臨床研究

「日本ステントグラフト実施基準管理委員会によるレジストリーデータの解析」

研究計画書

試験責任医師（研究代表者）:

志水秀行

日本ステントグラフト実施基準管理委員会委員長

慶應義塾大学医学部　外科学教授　心臓血管外科・診療科部長
〒160-0016　東京都新宿区信濃町 35 番地
TEL:　03-3353-1211
E-Mail: hideyuki@sc.itc.keio.ac.jp

連絡担当者:　保科克行
日本ステントグラフト実施基準管理委員会　事務局長
東京大学医学部附属病院　血管外科
TEL:　03-3815-5411 内線 30344

2020 年 1 月 1 日　計画書案　第1版作成
2024 年 10 月 8 日　計画書案　第 2 版作成

1. 研究の背景

1991年にParodiらによって発表された大動脈瘤に対するステントグラフト治療は[1]、その低侵襲性によって瞬く間に全世界広まった。本邦ではいわゆる“デバイスラグ”といわれる新規デバイスの導入の遅れをみていたが、ついに 2006 年に腹部大動脈瘤用ステントグラフトが薬事承認されることとなった。それに先んじて 2005 年 8 月、日本血管外科学会は本邦における企業製造ステントグラフトの使用承認にあたり、本治療法を安全かつ有効に臨床導入するためには、実施施設および実施医に一定の基準を設ける必要があるとの認識にたち、理事長諮問機関として「ステントグラフト実施基準作成委員会」を設置した。同年12月2日開催の同委員会において、実施施設基準、実施医基準および指導医基準の文案について協議するとともに、今後は広く関連領域（内科、外科、放射線科）諸団体の参加を得て、日本血管外科学会基準案を叩き台とし「関連学会・研究会合同基準」を策定すべきとの結論に至った。

2006年5月1日厚生労働省医薬食品局審査管理課より、関連学会に対して腹部大動脈瘤治療用ステントグラフトの有効性および安全性の確保に関して協力するよう依頼があった。同年 7 月 11 日、企業製造ステントグラフトが厚生労働省より使用承認され、2007 年 1 月に特定保険医療材料として認可された。これにともない、医療材料の価格算定に関する留意事項として、「当該材料を使用するに当たっては、関連学会により作成された当該材料の実施基準に準じること。」の一項が付記された。

その後関連学会（統廃合の後、現在 10 学会：註）の理事会承認を得た「腹部大動脈瘤ステントグラフト実施基準」が制定され、「日本ステントグラフト実施基準管理委員会」（以下、管理委員会という）が設立された。2007年には胸部大動脈ステントグラフトに関しても実施基準が定められた経緯がある [2]。この実施基準策定と同時に、ステントグラフト治療が実施された実施された症例に対し、その効果と安全性を確認する目的で、またステントグラフト治療の実施施設ならびに実施医が的確にフォローアップを行っているかをトラッキングする目的で、ステントグラフト治療全施行症例を対象としてレジストリー登録（追跡調査）が開始された。

その結果、手技の安全性は実施・指導認定制度によって担保され、その効果と安全性がレジストリーによって確認されるようになった。

管理委員会としてレジストリーデータの公表は行ってきたが [3]、種々の因子ごとの生存率・合併症率などに関する解析などは authorship などの問題から pending になっていた。2017 年になってデータマネージャーを設置して腹部ステントグラフトに関しての解析を論文化するに至った [4]。しかし同論文はあくまでも overview としての立ち位置であり、膨大なデータを用いた各種テーマに応じた詳細な解析は未だされていない。これらのデータの検証と解析は、ステントグラフト治療、しいては大動脈治療全体の方針を大きく左右する可能性が高く、多くのシナリオによる多視点的なアプローチが望まれている。

註：日本脈管学会、日本循環器学会、日本 IVR 学会、日本血管外科学会、日本心臓血管外科学会、日本静脈学会、日本血管内治療学会、日本心血管インターベンション治療学会、日本人工臓器学会、日本胸部外科学会（順不同）

2. 研究の目的

大動脈瘤に対する治療法として開発されたステントグラフト内挿術の歴史は未だ浅く、とくに長期間にわたる治療効果については十分明らかにされていない。本追跡調査は、わが国において厚生労働省が使用承認したステントグラフト機器を用いて大動脈瘤の治療を受けた患者の治療前より治療後長期にわたる治療データを収集分析することにより、当該治療法の安全性の確立と質の向上をはかるとともに、その結果を一般公開して国民の医療知識を醸成し、以って福祉健康の増進に寄与することを目的とする。

