

<表紙>

心血管イベントを発生した冠動脈起始異常症例における Clinical Profile および治療後の予後についての後方研 究

研究責任者

日本大学医学部附属板橋病院循環器内科 永嶋 孝一

作成年月日 2017年1月1日 : 第1版

1. 研究の名称

心血管イベントを発生した冠動脈起始異常症例における Clinical Profile および治療後の予後についての後方研究

2. 研究の実施体制（研究機関の名称及び研究者等の氏名を含む。）

【研究代表者】

日本大学医学部附属板橋病院循環器内科 永嶋孝一

【参加施設】

別紙参照

北海道医療センターにおける研究責任者 循環器内科 竹中 孝

3. 研究の目的及び意義

冠動脈起始異常は突然死のリスクの高い先天性心血管疾患であることはすでに報告されている^{1, 2}。しかしながらこれらの報告は、突然死を起こした症例の病理的特徴を解析したものや、^{1, 3}無症状の冠動脈起始異常を解析した報告²が多く、実際に心血管イベントを発生した症例は一例報告で散見されているのみであるのが現状であり、⁴⁻⁷これらの症例の予後については、内服や手術を含め未だ明らかではない。また、冠攣縮の合併もイベントの発生に寄与していると推測されているが、その機序は全く解明されていない。そのため、本研究は心血管イベントを起こした冠動脈起始異常の患者を対象に、冠攣縮を含めた臨床的特徴や治療方法の選択、および予後の調査を行うことを目的とする。

4. 研究の方法及び期間

(1) 研究実施期間：承認日～西暦2017年12月31日（登録締切日：西暦2017年12月31日）

(2) 研究の種類・デザイン

後方研究：各施設より、心肺停止、心筋梗塞、狭心症症状および失神などの症状を含む心血管イベントにより受診された冠動脈起始異常の症例で、イベントが起始異常冠動脈の虚血によるものと判断された症例を対象とする。血液検査・心電図・負荷心電図・心筋SPECT・心エコー検査・CT検査・心臓カテーテル検査・治療内容と経過を調査する。

(3) 研究のアウトライン

多施設共同観察研究を行う。各施設で、心肺停止、心筋梗塞、狭心症症状および失神などの症状を含む心血管イベントにより受診された冠動脈起始異常の症例を集計し検討する。臨床的特徴やCTによる起始異常冠動脈の走行や冠動脈造影および冠攣縮誘発を含む各種検査結果、治療方法の選択および予後の検討を集積し、解析を行う。明らかに非心血管イベントが原因であった症例や、データ登録を拒否された症例は除外する。また治療への介入は行わないものとする。

(4) 試験薬（試験機器）の概要／情報

なし

(5) 試験薬の投与方法

なし

(6) 併用薬（療法）についての規定

なし

(7) 減量及び休薬についての規定

なし

(8) 症例登録、割付の方法

各施設から各検査結果が送られてきた症例をすべて登録する。ただし、明らかに非心血管イベントが原因であったと判断した症例は除外する。

(9) 研究対象者の研究参加予定期間

後ろ向き調査であるため、研究対象者の研究参加予定期間は0日である。

(10) 観察及び検査項目

①研究対象者基本情報：年齢、性別、診断名、病歴、治療経過

②一般検査結果：心電図、負荷心電図、心筋 SPECT、心エコー、CT、血液検査 (NT-proBNP、CK、CKMB、トロポニン I)、冠動脈造影

③治療経過

5. 研究対象者の選定方針

(1) 対象患者

1980年～2016年に心肺停止、心筋梗塞、狭心症症状および失神などの症状を含む心血管イベントにより、各施設に受診された冠動脈起始異常の症例

(2) 選択基準

①情報公開用文書で、研究対象者として拒否されない者

(3) 除外基準

①受診時主訴が、明らかに非心血管イベントが原因であったことが判明した者

②情報公開用文書で、研究対象者として拒否された者

③その他、研究責任者が研究対象者として不適当と判断した者

上記(1)対象患者のうち、(2)選択基準をすべて満たし、かつ(3)除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とする。

