

1. 目的

- 1) CDC により推奨されている周術期の患者管理を行い、消化器手術の腹腔内での絹糸使用群と全合成吸収糸使用群の SSI 発生割合を比較し、合成吸収糸使用の有効性を検討する。
- 2) SSI 発症例において、絹糸使用群と合成吸収糸使用群の感染徴候持続期間、在院日数などの治癒経過について比較検討する。

2. 試験計画の背景

手術部位感染 (Surgical Site Infection: SSI) とは手術操作が直接及ぶ部位の感染を示す。院内感染に占める手術部位感染の頻度は約 15%であり(図1)、消化器手術では 10-25%に発生するといわれている(図2)。¹⁻³⁾ SSI が発生すると患者の苦痛が増すとともに、医療従事者の肉体的、精神的負担が増加し、さらに国民医療費負担が増える事になる。例えば、大腸手術で SSI が発生すれば約 10 日程度の入院期間の延長とともに 30-50 万円の医療費がかかるとされている。^{1,4,5)} これを減少させることは医療の質と安全を確保するために、そして医療経済的にもきわめて重要と考えられている。

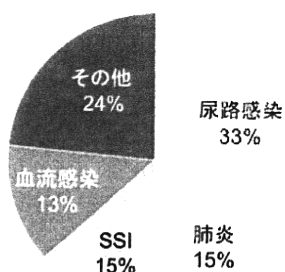


図 1 院内感染の内訳 (文献 4 Cruze et al.)

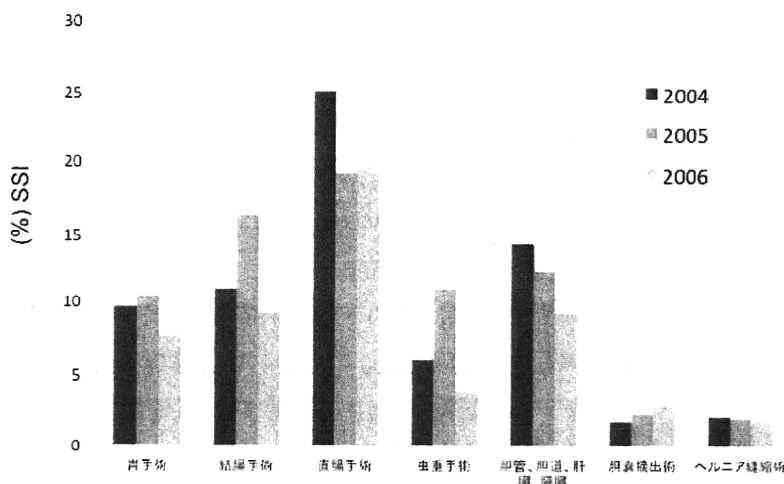


図 2 本邦における術式別 SSI 頻度 (JANIS 2004, 2005, 2006 年年報より)

これに対して米国では CDC (Center for Disease control and Prevention: 米国疾病予防管理センター) が 1970 年に SSI を含む院内感染の発生状況について一定の判定基準を設けて調査すること、すなわち NNIS システムと呼ばれるサーベイランスを全米で開始するとともに、1999 年には SSI 防止のためのガイドライン⁶⁾を策定した。同ガイドラインには SSI 防止のための多くのエビデンスが紹介されており、除毛を出来るだけ行わないこと、禁煙、手術開始前の抗菌薬投与と適切な追加投与、閉鎖式ドレーン使用、術中体温保持、SSI サーベイランスを行うことが SSI 減少に有用であることとともに、縫合糸や人工物などの異物を残さない手術により SSI が減少する可能性が示唆された。また近年周術期の高濃度酸素投与も SSI を減少させることが欧米より報告されている。

縫合糸と感染の関連性については、異物であり、また吸収されない糸 (非吸収糸) である絹糸の存在下において、感染に必要な黄色ブドウ球菌の数は 1000 分の 1 に減少すること、^{7,8)}細菌の付着実験において、絹糸の場合、他の縫合糸に比べて多くの細菌が付着すること⁹⁾、さらに繊維の隙間に入り食細胞が貪食できずに内部で繁殖することなどが報告されてきた。¹⁰⁾ また動物実験や臨床例では 1970 年代から創部における絹糸と Polyglycolic acid (Dexon) や Polydioxanone (PDS) などの合成吸収糸との比較検討がなされました。その結果、消化管手術や脳神経外科領域では差は認められませんが、¹¹⁻¹⁶⁾外傷などの汚染例では絹糸群に感染が高率で、¹⁷⁻¹⁹⁾縫合糸膿瘍も絹糸群に高率と報告されている。¹²⁻¹⁴⁾

