

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

虚血・再灌流における心筋保護に関する
大規模無作為薬剤効果比較試験

平成15年度 総括・分担研究報告書

平成16（2004）年3月

主任研究者 北 風 政 史
(国立循環器病センター)

目 次

I. 総括研究報告

虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	1
北風 政史	
(資料) 試験計画書	
(資料) 試験実施機関および機関責任医師一覧	
(資料) 患者説明・同意文書	
(資料) エントリーカード・ケースカード	
(資料) 有害事象報告書	

II. 分担研究報告

(分担研究者)

1. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	46
宮武 邦夫	
2. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	48
野々木 宏	
3. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	50
鷲尾 隆	

(研究協力者)

1. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	52
八巻 多	
2. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	54
五十嵐 康巳	
3. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	56
佐藤 勝彦	
4. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	58
中川 雄太	
5. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	60
本田 肇	
6. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	62
森田 一豊	
7. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	64
花田 裕之	
8. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	66
鈴木 知己	

9.	虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	68
	上松瀬 勝男	
10.	虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	70
	磯部 光章	
11.	虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	72
	久保 一郎	
12.	虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	74
	山科 章	
13.	虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	76
	尾林 徹	
14.	虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	78
	山崎 純一	
15.	虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	80
	原田 和昌	
16.	虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	82
	吉野 秀朗	
17.	虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	84
	磯村 正	
18.	虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	86
	青沼 和隆	
19.	虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	88
	木村 一雄	
20.	虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	90
	中村 淳	
21.	虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	92
	橋本 裕二	
22.	虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	94
	石橋 巖	
23.	虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	96
	小室 一成	
24.	虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	98
	水野 杏一	
25.	虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	100
	福澤 茂	
26.	虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	102
	雨宮 浩	
27.	虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	104
	久木山 清貴	
28.	虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	106
	田口 修一	

29. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	108
村田 実	
30. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	110
悦喜 豊	
31. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	112
竹越 襄	
32. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	114
渡部 秀人	
33. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	116
岡本 光弘	
34. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	118
室原 豊明	
35. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	120
大野 三良	
36. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	122
曾根 孝仁	
37. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	124
上野 勝己	
38. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	126
横山 広行	
39. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	128
土井 修	
40. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	130
高橋 正明	
41. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	132
度会 正人	
42. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	134
児玉 和久	
43. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	136
堀 正二	
44. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	138
福並 正剛	
45. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	140
野々木 宏・宮崎 俊一	
46. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	142
藤井 謙司	
47. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	144
永井 義幸	
48. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	146
三嶋 正芳	

49. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	148
南都 伸介	
50. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	150
盛岡 茂文	
51. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	152
大柳 光正	
52. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	154
梶谷 定志	
53. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	156
粟野 孝次郎	
54. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	158
斎藤 能彦	
55. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	160
山辺 裕	
56. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	162
葭山 稔	
57. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	164
飯田 英隆	
58. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	166
林 康彦	
59. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	168
石原 正治	
60. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	170
河野 浩貴	
61. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	172
赤阪 隆史	
62. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	174
光藤 和明	
63. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	176
小川 宏	
64. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	178
下山 晶樹	
65. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	180
山田 信行	
66. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	182
日浅 芳一	
67. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	184
渡辺 浩毅	
68. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	186
関谷 達人	

69. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	188
阿部 充伯	
70. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	190
松岡 宏	
71. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	192
上枝 正幸	
72. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	194
山本 英雄	
73. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	196
江頭 健輔	
74. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	198
山本 雄祐	
75. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	200
山本 邦彦	
76. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	202
小川 久雄	
77. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	204
藤本 和輝	
78. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	206
中村 夏樹	
79. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	208
鈴木 伸	
80. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	210
宮原 嘉之	
81. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	212
山佐 稔彦	
82. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	214
谷岡 芳人	
83. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	216
野出 孝一	
84. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	218
三原 宏之	
85. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	220
朔 啓二郎	
86. 虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験	222
波多 史朗	

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	224
--------------------------	-----

III. 研究成果の刊行物・別刷

Rationale and design of a large-scale trial using nicorandil as an adjunct to percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction: Japan-Working groups of acute myocardial infarction for the reduction of Necrotic Damage by a K-ATP channel opener (J-WIND-KATP).	225
--	-----

Circ J. 2004 Feb;68(2):101-6.

