

[資料 8]

別記様式第2号の6（2017年12月26日版）

本邦における十二指腸癌に対する切除術式、リンパ
節郭清範囲、周術期化学療法の実態と解剖学的部位
別のリンパ節転移率に関する観察研究実施計画書
(Ver.1.7.1)

研究計画書

(観察研究)

研究責任者：

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 教授 小寺 泰弘
〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地
TEL : 052-744-2245 FAX : 052-744-2255
ykodera@med.nagoya-u.ac.jp

研究事務局：

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 病院講師 林 真路
〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地
TEL : 052-744-2245 FAX : 052-744-2255
suguru@med.nagoya-u.ac.jp

I 課題名

和文：本邦における十二指腸癌に対する切除術式、リンパ節郭清範囲、周術期化学療法の実態と解剖学的部位別のリンパ節転移率に関する観察研究

英文：Study on rate of regional lymph node metastasis and level of lymph node dissection in resected duodenal cancer in terms of tumor location, postoperative prognosis, and perioperative treatment

II 研究組織

1 研究代表者（所属・職名・氏名）

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学・教授・小寺泰弘

2 研究責任者（所属・職名・氏名）

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学・教授・小寺泰弘

3 研究分担者（所属・職名・氏名）

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 病院講師 林 真路

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 病院講師 高見秀樹

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 助教 猪川祥邦

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 病院助教 田中伸孟

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 病院助教 栗本景介

4 共同研究者（所属・職名・氏名）

一般社団法人・日本消化器外科学会・データベース管理運営委員

一般社団法人・National Clinical Database (NCD)

III 研究等の概要

<研究の背景>

定義と疫学

原発性小腸癌は十二指腸乳頭部癌を除く原発性十二指腸癌、原発性空腸癌および、原発性回腸癌の総称である。原発性小腸癌のうち、小腸腺癌は全悪性腫瘍のうちの0.5%以下、全消化管悪性腫瘍のうちでも5%以下とされる希な悪性腫瘍である。欧米諸国における小腸腺癌の年間発症率は0.22人/10万人から0.57人/10万人と極めて希な腫瘍であり、希少がん（年間発症率：6人未満/10万人）に該当する(1-3)。なお、小腸腺癌の原因は不明であり、リスク因子として、クローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患や、家族性大腸腺腫症、ポイツィエガス症候群・リンチ症候群などの遺伝性腸疾患が報告されている(4, 5)。原

発性小腸癌の中でも原発性十二指腸癌は全消化管癌のうち、約0.3%とされ、小腸癌の中でも25~45%とさらに低頻度の疾患である(1)。原発性十二指腸癌の初期症状は嘔吐や腹痛が多いものの、特有の症状はない。占拠部位については諸家の報告で、球部(第Ⅰ部):27.9~29%、下行部(第Ⅱ部):57.4~62%、水平部(第Ⅲ部):7.4~10%、上行部(第Ⅳ部):0~5.9%、と報告されており、多くは球部、下行部に発生し、水平部以下では極端に発生頻度が低くなっている(6, 7)。これは十二指腸水平部・上行部が通常内視鏡検査の範囲外であり、これら部位の病変は進行増大した段階で発見される場合が多いためとされる。現在十二指腸癌を含め、小腸癌に関する取り扱い規約は存在しない。十二指腸癌を除く小腸癌に対しては大腸癌取り扱い規約が準用されているが、原発性十二指腸癌については腫瘍の取り扱いについてまとまった報告は極めて少なく、十二指腸癌の所属リンパ節や至適郭清範囲は定義されていないのが現状である。

十二指腸癌の治療

希な腫瘍である小腸癌はこれまでに第Ⅲ相臨床試験によって検証された標準治療は存在しない。十二指腸癌においても同様で、標準化された治療は存在しないものの、遠隔転移を伴わない十二指腸癌については根治目的に切除が行われている(8)。切除術式については、内視鏡を中心とした画像診断によって腫瘍の深達度が粘膜内に留まると診断された場合では内視鏡的腫瘍切除が行われる。内視鏡的切除対象外の十二指腸癌については、腫瘍主座とリンパ節転移の有無に応じて十二指腸局所切除、十二指腸部分切除、臍頭十二指腸切除などが施行されるが、進行例では十分なリンパ節郭清を行う観点から臍頭十二指腸切除術が選択されることが多い(9)。第Ⅰ部あるいは第Ⅲ/Ⅳ部に発生した症例では胃切除術や十二指腸の分節切除術などの縮小手術も報告されているが、至適リンパ節郭清範囲は明らかでなく、術者の判断や各施設の方針で郭清範囲が定められている(10)。

十二指腸癌を含む小腸腺癌の周術期補助療法としての標準治療は存在せず、根治的切除が得られた後の術後補助化学療法のエビデンスも乏しい(11)。一般的に、小腸癌に対して術後補助化学療法は行われず、経過観察されていると考えられる。現在小腸癌に対する根治術後の補助化学療法の臨床試験が進行中である(BALLAD試験、JCOG1502C [J-BALLAD]) (12)。なお、遠隔転移を伴う小腸癌や、術後再発小腸癌について一般的には全身化学療法が行われる(13)。過去の複数の報告で大腸癌の治療レジメンであるFOLFOXやCapeOX療法などのフツ化ピリミジンおよびオキサリプラチン併用療法が有効であるとされているが、現在本邦において小腸癌に対し、保険償還されている薬剤は存在しない(14, 15)。

