

10 研究終了後の試料取扱の方針

研究協力者の臨床情報は、本研究のためだけに用いさせていただきます。記載された「百日咳データ&アンケート用紙」は研究終了後、匿名化したまますみやかに破棄させていただきます。

11 費用負担に関する事項

この研究のための追加の費用負担はありません。なお、保険適用内で行われるべき診療（診察、検査、治療など）については、保険診療（3割負担）で行われます。

12 問い合わせ先

この研究に関して、お問い合わせがある場合は、下記までご連絡ください。

(1) 当研究：「成人における百日咳の把握」に関する研究全般について

住所：160-8582 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部小児科

電話：03-5363-3816 小児科医局

小児科担当者 小児科 助教 新庄正宜

(2) 百日咳に関するその他の研究について

住所：811-1394 福岡市南区屋形原 4 丁目 39-1 国立病院機構福岡病院

電話：092-565-5534（代表） 内線 703

小児科担当者 統括診療部長 岡田賢司

研究協力の同意書

慶應義塾大学

医学部長 殿

私は、「成人における百日咳の把握に関する研究」に関する研究について、説明文書を用いて説明を受け、研究の目的と方法、私が協力して行う次の研究協力事項とその危険性について理解し、研究協力を同意します。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でレを付けて下さい。）

- 1 研究目的
- 2 研究協力の任意性と撤回の自由
- 3 研究方法・研究協力事項
- 4 研究協力者にもたらされる利益および不利益
- 5 個人情報の保護
- 6 研究計画書等の開示
- 7 協力者への結果の開示
- 8 研究成果の公表
- 9 研究から生じる知的財産権の帰属
- 10 研究終了後の試料取扱の方針
- 11 費用負担に関する事項
- 12 問い合わせ先

西暦20 年 月 日（同意日）

（本人署名または捺印） _____

（代諾者署名または捺印） _____

（代諾者署名または捺印：本人が未成年の場合に必要）

（代諾者が署名した場合は、本人との関係） _____

住所 _____

電話 _____

研究実施責任者 慶應義塾大学医学部小児科助教 新庄 正宜

説明医師（ _____ ）

説明年月日（西暦20 年 月 日）

(厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症 研究事業)

成人感染が問題となりつつある小児感染症への対応に関する研究

第2期にDTをDPTワクチンとする為の研究

「成人における百日咳の把握に関する研究」に対するご協力をお願い

研究実施責任者(慶應):小児科学教室 新庄正宜

厚生労働省科学研究実施責任者:国立成育医療センター総長 加藤達夫

厚生労働省科学研究分担者:国立病院機構福岡病院 副院長 岡田賢司

国立感染症研究所細菌第二部 荒川宜親

1 研究目的

これまで、年長児や成人の百日咳は「軽症」とされ、重要視されてきませんでした。また、成人の百日咳は、あなたのように、「長引く咳」などから疑って、検査をして始めて診断がつくことがしばしばです。

現在、三種混合DPT(ジフテリア・百日咳・破傷風混合)ワクチンの第二期(通常11-12歳)は、DT(ジフテリア・破傷風混合)のみで行われています。しかし、年長児、成人の百日咳の増加や、周囲への感染性から、彼らへの百日咳の予防が大切であることが注目されてきました。

この研究では、第二期のDPT化の重要性を示すため、まずは成人(以下、中学卒業以降を指します)百日咳の病態を明らかにすることを目的としています。この研究の成果は、成人百日咳の予防、治療の向上に役立てられます。

なお、この研究は、厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症 研究事業)成人感染が問題となりつつある小児感染症への対応に関する研究 第2期にDTをDPTワクチンとする為の研究(研究実施責任者:国立成育医療センター総長 加藤達夫 研究分担者:国立病院機構福岡病院 副院長 岡田賢司 国立感染症研究所細菌第二部 荒川宜親)の一部です。

2 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究への協力はあなたの自由意思で決めて下さい。強制では全くありません。同意しなくても、あなたが不利益を受けることなく最善の医療を提供いたします。

また一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができます。その場合、解析結果は廃棄され、それ以降は研究のために用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時点ですでに研究結果が論文などで公表されていた場合、あるいは個人情報明らかにする可能性がない場合には、研究結果を廃棄できないことがあります。

3 研究方法・研究協力事項

百日咳と診断された患者さんの臨床情報（患者さんからのアンケート、および担当の先生からのデータ）の提供をお願いしています。2ページのアンケートのご協力に、10～15分程度のお時間をいただきます。この結果をもとに、成人百日咳の把握を行います。この文書の内容をよく御理解いただいた上で研究協力にご同意いただける場合には、「研究協力の同意書」にご署名をお願いします。

4 研究協力者にもたらされる利益および不利益

アンケートにお答えいただくお手間と、10～15分程度のお時間をいただきます。また、あなたの診療に必要な情報は個人情報保護に十分配慮しながら使用させていただきます。

