

臨床研究のご説明

プロテイン S 比活性測定法の臨床応用への検証

この説明文書は、あなたにこの研究の内容を正しく理解していただき、あなたの自由な意思に基づいて、この研究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、担当医師（私）からの説明を聞かれた後、十分に考えてからこの研究に参加するかどうかを決めてください。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ください。

1. 臨床研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、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改善の試みを一般に「臨床研究」といいます。その一つとして、九州大学病院 消化器・総合外科では、現在、大動脈瘤に対してステントグラフト内挿術の患者さんを対象として、新しく編み出されたプロテイン S 比活性測定法に関する「臨床研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、令和 5 年 3 月 31 日までです。

2. 研究の目的や意義について

あなたの病名は（腹部・胸部）大動脈瘤です。加齢に伴う動脈硬化により動脈壁の脆弱化が原因と言われています。症状を自覚することはあまりありませんが、ひとたび瘤が破裂した場合は命に関わる重篤な状態を招きます。瘤の破裂の前段階として、突然の激しい腰背部痛があげられます。

大動脈瘤には内科的治療法(降圧薬や脂質低下薬や運動療法など)が確立されておらず、破裂の予防には外科手術が必要となります。外科手術には大動脈内にステントグラフト(網状の金属の筒の周囲に人工血管を巻いた器具)を挿入する方法(ステントグラフト内挿術)と、開腹して大動脈を人工血管につなぎかえる方法(大動脈瘤切除再建術)があります。両治療法の術後予後は等しく良好ですが、起こり得る合併症は治療法により異なります。

ステントグラフト内挿術により動脈瘤壁とステントグラフトの間の血流が遮断されるため、その間隙に溜まった血液が凝固し、血栓を形成します。血液は、常に血栓を作る作用と溶かす作用のバランスが保たれておりますが、種々の病態によりいずれかの作用が強まります。ステントグラフト内挿術直後は大動脈瘤に残された間隙に血栓が形成されるため、血栓を作る作用が活性化すると考えられます。

ここで、本研究の主旨である血栓症とプロテイン S について御説明致します。

血栓症とは、血管内に血栓が形成されて血流障害が生じ、様々な障害を起こす病態です。本邦では、腹部外科手術後では約 25%、人工関節手術後では約 50%で深部静脈血栓症(DVT: Deep Vein Thrombosis)を発症すると報告されています。臨床診断が確定した DVT 発症者の約 30%がプロテイン S という凝固因子の活性低下が原因と報告されています。日本人を含めたアジア人では、プロテイン S 徳島(K155E)というプロテイン S の遺伝的異常が近年注目されており、健常人での保有頻度は 1.6%ですが、DVT 患者さんでの保有頻度は 10.6%であり、アジア人における DVT 発症の危険因子として注目されています。以上より、術前にプロテイン S 活性の低下を正確に把握することで、手術後に血栓症発症予防の治療が推奨されるかどうかを判定出来る可能性があります。

プロテイン S とは、健常人の血中では遊離型(40%)と結合型(60%)として存在し、遊離型が血液の凝固系のバランスを取っています。従来プロテイン S 活性の測定法では、遊離型と結合型を区別して測定していましたが、測定の過程で結合型プロテイン S が解離して遊離型に変換されることで、遊離型プロテイン S 濃度が過剰評価されており、極端なプロテイン S 活性の低下がない限りは、プロテイン S 活性低下症を検出することが出来ませんでした。そこで、本研究では、プロテイン S 比活性測定法という新しい測定法を用います。総プロテイン S 活性と総プロテイン S 蛋白量を測定し、プロテイン S の活性を蛋白量で割ったプロテイン S 比活性(プロテイン S 蛋白質 1g 当たりの活性化したプロテイン S の蛋白量)を算出することで、プロテイン S の機能低下を鋭敏に判定出来ると言われていています。

以上から、ステントグラフト内挿術前後では凝固バランスの変化に伴いプロテイン S 活性が変化すると考えられ、従来法と新測定法でプロテイン S 活性をどれだけ鋭敏に検出できるかどうかを検証することを目的として、本研究を計画しました。プロテイン S 活性は血栓症発症予防の治療を施す有用な指標となり得るものであり、本研究がその一助となると考えられます。

3. 研究の対象者について

九州大学病院 消化器・総合外科に（腹部・胸部）大動脈瘤に対してステントグラフト内挿術施行目的で入院されている患者さんで、100名を対象とさせていただく予定です。

貧血等により、採血をすることで健康状態が悪化すると考えられる方は、この研究にご参加いただくことはできません。

4. 研究の方法について

この研究への参加に同意いただきましたら、カルテより以下の情報を取得します。また、手術前・術翌日・術3日後の採血約 15ml に追加して、研究用の血液を 3ml 余分に採血させていただきます。採取した血液を速やかに遠心分離することで得た血漿 1ml を-80℃で凍結保存します。検体の匿名化(匿名化の方法については、9.個人情報の取り扱い 参照)を行っ

