

研究計画書

①研究の名称

乾燥臍帯・乾燥ろ紙血を用いた先天性サイトメガロウイルス感染症の診断およびレジストリの構築

②研究の実施体制

1) 研究代表機関

研究代表者：愛知医科大学医学部小児科学講座 教授（特任） 伊藤 嘉規
研究の総括

研究分担者：愛知医科大学医学部小児科学講座 講師 倉橋 宏和
情報整理

2) 共同研究機関

研究責任者：東京大学医学部附属病院小児科 助教 柿本 優
疾患レジストリの構築

研究分担者：東京大学医学部附属病院小児科 助教 内野 俊平
疾患レジストリの構築

研究分担者：東京大学医学部附属病院小児科 助教 寺嶋 宙
疾患レジストリの構築

3) 既存試料・情報の提供のみを行う機関

対象となる小児を診療する日本国内すべての医療機関

③研究の目的及び意義

先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症は、母体に感染した CMV が経胎盤的に胎児に感染することによって生じ、現在、日本で最も頻度の高い TORCH 症候群（症候性の先天性感染症の総称）である。先天性 CMV 感染症は全出生の約 0.3% に存在すると推計されるが、新生児発症をきたすのは (症候性) そのうちの 20-25% 程度である。一方で、無症候性 CMV 感染症では、本症と診断されないまま経過し、精神発達遅滞・難聴が後に発症してくる例（晩期障害型）が 10～15% 程度存在する。先天性 CMV 感染症は、出生後 3 週間以内の体液（血液、尿等）からウイルスを証明することが必要であるため、生後 3 週間を超えてから感音難聴、発達遅滞等を契機として先天性 CMV 感染症が疑われても、本症と診断することは困難である。特に、症候性先天性 CMV 感染症は抗ウイルス薬治療が標準治療法であるが、生後 2 ヶ月までの治療開始で治療効果が期待されるため、生後 3

週を越えてからの診断は、一部の症例では治療導入の根拠として必須である。

日本では、臍帯を保存する慣習があり、先天性 CMV 感染症では臍帯組織に CMV が検出されるため、PCR 法を用いて CMV DNA を検出することで先天性 CMV 感染症と診断することができる。さらに、新生児マススクリーニングで使用した乾燥ろ紙血も診断に使用可能である。前述のような治療適応の根拠としても意義があるだけでなく、先天性 CMV 感染症晩期障害型を診断しその臨床像を解析することで、本症の全体像をより明確にし、診療の向上に役立てることが期待される。

④研究の方法及び期間

検体

1) 臍帯の 4-5mm 角程度の乾燥臍帯組織片

採取方法：患者・患者家族が保管している乾燥臍帯の一部を診療機関に持参いただき、担当医がその一部を切除

2) 乾燥ろ紙血

患者家族の了解を得て、居住地の地方公共団体から担当医へ送付される。

新生児スクリーニング実施後の残検体。血液スポット 2-3 箇所。

収集する臨床情報・臨床所見

年齢、性別、身長、体重、臨床症状、周産期情報（在胎週数、出生体重・身長・頭囲・胸囲、臨床症状、頭部 MRI、CT、ABR、脳波所見）神経学的症状（難聴の有無、精神発達遅滞の有無、広汎性発達障害の有無、知能指数）全血球計算・血清生化学検査値

検査方法

保存臍帯と乾燥ろ紙血から DNA を抽出して、リアルタイム PCR 法により、ウイルス DNA の有無を確認する。また、その臨床像を明らかにするため、臨床経過・臨床所見を、診療情報のコピーの送付により、収集（レジストリ）し、特徴的な所見の有無を統計的に解析する。

研究期間：研究実施承認日～2028 年 3 月 31 日

⑤研究対象者の選定方針

研究実施承認日から 2028 年 3 月 31 日までに 18 歳未満で生後 3 週間を越えてから、以下の 1) および 2) を満たす症例。全国すべての医療機関の受診患者 50 名を対象とする。

1) 神経学のおよび/または発達の異常がある

(発達遅延・発達障害・小頭症・脳性麻痺・てんかん・聴力障害 (ABR 異常) など、いずれかを認める)

2) 頭部 MRI で異常所見を認める

(石灰化・脳室拡大・皮質形成異常・白質信号異常など、いずれかの所見を認める)

先天性サイトメガルウイルス感染症の診療情報を掲載したインターネットで募集する。募集案は添付。

⑥研究の科学的合理性の根拠

先天性 CMV 感染症の診断は、生後 3 週間の採取検体を用いることが必要であり、乾燥臍帯・乾燥ろ紙血中の CMV DNA の検出が唯一の診断手段である。核酸検出手法では偽陰性・偽陽性の可能性が排除できないため、治療の根拠とする場合には十分に注意することが必要である。

⑦第 8 の規定によるインフォームド・コンセントを受ける手続等

インフォームド・コンセントは、研究に関する説明書を用いて説明し、文書 (同意書) により同意を得る。

⑧個人情報等の取扱い

患者名は個人が特定されない状態にされ、診療情報の確認が必要な場合に備え、診療情報と連結可能とする。対応表の提供は行わず、各機関が適切に管理する。

⑨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、これら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