3. 研究の方法

(1)研究の種類・デザイン
前向きおよび後向き観察研究である。学会主導の多施設参加レジストリーで、施設における情報の収集は後ろ向きに行われる。
(2)観察の対象
ステントグラフトを使用した患者。
治療を担当した医師あるいはその所属する施設(病院)は、治療前状態、治療成績およびその後 5 年以上の長期間にわたって得られた治療データは 2015 年末までは管理委員会の持つサーバーに、2016 年以降は NCD (National Clinical Database: http://www.ncd.or.jp/) 経由で管理委員会の情報収集ウェブサイト(https://system.stentgraft.jp/)にオンライン登録されている。
(3)観察および検索目とその実施方法
調査項目は現在のところ下記のようになっている。

調査項目(腹部)
1. 術前～退院時
＜症例情報＞
施設 ID、年齢、性別、診断、瘤型、瘤形態、病態:病因、呼吸障害、在宅酸素、脳梗塞／出血、冠疾患、高血圧、糖尿病、ｸﾚｱﾁﾆﾝ値、GFR、Hostile abdomen
＜術前診断＞
中枢固定口径、中枢固定長、中枢固定部石灰化、中枢固定部血栓、腎動脈下角度、動脈瘤頸部角度、動脈瘤径、右脚固定部、右脚口径、右脚長さ、右脚石灰化、右脚血栓、左脚固定部、左脚口径、左脚長さ、左脚石灰化、左脚血栓
＜術直後＞
麻酔法、SG機種、エンドリーク:部位、SG移動、付加機器、付加治療(1)、付加治療(2)、付加治療(3)、血管狭窄・閉塞、狭窄程度、閉塞治療、血管損傷、損傷治療、血栓・塞栓、血栓治療、輸血、脳神経障害、瘤破裂、破裂治療、ショック、ショック対応、術中経過、死因、EVAR 前処置・治療
＜退院時＞
動脈瘤径、エンドリーク:部位、ステントグラフト移動、追加治療(1)、追加治療(2)、狭窄・閉塞、

狭窄程度、狭窄・閉塞治療、新たな動脈損傷、動脈損傷治療、感染、感染治療、血栓・塞栓、血栓・塞栓治療、腎機能障害、脳神経障害、麻痺、瘤破裂、創、合併症、創部治療、その他の有害事象、併施治療（外科手術）、術後経過、死因、術後経過期間

2．追跡調査（術後 6 カ月～10 年）
＜術後 6 カ月～5 年＞
受診状況、予後、死因（摘出理由）、生存期間（月）、瘤径、エンドリーク：部位、ステントグラフト移動、術後追加治療(1)、術後追加治療(2)、術後追加治療(3)、狭窄・閉塞、狭窄程度、狭窄治療、新たな動脈損傷、動脈損傷治療、感染症、感染治療、血栓・塞栓、腎機能障害、脳神経障害、麻痺、瘤破裂、瘤破裂治療、その他の偶発症
＜術後 6 年～10 年＞
受診状況、予後、死因（摘出理由）、生存期間（月）、瘤径、エンドリーク：部位、瘤破裂、瘤破裂治療、その他有害事象

<u>調査項目（胸部）</u>
1．術前～退院時
＜症例情報＞
症例 ID、年齢、性別、施術日、施設 ID、瘤型、Stanford 分類、合併症、解離腔の状態、解離の病期、Primary entry、部位、Re-entry、部位、クレアチニン値、GFR 計算値、呼吸障害（1 秒率<75%)、在宅酸素、高血圧、脳障害、肝機能障害、慢性透析、頸動脈病変（エコー>75%狭窄）、冠動脈疾患（手術／PCI）、心疾患、脊髄神経障害、腹部大動脈瘤手術の既往、開胸手術歴、開腹手術歴、マルファン、大動脈炎、川崎病、ベーチェット、膠原病
＜術前診断＞
瘤の形態、瘤 1 中枢、瘤 1 末梢、瘤 1 中枢、瘤 2 末梢、瘤 1 CL、瘤 1 SL、瘤 1 TL、瘤 2 CL、瘤 2 SL、瘤 2 TL、中枢固定部口径、中枢固定部長さ、中枢固定部石灰化、中枢固定部血栓(粥腫）、動脈瘤径、末梢固定部口径、末梢固定部長さ、末梢固定部石灰化、末梢固定部血栓(粥腫)
＜術直後＞
ステントグラフト機種名、麻酔法、緊急度、シース挿入経路、シース挿入術式、Pull-through wire、ステントグラフト内挿、瘤 1 中枢、瘤 1 末梢、瘤 1 中枢、瘤 2 末梢、エンドリーク（1）、部位、Type、エンドリーク（2）、部位、Type、ステントグラフト移動、狭窄・閉塞 、程度、X 線被曝量、術中追加治療、閉塞分枝動脈、分枝動脈 bypass、出血（要輸血）、部位、血管損傷、部位 、分枝動脈閉塞、部位、血栓・塞栓症、部位、神経麻痺、部位、瘤破裂、部位、機器の不具合、部位、術中経過、死因、フリーコメント
＜退院時＞
画像診断（CT等）、動脈瘤径、エンドリーク（1）、部位、Type、エンドリーク（2）、部位、Type、ステントグラフト移動、部位、狭窄・閉塞、部位、程度、動脈損傷、部位、血栓・塞栓症、部位、腎機能障害、血液透析（新規）、脳神経障害、modified Rankin scale、対麻痺、多臓器障害、瘤破裂、創部合併症/術直後、その他、各事象とステントとの関連、コメント、追加（再）治療、術後経過、死亡日、死因、フリーコメント

