

兵庫医科大学 内科学 肝胆脾科、山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学分野の
4施設において、空腹時の全血3ml、血清3ml、尿3mlを各施設に-20℃で凍結保存)

3) 上記1)、2)の保存検体を用いた測定は研究費負担により実施

【評価時期】

本研究は最長5年の長期観察期間を有することから、BCAA服薬状況の把握と非投与の適正を判断するための調査を3ヶ月毎に行う。プロトコル治療中止または観察終了時に調査項目とともに登録センターに報告する。

【評価項目】

1. 主評価項目：肝癌再発までの期間
2. 副次的評価項目：生存期間、肝予備能の推移 (Child-Pugh score)、脂質代謝、耐糖能の推移、栄養状態の推移

【データの取扱い】

1. 問題症例の定義

データ解析に際して問題となる症例の分類を下記に規定する。

- ・投与開始前中止例：登録からプロトコル治療開始までの中止症例
- ・不適格例：選択基準を満たさない症例および除外基準に抵触する症例
- ・治療未実施例：プロトコル治療である食事指導やBCAA顆粒製剤の指示・処方がされたが、指導や服薬が全くなされなかった症例
- ・中止例：中止基準に該当し、試験を中止した症例
- ・処置違反例：用法・用量違反例(BCAA顆粒製剤投与群における60%以下の低い服薬遵守)、併用薬違反例(併用禁止薬剤が使用された症例)
- ・観察・検査不備例：観察・検査データの不備が認められた症例
(具体的には、観察や検査の未実施もしくは実施時期の逸脱等により、観察・検査不備が認められた症例や溶血、凝固、乳び等により検査値が参考値と評価され、データの不備が疑われる症例など、評価項目に欠測値を有する症例)

2. 解析対象集団に関する用語と定義について

研究計画のintention-to-treat解析(治療意図による解析)を実現するための解析対象を、ICH-E9のFAS(Full Analysis Set:最大の解析対象集団)として定める。その他にPPS(Per Protocol Set:実施計画書に適合した解析対象集団)および安全性解析対象集団も定める。

- ・FAS:主解析の対象集団であり、登録された全症例から次に該当する症例を除外したものとする。

- ① 投与開始前中止例
- ② 不適格例
- ③ 治療未実施例
- ④ プロトコル治療が実施されているかいないか確認できなかった症例
- ⑤ プロトコル治療開始後、評価項目が全く測定されていない症例

・ PPS：副次的解析で用いられる対象集団であり、FASから次に該当する計画書違反症例を除外したものとする。

- ① 中止例
- ② 処置違反例
- ③ 観察・検査不備例
- ④ 追跡不能例

・ 安全性解析対象集団：安全性評価に用いられる対象集団であり、登録された全症例から次に該当する症例を除外したものとする。

- ① 投与開始前中止例
- ② 治療未実施例
- ③ プロトコル治療が実施されているかいないか確認できなかった症例
- ④ プロトコル治療開始後、評価項目が全く測定されていない症例

3. 問題症例の取扱い

問題症例の取扱いで問題が生じた場合には、必要に応じて本研究班で検討し、症例の取扱いを決定するものとする。

【主な解析方法】

1. 解析対象症例の集計

- ・ 登録割付けされた症例のうち、治療群別にFASの症例数および割合を求め、FASから除外された症例について理由別の頻度を集計する。
- ・ FASのうち、治療群別にPPSの症例数および割合を解析項目ごとに求め、PPSから除外された症例について理由別の頻度を集計する。
- ・ 登録割付けされた症例のうち、治療群別に安全性解析対象の症例数および割合を求め、解析対象から除外された症例について理由別に頻度を集計する。

