

『無症候性胆管結石に対する内視鏡治療と経過観察を比較 する多施設共同前向き研究』へのご協力をお願い

2024年05月24日 第1.4版

2025年10月15日 第1.5版

1. 研究の名称

無症候性胆管結石に対する内視鏡治療と経過観察を比較する多施設共同前向き研究

2. 研究の実施体制

・ 研究代表者

富山大学学術研究部医学系内科学第三講座 教授 安田 一郎

連絡先 〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630

電話： 076-434-7301

FAX: 076-434-5027

E-mail: yasudaic@med.u-toyama.ac.jp

・ 研究分担者

林 伸彦 富山大学 第三内科 助教

圓谷俊貴 富山大学 第三内科 病院特別助教

荻野万里 富山大学 第三内科 大学院医員

阪本 洵 富山大学 第三内科 医員

川中滉貴 富山大学 第三内科 大学院医員

・ 研究事務局

富山大学学術研究部医学系内科学第三講座 助教 林伸彦

連絡先 〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630

電話： 076-434-7301

FAX: 076-434-5027

E-mail: hayashi@med.u-toyama.ac.jp

別表. 参加施設一覧

2025. 10. 15

参加施設	研究機関の長	研究者 (研究責任者)
1 岐阜県総合医療センター	桑原 尚志	吉田 健作
2 富山県済生会富山病院	亀山 智樹	坂東 正
3 鹿児島大学病院	石塚 賢治	橋元 慎一
4 手稲溪仁会病院	古田 康	金 俊文
5 NTT 東日本関東病院	大江 隆史	藤田 祐司
6 岐阜大学医学部附属病院	秋山 治彦	上村 真也
7 岐阜県立多治見病院	近藤 泰三	奥村 文浩
8 松江市立病院	久留 一郎	村脇 義之
9 東京西徳洲会病院	堂前 洋	山本 龍一
10 名古屋大学医学部附属病院	丸山 彰一	石川 卓哉
11 京都府立医科大学	佐和 貞治	小西 英幸
12 東邦大学医療センター大森病院	酒井 謙	岡野 直樹
13 医療法人 山下病院	高野 学	服部 昌志
14 松戸市立総合医療センター	岡部 真一郎	西川 貴雄
15 名古屋市立大学医学部附属みどり市民病院	浅野 實樹	内藤 格
16 昭和大学藤が丘病院	鈴木 洋	長濱 正亜
17 香川大学医学部	門脇 則光	鎌田 英紀
18 川崎医科大学 消化器内科学	永井 敦	吉田 浩司
19 川崎医科大学 総合内科学 2	檜本 良夫	河本 博文
20 板橋中央総合病院	加藤 良太郎	今西 真実子
21 福西会病院	岩崎 昭憲	山内 靖
22 横浜市立大学附属市民総合医療センター	田村 功一	三輪 治生
23 倉敷中央病院	寺井 章人	石田 悦嗣
24 浜松医科大学医学部附属病院	竹内 裕也	川田 一仁
25 北里大学病院	山岡 邦宏	奥脇 興介
26 東邦大学医療センター大橋病院	渡邊 学	伊藤 謙
27 国立病院機構金沢医療センター	阪上 学	小村 卓也
28 JCHO 相模野病院	今崎 貴生	蓼原 将良
29 埼玉医科大学総合医療センター	別宮 好文	松原 三郎
30 長崎大学病院	尾崎 誠	高橋 孝輔
31 藤田医科大学	今泉 和良	大野 栄三郎
32 藤田医科大学ばんだね病院	堀口 明彦	橋本 千樹
33 藤田医科大学岡崎センター	鈴木 克侍	舘 佳彦
34 和歌山県立医科大学	中尾 直之	北野 雅之
35 岡山大学病院	前田 嘉信	松本 和幸
36 秋田大学医学部附属病院	渡邊 博之	千葉 充
37 帝京大学医学部	澤村 成史	田中 篤
38 山口大学大学院医学系研究科	松永 和人	高見 太郎
39 昭和大学江東豊洲病院	横山 登	牛尾 純
40 東京医科大学病院	山本 謙吾	糸井 隆夫
41 横浜市立大学附属病院	遠藤 格	長谷川 翔
42 熊本市民病院	水田 博志	階子 俊平
43 東京医科大学八王子医療センター	田中 信大	北村 勝哉
44 大垣市民病院	豊田 秀徳	片岡 邦夫
45 日本医科大学付属病院	汲田 伸一郎	吉田 寛
46 聖マリアンナ医科大学	大坪 毅人	中原 一有
47 東京女子医科大学病院	西村 勝治	中井 陽介
48 宮崎県立宮崎病院	嶋本 富博	大内田 次郎
49 藤枝市立総合病院	中村 利夫	大畠 昭彦
50 仙台市医療センター仙台オープン病院	土屋 誉	菅野 良秀