一方、腹壁縫合についての無作為化臨床試験やメタアナリシスが 1980 年代より 2000 年にかけて相次いで報告された。その結果、合成吸収糸と非吸収糸 (絹糸を除く) との間には創感染には差が無く、癒痕ヘルニアを起こしにくいナイロン

などの非吸収糸や PDS、Polyglyconate (Maxon) などの合成吸収糸が閉腹の際の筋膜縫合に推奨された。²⁰⁻²⁶⁾ しかしながら非吸収糸には同時に縫合糸膿瘍が多く、^{20,23,24,26,27)} 縫合糸膿瘍は SSI に含まれるため、非吸収糸は合成吸収糸に比べて SSI 頻度が高いと考えられている。以上のような状況から、近年欧米では合成吸収糸が多用されるようになっている。

米国 NNIS システムから約30年遅れて、わが国では 1999 年に日本環境感染学会(JNIS)が、2000 年に厚生労働省(JANIS)が SSI サーベイランスを開始し、SSI への関心が高まってきた。このため本邦でも筋膜縫合に合成吸収糸が多く使用されるようになったが、腹腔内の結紮・縫合においては糸のコストや結びやすさ等から多くの施設において絹糸が使用されている。^{28,29,30)} 九州大学消化器・総合外科(第二外科)において腹腔内での結紮・縫合糸に関する調査を含めた SSI サーベイランス(非無作為化・術者・施設の自由選択)が施行され、特に大腸手術(386 例)において合成吸収糸群の SSI が絹糸群に比べて有意に低率であったと報告され(合成吸収糸群 13.9%、絹糸群 22.4% P=0.03)、^{31,32)} Togo さんも肝臓手術におけるレトロスペクティブ(後ろ向き)な検討において、合成吸収糸の有用性を報告している。³³⁾ しかしながらいずれも無作為化臨床試験ではないため、いまだコンセンサスを得られるまでには至っていない。

このようにこれまで海外、国内を含めて腹腔内での結紮・縫合に絹糸使用例と合成吸収糸使用例における SSI 発生頻度についての比較試験は行われていないため、本臨床試験を行う必要があると判断した。本臨床試験の primary endpoint を CDC の定める手術部位感染発生割合とし、secondary endpoint を感染発症時の感染徴候持続期間、術後在院日数等とした。本臨床試験の結果は、科学的な根拠に基づいた質の高い医療の提供と医療経済の効率化に貢献できると考える。

上記のためにこのような「試験のデザイン」を計画する。

3. 患者選択基準

3.1 適格基準

- 1) 対象疾患および予定術式が以下の Group1、Group2 のいずれかに該当する。

消化管吻合においては、割付群によらず施設採用方法を選択することを可とする。当該臨床試験に登録される症例の消化管吻合は可能な限り施設において一定とすることを推奨する。消化管吻合に用いる縫合糸の本数は報告される糸の数には含めない。

Group 1: 胃切除術

胃癌に対して根治度 B 以上が期待される開腹胃切除術、胃全摘術

注: 幽門保存手術も胃切除術に含める。

注: 局所切除は不適格

注: 完全腹腔鏡下手術は不適格 (Hand-assist、腹腔鏡補助下は適格)

Group 2: 大腸切除術

大腸癌に対して根治度 B 以上が期待される D2 リンパ節郭清以上の開腹結腸切除術、直腸切除術 (ISR を含む)

注: 完全腹腔鏡下手術は不適格 (Hand-assist、腹腔鏡補助下は適格)

注: カバーリングストーマ症例は適格とする。

- 2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満である。
- 3) Performance status (PS) (ECOG) が 0~1 (付録 2)
- 4) 登録 14 日以内の最新の検査値で、下記の条件を満たす主要臓器の機能が保持されている。

①白血球 (WBC)	: $3,000 \leq \text{WBC} < 10,000 / \mu\text{L}$
②好中球 (Neu)	: $\text{Neu} \geq 1,500 / \mu\text{L}$
③ヘモグロビン (Hb)	: $\text{Hb} \geq 9.0 \text{ g/dL}$
④血小板数 (Plt)	: $\text{Plt} \geq 70,000 / \mu\text{L}$
⑤総ビリルビン (TB)	: $\text{TB} \leq 1.5 \text{ mg/dL}$
⑥AST	: $\text{AST} \leq 100 \text{ IU/L}$
⑦ALT	: $\text{ALT} \leq 100 \text{ IU/L}$
⑧血清クレアチニン (Cr)	: $\text{Cr} \leq 1.2 \text{ mg/dL}$
⑨血清アルブミン (Alb)	: $\text{Alb} \geq 2.8 \text{ g/dL}$

