

臨床研究等計画書

1. 研究課題名 川崎病患者の長期予後解明のための前向き追跡調査

2. 研究の背景及び意義

川崎病は乳幼児を中心に発症する原因不明の全身性血管炎であり、患者の約 3%に冠動脈瘤を主体とする心後遺症をきたす。心後遺症の有無は川崎病患者の長期的な管理を考える上で重要である。しかし、川崎病患者は心後遺症がなくても全身の動脈硬化が進行しやすいとの報告がある。そのため川崎病の罹患自体が成人期以降の心血管疾患の危険因子となる可能性がある。これを明らかにするために必要な疫学研究は十分になされていない。

本研究では、申請者らの研究室が管理している川崎病全国調査データに登録されている川崎病患者を観察集団として前向きに追跡する。これにより、川崎病の既往が成人期以降の循環器疾患の危険因子になりうるかを明らかにする。川崎病の既往が心血管疾患の危険因子になることが明らかになれば、川崎病の既往がある者への積極的な働きかけによる心血管疾患の予防や早期治療につながる。

参考文献：

Nakamura, Y. *et al.* Follow up of Kawasaki disease based on nationwide survey data in Japan: Mortality among those with a history of Kawasaki disease in Japan: Results of a 30-year *Pediatr. Int.* (2022) doi:10.1111/ped.15268

McCrindle BW, et al Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484.

3. 研究目的

申請者らは 2017 年まで、川崎病患者 6576 人を対象とした追跡調査を実施してきた（本学倫理審査委員会で承認：承認 ID 臨大 18-020、別添 1～別添 3 を参照）。本研究では、この追跡調査の期間を延長し、川崎病の心後遺症の有無ごとの長期的な生命予後を明らかにする。

4. 研究デザイン等

(1) 研究デザイン

2017 年まで追跡調査を実施した川崎病患者 6576 人をさらに追跡する前向きコホート研究。戸籍を用いて対象者を追跡する。

(2) 科学的合理性の根拠

本研究の強みは、6000 人を超える大規模な川崎病患者集団を高い追跡率で前向きに 30 年の長期間にわたって追跡していることである。全国調査で報告された川崎病患者の情報をもとに戸籍を用いて追跡調査を実施することで、ほぼ 100%に近い高い追跡率を実現している。川崎病患者の追跡調査は国内外でも広く実施されているが、そのほとんどは心後遺症により医療機関に通院している患者を対象としたものである。本研究では医療機関の通院が終了した者も含めて追跡しているため、川崎病患者全体の生命予後を明らかにすることができる。

5. 評価項目

主要評価項目：対象者の死亡状況。

副次評価項目：対象者の死亡原因。

6. 統計解析の方法

対象集団の性、年齢、暦年を考慮した人口動態統計（死亡）をもとにした観察人年より計算した期待死亡数と、実際に観察された観察死亡数との比である標準化死亡比とその 95%信頼区間を計算する。同様の分析を患者の心後遺症の有無をはじめとして、性別、死亡原因などの要因ごとに実施する。標準化死亡比を観察することにより、川崎病の既往をもつ者がもたない者と比較して死亡率が高いのかどうかを検討できる。

7. 目標症例数及び設定根拠

目標症例数： 6576 人

設定根拠： 申請者らが 2017 年までに実施した川崎病患者の追跡調査の対象者数。

8. 対象集団

(1) 対象者

① 人数、種別

☒ 患者（全体で約 6576 人、そのうち本学の対象患者 約 156 人）

具体的疾患名等： 第 8 回から第 12 回の川崎病全国調査において、52 の病院から報告された川崎病患者を対象とする。

☒ 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

☒ 上記以外の機関（機関名： 別添 4 参照 ）の外来患者

☒ 上記以外の機関（機関名： 別添 4 参照 ）の入院患者

☐ その他（約 人、そのうち本学の対象者 約 人）

具体的に対象とする者：

② 対象年齢

☒ 限定なし

☐ 限定あり（ 歳 ～ 歳）

③ 性別

☐ 男

☐ 女

☒ 両性

(2) 適格基準

選択基準： ・川崎病診断の手引きにおける確実例

・初発例

・発症から 14 日目までに初診の患者

・日本国籍を有する患者

除外基準： ・川崎病疑い例

・再発例

・発症から 15 日目以降に初診した患者

・外国籍の患者

1. 研究期間

研究期間：臨床研究等許可決定後～2026年3月31日まで

10. 研究方法

対象者：

1990年から2017年にかけて申請者らが過去に実施した川崎病患者の追跡調査の対象者6576人である。この追跡調査では第8回から第12回の川崎病全国調査において52病院から報告され、以下の4条件を満たす患者全員を追跡対象とした。

