

■ 第71回調査研究方法検討会かわら版 ■

去る2018年7月21日(土)、22日(日)TKP ガーデンシティ京都(京都)にて、第71回調査研究方法検討会が開催されました。

今回、会場の準備等は幸道直樹氏のお世話になりました。検討会の報告要旨は、各演者の方へお願いしております。ご発表いただいた研究の概要とともに検討会で議論された内容も含めご報告いたします。

■ 第71回調査研究方法検討会プログラム ■

21日(土)

○「2017-2018年のRSウイルス調査の結果と2018-2019年シーズン調査のお願い」

宇都宮剛

2017年8月から2018年5月に全国10都道府県8医療機関において急性呼吸器症状のある6歳未満の小児を対象にRSウイルスの型別の分布、臨床症状や有症状期間を調査し、ウイルス予想排泄期間について解析した。初診時の症状およびSpO₂の値にはウイルス型A、B間で統計学的に有意な差はみとめず、また児の性別、出生体重、年齢、同胞の有無、家族内喫煙、保育所の利用、入院症例についてもウイルス型A、B間で統計学的に有意な差は認めなかった。年齢群別(6か月未満、6か月以上1歳未満、1歳以上2歳未満、2歳以上)にみると年齢が上がるにつれてA型のほうが多い傾向にあった。初診時の症状ではA、B型全体でみると6か月未満の群では6か月以上1歳未満、1歳以上2歳未満の群と比較してそれぞれ有意に発熱の日数が短縮していた。また6か月未満の群は1歳以上2歳未満の群と比較して鼻汁・鼻閉の日数も有意に短縮していた。A型のみでみると6か月未満の群はそのほかのいずれの群と比較しても有意に発熱のみられた日数が短縮していた。また6か月未満の群は1歳以上2歳未満の群と比較して有意に鼻汁・鼻閉のみられた日数が短縮していた。B型のみでみると2歳以上の群が1歳以上2歳未満の群と比較して有意に鼻汁・鼻閉のみられた日数が短縮していた。ウイルス予想排泄期間についてはRSウイルスのA,B型間で有意な差は認められなかった。年齢群別でみると1歳以上2歳未満の群が6か月未満の群と比較して有意に予想排泄期間が短縮していた。

議論された内容

1. 中耳炎の合併については施設間で診断率にばらつきがあるのではないかとの意見があった。
2. 移行抗体についてはRSウイルスに特異的なものがあるのかどうかとの意見があった。移行抗体と発熱期間が短いことは関係がないのではないかとの指摘があった。
3. 咳嗽や鼻汁・鼻閉のスコア化については0, 1, 2のままでよいかそれとも0, 1の二つにして保護者にとって煩雑にならないようにしたほうがよいか。これについては従来通り

のままでよいのではないかとの意見があった。

4. 症状については初感染か再感染かでわけてみてもよいのではないかのご意見があった。

5. SpO₂ が 6 か月未満で高いのは、初回だからではないか。再診時には SpO₂ がさらに低下している可能性もある。再診時にも SpO₂ を測定してみてもどうかとの意見があった。

○「保護者による外用薬塗布量のばらつきの観察」

西藤成雄

現時点でリサーチ・クエスション（研究テーマ）の段階。

お子さんの湿疹の相談は多いが、その外用薬の使用量には、ご家族によってばらつきが大きいと感じる。保護者によるばらつきを観察/評価することはできないだろうか。考えている研究方法を説明し、広く意見を尋ねた。

ばらつきは、湿疹の原因、重症度、広さに依存するのか？保護者の手技や理解の違い？小児科で塗布の指導によい手法は？また“Finger Tip Unit(FTU)”があるが、小児にふさわしい方法だろうか。

調査方法として「使用途中の外用薬(塗り薬)の計量」と「電子カルテから処方本数からの検討」次の2つをアイデアを説明した。今回は preliminary に後者を行ってみた。概ね年齢に応じて使用量が増える事、原疾患(アトピー性素因)によっては使用量が減らない等の傾向を感じた。しかし数週間で通院を終えてしまうケースも多く、本法では詳細は明らかにできない。前者による調査方法も検討に値する。参加者からは、診療中に実際に塗布の実演する提案があった。

