

研究計画書

課題名：自己免疫性溶血性貧血患者の血中 ST2 と赤血球結合 IgG サブクラスの定量

研究責任者の所属・職・氏名：

地域医療学センター地域医療支援部門 学内教授 亀崎豊実

(1) 被験者の選定方針

当センターに自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) 疑いとして精査依頼のあった溶血性貧血患者を被験者とする。

(2) 目標症例数

平成 16 年 4 月から平成 17 年 3 月までの間に、当センターに自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) 疑いとして精査依頼のあった溶血性貧血患者 62 例 (34 施設:別紙 1 参照) と平成 17 年 4 月から解析を依頼される溶血性貧血患者を加えて、300 症例を目標とする。

(3) 臨床研究の意義、目的、方法及び期間

① 意義

AIHA における自己抗体産生機序として、Th2 細胞の関与が推定されているが、その実態は未だ明らかになっていない。Th2 活性化の指標として知られている ST2 の血漿中濃度と溶血性貧血における AIHA の臨床診断との間に相関が認められれば、免疫性溶血性貧血と非免疫性溶血性貧血の鑑別のための新たな検査法の開発ならびに AIHA の病因解明へと発展することが期待できる。また、AIHA 病勢と血漿 ST2 濃度との間に相関が認められれば、クームス陰性 AIHA 診断において従来の赤血球結合 IgG 量測定に加えて、新たな診断学的検査として使用することが可能となる。

また、赤血球結合 IgG サブクラスは特に IgG1 と IgG3 の比率が溶血の程度と関係していることが明らかになってきている。現在、我が国において赤血球結合 IgG を測定している施設は当センターしかなく、診断困難な溶血性貧血患者の精査を全国より依頼されている。赤血球結合 IgG サブクラス量をこれらの症例について明らかにすることができれば、診断・治療での有益な情報となる。さらに、AIHA における自己抗体産生機序や溶血機序の解明に向けた重要な基礎データが得られる。

② 目的

溶血性貧血の診断や病勢と患者血中の ST2 濃度および赤血球結合 IgG サブクラス量との相関を解析する。

③ 方法

精査依頼元の主治医により匿名化された被験者の血液 5 ml から血漿と赤血球を分離する。赤血球分画で、直接クームス試験ならびに赤血球結合 IgG 量測定を行う。直接クームス試験は、試験管法とカラム法の 2 方法によって判定する。赤血球結合 IgG 量については、本部門と共同研究機関の山口大学 (大学院医学系研究科保健学専攻 准教授 山城安啓) でそれぞれ測定を行う。山口大学へは血液 500 μ l と患者年齢と性別、診断名、採血時の血液検査結果の一部を提供する。

血漿と赤血球からの抗体解離液を「抗体検索依頼票(別紙2)」に振った通し番号と同じ番号を記入したチューブにそれぞれ分注して、自治医科大学地域医療学センター地域医療学部門において施設のできるフリーザーに-40℃で保存する。凍結保存血漿 50 μ l 中の ST2 濃度および解離液 50 μ l 中の IgG, IgG1, IgG3 濃度を ELISA 法により測定する。精査依頼のあった約一年後に主治医に対して、被験者の臨床診断と臨床経過に対するアンケート(別紙3)を行う。

④ 期間

本研究に対する倫理申請が承認されてから平成 32 年 3 月までを研究期間とする。

(4) 臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態、臨床研究終了後の対応

① 期待される利益

AIHA の診断と治療において有益な情報を主治医に対して提供することができることは、被験者の利益となると考える。

② 起こりうる危険

(a) 一般診療による危険

本研究における被験者は溶血性貧血患者として医療機関に通院している。診断目的の検査用の採血の一部を研究に利用するため、本研究のための追加の採血行為は行われぬ。このため、通常臨床の場で起こりうる以外の危険はないと考える。

(b) 研究自体に起因する危険

被験者に研究者からの直接的な対応は行わないため、研究自体に起因する危険はないと考える。

③ 必然的に伴う不快な状態

精査依頼のあった一年後に主治医に対して診断名と臨床経過のアンケートを行うが、被験者に対しては直接の追跡調査は行わない。このため被験者にとって不快な状態はないと考える。

