

〈研究の名称〉  
術後合併症早期予測因子としての  
Histidine-Rich Glycoprotein の有効性の検討

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 生体制御科学専攻生体機能制御学講座 麻酔・蘇生学分野	教授 森松 博史

**【本学における研究分担者】**

所属	職名	氏名
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻生体機能制御学講座 麻酔・蘇生学分野	助教	黒田 浩佐
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻生体機能制御学講座 麻酔・蘇生学分野	大学院生 (医師)	川上 直哉
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻生体機能制御学講座 麻酔・蘇生学分野	大学院生 (医師)	大岩 雅彦

**【外部解析もしくは測定機関】**

外部検査機関などへ試料解析を委託する。  
解析を委託する試料の種類：血液  
外部委託機関名：株式会社エスアールエル  
外部委託所属：岡山営業所  
外部委託氏名：酒井 将吾  
外部委託所在地：〒700-0835 岡山市北区東中央町 3-14  
外部委託時の匿名化の方法：対応表作成の上で匿名化

作成日 2020年7月3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

高ヒスチジン糖タンパク Histidine-Rich Glycoprotein (HRG) は、肝臓で産生され、血中に比較的高濃度存在する糖タンパク質である。申請者らは敗血症モデル動物を用いて、敗血症では血漿 HRG が低下すること、さらに HRG 補充療法で敗血症マウスの死亡率を改善することを見出している<sup>1</sup>。また別途の臨床研究において、集中治療室 (ICU) に入室した患者 79 例を対象に HRG 値を測定し、全身性に炎症を認める患者群 (SIRS 患者) では HRG 値が低下していることを明らかにした<sup>2</sup>。感染を合併した SIRS 患者 (敗血症患者) では非感染性 SIRS 患者よりも有意に HRG が低いことより、HRG が敗血症の診断マーカーとなり得る、さらに死亡予測を含めた重症度マーカーとして用い得るとの結果も得られた<sup>2</sup>。この研究の患者群には術後の患者も含まれており、侵襲度の大きな手術を受けた患者では HRG 値は標準値に比べ有意に下がっていることが示唆されている。しかし、周術期での術後合併症と HRG 値の関連を検討した報告は少ない。

本研究では、様々な手術を受け術後に集中治療室へ入室する患者を対象とし、術翌日に HRG 値を測定する。術後合併症発症の有無により対象を 2 群に分け、HRG 値と術後合併症発症の有無との関連を調べ、早期術後合併症予測因子としての HRG の有効性を検討する。また、副評価項目として、HRG 値と、手術内容、在院日数、既存の炎症バイオマーカーとの比較検討を行い、関連を調べる。すなわち、周術期バイオマーカーとしての HRG を評価することが目的である。

## (2) 予想される医学上の貢献及び意義

HRG 値をヒトで測定し評価を行う臨床研究はまだ少ない。本研究では、手術を受ける患者を対象とし、ヒトにおける早期術後合併症予測因子としての HRG の有効性を調査する。

これらは、今までに報告はなく、検討されていない分野であり、研究成果により、HRG 値の評価により早期術後合併症予測が可能になれば、将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

# 2. 研究の科学的合理性の根拠

本研究の目的は、各手術患者における術後 HRG 値を測定し、HRG 値と術後合併症発症の有無との関連を調べ、HRG の周術期バイオマーカーとしての臨床的意義を考察することであり、前向き観察研究が妥当であると考えられる。手術別の各症例は研究対象期間内、岡山大学病院単施設で十分な症例を確保でき、結果を解析できる見込みである。

ヒトにおける HRG 値の有効性を調査した文献は少なく、今回の研究の主要評価項目である HRG 値と術後合併症との関連を調べ、早期術後合併症予測因子としての HRG の有効性を調べる事で、周術期バイオマーカーとしての HRG を評価することができる。HRG に関する生理学的基礎情報の蓄積を行うことで今後の研究にもつながると考える。

HRG に関する先行研究を岡山大学大学院医歯薬学研究総合研究科麻酔・蘇生学分野で行っており、本研究も当教室で実施可能である。以上より本研究を実施できると考えている。

