

慢性血栓塞栓性肺高血圧症(Chronic thromboembolic
Pulmonary Hypertension: CTEPH)に対する Balloon
pulmonary angioplasty (BPA) の有効性と安全性に関する
多施設レジストリー研究

研究代表者：平田 健一 (一社)日本循環器学会 代表理事

(神戸大学 大学院医学研究科 循環器内科 教授)

大郷 剛 (国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門

肺循環科 特任部長・医療安全管理部 部長)

第 1.0.0 版 2017 年 10 月 30 日

第 1.0.1 版 2017 年 12 月 26 日

第 1.0.2 版 2018 年 2 月 2 日

第 1.0.3 版 2018 年 2 月 9 日

第 1.0.4 版 2018 年 2 月 14 日

第 1.0.5 版 2022 年 1 月 14 日

第 1.0.6 版 2022 年 12 月 19 日

第 1.0.7 版 2023 年 4 月 20 日

目次

1. 研究の背景	1
2. 研究の目的	1
3. 研究デザイン	2
4. 研究対象	2
4.1. 選択基準	2
4.2. 除外基準	2
4.3. 研究対象者の抽出方法	2
5. 目標症例数およびその設定根拠	2
6. アウトカム	2
6.1. 主要アウトカム	2
6.2. 副次アウトカム	3
7. 研究の実施手順	3
8. 観察項目	3
9. 主な解析方法	3
10. 研究期間	4
11. 研究参加の任意性および撤回の自由	4
11.1. 研究参加の任意性	4
11.2. 同意取得に関する手続	4
11.3. 同意撤回または参加拒否を申し出た場合	5
12. 倫理的配慮	5
13. 個人情報の保護	5
14. 試料・情報の保管	5
14.1. 試料・情報の管理方法	5
14.2. 外部の機関との試料・情報の授受	6
14.3. 試料・情報の保存期間	6
14.4. 試料・情報の二次利用	7
15. 研究対象者の負担とリスク、利益の総合評価	7
15.1. 研究対象者の負担とリスク、およびそれらを最小化する方策	7
15.2. 研究対象者の利益および研究がもたらす利益	7
15.3. 負担とリスク、利益の総合評価	7
16. 研究対象者の費用負担	7
17. 研究対象者等からの相談等への対応	7
18. 研究資金	7

19. 利益相反	8
20. 知的所有権	8
21. 研究成果の公表	8
22. 研究計画の変更	8
23. 研究機関の長への報告	8
24. 研究の実施体制	8
25. 業務委託	9

1. 研究の背景

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension）は器質化した血栓により広範囲の肺動脈が慢性的に狭窄・閉塞し肺高血圧症を呈する疾患であり、生命予後は不良である。根本的な治療として開胸外科手術（肺血栓内膜摘除術）が国内外の施設で施行され、症状、血行動態および生命予後の改善が報告されているものの、その適応には限界があり、手術不能例は少なくない。近年、我が国で重症の CTEPH 症例に対して肺動脈バルーン形成術（BPA: balloon pulmonary angioplasty）が行われるようになり、症状、血行動態、生命予後が改善することが報告されている。2011 年に日本循環器学会は CTEPH 患者に対して BPA を安全かつ効果的に施行するため、日本呼吸器学会、日本心臓病学会、日本胸部外科学会と共同で BPA の適応と施行に関するステートメントを発行した。その後、BPA を施行する施設は日本でも増加し、近年は欧米の肺高血圧専門施設も BPA に関心を持ち、日本から適応と手技を学んで導入が試みられており、カテーテルによる根治的な新治療が日本を発信として国際的に発展し始めている。

このように重症 CTEPH 患者の治療において BPA は画期的な治療法であるが、CTEPH が希少疾患であること、日本で開発された治療法であるため多施設共同臨床試験がない。そのため、ガイドラインに記載されるだけのエビデンスが国内及び国際的に構築されていないのが現状であり客観的な BPA 治療の位置づけが明確ではない。そのため、日本循環器学会は 2011 年の BPA の適応と施行に関するステートメント発行後、日本心血管インターベンション治療学会とも協議し、BPA の指導医、実施医そして実施施設の基準を設定し、BPA 治療のエビデンスを構築し、安全かつ効果的な治療を確立するために BPA を施行した患者の全例登録を実施施設になるための必要条件としている。このように BPA においては国内 BPA の全国的な治療実態を調査し、効果、安全性について詳細に解析、検討することが必要である。

