

当センターでは多数の臨床研究が実施されているが、その中で多くを占めるのが観察研究である。臨床研究開発部で実施している研究相談や統計相談でも観察研究に関するものが多い。そこで、本年度は観察研究に焦点をあて、計画から実施の流れにそって、具体例を含めながら、研究デザインや解析方法について紹介した。統計のテーマに加え、適宜、倫理、研究の進め方など臨床研究に関するテーマを含めた。

まず、研究計画の中心であるデザインについて、4回にわたって紹介した。

- ・観察研究の目的、デザイン、考え方
観察研究の定義、観察研究をはじめるとあって目的の明確化、目的からデザインへの展開、バイアスの考慮、研究開発の段階に応じた研究デザイン
- ・頻度と関連を調べる研究のデザイン
横断研究の種類、デザイン、関連、交絡、頻度の捉え方、医療記録の利用、研究事例紹介、計画の重要性
- ・因果関係を調べる研究のデザイン(1)コホート研究
コホート研究の形、目的、デザイン、特徴、地域コホートと疾患コホート、コホート研究のしくみ(対象集団の設定、原因の把握の設定、結果の把握の設定、評価の指標、解析)、コホート研究のバリエーション
- ・因果関係を調べる研究のデザイン(2)ケース・コントロール研究
症例対照研究のしくみ、オッズ比、変数の時間的關係、対象集団の特定、症例と対照の抽出、他の要因の取り扱い、コホート内症例対照研究、症例-コホート研究、症例-クロスオーバー研究

次に、計画を適切に研究計画書という形で設定すること、また、データ収集に関して、データマネジメントの役割と症例報告書の作成についてのテーマを設け、臨床研究の質を高める工夫を考えた。研究全体を通じた品質管理の観点から、データマネジメントの理解を広めることは非常に重要である。

- ・臨床研究の質の観点からみた研究計画書
プロトコルの必要性、背景、目的、対象、方法、評価項目の設定
- ・データマネジメント
必要性と役割
- ・データマネジメントの実際と症例報告書の作成
データマネジメント業務と研究の進行、症例報告書の作成手順と留意点、EDC、標準業務手順書

最後に、解析に関して、交絡要因を調整する方法を3回にわたって紹介した。

- ・ 層別、標準化

交絡の現象、交絡の定義とコントロール、層別解析と標準化による方法の違い、共通効果の推定、コホート研究における標準化の方法の紹介

層別解析のしくみ、層別の例（コホート研究、症例対照研究）、複数の2×2表の統合、マッチングの場合の方法、連続な観測値の場合の方法

- ・ 相関と回帰、回帰分析と回帰による偏りの調整

変数の型と変数間の関係、連続量の場合の変数の関係、散布図と相関係数、平均への回帰

回帰分析のしくみ（独立変数と従属変数、回帰モデル、回帰直線、連続な従属変数の場合、事象発生確率の場合）、共変量による調整（従属変数が連続値の場合、事象発生確率の場合、症例対照研究におけるロジスティック回帰）

- ・ Propensity score（傾向スコア）による方法

Propensity scoreのしくみと手順、代表的な方法（マッチング、層別、共変量とした回帰モデル）、特徴と留意点、前提条件の確認、共変量の選択方法、感度解析、解釈

上記の観察研究に関するテーマに加え、倫理に関するテーマのセミナーを4回実施した。

- ・ 倫理的な研究とは
- ・ 研究者の責務
- ・ 臨床研究に関する倫理指針の改正について
- ・ 研究の同意と倫理的配慮

また、その他に臨床研究に関する話題として、利益相反、海外における研究の立ち上げの話題も含めた。

臨床研究に関する倫理指針が改正され、研究者に研修が求められるようになった。今後も臨床研究に関する豊富な内容のセミナーを検討していきたい。

平成20年度 第1回 臨床研究セミナー（報告）

◆ 日時: 6月2日(月) 18時～

◆ 講演: Implementing NIH-Founded Clinical Trials in the USA
(Medical University of South Carolina Dr.Palesch)

所属

| 国循 | | | その他 | (選択なし) | 合計 | 資料配布 部数 |
|----|-----|-----|-----|--------|----|------------|
| 病院 | 研究所 | 運営部 | | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

アンケートなし
参加者数 把握なし

職種

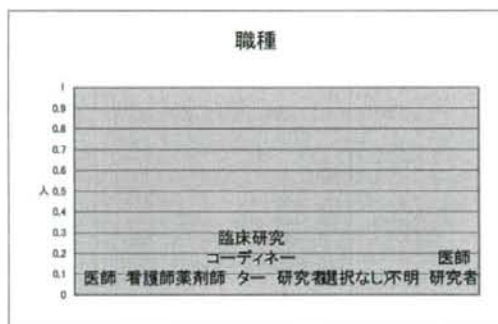
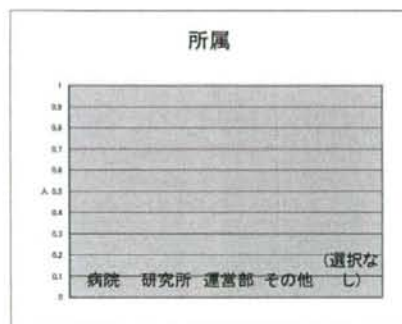
| 医師 | 看護師 | 薬剤師 | 臨床研究 コーディネーター | 研究者 | (選択なし) | 不明 | 医師 研究者 | - | - | 合計 |
|----|-----|-----|------------------|-----|--------|----|-----------|---|---|----|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

講演1

| | なった | やや | ふつう | あまり | ならな かった | (選択 なし) | 合計 |
|-----|-----|----|-----|-----|------------|------------|----|
| 参考度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 理解度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

講演2

| | なった | やや | ふつう | あまり | ならな かった | (選択 なし) | 合計 |
|-----|-----|----|-----|-----|------------|------------|----|
| 参考度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 理解度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



平成20年度 第2回 臨床研究セミナー（報告）

- ◆ 日時：6月24日（火）18時～19時半
- ◆ 講演：臨床研究に係わる利益相反について（大阪大学大学院医学系研究科教授 佐古田三郎）
「がん臨床研究の利益相反に関する指針（JSCO/JSMO）の策定と実施」（大阪市立大学大学院准教授 仲田文彦）

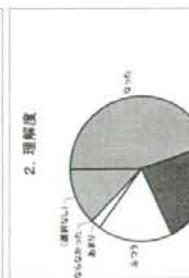
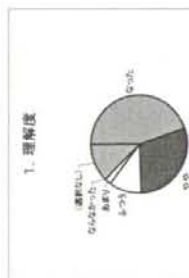
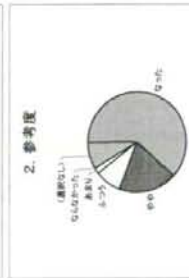
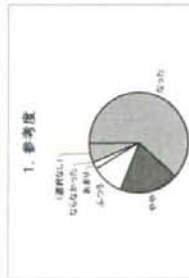
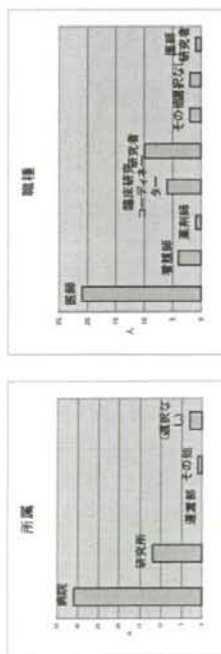
【パネルディスカッション】
佐古田先生
佐田先生
経野先生
宮本（現）先生

| 所属 | 出席 | 講演1 | 講演2 | 合計 | 資料配布 |
|-----|----|-----|-----|----|------|
| 病院 | 31 | 12 | 0 | 47 | 100 |
| その他 | 1 | 3 | 1 | 5 | 0 |
| 合計 | 32 | 15 | 1 | 48 | 100 |

| 職種 | 講演1 | | 講演2 | | 合計 | |
|--------------|-----|----|-----|----|----|----|
| | 聴講 | 参加 | 聴講 | 参加 | 聴講 | 参加 |
| 医師 | 21 | 4 | 1 | 6 | 22 | 10 |
| 看護師 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 薬剤師 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床研究コーディネーター | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 研究者 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| その他 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 合計 | 21 | 4 | 1 | 6 | 22 | 10 |

