

20030483

別添2

厚生労働科学研究 研究費補助金

効果的医療技術に関する確立推進研究事業

冠動脈バイパス術におけるグラフト選択に関する多施設無作為共同研究  
(臨床研究実施チームの整備)

平成 15 年度 総括研究報告書

主任研究者 田林 暁一

平成 16 年 (2004 年) 4 月

## 別添3

### 目次

#### 1. 総括研究報告

冠動脈バイパス術におけるグラフト選択に関する多施設無作為共同研究

田林暁一

(資料) 研究計画書

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進研究事業）

（総括）研究報告書

冠動脈バイパス術におけるグラフト選択に関する多施設無作為共同研究（臨床研究実施チームの整備）

東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座心臓血管外科分野 教授

（主任）研究者 田林暁一

研究要旨 標的血管を全て動脈グラフトでバイパスしうる初回単独冠動脈バイパス術症例（末梢側吻合 3 か所以上の症例）を対象に、全て動脈グラフトで吻合する場合と、左冠動脈前下行枝以外の標的血管に一本だけ大伏在静脈を用いて他は動脈グラフトを用いる場合を無作為割り付けし、術後 3 年間の全死亡、心事故を比較するとともに、上肢虚血、透析関連事象、腹部合併症の発生率を比較する。3 枝以上の多枝バイパスの全てを動脈グラフトで行う治療戦略の妥当性を検証する。

A. 採択された効果的医療技術の確立推進研究事業での研究概要

研究目的=標的血管を全て動脈グラフトでバイパスしうる初回単独冠動脈バイパス術症例（末梢側吻合 3 か所以上の症例）を対象に、全て動脈グラフトで吻合する場合と、左冠動脈前下行枝以外の標的血管に一本だけ大伏在静脈を用いて他は動脈グラフトを用いる場合を無作為割り付けし、術後 3 年間の全死亡、心事故を比較するとともに、上肢虚血、透析関連事象、腹部合併症の発生率を比較する。3 枝以上の多枝バイパスの全てを動脈グラフトで行う治療戦略の妥当性を検証する。

研究方法=研究デザイン

- ・ 本研究は多施設共同・無作為割り付け・並行群間比較試験である。
- ・ 比較する 2 群は次のとおりである。いずれの群でも ITA-LAD 吻合は行う。

AA 群：全て動脈グラフトで吻合を行う群

AV 群：1 本のみ静脈グラフトを LAD 以外の領域に用い他は動脈グラフトを用いる群

対象

[選択基準]

以下の基準をすべて満たす症例

- ・ CCS class II 度以上の臨床症状または CAG 上 75%以上の病変（LMT 病変では 50%以上）を有する安定あるいは不安定狭心症患者
- ・ LAD に ITA（左右は問わない）をバイパスする他に、対角枝領域、回旋枝領域、右冠動脈領域にいずれか一領域以上バイパスを施行する計 3 枝以上の初回単独 CABG 施行予定の患者でかつ全てのバイパスを動脈グラフトで行いうる患者。

あくまで末梢側吻合の数が 3 枝以上のものである。例えば一本のグラフトによる 2 か所への Sequential 吻合はこれだけで 2 枝吻合されたものとみなしてよい。また、いわゆる 2 枝病変例でも、吻合部位が 3 か所となる場合は該当する。

[除外基準]

以下の基準にひとつでも該当する症例は除外とする。

- ・ 50 歳未満
- ・ 1 枝病変例
- ・ 左室駆出率 < 25%
- ・ CABG 再手術例（PCI 後は可）
- ・ 発症から 24 時間以内の緊急手術
- ・ 14 日以内の心筋梗塞あるいは CK-MB の正常値の

2倍以上の上昇例

#### 登録、割付

- ・ 各施設の試験責任医師は、選択基準に合致し、除外基準に抵触しない被験者について登録用紙を記入し Fax にてデータセンターに送付する。データセンターは被験者の適格性を確認の上、被験者を登録する。
- ・ データセンターは、施設を割付因子として、AA 群と、AV 群のいずれかに無作為に割り付け、登録用紙に群を記載し、担当医師に Fax で連絡する。

#### 手術方法

- ・ 胸骨正中切開により心臓に到達する。
- ・ 動脈、大伏在状脈の採取法、採取部位については制限しない。ただし動脈グラフトとしては ITA、RA、GEA 以外は使用不可。
- ・ 人工心肺の使用については制限しない。
- ・ 心拍動下の吻合については制限しない。
- ・ グラフトの種類を問わず、Sequential 吻合、composite graft については使用可とする。
- ・ 術中の大動脈エコー評価、グラフトの評価等により、割り付けられた群として計画された手術が遂行し得なくなった場合、すなわちグラフトの種類が異なる時 (AA 群で SVG 使用、あるいは AV 群で上行大動脈の性状悪く Aorta no touch technique で全て動脈グラフトとなった場合など)、吻合した標的血管が 2 枝以下になったときは、以後の追跡は行わない。

#### 術後管理

- ・ 術後 48 時間以内にアスピリン 81-100mg を投与開始する。
- ・ ワーファリンによる抗凝固療法は用いない。
- ・ ヘパリンについては特に制限しない。
- ・ 適応があればスタチン系薬物による脂質低下療法を実施する。LDL コレステロール 100mg/dl 以下にすることを目標とする。

