

小児肝線維性疾患の

診断バイオマーカーの探索と臨床応用に資する研究

《はじめに》

この研究は、先天性心疾患に対する Fontan 術後の肝臓合併症を認める患者さんと、先天性肝線維症の患者さんに、より良い診療をおこなうための血液指標を研究するものです。この説明文書は、本研究の内容を理解し、十分に考えた上で、参加を決めていただくために、患者さんに向けて書かれたものです。

- ①この臨床研究に参加するかどうかは患者さん本人の意思により決めていただくことで、決して強制されるものではありません。
- ②いったん同意されてもいつでも同意を取り消すことができます。
- ③この臨床研究に参加されない場合でも、臨床研究の途中で同意を取り消された場合でも、我々は患者さんに対して現時点で考えられる最善の治療を行いますので、あなたが不利益を受けることはありません。

これら3つをご理解のうえ、この臨床研究に参加するかどうかを、ご判断ください。もし、あなたが未成年者の場合は、この臨床研究への参加に、あなただけでなく、あなたのご両親等（親権者）の同意も必要となります。必ずご家族の方と相談してください。



名古屋市立大学病院 小児科

2018年11月11日作成

目次

1. 研究の概要について
2. 研究の意義・目的について
3. 研究の方法について
4. 試料等の保管と、他の研究への利用について
5. 予測される結果（利益・不利益）について
6. 研究協力の任意性と撤回の自由について
7. 個人情報の保護について
8. 研究に関する情報公開について
9. 費用について
10. 研究資金および利益相反について
11. 問い合わせ等の連絡先

(1) 研究の概要について

私たちは、Fontan 術を受けた後から肝障害を認めている患者さんと、先天性肝線維症の患者さんを対象に、血液と肝組織を用いて、肝臓の線維化に関連する血液中に含まれる物質について研究をおこないます。

上に記載した二つの病気はいずれも稀な病気なため、これらの病気を日本において中心的に診療をおこなっている病院が共同しておこないます。

研究代表者：済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 乾 あやの
共同研究者：国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 考藤達哉
慶應義塾大学医学部 病理学教室 坂元亨宇
国立成育医療研究センター 臓器移植センター 笠原群生
静岡県立こども病院 循環器センター 田中靖彦
鹿児島大学病院 小児科 上野健太郎
横浜市立大学病院 小児循環器科 鉾崎竜範
国立循環器病研究センター 小児循環器科 大内秀雄
榊原記念病院 小児循環器科 嘉川忠博
名古屋市立大学病院 小児科 伊藤孝一

主たる研究実施場所：済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科
血液の解析：国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター
肝組織の解析：慶應大学医学部病理学教室

本研究は多施設共同研究です。済生会横浜市東部病院倫理委員会および病院長の許可を得て行われています。また済生会横浜市東部病院倫理委員会および病院長の許可を得て行われています。またこの研究は、公立大学法人 名古屋市立大学大学院 医学研究科長および名古屋市立大学病院長が設置する医学系研究倫理審査委員会（所在地：名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1）において医学、歯学、薬学その他の医療又は臨床試験に関する専門家や専門以外の方々により倫理性や科学性が十分であるかどうかの審査を受け、実施することが承認されています。またこの委員会では、この試験が適正に実施されているか継続して審査を行います。なお、本委員会にかかわる規程等は、以下、ホームページよりご確認いただくことができます。

名古屋市立大学病院 臨床研究開発支援センター ホームページ “患者の皆様へ”
<http://ncu-cr.jp/patient>

研究期間は、名古屋市立大学病院の倫理委員会承認後から（承認後に承認日時の記載に変更します）から、平成 34 年（2022 年）3 月末日まで。

本研究を進める上で企業等との関係はなく、私的利益はありません

(2) 研究の意義・目的について

先天性心疾患に対する手術である Fontan 術の後に肝臓に異常をきたしてしまう患者さんがいることが知られています。進行すると肝臓が線維化し、重篤な肝臓の機能障害をおこしますが、どのような患者さんにどの程度の早さで進行するのか、については明らかになっていません。先天性肝線維症も肝臓に線維化をおこし、肝不全をおこし肝移植が必要になることがあります、その原因は分かっていません。

