

課題番号 : 23指114
研究課題名 : 疾病の治療方法、保健医療のEBMに資する研究9
主任研究者名 : 湯永博之(ACC)
分担研究者名 : 三原史規(外科)、水島大輔(ACC)、大熊善彰(小児科)、中村美紀(血液内科)、
田中瑞恵(小児科)、南里明子(臨床研究センター疫学予防研究部)
キーワード : 固定具、サイトメガロウイルス、川崎病、多発性骨髄腫、HIV、インフルエンザ
研究成果 : 疾病の治療方法、保健医療のEBMに資する研究9として、以下の六課題について研究を行った。

① 全く新しい、末梢静脈留置カテーテル及び、外科術後ドレーン専用固定具の、臨床的有用性に関する研究 (三原史規)

末梢静脈留置カテーテルを予定留置された患者を対象に、従来のテープ固定のみの群と、末梢静脈留置カテーテル専用固定デバイスを使用した群との、留置中有害事象を比較し有効性を評価した。従来のテープ固定のみ私用した72例と、新しい末梢静脈留置カテーテル専用固定具を使用した30例の、患者背景(年齢、性別、留置日数、留置部位)に有意差はなかった。留置中の有害事象の発生頻度は、これまでの報告とほぼ同程度であり、全合併症48.5%、静脈炎12.0%、血流感染0%であった。テープ固定群で50%、末梢静脈留置カテーテル専用固定デバイス使用群で45.2%の有害事象の発生率で、両群での有害事象の発生頻度に有意差はなかった。

② 血漿中CMV-DNA量を指標とした抗CMV早期治療の有効性に関する研究 (水島大輔)

抗HIV療法の進歩によりHIV感染者は適切な治療を受ければ長期生存が可能となった。一方で、HIV感染の診断が遅れ、QOLを損なうような日和見感染症の発症については、大きな問題となっている。サイトメガロウイルス網膜炎は、失明や重大な視力障害に至るなど、HIV感染者の長期生存時代においてQOLを規定する重要な日和見感染症である。臓器移植領域では、血中サイトメガロウイルスの活性化マーカーを指標とした抗サイトメガロウイルスの早期治療の有効性が認められているが、現在のところ、HIV感染者に対しては、サイトメガロウイルス感染症の発症前の予防的早期治療は推奨されていない。そのため、HIV感染者におけるサイトメガロウイルス臓器病変発症に対する早期治療の有効性について検討した。

当院のHIV感染症例の診療録を用いた後ろ向きコホート分析を行った。2000年から2006年の間に当院を初診したHIV患者でCD4陽性細胞数が $100/\mu\text{L}$ 以下で、サイトメガロウイルス血症のある、HIVおよびサイトメガロウイルスに対して未治療の患者を組み入れた(初診時に既にサイトメガロウイルス臓器病変を発症している症例、当院で12週間以上の経過フォローが観察できなかった症例については除外した)。サイトメガロウイルス臓器病変発症をアウトカムとして、リスク因子を評価した。サイトメガロウイルス先行治療を実施した群と実施しなかった群に分類し、Cox比例ハザードモデルを用いて、単変量解析、多変量解析を施行した。

サイトメガロウイルス先行治療群と未治療群はそれぞれ、30名、96名で、サイトメガロウイルス臓器病変の発症はそれぞれ3名、30名であり、Log-rank testで未治療群で有意に臓器病変の発症率が高かった($p=0.027$)。単変量解析で、サイトメガロウイルス先行治療のサイトメガロウイルス臓器病変に対する予防効果を認めた。多変量解析においても、サイトメガロウイルス先行治療が同様に予防効果を認める(HR:0.172, 95%CI 0.049-0.602)一方、サイトメガロウイルスDNA量が有意なリスク因子であった(HR:1.941, 95%CI 1.266-2.975)。本研究は2013年5月28日付けでPLOS ONE誌に掲載された。12年度9月にICAAC(米国微生物学会総会)のposter walkおよびポスター発表で報告した。

上記研究で、サイトメガロウイルス先行治療の有効性を評価したが、その開始基準は不明であることから、先行治療の開始基準としてサイトメガロウイルスDNA量のcut offを明らかにするため、後方視的研究を行った。

2003年から2012年までの期間におけるサイトメガロウイルス Viremia を呈した CD4<100 以下の HIV 患者で、サイトメガロウイルス治療を受けていない者を対象にし、血漿サイトメガロウイルス DNA 量とサイトメガロウイルス臓器病変発症との関係を後方視的に評価した。

151名の患者が、criteriaを満たし、内52名がサイトメガロウイルス臓器病変をきたしていた。単変量解析でサイトメガロウイルス臓器病変と統計学的に有意に関連していたのは、初診時血漿サイトメガロウイルス量、peakの血漿サイトメガロウイルス量、血漿サイトメガロウイルス量の増加率とステロイドの使用で、多変量解析ではpeakの血漿サイトメガロウイルス量と血漿サイトメガロウイルス量の増加率が有意に関連していた。ROC曲線のAUCは、peakの血漿サイトメガロウイルス量と血漿サイトメガロウイルス量の増加率が、それぞれで、87.8%、81.3%で、Cut-off値は、それぞれ2.87log10/ml、0.15log10/日で感度82.6%、82.5%、特異度76.5%、75.4%であった。2013年ICAAC（米国微生物学会総会）でサイトメガロウイルス先行治療の開始基準に関する検討をポスター報告した。同研究は現在、論文投稿の準備中である。

③ 川崎病におけるテネイシンCの有用性に関する研究（大熊善彰）

川崎病において、冠動脈病変の病勢を評価し動脈瘤形成を予知する新しいバイオマーカーとして、細胞性基質蛋白に属するテネイシンCの有用性を評価した。

後方視的研究として、140症例、439検体を収集し解析したところ、免疫グロブリン大量療法不応例では、免疫グロブリン大量療法反応例に比べて初回治療前のテネイシンC値が有意差をもって高値を示した。初回治療前テネイシンC値を用いて免疫グロブリン大量療法不応性を予測すると、感度67%、特異度81%、AUC0.66となった。上記内容を第32回日本川崎病学会、47th Annual meeting of the Association for European Pediatric Cardiology and Congenital Cardiologyで発表し、現在論文作成中である。

16施設の共同研究として、川崎病症例211例と、小児発熱性疾患35例を以下の2点について、プロスペクティブに解析することができた。

- ① 新たな炎症マーカーとしてのテネイシンC：初回治療にて炎症が鎮静化した群では、初回治療前後でWBC、%Neut、CRP、テネイシンCはすべて有意に低下したのに対し、追加治療を必要とした群では後は治療前に比べて有意に低下したが、追加治療を必要とした群では、WBC、%Neut、CRPは低下したが、テネイシンCは治療前後で有意差を認めなかった。
- ② 肝動脈瘤形成とテネイシンC：治療後に血清テネイシンC値が再上昇した群では、再上昇しなかった群に比べ、有意に肝動脈瘤形成例が少なかった。急性期に炎症に伴って発現したテネイシンCが、治療後、炎症の鎮静化を反映して減少するが、修復期に再び発現して冠動脈拡大に対し保護的に働いた可能性が考えられた。

川崎病において、テネイシンCは、急性期には炎症マーカーとして、亜急性期にはリモデリングマーカーとして使用できる可能性がある。

④ 多発性骨髄腫における骨マーカーの測定と新規治療法の開発（中村美紀）

多発性骨髄腫の溶骨病変や腫瘍病勢と骨吸収マーカーおよび骨再生マーカーの相関関係を解析するため、倫理委員会の承認を得た後、14人の患者から同意を得た。骨病変のある症例では、骨吸収マーカーであるDPD、NTxが上昇する傾向にあり、骨再生マーカーであるオステオカルシン、骨型ALPが低下する傾向にあることが示唆された。経過観察が可能であった7例については、治療に反応している症例では、オステオカルシンの上昇、DPD・NTxの低下が認められており、上記の所見を更に補強するデータが得られた。FDG-PETは、施設・コスト面で問題があり、また、FDG-PETで感

