

EBM 推進のための大規模臨床研究

心房細動による心原性脳塞栓予防における 抗血栓療法-標準的医療の確立に向けて

*Japanese National Hospital Organization,
Atrial Fibrillation Extension Trial
J-NHOAF.EXT*

研究計画書

作成日：2007年12月07日 (Ver. 1.0)
2008年1月8日 (Ver. 1.1)
2008年2月12日 (Ver.1.2)

研究責任者： 是恒 之宏
独立行政法人 国立病院機構
大阪医療センター 臨床研究部
〒540-0006 大阪府中央区法円坂 2-1-14
Tel: 06-6942-1331 Fax: 06-6946-3662
email: koretune@onh.go.jp

データセンター： 独立行政法人 国立病院機構 医療部研究課
臨床研究支援・教育センター (CSECR)
〒152-8621 東京都目黒区東が丘 2-5-21
Tel: 03-5712-5075 Fax: 03-5712-5084
email: cseccr@nho.hosp.go.jp

研究主催： 独立行政法人 国立病院機構 医療部研究課
〒152-8621 東京都目黒区東が丘 2-5-21
Tel: 03-5712-5075 Fax: 03-5712-5084
email: cseccr@nho.hosp.go.jp

機密保持に関するお願い

本計画書は、国立病院機構の知的所有物です。国立病院機構に無断で複製、利用などしないようお願いいたします。

1. 研究の目的

主研究

- 1) NHOAF研究で登録された非弁膜症性心房細動 (NVAF) 患者における予後調査を1年3ヶ月間延長し、2008年3月までフォローアップする。
- 2) NHOAF研究で明らかとなった抗凝固薬のコントロール不良例に関して、一定の治療ガイドラインを設け、教育的介入により適正なコントロールが可能かどうかを検討する。その上で、ワルファリン投与症例と非投与例での予後調査を2008年4月より2010年3月まで行なう。

付随研究

- 3) これまでEBMで示されているリスク評価が低い患者でも脳梗塞発症がある一方、リスクが1つである患者では年間97%の患者で脳梗塞を発症しない。そこでこれまでの疫学的エビデンスに加えて、脳梗塞発症患者とワルファリン非投与で未発症患者の遺伝子多型について比較検討することにより抗凝固療法がより効率的に行なわれる可能性を検討する。

2. 研究の背景

心房細動に伴う心原性塞栓症は、最近マスコミにも取り上げられ、一般市民にも知られるようになった。心房細動の原因として、リウマチ性弁膜症は減少し、かわって近年非弁膜症性が増加しつつある。特に70歳以上の2-15%では、心臓に基礎疾患がなくても心房細動を合併する(1)。心房細動の大きな合併症として、心原性脳塞栓があげられる。心原性脳塞栓は脳梗塞の原因の6-20%をしめており、大梗塞を起こしやすく重篤な後遺症を併発することが多い。心原性脳塞栓の約半数は非弁膜症性心房細動(NVAF)が原因とされる(2)。

しかしながら、これを予防するためのガイドラインに基づく抗血栓療法は未だ十分とはいえ、海外や日本の大学病院においても脳梗塞のハイリスク群に対するワルファリンの投与率は低く30-60%に留まっている(3, 4)。その原因として、定期的な採血による抗凝固作用のチェック、食事や他の薬物の相互作用が多く治療が煩雑であること、効きすぎると出血の有害事象が増加することを懸念して投与されていないと考えられる。特に日本人では、欧米人に比し、より脳出血を起こしやすく、予防的投薬により出血の有害事象を惹起することを危惧する余り、ワルファリン投与を躊躇する場合が少なくない。

NVAFの中でも、特に脳梗塞を起こしやすいハイリスク群として、75歳以上、収縮期高血圧症、心機能不全、糖尿病、脳梗塞あるいは一過性脳虚血発作の1つ以上のリスクファクターを持つ患者が欧米のエビデンスにもとづくガイドラインに示されている(5)。このハイリスク患者においては、脳梗塞の予防にワルファリンが有効であり、アスピリンは効果が不十分であることが明らかとなっている(6)。これらの背景の下

