

課題番号 : 23指112
研究課題名 : 疾病の治療方法、保健医療のEBMに資する研究7
主任研究者名 : 萩原将太郎
分担研究者名 : 有賀隆、細川真一、福田尚司、山田律子

キーワード : 新生児集中医療、抗血栓療法、新型インフルエンザ、PET/CT

研究成果 :

1. 新生児医療における酸素使用の毒性およびその生体侵襲に関する研究

<目的> 活性酸素・フリーラジカル自動分析装置 FRAS4 (株式会社メディケア) を用いて新生児の血中酸化度 (活性酸素濃度) を測定し、目的1) 血中活性酸素の変化を検討、目的2) 新生児への適正な投与酸素濃度を明らかとする。

<対象> 院内出生の在胎期間 28 週以上もしくは出生体重 1000g 以上の児全て。

<結果> 同意書を取得できた症例 127 症例。うち、プロトコール通りに臍帯血、生後 1 日以内の児血、生後 5 日目の児血の検査が施行できた症例が 95 症例。集積された 95 症例の結果は、抗酸化力は大きな変化無く、酸化ストレス度は上昇傾向にあるという結果は同様であった。さらに、1) 酸素投与不要であった新生児、2) 蘇生時に酸素投与した新生児の 2 群に分けて比較検討した。臍帯血 BAP (抗酸化力) 平均値 $2710.1 \mu\text{mol/L}$ /d-ROM (酸化ストレス度) 平均値 123.9U.CARR、日齢 1 以内の児血 BAP 平均値 $2674.3 \mu\text{mol/L}$ /d-ROM 平均値 122.9U.CARR、日齢 5 の児血 BAP 平均値 $2865.6 \mu\text{mol/L}$ /d-ROM 平均値 176.9U.CARR、であった。

<考察> 今回の結果からは、母体への酸素投与は臍帯血や児血への影響は少ないものと考えられた。FRAS4 での ROM 正常値 (成人、単位:U.CARR) は 200-300 であり、今回の結果は母児いずれもその値を下回る値であった。このことから正常新生児の正常値は成人値と比べて低い可能性が示唆された。蘇生時児酸素非投与群の ROM 値が高い結果となったが、これは二群の症例数の偏りによるものと考えられた。今後、マッチングさせた 2 群比較、使用酸素濃度や時間、還元物質の影響、などを検討する。

2. 新型インフルエンザの診断に関する研究

<背景・目的> 当センター研究所で開発された新型インフルエンザ (インフルエンザ (H1N1) 2009) 迅速診断キットである「クイックチェイサーFlu H1N1」の有用性を検討する。

2009 年 12 月の当科における検討では、PCR 検査と「QC Flu AH1pdm」の結果とは相関よく、臨床的有用性が高いことが示唆されたが、このシーズンは新型インフルエンザのみの流行であった。従来の季節性インフルエンザと新型インフルエンザの混合流行期に上記各種検査と従来のインフルエンザ迅速検査: 「クイックチェイサーFlu A, B」 (以下「QC Flu A, B」) を行い、迅速診断キットの有用性を検討する。さらにいずれかの検査が陽性である場合には、以後の健康状態を観察することでインフルエンザのタイプによる臨床経過の相違を検討し、発症時に両者の鑑別を行うことの有用性の検討も行う。

<方法>

インフルエンザ様疾患と考えられる人で、インフルエンザの診断が臨床上有意義と考えられる場合に、患者もしくは患者家族に本検査を行うことの同意を得たうえで検査する。迅速検査の有用性の判定に、PCR 法を用いる。迅速診断でいずれかのインフルエンザと診断された人は、以後の症状の経過表を記入する。検査の施行と同時に以下の事項の検討も行う。

- I. 性、年齢、既往歴、合併症、体温、発症から検査までの時間、その後の症状の経過についてなど。
- II. 迅速検査と PCR 法の一致、不一致の検討。

<結果>

I. 2010/11 シーズン: 2011 年 1 月 7 日から 3 月 12 日のインフルエンザ流行期に 168 症例の検体を採取し、うち 163 人のデータ解析が可能であった。PCR 法による診断結果は、AHpdm 139 人、AH3 19 人、B 8 人、AH3 と AH1pdm の混合感染が 1 人であった。「QC Flu AH1pdm」の性能は、感度 90.0%、特異度 92.7%、陽性反応的中率 80.0%、陰性反応的中率 96.6%であった。PCR 法で AH3 であった症例 19 人のうち 9 人が「QC Flu AH1pdm」で偽陽性であった。

2011年、AH1pdmのみの流行期における「QC Flu AH1pdm」の感度、特異度、陽性反応的中率、陰性反応的中率はそれぞれ73.0%、97.9%、96.7%、81.0%と報告された（Journal of Clinical Virology Multicenter prospective evaluation of a novel rapid immunochromatographic diagnostic kit specifically detecting influenza A H1N1 2009 virus, Shoji Kawachi et al）。この報告ではAH3の保管検体（14検体）での検討も行われたが、偽陽性は1検体もなかったとされている。しかし今回、AH3との混合流行期の検討でAH3症例19例中9例が偽陽性を示し、両亜型を良好に区別できるとは言い難い結果であった。本キットは2つの抗体を組み合わせ、AH1pdm抗原のみ検出するものであり、標識モノクローナル抗体はAH3抗原にも反応を示す。そのため検体に高濃度のAH3抗原が含まれた場合、抗原が標識用抗体結合コロイドと強く反応して凝集気味となり、その凝集物が判定ライン部に物理的に残る可能性がある。今回、臨床検体のウイルス量測定は行っていないが、実検体の一部には過去の報告で使用された保管検体より高濃度のウイルス量が含まれていたことがAH3症例にのみ偽陽性がみられた要因と考えられた。