Rationale and design of a large-scale trial using atrial natriuretic peptide (ANP) as an adjunct to percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction: Japan-Working groups of acute myocardial infarction for the reduction of Necrotic Damage by ANP (J-WIND-ANP).	231
--	-----

Circ J. 2004 Feb;68(2):95-100.

急性心筋梗塞の大規模臨床試験: J-WIND	237
------------------------------	-----

救急・集中治療 2004; 16(1) 101-107

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

虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験

主任研究者 北風 政史 国立循環器病センター 部長

研究要旨

わが国における心疾患の死亡数は全死因の第二位を占めており、慢性心不全患者の増加は医療および厚生行政の問題となっている。慢性心不全の原因として心筋梗塞後の心機能低下が重要であり、急性期の梗塞サイズ縮小治療の開発がこの問題の解決につながる可能性がある。上記をふまえ急性心筋梗塞症例において、薬剤投与による心筋梗塞サイズ縮小効果を大規模全国多施設共同臨床研究により検討することが本研究の目的である。対象は発症12時間以内の急性心筋梗塞症例、ANPあるいはニコランジル投与による梗塞サイズ縮小効果を検討する。実際の症例エントリー数は昨年報告時より305症例増加し、平成16年3月31日現在で全国86施設からなる循環器臨床研究ネットワークを確立し、計777症例のエントリーを達成している。目標症例数の1200症例に向け、本研究は現在進行、継続中である。また、本研究のプロトコルを論文化しCirculation Journal誌2004年2月号に2報連報で掲載され、本研究の情報を海外に発信した。

