

令和元年度 厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群の発症・予後規定因子の検討と
医療提供体制の構築のための研究

腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群の
発症・予後規定因子を検討する症例対照研究

研究責任者

(氏名) 五十嵐 隆
(所属) 国立成育医療研究センター 理事長
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
電話 03-3416-0181 FAX 03-3416-2222

研究事務局

宮入 烈
国立成育医療研究センター 感染症科
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
電話 03-3416-0181 FAX 03-3416-2222
E-mail miyairi-i@ncchd.go.jp

2019年12月2日 国立成育医療研究センター倫理審査委員会承認

目次

1. 概要.....	2
1.1. 研究の名称.....	2
1.2. 研究実施体制.....	2
2. 背景.....	2
3. 目的.....	3
4. 研究方法.....	3
4.1. 研究デザイン	3
4.2. 研究期間	3
4.3. 研究対象者	3
4.4. 目標登録者数	4
4.5. 調査方法	5
4.6. 調査項目	7
4.6.1 噴露因子	11
5. 統計解析.....	11
5.1. 解析方法	11
5.2. 中間解析	12
6. 倫理的事項	12
6.1. 遵守すべき諸規則	12
6.2. 実施医療機関における実施許可の取得	12
7. 同意取得.....	12
8. 情報の管理.....	12
8.1. 個人情報の取扱	12
9. 試料・情報の保管及び廃棄の方法	13
9.1. 保管方法	13
9.2. 保管期間と廃棄の方法	13
9.3. 情報の利用	13
10. 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.....	13
11. 本研究にともなう侵襲（軽微な侵襲を除く）の有無について	13
12. 研究の資金源等、利益相反等	13
13. 研究対象者等に経済的負担・利益	13
14. 研究に関する情報公開の方法	14
15. 収集されたデータと成果の帰属	14
16. 将来の研究のために用いられる試料・情報について	14
17. 承認等を受けていない医薬品又は医療機器の使用等	14
18. 遺伝的特徴等に関する取り扱い	14
19. モニタリング及び監査について	14
20. 参考文献.....	14

1. 概要

1.1. 研究の名称

腸管出血性大腸菌感染症に続発する溶血性尿毒症症候群の発症・予後規定因子を検討する症例対照研究 (UMIN000037165)

1.2. 研究実施体制

研究責任者：	五十嵐 隆	国立成育医療研究センター	理事長
共同研究者：	宮入 烈	国立成育医療研究センター	感染症科
	明神 翔太	国立成育医療研究センター	感染症科
	佐古 まゆみ	国立成育医療研究センター	臨床試験推進室
	砂川 富正	国立感染症研究所	感染症疫学センター（第二室）
研究協力者：	小林 徹	臨床研究センター	データ管理部 データ管理室
	清家 美和子	臨床研究センター	データ管理部 データ管理室
	岡田 真実	臨床研究センター	データ管理部 データ管理室
	朴 廉純	臨床研究センター	データ管理部 生物統計室
	高橋 琢理	国立感染症研究所	感染症疫学センター（第二室）
	岡部 信彦	川崎市健康福祉局健康安全研究所	
	三崎 貴子	川崎市健康福祉局健康安全研究所	
	窪田 満	国立成育医療研究センター	総合診療部
	石倉 健司	北里大学病院	小児科
	久保田 雅也	国立成育医療研究センター	神經内科
	壱井 伯彦	国立成育医療研究センター	集中治療科

1.2.1. 研究責任者

五十嵐 隆 国立成育医療研究センター 理事長

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

Tel : 03-3416-0181 Fax : 03-3416-2222

1.2.2. 研究事務局

宮入 烈 国立成育医療研究センター 生体防御系内科部 感染症科 診療部長

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

Tel : 03-3416-0181 (7764) Fax : 03-3416-2222 E-mail : miyairi-i@ncchd.go.jp

1.2.3. 統計解析責任者

朴 廉純 国立成育医療研究センター データ管理部 生物統計室

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

Tel : 03-3416-0181 (7633)

Fax : 03-3416-2222

E-mail : pak-k@ncchd.go.jp

1.2.4. データセンター

責任者：明神 翔太 国立成育医療研究センター 生体防御系内科部 感染症科 臨床研究員
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

Tel : 03-3416-0181 (7529) Fax : 03-3416-2222

E-mail : myojin-s@ncchd.go.jp

1.2.5. 実施医療機関

国立成育医療研究センター (データの集計・解析)

