

臨床研究：「肺癌患者の肺切除術後頻脈性不整脈発症原因の解明と同頻脈性不整脈に対する短時間作用型 β 1 遮断薬ランジオロール塩酸塩単独投与とシベンズリン併用投与との治療効果の比較検討」

に関する同意説明書

はじめに

肺切除術後の患者では、交感神経活性や炎症性サイトカイン（細胞が産生する微量生理活性タンパク質の総称）の上昇が原因で頻脈性不整脈となることがあります。その頻度は、肺葉切除後（人には右なら上中下、左なら上下の5つの肺葉がありますが、そのうちの1つないしは右の2つを取る手術）に4~30%、肺全摘術後（片側の肺をすべて取る手術）の10~40%に頻脈性不整脈が発生すると報告されています。その多くは、手術数日後に発生し、単に不快な不整脈として患者さん個人の生活の質を低下させるだけでなく、重篤な脳梗塞、肺塞栓症などを合併することがあります。その結果、生命予後に影響を与えるのみならず、身体障害者や要介護患者の増加につながるなど様々な社会的問題を引き起こす可能性もあります。これまで、肺切除後の頻拍性不整脈に関しては、さまざまに危険因子が報告されていますが、最近の手術の低侵襲化（創を小さくするなど体に負担がかからない手術）に伴いその因子に変化が観られることが予測されます。また、頻脈性不整脈治療に対して短時間作用型 β 1受容体（自律神経のうち、交感神経系の主に心臓に分布し心収縮力の増大、心拍数の増加に関与しています）遮断薬（ランジオロール塩酸塩：以下ランジオロール）の術中術後投与の予防効果が示されている一方で、術後発症の心房細動に対する β 1遮断薬、およびNaチャンネル遮断薬の治療効果の報告はほとんどありません。

1. 臨床研究について

それぞれの病気の診断や治療は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果あり、安全な治療を患者さんに提供するためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療の方法の進歩発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんを対象に実施しなければならないものがあります。これを「臨床研究」といいます。臨床研究は患者さんの方々のご理解とご協力によって成り立つものです。

札幌医科大学付属病院では、大学病院としての使命である医療の発展に貢献するため、各診療科の意思が積極的に新臨床研究に取り組んでいますこれを印象研究といいますしかしこれらの研究を実施するにあたっては、患者さんの人権や安全面の配慮が最も大事です。札幌医科大学付属病院では臨床研究審査委員会を設置し、それぞれの臨床研究について厳密な審査を行っています。この臨床研究は審査委員会の承認を受けて実施するものです。

2. あなたの病気の治療法について

肺癌に関しては、通常通りの外科治療を行います。しかし、上で説明した通り4-40%の確率で頻脈性不整脈が発生します。この時に、どのような治療が優れているのかまだ確立されたものはありません。この不整脈が発生した時に、以下に説明する薬剤を使用してその効果を調べます。効果が認められない場合には、さらに追加の薬を使用や電氣的除細動（電気ショックの一種で、不整脈を治療する方法）などを行います。

3. この研究の目的

本研究では肺癌患者の肺切除術後頻脈性不整脈発症原因を解明するとともに肺切除後に起こっ

た心房細動に対する短時間作用型 β 1 遮断薬ランジオロール塩酸塩の治療効果について比較検討することを目的としています。

4. 研究の対象と方法

1) 対象

適格基準（組み入れ基準）：病院長承認から 2019 年 3 月 31 まで、肺癌に対する肺切除を予定された患者さんで、研究参加について担当医から術前手術関連事項説明時に同意説明書に基づいて説明を受け、同意が得られた患者さんを対象としています。

頻脈性不整脈危険因子研究：期間内に、肺癌に対する肺切除を受け、研究参加に同意を得られた患者さん約 330 例。

頻脈性不整脈に対するランジオロール塩酸塩投与群とシベンゾリン併用群の治療効果の比較研究：肺癌に対する肺切除術後 1 週間以内に頻脈性不整脈を発症した患者さん。肺切除施行後 3 日目までは連続的心電図モニターにより頻脈性不整脈心拍数 ≥ 100 を 5 分間以上持続した患者さんと術後 4 日から 7 日目までは頻脈性不整脈心拍数 ≥ 100 を発症し有症状で治療が必要と判断された患者さん 50 例を対象とします。

封筒法にてランジオロール塩酸塩投与群とシベンゾリン併用群に分類します。この分類は、選択によるデータの偏りを極力少なくすることを目的に無作為に行われます。具体的には、手術前の、手術治療の説明時に、分類用封筒(外観上内容が不明な、2つの治療法が書かれた用紙を内包したもの)を主治医が引き、2つの頻脈性不整脈治療のうち、どちらを受けるかを決定します。ですから、患者さんが自ら治療法を選択することはできません。

