

調査項目（術式、VTEの予防）

術式	THA	セメント使用（有、無）
	TKA	セメント使用（有、無）
		駆血帯使用（有、無）

VTE 予防法	無し			期間
	有り	物理的療法	フットポンプ	術後 日から 日まで
			弾性ストッキング	術後 日から 日まで
			無し	
		抗凝固剤	未分画ヘパリン	術後 日から 日まで
			低分子ヘパリン	術後 日から 日まで
			Xa 阻害剤	術後 日から 日まで
			その他の抗凝固剤	術後 日から 日まで
			無し	

麻酔の種類

（全身麻酔、腰推麻酔、硬膜外麻酔の中から選択）

8. 中止基準

- ・ 同意取得後、人工関節置換術がキャンセルされた場合。
- ・ 同意取得後、同意が撤回された場合。

9. 目標症例数

仮説 1

- P 人工関節置換術 (THA、TKA) を行った症例で
 I 血栓予防を行った場合 (抗血栓療法)
 C 血栓予防を行わなかった場合に比べ
 O Day 10 無症候性 DVT の発生率が 1/2 へ減少する

と仮定

血栓予防を行わなかった場合の DVT 発生率 (超音波検査で診断した場合) を TKA 30%、THA 20%と仮定する。 ($\alpha = 0.05$ $\beta = 0.2$)

TKA

血栓予防を行った%	オッズ比	DVT自然発生率	サンプルサイズ	
			予防なし(n)	予防あり(n)
50%	0.5	30%	135	135
60%	0.5	30%	165	110
70%	0.5	30%	93	217
80%	0.5	30%	80	320

THA

血栓予防を行った%	オッズ比	DVT自然発生率	サンプルサイズ	
			予防なし(n)	予防あり(n)
50%	0.5	20%	219	219
60%	0.5	20%	179	269
70%	0.5	20%	150	350
80%	0.5	20%	128	512

仮説 2

- P 人工関節置換術 (THA、TKA) を行った症例で
 I Xa 阻害剤を用いた場合
 C Xa 阻害剤以外の抗血栓薬を用いた場合に比べ
 O Day 10 の症候性 DVT の発生率が 1/2 へ減少する

Xa 阻害剤以外の抗血栓薬を用いた場合の DVT 発生率(超音波検査で診断した場合)を TKA 20%、THA 15%と仮定する。(α=0.05 β=0.2)

TKA

Xa阻害剤の占める比率(%)	DVT発生率 (Xa阻害剤以外の薬剤)	サンプルサイズ	
		non-Xa阻害剤群	Xa阻害剤群
50%	20%	219	219
60%	20%	179	269
70%	20%	136	317

THA

Xa阻害剤の占める比率(%)	DVT発生率 (Xa阻害剤以外の薬剤)	サンプルサイズ	
		non-Xa阻害剤群	Xa阻害剤群
50%	15%	305	305
60%	15%	248	372
70%	15%	208	485

以上の試算より、TKA 500 名、THA 700 名のコホートへの組み入れが必要である。

10. 研究期間(研究期間・追跡期間)

平成 20 年 4 月 1 日～平成 21 年 4 月 1 日 (登録期間)

平成 20 年 4 月 1 日～平成 21 年 5 月 1 日 (追跡期間)

11. 統計学的事項 (解析対象集団、解析項目・方法、中間解析)

記述統計

① 施設別、地域別の以下の記述統計

1. 薬物による VTE 予防の有無と各種薬剤の種類
2. 非薬物療法による VTE 予防の有無とその種類
3. THA、TKA 施行症例における、症候性 DVT、無症候性 DVT、症候性 PE の発生率
4. THA、TKA 施行症例での各種抗血栓薬剤の HIT 抗体出現率

② 分析統計

仮説 1 において血栓予防の有無と、術後 VTE 発生との関連について、条件付ロジスティックモデルを用い検討する。共変量として患者要因 (年齢、性、合併症など)、手術要因 (部位) を用いる。

仮説 2 においては、各種抗血栓療法 (fondaparinux、LMWH、UFH) 間に術後 VTR との関連について同様に、条件付ロジスティックモデルを用い検討する。

