

臨床研究に関する情報公開

「胆嚢癌の診断と治療方針・予後に関する前向き観察研究」へのご協力をお願い

当院の研究責任者

外科 田端正己

他の研究機関および各施設の研究責任者

日本胆道学会 海野 倫明

東北大学病院 海野 倫明

名古屋大学 廣岡 芳樹

埼玉医科大学国際医療センター 良沢 昭銘

新潟大学大学院 若井 俊文

北海道大学 平野 聡

山形大学 医学部 木村 理

宮崎大学医学部附属病院 七島 篤志

愛知県がんセンター中央病院 原 和生

済生会熊本病院 高森 啓史

三重大学病院 伊佐地 秀司

山口大学大学院 永野 浩昭

自治医科大学 佐田 尚宏

川崎医科大学総合医療センター 河本 博文

大阪市立大学大学院 久保 正二

帝京大学医学部附属病院 田中 篤

東京医科大学茨城医療センター 鈴木 修司

東邦大学医療センター大橋病院 渡邊 学

東北医科薬科大学病院 片寄 友

兵庫医科大学 藤元 治朗

豊橋市民病院 松原 浩

九州大学大学院 中村 雅史

手稲溪仁会病院 瀧沼 郎生

広島大学大学院 村上 義昭

札幌医科大学附属病院 木村 康利

東海大学医学部 中郡 聡夫

横浜市立大学 遠藤 格

富山市民病院 北川 裕久

福岡大学筑紫病院 植木 敏晴
藤田保健衛生大学版文種報徳會病院 乾 和郎
金沢医科大学 小坂 健夫
獨協医科大学 窪田 敬一
倉敷中央病院 河本 和幸
仙台市医療センター仙台オープン病院 伊藤 啓
大阪国際がんセンター 和田 浩志
平塚胃腸病院 藤本 武利
大阪大学 江口 英利
筑波大学 倉田 昌直
野崎徳洲会病院 小野山 裕彦
東京女子医科大学 山本 雅一
千葉大学大学院 大塚 将之
岡山大学 加藤 博也
尾道総合病院 花田 敬士
日本医科大学付属病院 谷合 信彦
神戸大学医学部附属病院 福本 巧
長崎大学 江口 晋
福西会病院 山下 裕一
東邦大学医療センター大森病院 五十嵐 良典
熊本大学 馬場 秀夫
岐阜市民病院 向井 強
東北労災病院 徳村 弘実
金沢大学 太田 哲生
宮崎市郡医師会病院 甲斐 真弘
宮崎県立宮崎病院 大内田 次郎
久留米大学医学部 奥田 康司
国立がんセンター中央病院 奥坂 拓志
杏林大学医学部 杉山 政則

研究の対象

2017年10月～2019年9月に松阪中央総合病院で胆嚢癌の診断を受けられた方

研究目的・方法

切除が可能と判断された胆嚢癌に対する至適術式は、切除術後の病理結果解析から導き出された後ろ向き検討がいくつか報告されています。しかし、胆嚢癌の予後規定因子とされ

るリンパ節転移の術前診断正診率は低く、手術前の診断から最適と考えられる手術術式の判断は、各施設・主治医ごとに様々であるのが現状で、エビデンスレベルの高い確立した治療方針が存在しません。

さらに、これまでの胆嚢癌の治療方針・予後検証は切除例の病理結果及び非切除例の死亡例の後ろ向きな検証からでのみ報告されています。このため胆嚢癌の根治的治療が根治切除のみであるにもかかわらず、術前診断の視点から見た至適術式や治療戦略の報告は皆無です。この背景には、診断の困難さと、進行胆嚢癌の手術適応が限られるため本邦の胆道疾患ハイボリュームセンターにおいてさえも、胆嚢癌の治療件数が5～10件/年程度である事があげられます。

胆嚢癌の国際的オピニオンリーダーであるべき本邦から、現状を打破し胆嚢癌の術前診断から至適な治療方針を導くためには、前向きな症例登録が必須と考えられます。

そこで、胆嚢癌において、診断時情報から導き出される最適な治療方針の候補を、前向き観察研究で明らかにする目的で本研究を施行します。

本研究は前向き観察研究・コホート内症例対象研究で研究期間は2017年10月～2022年3月です。

研究に用いる試料・情報の種類

病歴、治療歴、治療効果等の診療情報、画像情報

外部への試料・情報の提供

集計された結果は日本胆道学会に提供します。

データセンターへのデータの提供は、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行います。

個人情報の取扱い

研究対象者の個人情報は、施設管理番号を利用し、これ以外の個人情報は研究機関からデータセンターに開示しません。診療録番号は研究対象者 ID に変換し、対応表(登録症例一覧記録)により管理します。対応表は施錠可能な棚に保管します。

研究資金源・利益相反

本研究は東北大学を総括機関とした多施設共同研究であり、本研究では東北大学病院臨床研究推進センター臨床試験データセンターへの委託費を日本胆道学会が負担します。研究責任者である海野倫明教授は、日本胆道学会の理事長に就いています。

本研究の利害関係については、東北大学利益相反マネジメント委員会で適切かどうかの審査を行い、承認が得られています。今後この研究における企業との利害関係に追加・変更が

生じた場合は、その都度、東北大学利益相反マネジメント委員会へ申告して、審査を受けることで、この研究における企業との利害関係についての公正性を保ちます。

お問い合わせ先

0598-21-5252 田端正己

胆嚢癌の診断と 治療方針・予後に関する前向き観察研究

(臨床試験登録番号：UMIN000027785)

研究責任医師

海野 倫明

東北大学大学院医学系研究科 消化器外科学

日本胆道学会

〒980-8574

仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL 022-717-7205 FAX 022-717-7209

E-mail m_unno@surg.med.tohoku.ac.jp

研究事務局

中川 圭

東北大学病院 肝胆膵外科

〒980-8574

仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL 022-717-7205 FAX 022-717-7209

E-mail kein@surg.med.tohoku.ac.jp

2016年11月11日 作成 (第0.1版)

2017年4月8日 改訂 (第0.2版)