<研究の意義>

現在厚生労働省・希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上に十二指腸癌ガイドライン委員会が設置され、ガイドライン作成が進められている。本研究においては、十二指腸癌の局在、腫瘍深達度と周囲のリンパ節転移頻度を明らかにすることで、未だ不明な点の多い十二指腸癌の所属リンパ節を定義することを目的とし、至適郭清範囲を決定することで真の意味での「標準手術」を確立する重要なデータとなりうると期待される。このデータがガイドラインの作成および、今後の改訂において十分な示唆を与えることになり、十二指腸癌診療に対する治療提案の一助となる可能性がある。

<研究の目的>

各種画像診断により切除可能と診断され、根治術として臍頭十二指腸切除（亜全胃温存臍頭十二指腸切除、幽門輪温存臍頭十二指腸切除および、臍全摘を含む）が施行された原発性十二指腸癌（十二指腸乳頭部癌および十二指腸神経内分泌腫瘍を除く上皮性悪性腫瘍）を対象とする。NCDデータベースを用い、過去の該当期間にNCDに登録された十二指腸癌に対して後ろ向きの全国調査を行い、追加情報として郭清された周囲リンパ節におけるリンパ節の転移割合を解析し、原発性十二指腸癌の所属リンパ節と局在における至適郭清範囲、およびリンパ節転移の予後への影響について検討する。

<研究の科学的合理性の根拠>

原発性十二指腸癌は、全消化管悪性腫瘍の内でも、0.5%以下と頻度の少ない疾患であり、腫瘍深達度に関連したリンパ節転移頻度、範囲などを踏まえた所属リンパ節や郭清範囲について定義されていない。十二指腸癌の予後規定因子は報告例により異なるが、リンパ節転移の有無と壁深達度が重要とされる(16, 17)。Sarela らはリンパ節転移の有無が予後規定因子であったとした上で、15 個以上のリンパ節採取でより有意差を認めたと報告している(18)。十二指腸癌の局在は、球部：27.9～29%、下行部：57.4～62%、水平部：7.4～10%、上行部：0～5.9%と報告されており、その多くは球部、下行部に発生し、水平部以下では極端に発生頻度が低くなっている。山内らによれば医学中央雑誌で1984～2009年までの間、24例の原発性十二指腸水平部癌切除例を検討したところ、男女比は約17：3、平均年齢61.5歳（41～90歳）、腫瘍最大径の平均は4.6cm（0.3～8.4cm）であったとしている(19)。腫瘍の深達度は記載があった19例中、粘膜内癌が5例（26.3%）あり、それ以外は全て漿膜浸潤以深（s：6例 [31.6%]、漿膜外露出：2例 [10.5%]、他臓器浸潤：6例 [31.6%]）であった。漿膜下以深(SS以深)に進展した症例でリンパ節転移の記載があった13例中11例（84.6%）に転移を認め、特に No.14 リンパ節への転移を5例（38.5%）と高率に認めたとし

ている。また No.13、No.17 リンパ節転移を認めた症例が3例あったが、いずれも膵頭部浸潤を認めたとのことだった。猪瀬らによれば、予後規定因子の単変量解析では症状の有無、腫瘍マーカー上昇の有無、壁深達度、膵浸潤の有無、リンパ節転移の有無において有意差を認めたと報告しており、十二指腸癌のリンパ節転移は No.13、17、14 に転移が多くみられたが、No.6、8 や球部では No.9、12、3、4 にも転移を認め、十二指腸乳頭部癌に準じた所属リンパ節郭清のみでは不十分な可能性があるとして指摘している(7)。さらに、リンパ節転移個数では7個以下：8個以上～10個以下：11個以上において5年累積生存率に有意差を認め、リンパ節転移個数も予後規定因子になりうると報告している。以上から、深達度に応じた術式選択に関して、粘膜癌ではリンパ節転移は見られず、内視鏡的粘膜切除や十二指腸局所切除などの縮小手術が可能で、一方深達度SS以深の進行癌では膵頭十二指腸切除を標準術式とし、十二指腸乳頭部癌に準じた領域リンパ節郭清に加え No.6、8、9、12 など郭清範囲に含まれる可能性がある。さらに、水平部～上行部の進行癌に対しては腸管近傍のリンパ節郭清のみでは不十分な可能性も否定できない。

以上のように希少癌である十二指腸癌のリンパ節転移・至適郭清範囲に関して、少数例の報告が中心であり、予後との関連を含めて高いレベルのエビデンスは乏しく、全国的なビッグデータを用いた研究が切望されている。NCDデータベースを用いたall Japanの本研究は十二指腸癌の解剖学的局在、腫瘍深達度と周囲のリンパ節転移頻度を明らかとすることで、未だ不明な点の多い十二指腸癌において所属リンパ節を定義し、至適郭清範囲を決定することで真の意味での“標準”手術を確立する重要なデータになりうると期待される。なお、十二指腸乳頭部癌は本邦では胆道癌に分類され、WHO分類では小腸癌を経て独立した疾患として分類されるなど由来組織を含む疾患概念が明確に定まっていないため、また、十二指腸神経内分泌腫瘍は内分泌細胞由来であり、従来カルチノイドとして扱われてきたものが2000年よりWHOによって消化管領域はneuroendocrine tumorとして臓器に関わらず統一して扱うと定められるなど、本研究で対象とする小腸癌（腺癌）の一種である原発性十二指腸癌とは疾患概念が異なるため両者とも研究対象から除外する。

<研究の対象>

1 研究対象者の選択基準

- NCDデータベース（2018年度から2021年度）に登録された診断分類、大分類【C00-D48 新生物】中分類【C17 小腸の悪性新生物】小分類【C17.0 小腸の悪性新生物、十二指腸】、小分類【C17.8 小腸の悪性新生物、小腸の境界部病巣】および、小分類【C17.9 小腸の悪性新生物、小腸、部位不