2. 研究の目的

本研究は CTEPH 患者に対する BPA 治療の安全性と有効性を確立するために日本及び国際的なガイドラインに引用される BPA 治療の臨床エビデンスを構築することを目的とする。また、BPA 実施医や実施施設を認定する資料として用いる。

そのために、日本循環器学会を主実施機関として日本呼吸器学会、日本心血管インターベンション治療学会、日本胸部外科学会が協力しデータ集積管理ツール（EDC: Electronic Data Capture）を活用してオンラインレジストリーを行うためのシステムを整備する。現在、推計で国内の 100 施設以上で BPA が施行されているが、日本における BPA 患者の全例登録を行い、BPA に伴う合併症、血行動態と症状の変化そして生命予後、イベントを観察して BPA の安全性と有効性を明らかにする。その結果より得られたエビデンスを CTEPH 治療における BPA の治療の意義において日本及び国際的なガイドラインに還元し CTEPH 治療の発展、向上に寄与することが可能となる。本研究の通称は英語表記の Japan registry of Balloon Pulmonary Angioplasty の頭文字を取り J-BPA とする。

3. 研究デザイン

- ① デザイン 多施設前向きコホート研究
- ② 侵襲の有無 無
- ③ 介入の有無 無
- ④ 試料の利用 無
- ⑤ 情報の利用 既存情報を利用

4. 研究対象

本研究は、倫理委員会承認日から **2028 年 3 月** までに慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) と診断され Balloon pulmonary angioplasty (BPA) 治療が実施された患者を対象とする。研究対象者として、下記のすべての選択基準に合致する者を登録する。本研究は BPA 治療の実態を調査するためのものであるため、除外基準は設けない。

4.1. 選択基準

- 1) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症にて対象施設に入院している。
- 2) Balloon pulmonary angioplasty (BPA) 治療が実施されている。

4.2. 除外基準

なし

4.3. 研究対象者の抽出方法

通常診療の中で来院される適応患者に対して本研究への参加者を募集する。

5. 目標症例数およびその設定根拠

目標症例数： 1900 例

目標症例数の設定根拠

本研究は CTEPH に対する BPA 治療の実態調査のため、全例調査とする。循環器疾患診療実態調査によると BPA 治療は年間約 1900 件行われており、一人平均 5 回治療を受けるとして年間約 380 人の登録が見込まれたため、5 年間で 1900 人が登録されると見込まれる。

6. アウトカム

6.1. 主要アウトカム

- 1) 複合心イベント（右心不全、肺高血圧症増悪、肺移植、死亡）
- 2) 全死亡

6.2. 副次アウトカム

- 1) BPA に伴う有害事象（肺障害、腎障害、穿刺部血腫、造影剤アレルギー、死亡）
- 2) 退院時死亡

7. 研究の実施手順

CTEPH と診断され、BPA 実施施設で初回 BPA 治療が実施された患者を登録対象とする。診療目的で収集された情報のみを利用してデータの収集を行う。初回登録後より、1 年後、3 年後、5 年後に追跡調査を行い、イベント発生の確認を行う。

8. 観察項目

患者の診療録を調査し、集計・解析を行う。収集項目は別途、添付資料. 収集項目に示す。

9. 主な解析方法

1. 主要アウトカムの分析

- ① 複合心イベント発生群、非発生群の二群に分け、対象者の背景要因を記述し、連続値は t 検定もしくは Wilcoxon 検定を行い、カテゴリ値はカイ二乗検定または Fisher 正確性検定を行い、群間の比較を行う。
- ② Kaplan-Meier 法を用いて複合心イベントの累積発生率を推定する。また、患者背景等や治療内容で群間に分け累積発生率の比較を行い、Log-rank 検定を用いて検定を行う。
- ③ Cox 比例ハザードモデルを用いて、患者背景や治療内容を説明変数とし、複合心イベント発生に関連する要因の探索を行う。
- ④ 全死亡に関しても、①～③と同様の分析を行う。
- ⑤ 実施施設あたりおよび実施医あたりの複合心イベントの発生を割合を計算し、マルチレベルモデルを用いて、施設間のアウトカム発生割合の比較を行う。