④ 被験者に対する臨床研究終了後の対応

本研究の結果は、個別に主治医に対してフィードバックし、主治医の判断により診断・治療の参考とされる。被験者に研究者からの直接的な対応は行わない。検査終了後の検体は、研究責任者が個人を特定できない形で密閉容器に廃棄あるいは焼却処分する。

(5) 臨床研究に係る個人情報の保護の方法(被験者を特定できる場合の取扱いを含む。)

被験者の検体(血液)と臨床情報(依頼票、アンケート票)には、主治医が設定した通し番号を患者氏名の代わりに記入することにより、連結可能匿名化がなされる。匿名化対応表(患者からの同意書)は当該医療機関の主治医により提供終了後 3 年間は保存される。匿名化後の検体ならびに溶血関連の臨床情報を用いて本研究は実施する。検体ならびに、臨床研究承諾書、精査依頼票とアンケート票は地域医療学センター地域医療学部門の施設のできるフリーザーと保管庫

にそれぞれ保管する。検体等の管理責任者は地域医療学センター地域医療学部門学内教授 亀崎豊実とする。

- (6) 共同研究機関
北里大学
札幌医科大学
山口大学

- (7) 研究者等の所属、職名、氏名
地域医療学センター地域医療支援部門 学内教授 亀崎豊実
山口大学 大学院医学系研究科保健学専攻 准教授 山城安啓

- (8) インフォームド・コンセントのための手続

別紙 4 の説明文書を用いて、主治医が被験者に説明を行い、インフォームド・コンセントを文書(別紙 5 の同意書)で得る。この同意書は当該医療機関において提供終了後 3 年間は保存される。被験者から同意を文書で得たことを明記し、主治医および施設長(所属長)が署名した承諾書(別紙 6)を本研究の責任者は、依頼票とともに研究終了後 5 年間は保管する。

被験者のうち、病状等の理由により、代諾者が必要となる場合が予想される。この場合、家族等の代諾者の同席の下で、可能な限り本人への説明を行い、代諾者の署名による同意書を得る。未成年が被験者となる場合は、16 歳以上の未成年の場合、代諾者への説明と文書による同意に加えて、本人への説明と文書による同意も得、16 歳未満の場合には、代諾者への説明に加えて、本人の理解力に応じて本人に説明し、本人が理解能力に応じて了承したと代諾者が判断した上で代諾者の同意を得た後に試料の提供を受けることを基本的な考え方とする。

【被験者からインフォームド・コンセントを受けることが困難な症例】

平成 16 年 4 月から本研究の許可が下りるまでの被験者については口頭での同意および承諾のみで、同意書は得られていないが、以下の理由のため、本研究に加えたい。

AIHA は比較的まれな疾患であり、病態も症例により多様なため、上記期間に依頼された症例は非常に得難い被験者であると思われる。AIHA 病態解析・診断学的検査の目的に解析依頼を全国よりいただいた過去の症例においては、臨床的診断が既に確定しており、追加の調査等の被験者への負担は必要ない。被験者は採血時に AIHA に関する検査を受けることを主治医より説明を受けている。個人情報通院している医療機関において匿名化されている。また、検体のほとんどは各地域の大型医療機関より送られており、溶血性貧血の改善後は患者は住所近くの医療機関に紹介され、外来通院している。このため、過去の被験者を追跡し、主治医を通して同意書を得ることはほぼ不可能と思われる。以上の理由により、過去に依頼送付された匿名化済みの検体と臨床情報を用いた臨床研究を行うための文書による同意は得ないで被験者としてほしい。

- (9) インフォームド・コンセントを受けるための説明事項及び同意文書
別紙 4, 5 のとおり。

(10) 臨床研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

① 資金源

主に講座費から支出する。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班(主任研究者 黒川峰夫)より研究費の一部を得ている。

