

■ 第70回調査研究方法検討会かわら版 ■

去る2018年3月3日（土）、4日（日）TKP品川カンファレンスセンター（東京）にて、第70回調査研究方法検討会が開催されました。

今回、会場の準備等は加地はるみ氏、齊藤 匡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70回調査研究方法検討会プログラム ■

3日（土）

○「股関節脱臼のスクリーニングにおけるエコー検査での Graf 法に変わる

大腿骨軸を基準とした方法（深澤法）の有効性の検証」 深澤 満

【検討項目】従来からの Graf 法では2つの角度の計測値を基に判定されるが、角度の計測自体の煩雑さと2つの数値に基づく判定自体の煩雑さがある。このことがエコーによる股関節脱臼のスクリーニングの普及を妨げている。大腿骨軸を基準とした方法は、視覚的に脱臼を判定できるため短時間ですむためスクリーニング法として優れていると思われる。ただ、Graf 法と深澤法の2つの方法の有効性を客観的に示す方法論はない。今回は3年間にわたり行ってきた約1000例のスクリーニング例での、臼蓋形成不全例数、股関節脱臼例数に対して、10か月健診時での再判定で深澤法の有効性を示すことを計画している。

【検討会での意見】（1）10か月の時点での評価は完全なのか？ 10か月の時点でのエコーによる評価で誤判定はあり得ないことを説明したが、その根拠はあるのかといわれると返答に困るが、少なくとも脱臼があれば見落とすことはあり得ない。（2）深澤法の手技が解りにくい。これに関しては手技を写真あるいはイラストで表記する。（3）Graf 法と深澤法のエコー画像の違いを並べたほうがよいのでは：これは論文にするとき同一例での画像を並べることにする。

○「川崎病と抗菌薬投与歴の関係」

深澤 満

【対象と方法】対象：過去7年間のKD計32例に対して性別、誕生日、当院かかりつけの3条件で control 4例を無差別で選んで case control study として解析した。方法：control の4例の選択は、受付のスタッフ（専任の1人）が全て行った。選択の優先順位は、1. 性別が同じ、2. 誕生日に近い順に20例ほどリストアップする。3. 当院をかかりつけにしているか（0歳の予防接種を当院で行っている。）で選択するかを決めていく。抗菌薬の投与状況は、他院での投与状況は看護師（専任の1人）が、来院時および電話で聞き取り調査を行う。この際できるだけお薬手帳に基づいて行うため同一の児に対して、複数回の調査を繰り返す。当院での状況は、私が直接カルテを見て調べるが、見逃しを防ぐために同一の看護師が再チェックをする。抗菌薬の種類、最終投与からのKD発症までの期間、保育園等の集団生活の有無も調査した。結果：KD例32例（男19例、女13例）平均月齢23.9±15.4月。統計解析：多重ロジスティック解析で行い、川崎病と抗菌薬投与歴に有意

な相関がみられた。

【検討会での意見】川崎病例にマッチングしてコントロール群を選んでおこなった case control study であり「多重ロジスティック解析」ではなく「条件付き多重ロジスティック解析」で行うべきであるとの指摘があった。調べてみたが、やはり条件付き多重ロジスティック解析が適切だと判明したため、条件付き多重ロジスティック解析で再計算した。ただ結果としては大きな違いはなかった。

○「突発性発疹における血小板数減少の検討

-毛細管採血（当院）と静脈採血（紹介先病院）検査結果の相関性の検討- 井上佳也

侵襲性が少なく短時間で結果が得られる有用性から、指先からの毛細管採血検査は日常診療の中で普及している。我々は発熱乳幼児に毛細管採血検査を行い白血球数やCRP値の情報を得ることは、突発性発疹である可能性を予測する上で一助になることを報告した（外来小児科 19：276-285；2016）。

突発性発疹に血小板数減少を合併した症例報告は散見されるが、発生頻度は不明である。我々は当院で集積した突発性発疹症例の検討により発生頻度を明らかにできるのではないかと考えた。しかし、リサーチ委員会より、毛細管採血検査により血小板数を評価することへの危惧や予備的な検討が必要ではないか等の指摘をうけた。

