

〈研究の名称〉

肝移植手術を受ける患者における
Histidine-Rich Glycoprotein の有効性の検討

研究計画書

【研究責任者】

研究機関名：岡山大学病院

所属：岡山大学学術研究院医歯薬学域 麻酔・蘇生学分野

職名：教授

氏名：森松 博史

作成日：2023年7月12日

版数：第1.0版

1. 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】

所属	職種	氏名
岡山大学 学術研究院医歯薬学域 麻酔・蘇生学分野	教授	森松 博史

【研究分担者】

別紙「研究者等リスト」参照。

【研究協力者】

別紙「研究者等リスト」参照。

2. 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¹。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²。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²。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。また、さまざまな手術を受けた術後患者 150 例を対象として HRG 値を測定し、手術によって HRG 値の変動に違いがあるかどうかを調べ、術翌日の HRG 値と術後合併症発生に有意な関連を認めるとの結果を得、HRG が術後合併症の予測マーカーとなり得ることを示した (Oiwa, et al. BMC Anesthesiol, 2022)。

上述のように、我々は ICU 患者や術後患者において HRG 値を測定し、SIRS 患者で HRG が下がっていること、より重症な患者では HRG 値がより低値であることを明らかにした。大きな侵襲が加わった状態では HRG 値が下がっていると考えられる。しかしこれまでの研究での問題点として、変動前の値を調べていないことや、HRG 変動の時間経過が不明であることが残っており、また、癌患者では HRG が変動しているという報告があることから担癌状態による影響を除いて調査する必要がある。さらに、肝不全患者では HRG は低値であることが報告されているが、肝機能と HRG 値との詳細な関係は不明である。

本研究では、HRG 値の変動に関して追及していく。肝移植手術を受ける患者を対象とし、周術期に HRG 値の測定を複数回行い、HRG の変動を調査する。さらに、その値と、肝機能、臨床症状 (全身状態や術後合併症の発生)、在院日数やコストなどを比較検討し関連を調べ、バイオマーカーとしての HRG を評価する。

(2) 予想される医学上の貢献及び意義

HRG は最近再注目され始めた物質であり、HRG 値をヒトで測定し評価を行う臨床研究はまだ少ない。我々は感染や敗血症の分野で検討を重ねてきた。その他に行われている研究としては癌患者における腫瘍マーカーとしての HRG を評価するものが多い。本研究では、肝臓移植手術を受ける患者を対象とすることで、腫瘍の影響や感染の影響を除いて、身体への侵襲度を中心にすることができると考える。また、ヒトにおいて時間単位での HRG 値変動を調査した文献は見当たらず、HRG 値変動の時間経過を明らかにすることで、HRG に関する生理学的基礎情報の蓄積に役立つ。特に、肝移植手術では、肝臓摘出からドナー肝を移植するまでの無肝期が存在し、肝臓にて生成される HRG の血中濃度は大きく影響を受けると思われ、測定の意義は大きいと考える。また HRG 値と周術期の全身状態、合併症発生などについての関連を調べていく。これらは、ほとんど検討されていない分野である。

3. 研究の方法及び期間

(1) 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）

(2) 研究方法

対象患者は、岡山大学病院にて肝臓移植手術を受け、術後に集中治療室へ入室することが予定された成人患者とする。目標症例数は 40 例である。対象患者において、麻酔導入後、手術中および術後に血液サンプルを採取し、保存する。保存検体を用いて ELISA 法によって HRG 値を測定する。また、周術期のバイタルサイン、肝酵素を含めた一般的な血液検査値のほか、術後合併症の発生、28 日予後などを含めた臨床経過をカルテより情報採取する。

一次評価項目として、HRG 値の変動を調査する。その他、HRG 値と既存マーカーとの関連、HRG 値と術後合併症発生との関連、HRG 値と 28 日死亡との関連、HRG 値と在院日数との関連などを調べ、周術期のバイオマーカーとしての HRG を評価する。

(3) 観察の対象となる治療方法

肝臓移植

(4) 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、研究用に採血した試料を用いて HRG 値を測定する。すなわち、被験者に対して術中および術後に行われる通常診療での血液検査の際に 7mL 増量して採血する（7 回、合計 49mL）。採取した血液は遠心分離し、得られた血漿を凍結保存する。測定時には、保存凍結血漿を溶解し、ELISA 法で測定する。各患者の肝移植周術期の HRG 値の変動について解析する。

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、AST、ALT、CRP、プロカルシトニン、 β -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, PaO₂, PaCO₂, BE, HCO₃, ナトリウム, カリウム, ヘマトクリット, ヘモグロビン, 乳酸)

