

# 研究実施計画書

## 課題名

### ミトコンドリア病関連腎疾患の全国調査

研究代表者：	千葉東病院臨床研究部腎ミトコンドリア研究室	今澤 俊之
研究協力者：	千葉県こども病院 代謝科・遺伝診療センター	村山 圭
	神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科	野津 寛大
	東京女子医科大学 腎臓小児科	服部 元史
	千葉東病院臨床病理診断部	北村 博司

Ver.0.1 2018年12月20日

Ver.1.1 2019年2月12日

Ver.1.2 2020年1月29日

## 目 次

1. 課題名 .....	2
2. 目的 .....	2
3. 背景と意義 .....	2
4. 研究方法 .....	3
5. 倫理的配慮 .....	4
6. 情報の保管および破棄 .....	8
7. 利益相反 .....	8
8. 研究の公表と成果の帰属 .....	8
9. 研究計画書の改訂および研究責任者の変更 .....	8
10. 研究組織 .....	9
11. 研究事務局（問い合わせ先） .....	10

## 1. 課題名

ミトコンドリア病関連腎疾患の全国調査

## 2. 目的

過去、わが国におけるミトコンドリア病に関連した腎疾患の全国調査は行われたことがなく、その実態は把握されていない。今回の調査により、日本におけるミトコンドリア病関連腎疾患の実態の把握を行い、診療ガイドラインへの反映等により、診療の質の向上へ貢献する。

## 3. 背景と意義

### 3.1. 対象疾患に関する背景

ミトコンドリア病が、遺伝性の巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）や近位尿細管障害に伴うFanconi 症候群の原因となることは知られてきた（Imasawa T et.al. Int J Biochem Cell Biol. 2013）。近年では、CoQ10 合成に関与する遺伝子異常によるミトコンドリア病での FSGS 症例など、新たな原因遺伝子も報告されるようになってきている（Korkmaz E et.al. J Am Soc Nephrol. 2016）。また、日本腎臓学会が行っている「日本腎臓学会腎臓病総合レジストリー腎生検登録」（J-RBR）に登録された 40345 症例のうち 17 例(0.04%)でミトコンドリア異常に関する記述があったものの、J-RBR においてはミトコンドリア病に関してはあくまで自由付記事項であり、同疾患の診療状況の全容を把握できるものではない。これまで、わが国におけるミトコンドリア病に関連した腎疾患の実態調査は行われたことがなく、世界的にみても同様の調査が行われたという報告は見ない。

2017年に国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業「ミトコンドリア病の診療の質を高めるレジストリシステムの構築、診断基準・診療ガイドラインの策定および診断システムの整備を行う臨床研究」を課題とした研究班（研究代表者：村山 圭）より、「ミトコンドリア病診療マニュアル2017」が発刊された。現在、次回のマニュアル改訂、もしくはガイドライン策定に向け「ミトコンドリア病診療マニュアルの改定を見据えた、診療に直結させるミトコンドリア病・各臨床病型のエビデンス創出研究」（研究代表者：村山 圭 分担研究者：今澤俊之）が引き続き実施されており、その一環として本調査研究を行う。

### 3.2. 研究の意義

現時点においてミトコンドリア病関連腎疾患の認知度が決して高くない中で、日本における同疾患の実態の把握を行い基礎的データ（疾患頻度、臨床像、予後等）を構築し、診療ガイドラインへ反映させ、あるいは論文化等を通じ公表していくことは、診療の質の向上へ貢献することが期待される。また、ミトコンドリア病の治療法も徐々に開発されつつある中で、患者利益にも繋がっていくことが予想される。

## 4. 研究方法

### 4.1. 研究対象

2009年1月1日－2018年12月31日の期間で、日本全国の日本腎臓学会腎臓病総合レジストリー（J-KDR）/腎生検登録（J-RBR）登録施設（約140施設）、日本腎臓学会研修施設（約670施設）および日本小児腎臓病学会代議員在籍施設（約50施設）で診療を行ったミトコンドリア病関連腎症症例

### 4.2. 研究方法

1次調査と2次調査に分け調査は実施する。

1次調査は、各施設における症例数の把握のためのアンケート調査である。郵送にてアンケート用紙を調査実施施設に送付を行う。回答は、郵送、FAX、emailを選択できるようにし調査票を千葉東病院で回収する。