2017年6月15日 改正 (第1.0版)

2017年7月3日 改訂 (第1.1版)

2017年10月10日 改訂 (第1.2版)

2017年3月22日 改訂 (第1.3版)

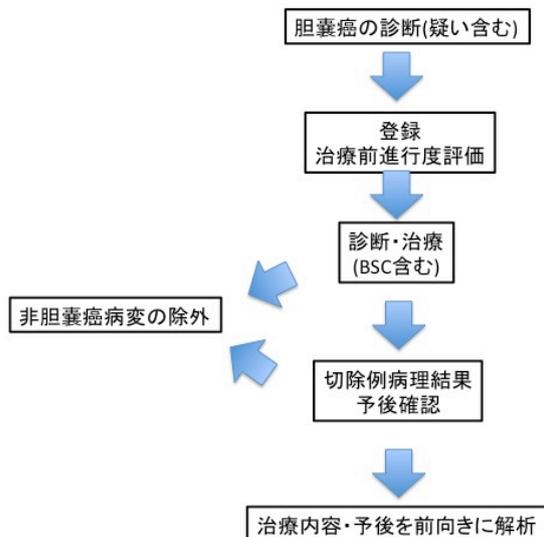
目次

0. 概要	0
1 目的	1
2 背景と研究計画の根拠	1
2.1 背景	1
2.2 研究の科学的合理性の根拠	2
3 研究対象者の選定方針	2
3.1 適格基準	2
3.2 除外基準	2
3.3 対象の採取期間	2
3.4 補助登録	2
4 研究の方法、期間	3
4.1 研究デザイン	3
4.2 研究期間	3
5 調査項目・方法	3
6. 本試験で用いる定義	4
7 予定症例数、設定根拠	9
7.1 予定症例数	9
7.2 設定根拠	9
8 統計解析	10
9 データの管理方法、自己点検の方法	10
9.1 症例記録 (Case Report Form : CRF) の入力と提出	10
9.2 CRF の自己点検	10
9.3 CRF の修正手順	10
10 情報公開の手続	10
11 個人情報等の取扱い	11
11.1 個人情報の利用目的	11
11.2 利用方法 (匿名化の方法)	11
12 安全管理責任体制 (個人情報の安全管理措置)	11
13 試料・情報等の保存・廃棄の方法	11
13.1 保存	11
13.2 廃棄	11
14 研究の資金源、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に関する利益相反に関する状況	11
15 知的財産	12
16 研究に関する情報公開の方法	12
16.1 研究計画の登録	12
16.2 研究結果の登録	12
16.3 研究結果の公表	12
16.4 研究機関の長への報告内容、方法	12
17 研究対象者等、その関係者からの相談等への対応	13
18 試料・情報が同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性/他の研究機関に提供される可能性がある場合、その旨と同意を受ける時点において想定される内容	13
19 予測されるリスク及び利益とその対応	13

19.1 対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益.....	13
20 研究計画書の変更.....	13
21 研究の実施体制.....	14
21.1 研究機関の名称、研究責任医師の氏名.....	14
21.2 研究事務局、共同研究機関、研究責任者の役割・責任.....	14
22 統計解析、データセンター.....	16
23 研究に関する問合せ窓口.....	17
24 引用文献.....	17

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

胆嚢癌において、診断時情報から導き出される最適な治療方針の候補を、前向き観察研究で明らかにする。

0.3. 対象

1. 治療開始前に画像診断で胆嚢癌および胆嚢管癌と診断される病態
(減黄・生検等の処置後であってもかまわない。治療せず BSC 予定でも登録が可能)
(最終病理結果が胆嚢炎である可能性がある病態も含む)
2. 登録時の年齢が 20 歳以上

画像診断は造影 CT を基本とする。造影剤アレルギー等で施行困難な場合には単純および造影 MRI を許容する。単純 CT のみの診断は許容しない。

0.4 予定症例数、研究期間

- (1) 予定症例数：200 例
- (2) 研究期間：2017年10月～2022年3月
(登録期間 2年：～2019年9月、追跡期間 2年：～2021年9月、解析期間 半年：～2022年3月)

0.5 問合せ先

- (1) 研究全般に関する問い合わせ先
研究事務局 中川 圭

(3) EDCシステムに関する問い合わせ先

東北大学病院 臨床試験データセンター 下山 武文

TEL: 022-795-7137

受付時間: 月曜日～金曜日 9:00～12:00、13:00～17:00 (祝祭日、年末年始を除く)

1 目的

胆嚢癌において、診断時情報から導き出される最適な治療方針の候補を、前向き観察研究で明らかにする。

2 背景と研究計画の根拠

2.1 背景

肝内胆管癌・肝門部領域胆管癌・遠位胆管癌・乳頭部癌・胆嚢癌は世界的に罹患率が高くなく、いずれも外科切除のみが根治的であるが、進行期においては疾患個別の治療戦略が確立していないため、本邦でも"胆道癌"という概念でくくられ、治療薬としての抗癌剤の適応も"胆道癌"として包括して申請されている。

一方、これら"胆道癌"は日本人の罹患率が高く、本邦の癌死亡数の6位の疾患(2013年)である。胆道癌においては部位局在による病理学的性質変化が指摘されているが、これらの差異による予後の変化や再発形式の差異・化学療法の奏功には一定の見解が得られていない。さらに、さきに述べたように胆道癌として化学療法の適応は同一で、かつ本邦での有効な選択肢は gemcitabine(GEM), cisplatin(CDDP), S-1 の3剤に限られている。

胆道癌の中で胆嚢癌は、偶発的に切除後に発見されることもある早期例では5年生存率が90%程度であるのに対し、進行期では6~20%程度と極めて予後不良である¹⁾。また、一方で術前組織・細胞病理診断が困難で有り、胆嚢癌を疑う画像所見診断から手術を企図しても、良性炎症病変であることも経験する。

