

平成 29 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
兼重昌夫 国立国際医療研究センター 小児科 医師
細川真一 愛育病院 新生児科 医師
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 19 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 28 年 9 月 1 日から平成 29 年 8 月 31 日までの子ども症例数は、全国でのべ 40 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 13 例であったが、2 次調査の結果、2 例が既報例であった。子どもを診療した 21 施設に対して二次調査を行い、72.4% の施設から 38 例の回答を得た。更に検討の結果、報告期間中の転院例で、転院前、転院後の両施設から報告のあった 2 例は、同一症例として検討したため、新規報告例は 36 例だった。新規症例 36 例（うち平成 27 年 9 月以前の症例 11 例：以下同）について検討した。感染例は 3 例だった。地域別出生数は北陸 2 例、関東甲信越 19 例(5 例)、東海 4 例、近畿 6 例、中国四国 2 例(2 例)、九州沖縄 1 例、外国 2 例(2 例)であった。母親の国籍は日本 21 例（5 例）、東南アジア 9 例(3 例)、その他アジア 1 例、南米 2 例、アフリカ 4 例(1 例)であった。妊婦への ART 開始時期は、妊娠前から服用が 22 例（5 例）、妊娠中開始が 11 例(2 例)、出産後 1 例、なし 2 例(2 例)、不明 1 例、分娩前のウイルス量（コピー/ml）は 1.0×10^6 以上が 1 例、200 以上 1000 未満が 1 例、200 コピー未満 29 例（3 例）のうち 26 例(3 例)は測定感度以下、不明 6 例であった。母乳は 32 例（7 例）で禁止されていた。新生児への抗ウイルス薬は、33 例(8 例)で投与あり、32 例（8 例）で AZT 単剤であった。1 例は AZT および 3TC、NVP の多剤併用療法が行われていた。抗ウイルス薬による副作用は貧血は 24 例（6 例）、好中球減少 1 例でみられた。今回の調査結果、累計報告数は 561 例であった。感染 / 非感染 / 未確定の内訳は感染 53 例、非感染 378 例、未確定 130 例となった。

フォローアップシステムの構築では、今年度は昨年度決定した研究計画を遂行するため、登録システムの改善、運営に関する院内調整を行った。修正内容について、NCGM の倫理委員会で平成 29 年 8 月 2 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-002104-01)。倫理委員会の承認後、平成 29 年 8 月 23 日から症例の登録を開始し、23 例が登録された。

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)

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、システム立案を平成 27 年度までに行った、立案に従い、システムの具体化、コホート研究の開始準備および、研究を開始する。具体的には、事前のキックオフミーティング、関係者との実務会議を準備として行い、引き続き JCRAC データセンターとシステムの修正を行う。研究は、web 登録で行い、医師(医療者)および、対象に対して健康調査を行う。

(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 29(2017)年度小児科二次調査結果

診療経験あり 30 施設に対して当分担研究班が詳細な二次調査を行った。その結果、2018 年 2 月 26 日現在、回答無しが 5 施設(一次調査回答は計 6 例)、倫理委員会申請中のため回答遅延 2 施設、二次調査後に症例取り下げ 1 施設(一次調査回答は 1 例)であった。以上から二次調査に対する施設回答率は症例取り下げの施設を除き、22/29 施設(75.8%)であった。22 施設から 41 例の報告を得た。診療経験あり施設ごとの症例数は 1～5 例であった。調査後に既報告であると判明した 2 例を除く 21 施設から 39 例の報告について詳細に検討した。更に検討の結果、報告期間中の転院例で、転院前、転院後の両施設から報告のあった 2 例は、同一症例として検討したため、新規報告例は 37 例だった。37 例のうち、平成 28 年 8 月 31 日以前に出生したのは 12 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。37例の内訳は非感染23例(10例)、未確定11例であり、感染例は3例(2例)であった。

この37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

今年度新規報告37例の中に昨年度までに出生した12例が含まれた。感染例は3例であり、うち2例は昨年度までに出生した例だった。

地域別出生数

北陸2例、関東甲信越20例(6例)、東海4例、近畿6例、中国四国2例(2例)、九州沖縄1例、外国2例(2例)であった。

母親の国籍

日本22例(6例)、東南アジア9例(3例)、その他アジア1例、南米2例、アフリカ4例(1例)であった。

父親の国籍と父親の感染状況

日本20例(6例)(感染4例(2例)/非感染11例/不明5例(4例))、東南アジア5例(2例)(感染1例(1例)/非感染2例/不明2例(1例))、その他アジア1例(不明1例)、アフリカ1例(不明1例)、北米1例(非感染1例)、南米3例(1例)(感染2例(1例)/非感染0例/不明1例)、ヨーロッパ1例(非感染1例)、不明5例(1例)(非感染1例/不明4例(1例))であった。

同胞について

26例(9例)において同胞が1~5人あり、同胞の感染例はいなかった。

妊婦の抗ウイルス薬投与状況

妊娠前から服用が23例(6例)、妊娠中開始が11例(2例)、出産後1例、なし2例(2例)、不明1例であった。薬剤選択のキードラッグはRAL:10例(3例)、LPV/r:9例(3例)(うち2例(1例)はRALと併用)、DRV/r:5例(1例)、ATV/r:1例、DTG:3例、STB:2例、FPV:1例、NVP:1例であり、バックボーンはTDF+FTCが11例(1例)、AZT+3TCが11例(4例)、ABC+3TCが8例(1例)、d4T+3TC1例(1例)、3TCのみ1例、AZT単剤1例、記載不明瞭1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18から1004に分布し、同%は2.0から49.2に分布した。また、ウイルス量(コピー/ml)は 1.0×10^6 以上が1例、200以上1000未満が1例、200コピー未満29例(3例)のうち26例(3例)は測定感度以下、不明7例(1例)であった。

分娩様式は予定帝王切開26例(5例)と緊急帝王切開9例(3例)、経膈分娩1例(1例)、不明1例(1例)であった。

新生児への対応

母乳は32例(7例)で禁止されていたが、有り1例(1例)、4例(2例)は不明であった。

新生児への抗ウイルス薬は、34例(9例)で投与あり、2例(2例)が投与なし、不明1例(1例)だった。33例(9例)でAZT単剤であった。1例はAZTおよび3TC、NVPの多剤併用療法が行われていた。

AZT単剤投与例32例の投与期間は6週間が18例(7例)、4週間以上6週間未満が8例、4週間が5例、4週未満2例(1例)であった。

AZTの投与回数は、2回/日が26例(2例)、4回/日7例(7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:16症例(6例)、女:21例(6例)、在胎週数は、37週以上18例(3例)、37週未満17例(7例)だった。早産だった17例のうち緊急帝王切開だったのは9例(3例)、経膈分娩1例(1例)だった。正期産18例の平均出生体重は2656g(中央値2738g、最低値2108g、最高値3378g)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1例、呼吸窮迫症候群1例、肝高インスリン性低血糖1例、消化管アレルギーによる体重増加不良1例、鎖肛1例、好中球減少症1例であった。好中球減少症の1例は、AZTによる好中球減少症と推測された。

貧血は25例(7例)において指摘された。全例でAZT単剤の予防内服がされていた。最低

Hb 値は、7.1 から 11.6g/dL に分布していた。貧血を認めた 25 例のうち AZT を 4 回/日投与していたのは 5 例(5 例)、2 回/日投与が 19 例(2 例)、その他 1 例だった。AZT を 2 回/日投与された 76%(19/25 例)、4 回/日投与された 85%(6/7 例)で貧血を認めた。Hb が最も低下した時期は、22 例(88%)で生後 1 か月前後だった。貧血に対する治療としては、経過観察 9 例(1 例)、鉄剤投与のみが 9 例(3 例)、鉄剤およびエリスロポエチン投与 3 例(1 例)、鉄剤投与および輸血 2 例だった。輸血施行した 2 例は、母に AZT の投与、早産なく、児へは AZT 単剤投与で、2 回/日の投与例だった。

経過観察中に施行した MRI 検査で 3 例に異常を認めた。所見として、軽度の PVL1 例、頭蓋骨骨折 1 例、頭部皮下腫瘍 1 例だったが、いずれも HIV 感染および抗 HIV 薬の内服との関連は明らかでなかった。

感染例について

今年度の調査で感染 3 例が報告された。感染例 3 例のうち 2 例は、家族の AIDS 発症に伴い家族検査したところ HIV 感染が判明した。1 例は、母が妊娠中に AIDS 発症し、その直後に出生した例であった。母の国籍は全例で外国だった。家族に認めた AIDS の症状は、トキソプラズマ脳炎 2 例、CMV 感染症(難治性消化管潰瘍)1 例だった。全例で母子感染予防策は不十分であり、家族内検査で HIV 感染が判明した 2 例は外国出生例で妊娠時に HIV のスクリーニング検査が行われていたか不明である。出生直前に母が AIDS 発症した例でも、出生直前まで HIV 感染症は明らかではなかった。3 例の診断時の臨床症状は、CDC 分類で、無症状 1 例、臨床病期 B が 2 例だった。具体的な症状は、新生児トキソプラズマ症 1 例、LIP1 例だった。診断時の免疫状態は、1 例は不明(転院のため)で 2 例は、ステージ 3 だった。診断時ウイルス量は、1 例は不明であるが、2 例とも 1.0×10^6 コピー以上と高値だった。継続診療されており、経過報告のあった 2 例では診断後 ART が導入

されていた。初回レジメンは、NVP + AZT + 3TC1 例、RAL + ABC + 3TC1 例だった。2 例とも ART 開始後、ウイルス量の低下、免疫状態の改善を認めている。

2) 小児科二次調査 19 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 561 例であった。感染 / 非感染 / 未確定の内訳は感染 53 例、非感染 378 例、未確定 130 例となった。

4) フォロースアップシステムの構築

今年度は、コホート研究の開始に向け、JCRAC データセンターと協働してシステム開発の継続、修正および、関係者との調整を行い、円滑な運営を行うためのシステム等の作成を行った。

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

研究継続の過程で、より円滑に研究を遂行するために国立国際医療研究センター倫理委員会再審査し、平成 29 年 8 月 2 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-002104-01)

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 . 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。

研究開始準備、開始後のシステム、運営内容の修正

平成 29 年 7 月～8 月にかけて、本研究に関わる内科、産婦人科、小児科の医師に対して、研

究の概要説明、システムの登録方法などの説明会を開催した。また、各科代表の医師、医療者と各科から挙げられた問題点について協議し、システム、運営内容に反映させた。

また、研究開始後も継続的にデータ入力に関する問題点、各科連携時の問題点を抽出し、システムの修正に努めた。

研究開始と現況

平成 29 年 8 月 23 日より、症例登録を開始した。平成 30 年 2 月 26 日現在、23 例の登録を得た。同意を得た 23 例のうち、言語などの問題で対象者自身の web による回答に同意したのは、対象者の情報を回答が 20 例(87.0%)、出生児についての回答が 19 例(82.6%)だった。

対象者の同意取得時点での年齢は中央値 37.0 歳(25-50 歳)、国籍は、日本 (18 例、78.3%)、外国 (5 例、22.7%)だった。

妊娠回数は、計 39 回で内訳は 0 回 (4 例、17.4%)、1 回 (7 例、30.4%)、2 回 (7 例、30.4%)、3 回(3 例、13.0%)、4 回 (1 例、4.3%)、5 回 (1 例、4.3%)で、妊娠転帰は、経膈分娩 3 分娩 (7.7%)、緊急帝王切開 3 分娩(7.7%)、選択的帝切 17 分娩(43.6%)、自然流産 2 分娩(5.1%)、人工妊娠中絶 13 分娩(33.3%)、不明 1 分娩(2.6%)だった。出生児は、計 21 人で、対象者 1 人あたり 0 人(8 例、34.8%)、1 人(8 例、34.8%)、2 人 (6 例 26.1%)、3 人(1 例、4.3%)だった。

D.考察

1)小児科二次調査

本年度は、施設回答率は 72.4%であった。現在、更なる回収を目指し、催促を継続している。今年度の報告は 36 例、今年度出生は 2 例であり、報告数の上昇がみられた。また、感染児が 3 例報告された。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 66%であり、高頻度である。また、好中球減少などの骨髄抑制も出現することがあり、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。AZT の投与期間はまだ一定ではないが、母体のウイルスコントロールが良好である場合は、4 週間に短縮される例が増加してきている。AZT の投与回数による貧血の頻度は、4 回/日で 85%、2 回/日で 75%と統計学的検討は行っていないが、2 回/日の投与で貧血の頻度は低かった。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。

今年度は 3 例の感染例が報告されたが、いずれも母子感染予防策が遂行されていないもしくは不完全な症例であり、完全に遂行された例では、感染例はないことから現行の予防策は有効であり、如何に早期に母体の HIV 感染症を把握するかが重要であると考えられる。3 例のうち 2 例は家族の HIV 感染判明後の検査で、HIV 感染が判明した例であり、外国出生例であることから、現行の感染予防策では防ぐことは難しいと考えられる。その他 1 例は、出生直前に、母体が AIDS を発症し、早産となった例であり、詳細は不明だが、妊婦検診への受診がなかったか、不足していたことが予測される。先に述べたように、如何に母体の HIV 感染を早期に把握するかが重要であり、HIV 感染のみならず他の母子感染症の予防のために、妊婦検診の重要性と、検診を補助する仕組みづくりが重要である。近年の小児 HIV 感染例の報告の多くが、出生後数年たってから家族の HIV 感染判明により、感染が明らかとなった例で、現行の母子感染予防策の限界が明らかで、こういった例についてどのような対策が有効か検討が必要である。また、小児 HIV 感染症の症例は稀であり、診療体制が整っていないのが現状である。一度感染すると長期の通院が必要であり、病院の集約には限界があり、相談システムを確立することで、スムーズな診療が行えるようにすることも今後の課題である。

2) フォローアップシステム構築

コホート研究を本年度から開始したが、開始後も検討すべき点が多々あり、今後の多施設展開を見据え修正を加える必要がある。

まず、症例登録の推進であるが、開始当初、登録画面、同意・説明書は日本語のみであったため、外国籍で日本語での読解が困難な対象者のリクルートが難しい状況であった。現在、タイ語、英語の同意説明文書を倫理委員会で審査中であり、今後は、タイ語、英語を母国語とする対象者のリクルートが可能になる。経過をみて、更に言語を拡大のか、web 画面も多国語の表記を併記するか検討する。

次に、情報入力促進と、複数部署の連携についてであるが、症例登録がされても、現状であると主治医が詳細病歴を入力する形式をとっているため、入力が進んでいないことが問題である。システムが複雑であること、web 登録であること、関係医療者が多いため、メールなどのみでは情報周知が不十分となっている可能性がある。カルテと連動し、自動で情報が収集できるなどのシステムが有効な可能性はあるが、高度なシステムの多施設での運用は費用も面や各病院規則、システムの違いから困難であり、他の方法を検討する必要がある。多施設に拡大するにあたり、web 登録内容、運用の簡略化を図る必要があり、対象者を女性全例から妊娠歴がある例のみや、出産例に限定するなどの工夫が必要であるかもしれない。

情報管理については、対象者のメールアドレスを対象者の目前で入力、確認、対象者に登録確認メールが到着することまでを確認することで、安全に管理されている。医療者から収集する情報についても、アカウント登録した者のみの限定となっており、パスワード複数回間違いによるロックなど行われており、安全である。

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、引き続き症例の蓄積と、多施設拡大を視野に入れた修正、検討を行う。

G.研究業績

原著論文による発表

2017年成果

論文

英文

1) Junko Yamanaka, Ikuma Nozaki, Mizue Tanaka et al. Moyamoya syndrome in a pediatric patient with congenital human immunodeficiency virus type 1 infection resulting in intracranial hemorrhage: J Infect Chemother. 2018 Mar; 24(3): 220-223.

