

『心臓ペースメーカー植え込み患者に対する
MRI 撮像の安全性に関する研究』

実施計画書

受付番号 M0000-000

研究責任者 氏名 : 湯島 太郎

所属・職 : 循環器内科・教授

研究実施場所 : 東京医療大学循環器科外来、放射線科、神経内科

研究遂行者 (研究責任者・代表者・分担研究者・研究補助者等)

【研究体制】

| 氏名 | 所属 | 職 | 研究責任者等の別 | 役割分担 |
|-------|-------|----|-----------|-------------|
| 湯島 太郎 | 循環器内科 | 教授 | 研究責任者・代表者 | 研究総括 |
| 神田 二郎 | 医学部 | 学生 | 研究者 | データ解析補助 |
| 淡路 花子 | 神経内科 | 講師 | 研究者 | 被験者登録・データ解析 |
| 後楽 三郎 | 放射線科 | 教授 | 研究者 | 被験者登録・データ解析 |

コメントの追加 [e1]: 本研究の倫理的なポイントは本来ペースメーカー植え込み症例に対し、MRI 撮像は禁忌であることから、通常は臨床研究として認められない。実施するには相当な理由があり、被験者のメリットやデメリットについて話し合う必要がある。一つの解決策は「診療上やむを得ず」実施された例を集めた観察研究とすることである。

コメントの追加 [e2]: タイトルは研究の目的をもっとも端的に表しているはずである。PICOを使うと、
P: ペースメーカー植え込み (PMI) 患者
I: MRI 撮像
C: PMI 患者に対する MRI の安全性を通常発生する PMI におけるペースメーカーの不具合と比較する
O: PMI への MRI で生じうる有害事象
これを踏まえて、本研究の倫理的妥当性、科学的合理性をチェックする。

コメントの追加 [e3]: 指針上、研究責任者は様々な義務が課されている。それらを学生が処理するのは困難であると考えられる。機関の長としても、許可できないことが多い。
ヘルシンキ宣言の一般原則 12「人を対象とする医学研究は、適切な倫理的及び科学的な教育と訓練を受けた有資格者によってのみ行われなければならない」

コメントの追加 [e4]: 本製品を販売する企業の社員が研究者として参加する場合、その役割は明確に示され、適切に管理されなければならない。
公正性を担保するためにすべての研究者に関する利益相反について管理する必要がある。

研究目的

1. 研究の背景と実施の意義・必要性

心臓ペースメーカー植え込み術は洞不全症候群や房室ブロックなど、症状のある徐脈性不整脈に対する主要な治療法の一つである。また植え込み型除細動器（ICD）は心室細動や心室頻拍に対する治療方法である。基本構造は電池、回路、リードの3つからなっている。電池はヨウ素リチウム電池が主に使われており、本体には自己心拍の電氣的リズムの検知と短時間定電圧で刺激する機能を有する。ペーシング・リードは抵抗が小さく、腐食しにくい合金（プラチナ、イリジウム、コバルト-ニッケル）が用いられており、心室や心房などの心内電位を検知するセンシング・リードと刺激をするペーシング・リードに分かれる。センシング・リードからの検知とペーシング・リードからの刺激の様々なパターンを組み合わせたプログラミングにより、徐脈性不整脈の種類に応じた治療が可能になった。

磁気共鳴画像法（MRI）とは被験者に高周波の磁場を与え、人体内の水素原子に共鳴現象を起こさせて反応する信号を撮影・画像化する検査方法である。しかし、心臓ペースメーカーは磁気に反応する金属を含んだ装置であり、MRIが発生する磁場により、プログラミングの異常によるペーシング不全や不適切な電気ショック、頻拍ペーシングなどの可能性があり、システムの修理や死などの有害事象を起こす可能性がある。近年、MRI撮像に対応したペースメーカーが開発され、一部対応が可能となったが、普及しているとは言えない。MRIに対応していないペースメーカーやICD症例に対しては海外の文献でMRI撮像（1.5テスラ）した症例の観察研究が散見されている1)-3)。ペースメーカーやICDは一定の割合で動作不良を起こすことが知られているため4)、MRI撮像をしていない症例を対照群として比較したところ、重篤な有害事象の発生に明らかな有意差を認めなかったことが示されている1)-3)。

心臓ペースメーカーを植え込んだ患者の最大75%は脳梗塞やがんなどのため、MRIの撮像が必要になると示されている5)。そこで、MRIの撮像に対応していないペースメーカー症例について、MRI対応ペースメーカー症例と有害事象発生をアウトカムとして後ろ向き比較観察研究を行うこととした。