- ・ 冠血管拡張薬として、シグマート、PDE 阻害薬、ヘルベッサーのいずれかを持続点滴し、経口可能となったらシグマート及びヘルベッサーを投与、少なくとも 6 か月は継続する。

#### 血管造影

- ・ 術後 1 か月以内に、血管造影を行う。この検査についての同意は、登録前の研究参加の説明時に一連の臨床研究として、参加同意書に含む形で取得する。
- ・ 使用グラフトとその標的血管を記載の上、グラフトの造影結果を FitzGibbon らの分類に従い Grade A (excellent, 50%未満の狭窄)、Grade B (fair, 50%以上の狭窄)、Grade 0 (Occluded, 閉塞) の 3 つのいずれかとして記録する [28]。狭窄の評価は、近位吻合、遠位吻合、グラフト自体のいずれかで、最も高度なもので評価する。
- ・ Sequential 吻合、Composite graft では、近位吻合、グラフト自体、および 2 カ所以上存在する遠位吻合の全てを評価する。ある遠位吻合の評価をする場合、上流に存在する吻合との比較において、上流により高度の狭窄があれば、それをその遠位吻合の Grade とする。上流により高度な狭窄がなければ、その遠位吻合そのものの狭窄度を評価する。

#### 評価項目

試験担当医師は、原則として手術実施施設の外来への受診により、以下の評価項目について被験者の状態を診察、検査の上、症例報告書 (以下 CRF) に記載しデータセンターに Fax にて返信する。

#### [主要評価項目]

- ・ 全死亡 (独立のエンドポイント)
- ・ 心事故 (複合エンドポイントと同時にそれぞれを独立のエンドポイントとする)  
心臓死、心筋梗塞、狭心症の再発、PCI あるいは CABG による再血行再建の実施

#### [副次的評価項目]

- ・ 術後1か月以内の血管造影
- ・ グラフト採取後の合併症の有無（虚血、感染）
- ・ 胃大網動脈の腹部外科手術に関わる問題の有無
- ・ 透析導入の有無と、橈骨動脈使用に伴う導入困難の有無

#### [重篤な有害事象]

神経内科医により診断された以下のような脳血管障害

- ・ 脳梗塞
- ・ 脳出血
- ・ TIA
- ・ RIND

入院を要した以下のような病態

- ・ 全身性血栓塞栓症（四肢、あるいは臓器）
- ・ 出血（外傷を伴わないもの、輸血を要した場合）

#### [検査項目]

- ・ LDL コレステロール値
- ・ HDL コレステロール値
- ・ 総コレステロール値

データセンターに登録された重篤な有害事象、検査項目については、群をマスクした状態で定期的に臨床評価委員会が報告を受け、安全性について評価する。また、データセンターは主要評価項目、副次的評価項目、検査項目について試験運営委員会に対して定期的に報告する。これをふまえて試験運営委員会は研究の中止、継続、計画の変更を勧告する役割を果たす。

#### 有害事象の評価・報告

- ・ 試験担当医師は、定期的な調査時期以外でも被験者もしくは家族より、有害事象の報告があれば、適宜外来受診をしてもらい、当該有害事象について最善の治療を施行するとともに、あらかじめ配付してある CRF に記載、随時データセ

ンターに Fax にて送付する。データセンターは研究開始から半年毎に有害事象について群をマスクした状態で、臨床評価委員会に報告する。

- ・ 臨床評価委員会は、定期的（半年毎）にデータセンターより有害事象について報告を受け、安全性について評価する。

#### 統計学的解析

- ・ データセンターにて割付後、割り付けられた手術が計画通り実施された症例を主要評価項目、副次的評価項目の解析対象集団とする。
- ・ 本研究は術後3年間の心事故回避率、及び生存率について解析することを主目的としている。
- ・ 中間解析については行わない。
- ・ 連続変数については平均値およびSDで示し、2群間の比較をする場合は Student *t* test、または Mann-Whitney *U* test を用いる。
- ・ 分類変数については例数と割合を示し、2群間の比較をする場合は Fisher's exact test を用いる。
- ・ 全死亡、心事故については、Kaplan-Meier 法により累積発生率の生存曲線を描き、log-rank test により2群間の比較を行う。
- ・ いずれも有意水準を 0.05 とする。

#### 目標症例数

1群あたり150例、合計300例

これまでの報告の内、全てを動脈グラフトで吻合した群と ITA-LAD 以外は SVG で吻合した群を比較した無作為前向き試験における心事故回避率[14]を参考にし、主要評価項目である心事故の発生率を、3年後の時点で AA 群が 5%、AV 群が 15%と仮定した場合、有意水準 5%（両側）、検出力  $1-\beta=0.80$  と設定し、log-rank test で AA 群の AV 群に対する優越性を検証するためには各群 145 例必要となる。また、同様の設定で AA 群を 5%、AV 群を 10%と仮定

した場合には1群当たり439例が必要となる。各施設の実施可能性を考慮し、1群当たり150例を目標とする。

#### (倫理面への配慮)

本研究の遂行にあたってはヘルシンキ宣言が遵守される。また臨床研究に関する倫理指針が遵守される。また本研究に参加を求めるに先だって、まず、研究計画が各施設の倫理委員会で承認されることが必要である。研究の趣旨、スケジュール、プライバシーの保護、不参加による不利益がないことなどを記した同意書の作成と、直系親族を交えた説明を行うことが必要である。