国立感染症研究所 (感染症発生動向調査データベースからの情報抽出)

1.2.6. 業務委託先

本研究では症例報告書(CRF)のデータベースへの入力作業を株式会社データサービスに委託する。

担当 株式会社データサービス データエントリー事業部

〒163-1439 東京都新宿区西新宿3-20-2 東京オペラシティタワー39階

Tel: 03-5350-9171 Fax: 03-5350-9183

2. 背景

腸管出血性大腸菌(*enterohemorrhagic Escherichia coli*; EHEC)は毒素を産生し、出血性腸炎や溶血性尿毒症症候群(Hemolytic Uremic Syndrome; HUS)の原因となる。HUSは溶血性貧血・血小板減少・急性腎機能障害の3主徴をもって診断され、先進諸国における小児の急性腎障害の原因として最も頻度が高い。

HUS発症に関わるリスク因子として、年齢、性別などの背景因子、症状の重症度、病原菌株などが知られている。診療介入として止痢剤の投与が発症リスクをあげることが知られているが、抗菌薬投与については一定の結論が出ていない。

1992年にカナダで行われたランダム化比較試験(n=47; ST合剤投与22, 非投与25)で、EHECによる感染性胃腸炎に対する抗菌薬投与は急性期の症状改善、およびHUS発症と関連がないことが示された¹⁾。2016年のメタアナリシスでEHEC感染症に対する抗菌薬投与(βラクタム系、アミノグリコシド系、マクロライド系、キノロン系、メトロニダゾール、ST合剤)はHUS発症リスクを上昇させる(OR 2.24; 95%CI 1.45-3.46)と結論づけられた²⁾。欧米ではこれらの研究結果を踏まえてEHEC感染症に対して抗菌薬は投与しないことが推奨されている。

我が国からの報告では、レボフロキサシン投与がHUS発症と関連がないとする報告(孤発例; 16歳以上の患者15人が対象、うちHUS1例)があるほか³⁾、1999年に池田ら(アウトブレイク事例; 小児292人が対象、うちHUS36人)、2015年に田尻ら(孤発例; 高次医療機関へ入院した小児118人が対象、うちHUS64人)が胃腸炎発症後早期のホスピマイシン投与がHUS発症予防に有用である(OR 0.15; 95%CI 0.03-0.78、OR 0.15; 95%CI 0.05-0.45)と報告した^{4,5)}。我が国のガイドラインでは、EHEC感染症に対する抗菌薬の使用とHUS発症に関しては一定の結論はないとしている⁶⁾。

我が国のEHEC感染症のアウトブレイク事例と孤発例を含めた全届出患者を対象とした、抗菌薬投与と

HUS 発症の関連を検討した先行研究は存在しない。また、先行研究はサンプリングバイアスが大きく、患者の重症度という交絡に対して十分に対処できていないため因果関係を適切に推定することができない。具体的には 2016 年の欧米のメタアナリシスに投入された先行研究では血便の有無・回数等で重症度の調整は行われていない。また 2015 年の田尻らの症例対照研究では患者の重症度を考慮した解析が一部行われていたものの、登録された患者は特定の医療機関を受診した患者群であり母集団を反映していない。

以上のように国内外において EHEC による感染性胃腸炎に対する抗菌薬投与の是非に関しては議論が分かれており、特に我が国で頻用されているホスホマイシンをはじめとした抗菌薬投与が HUS を予防する効果があるのかどうかは患者の予後改善、および抗菌薬適正使用を進めるにあたっても喫緊に解明すべき課題である。

3. 目的

EHEC 感染症に対する抗菌薬投与とその後の HUS 発症の関連を検討すること。

4. 研究方法

4.1. 研究デザイン

本研究のデザインは、EHEC 感染症患者に対する抗菌薬投与と HUS 発症の関連を検討するケース・コントロール研究である。

4.2. 研究期間

倫理審査委員会承認日から 3 年間を研究期間とする。

4.3. 研究対象者

以下の選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を研究対象者とする。

4.3.1. 選択基準

- ① 感染症法に基づき EHEC 感染症として全国の保健所に届け出られた者。
- ② 2017 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日の期間に感染症発生動向調査（NESID）に情報登録された者。
- ③ NESID に登録された情報のうち、性別・年齢・血便有無の項目に欠損値がない者。

