

重症百日咳における百日咳菌マクロライド耐性の疫学調査

1. 臨床研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特性を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。その一つとして、九州大学病院小児科・救命救急センターでは、現在百日咳で入院された患者さんを対象として、菌株の薬剤（マクロライド系抗菌薬）への耐性に関する「臨床研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、2029年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

百日咳は、発作のような激しい咳を特徴とする呼吸器感染症であり、予防接種によりその感染や発症・重症化を有効に予防できる疾患ですが、その効果は数年程度で弱くなってしまい、小学校入学前以降のお子さんや大人の方は発症してしまうことがあります。この場合、いわゆる風邪と症状の区別がつかないことも多いのですが、非常に感染力が強い病原菌であるため、知らず知らずのうちに感染を広げてしまう恐れがあります。一方で、小さなお子さん、特に予防接種前の赤ちゃんや乳児期のお子さんに感染させてしまうと重症化しやすいことが知られており、人工呼吸管理を必要とし、最も重症の場合は心肺補助装置(ECMO)を要するほどの状態になり得ます。

さて、我が国では、2024年以降、特に2025年より百日咳がこれまでにないほどの流行となっています。さらに、現在問題となっているのが、百日咳のマクロライド高度耐性株です。マクロライド系抗菌薬とは、通常は百日咳の治療で最もよく使用されており効果も実証されているものですが、耐性菌ではこの薬剤が使えず代替薬としてST合剤という薬剤が使われます。しかし、2か月未満のお子さんの場合は黄疸が悪化して脳に異常をきたすリスクがある薬剤であり、耐性であれば治療のために使用せざるを得ませんが、そうであると決まっていない状況ではなかなか使用しにくく、この治療の遅れがより重篤な経過を辿る危険性に繋がっています。

そこで、今回当院小児科ならびに救命救急センターでは、重症な百日咳(多くは2か月未満のお子さん)におけるマクロライド耐性を調べることで、現在の日本での流行を調査するとともに、マクロライド耐性・感受性の百日咳における重症度の違いを調査することを目的として、本研究を計画しました。本研究を行うにあたり、これまで行っていなかったマクロライド耐性の遺伝子検査を当院で行いますので、より迅速に結果が判明し治療につながるメリットがあります。

3. 研究の対象者について

2025年1月1日から研究許可日までに九州大学病院小児科・救命救急センターに百日咳と診断され入院加療し、すでに退院された、10名の方の残余検体および情報を利用させていただく予定です。

また、研究許可日から2029年3月31日までに九州大学病院小児科・救命救急センターに百日咳と診断され加療のため入院した患者さん20名も対象とさせていただく予定です。

この研究で使用する検体は全て、通常の診療で採取される検体の残りを使用しますので、この研究のために患者さんが新しい採取負担を負うことはありません。

4. 研究の方法について

この研究への参加に同意いただきましたら、カルテより以下の情報を取得します。また、通常診療で採取された喀痰もしくは鼻咽頭ぬぐい液の検体および診療過程で採取・保存されている鼻咽頭培養または喀痰培養の残余検体を使用させていただきます。

[取得する情報]

年齢、性別、予防接種(特に百日咳)の有無[可能であればご家族の予防接種歴も使用します]、ご家族の発症の有無、現病歴、血液検査結果(白血球・CRP)、喀痰培養検査結果、百日咳菌が培養から検出された場合はその薬剤感受性検査、肺高血圧の有無と程度(心臓超音波検査)、治療内容(抗菌薬内容と投与量・期間、人工呼吸器管理の内容、肺高血圧治療の有無と内容、ECMO管理の有無)、転帰

残余検体からDNAを抽出し、マクロライド耐性に関わる遺伝子領域をPCRという手法で選択的に増幅します。また、2025年以降当院で診療した百日咳が、遺伝的に類似した菌株により生じた(すなわち特定の菌株が増えて大流行している)ものかを見るために、複数の病原遺伝子も同様にPCRで増幅します。増幅した領域の遺伝子配列はサンガーシーケンスという方法で解読します。このサンガーシーケンスによる配列決定は株式会社新興精機本社に依頼しますが、得られた配列からのマクロライド耐性の判定、また病原遺伝子の遺伝子配列の解釈(解析)は当科で行います。なお、株式会社・新興精機本社でお願いするのはあくまで配列決定のみであり、患者さんの個人情報とは全く知られておらず、また何の目的でどの領域の配列を増幅しているのか、どのような結果・解釈なのかは知られておりません。

