

AI を用いた膵神経内分泌腫瘍の術後再発予測モデルの構築：多施設共同後方視的研究

1. 臨床研究について

九州医療センターでは、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。その一つとして、九州医療センター 消化器内科では、膵神経内分泌腫瘍（PanNEN）の患者さんを対象として、予後の実態調査および術後再発のリスクに関する解明を行い、人工知能（AI）を用いた再発予測モデルの作製を目指す「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観察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、2029 年 3 月 31 日までです。

2. 研究の目的や意義について

PanNEN は膵悪性腫瘍の中で 2 番目に多い悪性腫瘍であり、近年増加の一途を辿っています。一般的に膵原発の神経内分泌腫瘍は、同じく膵に発生する悪性腫瘍である通常型浸潤性膵管癌（膵癌）と比較して進行が緩徐であるとされ、早期で切除可能な症例の予後は良好である反面、転移を有する進行例の予後は不良です。そのため、切除可能な PanNEN は手術が推奨されますが、残念ながら手術後に再発を来することが稀ではありません。再発率の高い患者さんの把握ができれば、経過観察や術後の治療において非常に有益となります。術後の再発を予想する上で、腫瘍の大きさや悪性度（核分裂像、Ki 67 指数）などの目安はありますが、十分ではありません。また、本邦における切除後再発に関してまとまった報告はあまりなく、実態は不透明です。近年増加傾向とは言え、元来が稀少疾患のため単一施設での研究には限界があり、多施設共同研究にて症例を広く集積・解析することが強く求められている領域です。

術後再発予測因子に関しては、当科からの既報も含め、近年 PanNEN において特有の遺伝子変異や組織所見が、予後・再発を予想する上で有益な指標の一つとなる可能性が示唆されています。一方で、近年 AI の発展は凄まじく、医療分野においても疾病診断や予後の予測など、様々な領域で活用されており、PanNEN 術後再発が予想される症例の抽出にも有用である可能性があります。

そこで我々は PanNEN 切除症例を過去にさかのぼって検討し、本邦における PanNEN 切除症例の実態および免疫病理組織像と予後・再発の関連・有用性を明らかにし、予後・術後再発規定因子の解明に加え、AI を用いた再発予測モデルの作製することを目的として、多施設共同後ろ向き研究である本研究計画を立案しました。

3. 研究の対象者について

この研究では、九州大学病院、鹿児島大学病院、北九州市立病院機構北九州市立医療センター、熊本大学病院、長崎大学病院、浦添総合病院、福岡山王病院、久留米大学病院、大分大学医学部付属病院、福岡大学病院、九州がんセンター、浜の町病院、九州病院、福岡赤十字病院、唐津赤十字病院、宮崎県立宮崎病院、佐賀大学医学部附属病院、佐賀県医療センター好生館、嬉野医療センター、香川大学医学部附属病院、済生会福岡総合病院、九州医療センターにおいて、1987 年 1 月 1 日から 2020 年 8 月 31 日までに手術を受けられた（治癒切除術）PanNEN 患者さん約 600 例を調査します。この研究へのご協力をお願いするのは、20 歳以上の PanNEN 患者さんのうち、治癒切除術（完全に腫瘍を取り除くこと）が行われた方です。この研究は通常の診療の経過を調査させていただく観察研究ですので、本研究に協力することによって、患者さんの費用負担が増えることはありません。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（前医含む）より以下の情報を取得します。また、以前採取した病理組織を用いて、免疫染色および蛍光 in situ hybridization を行い評価します。取得した情報を用いて、PanNEN 治癒切除例の実態調査および予後不良・術後再発のリスク因子について検討します。その後、AI を用いた予後・再発予測モデルを作製し、その有用性を評価します。

〔取得する情報〕

患者背景・臨床経過

年齢、性別、身長、体重、血液型、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status(ECOG PS)、生活歴、家族歴、既往歴、併存症、病理診断、臨床病期分類(UICC/AJCC-TNM 分類)、転移部位、術式、手術日、手術前後の治療、再発日、再発形式、再発後治療内容、最終生存確認日、転帰

画像所見

CT、MRI、US、EUS（超音波内視鏡検査）、ERCP（内視鏡的逆行性膵胆管造影検査）、PET-CT、SRS（ソマトスタチン受容体シンチグラフィー）

血液生化学的所見

TP、Alb、T-bil、D-bil、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、AMY、リパーゼ、エラスターゼ 1、BUN、Cre、Na、K、Cl、CRP、T-Chol、TG、WBC、Neutrophil、Lymphocyte、RBC、Hb、Hct、Plt、PT、APTT、D ダイマー、FDP、CEA、CA19-9、ProGRP、NSE

〔免疫染色、蛍光 in situ hybridization に関して〕

臨床上必要で採取された生検組織や切除検体の一部もしくは余剰検体を用い、Hematoxylin Eosin 染色、免疫染色、蛍光 in situ hybridization を行います。

〔利用又は提供を開始する予定日〕

研究許可日以降

5. 研究への参加を希望されない場合

この研究への参加を希望されない方は、下記の相談窓口にご連絡ください。

なお、研究への参加を撤回されても、あなたの診断や治療に不利益になることは全くありません。

その場合は、収集された情報などは廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的で用いられることはありません。ただし、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないことがあります。

