

心アミロイドーシスの実用的高精度診断の確立

1. 臨床研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。その一つとして、九州大学病院循環器内科では、現在新心アミロイドーシスの患者さんを対象として、実用的高精度診断に関する「臨床研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、2028 年 12 月 31 日までです。

2. 研究の目的や意義について

アミロイドーシスとは、本来臓器や組織にはたまらないはずのアミロイド前駆蛋白が心臓、腎臓、肝臓など全身の臓器に沈着することで機能不全をきたす疾患です。中でも心アミロイドーシスは、心臓にアミロイドが蓄積し、心臓の機能が障害され、心不全に至ります。近年、心アミロイドーシスの中でも、トランスサイレチンというアミロイド蛋白が沈着している場合は、その後の増悪を抑制する治療薬も開発されているため、正しく診断することが極めて重要な病気のひとつです。

確定診断のためには、心筋シンチグラフィやMR I などの画像診断に加えて、心臓の内膜から組織を採取（心筋生検）し、その組織を免疫染色という方法でアミロイドを染色することで、心アミロイドーシスならびにその内訳である型分類が得られます。しかしながら、市販の一次抗体における免疫染色ではその染色条件により偽陽性や偽陰性を生じることがあり、アミロイドーシスの型をきめる上で難しい症例もあります。また、一部の方では、2 種類以上のアミロイド蛋白が沈着していたり、免疫染色がうまくいかない症例もあり、判断に悩むことも少なくありません。一方、アミロイドーシスの末期に診断されることが多いため、原因となるタンパク質の生成を止めたり、安定化させたりする治療では、臓器機能を回復させるためには、正確に、迅速に診断し、型分類を行い、早期に治療を開始することが求められます。九州大学病院では、心臓アミロイドーシスが疑われた症例においては、病理組織をできるだけ再現性高く診断できる染色方法によって診断しています。本研究では、さらに、画像診断や、臨床情報の結果、質量分析による診断もあわせて、臨床現場での実用的な高精度診断法の開発を目指すために、これらの診断方法の検証を行います。

3. 研究の対象者について

2008 年 4 月 1 日から 2023 年 12 月 31 日まで九州大学病院循環器内科に入院した心アミロイドーシスと診断された方および心アミロイドーシス疑いとされた心筋症のため心内膜下生検を実施された方 190 名を対象にします。

研究の対象者となることを希望されない方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、事務局までご連絡ください。

4. 研究の方法について

この研究を行う際は、カルテより以下の情報を取得します。また、保管されている組織生検標本を用いて、免疫組織染色および質量分析による診断を行います。

測定結果と取得した情報の関係性を分析し、より効率的な診断方法を決定します。

〔取得する情報〕

- ① 臨床基本情報：年齢、性別、身長、体重、併存症
- ② 発症時情報：症状、血圧、脈拍、心電図、心エコー、血液検査（Hb, TP, Alb, Cre, UA, T.Bil, トロポニン T, BNP, CPK など）、尿検査
- ③ 検査：診断に至った方法（心臓カテーテル検査、心筋生検、組織生検、MRI、核医学）
- ④ 治療方法：使用している治療薬、入院中に使用した循環作動薬、カテーテルアブレーション、一時的ペースメーカー、植え込み型ペースメーカー、植え込み型除細動器、心室再同期療法について、時期と期間も含めた情報
- ⑤ 治療中の心機能：心電図、心エコー、血液検査（トロポニン T, BNP, CPK など）
- ⑥ 合併症：出血、脳梗塞、敗血症
- ⑦ 転帰：予後

病理診断：標準的な抗体を用いてトランスサイレチン（TTR）、免疫グロブリン（Ig- κ 、Ig- λ ）、アミロイド A の 4 種類の免疫染色を行い、コンゴレッドまたは DFS 染色での染色部位と免疫染色の陽性域の一致を確認し、病型分類を行います。染色の程度は僅かだが、サンプル全体に占める割合が 10%を超えるものは弱陽性（Weakly positive: WP）と診断します。上記 4 種類のうち、1 つが陽性になるものを診断確定、2 つ以上が陽性になるもの、または全て陰性となるものを診断不確定とします。