分担研究者 宮武 邦夫

国立循環器病センター
副院長

鷲尾 隆

大阪大学産業科学研究所
助教授

野々木 宏

国立循環器病センター
部長

研究協力者 八巻 多

北海道循環器病院
循環器内科

花田 裕之

弘前大学医学部附属病院
循環器・呼吸器・腎臓内科

五十嵐 康巳

市立札幌病院
救命救急センター副院長

鈴木 知己 先生

岩手医科大学附属循環器医療センター
CCU 医長

佐藤 勝彦

北光循環器病院
医局長

上松瀬 勝男

駿河台日本大学病院
院長

中川 雄太

北見赤十字病院
循環器科部長

磯部 光章

東京医科歯科大学附属病院
循環器内科教授

本田 肇

遠軽厚生病院
副院長

久保 一郎

東京都立墨東病院
循環器科指定医長

森田 一豊

市立士別総合病院
呼吸循環器内科主任医長

山科 章

東京医科大学
第二内科教授

尾林 徹
武蔵野赤十字病院
循環器科部長

山崎 純一
東邦大学医学部附属大森病院
内科学第一講座教授

原田 和昌 先生
東京都老人医療センター
循環器科医長

吉野 秀朗 先生
杏林大学医学部
第二内科教授

磯村 正
葉山ハートセンター
院長

青沼 和隆
横須賀共済病院
循環器センター内科部長

木村 一雄
横浜市立大学附属
市民総合医療センター
心臓血管センター教授

中村 淳
新東京病院
循環器科部長

橋本 裕二
亀田総合病院
循環器内科部長

石橋 巖
千葉県救急医療センター
第一診療科部長

小室 一成
千葉大学大学院医学研究院
循環病態医科学教授

水野 杏一
日本医科大学千葉北総病院
副院長

福澤 茂
船橋市立医療センター
循環器科副部長

雨宮 浩
土浦協同病院
循環器科内科部長

久木山 清貴
山梨大学医学部
第二内科教授

田口 修一
独立行政法人国立病院機構 水戸医療センター
内科医長

村田 実
水戸済生会総合病院
副院長

悦喜 豊
独立行政法人国立病院機構 茨城東病院
循環器科医長

竹越 襄
金沢医科大学
循環器内科教授

渡部 秀人
富山市立富山市民病院
内科主任部長

岡本 光弘
愛知県立尾張病院
循環器科部長

室原 豊明
名古屋大学医学部附属病院
循環器内科教授

大野 三良
名古屋第一赤十字病院
第一循環器科部長

曾根 孝仁
大垣市民病院
循環器科部長

上野 勝己
岐阜市民病院
循環器内科部長

横山 広行
独立行政法人国立病院機構 静岡医療センター
循環器科医長

土井 修
静岡県立総合病院
循環器内科部長

高橋 正明
浜松労災病院
副院長

度会 正人
安城更生病院
循環器科部長

児玉 和久
大阪警察病院
副院長

堀 正二
大阪大学医学系研究科
病態情報内科学教授

福並 正剛
大阪府立急性期・総合医療センター
心臓内科部長

野々木 宏
国立循環器病センター
心臓血管内科部長

宮崎 俊一
国立循環器病センター
心臓血管内科 CCU 医長

藤井 謙司
桜橋渡辺病院
副院長

永井 義幸
りんくう総合医療センター
市立泉佐野病院
循環器科部長

三嶋 正芳
河内総合病院
副院長

南都 伸介
関西労災病院
循環器科部長

盛岡 茂文
神戸市立中央市民病院
循環器内科部長

大柳 光正
兵庫医科大学
循環器内科助教授

梶谷 定志
兵庫県立姫路循環器病センター
副院長

粟野 孝次郎
三木市立三木市民病院
循環器科部長

斎藤 能彦
奈良県立医科大学
第一内科教授

山辺 裕
加西市立加西病院
副院長

葭山 稔
大阪市立大学
循環器病態内科学助教授

飯田 英隆
三栄会 ツカザキ記念病院
循環器科

林 康彦
あかね会 土谷総合病院
副院長

石原 正治
広島市立 広島市民病院
循環器科部長

河野 浩貴
福山循環器病院
循環器科部長

赤阪 隆史
川崎医科大学附属病院
循環器内科助教授

光藤 和明
財団法人 倉敷中央病院
循環器内科部長

小川 宏
社会保険 徳山中央病院
循環器科部長

下山 晶樹
鳥取大学
循環器内科

山田 信行
福山市民病院
副院長

日浅 芳一
徳島赤十字病院
副院長

渡辺 浩毅
宇和島市立宇和島病院
循環器科科長

関谷 達人
独立行政法人国立病院機構
愛媛病院
循環器科医長

阿部 充伯
総合病院 松山市民病院
循環器科部長

松岡 宏
愛媛県立今治病院
循環器科部長

上枝 正幸
三豊総合病院
循環器科医長

山本 英雄
九州厚生年金病院
循環器科部長

江頭 健輔
九州大学医学部附属病院
循環器内科講師

山本 雄祐
済生会福岡総合病院
循環器科主任部長

山本 邦彦
聖マリア病院
循環器内科診療科長

小川 久雄
熊本大学大学院
循環器病態学教授

藤本 和輝
独立行政法人国立病院機構 熊本医療センター
心臓血管センター内科医長

中村 夏樹
新別府病院
循環器科部長

鈴木 伸
長崎市立市民病院
循環器科部長

宮原 嘉之
長崎大学医学部歯学部附属病院
第二内科助教授

山佐 稔彦
佐世保市立総合病院
循環器科科長

谷岡 芳人
大村市立市民病院
循環器科内科系部長

野出 孝一
佐賀大学医学部
循環器内科教授

三原 宏之
福岡大学筑紫病院
救急部助手

朔 啓二郎
福岡大学病院
循環器科教授

波多 史朗
独立行政法人国立病院機構 嬉野医療センター
循環器科医長

A. 研究目的

わが国における心疾患による死亡数は全死因の第二位を占めており、その抑止は医学的のみならず、社会的急務となっている。心疾患の中でも急性心筋梗塞は、急性心臓死および慢性心不全死を引き起こすため、これまで精力的な研究が行われてきた。その結果、急性心筋梗塞の治療として緊急インターベンション及び血栓溶解療法が開発され、その救命率が格段に向上した。しかしながら、心筋梗塞急性期の救命率向上による新たな医療課題が浮上している。すなわち梗塞後に心機能が低下することにより、慢性虚血性心不全症例が急激に増加している点である。かかる症例は5年生存率が50%と低いうえに、QOLが低下した症例が多いため対策が急務である。梗塞後の心機能低下は梗塞サイズに比例することが知られており、梗塞サイズを如何に縮小するかが重要な課題となる。近年、動物モデルを用いた梗塞サイズ縮小効果における基礎実験に基づき、ニコランジルおよびANPによる梗塞サイズ縮小効果が我々の研究グループなどにより報告されている。

