

臨床研究 「臨床検査 ALP 値の年齢層別分布の検討」

実施計画書 第 1.1 版

研究責任者：岡山済生会総合病院

内科 糸島 達也

作成日：第 1.1 版 2020 年 7 月 17 日

(1) 研究の目的及び意義

臨床検査 ALP (Alkaline Phosphatase) は主には肝胆道系疾患の診断¹⁾に使ってきたが、最近高齢者で骨折の患者を診察する機会が増えたためか、骨折者で高値²⁻⁴⁾を示すのではないかと思えた。そこで当院での過去の中央検査科のデータを利用して、年齢層別分布を見てみたい⁵⁾。2020 年 4 月から ALP の測定法が JSCC 法から IFCC 法に変更になった⁶⁾ので、この両者の年齢層別分布を比較したい。この両者の検査方法で分布の特徴に差があるか検討したい。これに肝胆道疾患や骨折者の情報が加わると両者の差異や特徴が明らかになるのではないかと期待している。

(2) 研究の科学的合理性の根拠

この研究により、ALP 検査値の年齢層別の分布が明らかになる。また異常分布値が明らかになり、それが骨折との関係がより明らかになれば、特に高齢者での骨粗鬆症や脊椎の圧迫骨折、あるいは骨転移の簡単なマーカー^{3、4)}になるのではないかと期待している。ALP には 4 種類のアイソザイム (小腸型、胎盤型、胚細胞型と臓器非特異型 (TNALP; 骨型、肝臓型、腎臓型)) が知られている⁷⁾。我々の病院が使っている ALP 測定法を変更したので測定法の特徴が明らかになることを期待している。

(3) 方法

3-1) 研究デザイン

本研究は本院中央検査科を利用している本院、外来センター病院の患者、岡山済生会ライフケアセンターみなみがた荘の入所者の検査データを用いた後ろ向き研究である。

3-2) 研究対象及び選定方針

2019 年 4 月 1 日から同 6 月 30 日までと 2020 年 4 月 1 日から同 6 月 30 日までの岡山済生会総合病院、岡山済生会外来センター病院の受診患者と岡山済生会ライフケアセンターみなみがた荘の入所者で ALP を検査した症例約 6 万例

3-3) 研究方法

上記の条件にあてはまる患者の臨床検査データを中央検査科のデータベースから収集する。その他に臨床所見は診療録より取得する。これらは全て日常診療で実施される項目であり、追加の検査等を必要としない。

- ① 臨床所見（年齢、性別、病歴、診断名）
- ② 血液所見（ALP、 γ GTP、AST、ALT、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、CHE、eGFR）
- ③ 骨折の有無と履歴
- ④ 骨転移の有無
- ⑤ 慢性腎疾患の有無
- ⑥ 胆嚢超音波検査所見、CT、MRI 検査所見で胆石の有無

3-4) 中止基準及び中止時の対応

該当しない

3-5) 評価

主要評価項目：年齢層別の ALP 値の分布。

副次的評価項目：

1. 測定法を途中で変更しているため、変更前後の変化と検査法の特徴
2. 骨折あるいは骨転移による ALP の影響
3. γ GTP、AST、ALT、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、CHE、eGFR の年齢層別分布
4. 慢性腎疾患による骨代謝異常の指標の可能性
5. 肝胆道系の指標として γ GTP、AST、ALT、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、CHE との関係、また胆石の診断と ALP との関係

(4) 研究対象となる治療等

該当しない

(5) 予定症例数及び根拠

各年齢層男女別に 1000 例とすると、10 年齢層別とすると、2 男女*1000*10 年齢階層*2 方法=4 万例であるが、約 6 万例を目標とする。

(6) 研究期間

岡山済生会総合病院 倫理審査委員会承認日 ～ 2022 年 3 月 31 日

(7) インフォームド・コンセントを受ける手続き

オプトアウト：

本研究は、後ろ向きに過去の症例を調査するため全ての対象者に直接同意を得ることが困難である。よって、委員会にて承認の得られた実施計画書を当院ホームページ上 (http://www.okayamasaiseikai.or.jp/examination/clinical_research/) に掲載し情報公開を行い、広く研究についての情報を周知する。倫理審査委員会承認日から 2021 年 3 月 31 日の間に研究対象者本人あるいはその代理人（配偶者、父母、兄弟姉妹、子、孫、祖父母、親族等）から本研究の対象となることを希望しない旨の申し出があった場合は、直ちに当該研究対象者の診療情報を解析対象から除外し、本研究に使用しないこととする。

(8)代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

該当しない。

(9)インフォームド・アセントを得る手続き

該当しない。

(10)データの集計方法、解析方法

解析ソフトエクセルを用いて、度数分布、平均、中央値、標準偏差を求める。評価項目との相関を図示し検討する。2 群間の比較はカイ 2 乗検定、t 検定もしくは Fisher の直接確率法を用いて行う。必要が起これば解析ソフト R の多変量解析ソフトを利用する。p<0.05 を統計学的有意差ありと判断する。

(11)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負担とリスクを最小化する対策

11-1)負担及びリスク

研究対象者の既存の診療情報を用いる研究であり、新たな試料及び情報の取得に伴う身体的不利益は生じない。そのため、本研究に起因する健康被害の発生はない。また、経済的・時間的負担も発生しない。

