

臨床研究実施計画書

失神および院外心停止患者における 血清 FABP4 濃度の検討

臨床研究責任医師

群馬大学医学部附属病院循環器内科

倉林正彦

臨床研究代表者

群馬大学医学部附属病院循環器内科

小保方 優

作成年月日 2015年5月8日

目次		ページ
1. 研究の背景及び研究実施の意義・必要性		3
2. 研究の目的		4
3. 研究デザイン		4
3.1 研究の種類		4
3.2 研究のアウトライン		4
3.3 患者選択基準		5
3.3.1 適格基準		5
3.3.2 除外基準		5
3.4 疾患の定義		5
4. 観察・検査項目と方法		5
4.1 観察・検査		5
4.2 観察・検査スケジュール		6
5. 評価項目		6
6. 統計学的考察		6
6.1 データの要約		7
6.2 背景因子の解析		7
6.3 解析の方法		7
7. 予定症例数		7
8. 研究実施期間		7
9. データ収集・管理方法		7
10. 重篤な有害事象への対応		7
11. 研究の中止基準		8
11.1 被験者ごとの中止基準		8
11.2 研究全体の中止基準		8
12. 臨床検査審査委員会への報告義務		8
13. 倫理的事項		8
13.1 インフォームド・コンセントの手順		8
13.2 同意説明文書の内容		8
13.3 被験者の個人情報及びプライバシーの保護		9
14. 健康被害に対する補償・賠償		9
15. 研究資金の拠出先		9
16. 利益相反		9
17. 研究組織及び連絡先		9
18. 研究成果の発表		9
19. 参考資料、文献リスト		9
20. その他		10

1. 研究の背景及び実施の意義・必要性

失神は、一過性の脳血流低下による意識障害と定義され、日常診療で遭遇することは稀ではない。失神の診療においては、予後の観点から、その原因が心臓性であるのか、非心臓性〔主に反射性（神経調節性）失神，起立性低血圧〕であるのかを鑑別することが重要である。通常、病歴聴取、身体所見、起立時の血圧測定、心電図などの基本的な検査の他、ホルター心電図、心エコー検査、心臓カテーテル検査，冠動脈造影検査、ティルト試験、頭部 CT/MRI、体外式イベントレコーダー，植込み型ループレコーダー、あるいは電気生理検査などを行うが、原因疾患を確定できないことも多い⁽¹⁾。

院外心停止患者はわが国では、年間 10～11 万人であり、その半数は心臓性心停止である⁽²⁾。病院外で倒れる人を見かけた場合、心停止（心肺停止）や窒息などの生命の危機的な状況に陥った患者を救命し、社会復帰可能にするためには「救命の連鎖」が迅速かつ有効に行われることが重要である。バイスタンダーによる心停止の早期認識と 119 番通報、AED の手配、適切な胸骨圧迫の実施、それに続いて一次救命処置（BSL）と二次救命処置（ALS）、そして心拍再開度のモニタリングと集中治療が迅速かつ適切に実行されることによって患者の社会復帰の可能性が高まる。

救急患者の臨床で重要な課題は心停止後症候群（PCAS; post cardiac arrest syndrome）の病態解明と治療戦略の構築である。この病態は国際コンセンサス（CoSTR）で 2008 年に提唱され、心停止から自己心拍が再開した後の患者の予後を決定する重大な病態であることが広く認められている。全身の臓器障害のうち、特に脳障害と心筋障害が患者の予後に大きく影響し、心拍が再開しても脳障害は遷延性意識障害を招き、心筋障害は循環不全や急性期死亡の主な原因となる。心停止後症候群は心停止直後から発生し、心拍再開後も進行する。この病態形成に中心的な役割を持つのが低酸素血症や代謝性アシドーシスによるミトコンドリア障害、全身性炎症反応症候群（SIRS）、あるいは神経細胞や心筋細胞のカルシウム過負荷などであるが多くは未解明である。自己心拍が一旦再開しても 24 時間以内に心筋機能不全が生じ、80%が院内で死亡し、低酸素脳症などの重度後遺症も含めると 90%が不幸な転機となる。したがって、心停止後症候群に対しては、呼吸と循環を維持するだけでなく、脳神経の後遺症を軽減させる低体温療法や心停止の原因が冠動脈疾患の場合には緊急再灌流療法などの介入を行うことで社会復帰の可能性を向上させることができるが未だに予後は不良である。