和文

1) 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、19-2: 81-87、2017

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

口頭発表

1) 田中瑞恵、兼重昌夫、七野浩之、菊池嘉、岡慎一、北島浩二、大津洋、佐々木泰治、外川正生、細川真一、前田尚子、寺田志津子、喜多恒和。HIV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 Women and Children HIV Cohort Study (JWCICS) の試み。日本エイズ学会、2017、東京

2) 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

3) 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) 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

2) 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、2017年3月、東京都

3) 外川正生。保育所等における感染症対策に関する研究 7, (35) HIV感染症(76-77)。平成28年度厚生労働科学研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業。2017年

4) 外川正生。5章、感染症の検査、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症(421-426)。小児臨床検査ガイド第2版文光堂。2017年

5) 外川正生。12章、4.15) ヒト免疫不全ウイルスを疑ったときの検査(649-652)。小児臨床検査のポイント2017。『小児内科』『小児外科』編集委員会共編。東京医学社。2017年

H.知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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 Women and Children HIV Cohort Study
(JWCICS)

研究実施計画書

平成28年8月4日 第0.1版
平成28年8月6日 第0.2版
平成28年8月18日 第0.3版
平成28年8月22日 第0.4版
平成28年9月20日 第0.5版
平成28年10月25日 第1.0版
平成29年3月24日 第1.1版
平成29年4月19日 第2.0版
平成29年6月30日 第2.1版
平成30年1月26日 第2.2版

研究実施計画書

研究課題名：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 Women and Children HIV Cohort Study (JWCICS)

研究責任者 田中瑞恵
国立国際医療研究センター病院小児科 医師
(e-mail;mitanaka@hosp.ncgm.go.jp)

1. 研究の背景

ヒト免疫不全ウイルス(以後 HIV)陽性妊婦からの HIV 母子感染率は約 30%といわれている。1994 年に妊婦への抗 HIV 療法、選択的帝王切開、児へのジドブジン (AZT) 予防投与からなる母子感染予防プロトコルが確立され、わが国でも母子感染予防法の普及によって、わが国の HIV 母子感染率は 0.5%と極めて低いレベルに改善した[1]。しかし一方で、HIV 陽性妊婦から出生した新生児(感染/非感染問わず)の長期フォローアップ及び発育発達の長期予後についての報告では、HIV 感染児では、感染の重症度等が発育発達に影響があると多くの報告がある。しかし、影響を与える具体的症状については、一定の意見がない。一方で非感染児についても、例えば、米国での AZT による母子感染予防を行った児の 6 歳までのフォローアップでは、免疫学的、神経学的、成長、悪性腫瘍の有無に関して特に有意差は認められなかったと報告している [2] が、影響があると報告する論文も散見され、未だに一定のコンセンサスは得られていない。世界でも我が国でも 6 週間の予防内服終了後の発育、発達に関するフォローアップについては定まったプロトコルが存在せず、わが国では薬剤の副作用を含めた長期予後の検討はなされていない。AZT に限らず、児もしくは HIV 陽性妊婦に現在投与される抗ウイルス薬の一部はミトコンドリアに影響を及ぼし、ミトコンドリア機能異常によるものと考えられる神経疾患や心疾患の発症報告が散見される [3, 4] が、その病態や発症頻度や重症度を明らかにするためには、長期フォローアップが必要である。さらに、HIV 感染児については長期にわたる抗ウイルス薬の内服により生命予後は劇的に改善されたが、発育発達を含めた長期フォローアップは不可欠である。わが国では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(研究代表者 奈良県立病院機構奈良県総合医療センター 喜多恒和)(以下喜多班)において HIV 感染妊婦から出生した児の実態調査を行っており、HIV 母子感染率、出生児の状況について、喜多班は、その前身の研究班の事業を含めて、出生児の実態調査を 15 年間継続実施し、わが国で唯一となる出生児データベースを構築してきた。尚、平成 26 年度の研究報告では、HIV 感染妊婦から出生した児の累計は 577 例となり、その内訳は感染 53 例、非感染、未確定・不明 524 例となった[1]。しかし、発育発達についての詳細な調査は現在まで行われていない。

さらに、わが国の HIV 陽性妊婦から出生した児の発育発達を含めた長期予後について、平成 23 年度に全国調査を施行したところ、以下のような結果となった。

	感染児	非感染児
症例数	27例	229例
性別 男:女	15:12	116:112 (記載なし1例)
最終観察年齢(歳)	中央値:14歳10ヵ月 (1ヵ月~23歳5ヵ月)	中央値:2歳10ヵ月 (0~19歳1ヵ月)
母の国籍 日本:外国	7:19(不明1)	104:124(不明1)
死亡例	4例	6例
外表奇形	0例	口唇裂* ¹ 1例、副耳* ² 1例 合指症* ³ 1例 左第3, 4指低形成* ⁴ 1例 右母指多指症* ⁵ 1例
先天性心疾患* ⁶	0例	VSD 3例、PDA 1例 三尖弁閉鎖症1例
成長障害(-2S.D以下)	低身長 3例、低体重 1例	低身長 2例、頭囲狭小 1例
発達障害* ⁷ (臨床症状ありor/and IQ/DQの低下)	有症状5例/検査異常のみ2例 IQ/DQの低下:4例(10例施行)	有症状16例/検査異常のみ6例 IQ/DQの低下:16例(28例施行)

この調査から、感染児は継続的な診療があるため、長期予後の把握が可能であったが、非感染児においては、フォロー期間に定めはなく、観察期間の中央値は2年と短く正確な長期予後の把握は困難であった。その一方で、非感染児において、奇形やSIDS 乳児突然死症候群 の頻度が高いことも明らかになっており、母体のHIV感染や抗ウイルス薬による影響について更なる検討が必要と考えられた。また、HIV感染女性は、HIV感染者の約13%程度[6]とされており、HIV感染者の中では少数である。HIV 母子感染全国調査研究報告書(平成26年度)によると平成25年末までのHIV 感染妊娠数は、857例にのぼることがわかった[7]。女性は男性と異なり、妊娠・出産などのライフイベントがあり、身体的違いがあるものの、わが国ではその感染女性の予後についてもほとんど明らかにされていない。以前より、母子班では妊婦、児に対して単年の調査を施行しているが、この調査方法では、長期予後の把握は困難であり、より正確な我が国におけるHIV女性およびHIV陽性妊婦から出生した児の長期予後を把握するにはコホート調査が必要と考える。この調査を行うことで、HIV陽性女性およびその出生した児の長期予後が明らかとなるだけでなく、我が国の現状に則した母子感染予防策の改定の一助になるとと思われる。

2. 研究の目的

わが国における HIV 陽性女性および出生した児の

- 1) 長期予後
 - 2) 罹病
 - 3) 成長・発達(出生した児のみ)
- について明らかにする。

3. 対象者

3.1 対象者

わが国で診療を受けているHIV陽性女性および出生した児
対象患者のうち、3.2選択基準1)もしくは2)を満たし、かつ3.3の除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

3.2 選択基準

1) HIV陽性女性(以後、対象女性とする)

16歳以上

当院の診療録にHIV抗体検査陽性の所見がカルテに記載されている女性、
国籍は問わない

妊娠・出産歴がない女性も含む

これらの全てを満たす女性を対象とする。

2) 出生した児(以後、対象児とする)：

1)に該当する女性から出生した児。

0歳から16歳未満の児。

児の感染・非感染の有無は問わない。

これらの全てを満たす児を出生した児とする。

*尚、対象児のうち、女性で、HIV感染があり、16歳以上となった場合は、対象児および代諾者(親権者)同意を取得し、同意が得られれば、対象女性とする。

3.3除外基準

1) 同意が得られなかった場合

2) その他、主治医が不適格と判断した場合

*ただし、言語等の問題などで、同意は得られたが、対象者がweb登録出来ない場合は、医療者の診療録からの情報および対象から医師が対象に口頭質問した回答からの情報のみを登録し、対象除外とはしない。

4. 研究の方法

4.1 研究方法：侵襲、介入を伴わない、コホート研究

この研究独自の web 登録システムを JCRAC データセンターと共同開発し、web で生存の有無、発育発達に関するコホートを行う。

4.2 研究期間、観察期間

1) 観察期間：倫理委員会承認後～2024年3月

*対象児については、2024年3月もしくは16歳に達する前日のいずれか早い期間まで

2) 研究期間：倫理審査承認日～2025年3月

4.3 目標症例数

2016年7月現在、当院ACCには、約2000名のHIV患者が受診されており、うち約200名が女性である。全例の登録を目指す。研究承諾が得られない場合も考慮し、年間40例程度、3年間で100例程度の登録を目標とする。

4.4 症例登録方法

1) パイロット施設として、NCGMの1施設で登録を開始する。

このパイロット研究の結果を検討した上で、第二段階として、名古屋医療センター、大阪市立総合医療センター、大阪医療センターを登録施設とする予定であり、最終的には、全国で行う予定である。

2) 各施設で、HIV陽性女性を登録し、登録時点で出生児がいる場合には、児も登録する。対象女性が観察中に、妊娠・出産(中絶も含む)があった場合には、その出生した児も登録する。中絶の場合には、妊娠転帰に記載する。登録は、生年月および、各施設のIDとし、登録に際しては、女性に同意および児の代諾者として同意を得る。

3) 登録症例について、データセンターから通し番号を発行し、以後調査IDとして使用する。半年に一度、現況、罹病、成長・発達(児のみ)等について、webに医師および対象女性が登録する。

4) 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。

4.5 調査内容

調査内容は大きく、女性の経過、妊娠経過、出生した児の経過にわけられる。

1) 女性について(登録時および年2回の経過登録)

1) -1 医療者が回答する項目(登録時～フォロー終了時まで)

生年月日、院内 ID

初診時所見

登録時所見

白血球、リンパ球数、CD4 数、ウイルス量(年2回分)

臨床症状の推移(CDC 分類、および WHO 分類)、該当疾患名、治療

HIV 非関連疾患の罹病の有無および疾患名、治療

HIV 治療薬の変遷

転帰

最終学歴

1) -2 対象女性が回答する項目(登録時～年2回の経過登録)

連絡先メール

健康状態

生活での問題点

最終学歴

2) 妊娠経過について(妊娠期間中のみ)

妊娠回数(今回何回目)、分娩回数、妊娠歴

パートナーの国籍、感染状況

妊娠中の白血球、リンパ球数、CD4 数、ウイルス量、

治療薬の変遷

分娩時情報

妊娠中の合併症および治療

HIV 感染予防策の実施状況

妊娠転帰

3) 児について(登録時、年2回の経過登録)

3) -1 医療者が回答する項目(登録時～フォロー終了時まで)

子どもの出生年月日、診療録 ID

出生地(国、地域)

周産期情報(Apgar score、出生体重、身長、奇形、抗 HIV 薬の投与、投与内容、投与期間)

抗 HIV 投与に関する副作用：有無、程度、治療内容、転帰

HIV 感染確認時期、内容、結果

HIV 感染の有無

新生児期の成長・発達、罹病と治療

乳児期以降の成長・発達、罹病と治療

現在の健康状態(成長・発達、罹病)

告知、養育上の問題点

3) -2 対象女性が回答する項目(登録時～年2回の経過登録)

健康状態(成長・発達、罹病)

生活での問題点

4.6 データ収集方法

1) 国立国際医療研究センターにある JCRAC に調査項目に従った症例報告書(CRF)の作成および web 登録可能なサイト作成を依頼する。

2) 対象女性および、医療者は作成された症例報告書(CRF)に web を介して登録する。調査期限から2ヵ月以内を提出期限とし、提出がない場合はメールで催促を行う。また、CRF 回収後、3ヵ月以内にデータクリーニングを行いデータ固定する。

3) データ収集および管理先

〒162-8655

新宿区戸山1-21-3 情報センター5F

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 臨床研究センター

データサイエンス部 JCRAC データセンター

Tel : 03-5287-5121 / Fax:03-5287-5126

E-mail: jcrac-jwcics@hosp.ncgm.go.jp

5. 評価項目

1) 主要評価項目

突然死の発症率(児のみ)

罹病・副作用の発症率

2) 副次評価項目

死亡率(母児とも)

母子感染率

6. 研究における倫理的配慮

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。

6.1 研究対象者に理解を求め同意を得る方法

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、文書を用いて説明し、説明した内容を研究対象者が理解していることを確認した上で、自由意思によるインフォームド・コンセントを文書で取得する。その際、本研究に参加するか否かは被験者の自由意思に基づいて決定して良いこと、研究に参加しなくても上記文書で研究対象者に与えられると説明されている利益を受けられなくなる以外に不利益を受けないこと、一旦研究参加に同意した後でも特段の不利益を受けること無くいつでも同意を撤回および、同意内容の変更ができること、ただし、同意撤回および変更する以前に既に解析、結果報告されたものに関しては、撤回は困難である旨を説明する。また、対象児については、対象女性の病名が告知されていないことが想定される。対象児にインフォームド・アセント(16歳未満)を取得する場合、対象女性の病名告知が必要となり、対象女性の不利益が大きくなること、対象児の情報についても母が回答するため、対象児からの同意は取得しない。更に、対象児のうちHIV感染がある女児が16歳以上となった場合もしくは対象女性が未成年である場合には、研究対象者および代諾者(親権者)から、インフォームド・コンセントを別個に取得し、対象女性として登録する。なお、同意書の原本は研究者が保管し、写を対象女性に手渡す。同意の取得は、原則として、HIV治療を行う主治医(ACC医師もしくは、小児科医師)が、プライバシーが保護された診療室において行う。

6.2 研究の対象とする個人の人権の擁護

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、倫理委員会の承認を得て実施する。データは研究を担当するスタッフのみがアクセス可能とし、内容が第三者の目に触れないように、また、データが漏洩しないように、作業方法、作業場所、データ保管方法等を厳重に管理する。匿名化対応表は、データ固定後は各施設の個人情報管理者(NCGMは企画戦略局長)が管理、保管する。データの解析は、個人情報保護のため、また、個人情報結果の解釈に影響することを避けるため、匿名化された後に実施する。研究成果の公表に際しては、個人が特定されることのないように配慮する。また、web作成およびweb登録に際しては、当院の個人情報保護方針を遵守する。登録webサイトは、一般公開せず、パスワード等を用いて管理する。具体的には、施設内IDは、登録者および管理者のみ確認可能とし、データセンターでは本研究の担当者以外は閲覧不可とする。また、医療者および対象女性が登録するwebは通し番号をIDとし、施設および対象女性はパスワード等を用い、サイト閲覧および登録を限定する。サイトのトップ画面や、対象女性およ

び、医療者に発信するメールにはHIVの文言は使用せず、関係者以外がメールおよびサイト閲覧した場合にも対象女性とHIVの関連が明らかとならないように配慮する。

6.3 研究計画変更時の同意取得について

実施計画等において、同意取得時に掲示した内容に変更が生じた場合、本研究のデータを新たな研究に使用する場合は、速やかに被験者に情報提供し、事前に倫理委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、再度同意取得する。

6.4 研究によって生じる個人の不利益と医学上の利益または貢献度の予測

本研究は既存の診療録情報および、研究対象者から収集した情報を解析するのみであり、研究対象者に特段の不利益は生じない。医学上の利益または貢献度については、本研究の成果が当該疾患の母子感染率の把握による保健衛生対策の向上などに資することによって医学の発展に寄与することができ、研究成果が社会に還元されることで本研究の研究対象者も間接的に利益を受けることができる。

6.5 研究対象者等及びその関係者からの相談への対応

研究対象者等からの本研究の相談について、同意説明文書において、研究相談窓口と、当院の住所および研究事務局の電話番号（代表）を記載する。

6.6 研究内容、同意・説明文書についての問い合わせ先 研究代表者：田中瑞恵

〒162-8655

東京都新宿区戸山1-21-1 国立国際医療研究センター

Tel：03-3202-7181(内線5366)

FAX:03-3207-1038(代表)

E-mail：mitanaka@hosp.ncgm.go.jp

6.7 被験者の費用負担

本研究において被験者の診療に関する費用は、一般診療での扱いと同様の患者自己負担分が発生する。健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様である。研究説明や被験者からの問い合わせに対応する際の通訳および説明文書作成等の翻訳など、診療行為に含まれない研究活動での費用は、「厚生労働省科学研究費」(喜多班)の研究費から支給する。健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様である。

7. 資料等の保管及び破棄

7.1 情報等の保管場所

研究計画書、同意説明文書、同意書、倫理委員会の承認通知書、症例報告書等の紙資料については研究代表者が医局の鍵のかかるロッカーにて保管する。Web登録されたデータについては、JCRACデータセンターで管理する。コンピュータソフト等で解析した電子データについては2部CD-ROMに記録した上で医局の鍵のかかるロッカーにて保管する。診療録については、病歴管理室に依頼し保管継続を依頼する。

7.2 情報等の保管期限

研究の終了について理事長に報告した日から5年を経過した日又は研究の結果の最終の公表について理事長に報告した日から3年を経過した日のいずれか遅い日まで紙資料については保管する。ただし、データベース化された情報については、貴重なデータであるため、期限を定めない。

7.3 情報等の廃棄の方法

印刷資料は、裁断サイズの小さいクロスカット等のシュレッダー、溶解処理等により、再現不可能な状態にして廃棄する。書き換え不可能な電子媒体のデータは、読取不可能な状態にまで物理的に破壊した上で、適切に廃棄する。書き換え可能な電子媒体のデータは、読取不可能な状態にまで物理的に電子媒体を破壊して廃棄するか、ダミーデータを複数回上書きして元のデータを復元不可

能な状態にする。その他の資料も、内容を読み取れない状態にして、適切に廃棄する。

8. 研究機関長への報告内容及び方法

8.1 有害事象発生時

本調査は観察研究であり、本項目は該当しないが、通常の医療行為における有害事象発生時には、研究責任医師または研究分担医師が直ちに適切な処置を行い、診療録に詳細に記載する。

8.2 研究の終了、中止、中断

1) 研究の終了

研究の終了時には、研究責任医師（研究代表者）は、速やかに試験研究終了報告書を当センター理事長に提出する。

2) 研究の中止

研究責任医師及び研究分担医師は何らかの理由で研究継続が不可能と判断した場合には、中止の日付・時期、中止の理由、経過を診療録に明記するとともに、中止時点で必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う。

3) 被験者の中止

被験者が参加の同意の撤回を申し出たとき。

被験者が転院したとき。

被験者は転院していないが、連絡が1年以上とれなかったとき。

*ただし、被験者が転院した場合でも、児の受診が続いているときは中止としない。

9. 研究資金

研究責任医師 田中瑞恵は、わが国では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（研究代表者 奈良県立病院機構奈良県総合医療センター 喜多恒和）（以下喜多班）の分担研究者であり、この研究班より研究に関わる費用は出資される。

