

臨床試験計画書 (Ver4 : 2014/06/12)

急性大動脈解離患者における心拍数コントロールの予後への効果検討 Tight Heart Rate Control for Acute Aortic Dissection (THAAD study)

済生会熊本病院 循環器内科/集中治療室

1. 試験の目的

急性大動脈解離は突然発症し、早期に心タンポナーデや破裂からショックに陥り高率に死に至る重篤な疾患である。その緊急手術の成績も A 型で 11~23%、B 型で 21~40%と、最近の外科治療の技術的進歩にもかかわらず依然として高い死亡率を認める (日本胸部外科学会 2008 年年間統計より引用)。急性大動脈解離の心拍数コントロールに関しては β 遮断薬を用いた降圧療法が推奨されているが、心拍数の設定については確立された目標値の設定はない。我々は過去に後ろ向き観察研究において、急性期の心拍数が 60/分未満であることが、Stanford B 型急性大動脈解離患者における慢性期の予後予測因子であることを報告した。¹⁾ 今回、急性期の心拍数を 60/分未満に厳格にコントロールすることによる予後の変化を多施設前向き無作為比較試験にて検討することを目的に本研究を計画した。

2. 研究の背景と意義

急性大動脈解離の発症は年間 10 万人あたり 3.3 人と報告されている。²⁾ また、本邦の大動脈解離の剖検数は年平均 316 例とされており、死亡前に診断できていない例がまれではないことが示されており、実際は上記の発症数を上回るものと推測される。³⁾ 心拍数コントロールは、種々の疾患で生命予後を規定する因子として注目されている。本研究は、急性大動脈解離を対象として適切な心拍数コントロールの設定を確立し、急性大動脈解離に対する薬剤治療体系を確立することを目的とする。また、本研究によって得られる成果は学術的寄与のみならず、国民向け及び医療機関向けの情報提供、医療政策への反映等により社会へ還元することを目指す。

3. 略号の説明

- 1) 大動脈解離 (aortic dissection): 「大動脈壁が中膜のレベルで二層に剥離し、動脈走行に沿ってある長さを持ち二腔になった状態」で、大動脈壁内に血流もしくは血腫が存在する動的な病態。

- 2) 急性期：大動脈解離発症後14日以内。
- 3) 慢性期：大動脈解離発症後15日以降。
- 4) 真腔：本来の大動脈腔
- 5) 偽腔：大動脈壁が剥離した解離腔
- 6) エントリー：大動脈内中膜の亀裂で、真腔から偽腔に向う血流がみられる部位。
- 7) リエントリー：大動脈内中膜の亀裂で、偽腔から真腔に向う血流がみられる部位。
- 8) 偽腔開存型：偽腔内でエントリーからリエントリーへ向う血流が存在するもの。
- 9) 偽腔閉塞型：偽腔内が血栓化し、エントリーからリエントリーへ向う血流がみられないもの。または、大動脈内中膜に亀裂がみられないもの。
- 10) Stanford A型：上行大動脈に大動脈解離を有する形態。
- 11) Stanford B型：下行大動脈のみに大動脈解離を有する形態。
- 12) ICU：集中治療室
- 13) AKI：急性腎障害
- 14) 検査値の略号
 - ① CT : **computed tomography** コンピュータ断層撮影
 - ② PT-INR : **prothrombin time-international normalized ratio** プロトロンビン時間国際標準比 正常値
 - ③ APTT : **activated partial thromboplastin time** 活性化部分トロンボプラスチン時間
 - ④ ATⅢ : **antithrombin Ⅲ** アンチトロンビンⅢ
 - ⑤ SFMC : **soluble fibrinmonomer complex** 可溶性フィブリンモノマー複合体
 - ⑥ FDP : **fibrin/fibrinogen degradation products** フィブリン分解産物
 - ⑦ A/G比：アルブミン/グロブリン比
 - ⑧ CK : **creatine kinase** クレアチンキナーゼ
 - ⑨ CK-MB : **creatine kinase MB** クレアチンキナーゼMB分画
 - ⑩ AST : **aspartate aminotransferase** アスパラギン酸アミノ基転移酵素
 - ⑪ ALT : **alanine aminotransferase** アラニンアミノ基転移酵素
 - ⑫ LDH : **lactate dehydrogenase** 乳酸脱水素酵素
 - ⑬ γ -GTP : **γ -glutamyltransferase** ガンマグルタミルトランスフェラーゼ
 - ⑭ CRP : **C-reactive protein** C反応性蛋白
 - ⑮ BNP : **brain natriuretic peptide** 脳性ナトリウム利尿ペプチド
 - ⑯ ECG : **Electrocardiogram** 心電図
 - ⑰ ABI : **ankle brachial index** 足関節上腕血圧比