そこで、毛細管採血検査の信頼性を評価することを目的に予備的な検討を行った。当院で毛細管採血検査の結果を得た後、同日紹介先の病院で静脈採血検査を行った4歳以下の乳幼児27例（男児20例・女児7例、0～48ヶ月（中央23か月））を対象に、検査結果（白血球数、CRP値、Hb値、血小板数）の相関性を検討した。その結果、白血球数、CRP値、Hb値の相関係数は、0.9149、0.9816、0.7614でいずれも相関関係が認められた（ $p < 0.001$ ）のに対し、血小板数の相関係数は0.3216で相関関係は認められなかった（ $p = 0.087$ ）。血小板数の平均値を比較すると、毛細管採血検査（ $25.9 \pm 8.6 \times 10^4 / \text{mm}^3$ ）に対し、静脈採血検査（ $36.9 \pm 11.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ ）と、有意に毛細管採血検査で得られた結果は低かった（ $p < 0.001$ ）。以上から、毛細管採血検査は正確な血小板数評価には適さず、当院で毛細管採血検査を行った突発性発疹症例を集積しても血小板数減少合併頻度を明らかにするのは困難であると判断した。

調査検討委員会では、過去に同様の論文が報告されていなければ倫理委員会を経たのちまとめる方向性があるのではないかとのご意見等を頂戴した。

○「Myカルテ（母子健康手帳の増補版）を使ったコホート研究を行うため、

押さえておくべきデータ」

尾崎貴視

香川県観音寺市および三豊市ではMyカルテという母子健康手帳の増補版を発行し、自身もしくは子どもの情報を自ら記載してもらっている。それによる自己啓発と、自分の健康データの推移を自身が持つことによって将来の非感染性疾患に対処しようとしている。この事業を、将来評価し、その後の研究につなげるときに必要な情報を残しておくことが重要と考えており、どの様なデータを残しておくべきかについて相談した。まずエンドポイ

ントを設定して必要な情報を選定すべきである、とか、肥満児発症の頻度を他地域と比較するのがよいなど、多くの助言をいただき、それらを今後の検討の基礎としたいと考えている。また、現在蓄積されているデータも、研究を目的とするに臨んで倫理委員会に諮ることにより使用可能であろうとの見解を得た。

○「ビタミンD 補充療法についてのアンケート調査」

仲村和子

【背景】ビタミンD 欠乏症は近年の過剰な紫外線対策や不適切な食品除去などにより日本において増加している。しかし、小児に携わる職種でのビタミンD 欠乏症の意識についての実態については不明である。

【目的】小児に携わる職種におけるビタミンD 欠乏症への意識を調査する。

アンケート内容や方法、調査対象、結果の利用、倫理委員会、などについて意見を頂きました。外来小児科学会会員医師（あるいは多職種も含めて、この点は検討の余地あり）にメーリングリストで乳児の vitamin D 欠乏についてアンケート調査する。その場合、X 脚、O 脚は除く。日焼け止め→日焼け止めの使用とする。日照時間→外で過ごす時間とする。緯度を入れる。食事が順調に取れているか。などの質問や意見があった。

夏の学会、WS (vitamin D) で公表あるいはシンポジウム (vitamin D) で簡単に公表するなど、今後検討していくことになります。

4 日 (日)

