

研究計画書

「精巣捻転症における陰嚢冷却＋精巣白膜切開法＋虚血ポストコンディショニング法の精巣温存効果・安全性の検討」

病院名・所属部署
埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科
申請者氏名 竹下英毅

Version. 1 2018年10月29日

研究計画書

1. 研究の名称
「精巣捻転症における陰嚢冷却＋精巣白膜切開法＋虚血ポストコンディショニング法の精巣温存効果・安全性の検討」
2. 研究組織について
研究機関の名称：埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科
研究責任者：埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科 医師 助教 竹下英毅
研究実施者：同 准教授 川上 理
同 准教授 諸角誠人
同 講師 岡田洋平
同 助教 香川 誠
同 助教 立花康次郎
同 助教 杉山博紀
同 助教 平沼俊亮

連絡先：埼玉県川越市鴨田1981番地
埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科 竹下英毅
TEL：049—228—3673（泌尿器科医局）（平日9時～17時）

3. 研究の背景・意義と目的

精巣捻転症は、小児から思春期男児に多く見られる疾患で、一般的に発症後8時間以内に緊急捻転解除術を行わないと精巣壊死することで知られ、臨床的にも社会的にも重要な救急疾患の1つである。精巣捻転症になった際の精巣温存率は、施設によって異なるが一般的に高くは無く、最近の日本泌尿器科学会に発表された地域中核2施設のデータによると、温存率33%、67%であったと報告されている（第104回日本泌尿器科学会OP-112, PP2-157）。精巣温存率を高め、精巣喪失という不幸な経験をする患児・患者を減らすことが我々にとって急務の課題である。

精巣温存率の向上のためには、可及的速やかに精巣捻転症の診断をし、捻転解除手術を行うということに尽きるが、他にもいくつかの方法が考えられる。

① 精巣捻転の診断後、手術ができる施設へ搬送する時間や、入院・手術の準備をする待機時間が必ずある。この間、精巣壊死を遅らせる処置をする。

② 捻転を起こし手術で捻転解除をしたものの、すでに虚血・壊死に陥ってしまっていると判断される精巣は通常摘除の対象になる。しかし、この判断は精巣の色調が戻るかどうか肉眼的な判断でなされることが通例であり、実際には温存ができるものも含まれている可能性が考えられる。実際は温存できるものを見極めて温存するようにする。

③ 捻転精巣の虚血解除後に、精巣障害が継続することで、萎縮の原因になることが知られている。虚血解除後に精巣障害の予防をする処置をする。

①について、これまでラットを用いた実験系で、NSAIDs・PDE5阻害剤・ビタミンEといった薬剤の使用（Shimizu et al. Int J Urol 2016）、もしくは陰嚢冷却が捻転虚血・再灌流による精巣障害の予防に有効という報告がなされている（Haj et al. Eur Surg Res 2007）。しかしながら、いずれもヒトへ臨床応用をされた報告はなく、その臨床効果は不明である。これらの中で陰嚢冷却については、陰嚢打撲や急性精巣上体炎の際に日常的に行われる処置であり、副作用はほとんど無いと考えられ、特別な準備が必要無く臨床応用が可能であり、実践しその効果を検証することが望ましいと考えられる。

②について、精巣白膜減張切開法が有用である可能性が報告されてきている（Kutikov A et al. Urol 2008; Figueroa V et al. J Urol 2012; 長澤ら.泌尿紀要2017）。精巣捻転の精巣障害の原因として、血流障害・虚血再灌流障害のほか、精巣内圧の上昇によるコンパートメント症候群が原因のひとつとして示唆されている（Moritoki Y et al. BJU Int 2012）。そのため、捻転解除後にも高圧で虚血が続く精巣に対し、精巣白膜を切開することで減圧し血流を再開させ、精巣を温存できることが報告されている。白膜切開部は精巣固有漿膜で被覆する。この方法は、これまで摘除されていた精巣を温存できる点で有望であるが、その長期的な治療効果、つまり温存した精巣が萎縮せずに機能するかどうかについては、まだ明らかになっていない。また、短期的には合併症は無いと報告されているが、長期的な合併症についてはまだわかっていないという問題点も存在する。

