

非アルコール性脂肪肝炎（NASH）肝硬変に 対する肝移植後の再発、予後の検討 研究計画書

研究代表者 宮明寿光

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器内科学

作成日：2023年4月3日

版数：第1.00版

1.はじめに

本研究にかかわるすべての研究者は「ヘルシンキ宣言（2013年10月改訂）」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を遵守して実施する。

本研究は、岩手医科大学以外は長崎大学病院の倫理審査委員会にて一括審査を行い承認および各施設の研究機関の長の許可を得て実施する。岩手医科大学は施設の承認、審査を得て実施する。

2.研究の背景

非アルコール性脂肪肝炎（NASH）はメタボリック症候群の肝臓における表現形とされ、メタボリック症候群の増加とともにNASHを原因とする肝硬変、肝癌は増加傾向にある。近年ウイルス性肝硬変を原因とする肝移植は減少傾向となる一方、NASH肝硬変を原因とする肝移植は増加傾向である。2020年の肝移植学会の肝移植症例登録によるとNASH肝硬変に対する肝移植の予後は5年生存率が81.6%とされている。一方、肝移植学会の調査では肝移植後グラフトの脂肪肝、NASHの再発、グラフト不全の頻度といった点の検討はなされていない。

3.研究の目的・意義

- ・「目的」NASH肝硬変患者における肝移植後の脂肪肝、NASHの再発、グラフト不全の頻度を明らかにし、再発や予後に関わる因子を検討する。
- ・「意義」我が国の多施設におけるNASH肝硬変に対する肝移植後の再発、グラフト不全を明らかにすることで、治療介入の必要性や方法その時期を示すことができる。

4.研究の概要

研究実施体制	多機関共同研究
業務委託機関	なし
既存試料・情報のみを提供する機関	なし
研究目的で実施する事項	既存情報の収集のみ
遺伝情報の取り扱い	なし

4.1 研究の方法

各研究機関のうちNASH肝硬変に対して移植をおこなった実績のある肝移植施設の移植学会登録

用のデータベースをもとに、各研究機関に調査用のエクセルに入力していただき、長崎大学消化器内科で解析する。

4.2 研究対象者の選択・除外基準

【選択基準】

各研究実施機関で NASH に対する肝移植を開始した日から 2022 年 7 月 30 日までに NASH による肝不全にて肝移植を受けた患者とドナー
肝移植時年齢が 18 歳以上

< 設定理由 >

本研究の対象であるためまた NASH に対する肝移植を開始した日は施設により異なるため開始日は設けていない。またドナーの脂肪肝が既報にて移植後レシピエントの脂肪肝発症リスクと報告があるためドナーの検討を行う。
成人例を対象とするため

【除外基準】

なし

4.3 研究実施期間

最終観察日：2023 年 3 月 31 日

症例報告書提出締め切り：2023 年 12 月 31 日

研究実施期間：研究機関長の許可日～2024 年 5 月 31 日

4.4 本研究で用いる情報

【レシピエント】

	肝移植前～肝移植時 1	脂肪肝、NASH 発症時 2	最終観察日 3
患者背景			
合併症			
臨床検査			
画像検査			
遺伝子多型	○ 4		
病理組織像			
転機 / 予後			

【肝移植前～肝移植時】 1 肝移植前、直近のデータ

患者背景	肝移植日、性別、年齢、身長、体重、肝移植グラフト(生
------	----------------------------

	体、脳死)
合併症	2型糖尿病、高血圧、高脂血症の有無
臨床検査	白血球数、赤血球数、Hb、血小板、T-bil、D-Bil、総蛋白、Alb、AST、ALT、ALP、GTP、BUN、Cr、T-Cho、中性脂肪、HDL、LDL、NH ₃ 、血糖、HbA1c、PT、PT-INR、Child-Pugh score、MELD score
画像検査 (エコー、腹部CT、MR)	脂肪肝の有無、肝癌の有無
遺伝子多型 4測定している場合のみ	PNPLA3、TM6SF2

【脂肪肝、NASH発症時】 2 脂肪肝、NASHが発生した症例のみ

患者背景	脂肪肝、NASH診断日、体重 免疫抑制剤(薬剤名、用法、用量)
合併症	2型糖尿病、高血圧、高脂血症の有無
臨床検査	T-bil、D-Bil、総蛋白、Alb、AST、ALT、ALP、GTP、BUN、Cr、T-Cho、中性脂肪、HDL、LDL、血糖、HbA1c、PT、PT-INR
画像検査 (エコー、腹部CT、MR)	脂肪肝の有無腫瘍の有無
病理組織像	脂肪化、炎症、線維化、NASHの有無

