

研究計画書

<研究課題名>

大動脈弁狭窄症を併存する慢性維持透析患者の予後に関する多施設共同研究

<研究機関>

医療法人いつき会 いつきクリニック石川橋

<研究責任者>

遠藤 治樹

目次

1. 研究の実施体制
2. 研究期間
3. 研究の目的及び意義
4. 研究の科学的合理性の根拠
5. 研究の方法
6. 研究対象者の選定方針
7. 研究対象者数、試料・情報の種類
8. 個人情報への取扱い
9. インフォームド・コンセントの手続及び方法
10. 代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き及び方法
11. インフォームド・アセントを得る場合の手続
12. 研究対象者から取得された試料・情報の将来の活用
13. 試料・情報の保管及び廃棄
14. 研究対象者に生じる負担、リスク及び利益等
15. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
16. 研究実施後における医療の提供に関する対応
17. 有害事象発生時の取扱い
18. 当該研究によって生じた健康被害に対する補償
19. 研究に関する情報の公開
20. 研究対象者に係る研究結果の取扱い
21. 研究機関の長への報告内容及び方法
22. 研究に関する業務の委託
23. 本研究実施に係る利益相反
24. モニタリング・監査
25. 参考文献

1. 研究の実施体制 多施設共同研究

研究責任者 遠藤 治樹

研究協力者

成田健介、大島孝仁、櫻井理恵子、小笠原亮

事務局

藤田保健衛生大学 腎内科 稲熊 大城

2. 研究期間

倫理審査委員会承認日～2023年3月31日

3. 研究の目的及び意義（概要）

本邦における慢性腎臓病（CKD）患者数は推定 1,330 万人と推定され、さらに透析患者数はおよそ 33 万人と報告されている。透析患者は心血管疾患の合併が多く、予後不良の原因となっている。近年、心血管疾患のなかで、大動脈弁狭窄症（AS）は増加傾向にある。循環器疾患診療実態調査報告書によると、本邦において 2015 年には 17,483 件の弁置換術と 8,707 件の弁形成術が施行され、年々増加傾向にあるとされている。AS の原因は単一ではなく、先天的な 2 尖弁を除き、加齢ならびに動脈硬化などである。さらに、透析患者では、高リン血症を代表とするミネラル代謝異常の影響を受けるために、AS 発症ならびに進展の強力なリスク因子である。また AS を合併した透析患者は予後不良であり、本邦における重症 AS（経胸壁心臓超音波で大動脈弁口面積 $<1.0\text{m}^2$ ）コホート研究において、透析患者の比率が生存例の 6%であったのに対し、非生存例では 25%であることが示されている。また、透析患者の大動脈弁置換術後の予後が不良であり、[Thourani VH](#) らは、大動脈弁置換術後の院内死亡率は透析患者で 17.3%に上ると報告している。本邦からは、Okada N らが、大動脈弁置換術後 5 年生存率が、非透析患者 85%に対し 63%と低値であることを示している。

しかしながら、本邦における透析患者における AS の実態は不明な点が多く、予後に関しても不明な点が多い。そこで、我々は AS を合併した透析患者を前向きに観察し、予後に関わる因子を抽出することを目的とした。

4. 研究の科学的合理性の根拠

本研究の主目的である AS を併存する維持透析期における生命予後に与える影響因子を探索的に調査するという観点から、可能なかぎり選択バイアスが生じないことが重要である。したがって、原則として、共同研究施設において AS を有する透析患者全症例を登録することが必要になると考える。

5. 研究の方法

5-1. 研究デザイン

介入の有無：無

対照群の有無：無

侵襲の有無：無

検証するレベル：探索的試験

研究の規模：多施設共同研究

未承認・適応外の医薬品・医療機器の使用の有無：無

研究結果の広告利用の可能性：無

5-2. 研究の方法

5-2-1. 観察項目・スケジュール

I. 症例登録時の調査項目

①基本項目

年齢・性別・透析導入日・原疾患・ドライウェイト

②併存症・既往症

糖尿病・心不全入院・冠動脈疾患・心房細動・大動脈疾患・脳梗塞・
脳出血・末梢血管疾患・悪性腫瘍・副甲状腺摘除術

③使用薬剤

レニンアンジオテンシン系阻害剤・カルシウム拮抗剤・ β 遮断剤・経口活性型ビタミンD製剤・静注活性型ビタミンD製剤・シナカルセト・エテルカルセチド・リン吸着剤・赤血球造血刺激因子製剤・抗血小板剤・ワーファリン

④ラボデータ

週初めのヘモグロビン・血小板数・アルブミン・ALP・尿酸・BUN・クレアチニン・Na・K・補正Ca・P・Mg・intact PTH・フェリチン・ HCO_3^- ・CRP

