

厚生労働科学研究費補助金
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

弁置換後脳梗塞発症及び脳高次機能異常
予防のための標準的抗凝固療法確立
に関する研究

平成15年度 総括研究報告書

平成16（2004）年3月

主任研究者 坂 東 興
(国立循環器病センター 心臓血管外科医長)

目 次

1. 総括研究報告	
「弁置換後脳梗塞発症及び脳高次機能異常予防のための 標準的抗凝固療法確立に関する研究」	— 1
2. JaSWAT-1 試験計画書	— 7
3. JaSWAT-1 試験実施計画書補遺	— 37
4. 同意説明文書（国立循環器病センター用）	— 41
5. 症例報告書	— 50
6. 各種手順書	— 92
6-1 JaSWAT-1 試験運営委員会実施手順書	
6-2 JaSWAT-1 データ安全性委員会実施手順書	
6-3 JaSWAT-1 臨床評価委員会実施手順書	

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
総括研究報告書

弁置換後脳梗塞発症及び脳高次機能異常予防のための
標準的抗凝固療法確立に関する研究
—JaSWAT—

Japanese Study of Warfarin and Aspirin for
Prevention of Thrombosis after Valve Replacement

主任研究者 坂東 興
(国立循環器病センター心臓血管外科医長)

研究要旨

脳卒中は、運動・感覚障害や高次脳機能障害を引き起こし、要介護状態の主要な原因として厚生労働行政上の大きな問題となっている。人工心臓弁置換術後の患者は、現時点での標準的抗凝固療法の下でも5年間で約25%に脳梗塞を合併しており、不整脈、動脈硬化等を上回る脳梗塞発症のリスクが最も高い群のひとつである。

本研究は、心臓弁置換後の脳梗塞及び高次脳機能異常予防のための標準的抗凝固療法を確立することを目的とした多施設共同・二重盲検・無作為化群間比較臨床試験である。

期待される成果としては、脳梗塞の危険因子を持つ患者に対して必要不可欠な抗凝固・抗血小板療法について、出血傾向や血栓形成性には民族差が指摘されていることもあり、日本人の特性に留意した質の高い大規模な臨床研究を実施することにより根拠に基づく医療（Evidence Based

Medicine)の推進と、より効果的かつ効率的な治療法の確立があげられる。

試験デザインは機械弁による僧帽弁置換術か大動脈弁置換術を受けた患者を対象とし、W群（標準的抗凝固療法のみ）とA群（標準的抗凝固療法＋抗血小板療法）の2群に無作為割付を行う。主要エンドポイントは脳梗塞（致死性および非致死性）および全身性塞栓症の発症で、副次的エンドポイントとして1）死亡、非致死性の脳梗塞、非致死性の全身性塞栓症の複合エンドポイントの群間比較、2）脳出血および中止の比較。症例登録期間は2003年1月から2003年6月までの半年間とし、更に2005年までの解析期間を設ける。

質の高い臨床研究を実施するため、症例数設定及び解析法の妥当性については、臨床疫学及び生物統計学の専門家がこれを検討した。盲検下の神経内科医師及び臨床評価委員会による

エンドポイントの客観的評価、京都大学 EBM 共同センターにおける中央登録による無作為割付及びデータ解析を実施する。

無作為割付試験であるため、被験者の保護と倫理面の配慮が重要であるが、ヘルシンキ宣言を遵守し、いわゆる GCP (Good Clinical Practice) に沿った形で 1) 文書による説明と同意取得 (インフォームド・コンセント)、2) 試験実施計画書、症例報告書及び同意説明文書に関する倫理委員会あるいは施設審査委員会 (Hospital Ethical Committee and/or Institutional Review Board) による審査、3) 有害事象への迅速な対応と、独立安全モニタリング委員会 (DSMC: Data and Safety Monitoring Committee) による定期的な検討を行う。

分担研究者名・所属機関および職名

八木原俊克 (国立循環器病センター心臓血管外科部長)、佐瀬一洋 (国立循環器病センター心臓内科医長/治験管理室室長)、上田裕一 (名古屋大学大学院医学研究科胸部機能外科教授)、大北 裕 (神戸大学大学院医学研究科呼吸循環器外科教授)、森田茂樹 (九州大学大学院医学研究院循環器外科講師)、佐藤敏彦 (北里大学医学部衛生学公衆衛生学助教授)、宮田茂樹 (国立循環器病センター輸血管理室室長)、長束一行 (国立循環器病センター脳血管内科医長)、中谷 敏 (国立循環器病センター心臓内科医長)、福井次矢

(京都大学大学院医学研究科臨床疫学教授)、坂本純一 (京都大学大学院医学研究科疫学研究情報管理学講座教授)

A. 研究目的

脳卒中は、運動・感覚障害や高次脳機能障害を引き起こし、要介護状態の主要な原因として厚生労働行政上の大きな問題となっている。分子生物学や細胞生物学等、最近の基礎医学の進歩により、血小板による血栓形成が重要な役割を果たしている可能性が示唆されている。臨床的には、脳梗塞発症のリスクに応じてワーファリン等による抗凝固療法やアスピリン等による抗血小板療法が有効とされているが、日本人では薬物代謝や出血傾向、生活様式など内因性民族的要因及び外因性民族的要因が異なることを示唆する報告も多く、欧米での臨床試験結果を直ちに我が国に適用できるかどうかについては議論が多い。