こうした傾向から、これまでの胆嚢癌の治療方針・予後検証は切除例の病理結果及び非切除例の死亡例の後ろ向きな検証からでのみ報告されている。故に、胆嚢癌の根治的治療が根治切除のみ²⁾であるにもかかわらず、術前診断の視点から見た至適術式や治療戦略の報告は皆無である。この背景には、診断の困難さと、進行胆嚢癌の手術適応が限られるため本邦の胆道疾患ハイボリュームセンターにおいてさえも、胆嚢癌の治療件数が5~10件/年程度である事があげられる。

胆嚢癌の国際的オピニオンリーダーであるべき本邦から、現状を打破し胆嚢癌の術前診断から至適な治療方針を導くためには、前向きな症例登録が必須である。

非切除症例を含めた大規模な症例集積で有り、少数疾患の多様性についても検討が必要である。Farrarは胆嚢管癌を1)腫瘍の発育が胆嚢管に限局している。2)胆嚢および総胆管、総肝管のいずれも腫瘍が進展していない。3)組織学的に腫瘍細胞が証明されている等と胆嚢癌と区別すべきと指摘している³⁾。AJCC(American Joint Committee on Cancer)では胆嚢管癌は、以前は胆管癌に組み入れられていたが、最近では胆嚢癌としている⁴⁾。このように胆嚢管癌を胆管癌とするか胆嚢癌とするか意見は変遷しているが、2013年に改訂された本邦の胆道癌取扱い規約もAJCCにそっており⁵⁾、今回の症例集積には胆嚢管癌(C24.0)も含めるものとする。胆嚢および三管同流部の胆管に拡がる広範な局在の腫瘍に対し、病理学的背景等から進行胆嚢管癌が提唱されている⁶⁾が、本研究では広範な病変に対しては胆嚢主座・もしくは胆管主座を判断し、胆嚢主座と考えられるものを胆嚢癌(C23.0)として登録する

事とする。

2.2 研究の科学的合理性の根拠

切除が可能と判断された胆嚢癌に対する至適術式は、切除術後の病理結果解析から導き出された後ろ向き検討がいくつか報告されている。しかし、胆嚢癌の予後規定因子とされるリンパ節転移の術前診断正診率は低く、手術前の診断から最適と考えられる手術術式の判断は、各施設・主治医ごとに様々であるのが現状で、エビデンスレベルの高い確立した治療方針が存在しない^{7,8)}。

本試験では、胆嚢癌診断時に臨床的病期分類を登録し、その後の治療・手術切除・病理結果・予後を前向きに解析する。治療方針決定時の診断を起点に予後および至適治療法を比較することは、予後・手術の根治度を把握した後の後ろ向き研究で検索することは不可能である。

本研究を前向き観察研究として実施することの適否については、倫理的、科学的小および医学的妥当性の観点から倫理委員会が審査し、研究機関の長による承認を得る。

3 研究対象者の選定方針

3.1 適格基準

- (1) 治療開始前に画像診断で胆嚢癌および胆嚢管癌と診断される病態
(減黄・生検等の処置後であってもかまわない。治療せず BSC 予定でも登録が可能)
(最終病理結果が胆嚢炎である可能性がある病態も含む)
- (2) 登録時の年齢が 20 歳以上

画像診断は造影 CT(MDCT)を基本とする。

造影剤アレルギー等で施行困難な場合には単純および造影 MRI を許容する。

単純 CT のみの診断は許容しない。

3.2 除外基準

- (1) 造影 CT および単純 MRI のいずれも撮影不可能な患者
- (2) 担当医が被験者として不適当と判断した患者

同時および異時重複癌の有無・他疾患の治療歴は問わない

他の介入臨床研究等の参加は本試験の登録を妨げない

3.3 対象の採取期間

2017年10月～2021年9月の期間に診療情報から確認できる患者情報
詳細は5 調査項目・方法参照

3.4 補助登録

参加する施設の対象集団に初回治療後の手術治療・非手術治療の症例が存在する。手術術式・成績の補足的資料となることから、胆摘等の治療施行後に診断された胆嚢癌で外科切除や化学療法の前定症例を補助登録することとした。補助登録症例は全体解析には組み入れない。治療別検討等の際に補助的資料として用いる。

4 研究の方法、期間

4.1 研究デザイン

前向き観察研究
コホート内症例対象研究

4.2 研究期間

研究期間 (2017年10月～2022年3月)
登録期間2年 観察期間2年 解析期間 半年

5 調査項目・方法

以下の項目について、観察および検査を実施し、そのデータを本研究に利用する。
これらはすべて日常診療(保険診療範囲)で実施される項目であり、その頻度も日常診療と同等である。

症例登録時

患者基本情報：年齢、性別、身長、体重、胆嚢癌の進行度診断(胆道癌取扱い規約第6版・UICC 8th)・
診断日・病期診断医・胆嚢癌診断確定度・治療開始予定日

症例登録時にはその時点で最も考えられる進行度を登録し、TX, NX, MX を認めない。
また、症例登録時の進行度は治療後の訂正を許容しない。

治療開始前情報

併存既往疾患、Karnofsky Performance Status：KPS スコア、栄養指標評価値(血清アルブミン値、
末梢血総リンパ球数、CRP 値、総コレステロール値：測定されていることが望ましい)
黄疸の有無・総ビリルビン値、胆嚢炎・胆管炎の有無、術前診断に用いた画像検査法、胆嚢癌と診断し
た根拠となる画像検査所見の jpg 画像(個人情報部分を消去したもの)
病理診断の有無とその採取法

腫瘍関連情報：腫瘍主座、非切除理由(局所進行・遠隔転移)、胆道ドレナージの有無・方法、治療前後
最大腫瘍径(mm, 測定検査名併記)、腫瘍主座(胆嚢区分)、腫瘍主座(壁区分)、治療前後血清 CEA・CA19-
9 値(測定時総ビリルビン値併記)、治療前後 PET SUVmax 値(施行されている場合)、EUS 所見(施
行されている場合)

