

平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策政策研究事業
「HIV 感染妊娠に関する全国疫学調査と診療ガイドラインの策定ならびに診療体制の確立」班
研究分担報告書

研究分担課題名：HIV 感染妊婦から出生した児の臨床情報の集積と解析およびフォローアップシステムの構築

研究分担者：田中瑞恵 国立国際医療研究センター 小児科 医師
研究協力者：外川正生 大阪市立総合医療センター小児医療センター
小児総合診療科・小児救急科部長
細川真一 国立国際医療研究センター 新生児科内科・NICU 科 NICU 科医長
前田尚子 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 小児科 医長
寺田志津子 国立病院機構 大阪医療センター 小児科 科長

研究要旨：

全国病院小児科に対して通算 18 年目となる HIV 感染妊婦から出生した児（子ども）の診療実態を調査した。二次調査による平成 27 年 9 月 1 日から平成 28 年 8 月 31 日までの子ども症例数は、全国でのべ 27 例、平成 27 年 9 月以前の調査に未報告であった子どもはのべ 6 例であったが、2 次調査の結果、5 例が既報例であった。子どもを診療した 23 施設に対して二次調査を行い、87.0% の施設から 31 例の回答を得た。新規症例 26 例（うち平成 27 年 9 月以前の症例 1 例：以下同）について検討した。感染例は報告がなかった。地域別出生数は北海道 2 例、関東甲信越 10 例、東海 6 例（1 例）、近畿 5 例、中国四国 0 例、九州沖縄 3 例、外国 0 例であった。母親の国籍は日本 16 例（1 例）、東南アジア 7 例、南米 2 例、アフリカ 0 例、ロシア 0 例、不明 1 例であった。妊婦への ART 開始時期は、妊娠前から服用が 14 例（1 例）、妊娠中開始が 12 例、分娩前の CD4 カウント（/ μ L）は 226 から 1193 に分布した。一方ウイルス量（コピー/mL）は 24 例（1 例）が測定感度以下であった。非感染もしくは、不確定の新生児は母乳を禁止され、25 例（1 例）に AZT が投与された。新生児期の貧血は 18 例（1 例）において指摘され（Hb は 7.4 から 10.9g/dL に分布）、鉄剤投与が 6 例（1 例）になされ、12 例が経過観察とされた。輸血実施例はなかった。追跡調査では、感染例は認めず、その結果、累計報告数は 525 例であった。感染 / 非感染 / 未確定の内訳は感染 50 例、非感染 356 例、未確定 119 例となった。また、追跡中に新たに脳出血を認めた例があったが、HIV との関連は明らかではなかった。

フォローアップシステムの構築では、今年度は研究計画について、NCGM の倫理委員会で平成 28 年 10 月 26 日付で承認を得た（研究名：ヒト免疫不全ウイルス陽性女性と出生した児の長期予後に関するコホート研究 The Japan Woman and Child HIV Cohort Study (JWCICS)、承認番号：NCGM-G-002104-00）。また、システム開発を JCRAC データセンターと協働して行い、データベースシステムとして、REDCap を採用することとした。調査は、医療者に対する調査および、女性に対する調査を web 上で並行して行う方針とした。平成 29 年 5 月に症例登録開始を目指し、CRF、手順などについて協議継続中である。

A.研究目的

1)小児科二次調査

可能な限り、子どもの数、子どもの家族情報、周産期情報、薬剤情報、罹病と生育の正確な状況を把握し、母子感染率を検討する。

本邦の国情に合った子どもの健康管理および発達支援に必要なデータベースを構築・更新する。

2)フォローアップシステムの構築

わが国における HIV 陽性女性から出生した児の A. 長期予後、B.罹病、C.成長・発達について明らかにする。

の達成のため、コホートシステムの構築を立案し、施行可能性についてパイロット研究を行い検討する。

B.研究方法

1)小児科二次調査

全国の小児科を標榜する病院にアンケート調査(吉野班による小児科一次調査)を行い、子どもの診療経験について匿名連結不能型で発生動向を把握した。全国の小児科を標榜する病院 2,395 施設に対し一次調査用紙を送付し、返信はがきにより回答を得た。質問は以下に該当する症例数を問うものであった。

質問 1 .平成 27 年 9 月 1 日～平成 28 年 8 月 31 日までに出生した症例(新規症例)

質問 2 .平成 27 年 8 月 31 日以前に出生した症例で、過去の調査に報告していない症例(未報告症例)

上記質問に対しての有効回答の解析を行った。

この一次調査で把握された症例について、将来の追跡調査を目的とした匿名連結不可能型の詳細な二次調査を行った。

尚、一部症例登録用紙の改訂を行った。それに伴い、国立国際医療研究センター倫理委員会で審査し、平成 28 年 8 月 8 日付で承認された。(研究名:HIV 感染妊婦から出生した児の実態調査、承認番号: NCGM-G-001874-01)(資料 1)

2)フォローアップシステムの構築

わが国における、HIV 陽性女性から出生した

児の長期予後、罹病、成長・発達についてコホート研究を行うための、システム立案を行う。班研究で行った小児長期予後についての研究結果や、各国のコホートシステムを参考に、わが国で実行可能なシステムを検討する。

(倫理面への配慮)

本調査は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年 12 月 22 日)及びヘルシンキ宣言(2013 年改訂)を遵守して実施する。当調査の扱う課題は HIV 感染を中心に、その周産期・小児医療、社会医学との関わりであり、基本的に「倫理面への配慮」は欠くべからざるものであり、細心の注意をもって対処する。

C.研究結果

1)平成 28(2016)年度小児科二次調査結果

診療経験あり 24 施設のうち、二次調査開始前に既報告例であると判明した 1 施設を除く 23 施設に対して当分担任研究班が詳細な二次調査を行った。その結果、2017 年 2 月 28 日現在、回答無しが 3 施設(一次調査回答は計 3 例)であった。以上から二次調査に対する施設回答率は 87.0%であった。20 施設から 31 例の報告を得た。診療経験あり施設ごとの症例数は 1～4 例であった。調査後に既報告であると判明した 5 例を除く 15 施設から 26 例の報告について詳細に検討した。26 例のうち、平成 27 年 8 月 31 日以前に出生したのは 1 例であった。以後、カッコ内の数字は平成 27 年 8 月以前に出生した症例数を示す。26 例の内訳は非感染 16 例(1 例)、未確定 10 例であり、感染例は 0 例であった。