に、我々は平成 16 年度から国立病院機構の医療施設において NVAF 患者に対する抗血栓療法がいかにか実施されているかを調査し、リスクの合併が多くなるにつれ、ワルファリン投与率が増加することがわかった。また、低リスク患者においてもワルファリンは 61%に処方されていた。一方、ワルファリンコントロールについては、ガイドラインで示されている PT-INR よりも軽めにコントロールされる傾向にあることがわかった。今後、このデータを各施設にフィードバックすることにより NVAF 患者に対する抗血栓療法の向上が図られるものと期待される。

NHOAF 研究では最短 1 年間、最長でも 1 年 8 ヶ月のフォローアップ期間であったが、脳梗塞、T I A、塞栓症、脳内出血イベントの発症率に関するアウトカムについては、さらに期間を延長して検討する必要がある。SPAF III 試験では、少なくとも 1 つのリスクを持つ患者 1044 例を対象に低用量ワルファリン (PT-INR1.2-1.5) とアスピリン 325mg との併用群 (低量併用群) と適用量ワルファリン (PT-INR2.0-3.0) 単独投与群 (適量単独群) で、塞栓症の予防効果を検討した。その結果、血栓塞栓症の年間発症率は低量併用群で 7.9%であったのに比し、適量単独群では 1.9%とはるかに低率であった。また脳出血の発症率は低量併用群 2.4%、適量単独群 2.1%と差はなかった。これまでの解析によりワルファリンコントロールが不十分な症例が相当の割合含まれていることから、このまま経過観察することには倫理的問題が生じる可能性がある。したがって、現在の投薬内容でのフォローは 2007 年度中とし、その後抗血栓療法に関する介入を行なった後さらに経過観察を行ないたい。

また、ガイドライン上ローリスクと考えられる比較的若い心房細動患者においても脳梗塞を発症することがあり、一部の循環器専門医はかかるローリスク患者においても抗血栓療法をおこなっている。若年者の脳梗塞発症は社会的あるいは家族内での影響も重大であるが、その発症率は低いことから、より効率的な抗血栓療法戦略が必要である。心房細動患者では、これまでも凝固線溶系に関する遺伝子多型解析がおこなわれているが、あくまでも特定の部位における遺伝子検索である。近年、心房細動患者において心房内皮機能の低下が報告され (7)、血栓形成には Virchow の 3 要素である血流、血液および内膜のいずれもが関与していることが示唆されている。従って、心房細動における脳塞栓のハイリスク患者を遺伝子多型から抽出するためには、凝固線溶系のみならず、多方面からの解析が必要となる。現在まで本研究のように網羅的に遺伝子多型を解析したものはなく、心房細動患者における脳梗塞ハイリスク素因を包括的に検討する点において、極めて有意義でありその独創性は高い。

3. 研究責任者及び研究組織

研究責任者は大阪医療センター臨床研究部長 是恒之宏である。

全国国立病院機構の医療研究施設より賛同の得られた施設の研究責任者を分担研究者、データ入力を頂く医師等を研究協力者とする。NHOAF 研究に参加した施設に引き続

き参加をお願いするが、付随研究については質の高い心原性脳塞栓症患者データを収集する必要があることから新規の施設参加も考慮する。

研究責任者： 是恒 之宏
独立行政法人国立病院機構
大阪医療センター 臨床研究部
〒540-0006 大阪市中央区法円坂 2-1-14
Tel:06-6942-1331 Fax:06-6946-3662
email: koretune@onh.go.jp

中央委員： 北海道がんセンター 竹中孝
横浜医療センター 岩出和徳
九州医療センター 矢坂正弘

研究協力者： 大西洋三
オーダーメイド創薬株式会社
〒108-0071 東京都港区白金台 5-18-9 ビサイド白金 2F

データセンター： 独立行政法人 国立病院機構 医療部研究課
臨床研究支援・教育センター (CSECR)

研究主催： 独立行政法人 国立病院機構 医療部研究課
〒152-8621 東京都目黒区東が丘 2-5-21
Tel: 03-5712-5075 Fax: 03-5712-5084
email: kenkyu2004@nho.hosp.go.jp