51	山形大学医学部附属病院	土谷 順彦	上野 義之
52	福岡大学医学部	三浦 伸一郎	石田 祐介
53	日本大学医学部附属板橋病院	吉野 篤緒	木暮 宏史
54	済生会横浜市南部病院	猿渡 力	石井 寛裕
55	順天堂大学医学部附属病院	山路 健	伊佐山 浩通
56	JA 尾道総合病院	田中 信治	花田 敬士
57	名古屋市立大学病院	松川 則之	吉田 道弘
58	公立昭和病院	坂本 哲也	小林 正佳
59	加古川中央市民病院	平田 健一	岡部 純弘
60	君津中央病院	柳澤 真司	熊谷 純一郎
61	新潟県立がんセンター新潟病院	田中 洋史	塩路 和彦
62	NTT 東日本札幌病院	吉岡 成人	小野寺 学
63	国立国際医療研究センター国府台病院	青柳 信嘉	関根 一智
64	札幌医科大学附属病院	渡辺 敦	石川 和真
65	山口労災病院	加藤 智栄	戒能 美雪
66	愛知県がんセンター	山本 一仁	原 和生
67	北海道医療センター	伊東 学	多谷 容子
68	国際医療福祉大学熱海病院	中島 淳	坂本 康成
69	東京大学医学部附属病院	田中 栄	高原 楠晃
70	獨協医科大学病院	麻生 好正	入澤 篤志
71	東京女子医科大学附属八千代医療センター	清水 治	西野 隆義
72	岡波総合病院	猪木 達	今井 元
73	総合病院 水戸協同病院	秋月 浩光	鹿志村 純也
74	兵庫医科大学	鈴木 敬一郎	塩見 英之
75	北海道大学病院	南須原 康行	栗谷 将城
76	同愛記念病院	平野 美和	渡邊 健雄
77	近畿大学病院	東田 有智	竹中 完
78	洛和会音羽病院	黒田 啓史	栗田 亮
79	JA 岐阜厚生連 中濃厚生病院	勝村 直樹	三田 直樹
80	東京ベイ浦安市川医療センター	神山 潤	岡本 梨沙
81	福岡大学筑紫病院	河村 彰	丸尾 達
82	斗南病院	奥芝 俊一	矢根 圭
83	済生会山口総合病院	郷良 秀典	石垣 賀子
84	東京慈恵会医科大学附属病院	小島 博己	加藤 正之
85	神戸大学医学部附属病院	黒田 良祐	児玉 裕三
86	自治医科大学	川合 謙介	菅野 敦
87	東京都立墨東病院	足立 健介	小林 克誠
88	関西医科大学附属病院	松田 公志	池浦 司
89	虎の門病院	門脇 孝	佐藤 悦基
90	八王子消化器病院	小池 伸定	植村 修一郎
91	関西医科大学総合医療センター	杉浦 哲朗	島谷 昌明
92	日本生命病院	立花 功	有坂 好史
93	滋賀医科大学	田中 俊宏	稲富 理
94	三重大学医学部附属病院	佐久間 肇	山田 玲子
95	横浜新緑総合病院	松前 光紀	権 勉成
96	日本赤十字社医療センター	中島 淳	伊藤 由紀子
97	東京通信病院	山嵜 達也	光井 洋
98	JR 東京総合病院	宮入 剛	毛利 大
99	公立学校共済組合関東中央病院	小池 和彦	西尾 洋人
100	国立国際医療研究センター病院	宮寄 英世	山本 夏代
101	社会福祉法人三井記念病院	川崎 誠治	戸田 信夫
102	杏林大学医学部附属病院	近藤 晴彦	土岐 真朗
103	蒲郡市民病院	中村 誠	板 哲臣
104	東京都立大塚病院	三部 順也	田中 啓

105	東京警察病院	長谷川 俊二	八木岡 浩
106	湘南鎌倉総合病院	小林 修三	小泉 一也
107	宮崎大学医学部附属病院	賀本 敏行	河上 洋
108	東北大学病院	張替 秀郎	正宗 淳
109	岐阜・西濃医療センター 岐北厚生病院	益田 和明	馬淵 正敏
110	松波総合病院	松波 和寿	奥野 充
111	名古屋市立大学医学部附属東部医療センター	林 祐太郎	林 香月
112	岐阜市民病院	山田 誠	岩田 圭介
113	島根大学	椎名 浩昭	福庭 暢彦
114	広島大学病院	安達 伸生	石井 康隆
115	奈良県立医科大学附属病院	吉川 公彦	美登路 昭
116	愛媛大学医学部附属病院	杉山 隆	小泉 光仁
117	大阪急性期・総合医療センター	岩瀬 和裕	山井 琢陽
118	鹿児島市立病院	坪内 博仁	田口 宏樹
119	東都春日部病院	木村 理	木村 理
120	多根総合病院	小川 稔	竹下 宏太郎
121	福井大学医学部附属病院	藤枝 重治	中本 安成
122	独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター	柴山 卓夫	清水 慎一
123	佐賀大学医学部附属病院	野口 満	高橋 宏和
124	福山市民病院	室 雅彦	皿谷 洋祐
125	公立置賜総合病院	江口 英行	佐藤 英之
126	上尾中央総合病院	徳永 英吉	西川 稿
127	国立病院機構福岡東医療センター	中根 博	松尾 享
128	広島県済生会広島病院	松本 公治	山口 厚