心臓弁膜症の手術は、わが国で年間 10000 件実施されており、手術成績も安定しているが、術後 5 年で 15% - 20% の症例に脳梗塞あるいは抗凝固に関連した合併症が認められている。最近行なわれた retrospective study では、十分な抗凝固療法が行なわれていても脳梗塞をおこす例が多数報告されている。このように、心臓弁置換術後の患者は脳梗塞のハイリスク群であり、脳梗塞の治療・予防についての質の高い臨床研究が強く求められている。

脳梗塞後の至適治療については欧米を中心に多くの大規模臨床試験が実施されているが、弁置換後の至適治療特に抗凝固療法時の血小板機能の変化や抗血小板薬の効果については未だに不明である点が多く、prospective study も少ない。したがって、世界に先駆け、我が国において弁置換術後の至適抗凝固療法に関する大規模臨床試験を実施し、日本人を対象としたレベルの高いエビデンスを確立する必要がある。更に、このような症例において脳梗塞が起こる機序の詳細は明らかでないため、記憶や判断など日常生活に必要な脳高次機能に与える影響についても検討を行う必要がある。

本研究は、こうした現状に鑑み、抗凝固に伴う脳梗塞・脳出血等発症や死亡の発生を指標に、本邦における至適治療法を確立する目的で計画された。

B. 研究方法

本試験の対象は、僧帽弁置換術後に抗凝固療法の適応となる患者である。心臓弁膜症に対する手術は、機械弁を用いた人工弁置換術、生体弁を用いた人工弁置換術、弁形成術に大別されるが、術後の脳梗塞、TIA および全身性塞栓症のリスクは、術式および年齢、心房細動の合併などの危険因子により規定されている。ワルファリン等の抗凝固療法により、このリスクを低下させることが可能であるが、ワルファリンは治療域が狭く、高用量 (INR3~4) では出血リスクが、低用量

(INR1.5~2.5) では不十分な薬効が問題とされている。このため適切な治療域として INR2~3 を設定した。また、本試験ではアスピリンやジピリダモールなどの抗血小板剤の併用に関する国内外の報告を注意深く検討し、出血リスクを増大させずに薬効が期待される治療として低用量アスピリンを選択し、併用の有無について比較検討することとした。

試験デザインは、中央登録法による多施設共同無作為化二重盲検比較試験である。対象患者を W 群 (標準的抗凝固療法、ワーファリン単独、INR 目標 2.0~3.0)、A 群 (標準的抗凝固療法+低用量アスピリンによる抗血小板療法追加) の 2 群に無作為割付を行う。

主要エンドポイントとしては脳梗塞、TIA、全身性塞栓症の発症及び心血管疾患による死亡の発生を比較し、副次的に 1) 全死亡、脳梗塞、TIA、無症候性脳梗塞及び全身性塞栓症の複合エンドポイントの群間比較、2) 大出血、小出血および中止の比較を行う。

研究実施体制としては、京都大学 EBM 共同センターにおいて中央登録法による無作為割付を行い、盲検下で臨床評価委員会がエンドポイントを判定する。更に、実施中の被験者保護のために独立したデータ安全性モニタリング委員会 (DSMB: Data and Safety Monitoring Board) による定期的な評価が実施される。各施設では盲検下に置かれた神経内科医がエンド

ポイントを評価する。

倫理面への配慮

本研究はヒトを対象とした臨床試験であることから、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則並びに本邦における法的規制要件を遵守して実施する。患者を組み入れる前に、説明同意文書を含む治験実施計画書について、各施設の倫理委員会（Hospital Ethical Committee）又は審査委員会（Institutional Review Board）による審査を受け、承認を得ることとする。患者へのインフォームド・コンセントに際し、同意説明文書によって、試験データは研究者により厳重に保護されること、試験実施者または倫理委員会（HEC）/施設審査委員会（IRB）が、データの検証の為に既往歴を含んだ本試験に関連する診療録の一部を直接閲覧することがある旨説明する。

試験実施に際しては、被験者の保護を念頭に置き、有害事象への迅速な対応とプライバシー保護が担保されるような体制をとる。安全性に関するデータはデータ安全性委員会及び臨床評価委員会に報告される。患者の特定には、症例番号、イニシャル及び生年月日のみが用いられ、患者情報の機密は保持される。

（1）ヘルシンキ宣言の遵守と倫理委員会における審査

本研究はヒトを対象とした臨床試験であり、「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針（案）」（本年4月の告示をめざして厚生科

学審議会科学技術部会を中心に検討）を遵守して実施する。被験者を組み入れる前に、説明同意文書、試験実施計画書を作成し、各施設の倫理審査委員会から文書による承認を得る。

