

研究計画書

1. 課題名

内視鏡的大口径バルーン乳頭拡張術 (Endoscopic papillary large-balloon dilation ; EPLBD) を併用した総胆管結石治療の短期予後と中～長期予後の検討

2. 研究の概要・目的・意義

内視鏡的大口径バルーン乳頭拡張術 (Endoscopic papillary large-balloon dilation ; EPLBD) を用いた総胆管結石除去は、サイズの大きい総胆管結石治療に対して有効であることが報告されて以来、短期予後に関する様々な報告がなされ、手技の高い有用性、安全性、手技時間短縮、術者、介助者の放射線暴露低減が分かってきた。しかし、本邦において EPLBD が保険適応とされたのが 2012 年 6 月であり、中～長期予後に関してはわかっていない。今回、EPLBD を併用して総胆管結石除去を行った症例について、中～長期予後に関して検討する。

3. 研究の科学的合理性と根拠

現在、内視鏡による総胆管結石治療法は、乳頭機能を温存しつつ結石除去術を施行する乳頭バルーン拡張術 (endoscopic papillary balloon dilation ; EPBD) と内視鏡的乳頭括約筋切開術 (endoscopic sphincterotomy ; EST) による結石除去が確立された治療法である。一般的に巨大または積み上げ状態の総胆管結石に対しては、確立された治療法に加えて機械式結石破砕術や電気水圧衝撃波などを必要とする場合が多く、処置時間の延長や複数回の処置を要するなど患者への身体的負担が増加する場合が少なくない。近年、EPLBD による巨大総胆管結石除去術の有用性が報告された。EPLBD の短期予後に関する様々な報告がなされ、EPLBD の高い有用性と安全性、手技時間短縮、術者、介助者の放射線暴露低減が分かってきた。

その一方で、EPLBD が保険適応されてから、あまり時間が経過しておらず、中～長期予後に関しては不明な点が多い。今回は、EPLBD を併用して総胆管結石除去を行った症例について、EPLBD 後の短期予後に加えて、中～長期予後での adverse event を検討するため、当院および共同研究機関での症例を後ろ向きに研究する。

4. 研究対象者の選定方針

(1) 適格基準

2006 年 4 月～当院医学倫理審査委員会承認日までに、当院および共同研究機関で総胆管結石に対して EPLBD を併用して結石除去を行った症例を対象とする。

(2) 除外基準

なし

5. 目標数と研究実施期間

(1) 目標数 全体目標数 200 例 当施設目標数 15 例

(2) 研究実施期間

承認日～ 2020年12月31日

6. 研究方法

2006年4月～当院医学倫理審査委員会承認日までに、当院および共同研究機関で総胆管結石に対して EPLBD を併用して結石除去を行った症例を対象とする。患者データは、カルテを使用して後ろ向きに調査する。

7. 観察・検査・報告項目

調査する項目は、病歴聴取では、①EPLBD 実施時の年齢、②性別、③消化管・肝胆膵手術の既往、④総胆管結石初発症例あるいは再発症例（再発症例の場合、何回目の再発症例か、今までの総胆管結石処置時は EPBD あるいは EST のどちらで処置をしたか）、⑤EPLBD 実施前からの胆嚢摘出術既往あるいは EPLBD 実施後に胆嚢摘出術を実施したかどうか、⑥胆嚢結石存在の有無、⑦EPLBD 後の発熱、腹痛、黄疸などの胆管炎、胆嚢炎、総胆管結石症状、膵炎症状、消化管、胆管穿孔の有無、出血の有無、⑧⑦の症状が EPLBD 実施後からいつ発症したのか、⑨現在の転帰（生存あるいは死亡、死亡している場合、死亡原因）とした。

