

右肝動脈走行異常を伴う膵頭部領域癌切除例に  
おける再発形態についての後ろ向き研究  
(多施設共同研究)

研究代表者：

所属 医療法人明和病院 外科

氏名 山中 若樹

第 1.0 版 2019 年 9 月 20 日 作成

第 1.1 版 2019 年 11 月 10 日 作成

第 1.2 版 2019 年 12 月 9 日 作成

## 目次

1. 研究の背景及び意義・必要性	4
2. 目的	4
3. 試験薬等の概要	4
4. 研究対象者	5
4.1 研究対象者	5
4.2 選択基準	5
4.3 除外基準	5
5. 研究対象者への説明と同意	5
5.1 インフォームド・コンセントの手順	6
5.2 インフォームド・アセントを得る場合の手続きについて	6
5.3 同意説明文書の内容	6
6. 研究の方法	6
6.1 研究の種類・デザイン	6
6.2 研究のアウトライン	8
6.3 研究対象者の研究参加予定期間	8
6.4 試験薬の用法・用量、投与期間	8
6.5 併用薬（療法）に関する規定	8
7. 観察・検査項目	8
8. 有害事象発生時の取り扱い	9
8.1 有害事象発生時の対応	9
8.2 重篤な有害事象への対応	9
9. 研究の中止基準	9
10. 目標登録症例数と研究期間	10
10.1 目標登録症例数	10
10.2 研究期間	10
11. 症例登録、割付方法	11
12. 評価項目	11
12.1 有効性評価項目	11
12.2 安全性評価項目	11

13. 症例報告書（CRF）または EDC の取り扱い.....	12
14. データの集計および統計解析方法.....	12
14.1 データの収集.....	12
14.2 統計解析.....	13
15. 研究の進捗状況.....	13
16. 倫理的事項.....	13
16.1 遵守すべき諸規則.....	13
16.2 同意の撤回.....	13
16.3 人権への配慮（個人情報保護）.....	14
16.4 安全性・不利益への配慮.....	14
16.5 臨床研究終了後の研究対象者への対応.....	14
16.6 研究対象者に係る研究結果の取り扱い.....	14
17. 研究対象者の費用負担.....	15
18. 健康被害の補償および保険への加入.....	15
18.1 健康被害の補償.....	15
18.2 臨床研究保険（補償保険）への加入.....	15
18.3 医療賠償保険への加入.....	15
19. 研究対象者に対する金銭の支払、医療費の補助.....	15
20. 研究資金および利益相反.....	15
21. 研究実施計画書の改訂.....	15
22. 生体試料及び診療情報の保存.....	16
22.1 診療情報等の保存.....	16
22.2 生体試料等の保存.....	16
22.3 同意撤回時の試料廃棄.....	16
23. 研究計画の登録および研究結果の公表.....	16
24. 成果の帰属.....	17
25. モニタリング及び監査等.....	17
26. 研究組織及び連絡先.....	17
27. 参考資料・文献リスト.....	18

## 1. 研究の背景及び意義・必要性

分岐異常を伴った右肝動脈 (aberrant right hepatic artery ; 以下、ARHA と略記) は、しばしば遭遇する動脈破格であり、ARHA を伴った膵頭部領域癌に対する膵頭十二指腸切除術 (pancreaticoduodenectomy ; 以下、PD と略記) を施行する際は、術前評価から術中操作に至るまで極めて慎重な対策が必要とされる<sup>1-4)</sup>。その理由として、ARHA が癌腫の近傍を走行することや、腫瘍が ARHA に直接浸潤する場合があること、などが挙げられている<sup>5,6)</sup>。

これまでに、膵頭部領域癌の手術に際して、ARHA が周術期管理や術後合併症に及ぼす影響についての報告は散見される<sup>5,7,8)</sup>。一方、ARHA の有無別に比較検討を行い、生存率や無再発生存率に差はなかったとする報告もあるが<sup>9)</sup>、ARHA が術後の予後や再発形態に及ぼす影響に関して言及した報告は少なく、一定の見解は得られていない。

そこで今回、膵頭部領域癌切除症例を多施設で集積するとともに、ARHA の有無別に比較検討を行い、ARHA 併存膵頭部領域癌切除症例において、ARHA が術後の再発形態や予後に及ぼす影響を明らかとすることを目的とした。

