

研究実施計画書

腹腔鏡下総胆管結石除去術の多施設共同症例登録研究

研究統括者 倉内 宣明

社会医療法人 札幌孝仁会記念病院 消化器外科

改訂第1版 2023年10月6日作成

改訂第2版 2023年11月5日作成

改訂第3版 2023年12月15日作成

改訂第3.1版 2023年12月19日作成

目次

1. 研究の名称	4
2. 研究の実施体制	4
3. 研究の背景	4
4. 研究の目的	5
5. 臨床研究の内容	5
• 研究対象手術	5
• 研究手法	5
• 主要評価項目	5
• 副次的評価項目	5
• 実施方法	6
• 予定研究対象例数とその根拠	6
• 統計解析方法	6
• 研究予定期間	6
6. 研究対象者の選定方針	7
• 適格基準	
• 除外基準	
7. 研究の科学的合理性の根拠	7
8. インフォームド・コンセントを受ける手続き	7
9. 個人情報等の取扱い	7
10. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益, これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策	7
11. 研究施設の長への報告内容及び方法	8
12. 研究の資金源等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況	8
13. 研究に関する情報公開の方法	8
14. 代諾者、有資格代理人等とインフォームド・コンセントを行う手続き	9
15. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の場合の要件	9
16. 研究対象者等の経済的負担又は謝礼	9
17. 侵襲(軽微な侵襲を除く)を伴う研究の場合、重篤な有害事象が発生した際の対応	9
18. 侵襲を伴う研究の場合、研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容	9
19. 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応(通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合)	9
20. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合の研究結果(偶発的所見を含む)の取扱い	9
21. 研究に関する業務の一部を委託する場合の業務内容及び委託先の監督方法	9

- 22. 試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究施設に提供する可能性がある場合に、同意を受ける時点において想定される内容
9
- 23. 侵襲(軽微な侵襲を除く)を伴う研究の場合、モニタリング及び監査
9

1. 研究の名称

腹腔鏡下総胆管結石除去術の多施設共同症例登録研究

2. 研究の実施体制

本研究は腹腔鏡下胆道手術研究会(代表 徳村弘実)の幹事会で承認され、選抜された臨床研究班が企画運営する。参加医療施設については、研究会の外にも告知し参加を呼びかけ、呼応医療施設には、研究対象手術に関する実績を確認のうえ参加を認める多施設共同研究である。参加医療施設の手術直接成績と遠隔成績を研究統括者のもと協力体制で収集・解析を行う。

- 研究統括者 社会医療法人孝仁会札幌孝仁会記念病院 消化器外科 倉内宣明
- 研究副統括者 独立行政法人労働者健康安全機構 東北労災病院 内視鏡手術センター長 松村直樹
- 研究統括協力者 社会医療法人東和会第一東和会病院内視鏡センター副部長 千野佳秀
日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 一般消化器外科部長 法水信治
独立行政法人労働者健康安全機構 東北労災病院 診療情報管理室長 栗原 誠
- 研究アドバイザー 独立行政法人労働者健康安全機構東北労災病院名誉院長
腹腔鏡下胆道外科研究会 代表 徳村弘実
- 事務局 独立行政法人労働者健康安全機構 東北労災病院 診療情報管理室 栗原 誠
981-0911 仙台市青葉区台原 4-3-21 電話 022-275-1111 Email lcbdeoffice@gmail.com

3. 研究の背景

総胆管結石の治療は、開腹手術時代にはほぼ全例が胆嚢摘出術を含む総胆管結石除去手術によって治療された。1990年に我が国初の腹腔鏡手術として腹腔鏡下胆嚢摘出術(Laparoscopic cholecystectomy, 以下 LC)が導入され、1992年に保険適応となり急速に普及した。一方腹腔鏡下総胆管結石除去術(Laparoscopic common bile duct exploration, 以下 LCBDE)は縫合結紮手技あるいは術中胆道鏡操作などの手技を要するため、LCの関連疾患手術にもかかわらず普及が一部にとどまった。同時代に内視鏡的総胆管結石除去術(Endoscopic lithotomy, 以下 EL)が普及し、総胆管結石症に対するLCBDEの必然性が低下した。胆嚢結石の10~20%に総胆管結石が併存するが、1996年にLCBDEが保険適応になっても、外科医がLC+内視鏡医がELの分業が進んだ。当初はELの結石除去不成功のリスクを想定して、ELを先行し遺残総胆管結石の治療が必要な場合は胆嚢摘出術をあとに実施して完治させることとなったが、その後そのまま診療の初期を担う内科医内視鏡医によるEL先行ののちLCを行う体系が主流となった。以下にこの主流治療が持つ今日的な問題点を記す。

