

平成 18 年度厚生労働科学研究
(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)

弓部大動脈全置換術における超低体温療法と中等度低体温療法のランダム化
比較試験

JSTAR-II

(Japanese randomized control Study of warm Total
Arch 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 荻野 均

Study Code:

Version: 1.404

Date: 2007/10/30

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	2007 年 2 月 9 日
Ver 1.100	2007 年 2 月 14 日
Ver 1.200	2007 年 3 月 5 日
Ver 1.300	2007 年 3 月 14 日
Ver 1.400	2007 年 3 月 16 日
Ver 1.401	2007 年 3 月 30 日
Ver 1.402	2007 年 4 月 26 日
Ver 1.403	2007 年 8 月 17 日
Ver 1.404	2007 年 10 月 30 日

略号および用語の定義

AD	Adrenalin	アドレナリン
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
Asc. Ao	ascending aorta	上行大動脈
AT-III	Antithrombin III	抗トロンビン III
AxA	Axillary artery	腋窩動脈
RCA	Brachiocephalic artery	腕頭動脈
BT	Bladder temperature	膀胱温
CI	Cardiac index	心係数
CK-MB	Creatinine Kinase - Myocardial Band	クレアチンキナーゼ、心筋由来
CO	cardiac output	心拍出量
Cr	Creatinine	クレアチニン
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
DOA	Dopamine	ドーパミン
DOB	Dobutamine	ドブタミン
ECG	Electrocardiogram	心電図
FA	Femoral artery	大腿動脈
FDP	Fibrin degradation product	フィブリン分解産物
FEV1.0%	% of one second forced expiratory volume	1 秒率
FFP	Fresh frozen plasma	新鮮凍結血漿
FiO ₂	Friction of inspired oxygen	吸入気酸素濃度
HD	Hemodialysis	血液透析
HEC	Hospital Ethical Committee	倫理委員会
IABP	Intraaortic balloon pumping	大動脈内バルーンパンピング
ICU	Intensive care unit	集中治療室
IRB	Institutional Review Board	施設の臨床試験審査委員会
IVC	Inferior vena cava	下大静脈
LCCA	Left common carotid artery	左総頸動脈
LOS	Low cardiac output syndrome	低心拍出量状態
LSCA	Left subclavian artery	左鎖骨下動脈
MAP	Mannitol adenine phosphate	濃厚赤血球
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
MRA	Magnetic resonance angiography	核磁気共鳴血管造影
NAD	Noradrenalin	ノルアドレナリン
NPT	nasopharyngeal temperature	鼻咽頭温
PCO ₂	Pressure of carbondioxide	二酸化炭素分圧
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure	肺動脈楔入圧
PMI	Perioperative myocardial infarction	周術期心筋梗塞
PO ₂	Pressure of oxygen	酸素分圧

PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
%VC	% of vital capacity	肺活量
RA	Right atrium	右房
RCP	Retrograde cerebral perfusion	逆行性脳灌流
RT	Rectal temperature	直腸温
SCP	Selective (antegrade) cerebral perfusion	選択的（順行性）脳灌流
SVC	Superior vena cava	上大静脈
TAT	Thrombin antithrombin	トロンビン・アンチトロンビン
TT	Tympanic temperature	鼓膜温

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. 対象患者の選定
- 7. 2. 現時点における最善の治療法の保障
- 7. 3. 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. 4. ヘルシンキ宣言の遵守と倫理委員会における審査
- 7. 5. 被験者のプライバシー保護
- 7. 6. 緊急時の手順について
- 7. 7. 患者への説明と同意
- 7. 8. 研究参加の中止

8. 患者登録

- 8. 1. 登録
- 8. 2. 無作為割付け
- 8. 3. 割付け調整因子
- 8. 4. 治療開始
- 8. 5. 試験治療未開始例のフォローアップ

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. 症例の取り扱いと解析対象団
- 11. 2. 解析の目的 (主たる仮説)
- 11. 3. 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(日本医師会訳)

1. 研究の目的

1. 1. 背景

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、選択的順行性脳灌流(SCP)と逆行性脳灌流(RCP)を補助手段としてきた。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の利点が期待できる。しかしながら、前述の報告では、対照群がなく単独での報告であり、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)。最近の我々の発表(AHA in 2004、AATS in 2005、Aortic surgery symposium in 2006)においても、historical controlを用いた比較検討に過ぎず、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。そこで、まず、中等度低体温下手術と超低体温下手術の多施設共同前向き(比較)調査研究(JSTAR-I)を行い、それぞれの弓部全置換術の特徴を明らかにした。その結果、中等度低体温群で死亡、合併症を含めた有害事象の発生頻度が低く、輸血量も少なく、人工呼吸管理も短い傾向が示唆された。したがって、これら中等度低体温下手術の利点を主要評価項目として設定し、二群間でランダム化比較試験を行う。