4.3.1.1 ケース群の選択基準

- NESID への届出情報として HUS 発症の記録がある。

4.3.1.2 コントロール群の選択基準

- NESID への届出情報として HUS 発症の記録がない。
- ケースの症例と性別・年齢・血便有無でマッチングさせた症例。

4.3.2. 除外基準

- ① NESID に無症状病原体保有者として登録されている場合。
- ② 各医師、医療機関・保健所から研究協力依頼書に添付の回答書で研究協力拒否の意思表示があった場合。
- ③ 各医師、医療機関・保健所に督促の連絡を行なった際に研究協力拒否の意思表示があった場合。
- ④ 各医師、医療機関・保健所に督促の連絡を 2 回行った後も CRF の返送がない場合。
- ⑤ 患者本人や家族から研究対象となることを拒否する意思表示があった場合。

4.3.2.1 ケース群の除外基準

- CRF で以下に示す HUS の診断基準を満たしていないことが判明した場合。

4.3.2.2. コントロール群の除外基準

- CRF の回収後に経過中に HUS を発症していたことが判明した場合。

〈HUS の診断基準〉

以下の 3 主徴を全て満たす場合に HUS と診断する。

1. 溶血性貧血：破碎状赤血球を伴う貧血で Hb 10g/dL 未満
2. 血小板減少：血小板数<15 万 / μ L
3. 急性腎障害：血清クレアチニン値が年齢・性別基準値の 1.5 倍以上（小児の血清クレアチニン値は小児腎臓学会の基準値を用いる）

4.4. 目標登録者数

2017～2018 年度の EHEC 患者のうち、HUS は 180 人・非 HUS は 5007 人であったことが国立感染症研究所より報告されている。田尻らの報告では、HUS 患者の約 60% (64 例中 40 例)、非 HUS 患者の約 80% (54 例中 43 例) で抗菌薬が投与されており、このことから非 HUS 群に対する HUS 群の抗菌薬曝露オッズ比は 0.375 と計算される⁵⁾。この結果から、本研究で検討するサンプルサイズを HUS 群 100 例、非 HUS 群 300 例としたときの検出力を算出した。

対立仮説における曝露オッズ比は、0.375～0.450 を仮定した。0.450 は、田尻らの報告における非 HUS 群に対する HUS 群のホスホマイシン曝露オッズ比の信頼区間上限値を引用した⁵⁾。有意水準 5% の両側検定で、非 HUS 群における抗菌薬の曝露割合を 75%、80%、85% としたときの検出力を表に示す。尚、検出力の算出には、統計解析ソフト R の Package epiR (version 1.0-2) を用いた。

対立仮説における オッズ比	非 HUS 群における抗菌薬の曝露割合		
	75%	80%	85%
0.375	98.2%	97.0%	93.8%
0.400	96.4%	94.4%	89.6%
0.425	93.6%	90.6%	84.2%

以上より、想定しうるシナリオにおいて、臨床的意義のあるオッズ比を検出するために十分な検出力が担保できると考えられる。

4.5. 調査方法

4.5.1. 厚生労働省からの通知

本研究は厚生労働省の用命をうけ、国立感染症研究所感染症疫学センターとの協力のもと国立成育医療研究センターが主体となって実施するため、厚生労働省から都道府県（保健所設置市及び特別区含む）及び日本医師会あてに本研究に関する通知が2019年10月に発出される。

4.5.2. NESIDからの情報提供

2017年1月1日以降2018年12月31日までに全国の保健所に届け出られ、NESIDに入力された、ステータス確認済みのEHEC感染症患者全ての、「NESID番号」「年齢」「性別」「血便(有無)」「HUS(有無)」「届出医師名」「届出医療機関名・保健所名(名称・住所)」「報告日」に関する電子データを、国立感染症研究所感染症疫学センターは研究事務局に対して情報提供を行う。

4.5.3. ケース・コントロールの選定

- (1) 国立感染症研究所感染症疫学センターから提供された情報をもとにケース群とコントロール群の選定を行う。
- (2) ケース群は、NESIDへの届出情報としてHUS発症の記録がある症例とする。
- (3) HUS発症の記録が無い症例から、ケース群と性別（男女の2値）・年齢（<6歳、7-15歳、16-64歳、>65歳の4値）・血便（有無の2値）の項目でマッチングさせたコントロール群を、ケース：コントロール=1:5の比で選定する。性別・年齢・血便有無の3変数についてカテゴリー属性が等しいグループ内で、ケース1例に対してHUS発症記録のない症例を5例ずつ、非復元抽出により無作為抽出することでマッチングを行う。マッチングさせたペアごとに、マッチングIDを割り当てることとする。