（2）患者への説明と同意（インフォームド・コンセント）

担当医師は、試験参加について文書による同意を被験者本人より得る。また実施計画書は、患者本人の希望により、いつでも閲覧できる。

（3）被験者のプライバシー保護

試験データは研究者により厳重に保護される。なお、倫理審査委員会の了承のもとに直接または間接閲覧による監査が行われる可能性については、同意説明文書に明記した。

（4）緊急時の手順

試験期間中に発現した有害事象に対し、被験者保護の観点からまず適切な処置の実施を確認し、休薬、緊急開鍵、主任研究者・倫理審査委員会への有害事象報告を含めた臨床的手順を定め、シミュレーションも実施している。

（5）試験薬剤の適切な管理

試験薬剤は、輸入・包装・割付・配送・処方・回収まで詳細な手順を作成し、各組織の責任者のもとに試験薬剤管理者を設け、これを管理する。

C. 研究結果と考察

症例登録期間は2003年5月から2004年4月までの1年間とし、更に2007年までの観察期間を設ける予定であった。研究実施医療機関は、神戸

大学呼吸循環器外科、名古屋大学胸部外科、九州大学心臓血管外科及び国立循環器病センターの4施設及びIRBの存在するそれらの関連施設である、姫路循環器病センター、名古屋第二赤十字病院、国立病院九州医療センターで、各施設の倫理委員会の承認取得後、試験実施中である。

研究開始後、1年間に104例の症例が登録された。当初の予定よりも、症例集積に若干時間を要しているが、各実施医療機関がプロトコルにおける症例選択基準を厳守していること、インフォームドコンセント取得手順を確実に実施していることが主な理由と思われる。対応としては、症例登録期間を延長することにより、現在の7施設においては今後50例程度の患者登録が予想される。また、現在、岩手医科大学、神戸市立中央市民病院、天理よろづ相談所病院、久留米大学の4施設において、本研究への参加を検討中であり、これら4施設が参加した場合には、さらに160例前後の患者登録が可能と考えている。

試験中に発生した有害事象の報告は、各実施施設からデータセンターに円滑に報告され、事前に定めた手順に従って、判断や関係者への報告がされている。イベントについては臨床評価委員会で盲検下に判定が行われている。現在までに、重篤な有害事象が3件、それ以外の有害事象が56件報告された。

一方、主要評価項目である脳梗塞、TIA、全身性塞栓症の発症及び心血管

疾患による死亡の発生は、現在までに2例報告されている。

有害事象およびイベント評価のために、臨床評価委員会がこれまでに4回開催された。また、データ安全性モニタリング委員会は、2004年7月開催予定である。

D. 結論

我が国の心臓外科領域では初めてのプラセボ対照のRCT (Randomized Controlled Trial) として、JaSWAT studyを開始した。以上述べたように、JaSWAT groupでは、現在までに、GCPレベルで医師主導型の前向き研究を行なうための研究体制を確立し、運用している。本体制を維持・活用して、質の高い研究を持続して行い、我が国の弁置換術後患者の治療に関するエビデンスを成果とすべく更なる努力を続ける所存である。

E. 研究発表・論文

1. 1. Ueda Y, Bando K, Okita Y, Morita S, Kobayashi J, Kitamura S: Indications for and outcomes of mitral valve repair or valve replacement in patients with sixties or older: a multi institutional study on 1026 patients over a 25-year experience. The 2nd EACTS/ESTS Joint Meeting, October 12-15, 2003, Vienna, Austria.

2. Bando K, Okita Y, Ueda Y, Morita S, Kada, A, Nishi C, Yagihara T, Kobayashi J, Kitamura S: Optimal timing and late outcomes of aortic valve replacement for severe aortic regurgitation: A

multi-institutional study of a 25
year-experience. The 76th Annual
Scientific Session of the American Heart
Association, November 9-12, 2003,
Orlando, Florida.

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 14 年度厚生労働科学研究
(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)

弁置換術後の脳梗塞発症及び脳高次機能異常予防のための
標準的抗凝固療法確立に関する研究

JaSWAT-1

(Japanese Study of Warfarin and Aspirin for Prevention
of Thrombosis after Valve Replacement)

Protocol

主任研究者： 国立循環器病センター 心臓血管外科医長 坂東 興

Study Code: JaSWAT-1

Version: 1.100

Date: 2003/5/8

試験実施計画書の主な改訂記録

版番号	作成 (改訂)年月日
Ver 1.000	2002年12月28日
Ver 1.000a	2003年1月20日
Ver 1.000b	2003年1月26日
Ver 1.000c	2003年2月12日
Ver 1.000c2	2003年2月13日
Ver 1.100	2003年5月8日

