

患者さんへ

ニューモシスチス肺炎を発症した HIV 感染者に おける自然免疫系の多様性に関する研究

これは臨床研究への参加についての説明文書です。

本臨床研究について、できるだけわかりやすく説明しますので、内容を十分ご理解されたうえで、参加するかどうか、患者さんご自身の意思でお決め下さい。また、ご不明な点などがあれば遠慮なく質問して下さい。

臨床研究代表者

群馬大学医学部附属病院 血液内科
診療教授 半田 寛

臨床研究責任者

群馬大学医学部附属病院 血液内科
講師 小川 孔幸

臨床研究分担者・研究事務連絡先

群馬大学医学部附属病院 感染制御部
助教 柳沢 邦雄

1. この研究の背景

A.はじめに.

この臨床研究は、患者さんの診断、治療に限らず、病気の仕組みを解明してゆくための研究としての目的をもっています。内容には難しい言葉や表現もあるかもしれませんが、わからなければ担当医師に遠慮なく質問をしてください。

B.HIV (エイチ・アイ・ブイ) と AIDS(エイズ)

あなたはヒト免疫不全ウイルス (HIV:エイチ・アイ・ブイ) への感染が確認されています。このウイルスは、ヒトの血液を構成する白血球の中でも、「CD4 (シー・ディー・フォー)」という目印のついた細胞に感染し、その数を減らしてしまいます。CD4 細胞は、ヒトが細菌やウイルス、真菌 (しんきん; カビのこと) などの病原体とたたかうときにはたらく、免疫力 (めんえきりょく) を維持するのに非常に重要です。健康な人では $1\mu\text{l}$ (1 マイクロリットル、1ミリ立方メートルのこと) の血液あたり 700 個から 1300 個くらいの CD4 細胞数が標準です。

この CD4 細胞がある数以下に減ってしまうと、健康な人では問題を起こさないような病原体でも、上手にたたかうことができなくなり、「免疫不全」と呼ばれる状態になります。この状態で発生する感染症を「日和見 (ひよりみ) 感染症」といいます。特に厚生労働省の定めた 23 種類の日和見感染症に当てはまっている場合には、「後天性免疫不全症候群 (AIDS:エイズ)」と呼ばれます。

C.日和見感染症、ニューモシスチス肺炎(PCP)

現在では医学の進歩により、早期に HIV 感染を発見することで、日和見感染症を予防することができます。HIV を抑え込む治療法を、CD4 が危険なレベル (現在では 350 個以下が基準) に下がってしまう前に開始することで、免疫力の低下を防ぐことができます。しかし現在でも HIV 感染の発見が遅れ、エイズを発症した状態で来院される患者さんが少なくありません。なかでも、国内で新規にエイズ発症して発見される患者さんの、実に 6 割が、ニューモシスチス肺炎とよばれる日和見感染症を発症していることが知られています。

ニューモシスチス肺炎は最近までカリニ肺炎と呼ばれていましたが、病原体の名前がニューモシスチス・カリニからニューモシスチス・イロベチイに変わったために、呼び方が変わりました。英語では以前から一貫して PCP と略します。ニューモシスチスは真菌 (カビ) の一種で、空気中に常に存在しながら、健康な人には全く害を及ぼしません。しかし HIV 感染や、抗がん剤治療、免疫を抑えるくすりの投与などによってヒトの抵抗力が落ちると、肺炎を起こすことが知られています。HIV 感染の方は特にこの肺炎になりやすいことが知られており、ひとたび発症すれば、現在でも約 20%弱

の方が命を落としています。早期診断と予防のためにも、ニューモシスチス肺炎のなりたちや、患者さんの体内で起きるはたらきについて、詳しく知ることはとても重要です。

D.感染症と遺伝子多型

CD4 細胞数の低下が免疫力を弱め、日和見感染症をおこしやすくなるのは上に述べたとおりです。しかし感染症へのかかりやすさは CD4 細胞数以外でも左右され、同じ病原体でも、それに耐える力には個人差があることが知られています。以下に少し詳しく説明します。