【最終観察日】 3 最終観察日(2023年3月31日)の直近のデータ

患者背景	体重、免疫抑制剤(薬剤名、用量)
合併症	2型糖尿病、高血圧、高脂血症の有無
臨床検査	T-bil、D-Bil、総蛋白、Alb、AST、ALT、ALP、GTP、BUN、Cr、T-Cho、中性脂肪、HDL、LDL、NH ₃ 、血糖、HbA1c、PT、PT-INR
画像検査 (エコー、腹部CT、MR)	腫瘍の有無
転機 (脂肪肝、NASH発症例のみ)	改善、不変、悪化、グラフト不全
予後	生存の有無(再移植 or 死亡している場合は、再移植日、死亡日、死因)、最終観察日

【ドナー】

- ・ドナーの脂肪肝の状態（移植時の zero biopsy）（既報で肝移植後レシピエントの脂肪肝発症に関わると報告）
- ・移植前の脂肪肝発症に関わる遺伝子多型（PNPLA3, TM6SF2）のみ収集（測定症例のみ）

4.5 研究対象者への検査結果等の提供（偶発的所見も含む）

本研究は通常診療で得た情報のみを用いる研究であり、上記で記載した項目は通常診療内で研究対象者に説明しているため、本研究の研究対象者になることにより、新たに研究対象者に提供する検査結果等の情報はない。

4.6 目標症例数・設定根拠

< 目標症例数 >

- ・レシピエント、ドナー共に 354 例

< 設定根拠 >

肝移植施設の報告より

5. 評価項目（エンドポイント）

- ・肝移植後脂肪肝、NASH の発生をイベントとした、肝移植日から脂肪肝、NASH 発生までの日数
- ・肝移植グラフト不全の発生をイベントとした、肝移植日からグラフト不全発生までの日数

6. 統計解析方法

肝移植日から脂肪肝、NASH 発生までの日数を従属変数、臨床的項目を独立変数とした Cox 比例ハザードモデルを用いて、イベントに対する各臨床的項目のハザード比を算出し、その 95% 信頼区間、p 値について算出する。p 値については以下の帰無仮説に対するものとし、有意水準両側 5% で検定を行う。

帰無仮説：ハザード比 = 1.0

7. インフォームド・コンセントの方法

7.1 同意取得の方法

本研究は通常診療の中で得た情報を用いる研究である。

現在通院中、またはこれから新たに研究の対象になると考えられる研究対象者等に対しては、

研究責任者または研究分担者は下記の内容について診察時に原則、口頭にて説明を行い、質問する機会、および同意するかどうかを判断するための十分な時間を与え、本研究の内容を理解した事を確認した上で本人あるいは代諾者等の自由意思による同意を口頭で確認、取得する。説明内容および同意の内容についてはすべて診療録に記載する。

また、本研究で既に来院していない、死亡している、研究実施体制上の理由等で直接インフォームド・コンセントが困難な研究対象者には『人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（第4章 第8）』に準じて下記に示す研究の概要を長崎大学病院臨床研究センターホームページに公開し、研究対象者等が試料・情報等を研究に使用されることについて拒否できる機会を保障する。

本研究は既に同意能力がない、または死亡している研究対象者も含まれていると考えられるため、代諾者等からの口頭同意、試料・情報の利用の拒否にも対応することとする。

代諾者等としては研究対象者の配偶者、父母、成人の子、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族またはそれらの親近者に準ずると考えられる者とする。

説明事項

- ・ 研究の概要
- ・ 研究の参加について
- ・ 予測される利益、不利益
- ・ 個人情報、研究に係る情報等の取扱いについて
- ・ 研究資金、費用について
- ・ 連絡/問い合わせ先

公開内容

- ・ 研究課題名
- ・ 実施診療科
- ・ 共同研究機関
- ・ 研究期間
- ・ 研究目的と意義、研究の内容（対象者、利用する試料/情報、研究方法）
- ・ 問い合わせ先
- ・ 研究対象者が識別される試料・情報の利用または他の機関への提供を拒否する機会を確保し、拒否しても不利益を受けない旨

共同研究機関における、研究の概要の公開方法、公開場所、オプトアウトの手順については各研究機関の規定に従って行う。

7.2 同意撤回（利用拒否の申し出）の方法と対応

研究機関の研究責任者または研究分担者は研究対象者等から研究参加の同意撤回あるいは試料・情報の利用拒否の申し出があった場合はその旨を記録に残す。

当該研究対象者の試料・情報を提供していない場合、研究責任者はその試料・情報の提供を行わないように適切な措置をとる。

すでに提供している場合は速やかに撤回のあった旨を研究代表者に識別コードと共に報告する。

報告を受けた研究代表者はその研究対象者の研究に関する全ての試料・情報を解析対象から外す。

8. 予測される利益および不利益

本研究へ参加することで研究対象者へ直接の利益は生じないが、NASHの移植後の再発率が明らかになることにより、より良い肝移植医療の提供につながる可能性がある。

9. 個人情報・情報の取り扱い

9.1 個人情報の保護

本研究に関わる者は、研究対象者の個人情報保護について、適用される法令、条例を遵守する。また研究関係者は、研究対象者の個人情報およびプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らさない。研究関係者がその職を退いた後も同様とする。