・ 研究対象者等からの相談窓口

富山大学学術研究部医学系内科学第三講座 助教 林伸彦

連絡先 〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630

電話： 076-434-7301

FAX: 076-434-5027

E-mail: hayashi@med.u-toyama.ac.jp

3. 研究の背景と目的

総胆管結石は閉塞性黄疸、胆管炎、胆石膵炎といった重篤な症状を来し得る疾患である。症候性胆管結石に関しては、速やかな内視鏡的胆道ドレナージまたは結石除去が推奨されることに関しては議論を挟む余地はない[1]。一方で、無症候性胆管結石に関しても、日本消化器病学会やEuropean Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)のガイドラインは、長期的な急性胆管炎や急性膵炎の合併のリスクを鑑みて内視鏡治療を推奨している[2-4]。しかしながら複数本の既報では、いずれも後ろ向き研究であるものの、無症候性胆管結石に対する内視鏡的逆行性胆管膵管ドレナージ(Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; ERCP)の高い早期偶発症率、特に ERCP 後膵炎のリスクが報告されている[5-8]。早期偶発症の発生率は 30%に及ぶともされており、重症膵炎となれば致命的な経過をたどることもあり得る[9]。日常臨床において無症候性胆管結石は少なからず遭遇するが、対象が無症状なこともあり、治療のリスクとベネフィットを十分に説明した上

で治療適応を検討する必要がある。

一方で、無症候性胆管結石を経過観察した場合の自然史に関しては報告が少ない。既報では胆嚢摘出術時の胆道造影で指摘された胆管結石の自然史が数本報告されている[10-13]。しかしながら手術による侵襲や、術中操作による胆道への細菌感染惹起の可能性があり、画像的診断により偶発的に指摘された無症候性胆管結石とは経過が異なることが予想される。以前報告された無症候性胆管結石の自然史に関する研究では[9]、胆道偶発症の累積発生率は1年で6.1%、3年で11%、5年で17%だった。さらに、無症候性胆管結石を経過観察した群と、内視鏡的結石除去群の長期成績を比較すると、2群間の胆道偶発症累積発生率に差を認めなかった。以上より、無症候性胆管結石に対する予防的な内視鏡的結石除去は、高い早期偶発症のリスクを伴うものの、術後の胆道偶発症累積発生率低下に寄与しない可能性が示唆された。しかしながら、この既報は単施設後ろ向き研究かつサンプルサイズも小さいため、無症候性胆管結石の治療成績、長期予後に関しては、さらなるエビデンスの構築が必須であると考ええる。今回、多施設共同前向き研究において、無症候性胆管結石に対する経過観察の妥当性を検討するため、内視鏡治療群と経過観察群における臨床経過を比較検討する。

4. 研究の科学的合理性の根拠および研究の意義

本研究の意義は、無症候性胆管結石に対する内視鏡治療と比較した経過観察の妥当性を検討することである。画像診断で偶発的に指摘された無症候性胆管結石の自然史に関しては既報が少なく、今回の多施設前向き研究において、経過観察もしくは内視鏡治療の臨床経過および治療成績を集積・解析することで、新たなエビデンスを発信することが可能となる。

5. 研究の方法および期間

5.1. 研究のデザイン

前向き観察研究

5.2. 実施方法

各研究施設の研究分担者は、6. 研究対象者の選定方針の選択基準/除外基準を確認し、症例の適格性を確認する。適格性を満たす研究対象者は、研究分担者から無症候性胆管結石に対して内視鏡的胆管結石除去を施行するか、経過観察をするか十分な説明を受けた上で、自由意志に基づき治療方針を決定する。治療方針決定に関し研究による介入はない。方針が決定した時点で、研究分担者は症例登録を行う。研究対象者の参加予定期間は最短3年間～最長5年間である。

① 治療群

内視鏡的胆管結石除去を選択した症例については、各研究分担施設に入院の上、ERCP

を施行し胆管結石を除去する。胆管結石除去後、胆嚢結石を有する症例に対しては、耐術能を認めれば日常診療の範囲内において予防的胆嚢摘出術を推奨する。胆嚢摘出術施行の有無に関わらず、外来において可能であれば 6 か月を目安に経過観察を行い、胆道偶発症の発生の有無を確認する。

② 経過観察群

経過観察を選択した症例においては、外来において日常診療の範囲内ではあるが、可能であれば 6 か月を目安に経過観察を行い、胆道偶発症の発生の有無を確認する。

取得する情報については以下に列挙する。

・患者背景の確認

性別、年齢、基礎疾患、既往歴（胆嚢結石の有無、膵炎の既往）、ECOG performance status（表 1 参照）、チャールソン併存疾患指数（表 2 参照）、術後腸管再建例の場合はその詳細、抗血栓薬使用の有無、使用していればその薬剤名および ERCP 施行時の継続・休薬・置換の有無、置換した場合はその薬剤名を記載する。