発熱の持続期間や呼吸器症状などの臨床経過の検討ではAH3とAH1pdm症例の間で有意な差を認めなかった。「QC Flu AH1pdm」の発症からの時間別感度では、12時間未満83.3%、12～24時間以内100%、24～48時間以内100%、48時間以上50.0%であり、従来のインフルエンザ迅速診断キット同様発症から12時間未満、48時間以上での感度が低い傾向にあった。

2011/12シーズン：2012年1月16日から3月31日までに178症例の検体を採取し、うち173人のデータ解析が可能であった。173人のうちPCR法による診断結果は、AHpdm 0人、AH3 59人、B 47人、AH3とBの混合感染が1人であった。

2012/13シーズン：2013年1月17日から3月15日までに62症例の検体を採取し、全例のデータ解析が可能であった。62人のうちPCR法による診断結果は、AHpdm 0人、AH3 45人、B 0人であった。

2011/12シーズンと2012/13シーズンではAH1pdmの流行はなく、「QC Flu AH1pdm」の性能の評価はできなかった。

【「QC Flu AH1pdm」の性能】2010/11シーズン

迅速 PCR	(+)	(-)	合計
AH1pdm	35	4	39
AH3	9	10	19
AH3/H1pdm	1	0	1
B	0	8	8
(-)	0	96	96
合計	45	118	163

<考察>

新たに開発されたインフルエンザ迅速診断キットの有用性の正確な評価には、流行の型が異なる複数のシーズンでの検討が必要である。迅速診断キットは性能や限界についてよく理解した上で使用すべきであり、現場では臨床症状や流行状況なども含めた総合的な判断が求められ、状況に応じて確認検査を行う必要がある。

3. 放射線治療計画PET/CTの開発にかかわる研究

<背景・目的・方法>平成23年度の基礎的確認を経て数例の臨床応用を行い、実際の治療計画施行に際しての問題点を抽出した。放射線治療計画にPET画像を簡便に使用できることが把握されたが、通

常の臨床業務でPET/CT撮影と治療計画を別々に行う手順を明らかに上回る有用性を証明することがまだ十分ではない状況であった。

<結果>

呼吸同期については、波形を視認することで、呼吸の安定性が増し、大半の患者で呼吸同期が可能とできるめどがついてきた

電子密度データ取得を終了し、現在データの整合性の確認中である。確認終了後、治療計画装置へのデータインストールを行うことで、ハードウェアとしては治療計画専用のPET/CTシミュレーターとしての稼働が可能となる。他核種併用により腫瘍本体と炎症の区別がよりの確に行えるため、治療計画PET/CTでもFDG以外のトレーサーを使用する意義が確認された。

4. 抗血栓療法に関する前向きコホート研究

【背景】アスピリンなどによる抗血栓療法は、虚血性疾患において確立された有効な治療法である。研究対象は、当院において抗血栓療法を受ける全ての日本人患者とする。目的は、抗血栓療法の、効果、合併症およびその予防法、合併症のため治療の中断を行った場合の虚血有害事象発生の頻度を、当院において、前向きに検討することにより、日本人の抗血栓療法に関するevidenceを明らかにすることを目的とする。

【結果】3年間の前向き観察にて抗血栓療法患者761患者×年のデータを収集した。平均年齢70.4歳、男性比率67.9%、アスピリンおよびワーファリン内服患者比率76.7%、32.7%であった。

年率虚血事象（脳梗塞、心筋梗塞、下肢壊死）発症率は0.79%、年率脳出血発症率は0.26%、加療を要する消化管出血年率発症率は0.53%、年率心血管死発症率は0.53%であった。

年率便潜血陽性率は化学法および免疫法で29.0%、10.6%であった。また、年率消化管癌および上部消化管潰瘍発症率は1.4%、0.8%であった（表1）。特にアスピリンによる上部消化管潰瘍発症率は0.65%であった。

【考察】

日本人を対象に抗血栓療法に対する出血および虚血合併症を目的とした前向きコホート研究は今までにない。2006年に発表された、世界中の動脈硬化性血栓症患者を対象にした大規模トライアルであるReach registryの結果と比べ、今研究での出血リスクは同等（0.79 vs 0.73%）、虚血リスクは大幅に減少（0.79 vs 6.44%）を認めた。また、年率心血管死+脳梗塞+急性心筋梗塞のリスクも減少（1.32 vs 4.7%）を認めた。抗血栓療法に対する反応性に人種差がある可能性が示唆された。また、継続的かつ日常的な医学的リスク管理の影響も考えられた。

東京都予防医学協会によると一般検診による便潜血免疫法陽性率は5.9%である。今研究の結果では、抗血栓療法を行っている患者の陽性率は10.6%と高率であった。便潜血検査は、抗血栓療法患者においても、消化管癌および上部消化管潰瘍の検出率は高く有用であると考えられた。

