

申請番号「874」

課題名「腹腔鏡下幽門側胃切除術における迷走神経腹腔枝温存の有効性の検討」

申請者「持木彫人（総合医療センター・消化管一般外科）」

研究計画書

Version. 1 2013年9月20日

目次

1. 研究の背景及び試験実施の意義・必要性、目的
 - 1-1 背景および意義
 - 1-2 目的
 - 1-3 研究の評価項目
2. 研究方法、試験デザイン
 - 2-1 試験のアウトライン
 - 2-2 試験スケジュール
 - 2-3 被験者の登録方法、割り付け方法
 - 2-4 手術方法
 - 2-5 測定機器、検査食の概要
 - 2-6 消化管運動測定方法
 - 2-7 消化管運動解析
 - 2-8 使用禁止併用薬
3. 研究期間
4. 予定症例数
5. 研究の実施場所
6. 被験者の選択基準、除外基準
 - 6-1 対象患者
 - 6-2 選択基準
 - 6-3 除外基準
 - 6-4 被験者ごとの試験中止基準
 - 6-4 本研究に参加しなかった場合の手術方法
7. 被験者に理解を求め同意を得る方法
 - 7-1 インフォームドコンセントの手順
8. 期待される利益、不利益、危険性
9. 健康被害、有害事象への対応
10. 費用負担
11. 個人情報の取り扱い
12. 利益相反
13. 資料の取り扱い
14. 期待される成果、医学上の貢献の予測

15. 知的財産権について
16. 研究組織
17. 参考文献

1. 研究の背景及び試験実施の意義・必要性、目的

1-1 背景および意義

胃癌健診の普及によって早期胃癌症例、stage I の症例が増加し、5年生存率は90%を超えている。早期胃癌で胃切除を受けた症例の術後QOLは重要な問題となっている。胃切除術後には食事摂取量の減少、体重減少が生じ、原因としては胃貯留能の低下、胃排出遅延、腹満感、下痢、吸収不良などが報告されている(1)。さらに吸収不良は胃酸の分泌低下、膵機能の低下などによって起こると考えられている。近年、神経温存手術が盛んに行われるようになり、臨床現場、臨床研究において、その有用性が報告されており、迷走神経を温存すると術後の胆石発生が少なく、また術後の下痢の発生が少ないと報告されている(1, 2)。胃切除術後の胆石発生の予防には肝枝のみの温存では効果がなく、肝枝と腹腔枝の温存が効果があるとされている(図1)。動物を使った幽門輪温存幽門側胃切除術の基礎実験では迷走神経肝枝は、温存しなくても幽門輪収縮に影響は無く、十二指腸離断によるgastroduodenal disconnectionのためにOddi括約筋の機能異常が起こると我々は報告した(3)。また迷走神経腹腔枝(図1)に関しては、温存する事によって、胃切除術後の十二指腸以下の消化管収縮と空腹期のインスリン分泌に障害が少ないと報告している(4)。そして胃癌治療ガイドラインでは迷走神経温存術式は患者のQOLを改善する可能性が第3版で記述されている(5)。しかし臨床研究において迷走神経腹腔枝温存に対する科学的研究は少なく、術後の臨床dataを利用した研究がほとんどであり、消化管の運動機能や内分泌機能に対する効果は確認されていない。

以上の臨床研究、基礎研究の結果から迷走神経腹腔枝を温存することが患者の消化管生理機能を改善する可能性があり、本研究では早期胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術において迷走神経腹腔枝を温存すると、術後の消化管の運動機能、耐糖能改善に寄与するかを検討したい。

1-2 目的

早期胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除における迷走神経腹腔枝温存の有効性を検討する。神経温存によって術後の消化管運動機能、耐糖能が、神経を温存しない症例と比較して改善しているかどうかを検討する。

1-3 研究の評価項目

主要評価項目 (プライマリーエンドポイント)

消化管運動機能

副次的評価項目 (セカンダリーエンドポイント)

