

(同意説明文)

「十二指腸腫瘍に対する 2 つの治療法に関する比較研究」

(正式名称：十二指腸非乳頭部上皮性腫瘍に対する Underwater endoscopic mucosal resection (UEMR)と Cold snare polypectomy (CSP)の有効性と安全性に関するランダム化比較研究)

に対するご協力のお願い

研究責任者 加藤 元彦
慶應義塾大学医学部消化器内科

この文書は、十二指腸にできた小型腺腫に対して、その有効性が示された 2 つの内視鏡治療がどのような特性を持っているかを比較し、その特徴を明らかにするための臨床研究です。本研究の実施においては研究機関の長である病院長・医学部長の許可の元に行われています。以下の文章を理解したうえで、研究に参加されるかどうか自由にご検討ください。参加されなくてもあなたが不利益を被ることはありません。また、一度同意されても、いつでも撤回する事ができます。ご不明な点をご遠慮なく担当者にお尋ねください。

1 研究目的

胃や大腸などの消化管腫瘍に対する内視鏡治療は、日本で発展し現在世界をリードしています。この治療の最大の利点は、従来外科的手術でしか治療できなかった腫瘍を内視鏡的に切除できる点にあります。内視鏡的に切除することで患者さんの体への負担は少なくなり、術中・術後偶発症や晩期障害を軽減できると考えられています。

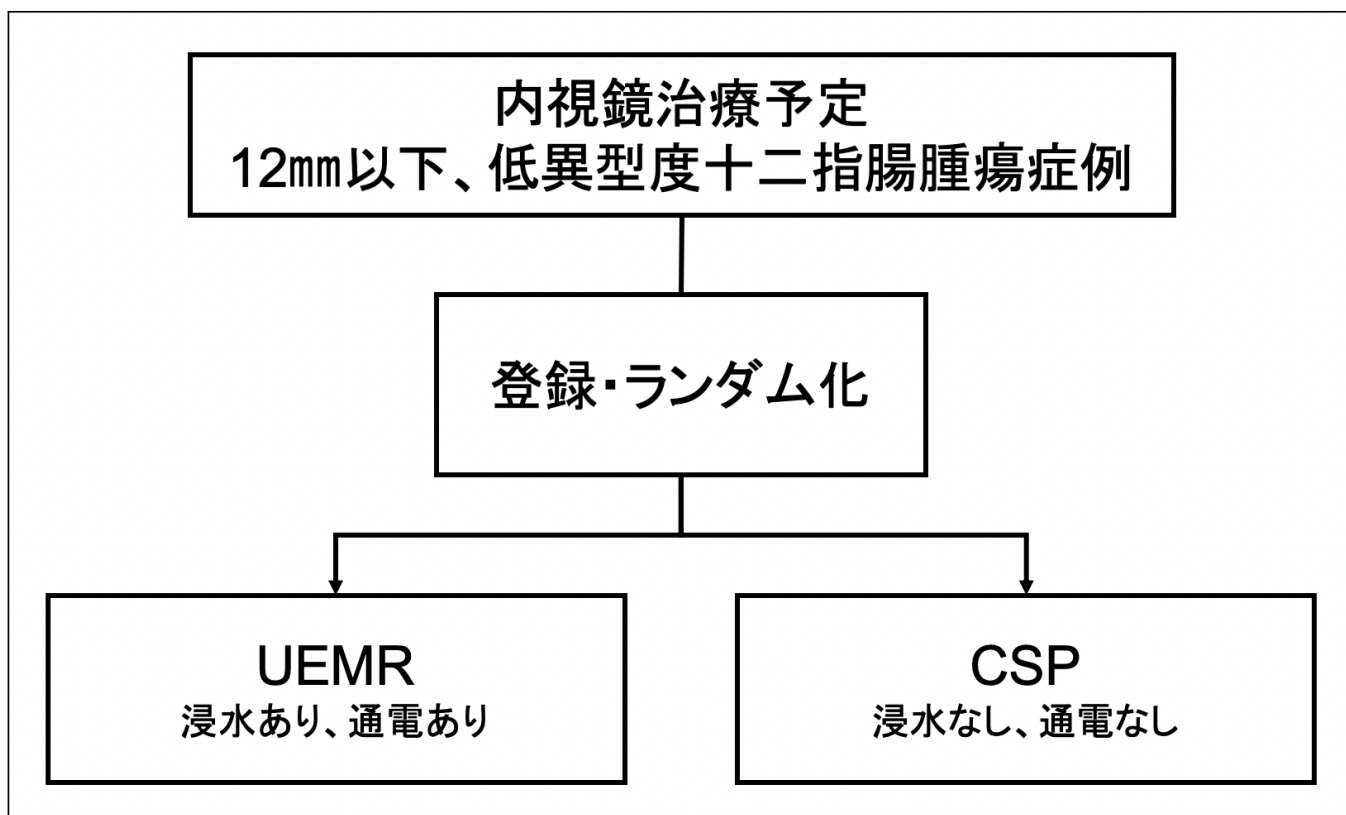
今回の対象疾患である十二指腸の非乳頭部腫瘍（乳頭という膵臓や肝臓からの消化液が出てくる部位とは別の場所の腫瘍）は胃や大腸に比べると稀な腫瘍と言われていますが、近年では検診等により偶然見つかる機会が増えています。しかし、十二指腸腫瘍はいまだその病態について不明な点も多く、それぞれの疾患の悪性度（癌の割合やその深さ等）を評価することも定まった指標があまり見つかっていません。