- 5) 本試験の被験者となることを本人より文書で同意が得られている。

3.2 除外基準

- 1) 緊急手術(全身状態の把握が不十分な準緊急手術も含む)の症例
- 2) 予定術式が以下のいずれかに該当する症例

Group 1: 胃癌に対する、完全腹腔鏡下手術、局所切除、他臓器合併切除

注: 完全腹腔鏡下手術とは切除および再建を完全に腹腔内で行うものとする。臓器摘出目的のみの創部の延長は完全腹腔鏡下手術とする。

注: 胃全摘例での脾臓のみ合併切除、胆嚢予防摘出予定例は適格とする。

Group 2: 大腸癌に対する完全腹腔鏡下手術、局所切除、他臓器合併切除、D0,1 リンパ節郭清手術、腹会陰式直腸切断術(Miles 手術)、骨盤内臓全摘術、ハルトマン手術。

注: 完全腹腔鏡下手術とは切除および再建を完全に腹腔内で行うものとする。臓器摘出目的のみの創部の延長は完全腹腔鏡下手術とする。

- 3) 活動性の感染症(38度以上の発熱等)を有する症例(ただし、HBV・HCVによる肝炎、肝硬変は除く)。
- 4) 妊娠中または妊娠中の可能性がある、妊娠を希望している、あるいは授乳中の女性。
- 5) アメリカ麻酔科学会(ASA)Physical Status 分類4以上(付録1)に該当する症例。
- 6) 当該病変に対する術前化学療法、放射線治療施行例。2週間以内の抗菌薬投与例(腸管前処置は除く)。免疫抑制剤投与中の症例。
- 7) コントロール不良な糖尿病(内服薬・インスリンでコントロールされた症例は可)
- 8) 重篤な臓器不全
- 9) 術前より人工肛門を伴う症例。
- 10) その他、試験責任医師又は試験分担医師が本試験の対象として不適当と判断した症例。

(症例選択に関する問合せ先)

研究事務局

九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

TEL:092-642-5466 FAX:092-642-5482

掛地 吉弘 E-mail: kakeji@surg2.med.kyushu-u.ac.jp

江見 泰徳 E-mail: yemi@surg2.med.kyushu-u.ac.jp

4. 登録・割付

4.1 倫理審査委員会の承認

本試験実施につき、施設の倫理委員会の承認が得られた後、症例登録を開始する。試験担当医師は倫理委員会の承認書を保管する。倫理委員会がない施設の場合、中核となる施設の倫理委員会で承認され、実施施設の施設長の承認を得る。

4.2 登録の手順

施設登録及び症例登録は、データセンターにおける中央登録制とする。本試験では、Web 登録システムを用いた登録とする。

症例登録は以下の手順で行なう。

4.2.1 ID とパスワードの事前入手

登録を行うためには、Web 登録システムにログインするための ID とパスワードが必要である。登録を行う試験責任医師、試験分担医師は、症例登録に先立ち個人の ID とパスワードを入手する。入手方法は研究事務局から施設へ連絡する。

4.2.2 症例登録

- 1) 試験責任医師または試験分担医師は、患者本人から文書による同意を取得後、適格性を判断するために必要な検査を実施する。
- 2) 対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、インターネットを介して web 登録システムにアクセスする。症例登録は、システムの点検やトラブル対処のためのメンテナンスを除いて、24 時間可能である。登録システムの指示に従って、必要項目を入力し患者を登録する。

Web 登録 24 時間登録可能(土・日・祝祭日も可)
<https://edmsweb9.eps.co.jp/SSIstudy/>

- 3) 登録結果として、割り付け群、登録番号が発行される。割り付け群、登録番号の画面表示をもって、登録完了とする。
割り付け結果に従ってプロトコール治療を開始する。
- 4) 試験責任医師または試験分担医師は登録結果確認書を印刷し、内容を確認後必ずカルテ等に保管する。

- 5) 登録が完了すると、担当医、研究事務局へ E-mail が送付される。
- 6) 各施設で「被験者識別番号対照表」を作成し、症例の取り違えがないようにするとともに、各施設の試験責任医師もしくはそれに代わる者が、適切に被験者識別番号対照表の保管・管理を行う。

※プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。

※登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。

※誤登録・重複登録が判明した際には速やかに研究事務局に連絡すること。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号、割付群)を採用する。

※データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。

(Web 登録に関する問合せ先と受付時間)

データセンター

〒112-0004 東京都文京区後楽 2-3-19 秀和飯田橋ビル
イーピーエス株式会社 臨床情報処理部門オフショア業務推進室
TEL:03-5684-7780
平日:10:00~17:00

研究事務局

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1
九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学
TEL:092-642-5466 FAX:092-642-5482
掛地 吉弘 E-mail: kakeji@surg2.med.kyushu-u.ac.jp
江見 泰徳 E-mail: yemi@surg2.med.kyushu-u.ac.jp

事務担当:三栗野 雅子・阿部 さとみ

mikurino@surg2.med.kyushu-u.ac.jp

abesato@surg2.med.kyushu-u.ac.jp

4.3 割付方法

登録された各症例は4.4の因子を割付調整因子とする最小化法により、合成吸収糸群と絹糸群のいずれかに割り付けられる。割付方法の詳細は研究者には開示されない。

4.4 割付調整因子

割付調整因子は以下のとおり。

Group 1: 施設、術式(胃切除または胃全摘)、腹腔鏡補助(なし、あり)

Group 2: 施設、術式(結腸切除または直腸切除)、腹腔鏡補助(なし、あり)

5. 治療計画と治療変更規準

5.1 プロトコール治療

本試験におけるプロトコール治療とは、割付られた試験材料を手術において使用することである(糸の選択)。手術に縫合糸は元来必要であり、試験としての介入部分は縫合糸の選択とする。

A群: 絹糸群(手術用絹糸)

B群: 合成吸収糸群(Polyglactin910, Polydioxanone)

注:縫合糸は参加各施設に研究事務局より供給する。

5.2 試験方法

5.2.1 腹腔内結紮・縫合の規定

登録症例の腹腔内結紮、あるいは縫合糸は以下の2群に割り付け、原則その他の糸は使用しない。(注1, 2)

A群: 絹糸群

B群: 合成吸収糸群

注1:消化管吻合においては、割付群によらず施設採用方法を選択することを可とする。当該臨床試験に登録される症例の消化管吻合法は可能な限り施設において一定とすることを推奨する。消化管吻合に用いる縫合糸の本数は報告される糸の数には含めない。

注2:大血管止血などにナイロン、プロリオン等合成非吸収糸を用いる事は構わないが、報告書に記載する。

5.2.2 腹腔内結紮・縫合に用いた糸の記録

腹腔内での糸の種類、使用本数を記録する(吻合に関連した縫合糸を含まない)。

一本一回限りの使用とし、使用本数を正確に算出する。

5.2.3 周術期管理法

以下に推奨される方法を記載するが、プロトコール規定とはしない。

術前の患者準備

- ① 術前感染症合併例は治療し、感染が治癒するまで手術は延期する。
- ② 手術前の除毛は、切開部あるいは周辺の毛が手術の邪魔にならない限り行わない。除毛する場合は、電気クリッパー(バリカン)、除毛剤を使用して手術直前に除毛する。

- ③ 糖尿病患者では、術前血糖値をコントロールし、周術期は適切な範囲に保つ。(術後 48 時間は 200mg/dl 以下が望ましい)
- ④ 初診時より禁煙を徹底する。
- ⑤ 大腸手術における腸管前処置のための抗菌薬投与は規定しない。

抗菌薬の予防投与

- ① 予防抗菌薬
 - Group 1 (胃手術) では第一世代セファロスポリン(CEZ)、第二世代セファロスポリン(CTM)、第二世代セファマイシン(CMZ)が望ましい。
 - Group 2 (大腸手術) では嫌気性に感受性がある第二世代セファマイシン(CMZ)またはオキサ型セフェム(FMOX)が望ましい。
- ② 抗菌薬を執刀直前に投与し、長時間手術では、3 時間後に追加投与する。(追加投与は2回までとする。)
- ③ 術後の投与は術後 2-3 時間は血中濃度を維持し、感染徴候など、とくに理由がない限り、手術日を含め 4 日までに投与終了する。