6. 研究の科学的合理性の根拠

(1) 目標症例数とその設定根拠

60例

当院で4例、研究全体で60例。

【設定根拠】

これらの症例は稀有であり、また予後を見た先行する研究は一切ないため、観察可能数になる。ただ1980年～2016年の間でPub Medに掲載されている欧文誌、和文誌や心臓急死研究会、日本循環器学会、日本内科学会などで後述発表をされている症例を全て検索したところ、本邦で約50例の報告があったため、報告されていない症例が10例程度と推定し、計60例とした。

(2) 統計解析方法

予後に関してはKaplan-Meier曲線を使用する。打ち切りは各症例の各施設への最終受診日もしくは死亡日とする。

7. 統合指針第12の規定によるインフォームド・コンセントを受ける手続等（インフォームド・コンセントを受ける場合には、同規定による説明及び同意に関する事項を含む。）

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（2014年12月22日）第12の1(2)より、必ずしもインフォームド・コンセントの取得を必要としないため、当該手続きを省略する。研究の目的を含む研究の実施についての情報を北海道医療センターのホームページに掲載することで研究対象者に拒否できる機会を保障する。その情報公開用文書は、臨床研究倫理審査委員会で承認を得たものを使用する。本研究では未成年者を対象に加える。本研究の対象疾患の年齢構成を考えると、未成年者を研究対象者に加えないと研究自体の遂行が困難であると判断されるためである。なお、研究対象として拒否できる者の範囲は親権者とする。

情報公開用文書には、以下の内容を含むものとする。

- ① 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長（病院長）の許可を受けている旨
- ② 研究機関の名称及び研究責任者の氏名（他の研究機関と共同して研究を実施する場合には、共同研究機関の名称及び共同研究機関の研究責任者の氏名を含む。）
- ③ 研究の目的及び意義
- ④ 研究の方法（研究対象者から取得された試料・情報の利用目的を含む。）及び期間
- ⑤ 研究対象者として選定された理由
- ⑥ 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- ⑦ 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨（研究対象者等からの撤回の内容に従った措置を講じることが困難となる場合があるときは、その旨及びその理由）
- ⑧ 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な扱いを受けない旨
- ⑨ 研究に関する情報公開の方法
- ⑩ 研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に

支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法

- ⑪ 個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法を含む。）
- ⑫ 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- ⑬ 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ⑭ 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

8. 個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法を含む。）

研究実施に係る試料等を取扱う際は、研究対象者の個人情報とは関係ない研究対象者コードを付して管理し、研究対象者のプライバシー保護に十分配慮する。研究の結果を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の試料等を使用しない。具体的には、当施設のパスワードを設定したエクセルシートを介して登録を行う。エクセルシートには施設コードと症例登録番号のみを登録し、患者氏名およびカルテ番号は匿名化する。研究責任医師は、登録時の症例登録番号と患者氏名およびカルテ番号とを連結させた「登録名簿」を作成し、厳重に管理する。研究参加施設は、パスワードを設定したエクセルシートをCD-ROMに保存し、書留で当施設に郵送するか、当施設の研究責任者に直接渡す。

9. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

(1) 予想される利益

本研究へ参加することによる研究対象者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

(2) 予想される不利益（副作用）

後方研究のためなし。

(3) 有害事象発生時の研究対象者への対応

後方研究である。

(4) 研究計画書等の変更

臨床研究を安全に実施する上で必要な情報を収集し、検討する。また、新たな安全性情報等が得られた場合、必要に応じて研究計画書及び同意説明文書を変更する。研究計画書や同意説明文書の変更又は改訂を行う場合は、あらかじめ、臨床研究倫理審査委員会の承認を得る。

(5) 個々の研究対象者における中止基準

【研究中止時の対応】

研究責任者又は研究分担者は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。また、中止後の研究対象者の治療については、研究対象者の不利益とならないよう、適切に対応する。

【中止基準】

- ① 研究対象者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ② その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

10. 試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法

研究責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、研究対象者識別コードリスト、同意書、症例報告書等の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録等）の保管については、「人体から取得された試料及び情報等の保管に関する標準業務手順書」に従って行い、研究の中止又は終了後5年が経過した日までの間、日本大学医学部附属板橋病院循環器内科にて保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。