手術施行時

手術関連情報：手術日、手術術式、手術時間、出血量、輸血量、手術所見・病理所見、腫瘍主座(胆嚢区
分)、腫瘍主座(壁区分)、胆嚢肉眼分類、腫瘍肉眼分類、肝十二指腸間膜直接浸潤の有無、断端、門脈系
浸潤、動脈系浸潤、根治度評価、術中(洗浄)腹水細胞診、組織型分類、癌間質量、癌浸潤増殖様式、リン
パ管浸潤、静脈浸潤、神経(周囲)浸潤、手術前治療がある場合組織学的効果判定

周術期観察項目：合併症の有無(胆汁漏・瘻・胃内容排泄遅延・出血性合併症を認めた場合には、Gra
deを付記する)・その他の合併症は、種類と重症度(Clavien PAらの分類)、再手術の有無、術後在院
日数、在院死亡の有無、手術後栄養指標評価値(血清アルブミン値、末梢血総リンパ球数、CRP値、総

コレステロール値)

手術時腹水細胞診もしくは洗浄腹水細胞診の施行を強く推奨する。

非手術療法施行時

非手術療法情報：治療開始日（薬剤投与開始日もしくは放射線照射開始日のいずれか早い日付）、治療薬（薬剤種類・総投与量、放射線照射量、その他の治療有無（免疫療法等）、最終投与日（薬剤投与開始日もしくは放射線照射開始日のいずれか遅い日付）

治療後体重 治療後KPSスコア 治療後栄養指標評価値 治療後腫瘍関連因子（治療後腫瘍最大径、腫瘍評価、治療後CEA値、治療後CA19-9値、治療後SUVmax値）

治療経過追跡

転帰判明

観察項目：血清CEA・CA19-9値、化学療法等の有無（種類）

再発の有無（部位／再発日）、転帰（生存／死亡）

血清CEA・CA19-9値は、以後3ヶ月以下の間隔で測定する。

再発の有無の同定のため、CT/MRI/PET検査を3ヶ月程度の間隔で適宜行うことを推奨する。

補助的調査項目(必須としない)

術前ICG R15 K値

肝不全の有無

主要評価項目

全生存期間（Overall survival）

副次的評価項目

無再発生存期間（Relapse free survival）、有害事象発生割合、

重篤な有害事象（有害反応）発生割合

手術・化学療法・放射線療法・その他の治療の合併症発生率・重症度・種類

各治療開始からの30日死亡率

各治療開始からの90日死亡率

6. 本試験で用いる定義

進行度分類

① 胆道癌取扱い規約第6版（文献5）

定義

(前略)胆嚢及び胆管癌に原発する癌腫をいう。その原発の区分が問題となる場合には、その占拠部位が前記の胆嚢あるいは胆嚢管に主としてあるものを胆嚢癌として扱い、本規約にのっとりその所見を記載する。

1) 局所進展度

Tx 腫瘍評価不能

T0 腫瘍が明らかでない

Tis carcinoma in situ

T1a 粘膜固有層への浸潤

T1b 固有筋層への浸潤

T2 漿膜下層あるいは胆嚢床部筋層周囲の結合組織に浸潤

T3a 漿膜浸潤、肝実質浸潤 および/または 一カ所の周囲臓器浸潤(胃・十二指腸、大腸、膵臓、大網)

T3b 肝外胆管浸潤

T4a 肝臓以外の二カ所の周囲臓器浸潤(胃・十二指腸、大腸、膵臓、大網)

T4b 門脈本幹または総肝動脈・固有肝動脈浸潤

2) リンパ節転移

領域リンパ節

肝十二指腸間膜内のリンパ節(#12h, a, b, p, c)

総肝動脈リンパ節(#8a, p)

上臍頭鉤部リンパ節(#13a)

NX 領域リンパ節転移の評価が不可能

N0 領域リンパ節転移なし

N1 所属リンパ節転移あり (胆嚢管、総胆管、固有肝動脈、門脈、に沿ったリンパ節を含む)
領域リンパ節以外のリンパ節転移を認めた場合は M1 とする。

3) 遠隔転移

M0 遠隔転移なし

M1 遠隔転移あり

4) 進行期分類

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II T2	N0	M0	
Stage IIIA	T3a, T3b	N0	M0
Stage IIIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stage IVA	T4a, T4b	AnyN	M0
Stage IVB	AnyT	AnyN	M1

腹水洗浄細胞診

陽性的場合 Pcy1

Pcy1 は現状では M1 としない

手術時腹水細胞診もしくは洗浄腹水細胞診の施行を強く推奨する。

② UICC(8th) (文献 9)

Gallbladder (ICD-O-3 C23.0 and C24.0)

T-原発腫瘍

- TX 原発腫瘍の評価が不可能
 T0 原発腫瘍を認めない
 Tis 上皮内癌
 T1 粘膜固有層または筋層に浸潤する腫瘍
 T1a 粘膜固有層に浸潤する腫瘍
 T1b 筋層に浸潤する腫瘍
 T2 筋層周囲の結合組織に浸潤するが、漿膜をこえた進展や肝臓への進展のない腫瘍
 T2a 腹腔側の筋層周囲の結合組織に浸潤、漿膜をこえた進展のない腫瘍
 T2b 肝側の筋層周囲の結合組織に浸潤するが、肝臓への進展のない腫瘍
 T3 漿膜（臓側腹膜）を穿破した腫瘍、肝臓、および/または肝臓以外の1つの隣接臓器（胃、十二指腸、結腸、膵臓、大網、肝外胆管）に直接進展する腫瘍
 T4 門脈本幹または肝動脈に浸潤する腫瘍、あるいは肝臓以外の2つ以上の隣接臓器に進展する腫瘍

N-所属リンパ節：

肝門リンパ節（総胆管、固有肝動脈、門脈、胆嚢管に沿ったリンパ節を含む）および腹腔動脈周囲リンパ節、上腸間膜動脈周囲リンパ節

NX 所属リンパ節転移の評価が不可能

N0 所属リンパ節転移なし

N1 所属リンパ節転移 1-3 個

N2 所属リンパ節転移 4 個以上

病理学的に所属リンパ節転移を 6 個以上検索する。

検索した所属リンパ節が陰性であるが、6 個に満たない場合には pN0 として分類する。

M-遠隔転移

M0 遠隔転移なし

M1 遠隔転移あり

Stage-進行期分類

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0
Stage IIA	T2a	N0	M0
Stage IIB	T2b	N0	M0
Stage IIIA	T3	N0	M0
Stage IIIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stage IVA	T4	N0, N1	M0
Stage IVB	AnyT	N2	M0
	AnyT	AnyN	M1

