

消化器内科の外来診療あるいは入院診療を受けられる患者様へ

「HCV 経口抗ウイルス薬による発癌抑制効果の検証」へのご協力をお願い

当科では、様々な消化器疾患の診断と治療を行っております。消化器疾患は、消化管疾患、肝胆膵疾患をはじめとして多岐に渡っています。代表的な疾患に対しては世界的に標準化された診断基準、治療指針が作成されていますが、それらが不明確な疾患も存在しています。また、それらの疾患の予後予測は一般的に困難です。このような問題を解決するためには、前向き研究(研究目的を決定した後、患者様をいくつかの群に分けさせて頂いて、その経過を確認させて頂く研究)が重視されますが、その基盤として後ろ向き研究(これまでの臨床データを解析して、治療成績や患者様の自然経過を検討させていただく研究)が非常に重要です。

今回、ダクラタスビル+アスナプレビルにより C 型肝炎ウイルス治療を行いました患者様において、典型的な肝細胞癌の特徴である多血性(動脈血流が周囲肝実質に比較して増加した)の所見のない乏血性腫瘍の増大や多血化を抑制できるかを明らかにすることを目的としたこの臨床研究を実施しております。この研究は、過去の診療記録を用いて行われますので、該当する方の現在・未来の診療内容には全く影響を与えませんし、不利益を受けることもありません。解析にあたっては、個人情報には匿名化させて頂き、その保護は徹底致します。学会や論文などによる結果発表に際しては、個人の特定が可能な情報は全て削除致します。

この研究に関して不明な点がある場合、あるいはデータの利用に同意されない場合には、以下にご連絡頂きたいと思っております。なお、本研究は当院の医学系研究に関する倫理委員会の承認を得ております。また、この研究への参加をお断りになった場合にも、将来に渡って当科における診療・治療において不利益をこうむることはございませんので、ご安心下さい。

本臨床研究の概要

① 試料・情報の利用目的および利用方法

肝細胞癌は肝内における炎症や微小環境(サイトカインや成長因子)の変化を背景に発生するといわれています。C 型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)療法は、C 型肝炎ウイルス(HCV)駆除による線維化進展抑制、ひいては肝細胞癌防止の効果をもたらしてきました。また、IFN そのものには肝細胞癌細胞の増殖抑制効果があるといわれています。C 型肝炎ウイルス(HCV)選択的抗ウイルス剤(direct acting antivirals : DAA)は、ウイルス蛋白質に直接作用し、増殖、複製を阻害する薬剤で、高い抗 HCV 効果を有しており、HCV 排除に伴う抗炎症効果が期待されています。しかし、DAA に IFN と同様の線維化や発癌抑制効果があるかどうかは明らかではありません。さらに、肝細胞癌は乏血性腫瘍(異型結節や高分化型肝細胞癌)から多血性腫瘍に変化することが知られており、その累積多血化率は 12 ヶ月で 14.9%、24 ヶ月で 45.8%と報告されています。

以上の状況から、本臨床研究では DAA が乏血性肝腫瘍の増大や多血化を抑制できるかを明らかにすることを目的としました。本研究の遂行によって、DAA による抗ウイルス治療が発癌抑制や予後改善効果をもたらすのか解明することができると考えられます。

乏血性肝腫瘍を有する genotype1 型の C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染患者様にダクラタスビル(DCV)+アスナプレビル(ASV)併用療法を 24 週間行った後、その経過を確認させて頂いて、ウイルス学的治療効果と乏血性肝腫瘍の増大や多血化の抑制効果について検討します。本研究が多施設共同研究であることを明記する

② 利用し、または提供する試料・情報の項目

本研究で評価する項目は以下のとおりです。

<主要評価項目>

- ・乏血性肝細胞癌の多血化の有無、サイズの変化

<副次的評価項目>

- ・全生存率
- ・臨床検査値の推移
- ・背景因子 (ウイルス側因子 (ウイルス量、薬剤耐性変異)、宿主因子 (年齢、性別、body mass index、

IL28b SNP)

- ・腫瘍因子 (腫瘍径、AFP、PIVKA-II)
- ・肝線維化の改善の程度

- ・ウイルス消失時期

- ・持続的ウイルス陰性化率 (SVR)

* 同意が得られれば、宿主因子として IL28B の遺伝子多型を解析します

- ・治療開始前、ウイルス再燃時における薬剤耐性変異の有無やその割合
- ・有害事象、臨床検査値 (好中球・血小板・Hb 値の推移)
- ・投与継続率、中止率、中止理由

③ 利用するものの範囲

調査項目	調査内容
背景調査	患者イニシャル (名・姓)、性別、生年月日、年齢、身長、体重
	肝炎感染のおそれのある既往歴 (手術歴、鍼治療、麻薬、覚醒剤、刺青、医療事故、その他)、輸血歴、飲酒歴
	肝炎治療歴：過去のインターフェロン治療歴と効果、過去 6 ヶ月以内のその他の肝炎治療薬
	肝細胞癌治療歴：過去の肝細胞癌治療歴
	合併症、既往歴および過敏症の有無
臨床検査	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、プロトロンビン時間 (PT)

	血液生化学検査：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、LDH、総ビリルビン、AL-P、総蛋白、アルブミン、BUN、クレアチニン、蛋白分画 (γ グロブリン(%))
	糖代謝関連検査：空腹時血糖、IRI、HbA1c
	脂質代謝関連検査：総コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪
	ウイルス関連マーカー：HCV-RNA 定量 (TaqMan HCV)、HCV セログループ (genotype)、HCV アミノ酸変異 (Core70, ISDR)、DCV+ASV 耐性株の解析
	遺伝子多型解析：IL28
	線維化マーカー：ヒアルロン酸、WFA+M2BP
	腫瘍マーカー：AFP、PIVKA-II
画像検査	Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 検査、腹部造影 CT 検査、腹部超音波検
予後調査	肝細胞癌の再発の有無や予後調査 (経過観察終了後も含む)
その他	上記以外の項目に関しては、主治医の判断にて必要に応じて実施

④ 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称

研究責任者：熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学 教授 佐々木 裕

⑤ 研究対象者またはその代理人の求めに応じて研究対象者が識別される試料・情報の利用または他の研究機関への提供を停止すること

今回の研究協力に対する協力は患者様の自由であり、患者様の意思に基づいて行います。また、一旦同意した後でも、いつでも同意を撤回が可能です。そして、この研究協力に同意されなかった場合や、同意を撤回された場合においても、今後の診療に関して不利益を受けることはありません。同意を撤回された場合は、それまでに得られた情報は破棄し、利用または他の研究機関への提供を停止します。

⑥⑤の研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法

本研究に関する対象者あるいはその関係者からの相談、質問等に対しては、各診療担当医が対応します。

緊急時には、下記の連絡先で24時間対応します。

平日 8:30~17:00

熊本大学医学部附属病院内科外来 電話・ファックス：096-373-5540

平日の上記以外の時間帯および土日祝日、年末年始の外来休診日

熊本大学医学部附属病院消化器内科病棟 (東病棟3階) 電話・ファックス：096-373-7407

担当者：田中基彦、川崎剛