○「予防接種副反応シグナル評価システム(Vaccine Adverse Event Signal Evaluation System)」

神谷 元、砂川富正、西藤成雄

日本では予防接種後の有害反応がいかに副反応のように扱われている。副反応を正しく評価するシステム「予防接種副反応シグナル評価システム(Vaccine Adverse Event Signal Evaluation System)」の構築について、その進捗状況について発表をおこなった。

現時点の予定として、シグナル探知時に調査が行えるデータ入力サイトの構築を急ぎ、検討会の後、活動開始のお知らせメールを送信。プロジェクトの Reminder として毎月 15 日（月 1 回）に予防接種に関する最新情報をお知らせするメールを発信。本年 11 月頃には、シグナル探知時を想定したテストとして、過去 3 か月間の無菌性髄膜炎菌症例の遭遇について、一斉メールによる問い合わせを行う(予定)。

演者からは、一斉メールを送信する手続きについて、取り扱う疾患について、意見を伺った。参加者からは、コントロール症例について、実際のシグナル探知はどこから受け取るのか、一斉メールの解答手順について質問を頂いた。

○「咳を主症状とする急性上気道炎患者へのチペピジンヒベンズ酸塩（アスベリン®）の効果に関する研究」

西村龍夫

14施設が参加し、5月14日からスタディがスタートしている。検討会まで9施設179例の報告があった。その他の施設は調査を続行中である。現時点までの報告をデータベースに入力し、中間解析を行った。ムコダイン®のみ投与の群に比較し、ムコダイン®+アスベリン®投与群では、咳嗽症状の治癒が遅れる傾向にあった。その理由につき、薬効では説明がつかないため、保護者の心理的な要因が関与しているのではないかと考えられた。現在5施設は調査続行中であるため、全ての調査終了後に再度解析を行う予定である。

○ 特別講演 研究倫理審査の前に知っておきたいこと

三品浩基

今回の講演では、日本外来小児科学会倫理委員会が「外来小児科」に掲載した「臨床研究に関する倫理的配慮」（第19巻第3号）及び「人を対象とする医学系研究を実施するための倫理審査の要否及び時期について」（第21巻第1号）の内容について解説させていただきました。

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針は、研究倫理に関する教育・研修を継続して受けることを研究者の責務としています。研修会等に参加する機会が得難い状況では、ICR-web等のe-learningを活用することが推奨されます。

本年4月には臨床研究法が施行されるなど、法的な研究規制の枠組みは変化していきます。医学系研究に携わる医療者は常に研究倫理に関心を持ち、情報収集に努めていただきたいと思います。

22日(日)

○「発達障害診療におけるデジタルメディア使用状況の調査」

西村弥生子

発達障害児やその傾向がある児にとって、デジタルメディアは余暇利用やコミュニケーション・学習手段として必須になりつつある。危険性を強調するのではなく、有効かつ安全に使用できる方法を検討するために、現状把握を目的としたアンケート調査を実施する。検討会では、内容については、デジタルメディア使用以外の時間の使い方を知ることや、どのようなシチュエーションで使用しているのかが重要であること、親のスタンスは肯定的か否定的か、困っているがやめられないという親をどうあぶり出すのかということなどを論議いただいた。また形式については説明文書、複数回答の設問、自由記載欄が必要、記入する場所や時間についてご指摘をいただいた。

○「予防接種と子宮頸癌ワクチンに対する保護者の意識調査」

久山 登

積極的接種勧奨の中止以降の HPVV の接種率低下と HPVV 接種率向上の阻害要因を調査する目的の研究計画である。アンケートは WHO の予防接種忌避研究の枠組み (SAGE 研究) の質問と子宮頸がんワクチン個別の質問の 2 つで両者を対比する方法である。サンプルバイアスを極力排除する目的で、千葉県住民台帳から無作為抽出 (ランダムサンプリング) した対象者に質問紙を郵送し、回答を郵送で回収する方式を計画した。演題提示の目的は、以下に示す研究の困難点とその解決を討議するためであった。困難点とは、高額な経費 (300 万円)、アンケート実施のための組織 (医師会など) の後ろ盾を得るのが研究の性格上拒否されたこと、公的研究助成獲得の不可、自治体の住民台帳閲覧許可を得ることの困難、である。

討議結果

(1) 日本の現状の子宮頸がんワクチン接種率は世界の予防接種忌避の接種率を大きく逸脱した異常な低率で、接種忌避より「積極的接種勧奨の中止」が主要理由と推定されるのではないかと。そのため「積極的接種勧奨の中止」に関連する質問項目の追加があっても良い。

