2015 年 9 月～2024 年 12 月に大阪公立大学医学部附属病院呼吸器内科　で、肺原発大細胞性神経内分泌癌で抗癌剤による治療を受けた方へ

研究　肺原発大細胞神経内分泌癌に対する臨床的および分子生物学的特性に基づいた至適治療法の確立を目指した後ろ向き研究(SPIRAL-LCNEC study)　の実施について

1. 本研究の目的および方法

【本研究の目的】

肺大細胞神経内分泌癌（LCNEC）は、非常に稀で予後の悪い神経内分泌腫瘍の一つです。患者さんの数が少なく、他の肺がんと比較して非常に予後が悪いと言われています。現在、同じく神経内分泌腫瘍の一つである小細胞肺がんに準じた治療が慣習的に選択されることが多いですが、近年では非小細胞肺がんに準じた治療が有効である可能性についても示唆されており、実際に当院でもそのような例を経験しています。しかしながら、患者さんの数が少ないため、大規模な臨床研究などで小細胞肺がんと非小細胞肺がんのどちらの治療が最適であるかどうかを検証したことはありません。また、LCNEC の中でも、がん細胞の中で働いているタンパク質や遺伝子の発現の違いにより、小細胞肺がんにより近いタイプや、非小細胞肺がんにより近いタイプに分けられることがわかっており、これを分子サブタイプといいます。しかし、それぞれを分類し、治療選択を行うことの意義もまだ明らかにはなっていません。また、肺がんの治療が奏功しにくくなる原因として、間質性肺疾患がありますが、間質性肺疾患を合併する患者さんでの、最適な治療についてもこれまで検討されたことはありません。また、LCNEC の中でもドライバー遺伝子変異と呼ばれる、がん発生の原因として特定され、既存の分子標的薬を有する遺伝子変異を有することが明らかになっていますが、頻度は不明であり、日常臨床において LCNEC の患者さんのドライバー遺伝子変異を検索する意義は明らかになっていません。また、肺癌の予後を劇的に改善された免疫チェックポイント阻害薬(ICI)というお薬がありますが、こちらを LCNEC の患者さんに用いる意義についても明らかになっておりません。

このように、LCNEC 患者さんの治療においては、不明な点が多々ありますが、患者さんの数が非常に少なく、単一の機関で研究をすることは不可能といえます。そこで、本研究では、複数の医療機関が協力して、より多くの患者さんの情報を集め、これまで実際に行われた治療・検査内容や経過を調べることで、次のような臨床的課題を明らかにすることを目的としています。

・LCNEC に対して、小細胞肺がんに準じた治療と非小細胞肺がんに準じた治療のどちらがより有効か。
・分子サブタイプに基づいた治療選択が有用であるか。
・間質性肺疾患を合併した LCNEC の患者さんに、どのような治療が安全か。
・遺伝子変異を調べることが LCNEC の治療選択に役立つか。
・LCNEC にとって、ICI による治療が有効か。

これらを明らかにすることで、将来の治療法の改善につなげることを目指します。本研究は①カルテの診療録の情報を用いて解析する本体研究と②患者さんの腫瘍検体を用いて行う付随研究に分かれ、それぞれ後方視的に予後に関する解析を実施します。当施設からは本体研究と付随研究の両方にご参加いただく予定です。研究実施期間は徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会の承認を経て、所属機関の長が実施許可した日から 2028 年 9 月 30 日とします。

【研究対象患者】
2015 年 9 月から 2024 年 12 月の間に LCNEC と診断され、初回治療として抗癌剤治療を受けた方あるいは手術後に抗癌剤治療を受けた方が対象です。

2. 研究に用いる試料・情報の項目および保管方法について
本研究では、カルテの診療録と腫瘍検体を用いて以下のような情報を収集します。
(1)カルテの診療録を用いて収集する情報
・患者背景に関する項目
年齢、性別、パフォーマンスステータス (performance status: PS) 、喫煙歴、臨床病期、転移臓器、病理組織型、癌性胸水の有無、ILD 合併の有無、ILD の種類、肺気腫合併の有無、自己免疫性疾患合併の有無、ドライバー遺伝子変異の有無、遺伝子検査方法および遺伝子検査実施日に関する情報などを収集します。

