

## 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. 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) 予想される臨床上の利益および不利益
- (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

### 11.3.1. 有効性の主要評価項目

輸血量(MAP+FFP)における 20℃群と 28℃群の比較には、t 検定および差の点推定値とその信頼区間を用いる。

### 11.3.2. 副次的およびその他の評価項目

発生割合、無輸血症例の割合、血小板輸血を行った症例の割合における 20℃群と 28℃群の比較には、割合の差の検定及びリスク比とその信頼区間を用いる。連続量における 20℃群と 28℃群の比較には、t 検定および差の点推定値とその信頼区間を用いる。

### 11.3.3. サブグループ解析

主要評価項目、副次的評価項目について、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。別途作成する解析計画書に従って実施する。

### 11.3.4. その他の解析

別途作成する解析計画書に従って実施する。

### 11.3.5. 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。

### 11.3.6. 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。

### 11.3.7. 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)

大北 裕(神戸大学)

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

参加施設は東北大学胸部外科、岩手医科大学心臓血管外科、神戸大学呼吸循環器外科、天理よろづ相談所病院心臓血管外科、静岡市立静岡病院心臓血管外科、倉敷中央病院心臓血管外科、浜松医科大学第一外科、国立循環器病センター心臓血管外科の8センター病院とする。各施設には試験責任医師をおく。

試験責任医師:

東北大学:	田林 暁一
岩手医科大学:	岡林 均
神戸大学:	大北 裕
天理よろづ診療所病院:	山中 一朗
静岡市立静岡病院:	山崎 文郎
倉敷中央病院:	小宮 達彦
浜松医科大学:	鷺山 直己
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、登録開始後5ヶ月、登録終了後、及び追跡終了後に開催し、評価項目について検討する。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(名古屋大学心臓外科教授)

〒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)で、登録内容を確認の上、速やかに中央登録による割付を行う。

### 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. 割付責任者

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

## 17. 6. 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

### 17.7. 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)

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)

### 17.8. 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

(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)

分担研究者 鷺山直己(浜松医科大学第一外科助手)

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(岩手医科大学心臓血管外科教授)

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 山中一朗(天理よろづ診療所病院心臓血管外科部長)

分担研究者 山崎文郎(静岡市立静岡病院心臓血管外科科長)

分担研究者 小宮達彦(倉敷中央病院心臓血管外科主任部長)

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 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医長)  
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医長)  
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)  
分担研究者 田中裕史(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とは、医学研究に携わる医師の責務である。
11. ヒトを対象とする医学研究は、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献の十分な知識、他の関連した情報源及び十分な実験並びに適切な場合には動物実験に基づかなければならない。
12. 環境に影響を及ぼすおそれのある研究を実施する際の取扱には十分な配慮が必要であり、また研究に使用される動物の生活環境も配慮されなければならない。
13. すべてのヒトを対象とする実験手続の計画及び作業内容は、実験計画書の中に明示されていなければならない。この計画書は、考察、論表、助言及び適切な場合には承認を得るために、特別に指名された倫理審査委員会に提出されなければならない。この委員会は、研究者、スポンサー及びそれ以外の不適当な影響を及ぼすすべてのものから独立であることを要する。この独立した委員会は、研究が行われる国の法律及び規制に適合していなければならない。委員会は進行中の実験をモニターする権利を有する。研究者は委員会に対し、モニターの情報、特にすべての重篤な有害事象について情報を報告する義務がある。研究者は、資金提供、スポンサー、研究関連組織との関わり、その他起こり得る利害の衝突及び被験者に対する情報についても、審査のために委員会に報告しなければならない。
14. 研究計画書は、必ず倫理的配慮に関する言明を含み、またこの宣言が言明する諸原則に従っていることを明示しなければならない。
15. ヒトを対象とする医学研究は、科学的な資格のある人によって、臨床的に有能な医療担当者の監督下においてのみ行われなければならない。被験者に対する責任は、常に医学的に資格のある人に所在し、被験者が同意を与えた場合でも、決してその被験者にはない。
  16. ヒトを対象とするすべての医学研究プロジェクトは、被験者または第三者に対する予想し得る危険及び負担を、予見可能な利益と比較する注意深い評価が事前に行われていなければならない。このことは医学研究における健康なボランティアの参加を排除しない。すべての研究計画は一般に公開されていなければならない。
17. 医師は、内在する危険が十分に評価され、しかもその危険を適切に管理できることが確信できない場合には、ヒトを対象とする医学研究に従事することを控えるべきである。医師は、利益よりも潜在する危険が高いと判断される場合、または有効かつ利益のある結果の決定的証拠が得られた場合には、すべての実験を中止しなければならない。
18. ヒトを対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に伴う被験者の危険と負担にまさる場合にのみ行

