

201438049A

厚生労働科学研究委託費

革新的がん医療実用化研究事業

(委託業務題目) 外科手術手技の客観的評価と科学的根拠に基づいた標準治療開発のための多施設
共同第三相無作為化試験の確立に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 島田和明

平成27(2015)年 3月

報告書は、厚生労働省の革新的がん実用化研究委託事業による委託業務として、島田和明が実施した平成 26 年度「外科手術手技の客観的評価と科学的根拠に基づいた標準治療開発のための多施設共同第三相無作為化試験の確立に関する研究（契約書第 1 条で定めた委託業務題目）」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
外科手術手技の客観的評価と科学的根拠に基づいた標準治療開発のための 多施設共同第三相無作為化試験の確立に関する研究 -----	1
島田和明	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 肝臓外科手術におけるドレーン非留置の安全性に関する 多施設共同無作為化比較臨床試験に関する研究 -----	5
島田和明	
（資料）資料名 ND-trial臨床研究計画書第1.1版	
2. 膵切除後消化剤の脂肪肝発生抑制効果 無作為比較試験に関する研究--	7
島田和明	
（資料）資料名 ESOP-trial臨床研究計画書第1.1版	
3. 膵頭十二指腸切除術における術前胆道ドレナージ法の手術部位感染予防効果 に関する無作為化群間比較試験に関する研究 -----	9
島田和明	
（資料）資料名 臨床研究計画書原案	
III. 学会等発表実績 -----	
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	

I. 厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（総括）

外科手術手技の客観的評価と科学的根拠に基づいた標準治療開発のための
多施設共同第三相無作為化試験の確立に関する研究

業務主任者 島田 和明 国立がん研究センター中央病院 副院長・肝胆膵外科科長

研究要旨

肝胆膵外科では高難度手術が多く、high volume center において近年症例が集積されていること、外科介入試験においては侵襲性が高く、重大な合併症がおこる可能性もあり、十分な quality control が必要なことから専門性の高いセンター病院で行うべき臨床試験である。将来、公的な外科手術手技・器機の臨床試験センターを創設し行う必要があると思われる。当該研究に参加予定の施設で第三相、非劣性多施設共同前向き無作為化外科臨床試験を三研究施行したので基盤は確立されている、本研究では本年度より質の高い第三相試験を3研究実施するとともに、外科臨床試験センターの基盤となるシステムを構築したい。外科臨床試験における手術評価としてグレード・スコアを作成、臨床研究のみならず専門医の認定、レジデント教育、外科技術の均霑化に役立てたい。肝胆膵外科手術に関する多施設共同無作為化第三相試験として (1) 肝切除後ドレーン留置の有無に関する無作為比較化臨床試験 (2) パンクレリパーゼの脂肪肝発生抑制効果に関する有用性に関する臨床研究 (3) 閉塞性黄疸症例に対する術前減黄処置：経皮経肝胆管ドレナージ (ENBD) か内視鏡的逆行性胆管ドレナージ (ERBD) か？以上の大規模外科第三相臨床試験を構築しながら質の高い外科臨床試験システムを構築していく基盤とする。

業務項目の担当責任者氏名・所属機関名・職名

担当責任者	所属施設および職名
島田和明	国立がんセンター中央病院副院長科長
小西 大	国立がんセンター東病院副院長科長
上坂克彦	静岡県立静岡がんセンター副院長
齋浦明夫	がん研有明病院肝胆膵外科部長
橋本雅司	虎の門病院肝胆膵外科部長
佐野 力	愛知医科大学消化器外科教授
阪本良弘	東京大学肝胆膵外科講師
山中竹春	横浜市立大学臨床統計学教授

A 研究目的

肝胆膵外科手術手技は各施設における経験やエビデンスレベルの低い後ろ向き研究のデータを根拠に行われている。さらに新しい医療機器が導入され、実際に標準治療を凌駕する有用性が不明瞭なまま使用されて

いる。また低侵襲手術である鏡下手術・ロボット手術に関して科学的根拠に基づいた短期安全性ばかりではなく中長期の腫瘍学的評価法が確立していないまま導入されているのが現状である。本研究はガイドラインの根拠に耐えうるエビデンスレベルの高い臨床研究を行うため、患者さんにとって必要性の高い臨床研究の選択、研究デザインの設定、統計学専門家の介入による非劣性試験の導入により外科手術手技の臨床研究方法をコーディネートすることである。肝胆膵外科では高難度手術が多く、high volume center において近年症例が集積されていること、外科介入試験においては侵襲性が高く、重大な合併症がおこる可能性もあり、十分な quality control が必要なことから専門性の高いセンター病院で行うべき臨床試験である。将来、公的な外科手術手技・器機の臨床試験センターを創設し行う必要があると思われる。

当該研究に参加予定の施設で第三相、非劣性外科臨床研究を3研究施行したので基盤は確立されている、本研究では第三相を行い、外科臨床試験センターの基盤となるシステムを構築したい。

B 研究方法

科学的根拠と客観的評価に基づいた質の高い研究を行う。① 肝胆膵外科学会で認定された肝胆膵高度技能修練施設 A の本邦の high volume center の7センター/病院が、参加し、十分な症例数を集積するため多施設共同研究とする。Japan HBP-Surgical Trial Group 日本肝胆膵外科臨床研究グループ JHTG として多施設共同前向きランダム化比較試験を行う。② 臨床診療上ガイドラインなどから解決すべき clinical question に対し解決すべき問題点を前向き試験の妥当性・試験の安全性・実現性を含め慎重に議論して、研究計画を策定する。③ 臨床試験の質を担保するため前向き臨床研究立案の時点から臨床統計学の専門家が介入する。④ データ管理の中央化を行い登録症例の正確なデータ集積に努める。以上の条件のもとに初年度に大規模外科第三相臨床試験を構築し、次年度から症例の集積を行い2-3年後に、研究終了、データ解析を行い公表する。

(倫理面の配慮)

