

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18297

研究課題名（和文）高度侵襲手術における血漿タンパクHRGの変動

研究課題名（英文）Perioperative changes in histidine-rich glycoprotein

研究代表者

黒田 浩佐（Kuroda, Kosuke）

岡山大学・医歯薬学域・助教

研究者番号：50624409

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、さまざまな手術を受ける患者を対象とし、高ヒスチジン糖タンパク（Histidine-rich glycoprotein: HRG）の周術期における変動を調べ、術後合併症発生の有無によって術後のHRG値に差があるかどうかを調査した。

術後に集中治療室に入室した成人150症例を対象として、術後1日目のHRG値を測定した。HRG値は、術後合併症発生群では非発生群に比べ有意に低値であった。更に、HRG値と術後合併症発生とに有意な関連を認め、HRG値は独立した術後合併症予測因子であるとの結果を得た。HRGは術後合併症予測マーカーとして活用できる可能性があることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回術後患者における高ヒスチジン糖タンパク（Histidine-rich glycoprotein: HRG）を評価した。手術後に合併症が発生した患者群でHRGはより低値であるとの結果を得た。また、HRG値と術後合併症発生とに有意な関連を認め、HRGは術後合併症予測マーカーとして活用できる可能性があると考えられた。これら周術期のHRGに関する知見は、今までに報告がないものであり、国際学会での発表と、論文発表を行った。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to evaluate the perioperative changes of histidine-rich glycoprotein (HRG) level and the usefulness of HRG as a biomarker for predicting postoperative complications.

A prospective observational study included 150 adult patients who were admitted to the intensive care unit after surgery. The HRG levels on postoperative day 1 were significantly lower in patients who developed postoperative complications than in those who did not develop postoperative complications. HRG was independent predictor of postoperative complications after adjustment.

The HRG levels on postoperative day 1 could predict postoperative complications. Hence, HRG may be a useful biomarker for predicting postoperative complications.

研究分野：麻酔

キーワード：高ヒスチジン糖タンパク HRG 術後合併症 バイオマーカー 周術期管理

## 1. 研究開始当初の背景

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 (100~150 µg/mL) 存在する糖タンパク質である。過去の報告では、HRG を子癩や敗血症、人工呼吸器関連肺炎のバイオマーカーとして用いることができる可能性が示唆されている。我々の先行研究においても、集中治療室 (ICU) に入室した患者を対象に 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 値は低下していることが明らかになり、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を得ている。この SIRS 患者群には術後患者も含まれるが、手術の侵襲度の違いによって HRG 値の下がり方に違いがあるのかどうかは不明であり、どの程度の時間経過で低下するのかも不明である。また、一度低下した HRG が再び正常範囲まで戻る過程も不明である。

## 2. 研究の目的

本研究では、大きな侵襲があった際の HRG 値の変動に関して追及した。すなわち、さまざまな手術を受ける患者を対象とし、手術後に HRG 値を測定することで、HRG 値の周術期における変動を調べた。術後患者においては、起点がはっきりした変化を捉えることができ、侵襲の大きさに対する変化の違いも捉えることができると考えられた。また、その変動と、全身状態や術後合併症の発生、在院日数などを比較検討し、HRG の周術期バイオマーカーとしての有用性を評価した。

## 3. 研究の方法

本研究は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認 (研 2007-006) を得たのちに開始した。対象患者は、手術後に集中治療室へ入室する予定である妊婦と未成年を除く全症例とした。対象者数は 150 例とした。同意が得られた患者において、手術翌日朝に日常的に行う血液検査の残余検体を収集し、冷凍保管した。保存した検体を用いて HRG 値を測定したが、HRG 値の測定には ELISA 法 (自家法) を用いた。また、既存の炎症バイオマーカーについても測定し、臨床的状态は毎日評価してフォローを行った。

