

**大腸ステント多施設共同前向き安全性観察研究
プロトコール
Ver.1**

Colonic Stent prospective feasibility study

大腸用ステントを用いた悪性結腸直腸閉塞の治療

Treatment of malignant colo-rectal obstruction with

Colonic Stent

結腸直腸の悪性閉塞に対する術前の処置および姑息的治療

Palliation and "Bridge to Surgery" endoscopic treatment of
malignant stricture in the colon and rectum

大腸ステント安全手技研究会

平成 24 年 6 月 1 日作成 Ver.1

目次

1. 目的
2. 研究の意義
3. 対象機器
- 4 試験デザイン・研究対象症例数・参加施設・研究期間
5. 対象集団
6. 患者登録
7. 患者フォローアップとエンドポイント
8. データ解析
9. 倫理規定
10. データセンターについて
10. 研究責任者と研究費について
12. 研究問い合わせ窓口
13. 参考：大腸がん UICC-TNM 第7版

1. 目的

本観察研究の目的は、悪性結腸直腸閉塞の治療における大腸用ステントの臨床使用経験を蓄積し、その有効性と安全性を評価する事である。研究に参加した医師または参加した施設の通常の治療方法を変更することが目的ではない。患者は通常の治療方法によって治療を受けることになる。また、通常大腸ステントは術前腸管減圧（Bridge to surgery: BTS）と根治切除不能例に対する緩和治療とに分けられるので、それぞれに検討する事とする。

The objective of this registry is to compile clinical experience of use of the Colonic Stent for the treatment of malignant colo-rectal strictures. It is not the goal to change the usual treatment practice of the investigator or the center. Patients will be treated as per usual medical practices.

2. 研究の意義

本観察研究の意義：これまでは、本邦では大腸狭窄に対する金属ステントは本邦で薬事認可も保険収載もなかったため、限られた施設での臨床研究として、食道用ステントの流用や、海外から大腸用ステントを個人輸入して手技が施行されてきた。しかし2011年7月によりやく米国製の大腸用ステントの薬事認可が承認され、2012年からは保険収載の上で、全国的に使用可能となった。

今までの本邦の報告や欧米の報告では、技術的成功率が9割以上、臨床的成功率も約9割程度と良好な成績が報告されている。また留置手技に関する合併症も少なく、穿孔率が0-4%、合併症全体でも2-10%程度である。また、緩和治療目的の場合には長期の観察で1割程度の再閉塞、1割程度の逸脱、4%程度の穿孔率が報告されているが、患者のQOLの向上からみれば十分許容範囲内であると思われる。しかし一部では、緩和治療目的のRCTで4割の穿孔率で前向きの研究が中止になった報告（van Hooft: Lancet. 2006）や、欧州での大腸癌イレウスに対する大腸ステント留置と緊急手術のRCTでもステント群での穿孔率（13%）の高さから研究の中断がなされており（Hooft JE, Lancet Oncol 2011）、大腸ステントの有効性に疑問が持たれている。ただ最近の同じ欧米での多国籍多施設の前向き研究では、穿孔率が1.2%で非常に低く安全な手技として認知されている（Perez J, AJ Gastroenterol 2011）。今までの本邦での報告でも穿孔率は2%で合併症は決して多くない（Saida Y, Surg Endosc 2011）。本前向き安全性確認の研究を通して全国的な大腸ステントの安全な手技の啓蒙を目指す事は本邦の大腸悪性狭窄患者のQOLの向上だけでなく、世界への安全性情報の発信として意義は大きい。

3. 対象機器

現時点で本邦で使用可能な大腸用ステントは、ボストン社製ウォールフレックス™ WallFlex™ Colonic Stent である。本製品は2つの構成部品、すなわち留置用金属ステントとデリバリーシステムから成る。ステントは、ナイチノールワイヤでできており、網目状のチューブ型に編み上げられている。この構造がフレキシブルな自己拡張型ステントを実現した。デリバリーシステムは、一部同軸チューブで構成されている。外筒チューブは、展開までステントを収納する役目を果たす。内筒チューブは、中央に 0.035 インチのガイドワイヤを通すルーメンがある。本品は内視鏡のワーキングチャンネル（最小チャンネル径：3.7 mm）を通して挿入することができる。