度以下の病勢の変化も骨マーカーで検出できる可能性があり、簡便で鋭敏なマーカーとして、多発性骨髄腫における骨マーカーの有用性を評価することができた。新規治療法開発のための骨髄腫モデルマウスの作成は極めて困難であった。

⑤ HIV 陽性妊婦から出生した児の長期的予後に関する研究（田中瑞恵）

HIV 感染妊婦から出生した非感染児 12 名について健診を行った（1 歳半：3 名、1 歳半～3 歳：3 名、3～6 歳：6 名）。母子感染予防 42 例のまとめを行った。感染児の神経学的予後について、非感染児と合わせて比較し、それを元にフォローアップ案を作成した。

HIV 陽性妊婦から出生した、HIV 陰性児、HIV 陽性児の両群の長期予後について基礎データを得ることができた。指針の作成には至らなかったが、本研究の結果を基礎として、長期予後の全国調査が厚生労働省科学研究費によって開始された。これによって、今まで明らかになっていなかった、HIV の胎内での影響や長期投薬、長期ウイルス曝露の影響について検討できる可能性がある。

⑥ 血中ビタミン D 濃度とインフルエンザ発症に関するコホート研究（南里明子）

血中ビタミン D 濃度とインフルエンザ発症との関連、およびインフルエンザ予防に必要なビタミン D 濃度を明らかにする目的で、前向き研究を行った。対象は、関東・東海の 4 事業所に所属する職員約 4,600 人で、ベースラインの調査として、健康診断・問診票データ、及び、残血清の提供を得た。追跡調査として、インフルエンザ発症に関する調査票による調査を行った。解析方法は、コホート内症例対照研究として、性別・年齢・事業所でマッチした、インフルエンザ発症症例および対照例について、ベースライン時に収集した残血清を用いて血中 D 濃度を測定し、インフルエンザ発症との関連を分析した。

ベースライン時の健康診断データ及び血液検体、追跡調査のインフルエンザ調査票データのすべてが揃っていたのは 3,327 名（男性 2,835 名、女性 492 名）であった。そのうち、インフルエンザ発症者は 182 名であった（診断キットを用いた診断では、インフルエンザ A 型 93 名、B 型 26 名）。222 名のワクチン非接種者では、25(OH)D 濃度が 30ng/ml 以上では、30ng/ml 未満に比べて、インフルエンザ発症が有意に低かった。25(OH)D 濃度がいくら高くても 30ng/ml あたりからインフルエンザ発症低下が頭打ちになった。冬場の 25(OH)D 濃度を 30ng/ml 以上に維持することで、インフルエンザ発症を予防できる可能性が示唆された。

Subject No. : 23 – 114

Title : Study for methods of disease treatment and EBM of health medicine 9

Researchers : Hiroyuki Gatanaga (ACC), Fuminori Mihara (Department of Surgery), Daisuke Mizushima (ACC), Yoshiaki Ohkuma (Department of Pediatrics), Miki Nakamura (Department of Hematology), Mizue Tanaka (Department of Pediatrics), Akiko Nanri (Department of Epidemiology and Prevention, Clinical Research Center).

Key word : vitamin D, influenza, Kawasaki diseases, tenascin C, peripheral intravenous catheter stabilization device, cytomegalovirus, HIV mother-to-child transmission.

Abstract : The following six subjects were studied.

1. ‘The study of clinical efficacy of peripheral intravenous catheter stabilization device and post-operative drain stabilization device (Fuminori Mihara)’

We evaluated the effectiveness of new peripheral intravenous catheter device by comparing the incidence of adverse events in usual tape group and in new peripheral intravenous catheter device group after expected placing peripheral intravenous catheter. There were no significant difference in patient background (age, gender, catheter placing period, catheter placing region) between usual tape group and new peripheral intravenous catheter device group. The incidence rate was as low as previously reported (all adverse event 48.5%, vasculitis 12.0%, blood stream infection 0%). The incident rate of all adverse events was 50% in usual tape group and 45.2% in new peripheral intravenous catheter device group, and there was no statistically significant difference between the two groups.

2. ‘The study of efficacy of early anti-cytomegalovirus (CMV) treatment using plasma CMV-DNA as a monitoring marker (Daisuke Mizushima)’

Because of the progressive development of antiretroviral treatment, the prognosis of HIV-infected patients have been improved. On the other hand, the opportunistic infections which remains life-long damage in QOL in those diagnosed at late stages are still problematic. Cytomegalovirus retinitis is one of such opportunistic infections, and makes the patient lose their eyesight and remains severe vision damage. In HIV patients, preemptive therapy of cytomegalovirus infection is not recommended before the development of organ diseases. Therefore, we evaluated the effectiveness of preemptive therapy of cytomegalovirus infection in HIV patients.

We performed retrospective cohort analysis by using medical records in HIV patients in our hospital. We included the untreated HIV patients with CD4 counts less than 100/micro-L and cytomegalovirus-DNA detected in the blood since 2000 until 2006 (We excluded the patients

who already developed organ-disease of cytomegalovirus infection or who could not be followed at our hospital for 12 weeks). We evaluated the risk factors by defining the development of cytomegalovirus organ-disease as the outcome. We performed mono-variate and multi-variate analysis by using cox-proportional hazard model by dividing the patients into preemptive therapy group and non-preemptive therapy group.

The preemptive therapy group and the non-preemptive therapy group included 30 and 96 patients, respectively. Cytomegalovirus organ-diseases developed in 3 in the preemptive group and in 30 the non-preemptive group, and log-rank test revealed the significantly increased incidence of cytomegalovirus organ diseases in the non-preemptive group. Mono-variate and multi-variate analyses showed the preventative effects of preemptive therapy against cytomegalovirus organ diseases.

3. 'The utility of tenascin C in management of Kawasaki disease (Yoshiaki Ohkuma)'

We evaluated the utility of tenascin C, a cellular matrix protein, as a novel biomarker for disease progression and aneurysm development in Kawasaki disease. Retrospectively, 439 serum samples were collected from 140 patients and analyzed. Non-responders in large-dose immunoglobulin treatment had higher levels of baseline serum tenascin C. In predicting the non-response to large-dose immunoglobulin treatment using the baseline tenascin C level, the sensitivity was 67%, the specificity was 81%, and the area under the curve was 0.66. Further, we evaluated the tenascin C prospectively 211 cases of Kawasaki Disease and 35 cases of pediatric febrile diseases in 16 institutions cooperative research. In the responders to the large-dose immunoglobulin treatment, all of WBC, %Neu, CRP, and tenascin C decreased significantly. In the non-responders, however, though tenascin C did not change significantly though WBC, %Neu, and CRP decreased. In the patients whose serum tenascin C rebounded after the large-dose immunoglobulin treatment, the incidence of aneurysm development was lower than in those whose serum tenascin C did not rebound, suggesting that tenascin C increases in acute phase of inflammation and decreased after successful treatment and that tenascin C re-increases to protect against the enlargement of cardiac artery. These results indicate that tenascin C can be used as an inflammation marker in acute phase and as a remodeling marker in later phase of Kawasaki disease.

4. 'Bone marker measurement in multiple myeloma and development of novel treatment (Miki Nakamura)'

In order to analyze the relation between bone metabolic markers and activity of bone lesion in multiple myeloma, we obtained informed consent from 14 patients. DPD and NTx were high, and OC and bone-type ALP were low in bone-lesion-positive myeloma patients compared with

bone-lesion-negatives. DPD and NTx were decreased in 7 treatment responder patients, suggesting that these markers could be used for monitor the disease status of multiple myeloma. FDG-PET costs a lot and it is not available in all hospitals, and the bone metabolic markers may be more sensitive to monitor the activity of multiple myeloma than FDG-PET. Therefore, the bone metabolic markers can be useful markers in clinical follow-up of multiple myeloma. The development of model mouse for analysis of multiple myeloma was found to be too difficult.