この 26 例について以下の解析を行った。

年次別出生数と感染状況

今年度 25 例の他に昨年度までの未報告 6 例が含まれた。解析の結果、未報告例と報告されたうち 5 例は既報告例であった。

地域別出生数

北海道 2 例、関東甲信越 10 例、東海 6 例(1 例)、近畿 5 例、中国四国 0 例、九州沖縄 3 例、

外国 0 例であった。

母親の国籍

日本 16 例 (1 例)、東南アジア 7 例、南米 2 例、アフリカ 0 例、ロシア 0 例、不明 1 例であった。

父親の国籍と父親の感染状況

日本 19 例 (感染 6 例 / 非感染 9 例 (1 例) / 不明 4 例)、東南アジア 2 例 (感染例 0 / 非感染例 2 / 不明 0 例)、アフリカ 1 例 (感染例 0 / 非感染例 0 / 不明 1 例)、北米 1 例 (感染例 0 / 非感染例 0 / 不明 1 例)、南米 1 例 (感染例 1 / 非感染例 0 / 不明 0 例)、ヨーロッパ 1 例 (感染例 0 / 非感染例 0 / 不明 1 例)、不明 1 例 (感染例 0 / 非感染例 0 / 不明 1 例) であった。

同胞について

14 例 (1 例) において同胞が 1~3 人あり、同胞のうち感染例は 1 例あった。

妊婦の抗ウイルス薬投与状況

妊娠前から服用が 14 例 (1 例)、妊娠中開始が 12 例であった。薬剤選択のキードラッグは RAL : 6 例、NVP : 0 例、LPV/r : 3 例、DRV/r : 9 例、ATV/r : 5 例、DTG : 2 例、STB : 0 例、なし : 1 例 (1 例) であり、バックボーンは AZT + 3TC が 2 例、ABC + 3TC が 8 例、ABC+TDF が 1 例、3TC のみ 3 例、TDF+FTC が 12 例 (1 例)、なし 0 例であった。

分娩前妊婦の免疫学的・ウイルス学的指標

妊婦の CD4 数 (/ μ L) は 226 から 1193 に分布し、同%は 16.0 から 48.7 に分布した。また、ウイルス量 (コピー/ml) は 24 例 (1 例) が測定感度以下であった。

分娩様式

分娩様式は予定帝王切開 24 例と緊急帝王切開 2 例 (1 例) であった。

新生児への対応

母乳は 24 例 (1 例) で禁止されていたが、2 例は不明であった。

新生児への抗ウイルス薬は、1 例が投与なし、25 例 (1 例) で AZT 単剤であった。

AZT 等の投与期間は 6 週間が 16 例 (1 例)、

4 週間が 6 例、14 日間は 1 例、36 日間は 1 例、33 日間は 1 例であった。

AZT の投与回数は、2 回/日が 22 例 (1 例)、4 回/日 3 例とマニュアルの変更に伴いほぼ、2 回/日の投与に変更されていた。

新生児における問題

出生した児の性別は、男 : 15 症例 (1 例)、女 : 11 症例、平均在胎週数 259 日 (中央値 260 日、標準偏差 6 日)、平均出生体重 2785 g (中央値 2860 g、標準偏差 431g) であった。平成 27 年 9 月以前の 1 症例を除くと、平均在胎週数 260 日 (中央値 260 日、標準偏差 5 日)、平均出生体重 2833 g (中央値 2892 g、標準偏差 365g) であった。

在胎週数は 35 週未満 2 例 (1 例) (緊急帝王切開 2 例 (1 例))、36-38 週 24 例、出生時体重は 35 週未満で低出生体重児 2 例 (1 例) で、36-38 週 24 例では 2500g 未満が 4 例 (2160g から 2306g) であった。

新生児期に認められた異常には、新生児一過性多呼吸が 3 例、呼吸窮迫症候群 2 例 (1 例)、肝過誤腫 1 例、染色体異常 1 例 (1 例)、緑内障 1 例 (1 例) であった。また貧血は 18 例 (1 例) において指摘され (Hb は 7.4 から 10.9g/dL に分布)、鉄剤投与が 6 例 (1 例) になされ、12 例が経過観察とされた。輸血は実施されなかった。

2) 小児科二次調査・追跡調査

昨年度調査時に 1 歳半に達していなかった 7 施設 12 例について追跡調査を行った。返送率は 100% であった。うち、非感染 5 例、未確定 7 例であった。未確定の症例はフォローが途絶えるなどして、1 歳半までフォロー不能であった症例であった。追跡調査で、新たに MRI 検査異常を 1 例に認めた。所見としては、両側小脳や大脳半球の微小出血後の変化がみられた。HIV との関連は不明である。

3) 小児科二次調査 18 年間のまとめ

今回の調査終了時に、小児科二次調査で集計されたのは累計 525 例であった。感染 / 非感染

／未確定の内訳は感染 50 例、非感染 356 例、未確定 119 例となった。

4) フォローアップシステムの構築

今年度は、コホート研究の最終立案および、倫理委員会審査、システム開発を JCRAC データセンターと協働して行った。

研究方法：コホート研究

この研究独自の web 登録システムを開発し、web で生存の有無、発育発達に関するコホートを行う。

症例登録方法

1.パイロット施設として、NCGM を登録施設とする。

2.各施設で、HIV 陽性女性を登録し、出生児がいた場合には、児も登録する。登録は、生年月および、各施設の ID とし、登録については、女性、児に同意を得る。

3.登録症例について、半年（もしくは1年）に一度、現況、罹病、成長・発達（児のみ）について、対象による現況入力および、主治医による web 登録し、データセンターでデータ管理する。

