

抗血栓療法症例における光選択的前立腺レーザー
蒸散術(PVP)の安全性と有用性に関する前向き研究

研究計画書

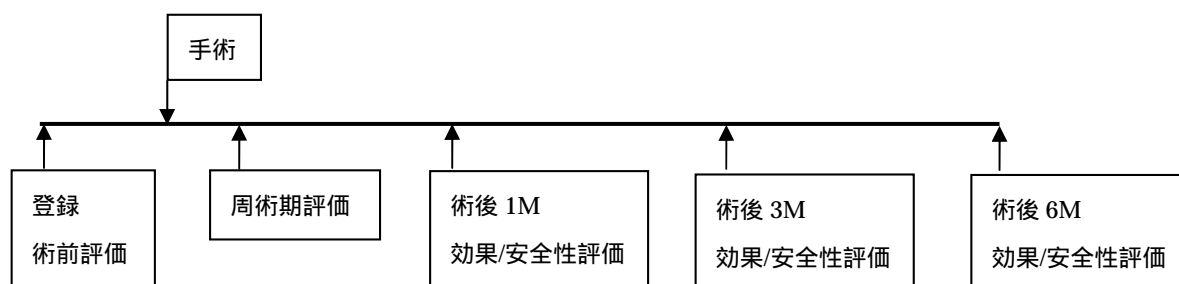
(実施要綱)

PVP 研究会 共同研究班

2013年12月27日 原三信病院 倫理委員会承認(初版)
2014年6月2日 一部改訂 原三信病院 倫理委員会承認(1.1版)
2014年7月10日 一部改訂 原三信病院 倫理委員会承認(1.2版)
2014年12月29日 一部改訂 原三信病院 倫理委員会承認(1.3版)

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

経口抗血栓療法を継続中の前立腺肥大症（BPH）患者に対する、光選択的前立腺レーザー蒸散術（Photoselective Vaporization of the Prostate: PVP）の安全性ならびに治療効果を前向きに検討する。

・主要評価項目

- 術前後での血中 Hb 濃度 (g/dl) の変化
- 周術期および術後合併症の種類と発症頻度

・副次的評価項目

- 術前後での IPSS 合計ならびに各スコアの変化
- 術前後での IPSS-QOL index の変化
- 術前後での最大尿流量の変化
- 術前後での残尿量の変化
- 術前後での前立腺体積ならびに PSA の変化
- 周術期ならびに術後の安全性

0.3. 対象

0.3.1. 適格規準（以下の条件をすべて満たすもの）

- 50 歳以上の男性で臨床的に BPH と診断され、光選択的前立腺レーザー蒸散術(PVP)を施行予定の症例
- 術前および周術期を通して経口抗血栓療法（別表 1 を参照）を継続する症例
- クマリン系抗血栓薬の使用例では、術直前の PT-INR が 1.5-2.0 であること
- IPSS が 8 以上かつ、IPSS-QOL index が 2 以上
- 前立腺推定容積が 30ml 以上

0.3.2. 除外規準（以下のいずれかの条件に該当するもの）

- 明らかな神経因性の下部尿路機能障害を有する症例
- BPH 以外の閉塞病変を有する症例
- BPH 手術歴のある症例
- 前立腺癌を合併する症例
- その他主治医が不相当と判断する症例

0.4. 治療

光選択的前立腺レーザー蒸散術(PVP)を施行。術中の機器操作や治療手順等の細部は術者の任意とするが、一時的な止血目的で使用する以外に TURP の併用は行わないこととする。

0.5. 予定登録数と研究期間

目標症例数：100 例

登録期間：2014 年 1 月 1 日～2015 年 12 月 31 日、追跡期間：登録終了後 6 ヶ月

研究期間：2014 年 1 月 1 日～2016 年 6 月 30 日

0.6. 連絡先

PVP 研究会事務局：〒812-0033 福岡県福岡市博多区大博町 1-8

原三信病院 泌尿器科 山口秋人

TEL 092-291-3434 (病院・代表)

TEL 092-282-5861 (PVP 研究会事務局)

FAX 092-282-5812 (PVP 研究会事務局)