5 個人情報の保護

臨床情報や検査結果は個人情報（プライバシー）であり、厳重に保護され、他人には決して漏らしません。あなたの臨床情報やアンケートの内容から、住所、氏名、生年月日、カルテ番号など個人を特定できる情報が削除され、代わりに新しく番号や符号をつけて、だれの臨床情報かがわからないように郵送されます（匿名化）。また、研究が終了した際には、記載された「百日咳データ&アンケート用紙」を破棄します。

6 研究計画書等の開示

希望により、ご本人（未成年の場合には代諾者）が、この研究に関する資料を入手または閲覧することが可能です。その際には、12.問い合わせ先にご連絡ください。

7 協力者への結果の開示

希望により、ご本人（未成年の場合には代諾者）が、この研究に関する集計結果を入手または閲覧することが可能です。その際には、12.問い合わせ先にご連絡ください。

8 研究成果の公表

あなたのご協力によって得られた研究の成果は、ご本人やご家族の氏名などが明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公表されることがあります。

9 研究から生じる知的財産権の帰属

解析研究の結果として知的財産権（特許権など）が生じる可能性があります。その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関および研究遂行者などに属し、あなた（または研究協力者および代諾者）には権利がないことをあらかじめご了承ください。

10 研究終了後の試料取扱の方針

研究協力者の臨床情報は、本研究のためだけに用いさせていただきます。記載された「百日咳データ&アンケート用紙」は研究終了後、匿名化したまますみやかに破棄させていただきます。

11 費用負担に関する事項

この研究のための追加の費用負担はありません。なお、保険適用内で行われるべき診療（診察、検査、治療など）については、保険診療（3割負担）で行われます。

12 問い合わせ先

この研究に関して、お問い合わせがある場合は、下記までご連絡ください。

(1) 当研究：「成人における百日咳の把握」に関する研究全般について

住所：160-8582 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部小児科

電話：03-5363-3816 小児科医局

小児科担当者 小児科 助教 新庄正宜

(2) 百日咳に関するその他の研究について

住所：811-1394 福岡市南区屋形原 4 丁目 39-1 国立病院機構福岡病院

電話：092-565-5534（代表） 内線 703

小児科担当者 統括診療部長 岡田賢司

研究協力の同意書

慶應義塾大学

医 学 部 長 殿

私は、「成人における百日咳の把握に関する研究」に関する研究について、説明文書を用いて説明を受け、研究の目的と方法、私が協力して行う次の研究協力事項とその危険性について理解し、研究協力の同意します。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でレを付けて下さい。）

- 1 研究目的
- 2 研究協力の任意性と撤回の自由
- 3 研究方法・研究協力事項
- 4 研究協力者にもたらされる利益および不利益
- 5 個人情報の保護
- 6 研究計画書等の開示
- 7 協力者への結果の開示
- 8 研究成果の公表
- 9 研究から生じる知的財産権の帰属
- 10 研究終了後の試料取扱の方針
- 11 費用負担に関する事項
- 12 問い合わせ先

西暦 20 年 月 日 (同意日)

(本人署名または捺印) _____

(代諾者署名または捺印) _____

(代諾者署名または捺印：本人が未成年の場合に必要)

(代諾者が署名した場合は、本人との関係) _____

住所 _____

電話 _____

研究実施責任者 慶應義塾大学医学部小児科助教 新庄 正宜

説明医師 ()

説明年月日 (西暦 20 年 月 日)

(厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症 研究事業)

成人感染が問題となりつつある小児感染症への対応に関する研究

第2期にDTをDPTワクチンとする為の研究

「成人における百日咳の把握に関する研究」に対するご協力のお願い

研究実施責任者(慶應):小児科学教室 新庄正宜
厚生労働省科学研究実施責任者:国立成育医療センター総長 加藤達夫
厚生労働省科学研究分担者:国立病院機構福岡病院 副院長 岡田賢司
国立感染症研究所細菌第二部 荒川宜親

1 研究目的

これまで、年長児や成人の百日咳は「軽症」とされ、重要視されてきませんでした。また、成人の百日咳は、あなたのように、「長引く咳」などから疑って、検査をして始めて診断がつくことがしばしばです。

現在、三種混合DPT(ジフテリア・百日咳・破傷風混合)ワクチンの第二期(通常11-12歳)は、DT(ジフテリア・破傷風混合)のみで行われています。しかし、年長児、成人の百日咳の増加や、周囲への感染性から、彼らへの百日咳の予防が大切であることが注目されてきました。

この研究では、第二期のDPT化の重要性を示すため、まずは成人(以下、中学卒業以降を指します)百日咳の病態を明らかにすることを目的としています。この研究の成果は、成人百日咳の予防、治療の向上に役立てられます。