肝臓の線維化を調べる方法として、肝生検や画像検査（腹部超音波検査や CT 等）がありますが、体への負担や検査に時間がかかるものが多いことから頻回におこなうことはできません。しかし、血液検査によって、より簡便に肝臓の線維化を知ることができれば、より適切な医療をおこなうことができるようになります。

そこで私達は、患者さんからいただいた血液を分析し、Fontan 術後の肝機能異常と先天性肝線維症の進行程度をはかる指標になるものを探すことを目的に、この研究を開始しました。

(3) 研究の方法について

Fontan 術後の肝合併症を認める患者さんと、先天性肝線維症:の患者さんを対象に、以下の試料を提供していただき、解析を行います。

- ①血液（以前におこなわれた採血検査の残りの一部、および、今後おこなう血液検査の一部）
- ②肝組織（以前におこなわれた肝生検または手術によって得られた肝組織の一部、および、今後行う肝生検または手術によって一部）
- ③画像検査（通常診療の一環として行われる肝臓評価のための腹部超音波、CT、MRI 検査等）

採血検査と肝生検（手術）は、いずれも通常の診療で必要な際におこなわれるものであり、研究のためにおこなわれることは決してありません。

肝生検については、この研究の参加により余分に検体を採取することはありませんが、今後実施される血液検査については、通常の採血に加えて 5ml 多く採血させていただきます。

検体を用いた解析は患者さんの主治医とは別の研究グループが行います。

血液は血清を分離して凍結した状態で、国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター（施設責任者：考藤達哉）で解析します。肝組織は、慶應義塾大学医学部病理学教室（施設責任者：坂元亨宇）で解析します。画像検査は各施設で実施評価された検査結果を済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科で解析します。

採血検査や、肝生検、画像検査等の外来および入院中に行う検査は、通常診療とまったく同様に患者さんの主治医が決定するため、治療中に起こりうる危険性や不利益に関しても、通常診療と同様です。今回の研究参加によりその危険性や不利益が増す

ことはありません。

疾患に関連した遺伝子（DNA）の変異を調べる、いわゆる遺伝子検査とは異なるため、この研究において遺伝子自体の異常がわかるものではありません。

予定参加者数は下記の通りに予定しています。

Fontan 術後肝合併症名 40 人、先天性肝線維症 20 人、健康人 20 人（比較として）

研究にご参加いただけるのは、下記の 1)~3) をすべて満たす方です。

- 1) Performance status 0~2（日本癌治療学会固形癌化学療法効果判定基準による）
- 2) 年齢は 3 歳以上 40 歳以下
- 3) 過去に肝組織評価を含めた検査により、小児科専門医により Fontan 術後肝合併症または先天性肝線維症と診断された方

なお、以下の項目の一つでも該当する患者さんはご参加頂けません。

- ・ B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス感染のある方
- ・ 自己免疫性疾患をおもちの方（自己免疫性肝胆道疾患を含む）
- ・ 妊婦及び妊娠の可能性のある方
- ・ 代謝性肝疾患（脂肪肝、Wilson 病、糖原病等を含む）と診断されている方
- ・ 他の原因による門脈圧亢進症を合併する方（特発性門脈圧亢進症など）
- ・ 他の原因によるうっ血肝を合併する方（Budd-Chiari 症候群など）
- ・ 試験中に次の薬剤を投与する可能性のある方（副腎ステロイド剤または免疫抑制剤の全身投与）
- ・ 肝生検を行う症例では、著しい出血傾向または、抗凝固薬の休止が適切でない方
- ・ 医師、責任医師が不適と認めた方

（4）試料等の保管と、他の研究への利用について

提供いただく試料の保管方法：

試料は、研究用に改めて付け直した符号で管理され、患者さんの試料であることがわからないよう、あらゆる個人識別情報（氏名、生年月日、性別、住所など）とは切り離され、血液は国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センターにて保管されます。肝組織は慶應義塾大学医学部病理学教室で評価したのちに、患者さんの通っている各施設にて保管されます。提供いただく患者さんの試料と診療情報は研究成果の発表後 10 年間保管いたします。