さらに、術前不整脈に対する治療（薬物療法）を受けている患者さん、慢性心房細動患者さん、術中頻脈性不整脈を発症した患者さん（治療方法はランジオロール投与群の治療に準ずる）、肺切除を受けなかった患者（胸腔内観察例、肺生検のみ施行例、胸腔内温熱化学療法例など）は対象から除かれます。

2) 方法

2)-1 登録因子

術前臨床情報（術前 1 か月以内のデータ）

- 1) 年齢、性別、身長、体重、喫煙歴
- 2) 肺癌関連因子：部位（肺葉）、進行度（TNM 分類, UICC 第 7 版）
- 3) 臓器機能：血圧、脈拍数、肺機能(肺活量、%肺活量、一秒量、一秒率)、SpO₂(酸素飽和度)、動脈血酸素分圧、動脈血二酸化炭素分圧、血液一般検査（赤血球数、ヘモクロビン値、白血球数）、血液生化学、心エコー検査所見
- 4) 併存症：糖尿病、虚血性心疾患、不整脈、弁膜症、自己免疫疾患など
- 5) 使用薬剤：ステロイド、抗炎症剤

術中臨床情報

- 1) 到達経路：胸腔鏡手術（内視鏡カメラを使って行う手術）、開胸（胸を大きく開いて行う手術）
- 2) 術式：部分切除、区域切除、肺葉切除、2葉切除、全摘、切除量（切除亜区域の量で算出）、リンパ節郭清、空気漏れの有無、
- 3) 術中水分出納量（バランス）、出血量、輸血の有無

術後臨床情報

術後7日目までの体重、血圧、心拍数、SpO₂（酸素飽和度）

手術後有害事象（術後の合併症のことです） CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Event） v 4.に沿って記載する。

2)-2 頻脈性不整脈発症危険因研究

術前、術中、術後各因子の中で、どの因子が術後頻脈性不整脈を起こす危険性があるのか、ロジスティック回帰モデルという統計方法で分析します。それぞれの因子の1単位の変化に対するオッズ比が判明します。

2)-3 頻脈性不整脈に対するランジオロール投与群とシベンゾリン併用群の治療効果の比較研究

研究で使用する薬剤について

- a) ランジオロール（商品名：オノアクト）：短時間作用型β₁受容体（自律神経のうち、交感神経系の主に心臓に分布し心収縮力の増大、心拍数の増加に関与しています）遮断薬です。
- b) シベンゾリン（商品名：シベノール）：専門的になりますが、ヴォーン・ウィリアムズ分類Ia群に属する抗不整脈薬です。心筋細胞膜のNa⁺チャネルとK⁺チャネルを阻害し、心臓の刺激伝導系（電気が伝わる道）の異常な電気の流れをしずめる働きをします。

主要評価項目として、治療開始30分後、2時間後、12時間後、24時間後の心拍数の変化、洞調律復帰の有無、および初回洞調律復帰までの時間を設定します。さらに副次的評価項目として初回洞調律復帰からの頻脈性不整脈再発の有無、有害事象発症の有無を設定します。これらの因子で2つの治療法を比較することにより、どちらの不整脈治療が優れているのか否かを判定します。

ランジオロール塩酸塩投与群

ランジオロール塩酸塩投与方法：頻脈性不整脈と診断されてから、血圧及び連続心電図モニター監視下に、ランジオロールを1-10 mg/kg/min（γ：ガンマ）の投与速度で、心拍数60-80bpmを目安に、24時間投与します。24時間投与後脈拍が安定していれば、プロロールフマル酸塩（メインテート）2.5mg内服開始します。内服30分後にランジオロール塩酸塩投与を終了します。その後2週間ビソプロロールフマル酸塩投与し終了します。