明】で登録された症例で根治手術として膵頭十二指腸切除（亜全胃温存膵頭十二指腸切除、幽門輪温存膵頭十二指腸切除および、膵全摘を含む）が施行された十二指腸癌（十二指腸上皮系悪性腫瘍）全症例を対象とする。なお、十二指腸乳頭部癌および十二指腸神経内分泌腫瘍は除外する。※別表1参照

- 上記診断分類で抽出された十二指腸癌に対し、NCDデータベース（2018年度から2021年度）に登録された NCD術式【OQ0269】、【NQ0521】、【OQ0271】、【OQ0272】、【NQ0580】、【OT0154】、【OQ0275】、【NQ0729】が根治目的に施行された全症例を対象とする。※別表2参照
- 十二指腸癌は腫瘍の中心が十二指腸（十二指腸球部からトライツ靭帯付着部まで）に存在する（術前治療を行った場合は治療前の診断を優先する）ものとする。なお、本研究における腫瘍の中心とは、上皮内進展を除いて肉眼的に最深部と考えられる部位を加味して判断する。
- 術後病理診断で十二指腸原発の上皮性悪性腫瘍（神経内分泌腫瘍除く）と診断されたものとし、膵浸潤を伴った場合は、組織学的に分化型腺癌からなる粘膜内癌成分が確認可能だった病変を十二指腸癌として扱う。

2 除外基準

- 基本的には該当期間に十二指腸癌に対する上記手術治療が行われた全症例を対象とする。ただし、本人・家族の申し出などにより研究責任者・研究分担者が不適切と判断した患者は除外する。

3 目標症例数

本研究は本邦において該当期間中、十二指腸癌に対して施行された膵頭十二指腸切除（亜全胃温存膵頭十二指腸切除、幽門輪温存膵頭十二指腸切除および、膵全摘を含む）全症例を対象とした後ろ向き観察研究である。したがって、症例数は NCD データベースに登録された該当期間中対象手術数と一致し、目標症例数の個別設定はない。

4 取得する試料・情報

A. 人体から取得される試料

本研究では登録者から研究目的の試料を採取しない

B. 収集する情報等

既存情報

■診療目的で採取された既存情報

[基本情報]

患者生年月日、患者性別、入院日、入院時診断、原疾患、手術日、癌化学療法、放射線療法、糖尿病、術前1年以内の喫煙、喫煙歴、飲酒習慣、長期的ステロイド投与、体重減少等

[手術関連情報]

術式、ASA-PS 分類、手術時間、術中出血量、術中輸血の有無、腫瘍の性状、悪性腫瘍の部位、原発部位、T、N、M、癌の遺残（R）、腹腔鏡使用の有無、内視鏡使用の有無、再建術式、周辺臓器の合併切除、リンパ節郭清範囲・個数、術後30日以内の再手術、術後30日転帰、術後有害事象およびその重症度分類（Clavien-Dindo 分類に基づく）、再手術、縫合不全、腓液瘻、胃内容排出遅延、胆汁瘻、腸閉塞、その他合併症、退院日等

□研究目的で採取された既存情報

本研究では新規研究目的の既存情報を採取しない

□新規情報

本研究では新規研究目的の新規情報を採取しない

- 上記情報等の収集期間 2020年4月1日～ 2022年3月31日
- 情報等の保管場所
各施設で入力された本研究に関連する NCD 登録情報は、NCD のサーバーで管理される。

<研究期間>

実施承認日～2027年3月31日

<研究方法>

症例選択

登録された診断分類、大分類【C00-D48 新生物】中分類【C17 小腸の悪性新生物】小分類【C17.0 小腸の悪性新生物、十二指腸】、小分類【C17.8 小腸の悪性新生物、小腸の境界部病巣】および、小分類【C17.9 小腸の悪性新生物、小腸、部位不明】で登録された症例で根治手術として膵頭十二指腸切除（亜全胃温存膵頭十二指腸切除、幽門輪温存膵頭十二指腸切除および、膵全摘を含む）が施行された十二指腸原発上皮系悪性腫瘍の全症例を対象とする。なお、十二指腸乳頭部癌および十二指腸神経内分泌腫瘍は除外する。ただし現在、NCD に登録されている術前、術中、術後情報では郭清リンパ節範囲・転移リンパ節の場所・個数、予後などの詳細な解析が困難であるため、手術症例を登録した施設に依頼し、

追加の臨床病理情報について NCD 登録システム内に設置される CRF を用いて収集し、集積したデータを、後方視的に解析する。

試料・情報の提供の概要

NCD の参加施設 5,248 施設（2019 年 8 月 1 日現在）の中で、十二指腸癌に対する該当手術治療を行った施設より、本研究の計画書に基づき、NCD データベースから拾い上げられた登録症例の電子カルテ内にある各種臨床情報、画像検査所見、病理所見などの情報の提供を CRF によって受ける。

他機関から提供を受ける試料・情報の取得の経緯

NCD の参加施設 5,248 施設（2019 年 8 月 1 日現在）の中で、十二指腸癌に対する手術治療を行った施設より、本研究の計画書に基づき、NCD データベースから拾い上げられた登録症例の電子カルテ内にある各種臨床情報、画像検査所見、病理所見などの情報：本研究の計画書に沿って、同施設・機関の担当者によって取得された、2018 年度から 2021 年度までに同施設・機関内において十二指腸癌に対する該当手術を施行した対象症例が 2012 年 4 月 1 日から 2022 年 3 月 31 日までに受診した際の電子カルテに記載されたもの。