なお、この研究は、厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症 研究事業)成人感染が問題となりつつある小児感染症への対応に関する研究 第2期にDTをDPTワクチンとする為の研究(研究実施責任者:国立成育医療センター総長 加藤達夫 研究分担者:国立病院機構福岡病院 副院長 岡田賢司 国立感染症研究所細菌第二部 荒川宜親)の一部です。

2 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究への協力はあなたの自由意思で決めて下さい。強制では全くありません。同意しなくても、あなたが不利益を受けることなく最善の医療を提供いたします。

また一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができます。その場合、解析結果は廃棄され、それ以降は研究のために用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時点ですでに研究結果が論文などで公表されていた場合、あるいは個人情報明らかにする可能性がない場合には、研究結果を廃棄できないことがあります。

3 研究方法・研究協力事項

百日咳と診断された患者さんの臨床情報（患者さんからのアンケート、および担当の先生からのデータ）の提供をお願いしています。2ページのアンケートのご協力に、10～15分程度のお時間をいただきます。この結果をもとに、成人百日咳の把握を行います。この文書の内容をよく御理解いただいた上で研究協力にご同意いただける場合には、「研究協力の同意書」にご署名をお願いします。

4 研究協力者にもたらされる利益および不利益

アンケートにお答えいただくお手間と、10～15分程度のお時間をいただきます。また、あなたの診療に必要な情報は個人情報保護に十分配慮しながら使用させていただきます。

5 個人情報の保護

臨床情報や検査結果は個人情報（プライバシー）であり、厳重に保護され、他人には決して漏らしません。あなたの臨床情報やアンケートの内容から、住所、氏名、生年月日、カルテ番号など個人を特定できる情報が削除され、代わりに新しく番号や符号をつけて、だれの臨床情報かがわからないように郵送されます（匿名化）。また、研究が終了した際には、記載された「百日咳データ&アンケート用紙」を破棄します。

6 研究計画書等の開示

希望により、ご本人（未成年の場合には代諾者）が、この研究に関する資料を入手または閲覧することが可能です。その際には、12.問い合わせ先にご連絡ください。

7 協力者への結果の開示

希望により、ご本人（未成年の場合には代諾者）が、この研究に関する集計結果を入手または閲覧することが可能です。その際には、12.問い合わせ先にご連絡ください。

8 研究成果の公表

あなたのご協力によって得られた研究の成果は、ご本人やご家族の氏名などが明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公表されることがあります。

9 研究から生じる知的財産権の帰属

解析研究の結果として知的財産権（特許権など）が生じる可能性があります。その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関および研究遂行者などに属し、あなた（または研究協力者および代諾者）には権利がないことをあらかじめご了承ください。

10 研究終了後の試料取扱の方針

研究協力者の臨床情報は、本研究のためだけに用いさせていただきます。記載された「百日咳データ&アンケート用紙」は研究終了後、匿名化したまますみやかに破棄させていただきます。

11 費用負担に関する事項

この研究のための追加の費用負担はありません。なお、保険適用内で行われるべき診療（診察、検査、治療など）については、保険診療（3割負担）で行われます。

12 問い合わせ先

この研究に関して、お問い合わせがある場合は、下記までご連絡ください。

(1) 当研究：「成人における百日咳の把握」に関する研究全般について

住所：160-8582 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部小児科

電話：03-5363-3816 小児科医局

小児科担当者 小児科 助教 新庄正宜

(2) 百日咳に関するその他の研究について

住所：811-1394 福岡市南区屋形原 4 丁目 39-1 国立病院機構福岡病院

電話：092-565-5534（代表） 内線 703

小児科担当者 統括診療部長 岡田賢司

研究協力の同意書

慶應義塾大学

医学部長 殿

私は、「成人における百日咳の把握に関する研究」に関する研究について、説明文書を用いて説明を受け、研究の目的と方法、私が協力して行う次の研究協力事項とその危険性について理解し、研究協力に同意します。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でレを付けて下さい。）

- 1 研究目的
- 2 研究協力の任意性と撤回の自由
- 3 研究方法・研究協力事項
- 4 研究協力者にもたらされる利益および不利益
- 5 個人情報の保護
- 6 研究計画書等の開示
- 7 協力者への結果の開示
- 8 研究成果の公表
- 9 研究から生じる知的財産権の帰属
- 10 研究終了後の試料取扱の方針
- 11 費用負担に関する事項
- 12 問い合わせ先

