

研究実施計画書

超音波内視鏡下胆管十二指腸吻合術の 安全性・有効性評価 (多施設共同後ろ向き検討)

Therapeutic Endoscopic Ultrasound 研究会 臨床研究

研究企画者・研究責任者

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2
近畿大学病院消化器内科 特命准教授 鎌田 研

研究代表者

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2
近畿大学病院消化器内科 特命准教授 竹中完

2024年12月12日 第1.1版作成

1. 研究の名称

超音波内視鏡下胆管十二指腸吻合術の安全性・有効性評価(多施設共同後ろ向き
検討)

2. 研究の背景

悪性胆道狭窄に対するドレナージ治療には経皮経肝胆道ドレナージ、内視鏡的胆道ドレナージ、超音波内視鏡下胆道ドレナージがある。超音波内視鏡は近年先進施設を中心に広まりつつある治療法である。超音波内視鏡下胆道ドレナージは、胆道の穿刺・穿刺部の拡張・ステント留置が主な手技のプロセスであり、一期的な内瘻化を可能とする。ステント留置部位は左肝内胆管-胃、右肝内胆管-十二指腸、総胆管-十二指腸、胆嚢-十二指腸など多岐にわたる。右肝内胆管-十二指腸(以下、超音波内視鏡下胆管十二指腸吻合術[EUS-HDS; endoscopic ultrasonography-guided hepaticoduodenostomy])を選択するケースは比較的稀ではあるが、内視鏡的胆道ドレナージ困難例や経皮経肝胆道ドレナージの代替治療として実施されている。しかしながら、EUS-HDS の手技成功率や臨床改善率の報告例はほとんどなく、少数例かつ high volume center の単施設報告に留

まる [1, 2]。high volume center のみならず市中病院を含めた多施設多数例での EUS-HDS の成績はこれまで報告されていない。

3. 研究の目的

多施設で実施された EUS-HDS の安全性・有効性を評価することを目的とする。

4. 研究の意義

本研究により high volume center のみならず一般市中病院を含めた多施設研究グループの多数データでの EUS-HDS の治療の成績の解析が行われれば、EUS-HDS の実施にあたり、より実臨床に基づいた有用な提言が可能になることが期待される。

5. 研究の方法

5-1 . 研究デザイン

後ろ向き症例集積研究(観察研究)

5-2 . 対象

参加施設で2010年1月から2024年12月の期間にEUS-HDSが施行された症例。

5-3．予定症例数

多施設で対象に該当する全症例のエントリーを目標とする。EUS-HDSの治療成績に関するリアルワールドデータを得るため、全数登録とした。

5-4．研究期間

研究機関の長の許可日から2年間の期間とする。

5-5．対象患者の抽出方法

参加予定施設において、各施設の内視鏡データベースおよび病歴管理データから対象期間内にEUS-HDSが実施された対象患者を抽出する。

5-6．主な評価因子

EUS-HDS実施時の下記を評価する

< 患者背景 >

年齢、性別、Performance Status (ECOG)、米国麻酔科学会による術前状態分類 (American Society of Anesthesiologists physical status classification: ASA-PS)、チャールソン併存疾患指数、胆管炎の重症度、原疾患、胆道狭窄部位、胆道ドレナージ治療歴(回数、留置ステントの部位・種類、前回治療から EUS-HDS 実施までの期間含む)、内視鏡的胆道ドレナージ不能理由、責任胆管、胆管径

< 血液検査所見 >

血算、生化学(TP, albumin, ALT, AST, γ -GTP, ALP, T-Bil, D-Bil, BUN, Cr, Amylase, CRP)、凝固機能 (PT-INR)

< 処置内容 >

手技成功不成功、穿刺針詳細(メーカー、デバイス名、太さ)、拡張方法詳細(メーカー、デバイス名、太さ、長さ)、使用ガイドワイヤー詳細(メーカー、デバイス名、先端形状、太さ)、使用ステント詳細(メーカー、デバイス名、先端形状、太さ)、ステント留置位置(右前区域枝か右後区域枝か)、処置時間、偶発症

EUS-HDS 実施後の下記を評価する

< 処置後の経過 >

偶発症、臨床症状改善の有無、追加ドレナージの有無・回数、留置したステントの開存期間、経過観察期間、生存期間

5 - 7 . 評価項目

1. 主要評価項目(primary endpoint)

臨床的成功率

※血清ビリルビン値が治療後 1 週間以内に 50%未満に改善あるいは胆管炎の臨床症状が完治した症例の割合と定義する。

2. 副次的評価項目(secondary endpoint)