試料・情報の提供を受ける場合の記録の作成（代用）方法

情報の提供を受ける都度、①共同研究機関の名称・研究責任者の氏名等、②提供元の機関における取得の経緯、③情報の項目、④共同研究機関の所在地等が記載された記録を作成する。術後経過情報については、手術から 3 年および 5 年経過した時点での生死、再発有無、最終生存確認日、再発日、死亡日の情報を上記方法で収集する。術後 3 年および 5 年時点で該当期間未経過例については該当年数経過時の上記転帰情報を CRF により収集する。

手術後退院時

- 術式、手術時間、術中出血量、輸血の有無
- 切除標本病理所見
- 術後合併症の有無とそのGrade（Clavien-Dindo分類）(20)
- 術後入院期間等

退院後

胸腹部造影CT（造影剤が使用できない場合は単純CT・MRI等でも可）：術後3年間に行われた検査結果をもとに再発転移有無を確認する。

追跡調査時

追跡可否、生存転帰、生存転帰詳細、死亡日、最終生存確認日、術後90日以

内の補助化学療法を除く十二指腸癌に対する治療介入、再発転帰、再発日、再発部位等

スタディカレンダー

情報収集スケジュール (●：必須項目、(-)：不要項目)

期 検査項目	実施時	観察期間中	
	登録時	術後3年目	術後5年目
術前臨床情報	●	(-)	(-)
画像検査所見	●	(-)	(-)
血液検査所見	●	(-)	(-)
病理検査所見	●	(-)	(-)
予後転帰情報	(-)	●	●

エンドポイントの定義

本研究では主要評価項目を各リンパ節の転移割合、副次評価項目を無再発生存期間（RFS）、全生存期間（OS）、各リンパ節の郭清効果index（転移割合×転移例での5年生存率）、R0切除割合、術後合併症、再発部位とする。

各リンパ節の転移割合

郭清された各リンパ節において、組織学的に転移の見られた症例の割合を算出する。非郭清症例は転移割合の分母に含めない。

無再発生存期間（RFS）

手術日を起算日として、再発もしくは死亡のうち早いほうまでの期間とする。無再発例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前で無再発が確認された最終日をもって打ち切りとする。

全生存期間（OS）

登録日を起算日として、あらゆる原因による死亡日までの期間とする。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。

各リンパ節の郭清効果index

(転移割合) × (転移例での5年生存率) を算出し評価する。なお、非郭清症例は転移割合の分母に含めない。

R0切除割合

全手術症例を分母として、腫瘍残存の割合を求める。

術後合併症

全手術症例を分母として、術中・術後早期（初回退院まで）・術後晚期（初回退院後）の有害事象についてそれぞれClavien-Dindo分類（grade II以上を対象とする）による最悪のグレードの頻度を求める。またすべての原因による死亡症例について、その原因と死亡割合を求める。

再発部位

再発部位とその頻度を求める。

<研究に参加した場合と参加しなかった場合の違い>

本研究で使用する情報は通常の臨床経過で得られる情報のみを利用し、研究のための新規追加情報は取得しない。また、本研究において対象者から採取する試料は存在しないため、研究参加・不参加によって何らの違いも生じない。

<共同研究機関>

一般社団法人・日本消化器外科学会のデータベース管理運営委員会が主体となり、NCDと協力して研究を実施する。

<外部委託>

本試験の解析については外部委託を行わない

IV 研究の実施場所

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学教室内

V 実施に際しての倫理的配慮について

V - 1 <インフォームド・コンセントについて>

説明の方法

- 文書を用いる。
- 説明の内容と同意の記録を作成する。
- 適切な同意を取得する
- 同意を取得しない。

理由:各NCD参加施設では、各施設の倫理委員会又は施設長の承認を得た上で、オプトアウト方式でデータ提供を行っている。本研究での既存データ解析、および追加情報収集・解析については、上記NCD事業に含まれる内容であり、新たに患者から個別にインフォームド・コンセントを受ける必要はないと考える。

説明書・同意書の保管場所及び保管方法

NCDでは対象者識別のための対応表を保有せず、データは連結可能匿名化情

報として登録される。個人情報 は NCD 内にて NCD プライバシーポリシー (<http://www.ncd.or.jp/privacypolicy/>) に従い厳重に保管・管理される。なお本研究で利用するデータは匿名化されたもの(特定の個人を識別できないもの)に限る。

本研究は今後も本邦の消化器外科手術の診療情報を発信するため、継続されるものであり、情報廃棄の時期は設定されない。

日本消化器外科学会は、「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」第 121(4)(3)の規定に基づき、ホームページに第 124①から④までの事項(本計画書)を公開する。また、情報提供施設は、本研究についての情報をホームページおよびポスター掲示で公開する。登録対象者およびその関係者が拒否できる機会を保障する。なお、本体事業(NCDのデータ収集)に関してはその過程でインフォームド・コンセントが得られている。(オプトアウトにて対応)

NCDは保有するデータの対象者識別のための対応表を保有せず、本研究で利用するデータは匿名化されたもの(特定の個人を識別できないもの)に限る。なお、情報提供施設において、「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」第 121(3)アウの規定に従い、氏名、住所、診察券番号等、その記述単体で特定の研究対象者を直ちに判別できる記述との対応表が作成、保管される。

本研究は全国の医療機関から既存情報の提供を受けて実施する。本研究を実施するにあたり、名古屋大学大学院・医学系研究科・医学部附属病院倫理審査委員会で審査・承認を得た上で、日本消化器外科学会理事長の許可を受けることとする。

V - 2 <個人情報の取り扱いについて>

1 個人情報保護の具体的方法

「匿名化」を行い、個人情報を保護する(対応表を作成する)

「匿名化」を行い、個人情報を保護する(対応表を作成しない)