11-2)利益

研究対象者に直接の利益は生じないが、研究成果により当院の医療の質が向上し、患者全体への利益につながりうる。なお、研究対象者への謝金の提供は行わない。

(12)有害事象への対応、補償の有無

本研究は日常診療を行った研究対象者からの情報を利用するものである。また、情報の採取に侵襲性を有していない。従って本研究に伴う研究対象者への有害事象は発生しないと考えられるため、対応策及び補償は準備しない。

(13) 研究対象者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応

該当しない

(14) 個人情報の取り扱い

研究者は「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。また、研究対象者のプライバシーおよび個人情報の保護に十分配慮する。研究で得られたデータは本研究の目的以外には使用しない。

診療情報の取得、解析の際には、カルテ番号は消去し、代替する症例番号を割り当て連結可能匿名化してどの研究対象者か直ちに判別できないよう加工した状態で行う。症例番号とカルテ ID を連結する対応表ファイルにはパスワードを設定し漏洩しないように研究責任者の責任の下、厳重に管理する。

(15) 記録の保管

本研究により得られた情報は、研究の中止あるいは終了後 5 年を経過した日、または研究結果が最終公表された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日まで保管する。保管については、研究責任者の責任の下、施錠できる部屋、パスワードをかけたパソコン及びファイル等にて適切に行う。保管期間終了後は復元できない形でデータの削除を行う。電子情報は完全に削除し、紙資料はシュレッダー等にて裁断し廃棄する。

また、本研究の実施に関わる文書（申請書控え、結果通知書、同意書、研究ノート等）についても上記と同様に保管し、保管期間終了後は復元できない形で破棄する。

(16) 研究の資金源、利益相反

本研究にて発生する経費はない。また、報告すべき企業等との利益相反の問題はない。また、別途提出する研究責任者の利益相反状況申告書により院長及び倫理審査委員会の承認を受けることで研究実施についての公平性を保つ。

(17) 研究情報、結果の公開

研究対象者より希望があった場合には他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲で、この研究の計画及び方法に関する資料を提供する。研究終了後には学会、論文投稿にて結果の公表を行う予定である。なお、その際にも研究対象者を特定できる情報は公開しない。この研究における個人情報の開示は、研究対象者が希望した場合にのみ行う。

(18) 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

該当しない。

(19) 委託業務内容及び委託先

該当しない。

(20) 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

本研究で得られた情報を別研究にて利用することが有益であると研究責任者が判断した場合は、研究情報を二次利用する可能性がある。その際には改めて研究計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を受ける。

(21) モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

本研究ではモニタリング、監査は実施しない。

(22) 研究の変更、実施状況報告、中止、終了

変更時：本研究の計画書や説明文書の変更を行う際は、あらかじめ院長及び倫理審査委員会に申請を行い、承認を得る。

終了時：研究の終了時には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

中止時：予定症例数の確保が困難と判断した際、院長又は倫理審査委員会より中止の指示があった際には、研究責任者は研究の中止、中断を検討する。中止、中断を決定した際には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

実施状況報告：1年ごとに実施状況報告を院長及び倫理審査委員会に提出し、継続審査をうける。

(23) 他機関への試料・情報の提供、又は授受

該当しない。

(24) 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ない。

(25) 研究実施体制

実施場所：岡山済生会総合病院及び岡山済生会外来センター病院、内科

責任者：岡山済生会総合病院 内科 糸島達也

分担者：岡山済生会総合病院 内科 下村泰之・張田信吾

岡山済生会総合病院 整形外科 檜村いづみ

岡山済生会総合病院 中央検査科 木村泰治・松本美智代・鋼 雅美・浮田 實

岡山済生会ライフケアセンターみなみがた荘 和田龍頭

(26)相談等への対応

以下にて、研究対象者及びその関係者からの相談を受け付ける。

岡山済生会総合病院

〒700-8511 岡山市北区国体町2番25号

内科 糸島達也 tel : (大代表) (086)-252-2211

(27)参考資料

- 1) Poupon R: Liver alkaline phosphatase: a missing link between cholestasis and biliary inflammation. *Hepatology* 2015;61:2080-2090.
- 2) 中川浩之、上村幹男、高原健治ほか：大腿骨頸部骨折における血清アルカリフォスファターゼ（ALP）の経時的変化の臨床的意義。中部整災誌 2004；47：101-102.
- 3) 五関玉江ら：骨代謝マーカーとしての骨型 ALP。 *Jpn J Electroph* 1994;38:149-153.
- 4) Vimalraj S: Alkaline phosphatase: Structure, expression and its function in bone mineralization. *Gene*. 2020 Jun 6;754:144855. doi:10.1016/j.gene.2020.144855. Epub ahead of print. PMID: 32522695.
- 5) 富田 明夫、本沢 仙次、新井 哲輝：総説：高齢者の正常値・基準値の考え方，生化学検査 27 項目における検討。日老医誌 1999; 36: 449-456。
- 6) 日本臨床化学会 酵素・試薬専門委員会 ALP プロジェクト・LD プロジェクト: ALP・LD 測定法変更について—医療従事者向け— ver.1.0 (2019.11.21), <http://jscc-jp.gr.jp/file/2019/alpld2.pdf>ダウンロード 2020.7.5。
- 7) Haarhaus M, Brandenburg V, Kalantar-Zadeh K, et al: Alkaline phosphatase: a novel treatment target for cardiovascular disease in CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(7):429-442. doi: 10.1038/nrneph.2017.60. Epub 2017 May 15. PMID: 28502983.