#### B. 採択された効果的医療技術の確立推進研究事業での研究実績

2003年度は、各施設の倫理委員会の承認を受けることから始められた。登録業務などを執り行うデータセンターは第三者機関であるベルシステム24に委託し、2003年度内に契約を締結し、症例登録

が開始された。2003年度末段階で、37例が登録されている。本研究は術後3年間の追跡が必要であり、今後データセンターの管理のもと、症例登録、追跡調査によるデータ集積が行われていく事となる。従って、本報告書においては結果、考察に関する内容は記載できる段階にはない。

#### C. 考察

本研究は術後3年間の追跡が必要であり、今後データセンターの管理のもと、症例登録、追跡調査によるデータ集積が行われていく事となる。従って、本報告書においては結果、考察に関する内容は記載できる段階にはない。

#### D. 健康危険情報

なし

#### E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績

テルモ社製大口径人工血管に関する治験 (TRE-609)

対象疾患 胸部大動脈瘤 20例 平成15年度は追跡調査の最終年にあたり、6例について植え込み1年後の遠隔調査を実施した。

平成 15 年度 厚生労働省科学研究費補助金 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

冠動脈バイパス術におけるグラフト選択に関する多施設共同研究

## 研究計画書

主任研究者

東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座心臓血管外科分野教授

田林 暁一

第 1 版（平成 15 年 11 月作成）

## 略号及び用語の定義

### [略号]

ACS	Acute coronary syndrome (急性冠症候群)
CAG	Coronary angiography (冠動脈造影)
CABG	Coronary artery bypass grafting (冠動脈バイパス手術)
CCS	Canadian Cardiovascular Society Classification (カナダ心臓血管学会分類)
CK	Creatine kinase. (クレアチニンキナーゼ)
CK-MB	CK の心筋分画
CRF	Case report form (症例報告書)
CVA	Cerebrovascular accident (脳血管障害)
HDL	High density lipoprotein (高密度リポタンパク質)
IABP	Intra-aortic balloon pumping (大動脈内バルーンパンピング)
ITA	Internal thoracic artery (内胸動脈)
LAD	Left anterior descending branch (前下行枝)
LDL	Low density lipoprotein (低密度リポタンパク質)
LMT	Left main trunk (左冠動脈主幹部)
PCI	Percutaneous catheter intervention (経皮的カテーテルインターベンション)
PCPS	Percutaneous cardio-pulmonary support (経皮的心肺補助)
PDE	Phosphodiesterase (ホスホジエステラーゼ)
RA	Radial artery (橈骨動脈)
RGEA	Right Gastroepiploic artery (右胃大網動脈)
RIND	Reversible ischemic neurologic deficit (可逆性虚血性神経脱落症状)
SVG	Saphenous vein graft (大伏在静脈)
TC	Total cholesterol (総コレステロール)
TIA	Transient ischemic attack (一過性脳虚血発作)

### [用語]

冠動脈バイパス術	自家血管(グラフト)を使用して、冠動脈の狭窄部位の末梢に新たな血液供給路を確保する手術。
Sequential 吻合	一本のグラフトで2か所以上の標的冠動脈と吻合する方法。
Composite graft	2本のグラフトを端々吻合して延長する、あるいは端側吻合して枝分かれさせること。
Skeletonization 法	主に動脈グラフト採取の際、周囲の結合組織をつけずに外膜を露出させるようにして採取する方法。
心臓死	心臓由来の症状を伴った死あるいは明らかな心臓以外の原因のない突然死。
心筋梗塞	CK および CK-MB の上昇を伴った心電図異常に基づいて診断される。CK 値が正常値の2倍以上の上昇、もしくは CK/CK-MB 比が10%以上で確診される。