・治療に関する項目
手術方法、1 次治療以降の治療開始日、病勢増悪が確認された日、死亡日または観察終了日、治療効果、有害事象、ならびに緩和照射の開始日および終了日、実施部位、血液検査データなどを収集します。

(2)腫瘍検体を用いて収集する項目
施設に保存されているホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍組織から本研究用のスライドを作製して北里大学医学部呼吸器内科学(住所:〒252-0374 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1 宛名:佐藤 崇) または筑波大学医学医療系診断病理学研究室(住所:〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1 宛名:松原 大祐)に送付し免疫組織化学染色、蛍光 in situ ハイブリタイゼーション法や空間トランスクリプトーム解析を行い、特定の因子の発現を評価し実際の治療データと照らし合わせて予後を評価します。

本研究で共同研究機関より提供された診療情報等の情報は、徳島大学呼吸器・膠原病内科医局(医学臨床 B 棟 8 階)にて鍵のかかる場所に保管します。また腫瘍検体についても北里大学医学部呼吸器内科学医局または筑波大学医学医療系診断病理学研究室にて鍵のかかる場所に保管します。試料・情報は、本研究に係わる必須文書も鍵のかかる場所で保存し、本研究以外に使用しません。

本院以外の研究機関等への試料・情報の提供
氏名等の個人を識別できる情報を削除し、本研究のために新たに附番される症例番号に置換したデータとして、所定の電子ファイルにまとめ、本研究における他の対象者の診療情報等とともに徳島大学病院呼吸器・膠原病内科の研究事務局へ提供されます。氏名等と症例番号の対応表は当施設で担当者が責任をもって保管・管理し、外部には送付しません。この臨床研究で得られたデータはこの研究のためのみに使用し、徳島大学病院呼吸器・膠原病内科にて研究終了後 5 年間保管させていただき、その後は破棄する予定です。腫瘍検体についても個人名が記載されたスライドなどについては個人が特定できないように上からテープ等で覆うなど、マスキング処理を行った上で新たに研究登録番号を不要し使用し、残った検体については速やかに提供元に返却します。

3. 研究の実施体制
本研究は以下の体制で行います。
・本体研究(診療録より後方視的に収集した臨床情報を用いた解析)の実施体制
＜研究代表機関＞
徳島大学病院　呼吸器・膠原病内科　研究代表者:荻野 広和

徳島大学病院　呼吸器・膠原病内科　松本 利加子
徳島大学病院　呼吸器・膠原病内科　梶本 達也
徳島大学病院　呼吸器・膠原病内科　森田 優
徳島大学病院　呼吸器・膠原病内科　三橋 惇志
徳島大学病院　呼吸器・膠原病内科　埴淵 昌毅
徳島大学病院　呼吸器・膠原病内科　西岡 安彦
※下記の研究協力者は、同意取得を行わず、研究の結果に影響を与える業務・判断は行いません。
徳島大学大学院 医歯薬学研究部医科学部門 社会医学系予防医学分野　渡邊 毅

＜共同研究機関＞

北里大学医学部　呼吸器内科学 / 北里大学病院　呼吸器内科	責任者：佐藤 崇
筑波大学医学医療系診断病理学教室 / 筑波大学附属病院 病理診断科	責任者：松原 大祐
久留米大学病院　医学部内科学講座　呼吸器・神経・膠原病内科部門	責任者：東 公一
湘南藤沢徳洲会病院　呼吸器内科	責任者：堀内 滋人
藤田医科大学病院　呼吸器内科・アレルギー科	責任者：後藤 康洋
大阪府済生会吹田病院　呼吸器内科	責任者：佐藤 いずみ
長崎大学病院　呼吸器内科	責任者：谷口 寛和
帝京大学病院　腫瘍内科	責任者：落合 亮介
三重中央医療センター　呼吸器内科	責任者：西村 正
飯塚病院　呼吸器内科	責任者：吉峯 晃平
京都府立医科大学　呼吸器内科	責任者：河内 勇人
京都第一赤十字病院　呼吸器内科	責任者：吉村 彰紘
滋賀医科大学　呼吸器内科	責任者：仲川 宏昭
和泉市立総合医療センター 呼吸器内科	責任者：田中 秀典
京都山城総合医療センター　呼吸器外科	責任者：伊藤 和弘
兵庫医科大学病院　呼吸器内科	責任者：木島 貴志
群馬県立がんセンター　呼吸器内科	責任者：増渕 健
京都第二赤十字病院　呼吸器内科	責任者：山本 千恵
独立行政法人国立病院機構高知病院　臨床研究部	責任者：竹内 栄治
関西医科大学 呼吸器腫瘍内科	責任者：山中 雄太
大阪公立大学大学院医学研究科 臨床腫瘍学	責任者：金田 裕靖
医療法人徳洲会 八尾徳洲会総合病院 腫瘍内科	責任者：瓜生 恭章
徳島県立中央病院 呼吸器内科	責任者：柿内 聡司