4. 基礎となる研究成果及び現在までの研究状況の概要

急性大動脈解離の薬剤治療として、 β 遮断薬が推奨されている。また、頻脈が予後を悪化させると一般に考えられているが、心拍数コントロールに関する急性大動脈解離の研究は極めてまれである。我々は後ろ向き研究において、心拍数60/分未満の症例で、予後の改善がみられたことを報告した。一般的には確立した目標心拍数はないものの60-80/分程度に心拍数がコントロールされているのが現状である。

以上より、十分量の β 遮断薬を用い心拍数60/分未満に厳格に心拍数をコントロールすることが急性大動脈解離の内科治療例の予後を改善するか否かには、前向きの多施設無作為比較試験が必要である。尚、血圧は収縮期血圧が120mmHg以下にコントロールすることが世界的に認識されており、降圧剤の調整はこれによってなされるため、両群間で差は生じない。外来診療はかかりつけ医でなされるが、十分な情報提供のもと、心拍数が維持されるよう投薬が調整され、半年毎の試験実施病院での検査によりこれを検証し、心拍数の維持に努める。研究者は、平成14年厚生科学研究費における「急性期における解離性大動脈瘤の具体的な医療手順に関する調査研究」の主任研究員を務めた。また、平成20年度厚生科学研究費「脊髄障害防止の観点からみた胸部下行・胸腹部大動脈瘤外科治療ないしはステントグラフト治療体系の確立」に外部判定員として参加した。さらに、急性大動脈解離に関する全国規模登録(Japanese registry of acute aortic dissection: JRAD)に共同研究員として、研究を行っている。

5. 研究の実施計画・目標

- 1) 急性大動脈解離発症48時間以内に来院した例で内科治療の対象となった症例を対象として、本研究の説明を行い、同意が得られた場合、心拍数従来コントロール群(60/分~79/分)と心拍数厳格コントロール群(60/分未満)の2群にインターネットの割り付けシステムを用いて無作為に分ける。各群の心拍数コントロールが可能となるよう、別紙の β 遮断薬の投薬スケジュールに従って、投薬を開始する。
- 2) 本研究の実施が倫理委員会において許可され次第、本研究を開始する。2015年12月までレジストリを行い、1年以上の下記の主要評価項目ならびに副次評価項目により本研究の効果を検証する。
- 3) 2015年12月に中間解析を行い、予定試験期間の2016年12月以前に2群間で有意差が生じた場合は、本試験は中止とする。
- 4) 集積データは参加施設共有のものとし、解析、学会発表、誌上報告などの取り扱いに関しては、参加施設にて年2回以上定期的(日本循環器学会、日本心臓病学会、日本脈管学会、日本集中治療医学会など)に開催し、協議決定する。

6. 研究の対象患者

6-1 選択基準

- 1) Stanford B型大動脈解離および Stanford A 偽腔閉塞型大動脈解離⁴⁾を新規発症し、発症後 48 時間以内に入院した入院患者
- 2) 同意取得：同意能力を有し、文章による同意が得られる患者
- 3) 性別：不問
- 4) 年齢：20 歳以上 90 歳未満

