

研究課題名：造血細胞移植後に生じる腎疾患の実態調査

研究代表（責任）者

氏名：宮田 匡大

所属：内科学第一講座

【作成・改訂履歴】

（西暦）2024年10月16日 作成【ver1.0】（倫理審査委員会承認日：2024年11月12日）

（西暦）年月日 改訂【ver0.0】（倫理審査委員会承認日：年月日）

目次

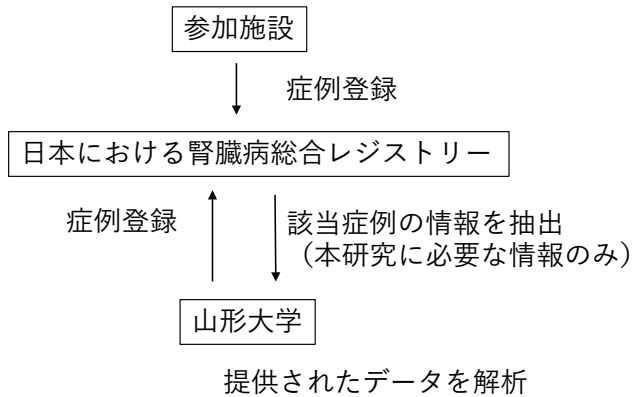
0. 研究の概要.....	1
0-1. 研究の概要図	1
0-2. 研究の目的.....	1
0-3. 研究対象者.....	1
0-4. 評価項目.....	1
0-5. 研究期間.....	1
1. 背景	2
1-1. 国内外における対象疾患の状況.....	2
1-2. これまでに実施されてきた標準治療の経緯、内容.....	2
1-3. 現在の標準治療の内容、治療成績	2
1-4. 臨床研究の必要性につながる、現在の標準治療の課題、不明点等	2
2. 目的・意義.....	2
3. 研究の方法.....	3
3-1. 研究期間.....	3
3-2. 基本デザイン	3
3-2-1. 研究デザイン.....	3
3-2-2. 介入	3
3-2-3. 侵襲.....	3
3-3. ランダム化.....	3
3-4. ブラインド化.....	3
3-5. コントロール	3
3-6. 研究スケジュール.....	3
3-7. 観察期間.....	3
3-8. 後治療.....	3
4. 評価項目（エンドポイント）	4
4-1. 主要評価項目（プライマリーエンドポイント）	4
4-2. 副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）	4
5. 解析	4
5-1. 実施される統計解析手法.....	4
5-2. 用いられる有意水準	4
6. 目標症例数.....	4
6-1. 目標症例数.....	4
6-2. 目標症例数の設定根拠.....	4
7. 研究対象者の選定方針	4

7-1. 適格基準.....	4
7-2. 除外基準.....	4
7-3. 個々の研究対象者における中止基準.....	5
7-4. 研究対象者に生じる利益.....	5
7-5. 研究対象者に生じる負担及び予測されるリスク.....	5
7-6. 研究対象者に健康被害が発生した場合の補償.....	5
7-7. 研究対象者の費用負担及び謝礼について.....	5
8. 臨床研究に用いる医薬品等の概要.....	5
8-1. 医薬品等の名称（一般名及び販売名）.....	5
8-2. 投与経路、用法・用量、投与期間.....	5
8-3. 対象集団（年齢層、性別、疾患等）.....	5
8-4. 医薬品等の有効性、安全性に関する、非臨床試験、他の臨床研究等から得られている臨床的に重要な所見.....	5
8-5. 医薬品等の投与等による利益、不利益（既知のもの、可能性のあるもの）.....	5
9. 同意の取得方法.....	6
9-1. インフォームド・コンセントを得る手続.....	6
9-2. 代諾者の特定や選定方針.....	6
9-3. インフォームド・アセントを得る場合の手続.....	6
9-4. 同意撤回があった場合の手続.....	6
9. 試料及び情報の取り扱い.....	6
9-1. 試料及び情報の保管方法.....	6
9-2. 試料及び情報の廃棄方法.....	6
9-3. 個人情報保護.....	6
10. 遺伝情報.....	6
10-1. 遺伝子解析結果の取り扱い.....	6
10-2. 遺伝子カウンセリング.....	7
体制.....	7
実施方法.....	7
11. 有害事象.....	7
11-1. 有害事象.....	7
定義.....	7
有害事象発生時の対応.....	7
11-2. 重篤な有害事象.....	7
定義.....	7
重篤な有害事象発生時の対応.....	7
12. 不適合.....	7