4.女性のフォロー中に、妊娠があれば、その時点で、妊娠・出産の状況も登録し、児も登録する。

5.集計されたデータをもとに、1年に一度解析を行い、報告する。

倫理委員会審査

国立国際医療研究センター倫理委員会で審査し、平成 28 年 10 月 26 日付で承認された。(研究名：ヒト免疫不全ウイルス陽性女性と出生した児の長期予後に関するコホート研究 The Japan Woman and Child HIV Cohort Study(JWCICS) 、承認番号：NCGM-G-002104-00)(資料 2)

システム開発

JCRAC データセンターと協働してシステム開発を行った。データベースツールとして、REDCap (Research Electronic Data Capture) を採用した。REDCap は米国 Vanderbilt 大学

が開発したデータ集積管理システム (EDC) である。アカデミック医学研究では世界標準になりつつある支援ツールで、REDCap Consortium Partner になれば、米国 Vanderbilt 大学から無償でライセンスを受けられる。(アカデミアの場合) また、特徴として、収集データに対し、自身でサーベイやデータベースが自由にカスタマイズ可能、モバイル App や活動量計などの連携が可能などである。今回、EDC として REDCap を採用した理由として、1. データマネージメント業務を標準化、2. EDC 構築・運用コストの抑制、3. 研究者主導臨床研究では、プロトコル、CRF の変更が多いので迅速に eCRF の変更を行えるという点である。その中で、アカデミアで利用実績があり、導入・運用コストの低い EDC として REDCap 導入した。日本でも多くのアカデミアで導入が進んでおり、平成 26 年 2 月に Japan REDCap Consortium が大阪大学に設立されている。REDCap の作動環境は、1. アプリ REDCap ver6.10.32、2. OS CentOS 7、3. Web Apache 2.2.15、4. DB MariaDB ver5.5、5. 言語 PHP ver5.3.3、6. メール SMTP Email 2.6.6 である。JCRAC データセンターでは、サーバは JCRAC データセンター内に設置し、運用管理を実施している。(資料 3)

2017 年 5 月の開始を目指し、CRF 内容を各専門家間で協議し確定した。また、手順書の作成、システムの作動性の確認、デモ症例の入力などの準備を行った。

D. 考察

1) 小児科二次調査

本年度から、連結不可能匿名化型の調査とし、通常は各施設での倫理委員会審査が不要とした。その影響か、前年度とほぼ同等の施設回答率は 87% と上昇した。昨年度に出生した児は 25 例であり、例年と比較して少なかった。非感染例のほとんどは母体ウイルスコントロール良好例であり、母体コントロールが良好で、予

防法が確実に行われれば、感染予防は可能である。貧血は報告例では必発であり、今後予防法の改良が望まれる。特に、児における AZT 投与方法はここ数年で改定されており、本年度の調査でもほぼ 2 回/日の AZT 投与がなされていた。今後は、投与回数、投与期間による貧血の程度の検討等を行い、適切な投与方法の提案が望まれる。

初回調査時に、1 歳半を越えていなかった児に対して、追跡調査を行った結果、100%の返送率であった。経過中に頭部 MRI 画像検査で異常を指摘された。以前、わが班で施行した長期予後調査においても、MRI 施行例 51 例中、8 例に異常を認めたと報告している。今回、異常が指摘された症例では多発する微小出血を認めており、HIV との関連は明らかでないが、近年、HIV と血管障害について注目されており、注意すべき所見であると考え。また、非感染児と思われる症例で無症状であっても、フォロー中の MRI 施行を考慮すべきと考える。

また、非感染の確定の時期について、わが国では 1 歳半の HIV 抗体の陰性をもって確定としているが、2016 年に改定された米国のガイドラインでは、生後 14 日以上と生後 4 週間以上の検査で HIV - RNA(もしくは DNA)でウイルスの検出を認めない、もしくは、生後 6 か月以上の HIV 抗体陰性で HIV 感染は陰性と診断しており、多くの専門家は生後 12~18 ヶ月の抗体は行っていないとしている。小児二次調査でも、非感染の確定については、主治医判断の記載となっており、以前から生後 18 ヶ月の抗体検査を施行されていない例も多くみられた。そのため、集計では非感染、未確定の定義が曖昧となり、集計数が正確に行えていない可能性がある。今後、我が国でも非感染の確定については議論し、決定していく必要がある。しかし、非感染の確定時期が短縮されれば、非感染児の受診が途絶える可能性が高い。米国のガイドラインでは少なくとも就学前、可能であれば 20 歳までのフォローを推奨しており、感染/非感

染の確定のみならず、出生児の成長・発達に即したフォローアップの計画を提案する必要があると考える。

2) フォローアップシステム構築

コホートシステムの立ち上げには、解決すべき点が多々あり、引き続き検討が必要である。まず、症例登録がどの程度行われるのか、次に情報管理、三番目に継続性である。

症例登録を確保するために、インセンティブの検討や、対象者の生活に参考になる内容、フォロー結果など web での情報発信を充実化することが重要と考える。情報管理については、最も細心の注意が払われるべき点であり、データセンターとの連携が必要である。情報量の担保のため、現在は、医師からの情報と対象からの情報収集両方を行う予定とし、収集状況、情報管理の観点から、全国で施行する際には調整する必要がある。また、ID 登録についても、データセンターでは直接的には各施設の ID は扱わず、データセンター独自の通し番号を使用するなどの配慮が重要となると考える。継続性については、システムを複雑化しないことと、症例登録数確保と同様に対象者に有益な情報を提供することが重要と考えられる。

E. 結論

いずれの研究についても概ね良好に遂行できた。

小児科二次調査については、今後も解析を継続する。フォローアップシステムの構築については、更に協議を重ね、2017 年 5 月に登録開始予定である。

G. 研究業績

原著論文による発表

和文

1) 田中瑞恵. 後天性免疫不全症. 小児科診療ガイドライン 第 3 版 総合医学社 2016 年 3 月 18 日

2) 本田真梨, 田中瑞恵, 赤平百絵, 細川真一, 七

野浩之, 佐藤典子, 松下竹次, 木内英. HIV 感染母体から出生した児に対する 12 時間毎 AZT 予防投与の試み. 日本小児科学会雑誌 120-4 : 777-780,2016

