

様式1

独立行政法人国立病院機構三重病院倫理審査申請書

2020年1月20日

独立行政法人国立病院機構三重病院

倫理審査委員会 委員長 殿

申請者 職名 内科医師

氏名 丸山貴也 ㊟

* 受付番号	〇〇-〇〇
1 課題名	研究 I . 小児における肺炎球菌感染症、全国サーベイランス
2 研究代表医師	所属 国立病院機構 三重病院 氏名 藤澤隆夫 役職 院長
3 研究分担医師	国立病院機構三重病院 内科医師 丸山貴也 国立病院機構三重病院 副院長 菅 秀 その他、本研究に賛同する全国の医療機関に属する医師
4 概要	<p>研究内容は2019年10月22日に承認済みですが、研究協力者、測定莢膜型の追加により研究計画を一部変更することに致しました。変更内容は研究計画書1.2版を参照ください。また、広告用文書（趣意書、ポスター）を提出します。以上の変更について承認をお願いいたします。</p> <p>(1) 目的</p> <p>研究の背景</p> <p>【背景】肺炎球菌は口腔内や上気道の常在菌で、小児の20-40%、成人の5-10%が保菌しており、肺炎、髄膜炎、菌血症、中耳炎などの原因となる。特に本来無菌である部位から菌が分離される病態を侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）と称し、2歳未満の小児、免疫抑制状態、65歳以上の高齢者で特に罹患リスク、重症化リスクが高いことが知られている。また、肺炎球菌はグラム陽性の双球菌で多糖体（ポリサッカライド）からなる莢膜に覆われており、この莢膜ポリサッカライドには90以上の莢膜血清型が存在し、この血清型の違いにより肺炎球菌の病原性が異なり、感染症を引き起こす血清型はある程度限られていることが知られている。</p> <p>近年、感染症を引き起こす主な肺炎球菌莢膜血清型を複数組み合わせたワクチンは順次開発・発売されている。我が国では肺炎球菌ワクチンとして23価多糖体ワクチン（PPSV23）が1992年に発売されているが、2歳未満の小児ではこのワクチンに十分に応答しないため適応外である。2010年、2歳未満の乳幼児に免疫原性をもつ7価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）が、小児用肺炎球菌ワクチンとして発売され、2013年からは13価肺炎球菌結合型ワク</p>

チン (PCV13) に変更された。これら蛋白結合型ワクチンを本邦に先立って導入している欧米諸国では、IPD の顕著な減少が観察されており、本邦でも IPD の減少が確認されている^{1,2}。また、小児に対する PCV7, PCV13 の導入により、高齢者の IPD も減少しており、直接の予防効果だけでなく小児から高齢者への感染経路をブロックする間接的な予防効果が指摘されている¹。その一方で、PCV7 導入から 10 年あまり経過した米国では、小児、成人共に IPD 症例からの分離菌の比率が変化していることが報告され、特に薬剤耐性菌 (PRSP など) が多いとされる 19A (PCV13 タイプ) が増加し、PCV13 導入後は PCV13 もカバーしない血清型の増加が報告されている^{3,4}。さらに、これまで我々の 3 年間の研究で得られた小児約 700 菌株の解析結果では、PCV7 がカバーする血清型はすでに 6.6% と非常に少なく、PCV13 導入前後ではわずか 1 年以内に PCV13 がカバーする血清型が 44% から 31% に減少したことが判明した。近年、菌株を検査しなくても、尿中に排出される肺炎球菌の莢膜抗原から高感度に莢膜型を検出できるアッセイ (UAD) が開発された。既に成人では有用性が確立され、小児に対する有用性が期待されている⁵。

本研究では、小児に対する IPD および肺炎、中耳炎などの肺炎球菌感染症の莢膜血清型の経時的推移を精査する。また、肺炎球菌感染症を発症した症例の尿検体を採取し、健常小児と比較する。さらには既存の尿中肺炎球菌抗原検査 (BINAX NOW) の結果と比較することで UAD の有用性を検討する (研究 II を参照)。

研究の目的

(1) 目的

- 1) 全国サーベイランスで、小児の肺炎球菌感染症の莢膜血清型を精査し、その分布を明らかにする。
- 2) 肺炎球菌ワクチンの接種率情報を収集し、ワクチン血清型と非ワクチン血清型の発症比率を経時的に比較する。
- 3) これら肺炎球菌の抗菌薬感受性を調査し、MLST 解析を行い Clonarity についての分析を行う。
- 4) 小児における UAD の有用性を評価する。

