

# 研究計画書

## 1. 研究課題

結合織疾患（遺伝性素因を含む）を背景とした大動脈瘤・解離に対する外科治療成績の前向き検討多施設共同研究

## 2. 研究の概要

### 2・1 背景及び目的

・大動脈疾患は増加傾向にあり死亡率が高く、特に遺伝的な背景を有する病態は解明が進んでいない。この現状に、平成23年度難治性疾患克服事業として「家族性大動脈瘤・解離の実態解明・効果的な進行予防・治療を目的としたレジストリー構築に関する研究」をフィージビリティスタディーとして開始した。また平成24～25年度は「大動脈疾患症例の実態解明・効果的な進行予防・治療を目的とした全国的統一基盤システムの構築と研究」として大動脈疾患の網羅的・継続的追跡の為の共通基盤整備を進めている。

・上記研究では全国的外科データベースである日本成人心臓血管外科学会/データベース（JACVSD）からの症例登録・抽出により、本邦初の全国的共通基盤に基づいた家族性大動脈疾患のレトロスペクティブな登録を開始している。JACVSDの特徴は42都道府県456心臓血管外科施設の手術症例が遺漏なく集積され、全日本を網羅し、極めて信頼性・継続可能性が高い点である。

・本研究は、東京大学医学部附属病院を主任研究施設とし、同レジストリーを使用し、結合織疾患（遺伝素因）を有する大動脈瘤・解離症例・家系の集積とその継続的な経過追跡・解析を行い、対象疾患群の最も侵襲的治療としての外科治療成績・術前周術期状態を大動脈手術のリスク要因として前向きに解析することを目的としている。また採血検体を用い、病態進行・予後予測・治療効果判定のサロゲートバイオマーカーの探索・評価も合わせて目的とする（資料3参照）。

### 2・2 方法

・東京大学医学部附属病院胸部外科・循環器内科、慶義塾大学病院心臓血管外科、三井病院心臓血管外科、聖マリアンナ医科大学附属病院心臓血管外科、川崎幸病院大動脈センター・心臓血管外科にて通常診療としての大動脈（弁・基部を含む）置換術・修復術を施行済みもしくは施行予定の結合織疾患・遺伝的素因を有する大動脈瘤・解離症例（マルファン症候群だけでなく、周辺疾患群として大動脈炎・川崎病・Behcet・その他の膠原病（エーラスダンロス症候群・ロイツディーツ症候群等も含める）および対照群、それぞれ患者200症例（年間）程度を対象とする。

・年齢・性別・家族歴・併存疾患・発症状況・症状経過・血行動態・診断・施行術式・急性期および慢性期の薬物療法ならびにCT・MRI・エコー所見による大動脈径変化、および術後合併症の発症状況・予後（全死亡・大動脈関連死亡・再入院）、血液データ（血清クレアチニン（Cre）、C反応性蛋白（CRP）、ヘモグロビン（Hb））を術前、術後1か月、6ヵ月後、1年後、その後1年に記録・解析する。

・インフォームド・コンセントを取得後、本研究用途として血液約5mlを採取する。血液は遠心分離後血清成分を分離し、試料採取責任者によって匿名化されたのち、東京大学医学部附属病院に搬送され、-80℃ディープフリーザーに保管し、症例数が貯まった段階でTGBβ、IL6、GM-CSF、MMP2・9、TIMP1・2をELISA法にて測定する。

・東京大学附属病院においては心臓外科において手術を施行・予定されJACVSDに登録された症例が対象となるが、術後循環器内科通院となっている症例については循環器内科にてインフォームド・コンセントの施行及び採血・経過観察を行う。それぞれの科において匿名化されたデータはユビキタス予防医学講座にて保存・解析される。

・基礎（結合織）疾患・大動脈術部位・手法・その他画像経過・採血データ・バイオマーカーデータを外科治療成績・術前周術期状態における大動脈手術のリスク要因として前向きに解析する。

実施期間及び対象期間	承認後 5 年間	研究期間	承認後 5 年間
------------	----------	------	----------

### 2・3 対象及び資料（試料）等

#### 1) 対象

・対象は、上記参加施設にて大動脈（弁・基部を含む）置換術・修復術を施行した、また今後施行予定であり、JACVSDに登録された結合織疾患・遺伝的素因を有する大動脈瘤・解離症例（マルファン症候群・大動脈炎・川崎病・Behcet病・その他の膠原病：エーラスダンロス症候群・ロイツディーツ症候群等も含める、参考 添付資料3・4）。

・また対照群として結合織疾患や遺伝的素因を有さないJACVSD登録大動脈手術症例も対象とする。JACVSD登録症例であれば年齢・性別は問わない。参加機関全体で、研究群・対照群、それぞれ年間100症例程度（研究期間全体でそれぞれ500例）を目標とする。東大病院では研究群・対照群をそれぞれ年間20例の登録を目標とする（研究期間全体でそれぞれ100例程度）。インフォームド・コンセント及び症例登録期間は承認後5年間とする。登録例数の不足等の場合、実施・研究期間の延長申請を改めて行う。

・特にマルファン症候群・エーラスダンロス症候群は若年期の大動脈瘤・大動脈解離発症が多いことが知られている。このため、未成年については、インフォームド・コンセントは本人及び親権者／保護者から取得し、同意書への署名は、本人及び親権者／保護者にもお願いする。除外基準は設けない。

