

研 究 計 画 書

申請者所属 保健科学部 細菌科  
職名 特別研究員  
氏名 狩屋 英明

受付番号	平成30年12月25日付け環保第620号、令和3年6月10日付け環保第613号
1 研究課題名	「感染症及び食中毒起因菌の汚染実態に関する研究」のうち ーエルシニア抗体価測定等によるエルシニア感染症及び川崎病の研究ー
2 研究責任者	所属 保健科学部 細菌科 職名 特別研究員 氏名 狩屋 英明
3 研究分担者	所属 保健科学部 細菌科 職名 研究員 氏名 中嶋 洋
4 研究の概要	<p>(1) 研究の目的及び意義</p> <p>本研究課題の対象疾病のうち、エルシニア感染症の調査は平成25年度～27年度にも倫理審査委員会の承認を受けて実施した。しかし、その後も抗体価測定の問い合わせが続いていることから、本菌感染症の発生は継続している可能性がある。このため、従来の検査法を改良して検査を行い、エルシニア感染症の発生状況をより詳細に把握して、医療現場の診断や行政的な感染予防対策に役立てる。また、現在も原因不明の川崎病と本菌との関連性についても引き続き検討を行い、原因究明の一助とする。</p> <p>(2) 研究の方法（複数年の場合には、年次別に記載すること。）</p> <p>下記の研究実施期間を通じて、以下の調査を実施する。</p> <p>① 抗体価測定法は、従来の10種類の抗原に新たに5種類の病原性のある血清群のエルシニアを加え、抗原を加熱処理して使用する。</p> <p>② 当センターが保有し匿名化された患者などの既存保存血清及び新たに全国の小児科等の医師から検査依頼を受けた患者などの血清について、エルシニア抗体価を測定する。</p> <p>③ 患者などの便や関連する井戸水等の環境検体等から菌の分離と解析を行い、併せて患者などの情報の収集と解析を行う。</p> <p>④ ②及び③の結果から、エルシニアと川崎病との関連性を検討する。</p> <p>なお、すべての試料・情報は匿名化して使用する。検査の依頼元である小児科等の医師の所属機関名及び氏名については、事前の特定が困難で多数となることが予想されるため、各年度ごとにまとめて所属長に報告する。</p> <p>研究デザイン：後ろ向き及び前向き観察研究          予定研究対象者数及び設定根拠：後ろ向き研究（既存分） 保存血清 300人分          前向き研究（推測値*） 血清 100人分/年          培養検体 2検体/年          *設定根拠：過去の検査依頼件数から推測</p> <p>統計解析方法：カイ二乗検定          評価の項目及び方法：抗体価による陽性確認、症状と抗体価陽性との関連性の比較、培養による原因菌の分離、患者などの情報（患者個票の項目）の解析</p> <p>(3) 研究の実施期間 2019年 4月から2022年 3月までの3ヶ年</p> <p>(4) 研究対象者及び代諾者の選定方針 研究対象者は、エルシニア感染症疑いの患者及びその家族など、あるいは川崎病症状を呈する患者で、小児科等の医師などから当センター細菌科に抗体価等の検査</p>

の依頼があった者とする。代諾者は、研究対象者が有効なインフォームド・コンセントを与えることができない場合や未成年者の場合に、研究対象者の法定代理人で研究対象者の意思及び利益を代弁できる者、あるいは研究対象者の親、配偶者などの家族や親族またはそれらの近親者に準ずる者とする。なお、過去に当センターが収集しエルシニア抗体価測定を実施した既存試料及び情報（提供者の匿名化により個人が特定不可能としたもの）を含む。

(5) 研究の実施場所

岡山県環境保健センター 保健科学部 細菌科（岡山市南区内尾739-1）

5 研究における倫理的配慮について

(1) 研究対象者またはその代諾者に対するインフォームド・コンセント及びインフォームド・アセントの手続きについて

岡山県環境保健センター倫理審査委員会で承認を受けた「研究内容説明書」、「同意書」、「同意撤回書」及び「患者個票」（別添）を用いる。これらの書類を当センターに検査を依頼する小児科等の担当医師に送付し、担当医師が研究対象者またはその代諾者（以下「研究対象者等」という。）に研究内容の説明を行う。インフォームド・アセントを受けることが可能と判断される場合は、研究内容説明書を理解可能なより平易な表現に換えて説明を行う。研究対象者等の同意が得られた場合に限り、研究対象者等が自ら署名した同意書及び医師が記入した患者個票を回収する。但し、同意後に研究対象者等から同意撤回書が提出された場合は、その試料及び情報は適切かつ速やかに処理して廃棄する。