われるべきである。これは、被験者が健康なボランティアである場合は特に重要である。

19. 医学研究は、研究が行われる対象集団が、その研究の結果から利益を得られる相当な可能性がある場合のみ正当とされる。
20. 被験者はボランティアであり、かつ十分説明を受けた上でその研究プロジェクトに参加するものであることを要する。
21. 被験者の完全無欠性を守る権利は常に尊重されることを要する。被験者のプライバシー、患者情報の機密性に対する注意及び被験者の身体的、精神的完全無欠性及びその人格に関する研究の影響を最小限に留めるために、あらゆる予防手段が講じられなければならない。
22. ヒトを対象とする研究はすべて、それぞれの被験予定者に対して、目的、方法、資金源、起こり得る利害の衝突、研究者の関連組織との関わり、研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う不快な状態について十分な説明がなされなければならない。対象者はいつでも報復なしに、この研究への参加を取りやめ、または参加の同意を撤回する権利を有することを知らされなければならない。対象者がこの情報を理解したことを確認した上で、医師は対象者の自由意志によるインフォームド・コンセントを、望ましくは文書で得なければならない。文書による同意を得ることができない場合には、その同意は正式な文書に記載され、証人によって証明されることを要する。
23. 医師は、研究プロジェクトに関してインフォームド・コンセントを得る場合には、被験者が医師に依存した関係にあるか否か、または強制の下に同意するおそれがあるか否かについて、特に注意を払わなければならない。もしそのようなことがある場合には、インフォームド・コンセントは、よく内容を知り、その研究に従事しておらず、かつそうした関係からまったく独立した医師によって取得されなければならない。
24. 法的無能力者、身体的若しくは精神的に同意ができない者、または法的に無能力な未成年者を研究対象とするときには、研究者は運用法の下で法的な資格のある代理人からインフォームド・コンセントを取得することを要する。これらのグループは、研究がグループ全体の健康を増進させるのに必要であり、かつこの研究が法的能力者では代替して行うことが不可能である場合に限り、研究対象に含めることができる。
25. 未成年者のように法的無能力であるとみられる被験者が、研究参加についての決定に賛意を表することができる場合には、研究者は、法的な資格のある代理人からの同意のほかさらに未成年者の賛意を得ることを要する。
26. 代理人の同意または事前の同意を含めて、同意を得ることができない個人被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントの取得を妨げる身体的／精神的状況がその対象集団の必然的な特徴であるとするれば、その場合に限り行われなければならない。実験計画書の中には、審査委員会の検討と承認を得るために、インフォームド・コンセントを与えることができない状態にある被験者を対象にする明確な理由が述べられていなければならない。その計画書には、本人あるいは法的な資格のある代理人から、引き続き研究に参加する同意をできるだけ早く得ることが明示されていなければならない。
27. 筆者及び発行者は倫理的な義務を負っている。研究結果の刊行に際し、研究者は結果の正確さを保つよう義務づけられている。ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公表利用されなければならない。この刊行物中には、資金提供の財源、関連組織との関わり及び可能性のあるすべての利害関係の衝突が明示されていなければならない。この宣言が策定した原則に沿わない実験報告書は、公刊のために受理されてはならない。

## C. メディカル・ケアと結びついた医学研究のための追加原則

28. 医師が医学研究をメディカル・ケアと結びつけることができるのは、その研究が予防、診断または治療上評価があり得るとして正当であるとされる範囲に限られる。医学研究がメディカル・ケアと結びつく場合には、被験者である患者を守るためにさらなる基準が適用される。
29. 新しい方法の利益、危険、負担及び有効性は、現在最善とされている予防、診断及び治療方法と比較考慮されなければならない。ただし、証明された予防、診断及び治療方法が存在しない場合の研究において、プラシーボまたは治療しないことを選択を排除するものではない。
30. 研究終了後、研究に参加したすべての患者は、その研究によって最善と証明された予防、診断及び治療方法を利用できることが保障されなければならない。
31. 医師はケアのどの部分が研究に関連しているかを患者に十分説明しなければならない。患者の研究参加の拒否が、患者と医師の関係を断じて妨げるべきではない。
32. 患者治療の際に、証明された予防、診断及び治療方法が存在しないときまたは効果がないとされているときに、その患者からインフォームド・コンセントを得た医師は、まだ証明されていないまたは新しい予防、診断及び治療方法が、生命を救い、健康を回復し、あるいは苦痛を緩和する望みがあると判断した場合には、それらの方法を利用する自由があるというべきである。可能であれば、これらの方法は、その安全性と有効性を評価するために計画された研究の対象とされるべきである。すべての例において、新しい情報は記録され、また適切な場合には、刊行されなければならない。この宣言の他の関連するガイドラインは、この項においても遵守されなければならない。