成人の院外心停止の原因として、急性冠症候群（ACS, acute coronary syndrome）、心室頻拍、心室細動、大動脈解離あるいは肺血栓塞栓症などによることが多い。心電図変化や心筋逸脱蛋白（心筋トロポニンや CPK-MB）の上昇の有無は心停止の原因を知るうえで重要である⁽³⁾。また、自己心拍再開後には 12 誘導心電図で ST 上昇または新たな左脚ブロックなどの所見を呈さないことも稀ではない。また、不安定狭心症の場合、心電図変化は非特異的な変化との鑑別が難しいことも多く、また、心筋トロポニンや CPK-MB の上昇は軽度であることから診断が確定できないことが少なくない。そのためより心停止後症候群の患者に対してより早期から心筋虚血を検出できるバイオマーカーが見出されればその臨床的意義は非常に大きい。

FABP（fatty acid binding protein；脂肪酸結合タンパク）は、細胞内での脂肪酸の運搬、貯蔵に関与しており、単離された組織や細胞にちなんで、肝型、腸型、心臓

型など9種類が存在する。多くの FABP が単離された場所以外にも幅広く発現していることが知られている。FABP4 は、脂肪細胞およびマクロファージの細胞質に豊富に存在し、adipocyte-FABP (A-FABP)、AP2 とも呼ばれる。近年、FABP4 が脂肪細胞の炎症反応と動脈硬化、2 型糖尿病、インスリン抵抗性との連関を調節することが報告され¹、注目されている。また、FABP4 は主に脂肪細胞から分泌されることにより、血中にも存在する。その血中濃度は肥満、糖尿病、動脈硬化などさまざまなメタボリックシンドロームの病態と関連することが示されている⁽⁴⁾。しかし、虚血性心疾患などの心血管病での血中 FABP4 濃度の変動や意義については全く報告がない。

2012 年 10 月より、申請者らは臨床研究課題名「急性心筋梗塞早期診断マーカーとしての血中 FABP 濃度の検討」(臨床研究代表者 大山善昭、臨床研究責任医師 倉林正彦)にて、急性心筋梗塞患者 60 名の CPK や心筋トロポニン T 濃度とともに、血中 FABP4 濃度を経時的に測定し、FABP4 の推移と従来の心筋逸脱蛋白の推移を比較した。その結果、FABP4 が急性心筋梗塞の早期診断マーカーとして有用であることを見出した(未発表データ)。また、その研究の中で、8 例の心室細動合併例があり、その患者では、心室細動非合併例に比較し、FABP4 が著明に高値であったことから、2014 年 2 月に「心臓性失神および心室細動患者における血清 FABP4 濃度の検討」(臨床研究代表者 小保方優、臨床研究責任医師 倉林正彦)の臨床研究を開始し、症例を集積している。しかし、非心臓性失神や非心臓性院外心停止を含むさまざまな原因による失神および院外心停止患者について血清 FABP4 濃度の検討はなされていない。

以上から、失神患者および院外心停止患者の急性期に血中 FABP4 濃度を測定し、この因子が失神および院外心停止の病態理解、重症度の層別化や治療効果の判定のためのバイオマーカーとして有用性であるか否かを検討する研究を計画する。

2. 研究の目的

本研究の目的は、失神患者および院外心停止患者の来院時あるいは搬送時に血中 FABP4 濃度を測定し、(1)心臓性失神または非心臓性失神の鑑別、(2)心停止後症候群の病因、重症度の判定および予後のバイオマーカーとしての有用性を評価することである。また、経時的に FABP4 の血中濃度を測定することによって、心停止後症候群の新たな病態解明にも寄与できると考えている。

3. 研究デザイン

3.1 研究の種類 後ろ向き観察研究

3.2 研究のアウトライン

失神あるいは院外心停止にて、医療機関に来院あるいは搬送された入院患者を対象とする。本試験開始前に臨床研究責任医師もしくは臨床研究分担医師は、別途定める説明文書にもとづき説明を行い、本試験の参加について当該者の自由意志による同意を文書で取得する。同意取得は、入院後7日以内に行うものとする。

本試験への参加に関する同意書が回収された後、入院時に採取された末梢静脈血の血清残余検体を FABP4, hsTnT 測定用として回収し、匿名化をおこなう。同様に、入院後 1 日目および 3 日目、5 日目に臨床上の必要性に応じて施行された採血の残余検

体も同様に回収し、群馬大学大学院医学系研究科臓器病態内科学分野の研究室で保存する。

3.3 患者選択基準

下記の適格基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

3.3.1 適格基準

1) 16歳以上

2) 失神あるいは院外心停止にて、医療機関に来院あるいは搬送された入院患者を対象とする。本試験開始前に臨床研究責任医師もしくは臨床研究分担医師は、別途定める説明文書にもとづき説明を行い、本試験の参加について当該者の自由意志による同意を文書で取得する。同意取得は、入院後7日以内に行うものとする。

