

国立循環器病研究センター倫理委員会(第 226 回)議事要旨

日 時：平成 26 年 10 月 31 日(金) 10:03~11:26

場 所：国立循環器病研究センター 特別会議室

出席者：田邊委員長、島田委員、宮武委員、仲野委員、森田委員、峰松委員、伊藤委員、
河野委員、宮里委員、杉町委員、鎌倉委員、中川委員

○迅速審査課題判定報告①

以下の課題は、観察研究等研究対象者に最小限の危険を超える危険を含まない研究計画等であり、いずれも問題はないため、承認とした。

- 1) 血栓性微小血管症の遺伝的背景に関する研究 (研究計画の変更)
申請者：分子病態部長 宮田 敏行
- 2) 周産期(産褥)心筋症患者における遺伝子解析研究 (研究計画の変更)
申請者：周産期・婦人科部長 吉松 淳
- 3) 脳 SPECT 検査の診断精度向上のための位置分解能の改善に関する研究 (研究計画の変更)
申請者：脳卒中統合イメージングセンター部長 中川原 譲二
- 4) 臨床情報データベース構築による大動脈疾患など遺伝性血管難病に関する調査研究 (研究計画の変更)
申請者：分子生物学部長 森崎 隆幸
- 5) 本邦における冠動脈疾患を伴う植込み型除細動器植込み症例の実態調査
申請者：不整脈科医長 野田 崇
- 6) 脳神経血管内治療の可視化に関する研究
申請者：脳神経外科医長 佐藤 徹
- 7) 血清学的指標を用いた心原性脳梗塞リスクの層別化と薬物・非薬物治療の有効性・安全性に関する探索的後ろ向き臨床研究
申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾
- 8) 急性非代償性心不全に対する低用量心房性ナトリウム利尿ペプチドの付加効果に関する無作為化比較試験 (研究計画の変更)
申請者：心臓血管内科部長 安斉 俊久
- 9) 人生の最終段階における難しい医療選択に係る対話を実践するための教育を受けた相談員の有用性に関する研究
申請者：心臓血管内科部長 安斉 俊久
- 10) マルフアン症候群等類縁動脈疾患の病因解明のための遺伝子解析 (研究計画の変更)
申請者：分子生物学部長 森崎 隆幸
- 11) 主幹動脈病変を有する急性期虚血性脳血管障害における抗血小板反応性モニタリン

グの臨床的意義に関する研究 Platelet Reactivity Monitoring in Acute Ischemic Stroke(PRAISE) (研究計画の変更)

申請者：脳神経内科部長 長束 一行

1 2) 非弁膜症性心房細動に対するカテーテルアブレーション治療周術期における経口 Xa 阻害薬リバーロキサバンの有効性及び安全性評価のための登録観察研究
JACRE-R: Japanese Anti-Coagulation Regimen Exploration in AF Catheter Ablation Registry- Rivaroxaban cohort

申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾

1 3) 大動脈手術に関する感染症の検討

申請者：血管外科部長 湊谷 謙司

1 4) 当センターにおける慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)患者に対するバルーン肺動脈形成術(BPA)の急性期及び慢性期治療効果予測の検討

申請者：心臓血管内科医師 辻 明宏

○迅速審査課題判定報告②(軽微な変更)

以下の課題は、研究者の交替等による軽微な研究計画の変更等であり、いずれも問題はないため、予備調査担当委員の判定により承認とした旨の報告。

1 5) 関西を中心とした多施設による心房細動アブレーションの前向き及び後ろ向きレジストリー(研究計画の変更)

申請者：心臓血管内科部門部長 草野 研吾

1 6) 第 Xa 因子阻害薬内服中に発症した重症出血合併症に対するプロトロンビン複合体製剤を用いた止血治療(研究計画の変更)

申請者：脳血管内科部長 豊田 一則

1 7) 肺静脈閉塞症についての病理病態解明と診断基準確立のための研究(研究計画の変更)

申請者：病理部長 植田 初江

1 8) 心血管リスクに伴う認知症発症機序の解明とその解決(研究計画の変更)