NCDでは対象者識別のための対応表を保有せず、データは連結可能匿名化情報として登録される。個人情報 は NCD 内にて NCD プライバシーポリシー (<http://www.ncd.or.jp/privacypolicy/>) に従い厳重に保管・管理される。なお本研究で利用するデータは匿名化されたもの(特定の個人を識別できないもの)に限る。

その他(具体的に: _____)

2 個人情報管理者が必要な場合

個人情報管理者の設定の必要なし

個人情報管理者の設定の必要あり

V - 3 <同意の撤回>

同意撤回のための情報公開の有無

研究責任者は、研究対象者からのオプトアウトの機会を確保するため、名古屋大学大学院医学系研究科・消化器外科学教室ホームページ内に、本計画書の概要を記載する（掲載期間：倫理審査委員会承認日～2027年4月1日）。また、日本消化器外科学会は、「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」第12 1(4) (3)の規定に基づき、ホームページに第12 4①から④までの事項（本計画書）を公開し、登録対象者およびその関係者が拒否できる機会を保障する。

研究途中に同意が撤回された場合、当該患者の研究を中止し、同患者の研究資料をすべて廃棄する。同意が撤回された場合においても、当該患者に対する治療に不利益が生じないように、診療を行う。また、解析結果は日本消化器外科学会データベース委員会および日本消化器外科学会の承認を得て、「NCD データを活用した研究」として、日本消化器外科学会のHP上で公開する。また、英文誌、および関連学会で一般に公表する。

V - 4 <対象者が未成年又は成人でも十分な判断力がないと考えられる場合への対処方法>

A 下記特例を対象にしない。

B 未成年者

C 十分な判断力がない成年者

D 意識のない成年者

E 病名に対する配慮が必要な成年者

F その他（ ）

V - 5 <研究結果に関する情報公開の方法>

1 研究対象者らへの開示について

本研究結果は原則的に当該患者への個別開示予定はない。

2 研究結果の社会への公表について

共同研究者と協議の上、報告をまとめ公表する。解析結果は日本消化器外科学会データベース委員会および日本消化器外科学会の承認を得て、「NCD データを活用した研究」として、日本消化器外科学会のHP上で公開する。また、英文誌、および関連学会で一般に公表する。なお、本研究は、介入を行う研究では無いため、臨床研究公開データベースへの登録は行わない。

V - 6 <謝礼・手当>

本研究対象者に対する謝礼等はない。

V - 7 <費用負担>

本試験の治療は、保険償還された薬剤を用いた日常診療の範囲内で行われるものである。したがって試験参加中の手術、薬剤、検査を含む診療費は、全て試験に参加する患者の保険診療および自己負担によって支払われるため、追加の費用負担は発生しない。

VI 既存試料・情報の利用

VI - 1 関連する試料・情報の収集と提供について

あり なし

背景因子：性別、年齢、病名、身長、体重、合併症、現病歴（手術歴を含む）、既往歴

治療前情報：画像診断所見、血液学的検査（白血球数、好中球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、血小板数）、生化学検査（総タンパク、アルブミン、総ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、BUN、クレアチニン、電解質（Na、K、Cl）、CRP、血糖）、腫瘍マーカー（CA19-9、CEA（必要に応じて））、胸部単純X線検査、CT検査、手術前治療有無、手術前治療内容、手術前治療期間等

治療後情報：手術術式、手術時間、術中出血量、術後病理検査結果、術後治療有無、術後治療内容、再発有無、再発日、再発部位、生死、最終生存確認日等

VI - 2 人体から取得された試料の使用について

人体から取得された試料を用いない
人体から取得された試料を用いる

VI - 3 研究に使用する情報について

1 使用に関する同意の有無

取得している。
過去に取得していないが新たに同意を得る。
過去に取得していないし、新たに同意を得ない。

2 過去に取得していないし、新たに同意を得ない場合で同意を取得することが困難である場合

匿名化されているもの
匿名加工情報又は非識別加工情報であること

本研究では NCD において登録資料の解析内容を検討し、集計・解析を行う。

解析担当者は匿名化された登録データを用いて解析を行う。したがって、研究代表者及び研究担当者が使用するデータは集計・分析後の統計情報のみであり、個々の個人情報を受領しない。

3 当該既存情報が2に該当しない場合

3 - 1

- 別の研究において同意を得た情報である。
- 当該同意が当該研究の目的と相当の関連性があると合理的に認められる。
- 研究情報を公開する。

3 - 2

- 社会的に重要性の高い研究である。
- 研究情報を公開する。
- 試料提供者が拒否する機会を保障する。

VI - 4 所属機関外からの既存試料・情報の収集の有無

なし

あり

ありの場合

■既存試料・情報の受領に関する記録

- ① 提供元及び提供先の機関の名称：NCD 登録参加施設
- ② 提供元及び提供先機関の研究責任者の氏名：各施設の責任者
- ③ 試料・情報の項目：補足1 および補足2 に記載
- ④ 試料・情報の取得の経緯：NCD の参加施設 5,248 施設（2019年8月1日現在）の中で、十二指腸癌に対する手術治療を行った施設より、本研究の計画書に基づき、NCD データベースから拾い上げられた登録症例の電子カルテ内にある各種臨床情報、画像検査所見、病理所見などの情報：本研究の計画書に沿って、同施設・機関の担当者によって取得された、2018年度から2021年度までに同施設・機関内において十二指腸癌に対する該当手術を施行した対象症例が2012年4月1日から2022年3月31日までに受診した際の電子カルテに記載されたもの。
- ⑤ （インフォームド・コンセントを取得しない場合）対応表の保管方法：NCDでは対象者識別のための対応表を保有せず、データは連結可能匿名化情報として登録される。