西暦20 年 月 日（同意日）

（本人署名または捺印） _____

（代諾者署名または捺印） _____

（代諾者署名または捺印：本人が未成年の場合に必要）

（代諾者が署名した場合は、本人との関係） _____

住所 _____

電話 _____

研究実施責任者 慶應義塾大学医学部小児科助教 新庄 正宜

説明医師（ _____ ）

説明年月日（西暦20 年 月 日）

倫理審査結果通知書

平成22年1月26日

小児科
新庄 正宣様

医学部倫理委員会

委員長 大前 和幸



過日ご提出されました倫理審査申請についての審査の結果、下記のとおり判定されましたので、お知らせいたします。

記

受付番号： 2009-222
課題名： 成人における百日咳の把握に関する研究
承認日： 平成22年1月25日
判定： 承認
勧告または理由： 審査の結果、承認いたしました。

* 裏面の注意書きをお読みください。

以上

(注意事項)

1. 介入研究については、承認後は、可能な限り1例目の開始までに、厚生労働省のUMIN等の臨床試験登録システムに登録すること。また登録が済んだら倫理委員会委員長宛に文書で報告のこと。

(IRB連絡先)

- ◆ 組織名：慶應義塾大学医学部倫理委員会
 - ◆ 英文表記：(KEIO UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE AN ETHICAL COMMITTEE)
 - ◆ e-mail：med-rinri-jimu@adst.keio.ac.jp
 - ◆ 住所・電話：新宿区信濃町35番地・03-5363-3611（直通）
2. 同意書作成時は4枚複写（患者用、カルテ添付用、個人情報管理者用、事務局用）とし、大学事務局用は倫理委員会（庶務課）に提出すること。
 3. 同意書取得が困難等の理由で同意書を必ずしも取得しなくてもよいことが、倫理指針（臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針）に則って倫理委員会で承認された研究では、被験者が試料・資料の利用を拒否できる手段を確保すること。
 4. 研究の進捗状況および同意書の管理状況を報告させることがある。
 5. 研究が終了した際は、その旨、倫理委員会委員長宛に文書で報告のこと。
 6. 承認された課題については、申請者（実施責任者）氏名ならびに課題名が倫理委員会ホームページに公開される。

(2009年4月1日版)

倫理審査申請書

(初)平成21年12月21日

(改)平成22年1月14日

慶應義塾大学医学部倫理委員会

委員長 殿

部門長 所 属 小児科

職 名 教授

氏 名 高橋 孝雄 印

申請者 (実施責任者)

職 名 助教

氏 名 新庄 正宜 印

連絡先 -0835

*受付番号 ー 号

- 1 審査対象 基礎研究計画 臨床研究計画 (介入型) 臨床研究計画 (非介入型)
 医療計画 その他 ()
 高度医療申請 有 ・ 無

2 課題名 成人における百日咳の把握に関する研究

3 研究組織

分担者

氏 名 所 属 職 名

個人情報管理者

氏 名 所 属 職 名

共同研究機関と担当者 (多施設共同研究の場合は研究組織名と代表者)

「厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症 研究事業)・成人感染が問題となりつつある小児感染症への対応に関する研究」班における、

研究代表者 国立成育医療センター 加藤達夫総長

研究分担者 国立病院機構福岡病院 岡田賢司

研究分担者 国立感染症研究所 荒川宜親

研究協力者 国立感染症研究所 蒲地一成

4 計画の概要

4.1. 目的と方法

a. 臨床研究の目的と意義

近年、年長児、成人の百日咳が増加し、周囲への感染性も問題となっていることから、彼らへの百日咳の予防が大切であることが注目されている。この研究では、第二期のDPT化の重要性を示すため、まずは成人（以下、中学卒業以降を指す）の百日咳の病態を明らかにすることを目的とする。この研究の成果は、成人百日咳の予防、治療の向上に役立てられる。

b. 方法

百日咳の疑われる成人、すなわち特徴的な咳（連続性咳、吸気笛声）、あるいは14日以上咳（発作性、咳き込み嘔吐）を認めた患者で、①細菌学的（PCRあるいは培養）、あるいは②血清学的に百日咳と診断された場合、「百日咳データ&アンケート用紙」（添付資料）を用いて、個々の臨床データを集積する。この情報に基づき、症状・所見・データを集計し、成人百日咳の特徴を知る。

4.2 研究協力者の人数

2009年度末～2011年度の2年間で、協力研究機関の百日咳患者200名以上を目標とする。成人百日咳の症状や所見を把握するためには患者数が多いほどよいが、現実的には各医療機関年間5例（2年で10例）程度と推察されることから、「厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症 研究事業）・成人感染が問題となりつつある小児感染症への対応に関する研究」班のメンバーである岡田医師、蒲地医師の報告（<http://idsc.nih.go.jp/iasr/29/337/dj3377.html>（172例）・Kamachi K, *et al*: J Clin Microbiol 44(5): 1899-1902, 2006（112例））の症例数を加味し、今回は200例以上を目標とした。