申請者：脳神経内科医長 猪原 匡史

1 9) 心筋梗塞患者に対するエポエチンベータ投与による心機能改善効果に関する研究-II(研究計画の変更)

申請者：心臓血管内科部門長 安田 聡

2 0) ダビガトラン内服中に発症した重症出血合併症に対するプロトロンビン複合体製剤を用いた止血治療(研究計画の変更)

申請者：脳血管内科部長 豊田 一則

2 1) 静脈血栓症の遺伝子素因に関する研究(研究計画の変更)

申請者：分子病態部長 宮田 敏行

○研究終了報告 1件

1) 低侵襲な心拍出量連続計測法に関するパイロット試験研究

申請者：心臓血管内科部門長 安田 聡

○前回条件付承認課題

1) 近赤外分光法を用いた局所脳酸素飽和度における頭蓋外血流の影響に関する研究

【条件付承認】

申請者：手術部長 大西 佳彦

審議結果：条件成就

概要：

NIRSによる rSO_2 の測定には本来関与すべきでない頭蓋外組織（頭皮）の酸素飽和度の影響が示唆されている。過去にも、Germon¹⁾ら、Davie²⁾らによりNIRSにおける頭蓋外組織の影響が報告されている。頭蓋外血流の血流は自動調節能がないため、血圧、循環血漿量などによって変化し、 rSO_2 の正確性に影響を与えている。今回、タニケットをインフレーションすることにより頭蓋外の血流を排除し、本邦で現在使用可能な測定方法の違う3機種を使用し rSO_2 に対する頭蓋外血流の影響を調査することを目的とする。

主な審議内容：前回の条件は成就している。

○通常審査議題

1) 遺伝子発現解析による胎児心不全症例における胎盤臍帯形態機能変化の検討

【再報告】

申請者：分子薬理部長 南野 直人

審議結果：承認

概要：

胎盤臍帯組織を試料として、胎児心不全症例における胎盤臍帯の形態及び機能変化について定量的PCR及びDNAマイクロアレイを用いて分子生物学的に解析を行い、胎盤臍帯変化を基盤に本症例における病因病態解明と有望な診断マーカーを同定することを目的とする。

主な審議内容：承認

- ・「胎盤の遺伝情報は胎児や母体と異なる」と説明されているが、本当か。
→胎児と類似しているが、厳密には異なる。また、本研究ではゲノム情報の解析は行わない。

2) 冠動脈病変の重症度と Rho キナーゼ活性との関連に関する研究【継続審議】

申請者：心臓血管内科医長 浅海 泰栄

審議結果：承認

- ・同意文書の代諾者欄に本人との続柄欄等を追加すること。(委員会で確認)

概要：

冠動脈硬化症の重症度（冠動脈狭窄病変の複雑性やプラークの不安定性）と、心血管病の成因に関与すると考えられている Rho キナーゼ活性との関連性を明らかにする事

主な審議内容：

- ・同意文書の代諾者欄に本人との続柄等が必要
→修正します

3) 脳卒中後てんかんの内科的治療予防効果及び再発予測因子の検証に関する前方視的研究 PROgnosis of Post Stroke Epilepsy (PROPOSE) study

申請者：脳神経内科部長 長束 一行

審議結果：承認

概要：

近年、医療の進歩により脳卒中の死亡率は低下しているが、逆に脳卒中後の合併症、後遺症をもつ患者は増加しており、我が国の医療費の増加の一因となっている。症候性てんかんは約8-10%の脳卒中患者に合併する非常に頻度の高いものであるが、この病態、治療に関するエビデンスは非常に少ない。本研究において前向きに脳卒中後てんかんの現状の把握、及び発症リスクの層別化を行い、入院中の検査結果、治療経過、再発の有無等を検討することで、適切な治療法の確立に繋げる。

