

2009 年度 第 8 回 臨床研究審査委員会  
会議の記録の概要

開催日	平成 22 年 2 月 24 日(水)
開催場所	国立病院機構 岡山医療センター 4 階 研修室 1
出席委員名	<p>山内芳忠(委員長 臨床研究部長 新生児科)          三河内 弘(副委員長 副院長 循環器科医師)、          東 良平(統括診療部長 呼吸器外科医師)、          角南一貴(血液内科医長)、福原 徹(脳神経外科医師)、山鳥一郎(臨床検査科長 医長)          要田貴弘(事務部長)、市場泰全(薬剤科長)、三浦麗子(看護部長)          大熊克美(企画課長)、守屋 明(外部委員)          欠席:阿部浩二(外部委員)、久保俊英(小児科主任医長)</p>
議題及び審議結果を含む主な議論の概要	<p><b>【審議事項】</b></p> <p><b>1. 「冠動脈疾患を合併した脂質異常症における血清 LDL-コレステロール値管理目標値設定の検討」</b></p> <p>－国立病院機構政策医療ネットワーク研究－          &lt;申請者&gt;          循環器科 医師 － 宗政 充</p> <p>&lt;概要&gt;          安定冠動脈疾患を有する脂質異常症患者を対象とし、LDL-C を強力に低下させる治療 (LDL-C&lt;70mg/dL)と従来の治療法 (LDL-C&lt;100mg/dL)の 2 群での前向きランダム化比較臨床試験により、重大脳心血管合併症(心突然死、致死性および非致死性心筋梗塞、脳血管障害(致死性および非致死性脳梗塞、致死性および非致死性脳出血))をエンドポイントとし、登録機関 2 年間、観察期間 3 年間(最長 5 年間)追跡調査し、強力な脂質低下療法が重大脳心血管合併症抑制の発生について優位性があるか否か検討する。          安定冠動脈疾患患者に対し、LDL-C の管理目標値を LDL-C&lt;100mg/dL を目標とする通常療法群と LDL-C&lt;70mg/dL を目標とする強化療法群とに無作為に割付し、登録後 3 年間追跡調査(登録機関開始後最長 5 年間)する。</p> <p>&lt;判定&gt;          承認</p> <p>*****</p> <p><b>2. 「皮膚悪性腫瘍におけるセンチネルリンパ節の同定、リンパ節転移の診断とリンパ節郭清の適応決定」</b></p> <p>－自主臨床研究－          &lt;申請者&gt;          皮膚科 医師 － 浅越健治</p> <p>&lt;概要&gt;          皮膚悪性腫瘍の予後および治療は、所属リンパ節転移の有無により治療は大きく変わってくる。本研究では、皮膚悪性腫瘍が最初に転移を生じやすいセンチネルリンパ節(sentinel lymph node: SLN)を同定・摘出し、病理組織学的に SLN 転移の有無を調べる。その同定には、術前リンパシンチグラム、術中 RI 法(携帯型のシンチレーションカウンターを用いる方法)、術中色素法を併用する。SLN 転移がなければリンパ節郭清術を行わず経過をみて、転移があれば原則としてリンパ節郭清術を施行して予後を調査する。          SLN を詳細に評価して転移がなければリンパ節郭清術を回避することが可能となり、転移があった場合にはリンパ節郭清術を行うための明確な根拠となる。また、早期のリンパ節転移を発見することにより、皮膚悪性腫瘍の予後改善につながる可能性がある。従って SLN を確実に生検し転移の有無を評価することは患者にとって有益であり、医学的にも診断技術の改善上意義は大きい。</p> <p>&lt;判定&gt;          承認</p> <p>*****</p>

### 3. 「学会ガイドラインに基づく原発性アルドステロン症の診断と効果的な薬物治療法の確立 (PHAS-J2)」

— 国立病院機構政策医療ネットワーク研究 —

< 申請者 >

糖尿病・代謝内科 医長 — 肥田和之

< 概要 >

本研究では高血圧患者において 1)学会(高血圧・内分泌)ガイドライン(2009 年)に準拠して PA を診断することにより、学会ガイドラインの実施可能率、局在診断確定率の現状を検証、ガイドラインの普及、質的向上に不可欠なエビデンスを提供する。また 2)手術非適応例におけるアルドステロン拮抗薬の併用が臓器障害、予後の観点から有用か否かを明らかにすると共に薬物治療の効果を外科治療と比較し、手術適応とならない例における標準的薬物治療を確立する。