4.3 実施期間

臨床データの集積については、2010年3月1日から、2012年2月29日まで。症例数や研究の準備等によっては、期間を短縮することもある。

4.4 実施場所

各協力医療機関

協力医療機関名（増減する可能性がある）

栃木県：済生会宇都宮病院、足利赤十字病院 佐野厚生病院

埼玉県：埼玉市立病院、埼玉社会保険病院、

東京都：東京医療センター、済生会中央病院、北里研究所病院、永寿総合病院、

立川共済病院、日野市立病院
神奈川県：川崎市立病院、川崎市立井田病院、日本鋼管病院、けいゆう病院
クリニック：河合クリニック、松原内科医院、秋田医院、あざがみ小児クリニック、
浅村こどもクリニック、ひまわりこどもクリニック

5 研究協力者の選定・依頼と協力の詳細

5.1 選定基準 (13.4 に詳述する場合は概要を記載)

百日咳の疑われる成人、すなわち特徴的な咳（連続性咳、吸気笛声）、あるいは14日以上の咳（発作性、咳き込み嘔吐）を認め、下記(1)～(6)のいずれかを満たし（百日咳診断基準 岡田ら、2008 Ver2）、本研究への参加の同意の得られた患者から選定する。

(1)百日咳菌培養陽性

(2)百日咳菌遺伝子解析陽性

(3)凝集素価の対血清（ペア血清）

流行株（山口株）・ワクチン株（東浜株）いずれかで4倍以上の上昇
（初回と2回目を比較して、4倍以上の上昇）

(4)凝集素価高値

DPT ワクチン未接種者（接種歴不明者を除く）では
流行株（山口株）・ワクチン株（東浜株）いずれか40倍以上

(5)抗PT抗体の対血清（ペア血清）

2倍以上の上昇（初回と2回目を比較して、2倍以上の上昇）

(6)抗PT抗体高値

DPT ワクチン未接種者では 1 EU/ml 以上

DPT ワクチン既接種者・接種歴不明者では 94 EU/ml 以上

上記の診断基準については適宜修正を加えることがある。

5.2 依頼方法

「協力医療機関の先生方へのお願い・説明書」（添付資料）を用いて、協力研究施設に研究を依頼する。協力研究施設は、それぞれの協力研究施設に通院中あるいは入院中の患者のうち、計画の対象者に、協力研究施設担当医から「患者さんへのお願い・説明書」（添付資料）を用いて適切な説明を行っていただくようお願いする。なお、20歳未満（中学卒業以降）については、本人および代諾者から同意をいただく。

5.3 協力の詳細

研究協力者（対象となる患者）はすべて協力研究施設の患者であるため、慶應義塾大学医学部には存在しない。

6 計画が準拠する倫理ガイドライン

- 「ヘルシンキ宣言」、および、
- ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
 - 臨床研究に関する倫理指針
 - 疫学研究に関する倫理指針
 - その他（）

7 研究協力者への危険性とそれへの対処方法、協力者の利益、および社会的な危険性と利益の予測

対象者は百日咳を疑われるため、保険診療内で適切な治療を受ける。そのため、本研究（アンケート）を実施するために患者に発生する危険や不利益は、アンケートに答えていただく手間と時間（10～15分程度を想定）以外には無い。協力研究施設での診療は保険診療の中で行われるが、アンケートの郵送費については対象者は負担しない。

8 個人情報保護の方法（匿名化の方法、発表の際の配慮等、とくに検体等を学外に移動する場合の配慮） ヘルシンキ宣言を遵守し、プライバシー等の個人の人権が侵害されないように行う。

「百日咳データ&アンケート用紙」（添付資料）のデータについて、協力医療機関の主治医から得た臨床情報は、個人識別情報を含まない新たな症例番号（通し番号）によって、協力医療機関において連結可能な匿名化を行う（「百日咳データ&アンケート用紙」の1枚目が連結表となり、連結表は各協力医療機関で管理され、2枚目以降が慶應義塾大学医学部に送付される）。慶應義塾大学医学部へはその「通し番号」のみでアンケート&データ用紙が送付されるため、当方で個人を特定することはできない。研究の過程では、臨床情報および試料は「通し番号」だけで扱い、試料等提供者個人を特定しない。すなわち、慶應義塾大学医学部では連結不可能匿名化される。研究が終了した時点で、記入された「百日咳データ&アンケート用紙」は匿名化したまま破棄する。

9 研究協力者に理解を求め同意を得る方法（説明書および同意書を添付）

「協力医療機関の先生方へのお願い・説明書」（添付資料）を用いて、協力研究施設に研究を依頼する。協力研究施設は、それぞれの協力研究施設に通院中あるいは入院中の患者のうち、計画の対象者に、協力研究施設担当医から「患者さんへのお願い・説明書」（添付資料）を用いて適切な説明を行っていただくようお願いする。