2次調査は、1次調査で症例を有していた施設、あるいはJ-RBR登録症例の中ですでにミトコンドリア病に関連した腎症症例を有していることが判明している施設においてのみ行う個別の症例調査である。郵送にて調査用紙を調査実施施設に送付する。回答は、郵送、FAX、emailを選択できるようにし、調査票を千葉東病院で回収する。

回収された調査票は、PDF 化すると共に、個々のデータは Excel ファイルにて電子データ化し集計を行う。

### 4.3. 調査項目

1 次調査：ミトコンドリア病関連腎疾患の各施設における症例数

2 次調査：性別・出生年・出生体重・出生週数・蛋白尿の有無（発症年齢）・血尿の有無（発症年齢）・腎機能低下の有無（発症年齢）・尿細管機能異常の有無（発症年齢）・腎生検施行年・腎生検時もしくは診断時の西暦、年齢、身長、体重・腎生検時の血清クレアチニン値、尿蛋白量、尿沈渣赤血球数、乳酸、ピルビン酸・腎生検病理診断名・腎生検電子顕微鏡所見情報・尿細管における顆粒状腫大上皮細胞（granular swollen epithelial cells: GSECs）の有無・Fanconi 症候群の有無・糖尿病の有無（発症年齢）・精神発達状態・ミトコンドリア病合併症の有無・ミトコンドリア病、糖尿病、腎臓病の家族歴の有無・ミトコンドリア関連酵素診断情報・遺伝子診断結果

### 4.4. 研究期間

研究期間は、倫理申請承認日より 2022 年 3 月 31 日までとする。延長が必要となる場合は、再度倫理委員会への申請を条件として検討する。

## 5. 倫理的配慮

### 5.1. 遵守すべき諸規則

「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 27 年 2 月 9 日制定、平成 27 年 3 月 31 日一部改定）」を遵守し研究は遂行される。同時に、本研究の実施に

あたっては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従う。また、日本腎臓学会の「日本における腎臓病総合レジストリー (J-KDR/J-RBR)」の登録症例については、『日本腎臓学会「日本における腎臓病レジストリー」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』に従って行う。

## 5.2. 説明と同意

1次調査は、各施設における症例数把握のためのアンケート調査であり、各施設での個別の倫理委員会審査は不要な調査とする（個人情報と未来永劫結びつかない資料のみを用いる研究）。1次調査とする症例数のみの調査については、説明および同意は行わない。

2次調査については、症例ごとの個別調査である。調査項目は、既存の診療情報のみを扱うものでありオプトアウトにて実施する。なお、オプトアウトは各調査施設（掲示場所はホームページもしくは各病院が広く周知するのに適切と判断した場所）、千葉東病院（ホームページ）、ならびに日本腎臓学会（ホームページ）、日本小児腎臓病学会（ホームページ）で行う。また、個別施設での倫理委員会審査の必要性については、施設の判断に委ねる。研究参加予定施設にて倫理審査が必要とされた場合には、各施設での倫理委員会承認により研究参加可能。また、研究参加予定施設において倫理委員会を有さない医療機関の場合には、千葉東病院の倫理委員会が中央倫理委員会の役目を兼ねるものとし、研究参加可能とする。

なお、今回調査を行う対象症例の中にはJ-RBR登録症例も含み、J-RBR登録データから得られた情報も参考にして2次調査を実施する。J-RBR登録症例に対して実施する本研究の2次調査は、J-RBRの2次研究にも相当するため、収集されたデータについては調査終了後に

は日本腎臓学会 J-KDR/J-RBR データに移行される。そのため、本研究の実施に際しては、日本腎臓学会の倫理委員会においても審議し、承認された後に実施をすることとする。

本研究では新たな同意取得は行わないが、上述の如く十分なオプトアウトの機会を保障する。オプトアウトの表明は、「不参加申し入れ書・同意撤回書」にて行う。表明先は、日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会もしくは千葉東病院とする。本研究の、不参加申し入れに関する情報は、日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会、千葉東病院は共有し、仮に表明先の間違いがあっても、当該症例の情報は研究に使用しない。「不参加申し入れ書・同意撤回書」に連絡先を明示する。不参加申し入れを行った場合においても、研究対象者に対し診療等に一切不利益を与えることはない。

### **5.3. 同意の撤回**

同意の撤回は「不参加申し入れ書・同意撤回書」を用いた書面にて行う。連絡先は、日本腎臓学会または千葉東病院とする。本研究の、同意撤回に関する情報は、日本腎臓学会と千葉東病院は共有し、仮に表明先の間違いがあっても、当該症例の情報は研究情報から削除する。

