

C型肝炎 SVR 後発症の肝細胞癌に対する肝切除:IFN 治療と DAA 治療での臨床病理学的・分子生物学的比較検討に関する多施設共同研究

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/肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科では、C型肝炎ウイルス消失後に生じた肝細胞癌に対して肝切除術を受けられた患者さんを対象として、肝細胞癌発生における C型肝炎治療法の意義に関する多施設での「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、2024年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

肝切除術は肝腫瘍に対してすでに確立された治療方法の一つとしてすでに世界的に標準治療の一つとして認められています (1)。C型肝炎に対する抗ウイルス療法によってその後の肝細胞癌の発生は低下します。これまでは抗ウイルス療法はインターフェロン(IFN)が中心であり、そのエビデンスは確立されています。しかし近年、**direct acting antivirals(DAA:新薬・直接作用型抗ウイルス薬)**が登場し飛躍的な進歩を遂げ、今では90%以上の症例でC型肝炎ウイルス消失が得ることができるようになりました。しかし、ウイルス消失後の肝発癌は一定数で認めています。IFN治療後からの肝細胞癌とDAA治療後からの肝細胞癌の臨床病理学的および分子生物学的な特徴はまだ明らかにされていないのが現状です。

本研究では、九州肝臓外科研究会の多施設共同研究としてC型肝炎ウイルス消失後に発生した肝細胞癌に対する肝切除症例を多数集積して、術前臨床データ、手術関連データ、再発予後データ、癌部および非癌部巢の未染プレパラート、病理組織を用いて、IFN治療後とDAA治療後の肝細胞癌の臨床病理学的・分子生物学的特徴を明らかにすることを目的とし、本研究を計画しました。

(1) Itoh S, et al. Surg Today. 2012;42:1176-82.

3. 研究の対象者について

2000年1月1日から2019年12月31日までにC型肝炎治療後に発生した肝細胞癌に対して肝切除術を受けられた方を対象とします。研究全体で700名の方に参加して頂く予定です。

九州大学では80名の方に参加して頂く予定です。

4. 研究の方法について

この研究を行う際は、カルテより以下の情報を取得します。手術で切除した肝臓の腫瘍組織0.3gより癌部および非癌部でのメタボローム解析^{*1}を行います。また、DNAもしくはRNAを抽出してマイクロアレイによる癌部および非癌部での遺伝子発現の解析を行います。これらの解析を網羅的に行い、IFN治療後肝細胞癌とDAA治療後肝細胞癌に特異的な代謝物質、遺伝子を明らかにします。明らかにした代謝物質および遺伝子の発現を多施設で収集した未染プレパラート^{*2}を用いて検討します。また、多施設で集積した臨床情報を用いてIFN治療後肝細胞癌とDAA治療後肝細胞癌の臨床因子の相関、予後の検討を行います。

※1 細胞の活動によって生じる特異的な分子を網羅的に解析すること

※2 染色されていない病理の顕微鏡標本

〔取得する情報〕

症例識別番号、年齢、性別、身長、体重、BMI、血液型、標準肝容積、術前の血液検査データ(HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体、HBV-DNA、HCV抗体、HCV-RNA、HCVジェノタイプ、HTLV-I抗体、血算(赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、白血球数、白血球分画、リンパ球分画、血小板数、RDW、MPV、PDW)、総ビリルビン、AST、ALT、GGT、ALP、LDH、総コレステロール、尿酸、総胆汁酸、CRP、PT、APTT、AT 活性、ICG15分値、BUN、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、総タンパク、アルブミン、グロブリン、蛋白分画(アミノ酸分画)、BCCA、遊離脂肪酸、脂肪酸分画、ヒアルロン酸、IV型コラーゲン、IV型コラーゲン7S、M2BPGi、AFP、AFP-L3分画、PIVKA-2、CEA、CA19-9、術前治療の有無と治療効果、術前人工透析の有無、アルコール歴、喫煙歴、静脈瘤の有無、手術歴、既往歴、糖尿病の有無、高血圧の有無、抗凝固剤および抗血小板薬の有無、術前抗C型肝炎ウイルス療法の内容、骨格筋量、握力、肝細胞癌の既往の有無、腫瘍径、腫瘍个数、脈管浸潤の有無、Child分類、肝障害度、ALBIスコア、FIB4 index、APRI、AAR、MELDスコア、フレイルスコア、炎症スコア、PNI、GNRI、CONUTスコア、ミラノ基準、九大基準、BCLC分類、手術術式、術中所見、術中輸血の有無、手術時間、肝阻血時間、切除肝重量、切除断端距離、術後合併症の有無と内容、入院日数、在院日数、術後早期の再入院の有無、腫瘍の肉眼分類、腫瘍の病理学的診断、分化度、病理学的脈管浸潤の有無、肝硬変の有無、脂肪肝の有無、術後化学療法の有無、術後再発の有無、再発までの期間、再発形式、再発時の治療方法、再発後の化学療法の有無と治療効果、生存の有無、生存期間