表1 便潜血検査および内視鏡検査の結果

便潜血の結果	エントリー時	1年後	2年後
総患者数	301	211	168
化学法陽性患者数(名)	128	52	57
化学法陽性率(%)	42.5	24.6	33.9
免疫法陽性患者数(名)	51	22	14
免疫法陽性率(%)	16.9	10.4	8.3
内視鏡実施患者数	118	60	56
癌患者総数(名)	4	4	2
癌患者の率(%)	1.3	1.9	1.2
癌患者のうち便潜血陽性数(名)	3	3	1
胃潰瘍患者数(名)	5	1	2
胃潰瘍患者の率(%)	1.7	0.5	1.2
胃潰瘍のうち便潜血陽性数(名)	4	1	1

Subject No. : H23-112

Title : Study for the treatment of diseases, and the EBM of public health⁷

Researchers : Takashi Aruga, Shinichi Hosokawa, Shoji Fukuda, Ritsuko Yamada, and Shotaro Hagiwara

Key word : Neonatal intensive care, anti-thrombotic therapy, new type of influenza, PET/CT

Abstract :

1. The study for the toxicity and the invasiveness of oxygen therapy in neonatal care

<Aim of the study> To clarify the alterations of blood super-oxide and appropriate oxygen concentration in the neonates, the concentration of super-oxide in the neonate was measured.

<Methods> Using automated super-oxide/free radical analyzer (FRAS4), the concentration of super-oxide in the neonate was measured.

<Target> Gestation period: more than 28 weeks. Birth weight: more than 1000g.

<Results> Anti-oxidative capacity was stable, however the oxidative stress was in a rising trend. The blood concentration of super-oxide was measured in 95 cases of neonates. Mean cord blood BAP was 2710.1 μ mol/L. Mean d-ROM was 123.9U.CARR、 Mean BAP within day 1 was 2974.3 μ mol/L /and the mean d-ROM was 122.9U.CARR. Mean BAP after 5 days was 2865.6 μ mol/L /and the mean d-ROM was 176.9U.CARR.

<Discussion> Anti-oxidative capacity was stable, however the oxidative stress was in a rising trend. According to the result, it is presumed that the oxygenation to the mother's body has little influence on cord blood and neonates. The ROM of the mother and neonates in FRAS4 was less than normal level, 200-300U.CARR. From this, it is suggested that the normal level of the normal neonates was lower than an adult value.

2. The study for the diagnosis of new type influenza

<Aim of the study > We investigated the clinical usage of the rapid diagnostic kit for new type H1N1 influenza "Quick chaser Flu H1N1" which was developed in NCGM.

<Results>

168 specimens were obtained during the epidemic season of influenza between January 7 and March 12, 2011. 163 of 168 samples were available for the analysis. The results using PCR revealed that AH1pdm 139, AH3 19, B 8, concomitant infection of AH3 and H1pdm 1.

The sensitivity and the specificity was 90.0% and 92.7% respectively.

Positive likelihood ratio was 80.0% and negative likelihood ratio was 96.6%. Nine of 19 cases with positive for AH3 by PCR, were false-positive for AH1pdm by QC Flu AH1pdm.

In the same manner, 178 and 62 specimens were obtained between January 16 and March 31, 2012, January 17 and March 15, 2013, respectively.

Figure: The quality assurance of QC Flu AH1pdm using the data of 2012 season.

PCR \ Rapid Assay	(+)	(-)	Total
AH1pdm	35	4	39
AH3	9	10	19
AH3/H1pdm	1	0	1
B	0	8	8
(-)	0	96	96
Total	45	118	163

<Discussion> There was no significant difference between new type and seasonal influenza in terms of the duration of febrile and the maximum temperature, and the clinical symptoms. In order to evaluate the usefulness of newly developed rapid diagnostic kit; QC Flu AH1pdm, several epidemic seasons of which are different pattern of influenza virus. We should recognize the diagnostic power and the limitation of the kit. Moreover, the clinicians are required to judge from not merely the result of the diagnostic kit, but clinical symptoms and epidemic pattern.

3. The development of irradiation plan using PET/CT

The plan for irradiation using PET/CT was developed. We examined the respiration synchronic graphic function. Using this function, even the small tumor which moves with respiration, was detected and evaluated precisely. In addition, the collaboration with nuclear radiologist contributed to improving the accuracy of the irradiation plan.

4. Prospective cohort study of anti-coagulation therapy

Aim: We assessed risk and benefit of anti-thrombus therapy in Japanese patients as prospective cohort study.

Results: Of 761 patients x year data was obtained. Average age was 70.4 year-old, rate of male was 67.9 %, rates of aspirin and warfarin user were 76.7 and 32.7 %, respectively.

Annual rate of ischemic complication, stroke, intestinal bleeding and cardiovascular death were 0.79, 0.26, 0.53 and 0.53 %, respectively. In addition, annual rate of cancer of gastro-intestinal tract and gastro-duodenal ulcer were 1.4 and 0.8%, respectively. The rate of aspirin induced ulcer was 0.65%.

Positive rate on fecal occult blood test in patients taking anti-thrombus therapy was higher than that in general people.

