

目次

1. 研究の目的
 1. 1. 背景
 1. 2. 主要目的
2. 対象患者
 2. 1. 選択基準
 2. 2. 除外基準
3. 研究デザイン
 3. 1. 研究デザイン
 3. 2. 症例数
 3. 3. 評価項目
 3. 4. 研究の手順
4. 麻酔
5. 手術方法
6. 観察・検査項目
7. 倫理的配慮
 7. 1. 現時点における最善の治療法の保障
 7. 2. 中等度低体温手術に伴うリスクとベネフィットの検討
 7. 3. ヘルシンキ宣言の遵守と倫理委員会における審査
 7. 4. 被験者のプライバシー保護
 7. 5. 緊急時の手順について
 7. 6. 患者への説明と同意
 7. 7. 研究参加の中止
8. 患者登録
9. 有効性および安全性の評価および調査項目
 9. 1. 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
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
 11. 2. 統計解析
12. 試験中止
13. 結果の公表
14. 試験実施計画書の改訂
15. 診療費用
16. 健康被害が起きた場合の対応
17. 実施体制
 17. 1. 試験運営委員会 (Steering committee)
 17. 2. 実施医療機関、試験責任医師
 17. 3. データ安全性評価委員会
 17. 4. 登録およびデータセンター

- 17.5. 割付責任者
- 17.6. 統計解析責任者
- 17.7. 中央事務局
- 17.8. JSTAR 研究者一覧
- 18. (参考)ヘルシンキ宣言 2002年改訂版(日本医師会誌)
- 19. 文献

1. 研究の目的

1. 1. 背景

近年、高齢化が進み、大動脈疾患に対する手術件数は冠動脈手術と共に増加の一途をたどっている。しかしながら、通常の開心術に比べ、高い手術侵襲度、手術の困難さ、患者の高齢化、多岐にわたる併存疾患、大量出血などの問題があり、その手術成績の向上は急務である。特に、弓部大動脈瘤に対する人工血管置換術(弓部全置換術)はその中心をなし、生命予後に止まらず、高次機能を含め脳保護法は未だに重要な課題である。我が国では、脳保護法として、従来からの超低体温循環停止に加え、補助手段として選択的順行性脳灌流(SCP)と逆行性脳灌流(RCP)が開発され臨床応用されてきた。最近では、時間的制約の少ない点から、より生理的なSCPが定着し広く用いられている。このSCPを用いた場合、脳の灌流が維持されており、必ずしも超低体温を用いる必要がない。その観点から、最近になり生理的条件に近付けた28℃中等度低体温下手術が試みられ、有効性が報告されつつある(文献1-4)。弓部全置換術においても、通常の開心術の進歩、発展と同様に、(超)低体温の弊害である体外循環時間の延長、臓器の温度較差、非生理的環境、それに基づく全身浮腫、肺障害、出血傾向などが回避でき、早期回復や出血が少ないなど「warm surgery」の利点が期待できうる。しかしながら、前述の報告では、比較対照群がなく単独での報告であり、従来からの超低体温下弓部全置換と比べどの程度の有用性、安全性があるかは明確にされていない(文献1-4)。最近の我々の学会発表(H Ogino, AHA in 2004、K Minatoya, AATS in 2005)においても、以前の症例に用いた超低体温法を対照群とした比較検討に過ぎず、未だ厳密な検証に至っていない。したがって、中等度低体温下手術の有効性を明らかにするためには、ランダム化比較試験に基づく厳密な比較検討が必要とされる。

1. 2. 主要目的

最終目的は、28℃中等度低体温下弓部全置換術と20℃超(深度)低体温下弓部全置換術の二群間でランダム化比較試験を行い、中等度低体温下弓部置換術の優位性を明らかにすることである。本研究では、まず、中等度低体温下弓部全置換術と超低体温下弓部全置換術における多施設共同前向き調査研究を行い、それぞれの弓部全置換術の特徴を明らかにすることを目的とする。将来的に、得られた中等度低体温下弓部全置換術の利点のいくつかを主要項目として設定し、より厳密に二群間でランダム化比較試験を行う予定である。

