

国内の小児における肺炎球菌莢膜血清型の疫学的検討

研究計画書

主任研究者 藤澤 隆夫

独立行政法人国立病院機構三重病院

作成日 : 2011年11月30日
版数 : 2.0版

目次

1. 背景.....	3
2. 目的.....	3
3. 評価項目.....	3
4. 研究の方法.....	4
5. 肺炎球菌莢膜血清型の同定.....	4
6. 研究の中止.....	6
7. 情報公開方法.....	6
8. 研究成果の発表.....	7
9. 調査期間.....	7
10. 研究全体の中止又は中断.....	7
11. 記録の保存.....	7
12. 試料の取り扱い.....	7
13. 測定・評価解析方法.....	7
14. 倫理的事項.....	7
15. 金銭の支払い.....	8
16. 研究組織.....	9

1. 背景

肺炎球菌は小児細菌感染症の原因菌のうち最も重要なもののひとつであり、髄膜炎、菌血症、肺炎、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（髄膜炎、菌血症など）を侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）と称し、2歳未満の小児で特に罹患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。

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。国内では肺炎球菌ワクチンとして23価多糖体ワクチン（23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: 以後 PPV23 と表記）であるニューモボックス[®]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月に、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であるプレベナー[®]（7-valent pneumococcal conjugate vaccine: 以後 PCV7 と表記）が、本邦唯一の小児用肺炎球菌ワクチンとして発売された。この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¹⁾、本邦でも今後IPDが減少していくことが期待されている。

しかしながら、PCV7導入から10年あまり経過した米国では、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、特に抗生物質耐性菌（PRSP など）が多いとされる19Aの流行が懸念されている²⁾。国内においても、IPDの肺炎球菌莢膜血清型の調査は地域を限定して行われており³⁾⁴⁾、これらの報告から、抗生物質耐性株の肺炎球菌が年々増加する傾向にある。これらのことから、IPDの肺炎球菌莢膜血清型がどのように変化するかを全国的にモニタリングすることは、ワクチンの効果を予想する上で重要となる。

2. 目的

本邦におけるPCV7導入後の肺炎球菌感染症患児から得られた肺炎球菌莢膜血清型の推移を調査する。

3. 評価項目

- 1) 肺炎球菌莢膜血清型
- 2) 薬剤感受性（肺炎球菌感染症患児からの分離菌のみ）

上記項目の調査解析により以下のデータが明らかになることが期待される。

- ・ PCV7導入後のIPDにおける肺炎球菌莢膜血清型推移
- ・ 肺炎球菌感染症患児からの分離菌の薬剤感受性（以下MICとする）
- ・ 本邦におけるbreakthrough infection, vaccine failureの疫学データ

4. 研究の方法

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、5.1 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) 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。

5) 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。

5. 肺炎球菌莢膜血清型の同定

5.1 登録基準

以下 1)、2)、3)のいずれかの疾患に罹患した患児のうち、条件に合う検体から肺炎球菌株が同定され、保存されていること。

1) 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ヵ月齢以上16歳未満

2) 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ヵ月齢以上5歳未満
- ③ 以下の方法⁵⁾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、アレベ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をい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。

3) 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ヵ月齢以上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。

5.2 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）

5.3 測定項目

測定機関は、医療機関から送付された菌株について次の項目を測定する。

- 1) MIC（PCG、CTX、EM、MEPM、LVFX の 5 剤）
- 2) 肺炎球菌莢膜血清型（血清型 1,2,3,4,5,6A,6B,6C,6D,7F,8,9N,9V,10A,11A,12F,14,15B,17F,18C,19A,19F,20,22F,23F,33F）

【設定根拠】

MIC に上げた抗生物質は、各系統で代表的な薬剤を選択した。

血清型の種類は、23 価肺炎球菌ワクチンとこれに含まれていない血清型 6A,6C,6D を選択した。

- ### 5.4 目標症例数 1000 例（内：肺炎 100 例、急性中耳炎 100 例とし計 200 例までを上限とする）

【設定根拠】

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）分担研究報告書（平成 19 年度～平成 21 年度）ワクチンの意義に関する研究の小児における侵襲性細菌感染症の全国サーベイランス調査結果から、国内では IPD は 1150 例程度発症していると推察されている。今回は、神谷班³⁾以外の都府県を対象に実施することから、年間 900 例程度、3 年間で 2700 例と推察され、その 3 分の 1 程度の登録を予測した。肺炎及び急性中耳炎については、登録満了次第終了とした。

6. 研究の中止

以下のいずれかに該当する被験者は本研究を中止する。

- 1) 被験者又は代諾者（保護者）が研究参加の撤回を申し出た場合
- 2) その他、研究者が研究を中止すべきと判断した場合
- 3) その他、主任研究者が研究を中止すべきと判断した場合

7. 情報公開方法

- 1) 研究事務局は調査進捗状況（回収された検体数）を研究専用 WEB サイト上にて毎月更新する。
- 2) 研究事務局は半年に 1 回程度のタイミングで、研究専用 WEB サイト上にて測定結果を公開・更新する。

