

研究計画書

1. 課題名	腸管不全の予後因子に関する調査			
公開用課題名				
2. 研究の目的及び実施計画の概要	本研究の目的は全国に分布する不可逆的腸管不全と診断された患者を調査し、腸管不全の原因の把握をするのみならず、腸管不全の予後因子を特定し層別化を行うことにより、腸管不全の適切な治療法を特定し、特に重症群に関しては登録することにより、適切な小腸移植例の把握および不可逆的腸管不全患者の治療技術の詳細を把握する。			
3. 研究責任者（公開） 氏名・所属・職	上野豪久・小児成育外科・助教			
4. 研究実施予定期間 （公開）	実施承認後 ～ 西暦 2016 年 3 月 31 日			
5. 研究分担者 氏名・所属・職	曹英樹・小児成育外科・助教			
6. 研究協力者 氏名・所属・職	実施計画書参照			
7. 申請者の連絡先	氏名	上野 豪久	所属・職	小児成育外科・助教
	内線番号	3753	PHS 番号	7264
	E-mail:ueno@pedsurg.med.osaka-u.ac.jp			
8. 研究の実施場所と役割				
☐ 単施設 ※研究責任者の講座外で実施する項目がある場合は下記に記載。 ☒ 多施設共同研究				
代表施設	大阪大学			
事務局	大阪大学			
データセンター	臨床研究情報センター			
検体の測定	なし			
解析	臨床研究情報センター			
分担施設	実施計画書参照			
効果安全性評価委員会を設置している場合は■として下さい。				
☐ 効果安全性評価委員会を設置している。（実施計画書参照）				
9. 研究の背景				
腸管不全の重症例は、わが国における患者数が約 300 例の希少疾患群である。日本小腸移植研究会にて全体像の把握に努めているところであるが、適切な治療が行われているとは言えない。また、重症例に対する治療法である小腸移植はまだ保険適用となっておらず、小腸移植の実施数は 20 例程度である。なお、海外での小腸移植の実施数は、2009 年の国際登録によると 2000 例以上を行われている。				

しかし、近年のわが国における小腸移植の成績は急速に向上してきている。また、ヒルシュスプルング病類縁疾患などの小腸運動不全は難治性疾患で予後不良であるが、小腸移植によって救命することができる。しかしながら、未だ多くの患者は適切な時期に小腸移植が受けられずに死亡し、また、小腸移植の実施も散発的に行われているのみである。施設あたりの症例数が希少なため、未だ治療法の標準化は行われていない。従って本疾患群では、重症群選別のために層別化が求められる一方で、重症群を適切な治療施設に導くことで、全国的な治療レベルの向上と医療経済上の効率化が求められている。

本研究の目的は、全国に分布する不可逆的腸管不全と診断された患者を調査し、腸管不全の原因の把握をするのみならず、小腸移植の適応疾患を登録し、小腸移植例の把握および小腸移植の適応判断と不可逆的腸管不全患者の治療技術の詳細を把握することである。更に小腸移植の技術の向上を図ることにつながるための研究である。

また、小腸移植に至らない腸管不全に関してもω-3系製剤による肝硬変の予防などにより新たなる治療の開発が進んでいるが症例数が少ないため有意な研究をすることがなかなか難しくなっている。そのためわが国における腸管不全の実態を調査することを目的に多施設共同研究を行うこととした。多施設共同研究として目標症例数は不可逆的腸管不全 100 症例とする。本研究の結果から腸管不全の層別化、階層化小腸移植の適応条件、集学的治療指針の作成を目指す。腸管不全の症例については、特に 1)小腸移植適応患者の選別、2)適正な移植時期の決定、3)病因の解明、4)保存的治療の治療指針、などに焦点を当てる。

10. 研究計画

1. 目的

本研究の目的は全国に分布する不可逆的腸管不全と診断された患者を調査するのみならず、小腸移植の適応となる疾患者を登録し、腸管不全の原因把握、小腸移植の把握および小腸移植の技術の詳細を把握することである。

2. 対象

【選択基準】

(1) 静脈栄養を 6 ヶ月以上継続して実施している腸管不全患者。

(2) 【除外基準】

(1) 腸管以外の疾患の合併症による腸管不全

(2) その他、研究者等が不適当と判断した患者

3. 予定症例数と設定根拠 ※システムと数を合わせて下さい。

予定症例数：①当院 10 例 ②全体（多施設の場合） 100 例

予定症例数の設定根拠：目標登録症例数は、実施可能性の面から 100 例と設定した。以前に実施された「厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）総括研究報告書：小腸機能不全の治療指針の作成に関する研究（H23-難治-一般 041）」の後方視野的観察研究において、2006 年 1 月から 2011 年 6 月までの 4.5 年間に診療された小腸機能不全症例 147 症例が観察された。結果 147 症例中 126 症例が生存症例であった。