3) 松浦潤, 田中瑞恵, 細川真一, 木内英, 菊池嘉, 岡慎一, 七野浩之. HIV 陽性妊婦から出生した非感染児の発達検査および頭部 MRI における経時的変化. 日本エイズ学会雑誌, inpress
口頭発表

1) 田中瑞恵, 飯田敏晴, 井出和希, 川崎洋平, 外川正生, 塚原優己, 吉野直人, 喜多恒和, 佐藤典子, 五石圭司, 細川真一, 山中純子, 瓜生英子, 菊池嘉, 岡慎一, 七野浩之. HIV 感染児における認知機能と臨床経過の関係. 日本エイズ学会, 2016, 鹿児島

2) 細川真一, 松浦潤, 砂川ひかる, 吉本民樹, 小野博也, 袖野美穂, 松井 基浩, 本田真梨, 西端みどり, 加藤弘規, 柏直之, 田中瑞恵, 五石圭司, 七野浩之. HIV 母子感染予防における児への AZT 投与期間の短縮 (4 週間) に伴う短期的影響について. 日本エイズ学会, 2016, 鹿児島

書籍執筆

1) 外川正生: 抗HIV治療ガイドライン, 14章, 小児, 青少年期に於ける抗HIV療法. 平成27年度厚生

労働科学研究費補助金 (エイズ対策政策研究事業) HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究班, 2016年3月, 東京都

H.知的財産権の出願・登録状況

該当なし

HIV 感染妊婦から出生した児の症例報告用紙

おわかりにならない項目は？でお答えください

質問番号	質問項目	回答欄
1	報告医療機関名※	
2	報告医師名	
3	問い合わせ先電話番号	
4	問い合わせ先メールアドレス	

症例登録について

5	児の 記号による氏名【注 1】	
6	生年月	西暦 年 月
7	性別	男児・女児・不明
8	出生医療機関名	※ 報告医療機関・ ※以外 ()
9	出生地(都道府県あるいは外国名)	()・不明
10	母親の 記号による氏名【注 1】	
11	生年月	西暦 年 月
12	国籍	日本・外国(国名:)・不明
13	HIV 感染の診断時期	妊娠前・妊娠中(週)・出産後() 児の感染判明後・不明
家族背景		
14	実父の国籍	日本・外国(国名:)・不明
15	実父の HIV 感染	陽性・陰性・不明
16	兄弟姉妹の有無	有(人)・無・不明
17	兄弟姉妹の HIV 感染の有無	陽性(人)・陰性(人)・不明(人)
18	現在の養育者	父母・母のみ・父のみ・親族・施設 その他()・不明

おわかりにならない項目は？でお答えください

妊娠～周産期について

19	妊娠母体への抗 HIV 薬の投与	①なし・妊娠前から服用・妊娠中開始 週から
20	抗 HIV 薬剤名_1	①() ②() ③() ④()
		②変更ありの場合 週から ※変更があった場合のみお答え下さい
21	抗 HIV 薬剤名_2	①() ②() ③() ④()
		③変更ありの場合 週から ※変更があった場合のみお答え下さい
22	抗 HIV 薬剤名_3	①() ②() ③() ④()
		④変更ありの場合 週から ※変更があった場合のみお答え下さい
23	抗 HIV 薬剤名_4	①() ②() ③() ④()
24	分娩間近母体の CD4 ₊ 分画(1ヶ月前～分娩時とする)	/μl(%)
25	分娩間近母体の HIV ウイルス量(コピー数)	コピー/ml
26	分娩間近母体の病状での特記事項	
27	分娩方法	経産分娩・予定(選択的)帝王切開・緊急帝王切開・不明
28	在胎週数	週 日・不明
29	出生時体重	g・不明
30	アプガースコア(1分)	点・不明
31	アプガースコア(5分)	点・不明
32	母体陣痛の有無	有・無・不明
33	破水後時間	有(破水後 時間で出生)・破水無し・不明
34	羊水混濁の有無	有・無・不明

おわかりにならない項目は？でお答えください

新生児の扱いについて

35	新生児期における抗 HIV 薬の投与	なし ・ あり ・ 不明
36	薬剤、投与量と期間_1	薬剤名： _____ (_____) mg/kg/日 ・ 1日 (_____) 回 生後 _____ 日から _____ 日まで
37	薬剤、投与量と期間_2	薬剤名： _____ (_____) mg/kg/日 ・ 1日 (_____) 回 生後 _____ 日から _____ 日まで
38	薬剤、投与量と期間_3	薬剤名： _____ (_____) mg/kg/日 ・ 1日 (_____) 回 生後 _____ 日から _____ 日まで
39	薬剤、投与量と期間_4	薬剤名： _____ (_____) mg/kg/日 ・ 1日 (_____) 回 生後 _____ 日から _____ 日まで
40	母乳の投与の有無および投与期間	投与せず ・ 投与した(期間生後 _____ 日から _____ 日まで) ・ 不明

HIV 感染の有無について

41	感染/非感染の診断結果【注 2】	感染 ・ 非感染 ・ 未確定
42	診断確定と判断した時期(主治医判断)	生後 _____ 歳 _____ 月
43	診断方法_1	RNA-PCR 検査(_____ 回) 最終検査(_____ 歳 _____ ヶ月)
44	診断方法_2	HIV 抗体検査(_____ 回) 最終検査(_____ 歳 _____ ヶ月)