直接クームス試験ならびに赤血球結合 IgG 量測定に係る費用の一部は精査依頼者の負担とする。

② 起こりうる利害の衝突はない。

③ 研究者等の関連組織と関わりは特にない。

(11) 臨床研究に伴う補償の有無 (臨床研究に伴う補償がある場合にあっては、補償の内容を含む。)

被験者に研究者からの直接的な対応は行わないため、研究自体に起因する危険はないと考えられることから、研究に伴う補償は生じないと考える。

別紙 1

平成 16 年度：精査依頼を受けた施設と症例数

| | | |
|-------------|----------|-----------|
| 自治医科大学 | 血液内科 5 例 | 循環器内科 1 例 |
| ****病院 | 1 例 | |
| **赤十字病院 | 2 例 | |
| **大学医学部附属病院 | 1 例 | |
| **市立医療センター | 1 例 | |
| **記念病院 | 1 例 | |
| **大学医学部 | 1 例 | |
| ***大学病院 | 4 例 | |
| **大学医学部附属病院 | 1 例 | |
| ***中央病院 | 1 例 | |
| ****医療センター | 1 例 | |
| ****医療センター | 1 例 | |
| *****中央病院 | 1 例 | |
| *****病院 | 1 例 | |
| **医科大学病院 | 4 例 | |
| ***大学 | 1 例 | |
| *****病院 | 7 例 | |
| 市立**病院 | 2 例 | |
| ***病院 | 1 例 | |
| **病院 | 1 例 | |
| **大学 | 1 例 | |
| ****大学病院 | 2 例 | |
| *****病院 | 2 例 | |
| *****病院 | 2 例 | |
| ***医科大学 | 2 例 | |
| *****大学 | 1 例 | |
| *****病院 | 1 例 | |
| **赤十字病院 | 3 例 | |
| *****病院 | 4 例 | |
| ***病院 | 1 例 | |
| **大学医学部附属病院 | 1 例 | |
| **市立病院 | 1 例 | |
| **市立病院 | 1 例 | |
| **大学医学部附属病院 | 1 例 | |
| | 計 62 例 | |

別紙 2

赤血球結合免疫グロブリンの定量依頼票

(Coombs 陽性 AIHA 例では特異的抗 IgM・IgA Coombs 試験のみの依頼も可能)

貴施設名 (診療科)

住所 〒

担当医師名

先生

電話番号

e-mail address

依頼日 年 月 日

症例 (名前ではなく、貴施設で設定した(特定可能な)ID を記入してください)

(歳) 男・女

臨床診断

基礎/随伴疾患

発症時期 年 月 日 (頃)

送付検体の採取時期

初発・再発 治療(前・中・後) 溶血(無・弱・中・大) 4週以内の輸血(無・有)

臨床所見

1. 主な自覚症状

2. 主な身体所見

肝 横指 脾 横指 リンパ節腫大 (+・-)

3. 一般検査所見 (年 月 日) : 検体送付時

Hb g/dl RBC 万/ μ l Ht % WBC / μ l Plt 万/ μ l

Reti % 網赤血球数 万/ μ l MCV fl

形態所見 : 総蛋白 g/dl

IgG mg/dl 総 bil mg/dl 直接 bil mg/dl

GOT U/l GPT U/l LDH U/l ハプトグロビン mg/dl

4. Coombs 試験 : 直接法 (), 間接法 ()

5. 直接 Coombs 試験陽性時の特異的 Coombs 試験結果

1) IgG のみ 2) IgG+補体 3) 補体のみ 4) 広スペクトルのみ 5) その他

6. 寒冷凝集素価 倍

7. その他、臨床経過、検査結果およびコメント (特に送付検体の採取時期の
治療 : ステロイド投与や輸血の有無と実施日について)

自治医科大学地域医療学センター地域医療学部門(平成 23 年 11 月)

別紙3(アンケート)

溶血性貧血症例の経過等に関する調査票

貴施設名・診療科

住 所 〒

記入医師名(ご担当医)

e-mail

記入年月日 年 月 日

患者(貴施設で設定した通し番号)

