

**研究課題名**  
**「日本病理剖検輯報に基づく全身性アミロイドーシス各病  
型頻度の疫学調査」**  
**研究計画書**

研究責任者  
福井大学医学部  
病因病態医学講座分子病理学分野  
内木 宏延

研究事務局:福井大学医学部病因病態医学講座分子病理学分野  
〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3  
電話:0776-61-3111(内線 2237)  
FAX:0776-61-8123  
E-mail: amyloid@med.u-fukui.ac.jp

2021年4月8日 研究計画書 Ver.1.0

## 1 はじめに

本研究にかかわるすべての研究者は「ヘルシンキ宣言(2013年フォルタレザ改訂)」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(2014年12月22日 文部科学省・厚生労働省)」を遵守して実施する。

## 2 研究の背景

アミロイドーシスとは、通常は可溶性である蛋白質が、様々な原因によりアミロイドと呼ばれる線維状の物質に変性し、細胞外に沈着する難治性疾患群である。様々な蛋白質が前駆物質となり異なる病型が発症することが明らかにされ、現在までに36種類がアミロイド前駆蛋白質として同定されている。前駆蛋白質の違いなどによりアミロイドーシスの各病型に分類されるが、全身の諸臓器にアミロイドーシスを生じる全身性アミロイドーシスと、限局した1臓器にのみアミロイドーシスを生じる限局性アミロイドーシスに大別される。本疾患群に対する根治療法は、アミロイドーシスの各病型により異なるため、アミロイドの原因蛋白質を同定し、どの病型であるか確定することが临床上極めて重要である。

## 3 研究の目的/意義

本研究では、厚労省アミロイドーシスに関する調査研究班の構築した研究基盤、すなわちアミロイドーシスの総合的診断体制を活用し、日本における全身性アミロイドーシスの正確な病型の割合を明らかにする。

全国の病理施設で1年間に行われた剖検症例の診断をまとめた日本病理剖検輯報(日本病理学会編)を用いて、国内で1年間にアミロイドーシスと報告された症例を抽出することが可能である。

これまで我々は、日本病理剖検輯報第55輯のデータから1年間に報告された全身性アミロイドーシス剖検例249例を抽出、アンケート調査も含め解析したが、実に38%の症例で病型を確定出来なかった(植田, 内木ら *病理と臨床* 34(5):460-5, 2016)。この調査を通じ、アミロイドーシスの病型診断が適切に実施されていない症例が多く存在する実態が明らかになった。

本研究では、日本病理剖検輯報(60輯および61輯)における2017年1月1日~2018年12月31日までのアミロイドーシスと報告された症例に関して、剖検施設にアンケート調査を実施すると共に、アミロイドーシスに関する調査研究班の病型診断コンサルテーションシステムを活用し、パネル染色を施行することで各病型を正確に決定する。パネル染色により病型を確定できなかった症例は、熊本大学大学院生命科学研究部(共同研究機関)に送り、アミロイド前駆蛋白質の質量分析 LMD/LC-MS/MS による同定を行う。これらの結果から、日本の剖検例におけるアミロイドーシス各病型の疫学調査を行うことを目的としている。