# 3. 研究の方法及び期間

## (1) 研究方法の概要

手術後に集中治療室へ入室する予定である妊婦と未成年を除く症例のうち口頭でインフォームド・コンセントを受けた全症例を対象とする。手術翌日朝に日常的に行う血液検査の残余検体を収集し、冷凍保管する。保存した検体を用いて HRG 値を測定する。HRG

値の測定は、岡山大学（麻酔・蘇生学教室）でELISA法やWestern Blot法を用いて測定する。また、株式会社エスアールエルに委託し既存の炎症バイオマーカーを測定する。その他の検査や治療は通常通りに行い、臨床的状态は毎日評価しフォローを行う。

主評価項目として、HRG値と術後合併症との関連を調べ、早期術後合併症予測因子としてのHRGの有効性を検討する。術後合併症は術後7日以内に生じたものとし、Clavien-Dindo分類に基づいて評価する。また、副評価項目として、HRG値と手術内容や、在院日数、術後28日死亡、既存の炎症バイオマーカーとの比較検討を行い、周術期バイオマーカーとしてのHRGを評価する。

## （2）研究のデザイン

岡山大学単独・前向き観察研究（コホート研究）

## （3）研究対象者の選定方針

### 1) 選択基準

以下の選択基準をすべて満たす患者を対象とする。

研究対象者登録期間内（倫理委員会承認後から2021年3月31日）に、岡山大学病院にて手術を受ける入院患者のうち、術後に集中治療室へ入室する予定である成人患者

### 2) 除外基準

以下の除外基準を1項目以上満たす場合は除外する。

- ① 20歳未満
- ② 妊婦

## （4）予定する研究対象者数

150人

## （5）対象者数の設定根拠

150人の対象症例数は、過去の1か月間における岡山大学病院の集中治療室入室患者を参考に、研究期間内で実施可能数として設定した。

なお、本研究の主要評価項目は、術後のHRG値と術後合併症発生の有無との関連であり、対象患者を術後合併症発生の有無で2群に分類し解析を行う予定である。先行研究<sup>2</sup>の対象患者のうち、手術後の患者である38症例を抽出してみると、感染を合併していない34症例のHRG値は $34.96 \pm 12.99 \mu\text{g/ml}$ （平均値±標準偏差）、感染を合併していた4症例のHRG値は $11.40 \pm 5.53 \mu\text{g/ml}$ であった。本研究においても術後合併症を生じた場合 $20 \mu\text{g/ml}$ 程度の差が生じると仮定し、標準偏差を $10 \mu\text{g/ml}$ 程度とし、 $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.2$ と設定すると、必要サンプルサイズは各群5症例程度であると算出される。術後感染症の発生率は約6%といわれており、術後合併症の発症率を数パーセントと仮定した場合、過去の1か月における岡山大学病院の集中治療室入室患者数である約150人を対象とすると、観察期間内の脱落を想定しても必要症例数を確保できると判断した。

## （6）評価の項目及び方法

### 1) 主要評価項目

術後のHRG値と術後合併症発生の有無との関連

## 2) 副次的評価項目

- 術後の HRG 値と手術内容との関連
- 術後の HRG 値と在院日数との関連
- 術後の HRG 値と 28 日死亡との関連
- 術後の HRG 値と既存の炎症バイオマーカーとの関連

## (7) 統計解析方法

HRG 値に関して、群間の差は Mann-Whitney 法もしくは Kruskal-Wallis 法を用いて比較する。HRG 値と各パラメータとの関連は、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析する。パラメータ間の相関関係は、Pearson の相関係数もしくは Spearman の相関係数を用いて評価する。生存時間分析には 28 日死亡のデータを用い、Cox 比例ハザードモデルおよび Kaplan-Meier 法にて解析する。中止・脱落例は除外する。

## (8) 観察の対象となる治療方法

該当しない。

## (9) 観察および検査項目（用いる試料・情報）とその実施方法

本研究では、既存試料を用いて HRG 値などを測定する。すなわち、被験者に対して手術翌朝に行われた通常診療での血液検査の残余検体（約 1.5ml）を利用する。岡山大学病院中央検査室より対象の残余検体を収集し、冷凍保存を行い、保存検体を用いて HRG および既存感染症マーカーであるプロカルシトニン、プレセプシンを測定する。なお、中央検査室とは調整済みである。