研究実施機関および分担研究者：NHOAF 研究参加施設および新規の機構内施設

4. 研究の対象および方法

(1) 研究の対象

主研究はNHOAF登録患者が対象となる。

適格基準：1. 外来通院中あるいは経過観察可能な非弁膜症性心房細動 (NVAF) 患者。

ただし、中等度以下の弁逆流で狭窄を伴わない場合、心不全に伴う弁輪拡大による弁逆流は弁膜症と扱わず、研究の対象に含まれる。

- 除外基準： 1. 心房細動の基礎疾患が弁膜症の患者
2. 弁置換術後の患者
3. 一過性と考えられる心房細動の疑いのある患者
【開心術後、開胸（心臓以外）術後、開胸以外の術後、心膜炎、肺炎、甲状腺機能亢進症の場合など】

付随研究では、下記の条件を満たす症例を選択し、同意の上、遺伝子多型検討のための採血と臨床背景因子のデータを収集する。

1) 心原性脳塞栓あるいは末梢塞栓既往例（抗血栓薬使用の有無は問わない）（塞栓群）
脳梗塞は、心原性脳塞栓症のみとし、その診断については脳血管内科の専門医により確認されたものに限定する。

2) ワルファリンを使用していないNVAF患者のうち、脳塞栓、末梢塞栓、T I Aの既往のない例（非塞栓群）

但しNVAF（発作性も可とする）は少なくとも2年以上を経過していることとし、中等度以上のリスクを1つ以上持ちながら2年以上ワルファリン非投与下で発症していないことを条件とする。

塞栓群については、診断を厳密に行う必要があり、原則新規症例とする。非塞栓群については、原則NHOAF研究で登録された症例から塞栓群と年齢、性をマッチングさせた上で選択する。

塞栓群の定義として

1. 他の血管病変がない

脳血管撮影、MRAもしくは超音波検査で責任主幹動脈に50%以上の狭窄性病変がない

2. 神経放射線学的に、心原性脳塞栓症の特徴を有している（以下のいずれか一つに該当）

①皮質を含む脳梗塞

②脳血管撮影、MRAもしくは超音波検査で再開通現象が確認された

③異なる脳血管領域に梗塞がある

3. 多臓器塞栓症

特徴的な臨床像（四肢動脈閉塞、上腸間膜動脈閉塞、腎梗塞などを想定）のいずれかあるいは複数を有する非弁膜症性心房細動患者とする。

（2）研究の方法

本研究

- 1) 上記施設において、NHOAF研究に登録された心房細動患者における血栓塞栓症、出血性合併症の有無を2008年3月一斉調査する。重篤な出血合併症、脳梗塞、

血栓塞栓症、死亡はエンドポイントとしてイベントを1回だけ取る。

2) 2008年4月以降、ワルファリン投与患者におけるコントロール不良例につき以下のような指導をおこないコントロール改善をめざす。まず下記項目などのチェックをおこなう。

- ① まず服薬コンプライアンスのチェックを行い、指示通りの服薬ができているかの確認
- ② 鼻出血など小出血のために自己判断で一次中止していないか
- ③ 抜歯や内視鏡時に際し、他の医師の指示により一次中止していないか
- ④ 他院で新たに相互作用のある投薬をうけていないか
- ⑤ 新たに健康食品やサプリメントを摂取していないか
- ⑥ 納豆、クロレラ、青汁などの食物を摂取していないか

チェックを行なったうえで、明らかな理由なくINR目標の範囲を外れる場合は以下のガイドラインに従ってワルファリン量を調節する。

INR1.6-2.6 目標例

INR<1.5	1mg 増量 (但し投与量が3mg 以下の場合は0.5mg)
<1.6, ≥1.5	1回目は増量せず、2回続けば0.5-1mg 増量
≤2.7, >2.6	1回目は減量せず、2回続けば0.5-1mg 減量
>2.7	1mg 減量 (但し投与量が3mg 以下の場合は0.5mg)

INR2.0-3.0 目標例

INR<1.8	1mg 増量 (但し投与量が3mg 以下の場合は0.5mg)
INR>3.0	1mg 減量 (但し投与量が3mg 以下の場合は0.5mg)

