

## 肝細胞癌に対する各治療法における治療成績の後方視的研究

### 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・肝臓移植外科では、肝細胞癌に対して肝切除術、薬物療法、生体肝移植術を受けられた患者さんを対象として、各治療法の治療成績に与える因子に関する「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 10 月 30 日までです。

### 2. 研究の目的や意義について

我が国において肝癌は癌死亡者数第 5 位であり、治療は肝切除術、局所療法、肝動脈化学塞栓術、薬物療法、放射線療法、生体肝移植術など多岐にわたります。個々の病状やステージに応じて治療法が選択されますが、各々の治療法を組み合わせた集学的治療も施行されています。近年各々の治療法が目覚しく進歩しており、本研究では肝細胞癌に対する肝切除・薬物療法・生体肝移植術の治療成績を後方視的に検討し、その意義を明らかにすることを目的とします。

<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

九州大学病院において 1985 年 1 月 1 日から 2025 年 10 月 10 日までに肝切除術・薬物療法・生体肝移植術を受けた患者を対象にし、カルテより情報を取得、試料を用います。

また以下の先行研究で得た試料・情報も使用いたします。

許可番号：23330

課題名：肝癌の多様性を左右するタンパク発現の網羅的解析

許可期間：2020 年 07 月 29 日 ～ 2030 年 09 月 30 日

・今回対象となる患者は

肝細胞癌に対する肝切除術施行 3700 例

(先行研究(23330)の対象患者:肝細胞癌に対する肝切除術施行 3700 例)

肝細胞癌に対する薬物療法施行 250 例

肝細胞癌に対する生体肝移植術施行 320 例

です。

#### 4. 研究の方法について

(1) 本研究は既に診療上保管されている情報を用いた後ろ向き観察研究であり、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) 該当する患者を対象者として登録し、下記の試料・情報を診療録から取得します。

[取得する情報]

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)、各治療前後の治療内容と治療効果、薬物療法施行中の追加治療内容と治療効果、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、各治療前の抗ウイルス療法の有無と治療効果の有無、各治療前後の画像所見(CT、MRI、PET-CT)、薬物療法治療中の画像所見(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、ミラノ基準、九大基準、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、腫瘍の病理学的所見(分化度、脈管浸潤の有無、肝硬変の有無、脂肪肝の有無、免疫組織化学染色)、術後補助化学療法の有無、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、薬物療法の治療成績(RECIST 分類、modified-RECIST 分類、奏効率、病勢制御率、病状進行の有無、無増悪生存期間、Adverse-events の有無および Grade)、各治療後の生存の有無・生存期間

[試料]

切除標本を用いて腫瘍免疫関連蛋白(PD-L1、CD3、CD4、CD8、CD10、CD11c、CD20、CD33、CD34、CD68、CD80、Foxp3、TIGIT、PVR(CD155)、NECTIN2 (CD112)、CD96、CLEC4、CD163、CD206/CD21、HLA、SIRP $\alpha$ 、MECA-79、CD62、PSGL-1、cGAS、FAP、TIM3、LAG3、 $\alpha$ -SMA、PDGFR- $\beta$ 、CD15、CD66b、CD31、D2-40)、エピジェネティック関連蛋白(ARID ファミリー、JMJD ファミリー、HDAC ファミリー、SIRT ファミリー、8-OHdG、Kla、SMARCA1)、DNA 損傷・シグナル伝達関連蛋白(STING、H2AX、CDK4、CDK6、STAT1、p-STAT、IRF3、p-IRF3、TBK1、p-TBK1)、がん代謝関連蛋白(p62、Nrf2、pNrf2、TIGAR、TYRO3、TFR、ACSL4、4-HNE、MESH1、CIC、SLC6A14、FSP1、METTL3、FTH1、FTL、CoQ10)、血管新生関連蛋白(CD34、VEGF

ファミリー、FGF ファミリー、Angiopoietin ファミリー)、がん幹細胞関連蛋白 ( $\beta$  カテニン、YAP、TAZ、xCT、GPx ファミリー、PTK2) の発現

また先行研究(23330)で得られた試料・情報も用います。

(3)以上により得られたデータを用い、以下の方法で肝細胞癌に対する肝切除術・薬物療法・生体肝移植術の治療成績に影響を与える因子を解明します。

各治療法における背景因子を比較し、各治療間で有意差のある背景因子を特定する。解析にかける際は背景因子のバラツキを取り除くため傾向スコアマッチングを用います。各治療法の治療成績および予後を比較するために **Kaplan-Meier** 法を用いる。また各治療法において予後に与える影響を網羅的に調べるために、比例ハザード解析を用いて解析します。比例ハザード解析における多変量解析で有意差のある項目と蛋白発現の相関を文献で調べ、蛋白発現に関しては、先行研究(23330)ですでに得ている情報も組み込み、解析します。

## 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、研究への参加を撤回されても、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、収集された情報などは廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的で用いられることはありません。ただし、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

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、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、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、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。

## 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。

しかしながら、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。

## 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、部局運営経費でまかなわれます。

## 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）

## 10. 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。

## 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。

### 1 3. 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 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 准教授 伊藤 心二
研究分担者	九州大学病院 肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科 講師 戸島剛男 九州大学病院 肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科 助教 本村貴志 九州大学病院 肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科 助教 吉屋匠平 九州大学病院 肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科 助教 湯川恭平 九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野 助教 伊勢田憲史 九州大学大学院医学系学府消化器・総合外科学分野大学院生 石川琢磨 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 岩崎恒 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 三田純也 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 于明洋

### 1 4. 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：九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野 准教授 伊藤 心二 連絡先：〔TEL〕 092-642-5466（内線 5466） 〔FAX〕 092-642-5482 メールアドレス：itoh.shinji.453@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 中村 雅史