

臨床試験のご説明

生体肝移植における顕微鏡下胆道再建の有効性を検討する多施設
共同ランダム化比較試験

試験責任者名：吉住 朋晴

所属機関名：九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野

1.0版・2021年1月20日

「

臨床試験のご説明

生体肝移植における顕微鏡下胆道再建の有効性を検討する多施設 共同ランダム化比較試験
--

はじめに

この説明文書は、あなたに生体肝移植における顕微鏡下胆道再建の有効性を検討する多施設共同ランダム化比較試験の内容を正しく理解していただき、あなたの自由な意思にもとづいて、この臨床試験に参加するかどうかを判断していただくためのものです。この説明文書をお読みになり、担当医からの説明を聞かれた後、十分に考えてからこの試験に参加するかどうかを決めて下さい。たとえ参加されなくても、今後の治療に不利益になることはありません。また、不明な点があればどんなことでも気軽に質問して下さい。なお、ご参加いただける場合は、別紙の「同意文書」にご署名のうえ、担当医師にお渡しください。

1. 臨床試験について

九州大学病院では最新の治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を試験し、診断法、治療法の改善に努めています。このような診断や治療の有効性や安全性の検討等を行うことを一般に「臨床試験」と言います。この臨床試験は、九州大学病院臨床試験倫理審査委員会で審議された上で、病院長の許可を受けて実施されます。

2. あなたの病気について

非代償性肝硬変や劇症の急性肝不全などにより、生体・脳死肝移植を受けられます。あなたは、当院にて施行される生体肝移植のレシピエントです。レシピエントの肝全摘出後、生体ドナーより採取した肝臓の一部（グラフト）が移植されます。血行再建を行った後に胆道再建を行います。

3. あなた病気に対する治療法について

あなたは生体肝移植を受けられます。

レシピエントの肝全摘出後、生体ドナーより採取したグラフトを移植します。血行再建を行った後に胆道再建を行います。ドナーの胆管径およびアライメントを考慮し、レシピエントの左右の胆管あるいは総胆管を吻合箇所として選択します。胆管後壁、前壁を吸収糸（サイズ6-0）にて結節縫合します。結さつ（縫合した糸を結ぶこと）はすべて外結びとなります。吻合部にはチューブを留置し、体外に誘導します。以上の手技を、外科用拡大鏡（2.5x-4.5x）または外科用顕微鏡（5x-15x）を用いて行います。

4. この臨床試験の目的、背景、意義

非代償性肝硬変や劇症の急性肝不全などに対しての生体・脳死肝移植が治療の一つとして現在一般的になりつつあります。しかし、肝移植ではさまざまな合併症が生じます。生体肝移植における術後胆道合併症は、その治療に難渋することも少なくなく、治療に成功しない場合には患者さんの QOL を著しく低下させ、中には胆汁うっ滞性肝硬変に至ることもあり“生体肝移植のアキレス腱”と呼ばれています。実臨床では、外科用拡大鏡(拡大率：2.5x-4.5x)を使用して、胆管胆管吻合を行っていますが、脳死肝移植のように全肝グラフトを用いた肝移植の場合には再建する胆道の径が太いこともあり胆道合併症の頻度は 10%程度と報告されています。一方、生体肝移植のように部分肝グラフトを用いる肝移植においては再建する胆道の径が細いことなどから、脳死肝移植に比して術後胆道合併症の頻度が高く、16-67%との報告が見られます。

外科用顕微鏡(5x-15x)は生体肝移植において直径 2～3mm の肝動脈吻合の際に用いられますが、胆管胆管吻合で用いる施設は多くはありません。その一つとして、外国で従来、胆道再建が外科用拡大鏡(拡大率：2.5x-4.5x)を用いられているのに対して外科用顕微鏡(5x-15x)を用いた胆道再建により合併症発生率が低くなる報告があります。2013 年、Lin らは、従来、胆道再建が外科用拡大鏡(2.5x-4.5x)を用いられているのに対して外科用顕微鏡(5x-15x)を用いた胆道再建により合併症発生率が 6%台に抑えられることを報告しました (Lin TS et al. Liver Transpl. 2013.)。しかし、この報告は単一施設での後方視的の検討です。そこで、多施設において前向きにランダム化比較試験を行うことにより、顕微鏡下胆道再建の有効性を再検討する必要があると考えました。