排便の出現時期、食事摂取量、HbA1c

2. 研究方法、試験デザイン

デザイン名：ランダム化並行群間比較試験

2-1 試験のアウトライン

日程	入院初日	手術日	術後3日目	術後10日	術後3ヶ月
実施項目	説明、同意書の取得 無作為化割り付け	神経温存手術、非温存手術	食事開始日	消化管運動測定	HbA1c 測定

2-2 試験スケジュール

日程	入院日	手術当日	術後1-9日目	術後10日目	術後3ヶ月
患者の同意	●				
登録	●				
基礎疾患の有無	●				
妊娠の有無	●				
一般所見（血圧、体温、PS）	●	●	●	●	●
臨床検査（血液検査）			●	●	●
排ガス出現の確認			●		
排便出現の確認			●		
食事の摂取量	●		●	●	●
体重	●		●	●	●
消化管運動測定				●	
有害事象		●	●	●	
HbA1c 測定	●				●

2-3 被験者の登録方法、割り付け方法

迷走神経温存群と非温存群との群間比較とする。群分けは無作為とし、ランダム化ソフトを用いて割り付けする。

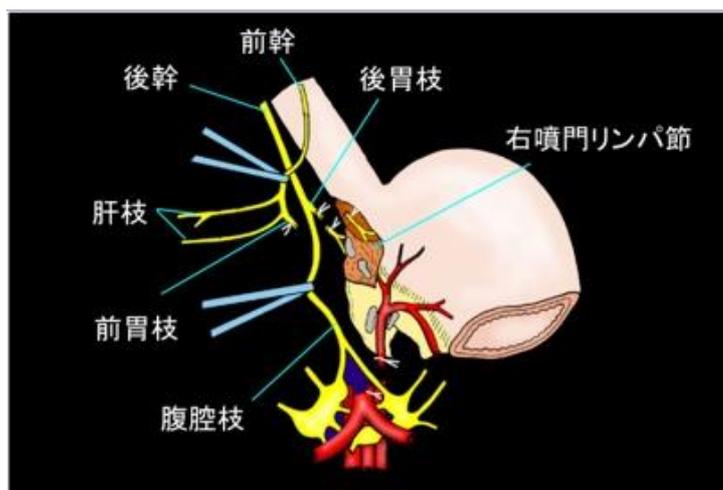
2-4 手術方法

全身麻酔下、開脚仰臥位で行い、臍部より open method で 12 mm トロカールを挿入して気腹（10 mmHg）、腹腔内を観察後、左右の季肋下より 5 mm トロカール、右中腹部には術者右手用の 12 mm トロカールを挿入、そして左中腹部に 5 mm トロカールを挿入する。

まず大網を切離後、左胃大網動脈を根部で切離し、No 4d、4sb の郭清を行う。右胃大網動脈を切離後、胃十二指腸動脈を露出するように剥離し、総肝動脈周囲に至り、固有肝動脈より分枝する右胃動脈を確認切離する。

総肝動脈周囲、脾動脈周囲リンパ節の郭清が終了した後、左胃静脈をクリッピング後切離し、左胃動脈根部に至る。左胃動脈周囲を丁寧に剥離し、根部より 1cm 抹消に迷走神経腹腔枝が巻き付く部位を確認する (図)。神経を直接触らないように中枢に向かって剥離し、テーピングを行う。助手が間膜を左方に牽引し、術者はテープを右方、下方に牽引しながら周囲組織から剥離を行う。中枢側に剥離すると、胃枝が分枝しているため、切離し腹腔枝を遊離する。腹腔枝を噴門周囲まで十分に剥離したら、左胃動脈の切離を行う。腹腔枝は左胃動脈根部に分布せず、根部より 1-2 cm 末梢側に付着する。再建は Billroth I 法再建のため上腹部に 4 cm の小切開で開腹し自動吻合器で行う。

神経温存しない場合は、左胃静脈の切離後、腹腔動脈周囲リンパ節の郭清を行い、左胃動脈を根部で切離する。再建方法は同様とする。



図：迷走神経

2-5 測定機器、検査食の概要

消化管運動検査食：ウイダーinゼリー 180g/180kcal (森永製菓)

医療機器：カテーテル型圧力トランスデューサーP31 (Star Medical 社製)

ポケットモニターGMMS-600 (Star Medical 社製)