4.5.4. 送付物一式の郵送

- (1) 選定したケース群・コントロール群それぞれの届出医師（医療機関）・保健所に対して以下の送付物一式を郵送する。この際には追跡可能なサービスを利用する。
送付物一式：研究協力依頼書、同封物一覧表、研究協力の流れ、厚労事務連絡、研究実施計画書、倫理審査結果通知書、回答書、倫理一括審査依頼状、臨床情報記録用紙(CRF)、臨床情報記録用紙記入マニュアル、掲示用ポスター、返送用封筒
- (2) 送付先の宛名は、医療機関・保健所あたりの症例数が1例であれば届出医師名、2例以上であれば医療機関・保健所のホームページを参照の上で、症例の年齢等を考慮した上で小児科・消化器内科・感染症内科等の診療科長の名前、または感染管理担当者の名前を記載する。

4.5.5. CRF の記入・返送

- (1) 各医療機関・保健所においては「届出年月日」「性別」「年齢」を元に該当患者を特定し CRF の記入を行う。
- (2) 記入した CRF はデータセンターに返送する。
- (3) 研究協力を拒否する場合は回答書にその旨を記載して研究事務局に返送する。
- (4) 返送に際しては研究用専用封筒（料金受取人払後納）を利用する。

4.5.6. CRF の内容確認

- (1) 受領した CRF は必須項目の漏れがないかどうかをデータセンターで確認し、必要であれば疑義事項を回答者に問い合わせる。
- (2) 患者が紹介などにより複数の医療機関において管理されていた場合は、届出医師（または医療機関）は紹介元医療機関名（および紹介医師名）または紹介先医療機関名（および紹介先診療科）を CRF に明記する。経過において不足する情報は、紹介元医療機関または紹介先医療機関に適宜問い合わせを行い補完する。

4.5.7. CRF が回収できなかった場合の対応

- (1) 研究協力依頼書に添付の回答書での研究協力辞退の意思表示が無く、かつ CRF の返送がない場合は、研究協力依頼書発送後 2 週間を目安に電話・メールで督促を行う。
- (2) 電話・メールで協力拒否の意思表示があった場合は除外対象とする。
- (3) 電話・メールで研究協力の意思表示があったにも関わらず、やはり CRF の返送が無い場合は、初回の督促から約 2 週間後に再度督促を行うが、これ以降も CRF の返送が無い場合は除外対象とする。

4.5.8. CRF のデータ入力

- (1) CRF はコピーを株式会社データサービスに提供しデータ入力を依頼する。
- (2) 株式会社データサービスは、入力完了した解析用データセットをデータセンターに返す。

4.6. 調査項目

本研究で収集する項目は(1)NESID から収集する情報、(2)全国の届出医師（医療機関）から CRF として収集する情報に分けられる。CRF はケース群用、コントロール群用とで一部調査内容が異なる。

(1)NESID から収集する情報は以下の通りである。

2017 年 1 月 1 日以降 2018 年 12 月 31 日までに全国の保健所に EHEC 感染症として届け出られた患者に関する、「保健所届け出年月日」「医療機関名・保健所名」「医療機関所在地（住所・都道府県名）」「届出医師名」「年齢」「性別」「血便有無」の情報。

(2)全国の届出医師（医療機関）から CRF として収集する情報は下表の通りである。下表の下線付きの項目は必須項目であり、回収ができなかった場合は除外対象とする。

○ケース群用 (HUS 発症者用)

分類	項目
回答記入者	氏名、電話番号、メールアドレス
1. 患者背景	<u>生年月^{*1}</u> 届出時点の体重 ^{*2} (kg 単位で自由記載、または不明) 他施設からの紹介（有無、医療機関名、紹介医師名） 他施設への紹介（有無、医療機関名、診療科名） 紹介理由（経過観察目的・点滴管理目的・HUS 管理目的・脳症管理目的・その他自由記載） 入院の有無（入院理由：経過観察目的・点滴管理目的・HUS 管理目的・脳症管理目的・その他自由記載） 慢性腎疾患の有無（有無・不明） 免疫不全症の有無（有無・不明） NSAIDs の常用（有無・不明） 抗菌薬の常用（有無・不明）
2. 症状 ^{*3, 4}	嘔吐（有無・不明、症状出現日・不明） 下痢（有無・不明、症状出現日・不明） 腹痛（有無・不明、症状出現日・不明） 発熱 ^{*5} （有無・不明、症状出現日・不明） <u>血便（有無・不明^{*1}、症状出現日・不明）</u> 血便ありの場合 全経過における症状最悪値（程度 ^{*6} 、記録日）
3. 検査 ^{*3, 7, 8, 9}	実施有無 医療機関初回検査値と経過中の最悪値・検査日 検査内容は以下の項目を回答 白血球数 ヘモグロビン