主評価項目は術翌日の HRG 値の変動の有無であり、副次評価項目として、HRG 値と術後合併症との関連を調べ、早期術後合併症予測因子としての HRG の有効性を検討した。術後合併症は術後 7 日以内に生じたものとし、Clavien-Dindo 分類でグレード II 以上のものとした。その他、HRG 値と手術内容や在院日数、術後 28 日死亡、既存の炎症バイオマーカーとの比較検討を行い、周術期バイオマーカーとしての HRG を評価した。

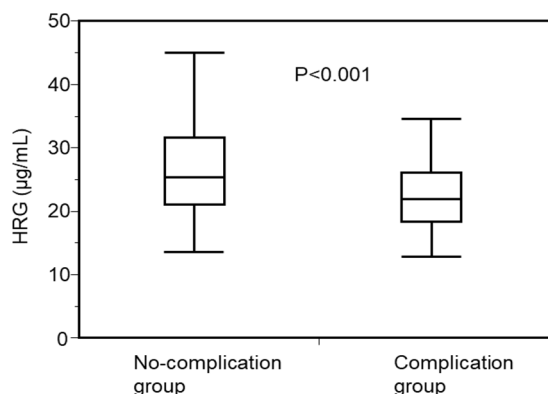
## 4. 研究成果

令和 2 年 9 月より岡山大学病院での臨床研究を開始し、9 月 17 日から 11 月 11 日の期間に患者 163 名から同意が得られ、最終的に 150 例分の血液検体を採取保存した。150 例の内訳は、呼吸器外科術後 31 例、脳神経外科術後 30 例、肝胆膵外科術後 25 例、消化器外科術後 19 例、心臓血管外科術後 12 例、泌尿器科術後 9 例、口腔外科術後 8 例、耳鼻咽喉科術後 7 例、整形外科術後 5 例、乳腺甲状腺外科術後 4 例であった。150 例のうち 60 例 (40%) において、Clavien-Dindo 分類における Grade II 以上の術後合併症を生じており (Grade II 33 例、Grade III 9 例、Grade IV 18 例)、発生日は中央値で術後 3 日目 (四分位範囲 1-5 日) であった。150 例中、術後 28 日以内の死亡例はなかった。

術翌日の HRG 値は、術後合併症発生群では非発生群に比べて有意に低値であった [中央値 21.5 (四分位範囲 18.12 - 25.74) vs 25.46 (21.05 - 31.63) µg/mL,  $p < 0.001$ ] (図 1)。既存のバイオマーカーである CRP やプロカルシトニン (PCT)、プレセプシン (P-SEP) においても両群に有意差を認めた (表 1)。

術後合併症予測能に関して、Cox 比例ハザードモデルの単変量解析では、HRG、CRP、PCT、P-SEP が術後合併症と有意な関連を認めた (表 2)。HRG については、ハザード比 0.92

図 1 術翌日の HRG 値



(95%CI 0.88 - 0.96)であった。術後合併症予測能は、Harrell の C-index で HRG が 0.65、WBC が 0.5、CRP が 0.59、PCT が 0.73、P-SEP が 0.73 という結果であった。更に、年齢、術前の心血管系併存症、ASA-PS、手術時間、術中出血量を調整因子として多変量解析を行ったところ、HRG と P-SEP のみに術後合併症との有意な関連を認めた。

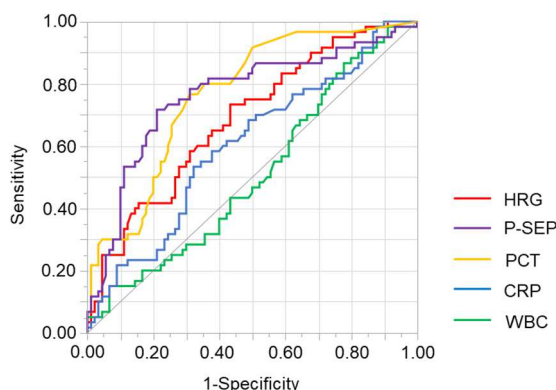
	No-complication group (n=90)	Complication group (n=60)	P-value
WBC (/ $\mu$ L)	9265.0 (7275.0–11927.5)	9585.0 (7557.5–11267.5)	0.877
CRP (mg/dL)	3.32 (1.66–5.78)	4.68 (2.75–6.49)	0.036
PCT (ng/mL)	0.06 (0.03–0.18)	0.25 (0.12–0.75)	<0.001
P-SEP (pg/mL)	447.5 (355.3–597.5)	778.5 (578.8–1047.5)	<0.001