適格規準や治療変更等の臨床的判断、登録手順、症例データの報告、その他の問い合わせ事項

1. 目的

経口抗血栓療法を継続中の前立腺肥大症 (BPH) 患者に対する、光選択的前立腺レーザー蒸散術(PVP)の安全性ならびに治療効果を前向きに検討する。

・ 主要評価項目

術前後での血中 Hb 濃度 (g/dl) の変化

周術期および術後合併症の種類と発症頻度

・ 副次的評価項目

術前後での IPSS 合計ならびに各スコアの変化

術前後での IPSS-QOL index の変化

術前後での最大尿流量の変化

術前後での残尿量の変化

術前後での前立腺体積ならびに PSA の変化

周術期ならびに術後の安全性

2. 背景と研究計画の根拠

2.1. 対象

基本評価ならびにその他の診断法により、BPH と診断されている患者

2.2. 対象に対する標準治療

BPH に対する手術治療では経尿道的前立腺切除術 (Transurethral Resection of the Prostate: TURP) が最も一般的である。その他に、ホルミウムヤグレーザーを用いる前立腺核出術 (Holmium Laser Resection of the Prostate: HoLEP) や、KTP/LBO レーザーを用いる前立腺蒸散術 (PVP) が前立腺肥大症診療ガイドラインで推奨されている。

2.3. 研究計画の背景

わが国においては、2011年4月より光選択的前立腺レーザー蒸散術(PVP)の保険診療が可能となったことから、BPH/LUTSに対する本術式が普及しつつある。BPH/LUTSの手術対象である高齢男性には、抗血栓療法を受けている症例も少なくない。

抗血小板薬と抗凝固薬を含む抗血栓薬は、血栓性または塞栓性疾患の発症や再発予防に有効であり、高齢者の増加とともに対象症例数は益々増加すると推察されているが、抗血栓療法中に観血的処置(手術や生検など)が必要になった時の対応は医療現場で混乱している。抗血栓薬を中止すれば、手術や処置は過度の出血を伴わずにスムーズに行えるが血栓性疾患や塞栓性疾患発症のリスクがあり、一方で抗血栓薬を継続すると血栓性疾患や塞栓性疾患の発症を予防できるが観血的医療処置時に大出血を起こすことが危惧されるからである。ワルファリン療法を中断すると約1%の頻度で血栓・塞栓性疾患が発症し、アスピリンを中止すると脳梗塞発症のオッズ比が3.4倍高まるとの警告がある一方で、抗血栓療法継続下でも抜歯や白内障手術が安全に行えることが報告されている。

他術式と比較して術中および周術期における出血が極めて少ない光選択的前立腺レーザー蒸散術(PVP)は、抗血栓療法を継続中の症例に対する有用性(特に安全性)も高いと考えられるが、十分な症例数での前向き登録研究は海外を含め極めて少ない。それゆえに本研究では、抗血栓療法を継続中の症例における光選択的前立腺レーザー蒸散術(PVP)の有用性を多施設において前向きに検証する。

2.4. 研究デザイン

光選択的前立腺レーザー蒸散術(PVP)を施行予定の抗血栓療法継続中のBPH症例のうちで、本研究に関するインフォームドコンセントが得られた患者を対象とする、多施設共同前向き症例集積研究である。観察期間は術後6カ月とする。

2.5. 研究参加に伴って予想される利益と危険(不利益)

本研究の参加に伴い、通常の診療と比べて特に利益を受けること、あるいは危険・不利益を被ることは想定されない。

3. 患者選択規準

3.1. 適格規準(以下の条件をすべて満たすもの)

50歳以上の男性で臨床的にBPHと診断され、光選択的前立腺レーザー蒸散術(PVP)を施行予定の症例

術前および周術期を通して経口抗血栓療法(別表1を参照)を継続する症例

クマリン系抗血栓薬の使用例では、術直前のPT-INRが1.5-2.0であること

IPSSが8以上かつ、IPSS-QOL indexが2以上

前立腺推定容積が30ml以上

3.2. 除外規準(以下のいずれかの条件に該当するもの)

明らかな神経因性の下部尿路機能障害を有する症例

BPH以外の閉塞病変を有する症例

BPH 手術歴のある症例
前立腺癌を合併する症例
その他主治医が不相当と判断する症例

4. 登録

4.1. 登録手順

症例の登録は FAX による事前登録法により行う。本研究に登録可能な症例（適格規準を全て満たし、除外規準のいずれにも該当しないこと）がある場合、研究担当医師は文書による同意を得た後に登録連絡票に必要事項を記入し、FAX にて登録する。対象症例は「施設番号 - 症例番号」とし、連結可能匿名化とする。事務局では一切の個人情報情報を管理、保存しない。

