

倫 理 審 査 申 請 書

平成 23 年 2 月 23 日

川崎医科大学・同附属病院
倫理委員会委員長 殿

申 請 者 (主任研究者)
所 属 循環器内科学
職 名 准教授
受講番号 09-0013
氏 名 大倉 宏之 印

※受付番号 _____

	所属長氏名 吉田 清 印
1 審査対象：	実施計画 出版公表原稿
2 審査区分：	A. 疫学研究 B. 観察研究 C. 介入研究 (侵襲無) D. 介入研究 (侵襲有) E. ヒトゲノム・遺伝子解析研究 F. ヒト幹細胞研究 G. 遺伝子治療 H. 幹細胞治療 I. その他 ()
3 厚生労働省未承認の試薬・機器・その他の使用：	する ・ しない
4 課題名：冠動脈インターベンション施行症例の治療成績と血管内超音波や光干渉断層法による至適ステント選択方法の検討	
5 主任研究者：所属	循環器内科学 職 准教授 氏名 大倉 宏之
6 分担研究者：所属	循環器内科学 職 講師 氏名 川元 隆弘
	所属 循環器内科学 職 講師 氏名 根石 陽二
	所属 循環器内科学 職 臨床助教 氏名 鼠尾 晋太郎
7 研究等の概要：冠動脈病変患者に対して施行した冠動脈インターベンションの急性期 (手技成功率、患者成功率)、慢性期 (治療後の臨床経過、半年から9カ月に行う確認造影検査時の再狭窄率、再インターベンション施行率等) の成績について検討する。また血管内超音波 (IVUS) を併用して冠動脈インターベンションを施行した患者においては急性期と慢性期の成績をもとに至適なステントの選択方法を後ろ向きに検討する。	
8 研究等の対象、実施場所、実施期間： 対象患者：2005年10月～2010年12月の間に冠動脈インターベンションを施行した患者全例を対象とする。 登録目標数：2000例 実施場所：川崎医科大学附属病院 循環器内科 (外来・病棟) 実施期間：承認日～2015年1月31日予定 (登録期間：承認日～2015年1月31日)	

注意事項 1. 審査対象は、いずれか一方に○を付してください。
2. 申請書、研究実施計画書又は出版公表原稿のコピーを2部添付してください。
3. 研究実施計画書は、別添の「研究実施計画書作成要領」に従って作成のうえ、本申請書に添付して提出してください。参考資料は必要最小限にし、必ずページ番号を付ける。他の機関で作成した書類をそのまま用いることは、原則として不可。

4. ※印は記入しないでください。

9 研究等における医学倫理的配慮について ((1)~(3)は必ず記入のこと)

(1) 研究等の対象とする個人の人権擁護

研究実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。

研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようする。

当研究の目的以外に被験者個人のデータは使用しない

データ管理者：循環器内科学 水本 裕子

(2) 研究等の対象となる者に理解を求め同意を得る方法

本研究では、既存資料のみを用いた後ろ向き研究のため、今回の研究に対する新たな同意書は取得しない。ただし、各対象者には、冠動脈インターベンション施行前に検査、治療の安全性、危険性、考えられる利益・不利益、検査から得られたデータを個人情報保護に留意した状態で研究目的に使用する可能性などの一般的事項を説明し、書面での同意が得られた状態で検査・治療を施行している。また、本研究の概要についてはホームページ上で公開し、患者からの問い合わせや本研究への不参加希望者に対応する。

(3) 研究等によって生ずる個人への不利益並びに危険性に対する配慮

本研究における被験者への損失は以下の理由により極めて小さいと考える。

本研究は後ろ向きの疫学研究であり、かつ薬剤介入試験等の性質を有するものでもなく対象となる個人への不利益は生じない。また本研究では川崎医科大学附属病院 循環器内科の個人情報管理者が個人情報及び臨床情報を独立した PC で厳重に管理し、臨床情報に関しては匿名化した上で解析するため、情報漏洩の危険は極めて低い。

