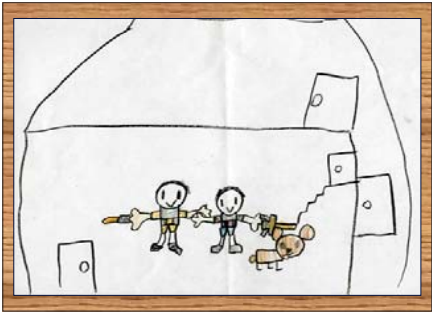


小児アレルギー領域の臨床試験における アウトカム指標と評価



慈恵医大附属第三病院小児科

勝沼 俊雄

小児アレルギー領域の主な疾患

1. 気管支喘息

小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテノール持続吸入療法
の検討：サルブタモール持続吸入療法を対照とした
多施設共同二重盲検ランダム化比較試験（CITスタディ）

2. アトピー性皮膚炎

3. 食物アレルギー

4. アレルギー性鼻炎、じんましん等

5. アレルギー発症予防

喘息は小児で最多の慢性疾患です 喘息治療：GLによる標準化



ICITの位置付けは…

急性発作薬物療法プラン (2~15歳)

	小発作	中発作	大発作
初期治療	β_2 刺激薬吸入	β_2 刺激薬反復吸入 O ₂ 吸入	入院 β_2 刺激薬反復吸入 O ₂ 吸入、輸液 ステロイド薬静注 アミノフィリン点滴
追加治療	β_2 刺激薬反復吸入	ステロイド薬投与 (静注・経口) and/or アミノフィリン点滴	イソプロテレノール 持続吸入療法、 ステロイド薬静注 反復

適正・科学的な評価なく「経験的」にGL化されている。
日本だけの治療法。世界標準との間に齟齬。



NAEPP: 米国喘息ガイドライン

		Dosages	
Medication	Adult Dose	Child Dose*	Comments
Short-Acting Inhaled Beta ₂ -Agonists			
Albuterol			
Nebulizer solution (5.0 mg/mL, 2.5 mg/3 mL, 1.25 mg/3 mL, 0.63 mg/3 mL)	2.5–5 mg every 20 minutes for 3 doses, then 2.5–10 mg every 1–4 hours as needed, or 10–15 mg/hour continuously	0.15 mg/kg (minimum dose 2.5 mg) every 20 minutes for 3 doses, then 0.15–0.3 mg/kg up to 10 mg every 1–4 hours as needed, or 0.5 mg/kg/hour by continuous nebulization	Only selective beta ₂ -agonists are recommended. For optimal deliv- ery, dilute aerosols to minimum of 3 mL at gas flow of 6–8 L/min.
MDI (90 mcg/puff)	4–8 puffs every 20 minutes up to 4 hours, then every 1–4 hours as needed	4–8 puffs every 20 minutes for 3 doses, then every 1–4 hours inhalation maneuver. Use spacer/holding chamber	As effective as nebulized therapy if patient is able to coordinate.

