

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

原発性高カイロミクロン血症 の診断基準

必須条件:(1)および(2)を認め、鑑別診断(下記 D)が除外される。

(1) 血清トリグリセリド値 1,000 mg/dl 以上(空腹時採血(食後12時間以上))

(2) カイロミクロンの証明(血清静置試験*¹、超遠心法、電気泳動法、HPLC 法による)

(*1: 血清を 4°C で 24~48 時間静置した後に、血清の上清にクリーム層を認める)

確定診断(Definite): 必須条件に、B あるいは C のいずれかの異常(疾患関連あり)が確認された場合

臨床的診断(Probable): 必須条件に、A の主症状のいずれかを認める場合

疑い例(Possible): 必須条件のみ、あるいは、必須条件に A の副症状を認める場合

A. 症状

<主症状>

5. 繰り返す腹痛 AND/OR 急性膵炎
6. 発疹性黄色腫
7. 網膜脂血症の存在
8. 肝腫大 AND/OR 脾腫大

<副症状>

9. 呼吸困難感
10. 神経精神症状(認知症、うつ病、記憶障害)

B. 検査所見

1. LPL 活性の欠損あるいは著明な低下(正常の10%以下)
(ヘパリン静脈注射後血漿、脂肪組織生検検体、単球由来マクロファージ)
2. アポリポ蛋白 C-II の欠損あるいは著明な低下(正常の10%以下)
3. アポリポ蛋白 A5 の欠損あるいは著明な低下(正常の10%以下)
4. LPL、ヘパリン、アポリポ蛋白 C-II に対する自己抗体の証明

C. 遺伝学的検査

1. リポ蛋白リパーゼ遺伝子の変異
2. アポリポタンパク C-II 遺伝子の変異
3. GPIHBP1 遺伝子の変異

4. LMF1 遺伝子の変異
5. アポリポタンパク A-V 遺伝子の変異

D. 鑑別診断

1. III 型高脂血症
2. 家族性複合型高脂血症 (FCHL)
3. 二次性高脂血症 (アルコール多飲、ネフローゼ症候群、神経性食思不振症、妊娠、糖尿病、リポジストロフィー、Weber-Christian 病、甲状腺機能低下症、先端巨大症、クッシング症候群、ネルソン症候群、薬剤 (エストロゲン、ステロイド、利尿薬、 β ブロッカー、SSRI など抗精神病薬、瘰癧治療薬、HIV 治療薬、免疫抑制剤など)、その他高 TG 血症を来す疾患 (多発性骨髄腫、SLE、悪性リンパ腫、サルコイドーシスなど))

脳髄黄色腫症(27-ヒドロキシラーゼ欠損症)

○ 概要

1. 概要

脳髄黄色腫症は、シトクロム P-450(CYP)遺伝子異常により CYP 蛋白である 27-ヒドロキシラーゼ(CYP27)活性が低下する常染色体劣性遺伝性疾患である。神経組織や髄組織に蓄積した脂質成分が、コレステロールおよびコレスタノール(コレステロールに類似した構造を示す物質)であったことから、先天性ステロール蓄積症であることが同定された。我が国では 60 例ほどの報告がみられ、20 歳以前に多くが発症し、平均年齢が男性 40.4 歳、女性 36.8 歳となっている。本症は知能低下・錘体路症状・小脳症状などの進行性神経障害、アキレス腱黄色腫および若年性白内障、早発性心血管疾患などにより特徴づけられる疾患である。

2. 原因

CYP27 遺伝子異常による欠損から C27-ステロール側鎖の酸化障害がおきると、コレステロールから胆汁酸が合成される経路が障害される。コール酸と CDCA の合成経路に入るが、CYP27 欠損のために CDCA 合成が行われず、コレスタノールや胆汁アルコールの過剰産生が起こる。CDCA によるコレステロール分解へのネガティブフィードバックが消失するため、コレスタノール・胆汁アルコールの産生が助長される。

また、27-水酸化コレステロールが、コレステロール逆転送系で重要な機能をもつ LXR の内因性リガンドであることから、LXR 機能低下によるマクロファージからのコレステロール排出障害の結果、黄色腫や若年性動脈硬化症の一因となっている可能性がある。

3. 症状

進行性の神経障害(知能低下・錘体路症状・小脳症状など)