略号および用語の定義

AST	L-Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT)
ALT	L-Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT)
CEEC	Clinical Event Evaluation Committee	臨床評価委員会
CK	Creatinine Kinase	クレアチニンキナーゼ
CK-MB	Creatinine Kinase - Myocardial Band	クレアチニンキナーゼ、心筋由来
CNS	Central Nervous System	中枢神経系
CPK	Creatinine Phosphokinase	(CKと同じ)
CRC	Clinical Research Coordinator	臨床試験コーディネーター
CRF	Case Report Form	症例報告書
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影法
DSMB	Data and Safety Monitoring Board	データ安全性委員会
EBM	Evidence-Based Medicine	根拠 (エビデンス) に基づく医療
EKG	Electrocardiogram	心電図
GCP	Good Clinical Practice	臨床試験の実施に関する基準
GOT	Glutamic Oxaloacetic Transaminase	(ASTと同じ)
GPT	Glutamic Pyruvic Transaminase	(ALTと同じ)
HEC	Hospital Ethical Committee	倫理委員会
INR	International Normalized Ratio	(プロトロンビン時間の) 国際標準比
IRB	Institutional Review Board	施設の臨床試験審査委員会
QC	Quality Control	品質管理 (全例チェック)
QA	Quality Assurance	品質保証 (抜取り検査)
PT	Prothrombin Time	プロトロンビン時間
SOP	Standard Operational Procedure	標準的業務手順書
SDV	Source Document Validation	原資料確認
TIA	Transient Ischemic Attack	一過性脳虚血発作

1. 概要

脳卒中は、運動・感覚障害や高次脳機能障害を引き起こし、要介護状態の主要な原因として医療における大きな問題となっている⁽¹⁾。

人工心臓弁置換術後の患者は、脳梗塞発症のリスクが最も高い群のひとつであり^(2, 3)、術後の塞栓症発症のリスクは、術式および年齢、心房細動の合併などの危険因子により規定されている⁽⁴⁾。現在、標準的治療法としてWarfarin等の抗凝固療法が生涯継続されている^(2, 3)が、Warfarinは治療域が狭く、高用量では出血リスクが、低用量では不十分な薬効すなわち脳梗塞を含む全身性塞栓症のリスクが問題とされている^(5, 6)。

近年、塞栓症に対するAspirin等の抗血小板療法の有用性が注目され⁽⁷⁻¹⁰⁾、抗凝固療法との併用も検討されている⁽¹¹⁻¹³⁾。しかしながら、これまで弁置換後の至適抗凝固療法に関して実施された臨床研究⁽¹⁴⁻¹⁶⁾は、1)リスクの異なる多様な患者を画一的に割り付け評価している、2)抗凝固療法としてのWarfarinの治療目標が高く、脳出血等の合併症が多い、3)わが国の医療実態⁽⁴⁾や最新のエビデンス^(5, 6)とかけ離れている等、問題点が多い。更に、抗凝固・抗血小板療法については、内因性民族的要因、外因性民族的要因による出血傾向の違いが指摘されており^(17, 18)、わが国における質の高い臨床研究の実施が求められている。

JaSWAT-1試験は、平成14年度厚生労働科学研究(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)「弁置換後脳梗塞発症及び脳高次機能異常予防のための標準的抗凝固療法確立に関する研究」の核となる多施設共同・無作為化大規模比較対照試験である。

人工心臓弁置換術後の患者、特に、現在適切とされている抗凝固療法(INR=2.0-3.0)の下でも高率(年4.5~9%)の虚血性脳血管障害リスクを持つ僧帽弁置換術後に心房細動を有する患者を対象に、低用量Aspirin追加の有用性について、評価する。

本試験の主要エンドポイントは脳梗塞、TIA、全身性塞栓症の発症及び心血管疾患による死亡であり、標準的抗凝固療法群より抗血小板療法追加群で少ないことを検証する。副次的エンドポイントとして、全死亡、脳梗塞、TIA、無症候性脳梗塞および全身性塞栓症の複合エンドポイントを標準的抗凝固療法群と抗血小板療法追加群で比較する。さらに、大出血、小出血および中止をエンドポイントとして比較する。

同時に、疾患の自然歴、適切な抗凝固療法を明らかにし、得られた結果を他の脳梗塞危険因子を持つ患者に外挿することも期待される。また、ざり応力下の血小板機能検査の臨床検査としての妥当性評価等のサブスタディを別途計画する。

試験の科学性・倫理性・信頼性を向上させるために、本試験実施計画書の作成にあたっては臨床疫学および生物統計の専門家が全面的に関与している。

試験のデザインは、これまでに公表されたデータからリスク低減率を45%と想定し、症例組入れ期間約6ヶ月、追跡期間3年、 α エラー両側5%、検出力80%として、実行可能性も検討した上で、必要症例数を約400症例と計算した。神戸大学呼吸循環器外科、名古屋大学胸部外科、九州大学心臓外科及び国立循環器病センターの4施設及びIRBの存在するそれらの関連施設から、適格例が無作為割付される予定である。

試験の実施にあたっては、データセンター(京都大学EBM共同研究センター)が中央割付登録を行い、各施設では神経内科医が、中央では臨床評価委員会が盲検下でエンドポイントを判定する。更に、被験者保護のために独立したデータ安全性委員会(DSMB: Data

and Safety Monitoring Board)を設け定期的な評価が実施される。各実施医療機関におけるCRC(Clinical Research Coordinator)は研究を円滑に進めるため特に重要な役割を担う。

JaSWAT-1 で構築する心臓外科・心臓内科・脳内科を中心とした共同研究チームおよび研究支援体制は、脳高次機能や血小板機能に関する JaSWAT-1 のサブスタディや、脳梗塞の発症リスクを持つより広い患者群を対象とした前向き試験(JaSWAT-2)に順次活用される予定で、米国における TIMI スタディ・グループのような持続的な臨床研究チームへの発展を期待したい。