仮説 4 においては、TKA、THA 施行症例において、HIT 抗体陽転群、非陽転群の 2 群に分けて、術後 VTE の発生率を χ^2 二重検定で検討する。また 2 群間の術後 10 日目の D-ダイマーの差異についても検討する。

12. 倫理的事項

本研究はヘルシンキ宣言、臨床研究の倫理指針及び疫学研究の倫理指針に基づいて行われる。

(ア) 本研究は、臨床研究に関する倫理指針 (厚生労働省)、ヘルシンキ宣言の内容に準拠する。

(イ) インフォームドコンセント

- ① 対象患者への説明は、施設内研究担当者、もしくは担当医が行う。
- ② 同意拒否と同意撤回：試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないことを説明する。
- ③ 個票データ・セットは匿名とする。

(ウ) 個人情報の保護

- ① インターネットを介するが、情報の暗号化を徹底する。
- ② 研究参加職員のID、およびパスワードの譲渡は禁止する。
- ③ Study ID と患者識別番号の符号表は、各施設の施設内研究担当者が保管し、研究責任者およびデータセンターには通知しないものとする。

(エ) その他の勘案点

- ① 研究者側からの介入行為はない。血液検査などは、あくまでも日常診療の延長から得られるデータのみで評価を行う。
- ② あくまで日常診療行為の観察であることを遵守し、治療プログラムの変更に関する判断は、診療行為としての判断のみによって行われる。

13. 安全性評価

本研究は介入ではなく、診断、治療はあくまで各施設の診療行為としての判断に従う。したがって、術後大量出血・PE の発生・全身状態の悪化など（死亡の恐れがある合併症出現などを含む）本研究での要因因子の有無との関係が疑われる有害事象が発生した場合には、主治医は適切な診断、治療を行う。また患者もしくはその家族に対し、各施設研究責任者および担当医師により、本研究が介入研究ではなく観察研究であること、従って有害事象をもたらした治療行為が研究遂行の目的でなされたものではなくあくまで患者に対する診療行為の一環として行われたことについて説明し、理解を得るよう努めるものとする。

14. 研究組織（研究責任者、事務局、参加施設、統計解析責任者、登録センター、データセンター）

14-1 研究組織構成者（コアメンバー）

本川哲	長崎医療センター	整形外科
右田清志	長崎医療センター	臨床研究センター
鳥越雄史	長崎医療センター	整形外科
松岡陽治郎	長崎医療センター	放射線科
町田正文	村山医療センター	整形外科
磐田振一郎	村山医療センター	整形外科
佐藤智太郎	名古屋医療センター	整形外科
宮本隆司	大阪医療センター	整形外科
中原進之介	岡山医療センター	整形外科
塩田直史	岡山医療センター	整形外科
森俊仁	相模原病院	整形外科
税所幸一郎	都城病院	整形外科
宮原寿明	九州医療センター	整形外科
野村一俊	熊本医療センター	整形外科
古市格	嬉野医療センター	整形外科
中村真潮	三重大学医学部	循環器内科
宮田茂樹	国立循環器病センター	輸血管理室長

14-2 参加施設

NHO 施設で整形外科を標榜する施設

14-3 研究主体

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

15. 研究結果の発表 (研究結果は、国内、海外の整形外科、血液凝固関連学会での発表ならびに学会誌への投稿を予定する。)

16. 参考文献

1. Agnelli G: **Prevention of venous thromboembolism in surgical patients.** *Circulation* 2004, **110(24 Suppl 1):IV4-12.**
2. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, Wheeler HB: **Prevention of venous thromboembolism.** *Chest* 2001, **119:132S-175S.**
3. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R: **Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery.** *N Engl J Med* 1988, **318:1162-73.**
4. Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek J, Buller HR, Postel M, Samama M, Vandebroek MD: **Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin.** *BMJ* 1991, **303:543-8.**
5. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR, Dekker E, Hommes DW, Vandembroucke JP, Briet E: **Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis.** *Lancet* 1992, **340:152-6.**
6. Hull R, Raskob G, Pineo G, Rosenbloom D, Evans W, Mallory T, Anquist K, Smith F, Hughes G, Green D, et al. **A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation.** *N Engl J Med* 1993, **329(19):1370-6.**
7. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR: **Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies.** *Arch Intern Med* 2002, **162:1833-40.**
8. Faunø P, Suomalainen O, Rehnberg V, Hansen TB, Krøner K, Soimakallio S,

