

臨床試験のご説明

慢性便秘症の便排出障害におけるバロスタット検査、肛門内圧検査と
直腸粘膜生検サンプルを用いた病態解明

試験責任者名

田中 義将

所属機関名

九州大学病院

版番号：第1.0版

作成年月日：2022年10月20日

慢性便秘症の便排出障害におけるバロスタット検査、肛門内圧検査と直腸粘膜生検サンプルを用いた病態解明

はじめに

この説明文書は、あなたに「慢性便秘症の便排出障害におけるバロスタット検査、肛門内圧検査と直腸粘膜生検サンプルを用いた病態解明」という臨床試験内容を正しく理解していただき、あなたの自由な意思にもとづいて、この臨床試験に参加するかどうかを判断していただくためのものです。この説明文書をお読みになり、担当医からの説明を聞かれた後、十分に考えてからこの試験に参加するかどうかを決めて下さい。たとえ参加されなくても、今後の治療に不利益になることはありません。また、不明な点があればどんなことでも気軽に質問して下さい。なお、ご参加いただける場合は、別紙の「同意文書」にご署名のうえ、担当医師にお渡してください。

1. 臨床試験について

九州大学病院では最新の治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を試験し、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有効性や安全性の検討等を行うことを一般に「臨床試験」と言います。その一つとして、九州大学大学院医学研究院病態制御内科学では、バロスタット検査、肛門内圧検査と生検サンプルを用いた解析を組み合わせることにより慢性便秘症患者における直腸肛門機能を評価することで便排出障害の病態を明らかにする「臨床研究」を行っています。この臨床試験は、九州大学病院臨床試験倫理審査委員会で審議された上で、病院長の許可を受けて実施されます。

2. あなたの病気について

近年、食生活の欧米化、ストレス社会、運動量の減少、高齢化などによって、便秘を訴えて来院する患者の数が増加しています。慢性便秘症は器質的異常の有無により器質性便秘症と機能性便秘症に分類されます。臨床経過などから機能性便秘症が疑われた場合に今回施行する下部消化管内視鏡検査および生検組織診断にて器質的性便秘の除外を行う予定の患者さんを対象に今回の臨床試験が行われます。機能性便秘症のひとつである機能性便排出障害は慢性便秘症の約 1/4 を占めており、直腸まで便が下りてきているのに、スムーズな排便ができない便秘です。原因として、「便意を脳に伝える力」や「便と捉えて押し出す力」が弱くなっていることが挙げられます。

3. あなたの病気に対する治療法について

本法における便秘症に対する治療はこれまでは酸化マグネシウムなどの塩類下剤とセンノシドなどの刺激性下剤が主に処方されてきましたが半数以上の患者さんで満足する排便に至らず、またこれらの薬剤においては刺激性下剤の長期投与で大腸黒皮症や耐性が出現したり、塩類下剤の腎機能低下患者への投与により高マグネシウム血症を引き起こしたりするという問題がありました。

2012 年以降ルビプロストン（アミティーザ）を皮切りにエロビキシバット（グーフイス）、リナクロチド（リンゼス）、ポリエチレングリコール（モビコール配合内用剤）などが新規に発売されてきましたがどのような患者さんにおいてこれらが適しているのかははっきりしていません。

4. この臨床試験の目的、背景、意義

便秘症状は QOL の低下だけでなく、患者の生命予後にも影響を及ぼすため、近年、その診断・治療に対して特に注目が集まっています。

しかしながら、現時点では慢性機能的便秘症に対する診断や治療効果判定は多くの施設では主観的に行われているのが現状です。一方で専門的な一部の医療機関においては慢性便秘症の病態診断を行うために大腸通過時間検査、バルーン排出検査、直腸肛門内圧検査、直腸感覚検査などの各種検査が行われていますが、未だに定まった検査法は存在しません。今回行うバロスタット検査は直腸内に留置したバルーンとそのバルーン内の圧測定装置によって直腸の圧容量曲線を得て直腸の伸展性や知覚を評価する検査です。

