資料１

研究計画書

作成年月日：２０１７年１２月１８日（第1.2版）

1.研究テーマ（研究課題）

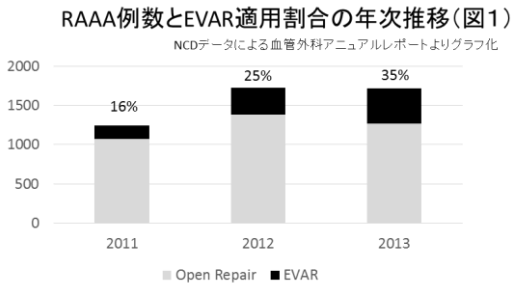
破裂性腹部大動脈瘤に対する開腹手術とステントグラフト内挿術の治療選択に関する全国多施設観察研究

2.実施体制（所属）	**氏名**
■代表研究者	
旭川医科大学外科学講座血管外科学分野	**東　信良**
■共同研究機関	
日本血管外科学会　破裂AAA研究委員会	
・関西医科大学附属病院血管外科	**善甫宜哉**
・湘南鎌倉総合病院外科	**荻野秀光**
・信州大学心臓血管外科	**福井大祐**
・東京慈恵会医科大学血管外科	**戸谷直樹**
・名古屋大学血管外科	**坂野比呂志**
・弘前大学心臓血管外科	**福田幾夫**
・山口大学器官病態外科	**森景則保**
日本ステントグラフト実施基準管理委員会	
・名古屋大学血管外科	**古森公治**
・森之宮病院心臓血管外科	**加藤雅明**
■症例登録施設	**全国公募中**
■登録データ集計・解析	**NCD血管外科解析チーム**
＊旭川医科大学病院での実施体制	
研究責任者	**東　信良**
研究分担者	**古屋敦宏、内田大貴、菊地信介**

3.研究目的・意義

腹部大動脈瘤（AAA）の治療は、非破裂例に対する場合、ステントグラフト内挿術（SG）の登場により劇的に変化し、その侵襲の低さから、従来から行われてきた開腹手術（OR）の手術数を２０１２年時点で上回った。

破裂 AAA は年間 1700 例程度が登録され、破裂例に対しても SG の適用が試みられており、全国集計では、2011 年に破裂例の 16%であったのに対して、2012 年に 25%、2013 年には 35%にまで急速に増加しつつある（右図）。また破裂 AAA に SG を行った場合の血腫による腹腔内圧上昇に伴う abdominal compartment syndrome に対する対策も周知されるようになり、破裂 AAA に対する SG 応用がさらに広がろうとしている。



破裂 AAA に対する OR と SG の治療成績を救命率でみると、我が国の血管外科手術登録データでは、SG の方が良好であると報告されている。一方、欧州で実施された破裂 AAA に対する RCT では、OR 群と SG 群に有意差を認めていない（具体的な数値は下記「科学的合理性」の項参照）。心肺蘇生しながら手術室に運ばれる患者からショック症状もなく安定したバイタルサインの AAA 破裂例まで破裂 AAA の病状は非常に多様であり、RCT の結果がどの程度実臨床の患者に適応可能か不明な点もある。すなわち、どちらが良いのか未だ明らかでなく、観察研究で多様な症例を登録する研究手法の意義は大きいと考えられる。

破裂 AAA に対する治療方針は、瘤の形状や患者背景だけでなく、破裂による血腫量・血腫範囲やショック持続時間の長さ、バイタルサインの変動の大きさなどに大いに影響される。したがって、OR と SG を比較する場合には、そうした条件を揃えて比較する必要がある。また、状況別に両群を比較して、どのような患者状況や瘤形状の場合にどの治療を選択するかを示すことも重要である

本研究では、①破裂 AAA に対して条件を揃えて比較した場合、OR と SG のどちらが高い救命率を期待できるのか？②どのような状況であれば、OR が望ましいのか？あるいは SG が好成績を期待できるのか？状況別の望ましい治療選択基準を明らかにするとともに、③幅広くデータを集めることで、術式別予測救命率を手術施行前に推定するカリキュレーターを導きだすことを目指す。

4. 研究方法および期間

(1) 研究の種類・デザイン　前向き観察研究

(2) 研究・調査項目　対象患者について、以下の項目の調査をおこなう。

①患者情報：年齢、性別、併存症（高血圧、糖尿病、呼吸障害、在宅酸素、冠動脈疾患、末梢動脈疾患）、既往（脳血管障害、腹部手術既往、冠動脈治療歴、内服治療内容）

②画像診断情報；動脈瘤の形状（瘤最大径、瘤ネック形状）、破裂情報（破裂の根拠となる画像情報、破裂部位、破裂による血腫の範囲）

③画像提出（CTまたはエコーまたは術中写真）：破裂の根拠となる画像

④全身状態：ショックの有無・程度、心肺蘇生の有無、上腕動脈圧

⑤術前血液検査所見：末梢血白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、D-ダイマー、腎機能、CRP、動脈血ガス分析所見（ｐH, Base excess, Lactate）