(2) 研究の種類、デザイン

前方視的多施設観察研究

(3) 対象患者

登録基準

本研究では、2 ヶ月齢以上 16 歳未満の IPD を対象とし、特に 2 ヶ月齢以上 5 歳未満の

小児では non-IPD（中耳炎、肺炎）を対象とする。

・侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）

条件：

- ① 細菌性髄膜炎、菌血症、肺炎、関節炎、腹膜炎と診断されていること。
- ② 無菌部位検体（髄液・血液・組織液など）から肺炎球菌が検出されていること。
- ③ 年齢 2 ヶ月齢以上 16 歳未満

・肺炎

条件：

- ① 咳嗽、喀痰、胸痛、呼吸困難などの局所症状および発熱、全身倦怠感などの全身症状を伴い、画像上肺炎と診断されていること（重症度は問わない）。
- ② 年齢 2 ヶ月齢以上 5 歳未満
- ③ 以下の方法 6 に準じて採取した喀痰から肺炎球菌が検出されていること。喀出痰や咽頭ぬぐい液から分離された菌株は対象としない。

【咳嗽誘発・喀痰採取法】

湿性咳嗽が認められる患児の咽頭部を母指で外側からこするように強く圧迫し、咳嗽が誘発されなければ、アレバール入り生理食塩水で吸入後咳嗽を誘発し、電灯付き舌圧子で舌根部を強く圧迫する。喀痰が咽頭を通過して咽頭部に達した瞬間に滅菌捲線子で巻き取るように、あるいは 1mL の注射筒で吸引し採取する。

【洗浄喀痰培養】

滅菌生理食塩水約 20mL を入れた滅菌シャーレを 3 枚並べる。白金耳で喀痰をすくうようにして生理食塩水の中で速やかに激しく振り洗う。そして粘液栓子様の小片を白金耳ですくい上げて次のシャーレに移し、同様にして振り洗う。この操作を次々に 3 枚のシャーレの中で繰り返すと、透明な生理食塩水中に栓子状小片が浮いている状態になる。この小片数個を用いてできる

だけ均等化し塗抹標本と培養の検体とする。

・急性中耳炎

条件：

- ① 臨床症状と鼓膜所見から急性中耳炎と診断されていること（重症度は問わない）。
- ② 年齢 2 ヶ月齢以上 5 歳未満
- ③ 鼓膜切開により採取できた検体から肺炎球菌が検出されていること。
- ④ 採取方法：鼓膜面を十分に消毒した後、鼓膜切開を行う。切開後に排膿された中耳貯留液をシードスワブにて採取すること。

(4) 目標症例数および設定根拠

約 800 例

【設定根拠】

これまでの我々の研究では、小児は 3 年間で約 800 例登録されたため、同様に今後 3 年間で 800 例の登録を目標とする。

(5) 研究の方法

・ 調査方法

1) 医療機関・研究者の登録（初回登録時のみ実施）

本研究に参加する研究者は研究事務局に所属医療機関名・研究者名・倫理審査委員会審査方法及び結果等を連絡し、WEB 調査システム利用のための研究者 ID・パスワードを取得する。

2) 登録基準の確認

研究者は、3.1 登録基準を満たしているかを確認する。

3) 菌株登録

研究者は、研究事務局から発行された研究者 ID・パスワードを用い、WEB 調査システムにて菌株提供者の属性情報を登録し、登録 ID を取得する。

4) 尿検体の収集

研究者は、肺炎球菌感染症の発症が疑われたら、尿検体 6ml を凍結保存する。肺炎球菌感染症と診断されたら菌株とまとめて測定機関が回収する。尿検体の採取日は発症日（入院日または診断日）が望ましいが、発症から 7 日以内であれば尿中肺炎球菌抗原検査（BINAX NOW）と、UAD の評価対象とする。なお、尿検体は 6ml が望ましいが、回収量が少ない場合でも保存、回収する。

5) 検体送付用資材の受領と送付

登録後、研究者は研究事務局より送付される登録 ID が付与された資材を受領する。検体採取後に資材に梱包されている手順書に従い、測定機関に検体を送付する。

なお、すでに肺炎球菌血清型が判明されている菌株については、再測定は行わず、研究事務局は研究者又は測定機関より測定結果を入手する。

6) 測定結果の報告

測定機関は、測定結果を研究事務局に報告する。研究事務局は測定結果を WEB 調査システムに登録した後、該当する研究者にメール等にて通知する。研究者は研究者 ID・パスワードを用いて登録した菌株の検査結果を確認する。

