

200715009B

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備推進研究

弓部大動脈全置換術における超低体温療法の中程度低体温療法の多
施設共同前向き調査研究：弓部大動脈全置換術における超低体温療
法の中程度低体温療法のランダム化比較試験に関する研究

(若手医師・協力者活用に要する研究)

JSTAR-I ・ JSTAR-II

総合研究報告書 平成17年度～平成19年度

平成20(2008)年3月

主任研究者 荻野均

(国立循環器病センター)

『弓部大動脈全置換術における超低体温療法の中程度低体温療法の多
施設共同前向き調査研究:弓部大動脈全置換術における超低体温療法
の中程度低体温療法のランダム化比較試験に関する研究』

(若手医師・協力者活用に要する研究)

JSTAR-I ・ JSTAR-II

課題番号 : H17-チーム(生活心筋) -004

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 前浜松医科大学第一外科教授
現心臓血管センター北海道大野病院名誉院長

鷺山 直己 浜松医科大学外科学第一助教

田林 暁一 東北大学心臓血管外科教授

岡林 均 現岩手医科大学心臓血管外科教授
前小倉記念病院心臓血管外科副院長

平成17年4月1日から平成18年10月31日

(羽生 道弥 小倉記念病院心臓血管外科部長

平成18年11月1日から平成19年3月31日)

大北 裕 神戸大学医学部呼吸循環器外科教授

山崎 文郎 静岡市立静岡病院心臓血管外科科長

山中 一朗 天理よろづ相談所病院心臓血管外科部長

小宮 達彦 倉敷中央病院心臓血管外科主任部長

八木原 俊克	国立循環器病センター心臓血管外科副院長
長束 一行	国立循環器病センター脳血管内科医長
新澤 正秀	国立循環器病センター麻酔科医師
宮田 茂樹	国立循環器病センター輸血管理室医長
嘉田 晃子	国立循環器病センター研究所病因部室員
松田 均	国立循環器病センター心臓血管外科医長
湊谷 謙司	国立循環器病センター心臓血管外科医長
佐々木 啓明	国立循環器病センター心臓血管外科医長
田中 裕史	国立循環器病センター心臓血管外科医師

目 次

I. 総括研究報告書..... 1

荻野 均

II. 分担研究報告

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..... 11

数井 暉久・鷺山 直己

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..... 14

田林 暁一

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..... 16

岡林 均

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..... 18

大北 裕

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..... 21

山崎 文郎

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…………… 23

山中 一郎

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…………… 25

小宮 達彦

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…………… 27

長束 一行

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…………… 29

新澤 正秀

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における
血小板機能の比較検討…………… 31

宮田 茂樹

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…………… 36

荻野 均、湊谷 謙司 他

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に関する研究
統計解析およびデータマネージメントに関する研究…………… 39

嘉田 晃子、米本 直裕

III. 研究成果の刊行物・別刷	資 1
IV. 資料 (JSTAR-I)	43
V. 資料 (JSTAR-II)	97
VI. 資料 (高次脳機能検査マニュアル)	155
VII. 資料 (症例登録システムについて)	179
VIII. 資料 (安全性委員会手順書)	189

I. 総括研究報告書

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
比較試験に関する研究
(若手医師・協力者活用に要する研究)

総括研究報告書

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

厚生労働科学研究補助金（医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備推進研究）
総括研究報告書（総合）

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
（若手医師・協力者活用に要する研究）

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

研究要旨：超低体温循環停止を標準手段としてきた弓部大動脈全置換術において、生理的な選択的順行性脳灌流法が確立され、25～28℃程度の中等度低体温下手術が試みられてきている。超低体温手術と中等度低体温手術の各々の特徴を明らかにするため、まず、多施設共同前向き調査研究（JSTAR I、平成18年度）を行った。患者の術前状態や施設間に差があり厳密に比較はできないが、中等度低体温下手術において合併症が少ない、輸血（出血）が少ない、術後回復が早い、などの良好な傾向がみられた。最終年度（19年度）は、総輸血量の差を主要評価項目に、死亡・合併症の発生割合や術後人工呼吸管理期間などを副次的評価項目として設定し、多施設（8施設）間でより厳密に二群間のランダム化比較試験（JSTAR II）を行ってきた。現在までに38例の患者登録があり、今後、解析に入る予定である。