2. 主解析

- ・ 両群の患者背景、ベースライン測定値、食事摂取量の要約統計量を示し、群間の比較可能性を検討する。

- ・両群の肝癌再発までの期間と生存期間について、FASを解析集団としたKaplan-Meier法により累積再発割合と累積死亡割合を推定する。両群間の比較にはlogrank検定を行い、さらに、Cox回帰により再発および死亡のハザード比の推定値とその信頼区間を求める。さらに、肝癌に対する治療法（外科的手術、RFA）や再発様式による層別解析を行う。検定の有意水準は両側5%とする。
3. 副次的解析
- ・両群の肝癌再発までの期間と生存期間について、per protocol set (PPS) を解析集団としたKaplan-Meier法により累積再発割合と累積死亡割合を推定する。両群間の比較にはlogrank検定を行い、さらに、Cox回帰により再発および死亡のハザード比の推定値とその信頼区間を求める。検定結果として両側 p 値は示すが、検定の有意水準は定めない。
 - ・両群の肝機能調査項目（Child-Pugh score、JIS score）、脂質代謝（T-Chol、TG、LDL-Chol、HDL-Chol）、耐糖能（FBS、HbA1c、IRI、HOMA-R）、栄養状態（AMC、TSF、SF-8、SGA）の時期別の平均、期間別の変化量の平均を求め、変化の推移を視覚的に検討する。検定結果として両側p値は示すが、検定の有意水準は定めない。
4. 安全性評価
- ・有害事象ならびに合併症の種類、発生件数を記述し、発生割合について安全性解析対象集団を解析対象としたFisherの直接確率計算法を用いて比較する。検定結果として両側 p 値は示すが、検定の有意水準は定めない。
5. 中間解析
- ・中間解析は、試験治療の有効性の観点から試験の早期中止を判断する際に、その根拠を得るために実施する。
 - ・中間解析の実施時期は試験開始1年6か月後に行い、中間解析の実施中および結果の審議中は登録を一時中断するものとする。
 - ・両群の肝癌再発までの期間と生存期間について、FASおよびPPSを解析集団としたKaplan-Meier法により累積再発割合と累積死亡割合を推定する。両群間の比較にはlogrank検定を行い、さらに、Cox回帰により再発および死亡のハザード比の推定値とその信頼区間を求める。検定の有意水準は両側5%とする。
 - ・中間解析の結果は、独立データモニタリング委員会に報告する。
 - ・安全性に関する中間解析は実施しない。

【独立データモニタリング委員会と試験の早期中止基準】

1. 独立データモニタリング委員会の役割

主任研究者は、試験開始後1年6か月後に登録を一時中断する。中間解析後に主任研究者は

独立データモニタリング委員会を開催し、脱落数と有効性に関する評価を依頼する。本委員会は、試験の継続あるいは終了、プロトコルの訂正について判定を行い、主任研究者に提言を行う。

2. 独立データモニタリング委員会は、主任研究者によって選出された3名の委員から構成され、過半数の意見の賛成をもって決定事項とする。消化器病学を専門とする臨床医1名、生物統計学担当者1名を含むものとする。
3. 独立データモニタリング委員会は、次の場合に試験の早期中止やプロトコルの訂正を提言する。
 - 1) プロトコル逸脱の頻発などの理由により、試験の完遂が困難と判断された場合
 - 2) 中間解析の結果から試験治療の優越性が疑いなく立証された場合
 - 3) 重篤な有害事象（SAE）の発生について主任研究者から報告を受け、試験治療との因果関係が否定できないと判断された場合

【研究期間】

- ・各施設倫理委員会承認後、5年間
- ・登録期間は平成21年4月1日より平成23年12月31日までとし、追跡期間は平成25年12月31日までとする。
- ・期間内に目標症例に達した場合は、その時点にて終了する。

【参加研究施設および各施設の年間集積可能症例数】

「研究班」の班員が所属する施設およびその関連施設
各施設の年間集積可能症例数：約15例

【倫理的配慮】

本研究は、「世界医師会ヘルシンキ宣言（2004年）」と「臨床研究に関する倫理指針（平成16年）」に基づいて計画・実施し、参加者本人の自由意思による同意を文書で得る。疾患の特殊性と将来の探索的研究を踏まえて連結可能匿名化・データ分割管理とし、個人同定情報（対応表）は各共同研究施設の研究分担者が保管する。保存用血清は匿名化番号（登録番号）を記して各研究施設の施錠された部屋に厳重に保管し、研究期間が終了後に全て破棄するものとする。また、本研究の遂行にあたっては共同研究施設の倫理審査委員会の承認を得るものとする。

【試験の費用負担】

1. 資金源および財務上の関係

本研究に関わる全ての資金源は厚生労働省科学研究肝炎等克服緊急対策研究事業研究費を主

とし、企業からの無償提供は受けない。

2. 試験治療に関する費用（患者の費用負担）

医療費の負担は登録前検査・試験薬治療を含めて患者負担を主とし、通常通りの保険診療内で試験を実施する。ただし、保存検体を用いた測定（血中TNF- α 、アディポサイトカイン、アルブミン分画、マロンジアルデヒデ化LDL、カルボニル修飾蛋白、血中ラジカル生成能、高感度CRP、尿中8-OHdG/Cr）は研究費の負担とする。また、本研究に参加したことに対する金銭を含めた報酬はない。