11. 研究機関の長（病院長）への報告内容及び方法

研究機関の長（病院長）への報告については下記の通りとする。

- (1) 年1回、研究実施状況について病院長に報告し、研究継続の適否について臨床研究倫理審査委員会の

審査を受ける。

(2) 申請時審査に用いた書類に変更が生じる場合には、病院長に変更申請書を提出し、変更の適否について臨床研究倫理審査委員会の審査を受ける。

(3) 研究の終了時（中止又は中断の場合を含む）には、その内容を病院長に報告する。

12. 研究の資金源等，研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等，研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究は、自己資金で賄われ、特定の企業からの資金は一切用いない。従って、研究者が企業等とは独立して計画し実施するものであり、研究結果及び解析等に影響を及ぼすことは無い。

13. 研究に関する情報公開の方法

本研究で得られた結果は、日本循環器学会で発表し、医学領域の専門学術誌で論文として公表する予定である。いずれの場合においても公表する結果は統計的な処理を行ったものだけとし、研究対象者の個人情報は一切公表しない。

14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者からの相談については、下記相談窓口にて対応する。

【相談窓口】

研究責任者 循環器内科 永嶋孝一

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1 日本大学医学部附属板橋病院循環器内科
03-3972-8111（内線）8142

北海道医療センター研究責任者 循環器内科 竹中 孝

〒063-0005 札幌市西区山の手 5 条 7 丁目 1-1 北海道医療センター循環器内科
011-611-8111

15. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容

本研究は後方研究であるため、研究に参加することによる研究対象者の費用負担増は発生しない。

16. 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究の場合には、重篤な有害事象が発生した際の対応

本研究は後方研究であるため該当しない。

17. 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容

本研究は後方研究であるため該当しない。

18. 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

本研究は後方研究であるため該当しない。

19. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い

本研究は後方研究であるため該当しない。

20. 研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法

該当なし。

21. 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供される可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

本研究は後方研究であるため該当しない。

22. 統合指針第 20 の規定によるモニタリング及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順本研究は後方研究であるため該当しない。

23. 参考文献リスト

1. Basso C, Maron BJ, Corrado D, Thiene G. Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1493-1501
2. Kimbiris D, Iskandrian AS, Segal BL, Bemis CE. Anomalous aortic origin of coronary arteries. *Circulation.* 1978;58:606-615
3. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC. Causes of sudden death in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7:204-214
4. Shimizu T, Iwaya S, Suzuki S, Sakamoto N, Sugimoto K, Nakazato K, Suzuki H, Nishimura T, Takahashi Y, Saito S, Takeishi Y. Sudden cardiac arrest associated with an anomalous aortic origin of the left coronary artery from the opposite sinus of valsalva. *Intern Med.* 2014;53:2601-2604
5. Furukawa K, Sakaguchi M, Ohtsubo S, Itoh T. Direct coronary reimplantation for anomalous origin of the right coronary from the left sinus of valsalva. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2003;2:190-192
6. Matsumura K, Matsumoto H, Hata Y, Ueyama T, Kinoshita T, Kuwauchi S, Takami Y, Kawazoe K, Shiojima I. Anomalous right coronary artery arising from the left sinus of valsalva in a young athlete. *Intern Med.* 2016;55:55-58
7. Kumagai K, Kin H, Ikai A, Okabayashi H. Successful neo-ostium creation using pulmonary artery tissue in a case of anomalous origin of the left coronary artery from the right sinus of valsalva. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18:695-697