2. 研究の目的

本研究では過去にMRI非対応型ペースメーカー・ICD、およびMRI対応ペースメーカー・ICDの植え込みを受けた症例に対してMRIを施行されたケースを収集し、MRI非対応ペースメーカー・ICD症例のMRI撮像の安全性について検討する。

研究方法（内容、方法の選択肢、方針、基準を含む）

コメントの追加 [e5]: この部分は事務局として、あるいは委員としてあまり修正を要求することはないかもしれない。この部分は研究者が一番よく知っているはずであるから。

PICOから考えて、PMIの機器の特徴やこれまでの問題点が記載されていると考えられる。

コメントの追加 [e6]: 心臓ペースメーカー植え込み術を受けた患者に対するMRI撮像は禁忌である。製造メーカーが禁忌としている医療行為を研究として実施することは非常に難しい。メーカーは医薬品医療機器総合機構（PMDA）から指導のもと、適応疾患や禁忌を定めている。

コメントの追加 [e7]: MRI撮像が可能なペースメーカーの条件として、MRI対応ペースメーカーおよびリード全てが条件を満たしている必要がある。

コメントの追加 [e8]: メーカーが禁忌としている場合、MRI非対応ペースメーカー患者のMRI撮像は被験者のメリットをデメリットが上回っており、推奨することはできない。ここでは後ろ向き研究としている。

コメントの追加 [e9]: 後ろ向き観察研究の内容に変更する。

3. 研究の方法

3-1. 研究の種別

- ・人体試料を採取するか？ 採取する 採取しない
- ・介入研究か観察研究か？ 観察研究 介入研究（UMIN 試験 ID : ）
- ・侵襲はあるか？ 侵襲あり 軽微な侵襲あり 侵襲なし
- ・多施設共同研究か？ 本学のみ 多施設（本学が主） 多施設（本学が分担）

コメントの追加 [e10]: 診療目的で MRI 撮像した症例について、後ろ向きに観察する研究であるため、侵襲はない。

3-2. 研究対象者の症例登録期間

医学部倫理審査委員会承認日～2019年3月31日

コメントの追加 [e11]: 前向きコホート研究の場合、比較的長い研究期間を要することはありうるが、後ろ向き研究の場合、登録期間を設ける必要はない。

3-3. 実施手順・方法

現在、東京医療大学循環器内科に MRI 対応心臓ペースメーカー・ICD、MRI 非対応心臓ペースメーカー・ICD 植え込み術を受けた患者が通院している。当科の 2010 年から 2017 年にかけての診療実績から年間の症例数は MRI 対応ペースメーカー30 例、MRI 非対応ペースメーカー90 例であった。それぞれの症例で脳卒中が疑われ、MRI 撮像を要する患者の診療録の調査を行う。ペースメーカー植え込みを受けた患者は 3 か月～1 年に一度ペースメーカーチェックを受ける必要があるため、循環器内科医局のペースメーカー台帳で記録をしている。この記録と診療録からデータを採取する。

評価項目

主要評価項目

- ① ペースメーカー不全に伴う徐脈と徐脈に伴う失神、脳梗塞、心停止

副次評価項目

- ② リードのディスロジによる徐脈と徐脈による失神、脳梗塞、心停止
- ③ プログラム異常による頻拍刺激や電気ショックの誤作動
- ④ 心室・心房破裂
- ⑤ 心嚢液貯留

収集する臨床データ項目

診療情報として、年齢、性別、身長、体重、基礎疾患、ペースメーカー植え込み日を採用する。

ペースメーカー情報として、MRI 撮像の前後で以下のデータを採取する。機種モデル名、モード、心房・心室ペーシング・リード閾値、感度、リード抵抗、電池抵抗。

統計学的解析：

上記評価項目①～⑤について、MRI 対応群と MRI 非対応群の間の発生頻度を比較する。

頻度の差はロジスティック回帰分析を用い、2つの群それぞれの95%信頼区間を算出し、MRI対応群に対するMRI非対応群の有害事象発生頻度について、比較検討する。

コメントの追加 [e12]: ここでは二群で観察し、MRI対応ペースメーカーと比べ、優性を調べる研究になっているが、非対応でも劣らないことを示す研究にするような非劣性研究となる可能性もある。その場合は非劣性マージンを設定するなど、統計学的な作法がある。

3-4. 症例登録、試料・情報の採取方法、割付方法など

本研究は診療録からデータを採取する観察研究である。被験者への侵襲はないため、研究内容を外来、またはウェブ上で公開することで、拒否の機会を保障することで実施する。患者氏名と研究特有IDとの対応表を作成し、研究責任者が管理する。

