

■ 第80回調査研究方法検討会かわら版 ■

去る2021年7月31日(土)、オンライン会議システムZoomを使用して、第80回調査研究方法検討会が開催されました。

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。

「RSウイルス調査の報告と依頼」

齋藤玲子

新型コロナが流行した2020年は全国的にRSウイルスの流行がほとんど見られなかったが、2021年5月以降、これまでにない大規模なRSウイルスの流行が見られている。新潟大学国際保健学分野では、これまでに引き続き2021~22年シーズンにRSウイルスの検体採取及び臨床経過調査を御願ひしたい。RSウイルスを疑われる症状で外来を受診し、RSウイルス迅速診断キット陽性の6歳未満の小児を対象とする。サンプルサイズは年間100~200件で、2021年8月から2022年7月までの1年間とする。患者または保護者からインフォームドコンセント取得後、主治医登録票に初診時情報を記載し、鼻腔検体を採取、保護者に依頼し自宅でおおよそ8日間の熱や臨床症状の記録をしてもらう。4~5日後に再診してもらい、2回目の検体を採取する。採取した検体は-20度に保存し新潟大学に定期的に輸送する。

2020年8月から2021年7月までの結果報告：臨床検体を361件採取いただいた。全国的にRSウイルス感染症がほぼみられなかったが、沖縄で昨年の10月から11月に流行が起こったため沖縄の検体が最も多く、すべてB型のRSウイルスであった。2021年4月以降、滋賀、山口、熊本でRSの流行が起こり、A型とB型の混合流行であった。Gタンパク第二可変部位のウイルス遺伝子樹形図解析の結果、B型のRSウイルスに関しては、2020年の沖縄のウイルスと2021年4月以降に滋賀、山口、熊本で流行したウイルスの遺伝子配列がほぼ一致しており、2020年に沖縄で流行したRSウイルスが人の移動に伴いその他の地域に伝播したと考えられた。A型RSウイルスに関しては、山口と滋賀が同じウイルスであったが、熊本は遺伝子配列が異なっており、地域により同じA型でも、RSウイルスの遺伝的由来が少し異なると考えられた。また沖縄で唾液検体と鼻腔検体を同時に採取していただくことができたので、ウイルス量を比較したところ、鼻腔検体の方が唾液に比べて100倍から1000倍ウイルス量が多いことが判明した。RSウイルスの検体としては唾液よりも、鼻腔検体の方が適していることが判明した。また当教室で、2020年のRSウイルスの流行減少に寄与する因子を疫学的に解析したところ、手指衛生の向上や国内航空旅客数の減少が最もRSウイルス患者数の減少に寄与していた。次に寄与していたのは国際線航空客数であった。このようなコロナ対策の影響で、2020年にはRSウイルスが減少したと考えられた。

「小児科医療従事者における新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)血中抗体価の調査（中間報告）」

渡部久実

【目的】小児科診療所勤務者における罹患状況、SARS-CoV-2抗体保有状況の経年的な推移を調べ、小児科診療所勤務者におけるSARS-CoV-2抗体陽性率から、不顕性感染の有無を調べる。

【方法】：19施設、131～134名の方から、2020年4～5月、10月と2021年4月の6か月毎の採血により分離された血清を新潟大学へ送付してもらい、抗体価の測定を行った。また、被験者の属性、健康状態、COVID-19陽性者との接触・罹患の有無を調査した。抗体価の測定には、NEKKE ELISA法（長崎大学熱帯医学研究所・ウイルス学分野作成）、DENKA ELISA法（デンカ株式会社（新潟県五泉市）試作品）、Abbott化学発光免疫測定（CLIA）法、（アボットジャパン合同会社（東京））を用いた。検出抗体はIgGで、NEKKEN法では抗N抗原抗体、DENKA法では抗N抗原と抗S抗原抗体、Abbott法では抗N抗原と抗S抗原抗体であった。

【結果と考察】抗体陽性の検体数は少ないものの、測定法により結果が異なり、特に抗N抗原抗体が顕著であった。その原因については、用いられるリコンビナント抗原が多少異なることが一つの要因として考えられた。すなわち、季節性のコロナウイルス感染症（感冒）で誘導される抗体が非特異的にN抗原に結合する可能性があるのではないかとと思われる。一方、抗S抗原抗体は特異性が高く、ウイルスに対する中和抗体価と相関することから、ワクチン効果の判定に有効と思われる。

これらのことから、ワクチン未接種で少なくとも二種類の測定法での陽性者が見られないことから、この調査・研究に協力をしていただいた医療従事者の方々はSARS-CoV-2に暴露された可能性は低いのではないかと考えられる。

【討議内容】

・この調査・研究を統括されている日野利治先生（日野小児科内科医院、兵庫・西宮市）より、本年10月に第4回目と来年4月にも第5回目の採血を行い、ワクチン接種の効果判定の為に抗S抗原IgG抗体の測定を行う必要があるとの要望をいただいた。また、2回目あるいは3回目の抗体検査での陽性者（保留を含む）の確認には、新型コロナウイルス陽性者との接触歴も考慮すべきではないかのご指摘をいただいた。