重症発作に対し、
SAL持続吸入を行う

ICITに関する記載
→無し

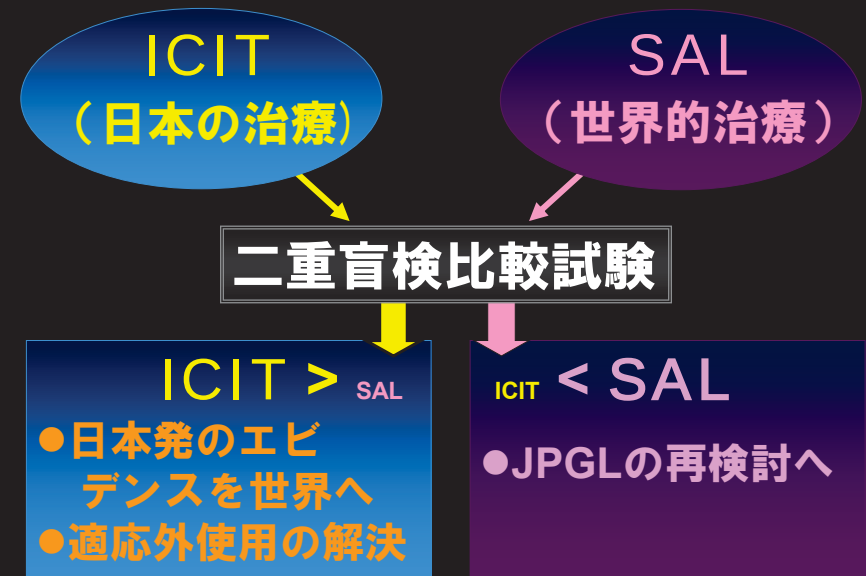
僕のClinical Question

今まで何度、ICITに助けられたことか…

イソプロは重症喘息発作に絶対有効だ！

なぜ、ガラパゴス扱いされる？

質の高い介入研究で実証してやろう！！



臨床試験 アイデアの構造化

PICO

Patients : 重症喘息発作患者

Intervention : イソプロ持続吸入

Comparison : プラセボ? dl体?

Outcome : 喘息症状・呼吸困難の改善

主要評価項目設定の根拠

喘息スコアとしてMPISを選定した理由

従来頻用されたWoodの喘息スコアが、近年の比較的軽症化した急性喘息増悪の臨床症状の変化を鋭敏に検出できないと考えたため。

アウトカム指標の設定

既報におけるエンドポイント⇒Woodスコア、呼吸数、SpO₂等

Woodスコアで大丈夫? もっと適正な評価法はないか?

一昔前の発作

Woodのスコア

	0	1	2
チアノーゼ	なし	R/A	FiO2 40%
呼吸音	正常	不均等	減弱/不能
呼吸補助	なし	中	Max
喘鳴	なし	中	著明
意識状態	正常	低下/興奮	昏睡

最近の発作



主要評価項目設定の根拠

喘息スコアとしてMPISを選定した理由 2

MPISは喘息発作の重症度と関連ある6つの項目を各々4段階にスコア化し、その合計値で評価される（SpO₂、呼吸数、心拍数、吸気呼気比、喘鳴の程度、努力呼吸の程度）。このうち吸気呼気比、喘鳴の程度、努力呼吸は評価者が主観的に判定する項目である。このため試験実施に先立ち、試験参加医師にはDVD教材を用いた自己学習をして頂いた。また評価者内での再現性、異なる評価者間の一致度を測定し、スコアとしての信頼度を評価した。

PIスコアの信頼性評価

- 誰でも同じ値 = 評価者間信頼性 (Inter-Rater Reliability)

DVD教材を用いた評価法のトレーニング

- 複数の評価者が同時に診察し、発作重症度を判定
- 評価者間の評価一致率を評価

主要評価項目

PIスコア改善値
(3時間後)

妥当性、評価者間の
バラツキを最小化する
工夫が必須。

教材 (CD, DVD) を作製、
評価者間・評価者内の
一致率・再現性を確認。
→ トレーニングの実施。

副次評価項目

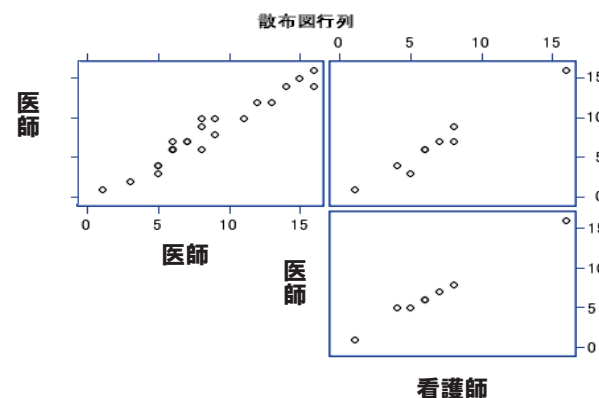
- PIスコア (12時間後)
- 呼吸数改善率 (3時間後)

修正PIスコア (modified Pulmonary Index Score) (Carroll, Ann Allergy Asthma Immunol 2005;94:355-359)

	0	1	2	3
SpO ₂ (%) (room air)	96≧	93-95	90-92	<90
呼吸補助器の使用	なし	軽度	中等度	高度
吸気:呼気	2:1	1:1	1:2	1:3
喘鳴	なし	呼気終末	吸気と呼気 エア入り良好	吸気と呼気 エア入り低下
心拍数(回/分)(3歳未満)	<120	120-140	141-160	160<
(3歳以上)	<100	100-120	121-140	140<
呼吸数(回/分)(6歳未満)	≦30	31-45	46-60	60<
(6歳以上)	≦30	21-35	36-50	50<

