

患者さんへ

自主臨床研究

「再燃予測 ^{アイビーディー}IBD オミックススコア開発を目指した

炎症性腸疾患患者の便のメタゲノムおよびメタボローム解析
の前向き観察研究」

についての同意説明文書

1. 表題

自主臨床研究「再燃予測 ^{アイビーディー}IBD オミックススコア開発を目指した炎症性腸疾患患者の便のメタゲノムおよびメタボローム解析の前向き観察研究」についての同意説明文書

2. はじめに

(1) 自主臨床研究についての説明

臨床研究により新しい知見を得ることは大学病院の使命であり、患者さんのご協力により成し遂げることができるものです。今回参加をお願いする臨床研究は“自主臨床研究”と呼ばれるもので、実際の診療に携わる医師が医学的必要性・重要性を鑑みて、立案・計画して行うものです。この臨床研究においては、当院の臨床研究審査委員会の審議に基づく病院長の許可を得ています。臨床研究に参加されるかどうかはあなたの自由意志で決めてください。参加されなくてもあなたが不利益を被ることはありません。

(2) 患者さんの病気(炎症性腸疾患)について

大腸及び小腸の粘膜に慢性の炎症または潰瘍をひきおこす原因不明の疾患の総称を炎症性腸疾患といいます。クローン病と潰瘍性大腸炎もこの炎症性腸疾患のひとつです。原因に関してははっきりと分かっておりませんが、様々な要因が関与していると予想されております。いくつかの治療方法はあるものの、症状が良くなったり悪くなったりを繰り返しながら経過する難治性の慢性疾患です。

3. この臨床研究の目的

(1) 臨床研究の目的と意義（臨床研究を行う必要性）

炎症性腸疾患(以下 IBD)の原因には様々な要因が関与していると考えられていますが、腸内細菌もそのうちの 1 つです。炎症性腸疾患の患者さんでは腸内細菌の数や種類が減少していること、また、同じ患者さんでも、大腸の炎症が起きていない部位と比べると、炎症が起きている部位では腸内細菌の数や種類が減少していることが知られています。しかし、これらの変化は必ずしも患者さんの症状には反映されません。最近の研究で、腸内細菌は様々な物質の産生や変換を行っており、このことが炎症性腸疾患の発症や増悪に関わっていることが分かってきました。私たちの研究グループでは、症状が安定しているクローン病患者さんであっても、腸内細菌の数や種類が減少していること、またこの変化は血液中のビタミン K 低下につながり、骨代謝に影響を及ぼす可能性を報告しました。したがって、IBD 患者さんの腸内細菌の変化を捉え、その調節を行うことが、患者さんの IBD の状態を安定に維持をして、栄養状態を良くするために必要と考えました。

腸内細菌が患者さんに及ぼす影響を理解するためには、腸内細菌の数や種類の解析(メタゲノム解析)だけではなく、腸内細菌の産生する物質の解析(メタボローム解析)、大腸粘膜における炎症に影響を及ぼす物質(サイトカイン)の遺伝子発現(トランスクリプトーム解析)などの関係も考慮した手法が重要です。この手法を統合オミックス手法といいます。本研究では統合オミックス手法を用いて、IBD 患者さんの再燃を予測するためのスコア開発を目的としています。

4. この臨床研究の方法

病院長承認日～2025 年 12 月 31 日の間に札幌医科大学附属病院 消化器内科に通院中もしくは入院中の IBD (潰瘍性大腸炎・クローン病)患者さんで、下部消化管内視鏡検査 (以下、大腸カメラ)を施行予定している患者さんを対象とします。症状が安定している(=寛解期)の 16 歳以上の患者さんを対象とします。診断未確定の患者さん、ステロイド投与を受けている患者さん、血をさらさらにする薬(=抗血栓薬)を飲んでいる患者さんは対象となりません。

<研究の流れ>

- (1) 臨床研究の説明をさせていただき、同意いただいた場合には同意書にサインをいただきます。
- (2) 以下の患者さんの臨床データを収集します

(a) 一般的な患者さん情報

- ・患者さんの背景(年齢、性別、身長、体重、喫煙歴など)
- ・既往症、合併症、併用薬、喫煙歴
- ・血液検査所見: 白血球、ヘモグロビン、血小板、総タンパク質、アルブミン、肝機能、腎機能、膵酵素、炎症反応、糖尿病検査、中性脂肪、コレステロール、ビタミン状態など
- ・臨床症状(発熱、腹痛、血便の有無、便回数など)