講演1
聴講度 29
理解度 21

講演2
聴講度 29
理解度 21



【参加者意見】

評価する点・内容

【講演1】
興味深い内容だった

【講演2】

- ・ 首席さんのお話が非常に参考になり、勇気付けられました。
- ・ 利益相反を禁止するのではなく、きちんと開示してマネジメントしていくという考え方は私には新しい発想だったが、研究者のモチベーションを高めるために研究の発展に繋がると思った。
- ・ 講演とパネルディスカッションを通して、よりわかりやすかったです。
- ・ 時間も30分×3本の時間配分も適当で長く感じませんでした。
- ・ 準備お手伝いできます、すみませんでした。お疲れ様でした。
- ・ 基本的な事項からわかりやすくご説明頂き、わかりやすく参考になりました。
- ・ どうもありがとうございました。
- ・ よかった

【全体】

・ パネルディスカッションは有意義

要望事項

【講演1】
・ 図解にもCO記載の態形があるよと思います

【講演2】

- ・ 利益相反の申請することで研究者自身が身を守れることだったが、今のセンターの体制で身を守れるのか疑問
- ・ 明かすに当たって適切な研究をしていって一部の誤解が元で研究内容までもが疑問視・問題視されることはあってはならない事だと思う。
- ・ 研究に関わる人々、研究者、事務方、全員が理解しそれぞれの役割を全うすることが大切だと思う。
- ・ 注意を払うべきことであり勉強になったが、仕事がまた1つ増えたような感で気が重くなった

今後取り上げて欲しい内容

- 【全体】
- ・ 多量重解折で、なぜ連続度数の項目を組み込むと結果がゆらぐのを知りたい
 - （至くこのテーマとは関係ありませんが...）

平成20年度 第3回 臨床研究セミナー（報告）

◆日時 7月23日(水) 18時～

◆講演 倫理的な研究とは(東京大学大学院医学系研究科医療倫理学分野 藤田みさお)

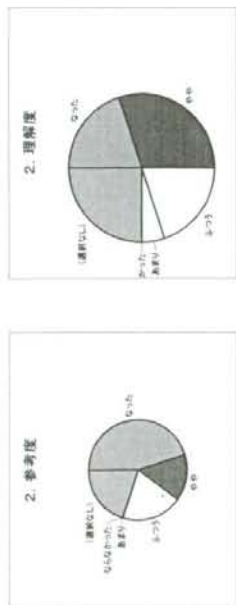
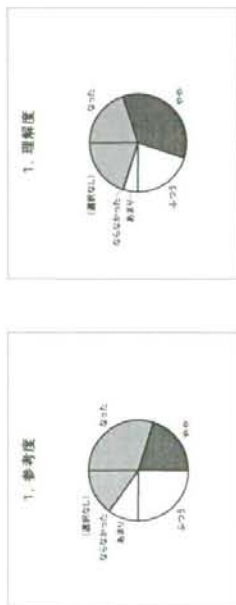
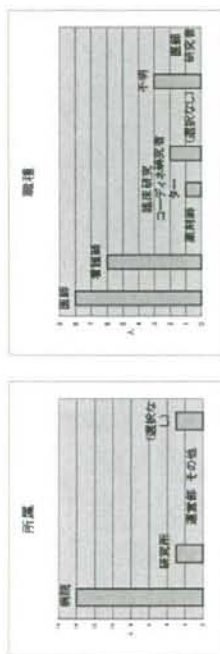
◆観察研究とははじめ(NGVC 藤田晃子)

| 所属 | 同級 | | 他所属 | | その他 | | 合計 | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 研究科 | 研究員 | 研究科 | 研究員 | 研究科 | 研究員 | 研究科 | 研究員 |
| | 14 | 3 | 0 | 0 | 3 | 20 | 42 | |

| 職種 | 医師 | | 看護師 | | 薬剤師 | | 臨床研究コーディネーター | | 不明 | | 医師研究員 | | 合計 | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--------------|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|
| | 研究科 | 研究員 | 研究科 | 研究員 | 研究科 | 研究員 | 研究科 | 研究員 | 研究科 | 研究員 | 研究科 | 研究員 | 研究科 | 研究員 |
| | 8 | 6 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 20 | |

| 講演1 | なった | | やや | | ふつう | | あまり | | わからない | | 合計 | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|
| | 研究科 | 研究員 | 研究科 | 研究員 | 研究科 | 研究員 | 研究科 | 研究員 | 研究科 | 研究員 | 研究科 | 研究員 |
| 参考度 | 6 | 4 | 5 | 2 | 0 | 3 | 0 | 20 | | | | |
| 理解度 | 4 | 7 | 4 | 1 | 0 | 4 | 4 | 20 | | | | |

| 講演2 | なった | | やや | | ふつう | | あまり | | わからない | | 合計 | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|
| | 研究科 | 研究員 | 研究科 | 研究員 | 研究科 | 研究員 | 研究科 | 研究員 | 研究科 | 研究員 | 研究科 | 研究員 |
| 参考度 | 9 | 3 | 4 | 0 | 0 | 4 | 0 | 20 | | | | |
| 理解度 | 4 | 6 | 4 | 1 | 0 | 5 | 0 | 20 | | | | |



【参加者意見】

評価する点・内容

【講演1】
 ・倫理的配慮とは何かが分かりやすく聞かせてもらいました。
 ・一般社会への影響などセンターに在るだけでは忘れがちな点を再度思い出出すことが出来ました。
 ・良い経験となりました。
 ・紙に知っている内容であったが、自分の知識の再確認理解となった。
 【講演2】
 ・研究についてよくわかっていませんでしたが、今日のセミナーで少し理解できたように思います。
 ・おもしろい興味を持って頂きました。ありがとうございました。
 ・疫学解析に着手したばかりで、研究の全体の流れが理解でき勉強になりました。
 ・観察研究についてまとめて取り上げてくださったことを大変有難く思います。
 ・具体的な例を示して説明していただいたので、わかりやすかったです。

要望事項

【講演1】
 ・一般的な話が長く、具体的な話はあまり私自身と関係が少なかった。
 ・非常によくまとまっていて勉強になったのですが、声がかさ聞き取りにくいことがあり少し残念でした。
 【講演2】
 ・イメージがつかなく難しかった
 【全体】
 ・もっと多くの人に聞いて欲しいかったです。
 ・私も何人かの人に薦をかけたのですが、殆ど他にやることあるという返事でした…。
 ・部長レベルにも働きかけが必要でしょうか…。

今後取り上げて欲しい内容

【全体】
 ・研究って面白いな…と感じましたが、もっと基本的な勉強をしないと(専門的すぎ)ついていけないと思います。
 ・観察研究に関する良い書籍など紹介していただけたらと思いますと、より助かります。