(1) 本研究は、ヘルシンキ宣言およびGCPの精神に則り、臨床試験に関する倫理指針(厚生労働省、平成15年、7月)に遵守する。すべての研究者は、被験者の人権、福祉および安全を最大限確保する。個々の患者のプライバシーを保護するため、記録画像には患者個人を識別できるデータは保存しない。すべての研究者は個人情報保護のための最大限の努力を払う。

(2) 手術の説明、方法の選択に関しては各方法の利点欠点について明確に図を用いながら、口頭文書で説明し、インフォームドコンセントを得たうえで研究を行なう。参加同意後はいつでも撤回できることを、口頭文書で説明する。

(3) 本研究の実施にあたっては、各施設の倫理委員会で審査・承認された後に施設の長の承認を得た後に開始する。

C 研究結果

初年度の研究成果は、各施設研究代表者、臨床統計専門家の参加による検討の元、大規模外科第三相臨床試験を3研究立案行うこととした。

1) 肝切除後ドレーン留置の有無に関する無作為比較臨床試験

仮設はドレーン非留置により Clavien-Dindo 分類で Grade 3 以上の合併症の頻度は増加しない。主評価項目：Clavien-Dindo 分類 Grade3 以上の合併症頻度。副評価項目：創関連合併症、Grade2 以上の合併症、Grade1 以上の合併症、胆汁漏発生の各頻度、術後在院期間。ランダム化：最小化法にて術中割り付け。前層別化因子を①施設、②術式 (Couinaud の 3 segment 以上を Major 肝切除とし Major vs. Minor)、③肉眼的肝硬変の有無 (参加施設により ICG>15% vs. <=15%) とする。統計学的項目：非劣性検証試験とする。ドレーン留置群の Grade 3 以上の合併症頻度を 8%、ドレーン非留置群では 5%と見積もり、非劣性マージンを 4%、 α エラーを片側 0.025、検出力を 0.8 とすると各群 195 人、合計 390 人が算出される。2014 年 12 月初旬までにプロトコル原案を作成して、2014 年 12 月中旬に班で最終チェック、同時に 12 月中の東大肝胆膵・移植外科内のリサーチカンファレンスで検討。2015 年 1 月の東大での倫理委員会にかけ、UMIN で RCT 割り付け・登録 Web システム開発を待ち。UMIN に申し込み後、2015 年 4 月より東大での患者登録開始予定。同時に、他施設での倫理委員会審査を順次行い、5 月以降に各施設でも IRB 終了後症例登録を Web 上で行う

(2) パンクレリパーゼの脂肪肝発生抑制効果に関する有用性に関する臨床研究

膵切除後にパンクレリパーゼの投与の有無を行うことで、従来の消化剤投与と比較して、脂肪肝発生率を有意に低下させることができる。他の消化剤群の試験治療 1 年後の累積脂肪肝発生率を 15%、パンクレリパーゼ群では 7%と半減以下に下回るかどうかを検出する優越性試験、 $\alpha=0.05$ 、検出力 80%として、各群 125 名の必要サンプル数となる。2014 年 12 月初旬にプロトコル原案を作成終了、2014 年 12 月中旬に班で最終チェックした。中央病院倫理委員会年内に提出、2015 年 5 月より患者登録開始。同時に、他施設での倫理委員会審査を順次行い。

3) 閉塞性黄疸症例に対する術前減黄処置：外瘻胆管ドレナージ (ENBD) か、内瘻胆管ドレナージ (ERBD) か？

H26 年度は後ろ向き調査により研究の妥当性を検証

し意義を検討した。前向き比較試験の実施可能性と試験デザインについて検討し、年度末に臨床研究計画書作成、班員の了承を得た。2015年5月倫理審査委員会の承諾を得る。平成27年度7月から症例のリクルートを開始する。

プライマリーエンドポイントはCD3以上の合併症発生率とする。セカンダリーエンドポイントとするは膵液瘻の発生および在院期間とする。ENBD例よりERBD例において25%から35%に上昇すると仮定する。(パワー80%、第一種過誤5%) 非劣性を証明するには122例の症例が必要である。

D 考察

近年早急に解決すべき外科手術手技問題点につき、第三相試験を行い、解決することは日常の診療においても重要である。最終目標として、患者さんにとって重要な問題をどのように選択するのか、研究デザインの統計専門家の介入方法、外科臨床研究における安全性の確保とクオリティーコントロールを行い、外科手技・医療機器臨床試験確立のためのシステムを構築することが将来質の高い外科診療を行うためには欠かせないことと思われる。現時点ではJapan HBP-Surgical Trial Group 日本肝胆膵外科臨床研究グループJHTGとして、数多くの大規模外科第三相臨床試験を経験することにより、ノウハウを蓄積して行きたい。このような外科手技に関する臨床研究は手術手技の均霑化、専門医認定の際の評価システムにも応用できるため、肝胆膵外科医育成にも有用性が期待される。

E 結論

初年度として当初の研究計画の立案、外科手術手技の客観的評価と科学的根拠に基づいた標準治療開発のための多施設共同第三相無作為化試験の確立に関する研究進捗は予定通り行われた。

F 健康危険情報

研究の成果の中からは健康危険情報はなく、報告すべきものは無し。業務項目の担当責任者や研究協力者の把握した情報・意見からも該当するものは無し。

G 研究発表

論文発表

1. Horii M, Takahashi M, Hiraoka N, Yamaji T, Mutoh M, Ishigamori R, Furuta K, Okusaka T, Shimada

K, Kosuge T, Kanai Y, Nakagama H. Association of pancreatic fatty infiltration with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Transl Gastroenterol*, 13(5):e53, 2014