6-2 除外基準

- 1) 心タンポナーデ、臓器虚血、最大短径 50mm 以上、または上行大動脈に ulcer-like projection を有する Stanford A 偽腔閉塞型大動脈解離⁴⁾
- 2) 気管支喘息などの患者で担当医が β 遮断薬内服を適当ではないと判断した患者
- 3) Marfan 症候群の患者
- 4) 収縮期血圧 100mmHg 未満もしくは shock vital で循環動態が安定していない患者
- 5) 悪性腫瘍などにより 1 年以上の予後が望めない患者
- 6) 試験責任医師または試験分担医師が本試験への参加を適切ではないと判断した患者。

7. 試験方法

7-1 試験デザイン

無作為化並行群間比較試験で脈拍数を 60/分未満まで低下させる厳格コントロール群と従来管理 (60-79/分) 群での比較検討をする。尚、血圧コントロールは収縮血圧 120mmHg 以下となるよう降圧剤を調整する。また、下記の β 遮断薬の投与スケジュールにて、2 週間以内に目標心拍数に達しない場合は試験から除外する。退院後は、かかりつけ医に情報提供を行い、かかりつけ医にて心拍数の維持および投薬の調整、ならびに有害事象の管理を行う。退院 1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後、1 年後、1.5 年後、2 年後に試験実施病院にて、心拍数管理を含む理学所見、CT 等の画像評価、心電図等の生理検査、血液検査、イベントの検証および有害事象の把握を行う。

7-2 β 遮断薬投与内容

β 遮断薬については下記の投与内容を推奨とするが、試験デザインに基づく脈拍数コントロールが維持できる場合に限り、種類や投与量は限定しない。

Stage 1: ビソプロロール 0.625mg

Stage 2: ビソプロロール 2.5mg

Stage 3: ビソプロロール 5mg
Stage 4: ビソプロロール 7.5mg
Stage 5: ビソプロロール 7.5mg + カルベジロール 10mg
Stage 6: ビソプロロール 7.5mg + カルベジロール 20mg
Stage 7: ビソプロロール 7.5mg + カルベジロール 30mg

7-3 厳格コントロール群投与スケジュール

β 遮断薬については下記の投与スケジュールを推奨とするが、試験デザインに基づく脈拍数コントロールが維持できる場合に限り、種類や投与量は限定しない。

1) 来院時

60/分未満時 stage 1 薬、60/分以上時 stage 2 薬、これを stage N1 とする。

2) 24 時間後

60/分未満時または前回投与時より 10/分以上心拍数低下時は stage N1 薬、60/分以上時かつ 10/分未満心拍数低下時は stage N1+1 薬、これを stage N2 とする。

3) 48 時間後

60/分未満時または前回投与時より 10/分以上心拍数低下時は stage N2 薬、60/分以上時 stage N2+1 薬、これを stage N3 とする。

4) 72 時間後

60/分未満時または前回投与時より 10/分以上心拍数低下時は stage N3 薬、60/分以上時かつ 10/分未満心拍数低下時は stage N3+1 薬、これを stage N4 とする。

5) 96 時間後

60/分未満時または前回投与時より 10/分以上心拍数低下時は stage N4 薬、60/分以上時かつ 10/分未満心拍数低下時は stage N4+1 薬、これを stage N5 とする。

6) 120 時間後

60/分未満時または前回投与時より 10/分以上心拍数低下時は stage N5 薬、60/分以上時かつ 10/分未満心拍数低下時は stage N5+1 薬、これを stage N6 とする。

7) 144 時間後

60/分未満時または前回投与時より 10/分以上心拍数低下時は stage N6 薬、60/分以上時かつ 10/分未満心拍数低下時は stage N6+1 薬、これを stage N7 とする。

8) 以後

連日早朝安静時に心拍数を測定し、心拍数が 51-59/分の場合は前日と同段階の β 遮断薬を投与し、心拍数が 60/分以上時は 1 段階上げ、50/分以下時は 1 段階下げる。