#### 2) 資料（試料）等

##### 資料等

・カルテ情報（年齢・性別・家族歴・併存疾患・発症状況・症状経過・血行動態・診断・施行術式・急性期および慢性期の薬物療法および術後合併症の発症状況・予後：全死亡・大動脈関連死亡・再入院）ならびに画像所見（CT・MRI・エコー所見による大動脈径変化）、血液データ（血清クレアチニン：Cre、C反応性蛋白：CRP、ヘモグロビン：Hb）。以上を術前、術後1か月、6ヵ月、1年後に記録・解析する。

・インフォームド・コンセント取得後、採取の血液約5ml。血清分離・保存後、TGBβ、IL6、GM-CSF、MMP2・9、TIMP1・2をELISA法にて測定・解析する。

## 2・4 研究参加者（被験者・研究対象者）の実体験

- ① 外来/病棟担当医より定期外来もしくは術前入院時に研究群・対照群とも十分な説明を受けた後、同意文書への署名記入・担当医師へ提出する。（拘束時間約10分）
- ② 同意された場合は、可能な限り他採血と合わせ、肘部の末梢静脈より約5mlの採血を受ける。追加の採血必要回数は最大1回程度である（拘束時間約10分）。
- ③ 研究参加取りやめの際は、中止依頼文書に署名記入し、担当医師へ提出する。
- ④ 研究が当初の予定の結果判断に至り、症例数が充たされたと判断される場合は、研究予定期間であっても研究が中止となる場合がある。この際には研究参加者には口頭にてその旨ならびに資料が破棄されることをお伝えする。

## 3. 研究を実施する施設とその役割

1) 該当する本学および学外施設名とその役割（別途添付可）

該当する本学および学外施設名とその役割

多施設共同研究：主任研究施設 東京大学医学部附属病院

参加施設

慶義塾大学病院心臓血管外科・三井病院心臓血管外科

聖マリアンナ医科大学附属病院心臓血管外科

川崎幸病院大動脈センター・心臓血管外科

参加施設数 5施設

① インフォームド・コンセントを受ける施設：

東京大学医学部附属病院心臓外科・循環器内科外来診察室・病棟、

慶義塾大学病院心臓血管外科 外来診察室・病棟、

三井病院心臓血管外科 外来診察室・病棟、

聖マリアンナ医科大学附属病院心臓血管外科 外来診察室・病棟、

川崎幸病院大動脈センター・心臓血管外科 外来診察室・病棟

②個人情報及び資料等を収集又は所有する施設：

東京大学医学部附属病院心臓外科研究室・循環器内科307-1研究室、

慶義塾大学病院心臓血管外科実験室、

三井病院心臓血管外科、

聖マリアンナ医科大学附属病院心臓血管外科実験室、

川崎幸病院大動脈センター・心臓血管外科 大動脈センター医局

③資料等を匿名化する施設：

東京大学医学部附属病院心臓外科研究室・循環器内科307-1研究室、

慶義塾大学病院心臓血管外科実験室、

三井病院心臓血管外科、

聖マリアンナ医科大学附属病院心臓血管外科実験室、

川崎幸病院大動脈センター・心臓血管外科 大動脈センター医局

④資料等を解析する施設：

東京大学医学部附属病院ユビキタス予防医学講座実験室

⑤資料等を保存する施設：

東京大学医学部附属病院ユビキタス予防医学講座実験室

2) (該当する場合) 学外施設での対応とその状況（別途添付可）

・学外施設からのカルテ・画像解析データは匿名化され、データファイルにパスワードによるロックを行いCD-ROMに記録され研究担当者により移送される。CD-ROMは解析コンピューターへデータ移動後、研究責任者（澤城大悟）の監督のもと細断破棄される。

・学外施設にて匿名化された凍結血清は、ドライアイス入りクーラーボックス（発泡スチロールボックス）に入れられ研究担当者により移送される。移送後は東京大学附属病院ユビキタス予防医学講座の施設可能なディープフリーザーへ保管され解析される。

・症例の臨床情報登録や解析について、JACVSDは既に日本心臓血管外科学会倫理委員会にて承認されている（添付資料4）。

・本研究は当施設（主任研究機関）での倫理審査終了後、他参加施設での倫理審査委員会で申請予定である。

## 4. 研究における倫理的配慮

4・1 インフォームド・コンセント

1) 実施方法

・研究参加者に対し説明を行う方法

説明文書を熟読頂いた後に、口頭にて再度説明・確認を行う。（添付資料1）

・研究参加者から同意を受ける方法あるいは「研究への不参加」の意思を明らかにする方法  
同意書・同意撤回書を用いる。（添付資料2）

2) 特に倫理的な配慮を必要とする研究参加者への配慮の有無と対応策 → あり（内容を記入） なし  
ありの場合は、該当項目の番号を○で囲み、対処する方法を記入すること。