放射線不透過性マーカが3本あり、外筒マーカ、限界マーカおよび近位マーカと呼ばれている。外筒マーカはステントの先端近くに位置し、限界マーカバンドはステントの追従端近くに位置する。限界マーカバンドはステントの展開限界、すなわちそこを越えるとステントの再収納が不可能になる点を示している。近位マーカはステントがいっぱいまで拡張したときのその追従端のおおよその最終位置を示しているため、ステントの正確な留置を助けるのに役立つ。付録の使用手順書および完全版取扱説明書を参照すること。

本大腸用ステントはMRIとともに使用しても安全である。3テスラ以下のMRI環境にある患者に対して磁力による牽引力、トルクおよび熱による追加的なリスクはない。MRI画像で見たい部位がステントの留置位置と同一である場合を除いて、大腸用ステントが留置されていても、MR画像に見られるアーチファクトはMR画像の診断的には大きな障害にはならない。

大腸用ステントは室温で保管しなければならない。エチレンオキサイドガス処理によって滅菌された状態で供給される。本品は一人の患者さんにのみ使用されるよう設計されている（Single use only）。

なお今後新たに保険収載され使用可能な大腸用ステントが発売されれば、登録を検討することとする。

4. 試験デザイン・研究対象症例数・参加施設・研究期間

本観察研究は多施設共同で前向きな症例集積研究である。前向きな症例集積であり、安全性や有効性を評価するために一定の患者選択基準は設けるが、留置方法などについて規定するものではない。全国の病院から200症例のデータを蓄積することを目標とする。対象となる病院は、大腸ステント安全手技研究会の大腸ステント安全留置のためのミニガイドラインに従い本手技を安全に施行できると判断された、内視鏡治療の実績を高く評価されている施設である。

研究期間は、2012年5月15日から2013年12月31日までとする。

5. 対象集団

対象は大腸閉塞に対して大腸ステントを留置された症例で、200 症例のデータ蓄積を目的とする。適応基準は製品の使用説明に従う。当該医師または当該施設の通常の治療方法を変更することが目的ではない。患者は通常の診療によって治療およびフォローアップを受けることになる。

a. 適応 Indication

悪性新生物によって生じた結腸直腸閉塞の術前処置 BTS および緩和治療を必要とする患者。

大腸用ステント留置術を受けたことのない患者のみが登録される。

Patients requiring palliative and bridge to surgery treatment of colorectal strictures produced by malignant neoplasms.

Only patients with no previous colonic stenting will be included in the registry.

b. 禁忌 Contra-Indication

以下のいずれかを認める患者は登録できない。

- 腸虚血
- 穿孔の疑いまたは切迫
- 腹腔内膿瘍/穿孔
- 内視鏡手技を適用できない患者
- 使用適応の項の記述に該当しない使用法

Patients contraindicated will include those presenting

- enteral ischemia
- suspected or impending perforation
- intrabdominal abscess / perforation
- strictures that do not allow passage of a guide wire
- patients for whom endoscopic techniques are contraindicated
- any use other than those specifically outlined under indications of use

大腸用ステントがすでに留置されている患者は、本研究に登録されない。

大腸用ステントは取扱説明書に従って使用する。

A patient with a previous colonic stent implanted will not be eligible to be introduced into the registry data base.

The Colonic Stent will be used in accordance to the instructions for use.

6. 患者登録

患者登録には患者への説明と同意が必要である。

登録施設は、登録開始から試験終了までの対象全例の登録を行うこととする。

登録時期は、施行前または施行後できるだけ早期に行うこととする。

登録は Web 上で行う。

The agreement of the patient is necessary for all registration.

