

あなたとあなたのお子さんの協力によって得られた研究の成果は、提供者本人やその家族の氏名など明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌およびデータベース等で公に発表されることがあります。

【19. 研究資金の調達法】

この研究に対する資金は、国から支援され、支払われることになっています。

【20. 費用負担に関する事項】

ここで行われる遺伝子解析研究に必要な費用は、あなたが負担することはありません。また、交通費や謝礼金などの支給もありません。

【21. 遺伝カウンセリング】

あなたやあなたのお子さんが、今回の研究に関する病気（小児神経伝達物質病）のことや遺伝子解析研究に関して、不安に思うことがあり、相談したいことがある場合に備えて、専門の医師による遺伝カウンセリングを受けることが可能です。主治医あるいは、同意文書説明担当者にその旨を申し出てください。

【22. 問い合わせ、苦情などの窓口の連絡先】

この研究計画と研究協力に関して疑問、苦情などがある場合は、下記の窓口までご連絡下さい。

平成 26 年 11 月 27 日

大阪市立大学大学院 医学研究科発達小児医学

研究責任者：新宅治夫

Tel : 06-6645-3816

または 大阪市立大学医学部経営企画課 外部資金・産学連携担当

Tel : 06-6645-3435

遺伝子解析研究への同意文書

大阪市立大学大学院医学研究科長 殿

私は遺伝子解析研究 難治性小児神経伝達物質病の統合的診断システムの構築に向けた研究 について、以下の項目を説明文書を用いて説明を受け、理解しました。

【説明を受け理解した項目】

- 遺伝子の分析を行うこと
- 研究協力の任意性と撤回の自由
- 研究目的
- 研究方法
- 試料提供者にとっての利益及び不利益
- 利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- 1 個人情報の保護
- 遺伝子解析結果の開示
- 研究成果の公表
- 研究から生じる知的財産権の帰属
- 遺伝子解析研究終了後の試料等の取扱方針（複数の方針から選びます）
- 費用負担に関する事項
- 遺伝カウンセリングの体制

については、私は、上記の遺伝子解析に関して、

同意します。 同意しません。（どちらかの□内にチェックを入れてください）

【研究終了後の試料の取扱に関する条件】

研究協力にあたり、本研究終了後の提供試料の取扱について、以下の条件で同意致します。同意される条件文のいずれかの□にチェックを必ずつけて、署名してください。

本研究が終了したら、

- 速やかに試料を廃棄し、本研究以外に使用しない。
- 本研究終了後も長期間保存し、本学倫理委員会が認定した神経伝達物質病に関する遺伝子解析研究に連結匿名化して使用してもよい。
- 一般的な研究試料として連結不可能匿名化し、遺伝子バンク等に分譲してもよい。

平成 年 月 日

署名（試料提供者本人） _____ 印（署名または記名・押印）

（代諾者） _____ 印（署名または記名・押印）

（ ）（代諾者の場合本人との関係）

住所 _____

電話 _____（ ）

（代諾者） _____ 印（署名または記名・押印）

（ ）（代諾者の場合本人との関係）

住所 _____

電話 _____（ ）

説明者の職名および署名

所 属 _____ 職 名 _____

電話 _____

氏名 _____ 印（署名または記名・押印）

同意撤回書

大阪市立大学大学院医学研究科長 殿

私は遺伝子解析研究（難治性小児神経伝達物質病の統合的診断システムの構築に向けた研究）に対する協力の同意について、以下のように同意を撤回します。

私の提供した試料をこの遺伝子解析に使用することに対する同意を撤回します。

平成 年 月 日

氏名（試料等提供者または代諾者）

署名または記名・押印 _____ 印

住所 _____

電話 _____

審査結果通知書

平成 27 年 1 月 5 日

申請者

所属 発達小児医学
補職 教授
氏名 新宅 治夫 殿

大阪市立大学大学院医学研究科
研究科長 荒川 哲男
(公印省略)

平成 26 年 11 月 28 日付けで申請のあった実施計画・公表計画について
平成 26 年 12 月 25 日の倫理委員会で審査の結果、下記のとおり判定されたので通知します。

なお、この判定に異議がある場合には、この通知書が交付された日の翌日から起算して 30 日以内に、当委員会に再審査を申し立てることができるので、念のため申し添えます。

記

受付番号	3027
課題名	難治性小児神経伝達物質病の統合的診断システムの構築に向けた研究
公開用課題名	難治性小児神経伝達物質病の統合的診断システムの構築に向けた研究
判定	修正承認
条件又は理由	①同意書、代諾者用署名欄を 2 名分に改めること。