⑥救急対応情報：発症から手術室搬入までの時間、手術開始までの時間、執刀までの時間

⑦手術情報：麻酔法、ヘパリンの使用有無、大動脈遮断バルーン使用の有無、術式、使用材料、術式選択の理由、周囲臓器損傷の有無と損傷臓器名、術中出血量と輸血量、手術完遂状態、abdominal compartment syndromeの有無および対処の有無。

⑧術後早期成績：人工呼吸時間、膀胱内圧、腸管虚血の有無、術後総輸血量、人工血管感染の有

無、血栓塞栓症の有無、腎機能、創合併症の有無、脳血管障害の有無、脊髄麻痺の有無、入院死亡の有無、死亡した場合の死因。

⑨術後遠隔期成績（１年後、２年後、および３年後調査）：各調査時点における下記イベントの有無、「有り」の場合はその発生日。調査対象イベント：死亡（含む死因）、下肢大切断、小切断、人工肛門造設、動脈瘤関連インターベンション

■調査方法：National Clinical Database(NCD)にデータを登録し、NCDで集計されたデータを日本血管外科学会内の研究チーム（RAAA Japan研究委員会（仮称））がデータチェック、解析を行う。なお、学会に送られてくるデータは個人特定不能データである。

(3) 研究期間

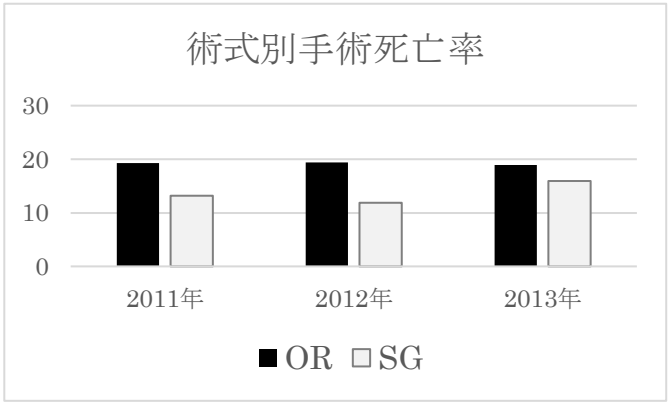
倫理委員会承認日～2023年12月31日(症例登録期間は2018年１月１日から2020年12月31日まで)

5. 研究対象者の選定方針

2018 年 1 月から 2020 年 12 月までの間に本研究に参加する施設で手術を実施した破裂性腹部大動脈瘤患者（手術を完遂できなかった患者も含む)。

6. 研究の科学的合理性の根拠

破裂性AAAは依然として死亡率が高い救急疾患であるが、そうした中において、従来から長く行われてきたORによる救命に対して、SGは侵襲性が低く救命率向上が期待されている。日本血管外科学会の血管外科手術例数調査においても、ORに比較してSGは有意に高い救命率であることが報告されている（手術死亡率でOR群19.2%vs.SG群13.2%）。[1] しかし、患者背景や動脈瘤の形状、瘤破裂時の全身状態などがOR群とSG群で異なることや、SG群には切迫破裂が含まれている可能性を排除できないなどのことが、OR群とSG群の救命率の差につながっていると推測している。その後、2012年、2013年のNCD集計データをみてみると、OR群の手術死亡率はほとんど変化が無いのに対して、SG群の手術死亡率が変化しており、状態の悪い症例にもSGの適用が広まっている可能性が示唆される（右図）。



一方、欧州では大規模なRCTが行われ、イギリスで行われた破裂AAAに対するRCT（IMPROVE trial）においてORとSGで救命率に有意差なしという結果が報告されている(30 day mortalityは 40.6% vs. 36.4%, p=0.31)．[2] また、1年後の死亡率は、OR群 45.1% vs. SG群 41.1, p=0.325と報告された。[3] また、フランスでは、CTで破裂が証明され、かつ、血行動態が安定している破裂AAAにRCT（ECAR trial）が実施されたが、それでも、ORとSGの30 day mortality（24s. 18%）、１年後死亡率（35% vs. 30%）といずれも有意差が無かったと報告され、[4] これらのRCTをみるかぎり、ORとSGに救命率に差はなく、どのような症例にSGが良いのかもははっきりとしていない。