- (1) 川崎病診断の手引きにおける確実例（容疑例を除外した）
- (2) 初発例（再発例を除外した）
- (3) 発症から14日目までに初診の患者（発症から15日目以降に初診した患者を除外した）
- (4) 日本国籍を有する者（外国籍の者を除外した）

(1)と(2)は特殊な条件の少数の患者を排除することにより結果の解釈を容易にするため、(3)は他の医療機関を初診した後に心後遺症などのために高次医療機関を初診扱いで紹介受診した患者が多いと推測されるため、(4)は戸籍による追跡が不可能なために設定した条件である。

対象者の追跡方法：

戸籍法126条に基づいて法務省の許可を得た上で、対象者の本籍地市町村役場から戸籍謄本（抄本）を入手して、対象者の生死を確認する。このとき、2022年1月1日以降に戸籍が存在する者は、2021年12月31日（観察終了日）に生存していたとみなす。除籍されている者は理由を確認し、既に死亡している場合は地方法務局に保管されている死亡届に添付された死亡診断書の写しを入手し、死亡原因を明らかにする。転籍している場合には転籍地の市町村役場に改めて戸籍謄本（抄本）の発行を申請する。

収集する情報：

本研究では対象者の戸籍謄本（抄本）と死亡診断書の写しを収集するが、分析に使用する情報は対象者の生存状況と、死亡していた場合の死因のみである。収集した資料は次回以降の追跡調査のために保管するが、生存状況と死因に関する情報以外は分析には使用しない。

11. インフォームド・コンセントを受ける手続等

(1) 試料・情報等の収集について

☐新たな試料・情報等を使用する

その内容：

☐文書で同意を得る

☐口頭＋記録で同意を得る

その理由と対応策：

☐情報公開＋オプトアウトで拒否できる権利を保障する

その理由と対応策：

☐その他

その理由と対応策：

☒既存試料・情報等を使用する

その内容： 対象者の戸籍謄本（抄本）、対象者が死亡の場合は死亡診断書の写し

☐試料を用いる

☐文書で同意を得る

☐口頭＋記録で同意を得る

☐情報公開＋オプトアウトで拒否できる権利を保障する

その理由と対応策：

☐ その他

その理由と対応策：

☒ 情報を用いる

☐ 文書で同意を得る

☐ 口頭で同意を得る

☒ オプトアウトで拒否できる権利を保障する

その理由と対応策： 入手する情報は対象者の戸籍謄本（抄本）と死亡診断書の写しであり、いずれも法務省の許可を得た上で入手する。別添 5 の情報公開文書を地域医療学センター公衆衛生学部門の Web サイトで公開し、オプトアウトで拒否できる権利を保障する。

☐ その他

その理由と対応策：

☐ 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：

(2) 代諾者等の要件等

☐ 代諾者等をおく

<代諾者等の選定方針>

① 研究対象者の種類及び理由

(ア) 種類

☐ 未成年（☐ 16 歳未満 ☐ 中学校等の課程を修了している者又は 16 歳以上）

☐ インフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される成人

☐ 死者

☐ その他（.....）

(イ) 当該者を研究対象者とする必要がある理由：

② 代諾者等の種類

☐ 親権者 ☐ 配偶者 ☐ 父母 ☐ 成人の子

☐ その他（.....）

③ 代諾者等への説明事項

☐ 研究対象者等への説明と同一事項

☐ 研究対象者等への説明とは別事項

具体的な説明事項：

☒ 代諾者等をおかない

<その理由>

☒ 代諾者等をおく研究ではない

☐ 代諾者等をおく研究であるが、以下の全てに該当することから、本人の同意を得るため。

☐ 研究対象者は未成年である。ただし、中学校等の課程を修了している、又は 16 歳以上未成年者であり、かつ、研究を実施されることに関する十分な判断能力を有すると判断される

☐ 侵襲を伴わない研究

☐ 研究の目的及び試料・情報の取扱いを含む研究の実施についての情報を公開し、本研究が実施又は継続されることについて、研究対象者の親権者又は未成年後見人が拒否できる機会を保障している