総胆管結石の半数近くは胆嚢からの落下結石とされるが、胆嚢結石の落下元を残したままの総胆管結石のEL先行治療では、その後のLCの術中胆道造影で10%以上、あるいはLC完了後で25%ほどに総胆管結石を認める報告からは、は軽視できない。現在の主流治療であるEL+LCにおける短期成績の課題を軽視できない。そして遠隔期における総胆管結石の再発率については、LCBDEに比べてEL+LCの術後経過で有意に高いことは、海外のLCBDE対EL+LCのランダム化比較試験で明示され、直接比較は出来ないが他の数ある単群後ろ向きコホート研究結果から示唆されている。

今日ではLCBDEの手技の1つであるかつて高難度とされた胆管の縫合は特殊な手技ではなくなり、患者負担であった胆管切開部Tチューブの術後3週間の留置は行われなくなった。LCBDEの総胆管結石の除去ルートは胆嚢管と胆管切開の2つだが、経胆嚢管で結石除去をした場合にはLCとほぼ同じ術後経過であり、胆管切開でもTチューブを留置せず縫合閉鎖をするので通常1週間程度での退院が可能になった。日本消化器病学会の胆石症診療ガイドライン2016ならびに2021において、LCBDEはその治療

成績から EL と同等に第一選択治療に推奨できる治療法とされた。ただし多く実施されていないことが記されている。

2019 年の日本内視鏡外科学会実態調査では、総胆管結石治療の 80% 超に EL が行われており、LCBDE を行わない医療施設が増えている。EL の選択が偏りすぎることにより、優れた治療法と考えられる LCBDE が必要時に実施できないことは社会的問題とも言える。米国ではおよそ 10 年前に National survey の解析が行われて外科医の手術経験者が減り手術成績も悪化していると公表されてから LCBDE の再評価とトレーニングの機会が増えている。

4. 研究の目的

LCBDE に対する我が国の手術成績と遠隔成績を多施設共同で解析し評価する。これまで多数例を施行しすぐれた成績を示している医療施設のみならず、多施設登録研究から得られる real world の治療成績の解析から、LCBDE の優れた点のみならず課題が共有され、研究参画者にも還元されることで、さらなる手術成績向上の指針となる。また、総胆管結石症の治療に関わる医療者と患者双方によって、LCBDE と EL が適正に選択され、患者と社会に貢献することを期する。

5. 臨床研究の内容

• 研究対象手術

対象は 1996 年に保険収載され 30 年近くの歴史のある腹腔鏡下総胆管結石除去術 (LCBDE) であり、現在は K671-2 腹腔鏡下胆管切開結石摘出術 (胆嚢摘出を含むもの、含まないもの) となっている。なお胆管を切開せず胆嚢管経路で総胆管結石を除去する手技もこれに含まれる。LCBDE は保険収載される前から開腹手術の延長手技として一部で取り組まれている。本研究は、実施件数が減少しているこの手術について、その成績を前向きに集積、解析して今日的な再評価をするものであり、新たな手術適応、手術手技、手術器具、薬剤を試みるものではない。

• 研究手法

LCBDE を研究対象として、これを登録、集積し、手術直成績ならびに遠隔成績を解析する単群前向き観察研究である。本手術には通常腹腔鏡下胆嚢摘出術 (LC) が併施されるが LC の既往例で LC が併施されない症例も対象とする。