ワルファリン投与量変更時には少なくとも4週間以内に再度INRをチェックすることとする

2008年12月までに全国数箇所教育セッションをおこない分担研究者に参加いただく。

2009年1月以降にINRの経時的変化を6回連続調査し、コントロールが改善されているかどうかを確認する。同時に2009年1月以降ワルファリンコントロール介入後のアウトカム調査をおこなう。

付随研究

すべてのデータは、各施設において連結匿名化を行った後、臨床背景調査データ、治療内容については大阪医療センターに送付される。また、血液サンプルについては各施設において匿名化の後、オーダーメイド創薬に送付しSNPs解析する。

オーダーメイド創薬は、日本初の血液サンプル保管専用のサンプルバンクを有しており、提供された血液サンプルの保管・管理を行うことができる。

遺伝子多型の解析範囲については、初年度から次年度にかけサンプル収集を終える予定であり、まずは候補遺伝子（凝固線溶系、血管内皮系、脂質代謝系）について行う予定である。全ゲノム領域を対象とした SNPs 解析のみでは、多重検定の問題から比較的関連の弱い候補遺伝子が見逃される可能性があるため、候補遺伝子アプローチにて従来の血栓塞栓症に対する知見を本研究にて収集したサンプルで確認を行う。

次年度以降は候補遺伝子以外のより広範囲の遺伝子多型について検討する。前述のように国際 HapMap 計画の成果によりゲノムワイドな SNP 解析を行う環境は世界的にも整ったため、本研究においても HapMap 計画のデータを活用することにより最先端の SNP セットを用いることにより効率的な広範囲な遺伝子多型解析を行う。

(3) 登録患者の中止基準

登録患者の研究の中止は登録患者が同意を撤回した場合と担当医師の判断で参加継続が不適当とした場合である。

上記の場合はインターネットで中止登録を行う。

5. 研究期間

本研究

追跡期間：2007年1月1日～2010年3月31日

（うち2009年1月以降はワルファリンコントロール介入15ヶ月間追跡、さらに延長する可能性あり）

付随研究：

症例登録期間：2008年4月1日～2009年3月31日

6. 目標症例数

本研究については、NHOAF 研究で登録された症例をできる限り経過観察継続する。

1500 例以上の症例が登録されている。

付随研究では各群 188 例とする。

7. 観察項目とスケジュール

本研究

○観察項目（2008年3月31日）

- 1) 投薬内容 (抗血栓薬種類の変更)
 - 2) 2007年1月よりエンドポイントの発生の有無についての調査
 - 3) エンドポイント発生時の病態、検査、重症度に関する調査
- ワルファリン治療指導後 (2009年1月-2011年1月1日)
- 1) 連続6回のPT-INRとワルファリン投与量調査
 - 2) エンドポイントの発生の有無についての調査
 - 3) エンドポイント発生時の病態、検査、重症度に関する調査

付随研究 (2008年4月1日-2010年3月31日)

観察項目

1) 臨床的背景調査

生年月、性別、脳梗塞の既往、脳梗塞の病型、末梢塞栓の既往、塞栓発症年月
糖尿病、高血圧 (治療中も含む)、冠動脈疾患、心筋症その他基礎心疾患の有無、
心不全の有無

心房細動発症年月、慢性、持続性、発作性の区分

2) 現在の治療内容 (投薬内容・非薬物治療)

抗不整脈薬、抗血栓療法、抗心不全薬、降圧剤、抗高脂血症薬などの薬物療法の内容
と期間

非薬物療法としては、カテーテルアブレーションやペースメーカー治療の有無
なお、リウマチ性弁膜症、人工弁置換術の患者は対象から除外する。

3) 遺伝子多型の解析

2008年度は候補遺伝子、2009年度は全ゲノム遺伝子多型解析を予定している

8. 評価項目

Primary End-point

- 1) 症候性脳梗塞、TIA、末梢塞栓症
- 2) 脳出血
- 3) 心血管性死亡

Secondary End-point

- 1) 脳出血以外の大出血【入院、輸血、手術、後遺症のいずれかを伴うもの、
あるいは後腹膜、心のう内、非外傷性関節内、眼内 (視力低下を伴う) の出血】
- 2) 全死亡