また、以下の項目について、観察および検査を実施し、そのデータを本研究に利用する：患者基本情報（年齢、性別、既往歴、内服薬、診断名）、手術関連情報（術式、手術記録、麻酔記録）、臨床経過（医師病歴書、看護記録）、臨床データ（血圧、脈拍数、呼吸数、尿量、体温、Glasgow Coma Scale）、血液生化学検査（白血球、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、ナトリウム、カリウム、クレアチニン、ビリルビン、CRP、プロカルシトニン、 $\beta$ -D グルカン）、尿検査（白血球数・細胞数）、感染症検査（細菌、真菌、ウイルス）、血液ガス（pH、PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>、BE、HCO<sub>3</sub>、ナトリウム、カリウム、ヘマトクリット、ヘモグロビン、乳酸）、画像診断（X 線、CT、MRI）

これらはすべて日常診療で実施・記録される項目であり、その頻度も日常診療と同等である。

### 観察、検査スケジュール

日程	術前	術後 1 日目	術後 28 日もしくはそれ以降の退院日
検査項目		○	
データ収集時期	術前～術後 28 日もしくはそれ以降の退院日		

○実施日・検査日

## (10) 研究対象者の研究参加予定期間

各研究対象者は、術後 28 日もしくは、それ以降の退院日までの観察期間に参加する。

## (1 1) 研究参加者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応

本研究は観察研究であり、通常診療内の医療行為を行うため対応は必要としない。

## (1 2) 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 下記（1 3）により本研究全体が中止された場合
- ③ 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

## (1 3) 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、あらかじめ臨床研究審査専門委員会（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。

## (1 4) 研究実施期間

始期：2020年7月開催の倫理委員会承認後

終期：2022年3月31日（研究対象者登録締切日：2021年3月31日）

## (1 5) 他機関への試料・情報の提供

試料・情報を提供しない

## 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

研究について手術前後に、口頭でインフォームド・コンセントを受け、記録を作成する。

### (2) 同意取得の具体的方法

研究について手術前後に説明書を用いて、口頭でインフォームド・コンセントを受け、説明の方法及び内容並びに受けた同意の内容に関する記録を診療録に記載する。説明内容は別途説明書を参照。

本研究の目的は、さまざまな手術を受けた患者における術後合併症予測因子としての HRG を調査することである。したがって、本研究は、多くの幅広い術後患者を対象とすることでよりよい評価を行うことができると考え、短期間で多数の患者を対象とする。また、日常診療における血液検査の残余検体という既存試料と診療録からの情報を用いて行うため、説明書を用いて口頭によりインフォームド・コンセントを受け、説明の方法及び内容並びに受けた同意の内容に関する記録を作成する。ただし、患者さんが認知症・意識が確認できない状況等で研究の内容がご自身で判断できない場合には、ご家族等（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、代理人）に対してインフォームド・コンセントを受ける。

## 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

試料・情報（年齢、性別、病歴、血液検査、身体所見など）の取得時点では対応表を作成の上で匿名化とするが、研究期間終了後には対応表を削除する。匿名化の方法は、研究対象者に研究用 ID を割振り、氏名と研究用 ID との対応表を作成する。元データからは、氏名を削除して研究に用いる。対応表ファイルはパスワードをかけ、漏洩しないように厳重に保管する。研究期間終了後には、対応表ファイルを完全に削除する。

対応表を作成する理由：研究対象者から、同意後に同意撤回の意思があった際に、拒否した研究参加者の試料・情報を特定できるようにするため、対応表を作成する。

## 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と予想されるリスク

本研究は日常診療による観察研究であり、残余検体を用いての追加検査を行うのみであ

る。したがって研究対象者に負担やリスクは生じないと考えられる。

## (2) 予測される利益

本研究は日常診療による観察研究であり、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

本研究は観察研究であり、負担やリスクはないと考えられる。

## 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 10 年が経過した日までの間施設可能な場所（岡山大学病院入院棟東 3 階 ICU 医師控室内の資料庫，岡山大学大学院医歯薬学総合研究科麻酔・蘇生学研究室内の冷凍庫）で保存し，その後は個人情報に十分注意して廃棄する。保管する試料・情報からは，氏名・生年月日などの直ちに個人を特定できる情報を削除する。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。