血液検査では、①白血球数、CRP 値、ビリルビン値、肝胆道系酵素値、アミラーゼ値とした。

画像検査では、①CT、MRI、内視鏡のどちらかでの傍乳頭憩室の有無、②CT、MRI のどちらかと ERC での総胆管結石個数、総胆管結石最大径評価、③ERC での遠位総胆管形態、総胆管径評価、④EPLBD 実施の際に EST をしたかどうか（EST をした場合は、小、中、大の確認）、⑤EPLBD に使用したバルーンサイズ（バルーン種類、サイズ）、バルーン拡張圧とバルーン拡張径、⑥結石除去に際する機械的碎石の有無、⑦結石除去を完遂するまでに要した ERC 回数、⑧総胆管結石除去後の画像的再発の有無は、腹部 US、CT、MRI のどちらかで検索とする。

尚、共同研究機関の患者に関する情報については、各機関の研究責任者によって別に定める症例報告書に記載され、研究責任者に手渡しにて提供される。

8. 有害事象の評価と報告

後方視的に臨床データを評価するのみであり、対象者に負担並びにリスクおよび利益が生じることは想定されない。

9. 評価項目

- (1) 主要評価項目：EPLBD 後の中～長期予後
- (2) 副次評価項目：EPLBD 後の短期予後

10. 統計的事項

事前に関連施設に症例数を確認のためのアンケートを送付したところ、200例程度の症例が

見込めると判断した。

1 1. 症例報告書の記入と報告

研究成果とその結果は当研究室に帰属する。また得られた結果は関連学会にて発表され、学術誌に論文形式として公表も検討する。

1 2. 倫理的配慮

(1) 起こりうる危険や不利益などについて

個人情報漏洩の危険性

(2) 個人情報の保護の方法

個人情報および匿名化した場合の対応表は別に保管する。それぞれ施錠された机に保管し、漏洩・盗難・紛失等が起こらないように厳重に管理する。個人情報管理者は水野秀城とする。学会などで研究結果を公表する際には個人が特定できないように配慮し、匿名性を守る。研究の中止又は終了後、学会発表、論文発表のうち、最も遅い時期から、研究に関する電子データ及び実験・観察ノートは10年、その他研究データ等は5年保存する。

1 3. インフォームド・コンセントを受けるための手続きについて

本研究に関するインフォームド・コンセントは、後ろ向き研究であることから、既に通院していない患者も多く含まれることから文書による同意を得ることが困難である。そのため掲示文書による情報開示を行い、被験者の自由意思により参加・不参加を諮る。

1 4. 研究対象者に生じる費用負担について

費用負担を必要としない

1 5. 本研究に使用する研究費について

研究費を必要としない

1 6. 利益相反について

なし

1 7. 実施計画の変更について

研究の進捗にともない、研究内容及び研究組織・期間などに計画の変更の必要が生じた場合は、倫理委員会の承認を得て、変更を行う。

1 8. 試料・情報について

(1) 試料・情報の種類、保存、記録、破棄について

患者データの個人情報と連結可能匿名化にて管理する。匿名化については、患者データから個人を識別することができる情報を取り除き、代わりにその人と関わりのない符号または番号を付すものとする。共同研究機関から、提供される情報については、各施設

で連結可能匿名化され、本学に送付される、個人情報と結びつけることができる対応表は各施設の個人情報管理者が管理することとし、本学では保管しない。データの保管は当研究室内のコンピュータに保存し、パスワードにより個人情報管理者が管理する。学会や論文などで研究結果を公表する際にも個人は特定できない状態にする。保存メディアの資料は、研究終了後あるいは発表後遅い方から 10 年間保存し、その後は廃棄する。

A. 人体から取得した試料

なし

B. 情報のみ

情報の種類：病歴聴取では、①EPLBD 実施時の年齢、②性別、③消化管・肝胆膵手術の既往、④総胆管結石初発症例あるいは再発症例（再発症例の場合、何回目の再発症例か、今までの総胆管結石処置時は EPBD あるいは EST のどちらで処置をしたか）、⑤EPLBD 実施前からの胆嚢摘出術既往あるいは EPLBD 実施後に胆嚢摘出術を実施したかどうか、⑥胆嚢結石存在の有無、⑦EPLBD 後の発熱、腹痛、黄疸などの胆管炎、胆嚢炎、総胆管結石症状、膵炎症状、消化管、胆管穿孔の有無、出血の有無、⑧⑦の症状が EPLBD 実施後からいつ発症したのか、⑨現在の転帰（生存あるいは死亡、死亡している場合、死亡原因）とした。

