

先天性心疾患を伴う肺高血圧症例の多施設症例登録研究

1. 臨床研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。患者さんの生活習慣や検査結果、疾病への治療の効果などの情報を集め、これを詳しく調べて医療の改善につながる新たな知見を発見する研究を「臨床研究」といいます。その一つとして、九州大学病院科小児科では、現在先天性心疾患の患者さんを対象として、肺高血圧症例の多施設症例登録研究に関する「臨床研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、2030年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

本邦では複数の肺高血圧症治療薬を組み合わせる治療法が、比較的積極的に用いられています。本研究（多施設症例登録研究（レジストリ研究））により、現在の我が国の治療方針が妥当である、あるいは欧米よりも優れていることを示すことが可能となると期待しています。また「エビデンスに基づくCHD-PH診療ガイドライン」の策定にも寄与すると考えています。

主要評価課題は CHD-PH 症例の生存率（生命予後）を明らかにすることです。副次的評価課題には、CHD-PH 患者への薬物治療の現状、予後（生存率）に影響する因子、臨床的増悪/死亡の予測因子、治療法と患者の予後との関連、“treat and repair strategy”の妥当性、シャントの位置による臨床像の異同の解明が含まれています。

3. 研究の対象者について

2011年1月1日から本研究承認日の前日の間に九州大学病院小児科に入院または通院していた患者さんのうち、次の条件を満たす患者さん10名を対象にします。

(1) 先天性心疾患の種類を問わず、肺高血圧症(PH)を合併し、初期登録前後6ヵ月以内に手術やカテーテル治療の実施もしくは予定のない症例。

(2) PHの診断は心臓カテーテル検査データによる心臓カテーテル検査の実施時期は問わない。
(直近でなくても良い)

心臓カテーテル検査におけるPHの定義は以下の通りです。

mean PAP > 20mmHg または PVRI ≥ 3Wood 単位・m²

(3) 先天性心疾患は以下のいずれの病態も対象とします。

修復されていない短絡部位を有する（短絡部位の大小は問わない）

短絡部位の修復後本研究計画について十分に理解し、本人（または代諾者）による同意が可能な患者

(4) 以下の2つは特別な患者群*として登録基準を以下とします。

・グレン・フォンタン型手術後症例

TPG > 6mmHg または PVRI ≥ 3Wood 単位・m²

・肺動脈閉鎖/狭窄を伴う複雑心奇形で複数のMAPCAを有する症例

肺血流の供+給路経路が単一であるもの（unifocalization 後）

心臓カテーテル検査で少なくとも1葉以上を支配する肺動脈の平均圧 > 20mmHg

（この群については、末梢性肺動脈狭窄の存在により肺動脈圧が一様ではないことがしばしばあるため、個別の入力領域を設け、主肺動脈圧に加えて、5葉それぞれの肺動脈圧を高い順に入力することとします。

※特別な患者群は3名を対象とする予定です。

(5) 他の臨床試験（治験）に参加する症例も含まれます。

以下の患者さんは参加することは出来ません。

- (1) PH の改善に寄与する手術あるいはカテーテル治療を概ね6 カ月以内に予定している症例
- (2) 手術あるいはカテーテル治療を6 カ月以内に受けた症例
- (3) 肺高血圧の状態が著しく不安定で、診断が確定できない症例

研究対象者となることを希望されない方また研究対象者のご家庭の代理人の方は、事務局までご連絡ください。

4. 研究の方法について

(1) 上記「3. 研究の対象者について」の基準を満たす患者さんを研究対象者として登録し、対象となる被験者のデータ登録を行います。登録は、個人情報保持に留意したウェブ登録画面により行います。