平成20年度 第4回 臨床研究セミナー（報告）

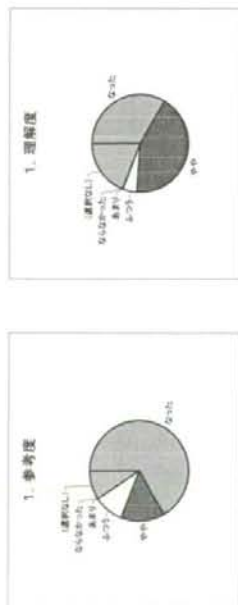
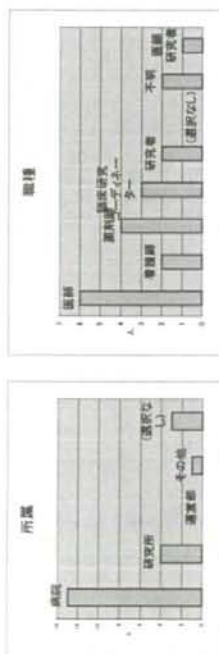
- ◆日時：8月27日(水) 18時～
- ◆講演：研究者の責務(東京大学大学院薬学系研究科薬理薬理学分野 藤田みさお)
知度と関連を調べる研究のデザイン(MCVC 黒田英子)

| 所属 | 所属 | | | 資料配布 | | 参加者人数 約32名 |
|----|----|-----|-----|--------|----|---------------|
| | 所属 | 運営部 | その他 | (選択なし) | 合計 | |
| 13 | 4 | 0 | 1 | 3 | 21 | 38 |

| 職種 | 職種 | | | 医師 | | 合計 |
|----|----|-----|--------------|-----|----|----|
| | 医師 | 薬剤師 | 臨床研究コーディネーター | 研究者 | 不明 | |
| 6 | 2 | 4 | 3 | 2 | 0 | 2 |

| 講演1 | 講演1 | | | 合計 | |
|-----|-----|-----|-----|--------|----|
| | なつた | ふつう | あまり | (選択なし) | 合計 |
| 参考度 | 14 | 3 | 2 | 0 | 21 |
| 理解度 | 7 | 3 | 1 | 0 | 11 |

| 講演2 | 講演2 | | | 合計 | |
|-----|-----|-----|-----|--------|----|
| | なつた | ふつう | あまり | (選択なし) | 合計 |
| 参考度 | 13 | 4 | 2 | 0 | 21 |
| 理解度 | 5 | 7 | 0 | 0 | 12 |



【参加者意見】

評価する点・内容

【講演1】
 ・楽しかったです。
 ・今回講演いただいた内容について、責任ある研究活動を行っていく必要があると再確認しました。
 ・これを機にセンター内でも何らかの具体的な取組みがより進めばと思います。
 ・遅れたので始めのほうを聞き損ねました。残念でした。

【講演2】
 ・研究の中で活用していきたい。層を無視すると偏った関連が生じることを知った。No.1にも行って欲しい。
 ・普段使用せず忘れかけているので、疫学統計の授業で習ったことの復習となり参考になった。
 ・具体例を多数提示していただき参考になりました。
 ・今から横断研究が行本開始されることになっている。良い時期に講演をいただけて良かったです。

【全体】
 ・研究者の責務は初めて聞く内容だったので勉強になりました。

要望事項

【講演1】

【講演2】

【全体】

今後取り上げて欲しい内容

【全体】

平成20年度 第5回 臨床研究セミナー（報告）

◆日時：9月24日（水）18時～

◆講演：臨床研究に関する倫理指針改正について（NVCV 山本清子）
 因果関係を調べる研究のデザイン（1）（NVCV 高田晃子）

所属

| 所属 | 出席 研究員 | 出席 研究員 その他 | 合計 | 資料配布 人数 |
|----|-----------|------------------|----|------------|
| | 28 | 0 | 0 | 34 |

職種

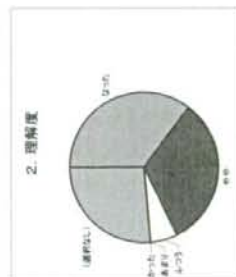
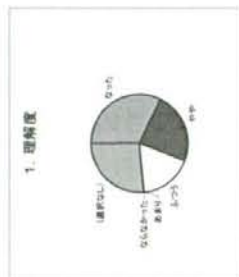
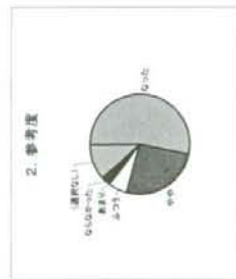
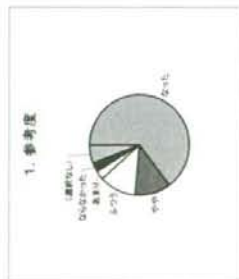
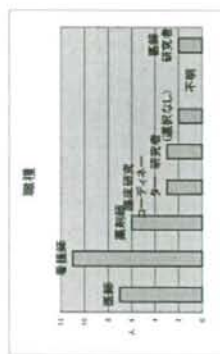
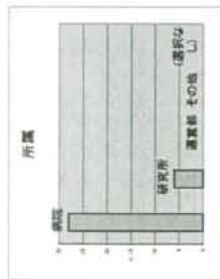
| 職種 | 看護師 | 医師 | 臨床研究 コーディネーター | 研究員 （研究員 以外） | 医師 研究員 | 不明 | 医師 研究員 | 合計 |
|----|-----|----|------------------|--------------------|-----------|----|-----------|----|
| | 7 | 11 | 6 | 3 | 3 | 2 | 0 | 0 |

講演1

| なった | やや ふつう | あまり あつた | なかな かあつた | （選択 なし） | 合計 |
|-----|-----------|------------|-------------|------------|----|
| 参考度 | 22 | 4 | 1 | 2 | 34 |
| 理解度 | 11 | 8 | 6 | 0 | 34 |

講演2

| なった | やや ふつう | あまり あつた | なかな かあつた | （選択 なし） | 合計 |
|-----|-----------|------------|-------------|------------|----|
| 参考度 | 18 | 9 | 2 | 1 | 4 |
| 理解度 | 12 | 11 | 2 | 0 | 9 |



【参加者意見】
 評価する点、内容

- 【講演1】
 ・新しい倫理指針がどのようなものか、よく理解できた
 ・参加できませんでした
- 【講演2】
 ・道の中が改めて整理することができました。
 ・コホート研究について知らなかったが、わかった。

要望事項

- 【全体】
 ・少し時間が長い
 ・いつも有難う御座います。興味深く聴講させて頂きました。
 ・有難う御座いました。

今後取り上げて欲しい内容

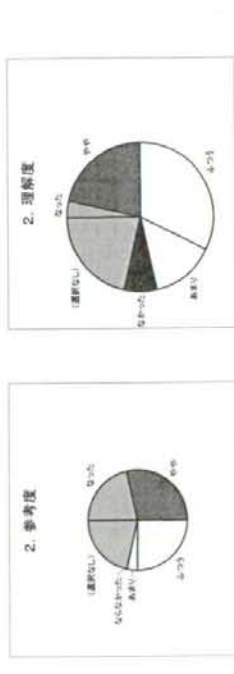
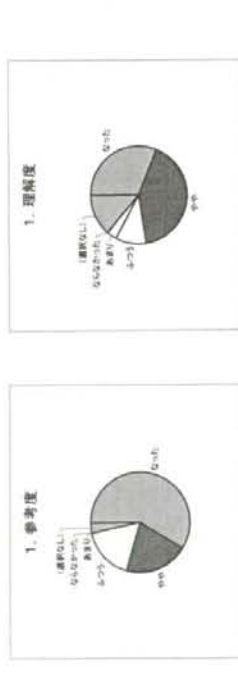
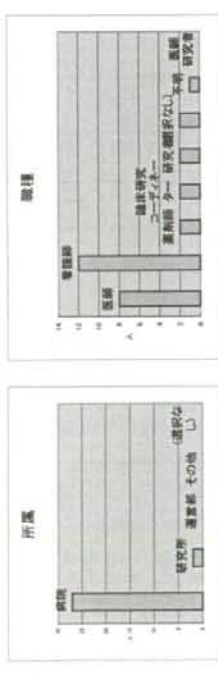
- 【全体】
 ・実際のデータ（仮データ）を用い、市販の統計ソフトウェアを用いた解析の講習会などを年に1～2回開催していただけますと、現実のデータ解析をどう進めるか学習でき非常に有用で有難いですが、願っていますでしょうか？