2. 目次

1. 概要
2. 目次
3. 研究の目的
 3. 1. 背景
 3. 2. 主要目的
 3. 3. 副次的目的
4. 対象患者
 4. 1. 選択基準
 4. 2. 除外基準
5. 研究デザイン
6. 倫理的配慮
 6. 1. 本研究の計画にあたっての倫理的配慮
 6. 2. 本研究の実施に際しての倫理的实施
 6. 3. 患者への説明と同意
7. 患者登録
 7. 1. 登録
 7. 2. 無作為割付け
 7. 3. 割付け調整因子
 7. 4. 治療開始
 7. 5. 試験治療未開始例のフォローアップ
 7. 6. 盲検化
8. 抗凝固目標と抗血小板薬の投与量
 8. 1. 抗凝固目標と投与量
 8. 2. 抗血小板薬の投与量とプラセボ
 8. 3. 併用薬剤等
 8. 4. 試験薬剤の管理
9. 有効性および安全性の評価および調査項目
 9. 1. 有効性の評価および検査項目
 9. 2. 安全性の評価項目
 9. 3. 患者背景
 9. 4. プロトコル治療の中止・中断と試験中止
10. データの品質保証
 10. 1. 品質管理 (QC)と品質保証 (QA)
 10. 2. 試験実施スタッフの研修
 10. 3. 症例報告書の作成と報告
 10. 4. データマネージメント
 10. 5. 記録の保存

11. 統計学的事項
 11. 1. 症例の取り扱いと解析対象集団
 11. 2. 解析の目的（主たる仮説）
 11. 3. 統計解析
 11. 4. 安全性の中間モニタリング
 11. 5. 症例数設定の根拠
12. 試験実施計画書の改訂
13. 診療費用
14. 健康被害が起きた場合の対応
15. 研究実施期間
16. 結果の公表
17. 試験実施体制
 17. 1. 試験運営委員会 (Steering Committee)
 17. 2. 試験実施医療機関、試験責任医師
 17. 3. データ安全性委員会 (Data and Safety Monitoring Board)
 17. 4. 臨床評価委員会
 17. 5. 登録およびデータセンター
 17. 6. 試験薬剤割付責任者
 17. 7. JaSWAT 試験事務局
 17. 8. JaSWAT 研究者一覧
18. 参考文献
19. 試験実施計画書への同意の署名
 19. 1. 主任研究者の署名
 19. 2. 各委員会委員の署名
 19. 3. 各施設責任医師の署名
20. (参考)ヘルシンキ宣言 2000年改訂版(日本医師会訳)

3. 研究の目的

3. 1. 背景

脳卒中は、運動・感覚障害や高次脳機能障害を引き起こし、要介護状態の主要な原因として医療における大きな問題となっている⁽¹⁾。

我が国では年間 5000 例以上の弁置換術が行なわれ、その手術成績も安定してきているが、人工心臓弁置換術後の患者は、不整脈、高血圧、糖尿病等を上回る、脳梗塞発症のリスクが最も高い群のひとつである⁽⁴⁾。心臓弁膜症に対する手術は、機械弁を用いた人工弁置換術、生体弁を用いた人工弁置換術、弁形成術に大別されるが、術後の脳梗塞、TIA および全身性塞栓症のリスクは術式および年齢、心房細動の合併などの危険因子により規定されている⁽⁴⁾。現在、世界的な標準的治療法として Warfarin 等の抗凝固療法を生涯継続する必要がある^(2, 3)が、Warfarin は治療域が狭く、高用量では出血リスクが、低用量では不十分な薬効すなわち脳梗塞を含む全身性塞栓症のリスクが問題とされている^(5, 6)。最近行なわれた retrospective study では、たとえ十分な抗凝固療法が行なわれていても、術後 10 年後にはその約 15%に脳梗塞あるいは抗凝固に関連した合併症を誘発している⁽⁴⁾。こうした症例でどのような機序によって梗塞が起こるのかの詳細については未だ明らかにされていない。

近年、脳梗塞発症予防としての抗血小板薬、特に低用量 Aspirin に期待が寄せられている^(7, 8)。最近発表されたメタアナリシス等では、虚血性心疾患の危険因子を有する患者に対して、低用量 Aspirin の投与による一次予防は胃腸管出血や脳出血をきたすリスクを上回るとされている^(9, 10)が、脳梗塞発症予防効果についての評価は定まっていない。一方、十分な Warfarin 投与が行なわれているにも関わらず脳梗塞を起こした症例では血小板による血栓形成の可能性も示唆されているが、弁置換後の血小板機能の変化や抗血小板薬の効果などについて未だに不明である点が多い。