5. 参加予定の被験者数：

この研究では全参加施設において総数 158 名の患者さんの参加を予定しています。そのうち九州大学病院では80名の患者さんの参加を予定しています。

6. この臨床試験の実施予定期間とスケジュール

この研究は九州大学病院の病院長許可日から 2026 年 3 月 31 日まで行います。

(募集期間：九州大学病院の病院長許可日から 2024 年 3 月 31 日まで)

この研究は下記のスケジュールに従って行います。

項目	手術前	手術時	手術後観察期間		
時期	0～4 週前	0 週	術後 12 週	術後 24 週	術後 52 週

受 診	○	—	○	○	○
同意取得	○	—	—	—	—
無作為割り付け	●	—	—	—	—
患者背景	○	—	—	—	—
手術因子（総手術時間、胆道再建に要する時間）	—	○	—	—	—
血液検査（肝胆道系酵素、ビリルビン）	○	—	○	○	○
合併症について	—	—	○	○	○
胆道チューブ造影	—	—	○	—	—
腹部造影 CT	○	—	○	○	○

●：同意取得後に実施する。術後観察期間では、各評価日は±7日の範囲を許容範囲とする。

調査項目・観察項目・検査項目

- ・患者背景：性別、年齢、BMI、原疾患、術前肝機能、手術歴
- ・手術時：顕微鏡下胆道再建完遂率、手術時間、胆道再建に要する時間
- ・血液検査：肝胆道系酵素（AST, ALT, ALP, γ GTP）、ビリルビン（総ビリルビン、直接ビリルビン）
- ・術後経過：胆道合併症の有無：胆汁漏（ドレーン排液、穿刺排液にて診断）、胆道狭窄（内視鏡的胆道チューブ挿入や経皮的胆道ドレナージなどの処置が必要となった症例）
- ・胆道チューブ造影-吻合部狭窄の有無、縫合不全の有無を評価します。
- 腹部造影 CT-肝内胆管拡張の有無を評価します。

7. この臨床試験の方法

（1）対象となる患者さん

以下の条件（基準）を満たす患者さんが対象になります。【選択基準】

以下の基準をすべて満たす患者さんを対象とします。

- ① 研究承認日から、本研究に参加する施設において施行される生体肝移植のレシピエント
- ② 胆管-胆管吻合による胆道再建を実施する患者さん
- ③ 複数の胆道再建を必要としない患者さん
- ④ 18 歳以上の患者さん
- ⑤ 性別制限なし
- ⑥ 本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者さん本人の自由意思による同意が得られた患者さん。患者さんが未成年の場合は、本人とその代諾者の双方の同意が得られた患者さん。または肝不全の進行による高アンモニア血症で

肝性脳症を生じた場合など有効なインフォームド・コンセントを与えることが困難であると考えられる患者さんについては、代諾者の同意が得られた患者さんとしてします。代諾者としては、患者さんの配偶者、父母、成人の子、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族またはそれらの親近者に準ずると考えられる者としてします。

以下の条件（基準）に当てはまる患者さんは研究に参加できません。

下記の条件に当てはまる場合は研究担当者に申し出てください。

- ① 術中、吻合部内腔にチューブを留置したが、術後三ヶ月間以内に抜去された患者さん。
- ② その他、胆管-空腸吻合が望ましいと判断される場合や顕微鏡下での吻合が困難である場合など、研究責任者が研究対象者として不適当と判断した患者さん。

<設定理由>

- ① チューブ早期抜去例においては、術後胆管合併症の頻度が変化することが予想されるため。
- ② 研究対象者の安全性を確保する上で、また適正に研究を実施する上で、不適格な患者さんを研究者等が除外できる余地を残すため。

この他、あなたの治療歴や現在の病状、服薬中のお薬などを担当医師が確認し、研究への参加が可能かを総合的に判断します。

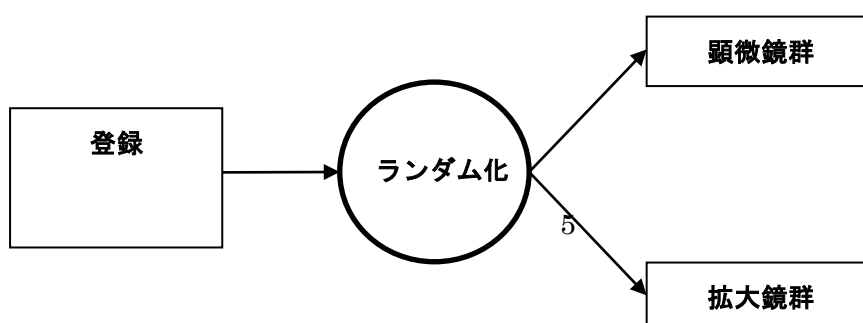
本研究では、良好な治療成績が報告されている生体肝移植における外科用顕微鏡（5x-15x）を用いた胆道再建の有効性を明らかにするために、多施設共同ランダム化比較試験を施行します。