従来、原発性アルドステロン症は全高血圧患者に占める比率が 1%以下とされてきたが、我々は NHO EBM 推進大規模臨床研究 PHAS-J において、厳密な基準(PAC>12-pg/ml, PRA<1.0ng/ml/h, ARR>200)を用いた場合に高血圧の 3.3%が PA であること、学会ガイドライン(2009 年、高血圧・内分泌学会)のより緩い基準では約 25%がスクリーニング陽性の PA 疑いになることを報告した。

本症は副腎腫瘍の摘出により高血圧が治癒可能であるのみならず、アルドステロンの臓器障害作用も指摘されている事から、適切な診断と治療が重要である。2009 年に日本高血圧学会および日本内分泌学会から原発性アルドステロン症の診断・治療に関するガイドラインが発表されたことから、今後、多数の高血圧患者において学会ガイドラインに基づいた診療が普及すると考えられる。しかしながら、その診断プロセスには種々の内分泌機能検査や侵襲的な局在診断(副腎静脈サンプリング)、核医学検査が必要となるため、必ずしも普遍的に実施可能ではないと予想される。それゆえ、学会ガイドラインの実施可能率、診断確定率の検討は今後、ガイドラインの普及と質的向上に貢献できると期待される。

さらに、手術の対象とならない多数の症例においては薬物治療が実施されるが、その際、アルドステロン拮抗薬の併用が通常の降圧薬による治療よりも優れているか否かは明らかではないことから、臓器保護の観点から両群の有効性を比較することにより、適切な薬物治療の確立し、患者の QOL・予後の改善、医療費の軽減に貢献する。

< 判定 >

承認

\*\*\*\*\*

### 4. 「抗血小板剤クロピドグレル内服患者における上部消化管出血の調査研究(現状調査)」

— 国立病院機構政策医療ネットワーク研究 —

< 申請者 >

消化器科 医長 — 山下晴弘

< 概要 >

脳梗塞再発予防、心筋梗塞再発予防、冠動脈ステント血栓症予防のために抗血小板剤クロピドグレル投与される患者が増加しているが、それに伴い合併症として上部消化管出血増加が報告されている。

クロピドグレルによる消化管出血リスクは、アスピリンや NSAID との併用により高くなることが報告されている。特に冠動脈薬剤溶出性ステント留置患者においては、クロピドグレル+アスピリンの併用継続投与が必要とされ消化管出血リスクは高いが、薬剤の中断は冠動脈ステント血栓症リスクが高くなることが報告されている。継続投与による出血リスクと中断による血栓リスクのため、消化管出血合併時の治療に苦慮する。

さらには、クロピドグレルとプロトンポンプ阻害剤併用は、冠動脈血栓リスクが増加するため、併用を避けることが勧告されており、クロピドグレルによる上部消化管出血を来した際に、有効な治療薬プロトンポンプ阻害剤が使用できず、治療に困難を来す。

クロピドグレルによる消化管出血リスク、クロピドグレルとアスピリン・NSAID 併用による消化管出血リスクの危険性、頻度について欧米より報告されているが、日本人では代謝酵素の遺伝子多型プロフィールが異なるため、危険性、頻度が異なることが推察される。

上記の事態を鑑み、日本人におけるクロピドグレル内服患者における上部消化管出血および、その危険因子、治療法の実態を明らかにする必要がある。

日本におけるクロピドグレル内服患者における上部消化管出血の実態・危険因子・治療法を多施設共同研究により明らかにする。

<判定>

承認

\*\*\*\*\*

#### 5. 「ラミブジン耐性の B 型慢性肝疾患に対するアデホビル併用療法の治療効果と耐性変異の検討」

－国立病院機構政策医療ネットワーク研究－

<申請者>

消化器科 医長 － 山下晴弘

<概要>

国立病院機構臨床共同研究(肝疾患)の研究課題『B 型慢性肝疾患に対するエンテカビル治療およびラミブジン・アデホビル併用療法の薬剤耐性変異に関する検討』の一環として、国立病院機構肝疾患ネットワークでラミブジン・アデホビル併用療法例を蓄積し、① 治療効果および ② 耐性化を規定する遺伝子変異を検討することを目的とする。

