

研究課題:「大腸癌化学療法による肝繊維化及び脂肪肝炎に対する非侵襲的評価の検討」に関する計画書

研究実施責任者

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科

桑原 公亀

【背景・目的】FOLFOX (5-FU, leucovorin, oxaliplatin), FOLFIRI (5-FU, leucovorin, irinotecan)療法を主軸とする大腸癌化学療法が進歩し、診断時に切除不能肝転移を有する例でも術前化学療法(neoadjuvant)により肝転移巣が縮小・減少した後に切除を施行する例が増加している。しかし化学療法により正常肝であった領域に肝類洞拡張症候群(sinusoidal obstructive syndrome; SOS), 化学療法関連肝炎(chemotherapy associated steatohepatitis; CASH)がみられることがある<sup>1)</sup>。これらは肝切除術においてはリスクファクターとされるものであり、術後経過に影響を与える可能性がある。現在その診断法は病理学的検索、つまり結果を得るまで術後1~2週間を要する手法が主であり<sup>1)</sup>、診断能は高いが、周術期管理には直接活用できない。また化学療法後に肝切除を行なわれない症例でも化学療法の長期化(有効性の向上)により、長期生存(3年以上)が可能となっており、SOSやCASHを早期に予知することは重要である。

SOSについては造影MRIにより診断が可能であるとする報告が見られるが<sup>2)</sup>、CASHは組織学的には非アルコール性脂肪肝/脂肪肝炎(non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD / non-alcoholic steatohepatitis; NASH)と類似するものとされており、一般的な肝繊維化の評価・診断には血清中のhyaluronic acid, leptin, laminin<sup>3)</sup>、脂肪肝炎の評価・診断には血清中のadiponectin, homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR), type IV collagen 7s<sup>4)</sup>などが有用とされている。

この研究の目的は前述のような化学療法後の肝切除時、及び長期化学療法時において、SOS, CASHのより非侵襲的な評価方法を検討することにある。

## 【方法】

### I. 対象・研究期間

(A) 当科において大腸癌肝転移に対し oxaliplatin, irinotecan を含むいずれかの化学療法(mFOLFOX6, FOLFIRI, irinotecan 単剤等)を施行する症例を対象とする。肝転移の同時性・異時性, 他病巣の有無・切除等は問わない。また、実際に肝切除に至るかどうかは研究参加時には問わずに、後の臨床経過に

より肝切除可能群・不能群として扱う。

(B) 当科では「消化器腫瘍の発生・進展に関わる因子の探索的研究」に基づいて、患者が同意した臨床サンプル(血液, 組織サンプルなど)を継続的に採取・保管している。すでに治療開始している症例を本研究の対象に追加する場合, この保管されたサンプルを使用する点を含め, あらためて本研究に対する同意を得られた場合のみ可能とする。他の特定の研究での使用を目的に採取された臨床サンプルはこれを使用しない。

(C) 研究期間は倫理委員会承認後, 症例登録期間を5年間とし, 肝切除群50例の登録を目標とする。その後, 長期予後の調査のため, 大腸癌一般の経過観察期間に準じ, 各例につき術後5年間の経過観察・追跡期間を設ける。

## II. 評価項目・実施方法

(A) 評価項目は下記のものとする。

- ① 血液生化学検査: 血算, TP, Alb, AST, ALT,  $\gamma$ -GTP, ALP, ChE, T-Bil
- ② 単純/造影 CT: 肝非転移部位と脾臓の ROI, 尾状葉最大断面の縦径横径
- ③ 単純/造影 MRI: 網状高信号領域の有無, 程度, 範囲比率
- ④ アシアロシンチグラム: 分布形状, カウント数(肝細胞の存在を反映する)※保険適応に基づき, 化学療法後肝切除の可能性のある症例に限定する
- ⑤ 研究測定項目: 血清 hyaluronic acid, leptin, laminin, adiponectin, type IV collagen 7s
- ⑥ その他: 超音波診断, 凝固能 (APTT, PT), 肝炎ウイルス, ICG など

(B) 研究開始後の登録症例は上記①項目の測定及び研究用血清の採取を治療開始前, 投与3回終了毎(その次回受診時投与前)に行ない, データの記録, 及び研究用サンプルを $-20^{\circ}\text{C}$ で保管する。

(C) ②, ③の評価を通常の診療に準じて施行し(現在②を6回毎終了時にルーチンに施行している。③は肝の詳細な評価が必要な場合などに施行している), 記録する。

(D) 化学療法後に肝切除術を施行する症例では, 術前に④を施行し, 切除標本の正常肝領域で SOS, CASH を病理学的に評価する。また, 術後経過, 肝障害関連合併症・黄疸などの有無, 前述の血液生化学検査項目の推移も検討

に使用する。

(E) 研究測定項目は一定数ごとに一部免疫学的手法にて研究室で、一部は依頼にて測定する予定である。

(F) 上記各項目を統計学的に解析し、各項目間及び SOS, CASH, 各化学療法との関係を検討する。

#### 【予想される結果と意義】

- I. 現在通常に行なわれている診療で得られる情報 (II-A-①, II-A-②) からは SOS, CASH の存在／重症度と有意な相関を得られないと予想される。
- II. 研究測定項目を組み合わせることで、SOS, CASH を術前に評価することが可能となると予想される。
- III. 画像からは SOS に関しては MRI やアジアロシンチグラムが、CASH については CT が評価の参考・補完となると考えられるが、これらのみでの十分な評価は得られないと予想される。
- IV. 化学療法による肝障害のより適切な診断・評価基準が明らかになることにより長期にわたる化学療法時の肝障害の評価や、化学療法後の肝切除の適応診断及び周術期管理に貢献することができる。