・原疾患の評価

胆管結石の診断確定日および検査画像種類（腹部 CT や MRI、腹部超音波検査、超音波内視鏡検査など）を記載する。また胆管結石の最大結石径（最大結石の短径）、結石個数（1 個、2 個、3 個以上）、下部胆管径についても記載を行う。

・内視鏡治療

治療施行日。胆管挿管時間（胆管挿管を開始してから胆管深部挿管に至るまでの時間）。胆管挿管施行回数（カテーテルもしくはスフィンクテロトームを乳頭にあてた回数。乳頭にあててから一度離れるまでを 1 回とし、胆管深部挿管までの回数を記載する）。胆管挿入の方法（ワイヤーガイドドカニューレーションもしくは造影法）。膵管造影の有無。膵管ガイドワイヤー誤挿入の有無。プレカット施行の有無。胆管挿管成功の有無。乳頭処置内容（内視鏡的乳頭括約筋切開術、内視鏡的乳頭バルーン拡張術、内視鏡的乳頭大口径バルーン拡張術[内視鏡的乳頭括約筋切開術併用の有無]）。結石破砕の有無、結石破砕を施行した場合にはその種類（内視鏡的機械的破砕術、体外衝撃波結石破砕術、電気水压式結石破砕術）。初回治療に要した治療時間。完全結石除去の成否。完全結石除去までの ERCP 回数。予防的膵管ステント留置の有無。ERCP 後膵炎予防としての非ステロイド抗炎症薬使用の有無、使用した場合には薬剤名と薬剤量。その他、膵炎予防処置の有無（周術期大量補液、ニトログリセリン舌下投与、蛋白分解酵素阻害薬など）。内視鏡治療による早期偶発症の有無、及び発生した場合はその内容と重症度。以上について記載を行う。

・胆嚢摘出術

内視鏡的胆管結石除去後に、胆嚢結石を有する症例については、日常診療の範囲内で、長期的な胆道偶発症の再燃を予防するために、胆嚢摘出術を推奨する。胆嚢摘出術を施行した症例については、胆嚢摘出術日時、胆嚢摘出術詳細(腹腔鏡下もしくは開腹胆嚢摘出術)、および胆嚢摘出術による偶発症の有無、発生した場合にはその内容および重症度を記載する。

・外来経過観察

治療群および経過観察群いずれにおいても可能な範囲内において定期的な外来経過観察を行う。経過観察は日常診療の範囲内であるが、6ヶ月を目安に採血や画像検査(腹部超音波検査、腹部CTもしくはMRI等)と共に、発熱や腹痛など胆道偶発症を示唆する自覚症状の有無を確認していく。経過観察開始後3年以内においては上記経過観察を継続するが、外来受診が困難な場合は電話による確認も可能とする。

本研究で収集する上記情報についてはEDCに保管・記録される。研究期間中は、研究代表者の安田一朗がこれらのデータを厳重に管理する。研究終了後においても、研究終了の日から5年間または本研究の結果の最終の公表について報告された日から3年間のいずれか遅い方までの期間、研究代表機関の記録の保管に関する規定及び手順書に従い、適切に保管する。

5.3. 評価項目

5.3.1. 主要評価項目

➤ 全偶発症割合

治療群においては、ERCPによる早期偶発症、胆嚢摘出術を施行した症例については手術による早期偶発症、経過観察中の胆道偶発症のいずれかを発症した割合とする。

経過観察群においては、経過観察中の胆道偶発症を発症した割合とする。ただし経過観察中の胆道偶発症については、内視鏡治療後もしくは経過観察開始後3年以内に発症したものとする。

✓ ERCP後の早期偶発症

ASGE(American Society for Gastrointestinal Endoscopy)が提唱するLexicon[14]より、ERCPの早期偶発症および重症度を定義する。治療日より14日以内に発生したものを早期偶発症と定義する。ERCP後膵炎に関してはCottonらの提唱を参照に24時間以上続く症状および膵酵素の上昇をもって定義する(表

3,4 参照)。

✓ **胆嚢摘出術時の偶発症**

胆嚢摘出術の偶発症に関しては、JCOG 術後合併症基準(Clavien-Dindo 分類)[15]に沿って定義し、GradeIII 以上を偶発症として記録する (表 5 参照)。

✓ **経過観察中の胆道偶発症**

胆管炎、胆嚢炎、肝膿瘍、胆石肺炎、胆管結石・胆嚢結石が原因と考えられる肝胆道系酵素上昇や腹痛などの自覚症状を胆道偶発症と定義し、経過観察中の累積発生率を観察する。経過観察中の胆管炎もしくは胆嚢炎に関しては Tokyo Guideline 2018 に基づいて診断および重症度を規定する (表 6-9 参照) [16,17]。

