

J-RBR 登録症例におけるわが国の血栓性微小血管症
(TMA)

の臨床所見についての検討

研究計画書

(疫学研究)

研究責任者:

愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科
講師 勝野 敬之

〒480-1195

愛知県長久手市岩作雁又 1-1

TEL: 0561-62-3311 (内線 23530)

FAX: 0561-63-1583

E-mail: t-katsuno@aichi-med-u.ac.jp

研究事務局:

愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科
教授 伊藤 恭彦

〒480-1195

愛知県長久手市岩作雁又 1-1

TEL: 0561-62-3311 (内線 23054)

FAX: 0561-63-1583

E-mail: yasuito@aichi-med-u.ac.jp

目次

I 課題名

II 研究組織

III 研究の概要

- <研究の目的・意義・背景>
- <研究の科学的合理性の根拠>
- <研究の対象>
- <研究期間>
- <研究方法>

IV 実施に際しての倫理的配慮

- <インフォームド・コンセント>
- <個人情報の取り扱い>
- <同意の撤回>
- <対象者が未成年又は成人でも十分な判断力がないと考えられる場合への対処方法>
- <研究結果に関する情報公開の方法>
- <謝礼・手当>
- <費用負担>

V 期待される研究成果あるいは予測される利益

VI 予測される危険と不利益とそれに対する配慮・補償

VII 研究終了後の試料・情報の取扱い

VIII モニタリング・監査

IX 利益相反

X 備考

I 課題名

和文： J-RBR 登録症例におけるわが国の血栓性微小血管症（TMA）の臨床所見についての検討

英文： Cross-sectional study on the clinical findings of thrombotic microangiopathy (TMA) in Japan from the data of Japan-Renal Biopsy Registry (J-RBR)

II 研究組織

1 研究責任者

愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科
講師 勝野 敬之

2 研究分担者・共同研究者

別紙に示す

III 研究の概要

<研究の目的・意義・背景>

血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy : TMA)は、細小血管障害性溶血性貧血、血小板減少、血小板血栓による臓器機能障害を 3 主徴とする病態である。TMA の代表的疾患として溶血性尿毒症症候群(HUS)と血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)があり、以前は TTP/HUS として包括的診断名を用いられてきた。2001 年に von Willebrand 因子の特異的切断酵素(ADAMTS13)が発見され、TTP 診断におけるブレイクスルー指標となった。また、HUS と扱われていた症例の中に特徴的な下痢を伴わない非典型 HUS(atypical HUS : aHUS)の病態解析が飛躍的に進み、現在では補体経路の異常活性化を背景とした補体関連 HUS として新たな疾患概念が確立しつつある。aHUS では抗補体薬の登場により、診断および治療が劇的に進歩している。そもそも TMA は臨床所見から診断されることが原則となるが、一方で、腎病理所見から TMA と診断される症例が増加してきている。その中には、臨床的には TMA と診断されない症例も少なからず存在するものと思われる。分子標的薬など新規薬剤の登場や臓器移植件数の増加などを背景に、多種多様な疾患による TMA が判明してきている。これまでに、本邦における TMA

病理診断時の臨床像について十分な症例数に基づいた調査は少ない。今回、腎臓病総合レジストリー（Japan-Renal Biopsy Registry: J-RBR）登録症例を用いて、腎生検時における臨床所見の特徴を横断的に調査する。また、この研究による集計結果を将来的な継続研究のための基礎データとすることを目的とする。

<研究の科学的合理性の根拠>

J-RBR は、日本腎臓学会によって 2007 年より開始され、2015 年 12 月現在で約 3 万件のデータを有するレジストリー研究である。過去に J-RBR のデータを利用して他の複数の腎疾患について疫学研究がおこなわれ、各疾患の本邦における実態が明らかになっている。今回の研究においても我が国における TMA の診断時臨床像の実態の解明が期待される。