本研究

	2008.3.31		2009.1.1		2010.1.1		2011.1.1
投薬内容	☆		☆		☆		☆
エンドポイント	☆		☆		☆		☆
ワーファリンコントロール教育セッション		** *					
PT-INR			●●●●●● 連続6回				

付随研究においては前向きフォローアップではなく、過去の臨床データから塞栓群、非塞栓群を同定するため観察スケジュールはない。

9. 問題発生時の対応

2008年3月までは観察研究であり、治療内容に関して、この研究により問題が発生することはないものとする。データマネジメント等に関し、何らかの問題が発生した際には、被験者の人権とプライバシーの保護を最優先にして、適切に対応する。2008年4月以降、ワーファリン治療のより適正なコントロールについては、通常の保険診療内ではあるが、薬剤の性格上、出血には十分配慮しておこなう。出血時の対応についても通常の診療内でおこなわれる。

遺伝子研究については特に被験者の人権とプライバシーの保護を最優先にして遂行する。

10. 研究計画等の開示

研究計画に関しては、被験者の希望に応じて、本書面のコピーを開示する。研究結果については学会、学術論文により公表する。

11. 費用負担に関する事項

本研究は、保険診療範囲内で行われるので、研究に参加することにより生じる、追加費用負担はない。

付随研究においては遺伝子解析にかかる費用については研究者負担とし、被験者の負担は発生しない。

1 2. 知的所有権に関する事項

本試験から得られるデータおよび知見等の所有、論文および学会での開示する権利は申請者（研究責任者）及び大阪医療センターを含む研究協力施設に帰属する。

1 3. 本研究によって生じる可能性がある倫理的問題への配慮と対処

ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、遺伝子研究に関する倫理指針に基づき倫理的配慮を行う。倫理審査申請書及び被験者への説明には下記原則を含む。

13.1 インフォームドコンセント

- ・本研究における研究協力は十分なインフォームド・コンセントに基づいてのみ行われる。本研究は被験者の自発的同意と協力により行い、研究終了までに同意を撤回でき、拒否による不利益はない。
- ・インフォームド・コンセントは被験者本人から得るものとする。
- ・同意取得は、担当の外来医が本人へ文書により説明を行い、文書により同意を得る。もし、本人に同意が得られても上肢麻痺などの理由で記載が困難な場合は代筆者が、被験者本人および代筆者の両欄に記載し、本人記載に代えることができる。

13.2 被験者の利益及び不利益

本研究への協力により、直ちに個人的利益及び不利益につながることはない。

13.3 研究協力の任意性及び同意撤回の自由

本研究における研究協力は十分なインフォームド・コンセントに基づいてのみ行われる。本研究は被験者の自発的同意と協力により行い、研究終了までに同意を撤回でき、拒否による不利益はない。

13.4 プライバシーの保護と患者識別

(1)患者の登録は、CSECR のデータ通信システムを利用し、Web 上で行う。登録されたデータのセキュリティおよび保全は、CSECR がデータの暗号化、ファイアウォールの導入、逐次保存を行う。

(2) 個人情報の登録、及び漏洩による研究対象者の心理的・社会的不利益が生じない様、学会や学術論文発表等の研究成果の公表時はもちろん、データ登録段階で、氏名、イニシャル、生年月日、住所、カルテ番号などの個人情報は登録しない。

(3)患者の識別は各施設の ID 番号で行うが、ID 番号と患者氏名の符号表は各施設で保管し、データセンター、本部には通知しない。

1 4. 参考文献

- 1) Feinberg WM, et al. : Prevalence, age, distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. Arch Intern Med 155:469-473, 1995
- 2) Feinberg WM, et al. : Prevalence, age, distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. Arch Neurol 43:71-84, 1986
- 3) Inoue H, et al. Attitudes of Japanese cardiologists toward anticoagulation for nonvalvular atrial fibrillation and reasons for its underuse. Circ J 68:417-421. 2004
- 4) Brass LM, et al. Warfarin use among patients with atrial fibrillation. Stroke 28:2382-2389, 1997
- 5) Fuster V, et al. : ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary. Circulation 114:700-752, 2006
- 6) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high risk patients with atrial fibrillation. : Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trial. Lancet 348:633-638, 1996
- 7) Yamashita T, et al. Thrombomodulin and tissue factor pathway inhibitor in endocardium of rapidly paced rat atria. Circulation 108:2450-2, 2003