病原体が体に入ってきたときに、最初に向き合うのは「自然免疫」と呼ばれる仕組みです。自然免疫は、病原体の表面にあるタンパクに結び付き、白血球や炎症物質を呼び込む分子や、病原体を食べて分解し、情報を伝えたりする細胞で構成されています。近年、多くの細菌、ウイルス、真菌感染症へのかかりやすさを評価した研究の中で、この自然免疫を担う分子の一部が充分つくり出されない、あるいは正常なかたちでつくり出せない人々が少なからずおり、病原体の影響をより受けやすいということがわかってきました。

群馬大学ではこれまでに数多くの HIV 感染者の方、また実際にニューモシスチス肺炎を発症された方の診療に携わってきました。現在のところ、ニューモシスチス肺炎は CD4 数が 200 個を下回ると発症しやすくなることが知られています。しかしこの水準の免疫不全に至った HIV 感染者の方を検討すると、比較的 CD4 数が保たれていてもニューモシスチス肺炎を発症する方、あるいはきわめて低い CD4 数にあっても発症を免れている方がいることがわかってきました。

ニューモシスチスを含む真菌類が体内に侵入してくると、さまざまな自然免疫系の分子が反応して結びつきます。マンノース結合レクチン (以下 MBL) とよばれるタンパクもその一つです。MBL はヒトの染色体上にある *mbi2* という遺伝子に情報がありますが、日本人の約 3 割に遺伝的な変化を認めることが知られており、充分な量の MBL をつくりだせない方々が、一定数居るものと考えられます。我々は HIV 感染に伴うニューモシスチス肺炎へのなりやすさに、この MBL の遺伝的な多様性がかかわっていると考え、遺伝子解析をともなう研究を計画しています。

遺伝子とは……

「遺伝」という言葉は、「親の体質が子に伝わること」を言います。ここで言う「体質」の中には、顔かたち、体つきの他、性格や病気のかかりやすさなども含まれます。ある人の体の状態は、遺伝の他に環境によっても左右されますが、遺伝は基本的な部分で人や体の形成に重要な役割を果たします。「遺伝」という言葉に「子」という文字がつき「遺伝子」となりますと、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。

「遺伝子」は「DNA」という物質で構成されており、「DNA」は A,T,G,C という 4 つの塩基 (文字) の連続した鎖です。この A,T,G,C の異なる並び方によって、RNA と異なる様々なたんぱく質がつけられ、ひいては細胞の形や機能が決まってきます。つまり、「遺伝子」は人間の設計図であるともいえます。

本研究では患者さん各々において、MBL の設計図にあたる *mbi2* 遺伝子の、A・T・G・C の並び方を分析します。

E.群馬大学医学部附属病院の研究体制

当院では臨床研究、特に遺伝子を扱う研究の場合には「臨床試験審査委員会」と「群馬大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会」を設置しています。研究内容について医学的な面だけでなく、患者さんの人権、安全および福祉に対する配慮も十分検討し、問題がないと考えられた研究だけ、病院長の許可を得て行うこととしております。

2. この研究の目的

HIV 感染症の診断時にニューモシスチス肺炎の危険性があった、免疫不全状態の方について、DNA を血液から抽出し、*mbi2* 遺伝子の変化を解析します。あわせて血中の実際の MBL 濃度と、ニューモシスチス肺炎の罹患歴や臨床検査結果を比較し、関連を検討します。

3. この研究の方法

(1) 被験者

今回研究に参加していただくのは 18 歳以上の HIV 感染者の方です。はじめて病気が判明した際の免疫力が低下していた方を中心に、患者さんを選ばせて頂きます。

(2) 試験に使用する薬剤

治療法は、この研究と関わりなく、あなたの主治医が、あなたにとって最適で最善と考えられるものを選びます。この研究のために特定の薬を勧められたり、やめたりするよう強いられることはありません。

(3) 検査項目

この研究に必要な検査項目

① *mbi2* 遺伝子の変異

② 血清中 MBL 濃度

いずれも研究上の目的で測定します。その他の臨床検査結果との関連を調べる場合には、原則的にあらたな採血はせず、カルテに記載された情報をそのまま利用させていただきます。