2. 対象患者

2. 1. 選択基準

- (1) 待機的胸骨正中切開下弓部全置換術患者

2. 2. 除外基準

- (1) 緊急患者(大動脈瘤破裂、急性大動脈解離)
(2) 再手術(再胸骨正中切開)患者

★ 術前ワーファリン：術前3日前までに中止し、ヘパリンに変更することが望ましい

★ 抗血小板薬：術前1週間前に服用中止、パナルジン[®]は2週間前に中止することが望ましい

3. 研究デザイン

3. 1. 研究デザイン

多施設共同・前向き調査研究

比較群

28℃群： 膀胱温(BT)28℃下に SCP 灌流圧 ≥ 50 mmHg

20℃群： BT20℃下に SCP 灌流圧 30～50 mmHg

各施設の基準において、20℃群ないしは28℃群を選択する。

登録期間は倫理委員会承認後から2006年11月までの約一年間とする。

症例の追跡期間は登録から術後1ヶ月もしくは退院時とする。

3. 2. 症例数

登録期間に到達可能な症例数とする。

(参考) 参加施設の過去1年間の弓部全置換手術件数

国立循環器病センター 67例(単独+待機47)

東北大学 20例(単独17)

浜松医科大学 24例(待機17, 緊急7)

神戸大学	38 例
小倉記念病院	45 例(非解離 29, うち待機 26, 単独 16, 75 歳未満 11)

3. 3. 評価項目

1) 28℃中等度低体温下弓部全置換群と20℃超低体温下弓部全置換群における、術後30日以内死亡(手術死亡)、および脳・脊髄障害、心臓障害、肺障害、腎障害、出血、感染、などの合併症の発生割合

2) 下記項目の評価

- ① 手術: 循環停止時間、心筋虚血時間、選択的脳灌流時間、体外循環時間、手術時間、麻酔時間
- ② 出血: 術中出血量、総輸血量(MAP、FFP)、総血小板輸血、24時間ドレーン排液量
- ③ 循環: CO/CI、PCWP、帰室時DOA/B、NAD、ADの投与量
術後72時間のカテコラミン総投与量
血清乳酸値
- ④ 呼吸: ICU帰室時PO₂/FiO₂ ratio、抜管時期
- ⑤ 脳: 覚醒時期、脳高次機能
- ⑥ 血液: 血小板、PT-INR、APTT、フィブリノーゲン、TAT、D-dimer、FDP、AT-III、プロテイン C、PAI-1
- ⑦ 回復: ICU滞在日数、術後入院期間、入院治療費

3) 合併症の定義:

1. 死亡(30日以内)
2. 合併症の発生(72時間以内)

(1) 脳障害(文献5):

1) 一時的脳障害(Temporary neurological dysfunction)

重度せん妄(severe delirium)、錯乱(confusion)、激昂(agitation)、記憶障害、などで退院までに軽快、改善するもの

2) 永久的脳障害(Permanent neurological dysfunction)

CT、MRI上明らかとなる脳梗塞を含め、退院まで持続する局所的ないしは広範囲脳障害

(2) 脊髄障害: 対麻痺、不全対麻痺、膀胱直腸障害

(3) 心臓障害(文献6): 1) ないしは2)