5. 個人情報の取扱いについて

研究対象者のカルテの情報をこの研究に使用する際には、研究対象者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。研究対象者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

ん。また、この研究の成果を公表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、研究対象者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。ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

6. 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対象者の病理組織や未染プレパラートは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、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研究対象者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研究対象者の情報は、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、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います。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。

7. 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論文投稿費用であり、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。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）

8. 研究に関する情報や個人情報の開示について

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、この研究の研究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、ご連絡ください。

また、ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

9. 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 九州大学病院肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科	
研究責任者	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	
研究分担者	九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野准教授 吉住朋晴 九州大学病院 肝臓・脾臓・門脈・肝移植外科 兼任講師 伊藤心二 九州大学大学院医学系学府消化器・総合外科学分野・大学院生・湯川恭平	
共同研究施設 及び 試料・情報の 提供のみ行う 施設等	施設名 / 研究責任者の職名・氏名	役割
	1.熊本大学消化器外科学 准教授 山下 洋市	試料・情報収集
	2. 国立病院機構長崎医療センター 外科医長 黒木 保	試料・情報収集
	3. 大分大学 消化器外科・小児外科 講師 遠藤 裕一	試料・情報収集
	4. 長崎大学 移植・消化器外科 教授 江口 晋	試料・情報収集
	5. 琉球大学 消化器・腫瘍外科 教授 高槻 光寿	試料・情報収集
	6. 久留米大学 肝胆膵外科 教授 奥田 康司	試料・情報収集
	7. 宮崎大学 肝胆膵外科 教授 七島 篤志	試料・情報収集
	8. 佐賀好生館 消化器外科 主任部長 北原 賢二	試料・情報収集
	9. 鹿児島大学 消化器・乳腺・甲状腺外科 助教 飯野 聡	試料・情報収集
	10. 山鹿市民医療センター 外科 副院長 別府 透	試料・情報収集
	11. 九州医療センター 肝胆膵外科 科長 高見 裕子	試料・情報収集
	12. 福岡大学 消化器外科 助教 石井 文規	試料・情報収集
	13. 佐賀大学 一般・消化器外科 講師 井手 貴雄	試料・情報収集
	14. 山口大学 消化器・腫瘍外科 教授 永野 浩昭	試料・情報収集
	15. 北九州市立八幡病院 副院長 岡本好司	試料・情報収集
	16. 鹿児島厚生連病院 消化器外科 部長 迫田雅彦	試料・情報収集
	17. 福岡徳洲会病院 外科 部長 乗富 智明	試料・情報収集
	18. 熊本大学小児外科・移植外科 教授 日比 泰造	試料・情報収集

10. 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、事務局までご連絡ください。

<p>事務局 (相談窓口)</p>	<p>担当者： 九州大学病院肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科併任講師 伊藤心二</p> <p>連絡先：〔TEL〕 092-642-5466 〔FAX〕 092-642-5482</p> <p>メールアドレス：itoshin@surg2.med.kyushu-u.ac.jp</p>
-----------------------	--