

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

総括研究報告書

ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術の多施設共同試験
（H24-被災地域-指定-010(復興)）

研究代表者 若林 剛 岩手医科大学外科学講座 教授

研究要旨

肝癌および肝良性疾患に対するラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術(高度医療)の安全性と有効性を多施設共同試験で評価することを目的として研究活動を行った。平成 25 年度は、本術式に使用するラジオ波焼灼システム(Cool-tip)の購入と研究協力機関への配付を行った。また、各協力施設においては、厚生労働省への高度医療申請および承認、データセンターへの施設登録および症例登録、手術の実施を行った。

Cool-tip RFA システムは 2 施設に対して購入・配付した。中央モニタリングを東北大学病院臨床試験データセンターに依頼し、平成 25 年 1 月 4 日に体制が整った。これまで 44 例の症例登録があった。試験に関連する死亡例はなく、安全に施行できている。先進医療 B の承認をうけた 10 施設すべて施設登録が済みであり、2 施設が先進医療 B の承認待ちである。他に 4 施設が今後の参加を表明している。

研究分担者

金子 弘真・東邦大学医療センター大森病院消化器センター教授

前原 喜彦・九州大学消化器総合外科教授

上本 伸二・京都大学大学院医学研究科教授

宮川 眞一・信州大学消化器外科教授

内山 和久・大阪医科大学消化器外科学教授

馬場 秀夫・熊本大学消化器外科教授

北川 雄光・慶応義塾大学一般消化器外科教授

守瀬 善一・藤田保健衛生大学一般消化器外科学教授

竹吉 泉・群馬大学第二外科教授

久保 正二・大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学准教授

永野 浩昭・大阪大学外科准教授

新田 浩幸・岩手医科大学外科学講師

西塚 哲・岩手医科大学外科学講師

A. 研究目的

本研究の目的は、肝臓および肝臓疾患に対する腹腔鏡補助下肝切除術(先進医療B)の安全性と有効性を多施設共同試験で評価することにある。

我々は、肝臓の授動を腹腔鏡下で、ラジオ波で肝臓実質の表層を熱凝固したのちの肝切除操作を腹腔鏡補助下(小開腹下)で行う独自の手法により、2002年から葉切除などの大きな肝切除を行った。高度な内視鏡手術手技を必要とせず、肝臓外科医が行いやすい術式である。2008年9月には初の高度医療として第一号認定され、肝臓および肝臓疾患に対して本術式を単施設で行ってきた。しかし、本研究を施行するにあたっては単施設で行っている現行の高度医療プロトコールでは症例数の確保が難しく、多施設での研究が必要である。本術式にはラジオ波焼灼システムを用いるが、ラジオ波による肝切除前熱凝固の出血量軽減効果は2002年に報告された。この手法に関連する合併症および死亡はなく安全性も示されているが、大規模な臨床試験の報告はない。

本術式(腹腔鏡補助下肝切除術)の小開腹創は一般的な開腹肝切除の創と比較して約1/5であり、体壁破壊の大きな軽減を図ることができる。また、過去の開腹肝切除と比較して手術時間に差はなく、有意な出血量の軽減と術後在院日数の短縮を認めた。ドナーにおける術後1年までの愁訴をみると、傷の痛みや違和感などの創部関連愁訴、食欲不振などの消化器症状が、生体肝移植ドナーに関する調査(日本肝移植研究会ドナー調査委員会,2005)での結果と比較し明らかに軽微であった。本術式は安全に施行可能であり、患者の手術侵襲を軽減する有用な術式と考えられる。

腹腔鏡補助下肝切除術の安全性と有用性を検討した多施設共同による大規模な臨床試験はない。また、ラジオ波による肝切除前熱凝固の有用性を示すことは、安全な肝切除を目指すうえで重要である。

1) Gagner M, Rheault M, Dubuc J. Laparoscopic partial hepatectomy for liver tumor. Surg Endosc. 1992; 6: 97-98
2) O'Rourke N, Fielding G. Laparoscopic right hepatectomy: surgical technique. J Gastrointest Surg, 2004; 8: 213-216.

- 3) Koffron AJ, Kung R, Baker T, et al. Laparoscopic-assisted right lobe donor hepatectomy. Am J Transplant. 2006; 6: 2522-2525.
- 4) Koffron AJ, Auffenberg G, Kung R, et al. Evaluation of 300 minimally invasive liver resections at a single institution: less is more. Ann Surg. 2007; 246: 385-392.
- 5) Weber JC, Navarra G, Jiao LR, et al. New technique for liver resection using heat coagulative necrosis. Ann Surg. 2002; 236:560-3.
- 6) Nitta H, Sasaki A, Fujita T, et al: Laparoscopy-assisted major liver resections employing a hanging technique: the original procedure. Ann Surg 2010; 251: 450-453.