本研究は明和病院外科および兵庫医科大学付属病院肝胆膵外科による共同プロジェクト研究である。

## 2. 目的

ARHA 併存膵頭部領域癌切除症例の予後および再発形態を解析し、ARHA が術後の再発形態や予後に及ぼす影響を明らかとすることを目的とする。

## 3. 試験薬等の概要

後方視的観察研究のため、該当なし

## 4. 研究対象者

### 4.1 研究対象者

2010年1月1日から2018年12月31日の期間中に本研究参加医療機関（本研究について倫理審査委員会の承認が得られた2施設：医療法人明和病院、兵庫医科大学病院）に入院あるいは通院した患者の内、腭頭部領域癌と診断され、外科的切除の治療を受けた患者。手術の時点で遠隔転移を有しておらず、手術が根治切除（R0切除）と判断された患者。術前化学（放射線）療法施行の有無は問わない。血管合併切除の併施は問わない。

### 4.2 選択基準

- (1) 症例登録時に満20歳以上の患者。
- (2) 研究期間中にPD手術を受け、掲示やホームページなどへのオプトアウトによる同意を得た患者。

### 4.3 除外基準

本研究に情報を用いることについて本人あるいは代諾者より取り止めの申し出があった患者。

## 5. 研究対象者への説明と同意

本研究は、診断および治療目的に採取し、保存されている既存の情報を用いる研究であり、本研究について改めて説明および同意の取得は行わない。ただし、本研究参加医療機関の規定に従いホームページ、院内掲示等を通じて適切

に情報の利用目的を含む本研究についての情報を公開するとともに、これにより、対象者に当該情報の利用の撤回が可能となる機会を提供する。

## 5.1 インフォームド・コンセントの手順

本研究は「後ろ向き、侵襲なし、介入なし」の観察研究であるため、患者からの個別の同意取得を必須要件としない。すなわち、各施設のホームページなどで掲示を行い、研究の案内を行った上で、患者や家族からの意見を受け付ける機会を設ける。

## 5.2 インフォームド・アセントを得る場合の手続きについて

該当せず

## 5.3 オプトアウト文書の内容

別紙参照

## 6. 研究の方法

### 6.1 研究の種類・デザイン

後ろ向き観察研究

#### ・【情報について】

種類：臨床情報、血液検査データ、手術所見

情報収集・検体採取方法：既存カルテ情報より CRF に記載する。

情報収集・採取時期：該当なし

収集検査項目：【臨床所見】年齢（歳）、性別、BMI (Kg/m<sup>2</sup>)、糖尿病の有無、開腹歴の有無、閉塞性黄疸の有無【癌に対する前治療の有無】減黄処置（内容）、放射線治療（線量）、化学療法（内容）、前治療（初回治療）から手術までの期間（月）【術前所見】腫瘍部位、最大腫瘍径（cm）、腫瘍個数（個）、切除可能性分類、ARHAの有無（タイプ）、臨床病期 UICC 8th、臨床病期 膵癌取扱い規第7版・胆道癌取扱い規約第6版、閉塞性黄疸の有無、減黄処置（内容）【膵癌切除時の腫瘍マーカー】CEA値（mg/mL）、CA19-9（U/mL）【膵癌切除時の手術所見】手術時間（分）、出血量（mL）、血管合併切除の有無、合併切除血管名、合併切除臓器の有無、合併切除臓器名、郭清リンパ節個数（個）【病理所見】分化度（癌組織）、臨床病期 UICC 8th、臨床病期 膵癌取扱い規第7版・胆道癌取扱い規約第6版【生存期間】手術日（yyyy/mm/dd）、再発の有無、再発日（yyyy/mm/dd）、初回再発形態、転帰、転帰日（yyyy/mm/dd）【有害事象】術後合併症、Clavien-Dindo分類

・【方法】

CRFに基づいて、研究参加施設の既存カルテ情報よりCRFに記載する。主要評価項目であるARHAの有無別にみた再発形態の比較検討、副次評価項目である無再発生存期間の層別化、再発形態規定因子の同定を行う。各因子をFishers検定、Mann-Whitney's U test、ロジスティック回帰モデルなどを用いて探索する。