平成20年度 第6回臨床研究セミナー（報告）

- ◆日時：10月22日（水）18時～
- ◆講演：研究の向きと倫理的配慮（NCVC 土井 豊）
因果関係を調べる研究のデザイン（2）（NCVC 上坂浩之）

| 所属 | 出席 | | 不参加 | | 資料配付 | |
|-----|----|-----|-----|-----|------|-----|
| | 出席 | 不参加 | 出席 | 不参加 | 配布 | 未配布 |
| 医師 | 12 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| 看護師 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| 薬剤師 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 研究員 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| その他 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 合計 | 13 | 4 | 4 | 4 | 1 | 0 |

| 講演1 | 出席 | | 不参加 | | 合計 | |
|-----|----|-----|-----|-----|----|-----|
| | 出席 | 不参加 | 出席 | 不参加 | 出席 | 不参加 |
| 医師 | 17 | 5 | 0 | 1 | 17 | 6 |
| 看護師 | 9 | 12 | 3 | 1 | 12 | 4 |
| 薬剤師 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 研究員 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| その他 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 合計 | 26 | 17 | 3 | 1 | 29 | 5 |



【参加者意見】

評価する点・内容

- 【講演1】いつも行っていることですが、あらためてまとめて頂くと、微妙な境界があるということが分かりました。
- 【講演2】
 - ・専門用語多すぎ。本を読んでいるのと同じ。本を読んでいるほうが良い。
 - ・もとの知識があまりないため、難しかった。
 - ・簡単な言葉で書いていますが、きちんと要旨する為には非常に準備が必要ということがよく分かりました。
 - ・新しい方法は難しかった

要望事項

【全体】

- ・出来る限り参加させてもらっているのですが、できればNslにもイメージしやすい例で教えて頂ける回が何度かあれば嬉しいな、と思います。

今後取り上げて欲しい内容

【全体】

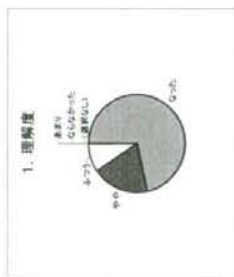
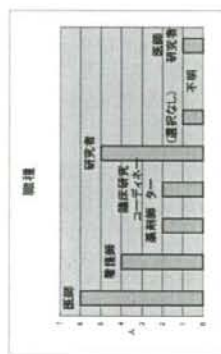
平成20年度 第7回 臨床研究セミナー（報告）

- ◆日時：11月26日（水）18時～
- ◆講演：研究計画書の作成、予ータマネジメントの意義、症例報告書の作成、一研究の質を高める工夫－（国立循環器病センター 朝倉正紀、夏本重弘、上坂浩之）

| 所属 | 出席 | 研究員 | 運営係 | その他 | (遠征なし) | 合計 | 資料配布 総数 | 参加者人数 約21名 |
|----|----|-----|-----|-----|--------|----|------------|---------------|
| | 12 | 8 | 0 | 1 | 0 | 21 | 21 | |

| 職種 | 医師 | 看護師 | 薬剤師 | 臨床研究コーディネーター | 臨床研究 コーディネーター | 研究者 (遠征なし) | 医師 研究員 | 薬剤師 CRC | 不明 | 合計 |
|----|----|-----|-----|--------------|------------------|---------------|-----------|------------|----|----|
| | 6 | 4 | 2 | 2 | 5 | 1 | 1 | 0 | 0 | 21 |

| 講演1 | なった | やや | あつち | あまり | ならん かった | (遠征 なし) | 合計 |
|-----|-----|----|-----|-----|------------|------------|----|
| 参考度 | 16 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 21 |
| 理解度 | 15 | 4 | 2 | 0 | 0 | 0 | 21 |



【参加者意見】

評価する点・内容

【講演1】

- ・ありがとうございます
- ・現在1年目の研究なので、今回のセミナーは大変参考になりました。
- ・業務局として、研究成果が上がるアシストを考えると、今後役立てていくことができればと思います。
- ・ありがとうございます。
- ・比較的、各職につきこんだ話をわかりやすく説明いただきたわかりやすかったです。
- ・臨床研究準備の各段階で、大切な点がよくわかりました。

要望事項

【講演1】

- ・配布資料が見にくいところが多い(パワーポイントのカラーの部分)ので、白黒印刷をして読める資料として欲しい。(小さい字は読めます)

今後取り上げて欲しい内容

- 【全体】
- ・利益相反セミナーを、もう一度開催して頂きたいと思えます。

平成20年度 第8回 臨床研究セミナー（報告）

◆日時：12月17日（水）18時～

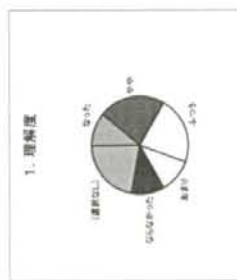
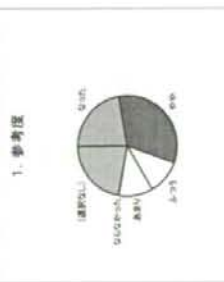
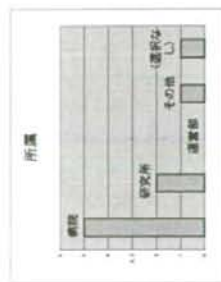
◆講演：交絡要因を調整する解析方法(1)

講師：標準化など（NCGV 藤田 寛子）、層別解析の方法（NCGV 上坂 浩之）

| 所属 | 医師 | | その他 | | 合計 | | 参加者人数 約28名 | | | | | |
|----|------------|-----|------------------|------------------|-----------------------|-----------|---------------|----|---|---|---|---|
| | 研究科 研究員 | 運営部 | 臨床研究 コーディネーター | その他 | (選択なし) | 合計 | | | | | | |
| 所屬 | 5 | 2 | 0 | 1 | 1 | 9 | 28 | | | | | |
| 職種 | 医師 | 看護部 | 薬剤師 | 臨床研究 コーディネーター | 臨床研究 研究者 (選択なし) | 不明 研究者 | 薬剤師 研究者 | 合計 | | | | |
| | 4 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 9 |

講演1

| 参考度 | なった | やや ふつう | あまり なかった | ならぬ 合計 | | |
|-----|-----|-----------|-------------|-----------|---|---|
| 参考度 | 2 | 3 | 1 | 0 | 2 | 9 |
| 理解度 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 9 |



