

14. 研究結果の発表

本研究で得られた成果は、研究報告書、学会、研究会、論文等で発表する。なお、本研究で調査したエンドポイント事象は集団のデータの形で発表し、個々の事例としては発表しない。従って、エンドポイント事象が発生した病院が特定される形で発表されることはない。

本研究の発表時の著者資格は、国際医学雑誌編集者委員会（ICMJE）の作成した『生物医学雑誌への投稿のための統一規定』（2003年11月版）（<http://www.icmje.org/>）に基づく。すなわち、1) 構想と設計、もしくはデータ取得、またはデータの解析と解釈に対する実質的貢献、2) 論文の起草、または重要な知的内容に対する決定的改訂、3) 掲載されることになる版の最終承認、のすべての条件を満たした者とする。但し、如何なる発表に際しても、データ取得に役割を果たした施設研究責任者の名前は全員公表する。

15. 参考文献

- 1) 井上玲子、宮本加奈子、安達祐子：体位変換—人工呼吸器装着中の患者。月間ナーシング 23:6-15, 2003
- 2) David M. Gaba, Kevin J. Fish, Steven K. Howard. Crisis Management in Anesthesiology. Churchill Livingstone, New York, 1994
- 3) American Association of Respiratory Care: AARC Clinical Practice Guideline. Respir Care 37:882-886, 1992
- 4) Anesthesiology, Respiratory, and Defibrillator Devices Group, Division of Cardiovascular, Respiratory, and Neurological Device, FDA: Patient-Ventilator System Checks. 1995 (<http://www.fda.gov/cdrh/ode/500.pdf#search='DRAFT%20REVIEWER%20GUIDANCE%20FOR%20VENTILATORS%20FDA'>)
- 5) 日本呼吸療法医学会人工呼吸安全管理対策委員会：人工呼吸器安全使用のための指針。2004 (<http://square.umin.ac.jp/jrcm/>)
- 6) 日本看護協会：医療・看護安全情報 No. 4—人工呼吸器による事故を防ぐ。日本看護協会ニュース 416: 9, 2002
- 7) 日本医用機器工業会、人工呼吸器安全セミナー小委員会：人工呼吸器安全セミナーテキスト。1999 (<http://www.med.or.jp/anzen/index/manual.html#kokyu>)
- 8) 日本臨床工学技師会：医療スタッフのための人工呼吸器安全操作マニュアル Ver 1.05. 2001 (http://www.fukuoka-ce.com/pdf/anzen/jce_kokyu.pdf)
- 9) 厚生労働省医薬局長：生命維持装置である人工呼吸器に関する医療事故防止対策について。（医薬発第 248 号）平成 13 年 3 月 27 日 (http://www.fukuoka-ce.com/pdf/anzen/kourou_jinkou.pdf)
- 10) 厚生労働省医薬局長：人工呼吸器警報基準の制定等について。（医薬発第 837 号）平成 13 年 7 月 30 日 (<http://www.nihs.go.jp/mhlw/tuuchi/2001/010730-837/010730-837.html>)
- 11) 厚生労働省医薬局審査管理課長：人工呼吸器警報基準の制定等に伴う製造（輸入）承認申請の

取扱いについて。(医薬審発第 1157 号) 平成 13 年 7 月 30 日

(http://www.ourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=CONTENTS&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=3562)

16. 付表

- 16-1 説明文書・同意書
- 16-2 CRF
- 16-3 研究組織の用語の定義
- 16-4 各組織の役割
- 16-5 倫理委員会の承認までの流れ

13. 付表 APPENDIX

13-1 付表 APPENDIX-1 人工呼吸器装着患者体位変換チェックリスト

気管チューブの種類は次のいずれですか？	① 経口的気管内チューブ ② 経鼻的気管内チューブ ③ 気切用気管カニューレ
カフ付きチューブですか？	① カフあり、② カフなし
気管チューブの固定法は次のいずれですか？	① テープによる経口的または経鼻的気管内チューブの固定 ② 伸縮性バンドを用いての気切用気管カニューレの固定 ③ チューブ把持器具を用いての経口的気管内チューブの固定 ④ 紐を用いての気切用気管カニューレの結紮固定 ⑤ その他（ ）
体位変換に関わった看護師の人数は何人ですか？	_____ 人
気管チューブを回路から一時はずして体位変換を行いましたか？	① はい、② いいえ
体位変換後、人工呼吸器の電源は入っていますか？	① はい、② いいえ
人工呼吸器は正常に作動していますか？	① はい、② いいえ
アラームは鳴っていませんか？	① はい、② いいえ

13-2 付表 APPENDIX-2 医療事故に係る患者影響レベル（国立病院機構）

レベル	内 容	障害の程度 (継続性)
0	誤った行為が発生したが、患者には実施されなかった場合（仮に実施されたとすれば、何らかの被害が予想された）	なし
1	誤った行為を実施したが、結果として患者に影響を及ぼすに至らなかった場合	なし
2	行った医療行為又は管理により、患者に影響を与えた、又は何らかの影響を与えた可能性がある場合	なし
3a	行った医療行為又は管理により、本来必要でなかった簡単な処置や治療（消毒、湿布、鎮痛剤の投与等の軽微なもの）が必要となった場合	軽度 (一過性)
3b	行った医療行為又は管理により、本来必要でなかった処置や治療が必要となった場合	中～高度 (一過性)
4	行った医療行為又は管理により、生活に影響する重大な永続的障害が発生した可能性がある場合	高度 (永続的)
5	行った医療行為又は管理が死因となった場合	死亡