皮膚・腱黄色腫

若年性白内障

早発性心血管疾患

4. 治療法

胆汁酸プール補充目的に CDCA を投与することで、コレステロール・コレスタノールの産生を抑制しうる。海外の報告では、CDCA 長期投与 1 年後から知能低下、錘体路症状、小脳症状、末梢神経症状などの臨床症状および脳波異常、CT スキャンでの異常所見の改善を認めたという報告がある。

5. 予後

進行性の神経障害により若年時より著しく ADL が低下する。早発性心血管疾患による心血管死が生命予後を規定する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満 (Kuriyama M et al. Journal of Neuroscience 102: 225-232, 1991)

2. 発病の機構

不明 (CYP27 遺伝子異常が関与している)

3. 効果的な治療方法

未確立 (CDCA 長期投与が有効である可能性が示されている)

4. 長期の療養

必要 (遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため)

5. 診断基準

あり (研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

あり

○ 情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋 俊

<診断基準>

Definite、Probableを対象とする。

脳髄黄色腫症の診断基準

A 症状

1. 若年発症の白内障
2. 思春期以降発症のアキレス腱黄色腫
3. 成人期発症の進行性の神経症状
(認知症, 精神症状, 錐体路症状, 小脳症状, 痙攣など)

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見 (Cut Off 値を設定)
(1) 血清コレステロール濃度 $5 \mu\text{g/ml}$ 以上、または血清コレステロール: コレステロール比 0.3% 以上
参考… 血清コレステロール濃度正常値 $2.35 \pm 0.73 \mu\text{g/ml}$
(2) 正常～低コレステロール血症
(3) ケノデオキシコール酸低値
(4) 胆汁アルコール濃度高値

2. 画像所見

頭部 MRI T2 強調画像での歯状核の高信号

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性高コレステロール血症、シトステロール血症、閉塞性胆道疾患、甲状腺機能低下症

D 遺伝学的検査

1. CYP27 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの2項目以上+Bのうち1-(1)を含む2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aの2項目以上+Bのうち1-(1)を含む2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aのうち2項目以上+Bのうち1項目以上

Definite、Probable を対象とする。

無 β リポタンパク血症

○ 概要

1. 概要

無 β リポ蛋白血症は著しい低コレステロール血症および低トリグリセリド血症をきたす、まれな常染色体劣性遺伝疾患である。アポ B 含有リポタンパクであるカイロミクロン、VLDL、LDL が欠如しており、患者血中にアポ B はアポ B-48、アポ B-100 ともに認めない。脂肪吸収障害とそれによる脂溶性ビタミン欠乏症が授乳開始時より持続するため、適切な治療を長期に継続しないと不可逆的な眼症状、神経障害をきたしうる。1993 年に本疾患において MTP の遺伝子異常が同定され、MTP 欠損症とも呼ばれる。

2. 原因

MTP 遺伝子異常が病態形成に大きく関与する。MTP は肝・小腸で合成されたアポ B 蛋白にトリグリセリドが付加され VLDL およびカイロミクロン粒子が形成される過程に不可欠である。肝での VLDL 産生により末梢組織に必要なコレステロールの輸送がなされ、小腸でのカイロミクロン形成により脂肪が吸収される。MTP の欠損によりトリグリセリドと結合しないアポ B は速やかに分解されて血中に分泌されない。

3. 症状

脂肪吸収障害と、それに伴う脂溶性ビタミンの吸収障害(特にビタミン E 欠乏)。

脂肪吸収の障害により、授乳開始とともに始まる脂肪便、慢性下痢、嘔吐と発育障害を呈する。

また、脂溶性ビタミンの吸収障害により、思春期までに網膜色素変性などの眼症状、多彩な神経症状(脊髄小脳変性による運動失調や痙性麻痺、末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など)を呈する。ほかにビタミン K 欠乏による出血傾向や心筋症による不整脈死の報告もある。

4. 治療法

根治療法はなく対症療法のみ。

脂溶性ビタミンの補充療法を行うが、とくにビタミン E が重要である。幼児には 1 日 1,000~2,000mg、成人には 5,000~10,000mg の長期大量投与によって神経症状の発症及び進展を遅延させる可能性がある。消化器症状に対しては脂肪制限、特に長鎖脂肪酸を制限する。栄養障害に対してはカイロミクロンを経ずに吸収される中鎖脂肪 (medium-chain triglyceride: MCT) を投与することもある。