これら全ての患者を本研究でも調査可能と仮定し、さらに現在までの死亡症例を考慮し調査不能症例を 20%と見込んでも、100 症例は調査実施可能と考えられた。そのため、目標登録症例数を 100 例と設定した。

4. 医薬品・機器情報等

なし

5. 方法

本研究への参加登録はデータセンター（以下、データセンター）における中央登録制とする。データセンターは 公益財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター におく。

施設登録及び参加医師登録は以下の手順で行う。

1)研究責任医師は、所属する医療機関による実施許可（倫理審査委員会の承認及び医療機関の長の許可）が得られた後、「施設登録依頼書」に必要事項を記入の上、データセンターに FAX 等で送付する。

2)データセンターは受領した書類をもとに施設登録を行い、完了後「施設登録完了連絡書」を研究責任医師に送付する。

3)研究責任医師及び研究分担医師は症例登録・報告を行うためのシステム利用登録のため、eClinical Base ウェブサイト URL にアクセスし、Web サイト上で必要事項を入力の上、ユーザー申請を行う。

4)研究責任医師及び研究分担医師は、ユーザー申請後、自筆署名確認フォームを印刷し自筆署名を行い、データセンターに FAX で送付する

5)データセンターは、ユーザーID、パスワード設定用の「仮ユーザーアカウント URL」を、ユーザー申請した研究責任医師又は研究分担医師にメールで送付する。

6)研究責任医師及び研究分担医師は Web サイト上でユーザーID、パスワードの設定を行う。なお、研究責任医師の監督のもと、研究協力者が症例報告書データを入力する場合は同様の手順でユーザー申請を行う。

7)研究責任医師又は研究分担医師は、患者が本研究に参加するかどうかを意思決定するために、説明文書を用いて十分説明し、本研究への参加について自由意思による同意を患者本人から文書として得る。また、患者が 15 歳以下の場合は、代諾者（患者の両親／法的保護者）に本試験の内容等を十分説明し、本試験への参加について文書による同意を得るものとする。また、6 歳以上 15 歳以下の患者に対しても平易な文言で説明し、可能な限りインフォームドアセントを得るようにする。

8)研究責任医師又は研究分担医師は、記名捺印又は署名した同意書の写しを説明文書と共に患者あるいは代諾者に交付し、同意書原本は当該医療機関で保管する。

9)研究参加中の患者が同意の撤回を申し出た場合、その旨をカルテに記載する。作成が可能な場合は、「同意撤回書」を作成する。患者および代諾者は、同意撤回日及び記名捺印又は署名し、研究責任医師又は研究分担医師は確認日及び記名捺印又は署名する。研究責任医師又は研究分担医師は、記名捺印又は署名した同意撤回書の写しを患者および代諾者に交付し、同意撤回書原本は当該医療機関で保管する。

10)以下の項目を登録する。

1)被験者背景

初診日、発症日、生年月日、性別、出生時身長（18 歳まで）・出生時体重（18 歳まで）・出生時 BMI（18 歳まで）、出生時頭囲（6 歳まで）、在胎週数（乳児のみ）
（乳児は 1 歳未満とする。）

原疾患（腸管不全：短腸症候群の有無、腸管運動障害の有無、その他の腸管不全の有無）

2) 身体所見

身長・体重・BMI、頭囲（6歳まで）、小腸切除の有無（有りの場合は残存小腸の長さ、回盲弁の有無）、カテーテル閉塞の有無（有の場合は閉塞ルート、閉塞日）、過去1年間のカテーテル感染の有無（有の場合は回数）

Performance status・検査日

入院期間 入院の有無（有の場合は、過去1年以内の入院日数）

BMD(g/cm²)

骨年齢（左手根骨 X-P）（18歳まで）

思春期の評価（Tanner stage(1-5)）（18歳まで）

3) 臨床検査

血液検査（血小板）

生化学検査（AST、ALT、 γ -GTP、T-Bil、D-Bil、TP、ALB、BUN、Cr、PT-INR）

尿検査（血尿の有無、尿蛋白の有無、GFR(mL/分)、

肝生検（肝生検の有無、有の場合は正常／異常、異常の場合は脂肪肝、線維化(F0~F4)）

4) 治療

栄養法

経口・経管栄養摂取の有無（有の場合は開始日・終了日、内容（一日平均投与熱量、一日平均アミノ酸量、一日平均水分量、一日平均摂取回数一週間あたりのおよその平均投与日数）、