2. 追跡調査（術後 6 カ月～10 年）

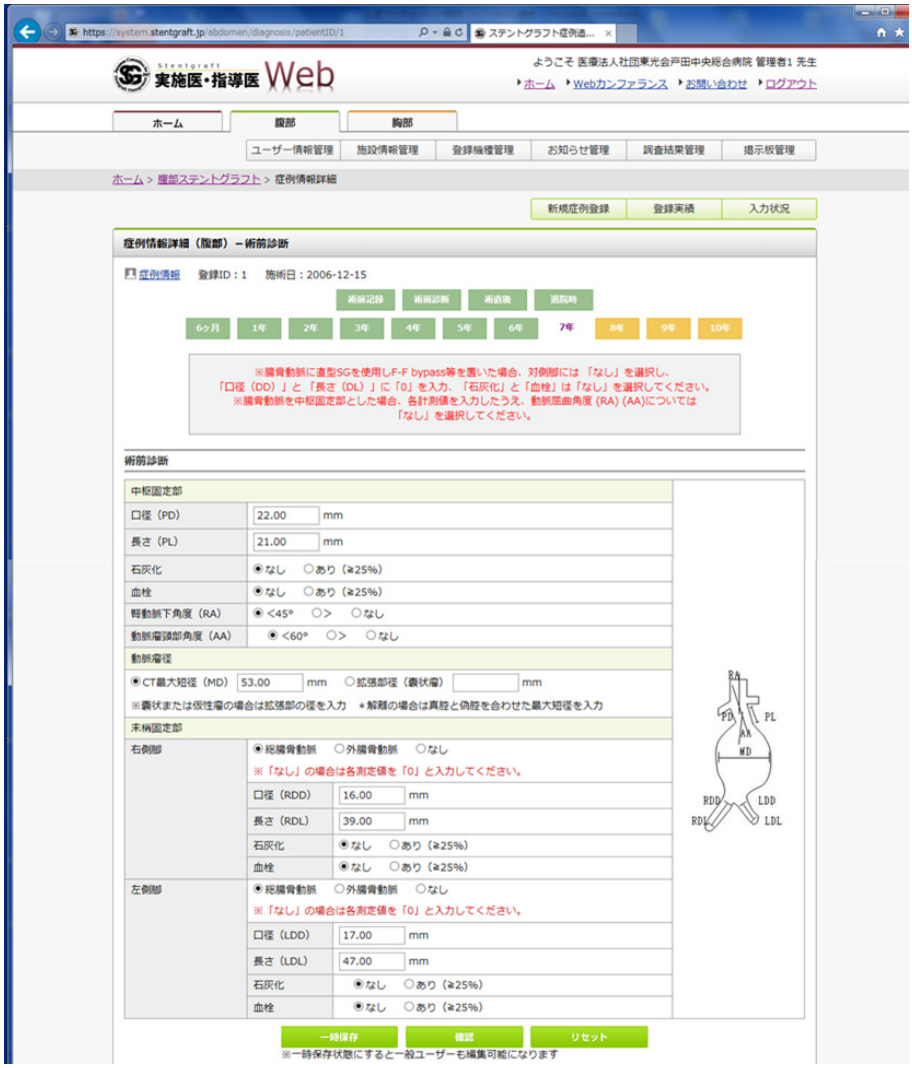
＜術後 6 カ月～5 年＞

追跡状況、理由、死亡日、「死因」または「摘出理由」、フリーコメント、瘤径、縮小率、エンドリーク（1）、部位、Type、エンドリーク（2）、部位、Type、ステントグラフト移動、狭窄・閉塞、部位、程度、動脈損傷、部位、血栓・塞栓症、部位、腎機能障害、血液透析（新規）、脳神経障害、modified Rankin scale、対麻痺、感染、瘤破裂、その他、各事象とステントとの関連、コメント、追加（再）治療