## 4 研究の方法

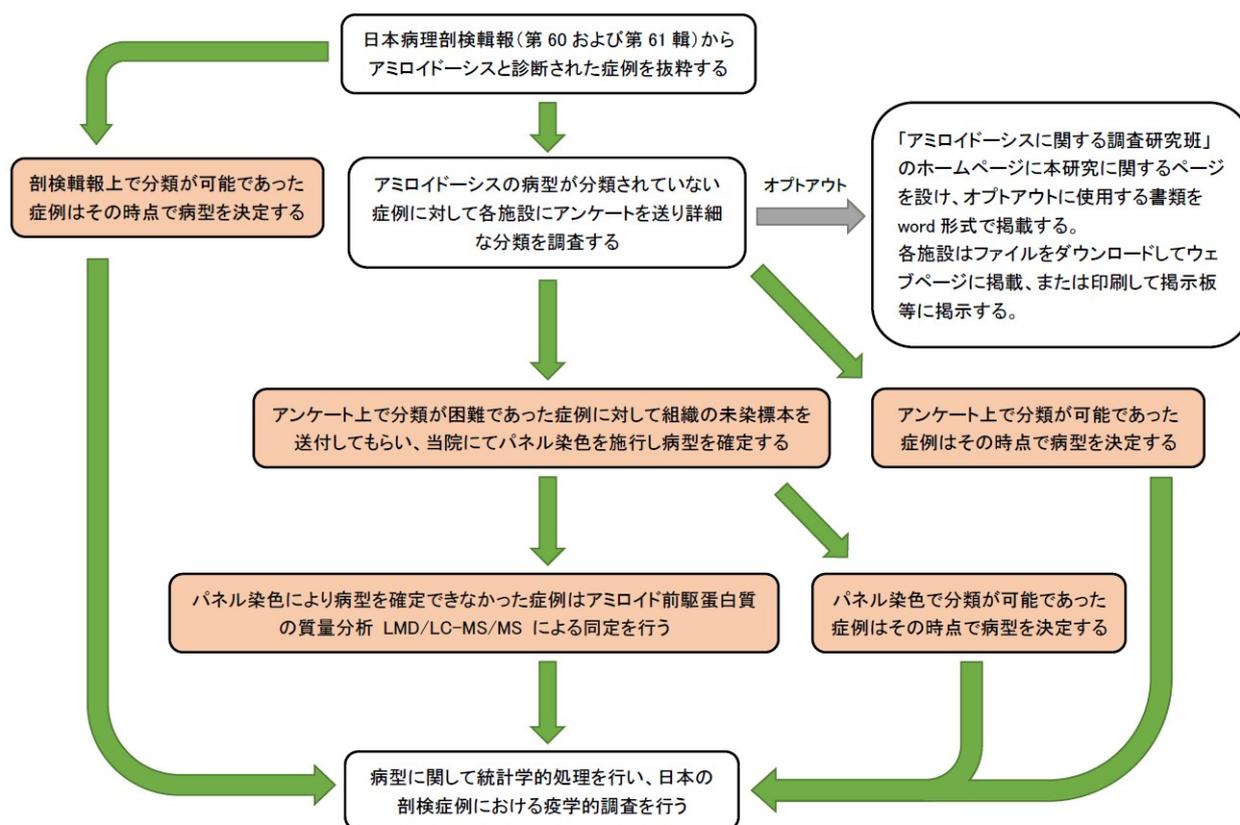
### 4.1 研究デザイン

侵襲の有無: 侵襲なし

介入の有無: 介入なし

研究の種類: 後ろ向き観察研究

## 4.2 研究の概要



本研究では、厚労省アミロイドーシスに関する調査研究班(研究代表者:内木宏延)が中心となり、アミロイドーシスの総合的診断体制を活用し、日本における全身性アミロイドーシスの正確な病型頻度を明らかにする。

日本病理剖検輯報第60輯(2019年刊行)~第61輯(2020年刊行)を対象とする。

輯報に添付されたCD-ROM中のpdf版をエクセル化し、キーワード検索によりアミロイドーシス症例を抽出する。

病型に関する情報が不確実な症例は、登録施設に簡潔なアンケート調査を実施し、病型を確定する。

アンケート調査によっても病型を確定できない場合、適切な記録を残したうえで、登録施設より未染標本を送付していただき、アミロイドーシスに関する調査研究班の病型診断コンサルテーションシステムによるパネル染色を施行し、病型を確定する。パネル染色により病型を確定できなかった症例は、熊本大学大学院生命科学研究部(共同研究機関)に送り、アミロイド前駆蛋白質の質量分析 LMD/LC-MS/MS による同定を行う。