- 1) 低心拍出量症候群(LOS): a) ないしは b)
 - a) 大動脈バルーンパンピング (IABP) を必要とする循環不全
 - b) ドーパミン(DOA)/ドブタミン(DOB) 以外に、6時間以上持続し 0.1 γ /kg/min 以上のノルアドレナリン(NAD) ないしはアドレナリン(AD) を必要とする循環不全
- 2) 周術期心筋梗塞(PMI): 以下の二項目以上を満たす場合
 - a) 心筋由来酵素上昇(CK-MB) $\geq 30 \mu\text{g/L}$, トロポニン $\geq 20 \mu\text{g/L}$
 - b) 新たな壁異常
 - c) ECG 上、新しい Q 波の出現
- (4) 肺障害(文献7): 1) から 4) のいずれか
 - 1) 72 時間以上の人工呼吸
 - 2) 再挿管
 - 3) 気管切開
 - 4) 抗生剤を必要とする肺炎
- (5) 腎障害(文献7): 1) から 3) のいずれか
 - 1) 術前クレアチニン(Cr) $\leq 1.0 \text{ mg/dl}$ \rightarrow 最高 Cr $\geq 2.0 \text{ mg/dl}$
 - 2) 術前クレアチニン > 1.0 \rightarrow 術前 Cr の 100% 以上の上昇
 - 3) 血液透析(HD)の使用
- (6) 出血: 1) から 3) のいずれか
 - 1) 濃厚赤血球輸血 > 20 単位
 - 2) 血小板輸血 ≥ 30 単位
 - 3) 出血再開胸
- (7) 感染(文献7): 1) から 3) のいずれか
 - 1) 胸骨骨髓炎、縦隔炎
 - 2) 人工血管感染
 - 3) 敗血症

3. 4 研究の手順

3. 4. 1. インフォームドコンセントの手順

本研究は対象患者の自発的同意のもとに行う。対象患者には説明者(医師)が、多施設共同で超低体温下弓部全置換術と中等度低体温下弓部全置換術の前向き調査研究を行う意義、各々の長所、短所、各々の手術の利益、不利益を口頭および文章で説明を行い、同意文書による同意を得る。いずれの段階においても、同意を撤回拒否でき、拒否による不利益はないものとする。

3. 4. 2. 有害事象、合併症の報告の手順

担当医師は、有害事象および重篤な合併症が発生した時点で、中央事務局に連絡する。
合併症、有害事象が発生した場合には日常診療の場合と同様に最善の治療を実施する。

4. 麻酔

- 麻酔方法: プロポフォール(propofol)持続投与と中等量フェンタニール(fentanyl) 20-50 μ g/kg
による全身麻酔
- 前投薬: 入室1時間前にジアゼパム(diazepam) 5-10mg 内服
- 麻酔導入: 就眠薬 ミダゾラム(midazolam) 0.5-1.5mg/kg, プロポフォール 1-1.5mg/kg, チオペン
タール(thiopental) 3-5mg/kg
麻薬 フェンタニール 3-10 μ g/kg
筋弛緩薬 ベクロニウム(vecuronium) 0.1-0.2mg/kg
- 麻酔維持: 原則としてプロポフォールの持続投与(4-8mg/kg/hr)で維持を行い、循環の安定に
必要と判断される場合、吸入麻酔の使用も可とする。
適宜ベクロニウムとフェンタニールを追加投与しフェンタニールの総投与量は 20-50
 μ g/kg 程度とする。

5. 手術方法

1) 胸骨正中切開

2) 体外循環(CPB):

送血: 上行大動脈(asc.Ao) ± 腋窩動脈(AxA) ± 大腿動脈(FA)の組み合わせ

Asc.Ao

Asc.Ao + AxA

Asc.Ao + FA

Asc.Ao + AxA + FA

AxA + FA

脱血: 上・下大静脈(S・IVC)ないしは右房(RA)

3) 温度:

脳: 鼻咽頭温(NPT)ないしは鼓膜温(TT) 28°C/20°C

脊髄、腹部臓器: 膀胱温(BT)ないしは直腸温(RT) 28°C/20°C

深部温として、BTを基本とする。

NPT/TT と BT の解離が5°C以内のなるように全身冷却する。

- 4) 中心冷却: α -stat
- 5) SCP:
 - RAxA(10-16Fr) or BCA (14-18Fr)+LCCA(12-14Fr)+LSCA(12-14Fr)
- 6) SCP 灌流圧: 左右浅側頭動脈圧、左右橈骨動脈圧ないしは SCP カニュラ先端圧
 - 20°C 30-50 mmHg → 10 ml/kg/min が目安
 - 28°C \geq 50 mmHg → 15~25 ml/kg/min が目安
- 7) 最低ヘモグロビン: 6.0g/dl 以上を維持(これ以下では輸血開始を前提とする)
- 8) 弓部分枝再建: ウーブン(woven)ないしはニットド(knitted)ダクロン(Dacron)4分枝人工血管を用いて個別再建
- 9) 吻合順: a)ないしはb)
 - a) 末梢側吻合(循環停止下) → 左鎖骨下動脈(LSCA) → 中枢側吻合 → 左総頸動脈(LCCA)/腕頭動脈(BCA)
 - b) 末梢側吻合(循環停止下) → 中枢側吻合 → LSCA/LCCA/BCA
- 10) 復温時期および速度: 規定しない
 ただし、弓部分枝再建終了までは 32°C以下とする

