

国立循環器病研究センター倫理委員会(第266回)議事要旨

日 時：平成30年2月23日(金) 10:05～11:30

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、森田委員、仲野委員、島岡委員、宮武委員、林委員、安田委員、猪原委員、宮里委員、中川委員、北風委員、三井委員、杉町委員、

○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、予備調査担当委員の判定により承認とした旨の報告。

- 1) 糖尿病治療薬の循環器系への作用における心磁図での検討
—GLP-1 製剤での心機能改善効果を中心に—
申請者：動脈硬化・糖尿病内科医師 玉那覇 民子
- 2) 冠動脈瘤をともなう川崎病患者のレジストリ研究 (KIDCAR)
申請者：医療安全室長 津田 悦子
- 3) 移植心冠動脈硬化症に対する PCSK9 阻害剤の安全性および有効性評価
申請者：移植医療部医師 黒田 健輔
- 4) 大動脈弁逆流の重症度評価における 3D 経食道心エコー法を用いた Vena contracta area 計測の有用性
申請者：心不全科医長 神崎 秀明
- 5) 経カテーテル的大動脈弁置換術における経食道心エコーとコンピュータ断層撮影法による大動脈弁輪の計測値の違いによる術後予後の検討
申請者：手術部長 大西 佳彦
- 6) 補助人工心臓治療における Sarcopenia の検討 クレアチニン総排泄量と予後の検討
申請者：移植医療部長 福嶋 教偉
- 7) 本邦に於けるフォンタン術後臨床事故の現状把握と治療・管理法の確立を目指した前向き多施設コホート研究
申請者：小児循環器部医長 大内 秀雄
- 8) 破裂性腹部大動脈瘤に対する開腹手術とステントグラフト内挿術の治療選択に関する全国多施設観察研究
申請者：心臓血管外科部長 松田 均
- 9) 日々の家庭血圧、ならびに歩数と睡眠時間の測定による血圧改善効果の検討
申請者：臨床研究部長 北風 政史
- 10) 自治体保有情報を用いた健康増進政策に資するデータベースの構築(研究計画の変更)
申請者：予防検診部長 宮本 恵宏

- 11) 潜在性脳梗塞における経食道心エコーの実施状況、病態、長期予後に関する多施設共同後方視的観察研究
申請者：病院 副院長 豊田 一則
- 12) 大型血管炎（高安動脈炎と巨細胞性動脈炎）の診断・治療の現状と有効性に関する前向き観察研究
申請者：血管生理学部長 中岡 良和
- 13) 経カテーテル的大動脈弁置換術における 3D 経食道心エコーを用いた圧容量曲線での左室機能の評価
申請者：手術室医長 古谷 健司
- 14) リード抜去症例の実態調査（J-LEX レジストリ）
申請者：申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾
- 15) 2D ストレイン心エコー解析を用いた、機能性三尖弁閉鎖不全患者における心血管イベントの予測
申請者：心臓血管内科医師 天木 誠
- 16) 横浜総合病院での臨床研究（生体内組織形成術による自家移植用代用血管の開発に関する臨床研究）にて、得られるバイオチューブ組織の組織構造観察と強度測定に関する研究
申請者：生体工学部室長 中山 幸秀
- 17) 心不全医療の適正化に資するための全国規模データベースによるエビデンスの創出
The Japanese Registry Of Acute Decompensated Heart Failure : JROADHF
申請者：予防検診部長 宮本 恵宏
- 18) 不整脈の機序解明および治療法開発のための数理的研究
申請者：循環動態制御部室長 稲垣 正司
- 19) 一般社団法人日本脳神経外科学会データベース研究事業
申請者：脳神経外科部長 高橋 淳

○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。

- 20) 心疾患合併妊娠における分娩時心拍出量モニタリングについての臨床研究(研究計画の変更)
申請者：周産期・婦人科部長 吉松 淳
- 21) 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：分子病態部部長 小亀 浩一
- 22) 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：分子病態部部長 小亀 浩一