注意事項

投与開始後30分で心拍数の減少がみられないとき：投与中止し、他剤による治療を考慮します。

低血圧（収縮期 80 以下）徐脈（50 回/分以下）のとき：10r⇒5γ⇒3γ⇒2γ⇒1γ⇒中止の順に減量。10 分ごとに投与量を調節します。

発症 7 日経過しても洞調律に復帰しない場合は（持続性心房細動）は電氣的除細動（電気ショックで不整脈を改善する）を考慮します。

シベンゾリン併用群

ランジオロール塩酸塩投与方法はランジオロール単独投与群と同様となります。

シベンゾリン投与方法：ランジオロール投与後 5 分で、シベンゾリン(0.1ml/kg)を血圧及び心電図監視下に約 5 分かけて静脈内投与します。

翌朝からシベンゾリン 300mg/day 内服開始します。

3) 検査および観察項目

手術前、手術日、手術後 3 日、手術後 7 日に通常の血液検査を行います。

起床後に、血圧、心拍数（3 回）、体重（1 回）を測定します。

手術前には、心臓超音波エコー検査、肺機能検査、心電図検査を通常通り行います。

頻脈性不整脈を発症した患者さんでは、割り振られた方法で治療を開始します。

6.この治療法で予想される副作用

1) 使用薬剤は、全てすでに臨床的に使用されている薬で、その安全性が確認されていますが、通常の高率で副作用が起きる可能性があります。

2) ランジロール（商品名：オノアクト）：手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置に対する使用例における副作用報告では、239 例中 66 名（27.6%）に 100 件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められました。主な副作用は低血圧 38 名（15.9%）、心停止 1 名（0.4%）、血小板減少 2 名（0.8%）、肝機能障害(1.7-3.3%)、BUN 上昇 3 名（1.3%）、尿酸上昇 2 名（0.8%）、クレアチニン上昇 2 名（0.8%）等でした。通常の使用で、607 例中 54 名（8.9%）に 58 件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められました。主な副作用は血圧低下 37 名（6.1%）、徐脈 4 名（0.7%）、肝機能異常 2 名（0.3%）、等でした。

3) シベンゾリン（商品名：シベノール）：

3)-1 総症例数 4,452 例中、352 例（7.91%）に副作用（検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は口渇 29 件(0.65%)、低血糖、胃部不快感、ふらつき、肝機能障害が各 13 件(0.29%)と報告されています。（1998 年 3 月）

3)-2 重大な副作用

- 重症不整脈（各 0.1～5%未満）があらわれ、心停止に至る場合もあります。ショック、アナフィラキシーショック（0.1%未満）、胸内苦悶、冷汗、呼吸困難、血圧低下、発疹、浮

腫等。

- 心不全（0.1～5%未満）、心原性ショック（0.1%未満）。
- 低血糖（脱力・倦怠感、発汗、冷感、意識障害、錯乱等：0.1～5%未満）。
- 循環不全による肝障害：本剤の心機能抑制作用及び催不整脈作用に起因する循環不全によって重篤な肝障害（トランスアミナーゼ、LDH の急激な上昇を特徴とするショック肝：0.1%未満）。
- 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）。
- 顆粒球減少、白血球減少、貧血、血小板減少（各 0.1%未満）。
- 間質性肺炎：熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎（頻度不明）があらわれることがある

このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行います。

7. 研究への参加期間

各々の患者さんに、研究に参加して頂く期間は、手術前後の 1 ヶ月間程度です。術後不整脈に対する本研究による治療は、不整脈発症後約 2 週間で終了します。

8. 予想される利益と不利益

1) 予測される利益

この研究に参加頂いても、あなた自身の直接の利益はありませんが、研究成果により将来治療法が改善し、利益を受ける可能性があります。また、同じ合併症を起こした患者さん貢献できる可能性があります。

2) 予測される不利益

この研究で実施する治療法により、6.で説明した副作用が起こる可能性があります。副作用が起きた場合には、担当医師が適切な処置をいたします。また、この他に実施する検査、処置に関しては、肺癌治療において標準的な診療内容ですので、この研究に参加することによる直接的な不利益はないものと考えています。

9. 他の治療法

もし、あなたがこの試験への参加を希望されない場合にも、担当医師があなたのご要望を伺いながら、他の心拍抑制剤、抗不整脈剤、強心剤、電気的除細動など最善と考える治療を行います。

10. 参加した患者さんのプライバシー保護について

この研究に参加する医師があなたの治療内容を知る必要がある場合には、あなたの個人情報特定できないようにして閲覧します。また、この研究が正しく行われているかどうかを確認するために、この研究の関係者（当院の職員、臨床試験審査委員会委員、厚生労働省の関係者、研究代表ならびに事務局担当医）などが、あなたのカルテや研究の記録などを見ることがあります。こ