7) 観察項目

1) 測定項目

測定機関は、医療機関から送付された検体について次の項目を測定する。

- ・ 肺炎球菌感染症患者由来の肺炎球菌株の感受性測定

PCG, CTX, EM, MEPM, LVFX, VCM

- ・ 肺炎球菌株の莢膜血清型

1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23A, 23F, 23A, 24, 24B, 24F, 33F, 34, 35B, 37, 38

- ・肺炎球菌株の MLST
- ・尿検体
 - ・尿中肺炎球菌抗原検査 (BINAX NOW)
 - ・UAD (米国ファイザー社の測定機関で測定)

2) 調査項目

研究対象の菌株提供者から下記の属性情報を調査する。

- ・性別
- ・IPD あるいは肺炎・急性中耳炎の生年月、発症 (入院) 時月齢年齢
- ・居住する都道府県
- ・肺炎球菌ワクチン (PCV7, PPV23, PCV10 および PCV13) 接種歴 (発症前)
- ・Hib ワクチン接種歴 (発症前)
- ・肺炎球菌が分離された材料の種類
- ・診断名 (肺炎、菌血症、細菌性髄膜炎、他)
- ・基礎疾患の有無とその病名 (解剖学的・機能的無脾の有無を含む)
- ・IPD、肺炎あるいは急性中耳炎の発症時の初期治療 (当該疾患の診断時あるいは疑われた時)
- ・IPD、肺炎あるいは急性中耳炎の発症時のその他治療 (γグロブリンおよびステロイド)
- ・集団保育の有無
- ・同胞の年齢と集団保育の有無
- ・家族内喫煙の有無
- ・転帰 (治癒/後遺症/死亡/治療中)

8) 評価項目

主要評価項目：肺炎球菌株の莢膜血清型

副次的評価項目：

1. 抗菌薬感受性
2. 肺炎球菌株の MLST
3. UAD の有用性

9) 統計解析方法

- ・解析対象集団

研究期間中に菌株測定を実施した全ての患者を解析対象とする。

- ・統計解析方法

主要評価項目である菌株の莢膜血清型については、各血清型の分離率 (%) を算出し、血清型について要約する。適宜、年齢や肺炎球菌ワクチンの接種歴など、患者背景を考慮した層別解析を実施する。肺炎球菌ワクチンの接種率情報を入手し、ワクチン血清型と非ワクチン血清型の分離率を経時的に比較し、接種効果を検討する。経時変化は、分離率を要約して評価するほか、適宜、統計的検定を実施する。代表的な血清型について、その分離率を算出する。副次的評価項目である抗菌薬感受性については、各頻度 (%) を算出する。UAD の有用性については健常小児の尿検体 (別途研究Ⅱを参照) の尿中肺炎球菌抗原検査 (BINAX NOW)、UAD を比較することで評価する。原則として、検定は両側で行い、有意水準は 5% とする。

10) 研究期間

研究期間：3 年間 (施設長の研究実施に関する決定通知発行後～2023 年 1 月末)

11) 研究協力者：

肺炎球菌莢膜血清型検査指導：

国立感染症研究所 細菌第一部 大西 真

国立感染症研究所 細菌第一部 常 彬

住所：〒162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1

*本研究で測定する肺炎球菌莢膜血清型に該当しない菌株の血清型を明らかにすべく、探索的な測定・指導を行う。

MLST 検査指導：

京都大学医学部附属病院臨床病態検査学 中野哲志

住所：〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

*MLST 解析を実施し、データの評価を行う。

12) 測定機関

1) 肺炎球菌の菌株

株式会社 LSI メディエンス

※医療機関より送付された菌株について MIC および肺炎球菌莢膜血清型を測定する。

住所：〒174-0053 東京都板橋区清水町 36 番 1 号 板橋本町ビル

2) UAD

米国ファイザー社の検査機関

研究事務局・データマネジメント

株式会社 CTD

※主任研究者の指示のもと、研究の進捗管理、研究組織内の連絡・調整などを実施する。

住所：〒104-0045 東京都中央区築地 2-7-3

TEL：03-6228-4881

E-mail：info@pneumocatch.jp

(3) 実施場所および実施時期

実施場所：国立病院機構三重病院、その他、本研究に賛同する約 300 施設

※既存資料を提供する全国の医療機関は、肺炎球菌の診断、治療を行う全国の小児科施設であり、多数となることが想定される。そのため、研究計画書にすべての医療機関名を記載しないが、本研究の定期報告の際に、既存資料の提供を受けた医療機関の名称及び研究者氏名を記載し、医療機関の長に報告する。