5. 予後

未治療では 30 歳前後までに歩行障害など著しい ADL 障害をきたすこともある。

○ 要件の判定に必要な事項

19. 患者数

100人未満（わが国では1983年に第1例が報告されて以降数家系のみ）

20. 発病の機構

不明（MTP 遺伝子異常が関与している）

21. 効果的な治療方法

未確立（ビタミンEの長期大量補充療法、脂溶性ビタミン補充、中鎖脂肪投与などの対症療法）

22. 長期の療養

必要（遺伝子異常を背景とし、代謝異常が生涯持続するため）

23. 診断基準

あり（研究班提案）

24. 重症度分類

血中総コレステロール 50mg/dl 未満 または、
血中トリグリセリド値 15mg/dl 未満 を満たす場合を対象とする。

情報提供元

「原発性高脂血症に関する調査研究班」

研究代表者 自治医科大学医学部内科学講座内分泌代謝学部門 教授 石橋 俊

<診断基準>

無 β リポタンパク血症の診断基準

必須項目

血中総コレステロール 50mg/dl 未満

血中トリグリセリド値 15mg/dl 未満

A 症状

11. 脂肪便または慢性下痢
12. 神経症状（運動失調、痙性麻痺、末梢神経障害による知覚低下や腱反射消失など）
13. 網膜色素変性症（夜盲、視野狭窄、視力低下など）

B 検査所見

3. 血液・生化学的検査所見

血中アポ B 濃度 5mg/dl 未満

有棘赤血球の存在

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性低 β リポタンパク血症、カイロミクロン停滞病 (Anderson 病)、甲状腺機能亢進症

※家族性低 β リポタンパク血症ホモ接合体との確実な鑑別は、本人のデータのみでは困難であり遺伝子変異の同定を要するが、以下の所見を参考に鑑別可能である。

・1～2 親等親族のコレステロール低値

本症は常染色体劣性遺伝であり1親等家族に軽度低脂血症を認めないが、家族性低 β リポタンパク血症は常染色体共優性遺伝であるため、ホモ接合体の1親等親族(ヘテロ接合体)に正常の1/2程度の低脂血症を認める。両親・兄弟の血清脂質・血中アポ B 濃度、脂溶性ビタミン濃度の測定も参考になる。

D 遺伝学的検査

1. MTP 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: 必須項目を満たす例で、A・B の各 1 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: 必須項目を満たす例で、A・B の3項目以上(Bの1項目を含む)を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Definite、Probable を対象とする。

疫学 研究 変更 許可 申請 書

申請日：平成26年 9月24日

改訂日：平成26年10月01日

平成26年11月17日

平成26年12月19日

(改訂日は、改訂履歴を残し、改訂のたびに追加すること)

受付番号： 疫14-65

自治医科大学学長 殿

さきに実施の許可を得た疫学研究について研究計画の内容を変更したいので、自治医科大学疫学研究に関する規程第15条の規定により、変更した内容が判別できるように記載した新たな研究計画書等を添えて申請します。

研究責任者：所属 内分泌代謝科

職名 病院助教

氏名 倉科 智行 印

研究倫理講習会受講日 平成25年11月13日

所属長：職名 教授

氏名 石橋 俊 印

研究倫理講習会受講日 平成25年 1月21日

1. 研究課題名

家族性高コレステロール血症・家族性Ⅲ型高脂血症・高カイロミクロン血症の予後実態調査

- 自治医科大学単独での研究
自治医科大学を主管とする多施設共同研究
他施設を主管とする多施設共同研究

1 許可履歴	受付番号	許可年月日
	第 疫14-65 号	平成 26年 12月 9日
	第 号	平成 年 月 日
	第 号	平成 年 月 日

2 変更する理由

参加施設の研究担当者の理解を得られるよう研究実施計画書をより詳細な記述への改訂があったため、また共同研究者の追加があったため

3 変更内容の概要（変更内容を簡潔に箇条書きし、詳細は研究計画書に記入すること）

- ・研究実施計画書の章立ての変更、本文の修正、図の配置変更
- ・共同研究者の追加

2. 研究分担者（上記の研究責任者の氏名は記載する必要はありません。学外の共同研究者は「9. 共同研究機関」に記載してください。）

所属：.....内分泌代謝科..... 研究倫理講習会受講日

職名：.....准教授..... 氏名：.....長坂 昌一郎..... 平成25年 1月21日

所属：.....内分泌代謝科..... 研究倫理講習会受講日

職名：.....助教..... 氏名：.....永島 秀一..... 平成25年 1月21日

所属：.....内分泌代謝科.....