投薬スケジュールおよび用量に関しては、主治医の判断で調整を行うことを可能とする。尚、投薬時間について、前後 6 時間の変更は可能とする。

7-4 通常管理群投与スケジュール

β 遮断薬については下記の投与スケジュールを推奨とするが、試験デザインに基づく脈拍数コントロールが維持できる場合に限り、種類や投与量は限定しない。

1) 来院時

80/分未満時 stage 1 薬、80/分以上時 stage 2 薬、これを stage N1 とする。

2) 24 時間後

80/分未満時または前回投与時より 10/分以上心拍数低下時は stage N1 薬、80/分以上時かつ 10/分未満心拍数低下時は stage N1+1 薬、これを stage N2 とする。

3) 48 時間後

80/分未満時または前回投与時より 10/分以上心拍数低下時は stage N2 薬、80/分以上時かつ 10/分未満心拍数低下時は stage N2+1 薬、これを stage N3 とする。

4) 72 時間後

80/分未満時または前回投与時より 10/分以上心拍数低下時は stage N3 薬、80/分以上時かつ 10/分未満心拍数低下時は stage N3+1 薬、これを stage N4 とする。

5) 96 時間後

80/分未満時または前回投与時より 10/分以上心拍数低下時は stage N4 薬、80/分以上時かつ 10/分未満心拍数低下時は stage N4+1 薬、これを stage N5 とする。

6) 120 時間後

80/分未満時または前回投与時より 10/分以上心拍数低下時は stage N5 薬、80/分以上時かつ 10/分未満心拍数低下時は stage N5+1 薬、これを stage N6 とする。

7) 144 時間後

80/分未満時または前回投与時より 10/分以上心拍数低下時は stage N6 薬、80/分以上時かつ 10/分未満心拍数低下時は stage N6+1 薬、これを stage N7 とする。

8) 以後

連日早朝安静時に心拍数を測定し、心拍数が 60-80/分の場合は前日と同段階の β 遮断剤を投与し、心拍数が 81/分以上時は 1 段階上げ、60/分未満時は 1 段階下げる。

投薬スケジュールおよび用量に関しては、主治医の判断で調整を行うことを可能とする。

尚、投薬時間について、前後 6 時間の変更は可能とする。

8. 併用薬

β 遮断薬の投与は試験デザインに沿って用量調整を行う。その他の薬剤の追加投与に関してはこれを制限しない。

9. 観察・検査項目とその実施期間

検査については、以下のスケジュールと内容にて実施する。検査日が休日の場合は、休日明けの翌稼働日に検査を実施する。

【入院日～翌日】

- 1) 採血 (PT-INR、APTT、ATⅢ、SFMC、D ダイマー、FDP、フィブリノーゲン、HDL-コレステロール、中性脂肪、LDL コレステロール、ナトリウム、カリウム、クロール、総蛋白、アルブミン、A/G 比、血中尿素窒素、クレアチニン、CK、CK-MB、AST、ALT、LDH、 γ -GTP、総ビリルビン、血糖、CRP、血算、尿酸、アルカリフォスファターゼ、BNP、カテコーラミン 3 分画、レニン、アルドステロン)
- 2) 採尿 (尿糖、尿蛋白)
- 3) 24 時間血圧計
- 4) ホルター心電図
- 5) 胸腹部大動脈 (造影) CT 検査 (腎機能障害がある場合は、単純 CT 検査で代用可能)

【入院 3 日目】

- 1) 胸腹部大動脈 (造影) CT 検査 (腎機能障害がある場合は、単純 CT 検査で代用可能)
- 2) ECG、血圧、心エコー

【入院 7 日目】

- 1) 採血 (PT-INR、APTT、ATⅢ、SFMC、D ダイマー、FDP、フィブリノーゲン、HDL-コレステロール、中性脂肪、LDL コレステロール、血算、分画、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン、尿酸、血中尿素窒素、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、A/G 比、総コレステロール、AST、ALT、LDH、ZTT、TTT、アルカリフォスファターゼ、 γ -GTP、コリンエステラーゼ、総ビリルビン、CRP、BNP、カテコーラミン 3 分画、レニン、アルドステロン)

