

受付NO _____

公益財団法人 内視鏡医学研究振興財団

平成 24 年度 多施設共同研究助成応募用紙

提出 平成 24 年 7 月 27 日

受付 平成 24 年 月 日

研究テーマ 悪性中下部胆管閉塞に対する術前内視鏡的胆道ドレナージの安全性と有用性を検討する 多施設共同研究		
研究代表者 ふりがな ささひら なおき 氏 名 笹平 直樹 印	施設名・所属科・役職 せんば東京高輪病院 消化器内科部長	
研究代表者の住所及び電話番号		
勤務先 〒 108-8606 東京都港区高輪 3-10-11		TEL : 03-3443-9191
自 宅 〒 124-0022 東京都葛飾区奥戸 2-24-20-407		TEL : 03-3691-2691
E-mail : sasahira-tky@umin.ac.jp		
共同研究者	氏 名	施設名・所属科・役職
	伊佐山 浩通	東京大学 消化器内科 特任講師
	前谷 容	東邦大学医療センター大橋病院 消化器内科 教授
	玉田 喜一	自治医科大学 消化器内科 准教授
	糸井 隆夫	東京医科大学 消化器内科 准教授
	川口 義明	東海大学 消化器内科 准教授
	今津 博雄	東京慈恵会医科大学 消化器内科 講師
	良沢 昭銘	昭和大学横浜北部病院 消化器センター 講師
	酒井 裕司	千葉大学 消化器内科 助教
	杉森 一哉	横浜市立大学総合医療センター 消化器内科 助教
	丸岡 直隆	昭和大学藤が丘病院 消化器内科 助教
	外川 修	埼玉医科大学国際医療センター 消化器内科 助教
	岩井 知久	北里大学東病院消化器内科 助教
	水出 雅文	群馬大学消化器内科
	鹿志村 純也	水戸済生会総合病院 消化器内科 部長
	志村 謙次	国保旭中央病院 消化器内科 部長
	長濱 正亜	小田原市立病院 消化器内科 部長
柿本 年春	さいたま市立病院 消化器内科 科長	

推 薦 者

ふりがな 氏 名 印	施設名・所属科・役職
推薦理由) 閉塞性黄疸を伴う膵胆道癌は、高い技術の上に、適切かつ迅速な治療を要する、緊急性の高い疾患である。周術期偶発症の多い膵頭十二指腸切除をより安全に行うためにも、術前胆道ドレナージは極めて重要であり、本研究によりその安全性と有効性が確立すれば、多くの患者の QOL に貢献できるものと思われる。また、本臨床試験がどの施設でも参加できることも意義深いことで、本邦の臨床研究の推進に非常に貢献する試みであると思われる。	

研究テーマ：悪性中下部胆管閉塞に対する術前内視鏡的胆道ドレナージの安全性と有用性を検討する
多施設共同研究

研究代表者
氏 名 笹平 直樹

施設名・所属科・役職
せんぽ東京高輪病院 消化器内科 部長

1. 研究の目的、必要性

閉塞性黄疸を伴う膵頭部癌・胆道癌に対する根治療法は手術のみであり、従来、Plastic stent (PS) や経鼻ドレナージチューブ (Endoscopic naso-biliary drainage tube, ENBD) を用いた内視鏡的胆道ドレナージ (Endoscopic biliary drainage, EBD) による減黄後に、外科的手術が行われてきた。しかし、EBDは逆に胆道感染を惹起し、周術期の合併症が増えるとの報告も見られるようになり、2010年に報告された、術前EBD施行例とEBD非施行例の無作為化比較試験(Randomized controlled trial, RCT)では、術前EBD非施行例での周術期全合併症が39%であったのに対し、EBD施行例では74%と有意に高率であり、EBDは不要との結果であった。特にEBD施行群においては、手術待機中の合併症が46%と高率であり、殆どが閉塞や逸脱といったPSトラブルに起因した合併症であった。この合併症頻度が、従来の報告と比較して、非常に高いので、本試験を疑問視する研究者も存在する。