上記のために、2本の採血管(2mlを1本、7mlを1本)追加させていただきます。

4. この研究への参加予定期間

この研究は2012年9月に開催される「群馬大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会」での承認後に開始されます。採血は通常1回で済みますが、必要に応じて追加をお願いする場合があります。

5. 研究に参加する予定の被験者数

実際にニューモシスチス肺炎を発症された方、あるいは発症せずに済んだ方、それぞれ50名ずつの解析を目標としています。

6. 予想される臨床上の利益(効果)および不利益(副作用など)について

治療に関しては、この研究の結果や同意の有無に係わらず、治療上最適なものを選択し行います。また、個別の解析結果を、患者さん個人や担当医に報告することは原則ありません。研究成果は集団の総合的な傾向として分析、発表されます。したがって患者さんに対する直接的利益はありません。

7. 他の治療法について

この研究においては、治療薬、治療法については特に指定しません。どの治療が最適なのかについては、主治医とよくご相談ください。

8. この研究に関連した健康被害が発生した場合に、患者さんが受けることができる治療について

この研究の期間中や終了後に何か気になる症状が現れましたら、どのようなことでも遠慮なく申し出て下さい。通常の診療と同様に適切に対処いたします。その際の医療費はあなたが加入している健康保険が使用されますので、一部御負担いただくことになります。

9. 自由意思による参加について

この研究に参加するかしないかは、あなたの自由な意思で決めてください。たとえ研究への参加

をお断りになっても、その後の治療などに何ら不利益を受けることはありません。

10. 検体の二次利用に関して

本研究で保管された検体は、当院内の関連する医学研究 (当院試験番号950) に利用される場合があります。その際は公開通知の上、個人情報に配慮された形で当該研究室 (950においては臨床薬理学教室) に譲渡・保管されます。その際はプライバシーに充分配慮した上で、病院ホームページで本研究の検体が利用されたことが公表されます。

11. 同意撤回の自由について

いったんこの研究に参加することに同意した後でも、いつでも自由に試験への参加をとりやめることができます。その場合でも、あなたは何ら不利益を受けることなく、治療を受けることができます。その場合は担当医師に申し出てください。

12. 参加・継続意思に影響を与える情報の速やかな周知

この研究についてお聞きになりたいことがあれば、担当医師に遠慮なくおたずねください。研究が開始されると、新しいさまざまな情報が得られることになり、こうした情報によりあなたが研究への参加を取りやめるという判断をすることも考えられます。ですから、この研究に関する新しい重大な情報 (研究の安全性など) が得られた場合には、速やかにその内容をあなたに伝え、このまま研究への参加を続けるのかどうか、もう一度あなたの自由な意思で決めていただきます。

13. この研究への参加を中止していただく場合の条件について

あなたがこの研究への参加の取り止めを希望された場合だけでなく、研究への参加を中止していただく場合があります。以下に示した 1)2) に該当した場合はこの研究の途中で参加を中止していただく場合がありますのでご了承ください。その場合はすぐに中止の理由を説明致します。

- 1) 研究実施中にあなたに好ましくない症状などが発現し、研究を中止すべきと担当医師が判断した場合
- 2) 当院倫理委員会もしくはゲノム倫理審査会によって、この研究の倫理的問題が指摘され、中止が望ましいと勧告された場合

14. 参加した患者さんのプライバシー保護について

この研究に参加する研究者があなたの治療内容を知る必要がある場合には、あなたの個人情報が特定できないようにして閲覧します。また、研究成果が学術目的のために公表されることがあり

ますが、その場合もあなたの個人情報は厳重に守られ、第三者には絶対にわからないように配慮
されます。

15. 被験者に費用負担がある場合はその内容、健康被害を受けた場合の治療及び補償

この研究に参加した場合、研究上必要な検査は研究費にて行われるので、あなたの負担となることはありません。病気の診療上必要な検査・治療費のうち健康保険からの給付を除く部分は患者さんの自己負担になります

もし研究に伴って健康被害が生じたと考えられる場合、担当医は迅速かつ誠実に対応させていただきます。その際に必要となった検査・治療費用については、あらたな病気が発生したとの認識のもとに行われますので、通常の保険診療と同様の扱いになります。したがってこの研究独自の補償制度は設けておりません。