また治療においては、リンパ節転移がある場合や転移が疑われる進行した癌の場合、外科的手術が必要となりますが、その前の粘膜内にとどまる比較的早期の癌や腺腫であれば内科的治療として内視鏡を用いた切除が適応される事が増えています。しかしながら、十二指腸の内視鏡治療はその曲がりくねった腸管の形や壁の薄さから治療難易度が高く、胃や大腸などの他の臓器に対する治療より偶発症が多いとされています。具体的に十二指腸腫瘍に対する内視鏡的切除術には内視鏡的粘膜切除術(Endoscopic mucosal resection: EMR)、内視鏡的粘膜下層剥離術（上述: ESD）、浸水下内視鏡的粘膜切除術（Underwater endoscopic mucosal resection: UEMR）、コールドスネアポリペク

トミー (Cold snare polypectomy : CSP) 等の様々な方法が報告されており、いずれも現在保険診療で認められた治療となっています。しかしながら十二指腸腫瘍は疾患頻度が低いことなどから、標準治療として確立されたガイドラインなどはありません。上述の治療法の内 EMR や ESD といった治療は胃や大腸では一般的に行われている治療法であります。十二指腸においては術前の生検検査 (病変の一部細胞を採取して腫瘍を評価する検査) の影響を強く受ける点や、治療そのものが難しいことから、胃や大腸とは異なる治療が必要となることがあります。

一方、UEMR ならびに CSP はスネアという輪状の金属を病変にかけて切除する治療法で、その名の通り UEMR は浸水化で行い、CSP は通電せず (熱を出さず) に病変を切除します。それぞれ、大腸の小型病変に対する治療として近年その有効性が報告されており、十二指腸においても少数例ではあります。日本の臨床研究において安全性ならびに有効性が確認されています。これらの方法は上述した EMR や ESD に比べ、生検痕の影響を受けにくく、偶発症が少ないという利点を有しており、いずれも現在 150 から 300 例規模での他施設共同研究が行われており、今後安全かつ有効な治療法として広く普及することを前提とした客観的な評価が期待されています。

しかしながら、いずれも新しい治療方法で有るがゆえ、その2つの治療法を比較した研究はまだありません。今後この2つの新たな治療法の有効性が示された時、その使い分けに関する疑問が生まれることが予想されます。今回私たちは、12mm 以下の小型十二指腸腫瘍に対する治療法として、2つの新しい治療法をコンピューターによってランダムに振り分けることで客観的に比較し、その切除能力などの有効性と安全性を検証するために研究を行なっています。



- UEMR: 浸水下内視鏡的粘膜切除術
- CSP: コールドスネアポリペクトミー

この研究に参加するかどうかは、あなたの自由意思によるものです。また、参加されない場合でも不利益を受けることは一切ありません。一旦同意した場合でも不利益を被ることなく、いつでも同意を取り消すことができます。参加を取りやめる前に公表された研究結果については同意撤回の効力は実質上ありません。

3 研究方法・研究協力事項

研究実施期間：この研究は当院倫理委員会の研究実施許可日（通知書発行日）より西暦 2022 年 3 月 31 日までの期間で行われます。

研究方法：

以下の選択基準を満たし、除外基準のいずれも該当しない患者さんのうち文書による同意頂いた方に参加をお願い致します。登録患者数は 130 人を予定しています。

・選択基準：

当部門において 12mm 以下の低異型度十二指腸腫瘍と診断された病変に対して内視鏡治療を予定する 20 歳以上の患者さん

・除外基準：

- 1) Familial adenomatous polyposis および hereditary non-polyposis colorectal cancer に伴う多発十二指腸腫瘍を有する患者さん
- 2) 術前検査ならびに生検において癌/高異型度腺腫を疑う患者さん
- 3) 上部消化管に対する外科手術施行歴のある患者さん
- 4) 血液凝固機能異常を有する症例、消化器内視鏡診療ガイドラインに従った抗凝固・抗血小板剤のマネージメントができない患者さん
- 5) 重要臓器不全を持っている患者さん
- 6) その他担当医が登録に適当でないと判断した患者さん