## \*脚注：

## WMAヘルシンキ宣言第29項目明確化のための注釈

WMA はここに、プラシーボ対照試験を行う際には最大限の注意が必要であり、また一般にこの方法は既存の証明された治療法がないときに限って利用するべきであるという立場を改めて表明する。しかしながら、プラシーボ対照試験は、たとえ証明された治療法が存在するときであっても、以下の条件のもとでは倫理的に行ってよいとされる。

- ・やむを得ず、また科学的に正しいという方法論的理由により、それを行うことが予防、診断または治療方法の効率性もしくは安全性を決定するために必要である場合。
- ・予防、診断、または治療方法を軽い症状に対して調査しているときで、プラシーボを受ける患者に深刻または非可逆的な損害という追加的リスクが決して生じないであろうと考えられる場合。

ヘルシンキ宣言の他のすべての項目、特に適切な倫理、科学審査の必要性は順守されなければならない。

2002年10月（日本医師会訳）

## 文献

- 1) Testolin L, Roquea X, Laborde MN, Roques F, Mukai S, Baudet E. Moderately hypothermic cardiopulmonary bypass and selective cerebral perfusion in ascending aorta and aortic arch surgery. Preliminary experience in twenty-two patients. Cardiovasc Surg. 1998; 6(4):398-405.
- 2) Wozniak G, Dapper F, Zickmann B, Gehron J, Hehrlein FW. Selective Cerebral perfusion via innominate artery in aortic arch replacement without deep hypothermic circulatory arrest. Int. J. Angiol. 1999;8(1):50-56.
- 3) Aebert H, Reber D, Kobuch R, Philipp A, Birnbaum DE. Aortic arch surgery using moderate systemic hypothermia and antegrade cerebral perfusion via the right subclavian artery. Thorac Cardiovasc Surg. 2001; 49(5):283-6.
- 4) Jacobs MJ, de Mol BA, Veldman DJ. Aortic arch and proximal supraaortic arterial repair under continuous antegrade cerebral perfusion and moderate hypothermia. Cardiovasc Surg. 2001; 9(4):396-402.
- 5) Ergin MA, Galla JD, Lansman L, Quintana C, Bodian C, Griep RB, Griep RB, MD. Hypothermic circulatory arrest in operations on the thoracic aorta. Determinants of operative mortality and neurologic outcome. J Thorac Cardiovasc Surg. 1994; 107(3):788-97; discussion 797-9.
- 6) Vivek Rao, Joan Ivanov, Richard D. Weisel, Gideon Cohen, Michael A. Borger, Donald A.G Mickle. Lactate release during reperfusion predicts low cardiac output syndrome after coronary bypass surgery Ann Thorac Surg 2001;71:1925-1930.
- 7) Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, Eiken MC, DeLong ER, Chen A, Ferguson TB Jr, Grover FL, Edwards FH; Society of Thoracic Surgeons. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. Ann Thorac Surg 2003; 75(6): 1856-64.



# 症例報告書

# 症例報告書

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)

症例番号 \_\_\_\_\_

施設名 \_\_\_\_\_

担当医師名 \_\_\_\_\_

作成日 2007 年 4 月 2 日

Version 1.900

## 対象患者

### 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、② SCP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。

### 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<sub>1.0%</sub>)  $\leq 60\%$ 、O<sub>2</sub> 投与、血液ガスデータの異常 (room air で PO<sub>2</sub> < 70 mmHg の低酸素血症、PCO<sub>2</sub> > 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)  $\geq 2.0$  mg/dl、血液透析、など

6. 血液・凝固能：血小板数 <  $10 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 、先天的血液凝異常、出血傾向 (消費性血液凝固障害)、など

(3) 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

(4) 担癌患者

(5) 痴呆 (認知症)、精神疾患患者

(6) その他、担当医師が不相当と判断した患者

★ 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

### 観察スケジュール

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

\*：3~5週を許容する