糖原病 糖代謝異常症のクリニカルクエスションに応える臨床研究と 遺伝子診断システムの構築

担当責任者 福田冬季子 浜松医科大学 小児科 准教授

研究要旨

糖原病 糖代謝異常症では乳幼児期から低血糖、肝腫大、横紋筋融解症などの症状が出現する。肝型糖原病では低血糖を予防する食事療法が中心となるが、筋症状、心筋症状により予後不良となる疾患があり、有効な治療法の開発が必要である。本研究では糖原病 III 型の治療法についてのクリニカルクエスションを抽出し、有効な食事療法の開発をめざす。また、糖原病の診断は、酵素活性測定または遺伝子解析により行われるが、網羅的な遺伝子解析方法により、診断確定が困難であった新規の糖原病代謝異常症が見出される可能性がある。本研究では糖原病 糖代謝異常症の網羅的な診断を目的に糖原病 糖代謝異常症関連疾患の遺伝子パネルを作成した。

協力者

杉江秀夫 常葉大学保健医療学部 教授

（前自治医科大学 小児科学 教授）

A. 研究目的

糖原病 糖代謝異常症では、解糖系や糖新生系の異常により低血糖、肝腫大、横紋筋融解症、心筋障害などが発症する。糖原病 糖代謝異常症の診療ガイドライン作成の過程で抽出されたクリニカルクエスション（CQ）に応え、わが国における糖原病の現状の把握と予後改善を目的に臨床研究を立案した。

また、糖原病 糖代謝異常症は、早期に診断し、適切な治療を行わないと、重篤な状態に陥る可能性があるため、迅速な診断が必要である。我々は、14 種類以上の糖原病の酵素診断を実施し、合わせて、好発の遺伝子変異が存在する糖原病 Ia 型と糖原病 V 型を中心に遺伝子診断を行っている。糖原病を引き起こす遺伝子は多岐にわたることから、確定診断の第 1 段階で複数の酵素測定を行うことが多いが、糖原病の病型によっては検体採取に侵襲性を伴う。網羅的な遺伝子解析システムの構築により、侵襲性を減じ、より多くの疾患の診断が可能となり、患者の予後改善に貢献すると考えられる。本研究班では、遺伝子パネルを用いた

次世代シーケンサーによる解析を行う。

B. 研究方法

1. 糖原病の酵素および遺伝子診断

自治医科大学、浜松医科大学、常葉大学の倫理委員会の承認を得て、全国から診断依頼があり、検査の同意が得られた患者の診断検査を行った。

1) 肝型および筋型糖原病の酵素診断

①血球を用いた肝型糖原病（III, IV, VI, IX 型）の酵素診断：各解糖系酵素の基質を用い、III 型では glucose 生成、IV 型ではリン生成、VI, IX 型では NADH の生成を分光光度計で測定した。

②生検肝組織を用いた肝型糖原病（I, III, IV, VI, VIII 型）の酵素診断：凍結肝組織を用い各酵素の基質を用いて測定した。

③血球を用い筋型糖原病（II, III, IV, IX 型）の酵素診断：各解糖系酵素の基質を用い、II 型は人工基質から 4 MU の遊離を蛍光光度計で、III, IV, IX は上記の方法で測定した。

④生検筋組織を用いた筋型糖原病（II, III, IV, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII）の酵素診断：凍結筋組織を用い各酵素の基質を用いて測定した。

⑤in vitro 乳酸生成能の測定：凍結筋組織を用いて

乳酸の生成を分光光度計で測定した。

2) サンガー法による糖原病の遺伝子診断

①糖原病 V 型(McArdle 病、708/709 delTTC)、糖原病 I 型(Von Giercke 病 727g>t 変異 [現行表記 c. 648G>T]) の解析および全塩基配列による糖原病遺伝子変異の解析を行った。(PCR, rtPCR 法)

2. 糖原病 糖代謝異常症および類縁疾患の遺伝子パネルの作成: 次世代シーケンサーを用いた糖原病糖代謝異常症および類縁疾患の遺伝子診断のために、疾患原因遺伝子を抽出し、かずさ DNA 研究所(小原収研究分担者)に依頼し遺伝子パネルを作成した。

3. CQ に応える臨床研究の実施計画

糖原病 糖代謝異常症の診療ガイドライン作成の過程で提案された CQ から糖原病 III 型の食事療法についての臨床研究実施計画案を提案した。

C. 研究結果

1. 肝型および筋型糖原病の診断

全国から依頼された症例に方法 1、2 を用い診断を行った。2014 年には糖原病 I 型 2 例、II 型 1 例、III 型 3 例、V 型 1 例、IX 型 11 例を診断した。