10. 研究結果の公表

研究結果は、関連学会に発表し、厚生労働省科学研究費エイズ対策研究事業・研究班報告書としてまとめる。また、和文もしくは、英文論文で発表する。

11. 研究実施体制

< 研究責任医師・施設名・職名 >

田中瑞恵 国立国際医療研究センター病院 小児科医師

< 研究分担者・施設名・職名 >

外川正生 大阪市立総合医療センター 小児総合診療科・小児救急科・部長

細川真一 愛育病院 医師

寺田志津子 大阪医療センター 小児科・科長

前田尚子 名古屋医療センター 小児科・医長

< 協力研究医師・看護師・研究者 施設名・職名 >

七野浩之 国立国際医療研究センター病院小児科 第一小児科医長

佐藤典子 国立国際医療研究センター病院小児科 第二小児科医長

五石圭司 国立国際医療研究センター病院小児科 第一新生児科医長

水上愛弓 国立国際医療研究センター病院小児科 第二新生児科医長

瓜生英子 国立国際医療研究センター病院小児科 小児科医師

山中純子 国立国際医療研究センター病院小児科 小児科医師

大熊喜彰 国立国際医療研究センター病院小児科 小児科医師

兼重昌夫 国立国際医療研究センター病院小児科 小児科医師

吉本優里 国立国際医療研究センター病院小児科 小児科医師

袖野美穂 国立国際医療研究センター病院小児科 レジデント

砂川ひかる 国立国際医療研究センター病院小児科 レジデント

吉本民樹 国立国際医療研究センター病院小児科 レジデント
 未永祐太 国立国際医療研究センター病院小児科 レジデント
 島田真実 国立国際医療研究センター病院小児科 レジデント
 奥野安由 国立国際医療研究センター病院小児科 レジデント
 古東麻悠 国立国際医療研究センター病院小児科 レジデント
 相原陽香 国立国際医療研究センター病院小児科 レジデント
 矢野哲 国立国際医療研究センター病院産婦人科 診療科長、第一婦人科医長
 定月みゆき 国立国際医療研究センター病院産婦人科 6階西病棟医長
 中西美紗緒 国立国際医療研究センター病院産婦人科 産婦人科医師
 岡慎一 国立国際医療研究センター病院エイズ治療・研究開発センター センター長
 菊池嘉 国立国際医療研究センター病院エイズ治療・研究開発センター臨床研究開発部長
 木内英 国立国際医療研究センター病院エイズ治療・研究開発センター医師
 池田和子 国立国際医療研究センター病院エイズ治療・研究開発センターコーディネーターナース
 鈴木ひとみ 国立国際医療研究センター病院エイズ治療・研究開発センターコーディネーターナース
 大津洋 国立国際医療研究センター臨床研究センター臨床疫学研究室 室長
 <協力研究施設または機関>

*主研究班

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策政策研究事業「HIV感染妊婦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

喜多 恒和 地方独立行政法人奈良県立病院機構奈良県総合医療センター 周産期母子医療センター 兼 産婦人科 周産期母子医療センター 兼 産婦人科

*データ管理およびweb管理

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 臨床研究センター データサイエンス部 JCRAC データセンター

12. 添付資料

説明文書・同意書（日本語、英語、タイ語）

13. 参考文献リスト

1. 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（研究代表者 奈良県立病院機構奈良県総合医療センター 喜多恒和）平成 27 年研究報告書,2015 年 3 月
2. Culnane M, Fowler M, Lee SS, McSherry G, Brady M, O'Donnell K, Mofenson L, Gortmaker SL, Shapiro DE, Scott G, Jimenez E, Moore EC, Diaz C, Flynn PM, Cunningham B, Oleske J. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams. JAMA 281(2):151-7, 1999
3. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, Ciraru-Vigneron N, Lacroix C, Rouzioux C, Mandelbrot L, Desguerre I, Rotig Agnes, Mayaux MJ, Delfraissy JF. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. Lancet 354:1084-89, 1999
4. Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, Dollfus C, Mayaux MJ, Blanche S for the French Perinatal Cohort Study Group. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. AIDS 17(12):1769-1785, 2003
5. Cognitive disorders in HIV-infected patients: are they HIV-related? ANRS C03 Aquitaine Cohort, Bordeaux, France, 2007-2009. Bonnet F, Amieva H, et al. :for the Groupe d' Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine (GECSA). AIDS., POST ACCEPTANCE, 17 October 2012
6. 厚生労働省エイズ動向委員会, 平成 27 (2015) 年エイズ発生動向, 2016年5月25日
7. 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（研究代表者 奈良県立病院機構
奈良県総合医療センター 喜多恒和）平成27年研究報告書,HIV 母子感染全国調査研究報告
書 平成26年度, 2015年5 月

国立研究開発法人国立国際医療研究センター 倫理小委員会審査判定通知書

平成29年8月2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 Women and Children HIV Cohort Study (JWCICS)

研究代表者 田中 瑞恵

上記課題を倫理小委員会で審査し、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-002104-01 研究計画書: 第2.1版 同意説明文書: 第2.1版 同意書・同意撤回書: 第2.1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30年2月5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 Women and Children HIV Cohort Study (JWCICS)

研究代表者 田中 瑞恵

上記課題を 平成29年度第11回 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-002104-03 研究計画書: 第2.2版
理由	

調査に参加される方へ

「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 Women and Children HIV Cohort Study (JWCICS)」

参加についてのお願い 2.1 版(平成 29 年 6 月 30 日作成)

1. はじめに

この説明文はあなたおよびお子さん(いらっしゃる場合)臨床研究への参加をお願いするためのものです。担当医師の説明を補い、あなたのご理解を助けるために用意されたものです。この説明文をよくお読みいただくとともに、担当医師の説明をよく聞かれ、この臨床研究に参加されるか否かをお決めください。同意される場合には、この文書の最後のページにある同意書に署名し日付を記入して担当医師にお渡しください。参加されなくてもあなたやあなたのお子さんが不利益を被ることはありません。

尚、この研究は国立国際医療研究センターの倫理委員会で、その科学性・倫理性が審議され、承認されたものであり、同センター理事長の許可を得ています。

2. 研究の背景と目的

日本で 2015 年 12 月 31 日までに HIV 感染症と報告された方の累計は、25,995 人でした。そのうち女性は、約 13%程度(3,380 人程度)と少数です。また 2013 年末までの HIV に感染している女性(以後、陽性女性とします)の妊娠数は、857 例にのぼることがわかり、陽性女性も多くの方が妊娠・出産を経験されています。女性は男性と異なり、妊娠・出産などのライフイベントがあり、身体的違いがあるにも関わらず、わが国では陽性女性の予後についてもほとんど明らかにされておらず、少数であることなどから HIV に関連する女性特有の問題を身近で相談することも難しい状況にあります。

また、陽性女性が出産する際に、ウイルスがお子さんに感染する確率は何も予防策を講じなかった場合、約 30%といわれています。1994 年以降、〈お母さんへの妊娠中、分娩時の抗ウイルス薬投与、予定帝王切開、お子さんへの生後 6 週間の抗ウイルス薬投与、人工乳栄養〉

の全てを HIV 母子感染予防策として行うことによって、わが国の感染は 0.5% と世界的にみても極めて低いレベルとなっています。HIV に感染したお子さんについては長期にわたる抗ウイルス薬の内服により生命予後は劇的に改善されましたが、HIV そのものや長期治療による成長・発達における影響は未知な部分も多く残されています。また、HIV に感染しなかったお子さんについても、米国の研究において 6 歳までのフォローアップでは、免疫学的、神経学的、成長、悪性腫瘍の有無に関して特に有意差は認められなかったと報告されていますが、神経や心臓、発達に影響があるとの報告もみられ、未だに一定のコンセンサスは得られていません。世界でも我が国でも 6 週間の抗ウイルス薬の予防内服終了後、発育・発達に関してどのように診療していくのが、お子さんにとってよいのかまだ決まっていません。

以前より、我が国では、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（研究代表者 奈良県立病院機構奈良県総合医療センター 喜多恒和）が妊娠された女性や、お子さんについて単年の調査を施行していました。しかし、追跡する方法がないため、この調査方法では、長い期間のあなたやお子さんの健康状態の把握は難しい状況です。より正確にあなたやあなたのお子さんの健康状態を把握するには、長期間、定期的に追跡調査を続けるコホート調査が必要と考え、この研究を開始することにしました。この研究を行うことで、陽性女性とそのお子さんの健康状態が明らかとなるだけでなく、よりよい HIV 母子感染予防策とその後にあなたやお子さんをどのように診療していったらよいか検討出来るようになります。

まずは、当院で診療をうけている陽性女性のみを対象とさせていただきますが、徐々に施設を拡大し、日本における HIV に感染した女性やお子さんが健康に過ごされているか、何か問題点があれば、解決策を検討し、あなたにも情報を提供していきたいと考えています。

3. 研究の方法

(1) 対象となる女性(あなた)：HIV 検査で陽性(感染と診断された)である 16 歳以上の女性

対象となるお子さん：対象となる女性からお生まれになったお子さん(16 歳未満)

* 国籍は問いません。女性の妊娠・出産がない方でも対象となります。調査中に妊娠・出産された場合は、その情報も登録し、お子さんがお生まれになったら、そのお子さんも対象として登録します。

* 女のお子さんが HIV に感染している場合、16 歳以上になったら、再度、対象となる女性として登録するか、あなたとお子さんと相談して決めます。

(2) 研究の実際：この研究は大きく二つの方法の調査によって構成されています。一つ目は、主治医により診療録（カルテ）から女性（あなた）の情報（出生年月日、診療録 ID、連絡先（メールアドレス）、HIV 感染の今までの状況、その他の病気についてなど）あなた（女性）の妊娠・出産に関する情報、お子さんの情報（生年月日、診療録 ID（カルテがある場合）、抗 HIV 療法の薬剤と期間、成長・発達、その他の病気など）を調べ厳重に管理された web 上に登録する調査です。二つ目は、あなたにも半年に一度、現在のあなたとお子さんの健康状態をメールで問い合わせし、web 上に登録していただく調査です。何等かの理由で、web 登録が難しい場合は、主治医からの情報のみを登録することも出来ます。

(3) 情報を集中管理する施設：国立国際医療研究センター小児科

〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1 Tel: 03-3202-7181 Fax: 03-3207-1038

管理責任医師：国立国際医療研究センター小児科 医師 田中瑞恵

4. あなたとお子さんの研究参加期間

(1) 観察期間：倫理委員会承認後～2024年3月

* お子さんは2024年3月までもしくは、16歳になる前日までのいずれか早い期間

(2) 研究期間：倫理審査承認日～2025年3月

5. 研究に参加することにより予想される利益と起こるかもしれない不利益

(1) 予想される利益

本研究に参加することにより、あなたやお子さんの現在まで判明していなかった健康や成長・発達に関する問題点が明らかとなる可能性があり、早期発見が可能となり、対処が行えると考えます。また、長期の情報が集約されることで、あなたやお子さんの生活上の問題点を解決する糸口となる可能性があります。

(2) 起こるかもしれない不利益

本研究は通常行われている診療の情報を収集して解析するものであなたやお子さんに身体的な影響を与える可能性は極めて低いと考えています。しかし、Web 登録を行うため、極めて低い確率ではありますが、情報が漏洩する可能性があります。そのため、情報の取り扱いには当院の個人情報保護指針に従い、限定された医療者や管理者およびあなた以外が閲覧出来ないようにパスワード等を使用する、パスワードなく閲覧出来るサイト画面では病気との関連がわからないようにするなど厳重に管理します。

6. 調査への参加は、あなたの自由意思によるものです

この研究への参加は、あなたの自由意思によるものであり、研究参加に同意された後であっても、いつでも同意を取り消すことができます。この同意説明文書をよくご理解された上で、あなたが研究協力に同意していただける場合には、別紙「同意書」に署名をお願いいたします。もちろん、研究に参加されない場合や同意を取り消された場合でも、あなたやお子さんが治療上、不利益を受けることはありません。また、同意された内容はいつでも変更出来ます。しかし、同意の取り消しおよび変更される以前に発表した結果については取り消し出来ません。

7. 研究に関する情報

研究に関する情報は、随時公開します。また、研究結果の一部についても個人情報特定されない範囲で、パスワード等で閲覧が限定された web サイトもしくは文書であなたに公開する予定です。Web 環境をお持ちでない場合は、下記にある担当医にご不明な点はいつでもお問合せ下さい。また、この研究結果を用いて新たな研究を開始する場合には、当院の倫理審査を経て、再度、情報を公開し、必要に応じて同意を再度取得させていただきます。

8. 以下の事項に該当する場合は研究を中止させていただく場合があります。

- (1) お子さんやご家族から調査参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- (2) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- (3) 合併症の増悪により調査の継続が困難な場合
- (4) 調査全体が中止された場合
- (5) その他の理由により、医師が研究を中止することが適当と判断した場合
- (6) あなたが転院した場合
- (7) あなたと、連絡が1年以上とれなかった場合

*ただし、あなたが転院した場合でも、お子さんの受診が続いているときは中止としません。

9. 研究結果が公表される場合でも、あなたおよびお子さんが特定されることはありません。

あなたやお子さんに関わる情報は、全て対応識別コードによって個人が特定されないようになり、研究結果の公表の段階も個人情報が公表されることはありません。

10. 試料等の保存、利用、廃棄の方法について

研究等の実施に係わる必須文書(申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、症例報告書等の控え、CDR データなどその他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など)を厚生労働省科学研究費補助金取扱細則に従い保存し、保存期間終了後にシュレッダー処理にて廃棄します。データベースについてはその情報は新たな症例との比較の際に用いる等の貴重な資料となるため、半永久的に保管します。ただし、生データやあなたやお子さんが同定されるような情報は含まない事とし、匿名化によって、被験者の個人情報保護に十分配慮します。

11. あなたやお子さんの費用負担について

本研究においてあなたやお子さんの診療に関する費用は、一般診療での扱いと同様です。健康被害が生じた場合の補償も一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様です。また、研究説明やお子さん、ご家族からの問い合わせに対応する際の通訳および説明文書作成等の翻訳など、診療行為に含まれない研究活動での費用は、「厚生労働省科学研究費」(田中班)の研究費から支給致します。

12. 担当医師の連絡先(相談窓口)

この研究について知りたいことや、ご心配なことがありましたら、遠慮なくご相談下さい。

病院名：

担当医師 ： _____ 科 名前 _____

連絡先：

13. この研究の代表者

国立国際医療研究センター小児科 医師 田中瑞恵

〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1 Tel: 03-3202-7181 Fax: 03-3207-1038

国立国際医療研究センター理事長殿

同意書

私は「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 Women and Children HIV Cohort Study(JWCICS)」について十分説明を受けました。

< 説明事項 >

はじめに：自主臨床研究について

研究の背景と目的

研究の方法

研究参加期間

研究に参加することにより予想される利益と起こるかもしれない不利益

研究への参加は、あなたの自由意思によるものです

研究に関する情報は、随時ご連絡します

研究を中止させていただく場合があります

研究結果が公表される場合でも、あなたやお子さんが特定されることはありません

試料等の保存、利用、廃棄の方法について

あなたの費用負担について

担当医師の連絡先

< 同意内容 >

医療者が、あなたの過去の診療状況および現在の状態の調査に回答すること

医療者が、あなたのお子さんの過去の診療状況および現在の状態の調査に回答すること

あなたが、あなたの現在の状態の調査に回答すること

あなたが、あなたのお子さんの状態の調査に回答すること

【被験者の署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、上記の事項について十分な説明を受け、同意説明文書を受け取り、内容等を十分理解いたしましたので、本研究に参加することに同意します。

同意日：平成 年 月 日

氏名：_____（自署）

同意日：平成 年 月 日

氏名：_____（続柄：_____）（代諾者）

【医師の署名欄】

私は、上記患者さんに、この自主臨床研究について十分に説明いたしました。

説明日：平成 年 月 日

病院名：

所属：_____

氏名：_____（自署）

国立国際医療センター理事長殿

同意撤回書

臨床研究課題名：「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 Women and Children HIV Cohort Study(JWCICS)」

【研究参加者記入欄】 私は、上記研究に参加することに同意しておりましたが、この度、自らの
意思により同意を撤回いたします。

同意撤回日：平成 年 月 日

氏名：_____（自署）

同意撤回日：平成 年 月 日

氏名：_____（代諾者）（続柄：_____）

【研究者確認欄】 私は、上記研究参加者が、研究の参加を撤回したことを確認いたしました。

確認日：平成 年 月 日

所属：

氏名：_____（自署）

To All Study Participants

“Cohort Study Regarding Long-Term Prognosis of Women Positive
for Human Immunodeficiency Virus and Child Born from
HIV-Positive Mothers
The Japan Women and Children HIV Cohort Study
(JWCICS)”

Request for Participation ver2.1 (Date created: June 30, 2017)

1. Introduction

This explanatory document is a request for you and your child's (if you have a child) participation in the clinical trial. This document has been created to supplement explanation given to you by your physician and to help you understand the study. Please decide whether or not to participate in this clinical study upon listening to the explanation given by your physician and reading this document carefully. If you agree to participate in the study, please sign and write the date in the informed consent form attached and submit the form to your physician. You and your child will not experience any disadvantages if you decide not to participate in the study.

Scientific nature and ethical values regarding the study have been discussed and approved by the Ethics Committee of the National Center for Global Health and Medicine. We have also obtained permission from our president.

2. Study background and purpose

In Japan, a total of 25,995 persons have been reported with HIV as of December 31, 2015. Women with HIV infection was small in number accounting to approximately 13% (about 3,380 persons). We also learned that there were 857 cases in which women infected with HIV (hereafter called HIV-positive women) were pregnant by the end of 2013. This tells us that many HIV-positive women

have experienced pregnancy and childbirth. Women, unlike men, experience a life event of pregnancy and childbirth. Despite physical differences between women and men, prognosis of HIV-positive women is largely unexplored in Japan. Women, being the minority in the HIV carrier population, are in difficulty of receiving immediate access to consultations regarding female-specific issues associated with HIV.