本研究に係る試料・情報を取り扱う際には研究対象者の個人情報とは関係のない番号（識別コード）を付けて管理する。また、研究対象者と識別コードが特定できるよう対応表を作成し、個人情報が容易に閲覧できないように配慮し、「9.5 試料・情報等の保管期間・場所」に定める通りに保管する。

また、下記の場合についても個人情報について十分に配慮する。

- ・ 研究機関長、あるいは倫理委員会の指示で研究に直接関与していない第三者が研究対象者のカルテ、あるいは個別被験者データを閲覧する場合
- ・ 研究結果を公表する場合
- ・ 論文投稿等の際に補足資料として個別被験者データを提出する場合
- ・ 投稿先のジャーナルから個別被験者データ、データセット等の提供を求められる場合

9.2 本研究に用いる情報の取り扱い

研究では既に各施設にて入院管理でデータベース化（媒体）されている情報を用いるため個別の症例報告書は発生しない。

研究対象者の個人情報は匿名化し、『4.4 本研究で用いる情報』に記載してある情報を抽出する。それぞれのデータは excel ファイルデータとしてパスワードでロックし、e-mail にて収集

する。

本研究で用いる情報は一旦、抽出した後データ自体を上書きできない状態で保管資料として保管した上で解析を行う。

9.3 試料の提出 / 送付

本研究は試料を用いないため該当しない。

9.4 情報の授受に関する記録の作成

本研究では本研究計画書を『情報の提供に関する記録』とし、研究責任者はその記録を『9.5 情報等の保管期間・場所』の通りに保管する。

また、提供元における記録の作成、保管については研究責任者がその義務を代行する。

ただし、提供元において、別途規定がある場合はその規定に従い適切に対応すること。

提供先の機関名	長崎大学病院
提供先の機関の研究責任者名	宮明寿光
提供元の機関の名称 / 研究責任者名	別紙参照
情報の項目	4.4 本研究で用いる情報を参照
研究終了後の情報の取り扱い	研究終了後 5 年間 DVD-R で保存する

9.5 情報等の保管期間・場所

研究代表者は本研究で得た試料・情報等は下記に定めたとおりに保管する。試料・情報等は最低でも下記に定めた期間まで保管するが、その後も可能な限り保管する。

	保管期間	保管媒体	保管場所
倫理審査委員会資料	研究終了後 5 年	DVD-R (一部、紙媒体あり)	長崎大学病院 消化器内科医局
研究に用いられる情報に係る資料、情報	研究終了後 5 年	紙媒体 DVD-R	長崎大学病院 消化器内科医局
対応表	研究終了後 5 年	紙媒体	長崎大学病院 消化器内科医局 鍵付き金庫

倫理審査委員会資料

申請書類の控え、研究機関の長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え

研究に用いられる資料、情報

検査結果、各研究機関より提供されたデータ、研究データ、データ修正履歴、解析結果

情報の提供に関する記録

本研究計画書自体を『情報の提供に関する記録』とするため、別途保管媒体、保管期間は設けない。

共同研究機関においても倫理審査委員会資料、研究に用いられる情報に係る資料（提供資料の写しも含む）対応表は最低、研究終了後5年間は保管する。保管媒体、保管場所については各共同研究機関の規定に従う。

9.6 情報等の廃棄

本研究に係る情報等の廃棄については各研究機関の規定に従い適切な方法で廃棄する。

9.7 情報等の二次利用

本研究の目的以外に、本研究で得られた情報等は利用しない。

(2) 個別被験者データ等の共有について

本研究では、必要に応じて本研究で得た個別被験者データ情報を共有あるいは、データベース等へ登録する可能性はない。

また、他の研究者より合理的な理由に基づいて共有の依頼があった場合はその研究者に提供す可能性もない。

10. 研究計画書等の変更

本研究の研究計画書や情報公開用文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ研究代表機関の倫理審査委員会の承認および研究代表機関の長の許可を得る。その後、研究代表者は共同研究機関の研究責任者へその旨を連絡する。