【参加施設一覧と各施設における研究責任者の氏名】

伊勢赤十字病院： 循環器内科 世古 哲哉
岩手医大附属病院： 心臓血管外科 小泉 淳一
大阪警察病院： 循環器内科 樋口 義治
大阪大学医学部附属病院： 循環器内科 坂田泰史、栗田 政樹
金沢大学附属病院： 循環器内科 坂田憲治 中橋 卓也
関西医科大学附属病院： 循環器内科 松村 光一郎
北里大学病院： 循環器内科 阿古 潤哉、南 尚賢
北里研究所病院： 循環器内科 猪又 孝元
九州大学病院： 循環器内科 井手 友美
杏林大学医学部附属病院： 循環器内科 吉野 秀朗、谷合 誠一
熊本赤十字病院： 循環器内科 角田 隆輔
群馬県立心臓血管センター： 循環器内科 星崎 洋
慶應義塾大学病院： 循環器内科 高月誠司
国立国際医療研究センター病院： 循環器内科 谷本 耕司郎
国立循環器病研究センター： 循環器内科 安斉 俊久、野口 暉夫
埼玉医科大学総合医療センター： 循環器内科 井上 芳郎
済生会泉尾病院： 循環器内科 松村 光一郎
榊原記念病院： 循環器内科 桃原 哲也、高見澤 格
佐賀大学医学部附属病院： 心臓血管外科 古川 浩二郎
J R 東京総合病院： 循環器内科 安喰 恒輔
静岡県立こども病院： 循環器内科 新居 正基
昭和大学病院： 循環器内科 河村 光晴
昭和大学藤が丘病院： 循環器内科 鈴木 洋
心臓血管研究所附属病院： 循環器内科 矢嶋 純二
心臓病センター榊原病院： 循環器内科 澤紙 秀太
聖路加国際病院： 循環器内科 小宮山 伸之、丹羽 公一郎
筑波大学附属病院： 循環器内科 佐藤 明
帝京大学医学部附属病院： 循環器内科 興野 寛幸
東京医科大学病院： 循環器内科 椎名 一紀
東京医科歯科大学医学部附属病院： 循環器内科 磯部 光章、足利 貴志、梅本朋幸
東京都立広尾病院： 循環器内科 深水 誠二
東邦大学医療センター大橋病院： 循環器内科 中村 啓二郎
東邦大学医療センター大森病院： 循環器内科 池田 隆徳、久武 真二
東北大学病院： 循環器内科 下川 宏明、高橋 潤
独立行政法人国立病院機構災害医療センター： 循環器内科 佐藤 康弘

臨床研究に関する情報公開

＜人を対象とする医学系研究に関する倫理指針＞に基づき、研究の実施について下記のとおり情報を公開します。
研究結果は学会等で発表される事がありますが、その際も個人を特定する情報は公表しません。

★本研究の対象となられる患者さんで本研究にご賛同いただけない方や、研究計画、研究方法、または個人情報の取扱いなどについてお問い合わせがある場合は、下記の＜お問い合わせ窓口＞までご連絡ください。

★研究不参加を申し出られた場合も、不利益を受けることはありません。

＜研究課題名＞

心血管イベントを発生した冠動脈起始異常症例における Clinical Profile および治療後の予後についての後方研究

＜研究機関・研究責任者名＞

日本大学医学部附属板橋病院 循環器内科 （研究責任者） 永嶋 孝一

北海道医療センター 循環器内科 （研究責任者） 竹中 孝

＜研究期間＞

承認日 ～ 西暦 2017 年 12 月 31 日

＜研究の目的と意義＞

冠動脈起始異常、つまり心臓を栄養する血管が本来の場所とは違う場所から出ている患者さんは、心筋梗塞や狭心症などの心血管イベントや突然死のリスクの高いことが報告されています。しかしこれらは、一例報告でしか報告されていないのが現状であり、これらの患者さんのとるべき治療法やその後の生命予後については大きな臨床試験がなく、全く分かっておりません。また冠攣縮、つまり冠動脈が痙攣して内腔が閉塞してしまう病態の合併も、心血管イベントの発生の引き金となっていると推測されていますが、その機序も全く分かっておりません。そのため、本研究では心血管イベントを起こした冠動脈起始異常の患者さんを対象に、冠攣縮を含めた臨床的特徴や治療方法の選択、および予後の調査を行い、治療法の確立を目指します。

＜対象となる患者さん＞

1980 年 1 月 1 日～2016 年 12 月 31 日の期間に、心筋梗塞、狭心症、失神や心肺停止を含む心血管イベントにより当院を受診され、冠動脈起始異常がその原因であったと診断された患者さん

＜研究の方法＞

本研究は、患者数が少ないまれな病気のため、多施設共同観察研究を行います。各施設で、心肺停止、心筋梗塞、狭心症症状および失神などの症状を含む心血管イベントにより受診された冠動脈起始異常の患者さんを対象とします。具体的には、患者さんの年齢、性別、診断名、病歴、心電図、負荷心電図、心筋 SPECT、心エコー、CT、血液検査(NT-proBNP、CK、CKMB、トロポニン I)、冠動脈造影、治療方法と治療経過を調査します。すでに施行した検査結果を使用しますので、今後検査や治療を追加する必要はなく、したがって患者さんの不利益を引き起こすような合併症などの心配の必要もありません。

＜お問い合わせ窓口＞

北海道医療センター(札幌市西区山の手 5 条 7 丁目 1-1)

循環器内科

氏名:竹中 孝

電話:011-611-9111