2. 副次アウトカムの分析

- ① BPA 有害事象発生群、非発生群の二群に分け、対象者の背景要因を記述し、連続値は t 検定もしくは Wilcoxon 検定を行い、カテゴリ値はカイ二乗検定または Fisher 正確性検定を行い、群間の比較を行う。
- ② 患者背景等や治療内容で群間に分け有害事象発生割合の比較を行い、カイ二乗検定または Fisher 正確性検定を用いて検定を行う。
- ③ ロジスティックモデルを用いて、患者背景や治療内容を説明変数とし、有害事象発生に関連する要因の探索を行う。
- ④ 退院時死亡に関しても、①～③と同様の分析を行う。
- ⑤ 実施施設あたりおよび実施医あたりの各副次アウトカムの発生を割合を計算し、マル

チレベルモデルを用いて、施設間のアウトカム発生割合の比較を行う。

10. 研究期間

予定研究期間：研究倫理審査委員会承認日～2034年3月31日

うち症例登録期間：研究倫理審査委員会承認日～2028年3月31日

11. 研究参加の任意性および撤回の自由

11.1. 研究参加の任意性

本研究への研究対象者の参加もしくは不参加の自由を尊重し、その任意性を確保するため、以下の手続で本研究を実施する。

11.2. 同意取得に関する手続

情報提供機関は、研究対象者（もしくは代諾者）に説明文書を用いて説明し、情報の提供を検討するために十分な時間を設けたうえで、自由意思による同意を本人（もしくは代諾者）から文書、口頭での同意の表明のいずれかにより受ける。ただし、本研究は研究対象者が極めて多い研究であり、同意取得が困難である情報提供機関が生じることが想定される。その場合、各情報提供機関の長の許可のもとで、個別同意を取得する代わりに、オプトアウトでの情報の提供を許容する。オプトアウトを行う場合は、以下の方法により研究対象者等に本研究の内容を通知または公開し、研究対象者等が容易に知り得る状態に置くことで、研究実施について研究対象者等が拒否できる機会を保障する。

本研究は下記に該当する研究である。

☒ 他機関と既存情報の授受を行う研究であり、同意取得が困難（倫理指針第8の1(3)、第8の1(5)）

同意取得が困難な理由：研究対象が極めて多いため。

☒ 学術研究であり、研究対象者の不利益とならない（倫理指針第8の1(3)ア(ウ)）

本研究は上記の理由により個別同意を取得する代わりに、以下の方法により研究に関する情報を研究対象者等に通知または公開し、研究対象者等が容易に知り得る状態に置くことで、研究が実施されることについて研究対象者等が拒否できる機会を保障する。

公開

☒ ホームページ

☒ 日本循環器病学会ホームページ

(<https://www.j-circ.or.jp/>)

☒ 各情報提供機関の公式ホームページ

通知または公開方法が妥当である根拠：治療対象者が多く、他の方法では確認は困難であ

るがホームページには容易にアクセスし確認が可能であるため。

11.3. 同意撤回または参加拒否を申し出た場合

一旦研究対象者より同意を得た場合でも、研究対象者は不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回することができる。同意撤回以降は、その後の本研究に関する情報等の追加収集は行わない。しかし、同意撤回以前に収集した研究対象者の情報については、本研究において使用できるものとする。同意撤回の申出先および担当者は説明文書に記載の通りとする。研究参加に同意した研究対象者もしくは代諾者から、同意撤回の意思表示があった場合、その旨を同意撤回書若しくはカルテの記録に残し、撤回意思に従った措置を講じたことを研究対象者もしくは代諾者に説明する。

12. 倫理的配慮

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則ならびに「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