The registration institution registers all cases until the study finished.

Registration is carried out before the procedure or immediately after the procedure as soon as possible.

All registrations perform on Web site.

7. 患者フォローアップとエンドポイント

下記の患者データを収集する。

詳細は別紙の前向き研究登録項目である。

- スtent留置（登録）医療データ
- フォローアップデータ

各施設の診療に従い、フォローアップデータを記録する。

患者は、12 ヶ月フォローアップが終了次第、または以下のいずれかの場合にフォローアップ終了となる。

- 手術(術後退院日まで)
- 死亡
- Stent閉塞/再治療

したがって、エンドポイントは手術、患者死亡、Stent閉塞、または開存したまま 12 ヶ月のフォローアップ期間終了の 4 つとなる。

術前処置 BTS として Stent を留置した患者は手術の後の退院時でフォローアップ終了となる。緩和治療目的の患者フォローアップは留置後 12 か月で終わる。術前処置 BTS として留置した後に緩和治療目的となった場合にはそのまま 12 ヶ月のフォローアップをおこなう。

合併症・偶発症や有害事象は診療録に記録するとともに、プロトコールで規定のとおり、通常の偶発症報告書に必要事項を記入して送信する。

本観察研究は、参加医師または参加施設の通常の治療方法を変更することが目的ではない。患者は通常の診療によってフォローアップを受ける。

8. データ解析

データはオンライン Web 上で収集される。そして定期的に報告書が発行され提供される。

患者が 100 および 200 例登録された時点で、患者データの統計的分析を行う。患者が 200 例または登録期間終了時まで登録されてフォローアップが 12 か月に達した後、詳細な最終報告書が研究完了時に発行される。報告された情報を基に出版物が執筆される。

解析を考慮すべきデータ：

- 主要評価項目：大腸ステントの臨床的有効性
 - 大腸閉塞解除に関する臨床的成功率：臨床的成功症例数/登録数

 - 副次的評価項目：技術的成功率および有害事象発生率
 - 技術的成功率：ステント留置成功症例数/ステント留置施行数
 - 観察期間中の閉塞率および閉塞原因
 - 有害事象発生率
 - BTS における手術への影響（術後合併症発生率、入院期間）
 - 生存期間

 - その他の評価項目
 - 主症状
 - 患者および腫瘍の特性
 - 留置したステントの種類、および手技ごとのステント数
-
- 臨床的成功は閉塞症状が解除され、下記のいずれかが認められる場合。
 - ・ 24 時間以内に画像で閉塞の解除を確認できる場合
 - ・ 有症状例では症状の低減、
 - ・ 無症状で予防的な留置の場合は摂食可能となった場合
 - ・ イレウス管挿入例ではステントに変更しても症状の増悪がない場合。
 - 技術的成功率は狭窄部位への 1 回での適切なステント留置の成功
 - ステント閉塞は症状の再燃や画像的に口側腸管の拡張が出現した場合や、何らかの再治療を必要とした場合。

9. 倫理規定

使用する大腸用ステントは、すでに市販・保険収載されている製品である。

患者データ収集承諾書が作成され、厚生労働省の「個人データ保護に関する指針」に則り、本観察研究について患者に知らせ、その医療データを収集することの承諾を求めるために

作られている。患者は通常の診療によって治療を受けるので、その内容は手技への同意を目的とするものではない。

試験責任（分担）医師及び協力者は、試験実施に係る生データ類及び同意書等を取扱う際は、被験者の個人情報保護に十分配慮する。具体的には、施設ごとに識別コード表を作成し、連結可能な匿名化を行う。専用の Web site 上で割付・登録を行い、個人情報（名前、ID 番号）が当該施設外へ出ないように留意する。各参加医師に対して Password を発行し、セキュリティに留意する。また、試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報は排除する。