8. 研究成果の発表

本研究の結果を公表する場合には、事前に主任研究者の承認を得るものとする。公表の方法は、協議のうえで決定する。

9. 調査期間

2012年1月から36ヶ月間（予定）

10. 研究全体の中止又は中断

本研究を中止する必要がある場合は、主任研究者は調査の中止を決定し、実施医療機関に通知する。

11. 記録の保存

本研究に関する資料は、研究終了後5年間は適切に保管する。

12. 試料の取り扱い

本研究で得られた試料は本研究の目的外での使用はしない。また本研究終了後は適切に破棄をする。

13. 測定・評価解析方法

13.1 測定方法

肺炎球菌莢膜血清型：肺炎球菌のMIC測定および莢膜膨化反応法により莢膜血清型を分析する。

13.2 評価解析方法

- 1) IPD および他の感染症の肺炎球菌莢膜血清型の分布とワクチン導入後の経年変化および地域差を評価
- 2) 菌株提供者の属性を用いた層別解析を行う。

14. 倫理的事項

14.1 代表医療機関における審査

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」（平成20年12月1日改正）を遵守して実施する。本研究計画が上記の指針に適合しているかなどの必要事項を審査するため、国立病院機構三重病院・倫理審査委員会の審査を受け、承認を得るものとする。

14.2 実施医療機関における審査

本研究の実施に先立ち、医療機関の倫理審査委員会又はこれに準ずる委員会もしくは外部の倫理審査委員会（以下、「倫理審査委員会」）にて臨床研究計画書の内容について

審査を受け、承認を得た後に実施する。

本研究は共同研究であり、代表医療機関に設置された倫理審査委員会に審査を依頼することが本研究の円滑な推進に特に必要と認められることから、実施医療機関は、国立病院機構三重病院に設置された倫理審査委員会に審査を依頼することができる。

14.3 研究計画書の遵守

研究者は、倫理審査委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、研究計画書からの逸脱又は変更を行わない。研究計画書からの逸脱又は変更をする際には事前に主任研究者に申し出る。但し、緊急回避の場合を除く。

14.4 本研究計画書の改定

主任研究者は、研究の適正性及び信頼性を確保するために研究計画書を変更した場合には、実施医療機関の長に速やかに文書にて報告する。

14.5 個人情報の保護

本研究では、菌株提供者の氏名、住所などの個人情報は収集しない。菌株提供者の同意や照会は、菌株提供者登録時に発行される登録 ID と医療機関名を用いて行われる。全ての関係者は個人情報保護のため最大限の努力を払う。医療機関、測定機関、研究事務局間の属性情報や検体情報のやりとりは、第三者を介さずに行う。

14.6 インフォームド・コンセントについて

1) 肺炎球菌莢膜血清型の測定におけるインフォームド・コンセントの考え方

肺炎球菌莢膜血清型の測定は、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り、「人体から採取された試料を用いない場合」の「既存資料等のみを用いる観察研究の場合」に該当することから、菌株提供者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない。ただし、研究者は、当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開する。【疫学研究に関する倫理指針 第3の1(2)②イ】

15. 金銭の支払い

本研究において菌株提供した登録者に協力費は支払わない。また、本研究に必要な費用(検体輸送及び測定費用等)は、ファイザー株式会社によって助成される。

16. 研究組織

16.1 研究顧問

独立行政法人国立病院機構三重病院院長 庵原 俊昭

16.2 主任研究者

独立行政法人国立病院機構三重病院 臨床研究部長 藤澤 隆夫

住所：〒514-0125 三重県津市大里窪田町 357

※研究計画書の内容の細目の調整及び研究中に起こった事態への対応についての多医療機関間の調整等の業務を行う。

16.3 研究者

本研究に賛同する全国の医療機関に属する医師

16.4 測定機関

三菱化学メディエンス株式会社

※医療機関より送付された菌株について MIC（PCG、CTX、EM、MEPM、LVFX の 5 剤）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

16.5 研究事務局

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 4-1-12

TEL：03-6228-4881

E-mail：info@pneumocatch.jp

略号・用語一覧

略名	英語名	日本語名
IPD	Invasive Pneumococcal Disease	侵襲性肺炎球菌感染症(本来無菌である部位から菌が分離される病態(髄膜炎、菌血症など))
PRSP	penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae	ペニシリン耐性肺炎球菌
PCV7	7-valent pneumococcal conjugate vaccine	7 価肺炎球菌結合型ワクチンであるプレベナー [®]
PPV23	23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine	肺炎球菌ワクチン、23 価多糖体ワクチンニューモバックス [®]
PCV10	10-valent pneumococcal conjugate vaccine	10 価肺炎球菌結合型ワクチン
PCV13	13-valent pneumococcal conjugate vaccine	13 価肺炎球菌結合型ワクチン
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
PCG	benzylpenicillin	ベンジルペニシリン (ペニシリン系)
CTX	cefotaxime	セフトタキシム (第三世代セフェム系)
EM	erythromycin	エリスロマイシン (マクロライド系)
MEPM	meropenem trihydrate	メロペネム三水和物 (カルバペネム系)
LVFX	levofloxacin	レボフロキサシン (ニューキノロン系)

関連文献

- 1) Pilshvili T et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *JID* 2010; 201: 32-41
- 2) Reinert RR et al. Pneumococcal disease caused by serotype 19A: Review of the literature and implications for future vaccine development
- 3) 神谷齊ら 厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 分担研究報告書(平成19年度～平成21年度) ワクチンの意義に関する研究、小児における侵襲性細菌感染症の全国サーベイランス調査
- 4) Chiba N et al. Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Epi Infect* 2010; 138:61-68
- 5) 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