【健康被害に対する補償】

本研究に参加したことが原因で健康被害が生じた場合の補償は、通常の診療を受けた際に発生した健康被害と同じ医薬品副作用被害救済制度を適用するものとし、本研究に係る特別な扱いはしないこととする。

【プロトコルの改訂】

プロトコルの改訂が必要となった場合には、改訂内容に関わらず、全ての改訂内容とその理由を各施設の倫理審査委員会に報告し、改訂内容が重大と判断される場合には倫理審査委員会の再審査および承認を得るものとする。

プロトコルの改訂があった場合には、被験者への説明文書を改訂する。

【試験の終了と早期中止】

1. 試験の終了

追跡期間（【研究期間】参照）の終了およびデータベースの固定をもって試験の終了とする。データセンターからデータベース固定の連絡を受けた主任研究者は、試験が終了したことを試験責任医師および独立データモニタリング委員に報告する。報告を受けた試験責任医師は、医療機関の長および医療機関内の関連部門にその旨を報告する。

2. 試験の早期中止

主任研究者は独立データモニタリング委員会からの試験の早期中止の提言を受け、それらの決定を行う。主任研究者が試験の早期中止の決定を行った場合は、その理由および以後の対応を直ちに治験責任医師、データセンターおよび独立データモニタリング委員に連絡する。連絡を受けた試験責任医師は、被験者に早期中止およびその理由を伝え、直ちに然るべき対応を行う。加えて、医療機関の長および関連部門に当該治験の早期中止およびその理由を報告する。ただし、早期中止の規準については、【独立データモニタリング委員会と試験の早期中止】参照。

【研究成果の帰属と結果の公表】

本試験は、事前に医学雑誌編集者国際委員会（International Committee of Medical Journal Editors; ICMJE）の勧告に基づき、Clinical Trials Gov. (<http://clinicaltrials.gov/>) およびUMIN

臨床試験登録システム (<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>) に登録を行うものとする。得られた研究成果の帰属は本研究班とする。結果の公表にあたっては、研究班で協議して筆頭著者を決定し、英語論文として発表する。コレスポンデンスは兵庫医科大学 内科学 肝胆膵科 西口修平とする。

【研究主管施設および責任者】

岩手医科大学 消化器・肝臓内科 鈴木一幸

【共同研究施設】

岐阜大学大学院医学部 医学系研究科 消化器病態学

盛岡市立病院 内科

旭川医科大学 内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野

独協医科大学越谷病院 消化器内科

兵庫医科大学 内科学 肝胆膵科

山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学分野

大阪厚生年金病院 内科

【登録センター】

兵庫医科大学 肝疾患センター

兵庫県西宮市武庫川町1番1号

TEL 0798-45-6472

FAX 0798-45-6474

登録事務担当：仲谷

【データモニタリング委員】

若林 剛 岩手医科大学医学部附属病院 外科 教授

坂井清美 岩手医科大学医学部 公衆衛生学 教授

井上義博 岩手医科大学医学部附属病院 救急科 准教授

【事務局】

岩手医科大学 消化器・肝臓内科

岩手県盛岡市内丸19番1号

TEL 019-651-5111 (内線 3210)

FAX 019-626-5186

研究代表者：鈴木一幸

分岐鎖アミノ酸製剤による肝臓治療後の 再発抑制効果に関する臨床共同研究（鈴木班）

登録センター：兵庫医科大学 肝疾患センター

FAX番号：(0798) 45-6474

E-MAIL：he-jishu@hyo-med.ac.jp

症例登録票

担当医師記入欄

記入日：20 年 月 日

施設名・担当医名	施設名；			担当医名		
対象症例の確認	<input type="checkbox"/> HCV RNA陽性のC型肝炎患者 <input type="checkbox"/> 食事療法が必要で、かつ臨床的にBCAA顆粒製剤が投与可能な患者 <input type="checkbox"/> 肝臓治療の根治性が確認できた患者					
カルテ番号等						
性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	生年月	西暦	年	月	日
肝細胞癌の治療法	<input type="checkbox"/> 外科的治療 <input type="checkbox"/> RFA	治療日	西暦	年	月	日
同意日時	20 年 月 日					
観察（投与）開始予定日	20 年 月 日					