(4) そ の 他

本研究の対象となる診療行為は通常の保険診療の範囲内であることから、行なわれた診察・検査・薬剤の処方等の自己負担分は通常どおり被験者負担とする。健康被害に対する補償についても、通常の診療の範囲内で対処する。

本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しない。また、研究の実施が患者の権利・利益を損ねることはない。

本研究の研究資金は特に必要としない。

科学と社会への貢献について

当院における冠動脈インターベンションの治療の実態を把握し、今後の成績向上を図ることが目的である。

研究実施計画書

平成 23 年 2 月 23 日

川崎医科大学・同附属病院
倫理委員会委員長 殿

申請者 (主任研究者)
所属 循環器内科学
職名 准教授
受講番号 09-0013
氏名 大倉 宏之 印

※受付番号 _____

「冠動脈インターベンション施行症例の治療成績と血管内超音波や光干渉断層法による至適ステント選択方法の検討」

1. 研究背景

(1). 冠動脈インターベンション (PCI) は血管内超音波 (IVUS) ガイド下で施行されるようになって、PCI における合併症は減少し、予後は改善してきた。さらに、薬剤溶出ステント (DES) の登場により、再狭窄や再血行再建の頻度は減少している。しかし、頻度は少ないものの、DES 使用例においても、再狭窄や再血行再建術、あるいはステント血栓症が存在するため、これらをいかに予測し、予防するかは臨床的に重要な課題である。

(2). 一方、血管内超音波ガイド下での PCI は広く行われているが、使用するバルーンやステントのサイズを決定する際に、現在用いられている指標 (①対照血管に対する遠位対照部と近位対照部の血管内腔径をそれぞれ計測し、その大きいほうと同じサイズを選ぶ方法②遠位対照部の血管外径を計測しその最小径に 0.8~0.9 を乗じたサイズを選ぶ方法③遠位対照部の血管内腔径と血管外径の中間値のサイズを選ぶ方法) は過去の bare metal stent 使用時の経験に基づいて用いられている方法であり、DES を使用する際にはこれらの指標が適切であるかどうかは不明である。また、最近臨床使用可能となった、光干渉断層法 (OCT) を用いて同様の方法でサイズの選択が可能かどうかについても明らかではない。

2. 研究の目的・意義

本研究の目的は、第一に、冠動脈インターベンションを施行した患者の急性期成績、ならびに慢性期の予後を検討し、当院における治療成績を明らかにするとともに、予後に及ぼす病変背景、臨床背景 (患者背景、検査値、内服薬)、治療手技の影響について明らかにすることである。また、第二に、治療時に IVUS もしくは OCT を用いて、バルーンやステントの種類やサイズを選択した患者に対しては、術前の冠動脈プラークの組織性状等の画像所見やそれに基づいて決定したステントの選択が急性期成績、ならびに慢性期の予後、心機能に与える影響を検討する。以上の検討により、当院における冠動脈インターベンションの治療の実態を把握し、今後の成績向上を図ることが最終目的である。