一方、本邦では、依然として黄疸肝のままの根治切除術は敬遠され、従前通り、EBDによる減黄後に手術が行われているのが現状である。この理由として、胆汁うっ滞による肝機能異常に対する全身麻酔の安全性が証明されておらず、周術期合併症の頻度が高くなると信じられていること、高齢者の多い本邦においては術前全身評価により多くの時間が必要となり、その間に黄疸の進行が懸念されること、などが挙げられる。一方、近年まで経皮経肝的ルート(Percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD)による術前減黄を行っていた施設も多く、本邦における術前EBDの有効性と安全性についての大規模データがないために、EBD後の手術待機中に生じる合併症の頻度が十分認識されていないことも理由の一つである。以上より、本邦においては、このRCTの結果を一般化し得ないものと思われる。

EBDには、5-7FrのENBDを用いた経鼻外瘻法と7-10FrのPSを用いた内瘻法があり、さらに、施設によっては、より口径の太いカバー付き金属ステント(Covered Metallic Stent, CMS)による内瘻法なども用いられている。切除不能例に対しては、PSよりもCMSの方が有意に胆道偶発症までの期間が延長することを示してきたが、術前胆道ドレナージの成績については、単施設の少数例の報告に限られており、その優劣についても多数例による検討の報告は無い。前述のRCTでは、非常にEBDの成績が不良であったが、実際の日常臨床でのEBDの成績について、検証する必要がある。

以上より、今回、悪性中下部胆管閉塞患者に対する術前のEBDについて、外瘻法・内瘻法などの手法を多数例で検討することにより、本邦における術前EBDの安全性と有用性を評価することを目的とした。

なお、今回の研究は関東胆膵治療懇話会という研究会の世話人会が中心となって企画した多施設共同研究である。同懇話会の年次研究会はボストンサイエンティフィック社が主催しているオープン参加型のものであり、本研究も同懇話会を通じてのオープン参加型としており、現在参加施設を募集中である。限定された研究者集団での多施設共同研究は多数あるが、オープン参加型の臨床試験はあまりない。オープン参加型の最大の問題であるQuality controlに関して、参加施設に一定の基準を設けている。本臨床試験のスタイルは、臨床試験を本邦で推進していく中で、画期的な試みと考えており、今後前向き研究へとつなげていくことを計画している。

また、本臨床研究に関して、ボストンサイエンティフィック社からの助成は一切なく、本臨床研究にかかる費用は、上記の年次研究会参加費のみを預託し、企業からの寄付金は一切入っていない、研究会の銀行口座からの支払いを予定している。

2. 研究計画及び予測される費用

(3年以内に終了するテーマを原則とします。年度毎に記載して下さい。)

* 初年度：研究立案・システム構築・試験開始・登録

Web の割付システム、データベースなどの構築と維持費	60 万円
ホームページ作成費用	30 万円
CRC の雇用費用	20 万円
小計	110 万円

＊2年度：試験登録継続

Web の割付システム、データベースなどの構築と維持費	20 万円
ホームページ維持費用	20 万円
CRC の雇用費用	20 万円
解析ソフト・統計コンサルテーション	20 万円
小計	80 万円
合計	190 万円

3. 期待される成果と意義

閉塞性黄疸で発症する膵頭部癌・中下部胆管癌については、確定診断と手術適応の評価、手術に備えた全身評価を行うに当たり、より安全で効率的な胆道ドレナージを行う必要がある。また、手術待機時間が長くなると胆道ドレナージの合併症も増えることが予想される。本研究により、EBDの現状と問題点を明らかにすることで、より安全な周術期管理が可能になることが考えられる。

4. プロトコール概略とデータセンターについて

(データセンターを利用している場合は、名称・連絡先をご記載下さい)

研究デザイン：多施設共同後ろ向き観察研究

プロトコール：当該施設において、2010 年 1 月から 2012 年 3 月までに EBD を行い、その後に同施設もしくは他院で外科的切除を行った、膵頭部癌もしくは中下部胆管癌 300 例について、契約しているデータセンターを用いて web 上で入力する。一症例について約 40 項目の入力欄を要する。

データセンター

株式会社NTT PCコミュニケーションズ(東京都千代田区神田神保町3-25 住友神保町ビル)のデータセンター内に設置されたサーバーで、株式会社ファースト(東京都渋谷区代々木2-10-4 新宿辻ビル5階 TEL:03-5333-6120)が管理している。