本解析での所属リンパ節は胆道癌取扱い規約第 6 版に従い

総肝動脈幹リンパ節 (8a,p)、肝門リンパ節（総胆管、固有肝動脈、門脈、胆嚢管に沿ったリンパ節を含む）(12habpc)、上臍頭鉤部リンパ節(#13a)とする。

13a 陽性症例は本邦の取扱い規約では M0、UICC では M1 であるので 13a は個別に集計解析を行う

同様に 9,14pd も個別に解析を施行する。

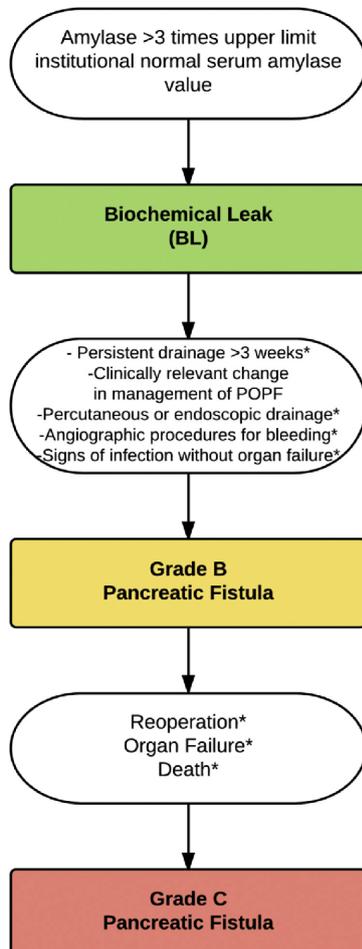
Pcy1 症例は M0 であるが、個別に集計解析を行う

手術時腹水細胞診もしくは洗浄腹水細胞診の施行を強く推奨する。

KPS : Karnofsky Performance Status

	スコア	患者の状態
正常の活動が可能。特別な看護が必要ない。	100	正常。疾患に対する患者の訴えがない。臨床症状なし。
	90	軽い臨床症状はあるが、正常活動可能
	80	かなり臨床症状あるが、努力して正常の活動可能
労働することは不可能。自宅で生活できて、看護はほとんど個人的な要求によるものである。様々な程度の介助を必要とする。	70	自分自身の世話はできるが、正常の活動・労働することは不可能
	60	自分に必要なことはできるが、ときどき介助が必要
	50	病状を考慮した看護および定期的な医療行為が必要
身の回りのことを自分でできない。施設あるいは病院の看護と同等の看護を必要とする。疾患が急速に進行している可能性がある。	40	動けず、適切な医療および看護が必要
	30	全く動けず、入院が必要だが死はさしさまっていない
	20	非常に重症、入院が必要で精力的な治療が必要
	10	死期が切迫している
	0	死

膵瘻 Grade : ISGPS定義 (2016)に従う (文献10)



*Treatment/Event POPF related

胆汁漏 Grade : ISGLS定義に従う (文献11)

Definition	Bile leakage is defined as fluid with an increased bilirubin concentration in the abdominal drain or in the intra-abdominal fluid on or after postoperative day 3, or as the need for radiologic intervention (ie, interventional drainage) because of biliary collections or relaparotomy resulting from bile peritonitis. Increased bilirubin concentration in the drain or intra-abdominal fluid is defined as a bilirubin concentration at least 3 times greater than the serum bilirubin concentration measured at the same time.
Grade	
A	Bile leakage requiring no or little change in patients' clinical management
B	Bile leakage requiring a change in patients clinical management (eg, additional diagnostic or interventional procedures) but manageable without relaparotomy, or a Grade A bile leakage lasting for >1 week
C	Bile leakage requiring relaparotomy

胃内容排出遅延 : ISGPS 定義 (文献 12)

<i>DGE grade</i>	<i>NGT required</i>	<i>Unable to tolerate solid oral intake by POD</i>	<i>Vomiting/gastric Distension</i>	<i>Use of prokinetics</i>
A	4-7 days or reinsertion > POD 3	7	±	±
B	8-14 days or reinsertion > POD 7	14	+	+
C	> 14 days or reinsertion > POD 14	21	+	+

DGE, Delayed gastric emptying, *POD*, Postoperative day, *NGT*, Nasogastric tube. To exclude mechanical causes of abnormal gastric emptying, the patency of either the gastrojejunostomy or the duodenojejunostomy should be confirmed by endoscopy or upper gastrointestinal gastrograffin series.

出血性合併症 : ISGPS 定義 (文献 13)

Times of onset

- Early hemorrhage (≤ 24 h after the end of the index operation)
- Late hemorrhage (> 24 h after the end of the index operation)

Location

- Intraluminal (intraenteric, eg, anastomotic suture line at stomach or duodenum, or pancreatic surface at anastomosis, stress ulcer, pseudoaneurysm)
- Extraluminal (extraenteric, bleeding into the abdominal cavity, eg, from arterial or venous vessels, diffuse bleeding from resection area, anastomosis suture lines, pseudoaneurysm)

Severity of Hemorrhage

Mild

- Small or medium volume blood loss (from drains, nasogastric tube, or on ultrasonography, decrease in hemoglobin concentration < 3 g/dl)
- Mild clinical impairment of the patient, no therapeutic consequence, or at most the need for noninvasive treatment with volume resuscitation or blood transfusions (2-3 units packed cells within 24 h of end of operation or 1-3 units if later than 24 h after operation)
- No need for reoperation of interventional angiographic embolization; endoscopic treatment of anastomotic bleeding may occur provided the other conditions apply

Severe

- Large volume blood loss (drop of hemoglobin level by ≥ 3 g/dl)
- Clinically significant impairment (eg, tachycardia, hypotension, oliguria, hypolemic shock), need for blood transfusion (> 3 units packed cells)
- Need for invasive treatment (interventional angiographic embolization, or relaparotomy)