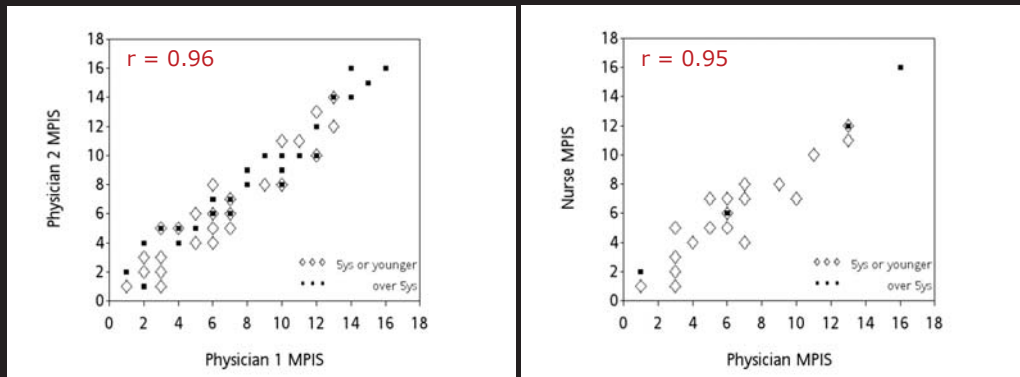
PIスコア合計点の級内相関係数

- ・ 級内相関係数: 0.978 (医-医0.98、医-看0.98)
- ・ カッパ(κ)係数: 医-医、医-看とも≧0.8 (高い一致)



前川貴伸先生が論文にまとめてくれました

Modified Pulmonary Index Score was sufficiently reliable to assess the Severity of Acute Asthma Exacerbations in Children (median 5 (1-12) years)



Maekawa T, Allergy Int 2014; 63: 603-607

主要評価項目設定の根拠

主要評価の時期を治療開始3時間後とした理由

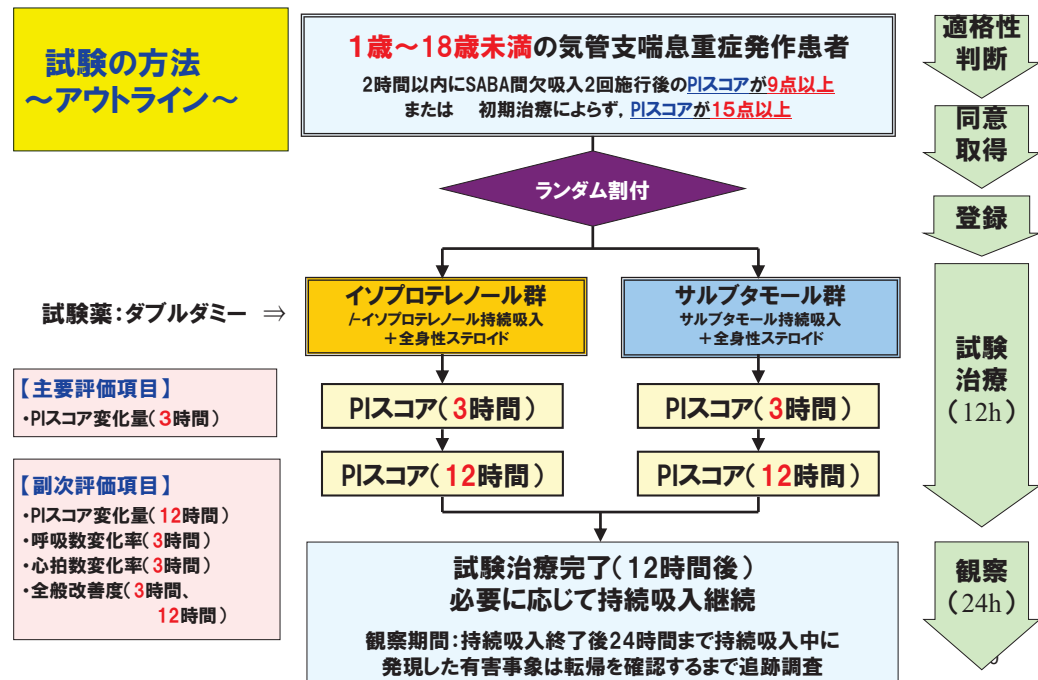
過去の β 刺激薬持続吸入療法（非ICIT）の論文、国内のICITに関する治療報告、**私たち（喘息専門医）の治療経験**より、概ね治療開始後2時間程度から喘息発作症状の改善を認める患者が多いこと、MPIS評価のためには持続吸入（酸素）を2分間中断して SpO_2 を評価する必要があることから、ある程度の発作改善が見込まれる状態での評価が適当と考えた。