6. 観察・検査項目

時期	術前	術中	術直後(ICU)	術後 3 週(退院直前)※	術後6カ月
同意	○				
患者背景	○				
手術情報		○			
高次機能	○			○	△
頭部 MRI	○			○	
心機能	○		○		
呼吸機能	○		○		
腎機能	○		○		
出血		○	○		
血液検査	○	○	○	○	
胸部 CT	○			○	
死亡・合併症	→				

○: 必須、△: 必須ではないが、可能であれば調査する

※: 術後 3~5 週を許容する

- 1) 患者背景
- 2) 手術情報(麻酔記録ないしは体外循環記録)
 - ④ 最低 NPT, 最低 BT, 最低末梢温(°C)
 - ⑤ 脳灌流圧(SCP 圧)の推移: 浅側頭動脈圧、橈骨動脈ないしはカニューラ先端圧
 - ⑥ SCP 灌流量の推移
 - ⑦ 最低ヘモグロビン
 - ⑧ 循環停止時間、心筋虚血時間、SCP 時間、体外循環時間、手術時間、麻酔時間
 - ⑨ 術中出血量
 - ⑩ 輸血量(MAP、FFP)、血小板輸血量
- 3) 術後情報(ICU)
 - ① 帰室時体温: 血液温(Swan-Ganzカテーテル)、末梢温
 - ② 帰室時心機能: 心拍出量(CO)/心係数(CI), 肺動脈楔入圧(PCWP)
 - ③ 帰室時 DOA/B, NAD, AD の投与量
 - ④ 術後 72 時間のカテコラミン総投与量
 - ⑤ 帰室時呼吸機能: PO₂/FiO₂ ratio
 - ⑥ 血清乳酸値最高値
 - ⑦ 術後出血量: 24 時間ドレーン排液量
 - ⑧ 覚醒時期: 離握手の可能な時期
 - ⑨ 抜管時期
 - ⑩ ICU 滞在日数
- 4) 脳機能(術前:1月以内、術後:3~5週後)
 - ① 術前後高次機能(試験時間:40分)

(1) auditory verbal learning test	言語性記憶
(2) Trail-making A	選択的注意
(3) Trail-making B	選択的注意
(4) Grooved pegboard	巧緻運動
(5) Digit Span	注意
(6) ベントン視覚記銘力検査	視覚性記憶
 - ② 術前後の頭部 MRI: T1 強調画像、T2 強調画像、Flair 画像の三画像、(可能なら T2*強調画像)
 - ③ 術前頭部単純 CT: 脳梗塞発生時の対照として
- 5) 血液・凝固能(術前、術中、術翌朝)
 - ① 血小板数
 - ② PT-INR、APTT、フィブリノーゲン、TAT、D-dimer、FDP

- ③ AT-III、プロテイン C
 - ④ PAI-1
 - ★ 国立循環器病センターでの特殊検査(術中、ICU 帰室時)
 - ⑤ 血小板凝集計における各種アゴニスト(ADP、コラーゲン)により誘導される血小板凝集反応
 - ⑥ ずり応力下血小板血栓形成能
- 6) 術後血液検査
- ① S100 タンパク、神経特異エノラーゼ(neuron specific enolase) (麻酔導入時、術後 ICU 帰室時)
 - ② 肝、腎機能(術前、後)
- 7) 術前後胸部造影 CT:人工血管の開存性、仮性瘤、解離の発生の有無
- 8) 術後入院期間
- 9) 入院治療費
- 10) 遠隔期調査(術後6カ月)
- 外来ないしは電話にて調査を行う。遠隔期大動脈病変の発生の有無、脳血管障害発生の有無、心事故発生の有無などを調査する。
- 可能な場合、高次機能検査を追加施行する。