*Clavien-Dindo 分類 grading(文献14)

Grade I: 正常な術後経過からの逸脱で、薬物療法、または外科的治療、内視鏡的治療、IVR 治療を要さないもの。ただし、制吐剤、解熱剤、鎮痛剤、利尿剤による治療、電解質補充、理学療法は必要とする治療には含めない(これらが 必要と判断されたり行われたりしていても Grade I とする)。

Grade II: 制吐剤、解熱剤、鎮痛剤、利尿剤以外の薬物療法を要する。輸血および中心静脈栄養を要する場合を含む。

Grade III: 外科的治療、内視鏡的治療、IVR 治療を要する。

Grade IIIa: 全身麻酔を要さない治療

Grade IIIb: 全身麻酔下での治療

Grade IV: ICU管理を要する、生命を脅かす合併症

Grade IVa: 単一の臓器不全(透析を含む)

Grade IVb: 多臓器不全

Grade V: 患者の死亡

Suffix "d": 患者の退院時にも合併症が持続していた場合、接尾辞"-d"("disability")を、該当する合併症の grade に付加する。

7 予定症例数、設定根拠

7.1 予定症例数

200例

7.2 設定根拠

胆嚢癌の予後規定因子としては黄疸・壁深達度・リンパ節転移・肝浸潤・肝外胆管浸潤・腫瘍組織学的分化度・神経周囲浸潤等があげられる。また、切除例においては術式による予後検討を行える。本研究においては、術前に胆嚢癌と診断される症例を集積する。従って画像的に壁深達度・肝浸潤等が高く(T3およびT4)、2年の観察期間で30~50%のOSイベントが発生すると仮定される。

この仮定の下、予後に関する単変量解析結果から、相関関係から交絡を否定した5~10項目ほどの因子についてコックス比例ハザードモデルで予後に関する解析をするために必要な症例は100症例程度と考えられた。さらに腫瘍局在(胆嚢優位 / 胆管優位)や壁深達度(cT2 / cT3 / cT4)・リンパ節転移(cN1 / cN0)・切除術式(胆管切除の有 / 無)等で層別化した解析で有意な因子を解析するためには200症例の集積が好ましいと判断した。

200症例の集積に2年かかると考え、登録2年、観察2年とした。

2年で症例登録が200例を越えても期間中は登録を続けるものとする。

また、2年で症例登録が150例に満たない場合には登録期間を1年間延長し、登録3年観察2年とする。

8 統計解析

集積された症例の分布に大きく影響されるが、総合的な解析において黄疸・壁深達度・リンパ節転移・肝浸潤・肝外胆管浸潤・腫瘍組織学的分化度・神経周囲浸潤・手術術式・化学療法は予後に影響する代表的な因子として解析対象とするべきものである。

単変量解析で検討の上、相関を検討した上でコックス比例ハザードモデルでハザード比を検証する。このうち壁深達度(術前)・リンパ節転移(術前)・手術術式・化学療法はそれぞれ独立して層別化して解析を行う可能性がある。

9 データの管理方法、自己点検の方法

9.1 症例記録 (Case Report Form : CRF) の入力と提出

- (1) 本研究ではEDCシステムを使用する。CRFの入力および訂正は研究者等（担当医）が行う。研究者等は各被験者の各観察・検査が終了後、速やかに入力する。
- (2) 医学的判断を伴わない箇所については、研究責任医師または研究分担医師の指導・監督のもと、研究協力者が入力・訂正してもよい。
 - ・ CRFはEDC (Electronic Data Capturing) を用いるため、送付・保管を必要としない。

9.2 CRF の自己点検

- (1) 研究者等は、CRF 内容と原資料（診療録、生データ等）の整合を確認する。
- (2) CRF と原資料に矛盾がある場合、その理由を説明する記録を作成する。
- (3) 研究機関の研究責任医師または研究分担医師は、入力内容を点検し、個別のID・ログインパスワードを用いて確認したことを記録する。

9.3 CRF の修正手順

入力事項の訂正は、「症例報告書の入力マニュアル」に従う。

10 情報公開の手続

本研究は、人体から採取された試料等を用いない研究であることから、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けず、研究の目的を含む研究の実施について情報を公開しオプトアウトする。倫理委員会で承認の得られた情報公開資料を東北大学大学院医学系研究科ホームページに掲載することにより情報公開を行う。

(臨床研究に関する情報公開ホームページ)

<http://www.med.tohoku.ac.jp/public/documents/index.html>

11 個人情報等の取扱い

11.1 個人情報の利用目的

研究の正しい結果を得るために、治療中だけではなく治療終了後も長期間にわたり研究対象者個人を特定して調査を行うこと、取得した情報を適切に管理することを目的として個人情報を利用する。

11.2 利用方法（匿名化の方法）

研究対象者の個人情報は、施設管理番号を利用し、これ以外の個人情報は研究機関からデータセンターに開示しない。

CRF・問い合わせに用いる施設管理番号には施設患者IDの記載を許容しない。

診療録番号は研究対象者IDに変換し、対応表(登録症例一覧記録)により管理する。

各施設で対応表(登録症例一覧記録)を作成し、CRFとともに保管・個人情報の管理を行う。

対応表は各施設で施錠可能な棚に保管する。

12 安全管理責任体制（個人情報の安全管理措置）

研究責任者は、個人情報利用にあたり安全管理対策を講じ情報流出リスクを最小化する。

13 試料・情報等の保存・廃棄の方法

13.1 保存

研究責任者は、試料・情報等を以下の通り保存する。

保存者	保存する試料・情報等	保存期間
研究責任医師 研究機関の研究責任者	○人体から取得した情報 ○研究機関において保存すべき 研究に係る文書または原資料 ○手順書 等	研究期間中 (集計データのみ永年保存)

