

倫 理 審 査 申 請 書

平成 23 年 2 月 24 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：冠動脈プラークの自然歴の観察:冠動脈造影、血管内超音波、光干渉断層法を用いた検討	
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血管内超音波(IVUS)、光干渉断層法(OCT)を同時に使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治療対象外の観察した冠動脈プラークで冠動脈造影上有意狭窄を有さない冠動脈プラークの組織性状がその後の病変進行や冠動脈イベントを予測しうるかについて検討することである。	
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IVUS、OCTを同時に使用して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。対象患者の非有意狭窄病変の冠動脈イメージング所見、臨床背景、病変背景、病変進行率 (IVUS、OCT上の狭窄の進行で計測)、臨床的な予後 (冠動脈形成術施行率、死亡、心不全、再入院等) を検討する。 除外規定：フォローアップ時にIVUS、OCTを同時に観察不可能であった患者 それぞれのイメージングが不良であり、解析困難な患者 実施場所：川崎医科大学附属病院 循環器内科 実施期間：承認日～2013年1月31日予定 (登録期間：承認日～2013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。

【データ保護・非匿名化方法】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トする際に匿名化を行う。 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のへの損失は以下の理由により生じない。

本研究は疫学研究であり、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。

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」は存在しないこと、および研究の実施が患者の権利・利益を損ねることがないことを確認する。

研究実施計画書

「冠動脈プラークの自然歴の観察:冠動脈造影、血管内超音波、光干渉断層法を用いた検討」

1. 研究背景

近年、血管内超音波 (IVUS) の約 10 倍の解像度を持つ光干渉断層法 (OCT) が PCI 時に使用可能となり、in vivo において、冠動脈病変の組織性状が、OCT による光学的特徴により評価可能となった (1)。一方、冠動脈インターベンションには IVUS が広く使用され、冠動脈病変の形態と組織性状が診断可能である (2)。

2. 研究の目的・意義

本研究の目的は、冠動脈造影上有意狭窄を有さない冠動脈プラークの組織性状がその後の病変進行や冠動脈イベントを予測しうるかについて検討することである。また、これらの冠動脈プラークの量や組織性状がいかなる経時的変化を来たすかについても検討する。

3. 研究デザインの種類：疫学研究

4. 研究期間（対象者登録期間、対象者追跡期間）

倫理委員会承認後から 2013 年 1 月 31 日

5. 研究対象：2005 年 10 月～2010 年 12 月の間に IVUS、または OCT を使用して冠動脈インターベンションを施行した患者を対象とする。

除外規定：IVUS や OCT の画質が不良のため画像解析が困難な患者

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を施行した際に IVUS あるいは OCT で観察した非有意狭窄病変 (径狭窄度 < 75%) の冠動脈プラークの性状を評価
- (2) 臨床背景、病変背景とともに、IVUS、OCT による組織性状とその後の病変進行 (冠動脈造影による定量的冠動脈解析による径狭窄度や最小内腔径の変化により評価) や、その結果発生する冠動脈イベント (対象病変に起因した急性冠症候群の発症、対象病変の進行による血行再建施行) の関連について検討する。
- (3) IVUS により経時的変化が評価可能な例については、IVUS による組織性状の変化についても検討する。
- (4) OCT による経時的変化が評価可能な例については、OCT による組織性状の変化についても検討する。
- (5) 冠動脈造影、IVUS、OCT のいずれも経時的変化が評価可能な例については、それぞれの経時的変化の関連性についても検討する。
- (6) 冠動脈プラークの進展に及ぼしうる臨床背景、病変背景、IVUS 所見、OCT 所見として、以下の項目について検討する
 1. 臨床背景
年齢、性別、身長、体重、体表面積、body mass index、基礎疾患 (安定狭心症、不安定狭心症、非 ST 上昇型急性心筋梗塞、ST 上昇型急性心筋梗塞)、冠危険因子 (高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙歴、家族歴) の有無、その他の既往歴、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、尿検査)、服薬状況
 2. 病変背景：冠動脈造影所見 (病変枝、定量的冠動脈造影法を用いた対照血管径、狭窄度、

最小内腔径、病変長)

3. IVUS 所見：

- ① 定性的評価項目：プラーク組織性状(calcification, dense fibrosis, fibrosis, lipid pool、attenuated plaque)、spotty calcificationの有無、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
- 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、石灰化の角度

4. OCT 所見：

- ① 定性的評価項目：プラーク組織性状(calcification, fibrous, lipid, thin-cap fibroatheroma)、血栓の有無
- 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

【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。OCTについてはM2 Offline Review Workstationを用いて行う。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トする際に匿名化を行う。

7. 予想される結果

(1). 冠動脈プラークの進展や冠動脈イベント発生には、臨床背景(糖尿病、血中LDL値)、IVUS所見(病変部のリモデリング様式、lipidの存在)、OCT所見(lipid, thin-cap fibroatheroma)が関連しているものと予想される。

冠動脈プラークの進展に伴い、IVUSで脂質成分(lipid pool)が増加しOCTではlipid plaqueの範囲が大きくなり線維性被膜(fibrous cap)が薄くなることが予想される。

(2). 狭窄が進行する病変では、IVUS組織性状診断による脂質成分の増加による冠動脈の陽性リモデリングを来しているものと予想される。

(3). 狭窄が進行する病変では、OCTによる線維性被膜が菲薄化しているものと予想される IVUS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は狭窄の進行度が高いと予想される。またそれに伴い心イベントの発生率が高いことが予想される。

(4). 冠動脈の脂質成分の増加、陽性リモデリングと線維性被膜の菲薄化は相互に関連しているものと予想される。

8. 安全性の確保について

本研究は疫学研究であるために患者に安全上の好ましくない危険は生じえない。

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。疫学研究の為、健康被害は生じえない。

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。

12. 参考文献・資料

- ① Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B, et al. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation* 2005;111:1551-5.
- ② Kawasaki M, Bouma BE, Bressner J, et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and integrated backscatter intravascular ultrasound images for tissue characterization of human coronary plaques. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:81-8.