#### 【有害事象への対応】

すでにサンプルの採取は行われているが、サンプル採取は臨床上に治療のために摘出した検体からのみ行われるので、有害事象はない。

#### 【試料の取り扱い】

サンプルの採取が行われた後すぐに、連結可能匿名化が行われ、冷凍保存とする。検体は外科研究室にて鍵のかかる冷凍庫に保管されている。研究終了後も、同意撤回がない限り同様に保管し、他の研究に使用する。その場合改めて倫理委員会の承認を得る。同意の撤回があれば、匿名化の上破棄する。

#### 【個人情報の取り扱い】

##### 1) 研究などの対象となる個人の人権の擁護

ヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針(平成 16 年 12 月 28 日厚生労働省告示第 459 号)」に従って人権擁護の配慮に努める。本研究計画への参加を承諾するか否かについては、提出した研究計画書にのっとり、文書および口頭による説明

を行い、十分理解を得た上で、被験候補者本人の自由意志で決定される。この決定は、臨床上の取り扱いになんら影響を与えるものではないことも文書により説明する。また同意後であっても、被験者本人の意思によりいつでも中止が可能であることを説明し文書にも明記・保存する。本研究の結果は個人が同定できる形では、いかなる状況においても公表せず、消化管・一般外科で本研究に直接関与しない芳賀紀裕准教授のもとで連結可能匿名化された後、当院個人情報管理責任者である病理部 田丸淳教授のもとで厳重に管理・保存される。

## 2) 対象者に理解を求め同意を得る方法

対象者に対し説明者(研究実施責任者およびその他の消化管・一般外科共同研究者)は研究計画書にのっとり、以下の内容を明記した書類を用い、外来あるいは病棟のプライバシーの保たれた場所で説明する。説明時期は外来診療時、入院時、手術前など。本研究の目的及び方法、予想される利益と不利益、研究的側面の説明、本研究に同意しなくても不利益を受けないこと、同意した場合でも随時撤回できることなどについて説明し承諾を得た場合、本人より署名を得る。

## 3) 研究等によって生じる個人への不利益及び危険性

本研究の血液・血清は、臨床上必要な検査を施行後および「消化器腫瘍の発生・進展に関わる因子の探索的研究」の提示と説明を研究責任者あるいは共同研究者から受けたうえで、同意書に署名を行い、研究材料として保存された研究材料を対象としている。すでにサンプルの採取は行われているため、健康上の危険性はない。

### 【利益相反】

本研究に利益相反(COI)はない。

### 【知的財産権】

本研究の知的財産権については、本件研究 Group に属する。

### 【研究代表者・実施者】

研究実施責任者:消化管一般外科 助教 桑原公亀

研究実施者:

消化管・一般外科 教授 石田秀行

|          |       |       |
|----------|-------|-------|
| 消化管・一般外科 | 准教授   | 石橋敬一郎 |
| 消化管・一般外科 | 講師    | 馬場裕之  |
| 消化管・一般外科 | 講師    | 熊谷洋一  |
| 消化管・一般外科 | 講師    | 隈元謙介  |
| 消化管・一般外科 | 助教    | 傍島 潤  |
| 消化管・一般外科 | 助教    | 石畝 亨  |
| 消化管・一般外科 | 助教    | 松澤岳晃  |
| 消化管・一般外科 | 助教    | 天野邦彦  |
| 消化管・一般外科 | 助教    | 幡野 哲  |
| 消化管・一般外科 | 助教    | 鈴木興秀  |
| 消化管・一般外科 | 助教    | 今泉英子  |
| 消化管・一般外科 | 助教    | 田島雄介  |
| 消化管・一般外科 | 助教    | 近 範泰  |
| 消化管・一般外科 | 助教    | 伊藤徹哉  |
| 消化管・一般外科 | 助教    | 木暮憲道  |
| 消化管・一般外科 | 非常勤医師 | 山本 梓  |
| 消化管・一般外科 | 非常勤医師 | 平岡 優  |
| 消化管・一般外科 | 非常勤医師 | 近谷賢一  |
| 消化管・一般外科 | 非常勤医師 | 久保田将  |

#### 【参考文献】

- 1) Morris-Stiff G, Tan YM, Vauthey JN. Hepatic complications following preoperative chemotherapy with oxaliplatin or irinotecan for hepatic colorectal metastasis. *Eur J Surg Oncol* 2007
- 2) Ward J, Guthrie JA, Robinson PJ et al. Sinusoidal Obstructive syndrome diagnosed with superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in patients with chemotherapy-treated colorectal liver metastasis. *J Clin Onc* 2008; 26: 4304-4310
- 3) Lydatakis H, Hager I-P, Diamantis I et al. Non-invasive markers to predict the liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2006; 26: 864-871
- 4) Shimada M, Kawahara H, Takase S et al. Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2007 2007; 102: 1931-1938