上記をふまえわが国において、効果の期待される2種の薬剤(ニコランジルおよびANP)の梗塞サイズ縮小効果を大規模無作為試験により検討し、新しい心筋保護療法の開発を目指すことが本研究の目的である。

B. 研究方法

本試験は、発症12時間以内の急性心筋梗塞患者を対象に、ANPあるいはニコランジル投与による梗塞サイズ縮小効果、慢性期左心機能改善効果を主評価項目として心筋逸脱酵素および左室造影の解析により検討する。対象は封筒法により実薬群と偽薬群に割りつける。フォローアップは2年間を予定しており、遺伝子解析(遺伝子多型解析)や種々の臨床的背景因子(投与される薬剤も含む)を症例の予後と比較検討する。

目標症例数は1200症例(ANP:コントロール群300症例、ANP群300症例、ニコランジル:コントロール群300症例、ニコランジル群300症例)である。

研究の形式は多施設共同臨床試験という形をとっている。施設数は試験開始以降も参加の申し出が続く、当初の計画の40施設より増加しており、昨年報告時より28施設増加、計全国86施設の参加で進行している。

(倫理面への配慮)

インフォームドコンセント

本研究では急性心筋梗塞発症下での同意取得であるため、患者の精神状態が日常性を欠く可能性があることを十分考慮して2段階で同意の取得を行う。まず、急性期の薬剤介入に関する同意を治療開始前に取得し、さらに本研究への参加に関する同意の有無を症状安定期に再度確認する方法を採用している。

C. 研究結果

平成13年11月より17年の3月まで4年間で計1200症例のエントリー、解析を目標に13年11月より各参加施設での倫理委員会への研究計画の提出を開始した。

当初の計画では全国約40施設での開始を検討していたが、多くの賛同者を得ることができ施設数が増加中である。現在、倫理委員会検討中の施設を含めて計86施設が参加している。さらに現在も本研究に興味をもたれ参加の打診を受けている施設が数施設あり、施設数は今後も拡大していくと予想され、循環器臨床研究ネットワークの確立という本研究の目的のひとつが達成されているといえる。

また、本研究のプロトコルを論文化しCirculation Journal誌2004年2月号に2報連報で掲載され、本研究の情報を海外に発信した。これにより本研究の成果がでてきた際、その正当性を訴求することが可能となった。

実際の症例エントリー数は昨年報告時より305症例増加し、平成16年3月31日現在で777症例である。現在までにエントリーされた症例において重篤な有害事象の発生を認めておらず、現在もエントリー完了、試験完了にむけて進行中である。

症例エントリーはFAXおよびインターネットの両者を併用している。特にインターネット登録は公定所協会の協力を得てエントリーの簡便さを生み出すことに成功している。現時点では本試験にエントリーされた症例において大きなトラブルの発生を認めていない。

D. 考察

本研究により心筋梗塞急性期に薬剤を投与することで心筋梗塞サイズ縮小効果が得られ、慢性心不全への進行抑制につながれば、医療面においては患者のQOLの著明な改善が期待され、行政面においては大幅な医療費抑制効果が期待される。本研究で検討されている薬剤は安全で使いやすく、有効性が示されればその適用は容易であり普及が見込まれる。

また、本研究では2年間のフォローアップをあわせて行うことを予定している。遺伝子解析(遺伝子多型解析)や種々の臨床的背景因子(投与される薬剤も含む)を症例の予後と検討することで将来のテーラーメイド医療への足がかりがえられる可能性がある。

また今回本試験で形成された循環器臨床研究チームのネットワークを活用し、今後心筋梗塞後患者など循環器疾患の慢性期の管理、予後に関する研究、大規模介入試験を検討している。

E. 結論

新しい心筋保護療法の開発を目指し、心筋梗塞サイズ縮小効果を多施設共同臨床試験により検討する本研究は、平成 13 年 9 月より準備をすすめ、平成 16 年 3 月 31 日現在で全国 86 施設からなる循環器臨床研究ネットワークを確立し、計 777 症例のエントリーを達成している。目標症例数の 1200 症例に向け、本研究は現在進行、継続中である。

また、本研究のプロトコルを論文化し Circulation Journal 誌 2004 年 2 月号に 2 報連報で掲載され、本研究の情報を海外に発信した。

F. 健康危険情報

薬剤投与による血圧低下などが報告あるが、現在まで重篤な有害事象の発生をみとめていない

G. 研究発表

1. 論文発表

Minamino T, Jiyoong K, Asakura M, Shintani Y, Asanuma H, Kitakaze M. The J-WIND Investigators. Rationale and Design of a Large-Scale Trial Using Nicorandil as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. Circ J. 2004 Feb;68(2):101-6.