①未成年者 2.成人で十分な判断能力のない場合 3.成人で意識のない場合 4.その他 例えば病名に対する配慮が必要な場合

・特にマルファン症候群・エーラスダンロス症候群は若年期の大動脈瘤・大動脈解離発症が多いことが知られて

いる。このため、未成年については、インフォームド・コンセントは本人及び親権者／保護者から取得し、同意書への署名は、本人及び親権者／保護者にも願う。

#### 4・2 個人情報保護

1) 本学における個人情報の有無とその種類 → あり なし

・氏名・生年月日・患者ID・住所・電話番号。

#### 2) 個人情報保護の方法

・データは連結可能匿名化する。オリジナルデータは研究責任者である澤城大悟が循環器内科307-1研究室の鍵のかかるロッカーに保管する。

・対応表は澤城大悟が307-1研究室のLANに繋がれていないパスワードロックのかかるスタンドアローンのパソコンに保管する。

・学外よりの情報は匿名化後であり個人情報を含まない。

#### 3) 研究期間終了後：個人情報の保存／廃棄方法

・保存場所：循環器内科307-1実験室・責任を持って保存する者の氏名：澤城大悟。

・5年以上保存する場合は延長申請を行う。

#### 4・3 個人情報を含まない資料等の取扱

・検体と診療情報は分析前に住所・氏名などを削って管理番号による匿名化をすることで個人情報を消去する。検体は東京大学医学部附属病院内ユビキタス予防医学講座設置の鍵の付いた冷凍庫で厳重に保管し（保存責任者澤城大悟）、研究期間の終了と同時に個人識別不能の状態にして廃棄する。研究期間の延長等、5年以上保存する場合は延長申請を行う。

・「共同研究施設：慶義塾大学病院心臓血管外科・三井病院心臓血管外科・聖マリアンナ医科大学附属病院心臓血管外科・川崎幸病院大動脈センター・心臓血管外科」から送られた個人情報を含まない電子データは、研究責任者（澤城大悟）が、循環器内科307研究室第一実験室のLANに繋がれていないパスワードロックのかかるスタンドアローンのパソコンに保管する。

紙媒体は、研究責任者（澤城大悟）の管理のもと、循環器内科307研究室第一実験室の鍵のかかるロッカーに保管する。

試料（サンプル：血液等）は、研究責任者（澤城大悟）の管理のもと、ユビキタス予防医学講座研究室の冷蔵庫/ディープフリーザーで保存される。

すべての資料（試料）は、研究期間終了後（or研究終了後5年間保管し）、廃棄する。

・患者の同意が得られた場合、資料を研究終了後も引き続き保管する。符号により匿名化し保管する。なお、当該資料（試料）等を新たな研究に用いる場合は、改めて東京大学倫理委員会の承認を受けた上で称することとする。

#### 5. 安全の確保

##### 1) 研究によって研究参加者に生じる危険や不快等

・末梢静脈より採血をさせていただくので、穿刺部の疼痛や腫脹などが起こりうる。採取される血液はごく少量であり、そのために貧血になる可能性は事実上無視できると考えられる。

・診療情報に付随する個人情報は各施設にて匿名化される。オリジナルデータは鍵のかかるロッカーに保存され、コンピューターデータはLAN等に接続されていないスタンドアローンのコンピューターにパスワードにてロックされ保管され、第三者に知られる危険性はない。

・その他に使用されるデータは日常診療上必要な検査・投薬内容のみであり、患者の健康を害する可能性はないと考えられる。

##### 2) 危険や不快等への対応策

・研究参加中止の希望ある場合は、中止依頼文書へ署名記入し、担当医師への提出頂く。

・採血は可能な限り他採血と合わせ、極力回数を少なく抑える。

・被験者への危険や不利益はほぼないと考えられるが、穿刺部の疼痛など局所的な問題については保険診療にて適宜対応させて頂く。

##### 3) 研究参加者に対する研究結果の開示

・個別に研究参加者への研究結果の開示のは行わない。解析は匿名化されており個人結果の特定は不可能である。個人からの問い合わせに対しては不可能である旨をお伝えし理解を得る。

・研究結果は論文投稿・学会発表などとして社会還元をはかる。

#### 6. 備考

・本研究は、厚生労働省科学研究費（H24-難治等（難）一般-051）を使用し施行する。

・本研究に企業等からの資金・装置等提供はない。

・研究参加者に支払う謝金はない。

## 研究参加者の皆様へ

# 研究課題「結合織疾患（遺伝性素因を含む）を背景とした大動脈瘤・ 解離に対する外科治療成績の前向き検討多施設共同研究」

## へのご協力をお願い

### 1. この研究の概要

#### 【研究課題】

結合織疾患（遺伝性素因を含む）を背景とした大動脈瘤・解離に対する外科治療成績の前向き検討多施設共同研究

#### 【研究機関名及び研究責任者氏名】

この研究が行われる研究機関と研究責任者は次に示す通りです。

研究機関 東京大学大学院医学系研究科循環器内科・心臓外科・ユビキタス予防医学講座  
研究責任者 澤城大悟 ユビキタス予防医学講座 特任助教 役割：データ解析

#### 【共同研究機関】

参加施設	役割
東京大学医学部附属病院心臓外科・循環器内科	データ・検体収集、匿名化
慶義塾大学病院心臓血管外科	データ・検体収集、匿名化
三井病院心臓血管外科	データ・検体収集、匿名化
聖マリアンナ医科大学附属病院心臓血管外科	データ・検体収集、匿名化
川崎幸病院大動脈センター・心臓血管外科	データ・検体収集、匿名化
東京大学医学部附属病院ユビキタス予防医学講座	データ・検体保存、解析