事務局記入欄

登録番号	
備考	

患者さんへの同意説明文

課題名「肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変の栄養ガイドラインの作成に関する総合的検討」（厚生労働省科学研究肝炎等克服緊急対策研究事業「肝発がん抑制を視野に入れた肝硬変の栄養ガイドラインの作成に関する総合的検討」の一環として行われる多施設共同研究）について、説明させていただきます。

臨床試験について

この説明書には「臨床試験」という言葉が何回かでてきます。まず、この臨床試験についてご説明致します。

私たち医師は患者さんに最善の治療を提供するとともに、さらに優れた治療法の開発に取り組んでいます。臨床試験はこのために必要なもので、新しく開発されたお薬や治療法が人の病気に対して有効かどうか、また安全かどうか、患者さんにご協力いただいて試験することをいいます。この臨床試験を行うことによって、新しいお薬や治療法の有効性が明らかになった場合は、将来あなたと同じ病気の患者さんの治療に大きく役立つこととなります。今回の臨床試験は、厚生労働省科学研究肝炎等克服緊急対策研究事業「肝発がん抑制を視野に入れた肝硬変の栄養ガイドラインの作成に関する総合的検討」の一環として行われる多施設共同研究であり、既に肝硬変に対して保険で認められている「リーバクト顆粒」という薬剤に肝がんの再発抑制効果があるか否かを検討します。

臨床試験への参加について

あなたのご病気とご病状は、これからご説明いたします臨床試験への参加基準に合っているため、この臨床試験にあなたがご参加いただけるかどうかをお伺いいたします。

これから説明する臨床試験の内容をよく理解していただいた上で、この試験に参加されるのか否かをご自分の自由意思で決定して下さい。もし、あなたが参加されないと決定されましても何ら不利益はありません。また、もし参加すると決定されましても、いつでも自由に取りやめることができます。

この臨床試験に参加してもよいと考えられた場合は、「同意書」にご自身のご署名をお願いいたします。

1. あなたの病状

あなたはC型肝炎ウイルスが原因の肝硬変であり、肝細胞がんが生じましたが、外科的な治療やラジオ波凝固療法によって、肝がんは完全に根治しています。しかし、背景にC型肝炎硬変があるため、今後年率20から25%で肝臓に肝がんが再発してくることが予測されます。

2. この臨床試験の目的

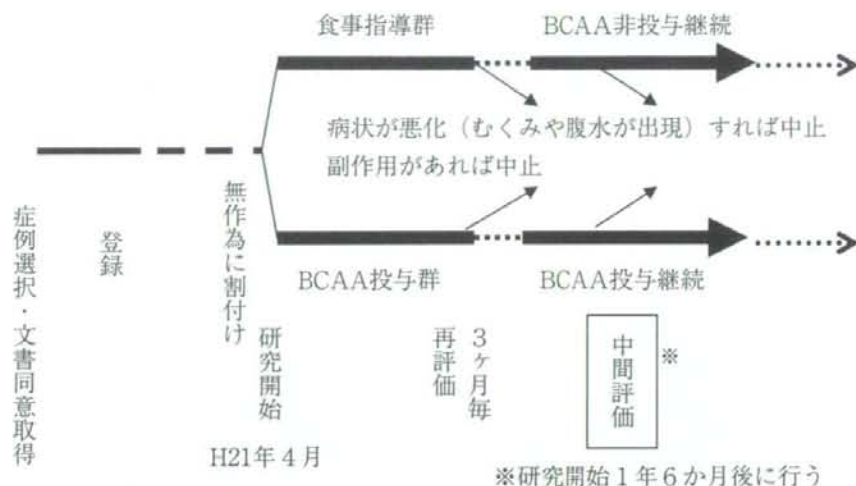
血液の中にはインスリンという血液中の糖分を減らしたり、体の筋肉をつくるときに働くホルモンが有ります。しかし、肝硬変の患者さんの中にはこのインスリンが必要以上に存在し、肝がんの発生や肝疾患の病態の進展を早めると考えられています。また、脂肪肝を有する患者さんは発がん率が高いことも報告されています。インスリンが多いと内臓や血液の中に脂肪がたまって酸化ストレスとなりそれが病気の進展の1つの原因だと言われております。

