

Yoshitake J, Kato K, Yoshioka D, Sueishi Y, Sawa T, <u>Akaike T</u> , and Yoshimura T	Suppression of NO production and 8-nitroguanosine formation by phenol-containing endocrine-disrupting chemicals in LPS-stimulated macrophages: Involvement of estrogen receptor-dependent or -independent pathways.	<i>Nitric Oxide</i>	in press		2008
YK. Shimizu, M. Hijikata, M. Oshima, K. Shimizu, and H. Yoshikura	Detection of 5' side subgenome of hepatitis C virus terminating at nucleotide 384 in patients' plasma and liver tissue	J Viral Hepati	13	746-755	2006
Rulli SJ Jr, Muriaux D, Nagashima K, Mirro J, Oshima M, Baumann JG, Rein A.	Mutant murine leukemia virus Gag proteins lacking proline at the N-terminus of the capsid domain block infectivity in virions containing wild-type Gag	Virology	Apr 10;347(2)	364-71	2006
岡本竜哉、赤池孝章	肺の感染炎症病態におけるニトロ化ストレスとそのバイオマーカー	医学のあゆみ	224(11)	851-856	2008
Kaneko K, Akuta T, Sawa T, Kim HW, Fujii S, Okamoto T, Nakayama H, Ohigashi H, Murakami A, and <u>Akaike T</u>	Mutagenicity of 8-nitroguanosine, a product of nitrative nucleoside modification by reactive nitrogen oxides, in mammalian cells.	<i>Cancer Lett</i>	in press doi:10.1016/j.canlet.2007.12.007		2008
Alam MS, Zaki MH, Sawa T, Islam S, Ahmed KA, Fujii S, Okamoto T, and <u>Akaike T</u>	Nitric oxide produced in Peyer's patches exhibits antiapoptotic activity contributing to an antimicrobial effect in murine salmonellosis.	<i>Microbiol Immunol</i>	in press		2008
岡本竜哉、藤井重元、澤智裕、赤池孝章	NOによる病原体遺伝子変異と感染制御異常: NO-induced mutagenesis for microbial pathogen and host defense suppression.	日本臨床	65 Suppl 2 Pt. 1	78-84	2007
Sawa T, Zaki MH, Okamoto T, Akuta T, Tokutomi Y, Kim-Mitsuyama S, Ihara H, Kobayashi A, Yamamoto M, Fujii S, Arimoto H, and <u>Akaike T</u>	Protein S-guanylation by the biological signal 8-nitroguanosine 3',5'-cyclic monophosphate.	<i>Nature Chem Biol</i>	3	727-735	2007
Zaki MH, Okamoto T, Sawa T, Fujii S, and <u>Akaike T</u>	Nitrative stress in respiratory inflammation caused by influenza virus infection.	<i>Clin Exp Allergy Rev</i>	7	19-26	2007
Ishima Y, Sawa T, Kragh-Hansen U, Miyamoto Y, Matsushita S, <u>Akaike T</u> and Otagiri M	S-Nitrosylation of human variant albumin Liprizzi (R410C) confers potent antibacterial and cytoprotective properties.	<i>J Pharmacol Exp Ther</i>	320	969-977	2007

Ishima Y, Akaike T, Kragh-Hansen U, Hiroshima S, Sawa T, Maruyama T, Kai T, and Otagiri M	Effects of endogenous ligands on the biological role of human serum albumin in S-nitrosylation.	<i>Biochem Biophys Res Commun</i>	364	790-795	2007
川上和義	ALI/ARDSと自然免疫リンパ球	医学のあゆみ	224(11)	845-849	2008
川上和義	呼吸器感染症と粘膜免疫	医学のあゆみ	221(11)	891-896	2007
川上和義	肺炎球菌感染と肺内自然免疫リンパ球による感染防御	実験医学	25(20)	3157-3163	2007
川上和義	NKT細胞と細菌感染	臨床検査	51(10)	1085-1089	2007
Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Sato Y, Morikawa S, Saijo M, Itamura S, Saito T, Ami Y, Odagiri T, Tashiro M, Sato T.	Pathology and virus dispersion in cynomolgus monkeys experimentally infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus via different inoculation routes.	Int J Exp Pathol.	88	403-414	2007
Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Fukushi S, Yokoyama M, Harashima A, Sato Y, Saijo M, Morikawa S, Sata T.	Participation of both host and virus factors in induction of severe acute respiratory syndrome in F344 rats infected with SARS coronavirus.	J Virol	81	1848-1857	2007
永田典代、佐多徹太郎.	SARS患者におけるARDSの病態とモデル動物の解析	医学のあゆみ	224(11)	838-839	2008
荒谷康昭	好中球機能異常による呼吸器不全－ミエロペルオキシダーゼ欠損を中心に	医学のあゆみ	224(11)	861-862	2008
Matthijsen, R.A., Huugen, D., Hoebbers, N.T., Vries, B., Peutz-Kootstra, C. J., Aratani, Y., Daha, M.R., Tervaert, J. W. C., Buurman, W. A., and Heeringa, P	Myeloperoxidase is critically involved in the induction of organ damage following renal ischemia reperfusion.	Am. J. Pathol.	171	1743-1752	2007