マクロライド耐性の結果と取得した情報の関係性を分析し、現在の日本でのマクロライド耐性株の流行、マクロライド耐性・感受性の百日咳における重症度の違いを明らかにします。また、マクロライド耐性の結果そのものも診療に反映されます。遺伝子検査はかなり正確性の高い検査ではありますが、念のため、百日咳菌が検出された場合に限りませんが、薬剤感受性試験を行うことで実際にマクロライド系抗菌薬に耐性を示すのかどうかを検証いたします。また、複数の病原遺伝子の遺伝子配列がそれぞれの百日咳菌で共通している場合、特定の菌株が増えて大流行している可能性が考えられます。その場合、培養検査で菌株が分離されたものに限りませんが、全ゲノム配列を取得し、より詳細な解析を行う予定です。全ゲノム配列を取得した場合は、公共データベースに配列を登録いたしますが、その情報にはお子さん個人の特定につながる情報が付記されることは決してありません。

[利用又は提供を開始する予定日]

研究許可日以降

5. 研究への参加とその撤回について

この研究への参加はあなたの自由な意思で決めてください。同意されなくても、あなたのお子さんの診断や治療に不利益になることは全くありません。

また、いったん同意した場合でも、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。同意を撤回されたい方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、下記の相談窓口までご連絡ください。

その場合は、収集された情報や試料などは廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的で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にすでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないことがあります。

6. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の検体、測定結果、カルテの情報をこの研究に使用する際には、研究対象者のお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。研究対象者と研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野内のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。

また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、研究対象者が特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した情報は、九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 教授 酒井 康成の責任の下、厳重な管理を行います。

ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

7. 試料や情報の保管等について

[試料について]

この研究において得られた研究対象者の検体、DNA、PCR産物は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野において同分野 教授 酒井 康成の責任の下、5年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

[情報について]

この研究において得られた研究対象者のカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野において同分野 教授 酒井 康成の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

しかしながら、この研究で得られた研究対象者の試料や情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えています。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

8. この研究の費用について

この研究に関する必要な費用は、部局等運営経費、文部科学省の科学研究費（若手）、公益財団法人森永奉仕会の研究奨励金でまかなわれます。

9. 利益相反について

九州大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのため資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じる事があります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利

益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

本研究に関する必要な経費は部局等運営経費、文部科学省の科学研究費（若手）、公益財団法人森永奉仕会の研究奨励金でまかなわれており、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会

（窓口：九州大学病院 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082）

10. 研究に関する情報の公開について

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

また、この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。

また、この研究で得られたデータの中でも、分離された百日咳菌の全ゲノムデータについては以下の公共のデータベースに登録・公開されます。この場合、あなたを特定できないように情報を加工します。

登録データベース名：BioSample/BioProject/DDBJ/NCBI

11. 特許権等について

この研究の結果として、特許権等が生じる可能性があります。その権利は九州大学に属し、研究対象者には属しません。また、その特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性があります。これについても研究対象者に権利はありません。

12. 研究を中止する場合について

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

13. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所	九州大学病院小児科 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
研究責任者	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 <u>教授</u> 酒井 康成
研究分担者	九州大学病院小児科 助教 宮田 達弥 九州大学病院グローバル感染症センター（小児科）助教 本村 良知 九州大学大学院医学研究院高度救命・災害医学分野 <u>教授</u> 赤星 朋比古 九州大学大学院医学研究院高度救命・災害医学分野 <u>講師</u> 賀未 典之 九州大学大学院医学研究院高度救命・災害医学分野 助教 水口 壮一 九州大学病院小児救命救急センター 助教 東 加奈子 九州大学病院総合周産期母子医療センター 准教授 山村 健一郎 九州大学大学院医学研究院 臨床検査医学分野 <u>教授</u> 國崎 祐哉 九州大学病院検査部 臨床検査技師長 酒田 あゆみ 九州大学病院検査部 臨床検査技師 山下 有加 九州大学病院検査部 臨床検査技師 大野 真依

	九州大学大学院医学系学府成長発達医学分野 大学院生 長澤 功多	
業務委託先	委託先	委託内容
	企業名称：株式会社新興精機 所 在 地：福岡市東区馬出 6 丁目 14 番 17 号 監督方法：配列決定のみを依頼し、PCR 産物の由来(個人情報、検体の種類、研究目的等)は一切開示しない。 研究責任者が、適切な監督方法を講じ、責任をもって委託業務の実施状況を確認する。	配列決定
	提供する試料等：精製 DNA 溶液	

1 4. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、下記担当者までご連絡ください。

事務局 (相談窓口)	担当者：九州大学病院小児科 助教 宮田 達弥 連絡先：〔TEL〕 092-642-5421 (内線 3410) 〔FAX〕 092-642-5435 メールアドレス：miyata.tatsuya.844@m.kyushu-u.ac.jp
---------------	---

【留意事項】

本研究は九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会において審査・承認後、以下の研究機関の長（試料・情報の管理について責任を有する者）の許可のもと、実施するものです。

九州大学病院長 中島 康晴