いずれも食道アカラシア、食道裂孔ヘルニアに対して保険適応

2-6 消化管運動測定方法

消化管運動測定は術後 10 日を目安として、レントゲン透視下にてカテーテル型圧力トランスデューサーP31 (Star Medical 社製) を消化管内に挿入留置する。カテーテルには内圧センサーが 4 ヶ所 (口側より #1, 2, 3, 4)、pH センサーが 2 ヶ所 (口側より #5, 6) に内蔵されており、#1, 5 が食道内、#2, 3, 6 が胃内、#4 が十二指腸内にくるようにカテ

ーテルを留置する。カテーテル位置を確認後、ポケットモニターGMMS-600 (Star Medical 社製) に接続し、空腹期の消化管運動の測定を開始する。

2 時間経過したところで、被験者にウイダーinゼリー (森永製菓) 180 g を摂取してもらい、食後期の運動を 2 時間測定する。計 4 時間測定したところで、カテーテルを抜き、検査を終了する。



圧カトランスデューサー

2-7 消化管運動解析

コンピューター解析：消化管運動解析ソフト (エイトスター ; Star Medical 社製) を用いて、消化管運動の解析を行う。具体的には空腹期の IMC の間隔、空腹期 motility index (消化管収縮能)、食後期の motility index を計算し、神経温存群と非温存群間で比較、検討する。各消化管部位の motility index を Analysis of variants および t 検定を用いて比較、評価する。

2-8 使用禁止併用薬

- 1) ドパミン受容体拮抗薬…消化管運動を促進させる作用を持つため
- 2) PPI、H2 ブロッカー…胃内 pH を調節することにより、消化管運動に影響を及ぼすため
- 3) 選択的ムスカリン受容体拮抗薬…消化管運動を抑制するため
- 4) 抗コリン薬…消化管運動を抑制するため
- 5) エリスロマイシン…消化管運動を促進させる作用をもつため
- 6) 大建中湯、六君子湯…消化管運動を促進させる作用をもつため

3. 研究期間

- 1) 症例登録期間：倫理委員会承認後～2015 年 12 月 31 日
- 2) 症例研究機関：倫理委員会承認後～2016 年 3 月 31 日
- 3) 術後経過観察 術後 1-9 日

- 4) 消化管運動測定 術後 10 日、測定時間 4 時間
- 5) HbA1c 測定、術後状態観察 術後 3 ヶ月まで

4. 予定症例数

各群 30 例 (計 60 例、全て当センターで施行)

消化管運動を比較した過去の研究では、各群 20 例で有意差が確認された(6, 7)。本研究では脱落症例を考慮に入れ、各群 30 例で解析する事とした。

5. 研究の実施場所

当センター内 (手術室および消化管・一般外科における病棟、外来診療の一環として行う)。

6. 被験者の選択基準、除外基準

6-1 対象患者

次の患者選択基準及び除外基準を満たす早期胃癌患者を対象とする。

6-2 選択基準

1) 内視鏡下粘膜下層剥離術 (ESD) の適応外症例で、胃壁深達度 cT1 (m, sm) を対象とし、術前の検査でリンパ節転移の無い cN0 症例を適応とする。腫瘍の領域は中、下部胃とするが、腫瘍の組織型、大きさは問わない。

2) 年齢は 20 歳以上、80 歳以下とし、男女は問わない

3) PS 0-1

4) 骨髄、肝、腎、耐糖能が以下の条件を満たす。

骨髄機能 WBC 4,000/mm³ 以上 8000/mm³ 以下、Hb 10g/dl 以上、Plt 100,000/mm³ 以上

肝機能 GOT, GPT, T-Bil 正常上限値の 1.5 倍以下

腎機能 S-Cr 1.2mg/dl 以下、BUN 25mg/dl 以下

耐糖能 HbA1c 6 以下

5) 入院期間中の患者

6) 本試験の参加に関して同意が文書で得られる患者

6-3 除外基準

1) コントロール不良な心疾患を有する患者

2) コントロール不良な肝硬変 (腹水等) を有する患者

- 3) コントロール不能な肺機能障害（肺気腫等）を有する患者
- 4) 活動性の感染症を有する患者
- 5) 妊婦または授乳婦
- 6) 重篤な薬物アレルギーの既往を有する患者
- 7) その他、担当医が不相当と判断した症例

