

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）を合併した糖尿病患者における肝病態の経時的変化の検討

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、九州大学病院 内分泌代謝糖尿病内科、肝臓膵臓胆道内科では、現在糖尿病の患者さんを対象として、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）を合併した糖尿病患者における肝病態の経時的変化に関する「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臨床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、令和4年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

我が国では、食生活の欧米化と生活習慣の変化のため肥満人口の増加が顕著です。メタボリックシンドロームは、内臓脂肪型肥満を背景として耐糖能異常、脂質異常症、血圧上昇などの病態が並行して進展し、糖尿病、高血圧症、慢性腎臓病、動脈硬化症などの生活習慣病を発症するという疾患概念であり、この生活習慣病は過栄養や運動不足などによる代謝障害に対する生体恒常性の破綻により発症すると考えられています。肝臓の脂肪化は飲酒、薬物、内分泌疾患、中毒、代謝異常など様々原因により起こりますが、肥満、糖尿病、脂質異常症等を背景にメタボリックシンドロームの肝臓での表現型として脂肪性肝障害を来したものが非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）であり、NAFLDのうち肝実質細胞の壊死、炎症所見を伴う進行性の慢性疾患が非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）と考えられます。

NAFLDの頻度は全世界で増加傾向にあり、本邦では健康成人の20-30%とされています。男性での有病率は30～60歳代で20-30%、女性では加齢とともに増加し閉経後は20%以上と高い有病率を示します。NAFLDのおよそ80%の患者は単純性脂肪肝のままで経過しますが約20%はNASHに移行し、15年間の経過でそのうちおよそ10%が肝硬変に進行します。そして、肝硬変に至った症例は数十%が非代償性肝硬変に移行し、年率およそ1%の割合で肝細胞癌を発症します。NASHの病理所見のうち線維化の程度は最も重要な予後規定因子であることから肝線維化の評価は不可欠ですが、全患者に対して侵襲的な生検を施行するのは現実的ではありません。肝線維化進展例の鑑別のために様々なスコアリングシステムが報告されていますがFib-4 indexは信頼性が高く、>2.67の基準を満たす患者の80%が肝線維化進展例であることが報告されておりNASHの早期発見に有用です。

糖尿病との関連では、我が国において正常血糖例でのNAFLDの有病率は27%であるのに対し、糖代謝異常例では43%、無治療糖尿病例では63%と有意に上昇することが報告されており、NAFLDに併存する糖代謝異常は重要な問題です。糖尿病患者における肝線維化進

展、肝発癌は今後飛躍的に増加する可能性があります、その詳細なメカニズムについては不明な点が多く、糖質代謝異常や治療因子と肝線維化との関連は明らかではありません。

以上より本臨床研究では NAFLD と診断された糖尿病合併患者さんに対して、5年前の肝臓と糖代謝異常の状態を比較し、肝病態進展に関連する因子について解析することを主目的としています。本研究の遂行によって NAFLD 病態進展に関わる糖代謝異常の影響が明らかになるとともに、その是正としての新規治療方針の確立につながることを期待されます。

3. 研究の対象者について

2018年4月1日から2019年10月31日までの期間に、画像的評価などで NAFLD と診断された糖尿病患者さんで、その5年前の患者情報・診療情報などを追跡可能な患者さんを対象とします。対象者は全施設で500名、九州大学で100名を予定しています。

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。取得した情報と肝線維化進展の関係性を明らかにします。

(1) 基本情報（登録時に下記の情報を診療録より取得する）

生年月、年齢、性別、身長、体重、肝炎ウイルス感染と治療歴、合併症（既往歴、過敏症、および現在の併用治療薬含む）、肝生検所見（施行症例のみ）、糖尿病治療内容

(2) 臨床検査（登録時に下記の情報を診療録より取得する）

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：AST, ALT, γ GTP, ALP, LDH, Alb, T-Bil, D-Bil, コリンエステラーゼ, Fe, UIBC, TIBC, フェリチン, 総コレステロール, 中性脂肪, LDL コレステロール, HDL コレステロール, Cre, eGFR, UA,

糖代謝関連：HbA1c, HOMA-IR (空腹時血糖値、空腹時インスリン値)

(3) 画像検査

腹部超音波検査を施行している症例では、脂肪沈着の程度を軽度・中等度・高度で評価する。

登録後およそ6ヵ月後までに、各研究施設は電子媒体での調査票を九州大学事務局に持参し、事務局は情報の収集を行います。この際、調査票は各研究施設で付与した登録番号を用いて情報提供を行うこととし、患者さんの氏名、イニシャル、生年月日、カルテ番号、住所、電話番号の個人情報の提供は行われません。また、患者さんのデータは本研究にのみ用いることとし、治療方針の決定など診療内容に影響する因子としては用いません。

5. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の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、この研究の成果を公表したり、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 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。

6. 試料や情報の保管等について

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 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。

また、この研究で得られた研究対象者の情報は、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。

7. 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 講座寄付金であり、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。

8. 研究に関する情報や個人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、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。

9. 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 (分野名等)	九州大学病院 内分泌代謝糖尿病内科 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
研究責任者	九州大学大学院 医学研究院 病態制御内科学 教授 小川佳宏
研究分担者	九州大学大学院 医学研究院 病態制御内科学 准教授 加藤正樹 九州大学病院 内分泌代謝糖尿病内科 講師 園田紀之 九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科 助教 国府島庸之 九州大学病院 内分泌代謝糖尿病内科 助教 坂本竜一

共同研究施設 及び 試料・情報の 提供のみ行う 施設等	施設名 / 研究責任者の職名・氏名	役割	
	飯塚病院		
	内分泌糖尿病内科 部長	井手 誠	情報の収集
	肝臓内科 部長	本村 健太	情報の収集
	九州労災病院		
	副院長	田中 誠一	情報の収集
	内科 部長	國吉 政美	情報の収集
	国立病院機構 九州医療センター		
	代謝内分泌内科 医長	渡邊 哲博	情報の収集
	肝臓センター センター長	中牟田 誠	情報の収集
	国立病院機構 小倉医療センター		
	糖尿病・内分泌代謝内科 医長	的場 ゆか	情報の収集
	肝臓センター 部長	佐藤 丈頭	情報の収集
	済生会福岡総合病院		
	副院長	関口 直孝	情報の収集
	肝臓内科 部長	森園 周祐	情報の収集
	福岡市民病院		
糖尿病内科 科長	坂井 義之	情報の収集	
肝胆膵センター長	小柳 年正	情報の収集	

10. 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、事務局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 国府島 庸之 連絡先：〔TEL〕 092-642-5282 〔FAX〕 092-642-5287 メールアドレス：kohjima@med.kyushu-u.ac.jp
---------------	---