- Nielsen E: **Prophylaxis for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A comparison between unfractionated and low-molecular-weight heparin.** *J Bone Joint Surg Am* 1994, **76(12):1814-8.**
9. Lotke PA, Palevsky H, Keenan AM, Meranze S, Steinberg ME, Ecker ML, Kelley MA: **Aspirin and warfarin for thromboembolic disease after total joint arthroplasty.** *Clin Orthop Relat Res* 1996, **324:251-8.**
10. Howard AW, Aaron SD: **Low molecular weight heparin decreases proximal and distal deep venous thrombosis following total knee arthroplasty. A meta-analysis of randomized trials.** *Thromb Haemost*: 1998, **79(5):902-6.**
11. Brookenthal KR, Freedman KB, Lotke PA, Fitzgerald RH, Lonner JH: **A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis in total knee arthroplasty.** *J Arthroplasty* 2001, **16(3):293-300.**
12. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR: **Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies.** *Arch Intern Med* 2002, **162(16):1833-40.**
13. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG: **Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.** *Chest* 2004, **126:338S-400S.**
14. Fujita S, Hirota S, Oda T, Kato Y, Tsukamoto Y, Fuji T: **Deep venous thrombosis after total hip or total knee arthroplasty in patients in Japan.** *Clin Orthop Relat Res* 2000, **(375):168-74.**
15. 中村 真潮: わが国における肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症予防ガイドライン. *日本臨床麻酔学会誌* 2004, **24 (9):480-487**
16. Arepally GM, Ortel TL: **Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia.** *N Engl J Med* 2006, **355:809-17.**
17. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH: **Heparin-induced thrombocytopenia**

associated with fondaparinux. *N Engl J Med* 2007, 356:2653-5.

17. 付表 (APPENDIX)

17-1 説明文書・同意書

この研究にご参加いただきます患者様へ

この調査の題目

人工関節置換術後の静脈血栓塞栓症の実態と予防に関する臨床研究

この調査の目的について

整形外科の手術の中で特に下肢の手術（人工股関節置換術、人工膝関節置換術等）において、術中・術後に深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症が起こりやすいということがわかっています。

わが国においても血栓塞栓症に対する様々な予防法が検討されています。本研究では、全国の国立病院機構の病院を対象に、人工関節置換術後のこれら予防法の実態を調査を行い、その効果を検証することを目的としております。

この調査の内容

同意をいただいた患者様は、人工関節置換術をうけられて約1ヶ月後まで、患者様の状態を観察させていただき、血栓症の有無などを調査させていただきます。また、手術前と手術後10日目に、血栓と関連がある凝固検査（D-ダイマーと血栓との関連が考えられている抗体）の測定を予定しております。この検査では、通常の血液検査の際、3cc程の血液を余分にとらせていただき、測定を行います。凝固検査（D-ダイマー）の結果は、判り次第、診療の参考検査として、主治医にご報告いたします。

また手術後10日目に下肢の超音波検査を行わせていただき、下肢の静脈の血栓の有無も検査します。

調査の内容について

研究へのご参加についてご同意いただくことができた場合、以下のように研究が進むこととなります。

1. あなたの担当医、もしくは院内の研究担当医から、いくつかご質問と、簡単な診察をさせていただきます。これには約 10 分お時間がかかります。
2. 治療の内容や方法に関しては、研究を目的として何かが変わることはありません。あくまで、あなたの主治医があなたと、ご家族と相談のうえあなたにとって一番よいと思われる医療行為を行います。本研究は、日常における医療行為を観察することを目的とするものですから、あなたに対する医療の内容が、研究を目的として変わることはありません。
3. 日常的に診療録に記入している体重や身体の見、および血液データなどを、研究目的に使用させていただきます。その手続きは、すべて医療者が行いますので、あなたが特別に何かをする必要はありません。

この調査によってわが国の医療が得る利益について

研究の結果によって、人工関節置換術後の静脈血栓塞栓症の実態と予防に関する良質な知見が得られます。また、人工関節置換術後の静脈血栓予防法の確立のための重要なデータとなります。