付表 APPENDIX-3 本研究の情報開示について

「人工呼吸器装着患者の体位変換手技と気管チューブ逸脱事故に関する研究」について

1. この研究（もしくは調査）の目的：

現在、国立病院機構〇〇医療センターでは、「人工呼吸器装着患者の体位変換手技と気管チューブ逸脱事故に関する研究」を実施しております。人工呼吸器を装着している患者さんには、褥瘡（床ずれ）などを予防するために、定期的に体の向きを変える処置（体位変換）を行っています。本研究の目的は、全国の国立病院で人工呼吸器を装着している患者の体位変換をどのように行っているか、また、その手技の差異が、気管チューブが逸脱するという予測外の事象の発生に影響を及ぼしているかを検討することにあります。この臨床研究は、病院を利用される皆様の診療情報の中から個人を特定できる情報を除いて（匿名化）データを集め、統計情報とすることで、今後わが国において、より質の高い医療サービス提供を推し進めていくための根拠を作るために行われているものです。

2. 研究（もしくは調査）の概要：

平成××年×月から平成△△年〇月までに新たに人工呼吸器を装着された患者さんの診療情報（年齢、性別、病名、検査結果、体位変換の手技など）を記録し、体位変換の手技と気管チューブの逸脱などの有害事象と関連があるのかを明らかにするものです。研究対象として、全国で合計8,400名程度の入院患者さんの診療情報を利用させていただく予定です。

3. 研究責任者： 国立病院機構熊本医療センター 医療安全管理係長 吉岡 薫

4. 施設内研究担当者： 国立病院機構〇〇医療センター 〇〇〇〇

5. 研究（もしくは調査）期間： 平成××年×月～平成△△年〇月

6. プライバシーの保護について：

研究において私たちが利用させていただくデータは、原則的にすべて日常の診療業務の中から生み出されたものであり、研究自体を目的として特別な検査や治療は行いません。すべてのデータは、患者の皆様個人を直接特定できない匿名化情報として収集された上、厳格に保護されます。また、これら研究課題のすべては、国立病院機構の倫理審査会における審査を受け、承認を得た上で行います。

もし、これらの研究についてご質問等がある場合は、施設研究責任者、もしくは連絡窓口までいつでもご質問ください。また、ご自身の情報を臨床研究に利用することについてご了承いただけない場合には、以下の代表連絡窓口または施設研究責任者までお伝えください。なお、その場合においても、皆様への病院サービスご利用について不利益が生じることは全くございませんのでご安心ください。

代表連絡窓口 国立病院機構本部九州ブロック事務所 医療課 深野 久美

平成××年×月

施設研究責任者： 独立行政法人国立病院機構 〇〇医療センター 〇〇〇〇

9. 胃静脈瘤に対する治療方針の確立に関する研究

岩国医療センター 詫間 義隆

「EBM 推進のための大規模臨床研究」

胃静脈瘤に対する治療指針の確立に関する研究

研究計画書

作成日 : H18. 11. 25 Ver. 1
H18. 12. 20 Ver. 2
H19. 1. 15 Ver. 3
H19. 1. 25 Ver. 4
H19. 1. 31 Ver. 5
H19. 2. 3. Ver. 6
H19. 2. 12 Ver. 7
H19. 2. 20 Ver. 8

研究責任者 : 詫間 義隆、

国立岩国医療センター

連絡先住所 : 〒740-0041 岩国市黒磯町2-5-1

連絡先電話番号および FAX 番号 : TEL ; 0827-31-7121 FAX ; 0827-31-7059

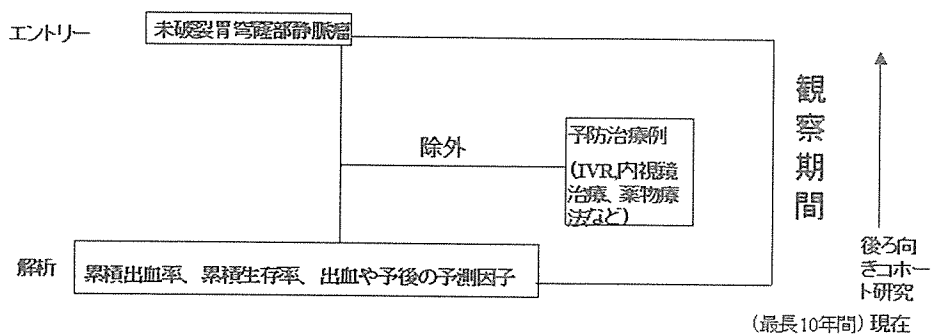
目次

0.	概要	p. 3-5
1.	研究の目的	p. 6
2.	背景と根拠	p. 6
3.	研究仮説	p. 7
4.	研究デザイン	p. 7
5.	研究セッティング	p. 7
6.	研究の対象	p. 7-9
7.	サンプリングの方法	p. 9
8.	観察項目とスケジュール	p. 9-13
9.	目標症例数	p. 13-14
10.	研究期間	p. 14
11.	記述統計	p. 14-15
12.	中止基準	p. 15-16
13.	有害事象発生時の取り扱い	p. 16
14.	倫理的勘案事項	p. 16-18
15.	研究責任者及び研究組織	p. 18
16.	研究結果の発表	p. 18
17.	知的所有権に関する事項	p. 18
18.	参考文献	p. 18-21
19.	付表	p. 22-34
20.	コアメンバーおよび顧問	p. 35