○「2015-2018 年シーズンの RS ウイルスの分子疫学研究と、本邦の流行早期化に対する気象要因の解析」

齋藤 玲子、小田切崇、日比野亮信、田邊郁望、菖蒲川由郷

3 年にわたり全国 12 地域の小児医療機関との共同研究で RS ウイルスの分子疫学調査を行った。2015 年 7 月から 2017 年 12 月までに 925 症例の鼻咽頭拭い検体が収集され、そのうち迅速診断キット陽性が 650 件(70. 2%)、陰性が 268 件(29.0%)、不明 7 件 (0.8%) であった。リアルタイム PCR を用いて型別したところ、A 型が 229 件(44.3%)、B 型が 318 件(47.2%)、不明 57 件 (8.5%) であった。1 年目は A 型と B 型の混合流行、2 年目は B 型優位の流行、3 年目は A 型優位であり、ほぼ毎年 A 型、B 型が交互に流行する傾向があった。全国的な流行ピークは 10 月、9 月、8 月とだんだん早くなっていた。RS ウイルス G 遺伝子第 2 高度可変部のシーケンスを樹形図解析したところ、A 型の遺伝子型は ON1 型、B 型は BA9 型であり 3 年間を通じて遺伝子配列に大きな変化は無かったため、流行早期化がウイルスの変異で起こっている可能性は低いと考えられた。ON1 型は、A 型 NA1 型に比して約 7 倍入院のリスクが高く、かつ重症の下気道炎を呈する児が多かった。新しい遺伝子型が出現した際に、初感染で重症化する可能性が示唆された。

本邦の夏に RSV が流行する条件を、感染症発生動向調査による RSV 患者発生数と、気象庁の各地域の気温や湿度を用いて関連性をみたところ、気温 28°C 以上かつ湿度が 79% 以上の場合、相乗的に患者が増加することが判明した。2017 年は、北海道で 5 月に流行が始まり、北日本から西日本に流行が南下した。北日本で流行が早かった理由は、5-7 月に北日

本で雨が多かったことが関連している可能性がある。沖縄は毎年 2～9 月に流行し、他の地域とは明らかに流行時期が異なったが、これは東南アジアで同じような流行パターンを各地で示すため、同地が亜熱帯気候であるためと考えられた。

今後も、RS ウイルスの流行早期化を注視し、ウイルス要因と気象要因の双方から原因を追究する必要がある。

○「9-10 ヶ月健診での貧血の有病率（第二報） 村上綾子

第 26 回外来小児科学会年次集会で乳幼児の貧血の有病率に関する報告を行った際に、補完食に関する追加検討を行ってはどうかとの指摘があった。今回は厚労省のガイドラインを基準に、離乳食回数、量、炭水化物/ 野菜・果物/ たんぱく質のバランスについて評価を行い、貧血の有病率に因果関係があるのか、あるとした場合どのような食事内容が寄与するのかを調査することを目的とした。検討会では、まず離乳食と補完食を分けて考える必要があること、また鉄分を含む食品摂取量の具体的な評価方法についてご意見を頂いた。

○「スポットビジョンスクリーニングの有用性について」 村上綾子

保育園健診においてスポットビジョンスクリーナーによる視力検査を 2 回ずつ施行し、2 回の測定値を用いて散布図を作成することによって測定値の誤差と再現性について調査。さらに、1 回目と 2 回目で正常/異常の判定が分かれたケースと、実際に眼科を受診して要治療となったケースについて比較検討を行い、1 回のみ測定がスクリーニングとして十分かどうかについても検討することを目的とした。検討会では、正常/異常の判定が分かれたケースについても眼科受診が必要かどうかについて検討が行われた。

○「頭蓋癆と VD 不足の関連を探る Pediatric Endocrinological Craniotabes Observational (PECO) study」 冨本和彦

乳児期にみられる頭蓋癆については VD 不足との関連を示唆するもの、生理的なものとする相反した報告があり結論が出ていない。

八戸にある当院では乳児健診の際に母乳栄養児を中心として頭蓋癆は比較的遭遇する。この原因如何によって指導が異なるため、その検索のために、①VD 不足の間接所見として季節変動と地域差を見ることで頭蓋癆頻度に及ぼす日照時間の関係を検討する。地域差については全国 10-15 施設ほどのクリニックに依頼し、毎月の生後 2-3 か月の全体の初診児数および頭蓋癆の発症率をみる。頭蓋癆児については児とその母の profile、母児にて 25OHD, iPTH などの検査、児の左手関節 x-p 撮影を行う。②八戸地域においてランダムに選ばれた頭蓋癆のない対照児と頭蓋癆児の VD 充足状況、大泉門サイズを比較検討する。③頭蓋癆発見時の母親の VD 充足状況を評価する、ことで VD 不足と頭蓋癆の関連について検討する。