A. 採択された研究事業での研究概要

超低体温循環停止法を基本としてきた弓部大動脈全置換術は、選択的順行性脳灌流（SCP）や逆行性脳灌流などの脳保護を加えることで著しい成績の向上をみた。しかしながら、超低体温を基本としており、全身浮腫、肺障害、出血傾向などの超低体温の弊害を伴う。一方、生理的な脳灌流である SCP 下では必ずしも超低体温を用いる必要がなく、中等度低体温下のため低侵襲、それに基づく早期回復が期待できる。しかしながら、この超低体温下弓部全置換術と中等度下弓部全置換術を厳密に比較し、長所、短所を明確にした報告はない。本研究では、まず、多施設共同前向き調査研究により超低体温手術と中等度低体温手術のそれぞれの特徴を明らかにする。次に、より

厳密に二群間でランダム化比較試験を行い、中等

B. 採択された研究事業での研究概要

- 1) JSTAR I（平成18年度）：5施設からの53症例を対象に、中等度低体温下手術と超低体温下手術における多施設共同前向き調査研究を行った（図1、2）。

評価項目：1. 術後30日以内死亡、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. 臨床データ：①手術時間など、②出血量、輸血量など、③循環動態、④呼吸状態、⑤脳機能、⑥肝・腎機能、⑦血液凝固機能、⑧回復状況

- 2) JSTAR II（平成19年度）：中等度低体温下手術の優位性を明らかにするため、8施設からの38症例（平成20年3月17日現在）を対

象に、より厳密に二群間でランダム化比較試験を行った。

評価項目：1. 主要評価項目：輸血量、2. 副次的評価項目：死亡/合併症、3. その他の評価項目：血小板輸血の割合、無輸血症例の割合、死亡および副次的評価項目の各合併症の発生割合、人工呼吸管理時間(抜管時期)、その他(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、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、CO/CI、PCWP、帰室時DOA/B、NAD、ADの投与量、術後72時間のカタコラミン総投与量、血清乳酸値、ICU帰室時PO₂/FiO₂ ratio、覚醒時期、脳高次機能、MRI評価、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、ICU滞在日数、術後入院期間、入院治療費)

(倫理面への配慮)

- ① 本研究は患者を対象とした多施設共同の臨床研究であり、ヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施する。
- ② 対象患者には超低体温下あるいは中等度低体温下弓部全置換を受けることの利益、不利益を口頭および文書で十分説明し、同意文書による同意を得る。
- ③ 本研究を開始する前に、申請者の施設の倫理委員会において十分検討審査を受けた後、研究を開始する。
- ④ 本研究で得られた個人情報や画像情報も含め厳重に保護し、個人を特定できる情報は開示しないなど取り扱いには十分留意する。
- ⑤ 本研究は研究対象者の自発的同意と協力により行い、その段階で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。

C. 研究結果

1) JSTAR I：以下の結果を得た

- ① 28℃群で合併症の発生頻度が低い(図3)
- ② 28℃群で手術時間が短い(図4)
- ③ 28℃群で術中輸血量(血小板輸血を含む)が少ない(図5)
- ④ 28℃群で覚醒時期が早く、抜管が早い(図7)
- ⑤ 28℃群でICU滞在期間が短い(図8)
- ⑥ 28℃群でも高次機能を含めた中枢神経障害はみられない(図9A、B、C、D)
- ⑦ 28℃群の輸血量に関する優位性は、年齢、性別、呼吸・腎機能などの要因の調整により失われ、ランダム化比較試験(JSTAR-II)の必要性が示唆された

2) JSTAR II：倫理委員会承認後、8施設中7施設から38例の症例登録があった(図10)。倫理委員会での承認の遅れや、単独弓部全置換症例の減少(冠動脈バイパス併施症例の著しい増加)、患者の高齢化(対象は80歳未満)、などで、結果的に予定の症例数を下回った。更に、38例の登録症例のうち、6例が途中で試験中止となり(登録のみで未実施3例、併施手術の実施2例、脳合併症のため途中で中止1例)、計32例が試験の対象となっている。平成20年3月末まで患者登録を継続中である。