観察研究であって臨床試験ではないが、各施設の倫理委員会承認は各施設の規定に従う。

10. データセンターについて

本研究で使用するデータセンターは下記の通りである。同データセンターは厳重なセキュリティを行っており、個人情報保護に十分留意している。今までにいくつかの多施設臨床試験で使用しており、運用や個人情報保護の観点から問題ないと考えられる。

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)のサーバー内にデータセンターを作成。Web 上でアクセス可能である。上記サーバー、およびデータベースの管理は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 03-5332-6644・担当者 高橋 雄一）が行う。

11. 研究責任者と研究費について **Research contact person and Funding source**

本研究は、日本消化器内視鏡学会の附置研究会である「大腸ステント安全手技研究会」を母体として施行され、下記代表が研究責任者である。

連絡先：〒153-8515 東京都目黒区大橋 2-17-6 東邦大学医療センター大橋病院 外科内
大腸ステント安全手技研究会（Colonic Stent Safe Procedure Research Group）

代表世話人：齊田芳久 事務担当：榎本俊行

電話：03-3468-1251 FAX:03-3469-8506

Name of lead principal investigator : Yoshihisa Saida

Organization: Toho University Ohashi Medical Center

Division name: Department of Surgery

Address : 153-8515 2-17-6 Ohashi Meguro-ku, Tokyo, Japan

また本研究の主たる資金源は、大腸ステント安全手技研究会の研究費であり、その研究費は、日本消化器内視鏡学会からの補助金、各個人会員および賛助会員からの年会費、研究

に賛同した企業からの研究寄付金である。

12. 研究問い合わせ窓口 Public contact

本研究の問い合わせ窓口は、研究内容に関しては前記研究責任研究者に、Web 登録に関しては下記研究登録事務局にお願いします。

研究登録事務局

責任者：伊佐山浩通

事務：佐々木隆・吉田俊太郎

連絡先：〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学 消化器内科

電話：03-3815-5411 FAX:03-3814-0021

13. 参考：大腸がん UICC-TNM 第7版

腹膜被覆(漿膜)の存在する部位

壁深達度	UICC T分類【第7版】
M	Tis
SM	T1
MP	T2
SS	T3
SE	T4a
SI	T4b

腹膜被覆(漿膜)の存在しない部位

壁深達度	UICC T分類【第7版】
M	Tis
SM	T1
MP	T2
A	T3
AI	T4b

NX 所属リンパ節転移の評価が不可能

N0 所属リンパ節転移なし

N1 1-3 個の所属リンパ節転移

N1a 1 個の所属リンパ節転移

N1b 2-3 個の所属リンパ節転移

N1c Tumor Deposit(s)

所属リンパ節転移とは考えられない衛星結節(satellites)^注が、(漿膜被覆部の)漿膜下層または漿膜非被覆部の結腸や直腸周囲結合組織に認められる場合

N2 4 個以上の所属リンパ節転移

N2a 4-6 個の所属リンパ節転移

N2b 7 個以上の所属リンパ節転移

MX 遠隔転移の評価が不可能

M0 遠隔転移なし

M1 遠隔転移あり

M1a 1つの他臓器(肝臓、肺、卵巣、所属外のリンパ節など)への遠隔転移

M1b 2つ以上への他臓器への遠隔転移、または腹膜への転移

TNM 分類 (ステージ)		N0	N1	N2a	N2b
Tis		0			
T1		I	ⅢA	ⅢA	ⅢB
T2		I	ⅢA	ⅢB	ⅢB
T3		ⅡA	ⅢB	ⅢB	ⅢC
T4	T4a	ⅡB	ⅢB	ⅢC	ⅢC
	T4b	ⅡC	ⅢC	ⅢC	ⅢC
M1	M1a	ⅣA	ⅣA	ⅣA	ⅣA
	M1b	ⅣB	ⅣB	ⅣB	ⅣB