2. Iwao Y, Ojima H, Onaya H, Sakamoto Y, Kishi Y, Nara S, Esaki M, Mizuguchi Y, Ushigome M, Asahina D, Hiraoka N, Shimada K, Kosuge T, Kanai Y. Early venous return in hepatic angiomylipoma due to an intratumoral structure resembling an arteriovenous fistula. *Hepatol Res*, 44(6):700-6, 2014
3. Sofue K, Arai Y, Shimada K, Takeuchi Y, Kobayashi T, Satake M and Sugimura K. Right portal vein embolization with absolute ethanol in major hepatic resection for hepatobiliary malignancy. *Br J Surg*, 101(9):1122-1128, 2014
4. Kishi Y, Shimada K, Nara S, Esaki M, Hiraoka N, Kosuge T. Basing treatment strategy for non-functional pancreatic neuroendocrine tumors on tumor size. *Ann Surg Oncol*, 21(9):2882-8, 2014
5. Kishi Y, Shimada K, Nara S, Esaki M, Kosuge T. Role of hepatectomy for recurrent or initially unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*, 6(12):836-43, 2014
6. Kinoshita T, Kinoshita T, Saiura A, Esaki M, Sakamoto H, Yamanaka T. Multicentre analysis of long-term outcome after surgical resection for gastric cancer liver metastases. *British Journal of Surgery* 102(1):102-7.
7. Oguro S, Esaki M, Kishi Y, Nara S, Shimada K, Ojima H, Kosuge T. Optimal Indications for Additional Resection of the Invasive Cancer-Positive Proximal Bile Duct Margin in Cases of Advanced Perihilar Cholangiocarcinoma. *Annals of surgical oncology* [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25404474.
8. Oba A, Takahashi S, Kato Y, Gotohda N, Kinoshita T, Shibasaki H, Ikeda M, Konishi M. Usefulness of resection for hepatocellular carcinoma with macroscopic bile duct tumor thrombus. *Anticancer Res*. 34: 4367-4372
9. Okamura Y, Ito T, Sugiura T, Mori K, Uesaka T.

Anatomic versus nonanatomic hepatectomy for a solitary hepatocellular carcinoma Journal of Gastrointestinal Surgery

10. Hashimoto M, Sasaki K, Matsuda M, Watanabe G Hepatectomy for liver abscess caused by stones spilled during laparoscopic cholecystectomy Asian J Endoscopic Surgery. 7(1), 60-62
11. Sasaki K, Matsuda M, Ohkura Y, Kawamura Y, Inoue M, Hashimoto M, Ikeda K, Kumada H, Watanabe G Factors associated with early cancer-related death after curative hepatectomy for solitary small hepatocellular carcinoma without macroscopic vascular invasion J Heptobiliary Pancreat Sci., 21(1), 142-147
12. Sasaki K, Matsuda M, Ohkura Y, Kawamura Y, Inoue M, Hashimoto M, Ikeda K, Kumada H, Watanabe G In hepatocellular carcinomas, any proportion of poorly differentiated components is associated with poor prognosis after hepatectomy World J Surgery. 38, 1147-1153
13. Hashimoto M, Matsuda M, Watanabe G Hepatic mucinous cystic tumor communicating with the bile duct Ann Clinical Pathology. 2(1), 1013-1014
14. Sasaki K, Matsuda M, Ohkura Y, Kawamura Y, Inoue M, Hashimoto M, Ikeda K, Kumada H, Watanabe G The influence of histological differentiation grade on the outcome of liver resection for hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller in size World J Surgery 07 October, 2014 online

(和文論文)

1. 島田和明 【胆道がん-標準治療と先進医療】 標準治療 胆道がんの標準的な診断と治療 がんの進展範囲によっては高度な外科手術が要求される “ライフライン” 21 がん先進医療 13 巻 Page14-18 2014年4月
2. 島田和明、江崎稔、奈良聡、岸庸二、巖康仁、小菅智男 特集：エキスパートに学ぶ膵縮小手術 亜全胃温存膵頭十二指腸切除術 (SSPPD) 手術 68 巻7号 Page903-908 2014年7月
3. 奈良聡、小菅智男、島田和明、江崎稔、岸庸二 特集：膵がん退治の始まり 臨床試験の現状 一外科一 肝・胆・膵 68 巻6号 Page901-909 2014

年12月

4. 島田和明、江崎稔、奈良聡、岸庸二、小菅智男 胆道癌外科切除—再発防止のストラテジー 術前戦略 RO 切除を目指した術前門脈塞栓術 臨床外科 70 巻1号 Page23-29 2015年1月
5. 島田和明、岸庸二、奈良聡、江崎稔、平岡伸介 膵癌・胆道癌—基礎と臨床の最新研究動向— 膵臓 II 各論上皮性腫瘍 通常型膵癌 特殊な組織型 (臨床病理学的特徴) 粘液癌 日本臨床 73(3)190-193 2015年3月
6. 岡村行泰、杉浦禎一、伊藤貴明、山本有祐、上坂克彦 特集：肝胆膵・術後病態を学ぶ 膵癌術後補助化学療法 肝胆膵 69 巻1号 Page57-61 2014年
7. 橋本雅司、松田正道、渡辺五朗 腹腔鏡下胆嚢摘出術における reduced port surgery 消化器外科 37 巻6号 1151-1160 2014年

(学会発表)

1. Satoshi Nara, Kazuaki Shimada, Minoru Esaki, Yoji Kishi, Tomoo Kosuge Prognostic Value of Additional Pancreatic Resection for Cancer Positive Cut Margins During Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Head Cancer 55th The Society for Surgery of the Alimentary Tract /DDW2014 2014年5月
2. Yasuhito Iwao, Kazuaki Shimada, Minoru Esaki, Satoshi Nara, Yoji Kishi, Tomoo Kosuge Hepatectomy for Non-Colorectal or Non-Neuroendocrine Liver Metastases 55th The Society for Surgery of the Alimentary Tract /DDW2014 2014年5月
3. 後藤田 直人、島田 和明、齋浦 明夫、上坂 克彦、橋本 雅司、小西 大、山中 竹春、小菅 智男 エネルギーデバイスを用いた肝切除法の有効性に関する多施設共同ランダム化第 III 相比較試験 第 69 回 日本消化器外科学会総会 2014年7月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特記事項なし
2. 実用新案登録
特記事項なし
3. その他
特記事項なし