2. 糖原病および類縁疾患遺伝子パネルの作成: パネル化した 66 遺伝子を示す。: *GYS1*, *GYS2*, *G6PC*, *SLC37A4*, *SLC37A4*, *SLC2A7*, *GAA*, *AGL*, *GBE1*, *PYGM*, *PYGL*, *PYGB*, *PFKM*, *PFKP*, *PFKL*, *PHKA1*, *PHKA2*, *PHKG1*, *PHKG2*, *PHKB*, *PGK1*, *PGAM2*, *LDHA*, *LDHB*, *ALDOA*, *ENO3*, *PGM1*, *GYG1*, *GAPDH*, *PKLR*, *PKM*, *PRKCA*, *GSK3B*, *SLC17A3*, *PRKAG2*, *PPP1R3B*, *MTAP*, *PPP1R3C*, *FBP1*, *ALDOB*, *HK1*, *GCK*, *ADPGK*, *GK2*, *GPD1*, *GPD2*, *PCK2*, *PCK1*, *PLCH2*, *SLC2A1*, *SLC2A2*, *SLC2A3*, *SLC2A4*, *SLC2A5*, *SLC2A6*, *SLC2A7*, *SLC2A8*, *SLC2A9*, *SLC2A10*, *SLC2A11*, *SLC2A12*, *SLC2A13*, *SLC2A14*, *PRKAG3*, *RBCK1*, *EPM2B*, *EPM2ALPIN1*

3. 臨床研究実施計画

1) 提案された CQ と文献検索

① CQ: 糖原病の低血糖の予防のモニタリング方法、糖原病の移植の適応と効果、糖原病 I 型の腎障害能の治療。糖原病の血清マーカー。糖原病 IXb 型 (XLG 2) の酵素学的特性。糖原病 III 型の食事療法などの CQ があげられた。そのうち、「糖原病 III 型の予後を改善する食事療法」を取り上げ、予後を左右する心筋症、ミオパチーを改善する食事療法の確立をめざす研究

を計画した。

② 文献検索様式 Pubmed; search(glycogen storage disease, debranching enzyme, diet)

検索結果 11 件

検索文献

i) Mayorandan S, Meyer U, Hartmann H, Das A. Glycogen storage disease type III: modified Atkins diet improves myopathy. Orphanet J Rare Dis. 28:9:196, 2014

ii) Valayannopoulos V1, et al. Successful treatment of severe cardiomyopathy in glycogen storage disease type III with D,L-3-hydroxybutyrate, ketogenic and high-protein diet. Pediatr Res. 70:638-41, 2011

iii) Brambilla A1, Mannarino S, Pretese R, Gasperini S, Galimberti C, Parini R. Improvement of Cardiomyopathy After High-Fat Diet in Two Siblings with Glycogen Storage Disease Type III. JIMD Rep. 17:91-5, 2014

iv) Dagli AI1, et al. Reversal of glycogen storage disease type IIIa-related cardiomyopathy with modification of diet. J Inherit Metab Dis. 32 Suppl 1:S103-6, 2009

③ 臨床研究計画(案)

「糖原病 IIIa 型および IIId 型における修正アトキンズ食の効果の検討」

i) 研究の背景・意義

糖原病の予後は、経過とともに低血糖が改善し、多臓器障害をきたしにくい IX 型が最も良好であるが、疾患によっては、必ずしも良好ではない。III 型糖原病は 4- α -グルカントランスフェラーゼとアミロ- α -1,6-グルコシダーゼを有するグリコーゲン脱分枝酵素の欠損症で、組織にグリコーゲン限界デキストリンが蓄積する。糖原病 III 型の IIIa 型と IIId 型では、低血糖、肝腫大に加え、筋症状、心筋症が出現し、筋症状や心筋症が予後を左右する。

低血糖予防のために、特に乳児や小児では少量頻回食や、コーンスターチ、糖原病治療ミルクを用いた高炭水化物の食事療法が行われる。低血糖を予防する食事療法では筋症状や、心筋症に対する効果はない。

近年、糖原病 III 型に対する高脂肪・高蛋白質食が、

筋症状や心筋症に有効であるという報告がある。従来の高炭水化物食療法では、インスリン値が上昇し、その結果、筋肉内の脂肪酸やケトン体などのエネルギー源が枯渇することにより、筋力低下がひきおこされる。また、高インスリン血症によりグリコーゲン合成酵素が活性化され、組織のグリコーゲンの蓄積が増加するために、筋や心筋症状を悪化させる可能性がある。一方高脂肪・高蛋白食では、インスリンの上昇が生じにくいために、筋や心筋の病態を改善する可能性が考えられる。

ii) 研究の目的

糖原病 III 型の予後を改善する食事療法の確立も目的に、糖原病 III a 型、IIIb 型の患者に対する修正アトキンズ食の効果を明らかにする。

iii) 研究デザイン：無対照単群多施設共同試験

iv) 研究対象

a 選択基準：糖原病 III 型と診断され、血清 CK 値の上昇を認める 6 歳以上の患者。

b 除外基準

重篤な低血糖を反復する患者、妊娠中・授乳中の女性、カルニチン欠乏状態を有する患者

v) 予測症例数 5 例

vi) 研究の方法・治療計画

a スケジュールと食事

上記の選択基準に合致し、投与前検査などにて試験参加が適切であると判断された症例に対し、修正アトキンズ食療法を開始する。観察期間をおく。修正アトキンズ食は、水分、総熱量摂取を年齢相当の標準量とし、炭水化物摂取を 1 日 10 g に制限する。評価期間を 9 か月とし、3 か月毎に評価する。