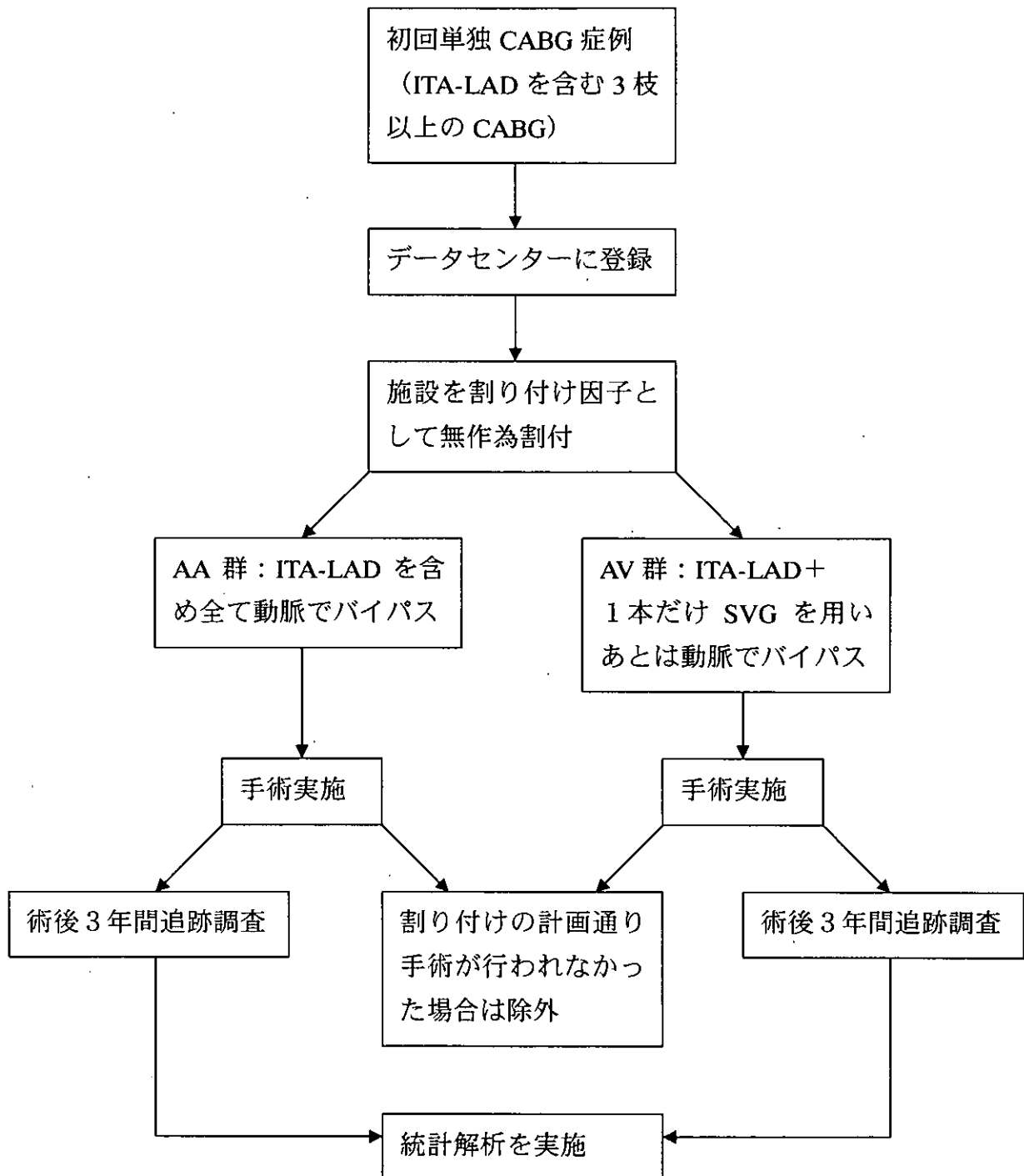
狭心症の再発 臨床経過観察により、また症状がある場合に行われる負荷心電図検査で評価される。狭心症の再発は安静時もしくは運動負荷時の狭心痛、あるいは 0.1mV 以上の ST 低下、負荷時に 12 誘導の内 2 つ以上の誘導で T 波が陰転化する場合のいずれかもしくは両方が認められる場合と定義される。

Aorta no touch technique 大動脈のサイドクランプなどの手技により脳塞栓のリスクが高まることを回避するために、根元を切り離さずに吻合できるグラフト (in situ graft) である ITA や RGEA を用いたり、それらに端側で吻合した composite graft を用いることで、大動脈への近位吻合をしないテクニック。

- CCS class
- 0 狭心症症状を認めないもの。
  - I 歩行、階段昇降などの通常の労作で狭心症症状を認めないもの。激しい、長時間の労作にて狭心症症状が生じるもの。
  - II 日常生活に軽度の制限があるもの。急いで歩いたり、階段を登ったり、坂を登ったり、食後や寒い時、風の中、感情的なストレスを伴っての歩行、階段昇降、2 ブロック以上の平地歩行、通常の歩調で階段一続き以上登る、などで狭心症症状が生じるもの。
  - III 日常生活に著明な制限があるもの。平地 1、2 ブロックの歩行、通常の歩調で階段一続き登るなどで狭心症症状の生じるもの。
  - IV 症状を伴わずに日常生活が全く行えないもの。もしくは安静時に狭心症症状を認めるもの。

## 研究の概要

- ・ 標的血管を全て動脈グラフトでバイパスしうる初回単独冠動脈バイパス術症例(末梢側吻合3か所以上の症例)を対象に、全て動脈グラフトで吻合する場合と、左冠動脈前下行枝以外の標的血管に一本だけ大伏在静脈を用いて他は動脈グラフトを用いる場合を無作為割り付けし、術後3年間の全死亡、心事故を比較するとともに、上肢虚血、透析関連事象、腹部合併症の発生率を比較する。
- ・ 3枝以上の多枝バイパスの全てを動脈グラフトで行う治療戦略の妥当性を検証する。



1. 目的、背景	6
2. 研究方法	8
2.1. 研究デザイン	
2.2. 対象	
2.3. 登録及び割付	
2.4. 手術方法	
2.5. 術後管理	
2.6. 血管造影	
3. 評価項目	9
4. 有害事象の評価・報告	10
5. 手術、観察、検査項目とスケジュール	10
5.1. 手術、観察、検査項目	
5.2. スケジュール表	
5.3. 研究の中止	
6. データの品質保証	12
6.1. 品質管理と品質保証	
6.2. CRF の作成と報告	
6.3. データの集積と管理	
6.4. 記録の保存	
7. 統計解析	13
8. 目標症例数	13
9. 倫理的配慮	13
10. 研究計画書の変更	13
11. 診療費用	13
12. 健康被害が起きた場合の対応	13
13. 研究実施期間	13
14. 結果の公表	13
15. 研究組織	13
16. 参考文献	15
同意説明文書	17
同意書	20