9.1 インフォームド・コンセントを受けられない協力者（未成年等）が必要な場合の理由

本研究の対象者は中学校卒業以上である。中学校卒業以降20歳未満の対象者については本人および代諾者の両者からインフォームド・コンセントを受け、本研究への協力を依頼する。

9.2 研究実施前に提供された試料等を使用する場合の同意の有無、内容、提供時期、関連指針への適合性

該当せず

9.3 他の研究実施機関から試料等の提供を受ける場合のインフォームド・コンセント

「百日咳データ&アンケート用紙」(添付資料)を本研究に用いて解析すること、個人識別情報を含まない新たな症例番号(通し番号)によって、連結可能な匿名化を行い慶應義塾大学医学部へ送付されることを、「協力医療機関の先生方へのお願い・説明書」(添付資料)および「患者さんへのお願い・説明書」(添付資料)で説明し、本研究への参加の同意の得られた医療機関および患者から選定する。

10 研究資金の調達方法

厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症 研究事業)、「成人感染が問題となりつつある小児感染症への対応に関する研究」から調達される。

混合診療の可能性 なし

11 研究終了後の試料等の扱い

11.1 試料等の廃棄方法、匿名化の方法

「百日咳データ&アンケート用紙」(添付資料)を廃棄する場合には、ヘルシンキ宣言を遵守し、プライバシー等の個人の人権が侵害されないよう、研究が終了した時点で、連結不可能匿名化したまま破棄する。「百日咳データ&アンケート用紙」の1枚目にあたる連結表(協力研究施設管理)についても、協力研究施設が研究終了日に破棄するよう、その1枚目に明記する。

11.2 試料等の保存の必要性、保存の方法、匿名化の方法

「百日咳データ&アンケート用紙」(添付資料)の保存の必要はない。これを廃棄する場合には、ヘルシンキ宣言を遵守し、プライバシー等の個人の人権が侵害されないよう、研究が終了した時点で、匿名化したまま破棄する。

11.3 ヒト細胞・遺伝子・組織バンクに試料等を提供する場合のバンク名、匿名化の方法

該当せず

M R

1 研究分担者：庵原俊昭、研究協力者：中野貴司、菅 秀、二井立恵、伊佐地真知子、加藤 孝、落合 仁、渡辺正博らは、

「MR ワクチン 3 期・4 期接種の免疫原性・安全性および麻疹風疹移行抗体の検討」を行った。

研究要旨

MR ワクチン 3 期接種、4 期接種の有用性および今後の麻疹風疹対策を明らかにするために、3 期接種者 75 人、4 期接種者 37 人を対象に EIA 法を用いて MR ワクチンの免疫原性を、2 期接種者 164 人、3 期接種者 91 人、4 期接種者 36 人を対象に自己記述法で安全性を、80 人の妊婦を対象に EIA 法にて妊婦の麻疹風疹血清疫学と移行抗体について検討した。3 期群、4 期群の接種前麻疹・風疹抗体価は、ともに妊婦群と比べて低値であったが、MR ワクチン補足接種により麻疹・風疹抗体価は有意に上昇し、妊婦群とほぼ同レベルになること、MR ワクチン補足接種の副反応率が低いことが確認された。また、麻疹・風疹抗体は母体よりも濃縮して児に移行しているが、移行抗体の半減期から麻疹風疹ともに生後 10.5 ヶ月で全員が抗体陰性になることが予測された。以上の結果から、3 期、4 期補足接種は本邦の麻疹風疹対策に有効な対策であること、今後の麻疹風疹流行時には乳児への MR ワクチン早期接種が必要であることが示された。

A.研究目的

西太平洋地域(WPRO)に属する本邦は、2012 年までに麻疹排除を目指しており、そのためには麻疹の集団免疫率である 90~95%を上回る高い接種率で 2 回麻疹ウイルスを含むワクチン（本邦では麻疹風疹混合(MR)ワクチン）を接種する必要がある。本邦では麻疹排除を目指し、2006 年から MR ワクチンを 1 歳時(1 期)と小学校就学 1 年前(2 期)の 2 回接種することになった。また、2008 年の高校生や大学生の麻疹流行を受け、2009 年から 5 年間は中学校 1 年生(3 期)と高校 3 年生世代(4 期)に MR ワクチンの補足接種が行われている。なお、風疹の集団免疫率は 80~85%であるの

で、麻疹排除を目指して高い接種率で MR ワクチン 2 回接種が行われると、麻疹排除と同時に風疹排除も期待される。

効果的に麻疹排除を目指すためには、MR ワクチン接種による免疫反応を確認する必要があり、また接種率を高めるためには安全性を確認する必要がある。また、麻疹流行時に適切な流行阻止対策を図るためには、乳児の血清疫学調査が必要である。本研究では、これらの問題点を明らかにするために、MR ワクチン接種による免疫原性および安全性を検討するとともに、麻疹風疹抗体の児への移行について検討を行った。