4.2. 登録連絡先と患者選択規準の問合せ先

<p style="text-align: center;">「登録センター、研究事務局」</p> <p style="text-align: center;">原三信病院内 PVP 研究会事務局</p> <p style="text-align: center;">FAX 092-282-5812</p> <p style="text-align: center;">（問合せ ☎ 092-282-5861）</p> <p style="text-align: center;">登録受付時間：（月）～（金）AM-PM 可</p>

4.3. 登録に際しての注意事項

- 1) 登録連絡票の記載が不十分な時は、すべて満たされるまでは登録は受け付けられない。
- 2) 登録センターで適格性が確認された後に、症例番号が発行される。
- 3) 登録されると症例番号が記入された登録連絡票が登録センターより FAX にて担当医に送付される。
- 4) 一度登録された患者は登録取り消しはなされない。重複登録の場合は初回の登録情報を採用する。
- 5) 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかに登録センターに連絡する。
- 6) 原則として治療開始日の前日までに登録連絡票を FAX にて送付する。

5. 併用薬・併用治療

光選択的前立腺レーザー蒸散術（PVP）施行中あるいは施行後に、一時的な止血目的以外で TURP の併用は行わない。治療前ならびに治療後（経過観察期間中）における併用薬ならびに併用治療に関して、特に制限を設けない。再発後の治療法は規定を設けない。

6. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

6.1. 登録前評価項目

治療開始時に以下の項目を確認する。

(1) 背景情報

施設番号・施設名・症例番号・施設患者コード・イニシャル・手術日

(2) 患者背景データ

年齢・身長・体重

高血圧・糖尿病・脳血管障害・循環器疾患の既往/合併

泌尿器科手術の既往・泌尿器科疾患の既往/合併

尿閉の既往/合併

前立腺生検の有無

PT 時間、PT 活性 (%) APTT 時間、PT-INR

術直前の Hb(g/dl)・Na(mmEq/l) 値

(3) 下部尿路症状・QOL と尿流動態指標

IPSS・QOL index・Qmax(ml/s)・ウロフロ時の排尿量・残尿量(ml)

(4) 術前の前立腺評価

PSA 値(ng/ml)・超音波による前立腺推定体積(ml)

(5) 術前の服薬状況

遮断薬・抗コリン薬・抗血栓薬(種類と内服量)(術前1ヶ月以内)

デュタステリド・クロルマジノン酢酸(術前6ヶ月以内)

6.2. 治療後の検査と評価

(1) 周術期データ

総手術時間・レーザー照射時間・合計出力量

泌尿器科的併手術の有無(種類)・TUR 使用の有無・術後牽引の有無(種類・期間)

術後灌流の有無(期間)

術翌日の Hb(g/dl)・Na(mmEq/l) 値・入院期間・カテ留置時間

(2) 下部尿路症状・QOL と尿流動態指標(術後1、3、6M)

IPSS・QOL index・Qmax・ウロフロ時の排尿量・残尿量

(3) 術後の前立腺評価(術後6M)

PSA 値(ng/ml)・超音波による前立腺推定体積(ml)

(4) 術後における抗血栓薬の服薬状況

抗血栓薬の継続・中止(中止日と理由)

(5) 術後における排尿障害治療薬の服薬状況

遮断薬・抗コリン薬・その他

(6) 術後合併症

尿閉・後出血・止血手術・膀胱タンポナーデ・その他出血性イベント・尿路性

器感染症・尿道狭窄・尿失禁・逆行性射精・血栓症/塞栓症疾患

(7) 追加手術の有無(種類)

6.3. スタディカレンダー

	登録時	周術期	1M	3M	6M
同意取得					
背景情報					
背景データ					
服薬状況					
IPSS・QOL index					
ウロフロ					
残尿量					
前立腺体積					
PSA					
周術期データ					
術後合併症					
追加手術					

7. データ収集

各施設において、最終登録症例が6ヶ月を経過した時点で全症例のデータを匿名化の上で入力する。各施設で入力したデータファイルを郵送または電子的方法にてPVP研究会事務局（原三信病院）に送付する。事務局において、各施設からのデータファイルを集計しデータベースを作成し保管する。