- 2) 採尿（尿糖、尿蛋白）
- 3) 24時間血圧計
- 4) ホルター心電図
- 5) 胸腹部大動脈（造影）CT検査（腎機能障害がある場合は、単純CT検査で代用可能）
- 6) ECG、血圧、心エコー

【入院14日目】

- 1) 胸腹部大動脈（造影）CT検査（腎機能障害がある場合は、単純CT検査で代用可能）
- 2) 採血（PT-INR、APTT、ATⅢ、SFMC、Dダイマー、FDP、フィブリノーゲン、HDL-コレステロール、中性脂肪、LDLコレステロール、血算、分画、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン、尿酸、血中尿素窒素、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、A/G比、総コレステロール、AST、ALT、LDH、ZTT、TTT、アルカリフォスファターゼ、 γ -GTP、コリンエステラーゼ、総ビリルビン、CRP、BNP）
- 3) 採尿（尿糖、尿蛋白）
- 4) ECG、ABI、心エコー
- 5) 24時間血圧計
- 6) ホルター心電図

【退院後1ヶ月】・【退院後3ヶ月】・【退院後6ヶ月】

- 1) 胸腹部大動脈（造影）CT検査（腎機能障害がある場合は、単純CT検査で代用可能）
- 2) 採血（PT-INR、APTT、ATⅢ、SFMC、Dダイマー、FDP、フィブリノーゲン、HDL-コレステロール、中性脂肪、LDLコレステロール、血算、分画、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン、尿酸、血中尿素窒素、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、A/G比、総コレステロール、AST、ALT、LDH、ZTT、TTT、アルカリフォスファターゼ、 γ -GTP、コリンエステラーゼ、総ビリルビン、CRP、BNP）
- 3) 採尿（尿糖、尿蛋白）
- 4) ECG、ABI、心エコー

【以降半年毎】

- 1) 胸腹部大動脈（造影）CT検査（腎機能障害がある場合は、単純CT検査で代用可能）

- 2) 採血 (PT-INR、APTT、ATⅢ、SFMC、D ダイマー、FDP、フィブリノーゲン、HDL-コレステロール、中性脂肪、LDL コレステロール、血算、分画、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン、尿酸、血中尿素窒素、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、A/G 比、総コレステロール、AST、ALT、LDH、ZTT、TTT、アルカリフォスファターゼ、 γ -GTP、コリンエステラーゼ、総ビリルビン、CRP、BNP)
- 3) 採尿 (尿糖、尿蛋白)
- 4) ECG、ABI、心エコー

10. 評価項目

10-1 主要評価項目

全死亡および大動脈イベント(大動脈破裂、5mm/6ヶ月以上の瘤径の拡大、大動脈瘤の最大短径が5cm以上でステントグラフト治療を含む外科治療の必要性)。尚、大動脈イベントは試験実施施設で施行されるCT検査(入院時、1週間後、2週間後、退院1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後、1年後、1.5年後、2年後および胸背部痛等の自覚症状発生時)により判断する。

10-2 副次評価項目

大動脈径の拡大率、ICU在室期間、入院日数、離床までの期間、不穏行動(スケール)、低酸素血症の発生(PaO₂/FiO₂比)、AKIの発生、降圧剤静脈内投与を要した期間、鎮痛のスコア評価

11. 中止・脱落

下記の中止基準により、試験薬の投与を中止した症例については、中止理由を報告書に記入する。試験の途中で来院しなくなった被験者については、来院するよう手配し、その理由などを追跡調査する。来院できない場合は、電話および書簡などにより調査し、報告書に記載する。