3. 研究デザインの種類：後ろ向き疫学研究

4. 研究期間

倫理委員会承認後から 2015 年 1 月 31 日までとする。

5. 研究対象：2005年10月1日から2010年12月31日までに冠動脈インターベンションを施行された患者全例を対象とする

6. 研究の具体的方法・解析方法

【観察項目、及び評価項目】

- (1) 冠動脈インターベンション患者における治療成績、および予後について以下の項目を調査する
 1. 治療成績：急性期成功率（手技成功率、患者成功率）、合併症（冠動脈の末梢塞栓や側枝閉塞やそれによる心筋梗塞の合併、死亡、脳梗塞、一過性脳虚血発作、輸血を要する出血性合併症、造影剤腎症、コレステロール塞栓症）の有無
 2. 予後調査：
 - ① 臨床経過：死亡（心臓死、非心臓死）の有無、急性冠症候群発症の有無（不安定狭心症、心筋梗塞（ST上昇型、ST非上昇型）、再狭窄の有無、再血行再建の有無、ステント血栓症発症の有無、脳梗塞や一過性脳虚血発作発症の有無、新規病変発症やそれに対する血行再建の有無を調査する。心臓死+非致死性心筋梗塞+再血行再建を、心イベントと定義する。
 - ② 血管造影所見：6-9カ月目にフォローアップ目的で施行する冠動脈造影所見により、下記の項目を評価する。血管造影の代わりに冠動脈CT検査を施行した例についてはCT所見で代用する。
 - ③ その他の検査所見（施行例のみ）：心電図、心エコー図、心臓CT、心臓MRI、心筋シンチグラフィ
- (2) 予後に及ぼす病変背景、臨床背景、IVUS所見の関連については以下の項目について検討する
病変背景：冠動脈造影所見（病変枝、病変タイプ、定量的冠動脈造影法を用いた対照血管径、経狭窄度、最小内腔径、病変長）
 1. 臨床背景
 - ① 患者背景：年齢、性別、身長、体重、基礎疾患、冠危険因子の有無、その他の既往歴、家族歴の有無、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数）、検査値（血算、血液化学、電解質等）、服薬状況
 - ② 治療手技：使用バルーンやステントの種類やサイズ、拡張圧、拡張時間、血管径に対するバルーン（ステント）の径の比（balloon / artery ratio）
 - ③ その他の検査所見：
 - ① 心電図所見：リズム、ST低下や上昇の有無やその程度、不整脈の有無、QRS時間、QT時間、QTc時間、PR時間
 - ② 心エコー図所見：左室拡張末期径、収縮末期径、径短縮率、左室拡張末期容積、収縮末期容積、左室駆出率、左室心筋重量、左室心筋重量計数、左室壁運動スコア、左室壁運動スコア係数、左房径、左房容積、左房容積係数、左室流入血流速度波形の拡張早期波速度(E)、心房収縮期波速度(A)、E/A比、Eの減衰時間、Aの持続時間(Ad)、肺静脈血流速度波形の収縮期波速度(S)、拡張期波速度(D)、心房収縮期波速度(a)、aの持続時間(ad)、ad-Ad、組織ドプラ法による僧帽弁輪部速度の拡張早期成分(e')、心房収縮期成分(a')、収縮期成分(S')、E/e' 比、大動脈弁逆流の有無と程度、僧帽弁逆流の有無とその程度、三尖弁逆流の有無とその程度、三尖弁逆流速度波形から求めた推定右室収縮期圧
 - ③ 心筋シンチグラフィ所見：再分布所見や固定性欠損所見の有無やその範囲
 - ④ 心臓MRI検査所見：遅延造影所見の有無とその範囲
 - ⑤ 心臓CT検査所見：冠動脈造影CT検査により、病変部の径狭窄度、病変プラークのCT値による組織性状診断、spotty calcificationの有無、陽性リモデリングの有無、石灰化スコアを評価する。心臓CT検査では左室拡張末期容積、収縮末期

容積、左室駆出率、time to peak filling rate、局所壁運動異常の有無、壁運動スコアを評価する。

2. IVUS 所見：

- ① 定性的評価項目：治療前のプラーク組織性状 (Calcification, Dense fibrosis, Fibrosis, Lipid pool)、冠動脈リモデリング様式 (陽性リモデリング、中間リモデリング、陰性リモデリング)、血栓の有無、石灰化の角度
治療後の解離や壁内血腫の有無、プラーク逸脱の有無、冠穿孔の有無、ステント不完全圧着の有無
- ② 定量的評価項目：外弾性板断面積、内腔断面積、プラーク＋中膜断面積、Plaque burden、リモデリングインデックス、外弾性板最大径、外弾性版最小径、内腔最大径、内腔最小径、病変長、ステント留置後最小ステント径、最小ステント断面積、解離の範囲 (角度)、壁内血腫の範囲 (角度)、ステント不完全圧着の範囲 (角度、面積)、プラーク逸脱面積