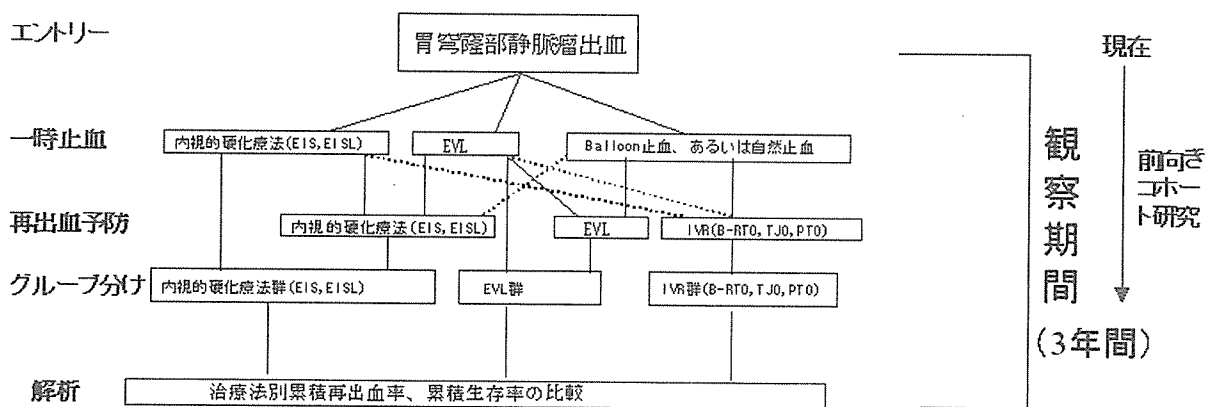
0. 概要

0-1. シェーマ

シェーマ1 未破裂胃穹隆部静脈瘤 (A 群)



シェーマ2 胃穹隆部静脈瘤破裂例 (B 群)



0-2. 目的

- ①未破裂胃穹窿部静脈瘤の自然史、出血のリスクファクターおよび予後について検討する。
 - ②胃穹窿部静脈瘤破裂例に対しては一時止血法と止血率、再出血予防治療施行の有無と効果（再出血率）および治療法別効果、合併症、予後について検討
- 以上により胃穹窿部静脈瘤治療におけるわが国独自の治療指針の手助けとなることを目的とし、世界に通用するエビデンスの確立を目指す。

0-3. 対象

- ①肝硬変や特発性門脈圧亢進症等で内視鏡的に診断された胃穹窿部静脈瘤（A 群とする）
- ②胃穹窿部静脈瘤破裂例（B 群とする）

0-4. 治療

観察研究で特に介入は行わない。

0-5. 予定登録数と研究期間

- 予定登録数：①未破裂胃静脈瘤（A 群）300 例以上
②胃静脈瘤破裂例（B 群）160 例以上
- 症例登録期間：2 年
追跡期間：3 年

0-5. 問い合わせ先

研究責任者： 詫間 義隆、
国立岩国医療センター 内科
連絡先住所：〒740-0041 岩国市黒磯町 2-5-1
連絡先電話番号および FAX 番号：TEL；0827-31-7121 FAX；0827-31-7059

事務局： 林 学
国立岩国医療センター 臨床研究部
連絡先住所：〒740-0041 岩国市黒磯町 2-5-1
連絡先電話番号および FAX 番号：TEL；0827-31-7121 FAX；0827-31-7059

登録手順等：

1. 研究の目的

わが国における未破裂胃穹窿部静脈瘤の自然史、すなわち出血の頻度および危険因子さらには予後予測因子を解明する。胃穹窿部静脈瘤破裂例に対しては一時止血法と止血率、再出血予防治療施行の有無と効果（再出血率）および治療法別効果、合併症、予後について検討し、胃静脈瘤治療におけるわが国独自の治療指針を提唱し、世界に通用するエビデンスの確立を目指す。