(1)手技成功率

※手技成功は、各手技において事前に目的とした位置にステント留置ができた場合と定義する。

(2)ステント開存期間

※ステント開存期間は、ステント挿入時点からステント閉塞、ステント抜去、あるいはステント逸脱・迷入のいずれかが起きるまでの期間と定義する。解析の際は、最終生存確認日あるいは死亡時点をもって打ち切りとする。

(3)偶発症の頻度とその種類

(4)処置時間

(5)生存期間

5-8. 統計解析の方法

- ・患者背景について要約統計量を算出する。

- ・主要評価項目

臨床的成功率：胆管炎改善率とその95%信頼区間を算出する。

- ・副次的評価項目

手技成功率：ステント留置成功率とその95%信頼区間を算出する。

偶発症の頻度とその種類：偶発症についてその種類別に発症率とその95%信頼区間を算出する。

処置時間：処置時間について要約統計量を算出する。

ステント開存期間：Kaplan-Meier 曲線を作成する。

生存期間：生存期間について要約統計量を算出する。

5-9. 各ドレナージ手技の実際

近畿大学での施行方法を以下に示す。但し、手技に関して使用する穿刺針、拡

張デバイスや留置するステント等に規定はない。

① 穿刺・造影

肝内胆管を十二指腸球部から描出する。穿刺ラインに上に介在血管が無いことをドプラモードで確認後に穿刺する。穿刺針は 19 ゲージの超音波内視鏡用穿刺針を用いる。胆汁をシリンジで吸引した後、造影剤を注入し、穿刺針の先端が肝内胆管にあることを超音波内視鏡画面および透視画面上で確認する。その後、ガイドワイヤーを肝内胆管に誘導する。

② 穿刺部拡張

ステントを留置するためには、穿刺部を拡張する必要がある。最終的に挿入するステントの種類により拡張径・拡張デバイスの種類を選択している。金属ステントを留置する場合は、ステントのデリバリーシステム径に合うように、9Fr のブジーダイレーターや 3～4mm 径のバルーンダイレーターを用いて拡張する。

③ ステント留置

ステントの種類は、プラスチックステントあるいは金属ステントである。超音波内視鏡画面と透視画面の両方でステントが胆管内にリリースされていることを確認する。金属ステントを用いる場合は、スコープの鉗子チャンネル内までステントリリースを継続し、その後、デバイスを押し出すことで消化管壁と距

離を取るのと同時にステントが展開されるのを内視鏡画面で確認する。

6. 倫理的事項

6-1. 遵守すべき諸規則

本研究に関与するすべての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言（2024年10月改訂）」及び「人を対象とする**生命科学・医学系研究に関する倫理指針**」（令和3年3月23日 文部科学省・厚生労働省・**経済産業省** 令和5年3月27日一部改正）」に従う。

6-2. 倫理審査について

本研究の倫理審査は、近畿大学医学部倫理委員会において、本研究に参加するすべての研究機関を含めた一括した審査を行うこととする。本規定は、各研究分担機関における個別の倫理審査を妨げなるものではなく、自機関での個別審査を希望する場合、その旨を研究事務局へ連絡した上で、自機関での倫理審査結果通知書（コピー可）を研究事務局へ送付すること。

6-3. 個人情報保護

本臨床試験実施に係る生データ等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。個人識別情報を削除することにより登録されたデータには患者氏名およびカルテ番号は含まれず、個人が特定されることはない。研究責任者が本研究で得られた情報を公表する際には患者が特定できないよう十分に配慮する。保存期間終了後は個人情報等の資料は破棄する。尚、保存期間は研究終了後 5 年間とする。

6-4. インフォームド・コンセントのための手続きと方法

本研究は既存情報のみを用いた研究のため、研究の実施について、以下の情報を、研究対象者に公開して、研究対象者が参加することを拒否できる機会を保障する。情報の公開は実施施設のホームページにて行う。

- ① 情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
- ② 利用し、又は提供する情報の項目
- ③ 利用又は提供を開始する予定日
- ④ 情報の提供を行う機関の名称及びその長の氏名
- ⑤ 提供する情報の取得の方法

⑥ 提供する情報を用いる研究に係る研究責任者（多機関共同研究にあっては、研究代表者）の氏名及び当該者が所属する研究機関の名称

⑦ 利用する者の範囲

⑧ 情報の管理について責任を有するものの名称

⑨ 研究対象者等の求めに応じて、研究対象者が識別される情報の利用又は他の研究機関への提供を停止する旨

⑩ ⑨の研究対象者等の求めを受け付ける方法

なお、説明機会のある研究対象者については口頭による説明を行い、説明内容と同意の結果についてカルテに記載する。

7. 利益相反

本研究に関して記載すべき経済的な利益関係や利益相反はない。本研究に関わるすべての研究者は、当該研究者が所属する各研究機関が設置した利益相反審査委員会等の規定に従い、審査及び承認を受けるものとする。