・付随研究(腫瘍検体を用いた解析)の実施体制
＜研究代表機関＞
徳島大学病院 呼吸器・膠原病内科 研究代表者:荻野 広和
徳島大学病院　呼吸器・膠原病内科　松本 利加子
徳島大学病院　呼吸器・膠原病内科　梶本 達也
徳島大学病院　呼吸器・膠原病内科　森田 優
徳島大学病院　呼吸器・膠原病内科　三橋 惇志
徳島大学病院　呼吸器・膠原病内科　埴淵 昌毅

徳島大学病院　呼吸器・膠原病内科　西岡 安彦
※下記の研究協力者は、同意取得を行わず、研究の結果に影響を与える業務・判断は行いません。
徳島大学大学院 医歯薬学研究部医科学部門 社会医学系予防医学分野　渡邊 毅

＜共同研究機関＞

北里大学医学部　呼吸器内科学 / 北里大学病院　呼吸器内科	責任者：佐藤 崇
筑波大学医学医療系診断病理学教室 / 筑波大学附属病院 病理診断科	責任者：松原 大祐
久留米大学病院　医学部内科学講座　呼吸器・神経・膠原病内科部門	責任者：東 公一
湘南藤沢徳洲会病院　呼吸器内科	責任者：堀内 滋人
藤田医科大学病院　呼吸器内科・アレルギー科	責任者：後藤 康洋
大阪府済生会吹田病院　呼吸器内科	責任者：佐藤 いずみ
長崎大学病院　呼吸器内科	責任者：谷口 寛和
飯塚病院　呼吸器内科	責任者：吉峯 晃平
京都府立医科大学　呼吸器内科	責任者：河内 勇人
京都第一赤十字病院　呼吸器内科	責任者：吉村 彰紘
滋賀医科大学　呼吸器内科	責任者：仲川 宏昭
和泉市立総合医療センター 呼吸器内科	責任者：田中 秀典
京都山城総合医療センター　呼吸器外科	責任者：伊藤 和弘
兵庫医科大学病院　呼吸器内科	責任者：木島 貴志
群馬県立がんセンター　呼吸器内科	責任者：増渕 健
京都第二赤十字病院　呼吸器内科	責任者：山本 千恵
独立行政法人国立病院機構高知病院　臨床研究部	責任者：竹内 栄治
関西医科大学 呼吸器腫瘍内科	責任者：山中 雄太
大阪公立大学大学院医学研究科 臨床腫瘍学	責任者：金田 裕靖
医療法人徳洲会 八尾徳洲会総合病院 腫瘍内科	責任者：瓜生 恭章
徳島県立中央病院 呼吸器内科	責任者：柿内 聡司

5. 研究結果の公表について

本研究の結果は学会や雑誌等で公表することがありますが、公表に際しては特定の研究対象者を識別できないように措置を行った上で取り扱います。

6. 研究資金および利益相反管理について

本研究における特別な研究資金はありません。付随研究は、北里大学医学部呼吸器内科学または筑波大学医学医療系診断病理学教室の研究費のみを使用して実施されます。本研究の利害関係については，臨床研究利益相反審査委員会の審査を受け，承認を得ております。

7. 本研究への参加を拒否する場合

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

8. 研究責任者および連絡(問合せ)先

【研究機関】

徳島大学病院　呼吸器膠原病内科

徳島大学大学院医歯薬学研究部　呼吸器・膠原病内科学分野

【研究責任者】

徳島大学大学院医歯薬学研究部　呼吸器・膠原病内科学分野　　荻野 広和

【連絡先】

大阪公立大学医学部附属病院　　呼吸器内科

氏名　　金田 裕靖

電話番号 06-6645-2121

電話受付時間:9 時～17 時（土日祝日はのぞく）

本研究への参加に同意しない場合は、連絡先までご連絡下さい。