ARDS 患者における
発症急性期の肺胞洗浄液/血液中多種サイトカイン測定

インフルエンザ (H5N1) の死因となる劇症型 ARDS の
病態解析と治療法の開発に関する研究

(H19 - 新興 - 一般 - 005) 臨床班

研究計画書

2007年9月

研究責任者

河内正治

国立国際医療センター手術部/麻酔科・ICU

1. 研究背景および要旨

ベトナムをはじめとする東南アジア地域が発端となって世界的脅威となっているインフルエンザ (H5N1) はこれまでのインフルエンザにはない病態を示すのが特徴である。タイをはじめとするインフルエンザ (H5N1) 陽性肺炎患者で死亡した病理解剖所見から肺にはウイルスは検出できず、重症の ARDS によって呼吸不全になったことが報告されている (Human Pathol, 2005)。また、ベトナムでは、かなり初期段階の病態での死亡例が報告されている (NEJM, 2005)。その病態から、スペイン風邪(1919年)と類似しており、ARDS の発症が主要な病因となり死亡していることがわかってきている。しかし、わが国では、インフルエンザ (H5N1) 患者の発生はなく、病態を直接解析できる状況にないため、「インフルエンザ(H5N1)の死因となる劇症型 ARDS の病態解析と治療法の開発に関する研究(H19-新興-一般-005)」臨床班においては、インフルエンザ (H5N1) に最も近い病態と考えられる ARDS 発症初期において、気管支肺胞洗浄液(Bronchial alveolar lavage fluids、以下 BALF)中および血清中の多種サイトカインを測定し、ARDS におけるサイトカインストームとその産生機構にかかわる因子を特定する必要があると考えた。BALF などの採取は、ICU において呼吸器内科医師により主に感染症の同定のために日常診療の一環として行われており、この BALF サンプルの一部 (15 μ L) を用いて多種 (17 種類) サイトカイン同時測定を行うことを計画した。ARDS 自体の発症率が低い (10 万人対 10-20 人) うえに BALF 手技の難易度が高いために、症例数を確保することはさまざまな意味で困難で、臨床班は国立国際医療センター、宮崎大学医学部、東邦大学医学部、国立病院機構東京病院で連携して (研究協力機関参照) 目的症例数の確保に努める予定である。

「インフルエンザ(H5N1)の死因となる劇症型 ARDS の病態解析と治療法の開発に関する研究(H19-新興-一般-005)」全体としては、モデル動物の確立、サイトカインストーム解析および、劇症型 ARDS の病態解析、インフルエンザ (H5N1) 脳症発症の有無を解析することを目的として以下の点を研究目標としている。1) 劇症型 ARDS モデル動物と ARDS 患者の初期病態に連動するサイトカインの変動を少量の検体(15 μ L)を用いた多数のサイトカインを多重測定装置により定量し、その産生機構と病態との関係を明らかにする。2) モデル動物と ARDS 患者のサイトカインから特定マーカとなる因子を抽出する。3) ARDS における好中球、マクロファージ浸潤にかかわるサイトカインと、その調節にかかわる分子の特定もモデルマウスおよび ARDS 患者の BALF および血清から解析する。4) インフルエンザ (H5N1) による脳症発症の有無を検証する。

