

「代謝異常関連脂肪性肝疾患(MASLD)の臨床経過 に対する多施設共同前向き観察研究」

臨床研究についてのご説明

2022年12月27日作成 第1版

2023年3月18日作成 第2版

2023年7月13日作成 第3版

1. はじめに

当院では、最新の医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、治療法のさらなる改善に努めています。しかし、病気についてまだわかっていない特性や治療法が多いのも事実です。それらを明らかにするために、患者さんや健康な方を対象として、病気の原因の解明、病気の予防・診断・治療方法の改善や治療効果を確認することを臨床研究（研究）とといいます。臨床研究は、国民の健康の保持増進や、患者さんの病気の回復や生活の質の向上に役立つ情報を得ることを目的として行われます。当院でも、医学の発展に貢献するとともに、患者さんへ最良の医療を提供するために様々な臨床研究をしています。臨床研究は患者さんの方々のご理解とご協力によって成り立っています。

この説明文書は、あなたに研究への参加について説明し、参加するかどうかを考えていただくための資料となります。この説明文書をよく読み、担当医師の説明をお聞きになり、研究の内容を十分にご理解いただいた上で、この研究に参加されるかをあなたの自由な意思で決めてください。わからないことがあれば、どんなことでも遠慮なさらずに質問してください。ご協力いただける場合は、同意書へご署名をお願いいたします。

なお、この研究は大阪大学医学部附属病院の倫理審査委員会で倫理的観点および科学的観点からその妥当性についての審査を受け、研究機関の長が許可した上で実施しています。

2. 脂肪肝診療の問題点、本研究の目的および意義

非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)は、明らかな飲酒歴がなく、肝細胞に中性脂肪が沈着して肝障害を来す慢性の肝疾患です。現在、世界中で有病率は増加しており、世界全体では10億人が罹患していると推定されています。日本でもNAFLDの患者数は約1000万人、そのうちNAFLDが進展した状態である、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の患者は200万人もいると推定され、食生活の欧米化や運動不足などにより増加傾向にあり、肝疾患の中では最も多くの方が罹患している疾患といえます。

NAFLD/NASHの臨床経過は、NAFLDの患者さんの一部(20-30%との報告もあります)が、NASHとなり、線維化が進行し肝硬変に至るとされ、ウイルス性肝炎と類似した経過を呈すると考えられています。しかしNASHと診断できる確固たるバイオマーカーや画像診断法は確立しておらず、正確な診断には肝生検が必要となります。また、数多くいる脂肪肝の患者さんの中でどのような特徴の方が、炎症・線維化が進行してNASHや肝硬変に至るかは未だわかっていません。NASHを確実に診断する方法や、どのような患者さんが肝硬変に至るかを予測する方法の確立は必要と考えられます。

また、NASHから肝硬変に至った患者さんは肝癌が発生することは知られていますが、正確にどの程度の患者さんが肝癌を発生しているのかはわかっていません。今後、多数の患者さんでの検討を行い、NASH由来の肝硬変患者さんにおける発癌の特徴や、頻度を明らかにする必要があります。また、肝癌だけでなくその他の癌も発生しやすい可能性があるとの報告があり、どの部位の癌が発生しやすいかということについても、長期の観察研究による解明が必要と考えられます。

NAFLDの患者さんは生活習慣病・メタボリックシンドロームと関連があることはすでに知られています。しかし、NAFLDの患者さんは、心疾患による死亡率が高かったという報告もあり、肝硬変に至らなくても他の病気を発症される患者さんがいます。

近年、従来のNAFLDは代謝異常関連脂肪性肝疾患(MASLD)および原因不明の脂肪性肝疾患(cryptogenic SLD)に分類され、新たにNAFLDの類縁疾患としてMetALD(MASLDに中等度の飲酒(1日平均が男性で30-60 g/day、女性で20-50 g/day)を伴うもの)が新設されました。

私たちはMASLD、cryptogenic SLDあるいはMetALDの患者さんにおいて、これらの病態の進展や長期予後を予測できるバイオマーカーを明らかにすることを目的として大阪大学を含む関連施設において、肝生検が施行されるMASLD、cryptogenic SLDあるいはMetALDの患者さんの臨床経過、長期予後などを前向きに検討します。これにより、患者さんに応じたサーベイランスが可能となり、脂肪肝診療において意義が大きいと考えます。