## 6.2 研究のアウトライン

2010-2018年の腭頭部領域癌切除症例

↓

オプトアウトによる同意取得

↓

登録

↓

主要評価項目：腭頭部領域癌切除症例のARHAの有無別にみた再発形態

副次評価項目：無再発生存期間中央値

1,3年無再発生存率

再発形態規定因子の同定

## 6.3 研究対象者の研究参加予定期間

該当なし

## 6.4 試験薬の用法・用量、投与期間

該当なし

## 6.5 併用薬（療法）に関する規定

該当なし

## 7. 観察・検査項目

【臨床所見】年齢（歳）、性別、BMI (Kg/m<sup>2</sup>)、糖尿病の有無、開腹歴の有無、閉塞性黄疸の有無【癌に対する前治療の有無】減黄処置（内容）、放射線治療（線量）、化学療法（内容）、前治療（初回治療）から手術までの期間（月）



【術前所見】腫瘍部位、最大腫瘍径（cm）、腫瘍個数（個）、切除可能性分類、ARHAの有無（タイプ）、臨床病期 UICC 8th、臨床病期 膵癌取り扱い規第7版・胆道癌取り扱い規約第6版、閉塞性黄疸の有無、減黄処置（内容）【膵癌切除時の腫瘍マーカー】CEA値（mg/mL）、CA19-9（U/mL）【膵癌切除時の手術所見】手術時間（分）、出血量（mL）、血管合併切除の有無、合併切除血管名、合併切除臓器の有無、合併切除臓器名、郭清リンパ節個数（個）【病理所見】分化度（癌組織）、臨床病期 UICC 8th、臨床病期 膵癌取り扱い規第7版・胆道癌取り扱い規約第6版【生存期間】手術日（yyyy/mm/dd）、再発の有無、再発日（yyyy/mm/dd）、初回再発形態、転帰、転帰日（yyyy/mm/dd）【有害事象】術後合併症、Clavien-Dindo分類

## 8. 有害事象発生時の取り扱い

### 8.1 有害事象発生時の対応

後ろ向き観察研究であるため、有害事象は起こりえない。

### 8.2 重篤な有害事象への対応

後ろ向き観察研究であるため、有害事象は起こりえない。

## 9. 研究の中止基準

以下の事項に該当する場合には、研究実施継続の可否を検討する。

- 1) 研究対象者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- 2) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- 3) 被検者の組み入れが困難で予定症例数に達することが極めて困難であ

ると判断されたとき

- 4) 倫理審査委員会により研究実施計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断された時
- 5) 研究全体が中止された場合
- 6) その他の理由により、医師が研究を中止することが適当と判断した場合

研究代表者は、倫理審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は研究を中止する。また研究の中止または中断を決定した時は、速やかに施設の長にその理由とともに文書で報告する。

## 10. 目標登録症例数と研究期間

### 10.1 目標登録症例数

本試験は、2010年1月から2018年12月まで、参加施設の膵頭部領域癌切除例全例を対象とし、研究登録期間に同意の得られた全症例のデータを使用して解析を行う。

本試験は、多施設共同研究（明和病院外科および兵庫医科大学病院肝胆膵外科による共同プロジェクト研究）であり、不適格症例を除外したものと仮定し、全体の目標登録症例数は、200例とした。

### 10.2 研究期間

総研究期間：承認日から2020年12月31日まで。

登録期間：承認日から2020年12月31日まで。

## 11. 症例登録、割付方法

本研究は「後ろ向き、侵襲なし、介入なし」の観察研究であるため、患者からの個別の同意取得を必須要件としない。すなわち、各施設ホームページなどで掲示を行い、研究の案内を行った上で、患者や家族からの意見を受け付ける機会を設ける。研究への不参加の申し出のあった患者は研究対象から除外する。

施設試験責任医師または分担医師は、電子カルテの情報を元に CRF に登録可能症例のデータを記入、入力する。

## 12. 評価項目

### 12.1 有効性評価項目

主要評価項目（プライマリーエンドポイント）

ARHA の有無別にみた再発形態の比較検討

副次評価項目（セカンダリーエンドポイント）

無再発生存期間中央値

1,3年無再発生存率

再発形態規定因子の同定

### 12.2 安全性評価項目

手術に関連する有害事象の内容、発現頻度を検討する。JCOG 術後合併症規準(Clavien-Dindo 分類) v2.0 を用いて評価を行う。

### 13. 症例報告書（CRF）の取り扱い

各種報告書（CRF）における登録患者の識別には、登録時に発行される症例登録番号等を用い、第三者が直接患者を識別できる情報は用いない。各種報告書（CRF）を送付する必要がある場合、送付方法はパスワードをつけたファイルをメール添付とし、パスワードと添付資料は別のメールとして送付する。研究対象者識別コードリストについては、各施設の研究責任者が各施設の規定に従って適切に管理を行い、外部への提供は行わない。