It is alleged that approximately 30% of children born from the HIV-positive women are infected with the virus if no preventive action is taken. Since 1994, in Japan, we have been performing comprehensive HIV maternal-fetal transmission prevention measures that include administration of antiviral agents during pregnancy and at delivery, scheduled cesarean section surgery, postnatal administration of antiviral agents for 6 weeks and bottle-feeding. Our efforts enabled us to reduce the infection rate to 0.5%, an extremely low level globally. The prognosis improved dramatically in the children infected with HIV through a long-term administration of antiviral agent. However, many aspects remain unknown including details about HIV itself and the impacts on growth development caused by prolonged treatment. According to a follow-up study conducted in the U.S. on children who were not infected with HIV for 6 years after their birth, no significant differences were found regarding immunological, neurological, developmental effects and presence of malignant tumor. At the same time, cases with neurological, cardiac and developmental effects have also been reported. A consensus has not yet been reached. Both in Japan and abroad, we have not yet determined how to treat children with growth and developmental issues after treating them with the preventive antiviral agents for 6 weeks.

We have been implementing single year survey on pregnant women and their child lead by the “Surveillance of HIV-infected Pregnancy and Establishment of Guideline for Prevention of HIV Mother-To-Child-Transmission (MTCT) in Japan” group of the Health and Labor Sciences Research Grant AIDS Project (with Dr. Tsunekazu Kita of Nara Prefecture General Medical Center as the principal researcher). Grasping the long-term health status of a mother and her child is difficult with this method, as there is no way to follow-up. We have initiated this cohort study considering the need of prolonged and regular follow-up surveys in order to grasp the health status more accurately. Through this study not only can we reveal the health status of the HIV-positive women and their children, but it will also enable us to investigate preventative measures for HIV mother-to-child-transmission and how to treat them in a better way.

Initially, only HIV-positive women receiving treatment at our center are eligible to participate in this follow-up survey. It will then gradually expand to other institutions. From this survey, we can obtain better understanding of whether HIV infected women and children are in good health and we will investigate measures to solve problems if we find any. We request for your cooperation in providing us your information to achieve this goal.

3. Study method

(1) Eligible women (yourself): a woman of age 16 years or above who has been diagnosed as positive (infected) with HIV examination

Eligible child: children born from the women eligible for this study (below the age of 16 years)

*Study enrollment disregards nationality of a participant. You are eligible even if you are inexperienced with pregnancy and childbirth. If you experience pregnancy and childbirth during the study, information regarding your pregnancy and childbirth will be registered. The child born is also subject to registration.

*If a girl infant is found to be infected with HIV, you and your daughter can discuss and decide whether she chooses to enroll in the study as an eligible woman when she reaches the age of 16 years.

(2) The study: This survey-based study largely consists two parts. The first part is the registration of your information to our website through your attending physician upon obtaining your information through your medical record (chart). The information obtained will include your date of birth, medical record ID, contact information (email address), your condition of HIV infection until now, about other illnesses, and information regarding your pregnancy and childbirth, and about your child (date of birth and medical record or chart if any, agents and duration of antiviral treatment, growth development and other illnesses). The second part requires your cooperation in which we will ask you to enter information on the website regarding you and your child's current health status. You will be inquired by email to do this task biannually. If you have difficulty entering information on the website for any reason, you can provide information to your attending physician to be entered.

(3) Institution responsible for central management of information: National Center for Global Health and Medicine Pediatric Department

4. Study period

- (1) Observation period: from after approval of the Ethics Committee until March 2024

*For your child, the period will be until March 2024 or the day before he/she reaches the age of 16 years, whichever is earlier.

- (2) Study period: from the approved date of ethical review until March 2025

5. Predicted advantages and possible disadvantages of the study participation

- (1) Predicted advantages

Issues regarding health and growth development of yours and your child that were not identified until the study participation could be revealed enabling early detection and treatment. We could also find clues to resolve issues present in daily life of yours and your child by consolidating information over time.

- (2) Possible disadvantages

We believe that physical impact on you and your child is minimal as this study is based on the analysis of your treatment information collected through your regular consultations. Although the probability is extremely low, there is risk of information leakage since we perform registration online. Therefore, we will strictly manage the website in accordance with our protection policy in handling personal information and use password limited site access only for designated medical professionals, supervisors and yourself. Information regarding the disease will be strictly veiled on the website pages that are accessible without a password.

6. Voluntary participation

Participation to the study is voluntary. You may withdraw your consent at any time even after you have given consent to participate. If you agree to cooperate in the study upon careful reading of the informed consent form, please sign the attached "Informed Consent Form". Needless to say, medical care for you and your child will not be affected even if you choose not to participate or withdraw your consent. Moreover, you may change the terms of your consent at any time. However, any result

published prior to your change or withdrawal of consent will not be eliminated.

7. Study related information

The information related to this study will be published as required. We will publish some aspects of the study results through the website (accessible only by the password owners) or send you publications in a document form without specifying personal information. For those who do not have an access to the website, please inquire any questions to your attending physician indicated below. If we initiate a new study using the results of this study, we will republish the information upon ethical review and reobtain your consent as needed.

8. We may ask you to discontinue the study participation if any of the following criteria is fulfilled.

- (1) Participation refusal or withdrawal of consent requested by your child or your family
- (2) Failure by the participant to maintain eligibility
- (3) Difficulty of participating in the study caused by progression of complications
- (4) Discontinuation of the clinical study
- (5) Decision to discontinue the study by the physician due to other reasons
- (6) Transfer of the participant to different institutions
- (7) Loss of communication with the participant for more than an year.

* Even if you transfer to another institution, the participation of your child will not be discontinued if he/she continues to receive consultation at our institution.

9. Identification of you and your child in the publication of the study

All personal information regarding you and your child are masked through identifying codes to prevent individual identification. Personal data will not be published even in the phase of publication of the study results.

10. Preservation, use and destruction of samples

Required documents related to the implementation of the study (copies of application form, documents of notification issued by the director of the hospital, various application forms and their copies, copies of clinical report forms, required documents and records that insure reliability of data

including CDR data) will be stored in accordance with the Health and Labor Sciences Research Grant procedures. These documents will be shredded for destruction after the retention period expires. The database will be stored permanently. The information collected in this study is critical as it can be useful in the analysis and comparison with new cases. However, raw data and any information that enables identification of you and your child will be excluded. We will give full consideration in protecting personal information of the participants through anonymization.

11. Medical expenses

The expenses of treatment for this study will be the same as you pay for general practices. Including compensation for health hazard, all matters will be treated in accordance with general practices. “The Health and Labor Sciences Research Funds” (Tanaka group) will provide expenses for the study activities that are not included in the treatment, such as interpretation services for the explanation of the study and responses to inquiries from your child and your family, as well as translation services in creating explanatory documents.

12. Contact information of your attending physician (for your inquiry)

Please feel free to contact us for any questions about the study or to discuss about your concerns.

Institution:

Attending physician : _____ Department _____

Contact information :

13. The study representative

Dr. Mizue Tanaka, Pediatrician, National Center for Global Health and Medicine

1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo, 162-8655 JAPAN

Tel: 03-3202-7181 Fax: 03-3207-1038

Atten: The President of the National Center for Global Health and Medicine

Informed Consent Form

I have received a full explanation regarding the “Cohort Study Regarding Long-Term Prognosis of Women Positive for Human Immunodeficiency Virus and Children Born from HIV-Positive Mothers - The Japan Women and Children HIV Cohort Study (JWCICS)”

< Subjects Explained >

- Introduction: Independent clinical study
- Study background and purpose
- Study method
- Study period
- Predicted advantage and possible disadvantage of study participation
- Voluntary participation
- Study related information
- Possible discontinuation of the study
- Identification of you and your child in the publication of the study
- Preservation, use and destruction of samples
- Medical expenses
- Contact information of attending physician

< Terms in Consent >

- Medical professionals will answer surveys regarding your past treatments and current status
- Medical professionals will answer surveys regarding past treatments and current status of your child
- You will answer surveys regarding your current status
- You will answer surveys regarding the status of your child

【Participant Signature】

I have received a full explanation on the above subjects regarding the study participation and I fully understand the study.
I have received the informed consent form and I agree to take part in this study.

Date of Consent : _____ (mm/dd/yy)

Name : _____ (signature)

Date of Consent : _____ (mm/dd/yy)

Name : _____ (relationship : _____) (legal representative)

【Physician Signature】

I have given a full explanation regarding the independent clinical study to the participant above.

Date of Explanation: _____ (mm/dd/yy)

Institution Name :

Division : _____ Name : _____ (signature)

Atten: The President of the National Center for Global Health and Medicine

Withdrawal of Consent

Name of the Clinical Study: "Cohort Study Regarding Long-Term Prognosis of Women Positive for Human Immunodeficiency Virus and Children Born from HIV-Positive Mothers - The Japan Women and Children HIV Cohort Study (JWCICS)"

【Participant】 I gave my consent to participate in the above study, but I have decided to withdraw at my will.

Date of Withdrawal: _____ (mm/dd/yy)

Name: _____ (signature)

Date of Withdrawal: _____ (mm/dd/yy)

Name: _____ legal representative) (relationship: _____)

【Physician】 I confirm that the above participant has withdrawn from the study.

Date of Confirmation :

Division :

Name : _____ (signature)

เรียน ท่านที่เข้าร่วมการสำรวจ

เรื่องขอความร่วมมือเกี่ยวกับการเข้าร่วม
“การวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบ ไปข้างหน้าจากเหตุไปหาผล
เกี่ยวกับการพยากรณ์โรคในระยะยาวของสตรีที่มีผลการตรวจเชื้อ ไวรัสเอช ไอวีเป็นบวกและ
ทารกที่ให้กำเนิด หรือ The Japan Women and Children HIV Cohort Study (JWCICS)”
Ver2.1 (จัดทำเมื่อวันที่ 30 มิ.ย. 2017)

1. ความนำ

คำอธิบายนี้จัดทำขึ้นเพื่อขอความร่วมมือจากท่านและบุตร (ในกรณีที่มี) ในการเข้าร่วมการวิจัยทางคลินิก และเพื่อช่วยให้ท่านมีความเข้าใจที่ดียิ่งขึ้น เพิ่มเติมจากคำอธิบายของแพทย์เจ้าของไข้

กรุณาอ่านคำอธิบายนี้และฟังคำอธิบายจากแพทย์เจ้าของไข้ให้ถี่เพื่อตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมการวิจัยทางคลินิกในครั้งนี้อหรือไม่ ในกรณีที่ยินยอมเข้าร่วม

กรุณาลงลายมือชื่อและวันที่ในหนังสือยินยอมที่ท้ายเอกสารฉบับนี้และมอบให้กับแพทย์เจ้าของไข้ แม้จะไม่เข้าร่วมท่านและบุตรของท่านก็จะไม่เสียผลประโยชน์แต่อย่างใด

ทั้งนี้

การวิจัยครั้งนี้ผ่านการรับรอง โดยการพิจารณาอย่างถี่ถ้วนแล้วในเรื่องความเป็นวิทยาศาสตร์และ จริยธรรม จากคณะกรรมการจริยธรรมของ National Center for Global Health and Medicine

ทั้งยังได้รับอนุญาตแล้วจากผู้อำนวยการสถาบันเดียวกัน

2. ความเป็นมาและวัตถุประสงค์ของการวิจัย

ในประเทศญี่ปุ่นจนถึงเมื่อวันที่ 31 ธันวาคม 2015 มีรายงานว่าผู้ติดเชื้อ HIV รวมทั้งสิ้น 25,995 ราย ในจำนวนนั้นเป็นผู้หญิงเพียงเล็กน้อยคือประมาณ 13% (ราว 3,380 ราย) นอกจากนี้จนถึงสิ้นปี 2013

พบว่ามีผู้หญิงที่ติดเชื้อ HIV (ต่อไปจะเรียกว่าสตรีที่มีผลเลือดบวก) ตั้งครรภ์มากถึง 857 ราย

เท่ากับมีผู้หญิงที่มีผลเลือดเป็นบวกจำนวนมากมีประสบการณ์ในการตั้งครรภ์และคลอดบุตร

ผู้หญิงแตกต่างจากผู้ชายคืออาจมีเหตุการณ์อย่างเช่นการตั้งครรภ์และคลอดบุตรเกิดขึ้นได้ในชีวิต และทั้งๆ ที่มีความแตกต่างทางกายภาพเช่นนี้

ในประเทศญี่ปุ่นยังแทบไม่มีการพยากรณ์โรคในระยะยาวของ สตรีที่มีผลเลือดบวกอย่างชัดเจนเลย

และด้วยสาเหตุต่างๆ เช่น ผู้ป่วยที่มีจำนวนน้อย

ก็ทำให้หาที่ปรึกษาที่อยู่ใกล้ตัว ได้ยากในเรื่องปัญหาเฉพาะสตรีที่เกี่ยวข้องกับ HIV

นอกจากนี้ ในการคลอดบุตรของสตรีที่มีผลเลือดบวก ว่ากันว่าถ้าไม่มีมาตรการป้องกันใดๆ เลย ทารกมีโอกาสที่จะติดเชื้อไวรัสประมาณ 30% ตั้งแต่ปี 1994 เป็นต้นมาด้วยมาตรการป้องกันการแพร่เชื้อ

HIV จากแม่สู่ลูกทั้งหมดที่ได้ดำเนินการไป ได้แก่

<การให้ยาด้านไวรัสแก่แม่ในระหว่างตั้งครรภ์และระหว่างการคลอด การผ่าคลอดตามกำหนด

การให้ยาด้านไวรัสกับทารกหลังคลอดเป็นเวลา 6 สัปดาห์ และ โภชนาการจากนมผง>

ทำให้การติดเชื้อ ในประเทศญี่ปุ่นมีเพียง 0.5% ซึ่งถือว่าน้อยมากแม้จะมองในระดับโลกก็ตาม

ส่วนทารกที่ติดเชื้อ HIV การให้ยาด้านไวรัสในระยะยาวก็ช่วยปรับปรุงการพยากรณ์โรคให้ดีขึ้นได้อย่างมาก

แต่ก็ยังคงหลงเหลือเรื่องที่ยังไม่ทราบอีกมาก ทั้งที่เกี่ยวกับโรค HIV

รวมทั้งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตและการพัฒนาการเนื่องจากการรักษาในระยะยาว นอกจากนี้

สำหรับทารกที่ไม่ติดเชื้อ HIV แม้ในงานวิจัยของอเมริกาที่มีการติดตามผลจนถึงอายุ 6

ปีจะรายงานว่าไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญเป็นพิเศษ ในด้านระบบภูมิคุ้มกัน ระบบประสาท

การเจริญเติบโตและการเกิดเนื้อร้าย แต่ก็ยังมีบางรายงานกล่าวว่าผลกระทบต่อระบบประสาทและหัวใจ

รวมทั้งพัฒนาการ เรียกได้ว่ายังไม่ชัดเจนตามที่แน่นอน

ทั้งในระดับโลกและในญี่ปุ่นเองจึงยังไม่อาจสรุปได้ว่าหลังให้ยาด้านไวรัสเพื่อป้องกันเป็นเวลา 6

สัปดาห์แล้ว ควรให้การรักษาต่อไปอย่างไร จึงจะเป็นผลดีต่อเด็กในด้านการเจริญเติบโตและพัฒนาการ

ก่อนหน้านี้ ในประเทศญี่ปุ่นเคยมีงานวิจัยนโยบายมาตรการรองรับโรคเอดส์

ของกองทุนเพื่อการวิจัยด้านสุขภาพ แรงงานและวิทยาศาสตร์ กลุ่มงาน

“การสำรวจทางระบาดวิทยาในระดับประเทศเกี่ยวกับการตั้งครรภ์ของผู้ติดเชื้อ HIV

การกำหนดแนวทางการตรวจรักษาและการสร้างระบบการตรวจรักษา” (ตัวแทนนักวิจัย

ศูนย์การแพทย์กลางจังหวัดนาราสถานพยาบาลจังหวัดนาระ ทิระ สึเนคาสึ)

ซึ่งได้ทำการสำรวจเพียงปีเดียวเกี่ยวกับสตรีที่ตั้งครรภ์และบุตร แต่เนื่องจากไม่มีวิธีติดตาม

วิธีการสำรวจเช่นนี้จึงยากที่จะทำให้เข้าใจสภาวะสุขภาพในระยะยาวของท่านและบุตรของท่านได้

เราจึงเล็งเห็นว่าการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบไปข้างหน้าจากเหตุไปหาผลที่ทำการสำรวจติดตามอย่างสม่ำเสมอใน

ระยะยาวมีความจำเป็น

เพื่อให้สามารถทำความเข้าใจสภาวะสุขภาพของท่านและบุตรของท่านได้เที่ยงตรงยิ่งขึ้นจึงได้ริเริ่มการวิจัยใน

ครั้งนี้ขึ้น

การวิจัยในครั้งนี้ไม่เพียงแต่จะช่วยให้ทราบถึงสภาวะสุขภาพของสตรีที่มีผลเลือดบวกและ บุตรอย่างชัดเจนขึ้น