具体的な対応：

(3) インフォームド・アセントを得る手続き

☐ インフォームド・アセントを得る

説明事項及び方法：

☒ インフォームド・アセントを得ない

☒ インフォームド・アセントを得る必要がない

☐ インフォームド・アセントを得る必要があるが、以下の理由により得ない

理由：

12. 有害事象及び重篤な有害事象

(1) 有害事象及び重篤な有害事象の定義

なし

(2) 重篤な有害事象が発生した場合の対応

なし

13. 倫理的・要配慮事項等

13.1 遵守すべき規制等

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に則り、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針を遵守して実施する。

13.2 個人情報等の取扱い

(1) 試料・情報等について

試料（血液・ヒト組織等）を

☐ 用いる

☒ 用いない

情報を

☒ 用いる

☐ 診療情報

☐ 質問紙等

☒ その他（戸籍謄本（抄本）、死亡診断書の写し）

☐ 用いない

(2) 試料・情報等の加工等

☐ 試料・情報等を加工する

☐ 個人情報等を削除し匿名加工情報を作成する

加工の時期： ☐ 研究開始時 ☐ 研究期間中の一定の時期 ☐ 研究終了時

加工の方法：

☒ 個人情報等を削除し仮名加工情報を作成する

加工の時期： ☐ 研究開始時 ☒ 研究期間中の一定の時期 ☐ 研究終了時

加工の方法： 原資料として入手した戸籍謄本（抄本）と死亡診断書の写しは、解析に必要な生存状況と死亡していた場合の死因のみを抽出し仮名加工を施し、対応表等を作成する。前回の調査で解析用データセットも、同じ対応表等を用いて仮名加工されている。対応表等を用いて前回の解析用データセットに今回の調査で収集した情報を追加し、解析用データセットを作成する。

対応表等を作成する場合、その理由

☒研究の正確性、科学性及び質を担保するために必要時にデータの修正・変更又は追加を行う可能性があり、追跡可能とするため

☒対象者より同意撤回や参加拒否申し出時、該当データを同定する必要があるため

☒その他(具体的に記載して下さい)

理由：本研究は追跡研究であり、次回以降の追跡調査の際に必要となる個人情報については保管しておく必要がある。また、新しく収集したデータを解析用データセットに追加していくために対応表等が必要である。

☐試料・情報等を加工しない

試料・情報等の種類：

加工しない理由：

(3) 試料・情報等の共同利用

☒共同研究機関との試料・情報の授受がない

☐共同研究機関との試料・情報等の授受がある

☐国内の研究機関 ☐ (提供先の機関：)
(当該提供に係る責任者：)
☐ (提供元の機関：)
(当該提供に係る責任者：)

項目：

試料・情報等について他機関との授受が行われる場合の手続き：

.....
.....

☐海外の研究機関 ☐ (提供先の機関：)
(当該提供に係る責任者：)
☐ (提供元の機関：)
(当該提供に係る責任者：)

項目：

試料・情報等について他機関との授受が行われる場合の手続き：

.....
.....

☐共同利用する試料・情報等に個人情報を含む

その内容：

個人情報を利用する理由：

13.3 試料・情報等の保管及び廃棄

(1) 研究中の試料・情報等及び試料・情報の保管

① 試料・情報等の種類

☒原試料・原資料 (症例報告書、調査票等)

☐加工した資料

☐同意書

☐氏名と仮 ID 等の対応表等

☐その他 ()