血液検査では、①白血球数、CRP 値、ビリルビン値、肝胆道系酵素値、アミラーゼ値とした。

画像検査では、①CT、MRI、内視鏡のどちらかでの傍乳頭憩室の有無、②CT、MRI のどちらかと ERC での総胆管結石個数、総胆管結石最大径評価、③ERC での遠位総胆管形態、総胆管径評価、④EPLBD 実施の際に EST をしたかどうか（EST をした場合は、小、中、大の確認）、⑤EPLBD に使用したバルーンサイズ（バルーン種類、サイズ）、バルーン拡張圧とバルーン拡張径、⑥結石除去に際する機械的砕石の有無、⑦結石除去を完遂するまでに要した ERC 回数、⑧総胆管結石除去後の画像的再発の有無は、腹部 US、CT、MRI のどちらかで検索とする。

保存・破棄について：電子データ及び実験・観察ノートは研究終了若しくは中断または、論文等が発表されてから遅い時期から 10 年間、その他の研究データ等は 5 年間保存した後、破棄する。

保存の責任者について：情報は林智之が保管する。

(2) 試料・情報の他機関との授受の記録について（該当する場合記載）

【試料・情報の提供を受ける場合】

金沢大学医薬保健学総合研究科	教授	金子 周一
金沢大学医薬保健学総合研究科		林 智之
黒部市民病院消化器内科	部長	辻 宏和
厚生連滑川病院消化器内科	部長	小栗 光
富山県立中央病院内科	部長	酒井 明人

富山県立中央病院内科	医師	木田 明彦
富山市民病院消化器内科	副院長	樋上 義伸
市立砺波総合病院内科	副院長	河合 博志
公立羽咋病院内科	院長	松下 栄紀
石川県立中央病院消化器内科	科長	土山 寿志
金沢医療センター消化器科	部長	加賀谷 尚史
金沢市立病院消化器内科	部長	大石 尚毅
金沢赤十字病院消化器内科	院長	岩田 章
石川県済生会金沢病院消化器科	部長	代田 幸博
公立松任石川中央病院消化器内科	院長	卜部 健
能美市立病院内科	副院長	水野 恭嗣
公立能登総合病院消化器内科	部長	柿木 嘉平太
恵寿総合病院消化器内科	副院長	淵崎 宇一郎
河北中央病院内科	院長	寺崎 修一
小松ソフィア病院	院長	亀田 正二
福井県済生会病院内科	部長	渡邊 弘之
福井県立病院消化器内科	医長	藤永 晴夫
市立敦賀病院消化器科	医長	熊谷 将史

・ 試料・情報：

病歴聴取では、①EPLBD 実施時の年齢、②性別、③消化管・肝胆膵手術の既往、④総胆管結石初発症例あるいは再発症例（再発症例の場合、何回目の再発症例か、今までの総胆管結石処置時は EPBD あるいは EST のどちらで処置をしたか）、⑤EPLBD 実施前からの胆嚢摘出術既往あるいは EPLBD 実施後に胆嚢摘出術を実施したかどうか、⑥胆嚢結石存在の有無、⑦EPLBD 後の発熱、腹痛、黄疸などの胆管炎、胆嚢炎、総胆管結石症状、膵炎症状、消化管、胆管穿孔の有無、出血の有無、⑧⑦の症状が EPLBD 実施後からいつ発症したのか、⑨現在の転帰（生存あるいは死亡、死亡している場合、死亡原因）とした。