## 1. 研究の目的、背景

これまでの本邦における冠動脈バイパス手術（CABG）に関する報告は、単一施設の後向き研究がほとんどであった。このため患者背景などに偏りが生じやすいことから、明確なエビデンスを示したものは少ない。今後、多施設共同前向き無作為試験の遂行による、日本人の CABG に関するエビデンスの蓄積が期待されている。

CABG に用いられる代用血管のことをグラフトという。グラフトとして古典的に大伏在静脈（SVG）が用いられてきたが、いわゆる Vein graft disease（血栓形成、内膜肥厚、粥状硬化等の原因による静脈グラフト早期閉塞）が指摘され、現在の CABG は動脈グラフトを主体に行うことが多い [1,2]。動脈グラフトの種類としては、内胸動脈（ITA）、橈骨動脈（RA）、右胃大網動脈（RGEA）等が報告されている [3-6]。個々のグラフトの質、標的血管の状態、上行大動脈の状態等を総合的に判断して術式が決定されている。現在、「全て動脈グラフトで完全血行再建を行う」方針が、多くの施設で採用され、国内全体に広まりつつある。

グラフト選択の上で重要な条件のひとつは、長期開存率である。グラフト自体の質や吻合技術はもちろん重要であるが、標的血管の灌流域の範囲、標的血管の狭窄の程度によっても大きく左右されるため、その適確な評価は難しい。これまでの報告から ITA の長期開存性が最も優れており、これを主要な冠動脈の枝で、左室前壁および心室中隔を灌流する前下行枝（LAD）に吻合することについてはゴールドスタンダードとなっている [7-9]。（このことは逆に、それ以外のグラフトは LAD のそれに比べれば比較的灌流域が狭い標的血管に吻合される傾向があることを意味している。）また、左右の ITA をグラフトとして用いる場合、左だけを用いた場合と比べ遠隔期の心事故回避率が優れていることが報告されている [10-13]。また、全てを動脈グラフトで用いた場合と左の ITA だけを用い他は SVG を用いた場合では、全てを動脈グラフトで行った方が遠隔期の心事故回避率が優れていることが報告されている [14]。このように動脈グラフトを多用することで CABG の遠隔成績が向上することは示唆されている。

一方、動脈グラフトを採取することを考える時、心臓のことのみならず、採取された部位の負の側面も見逃してはならない。例えば、両側の ITA を用いる場合、術後胸骨癒合が不良となる、あるいは縦隔炎の発生が増えるとの報告がある [15, 16]。一方、ITA を skeletonization 法（周囲にほとんど組織をつけずに採取する方法）で採取することでこれらの合併症は回避できるとの報告もある [17, 18]。RA では、アレンテスト（尺骨動脈との交通をみて、RA が採取可能かを判断するテスト）やドップラーエコーで血流を評価して採取されるが、手の虚血の可能性は存在する [19]。また、腎機能不良例や透析例では、ブラッドアクセスとして RA が使われることを考慮して使用を避けることになる。将来の透析導入時、以前の CABG で RA が採取されていれば、透析療法自体に困難が生じる可能性がある。また RGEA では、開腹術後腸閉塞の可能性、将来の開腹手術時のグラフト損傷の可能性も否定できない [20]。このように「全てを動脈グラフトでバイパスする」ことで、心事故とは別の、潜在的な危険性を生じている可能性が否定できない。動脈グラフト主体の 3 枝以上の CABG で一本だけ SVG を使うということは、全て動脈グラフトで行う場合と比較して「LAD 以外の領域に一本閉塞しやすいグラフトが使われる」側面と、「ある動脈グラフトが採取されたことによる潜在的危険性がその動脈グラフト 1 本分減じる」側面を有しているともいえる。

虚血性心疾患の遠隔成績を論じる場合に、脂質低下療法の重要性について考慮する必要がある。心血管イベントである急性冠症候群（ACS）の多くは冠動脈造影上有意ではない狭窄病変から発症し、その発症予

測はきわめて困難であり、不安定プラークの破綻がその原因とされている [21-23]。HMG-CoA 還元酵素阻害薬アトルバスタチンの内服のみの治療が、PCI を施行した治療より心事故が有意に少なかったという報告は当初驚きをもって迎えられたが、スタチンによるプラークの安定化が ACS の発症抑制に寄与したと考ええると、有意狭窄を呈しない不安定プラークに結果として治療していない PCI 群に心事故が多発したことは当然とも言える [24]。本研究において、スタチンによる脂質低下療法がいずれの群でも適切に施行されることは重要である。

薬物療法でもう一つ重要な要素は、抗血栓療法である。アスピリン、他の抗血小板剤、ワーファリン、それぞれの単独投与、併用投与など様々なプロトコルが存在する。ワーファリンについては、アスピリン単独投与に比較して、アスピリンとの併用、ワーファリン単独とも有意に優れている点は認められておらず、むしろ出血性の合併症の増加が示唆されている [25, 26]。またワーファリンのコントロールは外来では不均一になりやすくバイアスを生じやすいことが危惧される。本研究では、アスピリンを術後 48 時間以内に投与開始するプロトコルを採用することとし、ワーファリンは用いない [27]。