【参加者意見】

評価する点・内容

【講演1】

・スライド14は、

例1では割って効果が“ある”という評価(になってしまふ)、例2では割って効果が“ない”という評価(になってしまふ)、というのが正しいのでは？

上坂さんのお話は高度でした。

・ハードルは高いが、意味は判った

要望事項

今後取り上げて欲しい内容

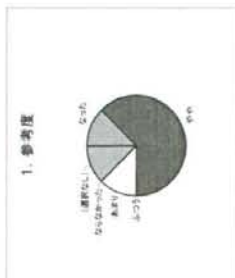
平成20年度 第9回 臨床研究セミナー（報告）

- ◆日時 平成21年1月21日(水) 18時～
- ◆講演 文獻要因を調査する解析方法(2)
回帰モデルによる方法 (NCVC 栗田 昇子)

| 所属 | 出席 | | | 合計 | 資料配布 冊数 |
|----|----|-----|-----|----|------------|
| | 病院 | 研究所 | その他 | | |
| | 7 | 0 | 0 | 8 | 8 |

| 職種 | 医師 | 看護師 | 薬剤師 | 臨床研究 | | 研究員 | 不明 | 医師 研究者 | 合計 |
|----|----|-----|-----|------|------|-----|----|-----------|----|
| | | | | 選択なし | 選択あり | | | | |
| | 4 | 3 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 8 |

| 講演1 | 参考度 理解度 | なつた | | おまわり （選択 なかった） | | 合計 |
|-----|------------|-----------|-----|----------------------|----------|----|
| | | やや ふつう | その他 | 選択 あり | 選択 なし | |
| | | 1 | 5 | 0 | 1 | 8 |
| | | 0 | 3 | 3 | 0 | 6 |



【参加者意見】

評価する点・内容

- 【講演1】
- ・楽しいです
 - ・少し難しかった
 - ・回帰モデルによる方法は少し難しすぎたようです。

要望事項

【全体】

- ・聴衆の多くは数学的な話ではなく、具体的な使い方を求めているように思われます。(論文の意の読み方、その意味、予夕加工や適切な検定の方法など)まずは面白い方、使ったことの面白さが判らないと数式に興味はできません。筆の運びと同じです。エンジョイのことは誰も知りませんし、知る必要は殆どないのです。

今後取り上げて欲しい内容

【全体】

平成20年度 第10回 臨床研究セミナー（報告）

◆日時：平成21年2月25日（水）18時～

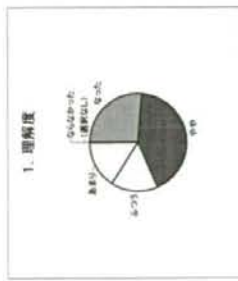
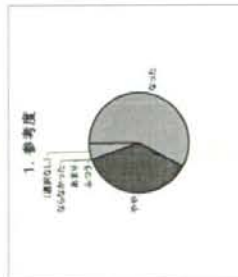
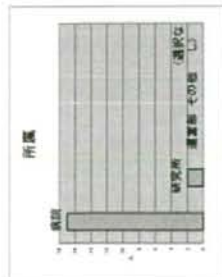
◆講演：交絡要因を調整する解析方法(3)

Propensity score による方法 (NCVC 高田 晃子)

| 所属 | 医師 | 研究員 | 研究員 | その他 | (遠隔) | 合計 | 資料配布 郵数 |
|----|----|-----|-----|-----|------|----|------------|
| | 17 | 2 | 0 | 0 | 0 | 19 | 19 |

| 職種 | 医師 | 看護士 | 薬剤師 | 臨床研究 コーディネーター | 研究者 (遠隔) | 不明 | 医師 研究者 | 合計 |
|----|----|-----|-----|------------------|-------------|----|-----------|----|
| | 14 | 0 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 19 |

| 講演1 | なった | やや | ふつう | あまり | なかな か | ななし | 合計 |
|-----|-----|----|-----|-----|----------|-----|----|
| 参考度 | 11 | 7 | 0 | 0 | 0 | 1 | 19 |
| 理解度 | 5 | 8 | 3 | 3 | 0 | 0 | 19 |



【参加者意見】

評価する点・内容

【講演1】

・大変勉強になりました。

・自分の不得意な分野であり、基礎知識がないため、今後理解できるよう努力いたします。勉強させていたいただいて、非常にありがたい、非常に勉強になりました。

・やはり難しいです。

・難しいお話を事例を交えてわかりやすく説明していただいていたので有益でした。

・これからも続けて下さい。

要望事項

【講演1】

・わかり易く説明して頂いたが一度で理解するには難しい、復習の意味を込めて、前回のスライド(回帰モデルによる方法)も少し入れて欲しいです。

・4月以降も続けて欲しい。できれば基礎から。

今後取り上げて欲しい内容

【全体】

・ロジスティックなど実際のデータソフトを使った解析。

心臓疾患研究ネットワークの構築および臨床研究計画作成の支援

分担研究者 北風 政史 国立循環器病センター 臨床研究開発部
朝倉 正紀 国立循環器病センター 臨床研究開発部 臨床部門

研究要旨

循環器領域における臨床研究の推進促進のため、心筋梗塞症に対する全国規模の臨床研究ネットワークの基盤整備を行うことを継続的に進めている。また、被験者保護の観点から、院内における自主臨床試験における安全性情報収集の手順を作成した。さらに、本年度は、臨床研究相談および臨床研究計画書作成の支援業務も行った。

A. 研究目的

循環器におけるエビデンスを構築するためには、我が国における臨床研究の推進が重要である。臨床研究推進促進の基盤として、全国展開する臨床研究ネットワークの構築が必要である。循環器におけるネットワーク構築として、脳卒中、心筋梗塞、および心不全に関して、全国規模の臨床研究ネットワークの基盤整備を行う。また、臨床研究を進行していくうえで、被験者保護の観点から、安全性情報の収集は極めて重要である。治験においては、安全性情報収集のシステムは確立しているが、研究者主導の臨床研究においては、安全性情報収集のシステムがあいまいであるのが現状である。院内における安全性情報収集システムの構築を目指す。さらに、循環器領域における臨床研究の数は多いものも、臨床研究の質という観点からはまだ課題が残されており、主要誌に採択されない一因となっていると思われる。院内の主任研究者が立案企画する臨床研究の研究計画の支援を行い、臨床研究の質を向上する試みを行った。

B. 研究方法

臨床研究開発部の臨床部門として、臨床研究を推進するうえで有用な対策および必要な対策を検討する。症例登録などの円滑な臨床研究の

遂行を目指すべく、循環器疾患ネットワークの構築を行う。心筋梗塞症患者および脳卒中患者のネットワーク構築の維持に加えて、心不全患者のネットワーク構築を目指す。また、臨床研究の倫理的側面より、安全性情報収集システムの構築を行うことを目指す。さらに、臨床研究の質向上を目指し、各臨床研究の計画作成段階より、研究計画作成の支援を行う。臨床研究の推進のため、臨床研究における様々な疑問に対する相談を引き受ける。これらの基盤整備を行うことにより、臨床研究の推進、臨床研究の質向上、倫理性の担保を目指す。

（倫理面への配慮）

基盤整備事業のため、現時点において、倫理的問題は発生しなかった。

C. 研究結果

（1）循環器疾患ネットワークの構築

平成13年度厚生科学研究費補助金 21世紀型医療開拓推進研究事業「虚血・再灌流における心筋保護に関する大規模無作為薬剤効果比較試験」として、全国規模の心筋梗塞疾患を対象にしたJ-WIND (Japan-Working Groups of Acute Myocardial Infarction for the Reduction of Necrotic Damage) 臨床研究グループにより、研究成果の公表を行ってきた。さらに、これら

の臨床研究ネットワークから、J-WIND2 試験へと発展し、心筋梗塞患者における新たなエビデンス構築を目指したネットワーク構築を進めている。また、心不全に関するネットワークに関しても構築の検討を開始した。

(2) 安全性情報収集システムの構築

研究者主導による臨床研究における安全性情報収集システムの構築に向けた検討を行った。他施設の安全性情報収集システムの調査を Web ベースで行い、それらのデータをもとに、自主臨床研究に伴う重篤な有害事象に関する報告書を作成した。