上記の病院診断に関して、免疫染色による病型診断が困難な場合は、残りの試料を用いて質量解析による診断を追加し確認します。

5. 研究への参加を希望されない場合

この研究への参加を希望されない方は、下記の相談窓口にご連絡ください。

なお、研究への参加を撤回されても、あなたの診断や治療に不利益になることは全くありません。

その場合は、収集された情報などは廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的で用いられることはありません。ただし、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないことがあります。

6. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の病理組織、測定結果、カルテの情報をこの研究に使用する際には、研究対象者のお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。研究対象者と研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学大学院医学研究院循環器内科学分野内のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。

また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、研究対象者が特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した情報は、九州大学大学院医学研究院循環器内科学分野・教授・阿部弘太郎の責任の下、厳重な管理を行います。

ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

7. 試料や情報の保管等について

[試料について]

この研究において得られた研究対象者の病理組織等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院循環器内科学分野において同分野教授・阿部弘太郎の責任の下、5年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

[情報について]

この研究において得られた研究対象者のカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院循環器内科学分野において同分野教授・阿部弘太郎の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

また、この研究で得られた研究対象者の試料や情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えています。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

8. この研究の費用について

この研究に関する必要な費用は、部局等運営経費でまかなわれます。

9. 利益相反について

九州大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのため資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。一方で、産学連携を進めた場合、被験者の方の利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じる事があります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

本研究に関する必要な経費は部局等運営経費であり、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会

(窓口：九州大学病院 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082)

10. 研究に関する情報の公開について

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

また、この研究に関する情報は、以下のホームページで公開します。

九州大学循環器内科ホームページ：URL：<https://www.cardiol.med.kyushu-u.ac.jp>

また、この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。

1 1．特許権等について

この研究の結果として、特許権等が生じる可能性があります、その権利は九州大学及び共同研究機関等に属し、あなたには属しません。また、その特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性があります、これについてもあなたに権利はありません。

1 2．研究を中止する場合について

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

1 3．研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所	九州大学病院循環器内科 九州大学病院病理診断科・病理部 九州大学大学院医学研究院臨床検査医学 <u>九州大学別府病院内科</u>
研究責任者	<u>九州大学大学院医学研究院循環器内科学 教授 阿部弘太郎</u>
研究分担者	九州大学大学院医学研究院循環器内科学 准教授 絹川真太郎 九州大学大学院医学研究院循環器内科学 助教 松島将士 九州大学大学院医学研究院循環器内科学 助教 橋本亨 九州大学大学院医学研究院重症心肺不全講座 助教 藤野剛雄 <u>九州大学病院循環器内科 助教 篠原啓介</u> <u>九州大学病院別府病院内科 助教 池田昌隆</u> <u>九州大学病院別府病院内科 助教 甲木雅人</u> 九州大学大学院医学系学府 循環器内科学 大学院生 吉武智亮 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学 教授 小田義直 九州大学病院病理診断科・病理部 准教授 岩崎健 九州大学大学院医学研究院臨床検査医学 教授 國崎祐哉 九州大学病院検査部 助教 瀬戸山大樹 <u>九州大学病院 検査部医員 山口佐歩美</u>

1 4．相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、下記担当者までご連絡ください。

事務局 担当者：九州大学病院別府病院内科 助教 池田昌隆
(相談窓口) 連絡先：[TEL] 0977-27-1640 (内線 4038)
[FAX] 0977-27-1641

作成日：2025 年 5 月 9 日 第 1.0 版

[ホームページ公開用資料]

メールアドレス：ikeda.masataka.850@m.kyushu-u.ac.jp

【留意事項】

本研究は九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会において審査・承認後、以下の研究機関の長（試料・情報の管理について責任を有する者）の許可のもと、実施するものです。

九州大学病院長 中村 雅史