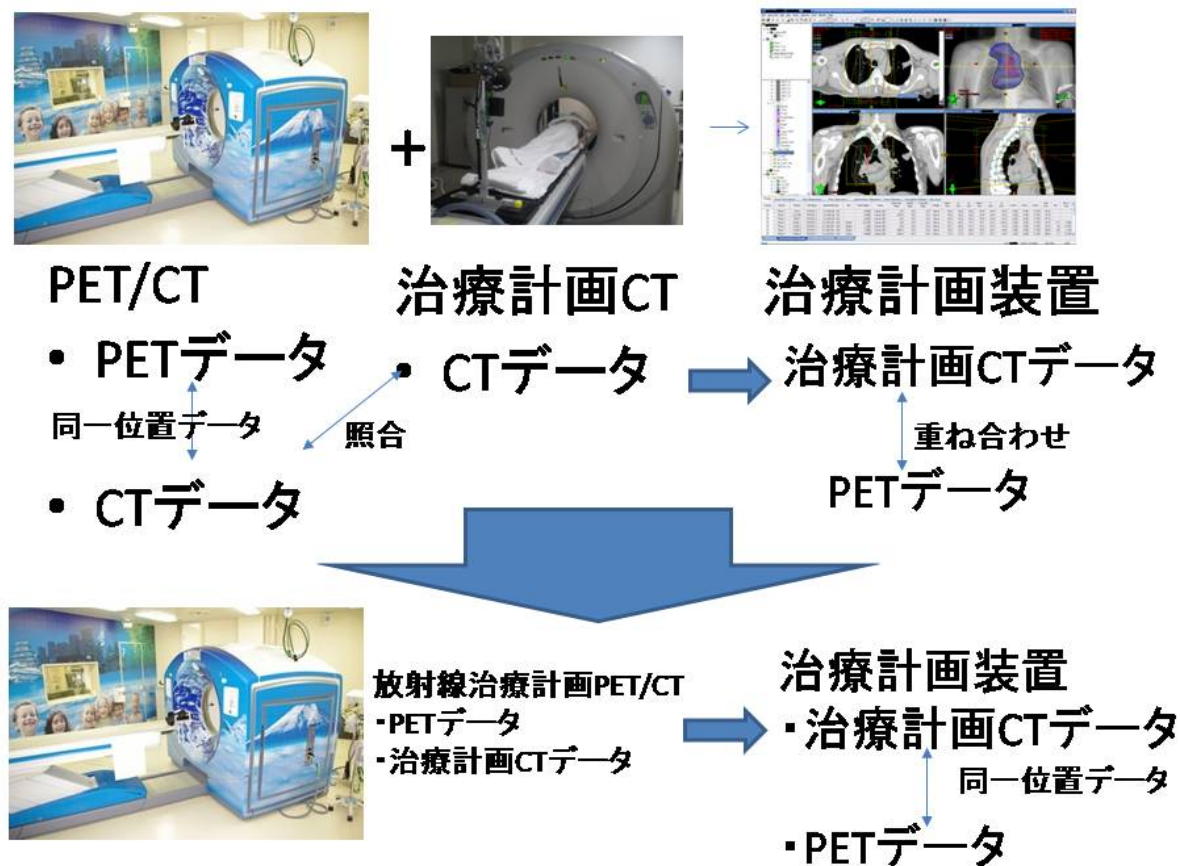
Table. Occult blood (OB) in stool and the results of gastro-fiber scope (GFS)

Researchers には、分担研究者を記載する。

	At the time of entry	1 year after the entry	2 year after the entry
Total number of patients	301	211	168
Positive for OB by chemical test	128	52	57
%	42.5	24.6	33.9
Positive for OB by Immune assay	51	22	14
%	16.9	10.4	8.3
GFS	118	60	56
Number of cancer patients	4	4	2
%	1.3	1.9	1.2
Positive for OB	3	3	1
Gastric ulcer	5	1	2
%	1.7	0.5	1.2
Positive for OB	4	1	1

Researchers には、分担研究者を記載する。

研究課題名 : 放射線治療計画PET/CTの開発にかかわる研究
 分担研究者名 : 放射線診療部放射線治療室(放射線治療科) 有賀隆



呼吸同期については、波形を視認することで、呼吸の安定性が増し、大半の患者で呼吸同期が可能とできるめどがでてきた。電子密度データ取得を終了し、現在データの整合性の確認中である。確認終了後、治療計画装置へのデータインストールを行うことで、ハードウェアとしては治療計画専用のPET/CTシミュレーターとしての稼働が可能となる。他核種併用により腫瘍本体と炎症の区別がよりの確に行えるため、治療計画PET/CTでもFDG以外のトレーサーを使用する意義が確認された。

研究課題名: 新生児医療における酸素使用の毒性およびその生体侵襲に関する研究
分担研究者: 小児科 NICU科長 細川真一

<目的> 活性酸素・フリーラジカル自動分析装置FRAS4(メディケアー)を用いて新生児の血中酸化度(活性酸素濃度)を測定、目的1)血中活性酸素の変化、目的2)新生児への適正な投与酸素濃度を明らかとする。

<対象> 院内出生、在胎期間28週以上、出生体重1000g以上の児。

<結果> 同意書を取得できた症例が127症例。うち、プロトコール通りに臍帯血、生後1日以内の児血、生後5日目の児血の検査が施行できた症例が95症例。集積された95症例の結果は、抗酸化力は大きな変化無く、酸化ストレス度は上昇傾向にあるという結果は同様であった。さらに、1)酸素投与不要であった新生児、2)蘇生時に酸素投与した新生児の2群に分けて比較検討した。

今回の結果からは、母体への酸素投与は臍帯血や児血への影響は少ないものと考えられた。FRAS4でのROM正常値(成人、単位:U.CARR)は200-300であり、今回の結果は母児いずれもその値を下回る値であった。⇒正常新生児の正常値は成人値と比べて低い?