以上の背景をふまえ本研究では、標的血管を全て動脈グラフトでバイパスしうる初回単独 CABG 症例 (末梢側吻合 3 か所以上の症例) を対象に、その中で LAD 以外の標的血管に一本だけ SVG を用いる場合と全て動脈でバイパスする場合を無作為割り付けし、術後 3 年間の全死亡、心事故を比較するとともに、上肢虚血、透析関連事象、腹部合併症の発生率を比較する。LDL コレステロール 100mg/dl 以上の症例では脂質低下療法を行い、LDL コレステロール 100mg/dl 未満を目標とする。術後抗血栓療法については、アスピリンのみとする。以上より 3 枝以上の多枝バイパスの全てを動脈グラフトで行う治療戦略の妥当性を検証する。

## 2. 研究方法

### 2.1 研究デザイン

- ・ 本研究は多施設共同・無作為割り付け・並行群間比較試験である。
- ・ 比較する2群は次のとおりである。いずれの群でも ITA-LAD 吻合は行う。

AA 群：全て動脈グラフトで吻合を行う群

AV 群：1本のみ静脈グラフトを LAD 以外の領域に用い他は動脈グラフトを用いる群

### 2.2 対象

#### [選択基準]

以下の基準をすべて満たす症例

- ・ CCS class II 度以上の臨床症状または CAG 上 75%以上の病変（LMT 病変では 50%以上）を有する安定あるいは不安定狭心症患者
- ・ LAD に ITA（左右は問わない）をバイパスする他に、対角枝領域、回旋枝領域、右冠動脈領域にいずれか一領域以上バイパスを施行する計 3 枝以上の初回単独 CABG 施行予定の患者でかつ全てのバイパスを動脈グラフトで行う患者。

あくまで末梢側吻合の数が 3 枝以上のものであるので、例えば一本のグラフトによる 2 か所への Sequential 吻合はこれだけで 2 枝吻合されたものとみなしてよい。また、いわゆる 2 枝病変例でも、吻合部位が 3 か所となる場合は該当する。

#### [除外基準]

以下の基準にひとつでも該当する症例は除外とする。

- ・ 50 歳未満
- ・ 1 枝病変例
- ・ 左室駆出率 < 25%
- ・ CABG 再手術例（PCI 後は可）
- ・ 発症から 24 時間以内の緊急手術
- ・ 14 日以内の心筋梗塞あるいは CK-MB の正常値の 2 倍以上の上昇例

### 2.3. 登録、割付

- ・ 各施設の試験責任医師は、選択基準に合致し、除外基準に抵触しない被験者について登録用紙を記入し Fax にてデータセンターに送付する。データセンターは被験者の適格性を確認の上、被験者を登録する。
- ・ データセンターは、施設を割付因子として、AA 群と、AV 群のいずれかに無作為に割り付け、登録用紙に群を記載し、担当医師に Fax で連絡する。

### 2.4. 手術方法

- ・ 胸骨正中切開により心臓に到達する。
- ・ 動脈、大伏在状脈の採取法、採取部位については制限しない。ただし動脈グラフトとしては ITA、RA、GEA 以外は使用不可。
- ・ 人工心肺の使用については制限しない。
- ・ 心拍動下の吻合については制限しない。

- ・ グraftの種類を問わず、Sequential 吻合、composite graft については使用可とする。
- ・ 術中の大動脈エコー評価、Graftの評価等により、割り付けられた群として計画された手術が遂行し得なくなった場合、すなわちGraftの種類が異なる時（AA 群でSVG 使用、あるいはAV 群で上行大動脈の性状悪くAorta no touch technique で全て動脈Graftとなった場合など）、吻合した標的血管が2 枝以下になったときは、以後の追跡は行わない。

## 2.5. 術後管理

- ・ 術後 48 時間以内にアスピリン 81-100mg を投与開始する。
- ・ ワーファリンによる抗凝固療法は用いない。
- ・ ヘパリンについては特に制限しない。
- ・ 適応があればスタチン系薬物による脂質低下療法を実施する。LDL コレステロール 100mg/dl 以下にすることを目標とする。
- ・ 冠血管拡張薬として、シグマート、PDE 阻害薬、ヘルベッサーのいずれかを持続点滴し、経口可能となったらシグマート及びヘルベッサーを投与、少なくとも6 か月は継続する。

## 2.6. 血管造影

- ・ 術後 1 か月以内に、血管造影を行う。この検査についての同意は、登録前の研究参加の説明時に一連の臨床研究として、参加同意書に含む形で取得する。
- ・ 使用Graftとその標的血管を記載の上、Graftの造影結果を FitzGibbon らの分類に従い Grade A (excellent, 50%未満の狭窄)、Grade B (fair, 50%以上の狭窄)、Grade O (Occluded, 閉塞) の3つのいずれかとして記録する [28]。狭窄の評価は、近位吻合、遠位吻合、Graft自体のいずれかで、最も高度なもので評価する。
- ・ Sequential 吻合、Composite graft では、近位吻合、Graft自体、および2カ所以上存在する遠位吻合の全てを評価する。ある遠位吻合の評価をする場合、上流に存在する吻合との比較において、上流により高度の狭窄があれば、それをその遠位吻合の Grade とする。上流により高度な狭窄がなければ、その遠位吻合そのものの狭窄度を評価する。

## 3. 評価項目

試験担当医師は、原則として手術実施施設の外来への受診により、以下の評価項目について被験者の状態を診察、検査の上、症例報告書（以下CRF）に記載しデータセンターに Fax にて返信する。