B.研究方法

(1) MR ワクチン 3 期・4 期接種の免疫原性の検討

対象は家族および本人の同意を得た後に、MR ワクチン接種前、接種 4 週後の血清を採取した 3 期接種者 75 人、4 期接種者 37 人である。血清抗体価は酵素免疫法(EIA)にて、添付文書にしたがって測定した。血清抗体価は 2 を底とする対数に変換すると正規分布するので、対数変換後平均抗体価 (2^n) 等を算出し、統計学的検討をおこなった。

(2) MR ワクチン 2 期・3 期・4 期接種の安全性の検討

対象は家族および本人の同意を得た後に、MR ワクチン接種後 28 日間の健康観察を行った 2 期接種者 164 人、3 期接種者 91 人、4 期接種者 36 人である。調査項目は、局所の発赤腫脹、発熱、発疹などである。

(3)麻疹風疹移行抗体の検討

対象は 18 歳から 40 歳までの 80 人の妊婦で、本人の同意を得た後に臍帯血と産褥期の血清を採取し、EIA 法にて麻疹および風疹抗体価を測定した。

4)統計学的検討

統計学的検討は、Student's t 検定およびマンホイットニ検定を用いて行った。

C.研究結果

(1) MR ワクチン 3 期・4 期接種の免疫原性の検討

3 期接種者の MR ワクチン接種前抗体価は、麻疹 2.30 ± 1.54 EIA 価 (2^n)、風疹 2.04 ± 1.32 EIA 価 (2^n) であり、接種後の抗体価は麻疹 4.73 ± 1.01 EIA 価 (2^n)、風疹 3.32 ± 1.11 EIA 価といずれも有意に上昇

した(いずれも $P<0.0001$ 、表1)。4期接種者においても、麻疹では接種前 2.92 ± 1.41 EIA 価(2ⁿ)から接種後 4.30 ± 1.15 EIA 価(2ⁿ)へと、風疹では接種前 2.12 ± 1.54 EIA 価から接種後 2.92 ± 1.10 EIA 価へといずれも有意に上昇し(麻疹 $P<0.0001$ 、風疹 $P=0.01281$)、MRワクチン3期接種、4期接種の効果的な免疫原性が認められた。

次に、3期・4期の接種前および接種後の麻疹と風疹抗体価を比較した(表2)。接種前の抗体価は、麻疹では3期よりも4期の方が有意に高値であったが、風疹では3期と4期との間に有意な差を認めなかった。一方、接種後は、麻疹・風疹ともに3期の方が4期よりも抗体価が高い傾向が認められた。

3期・4期の麻疹および風疹の抗体増加率について検討を行った。麻疹では3期群の増加率 8.43 ± 9.67 倍に対し、4期群 3.30 ± 2.89 倍と3期群の方が有意に高率であった($P=0.01491$ 、表3)。一方、風疹においては3期群の増加率 3.31 ± 3.25 倍に対し4期群の増加率 2.00 ± 1.33 倍と、3期群の方が高かったが、統計学的有意差を認めなかった($P=0.31923$)。

(2) MRワクチン2期・3期・4期接種の安全性の検討

接種後28日間の観察で認めた全身反応では、発熱率は2期24人(14.6%)、3期12人(13.2%)、4期2人(5.6%)であり、4期と比べ2期、3期の発熱率は高かったが、ウイルスの増殖時期に一致する8~14日の発熱率は2期7人(4.3%)、3期4人(4.4%)、4期1人(2.8%)と差を認めなかった(表4)。発疹出現率は2期3.7%、3期1.1%、4期2.8%であり、ウイルスの増殖時期に一致する8~14日の発疹の出現者は2期、3期、4期併せて1人のみであった。

注射局所の反応では、発赤を2期10人(6.1%)、3期1人(1.1%)、4期1人(2.8%)の合計12人に認め、10人は接種後24時間以内に発赤が出現していた(表5)。局所の腫脹の頻度は、2期9人(5.5%)、3期1人(1.1%)、4期1人(2.8%)の合計11人に認め、10人は接種後24時間以内に出現していた。

(3)麻疹風疹移行抗体の検討

麻疹および風疹EIA抗体の陽性を ≥ 2.0 EIA 価としたとき、母体の麻疹抗体陽性は98.8%、風疹抗体陽性率は97.5%であった。妊婦の麻疹および風疹の平均抗

体価は、それぞれ 4.22 ± 1.48 EIA 価(2ⁿ)、 4.04 ± 1.53 EIA 価(2ⁿ)であったが、臍帯血の麻疹および風疹抗体価は、それぞれ 4.74 ± 1.47 EIA 価(2ⁿ)、 4.63 ± 1.59 EIA 価(2ⁿ)と有意に上昇していた(それぞれ $P=0.02783$ 、 $P=0.01729$ 、表6)。上昇率は、麻疹1.43倍、風疹1.51倍であった。