研究協力事項：

近年、十二指腸の小型病変に対して有効と報告された 2 つの治療法のどちらが優れているかを検証するための臨床比較研究になります。紹介元の検査や当院で行う術前精密検査を元に上記適格基準を満たした患者さんが対象となります。癌の可能性が低い小型十二指腸腺腫（12mm 以下）を対象とした内視鏡治療の研究です。

上記基準を満たした患者さんは、コンピューターを用いて治療法をランダムに決定し登録を行います。この研究に参加された場合には、患者さん本人の希望で治療法を選ぶことはできません。

UEMR に関しては、十二指腸の中に生理食塩水を注入し、腸管内が満たされた状態で病変をスネアという金属製の輪で締め上げていきます。その後通電を行い、病変を切除します。切除後には病変の取り残しや出血や穿孔がないか確認したのち、傷口を内視鏡クリップを用いて縫い合わせ治療終了となります。

他方、CSP では、腸管内に空気（二酸化炭素）を満たした状態で、スネアを病変にかけていきます。そのまま通電を行わずスネアを用いて病変を切り取っていきます。切除後には UEMR と同様に遺

残や偶発症がない事を確認したのち、出血のリスクがあると判断された場合クリップを用いて縫い合わせ、終了となります。

治療翌日に採血ならびに胸腹部レントゲン検査を行い、出血や穿孔などの偶発症がない事を再確認した上で、飲水・食事を開始し、治療後2日目に退院となります。

治療約1か月後に外来を受診して頂き、病理結果の確認ならびに偶発症の有無を確認・報告致します。また治療から約半年後に内視鏡の検査を行い遺残や再発がない事を確認致します。

研究において必要な情報はいずれも検査・治療ならびに入院中の身体所見や検査結果をカルテより抽出し検討を行います。以上に関して、コンピューターによって治療法を決めること以外には通常診療で行う治療との違いはありません。

下記内容について主な研究協力項目としてデータを抽出させていただきます。

	評価項目
治療前	腫瘍占居部位、腫瘍径、肉眼型、術前生検の有無
治療内容	所要時間、治療法、治療具の種類と数、注水量、治療結果、偶発症の有無、治療後縫縮の有無、切除径、遺残の有無、
治療後	採血結果、遅発性偶発症の有無、病理所見、半年後の内視鏡所見

4 被験者にもたらされる利益および不利益

十二指腸腺腫を治療しなかった場合の癌化の危険性については明確な基準がまだありません。しかしながら大腸腫瘍の場合、腺腫から癌に変化する事が知られています。十二指腸病変の治療に関しては、大腸腫瘍に基づき治療を行うことで将来の発癌リスクが軽減されると考えています。また進行性に病変が増大した場合、治療難易度が高まりより偶発症率の高い治療を選択せざるをえない可能性があるため、小型病変であっても早期に治療することを当院では推奨しています。

今回適応される治療における主な特徴と偶発症率について図表に表します。治療対象がやや異なることや、報告されている数が異なるため、目安としてご参照ください。

偶発症率まとめ(サイズ・肉眼型を問わない)

	EMR	ESD	UEMR	CSP
特徴	最も一般的な内視鏡治療 大型病変は不適応 癒痕症例は不適応	大きな病変や癌が疑われる病変でも綺麗に取りきれ 治療難易度が高い 偶発症率が高い	EMRの亜型癒痕の影響を受けにくい 偶発症率が低い	EMRの亜型簡便 偶発症率が低い
後出血	9/174 (5.2%)	2/146 (1.4%)	0/31 (0%)	0/30 (0%)
穿孔	1/146 (0.7%)	27/174 (15.5%)	0/31 (0%)	0/30 (0%)
誤嚥性肺炎	記載なし	記載なし	1/31 (3%)	0/30 (0%)

(※対象症例が異なるため、一概に比較はできません)