5. 'Long-term prognosis of children born from HIV-positive women (Mizue Tanaka)'

Twelve HIV-uninfected children born from HIV-infected mothers (1.5 year-old: three, 1.5-3.0 year-old: 3, 3-6 year-old: 6) were clinically evaluated. Forty-two cases of prevention of mother-to-child transmission were summarized. Follow-up scheme of neurological prognosis of HIV-infected and uninfected children was produced. We collected the basic data of both of HIV-negative and HIV-positive children born from HIV-infected mothers. We could not establish the guidelines, but the nation-wide surveillance for long-term prognosis had started on the basement of this study. This nation-wide surveillance may help the analysis of the effects of intrauterine HIV and drug-exposure on the children born from HIV-infected mothers.

6. 'Cohort study on the relation between serum vitamin D concentration and symptomatic influenza development (Akiko Nanri)'

The concentration of 25-hydroxy vitamin D was measured in stocked serum samples from around 330 individuals. The higher group of 25-hydroxy vitamin D had a lower odds ratio of symptomatic influenza development than the lower group, but the difference was not statistically significant, probably because of insufficient power. The data on the symptomatic influenza development, the influenza-like symptom, and the vaccination status were collected from around 4600 individuals. We evaluated the 3,327 of them including 182 individuals who suffered from influenza. In the analysis of 222 non-vaccinated participants, the incidence of influenza was lower in the individuals with 25(OH)D > 30ng/ml than in those with 25(OH)D < 30ng/ml. These results suggest maintaining 25(OH)D > 30ng/ml may be preventative against the development of symptomatic influenza.

HIV陽性妊婦から出生した児の長期的 予後に関する研究

小児科 田中瑞恵

HIV陽性妊婦から出生した、HIV陰性児、HIV陽性児の両群の長期予後について基礎データを得ることができた。

指針の作成には至らなかったが、本研究の結果を基礎として、長期予後の全国調査が厚生労働省科学研究費によって開始された。

これによって、今まで明らかになっていなかった、HIVの胎内での影響や長期投薬、長期ウイルス曝露の影響について検討できる可能性がある。

新しい、末梢静脈留置カテーテル及び、外科術後ドレーン専用固定具の臨床的有用性に関する研究

外科 三原史規

	テープ (N=72)		Statrock (N=31)		
痛み	17	23.6%	7	22.6%	N.S.
溢出	16	22.2%	8	25.8%	N.S.
閉塞	6	8.3%	2	6.5%	N.S.
ドレッシングトラブル	2	2.8%	2	6.5%	N.S.
Local infection	2	2.8%	0	0%	N.S.
自己抜去/事故抜去	0	0%	1	3.2%	N.S.
静脈炎	16	15.5%	3	9.6%	N.S.
血流感染	0	0%	0	0%	N.S.
全ての有害事象	36	50.0%	14	45.2%	N.S.

本研究において、当センターにおける末梢静脈留置カテーテルの合併症頻度は、これまでの報告とほぼ同等であり、重篤なものはなかった。(全合併症:48.5% 静脈炎:12% 血流感染:0%)。statrock群での有害事象に関する減少効果は示せなかった。(50% vs. 45.2% OR 0.8 p=0.652)。

血漿中CMV-DNA量を指標とした抗CMV早期治療の有効性に関する研究 EIS治療・研究開発センター 水島大輔

CMV先行治療群と未治療群はそれぞれ、30名、96名で、CMV臓器病変の発症はそれぞれ3名、30名であり、Log-rank testで未治療群で有意に臓器病変の発症率が高かった($p=0.027$)。単変量解析で、CMV先行治療のCMV臓器病変に対する予防効果を認めた。多変量解析においても、CMV先行治療が同様に予防効果を認める(HR:0.172, 95%CI 0.049-0.602)一方、CMV DNA量が有意なリスク因子であった(HR:1.941, 95%CI 1.266-2.975)。本研究は2013年5月28日付けでPLOS ONE誌に掲載された。2012年9月にICAAC(米国微生物学会総会)のposter walkおよびポスター発表で報告した。

川崎病におけるテネイシンCの有用性に関する研究

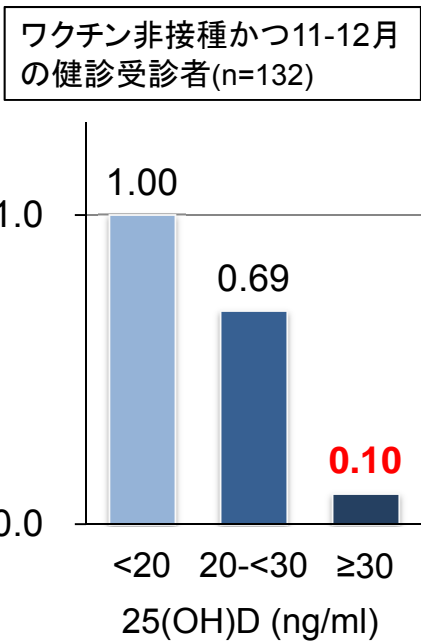
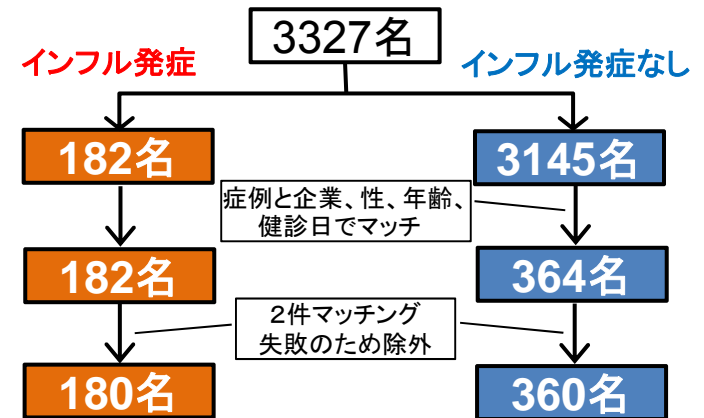
小児科 大熊善彰

- ① 新たな炎症マーカーとしてのテネイシンC
初回治療にて炎症が鎮静化した群(R group)では、初回治療前後でWBC・%Neut・CRP・TN-Cは全て有意に低下したのに対し、追加治療を必要とした群(NR group)ではWBC・%Neut・CRPは低下したが、TN-Cは治療前後で有意差を認めなかった。
- ② 冠動脈瘤形成とテネイシンC
治療後に血清TN-C値が再上昇したReas(+)群では、再上昇のなかったReas(-)群に比べ、有意に冠動脈瘤形成症例が少なかった。急性期に炎症に伴って発現したTN-Cが治療後、炎症の沈静化を反映して減少するが、修復期に再び発現して冠動脈拡大に対し保護的に働いた可能性が考えられた。

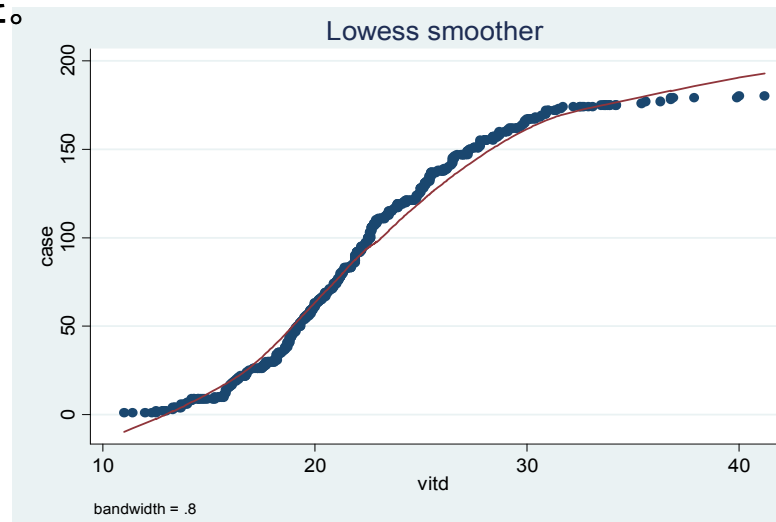
川崎病においてテネイシンCは、①急性期には炎症マーカーとして、②亜急性期にはリモデリングマーカーとして使用できる可能性がある。