アウトカム指標の設定

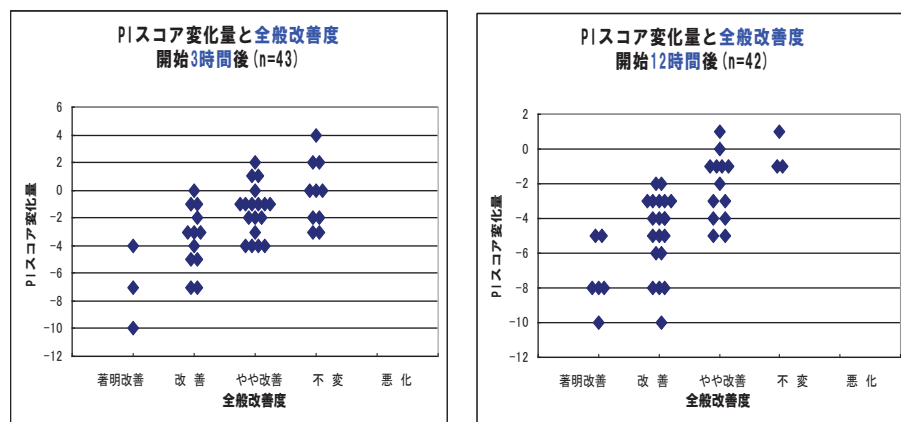
MPISで評価する

何時間後の評価が適正か？

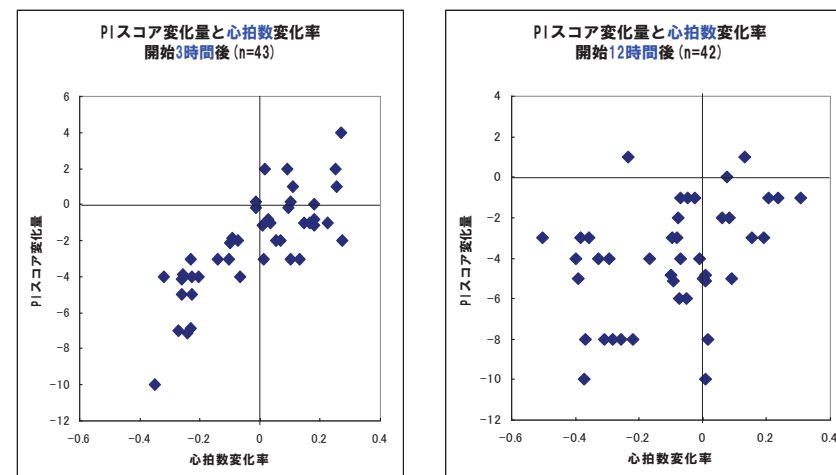
試験の方法 ～アウトライン～



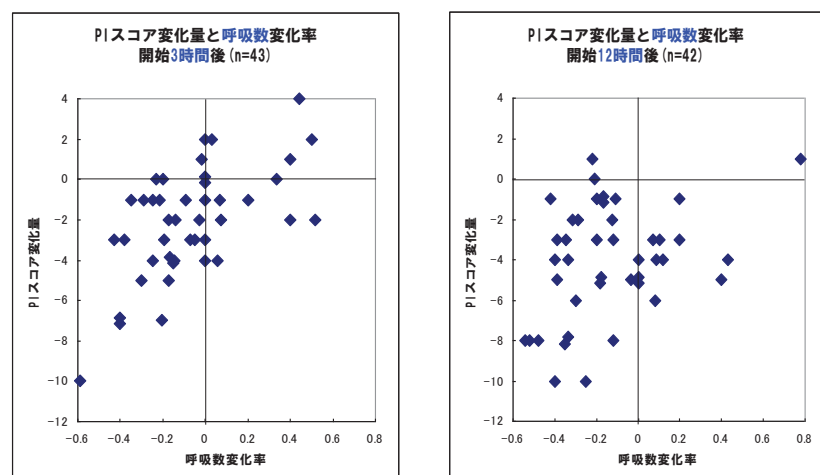
PIスコア変化量と全般改善度



PIスコア変化量と心拍数変化量



PIスコア変化量と呼吸数変化量



	ICIT		SAL		P-value
	mean (SD)	n	mean (SD)	n	
MPIS at 3 hours	8.4 (3.3)	40	10.1 (2.5)	40	
Change from baseline	-2.9 (2.5)	40	-0.9 (2.3)	40	-2[-3.1, -0.9] <0.001
SpO ₂ score	-0.2 (1.0)	41	0 (1.1)	40	-0.2[-0.6, 0.3] 0.479
Accessory muscle score	-0.5 (0.6)	40	-0.4 (0.7)	41	-0.1[-0.4, 0.2] 0.677
IE ratio score	-0.5 (0.5)	40	-0.3 (0.7)	41	-0.1[-0.4, 0.2] 0.439
Wheezing score	-0.5 (0.7)	40	-0.3 (0.7)	41	-0.1[-0.4, 0.2] 0.396
HR score	-0.9 (1.0)	41	0.4 (0.8)	41	-1.2[-1.6, -0.8] <0.001
RR score	-0.5 (1.0)	41	-0.1 (0.6)	41	-0.4[-0.8, -0.1] 0.022
MPIS at 12 hours	7.2 (3.5)	40	7.9 (2.7)	38	
Changes from baseline	-4.1 (3.1)	40	-3.1 (2.7)	38	-1[-2.3, 0.3] 0.125