2. 背景と根拠

胃静脈瘤はいったん破裂すると血流が早いゆえ多量の出血を来すため死亡率は45~55%¹⁾²⁾³⁾に達すると報告されている。一方食道静脈瘤出血による死亡率は6~15%³⁾⁴⁾で胃静脈瘤出血は食道静脈瘤に比べ致命的であるゆえ、一次および二次出血予防による予後改善が期待されるがその治療方針は確立されていない。食道静脈瘤に比べ胃静脈瘤は出血率が低いといわれている¹⁾⁵⁾⁶⁾が胃穹窿部静脈瘤の1年、3年、5年累積出血率は16%、36%、44%²⁾で胃噴門部静脈瘤に比べ穹窿部静脈瘤は出血率が高いといわれている¹⁾⁷⁾。実際我々も胃穹窿部静脈瘤にバルーン下逆行性経静脈的塞栓術(B-RTO)にて予防治療を施行した場合の1年、3年、5年累積出血率は0%、0%、17%、未施行群の場合1年、3年、5年累積出血率は19%、41%、61%と有意に出血率を低下させ、予後の改善にも寄与したことを米国消化器病学会誌(American Gastroenterological Association)⁸⁾に発表し、掲載された。未破裂食道静脈瘤に対しては内視鏡的硬化療法(EIS)およびβ-ブロッカーの有用性は欧米を中心に広く認められている⁹⁾¹⁰⁾。しかしながら食道静脈瘤と違い胃静脈瘤の予防治療に関しては世界的にコンセンサスが得られておらず、最近わが国を中心に行われつつある。その治療としてはEIS、経頸静脈的肝内門脈静脈短絡術(TIPS)、B-RTO、経頸静脈的逆行性胃静脈瘤塞栓術(TJO)、経皮経肝静脈瘤塞栓術(PTO)、Hassab手術等があるが、どの治療が第一選択なのか確立されていない。胃食道静脈瘤出血に対し欧米ではTIPS¹¹⁾やβ-ブロッカー¹²⁾を代表とする門脈圧低下を目的とした治療が行われているが、わが国では胃穹窿部静脈瘤に対してはB-RTO¹³⁾あるいはEIS、PTOなどさまざまである。わが国でもTIPSを行う施設もあるが欧米ほど盛んに施行されておらず肝性脳症を惹起する可能性もある¹⁴⁾。B-RTOとTIPS、すなわちシャントの閉塞と造設という相反する治療が胃静脈瘤に関し欧米とわが国では行われており胃穹窿部静脈瘤の病態の複雑性がうかがわれる。実際、胃穹窿部静脈瘤は胃腎シャントや脾腎シャントが食道静脈瘤に比べ発達しており門脈圧が低い症例が多く¹⁵⁾、TIPSやβ-ブロッカーがあまり効果的でないという報告もある¹⁶⁾¹⁷⁾。しかもシャントによる肝性脳症の合併例も存在するためTIPSがわが国で広く普及しなかった一因と思われる。またB-RTOをはじめとする胃腎シャントの閉塞による肝への門脈血流の増大による肝機能改善効果も期待でき¹⁸⁾、さらに肝性脳症も改善を認め¹⁹⁾、B-RTOはわが国における世界に誇れ

る治療の一つと思われる。出血例以外に未破裂胃穹窿部静脈瘤の治療の是非を決める上で未破裂胃穹窿部静脈瘤の出血の頻度および危険因子、さらには予後予測因子を含めた自然史を解明する必要がある。たしかに胃静脈瘤出血の予測因子としてF2以上あるいはRCサイン陽性など報告されている²⁰⁾が観察期間や肝予備能などの関連性は十分に検討されていない。

食道静脈瘤と違い出血の予測因子が十分に解明されておらず、より慎重でなければならない。また、肝癌、Child分類など予後に影響する背景因子も考慮しなければならない。以上のことを考慮した上で予防的治療の是非や適応について検討する必要がある。また胃静脈瘤出血例の治療法も十分に確立されておらずEISやEVL、バルーン止血などによる一時止血が試みられているが、特に海外では胃静脈瘤のendoscopic band ligation (GVL)やN-ブフル-2-7/7アクリレートによるendoscopic obturation (GVO)が広く用いられている²¹⁾²²⁾。しかしながらその再出血率はそれぞれ54~72%、31~27%と決して満足いくものではなく、その予防にIVRをどう加えていくか、わが国なりの治療指針を確立する必要がある。一方わが国でよく行われているB-RT0を中心とするIVRの再出血率は0~2%²³⁾²⁴⁾ときわめて低い、しかもTIPSと比較してもその再出血率も低く²⁵⁾、再出血予防に対する治療法別効果を検討する。

3. 研究仮説

仮説1：未破裂胃穹窿部静脈瘤の自然経過としてChild Cの肝硬変、サイズが大きいくRCサインの伴う胃穹窿部静脈瘤は出血のリスクが高い。

仮説2：胃穹窿部静脈瘤破裂例において治療法別に再出血率が異なり予後に影響する。

4. 研究デザイン

- 1) 未破裂胃静脈瘤 (A群)：後ろ向きコホート研究
- 2) 胃静脈瘤破裂例 (B群)：前向きコホート研究

5. 研究セッティング

国立病院機構傘下の病院 (多施設)

6. 研究の対象

6-1 未破裂胃静脈瘤 (以下A群とする)

A群の適格基準

以下をみたく満18歳以上80歳未満の症例 (入院、外来は問わない)

- 1) 国立病院機構 (NHO) で、肝硬変や特発性門脈圧亢進症等で内視鏡的に診断した未破裂胃穹窿部静脈瘤症例 (Lg-cf あるいは Lg-f; 付表1参照)
- 2) エントリー時に肝癌合併患者は初発の根治例のみ