おわかりにならない項目は？でお答えください

HIVに感染しなかった非感染児(推定を含む)についてのみ、お答え下さい

*1 自己中断とは医師の了承なしに通院が終了したもの

*2 終診とは医師の判断で通院が終了したもの

45	これまでの観察期間は(最終観察日)	生後 年 ヶ月 日
46	いつまで観察すべきとお考えですか	生後 年 ヶ月 日
47	追跡不能・転院(どこへ) 帰国(あれば)	自己中断*1・終診*2 転院(病院名)・帰国・不明
48	新生児期に異常がありましたか	有(病名)・無・不明
	以下の症状・徴候はみられますか	
49	奇形	有(病名:)・無・不明
50	貧血(Hb最低値)	無・有(Hb最低値 g/dl) その検査時の年齢(歳 ヶ月 日)・不明
51	貧血の治療方法	経過観察・鉄剤投与・エリスロポエチン投与・輸血・不明
52	運動発達障害	無・有・未確認・不明
53	精神発達障害	無・有・未確認・不明
54	反復する痙攣	無・有・未確認・不明
55	片麻痺	無・有・未確認・不明
56	対麻痺	無・有・未確認・不明
57	四肢麻痺	無・有・未確認・不明
58	ミオパチー	無・有・未確認・不明
59	心筋機能障害	無・有・未確認・不明
60	乳酸持続高値(>25mg/dl)	無・有・未確認・不明
61	早期死亡	無・有・不明
62	ニアミス (Acute Life Threatening Event)	無・有・不明
63	頭部MRI異常	無・有・未確認・不明 *有の場合、所見() 施行時年月日(年 月 日)

おわかりにならない項目は？でお答えください

HIVに感染した例(感染児)についてのみ、お答え下さい (7ページめもご覧ください)

64	初診時の年齢	生後 年 ヶ月 日
65	症状または診断	症状無し・症状有り・不明
66	→具体的な症状または診断名	
67	臨床病期【注3】	N・A・B・C・不明
68	CD4 値または%	/ μ l(%)・不明
69	HIV ウイルス量	/ml・感度以下・不明
70	最終観察日の年齢	生後 年 ヶ月 日
71	症状または診断	症状無し・症状有り・不明
72	→具体的な症状または診断名	
73	臨床病期	N・A・B・C・死亡・不明
74	CD4 値または%	/ μ l(%)・不明
75	HIV ウイルス量	/ml・感度以下・不明
76	抗 HIV 薬剤名_1 <small>感染確定前の使用薬剤は 36-39 にご記入下さい</small>	①() ②()
	投与開始日 生後 年 ヶ月 日	③() ④()
77	抗 HIV 薬剤名_2 <small>*変更があった場合、 2~4 にご記入下さい</small>	①() ②()
	変更日 生後 年 ヶ月 日	③() ④()
78	抗 HIV 薬剤名_3	①() ②()
	変更日 生後 年 ヶ月 日	③() ④()
79	抗 HIV 薬剤名_4	①() ②()
	変更日 生後 年 ヶ月 日	③() ④()
80	その他の主要治療薬(例:ST 合剤)	
81	感染児への告知の有無(告知時期)	有(歳)・無・不明
82	告知有りの場合:感染児の反応	
83	周囲(どこへ)への告知の有無	有・無・不明
	告知時期	有の場合、どこへ()、告知時期(歳)
84	告知有りの場合:周囲の反応	

おわかりにならない項目は？でお答えください

家族について(感染児と非感染児の両方において)お答え下さい

85	母親の現在の症状	無症状・ARS・AIDS・死亡・不明・帰国
86	父親の現在の症状	無症状・ARS・AIDS・死亡・不明・帰国
87	家族(養育者)はどんな問題を 抱えていますか	発育発達異常・母子水平感染 集団生活での告知・集団生活での怪我の処置 その他()
88	性教育・その他に対して、 ご意見があれば記載下さい	

【注1】患者さんの個人情報と無関係の番号を付して管理し、個人情報と番号を連結する表は、各施設の基準に従い保管してください。

【注2】0歳児のHIV感染の診断は抗原検査(主としてRT-PCR)による。生後2日・2週・2ヶ月以内および、生後3~6ヶ月に行い、検査結果が陽性であった場合には直ちに新たな検体を用いて再検し診断を確定する。

生後1ヶ月以降に行なった2回以上の抗原検査(1回は生後4ヶ月以降)が陰性であった場合にはHIVの感染はほぼ否定でき、実質上6ヶ月までに全員が否定できる。

以下の症状・徴候のなかで初診時に認めたものに○を、経過中に認めたものに△を付記して下さい

【注3】1994年CDCによる小児HIV感染症の臨床的分類による

N:無症状

A:軽度の症候性感染症(以下の少なくとも2つ以上の症状あり)

リンパ節腫脹(3カ所以上で0.5cm以上、左右対称は1カ所とする)

肝腫大、脾腫大、皮膚炎、耳下腺炎

反復性/持続性の上気道感染、副鼻腔炎、または中耳炎

B:中等度の症候性感染症

30日以上続く貧血(89/dL未満)、30日以上続く白血球減少(1000/mm³未満)、30日以上続く血小板減少(10万/mm³未満)

細菌性髄膜炎、肺炎、または敗血症(1回)、口腔カンジダ症(顎口瘡、生後6ヶ月をこえる小児に2ヶ月以上持続)

心筋症、サイトメガロウイルス感染症(生後1ヶ月未満で発症)、再発性または慢性の下痢

肝炎、ヘルペス口内炎(再発性で1年以内に2回以上)

単純ヘルペスウイルス気管支炎、肺炎、または食道炎(生後1ヶ月未満で発症)

帯状疱疹(少なくとも2回以上もしくは皮膚節2カ所以上)、平滑筋肉腫

リンパ球性間質性肺炎または肺のリンパ節過形成、腎症、ノカルジア症

持続性の発熱(1ヶ月以上)、トキソプラズマ症(生後1ヶ月未満で発症)、播種性水痘(合併を伴う水痘)

C:重度の症候性感染症(AIDS発症を示す病態)

多発性または再発性重度細菌性感染症

カンジダ症(食道または肺)

全身性コクシジオイデス症(肺または頸部・肺門リンパ節以外の部位)

クリプトコッカス症(肺外)

クリプトスポリジウム症またはイソスポラ症(1ヶ月以上続く下痢)

サイトメガロウイルス感染症(生後1ヶ月以降に発症)(肝臓、脾臓、リンパ節以外の部位)