12-1. 不適合	7
定義	7
不適合発生時の対応	7
12-2. 重大な不適合	7
定義	7
重大な不適合発生時の対応	8
13. 品質管理・品質保証	8
13-1. 原資料と定めるもの	8
13-2. 原資料の閲覧について	8
13-3. モニタリング	8
13-4. 監査	8
14. 資金源	8
15. 利益相反	8
16. 知的財産	8
17. 二次利用	8
18. 研究結果の公表	9
18-1. 公開データベースへの登録	9
18-2. 研究結果の公表方法	9
19. 研究の中断・中止	9
20. 研究の終了	9
21. 研究実施体制	9
22. 研究の問い合わせ窓口	9
23. 略語及び用語の定義	9
24. 参考文献	10
25. その他	10

0. 研究の概要

0-1. 研究の概要図



0-2. 研究の目的

我が国における造血細胞移植後の腎病変の実態を多施設のデータベースに基づき解明する。

0-3. 研究対象者

「日本における腎臓病総合レジストリー」参加施設において2018年～2023年に腎生検が行われた患者のうち、腎生検以前に造血細胞移植が施行された症例。

0-4. 評価項目

主要評価項目：腎病理診断

副次評価項目：

腎機能悪化の有無別の腎病理診断

ネフローゼ症候群患者の中での腎病理診断の内訳

0-5. 研究期間

研究実施許可日から2029年3月31日まで

1. 背景

1-1. 国内外における対象疾患の状況

造血細胞移植（HCT）は様々な血液疾患の根治治療として行われ、国内の移植件数は、近年では年間 5500 件を超える[1]。移植後患者の半数以上が急性腎障害（AKI）を発症し[2]、15-20%が慢性腎臓病（CKD）[3]、0.4-6.0%がネフローゼ症候群（NS）を発症する[4]とされており、腎障害は造血細胞移植の重要な合併症の一つである。

HCT 後の腎障害の原因は前処置の腎毒性、TMA や感染症などの移植合併症、GVHD 予防のための免疫抑制剤が主な要因と考えられているが[4, 5]、診断や分類の基準は確立していない[6]。

2014 年に発表された造血細胞移植後の腎生検に関するメタ解析では膜性腎症、TMA、微小変化群、急性尿細管傷害が主な病理像であった[3]。1999 年から 2021 年と長期間の症例を集積した報告（n=31）では TMA 38.7%、膜性腎症 25.8%、メサンギウム増殖性糸球体腎炎 12.9%、微小変化群 9.7%、巣状分節性糸球体硬化症 9.7%であった[7]。

1-2. これまでに実施されてきた標準治療の経緯、内容
該当なし

1-3. 現在の標準治療の内容、治療成績
該当なし

1-4. 臨床研究の必要性につながる、現在の標準治療の課題、不明点等
特に移植後の急性期には出血合併症の懸念から腎生検が施行されないケースも多いため[5]、大規模な研究は行われていない。HCT 後の腎臓病は過小評価されている恐れがあることも指摘されている[8]。

これまでの研究は単施設からの少数例での検討がほとんどである。そのため、様々な原疾患や移植方法が混在している、腎疾患の臨床病型（主に AKI、CKD、ネフローゼ）が混在している、症例数を確保するために長期間にわたって症例を集積しているといった問題点が挙げられる。

移植後早期に腎機能低下を来す群と、数か月以降に蛋白尿主体の腎障害を呈する群では、腎病理の内訳が異なると予想される。造血細胞移植の条件は年々変化しているため、腎疾患の内訳も変化していることも予想されるが、近年の我が国における造血細胞移植後の腎疾患の実態は不明である。