<研究の対象>

1 研究対象者

2007 年 7 月から 2017 年末にかけて、本邦において腎生検を施行された症例で J-RBR の研究同意が得られているもの、かつ TMA と診断されたもの。

2 目標症例数

TMA として約 500 例を想定している。

3 取得する試料・情報

A. 人体から取得される試料

なし

B. 収集する診療情報等

原則として新規の情報収集はおこなわず、既に J-RBR データベースに登録された以下の情報の提供を受け、使用する。

①腎生検施行情報：腎生検施行日、腎生検実施施設、地域番号都道府県（および地域）、生検回数

②J-RBR 登録用臨床診断

急速進行性腎炎症候群、ネフローゼ症候群、代謝性疾患に伴う腎障害
膠原病・血管炎に伴う腎障害、高血圧に伴う腎障害、急性腎不全、
薬剤性腎障害、腎移植、HUS/TTP、その他（備考入力）、他

③J-RBR 登録項目

病因分類：高血圧性腎硬化症、血栓性微小血管症、移植腎

その他（備考入力）、他

病型分類：腎硬化症、移植腎、その他（備考入力）、他

④患者基礎情報：年齢、性別、身長、体重

⑤血液検査所見：TP, Alb, BUN, Cre, HbA1c, T-bil, AST, ALT, LDH, CRP, IgG,
C3, C4, CH50, UA, WBC, Hb, Plt, ハプトグロビン, 破砕赤血球
網状赤血球, FDP, D ダイマー, PT, APTT, fibrinogen, クームス試験、抗核抗体
MPO-ANCA, PR3-ANCA

⑥尿検査所見：尿蛋白定性、尿潜血定性、尿中赤血球、蓄尿蛋白定量、蓄尿 Cre
定量、随時尿蛋白濃度、随時尿 Cre 濃度、随時尿蛋白/Cre 比

⑦高血圧有無 降圧剤使用有無 ステロイド使用有無 免疫抑制剤使用有無
糖尿病有無 喫煙有無

⑧血圧（収縮期および拡張期）

< 研究期間 >

実施承認日から平成 34 年 10 月 31 日

研究期間は倫理委員会の承認を得た上で延長される場合がある。

<研究方法>

1 研究デザイン

横断研究

2 評価項目および評価に用いる統計的手法

- ①年次別診断数および全体に占める割合の推移
- ②年齢分布、地域間の診断数比較
- ③TMA の原疾患の分布
- ④臨床・病理組織診断、臨床パラメータの群間比較： χ^2 検定
- ⑤年齢別 3 群間（小児、成人、高齢者）の臨床パラメータ比較：one-way ANOVA, χ^2 検定
- ⑥TMA の腎生検時腎機能と関連する因子の解析：多変量回帰分析

3 業務の委託

なし

4 使用する研究費

寄附金（使途を限定しない寄付金）

5 研究実施医療機関

①腎生検レジストリ（J-RBR）主催機関

日本腎臓学会理事長 柏原直樹

②解析機関

愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科を主体として、下記施設と連携をとりながら解析をすすめる。