脳症(2ヶ月以上持続)

単純ヘルペスウイルス(1ヶ月以上持続する皮膚粘膜潰瘍、気管支炎、肺炎、生後

1ヶ月以降に発症する食道炎の原因となる)

ヒストプラズマ症(播種性、肺または頸部・肺門リンパ節以外の部位)

カポジ肉腫

原発性脳リンパ腫

非ホジキンリンパ腫(B細胞型あるいは免疫フェノタイプ不明の、組織学的に切れ込みの

ない小細胞型リンパ腫[Burkitt]、免疫芽細胞リンパ腫および大細胞型リンパ腫)

全身性または肺外性結核群

結核以外の、あるいは菌種不明の全身性抗酸菌

全身性Mycobacterium avium(トリ型結核菌)あるいはM.kansasii感染症

ニューモシチス・カリニ肺炎

進行性多発性白質脳症

再発性サルモネラ敗血症(非チフス型)

トキソプラズマ脳症(生後1ヶ月以降に発症)

消耗性症候群(通常の体重が10%以上減少した時、少なくとも年齢標準体重の2つのパーセンタイルの線をこえて減少した時、あるいは体重減少が5%未満でも30日以上慢性下痢または発熱が持続する時)

質問は以上です。

ご協力ありがとうございました。

国立研究開発法人国立国際医療研究センター 倫理委員会審査判定通知書

平成28年8月15日

申請者

田中 瑞恵 殿

国立研究開発法人国立国際医療研究センター 理事長



受付番号 1874

課題名 HIV感染妊婦から出生した児の実態調査

研究代表者 田中 瑞恵

上記課題を 平成28年8月8日 の倫理委員会で審査し下記のとおり判定したので通知する。

記

判定	承認 承認番号: NCGM-G-001874-01 研究計画書: 第0.4版 情報公開文書: 第0.2版 調査依頼書: 第0.2版
理由	

国立研究開発法人国立国際医療研究センター 倫理委員会審査判定通知書

平成28年10月26日

申請者

田中 瑞恵 殿

国立研究開発法人国立国際医療研究センター理事長



受付番号 2104

課題名 ヒト免疫不全ウイルス陽性女性と出生した児の長期予後に関するコホート研究
The Japan Woman and Child HIV Cohort Study (JWCICS)

研究代表者 田中 瑞恵

上記課題を審査し、下記のとおり判定したので通知する。

記

判定	承認 承認番号: NCGM-G-002104-00 研究計画書: 第1.0版 同意説明文書: 第1.0版 同意書・同意撤回書: 第1.0版
理由	

JCRACデータセンターは、
多施設共同研究のデータマネジメントを行い、
研究の準備・実施・報告をサポートしています。



EDCシステム REDCapの概要



JWCICSの構築にあたって

2016.11.25



NCGM 国立国際医療研究センター臨床研究センター
JCRACデータセンター

JCRACで採用しているEDCシステム概要



Research Electronic Data Capture



- ・米国Vanderbilt大学が開発したデータ集積管理システム（EDC）。
- ・アカデミック医学研究では世界標準になりつつある支援ツール。
- ・REDCap Consortium Partnerになれば、米国Vanderbilt大学から無償でライセンスを受けられる。（アカデミアの場合）

<http://project-redcap.org/>





現在、90か国以上、1,800以上の施設が利用している



日本でもアカデミアで利用が急増。
老舗ユーザーでは東海大学、東京大学、慶応大学等・・・

平成26年2月にJapanREDCap Consortiumが
大阪大学に設立されている。



参考 <http://project-redcap.org>



導入理由



1. データマネジメント業務を標準化したい。
使用するEDCによって使い方がバラバラ。習熟の問題。
2. EDC構築・運用コストを抑えたい。
アカデミア研究費の制約によりEDCに費用がかけにくい。
3. 研究者主導臨床研究では、プロトコル、CRFの変更
が多いので迅速にeCRFの変更を行いたい。



**アカデミアで利用実績があり、導入・運用コストの低い
EDCとしてREDCap導入を！**





平成〇〇年〇月〇日(金) JCRACタイムズ vol.0666

JCRACデータセンターのEDCシステム「REDCap」

▲ (プロジェクト入力用ダッシュボードの様子)

限定情報

デジタルニュース

好感触

使いやすい

製品説明

これはすごい！と繰り返しICRAオペレーター長が語った。何がすごいのか具体的に不明である。これら本紙の中で紐解いていきたい。筆者：北島浩二。

利用者の声

REDCapは、米国のデータビルド大学が開発されたシステムで、アカデミア向けには無料でライセンス契約ができる。

今までは限られた場所からでないと登録できなく、入力画面も英語でわかりにくかったが、そういった事がまったくなくスムーズに利用できる。非常に助かっています。(同センター一職員談)

特徴

無料がすごい...



特徴



セットアップ、導入が簡単
サーベイやDBを素早く作成

多彩な出力形式に対応
(CSV、SPSS、SAS、R、Rsta、ODM)