追記1. 根治例の定義：5cm以下単発、3cm以下3個以内で脈管浸潤や遠隔転移やリンパ節転移を伴わない(ミラノ基準²⁶⁾)。さらに肝切除や局所療法すなわちラジオ派焼灼療法(RFA)、マイクロ波凝固療法(MCT)、あるいはPEITで局所治療し、術後のCT、MRI等の画像で腫瘍の残存のないことを確認できた症例。ただし、経カテーテル式肝動脈塞栓療法(TAE)の併用は問わないがTAE単独療法は除外

A群の除外基準

- 1) 肝細胞癌非根治症例あるいは単発で切除できても5cmをこえるもの、再発例
- 2) 門脈血栓
- 3) 肝癌以外の悪性腫瘍進行例(根治例は可)
- 4) β -ブロッカーやニトロ製剤投与例
- 5) 予防治療すなわちIVRや内視鏡的治療、TIPS、Hassab手術例や摘脾例(partial splenic embolization: PSEも含む)など
しかし食道静脈瘤の内視鏡的治療例は可
- 6) その他、担当医が対象として不相当と判断した者

6-2 胃静脈瘤破裂例(以下B群とする)

B群の適格基準

以下をみだす満18歳以上80歳未満の症例

- 1) 国立病院機構(NHO)で、肝硬変や特発性門脈圧亢進症等で内視鏡的に診断された胃穹窿部静脈瘤出血症例でCTにて胃腎シャント(G-Rシャント)が存在する症例
追記2. 胃静脈瘤出血の定義²⁷⁾:吐血あるいは下血にて内視鏡検査を行い①胃静脈瘤からの活動性出血を認めた場合②胃静脈瘤上に黒苔、血栓等の出血を強く疑わせる所見を認めた場合③2g/dl以上のヘモグロビン値低下を認め、胃静脈瘤以外に出血源が考えられない場合
- 2) エントリー時に肝癌合併患者は初発の根治例のみ

B群の除外基準

- 1) 肝細胞癌非根治症例あるいは単発で切除できても5cmをこえるもの、再発例
- 2) 門脈血栓
- 3) 肝癌以外の悪性腫瘍進行例(根治例は可)
- 4) T. Bil \geq 4mg/dl
- 5) 肝不全以外の重篤な臓器障害合併例(重篤な腎不全、心不全、呼吸不全など、但し出血に伴う一過性の臓器障害は可)
- 6) 止血不能例および止血に成功しても24時間以内の死亡例
- 7) β -ブロッカーやニトロ製剤投与中および投与予定
- 8) TIPS症例、Hassab手術例や摘脾例(PSEも含む)

9) その他、担当医が対象として不適当と判断した者

追記3. 肝硬変の定義：組織学的、あるいは画像診断や血液検査など臨床的検査にて診断されたもの

追記4. 肝癌の定義²⁸⁾：①腫瘍部位の生検や摘出標本で組織学的に肝癌と診断

②US, CT, MRI, 血管造影などの画像のうち少なくとも2つの画像で診断

③1つの画像診断とAFP > 400 ng/mL

追記5. 止血の定義²⁹⁾：臨床的に吐下血がない条件に加えて以下の条件をみたす場合

①血圧の低下が20mmHg以内で安定

②ヘモグロビン値あるいはヘマトクリット値の低下がない

③輸血必要量が治療後4時間の間に4単位以下

7. サンプルングの方法

解析集団としてはA群とB群の2つの集団に分けて解析。

A群. 後ろ向きコホート

1996年1月1日から2004年12月31日までの内視鏡台帳で診断された未破裂胃穹窿部静脈瘤患者をリストアップし、前述の基準を満たした症例をエントリーし、その患者が内視鏡的に初めて診断された日と内視鏡所見と肝予備能等を記載。解析期間のスタートは初めて内視鏡的に胃静脈瘤と診断された日で最大10年間の累積出血率や累積生存率を評価。

B群. 前向き向きコホート

今後新たに胃穹窿部静脈瘤出血が内視鏡検査で初めて診断された症例で前述の基準を満たした症例エントリーする。エントリー時の内視鏡所見や肝予備能等データ、さらに介入(止血および再出血予防治療)を行った場合、その日付けと内視鏡所見、肝予備能等のデータを記載し今後3年間 follow up し累積再出血率や累積生存率を評価

8. 観察項目とスケジュール

8-1. A群について

8-1a. A群の登録時観察項目 (太字は必須項目)

- 1) 患者の性、年齢、生年月日、身長、体重
- 2) 肝疾患病名 (B型、C型、B+C型、アルコール性、PBC、PSC、自己免疫性肝炎、特発性門脈圧亢進症、Cryptogenic、その他)、肝炎ウイルス (HBsAg, HCVAb)、血中アンモニア濃度 (静脈血)、空腹時血糖、総蛋白量、アルブミン、T. Bil、AST、ALT、CHE、 γ GTP、LDH、BUN、Cr、Hb、血小板数、PT (%、sec、INR)、T. cho、HbA1c(糖尿病合併例のみ)、ICG15分値、Child-Pugh scoreおよびClassification