本研究ではオプトアウト方式を採用し、アミロイドーシスに関する調査研究班のホームページに本研究に関するページを設け、オプトアウトに使用する書類をword形式で掲載する。各施設にはファイルをダウンロードしていただき、各施設のウェブページに掲載、または印刷して各施設内の掲示板に掲示する。

得られたデータを基に、全身性アミロイドーシス各病型の日本における精確な発症頻度等を明らかにし、論文での発表を通して、日本における全身性アミロイドーシスの疫学的な実態を明らかにする。

## 4.3 試験薬(研究用薬)/医療機器/治療法/術式の概要

本研究は既存試料・情報を用いた研究のため該当せず

## 4.4 研究対象者および選択・除外基準

### 【選択基準】

以下の基準をすべて満たす患者を対象とする。

①2017年1月1日から2018年12月31日までの期間に剖検され、剖検輯報第60輯、第61輯に「ア

ミロイドーシス」の診断名が記載されている患者

②年齢: 不問

③性別: 不問

【除外基準】

以下に該当する患者は、対象として除外する。

①遺族が本研究への患者登録拒否を申し出た患者

#### 4.5 登録・割付

本研究は既存試料・情報を用いた研究のため該当せず

#### 4.6 研究実施期間

・2021年4月8日～2024年3月31日

#### 4.7 スケジュール

本研究は既存試料・情報を用いた研究のため該当せず

#### 4.8 観察・検査項目

- ・患者年齢、性
- ・臨床診断
- ・病理解剖診断
- ・主な治療

【以上の項目は全て剖検輯報に公開されている】

・アミロイド蛋白質の種類(AL $\kappa$  AL $\lambda$  ATTRwt, ATTRv, AA, A $\beta$ M など)

#### 4.9 併用禁止薬／併用禁止療法

本研究は既存試料・情報を用いた研究のため該当せず

#### 4.10 併用制限薬／併用制限療法

本研究は既存試料・情報を用いた研究のため該当せず

#### 4.11 減量および休薬のついての規定

本研究は既存試料・情報を用いた研究のため該当せず

#### 4.12 研究終了後の対応

本研究は既存試料・情報を用いた研究のため該当せず

### 5 研究の中止基準

#### 5.1 研究対象者ごとの中止基準

研究責任者および研究分担者は、研究対象者から研究不参加の申し出があった場合に、当該対象者における研究を中止する。その際には必要に応じて研究対象者へ説明する。

#### 5.2 研究全体の中止基準

下記に該当した場合は研究全体を中止する。

- 1) 本学の倫理審査委員会が研究を継続すべきでないと判断した場合
- 2) 研究の倫理的妥当性や科学的妥当性を損なう事実や情報が得られた場合
- 3) 研究の実施の適正性や結果の信頼性を損なう情報や事実が得られた場合

### 6 評価項目(エンドポイント)

### 6.1 主要評価項目 (Primary endpoint)

剖検輯報から抽出した全身性アミロイドーシス症例の病型 (AL $\kappa$ , AL $\lambda$ , ATTRwt, ATTRv, AA, A $\beta$ 2M など)

### 6.2 副次的評価項目 (Secondary endpoint)

なし。

### 6.3 安全性評価項目

本研究は既存試料・情報を用いた研究のため該当せず

## 7 目標症例数

【目標症例数】

目標症例数: 500 例

【設定根拠】

日本病理剖検輯報 (60 輯) によれば、2017 年 1 月 1 日～2017 年 12 月 31 日において、アミロイドーシスと診断された症例は 306 例 (内、全身性アミロイドーシスは 248 例) であった。

## 8 統計解析方法

記述統計によって実態を明らかにする。

## 9 研究資金および利益相反

### 9.1 研究資金

本研究は厚生労働科学研究費補助金 (20FC1022) を利用して実施する。

### 9.2 利益相反

本研究は、特定の企業や団体から研究資金や給与・謝金など、特別な便宜を受けていないことを福井大学臨床研究利益相反審査委員会に全て報告し、利益相反状態でないと判定されている。研究を公正に遂行し、研究対象者に不利益になることや、研究結果を歪曲することはしない。