b 併用禁忌薬剤 なし

c 観察、検査、評価項目

主要評価項目：骨格筋画像評価、運動機能、心機能、心肥大

副次評価項目：低血糖、肝機能、骨密度、体重、有害事象評価

・試験前評価項目：患者背景 身長、体重、身長曲線 血液検査 血算、血糖、肝機能、血清 CK、proBNP を含む生化学検査、尿検査 血清ケトン体 3 分画、血液ガス分析 腹部 CT または腹部超音波による肝腫大の評価。心臓超音波検査による心肥大、左室

流出路狭窄の評価、心機能評価 心電図、胸部 X 線、骨密度 運動機能、MMT、6 分間歩行、骨格筋 CT 自覚症状評価、栄養記録

・試験開始後評価項目：血液検査 血算、血糖、肝機能、血清 CK、proBNP を含む生化学検査、尿検査。血清ケトン体 3 分画、血液ガス分析 腹部 CT または腹部超音波による肝腫大の評価。心臓超音波検査による心肥大、左室流出路狭窄の評価、心機能評価 心電図、胸部 X 線、骨密度 運動機能、MMT、6 分間歩行、骨格筋 CT 自覚症状評価、栄養記録

vii) 有害事象の評価

a 有害事象・有害反応の評価：本研究中に有害事象が生じた場合、最善の処置を行い、経過を観察するとともに、その内容、程度、発現時期、処置、転帰、本治療との因果関係を詳細に調査する。

b 予期される有害事象・有害反応とその発現率 低血糖、腎結石、成長障害、便秘、肝機能障害、易感染性、出血傾向、急性膵炎、微量元素欠乏症、骨粗しょう症、悪心、嘔吐、活気不良、高コレステロール血症、高尿酸血症、代謝性アシドーシス。上記が起こりうるが、重篤な副作用が発現する可能性は低い。

viii) 試験中止基準

a 症状が悪化し、研究を継続することが困難、もしくは別の治療に変更する必要があると医師が判断した場合

b 合併症の悪化もしくは有害事象の発現により、医師が研究を中止すべきと判断した場合

c 臨床研究への参加が不適切であることが判明した場合

d 患者の都合により必要な観察・検査の実施が不可能であることが判明した場合

e 患者が本臨床試験実施計画に著しく違反し、この臨床研究の適正な評価が不可能であると医師が判断した場合

f 患者が同意を撤回した場合

g 臨床研究全体の中断や中止が決定した場合

ix) 統計学的事項

解析方法：各評価項目につき、観察期間および治療期間の変化について、Wilcoxon 符号順位検定、t 検

定を用いて検定を行う。

D. 考察

糖原病では心筋や骨格筋が罹患する疾患があり、肥大型心筋症や左室流出路狭窄により心不全が出現し、死亡の転帰をとる予後不良な症例が存在する。糖原病 III 型 (Cori 病) は組織に大量のグリコーゲン限界デキストリン (PLD) が蓄積する疾患し、心筋症や筋症が発症する。心筋症により生命予後が左右され、筋症により運動機能が障害される。このため、糖原病 III 型では、心筋症および筋症を改善し、さらに、生命予後を改善するために、他の肝型糖原病と共通する低血糖を予防する治療に加え、心筋症および筋症を改善する治療法の開発が重要である。

高脂肪・高蛋白食は、骨格筋内の脂肪酸やケトン体の枯渇を防ぐことにより筋萎縮を予防し、また、インスリン産生の抑制によりグリコーゲン合成酵素を抑制し、組織への基質の蓄積を防ぐ可能性があり、効果が期待される。希少疾患であるため、大規模な臨床研究は不能であり、小規模単群研究を提案する。

また、作成した遺伝子パネルを用い、糖原病と関連疾患の網羅的な遺伝子解析を行い、診断が困難な疾患の診断が可能となると考えられる。

E. 結論

糖原病の予後を改善する食事療法を確立するために、糖原病 III 型に対する臨床研究案を提案した。

診断率の向上をめざし、糖原病類縁疾患遺伝子診断パネルを作成した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Shioya A, Takuma H, Yamaguchi S, Ishii A, Hiroki M, Fukuda T, Sugie H, Shigematsu Y, Tamaoka A. Amelioration of acylcarnitine profile using bezafibrate and riboflavin in a case of adult-onset glutaric acidemia type 2 with novel mutations of the electron transfer flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. *J Neurol Sci.* 15;346:350-2, 2014

2) Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, Sugie H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saito H, Ogata K, Matsumoto N, Miyake N. A

hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome: a possible link? *Hum Genet.* 133:225-34, 2014