⑤胸部X線写真

登録日直近の心胸比・弓部大動脈石灰化

⑥心電図

⑦経胸壁心臓超音波検査所見

左房径・左房容量係数・左室拡張末期径・左室収縮末期径・左室拡張末期容量・左室収縮末期容量・左室駆出率・左室後壁厚・心室中隔厚・左室心筋重量・左室心筋重量係数・E/E'・E/A・最大大動脈流速・左室大動脈圧較差・大動脈弁口面積

II. 観察期間における調査項目

下記項目を登録開始後、12か月、24か月、36か月、48か月、60か月の時点で調査する。

①ドライウェイト

②バイタルサイン

透析開始前血圧・透析開始前心拍数・透析終了後血圧・透析終了後心拍数

②使用薬剤

レニンアンジオテンシン系阻害剤・カルシウム拮抗剤・ β 遮断剤・経口活性型ビタミンD製剤・静注活性型ビタミンD製剤・シナカルセト・エテルカルセチド・リン吸着剤・赤血球造血刺激因子製剤・抗血小板剤・ワーファリン

③ラボデータ

週初めのヘモグロビン・アルブミン・ALP・尿酸・BUN・クレアチニン・Na・K・補正Ca・P・Mg・intact PTH・ HCO_3^-

④胸部X線写真

登録日直近の心胸比・弓部大動脈石灰化

⑤心電図

心拍数・左室肥大の有無・QTc時間・心房細動の有無

⑥経胸壁心臓超音波検査所見

左房径・左房容量・左室拡張末期径・左室収縮末期径・左室拡張末期容量・左室収縮末期容量・左室駆出率・左室後壁厚・心室中隔厚・E/E'・E/A・最大大動脈流速・左室大動脈圧較差・大動脈弁口面積

Ⅲ. 観察期間における予後調査

2019年3月末、2020年3月末、2021年3月末、2022年3月末ならびに2023年3月末に定点予後調査を行う。予後に関しては、総死亡、心血管病イベント、心血管関連死亡ならびに感染症関連死亡を調査する。

Ⅳ. スケジュール

	症例登録	12か月	24か月	36か月	48か月	60か月
心エコー	○	○	○	○	○	○
DW	○	○	○	○	○	○
バイタル	○	○	○	○	○	○
胸部X線	○	○	○	○	○	○
心電図	○	○	○	○	○	○
血液検査*	○	○	○	○	○	○
薬剤調査	○	○	○	○	○	○
透析条件	○	○	○	○	○	○

5-3. 評価の方法

5-3-1. 主要評価項目

総死亡

5-3-2. 副次評価項目

①心血管イベント

心血管イベント：心不全による入院、冠動脈インターベンション、心臓大血管手術（弁膜症・CABG・大動脈解離・大動脈瘤）、脳梗塞、脳出血、大動脈疾患による入院・末梢閉塞性動脈疾患による入院

- ②心血管関連死亡
- ③感染症関連死亡
- ④ASの進行：左房径・左房容量係数・左室駆出率・左室後壁厚・心室中隔厚・E/E'・最大大動脈流速・左室大動脈圧較差・大動脈弁口面積の変化

5-3-3. 解析方法

主要評価項目

登録時のASの有無あるいは程度による群別での総死亡を比較する。またASの有無あるいは程度に加え、患者背景因子、合併症・併存疾患、各種検査所見ならびに治療内容の各種因子を説明変数として、Cox 比例ハザードモデルにより関連因子の抽出を行う。基本項目に加え、抽出された因子を加えて多変量解析を行い、独立した関連因子を同定する。必要に応じて項目を選択し、層別解析を行う。

副次評価項目

副次評価項目である各種イベントに対して、主要評価項目と同様の手法を用いて解析を行う。

ASの進行に関しては、重症度の進行に影響する因子をCox 比例ハザードモデルにより抽出を行う。

5-4. 研究の中止

該当しない。

6. 研究対象者の選定方針

「対象」のうち、「除外基準」に該当しない方を対象とする。

6-1. 対象

いつきクリニック石川橋において、透析導入後1年以上経過した維持透析療法中の20歳以上の患者で、登録期間中に経胸壁心エコー検査を施行した患者

6-2. 除外基準

- 1. 研究責任者、研究協力者が不適切と判断した患者

7. 研究対象者数、試料・情報の種類

7-1. 研究対象者数

研究全体で1,000例（当施設の目標は合計66例）

7-1-1. 設定根拠

本研究は探索的試験であり、当院の診療実績から研究期間中の実施可能例数として設定した。

7-2. 試料・情報の種類

本研究のために、特別採取する試料はなく、通常診療における身体所見や検査所見などの情報ならびに予後に関する情報。なお、他施設へ転院した場合、当該施設へ文書による情報提供を求める。