- 23) 日本語版簡易 modified Rankin Scale 質問票の信頼性に関する研究
Japanese simplified modified RAnkin Scale Questionnaire (J-RASQ) study
(研究計画の変更)
申請者：脳神経内科部長 猪原 匡史
- 24) 電子カルテ情報をセマンティクス（意味・内容）の標準化により分析可能なデータに変換するための研究(研究計画の変更)
申請者：予防検診部長 宮本 恵宏
- 25) 一般日本人労働者を対象とした心血管疾患リスクの抽出法の確立とその応用(研究計画の変更)
申請者：臨床研究部長 北風 政史
- 26) 非弁膜症性心房細動とアテローム血栓症を合併する脳梗塞例の二次予防における最適な抗血栓療法に関する多施設共同ランダム化比較試験 (ATIS-NVAF study) (研究計画の変更)
申請者：脳卒中集中治療科医長 山上 宏
- 27) 周産期（産褥性）心筋症の早期診断スクリーニング検査確立のための研究(研究計画の変更)
申請者：周産期・婦人科部長 吉松 淳
- 28) 頸動脈造影超音波検査によるプラーク内新生血管評価を用いた動脈硬化進展評価に関する研究(研究計画の変更)
申請者：脳神経内科部長 猪原 匡史
- 29) IMPACT モデルを用いた循環器疾患死亡率の変化の分析(研究計画の変更)
申請者：予防検診部長 宮本 恵宏
- 30) レセプトおよびDPCデータを用いた心疾患における医療の質に関する研究(研究計画の変更)
申請者：病院 副院長 安田 聡
- 31) 抑うつに対する聴覚的両側性刺激の有用性に関する基礎的研究(研究計画の変更)
申請者：脳神経内科部長 猪原 匡史
- 32) 家族性高コレステロール血症に関わる新規遺伝子の同定及び発症機構に関する研究
(研究計画の変更)
申請者：病態代謝部長 斯波 真理子
- 33) 脳血行再建術及び脳血管内治療が血液粘度と血小板活性化に及ぼす影響に関する研究
(研究計画の変更)
申請者：脳神経外科医長 佐藤 徹
- 34) 圧電センサを用いた脈波簡易計測による脳動脈硬化の評価(研究計画の変更)
申請者：脳卒中集中治療科医長 山上 宏

35) 既存情報からの自動抽出による循環器疾患院内レジストリの構築に関する研究(研究計画の変更)

申請者：病院 副院長 安田 聡

36) DPP-4 阻害薬および SGLT2 阻害薬が 2 型糖尿病患者におけるメタボリックリスク因子に与える効果(研究計画の変更)

申請者：動脈硬化・糖尿病内科部長 細田 公則

○重篤な有害事象に関する報告

1) 2 型糖尿病を伴う心不全患者の微量アルブミン尿に対するダパグリフロジンの予防・抑制効果に関する臨床試験

申請者：臨床研究部長 北風 政史

事象内容：本症例は試験対照薬群に割り付けられており、試験薬（フォシーガ）以外の糖尿病治療薬（ネシーナ、シュアポスト）を2013年5月から継続投与されている。2017年5月12日に同意取得し研究に参加。研究参加以前よりみられた眼前暗黒感に対して2017年11月30日に植え込み型ループレコーダーを留置した結果、ペースメーカー植え込みの適応であることがわかった。今回の有害事象と試験対照薬との因果関係はないと考えられる。

審議結果：継続は可とする。

2) 多孔化カバードステント (NCVC-CS1) 留置症例の長期安全性観察研究

申請者：脳神経外科医長 佐藤 徹

事象内容：2017年5月27日NCVC-CS1医師主導治験同意取得。6月27日NCVC-CS1治験機器留置を行い、特に問題なく治験終了。その後、治験機器留置後の観察研究に参加。2018年1月4日構音障害の悪化を自覚したため精査加療目的で入院。構音障害は認められるが、核磁気共鳴画像 (MRI)、核磁気共鳴血管撮影 (MRA)、デジタルサブトラクション血管撮影 (DSA) を施行したが著変なし。症状増悪の原因として①右後下小脳動脈穿通枝領域の虚血、②動脈瘤の神経圧迫の可能性を考慮しステロイドパルスでの治療を施行。1月9日MRI新規病変なく、構音障害改善が得られたため1月10日退院。明らかな脳梗塞を認めなかったこと、入院当日の脳血管撮影でも血流障害は全く認めなかったが、像では判断しがたい微細な変化が今回のイベントにつながった可能性は否定できないため、治験機器との因果関係は否定できないものとする。