通常の B 型肝炎診療の中でアデホビルが投与されている期間、その臨床データを大阪医療センター消化器科で統括して解析を行う。また、血液サンプル採取の同意が得られた症例に関しては、B 型肝炎ウイルス量を測定した血液サンプル(本研究の場合、血清)の使用した残りを研究期間終了まで凍結保存し耐性化が確認された場合、国立国際医療センター国府台病院の肝炎・免疫研究センターに運び、アデホビル耐性化の遺伝子変異を解析する。

<判定>

承認

\*\*\*\*\*

#### 6. 「核酸アナログ未治療の B 型慢性肝疾患に対するエンテカビルの治療効果と耐性変異の検討」

－国立病院機構政策医療ネットワーク研究－

<申請者>

消化器科 医長 － 山下晴弘

<概要>

国立病院機構臨床共同研究(肝疾患)の研究課題『B 型慢性肝疾患に対するエンテカビル治療およびラミブジン・アデホビル併用療法の薬剤耐性変異に関する検討』の一環として、国立病院機構肝疾患ネットワークでエンテカビル治療症例を蓄積し、① 治療効果および ② 耐性化を規定する遺伝子変異を検討する。

通常の B 型肝炎診療の中でエンテカビルが投与されている期間、3～6 ヶ月毎にその臨床データ(性別や年齢、血液検査データ)を大阪医療センター消化器科で統括して解析を行う。

また、血液サンプル採取の同意が得られた症例に関しては B 型肝炎ウイルス量を測定した血液サンプル(本研究の場合、血清)の残りを研究期間終了まで凍結保存し、耐性化が確認された場合、国立国際医療センター国府台病院の肝炎・免疫研究センターに運びエンテカビル耐性化の遺伝子変異を解析する。

<判定>

承認

\*\*\*\*\*

#### 7. 「DLBCL の CNS 浸潤リスクに関する全国調査」

－多施設共同研究(横浜市立大学医学部)－

<申請者>

血液内科 医長 － 角南一貴

<概要>

悪性リンパ腫の約 40%を占める組織型であるびまん大細胞 B リンパ腫 (DLBCL) において、現在の標準的治療と考えられる R-CHOP 療法 (または R-THP-COP 療法) で初回治療を受けた症例につき、CNS 浸潤の頻度、時期、リスク因子などについて後方視的に検討する。特に、

特定の節外病変部位に浸潤のある症例での CNS リスクを明らかにすることを目的とする。2009年10月に日本血液学会研修施設に対して調査依頼案内を郵送し、参加可能施設からは同封のハガキで連絡をいただく。参加可能施設に対して、e-mail にてエクセルファイルを送付し、症例調査を行う。2010年3月19日(金)までに症例データの固定を行う。病理診断についての review は行わない。  
CNS 浸潤のリスクファクターがわかれば、それに対する対策を講じることができ、治療成績の向上が得られる。

<判定>  
承認

\*\*\*\*\*

#### 8. 「腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術導入前・後の患者リスク背景、低侵襲性の比較検討と術前リスク評価法の構築」

—国立病院機構政策医療ネットワーク研究—

<申請者>

心臓血管外科 医長 — 岡田正比呂

<概要>

低侵襲血管内治療(ステントグラフト内挿術)が2007年に保健償還されて以後、腹部大動脈瘤に開腹手術とステント治療から治療法が選択される状態になっている。その結果80歳以上の高齢者、重症の合併疾患を持つハイリスク患者の治療が積極的に行われている。ステントグラフト内挿術導入前後で治療対象者の保有するリスクが変化(高齢化、ハイリスク)していることが予想され、治療が行われなかった患者が減少していると考えられる。高齢・高リスク保有患者に適切な治療選択を行い、治療を受けられない患者をより減少させることが目的である。

後ろ向きコーホート研究。治療前のリスク因子の調査、治療法の選択(開腹手術、ステント治療、経過観察)、治療の結果および治療からの社会復帰のプロセスの調査。新しい検査等を行うことによるデータ収集は行わない。フォローアップ時のQOLは質問状(SF-8等)により行う。従来、開腹手術治療の適応外とされていた腹部大動脈瘤患者のうち低侵襲血管内治療が可能となる患者の条件を抽出し腹部大動脈瘤の治療適応範囲を広げること。

開腹手術とステントグラフトの両方の治療が可能となる患者の入院期間、治療後の回復期間、社会復帰までのプロセスを比較検討し、患者が早期に社会復帰するための治療法選択の一助となる。

<判定>  
承認