เท่านั้น แต่ยังจะช่วยให้สามารถพิจารณามาตรการป้องกันการแพร่เชื้อ HIV จากแม่สู่ลูก

และการตรวจรักษาสำหรับตัวท่านและบุตรของท่านในภายหลังให้ดียิ่งขึ้นได้

เบื้องต้น

กลุ่มเป้าหมายยังเป็นเพียงสตรีที่มีผลเลือดบวกที่รับการรักษาอยู่ที่โรงพยาบาลแห่งนี้เท่านั้น

แต่เราก็มีความตั้งใจที่จะขยายขอบเขตออกไป เพื่อพิจารณาว่าสตรีที่ติดเชื้อ HIV

ในประเทศญี่ปุ่นและบุตรมีสุขภาพที่ดีหรือไม่ รวมทั้งหามาตรการแก้ไขในกรณีที่มีปัญหา

รวมทั้งจะมีการให้ข้อมูลกับท่านด้วย

3. ระเบียบวิธีวิจัย

(1) สตรีที่เป็นกลุ่มเป้าหมาย (ตัวท่านเอง) : สตรีที่มีอายุ 16 ปีขึ้นไปที่มีผลการตรวจ HIV เป็นบวก (วินิจฉัยว่าติดเชื้อ)

บุตรที่เป็นกลุ่มเป้าหมาย : เด็กที่เกิดจากสตรีที่เป็นกลุ่มเป้าหมาย (อายุไม่เกิน 16 ปี)

* ไม่จำกัดสัญชาติ สตรีที่ไม่เคยตั้งครรภ์และคลอดบุตรก็ถือเป็นกลุ่มเป้าหมาย

ในกรณีที่ตั้งครรภ์หรือคลอดบุตรระหว่างการสำรวจ ก็จะต้องลงทะเบียนข้อมูลเหล่านี้ด้วย และหลังจากที่ให้กำเนิดบุตร บุตรของท่านก็จะต้องมีการลงทะเบียนเป็นกลุ่มเป้าหมายด้วย

* ในกรณีที่บุตรซึ่งเป็นหญิงติดเชื้อ HIV เมื่ออายุ 16 ปีขึ้นไป

เราจะปรึกษาร่วมกับท่านและบุตรของท่านอีกครั้งว่าจะลงทะเบียนใหม่ในฐานะสตรีกลุ่มเป้าหมายหรือไม่

(2) ข้อเท็จจริงของการวิจัย : การวิจัยครั้งนี้มีแบ่งอย่างกว้างๆ จะประกอบไปด้วยการสำรวจสองวิธีด้วยกัน วิธีที่หนึ่งคือการสำรวจโดยการให้แพทย์เจ้าของไข้เป็นผู้ลงทะเบียน ข้อมูลของสตรีกลุ่มเป้าหมาย (ตัวท่านเอง) จากเวชระเบียน (วันเดือนปีเกิด, ID ทะเบียนผู้ป่วย, สถานที่ติดต่อ (อีเมลแอดเดรส),

สภาวะการณ์ที่ผ่านมาของการติดเชื้อ HIV และเรื่องโรคอื่นๆ เป็นต้น)

ข้อมูลเกี่ยวกับการตั้งครรภ์และคลอดบุตรของท่าน (สตรีกลุ่มเป้าหมาย) ข้อมูลของบุตร (วันเดือนปีเกิด, ID ทะเบียนผู้ป่วย (ในกรณีที่มีเวชระเบียน), ยาและระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาเพื่อต้าน HIV,

การเจริญเติบโต พัฒนาการ และโรคอื่นๆ เป็นต้น) ไว้ในเว็บไซต์ที่มีการควบคุมอย่างเข้มงวด

วิธีที่สองคือจะมีการส่งอีเมลเพื่อสอบถามสภาวะสุขภาพของท่านและบุตร ในปัจจุบัน ไปยังท่านทุกๆ ครั้งปี โดยให้ทำการลงทะเบียนข้อมูลไว้ในเว็บไซต์

ในกรณีที่การลงทะเบียนทางเว็บไซต์ทำได้ยากด้วยเหตุผลบางประการ

สามารถลงทะเบียนเฉพาะ ข้อมูลจากแพทย์เจ้าของไข้ได้

(3) สถาบันผู้ควบคุมข้อมูลแบบรวมศูนย์ : National Center for Global Health and Medicine กุมารเวชศาสตร์ 1-21-1 ไทยามะ ซินจูกุ โตเกียว รหัสไปรษณีย์ 162-8655 Tel: 03-3202-7181 Fax: 03-3207-1038

แพทย์ผู้รับผิดชอบควบคุม : National Center for Global Health and Medicine กุมารเวชศาสตร์ พญ.ทานากะ มิสึเอะ

4. ระยะเวลาเข้าร่วมการวิจัยของท่านและบุตร

(1) ช่วงเฝ้าสังเกต : หลังคณะกรรมการจริยธรรมอนุมัติถึงเดือน มี.ค. 2024

* สำหรับบุตร ถึงเดือนมี.ค. 2024 หรือวันก่อนที่อายุครบ 16 ปี แล้วแต่กำหนดใดจะมาถึงก่อน

(2) ระยะเวลาวิจัย : วันที่คณะกรรมการจริยธรรมอนุมัติถึงเดือน มี.ค. 2025

5. ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการเข้าร่วมการวิจัยและการเสียผลประโยชน์ที่อาจเกิดขึ้นได้

(1) ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

การเข้าร่วมการวิจัยในครั้งนี้มี โอกาสที่จะทำให้พบจุดที่เป็นปัญหาเกี่ยวกับสุขภาพ

หรือการเจริญเติบโตและพัฒนาการของท่านและบุตรของท่านซึ่งที่ผ่านมาไม่มีความชัดเจนได้

ทำให้สามารถค้นพบปัญหาได้แต่เนิ่นๆและทำการแก้ไขได้ นอกจากนี้

การรวบรวมข้อมูลในระยะยาวอาจช่วยให้ค้นพบหนทางที่จะแก้ปัญหาในการ ใช้ชีวิตของท่านและบุตร ได้

(2) การเสียผลประโยชน์ที่อาจเกิดขึ้นได้

การวิจัยครั้งนี้เป็นการรวบรวมข้อมูลการตรวจรักษาที่ดำเนินการเป็นปกติอยู่แล้วมาทำการวิเคราะห์

จึงเชื่อว่ามีโอกาสน้อยมากที่จะก่อให้เกิดผลกระทบต่อร่างกายของท่านและบุตร

แต่เนื่องจากการลงทะเบียนข้อมูลในเว็บไซต์ แม้จะมีโอกาสน้อยมากก็ยังมี โอกาสที่ข้อมูลจะรั่วไหลได้

ดังนั้นในการจัดการข้อมูลจึงมีการปฏิบัติตาม โขบายการคุ้มครองข้อมูลส่วนบุคคลของทาง โรงพยาบาล

และมีการควบคุมอย่างเข้มงวด

เช่น ให้ใช้พาสเวิร์ดเพื่อ ไม่ให้ผู้อื่นนอกจากแพทย์หรือผู้ควบคุมที่กำหนดและตัวท่านเองเข้าดูข้อมูลได้

และเว็บไซต์หน้าที่สามารถดูได้โดยไม่ต้องใช้พาสเวิร์ดก็จะไม่สามารถทราบได้ถึงความเกี่ยวข้องกับโรค

6. ท่านสามารถเลือกเข้าร่วมการวิจัยหรือไม่เข้าร่วมได้อย่างอิสระ

การเข้าร่วมการวิจัยครั้งนี้ท่านสามารถตัดสินใจได้อย่างอิสระ แม้จะยินยอมเข้าร่วมการวิจัยไปแล้ว ก็สามารถยกเลิกการยินยอม ได้ทุกเมื่อ

ในกรณีที่ได้ทำความเข้าใจกับคำอธิบายเพื่อการยินยอมนี้เป็นอย่างดีแล้ว

และยินยอมที่จะให้ความร่วมมือกับการวิจัย กรุณาลงลายมือชื่อในเอกสารแนบ “หนังสือยินยอม”

ในกรณีที่ไมเข้าร่วมการวิจัย หรือขอยกเลิกการยินยอม ท่านและบุตรก็จะไม่ต้องเสียผลประโยชน์ใดๆ

ในการรักษาโดยเด็ดขาด นอกจากนี้ ท่านยังสามารถเปลี่ยนรายละเอียดการยินยอม ได้ทุกเมื่อ

ขณ ันผลที่ได้ประกาศออกไปก่อนจะมีการยกเลิกหรือเปลี่ยนแปลงการยินยอมท่านนั้นที่ไม่สามารถยกเลิกได้

7. ข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัย

ข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัยจะมีการเปิดเผยต่อสาธารณะเป็นระยะๆ

นอกจากนี้เรายังมีแผนการที่จะเปิดเผยผลการวิจัยบางส่วน

ในขอบเขตที่ไม่สามารถระบุข้อมูลส่วนบุคคลได้ให้ท่านทราบผ่านทางเว็บไซต์ที่มีการจำกัดการเข้าชมด้วย

พาสเวิร์ด เป็นต้น หรือเป็นเอกสาร ในกรณีที่ท่านไม่สามารถเข้าถึงเว็บไซต์ได้

ท่านสามารถติดต่อสอบถามสิ่งที่สงสัยจากแพทย์ผู้รับผิดชอบที่ระบุไว้ข้างล่างได้ทุกเมื่อ นอกจากนี้

ในกรณีที่จะนำผลการวิจัยครั้งนี้ไปใช้เริ่มการวิจัยใหม่

ก็จะต้องผ่านการตรวจสอบด้านจริยธรรมของโรงพยาบาล
รวมทั้งมีการเปิดเผยข้อมูลและขอรับการยินยอมอีกครั้งตามความจำเป็น

8. อาจมีการระงับการวิจัย ในกรณีที่เข้าข่ายดังต่อไปนี้
- (1) มีคำร้องขอถอนตัวจากการวิจัยจากบุตรหรือครอบครัวของท่าน หรือมีการยกเลิกการให้ความยินยอม
 - (2) เมื่อพบว่าไม่มีคุณสมบัติเพียงพอหลังการลงทะเบียน
 - (3) เมื่อโรคแทรกซ้อนมีอาการกำเริบจนยากที่จะทำการสำรวจต่อไปได้
 - (4) เมื่อมีการระงับโครงการวิจัย
 - (5) เมื่อแพทย์ลงความเห็นว่าคุณควรระงับการวิจัยด้วยเหตุผลอื่นๆ
 - (6) เมื่อท่านเปลี่ยนโรงพยาบาล
 - (7) เมื่อไม่สามารถติดต่อกับท่านได้ 1 ปีขึ้นไป

* ถ้าท่านย้ายโรงพยาบาล แต่บุตรของท่านยังเข้ารับการรักษาอยู่ก็จะไม่มีการระงับการวิจัย

9. แม้จะมีการแสดงผลการวิจัยต่อสาธารณะ ก็จะไม่มีการระบุถึงตัวท่านหรือบุตรของท่าน

ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับตัวท่านหรือบุตรของท่านทั้งหมดจะถูกทำให้เป็นรหัสสำหรับการจำแนกที่ไม่สามารถระบุตัวบุคคลได้ทั้งหมด ในขั้นตอนการแสดงผลวิจัยต่อสาธารณะก็จะไม่มีการเปิดเผยข้อมูลส่วนบุคคล

10. วิธีเก็บรักษา นำไปใช้และกำจัดทิ้งเอกสารต่างๆ

เอกสารจำเป็นเกี่ยวกับการดำเนินงานต่างๆ ในการวิจัย

(สำเนาเอกสารประกอบการยื่นคำร้อง, เอกสารแจ้งจากผู้อำนวยการ โรงพยาบาล,

สำเนาใบคำร้องและรายงานต่างๆ, สำเนารายงานอาการป่วยกรณีต่างๆ,

เอกสารหรือบันทึกที่จำเป็นเพื่อการรับรองความน่าเชื่อถือของข้อมูลอื่นๆ เช่น ข้อมูล CDR

เป็นต้น) จะมีการเก็บรักษาไว้ตามระเบียบการจัดการของกองทุนเพื่อการวิจัยด้านสุขภาพ

แรงงานและวิทยาศาสตร์

เมื่อสิ้นสุดระยะเวลาการเก็บรักษาจะกำจัดทิ้ง โดยนำเข้าเครื่องย่อยเอกสาร

ส่วนฐานข้อมูลจะมีการเก็บรักษาไว้แบบกึ่งถาวร เนื่องจากเป็นข้อมูลที่มีค่า เช่น

สามารถนำไปใช้เปรียบเทียบกับกรณีการเจ็บป่วยใหม่ๆ ได้

แต่จะไม่มีข้อมูลดิบหรือข้อมูลที่ สามารถระบุตัวท่านหรือบุตรของท่านได้

ทางเราให้ความสำคัญอย่างยิ่งต่อการคุ้มครองข้อมูลส่วนบุคคลของผู้เข้าร่วมการวิจัย

และมีการจัดทำให้ข้อมูลเป็นข้อมูลนิรนาม

1 1. เรื่องการรับผิดชอบค่าใช้จ่ายของท่านหรือบุตรของท่าน

ในการวิจัยครั้งนี้ค่าใช้จ่ายสำหรับการตรวจรักษาของท่านหรือบุตรของท่านจะเป็นเช่นเดียวกับการตรวจรักษาตามปกติ

การชดเชยในกรณีที่เกิดความเสียหายต่อสุขภาพก็เป็นไปตามการจัดการในการตรวจรักษาตามปกติ นอกจากนี้ค่าใช้จ่ายในกิจกรรมการวิจัยที่ไม่เข้าข่ายการตรวจรักษาเช่น

ค่าในการอธิบายการวิจัยหรือตอบคำถามของบุตรหรือครอบครัวของท่าน และการแปล

เช่นในการจัดทำเอกสารคำอธิบายจะจ่ายโดยใช้ค่าใช้จ่ายการวิจัยจาก “กองทุนเพื่อการวิจัยด้านสุขภาพแรงงานและวิทยาศาสตร์” (กลุ่มทานากะ)

1 2. สถานที่ติดต่อแพทย์ผู้รับผิดชอบ (ช่องทางปรึกษา)

กรุณาติดต่อปรึกษาได้ตามต้องการ หากท่านมีเรื่องที่ยากหรือเป็นกังวลเกี่ยวกับการวิจัยในครั้งนี้ ชื่อโรงพยาบาล:

แพทย์ผู้รับผิดชอบ : แผนก _____ ชื่อ _____

สถานที่ติดต่อ :

1 3. ตัวแทนการวิจัยครั้งนี้

National Center for Global Health and Medicine กุมารเวชศาสตร์ พญ.ทานากะ มิสึเอะ

1-21-1 โทยามะ ซินจูกุ โตเกียว รหัสไปรษณีย์ 162-8655 Tel: 03-3202-7181 Fax: 03-3207-1038

เรียน ท่านผู้อำนวยการ National Center for Global Health and Medicine

หนังสือยินยอม

ข้าพเจ้าได้รับฟังคำอธิบายเกี่ยวกับ “การวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบ ไปข้างหน้าจากเหตุ ไปหาผล เกี่ยวกับการพยากรณ์ โรคในระยะยาวของสตรีที่มีผลการตรวจเชื้อ ไวรัสเอช ไอวีเป็นบวกและทารกที่ ให้กำเนิด หรือ The Japan Women and Children HIV Cohort Study (JWCICS) “ เป็นอย่างดีแล้ว
<เรื่องอธิบาย>

- บทนำ : การวิจัยทางคลินิกแบบสมัครใจ
- ความเป็นมาและวัตถุประสงค์ของการวิจัย
- ระเบียบวิธีวิจัย
- ระยะเวลาเข้าร่วมการวิจัย
- ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการเข้าร่วมการวิจัยและการเสียผลประโยชน์ที่อาจเกิดขึ้นได้
- ท่านสามารถเลือกเข้าร่วมการวิจัยหรือไม่เข้าร่วมได้อย่างอิสระ
- ท่านจะได้รับแจ้งข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัยเป็นระยะๆ
- อาจมีการระงับการวิจัย
- แม้จะมีการแสดงผลการวิจัยต่อสาธารณะ ก็จะไม่มีการระบุถึงตัวตนหรือบุตรของท่าน
- วิธีเก็บรักษา นำไปใช้และกำจัดทิ้งตัวอย่างต่างๆ
- เรื่องค่าใช้จ่ายที่ท่านต้องรับผิดชอบ
- สถานที่ติดต่อแพทย์เจ้าของไข้

<รายละเอียดการยินยอม>

- ผู้รักษาจะเป็นผู้ตอบคำถามเรื่องการตรวจวินิจฉัยในอดีตและการสำรวจอาการปัจจุบันของท่าน
- ผู้รักษาจะเป็นผู้ตอบคำถามเรื่องการตรวจวินิจฉัยในอดีตและการสำรวจอาการปัจจุบันของบุตรของท่าน
- ท่านจะตอบคำถามเพื่อการสำรวจอาการปัจจุบันของท่าน
- ท่านจะตอบคำถามเพื่อการสำรวจอาการบุตรของท่าน

[สำหรับผู้เข้าร่วมการสำรวจลงชื่อ]

ในการเข้าร่วมการวิจัยครั้งนี้ ข้าพเจ้าได้รับฟังคำอธิบายเกี่ยวกับหัวข้อต่างๆ ข้างต้น ได้รับเอกสารอธิบายการยินยอม รวมทั้งได้ทำความเข้าใจรายละเอียดต่างๆ แล้วเป็นอย่างดี และยินยอมที่จะเข้าร่วมการวิจัยครั้งนี้

