

先天性心疾患患者のうっ血性肝障害等の遠隔期合併症に関する検討

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、病気の特性を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。その一つとして、九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科では、現在先天性心疾患患者の患者さんを対象として、先天性心疾患患者のうっ血性肝障害等の遠隔期合併症に関する「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、2030年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

先天性心疾患に対する治療の進歩により、先天性心疾患の方の寿命は大幅に改善していますが、その一方で、心内膜炎、不整脈、心不全、肺高血圧等の合併症が長い年月とともに現れることが問題となっています。また、機能的単心室症に対して上大静脈および下大静脈を肺動脈に吻合する手術（フォンタン手術）を受けた方では、長期的な影響としてうっ血性肝障害や蛋白漏出性胃腸症といった消化器系の問題が起こることがあり、これらは場合によっては命に関わることもあります。フォンタン手術を受けた人に多く見られるうっ血性肝障害（Fontan-associated Liver Disease: FALD）が進行すると、肝硬変や肝細胞癌を発症するリスクが高まります。しかも、このような背景で発症した肝細胞癌は、通常の肝細胞癌よりも予後が悪いことがわかっています。そのため、FALDがどのように進行して癌につながるのか、その仕組みを明らかにすることが急務となっています。また、ファロー四徴症でも、長期間の経過の中で肝硬変や肝細胞癌を発症するケースが報告されています。しかしながら、今のところ、うっ血性肝障害をどのように定期的にチェックし、対応するかというフォローアップの指針は確立されていません。この研究では、九州大学病院で診察を受けた先天性心疾患の方の患者基本情報、臨床検査情報、生理検査情報、画像検査情報を集め、長期的な合併症のリスクを明らかにすることを目指しています。この研究が進めば、先天性心疾患患者の長期的な合併症の発症リスク予測や適切なフォローアップの確立に繋がると期待されています。

3. 研究の対象者について

2017年1月1日から研究許可日前日までに九州大学病院成人先天性心疾患外来（循環器内科および小児科）を受診した患者さん、100名を対象にします。

また、この研究では、研究許可日から2030年3月31日までに九州大学病院成人先天性心疾患外来を受診した患者さんで通常診療の際に採血を必要する方200名を対象とさせていただく予定です。

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

この研究を行う際には、カルテより以下の情報を取得します。

〔取得する情報〕

(1) 基本情報（登録時に下記の情報を診療録より取得する）

肝生検施行日、生年月、年齢、性別、身長、体重、肝生検所見、臨床診断

(2) 臨床検査（登録時に下記の情報を診療録より取得する）

① 基本情報

受診日、生年月、年齢、性別、身長、体重（体重歴）、BMI、疾患名、病歴に関する情報（生活歴、既往歴、現病歴、合併症、併用治療薬）

② 臨床検査（登録時に下記の情報を診療録より取得する）

血液学的検査：赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）、血小板

血液生化学検査：T-Bil、D-Bil、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、総蛋白、Alb、CHE、BUN、Cre、Na、K、Cl、P、Mg、尿酸、TC、TG、LDL-C、HDL-C、Fe、フェリチン、UIBC、脂肪酸分画、CRP、アンモニア、AFP、PIVKAIII、CEA、CA19-9、IV型コラーゲン、IV型コラーゲン7S、ヒアルロン酸、PIIIP、M2BPGi、ATX、総胆汁酸、亜鉛、銅、ACE、セルロプラスミン、シスタチンC、BNP、HbA1c

凝固線溶検査：アンチトロンビンIII活性、プロトロンビン時間（PT%、INR）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT、秒）、FDP、Dダイマー

ウイルス学的・免疫学的検査：HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HBV-DNA、HCV抗体、抗核抗体、抗ミトコンドリアM2抗体、IgG、IgM、IgA

内分泌学的検査：血糖値、HbA1c、IRI、CPR、TSH、FT4、尿蛋白量

③ 画像データ

腹部超音波画像データ、超音波エラストグラフィデータ、フィブロスキャンによる肝硬度データ、腹部CT画像データ、腹部MRI画像データ、心臓超音波検査、心臓カテーテル検査、上下部消化管内視鏡検査