(b) IBD の臨床分類

(c) 腸管外合併症

(d) IBD の治療歴

(e) 食事内容

(f) 便中カルプロテクチン

(3) 登録時のメタゲノム解析やメタボローム解析

予定している大腸カメラ検査日から 14 日以内に便を採取していただきます。外来患者さんの場合には採取した便を常温で保存し次回来院時に持参していただきます。なお、大腸カメラの前処置(下剤)にて出た便は用いないでください。得られた便を外部機関に委託し、メタゲノム解析やメタボローム解析を行います(詳細は別途記載)

また、可能な患者さんでは、口腔内洗浄液による口腔内細菌解析も行います(詳細は別途記載)

(4) 登録時トランスクリプトーム解析

大腸カメラの際に大腸から生検をし大腸粘膜におけるサイトカインの遺伝子発現の解析を行います(詳細は別途記載)。

(5) 登録時のオミックスデータの解析

(3)(4)にて得られた情報を元にオミックスデータの解析を行います。50 人の患者さんの検体を用いて、^{サイトスケープ}Cytoscapeや インテグレイティブ ビジュアル アナリシス ツール フォー バイオロジカル ネットワークス Integrative Visual Analysis Tool for Biological Networksを用いることにより、個々の患者さんのデータから生物学的ネットワークを見出します。もし生物学的ネットワークが見出せなければ、さらに 50 人の患者さんの検体を加え、計 100 人の患者さんの検体で解析を行います。

※Cytoscape :

代謝経路の可視化や遺伝子発現プロフィールと関連データの統合などに用いられるオープンソースのネットワーク可視化ソフトウェアプラットフォームです。

※Integrative Visual Analysis Tool for Biological Networks :

遺伝子の遺伝的相互作用、タンパク質 - タンパク質相互作用を相互関係や可能性を画面で表示して解析するプログラムのサイトです。

(6) 患者さんの臨床経過の追跡

4~12 週間 (±2 週間) 毎に 52 週間 (±8 週間) までのフォローアップを行い、症状の悪化 (=再燃) の有無について経過を追います

(7) 寛解・再燃患者さんの便を用いたメタゲノム解析・メタボローム 解析

52 週 (±8 週) まで症状が安定した (=寛解状態を維持した) 患者さんの便を用いてメタゲノム・メタボローム解析を行います。また、52 週 (±8 週) 以内に症状が悪化 (=再燃) した患者さんの便のメタゲノム・メタボローム解析も行います。日常臨床の範囲で 52 週 (±8 週) の時点で大腸カメラが必要な患者さんに関しては、大腸カメラの際に大腸粘膜から生検をし、トランスクリプトーム解析も行います。これらのデータを集積し、再燃予測 IBD オミックススコアを作成します。50 人の患者さんの検体を用いて、Cytoscape や Integrative Visual Analysis Tool for Biological Networks を用いることにより、個々の患者さんのデータから生物学的ネットワークを見出します。もし生物学的ネットワークが見出せなければ、さらに 50 人の患者さんの検体を加え、計 100 人の患者さんの検体で解析を行います。

<スケジュール>

	-2週から 0週まで	0週	4~12(±2週) 毎に 52週(±8週) まで	52週(±8週)
患者さんの臨床データの収集	●		●	
口腔内の洗浄液の採取 (口腔内細菌のメタゲノム解析・ メタボローム解析用)	△			
便採取 (腸内細菌のメタゲノム解析・ メタボローム解析用)	●			●
便中カルプロテクチン	△			
大腸カメラ・生検 (トランスクリプトーム解析用)		●		△
再燃の有無の確認			●	

●：必須、△：可能であれば実施

【腸内細菌のメタゲノム解析およびメタボローム解析】

- (1) 採便にはテクノスルガ・ラボ社の採便キット（ブラシタイプ）を使用します
- (2) 採便キット付属の採便シートを便器に設置し、排便後に便をブラシで採取します。
- (3) 採取後、ブラシを保存液の入ったチューブに戻し、容器を5~6回振って中身を攪拌します。
- (4) 札幌医科大学消化器内科学講座にて、試料をそのまま冷蔵保管します。
- (5) ミヤリサン製薬株式会社に委託しメタゲノム解析およびメタボローム解析を行います。

【口腔内細菌のメタゲノム解析およびメタボローム解析】

- (1) 口を10秒間、3mLの滅菌水で勢いよく濯いでいただき、濯いだ液体を滅菌シャーレ内に出していただきます。
- (2) シャーレの試料をスピッツに入れ、そのまま冷蔵保管します。
- (3) ミヤリサン製薬株式会社に委託しメタゲノム解析およびメタボローム解析を行います。

