

多機関共同研究用

研究課題名：大学病院で開発された感染性心内膜炎診断予測モデルの一般化可能性の評価：**多施設外部検証研究**

Generalizability assessment of a university hospital–developed infective endocarditis prediction model: A multicenter external validation study

1. 研究の対象

2021年1月1日から2025年12月31日の間に、佐賀大学医学部附属病院を含む全国13の大学病院と市中病院の全診療科の入院期間中に、感染性心内膜炎及び不明熱の病名コードを付与された18歳以上の方が対象になります。

ただし、入院前に37°C以上の発熱が無い方、入院48時間以降に発熱を認めた方、前医で十分な期間内科的治療を行われた後に心臓手術目的に紹介された方、入院前に感染性心内膜炎以外の発熱の原因が特定できた方、入院前に血液検査・尿検査・胸部レントゲン検査が行われていない方、本研究への参加に同意されない方は対象から除外します。また、本研究は、これまでの研究で既に開発されたモデルを検証することが目的ですので、モデルを構成する因子が調査されていない方も対象から除外します。

2. 研究目的・方法・期間

・研究目的、方法

感染性心内膜炎（IE）は診断が困難で、死亡率が11～30%に及ぶ重篤な疾患です。確定診断には、医師がIEを疑い、2023年に改訂された診断基準（Duke-ISCVID）に基づく超音波検査や画像検査等の高度医療機器による評価が必要となります。しかし、IEは発熱、呼吸困難、意識障害など多様で非特異的な症状を呈するため、疑うこと自体が難しいです。さらに、IE患者さんは、その多彩な症状によりさまざまな診療科を受診する可能性があり、その中にはIEを日常的に診療しない診療科も含まれます。そのような診療科の医師がIEを適時に疑うことは、より一層困難になりえます。IEが疑われない場合、血液培養が採取されずに抗菌薬が投与され、高次医療機関への紹介が遅延し、診断がさらに困難になり、予後が悪化します。我々の先行研究でもIE症例の43.2%で血液培養が採取されずに抗菌薬が投与されていることが明らかになっています。このような背景から、全ての医師が患者の受診早期にIEの可能性を評価できる診断予測モデルの整備が求められています。既存のIE診断予測モデルには、血液培養による菌の検出後に適用できるモデルと、血液培養結果に依存しないモデルがありますが、前者は血液培養の結果判明までに約7日間を要することから早期予測ができません。後者のうち、静脈麻薬使用者を対象としたIE-IDU modelと救急外来患者を対象としたCREED scoreは、対象が限定的で、全診療科の入院患者に一般化する

ことができませんし、CREED scoreは「医師がIEの可能性が高いと判断する」という主観的因子を含みますので、疑うことが難しいIE診療の本質的課題を克服することができません。

我々はこれまでに、全診療科の入院発熱症例を対象にした単施設後ろ向き研究により、血液培養の結果に依存せず、入院早期に容易に取得可能な5因子（救急車で来院、心雑音、胸水貯留、好中球割合、血小板数）で構成されるモデルを開発しました。このモデルは高い性能を示しましたが、モデルの因子の一つである「救急車で来院」が地域性や患者特性の影響を受けることから、4大学病院での検証では性能が低下しました。このため、「救急車で来院」を除外し、機械学習で再構築したところ客観的な5因子（q-SOFA \geq 2点、心雑音、胸水貯留、好中球分画、血小板数）で構成された改訂版モデルが完成し、当初のモデルよりも外部検証コホートで高い性能を示しました。また、全国16の医療機関（7大学病院、9市中病院）の総合診療科の入院症例を対象に行った検証でも、高い性能を示しています。しかし、前述のように、IE患者さんは、さまざまな診療科を受診しうることから、市中病院を含む多様な医療機関のすべての診療科での入院時に本モデルが適応可能かを検証する必要があります。本研究では、全診療科に入院した原因不明の発熱患者さんを対象に、改訂版予測モデルの外的妥当性を、多施設後ろ向き（IEが受診する可能性のある市中病院と大学病院を含む）に検証することを目的とします。多数の医療機関のデータでも適合可能であることを示せば、IEの早期診断と患者さんの生命予後の改善に寄与できる可能性があり、非常に意義が高いと考えています。