麻疹移行抗体の半減期は1.5ヶ月であり、この数値を当てはめて移行抗体の分布から推定される抗体陽性率は、生後6ヶ月では麻疹48.8%、風疹42.5%であり、生後10.5ヶ月では麻疹、風疹とも全例陰性であった(図1)。

D.考察

本邦において麻疹排除を目指すには、麻疹の集団免疫率である90~95%を上回る高い接種率でMRワクチンの2回接種が必要である。しかし、高い接種率が得られても効果的な集団免疫率を維持するためには、効果的なブースター効果が得られる時期に接種する必要がある。

今回18歳~40歳の妊婦の麻疹・風疹抗体価を測定し、3期・4期接種者と比較したが、3期および4期接種者のMRワクチン接種前平均抗体価は、麻疹・風疹ともに妊婦の平均抗体価よりも、麻疹では3期1/3.8、4期1/2.5であり、風疹では3期1/4、風疹1/3.8といずれも有意に低値であった。この結果から、補足接種により抗体価を上昇させないと、現在の3期・4期接種世代は、成人になったときに麻疹や風疹が流行すると発症するリスクが高いと推察された。

次に追加接種の検討では、麻疹、風疹ともに3期でも4期でも効果的なブースター効果が認められ、接種後の抗体価は妊婦群の抗体価と同等であり、また、ワクチン接種による副反応の頻度も2期に比べて3期、4期は低率であった。以上の結果から、現行のMRワクチン補足接種は、本邦の麻疹風疹対策上効果的な施策であることが示された。

3年前の調査では、思春期群の麻疹抗体価は3期接種群と同等であるのに対し、風疹抗体価では思春期群は3期接種群よりも有意に高値であることを示したが、今回の調査では、思春期群に近い4期接種群の風疹抗体価は、3期接種群と同等であり、妊婦群よりも低値であった。現在の4期接種世代は、多くは1歳時に麻

疹ワクチンと風疹ワクチンを受け、自然感染を受けていない世代である。ワクチンで獲得した抗体価は自然感染で得られる抗体価よりも低値であるので、今回の結果は1歳時にワクチンを受けた効果の反映であることが示唆された。また、今回の結果から、18歳未満の人達はMRワクチン追加接種が必要な世代であることが再確認された。

今回の検討では、3期群の方が4期群よりも抗体反応が良好であった。一般に免疫反応は年齢が高くなるにつれ低下することが示されており、麻疹や風疹においても、2期接種群や3期接種群の方が思春期群よりも接種前の抗体価が高いレベルでもブースター効果がみとめられることが示されている。今回の結果でも麻疹では、3期群の方が4期群よりも抗体反応が良好であった。以上の結果から、抗体反応の面から考えると、MRワクチンの追加接種は3期以前の方が適切と考えられた。

今回、新生児への麻疹・風疹の移行抗体を検討したが、以前の報告と同様に麻疹では1.43倍に、風疹では1.51倍に濃縮して移行していた。児に移行した抗体は、半減期1.5ヶ月のペースで漸減する。この半減期を用いて1歳未満児の抗体陽性率を推定すると、生後6ヶ月では麻疹48.8%、風疹42.5%であり、生後10.5ヶ月では麻疹、風疹とも全例陰性であった。この結果から、今後、麻疹・風疹の流行がおこると、6ヶ月以降の乳児が発症するリスクが高く、流行がおこったときは、乳児へのMRワクチン早期接種を考慮すべきと思われた。

E. 結論

3期群、4期群の接種前麻疹風疹抗体価は、妊婦群と比べて低値であったが、MRワクチン補足接種により麻疹風疹ともに、血清抗体価は妊婦群とほぼ同じレベルに上昇し、同時に安全性も確認され、MRワクチンの3期・4期補足接種の有用性が示された。なお、移行抗体のレベルから今後、麻疹風疹が流行した時には、乳児へのMRワクチン早期接種が必要と推察された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nagai M, Xin JY, Yoshida N, Miyata A, Fujino M, Ihara T, Yoshikawa T, Asano Y, Nakayama T: Modified adult measles in outbreaks in Japan, 2007-2008. J Med Virol 81:1094-1101, 2009
- 2) Ihara T. The strategy for prevention of measles and rubella prevalence with measles-rubella (MR) vaccine in Japan. Vaccine 27:3234-3236, 2009
- 3) 庵原俊昭: 麻疹風疹(MR)混合ワクチン—麻疹ウイルス野生株排除をめざして—。小児科診療 72(12):2281-2286, 2009
- 4) 庵原俊昭: 乳幼児健診と予防接種の連携—予防接種諸問題への対応—。小児科臨床 62: 2563-2570, 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記することなし。