研究期間：施設長の研究実施に関する決定通知発行後～2022 年 11 月

(4) 審査を希望する理由

本研究結果は、今後の肺炎球菌感染症の予防医療、診療に重要な情報を提供する事が期待される。また、必要な検体は、研究参加前に採取、保存されている菌株、尿を用いるものであることから患者の不利益が生じるものとは考えていない。しかしながら、本研究には守秘すべき患者個人情報が含まれるため、倫理的に配慮すべき点について第三者的判断を依頼するために申請する。

(5) 添付書類

研究計画書、患者説明文書、同意書、広告用趣意書、広告用ポスター：別紙参照

5 人間を直接対象とした医学研究及び医療行為における倫理的配慮

(1) 研究等の対象となる個人の人権への配慮

1. 本研究は、どの段階でも同意撤回でき、拒否による不利益はない。
2. 本研究の測定は、研究参加前に採取、保存されている菌株を用いるものであるため、心身への負担・侵襲・危険性は生じないものと考えられる。
3. 個人情報及び個人情報の漏洩による研究協力者の心理的、社会的不利益が生じないよう、最大限の配慮と対策を講じ、データの記載は登録 ID と医療機関名を用い、連結可能匿名化とする。

(2) 研究等の対象となる個人への利益と不利益

① 利益

治療方針に直接影響がないため、研究による利益はない。

② 不利益

本研究では、必要な検体は、研究参加前に採取、保存されている菌株、尿検体を用いるため、予想される不利益は少ないものと考えられる。

(3) 医学的妥当性と貢献度

肺炎球菌感染症の莢膜型を明らかにすることは、今後の予防、治療、特に

ワクチン開発、使用方法を決定するうえで非常に有用である。

(4) 研究等の対象となる個人に対する説明、並びに理解を求め同意を得る方法
被験者に説明し同意を得る方法

本研究で収集される菌株、尿、及び患者属性情報は、既存試料・情報に該当する。既存試料・情報の提供を行う者は、必ずしも文書によりインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、文書によりインフォームド・コンセントを受けない場合には、口頭によりインフォームド・コンセントを受け、説明の方法及び内容並びに受けた同意の内容に関する記録を作成する。(指針 第12の1(3))

また、情報が取得されてから相当の年月が経過しているため、あるいは、死亡、退職及び転居等により当該研究対象者と連絡をとることが困難な場合も想定される。これに該当する場合においても既存試料・情報を提供することができるよう、本研究に関する次の事項を公開する。

- ① 試料・情報の利用目的及び利用方法 (他の機関へ提供される場合はその方法を含む。)
- ② 利用し、又は提供する試料・情報の項目
- ③ 利用する者の範囲
- ④ 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称

なお、これら情報は次のホームページに掲載する。

小児における肺炎球菌感染症全国サーベイランス ホームページ

<http://pneumocatch.jp/index.html>

既存資料・情報を提供した場合、医療機関の研究者は、その提供に関する記録として、研究計画書及び同意文書又は口頭同意を受けたことを記録した診療記録を保管する。本研究における記録の保存期間は、研究終了後5年間とする (11. 記録の保存)

6 その他参考事項 (本題に関連した国内外の事情、文献等)

1. Pilishvili T et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. J Infect Dis 2010; 201:32-41.
2. Suga S, Chang B, Asada K, Akeda H, Nishi J, Okada K, Wakiguchi H, Maeda A, Oda M, Ishiwada N, Saitoh A, Oishi T, Hosoya M, Togashi T, Oishi K, Ihara T. Nationwide population-based surveillance of invasive pneumococcal disease in Japanese children: Effects of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. Vaccine. 2015; 33(45): 6054-60.
3. Reinert R, Jacobs MR, Kaplan SL. Pneumococcal disease caused by serotype 19A: review of the literature and implications for future vaccine development. Vaccine. 2010; 28(26):4249-59.
4. Camilli R, Daprai L, Cavrini F, Lombardo D, D'Ambrosio F, Del Grosso M, et al. Pneumococcal carriage in young children one year

after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Italy. PLoS One 2013;8(10):e76309.

5. Leeming JP et al, South-West Pneumococcus Study G. Diagnosis of invasive pneumococcal infection by serotype-specific urinary antigen detection. J Clin Microbiol 2005; 43:4972-6.

6. 武田伸江 他 小児下気道感染症の起炎菌診断における洗浄喀痰培養の有用性 日本小児科学会雑誌 1998年102巻9号 975-980 注意事項 1 1～5
は必ず記入すること

2 4 (5) に記載した審査対象となる書類は必ず添付すること

3 *は記入しない