13. 個人情報の保護

研究対象者の個人情報を保護するため、本研究の実施にあたり下記の対応を順守する。

- ① 研究対象者に関わるデータを取り扱う際は研究対象者の秘密保護に十分配慮する。
- ② 研究で取り扱う個人情報は、原則として症例登録時に本研究固有の識別番号を付した対応表を作成することにより匿名化し、対応表を用いて管理する。
- ③ 匿名化は、研究事務局へ情報を提供する際に行う。
- ④ 対応表は、各研究協力施設の責任者が適切に管理を行う。

14. 試料・情報の保管

14.1. 試料・情報の管理方法

データの収集は、国立循環器病研究センターが保有する EDC システムを用いてデータの収集を行う。データ入力者のログイン記録、データの授受の記録は EDC に記録され保存される。データの提供・受領に関する記録は本研究終了報告から 5 年を超える期間まで保管する。

本研究で扱う情報は、誰のものか一見して判別できないよう、患者 ID や氏名・住所等をまったく別の管理番号（研究用 ID）に置き換えたうえで、共同研究機関・共同研究者に提供し、共同で本研究に利用する。対応表は、それぞれ対応表を作成した各共同研究機関内で、本研究に関与しない管理者が適切に管理することを相互に確認する。

データベースに関しては、国立循環器病研究センター内の外部インターネットとは論理的に遮断された臨床研究用ネットワーク内のサーバーに保管する。臨床研究用ネットワーク内へのログインは ID とパスワードによる管理が行われており、データセンターである国

立循環器病研究センターOIC 情報利用促進部の職員以外がデータにアクセスすることを制限している。また、データアクセスに関してはログ管理が行われており、臨床研究用ネットワーク外へのデータの持ち出しは監視されている。データの保管に関しては、国立循環器病研究センターOIC 情報利用促進部 客員部長 岩永善高が保管の責任にあたる。

14.2. 外部の機関との情報の授受

本研究は、日本循環器学会、日本呼吸器学会、日本胸部外科学会、日本心血管インターベシオン治療学会の参加施設でかつ、BPA 治療を行うすべての施設が参加する予定である。BPA 実施施設は情報提供機関として参加する。(添付資料: データの提供元一覧)

海外へのデータ提供は現状行わないが、今後、海外との共同研究を行うような場合には、再度倫理申請を行うこととする。

- ・ 外部の機関へ情報の提供を行うことの有無: ☐ 有 ☒ 無
- ・ 外部の機関から情報の提供を受けることの有無: ☒ 有 ☐ 無
- ・ 提供先の機関及び当該提供に係る責任者
24. 研究の実施体制に記載のある機関およびその責任者
- ・ 提供する情報の項目
情報: 8. 観察項目に記載のある項目
- ・ 提供方法: EDC システム

提供元機関における情報の取得の経緯と外部提供への同意等について確認する方法

- ☒ 研究目的で情報を提供することについて情報提供機関において研究対象者から文書で同意を得る(文書で説明のうえ口頭で同意を受けてカルテに記録することも許容する)。同意取得が困難な機関においては、オプトアウト文書の内容を確認するとともに、当該情報提供機関においても研究対象者に通知/公開/掲示を行う。
- ・ 提供を受ける情報の項目
情報: 8 観察項目に記載したものと同一項目を取得する。

14.3. 試料・情報の保存期間

研究情報の保存期間は、論文発表後 10 年間とする。その後、データ削除用のソフトウェアを用いて削除を行う。

データの収集は、国立循環器病研究センターが保有する EDC システムを用いてデータの収集を行う。データ入力者のログイン記録、データの授受の記録は EDC に記録され保存される。データの授受記録に関しては、研究終了報告日から 5 年を経過した日まで、国立循環器病研究センターOIC 情報利用促進部 客員部長 岩永善高が EDC システムで保管する。

14. 4. 試料・情報の二次利用

本研究で得られた実施施設および実施医あたりの件数や治療成績は日本循環器学会、日本呼吸器学会、日本心血管インターベンション治療学会、日本胸部外科学会が BPA 実施施設、BPA 実施医、BPA 指導医の認定に用いることがあるが、その場合は集計されたデータのみを提供する。

本研究で得られた情報について、他の研究について使用する可能性がある。使用する場合には、新たな実施計画書を作成の上、日本循環器学会の審査会にて使用の有無を審査し、各施設の倫理審査委員会の承認を得た上で進める。