また、抗凝固療法と抗血小板療法特に低用量 Aspirin の併用⁽¹¹⁻¹³⁾については、弁置換術後患者を対象とした場合、有効性・安全性の確固たるエビデンスが待たれている状況である^(2, 3)。1993 年に Turpie らによりカナダで実施された多施設共同研究⁽¹⁴⁾では、抗凝固薬のコントロールに加えて抗血小板薬を追加した場合、プラセボに対し医学的に有意な脳梗塞発症予防効果が示されているものの、胃腸管出血の頻度が多くなっている。1997 年に実施された randomized study⁽¹⁵⁾や、これらの結果を基にした 2001 年のメタアナリシス⁽¹⁶⁾を総合すると、1) 至適抗凝固療法が異なる僧帽弁置換術、大動脈弁置換術後の患者を同時に評価している、2) 抗凝固を必要としない生体弁と一緒に評価している、更に 3) ターゲットとする INR が 3.0-4.5 と、海外で最近中止された試験の報告^(5, 6)や国際的に標準とされているガイドライン⁽³⁾と比較しても Warfarin の投与量が高いなど、問題点が多い。

更に、日本人では Warfarin や Aspirin に対する薬物代謝や出血傾向、生活様式などが異なることから、欧米の臨床試験の結果をそのまま我が国で応用してよいかどうかについての問題点も残っている^(17, 18)。また、わが国で低用量 Aspirin、特に欧米でも広く使われ胃腸障害が少ないとされる腸溶錠 100mg の併用により出血の合併が少ないかどうかを評価した Randomized Controlled Trial はこれまで実施されていない。したがって、世界に先駆け、我が国において弁置換術後の至適抗凝固療法を大規模臨床試験によって探索し、日本人を対象としたレベルの高いエビデンスを確立することは意義があるものと思われる。

今回、Aspirin やジピリダモールなどの抗血小板剤の併用に関する国内外の報告を注意深く検討し、現在適切とされている抗凝固療法 (INR=2.0-3.0) の下でも高率 (年 4.5~9%) の虚血性脳血管障害リスクを持つ僧帽弁置換術後に心房細動を有する患者を対象に、低用量 Aspirin 追加の有用性について、プラセボ対照の無作為化大規模比較対照試験を計画した。バイアスを最小限にする努力により、疾患の自然歴、適切な抗凝固療法を明らかにし、得られた結果を他の脳梗塞危険因子を持つ患者に外挿することも期待される。

3. 2. 主要目的

僧帽弁置換術後に抗凝固療法の適応となる患者において、脳梗塞、TIA、全身性塞栓症の発症及び心血管疾患による死亡の発生が、Warfarin 単独群より低用量 Aspirin 追加群で少ないことを検証する。

3. 3. 副次的目的

全死亡、脳梗塞、TIA、無症候性脳梗塞および全身性塞栓症を複合エンドポイントとして Warfarin 単独群と低用量 Aspirin 追加群を比較する。

大出血、小出血(9. 2. 3. で定義)および中止をエンドポイントとして Warfarin 単独群と低用量 Aspirin 追加群を比較する。

僧帽弁置換術後心房細動を合併している患者において、現在わが国で至適とされる抗凝固療法のもとでの脳梗塞、TIA、心血管疾患による死亡および全身性塞栓症の発症率を検討する。

4. 対象患者

4. 1. 選択基準

以下の基準を全て満たす症例

- (1) 機械弁(二葉弁)による僧帽弁置換術を受けた患者
- (2) 術後心房細動である患者
- (3) 20歳以上80歳未満の患者
- (4) 患者自身により文書により同意を得られた患者
- (5) 施設における試験開始日以降に来院した患者

4. 2. 除外基準

以下の基準に1つでも該当する症例は除外とする

- (1) 同意日前6ヶ月以内に虚血性脳血管障害(脳梗塞、一過性脳虚血発作等)の既往のある症例
- (2) 下記の出血リスクが増加する可能性のある症例
 - ・血小板減少症(血小板10万/mm³未満)や著しい貧血(Hb10g/dl未満)のある症例
 - ・頭蓋内(脳出血、くも膜下出血等)、眼内、脊髄、後腹膜あるいは非外傷性関節内出血の既往歴がある症例
 - ・同意日前1年以内に消化管出血があった症例
 - ・同意日前30日以内に内視鏡検査で消化性潰瘍が確認された症例
 - ・降圧治療の有無に関わらず、持続的に血圧が180/110mmHg以上の重症高血圧症例
 - ・遺伝性出血性疾患を併発している症例
- (3) 活動性の感染性心内膜炎のある症例
- (4) 大動脈弁、三尖弁置換術を受けた症例
- (5) 同意日前6ヶ月以内に心筋梗塞の既往のある症例
- (6) PTCA, CABGが予定されているか、同意日前6ヶ月以内に施行された症例
- (7) 悪性腫瘍の既往のある患者、あるいはその疑いのある症例
- (8) 妊婦または妊娠している可能性のある症例
- (9) 再発性の深部静脈血栓症、遺伝性血栓形成傾向の症例
- (10) 登録前1ヶ月以内に行われた末梢血、血液生化学検査に異常が認められた症例

- (11) Aspirin に対するアレルギーの既往のある症例
- (12) その他、担当医師が不適当と判断した症例

注)再手術は除外項目としない

5. 研究デザイン

本試験は、中央登録法による無作為割付を行う、多施設共同無作為化二重盲検比較試験である。

W 群: 用量調節された Warfarin (INR 目標 2.0-3.0) + プラセボ群

A 群: 用量調節された Warfarin (INR 目標 2.0-3.0) + Aspirin(腸溶錠 100mg/日)群

4施設から登録された、400 例以上の適格症例に対して無作為化割付を行う。

選択基準に合致する症例を、対象とする。除外基準に合致せず、インフォームド・コンセントが得られた患者を無作為割付対象とし、割付がなされなかった患者は、その理由のみを記録する。

