

神経障害性疼痛ならびに癌性疼痛症例に対する血清および髄液抗 Plexin D1 抗体測定の有用性の検討

1. 臨床研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。このような診断や治療の改善の試みを一般に「臨床研究」といいます。その一つとして、九州大学病院脳神経内科では、現在神経障害性疼痛と癌性疼痛の患者さんを対象として、抗 Plexin D1 抗体という痛みに関連する自己抗体の陽性率と陽性患者さんの特徴を明らかにする「臨床研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、2023年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

神経障害性疼痛は感覚神経の病気やけがによって、手足に「ぴりぴり」や「じんじん」といった痛みや痺れが出現する病気です。日本人のうち約 600 万人がこの病気を有していることがわかっています。しかし、多くの患者さんが効果的な治療を受けられていません。その主な理由は、多くの神経障害性疼痛の原因が不明であり、病気の原因に基づいた根治的な治療ができないためと考えられています。近年、神経障害性疼痛が起こされる原因の一つとして、免疫細胞が自己の細胞を標的として作る抗体、いわゆる自己抗体が、私達の感覚神経細胞を攻撃することで痛みが出現する可能性が注目されています。この自己抗体による神経障害性疼痛では、免疫治療を適切に選択することで痛みの改善が得られることが期待されます。しかし、このような自己抗体はこれまでほとんど見つかっておらず、免疫治療による効果が期待できる患者さんを適切に選択することが困難でした。九州大学神経内科では、2017年に痛みの自己抗体のひとつとして、抗 Plexin D1 抗体を発見しました。抗 Plexin D1 抗体陽性の神経障害性疼痛の患者さんでは、免疫治療を受けることにより痛みの緩和が得られており、抗 Plexin D1 抗体を測定することは免疫治療を選択する指標になる可能性が示唆されました。さらに、Plexin D1 は癌の増殖に関連しているタンパク質であり、癌に伴う痛みにも関与している可能性が示唆されました。そこで、私たちは、多くの神経障害性疼痛の患者さんならびに癌に伴う痛み（癌性疼痛）がある患者さんの血清や髄液で抗 Plexin D1 抗体を測定し、本抗体測定が日常診療において有効かどうかを検証したいと思い、本研究を計画しました。

3. 研究の対象者について

この研究では、神経障害性疼痛と癌性疼痛のため、2023年3月31日までの期間に全国の医療施設を受診した患者さんが対象となります。通常診療の際に採血検査を必要とする、または髄液検査を必要とする、神経障害性疼痛患者さん 250 名、癌性疼痛患者さん 100 名を対象とさ

せていただく予定です。

また対照群として健常者や痛みのない神経疾患患者さんや癌患者さんも対象となります。対照群においては、これから本研究にご協力いただける患者さんに加えて、本研究では、①平成20年8月26日から平成23年3月31日に行われました「神経筋疾患における免疫関連マーカーに関する探索的研究(承認番号:20-25)」で血清と髄液を提供いただいた痛みのない神経疾患患者さんと血清のみを提供いただいた健常者ならびに②平成26年9月10日から平成30年6月30日に行われました「多発性硬化症における宿主因子に関する遺伝学的研究(許可番号 575-03)」で血清のみを提供いただいた痛みのない患者さんと健常者のうち、血清と髄液の余りが存在する被験者を対象とします。本研究で使用する試料は、遺残血清ならびに髄液試料が対象です。

研究の対象者となることを希望されない患者さんならびにご家族は、下記連絡先までご連絡ください。

4. 研究の方法について

- (1) 本研究についての情報をホームページで公開し、神経障害性疼痛患者さんと癌性疼痛患者さん(患者群)に対する抗 Plexin D1 抗体測定検査を全国の一般病院から募集します。
- (2) 九州大学病院脳神経内科では下記に記載しています研究責任者、研究分担者が、患者さんに別添説明文書に基づき説明を行った上で、本研究への参加について、文書にて同意を取得いたします。一方、他施設の場合は患者さんの主治医が代行して行います。
- (3) 同意が得られた患者さんを研究対象者として登録し、下記の情報をカルテから取得します。

[取得する情報]

患者の年齢、性別、臨床診断名、血清・髄液採取年月日、発症年月日、既往歴、臨床症状、臨床所見、血液検査所見(白血球数、白血球分画、免疫グロブリン値、抗核抗体、抗SS-A/SS-B抗体、抗ds-DNA抗体、抗アクアポリン4抗体、抗ミエリンオリゴデンドロサイトグリコプロテイン(MOG)抗体、抗ガングリオシド抗体、抗甲状腺抗体、アンギオテンシン変換酵素値、ビタミンB1値、ビタミンB12値、葉酸値)、髄液検査所見(細胞数、蛋白量、オリゴクローナルバンド、ミエリンベースック蛋白量、アルブミン値、免疫グロブリン値)、電気生理学検査所見(神経伝導検査、運動誘発電位検査、体性感覚誘発電位検査、電流知覚閾値検査)、画像検査所見(頭部MRI検査、全脊髄MRI検査、頭部SPECT検査、全身CT検査、全身PET検査)。