6-4 被験者ごとの試験中止基準

- 1) 被験者より同意の撤回があった場合
- 2) 術後の合併症が出現した場合（腸閉塞、縫合不全、肺炎など）
- 3) 重篤な有害事象を生じた場合
- 4) 患者より治療の変更中止の依頼があった場合
- 5) その他主治医が試験続行困難と判断した場合

6-5 本研究に参加しなかった場合の手術方法

胃癌治療ガイドラインに則り体部、前庭部の早期胃癌であれば神経温存しない腹腔鏡補助下幽門側胃切除術を行う。

7. 被験者に理解を求め同意を得る方法

同意説明文書を用いて被験者から同意を得る。また埼玉医科大学総合医療センター倫理委員会のホームページに、本研究の実施についての情報を公開する。被験者がその内容を見て解析対象となることを拒否した場合は対象患者としない。

7-1 インフォームドコンセントの手順

- 1) 臨床研究は治療以外に研究を伴うこと
- 2) 臨床研究の目的
- 3) 臨床研究の方法
- 4) 被験者の臨床研究への参加予定期間
- 5) 臨床研究に参加する予定の被験者数
- 6) 予想される臨床上の利益および不利益
- 7) 当該疾患に対する他の治療法の有無
- 8) 臨床研究に参加した場合の費用と健康被害を受けた場合の治療及び補償
- 9) 臨床研究への参加は自由意思によるものであること
- 10) 臨床研究への参加を随時拒否撤回できること
- 11) 臨床研究への継続について被験者の意思に影響を与えるような情報が得られた場合は速やかに被験者に知らされること

- 1 2) 臨床研究への参加を中止させる場合の条件又は理由
- 1 3) 被験者の秘密が保全されることを前提条件に当院臨床試験審査委員会が原医療記録を閲覧でき、結果が公表されうること
- 1 4) 被験者に費用負担がある場合はその内容
- 1 5) 臨床研究責任医師または分担医師の氏名、職名および連絡先
- 1 6) 当該臨床研究に関する照会連絡先

8. 期待される利益、不利益、危険性

胃癌に対する幽門側胃切除術の際には、一般に迷走神経を切離するが、迷走神経腹腔枝（肝枝）を温存すると、術後の下痢や胆石の発生が少なくなると報告されている。よって神経温存によって胃切除術後の消化管機能障害を改善する可能性がある。しかし迷走神経腹腔枝を温存するには、切離するよりは手術時間がかかり、さらには出血量が増加する可能性がある。一方、術後の消化管機能を直接調べる事によって消化管運動が低下している場合には、適当な消化管運動亢進薬を使用する事ができる。しかし、約4時間消化管内圧測定チューブが経鼻的に十二指腸内に挿入され不快感を伴う恐れがある。なお、本試験で手術器具、消化管運動測定装置は保健適応承認が得られているものであり、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者の自己負担（消化管運動測定をのぞき）により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる特別な診療上および経済上の利益はない。

9. 健康被害、有害事象への対応

重篤な有害事象及び予測できない新たな事象が発現した場合、臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師は適切な処置を行うとともに病院長・臨床試験審査委員会に速やかに報告する。本研究の実施に起因して、何らかの健康被害が生じた場合は、適切な治療、その他必要な措置を受けることができるように担当医師が対応する。ただし、提供される治療には健康保険を適用し、金銭での補償は行わない。

10. 費用負担

本研究は、通常健康保険の範囲内で行われ、試験期間中の観察・検査、使用薬剤等は患者の健康保険が適用される。ただし消化管運動測定に関しては被験者に請求しない。

11. 個人情報の取り扱い

「ヘルシンキ宣言」、「臨床研究に関する倫理指針」に従って人権擁護の配慮に努める。患者の識別には、患者識別コードで特定するなど第三者が直接その患者を識別できないよう十分に配慮する。症例の管理は、連結可能匿名化番号対照表を用いて連続匿名化を行う。匿名化は本研究に関与しない石橋敬一郎准教授が行い、データマネージャーの資格を有する消化管・一般外科秘書（小山覚巳）が管理を行う。匿名化された個人情報の管理は、病理部田丸淳一教授のもとで厳重に管理される。