③について、ラットの精巣の虚血再灌流モデルにおいて虚血ポストコンディショニングが精巣障害の抑制に有用で（Shimizu S et al. J Urol 2009）、再灌流30秒・虚血30秒を3回繰り返す条件が最も効果的であったと報告されている（Shimizu S et al. Int J Androl. 2010）。特殊な器具や薬剤が不要、かつとても簡便な処置で、容易に臨床応用が可能である。患者の負担は3分間の手術時間の延長のみであり、本法を実践しその効果を検証することが望ましいと考えられる。

そこで今回我々は、陰嚢冷却+精巣白膜減張切開法+虚血ポストコンディショニング法という治療戦略が、従来の治療法と比較し精巣温存率の向上に寄与するかどうか、また、安全に施行できるかどうかについて、前向きに検証することとした。本研究によって、精巣捻転症に対して精巣温存率を改善する新しい治療戦略として提案でき、今後精巣捻転症で精巣を喪失する患者を減らせる可能性があると考えられる。

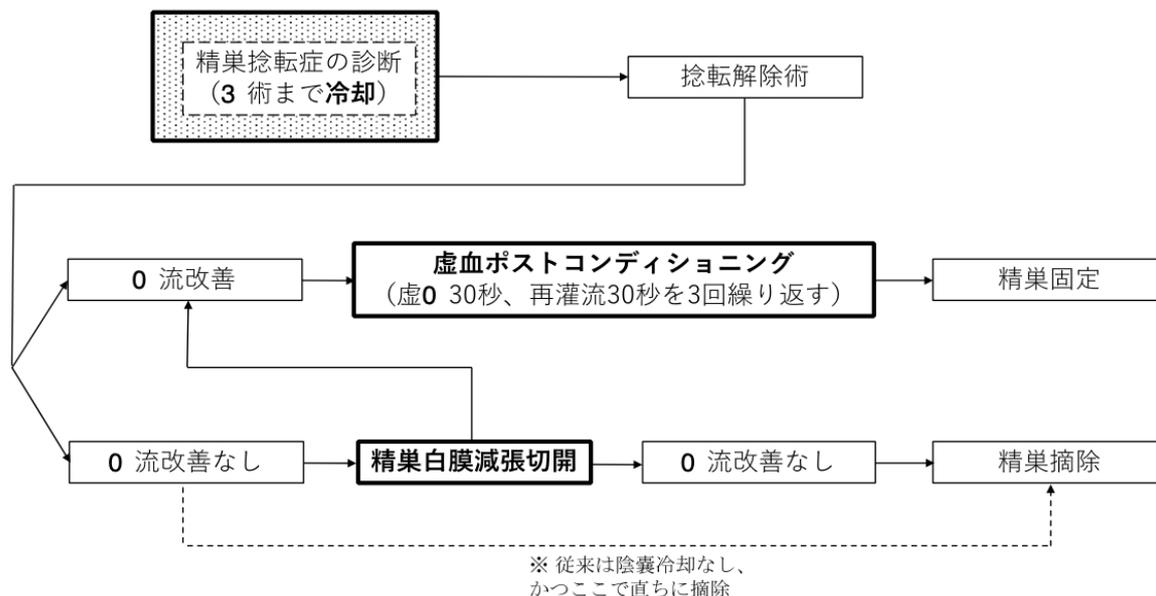
4. 研究方法

精巣捻転症で埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科外来または救急外来を受診した患者30例。

~~来院前に連絡があり精巣捻転症が疑われる場合は、陰嚢冷却を指示し、可能であれば患者手持ちの氷嚢などで冷却を開始する。~~来院後、精巣捻転症であることが診断された場合は、手術までの待機時間に氷嚢で陰嚢冷却を行う。手術時に捻転を確認し、捻転解除を行なった

際、ドプラーエコーで血流の改善を認めた場合は、虚血ポストコンディショニング（血流遮断30秒、再開30秒を3回繰り返す）を行い、陰嚢内固定を行う。しかしながら捻転解除を行っても、ドプラーエコーで血流の再開がみとめられない場合、精巣白膜切開を行う。白膜切開後にドプラーエコーで血流の再開が認められた場合は、やはり虚血ポストコンディショニング（血流遮断30秒、再開30秒を3回繰り返す）を行い、白膜切開部を精巣固有鞘膜で覆い、精巣温存し陰嚢内に固定する。白膜切開後にドプラーエコーで血流の再開が認められない場合は、従来どおり精巣摘出を行う。図に治療の流れを示す。