研究に使用する乾燥臍帯および乾燥ろ紙血はすでに採取されたものであり、研究対象者に生じる負担はない。利益としては、通常の診断方法では診断できない疾患が診断されることである。臍帯組織を用いた核酸検出の結果を治療の根拠とする場合には、十分な説明を行う。

⑩試料・情報 (研究に用いられる情報に係る資料を含む。) の保管及び廃棄の方法

使用後の試料は、マイナス 30 度のフリーザーに保管される。診療情報は、鍵のついた引き出しに保管される。

保管期間は研究終了の報告後 5 年、または結果の最終の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とする。

保存試料は、個人の特特定できない状態でオートクレーブ滅菌後焼却する。情報に関する

書類は、個人の特定できない状態でシュレッダーし、データは消去する。

保存試料・診療情報は、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性があるが、将来の研究を行う場合には、研究責任者が研究内容をホームページなどで公表する。

⑪研究機関の長への報告内容及び方法

研究責任者は、年に1回、研究機関の長に対して研究の進捗状況の報告を行う。また、進捗状況等の報告に併せて、当該報告までの期間に提供を受けた既存試料・情報の提供のみを行う者の氏名及び所属する機関の名称の報告も行う。さらに、研究を中止する場合または終了した場合も同様に速やかに報告を行う。

⑫研究の資金源その他の研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益その他の研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究は研究責任者の研究費（日本医療研究開発機構）により実施する。製薬企業等からの資金や便益などの提供はなく、利益相反は存在しない。

⑬研究に関する情報公開の方法

患者個人の診断が目的であり、解析結果は担当医を通して、患者および患者家族へ報告される。診療情報については、個人が特定できない形で、集団で解析を行う。

⑭研究により得られた結果等の取扱い

研究の成果は、研究費を受けた研究班内での報告、関連する医学研究会・学会で公表する。

⑮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

愛知医科大学医学部小児科学講座

担当者：教授（特任） 伊藤 嘉規

〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1番地1

電話 0561-62-3311（内線 22149）

⑯代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合には、第9の規定による手続

先天性CMV感染症を疑う症例は、新生児・乳児であるか、中枢神経系障害のある18歳未満であるため、インフォームド・コンセントは代諾者から文書で取得する。代諾者は、親権者とする。

説 明 書

研究課題名：乾燥臍帯・乾燥ろ紙血を用いた先天性サイトメガロウイルス 感染症の診断およびレジストリの構築

■ 当該研究の実施について

本研究は、愛知医科大学医学部倫理委員会で承認され、各機関の長の許可を受けて実施しています。

■ 研究の実施体制

1) 研究代表機関

研究代表者：愛知医科大学医学部小児科学講座 教授（特任） 伊藤 嘉規
研究の総括

研究分担者：愛知医科大学医学部小児科学講座 講師 倉橋 宏和
情報整理

2) 共同研究機関

研究責任者：東京大学医学部附属病院小児科 助教 柿本 優
疾患レジストリの構築

研究分担者：東京大学医学部附属病院小児科 助教 内野 俊平
疾患レジストリの構築

研究分担者：東京大学医学部附属病院小児科 助教 寺嶋 宙
疾患レジストリの構築

3) 試料・情報の提供のみを行う機関

対象となる小児を診療する日本国内すべての医療機関

■ 研究の目的及び意義

サイトメガロウイルスは健康な人に感染しても病気を発症することは少なく、知らない間にこのウイルスにかかっていることがほとんどです。日本人の7割はサイトメガロウイルスに感染し、保因していると考えられています。サイトメガロウイルスが臨床的に問題となる場合のひとつは、おなかの中にいる赤ちゃんが母親から胎盤を介してこのウイルスに感染してしまった場合です。これを先天性サイトメガロウイルス感染症といいます。

先天性サイトメガロウイルス感染症の症状は子宮内発育不全、肝脾臓の腫大、黄疸、血小板減少症、小頭症、脳室周囲の石灰化、脈絡網膜炎、難聴などです。生まれたときの症状から先天性サイトメガロウイルス感染症を疑い、生後間もない時期の尿や血液で確定診断をつけることができます。しかし、おなかの中で赤ちゃんがサイトメガロウイルスに感染した場合でも、全例が発症するわけではありません。先天性サイトメ

ガロウイルス感染症の 85-90%は何の症状もなく生まれてきます（不顕性感染）。しかしこういった不顕性感染のうちの 10-15%程度に、あとになってから難聴や発達遅延などが発症することが知られています。

先天性サイトメガロウイルス感染症の診断には生後 3 週間以内の血液や尿が必要です。従ってこれまでは、あとになってから先天性サイトメガロウイルス感染症が疑われた場合、確定診断する方法がありませんでした。日本には脱落した臍帯を「へその緒」として保存しておく習慣があります。臍帯は赤ちゃんが胎盤とをつないでいたもので、赤ちゃんがおなかの中にいたときの情報が残されています。すなわち、へその緒を調べることで先天性サイトメガロウイルス感染症の診断をつけることが可能となるのです。同様に、生まれて間もないときに、新生児スクリーニング検査をうけた時に使用した、ろ紙血が保存されている場合には、診断に使用することができます。