2. 研究協力者

(1) 千葉大学

鈴木和男 大学院医学研究院、感染分子生物学炎症制御学 教授

長尾朋和 大学院医学研究院、感染分子生物学炎症制御学

中山俊憲 大学院医学研究院、免疫発生学・炎症制御学 教授

(2) 国立国際医療センター

小林信之 呼吸器科 医長

放生雅章 呼吸器科 医長

杉山温人 呼吸器科 医長

吉澤篤人 呼吸器科 医長

竹田雄一郎 呼吸器科

泉 信有 呼吸器科

平野 聡 呼吸器科

仲 剛 呼吸器科

高崎 仁 呼吸器科

松下竹次 小児科 医長

前原康弘 麻酔科 医長

尾崎由佳 麻酔科

松谷厚子 麻酔科

山本健二 研究所・国際臨床研究センター センター長

星野昭芳 研究所・国際臨床研究センター

(3) 独立行政法人国立病院機構東京病院（研究協力責任者）

豊田恵美子 呼吸器内科 医長

(4) 東邦大学医学部（研究協力責任者）

本間 栄 呼吸器内科学 教授

(5) 宮崎大学医学部（研究協力責任者）

布井博幸 生殖発達医学講座小児科学分野・小児科学 教授

(6) 順天堂大学医学部（研究協力責任者）

小林茂人 膠原病・感染症学 助教授

(7) 東北大学医学部（研究協力責任者）

川上和義 感染症・呼吸器病学（保健学科・病原検査学） 教授

(8) 熊本大学医学部（研究協力責任者）

赤池孝章 大学院医学薬学研究部 微生物・ウイルス・細菌学、病態生化学 教授

3. 方法

1) 目標症例数

10 例／年 (3 年計画)

2) 対象症例

担当科主治医または担当医が ICU に搬入して人工呼吸管理を必要とすると判断した呼吸不全患者で、AECC の診断基準* (1994) を満たす ALI/ARDS 症例において、治療方針決定に際し ALI/ARDS の原因のうち、主として細菌など原因病原体の有無や種類を同定するために、BALF を早期に採取する必要があると呼吸器専門医が判断した症例。

*AECC (The American-European Consensus Conference) ALI/ARDS 診断基準

1. 急性発症であること
2. 人工呼吸器の設定とは無関係に、
PaO₂/FiO₂ ratio* ≥ 300 mmHg : ALI**
PaO₂/FiO₂ ratio ≥ 200 mmHg : ARDS***
3. 胸部 X 線写真で両側肺に浸潤陰影があること
4. 左心不全(-)または PAWP**** ≥ 18 mmHg

* PaO₂/FiO₂ ratio: 以下 P/F 値

**ALI: Acute lung injury 急性肺障害

***ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome 急性呼吸窮迫症候群

****PAWP: pulmonary artery wedge pressure 肺動脈楔入圧

3) ARDS 患者の BALF、及び血清検体の採取

- ① BALF 採取 : ICU 担当医が生命兆候 (Vital signs) などの全身管理を安全に行い、と判断した場合、気管内挿管後 3 時間以内に呼吸器内科医 / ICU 担当医が適切な気管支肺胞洗浄 (BAL) を行った BALF について、その検体の一部 (BALF2、3、4 液 各 5ml) を採取する。患者に対する気管支肺胞洗浄については保険診療上の規定範囲内の診療行為である。また、本研究のために採取する BALF 量は 5ml と少量であり、2、3、4 液それぞれにおいて洗浄液は 25ml 以上得られるために通常検査は全く問題なく施行可能であり、患者に対してなんら不利益を生じない。気管支肺胞洗浄については、国立国際医療センター呼吸器科におけるスタンダードである通常診療と同じく、生理食塩水にて 50ml × 4 回 (50ml では安全性に問題がある場合には 30ml × 4 回でも可とする) 洗浄を行い、2~4 回目の洗浄液を BALF として採取するものとする (BALF2、3、4 液)。回収率はいずれの場合も 50%以上を目標とするが、回収率が 50%に達しない場合にも検体の採取は行ない、回収率を必ず記載することとする。BALF の実施部位については研究班としての指定は行わず、担当医 (専門医) の診療上の判断に一任する。
- ② 血清採取 : 診療行為としての血液ガス分析などの血液検査が必要である時期に合わせて、そのときの血液検体の一部 (5ml 程度) をサイトカイン等測定用に採取する。採