心房細動による心原性脳塞栓予防における 抗血栓療法-追跡調査について

平成 17 年 4 月より 12 月までの間に「心房細動による心原性脳塞栓予防における抗血栓療法の実態調査」にご同意いただいた患者さまにつきましては年齢、性別、基礎心疾患の有無、脳梗塞のリスク因子、心房細動のタイプ等とともに、平成 18 年 12 月までの治療内容、とくに抗血栓療法の実態と検査成績、脳梗塞や塞栓症の発症の有無、出血合併症の有無に関する調査をさせていただきました。

今回、平成 19 年 12 月までの 1 年間をさらに追加して解析させていただきたいと思っております。調査については、カルテ記載の内容を中心におこないますので、ご本人に直接お伺いすることはありません。但し、平成 18 年 12 月以降来院されていない患者様については、一部手紙等により平成 19 年 12 月までの経過をお問い合わせさせていただくことがございます。

この研究につき、ご参加をご承諾いただけない場合は、下記までご連絡ください。

平成 20 年 4 月 1 日

〇〇医療センター（病院）
循環器科 〇〇〇〇
連絡先：

研究責任医師
国立病院機構大阪医療センター
臨床研究部 是恒之宏

心房細動による心原性脳塞栓予防における 抗血栓療法-標準的医療の確立に向けて

患者さまへ

この文書は、不整脈のひとつである心房細動（しんぼうさいどう）の血栓予防に関する研究にご協力いただくために、患者さまご本人へ調査の内容などを説明したものです。

説明をよくお聞きになり、この説明文書をよくお読みいただいた上で、あなたの診療データが登録されることに同意されましたら、最後のページの同意書にあなたのお名前と日付をご記入ください。

独立行政法人 国立病院機構

大阪医療センター

是恒 之宏

はじめに

患者さまへ

我々は平成 16 年度から国立病院機構の医療施設において心房細動（しんぼうさいどう）患者様に対する抗血栓療法（血栓をできにくくする治療）がいかに実施されているかを調査し、リスクの合併が多くなるにつれ、心房細動にともなう血栓形成予防に有効とされるワルファリン（商品名：ワーファリン）投与率が増加することがわかりました。一方、ワルファリンコントロールについては、ガイドラインで示されているよりも軽めにコントロールされる傾向にあることがわかりました。

この冊子は、今後心房細動に対する抗凝固療法（血栓をできにくくする治療）がより適正に行なわれるように一定の基準に従って治療を試みる研究の内容を説明したものです。

この研究について、よく説明を受け、参加されることに同意いただけましたら、うしろにある同意書に日付とあなたの名前を記入してください。分からないことがありましたら、気軽に担当の医師に質問してください。

心房細動という不整脈とは？

心臓は、血液をおくりだし、からだに循環させるポンプという大切な役割をもっています。この心臓の規則正しいリズムが乱れる状態を「不整脈（ふせいみゃく）」といい、いくつかのタイプにわけることができます。あなたの場合「心房細動（しんぼうさいどう）」と呼ばれる「不整脈」です。この「心房細動」とは、「心房」（心臓の一部）が不規則に動く状態で、そのため心臓の拍動は不規則になり、胸がドキドキする（動悸^{どうき}）などの症状や脳梗塞とよばれる合併症を引き起こす「不整脈」です。

この不整脈の治療方法

「心房細動」の治療方法として

- 1) 不規則な心臓のリズムを正常なリズムに戻す治療
- 2) 症状を和らげ、心不全を予防する治療
- 3) 脳梗塞合併症を予防する治療

があります。現在のところ、不整脈そのものに対する治療は 1) 2) のいずれかが行われていますが、どちらの治療が行われていても心房細動の発生を 100%抑制することはむづかしく、3) に対する配慮が必要となります。血栓のできやすさ、予防するお薬の効果と副作用はそれぞれの患者さまにより異なるため、主治医の判断により必要と思われる場合には血栓を予防するお薬が使われます。