3) Murata KY, Sugie H, Nishino I, Kondo T, Ito H. A primigravida with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Muscle Nerve.* 49:295-6, 2014

2. 学会発表

1) 大園 秀一, 渡邊 順子, 西村 美穂, 中川 慎一郎, 上田 耕一郎, 稲田 浩子, 福田 冬季子, 杉江 秀夫, 松石 豊次郎 横紋筋融解症・溶血性貧血を認めた Phosphoglycerate kinase 欠損症の一例 日本小児科学会雑誌 118 403, 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

ウイルソン病に関する臨床研究

担当責任者 清水教一 東邦大学医療センター大橋病院小児科 准教授

研究要旨

先天性銅代謝異常症の代表的疾患であるウイルソン病症例の本邦における実態、長期的・社会的予後およびQOLなど包括的医療情報を得て、本疾患の診断および治療・管理に役立つことを目的として、本症の全国調査を行うことを計画している。この調査によってウイルソン病患者の実態と本症の診療における課題を明確にすることができると考えている。また、日本先天代謝異常学会が行っている患者登録システム（特にJaSMIN）との連携も検討している。

協力者

三島典子（東邦大学医療センター大橋病院小児科）
小川絢子（東邦大学医療センター大橋病院小児科）
小西弘恵（東邦大学医療センター大橋病院小児科）
星野友樹（東邦大学医療センター大橋病院小児科）
中澤祥子（東邦大学医療センター大橋病院小児科）
白井陽子（東邦大学医療センター大橋病院小児科）

A. 研究目的

先天性銅代謝異常症の代表的疾患であるウイルソン病症例の本邦における実態、長期的・社会的予後およびQOLなど包括的医療情報を得て、本疾患の診断および治療・管理に役立つことを目的として、本症の全国調査を行うことを計画している。

本邦におけるウイルソン病の発症頻度は35,000-45,000人に1人と考えられている。多くの成人患者が存在すると推測される。患者は全国におり、多くの非専門医がその診療にあたっていると考えられる。より多くの患者の状態を把握するためには全国調査が最も有効と考えられる。

B. 研究方法

一次調査

全国200床以上の病院の、①小児科、②消化器内科、③神経内科、④精神科ならびに⑤移植外科の5標準科目、ならびにウイルソン病患者の診療にあたっているという情報が得られた医療機関を対象とする。これらの診療科・医療機関に対し、①ウイルソン病患者の診療を行っているか否か、②行っている場合はその人数、③そのウイルソン病患者が「ウイルソン病友の会」に入会しているか否か（不明を含む）、④以前に診ていたウイルソン病患者で死亡した方はいるか否か、⑤いる場合はその人数、に関するアンケートを行う。

二次調査

一次調査にてウイルソン病患者を診察していると回答のあった担当医に対して、より詳細な情報を得るための二次アンケート用紙を配布し、回答していただく。

二次アンケート用紙は添付1参照。

上記計画を東邦大学医療センター大橋病院の倫理委員会へ申請し、承認を得たうえで調査を開始する。なお、倫理委員会への申請書は添付2参照。

C. 研究結果

現在、東邦大学医療センター大橋病院の倫理委員会への申請の手続きを行っている。承認され次第、一次調査を開始する予定である。

D. 考察

現在、本邦にはおよそ2,000名のウイルソン病症例が存在すると推察されている。しかし、日本先天代謝異常学会が行っている患者登録システム（JaSMIN, MC-Bank）あるいは本症患者と家族の会である「ウイルソン病友の会」会員として把握されている症例はそのごく一部にすぎない。ウイルソン病症例の現状と、今後の本症に対する医療の課題を知るためには、全国調査にてより多くの症例を把握する必要がある。本症の予後に影響をあたえる因子を解析することにより、現在のウイルソン病治療の課題を明確にすることができると考えられる。

また、一次調査にてウイルソン病患者の診療にあたっていることが分かった医師にJaSMIN患者登録用紙を郵送して担当患者に渡していただくことも計画している。それによってJaSMINでのウイルソン病患者の登録数を飛躍的に増加させることができると考えられる。

E. 結論

本邦におけるウイルソン病患者の実態を把握する上において、全国調査は極めて有効であると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

小西弘恵、清水教一、梶山亜希子、中村孝裕、那須野聖人、館野昭彦、佐地勉、関根孝司、青木継稔：幼児期早期に診断された発症前型 Wilson 病の治療に関する検討。第117回日本小児科学会学術集会、名古屋、2014.4

中澤祥子、清水教一、朴殊亨、小西弘恵、館野昭彦、佐地勉、関根孝司、青木継稔：Wilson 病の発症年齢と初発症状に関する検討。第117回日本小児科学会学術集会、名古屋、2014.4

