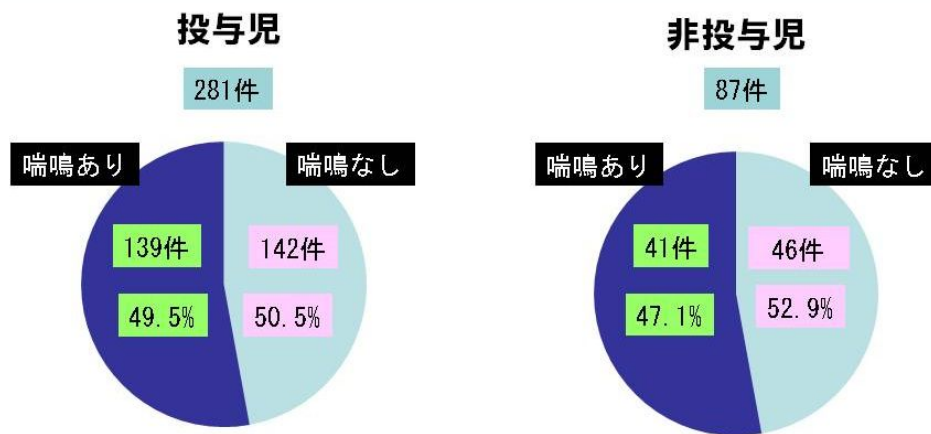
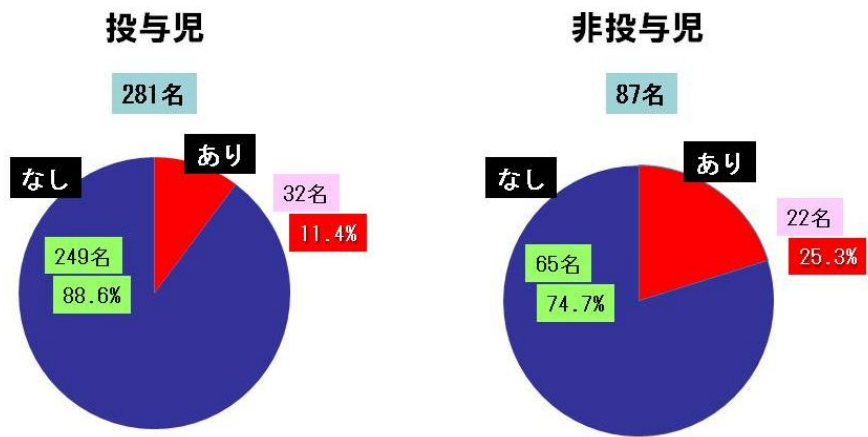


図6、反復性喘鳴（医師判定）の結果



*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)

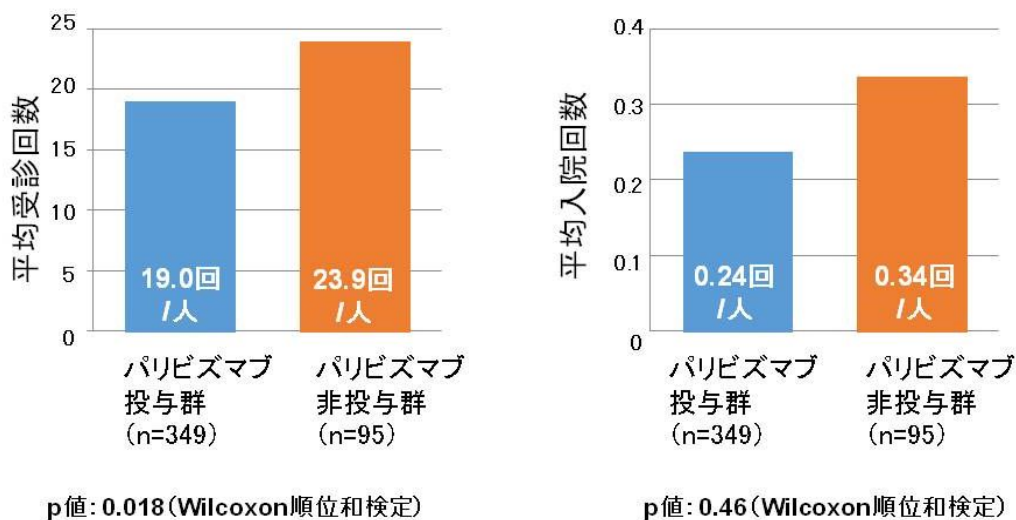


図 8、乳幼児の喘鳴に関する Phenotype の推測