1. 2. 主要目的

本研究では、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について多施設でランダム化比較試験を行い、28℃中等度低体温下弓部全置換術の安全性と有効性を検討することを目的とする。

2. 対象患者

2. 1. 選択基準

(1) 弓部全置換術単独の患者(解離症例を含む)

(2) 80 歳未満の患者

(3) 弓部～遠位弓部瘤で下行大動脈への伸展が少なく正中到達が可能な患者

★ 28℃下で 60 分(エビデンスはないが、28℃下で脊髄障害発生の安全限界と想定される目安)以上
の下半身循環停止が必要となった場合には、安全性を考慮し、①下行大動脈内へ閉塞用バル
ーンを挿入するなどして大腿動脈より灌流する、②SCP 灌流温度を下げる、などにより安全性を確
保する。

★ 20℃下では、この安全限界は延長すると考えられ、120 分程度(エビデンスはない)を下半身循
環停止の安全限界の目安とする。

2. 2. 除外基準

(1) 緊急患者(大動脈瘤破裂、急性大動脈解離、など)

(2) 広範囲大動脈病変:手術適応に近い大動脈基部、下行大動脈(正中から到達困難なもの)、胸
腹部大動脈、腹部大動脈瘤病変を合併する患者

★ 下行大動脈病変を含み 60 分以上の下半身循環停止が必要と想定される患者

★ 腹部大動脈手術歴を有するが、直接今回の弓部全置換に影響を及ぼさないと考えられるも
のはこの除外対象には入らない(下行大動脈、胸腹部大動脈手術例は、脊髄虚血の可能性
があり、対象から除外する)

(3) 上行、弓部、弓部分枝に著しい粥状硬化性病変を有する患者

(4) 高安病、Behcet 病、Marfan 症候群、Ehlers-Danlos 症候群などの特殊大動脈病変患者

(5) 重症閉塞性動脈硬化症合併患者

(6) 再手術(再胸骨正中切開)患者

(7) 脳、心、肺、肝、腎、血液・凝固機能に中等度以上の異常(合併疾患)を認める患者

1. 脳: 後遺症を有する脳卒中(脳梗塞、脳出血)、てんかん、パーキンソン症候群、
頸動脈狭窄(エコー) $\geq 70\%$ 、頭蓋内狭窄性病変(MRA) $\geq 75\%$ 、など

2. 心: 冠動脈バイパス対象となりうる冠動脈疾患、弁置換ないしは弁形成(STJ 縫縮は除く)と
なりうる弁膜症、左室駆出率 $\leq 30\%$ 、重篤な不整脈、カテコラミン投与を要する心不全、など

3. 肺: 呼吸機能不全

肺活量(% VC) $\leq 70\%$ 、1秒率(FEV_{1.0}) $\leq 60\%$ 、O₂ 投与、血液ガスデータの異常

(room airで $PO_2 < 70$ mmHgの低酸素血症、 $PCO_2 > 50$ mmHgの高二酸化炭素血症)、などを参考にした低肺機能、など

4. 肝：肝硬変、など
 5. 腎：血清クレアチニン(Cr) ≥ 2.0 mg/dl、血液透析、など
 6. 血液・凝固能：血小板数 $< 10 \times 10^4$ /mm³、先天的血液凝異常、出血傾向(消費性血液凝固障害)、など
 - (8) 感染所見のある患者：発熱(38℃以上)や明らかな感染所見など
 - (9) 担癌患者
 - (10) 痴呆(認知症)、精神疾患患者
 - (11) その他、担当医師が不適当と判断した患者
- ★ 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週間前から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・ランダム化・非盲検比較試験である。

ランダム割付は登録された適格患者に対して、下記の2群に1:1に割付ける。

割付は中央登録とし、性別・年齢・施設を割付調整因子とした動的割付け法とする。

割付群

28℃群： 膀胱温(BT) $28 \pm 2^\circ\text{C}$ 下(SCP 灌流圧 ≥ 50 mmHg が目安)

20℃群： BT $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 下(SCP 灌流圧 30～50 mmHg が目安)

登録期間は2007年3月から2008年2月までの1年間とする。

症例の追跡期間は登録から術後6ヶ月とする。

3. 2. 症例数

1群 50例、合計 100例

設定根拠：

先行の弓部大動脈全置換術における超低体温療法と中等度低体温療法その他施設共同前向き研究(JSTAR-1)の結果(登録終了後、2006年12月31日までに症例報告書が回収された52例による)、CABGが併用された例を除外すると、20℃群は18例、28℃群は22例であり、輸血量(MAP+FFP)の平均は、20℃群で 22.7 ± 14.6 単位、28℃群では 11.8 ± 15.3 単位であった。本研究での輸血量の平均を20℃

で 23 単位、28℃で 12 単位、共通の標準偏差を 15 単位と仮定し、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.10$ 、両側 t 検定で差を検出するためには、1 群 41 例必要となる。