5. 所属施設など該当機関の倫理委員会の承認状況

せんぽ東京高輪病院・東京大学・千葉大学：倫理委員会承認済み

他の共同研究施設は 7/27 現在倫理委員会申請中

6. 他機関（公的機関を含む）よりの助成の有無

(有りの場合は、助成申請先、年度、助成金名称、研究テーマなどをご記載下さい)

(1) 今回の応募と同一の研究テーマについて、助成の有無 [有 ・ ☒ 無]

(2) 関連または類似の研究テーマについて、助成の有無 [有 ・ ☒ 無]

7. UMIN 臨床試験登録システムへの登録（必須）

[☒ 済 ・ 未]

UMIN000008492

【注】 応募の際は（１）応募用紙、（２）当研究内容、（３）業績目録、（４）研究代表者の略歴、（５）関連論文の別刷り 1 篇を添付して下さい。

業績目録

1. **Isayama H, Togawa O, Sasahira N**, et al. Management of distal malignant biliary obstruction with the ComVi stent, a new covered metallic stent. *Surg Endosc.* 2010 Jan;24(1):131-7.
2. Yagioka H, **Isayama H, Sasahira N**, et al. Clinical significance of bile cytology via an endoscopic nasobiliary drainage tube for pathological diagnosis of malignant biliary strictures. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011 Mar;18(2):211-5.
3. Nakai Y, **Isayama H, Togawa O, Sasahira N**, et al. New method of covered wallstents for distal malignant biliary obstruction to reduce early stent-related complications based on characteristics. *Dig Endosc.* 2011 Jan;23(1):49-55.
4. Tsuchiya T, **Itoi T**, Gotoda T, et al. A multicenter prospective study of the short-term outcome of a newly developed partially covered self-expandable metallic biliary stent (WallFlex®). *Dig Dis Sci.* 2011 Jun;56(6):1889-95.
5. Hamada T, **Isayama H, Togawa O, Sasahira N**, et al. Duodenal invasion is a risk factor for the early dysfunction of biliary metal stents in unresectable pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc.* 2011 Sep;74(3):548-55.
6. **Isayama H, Ryozaawa S, Itoi T, Tamada K**, et al. Results of a Japanese multicenter, randomized trial of endoscopic stenting for non-resectable pancreatic head cancer (JM-test): Covered Wallstent versus DoubleLayer stent. *Dig Endosc.* 2011 Oct;23(4):310-5.
7. Kida M, Miyazawa S, **Iwai T**, et al. Endoscopic management of malignant biliary obstruction by means of covered metallic stents: primary stent placement vs. re-intervention. *Endoscopy.* 2011 Dec;43(12):1039-44.
8. **Isayama H, Itoi T, Maetani I, Ryozaawa S, Togawa O**, et al. Comparison of partially covered nitinol stents with partially covered stainless stents as a historical control in a multicenter study of distal malignant biliary obstruction: the WATCH study. *Gastrointest Endosc.* 2012 Jul;76(1):84-92.
9. Hamada T, **Isayama H, Togawa O, Sasahira N**, et al. One- and two-step self-expandable metal stent placement for distal malignant biliary obstruction: a propensity analysis. *J Gastroenterol.* 2012 Apr 20. [Epub ahead of print]
10. **Isayama H, Togawa O, Sasahira N**, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for distal malignant biliary stricture. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012 Jul;22(3):479-90.

研究代表者の略歴

① 氏名 笹平 直樹

生年月日 1970 年 10 月 5 日

② 卒業大学 東京大学 1995 年 3 月

大学院 東京大学 2005 年 3 月

③ 主な職歴 1995 年 6 月 東京大学医学部附属病院内科研修医

1996 年 6 月 国保旭中央病院内科

1998 年 12 月 東京大学医学部附属病院消化器内科

2002 年 1 月 JR 東京総合病院消化器内科医長

2004 年 3 月 東京大学医学部附属病院消化器内科

2005 年 4 月 東京大学医学部附属病院消化器内科助教

2012 年 4 月 せんぼ東京高輪病院消化器内科部長

④ 学位 肝細胞癌に対する経皮的局所療法の経過中に生じた閉塞性黄疸に対する
インターベンションの有用性に関する検討