7. 倫理的配慮

7. 1. 現時点における最善の治療法の保障

超低体温下弓部全置換術はすでに確立された手術術式である。また、中等度低体温下全置換術もすでに複数の施設で実際に施行させており、従来から確立された SCP のもと、十分な安全を保障できるものである。

7. 2. 中等度低体温手術に伴うリスクとベネフィットの検討

すでに、通常の開心術において「warm surgery」の利点が報告され、臨床的に確立された手法となっている。一方、大動脈手術においては、特に弓部再建を伴う手術では、(超)低体温法が未だに標準的な補助手段として用いられている。しかしながら、超低体温法は全身浮腫、呼吸障害、出血傾向などの弊害もみられ、侵襲も大きく、患者の早期回復の点で不利である。したがって、弓部全置換術においても、より生理的な条件に近付けた中等度低体温手術への期待が高まってきている。

7. 3. 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、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、臨床研究に関する倫理

指針、ならびに本邦における法的規制要件を遵守し実施する。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、各施設に倫理委員会または審査委員会から文章による承認を得る。

7. 4. 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運営委員会に報告される。患者の特定には、症例番号のみが用いられ、患者情報の機密は保持される。

7. 5. 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有害事象に対しては、各施設で予め定めた臨床的手順に従って対処する。

7. 6. 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、28℃中等度低体温下弓部全置換と 20℃超(深度)低体温下弓部全置換について多施設で前向き調査研究を行い、それぞれの弓部全置換術の特徴を明らかに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) 研究の方法:前向き調査であること。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。
- (5) 予想される臨床上的利益および不利益
- (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
- (17)個人情報保護に関すること

7. 7. 研究参加の中止

以下の場合には研究の参加を中止できる。

- (1) 患者本人もしくはその代諾者が同意を撤回した場合

8. 患者登録

担当医師は選択基準を満たし、除外基準に該当しない患者の以下の項目を症例登録割付票に記入し、登録センターにFAXすることで登録する。

- (1) 登録票記載日、担当医師名、施設名、性別
- (2) 登録時の患者の背景
- (3) 適格基準のチェック
- (4) 除外基準のチェック

9. 有効性および安全性の評価および調査項目

9. 1. 評価および検査項目

エンドポイントとなるイベント(死亡、一次的脳障害、永久的脳障害、脊髄障害、心臓障害、肺障害、腎不全、出血、感染)は、担当医師から独立したデータ安全性評価委員会が中央で評価する。

9. 2. 安全性の評価項目

データ安全性委員会が本試験の安全性をモニターする。

エンドポイントとなるイベントについては、データ安全性委員会が評価し判定を下す。

発生した有害事象が重篤と判断された場合、速やかに以下の内容を記した有害事象記録用紙を中央事務局に提出する。

9. 2. 1. 重篤な有害事象

重篤な有害事象の定義: 以下に示すあらゆる好ましくない医学的事象

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのあるもの
- 3) 治療のために入院あるいは入院期間の延長が必要となるもの
- 4) 障害につながるおそれのあるもの
- 5) 上記 1-4 に準ずる重篤なもの

有害事象名、投与開始日、発現日、処置、記載時の転帰との因果関係及びコメント*

* 可能な限り、回復するまで追跡調査を行なう。

本試験の目的のため、エンドポイントとなる全イベント、すなわち、死亡、脳・脊髄障害、心不全、呼吸不全、腎不全、出血、感染は、重篤な有害事象として症例報告書を用いて必ず報告する。

9. 2. 2. 安全性評価のための臨床検査

CT、MRI、脳高次機能検査、血液・生化学的検査などの観察期間中に行う諸検査

9. 3. 患者背景

身長、体重、合併症、既往歴等について、症例報告書に記載する。

10. データの品質保証

10. 1. 品質管理(QC)と品質保証(QA)