審議結果：継続は可とする。

3) 慢性冠動脈疾患患者におけるイコサペント酸エチルの二次予防効果の検討

Randomized trial for Evaluation in Secondary Prevention Efficacy of Combination Therapy - Statin and Eicosapentaenoic Acid (RESPECT-EPA)

申請者：副院長 安田 聡

事象内容：オープンラベル試験であり、ブラインドではなく、プラセボの投与はなく、今回の事例は、対照群の症例であり、試験との関係は考えられない。

審議結果：継続は可とする。

- 4) 脳主幹動脈急性閉塞/狭窄に対するアピキサバンの効果に関する観察研究
Impact of Apixaban on clinical outcome of the patients with Large Vessel Occlusion or stenosis (ALVO)

申請者：脳卒中集中治療科医長 山上 宏

事象内容：本研究はアピキサバン内服中の患者の観察研究である。当該患者は現在 77 歳であり、61 歳のときに心筋梗塞（冠動脈バイパス術）の既往がある。2017 年 12 月 29 日発症の心原性脳梗塞のために当院に入院し、心房細動に対して 2017 年 12 月 31 日よりアピキサバン 5mg×2 回/日の内服を開始した。その後、脳梗塞の経過は順調であったが、入院中に冠動脈バイパス術後のグラフト閉塞が判明し、2018 年 1 月 22 日に経皮的冠動脈形成術、ステント留置が行われた。術後経過は 1 月 31 日に退院した。2 月 6 日朝、死亡している状態で発見され、検死の結果死因は虚血性心疾患であったとのことである。アピキサバンとの関連は考えにくいと否定はできない。

審議結果：継続は可とする。

○他の共同研究期間で発生した重篤な有害事象に関する報告書

- 5) 2 型糖尿病患者の左室拡張機能に対するテネリグリプチンの予防・抑制効果に関する臨床試験」

申請者：臨床研究部長 北風 政史

事象内容：本症例において、テネリアの内服開始は 2017 年 3 月 21 日である。一方、検査データにて貧血・腎障害の所見を認めたのが 2017 年 9 月 26 日であり、10 月 10 日に諸検査で右腎細胞癌と診断された。通常、腎癌の進行には数年かかるが、時系列的な観点から本薬剤との因果関係は否定できないものかなり小さいものと思われる。その後、同施設より重篤な有害事象に関する報告書（第 2 報）の提出があり、2017 年 11 月 13 日 右腎細胞癌により被験者死亡と報告があったが、試験薬との因果関係については初回報告時と同様、完全には否定できないものの明らかな影響はないと考える。