図. 治療の流れ



術後の患者は外来でフォローアップされ、術後1、3、6、12ヶ月で陰嚢エコー検査を受け、精巣のサイズ、血流の評価を行う。精巣が血流あり、罹患側の精巣サイズが健常側のサイズの50%以上（萎縮率50%以下）の場合に、温存成功と判断する。過去に当院で行われた通常の精巣捻転症治療の温存率または文献上の他院の温存率と比較し、本治療法の有用性を判断する。また、術後1年での合併症の有無を調べる。精巣痛の有無、精巣内の硬結の有無、血清抗精子抗体の有無、精液検査異常の有無（希望者のみ）を調べる。

5. 研究期間

研究期間： 倫理委員会承認後～2022年3月31日
 症例登録期間： 倫理委員会承認後～2021年3月31日
 観察期間： 倫理委員会承認後～2021年3月31日

6. 予定症例数

30例。

7. 研究の実施場所

埼玉医科大学総合医療センター救急外来、泌尿器科外来。

8. 被験者の選択基準・除外基準

選択基準：精巣捻転症にて当科外来（通常または救急外来）を受診した患者。
 除外基準：本研究に患者または代諾者が同意しない場合。

9. 研究の科学的合理性の根拠

精巣温存率の向上は、患者・治療者双方にとっての望むべきことである。精巣温存率を向上させられる可能性をもつ今回の治療戦略を検証することは、科学的に合理性がある。

10. 被験者に理解を求め同意を得る方法

主治医は本試験の登録に先立ち、被験者に対し試験の内容など下記の事項を十分説明し、原則として患者本人から本試験への参加について自由意思により、文書による同意を得て（同意書 別紙参照）、診療録に添付保存する。

- ① 研究の名称
- ② 研究機関の名称及び研究責任者の氏名
- ③ 研究の目的及び意義
- ④ 研究の方法および期間
- ⑤ 研究対象者として選定された理由
- ⑥ 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- ⑦ 研究が実施または継続されることに同意した場合であっても撤回できること
- ⑧ 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって、治療内容が変更されたり、患者さんが不利益な取扱いを受けたりすることがないこと
- ⑨ 研究に関する情報公開の方法
- ⑩ 研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できること並びにその入手又は閲覧の方法
- ⑪ 個人情報等の取扱い
- ⑫ 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- ⑬ 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ⑭ 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

○15 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、そのことと同意を受ける時点において想定される内容

本研究では、患者の多くが満20歳未満となる。そのため、父母・成人の兄弟姉妹、祖父母、同居の親族、またはそれらの近親者に準ずると考えられる者の代諾が必要である。また、患者が16歳以上の未成年者である場合には、代諾者等とともに、患者本人からのインフォームド・コンセントも受けなければならない。患者の理解力に合わせてインフォームド・アセント用紙も使用する。

1 1. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取り扱い
上記の場合は、研究を中止し、救命を優先する。

1 2. 個人情報の取扱いについて

「ヘルシンキ宣言」（平成25年10月修正）、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成29年2月28日一部改正）に従って人権擁護の配慮に努める。得られた情報は施錠できる泌尿器科医局内にあるインターネットと接続されていないコンピューターを用いて外部記憶媒体に記憶させ、その記憶媒体は泌尿器科医局内のキャビネットに施錠保管する。鍵は研究責任者が管理する。情報が、埼玉医科大学総合医療センターから外に出ることはない。情報は研究終了後にシュレッダーで廃棄される。

1 3. 当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う心身に対する不快な状態

これまで温存が困難とされ、摘除されていた精巣を温存できる可能性がある。その一方で、温存に適さない精巣を残してしまう可能性があり、術後に萎縮をきたす可能性がある。長澤らは白膜減張切開＋固定術の5例中2例に、Figueroaらは11例中5例に、術後に精巣の萎縮を認めたとしている。萎縮精巣の、反対側精巣の発育や機能・妊孕性などに与える長期的な影響については、まだ不明である。