11-1 中止基準

- 1) 被験者または代諾者から試験への参加の辞退の申し出があった場合
- 2) 試験責任医師もしくは試験分担医師の判断による場合
- 3) 試験薬投与期間中、血圧変動が著しくプロトコルを逸脱して薬剤等変更が必要となった場合
- 4) 死亡を含む有害事象が発現し、試験の継続が困難となった場合
- 5) 「対象疾患」および「選択基準」から逸脱することが判明した場合
- 6) 「除外基準」に抵触することが判明した場合

- 7) その他、試験責任医師または試験分担医師が試験の継続を困難と判断した場合

12. 安全性の評価

12-1 有害事象のモニタリング

主治医は、試験開始後に新たに重篤な有害事象が発現した場合には、24時間以内に試験責任医師に報告する。

12-2 重篤な有害事象

試験薬投与による好ましくない徴候、症状、または病気の発現の中で、下記に該当するものを重篤な有害事象とする。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのある症例
- 3) 治療のため入院または入院期間の延長が必要とされる症例
- 4) 障害（日常生活に支障をきたす程度の機能不全の発現を示すもの）
- 5) 障害につながるおそれのある症例
- 6) 1)～5)に掲げる症例に準じて重篤である症例
- 7) 後世代における先天性異常をきたす症例

13. 倫理

13-1 被験者の保護

本試験に関係するすべての研究者は、「ヘルシンキ宣言」および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して、本試験を実施する。

13-2 患者への説明および同意取得

試験責任（分担）医師は、患者が試験に参加する前に、患者に対し施設の倫理審査委員会で承認の得られた説明文書を渡し、口頭で十分に説明する。試験の説明を行った後、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で試験への参加を依頼し、同意書を用いて本人の自由意思による同意を文書で得る。

13-3 試験への継続参加に影響する可能性がある情報が得られた場合

試験責任（分担）医師は、被験者が試験に参加している間に、本試験への継続参加について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報を入手した場合には、直ちに当該情報を記載した説明資料を提供し、これに基づき、当該情報、および試験への継続参加は自由であることについて被験者に説明する。

13-4 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮

被験者のプライバシー保護に十分配慮する。各実施医療機関の倫理審査委員会が本臨床研究実施中、または、終了後に実施に係る書類等を調査するが、その際個人を特定できる内容は提供されない。また、本試験で得られた被験者のデータは本試験の目的以外には使用しない。なお、試験の結果を公表する際も被験者を特定できる情報は使用しない。試験責任医師は、被験者のプライバシー保護に対する措置を常に講じなければならない。

13-5 被験者の健康被害に関する補償

本臨床研究で被験者に健康被害を生じた場合、治療にかかる費用は、健康保険を使用する。

14. 臨床研究の資金源と利益相反

14-1 資金源

本研究は、済生会医学福祉共同研究より提供された資金により、済生会熊本病院 臨床研究支援室が運営する。

14-2 利益相反

本試験の実施者および実施施設は、試験計画、実施ならびに発表に関して利益相反はない。尚、 β 遮断薬の投与スケジュールの策定に当たっては、多施設研究であることを考慮し、本邦で最も使用頻度の多い β 遮断薬であるビソプロロールとカルベジロールを選択した。

15. 被験者の費用負担

本試験の診療内容は通常と同様であり日常診療の範囲で行われることから、試験期間中の薬剤、検査を含む診療費は被験者の保険診療及び自己負担によって支払われる。

16. 目標症例数及び試験期間

- 1) 目標症例数 厳格管理群 211 例、通常管理群 211 例
- 2) 試験期間 2014 年 4 月～2016 年 12 月
- 3) 症例数設定の根拠

急性大動脈解離の内科治療における心拍数コントロールの後ろ向き検討では、大動脈イベントの発生率が心拍数 60/分以上群で 16%/年であり、心拍数 60/分未満群で 6%であることから、通常管理群の 1 年無発生割合を 84%と仮定し、厳格管理群のそ