วันที่ยินยอม : วันที่ เดือน ปี

ชื่อ : _____ (ลงชื่อด้วยตนเอง)

วันที่ยินยอม : วันที่ เดือน ปี

ชื่อ : _____ (ความสัมพันธ์ : _____) (ตัวแทนผู้มีอำนาจ)

[สำหรับแพทย์ลงชื่อ]

ข้าพเจ้าได้อธิบายเรื่องการวิจัยทางคลินิกแบบสมัครใจครั้งนี้ให้กับคนไข้ข้างต้นทราบเป็นอย่างดีแล้ว

วันที่อธิบาย : วันที่ เดือน ปี

ชื่อโรงพยาบาล :

หน่วยงานที่สังกัด : _____ ชื่อ : _____ (ลงชื่อด้วยตนเอง)

เรียน ท่านผู้อำนวยการ National Center for Global Health and Medicine

หนังสือขอกเลิกการยินยอม

ชื่อประเด็นการวิจัยทางคลินิก : “การวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบไปข้างหน้าจากเหตุไปหาผล
เกี่ยวกับการพยากรณ์โรค ในระยะยาวของสตรีที่มีผลการตรวจเชื้อไวรัสเอชไอวีเป็นบวกและทารกที่ให้น้ำนมแม่ หรือ The
Japan Women and Children HIV Cohort Study(JWCICS) “

[สำหรับผู้เข้าร่วมการวิจัย] ข้าพเจ้าเคยให้ความยินยอมต่อการเข้าร่วมการวิจัยข้างต้น

แต่มีความประสงค์ที่จะขอกเลิกการยินยอมดังกล่าว

วันที่ขอกเลิกการยินยอม : วันที่ เดือน ปี

ชื่อ : _____ (ลงชื่อด้วยตนเอง)

วันที่ขอกเลิกการยินยอม : วันที่ เดือน ปี

ชื่อ : _____ (ตัวแทนผู้มีอำนาจ) (ความสัมพันธ์: _____)

[สำหรับผู้วิจัย] ข้าพเจ้ารับทราบเรื่องและผู้เข้าร่วมการวิจัยข้างต้นขอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยแล้ว

วันที่รับทราบ : วันที่ เดือน ปี

หน่วยงานที่สังกัด :

ชื่อ : _____ (ลงชื่อด้วยตนเอง)

原 著

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 HIV -exposed uninfected Children in Japan: Cerebral Magnetic Resonance Imaging and Developmental Tests at 3-Year Follow-up

松浦潤¹⁾、田中瑞恵¹⁾、細川真一²⁾、木内英³⁾、菊池嘉³⁾、岡慎一³⁾、七野浩之¹⁾

Jun Matsuura¹⁾, Mizue Tanaka¹⁾, Shinichi Hosokawa²⁾, Ei Kinai³⁾, Yoshimi Kikuchi³⁾, Shinichi Oka³⁾,
Hiroyuki Shichino¹⁾

所属：

¹⁾国立国際医療研究センター小児科、²⁾同 新生児内科、³⁾同 エイズ治療・研究開発センター

¹⁾National Center for Global Health and Medicine, Pediatrics, ²⁾National Center for Global Health
and Medicine, Neonatology, ³⁾National Center for Global Health and Medicine, Aids Clinical Center

所在地：

東京都新宿区戸山 1-21-1

1-21-1, Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo, Japans

連絡者の所属：国立国際医療研究センター小児科

所在地：東京都新宿区戸山 1-21-1

電話番号：03-3202-7181 (代表)

FAX 番号：03-3207-1038

e-mail アドレス：jmatsuura@hosp.ncgm.go.jp / aruustam03@yahoo.co.jp

要 旨

目的：当センターで HIV 陽性妊婦から出生した児のうち、非感染症例について神経学的予後の評価を行う。

対象および方法：当センターで診療録のある HIV 陽性妊婦から出生した非感染児のうち、1歳半と3歳時ともに新版 K 式発達検査 2001 および頭部 MRI を施行した児を対象とした。2011 年から 2014 年末までの診療録から母体情報および児の経過を収集し、検査結果との関連性を検討した。

結果：対象症例は 11 例。分娩時の母体 CD4 陽性リンパ球数の中央値は 420/ μ L (range: 41-700/ μ L)、HIV-RNA 量は 11 例中 9 例で検出感度以下であった。母の抗ウイルス療法は、全例でプロテアーゼ阻害薬をキードラッグとする 3 剤または 4 剤併用療法であった。また家庭の言語環境がバイリンガルであった症例は 6 例であった。1歳半の時点では、対象症例 11 例中 4 例において MRI 異常所見を認めたが、

発達検査は全例で正常範囲内であった。3歳の時点では、1歳半でMRI異常所見を認めた4例のうち3例において、発達検査で発達指数の低下を認めた。

考察：今回 HIV 陽性妊婦から出生した非感染児において、頭部 MRI および発達検査で高率に異常所見を認めた。これには母体の免疫状態や胎内の HIV 暴露、母体および児への抗ウイルス薬投与などの要因を考える必要がある。しかし家庭の言語環境や早産児であることが、検査結果に影響を及ぼしている可能性もあり、今後さらなる検討が必要である。

キーワード：HIV 陽性妊婦から出生した非感染児、母子感染予防、神経学的予後、発達検査、頭部 MRI

序 文

ヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus: HIV)陽性妊婦からの母子感染率は、母子感染予防プロトコルの確立後、わが国では 0.5%と極めて低いレベルにまで改善した¹⁾。しかし、HIV 陽性妊婦から出生した児の長期予後に関しては、様々な報告があり定まったフォローのプロトコルが存在しないのが現状である。

アメリカにおいては、Zidovudine (azidothymidine: AZT)による母子感染予防対策を行った児のフォローアップで、免疫学的・神経学的発達、成長(身長・体重・頭囲)に関して特に有意差は認められなかったという報告がある^{2,3)}。またカナダにおいても、HIV 陽性妊婦から出生した非感染児のフォローアップで、生後 18~36 か月の時点で発達検査に有意差がみられなかったという報告がある⁴⁾。

他方で、AZT に限らず妊婦または新生児に投与される抗ウイルス薬は、ミトコンドリアで作用するものが多く、ミトコンドリア機能異常によるものと考えられる神経疾患や心疾患の発症報告も散見される^{5,6)}。

その一方で、頭部 MRI 所見と発達検査との関係を検討した研究や、神経学的予後を継続的にフォローアップしている研究は世界でも非常に少なく、日本では未だ存在しない。本研究では、HIV 陽性妊婦から出生した非感染児(以下、「非感染児」とする)を対象に、発達検査および頭部 MRI 所見における継続的变化を検討した。

方 法

当センターでは 2011 年から「HIV 陽性妊婦から出生した児に対する長期予後の検討およびフォローアップ体制構築についての研究」において、文書による同意を得て児の長期フォローアップを行っている(倫理委員会承認番号：NCGM-G-001037-02、承認日：平成 27 年 1 月 13 日)。本研究では、2010 年から 2014 年までに出生した、当センターで診療録のある非感染児を対象とした。なお、1 歳半の時点で

HIV 抗体陰性の児を「非感染児」とした。

今回の検討では、1歳半と3歳時ともに新版 K 式発達検査 2001 および頭部 MRI を施行した児を対象とし、HIV 母子感染例は除外した。母体情報および児の経過を当該期間の診療録から収集し、検査結果との関連性を検討した。母体情報としては、分娩前の CD4 陽性リンパ球数(CD4 数)および HIV-RNA 量、妊娠中の抗ウイルス薬(Antiretroviral Therapy : ART)の種類と開始時期、分娩様式、家庭の言語環境を検討した。また児の情報としては、在胎週数、出生体重、Apgar score、児へ予防投与された ART の種類を検討した。

また発達検査に関しては、乳幼児に対して我が国で広く用いられている「新版 K 式発達検査 2001」を使用した。これは乳幼児や児童の発達における全般的な進みや遅れ、バランスの崩れなど全体像をとらえるための検査である。姿勢・運動(Postural-Motor area : PM)、認知・適応(Cognitive-Adaptive area : CA)、言語・社会(Language-Social area : LS)、全領域の 4 領域について評価し、発達指数(Development Quotient : DQ)を算出した。東京女子医科大学のハイリスク児フォローアップ研究会健診プロトコルでは、DQ85 以上を正常、70~84 を境界、70 未満を遅滞としている⁷⁾。今回は、明らかな異常と考えられる DQ70 未満を異常とした。

結 果

1. 対象の背景

1999 年以降当センターで HIV 陽性妊婦からの出生した 68 例のうち、2011 年以降に研究参加に同意を得られた児は 31 例であった。そのうち、フォローアップ脱落 6 症例、3 歳に達していない 13 症例、さらに児に感染があった 1 症例を除いたところ、今回の対象は 11 症例だった(図 1)。

性別は男児 6 例、女児 5 例、在胎週数中央値は 37 週 0 日(range: 33 週 0 日-38 週 1 日)と満期以前に出生した児が多く、出生体重中央値は 2403g (range: 1913g-3288g)と低出生体重だった。Apgar score の中央値は 1 分値が 8 点 (range: 7-9)、5 分値が 9 点(range: 9-10)であった。全例、帝王切開で出生し、児に対する抗ウイルス薬の投与は、AZT 単剤が 9 例、AZT を含む 3 剤併用が 2 例であった。母が外国籍であったのは 5 例で、家庭内の言語環境がバイリンガルであったのは 6 例であった(表 1)。

妊娠中の CD4 数の最低値は、1 例で $4/\mu\text{L}$ 、他の 1 例で $160/\mu\text{L}$ であり、他 9 例は全て $200/\mu\text{L}$ 以上だった。また、分娩時の CD4 数の中央値は $420/\mu\text{L}$ (range: $41\text{-}700/\mu\text{L}$) であった。妊娠中の HIV-RNA 量の最高値は、 200copies/mL 以上が 5 例、最も高い例では $5.7 \times 10^5\text{copies/mL}$ であり、11 例中 4 例は検出感度以下だった。また、分娩時の HIV-RNA 量は 1 例で 160copies/mL 、他の 1 例で 61copies/mL であり、他 9 例では検出感度以下だった。妊娠中の HIV-RNA 量が最も高い症例 9 は、妊娠前から ART を導入されていたがアドヒアランス不良だった。さらに分娩直前まで妊婦健診は未受診で感染症外来定期受診も途絶えていた。妊娠が発覚した時点でウイルスコントロール不良であり、37 週に ART が変更さ

れた。また、妊娠中に HIV-RNA が検出されなかった症例 8 は、妊娠 35 週で当院初診だった。ウエスタンブロットは陽性であったが、HIV-RNA は検出されず、最終的に DNA 検査で HIV 感染が確定した。母体に投与された ART は、全例でプロテアーゼ阻害薬(Protease Inhibitor:PI)をキードラッグとする 3 剤または 4 剤併用療法であった(表 2)。

2. 頭部 MRI 検査

対象症例 11 例のうち 5 例で経過中に頭部 MRI に異常所見がみられた。具体的には 1 例で脳室・脳溝拡大、4 例で T2 強調像における白質の高信号域の延長だった(図 2)。また、頭部 MRI に異常所見があった 5 例中 4 例では、1 歳半の時点ですでに頭部 MRI に異常所見がみられており、その 4 例では 3 歳の時点でも所見に変化はなかった。

3. 発達検査

1 歳半では、全例で DQ は 70 以上であったが、そのうち 4 例において、3 歳でいずれかの領域の DQ が 70 未満だった。DQ が 70 未満であった領域は、認知・適応 (CA) 3 例、言語・社会 (LS) 3 例、全領域 2 例であった。姿勢・運動(PM)領域の DQ が 70 未満の症例はみられなかった。言語・社会(LS)領域において DQ が 70 未満だった 3 例のうち 2 例は、家庭の言語環境がバイリンガルであった。また、DQ が 70 を下回らなかった症例も含めて 11 例中 7 例で、1 歳半と比較し 3 歳で DQ の低下がみられた(表 3)。

また、頭部 MRI と発達検査を比較すると、頭部 MRI に異常所見がみられた 5 例中 4 例では、発達検査にも異常所見がみられた。低下した DQ の領域は複数領域が低下した 2 例を含み、CA 領域で 3 例、LS 領域で 3 例だった。さらに、1 歳半で頭部 MRI に異常所見がみられた 4 例中 3 例において、3 歳時に発達検査で DQ が 70 未満に低下した。低下した DQ の領域は CA 領域 2 例、LS 領域で 1 例だった。

4. 検査結果と母体の HIV コントロール状況との関係

頭部 MRI または発達検査において異常所見がみられた 5 例(症例 2、4、5、7、9)のうち、4 例(症例 4、5、7、9)では妊娠前から母体に対する ART がおこなわれていた。また、妊娠中の HIV-RNA 最高値が 1000copies/mL 以上であった 4 例(症例 2、3、9、11)のうち 2 例(症例 2、9)で頭部 MRI または発達検査に異常がみられ、さらに妊娠中の CD4 数の最低値が 200 未満であった 2 例(症例 2、9)はともに、いずれかの検査において異常がみられた。

考 察

本研究では、非感染児において、頭部 MRI では 11 例中 5 例、発達検査では 11 例中 4 例と高率に異常所見がみられた。また、経過中に頭部 MRI に異常所見がみられた 5 例のうち、4 例では 1 歳半の時点で

MRI 異常を示していた。そのうち 3 例で、発達検査で 1 歳半の時点では明らかな異常がみられなかったが、3 歳時には何らかの DQ の異常がみられた。

これには様々な原因が考えられる。Tardieu らは、フランス国内における 49 人の HIV 陽性妊婦から出生した非感染児を対象とした前向きコホート研究で、出生前後に AZT 曝露のあった児において、22 人 (45%) でミトコンドリア障害がみられ、ミトコンドリア障害がみられた児の半数で、頭部 MRI に異常所見がみられたと報告している⁹⁾。具体的にはテント上白質の高信号域や、橋被蓋の高信号域などがみられ、これはミトコンドリア病の画像所見と酷似していた。本研究でも 11 例中 5 例と高率に頭部 MRI 異常がみられ、白質に高信号域を示す児は 4 例みられた。今回の検討では、AZT の血中濃度や高乳酸血症の検討はしていないが、原因として出生前後の ART による影響の可能性は否定できないと考える。

また Van Rie らは、コンゴ民主共和国において、160 人の HIV 母子感染児および HIV 陽性妊婦から出生した非感染児、コントロール児の 3 群を対象とした研究を行った⁹⁾。この研究によると、HIV 孤児および AIDS の母をもつ非感染児で、就学前に運動発達、精神神経発達、言語表現に遅れがみられたと報告している。ただし母に HIV 感染がある家庭は、コントロール群と比較して、衛生状態や栄養状態、収入などが低い傾向にあり、これらの因子が児の発達に影響している可能性がこの論文では指摘されている。この研究は開発途上国で行われているため、日本で行われた本研究よりも、生活環境や言語環境が児の発達に与える影響は大きいことが予想される。一方、本研究は日本で行われており、生活環境等の因子の関与は比較的少ないことが予想されるが、発達検査で 11 例中 4 例と高率に異常所見がみられた。LS 領域の低下に関しては、家庭環境などの外部要因の可能性も十分に考えられるが、LS 領域の低下がみられた 3 例のうち 1 例は家庭の言語環境は日本語であったことから、言語環境のみが影響したとは言えないと考える。また、CA 領域の低下が 3 例でみられたが、一般に CA 領域の検査結果には、言語環境は影響しにくいとされていることから、言語環境以外の要因が寄与している可能性が高い。その要因の一つとして、胎内での HIV 曝露や、母体の免疫状態、母子の ART が影響している可能性がある。

その他に小児の発達に影響を与える因子としては、一般に生活環境や家庭の経済状態、母の教育、言語環境、在胎週数などが挙げられる^{10,11)}。本研究において、発達検査、特に LS 領域における DQ に関しては、70 未満に低下した 3 例中 2 例において家庭の言語環境がバイリンガルであり、要因の一つである可能性が高い。しかし、CA 領域における DQ や、頭部 MRI 所見に関しては、言語環境の影響を受けにくいと考えられる。

また在胎週数に関しては、アメリカの複数の研究において、在胎 34-36 週で出生した児(late preterm 児)が、正常産児と比較して脳性麻痺や精神発達遅滞の割合が高く、また 6 歳の時点で IQ が低いとの報告がある^{12,13)}。我が国では、妊婦が HIV 陽性であった場合、在胎 37 週前後で選択的帝王切開により分娩を行うのが一般的である。今回検討した 11 例でも、在胎週数の中央値は 37 週 0 日 (range: 33 週 0 日-38 週 1 日) と早産傾向にあり、これが神経学的予後に影響を及ぼしている可能性は否定できない。

さらに、頭部 MRI と発達検査を比較すると、頭部 MRI 所見と発達障害との関連が示唆される。経過

中に頭部 MRI に異常所見がみられた症例は 5 例(症例 2、4、5、7、9)あり、そのうち 4 例(症例 2、4、7、9)では経過中に発達検査で異常を示した。さらに、1 歳半の時点で症例 2、5、7、9 の 4 例は頭部 MRI 異常所見を呈しており、そのうち症例 2、7、9 の 3 例では 3 歳になって初めて発達検査で DQ が低下した。このことから、画像所見が発達検査の異常所見に先行して出現する可能性が示唆された。

以上から、1 歳半の時点で頭部 MRI や発達検査含めた神経学的評価を詳細に行い、異常所見を認めた例では、その後も継続的変化をフォローアップすることが重要であると言える。

本研究には二つの限界点が挙げられる。第一に、症例数が 11 例と少ないことである。当センターでは、1999 年より HIV 陽性妊婦から出生した児の診療を行っており、我が国の妊婦・小児 HIV 感染症の診療における拠点病院として豊富な臨床経験を有するが、他国と比べると症例が少ない。今後も引き続き症例を蓄積し、さらに検討する予定である。第二に、母に HIV 感染のないコントロール群との比較検討を行っていないという点である。今後、出生週数や言語環境などの交絡因子に関して調整した群を用い、神経学的予後の比較検討を行う予定である。

本研究では非感染児において、頭部 MRI では 11 例中 5 例、発達検査では 11 例中 4 例と高率に異常所見がみられた。これには母体の免疫状態や胎内の HIV 暴露、母体および児への抗ウイルス薬投与などの要因を考える必要があると思われる。しかし、家庭の言語環境や在胎週数が検査結果に影響を及ぼしている可能性も否定できず、今後さらなる検討が必要である。

文 献

- 1) 和田裕一(主任研究者) : HIV 感染妊婦とその出生児の調査・解析および診療・支援体制の整備に関する総合的研究. 東京, 平成 23 年度厚生労働科学研究補助金エイズ対策研究事業, 平成 21-23 年度総括・分担研究報告書, 2012.
- 2) Culnane M, Fowler M, Lee SS, McSherry G, Brady M, O'Donnell K, Mofenson L, Gortmaker SL, Shapiro DE, Scott G, Jimenez E, Moore EC, Diaz C, Flynn PM, Cunningham B, Oleske J : Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *JAMA* 281(2):151-157, 1999.
- 3) Paige L. Williams, Miguel Marino, Kathleen Malee, Susan Brogly, Michael D. Hughes, Lynne M. Mofenson, and for the PACTG 219C Team : Neurodevelopment and in utero antiretroviral exposure of HIV-exposed uninfected infants. *Pediatrics*, 125(2):e250-e260, 2010.
- 4) Ariane Alimenti, John C. Forbes, Tim F. Oberlander, Deborah M. Money, Ruth E. Grunau, Michael P. Papsdorf, Evelyn Maan, Lesley J. Cole, David R. Burdge : A prospective controlled study of neurodevelopment in HIV-uninfected children exposed to combination antiretroviral drugs in pregnancy. *Pediatrics*, 118(4):e1139-e1145, 2006.