D. 考察

まず、本研究は、弓部全置換において従来の超低体温手術と最近のより生理的な中等度低体温手術を各々の特徴を明らかにしつつ、両者を厳密に比較するための、本邦初の大動脈外科におけるランダム化比較試験である。弓部全置換術はリスクの高い手術であり、そのランダム化比較試験においては綿密な研究計画の下、結語を導くためのエンドポイントを絞り込んだものであること、倫理面で問題がないこと、症例数が限られており多施設共同試験であること、などが含まれた研究であった。まず、本試験(ランダム化比較試験)の前試験として行ったJSTAR Iでは、中等度低体温手術において、輸血(出血)が少ない、早期の良好な回復、などの、期待に近い結果が得られた。

しかしながら、多施設共同前向き調査研究であり、施設間差（5施設のうち、2施設は超低体温下手術のみ、他の2施設は中等度低体温手術のみ）、術前脳障害ないしは腎障害合併例は超低体温療法を優先に選択、超低体温療法に冠動脈バイパス同時施行例がやや多く含まれた、など二群間には術前状態や手術内容に若干のバイアスがあり、厳密な比較検討ではなかった。

したがって、当初の計画どおり、差のない集団同士での厳密な比較検討のため JSTAR II を施行し、総輸血量の差を主要評価項目に、死亡・合併症の発生割合、無輸血や血小板輸血の割合、術後人工呼吸管理期間、などを副次的評価項目として設定し、8施設でランダム化比較試験を行った。リスクの高い手術であり、倫理面での問題を解決するため準備に時間を必要としたこともあり、最終的に6施設から32例の症例登録に止まった。特に、併施手術のない弓部全置換単独症例数の減少は、各施設共同の事象で、80歳以上の高齢者の増加を含め、研究計画の立案の頃とは明らかに異なる状況であった。有害事象として、JSTAR I では死亡3例（5.7%）、脳障害4例（7.5%）、JSTAR II では、死亡例はなかったが、脳障害を2例（6.1%）に認めた。すべて、弓部全置換術後の発生率の範疇に入る程度のもので、倫理的な問題はないと判断された。前試験の JSTAR I から考えると登録症例数の不足はあるが、ランダム化比較試験である JSTAR II の解析結果が待たれる。

E. 結論

弓部全置換において、JSTAR I では中等度低体温の優位性が示されたが、より厳密なランダム化比較試験である JSTAR II の解析結果が待たれる。

F. 有害事象

1) JSTAR I

死亡3例（5.7%）、脳障害4例（7.5%）、心臓障害3例（5.7%）、肺障害4例（7.5%）、腎障害（1.9%）1例、出血1例（1.9%）、感染3例

（5.7%）。

2) JSTAR II

脳障害2例（6.1%、1例は術中大動脈解離）。
腹膜炎1例。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ogino H, Ando M, Sasaki H, Minatoya K. Total arch replacement using a stepwise distal anastomosis for arch aneurysms with distal extension. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, 29(2):255-7, 2006
- 2) Minatoya K, Ogino H, Matsuda H, Sasaki H, Yagihara T, Kitamura S. Surgical management of distal arch aneurysm: another approach with improved results. *Ann Thorac Surg*, 81(4):1353-7, 2006
- 3) Sasaki H, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Ando M, Kitamura S: Intergraded total arch replacement using selective cerebral perfusion: a six-year experience. *Ann Thorac Surg*, 83(2): S805-10, 2007

2. 学会発表

国際学会発表

- 1) Minatoya K, Ogino H, Matsuda H, Sasaki H, Yagihara T, Kitamura S. Evolving selective cerebral perfusion for aortic arch operations: high flow rate with moderate hypothermic circulatory arrest. *The American Association for Thoracic Surgery. Annual Meeting 2005.*
- 2) Ogino H, Minatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Ando M, Kitamura S: Evolving surgery for acute A aortic dissection using selective cerebral perfusion and with aggressive total arch repair. *American Heart Association. 2006.*
- 3) Sasaki H, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Ando M, Kitamura S: Integrated total

arch replacement using selective cerebral perfusion: Six years' experience. Aortic Surgery Symposium.2006.