④ 治療内容、治療経過、予後

新規の患者群の血液採取時には、余分に採取した研究用の血液（10ml）から血清 5ml を凍結保存します（保存血清）。これに加え、日常診療の過程で発生する採血検体の残余検体（残余血清）も取得します。追加の解析の必要が生じた場合に残余血清とともに保存血清を用いて解析を行います。

血清は、追跡可能な運送サービスを用いて、東ソー株式会社へ送付します。東ソー株式会社では、送付された血清試料中のオートタキシンの測定を行う予定です。他機関への試料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。

上記により得られたデータを用いて、遠隔期合併症と臨床情報、血液検査所見、画像データとの関連を明らかにします。

5. 研究への参加を希望されない場合

この研究への参加を希望されない方は、下記の相談窓口にご連絡ください。

なお、研究への参加を希望されなくても、あなたの診断や治療に不利益になることは全くありません。

その場合は、研究用に採取した取得した情報はそれ以降この研究目的で用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時にすでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないことがあります。

6. 個人情報の取扱いについて

あなたのカルテの情報をこの研究に使用する際には、あなた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。あなた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病態制御内科学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、あなた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病態制御内科学分野・教授・小川佳宏の責任の下、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。

あなたの血清を東ソー株式会社へ送付する際には、九州大学にて上記のような処理をした後に行いますので、あなたを特定できる情報が外部に送られることはありません。

7. 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血液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病態制御内科学分野 教授 小川佳宏の責任の下、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病態制御内科学分野において、同分野教授・小川佳宏の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

しかしながら、この研究で得られたあなたの試料や情報は、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、あなたの同意がいただけるならば、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おります。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。

8. この研究の費用について

この研究に関する必要な費用は、九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野の講座寄附金でまかなわれます。

9. 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。

本研究では共同研究機関（東ソー株式会社）との間で利益相反状態が存在しますが、観察研究実施計画は上記要項に基づき調査され、利益相反状態が存在することによって研究対象者に不利益が及ぶおそれはないと判断されました。

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）

10. 研究に関する情報の公開について

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、どうぞお申し出ください。

この研究に関する情報は、以下のホームページで公開するとともに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。

九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学

URL: <https://www.intmed3.med.kyushu-u.ac.jp/research/>

11. 特許権等について

この研究の結果として、特許権等が生じる可能性があります。その権利は九州大学及び共同研究機関等に属し、あなたには属しません。また、その特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性があります。これについてもあなたに権利はありません。

12. 研究を中止する場合について

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事象が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

13. 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	九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科 九州大学病院循環器内科 九州大学病院小児科 九州大学病院 放射線科
--------	---

	九州大学大学院 医学研究院 病態制御内科学分野 九州大学大学院医学研究院 臨床放射線科学分野	
研究責任者	九州大学大学院 医学研究院 病態制御内科学分野 教授 小川 佳宏	
研究分担者	九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科 助教 田中正剛 九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科 助教 合谷孟 九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科 助教 井本効志 九州大学病院 <u>総合周産期母子医療センター</u> 准教授 山村健一郎 九州大学病院 小児科 助教 寺師英子 九州大学病院 循環器内科 学術研究員 坂本一郎 九州大学病院 循環器内科 助教 柿野貴盛 九州大学病院 循環器内科 助教 石北綾子 九州大学病院 循環器内科 学術研究員 西崎晶子 九州大学病院 循環器内科 医員 末永知康 九州大学大学院医学系学府循環器内科学分野 大学院生 浅川宗俊 九州大学大学院医学研究院 臨床放射線科学分野 教授 石神康生 九州大学病院 放射線科 助教 藤田展宏	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名	役割
	東ソー株式会社 バイオサイエンス事業部 開発管理室/ 主任研究員・五十嵐浩二	検体の測定

18. 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 (相談窓口)	担当者：九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科 助教 田中正剛 連絡先：〔TEL〕092-642-5282 (PHS 2849) 〔FAX〕092-642-5287 メールアドレス：tanaka.masatake.656@m.kyushu-u.ac.jp
---------------	--

【留意事項】

本研究は九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会において審査・承認後、以下の研究機関の長（試料・情報の管理について責任を有する者）の許可のもと、実施するものです。

九州大学病院長