朴殊亨、清水教一、中澤祥子、小川絢子、藤原順子、館野昭彦、佐地勉、関根孝司、青木継稔：思春期の服

薬コンプライアンス不良により肝機能障害を認めた発症前型 Wilson 病の 1 例. 第 117 回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014.4

清水教一, 中澤祥子, 小西弘恵, 青木継稔: 神経症状を呈する Wilson 病症例の初発症状に関する検討. 第 56 回日本小児神経学会学術集会, 浜松, 2014.5

清水教一, 三寫典子, 青木継稔: 酢酸亜鉛での治療中に妊娠・出産を経験した Wilson 病症例に関する検討. 第 25 回日本微量元素学会学術集会, 岡山, 2014.7

清水教一, 小川絢子, 三寫典子, 小西弘恵, 徐朱玟, 奥山虎之, 青木継稔: MC-Bank 患者登録からみた日

本人 Wilson 病患者の実態に関する検討. 第 56 回日本先天代謝異常学会総会, 仙台, 2014.11

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

ウイルソン病全国調査

該当する箇所を○印で囲むか、もしくは必要事項をご記入ください。

1. 患者様の性別，生年月日，所在地

男・女

生年月日： 昭和 平成 _____年 _____月 _____日

在住都道府県名： _____

2. 発症年齢： _____歳 _____か月 診断時年齢： _____歳 _____か月

3. 初発症状（複数回答可）

肝症状： 易疲労感 黄疸 出血傾向 その他（ _____ ）

神経症状： 構音障害 振戦 歩行障害 流涎 意識障害

その他（ _____ ）

精神症状： 知能障害 うつ状態 幻覚 その他（ _____ ）

Kayser-Fleischer 角膜輪 肝酵素（AST, ALT）上昇 血尿・蛋白尿

その他：

4. 主訴（複数回答可）

肝症状： 易疲労感 黄疸 出血傾向 その他（ _____ ）

神経症状： 構音障害 振戦 歩行障害 流涎 意識障害

その他（ _____ ）

精神症状： 知能障害 うつ状態 幻覚 その他（ _____ ）

Kayser-Fleischer 角膜輪 肝酵素（AST, ALT）上昇 血尿・蛋白尿

血清セルロプラミン値低下 尿中セルロプラスミン値低下

その他：

5. 初診時症状あるいは現症（複数回答可）

肝症状： 黄疸 肝腫大 腹水 脾腫大 食道静脈瘤

その他（ _____ ）

神経症状： 構音障害 歩行障害 流涎 羽ばたき振戦 ジストニア

小脳失調 意識障害 その他（ _____ ）

精神症状： 知能障害 うつ状態 幻覚 その他（ _____ ）

Kayser-Fleischer 角膜輪

その他：

6. 初診時（入院時）一般検査所見（測定したもののみ代表的数値を記入）

RBC _____ /cmm WBC _____ /cmm Hb _____ g/dl Ht _____ %

Plt _____ /cmm

TP _____ g/dl Alb _____ g/dl T-Bil _____ mg/dl D-Bil _____ mg/dl AST
IU
ALT _____ IU LDH _____ IU ALP _____ IU γ -GTP _____ IU CPK _____ IU
UA _____ mg/dl T-Cho _____ mg/dl T-G _____ mg/dl Glu _____ g/dl AMY
IU
NH₄ _____ μ g/dl Fe _____ μ g/dl TIBC _____ μ g/dl PT
APTT _____

その他：

7. 初診時（入院時）尿一般検査所見

PH _____ 蛋白 () 糖 () ケトン体 () 潜血 ()
ウロビリノーゲン () 沈渣 _____

その他：

8. Wilson 病関連検査（初診時もしくは診断時）

血清セルロプラスミン値： _____ mg/dl
血清銅値： _____ μ g/dl
尿中銅排泄量（未治療時の値をご記入ください）
一日尿中銅排泄量： _____ μ g / 日
尿クレアチニン比： _____ μ g / mg Cr