この研究は生体肝移植を受けられる患者さんを対象に、2つのグループに分けて行います。

A群（79名）	顕微鏡下に胆道再建を行います。
B群（79名）	拡大鏡下に胆道再建を行います。

1/2 の確率でどちらかの群に割り付けられます。

どちらの群に割り付けられるかはあなたや研究担当者は選べません。



研究終了後は、あなたの病状・状態に合わせて適切な治療を行います。ご不明な点がありましたらいつでも研究担当者にご相談ください。

8. 経済的な負担あるいは謝礼等について

この研究で使用する薬の費用や検査の費用は、通常に診療を受ける場合と同じように、健康保険を用いて自己負担分をお支払いいただくことになります。なお、この研究でかかる費用は、研究に参加しないで同じ治療を受けた場合にかかる費用と同じです。

9. この臨床試験による利益と不利益

▶本試験により予想される利益

この研究への参加の同意を頂く場合と頂かない場合を比較して、直接の利益の違いはありませんが、将来より良い手術の方法の開発に役立つと思われます。

▶本試験により予想される不利益

(1) 侵襲等の負担の内容

本研究は、生体肝移植における胆道再建法として実施されている胆管胆管吻合の方法自体の変更はなく、従来使用されている拡大鏡よりも倍率が高い外科的顕微鏡を用いる手技の実施可能性を明らかにするものです。新たな種類の合併症が生じる可能性は低いと考えられます。一方で顕微鏡を用いる手技には、拡大鏡を用いる手技よりも手術時間が長くなる可能性があります。

(2) 起こりうる副作用等について

項目「4. この臨床試験の目的、背景、意義」でもご説明しましたが、肝移植ではさまざまな合併症が生じます。胆管胆管吻合に関する合併症は、下記の通りです。術後胆道合併症（脳死肝移植を受けた方のうち 10%程度、生体肝移植を受けた方のうち 16-67%）。

10. 健康被害が発生した場合の対応と補償について

この研究は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。もし、研究の期間中あるいは終了後にあなたに健康被害が生じた場合には、通常の診療と同様に保険診療内で適切な診察と治療を行います。もし、この研究に起因して健康被害が生じた場合でも医療費やその他の補償はありません。

1 1. この臨床試験に参加しない場合の治療法・検査法について

本研究に参加しない場合は、拡大鏡、顕微鏡のいずれの手技を施行するかについては、術前検査や術中所見を踏まえて、主治医が選択した方法により胆道再建を行います。

1 2. この臨床試験への参加とその撤回について

この臨床試験に参加されるかどうかはあなたご自身の自由意思によります。これを拒否されてもそのことにより不利益を受けることはありません。また同意後治療の開始の有無に関わらずいつでも撤回できます。どちらの場合もその時の病状により専門医として責任をもって最善の治療に当たります。

1 3. この臨床試験を中止する場合について

あなたがこの研究へ参加されても、次の場合は参加を中止します。

あなたの意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。中止後も研究担当者が最善の治療を提供します。

- ・あなた、（あるいは代諾者の方）がこの研究への参加の中止を希望された場合
- ・あなたがこの研究の参加条件に合わないとわかった場合
- ・病院へ決まった日に来られないなど、この研究への参加が不可能となった場合
- ・この研究全体が中止となった場合
- ・あなたの病気の状態や治療経過などから、研究担当者が研究を中止したほうがよいと判断した場合
- ・その他、研究担当者が中止したほうがよいと判断した場合

1 4. この臨床試験に関する情報の入手及び閲覧について

研究期間中に、あなたの安全性や研究への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合には、すみやかにお伝えします。続けてこの研究に参加されるかどうかは、あなたの自由意思でお決めください。