あなたやあなたのご家族が得る利益について

個人的な利益は特にありません。

あなたやあなたのご家族が得る不利益について

担当医からのインタビューや、診察で数分間ですがお手間をお取りいただくこととなります。

秘密の保持について

本研究で得られた全てのデータは、匿名的に処理され、秘密が厳守されます。また、研究以外の目的でこのデータが使用されることはありません。また、この研究に参加したという事実も秘密にされます。

質問について

研究に関して疑問に感じたことについては、当院研究担当者の_____に連絡することができます。

費用負担について

費用の負担はありません。

参加の拒否、もしくは随時撤回について

研究に参加するのは全くの自由意思に基づくものであり、参加するかどうかは自由です。参加した場合でもいつでもこれを撤回することができます。研究参加者の方と不参加の方、もしくは途中で参加撤回をなされた方に対する医療の内容は全く変化せず、不利益を受けることはありません。

連絡先について

もし、この調査に対して疑問がある場合や、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、下記の者まで、遠慮なく何でもおたずねください。

研究担当者

施設名：独立行政法人国立病院機構

担当者名：

連絡先

住所：

電話番号：

研究責任者：

独立行政法人国立病院機構長崎医療センター（整形外科）

本川 哲（もとかわ さとる）

研究責任者連絡先：〒856-8562 長崎県大村市久原2丁目1001-1

TEL：0957-52-3121

Fax：0957-54-0292

e-mail：motokawa@nmc.hosp.go.jp

同意書 (患者様用)

独立行政法人国立病院機構

院長 殿

この度、私は「人工関節置換術後の静脈血栓塞栓症の実態と予防に関する臨床研究」に関する研究について、担当医師（_____）から、下記の項目につき、別紙の説明文書に基づき十分な説明を受け納得しましたので、研究に参加することに同意します。なお、この同意書は研究終了まで保管され、同意書のコピーは同意された本人にお渡しします。

- 1) 「研究の目的と意義及び方法と期間」
- 2) 「研究への参加が任意であること」
- 3) 「研究への参加に同意しなくても何ら不利益を受けることはないこと」
- 4) 「研究への参加に同意した場合であっても随時これを撤回できること」
- 5) 「研究に参加することで期待される利益と不利益」
- 6) 「個人情報の取り扱い」
- 7) 「費用負担」

署名欄

同意日 平成 年 月 日

住所 〒 _____

電話番号 _____

本人氏名 _____ (署名)

説明医師 説明日 平成 年 月 日

所属 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター

医師名 _____ (署名)

*不明な点がございましたら、遠慮なく担当医にお尋ね下さい。

同意書（病院用）

独立行政法人国立病院機構

院長 殿

この度、私は「人工関節置換術後の静脈血栓塞栓症の実態と予防に関する臨床研究」に関する研究について、担当医師（_____）から、下記の項目につき、別紙の説明文書に基づき十分な説明を受け納得しましたので、研究に参加することに同意します。なお、この同意書は研究終了まで保管され、同意書のコピーは同意された本人にお渡しします。

- 1) 「研究の目的と意義及び方法と期間」
- 2) 「研究への参加が任意であること」
- 3) 「研究への参加に同意しなくても何ら不利益を受けることはないこと」
- 4) 「研究への参加に同意した場合であっても随時これを撤回できること」
- 5) 「研究に参加することで期待される利益と不利益」
- 6) 「個人情報の取り扱い」
- 7) 「費用負担」

署名欄

同意日 平成 年 月 日

住所 〒 _____

電話番号 _____

本人氏名 _____ (署名)

説明医師 説明日 平成 年 月 日

所属 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター

医師名 _____ (署名)

*不明な点がありましたら、遠慮なく担当医にお尋ね下さい。

同意撤回書

独立行政法人国立病院機構

_____ 院長 殿

記

この度、私は「人工関節置換術後の静脈血栓塞栓症の実態と予防に関する臨床研究」に関する研究に参加することに同意しましたことを撤回いたします。

以上

署名欄

平成____年____月____日

〒_____住所_____

本人署名：_____

生年月日： 明治・大正・昭和・平成 ・ 西暦____年____月____日

同意撤回の意思を確認いたしました。

平成____年____月____日

施設研究責任者：独立行政法人国立病院機構長崎医療センター

署名_____

(*研究者は本意思の確認書のコピ-1部を必ず受け取り保管してください)