【トランスクリプトーム解析】

(1) 検体採取

大腸カメラの際に、生検鉗子を用いて、内視鏡的に炎症所見のある個所、また炎症所見のない箇所から生検を1回ずつ行います(生検 最大2回、約10mg)。炎症所見のある個所がない場合には、炎症所見のない箇所のみから生検を行います。

(2) 腸管局所におけるサイトカイン発現の解析を行います。

5. 臨床研究全体の予定研究期間

登録期間：病院長承認日から西暦2025年12月31日迄

研究期間：病院長承認日から西暦2026年3月31日迄

6. 症例数

当院の申請予定症例数 100例

7. 臨床研究への参加について

- 1) 研究への協力は皆様の自由意思に基づくものです。
- 2) 同意した後でもいつでも取り消すことができます。ただし、ご連絡をいただいた時点で既に研究結果が論文などに公表されている場合や、研究データの解析が終了している場合には、解析結果等からあなたに関するデータを取り除くことが出来ず、研究参加を取りやめることが出来なくなります。
- 3) 参加しない場合や同意を取り消した場合でも、患者さんに最も適した治療を行い、治療上の不利な扱いを受けたり、不利益を被ったりすることはないことはありません。

8. 研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱いについて

偶発的所見も含め、患者さんより本研究による結果の開示などの希望があれば行わせていただきます。

9. 情報の保管及び廃棄の方法について

本研究で得られた情報は、施錠が可能な札幌医科大学 医学部 消化器内科学講座の研究室の施錠される棚で厳重に管理されます。電子データについては外部から切り離されたコンピューターのハードディスク内に保存し、コンピューターはパスワード管理を行い、情報の紛失・漏えい等に十分配慮した取扱いの上で保管します。また、研究の正当性の評価が後々まで可能なように、データはできるだけ長期的に（最低5年）保管されます。データの破棄は札幌医科大学附属病院で定められた決まりにのっとって行われます。

10. カルテなどの医療記録の閲覧について

患者さんの人権が守られながら、きちんとこの臨床研究が行われているかを確認するために、この臨床研究の関係者（この病院の職員など）があなたのカルテなどの医療記録を見ることがあります。しかし、あなたから得られたデータが、報告書などであなたのデータであると特定されることはありません。

11. 研究対象者から取得された情報について、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又は他の研究機関に提供する可能性がある場合について

将来の研究のための貴重な資源として、提供いただいた情報を、研究終了後も匿名化したまま最低5年保管させていただきます。医療現場に応用できる研究成果を一日も早く得るためには、過去にいただいた情報を活用することは極めて重要です。これらの情報によりあなたに危険や不利益が及ぶ可能性が極めて小さいものと考えられます。

将来、情報を研究に用いる場合は、改めてその研究計画を該当する臨床研究審査委員会に諮り、承認をうけた上で「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した上で利用します。また、保管期間中に他機関から提供の申し出があった場合についても、同様にその研究計画を臨床研究審査委員会に諮り、承認を得た上で当該研究機関に提供します。患者さんから改めて同意書をいただく代わりに、情報を通知・公開し、拒否機会を保障させていただきます。あなたの個人情報は当該機関には送付しませんので、個人情報が漏洩する心配はありません。

12. 研究内容の情報公開の方法について

研究結果は、学会・研究会や学術論文として報告・掲載されます。研究代表者、研究分担医師は、本臨床研究で得られた情報を専門の学会・専門誌等外部に公表する場合には、共同研究者の承認を得た後、共同研究である旨を明示した上で報告します。また、研究結果が初期の予想のものでない場合でも投稿等でデータを公表します。

13. 個人情報の保護について

この研究では外部機関に解析を委託することがありますが、あなたの名前などの個人情報は一切わからないようにします。

また、この臨床研究で得られた成績は、医学雑誌などで公表されることがありますが、あなたの名前などの個人情報は一切わからないようにします。また、この臨床研究で得られたデータが、本臨床研究の目的以外に使用されることはありません。