職名：.....助教..... 氏名：.....安藤 明彦..... 平成25年 1月21日

所属：.....内分泌代謝科.....

職名：.....病院助教..... 氏名：.....高橋 学..... 平成25年 5月27日

所属：.....内分泌代謝科.....

職名：.....病院助教..... 氏名：.....斎藤 新介..... 平成26年 3月18日

所属：.....内分泌代謝科.....

職名：.....臨床助教..... 氏名：.....岡野 義英..... 平成26年 3月18日

所属：.....内分泌代謝科.....

職名：.....大学院生..... 氏名：.....山崎 久隆..... 平成26年 3月18日

所属：.....内分泌代謝科.....

職名：.....教授..... 氏名：.....石橋 俊..... 平成25年 1月21日

3. 添付書類

被験者への説明文書

同意書（様式）

多施設共同研究の場合： 全国等共通プロトコール

主管施設（本学以外）の倫理委員会承認通知書（写）

調査票（名称：.....ベースライン調査票、アウトカム調査票.....）

その他（名称：.....エンドポイント登録疾患、共同研究者一覧表.....）

4. 研究実施計画

(1)研究の背景

家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia: FH) は、low density lipoprotein (LDL)受容体およびその関連遺伝子の変異による遺伝子疾患であり、常染色体優性遺伝形式をとる。ホモ接合体患者は100万人に1人の頻度で認められ、わが国における患者数は、約120人と推定される。FHホモ接合体は、生下時より著明な高LDLコレステロール血症を示し、幼児期より動脈硬化症による冠動脈疾患や大動脈弁狭窄症、大動脈弁上狭窄症などを引き起こし、未治療では30歳まで生きられないとされている。FHホモ接合体の治療として、現在は定期的なLDLアフェレーシスが行われ、患者の予後を大きく改善している。平成21年10月より、FHホモ接合体は特定疾患に認定されている。一方ヘテロ接合体は日本人の500人に1人の頻度で存在するといわれており、ホモ接合体ほどではないものの比較的若年より高コレステロール血症を発症し、冠動脈疾患や脳梗塞などの動脈硬化性合併症のハイリスク群と考えられている。

家族性III型高脂血症 (Familial type III hypelipoproteinemia, broad β disease) の背景には、アポリポ蛋白 (アポ)E (apolipoprotein E, apoE) の異常、すなわちアポ E2/E2 あるいはアポ E 欠損が存在する。アポ E には野生型の E3 とアイソフォームである E2, E4 が存在し、E3/E3 が大半である。E2/E2 は LDL 受容体との結合能を持たない異常であり、カイロミクロンレムナントや VLDL レムナントが肝臓へと取り込まれず血中に蓄積する。E2/E2 は我が国で 0.2% 程度存在すると推察されているが、家族性 III 型高脂血症と診断されている例は 0.01-0.02% と考えられている。本症例においては、高 VLDL レムナント・カイロミクロンレムナント血症を示し、結節性黄色腫や手掌線状黄色腫が出現することがあり、また動脈硬化症による冠動脈疾患や腎動脈狭窄による腎血管性高血圧・下肢動脈狭窄による閉塞性動脈硬化症を引き起こすことが多いとされ、迅速な診断と治療介入が必要となる。通常の脂質採血では総コレステロール値、LDL コレステロール (LDL-C) 値や中性脂肪 (TG) 値は必ずしも多くない場合もあり、特に LDL-C 値はむしろ低下する。血清のポリアクリルアミドゲル電気泳動による broad β pattern の証明やアポリポ蛋白の等電点電気泳動によりアポ E phenotype の確認を参考に、家族性 III 型高脂血症の診断は原発性高脂血症調査研究班 (垂井班) で定められている診断基準を用いて診断がなされている。

高カイロミクロン血症は脂質異常症 WHO 分類での I 型および V 型を指し、カイロミクロン代謝に関与する種々の蛋白の欠損・機能異常を背景として発症する。例としてリポ蛋白リパーゼ (LPL) 欠損症やアポリポ蛋白 C-II 欠損症などがあるが、いずれも診断には遺伝子検査が必要である。高カイロミクロン血症は他の脂質異常症と異なり、急性膵炎を惹起する。しかし高カイロミクロン血症患者のなかでも膵炎を起こさない患者もいれば、重症膵炎を繰り返す患者もおり、予測することが現時点では困難である。高カイロミクロン血症は他疾患や薬剤により生じることもある点、一般検査では中性脂肪高値の中に含まれることから診断が困難な点、患者数が稀少である点などから、高カイロミクロン血症と予後の関連は明らかになっていない。