2. 目的・意義

我が国における造血細胞移植後の腎病変の実態を多施設のデータベースに基づき解明する。

造血細胞移植の状況が変化していることを踏まえると、新規に腎生検を施行された症例の実態解明には意義があると考ええる。

3. 研究の方法

3-1. 研究期間

総研究期間：研究実施許可日から 2029 年 3 月 31 日まで

登録期間：2018 年から 2023 年まで

解析期間：研究実施許可日から 2029 年 3 月 31 日まで

3-2. 基本デザイン

3-2-1. 研究デザイン

横断的研究

3-2-2. 介入

なし

3-2-3. 侵襲

なし

3-3. ランダム化

なし

3-4. ブラインド化

なし

3-5. コントロール

なし

3-6. 研究スケジュール

本学での実施許可を得た後に腎臓病総合レジストリーから対象患者のデータを抽出し解析を行う。

3-7. 観察期間

なし

3-8. 後治療

なし

4. 評価項目（エンドポイント）

4-1. 主要評価項目（プライマリーエンドポイント）

腎病理診断

4-2. 副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）

腎機能悪化の有無別の腎病理診断

ネフローゼ症候群患者の中での腎病理診断の内訳

5. 解析

5-1. 実施される統計解析手法

主要評価項目については、対象患者の中での病理診断名の頻度（%）を算出する。

副次評価項目では病理診断の群間差を Fisher の正確検定を用いて比較する。

5-2. 用いられる有意水準

$P < 0.05$ を有意とする。

6. 目標症例数

6-1. 目標症例数

50 例

6-2. 目標症例数の設定根拠

症例数の予測は困難であるが、事前の簡易的な語句検索では約 40 例が該当した。抽出漏れが無いように検索条件を見直し、上記を目標とする。

7. 研究対象者の選定方針

7-1. 適格基準

- ・「日本における腎臓病総合レジストリー」参加施設において 2018 年～2023 年に腎生検を施行された患者
- ・研究に同意されたもの
- ・腎生検以前に造血細胞移植が行われている、または移植片対宿主病（GVHD）合併が確認できたもの

7-2. 除外基準

- ・造血細胞移植以外に、腎生検の目的となる病態の誘因が明らかであるもの

- ・その他、研究者が不適当とみなしたもの

7-3. 個々の研究対象者における中止基準

- ・研究対象者から参加辞退の申し出や同意撤回があった者
- ・登録後に適格性を満足しないことが判明した者
- ・その他、研究者中止を判断した者

7-4. 研究対象者に生じる利益

直接的な利益は生じない。

7-5. 研究対象者に生じる負担及び予測されるリスク

本研究では対象者への介入・侵襲を伴わない。

7-6. 研究対象者に健康被害が発生した場合の補償

非介入研究のため想定しない。

7-7. 研究対象者の費用負担及び謝礼について

なし

8. 臨床研究に用いる医薬品等の概要

8-1. 医薬品等の名称（一般名及び販売名）

該当なし

8-2. 投与経路、用法・用量、投与期間

該当なし

8-3. 対象集団（年齢層、性別、疾患等）

該当なし

8-4. 医薬品等の有効性、安全性に関する、非臨床試験、他の臨床研究等から得られている臨床的に重要な所見

該当なし

8-5. 医薬品等の投与等による利益、不利益（既知のもの、可能性のあるもの）

該当なし

9. 同意の取得方法

9-1. インフォームド・コンセントを得る手続

腎臓病総合レジストリー登録時に、各参加施設において同意を取得している。本研究を開始する旨を日本腎臓学会のホームページ上で公表する。

9-2. 代諾者の特定や選定方針

該当なし

9-3. インフォームド・アセントを得る場合の手続

該当なし

9-4. 同意撤回があった場合の手続

研究対象者または代諾者からの、研究への参加を同意した旨の撤回については、メールまたは電話で受け付ける。撤回について連絡を受けた場合はデータの削除を行う。

9. 試料及び情報の取り扱い

9-1. 試料及び情報の保管方法

腎臓病総合レジストリーから匿名化されたデータの提供を受ける。研究担当者のみが閲覧できるよう管理する。

9-2. 試料及び情報の廃棄方法

研究が終了したらデータを消去する。

9-3. 個人情報保護

本研究の実施に際し、「個人情報の保護に関する法律」（平成 15 年法律第 57 号。改正を含む）等の法率及び『日本腎臓学会「日本における腎臓病総合レジストリー」のデータ利用と二次研究に関する遵守事項』に従って、本研究対象者のプライバシー及び個人情報の保護に十分配慮する。