蘇生時児酸素非投与群のROM値が高い結果となったが、これは二群の症例数の偏りによるものと考えられた。⇒今後、マッチングさせた2群比較、使用酸素濃度や時間、還元物質の影響、などを検討する。

研究課題名：抗血栓療法に関する前向きコホート研究
 分担研究者：心臓血管外科医長 福田尚司

- ＜目的＞アスピリンなどによる抗血栓療法は、虚血性疾患において確立された有効な治療法である。研究対象は、当院において抗血栓療法を受ける全ての日本人患者とする。目的は、抗血栓療法の、効果、合併症およびその予防法、合併症のため治療の中断を行った場合の虚血有害事象発生の頻度を、当院において、前向きに検討することにより、日本人の抗血栓療法に関するevidenceを明らかにすることを目的とする。
- ＜対象＞3年間の前向き観察にて抗血栓療法患者761患者×年のデータを収集した。
- ＜結果＞平均年齢70.4歳、男性比率67.9%、アスピリンおよびワーファリン内服患者比率76.7%、32.7%であった。年率虚血事象（脳梗塞、心筋梗塞、下肢壊死）発症率0.79%、年率脳出血発症率0.26%、加療を要する消化管出血年率発症率0.53%、年率心血管死発症率0.53%

便潜血の結果	エントリー時	1年後	2年後
総患者数	301	211	168
化学法陽性患者数(名)	128	52	57
化学法陽性率(%)	42.5	24.6	33.9
免疫法陽性患者数(名)	51	22	14
免疫法陽性率(%)	16.9	10.4	8.3
内視鏡実施患者数	118	60	56
癌患者総数(名)	4	4	2
癌患者の率(%)	1.3	1.9	1.2
癌患者のうち便潜血陽性数(名)	3	3	1
胃潰瘍患者数(名)	5	1	2
胃潰瘍患者の率(%)	1.7	0.5	1.2
胃潰瘍のうち便潜血陽性数(名)	4	1	1

研究課題名: 新型インフルエンザの診断に関する研究
分担研究者: 小児科 山田律子

<目的> 当センター研究所で開発された新型インフルエンザ(インフルエンザ(H1N1)2009)迅速診断キットである「クイックチェイサーFlu H1N1」の有用性を検討する。

<対象> 2011年1月7日から3月12日のインフルエンザ流行期に当院を受診したインフルエンザ様症状を呈した168症例

<結果>

PCR \ 迅速	(+)	(-)	合計
AH1pdm	35	4	39
AH3	9	10	19
AH3/H1pdm	1	0	1
B	0	8	8
(-)	0	96	96
合計	45	118	163

<考察>

新たに開発されたインフルエンザ迅速診断キットの有用性の正確な評価には、流行の型が異なる複数のシーズンでの検討が必要である。迅速診断キットは性能や限界についてよく理解した上で使用すべきであり、現場では臨床症状や流行状況なども含めた総合的な判断が求められ、状況に応じて確認検査を行う必要がある。

課題番号 : 23指112
 研究課題名 :
 主任研究者名 :
 分担研究課題名 : 抗血栓療法に関する前向きコホート研究
 分担研究者名 : 福田尚司

キーワード : 抗血栓療法、合併症、前向きコホート
 研究成果 :

【背景】アスピリンなどによる抗血栓療法は、虚血性疾患において確立された有効な治療法である。研究対象は、当院において抗血栓療法を受ける全ての日本人患者とする。目的は、抗血栓療法の、効果、合併症およびその予防法、合併症のため治療の中断を行った場合の虚血有害事象発生の頻度を、当院において、前向きに検討することにより、日本人の抗血栓療法に関する evidence を明らかにすることを目的とする。

【結果】3年間の前向き観察にて抗血栓療法患者 761 患者×年のデータを収集した。平均年齢 70.4 歳、男性比率 67.9%、アスピリンおよびワーファリン内服患者比率 76.7%、32.7%であった。

年率虚血事象（脳梗塞、心筋梗塞、下肢壊死）発症率は 0.79%、年率脳出血発症率は 0.26%、加療を要する消化管出血年率発症率は 0.53%、年率心血管死発症率は 0.53%であった。

年率便潜血陽性率は化学法および免疫法で 29.0%、10.6%であった。また、年率消化管癌および上部消化管潰瘍発症率は 1.4%、0.8%であった（表 1）。特にアスピリンによる上部消化管潰瘍発症率は 0.65%であった。

【考察】

日本人を対象に抗血栓療法に対する出血および虚血合併症を目的とした前向きコホート研究は今までにない。2006 年に発表された、世界中の動脈硬化性血栓症患者を対象にした大規模トライアルである Reach registry の結果と比べ、今研究での出血リスクは同等 (0.79 vs 0.73 %)、虚血リスクは大幅に減少 (0.79 vs 6.44 %) を認めた。また、年率心血管死+脳梗塞+急性心筋梗塞のリスクも減少 (1.32 vs 4.7 %) を認めた。抗血栓療法に対する反応性に人種差がある可能性が示唆された。また、継続的かつ日常的な医学的リスク管理の影響も考えられた。