れが 10% 上回るかどうかを検出する優越性試験デザインとした場合、 $\alpha = 5\%$ (両側)、検出力 90% として、Freedman の方法 (→引用: Freedman, L.S. "Tables of the number of patients required in clinical trials using the logrank test" *Statistics in Medicine* 1(1982) pp. 121-129) を用いて必要解析対象数を求めると、1 群 211 例、両群で計 422 例となった。なお、以上の計算は nQuery Advisor Version 7.0 (Statistical Solutions Ltd. Boston, MA, USA) を用いて算出した。従って、厳格管理群 211 例、通常管理群 211 例を目標症例とした。試験期間は 2014 年 4 月～2016 年 12 月とした。

17. 統計学的事項

- 1) 本試験において検討の対象となる有効性の仮説は「急性大動脈解離の内科治療において心拍数 60/分未満の厳格な心拍数コントロールが 60/分～80/分の心拍数コントロールに比し大動脈イベント (大動脈破裂、5mm/6 ヶ月以上の瘤径の拡大、ステントグラフト治療を含む外科治療) および全死亡の主要評価項目の発生率が少ないか」である。
- 2) 主要評価項目における厳格管理群と通常管理群の比較には、割合の差の検定およびリスク比とその信頼区間を用いる。大動脈イベントおよび死亡回避率は Kaplan-Meier 解析を用いて行い、両群間の差はログランク (logrank) 検定による群間比較を行う。治療効果の推定値として、Cox 比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95% 信頼区間を求める。必要に応じて偏りが見られた背景因子で調整した Cox ハザードモデル解析を行う。
- 3) 副次評価項目における連続量の検討では、t 検定および差の点推定値とその信頼区間を用いる。なお、正規性が仮定できない場合は、ノンパラメトリック手法を用いて比較する。その他の連続量でない副次評価項目では、割合の差の検定およびリスク比とその信頼区間を用いる。いずれの解析も有意水準両側 5%、信頼区間は両側 95% 信頼区間を用いる。

18. 研究計画の公開

被験者登録を開始する前に研究計画の内容を公開等録システム (大学病院医療情報ネットワーク: UMIN) に登録する。

19. 組織

19-1 試験責任医師

済生会熊本病院 集中治療室 室長 西上 和宏

19-2 試験分担医師

済生会熊本病院 循環器内科 部長 中尾 浩一

済生会熊本病院 循環器内科 医員 兒玉和久

済生会松山病院 循環器内科 センター長 渡辺 浩毅

済生会二日市病院 循環器内科 主任部長 門上 俊明

済生会大牟田病院 循環器内科 部長 田中 秀憲

済生会横浜市東部病院 院長 三角 隆彦

福井県済生会病院 内科部長 前野 孝治

19-3 画像解析・エンドポイント判定

神戸市立医療センター中央市民病院 循環器内科 加地 修一郎

19-4 統計解析

〒169-8503 東京都新宿区百人町 3-26-2

株式会社クレハ分析センター 医薬本部 医薬部 統計解析室

統計解析室長 山縣 清壮

19-5 臨床研究事務局

〒861-4193 熊本県熊本市南区近見 5 丁目 3 番 1 号

済生会熊本病院 臨床研究支援室 TEL:096-351-8515 FAX:096-351-4323

20. 参考文献

- 1) Kodama K, Nishigami K, et al. Tight heart rate control reduces secondary adverse events in patients with type B acute aortic dissection. *Circulation* 2008, 118(14Suppl):167-170
- 2) 増田善昭他:大動脈解離診療ガイドライン *Jpn Circ J* 2000, 64(Suppl. V):1249-1283
- 3) Nakashima Y, Kurozumi T, Sueishi K et al: Dissecting Aneurysm: A Clinicopathologic and Histopathologic Study of 111 Autopsied Cases. *Human Pathology*, 1990, 21:291-296
- 4) Kaji, S. Nishigami, K. Akasaka, T.: Prediction of progression or regression of type A aortic intramural hematoma by computed tomography. *Circulation*, 1999, 19Suppl(10): II281-6

以上