

埼玉県衛生研究所倫理審査委員会審査申請書

平成30年8月3日

研究担当者 内田 和江

1 研究概要

(1)研究課題名	急性脳炎・脳症・無菌性髄膜炎検体のウイルス検索と評価に関する研究
(2)共同研究者の氏名及び所属	ウイルス担当 峯岸俊貴、小川泰卓、富岡恭子、鈴木典子、青沼えり、 宮下広大、篠原美千代 感染症検査室長 倉園貴至 国立感染症研究所 黒田誠
(3)研究の背景・意義・目的	<p>【背景】</p> <p>感染症発生動向調査事業（以下「感染症発生動向調査」という）における把握疾患である急性脳炎・脳症・無菌性髄膜炎の患者が報告された場合、医療機関で病原体特定がなされていない症例では、必要に応じて検体が採取され、衛生研究所で主としてPCR法（リアルタイムPCR法を含む）及び培養細胞によるウイルス分離の2つの方法からなるウイルス検査（以下「通常検査」という）を行っている。急性脳炎・脳症・無菌性髄膜炎は臨床上重症な疾患であり、公衆衛生上の観点からもその原因病原体を明白にすることが求められている。しかし、これらの疾患の患者検体からのウイルスの検出は難しく、現状では検出率は急性脳炎・脳症では全検体の約25%、無菌性髄膜炎では約50%にとどまっている。</p> <p>また、急性脳炎・脳症・無菌性髄膜炎では通常、髄液、血液、咽頭拭い液、糞便等数種類の検体についてウイルス検査を実施している。これまで何らかのウイルスが検出された症例の場合も、咽頭拭い液や糞便のみから検出される症例が多くを占め、髄液や血液からの検出症例は少なかった。髄液、血液以外の検体からウイルスが検出された症例には、発症と検出ウイルスの関係が推定できないものがある。これらも含め、現時点では病原体不明となる症例が多く、疾患の重篤性を鑑み、公衆衛生的に解決すべき課題と考える。</p> <p>以上のことを踏まえ、埼玉県では平成30年度から「埼玉県感染症重大事案対策事業」の一環として、これらの疾患の次世代シーケンサーを用いた検査を開始した。</p> <p>【目的】</p> <p>急性脳炎・脳症・無菌性髄膜炎検体に関する通常検査の結果及び通常検査の結果を踏まえて実施した次世代シーケンサーによる検査結果をもとに、その原因病原体の候補を検索し、種々の臨床データとも照らし合わせ、急性脳炎・脳症・無菌性髄膜炎へのウイルスの寄与と臨床症状についての知見を得ることを目的とする。また、検体の採取条件がウイルス検出に及ぼす影響についても検討し、今後の感染症発生動向調査における病原体判明率を改善し、医療現場に役立つ学術的資料とする。</p>
(4)研究計画の内容（具体的方法）	<p>「1 (7)利用する試料・情報の項に記載の試料及び情報」を使用し、急性脳炎・脳症・無菌性髄膜炎に係るウイルスの総合的な調査を実施し、「【検討する項目】①～③」について検討結果をまとめる。</p> <p>なお、検査結果の解析等に関しては、国立感染症研究所等の専門機関の技術的助言を適宜受けて行う。</p> <p>【検討する項目】</p> <p>① 病原体検出状況、検出ウイルスの臨床症状への寄与及び因果関係の検討</p>

	<p>② 検出されたウイルス遺伝子の塩基配列データの取得と分子疫学的解析及び系統解析による特徴の把握</p> <p>③ 次世代シーケンサーによる検査と感染症発生動向調査における通常検査の結果を、検体採取時期、検査法ごとにまとめ、最適な検体の条件、検査法及び急性脳炎・脳症・無菌性髄膜炎における次世代シーケンサーによる検査の有用性を検討する。</p>
(5) 研究対象者 (集団)	<p>① 埼玉県感染症重大事案対策事業において、検査の対象となる以下の者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・15歳未満の急性脳炎・脳症・無菌性髄膜炎患者で、かつ急性期に検体が採取された者 <p>② 平成25年度から平成34年度の期間に感染症発生動向調査の急性脳炎・脳症・無菌性髄膜炎として当所に検体及び情報が提供された者</p>
(6) 研究対象者の選 定方針	<p>① 埼玉県感染症重大事案対策事業において、検査の対象となる以下の者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・15歳未満の急性脳炎・脳症・無菌性髄膜炎患者で、かつ急性期に検体が採取された者のうち本事業の参加について同意が得られた者 <p>② 平成25年度から平成34年度の期間に感染症発生動向調査の急性脳炎・脳症・無菌性髄膜炎として当所に検体を提供した者</p>
(7) 利用する試料・ 情報 (生体試料・ヒト の健康情報)	<p>利用する生体試料： 上記(5)の①、②の研究対象者の検体（髄液、血液、咽頭拭い液等呼吸器系の検体、糞便）</p> <p>利用する情報： i) 上記(5)の①、②の研究対象者ともに</p> <ul style="list-style-type: none"> ・疫学情報* ・通常検査の結果 <p>ii) 上記(5)の①に該当する研究対象者のみ</p> <ul style="list-style-type: none"> ・臨床情報、検査情報** ・通常検査の結果 ・次世代シーケンサーによる検査結果 <p>疫学情報*：検体採取年月、発病日、年齢、性別、臨床診断名、臨床症状、渡航歴、発生の状況、基礎疾患等感染症発生動向調査の調査票に記載される情報</p> <p>臨床情報、検査情報**：埼玉県次世代シーケンサー検査実施要領 脳炎・脳症・無菌性髄膜炎 調査票（資料1）に記載される情報</p>
(8) 収集試料・情報 の利用方法・解析方 法	<p>「(7)利用する試料」は全て、感染症発生動向調査による通常検査を実施する。さらに、上記(5)①に該当する研究対象者の試料のうち、感染症発生動向調査による通常検査で原因病原体が検出されなかった試料について、次世代シーケンサーによる検査を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・検査結果と疫学情報及び脳炎・脳症・無菌性髄膜炎 調査票（資料1）に記載した情報を総合的に検討し原因病原体を特定する。 ・上述の検査結果から取得したウイルス遺伝子の塩基配列データを利用し、検出ウイルスと国内外の近年の検出株と比較・解析を行い、変異の有無等検出株の特徴を明らかにする。また取得した疫学情報、臨床情報、検査情報との関連を検討する。 ・原因病原体の検出症例と不検出症例を、検体採取時期等検体側の要因と、臨床症状等患者側の要因から検討し、急性脳炎・脳症・無菌性髄膜炎検査における適切な検体の条件、適切な検査法等を探索する。