17-2 CRF (観察項目記載用シート)

17-3 症例登録に関する用語の定義

用語	定義
匿名化 ID	研究ごとの患者を識別するための番号。登録時に自動的に付与される。
診療録 ID	各施設内の患者カルテ番号
施設内符号表	各施設において、研究に参加している患者さんを特定するために管理する表。患者さん個人を特定できる情報(診療録 ID、生年月、年齢、性別等)、匿名化 ID を一覧にしたもの。新規登録ごとに自動的に作成される。施設内符号表は、当該施設内の研究参加職員のみ閲覧可能。データセンター及び、研究責任者は閲覧不可。
ユーザー ID※ ₁	研究参加職員へ個別に付与される web 登録に際しての「個人認証」に使用する ID。 施設研究責任者 ID はデータセンターからメールで通知される。 施設研究者、研究補助者 ID は施設研究責任者から通知される。 個人パスワードとともに各人が慎重に取り扱う。
ユーザーパスワード※ ₁	研究参加職員へ個別に付与される web 登録に際しての「個人認証」に使用するパスワード。 施設研究責任者パスワードはデータセンターからメールで通知される。 施設研究者、研究補助者パスワードは施設研究責任者から通知される。 (施設研究責任者、施設研究者、研究補助者は各自の初期個人パスワードを必ず変更してください。※ ₂) 個人 ID とともに各人が慎重に取り扱う。
施設 ID※ ₁	web 登録に際しての「施設認証」に使用する ID。同一施設内で共通。 データセンターからメールで施設研究責任者へ通知される。
施設パスワード※ ₁	施設に付与される web 登録に際しての「施設認証」に使用するパスワード。 同一施設内で共通。 データセンターからメールで施設研究責任者へ通知される。