	血小板数 C 反応性蛋白/CRP 血清尿素窒素/BUN 血清クレアチニン/Cr 血清 Na 濃度 AST (GOT) ALT (GPT)
4. 溶血性尿毒症症候群(HUS)の診断に関する情報 ^{*10}	<u>HUS の診断日^{*1}</u> HUS の診断に用いた検査結果と検査実施日（ヘモグロビン・血小板数・血清クレアチニン/Cr）・破碎状赤血球の所見（有無・不明）
5. 腸管出血性大腸菌感染症診断のための検査	便培養からの腸管出血性大腸菌検出（有無・不明） ベロ毒素(VT1VT2, VT1, VT2, VT 陽性 型不明, その他, 未実施) 血清型(0157, 026, 0103, 0111, その他, 未実施) 血清抗ベロ毒素抗体（陰性, 陽性, 未実施）
6. 薬剤投与歴 ^{*3, 11}	<u>抗菌薬 (投与有無^{*1}・薬剤名・投与開始日^{*1})</u> 止痢剤（投与有無・薬剤名・投与開始日） 整腸剤（投与有無・薬剤名・投与開始日）
7. 転帰	最終受診時点での転機 治癒（症状は完全に消失し感染前の健康状態まで回復） 後遺症あり（何らかの後遺症があり継続しての通院が必要） 死亡（今回の腸管出血性大腸菌感染症の経過中に死亡） 不明 最終受診日（転帰死亡の場合は死亡日）（日付・不明） 腸管出血性大腸菌感染症に伴う脳症 ^{*12} （有無・不明・脳症診断日） HUS 脳症の診断基準該当項目 透析の実施（有無・不明）

○コントロール群用（胃腸炎患者用）

分類	項目
回答記入者	氏名、電話番号、メールアドレス
1. 患者背景	<u>生年月^{*1}</u> 届出時点の体重 ^{*2} （kg 単位で自由記載、または不明） 他施設からの紹介（有無、医療機関名、紹介医師名）

	<p>他施設への紹介（有無、医療機関名、診療科名）</p> <p>紹介理由（経過観察目的・点滴管理目的・HUS 管理目的・脳症管理目的・その他自由記載）</p> <p>入院の有無（入院理由：経過観察目的・点滴管理目的・HUS 管理目的・脳症管理目的・その他自由記載）</p> <p>慢性腎疾患の有無（有無・不明）</p> <p>免疫不全症の有無（有無・不明）</p> <p>NSAIDs の常用（有無・不明）</p> <p>抗菌薬の常用（有無・不明）</p>
2. 症状 ^{*3, 4}	<p>嘔吐（有無・不明、症状出現日・不明）</p> <p>下痢（有無・不明、症状出現日・不明）</p> <p>腹痛（有無・不明、症状出現日・不明）</p> <p>発熱^{*5}（有無・不明、症状出現日・不明）</p> <p><u>血便（有無・不明^{*1}、症状出現日・不明）</u></p> <p>血便ありの場合 全経過における症状最悪値（程度^{*6}、記録日・不明）</p>
3. 検査 ^{*3, 7, 8, 9}	<p>実施有無</p> <p>医療機関初回検査値と経過中の最悪値・検査日</p> <p>検査内容は以下の項目を回答</p> <p>白血球数</p> <p>ヘモグロビン</p> <p>血小板数</p> <p>C 反応性蛋白/CRP</p> <p>血清尿素窒素/BUN</p> <p>血清クレアチニン/Cr</p> <p>血清 Na 濃度</p> <p>AST(GOT)</p> <p>ALT(GPT)</p>
4. 腸管出血性大腸菌感染症診断のための検査	<p>便培養からの腸管出血性大腸菌検出（有無・不明）</p> <p>ベロ毒素(VT1VT2, VT1, VT2, VT 陽性 型不明, その他, 未実施)</p> <p>血清型(0157, 026, 0103, 0111, その他, 未実施)</p> <p>血清抗ベロ毒素抗体（陰性, 陽性, 未実施）</p>
5. 薬剤投与歴 ^{*3, 11}	<p><u>抗菌薬（投与有無^{*1}・薬品名・投与開始日^{*1}）</u></p> <p>止痢剤（投与有無・薬品名・投与開始日）</p> <p>整腸剤（投与有無・薬品名・投与開始日）</p>