取時期は、1) 治療開始前 (P/F 値 200 未満のとき) (BALF 採取時) 2) 治療が奏効して状態が改善 (P/F 値 200 以上 300 未満のとき) 3) 治療が奏効して状態が改善 (P/F 値 300 以上のとき) 4) 人工呼吸器離脱後、以上 4 回とする。本研究のために必要とする血液量は 1ml と少量であり、また診療行為としての通常検体の一部を得るので患者に対して診療上および身体的な不利益は生じない。

治療開始一週間後においても治療が奏功しない場合については、BALF 採取後一週間の時点の血液検体より一部を採取し、以後状態が改善した場合には上記 2),3),4) のタイミングで検体採取を行うが、病態が改善しない場合については以後の検体採取は行わないこととする。

③ 検体の処理および保管 (国立国際医療センター) :

採取した検体は、解析目的に応じて速やかに所定の方法にて国立国際医療センター研究所にて処理し、目的に応じて 4°C、-30°C、-80°C 下でそれぞれ保存する。

検体処理と搬送責任者：国立国際医療センター 分担研究者 山本健二

④ 施行予定医療機関並びに研究責任者：

国立国際医療センター (河内正治)

独立行政法人国立病院機構東京病院 (豊田恵美子)

東邦大学医学部附属大森病院 (本間栄)

宮崎大学医学部附属病院 (布井博幸)

順天堂大学越谷病院 (小林茂人)

4) サイトカイン等 Bio-Marker 測定

① 測定 Bio-Marker

サイトカイン等 (BALF、血清) : IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF,
INF α , TNF α , IL-1 β , IL-5, IL-7,
IL-12 (P70), GCSF, MCP-1 (MCAF), MIP-1 β

その他 (BALF) : 好中球などの細胞数/種類/機能など、考えられるその他の
Bio-Markers。

② 主たる測定方法

蛍光マイクロビーズ法 (Luminex 社)

③ 測定機器

Bio-Plex サスペンションアレイシステム (BIO-RAD 社製)

④ サイトカイン測定機関及び情報処理

1) サイトカイン測定機関：千葉大大学院医学研究院

2) 検体情報処理場所及び責任者：国立国際医療センター 主任研究者 河内正治

検体の測定に際しては、患者情報はコード番号のみとし、得られたデータはオリジナルのままエクセルファイルで主任研究者に手渡しにて返却 (メールは使用し

ない)。

3) 電子ファイルデータの解析：国立国際医療センター 主任研究者 河内正治

⑤ 測定機関及び研究責任者

千葉大学院医学研究院感染分子生物学炎症制御学 研究室 (鈴木和男)

千葉大学院医学研究院、免疫発生学・炎症制御学 研究室 (中山俊憲)

東北大学医学部保健学科・病原検査学 研究室 (川上 和義)

熊本大学医学部大学院医学薬学研究部 研究室 (赤池 孝章)

4. 研究期間

倫理審査委員会承認後～2010年3月31日(予定)

5. 倫理的事項

1) 研究の対象とする個人の人權の擁護：

厚生労働省、文部科学省、から出されている倫理指針(臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針)に則り研究を行う。個人情報、病院コードと症例番号でコード化し個人が特定できないようにしたうえで取り扱う。ネットワークでの個人情報交換はしないなど、個人情報の漏洩がないよう万事を期す。患者のBALF・血清の使用に当たっては、個人のプライバシーには十分に配慮し研究以外の目的には得られた情報は使われない事を患者(病態により不可能な場合には家族)に説明し、文書による同意を得る。

2) 研究によって生じる個人の不利益と医学上の利益または貢献度の予測：

本研究で必要とする検体はすべて少量であり、本来診断治療のために使用される検体の一部を採取するために、検体採取時に新たな針の刺入などの患者個人に対する不利益はほとんど生じない。また、BALFの採取量は日常診療における採取量とまったく同一であるので、患者個人に対する特定の不利益はない。また、本研究では、ARDSの重症化の要因の一つと考えられているサイトカインについて、ARDS発症初期に肺胞内に存在するその種類と量を同定し、合わせて白血球などの肺の中に出てきている細胞の種類と数も検査する。ARDSにおいては、現在までのところARDS発症の極めて初期における細胞反応のメカニズムは未知であり、また重症化のメカニズムも知られていない。本研究によってARDS重症化機構を解明し、重症化のBio-Markerを同定することが予測でき、このことがARDSの診断方法・病態の理解・治療方法などの改善をもたらすと考えられる。