(2) 観察および検査項目とその実施方法

新規症例登録時に、生年月、在胎週数、出生時体重、性別、身長、体重、登録時の妊娠の有無、NYHA 心機能分類、肺高血圧症診断日、先天性心疾患の主病名、心疾患の治療の有無、肺高血圧症の病因分類、染色体異常・背景となる症候群に関する情報、6 分間歩行距離と Borg 呼吸困難指数、QOL の評価(emPHasis10)、右心カテーテル検査データ、心エコー検査データ、動脈血酸素飽和度、肺機能検査データ、心電図調律、臨床検査数値・バイオマーカー、肺高血圧症治療状況、抗凝固療法を入力する。データは、本研究専用の症例登録画面に直接入力する。このために使用される症例登録フォームには、誤入力を最小限に抑えるため、妥当性チェック機能が組み込まれている。データは、施設コード及び患者識別番号を用いて連結可能匿名化して記録されています。したがって個々の患者を追跡できるのは、記録を行う施設の医師のみである。

追跡調査は、イベント発生時、または、原則として12ヶ月ごとに行われ、治療内容や用量の変更、肺高血圧症による入院、死亡、肺移植などのエンドポイント、害事象等を記録します。さらに、本研究終了ないし登録後3年、5年の時点でデータを集計し、評価項目に関する判定を行います。評価解析法としては、治療内容、治療内容ごとの患者特性、治療有効性、治療忍容性、予後、有害事象の発生率等について解析を行います。

・登録時（新規症例登録（組み入れ）時）の調査項目

出生年月、在胎週数、出生時体重、性別、身長、体重、登録時の妊娠の有無、NYHA 心機能分類、肺高血圧症診断日（年月日）、先天性心疾患の主病名、肺高血圧症の病因分類、染色体異常・背景となる症候群に関する情報、6 分間歩行距離（年月日）、Borg 呼吸困難指数、QOL の評価(emPHasis10)、右心カテーテル検査データ（年月日）、心エコー検査データ（年月日）、動脈血酸素飽和度（年月日）、肺機能検査データ（年月日）、心電図調律、臨床検査数値・バイオマーカー（年月日）（総ビリルビン（mg/dL）、血清クレアチニン（mg/dL）、尿酸（mg/dL）脳性利尿ペプチド（BNP または NT-pro BNP）肺高血圧症治療状況、抗凝固療法、Prevalent case では、診断時の身長、体重、右心カテーテル検査、NYHA 心機能分類、6 分間歩行距離

・フォローアップ（追跡調査）時の調査項目

身長、体重、登録時の妊娠の有無、NYHA 機能分類の悪化、治療強化を必要とする状態、肺高血圧症による入院の有無、肝逸脱酵素の上昇、そのほかの薬物副作用、手術あるいはカテーテル治療の実施、肺高血圧症治療状況の変化、新たな治験参加の有無、QOL の評価(emPHasis10)、右心カテーテル検査データ（年月日）、心エコー検査データ（年月日）、動脈血酸

素飽和度（年月日）、肺機能検査データ（年月日）、
 抗凝固療法、6分間歩行距離（年月日）、Borg呼吸困難指数、YHA心機能分類、
 臨床検査数値・バイオマーカー（年月日）（総ビリルビン（mg/dL）、
 血清クレアチニン（mg/dL）、尿酸（mg/dL）、
 脳性利尿ペプチド（BNPまたはNT-proBNP）下記の情報を診療録から取得します。
 *追跡調査は、イベント発生時および発生していない場合も最低12か月ごとに行います。

項目	時期	登録前	登録時	フォローアップ時 (追跡調査)*
対象候補者の選出		●		
※ 文書同意取得		●		
選択基準・除外基準の確認		●		
生年月			●	
在胎週数			●	
出生時体重			●	
性別			●	
肺高血圧症診断日			●	
先天性心疾患の主病名			●	
心疾患の治療の有無			●	
肺高血圧症の病因分類			●	
CHD-PH臨床分類			●	
染色体異常・背景となる症候群に関する情報			●	
心電図調律			●	
身長			●	○
体重			●	○
妊娠の有無			●	○
NYHA心機能分類			●	○
6分間歩行距離			○	○
Borg呼吸困難指数			○	○
QOLの評価(emPHasis10)			○	○
動脈血酸素飽和度			○	○
肺機能検査データ			○	○
臨床検査数値・バイオマーカー ¹⁾			○	○
肺高血圧症治療状況			●	○
右心カテーテル検査			●	○
心エコー検査データ			○	○
抗凝固療法			○	○
臨床的増悪 ²⁾ の有無				○
肝逸脱酵素の上昇				○
そのほかの薬物副作用				○