8. 解析対象の定義

- (1) 全登録例：「4.1.登録の手順」に従って登録された症例のうち、重複登録や誤登録を除いた症例。
- (2) 全適格例：全登録例から「不適格例（登録時不適格、違反登録）」を除いた集団。
- (3) 治療非施行例：光選択的前立腺レーザー蒸散術(PVP)が全く施行されなかった、あるいはTURPなど他の手術を（止血目的以外に）併用した症例。
- (4) 解析対象症例：全適格例より治療非施行例を除いた集団。

9. 統計的事項

9.1. Primary Endpoint の解析と判断規準

主要評価項目である「術前後での血中 Hb 濃度 (g/dl) の変化」については、術直前と術翌日で有意差検定を行う。有意水準は、 $p < 0.05$ を統計学的有意と判定する。「周術期および術後合併症の種類と発症頻度」については、各項目に関して発現率を求める。

9.2. Secondary Endpoint の解析と判断規準

以下の項目についても、術前および術後で有意差検定を行う。有意水準は、 $p < 0.05$ を統計学的有意と判定する。

- ・ IPSS 合計スコアの変化
- ・ IPSS-QOL index の変化
- ・ 最大尿流量の変化
- ・ 残尿量の変化
- ・ PSA ならびに前立腺体積の変化

10. 倫理的事項

10.1. インフォームド・コンセント

10.1.1. 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の倫理審査委員会または IRB 承認が得られた説明文書を渡して、以下の内容を口頭で詳しく説明する（同意説明書を参照）。

1. 臨床研究について（本研究が臨床研究であること）
2. あなたの病気について
3. この臨床研究の目的
4. この研究の対象と予定参加人数
5. 光選択的前立腺レーザー蒸散術（PVP）について
6. 本研究のスケジュール
7. 本研究への参加によって予想される効果
8. 本研究への参加によって予想される合併症とその治療
9. 試験に関する健康被害が発生した場合の対応
10. 治療を受けない場合の病状の推移と他の治療法について
11. 同意拒否について
12. 同意撤回について
13. プライバシーの保護
14. 費用について
15. この臨床研究に関する詳細な資料の閲覧およびデータの二次利用について
16. 参加者の人権保護について
17. 研究結果の公表について
18. 本研究における知的所有権について
19. 本研究参加医師と関連組織との関わり及び利益相反について
20. 参加者が守っていただくこと
21. 同意書への署名
22. 本研究の担当医師について

10.1.2. 同意

研究についての説明を行い、患者に対して質問する機会と研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。患者が研究の内容を十分に理解したことを確認した上で、患者本人の自由意思による研究参加の同意を文書により取得する。担当医は記名捺印または署名された同意文

書の写しを患者に速やかに手渡し、原本はカルテに保存する。

10.2. プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設から登録センターへ知らされることはない。登録患者の同定や照会には、登録時に発行される症例番号、施設患者コード、患者イニシャル、生年月日を用いて行われ、第三者が当該施設の職員やデータベースの不正アクセスを介さずに、患者名など直接患者を識別できる情報が登録センターのデータベースに登録されることはない。

10.3. 施設の倫理審査委員会または機関審査委員会（IRB）の承認

10.3.1 研究参加開始時の承認

本研究への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会または IRB で承認されなければならない。委員会での承認が得られた場合、各施設の施設研究責任者は倫理審査委員会または IRB 承認文書を登録センターへ送付する。倫理審査委員会または IRB 承認文書原本は施設が保管、写しは登録センターを経由して研究事務局が保管する。なお、「臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日改正）」に則り、各施設において迅速審査の対象となった場合も書類・資料等は通常審査の場合と同様に取り扱うものとする。

10.4. プロトコル内容の変更について

10.4.1. プロトコルの内容変更の区分

プロトコル内容変更の際には、変更内容の実行に先立って「プロトコル改訂申請」（様式自由）を世話人会に提出し承認を得なければならない。プロトコル内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱うが、この改正・改訂の区別は研究代表者が行う。プロトコル内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。

10.4.2. 改正

研究に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または研究の primary endpoint に関連するプロトコルの部分的変更。

10.4.3. 改訂

研究に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ研究の primary endpoint にも関連しないプロトコルの変更。

10.4.4. メモランダム/覚書

プロトコルの内容変更ではなく、文面の解釈上のばらつきを減らす、あるいは特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者/研究事務局から研究の関係者に配布するプロトコルの補足説明をいう。