- 5) Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret, B, Firtion G, Ciraru-Vigneron N, Lacroix C, Rouzioux C, Mandelbrot L, Desguerre I, Rotig Agnes, Mayaux MJ, Delfraissy JF : Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet*, 354:1084-89, 1999.
- 6) Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, Dollfus C, Mayaux MJ, Blanche S for the French Perinatal Cohort Study Group : Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS* 17(12):1769-1785, 2003.
- 7) 三科潤 : ハイリスク児フォローアップ研究会健診プロトコール. *周産期医学*, vol.30 no.10:1263-1272, 2000.
- 8) Marc Tardieu, Francis Brunelle, Charles Raybaud, William Ball, Beatrice Barret, Brigitte Pautard, Eric Lachassine, Marie-Jeanne Mayaux, Stephane Blanche : Cerebral MR imaging in uninfected children born to HIV-seropositive mothers and perinatally exposed to Zidovudine. *AJNR Am J Neuroradiol*, 26:695-701, 2005.
- 9) Annelies Van Rie, Aimee Mupuala, Anna Dow : Impact of the HIV/AIDS epidemic on the neurodevelopment of preschool-aged children in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo. *Pediatrics*, 122(1):e123-e128, 2008.
- 10) Luka Ronfani, Liza Vecchi Brunatti, Marika Mariuz, Veronica Tognin, Maura Bin, Valentina Ferluga, Alessandra Knowles, Marcella Montico, Fabio Barbone : The complex interaction between home environment, socioeconomic status, maternal IQ and early child neurocognitive development: A multivariate analysis of data collected in a newborn cohort study. *PLoS One*, 10(5):e0127052, 2015.
- 11) Elisabeth Walch, Tanja Chaudhary, Birgit Herold, Michael Obladen : Parental bilingualism is associated with slower cognitive development in very low birth weight infants. *Early Hum Dev*, 85(7):449-54, 2009.
- 12) Petrini JR¹, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, Green NS, Escobar GJ : Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr.*, 154(2):169-176, 2009.
- 13) Talge NM¹, Holzman C, Wang J, Lucia V, Gardiner J, Breslau N : Late-preterm birth and its association with cognitive and socioemotional outcomes at 6 years of age. *Pediatrics*, 126(6):1124-1131, 2010.

図1 対象症例

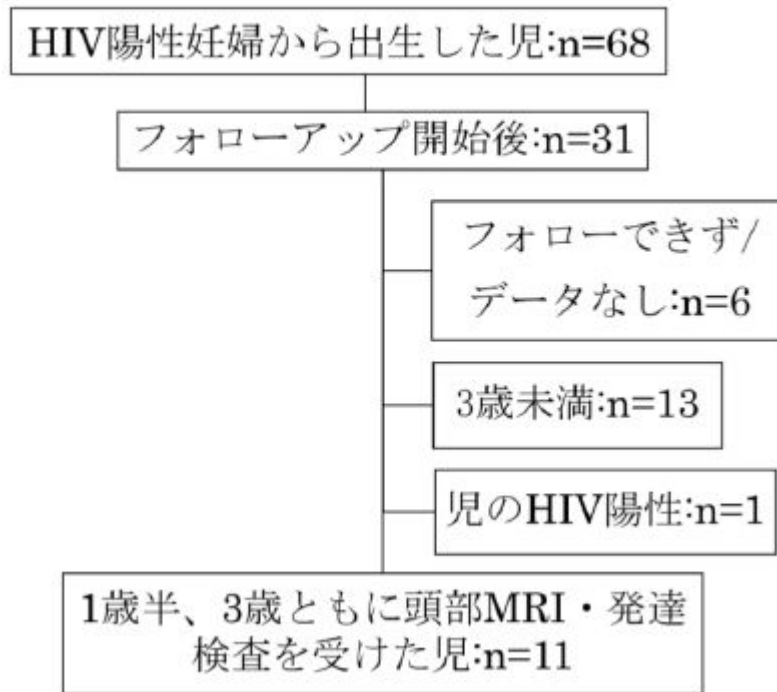


表 1 患者背景

対象者数		11(例)
性別	男	6
	女	5
在胎週数	中央値	37 週 0 日 (range: 33 週 0 日-38 週 1 日)
出生体重	中央値	2403g (range: 1913g-3288g)
Apgar Score	1 分 / 5 分 中央値	8 (range: 7-9) / 9 (range: 9-10)
分娩様式	経膣分娩	0
	帝王切開	11
児の ART	AZT 単剤	9
	3 剤併用(AZT 含む)	2
両親の言語環境	日本語	5
	バイリンガル	6

表2 妊婦情報

	母の ART	ART 開始/ 変更時期 (在胎週)	妊娠中 HIV-RNA 最高値(copies/mL)	分娩時 HIV-RNA 量 (copies/mL)	妊娠中 CD4 数 最低値(μ L)
症例 1	AZT/3TC/LPV _r	25	不明	感度以下	不明
	➡AZT/3TC/RAL	29			
症例 2	ABC/3TC/LPV _r	16	1.5×10^5	感度以下	4
症例 3	AZT/3TC/LPV _r	19	8.6×10^3	感度以下	293
	➡ABC/3TC/LPV _r	24			
症例 4	ABC/3TC/ATV _r	0	感度以下	感度以下	425
	➡ABC/3TC/LPV _r	8			
症例 5	AZT/3TC/NVP	0	940	感度以下	371
	➡ABC/3TC/LPV _r	13			
症例 6	ABC/3TC/ATV	0	感度以下	感度以下	488
症例 7	ABC/3TC/LPV _r	0	感度以下	感度以下	330
症例 8	AZT/3TC/LPV _r /RAL	35	感度以下	感度以下	399
症例 9	TDF/FTC/ATV _r	0	5.7×10^5	160	160
	➡ABC/3TC/LPV _r /RAL	37			
症例 10	AZT/3TC/LPV _r	0	61	61	383
症例 11	ABC/3TC/LPV _r	17	1.5×10^4	感度以下	253
	➡ABC/3TC/RAL	18			

AZT : ジドブジン(Zidovudine)

3TC : ラミブジン(Lamivudine)

LPV_r : ロピナビル/リトナビル(Lopinavir/Ritonavir)

RAL : ラルテグラビル(Raltegravir)

ABC : アバカビル(Abacavir)

ATV : アタザナビル(Atazanavir)

ATV_r : アタザナビル/リトナビル(Atazanavir/Ritonavir)

NVP : ネビラピン(Nevirapine)

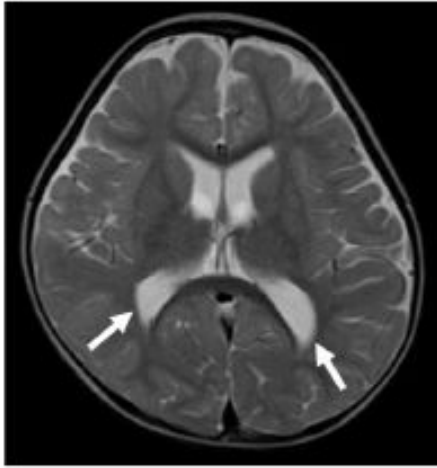
TDF : テノホビル(Tenofovir)

FTC : エムトリシタビン(Emtricitabine)

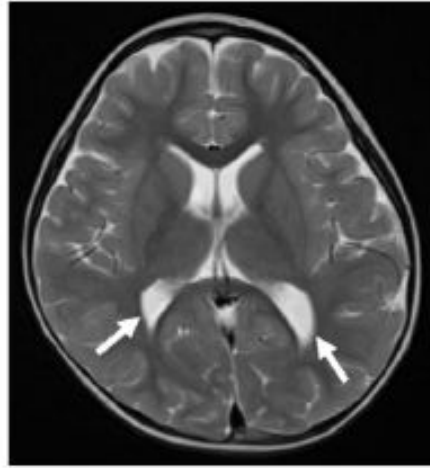
図2 頭部MRI

症例2

1.5歳



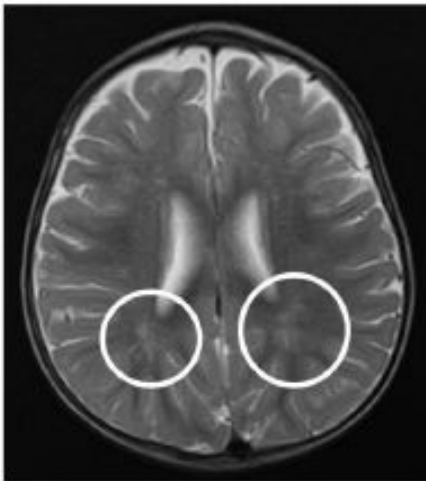
3歳



脳室・脳溝拡大

症例7

1.5歳



3歳



大脳半球白質に斑状のT2延長域

表3 頭部 MRI および発達検査の結果

	年齢 (歳)	頭部 MRI	発達検査(DQ)				家庭の 言語環境
			姿勢・運動	認知・行動	言語・社会	全領域	
症例 1	1.5	正常	103	108	91	104	日本語
	3	正常	89	89	82	87	
症例 2	1.5	脳室・脳溝拡大	92	90	92	91	バイリンガル
	3	脳室・脳溝拡大	124	68	92	81	
症例 3	1.5	正常	133	109	111	112	バイリンガル
	3	正常	113	103	118	113	
症例 4	1.5	正常	113	111	80	103	バイリンガル
	3	T2 延長	77	68	54	63	
症例 5	1.5	T2 延長	103	92	102	96	バイリンガル
	3	T2 延長	103	100	81	89	
症例 6	1.5	正常	122	105	86	104	バイリンガル
	3	正常	98	74	72	74	
症例 7	1.5	T2 延長	106	107	93	105	バイリンガル
	3	T2 延長	99	94	52	75	
症例 8	1.5	正常	89	88	96	90	日本語
	3	正常	76	100	105	103	
症例 9	1.5	T2 延長	91	85	70	84	日本語
	3	正常	102	66	58	65	
症例 10	1.5	正常	95	119	107	113	日本語
	3	正常	103	100	95	98	
症例 11	1.5	正常	100	113	99	108	日本語
	3	正常	96	106	96	101	

<英文要旨>

HIV -exposed uninfected Children in Japan: Cerebral Magnetic Resonance Imaging and Developmental Tests at 3-Year Follow-up

Objectives : Neurodevelopmental outcomes of human immunodeficiency virus (HIV) -exposed uninfected (HEU) children were assessed in our facility.

Methods : HEU who underwent developmental tests and cerebral magnetic resonance imaging (MRI) at ages 1.5 and 3 years were registered in our study. Key indicators were collected from existing medical records between 2011 and 2014.

Results : Eleven children were included. The median CD4 count of the mothers at delivery was 420/ μ L (range: 41-700/ μ L), and viral loads were under the detectable sensitivity limit in 9 cases. The ART (antiretroviral therapy) drug regimen of the mothers consisted of a combination of 3 to 4 drug therapies, including a protease inhibitor as one of the key drugs. Six of the children were from households with a bilingual environment. At the age of 1.5 years, 4 children showed abnormalities on MRI, but developmental tests were found to be normal in all children. However, 3 out of 4 children who had MRI abnormalities at 1.5 years of age demonstrated developmental delays at age 3 years.

Conclusion : A high percentage of HEU showed abnormalities on MRI and in developmental tests. These results might be due to the mother's immune status, HIV exposure in the womb, or ART of mothers and children. However, gestational age and language spoken at home are potential confounders that may influence outcomes. It is recommended that future research incorporates these additional variables in evaluating outcomes.

Key words: HIV-exposed uninfected children, prevention of mother-to-child transmission, neurodevelopment, developmental test, cerebral MRI



Case Report

Moyamoya syndrome in a pediatric patient with congenital human immunodeficiency virus type 1 infection resulting in intracranial hemorrhage[☆]



Junko Yamanaka^{a,*}, Ikuma Nozaki^{a,b}, Mizue Tanaka^a, Hideko Uryuu^a, Noriko Sato^a, Takeji Matsushita^a, Hiroyuki Shichino^a

^a National Center for Global Health and Medicine, Department of Pediatrics, Japan

^b JICA Adviser for Infectious Disease Control, Department of Pediatrics, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 July 2017

Received in revised form

18 August 2017

Accepted 13 October 2017

Available online 11 November 2017

Keywords:

Moyamoya syndrome

HIV-associated vasculopathy

Revascularization

ABSTRACT

In the era of Antiretroviral Therapy (ART) in which human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection affected children can expect a better prognosis, the importance of careful follow up of pediatric HIV-1 cases for neurological complications has been growing. We present a case of hemorrhagic Moyamoya syndrome in a child with congenital HIV-1 infection. A 10-year-old girl was referred to our hospital for the treatment of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia (PCP; *Pneumocystis pneumonia*). Her HIV-1 control was poor and Moyamoya syndrome was found during the opportunistic infection screening at admission. Despite subsequent successful treatment of PCP and HIV-1 infection, we could not save her life due to the intracranial hemorrhage caused by Moyamoya syndrome. A few reported cases of Moyamoya syndrome associated with HIV-1 infection have shown negative outcomes when the control of HIV-1 infection is unsuccessful. Recently "HIV-associated vasculopathy" has been used to describe the cerebrovascular disorder related to HIV-1 infection that is caused by the endothelial dysfunction induced from chronic inflammation and cytokine imbalances due to HIV-1 infection. We assumed that "HIV-associated vasculopathy" may have contributed to the development of collateral vessels impairment related to the bleeding, although the mechanism of vascular damage with HIV-1 infection is not yet well defined. Therefore proper management of the HIV-1 infection is crucial for Moyamoya syndrome with HIV-1 cases. Furthermore it is better to take into account the risk of intracerebral hemorrhage when considering the indication and timing of the revascularization surgery, although generally hemorrhaging is rare in Moyamoya disease in children.

© 2017 Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Although the number of new patients in children has decreased by 50% compared to the year 2000 due to the expansion of the Prevention of Mother to Child Transmission of HIV (PMTCT) program, about a hundred fifty thousand newly diagnosed HIV-1 infections in children were still reported worldwide in 2015 [1]. The introduction of ART has enabled HIV-1 infected children to achieve long-term survival, while various neurological complications have

also become apparent, such as HIV encephalopathy, developmental disorders, behavior problems, central nervous system (CNS) infections due to opportunistic infections, cerebrovascular disorder, convulsions, central nervous system tumors, neuropathy and so on [2,3]. One of the cerebrovascular disorders associated with HIV-1 infection is Moyamoya syndrome and several cases have been reported [4–9]. Moyamoya syndrome is the Moyamoya-like vasculopathy associated with underlying disease such as systemic infections, autoimmune diseases, metabolic diseases, blood diseases, endocrine diseases and others [10–12]. Moyamoya disease is defined as stenosis or obstruction of the proximal part of the intracranial carotid artery, the anterior cerebral artery and the middle cerebral artery, and abnormal blood vessels in the vicinity. Symptoms, pathology, and cerebrovascular findings vary

[☆] All authors meet the above ICMJE authorship criteria.

* Corresponding author. National Center for Global Health and Medicine, 1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan.