審議結果：継続は可とする。

○研究終了報告 19 件

- 1) 「病院外心停止に対する包括的治療体制の構築に関する研究」

申請者：心臓血管内科 医長 田原 良雄

- 2) 「脳血管疾患患者における術後せん妄状態発症の要因分析」
申請者：看護部 看護師 神徳 千尋
- 3) 「脳卒中急性期医療の地域格差の可視化と縮小に関する研究」
申請者：循環器病統合情報センター 室長 西村 邦宏
- 4) 「先天性心疾患の長期予後からみた介入のあり方に関する研究」
申請者：教育推進部 部長 白石 公
- 5) 「トロポニン陽性 ACS における治療の現状とその効果の実態調査」
申請者：心臓血管内科部門冠疾患科 部長 野口 暉夫
- 6) 「長期左心補助人工心臓使用下における弁機能、形態変化の多角的解析」
申請者：病院 副院長 小林 順二郎
- 7) 「日本におけるブタ大動脈弁由来ステント付生体弁(モザイク)の多施設共同遠隔研究」
申請者：病院 副院長 小林 順二郎
- 8) 「成人心房中隔欠損症に対するカテーテル閉鎖術術後の運動耐容能改善と心臓 MRI で計測した右心機能変化の関連を調べる研究」
申請者：心臓血管内科 客員部長 安斉 俊久
- 9) 「脳梗塞合併急性大動脈解離の臨床的・画像的特徴に関する後ろ向き観察研究」
申請者：病院 副院長 豊田 一則
- 10) 「高尿酸血症を合併する慢性心不全患者を対象とした尿酸降下薬フェブキソスタットの効果に関する多施設共同ランダム化比較試験(LEAF-CHF study)」
申請者：心臓血管内科部門心不全科 医長 菅野 康夫
- 11) 「シベンゾリンによる低血糖発現と TDM の有用性に関する研究」
申請者：薬剤部 薬剤師 向井 優太郎
- 12) 「LDL-C 直接法試薬の正確性の検討」
申請者：予防健診部 部長 宮本 恵宏
- 13) 「バイオバンクにおける臍帯血・胎盤等の集積に関わる倫理的・法的課題」
申請者：医学倫理研究部 部長 松井 健志

- 14) 「左室補助人工心臓装着患者におけるリネゾリドの使用実態に関する後ろ向き観察研究」
申請者：薬剤部 特任副薬剤部長 和田 恭一
- 15) 「アミロイドアンギオパチー関連炎症における遺伝子変異に関する研究」
申請者：病院 副院長 豊田 一則
- 16) 「小児期 QT 延長の臨床所見・予後に関する研究」
申請者：小児循環器部 医師 宮崎 文
- 17) 「人工心肺補助下大血管手術患者周術期における Remote ischemic preconditioning の有効性を検討する単施設無作為化比較試験」
申請者：手術部 部長 大西 佳彦
- 18) 「Amplatzer Septal Occluder の圧迫によるバルサルバ洞壁の変形が Erosion 発生へ及ぼす影響に関する後ろ向き観察研究」
申請者：教育推進部 部長 白石 公
- 19) 「心サルコイドーシス患者におけるストレイン解析の臨床的意義」
申請者：心臓血管内科 客員部長 安斉 俊久

○通常審査議題

- 1) 重症外傷患者におけるヘパリン起因性血小板減少症
(heparin-induced thrombocytopenia: HIT) 発症メカニズム探索のための多施設共同前向き観察試験[Trauma-HIT study]
申請者：臨床検査部長 宮田 茂樹

審議結果：承認

概要：ヘパリン起因性血小板減少症 (Heparin-induced thrombocytopenia: HIT) は、血小板減少を特徴とする免疫的機序による症候群である。発症頻度は少ない（ヘパリン投与患者の 0.1～1%程度と推定）ながら、ヘパリン投与に合併し肺塞栓症、脳梗塞、動静脈血栓症、心筋梗塞等、致死性の血栓・塞栓症に至る可能性がある重篤な疾患として、臨床的に大きな問題になりつつある。投与されたヘパリンと活性化された血小板から放出される血小板第 4 因子 (PF4) の複合体に対して抗体（抗 PF4/heparin 抗体）が産生され、抗 PF4/heparin 抗体の一部に強い血小板活性化能を持つもの（HIT 抗体）がある。ヘパリン起因性血小板減少症の病態形成においては、この免疫複合体が HIT 抗体の Fc 部分を介して血小板レセプター Fc γ RIIA に結合し、それらをクロスリンクして、Fc γ RIIA に依存した血小板の活性化を引き起こすことが明らかにされている。活性化された血小板からマイクロパーティクルが放出され、凝固カスケードが活性化される。さらに、血管内皮細胞上のヘパラン硫酸と PF4 との複合体に HIT 抗体が結合することなどによる直接的、もしくは間接的な血管内皮細胞の活性化、Fc γ RI を介した単核球の活性化などによる組織因子の発現増加により凝固因子の活性化が引き起こされる。最終的にトロンビンの過剰産生が生じ、血小板減少、さらには血栓塞栓症を誘発するものと推定されている。したがって、HIT は血小板減少症ではあるが、出血症状はまれで、逆に血栓塞栓症を引き起こすことが他の薬剤起因性血小