(2)研究の目的

本研究は厚生労働省難治性疾患研究事業の中での原発性高脂血症調査研究班の調査研究の一環として、我が国の

原発性高脂血症のうち、とくに FH（ホモ・ヘテロ接合体含む）、家族性Ⅲ型高脂血症、高カイルロミクロン血症患者の病態および治療実態の調査を行う。その後前向きに各種イベントの発生および死亡を追跡することにより、上記疾患患者におけるイベント発生率・死亡率を明らかにし、予後改善への貢献、診療ガイドラインの改訂を目的とする。

(3)研究の内容, 方法

1)研究のデザイン

本研究は、全国の国公立病院、大学病院関連施設および日本動脈硬化学会の会員が所属する医療機関に研究期間中に来院した原発性高脂血症患者を登録する前向きコホート研究である。

2)研究のアウトライン

2-1) 対象者の登録

本研究の参加に同意した各研究協力施設は、それぞれの施設の倫理委員会承認後、患者登録を開始する。協力施設が独自の倫理委員会を有しない場合は、所属長の許可を得る。また、各研究協力施設の担当者は、本研究への参加について研究対象者から文書による同意を取得できた患者を登録する。一部の症例が多い施設に関しては過去に遡り、症例を登録する。

登録は、Electronic Data Capture システム（以下、EDC）の一つである Research Electronic Data Capture (REDCap)を用いる。REDCap は、米国で NIH の援助によりヴァンダービルト大学が開発し、アカデミアを中心に世界で広く使われているデータ管理システムである REDCap を用いる。REDCap 上には個人情報含まれず、互いの研究者間に個人情報が漏れることはない。各研究協力施設の医師は、本研究に該当する患者が来院した際に、患者を登録し、ベースライン調査項目を入力する。EDC 上には氏名、住所など個人を特定する情報は含めず、研究 ID のみを用いる。患者の氏名、住所および家族などの連絡先といった個人情報は各研究協力施設の個人情報担当者が保有し、住民票による追跡を必要とする場合にのみ研究全体の個人情報担当者からの照会を行う。過去の患者を本研究に登録については、担当医師が REDCap 登録するか、あるいは REDCap に登録する項目を CD-R、または USB にて収集し、データマネジメント担当者が REDCap に情報入れる。

2-2) 追跡方法

登録終了後、1年毎にイベント調査を行う。各協力施設の担当者は、イベント発症および死亡の有無を報告する。イベント調査時に通院していない患者は、本人または登録時に本人以外の連絡先として申請されている家族に郵送、または電話にて問い合わせる。本研究参加施設以外の医療機関に転院していた場合は、各協力施設担当者が、該当する医療機関にイベント発症時の状況を問い合わせる。

各協力施設で追跡不可能な場合は、各協力施設から全体の個人情報担当者に報告する。研究者は定期的に（4年に1度）患者や登録時に本人以外の連絡先として申請されている家族に直接連絡を取るか、もしくは、医療機関や公的機関（保健所、都道府県・市町村等）に問い合わせ、診療・介護・転出入・死亡等に関する

る情報について一定の請求手続き（閲覧、転記、写しの交付等：例、住民票請求、死亡小票請求）を経てアウトカムを把握する。追跡手続きについては研究参加時に説明の上で同意を取得する。