II-1. 厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

肝臓外科手術におけるドレーン非留置の安全性に関する 多施設共同無作為化比較臨床試験

担当責任者 齋浦明夫 がん研有明病院肝胆膵外科部長
阪本良弘 有田淳一 東京大学肝胆膵外科講師
島田 和明 国立がん研究センター中央病院 副院長・肝胆膵外科科長

研究要旨

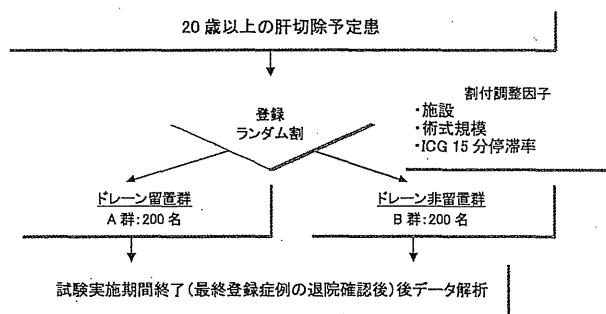
仮設はドレーン非留置により Clavien-Dindo 分類で Grade 3 以上の合併症の頻度は増加しない。主評価項目：Clavien-Dindo 分類 Grade3 以上の合併症頻度。副評価項目：創関連合併症、Grade2 以上の合併症、Grade1 以上の合併症、胆汁漏発生の各頻度、術後在院期間。ランダム化：最小化法にて術中割り付け。前層別化因子を①施設、②術式(Couinaud の 3 segment 以上を Major 肝切除とし Major vs. Minor)、③肉眼的肝硬変の有無（参加施設により ICG>15% vs. <=15%）とする。統計学的項目：非劣性検証試験とする。ドレーン留置群の Grade 3 以上の合併症頻度を 8%、ドレーン非留置群では 5%と見積もり、非劣性マージンを 4%、 α エラーを片側 0.025、検出力を 0.8 とすると各群 195 人、合計 390 人が算出される。2014 年 12 月初旬までにプロトコル原案を作成して、2014 年 12 月中旬に班で最終チェック、東大での倫理委員会にかけ、UMIN で RCT 割り付け・登録 Web システム開発を待ち) 2015 年 4 月より東大での患者登録開始。同時に、他施設での倫理委員会審査を順次行う。

A. 研究目的

肝臓外科手術において腹腔ドレーンを留置しないことの安全性を、ドレーン留置との無作為化比較にて評価する。肝臓外科手術において、ドレーン非留置とドレーン留置を比較し Clavien-Dindo 分類 Grade 3 以上の合併症の頻度が増加しないことを検証する。

B. 研究方法

多施設共同無作為化群間比較試験、Primary Endpoint は Clavien-Dindo 分類 Grade 3 以上の術後合併症 Secondary Endpoints は創関連合併症、全術後合併症、胆汁漏、術後第 3 病日と第 7 病日の炎症反応検査 (WBC、CRP)、術後在院日数とする。目標被験者数は 400 名（各群 200 名）試験実施予定期間：最初の患者登録から 3 年を症例登録期間とし、最終患者登録後 1 ヶ月経過し手術治療成績が確定するまでの 3 年 1 ヶ月を試験実施予定期間とする。その時点で試験終了、解析を行う。ただし、必要に応じて期間を短縮または延長する。



肝臓外科手術におけるドレーン非留置の安全性に関する多施設共同無作為化群間比較試験

C. 研究結果

2014 年 12 月初旬までにプロトコル原案を作成して、2014 年 12 月中旬に班会議で最終チェック、同時に 12 月中の東大肝胆膵・移植外科内のリサーチカンフ

フランスで検討。2015年3月の東大での倫理委員会にかけ、UMINでRCT割り付け・登録Webシステム開発が本年度中に終了した。2015年4月より東大での患者登録開始。同時に、他施設での倫理委員会審査を順次行う。

D. 考察

肝臓外科領域における最近20年間の進歩はめざましく、肝切除術後の患者安全性は飛躍的に高まった。特に手術数の多いhigh volume centerでは肝臓手術後の周術期死亡率は0~4%と報告されている。安全性向上の要因としては、肝切除技術、解剖学的知識、手術機器の進歩がまず挙げられるが、ドレーン管理も含めた周術期管理法の進歩も見逃せない要素である。一般的な肝腫瘍切除に加えて、肝門部胆管癌手術や生体肝移植術のような高侵襲で特殊な手術での術後管理からさまざまな工夫が確立されてきたのである。

従来は、術後出血や術後胆汁漏の早期発見、腹腔内感染に体する予防的ドレナージ、腹水漏出量の確認を通して患者の安全を図っており、肝切除後のドレーン留置は必須と考えられていた。しかしながら術後合併症が大幅に減少するに伴い、腹腔ドレーンの必要性についても疑問が持たれるようになった。肝臓手術術後の合併症を評価する世界標準はClavien-Dindo分類で

あり、この分類でGrade 3以上が臨床的に重要な問題となることは共通の認識となっている。ドレーンの留置あるいは非留置が直接結果に関与するのは合併症の発生であり、本試験では既存のドレーン関連の無作為化臨床試験とは異なり、Clavien-Dindo分類Grade 3以上の合併症の発生頻度を主評価項目におくことで結果の妥当性を高めた。

ドレーン非留置群がドレーン留置群に対して非劣性であることが検証されれば、ドレーン留置は患者に不快を与え、医療コストを増大させることを考慮すればドレーン留置は不要と結論付けられる。さらに、既存の報告と同様にドレーン留置に伴い創関連合併症が増加することが証明されれば、ドレーン留置が不要であることの根拠はさらに堅固になる。本試験の遂行により、これまで長期にわたり解明されなかった大きな臨床的疑問に対する解答となり、肝臓外科領域の低侵襲化に貢献できると考えられる。