板減少症と大きく異なる。また、この発症メカニズムは、HIT 患者に対する治療の要点が速やかなトロンビン活性の抑制とヘパリン投与中止などによる HIT 抗体産生の抑制であることを示唆している。
本研究の研究対象者には1 回当たり 2cc、1 か月間に計 6 回 12cc の採血が伴う。しかし、これによる貧血増悪のリスクは極めて低い。また、診療の採血と同時に実施するので、研究用採血に伴う穿刺はない。本研究において外傷患者における HIT 発症のメカニズムが明らかとなれば、研究対象者と同じ病気を有する患者により HIT 発症の可能性の低い戦略を提供することで利益や恩恵を与える可能性がある。

主な審議内容：

- ・当センターの役割について
- 検体測定だけでなく、プロトコル立案・解析にも関与する。
- ・同意書に代諾者の複数記入欄ある理由は
- 外傷では予期しないことが起こるため複数設定している。
- ・外傷学会の関与はあるのか
- 外傷学会のコアメンバー有志が本研究の立案に関わっているだけで学会は関与していない。
- ・HIT の診断基準はヘパリンの使用が前提ではないのか
- 本研究のアウトカムは HIT 抗体の陽性化であり、臨床的な HIT の発症ではない。
- ・PF4 測定費用の負担はどうするのか
- すべて研究費で行う。
- ・研究対象：ISS 9 以上はひどく重症ではないが、設定根拠は
- 重症度で、いろいろな対象を集めることでコントロールとなることも考えたうえで設定している。
- ・頭部を別けて解析するのか
- 現在考えていない。

2) アミロイド PET イメージングで究明するアルツハイマー型認知症と心不全との関係
(Amyloid PET imaging with 18F-Florbetapir for elucidating the relationship between Alzheimer's Disease and Heart Failure: ALF-ADHF study)

申請者：放射線部医師 立石 恵実

審議結果：継続審議

- アルツハイマーの診断基準について記載する。
- アルツハイマー患者の人権などを保護するよう努め、具体的に記載する。
説明文書の内容が不足しているので具体的に記載する。
(スケジュール、侵襲、効果、時間、リスクなど)
また、重症を対象とする時は variety が広いため、リスクに応じてアセント、代諾者同意の必要性についても検討のうえ整理する。
- 利益相反はないと記載されているが、研究資金を受けているため、研究結果などに関与しないことを記載する。
- 心アミロイドーシスでアミロイドβが蓄積されるという研究の前提となる根拠について十分に確認する必要がある。
- AD が疑われる人が対象となっているが、診断された患者を登録するように記載した方がよい。
- 拡張不全と高血圧は関連があると思われるが、高血圧の患者を除外する必要があるのか検討が必要。

○脳内科の専門家とも十分に話し合い、研究計画を見直すこと。

概要：認知症患者の増加は、人口の高齢化が進む我が国において深刻な社会問題の1つである。Alzheimer型認知症（AD）は全認知症患者の40～60%を占め、ADの病態解明、治療法の確立および予防策の普及は急務である。ADは加齢と共に脳内に蓄積したアミロイドβが神経細胞を障害することで、脳の機能低下や萎縮を引き起こし、認知機能障害を招くと考えられている。最近では、アミロイドβがAD患者の心臓に沈着し拡張機能障害を引き起こすといった報告や、脳以外の臓器で生成されたアミロイドβが加齢により弱った血液脳関門を潜り抜け、脳内に侵入し蓄積するという報告がある。ADを全身疾患として捉える必要性が生じており、脳だけでなく全身のアミロイドβの蓄積を評価し、他臓器との繋がりを明らかにする必要がある。