＜術後 6 年～10 年＞

追跡状況、CT、理由、死亡日、「死因」または「摘出理由」、フリーコメント、瘤径、縮小率、エンドリーク（1）、部位、Type、エンドリーク（2）、部位、Type、ステントグラフト移動、狭窄・閉塞、部位、程度、動脈損傷、部位、瘤破裂、瘤破裂：追加治療、瘤破裂：転帰、その他、各事象とステントとの関連、コメント、追加（再）治療

（参考）入力の実際の画面（腹部）



（4）解析方法

組み入れられた患者の基本情報、治療情報、画像情報、アウトカムについて統計解析を行う。データは登録時にすでに匿名化されており、同データ群から必要な項目を管理委員会から抽出して提供される。同データはパスワードによって管理される。

4. 研究参加者の実体験

本研究は、過去に行われた画像検査、手術記録、診療録をもとに登録されるレジストリーであり、新たな検査や治療が本研究のために行われることはない。

5. 予想される利益・不利益

本レジストリーは日常診療における観察研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。得られた結果が今後のステントグラフト治療の改善に資される可能性がある。ステントグラフト治療は長期においては再治療・追加治療を要する可能性が高く、研究対象者が将来的に治療を受ける際に利益を得られる可能性がある。
観察研究であるため参加に際しての不利益は生じないと考える。また匿名化されたデータを扱うために情報漏洩のリスクは極めて少ない。

6. 個々の研究対象者における中止基準

研究中止時の対応:
研究責任者または担当者は、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、当該対象者に対する研究を中止する。その際は必要に応じて中止の理由を各施設の担当者を介して説明する(ホームページ上開示を含む)。また中止後の研究対象者の治療については、対象者の不利益にならないように誠意をもって対応する。
＜中止基準＞
- 研究対象者から研究参加の自体の申し出や同意の撤回があった場合
- 本研究全体が中止された場合
- その他の理由により研究担当者(各施設)が研究の中止が適当と判断した場合

7. 研究の終了、中止、中断

(1)研究の変更
本研究の研究実施計画書や同意説明文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ東京大学医学部倫理委員会の承認を必要とする。
(2)研究の中止、中断
研究責任医師は、以下の事項に該当する場合は研究実施継続の可否を検討する。
①管理委員会が解散したとき
②管理委員会の決議でこれ以上のリクルートが不要、などの理由からレジストリー構築が中

止となったとき
③倫理委員会により、実施計画など変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断されたとき。
④研究責任者は倫理委員会より、中止の勧告あるいは指示があった場合には、試験を中止する。
(3)研究の終了
研究の終了時には、研究者は速やかに研究終了報告書を東京大学医学部倫理委員会委員長に提出する。

8. 試験実施期間

倫理委員会承認後～2029 年 12 月 31 日(登録締切日:2029 年 12 月 31 日)。研究期間を延長する場合は、別途倫理委員会の承認を得る。

9. データの集計および統計解析方法

統計解析手法:本レジストリーの目的は集計であり、記述統計を主に用いる。連続変数は平均・標準偏差、中央値、四分位範囲で、カテゴリー変数は実数と割合とで集計を行う。二群間の比較に関しては、Student t 検定、もしくは多変量解析を行う。多変量解析については、多重線形回帰、ロジスティック回帰分析をそれぞれアウトカム変数の性質によって使い分ける。生存時間解析については、単変量では Kaplan Meier 法、多変量では Cox 比例ハザードモデルを用いる。上記は基本的な方針であり、その他統計専門家と相談の上、決定する。

10. 研究対象者の人権に対する配慮および個人情報保護の方法

本研究のすべての担当者は「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(以下倫理指針)」を遵守して実施する。
研究実施に係る情報を取扱う際は、研究対象者の個人情報とは無関係の符号又は番号との対応表を作成のうえ、どの研究対象者の情報であるかが直ちに判別できないよう匿名化して管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。対応表は各施設の研究責任者の下で管理される。外部機関から情報の提供を受ける場合は、提供元機関にて上記のように匿名化された番号を使用し、対応表の提供を受けない。研究結果は、研究対象者にプライバシー上の不利益が生じないよう、適切に匿名化されていることを確認したうえで公表を行う。研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の情報を使用しない。本研究は、協力研究施設において診療録から後ろ向きに収集された情報を、レジストリーにおいて前向きに収集するものである。協力研究施設において後ろ向きに収集されるデータであるため、侵襲を伴わず、介入も行わない。さらに匿名化したデータのみを収集する。本研究は、以下のような特性を持つ。①ステントグラフト治療は手術に際してのインフォームドコンセントが得られている。その際画像データなどの匿名化した上での利用に関しては、各施設で包括同意が得られている。②対象患者数・施設数多いことから、インフォームドコンセントを取得した場合に