2-3) 測定項目

- 1) ベースライン調査…患者イニシャル、生年月日（重複登録の確認目的）、性別、満年齢、身長、体重、ウエスト周囲径、血圧、特徴的身体所見の有無（アキレス腱肥厚、その他の腱黄色腫、結節性黄色腫、扁平黄色腫、手掌線状黄色腫、発疹性黄色腫、角膜輪、その他）の有無、登録時血液検査データ（検査日、採血条件、総コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、LDL コレステロール(総コレステロールがない場合のみ)、血糖値、インスリン、BUN、クレアチニン、GOT(AST)、(以降はデータがあれば入力)GPT(ALT)、 γ -GTP、アルブミン、HbA1c、ヘモグロビン、アミラーゼ、膵型アミラーゼ、リパーゼ、尿酸、apoB、apoC-II、apoC-III、apoE、apoA-I、apoA-II、Lp(a)、レムナントリポ蛋白コレステロール(RLP-C)、リポ蛋白リパーゼ(LPL)(ヘパリン前後)、血中脂肪酸分画（EPA、AA、EPA/AA 比）、リポ蛋白分画 HPLC 法（HDL、LDL、IDL、VLDL、Other、その他）、生理学的検査（PWV、ABI 検査値、12 誘導心電図異常の有無、頸動脈エコーでの狭窄の有無、心エコーでの弁膜症有無）、血族結婚の有無、2 親等以内の家族歴（若年性冠動脈疾患・家族性高コレステロール血症・高中性脂肪血症）、合併症の有無(耐糖能障害、糖尿病(病型)、慢性腎臓病(CKD)、末梢動脈疾患(PAD)、冠動脈疾患(発症年齢、治療内容)、高血圧症、脳梗塞・TIA・脳出血、大動脈弁狭窄症、大動脈弁上狭窄、胸・腹部大動脈瘤、甲状腺機能低下症、急性膵炎、肝腫大、脾腫、血液疾患、自己免疫疾患)、現在の投薬状況(降圧薬、経口糖尿病薬、糖尿病注射薬、抗血小板薬・抗凝固薬)、服用中の脂質異常症治療薬の種類と用量および開始時期、LDL アフェレーシスの有無と開始時期および施行頻度、生活習慣（喫煙・飲酒・運動習慣）、栄養士による栄養指導の有無、診断的検査(LDL-R 遺伝子変異、PCSK9 遺伝子変異、ARH 遺伝子変異、その他の遺伝子変異、アポ E 遺伝型、アポ E 表現型、その他の遺伝子検査)、リポ蛋白電気泳動パターン、アポ E 表現型)、アキレス腱軟線撮影でのアキレス腱厚
- 2) アウトカム調査…冠動脈疾患の有無(急性心筋梗塞、狭心症)とその発症年月日・入院年月日とその関連項目（発症時の症状、心電図変化の有無、心筋逸脱酵素上昇の有無、経皮的冠動脈インターベンションの有無、経皮的冠動脈血栓溶解療法の有無、冠動脈バイパス術の有無、冠動脈 CT/MRI 検査の有無。）脳血管疾患の有無(脳梗塞・脳出血)とその発症年月日・入院年月日とその関連項目（発症時の神経症状、画像検査の有無とその所見）、心房細動の有無、塞栓源の有無、大動脈弁狭窄症および閉鎖不全症・大動脈弁上狭窄の有無、僧房弁狭窄・三尖弁狭窄および閉鎖不全症の有無、大動脈瘤の有無、末梢血管疾患の有無、急性膵炎の有無

3)治療に関する規定

本研究は観察研究であり被験者に対する治療に制約を設けない。

(4)評価項目

1)主要評価項目

心血管および脳血管イベント、急性膵炎

(具体的な疾患は添付の表「エンドポイント登録疾患」参照)

2)副次的評価項目

全死亡

(5)予想される医学上の貢献

日本における原発性高脂血症の病態および予後についてのエビデンスにない。本研究において、原発性高脂血症の病態や治療実態を記述することにより、日本における FH の自然史、診療の現状を把握することが可能である。本研究は、原発性高脂血症の患者の予後や診療実態を把握することにより、今後、原発性高脂血症患者に対する診療や医療政策に関する基礎的な情報を得ることができ、ひいては当該疾患の診療の質の向上や患者の予後改善に貢献に寄与する。

(6)研究の対象者（被験者）

1)対象者種別および人数

健常者 (約.....人[そのうち本学の対象健常者 約.....人])

具体的に対象とする者:

患者 (約...1000~1500...人[そのうち本学の対象患者 約...30...人])

具体的疾患名:

① FH ホモ接合体

特定疾患に認定されている患者

② FH ヘテロ

遺伝子検査にて LDL 受容体遺伝子変異、PCSK9 遺伝子変異を認めた症例 (遺伝子診断)、または「日本動脈硬化学会家族性高コレステロール血症診断基準」に該当する症例 (臨床診断)

③ 家族性 III 型高脂血症

未治療時 TG>150mg/dl 以上であり、以下のどちらかを満たす。「アポ E 表現型で E2/E2 またはアポ E 欠損を証明された脂質異常症の症例 (確診)」または「未治療時リポ蛋白電気泳動にて broad β パターンを呈する症例 (疑診)」

④ 高カイロミクロン血症

TG>1000mg/dl を満たす症例

自治医科大学附属病院の外来患者

自治医科大学附属病院の入院患者

上記以外の施設 (施設名: 全国の大学病院関連施設、日本動脈硬化学会の会員が所属する複数の医療機関および該当患者診療中で協力可能な医療機関) の外来患者

上記以外の施設（施設名：全国の大学病院関連施設、日本動脈硬化学会の会員が所属する複数の医療機関および該当患者診療中で協力可能な医療機関）の入院患者

その他（約.....人[そのうち本学の対象者.....人]）

具体的に対象とする者：.....

