

研究計画書

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

独立行政法人国立病院機構三重病院

藤澤隆夫

第 1.0 版 2019 年 10 月 10 日
第 1.1 版 2019 年 12 月 1 日
第 1.2 版 2020 年 1 月 16 日
第 2.0 版 2021 年 4 月 1 日
第 2.1 版 2022 年 11 月 9 日

略語および用語の定義一覧

略語	内容
IPD	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	ペニシリン耐性肺炎球菌
PCV7	7 価肺炎球菌結合型ワクチンであるプレベナー®
PPV23	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®
PCV13	13 価肺炎球菌結合型ワクチン
MIC	最小発育阻止濃度
UAD	尿中に排出された莢膜抗原から莢膜型を検出するアッセイ
PCG	ペニシリン
ABPC	アンピシリン
PIPC/TAZ	ピペラシリン/タゾバクタム
CTX	セフトキシム
CTR	セフトリアキソン
MEPM	メロペネム
IPM	イミペネム
PAPM	パニペネム
AMPC	アモキシシリン
CFDN	セフジニル
CDTR	セフジトレン
EM	エリスロマイシン
CAM	クラリスロマイシン
LVFX	レボフロキサシン
VCM	バンコマイシン

【目次】

1. 研究の背景	1
2. 研究の目的	1
2. 1 研究の目的	1
2. 2. 研究の種類、デザイン	2
3. 対象患者	2
3. 1. 登録基準	2
3. 2. 目標症例数および設定根拠	3
4. 研究の方法	3
4. 1. 調査方法	3
4. 2. 観察スケジュール	4
4. 3. 観察項目	4
4. 4. 評価項目	5
5. 統計解析方法	5
5. 1. 解析対象集団	5
5. 2. 統計解析方法	5
6. 研究期間	5
7. 実施計画書等の改訂	5
8. 研究の中止	5
9. 倫理的事項	5
10. 研究に関する費用、資金	7
10. 1. 患者の費用負担	7
10. 2. 研究資金	7
11. 研究に関する資料等の利用と保存	7
12. 研究成果の帰属と結果の公表	7
14. 文献リスト	9

1. 研究の背景

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。

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）。

2. 研究の目的

2. 1 研究の目的

- 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) 小児の肺炎球菌感染症に対する UAD の有用性を検討する。

2. 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

3. 1. 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）も対象とする。

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 ヶ月齢以上 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 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。

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 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。

3. 2. 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、今後は3年間で800例の登録を目標とする。

4. 研究の方法

4. 1. 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），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。

4. 2. 観察スケジュール

日程		治療前 (Day0)	治療後	追跡 (≤Day30)
測定項目	菌株情報	○		
	尿検体の 保存	○ (≤Day7)		
調査項目	患者背景 治療情報 転帰	○	○	○

4. 3. 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

- ・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）

4. 4. 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

5. 統計解析方法

5. 1. 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。

5. 2. 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。経時的変化は、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。

6. 研究期間

登録期間：3.5年間（施設長の研究実施に関する決定通知発行後 ～ 2023年4月30日）

総研究期間：4.5年間（施設長の研究実施に関する決定通知発行後 ～ 2024年3月31日）

7. 実施計画書等の改訂

実施計画書等の改訂は、共同研究代表者が改訂案を作成し、臨床研究倫理審査委員会の承認を得て施設長の決定通知発行後に行う。

8. 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

9. 倫理的事項

9. 1. 代表医療機関における審査

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成29年2月28日一部改正；以下

「指針」)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。

9. 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。

9. 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。

9. 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。

9. 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。菌株提供者の同定や照会は、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。登録 ID と菌株提供者の対応表については、医療機関において適切に管理する。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。

9. 6. インフォームド・コンセントについて

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）

10. 研究に関する費用、資金

10. 1. 患者の費用負担

本研究は保険診療下で実施した診療情報を収集するため、被験者がこの研究に参加することで新たに費用が発生することはない。

10. 2. 研究資金

本研究において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。

11. 研究に関する資料等の利用と保存

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。

研究終了後5年間は適切に保管し、研究終了後は適切に破棄をする。

12. 研究成果の帰属と結果の公表

共同研究の研究成果は共同研究代表者の所属する三重病院に帰属し、国内外の学会などの学術活動にて公表する予定である。当院の研究成果について国内外の学会などの公表する場合は、共同研究代表者の了承を得ることとする。

13. 研究組織

主任研究者

独立行政法人国立病院機構三重病院 院長 藤澤隆夫

住所：〒514-0125 三重県津市大里窪田町 357

電話番号：059-232-2531

* 研究計画の全般を管理する。

研究者

独立行政法人国立病院機構三重病院 臨床研究部 研究員 丸山貴也

独立行政法人国立病院機構三重病院 副院長 菅 秀

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医療機関

間の調整等の業務を行う。

本研究に賛同する全国の医療機関に属する医師

※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：

国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター 中野哲志

住所：〒162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1

※MLST 解析を実施し、データの評価を行う。

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：〒104-0042 東京都中央区入船 1-2-9 八丁堀 MF ビル 4 階

TEL：03-6228-4835

E-mail：info@pneumocatch.jp

1 4 . 文 献 リ ス ト

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