東京都予防医学協会によると一般検診による便潜血免疫法陽性率は 5.9%である。今研究の結果では、抗血栓療法を行っている患者の陽性率は 10.6%と高率であった。便潜血検査は、抗血栓療法患者においても、消化管癌および上部消化管潰瘍の検出率は高く有用であると考えられた。

表 1 便潜血検査および内視鏡検査の結果

便潜血の結果	エントリー時	1年後	2年後
総患者数	301	211	168
化学法陽性患者数(名)	128	52	57
化学法陽性率(%)	42.5	24.6	33.9
免疫法陽性患者数(名)	51	22	14
免疫法陽性率(%)	16.9	10.4	8.3
内視鏡実施患者数	118	60	56
癌患者総数(名)	4	4	2
癌患者の率(%)	1.3	1.9	1.2
癌患者のうち便潜血陽性数(名)	3	3	1
胃潰瘍患者数(名)	5	1	2
胃潰瘍患者の率(%)	1.7	0.5	1.2
胃潰瘍のうち便潜血陽性数(名)	4	1	1

課題番号 : 23指112
研究課題名 : 新型インフルエンザの診断に関する研究
主任研究者名 : 萩原将太郎
分担研究者名 : 山田律子

キーワード : 新型インフルエンザ インフルエンザ AH1pdm 迅速診断

研究成果 :

研究目的 : 当センター研究所で開発された新型インフルエンザ (インフルエンザ A H1pdm) 迅速診断キットである「クイックチェイサーFlu AH1pdm」(以下「QC Flu AH1pdm」)の有用性を検討する。2009年12月の当科における検討では、PCR検査と「QC Flu AH1pdm」の結果とは相関よく、臨床的有用性が高いことが示唆されたが、このシーズンは新型インフルエンザのみの流行であった。従来の季節性インフルエンザと新型インフルエンザの混合流行期に上記各種検査と従来のインフルエンザ迅速検査 : 「クイックチェイサーFlu A,B」(以下「QC Flu A,B」)を行い、迅速診断キットの有用性を検討する。さらにいずれかの検査が陽性である場合には、以後の健康状態を観察することでインフルエンザのタイプによる臨床経過の相違を検討し、発症時に両者の鑑別を行うことの有用性の検討も行う。

方法 : インフルエンザ様疾患と考えられる人で、インフルエンザの診断が臨床上有意義と考えられる場合に、患者もしくは患者家族に本検査を行うことの同意を得たうえで検査する。迅速検査の有用性の判定に、PCR法を用いる。迅速診断でいずれかのインフルエンザと診断された人は、以後の症状の経過表を記入する。検査の施行と同時に以下の事項の検討も行う。

- I. 性、年齢、既往歴、合併症、体温、発症から検査までの時間、その後の症状の経過についてなど。
- II. 迅速検査とPCR法の一致、不一致の検討。

研究成果 :

I. 2010/11 シーズン : 2011年1月7日から3月12日のインフルエンザ流行期に168症例の検体を採取し、うち163人のデータ解析が可能であった。PCR法による診断結果は、AHpdm139人、AH319人、B8人、AH3とAH1pdmの混合感染が1人であった。「QC Flu AH1pdm」の性能は、感度90.0%、特異度92.7%、陽性反応的中率80.0%、陰性反応的中率96.6%であった。PCR法でAH3であった症例19人のうち9人が「QC Flu AH1pdm」で偽陽性であった。

2011年、AH1pdmのみの流行期における「QC Flu AH1pdm」の感度、特異度、陽性反応的中率、陰性反応的中率はそれぞれ73.0%、97.9%、96.7%、81.0%と報告された (Journal of Clinical Virology Multicenter prospective evaluation of a novel rapid immunochromatographic diagnostic kit specifically detecting influenza A H1N1 2009 virus, Shoji Kawachi et al)。この報告ではAH3の保管検体(14検体)での検討も行われたが、偽陽性は1検体もなかったとされている。しかし今回、AH3との混合流行期の検討でAH3症例19例中9例が偽陽性を示し、両亜型を良好に区別できるとは言い難い結果であった。本キットは2つの抗体を組み合わせ、AH1pdm抗原のみ検出するものであり、標識用モノクローナル抗体はAH3抗原にも反応を示す。そのため検体に高濃度のAH3抗原が含まれた場合、抗原が標識用抗体結合金コロイドと強く反応して凝集気味となり、その凝集物が判定ライン部に物理的に残る可能性がある。今回、臨床検体のウイルス量測定は行っていないが、実検体の一部には過去の報告で使用された保管検体より高濃度のウイルス量が含まれていたことがAH3症例にのみ偽陽性がみられた要因と考えられた。

発熱の持続期間や呼吸器症状などの臨床経過の検討ではAH3とAH1pdm症例の間で有意な差を認めなかった。「QC Flu AH1pdm」の発症からの時間別感度では、12時間未満83.3%、12~24時間以内

100%、24～48 時間以内 100%、48 時間以上 50.0%であり、従来のインフルエンザ迅速診断キット同様発症から 12 時間未満、48 時間以上での感度が低い傾向にあった。

2011/12 シーズン：2012 年 1 月 16 日から 3 月 31 日までに 178 症例の検体を採取し、うち 173 人のデータ解析が可能であった。173 人のうち PCR 法による診断結果は、AHpdm 0 人、AH3 59 人、B 47 人、AH3 と B の混合感染が 1 人であった。