- 4) Ogino H, Sasaki H, Minatoya K, Matsuda H, Watanuki H, Kitamura S: Evolving arch surgery using integrated antegrade selective cerebral perfusion; impact of axillary artery perfusion. The American Association for Thoracic Surgery. Annual Meeting 2007.
- 5) Minatoya K, Ogino H, Matsuda H, Sasaki H, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S: Mitral valve operations in patients with Marfan's syndrome. The Society for Heart Valve Disease Fourth Biennial Meeting 2007.
- 6) Minatoya K, Ogino H, Matsuda H, Sasaki H, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S: Rapid and safe establishment of cardiopulmonary bypass in repair of acute aortic dissection : improved results with double cannulation. The European Association for Cardio-Thoracic Surgery Annual Meeting 2007.

脈解離における全弓部置換術の妥当性. 第 35 回日本血管外科学会 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

国内学会発表

- 1) 湊谷謙司、荻野 均、松田 均、佐々木啓明、綿貫博隆、北村惣一郎:80 歳以上の高齢者に対する弓部大動脈手術. 第 35 回日本血管外科学会総会 2007.
- 2) 佐々木啓明、荻野 均、松田 均、湊谷謙司、綿貫博隆、北村惣一郎:大動脈弓分枝動脈異常を伴った症例に対する弓部大動脈手術時戦略. 第 37 回日本心臓血管外科学会学術総会 2007.
- 3) 綿貫博隆、荻野 均、松田 均、湊谷 謙司、佐々木啓明、北村惣一郎:急性 A 型大動脈解離における Total arch replacement 及び Hemiarch replacement 術後の遺残解離腔径の推移. 第 35 回日本血管外科学会総会 2007.
- 4) 松村 祐、荻野 均、松田 均、湊谷謙司、佐々木啓明、綿貫博隆、北村惣一郎:急性 A 型大動

图1

患者背景(n= 53)

p= n.s.

	20° C (n= 28)	28° C (n= 25)	Total (n= 53)
CABG	9 (32.1%)	3 (12.0)	12 (22.6)
男性	25 (89.3)	18 (72.0)	43 (81.1)
HT	27 (96.4)	22 (88.0)	49 (92.5)
HL	14 (50.0)	11 (44.0)	25 (47.2)
DM	6 (21.4)	2 (8.0)	8 (15.1)
AP	8 (28.6)	4 (16.0)	12 (22.6)
OMI	2 (7.1)	4 (16.0)	6 (11.3)
肾不全	7 (25.0)	2 (8.0)	9 (17.0)
消化器疾患	12 (42.9)	7 (28.0)	19 (35.8)
肝疾患	0	1 (4.0)	1 (1.9)