絶食の有無、医学的な経口摂取の可/不可

静脈栄養の有無（有の場合は開始日、内容（一日平均投与熱量、一日平均アミノ酸量、一日平均水分量、静脈注射用脂肪製剤の有無（脂肪乳剤、Omegaven®、その他の脂肪酸高含有製剤の名称）、一日平均投与時間、一週間あたりのおよその平均投与日数）、

人工肛門の肛門側からの再注入施行の有無

薬剤（probioticsの有無、腸管運動改善薬の有無、H2blockerの有無、PPIの有無）

外科的治療の有無（有の場合人工肛門造設の有無（さらに有の場合は実施時期）、胃瘻造設の有無（さらに有の場合は実施時期）、胃瘻閉鎖の有無（さらに有の場合は実施時期）、腸瘻の造設の有無（さらに有の場合は実施時期）腸瘻閉鎖の有無（さらに有の場合は実施時期）、腸管延長の有無（さらに有の場合は実施時期）、腸管切除の有無（さらに有の場合は実施時期）

静脈栄養投与時の処置手技（静脈栄養投与時の TauroLockTM の使用の有無、エタノールロックの使用の有無）

5) 特殊検査

特殊血液検査（Se、Zn、Fe、Cu、IGF-1※1、テストステロン※2、LH※3、FSH※3、エストラディオール E2※3）

新版 K 式発達検査 2001 (DQ)（18歳まで）

6) 合併症

① 肝障害関連情報

② 腎障害関連情報

③ 過去1年間の敗血症の有無

7) 治療関連情報

小腸移植に対する現在の必要性の内訳（必要と思わない／どちらでもない／必要と思う／わからない）

小腸移植に対する将来の必要性の内訳（必要と思わない／どちらでもない／必要と思う／わからない）

6. 評価方法

以下の項目を持って評価を行う。

主要評価項目

1.登録日からあらゆる原因による死亡までの期間

副次評価項目

1.登録日から小腸移植適応までの期間

2.登録日から静脈栄養離脱までの期間

3.IFALD 発生の有無

4.重度のカテーテル閉塞の有無

5.小児における身長・体重・頭囲（6歳まで）及び発達指数のZスコア

7. 期待される成果

改正臓器移植法が施行され、臓器移植に対する国政の取り組みについての国民の関心と期待度は高い。臓器移植法に認められた臓器でありながら、小腸移植はいまだに保険適用となっていない。小腸移植の実施によって救命率向上が期待できる一方、今なお治療レベルの地域格差が大きい疾患のひとつであり、治療の標準化が急務である。本研究の目的は幅の広い本症の疾患群に対応した治療指針を作成することにあるが、疾患別治療指針を確立することで治療法が標準化されれば、移植外科領域の大きな進歩となり、小腸移植の保険適用に対する重要な資料となる。