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

ただし、同意取得後、手術日までに血液生化学検査、尿検査、感染症検査が行われない場合には、同意取得前のデータを使用し収集する。

《観察, 検査スケジュール》

日程	術前	術中			術後					
		麻酔導入後	無肝期	再還流後	ICU入室時	POD1	POD3	POD7	POD28	退院日
同意取得	●									
採血		●	●	●	●	●	●	●		
データ収集時期	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○実施日・検査日 ●：実施日・検査日（本研究のために実施）

（5）個々の研究対象者における中止基準

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（（6）2）研究の中止）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

（6）研究の変更、中止、終了

1) 研究の変更

本研究の研究計画書や説明文書等の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ倫理審査委員会の承認を必要とする。

2) 研究の中止

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 倫理審査委員会により、研究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。

③ 倫理審査委員会により、停止又は中止の勧告あるいは指示があったとき。
また、研究の中止を決定した時は、遅滞なく倫理審査委員会及び研究機関の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倫理審査委員会及び研究機関の長に提出する。

(7) 予定する研究対象者数

40 人

(8) 研究対象者数の設定根拠

40 人の対象症例数は、過去 1 年間における岡山大学病院で施行された 18 歳以上の肝移植手術の症例数を参考に、研究期間内で実施可能数として設定した。

(9) 評価の項目及び方法

1) 主要評価項目

肝移植周術期の HRG 値の変動

2) 副次的評価項目

HRG 値と拒絶や血栓症など術後合併症発生の有無との関連

HRG 値と在院日数との関連

HRG 値と 28 日死亡との関連

HRG 値とグラフト機能を反映した既存のマーカーとの関連

HRG 値と既存の炎症性バイオマーカーとの関連

(10) 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。時系列の評価は、Two-way ANOVA もしくは一般化線形混合モデルを用いて評価する。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。脱落例は、複数回の欠損値があるものとする。

(11) 研究実施期間

始期：研究期間の長の許可日

終期：2026 年 3 月 31 日（研究対象者登録締切日：2025 年 9 月 30 日）

4. 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。

- ① 研究機関の長の許可日から 2025 年 9 月 30 日の間に、岡山大学病院にて肝臓移植手術を受ける患者
- ② 自由意思による研究参加の同意を本人もしくは代諾者から文書で取得可能な患者
- ③ 同意取得時の年齢が 18 歳以上の患者

(2) 除外基準

- ① その他の理由で研究の対象として不適切と考えられる患者

5. 研究の科学的合理性の根拠

本研究の目的は、肝臓移植手術を受ける 18 歳以上の患者において HRG 値の推移を調査し、術後の合併症やグラフト機能との関連を調べ、肝臓移植手術におけるバイオマーカーとしての HRG の有用性を評価するものである。期間内に設定の症例数は確保できる見込みであり、その後に結果の解析を行う。

肝臓移植手術の周術期において HRG を測定した研究はなく、また術中・術後の HRG 値の推移を調べた文献も少ない。肝不全患者の肝移植手術において HRG 値がどのような推移を辿るか明らかにすることで、肝移植における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。

6. 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

文書を用いて説明し、研究参加への同意書を取得する。

(2) 同意取得の具体的方法

選択基準を満たした患者に対して、倫理審査専門委員会で承認の得られた説明文書を用いて十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で取得する。研究対象者に意識障害・認知機能低下がある場合や鎮静管理を行っている場合には、代諾者から同意を得る。代諾者から同意を得た後に、研究対象者本人から同意取得可能な状況になった場合は、本人に説明を行いその旨カルテに記載する。研究責任者は、研究対象者の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、研究対象者の同意に影響を及ぼすような研究計画等の変更が行われるときは、速やかに研究対象者に情報提供し、研究に継続して参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に倫理審査委員会の承認を得て説明文書等の改訂を行い、研究対象者（代諾者を含む）の再同意を得ることとする。

(説明書・同意書は別添参照)

また、岡大バイオバンクへ試料・情報を保管することについて、岡大バイオバンクの同意説明文書を用いて十分な説明を行い、研究対象者（もしくは代諾者）の自由意思による同意を文書で取得する。

7. 個人情報等の取扱いと加工の方法

(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「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」ならびに「個人情報保護法」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。

また、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) 個人情報の加工方法

研究対象者には研究対象者識別番号を割振り、氏名等直ちに個人を特定できる情報と研究対象者識別番号との対応表を作成する。元データからは、氏名等直ちに個人を特定できる情報を削除し、本研究目的に沿ってデータ集積及び解析等に用いる。研究期間を通して対応表ファイルは別紙で作成し、電子媒体の場合パスワードをかけて、漏洩しないように厳重に保管する。

対応表を作成する理由：研究対象者が同意取得後に研究への参加を拒否した際に、参加者の試料・情報を特定できるようにするため、また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対応表を作成する。