2)対象者年齢

限定なし 限定あり（.....歳～.....歳）

3)性別

男 女 両者

4)対象者の募集方法

対象候補となる者に直接依頼

インターネットへの情報公開またはポスター掲示による募集

（ポスター掲示場所：.....）

その他（該当患者を診療している医療機関より対象患者を抽出し、登録する。前向きに追跡する患者に関しては個別に依頼する。）

対象者の募集は行わない（注）診療録のみを用いる研究が該当します

(7)研究実施場所

全国の大学病院関連施設、日本動脈硬化学会会員が所属する医療機関およびその他の協力可能施設のうち、登録該当疾患の患者の診療をしており、かつ本調査の参加の同意が得られた施設で研究を実施する。共同研究施設である国立循環器病研究センターが EDC を活用し、各研究実施機関より症例データを電子的に収集・管理する。

(8)研究実施期間

承認されてから平成...32...年...3...月...31...日 まで

注) 研究実施期間には、学会発表や論文公表が終了するまでの期間を含みます。

(9)研究資金

講座研究費

委託研究費（委託元 [具体的に] :.....）

科学研究費補助金（種目 [具体的に] : 厚生労働科学研究/難治性疾患克服研究 原発性高脂血症に関する調査研究(11-64)事業(主任研究者 石橋俊)の研究目的に沿った調査であり、その研究費を使用する。）

その他（.....）

5. インフォームド・コンセント

(1)説明

- 説明文書を用いて口頭で説明する。
- 口頭のみで説明する。
- 口頭で説明はせず、説明文書のみを渡す。
- 口頭で説明はせず、説明文書も渡さない。

その理由と対応策：研究開始時に登録し、前向きに追跡する患者については、説明文書を用い文書による同意を得るが、症例を過去にさかのぼり、症例を登録する際は一度に多くの患者が登録されるため、登録前に患者に説明することが困難である。そのため、研究の説明についてはホームページに記載するとともに、研究についての説明文と拒否できることを明記したポスターを対象施設に掲示する。ただし、過去にさかのぼって登録した患者も追跡する際には、改めて説明文書を用いて説明し、文書による同意を得る。

(2)同意

- 文書による同意を得る。
- 口頭の同意を得る。
- 調査票などの提出をもって同意とみなす。
- 文書による同意も、口頭の同意も得ない。

その理由と対応策：説明理由と同様

(3)代諾者の選定

- 代諾者をおく。

代諾者をおく理由：

被代諾者の種類

- 未成年 (16 歳未満 16 歳以上 20 歳未満)
- 未成年であっても 16 歳以上の場合は代諾者とともに本人の承諾も得る。
- 認知症等で本人の意思が確認できない成人
- 死者
- その他 (.....)

代諾者の種類

- 親権者 配偶者 成人の子 成人の兄弟姉妹または孫 父母

- 祖父母 同居の親族またはそれらの近親者に準ずると考えられる者
 後見人 保佐人 その他 (.....)

代諾者をおかない。

6. 研究に使用する資料・試料等

(1) 資料・試料等の収集

1) 既存の資料等

既存の資料等を使用する。

病歴書： 医師用 看護師用 その他 (.....)

血液検査： 末梢血 生化学 その他 (.....)

画像診断： X線 CT MRI その他 (.....)

生理学検査： 心電図 脳波 肺機能 その他 (PWV・ABI 検査、頸動脈超音波

検査、心臓超音波検査...)

手術の記録： 術者用 麻酔医用 看護師用 その他 (.....)

病理学検査： 細胞 組織 その他 (.....)

感染症検査： 細菌 ウイルス その他 (.....)

質問紙調査：測定尺度名 (.....)

染色体検査： 生殖細胞 腫瘍細胞 その他 (.....)

その他 (.....)