13.2 廃棄

研究責任者は、人体から取得した試料・情報等を廃棄する場合、匿名化する。

14 研究の資金源、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に関する利益相反に関する状況

本研究は東北大学を総括機関とした多施設共同研究であり、本研究では東北大学病院臨床研究推進センター臨床試験データセンターへの委託費を日本胆道学会が負担する。研究責任者である海野倫明教授は、日本胆道学会の理事長に就いている。

本研究の利害関係については、世界医師会ヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に係る倫理指針(文部科学省・厚生労働省)において、被験者への資金提供、スポンサー、利益相反に関する十分な説明と研究計画書への説明が求められていることをふまえ、研究計画書および被験者への情報公開文書にも記載するものとする。なお、利益相反マネジメント方法については各施設の基準に委ねる。東北大学研究者等の利益相反は東北大学利益相反マネジメント委員会が管理する。

15 知的財産

本研究により得られた結果やデータ、知的財産権は、東北大学、日本胆道学会に帰属する。集積データの管理・解析は東北大学が責務を持つ。日本胆道学会は必要な解析情報を得る権利を持つ。本研究の学会発表・論文作成に際しては日本胆道学会の承認を必要とする。

研究参加施設の研究責任医師、研究機関の研究責任者の知的財産の帰属先を個人とするか研究機関とするかは、所属研究機関の取り決めに従う。

16 研究に関する情報公開の方法

16.1 研究計画の登録

研究責任医師は、公開データベース（大学病院医療情報ネットワーク（UMIN））に研究概要を登録し、研究計画書変更、研究進捗に応じて適宜更新する。

16.2 研究結果の登録

研究責任医師は、公開データベース等に研究終了後に研究結果を登録する。

ただし、研究対象者等の人権、研究者等の関係者の人権、知的財産保護のため非公開とする事項、個人情報保護の観点から研究に著しく支障が生じるため倫理委員会の意見を受け研究機関の長が許可した事項は非公開とする。

16.3 研究結果の公表

研究責任医師は、研究終了後、研究対象者の個人情報保護に措置を講じた上で、遅滞なく研究結果を医学雑誌等に公表する。

結果の最終公表を行った場合、遅滞なく研究機関の長に報告する。

16.4 研究機関の長への報告内容、方法

研究責任医師は、以下を研究機関の長に「（様式第 8 号）研究の進捗状況等に関する報告書」により報告する。

- ・研究の進捗状況
- ・研究の実施に伴う有害事象の発生状況
- ・研究終了／中止、結果の概要

17 研究対象者等、その関係者からの相談等への対応

研究全般に関する問合せ窓口・プライバシーポリシーに関する問合せ窓口
980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1 東北大学病院 肝胆膵外科 中川圭
tel 022-717-7205

18 試料・情報が同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性／他の研究機関に提供する可能性がある場合、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

今後、本観察研究と併行し、附随研究として採血試料を確保しプロテオミクス・メタボロミクス解析をするバイオマーカー研究を行う可能性がある。その場合、本試験とは別に研究計画書・説明書・同意文書を用意し、附随研究に同意が得られた場合にのみ採血資料を確保する。

本研究において得られたデータを附随研究として行うバイオマーカー研究に利用する場合がある。バイオマーカー研究で同意書を取得した以外の症例個別データを利用する場合は倫理委員会で承認された後に利用する。

本研究の結果を基に新たな介入研究を施行する可能性が考えられ、その場合本試験の結果を引用もしくははヒストリカルデータとして比較することが考えられる。

19 予測されるリスク及び利益とその対応

19.1 対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

介入を伴わない治療方針前後の診断と予後を比較する研究であり、負担やリスク・利益は存在しない。

20 研究計画書の変更

研究計画書を変更する場合、研究責任医師、研究機関の研究責任者は、倫理委員会の審査を経て研究機関の長の承認を得る。

研究計画書内容の変更を、改正・改訂の2種類に分けて取扱う。その他、研究計画書の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。

(1) 改正 (Amendment)

研究対象者の危険を増大させる可能性のある、または主要評価項目に影響を及ぼす研究計画書の変更。各研究機関の承認を要する。以下の場合が該当する。

- ①被験者に対する負担を増大させる変更（採血、検査等の侵襲の増加）
- ②重篤な副作用の発現による除外基準等の変更
- ③有効性・安全性の評価方法の変更
- ④症例数の変更

(2) 改訂 (Revision)

研究対象者の危険を増大させる可能性がなく、かつ主要評価項目に影響を及ぼさない研究計画書の変更。各研究機関の承認を要する。以下の場合が該当する。

- ①被験者に対する負担を増大させない変更（検査時期の変更）
- ②研究期間の変更
- ③研究者の変更

(3) メモランダム／覚え書き（Memorandum）

研究計画書内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らす、特に注意を喚起する等の目的で、研究責任医師から研究関係者に配布する研究計画書の補足説明

21 研究の実施体制

21.1 研究機関の名称、研究責任医師の氏名

研究責任医師：海野 倫明 東北大学大学院医学系研究科 消化器外科学
〒980-7574
仙台市青葉区星陵町 1-1
TEL 022-717-7205 FAX 022-717-7209
E-mail m_unno@surg.med.tohoku.ac.jp

21.2 研究事務局、共同研究機関、研究責任者の役割・責任

①研究事務局：中川 圭 東北大学病院 肝胆膵外科
〒980-7574
仙台市青葉区星陵町 1-1
TEL 022-717-7205 FAX 022-717-7209
E-mail kein@surg.med.tohoku.ac.jp

②共同研究機関 / 施設代表責任者 / 役割 (順不同)

東北大学病院	海野 倫明	研究統括・臨床データ登録
名古屋大学	廣岡 芳樹	臨床データ登録
埼玉医科大学国際医療センター	良沢 昭銘	臨床データ登録
新潟大学大学院	若井 俊文	臨床データ登録
北海道大学	平野 聡	臨床データ登録
山形大学 医学部	木村 理	臨床データ登録
宮崎大学医学部附属病院	七島 篤志	臨床データ登録
愛知県がんセンター中央病院	原 和生	臨床データ登録
済生会熊本病院	高森 啓史	臨床データ登録
三重大学病院	伊佐地 秀司	臨床データ登録
山口大学大学院	永野 浩昭	臨床データ登録
自治医科大学	佐田 尚宏	臨床データ登録
川崎医科大学総合医療センター	河本 博文	臨床データ登録
大阪市立大学大学院	久保 正二	臨床データ登録
帝京大学医学部附属病院	田中 篤	臨床データ登録