B. 研究方法

本術式の対象疾患は原発性肝癌、転移性肝癌、肝良性疾患、術式は拡大葉切除、葉切除、区域切除(外側区域切除を除く)とする。耐術可能な肝予備能と全身状態を有する患者を対象とし、腫瘍径 10cm 以上、胆管切除またはリンパ節郭清を伴う症例、横隔膜や下大静脈への浸潤を認める症例は除外する。手術および術後早期の安全性と手術侵襲の評価項目として、術中出血量を主評価項目とし、副評価項目を手術時間、開腹移行率、合併症発生率、術後在院日数とした多施設共同試験とする。また、有効性評価項目として整容性・創部関連愁訴、QOL スコア(SF-8)についても検討する。目標症例数を 80 例とする。研究者とは関係のないデータセンター(東北大学病院臨床試験データセンターに依頼)をおき、データ管理を行う。平成 26 年までに症例の登録と解析を行い、その後結果を公表する。

(目標症例数の設定)

先行研究等を勘案し、ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除(以下、プロトコール治療)における出血量の平均値が 600ml (閾値出血量) より少なかった場合に、プロトコール治療が有用であると判断する。プロトコール治療を用いた場合に期待される出血量の平均値を 400ml (期待出血量)、閾値出血量を 600ml、出血量の標準偏差を 700ml とした場合に、検定の有意水準片側 5%、検出力 80%にて必要な被験者数は 76 人となる。被験者の脱落等を考慮し、80 人を登録症例数と設定する。

(研究体制)

研究代表者(若林)は、多くの肝切除症例を有し腹腔鏡補助下肝切除術を行うことが可能な全国の施設に提示し、試験への参加を募る。事務局は岩手医科大学外科におき、同科の分担研究者(新田)が実務を担当する。他の分担研究者は研究体制の確立に助力するとともに、高度医療の申請と承認を得たのち症例の登録の面で試験の遂行に努力する。解析は研究代表者(若林)を中心として分担研究者らとともに、結果を公表する。

(年次計画)

平成24年より倫理委員会承認の得られた施設から症例登録を開始する。研究への協力・参加については引き続き広く募集する(計12施設での研究を予定)。

平成26年夏までに目標症例数の登録完遂を目標とする。

平成26年度中にデータを解析し、半年以内に公表する。

(研究環境の状況)

データセンターを東北大学病院臨床試験データセンターに、事務局は岩手医科大学外科に置く。他に新たな研究施設は必要としない。

(腹腔鏡補助下肝切除術の手技)

胆嚢摘出と肝の授動を腹腔鏡下に施行後、右肋弓下または心窩部正中に約8cm-12cmの小開腹をおき、この部位から腹腔鏡補助下に肝切離操作を行う。グリソン鞘の処理は一括または動脈・門脈の個別処理のいずれかで行う。肝離断操作に用いる器械は基本的に開腹手術と同様である。肝離断は前方からのアプローチとなるため、肝部下大静脈と肝の間にテープを通して liver hanging maneuver を用いる。離断面からの出血は小開腹創からの止血操作が安全に可能である。また、出血量の軽減のため、肝離断前に肝実質表層2cmをラジオ波前凝固する。ラジオ波焼灼システムはCool-tip RFシステムを用いる。肝静脈や主要グリソン鞘を穿刺しないよう、細心の注意をはらう。止血を目的としたラジオ波の使用は適応外であるが、出血量軽減のために重要な手技である。肝静脈などの太い脈管の切離は主に自動縫合器を使用し、切除肝は小開腹創より回収する。ドレーンの挿入はトロカー孔を利用する。

【倫理面への配慮】

(患者の保護) 本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して本試験を実施する。

(インフォームド・コンセント) 施設試験責任医師または分担医師は、患者に対し十分な理解が得られるよう、必要事項を記載した説明文書を提供し、以下の内容を文書および口頭で詳しく説明を行う。また、患者が質問する機会と、試験に参加するか否かを判断するのに必要な時間を与えた上で、参加について文書による同意を得る。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書を用い、説明をした施設試験責任医師または分担医師名、同意を得た日付を記載し、施設試験責任医師または分担医師、患者各々が署名する。同意書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設が保管する。原本はカルテに保管する。