■研究情報を公開する。

VI - 5 所属機関外への試料・情報の提供の有無

■なし

□あり

ありの場合

- 同意を取得する。(文書)
- 同意を取得する。(口頭同意+記録)
- 同意を取得しない。(同意取得が困難) 提供機関の長が提供について把握
 - 匿名化されているもの(特定の個人を識別することができないものに限る)
 - 匿名加工情報又は非識別加工情報(個人情報保護法に定められた方法によって加工されたものに限る)
 - 学術研究の用に供するなど特段の理由があり、研究対象者に公開し、匿名化されているものであること
- 同意を取得しない。(同意取得が困難) 倫理委員会の意見を聴いたうえで提供機関の長が許可
 - 研究情報を公開する。
 - 提供者が拒否する機会を保障する。

□既存試料・情報の提供に関する記録

- ① 提供元及び提供先の機関の名称
- ② 提供元及び提供先機関の研究責任者の氏名
- ③ 試料・情報の項目
- ④ 試料・情報の取得の経緯
- ⑤ (インフォームド・コンセントを取得しない場合) 対応表の保管方法

Ⅶ 期待される研究成果あるいは予測される利益

期待される研究成果: 現在厚生労働省・希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上に十二指腸癌ガイドライン委員会が設置され、ガイドライン作成が勧められている。本研究においては、十二指腸癌の局在、腫瘍深達度と周囲のリンパ節転移頻度を明らかとすることで、未だ不明な点の多い十二指腸癌において所属リンパ節を定義することを目的とし、至適郭清範囲を決定することで真の意味での「標準手術」を確立する重要なデータとなりうると期待される。このデータがガイドラインの作成・今後の改訂において標準治療の提案の一助となる可能性がある。

研究対象者が得られると期待される利益について: 本研究はNCDデータベースに登録された症例の後ろ向き観察研究であり、本研究で対象者に特段の利益・不利益は生じない。

Ⅷ 予測される危険と不利益とそれに対する配慮・補償

Ⅷ - 1 <研究等によって対象者に生じうる危険と不快に対する具体的配慮>

本研究は、登録対象者はすでに診断、治療を受けており、新たに治療診断などの介入は生じない。従って、登録対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益はない。今後の十二指腸癌の外科治療に関する研究ならびに診療の発展に大きく寄与するとともに、国民の健康の向上に大きく貢献すると期待される。

Ⅷ - 2 <研究対象者に健康被害が生じた場合の補償の有無及び具体的な措置>

本研究は、登録対象者はすでに診断、治療を受けており、新たに治療診断などの介入は生じない。従って、登録対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益はない。今後の十二指腸癌の外科治療に関する研究ならびに診療の発展に大きく寄与するとともに、国民の健康の向上に大きく貢献すると期待される。

Ⅸ 研究終了後の試料・情報の取扱い

あらかじめ定めた時期に廃棄する。

研究対象者の同意を得て、保管する。

(「保管する。」を選択した場合は、下記について記載すること。)

ア 試料等の名称：NCD 登録情報

イ 試料等の保管場所：一般社団法人 National Clinical Database

ウ 試料等の保管責任者：施設の責任者

エ 研究対象者等から得た同意の内容：

「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」に基づいて必要なインフォームド・コンセントを行う。日本消化器外科学会は、「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」第12 1(4) (3)の規定に基づき、ホームページに第12 4①から④までの事項(本計画書)を公開する。情報提供施設は、本研究についての情報をホームページおよびポスター掲示で公開する。登録対象者およびその関係者が拒否できる機会を保障する。

なお、本体事業(NCDのデータ収集)に関してはその過程でインフォームド・コンセントが得られている。(オプトアウトにて対応)

オ 保管期間：本研究は今後も本邦の消化器外科手術の診療情報を発信するため、継続されるものであり、情報廃棄の時期は設定されない。

カ 使用方法：今後も本邦の消化器外科手術の診療情報を発信するためにNCD登録情報の解析を行う。

廃棄までの保管期間における匿名化の方法(「廃棄する。」を選択した場合は、削除すること。)

「匿名化」を行い、個人情報保護する(対応表を作成する)

(研究対象者のデータや検体から氏名等の個人情報を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行う。研究対象者と、この符号(番号)を結びつける対応表は外部に漏れないように厳重に保管する。多施設共同研究の場合は各施設で管理する。)

■「匿名化」を行い、個人情報を保護する(対応表を作成しない)

(研究対象者のデータや検体から氏名等の個人情報を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行う。研究対象者と、この符号(番号)を結びつける対応表は作成しない。)

□その他(具体的に:)

バンクへの提供の有無(「廃棄する。」を選択した場合は、削除すること。)

□あり(予定される試料名: バンク名:)

■なし

□未定

X モニタリング・監査

1 モニタリング

□ 行う ■行わない

2 監査

□ 行う ■行わない

X I 研究の資金源・利益相反に関する状況

1 研究の資金源

■その他公的研究費

本研究のためにNCDに支払う費用は厚生労働省がん政策研究事業「希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上」より一部または全部負担が可能である(金額、時期については相談を要する)。

2 利益相反

一般社団法人・National Clinical Databaseならびに一般社団法人・日本消化器外科学会からの資金により本研究は運営される。なお、本試験の計画、実施、発表に関して可能性のある利害の衝突はない。利害の衝突とは、研究成果に影響するような利害関係を指し、金銭および個人を含む。

