

## 後向き観察研究

「クローン病患者におけるビタミンKの代替指標である undercarboxylated osteocalcin と腸内細菌叢の関連の検討」

説明文書

患者さんへ

## 自主臨床研究

「クローン病患者におけるビタミンKの代替指標である undercarboxylated osteocalcin と腸内細菌叢の関連の検討に関する後向き観察研究」についての説明文書

2019年03月27日 第1版作成

2019年04月16日 第2版作成

札幌医科大学附属病院

## 1. はじめに

臨床研究により新しい治療法を確立す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・重要性に鑑みて、立案・計画して行うものです。製薬会社などが行う新薬の安全性・有効性を得るための臨床試験、いわゆる“治験”ではありません。この臨床研究については、当院の倫理委員会の審議に基づく学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下さい。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. この臨床研究の目的

### (1) 臨床研究の目的と意義

クローン病は大腸および小腸の粘膜に慢性炎症を来し、寛解と増悪を繰り返す原因不明の炎症性腸疾患です。クローン病の患者数は増加の一途を辿り、また、若年発症し長期経過を要します。クローン病では、症状が軽快しても長期にわたる経過において、栄養状態の不良や長期ステロイド治療による骨粗鬆症を併発し、quality of life (QOL) の向上が得られにくいのが問題となっています。クローン病患者において、ビタミンDやKの不足、さらに骨密度低下の状態にあることが示唆されています。また、クローン病では腸内細菌叢の異常が見られ、この結果、免疫担当細胞が刺激されることで炎症が起こり、腸炎の増悪に寄与していると推測されています。さらに、腸内細菌叢の異常や小腸での細菌の過剰増殖を来すと、水や栄養素の吸収障害を引き起こし、また増殖した細菌による栄養素の消費も来すため、低栄養状態（吸収不良症候群）となることが知られています。

以前、京都大学で行われた前向きコホート研究「クローン病患者における骨の健康およびビタミン栄養状態の検討」において、クローン病患者におけるビタミンK不足の代替指標である undercarboxylated osteocalcin (uc-OC) と腸内細菌叢の菌種には関連があることが示唆されました。しかし、腸内細菌叢には多種多様な菌が含まれているため、詳細な検討には解析方法を加える必要があると考えられました。そのため、本研究は京都大学で行われた同研究において、同意を得て収集した検体から得られたデータを用いて、腸内細菌を主体とした追加の解析・検討を行うこととしました。

この研究を行うことで、炎症性腸疾患患者の長期経過におけるビタミン栄養状態および腸

内細菌叢との関連を明らかにすることができると予想されます。その結果、ビタミンや腸内細菌叢の適切な管理により、長期経過における合併症を減らすことが可能となり、患者の予後改善に繋がると期待されます。

## (2) 他機関への検体・情報の資料提供

本研究は多施設での共同研究となります。そのため匿名化されたとはいえ、患者さんのデータが複数の施設（札幌医科大学、ミヤリサン製薬株式会社）で共有されます。既に得られたデータを用いて検討するため、京都大学で得られた検体（血液、便）の共有は行いません。

### <情報提供機関一覧>

主任研究者	仲瀬 裕志	札幌医科大学	消化器内科学講座	教授
分担研究者	松浦 稔	京都大学医学部	消化器内科	講師
	山田 聡	京都大学医学部	消化器内科	医員
	飯田 智哉	札幌医科大学	消化器内科学講座	大学院生
	我妻 康平	札幌医科大学	消化器内科学講座	大学院生
	高橋 志達	ミヤリサン製薬株式会社	東京 R&D センター	
	岡 健太郎	ミヤリサン製薬株式会社	東京 R&D センター	
	宮本 健太郎	ミヤリサン製薬株式会社	東京 R&D センター	
総括責任者	仲瀬 裕志	札幌医科大学	消化器内科学講座	教授

## 3. この臨床研究の方法

今回のこの治療研究の対象となるには、以前に京都大学で行われた前向きコホート研究「クローン病患者における骨の健康およびビタミン栄養状態の検討」において研究への参加に同意が得られたクローン病の患者さんの中で、血液検査によるビタミン類や、便採取による腸内細菌叢のデータが得られた方です。同研究で既に得られているデータを元に、本研究で解析を行います。データの内容は「観察・検査項目」に記載しています。本研究で新たな検体採取は行わず、既に得られている検体からの新たなデータ抽出も行いません。

### <観察・検査項目>

①一般生化学指標：総蛋白・アルブミン・AST・ALT・ALP・ $\gamma$ -GTP・コリンエステラーゼ・T-Bil、総コレステロール・HDL コレステロール・LDL コレステロール・中性脂肪・

尿酸・尿素窒素・クレアチニン・eGFR・赤血球数・白血球数・血小板数・ヘマトクリット・ヘモグロビン数・MCV・MCH・MCHC・フェリチン・白血球分類・血糖値・HbA1c・CRP・Na・Cl・K・Ca・P・Mg・亜鉛・血清ヘプシジン

② ビタミン関連：ビタミンD 関連指標（25OHD, PTH）

ビタミンK 関連指標（PIVKA-II, ucOC, OC）

水溶性ビタミン関連指標（ビタミンB6, B12, 葉酸, ホモシステイン）

③ 食事調査

④ QOL 生活調査

⑤ 骨密度：エコーで異常があればX線を用いた測定を行い、骨密度の評価を行います。

⑥ 体成分検査：体組成計を用います。

⑦ 便検査：便よりDNAを採取し、構成細菌種類の16S遺伝の可変領域を共通PCRプライマーで一括増幅し、その16Sアンプリコンの配列データを次世代シーケンサーで取得します。このデータから菌種の特定や菌種組成の解析を行います。