## 10 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

【研究責任者】

福井大学医学部病因病態医学講座分子病理学分野  
教授 内木 宏延

【研究分担者】

福井大学医学部病因病態医学講座分子病理学分野  
山口 愛奈

【統計解析担当者】

該当せず。

【研究事務局 (連絡・問い合わせ先)】

〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3

福井大学医学部病因病態医学講座分子病理学分野  
岡田 ひろみ

電話: 0776-61-3111 (内線 2237)

FAX: 0776-61-8123

E-mail: amyloid@med.u-fukui.ac.jp

【共同研究機関】

熊本大学大学院生命科学研究部

教授 植田 光晴

【研究協力機関】

なし。

【苦情相談窓口】

〒910-1193

福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3

福井大学医学部附属病院医学研究支援センター

電話:0776-61-8529

受付時間:平日 8:30~17:15(年末年始、祝・祭日除く)

\*\*\*\*\*

## 11 インフォームド・コンセント

### 11.1 同意取得の方法

本研究では、研究についての情報を研究対象者に公開し、研究が実施されることについて、研究対象者が拒否できる機会を保障する。

### 11.2 同意撤回時の対応

研究者等は研究対象者(代諾者又は代諾者等を含む)からの研究参加の試料及び情報等の利用拒否の申し出があった場合はその旨を診療録に記載し、研究対象者の患者情報や試料等は対応表を有する場合速やかに廃棄又は削除する。なお、研究結果の公表後は、削除しない。

### 11.3 オプトアウト

本研究は、新たに試料・情報を取得することではなく、既存情報のみを用いて実施する研究であるため、研究対象者から文書または口頭による同意は得ない。研究についての情報を研究対象者に公開(医学研究支援センターホームページへの掲載)し、研究が実施されることについて、研究対象者が拒否できる機会を保障する。なお、公開する情報は、以下の内容を含むものとする。

- ・研究の概要
- ・研究機関の名称及び研究責任者の氏名
- ・実施計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨(他の研究対象者等の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られる旨を含む。)並びにその入手・閲覧の方法
- ・研究対象者等の個人情報の開示に係る手続
- ・研究対象者等の個人情報について、その利用目的の通知を求められた場合には、研究対象者等に対し、遅滞なく通知されること
- ・研究対象者等の個人情報について、開示(保有する個人情報にその研究対象者が識別されるものが存在しない場合に、その旨を通知することを含む。)を求められた場合には、研究対象者等に対し、遅滞なく、該当する個人情報が開示されること
- ・研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応に関する情報

## 12 予想される利益および不利益(副作用)

### 12.1 予想される利益

本研究は既存試料・情報を用いた研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。

### 12.2 予想される不利益及びそれらを最小化する対策

本研究は既存の試料・情報を用いた研究であり、本研究の対象者となることによる負担やリスクは生じないと考えられる。

### 12.3 予測される副作用/合併症

本研究は既存試料・情報を用いた研究のため該当せず

## 13 研究機関の長への報告内容及び方法

研究責任者は、以下の項目に該当する場合には、文書により医学系部門長に報告する。

- ① 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合
- ② 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- ③ プロトコールの変更を行う場合
- ④ 終了若しくは中止する場合
- ⑤ 研究責任者あるいは分担者の変更を行う場合
- ⑥ 研究の進捗状況
- ⑦ その他