(プライバシーの保護と患者識別) 登録患者の氏名はデータセンターに知らされることはない。登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行われる。患者名など、第三者が直接患者を識別できる情報が、データセンターのデータベースに登録されることはない。

(施設の倫理審査委員会の承認) 本試験の実施に際しては、本試験実施計画書および患者への説明文書が施設の倫理審査委員会もしくはIRBで承認されなければならない。承認が得られた場合、施設試験責任医師または分担医師は承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。

(効果・安全評価委員会の設置) 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、提言を行うために、効果・安全性評価委員会を設置する。

(プロトコルの内容変更について) 臨床試験審査委員会承認後のプロトコル内容の変更を改正・改訂の2種類にわけて取り扱う。

(症例の取り扱い) 症例の取り扱いについては施設外閲覧 (extramural review) を行い、登録症例の適格性、安全性および有効性を確定する。施設外閲覧は効果・安全性評価委員会において判定委員2名以上で検討し、判定を確定する。

(データの集積および解析) 登録症例のデータは、本試験の記録用紙を用いてデータセンターに集積する。各施設試験責任医師はプロトコル終了および中止の時点で、記録用紙を速やかにデータセンターへ提出する。統計解析アドバイザーが検討した解析計画に基づき、データ入力、集計解析をデータセンターで行う。

(研究成績の使用) 本試験に関するすべての情報は機密扱いとする。研究代表者から事前承認を得ない限り、当該試験以外の目的には使用しない。

C. 研究結果

平成25年度は、本術式に使用するラジオ波焼灼システム(Cool-tip)の購入と研究協力機関への配付、また、各協力施設においては、厚生労働省への高度医療申請および承認、データセンターへの施設登録および症例登録、手術の実施を行った。

肝癌および肝良性疾患に対するラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切術(高度医療)の安全性と有効性を多施設共同試験で評価することを目的と

して研究活動を行った。平成 25 年度は、本術式に使用するラジオ波焼灼システム(Cool-tip)の購入と研究協力機関への配付を行った。また、各協力施設においては、厚生労働省への高度医療申請および承認、データセンターへの施設登録および症例登録、手術の実施を行った。

Cool-tip RFA システムは 2 施設に対して購入・配付した。中央モニタリングを東北大学病院臨床試験データセンターに依頼し、平成 25 年 1 月 4 日に体制が整った。これまで 44 例の症例登録があった。試験に関連する死亡例はなく、安全に施行できている。先進医療 B の承認をうけた 10 施設すべて施設登録が済みであり、2 施設が先進医療 B の承認待ちである。他に 4 施設が今後の参加を表明している。班会議は 3 回開催し、各協力機関と進捗状況・術式などについて検討した。

中央モニタリングの体制構築に時間を要したため、実際の症例登録・手術の実施が遅れた。しかし、その後の症例登録は順調であり、次年度中には目標症例数(80 例)に近づくものと推察される。

D. 考察

本研究の目的は、ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切術の安全性と有効性を評価することにある。これまで行った手術症例において重篤な合併症は発生しておらず、今のところ安全性は保たれていると判断している

安全性と有効性が明らかとなれば、本術式はエビデンスのある低侵襲手術として今後の普及が期待され、多くの肝切除に用いることができる。また、本研究により安全性が最も担保されるべきドナー肝切除への本術式の応用が進むと考えられる。これは、わが国で年間数百例行われている生体肝移植において、健全なドナーにかかる肉体的・精神的負担を大きく軽減出来ることを意味している。本術式の有用性が証明されれば、術後在院日数の短縮から医療経済にも有利であり、患者およびドナーの早期社会復帰が可能になることから、国民の保健・医療・福祉の向上を通じ社会への貢献も非常に大きいものと考えられる。

E. 結論

症例の登録がまだ少なく現状では結論は述べられない。しかし、腹腔鏡補助肝切除は安全に施行できており、今後の症例の蓄積にて安全性と有用性を示す事が可能と考える。

F. 健康危険情報

現時点で重篤な術中偶発症・術後合併症や死亡例の報告はなく、安全に施行できている。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Efficacy of occlusion of hepatic artery and risk of carbon dioxide gas embolism during laparoscopic hepatectomy in a pig model. Makabe K, Nitta H, Takahara T, Hasegawa Y, Kanno S, Nishizuka S, Sasaki A, Wakabayashi G. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014 [Epub ahead of print]

2) Pure laparoscopic posterior sectionectomy for liver metastasis resulting from choroidal malignant melanoma: a case report. Umemura A, Nitta H, Sasaki A, Takahara T, Hasegawa Y, Wakabayashi G. Asian J Endosc Surg. 2013; 6: 318-21.

