呼吸器悪性腫瘍に対してがん免疫療法を受けた日本人患者における
予後および治療効果予測因子としての drug score 有用性の検討（多施設共同研究）

1. 観察研究について

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。患者さんの生活習慣や検査結果、疾病への治療の効果などの情報を集め、これを詳しく調べて医療の改善につながる新たな知見を発見する研究を「観察研究」といいます。その一つとして、九州大学病院 呼吸器外科（2）では、現在呼吸器悪性腫瘍の患者さんを対象として、呼吸器悪性腫瘍に対してがん免疫療法を受けた日本人患者における予後および治療効果予測因子としての drug score 有用性の検討（多施設共同研究）に関する「観察研究」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観察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、2026年12月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

肺癌、悪性胸膜中皮腫、胸腺癌などの呼吸器悪性腫瘍は予後不良の疾患であり、特に肺癌による我が国の死亡者数は7万人に達しようとしています。このような状況下で、多くの新たな治療戦略の開発が行われています。

特に、がん免疫療法は、その有用性が多くの臨床試験で示され、現在、非小細胞肺癌だけではなく小細胞肺癌、悪性胸膜中皮腫など多くの呼吸器悪性腫瘍に対して実臨床において使用されています。その予後予測因子、治療効果予測因子として、腫瘍細胞におけるPD-L1タンパク発現が注目されましたが、完全なものではありません¹。そこで、治療効果をより確実に予測できる因子の探索が急務となっています。

近年、非小細胞肺癌を含む固形腫瘍に対してがん免疫療法を受けた患者における、プロトンポンプ阻害剤（PPI）、抗生剤、ステロイドの3剤使用有無を元に算出される drug score の予後および治療効果予測因子としての有用性が欧州の研究グループから報告されました^{2,3}。これら3つの薬剤は腸内細菌叢に影響を与える薬剤ですが、ヒトマイクロバイオームの菌種組成は国によって大きく異なり、日本を含めた12カ国のヒト腸内細菌叢データのメタゲノム解析では、日本人の菌種組成は世界的にみても独特であることが報告されています⁴。以上のことから、呼吸器悪性腫瘍に対してがん免疫療法を受けた日本人患者において、drug score の予後および治療効果予測因子としての有用性を検討することは意義があると考えられます。

<参考文献>

1. Takada K et al. The Significance of the PD-L1 Expression in Non-Small-Cell Lung Cancer: Trenchant Double Swords as Predictive and Prognostic Markers. Clin Lung Cancer 2018; 19: 120-129.
2. Buti S et al. Effect of concomitant medications with immune-modulatory properties on the outcomes of patients with advanced cancer treated with immune checkpoint inhibitors: development and validation of a novel prognostic index. Eur J Cancer 2021; 142: 18-28.
3. Buti S et al. Predictive ability of a drug-based score in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving first-line immunotherapy. Eur J Cancer 2021; 150: 224-231
4. Nishijima S et al. The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness. DNA Res 2016; 23: 125-133.

3. 研究の対象者について

国立病院機構九州がんセンター、九州大学病院、北九州市立医療センターの3施設で、2016年1月1日から2021年11月30日までに、呼吸器悪性腫瘍に対してがん免疫療法による治療をされた患者さんを対象とします。目標症例数は、600名（九州大学病院：150名）です。

研究の対象者となることを希望されない方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、事務局までご連絡ください。

4. 研究の方法について

この研究を行う際は、カルテより対象患者さんの診療情報を取得します。取得した情報の関係性を分析し、PPI、抗生剤、ステロイドの3剤使用有無を元に算出される drug score と無増悪生存期間、全生存期間、画像的腫瘍効果との関連を解析します。

取得する診療情報は、一般的な身体所見、薬剤使用歴、血液検査所見、画像所見、その他呼吸器悪性腫瘍に関する診療情報です。

PPI、抗生剤、ステロイドの3剤使用歴から、下記の表に従い score 合計点（drug score）を算出し、3群（0点：Good、1-2点：Intermediate、3-4点：Poor）に分けます。

薬剤	Score
なし	0
PPI	1
抗生剤	1
ステロイド（プレドニン換算 10mg 以上）	2

対象となる症例の上記の患者情報を匿名化した状態で研究主施設である国立病院機構九州がんセンターに郵送、手渡しもしくはメールで送付し、3施設のデータを統合します。統合データの統計解析は、Italy Parma 大学病院 Medical Oncology Unit の Dr. Sebastiano Buti、Dr. Melissa Bersanelli、Italy L' Aquila 大学 Department of Biotechnology and Applied Clinical Sciences の Dr. Alessio Cortellini の3名に行なっていただくため、連結可能匿名化を行い、パスワード付きのエクセルデータとしてメールで送付します。メールを使用する場合、セキュリティ対策済みのストレージシステムを利用します。

以上により、PPI、抗生剤、ステロイドの3剤使用有無を元に算出される drug score と無増悪生存期間、全生存期間、画像的腫瘍効果との関連を解析します。

解析結果はメールで取得します。

他機関への試料・情報の送付を希望されない場合は、送付を停止いたしますので、ご連絡ください。

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。

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・准教授・吉住 朋晴の責任の下、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。

研究対象者のカルテの情報を研究主施設である国立病院機構九州がんセンターへ郵送する際には、九州大学にて上記の処理をした後に行いますので、研究対象者を特定できる情報が外部に送られることはありません。

6. 試料や情報の保管等について

[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准教授・吉住 朋晴の責任の下、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九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科 部局運営費であり、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：九州大学病院 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082)

8. 研究に関する情報の開示について

この研究に参加して下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。

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	九州大学病院 呼吸器外科（2） 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科	
研究責任者	九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科 准教授 吉住 朋晴	
研究分担者	九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科 共同研究員 高田 和樹 九州大学病院 呼吸器外科（2） 診療講師 竹中 朋祐 九州大学病院 呼吸器外科（2） 医員 小野 雄生 九州大学大学院医学研究院 呼吸器内科 教授 岡本 勇	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名	役割
	① 国立病院機構九州がんセンター 呼吸器腫瘍科 医長 岡本 龍郎	情報の収集
	② 北九州市立医療センター 呼吸器内科 主任部長 井上 孝治	情報の収集
	③ 北九州市立医療センター 呼吸器外科 統括部長 濱武 基陽	情報の収集
	④ Italy Parma 大学病院 Medical Oncology Unit Sebastiano Buti, Melissa Bersanelli	統計解析
	⑤ Italy L'Aquila 大学 Department of Biotechnology and Applied Clinical Sciences Alessio Cortellini	統計解析

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、下記担当者までご連絡ください。

事務局 担当者：九州大学病院 呼吸器外科（2） 医員 小野 雄生
 （相談窓口） 連絡先：〔TEL〕 092-642-5466（内線 5466）
 〔FAX〕 092-642-5482
 メールアドレス：ono.yuki.015@m.kyushu-u.ac.jp