手術手技

- ① 閉創は腹膜、筋層、皮下、真皮など、いずれも合成吸収糸を用い、縫合法(結節、連続)や皮下縫合、真皮縫合などを行うかどうかは各施設の判断とする。
- ② 皮膚縫合は stapler、非吸収糸(モノフィラメント)、サージカルテープは使用可。絹糸は使用しない。
- ③ ドレナージが必要と考えられる時は、閉鎖式(吸引)ドレーンを用いる。ドレーンは手術切開創からではなく、離れたところに切開し挿入する。ドレーンは出来るだけ速やかに抜去する。
- ④ 消毒薬、抗菌薬は、創面に使用せず、生理食塩水による洗浄を行う。
- ⑤ 創閉鎖の時は、器具と手袋を取り替える
- ⑥ ベッセルシーリングシステム(リガシユア®)や超音波凝固切開装置(ハーモニックスカルペル®)等の使用は可。

術後の管理法

- ① 手術後、創およびドレーン排液の観察を適宜行い、手術部位感染の有無を観察する。
- ② 手術部位感染が疑われた場合は細菌培養検査を提出する。
- ③ 38 度以上の発熱を見た場合は血液培養検査を行う(動脈、静脈の別を問わない)。
- ④ ドレーン排液の細菌培養検査を、臓器/体腔 SSI が疑われる場合は行う。
- ⑤ ドレーンの抜去時期は主治医の判断に委ねる。
- ⑥ 観察期間は術後 30 日間とする。

5.3 プロトコール治療の中止

以下の場合プロトコール治療中止とする。その後の治療は主治医の判断に委ねる。

- ① 重篤な有害事象 / 有害反応が発現した場合
- ② 患者または家族による中止の希望があったとき
- ③ その他、担当医師が試験を中止すべきと判断したとき
- ④ その後の治療は主治医の判断に委ねる。

6. データ収集

6.1 データの種類と入力期限

本試験で用いる報告と提出期限は以下のとおり。

- 1) 症例登録
- 2) 治療前報告 :手術終了から1週間以内
- 3) 手術所見報告 :手術終了から1週間以内
- 4) 最終報告 :手術後30日の経過観察終了から1週間以内
- 5) 重篤な有害事象報告書 :第1報 72時間以内

6.2 データの入力方法

本試験では、症例報告書の作成および提出に関して Electronic Data Capturing(EDC)システムにより行う。EDC システムの使用に先立ち、試験責任医師、試験分担医師、試験協力者はデータセンターから個人のIDとパスワードを入力し、それを用いて症例登録および症例報告書の作成および提出を行う。

7. 有害事象の評価・報告

7.1 有害事象の定義

有害事象(AE: Adverse Event)とは、治療や処置に際して観察される、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候(臨床検査値の異常を含む)、症状、疾患であり、処置や治療との因果関係の有無を問わない。

有害事象の評価は、有害事象共通基準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版 (CTCAEv3.0)を用いて grading する。

「8-4 術後の評価項目」で規定した項目については、有害事象か否かに関わらず、観察期間中の最悪グレードを報告する。その他の事象については grade3 以上の有害事象のみ報告する。

7.2 有害事象との因果関係

有害事象と試験治療との因果関係との判定には、以下の規準を用いる。

- ① definite (明確に)

- ② probable (たぶん、十中八九は)
- ③ possible (ありそうな)
- ④ unlikely (ありそうにない)
- ⑤ not related (関係ない)

definite、probable、possible のいずれかの場合を、「因果関係あり」とする。

7.3 有害事象の報告

試験期間中に有害事象を認めた場合には、適切な処置を行なうと共に、カルテに記録し症例報告書(EDC)により、報告を行う。

また、重篤な有害事象が発現した場合、適切な処置を行い、重篤な有害事象報告書(EDC)により研究代表者へ報告する。なお、各医療機関の長への報告、薬事法に基づく「医薬品・医療機器等安全性情報報告制度」による厚生労働大臣への報告や、医療機関から企業への連絡は、それぞれの医療機関の規定に従って、各試験責任医師の責任において適切に行う。

7.4 重篤な有害事象

今回の臨床試験の場合、試験としての介入部分は、「使用糸の選択」である。「糸の選択」に関わる有害事象は、エンドポイントである SSI 以外のものは考えにくい。敢えて挙げれば、結紮糸の緩みによる腹腔内出血が考えられる。しかし、この結紮糸の緩みも素材によるものより、結紮手技そのもの影響が大きい。腹腔内出血の有害事象も糸の選択以外の要素、手術手技そのものの直接的な有害事象、縫合不全、腓液漏、腹腔内膿瘍からの続発症であることが多い。