研究中に研究実施計画書または患者への説明文書の改正があった場合は、改正された研究実施計画書または患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会または IRB で承認されなければならない。内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各施設の倫理審査委員会または IRB の承認審査を必要とするか否かは各施設の取り決めに従う。改正に対する倫理審査委員会または IRB 承認が得られた場合、各施設の施設研究責任者は倫理審査委員会または IRB 承認文書の写しを登録センターに送付する。倫理審査委員会または IRB 承認文書原本は施設が保管、写しは登録センターを経由して研究事務局が保管する。

10.5. 利益相反について

施設研究責任医師等、本臨床研究に関わる者の利益相反(COI)については、各参加施設の規定に従う。

11. 費用と補償

本研究において施行する 光選択的前立腺レーザー蒸散術(PVP)は保険診療で認められた治療法であり、治療にかかる費用は通常の保険診療による負担で行われる。本治療により健康被害が生じた場合においても一般診療として対処し、金銭的な補償は行わない。

12. 被験者への金銭等の支払い

被験者が本研究に参加することに対して金銭等の提供は行わない。

13. 研究組織

13.1. 名称：PVP 研究会 共同研究班

13.2. 研究代表者

山口秋人

原三信病院 泌尿器科

〒812-0033 福岡県福岡市博多区大博町 1-8

TEL : 092-291-3434 FAX : 092-291-3266

13.3. 研究会事務局・登録センター

PVP 研究会事務局

〒812-0033 福岡市博多区大博町 1 番 8 号 原三信病院内

TEL : 092-282-5861 FAX : 092-282-5812

13.4. 参加施設と研究責任医師

(1) 新都市病院 泌尿器科 院長 伊原博行

(2) 長久保病院 泌尿器科 理事長 桑原勝孝

(3) 名古屋セントラル病院 泌尿器科 科長 黒松功

(4) 原三信病院 泌尿器科 副院長 山口秋人

(5) 三重大学 泌尿器科 教授 杉村芳樹

(6) 国立病院機構京都医療センター 診療部長 泌尿器科科長 奥野 博

(7) 国立長寿医療研究センター 泌尿器科 手術・集中治療部長 吉田正貴

(8) 同愛記念病院 泌尿器科 部長 西松寛明

(9) 大分泌尿器科病院 副院長 宮内聡秀

(10) 大阪暁明館病院 泌尿器科 部長 坂宗久

(11) 近畿大学医学部奈良病院 泌尿器科 准教授 平山暁秀

13.5. 医学専門家

関 成人

九州中央病院 泌尿器科

〒815-8588 福岡市南区塩原3丁目23番1号

TEL : 092-541-4936 FAX : 092-541-4540

14. 研究結果の発表

研究結果の学会発表は研究世話人が協議の上で決定する。結果の論文は研究世話人の同意を基に医学専門家が作成する。

(別表 1)

本研究の対象となる経口抗血栓薬一覧 (アンダーラインは先発品)

血小板凝集抑制薬 (抗血小板薬)

- * アスピリン (バイアスピリン、バファリン配合錠 A81、バファリン配合錠 A330、アスピリン、アスピリン腸溶錠、ゼンアスピリン、ニチアスピリン)
- * チクロピジン (パナルジン、チクロピジン塩酸塩、ジルペンダー、ソロゾリン、ニチステート、パチュナ、パナビジン、パラクロジン、ピエテネール、ヒシミドン、ピーチロン、ファルロジン、マイトジン)
- * クロピドグレル (プラビックス)
- * シロスタゾール (プレタール、シロスレット、シロスタゾール、アイタント、エクパール、エジエンヌ、グロント、コートリズム、シロシナミン、シロスタゾール、シロステート、ファンテゾール、プラテミール、プレスタゾール、プレトモール、フレニード、プレラジン、ホルダゾール、ラノミン)
- * リマプロストアルファデクス (オバルモン、オブチラン、プロレナール、オパプロスモン、ゼフロプト、リマプロストアルファデクス、リマルモン)
- * サルボグレラート (アンブラーグ、サルボグレラート塩酸塩)

抗凝固薬

- * ワルファリン (ワーファリン、ワルファリン、アレファリン、ワーリン)
- * ダビガトラン (プラザキサ)