#### 【研究目的】

- ・大動脈瘤や大動脈解離などの大動脈疾患は増加傾向にあり死亡率が高く、特に遺伝的な背景を有する病態は解明が進んでいないのが現状です。
- ・本研究は、大動脈疾患の為、手術治療が必要であり日本成人心臓血管外科学会/データベース（JACVSD）へ登録された方を対象に、特にマルファン症候群や大動脈炎症候群、川崎病、Behcet病などの結合組織（大動脈の構成成分の一つ）の異常を元にした病気が大動脈疾患の治療（手術等）にどのような影響をもたらすのか、また血液中の血管異常を示すマーカーの値に影響があるのかを調査し、今後の大動脈治療のより良い発展に資する情報をえることを目的としております。

#### 【研究方法】

- ・上記参加施設において大動脈（弁・基部を含む）への手術を行った、もしくは今後予定されている大動脈瘤・解離患者さん（特にマルファン症候群や大動脈炎症候群、川崎病、Behcet病、その他の膠原病：エーラスダンロス症候群やロイツディーツ症候群等）が対象です。参加機関全体で、疾患群・対照群を、それぞれ年間100名程度（研究期間全体でそれぞれ500名程度）を目標としています。東京大学医学部附属病院では疾患群・対照群をそれぞれ年間20名の登録を目標とするとしております（研究期間全体でそれぞれ100名程度）。
- ・カルテより年齢や性別、家族歴や既往歴、発症の状況・経過、診断方法や手術の術式、また術後の薬物療法ならびにCT・MRI・エコーによる大動脈径変化、および術後の合併

症や予後、血液データ（血清クレアチニン：腎臓機能、C反応性蛋白：炎症反応、ヘモグロビン：貧血値）を術前、術後1か月、6ヵ月後、1年後、その後1年ごとに記録し、解析していきます。

- ・説明を受けられ同意をいただいた場合、可能な限り他の必要な採血とタイミングを合わせて血液約5mlを採取します（追加の採血は最大1回程度です）。血液検体（血清）は東京大学医学部附属病院に搬送され、大動脈血液マーカー（TGB $\beta$ 、IL6、GM-CSF、MMP2・9、TIMP1・2）の測定を行います。
- ・カルテ情報や採血に関わる個人情報各施設にて匿名化されます（下記別欄参照）。
- ・基礎疾患や大動脈術部位・手法、また画像経過・採血データ・バイオマーカーデータが手術治療の結果や合併症発症にどの様に影響があるかを解析し、今後の大動脈治療の改善・改良に生かしていきます。

## 2. 研究協力の任意性と撤回の自由

- ・この研究にご協力いただくかどうかは、研究参加者の皆様の自由意思に委ねられています。もし同意を撤回される場合は、同意撤回書に署名し、担当の先生にご提出ください。なお、研究にご協力いただけない場合にも、皆様の不利益につながることはありません。研究期間中にご本人の申し出があれば、いつでも採取した資料（試料）等及び調べた結果を廃棄します。

## 3. 個人情報の保護

- ・この研究に関わる成果は、他の関係する方々に漏えいすることのないよう、慎重に取り扱う必要があります。
- ・あなたの人体試料や情報・データは、分析する前に氏名・住所・生年月日などの個人情報を削り、代わりに新しく符号をつけ、どなたのものか分からないようにした上で、当研究室において厳重に保管します。

## 4. 研究結果の公表

- ・研究の成果は、あなたの氏名など個人情報が明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌及びデータベース上で公表します。
- ・結果については、受診施設外にて匿名化の上、解析を行う為、個人的にお問い合わせがあった場合にもお伝えすることができません。

## 5. 研究参加者にもたらされる利益及び不利益

- ・この研究が、あなたに直ちに有益な情報をもたらす可能性は高いとはいえません。しかし、この研究の成果は、今後の大動脈疾患の研究の発展に寄与することが期待されます。したがって、将来、あなたに今後の診断・治療の面で利益をもたらす可能性があると考えられます。
- ・末梢静脈より採血をさせていただくので、穿刺部の疼痛や腫脹などは起こりえますが、採取される血液はごく少量であり、そのために貧血になる可能性は事実上無視できると考えております。
- ・診療情報に付随する個人情報は各施設にて匿名化されます。オリジナルデータは鍵のかかるロッカーに保存され、コンピューターデータはLAN等に接続されていないコンピューターにパスワードにてロックされ保管され、第三者に知られる危険性はありません。
- ・その他、使用されるデータは日常診療に必要な検査・投薬内容のみであり、患者様の健康を害する可能性はないと考えております。

## 6. 研究終了後の資料（試料）等の取扱方針

- ・あなたからいただいた資料（試料）等は、この研究のためにのみ使用します。
- ・しかし、もしあなたが同意してくだされば、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も引き続き保管します。符号により誰の資料（試料）等かが分からないようにした上で、使い切られるまで保管します。なお、将来、当該資料（試料）等を新

たな研究に用いる場合は、改めて東京大学医学部倫理委員会の承認を受けた上で用います。

- ・研究終了後、あなたからいただいた資料（試料）等は、適切な方法で破棄します。

#### 7. あなたの費用負担

- ・今回の研究に必要な費用について、あなたに負担を求めることはありません。また、あなたへ金銭等の謝礼も特にありません。
- ・通常の外来診療における自己負担分はご負担頂きます。

