

<研究名称>

抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎における臨床的特徴および合併症の特徴についての研究

<実施責任者及び実施担当者>

【研究代表者】

矢部 一郎 北海道大学病院神経内科・教授

*研究分担者・協力者については様式 A-2 自主臨床研究分担者・協力者リスト」を参照

【データマネジメント実施施設】

北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室

連絡先 064-6038 札幌市北区北 15 条西 7 丁目

【統計解析責任者】

矢部 一郎 北海道大学病院神経内科・教授

連絡先 064-6038 札幌市北区北 15 条西 7 丁目

【参加施設】

北海道大学病院循環器内科 安斉 俊久、永井 利幸

市立函館病院脳神経内科 堀内 一宏

旭川赤十字病院脳神経内科 浦 茂久

<研究期間>

実施許可日～2022 年 3 月 31 日

<診療・研究の目的>

抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎症例において、その臨床経過と筋病理所見、合併症の特徴を明らかにする。各症例において採取した筋生検組織と臨床情報を後方視的に研究し、筋病理所見と臨床的特徴の関連、免疫治療に対する骨格筋症状の治療反応性、合併する心合併症や呼吸筋障害の治療反応性、適切な治療方法（ステロイド投与量）について明らかにする。

<実施内容（方法）>

研究対象者及び適格性の基準

(1) 対象者のうち、(2) 選択基準をすべて満たし、かつ (3) 除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とする。

(1) 対象者

北海道大学病院神経内科、市立函館病院脳神経内科、旭川赤十字病院脳神経内科において、2012年4月1日から2021年3月31日の間に筋生検術を施行し、研究目的で試料を保管した抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎の者を対象とする。

(2) 選択基準

本研究への参加について自由意思による同意が得られた者、もしくは研究の参加について拒否しない者または本研究の参加について拒否しない者

(3) 除外基準

研究責任者が研究対象者として不相当と判断した者

(4) 試料保管時の同意の取得状況

本研究で用いる試料は、筋生検承諾書内の「生検および手術後の組織の保存と使用に関する承諾」において組織の保存について口頭説明に加えて文書で説明し、文書による同意を得て保管したものである。

(5) 代諾者による同意が必要な研究対象者とその理由

本研究では既に代諾者より同意を得て保存している検体であれば、同意取得時に未成年者についても解析対象に加えるものとする。その理由は、未成年者であっても抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎に罹患する可能性があり、その検討を行う事に意義があると考えられるためである。当研究においては既に採取・保存している検体を使用するので、提供者に何ら新たな負担を与えない。

研究の方法

(1) 研究の種類・デザイン

- ① 既存試料・情報を用いる。
- ② 自施設および関連施設において、抗ミトコンドリア抗体陽性で筋炎と診断された症例を抽出し、経過や心合併症を含む臨床情報の収集を行う。
- ③ ②で収集した症例のうち凍結筋組織が保存されている症例に関し、筋組織のルーチン染色および免疫組織学的染色を行って、その特徴を調べる。

(2) 利用する試料とその測定項目

①利用する試料

北海道大学病院神経内科、市立函館病院脳神経内科、旭川赤十字病院脳神経内科における対象患者に関する過去の診療録及び各々の患者の生検筋は北海道大学大学院医学研究院神経内科学教室内の施設中の検体管理室内、施設された冷凍庫内に凍結保管されている、その筋組織検体。

②測定項目・方法

生検筋をコルク片に乗せ、液体窒素で冷却したイソペンタン内で急速冷凍後、ディープフリーザー内で保存し、凍結ブロックをクリオスタットで切片を作成する。スライドガラス上に切片に乗せ、Hematoxylin-Eosin (HE) 染色、modified Gomori Trichrome 染色、NADH Tetrazolium reductase 染色、myosin adenosine triphosphatase (ATPase) 染色、免疫染色等を行い、それぞれ光学顕微鏡で形態や炎症細胞浸潤の有無などを観察する。