血中ビタミンD濃度とインフルエンザ発症に関するコホート研究
臨床研究センター・疫学予防研究部 南里明子

- 解析対象者: ベースライン時の健診データ及び血液検体、追跡調査のインフル調査票データ全て揃っていたのは**3327名**(男性2835名、女性492名)。そのうちインフルエンザ発症者は**182名**。(A型93名、B型26名)



ワクチン非接種者では、25(OH)D濃度が30 ng/ml 以上では30 ng/ml未満に比べ、インフルエンザ発症が有意に低かった。



25(OH)D濃度が30 ng/ml 辺りからインフルエンザ発症は頭打ちになった。

まとめ:
冬場の25(OH)D濃度を30 ng/ml 以上に維持することでインフルエンザ発症を予防できる可能性が示唆される。

多発性骨髄腫における骨マーカーの測定と新規治療法の開発

血液内科 中村美紀

骨病変の有無	症例	年齢	OC	骨型ALP	DPD	NTx
あり	9名	59.9歳	5.778	41.4	59.18	502.1
なし	5名	57.6歳	9.560	76.3	20.8	193.2
p値		0.769	0.045	0.053	0.044	0.068

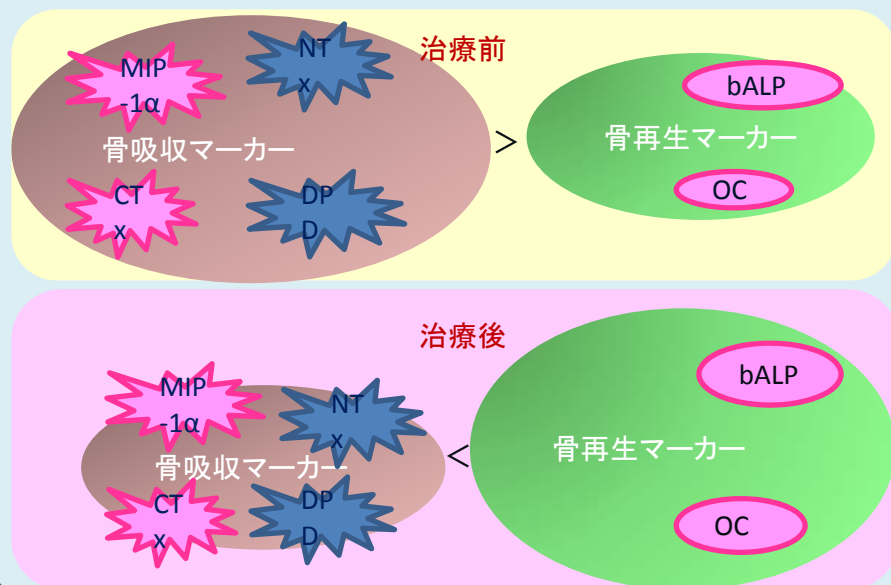
骨病変と骨代謝マーカー

骨病変がある症例では、骨吸収マーカーであるDPDが高値である傾向があり(p<0.05)、骨形成マーカーOCが低値である傾向が(p<0.05)認められた。

臨床研究

骨マーカーの測定(溶骨病変評価ガイドライン作成)

骨吸収マーカーにMIP-1 α 、CTx、DPD、NTx、骨再生マーカーにbALP、OCを用い、溶骨病変の評価と治療における骨再生について検討した。
治療前、治療後、再燃時、自家末梢血幹細胞移植時の画像所見と血清、尿検査を比較検討し、マーカーの有用性について検討した。



骨代謝マーカーの有用性の検討

治療前後の骨マーカーの測定(血清、尿)により骨病変の状態を判定し、臨床で簡便なマーカーを検討した。治療前骨病変がある症例では、骨吸収マーカーであるDPDが高値である傾向があり(p=0.044)、骨形成マーカーOCが低値である傾向が(p=0.045)認められた。

骨代謝マーカーと臨床経過の関連性

骨病変があり、治療に反応している症例では、予測通り、OC上昇、NTxの低下が認められている傾向が認められた。骨マーカーは骨状態のみならず病勢を反映できていると考えられる。

骨代謝マーカーと画像検査

FDG-PETと血清、尿のデータは関連していた。FDG-PETは施設、コストの面で問題があり、簡便な検査での代用も考えられる。FDG-PETでは感度以下の反応も血清、尿所見では改善が認められている症例があり、今後症例を増やして、総合評価が必要であると考えられた。

平成25年度国際医療研究開発費(小規模研究班)

課題番号:23指114

全く新しい、末梢静脈留置カテーテル及び、外科術後ド
レーン専用固定具の、臨床的有用性に関する研究

国立国際医療研究センター

外科

三原史規

研究目的:

末梢静脈留置カテーテル専用固定デバイス(Statrock® 図1)の、従来のテープ固定に対する、静脈輸液時の有害事象軽減効果を明らかにする事である。

なお術後ドレインに関する検討は、合併症の観点から留置そのものがなされなくなる傾向にあり、打ち切りとした。



図1: statrock写真

研究意義:

本邦で、本固定具に関する有用性に関する報告は非常に少なく希少性がある。また最も汎用的な医療行為である末梢静脈注射の、本施設での有害事象発生状況が明らかになり、これらのデータの還元、共有は本施設にとってのみならず他施設の研究者、医療従事者、なにより患者にとって有益であると考えられる。

対象と方法:

2012/1/1～2012/5/31に当院消化器外科病棟において末梢静脈留置カテーテルを予定留置された患者を対象に、初めの期間Aは従来のテープ固定のみを使用、次の期間BはStatrockのみを使用(表1)し、留置中有害事象を専用の評価シート(図2)を用いて評価し、固定具使用による有害事象減少などの有効性の評価を行う。

期間A	期間B
テープ固定	
	Statrock

表1

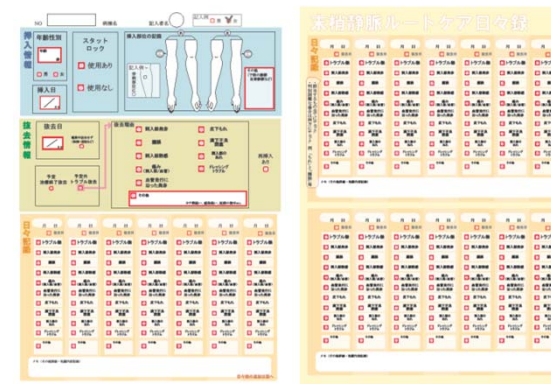


図2: 評価シート

結果：-期間中テープ固定72例、statrock31例が集積され解析された。-

	テープ(N=72)	Statrock(N=30)	
平均年齢(歳)	62	66	N.S.
性別 男:女	41:27	16:10	N.S.
平均留置日数(日)	3.8(3-13)	3.2(3-7)	N.S.
留置部位			
上腕	2	0	N.S.
肘	1	3	N.S.
前腕	47(65%)	17(57%)	N.S.
手首	3	7	N.S.
手背	9	2	N.S.
下肢	2	0	N.S.

表2:各固定方法の患者背景の比較

	テープ(N=72)		Statrock(N=31)		
痛み	17	23.6%	7	22.6%	N.S.
溢出	16	22.2%	8	25.8%	N.S.
閉塞	6	8.3%	2	6.5%	N.S.
ドレッシングトラブル	2	2.8%	2	6.5%	N.S.
Local infection	2	2.8%	0	0%	N.S.
自己抜去/事故抜去	0	0%	1	3.2%	N.S.
静脈炎	16	15.5%	3	9.6%	N.S.
血流感染	0	0%	0	0%	N.S.
全ての有害事象	36	50.0%	14	45.2%	N.S.