8. 費用

本研究は、近畿大学医学部消化器内科の講座研究費を用いて実施する。

9. 記録の保存

9-1. 記録の保存

試験責任医師は、本臨床研究の実施に係わる必須文書（倫理審査委員会への申

請書類の控え、通知文書、各種申請書・報告書の控え、被験者識別コードリスト、同意書、症例報告等の控え、その他データの信頼性を保証することに必要な書類または記録などを適切に保存し、研究終了後 5 年間保管する。またこの期間を経過した後に廃棄するものとする(電子データについては完全に消去する)。データの二次利用は行わない。尚、通常診療に用いる医療情報の保管・破棄は関連法規(医師法)等の規定に従うこととする。

9-2.情報の提供に関する記録の作成・保管

記録(情報)の保管は、研究代表機関(近畿大学病院 消化器内科 鎌田研)が他の共同研究機関における義務を代行する。記録の保管期間は、提供元では提供後 3 年、近畿大学病院では研究終了後 5 年である。近畿大学病院は提供元の機関の名称、研究責任者の名称、情報の項目(CRF)および情報の取得の経緯を保管する。

①情報の提供先および提供元

提供先：

近畿大学病院 鎌田研

提供元：

岡山大学病院 松本和幸

香川大学医学部附属病院 鎌田英紀

大分大学医学部附属病院 佐上亮太

京都第二赤十字病院 萬代晃一郎

和歌山県立医科大学病院 北野雅之

九州大学病院 藤森尚

兵庫医科大学病院 塩見英之

大阪公立大学医学部附属病院 丸山紘嗣

大阪医科薬科大学病院 小倉健

北九州市立医療センター 下川雄三

岡波総合病院 今井元

②提供する情報と取得の経緯

診療過程で得たカルテ情報、血液検査データ、

提供方法：情報は CRF (エクセル) に入力し、パスワードロックした状態で、

メールで提供する。

③当該情報の提供を行う者によって適切な手続がとられていること等を確認す

る方法

本研究で情報を利用することについては、情報を提供する提供元機関でオプ

トアウト文書を HP で公開した際に提供先機関にメールで連絡することで確認する。

④対照表の管理方法

各機関で定められた保管方法で保管し外部への提供は行わない。また、登録の際は、各機関の研究責任者より研究対象者を特定できないようにコード化されたものを用いる。

10. 研究対象者の安全に関する事項

個人情報漏洩によって不利益を生じる可能性があるため、その管理は厳重に行う。CRF はパスワードロックがかかったエクセルで作成され、パスワードがわからない状態で各研究施設に送られる。パスワードは別メールで個別に送られる。CRF と対照表は、ネットワークにつながない専用のコンピューターで作成、保管する。学会などで研究結果を公表する際には個人が特定できないように配慮し、匿名性を守る。研究終了後は個人情報等の資料は破棄する。

11. 研究結果の公表

研究終了後、その成果をまとめ研究代表者が英文報告にする。研究結果は Therapeutic Endoscopic Ultrasound 研究会共有のものとする。研究代表者、研究責任医師または研究分担医師は、本臨床研究で得られた情報を専門の学会・専門誌等外部に公表する場合には医学倫理委員会による承認を受けている旨を表記する。

12. 研究対象者の利益・不利益

本研究によって生じる本人への直接の利益はない。通常の診療過程で得られる情報を利用する観察研究であり、対象者への経済的負担または謝礼はない。

13. 研究機関の長への報告内容・方法

研究終了後に研究結果の概要を速やかに、各研究機関の長へ報告する。研究計画書に変更があった時、本研究の進捗状況（1年に1回）において所定の書式を以て報告する。

14. 研究結果の取り扱い

本研究により、EUS-HDS の成績、予後の解析結果がわかれば、より実臨床に基づいた有用な提言が可能になると思われるが、確実性に欠けており、研究対象者に知らせるには十分な意義がないため結果を開示しない。

15. 研究対象者からの相談への対応（窓口等）

研究対象者からの相談は下記の医師を窓口とする。

研究責任者：近畿大学医学部 消化器内科 特命准教授 鎌田研

TEL: 072-366-0221(内線 6450)/ FAX: 072-367-2880

研究対象者が、研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手または閲覧を希望する場合、他の研究者対象者の個人情報及び知的財産の保護等に支障のない範囲で対応する。