5.3.2. 副次的評価項目

- 経過観察群における胆道偶発症累積発生率 (無症候性胆管結石の自然史)
- 経過観察群および治療群の胆道偶発症累積発生率の比較
- 治療群における ERCP の早期偶発症と重症度
- 治療群における ERCP の完全結石除去率

5.4. 統計解析方法

内視鏡治療群においては全例を短期成績 (完全結石除去率、早期偶発症率) の解析対象とする。内視鏡治療を希望されたが、治療前に胆道偶発症を発症した症例は解析対象から除外する。長期成績 (胆道偶発症累積発生率) については、経過観察群においては全例、治療群においては完全結石除去が得られた症例のみを解析対象とする。

➤ **全偶発症割合**

解析対象全例の症例数を分母に、ERCP による早期偶発症、胆嚢摘出術を施行した症例については手術による早期偶発症、経過観察中の胆道偶発症のいずれかを発症した症例数を分子として、全偶発症の発生割合を算出し、Chi-square 検定あるいは Fisher の正確検定により経過観察群と治療群において群間比較を行う。

➤ **経過観察群における胆道偶発症累積発生率**

経過観察群の全例を分母に、経過観察開始 1 年後、3 年後の胆道偶発症を発症した症例数を分子として、割合を算出する。経過観察群は症例登録日を、経過観察開始時期とする。

➤ **経過観察群および治療群の胆道偶発症累積発生率の比較**

経過観察群と治療群の胆道偶発症累積発生率を、Gray検定で比較する。経過観察中に無症候性胆管結石もしくは無症候の胆管結石再発に対する内視鏡的胆管結石除去を希望され施行した症例については、競合リスクイベントとして扱う。また胆道偶発症累積発生率のリスク因子を、Fine-Gray比例ハザード回帰モデルを用いた多変量解析で抽出する。

経過観察群は症例登録日を、経過観察開始時期とする。治療群においては完全結石除去が得られた日を、経過観察開始時期とする。

➤ **治療群におけるERCPの早期偶発症と重症度**

治療群全例を分母として、ERCPによる早期偶発症を発症した症例の症例数を分子として、割合を算出する。

➤ **治療群におけるERCPの完全結石除去率**

治療群全例を分母として、ERCPで完全結石除去を得た症例の症例数を分子として、割合を算出する。

5.5. 予定症例数およびその設定根拠

5.5.1. 予定症例数

治療群および経過観察群含めて、研究登録期間の2年間で、当院では10例、研究全体で1,000例の症例集積を見込む。

5.5.2. 予定症例数の設定根拠

全国128施設での前向き研究で年間500例、2年間で1000例の症例集積を見込む。主要評価項目である胆道関連偶発症割合は、既報より経過観察群で11%、治療群で30%と推定される。 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.8$ で経過観察群の優越性を検証するには、各群81例が必要となる。前向き観察研究であり、かつ胆石症ガイドラインにおいては内視鏡治療を提案しているため、治療群に症例が多く集積されることを鑑みても、2年間で400例の症例集積が望めれば前述の目標症例数は達成可能と考える。

5.6. 研究期間

研究登録期間： 実施許可日 ～ 2027年3月31日

研究実施期間： 実施許可日 ～ 2031年3月31日

6. 研究対象者の選定方針

6.1. 選択基準

- 1) 腹部超音波検査、腹部 CT 検査、腹部 MRI 検査、超音波内視鏡検査などの画像検査において、総胆管結石が明らかな症例。胆泥のみの症例は含めない。
- 2) 腹痛や発熱といった自覚症状や、肝胆道系酵素の上昇を認めない症例。具体的に肝胆道系酵素 (AST/ALT/GGTP/ALP/T-BIL) に関しては、正常値、もしくはベースラインが異常値の症例ではベースラインの 1.5 倍以内から逸脱した場合、を肝胆道系酵素上昇と定義とする。
- 3) 18 歳以上の症例。

6.2. 除外基準

- 1) 内視鏡的、超音波内視鏡的、もしくは経皮的胆道ドレナージの既往がある症例。
- 2) 内視鏡的乳頭切除術の既往がある症例。
- 3) 胆嚢摘出術、総胆管切開術、肝切除術、肝外胆管切除術、膵頭十二指腸切除術、外科的乳頭切除術、肝移植術およびその他胆道に対する外科治療歴を有する症例。
- 4) 胆管炎、胆嚢炎、肝膿瘍などの胆道感染症の既往歴がある症例。
- 5) 過去に胆管結石が原因と思われる肝胆道系酵素上昇や、腹痛などの自覚症状を認めたことがある症例。
- 6) 良性もしくは悪性胆管狭窄を有する症例。
- 7) 肝内胆管結石を認める症例。
- 8) Billroth-II 法、Roux-en-Y 再建、またはその他の十二指腸鏡の挿入が困難な再建腸管症例（空腸間置法など）。
- 9) 外科的な胆嚢結石および胆管結石に対する同時治療を行う症例。
- 10) 未成年や妊娠中の症例。