图2

術中指標: 温度、灌流压

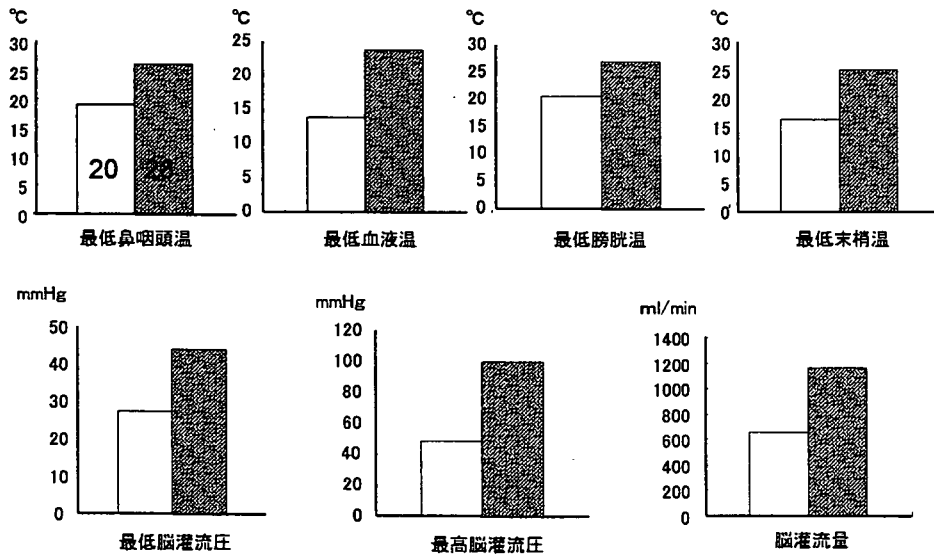


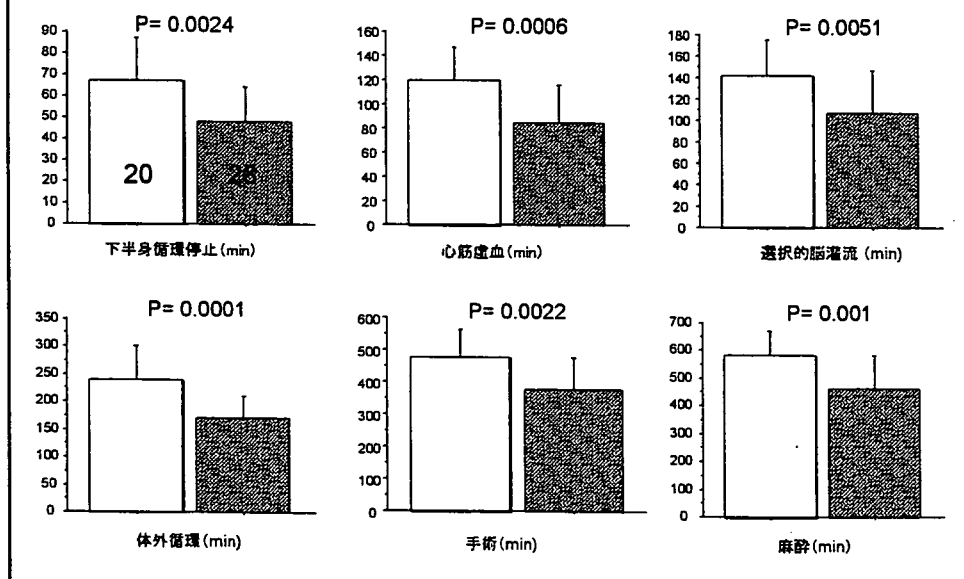
図3

全経過での有害事象

	20° C (n= 28)	28° C (n= 25)	Total (n= 53)
死亡	3 (10.7%)	0	3 (5.7)
脳障害	3 (10.7)	1 (4.0)	4 (7.5)
脊髄障害	0	0	0
心臓障害	3 (10.7)	0	3 (5.7)
肺障害	4 (14.3)	0	4 (7.5)
腎障害	1 (3.6)	0	1 (1.9)
出血	1 (3.6)	0	1 (1.9)
感染	2 (7.1)	1 (4.0)	3 (5.7)

図4

術中指標(CABG未施行例)