10. 遺伝情報

10-1. 遺伝子解析結果の取り扱い

該当なし。

10-2. 遺伝子カウンセリング

体制

該当なし。

実施方法

該当なし。

11. 有害事象

11-1. 有害事象

定義

該当なし。

有害事象発生時の対応

該当なし。

11-2. 重篤な有害事象

定義

該当なし。

重篤な有害事象発生時の対応

該当なし。

12. 不適合

12-1. 不適合

定義

研究計画書や本研究の実施にあたり関連する手順書等の不遵守及び研究データの改ざん、ねつ造とする。

不適合発生時の対応

不適合である状態を認知した時点で、実施医療機関の管理者に報告するとともに、全共同研究機関へ通知する。

12-2. 重大な不適合

定義

故意による不適格者の登録
同意の未取得

故意による研究計画書記載事項の不遵守

研究実施許可の未取得

データのねつ造或は改ざん

重大な不適合発生時の対応

速やかに研究対象者に影響を与えない範囲で研究を中断し、速やかに実施医療機関の管理者及び倫理審査委員会へ報告をおこなう。

13. 品質管理・品質保証

13-1. 原資料と定めるもの

腎臓病総合レジストリーから提供されたデータファイル

13-2. 原資料の閲覧について

研究関連のモニタリング、監査、倫理審査委員会による調査などを受け入れ、直接閲覧に応じる。

13-3. モニタリング

本研究は侵襲を伴わない。

13-4. 監査

本研究において、監査は実施しない。

14. 資金源

大学の運営費を用いる。

15. 利益相反

本研究は、資金提供を受けず、大学の運営費を用いて実施することから、利益相反は無い。

16. 知的財産

該当なし。

17. 二次利用

本研究の実施過程で取得した試料及び情報について、本研究以外の研究において使用する場合は、別途研究計画を立案し、倫理審査委員会の審査を受け、実施機関長の許可を取得した後に利用する。

18. 研究結果の公表

18-1. 公開データベースへの登録

介入を伴わないため予定していない。

18-2. 研究結果の公表方法

学会発表および論文投稿を予定している。

19. 研究の中断・中止

以下の事象が発生した場合、研究を中断または中止する。

- ・研究計画書の不遵守が明らかになった場合
- ・その他、研究責任者が研究の中断または中止を判断した場合

20. 研究の終了

研究代表者所属機関の機関長への報告をもって、研究終了とする。

21. 研究実施体制

研究責任者：市川 一誠（山形大学内科学第一講座・講師）

研究代表者：宮田 匡大（山形大学内科学第一講座）

分担研究者：今田 恒夫（山形大学公衆衛生学・衛生学講座）

渡辺 昌文（山形大学内科学第一講座）

小松田 敦（JA 秋田厚生連雄勝中央病院）

辻 隆裕（市立札幌病院）

丸山 彰一（名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学）

22. 研究の問い合わせ窓口

〒990-9585

山形県山形市飯田西 2-2-2

国立大学法人山形大学医学部内科学第一講座

宮田 匡大

電話：023-628-5302

Mail：miyata-masa@med.id.yamagata-u.ac.jp

23. 略語及び用語の定義

HCT；造血細胞移植

GVHD；移植片対宿主病

AKI；急性腎障害

CKD ; 慢性腎臓病

TMA ; 血栓性微小血管症

24. 参考文献

1. 日本造血細胞移植データセンター/日本造血・免疫細胞療法学会. 日本における造血細胞移植 / 細胞治療 . 2023 年度 全国調査報告書 . Available: <https://www.jdchct.or.jp/data/>
2. Kanduri SR, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Bathini T, Kovvuru K, Garla V, et al. Incidence and mortality of acute kidney injury in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *QJM*. 2020;113: 621-632.
3. Troxell ML, Higgins JP, Kambham N. Renal pathology associated with hematopoietic stem cell transplantation. *Adv Anat Pathol*. 2014;21: 330-340.
4. Hingorani S. Renal Complications of Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2016;374: 2256-2267.
5. Lopes JA, Jorge S, Neves M. Acute kidney injury in HCT: an update. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51: 755-762.
6. Cuvelier GDE, Schoettler M, Buxbaum NP, Pinal-Fernandez I, Schmalzing M, Distler JHW, et al. Toward a Better Understanding of the Atypical Features of Chronic Graft-Versus-Host Disease: A Report from the 2020 National Institutes of Health Consensus Project Task Force. *Transplant Cell Ther*. 2022;28: 426-445.
7. Yap DYH, Lie D, Lau T, Tang A, Chan G, Chan TSY, et al. Clinico-pathological correlations and outcomes of de novo glomerular diseases in patients after haematopoietic stem cell transplantation. *Clin Kidney J*. 2023;16: 976-984.
8. Renaghan AD, Jaimes EA, Malyszko J, Perazella MA, Sprangers B, Rosner MH. Acute Kidney Injury and CKD Associated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15: 289-297.