血液検査では、①白血球数、CRP 値、ビリルビン値、肝胆道系酵素値、アミラーゼ値とした。

画像検査では、①CT、MRI、内視鏡のどちらかでの傍乳頭憩室の有無、②CT、MRI のどちらかと ERC での総胆管結石個数、総胆管結石最大径評価、③ERC での遠位総胆管形態、総胆管径評価、④EPLBD 実施の際に EST をしたかどうか（EST をした場合は、小、中、大の確認）、⑤EPLBD に使用したバルーンサイズ（バルーン種類、サイズ）、バルーン拡張圧とバルーン拡張径、⑥結石除去に際する機械的砕石の有無、⑦結石除去を完遂するまでに要した ERC 回数、⑧総胆管結石除去後の画像的再発の有無は、腹部 US、CT、MRI のどちらかで検索とする。

・ 提供元のインフォームド・コンセントの方法：

- ・ 提供元の研究対象者への情報公開：共同研究機関の患者に関する情報については、各機関の研究責任者によって別に定める症例報告書に記載され、研究責任者に手渡しに

て提供される。

・ 試料・情報：同上

・ 提供元の対応表の管理方法：各施設の研究責任者が適切に管理を行い外部への提供は行わない。

19. 部局長への報告

倫理的妥当性・科学的合理性を損なう事実に関する報告（随時）

研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なう恐れのある情報を得た場合の報告（随時）

研究の進捗状況及び有害事象発生状況の報告（年1回）

人体から取得された試料及び情報等の管理状況に関する報告（年1回）

研究終了及び研究結果概要の報告（研究終了時）

20. 研究成果の帰属と結果の公表

研究成果とその結果は金沢大学に帰属する。得られた結果は関連学会にて発表され、学術誌に論文形式として公表も検討する。発表者は、施設間で話し合いの上決定する。

21. 研究組織

・ 当施設の研究組織

富山市民病院消化器内科 副院長 樋上 義伸

・ 共同研究機関

金沢大学医薬保健学総合研究科 教授 金子 周一

金沢大学医薬保健学総合研究科 林 智之

黒部市民病院消化器内科 部長 辻 宏和

厚生連滑川病院消化器内科 部長 小栗 光

富山県立中央病院内科 部長 酒井 明人

富山県立中央病院内科 医師 木田 明彦

市立砺波総合病院内科 副院長 河合 博志

公立羽咋病院内科 院長 松下 栄紀

石川県立中央病院消化器内科 科長 土山 寿志

金沢医療センター消化器科 部長 加賀谷 尚史

金沢市立病院消化器内科 部長 大石 尚毅

金沢赤十字病院消化器内科 院長 岩田 章

石川県済生会金沢病院消化器科 部長 代田 幸博

公立松任石川中央病院消化器内科 院長 卜部 健

能美市立病院内科 副院長 水野 恭嗣

公立能登総合病院消化器内科 部長 柿木 嘉平太

恵寿総合病院消化器内科 副院長 淵崎 宇一郎

河北中央病院内科 院長 寺崎 修一

小松ソフィア病院 院長 亀田 正二

福井県済生会病院内科
福井県立病院消化器内科
市立敦賀病院消化器科

部長
医長
医長

渡邊 弘之
藤永 晴夫
熊谷 将史

2 2 . 文献

- 1, Kim KH, Rhu JH, Kim TN. Recurrence of Bile Duct Stones after Endoscopic Papillary Large Balloon Dilation Combined with Limited Sphincterotomy: Long-Term Follow-Up Study. Gut and Liver 2012;6:107-12
- 2, Itokawa F, Itoi T, Sofuni A, et al. Mid-term outcome of endoscopic sphincterotomy combined with large balloon dilation. J Gastroenterol Hepatol 2015;30:223-9
- 3, Park JS, Jeong S, Bang BW, et al. Endoscopic Papillary Large Balloon Dilatation Without Sphincterotomy for the Treatment of Large Common Bile Duct Stone: Long-Term Outcomes at a Single Center. Dig Dis Sci. 2016; 6:[Epub ahead of print]