E-mail address: jyamanaka@hosp.ncgm.go.jp (J. Yamanaka).

<https://doi.org/10.1016/j.jic.2017.10.012>

1341-321X/© 2017 Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

depending on the underlying disease [10,12]. A typical symptom in pediatric cases is ischemic attack such as hyposthenia, sensorial impairment, loss of consciousness, seizure and headaches, while adult cases often present sudden onset of intracranial bleeding. Advancing age is considered to be an influence on the damage of collateral vessels [10,12]. Intracranial bleeding in children with Moyamoya disease is uncommon. Previous reports have described that only three percent of children with Moyamoya disease have presented hemorrhagic symptoms, which is significantly lower than the 25%–30% adult incidence [13]. It rarely occurs in older children and worsens their life prognosis.

We present Moyamoya syndrome in a pediatric patient with congenital HIV-1 infection that resulted in intracranial hemorrhage. As it is known that onset of intracranial hemorrhage in pediatric Moyamoya disease is rare, we assume that it was probably due to the HIV-associated vasculopathy damaging the collateral vessels.

2. Case report

A 10-year-old girl with mother-to-child transmission of HIV-1 was referred to our hospital because of dyspnea. She was born via selective caesarean section because of her mother's HIV-1 positive

status. However, she was not brought in for follow up till one year of age. Even after she was diagnosed with HIV-1 infection, her treatment was difficult due to allergies to drugs, including anti-retroviral drugs. Thus she had been treated with single-agent didanosine for a long period and her HIV-1 infection control was not successful as her HIV-1 viral load was quite high (2.5×10^4 copies/ml) and her CD4 count was extremely low ($2/\mu\text{l}$) when she reached our hospital. She was diagnosed with PCP and admitted to our hospital for treatment. During the opportunistic infections (OIs) screening at the admission, we found the Moyamoya syndrome with prior cerebral infarction and HIV encephalitis, while we did not find any other common OIs such as varicella-zoster virus (VZV), syphilis, tuberculosis, cytomegalovirus or fungal infections. With respect to neurological symptoms, she often experienced headaches and hyposthenia when crying since four years of age. Magnetic resonance angiography (MRA) and magnetic resonance image (MRI) examination revealed bilateral findings of middle and anterior cerebral arterial occlusion and collateral formation around the circle of Willis and old brain infarction at the right temporal occipital lobe and diffuse brain atrophy (Fig. 1). After the successful treatment of the PCP, we started the ART with a combination of stavudine, lamivudine, lopinavir, ritonavir. After two months of ART, HIV-1 viral loads became undetectable and CD4 counts

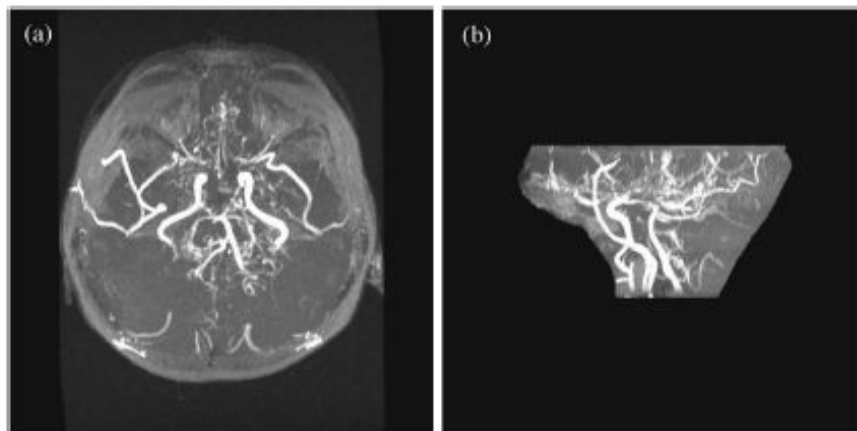


Fig. 1. a) b) MRA shows bilateral Moyamoya syndrome; complete occlusion of bilateral internal carotid artery, anterior/middle cerebral artery, and collateral formation around the circle of Willis.

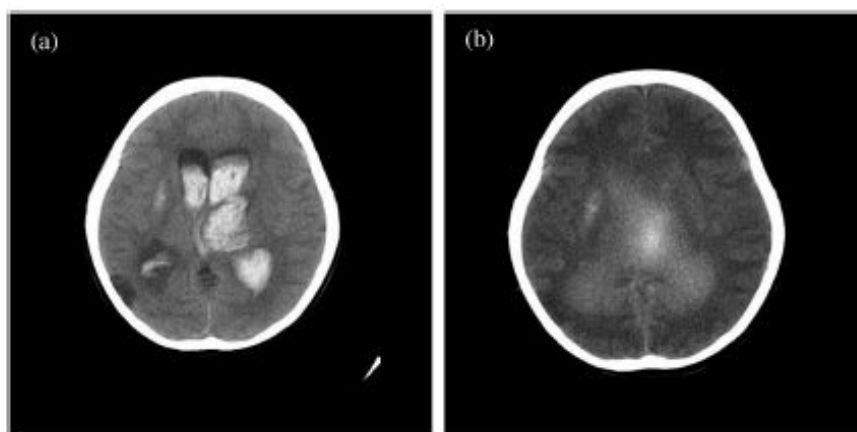


Fig. 2. a) CT image shows the left thalamic bleeding spread into ventricle, the hydrocephalus, the right putamen calcification and old cerebral infarction on right occipital lobe. b) CT image shows the residual hematoma and diffuse hypoxic encephalopathy.

recovered to over 200/ μ l. For the Moyamoya syndrome, we planned to do surgical revascularization after the complete recovery of her immune status. However, eight months later, when she came to our outpatient clinic, she had to wait on the train platform in the cold weather due to a disrupted train schedule. After arrival at the hospital, she had headaches, started vomiting and went into convulsions. A computed tomography (CT) scan found left thalamic bleeding (Fig. 2a). On physical examination, loss of consciousness and central nervous system damage such as loss of light reflex was shown. Laboratory data showed normal complete blood count, biochemical and coagulation values. Her CD4 count was 218/ μ l and HIV-1 viral load was under 50 copies/ml then. As the patient had suffered a left thalamic hemorrhage with ventricle rupture, bilateral ventricular drainage was performed. From the operation findings, large amounts of bleeding from the brain surface suggested advanced collateral veins due to Moyamoya syndrome. Even after the operation, she never regained consciousness. At the end, her neurological prognosis was dismal. (Fig. 2b). Nine months after the initial brain hemorrhage, the patient died from septic shock. She had no autopsy.

3. Discussion

We experienced a case of Moyamoya syndrome in a pediatric patient with congenital HIV-1 infection resulted in intracranial hemorrhage. Despite successful HIV-1 treatment after the 10 years of poor control of HIV-1 infection, we could not save her life due to the intracranial hemorrhage resulting from Moyamoya syndrome.

The introduction of ART has remarkably improved the prognosis of HIV-1 infection and reduced the incidence of HIV encephalitis, while various neurological complications have become more noticeable [2,3,14]. In fact, our patient's CNS complications were not only due to HIV encephalopathy but also an old cerebral infarction caused by Moyamoya syndrome. In cases of HIV-1 mother-to-child infection, which could expect longer-term survival in these days, it becomes more important to observe carefully for neurological complications.

Moyamoya disease is a chronic cerebrovasculopathy and the etiology of this is unknown, however recently a gene mutation of RNF213 was identified as the susceptibility gene for Moyamoya disease [15]. Although the function of RNF213 is still under the study, RNF213 is suggested to be associated with the inflammatory and angiogenic signals in endothelial cells [16]. This genetic factor associated with endothelial cell inflammation along with exposure to environmental factors such as infection/inflammation may together play an important role in Moyamoya disease development, which is vascular stenosis and aberrant angiogenesis [17]. Several cases of Moyamoya syndrome associated with HIV-1 infection have also been reported (Table 1) [4–9]. A few cases showed worse outcomes if the control of HIV-1 infection was not successful and/or complicated with OIs [5,7]. From these previous reports of Moyamoya syndrome with HIV-1 infection, they discussed about how HIV related vasculopathy might contribute to the development of Moyamoya pattern formation [4–6,8].

The new term "HIV-associated vasculopathy" has been widely used recently to describe cerebrovascular changes directly or indirectly related to HIV-1 infection, though the pathogenesis is still under discussion. The mechanisms of HIV-associated vasculopathy are understood to be the endothelial dysfunction induced from inflammation and cytokine imbalances by HIV-1 infection [18,19]. In addition, endothelium damage caused by ART and dyslipidemia induced by ART accelerate the atherosclerotic disease [8,18,19]. Reports indicate that even virally suppressed HIV-1 infection cases with ART showed a higher risk of cerebrovascular endothelial dysfunction than HIV-uninfected controls, which suggests that

Table 1
Summary of Moyamoya syndrome with HIV infection.

Age of MMS presentation (year)	Sex	Symptom of MMS	Attack form of MMS	Treatment of MMS	Diagnosis age of HIV (year)/mode of HIV	Complication (years)	CD4 counts (μ l)	HIV viral load (copies/ml)	ART	Outcome	Reference
66 years	Male	Paresthesia, hypostenia, hemiparesis, dysarthria	Ischemic stroke	Anticoagulant, Rehabilitation	62 years	HIV (62 years)	257	50000	Yes	Live	4
29 years	Female	Hemiparesis, dysarthria	Cerebral infarcts	Aspirin	Not stated	AIDS (21 years), Syphilis (25 years)	8–31	Not stated	Yes	Death	5
22 years	Male	Hemiparesis, hemisensory loss	Cerebral infarcts	Not stated	Not stated	Meningitis, Syphilis	Not stated	Not stated	Not stated	Death	7
10 years	Female	Headache, hypostenia	Cerebral infarcts, brain hemorrhage	Observation	1 year/Vertical	PCP (10 years)	218	<50	Yes	Death	Our case
7 years	Male	Hemiparesis, aphasia, numbness	Ischemic stroke	Anticoagulant, Operation	15 months/Vertical	VZV (5 and 6 years), PCP (9 years)	0	Not stated	Yes	Live	6
13 years	Female	Seizure, hemiparesis	Cerebral infarcts, brain hemorrhage	Not stated	Not stated	AIDS	Low	Not stated	Not stated	Live	9
11 years	Female	Hemiplegia	Cerebral infarcts	Anticoagulant	11 years/Vertical	–	–	–	Declined	Lost to follow up	8
10 years	Male	Developing disorder	Cerebral infarcts	Anticoagulant	1.7 years/Vertical	–	770	<400	Yes	Live	8
5.8 years	Female	Hemiplegia	Cerebral infarcts	Anticoagulant	2.6 years/Vertical	–	585	78000	Yes	Live	8
3 years	Female	Hemiplegia	Cerebral infarcts	–	3 years/Vertical	–	210	62000	Yes	Live	8
2.2 years	Female	Hemiplegia	Ischemic stroke	Anticoagulant, Rehabilitation, Operation	2.2 years/Vertical	21 Tonsomy	420	100	Yes	Live	8

Abbreviations: AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; ART, antiretroviral therapy; HIV, human immunodeficiency virus; MMS, Moyamoya Syndrome; PCP, Pneumocystis jirovecii pneumonia.

long-term inflammatory of chronic HIV-1 infection and immunological response may affect the cerebrovascular endothelial dysfunction [20].

Hemorrhagic Moyamoya disease in children is rare, although one report had retrospectively described thirteen cases of hemorrhagic Moyamoya disease in children [13]. A majority of the cases were in advanced angiographic stage 3, showing remarkable Moyamoya vessels and the deflection of the anterior cerebral artery and middle cerebral artery [13,21]. The researchers suggested that the cause of hemorrhage in Moyamoya disease was the hemodynamic stress on vulnerable abundant Moyamoya vessels.

With respect to our case we assumed that the intracerebral hemorrhage was associated with the long-term damage of collateral vessels, which were in an advanced stage due to HIV-associated vasculopathy and triggered by stressors such as exposure to cold weather, exercise, and dehydration on the day of onset.

Regarding Moyamoya disease treatment, in general, the revascularization surgery including indirect or direct bypass surgery was recommended for the treatment of Moyamoya disease with ischemic attack to reduce the incidence of infarction and for the improvement of brain function prognosis [10,22]. There is no recommendation of the indication and specific timing of surgery, although minimal delay between diagnosis and revascularization is recommended [11]. Even for hemorrhagic Moyamoya disease, the efficacy of direct bypass surgery has proven to prevent rebleeding [23]. To consider the indication and timing of the revascularization surgery for Moyamoya syndrome associated with HIV-1 infection, it seems to be better to take into consideration the risk of intracerebral hemorrhage because HIV-associated vasculopathy may contribute to the development of vessel impairment. Thus cases of Moyamoya syndrome associated with HIV-1 infection should receive proper management of HIV-1 infection including ART as well as the optional revascularization [22].

In conclusion, it becomes more important to observe HIV-1 affected children carefully for neurological complications since we can expect longer-term survival. As one of the cerebrovascular disorders associated with HIV-1 infection, we hereby present a case of Moyamoya syndrome that resulted in intracranial hemorrhage. Since HIV-1 associated Moyamoya syndrome is assumed to relate with "HIV-associated vasculopathy", proper management of the HIV-1 infection is crucial for successful treatment. Furthermore it is important to consider the indication and timing of the revascularization surgery in view of the risk of intracerebral hemorrhage.

References

- [1] UNAIDS. AIDS epidemic update. 2016. www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS-by-the-numbers-2016_en.pdf.
- [2] McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol* 2005;4:543–55.
- [3] Govender R, Eley B, Walker K, Petersen R, Wilmshurst JM. Neurologic and neurobehavioral sequelae in children with human immunodeficiency virus (HIV-1) infection. *J Child Neurol* 2011;26:1355–64.
- [4] Galati V, Grilli E, Sallustio F, Petrosillo N. An adult HIV patient with unilateral Moyamoya syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:76–8.
- [5] Sharfstein SR, Ahmed S, Islam MQ, Najjar MI, Ratushny V. Case of Moyamoya disease in a patient with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007;16:268–72.
- [6] Hsiung GY, Sotero de Menezes M. Moyamoya syndrome in a patient with congenital human immunodeficiency virus infection. *J Child Neurol* 1998;14:268–70.
- [7] Morgello S, Lauffer H. Quaternary neurosyphilis in a Haitian man with human immunodeficiency virus infection. *Hum Pathol* 1989;20:808–11.
- [8] Hammond CK, Shapson-Coe A, Govender R, van Toorn R, Ndong A, Wiesenthaler N, et al. Moyamoya syndrome in South African children with HIV-1 infection. *J Child Neurol* 2016;31:1010–7.
- [9] Narayan P, Samuels OB, Barrow DL. Stroke and pediatric human immunodeficiency virus infection. Case report and review of the literature. *Pediatr Neurol* 2002;37:158–63.
- [10] Kuroda S, Houkin K. Moyamoya disease: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 2008;7:1056–66.
- [11] Smith ER, Scott RM. Spontaneous occlusion of the circle of Willis in children: pediatric moyamoya summary with proposed evidence-based practice guidelines. A review. *J Neurosurg Pediatr* 2012;9:353–60.
- [12] Currie S, Raghavan A, Batty R, Connolly DJ, Griffiths PD. Childhood Moyamoya disease and Moyamoya syndrome: a pictorial review. *Pediatr Neurol* 2011;44:401–13.
- [13] Ahn JH, Wang KC, Phi JH, Lee JY, Cho BK, Kim IO, et al. Hemorrhagic moyamoya disease in children: clinical features and surgical outcome. *Childs Nerv Syst* 2012;28:237–45.
- [14] Van Rie A, Harrington PR, Dow A, Robertson K. Neurologic and neurodevelopmental manifestations of pediatric HIV/AIDS: a global perspective. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11:1–9.
- [15] Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, Abe Y, Komatsuzaki S, Kikuchi A, et al. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet* 2011;56:34–40.
- [16] Ohkubo K, Sakai Y, Inoue H, Akamine S, Ishizaki Y, Matsushita Y, et al. Moyamoya disease susceptibility gene RNF213 links inflammatory and angiogenic signals in endothelial cells. *Sci Rep* 2015. <https://doi.org/10.1038/srep13191>.
- [17] Bang OY, Fujimura M, Kim SK. The pathophysiology of Moyamoya disease: an update. *J Stroke* 2016;18:12–20.
- [18] Benjamin LA, Bryer A, Emsley HC, Khoo S, Solomon T, Connor MD. HIV infection and stroke: current perspectives and future directions. *Lancet Neurol* 2012;11:878–90.
- [19] Benjamin LA, Bryer A, Lucas S, Stanley A, Allain TJ, Joekes E, et al. Arterial ischemic stroke in HIV: defining and classifying etiology for research studies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3:1–11.
- [20] Chow PC, Boscardin WJ, Mills C, Ko N, Carroll C, Price RW, et al. Cerebral vasoreactivity is impaired in treated, virally suppressed HIV-infected individuals. *AIDS* 2016;30:45–55.
- [21] Takanashi J. Moyamoya disease in children. *Brain Dev* 2011;33:229–34.
- [22] McLaughlin N, Martin NA. Effectiveness of burr holes for indirect revascularization in patients with moyamoya disease - a review of the literature. *World Neurosurg* 2014;81:91–8.
- [23] Miyamoto S, Yoshimoto T, Hashimoto N, Okada Y, Tsuji I, Tominaga T, et al. Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: results of the Japan adult Moyamoya trial. *Stroke* 2014;45:1415–21.