症例の観察期間中に起こりうる、手術合併症はすべて有害事象として扱わなければならない。しかし、上記の理由から、試験介入がエンドポイント以外の有害事象を惹き起こす可能性は非常に少ないと考えられる。

以下のいずれかに該当する有害事象を、「重篤な有害事象」とする。3の「入院期間の延長」は、重篤な有害事象(本プロトコールの場合は、基本的に手術合併症)による「入院期間の延長」と解釈する。有害事象の重篤度の判断は、試験責任医師、試験担当医師の責任の下に判断される。

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのあるもの
3. 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となる有害事象
4. 障害

5. 障害につながるおそれのあるもの
6. その他、1～5に準じて重篤であるもの
7. 後世代における先天性の疾病または異常

7.5 有害事象の報告と対応

7.5.1 報告手順

- ① 試験責任医師または担当医は、重篤な有害事象の発生を知ってから72時間以内に研究代表者へEDCにより報告する(第一報)。
- ② さらに、詳細な経過について、研究代表者へEDCにより追加報告を行う。剖検がなされた場合は剖検所見についても報告する。
- ③ 医療機関の長への報告は、各施設の手順に従って報告する。

7.5.2 研究事務局の対応

研究事務局は、報告内容の緊急性・重要性・影響の程度などを判断し、参加施設へ周知事項の緊急連絡などの対策を行う。必要に応じて、独立データモニタリング委員会に報告し、その後の対応を協議する。

(緊急時の連絡先)

主任研究者・研究事務局

九州大学大学院消化器・総合外科

掛地 吉弘 江見 泰徳

〒812-8582

福岡市東区馬出3-1-1

電話:092-642-5466、FAX:092-642-5482

休日・夜間連絡先: 090-3014-1747 掛地

090-7386-7693 江見

8. 評価項目と評価基準

8.1 主要エンドポイント、副次エンドポイント

主要エンドポイント、副次エンドポイントは以下の通りとする。

主要エンドポイント:手術部位感染 (SSI) の総発生割合割合

副次エンドポイント:

- 1) 部位別(表層切開創、深部切開創、臓器/体腔) SSI 発生割合
- 2) SSI 発生例における以下の2項目
SSI 発生後治癒確認までの日数、
術後在院日数

8.2 登録前・術前評価項目

1) 登録前 14 日以内に行う評価

- ① 白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数、総ビリルビン、AST、ALT、血清クレアチニン、血清アルブミン、CRP、HbA1c(糖尿病症例のみ)

2) 登録前に行う評価

- ① 年齢、性別
- ② ASA(アメリカ麻酔学会)術前状態分類(付録 1)
- ③ 糖尿病併存の有無 (インスリン使用の有無)
- ④ ステロイド剤使用の有無

3) 手術前に行う評価

- ① 身長、体重、Body Mass Index(BMI)
- ② 喫煙の有無

8.3 手術の評価項目

- ① 手術日
- ② 除毛の有無
- ③ 手術創分類:クラス I, II, III, IV (付録 3)
- ④ 出血量(g)
- ⑤ 手術時間(分)
- ⑥ 閉創(筋膜)に用いた縫合糸の種類と縫合法
- ⑦ 皮下縫合の有無
- ⑧ 皮膚縫合の種類
- ⑨ 腹腔鏡補助の有無

- ⑩ 腹腔内で結紮・縫合に用いた糸の種類と本数、確認者氏名・職種
注) 主治医・術者(外科)以外の第三者(直接介助看護師など)のサインを要する。
- ⑪ 止血等に用いたナイロン、プロリンなどの合成非吸収糸の有無
- ⑫ ベッセルシーリング、超音波凝固切開装置使用の有無
- ⑬ ドレーンの有無、種類、本数、留置期間
- ⑭ 手術術式、リンパ節郭清度、合併切除の有無・臓器、人工肛門の有無
- ⑮ 予防的抗菌薬の種類と投与期間

手術の評価項目に関しては、研究事務局で作成する手術中評価項目記入用紙に記入し、⑩の確認もこの用紙に署名・捺印(自筆であれば捺印不要)する。手術中評価項目記入用紙は診療録等に保管する(電子カルテの施設は施設基準に従う)。