(付表2)、浮腫の程度、MELD (Model for End-Stage Liver Disease) score³⁰⁾、脳症Grade(付表3)、飲酒歴(年)、飲酒量 (g/day)、合併症 (高血圧、糖尿病、高脂血症など)

3) 肝癌合併例は発症日、腫瘍径、腫瘍数、原発性肝癌取り扱い規約による TNM Stage³¹⁾(付表4)、AFP あるいは AFP-L3%、PIVKA II、肝癌の治療法 (手術、RFA、PEIT、MCT、+TAE など)

4) 食道静脈瘤の出血歴、治療歴および治療法

5) 内視鏡所見(付表1)

追記 5. アルコール性肝硬変の定義：肝炎ウイルスマーカー陰性で一日平均アルコール摂取量が男性で80 g/dayで女性で60 g/day以上で5年以上の飲酒歴

追記 6. MELD score= $3.8 \times \log_e(\text{TotalBilirubin}[\text{mg/dl}]) + 11.2 \times \log_e(\text{INR}) + 9.6 \times \log_e(\text{creatinine} [\text{mg/dl}]) + 6.4 \times \log_e(\text{etiology}: 0 \text{ if cholestatic or alcoholic, } 1 \text{ if otherwise})$

UICC TNM Stage、Child-Pugh score、MELD scoreは各パラメーターを入力することにより算出する

追記 7. 糖尿病の定義：①空腹時静脈血の血糖値が少なくとも2回 126mg/dl 以上または、75gOGTT の2時間値 200mg/dl 以上を示すもの

②すでに糖尿病として診断をうけインスリン投与または経口血糖降下剤にて血糖コントロール中の症例。

追記 8. 高脂血症の定義：空腹時に測定して血清コレステロール値 220mg/dl 以上、血清トリグリセリド 150mg/dl 以上のいずれか、あるいは両方をみとめるもの。

8-1b. A 群の追跡時観察項目および観察日 (太字は必須項目)

1) 肝予備能(Child -Pugh)、浮腫の程度、MELDの推移

2) 血液生化学データの推移

血中アンモニア濃度 (静脈血)、空腹時血糖、総蛋白量、アルブミン、T. Bil、AST、ALT、CHE、 γ GTP、LDH、BUN、Cr、Hb、血小板数、PT (%、sec、INR)、T. cho、HbA1c(糖尿病合併例のみ)

3) 脳症Grade(付表3)

4) 肝癌合併例AFPあるいはAFP-L3%、PIVKA II

5) 内視鏡所見(付表1)

6) 観察日：内視鏡的に胃静脈瘤と診断された日 (登録)、診断日から1年後 (診断の月から±1ヶ月)、診断日から2年後 (診断の月から±2ヶ月とする)、以降は診断日から奇数年後、及び追跡終了時(但し、死亡、脱落、中止時は随時入力項目のCRFに入力する)

8-1c. A群の随時入力項目（登録後随時入力）（太字は必須項目）

- 1) 主要評価項目 胃静脈瘤破裂（定義は追記2参照）
- 2) 副次的評価項目 ①死亡（死因は問わず、肝移植も死亡と同じ扱い）
追記9. 出血関連死の定義： 出血して6週間以内の死亡²⁷⁾
- ②event（胃静脈瘤出血を含む上部消化管出血、肝癌の発生あるいは再発、肝不全）
追記10. 肝不全の定義：①浮腫や腹水の増量
②黄疸の悪化とはT.Bil $\geq 10\text{mg/dl}$
③肝性脳症の悪化とは脳症Ⅲ度以上
- ③ 肝予備能(Child -Pugh), 浮腫の程度、MELDの推移
- ④血液生化学データの推移
- ⑤脳症Grade(付表3)
- ⑥肝癌合併例はAFPあるいはAFP-L3%、PIVKA II
- ⑦内視鏡所見(付表1)
- ⑧胃静脈瘤破裂時の治療方法および治療日
治療方法a) 内視鏡的治療(EIS, EVL, EISL)
b) IVR(B-RT0, TJ0, PTO)
c) a)とb)の組み合わせ
d) その他(TIPS、Hassab手術例や摘脾例など)

8-2. B群について

8-2a. B群の登録時観察項目（太字は必須項目）

- 1) 患者の性、年齢、生年月日、身長、体重
- 2) 肝疾患病名（B型、C型、B+C型、アルコール性、PBC、PSC、自己免疫性肝炎、特発性門脈圧亢進症、Cryptogenic、その他）、肝炎ウイルス（HBsAg、HCVAb）、血中アンモニア濃度（静脈血）、空腹時血糖、総蛋白量、アルブミン、T.Bil、AST、ALT、CHE、 γ GTP、LDH、BUN、Cr、Hb、血小板数、PT(%、sec、INR)、T. cho、HbA1c(糖尿病合併例のみ)、ICG15分値、Child-Pugh scoreおよびClassification(付表2)、浮腫の程度、MELD (Model for End-Stage Liver Disease) score、脳症Grade(付表3)、飲酒歴、飲酒量、合併症（高血圧、糖尿病、高脂血症など）
- 3) 総輸血量（単位）
- 4) 肝癌合併例は発症日、腫瘍径、腫瘍数、原発性肝癌取り扱い規約によるTNM Stage、AFPあるいはAFP-L3%、PIVKA II、肝癌の治療法（手術、RFA、PEIT、MCT、+TAEなど）
- 5) 食道静脈瘤の出血歴、治療歴および治療法