3. 研究の方法

1) 研究に参加していただく方について

この研究は、以下の条件を満たす方を対象としています。なお、担当医師の判断によっては参加できないこともあります。

主な参加条件

- 年齢が18歳以上の方
- 臨床的に脂肪肝が疑われており、肝生検を行った方

主な参加していただけない条件

- 自己免疫性肝炎やアルコール性肝炎など他の肝疾患や2次性脂肪肝の診断

を受けられた方

・悪性腫瘍を合併しており、現在治療中の方(寛解の方は参加いただけます)
他の臨床試験や臨床研究に参加されている場合にも、並行して参加可能です。

2) 研究の方法

①身体所見、理学所見

1. 身長、体重

脂肪性肝疾患の患者さんについては食事・運動療法による体重減少は肝機能及び組織像を改善させることが知られています。(7%の体重減少では肝の脂肪化が改善することが報告されています。) 本研究においても、体重やBMIが肝機能検査、肝合併症の発現に影響するかどうかを観察するため、診察の際には体重を教えてください。※体組成測定(体重測定だけでなく、筋肉量、水分量、脂肪量などを測定する非侵襲的な検査)を行うこともあります。

2. 腹水や肝性脳症などを観察するための身体診察

肝硬変に至った患者さんには上記症状が出現することがあるため、診察で症状を確認します。

3. 問診

今までの病気(既往歴)や飲んでいるお薬(血圧の薬や糖尿病の薬など)、飲酒や喫煙の状況について主治医よりお尋ねします。

②血液検査

末梢血液検査: 白血球、白血球分画、赤血球、ヘモグロビン、血小板

止血機能検査: PT、D-dimer

血液生化学的検査: アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、 γ GTP、ALP、コリンエステラーゼ、尿素窒素、クレアチニン、eGFR、CRP、LDH、中性脂肪、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、血糖値、HbA1c、インスリン、フェリチン、Na、K、アンモニア

腫瘍マーカー検査: AFP、PIVKA-II

肝線維化マーカー検査: ヒアルロン酸、M2BpGi、IV型コラーゲン7S

ウイルス検査: HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体

研究用採血

※今までの検査状況や外来の診察では一部のみとなる場合があります。

③画像検査

腹部超音波検査、腹部MRI検査、腹部CT検査、肝硬度測定検査、肝脂肪量検査

画像検査は、**MASLD**、**MASH** における一般診療でも広く用いられております。本研究でもCT検査と腹部超音波検査等で肝癌や腹水がないかを調べます。また、必要に応じて、内視鏡検査を行い静脈瘤が出現していないかを調べます。(検査状況によって

は実施しないこともあります。)

定期的にCT検査と腹部エコー検査(場合によりMRI検査)を行います。

可能であれば、1年に1回のペースで肝硬度測定・肝脂肪量測定(超音波やMRIを利用して肝臓の硬さを測定する非侵襲的な検査 Fibroscan 等)や体組成計を行います。

④肝組織検査

肝病理組織より、**MASH**の診断、脂肪化や炎症、線維化の程度といった情報をデータとして反映します(残余検体は、二次利用についてご同意いただける場合は保存させていただきます)。肝病理標本はデジタル画像として大阪大学消化器内科学に保存しません。肝生検を行った患者さんが対象の研究のため、何らかの理由で肝生検が中止になった場合は研究対象より除外されます。

外来診療中も病勢の増悪が見られ、診療上必要と考えられた場合には、組織学的評価目的に再度肝生検を行うことがあります。その際の情報もデータとして活用します。

⑤保存血清

入院時、以降半年毎に通常の検査とは別に10ml程度の採血を行います。臨床経過および長期予後予測因子としてのバイオマーカー候補を見出すことを目的とします。また血清保存の同意が得られた場合は研究用血清として大阪大学消化器内科学で保存されます。(新たな治療効果や予後予測について、新規マーカーが同定された際に測定されることが想定されます。) 試料の利用と保存については下記項目「10. 情報・試料の保存及び使用方法並びに保存期間について」をご参照下さい。

基本的には下記のようなスケジュールで、診療に必要な血液検査、腹部エコー検査、腹部CT検査などを試行します。スケジュールについてわからないことや気になることがある場合は担当医までお尋ねください。

