

患者さんへ

自主臨床研究

「新型コロナウイルス感染症患者における消化管粘膜障害  
および血栓形成の機序解明を目的とした  
多施設共同前向き観察研究」  
についての同意説明文書

## 1. 表題

自主臨床研究「新型コロナウイルス感染症患者における消化管粘膜障害および血栓形成の機序解明を目的とした多施設共同前向き観察研究」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) 患者さんの病気について

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019: 以下 COVID-19) は新型コロナウイルスである SARS-CoV-2 による感染症のことで、2019年12月より発生し、本邦においても未だ流行しており収束の目途は立っておりません。本邦における重症化率、死亡率は全年齢を含めるとそれぞれ約1.6%、約1.0%とされておりますが、60歳以上の高齢者では重症化率8.5%、死亡率5.7%とリスクが高まることも知られております。

## 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）

COVID-19 患者さんには下痢、嘔気・嘔吐、食欲不振、腹痛などの消化器症状が約17%にみられると報告されております。COVID-19の原因ウイルスである SARS-CoV-2 は、アンジオテンシン変換酵素2 (ACE2) 受容体をもつ細胞を介して侵入します。ACE2受容体は胃、十二指腸、小腸、大腸など消化管の上皮細胞に多く、SARS-CoV-2の感染経路として糞口感染の可能性も考えられています。また、これまでの研究では SARS-CoV-2 が腸管内に侵入すると腸内細菌叢の乱れを起こすことや腸内細菌叢の乱れが COVID-19 の重症化と相関することが報告されています。さらに当講座では、重篤な消化管粘膜障害を起こした COVID-19 の消化管粘膜で IL-1 $\beta$  および IL-6 などの炎症性サイトカインの上昇を確認しています。これらのサイトカインは血管内皮障害および血栓形成を誘導し、局所粘膜の微小循環障害を引き起こすことがわかっています。COVID-19 患者さんにおいて血栓症は予後を作用する重要な合併症です。

現時点では COVID-19 患者さんの消化管粘膜障害や微小循環障害に伴う血栓形成のメカニズムはよくわかっておりません。消化管障害や血栓症を来した COVID-19 患者さんの生命予後は不良であり、そのメカニズムを解明することは COVID-19 患者さんの重症化予防や生命予後の改善につながると考えております。

#### 4. この臨床研究の方法

病院長承認日～2022年12月31日の間に札幌医科大学附属病院 消化器内科および研究に協力している医療機関に入院中のCOVID-19患者さんを対象とします。年齢は18歳以上の患者さんを対象とします。

##### <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。患者さんの意思の確認が困難な場合には、代諾者である親族(妻、父母または兄弟姉妹など)より同意をいただき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) 一般的な患者情報

- ・患者背景(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、抗菌薬使用の有無など
- ・血液検査所見:WBC, Hb, Plt, T-Bil, TP, Alb, AST, ALT,  $\gamma$ -GTP, ALP, ChE, amylase, LDH, BUN, Cr, CRP, SAA, HbA1c, D-dimer, PT, APTT, Fibrinogen, ATIII, BNP など
- ・臨床症状(発熱、呼吸回数、嘔気、嘔吐、腹痛、下痢の有無など)
- ・COVID-19の臨床的重症度

(b) COVID-19に対する治療内容、転帰

(3) 腸内細菌のメタゲノム解析・メタボローム解析

同意いただいた後、下記の如く、2種類の容器に便を採取して頂きます。

##### 【メタゲノム解析用検体採取の手順】

- 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。
- 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する。
- 採取後、ブラシを保存液の入ったチューブに戻し、キットを5～6回振って中身を攪拌します。
- 採便キットは二重梱包された状態で病棟看護師が病棟から搬出し、病棟内にある所定の容器へ移し基本三重梱包で保管します。
- 医師が容器を受け取り、各施設にて冷蔵保存します。
- 個人情報加工したうえで、札幌医科大学医学部消化器内科学講座へ試料を冷蔵(0～10℃)輸送します。
- 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。

##### 【メタボローム解析用検体採取の手順】

- 採便には日常診療で用いる採便管を用います。
- 上記【メタゲノム解析用検体採取の手順】(b)で用いる採便キット付属の採便シートを便器に設置し、排便後に採便管に付属のスティックで便を採取します。
- 採便管は二重梱包された状態で病棟看護師が病棟から搬出し、病棟内にある所定の容器へ移し基本三重梱包で保管します。
- 代謝産物の分解を避けるため、可及的速やかに医師が容器を受け取ります。
- バイオセーフティーレベル2以上の基準を満たした区域内で液体窒素を用いて急速冷凍を行います。
- 個人情報加工したうえで、札幌医科大学医学部消化器内科学講座へ試料を冷凍(-25～-80℃)輸送します。
- 札幌医科大学消化器内科学講座にて、試料を-80℃で冷凍保管します。