このため、肝硬変の患者さんは適切な食事指導と運動療法を行うことで、肝がんのリスクが低下することが期待されています。さらに、最近、分岐鎖アミノ酸顆粒（BCAA顆粒：リーバクト®顆粒）が肝硬変の病気の進展を遅らせ、肥満や血液中のアルファフェトプロテインが高いなど一部の患者さんにおいては肝がんの発生を減らす事が発表されました。これは分岐鎖アミノ酸（BCAA）がインスリンの過度な働きを正常化し酸化ストレスを軽減したこともその効果の一因だと思われています。しかし、すべての肝硬変患者さんの発がんを抑制するという成績はえられていません。さらに、あなたのような肝がんの再発に関する成績は未だえられていません。今回の研究は、食事療法を参加者全員に行い、さらにBCAA顆粒の肝がんの再発抑制効果について、臨床での有用性を確認するものです。

3. 使用のお薬と臨床試験の方法

この研究ではC型肝炎で肝細胞がんの根治的な治療を受けた患者さんを対象に、食事療法のみの場合と食事療法にBCAA顆粒を使用した場合の比較を行います。どちらの治療法を行なうかは、担当の医師も患者さんご自身も自由に選ぶことはできません。試験に参加される方は全員、医師と管理栄養士による十分な食事指導を3か月毎に受けていただきます。さらに、試験開始後BCAA顆粒内服群になった場合は、あなたの保険を用いてBCAA顆粒（リーバクト®顆粒）を内服していただきます。食事療法のみの場合と食事療法にBCAA顆粒を使用した場合のいずれにおいても、その後3ヶ月毎に栄養評価と生活の質（身体機能、社会機能制限、精神状態など）に関するアンケート調査を行いながら、担当医がこの試験の継続が可能であるのかを判断させていただきます。あなたがこの試験への参加を断らない限り、この研究の調査は5年間続きます。この研究では、どちらの治療法がよりよい効果をもたらすかは不明ですが、もし現在の治療法でああなたの症状が悪くなった場合には速やかに試験を中止し、その他の適切な治療法を実施することとなります。

臨床研究デザイン



4. 期待される効果

食事療法やBCAA顆粒の内服は肝硬変の進展を抑制し、再発した場合でも肝臓の状態を維持することが期待できます。しかし、BCAA顆粒製剤が肝がんの再発を抑制するか否かは明らかではありません。

5. 予想される副作用

食事療法には副作用はありません。BCAA顆粒を服用される患者さまでは便通が悪くなったり、下痢になったり、お腹が張ったりといった不快な症状（副作用）が現れることがあります。副作用についてさらに詳しくお知りになりたい方は担当医にお申下下さい。また、副作用が発現した場合は、担当医は常に状況を的確に把握し、規定に従い、お薬の減量や中止を行います。

6. 本研究に参加されない場合の治療法とその内容

医療保険で認められている肝硬変に対する治療法は上記の治療法以外にもいくつかあります。担当の先生から説明を受けて、あなたの希望するそれらの治療を受けることは可能です。他の治療法を希望される場合は、担当医にご相談ください。

7. 治療にかかる費用

今回の臨床試験で使用するBCAA顆粒（リーバクト®顆粒）は厚生労働省で既に承認され、市販されているものです。したがって、診察や検査を含めて、ふつうの治療と同じように自己負担は生じますが、ほとんどは患者さんが加入されている健康保険で支払われます。このため、試験に参加されたことによる特別な費用の負担増はありません。

8. 健康被害が生じた場合について

もし、試験期間中あるいは終了後にあなたに本薬剤が原因と考えられる副作用などの健康被害が生じた場合には、医師が適切な診察と治療を行います。また、その補償については、医薬品副作用被害救済制度により行われます。

9. 研究から生じる知的財産権について

この研究の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は研究グループに属し、あなたには属しません。また、その特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性があります。あなたはこれについて権利がありません。

10. 同意されない場合でも不利益は受けません

この臨床試験への参加はあなたの自由意思であり、たとえ同意されない場合も不利益を受けることはありません。

11. 同意された後でもいつでも途中でやめることができます

この試験への参加に同意された後でも、口頭であれ、文書であれ、あなたの申し出によっていつでもやめることができます。治療が始まってからでもかまいません。その場合には、お薬の使用を中止し、他の治療法がとられることとなります。この場合でもあなたの不利益になることはありません。同意を途中でやめられる場合は、あなたに関わる研究結果は破棄され、診療記録なども、それ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消されたとき、すでに研究結果が論文などに公表されていた場合には、研究結果を破棄することはできません。