X II 研究対象者等およびその関係者からの相談等への対応

研究分担者あるいは診療担当者は研究事務局に相談内容と対応について確認

し、研究対象者や関係者への適切な対応を行う。

XIII 備考

- 補足1 収集する NCD 情報
- 補足2 既存 NCD 情報に加え本研究で必要な追加情報項目
- 別表1 NCD 診断名、小腸の悪性新生物
- 別表2 NCD 術式 2019 膵頭十二指腸切除（胆管・胆嚢悪性腫瘍除く）
- 別図1 十二指腸外科治療アルゴリズム案

補足1 収集するNCD情報

原疾患

悪性腫瘍の部位

T-原発巣評価

N-所属リンパ節評価

M-遠隔転移評価

腹腔鏡使用の有無

腹腔鏡・詳細

内視鏡使用の有無

再建術式

周辺臓器の合併切除

周辺臓器の合併切除 臓器名

術後有害事象およびその重症度分類

リンパ節郭清

再手術

縫合不全

膵液瘻

胃内容排出遅延

胆汁瘻

腸閉塞

その他合併症

補足2 既存NCD情報に加え本研究で必要な追加情報項目

1) 占拠部位（主な占拠部位）と周在

上部（第Ⅰ部）

下行部（第Ⅱ部）・・・傍乳頭部、乳頭対側

水平部（第Ⅲ部）・・・臍側、遊離側

上行部（第Ⅳ部）

2) 以下のリンパ節における郭清リンパ節個数と転移リンパ節個数

幽門上リンパ節（5）

幽門下リンパ節（6）

左胃動脈幹リンパ節（7）

総肝動脈幹前上部リンパ節（8a）

総肝動脈幹後部リンパ節（8p）

腹腔動脈周囲リンパ節（9）

肝動脈リンパ節（12a）

門脈リンパ節 (12p)
胆管リンパ節 (12b)
上臍頭後部リンパ節 (13a)
下臍頭後部リンパ節 (13b)
上腸間膜静脈に沿うリンパ節 (14v)
上腸間膜動脈近位リンパ節 (14p)
上腸間膜動脈遠位リンパ節 (14d)
大動脈周囲リンパ節 (16)
上臍頭前部リンパ節 (17a)
下臍頭前部リンパ節 (17b)
下臍リンパ節 (18)
空腸間膜リンパ節

3) 浸潤臓器、動脈浸潤

胃、胆管、臍、門脈、動脈、臍外神経叢、小腸、結腸、その他

総肝動脈、固有肝動脈、右肝動脈、左肝動脈、胃十二指腸動脈、上腸間膜動脈、その他

4) 再建方法

Type I、II、III、IV、臍腸吻合・臍胃吻合

5) 化学療法（術前と術後に分けて記載）

実施の有無

レジメン（FOLFOX、FOLFIRI、カペシタビン、テガフル・ウラシル配合剤、S-1、CapeOX、SOX、IRIS、CapeIRI、ベバシズマブ、ラムシルマブ、アフリベルセプト、セツキシマブ、パニツムマブ、S-1+シスプラチン、カペシタビン+シスプラチン、ドセタキセル、パクリタキセル、イリノテカン、トラスツズマブ）

6) 術後病理診断

組織型（腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、その他）

腫瘍長径

脈管侵襲（リンパ管）

脈管侵襲（静脈）

7) 術前腫瘍マーカー値（CEA、CA19-9）

8) 手術時リンパ節郭清度 (D0、D1、D2、不明)

※膀胱癌取り扱い規約第7版に準ずる

別表 1

NCD 診断名、小腸の悪性新生物

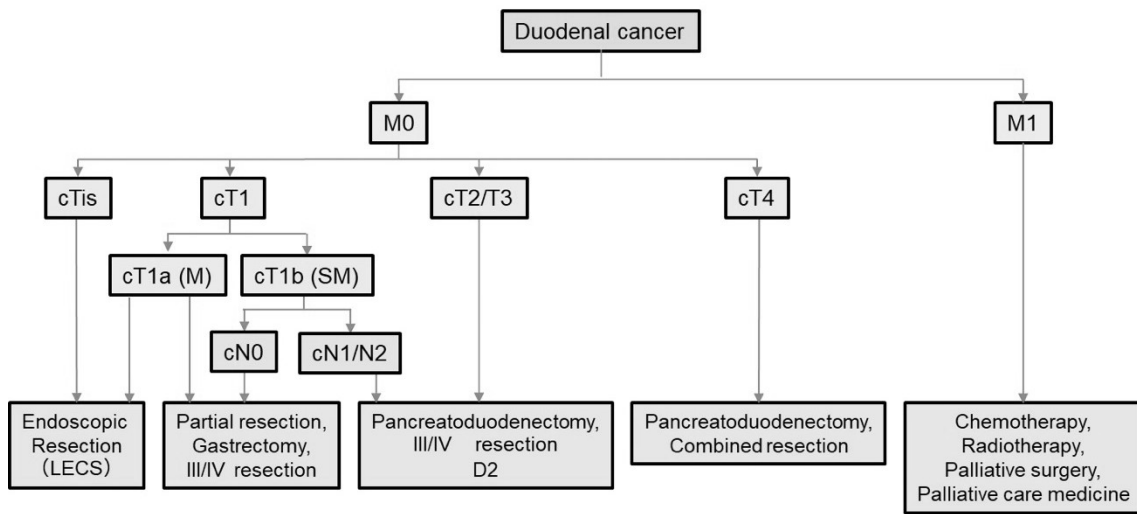
C00-D48	C17			小腸の悪性新生物<腫瘍>
C00-D48	C17	C17.0	C170	十二指腸
C00-D48	C17	C17.1	C171	空腸
C00-D48	C17	C17.2	C172	回腸
C00-D48	C17	C17.3	C173	メッケル<Meckel>憩室
C00-D48	C17	C17.8	C178	小腸の境界部病巣
C00-D48	C17	C17.9	C179	小腸, 部位不明