主な審議内容：

- ・観察研究で特段の問題はない。

4) 急性肺血栓塞栓症患者における慢性期運動耐容能の観察研究

申請者：心臓血管内科医師 辻 明宏

審議結果：継続審議

- ・CPX に関する補足資料を追加すること。

- ・患者への説明文書にCPXの検査内容や意義について、わかりやすくすること。
- ・説明文書5ページの「提供いただいたアンケート」は、診療情報に含まれると思われることから適切な語に修正すること。

概要：

急性肺血栓塞栓症患者において、退院前、6ヶ月後の運動耐容能の評価を心肺運動負荷試験(cardiopulmonary exercise test; CPX)にて評価を行う。又自覚症状(NYHA分類)、酸素化能及び心臓MRIにて右心機能の改善効果を合わせて前向きに検討する。

主な審議内容：

- ・運動耐容能の指標はなにか
→CPXの結果を指標とする。通常の外來診療の範囲内
- ・説明文書にCPXの内容があまり書かれていない
→修正します。
- ・軽症例に対してCPXの施行は過剰検査ではないか。逆に重症例に対してのCPX施行はリスクになるのではないか。説明文書にわかりやすく記載されるべき
→軽症例で息切れが出た場合はCPXしないと息切れの原因が特定できないため、現状でも実施しているが、わかりやすく修正します。
- ・説明文書5ページの「提供いただいたアンケート」というのは、診療情報に含まれるのではないか。
→修正します。

5) 遺伝性動脈疾患患者由来 iPS 細胞の樹立とそれを用いた病態解析に関する研究
(研究計画の変更)

申請者：分子生物学部長 森崎 隆幸

審議結果：承認

- ・説明文書に採血量(10ml)を追加すること。(委員会で確認)

概要：

遺伝性血管疾患の病因の詳細を明らかにする目的で、現在行われている遺伝性動脈疾患患者についての原因遺伝子変異の探索研究に加えて、本研究では、①遺伝性血管疾患患者のiPS細胞を樹立すること、②患者iPS細胞を用いて血管内皮・平滑筋細胞を分化誘導すること、③これら細胞における細胞機能異常を網羅的に解析すること、を行い、iPS細胞の利点を生かして、遺伝性血管疾患患者における血管内皮・平滑筋細胞機能異常の病態生理メカニズム解明により治療法開発にもつながる知見をめざす。遺伝性血管疾患について診断および合併症の予防、さらに治療につながる知見を得ることをめざす。

主な審議内容：

- ・皮膚片か血液かどちらを使うのか、場合分けはどうなるのか
→手術等があれば皮膚片を用いる。皮膚片が望ましいが手術予定がなければ血液を用いる予定
- ・皮膚片と血液の両方を使う可能性はないのか。
→どちらか一方のみを使う予定だが、皮膚片を用いて iPS 樹立ができなかった場合は再度同意を得て血液採取を行う可能性はある。
- ・iPS 細胞の樹立がどのような意味を持つのか
→病気を起こしている細胞を研究するのが最終目的で、iPS 細胞は様々な細胞に変化して増え続ける性質があるので、病気を起こしている細胞を再現するための方法。
- ・説明文書に採血量を追加すべき
→修正します

6) 頸動脈狭窄症に対する PROTEGE 頸動脈ステントセット並びにスパイダー・プロテクション・デバイスの安全性・有効性に関する観察研究

申請者：脳神経外科医長 佐藤 徹

審議結果：継続審議

- ・データ管理と統計家の組織体制を示すこと。
- ・機器の添付文書を提出すること

概要：

通常保険診療の頸動脈ステント留置術に用いる「PROTEGE 頸動脈ステントセット」、並びに「スパイダー・プロテクション・デバイス」の使用実態下における安全性及び有効性の確認をする。有害事象及び製品不具合状況を把握し、それらに影響を与える要因を検証することで本品の更なる適正使用を図ることを目的とする

主な審議内容：

- ・ステントの選択の基準はなにか
→明確な基準は設けられていないが、病変の形状等によって選ぶことが多い
- ・他のステントとの比較はどのようにするのか
→市販後調査結果が公表されているので、それと比較する予定
- ・統計家にメーカー側が関与していないかを確認する必要がある
→確認します。
- ・デバイスの1件あたりの値段は？
→デバイスの価格が40-50万円
- ・メーカーの販売促進につながらないか？
→正確な額は未確認だが多大な研究費を取得する予定はなく、このステントの使用に