徳島大学 小児科（香美 祥二先生）

国立病院機構 千葉東病院 臨床病理診断部（北村 博司先生）

③既存試料・情報の提供のみを行う機関（J-RBR 参加施設）

金沢医科大学腎臓内科

虎の門病院分院腎センター

岡山大学

東海大学腎内分泌代謝内科

国立病院機構千葉東病院

横浜市立大学附属市民総合医療センター

長崎大学

富山市立富山市民病院

福岡大学

富山大学第二内科

新潟大学	高陵クリニック
東京女子医科大学腎臓小児科	金沢大学
和歌山県立医科大学小児科	金沢医療センター
東北大学	金沢医科大学糖尿病内分泌内科
富山県立中央病院	小松ソフィア病院(加登病院)
大阪大学	もりやま越野医院
川崎医科大学	杉田玄白記念公立小浜病院
香川大学	福井大学腎臓病態内科学
徳島大学小児科	山梨大学糖尿病・内分泌・腎臓内科
信州大学	原口内科・腎クリニック
名古屋第二赤十字病院	中濃厚生病院
京都大学	静岡県立総合病院
熊本大学	富士宮市立病院
九州大学	浜松医科大学
東京都立小児総合医療センター	名古屋共立病院
筑波大学	藤田保健衛生大学腎内科
東京慈恵会医科大学附属第三病院	愛知医科大学
KKR札幌医療センター	名古屋市立大学
名古屋大学	あいち小児保健医療総合センター
公立松任石川中央病院	三重大学
田附興風会医学研究所北野病院	JCHO四日市羽津医療センター(四日市社会保険病院)
鳥取大学周産期・小児医学	滋賀医科大学内科学講座
山形大学小児科	済生会滋賀県病院
帝京大学内科	京都大学内分泌代謝内科
名古屋市立東部医療センター	京都府立医科大学腎臓内科
北海道大学	京都医療センター
北海道大学小児科	大阪市立大学第二内科
札幌医科大学	国立病院機構大阪医療センター
市立札幌病院	大阪府立急性期・総合医療センター
手稲溪仁会病院	大阪赤十字病院
旭川医科大学	仁真会白鷺病院
北海道医療センター	大阪医科大学小児科
岩手県立中央病院	国立循環器病センター内科高血圧腎臓部門
JCHO仙台病院(仙台社会保険病院)	大阪労災病院
山形大学第一内科	大阪市立総合医療センター
福島県立医科大学	大阪市立総合医療センター小児総合診療科

東京医科大学茨城医療センター

水戸済生会総合病院

足利赤十字病院

自治医科大学腎臓内科

獨協医科大学

群馬大学

川口市立医療センター

埼玉医科大学腎臓内科

埼玉医科大学総合医療センター

医療法人健仁会益子病院

自治医科大学附属さいたま医療センター

獨協医科大学埼玉医療センター(越谷病院)

東京慈恵会医科大学附属柏病院

国立病院機構千葉東病院泌尿器科

東京慈恵会医科大学附属病院(本院)

東京女子医科大学第四内科

日本医科大学腎臓内科

順天堂大学

昭和大学

帝京大学泌尿器科

日本大学腎臓高血圧内分泌内科

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター

杏林大学泌尿器科

杏林大学第一内科

国立成育医療研究センター

東京大学血液浄化療法部

東京大学腎臓内分泌内科

東京大学小児科

横浜市立大学病態制御内科学

昭和大学藤が丘病院腎臓内科

聖マリアンナ医科大学

市立池田病院

豊中市立豊中病院

大阪母子医療センター

神戸大学

神戸大学小児科学分野

JCHO神戸中央病院(社会保険神戸中央病院)

奈良県立医科大学

和歌山県立医科大学腎臓内科・血液浄化センター

島根大学

岡山済生会総合病院

倉敷中央病院

総合病院水島協同病院

広島大学

済生会山口総合病院

徳島大学腎臓内科

高知大学

高知大学医学部小児思春期医学

福岡赤十字病院小児科

福岡赤十字病院

久留米大学

雪の聖母会聖マリア病院

産業医科大学腎センター

国立病院機構九州医療センター

福岡東医療センター

佐賀大学

長崎大学医学部第二内科

大分県厚生連鶴見病院

大分赤十字病院腎臓内科

県立宮崎病院

宮崎大学

琉球大学

愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科

IV 実施に際しての倫理的配慮

本研究は「平成 26 年 12 月 22 日 文部科学省・厚生労働省 人を対象とする医学系研究における倫理指針」に則って行われる。

<インフォームド・コンセント>

- ・ 説明の方法

原則として過去に J-RBR に基づいて同意取得されているため、新たに同意を得ない。ただし、日本腎臓学会ホームページ上に情報を公開しオプトアウトの機会を保障する。