(3) 臨床研究計画作成の支援業務

研究者主導による臨床研究の計画作成段階における支援業務を 8 課題行った。研究計画の段階から関与することにより、生物統計家、CRC、データマネージャーとともに、研究計画の作成を行った。

(4) 臨床研究相談

院内における臨床研究を進める上での臨床研究に関する相談を臨床部門を窓口にして、行ってきた。

D. 考察

本年度は、院内における臨床研究推進を目的とした臨床研究デザインの支援を行ってきた。他部門との連携とともに、試験計画の段階から主任研究者との意見交換を頻回に行うことができ、臨床研究の質向上に役立ったと思われる。今後は、若手の医師やコメディカルに対しての臨床研究の進め方の普及が必要であると思われる。

E. 結論

臨床的見地からの臨床研究計画支援を行い、臨床研究の推進および質向上を目指してきた。今後は、更なる支援拡大および支援対象者の拡大を目指し、最終的に社会への還元を目指したい。

F. 健康危険情報

基盤整備事業の研究であり、健康危険に該当する情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：

なし

雑誌：

- 1) Shigeki Miyata, Haruko Yamamoto, Masataka Kamei, Takeshi Nakatani, Junjiro Kobayashi, Tetsu Tsuji, Kazuo Minematsu, Hitonobu Tomoike: Heparin-induced Thrombocytopenia Clinical Studies and the Efficacy of Argatroban in Japan. *Seminars in Thromb Hemost.* 34 (Suppl 1); 37-47, 2008.
- 2) 宮田茂樹、宮田敏行、嘉田晃子、山本晴子、長東一行：抗血栓薬の抵抗性と遺伝子。分子脳血管病 7: 408-417、2008.

その他：

- 1) 治験啓発パンフレット「新しい「くすり」はどうやってできるの？ 知ってください、治験のこと」
- 2) 国立循環器病センター臨床研究センター紹介パンフレット「明日の医療のためのエビデンスを求めて One for Evidence, Evidence for All」

Heparin-Induced Thrombocytopenia Clinical Studies and the Efficacy of Argatroban in Japan

Shigeki Miyata, M.D., Ph.D.,¹ Haruko Yamamoto, M.D., Ph.D.,²
Masataka Kamei, M.D., Ph.D.,³ Takeshi Nakatani, M.D., Ph.D.,^{4,5}
Junjiro Kobayashi, M.D., Ph.D.,⁴ Tetsu Tsuji, M.T.,⁶
Kazuo Minematsu, M.D., Ph.D.,⁷ and Hitonobu Tomoike, M.D., Ph.D.⁸

ABSTRACT

Immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a life-threatening side effect of heparin therapy. HIT has been better recognized in Japan since April 2006 when prescribing information on heparin was revised to include HIT. Diagnosis and treatment of HIT in Japan, however, are still problematic because Japanese regulators have not yet approved any laboratory tests or pharmacological intervention for HIT, especially in patients with acute HIT who require surgery with cardiopulmonary bypass (CPB). We report on three specific cases anticoagulated with argatroban for CPB showing the difficulty of anticoagulation management. We review several retrospective studies and a multicenter, prospective cohort study that suggest a lower incidence of HIT in Japan than what is diagnosed in Western countries. This may be due to ethnic factors and/or different clinical practices. We conducted a multicenter, nonrandomized, open-label trial showing the efficacy and safety of argatroban when carefully dosed. From this study we describe a Japanese strategy to diagnose and treat HIT that may be of value elsewhere.

KEYWORDS: Heparin-induced thrombocytopenia, Japanese population, direct thrombin inhibitor, argatroban

An anticoagulant turns procoagulant. Thrombocytopenia is associated with thrombosis but not hemorrhage. These are the fundamental paradoxes of heparin-induced thrombocytopenia (HIT), an immune-mediated, life-threatening side effect of heparin therapy.¹⁻³ Many articles address the pathology,⁴⁻⁷

diagnosis,⁸⁻¹³ incidence,¹⁴⁻¹⁷ and treatment^{1,18,19} of HIT in various clinical situations, mainly in Western countries. Here we describe how we currently diagnose and treat HIT in Japan, with the goal of continuously improving patients' outcomes in Japan and abroad.

¹Division of Transfusion Medicine and the Departments of ²Clinical Research and Development, ³Anesthesiology, ⁴Cardiovascular Surgery, ⁵Organ Transplantation, ⁶Clinical Chemistry, ⁷the Cerebrovascular Division, Department of Medicine, and ⁸the Department of Internal Medicine, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan.

Address for correspondence and reprint requests: Shigeki Miyata, M.D., Ph.D., Division of Transfusion Medicine, National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishirodai, Suita-city, Osaka 565-8565,

Japan (e-mail: smiyata@hsp.ncvc.go.jp).

Landmarks in Anti-Thrombin Drug Development: The Argatroban Story; Guest Editors, Jeanine M. Walenga, Ph.D., Henri Bounameaux, M.D., and Yasuo Ikeda, M.D.

Semin Thromb Hemost 2008;34(suppl 1):37-47. Copyright © 2008 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel: +1(212) 584-4662. DOI 10.1055/s-0028-1086080. ISSN 0094-6176.

CLINICAL SITUATIONS FOR HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA IN JAPAN

Unfractionated heparin (UFH) is still the most frequently used parenteral anticoagulant in Japan for the following reasons. Low molecular weight heparin is approved by Japanese regulators only for hemodialysis and disseminated intravascular coagulation (DIC). Argatroban is the only direct thrombin inhibitor approved by Japanese regulators for stroke, arteriosclerosis obliterans, thromboangiitis obliterans, and hemodialysis of patients with antithrombin deficiency. But argatroban is not approved for heparin-induced thrombocytopenia (HIT). Other direct thrombin inhibitors (e.g., lepirudin and bivalirudin) are not available in Japan because they are not approved for any indication. Danaparoid sodium and fondaparinux are factor Xa inhibitors approved in Japan for DIC (danaparoid) and the prevention of venous thromboembolism (VTE) in patients undergoing major hip and knee surgery (fondaparinux). Fondaparinux was only approved in April 2007. Thus UFH has been widely administered for anticoagulation in cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) and percutaneous coronary intervention (PCI), thromboprophylaxis for the high-risk patients of VTE, and other indications (e.g., hemodialysis, DIC).

Annually in Japan, ~200,000 patients suffer from acute coronary syndrome, and 130,000 patients undergo PCI. In addition, ~40,000 patients undergo cardiovascular surgery, and 30,000 patients begin hemodialysis. Thus at least 200,000 Japanese patients are anticoagulated with UFH every year.

Recognition of HIT as an immune-mediated, life-threatening side effect of heparin therapy has probably improved in Japan since manufacturers' prescribing information (package insert) on heparin was revised to include HIT in April 2006. Yet many physicians in Japan report no experience diagnosing or treating HIT, raising the possibility that physicians often overlook HIT. Diagnosis and treatment may also be impaired by the fact that Japanese regulators have not yet approved either a diagnostic test for HIT or a pharmacological intervention. It may also be that the prevalence of HIT is lower in Japan than in Western countries.

Irrespective of incidence or prevalence, HIT is life threatening, especially when unrecognized or untreated.^{1,8,20} Therefore we have conducted several retrospective studies at a single institution and a multicenter, prospective cohort study to clarify the incidence and profile of HIT in Japan.²¹ In addition, we have conducted a multicenter, nonrandomized, open-label trial to evaluate the efficacy and safety of argatroban, a direct thrombin inhibitor, in Japanese patients with HIT.²² Based on these results, we will seek to establish Japanese guidelines for the diagnosis and treatment of HIT.

HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA IN OUR INSTITUTION

The National Cardiovascular Center in Osaka, Japan, is one of the leading institutes for cardiovascular diseases in the country. We perform ~1300 cardiovascular surgeries and 900 PCI procedures each year, making our hospital one of the most frequent users of UFH in Japan. However, none of our patients was diagnosed with HIT before 2001, when a sentinel event provoked the attention of our staff, as described later.

An 81-year-old woman with atrial fibrillation was admitted for cardioembolic stroke of the right middle cerebral artery. Intravenous UFH administration (10,000 U/day) was started 4 days after admission. Seven days after the start of UFH, her platelet count suddenly dropped from $175 \times 10^3/\mu\text{L}$ (Fig. 1). Two days later, she suffered from right lower limb arterial thrombosis, ultimately resulting in limb amputation, with hypercoagulable state, low fibrinogen: 1.3 g/L (reference interval, 1.5 to 3.4), elevated thrombin-antithrombin complex: $> 60 \mu\text{g/L}$ (reference interval, < 2), and fibrin/fibrinogen degradation products: 109 $\mu\text{g/mL}$ (reference interval, < 5). Nevertheless, the administration of UFH continued for a total of 14 days because her physicians attributed these symptoms to DIC and did not consider HIT in the differential diagnosis. Finally UFH was stopped and replaced with argatroban, resulting in a rapid recovery of her platelet count. The diagnosis of HIT was supported by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) positive for antiplatelet factor 4/heparin antibodies (anti-PF4/heparin antibodies). We did not perform any functional assay for HIT. The recently developed 4 T's scoring system to determine the pretest probability of HIT,^{9,13,23} if applied to this case, yields the top score of 8, indicating a very high probability of HIT.

Confronted with this shocking case of an anticoagulant turned procoagulant, we acknowledged the fundamental paradox of HIT and proceeded to investigate the clinical profile of HIT in Japan.

ARGATROBAN ANTICOAGULANT MANAGEMENT FOR CARDIOPULMONARY BYPASS IN PATIENTS WITH ACUTE HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA

Alternative anticoagulant therapy is strongly recommended for acute HIT cases^{1,20,24,25} because HIT is associated with a high frequency of thrombosis despite discontinuation of heparin. The initial rate of thrombosis is ~6% per day over the first 1 to 2 days,²⁴ and the incidence of new thromboembolism falls as soon as an alternative anticoagulant is initiated.²⁶

However, alternative anticoagulants, especially those that have no antidote and/or have a long half-life, can cause severe complications such as serious

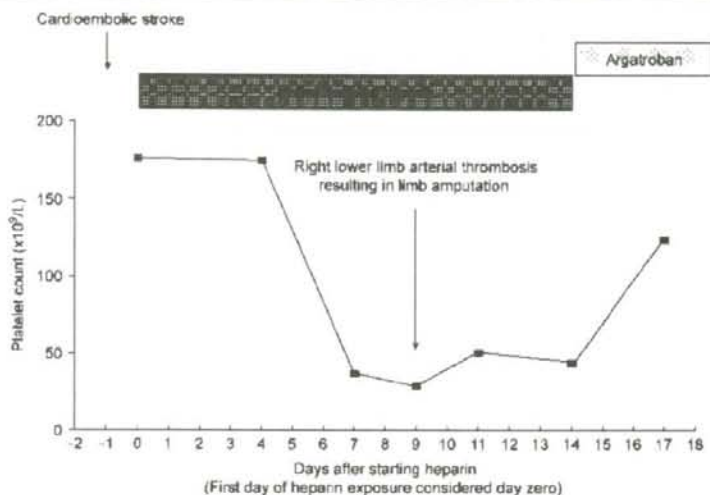


Figure 1 The first case diagnosed as heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in our institute: An 81-year-old woman who was treated with unfractionated heparin (UFH) for cardioembolic stroke developed thrombocytopenia with hypercoagulable state 7 days after starting heparin. Her physicians initially made a diagnosis of disseminated intravascular coagulation and continued UFH administration, leading to arterial thrombosis of her right lower limb. Finally UFH was replaced with argatroban, resulting in a rapid recovery of her platelet count. The diagnosis of HIT was supported by the presence of antiplatelet factor 4/heparin antibodies.

bleeding²⁷⁻³⁰ and adverse drug reactions,³¹ especially in critically ill patients. Alternative anticoagulation for acute HIT is especially problematic in cases that require cardiovascular surgery with CPB²⁷ for which heparin is the only well-established anticoagulant. Trials using danaparoid, approved only for DIC in Japan, were reported for such cases. In some reports, this anticoagulant led to life-threatening bleeding^{27,30} due to danaparoid's long plasma elimination half-life (20 hours) and lack of point-of-care testing for danaparoid such as the activated clotting time (ACT).

In contrast, argatroban may have an advantage because it has a much shorter plasma half-life (40 to 50 minutes) and it can be monitored by the ACT. On this basis, we considered argatroban as the alternative anticoagulant for patients with acute HIT who required surgery with CPB. Reports of anticoagulation with argatroban are sporadic³²⁻³⁵ and variable with regard to dosing and management in this clinical indication. We describe our dosing and management techniques for CPB with argatroban as follows.

Cardiopulmonary Bypass Patients 1 and 2

A 47-year-old man was transferred to our hospital with dilated cardiomyopathy (DCM) requiring an intra-aortic balloon pump (IABP). Eight days after initiation of heparin therapy for IABP, he developed thrombocytopenia with arterial line occlusion. His platelet count normalized within 5 days of starting

argatroban as an alternative anticoagulant (Fig. 2, left panel).

Shortly thereafter, another patient with DCM, a 23-year-old woman, was admitted for catheter ablation for ventricular tachycardia. Emergency surgery using CPB was performed for removal of the atrial thrombosis that was discovered during the procedure of catheter ablation. Heparin was continued thereafter. Her platelet count dropped to 67,000/ μ L 5 days after the initiation of postoperative heparin therapy. Her platelet count also recovered soon after the administration of argatroban (Fig. 2, right panel).

The diagnosis of HIT was supported in both cases by the detection of plasma anti-PF4/heparin antibodies by ELISA. Both patients ultimately had end-stage heart failure requiring the implantation of a left ventricular assist device (LVAD) bridging to heart transplantation. After approval from the ethics committee with their informed consent, their LVAD implantations were performed using argatroban as an anticoagulant for CPB. Standard anesthetic and surgical techniques were performed except for anticoagulant management for CPB. Non-heparin-bonded circuits were used.

In both cases, argatroban was administered via a central venous line at a dose of 0.1 to 0.3 mg/kg followed by a continuous infusion at 5 to 25 μ g/kg/minute to achieve a target ACT of ≥ 480 seconds before the commencement of CPB (Figs. 3A and 4A). Additionally, 0.05 mg/kg of argatroban was added to the CPB apparatus priming solutions. During CPB, argatroban