• 主要評価項目

総胆管結石の再発の有無とする。術後 0.5, 1, 3, 5 年における再発を診断する。なお結石遺残か再発かは重要な鑑別診断であり、下記の副次的評価項目とする。

• 副次的評価項目

- 遠隔成績: 術後 0.5, 1, 3, 5 年時の診療によって、胆管炎、胆道源性肝膿瘍、総胆管狭窄の有無、胆管癌の有無、生死と死因、ただし 5 年目は受診を必須とせず、通信による情報も可とする。
- 手術直接成績: 総胆管結石完全除去の有無 (退院前または退院後 1 ヶ月以内再診時に画像診断 (C-チューブ造影, MRCP, DIC-CT)), 手術時間, 出血量, 胆汁漏の有無, 感染症の有無, 食事開始時期, プロテアーゼインヒビター投与の有無, 術後疼痛の程度, 術後外科的入院日数 (他疾患診療の目的への変更前あるいは退院調整前まで)
- 治療成績に影響する因子: 摘出胆石の種類, 個数および大きさ, 胆嚢結石と総胆管結石の種類の違い, 十二指腸傍乳頭憩室あるいは憩室内乳頭の有無, 総胆管径, 経胆嚢管法か胆管切開法か, 術前の内視鏡的十二指腸乳頭部処置 (切開あるいはバルーン拡張) の有無, 胃切除・再建腸管・上腹部手術の有無

- その他の治療成績に影響する因子に、患者背景として、年齢と性別、米国麻酔学会術前状態分類(ASA-PS)と年齢調整 Charlson 併存疾患指数(ACCI)による全身状態、TokyoGuidelines2018による術前の胆道障害(胆嚢炎および胆管炎の有無と程度)、そして、手術にいたる経路(有症状受診、他目的の画像診断による無症状受診、経十二指腸乳頭の総胆管結石除去の不成功あるいは再発による手術)の分類
- 実施方法
 - 本研究を腹腔鏡下胆道手術研究会会員のみならず広く告知し、研究に賛同する医師およびその医療施設において研究責任者となる者が事務局に参加の旨を伝える。研究責任者は事務局から配布された中央一括審査の書類を施設代表に提出し、実施の認可を受ける。
 - LCBDE が予定されると事務局に電磁的に情報を送る。事務局は発信元医療施設に番号を付し、以後医療施設名を用いない。事務局は症例登録用(Case report form: CRF)のフォーマットを返送する。各医療施設では患者に試験固有の登録番号を付して匿名性を担保する。
 - 医療施設から事務局への連絡は術前でなければならない。術中画像診断で総胆管結石の診断に至る症例は手術翌日までの連絡を可とし、登録を行う。術前診断による登録群と術中診断による登録群を分けて個別に同じ解析を行う。
- 予定研究対象例数とその根拠

300 例を集積する計画である。本研究は外科手術の単群前向き研究だが、主評価項目である術後総胆管結石再発率は内視鏡的総胆管結石除去術の再発率との比較が注目されることとなり、実臨床における治療法選択の重要な因子にもなり得る。そこで間接的だが統計的な比較が空論にならないための LCBDE のサンプルサイズを求めた。比較対象の EL の治療成績として、日本消化器病学会胆石症ガイドライン 2021 で引用されている、EL の我が国で唯一の前向き多施設集計では中央値 6.7 年・追跡率 100%による結果として、144 名の乳頭切開術による結石除去後の再発が 17.4%、138 名の乳頭拡張術では 8.0%と報告されている。日本胆道学会ホームページでは追跡期間と症例数記載がないが数%~20%の再発と記されている。EST ガイドラインの後ろ向きコホート研究結果として様々な観察期間の 7.9~12.3%が掲載されている。実臨床で EPBD よりも EST が多く実施され、前向き研究で比較することを考慮し、EL の 5 年再発率を 12%と仮定した。本研究対象手術の再発率についてはわが国ではこれまで単群の後ろ向きコホートのみだが 2%程度から 8%程度まで報告されているので 7%と仮定した。この 7%と 12%の想定可能な再発率として有意差の生じる症例数を SWOG の One arm binominal program で算出すると 290 例であった。LCBDE 集積の実現性については日本内視鏡外科学会の第 16 回集計報告の 2020 年で 360 例、2021 年で 350 例が集積されており、本研究の参加医療施設の数によるが症例登録期間が 3 年で集積可能と判断した。なお、LCBDE の集積状況により集計期間の変更あるいは集積目標数を変更する場合がある。