(2) 試料・情報の提供に関する手続き

担当医師は、試料・情報の送付にあたり、所属施設の「人を対象とした医学系研究の実施に関する規程」に基づき当該施設長に提出する「他の研究機関への試料・情報の提供に関する届出書」（別添参考様式）あるいは試料・情報の提供の記録について、その複写物を岡山県環境保健センター宛に送付する。

(3) 研究の対象となる個人情報の保護について

収集した患者情報の取り扱いについては、氏名は記載せずカルテ No のみ記載することで匿名化して個人を特定できなくするとともに、漏えい、滅失又はき損の防止その他安全管理に十分注意し、保管室の施錠や情報システムへのアクセス制御、バックアップデータの作成などの物理的及び技術的安全管理など、情報セキュリティ対策を適切に行う。解析結果の発表にあたっては、個人が特定できないよう配慮する。また、患者などの個人情報及び解析結果等については、同意書の範囲を超えて使用しない。

(4) 科学的合理性及び倫理的妥当性の確保について

エルシニア感染が疑われる患者は乳幼児に多い。また、前医あるいは診断初期に抗菌薬の投与を受けていることが多く、細菌検査でエルシニアが分離される事例は少ない。このため、原因究明の障害となっている。また、原因不明の小児疾患である川崎病は、*Y. pseudotuberculosis* 感染症と症状が類似しているため、本菌が原因の一つとして疑われている。このような状況において、患者血清のエルシニア抗体価測定は、本菌感染症の診断と流行状況の把握に有効であり、さらにエルシニアと川崎病との関連を解明するために重要である。

(5) 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

エルシニア抗体価の測定は、研究対象者の血清を使用するため、採血が軽微な負担になるが、リスクはない。検査に伴う経済的負担または謝礼はない。本研究は過去の調査で多数の検査依頼を受けた実績があり、エルシニア感染の診断や川崎病との鑑別に必要である。通常、採血は発症初期の急性期と発症から2~3週後の回復期の2回行われるが、急性期に採血できなかった場合は回復期に1回行って、血清の抗体価を測定する。研究対象者の負担軽減のため、初期診療時の保存血清（生化学的検査等のために採血した残りの血清）を、急性期の血清として使用可能である。また、小児の採血においては研究内容説明書中の「研究対象者に生じる負担並びに予

測されるリスク及び利益」において、負担を最小限にする旨記載して、検査を依頼する医師に配慮を求める。

(6) 試料・情報及び各種書類の保管並びに廃棄の方法

試料は、 $-30^{\circ}\text{C}$ あるいは $-80^{\circ}\text{C}$ のフリーザーに保存し、フリーザー及びフリーザーを設置する部屋を施錠して管理する。患者などの情報は、ファイルして文書ロッカーに保管し、設置する部屋を施錠して管理する。同意書などの署名のある書類は患者個票などとは別に企画情報室で管理・保管する。電子ファイルはパスワードを設定して外部からのアクセスを制限する。なお、試料・情報及び各種書類は、調査終了後少なくとも5年間保管する。

(7) 所長への報告内容及び方法

各年度の研究実施状況は、各年度において調査研究のヒアリング時に報告し、岡山県環境保健センター年報に掲載する。試料・情報の提供者に関する施設名および氏名については、各年度において調査研究のヒアリング時に報告する。研究期間終了後には、3年間の研究結果をまとめて報告する。

(8) 利益相反に関する状況

本研究は、岡山県環境保健センター調査研究費で実施する。利益相反に関しては、自己申告すべきものなし。

(9) 情報公開の方法

倫理審査委員会の委員の氏名、委員の構成及び審査概要は、岡山県環境保健センターのホームページ内 (<https://www.pref.okayama.jp/page/328695.html>) で公開する。また、各年度の研究結果は岡山県環境保健センターホームページの年報 (<https://www.pref.okayama.jp/page/detail-113373.html>) で、全体の成果は学会誌への投稿等により公開する。なお、公開に当たっては、個人が特定できないよう配慮する。

(10) 研究対象者等からの相談等への対応

研究対象者等からの相談に対しては、研究内容説明書中に「この調査についての問い合わせ先」として担当医師の施設名と氏名などを記載することにより、担当医師が対応する。また、研究者は担当医師と協力して相談に対応する。