近年、脳内に蓄積したアミロイドβを可視化する画像診断法として、アミロイドPETイメージングが開発された。2017年に我が国でも製造・販売が承認された¹⁸F-florbetapirは従来のアミロイドPETイメージング剤より半減期が108分と長いことから、従来のアミロイドイメージング剤では困難であった脳と全身の同時撮像が、1回の薬剤投与で可能になった。半減期の長さはサイクロトロンを所有しない施設でも撮像が可能という利点があり、新たな画像診断法としての普及が期待されている。¹⁸F-florbetapirを用いたアミロイドPETイメージングは全身のアミロイドβの蓄積を非侵襲的に評価可能なことから注目が集まっている分野の1つである。

¹⁸F-florbetapirを用いたアミロイドPETイメージングに関する研究は海外から多数の報告があり、ADの診断においては有用性の高い画像診断法として確立されつつある。しかし、アミロイドβの蓄積は加齢と共に進行するため、認知機能障害が顕在化する前の患者への¹⁸F-florbetapirの集積がADに伴う病的集積か老化に伴う生理的集積かの鑑別についてのコンセンサスは得られていない。集積の有無を視覚的に定性評価するだけでは過剰診断する危険性があり、¹⁸F-florbetapirの集積を定量評価し、認知機能状態との関連を明らかにする必要がある。

また、¹⁸F-florbetapirを用いたアミロイドPETイメージングの全身像の報告は少なく、脳以外の臓器においては臓器障害と¹⁸F-florbetapirの集積との関係については判明していないことが多い。心臓に関しての検証は比較的進んでおり、2014年のDorbalaらの論文で、心アミロイドーシス患者の心臓には正常コントロールと比較し、¹⁸F-florbetapirの集積が有意に高く、アミロイド蛋白の蓄積の評価が可能と報告している。しかし、AD患者の心臓のアミロイドβの蓄積が¹⁸F-florbetapirの集積として評価可能かどうか

かは解明されていない。

世界に先駆けて超高齢社会に突入した我が国において、ADの早期発見および予防策の確立は希求されている。アミロイドPETイメージングはADの診断に有用だが、2018年1月時点では保険適応基準が定まっていないため、通常の保険診療内では撮像ができない。ADの治療は神経細胞が不可逆的に障害される前段階で開始することで大きな利益が生じることから、早期発見は最重要課題である。ADの早期発見に18F-florbetapirを用いたアミロイドPETイメージングが有用であることを立証するためにはより多くのADまたはAD疑い患者の撮像が必要と考え、本研究を立案した。また、アミロイドPETイメージングの全身像はADの病態の更なる解明に繋がる潜在力を秘めており、本研究の結果によっては、従来心不全の治療として使われている薬剤がADの発症または進行を抑制し、ADの治療薬が心機能障害の予防薬として有効となる可能性がある。アミロイドPETイメージングの全身像を撮像することはADの増加が引き起こす医療だけでなく社会問題の解決に大きく貢献できると考えている。

心臓に拡張機能障害が見られたAD患者の剖検例において、心筋へのアミロイド β の蓄積が報告されている。心アミロイドーシスの心臓には18F-florbetapir集積が見られたという報告もある。しかし、ADまたはAD疑いの患者の脳へのアミロイド β の蓄積を定量評価し、他臓器へのアミロイド β の蓄積も非侵襲的に同時評価した研究は過去に報告がない。PET/CT装置を所有し、通常診療として脳や心臓、全身のPETイメージングを撮像している当施設において本研究を行う臨床的意義は大きいと考える。

主な審議内容：

- ・説明文書の内容が不足：具体的に何をしてもらうかの記載がない。
- スケジュール、侵襲、効果、時間、リスクについての記載を加える。
- ・撮像は仰臥位で行うが、心不全の人では辛いのではないか
- 心不全が落ち着いている患者を対象としている。また左室肥大、拡張機能障害を持つ患者のため、負担は少ないと考えられる。
- ・アルツハイマーで生じるのはアミロイド β の前駆物質が蓄積し、wash outが低下することで起こるが、心毒性の機序について報告があるか。
- ・高血圧が心肥大、拡張障害を引き起こすが、高血圧を除外する必要はないか
- HHDは現在除外を考えていなかった。検討させていただきます。
- ・アルツハイマーの診断基準について記載する。
- ・利益相反はないと書いているが、研究資金を受けているため、研究結果などに関与しないことを書いた方がよい。
- ・アミロイド β の切断物質などすべて反応するのか