3. OCT 所見：

- ① 定性的評価項目：治療前のプラーク組織性状 (calcification, fibrous, lipid, thin-cap fibroatheroma)、血栓の有無、治療後の解離の有無、壁内血腫の有無、プラーク逸脱の有無、冠穿孔の有無、ステント不完全圧着の有無。ステント再狭窄病変では新生内膜断の組織性状 (均一、不均一、層状構造、表面平滑、表面凹凸) や血栓の有無、性状 (白色血栓、赤色血栓)、新生血管の有無、ステント被覆の有無、遅発性不完全圧着の有無、ステント周囲潰瘍形成の有無
 - ② 定量的評価項目：lipid plaque の範囲 (角度)、線維性被膜の厚み、石灰化の厚み、石灰化の面積、内腔最大径、内腔最小径、病変長、ステント留置後最小ステント径、最小ステント断面積、解離の範囲 (角度)、壁内血腫の範囲 (角度)、ステント不完全圧着の範囲 (角度、面積)、プラーク逸脱面積、ステント再狭窄病変では新生内膜断面積や新生血管数、ステント被覆度、不完全圧着や潰瘍のサイズ、血栓のサイズ
4. IVUS を使用して PCI を行った患者では、IVUS により計測した血管サイズに対する、実際に使用したステントサイズの比を算出し、その比と、治療成績や治療後の予後との関連を検討することによって、至適ステント選択法を明らかにする。
5. 再治療を要したステント再狭窄例においては、病変背景、臨床背景、IVUS 所見と再々狭窄や再々血行再建、その後の心イベントとの関連を検討する。

【データ解析方法】

臨床背景は入院時の診療録を用いて調査する。病変背景は冠動脈造影画像を、定量解析装置 (CAAS II System) を用いてこれを行う。IVUS については定量解析装置 (echoPlaque 3) を使用してこれを行う。データ解析は、統計ソフト (StatView および SPSS) を用いて行う。

【個人情報の保護の方法及び個人情報管理者】

個人情報管理者は川崎医科大学附属病院 循環器内科学 水本裕子である。

本研究が対象とする試料等に付随する個人情報については下記の通りに管理される。

- 1) 集積データ・解析データ：データベース・ソフトウェア (ファイルメーカー) を用いて収集する。
- 2) データの保管方法とその件数：外部と接続を一切しない専用の管理 PC 端末 1 台に人数分のデータを保存し、コンピュータとファイルの双方に厳重にセキュリティロックを掛けて保管する。
- 3) データの保存媒体の安全管理方法：アクセス制限と使用者認証によりシステムを管理し、専用の PC 端末には盗難防止の措置を施す。
- 4) 匿名化の方法およびそのタイミング：臨床情報はデータベースからエクセルにエクスポートし、さらにそれを統計ソフトで読み込むことによってその解析を行う。データベースからエク

スポーツする際に匿名化を行う。

7. 予想される結果

(1). 冠動脈インターベンションを施行した患者における、再狭窄率はバルーンによる血管形成術施行例では約 30%、BMS 留置例では約 20%、DES 留置例では約 10%と予想される。また、ステント血栓症の頻度は約 0.5%と予想される。

(2). IVUS や OCT による組織性状診断により、脂質成分が多い例や陽性リモデリングを有する例、ステント留置後の最小ステント面積が小さい例、ステント長が長い例ではステント留置後の末梢血栓や慢性期の再狭窄率、心イベント発生率が高いと予想される。

(3). ステント再狭窄病変に対する再血行再建後の再々狭窄率は約 20%程度と予想される。臨床背景（糖尿病の有無）や治療手技（使用バルーンやステントの種類やサイズ）、病変背景（IVUS や OCT による組織性状、ステント断面積）によって、再々狭窄率が異なることが予想される。