・内視鏡治療一般に生じうる偶発症のまとめ（治療における同意書も合わせて参照ください。）

<p>治療中に可能性のある有害事象・合併症</p>	<p>術中出血、十二指腸穿孔、低血圧、低酸素血症、呼吸困難、 心筋虚血/心筋梗塞、心室性不整脈、上室性不整脈、 心房細動、血栓梗塞症、術中消化管損傷、発熱、誤嚥、疼痛、 胸焼け、悪心、嘔吐、貧血</p>
<p>治療時併用薬剤により可能性のある有害事象・合併症</p>	<p>アレルギー反応（発疹、気分不快、血圧低下） 鎮痙剤による動悸、悪心、意識障害 鎮静剤/鎮痛剤による不穏、悪心、嘔吐、低血圧、低酸素血症</p>
<p>治療終了後に可能性のある有害事象・合併症</p>	<p>術後出血（十二指腸出血）、十二指腸穿孔、十二指腸狭窄、 心窩部痛、胃痛、咽喉頭痛、口腔内痛、心筋虚血/心筋梗塞、 心室性不整脈、上室性不整脈、心房細動、血栓梗塞症、発熱、 誤嚥性肺炎、腹膜炎、食道痛、食欲不振、嚥下障害、胸焼け、 悪心、嘔吐、貧血</p>

また本研究において行われる治療はいずれも保険診療の範囲内であり、すでに報告された治療法として確立されています。故に、この被験者に該当したことで、患者さんに直接的な利益・不利益は生じません。得られた研究成果は、患者個人が特定されない形で英文論文として公表することを予定しており、これによって今後の医療の質の向上に貢献できるという社会的利益が得られるものと考えられます。

5 個人情報保護

個人情報を含む研究結果は、様々な問題を引き起こす可能性があるため、他の人にもれないように取扱いを慎重に行う必要があります。あなたの診療情報は、分析する前に診療録の整理簿から、住所、氏名、生年月日などを削り、代わりに新しく匿名加工情報を割り当てます。あなたとこの符号を結びつける対応表は慶應義塾大学医学部腫瘍センター・低侵襲療法研究開発部門において厳重に保管します。このようにすることによって、あなたの解析結果は分析を行う研究者にも、あなたのものであるとわからなくなります。また今回得られた情報について、より大規模なメタアナリシスなどに提供されることがあります。その場合には個人を特定できない形で行われます。データの二次利用を行なった場合は、その旨を公開し患者が拒否できる機会を保障します。

6 研究計画書等の開示・研究に関する情報公開の方法

開示を希望される方にはお知らせします。ご希望の方はこの文書の最後にあります「12. お問い合わせ先」までお電話もしくは電子メールでご連絡下さい。

7 協力者本人の結果の開示

この研究の結果の解析の中途段階で協力者へ開示することは致しません。すべての解析が終了し

た段階で、開示を希望される方にはお知らせします。

8 研究成果の公表

研究結果の公表の際は個人が特定されない集団として扱います。研究終了後 2 年以内に学会報告および学術誌の投稿による公表を予定しております。

9 研究から生じる知的財産権の帰属

研究から生じる知的財産権は学校法人「慶應義塾」に帰属します。

10 研究終了後の試料取扱の方針

本研究では過去に行った採血検体などを用いて診療録にない検査や分析を行うなどの操作はありません。診療録より抽出した医療情報は、紙媒体のものはロッカーに施錠して管理後、匿名加工情報化された状態でコンピューターに入力いたします。入力後、紙媒体のものは全てシュレッダーを用いて処分いたします。コンピューターに入力されたデータは廃棄せずに、匿名加工された状態で特定のコンピューター内のハードディスクに保存し、関係者のみがパスワードにて保護され、暗号化した情報を知りうるように致します。データ管理のコンピュータはインターネットと接続していないものを使用いたします。協力拒否の連絡を頂いた場合は、リストから削除して再解析を行います。ただし、すでに研究結果が公表されている場合は、研究結果については破棄いたしません。

11 費用負担および利益相反に関する事項

この研究にかかる費用は当方の研究費で負担しますので、該当患者さんの負担は特別にありません。また構想段階から成果公表までのいずれかの時点で、外部から本課題の実施に対して何らかの金銭的支援または非金銭的支援を受けており（または今後受ける予定があり）、かつその中で本課題における利益相反事項として開示するものではありません。

12 問い合わせ先

何かありましたら研究責任者(担当者)までご相談ください。

実務責任者:加藤元彦 / 木口賀之(実務担当者)

住所：東京都新宿区信濃町 35

慶應義塾大学病院 腫瘍センター 低侵襲療法研究開発部門

電話：03-5363-3437(直通)

FAX：03-5363-3895

E メール：kiguchiyoshiyuki@keio.jp (木口賀之)