(9) 研究期間	平成30年度から平成34年度まで（5年間）
----------	-----------------------

2 本研究で取り扱う試料・情報

<p>(1) 試料・情報の収集方法</p> <p>※既存試料・情報の利用や他の機関から試料・情報提供を受ける場合等も、その詳細を記載する。</p>	<p>■ 人体から採取された試料（髄液、血液、咽頭拭い液等呼吸器系の検体、糞便） 医療機関において研究対象者を担当した医師により採取され、保健所の感染症担当を通じて、または直接郵送で衛生研究所へ送付される。</p> <p>■ 研究に用いられる情報（疫学情報、臨床情報、検査情報） 医療機関において研究対象者を担当した医師により感染症発生動向調査の調査票及び脳炎・脳症・無菌性髄膜炎 調査票に記載され、保健所の感染症担当を通じて、または直接郵送で衛生研究所へ送付される。</p> <p>■ その他（次世代シーケンサーによる検査結果、通常検査の結果） 衛生研究所の検査によって収集する。</p>
<p>(2) 既存試料・情報等</p>	<p>■ 該当する <input type="checkbox"/> 該当しない</p> <p>既存試料・情報等に該当する場合、その理由 一部該当する。（2 (1)に記載した試料・情報のうち、1 (5)②に該当する研究対象者試料・情報）</p> <p>本研究で取り扱う上記の試料・情報は、i)研究計画書作成以前に取得され既に存在するもの、またはii)本研究のために採取されるものではなく感染症発生動向調査として今後取得されるもの、であるため、既存資料に該当する。</p>

※ 既存試料・情報とは、次のいずれかに該当する資料をいう。

- ① 研究計画書の作成時までに既に存在する試料・情報
- ② 研究計画書の作成時以降に収集した試料・情報であって収集の時点においては当該研究に用いることを目的としていなかったもの。

3 インフォームド・コンセントを受ける手続き

（注 インフォームド・コンセントを受ける場合、説明事項及び同意文書を1部添付する。）

3-1 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続等

<p>(1) インフォームド・コンセントの方法</p>	<p>注 文書による同意の取得、同意の記録作成による対応、情報公開による対応など、該当する倫理指針等の根拠を明記した上で記載すること。 注 インフォームド・コンセントを受ける場合、誰が、どのようにして研究対象者に説明し、同意を受けるのかを詳細に記載すること。</p> <p>「1 (5)①に該当する研究対象者」においては担当した医師が研究対象者及び親権者に対し、資料2を用いて、事業参加の自由、同意撤回、事業の概要、予想される利益と不利益、成果の公表、個人情報の保護について説明し、資料3の同意書により同意を受ける。この同意の中には、データをまとめて公表することについても含まれている。本研究では、事業の同意をもって研究同意として取り扱う。</p>
-----------------------------	--

<p>(2) インフォームド・コンセントを必ずしも受けることができない場合又は手続を簡略化もしくは免除する場合、その理由</p>	<p>注 該当する倫理指針等の根拠を明記した上で理由を記載すること。</p> <p>1 (5)②に該当する研究対象者においては、感染症発生動向調査において検体を提出したものであり、試料・情報の取得時点で特定の個人を識別できる情報を取得していないため、当該者からインフォームド・コンセントを受けることは不可能である。</p> <p>また、本研究で使用する試料・情報は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成26年12月22日（平成29年2月28日一部改正））第5章第12の1(2)「自らの研究機関において保有している既存試料・情報を用いて研究を実施しようとする場合のインフォームド・コンセント」に規定されるア、(ア)①匿名化されているものに該当し、インフォームド・コンセントの手続きを行うことなく自らの研究機関において保有している既存試料・情報を利用することができる場合に該当する。</p>
<p>(3) 研究の実施について公開する場合、公開すべき事項の通知及び公表の方法</p>	<p>本研究の許可を受けた後に、本申請書と審査結果通知書を衛生研究所のホームページで公開する。</p>