3-5. 本学での試料・情報・記録等の保管・廃棄、他の機関等での試料・情報等の利用

研究期間中、終了後ともに、研究に利用した情報は研究責任者が感染症内科医局の専用のPCに入力し、鍵付きロッカーに保管し、少なくとも研究終了から5年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、適切に保管する。

コメントの追加 [WU13]: 研究終了後の情報の保管についても記載する。

4. 研究対象者（対象患者）

4-1. 選択基準

2010年から2017年までにMRI対応・非対応の永久心臓ペースメーカー植え込み術・植え込み型除細動器を受けたもの
脳卒中等のためMRIの撮像を受けた症例
年齢・性別不問

4-2. 除外基準

研究者が不適当と考える症例
研究公開文書を読み、研究参加の拒否を表明したもの

コメントの追加 [e14]: 観察研究であり、ポスター公示で行う場合は、研究参加の拒否を申し出たものも除外基準に入れられる。

5. 研究対象者に同意を得る方法

当該科外来および救急外来にポスターで公示しておき、個別の同意を省略する。その際に研究参加を拒否した場合に研究から除外する。

6. 研究機関の長への報告と方法

本研究の実施状況報告書は、少なくとも年1回提出する。本研究は観察研究であるため、有害事象が発生することは想定されない。研究の継続に影響する事実・情報を得た場合や研究の逸脱があった場合には、研究実施継続の可否を検討する。中止・中断の際には、速やかに研究機関の長にその理由とともに文書で報告する。研究終了時は研究結果報告書を用い、研

究機関の長に報告する。

7. 研究実施期間

東京医療大学医学倫理審査委員会承認後～ 2019年3月31日まで

コメントの追加 [e15]: 30年以上の実施期間は長すぎる
と考えられる。医学の進歩は目覚ましく、30年間の間
に常識は大きく変わると考えられるので、3-5年程度
の承認期間とすることが推奨される。

8. 研究対象者への配慮

本研究は「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。

8-1. 安全性・不利益への配慮

【予想される研究対象者への危険や不利益】

本研究は診療録から臨床情報、ペースメーカー情報を採取する後ろ向き研究であり、明らかなリスクはないと考えられる。先行研究によると、1246人のMRI非対応ペースメーカー・ICDに対して、本プロトコルによるMRI撮像により、機器の故障を認めなかった。また危険な不整脈を認めた症例もいなかった1)。

コメントの追加 [e16]: 観察研究であり、リスクはない
と考えられる。

【危険や不利益に対する対応】

なし

8-2. 有害事象への対応、補償の有無

・補償保険の加入予定： あり なし

9. 研究対象者の費用負担・謝礼

・謝礼： あり なし

10. 個人情報の取扱い

・匿名化の方法： 研究特有のIDと病院IDの対応表を作成し、研究責任者が鍵付きロッカーに保管する。研究対象者のプライバシー保護のため、個々の研究対象者の識別には研究対象者識別コードを用い、研究対象者の個人情報を保護する。研究結果を公表する場合であっても、研究対象者の身元を特定できる情報は保護する。

コメントの追加 [e17]: 匿名化の方法や個人情報の管理
の方法、責任者を明記する。

11.研究に関する情報公開

本研究は UMIN-CTR に登録し、研究の概要を公開している。

コメントの追加 [e18]: 本研究は観察研究であり、指針上登録は義務付けられていないが、ヘルシンキ宣言によると、全ての臨床研究は研究対象者から同意を得る前に公開すべきであるとしている。

12.研究対象者等およびその関係者に対する対応

研究対象者等及びその関係者からの相談は、説明文書等に記載する研究者問い合わせ先ならびに委員会事務局の苦情窓口にて対応する。

コメントの追加 [e19]: 研究者の連絡先だけでなく、委員会や事務局への連絡先も記載する。

13.モニタリング・監査

- ・モニタリング： 実施する 実施しない
・監査： 実施する 実施しない

14.研究資金および利益相反

【研究資金源】

- 受託・共同研究費（クリニコトロニック社）

- 【利益相反自己申告書】 提出済（申請書と同時に提出）

15. 参考資料・文献リスト・研究に関連した実績

【参考資料・文献リスト】

- 1) Russo RJ et al. New Engl J Med 2017; 376: 755-764
- 2) Strom JB et al. Heart Rhythm 2017/Apr/3 AOP
- 3) Gimbel, JR et al. Heart Rhythm 2013 Vol 10 (5)
- 4) Maisel WH et al. JAMA. 2006;295:1901-1906.p.685-69
- 5) R. Kalin, et al. Pacing Clin. Electrophysiol. 2005;28;326-328