Asakura M, Jiyoong K, Minamino T, Shintani Y, Asanuma H, Kitakaze M. The J-WIND Investigators. Rationale and Design of a Large-Scale Trial Using Atrial Natriuretic Peptide (ANP) as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. Circ J. 2004 Feb;68(2):95-100.

2. 学会発表

現在のところなし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

現在のところなし

2. 実用新案登録

現在のところなし

3. その他

特記すべき事項なし

作成年月日（平成13年10月 1日初 版）

改訂年月日（平成14年 4月 1日改訂版）

J-WIND1 試験計画書

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験

試験責任者

国立循環器病センター 心臓血管内科 部長 北風政史

機密保持に関するお願い

本計画書は、本運営委員会の知的所有物です。

従って、いかなる物も J-WIND 運営委員会からの事前の文書による許可なく、第三者に本計画書に関する情報を開示または漏洩しないようお願い致します。

J-WIND1 臨床試験計画

1. 臨床試験課題名

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

「虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験」

(略名)

J-WIND1

(Japan-Working Groups of Acute Myocardial Infarction for the Reduction of Necrotic Damage)

2. 臨床試験の背景

わが国における心疾患による死亡数は全死因の第二位を占めており、その抑止は医学的のみならず、社会的急務となっている。心疾患の中でも急性心筋梗塞は、急性心臓死および慢性心不全死を引き起こすため、これまで精力的な研究が行われてきた。その結果、急性心筋梗塞の治療として緊急インターベンション及び血栓溶解療法が開発され、その救命率が格段に向上した。しかし、心筋梗塞急性期の救命率向上による新たな医療課題が浮上している。すなわち梗塞による心筋壊死のため、梗塞後の心機能が低下することにより慢性虚血性心不全症例が急激に増加している点である。かかる症例は5年生存率が50%と低いうえに、QOLが低下した症例が多いことから、梗塞後心不全に対する対策が急がれている。梗塞後の心機能低下は梗塞サイズに比例することが知られており、梗塞サイズを如何に縮小するかが重要な課題となっている。再灌流を得ることが梗塞サイズ縮小の最大効果であることは明らかであるが、さらに再灌流時に引き起こる再灌流障害を最小限に抑えることができれば、梗塞サイズ縮小に貢献することが十分期待される。しかしながら、世界的スタンダードとなる治療法は未だ確立されていない。近年、動物モデルを用いた梗塞サイズ縮小効果における基礎実験に基づき、ニコランジルおよびANPによる梗塞サイズ縮小効果が報告されている。かかる基礎研究は日本が欧米をリードしている分野である。

3. 試験の目的

本試験において、ニコランジルおよびANPにおける梗塞サイズ縮小効果を大規模無作為試験により検討し、新しい心筋保護療法の開発を目指す。さらに梗塞発症後に投与する薬剤をデータマイニング法にて解析することにより、梗塞後の治療最適化を検討する。

4. 試験実施体制

4.1 試験責任医師

国立循環器病センター 心臓血管内科部門 部長

北風 政史

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1
TEL 06-6833-5012(内線 2225) / FAX 06-6836-1120

4.2 試験実施機関および機関責任医師

全国 65 施設 (別紙 1 参照)

4.3 試験調査管理担当者

国立循環器病センター 心臓血管内科部門	金 智隆
大阪大学大学院医学系研究科 病態情報内科学	南野 哲男
大阪大学大学院医学系研究科 病態情報内科学	朝倉 正紀
大阪大学大学院医学系研究科 病態情報内科学	新谷 泰範
大阪大学大学院医学系研究科 病態情報内科学	浅沼 博司