3) 本研究の責任医師または分担医師から、本試験の内容について所定の同意説明文書を用いて十分に説明を受け、自由意思により本試験の参加の同意を文書で得られる患者。

3.3.2 除外基準

1) 重篤な肝障害を有する患者 (AST/ALT>100)

2) 重篤な腎障害を有する患者 (Cre 5mg/dl 以上及び透析患者)

3) 医師の判断により対象として不相当と判断された患者。

4) 統合失調症など重度な精神障害がある患者。

3.4 疾患の定義

1) 失神

「一過性の意識消失の結果、姿勢が保持できなくなり、かつ自然に、また完全に意識の回復が見られる症候」と定義。

2) 心停止

心電図にて、心室細動(VF)、無脈性心室頻拍(VT)、無脈性電氣的活動(PEA)、および心静止(asystole)を認める症候と定義。

4. 観察・検査項目と方法

4.1 観察・検査項目

(ア) 患者背景

性別、年齢、身長、体重、血圧、脈拍、既往歴 (心疾患、糖尿病、脂質異常症の有無)、喫煙歴の有無

(イ) 臨床検査値

① 血液生化学的検査

CK、CK-MB、Cre、BNP、LDL-C、TG、BS、HbA1c、hCRP FABP4、hsTnT

*臨床検査値については担当医が診療上の必要性に応じて行った検査結果を

参照するものとし、本研究のために別途採血はしない。

(ウ) 血中 FABP4 濃度

測定方法：ELISA 法 キット Biovendor RD191036200R

検体量：100 μ l

(エ) 血中 hsTnT 濃度

測定方法：Roche High-Sensitive Troponin T assay

測定は SRL に依頼する。

検体量：100 μ l

4.2 観察・検査スケジュール

以下の表に従い後方視的に観察を行う。

	入院時	入院後1日	3日	5日
患者背景	○			
臨床検査値				
CK	○	○	○	○
CK-MB	○	○	○	○
Cre	○	○	○	○
LDL-C	○			
TG	○			
BS	○			
HbA1c	○			
hCRP	○			
血中 FABP4 濃度	○	○	○	○
血中 hsTnT 濃度	○	○	○	○

入院後3日目の検査については2日目、5日目の検査については4日目の検査値で代用できることとする。

5. 評価項目

5.1 主要評価項目

- 1) 入院時における血中 FABP4 濃度と血中 hsTnT 濃度の相関

5.2 副次評価項目

- 1) 入院後1日目での血中 FABP4 濃度と血中 hsTnT 濃度の相関
- 2) 血中 FABP4 濃度と血中 hsTnT 濃度の経時的変化の記述的統計

6. 統計学的考察

6.1 データの要約

連続値として得られる検査項目（CK、CK-MB、Cre、BNP、LDL-C、TG、BS、HbA1c、hCRP、FABP4、hsTnT）について、検査時点ごとに基礎統計量を算出する。平均、中央値、および標準偏差などの記述的統計学的方法を用いる。

6.2 背景因子の解析

年齢、BMI、血圧、脈拍についてデータの分布を要約する。性別、喫煙歴の有無、既往歴（虚血性心疾患、糖尿病、脂質異常症の有無）についてカテゴリーの集計を行う。頻度や割合などの記述的統計学的方法を用いる。

6.3 解析の方法

従属変数を血中 FABP4 濃度とし、独立変数を血中 hsTnT 濃度、Cre、LDL-C、BS を独立変数とする重回帰分析を行い、それぞれの独立変数について回帰係数を算出する。有意水準は両側 5%とする。

7. 予定症例数

200 例

設定根拠：

帰無仮説を、突然に心停止を来した患者において血中 FABP4 濃度が心臓性心停止と関連しないとした場合、効果量を 0.1 に設定し、両側検定（有意水準 5%）で検出力 80%を保持して帰無仮説を否定するための必要な標本の大きさは 120 例となる。欠損値も考慮し 200 例と設定した。

8. 研究実施期間

2015 年 6 月 1 日から 2017 年 5 月 31 日

9. データ収集・管理方法

検査項目に示したデータを CRF に記入し収集する。登録時に被検者番号を割りつけ、連結可能匿名化により管理する。

得られたサンプルは全て登録時に割り付けた被検者番号によって管理し、群馬大学臓器病体内科学に設置されている -30°C の冷凍庫で保存する。研究終了後 5 年間保存した後、オートクレーブに処理を行い、速やかに破棄する。また、一旦同意し、資料を採取後に同意を取り消した場合には、試料やそれまでに得られた結果は破棄する。