E. 結論

肝切除術後の腹腔ドレーン留置の必要性については、既存の臨床研究の結果から結論付けることが出来ず、堅固なRCTプロトコール作成し、本試験を、日本の肝切除high volume centerで行うことには大きなImpactがある。

II-2. 厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

膵切除後消化剤の脂肪肝発生抑制効果無作為比較試験

担当責任者 岸 庸二 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵外科

島田 和明 国立がん研究センター中央病院 副院長・肝胆膵外科科長

研究要旨

膵切除後にパンクレリパーゼの投与を行うことで、従来の消化剤投与と比較して、脂肪肝発症率を有意に低下させることができる。ことが研究仮説である。他の消化剤群の試験治療 1 年後の累積脂肪肝発生率を 15%、パンクレリパーゼ群では 7% と半減以下に下回るかどうかを検出する優越性試験、 $\alpha=0.05$ 、検出力 80% として、各群 140 名の必要サンプル数となる。2014 年 12 月初旬にプロトコル原案を作成終了、2014 年 12 月中旬に班で最終チェック、中央病院倫理委員会年内に提出、2015 年 5 月より患者登録開始。同時に、他施設での倫理委員会審査を順次行う。

A. 研究目的

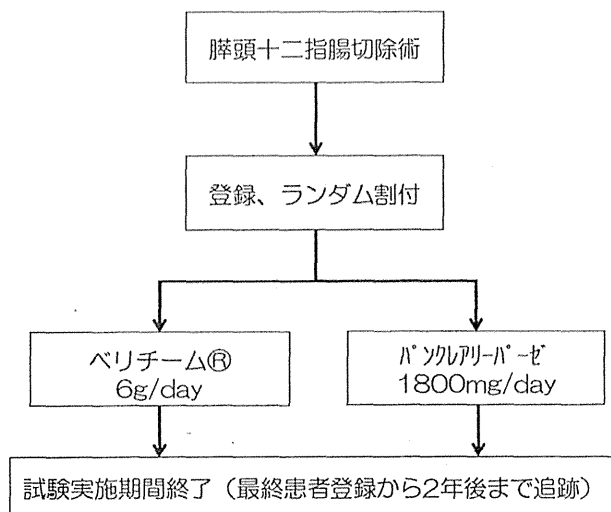
膵切除後、膵外分泌機能不全の一症状である脂肪肝のリスクを、膵消化酵素剤、パンクレアリパーゼの投与により、減少させることができるかを評価する。

B. 研究方法

膵切除後の消化剤提示投与の、術後栄養状態改善効果を評価する、無作為化群間比較試験を行う。主要評価項目膵切除後 1 年以内の脂肪肝発生頻度、副次評価項目

登録後 6 か月、1 年後の血清アルブミン値、総コレステロール値、HbA1c 値、糖尿病発生頻度、内服継続のコンプライアンス、脂肪肝発生後の治療効果とする。対象は膵頭十二指腸切除術を施行する患者、術後の消化剤投与につき、試験治療 A 群では、パンクレアリパーゼを術後 1 年間定時投与、標準治療 B 群では、従来の混合消化剤であるベリチーム® の 1 年間定時投与を行う。予定登録数と研究期間については予定登録患者数を 280 名、登録期間は 2 年、追跡期間を登録終了後、2 年とする。総研究期間は最初の患者登録から最後の患者登録の 2 年後までとする。当科の retrospective data において、消化剤投与の有無を問わず、膵頭十二指腸切除後の脂肪肝発生率が約 15% であること、パンクレリパーゼ予防

投与による脂肪肝発生率のデータはないが、脂肪肝のパンクレリパーゼ投与後の累積改善率が 92% で改善していること、及び、参加予定施設における年間の膵頭十二指腸切除術症例数から実現可能性を考慮し、上記表の 15% vs. 7% の想定を採用することとした。当科データベースにおいて、2000 年～2012 年の膵頭十二指腸切除症例 716 例のうち、浸潤性膵管癌症例が 380 例（53%）含まれ、その 1 年、2 年生存率がそれぞれ 78%、52%（当科データ、2000 年～2012 年の浸潤性膵管癌に対する膵頭十二指腸切除症例 380 例）であることを考慮し、10% 程度の試験中止例を想定し、登録症例数を各群 140 例、計 280 例とする。



膵切除後の消化剤提示投与の、脂肪肝発生頻度を評価する、
無作為化群間比較試験

C. 研究結果

2014年12月初旬にプロトコール原案を作成終了、2014年12月中旬に班で最終チェック、臨床研究計画書第1.1版が完成した。中央病院倫理委員会提出を4月予定である。CRFや登録準備が4-5月となる。2015年6月より患者登録開始。同時に、他施設での倫理委員会審査を順次行う。

D. 考察

膵切除後脂肪肝の発生機序については、膵外分泌機能不全によるとされているが、詳細はいまだ明らかではない。危険因子として、膵頭側切除、膵頭部癌、術後膵液瘻、膵外瘻、術後下痢症、術後インシュリン非使用、Body mass indexの減少 $>3\text{kg}/\text{m}^2$ などが挙げられている(4-7, 9)。NASHに到る症例も報告されており、また、膵切除後の栄養不良、脂肪肝が術後の長期予後不良因子になると示唆する報告もある。

本邦において、「膵外分泌機能不全における膵消化酵素の補充」を効能として承認されて2011年8月より使用可能となった、膵消化酵素補充剤である、パンクレリパーゼ（リパクレオン®）は、従来の消化剤（パンクレアチン®、ベリチーム®、エクセラゼ®）と比較して、脂肪、蛋白質、炭水化物とも有意に高い消化力価を持つとされている。海外での二重盲検試験（7日間投与）とその延長（6ヶ月）投与試験(16)において、プラセボ群と比較して有意に脂肪、窒素の吸収率の改善、排便回数の低下、体重増加を認めている。膵切除後の脂肪肝が、本剤投与にて改善したという症例報告は散見される。しかし、脂肪肝の治療効果、抑制効果についてのまとまった報告は無い。脂肪肝予防を目的とした投与に関してのエビデンスについても確立したものは無い。