4.4 試験データ管理場所および解析管理者

試験データ管理場所：

(財)日本公定書協会臨床研究データセンター

〒162-8655 東京都新宿区戸山 1 丁目 21 番地 1 号

TEL 03-5287-5121 / FAX 03-5287-5126

試験データ解析管理者：

国立循環器病センター 治験管理室 佐瀬 一洋

TEL 06-6833-5012(内線 2670)

4.5 臨床検査の集中測定機関

株式会社 エスアールエル

〒190-8567 東京都立川市曙町 2-41-19

TEL 042-526-7119

ヒュービット・ジェノミックス株式会社

〒102-0092 東京都千代田区隼町 2-19 ジョワレ半蔵門 2F

5. 臨床試験薬および投与方法

参加施設は ANP グループと Nicorandil グループに分かれて試験を行う。ANP および Nicorandil の薬剤費に関しては、本研究費より支払う。

ANP グループ

ANP 群は急性心筋梗塞診断後、インフォームドコンセント取得後すみやかに ANP を 3

日間持続静注 (0.025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) 行う。コントロール群は、5%ブドウ糖液を 3 日間持続投与する。

Nicorandil グループ

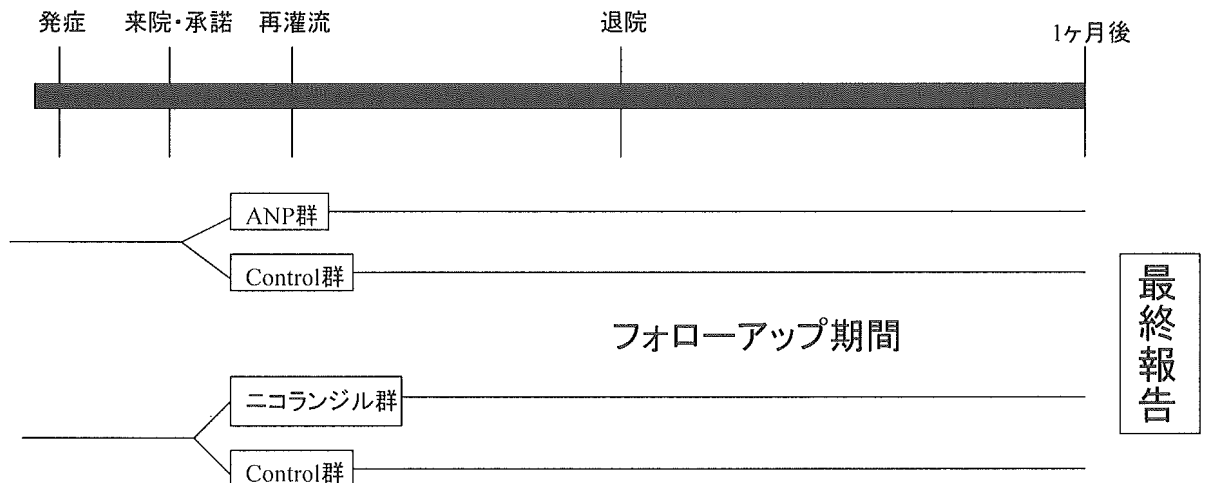
Nicorandil 群は急性心筋梗塞診断後、インフォームドコンセント取得後すみやかに Nicorandil を単回静注 0.067mg/Kg 行い、引き続いて 24 時間持続静注 (1.67 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) を行う。コントロール群は、生理食塩水を持続静注する。

6. 臨床試験の計画

6.1 試験デザイン

本試験は、急性心筋梗塞患者を対象に、ANPあるいはニコランジル投与による梗塞サイズ縮小効果、慢性期左心機能改善効果を主評価として検討する。患者割り付けは、封筒法により行う。

(試験の概要図)



6.2 対象の選択

6.2.1 対象疾患

発症後 12 時間以内の急性心筋梗塞で再疎通療法実施適応患者

6.2.2 選択基準

1. 年齢：20-79 歳
2. 30 分以上持続する胸痛
3. 標準 12 誘導心電図で隣接する 2 つ以上の胸部誘導で 0.2mV 以上の ST 上昇を示す。
または 2 つ以上の四肢誘導で 0.1mV 以上の ST 上昇を示す。
4. 発症から 12 時間以内の来院患者
5. 初回心筋梗塞患者
6. 再疎通療法実施患者