#### (4) 便中 SARS-CoV-2 の測定

上記(3)で採取した便を用いて便中の SARS-CoV-2 のウィルス量を測定します。

#### (5) 血液検体を用いた遺伝子解析

通常の検査の必要な分に追加して血液を 7ml 採取します。

次世代シーケンシングで MEFV 遺伝子、ACE2 遺伝子の多型を解析します。

#### (6) 血液検体を用いた炎症性サイトカイン、凝固・線溶系マーカー、利尿ペプチドマーカーの解析

通常の検査に必要な分に追加して、血清・血漿用の採血をそれぞれ 7ml 採取します。なお、通常採血で生化学検査を行っている場合には、残血清を用いることにします。各種炎症性サイトカインや凝固・線溶系マーカー、利尿ペプチドマーカーを測定します。

#### (7) 尿検体を用いた炎症性サイトカインの解析

入院時あるいは入院後の通常検査で用いた尿検査の残検体を用いて、尿中の炎症性サイトカインを解析します。

#### (8) 便中カルプロテクチンの測定

腹痛、下痢、血便などの消化器症状を有する患者に対して、便中カルプロテクチンを測定します。

#### (9) 消化管上皮生検組織を用いた、炎症性サイトカインの解析

内視鏡検査が必要な患者さんに対しては、内視鏡検査時に消化管粘膜から生検をし、炎症性サイトカインの発現を解析します。部位は上部消化管であれば食道、胃、十二指腸、下部消化管であれば回腸、大腸（上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸、直腸）のいずれかから内視鏡担当医の判断で適宜採取します。回数はそれぞれ最大 3 回（計約 15mg）とします。

#### (10) 患者の臨床経過及び便中メタゲノム解析、メタボローム解析、SARS-CoV-2、血液検体を用いた炎症性サイトカイン、凝固・線溶系マーカー、利尿ペプチドマーカー、便中カルプロテクチンの追跡

(3)、(4)、(6)、(8)は 1 週間後に再度フォローアップを行います。

#### 【検体の取扱いについて】

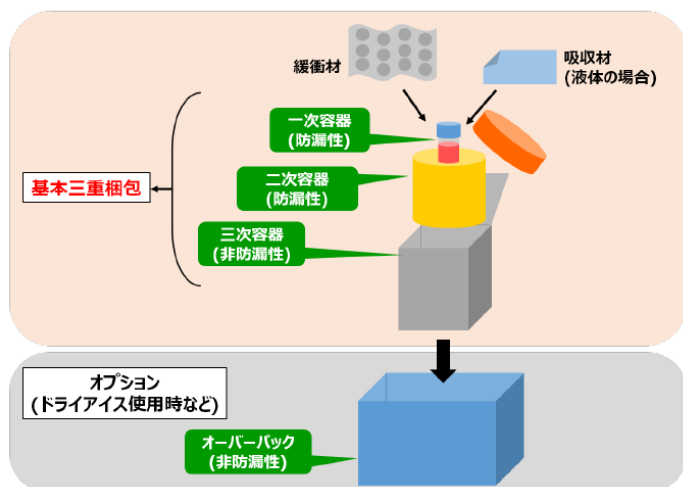
COVID-19 患者の血液や便は感染性をもつ可能性があり、その取り扱いには「2019-nCoV（新型コロナウイルス）感染を疑う患者の検体採取・輸送マニュアル～2021/03/19 更新版～」に基づき十分に注意致します。

本研究ではウィルスの分離・培養を伴わない検査であり、バイオセーフティーレベル 2 の施設において決められた手順に基づき実施します。検体の取扱いはバイオセーフティーレベル 2 基準を満たした当講座実験室内の区域に限定し、作業台やウィルス汚染の可能性のある環境・物品はアルコールまたは次亜塩素酸ナトリウムを用いて清拭消毒します。使用済の検体、使い捨ての器具、個人防護具は 2 重に包み、感染性廃棄物として廃棄します。

検体の輸送に際しては基本三重梱包を行います。基本三重梱包は、一次容器（検体を入れたチューブ）、それを収納

する防漏性の二次容器（ボトルタイプあるいはパウチタイプ）、これらを収納し外部からの衝撃から守るための三次容器からなります。冷凍で検体を保存するにはさらに発泡スチロール剤のオーバーバック（四次容器）に収納します（下図参照）。

基本三重梱包の概要図



（国立感染症研究所，2019-nCoV（新型コロナウイルス）感染を疑う患者の検体採取・輸送マニュアル～2021/03/19 更新版～より引用）

## 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 2022 年 12 月 31 日迄

研究期間：病院長承認日から西暦 2023 年 6 月 30 日迄

## 6. 症例数

研究全体の申請予定症例数 100 例

当院の申請予定症例数 50 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

本研究では、血液検体を採取し、次世代シーケンシングで <sup>エムイーエフファイ</sup>MEFV 遺伝子、<sup>エーシーイー</sup>ACE2 遺伝子の多型を解析します。