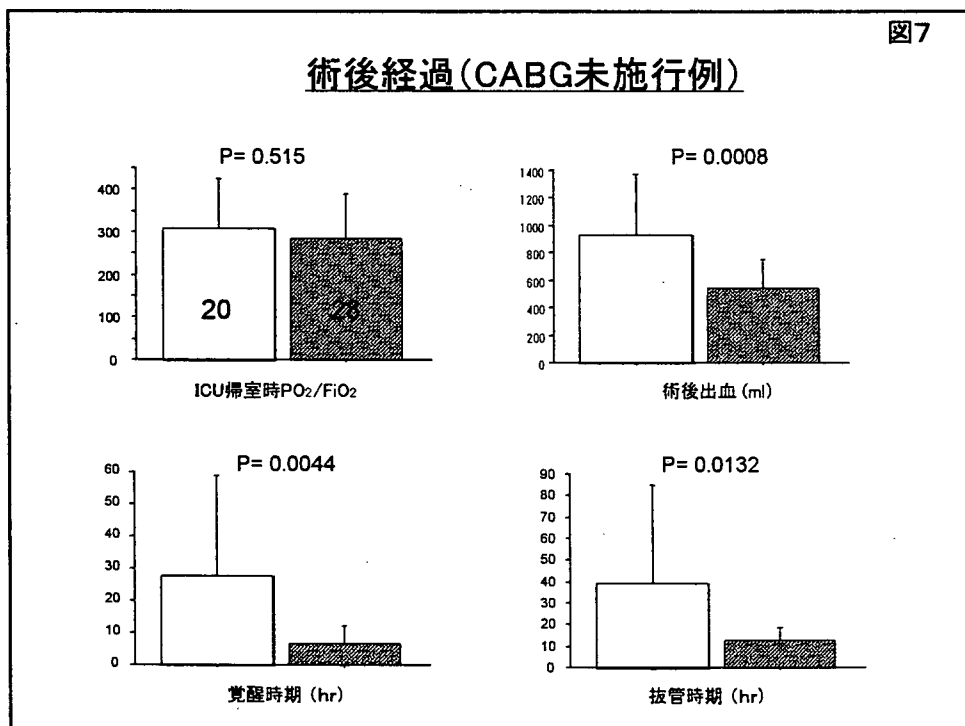
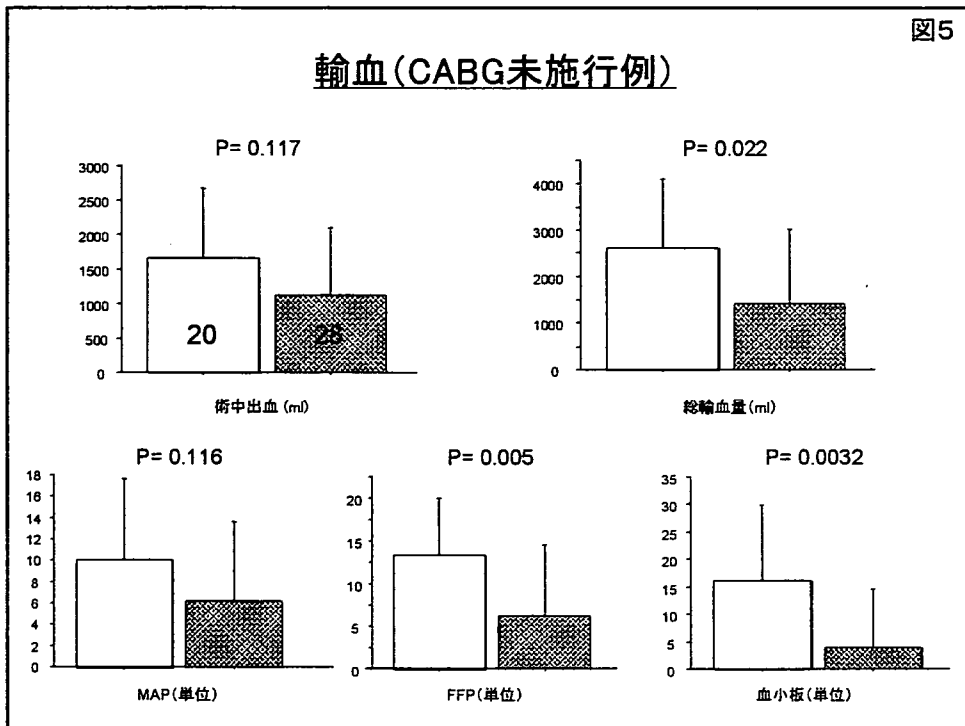


図8

術後経過 (CABG未施行例)

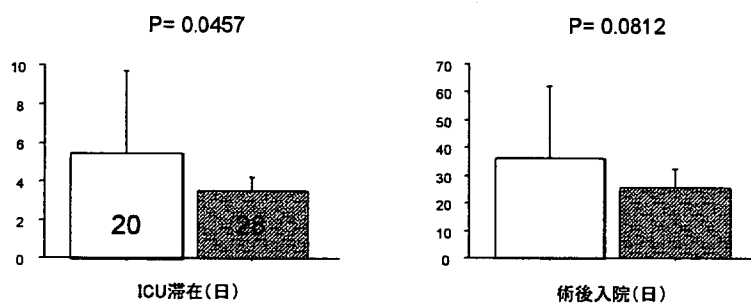


図9A

術中脳保護 (CABG未施行例)