→前駆物質には凝集しない。アミロイドβの凝集体のみ集積する。

- ・アルツハイマー患者の人権などを保護するよう努め、記載についても具体的に記載するようしてください。重症を対象とする時は、安全性の担保も検討。
- ・心臓に集積する意味付けを確認する必要がある。
- ・対象患者の重症度の variety が広いため、本人同意、代諾者同意について整理して下さい。
- ・全身のアミロイド蓄積のメカニズムは

→脳以外の臓器については収集しえた範囲では機序不明と思われる。

- ・拡張不全と高血圧は関連があると思われるが、高血圧の患者を除外する必要があるのでは

→検討します。

3) 新世代超音波造影剤ペルフルブタンを用いた頭頸部血管領域における評価法の確立と診断への応用(研究計画の変更)

申請者:脳神経内科部長 猪原 匡史

審議結果:承認

概要:虚血性脳卒中の二次予防には抗血栓薬の使用が推奨される。ラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞の再発予防には抗血小板剤が、非弁膜症性心房細動(nonvalvular atrial fibrillation: NVAF)などに起因する心原性脳塞栓症には抗凝固薬が用いられることが多い。ワルファリンが唯一の抗凝固薬であった時代は終わりを告げ、出血リスクを低減した直接作用型抗凝固薬が一般的となった。しかしながらそれでもなお、抗血栓薬使用による頭蓋内出血のリスクは臨床で大きな問題となっている。とりわけアジア人では脳内出血発症のリスクが、他の人種に比較して明らかに高く、ワルファリン服用中の脳内出血も多い。同様の傾向は直接作用型抗凝固薬であるダビガトランでも示されている。抗血栓療法関連脳内出血は重篤なケースが多く、きわめて予後が不良であることから、出血リスクをより軽減させた抗血栓療法が求められる。MRIを用いた検討では、アジア人では病理学的に高血圧性細動脈硬化症を反映する、脳の深部領域での微小出血が多いと報告されている。微小出血が検出された場合の将来の脳出血発症率は10倍以上に上昇することが報告されている。また、現在多施設共同前向き研究として本邦ではBAT-2研究(The Second Bleeding with Antithrombotic Therapy Study) [臨床研究実施計画書番号:M28-011]、欧州においてはCROMIS-2(Clinical Relevance of Microbleeds In Stroke)が進行中であり、これまで汎用されている臨床症状主体のリスク評価に加えて、MRIなどの脳画像による脳小血管病の情報を含めた総合的な評価法が検討されつつある。

近年、脳内出血のリスクとして、既知の高血圧等の生活習慣病以外に、新

たなリスクが明らかになってきた。その一つとして、申請者らは、口腔内の主な齧蝕原性細菌である *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) のうち、Cnm 蛋白というコラーゲン接着因子を発現する *cnm* 遺伝子陽性株 (*cnm* 陽性 *S. mutans*) を保有する脳卒中患者が、脳梗塞症例よりも脳内出血症例に 5 倍以上多いことを明らかにした。さらに、*cnm* 陽性 *S. mutans* を保有すると、脳内出血の前駆病変とされる、脳深部の微小出血を有する頻度が有意に高くなる (オッズ比 8.3 倍) ことも脳卒中コホート研究で明らかにした。検診コホートにおいても、*cnm* 陽性 *S. mutans* を保有すると、微小出血を有する頻度が有意に高まるとともに (オッズ比 14.4 倍)、認知機能の低下がみられた。しかしながら、未だ *cnm* 陽性 *S. mutans* が脳内の微小出血の増加や症候性脳出血の発症に及ぼす影響についての縦断的研究は存在しない。