6) 内視鏡所見(付表1)

7) B-RT0, TJO, PTO 施行例は施行前後の門脈圧(閉塞性肝静脈圧と自由圧勾配)(mmHg, mmH2O)、

8) USドップラー計測による門脈血流量(ml/min)

9) 胃静脈瘤破裂の治療方法(一次止血、再出血予防法)および治療日、治療の合併症)

①内視鏡的硬化療法群

使用硬化剤 : ethanolamine oleate (E01), cyanoacrylate 系, polidocanol, 無水エタノールなどやその併用

EISL

②EVL群

③IVR群 B-RT0, TJO, PTO

但し一次止血法(バルーン圧迫止血、vasopressin投与、自然止血、内視鏡治療、IVRなど)と再出血予防法も区別して記載

8-2b. B群の追跡時観察項目および観察日(太字は必須項目)

1) 肝予備能(Child-Pugh), 浮腫の程度、MELDの推移

2) 血液生化学データの推移

血中アンモニア濃度(静脈血)、空腹時血糖、総蛋白量、アルブミン、T. Bil、AST、ALT、CHE、 γ GTP、LDH、BUN、Cr、Hb、血小板数、PT(%、sec、INR)、T. cho、HbA1c(糖尿病合併例のみ)

4) USドップラー計測による門脈血流量(ml/min)

5) 脳症Grade(付表3)

6) 肝癌合併例AFPあるいはAFP-L3%、PIVKA II

7) 内視鏡所見(付表5、付図1)

8) 観察日: 内視鏡的に胃静脈瘤破裂と診断された日、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、1年、以降は、6ヶ月おきおよび追跡終了時(但し、死亡、脱落、中止時は随時入力項目のCRFに入力する)

8-2c. B群の随時入力項目(登録後随時入力)(太字は必須項目)

1) 主要評価項目 胃静脈瘤再出血(定義は追記2参照)

治療群の中で治療法別(内視鏡的硬化療法群、EVL群、IVR群の3群で比較)に比較

2) 副次的評価項目①死亡(死因は問わず、肝移植も死亡と同じ扱い)

②治療法別合併症

③event(胃静脈瘤再出血を含む上部消化管出血、肝癌の

発生あるいは再発、肝不全)

追記8. 肝不全の定義：①浮腫や腹水の増量

②黄疸の悪化とはT. Bil $\geq 10\text{mg/dl}$

③肝性脳症の悪化とは脳症Ⅲ度以上

④肝予備能(Child -Pugh), 浮腫の程度、MELDの推移

⑤血液生化学データの推移

⑥脳症Grade(付表3)

⑦肝癌合併例はAFPあるいはAFP-L3%、PIVKA II

⑧内視鏡所見(付表1)(胃および食道静脈瘤の再発、悪化、縮小、不変、消失)

⑨胃静脈瘤再出血時の治療方法および治療日

治療方法a) 内視鏡的治療(EIS, EVL, EISL)

b) IVR(B-RT0, TJO, PTO)

c) a)とb)の組み合わせ

d) その他(TIPS、Hassab手術例や摘脾例など)

9. 目標症例数

予定登録数：①A群 300例以上②B群 160例以上

設定根拠

9-1. A群に関して

自然経過、すなわち出血の予測因子を解析するものであるので具体的な統計学的必要症例数の見積もりは困難であるが記述的研究に準じて考慮すると過去の報告²⁾⁶⁾から胃静脈瘤の1年、3年、5年累積出血率は3.8~16%、9.4~36%、9.4~44%と報告によりかなり出血率が異なる。症例の全体の25%が出血すると仮定(期待値)すると区間幅=0.10(上限が+0.05、下限が-0.05)、信頼水準=95%で必要な症例数は288例。

当院では過去10年間、約50例の未破裂胃穹窿部静脈瘤を経験している。しかしながら除外例や情報の不十分な症例を考えると約20例がエントリーできるものと考え、各施設約20例の未破裂胃静脈瘤症例の登録が見込まれ、15施設で300例ぐらい参加が必要と思われる。

約9-2. B群に関して

前述したようにB-RT0を中心とするIVRの再出血率は0~2%²³⁾²⁴⁾ときわめて低い。当院で経験した20例の胃穹窿部静脈瘤破裂例においてB-RT0を中心とするIVR治療の1年、3年、5年累積出血率は0%、5%、5%であった。文献的²²⁾に2年、3年累積再出血率はEIS群26.8~31%、EVL群54~72.3%と報告されている。胃穹窿部静脈瘤破裂例における内視鏡的硬化療法群の3年累積再出血率を25%と仮定してわれわれの成績よりIVR