6.2.3 除外基準

1. 陳旧性心筋梗塞の既往
2. 心電図上左冠動脈主幹部病変を疑う症例
3. 心原性ショックを呈した症例
4. 重篤な肝・腎障害を有する症例
5. 治療されていない高血圧症例
6. 大動脈解離を疑う症例
7. CABG 施行症例
8. アレルギーまたは薬剤過敏症の既往のある症例
9. 妊娠または妊娠の可能性のある症例
10. 記以外に主治医が不適當と判断した症例
11. 上記以外に主治医が不適當と判断した症例

7. 観察・検査スケジュール

7.1 検査スケジュール

(図参照)

7.2 データシート

急性期の同意取得後 24 時間以内に、FAX もしくはインターネットにてエントリー登録する。フォローアップ終了後に別添のデータシートに記入する。

7.3 心電図検査

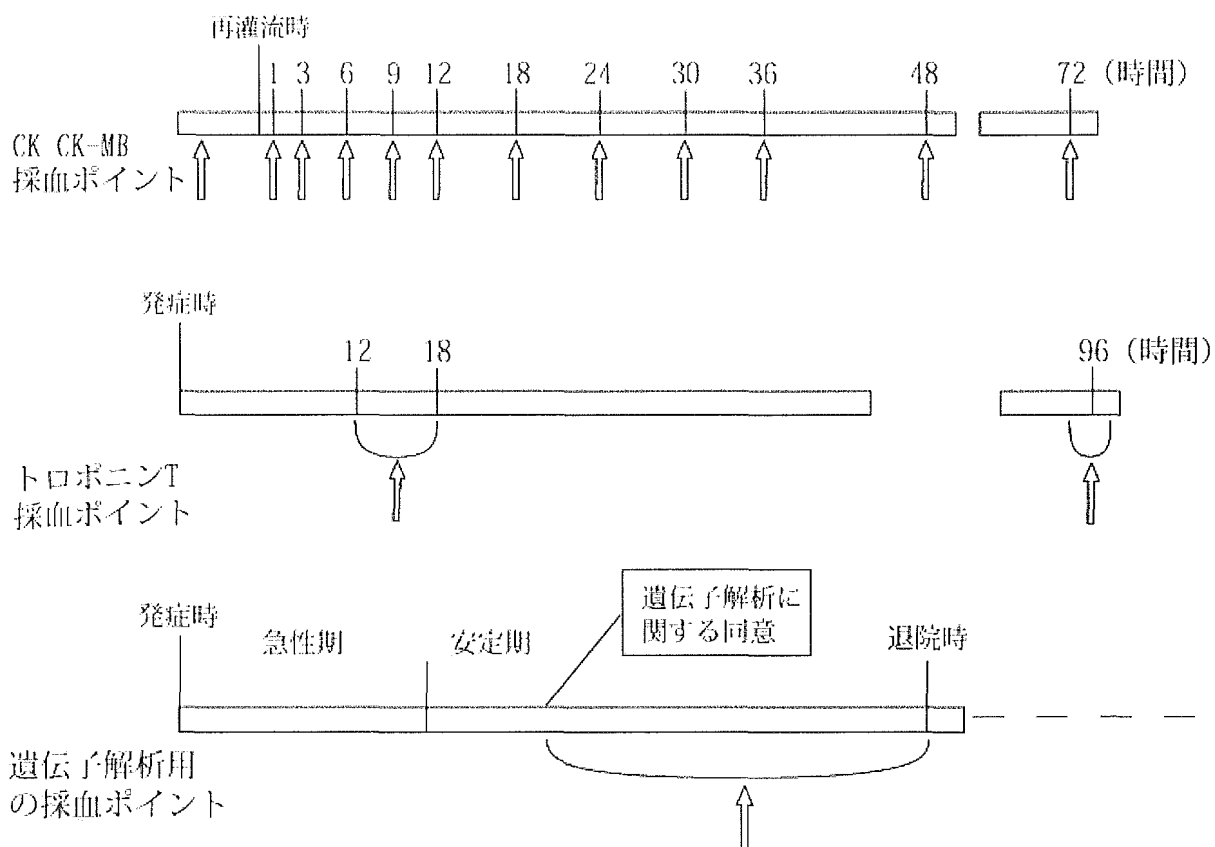
心電図検査を来院時 ST 上昇度、再灌流前 ST 上昇度、再灌流後最大 ST 上昇度、再灌流後 90 分後 ST 上昇度を記録し、心電図を保存する。