本研究では、深部の微小出血を有する患者で、抗血栓薬 (抗凝固薬もしくは抗血小板薬) を服用する、特に出血リスクが高い患者群において *cnm* 陽性 *S. mutans* の有無を確認し、縦断的に微小出血を示唆する頭部 MRI 所見の変化、そして脳卒中発症率 (虚血性脳卒中中の再発、出血性脳卒中中の発症)、認知機能低下、フレイルの進行などを観察することで本細菌が脳の微小出血の増加や症候性脳出血の発症に及ぼす影響に関する縦断的データを集積する。

本研究は、口腔内に *cnm* 陽性 *S. mutans* を保有し、かつ抗血栓薬を服用する脳出血高リスク群に対して、適切な脳梗塞の二次予防を推進するための基礎データを得ることが目標である。

主な審議内容：

- ・キャノンに提供された超音波画像はどのように使用されるのか
→主たる目的はプロモーションである。企業内部の技術向上に用いる可能性はあるがデータ解析は基本的には当センターで行う。
- ・キャノンでの画像使用に年限はあるか
→契約上研究終了後 5 年間である。
- ・超音波検査の画像提供について
→プロモーション目的だが、技術の向上に役立てるということで間接的に役立つ可能性はあるが主目的でない。

4) SATAKE・HotBalloon カテーテル使用症例に対する全国観察研究 (HARVEST Study)

申請者：心臓血管内科部長 草野 研吾

審議結果：承認

概要：現在、SATAKE・HotBalloon カテーテルが保険適用された以降の本邦における SATAKE・HotBalloon カテーテルによるアブレーション術の使用現状、有効性及び安全性に関するエビデンスは不足しており、全国的データの収集と解析が求められている。SATAKE・HotBalloon カテーテルが保険適用された以降の

本邦における SATAKE・HotBalloon カテーテルによるアブレーション術の使用現状、有効性及び安全性に関するエビデンスは不足しており、全国的データの収集と解析が求められている。本研究はホットバルーン研究会スタディ委員会が主導して、SATAKE・HotBalloon カテーテルが使用された症例を登録し、SATAKE・HotBalloon カテーテルによるアブレーション施行後の有効性及び安全性について観察する研究である。SATAKE・HotBalloon カテーテルによるアブレーション術後の有効性及び安全性を解析することにより、SATAKE・HotBalloon カテーテルの有用性とその課題を全国レベルの大規模調査で明らかにすることを目的としている。

主な審議内容：

・東レとメディックスとの関係は

→関係はない。

・ホットバルーン 55℃と書いているが、P78 には 70℃と記載があり統一した方がよいのではないか

→中心温度が 70℃で表面温度は 55℃となる。

・手技を統一する必要はないのか

→本研究はリアルワールドのデータを収集することを目的としているので、施設間での手技の統一は特に行わない。

5) 急性期脳卒中患者における口腔ケアジェルの有効性に関する前向き観察研究

申請者：看護部看護師 戸田 恵梨子

審議結果：承認

概要：脳卒中ケアユニット（SCU）では現在、水道水を用いて口腔内を洗浄・吸引し、歯牙をブラッシングする方法で口腔ケアを行っているが、2018年5月より臨床目的で口腔ケアジェルを用いた口腔ケアを実施する予定である。そこで本研究では、口腔ケアジェルの導入前と導入後で口腔内環境や誤嚥性肺炎の発生率を比較し、急性期脳卒中患者における口腔ケアジェルの有効性について検討する。

水道水を用いた口腔ケアと比較して、口腔ケアジェルを用いた口腔ケアにより口腔内環境を改善し、誤嚥性肺炎の発生率を予防できるかを前向き観察研究にて検討する。

主な審議内容：

・介入試験ではないか

→もともと導入するものである。研究目的ではないため、介入に値しない。

・同意に「十分な時間を設けて」とあるが。

→実際は十分な時間が取れない可能性があるので削除する。

- ・撤回以前に収集した情報については、本研究において使用しますと記載されている。

→使用しないに修正する。

- ・口頭同意文書は渡すのか

→渡さない。

その他

- ・次回の委員会は、平成 30 年 3 月 30 日（金）10 時から開催する。