殿

歳

性別

男・女

AIHA と診断されましたか? 1. Yes 2. No

1. AIHA と診断された場合(疑いも含む)

診断名

診断年月日

年

月

日

診断された根拠

基礎・随伴疾患

治療内容

効果 a. 著効 b. 有効 c. やや有効 d. 無効 e. 不明

転帰 a. 生存 b. 死亡(年 月 日、死因) c. 不明

直接クームス試験

a. 陰性 b. 陽性 c. 陽性化(年 月 日) d. 陰性化(年 月 日)

病像の移行

a. 移行を認めた 移行時期(年 月 日)、移行疾患()

b. 移行を認めない

送付検体の採取時期

a. 初発時 b. 活動期(治療前) c. 治療中 d. 安定期(溶血症状なし) e. 再発期

2. AIHA と診断されなかった場合

診断名

診断年月日

年

月

日

基礎・随伴疾患

治療内容

効果 a. 著効 b. 有効 c. やや有効 d. 無効 e. 不明

転帰 a. 生存 b. 死亡(年 月 日、死因) c. 不明

直接クームス試験

a. 陰性 b. 陽性 c. 陰性から陽性に転じた(年 月 日)

d. 陽性から陰性に転じた(年 月 日)

3. 特記すべき検査所見や本例についてのコメントがございましたらご記入ください。

ご記入いただき、ありがとうございました。

自治医科大学地域医療学センター地域医療学部門 亀崎まで、

Fax (0285-44-0628)でお送りください。よろしくお願いたします。

別紙 4

臨床研究（研究題目自己免疫性溶血性貧血患者の血中 ST2 と赤血球結合 IgG サブクラスの定量）への協力のお願いと説明文書

- ① 臨床研究への参加は任意です。
- ② 臨床研究への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けません。
- ③ あなた又は代諾者は、あなたが与えたインフォームド・コンセントについて、いつでも不利益を受けることなく撤回することができます。
- ④ あなたが選ばれた理由

この研究では、自己免疫性溶血性貧血の診断・治療に関わる検査項目について調べます。自己免疫性溶血性貧血の可能性のある方に研究への協力をお願いします。

- ⑤ 臨床研究の意義、目的、方法及び期間

（意義・目的）自己免疫性溶血性貧血は、自己の赤血球に反応する自己抗体によって、赤血球が破壊（溶血）されることにより生じる貧血です。自己抗体がなぜ産生されるかは未だ明らかになっていません。今回の研究では、自己抗体産生に関係している可能性のある Th2 リンパ球の働きを調べるため、Th2 リンパ球が産生している ST2 タンパク質の血液中の濃度と溶血性貧血の臨床診断との関係を調査します。また、自己抗体の種類（抗体サブクラス）と赤血球の壊れやすさの関係にも差があるかどうかを調査します。これらの研究の結果により、溶血性貧血の診断・治療に有益な新たな検査法の開発が期待されます。また、自己免疫性溶血性貧血の原因解明へと発展することも期待できます。

（方法）通常の血液検査の採血の時に、約 5ml の血液を採取します。血液は主治医により自治医科大学地域医療学センターに送られます。自治医科大学と山口大学でそれぞれ赤血球結合 IgG 量の測定を行います。血漿と赤血球からの抗体解離液を作成し、それぞれ ST2 濃度および IgG, IgG1, IgG3 濃度を測定します。約一年後に主治医に対して、臨床的診断と臨床経過に対するアンケートを行います。

（期間）本研究に対する倫理申請が承認されてから平成 32 年 3 月までを研究期間とします。

- ⑥ 研究者等の氏名及び職名

地域医療学センター地域医療支援部門 教授 亀崎豊実

山口大学 大学院医学系研究科保健学専攻 准教授 山城安啓

- ⑦ 予想される臨床研究の結果、臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態、臨床研究終了後の対応

（期待される利益）

溶血性貧血の診断・治療に有益な新たな検査法の開発や自己免疫性溶血性貧血の原因解明へと発展することが期待できます。

赤血球に結合している抗体 IgG サブクラスは特に IgG1 と IgG3 の比率が溶血の程度と関係していることが明らかになってきています。診断困難な溶血性貧血の精査のために、自己抗体の IgG1 と IgG3 の比率が明らかになれば、診断・治療での有益な情報となります。個々の被験者の解析結果は、主治医に対してフィードバックし、主治医の判断により診断・治療の参考とされます。