Webベースのシステム

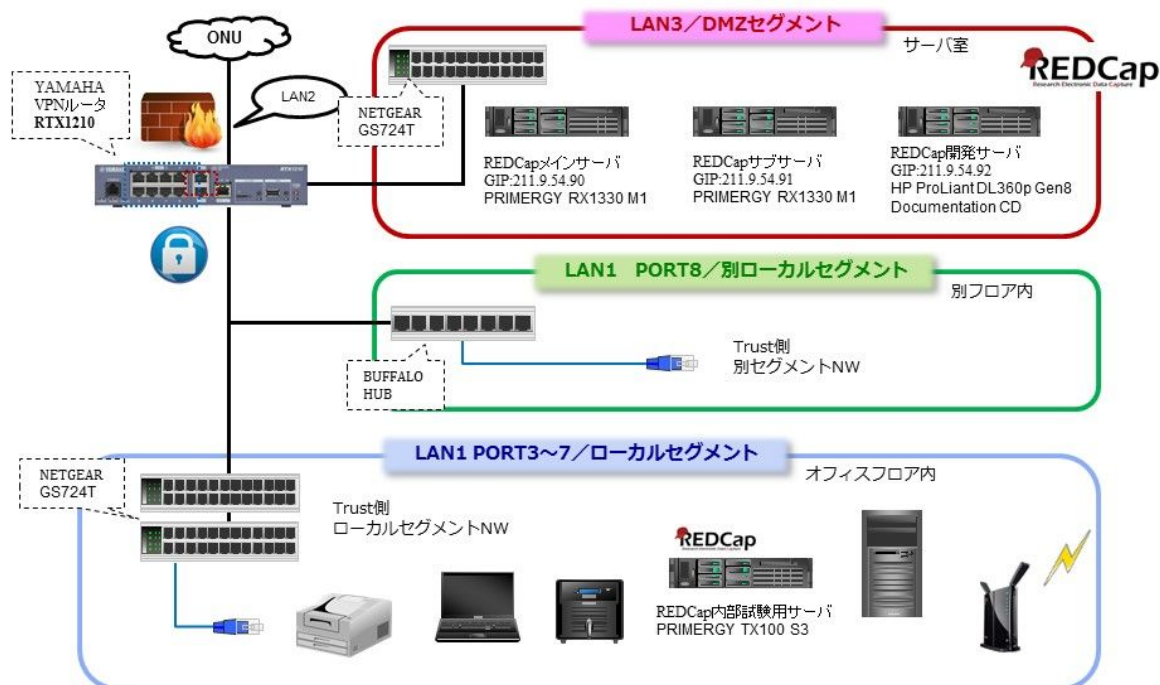
モバイルAppや活動量計などの連携が可能

収集データに対し、自身でサーベイやDBが自由にカスタマイズ可能

入力履歴、値の範囲、条件による表示項目の分岐制御など機能が豊富



JCRAC内ネットワーク論理構成図



2016/05/01 現在



動作環境



- ・ アプリ REDCap ver6.10.3
- ・ OS CentOS 7
- ・ Web Apache 2.2.15
- ・ DB MariaDB ver5.5
- ・ 言語 PHP ver5.3.3
- ・ メール SMTP Email 2.6.6



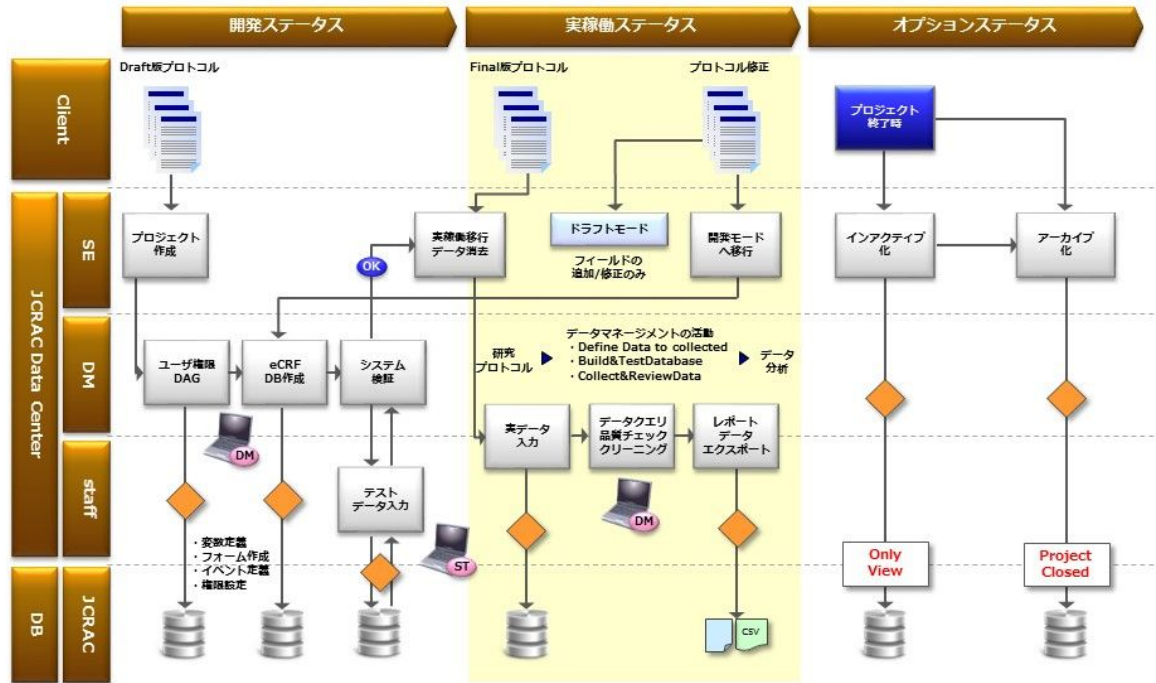
サーバはJCRACデータセンター内に設置し、運用管理を実施。

現在 4 台のREDCapサーバで運用。

JCRACデータセンター内のサーバ室



ワークフロー



ヒト免疫不全ウイルス陽性女性と出生した児の長期予後に関するコホート研究 (JWCICS)



プロジェクト一覧画面

Project list details:

Project Title	Records	Fields	Forms	Type	Status
未整理のプロジェクト (4)					
TEST-99	5	53	3 forms, 3 surveys		
ATPAD_1	1	397	22 forms		
TEST-999	0	53	4 forms, 2 surveys		
Watanabe_test	2	36	1 form, 1 survey		
Folder1 (1)					
JWCICS (Sample)	1	80	4 forms, 1 survey		

自分が参加している研究プロジェクトが一覧で表示できる。

よく利用するプロジェクトとそうでないものをフォルダに色付きで整理できる。

該当のプロジェクトをクリックすると操作画面に遷移。

今回はJWCICSを選択



画面説明 #1



データ登録/変更画面

登録済のデータを修正、または新規にデータを追加登録。

データを検索したい場合は、検索項目（入力項目）と入力値で簡単に検索可能。



画面説明 #2



個人ダッシュボード画面

対象者に対して、どこまでの入力ができるのかが一覽で確認できる。

ステータスアイコンの通り、データが入力されているところは該当の色がついている。
グレーの箇所は未入力。
クリックして入力画面に遷移する。

1~16まで入力できるのは、例として年1回の入力を16年間分と想定してイベント定義を作成。(自由に拡大)

