

肝疾患に対する肝切除おける治療成績の研究

1. 観察研究について

北海道大学病院では、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「観察研究」といいます。その一つとして、当院 消化器外科 I では、肝疾患に対して肝切除術を受けられた患者さんを対象として、治療法の治療成績に与える因子に関する「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、2029年1月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

肝切除術が治療適応となる疾患には、肝細胞癌、肝内胆管癌、転移性肝腫瘍、良性肝腫瘍等があげられます。肝疾患の治療は肝切除術、局所療法、薬物療法、放射線療法等、多岐にわたります。個々の病状に合わせて治療法が選択されます。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。本研究では肝疾患に対する肝切除術の治療成績を前方視的、後方視的に検討し、背景因子および手術因子の中から肝切除成績に及ぼす影響を与える因子を明らかにすることを目的とし、本研究を計画しました。

<論文等>

Itoh S, et al. Clin Cancer Res. 2004;10:2812-7.

Itoh S, et al. Hepatology. 2020; 72(6): 1987-1999.

3. 研究の対象者について

<後向き研究>

九州大学病院(または北海道大学消化器外科 I、群馬大学総合外科学講座肝胆膵外科、信州大学消化器・移植・小児外科、東京慈恵会医科大学肝胆膵外科、徳島大学消化器・移植外科学)で1985年1月1日より2023年12月31日までに肝疾患に対して肝切除手術を施行した患者さんを対象とします。

北海道大学消化器外科 I の患者さんにつきましては、2014年1月1日～2023年12月31日の期間で「手術組織提供および血液提供について (Tissue Bank 参加について)」又は「ヒト由来組織、細胞リソースの集積を目的とした臨床情報管理システム (Tissue Bank) の構築」という文書により同意いただいたうえで採取し、保管している検体を用います。

除外基準：

- ・肝細胞癌治療ガイドラインで明らかに肝切除が適応でない患者
- ・研究者が研究対象者として適切でないと判断した患者

中止基準：研究への参加を希望しない旨の申し出があった場合

<前向き研究>

九州大学病院(または北海道大学消化器外科 I、群馬大学総合外科学講座肝胆膵外科、信州大学消化器・移植・小児外科、東京慈恵会医科大学肝胆膵外科、徳島大学消化器・移植外科学)で、(研究許可日)より2029年1月31日までに、肝疾患に対して肝切除手術を施行した患者さんを対象とします。

除外基準：特になし

中止基準：研究への参加を希望しない旨の申し出があった場合

4. 研究の方法について

(1)前向き観察研究に該当する患者さんに説明し、同意を得ます。

本研究は既に診療上保管されている情報を用いた後向き観察研究も含まれており、個別に同意を取得して研究を行うことができないため、本研究に関する情報をホームページ上で公開します。

(2) 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。取得した情報から関係性を分析し、肝切除術の予後およびその予後に関連する因子を明らかにします。

年齢、性別、身長、体重、BMI、血液型、標準肝容積、各治療前後・治療中の血液検査データ(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、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、マグネシウム、血清鉄、不飽和鉄結合能、フェリチン、トランスフェリン飽和度、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、カルニチン分画、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-II、CEA、CA19-9、CD2、CD4、CD8)、アルコール歴、喫煙歴、食道静脈瘤の有無、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、手術前の抗ウイルス療法の有無と治療効果の有無、手術前後の画像所見(CT、MRI、PET-CT)、骨格筋量、握力、腫瘍径、腫瘍個数、脈管浸潤の有無、Child分類、肝障害度、ALBI スコア、FIB4 index、NLR、PLR、LMR、CAR、NPS、SIS、SII、LCR、HALP、ALP、GAR、GPS、炎症スコア、APRI、AAR、MELD、フレイル、PNI、GNRI、CONUT、栄養スコア、BCLC 分類、手術所見(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)、術後成績(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、腫瘍の病理的所見(分化度、脈管浸潤の有無、肝硬変の有無、脂肪肝の有無)、術後補助療法の有無、術後再発の有無・再発形式・再発までの期間、再発後に行なった MSI・遺伝子パネル検査結果、術後再発後の治療内容、肝切除後の転記、肝切除後の再発治療後の転記