- ・ **研究期間** 研究実施許可日 ~ 2030年3月31日
- ・ **情報等の利用又は提供を開始する予定日** 研究実施許可日

3. 研究に用いる試料・情報の種類

前医からの紹介状及び電子カルテ内の診療情報より以下の情報を収集します。

- ① 患者さんの背景：年齢、性別、入院病院名、入院日・退院日・在院日数、ICD-10コードと付与日、既往歴（IE、慢性皮膚疾患、弁形成術、人工弁置換術、血管内・心臓内植え込みデバイス、肥大型心筋症）、抜歯歴、来院前の抗菌薬投与の有無
- ② 予測モデルの因子：入院時の心雑音の有無、胸水貯留の有無、q-SOFAスコア \geq 2点の有無、血中好中球割合、血小板数
- ③ 入院時所見：バイタルサイン（意識レベル、血圧、脈拍数、呼吸数、SpO₂、体温）、皮膚感染症の有無、肺水腫の有無、血液検査結果（白血球数、アルブミン値、総ビリルビン値、乳酸デヒドロゲナーゼ値、尿素窒素値、クレアチニン値、C-reactive protein 値）
- ④ 入院時および退院時の感染性心内膜炎の診断基準の結果（確定、可能性あり、否定的）
- ⑤ 手術関連：入院期間中の心臓弁膜症手術の有無、術中所見におけるIE肉眼所見の有無、

IEの病理所見の有無

- ⑥ 各種検査：血液培養、心エコー（経胸壁および経食道心エコー）、CT検査、PET-CT検査、MRI検査の実施率とその結果
- ⑦ 熱源の最終診断名
- ⑧ 転帰：退院時生存状況、入院30日後生存状況
- ⑨ 既存モデルとの比較：血中ヘモグロビン値、一連の経過中の胸痛の有無、入院時のIE疑いの有無、透析の有無、1か月以内の脳卒中の既往、1か月以内の退院歴

4. 試料・情報の提供

本研究においては、当院から共同研究施設へのデータの提供は行いません。しかし、今後、本研究に付随して二次解析（二次利用）が行われる場合、データを提供する可能性はあります。二次利用する際には、改めてその実施計画書を倫理審査委員会において審査し承認を受けたうえで利用します。二次利用される試料・情報については、その実施計画書に記載された内容に従い保管・廃棄いたします。

また、他施設から当院へのデータの提供にあたっては、パスワードロックをかけたUSBを当院へ郵送し、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行います。個人情報については、当院の研究責任者が保管・管理します。

[試料・情報の提供を行う機関の名称及びその長の氏名]

別紙参照

5. 研究組織

[研究代表機関]

佐賀大学医学部附属 地域医療科学教育研究センター

研究代表者（研究責任者）： 准教授・山下 駿

〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島5丁目1番1号

電話番号：0952-34-2249（センター直通）

[共同研究機関]

別紙参照

6. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。
ご希望があれば、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内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、情報等が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としないので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。なお、お申出の目安は、研究実施許可日から1か月以内とさせていただきますが、それ以降でも受け付けております。ただし、すでに解析が完了している場合など、患者さんの情報を研究から削除できないことがありますので、ご了承ください。

《照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先》

住所：〒849-8501

佐賀市鍋島5丁目1番1号

佐賀大学医学部附属 地域医療科学教育研究センター

担当者： 准教授・山下 駿

電話番号：0952-34-2249（センター直通）

【この研究の試料・情報の取扱い】

倫理委員会の承認を受けた研究計画書に従い、お預かりした情報等には個人を識別できないよう処理を行い、ご協力者の方の氏名や住所などが特定できないよう安全管理措置を講じたうえで取り扱っています。

このお知らせは研究対象となる患者さんへの公表を目的に本研究に係る各機関のホームページ等に掲載されています。

研究代表機関の佐賀大学医学部附属病院では、研究実施許可日から研究終了予定日まで、佐賀大学医学部附属病院臨床研究センターホームページに掲載されています。

佐賀大学医学部附属病院臨床研究センター <http://chiken.med.saga-u.ac.jp>

なお、この研究内容は佐賀大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会または各機関の倫理審査委員会で審査を受け、機関の長の許可を受け実施されています。