15. 研究対象者の負担とリスク、利益の総合評価

15. 1. 研究対象者の負担とリスク、およびそれらを最小化する方策

本研究は既存情報を利用する観察研究であり、主に予測されるリスクは個人情報の漏洩に伴うものである。解析に用いられるデータは匿名化され厳重に管理される。個人情報漏洩のリスクを最小化するため上記の個人情報保護についての対策を行う。

15. 2. 研究対象者の利益および研究がもたらす利益

本研究において CTEPH 患者における BPA の有効性と安全性およびそれらに関連する要因が明らかとなれば、研究対象者と同じ病気を有する患者に同様の評価することで最適な治療を選択することが可能となり、利益や恩恵を与える可能性がある。研究対象者にとって直接的な利益はない。

15. 3. 負担とリスク、利益の総合評価

本研究がもたらす総体としての利益は、本研究に伴う負担とリスクを正当化するものであると考えている。

16. 研究対象者の費用負担

本研究は診療録に基づく観察研究であり、研究対象者の費用負担は発生しない。

17. 研究対象者等からの相談等への対応

本研究に関する相談に関しては、説明文書及びオプトアウト文書に問い合わせ先を記載することにより対応する。

18. 研究資金

この研究に必要な費用は、日本循環器病学会から契約で提供される。

19. 利益相反

本研究に関して開示すべき利益相反はない。

20. 知的所有権

日本循環器学会が登録されたデータの集計を行うことで生じる知的所有権は、日本循環器学会に帰属する。登録されたデータを使用して他機関が研究を行った結果として生じる知的所有権は、その研究者（研究グループ）ないし所属機関に帰属する。

21. 研究成果の公表

解析結果は、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。

22. 研究計画の変更

本研究計画の変更、追加、削除などの必要性が生じた場合には、それらの可否について倫理委員会の承認を得る。

23. 研究機関の長への報告

研究責任者は、年に1回の頻度で研究の進捗状況を、また研究終了時に研究成果を、日本循環器学会代表理事に報告する。

24. 研究の実施体制

① 研究代表機関

一般社団法人 日本循環器病学会

〒101-0047 東京都千代田区内神田1丁目18番13号 内神田中央ビル 6F

TEL 03-6775-9111

(E-mail) academy@j-circ.or.jp

② 研究代表者

本研究の実施における業務を統括し、責任を負う。

(氏名) 平田 健一

(所属) 一社) 日本循環器学会 代表理事 (神戸大学大学院医学研究科 循環器内科教授)

(氏名) 大郷 剛

(所属) 国立循環器病研究センター心臓血管内科部門

肺循環科 特任部長・医療安全管理部 部長)

③ 分担研究者

研究分担者 (日本循環器病学会 BPA ワーキンググループ)

昭和大学循環器内科

新家 俊郎

独立行政法人国立岡山医療センター臨床研究部	松原 広己
北海道大学循環器内科	辻野 一三
九州大学循環器内科	阿部 弘太郎
国際医療福祉大学循環器内科	田村 雄一
千葉大学呼吸器内科	杉浦 寿彦
東千葉メディカルセンター心臓外科	石田 敬一
杏林大学循環器内科	伊波 巧
岡山大学循環器内科	伊藤 浩

④ 共同研究機関

J-BPA データセンター

国立研究開発法人 国立循環器病研究センター OIC 情報利用促進部

〒564-8565 大阪府吹田市岸部新町 6 番 1 号

TEL 06-6170-1070

研究責任者（データマネージメント総括）

岩永善高 国立循環器病研究センター OIC 情報利用促進部

研究分担者（データマネージメント）

住田陽子 国立循環器病研究センター OIC 情報利用促進部

⑤ 情報提供機関 別添 1

⑥ 研究事務局

国立循環器病研究センター心臓血管内科部門肺循環科 氏名 大郷 剛、青木 竜男

住所 564-8565 大阪府吹田市岸部新町 6 番 1 号

電話番号 06-6170-1070（内線 60209）

メールアドレス Tak@ncvc.go.jp

25. 業務委託

業務委託の有無：☐有 ☒無