8. 研究対象者の安全に関する問題点とその対策

本研究は観察研究であるので安全性に関する問題点は生じない。

9. 重篤な有害事象の定義と報告（臨床試験の場合）

本研究は観察研究であるので該当しない。

10. その他の研究に伴う問題点とその対策（研究者が費用負担する内容等も含む）

特になし

11. 研究結果の公表（①～③から選択）

☒①研究成果は、研究対象者を特定できないようにした上で、学会や学術雑誌等で公表する

☐②公表しない

☐③その他（具体的に： ）

11. 医学的意義 改正臓器移植法が施行され、臓器移植に対する国政の取り組みについての国民の関心と期待度は高い。臓器移植法に認められた臓器でありながら、小腸移植はいまだに保険適用となっていない。小腸移植の実施によって救命率向上が期待できる一方、今なお治療レベルの地域格差が大きい疾患のひとつであり、治療の標準化が急務である。本研究の目的は幅の広い本症の疾患群に対応した治療指針を作成することにあるが、疾患別治療指針を確立することで治療法が標準化されれば、移植外科領域の大きな進歩となり、小腸移植の保険適用に対する重要な資料となる。
12. 社会的意義 腸管不全に対しては、従来から中心静脈栄養による一律の治療が行われてきた。しかし小腸移植によって中心静脈栄養から離脱することが可能になる。日常の社会生活に戻ることによって就労も行うことが可能となる。重症度別の治療指針の確立は、治療成績向上の一方で、救命不可能な症例に対する無制限な医療資源の投入に対する抑制的効果も期待できる。同時に小腸移植の治療の簡素化や軽減化は治療期間の短縮や過剰治療に伴う無用な合併症の回避にも繋がり、医療経済的な効率化が得られる社会的成果も期待される。
13. 試料・資料の保存と利用 1. 試料・資料の利用について該当するものは■として下さい 1) 人体から採取された試料を利用する場合 (1) 試料の種類 () ※血液の場合は1回量と回数を記載して下さい。 (2) 試料の分類 (不明な点は臨床試験部に問い合わせして下さい。) ☐①過去に採取された試料を利用する (既存試料) ☐包括同意あり (承認番号:) ☐その他 (詳細:) ※同意を得た同意・説明文書を提出 ☐②研究開始後に採取する試料を利用する (新規試料) 該当する項目を■として下さい ☐イ) 余剰検体 (試料の採取は、研究のために行うのではなく、研究対象者の診断・治療等に必要な検査等のために採取される試料のうち、残余(医療廃棄物として処分されるもの)を研究用試料として使用する) ☐ロ) 余分検体 (試料の採取は、研究対象者の診断・治療に必要な検査等を実施する際に、研究に使用する量を増量して行う) ☐ハ) 研究検体 (試料の採取は、本研究を実施するためだけに行う) (3) 試料の提供について (共同研究の場合) 該当する項目を■として下さい。 ①他施設に (☐提供する ☐提供しない) ②他施設から提供を (☐受ける ☐受けない) ③その他 (具体的に:) 2) 診療情報 (資料) の利用について (1) 資料の分類

- すでに収集された診療情報（検査結果のデータ・画像等）を利用する（既存資料）
■研究開始後に診療・検査等で収集する（新規資料） ※背景等の基本情報は含まれます

(2) 資料の提供について（共同研究の場合）該当する項目を■として下さい。

- ①他施設に（☒提供する ☐提供しない）
②他施設から提供を（☒受ける ☐受けない）
③その他（具体的に： ）

2. 研究終了後の試料・資料の保存について

1) 人体から採取された新たな試料（検体）（①～③から選択）

☐①研究対象者の試料は、廃棄する。

大阪大学医学部附属病院感染性医療廃棄物規定及び大阪大学医学部附属病院感染性医療廃棄物の処理要項に従って専門業者に処理を依頼し廃棄する。

☐②研究対象者の試料は研究対象者の同意のもと保存する。(破棄する場合は①と同様)

(保存する理由：)

(保存する場所:)

⇒この場合は包括同意説明文書・包括同意書・撤回書が必要です。

■③その他（具体的に： 試料を収集しない ）

2) 診療情報より得た資料（症例報告書等）（①～③から選択）

☐①研究対象者のデータは完全に廃棄する。(電子データについては完全に消去する)

■②研究対象者のデータは個人情報情報を厳重に管理（匿名化など）した上で保存する。

(保存期間 : 5 年間)

☐ ③その他

(具体的に：)

14. インフォームド・コンセントの手続き

1. インフォームド・コンセントの有無について

※該当するすべての項目を■として下さい

■ 1) 研究対象者本人から、文書によるインフォームド・コンセントを得て研究を行う。

(19. 記入)

☐ 2) インフォームド・コンセントを省略して研究を行う。

(15. $\wedge$)

■3) 代諾者等から、文書によるインフォームド・コンセントを得て研究を行う。

(下記2. 1) ~ 3) 記入、19.⑳記入)

※「同意書・同意撤回書作成についての留意点」を参照して下さい

2. 代諾者等からインフォームド・コンセントを得る場合

1) 代諾者の選定方針

*代諾者として選定可能な者については、以下①②より選択して下さい

*死亡した研究対象者の代諾者として選定可能な者については、以下②より選定し、代諾者の選定方針を記載して下さい

☐①当該研究対象者の法定代理人であって、研究対象者の意思および利益を代弁できると考えられる者

■②被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者

2) 代諾者が必要な者の研究参加が必要不可欠な理由

腸管不全は乳児発症の症例が半数近くを占めるため、十分な症例を集めるには代諾者が必要である。

3) 本研究の重要性

新生児、乳児の重症腸管不全は治療法がなく死亡する例も多い。本研究に年少児を含めることによって研究の質が高まり予後を改善することができる。

15. インフォームド・コンセントを省略して研究を行う場合の措置

(不明な点は臨床試験部に問い合わせして下さい。)

☐1) 研究開始前に研究の目的を含む研究の実施についての以下の情報を当科ホームページ(アドレスを記載して下さい)上で公開する

①対象、②研究機関名、③目的、④方法、⑤意義、⑥個人情報の扱い、⑦問い合わせ先

☐2) 研究開始前に研究の目的を含む研究の実施についての以下の情報を当科ホームページ(アドレスを記載して下さい)上で公開し、研究対象者が対象者になることを拒否できるようにする