表4:固定方法別の有害事象発生頻度の比較

	本研究(N=103)		過去の報告
痛み	24	23.3%	-
溢出	24	23.3%	14-36%
閉塞	8	7.8%	20%
ドレッシングトラブル	4	3.9%	-
Local infection	2	1.9%	1%
自己抜去/事故抜去	0	0%	9.4-10%
静脈炎	9	12%	0-26%
血流感染	0	0%	0-0.2%
全ての有害事象	50	48.5%	42~60%

表3:当院における有害事象の発生頻度と過去の報告との比較

	有害事象なし n=53(51%)	有害事象あり n=50(49%)	OddsRatio(95%CI)	p値
年齢				
0-69	25(49%)	26(51%)	1.0	0.552
>69	28(55%)	23(45%)	0.8 (0.4 - 1.7)	
性別				
男性	31(54%)	26(46%)	1.0	0.424
女性	17(46%)	20(54%)	1.4 (0.6 - 3.2)	
挿入部位				
上腕	0(0%)	2(100%)	-	0.219
肘	3(75%)	1(25%)	0.4 (0.0 - 4.3)	
前腕	36(56%)	28(44%)	1.0	
手首	3(30%)	7(70%)	3.0 (0.7 - 12.7)	
手背	4(36%)	7(64%)	2.3 (0.6 - 8.5)	
下肢	2(100%)	0(0%)	-	
固定				
テープ	36(50%)	36(50%)	1.0	0.652
statLock	17(55%)	14(45%)	0.8 (0.4 - 1.9)	

表5:有害事象発生に関する各種因子の検討

結論：

本研究において、当センターにおける末梢静脈留置カテーテルの合併症頻度は、これまでの報告とほぼ同等であり、重篤なものはなかった。(全合併症:48.5% 静脈炎:12% 血流感染:0%)(表3)

statrock群での有害事象に関する減少効果は示せなかった。(50% vs. 45.2% OR 0.8 p=0.652)(表5)

血漿中CMV-DNA量を指標とした抗CMV早期治療の有効性に関する研究

エイズ治療・研究開発センター 水島大輔

<背景>

抗HIV療法の進歩により、長期生存可能となった。一方、サイトメガロウイルス(CMV)網膜炎は失明や重大な視力障害に至るなど、長期生存時代においてQOLを規定する重要な日和見疾患である。

臓器移植領域では血中CMV活性化を指標とした抗CMV早期治療(preemptive therapy)の有効性が認められているが、HIV領域では推奨されていない。

<目的>

HIV患者のサイトメガロウイルス(CMV)臓器病変に対する早期治療の有効性について検討する。

<方法>

当院のHIV症例に対する診療録を用いた後ろ向きコホート分析。対象:2000~2006年に当院初診となったCD4 100/ μ l以下でCMVウイルス血症のある、HIVおよびCMV未治療のHIV患者。除外基準:初診時にすでにCMV臓器病変を発症している症例、当院で12週間以上フォローできなかった症例。

<解析方法>

CMV臓器病変発症をoutcomeとして、リスク因子を評価した。CMV先行治療を実施した群と実施しなかった群に分類し、Cox比例ハザードモデルを用いて、単変量解析、多変量解析を施行した。

<結果>

CMV先行治療群と未治療群はそれぞれ、30名、96名で、CMV臓器病変の発症はそれぞれ3名、30名であり、Log-rank testで未治療群で有意に臓器病変の発症率が高かった($p=0.027$)。単変量解析で、CMV先行治療のCMV臓器病変に対する予防効果を認めた。多変量解析においても、CMV先行治療が同様に予防効果を認める(HR:0.172, 95%CI 0.049-0.602)一方、CMV DNA量が有意なリスク因子であった(HR:1.941, 95%CI 1.266-2.975)。

<成果>

本研究は2013年5月28日付けでPLOS ONE誌に掲載された。12年度9月にICAAC(米国微生物学会総会)のposter walkおよびポスター発表で報告した。

上記で、CMV先行治療の有効性を評価したが、その開始基準は不明であることから、先行治療の開始基準としてCMV DNA量のcut offを明らかにするため、後方視的研究を行った。

<方法> 2003年から2012年までの期間におけるCMV Viremiaを呈したCD4<100以下のHIV患者で、CMV治療を受けていない者を対象にし、血漿CMV DNA量とCMV臓器病変発症との関係を後方視的に評価した。

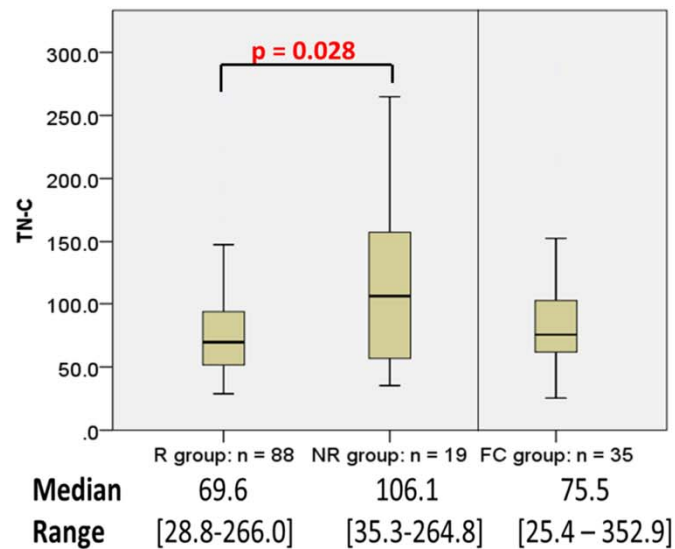
<結果> 151名の患者が、criteriaを満たし、内52名がCMV臓器病変をきたしていた。単変量解析でCMV臓器病変と統計学的に有意に関連していたのは、初診時血漿CMV量、peakの血漿CMV量、血漿CMV量の増加率とステロイドの使用で、多変量解析ではpeakの血漿CMV量と血漿CMV量の増加率が有意に関連していた。ROC曲線のAUCは、peakの血漿CMV量と血漿CMV量の増加率が、それぞれで、87.8%、81.3%で、Cut-off値は、それぞれ2.87log₁₀/ml、0.15log₁₀/日で感度82.6%、82.5%、特異度76.5%、75.4%であった。

<成果> 2013年ICAAC(米国微生物学会総会)でCMV先行治療の開始基準に関する検討をポスター報告した。同研究は現在、論文投稿の準備中である。

川崎病におけるテネイシンCの有用性に関する研究 平成25年度研究報告書 大熊善彰

【レトロスペクティブ研究】

< TN-C levels before IVIG in each groups >



Mann-Whitney U test

< The prediction of IVIG unresponsiveness by TN-C level before IVIG >
n = 87

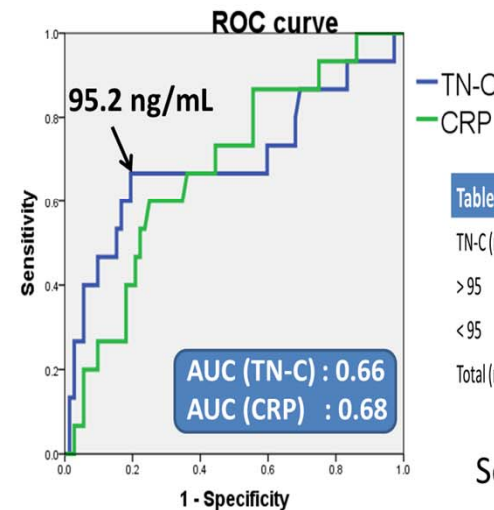


Table II. Differences in TN-C levels among the subgroups

TN-C (ng/mL)	Responder (n)	Non-responder (n)	Total (n)
>95	20	12	32
<95	68	7	75
Total (n)	88	19	107

Sensitivity: 67%, Specificity: 81%

免疫グロブリン大量療法(IVIG) 不応例では、IVIG反応例に比べて初回治療前TN-C値が有意差をもって高値を示した。初回治療前TN-C値を用いてIVIG不応性を予測すると、感度67%、特異度81%、AUC 0.66となった。従来より治療反応性の予測に有用と言われているCRPとほぼ変わらないAUCだった。

上記内容を第32回日本川崎病学会、47th Annual meeting of the Association for European Pediatric Cardiology and Congenital Cardiologyで発表し、現在論文作成中である。