<sup>コビッド</sup>COVID-19 の病態には複合的な要素が関わっており、本研究で得られた結果のみによる完全な予測は不可能であり、さらなる多数の症例による検討が必要です。そのため本研究は、遺伝子解析結果を研究対象者に開示しません。しかし、研究の過程で研究対象者および家族への健康影響上重要と思われる結果が判明した場合、意思表示書に従い対応します。また、この意思表示書で「知らせないでください」を選ばれた場合でも、健康影響が明らかな結果が判明し、かつそれに有効な対処法があると考えられる場合には、開示の可否について、札幌医科大学附属病院の臨床研究審査委員会や共同研究施設の該

当部署にあらためて諮ることとします。

上述の理由で原則として遺伝カウンセリングは行いませんが、研究対象者から求めがあった場合で、かつ、研究代表者が妥当であると判断した場合、遺伝カウンセリングを行います。遺伝カウンセリングは札幌医科大学附属病院においては、遺伝子診療科 特任助教 室田 文子が担当します。

## 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セキュリティが確保されたコンピュータのハードディスク内に保存し、コンピュータ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。使用するコンピュータは定期的にアップデートし、ウイルス対策ソフトを更新することにより厳重に保管・管理します。なお、保管期間は本研究の終了日より5年を経過した日までとします。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ののっとり行われます。なお、研究対象者の氏名および説明と同意の記録については、提供元で同意書を保管します。

## 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「人を対象とする生命科学・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 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

本研究では内視鏡検査が必要な患者さんに対して消化管粘膜から生検を行います。ただし、本研究での生検の回数は最大3回(約15mg)であり、日常診療の範囲を超えるものではありません。また、生検の途中で出血量が増えた場合には、それ以上生検回数を増やすことは避けるなどの対応を徹底致します。以上の対応により、出血のリスクはあるものの出血量などを含めて重篤な合併症が生じる可能性は少ないと考えられます。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。出血のリスクに関して十分な説明を受けた後に、研究内容に同意をいただきましたら臨床研究に参加をしてください。

また、生検に伴う合併症以外にも、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きます(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。

その他に、本研究では日常臨床に必要な一般採血の他に、ゲノム解析、血液中の炎症性サイトカインや凝固・線溶系マーカー、利尿ペプチドマーカー測定を目的とした追加採血が生じますが、有害事象を来す可能性は極めて低いと考えられます。採血の際の血管痛、血管迷走神経反射は生じ得るが日常臨床と同程度です。有害事象が出現した場合は通常の保険診療による対応とさせていただきます。

#### 15. 費用負担及び謝礼について

内視鏡検査や一般血液検査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。

腸内細菌のメタゲノム解析、メタボローム解析、便中<sup>サース</sup>SARS-CoV-2<sup>コブ</sup>解析、血液中の炎症性サイトカイン測定、凝固・線溶系マーカー測定、利尿ペプチドマーカー測定、尿中の炎症性サイトカイン測定、<sup>エムイーエフブイ</sup>MEFV<sup>エーシーイー</sup>遺伝子、ACE2<sup>エーシーイー</sup>遺伝子多型解析、便中カルプロテクチンの測定、に関しては、研究費用を用いて試料の採取・保存・解析を行うため対象者への費用負担は生じません。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、本研究では内視鏡検査時に生検を行います。日常診療の範囲を超えるものではありません。また、生検の途中で出血量が増えた場合には、それ以上の生検回数を増やさないなどの対応を徹底させていただきます。以上の対応により、出血のリスクはあるものの、出血量などを含めて重い合併症が生じる可能性は少ないと考えております。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、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 (AMED) 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. 共同研究施設、施設研究責任者について

この研究に協力している医療機関および責任者は以下のとおりです。

杏林大学医学部附属病院	消化器内科	教授	久松 理一
手稲溪仁会病院	消化器内科	消化器病センター長	潟沼 朗生
手稲溪仁会病院	消化器内科	主任医長	金 俊文

## 20. 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

住所：北海道札幌市中央区南1条西16丁目291

TEL：011-611-2111（内線：32100）

Fax：011-611-2282（直通）

担当医師	消化器内科	教授	仲瀬 裕志	(研究責任者)
	高度救命救急センター	教授	成松 英智	(研究分担者)
	高度救命救急センター	助教	井上 弘行	(研究分担者)
	感染制御臨床検査医学講座	教授	高橋 聡	(研究分担者)
	呼吸器・アレルギー内科	准教授	黒沼 幸治	(研究分担者)
	遺伝子診療科	特任助教	室田 文子	(研究分担者)
	消化器内科	講師	吉井 新二	(研究分担者)
	消化器内科	助教	我妻 康平	(研究分担者)
	総合診療科	特任助教	平山 大輔	(研究分担者)
	総合診療科	病院助教	風間 友江	(研究分担者)
	消化器内科	診療医	林 優希	(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	一宮 匡	(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	平野 雄大	(研究分担者)
	消化器内科	診療医	大和田 紗恵	(研究分担者)
	総合診療科	教授	辻 喜久	(研究協力者)
	総合診療科	講師	市来 智子	(研究協力者)
	感染制御臨床検査医学講座	助教	藤谷 好弘	(研究協力者)

## 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>