② 試料・情報等の形態

- ☒紙媒体の情報
☒電子化した情報
☐試料
☐その他（ ）
- ③ 保管場所
- ☒自治医科大学（医学部・看護学部）又は自治医科大学附属病院
 （具体的な場所： 地域医療学センター公衆衛生学部門 図書室）
☒施錠可能 ☐施錠不可能
☐共同研究機関（具体的な場所： ） ☐施錠可能 ☐施錠不可能
☐その他（具体的な場所： ） ☐施錠可能 ☐施錠不可能
- (2) 研究終了後の試料・情報等の保管
- ☒研究終了後、本申請の研究目的以外の目的に使用するため試料・情報等を保管する
 試料・情報等の種類： 戸籍謄本（抄本）、死亡診断書の写し
 保管が必要な理由： 本研究と同じ対象者の追跡調査を継続するため。
☒保管した試料・情報等を別の目的に使用する際は、改めて倫理審査委員会に申請し承認を得る
☐保管した試料・情報等を別の目的に使用する際に、改めて研究対象者の同意を得る
☒保管した試料・情報等を別の目的に使用する際に、改めて研究対象者の同意を得ない
 改めて同意を得ない理由： 情報公開とオプトアウトで研究への参加を拒否する権利を保障するため。
- 保管場所
- ☒自治医科大学（医学部・看護学部）又は自治医科大学附属病院
 （具体的な場所： 地域医療学センター公衆衛生学部門 図書室）
☒施錠可能 ☐施錠不可能
☐共同研究機関（具体的な場所： ） ☐施錠可能 ☐施錠不可能
☐その他（具体的な場所： ） ☐施錠可能 ☐施錠不可能
- ☒研究終了後、一定期間（次回の調査まで（約5年間））保存した後に破棄・廃棄する
 試料・情報等の種類： 戸籍謄本（抄本）、死亡診断書の写し
- 保管場所
- ☒自治医科大学（医学部・看護学部）又は自治医科大学附属病院
 （具体的な場所： 地域医療学センター公衆衛生学部門 図書室）
☒施錠可能 ☐施錠不可能
☐共同研究機関（具体的な場所： ） ☐施錠可能 ☐施錠不可能
☐その他（具体的な場所： ） ☐施錠可能 ☐施錠不可能
- ☐侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴い介入を行う研究であるため、研究の終了について報告された日から5年を経過する日、又は当該研究の結果の最終公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間保管し、当該期間経過後は破棄・廃棄する
☐研究終了後、直ちに試料・情報等を破棄・廃棄する
- (3) 試料・情報等の破棄・廃棄の方法
- ☐オートクレーブ滅菌後焼却
☒シュレッダーにて細断
☒その他（ 外付けSSDを物理的に破壊して破棄する。 ）
- (4) 試料・情報等の授受に関する記録の保管
- ☒他機関との試料・情報の授受なし

☐他機関との試料・情報の授受あり

☐他機関への試料・情報の授受を行う研究であるため、当該試料・情報の提供をした日から3年を経過した日まで試料・情報の授受の記録について保管する

☐他機関から試料・情報の提供を受けて研究を実施しようとする研究であるため、研究終了について報告された日から5年を経過した日まで試料・情報の授受の記録について保管する

(5) 試料・情報等の保管及び廃棄の方法に関する報告書

☒研究終了後、試料・情報等を保管している場合は、試料・情報等保管状況報告書により病院長あてに報告する

☒研究終了後の試料・情報等の保管方法について変更が生じた場合は、試料・情報等保管状況変更報告書により病院長に報告する

☒試料・情報等を廃棄した場合は、試料・情報等廃棄報告書により病院長に報告する

13.4 予測されるリスク、利益及びリスクを最小化する対策等

(1) 研究対象者に生じる負担及び予測されるリスク

① 費用負担

☐研究に参加することにより、研究対象者に追加の費用負担がある

☐全額自己負担（負担額：約.....円）

☐一部自己負担（負担額：約.....円）

☐保険診療の範囲内

☐その他（.....）

☒研究に参加した場合、研究対象者に追加の費用負担はない

② その他の負担及び予測されるリスク

☐研究に参加した場合、研究対象者にその他の負担がある

具体的事項：.....

☒研究に参加した場合、研究対象者にその他の負担はない

(2) 研究対象者に生じる利益

① 対象者への謝礼

☐あり（具体的に：.....）

☒なし

② その他の利益

☐あり 内容：.....

☒なし

(3) 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益の総合的評価、並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

① 総合的評価

なし

② 負担及びリスクを最小化する対策

なし

③ 損失補償

☐本研究の実施によって発生する損失に対する補償がある

補償の内容：.....

☒本研究の実施によって発生する損失に対する補償はない

13.5 研究対象者に係る研究結果の取扱い

- ☒ 研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性はない
- ☐ 研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある
- 研究結果の取扱い：

13.6 研究機関の長への報告内容及び方法（重篤な有害事象の報告は除く）

- ☒ 毎年 1 回、臨床研究等の進捗状況並びに有害事象及び不具合等の発生状況を臨床研究等進捗状況報告書により遅滞なく病院長あてに報告する※
- ☒ 臨床研究等が終了（中止）したときは、速やかに臨床研究等終了報告書により病院長あてに報告する※
- ☐ 臨床研究が終了（中止）した時に、試料・情報を他機関に提供した場合には、他の研究機関への試料・情報の提供に関する届出書により遅滞なく病院長に報告する
- ☐ 臨床研究が終了（中止）した時に、他機関から試料・情報の提供を受けた場合には、他の研究機関からの試料・情報の受領に関する届出書により遅滞なく病院長に報告する
- ☐ 試料・情報の授受に関する記録を廃棄した場合には、速やかに試料・情報等廃棄報告書により病院長に報告する