## 14 有害事象発生時の取扱い

本研究は既存試料・情報を用いる研究のため、有害事象の発生はない。

### 14.1 有害事象発生時の対応

本研究は既存試料・情報を用いる研究のため、有害事象の発生はない。

### 14.2 重篤な有害事象の定義

本研究は既存試料・情報を用いる研究のため、有害事象の発生はない。

### 14.3 重篤な有害事象時の対応

本研究は既存試料・情報を用いる研究のため、有害事象の発生はない。

### 14.4 重篤な有害事象時の医学系部門長等の対応

本研究は既存試料・情報を用いる研究のため、有害事象の発生はない。

## 15 研究対象者の健康被害への対応と補償

本研究は既存試料・情報を用いた研究のため該当せず

## 16 個人情報、試料及び情報等の取扱い

### 16.1 個人情報の保護

本研究に関わる関係者は、研究対象者の個人情報保護について、個人情報の保護に関する法律、医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン（個人情報保護委員会 厚生労働省 平成 29 年 4 月 14 日）、国立大学法人福井大学の保有する個人情報の保護に関する規程、福井大学医学部附属病院の患者様の個人情報に関するプライバシーポリシーを遵守して、以下に従い個人情報およびプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らさない。関係者がその職を退いた後も同様とする。

- ① 本研究に関与する者はすべて、同意文書、症例報告書、原資料等の取り扱い及び研究結果の公表に際し、研究対象者の人権及びプライバシーの保護について十分配慮する。
- ② 個々の研究対象者の識別・特定は研究対象者識別コードを用い、対応表を作成、管理する。
- ③ 研究対象者の身元を明らかにする可能性のある記録の取り扱いについては、研究対象者の秘密

保全に配慮する。

## 16.2 試料及び情報等の保管方法、保管期間、保管場所

研究代表者、研究責任者又は研究分担者は、本研究の実施に係る記録(文書及び電子記録)を、本研究結果の最終の公表について報告された日から10年間、漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう施錠可能な場所(分子病理図書集会室)で必要な管理を行い適切に保管する。

## 16.3 保管期間終了後の廃棄方法

保管期間終了後に紙媒体に関してはシュレッダーで裁断し破棄する。其他媒体に関しては匿名化の上適切な方法で破棄する。

## 16.4 試料及び情報等の他施設への提供方法

本研究では他施設への試料及び情報等の提供は行わない。

## 16.5 試料及び情報等の将来利用について

本研究において採取した試料、得られた試料及び情報等は実施計画書に従って適切に保管後廃棄し、将来別の研究に利用しない。

## 17 研究計画書等の変更

本研究の研究計画書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ福井大学医学系研究倫理審査委員会の承認を必要とする。倫理審査委員会の承認を得るまでは、研究計画を変更しての研究実施及び、変更された内容の説明は行わない。

## 18 研究対象者の費用負担等

本研究は既存試料・情報を用いた研究であり、研究対象者に新たな費用負担は生じない。

## 19 研究計画の登録と研究結果の公表

### 19.1 研究計画の登録

本研究は既存試料・情報を用いた研究であり、公開データベースに登録しない。

### 19.2 研究結果の公表

研究責任者は研究が終了した場合は、遅延なく、研究対象者及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で当該研究の結果を公表する。公表の際には研究対象者の秘密を保全する。当該研究の研究結果は論文や学会発表等にて公表する。

### 19.3 研究対象者に対する開示

研究機関の長は研究対象者またはその代諾者より研究対象者等に係る個人情報についての開示を求められた場合は速やかに対応する。

### 19.4 研究対象者に関連して重要な知見が得られる可能性がある場合の取扱い

本研究は既存試料・情報を用いた研究であり、研究対象者およびその家族の生命に重大な影響を与える偶発的所見が発見されることはない。

## 20 研究成果の帰属

本研究で知的所有権が発生した場合、原則として、その権利は国立大学法人福井大学に帰属し、研究対象者には帰属しない。

## **21 モニタリング・監査**

### **21.1 モニタリング**

本研究は既存試料・情報を用いた研究のため該当せず

### **21.2 監査**

本研究は既存試料・情報を用いた研究のため該当せず

## **22 添付資料・別紙**

## **23 参考資料・文献リスト**

日本病理剖検輯報第 60 輯 (2019 年刊行)抄

日本病理剖検輯報第 61 輯 (2020 年刊行)抄