3) 被験者に理解を求め同意を得る方法：

患者のBALF・血清の使用に当たっては、個人のプライバシーには十分に配慮し研究以外の目的には得られた情報は使われない事を患者(病態により不可能な場合には家族または関係者)に文書を用いて説明し、署名にて同意を得る。

4) 倫理規定

この研究は、主任研究者の該当部分については国立国際医療センターの倫理委員会（以下「委員会」）規定に従い実施する。研究計画を含む具体的な研究計画書、患者とのインフォームドコンセントに関する実施計画概要を記載した書式を予め「委員会」に提出し、「委員会」の許可を得て実施することとする。また、分担研究者において実施する場合も同様の手順により行い、所属機関の倫理規定により許可を得て実施する。

6. 付記

BALF、肺胞洗浄液採取及び血液採取については、保険診療で認められた範囲内の治療行為であるので、かかわる費用について特別の費用を必要としない。

サイトカイン（IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, $\text{INF}\alpha$, $\text{TNF}\alpha$, IL-1 β , IL-5, IL-7, IL-12(P70), GCSF, MCP-1(MCAF), MIP-1 β) 測定費用、その他の研究用採取試料にかかわる検査費用については、厚生労働省科学研究助成費(H19-新興一般-005)より供出する。

本研究は臨床病態の解明を目的とする研究であるので、知的財産権は、研究者／患者／厚生労働省、いずれに対しても発生しないと考えられる。

7. 文献

- 1) Baumann W, Jung R, Koss M, et al. Incidence and mortality of adult respiratory distress syndrome: A prospective analysis from a large metropolitan hospital. *Crit Care Med* 14:1, 1986.
- 2) Mannes G, Boersma W, Baur C, Postmus P. Adult respiratory distress syndrome due to bacteraemic pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J* 4:503, 1991.
- 3) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European consensus conference on ARDS : Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 818, 1994.
- 4) Meduri GU, Kohler G, Headly S, et al. Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS : persistent elevation over time predicts poor outcome. *Chest* 108:1303, 1995.
- 5) Bauer TT. Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia, and controls. *Thorax* 55: 46, 2000.
- 6) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342: 1301, 2000.
- 7) McIntyre Jr RC, Pulido EJ, Bensard DD, et al. Thirty years of clinical trials in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 28: 3314, 2000.
- 8) Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342: 1334, 2000.
- 9) Lee S, Ito N, Inagaki T, et al. Fulminant varicella infection complicated with acute respiratory distress syndrome, and disseminated intravascular coagulation in an immunocompetent young adult. *Intern Med* 43: 1205, 2004.
- 10) Frutos-Vivar F, Nin N, Esteban A, Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 10: 1, 2004.
- 11) Burnham EL, Moss M, Harris F, Brown LA. Elevated plasma and lung endothelial selection levels in patients with acute respiratory distress syndrome and a history of chronic alcohol abuse. *Crit Care Med* 32: 675, 2004.
- 12) The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) consultation on human influenza. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 353:1374, 2005.
- 13) Stapleton, RD, Wang, BM, Hudson, LD, et al. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest* 128: 525, 2005.
- 14) Puneet P, Moochhala S, Bhatia M. Chemokines in acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 288: 3, 2005.
- 15) Tang NLS, Chan PKS, Wong CK, et al. Early enhanced expression of interferon-inducible protein-10 (CXCL-10) and other chemokines predicts adverse outcome in severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem* 51: 2333, 2005.
- 16) Parsons, PE, Eisner, MD, Thompson, BT, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma

cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 33:1191, 2005.

- 17) Calfee CS, Matthay MA. Recent advances in mechanical ventilation. *Am J Med* 118: 584, 2005.