東京医科大学茨城医療センター	鈴木 修司	臨床データ登録
東邦大学医療センター大橋病院	渡邊 学	臨床データ登録
東北医科薬科大学病院	片寄 友	臨床データ登録
兵庫医科大学	藤元 治朗	臨床データ登録
豊橋市民病院	松原 浩	臨床データ登録
九州大学大学院	中村 雅史	臨床データ登録
手稻溪仁会病院	瀧沼 郎生	臨床データ登録
広島大学大学院	村上 義昭	臨床データ登録
札幌医科大学附属病院	木村 康利	臨床データ登録
東海大学医学部	中郡 聡夫	臨床データ登録
横浜市立大学	遠藤 格	臨床データ登録
富山市民病院	北川 裕久	臨床データ登録
福岡大学筑紫病院	植木 敏晴	臨床データ登録
藤田保健衛生大学版文種報徳會病院	乾 和郎	臨床データ登録
松阪中央総合病院	田端 正己	臨床データ登録
金沢医科大学	小坂 健夫	臨床データ登録
獨協医科大学	窪田 敬一	臨床データ登録
倉敷中央病院	河本 和幸	臨床データ登録
仙台市医療センター仙台オープン病院	伊藤 啓	臨床データ登録
大阪国際がんセンター	和田 浩志	臨床データ登録
平塚胃腸病院	藤本 武利	臨床データ登録
大阪大学	江口 英利	臨床データ登録
筑波大学	倉田 昌直	臨床データ登録
野崎徳洲会病院	小野山 裕彦	臨床データ登録
東京女子医科大学	山本 雅一	臨床データ登録
千葉大学大学院	大塚 将之	臨床データ登録
岡山大学	加藤 博也	臨床データ登録
尾道総合病院	花田 敬士	臨床データ登録
日本医科大学付属病院	谷合 信彦	臨床データ登録
肝胆膵外科神戸大学医学部附属病院	福本 巧	臨床データ登録
長崎大学	江口 晋	臨床データ登録
福西会病院	山下 裕一	臨床データ登録
東邦大学医療センター大森病院	五十嵐 良典	臨床データ登録
熊本大学	馬場 秀夫	臨床データ登録
岐阜市民病院	向井 強	臨床データ登録
東北労災病院	徳村 弘実	臨床データ登録
金沢大学	太田 哲生	臨床データ登録

宮崎市郡医師会病院	甲斐 真弘	臨床データ登録
宮崎県立宮崎病院	大内田 次郎	臨床データ登録
久留米大学医学部	奥田 康司	臨床データ登録
国立がんセンター中央病院	奥坂 拓志	臨床データ登録
杏林大学医学部	杉山 政則	臨床データ登録

なお 2017 年 10 月以降の共同研究機関追加は事務局への施設登録を持って試験参加可能とし、半年間に一度東北大学倫理委員会に提出する。

③試料・情報等の保存・管理責任者：中川 圭 東北大学病院 肝胆膵外科
〒980-8574
仙台市青葉区星陵町 1-1
TEL 022-717-7205 FAX 022-717-7209
E-mail kein@surg.med.tohoku.ac.jp

22 統計解析、データセンター

① 統計解析責任者：東北大学病院 臨床試験データセンター長
山口 拓洋
〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1
TEL：022-717-7137
FAX：022-717-7580

②データセンター：
東北大学病院 臨床試験データセンター (2018 年 4 月以降)
下山武文
〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1
TEL：022-717-7137
FAX：022-717-7580
dc048@crietodc.hosp.tohoku.ac.jp

日本胆道学会 事務局(2017 年 10 月～2018 年 3 月)
大塚 英郎
〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1
東北大学大学院 消化器外科学分野医局内
TEL：022-276-4044
FAX：022-276-4044

23 研究に関する問合せ窓口

研究全体に関する問い合わせ先・有害事象発生時の対応方法：

中川 圭 東北大学病院 肝胆膵外科

〒980-8574

仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL 022-717-7205 FAX 022-717-7209

E-mail kein@surg.med.tohoku.ac.jp

24 引用文献

- 1) Miyakawa S et al. Biliary tract cancer treatment: 5,584 results from the Biliary Tract Cancer Statistic Registry from 1998 to 2004 in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2009;16:1-7.
- 2) Dixon E et al. An aggressive surgical approach leads to improved survival in patients with gallbladder cancer. Ann Surg. 2005;241:385-394.
- 3) Farrar DAT :Carcinoma of the cystic duct, Br J Surg 39 i 183-185,195
- 4) Edge SB, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York:Springer;2010.
- 5) 日本肝胆膵外科学会, 編集. 胆道癌取扱い規約. 第6版. 東京:金原出版;2013.
- 6) Ozden I et al. Cystic duct carcinoma: a proposal for a new “working definition”. Langenbecks Arch Surg 2003; 387: 337—342
- 7) Andren-Sandberg A, Deng Y. Aspects on gallbladder cancer in 2014. Curr Opin Gastroenterol. 2014;30:326-331.
- 8) 吉川 達也, 他. 第34回日本胆道外科研究会アンケート調査報告書. 胆嚢外科治療の現状. 2005.
- 9) J.D.Brierley, M.K.Gospodarowicz & C.Wittekind et.al UICC TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. New York: JOHN WILEY & SONS, LTD.;2017
- 10) Bassi C et al The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. 2016 Dec · Surgery Article2005 Jul;138(1):8-13. Review.
- 11) Rahbari NN et.al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). Surgery. 2011 May;149(5):713-24.
- 12) Wente MN et al Delayed gastric emptying (DGE) afterpancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS).Surgery 142:761-768, 2007
- 13) Wente MN et al Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. Surgery 142: 20-25, 2007
- 14) Dindo D et al Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 240:205-213.2004