陰嚢冷却のしすぎによる合併症として、凍傷が考えられる。氷嚢を当てる際には、タオルで巻くなど、適切な指導をして予防に努める。

精巣白膜の切開については、過去の文献にも精巣捻転症の捻転解除後の血流確認のため行われていたとの記載があるが（空本ら.西日泌尿1999）とくに合併症の記載はない。また、不

妊症治療の際に顕微鏡下精巣内精子採取術が広く行われており、これには白膜切開を伴うが、白膜を切開することによる特有の合併症は報告されていない。白膜切開部は精巣固有鞘膜で覆う（Kutikov A et al. Urol 2008; Figueroa V et al. J Urol 2012; 長澤ら.泌尿紀要2017）が、この方法による短期的な合併症は報告されていない。しかし、精巣実質に固有鞘膜を直接接触させることの長期的な合併症は明らかでない。

虚血ポストコンディショニング法の際、精巣血管を傷つけないよう、用手的またはブルドック鉗子を用いて愛護的に行う。捻転虚血が起きていた精巣に対する30秒間の再虚血は、通常悪影響は考えられない。トータルで3分間の手術時間の延長があるが、患者負担はほとんどなく許容範囲と考えられる。

1 4. 試料の取扱いについて

該当しない。

1 5. 病院長への報告内容及び方法

①研究責任者は、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られようとするものを得た場合には、遅滞なく、病院長に対して文書にて報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更する。

②研究責任者は、研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼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には、速やかに病院長に文書にて報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更する。

③研究責任者は、研究計画書に定めるところにより、研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を病院長に文書にて報告する。

④研究責任者は、研究を終了（中止の場合を含む。）したときは、病院長に必要な事項について文書にて報告する。

1 6. 利益相反について

本研究は、泌尿器科一般研究費を用いて行われる（公的資金によらない研究）。研究者主導で行われ、研究結果に影響しうるような利益相反は存在しない。

1 7. 研究に関する情報の公開の方法

本研究の結果は、国内外の学会等で発表され、論文化される。

1 8. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

下記の連絡先へ連絡することで個別に対応を行う。

連絡先：埼玉県川越市鴨田1981番地

埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科 竹下英毅

TEL：049—228—3673（泌尿器科医局）（平日9時～17時）

1 9. 費用負担及び謝礼について

保険診療の範囲で治療は行われる。謝礼はない。

2 0. 健康被害や有害事象への対応

合併症等有害事象が発生した場合は、通常保険診療内で適切に対処する。

2 1. 期待される成果、医学上の貢献の予測について

従来よりも精巣温存率の向上が期待される。本治療戦略の有用性が示せば、今後世界中で行われるスタンダード治療となる可能性がある。

2 2. 知的財産権について

本研究の結果は、国内外の学会等で発表され、論文化される。本研究で得られた知的財産権は埼玉医科大学総合医療センターに帰属し、研究対象者には帰属しない。

2 3. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継が得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的発見も含む。）の取り扱い

研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継が得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られた場合は、その旨を研究対象者に知らせ、求めに応じて当該情報を開示する。

2 4. 研究に関する業務の一部を委託する場合には、業務内容及び委託先の監督方法

研究に関する業務の委託はしない。

25. 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容データについて、原則として研究期間終了時に、患者個々の臨床データで破棄できないものを除き、本臨床研究のために集められたデータは破棄する。ただし、今後新たな臨床研究を施行する際に、データを二次利用する可能性がある。その場合は、新たな研究計画が立った時点で、改めて倫理審査を受審する。
26. 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行う研究においてモニタリング（研究責任者が行う）及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順
本研究で行われる侵襲は、冷却・少量の切開・短時間の阻血に留まり、すべて軽微な侵襲と考えられるため、モニタリング・監査は行わない。
27. 教育・研修受講（e-learningも可）状況と研究期間中の受講予定について
研究責任者および研究実施者の全員が、e-learning「臨床研究の基礎知識講座」を受講済みである。また、年に1回の再受講を行う予定である。