

(様式1)

国保依田窪病院 倫理審査申請書

令和1年10月25日提出

国保依田窪病院長 様

倫理委員会委員長 様

申請者

部署 肝臓内科

氏名 城下 智



部署長 _____ 印

部門長 _____ 印

※ 受付番号 No.

1. 課題名	実臨床における肝線維化マーカーの臨床的意義についての検討
2. カテゴリー	<input type="checkbox"/> 疫学的な調査のための臨床研究 <input type="checkbox"/> 診断及び治療法の効果を調べる臨床試験 <input type="checkbox"/> 学会等提出論文 <input type="checkbox"/> 委託研究または製造販売後調査 <input checked="" type="checkbox"/> その他（後ろ向き観察研究）
3. 実施責任者名	肝臓内科 城下 智
4. 実施分担者名	検査科 山田 裕美
5. 医療の概要	実施期間 令和1年11月1日 ～ 令和2年10月31日 まで 概要 後ろ向き観察研究
6. 医療の対象並びに実施場所	対象例数：500例 医療対象：肝臓内科外来受診者 実施場所：依田窪病院
7. 実施計画書	別紙を添付
8. 医療における倫理的、社会的配慮について	(1) 医療の対象となる者の人権擁護 別紙に記載 (2) 医療の対象となる者の理解と同意 別紙に記載 (3) 医療の対象となる者に生ずる危険性と不利益に対する配慮 別紙に記載 (4) その他
9. 審査資料	<input checked="" type="checkbox"/> 実施計画書 <input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 同意説明文書及び同意書

- 注意事項
- 1 1～5は必ず記入し、ファイルをメールまたはメディアに保存し提出すること。
 - 2 審査対象となる別添資料があれば、全て添付すること。（別添資料添付漏れのある場合審査できません。）
 - 3 ※印は記入しないこと

実臨床における肝線維化マーカーの臨床的意義についての検討
研究実施計画書

研究責任者 依田窪病院 肝臓内科

城下 智

2019年10月25日 計画書案 第1版作成

1	背景
2	目的
3	対象患者
4	適格性の基準
5	方法
6	観察項目
7	期待される利益及び予想される不利益
8	研究の終了、中止、中断
9	対象症例数と研究期間
10	解析・分析方法
11	倫理的事項
12	研究の資金および利益相反
13	資料等の保存および使用方法
14	進捗状況の報告
15	研究成果の帰属
16	研究実施体制
17	参考資料・文献リスト

1. 背景

慢性肝炎は線維化が進展すると肝硬変、さらに肝不全、肝癌が発生する病態である。背景疾患に対する個別の治療法が確立されつつあり、今後は病態進展する症例が減っていくと推測されるが、肝硬変、肝不全、肝癌へ病態進展する症例は少なからず存在する。従って、肝線維化や病態進展の程度を正確に把握することは临床上重要である。

肝組織生検は、肝線維化診断のゴールドスタンダードであるが、サンプリングエラーや侵襲性の問題がある。我々はこれまで、非侵襲的な肝線維化マーカーとして、血清中の Mac-2 結合蛋白糖鎖修飾異性体 (M2BPGi) と Autotaxin に着目し、その有用性を報告してきた¹⁻⁵。最近、これらの非侵襲的肝線維化マーカーが保険適用になり、実臨床においても測定が可能になった。しかしながら、実臨床におけるこれらマーカーの臨床的意義については十分に明らかになっていない。

2. 目的

本研究では、当院肝臓内科を受診した患者において、M2BPGi と Autotaxin の実臨床における臨床的意義を検討することを目的とする。

3. 対象患者

2015年1月1日～2019年9月30日までの期間に当院の肝臓内科外来を受診し以下の適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

4. 適格性の基準

4.1. 適格基準

- ① 肝臓内科外来を受診し保険診療を受けた患者
- ② 18歳以上

4.2. 除外基準

- ① 血液検査未施行の患者

5. 方法

5.1. 研究の種類・デザイン

後ろ向き観察研究

5.2. 研究のアウトライン

研究対象者は当院を受診し、保険診療の元検査等を受けた症例を検査科データベー

スより抽出する。

IDのみで連結可能匿名化された以下のデータを抽出し、各種臨床検査値と M2BPGi および Autotaxin との相関やこれらマーカーの臨床的意義を後ろ向きに検討する。