(起こりうる危険)

本研究用の血液は、診断目的に行われる検査用の採血の一部を利用するため、通常病院で起こりうる以外の危険はありません。

(臨床研究終了後の対応)

あなたに研究者からの直接的な対応は行いません。検査終了後の検体は、研究責任者が個人を特定できない形で密閉容器に廃棄あるいは焼却処分します。

⑧ あなた及び代諾者の希望により、他の被験者の個人情報への保護や臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、臨床研究計画及び臨床研究の方法について資料を入手又は閲覧することができます。

⑨ 個人情報の取り扱い

あなたの検体(血液)と臨床情報(精査依頼票、アンケート票)には、主治医が設定した通し番号を患者氏名の代わりに記入することにより、連結可能匿名化され、誰の血液・臨床情報か主治医にしか分からなくなります。匿名化対応表(同意書)は当該医療機関の主治医により3年間は保存されます。このため、研究者には個人情報は伝わりません。また、研究者および主治医以外に臨床研究の結果を提供することはありません。一年後に主治医に対して診断名と臨床経過のアンケートを行いますが、研究者には患者さんの氏名は分からないため、プライバシーに関わる情報が研究者に漏れる心配はありません。

⑩ 臨床研究の成果により特許権等が生み出される可能性があり、特許権等が生み出された場合は自治医科大学に帰属します。

⑪ 個人を特定できないようにした上で、臨床研究の成果が雑誌等に公表される可能性があります。

⑫ 臨床研究に係る資金は、主に講座費から支出します。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班(主任研究者 黒川峰夫)より研究費の一部を得ています。直接クームス試験ならびに赤血球結合 IgG 量測定に係る費用の一部は精査依頼者に負担頂きます。

⑬ 臨床研究に伴う補償はありません。

⑭ 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報

研究に関するお問い合わせは、下記の研究責任者までご連絡ください。苦情がある場合は、自治医科大学研究支援課(電話 0285-58-8933)で受け付けます。

研究責任者:自治医科大学地域医療学センター(0285-58-7394)教授 亀崎豊実

研究同意書

(被験者の受診医療機関施設長) 殿

私は、「自己免疫性溶血性貧血患者の血中 ST2 と赤血球結合 IgG サブクラスの定量」研究について、主治医（説明者氏名）から、説明文書を用いて次の事項について説明を受けました。

(説明を受け理解した項目の□の中にご自分でチェックの印をつけてください。)

- 研究の目的
- 研究の内容と方法
- 研究の対象者として選ばれた理由
- 研究への参加は任意参加であること
- 研究への参加に同意しなくても不利益を受けないこと
- 同意後でも不利益を受けることなくいつでも同意を撤回できること
- 期待される利益と起こりうる危険のこと
- 臨床研究後の対応について
- 臨床研究計画について希望により詳細な資料を見ることができること
- 個人情報の取り扱い方法について
- 臨床研究の成果の公表について
- 臨床研究に係る資金について
- 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先について

以上の説明を十分に理解したので、被験者として研究に参加することに同意致します。

年 月 日

住所

氏名

(氏名は自署、または記名・押印)

代諾者住所

代諾者氏名

(氏名は自署、または記名・押印)

臨床研究承諾書

自治医科大学 学長 永井良三 殿

当施設は、臨床研究「自己免疫性溶血性貧血患者の血中 ST2 と赤血球結合 IgG サブクラスの定量」に参加・協力し、主治医より説明文書を用いた説明を溶血性貧血患者に対して行い、文書による研究参加の同意を得た後、当該患者の血液および臨床データを連結可能匿名化の後、自治医科大学地域医療学センターへ送り、解析・研究に使用されることを承諾します。

年 月 日

施設名

主治医

(氏名は自署、または記名・押印)

施設長

(氏名は自署、または記名・押印)