#### 8. その他

- ・皆様の臨床情報登録や解析については既に日本成人心臓血管外科学会/データベース（JACVSD）として日本心臓血管外科学会倫理委員会にて承認されております。
- ・この研究は、東京大学医学部倫理委員会の承認を受けて実施するものです。なお、この研究に関する費用は、東京大学大学院医学系研究科ユビキタス予防医学講座の研究費（厚生労働科学研究費 H24-難治等(難)-一般-051）から支出されています。ご意見、ご質問などがございましたら、お気軽に下記までお寄せください。

2014年 月 日

【連絡先】

研究責任者：澤城 大悟

連絡担当者：木村亜紀子

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

東京大学大学院医学系研究科 ユビキタス予防医学講座

Tel: 03-5800-9846 Fax: 03-5800-9847

## 同 意 書

東京大学医学系研究科長・医学部長 殿

研究課題「結合織疾患（遺伝性素因を含む）を背景とした大動脈瘤・解離に対する外科治療成績の前向き検討多施設共同研究」

私は、上記研究への参加にあたり、説明文書の記載事項について、  
担当者名 \_\_\_\_\_ から説明を受け、これを十分理解しましたので本研究の研究参加者となることに同意いたします。

以下の項目について、説明を受け理解しました。

- この研究の概要について
- 研究協力の任意性と撤回の自由について
- 個人情報の保護について
- 研究結果の公表について
- 研究参加者にもたらされる利益及び不利益について
- 研究終了後の資料（試料）等の取扱方針について
- あなたの費用負担について
- その他について

また、私に関わる資料（試料）等は、将来、新たに計画・実施される研究のために、長期間の保存と研究への使用に同意いたします。

はい                      いいえ  
(本研究終了後も保存)      (本研究終了時に廃棄)

平成    年    月    日

氏名（研究参加者本人または代諾者）（自署） \_\_\_\_\_

（代諾者の場合は、本人との関係） \_\_\_\_\_

# 同意撤回書

東京大学医学系研究科長・医学部長 殿

研究課題「結合織疾患（遺伝性素因を含む）を背景とした大動脈瘤・解離に対する外科治療成績の前向き検討多施設共同研究」

私は、上記研究への参加にあたり、説明文書の記載事項について説明を受け同意しましたが、同意の是非について再度検討した結果、同意を撤回いたします。

資料（試料）等の保存について（これまでの同意の状況）：「はい」または「いいえ」にご自身で○を付けてください。

提供した資料（試料）等が、長期間保存され、将来、新たに計画・実施される研究に使用されることに同意しました。

はい (本研究終了後も保存)          いいえ (本研究終了時に廃棄)

資料等の保存について（同意の撤回）：

「はい」または「いいえ」にご自身で○を付けてください。

提供した資料（試料）等が、長期間保存され、将来、新たに計画・実施される研究に使用されることへの同意を撤回いたします。

はい (本研究終了時に廃棄)          いいえ (本研究終了後も保存)

平成    年    月    日

氏名（研究参加者本人または代諾者）（自署） \_\_\_\_\_

（代諾者の場合は、本人との関係） \_\_\_\_\_



0	No.	2011年 秋 -
---	-----	-----------

### JCVSD データ利用申請書

下記、質問事項を全て 記入欄にパソコンにてご記入ください。全て必須です。

#### ■管理情報

1	提出日（年月日）	2012年 12月 21日	
2	利用区分（A or B）	B	
3	申請者区分 *該当する箇所に○	参加施設	大学病院 ・ その他施設
		非参加医療系施設	病院 ・ 大学 ・ 大学以外の研究機関
		協賛企業	医療系企業 ・ その他企業
		非協賛企業	医療系企業 ・ その他企業
		個人	研究者 ・ 学生 ・ 弁護士
		団体	官公庁 ・ 地方自治体 ・ 患者会
		その他	

#### ■JCVSD 参加情報 \*参加施設のみ記入

4	参加施設名	慶應義塾大学病院、三井記念病院・東京大学医学部附属病院
5	施設ID	H - 0086
6	JACVSD に参加した年度	2006/10/2
7	前年度と前々年度の登録状況 (完了・A～D)	前年度(2011年) 完了、前々年度(2010年) A

#### ■プロジェクト担当者情報

8	プロジェクト名（研究タイトル）	結合織疾患（遺伝性素因を含む）を背景とした大動脈瘤・解離に対する外科治療成績の前向き検討
9	主任研究者名（責任者）	志水 秀行 1)
10	共同研究者名（全員）	志水 秀行 1)、高本 眞一 2)、本村 昇 3)、志水 秀行 1)、平田 恭信 3)、竹谷 剛 2)、鈴木 亨 3)、澤城 大悟 3)
11	所属機関名	1)慶應義塾大学病院、2)三井記念病院、3)東京大学医学部附属病院
12	部署	1)心臓血管外科、2)心臓血管外科、3)心臓外科・循環器内科・ユビキタス予防医学講座
13	住所	〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 番地
14	連絡担当者	志水 秀行