### 14. データの集計および統計解析方法

#### 14.1 データの収集

##### (1) データの匿名化

この調査研究では、登録時に任意の適切な識別コード（文字や数字を組み合わせたもの）を使用することにより匿名化を図り、研究対象者のプライバシーは厳格に守られる。また、研究対象者の名前や個人を特定できる情報は研究事務局へは連絡されず、公表されない。

##### (2) 個人情報および個人データの取扱者の範囲

個人を特定できるような個人情報は、各施設の研究責任者または研究分担者のみが取り扱う。また、回収した CRF（患者情報はコード化）は、研究事務局に送付され、データ入力される。

##### (3) 個人情報および個人データの保管および処理の方法（研究終了後の処分を含む）

CRF（患者情報はコード化）は、研究事務局で入力の後、10年間厳重に管理される。また、事務局への送付後各研究施設でも研究終了後一定期間（各機関の規定に従う）保管する。研究終了後、CRF は処分される。

## 14.2 統計解析

主要評価項目および副次評価項目であるARHAの有無別にみた再発形態の比較検討、無再発生存期間中央値、1,3年無再発生存率、再発形態規定因子の同定をKaplan-Meier Method、Log-Rank test、Fishers検定、Mann-Whitney's U test、ロジスティック回帰モデルなどを用いて探索する。

## 15. 研究の進捗状況

研究の報告は文書を用い、原則年1回研究責任医師により実施する。

※研究終了（研究期間満了の他、研究を中止し、再開の見込みがない場合を含む）の報告は、研究終了後3ヶ月以内を目安とする。

## 16. 倫理的事項

### 16.1 遵守すべき諸規則

本試験を実施するにあたっては、ヘルシンキ宣言および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の倫理的原則を遵守し、患者の人権、福祉および安全を最大限に確保する。

### 16.2 同意の撤回

参加拒否の申し出があった患者についてはそのデータを使用しない。

### 16.3 人権への配慮（個人情報の保護）

他機関より提供を受ける情報については、当該機関において匿名化された上で本学に送付される。なお、研究対象者識別コードリストについては、提供は受けないこととする。研究対象者識別コードリストの管理については、他のコンピューターと切り離され、インターネットへの接続が不可能な専用のコンピューターを用いて行い、当該情報をコンピューターの外部記憶装置に保管して研究事務局において厳重に保管する。

### 16.4 安全性・不利益への配慮

本研究はカルテからの情報収集により実施するため、対象者に生じる負担並び予想されるリスクはない。

#### 【利益について】

本研究への（情報の提供）に伴って、直接対象者に利益が生じることはないが、この研究の成果によっては、今後の ARHA 併存腭頭部領域癌の切除例に対して、治療成績の向上につながる可能性がある。

### 16.5 臨床研究終了後の研究対象者への対応

臨床研究終了後も研究対象者に関しては、ARHA 併存腭頭部領域癌に対する術後経過観察などの保険診療の範囲内での治療および経過観察が継続される。

### 16.6 研究対象者に係わる研究結果の取り扱い

該当せず。

## 17. 研究対象者の費用負担

後ろ向き観察研究であるため、研究対象者の費用負担が増えることはない。  
カルテからの情報収集以外は、通常の診療の範囲内である。

## 18. 健康被害の補償および保険への加入

### 18.1 健康被害の補償

後ろ向き観察研究であるため該当なし。

### 18.2 臨床研究保険（補償保険）への加入

本研究には該当しない。

### 18.3 医療賠償保険への加入

本研究には該当しない。

## 19. 研究対象者に対する金銭の支払、医療費の補助

該当なし

## 20. 研究資金および利益相反

本研究に関連し、開示すべき利益相反はない。

## 21. 研究実施計画書の改訂

必要に応じて研究実施計画書の改訂を実施し、その内容と理由を各参加施設の倫理審査委員会に報告し、プロトコルの追加・変更の申請を行う。改訂が必要と判断される場合、研究代表者または研究事務局の所属する研究機関の倫理審査委員会での再審査および承認を要する。プロトコルに改訂があった場