10. 重篤な有害事象への対応

重篤な有害事象及び予測できない新たな事象が発現した場合、臨床研究責任医師又は

臨床研究分担医師は適切な処置を行うとともに病院長・臨床試験審査委員会に速やかに報告する。

11. 研究の中止基準

11.1 被験者ごとの中止基準

被験者より同意の撤回があった場合

11.2 研究全体の中止基準

下記に該当した場合は研究全体を中止する。臨床研究責任医師は、研究が中止する場合には被験者に速やかにその旨を通知し、適切な医療の提供やその他の必要な措置を講ずる。

- 1) 臨床研究実施医療機関の臨床試験審査委員会が試験を継続すべきでないと判断した場合
- 2) 研究の安全性に疑義が生じた場合

12. 臨床試験審査委員会への報告義務

- ① 重篤な有害事象が発生した場合
- ② プロトコールの変更を行う場合
- ③ 終了若しくは中止する場合
- ④ 臨床研究責任医師、臨床研究分担医師の変更を行う場合

13. 倫理的事項

13.1 インフォームド・コンセントの手順

- ・ 臨床研究責任医師、臨床研究分担医師は被験者に対して別に定める説明・同意文書に基づき、本試験に参加する前に試験の内容について十分に説明する。
- ・ 当該者に試験に参加するかどうかについて十分考える時間を与えた後、臨床研究責任、臨床研究分担医師は当該者本人の自由意思による試験参加の同意を文書（別途定める同意文書）で得る。

13.2 同意説明文書の内容

- ① 臨床研究は診療以外に研究を伴うこと
- ② 臨床研究の目的
- ③ 臨床研究の方法
- ④ 被験者の臨床研究への参加予定期間および参加予定症例数
- ⑤ 予期される臨床上の利益及び不利益について
- ⑥ 研究に関連した健康被害が発生した場合の治療および補償について
- ⑦ 臨床研究への参加は被験者の自由意思によるものであること

- ⑧臨床研究への参加を随時拒否・撤回できること。また、これによって被験者が不利な扱いを受けないこと
- ⑨被験者のプライバシー保護について。被験者の秘密が保全されることを条件に当院臨床試験審査委員会が原医療記録を閲覧できること
- ⑩研究にかかる費用の拠出元
- ⑪研究に関わる利益相反について
- ⑫研究終了後の試料の取扱いについて
- ⑬臨床研究責任医師、臨床研究分担医師の氏名・所属・連絡先
- ⑭研究計画書の閲覧が可能であること
- ⑮当該臨床研究に関する照会連絡先

13.3 被験者の個人情報及びプライバシーの保護

群馬大学医学部附属病院の診療関連個人情報管理規定を遵守して、個人情報保護のために組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を講じる。

14. 健康被害に対する補償・賠償

本研究に参加したことが原因となって、重篤な副作用などの健康被害を受けた場合には、通常の診療と同様に適切に治療を行う。その際の医療費は通常の保険診療にて賄い、金銭での補償金の支払いはない。

15. 研究資金の拠出元

研究責任医師の委任経理金にて行う。

16. 利益相反

本研究の利害関係については、群馬大学利益相反マネジメント委員会の承認を得て行なう。また、当該研究経過を定期的に群馬大学利益相反マネジメント委員会へ報告等を行うことにより、本研究の利害関係についての公正性を保つ。

17. 研究組織及び連絡先

所属：群馬大学医学部附属病院循環器内科

氏名：倉林正彦

連絡先：〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15 TEL:027-220-8140

18. 研究成果の発表

学会および論文で発表する

19. 参考資料、文献リスト

1. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2011 年度合同研究班報告）

失神の診断・治療ガイドライン（2012年改訂版）

2. Kitamura T, Iwami T, Kawamura T, et al. Implementation Working Group for the All-Japan Utstein Registry of the Fire and Disaster Management Agency. Nationwide public-access defibrillation in Japan. N Engl J Med. 2010;362:994-1004
3. Morrow DA. Clinical application of sensitive troponin assays. N Engl J Med 2009;361:913-915.
4. Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. Nat Rev Drug Discov 2008;7:489-503.

20. その他

用語集

FABP	fatty acid binding protein	脂肪酸結合タンパク
hsTnT	high sensitive troponin T	高感度トロポニンT
AST	asparatate aminotransferase	アスパラギン産アミノ基転移酵素
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノ基転移酵素
Cre	creatinine	クレアチニン
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CK-MB	creatine kinase - MB	MB型クレアチンキナーゼ
LDL-C	low density lipoprotein cholesterol	低比重リポタンパクコレステロール
TG	triglyceride	中性脂肪
BS	blood sugar	血糖
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビンA1c
hCRP	high sensitive C-reactive protein	高感度C反応性タンパク
VF	ventricular fibrillation	心室細動
VT	ventricular tachycardia	心室頻拍
PEA	pulseless electrical activity	無脈性電氣的活動