15	連絡担当者 E-mail	shimizu.md@gmail.com
16	連絡担当者 TEL	03-3353-1211
17	研究資金 (科研費・校費・寄付金・その他)	厚生労働省科学研究費 H24-難治等(難)一般-051、他

#### ■データ解析情報

18	使用データベース (成人・先天性)	成人
19	リサーチ内容 (例: )	結合織疾患(遺伝素因)を有する大動脈瘤・解離症例・家系の集積とその継続的な経過追跡・解析を行う為のレジストリー構築を目的とし、対象疾患群の最も侵襲的治療としての外科治療成績・術前周術期状態を分析する。本疾患群の大動脈手術のリスク要因としての解析を前向き、多施設共同検討として開始・検討する。
20	その背景・根拠 (例: )	<p>動脈瘤・大動脈解離は発症すれば極めて死亡率が高く、またその死亡者数は増加傾向にあるにもかかわらずあまり注目されていない。結合織異常のマルファン症候群は大動脈瘤・解離を合併する代表的な疾患であるが、同疾患については遺伝的背景の解析が進んでいるものの非マルファン症候群症例における大動脈瘤・解離についてはその遺伝子異常、発症病態等についてほとんど情報が得られていないのが現実である。これら大動脈解離・大動脈瘤の中には遺伝的要素の強い家族集積性を認める大動脈瘤・大動脈解離の症例・家系があり、発症メカニズムのモデルとしてその遺伝子異常の解析や遺伝・発症形態の解析は多くの情報をもたらすことが予想される。さらに同疾患群には外科治療が最終治療手段となることも多い。しかしながら日本におけるそれら症例・家系についての解析は少数の限られた症例報告が多く遺伝形態の本態や治療に対する反応、予後についての情報は得られ難い状況となっている。また大動脈疾患による死亡率は8.5人/10万人程度であり各医療施設単体での年間集積症例数はそれ程多くはなく、本症候群の本態の把握には症例・家系の集積とその継続的な経過追跡・解析を行う為の共通基盤の整備が必須と考えられている。</p> <p>現在既に、平成23年度より当データベースを利用し、後ろ向き研究として結合織疾患合併症例の大動脈手術に対してのリスク要因としての解析を行い、マルファン症候群・非マルファン症候群それぞれの特徴等有用な解析結果を得ている。今後、同研究を基に東京近在の主要大動脈手術施行病院を参加施設として前向きな症例登録・追跡の開始及び評価項目の拡充が必要と考えられる。</p>
21	対象となる母集団・除外集団 (例:母集団:Aortaのデータ、死亡症例除外など)	大動脈(弁・基部)置換術・修復術を施行した遺伝的素因を有する大動脈瘤・解離症例であるマルファン症候群だけでなく、周辺疾患群として大動脈炎・川崎病・Behcet・その他の膠原病(エーラスダンロス症候群・ロイツディーツ症候群等も含める)。
22	解析対象期間 (例:2005年1月~12月)	2013年3月1日 ~ 2018年2月28日

23	対象項目 (例: )	年齢・性別・家族歴・併存疾患・発症状況・症状経過・血行動態・診断・施行術式・急性期および慢性期の薬物療法、CT・MRI・エコー所見による大動脈径変化、および術後合併症の発症状況・予後(全死亡・大動脈関連死亡・再入院)、L/D: 血清クレアチニン、CRP、Hb。
24	解析方法 (解析結果予測)	事務局と話し合いの上決定
25	解析結果を受け取りたい締切り	2013年12月末日
26	以上の情報で不十分な場合は別紙にリクエスト・データ解析の仕方などを要約して提出すること	

#### ■利用について

27	目的 (学術利用・臨床利用・out putの方法)	長期的には論文発表を行い、さらには、結合織疾患(遺伝的素因)を背景とした大動脈瘤・大動脈解離の共通基盤を基にしたレジストリー構築を目標とし、将来的に日本における大動脈瘤・大動脈解離のレジストリーとして発展させる。本疾患の生命的危険に至る前での早期発見、効果的な外科的また薬物治療の選択・開発、効果的な経過観察の方法の抽出またサロゲートマーカー等の評価等に継げる事を最終的な目標としている。
28	投稿予定の論文 (ある場合)	未定
29	発表予定の会議・学会の日程 (ある場合)	2013年4月 アジア心臓血管外科学会
30	データが最終的に営利用される場合はどのように利用されるか(出来るだけ詳しく)	該当せず

#### ■実績・バックグラウンド

31	貴施設で、今回解析対象となる症例は年間に何例あるか また、主任研究者は今回解析対象となる症例を何例くらい経験しているか	一年間に施行する胸部大動脈瘤手術数は、慶應義塾大学病院が〇-〇例、三井記念病院心臓血管外科が30-50例、東京大学心臓外科が50-80例程度であるが、結合織疾患を背景とした大動脈瘤・大動脈解離はそのうちの数~十数%にとどまる。主任研究者は、これまでに約〇〇例の胸部大動脈瘤の手術経験をもち、その約〇割は結合織疾患を背景とした大動脈瘤・大動脈解離であった。
32	これまでに、今回と同様または関連性の高いリサーチを行ったことがある場合は詳細を記入 (例:学会発表、論文名など)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Shimizu H, Hachiya T, Yamabe K, Yozu R. Hybrid arch repair including supra-aortic debranching on the descending aorta. Ann Thorac Surg 2011; 92(6): 2266-8</li> <li>・ Miyairi T, Kotsuka Y, Morota T, Kubota H, Shibata K, Ikeda Y, Kitamura T, Kashima T, Takamoto S: Paraplegia after open surgery using endovascular stent graft for aortic arch aneurysm. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;122:1240-1243</li> <li>・ Shimizu H, Yozu R. Current strategies for spinal cord protection during thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2011;</li> </ul>