ARDS 患者における
発症急性期の肺胞洗浄液/血液中多種サイトカイン測定

インフルエンザ (H5N1) の死因となる劇症型 ARDS の
病態解析と治療法の開発に関する研究

(H19 - 新興 - 一般 - 005) 臨床班

説明文書

同意書

2007年9月

研究責任者

河内 正治

国立国際医療センター手術部/麻酔科・ICU

説明文書

(1) はじめに（研究協力の任意性と撤回の自由）

あなたが今回 ICU に運ばれた原因となった病名は、ARDS（成人急性呼吸窮迫症候群）と呼ばれ、比較的発症が少ない（10 万人対 10–20 人）重症の肺の病気です。この病気の特徴の一つは、病気のもともとの原因が細菌による肺炎から全身の感染症、火傷やアレルギーなど、非常に多岐に亘っていることで、この原因の一つには H5N1 ウイルスによるインフルエンザ感染症も含まれると考えられています。しかし、なぜある特定の患者さんの場合にはこのように ARDS という重篤な病気に進展するのかは、まだ明確ではありません。

この説明文書は、あなた（またはあなたの関係者）に参加をお願いしようとする研究の内容について記述したものです。この研究に参加するかどうかは、あなたが以下の説明を理解し、納得されたうえでの自発的な意思に基づきます。したがって、この研究への参加をお断りになっても何ら不利益を受けることもありませんし、参加に同意した場合でも、被験者であるあなた（またはあなたの関係者）の自由意志で随時これを撤回できます。途中で撤回された場合でもやはり何ら不利益を受けることもありません。またその場合にはそれまで採取した検体はただちにすべて破棄させていただきます。

研究参加の同意書に署名または記名捺印される前に必ずこの説明書を熟読してください。研究担当医師は、この説明文書にしたがって口頭で説明を加えますので、わからないことがありましたら、どんなことでも気軽に質問してください。

(2) 研究課題名

ARDS 患者における発症急性期の肺胞洗浄液/血液中多種サイトカイン測定（「インフルエンザ(H5N1)の死因となる劇症型 ARDS の病態解析と治療法の開発に関する研究(H19–新興–一般–005)」臨床班）

（主任研究者 国立国際医療センター手術部長 河内正治）

(3) 研究目的

先に述べました ARDS という病気の正しい臨床病態の理解と解明のために、体のメカニズムから ARDS の原因を探っていくのがこの研究の目的です。

この研究では、ARDS の重症化の要因の一つと考えられているサイトカインという体の中のホルモン様微量物質について、ARDS 急性期に肺胞内に存在するその種類と量を同定し、合わせて白血球などの肺の中に出てきている細胞の種類と数も検査します。このことから、なぜただの肺炎などが ARDS に重症化していくのか、それに

至るメカニズムを探り、ARDSの診断方法・病態の理解・治療方法などの改善をもたらす、臨床の現場に於いてより良い医療に役立てることが期待されます。これらの微量物質測定方法は最新のもので、まだ一般の医療機関などでの測定は不可能で、特定の研究機関でのみ可能な特殊検査です。そのために、今回の研究が計画されました。

(4) この研究の方法

前述のようにARDSは非常に重症の肺の病気です。このままでは自力で肺から酸素を十分に取り入れることは困難で、放置しておくとも生命が危険にさらされますので、人工呼吸器を用いて人工呼吸治療をいたします。全力を挙げて治療に臨みますがARDSの原因は上述のように非常に多く、そのうち、主として細菌など原因病原体の有無や種類を同定するために、いまから呼吸器科の医師がICU担当医立会いのもとに気管支肺胞洗浄を行います。この検査は、低酸素血症や肺病変の一時的な増悪などのある程度の危険はもちろん伴いますが、病気の本質を探り鑑別診断をするなど今後の治療方針を決定するためにも重要な検査で、通常の診療行為です（手技の詳細につきましては呼吸器科担当医からお聞きください）。この時に検体（肺胞洗浄液、30-50ml）を採取しますが、この検体は現在の肺の状態（急性期のARDS）を反映していると考えられており、1) この肺胞洗浄液の一部（5ml）を頂いて生物活性微量物質を測定いたします。2) また、治療中は診療行為として血液中の酸素の量などを調べるために採血をたびたびいたします。この時期に合わせて、そのときの血液検体の一部（5ml）を使用して4回同様の微量物質測定を行います。これらの検体は、個人の情報が明らかにならないように、暗号化の処理が行われ、決められた研究施設に郵送され、解析されます。

なお、この研究は遺伝子発現およびその産物の研究ではありませんので、患者さんの遺伝的な体質を規定する遺伝子そのものの塩基配列の解析は致しません。このため、重大な遺伝病のリスクが明らかになる可能性はありません。