「アウトカム指標」ではありませんが
CQ次第で、全く見えなかったことが、
見えたりします。

CQ

喘息病態で重要なサイトカイン
IL-5に対するモノクローナル
抗体は喘息改善効果を有するか？

末梢血、気道局所の好酸球は
抑制するが、喘息には影響を
与えない（効かない）

Lancet 2000; 356: 2144-48

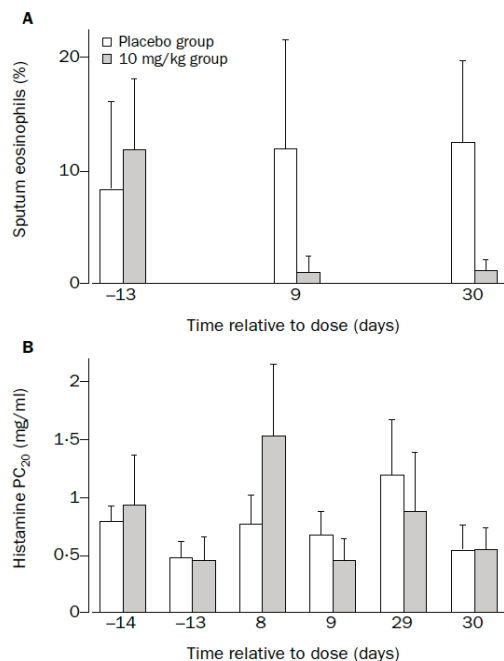
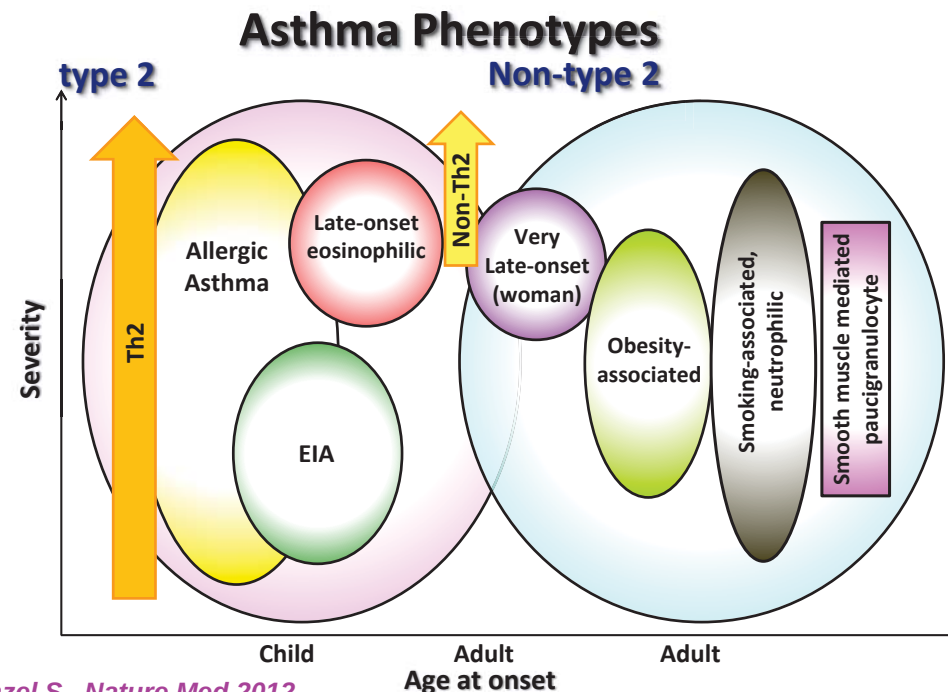
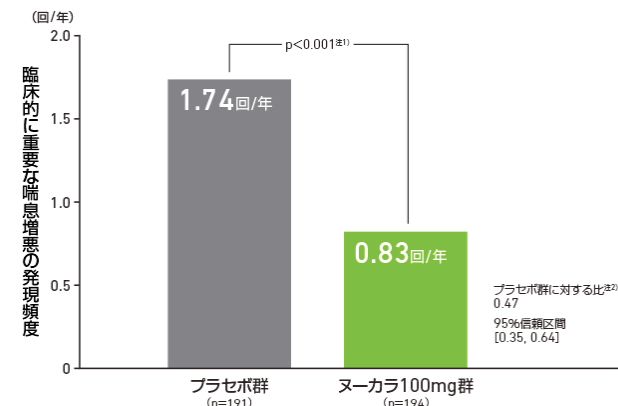
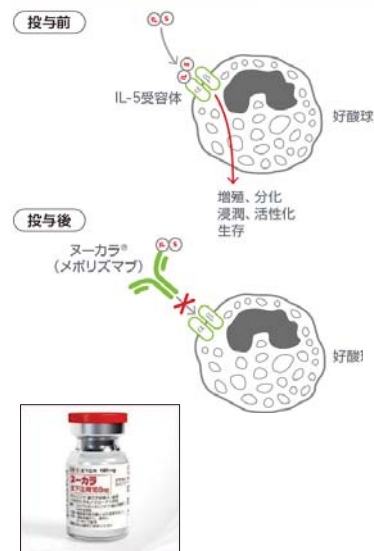


Figure 3: Effect of monoclonal antibody to IL-5 on sputum eosinophils and histamine PC₂₀