6. 観察項目

検査日、ID、年齢、性別、検査項目（WBC、Hb、Plt、PT-INR、PT%、Alb、AST、ALT、ALP、GGT、T-Bil、Cre、eGFR、Glu、HbA1c、TC、LDL-C、HDL-C、TG、AFP、PIVKA II、CEA、CA19-9、ヒアルロン酸、4型コラーゲン7S、M2BPGi、Autotaxin、HBsAg、HBcAb、HBsAb、HCVAb、HBV-DNA、HCV-RNA、ANA、AMA-M2、IgG4）、腹部超音波検査等画像検査所見。

7. 期待される利益および予想される不利益

7.1. 臨床研究に参加することによる利益

本研究は後ろ向き研究であり、被験者に直接的な利益は生じない。しかし、研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

7.2. 臨床研究に参加することによる不利益

すでに実臨床下でのデータを解析するものであり、危険性はない。本研究は後ろ向き研究であり、被験者に対して介入を伴う事が無いため、不利益は生じない。

8. 研究の終了、中止、中断

8.1. 研究の終了

研究の終了時に研究責任者は、速やかに終了報告書を病院長に提出する。

8.2. 研究の中止、中断

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。倫理委員会から実施計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断されたとき。

9. 対象症例数と研究期間

9.1. 対象症例数

肝臓内科外来受診患者：500名

9.2 研究期間

- ① 研究対象とする期間 2015年1月1日から2019年9月30日
- ② 研究期間 医倫理委員会承認日から2021年3月31日

10. 解析・分析方法

抽出データを用いて、各種臨床検査値とM2BPGiおよびAutotaxinとの相関やこれらマーカーの臨床的意義を後ろ向きに検討する。

11. 倫理的事項

11.1. 遵守すべき規則

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言（2013年フォルタレザ改訂）、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成29年2月28日一部改正）に従って本研究を実施する。

11.2. インフォームドコンセント

本研究では、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針の第5章、第12「インフォームド・コンセントを受ける手続等」に基づき、必ずしも対象となる被験者からの個別同意を必要としない。

11.3 個人情報の取り扱い

研究実施に係る試料等を取扱う際は、被験者の個人情報とは無関係の番号を付して、対応表を作成し、連結可能匿名化を行い被験者の秘密保護に十分配慮する。対応表は個人情報管理者が管理する。研究の結果を公表する際は、被験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、研究で得られた被験者の試料等を使用しない。

12. 研究の資金及び利益相反

本研究の遂行には、研究費を必要とせず、利益相反も存在しない。

13. 試料等の保存及び使用方法

該当なし。

14. 進捗状況の報告

研究の進捗状況を1年に1回医倫理審査委員会に報告する。研究を終了したときは、

病院長にその旨及び結果の概要を文書により報告する。

15. 研究成果の帰属

本研究の成果は研究責任者に帰属するものとする。研究責任者は、本研究の成果を関連学会、論文にて公表する。

16. 研究実施体制

本研究は以下の実施体制で実施する。

【研究代表者】

城下 智 依田窪病院 肝臓内科 (研究計画立案、解析担当)

【研究協力者】

山田 裕美 依田窪病院 検査科 (検査データの収集)

17. 参考資料・文献リスト

1. Joshita S, Ichikawa Y, Umemura T, et al. Serum autotaxin is a useful liver fibrosis marker in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 2018;48:275-285.
2. Joshita S, Umemura T, Usami Y, et al. Serum Autotaxin Is a Useful Disease Progression Marker in Patients with Primary Biliary Cholangitis. *Sci Rep* 2018;8:8159.
3. Ichikawa Y, Joshita S, Umemura T, et al. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein may predict liver fibrosis and progression to hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 2016.
4. Umemura T, Joshita S, Sekiguchi T, et al. Serum Wisteria floribunda Agglutinin-Positive Mac-2-Binding Protein Level Predicts Liver Fibrosis and Prognosis in Primary Biliary Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:857-64.
5. Yamazaki T, Joshita S, Umemura T, et al. Association of Serum Autotaxin Levels with Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C. *Sci Rep* 2017;7:46705.