16. 研究資金

この研究は、研究責任医師、分担医師の所属する大学院研究分野の委任経理金を研究資金として使用します。

17. 利益相反について

本研究の利害関係については群馬大学利益相反マネジメント委員会の承認を得ております。また、当該研究経過を定期的に群馬大学利益相反マネジメント委員会へ報告などを行うことにより、本研究の利害関係について公正性を保ちます。

18. 被験者に金銭等が支払われる場合はその内容

この研究に参加していただいても謝礼はありません。

19. 臨床研究責任医師または分担医師の氏名、職名および連絡先

この研究を担当する医師および連絡先は以下のとおりです。

臨床研究責任医師（この研究について現場の責任を持つ医師で、患者さんの診療もします）

職名 講師

氏名 小川 孔幸

連絡先 027-220-8166

臨床研究分担医師（責任医師に従い、患者さんを診療し、研究の事務を担当する医師）

職名 助教
氏名 柳沢 邦雄
連絡先 027-220-8605

20. 被験者が被験者の権利に関して情報が欲しい場合あるいは健康被害が生じたときに連絡をとるべき相談窓口

あなたがこの研究およびあなたの権利に関してさらに情報が欲しい場合、またはあなたに健康被害が発生した場合に、あなたが連絡をとる病院の担当者は下記のとおりです。何かお聞きしたいことがありましたら、どうぞ遠慮なくいつでもご連絡ください。

職名 講師
氏名 小川 孔幸
連絡先 027-220-8166

21. 研究に参加するにあたって、被験者が守らなければならないこと

この研究に参加していただいた場合には、治療の有効性や安全性を調べるためにさまざまな診察、検査を行います。正確なデータを得るために、試験が終了するまで担当医師の指示に従って下さい。研究期間中に何か異常を感じた場合には、診察時に遠慮なくおっしゃって下さい。

「研究課題名： ニューモシスチス肺炎を発症した HIV 感染者における
自然免疫系の多様性に関する研究」に関する同意書

群馬大学医学部附属病院
臨床研究責任医師
小川 孔幸 殿

医師による同意取得の確認:

私は、患者 _____ に対し、「ニューモシスチス肺炎を発症した HIV 感染者における自然免疫系の多様性に関する研究」について、下記の内容について十分に説明した上で同意を得ました。

令和 年 月 日

医師名 _____ (自署)

被験者による同意書:

私は「ニューモシスチス肺炎を発症した HIV 感染者における自然免疫系の多様性に関する研究」について、同意説明文書を受領し、下記の内容について医師から詳しい説明を受け、十分に理解した上で、本試験に参加することに同意いたします。

令和 年 月 日

署名 _____ (自署)

(代諾者の場合、患者氏名および患者との続柄 _____)

1. 研究の背景：通常診療以外に研究を伴うこと
2. 研究の目的
3. 研究の方法：被験者、使用薬剤、検査項目
4. 実施予定期間
5. 参加予定人数
6. 予期される臨床上的利益及び不利益について
7. 他の治療法について
8. 研究に関連した健康被害が発生した場合に患者が受けることができる治療について
9. 研究への参加は被験者の自由意思によるもので、臨床研究への参加を随時拒否・撤回できること。また、これによって被験者が不利な扱いを受けないこと
10. 検体の二次利用について
11. 同意撤回の自由

12. 参加・継続意思に影響を与える情報の速やかな周知
13. 中止条件
14. 参加した場合のプライバシー保護：研究の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること
15. 研究に参加した場合の費用と健康被害を受けた場合の治療及び補償
16. 研究にかかる費用の拠出元
17. 利益相反
18. 謝礼の有無
19. 研究責任医師の氏名・職名・連絡先
20. 情報、健康被害など当該臨床研究に関する照会連絡先
21. 被験者が守るべき事項

記

臨床研究代表者　：半田　寛　（群馬大学医学部附属病院　血液内科、027-220-8166）
臨床研究責任医師　：小川　孔幸（群馬大学医学部附属病院　血液内科、027-220-8166）