16. 研究の実施体制

研究代表者

近畿大学病院 消化器内科 特命准教授 竹中完

研究企画者・研究責任者・個人情報管理責任者

近畿大学病院 消化器内科 特命准教授 鎌田研

研究分担施設

岡山大学病院 松本和幸

香川大学医学部附属病院 鎌田英紀

大分大学医学部附属病院 佐上亮太

京都第二赤十字病院 萬代晃一郎

和歌山県立医科大学病院 北野雅之

九州大学病院 藤森尚

兵庫医科大学病院 塩見英之

大阪公立大学医学部附属病院 丸山紘嗣

大阪医科薬科大学病院 小倉健

北九州市立医療センター 下川雄三

岡波総合病院 今井元

17. 研究の実施体制

2024年12月1日 研究実施計画書 第1.0版 初版作成

2024年12月12日 研究実施計画書 第1.1版 KHGRACにて書面支援を受け修正

18. 参考文献

1. Cho SH, Song TJ, Oh D, et al. Endoscopic ultrasound-guided hepaticoduodenostomy versus percutaneous drainage for right intrahepatic duct dilatation in malignant hilar obstruction. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2023 (in-press).
2. Ma KW, So H, Cho DH, et al. Durability and outcome of endoscopic ultrasound-guided hepaticoduodenostomy using a fully covered metal stent for segregated right intrahepatic duct dilatation. Journal of Gastroenterology

and Hepatology 2020; 35: 1753-60.

3. 急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン改訂出版委員会，高田忠敬編：急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2018.

米国麻酔科学会による術前状態分類 (American Society of Anesthesiologists
physical status classification : ASA-PS) (参考文献 3 より)

ASA-PS 分類	定義	凡例 (以下を含むが、これに限定しない)
ASA-PS 1	健常者	健康 非喫煙者 飲酒しないまたは少量飲酒
ASA-PS 2	軽症の全身疾患を持つ者	(軽症の疾患のみで実質的に機能制限なし) 喫煙者, つきあい程度の飲酒, 妊婦, 肥満 (BMI 30 ~ 40), コントロール良好な糖尿病または高血圧, 軽度の肺疾患
ASA-PS 3	重度の全身疾患を持つ者	(実質的な機能制限あり: 一つ以上の中等度~重度の疾患あり) コントロール不良な糖尿病または高血圧, 慢性閉塞性肺疾患, 高度肥満 (BMI 40 以上), 活動性肝炎, アルコール依存症, ペースメーカー埋め込み後, 中等度の心機能低下, 透析導入後の腎不全, 60 週未満の早産児, 3 ヶ月経過した心筋梗塞または脳血管障害または一過性脳虚血発作またはステント挿入した冠動脈疾患
ASA-PS 4	常に生命を脅かす全身疾患を持つ者	3 ヶ月未満の心筋梗塞または脳血管障害または一過性脳虚血発作またはステント挿入した冠動脈疾患, 不安定な心筋虚血や重度の弁膜症, 重度の心機能低下, 敗血症, DIC, 透析導入前の急性腎不全または末期腎不全
ASA-PS 5	手術無しでは生存不可能な瀕死状態の者	胸腹部動脈瘤破裂, 多発外傷, 症状のある頭蓋内出血, 心不全または多臓器不全をきたした腸管虚血
ASA-PS 6	臓器摘出時の脳死患者	

ASA PHYSICAL STATUS CLASSIFICATION SYSTEM. Last approved by the ASA House of Delegates on October 15, 2014.

(<https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system> より改変)

チャールソン併存疾患指数 (参考文献 3 より)

点数	疾患
1	心筋梗塞, うっ血性心不全 末梢動脈疾患 脳血管疾患, 認知症 慢性肺疾患 膠原病 潰瘍性疾患 軽度の肝疾患 末期臓器障害のない糖尿病
2	片麻痺 中等度~重度の腎疾患 末期臓器障害のある糖尿病 がん, 白血病, 悪性リンパ腫
3	中等度~重度の肝疾患
6	転移性固形がん AIDS

以下の様に年齢調整を行ったうえで該当する疾患の点数を合計する

40 歳以下: 0 41 ~ 50 歳: +1 51 ~ 60 歳: +2 61 ~ 70 歳: +3 71 ~ 80 歳: +4 81 歳以上: +5

(Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987; 40: 373-83. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, et al. Validation of a combined comorbidity index. J Clin Epidemiol. 1994; 47: 1245-51. より改変)