膵切除後の、膵外分泌機能低下に起因する脂肪肝は、病態の進行とともに、脂肪性肝炎、肝硬変に到るリスクがあり、また栄養障害にもなる生活レベルの低下にもつながる。さらに、長期予後不良因子にもなることが示唆されており予防をはかる意義は大きい。酵素活性が従来の消化剤と比較して有意に高いとされるリパクレオンの内服により、脂肪肝の抑制効果を証明することができれば、膵切除患者の術後QOLの向上、予後延長に寄与し、意義のある臨床試験になると考えられる。一方、優越性の証明ができなかった場合、本試験においては、消化剤非投与群の設定はしていないが、従来からの消化剤によって有効に膵切除後脂肪肝を抑制できる可能性が示唆される。

E. 結論

膵外分泌機能低下に起因する脂肪肝を予防することが可能か科学的に評価することの臨床診療上の意義は高い。

II-3. 厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

膵頭十二指腸切除術における術前胆道ドレナージ法の手術部位感染予防効果に関する 無作為化群間比較試験

担当責任者 杉浦 禎一 静岡県立静岡がんセンター 肝胆膵外科医長
上坂 克彦 静岡県立静岡がんセンター 副院長
島田 和明 国立がん研究センター中央病院 副院長・肝胆膵外科科長

研究要旨

膵頭十二指腸切除術前の胆道内瘻ドレナージが、胆道外瘻ドレナージに比較し、術後手術部位感染を発生率を有意に悪化する可能性がある。臨床診療上解決すべき重要な課題であるが、初年度は後ろ向き調査により研究の妥当性・実現性を検証する。その後前向き比較試験の実施可能性と試験デザインについて検討し、臨床研究計画書作成、班員の了承を経て、2015年6月倫理審査委員会の承諾を得る。平成27年度9月から症例のリクルートを開始する。プライマリーエンドポイントはCD3以上の合併症発生率とする。セカンダリーエンドポイントとするは膵液瘻の発生および在院期間とする。ENBD例よりERBD例において25%から35%に上昇すると仮定する。（パワー80%、第一種過誤5%）非劣性を証明するには122例の症例が必要である。

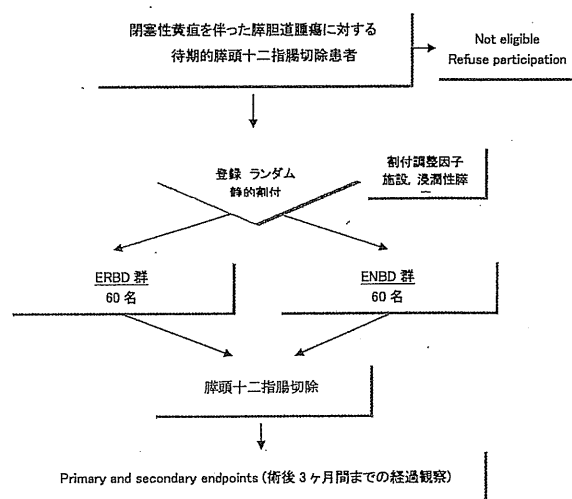
A. 研究目的

標準治療である胆道内瘻ドレナージ群に対し、試験治療群である胆道外瘻ドレナージ群が手術部位感染の発生について優性であることを検証する。膵頭部領域腫瘍に伴う閉塞性黄疸の減黄術には胆道内瘻ドレナージ術（ERBD）と胆道外瘻ドレナージ術（ENBD）がある。ENBDはERBDに比し、胆汁感染の頻度が少なくそれに伴い膵頭十二指腸切除後のSSIの発生率が少なくなる。

スチックスtentを用い胆道ドレナージを行う。試験治療として胆道外瘻ドレナージ群で内視鏡下に胆道ドレナージを行う。目標被験者数は120名（各群60名）、登録期間は最初の患者登録から2年間、2015年9月1日～2017年8月31日（2年）とする。試験実施期間は最初の患者登録～最終の患者登録か3カ月後まで、2015年9月～2017年11月（2年3カ月）とする。

B. 研究方法

評価項目はPrimary Endpoint、手術部位感染（organ/space SSI）の発生割合、Secondary Endpointsとして切開部感染（incisional SSI）、膵液瘻（ISGPF基準 grade B/C）の発生割合、手術時間、出血量、ドレーン留置期間、術後合併症（術後3ヶ月まで経過観察）、術後在院日数、重篤な有害事象発生率とする。閉塞性黄疸を伴った非悪性（炎症性、良性）、悪性の膵頭部領域腫瘍に対し術前胆道ドレナージ後に膵頭十二指腸切除術を行う症例で術後3ヶ月以上の生存が見込まれる患者当該施設で術前胆道ドレナージ（内瘻、外瘻）および膵頭十二指腸切除術が安全に施行可能と判断した患者を対象とする。標準治療は胆道内瘻ドレナージ群で内視鏡下にプラ



膵頭十二指腸切除術における術前胆道ドレナージ法の手術部位感染予防効果に関する無作為化群間比較試験

C. 研究結果

2014年12月初旬にプロトコル原案を作成終了、2014年12月中旬に班で最終チェック、臨床研究計画書原案が完成した。臨床的に high volume center においても症例集積の困難性が指摘された。前向き試験として統計上科学的な解析に耐えられない可能性もある。2015年2月14日の第三回班会議では、ランダム化試験が実現できない場合も考慮し PTBD (percutaneous transhepatic biliary drainage) 例を含め、前向き観察試験の設定とすべきであることが提案された。

D. 考察

膵頭部領域癌による閉塞性黄疸に対する術前減黄術の意義については議論の余地がある。欧米では、胆道ドレナージ術は術後合併症を増加させることより行われていないのが一般的であることが多い。しかし、日本においては手術までの待機時間が長いことより、閉塞性黄疸に伴う肝機能障害を防ぐ目的で術前に胆道ドレナージ術が行われることが一般的である。

