

機械学習による新たな疾患類型化を基礎とした急性肝障害／急性肝不全の予後予測と病態解明

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。その一つとして、九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科では、現在急性肝障害／急性肝不全の患者さんを対象として、機械学習による新たな疾患類型化を基礎とした急性肝障害／急性肝不全の予後予測と病態解明に関する「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、2029年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

急性肝障害の患者さんの多くは保存的に見て病気が改善しますが、一部の患者さんでは1週間という短い期間で急速に病気が悪くなり急性肝不全という状態に進行します。急性肝不全は内科的な集中治療では40～80%が救命できず、その場合は肝臓移植以外に有効な治療がありません。肝移植は生体肝移植では健康な方への手術の負担、脳死肝移植では肝臓を頂くドナーの不足という問題があり、内科的な新しい治療法の開発が望まれています。急性肝障害と急性肝不全の内科治療の発展が進まない原因として病気の詳しいメカニズムがわかっていないことが挙げられますが、その要因として急性肝障害と急性肝不全が色々な原因で起こることや、病気の進み方にも患者さん毎のばらつきが大きく適切な病気のグループ分けがなされていないことが一因と考えられます。

当科ではこれまでに急性肝障害／肝不全の病気のメカニズムにはいくつかのタイプがあり、その一つでは肝臓の毛細血管の血流障害が関係していること、このタイプの急性肝不全にはステロイドという薬剤の治療がよく効くことを報告してきました。

更に名古屋大学大学院理学研究科岩見研究室との共同研究によって血液検査や患者さんの病状等のデータを機械学習と数学的な解析をすることで、病気のパターンが6つのグループに分けられ、助かる可能性もグループ毎に違うことを明らかとし、更に入院した時点でどのグループになるのかを高精度で分類することに成功しました。

本研究はこのグループ分けを更に発展させ、①実際の臨床で他の病院でも使いやすい予測システムを開発するとともに、②病気のグループ分けに基づいて急性肝障害／肝不全の病気のメカニズムを明らかにすることが目的です。

3. 研究の対象者について

九州大学病院肝臓・膵臓・胆道科において2009年1月1日研究許可日までに九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科で急性肝障害／急性肝不全で診療を行なった320名の患者さんを対象にして日常診療で得られた臨床情報を後ろ向きに解析します。そのうち下記先行研究に参加された患者については研究用に保存されている血液サンプルを用いた解析も行います。

課題名：末梢血単核球を用いた急性肝障害における免疫システム異常の評価

許可期間：2016年3月11日～2020年3月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2016年3月11日～研究許可日

その他、九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科で研究許可日から2029年3月31日の期間に新規に急性

肝障害／急性肝不全で診療を行なう患者さんで同意が得られた患者さん 80 名の方に協力いただく予定です。

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

入院日、生年月、年齢、性別、身長、体重（体重歴）、BMI、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）、意識レベル、肝性脳症のレベル、肝生検所見

② 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

血液生化学検査：総蛋白、Alb、AST、ALT、 γ -GTP、ALP、LDH、BUN、Cre、CHE、尿酸、T-Bil、D-Bil、TC、TG、LDL-C、HDL-C、Fe、フェリチン、UIBC、脂肪酸分画、CRP、アンモニア、補体値（C3、C4、CH50）、AFP、PIVKAII、IV型コラーゲン、IV型コラーゲ7S、ヒアルロン酸、PIIIP、総胆汁酸、亜鉛、銅、ACE、セルロプラスミン、M2BPGi、シスタチンC、BNP、ATX、sIL2R

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、トロンビン-アンチトロンビン複合体（TAT）、プラスミン- α 2 プラスミンインヒビター複合体（PIC）、von Willebrand 因子活性
ウイルス学的・免疫学的検査：HBs 抗原、HBs 抗体、IgM-HBc 抗体、HBe 抗原、HBe 抗体、HBV-DNA、IgM-HA 抗体、HCV 抗体、HCV-RNA、IgA-HEV 抗体、抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体、IgG、IgM、IgA、IgE、CMV-IgG、CMV-IgM、CMVC7-HRP、EBV-VCA-IgG、EBV-VCA-IgM、EB-EADR-IgG、EB-EADR-IgA、EBV-EBNA、EBV 核酸定量、HTLV-I/III 抗体、風疹ウイルス IgG、風疹ウイルス-IgM、麻疹ウイルス IgG、麻疹ウイルス IgM、ムンプスウイルス IgG、ムンプスウイルス IgM、単純ヘルペス IgG、単純ヘルペス IgM、水痘ウイルス IgG、水痘ウイルス IgM

内分泌学的検査（該当患者のみ）：血糖値、HbA1c、グリコアルブミン、IRI、CPR、コルチゾール、GH、ソマトメジン C、TSH、FT4、アルドステロン、レニン活性、テストステロン、FSH、LH、エストラジオール、PRL、尿蛋白量

③ 画像データ（該当患者のみ）

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rosキャンによる肝硬度データ、CT 画像データ、MRI 画像データ、心臓超音波検査

④ 治療内容、治療経過、予後

また、保管されている血液サンプルを用いて、ELISA 法という方法を用いて炎症性サイトカイン（IFN γ 、TNF α 、その他文献や肝生検組織の解析から関与が推察されるタンパク）を測定します。また、保管されている肝組織を用いて網羅的遺伝子発現解析という方法で色々な遺伝子発現を測定します。測定結果と取得した情報の関係性を分析し、新たなグループ分けに基づいた予測システムを開発し病気のメカニズムを明らかにします。

[利用又は提供を開始する予定日]

研究許可日以降

名古屋大学へ研究対象者のデータを郵送にて送付し、詳しい解析を行う予定です。

他機関への試料・情報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。

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

研究対象者の血液や病理組織、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病態制御内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。

研究対象者の血液や病理組織、測定結果、カルテの情報を名古屋大学へ郵送する際には、九州大学にて上記の処理をした後に行いますので、研究対象者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や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、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、九州大学大学院医学研究院病態制御内科学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ことがあります。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。

本研究に関する必要な経費は九州大学大学院医学研究院病態制御内科学の講座寄附金であり、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

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。

また、この研究で得られた解析結果やその基となるデータは論文発表する場合に以下の公共のデータベースに登録・公開される可能性があります。この場合、あなたを特定できないように情報を加工します。

登録データベース名：NCBI（網羅的遺伝子発現解析データを論文発表に使用し公共データへの登録が要求される場合）

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情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	九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科 九州大学大学院 医学研究院 病態制御内科学分野	
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	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名	役割
	名古屋大学大学院理学研究科理学専攻異分野融合生物学研究室 教授・岩見 真吾	解析
業務委託先	委託先	委託内容
	企業名等：九州プロサーチ 所在地：福岡県福岡市西区西区九大新町4 監督方法：契約を取り交わし、安全管理措置を定める。定期的な 実地調査等を行い、安全管理措置が遵守されているか どうか確認する。 提供する試料等：mRNA から作成した cDNA ライブラリ	網羅的遺伝子発現解析

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：九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科 助教 合谷 孟 連絡先：〔TEL〕 092-642-5282 〔FAX〕 092-642-5287 メールアドレス：goya.takeshi.120@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。

九州大学大学院医学研究院長 赤司 浩一