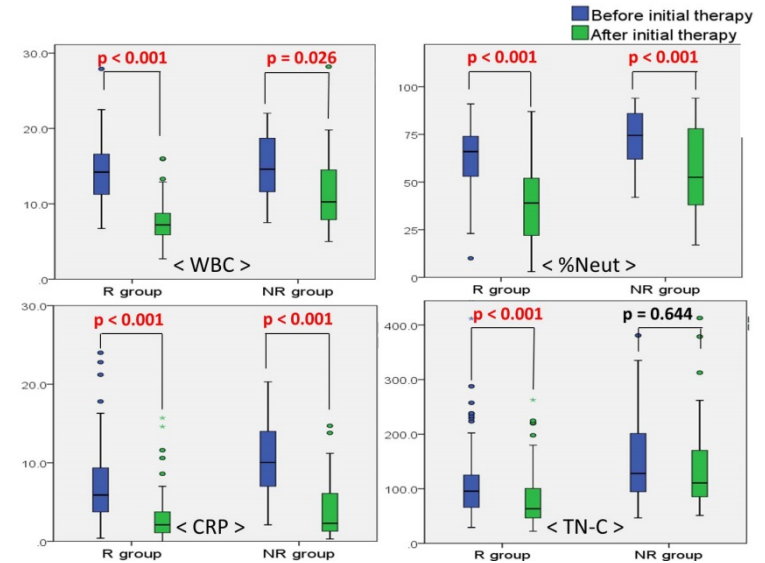
【プロスペクティブ研究】

研究協力施設：16

登録症例数：246(川崎病 211, 小児発熱性疾患 35)

① 新たな炎症マーカーとしてのテネイシンC

初回治療にて炎症が鎮静化した群(R group)では、初回治療前後でWBC・%Neut・CRP・TN-Cは全て有意に低下したのに対し、追加治療を必要とした群(NR group)ではWBC・%Neut・CRPは低下したが、TN-Cは治療前後で有意差を認めなかった。



② 冠動脈瘤形成とテネイシンC

治療後に血清TN-C値が再上昇したReas(+)群では、再上昇のなかったReas(-)群に比べ、有意に冠動脈瘤形成症例が少なかった。

急性期に炎症に伴って発現したTN-Cが治療後、炎症の沈静化を反映して減少するが、修復期に再び発現して冠動脈拡大に対し保護的に働いた可能性が考えられた。

	Reas (-)	Reas (+)	p
CALs 形成, n(%)	7 (17.9)	1 (2.9)	0.04

川崎病においてテネイシンCは、①急性期には**炎症マーカー**として、②亜急性期には**リモデリングマーカー**として使用できる可能性がある。

課題番号 : (23指114) 疾病の治療方法、保健医療のEBMに資する研究9
研究課題名 : 多発性骨髄腫における骨マーカーの測定と新規治療法の開発

申請者 : 血液内科 医師 中村美紀
研究協力者 : 三輪哲義 (血液内科 部長)
大河内仁志 (細胞組織再生医学研究部 部長)

症例検討

	病型	年齢/性別	stage	stage ISS	骨髄腫細胞	染色体	FISH	OC	骨型ALP	DPD	DPD /Cr	Ntx	Ntx/Cr	FDG-PET	溶骨性病変
1	IgG-K	64/F	DS IA	ISS 1	18.9%	46,XX	異常なし	90	99	13.2	6	193.4	87.4	なし	-
2	IgG-K BJP+	70/F	DS IIIB	ISS 2	71.2%	complex type 1q21	13q-	15.8	20	17	5.1	325.1	96.7	び慢性集積	-
3	BJP-λ amyloidosis	61/F	DS IB	ISS 2	9.0%	46,XX	異常なし	12.1	107	12.4	7.8	79.3	49.8	なし	-
4	BJP-k	33/M	DS IA	ISS 1	27.5%	46,XY	異常なし	5.3	56	41.7	4.9	295.3	34.4	なし	-
5	IgG-λ	60/F	DSIIA	ISS 2	12.0%	46,XX	異常なし	5.6	43	19.9	4.9	72.9	17.9	なし	-
6	IgA-K	61/F	DS IIIA	ISS 2	68.4%	46,XX	BCL1/IgH	9	30	58.1	6.4	482.7	52.4	2.71	+
7	IgG-λ BJP+	48/M	DS IIIA	ISS 2	27.2%	46,XY	13q-IgH/FGFR3	6.6	19	134.9	4.9	1127.1	40.3	2.67	+
8	IgG-k BJP+	73/M	DS IIIB	ISS 2	24.0%	46,XY	IgH/FGFR3	5.8	44	51.9	6.2	248.8	29.6	6.48	+
9	IgG-K	53/M	DS IIIA	ISS 3	58.8%	t (8 ; 14)	MYC/I g H	2	29	78.7	6.8	513	43.9	6.98	+
10	IgA-K BJP+	54/F	DSIIIA	ISS 2	24.6%	N.A	N.A	4.4	N.A	21.4	13.5	163.8	102.8	3.49	+
11	IgG-λ	37/M	DSIIIA	ISS 1	7.8%	46,XY	異常なし	5.7	N.A	35.7	4.7	323.8	42.5	2.17	+
12	IgG-k	79/M	DS IIA	ISS 2	18.8%	46,XY	異常なし	6.8	51	88.3	10.1	751.8	85.8	6.7	+
13	IgG-λ	72/M	DSIIIB	ISS 3	95.0%	46,XY	異常なし	6.9	N.A	37.7	6.6	764.8	133		+
14	IgG-λ	62/M	DSIIA	ISS 1	38.8%	46,XY	13q-	4.8	53	25.9	5	143.4	27.5	3.9	+

骨病変の有無	症例	年齢	OC	骨型ALP	DPD	NTx
あり	9名	59.9歳	5.778	41.4	59.18	502.1
なし	5名	57.6歳	9.560	76.3	20.8	193.2
p値		0.769	0.045	0.053	0.044	0.068

骨病変と骨代謝マーカー

骨病変がある症例では、骨吸収マーカーであるDPDが高値である傾向があり(p<0.05)、骨形成マーカーOCが低値である傾向が(p<0.05)認められた。

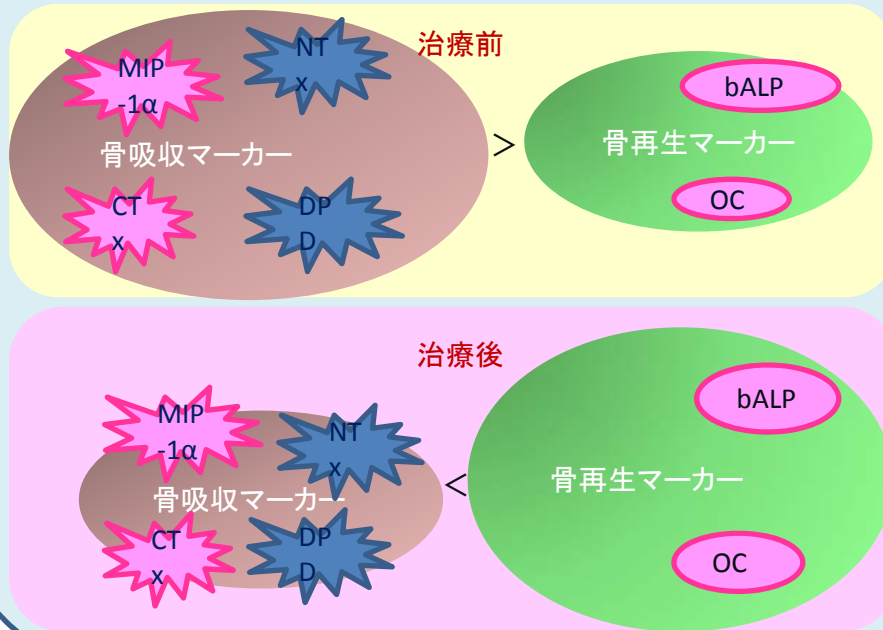
	病型	stage	ISS	骨髄腫細胞		OC(3.1-12.7ng/ml)		DPD/Cr		Ntx/Cr		FDG-PET		溶骨性病変
				前	後	前	後	前	後	前	後			
2	IgG-K BJP+	DS IIIB	ISS 2	71.2	17.4	15.8	6.3	5.1	23.6	96.7	38.7	び慢性集積	-	
3	BJP-λ amyloidosis	DSIB	ISS 2	9.0	0.6	12.1	23.4	7.8	10.8	49.8	77.3	なし	-	
6	IgA-K	DS IIIA	ISS 2	68.4	2.0	9	8.4	6.4	8.1	52.4	16.5	2.71	改善	+
7	IgG-λ BJP+	DSIIIA	ISS 2	27.2	0.2	6.6	8.9	4.9	3.7	40.3	26.4	2.67	改善	+
9	IgG-K	DSIIIA	ISS 3	58.8	8.4	2	4.2	6.8	8.6	43.9	18.1	6.98	1.86	+
12	IgG-k BJP-	DSIIA	ISS 2	18.8	2.2	6.8	7.2	10.1	7.8	85.8	39.5	6.7	改善	+