2012/13 シーズン：2013 年 1 月 17 日から 3 月 15 日までに 62 症例の検体を採取し、全例のデータ解析が可能であった。62 人のうち PCR 法による診断結果は、AHpdm0 人、AH3 45 人、B 0 人であった。

2011/12 シーズンと 2012/13 シーズンでは AH1pdm の流行はなく、「QC Flu AH1pdm」の性能の評価はできなかった。

【「QC Flu AH1pdm」の性能】2010/11 シーズン

迅速 PCR	(+)	(-)	合計
AH1pdm	35	4	39
AH3	9	10	19
AH3/H1pdm	1	0	1
B	0	8	8
(-)	0	96	96
合計	45	118	163

まとめ：

新たに開発されたインフルエンザ迅速診断キットの有用性の正確な評価には、流行の型が異なる複数のシーズンでの検討が必要である。迅速診断キットは性能や限界についてよく理解した上で使用すべきであり、現場では臨床症状や流行状況なども含めた総合的な判断が求められ、状況に応じて確認検査を行う必要がある。

Ⅱ. 2011 年 3 月に、国立国際医療研究センター小児科におけるインフルエンザ診療の向上をはかるために『小児科診療マニュアル 英語版』を作成した。

Ⅲ. 論文、学会発表等

- ① 「Multicenter prospective evaluation of a novel rapid immunochromatographic diagnostic kit specifically detecting influenza A H1N1 2009 virus 」 Journal of clinical Virology51(2011)68-72
- ② 「小児科領域における新型インフルエンザの臨床」臨床免疫・アレルギー科 第 56 巻 第 4 号 403-407
- ③ 山田律子,久保田舞,大熊香織,大熊喜彰,田中瑞恵,瓜生英子,山中純子,森伸生,佐藤典子,赤平百絵,細川真一,松下竹次 当院におけるインフルエンザ迅速診断キットの性能に関する評価 第 117 回日本小児科学会, 名古屋, 4 月, 2014.

平成23年度 国際医療研究開発費:疾病研究分野

新生児医療における酸素使用の毒性 およびその生体侵襲に関する研究 —最終年事後報告—

国立国際医療研究センター
小児科 NICU科医長
細川真一

最終年度事後報告(1)

- 目的: 活性酸素・フリーラジカル自動分析装置FRAS4(メディケアー)を用いて新生児の血中酸化度(活性酸素濃度)を測定、目的1) 血中活性酸素の変化、目的2) 新生児への適正な投与酸素濃度を明らかとする。
- 対象: 院内出生、在胎期間28週以上、出生体重1000g以上の児。
- 結果: 同意書を取得できた症例が127症例。うち、プロトコール通りに臍帯血、生後1日以内の児血、生後5日目の児血の検査が施行できた症例が95症例。
- 集積された95症例の結果は、抗酸化力は大きな変化無く、酸化ストレス度は上昇傾向にあるという結果は同様であった。さらに、1) 酸素投与不要であった新生児、2) 蘇生時に酸素投与した新生児の2群に分けて比較検討した。

最終年度事後報告(2)

- 今回の結果からは、母体への酸素投与は臍帯血や児血への影響は少ないものと考えられた。
- FRAS4でのROM正常値（成人、単位:U.CARR）は200-300であり、今回の結果は母児いずれもその値を下回る値であった。
⇒正常新生児の正常値は成人値と比べて低い？
- 蘇生時児酸素非投与群のROM値が高い結果となったが、これは二群の症例数の偏りによるものと考えられた。
⇒今後、マッチングさせた2群比較、使用酸素濃度や時間、還元物質の影響、などを検討する。
- 本研究の結果は、11月の日本未熟児新生児学会(石川)、12月のHot Topics in Neonatology(米国)にて発表した。

課題番号 : (23指112)

研究課題名 : 放射線治療計画PET/CTの開発にかかわる研究

分担研究者名 : 放射線診療部放射線治療室(放射線治療科) 有賀隆

キーワード : PET/CT 放射線治療計画

研究目的 :

診断用PET/CTを使用して放射線治療計画に直接利用できるPET/CT治療計画システムを確立することを目的に研究を行った。装置としては現存するPET/CT装置、治療計画CT、治療計画装置を使用し、ハードウェアの開発ではなく運用システムを開発・確立することが主眼として開発研究を行った。

研究成果:

研究目標細目として下記を中心に検討した

- ①PET/CT自体の腫瘍同定能力の確保
- ②運用方法の確立、特に治療計画CTとPET/CTでのデータの重ね合わせに際しての微妙な位置ズレの対策
- ③呼吸同期によるPET/CTの腫瘍同定能力の向上、
- ④腫瘍の存在範囲の明瞭化

その結果、

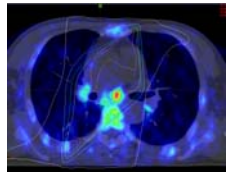
- ①輪郭抽出を従来放射線治療医がおこなっているのを、放射線治療専門医と核医学専門医とで行うことで正確性を高められること、通常 ^{18}F -FDGを使用しているが ^{11}C を用いたコリン、メチオニンなどの他核種トレーサーを用いて比較することで腫瘍部分の確認精度を高める
- ②複数のモダリティを使用することで位置誤差が拡大するため、PET/CTデータ自体で治療計画を行う手順を確立した。PET/CT装置のCT値-電子密度換算を行うための測定を行い、治療計画CTを用いずに現行のPET/CTのみのデータで放射線治療計画を実行可能とした
- ③呼吸同期については、波形を視認することで、呼吸の安定性が増し、大半の患者で呼吸同期が可能とできるめどがついてきた
- ④PET画像での腫瘍の存在範囲の明瞭化については十分な検討を行えなかった