無作為割付後、予め示された時期範囲に来院できなかった場合でも、以降のスケジュールを継続する。

試験期間は、試験運営委員会により早期に試験が中止されない限り、最短 36 ヶ月、最長 48 ヶ月とする。

同意撤回により試験中止した場合を除き、試験治療を中止した患者へは、電話(可能な限り来院を要請する)による追跡調査を行い、最終来院には来院するよう要請する。

6. 倫理的配慮

6. 1. 本研究の計画にあたっての倫理的配慮

6. 1. 1. 対象患者の選定

心臓弁膜症に対する手術は、機械弁を用いた人工弁置換術、生体弁を用いた人工弁置換術、弁形成術に大別される。術後の脳梗塞、TIA および全身性塞栓症のリスクは術式および年齢、心房細動の合併などの危険因子により規定される。

今回の試験の対象患者は、最も脳梗塞のリスクが高いとされる、機械弁を用いた僧帽弁置換術後の患者で心房細動を合併する患者とした。

6. 1. 2. 現時点における最善の治療法の保障

弁置換術後の塞栓症のリスクについては、Warfarin 等の抗凝固剤の使用により低下させることが可能である。しかし、Warfarin は治療域が狭く、高用量 (INR3.0-4.5) では出血リスクが、低用量 (INR1.5-2.0) では薬効が充分得られないことが問題とされている。

現時点における最善の抗凝固療法として、国内外のガイドライン等も考慮の上、INR 値 2.5 (2.0-3.0 を目標) が適当とされた。

6. 1. 3. Aspirin 追加に伴うリスクとベネフィットの検討

Warfarin には Aspirin や Dipyridamole などの抗血小板剤の併用が試みられているが、出血リスクを増大させる懸念や適切な用量について注意深い検討が必要である。

今回、追加療法として選択した Aspirin については、最近日本および米国で抗血小板剤として承認を受

けた低用量 Aspirin (75-325mg)のなかから、欧米で広く使用され、胃腸障害が少ないといわれる腸溶錠 100mg が選択された。

6. 2. 本研究の実施に際しての倫理的配慮

6. 2. 1. ヘルシンキ宣言の遵守と倫理委員会における審査

本研究はヒトを対象とした臨床試験であり、ヘルシンキ宣言(20. 参照)に基づく倫理原則並びに本邦における法的規制要件を遵守して実施する。

患者を組み入れる前に、説明同意文書を含む試験実施計画書について、各施設の倫理委員会 (HEC: Hospital Ethical Committee)又は審査委員会 (IRB: Institutional Review Board)から文書による承認を得ること。

6. 2. 2. 被験者のプライバシー保護

患者への同意・説明文書には、試験データは研究者により厳重に保護されること、試験実施者または倫理委員会 (HEC)/施設審査委員会 (IRB)が、データの検証の為に、既往歴を含んだ本試験に関連する診療録の一部を直接閲覧することがある旨説明される。

安全性に関するデータはデータ安全性委員会及び臨床評価委員会に報告される。患者の特定には、症例番号、イニシャル及び生年月日のみが用いられ、患者情報の機密は保持される。

6. 2. 3. 緊急時の手順について

担当医師は、本試験期間中に医療上の緊急事態が発生した場合に備え、その対応に必要な手順および専門技術を保証することに対して責任を有する。試験期間中に発現した出血に対しては、各施設で予め定めた臨床的手順に従って対処する。また、手術あるいは歯科治療が必要な場合、予め定めた手順により試験中に1回につき最長 30 日の休薬期間を置くことができる。試験中の休薬期間の合計は、原則としてのべ 60 日までとする。施設責任医師は、それ以上休薬すべきと判断される場合、Steering Committee に報告することとする。

6. 3. 患者への説明と同意

インフォームド・コンセント： 担当医師は、登録までに、本研究について以下の内容を患者本人に説明し、参加について文書による同意を患者本人より得るものとする。また実施計画書は、患者本人の希望により、いつでも閲覧できることとする。

説明・同意文書には少なくとも次の事項が含まれていなければならない。

- (1) 本試験は研究を目的としたものであること
- (2) 試験の目的: 本試験は弁置換術後、脳梗塞や脳出血などの脳血管障害を予防する為の適切な抗凝固療法を確立することが目的であること。
- (3) 試験担当医師の氏名、職名および連絡先
- (4) 試験の方法: 割付は無作為に決められる事。登録後に途中で中止した場合でも、その後の経過については調査を行うこと。試験に参加する予定の被験者数。
- (5) 予想される臨床上の利益および不利益
- (6) 他の治療方法の有無およびその治療方法に関して予測される重要な利益および危険性
- (7) 試験に参加する期間