た後に、凍結血漿を株式会社シノテスト R&D センターに郵送し、新測定法(プロテイン S 比活性測定法)でプロテイン S 活性を測定します。測定結果は、株式会社シノテスト R&D センターの所定の形式の検査結果報告書として、当科へ郵送します。

九州大学にて測定結果と取得した情報の関係性を分析し、EVAR 術前後でプロテイン S 活性の変化を鋭敏に捉えられるかどうかを明らかにします。

検査費用全額を株式会社シノテスト R&D センターが負担します。

※プロテイン S の新測定法は株式会社シノテスト R&D センターのみが受託している検査項目です。この検査項目の有用性が証明されれば、将来的な検査依頼数の増加による株式会社シノテスト R&D センターの増収につながる可能性があるため、検査費用の負担は、株式会社シノテスト R&D センターの不利益とはなりません。

[取得する情報]

年齢、性別、身長、体重、喫煙歴、既往歴(DVT, 高血圧、脂質異常症、心房細動、虚血性心疾患、脳血管疾患)、術後合併症

血液検査結果 (白血球, ヘモグロビン, 血小板数, CRP, 総ビリルビン, AST, ALT, 尿素窒素, 血清クレアチニン, プロトロンビン時間(PT), 活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT), D-ダイマー, フィブリノーゲン, プロテイン S 活性, プロテイン S 比活性, プロテイン C 活性)

5. 研究に関する利益と予測される負担や不利益について

あなたがこの研究に参加することにより直接受ける利益はありません。また、あなたがプロテイン S 比活性の測定に関する費用を負担することはなく、予測される負担や不利益は、手術前・術翌日・術 3 日後の採血時に 3ml ずつ多く追加の採血があることです。

6. 健康被害が発生した場合の対応について

採血の際に研究のために採らせていただく血液の量も、健康上問題のない量と考えておりますが、もし、採血の際にめまいがしたり、気分が悪くなったりした場合は、すぐに採血を中止し、担当医師が適切に対応いたします。

7. 経済的な負担や謝礼について

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。

8. 研究への参加とその撤回について

この研究への参加はあなたの自由な意思で決めてください。同意されなくても、あなた

の診断や治療に不利益になることは全くありません。

また、いったん同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができます。その場合は、研究用に採取した血液やその血液を調べた結果などは廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時にすでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないことがあります。

9. 個人情報の取扱いについて

あなたの血液や病理組織、測定結果、カルテの情報をこの研究に使用する際には、あなたのお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。あなたと研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学大学院 医学研究院 消化器・総合外科学分野内のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。

また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、あなたが特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した情報は、九州大学大学院 医学研究院 消化器・総合外科学分野 教授(森 正樹)の責任の下、厳重な管理を行います。

10. 試料や情報の保管等について

[試料について]

この研究において得られたあなたの血液は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院 医学研究院 消化器・総合外科学分野内において同分野 教授(森 正樹)の責任の下、5年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

[情報について]

この研究において得られたあなたのカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院 医学研究院 消化器・総合外科学分野において同分野 教授(森 正樹)の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

また、この研究で得られたあなたの試料や情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、あなたの同意がいただけるならば、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えております。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

11. この研究の費用について

この研究に関する必要な費用は、部局等運営費でまかなわれます。

1 2. 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倫理審査負担金のみですが、研究で実施する測定費用については、株式会社シノテスト R&D センターが負担するため、研究遂行にあたって利益相反状態が存在します。しかし、当臨床研究計画は、上記要項に基づき調査され、利益相反状態が存在することによって、研究対象者に不利益が及ぶ恐れはないと判断されました。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会

（窓口：九州大学 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082）

1 3. 研究に関する情報公開の方法について

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、どうぞお申し出ください。

また、この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。

1 4. 特許権等について

この研究の結果として、特許権等が生じる可能性があります。その権利は九州大学及び共同研究機関等に属し、あなたには属しません。また、その特許権等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権利はありません。

1 5. 研究を中止する場合について

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

1 6. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所 (分野名等)	・九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学分野 ・九州大学病院 消化器・総合外科
研究責任者	九州大学病院・血管外科・講師・古山 正
研究分担者	・九州大学病院・血管外科・助教・森崎 浩一 ・九州大学大学院 消化器・総合外科 院生 吉野 伸一郎 ・九州大学大学院 消化器・総合外科 院生 黒瀬 俊

1 7. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、下記担当者までご連絡ください。

事務局 (相談窓口)	担当者：九州大学大学院 消化器・総合外科 院生 吉野 伸一郎 九州大学病院・血管外科・講師・古山 正
	連絡先：〔TEL〕 092-642-5466（内線：①5466） 〔FAX〕 092-642-5482
	メールアドレス：syoshino@surg2.med.kyushu-u.ac.jp tfuru@surg2.med.kyushu-u.ac.jp