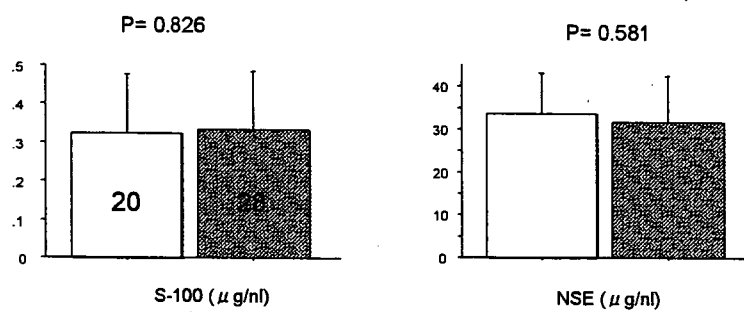


図9B

MRI評価:脳梗塞病変数

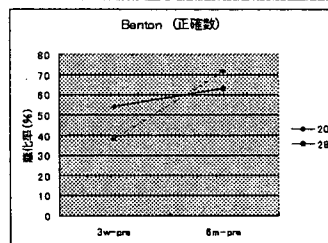
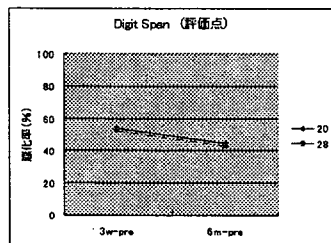
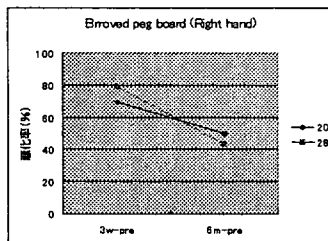
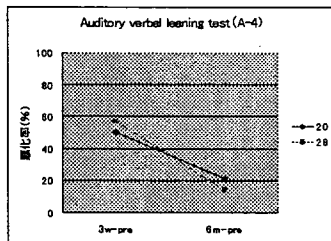
Postop new lesions

	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Preop lesions	0	5	2			1			
	1		4	1					1
	2			2	1				
	3				1	1			
	4					4			
	5						2		
	6								
	7	20° C							1
	8								

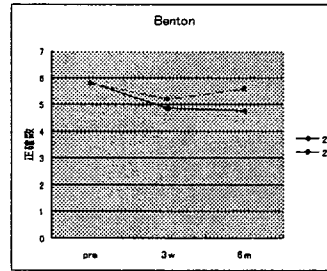
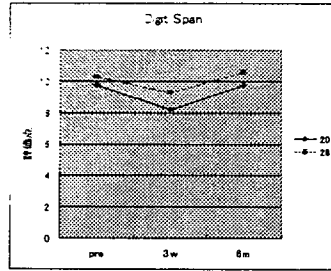
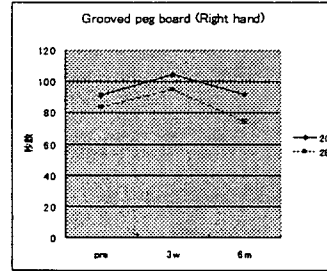
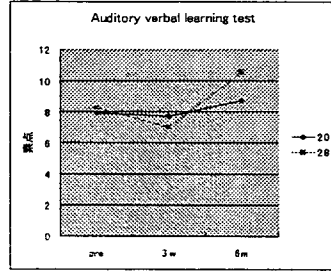
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
0	17	4							
1		2							
2									
3									
4									
5									
6									
7	28° C								
8									

図9C

高次機能



高次機能



II. 分担研究報告書

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

平成 17、18 年度 分担研究者 数井暉久 浜松医科大学 外科学第一 教授

平成 19 年度 分担研究者 鷺山直己 浜松医科大学 外科学第一 助教

研究要旨：近年、高齢化が進み、大動脈疾患に対する手術件数は増加の一途をたどっている。しかし、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弓部全置換術では、高次機能を含めた脳保護は未だに重要な課題で、その保護法としてより生理的な選択的脳灌流（SCP）が広く用いられているが、最適な体温が未だ不明であり、中等度低体温下手術の有効性を明らかにするためにランダム化比較試験を施行した。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

待機的胸骨正中切開下弓部全置換術患者で緊急患者（大動脈瘤破裂、急性大動脈解離）や再手術（再胸骨正中切開）患者は除く。多施設共同・前向き調査研究であり、比較群は 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 の二群である。