閉塞性黄疸に対する胆道ドレナージ術には大きく胆道内瘻ドレナージ術と胆道外瘻ドレナージ術がある。また、外瘻術には経皮経肝胆道ドレナージ術 (PTBD) と内視鏡的経鼻胆道ドレナージ術 (ENBD) があり、どの方法で行うかは施設、術者毎に慣れた方法で行われているのが現状である。しかし、最近では PTBD は胆汁の腹腔内への漏出から腹膜播種へとなる可能性があることから、避けられる傾向にある。よって、近年では膵頭部領域癌による閉塞性黄疸では内視鏡下の胆道ドレナージ術が主流となっている。内視鏡下胆道ドレナージ術では内瘻ドレナージ術としての内視鏡的逆行性胆道ドレナージ術 (ERBD) と ENBD がある。従来は、患者の整容性・胆汁の腸管への還元等を考慮し ERBD が行われることが多かった。

膵頭十二指腸切除は高頻度に SSI を合併する。また、この SSI の発生の原因の一つに胆汁感染が挙げられる。さらに、この胆汁感染は胆道ドレナージ法に大きく関係していることも知られている。術前の胆管炎が術後感染性合併症と関連があるとの報告もある³。ERBD では腸液の胆管への逆流による胆管炎の合併頻度が高いことは臨床を行う上でよく経験することである。ここで、腸管の胆管への逆流を防ぐことができ、チューブの詰まりに対しては洗浄ができる ENBD も選択されるようになってきた。しかし、胆道ドレナージ法と膵頭十二指腸切除後の

SSI の発生を前向きに検討した報告は未だない。

E. 結論

術前の減黄処置の選択法により、術後手術部位感染を予防することが明らかにされればその臨床上的重要性は高く、解決すべき重要な臨床研究課題である。

ND-trial

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

肝臓外科手術におけるドレーン非留置の安全性に関する 多施設共同無作為化比較臨床試験

The safety of liver surgery with No-Drain concept:

a multicenter randomized controlled trial

ND-RCT

試験実施計画書

Japan HBP-Surgical Trial Group（日本肝胆膵外科臨床研究グループ）

研究代表者: 有田 淳一

東京大学医学部附属病院 肝胆膵・人工臓器移植外科

〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

TEL 03-3815-5411 FAX 03-5684-3989

E-mail jarita-ky@umin.ac.jp

研究事務局: 島田 和明

国立がん研究センター中央病院 肝胆膵外科

〒104-0045 中央区築地 5-1-1

TEL 03-3542-2511 FAX 03-3542-3815

E-mail kshimada@ncc.go.jp

試験実施予定期間: 3年1カ月

計画書原案作成: 2015年1月15日 第1.1版作成: 2015年1月28日

目次

ND-RCT	1
0 概要	7
0.1 試験計画	7
0.2 目的	7
0.3 評価項目	7
0.4 対象	7
0.5 試験治療	8
0.6 目標被験者数と試験実施予定期間	8
0.7 問い合わせ先	8
1 目的	9
1.1 研究仮説	9
2 背景と本試験の意義	9
2.1 背景	9
2.2 本試験の意義	10
3 本試験で用いる規準・定義	10
3.1 Performance Status (PS) の評価	11
3.2 肝切除適応	11
3.3 肝切除術式	11
3.4 術後合併症分類	12
4 患者選択規準	13
4.1 選択規準	13
4.2 除外規準	14
5 登録・割付	15
5.1 登録の手順	15
5.2 登録から試験開始までの流れ	15
5.3 ランダム割付と割付調整因子	15
6 治療計画と治療変更規準	16

6.1	試験デザイン		16
6.1.1	試験全体のアウトライン		16
6.1.2	目標被験者数と試験実施予定期間		16
6.1.3	試験デザインの設定根拠		16
6.2	試験完了の定義	エラー! ブックマークが定義されていません。	
6.3	試験治療		17
6.4	治療について		17
6.4.1	エネルギーデバイスを用いない肝切除術 (A 群)		17
6.4.2	エネルギーデバイスを用いた肝切除術 (B 群)		18
6.5	併用療法		18
6.5.1	併用可能療法		18
6.5.2	併用禁止療法		18
6.6	観察期間中の経過観察		18
7	エネルギーデバイス情報と予期される有害事象		18
7.1	ハーモニック	エラー! ブックマークが定義されていません。	
7.2	ベッセルシーリングシステム Ligasure	エラー! ブックマークが定義されていません。	
7.3	予期される有害事象	エラー! ブックマークが定義されていません。	
7.3.1	デバイス非使用群 (A 群)	エラー! ブックマークが定義されていません。	
7.3.2	デバイス使用群 (B 群)	エラー! ブックマークが定義されていません。	
8	評価項目・臨床検査・評価スケジュール		19
8.1	術前評価項目および臨床検査項目		19
8.2	手術評価項目		19
8.3	術後評価項目		19
9	データ収集		20
9.1	症例報告書 (case report form、CRF)		20
9.1.1	データの提出		20
9.1.2	症例報告書の種類と提出期限		20
9.2	データマネジメント		20
10	有害事象の評価と報告		20
10.1	報告義務のある有害事象		21
10.1.1	急性報告義務のある有害事象		21
10.1.2	通常報告義務のある有害事象		21
10.1.3	術後合併症の記載と程度		22