6. 転帰	<p>溶血性尿毒症症候群の発症（有無・不明）</p> <p>最終受診時点の転帰</p> <ul style="list-style-type: none"> 治癒（症状は完全に消失し感染前の健康状態まで回復） 後遺症あり（何らかの後遺症があり継続しての通院が必要） 死亡（今回の感染症の経過中に死亡） 不明 <p>最終受診日（転帰死亡の場合は死亡日）</p>
-------	---

<注釈>

- *1 下線は必須項目とする。
- *2 届出時点の体重は kg 単位で小数点以下を四捨五入して整数で記入する。
- *3 検査・薬剤・症状程度の情報に関しては年月日も合わせて収集する。年を記載する場合は西暦で記入する。
- *4 症状の有無と症状出現日が不明な場合、診療録に記載のない場合は「不明」を選択する。
- *5 発熱は腋窩温等の体表温度で 37.5°C 以上の場合に有りとする。
- *6 血便は肉眼的血便と定義し、その程度は「ほんの少し」「少量だがほぼ毎回の排便」「大量（1 回の便の半分を超える）」「不明」から選択する。
- *7 血小板数は小数点第一位で四捨五入した整数值を記入する。
- *8 ヘモグロビン、CRP、Cr は小数点第二位で四捨五入した数値を記入する。
- *9 検査結果は回答者が知る限りにおける初回の検査値と、経過中の最悪値を記入する。
- *10 HUS の診断基準は 4.3. に記載の通りとし、参考のために CRF にも記載する。
- *11 使用薬剤は投与有りの場合に薬剤名（商品名で記載）、投与開始日を記入する。抗菌薬に関しては CRF 回収後に薬剤名を元にデータセンターがコーディングを行い「データセンター Coding 記入欄」に記入する。
- *12 脳症の診断基準は以下の通りとし、この診断基準は参考のために CRF にも記載する。診断基準の項目 1, 2, その両方のいずれによる診断であったかを記入する。

<EHEC 感染症に併発する脳症の診断基準¹⁾>

EHEC 感染症の経過中、下記のいずれかに該当する場合

- 1) けいれんまたは意識障害を生じ、頭部 CT または MRI で異常所見（両側深部灰白質病変またはびまん性脳浮腫）がある。
- 2) 意識障害（Japan Coma Scale で II-10 以上、Glasgow Coma Scale で 13 点以下）が 24 時間以上持続する。

4.6.1 曝露因子

- ・抗菌薬投与（有無）
- ・抗菌薬の種類別投与（ホスホマイシン・ニューキノロン系薬・ β ラクタム系薬・他・なし）
- ・止痢剤投与（有無）
- ・EHEC の血清型（0157 とそれ以外）
- ・抗菌薬投与開始日から HUS 発症日までの日数

4.6.2 アウトカム

HUS の発症

5. 統計解析

5.1. 解析方法

患者背景をケース群とコントロール群で記述する。離散型データは頻度及び割合を算出、連続型データは各群で記述統計量（平均、標準偏差）を算出する。性別（男女）・年齢（0-6 歳、7-15 歳、16-64 歳、65 歳以上の 4 区分）・地域（都道府県名を元に 8 区分に分類：北海道、東北、関東、中部、近畿、中国、四国、九州沖縄）・常用薬（有無、うち常用抗菌薬の有無）・臨床症状（嘔吐・下痢・腹痛・発熱・血便のそれぞれ有無）・便培養からの EHEC 検出（有無）・ベロ毒素検出（VT1VT2, VT1, VT2, VT 陽性型不明、その他、未実施）・血清型（0157, 026, 0103, 0111、その他）・血清抗ベロ毒素抗体（陽性・陰性）・薬剤投与（抗菌薬有無・抗菌薬種類別有無、止痢剤・整腸剤有無）・最終受診時点での転帰（治癒・後遺症あり・死亡・不明）・脳症の発症（有無）・透析実施（有無）は離散型データとして、体重・検査（白血球数・ヘモグロビン・血小板数・CRP・BUN・Cr・Na・AST・ALT のそれぞれの医療機関初診日の値・全経過中の最悪値）は連続型データとして扱う。