連絡を受けた共同研究機関の研究責任者は、研究機関の規定に従い、研究計画等の変更の手続きを行う。

共同研究機関の長の許可を得るまでは、共同研究機関において変更した研究計画による研究の実施および、変更した内容の説明や公開は行わない。

11. 倫理審査委員会、研究機関の長への報告

11.1 定期報告

研究代表者は研究全体の進捗状況等について情報を収集し、年に1回、倫理審査委員会および研究機関の長へ文書にて報告を行う。

研究代表者は報告内容を共同研究機関の研究責任者へ通知する。研究責任者は研究機関の規定に従い定期報告を行う。

11.2 逸脱、不適合報告

当該研究の実施において下記の事項について知り得た者は速やかに研究責任者あるいは研究機関の長に報告する。

- ・ 準拠する指針、研究計画（変更後の計画も含む）からの逸脱、不遵守
- ・ 研究の倫理的妥当性又は科学的合理性を損なう又はそのおそれがある事実または情報
- ・ 研究の実施の適正性又は研究結果の信頼を損なう又はそのおそれがある事実または情報
- ・ 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点または研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた事実または情報

報告を受けた研究責任者は速やかにその内容を確認し、研究代表者および研究機関の長へ報告する。

研究責任者は必要に応じて、研究機関の長から、倫理審査委員会が意見を述べる前において研究の停止又は暫定的な措置を講じる指示を受ける。

研究代表者はその内容を確認、その原因の把握、情報収集に努め、再発防止、逸脱・不適合に対する措置を講じる。また、必要に応じて研究を停止、もしくは中止、または研究計画を変更する。

報告を受けた研究機関の長は、その内容を倫理審査委員会へ報告する。

11.3 研究全体における中止、終了

< 研究の中止 >

研究代表者は以下の中止基準に抵触した場合、あるいは倫理審査委員会より中止の勧告、指示があった場合は速やかに中止を決定する。

研究代表者は研究の中止を決定した時は速やかに倫理審査委員会および研究機関の長へ中止の理由とともに文書で報告し、共同研究機関の研究責任者に当該研究の中止の連絡を行う。

また、中止に係る手続きがあればその旨を指示する。

共同研究機関の研究責任者は研究機関の手順に従い当該研究の中止について手続きを行う。

【中止基準】

- ・ 研究機関の長または倫理審査委員会から実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき
- ・ 指針および関連法令または研究計画書に対する重大な違反 / 不遵守が判明した場合

< 研究の終了 >

研究代表者は研究の終了時（研究期間の終了時期に達した場合）は速やかにその旨と研究結果を倫理審査委員会および研究機関の長に報告した上で、共同研究機関の研究責任者にも研究が終了した旨を報告する。

共同研究機関の研究責任者は研究機関の手順に従い倫理審査委員会および研究機関の長へ報告を行う。

12. 研究計画の登録と研究結果の公表

12.1 研究計画の登録

本研究は介入を伴わない研究のため登録は行わない。

12.2 研究結果の公表

研究代表者は、研究終了後、研究対象者の個人情報保護のために必要な措置を講じた上で、遅滞なく研究結果を肝移植学会に公表する予定である。

研究代表者は結果の最終公表を行った場合、遅滞なく研究機関の長、共同研究機関の研究責任者へ報告する。

13. 保有する個人情報の開示

研究機関の長は研究対象者またはその代諾者等より保有する個人情報の内その本人を識別する事が出来るものについて、その利用目的の通知を求められた場合には、その求めをした本人等に対し、遅滞なくこれを開示する。

代諾者等としては研究対象者の配偶者、父母、成人の子、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族またはそれらの親近者に準ずると考えられる者（未成年を除く）とする。

ただし、以下のいずれかに該当する場合はその全部またはその一部を開示しないことが出来る。

- ・ 研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ・ 研究機関の研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼす恐れがある場合
- ・ 法令に違反する事となる場合

14. 研究成果の帰属

本研究から特許権、またそれを基として経済的利益が生じる可能性があるが、その権利は研究を実施する研究機関や研究者に帰属し、研究対象者がこの権利を持つことはない。

また本研究計画書に基づいて行われた研究成果は、長崎大学消化器内科のものとする。

15. 研究対象者の費用負担等

本研究は既存情報のみを用いる研究のため、研究対象者に新たな金銭的負担は生じない。また、本研究で研究対象者となる事に対する謝礼は行わない。

16. 研究資金および利益相反

16.1 研究資金

本研究では研究費は必要としないため資金獲得は行わない。

16.2 利益相反の状況

本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しない。

本研究にかかわる研究者等は研究機関における臨床研究に係る利益相反管理指針の規定、その他、機関の規定に従って適切に管理するものとする。

17. 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

< 研究代表機関 >

長崎大学病院 消化器内科

氏名：宮明 寿光 （研究代表者）

住所：長崎市坂本 1 - 7 - 1

電話：095-819-7481

FAX：095-819-7482

< 共同研究機関 >

別紙 共同研究機関 / 研究責任者一覧 参照

18. 添付資料・別紙

なし

19. 参考資料・文献リスト

なし