各実施医療機関の試験責任医師は、原資料(カルテ、ワークシート等)と症例報告書(CRF)との整合性に責任を負う。中央事務局は、適宜電話等により品質管理を実施する。

試験実施者以外の者の直接または間接閲覧による SDV(Source Document Validation)については、倫

理委員会 (HEC) または施設審査委員会 (IRB) の承認を必要とする。

10. 2. 試験実施スタッフの研修

試験担当医師は、本試験を担当する医師および他の試験協力者に試験に関する適切な研修を実施するようにし、また本試験に関連する新しい情報を確実に伝える。

試験の開始時には、研究会の開催を計画する。さらに、研修についても試験の開始時に実施するようにし、必要であれば試験期間中にもこれを行うようにする。

10. 3. 症例報告書の作成と報告

症例報告書の作成と報告は、各実施医療機関の施設責任医師の責務である。施設責任医師および分担医師は、本試験に登録した全症例について、全試験期間を通じ、症例報告書を継続的に作成し、データを国立循環器病センターへ送る。各施設の規準を満たし、Steering Committee に報告された臨床研究コーディネーター (CRC) は、試験協力者として施設責任医師を補助することを可能とする。施設責任医師は、データベースを固定する時期が近づいたら、症例報告書を確認しデータの検証および品質チェックを行う。

10. 4. データマネジメント

データは、国立循環器病センターが作成するデータベース管理システムによって中央管理される。データ全体の一貫性および評価可能性に関する最終チェックを終了し、全ての既知および未解決の問題点が解決された段階で、国立循環器病センターはデータベースの固定を宣言し、文書により Steering Committee に報告する。

10. 5. 記録の保存

10. 5. 1. カルテ

各患者のカルテには、少なくとも下記の項目について明確に記載すること。

- ・本試験に参加したこと (試験コード、同意説明日、同意取得日)
- ・診断 (既往歴、現病歴)
- ・全ての有害事象および重篤な有害事象
- ・試験参加の中止日時およびその理由

10. 5. 2. 原資料およびその他の記録の保存

本試験における原資料とは、以下のものをいう。各施設の責任医師は、主任研究者から通知があるまで保存する。

被験者の同意(原本。コピーは被験者に渡す。)および情報提供に関する記録
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)
倫理審査委員会(HEC または IRB)からの通知

11. 統計学的事項

11. 1. 症例の取り扱い

症例の取り扱いは、試験運営委員会と統計解析責任者は最終データ固定前までに基準を作成し、その基準に従って決定する。

11. 2. 統計解析

11. 2. 1. 解析方法

評価項目に関して 28℃群と 20℃群の間での発生割合を比較する。

比較の際には、割合の差の検定及びリスク比とその 95%信頼区間を用いる。

また、各評価項目について、性別、年齢、施設等の各層ごとのサブグループ解析を実施する。

その他、別途作成する解析計画書に従って解析を実施する。

11. 2. 2. 有意水準

いずれの解析も有意水準両側 5%、信頼区間は両側 95%信頼区間を用いる。

11. 2. 3. 統計解析計画の作成

最終データ固定前までに、統計解析責任者により作成され試験運営委員会によって確定される。

11. 2. 4. 統計解析責任者

統計解析責任者は、中央管理されたデータを用いて11. 統計学的事項に定めた統計解析を実施する。

12. 試験中止

試験実施計画書に規定した経過観察が各患者に対して継続できなくなった場合、試験を中止する。

- 1) 死亡
- 2) 同意撤回
- 3) その他

13. 結果の公表

主任研究者は、試験結果の論文投稿およ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。

14. 試験実施計画書の改訂

試験手順の変更は、試験運営委員会が決定する。

試験実施計画書の改訂内容説明や改訂版については、倫理委員会 (HEC) または施設審査委員会 (IRB) 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。

15. 診療費用

本研究は、手術、術前・術後の検査など、通常の保険診療で認められている検査、治療、入院費に関しては原則として保険診療の範囲内で実施する。また、一部、施設内での検査が実施困難なものが含まれており、診療費、交通費を研究費より負担する。