また、この研究に関して、研究計画や関係する情報をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となる事項以外はお知らせすることができます。研究全体の成果につきましては、ご希望があればお知らせいたします。いずれの場合も研究担当者にお申し出ください。

15. 公開データベース登録について

本試験の概要（試験の名称、目的、方法、実施体制、試験対象者の選定方針等）は、国立大学附属病院長会議の公開データベース「UMIN」に登録します。試験参加者個人が特定される情報は公開されません。

登録番号：R000047943UMIN000042011

16. 個人情報保護、試料・情報の保管及び廃棄の方法について

個人情報を保護するため、患者さんごとに番号（識別番号）を割り当てて、や情報を取り扱う際にはこの番号を用い、個人が特定できる情報は使用しません。あなたとこの識別番号とを結びつけるため対応表を作成します。この対応表は院内で保管し、院外へ持ち出す事はありません。

また、この研究が正しく行われているかどうかを調べるため、研究の関係者（外部の関係者も含む）があなたの医療記録を直接見ることはありますが、守秘義務、個人情報保護法に基づき実施するため、あなたのプライバシーにかかわる情報（住所・氏名・電話番号など）が外部に漏れる心配はありません。また、報告書などでその情報があなたであると特定されることはありません。

この研究の結果が学会や医学雑誌に発表される場合でも、あなたの個人情報が公表されることはありません。

この研究で得られた情報は、九州大学大学院消化器・総合外科学分野で最低でも研究終了後10年間保管します。

情報を廃棄する際には、個人情報が外部に漏れないよう十分に配慮して廃棄します。

個人情報管理責任者は、九州大学大学院消化器・総合外科学分野 教授 森 正樹です。

17. この臨床試験の資金と利益相反について

九州大学では、より優れた医療を社会に提供するために積極的に臨床試験を推進しています。そのための資金は、公的資金以外に企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。現代社会では医学試験の発展にとって、企業との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、臨床試験が企業の利益のためになされるのではないかと、試験についての説明が公正に行われないのではないかとといった疑問が生じることがあります。このような状態を「利益相反」—患者さんの利益と試験者や企業の利益が相反（衝突）している状態—と呼びます。患者さんの利益が最優先されるべきである

ことは当然のことですが、臨床試験においてはその判断がきわめて難しくなっています。

そのような問題に対応して、臨床試験に参加する予定の人々には、その研究の資金源も含めて、十分な説明がなされなければならないことが国際的なルールとして定められています。これに対応して、九州大学でも、「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医学系部局における臨床試験に係る利益相反マネジメント要項」が定められています。これらに基づいて、以下のように対応することとしております。

本試験の資金は、九州大学大学院消化器・総合外科部局等運営費(FAX030202)です。これらの情報を提供した上で、臨床試験実施計画は倫理委員会で審議され、承認されました。また、利益相反状態が存在することによって、被験者に不利益が及ぶ恐れはないと判断されました。

利益相反の詳細についてもっと詳しく知りたい場合は、九州大学病院ARO次世代医療センター（電話：642-5082）までお問い合わせ下さい。

18. 特許権等について

この試験の結果として特許権などが生じる可能性があります、その権利は九州大学に属し、あなたには属しません。また、その特許権などを元にして経済的利益が生じる可能性があります、これについてもあなたには権利はありません。

19. お守りいただきたいこと

研究に参加している間は以下の事項をお守りください。

- ・研究期間中は研究担当者の指示に従ってください。
- ・決められた来院日に来院してください。万が一都合が悪くなって来院出来ない場合は事前にご連絡ください。
- ・いつもと違う症状があればすぐに研究担当者へお伝えください。

20. この臨床試験の実施体制と連絡先（相談窓口）

この試験のことで何かわからないことや心配なことがありましたら、いつでも、ここに記載されている連絡先にお尋ねください。

試験責任者：教授・吉住朋晴

試験分担者：講師・原田 昇

連絡先（相談窓口）：092-642-5479・5480・5481（消化器・総合外科外来）
（平日 8：30～17：00）
：092-642-5465（消化器・総合外科病棟）（夜間・休日）

付記

この臨床試験は、長崎大学が主導で行う試験で、九州大学、琉球大学が共同分担施設で実施される試験です。九大病院の相談窓口は上記の通りです。

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科学 教授 江口 晋

琉球大学 消化器・腫瘍外科 教授 高槻 光寿