- 統計解析方法

総胆管結石再発率はカプラン・マイヤー法で表示し、術前に十二指腸乳頭の処置歴がない症例が本研究対象における純粋な再発率であり、諸家の EL 後の再発率と比較する。また術前に EL が試みられた症例は乳頭機能障害が生じ結石の再発に影響する可能性があるため、術前の十二指腸乳頭処置歴の有無別の再発率を一般化 Wilcoxon 検定で比較する。あるいは結石除去経路別、年齢別などのサブ解析における群間比較で検定を行う。手術困難因子の同定はロジスティック単変量・多変量解析を用い、遠隔成績における総胆管結石の再発に影響する因子(胆石の種類、経胆嚢管と胆管切開の胆石摘出経路の違い、傍乳頭憩室の有無、総胆管径、術前の内視鏡的乳頭処置(EST、EPBD、EPLBD)の有無、を一般化 Wilcoxon 検定、ロジスティック単変量・多変量解析で行う。

- 研究予定期間

- 集積期間(2024 年 2 月 1 日~ 2027 年 1 月 31 日)

- ・ 研究期間:承認後より3年の症例集積期間ならびに5年の追跡調査期間,そして1年の解析時間を要するため,2033年1月31日までである。

6. 研究対象者の選定方針

・ 適格基準

- ① 各医療施設でLCBDEの適応と診断していること
- ② 18歳から90歳までの,研究協力の自己判断可能な患者,または代諾者,有資格代理人等による承諾を得ており,文書による研究協力の確認がなされていること
- ③ 2024年2月から2027年1月の間に腹腔鏡下胆管結石除去術が施行された症例

・ 除外基準

- ① 各医療施設で当該手術の非適応と診断していること
- ② 当該手術を受けないこと
- ③ 研究に同意しないこと
- ④ 追跡途中で研究への協力辞退

7. 研究の科学的合理性の根拠

- ・ 本研究において,患者背景・臨床および手術の因子と手術成績を解析することにより,腹腔鏡下総胆管結石除去術の安全性評価とリスクの指針が得られる。次にLCBDEがELに比べて遠隔期の総胆管結石再発率が低いとされるが,これまで外科側には単施設の後ろ向き研究報告しかなかった。多施設共同で集積する前向き研究である本研究によりエビデンスレベルの高い結石再発率が明示可能となる。サブ解析として再発率の低い手術因子(経胆嚢管法か胆管切開法か,胆道ドレナージの有無),ならびに疾患のサブグループ(胆石の分類と数,大きさ,総胆管の直径,経十二指腸乳頭処置の既往があるか,ほか)が明らかにできる。

8. インフォームド・コンセントを受ける手続き

- ・ 本研究の手術は通常の保険診療行為であり,手術適応に関して研究のための変更はない。日常診療通りに研究参加医療施設で手術適応を決定し,手術のインフォームド・コンセントに加えて,本研究への協力について個人情報の匿名性を担保して扱うことについて説明したうえで,同意を得る。
- ・ 研究対象者は説明時のみならず,その後のいかなる時でも本研究への情報提供を撤回することができる。なお,本研究の目的を含む研究の実施情報は,研究参加各医療施設のホームページなどの広報媒体で掲載し,研究対象者が再確認できる機会と研究協力の撤回が随時可能である情報を提供する。また,情報公開内容は,各医療施設の当該委員会で承認を得たものとする。

9. 個人情報等の取扱い

氏名ならびに付随する個人情報は厳重な漏洩防止策をとる。対象症例発生時に参加医療施設から事務局に施設名と発生した旨を連絡し,事務局は白紙の症例報告書(Case report form: CRF)を返信する。このときは個人情報がいないため漏洩はない。CRFはグーグルフォームにて作成し,事務局の電子メールアドレスが内包されているため,参加医療施設から個人情報を入力したCRFはが誤送信されることはない。もとよりCRFには参加医療施設名ならびに患者実名とカルテ番号の記載はない。医療施設は研究参加承認時に番号を付しており,患者はCRFでは年齢,生年月日,性別が入力されるが,以後は医療施設が付与した番号となる。手術結果登録時,および追跡調査時,ほか情報交換時は施設番号と患者番号にて符号する。個人情報保護には最大限の配慮をする。

10. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益,これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

- ・ 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク(起こり得る有害事象を含む)
 - ・ 通常の保険診療行為が提供される。

- ・ 総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策も、通常の保険診療行為のなかで実施される。

- ・ 研究対象者に予測される利益

腹腔鏡下総胆管結石除去術は 1996 年 4 月に保険収載された診療行為である。本研究は日常診療の範囲の前向き観察研究であり、被験者に直接的な新規の利益は生じない。