<スケジュール表>

時期	肝生検前	肝生検時	6カ月	1年	1.5年	2年	3年以降 6カ月毎	肝機能 悪化時
患者背景		●						
内服薬情報		●	変更時	→	→	→	→	
肝予備能	●(前後6か月以内)	●	●	●	●	●	●	●
体組成計	●(前後6か月以内)			●		●	●(1年毎)	
血液検査		●	●	●	●	●	●	●
画像検査	●(前後6か月以内)		○	●	○	●	●(1年毎)	●
内視鏡検査	○(前後6か月以内)	必要に応じて行います						
肝硬度・脂肪量	●(前後6か月以内)			●		●	●(1年毎)	
肝生検		●						●

研究用採血		●	●	●	●	●	●	●
-------	--	---	---	---	---	---	---	---

●は必須項目、○は必要に応じて実施します。

※画像検査については主治医の判断で CT 検査や MRI 検査、超音波検査を組み合わせで行います。

※通院期間については患者さんの病気の状態によっては3か月～半年となることがあります。

3) 結果の提供について

この研究により、あなたの健康に関する重要な知見が得られる可能性があります。この場合、その結果をあなたにお知らせします。

4. 実施予定期間と目標症例数

この研究は、2028年12月末まで行われます。また、500人の患者さんに参加していただく予定です。参加状況等により、予定期間が延長される可能性があります。

5. 予想される利益と不利益

1) 予想される利益

この研究の結果が、あなたに有益な情報をもたらす可能性は低いと考えられます。しかし、本研究の成果は医学の発展に寄与するもので、将来あなたと同じような病気に苦しむ方々の診断や治療、予防などがより効果的に行われるようになることが期待されます。

2) 予想される不利益

この研究は観察研究であり特別な介入を行うわけではありません。予定されている検査や治療は **MASLD**、**cryptogenic SLD** あるいは **MetALD** の通常の診療過程で行われているものであり、当研究のための特別な検査はありません。あなたの診療情報・診療で得た試料の残余を用いるため、とくに不利益はないと考えております。保存血清を含む採血検査の場合は、総採血量が10ml程度多くなります。

腹部CT検査や肝生検等、それぞれの検査に関する説明や副作用・合併症などの詳細は検査毎に文書を用意しており、検査の前に説明をします。また、検査の際や治療中に予期せぬ副作用や合併症が発生した場合は担当医の診断に基づき治療を受けていただくことができます。費用は通常の診療と同様に、健康保険による患者さんの自己負担となります。

6. 参加について

この研究への参加は、あなたの自由な意思で決めてください。たとえお断りになって

も今後の治療において不利益を受けることはありません。またこの研究への参加に同意した後いつでも同意を撤回することができ、不利益はありません。同意の撤回を希望される場合は、遠慮なく担当医師にお伝えください。

また、研究に参加中に、研究参加の継続について、あなたの意思に影響を与える可能性がある新たな情報が得られた際は、すみやかにお知らせします。そして、研究に継続して参加いただけるかどうか、あらためて確認させていただきます。

7. 研究に関する情報公開の方法

この研究が審査された倫理審査委員会の会議の記録の概要は、厚生労働省倫理審査委員会報告システムで公表しております。この研究の結果は、学会や医学雑誌等で発表される予定です。

8. 研究の開示

あなたが希望される場合は、他の方の個人情報やこの研究の独創性の確保に支障がない範囲で研究計画書やその他の資料をご覧になることができます。お気軽に担当医師までご連絡ください。

9. 個人情報等の取扱い

この研究に参加されますと、研究代表の機関にあなたの血液・診療情報を提供します。その際には、お名前などのあなたを特定できる情報の代わりに、研究用の符号をつけることで個人を特定できないようにします。

また、この研究が適切に行われているかを確認するために関係者がカルテなどを見ることがあります。あなたが本研究に同意された場合、カルテなどの内容を見ることについてもご了承いただいたこととなります。また、この研究で得られた結果は、貴重な資料として学会や医学雑誌等に公表されることがあります。これらの場合もプライバシーは守られます。

10. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

この研究で得られた試料（血液、肝組織等）の残りは、あなたが同意してくだされば、研究終了後も大阪大学消化器内科学で保管し、別の研究に利用したいと考えています。保管は個人名が識別できないような形で厳重に行います。別の研究に利用する場合は、その都度研究計画を作成し、倫理審査委員会による審査を経て承認を受けたのちに実施します。倫理審査委員会で承認された研究内容については、大阪大学消化器内科学のホームページ(<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/gh/index.html>)上で閲覧することができますし、患者さんの請求があった場合に、他の患者さんの個人情報保護や研究の独創性の保護に支障がない範囲においてご提示することが可能です。ま