8. 個人情報等の取扱い

8-1. 匿名化の有無：あり

8-2. 匿名化の方法

研究実施中は本研究に参加する医師は、被験者の秘密保護に十分配慮する。データは連結可能匿名化の状態を入力される。

8-3. 情報の管理・保管

登録症例の各施設における患者 ID などの対応表は各施設で保管する。なお、他施設で収集されたデータは匿名化された状態で本学が集計し、解析を行う。データは厳重に管理し、電子データについてはパスワード設定のされた PC で管理する。連結可能匿名状態での対応表のパスワードの情報管理責任者は研究責任者とする。PC は鍵のかかる腎内科医局にて厳重に保管する。

8-4. 個人情報の開示

研究対象者から個人情報の開示を求められた際には応じることとする。

9. インフォームド・コンセントの手続及び方法

本研究は、観察研究であり、研究対象者に対して侵襲ならびに介入は行わない。維持透析期における予後に関する情報を取得するが、人体由来の試料ではないため、IC に関してはオプトアウトの手続とする。

研究責任者は、研究対象者からのオプトアウトの機会を確保するため、いつきクリニック石川橋ホームページ内に、以下の事項を記載する（掲載期間：倫理審査委員会承認日～2023年3月31日）。

研究の概要

研究機関の名称並びに研究機関の長及び研究責任者の氏名

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

個人情報の開示に係る手続

研究対象者及びその関係者からの相談窓口

共同研究施設においては、各施設でオプトアウトの手続きがとられ、ホームページ内に公開している。

10. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続及び方法

該当しない

11. インフォームド・アセントを得る場合の手続

該当しない

12. 研究対象者から取得された試料・情報の将来の活用

該当しない

13. 試料・情報の保管及び廃棄

本研究において得られたデータは、本研究の目的以外には使用しない。研究実施期間が終了した後は、連結不可能匿名化としてデータを扱い事務局で厳重に保管する。保管期間については研究期間終了後から5年に当たる2028年3月31日までとし、以後は完全に消去する。

14. 研究対象者に生じる負担、リスク及び利益等

通常の診療範囲内で行われる観察研究であり、研究対象者に生じる負担、リスク及び利益は発生しない。

15. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究内容を示した情報公開文書の中に、研究責任者ならびに問い合わせ先を明記する。

16. 研究実施後における医療の提供に関する対応

該当しない

17. 有害事象発生時の取扱い

該当しない

18. 当該研究によって生じた健康被害に対する補償

該当しない

19. 研究に関する情報の公開

本研究は、研究の実施に先立って大学病院医療情報ネットワーク研究センター臨床試験登録システム（UMIN-CTR）に登録済。また、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜登録内容を更新する。研究が終了したときは、すみやかに本研究の結果を登録する。

20. 研究対象者に係る研究結果の取扱い

該当しない

21. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究責任者は、研究計画書を変更して研究を実施しようとする場合、予め研究計画書を変更し、倫理審査委員会事務局を介し、研究機関の長へ報告する。その他、研究機関の長へ報告が必要な事項も、原則倫理審査委員会事務局を介して行う。

22. 研究に関する業務の委託

該当しない

23. 本研究実施に係る利益相反

本研究は、講座研究費を用いて多施設共同研究として行うもので、本施設は匿名化した臨床情報を共同研究施設から集める。よって、特定の企業との間に利益相反は生じない。

24. モニタリング・監査
該当しない

25. 参考文献

循環器疾患診療実態調査報告書（2015 年度実施・公表）

Miura S, Arita T, Kumamaru H, Domei T, Yamaji K, Soga Y, Shirai S, Hanyu M, Ando K. Causes of death and mortality and evaluation of prognostic factors in patients with severe aortic stenosis in an aging society. *J Cardiol.* 2015 May;65(5):353-9.

Thourani VH, Keeling WB, Sarin EL, Guyton RA, Kilgo PD, Dara AB, Puskas JD, Chen EP, Cooper WA, Vega JD, Morris CD, Halkos ME, Lattouf OM. Impact of preoperative renal dysfunction on long-term survival for patients undergoing aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2011 Jun;91(6):1798-806

Okada N, Tajima K, Takami Y, Kato W, Fujii K, Hibino M, Munakata H, Sakai Y, Hirakawa A, Usui A. Valve selection for the aortic position in dialysis patients. *Ann Thorac Surg.* 2015 May;99(5):1524-31.