(11) 侵襲を伴う研究における重篤な有害事象への対応及び健康被害に対する補償

通常の採血のみであるため、該当なし。

(12) モニタリング及び監査

観察研究のため、該当なし。

6 既存試料及び情報の他の研究機関への提供について

(1) 既存試料・情報の利用目的及び利用方法

当センターで保管する既存血清（2016年～2019年3月）の一部を、国立感染症研究所細菌第一部で実施するエルシニア抗体価測定法（*Y. pseudotuberculosis*のELISA法及び凝集反応）の開発に関する研究の陽性または陰性対照として使用するため、国立感染症研究所細菌第一部室長 泉谷秀昌あて、冷蔵便で送付する。提供については、可能な限り既存血清提供元の主治医に連絡するとともに、岡山県環境保健センターのホームページ内 (<https://www.pref.okayama.jp/page/328695.html>) で公開する。

(2) 利用し、又は提供する既存試料・情報の項目

既存血清は当センターの検査 No のみ表記して匿名化し、情報は陽性・陰性の別、陽性の場合は血清群及び抗体価を記載する。

(3) 利用する者の範囲

国立感染症研究所細菌第一部室長 泉谷秀昌

(4) 既存試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称

提供元：岡山県環境保健センター細菌科 狩屋英明、中嶋 洋  
提供先：国立感染症研究所細菌第一部 泉谷秀昌

- (5) 研究対象者又はその代理人による既存試料・情報の利用又は提供の停止  
研究対象者又はその代理人は、主治医を通じ、あるいは直接岡山県環境保健センター細菌科あてに「試料・情報の他の研究機関への提供停止通知書」（以下、「停止通知書」）を提出することにより、既存血清・情報の利用又は提供を停止することができる。また、この旨を岡山県環境保健センターのホームページ内 (<https://www.pref.okayama.jp/page/328695.html>) で公開する。「停止通知書」が提出された場合は、提供前では岡山県環境保健センターで継続して厳重に管理し、提供後はその旨を提供先の国立感染症研究所に連絡して、当該試料及び情報を適切に処理して廃棄する。
- (6) 既存試料・情報の提供に関する記録の作成と管理  
既存血清・情報の提供を記録するため、「他の研究機関への試料・情報の提供に関する届出書」を作成し、ファイルして文書ロッカーに保管する。これを設置する部屋は施錠して管理し、提供した日から3年間保管する。「停止通知書」は署名を含むため、上記記録とは別に企画情報室で管理・保管する。

7 研究の成果及び貢献度  
本研究により、エルシニア感染症の長期的な流行状況が把握でき、患者の診断に役立つことができる。また、エルシニアと川崎病との関連性の解明に役立つ。

- 8 その他参考事項（課題に関連した事例、文献等）
1. Koichiro SATO, Kazunobu OUCHI, Masashi TAKI : *Yersinia pseudotuberculosis* infection in children, resembling Izumifever and Kawasaki syndrome. PEDIATRIC INFECTION DISEASE 2(2) : 123-126, 1983
  2. 尾内一信, 佐藤幸一郎, 高橋龍太郎, 滝 正史, 立石一馬: *Yersinia pseudotuberculosis*感染症を川崎病より除外することの重要性. 日本小児科学会雑誌 89(3) : 449-454, 1985
  3. 臼井大介, 石井良樹, 赤池洋人, 伊住浩史, 古村 速, 川崎浩三, 尾内一信: 川崎病の診断基準を満たし、播種性血管内凝固を合併した *Yersinia pseudotuberculosis* 4a感染症の1例. 感染症学雑誌 79 : 895-899, 2005
  4. 田部有香, 吉田 晃, 額田貴之, 芝 剛, 芝 朋子, 深尾大輔, 内尾寛子, 阿部純也, 濱畑啓悟, 東 義人, 百井 亨: 急性腎不全をきたした *Yersinia pseudotuberculosis*感染症の一女兒例. 和医医誌 27 : 43-48, 2009
  5. 新妻隆広, 大日向 薫, 松永展明, 鎌田彩子, 木下恵司: *Yersinia pseudotuberculosis*感染症の同胞例: 急性脳症・腎不全をきたした弟および川崎病症状を呈した姉. 小児感染免疫 22(3) : 211-216, 2010
  6. Tomoko Horinouchi, Kandai Nozu, Kiyoshi Hamahira, Yosuke Inaguma, Jun Abe, Hiroshi Nakajima, Masaaki Kugo and Kazumoto Iijima: *Yersinia pseudotuberculosis* infection in Kawasaki disease and its clinical characteristics. BMC Pediatrics 15:177 DOI: 10.1186/s12887-015-0497-2, 2015
  7. 植原陽治, 佐藤 彩, 米田真紀子, 伊藤英介, 杉本 徹, 宗村純平, 中嶋 洋: *Yersinia enterocolitica*感染を認めた川崎病の1例. Progress in Medicine 35: 1121-1124, 2015
  8. 堀之内智子, 稲熊洋祐, 濱平陽史, 江渕有紀, 中川満理子, 百々菜月, 城田佑子, 松本真明, 宮内寛子, 多田慎吾, 向井祥代, 藤原安曇, 井上恵理子, 上村裕保, 高見勇一, 柄川 剛, 高橋宏暢, 五百蔵智明, 久呉真章, 阿部 淳, 中嶋 洋: 当院の1年間の川崎病患者におけるエルシニア抗体・抗YPM抗体の上昇. Progress in Medicine 35 : 1125-1128, 2015
  9. 中嶋 洋, 狩屋英明, 岸本壽男: 血清抗体価測定による *Yersinia pseudotuberculosis*感染症の発生状況調査 (1999年～2016年). 感染症学雑誌 92 : 353-357, 2018