### [主要評価項目]

- ・ 全死亡（独立のエンドポイント）
- ・ 心事故（複合エンドポイントと同時にそれぞれを独立のエンドポイントとする）  
心臓死、心筋梗塞、狭心症の再発、PCI あるいはCABG による再血行再建の実施

### [副次的評価項目]

- ・ 術後 1 か月以内の血管造影
- ・ Graft採取後の合併症の有無（虚血、感染）
- ・ 胃大網動脈の腹部外科手術に関わる問題の有無

- ・ 透析導入の有無と、橈骨動脈使用に伴う導入困難の有無

#### [重篤な有害事象]

神経内科医により診断された以下のような脳血管障害

- ・ 脳梗塞
- ・ 脳出血
- ・ TIA
- ・ RIND

入院を要した以下のような病態

- ・ 全身性血栓塞栓症（四肢、あるいは臓器）
- ・ 出血（外傷を伴わないもの、輸血を要した場合）

#### [検査項目]

- ・ LDL コレステロール値
- ・ HDL コレステロール値
- ・ 総コレステロール値

データセンターに登録された重篤な有害事象、検査項目については、群をマスクした状態で定期的に臨床評価委員会が報告を受け、安全性について評価する。また、データセンターは主要評価項目、副次的評価項目、検査項目について試験運営委員会に対して定期的に報告する。これをふまえて試験運営委員会は研究の中止、継続、計画の変更を勧告する役割を果たす。

## 4. 有害事象の評価・報告

- ・ 試験担当医師は、定期的な調査時期以外でも被験者もしくは家族より、有害事象の報告があれば、適宜外来受診をしてもらい、当該有害事象について最善の治療を施行するとともに、あらかじめ配付してある CRF に記載、随時データセンターに Fax にて送付する。データセンターは研究開始から半年毎に有害事象について群をマスクした状態で、臨床評価委員会に報告する。
- ・ 臨床評価委員会は、定期的（半年毎）にデータセンターより有害事象について報告を受け、安全性について評価する。

## 5. 手術、観察、検査項目とスケジュール

### 5.1. 手術、観察、検査項目

#### (1) 被験者背景・既往歴

術前1ヶ月以内に次の項目を調査する。

生年月日、性別、身長、体重、喫煙歴、既往歴（高血圧、慢性肺疾患、糖尿病、糖尿病治療、高脂血症、脳血管障害、腎機能障害、透析、末梢血管病変）、不安定狭心症、LMT 病変、90 日以内の心筋梗塞、冠動脈病変

#### (2) 手術、術後合併症に関する情報

手術日、手術方法、末梢側吻合本数、グラフト、標的血管、大動脈遮断、人工心肺時間、心停止



時間、ICU 滞在時間、術後在院日数、入院死亡、術後心房細動、再開胸止血術、術後急性腎不全、術後脳血管障害、術後の IABP サポート、術後の PCPS サポート、周術期心筋梗塞、術後治療を要した心室性不整脈、術後胸骨離開、縦隔炎、その他の合併症

(3) 血液検査

術前 1 ヶ月以内、退院時、術後 6 ヶ月、術後 1 年、術後 2 年、術後 3 年に次の項目を検査する。

LDL コレステロール、HDL コレステロール、総コレステロール

(4) 血圧・脈拍

術前 1 ヶ月以内、退院時、術後 6 ヶ月、術後 1 年、術後 2 年、術後 3 年に収縮期血圧、拡張期血圧、及び脈拍を測定する。

(5) 心電図

術前 1 ヶ月以内に安静時心電図をとり、異常所見の有無を確認する。術後は有害事象発生時など適宜実施する。

(6) 心エコー検査

術前 1 ヶ月以内に心エコー検査を行い左室駆出率を評価する。術後は有害事象発生時など適宜実施する。

(7) 薬剤使用

術前及び術後の内服薬について、アスピリン、スタチン、シグマート、ヘルベッサの使用状況を調査時点毎に記載する。

5.2.スケジュール表

	術前 <sup>a)</sup>	術直後 <sup>b)</sup>	術後 6ヶ月 <sup>c)</sup>	術後1年 <sup>c)</sup>	術後2年 <sup>c)</sup>	術後3年 <sup>c)</sup>	追跡
同意	○						
被験者背景・既往歴	○						
手術の情報		○					
血管造影 <sup>d)</sup>		○					
血液検査	○		○	○	○	○	○
血圧・脈拍	○		○	○	○	○	○
心電図 <sup>d)</sup>	○						
心エコー <sup>d)</sup>	○						
薬剤使用	○	○	○	○	○	○	○
主要評価項目の確認			○	○	○	○	○
副次的評価項目の確認			○	○	○	○	○
重篤な有害事象			○	○	○	○	○

a)術前1ヶ月前から手術当日まで

b)術後1ヶ月以内

c)時期のずれは前後1ヶ月を許容する。

d)術後は有害事象発生時など適宜実施する。

### 5.3.研究の中止

以下の場合には研究を中止する。

- ・ 本人が同意を撤回した場合
- ・ 割り付けられた計画通り手術が施行されなかった場合

## 6. データの品質保証

### 6.1. 品質管理と品質保証

各実施医療機関の責任医師は、原資料（カルテ、ワークシート等）と CRF との整合性に責任を負う。研究実施者以外の者による直接または間接閲覧による原資料の確認は、倫理委員会の承認を必要とする。