この研究の目的

この研究の目的は弁膜症を伴わない心房細動患者さまを多数登録し、日本循環器学会ガイドラインにもとづいてより適正に抗凝固薬であるワルファリンが使用されるよう一定の基準を設け、それに従って治療を試みようとするものです。その結果、平成 16 年度から調査してきた治療内容との比較を行い、1) ガイドラインにもとづいた抗血栓療法の実施がなされているか、2) ワルファリンを投与されている場合、そのコントロールがより適正におこなわれているか、3) 予後、脳梗塞発症の予防、出血性合併症の頻度に変化がみられるかにつき検討をしようとするものです。また、付随研究として脳梗塞のなりやすさを遺伝子解析により検討します（別途説明文書を用意しております）。

この研究の方法

1) 対象

対象は以下の選択基準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも該当しない心房細動患者さまです。

(1) 選択基準

- (a) 弁膜症のない心房細動
- (b) 外来で通院あるいは経過観察が可能な患者さま

(2) 除外基準

- (a) 弁膜症に伴う心房細動
- (b) 人工弁置換術後
- (c) その他、主治医が本研究を実施するのに不相当と認めた患者さま

2) 方法

登録時、1年後および研究終了時に以下の内容を登録します。

調査内容は以下の通りです。

登録時

1) 基礎調査

病院名、主治医、主治医の科、年齢、性別、心房細動の種類（発作性、持続性、慢性）、心疾患・高血圧、糖尿病、心不全の有無、血栓塞栓症の既往、一過性脳虚血発作や末梢塞栓症の既往、出血性合併症の既往、その他疾患、過去の抗凝固薬使用状況

2) 現在の治療（投薬・非薬物治療）

- 3) 血圧、心拍数
- 4) ヘモグロビン、PT-INR (ワルファリン投与例、導入時を除く過去連続6回)
- 5) 心電図、心エコー

経過観察 (2009年1月～終了時)

- 1) PT-INR (ワルファリン投与例のみ、導入時を除く連続6回)
 - 2) 抗血栓薬 (抗凝固薬ワルファリン、抗血小板薬アスピリンなど) の変更
 - 3) 脳梗塞、脳出血、その他の出血や死亡など発生時の病態、検査、重症度に関する調査
- 3) 参加協力期間
 症例登録期間：2008年4月1日～2008年12月31日
 追跡期間：2009年1月1日～2010年3月31日

予想される危険性について

この研究でおこなわれる抗血栓療法は、日本循環器学会のガイドラインにもとづいて行なおうと試みるものでありますので通常の診療を越えて危険性が増すことはありません。また、治療内容を変更する場合もすべて主治医の判断により行われます。ワルファリン治療により頭蓋内出血が生じる頻度は年間0.6%と報告されていますが、本研究に参加されることによってその危険性が増加することはないものと考えられます。

ご協力いただく患者さまにもたらされる利益および不利益

この研究にご協力いただけない場合でも現在行われている治療内容に変更はありません。また、研究にご協力いただいた場合、循環器学会ガイドラインに基づき主治医が抗血栓療法を行なうことにより、脳梗塞の予防がより有効になる可能性があります。主治医の判断により、抗血栓療法が不要と判断された患者さまにつきましては、本研究協力がただちにご協力いただいた方への個人的な利益につながることはありませんが、心房細動における抗凝固療法の実態と脳梗塞や出血などのイベント率や予後が明らかにされれば、将来より適切な抗凝固療法の治療を受けることができる可能性があります。

この研究に参加されるかどうかはあなたの自由です

あなたがこの研究に参加されるかどうかは、あなたの自由な意思で決めてください。あなたがこの研究への参加をお断りになった場合でも、今後の治療に差し支えることはありません。

また、いったん同意された後でも、あなたの希望があれば、特別な理由がなくても、いつでも同意を撤回することができますので、その場合にはためらわずに、申し出てください。あなたが同意を撤回した場合でも、不利益を受けることはありません。

この研究に係る資金源

本研究は、国立病院機構本部より助成を受けて行なわれるものであり、その他の公的研究費や製薬企業からの寄付は使用されておりません。

知的所有権に関すること

本調査から得られるデータおよび知見等の所有、論文および学会での開示する権利は申請者（研究責任者）および独立行政法人国立病院機構大阪医療センターを含む研究協力施設に帰属します。