- (4) 九州大学病院脳神経内科において上記の先行研究で得られた血清と髄液が存在する場合は、残余血清と髄液を使用します。残余試料がない場合と他施設の場合は、通常診療検査時の血液採取と髄液採取に加え、研究用に追加で末梢血10mlと髄液2mlの採取を行います。
- (5) 採取した血液と髄液を用いて、免疫学的手法(ELISA法、蛍光間接抗体法、Western

blotting 法)により、抗 Plexin D1 抗体を測定します。陽性であった患者さんについては、診療上必要な採血と髄液採取時に可能なかぎり追加採取させていただき、抗体の濃度が病勢と相関があるか確認します。

- (6) 対照群については、九州大学病院のみでの登録を行います。これから本研究にご協力いただける痛みのない神経疾患患者さんや癌患者さん(対照群)の同意取得方法と試料(血清と髄液)・情報取得方法は上記の患者群と同様です。
- (7) 九州大学病院神経内科において過去に上記の先行研究にご協力いただき、現在当院へ通院されていない痛みのない神経疾患患者さんや癌患者さん(対照群)においては、下記の情報を診療録から取得します。

〔取得する情報〕

患者の年齢、性別、臨床診断名、血清・髄液採取年月日、発症年月日、既往歴、臨床症状、臨床所見、血液検査所見(白血球数、白血球分画、免疫グロブリン値、抗核抗体、抗 SS-A/SS-B 抗体、抗 ds-DNA 抗体、抗アクアポリン4抗体、抗ミエリンオリゴデンドロサイトグリコプロテイン(MOG)抗体、抗ガングリオシド抗体、抗甲状腺抗体、アンギオテンシン変換酵素値、ビタミン B1 値、ビタミン B12 値、葉酸値)、髄液検査所見(細胞数、蛋白量、オリゴクローナルバンド、ミエリンベータシク蛋白量、アルブミン値、免疫グロブリン値)、電気生理学検査所見(神経伝導検査、運動誘発電位検査、体性感覚誘発電位検査、電流知覚閾値検査)、画像検査所見(頭部 MRI 検査、全脊髄 MRI 検査、頭部 SPECT 検査、全身 CT 検査、全身 PET 検査)。

- (8) そして、先行研究で得られた残余血清と髄液を用いて、ELISA 法、蛍光間接抗体法、Western blotting 法により、抗 Plexin D1 抗体を測定します。
- (9) 対照群のうち、九州大学病院脳神経内科において過去に上記の先行研究にご協力いただいた健常者の方については、情報として、年齢、性別、血清採取年月日を取得し、先行研究で得られた残余血清を用いて、ELISA 法、蛍光間接抗体法、Western blotting 法により、抗 Plexin D1 抗体を測定します。
- (10) 以上により得られたデータを用い、患者群との抗 Plexin D1 抗体の保有率を比較します。

5. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の血液や髄液、測定結果、カルテの情報をこの研究に使用する際には、研究対象者のお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。研究対象者と研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学大学院医学研究院神経内科学分野内のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。

また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、研究対象者が特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した情報は、九州大学大学院医学研究院神経内科学分野・准教授・山崎 亮の責任の下、厳重な管理を行います。

研究対象者の測定結果を依頼元の病院へ郵送する際には、九州大学にて上記の処理をした後に行いますので、研究対象者を特定できる情報が外部に送られることはありません。

6. 試料や情報の保管等について

〔試料について〕

この研究において得られた研究対象者の血液や髄液は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院神経内科学分野において同分野准教授・山崎 亮の責任の下、5年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

〔情報について〕

この研究において得られた研究対象者のカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院神経内科学分野において同分野准教授・山崎 亮の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

また、この研究で得られた研究対象者の試料や情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えています。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

7. 研究に関する情報や個人情報の開示について

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

また、ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

8. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所	九州大学大学院医学研究院神経内科学分野
(分野名等)	九州大学病院脳神経内科
研究責任者	九州大学大学院医学研究院神経内科学分野 准教授 山崎 亮
研究分担者	九州大学病院脳神経内科 医員 藤井 敬之

共同研究施設	施設名 / 研究責任者の職名・氏名	役割
--------	-------------------	----

及び 試料・情報の 提供のみ行う 施設	神経障害性疼痛と癌性疼痛の診療を行う全国の 一般病院	試料（血清・ 髄液）と 患者情報の提 供
------------------------------	-------------------------------	-------------------------------

9. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、事務局までご連絡ください。

事務局 (相談窓口)	担当者：九州大学病院脳神経内科 医員 藤井 敬之 連絡先：〔TEL〕 092-642-5340（内線 3928） 〔FAX〕 092-642-5352 メールアドレス：takayuki@neuro.med.kyushu-u.ac.jp
---------------	--