注1 インフォームド・コンセントを受けるための説明書及び同意文書を1部添付すること。  
インフォームド・コンセントの簡略化を求める場合には、様式4を併せて提出すること。

# 試料・情報の他の研究機関への提供停止通知書

岡山県環境保健センター所長 殿

私は、「エルシニア抗体価測定等によるエルシニア感染症及び川崎病の研究」への参加に同意し同意書に署名しましたが、研究計画の変更に伴う他の研究機関への試料及びこれに係る情報の提供について停止を求めるため、ここに提供停止通知書を提出します。

西暦 年 月 日

氏名 (試料等提供者本人または代諾者) \_\_\_\_\_ (自筆)  
(代諾者の場合本人との関係) \_\_\_\_\_

住所 (都道府県名) \_\_\_\_\_  
受診施設名 (医療機関名) \* \_\_\_\_\_

\* : 岡山県環境保健センターに直接提出する場合に記載

試料・情報の他の研究機関への提供停止について、その意思を確認したことを証します。

確認者の氏名 \_\_\_\_\_ (自筆)

施設名 \_\_\_\_\_

カルテ No: ( )

(注) 試料・情報の他の研究機関への提供停止通知書が提出された場合、試料・情報等が提供前であれば岡山県環境保健センターで継続して厳重に管理し、提供後であれば提供先の国立感染症研究所において適切に処理して廃棄されます。

# 他の研究機関への試料・情報の提供に関する届出書

岡山県環境保健センター 所長 殿

報告者 所属：細菌科

職名：特別研究員

氏名：狩屋 英明 印

2019年度から2021年度に実施している「エルシニア抗体価測定等によるエルシニア感染症及び川崎病の研究」の患者血清のうち、当施設が2016年から2019年3月に収集・保有する既存試料及びそれに係る情報を、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づき、国立感染症研究所細菌第一部へ提供いたしますので、以下のとおり報告します。

提供先の機関の研究計画書

添付資料  提供先の機関の倫理審査委員会承認の証書

その他（ ）

1. 研究に関する事項	
研究課題	「エルシニア抗体価測定法の開発に関する研究」
研究機関名	国立感染症研究所 細菌第一部
予定研究期間	2021年9月～2023年3月
提供する試料・情報の項目	試料名：血清 名分、 検体（別紙一覧表） 情報 当施設の検査 No、陽性・陰性の別、 陽性の場合には血清群及び抗体価
提供する試料・情報の取得の経緯	エルシニア抗体価測定のため2016年から2019年3月に取得
提供方法	冷蔵便による輸送
研究責任者	国立感染症研究所 細菌第一部 職名：室長 氏名：泉谷 秀昌
2. 確認事項	
研究対象者の同意の取得状況等	<input checked="" type="checkbox"/> オプトアウトにより行うが、可能な限り主治医に連絡（別紙一覧表に記載）
当施設における通知又は公開の実施の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 通知又は当センターホームページ上での公開+拒否機会の保障（オプトアウト）を実施
対応表の作成の有無	<input type="checkbox"/> あり（管理者： ）（管理部署： ） <input checked="" type="checkbox"/> なし

試料・情報の提供に 関する記録の作成・ 保管方法*	<input checked="" type="checkbox"/> この申請書を記録として保管する (管理者：狩屋英明 ) (管理部署：細菌科 ) (方法：施錠した部屋の文書ロッカー内で3年間保管) <input type="checkbox"/> その他 ( )
(施設管理用)	
倫理審査委員会における審査	<input type="checkbox"/> 不要 <input type="checkbox"/> 要 (開催日：        年        月        日)
提供の可否	<input type="checkbox"/> 許可 (        年        月        日) <input type="checkbox"/> 了承 (        年        月        日) <input type="checkbox"/> 不許可