8.4 術後の評価項目

- ① 手術部位感染(SSI)の有無、SSI 部位、発生日
2名確認者氏名、職種
- ② SSI 治癒日(術後30日以降も含む)
注) 炎症が治まり排膿がなくなったなど、主治医臨床的判定で可
- ③ 術後30日目の入退院状況
- ④ 当該施設退院日(術後30日以降も含む)
- ⑤ 転院の有無
- ⑥ 転院先退院日(術後30日以降も含む)
- ⑦ 総合(最終)stage
- ⑧ 最終ドレーン抜去日(術後30日以降も含む)
- ⑨ 術後合併症(CTCAEv3.0 の Short Name)
 - ・腹腔内出血: 消化管出血-腹腔
 - ・腹腔内膿瘍: Grade0-2 の好中球減少を伴う感染-腹腔
 - ・縫合不全: 消化管リーク-{全て}
 - ・瘻液漏出: 消化管リーク-瘻
 - ・胆汁漏出: 消化管リーク-胆管
 - ・肺炎 : Grade0-2 の好中球減少を伴う感染-肺
 - ・尿路感染: Grade0-2 の好中球減少を伴う感染-{腎臓・尿生殖器}
 - ・血流感染(カテーテル感染を含む):
Grade0-2 の好中球減少を伴う感染-{全身}
 - ・その他 grade3 以上の合併症

⑩ 手術関連死亡の有無(術後30日以内)

⑪ すべての細菌検査の有無、回数、採取部位(材料)、菌種

最終確認は、研究事務局で作成する最終報告記入用紙に署名・捺印(自筆であれば捺印不要)も含め記入する。この最終報告記入用紙をもって、結果報告として Web 入力を行い、最終報告記入用紙は診療録に保管する(電子カルテの施設は施設基準に従う)。

8.5 手術部位感染 (SSI) の評価基準

CDC による手術部位感染の定義⁶⁾に準拠し、以下のように定義する。

A. 表層切開創 (superficial incisional) SSI

—手術後30日以内におこった、切開部の皮膚又は皮下組織のみの感染

—以下のうち少なくとも一つを満たすもの

1. 切開部の表層から化膿性排液がある。(検査での確認の有無を問わない)
2. 切開創からの液体や組織から病原菌が分離された。
3. 感染の症状や徴候(疼痛または圧痛、限局性腫脹、発赤または熱感)があり 外科医が意図的に表層切開創を開いた。(切開部の培養が陰性の場合 SSI としない)
4. 外科医または主治医が表層切開創 SSI と診断した。

注:Stitch abscess (皮膚縫合糸が貫通した穴に限局したわずかな炎症・浸出)は含まない。

†:培養陽性または検体未提出の場合は SSI と判断

B. 深部切開創 (deep incisional) SSI

—術後30日以内におこった、手術切開部位の深部(筋膜・筋層)の感染(移植人工物がある場合一年以内)

—以下のうち少なくとも一つ満たすもの

1. 深部切開部位からの排膿があるが、臓器、体腔からではない。
2. 38° 以上の発熱、限局した疼痛、圧痛などの徴候・症状のうち、少なくとも一つがあり、深部切開創が自然に離開した、あるいは外科医によって意図的に開いた。
(切開部の培養が陰性の場合 SSI としない)
3. 深部の膿瘍または感染の所見が直接的に、または再手術の際、または病理学的あるいは放射線学的に認められた。

4. 外科医または主治医が深部切開創 SSI と診断した。

注1: 浅層にもまたがっても深部切開創 SSI とする。

注2: 臓器・体腔感染が切開創からドレナージされる場合は深部切開創 SSI ありとする。

†: 培養陽性または検体未提出の場合は SSI と判断

C. 臓器・体腔 (organ/space) SSI

—術後30日以内におこった、切開部位以外の術中開かれた、または操作が行われた部位(臓器や体腔)の感染(移植人工物がある場合一年以内)

—以下のうち少なくとも一つ満たすもの

1. 臓器・体腔に穿刺されたドレーンから排膿がある。
2. 臓器・体腔からの液体や組織から病原菌が分離された。
3. 臓器・体腔に膿瘍または感染の所見が直接的に、または再手術の際、または病理学的あるいは放射線学的に認められた。
4. 外科医または主治医が臓器・体腔 SSI と診断した。

注: 穿刺されたドレーン周囲の感染は SSI としない。

縫合不全は臓器・体腔 (organ/space) SSI と判定する

9. 手術部位感染 (SSI)・術後経過の評価

9.1 SSI の評価

SSI の評価は主治医・術者以外の複数の外科医あるいは ICT メンバー (ICD、ICN、リンクナース) で行い、特に創のチェックは週2回行うことを原則とする³²⁾。