12. プライバシーは守られます

この試験を行うにあたっては、あなたの人権が最大限尊重されます。この試験で得られた情報は、医学雑誌や学会発表にて公表の予定で、お薬の使い方についての貴重な資料として使わせていただきます。その際、あなたのカルテや病院記録から得られる名前などの個人情報については記号・番号などで匿名化され、外部からはわからないようにされます。また本試験のすべてのデータは我々から事務局である岩手医科大学 消化器・肝臓内科に送られ、その両方で責任をもって管理されますので、あなたのプライバシーの保護は十分な配慮がなされます。

13. 血液の保存検体について

この試験における観察項目は日常診療の範囲内ですが、これに加えて登録時と1年毎に約10mLの採血（岐阜大学、岩手医科大学、兵庫医科大学、山口大学の4施設においては、約20mlの採血と尿5mlの採尿）をさせていただきます。この検体は、日常診療以外で本試験に関連した特別な検査（肥満と関連するサイトカインや蛋白成分、酸化ストレス指標）のために使用を予定し

ています。その検査に使用するまで、あなたが採血を行った施設で凍結して保存されます。測定が終了したら余剰検体は全て破棄します。

14. 臨床研究の予定参加人数について

目標登録症例数：各群100例

15. 臨床研究の代表者および当院での責任者・分担医師

研究責任医師：鈴木一幸

所属・職名：岩手医科大学 消化器・肝臓内科・教授

住所：岩手県盛岡市内丸19番1号

電話番号：019-651-5111（内線 3210）

分担研究者：西口修平

所属・職名：兵庫医科大学内科学肝・胆・膵科・教授

住所：兵庫県西宮市武庫川町1番1号

電話番号：0798-45-647

なお、本研究に関し、疑問、苦情などある際には、下記までご連絡ください。

(医学および医療に関する問い合わせ)

当院における研究実施責任者：〇〇内科	教授	_____
	(tel)
当院における研究分担医師：〇〇内科	准教授	_____
	(tel)
〇〇内科	講師	_____
	(tel)
〇〇内科	助教	_____
	(tel)
〇〇内科	医員	_____
	(tel)

以上です。

同意書

研究課題名：「分岐鎖アミノ酸製剤による肝癌治療後の再発抑制効果に関する臨床共同研究」

○ ○ 大学 院長 殿

私は、「分岐鎖アミノ酸製剤による肝癌治療後の再発抑制効果に関する臨床共同研究」について担当医師から説明を受けました。

- 私の病状
- 本試験の目的
- 本試験の方法
- 期待される効果
- 予想される副作用
- その他の治療法と内容
- 治療にかかる費用
- 健康被害が生じた場合について
- 研究から生じる知的財産権
- 同意しない場合でも不利益は受けないこと
- 同意した後でもいつでも途中でやめることができること
- プライバシーは守られること
- 血液の保存検体について

上記の内容を承知した上で本試験に参加することに同意します。

(西暦) 年 月 日

患者本人署名： _____

上記患者に対する治療については、私が説明し、同意されたことを確認致しました。

(西暦) 年 月 日

担当医師署名： _____

印

— 同意撤回書 —

○ ○ 大学 院長殿

臨床試験名：『分岐鎖アミノ酸製剤による肝癌治療後の再発抑制効果に関する臨床共同研究』

私は、_____年____月____日に同意いたしました、上記の臨床試験につきまして、試験の継続・参加を辞退いたします。

患者さんの氏名：_____

(_____年____月____日)

私は、上記の臨床試験の辞退のご意向を、了承いたしました。

医師名：_____

(_____年____月____日)

厚生労働省科学研究

(肝炎等克服緊急対策研究事業)

「肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変の栄養ガイドラインの作成に関する総合的検討」

(鈴木班)

多施設共同研究

「肝硬変患者における栄養摂取状況と病態の進展に
関する大規模実態調査」

研究計画書

岩手医科大学 消化器・肝臓内科

研究代表者：鈴木 一幸

岩手県盛岡市内丸19番1号

TEL 019-651-5111 (内線3210)

FAX 019-626-5186

I. 背景

非代償性肝硬変患者に対してLate Evening Snack (LES) の摂取によって蛋白代謝、エネルギー代謝、栄養指数が改善されることが報告されている。特に分岐鎖アミノ酸 (BCAA) を多く含んだ肝不全用栄養剤を用いたLESの効果は大きい。また、肝性脳症や非代償性肝硬変の低栄養状態の改善薬として使用されてきたBCAA製剤が、肝疾患の予後に関わる重大な合併症を抑制し、さらに肝発癌を抑制する可能性が報告されている。このことは肝硬変に対する栄養療法が患者の予後延長、QOLの改善の上で重要な要素である可能性を示している。