主解析として、抗菌薬投与の有無と HUS 発症有無の関連を、多変量ロジスティック回帰分析を用いて、調整オッズ比と 95%信頼区間を算出することで評価する。調整に用いる共変量は、患者背景（性別・年齢・地域）、臨床症状（血便の有無と程度）、検査結果（初診時白血球数・初診時 CRP 値）、血清検査（0157）、診療介入（止痢剤）とする。

副次解析 1 として止痢剤投与の有無と HUS 発症有無の関連を、多変量ロジスティック回帰分析を用いて、調整オッズ比と 95%信頼区間を算出することで評価する。調整に用いる共変量は、患者背景（性別・年齢・地域）、臨床症状（血便の有無と程度）、検査結果（初診時白血球数・初診時 CRP 値）、血清検査（0157）、診療介入（抗菌薬）とする。また、副次解析 2 として EHEC の血清型（0157 とそれ以外）と HUS 発症の関連についても同様に多変量ロジスティック回帰分析を用いて、調整オッズ比と 95%信頼区間を算出することで評価する。調整を行う共変量は患者背景（性別・年齢・地域）、臨床症状（血便の有無と程度）、検査結果（初診時白血球数・初診時 CRP 値）、診療介入（抗菌薬）とする。

主解析・副次解析 1, 2 については結果の頑健性を評価するために、単変量ロジスティック回帰分析、およびマッチング ID を層とした条件付きロジスティック回帰分析で感度分析を行う。条件付きロジスティック回帰分析では、主解析、副次解析 1, 2 で使用した変数と同様の共変量を用いる。

サブグループ解析として抗菌薬投与があった者を対象に、症状出現日から抗菌薬投与開始日までの日数と HUS 発症の関連を検討する。症状出現日は CRF の症状（嘔吐・下痢・発熱・腹痛・血便のいずれか）

に関する回答情報のうち最も早い症状出現日とする。症状出現日から抗菌薬投与までの経過日数（1日以内か2日以上か、2日以内か3日以上か、3日以内か4日以上か）とHUS発症の関連を単変量ロジスティック回帰分析でオッズ比と95%信頼区間を算出することで評価する。

5.2. 中間解析

本研究においては中間解析を実施しない。

6. 倫理的事項

6.1. 遵守すべき諸規則

本研究に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」ならびに「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り研究を実施する。

6.2. 実施医療機関における実施許可の取得

本研究は多機関共同研究として実施するものであることから、倫理指針第11倫理審査委員会の役割・責務等①に基づき、研究代表機関である国立成育医療研究センターにおいて調査の全体について審査され承認された場合、各研究協力機関（ここでは届出医療機関・保健所・国立感染症研究所）においては、国立成育医療研究センター倫理審査委員会に一括審査を依頼できる。各研究協力施設が国立成育医療研究センター倫理審査委員会に一括審査を依頼するかどうかは各施設の規程に従う。

7. 同意取得

本研究は後方視的研究であり研究デザインからもインフォームド・コンセントの取得は困難である。また侵襲性を伴わず、匿名化された情報を扱うものである。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 ガイダンス」においても既存試料・情報のみを用いた研究であり、人体から採取された試料を用いない研究に該当するため、インフォームド・コンセントを省略できるものと判断し、これを行わないこととする。本研究は患者の個人情報は収集しないが、各研究協力機関においては質問表的回答にあたり診療録より一部の臨床経過を収集し利用するため、各機関内で掲示によりこれを広報し、周知する。当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を国立成育医療研究センターのホームページ上で公開し、研究対象者が研究対象となることを拒否できるようにする。

なお本調査は、多機関対象として実施するものであることから、倫理指針第11倫理審査委員会の役割・責務等①に基づき、研究代表機関である国立成育医療研究センターにおいて調査の全体について審査され承認された場合、各研究協力機関（ここでは届出医療機関・保健所）においては、国立成育医療研究センター倫理審査委員会に一括審査を依頼できる。各研究協力機関が国立成育医療研究センター倫理審査委員会に一括審査を依頼するかどうかは各研究協力機関の規程に従う。