7.4 心臓カテーテル検査

心臓カテーテル検査を、心筋梗塞発症時および発症 1 ヶ月後 (2 週間~2 ヶ月) に行う。冠動脈造影の検査結果をデータシートに記載する。左室造影に関しては、可能な限り施行する。但し、再疎通療法前後に関する時期に関しては問わない。左室造影に関しましては、第一斜位 (RAO 30 度) にて必ず撮影し、3cm などの基準となるものを必ず毎回撮影を行う。(biplane に関しては、施設ごとに任せる。) また、何 cmかは必ず分かるようにする。(必ずしもフィルムに撮影する必要はない) 検査後、左室造影所見の CD-ROM もしくはシネフィルムを貸し出し、中央解析センターにて解析する。

7.5 採血検査

梗塞サイズを CK, CK-MB, Troponin T にて計測する。採決時期は下記のとおりとし、株式会社エスアールエル・テイジンバイオで一括測定を行う。また、BNP に関しては、梗塞発症後 1 ヶ月後において実施医療機関で測定する。また、遺伝子解析用の採血は、インフォームドコンセントを行い、同意取得後 (文書にて) に採血を行う。



7.6 有効性の評価

【主要評価項目】

- 1) 梗塞サイズ (peak CK, peak CK-MB, Troponin T)
- 2) 左心機能 (左室駆出率、左室容量) 及び局所心機能改善度 (SD/Chord、異常壁運動 Code 数)

【副次評価項目】

- 1) 生存率
- 2) 心血管事故 (心臓死、非致死的心筋梗塞発症、心臓疾患による再入院、血行再建術の施行)
- 3) 再灌流障害 (再灌流性不整脈、ST 再上昇、胸痛増悪)
- 4) SNP 解析 (K_{ATP} チャンネル・ANP 関連遺伝子)

7.7 症例数

ANP グループ (コントロール群 300 症例, ANP 群 300 症例)

Nicorandil グループ (コントロール群 300 症例, Nicorandil 群 300 症例)

7.8 試験実施期間

(予定エントリー期間) 2001年10月31日~2003年9月30日

(予定フォロー期間) 2001年10月31日～2005年9月30日

統合計画書期間はこちら

予定エントリー期間 (2001年10月31日～2003年3月31日)

予定フォロー期間 (2001年10月31日～2005年3月31日)

7.9 中止・脱落

下記の中止基準により、試験薬の投与を中止した症例については、中止理由を報告書に記入し、Fax もしくはホームページ登録を行う。試験の途中で来院しなくなった被験者については、来院するよう手配し、その理由などを追跡調査する。来院できない場合は、電話および書簡などにより調査し、報告書に記載する。

中止基準

- 1) 被験者または代諾者から試験への参加の辞退の申し出があった場合
- 2) 試験責任医師もしくは試験分担医師の判断による場合
 - 1) 試験薬投与期間中、血圧が著しい場合
 - 2) 死亡を含む有害事象が発現し、試験の継続が困難となった場合
 - 3) 「対象疾患」および「選択基準」から逸脱することが判明した場合
 - 4) 「除外基準」に抵触することが判明した場合
 - 5) その他、試験責任医師または試験分担医師が試験の継続を困難と判断した場合

8. 安全性の評価

8.1 有害事象のモニタリング

試験分担医師は、試験開始後に新たに重篤な有害事象が発現した場合には、口頭、電話、FAX、もしくはホームページ登録にて24時間以内に試験責任医師に報告する。

8.2 重篤な有害事象

試験薬投与による好ましくない徴候、症状、または病気の発現の中で、下記に該当するものを重篤な有害事象とする。

- 1) 死亡。
- 2) 死亡につながるおそれのある症例。
- 3) 治療のため入院または入院期間の延長が必要とされる症例。
- 4) 障害（日常生活に支障をきたす程度の機能不全の発現を示すもの）。
- 5) 障害につながるおそれのある症例。
- 6) 1)～5)に掲げる症例に準じて重篤である症例。
- 7) 後世代における先天性異常をきたす症例。