手術あるいはカテーテル治療の実施			○
新たな治験参加の有無			○
診断時身長 (prevalent case)		○	
診断時体重 (prevalent case)		○	
診断時右心カテーテル検査 (prevalent case)		○	
診断時NYHA 心機能分類 (prevalent case)		○	
診断時6 分間歩行距離 (prevalent case)		○	

※新規の方のみ

●必須項目

○可能な限り調査する

5. 研究への参加を希望されない場合

この研究への参加を希望されない方は、下記の相談窓口にご連絡ください。

なお、研究への参加を撤回されても、あなたの診断や治療に不利益になることは全くありません。

その場合は、収集された情報などは廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的で用いられることはありません。ただし、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないことがあります。

6. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の測定結果、カルテの情報をこの研究に使用する際には、研究対象者のお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。研究対象者と研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学大学院医学研究院成長発達学医学分野内のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。

また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、研究対象者が特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した情報は、九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学分野・教授・加藤 聖子の責任の下、厳重な管理を行います。

ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

研究対象者の測定結果、カルテの情報をウェブ登録する際には、九州大学にて上記の処理をした後に行いますので、研究対象者を特定できる情報が外部に送られることはありません。

7. 試料や情報の保管等について

この研究において得られた研究対象者のカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院成長発達学医学分野において九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学分野・教授・加藤 聖子の責任の下、10年間保存した後、ならびにセキュリティーが維持されたクラウドサーバーにおいてNPO法人Japan PH registry (JAPHR) 理事長 田村 雄一の責任の下、5年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

しかしながら、この研究で得られた研究対象者の試料や情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えています。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

8. この研究の費用について

この研究に関する必要な費用は、部局等運営費でまかなわれ、Electronic Data Capturing (EDC) システムの運用は特定非営利活動法人 Japan PH registry (JAPHR) の運営資金で行われます。

9. 利益相反について

九州大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのため資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じることがあります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

本研究に関する必要な経費は部局等運営費でまかなわれており、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会

(窓口：九州大学病院 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082)

10. 研究に関する情報の公開について

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

また、この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。

11. 特許権等について

この研究の結果として、特許権等が生じる可能性があります。その権利は九州大学及び共同研究機関等に属し、あなたには属しません。また、その特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性があります。これについてもあなたに権利はありません。

12. 研究を中止する場合について

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

13. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所	九州大学病院小児科 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
研究責任者	九州大学病院総合周産期母子医療センター 准教授 山村 健一郎
研究分担者	九州大学病院小児科 助教 平田 悠一郎 九州大学病院総合周産期母子医療センター 助教 長友 雄作

	九州大学病院小児科 助教 寺師 英子 九州大学大学院医学研究院・発生再生医学分野 助教 松岡 良平	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名	役割
	① <u>東京科学大学茨城県小児・周産期治療学講座</u> 講師 石井 卓	研究責任者 統計解析
	② <u>NPO 法人 Japan PH registry (JAPHR)</u> 理事長 田村 雄一	データ管理責任者
	③ 東京科学大学医学部 M&D データ科学センター 生物統計学分野教授 高橋 邦彦	統計解析

14. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、下記担当者までご連絡ください。

事務局 (相談窓口)	担当者：九州大学病院小児科 助教 平田 悠一郎 連絡先：〔TEL〕 092-642-5421 〔FAX〕 092-642-5435 メールアドレス：hirata.yuichiro.033@m.kyushu-u.ac.jp
---------------	---

【留意事項】

本研究は九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会において審査・承認後、以下の研究機関の長（試料・情報の管理について責任を有する者）の許可のもと、実施するものです。

九州大学病院長