倫理的配慮・個人情報の取り扱いについて

この研究は独立行政法人国立病院機構中央倫理審査委員会で研究計画書の内容および実施の適否などについて科学的および倫理的な側面が審議され承認されています。また、研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮をいたします。また、氏名、カルテ番号、住所など個人情報に係るデータについては当院において匿名化しますので、個人情報が院外に出ることはありません。

研究計画書等の開示

あなたが希望される場合、この研究計画の内容を見ることができます。

この研究に参加された場合の費用負担について

この研究に参加された場合の診療は、通常の日常診療内であり、特にこの研究のために検査などが増えることはありません。その場合の診療に係わる費用（保険診療の自己負担金）はこれまでの診療と同様に患者さまの負担となります。

連絡先

もし体調の変化や異常を感じたときは、すぐに申し出てください。

そのほか、実態調査やお薬のことでわからないこと、不安なこと、もっと詳しく知りたいことなどがある場合には、下記の連絡先まで、遠慮なくなんでもおたずね下さい。

研究分担医師

(施設名) 独立行政法人 国立病院機構

(医師名) _____

(連絡先電話番号) _____

研究責任者

独立行政法人 国立病院機構

大阪医療センター 臨床研究部

是恒 之宏 (これつね ゆきひろ)

連絡先電話番号：06-6942-1331 (代表)

カルテ保管用

同 意 書

独立行政法人 国立病院機構

病院長 殿

私は、「心房細動による心原性脳塞栓予防における抗血栓療法-標準的医療の確立に向けて」に参加するにあたり、_____医師より、研究の目的と方法、予想される危険性、参加による利益や不利益を含む下記の事項について説明文書を用いて十分に説明を受け、理解しました。

また同意した後であってもいつでも同意を撤回できること、そのことによって何ら不利益を生じないこと、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け納得しました。

については私自身の自由意志により研究への協力に同意します。

- ・ 研究目的および内容
- ・ 予測される危険性
- ・ 研究協力者にもたらされる利益および不利益
- ・ 調査への協力の任意性と撤回の自由
- ・ この研究に係る資金源
- ・ 知的所有権に関すること
- ・ 倫理的配慮・個人情報の取り扱い
- ・ 費用負担に関すること
- ・ 知的所有権に関すること
- ・ 研究計画書等の開示
- ・ 費用負担

同意年月日：平成 年 月 日

(ご本人) 氏 名 : _____ (署名または記名捺印)

(代理人の場合)

氏 名 : _____ (署名または記名捺印)

協力者との関係 : _____

説 明 者 : 職名 _____ 氏名 _____

(署名または記名捺印)

説 明 日 : 平成 年 月 日

患者様控え用

同意書

独立行政法人 国立病院機構

 病院長 殿

私は、「心房細動による心原性脳塞栓予防における抗血栓療法-標準的医療の確立に向けて」に参加するにあたり、_____医師より、研究の目的と方法、予想される危険性、参加による利益や不利益を含む下記の事項について説明文書を用いて十分に説明を受け、理解しました。

また同意した後であってもいつでも同意を撤回できること、そのことによって何ら不利益を生じないこと、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け納得しました。ついでには私自身の自由意志により研究への協力に同意します。

- ・ 研究目的および内容
- ・ 予測される危険性
- ・ 研究協力者にもたらされる利益および不利益
- ・ 調査への協力の任意性と撤回の自由
- ・ この研究に係る資金源
- ・ 知的所有権に関すること
- ・ 倫理的配慮・個人情報の取り扱い
- ・ 費用負担に関すること
- ・ 知的所有権に関すること
- ・ 研究計画書等の開示
- ・ 費用負担

同意年月日：平成 年 月 日

(ご本人) 氏 名 : _____ (署名または記名捺印)

(代理人の場合)

氏 名 : _____ (署名または記名捺印)

協力者との関係 : _____

説明者 : 職名 _____ 氏名 _____
 (署名または記名捺印)

説明日 : 平成 年 月 日