「不参加申し入れ書・同意撤回書」には連絡先を明示する。同意を撤回した場合においても、研究対象者に対し診療等に一切不利益を与えることはない。

### **5.4. 個人情報の保護**

1次調査は症例数調査であり、個人情報にあたる情報は含まない。

2次調査は、個々の症例の診療情報を収集する。調査実施施設にて対応表のある匿名化を行い、調査票への記入を行う。対応表は各施設により厳重に保管されるものとする。

研究等の実施に関わる文書・情報はすべて鍵のかかるロッカーに保管する。使用した情報は、

研究終了後 5 年間は厳重に保管され、その後に破棄される。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、倫理委員会に申請を行い、申請が認められた場合は延長期間に応じて継続して保管する。廃棄の方法は、紙媒体に関してはシュレッダーで裁断し破棄する。パソコン上の電子情報は再現不能な状態で消去する。其他媒体に関しては適切な方法で破棄する。また、被験者が研究参加の意思表示を撤回した場合にも、同様の方法で資料を廃棄する。

本研究で用いる J-RBR のデータベースから利用できる情報は、すべて既に匿名化（対応表あり）されたものである。連結対応表は J-RBR 参加施設で保管されており、当該症例の診療施設以外から各症例の個人情報にアクセスすることは不可能である。J-RBR 登録症例については、本研究の 2 次調査（J-RBR の二次研究に相当）で得られた情報については、J-RBR の規定に則り扱われる。

#### **5.5. 臨床研究に関する研究対象者の費用負担**

費用負担はない

#### **5.6. 研究対象者への謝礼**

謝礼は設定しない

#### **5.7. 期待される研究成果や予想される利益**

研究の成果は、将来の腎疾患診療の向上に繋がる可能性がある。一方で、本研究に参加することによる研究対象者個人への直接的な利益は生じない。

#### **5.8. 予想される危険性や不利益とそれに対する配慮**

本研究は既存検査データおよび問診情報のみを利用した横断研究であり、新規の検査や検体採取を行わないため、研究参加に伴う研究対象者の身体的被害は生じることはない。

## 6. 情報の保管および廃棄

研究等の実施に関わる文書・情報はすべて鍵のかかるロッカーに保管する。使用した情報は研究終了 5 年間は厳重に管理・保管され、その後、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。廃棄の方法は、紙媒体に関してはシュレッダーで裁断し破棄する。その他媒体に関しては、再生不能となる適切な方法で破棄する。

## 7. 利益相反

記載すべき経済的な利益関係や利益相反はない。

## 8. 研究の公表と成果の帰属

### 8.1. 研究結果の公表

本研究の結果は学会発表及び論文掲載で公表する予定である。なお、成果の公表に当たっては、調査対象疾患が希少疾患であることから、地域別の症例数等のデータから個人が特定される可能性がある場合には当該情報の公表は行わないなど、十分に配慮することとする。

### 8.2. 成果の帰属

本研究の成果については、本研究の研究代表者及び研究責任者、その他研究分担者・協力者等に帰属する。

## 9. 研究計画書の改訂および研究責任者の変更

研究計画書の改訂および研究責任者の変更にあたっては、再度倫理審査委員会での承認を必要とする。

## 10. 研究組織

### 10.1. 研究代表者

今澤 俊之： 国立病院機構千葉東病院臨床研究部 腎ミトコンドリア研究室 室長

### 10.2. 研究協力者

村山 圭： 千葉県こども病院 代謝科 部長・遺伝診療センター センター長

野津 寛大： 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科 准教授

服部 元史： 東京女子医科大学 腎臓小児科 教授

北村 博司： 国立病院機構 千葉東病院 臨床病理診断部 部長

### 10.3. 研究費用

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業研究費：研究課題「ミトコンドリア病診療マニュアルの改定を見据えた、診療に直結させるミトコンドリア病・各臨床病型のエビデンス創出研究」（研究代表者：村山 圭 分担研究者：今澤俊之）にて行う。

## 11. 研究事務局（問い合わせ先）

国立病院機構 千葉東病院臨床研究部腎ミトコンドリア研究室

今澤 俊之

〒260-8712 千葉県千葉市中央区仁戸名町 673

TEL: (043)261-5171

FAX: (043)264-3549

e-mail: imasawa@nifty.com