(3) 利用する研究対象者の診療情報

4. (1)で収集した症例を対象とし、以下項目を把握する。

- ① 対象者基本情報：年齢、性別、神経診察所見（徒手筋力検査）、一般診察所見（身長、体重、BMI、血圧、心拍数、SpO₂）、合併症、免疫治療の内容、治療前後の筋力の推移
- ② 血液学的検査：抗ミトコンドリア抗体価、白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、GOT (ALT)、GPT (AST)、LDH、ALP、 γ -GTP、CK、アルドラーゼ、トロポニン I、Na、K、Cl、CRP、IgM、NT-proBNP、BNP
- ③ 筋 CT または MRI 所見
- ④ 筋病理所見
- ⑤ 心合併症：心電図、心エコー、Holter 心電図、心臓デバイス加療の有無、心臓 MRI、心筋生検病理所見、これら評価項目の治療前後での変化
- ⑥ 呼吸筋障害：スパイログラフィ、動脈血ガス (pH、PaO₂、PaCO₂、HC0₃⁻)

(4) 症例登録

研究責任者又は研究分担者（以下、研究担当者）は、送付する検体に番号を付与して測定施設に検体を送付する。提供する臨床情報は 4・(3) に記載したものとし、個人を特定できる情報は送付しない。

評価項目（エンドポイント）

(1) 主要評価項目

抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎患者における臨床的特徴と合併症の特徴

(2) 副次的評価項目

- ① 筋病理所見と臨床的特徴の関連
- ② 免疫治療に対する骨格筋症状の治療反応性
- ③ 合併する心合併症や呼吸筋障害の治療反応性
- ④ 適切な治療方法（ステロイドについては適切な投与量）

個々の研究対象者における中止基準及び研究実施後の対応

(1) 研究中止時の対応

研究担当者は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。

(2) 中止基準

- ① 研究対象者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ② 本研究全体が中止された場合
- ③ その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

個々の研究者における研究で得られた検査結果の取扱い

研究で得られた結果は直接患者の予後などへは寄与しないため、対象者には個別に通知しない。

研究実施計画書等の承認・変更、改訂

研究責任者は、予め臨床研究計画書等を研究機関の長へ提出し、研究の実施に関して自主臨床研究審査委員会（以下、審査委員会）の承認及び研究機関の長の許可を得る。また、研究実施計画書等の変更又は改訂を行う場合は、速やかに定められた作業手順にしたがって研究機関の長に改訂版を提出し審査委員会の承認及び研究機関の長の許可を得る。

研究の中止・中断、終了

(1) 研究の中止、中断

研究責任者は、審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。また、研究の中止又は中断を決定した時は、速やかに研究機関の長にその理由とともに文書で報告する。

(2) 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は速やかに研究終了報告書を研究機関の長に提出する。

<危険性（副作用）等>

予想される利益及び不利益（負担及びリスク）

(1) 予想される利益

本研究は既に保管された試料や情報を用いて行う研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

(2) 予想される不利益（負担及びリスク）

本研究は既に保管された試料や情報を用いて行う研究である。そのため、研究対象者には特に不利益は生じない。

(3) 利益及び不利益の総合的評価と不利益に対する対策

(1) (2) より本研究を実施することの意義があると考ええる。本研究においては、研究対象

者に不利益は生じないため、特別な対策を講じる必要はないと考える。

<倫理上問題になると考えられる事項>

研究対象者の人権に対する配慮

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言（2013年10月修正）」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）を遵守して実施する。

個人情報の取り扱い

研究実施に係る試料・情報は、誰のものか一見して判別できないよう、氏名・住所等をまったく別の管理番号（研究用ID）に置き換えたうえで管理する。対応表は、研究責任者が厳重に保管するよう監督する。検査実施施設・データ解析施設に提供する場合は、この管理番号を使用する。また、研究責任者等が本研究で得られた情報を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。

<問い合わせ先>

当研究に自分の試料・情報利用を停止する場合等のお問い合わせ

〒070-8530

旭川市曙1条1丁目1番1号

旭川赤十字病院 脳神経内科 浦 茂久

TEL 0166-22-8111

FAX 0166-24-4648