なお、説明ならびに同意に関する情報は、以下の内容を含む。

- 1) 研究の背景と目的
- 2) 研究の方法
- 3) この研究に参加することにより予想される利益と不利益
- 4) プライバシーの保護
- 5) 研究結果のお知らせ
- 6) 費用
- 7) 知的財産権
- 8) 同意およびその撤回

- ・ 説明書・同意書の保管場所及び保管方法

既に同意の取得された説明書・同意書は各 J-RBR 研究実施機関において、厳重に保管されている。

- ・ 研究実施についての情報公開の有無

あり

日本腎臓学会ホームページ

<個人情報の取り扱い>

- ・ 個人情報保護の具体的方法

データベースの利用は『日本腎臓学会「日本における腎臓病総合レジストリー」のデータ利用と二次研究に関する細則』および『日本腎臓学会「日本における腎臓病総合レジストリー」のデータ利用と二次研究に関する遵守事項』にしたがっておこなわれる。

データベースから利用できる情報はすべて既に連結可能匿名化されたものである。連結表は J-RBR 参加各施設で保管されており、各症例の個人情報にアクセスすることは基本的に不可能である。

< 同意の撤回 >

本研究は過去に取得された J-RBR に対する同意に基づいておこなわれるため、新たな同意取得はおこなわない。

本研究について日本腎臓学会ホームページに情報公開をおこない、オプトアウトの機会を保障する。オプトアウトの連絡先は日本腎臓学会事務局または腎臓レジストリー委員会とする。オプトアウトの意思を確認できる場合は、オプトアウト用の文書を記入していただく。この場合、当該症例の情報はデータ解析から除外する。

< 対象者が未成年又は成人でも十分な判断力がないと考えられる場合への対処方法 >

J-RBR では、上記の対象者（腎臓病患者）の同意取得に関して、以下の通り対処されている。

- ・ 対処方法：

保護者・代諾者の署名入りの同意書を保管する。

- ・ 代諾者の選択方針：

後見人、保佐人、親権者、配偶者、成人の子、成人の兄弟姉妹又は孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者、その他（父母）

< 研究結果に関する情報公開の方法 >

本研究の研究結果は、日本腎臓学会総会をはじめとした学会発表および論文掲載をもって公表する予定である。

< 謝礼・手当 >

なし

< 費用負担 >

なし

V 期待される研究成果あるいは予測される利益

- ・ 期待される研究成果：
本研究を通して、形態学的に TMA と診断される疾患の臨床的特徴を把握することが可能となる。将来的な TMA 病理診断の質の向上に貢献できるものと予測される。
- ・ 研究対象者が得られると期待される利益：
特になし

VI 予測される危険と不利益とそれに対する配慮・補償

本研究は既存のデータベースを利用した横断研究であり、新規の検査や検体採取をおこなわないため、研究参加に伴う患者の健康被害は基本的に生じることがない。

VII 研究終了後の試料・情報の取扱い

廃棄する。

使用した情報は研究終了後、破棄される。ただし、倫理委員会の承認を得て研究期間が延長される場合は継続して保管する。

廃棄の方法：紙媒体はシュレッダーで裁断する。

VIII モニタリング・監査

実施しない。

IX 利益相反

本研究を統括・運営・データ解析を行う愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科は、製薬会社などの団体からも寄付金を受けて研究を行っている。しかしこれら企業に関わる人材を本研究のデータ収集、検体管理、データ解析、報文化などのプロセスに一切関与しないような独立した研究実施体制を確立している。このような体制により企業に有利な結果が恣意的に誘導されたり、被験者の権利、利益が損なわれたりすることはない。

X 備考

別表：研究組織

役職	氏名	所属
研究責任者	勝野 敬之	愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科 講師
研究分担者	伊藤 恭彦	愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授
共同研究者	香美 祥二	徳島大学 小児科 教授
共同研究者	北村 博司	国立病院機構 千葉東病院 臨床病理診断部部長