のような場合でも、これらの関係者には守秘義務が課せられています。

研究成果が学術目的のために公表されることがありますが、その場合もあなたの個人情報の秘密は厳守され、第三者にはわからないように十分配慮して慎重に取り扱います。

データの公表についてもあなたの同意が必要ですが、この同意書にあなたが署名をすることによって、あなたの同意が得られたこととなります。

11. 研究への参加継続の意思に影響を与えるような情報が得られた場合は速やかに被験者に知らせること

この研究についてお聞きになりたいことがあれば、担当医師に遠慮なくおたずね下さい。研究が開始されると、新しい情報が得られることになり、こうした情報によりあなたが研究への参加を取りやめるという判断をすることも考えられます。この研究に関する新しい重要な情報が得られた場合には、速やかにその内容をあなたに伝えます。

12. 自由意思による参加と同意撤回の自由について

この研究に参加するかしないかは、あなたの自由な意思で決めることができます。信頼している方に相談されるなどして、よくお考えの上、ご自分の意思で決めて下さい。たとえ研究への参加をお断りになっても、その後の治療などに何ら不利益を受けることはなく、治療にも差し支えることはありません。また、いったんこの研究に参加することに同意した後でも、いつでも自由に研究への参加をとりやめることができます。その場合でも、あなたは何ら不利益をうけることなく、すぐに治療を受けることができます。

13. この研究への参加を中止していただく場合について

あなたがこの研究への参加とりやめを希望された場合以外に、下記に該当した場合には途中で参加を中止していただく場合がありますのでご了承下さい。

- 1) 研究実施中に好ましくない症状が発現し、担当医が研究を中止すべきと判断した場合
- 2) あなたがこの研究の対象となっている病気でないことがわかった場合
- 3) あなたが転院などにより、研究施設で管理できないとわかった場合

14 研究に参加するにあたって、被験者が守らなければならないこと

この研究に参加していただいた場合には、治療の有効性や安全性を調べるためにさまざまな診察、検査を行います。正確なデータを得るために、試験が終了するまで担当医師の指示に従って下さい。研究期間中に何か異常を感じた場合には、診察時に遠慮なくおっしゃって下さい。この研究の実施に際しては、当院の臨研究審査委員会においてこの研究が科学的および倫理的に妥当であることや、当院において行うことが適当であることについて審議を受け承認を得ております。臨研究審査委員会がどのように運営されているかを示した手順書、委員名簿および会議の記録の概要に関しても公開されておりますので、ご覧になりたい場合には、次にお問い合わせ下さい。

名称：札幌医科大学付属病院 臨研究審査委員会

設置者：札幌医科大学付属病院長

所在地：札幌市中央区南 1 条西 16 丁目

お問い合わせ先：札幌医科大学付属病院 臨床研究審査委員会

TEL 01-611-2111(3146、3147)

15. 責任医師または分担医師の氏名、職名および連絡先

この研究の札幌医科大学付属病院での責任者、担当する医師および連絡先は以下のとおりです。この臨床試験に関する疑問がある場合には、担当医に質問し説明を受けて下さい。担当の医師にお聞きになりにくい場合や、本研究の責任者に直接質問されたい場合には遠慮なく責任者にご連絡ください。

また、この研究の計画書をご覧になりたい方は、個人情報保護やこの研究の独創性の確保に支障のない範囲で閲覧することが可能です。

臨床研究責任医師（この病院でおこなうこの研究について責任を持つ医師で、患者さんを担当する場合もあります）

研究責任医師

札幌医科大学医学部 呼吸器外科学 教授

渡辺 敦

〒060-8543

札幌市中央区南 1 条西 1 6 丁目

Tel： 011-611-2111（3310）、FAX： 011-676-3709

研究分担医師

外科札幌医科大学医学部 呼吸器外科学 助教

宮島正博

060-8543

札幌市中央区南 1 条西 1 6 丁目

Tel： 011-611-2111（3302）、FAX： 011-676-3709

札幌医科大学医学部 呼吸器外科学 助教

三品泰二郎

〒060-8543

札幌市中央区南 1 条西 1 6 丁目

Tel： 011-611-2111（3302）、FAX： 011-676-3709

16.あなたがあなたの利益に関して情報が欲しい場合あるいは健康被害が生じたときに連絡

をとるべき相談窓口

あなたがこの研究およびあなたの権利に関してさらに情報が欲しい場合、またあなたに健康被害が発生した場合に、あなたが連絡をとる病院の担当者は下記のとおりです。何かお聞きになりたいことがありましたら、どうぞ遠慮なくいつでもご連絡下さい。

札幌医科大学医学部 呼吸器外科学

宮島正博

E-mail : miyajima@sapmed.ac.jp

〒060-8543

札幌市中央区南1条西16丁目

Tel : 011-611-2111 (3302)、FAX : 011-676-3709

休日・時間外連絡先 011-611-2111 (3321) 札幌医科大学 5階北病棟