9.2 術後経過・術後30日目の評価

術後経過 (縫合不全、remote infection など) の評価、術後 30 日目の評価は複数で確認する。

9.3 主要・副次エンドポイント項目の最終確認

主要・副次エンドポイント項目の最終確認は、上記経過観察者のうち、割付結果を知りえない2名により施行され、事務局で作成する最終報告記入用紙に署名・捺印(自筆であれば捺印不要)する。この最終報告記入用紙をもって、結果報告として Web 入力を行い、最終報告記入用紙は診療録等に保管する(電子カルテ使用施設は施設基準に従う)。

10. 安全性の確保

10.1 被験者の安全性を確保するための基本事項

試験担当医師は、被験者の試験参加中、必要かつ適切な観察・検査を行い被験者の安全性確保に留保する。

10.2 独立データモニタリング委員会

実施施設や試験責任医師または試験分担医師等から独立した委員会として、独立データモニタリング委員会を設置する。倫理的・科学的観点から、本試験において有効性、安全性の情報を客観的に評価し、本試験の中止・中断・再開および試験実施計画書の変更について審議し、提言を行う。

10.3 中央評価委員会

中央評価委員会は、必要に応じて安全性データおよび有効性エンドポイントを評価、検討し、その結果を研究代表者に答申する。

11. 試験全体の中止・中断

独立データモニタリング委員会からの提言またはその他の理由により、研究代表者が試験の早期中止の決定を行った場合は、その理由および以後の対応を直ちに試験責任医師、データセンターおよび独立データモニタリング委員会に連絡する。連絡を受けた試験責任医師は、被験者に早期中止およびその理由を伝えるとともに、医療機関の長および関連部門に当該臨床試験の早期中止およびその理由を報告する。

12. 試験デザインおよび登録数の設定根拠, 結果の判断基準

12.1 試験デザインの設定根拠

本試験は主要エンドポイントをSSI発生割合とした多施設共同の無作為化第II相試験である。最終的に証明したい研究仮説は「腹腔内での合成吸収糸の使用は、絹糸の使用に比べてSSI発生割合を有意に低下させる」ことであり、これは本来、第III相試験によって検証されなければならない。しかしながら、本邦には合成吸収糸使用に関する前向きデータは存在せず、ヒストリカルなデータのみから得られる効果サイズ(effect size)の推定は正確ではない可能性がある。そこで、二群間のSSI発生割合の差(すなわち、効果サイズ)の推定をおこない、真に第III相試験として検証する意義があるか否かを問う第II相試験をまず実施するべきであると考えた。同時対照を設ける無作為化第II相とした理由は、SSI発生割合の施設間差が大きいと予想されるので、効果サイズを正確に推定する目的では必須であると判断したことによる。無作為化第II相からそのままシームレスに第III相に移行する第II/III試験のデザインも考えられるが、本研究仮説は第III相試験の実施を前提にするほどには検証段階にないこと、さらに本邦におけるSSI臨床試験に関する経験が必ずしも豊富でないことから、一旦、無作為化第II相試験として研究を実施して、適格基準、エンドポイントの判定、データの質などを検討するべきであると判断した。

以上の理由から、本試験デザインは、標準治療による同時対照を置いて検出力は保ちながら有意水準を緩くした、優越性のスクリーニングを目的として行なわれる無作為化第II相試験とする。第II相試験であるため、2群間の「検証的な比較」は直接の目的ではない。本試験において、合成吸収糸の有効性を期待できることが示されれば、同じ試験アームによる第III相試験を実施する予定である。

12.2 予定登録数, 研究期間

予定登録数は片群 135 例(両群計 270 例)とする。登録期間は 2 年、追跡期間は 1 ヶ月、総研究期間は 2 年 1 ヶ月とする

12.3 臨床的仮説および症例数設定の根拠

本試験の目的は、SSI発生割合に関する合成吸収糸の有効性を検証する第III相試験(優越性試験)を実施するに値するか否かを決定することにある。そこで、本試験では、合成吸収糸群のSSI発生割合が、絹糸群のSSI発生割合を、事前に定められた α 水準に対して有意に下回った場合、「合成吸収糸群がより有効な方法であることが期待でき、第III相試験による検証を行うべきである」と判断する。一方、有意でない場合は臨床的意義が期待できないものと判断する。

一般的に、絹糸使用によるSSIの発生割合は約20%と認識されており、本試験