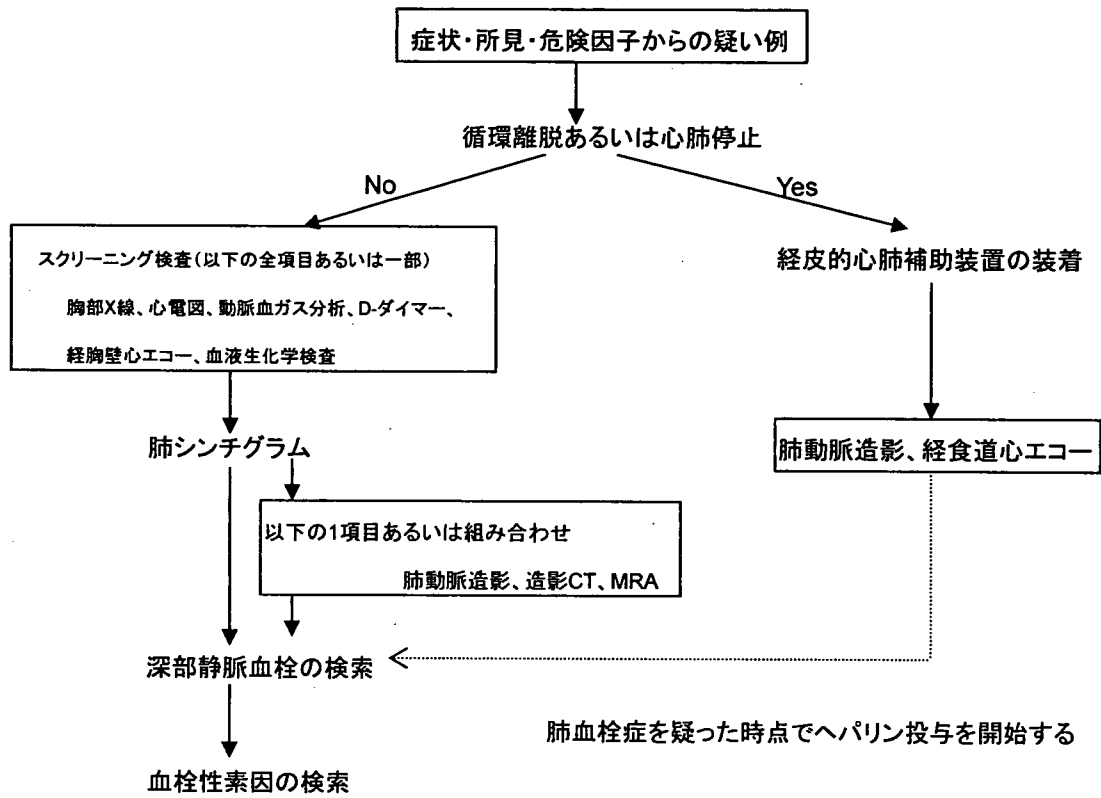
17-4 研究組織の用語の定義

用語	定義
研究責任者	特定の課題の臨床研究等を実施するとともに当該臨床研究等に係る業務を統括する職員であり、各課題について1名を置く。
施設研究責任者	特定の課題の臨床研究等を各病院で実施する場合に、病院において当該研究事業を実施するとともに、病院における責任を負う職員であり、各課題別に実施病院に1名を置く。
施設研究者	特定の課題の臨床研究等を各病院で実施する場合に、病院において患者への説明、同意の取得、観察項目の記録、データの入力等の当該研究事業を実施する職員。
研究補助者	特定の課題の臨床研究等を各病院で実施する場合に、病院においてデータの入力等の当該研究事業の実施を補助する職員。
研究参加職員	研究責任者、施設責任者、施設研究者及び研究補助者の総称。
研究班	研究責任者及び施設研究責任者からなる組織。
研究組織	全ての研究参加職員からなる組織。

17-5 各組織の役割

名称	役割
研究責任者	<ul style="list-style-type: none"> ①特定の課題の臨床研究等の研究計画書の作成及び研究計画書に基づき、当該臨床研究等を運営する。 ②当該臨床研究等の研究組織全体の把握し、各病院の施設研究責任者及び本部との連絡窓口となる役割を持つ。 ③当該臨床研究等の実施について、理事長に対して許可の申請を行う。 ④施設研究責任者の名簿、及び履歴書（写し）の管理を行う。 ⑤当該臨床研究等の成果の取りまとめ及び理事長に報告を行う。
施設研究責任者	<ul style="list-style-type: none"> ①特定の課題の臨床研究等について病院において参加希望者を取りまとめ、所属病院長に対して参加許可の申請を行う。 ②特定の課題の臨床研究等の病院における実施および運営につき責任を負う。 ③研究責任者との連絡窓口となる。 ④施設研究者、研究補助者に対して個人 ID・初期パスワードを発行し、ID を管理する。 ⑤施設内の登録症例の診療録 ID・匿名化 ID の管理を行う。
本部（主管：研究課）	<ul style="list-style-type: none"> ①EBM推進のための大規模臨床研究について、研究課題の募集及び選定並びに研究費を交付する。 ②選定された特定の臨床研究等について、研究計画書作成の支援をおこなう。 ③研究責任者から各課題の研究計画書の提出を受けた後、機構病院長に対して研究参加の依頼をする。 ④研究責任者から研究開始の許可の申請を受けた際には、中央倫理審査委員会に審査を依頼し、その意見に基づき、許可又は不許可を決定する。 ⑤EBM推進のための大規模臨床研究についてデータセンターを設置する。 ⑥EBM推進のための大規模臨床研究について、国立病院機構全体への情報提供に責任を負う。
データセンター	<ul style="list-style-type: none"> ①当該臨床研究等について研究計画書の作成及び入力観察項目作成等を補助する。 ②当該臨床研究等についてデータ入力画面を作成し、インターネット接続端末から WEB 上にデータ入力を行うことを可能にするシステムを構築する。 ③研究期間中のデータ管理を行う。 ④施設研究責任者に対して施設 ID・パスワード及び個人 ID・パスワードを発行する。
実施病院の病院長	<p>当該病院において、選定された特定の臨床研究等に参加を希望する職員の申請を受けて、参加についての許可又は不許可を決定する。</p>

[参考資料 1]



肺血栓塞栓症の診断手順

Circulation Journal Vol. 68, Suppl. IV, 2004 より抜粋