

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：乳幼児喘息に対するフルチカゾン間欠吸入と連日吸入の増悪抑制効果に関する多施設共同二重盲検ランダム化比較試験
2. 研究開発代表者：勝沼 俊雄（東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科）
3. 研究開発の成果

【研究概略】近年、喘息症状の増悪が予見される状況や軽度増悪時にのみ吸入ステロイド（ICS）を投与する間欠吸入という新しい治療概念が注目されている。軽症喘息に対してICS間欠吸入は、従来の標準治療である連日吸入と同程度の有効性が示唆されている。しかし最新のシステマティックレビューは、間欠吸入の連日吸入との同等性を確立するには根拠不十分と論結している。そこで本研究（DIFTOスタディ）は、乳幼児喘息にフルチカゾン（FP）間欠吸入または連日吸入を1年間実施し増悪抑制効果を比較し、成長を含む安全性を評価することを目的に遂行中である。多施設で二重盲検ランダム化並行群間比較試験を行っている。対象は軽症持続型喘息児（12-59ヶ月）、目標登録人数は500人である。同意取得後、以下の介入を行う。

- 間欠吸入群：プラセボ吸入一日2回。感冒症状出現時等にFP吸入（200 µg/日）
- 連日吸入群：FP吸入一日2回（100 µg/日）。感冒症状出現時等にプラセボ吸入

48週間、診察と携帯メールで症状をモニターする。主要評価項目は増悪発生率（人年）比である。

本研究は乳幼児軽症喘息を対象に、ICS間欠吸入の臨床的意義を明確にする世界初の検証的試験といえる。乳幼児ではICS連用による副作用（成長障害など）への懸念が払拭できないため、間欠吸入という必要最小限の治療の有効性・安全性を実証することで問題を解決できる。信頼性の高い薬物間欠使用のエビデンスを立証できれば、小児喘息に限らず様々な医療領域での薬剤使用適正化さらには医療費削減効果も期待される。

【平成27年度までの成果と進行状況・問題点・対策】平成26年度、27年度前半で以下の準備を終えた。

1. プロトコル確立（含、IRB審査） DIFTO事務局体制確立
2. 研究資材作製（ダブル・ダミー、説明用DVD、症例ファイル、CRF・各種手順書、電子喘息日誌）
3. 参加施設の拡充と説明会（現在96施設）
4. 血液サンプル搬送および中央測定体制の確立
5. 臨床研究保険加入

当初は平成27年4月より登録開始予定であったがプラセボ製造元（GSK）との交渉が想定を大幅に超過したため、11月より登録を開始、平成28年5月6日現在45例が登録された。安全性に関しては問題なく進んでいるが、最大の問題点は登録ペースの遅延である。そこで以下の対策を講じた。

- ◆ 日本小児アレルギー学会に「学会協力研究」申請を行い、登録推進協力を頂き（認定第1号）、参加施設の拡充を継続。
- ◆ HPを開設し、常に参加医師の関心と研究意欲の維持に努める。研究資材の入手を容易にする。
- ◆ 登録促進グッズ（DIFTO（本研究略称）ロゴ入りマグネット、ボールペンなど）の配布
- ◆ 全体ミーティングの開催。

ちなみに3大医学誌に掲載された小児喘息を対象とするステロイド間欠吸入関連研究（①N Engl J Med 2009, ②Lancet 2011, ③N Engl J Med 2011）と症例登録ペースを比較した（右図参照）。①（カナダ）は3人/月、②（米国）は10人/月、③（米国）は23人/月であった。本研究は現在7.3人/月のペースである。多施設研究の長い歴史とノウハウを有する米国の研究③に比べれば本研究のペースは遅い。しかし今後は本研究内容の周知が進み、参加施設のさらなる増加を得たことより、②程度、あるいはそれ以上のペースアップが可能と考える。今後、一層の登録増加に努め、本研究を最後まで遂行したいと切望している。

ステロイド間欠吸入大規模試験 登録ペース比較

年	2009	2011	2011	2015年11月 登録開始
試験名		TREXASTAスタディ	MISTトライアル	DIFTOスタディ
著者	Ducharme FM	Martinez FD	Zeiger RS	勝沼ら
実施国	カナダ	アメリカ	アメリカ	日本
出典	N Engl J Med 2009; 360: 339	Lancet 2011; 377: 650-57	N Engl J Med 2011; 365: 1990	
年齢	1~6歳	5~18歳	1~5歳	1~5歳
登録人数	184	288	278	45/500 (平成28年5月)
研究期間	5年5ヶ月	2年5ヶ月	12ヶ月	6.2ヶ月 (平成28年5月)
登録ペース	3人/月	10人/月	23人/月	7.3人/月