13.7 研究の資金源等、研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

- (1) 資金源
- ☐ 講座研究費
- ☐ 受託研究費 依頼者：
- ☒ 公的研究費 補助金名： 文部科学省 科学研究費助成事業 基盤研究（B）
- ☐ その他：
- (2) 研究者等の関連組織との関わり
- なし
- (3) 利益相反の状況
- なし
- (4) 研究によって得られる利益
- ☐ あり その経済的利益の拠出機関（企業名等）：
- その経済的利益の帰属先：☐ 研究者個人 ☐ 講座名等（.....）
- ☐ その他（.....）
- ☒ なし
- (5) 特許権等
- ☐ 特許権等が発生する可能性がある
- その特許権等の帰属先：☐ 自治医科大学 ☐ 研究者個人
- ☐ その他（.....）
- ☒ 特許権等が発生する可能性はない

13.8 研究に関する情報公開の方法

- (1) 研究概要及び結果の登録
- ☐ 研究の概要及び結果を登録する
- 登録先 ☐ 厚生労働省が整備するデータベース（jRCT）
- ☐ 国立大学附属病院長会議（UMIN）
- ☐ 一般社団法人日本医療情報センター

具体的理由：介入研究ではなく、既存の情報を用いた観察研究であるため。

(2) 研究で新たに得られる個人データ（検査結果等）の開示

☒ 本研究で新たに得られる個人データはない

☐ 本研究で新たに得られる個人データがある

① 研究対象者への開示

□研究対象者に開示する

☐原則として開示 ☐希望者に開示

☐ 研究対象者に開示しない

開示しない理由：

② 代諾者への開示

☐代諾者に開示する

☐原則として開示 ☐研究対象者の同意を条件として開示 ☐希望者に開示

☐代諾者に開示しない

開示しない理由： _____

☐ 本研究では代諾者はいない

③ 家族等への開示

☐ 家族等（遺族を含む）に開示する

☐原則として開示 ☐研究対象者の同意を条件として開示 ☐希望者に開示

☐ 家族等（遺族を含む）に開示しない

開示しない理由：_____

(3) 研究成果の公開

☒研究成果を公開する公開の方法：☒論文発表 ☒学会発表 ☐インターネット掲載

☐ その他 ()

☐研究成果は公開しない

理由：_____

13.9 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取扱い

☒ 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究ではない

□研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究である

☐ 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている

□介入を行う研究であり、通常の診療では十分な効果が期待できず、研究の実施により研究対象者の生命の危機が回避できる可能性が十分にあると認められる

☐ 研究の実施に伴って研究対象者に生じる負担及びリスクが必要最小限のものである

☐代諾者又は代諾者となるべき者と直ちに連絡を取ることができない

13.10 健康被害に対する補償の有無及びその内容

☒ 侵襲（侵襲がない、又は軽微な侵襲がある）を伴わない研究 [補償の対象外の研究]

□侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究「補償の対象となる研究」

☐ 補償あり

具体的内容：

☐ 補償なし

理由：

13.11 研究実施後における医療の提供に関する対応

☒ 通常の診療を超えないあるいは医療行為を伴わない研究

☐ 通常の診療を超える医療行為を伴う研究

研究実施後の医療の提供について具体的方法：

14. モニタリング及び監査の体制並びに実施手順

14.1 モニタリング

☒ モニタリングを実施しない

☐ モニタリングを実施する

実施体制及び実施手順：

14.2 監査

☒ 監査を実施しない

☐ 監査を実施する

監査を実施する理由：

実施体制及び実施手順：

15. 研究に関する業務の委託状況

委託業務の内容： ...なし.....

委託先の監督方法：

16. 研究の実施体制

1. 研究責任者

自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 助教 小佐見 光樹

2. 研究分担者

自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 教授 阿江 竜介

3. 研究事務局

自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1 Tel: 0285-58-7338

4. データマネジメント担当者

自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 印波 寿子

自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 蟻川 理恵

17. 研究対象者等及びその関係者が研究に係る相談を行うことができる体制及び相談窓口

(1) 遺伝カウンセリングの必要性及びその体制

なし

(2) 問い合わせ先

所属：自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門

職名：助教 氏名 小佐見 光樹

電話番号：0285-58-7338

学内内線番号：3106 PHS（所有している場合）：

e-mail：k.kosami @ jichi.ac.jp

(3) 苦情申出先

自治医科大学附属病院 臨床研究センター管理部（電話：0285-58-8933）