8. 安全性の確保について

本研究は通常の臨床診療に則った研究であり、PCI 手技にともない、通常起こりうる範囲内での一般的合併症（急性冠閉塞、冠動脈解離、出血、脳梗塞、急性心筋梗塞、心破裂、不整脈等）の可能性は存在するが、観察研究であるため本研究に特異的に生じると考えられる合併症はない。また、本研究で検討する PCI 手技や使用されるバルーンやステント、IVUS、OCT は安全性には問題ないことが確認された上で、厚生労働省から承認され、保険診療下で広く使用されているものである。

9. 被験者の受ける損失

本研究における被験者への損失は以下の理由によりきわめて小さいと考えられる。本研究では川崎医科大学附属病院 循環器内科の個人情報管理者が個人情報及び臨床情報を独立した PC で厳重に管理し、臨床情報に関しては匿名化した上で解析するため、情報漏えいの危険は極めて低い。

10. 患者説明書類

今回の研究は、既存資料のみを用いた観察研究であるため、本研究への参加に対する同意書は取得していない。ただし、各対象者にはカテーテル検査および治療前にその必要性、安全性、危険性、考えられる利益・不利益、得られたデータを個人情報の保護に留意して研究目的に使用する可能性などの一般的事項を説明し、検査前に検査担当者および主治医が確認し、書面での同意が得られた状態で検査・治療を施行している。

また、ホームページ上で本研究の概要を公開し、対象患者が本研究に関する問い合わせならびに不参加の申し出を行えるように配慮して行うこととする。

11. 研究の倫理的実施

(1) ヘルシンキ宣言の遵守

本研究は、ヘルシンキ宣言（2008 年改訂版）に基づく倫理的原則、並びに本研究実施計画書を遵守して実施する。

(2) 臨床研究に関する倫理指針の遵守

本研究は、「臨床研究に関する倫理指針」（厚生労働省：平成 20 年 7 月改正）を遵守して実施する。

(3) 倫理委員会による審査、承認

本研究は、あらかじめ川崎医科大学同附属病院の倫理委員会において本研究実施計画書等の内容、研究責任医師及び研究分担医師の適格性等について審査を受け、倫理委員会が研究の実施を承認し

た後に実施する。

(4) インフォームド・コンセントのための手続き及び方法

本研究は、既存資料のみを用いた後ろ向き研究のため、新たな同意書は取得しない。ただし、各対象者には、冠動脈インターベンション施行前に検査、治療の安全性、危険性、考えられる利益・不利益、検査から得られたデータを個人情報の保護に留意した状態で研究目的に使用する可能性などの一般的事項を説明し、書面での同意が得られた状態で検査・治療を施行している。また、本研究の概要についてはホームページ上で公開し、患者からの問い合わせや本研究への不参加希望者に対応する。

(5) インフォームド・コンセントを受けるための説明文書及び同意文書

今回の研究に対する新たな説明や同意取得を行わない。

(6) 医療費の支払い及び健康被害補償

①被験者の費用負担

本研究は通常の診療範囲内であることから、通常行なわれている診察・検査・薬剤の処方等の保険診療の自己負担分は通常どおり被験者負担とする。健康被害に対する補償についても、通常の診療の範囲内で対処する。

11. 被験者の費用負担

本研究通常の保険診療の範囲内で行われた診療に対する後ろ向き研究であるので、通常の診療にかかわる以上の費用負担はない。また研究資金については必要としない。

12. 解析結果の公表

解析結果はホームページ上に公表し、学会発表、インターネット上で閲覧可能な学会誌への投稿を予定している。

13. 参考文献・資料

- ① de Ribamar Costa J Jr, Mintz GS et al. Intravascular ultrasound assessment of drug-eluting stent expansion Am Heart J 2007;153:297-303
- ② Okura H et al. Am J Cardiol 2009;103:791-5