(2) 現状の研究計画は確かに実施のハードルが高すぎる。しかし研究の必要性は高い。そこで研究の厳密性よりも、実施しやすさとアンケート調査自体の予防接種実施促進効果を狙って、より現実的な研究計画に変更して実施したらどうか。

(3) 具体的な方法としては、外来小児科学会会員のうちの賛同者の施設で外来受診者を対象に行うのはどうか。

(4) また health care workers (HCWs : 行政、医療機関) の接種勧奨効果が高いとの従来の研究があるので、HCWs 対象のアンケートを計画するのも 1 つの方法である。

(5) 外来小児科学会予防接種委員会として、助成を検討することがあるかもしれない。

(6) 来たる 10 月の次回調査研究方法検討会で再審議するのはどうか。

○「エピペン®使用本人・使用者の保護者・学校・保育所・幼稚園職員・学童職員・栄養士・医療関係者を対象とした、食物アレルギー及びエピペン®使用躊躇・忌避・不適正使用の要因に関する意識調査」

久山 登

千葉県印西市で 2013 年以降演者が保育園・幼稚園職員対象に行なっている、食物アレルギー及びエピペン®使用の講習会でのアンケートの結果を基盤として、さらに対象を広げて講習会をまだ実施していない新たなフィールドでの同様のアンケート調査を計画した。印西市でのアンケート結果では、保育園・幼稚園職員はエピペン®使用の可能性が高いと考えているにも関わらず大多数が使用できない結果であった。食物アレルギーとエピペン®の知識は不正確で誤りが多かった。講習会実施の結果ほぼ全例がエピペン®を使用できる

と回答した。演題提示の目的は、演者の自治体では既に 2013 年から現在まで毎年定期的に講習会が開かれていて大多数が講習会経験者となっているので、新しい地域での実施の検討を検討してもらうことであった。

討議結果

- (1) 趣旨に異論はなかった。今までの結果は興味深く、論文化を検討すべき。
- (2) 募れば応募医療機関ないし地域が出るかもしれない。

○ 「本邦におけるビタミン D 欠乏乳児に対する天然型ビタミン D 投与量の検討

- Global standard としての 2000IU 投与に対する 600IU 投与の非劣性臨床試験 -」

富本和彦

【背景】八戸地域の母乳栄養児における VD 不足の頻度は 91%と極めて高率であるが、乳児早期の特性として低 Ca 血症に対する PTH の分泌が不良なために、くる病診断の要となる骨変化をきたすものは少ない。VD 欠乏性くる病は骨変化があることが必須であるが、この時期の PTH が反応しづらい特性のために骨変化を免れている多くの VD 欠乏症との間に大きな差があるわけではない。一方、Global consensus における VD 欠乏性くる病の治療は天然型 VD2000IU/日を 3 か月間投与することであるが、この根拠論文は発展途上国の栄養不足を伴うものを対象にしており、本邦で多発する VD 欠乏症と同列には論じられない。

【目的】本邦における VD 欠乏に対する天然型 VD600IU/日投与の 2000IU/日に対する非劣性を証明する。

【方法】対象は 2018.10 月からの一年間に予防接種・乳児健診で初診した生後 2-3 か月児で VD 不足が認められたもの。ランダムに 600IU 投与群と 2000IU 投与群に分け、6 週間投与後の 25OHD 変化率、25OHD 値 \geq 20ng/mL の例数、W-PTH,s-Ca,s-P,ALP 変化率を評価する。サンプルサイズは非劣性マージンを 13.75ng/ml、脱落率 10%として各群 24 例と計算される。

【討議】①2000IU/日投与は VD 欠乏性くる病の Global consensus の推奨とはいえ、今回のスタディにおいて対象の多くは VD 欠乏症であること、2000IU/日はこの年齢の安全耐容域を越えていることから安全性に懸念がある。むしろ 1600IU 投与に抑えたほうがよい。②両群において 6 週間のスタディ終了時に VD 欠乏性くる病が軽快していなかった場合には通常の標準治療を行うことを【方法】内に明記しておくべき。

③日光による VD 合成があるため、対象のエントリー季節によって差が出るのが想定されるが、一年間を通して月毎のエントリーを均等にすることで対処できると思われる。

連絡先：〒820-0040 福岡県飯塚市吉原町 537 いいづかこども診療所 牟田広実
FAX: 0948-80-5632 , E-mail: qze05346@nifty.com