16. 健康被害が起きた場合の対応

患者の緊急救済は、過失の有無・割合、試験実施との因果関係等に左右されることなく最優先で実施されなければならない。

弓部全置換術は、死亡も含め合併症が在る程度の頻度で発生しうる危険度の高い手術である。したがって、本研究において合併症・有害事象が発生しても、患者は補償を受けることが出来ないことをあらかじめ説明する。合併症、有害事象が発生した場合には日常診療の場合と同様に最善の治療を実施する。

17. 実施体制

17. 1. 試験運営委員会 Steering Committee

試験運営委員会(Steering Committee)は、厚生労働省大臣官房厚生科学課の承認の下で、試験実施計画書、同意説明文書(案)、症例報告書等の作成及び承認、試験実施の運用面及び試験結果の公表への助言に対する責任を有する。Steering Committee は、少なくとも年2回の会議において、試験の進行状況について検討を行う。

試験の進捗状況を把握するとともに、データセンターより適宜報告を受け、試験継続の妥当性や症例数の追加、追跡期間の延長等、必要な措置を講ずる。

氏名・所属・連絡先

荻野均(国立循環器病センター)

松田均(国立循環器病センター)

湊谷謙司(国立循環器病センター)

佐々木啓明(国立循環器病センター)

長束一行(国立循環器病センター)

宮田茂樹(国立循環器病センター)

新澤正秀(国立循環器病センター)

17. 2. 実施医療機関、試験責任医師

参加施設は浜松医科大学第一外科、東北大学胸部外科、小倉記念病院心臓血管外科、神戸大学呼吸循環器外科、国立循環器病センターの5センター病院、および小倉リハビリテーション病院(高次機能検査のみ)とする。各施設には試験責任医師をおく。

試験責任医師:

浜松医科大学:	数井暉久
東北大学:	田林暁一
小倉記念病院:	岡林 均
神戸大学:	大北 裕
国立循環器病センター:	荻野 均

17. 3. データ安全性評価委員会

データ安全性委員会は、主任研究者及び試験担当医師から独立した組織であり、第三者の立場から、試験実施計画書の科学的、倫理的妥当性について検討する。さらに、試験における安全性に関わるあら

ゆる観点から定期的なモニタリングを実施し、主任研究者に対し、試験の中止、継続、計画の変更を勧告する。

データ安全性委員会は、作業手順および原則を定めた規程に従って運営する。委員会は、症例組み入れ期間中、連絡をとり、本試験における患者の安全性について検討する。症例組み入れの完了後は会議開催の頻度を変更する可能性がある。委員会は、データの検討後、主任研究者及び試験担当医師に対し委員会の開催及び試験継続の妥当性について簡単な報告を行う。問題がある場合には、委員会、Steering Committee、主任研究者で会議を開催する。

氏名・所属・連絡先

上田裕一(名古屋大学胸部機能外科教授)

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65

西上和宏(済生会熊本病院循環器内科副部長)

〒861-4193 熊本市近見 5-3-1

大森 崇(京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療統計学助教授)

〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町

17. 4. 登録およびデータセンター

17. 4. 1. 登録センター

東京大学 UMIN センター (TEL:03-5689-0729, FAX:03-5689-0726)

17. 4. 2. データセンター

登録された患者のデータを中央管理する。データセンターは中央事務局に設置する。適宜、試験運営委員会に報告を行う。

さらに、試験の進捗状況のまとめなどデータ安全性委員会で検討に用いる資料を作成し、重篤な有害事象に関してデータ安全性委員会に報告する。

17. 5. 統計解析責任者

嘉田晃子(国立循環器病センター)

〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1 06-6833-5012(代)

米本直裕(京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療統計学)

〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町

17. 6. 中央事務局

国立循環器病センター内に JSTAR 中央事務局をおき、各委員会について、開催の日程調整、準備、資料作成、参加施設や委員の経理に関する事務などを行う。

氏名・所属・連絡先

荻野 均(国立循環器病センター心臓血管外科医長)

松田 均(国立循環器病センター心臓血管外科)

湊谷謙司(国立循環器病センター心臓血管外科)

佐々木啓明(国立循環器病センター心臓血管外科)

八木原俊克(国立循環器病センター心臓血管外科副院長)