①対象、②研究機関名、③目的、④方法、⑤意義、⑥個人情報の扱い、⑦問い合わせ先

⑧研究対象者に研究への参加を拒否する権利を与える方法

☐3) 情報を公開しない

☐①連結不可能匿名化のため(対応表を作成しない)

☐②その他(具体的に:)

☐4) その他(具体的に:)

16. 研究対象者への対応

(該当するものに■として下さい)

1. 研究終了後、研究対象者(代諾者)に対する試料・資料の分析結果の開示予定(①か②を選択)

■①原則として開示する(開示方法: ■文書□その他)

□②開示しない(理由:)

2. 介入研究の場合(①か②を選択) ※未承認医薬品・医療機器、適応外使用等の継続使用を含む。

□①研究対象者へ研究終了後の最善の予防、診断、治療の提供が可能(現時点の予定で可)

☐ ②研究対象者へ研究終了後の最善の予防、診断、治療の提供は困難 (理由：)			
17. プライバシーの確保に関する対策			
①～③で該当するものを■として下さい ■①「連結可能匿名化」を行い、個人情報保護する。 (研究対象者のデータや検体から氏名等の個人情報を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行う。研究対象者との符号(番号)を結びつける対応表は外部に漏れないように厳重に保管する。多施設共同研究の場合は各施設で管理する。) (対応表の管理方法) 1)～3)からひとつ選択して下さい。 ☐1) ネットワークから切り離されたコンピューターを使用して、外部記憶媒体(USBなど)に記録され、それは鍵をかけて厳重に保管する。 ■2) 筆記による紙媒体として、鍵をかけて厳重に保管する。 ☐3) その他(具体的に：) ☐②「連結不可能匿名化」を行い、個人情報保護する。 (研究対象者のデータや検体から氏名等の個人情報を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行う。研究対象者との符号(番号)を結びつける対応表は作成しない。) ☐③その他 (具体的に：)			
18. 個人情報管理者 ※当院の研究者から決定して下さい			
氏名	上野 豪久	所属・職	小児成育外科・上野豪久
19. 説明文書に記載したインフォームド・コンセントの内容			
※説明文書への記載事項を■として下さい。 ■①研究への参加は任意であること、同意しない場合も不利益を受けないこと ■②いつでも同意を撤回しても何ら不利益を受けないこと ■③研究の目的、意義及び研究期間(研究全体の期間) ■④研究の方法(研究対象者として選定された理由等) ☐⑤他の治療方法の有無 ■⑥研究により期待される結果及び起こりうる危険性・不便 ■⑦個人情報の取扱い ■⑧研究終了後の対応・研究成果の公表について ■⑨試料(資料)の保存及び使用方法並びに保存期間(研究終了後の試料(資料)取扱いについて) ■⑩費用負担に関すること ■⑪健康被害が発生した場合の対処と補償の有無 ■⑫当該臨床研究に係る資金源			

☐ ⑬起こりうる利害の衝突及び研究者等と関連組織との関わり ☒ ⑭研究の開示 ☒ ⑮当研究の結果を他の機関へ提供する可能性 ☒ ⑯知的財産権等の帰属 ☒ ⑰共同研究の場合のその内容 ☒ ⑱研究に関する問い合わせ先 ☒ ⑲研究機関名・研究者等の氏名・職名・連絡先 ☒ ⑳【被験者からインフォームド・コンセントを得ることが困難な場合】研究の重要性、被験者の参加が研究実施に当たり必要不可欠な理由
20. 研究に伴い研究対象者に生じた健康被害の補償のための保険等必要な措置
☒ ①補償なし。 ☐ ②補償あり （具体的内容： ） ☐ ③その他 （具体的内容： ）
21. 本研究の資金源、実施により起こりうる利害の衝突
1. 資金源 該当するものを ☒ として下さい ☒ 科研費・学会費等の公的資金を使用する ☐ 金銭以外の提供あり（具体的に： ） 2. 起こり得る利害の衝突があるか ☒ なし ☐ あり →対処方法（具体的に： ） 説明文書へ記載されている場合についてはその旨も記載して下さい。
22. 本研究課題についての他機関等による審査状況（多施設共同研究の場合に記入）
☐ ①代表施設を含む他施設で承認済み ※代表施設の審査結果通知書等（承認された書類）を添付 ☒ ②当院承認後、各施設で審査予定 ☐ ③他施設の審査を当院で行う（当院が代表施設で他施設に倫理委員会が設置されていない場合） ☐ ④その他（具体的に： ）
23. その他参考となる事項（ある場合に記入）