■ 研究の方法及び期間

患者さん家族が保管している乾燥臍帯の一部を診療を受けている担当医にお渡しいただき、担当医がその一部、4-5mm 角程度を切除したものを検査する施設へ送ります。また、保存してある血液が染み込んだろ紙を使用します。これらの検体に、サイトメガロウイルスの核酸が存在するかを PCR 法という手法で調べます。患者さんの診療情報として、年齢、性別、身長、体重、臨床症状、周産期情報（在胎週数、出生体重・身長・頭囲・胸囲、臨床症状、頭部 MRI、CT、聴性脳幹反射、脳波所見）神経学的症状（難聴の有無、精神発達遅滞の有無、広汎性発達障害の有無、知能指数）全血球計算・血清生化学検査値を調べます。研究期間は、本研究の実施が承認された日から 2028 年 3 月 31 日までです。

■ 研究対象者として選定された理由

患者さんに、発達遅延、発達障害、小頭症、脳性麻痺、てんかん、聴力障害などの神経学的な障害を認める場合、頭部 MRI 検査で石灰化、脳室拡大、皮質形成異常、白質信号異常などの以上を認める場合に先天性サイトメガロウイルス感染症が疑われます。

■ 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

保存してある検体を使用しますので、患者さんへの負担はありません。先天性サイトメガロウイルス感染症と診断された場合には、現在の症状の原因が明らかになります。さらに、年齢によっては、新しく治療を始める場合があります。

■ 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨

研究対象者として参加することに同意した後、いつでも同意を撤回することができます。

■ 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者が不利益な取扱いを受けない旨

研究への参加に同意しなくても不利益を受けることはありません。研究への参加を撤回しても、診療における不利益を受けることはありません。

■ 研究に関する情報公開の方法

患者さん個人の診断が目的であり、結果は担当医を通して、患者さんおよび患者家族の方へ報告します。診療情報については、個人が特定できない形で、病気になりやすい要因や病気の経過について解析します。

■ 研究対象者等の求めに応じて、研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法

研究計画書をご覧になりたい場合には、担当医へお問い合わせいただき、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で閲覧することができます。

■ 個人情報等の取扱い

患者名は個人が特定できない状態にされ、診療情報の確認が必要な場合に備えて、診療情報と連結可能な形で取り扱われます。

■ 試料・情報の保管及び廃棄の方法

使用後の試料は、マイナス 30 度のフリーザーに保管されます。診療情報は、鍵のついた引き出しで保管されます。保存試料は、個人が特定できない状態のまま滅菌処理をしてから焼却処分します。診療情報に関する書類は、個人が特定できない状態でシュレッダーし、データは消去します。

■ 研究の資金源等その他の研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等その他の研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

この研究に必要な研究資金は、研究責任者が獲得した研究費によって賄われます。研究費については、この研究に直接利益相反のある企業・組織から受け取ることは行ないません。

■ 研究により得られた結果等の取扱い

研究の成果は、研究費を受けた研究組織内での報告、病気と関連する医学研究会・学会で発表する場合があります。個人が特定される可能性はありません。

■ 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

<研究に関すること>

担当医、研究代表者および研究分担者が対応します。

研究代表者：愛知医科大学医学部小児科学講座教授（特任） 伊藤 嘉規

〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又 1 番地 1

電話 0561-62-3311（代表）（内線 22149）

<研究以外のことに関すること>

愛知医科大学病院 病院管理課

倫理委員会担当

電話 0561-62-3311（代表）（内線 34743）

<当院における担当者> (各施設でご入力下さい)

担当医 (所属) (氏名)

住所 :

電話 :

■ 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
患者さんの経済的負担、謝礼はありません。

■ 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける
時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性
将来の研究を行う場合には、研究責任者が研究内容をホームページなどで公表します。

同 意 書

研究責任者 伊藤 嘉規 殿

私は、「乾燥臍帯・乾燥ろ紙血を用いた先天性サイトメガロウイルス感染症の診断およびレジストリの構築」に協力することについて、担当者から説明文書をもって以下の項目について十分な説明を受けました。

※説明を受けた項目の□にレ点を付してください。

- 当該研究の実施について
- 研究の実施体制
- 研究の目的及び意義
- 研究の方法及び期間
- 研究対象者として選定された理由
- 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
- 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨
- 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者が不利益な取扱いを受けない旨
- 研究に関する情報公開の方法
- 研究対象者等の求めに応じて、研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- 個人情報等の取扱い
- 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- 研究の資金源等その他の研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等その他の研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- 研究により得られた結果等の取扱い
- 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
- 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性

上記内容を理解し、承知した上で、本臨床研究に自らの自由意思の下に参加することを同意します。

年 月 日

研究対象者氏名（署名） _____

代諾者氏名（署名） _____

（続柄： _____）

説明者 所属・職 _____
署 名 _____