また最近、鉄、亜鉛などの微量栄養素が慢性肝疾患の病態の進展に関与していることが報告されている。C型慢性肝炎、アルコール性肝障害、非アルコール性脂肪性肝炎などの慢性肝疾患において肝内鉄過剰蓄積が認められ、肝細胞内の過剰な不安定自由鉄が酸化ストレスを増強し、炎症、線維化、肝発癌に関与することが明らかとなり、これらの疾患に対して瀉血療法や鉄制限食が効果をあげていることも報告されている。しかし、慢性肝疾患の終末像である肝硬変症における鉄過剰症の実態は明らかにされていない。また、亜鉛は肝臓において多くの酵素の補因子の役割を有するだけでなく、特に亜鉛の抗酸化作用が重要である。亜鉛は肝硬変症においては亜鉛の吸収低下と尿中への排泄の増加により生体内においてその不足傾向が指摘され、肝線維化などの病態進展との関連が指摘されている。

以上のことから今後、本邦の肝硬変症に対して総摂取エネルギー量、三大栄養素 (タンパク、脂質、炭水化物) だけではなく鉄、亜鉛などの微量栄養素のまでおよぼ栄養療法のガイドライン作成が急務である。

II. 目的

本研究では肝硬変患者の食事摂取状況、栄養状態の実態を明らかにする。総摂取エネルギー量、三大栄養素の他に、特に肝硬変症における鉄過剰症と亜鉛欠乏症の実態を明らかにするため、肝硬変患者の食事の鉄および亜鉛摂取量を把握し、その後の栄養療法ガイドライン作成のための基礎データを得る。また、病態の進展との関わりを検討するためにウイルス性慢性肝炎と脂肪肝 (非アルコール性脂肪性肝炎を含む) についても検討を行い、肝硬変患者との比較検討を行う。

III. 対象

1. 選択基準

研究参加施設消化器内科外来に受診した20歳以上の肝硬変患者 (成因はB型、C型を中心にアルコール性、自己免疫性、非アルコール性脂肪性肝炎なども含む)、ウイルス性慢性肝炎 (B型、C型) と脂肪肝 (非アルコール性脂肪性肝炎) 患者で、本試験の説明を受け、その意義を理解し、文書による同意が得られた患者。

なお、自己免疫性肝硬変には原発性胆汁性肝硬変も含める。

2. 除外基準

- ① 年齢20歳未満の患者
- ② ウイルソン病、ヘモクロマトーシスによる肝硬変患者
- ③ 半年以内に肝臓の治療を行った患者
- ④ 半年以内に食道胃静脈瘤の治療を行った患者
- ⑤ 鉄剤投与中の患者
- ⑥ 透析治療を要する腎不全患者
- ⑦ その他、担当医師が本研究の対象患者として不適当であると認めた患者

IV. 研究方法

研究期間に外来受診した肝硬変患者、慢性肝炎、脂肪肝患者の臨床データ、生活アンケート、身体計測、食事摂取量調査を行う。食事調査は患者本人記入による3日間の食事調査票を基にし、管理栄養士がフードモデルや写真を併用しながらインタビュー形式で摂取量の確認を行い、総エネルギー量、三大栄養素（タンパク、脂質、炭水化物）、微量栄養素である鉄や亜鉛の摂取量の調査を行う。季節間の変化についても検討を行うため及び患者の栄養摂取状況の改善を確認するために季節毎（少なくとも冬期と夏期）の栄養指導を行う。