た、研究の結果は学会発表や医学雑誌等で発表する場合がありますが、その際も、本研究同様に、個人が識別できないような形で公表を行います。

別の研究のために保管し、使用することについてご協力頂くかどうかは全く自由です。参加されなくても本研究には参加できますし、今後の診療に何ら不利益になることはありません。また、一度ご同意いただいた場合でも、後になって撤回することも可能です。ご協力いただける場合は、同意書の「本研究で得られた試料（血液、組織等）を別の研究等のために使用することについて」の項の「同意します」にチェックをいれてください。別の研究のための利用をお断りになる場合は、「同意しません」にチェックをいれてください。本研究の終了報告日から5年または研究結果の最終公表日から3年または論文等の発表から10年のいずれか遅い日までを目途に、適切に保管された後に当院の規定に従って廃棄します。

また、情報も試料と同様に別の研究に利用する可能性があります。情報の利用についても、ご協力いただける場合は、同意書の「本研究で得られた情報を別の研究等のために使用することについて」の項の「同意します」にチェックをいれてください。別の研究のための利用をお断りになる場合は、「同意しません」にチェックをいれてください。本研究の終了報告日から5年または研究結果の最終公表日から3年または論文等の発表から5年のいずれか遅い日までを目途に適切に保管された後に復元できないような形で廃棄します。

11. 研究の資金源および研究に係る利益相反

研究を行うときに、研究費・資金などの提供を受けた特定の企業に有利なようにデータを解釈することや、都合の悪いデータを無視してしまう恐れがあります。これを「利益相反（COI）」といいます。研究機関の研究責任者、研究者が本研究に関わる利益相反に関して申告が必要な場合、当該研究者が所属する各研究機関が設置した利益相反審査委員会等の審査及び承認を受けることになっています。

この研究は、大阪大学消化器内科学の研究費で実施します。担当医師が個人的に利益を受けることはなく、この研究の実施や報告にあたり、個人や組織の利益のために公正な判断を曲げるようなことは一切ありません。

12. 費用について

研究期間中の検査や治療にかかる費用は通常診療と同じように健康保険による患者さんの自己負担となります。この研究に参加することにより通常の診療費と比べて、負担が増えることはありません。

13. 健康被害が生じた場合の補償について

本研究は通常の診療における観察研究のため、保証はありません。検査や治療の際に

予期せぬ合併症や副作用が起こった場合は、最善を尽くして適切な処置と治療を行います。費用は通常の診療と同様に健康保険による患者さんの自己負担となります。

14. 研究組織

この研究は大阪大学消化器内科学が主体となり実施します。

【研究代表者】大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学 教授 竹原徹郎

【研究事務局】大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学

【データセンター】大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学

【検体の測定】大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学

【参加予定施設】

国立病院機構大阪医療センター 阪森亮太郎

国立病院機構大阪南医療センター 中西文彦

大阪ろうさい病院 平松直樹

関西ろうさい病院 萩原秀紀

大阪警察病院 宮崎昌典

地域医療機能推進機構大阪病院 金子晃

大阪国際がんセンター 大川和良

大阪急性期・総合医療センター 薬師神崇行

国家公務員共済組合連合会大手前病院 土井喜宣

兵庫県立西宮病院 飯尾禎元

箕面市立病院 森下直紀

市立池田病院 石田永

市立伊丹病院 今中和穂

市立豊中病院 西田勉

市立吹田市民病院 内藤雅文

八尾市立病院 榊原充

市立東大阪医療センター 名和誉敏

市立貝塚病院 垣田成庸

15. お問い合わせ先・相談窓口

この研究について、わからないこと、相談したいことがありましたら、相談窓口担当者におたずねいただくか、以下までご連絡ください。

研究責任者：教授 竹原 徹郎

相談窓口：大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学

連絡先：06-6879-3621

研究者以外と話がしたい場合

当院では、臨床研究に関する相談窓口を設置しています。臨床研究に関すること、あなたの権利に関すること、研究者以外と話がしたい場合、その他苦情、相談がある場合は、以下の窓口もご利用ください。

臨床研究相談窓口 平日 8:30～17:00（土日祝、年末年始を除く）

連絡先電話番号 06-6879-6106