この研究で使用する情報は、以下の責任者が管理します。

札幌医科大学附属病院 消化器内科学講座 講師 阿久津 典之

14. 臨床研究への参加に同意された場合の注意点について

この研究では大腸カメラを行いその際に大腸粘膜から生検を行います。大腸カメラは IBD 患者さんの病状把握やがんの有無を調べるために必要な検査であり、かつこの研究では日常診療で大腸カメラを行う予定の患者さんを対象としています。また、大腸からの生検も、同じく IBD 患者さん病状把握やがんの有無を調べるために必要な検査であり、また、その際には大腸カメラで炎症がないと判断する部位からの生検も重要な情報となり得ます。この研究では生検の回数は 1-2 回と多くなく日常診療を逸脱する行為ではありません。また出血しやすい抗血栓薬内服中の患者さんは対象としておりません。しかし、日常診療で行う際と同程度の頻度の大腸カメラや生検の合併症は生じ得ます。万一、合併症が生じた場合には、内視鏡による止血や閉鎖、輸血や手術などが必要となることがあります。その際の医療行為は保険診療となります。

2008 年～2012 年の日本内視鏡学会での全国調査では、前処置による合併症では 0.0028%、大腸内視鏡自体では 0.011% の確率で合併症が起こりえます（極めてまれに死亡例もあります）。合併症の内容は、次のようなものがあります。(a)内視鏡、生検あるいは止血処置による消化管穿孔や出血。(b)前処置によるアレルギー、血管炎、および呼吸抑制や低血圧など薬剤そのものによる作用。(c)検査前にあった疾患の悪化、特に腸管穿孔、腸閉塞、心筋梗塞、高血圧、緑内障、前立腺肥大など。

15. 費用負担及び謝礼について

大腸カメラは日常診療の範囲内で行う検査で保険診療となります。検査により合併症が生じた際の対応も保険診療となります。メタゲノム解析やメタボローム解析、また大腸カメラの際に行うトランスクリプトーム解析に関しては、研究費用を用いて試料の採取・保存・解析を行うため患者さんへの費用負担はありません。以上から本研究による新たな費用負担は発生しません。

謝礼や交通費の支給はありません。

16. 健康被害の補償および保険への加入

「14. 臨床研究への参加に同意された場合の注意点について」に記載していますように、本研究は日常診療を超える医療行為には該当しません。そのため、健康被害の補償や保険への加入はありません。

17. 知的財産権について

本研究の結果が特許権等の知的財産を生み出す可能性があります。その場合の知的財産権は研究者もしくは所属する研究機関に帰属します。

18. 研究の資金源及び利益相反について

本研究は、札幌医科大学消化器内科学講座の奨学研究費や、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班の研究費用を使用します。メタゲノム解析やメタボローム解析はミヤリサン製薬株式会社に委託しますが、同社からの資金等の提供はありません。本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益相反」は存在せず、研究の実施が患者さんの権利・利益を損ねることはありません。

19. 相談窓口、担当者について

本研究について知りたいことや、ご心配なことがありましたら、遠慮なく担当者にご相談ください。ご希望により他の患

者さんの個人情報保護や臨床研究の独自性の確保に支障のない範囲で本研究計画書及び臨床研究の方法に関する資料の一部を閲覧することも可能です。

札幌医科大学附属病院

担当医師	消化器内科	教授	仲瀬 裕志	(研究責任者)
	消化器内科	助教	我妻 康平	(研究分担者)
	消化器内科	助教	吉井 新二	(研究分担者)
	消化器内科	助教	本谷 雅代	(研究分担者)
	消化器内科	診療医	平山 大輔	(研究分担者)
	消化器内科	診療医	風間 友江	(研究分担者)
	消化器内科	診療医	横山 佳浩	(研究分担者)
	消化器内科	診療医	山川 司	(研究分担者)
	消化器内科	診療医	一宮 匡	(研究分担者)
	消化器内科	診療医	大和田 紗恵	(研究分担者)
	消化器内科	診療医	林 優希	(研究協力者)

連絡先 平日日中 消化器内科学講座 電話 011-611-2111 (内線：32110)
夜間休日 9階西病棟 電話 011-611-2111 (内線：39390)

21. 臨床研究審査委員会の業務手順書、委員名簿及び会議の記録の概要公開について

この臨床研究の実施に際して、当院の臨床研究審査委員会において、この研究が科学的及び倫理的に妥当であることや、当院において行うのが適当であることが審議を受けて承認を得ております。

臨床研究審査委員会がどのように運営されているかを示した手順書、委員会名簿及び会議の記録の概要については公開されていますので、次にお問い合わせください。

名称：札幌医科大学附属病院 臨床研究審査委員会

設置者：札幌医科大学附属病院病院長

所在地：札幌市中央区南1条西16丁目

お問い合わせ先：札幌医科大学事務局 研究支援課臨床研究係

電話 011-611-2111 内線 31460、31470

ホームページでも確認できます。

<http://web.sapmed.ac.jp/byoin/chiken/index.html>