		<p>59: 155-63</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・Miyairi T, Kotsuka Y, Ezure M, Ono M, Morota T, Kubota H, Shibata K, Ueno K, Takamoto S : Open Stent-Grafting for Aortic Arch Aneurysm is Associated with Increased Risk of Paraplegia. Ann Thorac Surg 2002; 74:83-9</li> <li>・Suzuki T, Trimarchi S, Sawaki D, Grassi V, Costa E, Rampoldi V, Nagai R, Eagle K. Circulating TGFbeta levels in acute aortic dissection. J Am Coll Cardiol, 2010,</li> <li>・Suzuki T, Eagle K et al. Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer; the IRAD-Bio experience. Circulation. 2009;119:2702-2707,</li> </ul>
33	<p>今回解析対象となる領域においての実績、バックグラウンド、アピールポイントなどがあれば記入 (例:研究会に所属している、班研究を作ったなど)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・共同研究者(鈴木亨)は大動脈解離の国際レジストリーの構成員であり大動脈疾患の臨床情報統計に精通している。</li> <li>・平成 23 年度厚生科研費「家族性大動脈瘤・解離の実態解明・効果的な進行予防・治療を目的としたレジストリー構築に関する研究(H23-難治-一般-047)」の一環として「結合織疾患(遺伝性素因を含む)を背景とした大動脈瘤・解離に対する外科治療成績の検討」を開始している。</li> <li>・平成 24 年度厚生科研費「大動脈疾患症例の実態解明・効果的な進行予防・治療を目的とした全国的統一基盤システムの構築と研究(H24-難治等(難)-一般-051)」が採択され、研究班が構成されている。</li> </ul>
34	備考	

---

**【注意事項】**

■利用申請の基準 ※下記を満たす施設のみ応募可

1. 2009年－2010年の登録が完了した施設
2. 科長、データマネージャー ※それ以外(科長、医局員、研究員、その他)の場合、応相談

■データ利用の区分

- データ利用 A: 既に登録されているデータの利用のみでプロジェクトを行う  
データ利用 B: 追加のデータ入力を行ってデータ分析を行う ※詳細 HP

■応募数

- データ利用 A: 1施設 2テーマ程度  
データ利用 B: 複数のテーマの応募可

■応募締切り

- データ利用 A: 2011年9月10日(土)  
データ利用 B: 随時募集

■現在採択済みのプロジェクト

ホームページ参照 <https://endai.umin.ac.jp/islet/jacvsd/P06.html#03>

■申請先

必要事項を記入の上、メールにて申請 事務局 E-mail: [jacvsd-adm@umin.ac.jp](mailto:jacvsd-adm@umin.ac.jp)

---

**【データ利用の手順】**

JCVSDO に申請書をメール

データ利用検討委員会にて審議

利用許可

利用に問題有り

調整

調整困難

ミーティング

利用不可

解析

受け渡し

公表物の作成

公表物のチェック

公開

資料4: JACVSD日本心臓血管外科学会倫理委員会承認書

2009年4月1日

日本心臓血管外科手術データベース機構  
代表幹事 高本 眞一 殿

研究倫理審査申請書の審査結果について

貴機構から申請(平成21年2月12日付)のありました「日本心臓血管外科手術データベース」の研究倫理について、審査し、問題なしとの結果となったことを通知いたします。

特定非営利活動法人日本心臓血管外科学会  
医療倫理委員会 委員長 島本 光臣

## 倫理委員会個別審査判定表

審査番号 No.10408

ヒアリング日時： 平成26年02月24日 18:30 - 18:50

説明者： 澤城 大悟

審査委員名： 主査： 竹下 克志 副査： 山末 英典 記入者： 竹下 克志

審査日：

<1回目 判定> 平成26年02月24日 : 承認

- 1) 本研究の目的、プロトコールは科学的に妥当であるか
- はい
- いいえ→ 適切に改訂された
- 2) 被験者への侵襲は許容範囲か
- 該当なし  はい
- いいえ→ 適切に改訂された
- 3) 研究により起こりうる事故に対して適切な処置ができる体制にあるか
- 該当なし  はい
- いいえ→ 適切に改訂された
- 4) 薬物等を使用する場合、安全性は確立されているか
- 該当なし  はい
- いいえ→ 適切に改訂された
- 5) 対象の例数、研究期間の記載はあるか
- はい
- いいえ→ 適切に改訂された
- 6) 被験者への説明書、同意書の内容は整っているか
- 該当なし  はい
- いいえ→ 適切に改訂された
- 7) 被験者のプライバシーは守られているか
- はい
- いいえ→ 適切に改訂された