治療前後経過

FDG-PETで異常な所見のあるものは、OC, Ntxで反応が認められた。

臨床研究 骨マーカーの測定 (溶骨病変評価ガイドライン作成)

骨吸収マーカーにMIP-1 α 、CTx、DPD、NTx、骨再生マーカーにbALP、OCを用い、溶骨病変の評価と治療における骨再生について検討した。
治療前、治療後、再燃時、自家末梢血幹細胞移植時の画像所見と血清、尿検査を比較検討し、マーカーの有用性について検討した。



骨代謝マーカーの有用性の検討

治療前後の骨マーカーの測定(血清、尿)により骨病変の状態を判定し、臨床で簡便なマーカーを検討した。

治療前骨病変がある症例では、骨吸収マーカーであるDPDが高値である傾向があり($p=0.044$)、骨形成マーカーOCが低値である傾向が($P=0.045$)認められた。

骨代謝マーカーと臨床経過の関連性

骨病変があり、治療に反応している症例では、予測通り、OC上昇、NTxの低下が認められている傾向が認められた。

骨マーカーは骨状態のみならず病勢を反映できていると考えられる。

骨代謝マーカーと画像検査

FDG-PETと血清、尿のデータは関連していた。

FDG-PETは施設、コストの面で問題があり、簡便な検査での代用も考えられる

FDG-PETでは感度以下の反応も血清、尿所見では改善が認められている症例があり、今後症例を増やして、総合評価が必要であると考えられた。

基礎研究 モデルマウスの作製

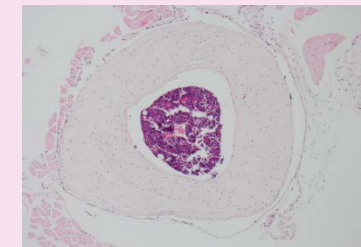
ヌードマウスに骨髄腫細胞株を投与し、溶骨モデルマウスを作製骨髄腫細胞株5株をマウスのTibiaに投与。

(KMS-12PE,KMS-12BM,KHM-11,U266,RPMI8226)

右tibiaに 1×10^6 ,左tibiaにcontrolとしてPBSを投与。

(Clin Cancer Res 2009;15(6)March15)

→5週間後と12週間後にマウスのCTと骨標本作成し、溶骨病変の有無を確認する



左右のtibiaの骨標本作製し、骨髄腫細胞の有無と溶骨性病変の有無を組織にて確認

→骨髄腫細胞は一部認められるものもあったが、左右差はなく溶骨病変は認められなかった。

国際医療研究開発費23指114

HIV陽性妊婦から出生した児の長期的予後に関する研究

国立国際医療研究センター小児科 田中瑞恵,新生児科 細川真一
研究要約

- HIV陽性妊婦から出生した児の長期的予後について研究する。
- 対象は、HIV陽性妊婦から出生した児で、1)HIV陰性(=非感染)児、2)HIV陽性(=感染)児、の2群について調査する。
- 1)群については、①長期的感染非成立の確認、②AZT予防投与の児に及ぼす影響、③長期発達発育、を調査する。
- 2)群については、上記①～③に加え、④生涯にわたる内服に関する問題点、⑤社会生活に関する問題点について検討を行い、チーム医療体制を確立することを目的とする。
- 本研究の結果をもって、HIV陽性妊婦から出生した児に対する総合的なアプローチを考える。
- 本年度は、1)については、2年度目までに蓄積されたデータを元に、長期予後の検討を行い、フォローアップ体制を確立を目標とし、2)については、2年度目までにまとめたデータを元に小児医療に特化した診療体制を確立し、診療指針の作成を目標とした。

成果および今後の課題

- 本研究により、HIV陽性妊婦から出生した児の長期予後について基礎データを取得することが出来た。
- 本研究を基礎データとし、長期予後の全国調査(厚労科研費)が開始された。
- 指針の作成には至らなかったが、作成に必要なデータの蓄積と検討が開始された。
- 診療体制の構築や長期予後についての検討において3年では、十分な検討は困難であり、継続的な検討が必要と考えられた。
- 今後、本研究を継続・発展させることにより、今まで明らかになっていなかった、HIVの胎内での影響や長期投薬、長期ウィルス暴露の影響が検討出来る可能性がある。また、成人HIV感染症で問題となっているHANDの病態解明に寄与する可能性もある。

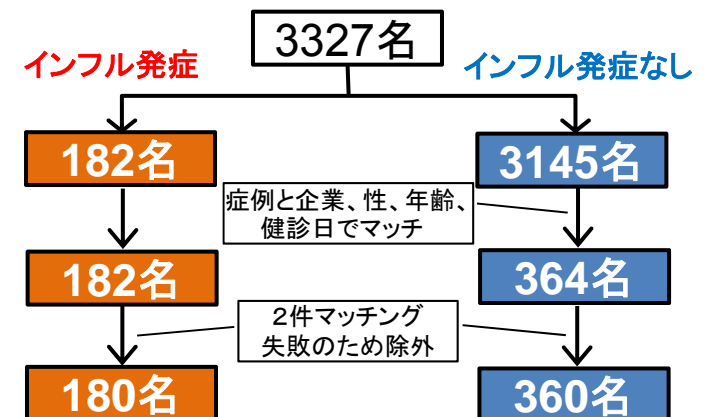
業績

- ・大熊香織, 赤平百絵, 田中瑞恵, 兼重昌夫, 佐藤典子, 細川真一, 松下竹次
「HIV母子感染予防が無効であった一例」日本小児科学会雑誌, 2013年, 117巻10号, p1625-1629
- ・細川真一「HIV母子感染予防対策実施42症例」日本小児科学会雑誌, 2014年, 118巻3号, p481-486

血中ビタミンD濃度とインフルエンザ発症に関するコホート研究

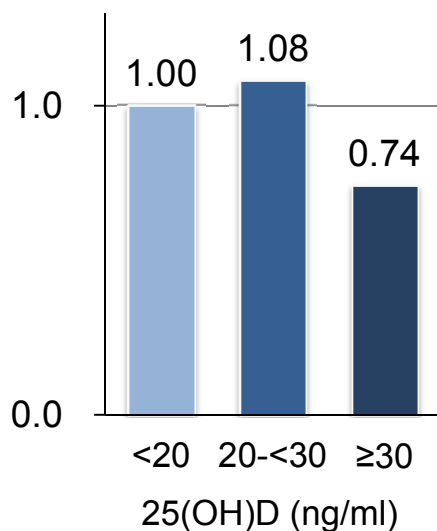
臨床研究センター 疫学予防研究部 南里 明子

- 目的 : 血中ビタミンD濃度とインフルエンザ発症との関連およびインフルエンザ予防に必要なビタミンD濃度を明らかにする。
- 研究デザイン : 前向き研究
- 調査設定 : 関東・東海の4事業所
- 対象者 : 上記職場に所属する職員(約4600名)
- 調査内容 : ベースライン: 健診・問診票データ及び残血清の提供(2011年9~12月)
追跡調査: インフルエンザ発症に関する調査票(2012年5~7月)
- 解析方法 : コホート内症例対照研究
インフルエンザ発症症例および対照(性・年齢・事業所でマッチ)のみ
ベースライン時に収集した残血清を用いて血中ビタミンD濃度を測定し、
インフルエンザ発症との関連を分析する。
- 解析対象者 : ベースライン時の健診データ及び血液検体、追跡調査のインフル調査票データ全て揃っていたのは**3327名(男性2835名、女性492名)**。
そのうちインフルエンザ発症者は**182名**。(診断キット用いた診断:
A型93名、B型26名)