・今回の調査・研究成果の公表については、齋藤玲子教授（新潟大学）より、参加された開業医の先生方から外来小児科学会での発表をお願いしたいとの発言があった。

「Web-DBによる おたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎発生調査 - 続報1」

西藤成雄

第79回調査研究方法で提起した本調査の現在の状況をお伝えした。

本調査は 第15回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会(R2.1.17開催)にて、おたふくかぜワクチンワクチンの定期接種化の議論の中で無

菌性髄膜炎の発生頻度を明らかにするには、「10万人から20万人の前向き調査が必要」と結論づけられている。

「日本小児科学会」と、日本医療研究開発機構(研究班新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)の「ワクチンの実地使用下における基礎的・臨床的研究及びワクチンの評価・開発に資する研究(班長 菅秀先生)」並びに「ワクチンで予防可能な疾病のサーベイランスとワクチン効果の評価に関する研究(班長 鈴木基先生)」の2つの研究班で、20万件を目標として同ワクチン接種後の被接種者の健康状態の調査が開始された。3月下旬に日本小児科学会の会員に向けて、同調査の協力の案内が送られた。

調査開始から2021年7月18日の集計で、調査協力医の登録は218名、6439件の接種例登録があった。副反応の報告は、耳下腺腫脹4件、発熱2件、感冒症状4件、入院(他疾患)2件、入院中(不詳)3件で、無菌性髄膜炎の発症はなかった。

2021年4月から毎月概ね1000件程度の接種例登録がある。もし仮に1000件/月程度が続くとすると、20万例まで200ヵ月(16.6年)かかってしまう。6438件登録中、4週間後の健康状態が確認されている登録が4280件、8週間後が3416件であり、接種例の追跡も難を来している。

接種後の健康状態確認には、保護者のQRコード読み込みで確認する「QRコード法」が実装されている。調査協力の4割程度QRコード法を実施している。電話対面法：QRコード法で4週後の回収は41.4%：60.4%、8週後は19.4%：35.8%と、協力医の負担が少ないQRコード法が回収率は高い。

この調査を1年で完遂するにはおよそ1600名の調査協力医が必要ではないかと考える。本調査の結果にて、おたふくかぜワクチンを定期接種化の議論がさらに進められる。おたふくかぜによる難聴は年間700名程度とされ、この問題を身近な問題と感じている団体は、本学会であろう。本学会でこの調査をさらに後押しして欲しい。

「12歳～15歳の新型コロナワクチン接種後抗体価の追跡と副反応調査」

鈴木英太郎

コロナワクチンの12歳～15歳の年齢における免疫(液性免疫抗体価)について調査する試みの臨床研究を提案した。うまく出来れば外来小児科学会倫理委員会に申請する予定である。タイトルは「12歳～15歳の新型コロナワクチン接種後抗体価の追跡と副反応調査」である。皆さんからの意見は、先行研究があるのでスタディをする価値があるか。これについてはファイザーでデータを積み重ねつつある。しかし、日本でのデータはこれからである。例えば日本のインフルエンザワクチンの接種は2回接種の必要がない年齢層(3～15歳)について抗体価の検査も十分なされていない。結果として2回接種が実施されている。コロナワクチンについても追加接種の必要が予想される。それらの抗体価を調べておくことは今後のワクチン接種計画に重要なデータと考えられる。実際の採血にあたっては前採血を行なっておくことは文献にする場合には必須である。並行して行う副反応調査は分かり易い表現を使う事に心がけている。協力医療機関の募集を行う。スタディに興味のある方はぜひご連絡ください。

「鶏卵の単回摂取による食物経口負荷試験の安全性についての多施設共同研究」

真方 浩行

食物経口負荷試験（OFC）はアナフィラキシーなど重篤な症状が誘発される可能性があるが、単回摂取によるOFCの安全性に関する報告は少ない。「食物経口負荷試験の手引2020」に従って山口県小児科医会に所属する複数の施設でオープン法単回摂取により食物経口負荷試験を実施し安全性について検討する。

負荷試験の間隔（2週間間隔など短い間隔でOFCを実施しないと摂取する量が増えるまでに時間がかかりすぎるのではないか）、皮膚症状の管理状態の評価法（服を脱いだ時に掻くしぐさが無い、入浴後に発赤がないなど具体的な評価法を検討）、負荷量の設定（Step1 ゆで卵黄1g、Step2 ゆで卵白0.2gとなっているが、もう少し多い量でOFCをはじめる）、対象年齢（4歳までが対象年齢となっているが、安全性を考えて低年齢に対象を絞る）についての質疑応答があった。

「予防接種副反応評価システムの構築」

神谷元

検討会においては、海外で行われている予防接種と副反応の因果関係を検討するデータ収集の主な4つの方法をご紹介します、その中で国内において実施可能な方法はこれまで外来小児科学会で実施を検討していただいていたクリニックの先生方からの情報収集であることをご説明し、今後実施に向けて準備していくことで参加された先生方の承諾をいただいた。また、現在最も注目されているCOVID-19ワクチンについて調査を進めることを確認した。

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