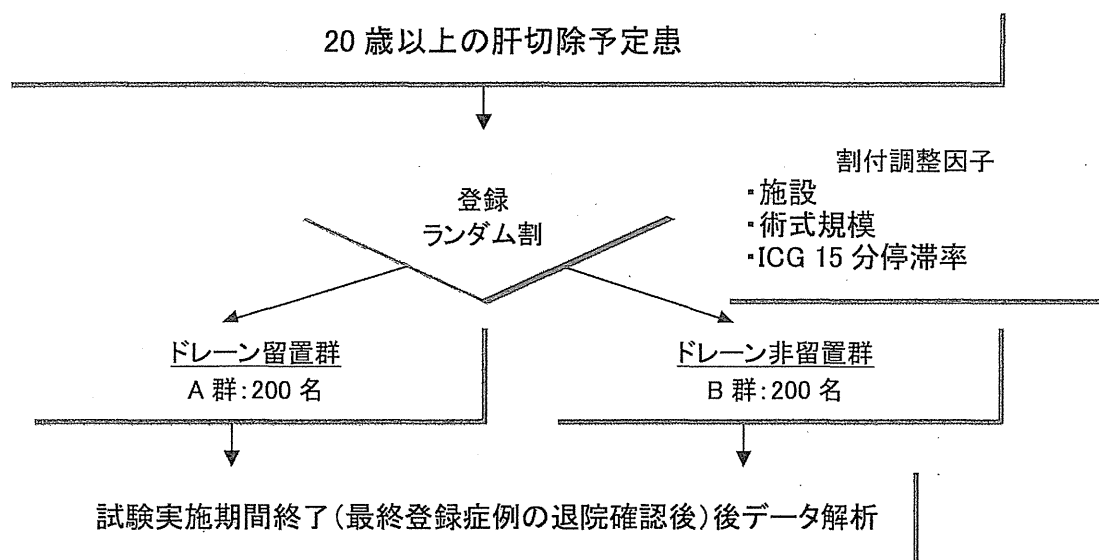
10.1.4	経過	22
10.1.5	試験治療と因果関係の基準	22
10.2	施設研究責任者の報告義務と報告手順	23
10.2.1	急送報告	23
10.2.2	通常報告	23
10.2.3	医療機関の長に対する報告	23
10.2.4	その他の報告先に対する報告	23
10.3	研究代表者／研究事務局の責務	23
10.3.1	登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断	23
10.3.2	効果安全性評価委員会への報告	24
10.3.3	施設の研究者への通知	24
10.3.4	定期モニタリングにおける有害事象の検討	24
10.3.5	参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応	24
10.3.6	効果・安全性評価委員会での検討	24
11	エンドポイント	24
11.1	エンドポイントの定義	24
11.1.1	Primary endpoint (主要評価項目)	24
11.1.2	Secondary endpoints (副次評価項目)	25
12	統計的事項	25
12.1	解析評価スケジュール	25
12.2	解析対象集団の定義	25
12.3	Primary endpoint の解析	26
12.4	Secondary endpoints の解析	26
12.5	目標被験者数の設定根拠	26
12.5.1	統計解析	26
12.5.2	必要症例数	27
12.6	付随研究による探索的な解析	27
13	倫理的事項	27
13.1	インフォームド・コンセント	27
13.1.1	患者への説明および同意の取得	27
13.1.2	試験への継続参加について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合	28
13.2	被験者の人権および安全性・不利益に関する配慮	28
13.3	人権への配慮 (プライバシーの保護)	28
13.3.1	安全性・不利益に対する配慮	28

13.4	施設の倫理審査委員会 (Institutional Review Board、IRB) の承認	29
13.4.1	試験参加開始時の承認	29
13.4.2	IRB 承認の年次更新	29
14	モニタリングと監査	29
14.1	モニタリング	29
14.1.1	目的	29
14.1.2	中央モニタリング (in-house monitoring)	29
14.1.3	項目 (症例単位)	29
14.1.4	項目 (群別の集積結果に基づく)	30
14.1.5	定期報告	30
15	記録の保存	30
16	研究組織	30
16.1	EPL trial 研究組織	30
16.1.1	研究代表者	30
16.1.2	研究事務局	31
16.1.3	参加施設、研究協力者、プロトコール作成メンバー (順不同、敬称略)	32
16.1.4	効果安全性評価委員会	32
16.1.5	データセンター	32
17	研究成果の発表	32
18	臨床試験登録	33
19	利益相反 (conflict of interest) と研究資金源	33
20	試験参加者の費用と健康被害の対応	33
20.1	試験参加者の費用	33
20.2	健康被害の対応	33
21	付随研究	33
22	試験実施計画の遵守、変更	33
22.1	試験の終了、中止、中断	33
22.1.1	試験の終了	33
22.1.2	試験の中止、中断	34
22.2	試験実施計画書の遵守	34
22.3	試験実施計画書からの逸脱	34
22.4	試験実施計画書の変更	34
22.4.1	試験実施計画書の変更の区分	35
22.4.2	試験実施計画書の改正/改訂時の施設倫理委員会承認	35

0 概要

0.1 試験計画

肝臓外科手術におけるドレーン非留置の安全性に関する多施設共同無作為化群間比較試験



0.2 目的

肝臓外科手術において、ドレーン非留置とドレーン留置を比較し Clavien-Dindo 分類 Grade 3 以上の合併症の頻度が増加しないことを検証する。

0.3 評価項目

- (1) Primary Endpoint: Clavien-Dindo 分類 Grade 3 以上の術後合併症
- (2) Secondary Endpoints: 創関連合併症、全術後合併症、胆汁漏、術後第3病日と第7病日の炎症反応検査 (WBC、CRP)、術後在院日数

0.4 対象

(1) 選択基準

- 1) 胆道再建を伴わない待機的肝切除症例。術式は問わず、対象疾患は肝細胞癌、肝内胆管癌、転移性肝癌、ほか肝疾患 (良性/悪性)。肝切除に関する耐術能については各施設での基準の判断に従う。
- 2) 全身状態 (ECOG performance status) が 0~2 である患者
- 3) 以下に示す主要臓器 (骨髄、肝、腎) 機能が十分保持されている患者
 - ① 白血球数 : 2,000/mm³ 以上
 - ② 血小板数 : 50,000 /mm³ 以上
 - ③ 血清総ビリルビン値 : 2.0 mg/dL 以下
 - ④ 血清クレアチニン値 : 1.5 mg/dL 以下