村山由起(国立循環器病センター心臓血管外科秘書)

茂松るみ(国立循環器病センター心臓血管外科秘書)

〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1 06-6833-5012(代)

17. 7. JSTAR 研究者一覧

主任研究者 荻野 均(国立循環器病センター心臓血管外科医長)

分担研究者 数井暉久(浜松医科大学第一外科教授)

分担研究者 田林暁一(東北大学胸部外科教授)

分担研究者 岡林 均(小倉記念病院心臓血管外科副院長)

分担研究者 大北 裕(神戸大学呼吸循環器外科教授)

分担研究者 八木原俊克(国立循環器病センター心臓血管外科副院長)

分担研究者 長束一行(国立循環器病センター脳血管内科医長)

分担研究者 新澤正秀(国立循環器病センター麻酔科)

分担研究者 宮田茂樹(国立循環器病センター輸血管理室医長)

分担研究者 嘉田晃子(国立循環器病センター臨床研究センター)

分担研究者 松田 均(国立循環器病センター心臓血管外科)

分担研究者 湊谷謙司(国立循環器病センター心臓血管外科)

分担研究者 佐々木啓明(国立循環器病センター心臓血管外科)

18. ヘルシンキ宣言(2002 年改訂版)

ヘルシンキ宣言

ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則

1964年6月、フィンランド、ヘルシンキの第18回WMA総会で採択

1975年10月、東京の第29回WMA総会で修正

1983年10月、イタリア、ベニスの第35回WMA総会で修正

1989年9月、香港、九龍の第41回WMA総会で修正

1996年10月、南アフリカ共和国、サマーセットウエストの第48回WMA総会で修正

2000年10月、英国、エジンバラの第52回WMA総会で修正

2002年10月、米国、WMAワシントン総会で第29項目明確化のための注釈が追加

A. 序言

1. 世界医師会は、ヒトを対象とする医学研究に関わる医師、その他の関係者に対する指針を示す倫理的原則として、ヘルシンキ宣言を発展させてきた。ヒトを対象とする医学研究には、個人を特定できるヒト由来の材料及び個人を特定できるデータの研究を含む。
2. 人類の健康を向上させ、守ることは、医師の責務である。医師の知識と良心は、この責務達成のために捧げられる。
3. 世界医師会のジュネーブ宣言は、「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」ことを医師に義務づけ、また医の倫理の国際綱領は、「医師は患者の身体的及び精神的な状態を弱める影響をもつ可能性のある医療に際しては、患者の利益のためにのみ行動すべきである」と宣言している。
4. 医学の進歩は、最終的には人を対象とする試験に一部依存せざるを得ない研究に基づく。
5. ヒトを対象とする医学研究においては、被験者の権利に対する配慮が科学的及び社会的利益よりも優先されなければならない。
6. ヒトを対象とする医学研究の第一の目的は、予防、診断及び治療方法の改善並びに疾病原因及び病理の理解の向上にある。最善であると証明された予防、診断及び治療方法であっても、その有効性、効果、利用し易さ及び質に関する研究を通じて、絶えず再検証されなければならない。
7. 現在行われている医療や医学研究においては、ほとんどの予防、診断及び治療方法に危険及び負担が伴う。
8. 医学研究は、すべての人間に対する尊敬を深め、その健康及び権利を擁護する倫理基準に従わなければならない。弱い立場にあり、特別な保護を必要とする研究対象集団もある。経済的及び医学的に不利な立場の人々が有する特別なニーズを認識する必要がある。また、自ら同意することができないまたは拒否することができない人々、強制下で同意を求められるおそれのある人々、研究からは個人的に利益を得られない人々及びその研究が自分のケアと結びついている人々に対しても、特別な注意が必要である。
9. 研究者は、適用される国際的規制はもとより、ヒトを対象とする研究に関する自国の倫理、法及び規制上の要請も知らなければならない。いかなる自国の倫理、法及び規制上の要請も、この宣言が示す被験者に対する保護を弱め、無視することが許されてはならない。

B. すべての医学研究のための基本原則

10. 被験者の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ることは、医学研究に携わる医師の責務である。