#### 4. 臨床研究全体の予定研究期間

学長承認後～2021年3月31日

#### 5. 症例数

32 症例

対象症例は京都大学の患者のみとするため、札幌医科大学での目標症例数はありません。

#### 6. 臨床研究への参加について

この研究は、以前に京都大学で行われた前向きコホート研究「クローン病患者における骨の健康およびビタミン栄養状態の検討」において研究への参加に同意が得られた患者の中で、血液検査によるビタミン類や、便採取による腸内細菌叢のデータが得られた症例を対象としています。既に得られているデータを元に解析を行うため、新たに患者さんから血液検査や便検査をする必要はなく、患者さんへの負担はありません。また既に通院をしておらず、同意を得ることが困難な患者さんもいます。そのため、本研究を開始するに当たり研究参加の

同意書はいただきません。代わりに、診療情報を提供する機関及び提供を受ける機関の双方において、掲示あるいは簡単に到達できるホームページ等に本研究の実施を公開します。研究参加を取り消したい患者さんは、公開されている問い合わせ先にご連絡ください。この研究に参加されるか否かはあなたの自由です。研究に参加されなくても、その後の治療に一切不利益は生じません。

ただし、あなたが研究参加を取りやめたいと思った時点で、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、研究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。

## 7. 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

本試験では被験者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴は扱いません。

ご提供頂いた便、血液、を用いて行った研究の結果を直接お知らせすることはありません。

## 8. 試料・情報の保管及び廃棄の方法について

本研究は多施設での共同研究となります。本研究は多施設での共同研究となります。そのため匿名化されたとはいえ、患者さんのデータが複数の施設（札幌医科大学、ミヤリサン製薬株式会社）へ送られ解析をされます。既に得られデータを用いて検討するため、京都大学で得られた検体（血液、便）の共有は行いません。研究で使わせて頂く検体（血液、便）については、検討後速やかに廃棄します。また、匿名化の対応表およびデータは研究責任者が責任をもって記録媒体（USBメモリ、DVD、CD-RWなど）に保存し、鍵のかかるキャビネットに保管します。データ保存期間は5年とし、研究終了後に速やかに廃棄致します。

## 9. 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。

## 10. 研究対象者から取得された試料・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

本研究の患者さんから取得された情報について、同意を受ける時点では特定されなかったことが、研究が進むにつれて、治療に役立つ情報が得られた場合、その情報を学会発表や論文、大学ホームページ掲載などで通知・公開することがあります。その際には改めて同意書は取得しません。発表前であればいつでも拒否することができ、その際は解析結果等からその被験者のデータを取り除きますが、論文発表後の場合は、研究参加を取りやめることはしません。

## 11. 研究内容の情報公開の方法について

本試験終了後、試験結果を速やかにまとめ、しかるべき論文および学会に発表します。研究結果が初期の予想のものでない場合でも原則的にデータを公表します。

## 12. 個人情報の保護について

本研究では個人情報の漏洩を防ぐため、個人を特定できる情報を削除し、データの数値化、データファイルの暗号化などの厳格な対策を取っています。本研究の実施過程及びその結果の公表（学会や論文等）の際には、患者さんを特定できる情報は一切含まれません。

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。

## 13. 臨床研究への参加に同意された場合の注意点について

本研究は検体から既に得られたデータを用いて解析を行う研究のため、特に患者さんの健康に障害になるようなことはありません。

## 14. 費用負担及び謝礼について

本研究は検体から既に得られたデータを用いて解析を行う研究のため、特に患者さんの健康に障害になるようなことはありません。そのため、試験に伴う健康被害への補償などはありません。

また、既に得られている検体からの新たなデータ抽出も行ないません。腸内細菌叢を主体とした解析のための費用につきましては研究費より充当し、患者さんには負担がかかりません。

研究に参加していただいても謝礼はありません。

## 15. 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。

## 16. 研究の資金源及び利益相反について

研究の資金源について：本研究は検体から既に得られたデータを用いて行う後向き研究のため、検体採取・データ抽出などの費用は生じません。腸内細菌叢を主体とした解析をするために費用が生じますが、研究代表者や責任者が所属する講座・研究室の研究費で賄われます。また、厚生労働省の難治性炎症性腸疾患の調査研究、日本学術振興会の科研費の支援も受けます。

利益相反について：腸内細菌叢の解析はミヤリサン製薬株式会社に委託していますが、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。また、当試験の実施において、厚生労働省の難治性炎症性腸疾患の調査研究、日本学術振興会の科研費の支援を受けていますが、試験の計画、実施、報告において試験の結果および結果の解釈に影響を及ぼすものではありません。研究の実施に当たり、研究の透明性および公平性の確保に努めます。

## 17. 研究計画書や研究の方法に関する資料を入手または閲覧

研究計画書や研究の方法に関する資料を入手または閲覧をご希望される方は、「18. 相談

窓口」に記載されている連絡先までご連絡ください。他の患者さんの個人情報等の保護や本研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、研究計画書や研究の方法に関する資料をお渡しまたは閲覧できるように対応させていただきます。

## 18. 相談窓口、担当医師について

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、遠慮なく担当医師等にご相談下さい。

〒060-8543 北海道札幌市中央区南1条西 16 丁目

札幌医科大学附属病院 消化器内科学講座

研究責任者 教授・仲瀬 裕志

研究担当者 大学院生・飯田 智哉, 大学院生・我妻 康平

連絡先 TEL : 011-611-2111

「平日」(内 32110 : 消化器内科学講座 教室)

「夜間・休日」(内 39390 : 9階西病棟)