別表 2

NCD 術式 2019 膵頭十二指腸切除（胆管・胆嚢悪性腫瘍除く）

OQ0269	Q 消化器系	膵頭十二指腸切除術
NQ0521	Q 消化器系	膵頭十二指腸切除術（リンパ節・神経叢郭清を伴う）
NQ0522	Q 消化器系	十二指腸温存膵頭切除術
OQ0271	Q 消化器系	膵頭十二指腸切除術（周辺臓器の合併切除を伴う）
OQ0272	Q 消化器系	膵頭十二指腸切除術（動脈もしくは門脈再建を伴う）
NQ0580	Q 消化器系	膵頭十二指腸切除術（動脈・門脈同時再建を伴う）
OQ0273	Q 消化器系	膵壊死部切除術
OQ0274	Q 消化器系	膵中央切除術
OT0154	T 血管	膵全摘術（動脈もしくは門脈再建を伴う）
OQ0275	Q 消化器系	膵全摘術（血行再建なし）
NQ0729	Q 消化器系	腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術

別図1 十二指腸癌外科治療アルゴリズム案



XIV 参考文献

1. Alwmark A, Andersson A, Lason A. Primary carcinoma of the duodenum. *Annals of surgery*. 1980;191(1):13-8.
2. Dabaja BS, Suki D, Pro B, Bonnen M, Ajani J. Adenocarcinoma of the small bowel: presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients. *Cancer*. 2004;101(3):518-26.
3. Hung FC, Kuo CM, Chuah SK, Kuo CH, Chen YS, Lu SN, et al. Clinical analysis of primary duodenal adenocarcinoma: an 11-year experience. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007;22(5):724-8.
4. Sigel JE, Petras RE, Lashner BA, Fazio VW, Goldblum JR. Intestinal adenocarcinoma in Crohn's disease: a report of 30 cases with a focus on coexisting dysplasia. *The American journal of surgical pathology*. 1999;23(6):651-5.
5. Jun SY, Lee EJ, Kim MJ, Chun SM, Bae YK, Hong SU, et al. Lynch syndrome-related small intestinal adenocarcinomas. *Oncotarget*. 2017;8(13):21483-500.
6. 尾上 俊, 加藤 岳, 柴田 佳, 鈴木 正, 尾上 重, 長澤 圭, et al. 原発性十二指腸癌自験例 10 例の臨床病理学的検討. *日本消化器外科学会雑誌*. 2006;39(8):1458-63.
7. 猪瀬 悟, 土屋 嘉, 野村 達, 梨本 篤, 瀧井 康, 藪崎 裕, et al. 原発性十二指腸癌 27 切除例の臨床病理組織学的検討. *日本消化器外科学会雑誌*. 2010;43(2):135-40.
8. Buchbjerg T, Frstrup C, Mortensen MB. The incidence and prognosis of true duodenal carcinomas. *Surg Oncol*. 2015;24(2):110-6.
9. Lee HG, You DD, Paik KY, Heo JS, Choi SH, Choi DW. Prognostic factors for primary duodenal adenocarcinoma. *World journal of surgery*. 2008;32(10):2246-52.
10. Cloyd JM, Norton JA, Visser BC, Poultides GA. Does the extent of resection impact survival for duodenal adenocarcinoma? Analysis of 1,611 cases. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(2):573-80.
11. Ecker BL, McMillan MT, Datta J, Mamtani R, Giantonio BJ, Dempsey DT, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy for small bowel adenocarcinoma: A propensity score-matched analysis. *Cancer*. 2016;122(5):693-701.
12. Kitahara H, Honma Y, Ueno M, Kanemitsu Y, Ohkawa S, Mizusawa J, et al. Randomized phase III trial of post-operative chemotherapy for patients with stage I/II/III small bowel adenocarcinoma (JCOG1502C, J-BALLAD). *Japanese journal of clinical oncology*. 2018.
13. Overman MJ, Kopetz S, Wen S, Hoff PM, Fogelman D, Morris J, et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil and a platinum compound improves outcomes in metastatic small bowel adenocarcinoma. *Cancer*. 2008;113(8):2038-45.
14. Hirashita T, Ohta M, Tada K, Saga K, Takayama H, Endo Y, et al. Prognostic factors

- of non-ampullary duodenal adenocarcinoma. Japanese journal of clinical oncology. 2018;48(8):743-7.
15. Tsushima T, Taguri M, Honma Y, Takahashi H, Ueda S, Nishina T, et al. Multicenter retrospective study of 132 patients with unresectable small bowel adenocarcinoma treated with chemotherapy. The oncologist. 2012;17(9):1163-70.
 16. Struck A, Howard T, Chiorean EG, Clarke JM, Riffenburgh R, Cardenes HR. Non-ampullary duodenal adenocarcinoma: factors important for relapse and survival. Journal of surgical oncology. 2009;100(2):144-8.
 17. Tran TB, Qadan M, Dua MM, Norton JA, Poultides GA, Visser BC. Prognostic relevance of lymph node ratio and total lymph node count for small bowel adenocarcinoma. Surgery. 2015;158(2):486-93.
 18. Sarela AI, Brennan MF, Karpeh MS, Klimstra D, Conlon KC. Adenocarcinoma of the duodenum: importance of accurate lymph node staging and similarity in outcome to gastric cancer. Ann Surg Oncol. 2004;11(4):380-6.
 19. 山内 康, 塩見 正, 高木 健, 小林 聡, 世古口 英. 水平部に発生した原発性十二指腸癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 2011;72(8):2025-30.
 20. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. Annals of surgery. 2009;250(2):187-96.