- 8) 「利益相反」については問題ないか  
該当なし はい  
いいえ→ 適切に改訂された
- 9) 試料、データの保管方法、期間は妥当であるか  
はい  
いいえ→ 適切に改訂された
- 10) 未成年者、判断能力のない成年が対象の場合、同意書の取り方は妥当であるか  
該当なし はい  
いいえ→ 適切に改訂された
- 11) 研究費の出所、使用法は妥当であるか  
はい  
いいえ→ 適切に改訂された
- 12) 議事要録の公表に伴い申請者の氏名等も公表されるが、研究課題の開示に異存はないか  
ない  
あり→ 適切に改訂された
- 13) 本委員会に提出すべき添付資料の確認  
「倫理委員会に提出された資料のうち、本委員会での審議には不要の資料：  
(有る場合)：該当試料番号」

<問題点と改善のための指示事項>

適切に改訂された

<コメント>

適切に改訂された

平成26年02月25日



## 倫理委員会個別審査判定表

審査番号 No.10408

ヒアリング日時： 平成26年02月24日 18:30 - 18:50

説明者： 澤城 大悟

審査委員名： 主査： 竹下 克志 副査： 山末 英典 記入者： 山末 英典

審査日：

<1回目 判定> 平成26年02月24日 : 承認

- 1) 本研究の目的、プロトコールは科学的に妥当であるか
- はい  
 いいえ→  適切に改訂された
- 2) 被験者への侵襲は許容範囲か
- 該当なし  はい  
 いいえ→  適切に改訂された
- 3) 研究により起こりうる事故に対して適切な処置ができる体制にあるか
- 該当なし  はい  
 いいえ→  適切に改訂された
- 4) 薬物等を使用する場合、安全性は確立されているか
- 該当なし  はい  
 いいえ→  適切に改訂された
- 5) 対象の例数、研究期間の記載はあるか
- はい  
 いいえ→  適切に改訂された
- 6) 被験者への説明書、同意書の内容は整っているか
- 該当なし  はい  
 いいえ→  適切に改訂された
- 7) 被験者のプライバシーは守られているか
- はい  
 いいえ→  適切に改訂された

- 8) 「利益相反」については問題ないか  
該当なし はい  
いいえ→ 適切に改訂された
- 9) 試料、データの保管方法、期間は妥当であるか  
はい  
いいえ→ 適切に改訂された
- 10) 未成年者、判断能力のない成人が対象の場合、同意書の取り方は妥当であるか  
該当なし はい  
いいえ→ 適切に改訂された
- 11) 研究費の出所、使用法は妥当であるか  
はい  
いいえ→ 適切に改訂された
- 12) 議事要録の公表に伴い申請者の氏名等も公表されるが、研究課題の開示に異存はないか  
ない  
あり→ 適切に改訂された
- 13) 本委員会に提出すべき添付資料の確認  
「倫理委員会に提出された資料のうち、本委員会での審議には不要の資料：  
(有る場合)：該当試料番号 」

<問題点と改善のための指示事項>

適切に改訂された

<コメント>

適切に改訂された

平成26年02月25日

倫理委員会  
審査結果報告書

平成26年03月14日

申請者（研究責任者）  
ユビキタス予防疫学寄付講座  
特任助教  
澤城 大悟 殿

東京大学大学院医学系研究科長・医学部長  
宮園 浩平

審査番号 10408

研究課題 結合織疾患（遺伝性素因を含む）を背景とした大動脈瘤・解離に対する外科治療  
成績の前向き検討多施設共同研究

上記研究計画を平成26年03月10日の委員会で審査し下記のとおり判定しました。  
ここに通知します。

判定

○承認する

変更を勧告する

該当しない

条件付きで承認する

承認しない

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
鈴木亨 澤城大悟、	特集『バイオマーカーupdate —診断から治療評価へ—』「急性大動脈解離」	清野精彦	「ICUとCCU」	医学図書出版	東京都	2013	19-26
鈴木亨 澤城大悟、	特集「循環器病のバイオマーカー」 2. 循環器疾患診療ツールとしてのバイオマーカー f. 大動脈解離・大動脈瘤、	井上晃男	Heart View	メジカルビュー	東京都	2012	72-78

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名・刊号・ページ・出版年
Miyairi T, Miyata H, Taketani T, Sawaki D, Suzuki T, Hirata Y, Shimizu H, Motomura N, Takamoto S.	Risk model of cardiovascular surgery in 845 marfan patients using the Japan adult cardiovascular surgery database	<i>Int Heart J.</i> 2013, 54: 401-4.
Hoff E, Eagle T, Pyeritz RE, Ehrlich M, Voehringer M, Bossone E, Hutchison S, Peterson MD, Suzuki T, Greason K, Forteza A, Montgomery DG, Isselbacher EM, Nienaber CA, Eagle KA	Pulse pressure and type A acute aortic dissection in-hospital outcomes (from the International Registry of Acute Aortic Dissection).	<i>Am J Cardiol.</i> 2014, 113: 1255-9.
Bossone E, Corteville DC, Harris KM, Suzuki T, Fattori R, Hutchison S, Ehrlich MP, Pyeritz RE, Steg PG, Greason K, Evangelista A, Kline-Rogers E, Montgomery DG, Isselbacher EM, Nienaber CA, Eagle KA.	Stroke and outcomes in patients with acute type A aortic dissection.	<i>Circulation.</i> 2013, 128: S175-9.