他研究への利用について：

この研究のために使われる患者さんの試料および診療情報は、将来的に他の研究に用いることはありません。

（5）予測される結果（利益・不利益）について

今回の研究では、採血検査や、肝生検、画像検査等の外来および入院中に行う検査

は、通常診療とまったく同様に患者さんの主治医が決定するため、治療中に起こりうる危険性や不利益に関しても、通常診療と同様です。今回の研究参加によりその危険性や不利益が増すことはありません

血液検査では通常の採血に加えて 5ml 多く採取させていただきますが、このことによる身体への影響は極めて低いと考えられる量です。また、肝生検・外科手術は通常の診療の一環として行うため、通常通り病理検査は行われ、病理診断や治療の経過に影響を与えることはありません。

試料を提供することによる患者さんへの直接の利益はありませんが、研究が進み、先天性肝線維症の病態が明らかとなり治療法の開発に役立つことが明らかになった場合は、その成果を公表することで社会に還元致します。

(6) 研究協力の任意性と撤回の自由について

この研究にご協力いただくかどうかは、患者さんの自由な意思で決めていただきます。たとえ同意いただけない場合であっても、患者さんに対して一番良いと思われる治療を引き続き行います。患者さんが不利益を受けることは決してありません。

この研究に参加することを同意された後でも、患者さんの意思によりいつでも参加を撤回することができます。その場合は採取した肝臓を調べた結果は廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などは、結果などを廃棄することができない場合がありますのでご了承下さい。

(7) 個人情報の保護について

患者さんから得た試料や診療情報は、個人を特定する氏名、生年月日などの情報は全く別の、新しく付けた通し番号を用いて使用しますので、この研究に関連した患者さんの個人情報などのプライバシーは厳守されます。また、この研究の結果を発表する際にも患者さんの名前や個人を識別する情報は一切使用されることはありませんので、患者さんがこの研究に参加していることや検査結果が第三者に知られることはありません。

患者さんの試料から得られた情報は、患者さんの承諾がない限り、血縁者を含む第三者に教えることはありません。

(8) 研究に関する情報公開について

この研究から得られた知見については、参加していただいた患者さん一人一人に直接ご説明することはできませんが、学会発表や医学論文への発表を通じて医学の進歩に役に立つよう還元します。なお、どのような場合でも患者さんの名前や個人を特定できる情報が使われることは一切ありません。

また、研究計画書及び研究の方法に関する資料については、研究に支障がない範囲で入手又は閲覧することができます。希望する場合には、(11)に記載された問い合わせ先にご連絡ください。

(9) 費用について

この研究にご参加いただくことによって、患者さんの費用の負担が増えることはあ

りませんが、通常の診療の範囲内で、保険診療分の医療費負担をお支払いいただきます。血液の解析には、この研究を行う目的で文部科学省・厚生労働省から給付された科学研究補助金により支払われますので、患者さんの負担はありません。なお、今回の研究協力にあたり謝金は支払われません。

(10) 研究資金および利益相反について

本研究に必要な費用については、研究施設に対して厚生労働省から支払われている科学研究費を用いて行われています。実施にあたっては、各研究参加施設の倫理審査委員会で審議され、利益相反状態が存在することによって、被験者に不利益が及ぶこと、または研究の公平性に悪影響が及ぶおそれはないと判断されました。また、学会発表や論文の公表に際しては、資金について公表し、研究の透明化を図って参ります。

※利益相反とは、研究者が企業など、自分の所属する機関以外から研究資金等を提供してもらうことによって、研究結果が特定の企業にとって都合のよいものになっているのではないか・研究結果の公表が公正に行われなかったのではないかなどの疑問が第三者から見て生じかねない状態のことを指します。

(11) 問い合わせ等の連絡先：

名古屋市立大学病院 臨床研究開発支援センター

連絡先 月～金（平日） 8:30～17:00 TEL(052)858-7215

研究者連絡先：済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 乾 あやの

〒230-8765 神奈川県横浜市鶴見区下末吉 3-6-1

電話 045-576-3000（対応可能時間帯 平日 9:00～17:00）

《おわりに》

以上の説明を十分にご理解いただけましたでしょうか。この臨床研究について考えていただき、参加してもよいとお考えになりましたら、「同意文書」にお名前と日付をご記入ください。もしも分かりにくい内容やご不明な点があった場合やさらに詳しい説明が必要でしたら担当医師に遠慮なくおたずねください。