合には、各参加施設の試験責任医師は、それに応じて被検者への説明文書を改訂する。

## 22. 生体試料及び診療情報の保存

### 22.1 診療情報等の保存

研究責任者は、研究等の実施に係る必須文書（申請書類の控え、施設の長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、研究対象者識別コードリスト、同意書、症例報告書等、その他のデータの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を外科学講座内の施錠可能なキャビネット内に、当該研究の終了後 10 年保存する。

情報提供に関する記録の保管は、研究代表機関が他の共同研究機関における義務を代行する。研究代表機関は、研究代表機関の規定に従い、適切に保管する。

提供先：医療法人明和病院外科

提供元：（共同研究機関：兵庫医科大学病院）

### 22.2 生体試料等の保存

該当なし

### 22.3 同意撤回時の試料廃棄

該当なし

## 23. 研究計画の登録およびの研究結果の公表

研究成果は、最終解析終了後に臨床系科学雑誌（英文もしくは邦文）及び関連学会に発表することで公表する。



## 24 成果の帰属

本研究の結果は、明和病院外科および兵庫医科大学病院肝胆膵外科に帰属する。

## 25. モニタリング及び監査等

該当せず。

## 26. 研究組織及び連絡先

(研究代表者)

山中 若樹 (医療法人明和病院 外科)

〒663-8186 兵庫県西宮市上鳴尾町 4-31

(TEL)0798-47-1767 (FAX)0798-47-7613

(研究責任者)

中島 隆善 (医療法人明和病院 外科)

〒663-8186 兵庫県西宮市上鳴尾町 4-31

(TEL)0798-47-1767 (FAX)0798-47-7613

連絡先

研究事務局

医療法人明和病院 外科

担当者：中島 隆善

〒520-2192 兵庫県西宮市上鳴尾町 4-31

(TEL)0798-47-1767 (FAX)0798-47-7613

(共同研究機関)

日本肝胆膵外科学会認定、高度技能専門医修練施設 A、B のうち本研究について倫理審査委員会の承認が得られた施設（施設名・研究責任者を以下に示す）。

兵庫医科大学病院 肝胆膵外科

教授

波多野 悦朗

\* 共同研究機関については、明和病院の倫理審査委員会通過後、当該機関に参加の是非を問い、参加の意思があつてかつ当該機関の倫理審査委員会を通過した施設とする。共同研究機関とその研究責任者は、適宜追加申請を行う。

## 27. 参考資料・文献リスト

- 1) 青木文明 他. 右肝動脈分岐異常を伴った膵頭部領域癌に対する膵頭十二指腸切除術症例の検討. 日消外 2015; 48(11): 952-60.
- 2) Shukla PJ et al. Vascular anomalies encountered during pancreatoduodenectomy: Do they influence outcome? Ann Surg Oncol. 2010; 17(1): 186-93.
- 3) Turrini O, et al. Preservation of replaced or accessory tight hepatic artery during pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma; impact on margin status and survival. J Gastrointest Surg 2010; 14(11): 1813-9.
- 4) Duchat F, et al. Replaced right hepatic artery coursing ventral to the portal vein: demonstration with 64-row CT and 3D reformatted images. Clin Imaging. 2009; 33(1): 59-61.
- 5) Jah A, et al. The implications of the presence of an aberrant right hepatic artery in patients undergoing a pancreaticoduodenectomy. Surg Today 2009; 39(8): 669-74.
- 6) Rong GH, et al. Aberrant pancreatic arterial anomaly: considerations in performing pancreatectomy for malignant neoplasms. Am Surg. 1987; 53(12): 726-9.

- 7) Yang SH, et al. Assessment hepatic arterial anatomy in keeping with preservation of the vasculature while performing pancreatoduodenectomy; an opinion. *World J Surg.* 2007; 31(12): 2384-91.
- 8) Traverso LW, et al. Pancreaticoduodenectomy: the importance of preserving hepatic blood flow to prevent biliary fistula. *Am Surg.* 1989; 55(7): 421-6.
- 9) Laurent S, et al. Does an aberrant right hepatic artery really influence the short- and long-term results of a pancreatoduodenectomy for malignant disease? A matched case-controlled study. *J Surg Res.* 2010; 28(1): 63-68.