一方、肛門内圧検査は直腸から肛門縁までの安静時静止圧と随意収縮圧、および直腸肛門抑制反射等を測定することで肛門括約筋機能を判定するものです。

また、機能的便秘症の診断には器質性便秘症の除外が不可欠であり、腸炎等の関与を否定するために当院では下部消化管内視鏡施行時の生検を施行しています。本研究ではその際の実験サンプルを用いて我々の腸において便の存在を感知し、便意の出現や腸管運動の出現に重要と考えられている機械受容チャネルなどのタンパク質の発現を確認します。

今回の研究では、バロスタット検査、肛門内圧検査と生検サンプルを用いた解析を組み合わせることで慢性便秘症患者の直腸肛門機能を評価することで便排出障害の病態を明らかにします。慢性便秘症の診断と治療における個別化医療に貢献するのみならず、新規治療法の開発につながる意義のある研究です。

5. この臨床試験で使用する薬剤・医療機器について

この臨床試験では以下の医療機器を使用します。

《バロスタット検査》

試験機器： RAPID BAROSTAT BAG PUMP (Mui Scientific 社製)

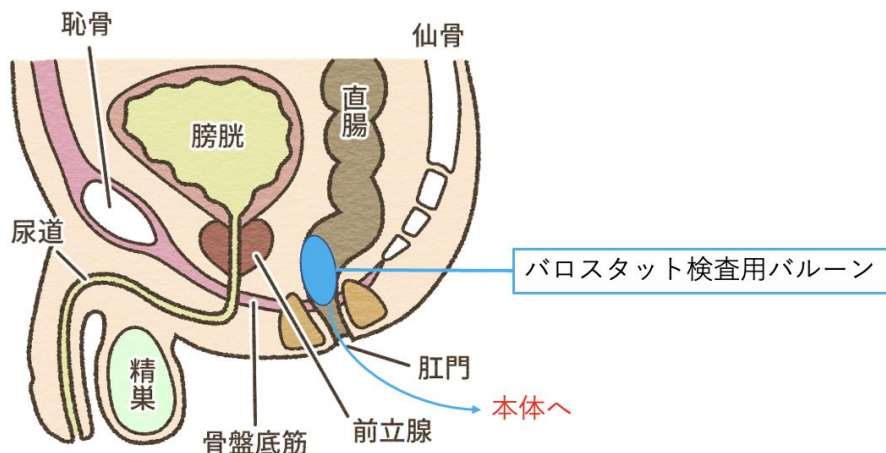


バロスタット検査用バルーン

バロスタット検査は直腸内に留置したバルーンとそのバルーン内の圧測定装置によって直腸の伸展性や知覚を評価する検査です。

具体的には、肛門縁から 5cm 口側の直腸内に留置したバルーンに徐々に空気を注入して行い、注入した空気量と直腸内圧を計測します（下図参照）。

*バルーン挿入イメージ



《肛門内圧検査》

試験機器： High Resolution Anorectal Manometry Probe / HRAM-200-17-KIT
(Diversatek 社製)



使用方法：直腸から肛門縁までの安静時静止圧と随意収縮圧、および直腸肛門抑制反射等を測定することで肛門括約筋機能を判定します

検査時間は、下部消化管内視鏡検査終了後に両者併せて10-20分程度を要します。

6. 参加予定の被験者数：機能性便秘症の患者さん 50 名を予定しています。

7. この臨床試験の実施予定期間とスケジュール

取得する対象者情報や施行予定の検査は以下の通りです。

《対象者情報》

対象者の年齢、性別、身長、体重、既往歴、薬歴、便秘に関する問診、内視鏡検査所見、病理組織学的検査所見

《施行する検査》

- ・ バロスタット検査（肛門内へ約 5cm 挿入したバルーンに徐々に空気を注入するこ

とで知覚を調べる検査)

- ・ 肛門内圧検査（先端に圧力センサーの付いた軟らかいチューブを肛門内へ約 5cm 挿入し排便に関与する機能を評価する検査）
- ・ 直腸粘膜生検（下部消化管内視鏡検査施行時に通常診療として大腸粘膜の一部を採取し、便秘を引き起こす器質的異常の有無を判定しているが、この組織の一部を用いて機械受容チャンネルなどのタンパク質発現の解析を行う検査）

臨床試験のスケジュールは下記表の流れになります。

スケジュール 評価項目	検査前	肛門内圧検査 And バロスタット検査 (day0)	直腸粘膜生検 サンプル解析 (検査後)
対象者情報取得	○		
問診票	○		
肛門内圧検査		○	
バロスタット検査		○	
直腸粘膜生検 サンプル解析			○

原則として、バロスタット検査と肛門内圧検査は同日に行います。

8. この臨床試験の方法

この臨床試験は慢性便秘症の患者さんのうち機能性便秘症が疑われ、下部消化管内視鏡検査および生検組織診断にて器質性便秘の除外を行う予定の満 18 歳以上の方で、本研究計画について十分に理解し、本人による同意いただける方に行います。

下記に試験方法についてまとめた図を載せております。

九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科に、便秘症のため通院する患者さんのうち、研究対象者の適格基準を満たす方に、本人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、文書にて同意を得る。



同意が得られた患者を研究対象者として登録し、下記の情報を診療録から取得する。
〔取得する情報〕
年齢、性別、身長、体重、既往歴、薬歴、便秘に関する問診、内視鏡検査所見、病理組織学的検査所見



通常の下部消化管内視鏡検査施行時に連続してバロスタット検査、肛門内圧検査を行う。また、下部消化管内視鏡検査の際に採取された生検組織を使い腸管知覚関連転写因子などの解析を行う。

*直腸知覚関連転写因子：便の存在を感知し、便意の出現や腸管運動の出現に重要と考えられている機械受容チャネルなどのタンパク質を制御するものである。動物モデルにおいては直腸内の機械受容チャネルを介して知覚神経から脳に伝わった刺激が腸管収縮を誘発することが報告されている。

9. 経済的な負担あるいは謝礼等について

あなたに通常の治療費以外に新たな負担を求めることはありません。
また、あなたに謝礼をお渡しすることはありません。

10. この臨床試験による利益と不利益

▶本試験により予期される利益

本研究で得られたデータは将来の医療に貢献できる可能性はありますが、対象者ご本人の直接的な医学的利益はありません。

▶本試験により予期される不利益

(1) 侵襲等の負担の内容

直腸内に留置したバルーンに徐々に空気を注入する際に肛門に違和感を生じます(直腸内に留置したバルーンは感覚障害等があったとしても直腸の形に合わせて変形し、400ml、40mmHgまで到達すると自動的に空気注入が止まるように設計されていますので安全性は保たれています)。

(生検については通常診療として行い、ごくまれに出血のリスクを伴います。今回の研究では試験登録後に通常診療の範囲内で下部消化管内視鏡検査を施行し診断目的に採取された生検組織の一部を用いるものであり追加で出血リスクを生じるものではありません。) また時間的負担としてバロスタット検査、肛門内圧検査の検査時間・10-20分を要します。

(2) 起こりうる副作用等について

いずれの検査機器も直腸に挿入するため直腸粘膜損傷の可能性は完全には否定できませんが、製造元である Mui Scientific 社の報告ではバロスタット検査 (RAPID BAROSTAT BAG PUMP) は現在までに世界で 35 台稼働しており、有害事象は発売後現在まで 1 件も発生していません。同様に製造元である Diversatek 社の報告では肛門内圧検査 (HRaM カテーテル) は米国、ヨーロッパにおいて現在までに約 400 本使用されており、有害事象は発売後現在まで 1 件も発生していません。

いずれも米国、ヨーロッパの安全品質基準を満たしたことを示す FDA, CE マーク保証を受けています。

1 1. 健康被害が発生した場合の対応と補償について

本研究は治療的な介入はなく、また侵襲に関しても健康被害を起こしうる可能性が極めて低いと考えられます。

しかし万が一、気分不良などの健康被害が生じた場合、特別な補償の制度はありませんが、病院で誠意をもって治療にあたります。

1 2. この臨床試験に参加しない場合の治療法・検査法について

これまで同様の通常の便秘診療を行います。

1 3. この臨床試験への参加とその撤回について

この臨床研究に参加されるかどうかはあなたご自身の自由意思によります。これを拒否されてもそのことにより不利益を受けることはありません。また同意後もいつでも研究参加を撤回できます。

1 4. この臨床試験を中止する場合について

あなたがこの臨床試験の中止を希望した場合、担当医が臨床試験を中止した方がよいと判断した場合は試験を中止します。研究中止後も、その後の対応について担当医が誠意をもって相談に応じます。