偏向することはないと考えている

- ・機器の添付文書が未提出
→添付します

7) 大血管外科周術期におけるフィブリノゲン値の変動が輸血量ならびに患者予後に与える影響 (多施設共同前向き観察研究)

申請者：輸血管理室医長 宮田 茂樹

審議結果：承認

概要：

○主要目的

大血管外科手術症例において、周術期フィブリノゲン値（術前、術中に定期的に測定：術中最低フィブリノゲン値ならびに ICU 帰室時のフィブリノゲン値）と、下記の輸血量、出血量の関連を把握する。

○副次目的

- (1) フィブリノゲン値の推移 (100mg/dL、150mg/dL、200mg/dL 以下となっている期間の長さ、もしくは、FIBTEM に換算) が下記の項目に与える影響を検討する。
- (2) 血小板数の推移 (術中、術後定期的に測定：術中最低血小板数、ICU 帰室時の血小板数、血小板数が 10 万/ μ L もしくは 5 万/ μ L 以下となっている期間の長さ) が下記の項目に与える影響を検討する。
- (3) 大血管外科手術症例において、周術期フィブリノゲン値（術中、術後定期的に測定）が、患者 mortality (院内死亡)ならびに morbidity に与える影響について検討する。
- (4) 大血管外科手術症例において、周術期フィブリノゲン値ならびに血小板数と総輸血量の関連を把握する。
- (5) フィブリノゲン値測定に関し、中央検査での Clauss 法と point of care device である TEG による maximum amplitude、ROTEM による maximum clot firmness、CG02N によるフィブリノゲン値を比較、さらに輸血スピードとこれら 4 法の関係を検討する。

主な審議内容：

- ・フィブリノゲン値の測定にどの程度時間がかかるか
→通常は 30 分かかる。簡易検査機器（測定時間 2 分）も同時に使って、その相関も研究内で検討する予定
- ・フィブリノゲン上昇によるリスクは？

→血栓症の可能性は言われているが、他の研究では、術中のフィブリノゲン投与量と数日後のフィブリノゲン値の差がなかったことが示されており、血栓症のリスク

8) 非小細胞肺癌完全切除症例に対する周術期 hANP 投与の多施設共同ランダム化第Ⅱ相比較試験 (JANP study; Japan Human Atrial Natriuretic Peptide for Lung Cancer Surgery)

申請者：研究所長 寒川 賢治

審議結果：承認

概要：

本研究は、肺癌手術の術後再発予防としてのヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド (human atrial natriuretic peptide ; hANP) の有用性をランダム化比較試験で評価するとともに、検証的試験 (治験) の実施可能性を検討することを目的とする。

主な審議内容：

- ・当センターでは患者登録は行われない
→協力病院等への資金等の契約がメインの作業 (事務局作業) となる
- ・hANP の製剤は、第一三共ではなく、なぜ塩野義なのか
→第一三共は、他の抗ガン剤の取扱が多く、これ以上の開発ラインにのせれなく、逆に塩野義は、取扱が少なかったので開発したい

9) 超急性期脳梗塞に対する血管内治療の有効性確認のための無作為比較研究
Recovery by Endovascular Salvage for Cerebral Ultra-acute Embolism
-Japan Randomized Controlled Trial (RESCUE-Japan RCT)

申請者：脳血管内科部長 豊田 一則

審議結果：条件付承認

- ・説明文書に割付のチャート等を添付して患者さんに対し、わかりやすくすること。

概要：

組織プラスミノゲンアクチベーター (recombinant tissue plasminogen activator: rt-PA) 静注療法後の血管撮影で内頸動脈または中大脳動脈 M1 近位部に閉塞を確認された急性期脳梗塞患者に対する脳血管内治療の有効性を確認することを目的とする