既存の資料等は使用しない。

2) 新たな資料等

新たな資料等を収集する。

病歴書： 医師用 看護師用 その他 (.....)

血液検査： 末梢血 生化学 その他 (.....)

画像診断： X線 CT MRI その他 (.....)

生理学検査： 心電図 脳波 肺機能 その他 (.....)

手術の記録： 術者用 麻酔医用 看護師用 その他 (.....)

病理学検査： 細胞 組織 その他 (.....)

感染症検査： 細菌 ウイルス その他 (.....)

質問紙調査：測定尺度名 (.....)

染色体検査： 生殖細胞 腫瘍細胞 その他 (.....)

その他 (.....イベントの発生、死亡.....)

新たな資料等は収集しない。

3) 既存の試料等 (ヒト組織等)

既存の試料等を使用する。

使用する試料等の種類：

被験者の同意の有無

同意あり (同意を得た時の説明文書等を添付)

同意なし (承認後新たに同意を得る 新たに同意を得る予定はない)

新たに同意を得ない理由：

既存の試料等は使用しない。

4) 新たな試料等 (ヒト組織等)

新たに試料等を採取する。 健常者 患者

血液 採取回数：期間中.....回 1回当たりの量：.....ml

骨髄 採取回数：期間中.....回 1回当たりの量：.....ml

その他 (.....) 採取回数：期間中.....回 1回当たりの量：.....ml

試料等の採取は、被験者自身の疾病の診断・治療に必要な検査等を実施する際に、付随的に行うのではなく、本研究を実施するためだけに行う。

試料等の採取は、被験者自身の疾病の診断・治療に必要な検査等を実施する際に、研究に使用する量を増量して行う。

新たに試料等を採取しない。

(2) 資料・試料等の匿名化

資料・試料等を匿名化する。

連結不可能匿名化 資料・試料等の種類：

匿名化の時期： 研究開始時 研究期間中の一定の時期 研究終了時

匿名化の方法： (必ず記載すること)

.....

連結可能匿名化 資料・試料等の種類：

匿名化の時期： 研究開始時 研究期間中の一定の時期 研究終了時

匿名化の方法： (必ず記載すること)

登録は EDC を用いて行う。各研究協力施設の医師は、本研究に該当する患者が来院した

際に、患者を登録し、ベースライン調査項目を入力する。EDC 上には氏名、住所など個人を特定する情報は含めず、研究 ID のみを用いる。研究 ID を用いて中央事務局業務は行われる。患者の氏名、住所は各研究協力施設の個人情報担当者と中央の個人情報管理室が保有し、データの問い合わせや対象者の追跡に利用する。

連結不可能にしない理由：解析結果を提供者に通知する 提供後の臨床データが必要
その他（対象者の追跡やデータの問い合わせに必要となるため）

資料・試料等を匿名化しない。 資料・試料等の種類：.....
匿名化しない理由：.....

(3)資料・試料等の保存と破棄・廃棄

1)保存と破棄・廃棄の基本方針

研究終了後、本申請の研究目的以外の目的に使用することを想定して資料・試料等を保存する。

資料・試料等の種類：.....連結不可能匿名化された診療情報とイベント情報.....

保存が必要な理由： 日本動脈硬化学会は、2015 年より脂質異常症患者を対象として予後を明らかにすることを目的とした「動脈硬化性疾患実態調査（JAS Cohort Study）」を計画しており、原発性脂質異常症患者と原発性でない患者との比較を行う可能性があるため。

保存した資料・試料等を別の目的に使用する際は、倫理委員会に改めて申請し承認を得る。

保存した資料・試料等を別の目的に使用する際に、改めて被験者の同意を得る。

保存した資料・試料等を別の目的に使用する際に、改めて被験者の同意を得ない。

改めて同意を得ない理由：.....

保存場所：.....

自治医科大学（具体的な場所：..... 施錠可能 施錠不可能）

共同研究施設（具体的な保存場所：.....国立循環器病研究センター 予防医学疫学情報部内.....
施錠可能 施錠不可能）

研究終了後、一定期間（.....か月）保存した後に破棄・廃棄する。本申請の研究目的以外の目的では使用しない。

資料・試料等の種類：.....

保存場所：.....

自治医科大学（具体的な場所：..... 施錠可能 施錠不可能）

共同研究施設（具体的な保存場所：..... 施錠可能 施錠不可能）

研究終了後、資料・試料等を破棄・廃棄する。