25OHD 他の血液検査料は「くる病」疑いとして、母親を含めて保険請求が可能である。一方、対照群については研究目的となるため、研究基金の申請を行う。この研究計画での問題点は、①母親の生活スタイル（サプリメント、食事嗜好、日光浴）は分娩前後でほぼ

変化しないため、分娩後 2 ヶ月時の生化学データ値で妊娠中のデータの推定は可能であるが、実際の妊娠中のデータではないこと。②日照時間と頭蓋瘍の関連を示す季節、地域変動があったとしても、交絡因子の存在も考慮され頭蓋瘍の原因が VD 不足とするには慎重な判断が求められる。

討議では頭蓋瘍が保険給付の対象になる疾患であったとしても研究目的でもあり、研究基金の申請が妥当と考えられ頭蓋瘍の母児及び対照群の全症例について研究基金申請を行うこととなった。また、頭蓋瘍の触診に関する質問も出された他、本邦における実際のくる病頻度に関する質問も出されたが、現在も population based のくる病頻度の報告はない。

○「日本版 VSD の構築」

神谷 元，砂川富正，西藤なるを

国内で認可され、接種可能となったワクチンの数は欧米並みになった。欧米諸国では副反応を報告するサーベイランスシステムとそれにより探知されるシグナルに対して早急に患者情報を収集し対応する対策班、因果関係を長期的に研究する専門家チーム、そしてシグナルにより得られた因果関係の仮説を証明するデータセットを用いた解析によりワクチン接種後の副反応事例に対応している。わが国でもシグナル探知の役割を担うサーベイランスは存在するが、そこで探知されたシグナルが副反応そのもののようになっている。本研究では国内で探知された副反応のシグナルのワクチン接種との因果関係を解析できるデータベースの構築を目的としている。方法はインフルエンザの流行状況をリアルタイムにサーベイランスしている ML-flu-DB を活用し、同 DB に参加している医師に協力を仰ぎ、シグナルが探知された場合に副反応で生じた疾患の診断の有無、並びにその患者の予防接種歴の情報など、ML を活用して収集し、疫学的な手法から因果関係の真偽について検討する。

一昨年度はパイロットテストを実施し、運用の可能性、並びに課題について評価を行った。血小板減少性紫斑病とワクチン接種の因果関係を解析する目的で頻繁に ML-flu-DB にインフルエンザ患者を報告をしている医師に対して 3 か月以内の血小板減少性紫斑病の診断の有無を問い合わせたところ、回答率 43%、診断例 1 例であった。調査疾患によっては調査対象が小児科医であることが制限になる可能性や、症状を有していない者のワクチン接種状況等の情報を収集できないといった限界はあるものの、参加医師数を増やせば本システムでワクチン副反応の可能性のある国内事例について、因果関係の検証を緊急に行える可能性はあると考えられた。

今年度からは新たに研究費の目途がついたため、外来小児科学会の一斉メールの活用による参加者の増加、大きな病院に勤務する医師の登録（重症な場合開業医では診断しない可能性を考慮）、リマインダーを送ることによる回答率の向上を念頭に置きながら無菌性髄膜炎とムンプスワクチン、腸重積症とロタウイルスワクチンを例に因果関係の有無が評価可能か検討する。今後リサーチ委員会にプロトコルを提出し、予防接種委員会にて学会の共同研究として提案、承認が得られれば ML-flu-DB と並行しながら学会の一斉メールを使ったシステムで実施に向けて準備に入る予定である。

また、別件で実施している DTP ワクチンの研究についても触れた。DTP ワクチンが市場に出回ることが確定したため、就学児前の児童に任意接種による追加接種を実施し抗体価の上昇と安全性の確認を行う研究についてご紹介し、会議に参加された数名の先生から研究への協力の同意をいただいた。

連絡先：〒833-0027 福岡県筑後市水田 9 9 1-2 杉村こどもクリニック 杉村 徹
FAX: 0942-52-6777 , E-mail: sugimura@kurume.ktarn.or.jp