今回の入力フォームは
 ・information...全体
 ・Physician...内科系
 ・women's health...産婦人科系
 ・pediatrics...小児科系
 と想定 (Sample)。

Surveyの画面も同じ



画面説明 #3



Information(基本情報)入力画面

Information

新規作成 カルテID NCGM-001

イベント名: 登録時 (Arm 1: Entry)

カルテID: NCGM-001

登録日: 2016-11-16 Y-M-D

医療機関名: 国立国際医療研究センター

医師名: テスト 次郎

電話番号 (同合せ用): 03-1234-5678

メールアドレス (同合せ用): aaa@ggg.com

患者情報

生年月日: 1969-04-08 今日 Y-M-D

現在の年齢: 47 等式をみる

性別: 男 女

メールアドレス: yhanapin@gmail.com

国籍: 日本 外国 不明

国名: アメリカ

HIV感染の診断時期: 妊娠前 妊娠中 出産後 見の感染判明後 不明

酒飲: 12

初産時年齢: 26

診断名: 免疫不全症候群

項目はサンプルとして作成している。

フィールドには以下を設定

- 入力必須のチェック
- フォーマットチェック (日付型、メール型、数字のみ)
- 自動計算
- 分岐ロジック (ある値が〇の時表示)

メールアドレスのフィールドをサーベイ (予後確認)に自動で連携する。これにより、カルテIDに紐付けてデータの収集が可能。

患者のメールアドレス
このアドレスに毎回調査メールを送信する

続き

画面説明 #4



各診療科用入力画面

physician

既存の編集 カルテID NCGM-001

イベント名: 登録時 (Arm 1: Entry)

カルテID: NCGM-001

検査時の年齢: 47

検査A法検出状況

貧血法検出有無	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
貧血法検出連続観察	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
貧血法検出状態移行	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
貧血法検出エリスロポエチン	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
貧血法検出輸血	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
運動覚醒検査	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

women's health

既存の編集 カルテID NCGM-001

イベント名: 登録時 (Arm 1: Entry)

カルテID: NCGM-001

妊娠回数: 今調査項目

分娩回数: 今調査項目

妊娠歴:

パートナーの国籍:

妊娠身体へのHIV薬の投与: 無 妊娠前から服用 妊娠中に開始 不明

分娩方法: 経産分娩 帝王切開 緊急帝王切開 不明

各診療科毎の画面イメージ。

pediatrics

既存の編集 カルテID NCGM-001

イベント名: 登録時 (Arm 1: Entry)

カルテID: NCGM-001

子どものカルテID:

子どもの生年月日:

子どもの出生地:

Appar Score

皮膚色	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
脈心拍	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
刺激に対する反射	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
腸一歩ス	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
呼吸	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
出生体重	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
新生児期におけるSAB/HIV薬の投与	<input type="radio"/> 無し	<input type="radio"/> 有り	<input type="radio"/> 不明	<input type="radio"/> 未確定	<input type="radio"/> 未確定	<input type="radio"/> 未確定	<input type="radio"/> 未確定	<input type="radio"/> 未確定	<input type="radio"/> 未確定	<input type="radio"/> 未確定
診断結果	<input type="radio"/> 非感染	<input type="radio"/> 感染	<input type="radio"/> 未確定	<input type="radio"/> 未確定	<input type="radio"/> 未確定	<input type="radio"/> 未確定	<input type="radio"/> 未確定	<input type="radio"/> 未確定	<input type="radio"/> 未確定	<input type="radio"/> 未確定

画面説明 #5



サーベイ送信/確認画面

サーベイ(Survey)の管理

パブリックサーベイのリンク | 参加者リスト | サーベイ送信履歴(Log)

参加者リストのオプションを使用すると、リスト内の参加者に一括して宛先にカスタマイズしたメールを送信することができ、サーベイ回答の返信をすることができます。必要に応じて識別子を決定することで個々の回答データを識別することも可能です。(この機能は初めに識別子を有効しておく必要があります。) [詳細を表示](#)

参加者リスト 次のサーベイに属するリストを表示: "女性/出生児の経過について - 1 (Arm 2: survey)"

メールアドレス	参加者識別子	Responded?	Invitation Scheduled?	Invitation Sent?	リンク	Survey Access Code and QR Code
1) y.hanapin@gmail.com (ID ALL-001)	無効					
2) y.hanapin@gmail.com (ID NCGM-001)	無効					
3) y.hanapin@gmail.com (ID NCGM-002)	無効					

どのイベント(何回目)にアンケート/回答を送信するか選択できる

ステータスがグレーの対象者にすべて送信する。メールの本文を自由に入力できる。

送信完了画面

いままでに登録されている患者が一覧で表示。

自施設の患者のみ表示。

アンケート/回答を送信したか、回答があったか等のステータスが確認できる。

一括でアンケート/回答の招待ができる。

メールを送信するタイミングや、一定期間以上連絡のない患者に再送するなどの設定が行える。

画面説明 #6



受信メールの内容

女性/出生児の経過について 20.JCRAC x 90.y.hanapin(Gmail) x

? kkitajima@hosp.ncgm.go.jp
To 自分

定期的なアンケートを送付します。ご協力のほどよろしくお願い致します。

以下のリンクをクリックすると、Webブラウザからサーベイ(入力画面)を開くことができます:
[女性/出生児の経過について](#)

もし上記のリンクがうまく開かない場合、URLに下記のリンクをコピーしてください。
<https://211.9.54.92/redcap/surveys/?s=jvYquVKuXj>

このリンクは固有のユーザ用になっているため、他に転送しないようお願いいたします。

メール送信時にシステムで入力した内容が表示

患者へ送信されるメール (サンプル)

システムで本文を入力/設定