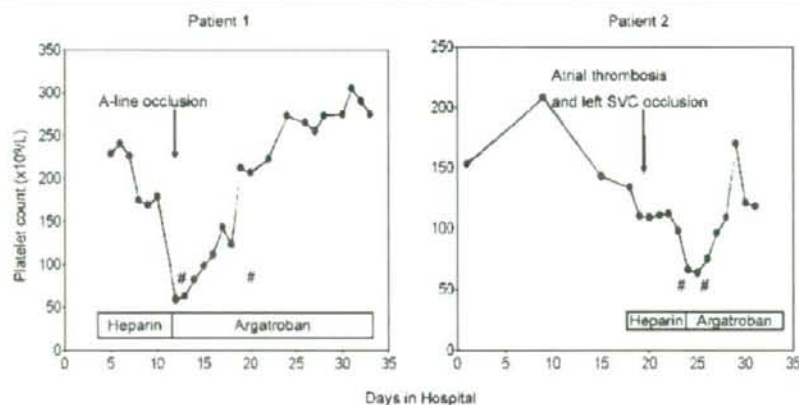


Figure 2 Clinical course in two patients with dilated cardiomyopathy leading to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. Patient 1, a 47-year-old man, developed thrombocytopenia with arterial line occlusion 8 days after initiation of unfractionated heparin (UFH) therapy for an intra-aortic balloon pump (left panel). Patient 2, a 23-year-old woman, underwent emergency surgery for the removal of an atrial thrombosis. She received postoperative thromboprophylaxis with UFH and developed thrombocytopenia 5 days after the initiation of thromboprophylaxis (right panel). Their platelet counts recovered soon after the administration of argatroban. #, Positive anti-PF4/heparin antibodies detected by an enzyme-linked immunosorbent assay; SVC, superior vena cava.

was also delivered through the sampling line into a venous reservoir and via a stopcock prior to the oxygenator to ensure a target ACT value > 480 seconds. The ACT was monitored periodically and an additional 0.05 to 0.3 mg/kg of argatroban was administered or the continuous infusion rate of argatroban was adjusted as needed. To prevent blood clot formation, the retention time of blood in the surgical field was minimized. Argatroban was stopped at the termination of CPB.

The ACT during CPB ranged from 544 to > 999 seconds (Figs. 3B and 4B). The ACT had returned to the control level in 12 or 7 hours after CPB, respectively (Figs. 3C and 4C). Continuous argatroban therapy was restarted for LVAD anticoagulation on the first postoperative day (POD). Total postoperative bleeding was 975 and 1197 mL, respectively. The postoperative course was uneventful in both patients.

The concentration of argatroban was measured by a liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. Good linear relationships between argatroban concentrations and ACT were observed before ($r = 0.94$) and after ($r = 0.90$) CPB (Fig. 5). However, no relationship was found during CPB ($r = 0.81$; $p = 0.192$) due to ACT values exceeding the detection limit (999 seconds) at argatroban concentrations > 6.5 $\mu\text{g/mL}$ and because few measurements ($n = 4$) were made. The minimal argatroban concentration during CPB was 3.9 $\mu\text{g/mL}$, suggesting that the safe level of argatroban during CPB appears to be > 3.9 $\mu\text{g/mL}$.

The regression line slope during and after CPB was unexpectedly steeper than that before CPB, indicating that argatroban had a much stronger anticoagulant effect

on the ACT during and after CPB as compared with that before CPB, probably due to CPB-associated hemodilution, hypothermia, and consumptive coagulopathy. This may relate to the difficulty of ACT control during and after CPB, a cause of prolonged bleeding, which was also shown in another report.³⁵ No blood clot was observed either in the oxygenator or the arterial line filter in both cases, as examined by electron microscopy. This result, together with the fact that ACT values exceeded the detection limit at the end of CPB in both patients (Figs. 3B and 4B), suggests that the lower amount of argatroban at the end of CPB may be sufficient for the appropriate management of LVAD implantation during CPB than what was used in our two cases.

Both patients had successful heart transplants using UFH as an anticoagulant for CPB after their anti-PF4/heparin antibodies became negative.

Cardiopulmonary Bypass Patient 3

We encountered one fatality, suspected of having acute HIT, after open-heart surgery with CPB anticoagulated by argatroban. A 72-year-old man underwent aortic valve replacement with coronary artery bypass grafting with CPB anticoagulated by UFH. Immediately after surgery, he suffered from heart failure and renal dysfunction, requiring open chest interventions, catecholamine support including epinephrine infusion, and continuous hemodiafiltration (CHDF). Platelet counts from 30,000 to 60,000/ μL persisted during CHDF, for which UFH was administered until POD 11, despite multiple platelet concentrate transfusions.

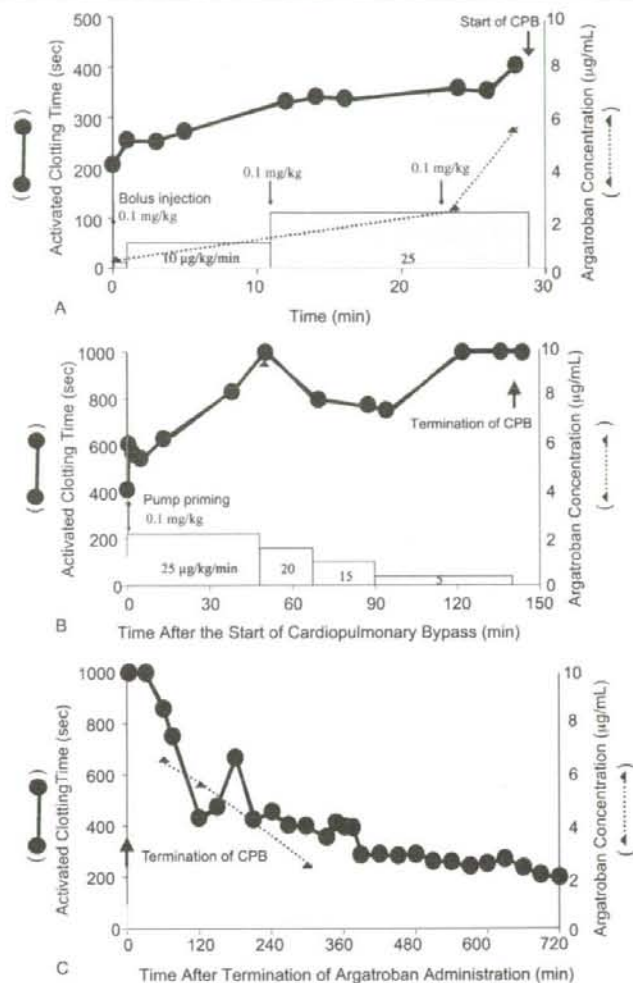


Figure 3 Serial changes in the dose of argatroban, activated clotting time (ACT), and plasma argatroban concentration (A) before, (B) during, and (C) after cardiopulmonary bypass (CPB) for the implantation of a left ventricular assisted device in Patient 1 with acute heparin-induced thrombocytopenia (see details in Fig. 2). (A) Argatroban was administered at a dose of 0.1/kg followed by a continuous infusion at 5 to 25 µg/kg/minute to achieve a target ACT of ≥ 480 seconds before the commencement of CPB. (B) The ACT was monitored periodically and an additional 0.1 mg/kg of argatroban was administered for pump priming. The continuous infusion rate of argatroban was gradually reduced, monitoring ACT to maintain ≥ 480 seconds, and argatroban was stopped at the termination of CPB. (C) The ACT returned to the control level 12 hours after CPB.

Within 2 days after discontinuing CHDF and UFH, his platelet count increased to $\sim 90,000/\mu\text{L}$. The result of ELISA showed positive anti-PF4/heparin antibodies on POD 11.

Soon after this event, the patient required an urgent reoperation for re-aortic valve replacement with CPB due to severe perivalvular aortic regurgitation. The evolution of his platelet count following the first surgery was atypical. The common biphasic pattern,¹⁷ in which CPB-induced thrombocytopenia recovers before HIT

evolves, was not observed in this patient, and because CHDF itself can provoke a continuously low platelet count, a diagnosis of HIT was not obvious. However, the relatively high level of anti-PF4/heparin antibodies (> 1.0 optical density)³⁶ persuaded us to use argatroban as an anticoagulant for CPB.

Following argatroban as an anticoagulant during CPB, plasma exchange after CPB was used in an attempt to remove argatroban from the blood, but this procedure was abandoned because of circulatory instability.