3-2 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける手続

<p>(1) 代諾者からインフォームド・コンセントを受ける理由</p>	<p>(5)①に該当する研究対象者においては、未成年であり、かつ重症疾患を発症していることから、研究対象者の同意が得られる場合には、研究対象者及び親権者から、研究対象者からは受けられない場合には親権者を代諾者としてインフォームド・コンセントを受け、事業参加を可能にするものである。</p>
<p>(2) 代諾者を選定する場合の考え方</p>	<p>研究対象者は未成年のため、代諾者は親権者とする。</p>

4 個人情報保護について

<p>(1) 個人情報取り扱いの有無</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 有（保有する個人情報：埼玉県感染症重大事案対策事業で収集した情報である1(7)ii)のうち臨床情報、検査情報）及び次世代シーケンサーによる検査結果のうちヒトの遺伝子を取り除く加工がされていないもの（電子情報）</p> <p><input type="checkbox"/> 無</p>
<p>(2) 個人情報保護の体制</p>	<ul style="list-style-type: none"> 臨床情報、検査情報については検査結果通知後、氏名を削除し保管する。 次世代シーケンサーによる検査結果は、国立感染症研究所F. Takeuchiらが開発したMetagenomic Pathogen Identification for Clinical Specimens (MePIC) パイプラインを用いて、ヒトの遺伝子の塩基配列を除去した後、病原体遺伝子の検索を行う。 次世代シーケンサーによる検査結果のうちヒトの遺伝子を取り除く加工がされていないもの（電子情報）については、強制暗号化機能付きUSBメモリまたはハードディスクに保存ウイルス担当事務室に施錠管理のうえ、保管する。

(3) 試料・情報の保存方法・保存期間	<p>本研究に関する電子情報は強制暗号化機能付きUSBメモリに保存する。電子情報及び書類はウイルス担当事務室に施錠管理のうえ、保管する。</p> <p>試料は施錠付超低温槽に保存する。</p> <p>試料及び情報は研究終了後、5年間保管する。</p>
(4) 研究終了後の試料・情報の保存、利用又は廃棄の方法	<p>※ 他の研究への利用の可能性と、予測される研究内容を含む。</p> <p>試料は施錠付超低温槽に保存し、保存期間終了後は滅菌処理し、廃棄する。</p> <p>書類は、個人が特定される情報を削除してデータベース化し電子情報とした後、保存期間終了後焼却処分する。</p> <p>電子情報（データベース及び次世代シーケンサーによる検査結果のうちヒトの遺伝子を取り除く加工がされていないもの）は強制暗号化機能付きUSBメモリに保存し、ウイルス担当事務室に施錠管理のうえ、保管する。保存期間終了後は、USBメモリを初期化し、さらに、物理的に破壊する。</p> <p>本研究で作成したデータベースは、他の研究で利用することはない。</p>

5 研究により生じる利益、不利益等

(1) 研究に参加することにより研究対象者が期待できる利益及び研究対象者に起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態	<p>期待できる利益</p> <p>本研究により研究対象者が期待できる直接の利益はない。</p> <p>しかしながら、急性脳炎・脳症・無菌性髄膜炎の原因病原体を究明し、臨床情報等との関連を検討することや、次世代シーケンサーによる検査の有用性（あるいは無効性）を広く公表することで、医療現場に有用な情報を提供できると考える。また、感染症に対する有効かつ的確な予防対策を図り、多様な感染症の発生、拡大の防止が期待される。</p> <p>起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態はないと考える。</p>
(2) 研究費を負担する主体	<p>埼玉県の実業費をもって実施する。</p>
(3) 他団体・他組織等との間に起こりうる利害上の問題点	<p>なし。</p>

6 研究成果の活用等

研究成果の活用方法及び活用にあたっての倫理的配慮	<ul style="list-style-type: none"> ・次世代シーケンサーによる検査で得られたヒトの遺伝子情報は削除し、病原体の遺伝子情報のみを取り扱う。 ・すべての報告書、公表内容には研究対象者が特定される情報は含まない。
--------------------------	--

7 特記事項

埼玉県感染症重大事案対策事業において次世代シーケンサー検査を実施後は、必要に応じて埼玉県次世代シーケンサー解析結果評価委員会において結果の妥当性等を検討した後、衛生研究所長が結果を保健所経由で担当した医師の所属する医療機関に報告する。

資料

- 1 脳炎・脳症・無菌性髄膜炎 調査票
- 2 主治医から研究対象者への説明文書
- 3 同意書