Variables	Univariate analysis		Harrell C-index	Multivariate analysis	
	Unadjusted HR (95% CI)	P-value		Adjusted HR (95% CI)	P-value
HRG	0.92 (0.88–0.96)	<0.001	0.65	0.94 (0.90–0.99)	0.014
WBC/1000	0.98 (0.90–1.06)	0.554	0.50	0.97 (0.89–1.06)	0.484
CRP	1.08 (1.003–1.16)	0.042	0.59	1.03 (0.96–1.11)	0.453
PCT	1.06 (1.01–1.11)	0.019	0.73	1.03 (0.98–1.09)	0.284
P-SEP/100	1.18 (1.12–1.24)	<0.001	0.73	1.13 (1.06–1.20)	<0.001

術後合併症予測能を ROC 曲線 (図 2) でも検討したところ、Area under curve は HRG が 0.69、P-SEP が 0.76、PCT が 0.77、CRP が 0.6、WBC が 0.51 という結果であった。HRG に関して、カットオフ値 24.21 $\mu$ g/mL では、術後合併症を予測する感度は 0.73、特異度は 0.57 であった。この 24.21 $\mu$ g/mL をカットオフ値として対象を 2 群に群分けすると、HRG 高値群と比較して低値群では有意に術後合併症発症率が高いという結果であった (図 3)。

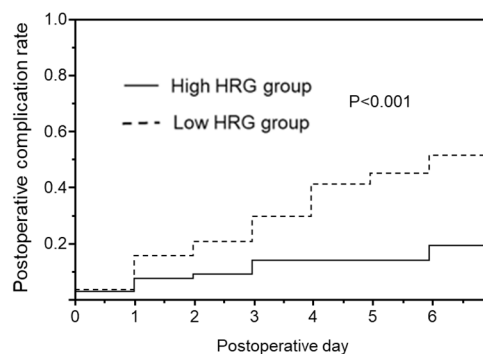
以上より、本研究では次のような結果が得られた。①術後 1 日目の HRG 値は、術後合併症を発症しなかった患者と比較して、術後合併症を発症した患者で有意に低値であった。②HRG の術後合併症予測能は WBC や CRP より勝っており、PCT や P-SEP と同等であった。これらより、HRG は術後合併症を予測するバイオマーカーになりえる可能性が示唆され、術後の HRG 値が低下している場合には、術後合併症を発症するリスクが高く、医療者はより注意深く観察する必要があると考えられる。

図 2 術後合併症発生予測に関する ROC 曲線



【Area under curve】  
 HRG: 0.69 P-SEP: 0.76 PCT: 0.77  
 CRP: 0.60 WBC: 0.51

図 3 カプランマイヤー曲線



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Oiwa Masahiko, Kuroda Kosuke, Kawanoue Naoya, Morimatsu Hiroshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Histidine-rich glycoprotein as a novel predictive biomarker of postoperative complications in intensive care unit patients: a prospective observational study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Anesthesiology	6. 最初と最後の頁 232
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12871-022-01774-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Oiwa M, Kuroda K, Kawanoue N, Morimatsu H
2. 発表標題 Histidine-Rich Glycoprotein as a Novel Biomarker to Predict Postoperative Complications.
3. 学会等名 34th Annual Congress of European Society of Intensive Care Medicine（国際学会）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------