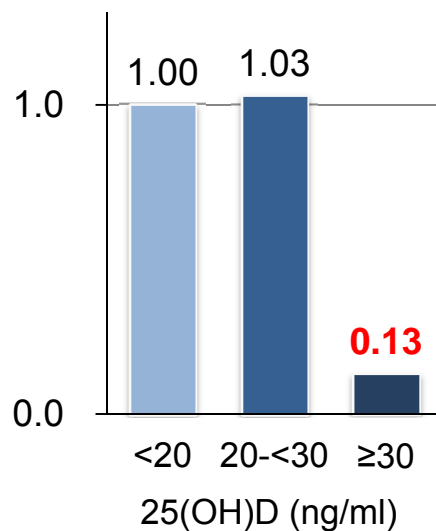


結 果

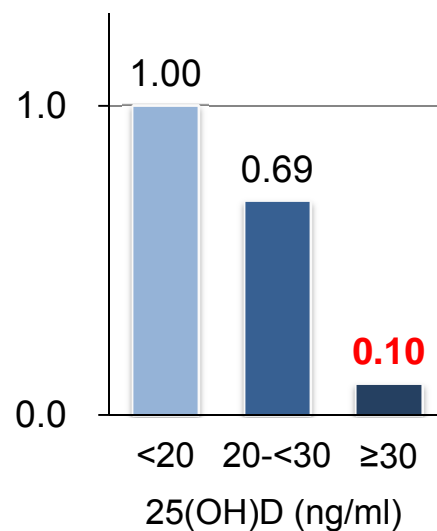
全対象者(n=540)



ワクチン非接種者(n=222)

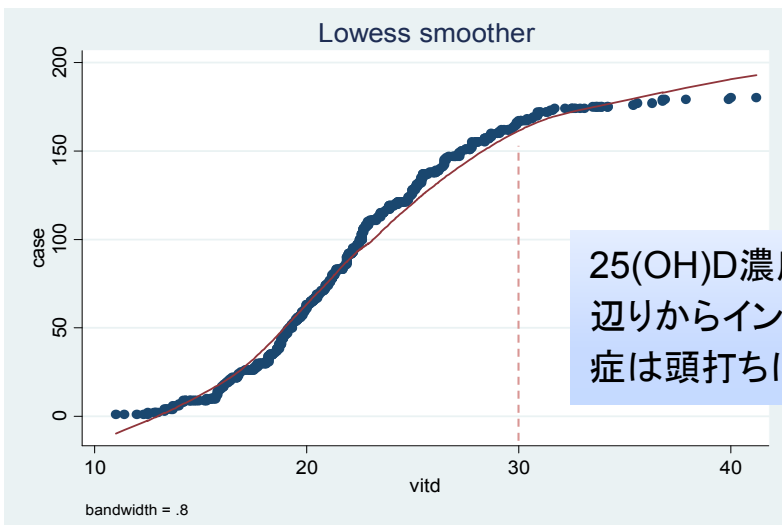


ワクチン非接種かつ11-12月の健診受診者(n=132)



ワクチン非接種者では、25(OH)D濃度が30 ng/ml以上では30 ng/ml未満に比べ、インフルエンザ発症が有意に低かった。

調整要因: ワクチン接種(有無)、BMI (kg/m²)、運動(週2回未満、週2回以上)、現在喫煙(有無)、学校に通う子供(有無)、緑茶摂取(飲まない、週1-6杯、毎日1杯以上)、公共交通機関利用(有無)



25(OH)D濃度が30 ng/ml 辺りからインフルエンザ発症は頭打ちになった。

まとめ:

冬場の25(OH)D濃度を30 ng/ml 以上に維持することでインフルエンザ発症を予防できる可能性が示唆される。

(現在、論文作成中)

研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 23指114

研究課題名： 疾病の治療方法、保健医療のEBMに資する研究9

主任研究者名： 湯永博之

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Preemptive therapy prevents cytomegalovirus end-organ disease in treatment-naïve patients with advanced HIV-1 infection in the HAART era	Mizushima D1, Nishijima T, Gatanaga H, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S	PLOS One	2013 May 28;8(5):e65348 . doi: 10.1371/journal.pone.0065348 . Print 2013.	2013年
HIV母子感染予防が無効であった一例	大熊香織, 赤平百絵, 田中瑞恵, 兼重昌夫, 佐藤典子, 細川真一, 松下竹次	日本小児科学会雑誌	第117巻10号	2013年
HIV母子感染予防対策実施42症例	細川 真一, 赤平 百絵, 國方徹也, 宮澤 廣文, 松下 竹次	日本小児科学会雑誌	第118巻3号	2014年

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
当センターにおけるHIV陽性妊婦より出生した児の神経学的予後について	細川 真一	第49回日本周産期新生児学会	金沢	2013年7月
よりより小児HIV診療を目指して～治療・ケアにおける問題点と対策の検討	田中瑞恵, 森本奈央, 瓜生英子, 山中純子, 細川真一, 池田和子, 菊池嘉, 岡慎一, 松下竹次	第27回日本エイズ学会	熊本	2013年11月
HIV感染女性から出生した児の診療体制構築に向けた取り組み	柏直之, 田中瑞恵, 瓜生英子, 山中純子, 細川真一, 松下竹次	第45回日本小児感染症学会	札幌	2013年10月
川崎病の治療反応性・冠動脈瘤形成を予測する新規バイオマーカー—テネイシンCの有用性について—	大熊 喜彰	第32回日本川崎病学会学術集会	東京	2012年10月
Tenascin-C as a novel predictor of unresponsiveness to high-dose intravenous immunoglobulin and coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease	Yoshiaki Okuma	47th Annual meeting of the Association for European Pediatric	London, UK	May, 2013
重症川崎病における血清テネイシンC値の推移に関する検討	大熊 喜彰	第31回関東川崎病研究会	東京	2013年6月
血中テネイシンC値は川崎病の活動性炎症の指標になりうる	大熊 喜彰	第49回日本小児循環器学会学術集会	東京	2013年7月

研究発表及び特許取得報告について

ヒト冠動脈病変進行においてテネイシンCは血管保護的に働く可能性がある	大熊 喜彰	第33回日本川崎病学会学術集会	富山	2013年9月
川崎病冠動脈瘤形成における テネイシンCの役割	大熊 喜彰	第117回日本小児科学会学術集会	愛知	2014年4月
Serum Tenascin-C is a potential marker for active inflammation in Kawasaki disease	Yoshiaki Okuma	Pediatric Academic Society and Asian Society for Pediatric Research	Vancouver, Canada	May, 2014
The results of using the Japanese guideline for the prevention of mother-to-child transmission of HIV infection	Sinichi hosokawa	A report from one institution. 11th International Congress on AIDS in Asia and the Pacific (ICAAP 11)	バンコク	2013年11月
Clinical utility of quantitative cytomegalovirus DNA and its kinetics for predicting cytomegalovirus end-organ disease in HIV-infected patients	Mizushima D, Nishijima T, Gatanaga H, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S	ICAAC(米国微生物学会総会)2013	デンバー	2013年9月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
(炎症性動脈瘤の診断方法)		大熊喜彰 松下竹次 今中恭子 三谷義英 吉田利通 吉兼由佳子 須田憲治 市田露子 清藤勉	(2012/7/30)	(日本)

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこ