

<研究の名称>

海外渡航に伴う薬剤耐性菌獲得のリスク解析

研究実施計画書

研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

【研究責任者】

研究機関の名称	岡山大学
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 瀬戸内（まるがめ）総合診療医学講座	職名：准教授 氏名：萩谷 英大

【本学における研究分担者】

所属	職名	氏名
岡山大学病院 医療技術部検査部門 微生物検査室	主任臨床検査技師	飯尾 耕治
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病原細菌学	助教	後藤 和義
岡山大学医学部医学科	臨床准教授	安藤 明美
岡山大学病院 医療技術部検査部門	医療技術部長	岡田 健
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 県北西部（新見）総合診療医学講座	准教授	花山 宜久
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 総合内科学	教授	大塚 文男

作成日 2019年4月9日

計画書案 第1.0版作成

【研究事務局】

研究機関：岡山大学病院
所属：瀬戸内（まるがめ）総合診療医学講座 准教授
氏名：萩谷 英大（はぎや ひではる）
連絡先：（住所）〒700-0082 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1
（電話）086-235-7342

作成日 2019年4月20日
計画書案 第1.0版作成

1. 研究の目的及び意義

(1) 研究の背景及び目的

薬剤耐性菌の台頭が世界の公衆衛生の脅威となっている。特に東南アジア諸国では抗生物質の不適切使用、検査体制の不備、不十分な感染予防策等の理由から、爆発的に拡散している。中でもカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, CRE) は最も危険な薬剤耐性菌と認識され、国際協力を基本とした対策が必要とされている。

我々はこれまでにアジア最後のフロンティアとして注目を浴びているミャンマー連邦共和国において、CRE の調査を実施してきた。その結果、入院患者や環境排水等から、日本国内ではみられない高頻度に高度耐性化した CRE が検出されることが判明した [1, 2]。また、耐性菌の検出状況や遺伝子解析の結果等から、CRE は広くミャンマーの市中環境にも蔓延していると推測している。

CRE は食事摂取等に伴い、経口的に腸管内に保菌される。平時は無症状で健康被害を起こすことはないが、抗菌薬使用や健康状態の悪化等が誘因となり全身感染症を引き起こす可能性がある。多剤耐性化した CRE に対する有効な抗菌薬治療は難しく、CRE 感染症の死亡率は極めて高い。また、CRE 保菌者が無症状のまま帰国し国内で水平伝播させる可能性も報告されている [3]。

国際化に伴い、学術業界・日本企業の海外進出が激化している一方で、海外渡航に伴う薬剤耐性菌の保菌リスクについては不明な点が多い。本研究では、海外渡航日本人（主に東南アジア渡航者）を対象に、帰国後の薬剤耐性菌の保菌率・リスク因子を解析するものである。

(2) 予想される医学上の貢献及び意義

本研究は、これまで不明であった海外渡航と薬剤耐性菌の関連性を明らかにするとともに、国内への潜在的な薬剤耐性菌の持ち込み頻度・リスクを推測すると期待される。

2. 研究の科学的合理性の根拠

本研究は、海外渡航が薬剤耐性菌の保菌リスクとなるか否かについて検討するものである。薬剤耐性菌が保菌されやすい糞便検体（直腸スワブ）を特殊培地で調査することで保菌率を推測することが可能である。

3. 研究の方法及び期間

(1) 研究方法の概要

本研究では、海外に渡航する日本人を対象に渡航前・渡航後の糞便検体を直腸スワブの形で採取し、特殊スクリーニング培地で薬剤耐性菌の保菌状況を把握する。

(2) 研究のデザイン

岡山大学単独・前向き観察研究

(3) 研究対象者の選定方針

対象者：海外渡航者

1) 選択基準

研究承認日から 2024 年 3 月 31 日の間に海外渡航する者

2) 除外基準

なし

(4) 予定する研究対象者数

のべ 200 人（研究期間中に複数回渡航するものは、その都度調査対象とする）

(5) 対象者数の設定根拠

研究期間中のうち、研究趣旨に同意し、実際に検体採取が可能な人数を想定して設定。また保菌率を算出するために十分な検体数とするため。

(6) 評価の項目及び方法

1) 主要評価項目／主要エンドポイント／主要アウトカム

薬剤耐性菌の検出の有無

2) 副次的評価項目／副次エンドポイント／副次アウトカム

なし

(7) 統計解析方法

検体採取と同時に調査するアンケートにより、保菌リスクを推測する。具体的な調査項目は下記参照。得られたデータに対してフィッシャーの正確検定、マン・ホイットニーの U 検定、ロジスティック解析等を適宜用いてリスク因子解析を行う。

(8) 観察の対象となる治療方法

本研究は保菌調査であり、特に治療方法は設定していない。また保菌者に対する除菌についても、確立した方法が存在しないため設定しない。

(9) 観察および検査項目（用いる試料・情報）とその実施方法

糞便検体の提出とともに、以下の項目について、質問紙への回答を依頼し、そのデータを本研究に利用する。糞便検体は、研究のためだけに行う試料採取である。

1) 基本情報：氏名、年齢、性別

2) 渡航場所

3) 渡航目的

2) 渡航期間

3) 既往歴（過去もしくは現在治療中の病気）

4) 渡航中もしくは帰国後の消化器症状（腹痛・下痢など）

5) 渡航中もしくは帰国後の抗菌薬使用歴

6) 検査結果の連絡の希望

7) 連絡先（検査結果の連絡を希望する場合のみ）

検査スケジュール（○実施日）

日程	渡航前	渡航中	渡航後（1週間以内）
同意取得	○		
検体採取	○		○
質問紙への回答			○

便検体の培養方法および薬剤耐性菌の検出方法

・Eswab（日本ベクトン・ディッキンソン）を用いて、排便後の肛門周囲に付着した便を研究参加者自身が採取する。提出後、可及的速やかにスクリーニング培地で培養を行う。用いる培地はクロモアガームSuperCARBA/C3GR 寒天培地（関東化学）およびM-ECC[4]とし、35℃で18-24時間培養後、判定を行う。

ESBL 産生細菌もしくはCREを疑うコロニーが認められた場合、ESBL 確認試験、CIM テスト[5]、PCR 法[6]にて遺伝子的な確認検査を行う。

薬剤耐性菌の検出率を算出し、保菌者と非保菌者の背景の差異について統計学的処理を行い、リスク因子解析を行う。

(10) 研究対象者の研究参加予定期間

帰国後、1週間以内（陽性者のうち希望者に関しては、その後のフォローアップを行う）

(11) 研究参加者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応

本研究終了後は、研究参加者に対する特別な対応は行わない。薬剤耐性菌の保菌状態が判明しても、感染症を発症しているわけではなく（したがって治療対象にならない）、除菌方法も確立していないため、自然排出されるのを待つ。希望者には、陽性判明後、定期的なスクリーニングを実施する。

(12) 研究参加の中止基準

1) 研究中止時の対応

研究責任者または研究分担者は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。

その際は、必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。また、中止後の研究対象者の治療については、研究対象者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

2) 中止基準

- ① 研究対象者から同意の撤回があった場合
- ② その他の理由により、研究責任者が研究の中止が適当と判断した場合

(13) 研究の変更、中断・中止、終了

1) 研究の変更

本研究の研究実施計画書や同意説明文書等の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ研究倫理審査専門委員会（以下、委員会）の承認を必要とする。

2) 研究の中断・中止

研究責任者は、以下の事項に該当する場合は、研究実施継続の可否を検討する。

- ① 研究対象者の組み入れが困難で、予定症例数に達することが極めて困難であると判断されたとき。
- ② 委員会により、研究実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。研究責任者は、委員会により停止又は中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。

また、研究の中断または中止を決定した時は、遅滞なく病院長及び研究科長にその理由とともに文書で報告する。

3) 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は遅滞なく研究終了報告書を病院長及び研究科長に提出する。

(14) 研究実施期間

研究承認日～2024年3月31日（研究対象者登録締切日：2024年2月末日）

(15) 他機関への試料・情報の提供

なし

4. インフォームド・コンセントを受ける手続き

(1) 手続き方法

文書を用いて説明・同意を取得する

(2) 同意取得の具体的方法

研究参加希望者に対して、渡航前もしくは渡航後に、別紙の説明用紙に沿って説明を行い（インフォームド・コンセント）、同意を得られた場合にのみ検体を採取する。

5. 個人情報等の取扱いと匿名化の方法

(1) 個人情報の取扱い

本研究に係わるすべての研究者は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

研究実施に係る試料・情報を取扱う際は、研究独自の番号を付して管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。研究の結果を公表する際は、氏名、生年月日などの直ちに研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の試料・情報を使用しない。

(2) 匿名化の方法

便中に薬剤耐性菌が保菌していることが判明し、研究参加者が検査結果の開示を希望している場合には、本人に検査結果を返却する必要がある。また、陽性者のうち継続フォローを希望する者に対しては、その後も追加検査を行う必要があるため、匿名化は行わない。研究

参加者の背景情報・リスト・同意書は研究責任者が管理する。

個人情報等の安全管理目的に、物理的安全管理（データ管理 PC は感染制御部内の保管庫にて鍵をかけて保管、記録媒体の持ち出し禁止等、盗難等・漏えい等の防止、個人データの削除及び機器、電子媒体等の廃棄）、技術的安全管理（データ管理 PC へのアクセス制御、外部からの不正アクセス等の防止に対して不正ソフトウェア対策）、組織的安全管理（個人情報の取扱の制限と権限を研究責任者・研究分担者に限定する）、人的安全管理（定期的に教育を受ける）を行う。

6. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益, これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

(1) 研究対象者に生じる負担・リスク

本研究において採取するサンプルは、糞便検体であり、侵襲が発生することはないため、特に負担が生じることはない。ただし、薬剤耐性菌の保菌状況が判明することでの心理的負担は生じる可能性がある。

(2) 予測される利益

本研究はスクリーニング検査であり、研究対象者に直接の利益は生じない。

(3) 総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

薬剤耐性菌の保菌が判明しても、一般的には自然排出することを説明して、場合によっては（確立はされていないが）除菌方法を検討するなどして、負担軽減を図る。

7. 試料・情報等の保管及び廃棄の方法

(1) 本研究で得られた試料・情報

本研究で収集した試料・情報は、研究の中止または研究終了後5年が経過した日までの間施錠可能な場所（医局内）で保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。保管している試料・情報を他の研究の用いる場合は、委員会にて承認を得る。保管期間終了後は試料・情報を廃棄する。

保管が必要な理由：研究終了後も論文作成やデータ確認を行う事が想定されるため。

研究終了後は、個人情報に十分注意して、情報はコンピュータから専用ソフトを用いて完全抹消し、紙媒体(資料)はシュレッダーにて裁断し廃棄する。

(2) 研究に用いられる情報に係る資料

研究責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書（申請書類の控え、病院長・研究科長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、同意書、その他、データ修正履歴、実験ノートなど研究に用いられる情報の裏付けとなる資料または記録等）を、研究の中止または研究終了後5年が経過した日までの間施錠可能な場所で保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。

8. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究責任者は以下について文書により研究機関の長に報告する。なお、①については、年1回の報告を行い、②以降の項目は、適宜報告するものとする。

- ① 研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況
- ② 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えられらるるものを得た場合

- ③ 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- ④ 研究が終了(停止・中止)した場合
- ⑤ 重篤な有害事象が発生した場合
- ⑥ 研究に関連する情報の漏えい等, 研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合

9. 研究の資金源等, 研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等, 研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究は, 研究責任者が所属する診療科の研究費で実施する。また, 利益相反はなく, その点を利益相反マネジメント委員会に申告する。

10. 公的データベースへの登録

介入研究ではないため登録していない。

11. 研究結果の発表・公開

本研究の成果は国際・国内学会発表及び論文発表を予定している。その際、個人を識別できる情報は一切含まない。

12. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応方法

研究内容に関する質問等は、研究責任者を窓口とする。

研究責任者

氏名：萩谷英大

所属：瀬戸内（まるがめ）総合診療医学講座 准教授

連絡先：内線 7 3 4 2 PHS 2 4 2 1 （平日日中のみ）

13. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

(1) 代諾者による同意が必要な研究対象者とその理由

未成年が代諾者による同意が必要な研究対象者である。研究対象者に正しく研究内容を説明しても、研究対象者が合理的な判断を行うことは難しいと考えられる。

(2) 代諾者等の選定方針

- ① (研究対象者が未成年者である場合) 親権者又は未成年後見人
- ② 研究対象者の配偶者, 父母, 兄弟姉妹, 子・孫, 祖父母, 同居の親族又はそれら近親者に準ずると考えられる者 (未成年者を除く。)
- ③ 研究対象者の代理人 (代理権を付与された任意後見人を含む。)

(3) 代諾者等への説明事項

別紙「説明文書」を参照のこと。

(4) 当該者を研究対象者とする必要がある理由

未成年も成人同様に、渡航に伴う薬剤耐性菌の保菌リスクがあるため。

14. インフォームド・アセントを受ける場合の手続き

対象者には口頭にて説明し、文書にて賛意を表するか、口頭にて確認し記録を残す。

15. 緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況での研究に関する要件の全てを満たしていることについて判断する方法

該当なし

16. 研究対象者等への経済的負担又は謝礼

本研究で実施する検査等の中で、研究責任者が所属する診療科の研究費（科学研究費助成事業：19K10599）で賄うため、研究に参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。謝礼金は発生しない。

17. 重篤な有害事象が発生した際の対応

本研究において採取するサンプルは、直腸スワブであり、軽微な侵襲が発生する可能性がある。ただし、直腸サンプリング用の専用スワブを用いるため健康被害は発生しえない。したがって、対処方法は検討していない。

18. 健康被害に対する補償の有無及びその内容

本研究は糞便を用いたスクリーニング検査であり、試料・情報の採取に侵襲性を有していない。従って、本研究に伴う研究対象者への健康被害は発生しないと考えられるため、補償は準備しない。

19. 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

該当なし

20. 研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する研究結果の取扱い

研究参加の同意取得の際に、重要な知見が得られた場合に「開示希望するかどうか」について確認しておく。希望する場合には、研究責任者・研究分担者等によって、開示を行う。ただし、生命の危機があるという結果が明らかになった場合は、開示し、最善の治療を行う。

21. 委託業務内容及び委託先の監督方法

該当なし

22. 本研究で得られた試料・情報を将来の研究に用いる可能性

研究によって得られた菌株は、詳細なゲノム解析の目的のために他の研究機関に提供する可能性がある。その場合、個人情報提供せず、菌株のみを提供することとする。

機関名：大阪大学大学院医学系研究科
所属：感染制御学
氏名（職名）：朝野和典（教授）、明田幸宏（講師）
連絡先：（住所）〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-1
（電話）06-6879-5111

2 3. モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

該当なし

2 4. 参考資料・文献リスト

1. Sugawara Y, Akeda Y, Sakamoto N, et al. Genetic characterization of bla_{NDM}-harboring plasmids in carbapenem-resistant *Escherichia coli* from Myanmar. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184720.
2. Sakamoto N, Akeda Y, Sugawara Y, et al. Genomic Characterization of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* with Chromosomally Carried bla_{NDM-1}. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(12). pii: e01520-18.
3. van Hattem JM1, Arcilla MS2, Bootsma MC, et al. Prolonged carriage and potential onward transmission of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Dutch travelers. *Future Microbiol*. 2016;11:857-64.
4. Yamamoto N, Kawahara R, Akeda Y, et al. Development of selective medium for IMP-type carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in stool specimens. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):229.
5. van der Zwaluw K, de Haan A, Pluister GN, et al. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *PLoS One*. 2015;10(3):e0123690.
6. Shanmugakani RK, Akeda Y, Yamamoto N, et al. PCR-Dipstick Chromatography for Differential Detection of Carbapenemase Genes Directly in Stool Specimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61. pii: e00067-17.