25. その他

なし

2024年10月31日

当院では、下記の研究を実施しております。この研究は、通常の診療または過去に実施した研究で得られた試料や情報（以下、「臨床情報」という。）を用いて行います。

この掲示によるお知らせの後、臨床情報の使用を許可しない旨の、ご連絡がない場合においては、研究へのご理解をいただいたものとして実施します。

なお、個人が特定できる情報は研究には利用しません。また、研究データ上にも残りませんので、研究の実施により、あなた、またはあなたのご家族・ご親族等の個人情報が流出することはないと考えております。

また、研究の成果を公表するときにおいても個人情報を提示することはありません。

皆様方におかれましては、研究の趣旨をご理解いただき、ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

この研究に関するお問い合わせなどがありましたら、問い合わせ先まで、ご連絡ください。

①研究課題名	造血細胞移植後に生じる腎疾患の実態調査
②倫理審査委員会承認番号	
③研究期間	研究実施許可日から2029年3月31日まで
④研究の目的	<p>血液疾患に対して造血幹細胞移植を行うと、高率に腎臓病を発症することがわかっています。しかし、腎臓病の原因や、具体的にどのような病変が腎臓に起きているのか、という点は詳細には解明されていません。</p> <p>そこで私たちは「日本における腎臓病総合レジストリー」から造血幹細胞移植後に腎生検を行われた方のデータを抽出して、腎病理診断の実態を明らかにしたいと考えています。</p> <p>この研究により、造血幹細胞移植後に腎臓にどのような異常が起こりやすいのかが明らかになれば、このような患者さんの腎臓病を進行させないための適切な治療に結びつくと考えています。</p>
⑤この研究の対象となる方	造血幹細胞移植を施行された後に、「日本における腎臓病総合レジストリー」参加施設において2018年～2023年に腎生検を受けた方
⑥研究の方法	上記レジストリーから匿名化された情報の提供を受け、腎病理診断の内訳を横断的に解析します。
⑥利用する情報	レジストリーに登録されている腎病理診断名、検査値、病歴情報。

⑦他機関への臨床情報の提供	本研究の実施にあたり、他の研究機関に臨床情報が送付されることはありません。
⑧臨床情報の管理責任者	管理責任者氏名：宮田 匡大
⑨臨床情報を利用する者	研究責任者氏名：市川 一誠 主任研究者氏名：宮田 匡大 分担研究者氏名：今田 恒夫、渡辺 昌文
⑩臨床情報の利用停止について	いつでも、この研究にあなた自身の臨床情報を使用しないよう求めることができます。臨床情報の使用を認めなかったとしても、あなたに不利益が生じることはありません。申し出をされる場合は本人又は代理人の方より、下記の連絡先までお問い合わせください。 ただし、使用停止を求めた時点で、研究結果が論文などで公開されていた場合には、完全に臨床情報の使用を停止できないことがあります。
⑪問い合わせ先	山形大学医学部内科学第一講座 〒990-9585 山形県山形市飯田西 2-2-2 TEL : 023-628-5302 Fax : 023-628-5305 E-mail : miyata-masa@med.id.yamagata-u.ac.jp 担当者氏名：宮田 匡大

以上

(西暦) 2024年11月12日

第一内科
市川 一誠 殿山形大学医学部倫理審査委員会委員長
鈴木 昭仁
(押印省略)

審査結果通知書

山形大学医学部倫理審査委員会規程第10条第1項に基づき、依頼のありました課題について審査した結果を、下記のとおり通知します。

記

課題名	造血細胞移植後に生じる腎疾患の実態調査
区分	<input checked="" type="checkbox"/> 研究（新規） <input type="checkbox"/> 研究（変更） <input type="checkbox"/> 症例報告 <input type="checkbox"/> 医療行為（新規） <input type="checkbox"/> 医療行為（変更）
審査方法	<input type="checkbox"/> 倫理審査委員会（席上審査） <input checked="" type="checkbox"/> 迅速審査 <input type="checkbox"/> 報告事項
審査結果	<input checked="" type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 継続審査 <input type="checkbox"/> 不承認 <input type="checkbox"/> 停止 <input type="checkbox"/> 中止 <input type="checkbox"/> その他（ ）
審査記録	<input type="checkbox"/> 非該当 <input checked="" type="checkbox"/> 以下のとおり 審査日：（西暦）2024年11月11日 審査委員：古瀬みどり委員・森鍵祐子委員 <input checked="" type="checkbox"/> 意見なし <input type="checkbox"/> 意見あり（内容参照） 【内容】
備考	
承認番号	2024-241

以上

別紙様式第 2

(西暦) 2024 年 11 月 12 日

第一内科
市川 一誠 殿

医学部長
永瀬 智
(公印省略)

実施通知書

申請された下記課題について、山形大学医学部倫理審査委員会規程第 1 1 条第 2 項に基づき、実施の可否について通知します。

記

課題名	造血細胞移植後に生じる腎疾患の実態調査
実施の可否	<input checked="" type="checkbox"/> 許可 <input type="checkbox"/> 不許可
山形大学医学部 倫理審査委員会 承認番号	2024-241
山形大学医学部 倫理審査委員会 承認日	(西暦) 2024 年 11 月 12 日
備考	

以上