- (8) 試験の参加を何時でも取りやめることができること。
- (9) 試験に参加しないこと、又は参加を取りやめることにより被験者が不利な扱いを受けないこと。
- (10) 被験者の秘密が保全されることを条件に、試験実施者、倫理委員会(HEC)または施設審査委員会(IRB)が原医療記録を閲覧できること。また、同意文書に被験者が記名捺印または署名することによって閲覧を認めたことになること。
- (11) 試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。
- (12) 被験者が試験および被験者の権利に関して更に情報が欲しい場合または試験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべきまたは連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口
- (13) 健康被害が発生した場合に必要な治療が行われること
- (14) その他、被験者の人権保護に関し重要な事項
- (15) 被験者の費用負担に関する内容
- (16) 被験者が守るべき事項

7. 患者登録

7. 1. 登録

担当医師は選択基準を満たし、除外基準に抵触しない患者の以下の項目を症例登録割付票に記入し、京都大学 EBM 共同研究センターに FAX することで登録する。なお、登録および割付作業を迅速に行うため、FAX 送付前に京都大学 EBM 共同研究センターに電話し FAX 送付することを伝える。

- (1) 登録票記載日、担当医師名、施設名、性別、生年月日
- (2) 登録時の患者の背景(既往歴、心房細動の有無、期間、その他の心血管系リスク)
- (3) 適格基準のチェック
- (4) 除外基準のチェック

7. 2. 無作為割付け

京都大学 EBM 共同研究センター(17. 5. 参照)では適格性を確認の上、適格症例については割付け調整因子(7. 3.)に基づいて動的割付け法を用いて割付ける。確認事項があった場合は速やかに担当医師あるいは CRC に内容の問い合わせを行ない、適格例である事を確認し割付けを行う。割付け実施後、担当医師に「登録確認書」を FAX 送付し、割付薬剤番号を伝える。

割付薬剤開始までの抗凝固療法については従来治療を継続する。割付け薬剤投与開始後の治療および併用薬剤については、8. 2. を参照のこと。

7. 3. 割付け調整因子

年齢 (64 歳以下/65 歳以上)

施設

7. 4. 治療開始

担当医師は京都大学 EBM 共同研究センターからの割付薬剤番号を確認し、施設の試験薬剤管理者より

該当する試験薬剤を受け取り、症例割付け結果の連絡を受けてから1週間以内に治療を開始する。

7. 5. 試験治療未開始例のフォローアップ

登録割付け後、規定の試験治療を開始しなかった症例でも、患者背景データならびに、脳梗塞、TIA および全身性塞栓症、死亡に関するデータは収集する。

7. 6. 盲検化

試験薬剤割付け責任者は、割付け前に実薬とプラセボの外観、包装形態などの識別不能性を確認し、記録する。割付け責任者は、盲検化の確保のため、割付け作業で知りえた割付け内容を開鍵まで開示しない。ただし、独立したデータ安全性委員会 (DSMB) は、あらかじめ定められた手順により開鍵を行い群間で有効性・安全性に著しい差が生じていないかどうかを検討することができる。また、施設責任医師は、健康被害の発生時 (14. 参照) にあらかじめ定められた緊急開鍵の手順により当該被験者の割付け内容を知ることができる。

8. 抗凝固目標と抗血小板薬の投与量

8. 1. 抗凝固目標と投与量

弁置換術後の塞栓症のリスクについては、Warfarin 等の抗凝固剤の使用により低下させることが可能である。しかし、Warfarin は治療域が狭く、高用量 (INR3.0-4.5) では出血リスクが、低用量 (INR1.5-2.0) では薬効が充分得られないことが問題とされている。

現時点における最善の抗凝固療法として、国内外のガイドライン等も考慮の上、INR 値 2.5 (2.0-3.0 を目標) が適当とされた。

抗凝固目標は W 群、A 群とも INR2.5 (目標 2.0-3.0) とする。原則的に 4 週間に一度、INR 測定を行い、各実施医療機関の方法に従って上記の目標値が達成できるよう用量調節する。

8. 2. 抗血小板薬の投与量とプラセボ

Warfarin には Aspirin や Dipyridamole などの抗血小板剤の併用が試みられているが、出血リスクを増大させる懸念や適切な用量について注意深い検討が必要である。

今回、追加療法として選択した Aspirin については、最近日本および米国で抗血小板剤として承認を受けた低用量 Aspirin (75-325mg) のなかから、欧米で広く使用され、胃腸障害が少ないといわれる腸溶錠 100mg が選択された。

抗凝固薬のコントロールを現在適切とされている範囲 (INR2.5 (目標 2.0-3.0)) に抑え、低用量 Aspirin、特に欧米でも広く使われ胃腸障害が少ないとされる腸溶錠 100mg の併用の効果を識別不可能なプラセボと比較する。

8. 3. 併用薬剤等

試験中は、担当医師の判断で患者の安全性および健康維持に必要と考えられる薬剤の投与を行う (但し、あらかじめ定義された抗凝固剤、抗血小板剤および血栓溶解剤については、本試験の有効性評価項目である血栓塞栓症、安全性の評価項目である出血に影響をあたえるため、試験薬投与開始以降の併用を禁止する)。

降圧薬、スタチン類等、あらかじめ定義された薬剤の投与については、症例報告書の該当欄に必ず記載する。