(3) 他機関との試料・情報の授受（各機関における個人情報の管理方法を含む）

該当しない。

8. 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

本研究は通常診療による観察研究であるが、HRGを測定するために1回あたり7mlの採血を7回行うという負担が生じる。

(2) 予測されるリスク（副作用を含む）

本研究は通常診療による観察研究であり、採血回数は増加しないが、1回あたり採血量が7mL増加する。しかし、これらは研究対象者の症状や治療経過に影響を与えないものと考えられる。

(3) 予測される利益

本研究は通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。

(4) 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

研究対象者への負担・リスクは採血時のみである。採血時には、研究対象者の体調をよく確認し、不調であれば採血を中止する。また、本研究の採血は研究対象者に留置している動脈カテーテルを介して行うため、研究のための穿刺を必要としない。

9. 試料・情報等の保管及び廃棄の方法

(1) 本研究で収集した試料・情報

本研究で収集した試料・情報（対応表を含む）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設可能な場所（岡山大学 麻酔・蘇生学教室、岡山大学病院バイオバンク）で保管する。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し保管する。

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。

本研究で収集した情報を電子的に保管する場合は、全てのファイルにパスワードを設定し、不正ソフトウェア対策ならびに外部からの不正アクセス防止について適切な対策を講じる。

また、対応表は病院情報システム外で保管しない。症例報告書（格納したPC等を含む）と同一の場所に保管しないなど、適切な管理・漏洩防止に最大限努める。

保管期間後は、個人情報に十分注意して、試料については個人識別情報を削除したのちその試料の種類に応じた適切な方法で廃棄し、情報はについて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。

岡大バイオバンクに登録して保管した試料・情報は、匿名化された状態で研究中止または終了後も半永久的に保管し、将来的に本学以外の施設へ提供される可能性がある。その際の手続きは、岡大バイオバンクの規定に則り進められる。

(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、倫理審査委員会及び研究機関の長からの通知文書、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5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。

10. 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倫理審査委員会及び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(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

11. 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。

1 2. 研究に関する情報公開の方法

本研究は、介入研究ではないため公開データベースへは登録していない。研究結果は、論文発表や学会発表にて公開する予定である。いずれの場合においても公表する結果は統計的な処理を行ったものだけとする。

1 3. 研究により得られた結果等の取り扱い

本研究で行う検査や解析の結果はあくまで研究として行い、臨床検査としての意義や精度が保証されているものではないので、原則、研究対象者本人に検査や解析の結果は説明しないこととする。研究参加の同意取得の際に、「説明しない」旨を説明し、同意を得ておく。

1 4. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応（遺伝カウンセリングを含む）の体制及び相談窓口

本研究に関しての問い合わせ窓口は下記とし、患者同意説明文書にも記載を行う。

研究対象者またはその関係者からの相談、問い合わせ、苦情に対しては適切かつ迅速に対応する。

所属：岡山大学学術研究院医歯薬学域 麻酔・蘇生学

職名：教授

氏名：森松 博史

連絡先：麻酔科医局 086-235-7330（平日 9:00～17:00）

1 5. 代諾者等からのインフォームド・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

研究対象者に意識障害、認知機能低下がみられる、あるいは鎮静管理を行っている場合は、代諾者による同意が必要である。研究対象者本人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。）
- ②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と同意取得の方法

別紙「説明文書」を参照のこと。同意取得は、「6. インフォームド・コンセントを受ける手続き」に従って行う。

（4）当該者を研究対象者とする必要がある理由

研究対象者は肝移植手術を受ける患者であるが、肝移植手術術前に全身状態の悪化から

上記の状態に陥っている患者も多々見受けられる。それらの患者も、研究対象から外すことができないため。

16. インフォームド・アセントを得る場合の手続き

該当しない。

17. 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。

18. 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。

本研究に参加することによる謝礼はない。

19. 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。

20. 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、通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・情報の採取に侵襲性は小さいと考えられる。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。

21. 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。

22. 委託業務内容及び委託先の監督方法

該当しない。

23. 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

本研究で得られた試料・情報を将来別の研究に用いる可能性は、現時点では想定していない。岡大バイオバンクに登録・保管している試料・情報を新たな研究に用いる場合は、バイオバンクの規定に則って申請を行う。以上の点をあらかじめ研究対象者に説明の上、同意を得る。

24. 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。

2 5. 知的財産権、所有権の帰属先

この研究から成果が得られ、知的財産権などが生じる可能性があるが、その権利は岡山大学に帰属する。

2 6. 参考資料・文献リスト

- 1) Wake H、 et al. Histidine-Rich Glycoprotein Prevents Septic Lethality through Regulation of Immunothrombosis and Inflammation. *EBioMedicine* 2016;9:180-94.
- 2) Kuroda K、 et al. Decrease in Histidine-Rich Glycoprotein as a Novel Biomarker to Predict Sepsis Among Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Crit Care Med* 2018;46(4):570-6.
- 3) Kuroda K、 et al. Histidine-rich glycoprotein as a prognostic biomarker for sepsis. *Sci Rep* 2021;11(1):10223.