結語

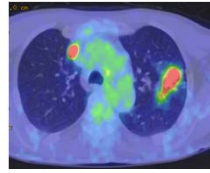
3年間の研究でPET/CT治療計画を行う運用システムを確立した。性能確立・向上を目的とした定性的な患者応用は行えたが、当初検討していた臨床例での定量的な評価を確立するまでに至らなかった。

PET-CT治療計画にかかわる問題と対策

PET画像による偽陽性・偽陰性とその対策

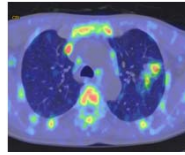


利点: 病変を的確に抽出



欠点: 病変ではないものを抽出してしまうことがある
(例) 左肺野の旧結核病変に集積

対策



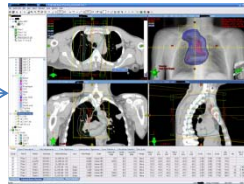
FDG以外の核種を使用して鑑別
例) ^{11}C -4DST

放射線治療医・核医学専門医ら複数の認定職種による判断

運用の簡素化と統合: 誤差の拡大を最小限とし、単一データで運用を可能とする



+



PET/CT

- CTデータ
- PETデータ

治療計画CT

CTデータ

治療計画装置

治療計画CTデータ

PETデータ

照合

転送

照合データの転送

転送

重ね合わせ

放射線治療計画PET/CT

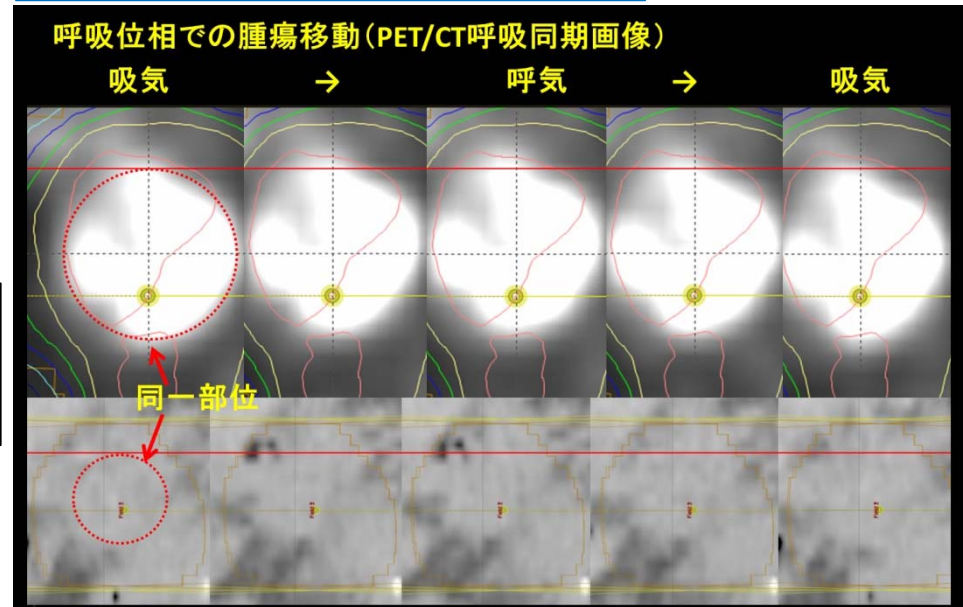
- CTデータ
- PETデータ

治療計画装置

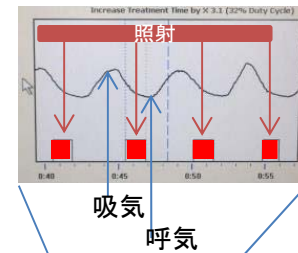
- 治療計画CTデータ
- 同一座標データ
- PETデータ

転送

呼吸同期PET/CTによる病変の正確な把握



呼吸同期撮影および呼吸の安定性の確保



-患者自身が呼吸波形を視認することで、呼吸の安定性を確保しやすくなる

研究発表及び特許取得報告について

課題番号：23 指 112

研究課題名：疾病の治療方法、保健医療のEBMに資する研究7

主任研究者名：萩原 将太郎

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
「Multicenter prospective evaluation of a novel rapid immunochromatographic diagnostic kit specifically detecting influenza A H1N1 2009 virus」 Journal of clinical Virology51(2011)68-72	R Yamada	Journal of Clinical Virology	51	2011
「小児科領域における新型インフルエンザの臨床」 第56巻 第4号403-407	R Yamada	臨床免疫・アレルギー科	56(4)	

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
当院におけるインフルエンザ迅速診断キットの性能に関する評価 第117回日本小児科学会, 名古屋, 4月, 2014.	山田律子, 久保田舞, 大熊香織, 大熊喜彰, 田中瑞恵, 瓜生英子, 山中純子, 森伸生, 佐藤典子, 赤平百絵, 細川真一, 松下竹次	日本小児科学会	名古屋	2014年4月
新生児医療における酸素使用の毒性およびその生体侵襲に関する研究	細川真一	日本未熟児新生児学会	石川	2013年11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
該当なし				

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
該当なし				

※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と。