(3) 余剰血清(2ml)を用いてデータを取得します。

(4) 肝切除術の標本の余剰(癌部、非癌部の組織)より免疫学的組織評価やゲノムシーケンス検査よりデータを取得します。

(5) 各共同研究機関において診療上保管している患者情報を匿名化し、九州大学のファイル共有システム proself を用いて情報を集約し、九州大学大学院医学研究院臨床医学部門消化器・総合外科学分野において情報を研究責任者、研究分担者がパスワードのついたエクセルファイルに統合し、以下のように解析を施行します。統計ソフトは JMP16(SAS 社)を用い、得られたデータを用いて術前、術中および術後因子の術後成績への影響に関して解析ソフト JMP を用いて生存曲線、単変量解析、多変量解析を

行い解明します。背景因子のバラツキが大きい場合は、傾向スコアマッチング（プロペンシティスコアマッチング）を用いて、背景因子を揃えます。術前、術中および術後因子の術後成績の影響を検討し、術後成績不良因子を解明する事で今後の肝切除の成績を向上させる取り組みを考察します。

5. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の病理組織、測定結果、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、

1. 九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野
2. 北海道大学大学院医学研究院外科学分野消化器外科学 I
3. 群馬大学総合外科学講座肝胆膵外科
4. 信州大学医学部外科学 消化器・移植・小児外科
5. 東京慈恵会医科大学外科学講座肝胆膵外科学
6. 徳島大学 消化器・移植外科学

上記 1-6 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、この研究の成果を発表したり、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、

1. 九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野教授・吉住朋晴
2. 北海道大学大学院医学研究院外科学分野消化器外科学 I 教授・武冨 紹信
3. 群馬大学総合外科学講座肝胆膵外科教授・調 憲
4. 信州大学医学部外科学 消化器・移植・小児外科教授・副島 雄二
5. 東京慈恵会医科大学外科学講座肝胆膵外科学教授・池上 徹
6. 徳島大学 消化器・移植外科学教授・島田 光生

上記 1-6 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研究対象者の病理組織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・総合外科学分野教授・吉住朋晴の責任の下、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・総合外科学分野教授・吉住朋晴責任の下、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試料や情報は、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。本研究に必要な経費は部局運営費であり、研究遂行にあたっては特別な利益相反状態にありません。

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、この研究に関する情報や研究成果等は、以下のホームページで公開します。

・名称：九州大学大学院 消化器・総合外科

URL: <http://www.kyudai2geka.com/>

・北海道大学消化器外科 I

URL: <https://surg1.med.hokudai.ac.jp>

・群馬大学総合外科学講座肝胆膵外科

URL: <https://gunmahbpsurg.med.gunma-u.ac.jp/index.html>

・信州大学消化器・移植・小児外科

URL: <https://shinshu-surgery.jp/digestive/>

・東京慈恵会医科大学肝胆膵外科

URL: <https://jikeisurgery.jp>

・徳島大学消化器・移植外科学

URL: <http://www.tokugeka.com/surg1/index.html>

また、この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。

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	九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科分野
研究責任者	九州大学病院肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科 診療准教授 伊藤 心二
研究分担者	九州大学大学院 肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科 講師 戸島 剛男 九州大学大学院 肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科 助教 吉屋 匠平 九州大学大学院 肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科 助教 別城 悠樹 九州大学大学院 肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科 医員 泉 琢磨 九州大学大学院 肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科 医員 伊勢田憲史 九州大学大学院医学系学府 消化器・総合外科学大学院生 利田 賢哉

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。

研究全体の 担当者：九州大学病院肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科 講師 戸島剛男
事務局 連絡先：〔TEL〕 092-642-5466（内線 5466）
（相談窓口） 〔FAX〕 092-642-5482
メールアドレス：toshima.takeo.962@m.kyushu-u.ac.jp

北海道大学病 担当者：北海道大学病院 消化器外科 I 相山 健
院の事務局 連絡先：〔TEL〕 011-706-5927
（相談窓口） 〔FAX〕 011-717-7515