試料・情報破棄時は，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，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 10 年が経過した日までの間施設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
- 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ようと考えられるものを得た場合
- 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、研究分担者である黒田浩佐が代表者である科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）（若手研究）を用いて実施する。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

研究結果は、論文発表や学会発表にて公開する。公開する際には被験者を特定できる個人情報などは開示しない。対応表を廃棄するため、被験者個人に結果開示は行わない。

## 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

以下の相談窓口にて、平日9時00分～17時00分の間で対応する。

相談窓口の責任者

所属：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

生体制御科学専攻生体機能制御学講座 麻酔・蘇生学分野

職名：教授

氏名：森松 博史

電話番号：086-235-7778

## 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

患者が認知症・意識が確認できない状況等で研究の内容がご自身で判断できない場合には、ご家族等（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、代理人）に対してインフォームド・コンセントを受ける。この場合もインフォームド・コンセントは口頭で受け、説明の方法及び内容並びに受けた同意の内容に関する記録を診療録に記載する。代諾者等からインフォームド・コンセントを受けたときは、当該代諾者と研究対象者との関係を示す記録を残す。

### （1）代諾者による同意が必要な研究対象者とその理由

意識・認知機能が低下している研究対象者や、人工呼吸管理を要しており鎮静状況にある研究対象者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

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。）、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

本研究の目的は、さまざまな手術を受けた患者における術後合併症予測因子としてのHRGを調査することである。したがって、多くの幅広い術後患者を対象とすることでよりよい評



価を行うことができるかと考える。よって認知機能が低下している可能性がある高齢者や、脳疾患で意識障害のある症例、全身状態が不安定で人工呼吸・鎮静管理を要する症例も研究対象者とする必要があるため。

#### **14. インフォームド・アセントを受ける場合の手続き**

該当しない。

#### **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**

該当しない。

#### **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、HRG 値の測定およびプロカルシトニン、プレセプシンの測定は上記の研究費で賄う。それ以外は通常の保険診療内で行われるため、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。

謝礼は行わない。

#### **17. 重篤な有害事象が発生した際の対応**

「岡山大学医療系部局における重篤な有害事象及び不具合発生時の標準業務手順書」に従って、重篤な有害事象への対応を行う。

#### **18. 健康被害に対する補償の有無及びその内容**

本研究は観察研究であり、日常診療を行って研究対象者の試料・情報を利用するものである。また、試料の採取は日常的に行う採血の残余検体を用いるため、侵襲は伴わない。

#### **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**

本研究は観察研究であり、通常診療内の医療行為を行うため対応は必要としない。

#### **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**

本研究で行なう検査や解析の結果はあくまでも研究として行い、臨床検査としての意義や精度が保障されているものではないので、原則、本研究に参加した患者本人に検査や解析の結果は通知しないこととする。「開示しない」旨を患者説明書に記載する。

#### **21. 委託業務内容及び委託先の監督方法**

株式会社エスアールエルに試料解析を委託する。委託時には個人を特定できる情報を削除して、個人情報保護に努める。また、適宜合同会議などを行い、情報共有を行う。

#### **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**

保管している試料・情報を他の研究に用いる場合は、本学倫理委員会に改めて申請して承

認を得る。その旨を情報公開文書に記載する。

### **23. モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順**

該当しない。

### **24. 参考資料・文献リスト**

1) Wake H, Mori S, Liu K, Morioka Y, Teshigawara K, Sakaguchi M, Kuroda K, Gao Y, Takahashi H, Ohtsuka A, Yoshino T, Morimatsu H, Nishibori M. Histidine-Rich Glycoprotein Prevents Septic Lethality through Regulation of Immunothrombosis and Inflammation. EBioMedicine, 9: 180-94, 2016.

2) Kuroda K, Wake H, Mori S, Hinotsu S, Nishibori M, Morimatsu H. Decrease in histidine-rich glycoprotein as a novel biomarker to predict sepsis among systemic inflammatory response syndrome. Crit Care Med, 46: 570-6, 2018.