3) Pure laparoscopic right hepatectomy by anterior approach with hanging maneuver for large intrahepatic cholangiocarcinoma. Takahashi M, Wakabayashi G, Nitta H, Takeda D, Hasegawa Y, Takahara T, Ito N. Surg Endosc. 2013; 27: 4732-3.

4) Effect of preoperative chemotherapy on postoperative liver regeneration following hepatic resection as estimated by liver volume. Takeda D, Nitta H, Takahara T, Hasegawa Y, Itou N, Wakabayashi G. World J Surg Oncol. 2013; 11:65.

5) Laparoscopic left lateral sectionectomy as a training procedure for surgeons learning laparoscopic hepatectomy. Hasegawa Y, Nitta H, Sasaki A, Takahara T, Ito N, Fujita T, Kanno S, Nishizuka S, Wakabayashi G. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013; 20: 525-30.

2 学会発表

1) 新田浩幸, 佐々木章, 藤田倫寛, 眞壁健二, 石橋正久, 武田大樹, 片桐弘勝, 板橋英教, 長谷川康, 伊藤直子, 高原武志, 高橋正浩, 西塚 哲, 木村祐輔, 大塚幸喜, 柏葉匡寛, 肥田圭介, 水野 大, 若林 剛: Surgical Technique

of Laparoscopic Hepatectomy. 第 113 回日本外科学会定期学術集会：福岡 2013 年 4 月 12 日.

2) 新田浩幸, 佐々木章, 藤田倫寛, 眞壁健二, 石橋正久, 武田大樹, 片桐弘勝, 板橋英教, 長谷川康, 伊藤直子, 高原武志, 高橋正浩, 西塚 哲, 木村祐輔, 大塚幸喜, 柏葉匡寛, 肥田圭介, 水野 大, 若林 剛: 肝細胞癌に対する腹腔鏡 (補助) 下肝切除の手術手技と長期成績. 第 49 回日本肝癌研究会: 東京 2013 年 7 月 12 日.

など多数。

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

なし。

ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術
～多施設共同試験～
第3回班会議

日 時：平成 25 年 6 月 13 日（木）7:00 – 8:00
会 場：ホテル東日本宇都宮 4F ちどり

1. 開会

2. 進捗状況および中央モニタリング報告

2013年1月4日～3月31日までの中央モニタリング報告書について説明、引き続き高度医療の承認および施設・症例登録のお願いをした。東京医科歯科大学の試験参加の報告・承認があった。試験参加各施設より進捗状況の説明があった。

3. 本年度予算について

本年度の予算額および支出予定内容(手術費用、Cool-tip、記録装置など)について説明した。本年度は手術症例を増やしていくことを確認した。

4. 今後の予定

5. 次回班会議の日程

次回班会議は JDDW 開催に合わせ、10/12 予定とした。

6. その他

手術用鉗子の購入と配付(大阪大学、東京医科歯科大学、九州大学、東邦大学)を確認した。

7. 閉会

ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術
～多施設共同試験～
第4回班会議

日時：平成25年11月29日（金）17:30 - 18:30
会場：福岡サンパレス 4F 第6会議室

1. 開会

2. 進捗状況

10月31日で28例の登録。今後は迅速な症例集積が必須。現在、東京医科歯科大学と東京女子医科大学が高度医療に申請中。

3. 本年度予算について

症例集積の予算あり。代表研究者より多くの症例登録を協力施設に依頼。

4. 今後の予定

5. 次回班会議の日程

年度末(2月頃)に行う予定。

6. その他

7. 閉会

ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術

～多施設共同試験～

第5回班会議 議事録

日 時：平成26年3月5日（水）17:00 - 18:00

会 場：京王プラザホテル あげぼの（本館47F）

参加者：若林剛、竹吉泉、別府透、波多野悦朗、板野理、伴大輔、
横山隆秀、須納瀬豊、片桐敏雄、新田浩幸

1. 開会

2. 進捗状況

下記4に記載。

3. 本年度予算について

下記4に記載。

4. 厚生労働省でのヒアリングについて

議事2、3、4について、2月13日に行われた厚生労働省での中間報告のヒアリングの内容とともに事務局から説明した。実際の試験開始日が遅れたこともあり、予定登録症例数に届いていない状況である。本年度も予定登録症例数には至っておらず、このため現時点で予算が余剰している。本年度のさらなる症例登録をお願いした。

5. 今後の予定

6. 次回班会議の日程

6月の日本肝胆膵外科学会か7月の日本消化器外科学会の開催中に行う予定とした。

7. その他

8. 閉会