このような背景から、患者背景や破裂状況などをマッチングさせ、破裂状況毎に OR と SG のどちらが救命率が良いのかを明らかにする必要があると考えられる（propensity score matching method)。破裂 AAA に SG が応用されるようになってまだ歴史が浅く、ノウハウが良くわからずに使用されていた時期には両者間の比較は難しいと考えられたが、ある程度ノウハウが蓄積され、状態の悪い患者にも適応が広まってきた今日の状況で前向きに観察を行うことで、OR と SG の適正な比較ができると考える。

また、これまでの研究では、どのような患者状態・瘤の状態でどちらの治療法が良いかという議論に耐えうるエビデンスに乏しい。本研究は、全身状態や破裂時のバイタルサイン情報のほか、動脈瘤形状や破裂 AAA の予後に影響するとされている Hardman Index などを計算可能な情報も収集するため、状況別に OR と SG のどちらを選択すべきかを示すことが可能なデザインとなっており、世界的にも重要なデータを確立することができると考えている。

なお、上記の RCT で当初 OR と SG 群の間で救命率に有意差が無かったが、３年間の follow up で両者の生命予後に差が出てきており、それを受けて、本研究でも３年間の follow up が妥当であると判断した。

7. インフォームドコンセントを受ける手続き

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って、オプトアウトでの診療情報の収集を行う（本研究は診療情報を収集するものであり、この研究のために特殊な検査実施や検体利用を行わない、また、本研究対象疾患が救急疾患であり、時間をかけてゆっくり同意説明・書面での同意を得ようとすることは病状悪化リスクとなる可能性があり、重篤な症例ほど研究に参加しづらい状況では、研究を実施してもバイアスが大きく結果が信頼できないものになる）。

倫理委員会で承認の得られた研究概要説明文書を患者へ個別配布し、拒否機会を保障する。

なお、インフォームドコンセントの手続きに関しては、各研究施設の倫理委員会の判断基準によるものとする。

8. 個人情報等の取扱い（匿名化する場合その方法）

調査により得られたデータを取扱う際は、対象者の個人情報保護に十分配慮する。特定の個人を識別することができないよう、対象患者に符号もしくは番号を付与する。対応表は各参加施設毎に、厳重に管理する。当院では 9 階東医師記録室の鍵のかかる机に紙媒体のファイルとして保管する。

9. 対象者に生じる負担並びに予想されるリスクと利益（負担を最小化する対策）

（1）予想される利益（効果）

本研究へ参加することにより対象者に直接の利益は生じないが、研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある

（2）予想される不利益

通常の診療を記録させていただくだけで、特段、通院回数が増えたり、検査が増えることはない。ただし、緊急疾患で生命の危機がある、または、あった直後での研究参加であるため、精神的に負担に感じる可能性があり、その点については患者や家族の心情に配慮しながら手続きを進める。

10. 試料・情報の保管および廃棄の方法

研究責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書（申請書類の控え、施設長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等）を、研究発表後５年が経過した日までの間保存し、その後廃棄する。

11. 研究機関の長への報告内容及び方法

実施状況報告書・終了報告書を施設長宛てに文書で提出。

12. 資金源・利益相反に関する状況

本研究は、特定非営利活動法人日本血管外科学会が資金提供して行われる。

また、本研究の研究者は、自施設の「利益相反審査委員会規定」に従って、利益相反審査委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。

13. 研究に関する情報公開の方法　※学会発表、論文発表をする旨を記載

本研究の必要性、内容等を診療科ならびに日本血管外科学会のホームページに公開する。

また、国内外の学会発表・論文発表を行って、研究成果を発信し、今後の診療の発展、診療方針決定の適正化に必要なエビデンス確立に貢献してゆく。

14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

説明文書(又は情報公開文書)へ連絡先を明記し対象者からの相談に対応する。また他の参加者の個人情報や研究全体に支障となる事項以外は情報提供する。

その他

多施設研究参加施設：別紙参照

引用・参考文献

1．日本血管外科学会データベース管理運営委員会、NCD 血管外科データ解析チーム. 血管外科手術アニュアルレポート 2011 年. 日本血管外科学会雑誌 2017;26:45-64.

2．IMPROVE Trial Investigators,Powell JT,Sweeting MJ, Thompson MM et al. Endovascular or open repair strategy for ruptured abdominal aortic aneurysm: 30 day outcomes from the IMPROVE randomized trial. BMJ 2014;13:348.

3．IMPROVE Trial Investigators. Endovascular strategy or open repair for ruptured abdominal aortic aneurysm: one-year outcomes from the IMPROVE randomized trial. Eur Heart J 2015;36:2061-2019.

4．Desgranges P,Kobeiter H, Katsahian S, et al. ECAR(Endovasculaire ou Chirurgie dans les Aneurysmes aorto-iliaques Rompus): A French randomized controlled trial of endovascular versus open surgical repair of ruptured aorto-iliac aneurysms. Eur Vasc Endovasc Surg 2015;50:303-310.