- ・ 試料・情報の保管及び廃棄の方法

- ・ 症例報告書(CRF) は事務局と、参加医療施設の双方で電磁的に保管される。
- ・ 事務局は CRF にロックをかけて保管し、CRF は適宜、集計票に転換する。解析には集計票を用いる。集計票ならびに解析結果も同様に保管する。ロック解除は研究統括者と副統括者の求めに応じて行う。
- ・ 研究責任者は、CRF のほか、研究等の実施に係わる重要な文書(申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、同意書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等)を、研究の中止または終了後 5 年が経過した日までの間厳重に保存する。
- ・ 保管期間:は 2036 年 12 月 31 日の研究終了後約 5 年間(2041 年 12 月頃)とする。
- ・ 試料・情報の廃棄の方法:個人情報を含むものは各医療施設の個人情報廃棄の手続きに従い廃棄する。

11. 研究施設の長への報告内容及び方法

- ・ 研究の倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合

上記項目が発生した場合は直ちに研究を中断し、施設の長へ報告を行い、適切な対処を行う。同時に事務局へ報告し、研究代表責任者は関係者と協議したうえで対処する。

- ・ 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合

上記項目が発生した場合は直ちに研究を中断し、施設の長へ報告を行い、適切な対処を行う。同時に事務局へ報告し、研究代表責任者は関係者と協議したうえで対処する。

- ・ 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合

上記項目が発生した場合は直ちに研究を中断し、施設の長へ報告を行い、適切な対処を行う。同時に事務局へ報告し、研究代表責任者は関係者と協議したうえで対処する。

12. 研究の資金源等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

- ・ 研究の資金源

本研究は、腹腔鏡下胆道手術研究会から提供される研究費をはじめとして研究参加各医療施設の研究費を使用して実施する。

- ・ 研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究の統括責任者、副責任者および各医療施設の研究責任者における利益相反状態については、「医学系研究に係る利益相反自己申告書」とおりであり、必要な措置を講じた上で研究を実施する。

13. 研究に関する情報公開の方法

- ・ 研究の概要及び結果の登録(観察研究の場合)

UMIN-CRT に登録する。ならびに腹腔鏡下胆道手術研究会のホームページに掲載する。

- 研究結果の公表

研究期間中から登録状況、追跡の中間報告等、腹腔鏡下胆道手術研究会ならびに関連学会での発表、論文において公表する。

- 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

本人が希望すれば、本人の情報を本人にのみ文書にて報告する。

14. 代諾者、有資格代理人等とインフォームド・コンセントを行う手続き

- 代諾者、有資格代理人等の選定方針

精神疾患あるいは四肢障害等を有する者、その他の事情で代諾者、代理人を認める場合がある。通常の保険診療行為ゆえに各参加医療施設の方針に基づく。

15. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の場合の要件

該当なし

16. 研究対象者等の経済的負担又は謝礼

- 研究対象者等の経済的負担 なし
- 研究対象者等への謝礼 なし

17. 侵襲(軽微な侵襲を除く)を伴う研究の場合、重篤な有害事象が発生した際の対応

日常の保険診療にもとづいて対応する。

18. 侵襲を伴う研究の場合、研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容

各研究参加施設の規定により行われる。

19. 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応(通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合)

該当なし

20. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合の研究結果(偶発的所見を含む)の取扱い

該当なし

21. 研究に関する業務の一部を委託する場合の業務内容及び委託先の監督方法

該当なし

22. 試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究施設に提供される可能性がある場合に、同意を受ける時点において想定される内容

- 将来用いられる可能性のある研究の目的及び内容
本研究の結果さらに詳細な検討が必要な場合、得られたデータをもとに解析、検討を行う。
- 他の研究施設への提供の目的及び提供される可能性がある研究施設の名称
腹腔鏡下胆道手術研究会、日本消化器外科学会、日本肝胆膵外科学会

23. 侵襲(軽微な侵襲を除く)を伴う研究の場合、モニタリング及び監査

モニタリングと監査はともに、本研究が日常診療の観察研究ゆえに該当しないが、研究統括者、副統括者および研究統括協力者で定期的に医療施設の研究責任者と集計内容の確認、ならびに統計学的に妥当なデータ集積の確認と修正を行う。