一方、先行研究における術後 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は、33%(6 例)、および 5%(1 例)であり、同様の合併症発生割合を仮定した場合、1 群 40 例では検出力は 89%となる($\alpha=0.05$ 、Fisher 直接確率計算法)。

以上より、中止、脱落を考慮し、目標症例数を 1 群 50 例と設定する。

3. 3. 評価項目

1) 主要評価項目

輸血量(MAP+FFP)

2) 副次的評価項目

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

3) その他の評価項目

1. 血小板輸血を行った症例の割合

2. 無輸血症例の割合

3. 死亡および副次的評価項目の各合併症の発生割合

4. 人工呼吸管理時間(抜管時期)

5. 下記項目の評価

① 手術: 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

② 出血: 術中出血量、総輸血量(MAP、FFP)、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 PO_2/FiO_2 ratio

⑤ 脳: 覚醒時期、脳高次機能、MRI 評価

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

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 $0.1 \mu\text{g/kg/min}$ 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) $\leq 1.0 \text{ mg/dl}$ → 最高 Cr $\geq 2.0 \text{ mg/dl}$

2) $1.0 < \text{術前 Cr} < 2.0$ → 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、超低体温下あるいは中等度低体温下弓部全置換術の長所、短所、本研究の意義、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. 症例の登録と割付の手順

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において、同意が得られれば、以下の項目を症例登録割付票に記入し、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

適格性を確認の上、適格症例については割付け調整因子に基づいて割付ける。

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を発行し、割付番号を伝える。

3. 4. 3. 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を持続投与(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) $28 \pm 2^\circ\text{C}/20 \pm 2^\circ\text{C}$ を目ざす

脊髄、腹部臓器： 膀胱温(BT)ないしは直腸温(RT) $28 \pm 2^\circ\text{C}/20 \pm 2^\circ\text{C}$

深部温として、BT(RT)を基本とする。

4) 中心冷却： α -stat

5) SCP：

RAxA(10-16Fr) or BCA(14-18Fr) + LCCA(12-14Fr) ± LSCA(12-14Fr)

(LSCAの性状不良時には灌流の有無は術者(施設)の判断とする)

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 が目安 → 10 ml/kg/min が目安

28°C ≥ 50 mmHg が目安 → 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℃以下とする

6. 観察・検査項目

時期	術前	術中	術直後 72 時間(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

1) 患者背景

2) 手術情報(麻酔記録ないしは体外循環記録)

- ① 最低 NPT, 最低 BT, 最低末梢温(℃)
- ② 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
- ③ SCP 灌流量の推移
- ④ 最低ヘモグロビン
- ⑤ 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
- ⑥ 術中出血量
- ⑦ 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、術翌朝)
- ① 血小板数
 - ② PT-INR、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)、フィブリノーゲン(fibrinogen)、TAT、D-dimer、フィブリン分解産物(FDP)
 - ③ 抗トロンビン III(AT-III)、プロテイン C (protein C)
 - ④ PAI-1
- 6) 術後血液検査
- ① S100 タンパク、神経特異エノラーゼ(Non-specific esterase) (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. 対象患者の選定

全弓部置換術は、大動脈解離を含めた弓部に及ぶ様々な大動脈疾患を対象とし、破裂や急性大動脈解離に対する治療を含め、生命予後的かつ脳合併症発生の両面においてリスクの高い外科治療である。今回の対象となる患者は、症例間および施設間での技術面での差を減らすために、末梢側への進展の少ない症例で、弓部全置換単独手術症例に限定する。

7. 2. 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れており、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. 3. 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. 4. 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. 5. 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. 6. 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. 7. 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ランダム化比較試験を行い、28℃中等度低体温弓部全置換術の安全性と有効性を検討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. 8. 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

8. 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より登録センターへ連絡する。

- (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

8. 2. 無作為割付け

適格性を確認の上、適格症例については割付け調整因子に基づいて割付ける。

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、割付を伝える。

8. 3. 割付け調整因子

性別・年齢・施設を割付調整因子とする。

8. 4. 治療開始

担当医師は割付を確認し、割付け結果の連絡を受けてから3カ月以内に治療を開始する。

8. 5. 試験治療未開始例のフォローアップ

登録割付後、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、死亡や合併症発生に関するデータは収集する。

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

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、割付情報をマスクした上で、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。

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。

本試験の評価のため、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

9. 3. 1. 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. データマネージメント

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、データ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. 症例の取り扱いと解析対象集団

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。解析対象は、割付が行われた症例(ITT 集団)とする。また、適格基準に合致し、治療が開始された症例(Full Analysis Set)を解析対象集団とした解析も行う。

11. 2. 解析の目的(主たる仮説)

本試験において検討の対象となる有効性の仮説は、「弓部大動脈弁置換術において、輸血量(MAP+FFP)が 20℃群よりも 28℃群で少ないか」である。

11. 3. 統計解析