GSK「ヌーカラ」の話です。

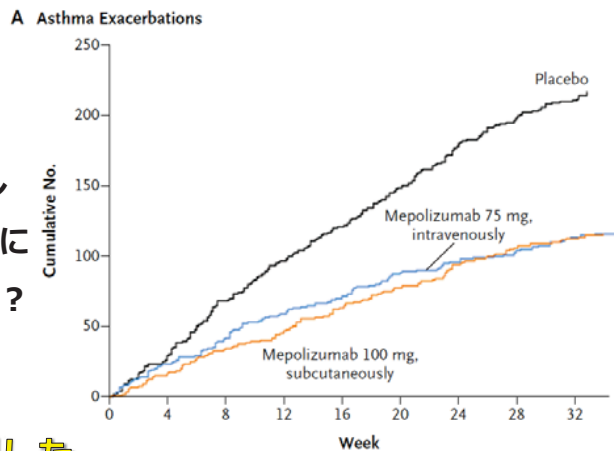
ヌーカラの作用機序



Wenzel S., Nature Med 2012

CQ

IL-5に対するモノクローナル抗体は重症好酸球性喘息患者に対し喘息改善効果を有するか？



N Engl J Med 2014;371:1198-207.

増悪発生率を有意に抑制した。

静注群 -47% (95% CI, 28-60)

皮下注群 -53% (95% CI, 36-65)

$P < 0.001$

小児アレルギー領域の臨床試験におけるアウトカム指標と評価

がん等の領域に比べアレルギー疾患は軽症です。

∴ 代用のアウトカムを用いることが非常に多いです。

設定したアウトカムが、患者・家族の悩みに対し

妥当であるのか、十分な考察が必要と思います。