7. インフォームド・コンセント等について

本研究では多数の症例集積が予定されており、かつ繁多な外来診療において、説明同意文書を取得することが困難な場合も想定される。円滑な診療を行うために、今回の研究は文書による同意取得ではなく、オプトアウトを実施する。

インフォームド・コンセントを得る代わりに、当該研究についての情報を研究対象者などに通知または公開し、研究が実施又は継続されることについて研究対象者などが拒否できる機会を保障する。拒否があった場合は遅滞なく撤回又は拒否の内容に従った措置を講じるとともに、その旨を当該研究対象者などに説明する。

情報の公開については各施設のホームページから情報公開文書を閲覧できる状態とする。

8. 個人情報の取り扱い並びに試料・情報の保管および廃棄の方法

本研究では、研究対象者を本研究に登録する際に、特定の個人を識別できる情報（氏名、イニシャル、診療録番号等）をはずし、個人を識別できない符号にした識別コードを研究対象者毎に発行する。本研究で収集する情報の取扱いは個人を識別できない符号にした識別コードで管理し、特に複数の研究機関間で情報の受け渡しをする場合には、特定の個人が識別できる氏名や診療録番号等は使用せず、個人を識別できない符号にした識別コードを使用する。研究対象者からの参加拒否の連絡があった場合など、必要に応じて識別コードを特定の個人を識別できる情報に戻す操作を行うために、研究対象者と識別コードを照合するための帳票を作成するが、それらは個人情報に関わる生データ等と同様に厳重に保管する。

解析の為に情報を共同研究機関内で受け渡すことが想定されるが、その場合は匿名化していることを確認し、受け取った共同研究機関内でも適切な管理がなされることを確認した上で受け渡しを行う。

各研究機関の研究分担者は、研究等の実施に係わる文書（研究代表者を通じて倫理審査委員会に提出された申請書類の控え、倫理審査委員会による通知文書、研究機関の長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、識別コードリスト、その他診療録を含む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、研究終了した日から5年間または本研究の結果の最終の公表について報告された日から3年間のいずれか遅い方までの期間、各研究機関の記録の保管に関する規定及び手順書に従い、適切に保管する。保存期間終了後は、各研究機関の定めに従い（電子データについては消去ソフトを使用して消去し、紙資料についてはシュレッダーで裁断する等）、個人情報の取扱いに注意して、復元できないように確実に廃棄する。

9. 研究対象者の負担・リスクおよび利益の総合的評価

当研究に参加することで特別な利益が生じることはないが、研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。特に、無症候性胆管結石に対する経過観察の妥当性が示されれば、内視鏡的結石除去施行による早期偶発症のリスクを回避可能となることが期待される。また本研究は非介入観察研究であり、参加することにより生じる特別な不利益はない。

10. 研究機関の長への報告内容および方法

研究者等は以下の事項を文書により速やかに各研究機関の長に報告する。

- 1) 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合
- 2) 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合

- 3) 研究の進捗状況等
- 4) 研究を終了（中止の場合を含む）した場合
- 5) 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合
- 6) 試料・情報等の管理状況

11. 研究資金源並びに研究に係る利益相反に関する状況

本研究は各研究機関の経費を用いて実施する。本研究は医師主導で行われ、計画・実施・結果の解析・公表等に、企業等が関わることはない。本研究の研究代表者が所属する富山大学の研究者は、富山大学利益相反マネジメント委員会に利益相反自己申告書を提出し、審査を受けるものとする。各研究機関の研究者の利益相反については、各研究機関の規制に従って管理される。また、本研究の計画・実施・報告において、研究の実施が患者の権利・利益をそこねることがないことを確認する。研究代表者は、本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような新たな「利益相反」が生じていないか、研究責任者および研究分担者に継続的に（年に1度年度初めに）確認し、研究の実施が患者の権利・利益をそこねることがないことを確認する。

12. 研究に関する情報公開の方法

本研究は、国立大学附属病院長会議(UMIN)が設置している公開データベースに登録する。また本研究で得られた結果は、国際・国内学会および論文発表を通じて公表する予定である。この際、個人が識別できる情報は発表内容に含まれない。

13. 研究対象者などの経済的負担又は研究対象者などへの謝礼

13.1. 研究対象者などの経済的負担

なし

13.2. 研究対象者などへの謝礼

なし

13.3. 研究費で費用負担する検査、薬剤

なし

14. 重篤な有害事象が発生した際の対応

該当なし

15. 研究によって生じた健康被害に対する補償
該当なし

16. 遺伝的特徴などに関する重要な知見の取り扱いおよび遺伝カウンセリング
該当なし

17. 委託業務内容および委託先の監督方法
該当なし

18. 試料・情報の将来の研究における利用

本研究で得られた情報は、将来的に他の学術研究に利用される可能性がある。情報を二次利用して研究を実施する際には、当該研究の実施について新たに倫理審査委員会の審査、承認を得る。また、当該研究の実施について利用目的等についての情報を研究対象者等に通知し、又は公開し、当該研究が実施されることについて、研究対象者等が拒否できる機会を保障する。情報を二次利用するにあたり、研究計画書「8. 個人情報の取り扱い並びに試料・情報の保管および廃棄の方法」に定める期間を超えて本研究で得られた情報を保存する可能性があるが、その場合においても研究対象者の個人情報は本研究実施中と同様の方法で保護される。