は、匿名化したデータの収集のために、新たに個人情報が記載された同意書等が多数発生する結果となり、配慮すべき個人情報自体を増大させる結果とな る。③インフォームド・コンセントの手順を踏むことは全体の回収率の低下だけではなく、回収率の施設差につながる可能性がある。④本研究は学会主導であり、得られた結果は公益性が高いものと考えられる。 こうしたことから、本研究は、共同研究施設からの情報登録を伴うが、指針第5章第12-1(3)アにおいて規定されている文章によるインフォームド・コンセントの取得が困難である。このため、同意取得においては、指針第5章 12 の 7(2)に基づいて、添付資料 3, 4 に示すようなオプトアウトの機会を多段階で設け、オプトアウトの意思を期間内に表明しなかった患者に対しては、研究への参加の同意を得たとみなすこととする。なお、指針の第5章第 12 の 1(1)に定められる、情報の提供・収受の記録についても、NCD システムおよび管理委員会レジストリー自体で、記入日時、記入者の情報が保存される。その結果、情報を提供する施設側での提供に関する記録については自動で保管される。また管理委員会で、提供・収受の記録についての定期的なシステム上での監査と、手続きの確認、さらには記録の保管を行うこととしている。

11. 同意取得の方法

主任施設用のオプトアウト文書を管理委員会のホームページに掲示し、オプトアウトの機会を設ける。また各共同研究施設では、それぞれのオプトアウト文書を各施設のホームページに掲載してオプトアウトの機会を設ける。

12. 研究対象者の健康被害に対する補償

本研究は観察研究であり、日常診療を行って研究対象者の情報を利用するものである。また、試料等の採取は行われない。従って、本研究に伴う研究対象者への健康被害は発生しないと考えられるため、補償は準備しない。

13. 研究対象者の費用負担

本研究は、通常の保険診療内で行われるため、研究に参加することによる患者の費用負担は発生しない。

14. 情報の保管及び廃棄と研究結果の公表

研究責任者は、研究終了後本研究に関わる情報を個人情報に注意して廃棄する。また、本研究に関わる情報を研究期間終了後 5 年間保管し、その後は個人情報に注意して廃棄する。 研究担当者は、本研究の成果を関連学会等において発表することにより公表する。

15. 研究資金および利益相反

本研究は、管理委員会が拠出する費用で実施する。また、本研究の研究担当者は、「利益相反マネジメント規程」の規定に従って、利益相反マネジメント委員会に必要事項を申告し、必要に応じてその審査と承認を得るものとする。

16. 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。
【研究代表者】日本ステントグラフト実施基準管理委員会　委員長　志水秀行（東京都新宿区信濃町 35 番地　慶應義塾大学病院　心臓血管外科　教授）
【研究担当者】日本ステントグラフト実施基準管理委員会　事務局長　保科克行（東京都文京区本郷 7-3-1　東京大学医学部附属病院）
【研究事務局】日本ステントグラフト実施基準管理委員会　事務局
〒102-0075 東京都千代田区三番町 2　三番町 KS ビル
(株)コンベンションリンケージ内
FAX:03-3263-8687
E-mail:stentgraft@secretariat.ne.jp
【参加施設】
別紙参照

16. 文献リスト

1. Palodi JC, Berguer R, Ferreira LM, La Mura R, Schermerhorn ML: Intra-aneurysmal pressure after incomplete endovascular exclusion. J Vasc Surg 2001;33:909-14.
2. Obitsu Y, Ishimaru S, Shigematsu H. The educational system to master endovascular aortic repair in Japan - the Japanese Commi*ttee for Stentgraft Mana*gement. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39:55-59.
3. 日本ステントグラフト実施基準管理委員会ホームページ:http://stentgraft.jp/
4. Hoshina K, Ishimaru S, Sasabuchi Y, Yasunaga H, Komori K. Outcomes of endovascular repair for abdominal aortic aneurysms: a nationwide survey in Japan. *Ann Surg* 2019; 269: 564-573.