患者識別コード		性別		
身体データ	身長	cm	体重（術前）	kg
生年月日		年齢		歳
PS		同意取得		取得日
Stage		術式		手術日
排便の出現日数		平均食事摂取量		
体重の変動		HbA1c		
空腹期 MI		食後期 MI		

12. 利益相反

本研究においては、利害関係が想定される企業・団体からの経済的な利益やその他の関連する利害などは無い。当該研究経過を定期的に埼玉医科大学利益相反マネジメント委員会へ報告等を行う事により、本研究の利害関係について公正性を保つ。

13. 資料の取り扱い

採血は行うが術後の定期検査の枠内で行うため、試料の保管は行わない。

14. 期待される成果、医学上の貢献の予測

迷走神経温存胃切除術は胃癌治療ガイドラインにも記載されているが、術後 QOL の改善を示唆した報告はあるが、科学的有効性を証明した報告は無い。本研究で胃切除の際の神経温存が消化管機能障害を改善し、患者の QOL を改善することが証明されれば、標準術式となる可能性がある。

15. 知的財産権について

本研究の結果および知的財産権は埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科のものとする。

16. 研究組織

研究実施責任医師：

埼玉医科大学総合医療センター 消化管一般外科 教授 持木彫人

所属長：

埼玉医科大学総合医療センター 消化管一般外科 教授 石田秀行

研究医療行為実施医師

埼玉医科大学総合医療センター 消化管一般外科 准教授 熊谷洋一

埼玉医科大学総合医療センター 消化管一般外科 講師 福地稔

埼玉医科大学総合医療センター 消化管一般外科 助教 傍島潤

埼玉医科大学総合医療センター 消化管一般外科 助教 石畝亨

埼玉医科大学総合医療センター 消化管一般外科 助教 鈴木興秀

埼玉医科大学総合医療センター 消化管一般外科 助教 今泉英子

埼玉医科大学総合医療センター 消化管一般外科 助教 小野澤寿志

埼玉医科大学総合医療センター 消化管一般外科 助教 牟田優

埼玉医科大学総合医療センター 消化管一般外科 助教 村田知洋

17. 参考文献

1. Kojima K, Yamada H, Inokuchi M, Kawano T, Sugihara K. Functional evaluation after vagus-nerve-sparing laparoscopically assisted distal gastrectomy. *Surg Endosc.* 2008 Sep;22(9):2003-8.
2. Uyama I, Sakurai Y, Komori Y, Nakamura Y, Syoji M, Tonomura S, et al. Laparoscopic gastrectomy with preservation of the vagus nerve accompanied by lymph node dissection for early gastric carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2005 Jan;200(1):140-5.
3. Nakabayashi T, Mochiki E, Garcia M, Haga N, Suzuki T, Asao T, et al. Pyloric motility after pylorus-preserving gastrectomy with or without the pyloric branch of the vagus nerve. *World J Surg.* 2002 May;26(5):577-83.

4. Ando H, Mochiki E, Ohno T, Kogure N, Tanaka N, Tabe Y, et al. Effect of distal subtotal gastrectomy with preservation of the celiac branch of the vagus nerve to gastrointestinal function: an experimental study in conscious dogs. *Ann Surg.* 2008 Jun;247(6):976-86.
5. Japanese GCA. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer.* 2011 2011.06;14(2):113-23.
6. Mochiki E, Kamiyama Y, Aihara R, Nakabayashi T, Kamimura H, Asao T, et al. Postoperative functional evaluation of jejunal interposition with or without a pouch after a total gastrectomy for gastric cancer. *Am J Surg.* 2004 Jun;187(6):728-35.
7. Toyomasu Y, Mochiki E, Morita H, Ogawa A, Yanai M, Ohno T, et al. Mosapride citrate improves postoperative ileus of patients with colectomy. *J Gastrointest Surg.* 2011 Aug;15(8):1361-7.