9. 画像検査所見（初診時もしくは診断時）

腹部超音波：

腹部 CT scan：

腹部 MRI：

頭部 CT scan：

頭部 MRI：

その他：

10. 肝生検（測定値あるいは所見を記入）

肝銅含量： _____ μ g / g 肝重量 dry / wet
組織像：

11. 遺伝子検索（施行してある場合はその結果）

12. 治療

1) 現在の治療薬（併用の場合はすべてに○を）

D-ペニシラミン 塩酸トリエンチン 酢酸亜鉛 その他：

2) 薬剤変更の有無

なし あり

3) 「あり」と答えた方へ、変更のパターンと理由

変更パターン：

理由： 副作用の出現 症状の悪化 その他（ ）

4) 副作用の出現

なし あり

「あり」の場合、具体的な副作用の内容：

5) 治療期間（年 or 月）

13. 現在の症状・所見（複数回答可）

肝症状： 黄疸 肝腫大 腹水 脾腫大 食道静脈瘤 肝機能異常
その他（ ）

神経症状： 構音障害 歩行障害 流涎 羽ばたき振戦 ジストニア

小脳失調 意識障害 その他（ ）

精神症状： 知能障害 うつ状態 幻覚 その他（ ）

Kayser-Fleischer 角膜輪

その他：

14. 検査所見の経過

肝機能： 不変 悪化 改善 （正常値になるまで有した期間： _____ か月）

血清セルロプラスミン値： 不変 上昇 低下

血清銅値： 不変 上昇 低下

尿中銅排泄量（治療開始前からみて）： 不変 増加 減少

画像所見の変化： なし あり（具体的に： _____ ）

15. 合併症の出現

なし あり（具体的に： _____ ）

16. 服薬コンプライアンスと経過中の怠薬の有無（該当する状況にチェック）

規則的に服用 時々忘れる かなり忘れる 心配なほど忘れる

症状悪化をみるほど忘れる

経過中怠薬は あった なかった

「あった」場合はその期間： _____ 年 _____ 月くらい

17. 生活状況

・就学前 ・就学 ・会社員 ・自営業 ・パート／アルバイト ・家事労働
・作業所 ・無職

・その他（ ）

18. 転帰（該当する項目にチェック）

・すべてにおいて不自由なく自立生活可能 ・やや不自由であるが自立生活可能

・制限のある部分介助 ・全介助 ・病院などで療養中 ・死亡

19. 結婚の有無と子供の数

結婚： なし あり

子供： 人

ご協力ありがとうございました。

ご協力くださった先生とその所属期間・連絡先：

ご芳名： _____

ご所属： _____

ご住所： 〒 _____

お電話番号： _____ FAX 番号： _____

E-mail address: _____

様式 3

※受付番号	
※変更前受付番号	
※受付年月日	年 月 日

研究実施計画書

申請の区分 (該当する項目番号に○を付けること)	①. 新規 2. 承認済み計画の変更 (既承認計画の承認番号:) ※承認済み計画変更の場合は必ず全文記載し、変更箇所に網かけをしてください				
1. 研究等の区分 (1A、1B、2A、2B、3のいずれか一つに○を付けてください)	1. 臨床研究: A 介入研究 B 観察研究 2. 疫学研究: A 介入研究 (B) 観察研究 3. その他 () (3. その他を選択した場合は必ずその内容を記載してください)				
2. 課 題 名	ウイルソン病全国調査				
3. 実 施 期 間	承認された日 ~ 2017年 12月 (最長3年限度) 後ろ向き研究の場合、データの対象期間: 年 月 ~ 年 月				
4. 主な実施場所	名 称: 東邦大学医療センター大橋病院小児科				
	所 在 地: 東京都目黒区大橋 2-17-6 電 話 番 号: 03-3468-1251				
5. 研究責任者	所属名: 東邦大学医療センター大橋病院小児科 職名: 准教授 氏名: 清水教一				
	内線番号: 3354 FAX: 03-3468-2927 E-mail: norikazu@med.toho-u.ac.jp				
6. 研究実施担当者 (学内のみ)	※1 これまでに受講した合計回数				
氏 名	所属名・職名	連絡先・電話	※1 受講回数	※2 臨床研究 講習会受講番号	総務課 使 用
三嶋典子	大橋病院小児科・助教	8-3354			
小川絢子	大橋病院小児科・大学院生	8-3354			
小西弘恵	大橋病院小児科・大学院生	8-3354			
星野友樹	大橋病院小児科・レジデント	8-3354			
中澤祥子	大橋病院小児科・レジデント	8-3354			
白井陽子	大橋病院小児科・レジデント	8-3354			
7. 個人情報管理者					
氏 名	所属名・職名	連絡先内線・E-mail 等			

様式 3

(研究の医学上および社会への貢献)

1 2. 予測される成果
本邦におけるウイルソン病患者の自然歴，治療法とその変遷ならびに現状を把握することができる。

(不利益ならびに危険性への配慮)

1 3. 被験者又は研究担当者を選ぶ方針，考え方または基準
調査対象は，ウイルソン病患者の診療に従事している可能性の高い診療科ならびに医療機関とした。

1 4. 被験者又は研究担当者の数，提供を受けようとする試料等の種類およびそれぞれの量
本邦におけるウイルソン病患者数（推定）を考慮すると，数 100 例からできれば 1000 例以上のウイルソン病患者に関する情報が得たいと考えている。

1 5. 予測される被験者又は研究担当者に対する不利益，危険およびその防止措置
調査対象医療機関のウイルソン病患者担当医においては，二次調査のアンケートに回答するという煩わしさはあるが，それ以外の不利益は生じない。また，二次調査では患者氏名や医療機関での登録番号など患者の特定につながる情報は記載していただかないため，調査対象となるウイルソン病患者に不利益が生じることはない。

(理解および同意を得る方法)