主な審議内容：

- ・血管内治療の具体的な内容は？

- 数種類のデバイスがあるが、血管内の血栓を除去する
- ・複数のデバイスのどれを使用するかまでは決めないのか
 - 血管形態等を見ながら選択することになるため、事前には決めない。
- ・説明文書の「予想される利益／不利益」に、ランダムに振り分けられること、血管内治療群に振り分けられたとき、対照群に振り分けられたときのそれぞれの利益／不利益を患者にわかりやすく記載すべき。
- ・ICのタイミングは？
 - 造影で閉塞確認後に同意取得し本登録の予定
- ・NEJMの論文は数百例エントリーしてnegativeだったのが、200例で有意な結果が出せるのか。
 - IMS3の時期より機器が新しくなっていることと、IMS3では機器を用いない手法も含んでいたもので、同じ条件ではない

10) 超急性期脳梗塞に対する血管内治療に関する全国前向き登録研究2
 Recoveryby Endovascular Salvage for Cerebral Ultra-acute Embolism (RESCUE)
 -Japan Registry 2

申請者：脳血管内科部長 豊田 一則

審議結果：承認

概要：

脳主幹動脈急性閉塞症に対する脳血管内治療の有効性を確認することを目的とするランダム化研究（RESCUE-Japan RCT）参加施設における脳主幹動脈急性閉塞症の治療実態とその成績を多施設前向き登録調査により明らかにすることを目的とする。

主な審議内容：

- ・登録研究なので、特段の問題はない

○その他（臨床倫理案件：周産期科の案件）

概要：周産期科の案件で、検討委員会より倫理委員会での審議依頼。

（審議内容）

- ・児相および家裁などの手続きを踏んで、両親の意志に反して親権停止の下で児に必要な治療を行うべきか。
- ・胎児の適応で帝王切開等を行うことを拒否されて、現状の予想よりも非常に悪い状態で分娩された場合も、上記と同様に治療を行うべきか。

- ・他機関で分娩し児が当院に搬送された場合に、治療を行うべきか。

(主な疑義内容)

- ・出生後の手術により、どれくらいの確立で障害児となるのか
→5年前くらいのデータだと死亡率の方が極めて高かったが、ここ2年の当院の実績では11症例で10例の生存が得られている
- ・手術の影響で障害児として暮らすとかは
→幾つかの合併症は知られていますので可能性はあるが、脳性麻痺のようなことは、この10例の成功例では、ありません
- ・拒否の理由については、宗教的なものとか
→宗教的な背景はない。経済的な部分はある、何らかの障害が残って自宅療養というときに、どのようなサポートがあるのか、何れ両親が亡くなった後のサポート等の不安
- ・術後、将来の状況についての説明は（現状など）
→良いこと、悪いこと全て説明済。フォンタン循環で成人し、分娩された例もあること。悪い方では、やはり肝硬変から肝ガン至ったり、様々な合併症を発症する可能性もあること
- ・添付の弁護士事務所の意見について、患者本人に対しての専断的な医療行為は傷害罪になるという考え方があるが、児なので、医学的に通常であれば行う必要な治療であれば、それを親の反対を押し切ってやったからといって、傷害罪だというのは違うのではないか、本来必要なことを親が嫌だと言っているから医者がやらないと、保護責任者遺棄罪とかではないか
- ・術後、将来の状況についての説明は（現状など）
→良いこと、悪いこと全て説明済。フォンタン循環で成人し、分娩された例もあること。悪い方では、やはり肝硬変から肝ガン至ったり、様々な合併症を発症する可能性もあること
- ・医師（主治医）との信頼関係等は良好なのか。IC児に第三者の立ち会いは
→IC等は師長等が立ち会うこととしている。主治医との関係は、信頼してもらっている

(委員会最終意見)

- ・上記3つの場合について、倫理委として意見を述べる。
- ・いずれの場合も、児相・家裁等の必要な手続きを踏みつつ児の救命に必要な治療を行うことを支持する。
- ・児の状況が予想よりも不良である場合は、その状況下での医学的適応等に応じて、児相等の判断がなされると考える。

- ・次回の委員会は、平成26年11月28日（金）10時から開催する。