8. 情報の管理

8.1. 個人情報の取扱

国立感染症研究所が国立成育医療研究センターの研究事務局に提供するNESIDからの抽出データには個人情報は含まれない。各研究協力機関においてはCRFの回答に際して診療録等を参照する必要があるが、回答項目に個人情報は含まれないため、個人情報は各医療機関内に留まり、研究者は匿名化された情

報のみを扱う。成果の公表にあたっては、匿名化された情報により個人情報保護に努める。国立成育医療研究センターでは、収集したデータの管理者は感染症科診療部長宮入烈があたる。得られた紙面情報は国立成育医療研究センター感染症科内のキャビネットに施錠下に管理し、電子媒体はパスワード管理される。

9. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

9.1. 保管方法

患者の個人情報については保健所や各医療機関における所定の方法で管理される。NESID から提供される電子データは国立成育医療研究センター感染制御部内に固定の本研究専用のコンピューターに格納される。回収された CRF の原本は、国立成育医療研究センターの感染制御部内の施錠された場所に厳重に保管される。CRF に得られた回答は、研究 ID を用いて匿名化（誰の情報か直ちに判別できない状態）された状態で電子データ化され、本研究専用のコンピューターに格納される。この電子データは研究責任者の監督のもとに管理し、必要時に抽出を行う。

9.2. 保管期間と廃棄の方法

本研究で取り扱う情報の保管期間と廃棄方法は以下のとおりである。いずれの情報も研究終了後の 5 年間もしくは、研究結果の最終公表日から 3 年が経過したいずれか遅い日までの期間（以下、「保管期間」）を経過後まで保管する。CRF は保管期間が経過した後に破棄するが、作成された電子データは長期的に保存し、研究成果の公表に役立てる。

9.3. 情報の利用

本研究で収集した情報は研究責任者およびデータセンター責任者が上記に示した方法で厳重に管理する。その情報にアクセスする権利は研究責任者と共同研究者全員に加え、研究責任者が指名した者のみとし、匿名化した情報を含めて研究グループ以外の第三者には提供しない。

10. 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

研究対象者に直接還元される利益は特にない。研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスクは特にない。

11. 本研究にともなう侵襲（軽微な侵襲を除く）の有無について

本研究は対象者本人からの新たなデータ収集はおこなわないため、研究にともなう侵襲はない。

12. 研究の資金源等、利益相反等

本研究にかかる費用は厚生労働科学研究費で負担される。本研究にかかわる利益相反はない。

13. 研究対象者等に経済的負担・利益

該当しない。

14. 研究に関する情報公開の方法

研究概要は国立成育医療研究センターのホームページ上に公開する。解析可能なデータが得られた場合は、学会報告や論文として隨時発表する。

15. 収集されたデータと成果の帰属

本研究では、研究責任者および共同研究者はすべて著者になる資格を持つものとする。著者順および責任著者については、各論文の執筆もしくは解析を開始する段階で、研究責任者および共同研究者で協議をして決定する。本研究の成果は厚生労働科学研究の分担研究報告書として一般に公開される。

16. 将来の研究のために用いられる試料・情報について

研究対象者から取得された情報について、研究開始時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、倫理審査委員会の審査を得てから行う。

17. 承認等を受けていない医薬品又は医療機器の使用等

本研究では承認等を受けていない医薬品または医療機器の使用は行わない。

18. 遺伝的特徴等に関する取り扱い

本研究では遺伝的特徴に関する情報は取り扱わない。

19. モニタリング及び監査について

本研究ではモニタリングおよび監査は実施しない。

20. 参考文献

1. Proulx F, et al. Randomized controlled trial of antibiotic therapy for *Escherichia coli* O157:H7 enteritis. *J Pediatr* 1992;121:299-303.
2. Freedman S, et al. Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Infection, Antibiotics, and Risk of Developing Hemolytic Uremic Syndrome: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016;62:1251-8.
3. Ohnishi K, et al. Does Levofloxacin Induce Hemolytic Uremic Syndrome in Patients Infected with Verotoxin-Producing *Escherichia coli* O157 Infections? *Jpn J Infect Dis* 2012;65:442-3.
4. Ikeda K, et al. Effect of early fosfomycin treatment on prevention of hemolytic uremic syndrome accompanying *Escherichia coli* O157:H7 infection. *Clin Nephrol* 1999;52:357-62.
5. Tajiri H, et al. A role for fosfomycin treatment in children for prevention of haemolytic-uraemic syndrome accompanying Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:586-9.
6. 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン作成班, 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン. 東京医学社 2014.