V. 評価項目

- (1) 総摂取エネルギー量、タンパク、脂質 等
- (2) 一日当りの鉄と亜鉛の摂取量 (mg/日)
- (3) 患者背景
カルテID番号等、性別、年齢、調査日（登録日）、診断、肝疾患の成因、Child-Pugh (Grade, score)、浮腫の有無（-・+・2+）、腹水の有無（-・+・2+）肝性脳症の既往の有無、食道胃静脈瘤の有無、肝臓合併の既往の有無、栄養指導介入の有無、糖尿病の合併の有無、糖尿病治療内容、BCAA製剤・肝不全用栄養剤服用の有無、脂質異常症合併の有無、脂質異常症治療薬服用の有無、飲酒量（0, ≤60g, >60g）、亜鉛製剤服用の有無、利尿剤服用の有無
- (4) 身体計測
身長、体重、BMI、上腕三頭筋部皮下脂肪厚（TSF）、上腕周囲長（AC）、上腕筋囲（AMC）
- (5) 検査項目
末梢血、PT%、PT-INR（可能な場合）、総蛋白、Alb、T.Bil、AST、ALT、ALP、 γ -GTP、ChE、BUN、Cr、NH₃、血清鉄マーカー（血清鉄、TIBC、血清フェリチン）、血清亜鉛、FPG、PG（随時血糖）、IRI、HbA_{1c}、T.Chol、TG、アミノ酸分析（BTR、BCAA、Tyr）、HDL-c、LDL-c、AFP
※特殊検査：非トランスフェリン結合鉄（NTBI）、血清活性型ヘプシジン（血清を-30℃で凍結保存し、旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野にて一括測定する。測定費用は研究費で負担する）

- (6) 生活・食事・健康食品アンケート
職歴、飲酒量、喫煙歴、鉄製調理具使用の有無、健康食品など
- (7) 身体活動レベル
病態栄養専門師のための病態栄養ガイドブック（改定第2版認定、メディカルレビュー社、2008年、p315）を参照にして低い（Ⅰ）、ふつう（Ⅱ）、高い（Ⅲ）の3段階に分類する。

Ⅵ. 評価方法

- (1) 栄養摂取状況は栄養指導介入前に患者本人による3日間の食事記録と管理栄養士による患者への聞き取り調査によって行う。総摂取エネルギー量、摂取蛋白量はESPENのガイドラインを考慮して過量群、適正量群、不足群を設定する。
- (2) 登録時の各評価項目（総エネルギー、タンパク、炭水化物、脂質、鉄、亜鉛の摂取量など）について要約統計量（平均、標準偏差、中央値、パーセンタイル、分布等）を算出し、成因別、肝の重症度（Child-Pugh分類）を層とした層別解析を行う。
- (3) 対照群として健常人のデータは厚生労働省が作成した国民健康・栄養調査結果を対照群として比較する。結果検定としては両側p値は示すが、検定の有意水準は定めない。

Ⅶ. 目標症例数

500例（肝硬変患者として）

Ⅷ. 研究期間

調査期間	2009年	倫理委員会承認～2010年3月31日
研究期間	2009年	倫理委員会承認～2011年3月31日（予定）

Ⅸ. 参加研究施設

厚生労働省科学研究（肝炎等克服緊急対策研究事業）「肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変の栄養ガイドラインの作成に関する総合的研究」（鈴木班）の研究分担者または研究協力者が所属する施設およびその関連施設

X. 倫理的配慮

本研究は、「世界医師会ヘルシンキ宣言（2004年）」と「疫学調査に関する倫理指針（平成19年度）」に基づいて計画・実施し、説明文書を用いた十分なインフォームドコンセントのもと、参加患者本人の自由意思による同意を文書で得る。患者の診療情報は、分析する前に住所、氏名、生年月日など個人を特定できる情報を削除し、代わりに新しく符号を付ける連結可能匿名化することによって、個人情報の漏洩防止をはかる。個人識別情報の管理・保管は、各共同研究施設の研究責任者が保管する。

また、本研究の遂行にあたっては共同研究施設の倫理審査委員会の承認を得るものとする。

XI. プロトコールの改訂

プロトコールの改訂が必要となった場合には、改訂内容に関わらず、全ての改訂内容とその理由を倫理審査委員会に報告し、改訂内容が重大と判断される場合には倫理審査委員会の再審査および承認を得るものとする。

プロトコールの改訂があった場合には、被験者への説明文書を改訂する。

XII. 研究成果の帰属と結果の公表

本研究で得られた研究成果の帰属は研究班（研究代表者 鈴木一幸）とする。結果の公表にあたっては、研究班で協議して筆頭著者を決定し、論文として発表する。

事務局

岩手医科大学 消化器・肝臓内科

岩手県盛岡市内丸19番1号

TEL 019-651-5111（内線3210）

FAX 019-626-5186

平成21年3月5日

厚生労働省科学研究

(肝炎等克服緊急対策研究事業)

「肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変の栄養ガイドラインの作成に関する総合的検討」

(鈴木班)

多施設共同研究

「肝硬変患者における栄養摂取状況と病態の進展に
関する大規模実態調査」

患者さまへの説明文書