群の3年累積再出血率が5%と推定。しかしながらIVR群に比べEIS群は少ないものと想定され、IVRとEIS群の構成比を2:1と仮定し比較する場合、両側検定(有意水準5%)で検出力80%を保持するのに必要な標本の大きさはIVR群82例、EIS群41例必要。EVL群の3年累積再出血率を65%と仮定してEIS群の3年累積再出血率を25%と推定。しかし、EIS群に比べEVL群はさらに少ないものと想定される。EISとEVL群の構成比を2:1と仮定し比較する場合、両側検定(有意水準5%)で検出力80%を保持するのに必要な標本の大きさはEIS群42例、EVL群21例必要。以上のように不均衡サンプル比でIVR群:EIS群:EVL群は4:2:1で各群をペアで比較検定すると仮定した。各群脱落率約10%としてIVR群90例、EIS群47例、EVL群23例 計160例最低限必要と思われる。当院では1年間で胃穹隆部静脈瘤破裂例を5例経験している。2年間で10例で適合症例は約7例と思われ、23施設以上の参加が必要と思われる。

10. 研究期間

①A群:症例登録期間6ヶ月

②B群:症例登録期間2年、追跡期間3年

11. 記述統計

11-1. 解析の対象集団

解析対象は試験実施計画書に適合した被験者の集団とする。試験実施計画書に適合した集団は適格例の全例と一部の中止・脱落症例(1年以上経過観察し得た症例)とする。データの取り扱いは評価項目ごとに定める。

11-2. 症例の分類の定義

適格例: 選択基準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも該当しない症例

中止・脱落症例

不適格例: 適格例でない症例

11-3. 中止・脱落症例、欠測値などのデータの取扱い

1) 主要評価項目について

中止・脱落症例については最終観察日をもって打ち切りとして扱う。ただし、観察期間1年未満の中止・脱落症例は解析から除外する。

2) 主要評価項目以外の欠測値

評価時点に最も近い前(又は後)の評価を代入する。規定の評価時点ごとのデータの要約では、規定の評価時点の許容範囲を超える観測日のズレがある場合や、既定以外の方法又は条件により得られた測定値は欠測値(対象から除外)として取り扱う。術前値の欠測値は上記に定めていない症例やデータの取扱いは、研究代表

者、試験統計家及び試験責任医師で協議、決定し、統計解析のための解析対象の採用・不採用を含めたデータの固定を行う。

3) 症例の内訳

適格例、中止・脱落症例数を群の識別とともに表示する。

11-4. A群に関して

累積出血率、累積生存率をKaplan-Meier法で算出する。出血および予後に関連すると思われる因子（年齢、性別、肝硬変の原因、Child-Pugh Classification、血液生化学データ、内視鏡所見、食道静脈瘤の合併の有無、肝癌合併の有無など）に対してCox比例ハザードモデルによる単変量および多変量解析により規定因子を検索。予後規定因子を説明変数とするCox比例ハザードモデルにより出血および予後の予測モデルを構築する。血液生化学データはエントリー時、1年、2年、以降は奇数年、および出血時の測定値の基礎統計量を算出し、データの推移を観察。event発生率も観察する。出血および予後予測能はChild-Pugh Classification、MELDいずれが優れているか（1年時、2年時、以降は奇数年時の出血および死亡をエンドポイント）を Receiver operating characteristic (ROC) の area under the curve (AUC) を算出し、AUCを比較検定³²⁾³³⁾。さらに新しく構築したモデル、Child-Pugh Classification、MELDをそれぞれを層別化しそれらの再出血および予後予測に対しその適合度を比較する（Log-rank検定、Cox model の χ^2 値、Akaike's Information Criterion）。

11-5. B群に関して

累積再出血率、累積生存率をKaplan-Meier法で算出する。内視鏡的硬化療法群（EIS+EISL） vs EVL群 vs IVR群（B-RT0+TJ0+PT0）にグループ分けして出血率、累積生存率をLog-rank検定で比較する。再出血および予後に関連すると思われる因子（年齢、性別、肝硬変の原因、Child-Pugh Classification、血液生化学データ、内視鏡所見、食道静脈瘤の合併の有無、肝癌合併の有無、胃静脈瘤の治療の有無および治療法など）に対してCox比例ハザードモデルによる単変量および多変量解析により規定因子を検索。治療法を除外した予後因子を説明変数とするCox比例ハザードモデルにより再出血および予後の予測モデルを構築する。血液生化学データはエントリー時、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、1年、以降は、6ヶ月おき、再出血時の測定値の基礎統計量を算出し、データの試験前後の差の治療群間のWilcoxonの順位和検定を行う。またデータの試験前後の治療群間のWilcoxonの順位和検定も行う、データの試験後の値の治療群間の試験前値を共変量とした共分散分析を副次的に行う。各群で比較するためevent発生率の比較に χ^2 検定あるいはFisherの正確な検定を適用する。胃静脈瘤破裂例の再出血および予後予測能はChild-Pugh Classification、MELDいずれが優れているか（1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、1年、2年、3年時点の再出血および死亡をエンドポイント）を Receiver operating characteristic (ROC) の area under the curve (AUC) を算出し、AUCを比較検定³²⁾³³⁾。さらに新しく構築したモデル、Child-Pugh Classification、MELDをそれぞれを層別化し