脳高次機能を含めた脳機能障害の評価、凝固異常を含めた術後合併症の評価を行い、二群間で比較検討を施行した。

（倫理面への配慮）

主任研究員の所属施設および分担研究員の所属施設における倫理委員会での承認を得て施行し

た。十分な説明のもと、同意を得ることができた患者さんのみに施行し、たとえ同意した患者さんでも、いつでも拒否することが可能であり、拒否されても治療は支障なく受けられる旨も十分に説明した。また患者さんのデータは ID 化して登録し、氏名は主任研究員には報告されていない。

C. 研究結果

平成 17 年度には当施設において該当する登録患者が発生せず、研究準備を施行するに留まったが、平成 18 年度に 2 例の症例登録を行い、術前術後の脳高次機能検査、凝固能検査等を施行した。平成 19 年度は登録した 2 症例の遠隔期脳高次機能検査を施行し、研究代表者にその結果報告を行った。

D. 考察

当院で施行した症例はいずれも 20℃群であったため、比較検討はできない。二例ともに術後経過は良好であったが、一例においては、術前と比し、脳高次機能の低下が見られ、他の一例におい

ては術前とほぼ同様の結果であった。遠隔期の脳高次機能評価においても同様の結果であった。他施設のデータを含めて統計処理を行わないと詳細は不明であるが、いずれの群においても、その術式に適した症例を選択すれば良好な結果が得られることはほぼ間違いないようである。28℃群における安全限界がどこまであるのか、20℃群と比し、脳高次機能評価、凝固脳評価において何処まで有利であるのか、全ての統計処理結果が待たれる。

E. 結論

20℃群の2症例においては安全に臨床研究を施行することができたが、一例においては術後早期および遠隔期において脳高次機能評価で術前よりも低下を認めた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kazui T. What expectations are realistic in the surgical outcome of acute type-A aortic dissection?. [Editorial] *Japanese Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*. 54(2):47-8, 2006 Feb.
- 2) Kazui T. Bashar AH. Aortic arch replacement using a trifurcated graft. [comment]. *Annals of Thoracic Surgery*. 81(4):1552, 2006 Apr.
- 3) Suzuki K. Kazui T. Bashar AH. Yamashita K. Terada H. Washiyama N. Suzuki T. Total aortic arch replacement in patients with arch vessel anomalies. *Annals of Thoracic Surgery*. 81(6):2079-83, 2006 Jun.

4) Suzuki T, et al. Effect of prophylactically administered edaravone during antegrade cerebral perfusion in a canine model of old cerebral infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:710-6.

5) Kazui T, et al. Aortic Arch Replacement Using Selective Cerebral Perfusion. *Ann Thorac Surg* 2007;83:S796-8.

6) Yamashita K. Kazui T. Suzuki K. Terada H. Washiyama N. Hasan A. Bashar M. Successful repair of ascending aortic pseudoaneurysm using autograft patch from fascia lata and saphenous vein. [Case Reports. Journal Article] *General Thoracic & Cardiovascular Surgery*. 55(12):502-4, 2007 Dec.

7) 器械出しの奥義 心臓外科編 胸部大動脈瘤 (TAA) (解説) 数井暉久 (浜松医科大学), 鷺山直己, 鶴見智子 オペナーシング (0913-5014) 22 巻 10 号 Page1044-1047 (2007. 10)

8) 心臓血管外科手術外回り・器械出し看護のコツ 胸部大動脈瘤手術 (解説/特集) 数井暉久, 鷺山直己, 飯田芳子, 鶴見智子 オペナーシング (0913-5014) 21 巻 11 号 Page1195-1200 (2006. 11)

9) 診断と治療 最近の進歩 大動脈疾患・末梢動脈疾患 胸部大動脈瘤外科治療の最近の成績 数井暉久, 鷺山直己 Annual Review 循環器 2006 巻 Page342-350 (2006. 01)

2. 学会発表

1) 順行性選択的脳灌流における Free radical scavenger (edaravone) の予防的投与による脳保護効果の検討。鈴木卓康, 数井暉久, 山下克司,