### 6.2. CRF の作成と報告

CRF の作成と報告は、各実施医療機関の責任医師の責務である。責任医師および担当医師は、登録した全症例について、全研究期間を通じて CRF を継続的に作成する。なお、CRF は各症例の調査時期の前に、データセンターから担当医師へ郵送される。

### 6.3. データの集積と管理

CRF は、退院時、術後 6 ヶ月、1 年、2 年、3 年ごとにデータセンターへ送付し、データセンターにおいてデータ入力システムを用いて管理する。

### 6.4. 記録の保存

本研究における原資料とは、以下のものをいう。各実施医療機関の責任医師は、主任研究者から通知があるまで保存する。

- ・ 参加者の同意及び情報提供に関する資料
- ・ 症例報告書のもとになった記録（カルテ、ワークシートなど）
- ・ 倫理委員会からの通知

## 7. 統計学的解析

- ・ データセンターにて割付後、割り付けられた手術が計画通り実施された症例を主要評価項目、副次的評価項目の解析対象集団とする。
- ・ 本研究は術後 3 年間の心事故回避率、及び生存率について解析することを主目的としている。
- ・ 中間解析については行わない。
- ・ 連続変数については平均値および SD で示し、2 群間の比較をする場合は Student *t* test、または Mann-Whitney *U* test を用いる。
- ・ 分類変数については例数と割合を示し、2 群間の比較をする場合は Fisher's exact test を用いる。
- ・ 全死亡、心事故については、Kaplan-Meier 法により累積発生率の生存曲線を描き、log-rank test により 2 群間の比較を行う。
- ・ いずれも有意水準を 0.05 とする。

## 8. 目標症例数

1 群あたり 150 例、合計 300 例

これまでの報告の内、全てを動脈グラフトで吻合した群と ITA-LAD 以外は SVG で吻合した群を比較した無作為前向き試験における心事故回避率[14]を参考にし、主要評価項目である心事故の発生率を、3 年後の時点で AA 群が 5%、AV 群が 15%と仮定した場合、有意水準 5% (両側)、検出力  $1-\beta=0.80$  と設定し、log-rank test で AA 群の AV 群に対する優越性を検証するためには各群 145 例必要となる。また、同様の設定で AA 群を 5%、AV 群を 10%と仮定した場合には 1 群当たり 439 例が必要となる。各施設の実施可能性を考慮し、1 群当たり 150 例を目標とする。

## 9. 倫理的配慮

本研究の遂行にあたってはヘルシンキ宣言が遵守される。また臨床研究に関する倫理指針が遵守される。また本研究に参加を求めるに先だって、まず、研究計画が各施設の倫理委員会で承認されることが必要である。研究の趣旨、スケジュール、プライバシーの保護、不参加による不利益がないことなどを記した同意書の作成と、直系親族を交えた説明を行うことが必要である。

## 10. 研究計画書の変更

研究手順の変更は、試験運営委員会が決定する。また、研究計画書の改訂については、倫理委員会への報告や承認が必要となる場合があるので、各施設の規定に従う。

## 11. 診療費用

本研究は原則として保険診療の範囲内で行われる。

## 12. 健康被害が生じた場合の対応

健康被害が生じた場合には、最善の治療を実施する。

## 13. 研究実施期間

被験者新規登録は平成 15 年 10 月より平成 18 年 9 月までの 3 年間で予定している。被験者は登録後 3 年間追跡調査されるため、追跡調査が最終的に終了するのは最長で平成 21 年 9 月となる。この間は、すべての被験者の調査を継続する。

## 14. 結果の公表

主任研究者は、試験結果の論文投稿及び公表について責任を持つ。公表の際には被験者の秘密を保全する。

## 15. 研究組織

主任研究者 東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座心臓血管外科分野教授 田林 暁一  
研究、及びその結果生じる全てに対しての統括責任者

分担研究者	福島県立医科大学医学部心臓血管外科教授	横山 齊
	東京大学大学院医学系研究科心臓外科教授	高本 眞一
	国立循環器病センター総長	北村惣一郎
	国立循環器病センター心臓血管外科部長	小林順二郎
	九州大学大学院医学研究院心臓外科助教授	益田 宗孝
	東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座心臓血管外科分野助手	小田 克彦
研究事務局	東北大学大学院医学系研究科心臓血管外科学分野内に設置 研究の遂行に必要な事務手続きを執り行う。	

データセンター（外部委託）

被験者登録、無作為割り付け、症例記録の集積・保管、中央モニタリング

データマネジメント（外部委託）

症例記録の予備点検、コード化、データファイル作成、試験運営委員会及び臨床評価委員会  
資料作成

試験運営委員会 主任研究者及び分担研究者により構成される。実施計画書、同意説明文書、症例報告書の作成や承認、研究実施の運用や結果公表への助言、データセンターからの報告による進捗状況の把握、研究継続の妥当性や症例数の追加、研究期間などについて検討し適宜決定する。

臨床評価委員会 主任研究者、分担研究者、試験担当医師とは無関係の第3者の医師（神経内科医を含む）で構成される。有害事象等の報告をデータセンターから受け、安全性について評価する。

統計解析（外部委託）

解析計画の詳細を解析計画書として作成、解析用プログラム作成と解析実施、解析報告書作成