1 6. インフォームド・コンセントに係る一連の手続き
調査対象医療機関のウイルソン病患者担当医においては，一次調査ならびに二次調査とも回答し返信していただくことで調査への同意を得たと判断する。 調査対象となるウイルソン病患者あるいはその保護者には同意を得る必要はないと考える。

1 7. インフォームド・コンセントにおける一連の手続きにおける説明者 (複数ある場合にはこの欄を複製するか別紙に記載してください)
職 名・氏 名： _____
所 属 名： _____
連 絡 先・電話番号： _____

様式 3

<p>18. インフォームド・コンセントのための説明者用説明資料について (必要な場合は倫理委員会のホームページから説明者用説明資料例文をダウンロードし、それを参考にして作成したものを別に添付してください)</p>
<p>該当しない</p>
<p>19. インフォームド・コンセントのための被験者用説明文書および同意文書について (必要な場合は様式4を参考に各自が作成したものを別に添付してください)</p>
<p>調査対象となるウイルソン病患者あるいはその保護者には同意を得る必要はないと考えるため本項目は該当しない。</p>
<p>20. 研究に伴う補償の有無について記載してください。(介入研究の場合のみ記入してください)</p>
<p>21. 認知機能障害等により有効なインフォームド・コンセントを与えることができない人や、未成年または死者から試料等の提供を受けることを予定している場合には、その試料等が研究のために必須である理由および代諾者の選定に関する基本的な考え方について記載してください。</p>
<p>調査対象医療機関のウイルソン病患者担当医に回答をしていただくため、本項目は該当しない。</p>
<p>22. 既提供試料等を研究に用いる場合、試料等の提供を受けたときの同意の有無、同意を得た場合にはその内容、同意がないか若しくは不十分な場合には研究対象として用いる必要性、提供時期について記載してください。</p>
<p>試料の提供は受けないため、本項目は該当しない。</p>
<p>23. 他の研究実施機関から試料等の提供を受ける場合のインフォームド・コンセントの内容について記載してください。</p>
<p>試料の提供は受けないため、本項目は該当しない。</p>
<p>(個人の人権の擁護)</p>
<p>24. 個人識別情報を含む情報の保護の方法</p>
<p>二次調査のアンケートでは個人を特定できる情報は記載されない。</p>

様式 3

25. 情報開示に関する考え方 (被験者への情報開示および学会発表・論文等への情報開示を含む)
疫学研究として、一次ならびに二次調査の結果を集計・解析して学会ならびに論文で発表を行う。
26. 研究期間または終了後において、研究遂行者が試料等を実施施設内で保存する場合には、保存の必要性、保存の方法および場所、他の研究への利用の可能性と予測される研究内容
試料の提供は受けないため、本項目は該当しない。
27. 試料等を細胞・遺伝子・組織バンクに寄託することを予定している場合には、そのバンクが運営されている機関の名称、試料等の匿名化の方法および責任者の氏名
試料の提供は受けないため、本項目は該当しない。
28. 試料等を廃棄する場合、廃棄の方法および匿名化の方法
試料の提供は受けないため、本項目は該当しない。
29. カウンセリングの必要性と内容
連結不可能匿名化を行った医療情報の提供を受けるため、カウンセリングの必要はない。
30. カウンセリングおよびクレームへの体制
大橋病院では倫理委員会研究相談窓口を設置しています。 連絡先・電話：03-3468-1251 (内線 3113)
31. 起こりうる利益相反状態の有無 (利益相反状態がある場合には、倫理委員会のホームページから COI 申告書をダウンロードし、別に添付してください)
本研究に関する利益相反はない。

様式3

<p>3 2. 試料等またはそれから得られた情報を国内外の公的研究機関、営利を目的としない団体の研究機関または大学に対して提供する場合には、次の事項を申告してください。</p> <p>1) 提供の必要性</p> <p>2) 提供先の機関名、所属名等および責任者氏名</p> <p>3) 提供元において行われる匿名化の方法</p> <p>4) 匿名化しない場合はその理由および個人識別情報を含む情報の保護の方法</p> <p>5) 試料等の提供先機関において行われる研究の概要</p> <p>6) 反復、継続して提供するか否か</p> <p>7) 契約する場合はその内容</p> <p>該当しない</p>
<p>3 3. 試料等またはそれから得られた情報を国内外の営利を目的としている団体の研究実施機関に提供する場合または国内外の民間の機関に研究の一部の作業や研究資材の作製を委託する場合には、次の事項を申告してください。</p> <p>1) 提供の必要性</p> <p>2) 提供先の機関名、講座(研究室)名等および責任者氏名</p> <p>3) 提供元において行われる匿名化の方法</p> <p>4) 提供先における責任体制および予定する契約の内容</p> <p>該当しない</p>
<p>3 4. 研究が複数の研究機関で実施される場合には、試料、情報およびそれぞれの管理体制のフローチャート</p> <p>該当しない</p>