(5) 予想される利益および不利益

本研究は、治療の種類や方法に関する研究ではありませんので、特に定められた規定はございません。治療方法については、ご担当の先生にお聞きして最適な治療を御相談ください。このため、治療に関係する不利益はないと考えられます。

本研究の結果から、あなたにとって直接有用な情報が直ちにもたらされる可能性はありますが、低いと考えられます。しかし、研究の成果によって、ARDSのより効果的な診断・病態の把握・予防・治療など、重症呼吸器疾患に関する医療に貢献することが期待されます。また、治療上有益であると考えられる事実が発見された場合に

は、分担研究者および主任研究者にて検討され、各施設の倫理委員会の承認に基づき説明することがあります。

(6) プライバシーの保護について

あなたの血液・肺胞洗浄液は、解析する前に住所、氏名、生年月日、病院の診察券番号などを削り、代わりに新しく符号をつけ、どこの誰の試料かが分からないようにした上で、厳重に保管します。どこの誰の試料かが分からないようにしたことにより、あなたの分析結果は、分析を行う研究者にも、あなたのものであると分からなくなります。検体としての肺胞洗浄液・血液は、その中に ARDS の病態と関連する微量物質が存在するかどうかを検査され、これらの微量物質の存在と病気との関係が検討されます。検査結果は、試験目的にのみ使用させていただきます。個人を特定する情報は一切公表されません。

研究の成果は、研究報告書として厚生労働省に提出され、学会、学術雑誌、厚生労働省のホームページなどに公表されることがありますが、その場合にも、あなたの個人情報とは分からないように処理されます。

(7) この試験の費用について

通常の保険診療の範囲内で治療が行われますので、通常の医療費は患者さんの負担となります。研究のために通常の診療費以上の費用が請求されることはありません。また研究用採取試料にかかわる検査費用については、厚生労働省科学研究助成費より供出されます。

(8) 試験の当センターにおける位置付けについて

本研究は、当センターに設置されている医の倫理委員会にて、倫理的正当性と科学的妥当性について審査され、その実施が承認されております。

(9) 本研究終了後の試料等の取扱いの方針

あなたの血液や組織は、本研究のためだけに用いさせていただき、研究終了後は廃棄されます。

(10) この同意書へのご署名

以上のことをご了承の上、この臨床試験に参加頂ける場合には、同意書にご署名をお願いいたします。

問い合わせなど連絡先

国立国際医療センター

担当医師 河内正治

〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1

電話 03-3202-7181

ARDS 患者における発症急性期の肺胞洗浄液/血液中多種サイトカイン測定

「インフルエンザ (H5N1) の死因となる劇症型 ARDS の病態解析と治療法の開発に関する研究 (H19-新興-一般-005)」臨床班への同意文書

国立国際医療センター 総長 _____ 殿

私は ARDS 患者における発症急性期の肺胞洗浄液/血液中多種サイトカイン測定に関する研究について、説明文書を用いて下記項目毎に十分な説明を受けました。

■ 説明を受け理解した項目 の中にご自分でチェックを入れて下さい。

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> (1) 研究協力の任意性と撤回の自由 | <input type="checkbox"/> (6) 研究成果の開示 |
| <input type="checkbox"/> (2) 研究目的と方法 | <input type="checkbox"/> (7) 研究から生じる知的財産権の帰属 |
| <input type="checkbox"/> (3) 試料提供者にもたらされる利益、不利益 | <input type="checkbox"/> (8) 試料等の保存および使用方法 |
| <input type="checkbox"/> (4) 個人情報の保護 | <input type="checkbox"/> (9) 費用負担に関する事項 |
| <input type="checkbox"/> (5) 研究計画書等の開示 | <input type="checkbox"/> (10) 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先 |

上記項目の全ての にチェックをした方は、下記の項目の「同意します」または「同意しません」に を付けたのち、本文の最後にご署名下さい。

■ 提供する試料 (BALF、末梢血) が、この研究に使用されることに同意しますか。

同意します

同意しません

同意をした日：平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

氏名 _____

(代諾者の場合本人との関係： _____ 本人の氏名 _____)

住所 _____

署名または記名・捺印 _____ (印)

説明日：平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

説明医師の署名または記名・捺印 _____ (印)

立会人の署名または記名・捺印 _____ (印)

なお、本同意書は二部作成し、試料提供者本人と、本研究責任者の双方が保管することとする。