6. 個人情報の取扱いについて

研究対象者のカルテの情報、試料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、九州医療センター消化器内科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、この研究の成果を発表したり、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分野・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。

7. 試料や情報の保管等について

〔試料について〕

この研究において得られた研究対象者の血液や病理組織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分野において同分野教授・小川佳宏の責任の下、5 年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

〔情報について〕

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、九州大学九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野において同分野教授・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。

しかしながら、この研究で得られた研究対象者の試料や情報は、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。

8. この研究の費用について

この研究に関する必要な費用は、九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野の講座寄付金および日本学術振興会からの科学研究費ならびに喫煙科学研究財団からの研究助成金でまかなわれます。

9. 利益相反について

九州医療センターでは、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当院では九州医療センター利益相反委員会が規定に基づいて、利益相反の管理を行っております。

本研究に関する必要な経費は講座寄附金および日本学術振興会からの科学研究費ならびに喫煙科学研究財団からの研究助成金でまかなわれており、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。

10. 研究に関する情報の公開について

この研究に参加して下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、この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。

1.1. 特許権等について

この研究の結果として、特許権等が生じる可能性があります。その権利は九州大学及び共同研究機関等に属し、あなたには属しません。また、その特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性があります。これについてもあなたに権利はありません。

1.2. 研究を中止する場合について

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

1.3. 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	九州大学病院肝臓・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分野	
研究責任者	九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科 <u>講師</u> 藤森尚	
研究分担者	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 九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科 助教 植田圭二郎 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学 <u>助教</u> 馬越洋宜 <u>九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科 特任助教</u> 村上正俊 <u>九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科 特任助教</u> 松本一秀 九州大学大学院医学系学府病態制御内科学 大学院生 大野彰久 <u>九州大学大学院医学系学府病態制御内科学 大学院生</u> 梯祥太郎 <u>九州大学大学院医学系学府病態制御内科学 大学院生</u> 上田孝洋 <u>九州大学大学院医学系学府病態制御内科学 大学院生</u> 末永顕彦 九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科学分野 教授 中村雅史 <u>九州大学病院光学医療診療部 准教授</u> 仲田興平 九州大学大学院医学研究院臨床放射線科学分野 教授 石神康生 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学分野 教授 小田義直	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名	役割
	② 鹿児島大学病院 光学医療診療部准教授 橋元慎一 ② 地方独立行政法人北九州市立病院機構北九州市立医療センター <u>外科部長 小園真吾</u> ③ 熊本大学病院 <u>消化器内科医師</u> 牛嶋真也 ④ 長崎大学病院 消化器内科講師 小澤栄介 ⑤ 社会医療法人仁愛会浦添総合病院 消化器内科胆膵内科部長 高木 亮 ⑥ 医療法人社団高邦会福岡山王病院 膵臓内科・神経内分泌腫瘍 センター長 伊藤鉄英	試料・情報の 提供

	⑦久留米大学病院 <u>消化器病内科 助教 島松裕</u> ⑧大分大学医学部付属病院 <u>講師 佐上亮太</u> ⑨福岡大学医学部 <u>消化器内科学講座准教授 石田祐介</u> ⑩独立行政法人国立病院機構九州がんセンター <u>消化器内科医師 新名雄介</u> ⑪国家公務員共済組合連合会浜の町病院 <u>外科統括部長 山元啓文</u> ⑫独立行政法人地域医療機能推進機構九州病院 <u>消化器外科 中島陽平 (2024/3/31 終了)</u> ⑬日本赤十字社福岡赤十字病院 <u>第二肝胆膵外科部長 小倉康裕</u> ⑭日本赤十字社唐津赤十字病院 <u>内科副部長 宮原貢一</u> ⑮宮崎県立宮崎病院 <u>外科部長 大内田次郎</u> ⑯佐賀大学医学部附属病院 <u>消化器内科助教 山口太輔</u> ⑰地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館 <u>肝臓・胆のう・膵臓内科医師 吉岡 航</u> ⑱独立行政法人国立病院機構嬉野医療センター <u>消化器内科医師 行元崇浩</u> ⑲香川大学医学部附属病院 <u>消化器外科教授 岡野圭一</u> ⑳社会福祉法人恩賜財団済生会福岡県済生会福岡総合病院 <u>内科統括主任部長 明石哲郎</u> ㉑独立行政法人国立病院機構九州医療センター <u>消化器内科医長 加来豊馬</u>	
--	---	--

14. 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、下記担当者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 <u>特任助教 村上正俊</u> 連絡先：〔TEL〕 092-642-5285 (PHS 5285) 〔FAX〕 092-642-5287 メールアドレス：murakami.masatoshi.589@m.kyushu-u.ac.jp
-----------------------	---

当院の相談窓口 担当者：九州医療センター 消化器内科 加来 豊馬
連絡先：〔TEL〕 092-852-0700 (代)

【留意事項】

本研究は九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会において審査・承認後、以下の研究機関の長（試料・情報の管理について責任を有する者）の許可のもと、実施するものです。

九州医療センター 病院長