1 5. この臨床試験に関する情報の入手及び閲覧について

この試験に関して、参加の継続についてあなたのご意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合にはすみやかにお伝えします。また、この臨床試験に関する資料をご覧になりたい場合は、可能な範囲で閲覧いただけるように手続きをいたしますのでお申し出下さい。

1 6. 公開データベース登録について

本試験の概要 (試験の名称、目的、方法、実施体制、試験対象者の選定方針等) は、大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) に登録します。試験参加者個人が特定される情報は公開されません。

17. 個人情報保護、試料・情報の保管及び廃棄の方法について

この臨床研究の結果は、学会発表や論文での報告、特許などに使用しますが、あなたご自身のプライバシーに関する秘密は全て厳守します。氏名などの個人を特定する情報は、報告に当たって一切使用しません。本研究で得られた試料・情報は、「九州大学 人体から取得された試料及び情報等の保管に関する標準業務手順書」に従って、九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学 教授 小川佳宏の責任の下、少なくとも試験終了後 5 年間厳重に保管の上、適正に廃棄いたします。なお、この臨床研究が正しく行われていて秘密が守られることを前提として、モニタリングや監査、倫理審査委員会関係者などが、必要な範囲内で、この試験に参加していただいている皆さまの情報を閲覧する場合があります。

本試験で得られた試料・情報は、「九州大学 人体から取得された試料及び情報等の保管に関する標準業務手順書」に従って厳重に保管いたします。本試験で得られたデータを別の試験に 2 次利用する場合は、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認を受けた上で利用します。この場合も、あなたの実名を出すようなことは一切ありません。あなたの病状や名前などに関する情報を含めプライバシーは厳重に守ります。なお、この臨床研究が正しく行われていて秘密が守られることを前提として、モニタリングや監査、倫理審査委員会関係者などが、必要な範囲内で、この試験に参加していただいている皆さまの試料・情報を閲覧する場合があります。

18. この臨床試験の資金と利益相反について

九州大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じる事があります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

本研究に関する必要な経費は九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学の講座寄附金であり、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

これらの情報を提供した上で、利益相反状態がないことを含め臨床試験実施計画は倫理委員会で審議され、承認されました。

19. 特許権等について

この試験の結果として特許権などが生じる可能性があります、その権利は九州大学に属し、あなたには属しません。また、その特許権などを元にして経済的利益が生じる可能性があります、これについてもあなたには権利はありません。

20. お守りいただきたいこと

この試験に参加していただける場合には、以下のことをお守りください。

- ・試験参加期間中は、担当医の指示に従ってください。
- ・他の病院を受診したい場合もしくは受診の予定がある場合、市販のお薬を使用したい場合は、必ず事前に担当医に相談してください。

21. この臨床試験の実施体制と連絡先（相談窓口）

この試験のことで何かわからないことや心配なことがありましたら、いつでも、ここに記載されている連絡先にお尋ねください。

試験責任者：

九州大学大学病院肝臓・膵臓・胆道内科 助教 田中 義将

試験分担者：

九州大学大学院医学研究院消化器代謝学講座 准教授 伊原 栄吉

九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科 助教 荻野 治栄

九州大学病院光学医療診療部 助教 蓑田 洋介

九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科 助教 白 暁鵬

九州大学大学院医学系学府病態制御内科 大学院生 畑 佳孝

九州大学大学院医学系学府病態制御内科 大学院生 江崎 充

九州大学大学院医学系学府病態制御内科 大学院生 水流 大堯

九州大学大学院医学系学府病態制御内科 大学院生 池田 浩子

九州大学大学院医学系学府病態制御内科 大学院生 和田 将史

九州大学大学院医学系学府病態制御内科 大学院生 佛坂 孝太

九州大学大学院医学系学府病態制御内科 大学院生 稲村 和紀

モニタリング担当者

九州大学病院内分泌代謝・糖尿病内科 助教 佐藤 直市

九州大学大学院医学系学府病態制御内科 講師 知念 孝敏

事務局

（相談窓口）九州大学大学病院肝臓・膵臓・胆道内科 助教 田中 義将

連絡先：〔TEL〕 092-642-5286 内線（5286）

〔FAX〕 092-642-5278

メールアドレス：tanaka.yoshimasa.997@m.kyushu-u.ac.jp