19. 参考資料・文献リスト

19.1 参考資料

表 1. ECOG performance Status

0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことが出来る。例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことは全て可能だが作業はできない。 日中の 50%以上はベット外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしか出来ない。 日中の 50%以上をベットか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベットか椅子で過ごす。

この基準は全身状態の指標であり、局所症状で活動性が制限されている場合は、臨床的に判断する。

表 2. チャールソン併存疾患指数

スコア	疾患
1	心筋梗塞、うっ血性心不全、末梢動脈疾患、脳血管疾患、認知症、慢性肺疾患、膠原病、潰瘍性疾患、軽度の肝疾患、糖尿病
2	片麻痺、中等度～重度の腎疾患、末期臓器障害のある糖尿病、がん、白血病、リンパ腫
3	中等度～重度の肝疾患
6	転移性固形がん、AIDS

表 3. American Society for Gastrointestinal Endoscopy が提唱する Lexicon による早期偶発症の定義

膵炎	24 時間以上続く典型的な腹部もしくは背部痛と血清アミラーゼまたはリパーゼの正常上限 3 倍以上の上昇
出血	吐血もしくは血清ヘモグロビンの 2g/dL を越える低下
胆管炎	38℃を越える発熱および 1 日を越える胆汁うっ滞
消化管穿孔	空気もしくは消化管内容物の消化管外への漏出

表 4. American Society for Gastrointestinal Endoscopy が提唱する Lexicon による早期偶発症の重症度

	軽症	中等症	重症	致命的
内視鏡手技の中断	○			
術後に他の医師へコンサルテーション	○			
予定外の麻酔や呼吸の管理		○		
予定外の入院継続(3 日以内)	○			
予定外の入院継続(4 日以上 10 日以内)		○		
予定外の入院継続(11 日以上)			○	
集中治療室への入室(1 日)		○		
集中治療室への入室(2 日以上)			○	
輸血		○		
再度の内視鏡治療		○		
偶発症に対する血管内治療		○		
外科的治療			○	
不可逆的な身体障害			○	
死亡				○

表 5. JCOG 術後合併症基準(Clavien-Dindo 分類)による重症度分類

Grade I	正常な術後経過からの逸脱で、薬物療法、または外科的治療、内視鏡的治療、IVR 治療を要さないもの。ただし、制吐剤、解熱剤、鎮痛剤、利尿剤による治療、電解質補充、理学療法は必要とする治療には含まない（これらが必要と判断されたり行われたりしていても Grade I とする）。また、ベッドサイドでの創感染の開放は Grade I とする。
Grade II	制吐剤、解熱剤、鎮痛剤、利尿剤以外の薬物療法を要する。輸血および中心静脈栄養を要する場合を含む。
Grade III	外科的治療、内視鏡的治療、IVR 治療を要する。
Grade IIIa	全身麻酔を要さない治療。
Grade IIIb	全身麻酔下での治療。
Grade IV	準集中治療室/集中治療室管理を要する、生命を脅かす合併症（中枢神経系の合併症を含む）。
Grade IVa	単一の臓器不全（透析を含む）。
Grade IVb	多臓器不全。
Grade V	患者の死亡。
Suffix” d”	患者の退院時にも合併症が持続していた場合、接尾辞” -d”（” disability”）を、該当する合併症の grade に付加する。

表 6. Tokyo Guideline 2018 に基づく胆管炎の診断基準

胆管炎

A	全身の炎症所見
A-1	発熱（悪寒戦慄を伴うこともある）
A-2	血液検査：炎症反応所見
B	胆汁うっ滞所見
B-1	黄疸
B-2	血液検査：肝機能検査異常
C	胆管病変の画像所見
C-1	胆管拡張
C-2	胆管炎の成因：胆管狭窄、胆管結石、ステントなど

疑診：A のいずれか+B もしくは C のいずれかを認めるもの

確診：A のいずれか+B のいずれか+ C のいずれかを認めるもの

表 7. Tokyo Guideline 2018 に基づく胆管炎の重症度分類

重症 （以下のいずれかを伴うもの）
1. 循環障害：ドーパミン $\geq 5 \mu\text{g/kg/分}$ 、もしくはノルアドレナリンの使用

2. 中枢神経障害：意識障害
3. 呼吸機能障害：PaO ₂ /FiO ₂ 比 <300
4. 腎機能障害：乏尿、もしくは血清クレアチニン>2.0mg/dL
5. 肝機能障害：PT-INR >1.5
6. 血液凝固異常：血小板数 <100,000/mm ³
中等症 （以下の少なくとも2項目に該当するもの）
1. 白血球数（>12,000/mm ³ , <4000/mm ³ ）
2. 発熱（体温≥39℃）
3. 年齢（≥75歳）
4. 黄疸（総ビリルビン≥5mg/dL）
5. 低アルブミン血症（<正常下限×0.73g/dL）
上記の項目に該当しないが、初期治療に反応しなかった急性胆管炎も「中等症」とする。
軽症
重症もしくは中等症の基準を満たさないものを軽症とする。

表 8. Tokyo Guideline 2018 に基づく胆嚢炎の診断基準

胆嚢炎

A	局所の臨床徴候
A-1	Murphy' s sign
A-2	右上腹部の腫瘤触知・自発痛・圧痛
B	全身の炎症所見
B-1	発熱
B-2	CRP 値の上昇
B-3	白血球数の上昇
C	画像所見
	急性胆嚢炎の特徴的画像検査所見

疑診：A のいずれか+B のいずれかを認めるもの

確診：A のいずれか+B のいずれか+ C のいずれかを認めるもの

表 9. Tokyo Guideline 2018 に基づく胆嚢炎の重症度分類

重症 （以下のいずれかを伴うもの）
1. 循環障害：ドーパミン≥5μg/kg/分、もしくはノルアドレナリンの使用
2. 中枢神経障害：意識障害
3. 呼吸機能障害：PaO ₂ /FiO ₂ 比 <300
4. 腎機能障害：乏尿、もしくは血清クレアチニン>2.0mg/dL

5. 肝機能障害：PT-INR >1.5
6. 血液凝固異常：血小板数 <100,000/mm ³
中等症 （以下のいずれかを伴うもの）
1. 白血球数 (>18,000/mm ³)
2. 右季肋部の有痛性腫瘍触知
3. 自覚症状の持続（≥72 時間）
4. 顕著な局所炎症所見（壊死性胆嚢炎、胆嚢周囲膿瘍、肝膿瘍、胆汁性腹膜炎、気腫性胆嚢炎などを示唆する所見）
軽症
重症もしくは中等症の基準を満たさないものを軽症とする。

19.2 参考文献

- 1 Miura F, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Pitt HA et al. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2018; 25: 31-40
- 2 Manes G, Paspatis G, Aabakken L, Anderloni A, Arvanitakis M, Ah-Soune P et al. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. Endoscopy 2019; 51: 472-491
- 3 Tazuma S, Unno M, Igarashi Y, Inui K, Uchiyama K, Kai M et al. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016. J Gastroenterol 2017; 52: 276-300
- 4 日本消化器病学会(編). 胆石症診療ガイドライン 2021. 改定第3版, 南江堂, 東京, 2021
- 5 Saito H, Koga T, Sakaguchi M, Kadono Y, Kamikawa K, Urata A et al. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in patients with asymptomatic common bile duct stones. J Gastroenterol Hepatol 2019; 34: 1153-1159
- 6 Saito H, Kakuma T, Matsushita I. Risk factors for the development of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in patients with asymptomatic common bile duct stones. World J Gastrointest Endosc 2019; 11: 515-522
- 7 Kim SB, Kim KH, Kim TN. Comparison of Outcomes and Complications of Endoscopic Common Bile Duct Stone Removal Between Asymptomatic and Symptomatic Patients. Dig Dis Sci 2016; 61: 1172-1177
- 8 Saito H, Kakuma T, Kadono Y, Urata A, Kamikawa K, Imamura H et al. Increased risk and severity of ERCP-related complications associated with

- asymptomatic common bile duct stones. *Endosc Int Open* 2017; 5: E809-E817
- 9 Hakuta R, Hamada T, Nakai Y, Oyama H, Kanai S, Suzuki T et al. Natural history of asymptomatic bile duct stones and association of endoscopic treatment with clinical outcomes. *J Gastroenterol* 2020; 55: 78-85
 - 10 Collins C, Maguire D, Ireland A, Fitzgerald E, O'Sullivan GC. A prospective study of common bile duct calculi in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: natural history of choledocholithiasis revisited. *Ann Surg* 2004; 239: 28-33
 - 11 Moller M, Gustafsson U, Rasmussen F, Persson G, Thorell A. Natural course vs interventions to clear common bile duct stones: data from the Swedish Registry for Gallstone Surgery and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (GallRiks). *JAMA Surg* 2014; 149: 1008-1013
 - 12 Ammori BJ, Birbas K, Davides D, Vezakis A, Larvin M, McMahon MJ. Routine vs "on demand" postoperative ERCP for small bile duct calculi detected at intraoperative cholangiography. Clinical evaluation and cost analysis. *Surg Endosc* 2000; 14: 1123-1126
 - 13 Caddy G, Kirby J, Kirk S, Allen M, Moorehead R, Tham T. Natural history of Asymptomatic Bile Duct stones at time of cholecystectomy. *Ulster Med J* 2005; 74: 108-112
 - 14 Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, Baron TH, Hutter MM, Jacobson BC et al. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 446-454
 - 15 Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205-213
 - 16 Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 41-54
 - 17 Kiriya S, Kozaka K, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gabata T et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 17-30