2010年1月1日から2017年12月31日までに

当院でペースメーカー、植え込み型除細動器の治療を受けた方へ

コメントの追加 [e1]: ポスターの際にはこのように対象となる方が明確にわかるようなタイトルにする。
なお、ポスターによる公開によって、拒否の機会を担保する研究の場合は同意書と同意撤回書は不要。

(1) 研究の概要について

承認番号: M0000-000

研究期間: 医学部倫理審査委員会承認後から 2019年3月31日

研究責任者: 湯島 太郎 循環器内科 教授

<研究の概略>

心臓は一定のリズムで動き、体へ必要な栄養や酸素を送り出す役割を果たしています。ところが、さまざまな病気が原因で心臓の脈が途絶えてしまうことがあります。このような病気を徐脈性不整脈といい、洞不全症候群や房室ブロックという病気が挙げられます。主な治療方法として心臓ペースメーカー植え込み術があります。ペースメーカーは電池と電線からできています。この電池自体があなたの心拍を感知することができるので、心拍が足りない時に電気刺激を行い、補うことができます。

磁気共鳴画像法(MRI)とは画像診断法の一つですが、心臓ペースメーカーは磁気に反応する金属を含んだ装置であり、MRIが発生する磁場により、機器の故障や電線の位置ズレなどが起こることがあります。心臓ペースメーカーを植え込んだ患者の最大75%は脳梗塞やがんなどのため、MRIの撮像が必要になると示されています。そこで、診療上実施(撮像)したMRI画像を集めて研究を行うこととしました。

(2) 研究の意義・目的について

本研究では過去に心臓ペースメーカー植え込み術を受けた方々のうち、MRIを撮像された方々を対象にペースメーカーの変化や症状や病状の変化について後ろ向きに研究します。これにより、ペースメーカーに対するMRIの影響を明らかにし、撮像が可能なのかどうかを明らかにします。

(3) 研究の方法について

対象となる方々は過去に心臓ペースメーカー植え込み術を受け、MRI検査を受けたことのある20歳以上の方で、性別は問いません。事前の調査から本学で20名程度、研究全体で100名程度を見込んでいます。

研究方法は過去の診療録の情報をを用いて行いますので、対象となる方々に新たにご協力いただく必要はありません。使用する情報は、年齢、性別、原疾患、ペースメーカーの型や設定、MRI撮像後の病状などです。

(4) 試料等の保管と、他の研究への利用について

取得した上記の情報は循環器内科医局のパーソナル・コンピュータで、研究責任者が保管・管理します。また成果報告をした日から3年、あるいは研究終了してから5年のいずれか長いほうまで保管します。また今後、この情報を別の研究で用いる場合は、改めて倫理審査委員会の承認を得たうえで使用することができます。

(5) 予測される結果(利益・不利益)について

予測される利益や不利益として、研究対象者の方々に直接利益・不利益はありませんが、この研究によ

ってペースメーカーや植え込み型除細動器の治療を受けた患者さんのMRI撮像がより有効なものになるかもしれません。

(6) 研究協力の任意性と撤回の自由について

本研究への参加は対象となる方の自由意思によるものであり、一旦同意されてもその後の撤回は自由です。また研究参加をしない場合、もしくは同意を撤回しても、診療上一切の不利益を被ることはありません。同意を撤回された後は、採取した情報をすべて削除いたします。

(7) 個人情報の保護について

患者さんの人権が守られながら、きちんとこの研究が行われているかを確認するために、この臨床研究の関係者(研究者や病院の職員など)があなたのカルテなどの医療記録を見ることがあります。しかし、報告書などであなたのデータであると特定されることはありません。

(8) 研究に関する情報公開について

本研究の成果は学術雑誌、あるいは学術集会を通して公表する予定ですが、その際も参加された方々の個人情報などが分からない状態で発表いたします。

(9) 費用について

本研究に参加されることで、新たに費用を負担する必要はありません。また謝礼などありません。

(10) 研究資金および利益相反について

本研究は実施責任者である湯島太郎宛の奨学寄附金を用いて行われています。この寄附金には本研究で使用するペースメーカーを製造するクリニコロニック株式会社からの寄附金も含まれています。データの解析には企業が関わることはありません。実施にあたっては、医学部臨床研究利益相反委員会及び倫理審査委員会で審議され、利益相反状態が存在することによって、被験者に不利益が及ぶこと、または研究の公平性に悪影響が及ぶおそれはないと判断されました。また、学会発表や論文の公表にあたっては、資金について公表し、研究の透明化を図って参ります。

(11) 問い合わせ等の連絡先:

東京医療大学医学部附属病院(循環器内科・教授 湯島 太郎)
〒000-0000 東京都●●区●●XX 町
03-0000-XXXX(ダイヤルイン)(対応可能時間帯: 平日 9:00~17:00)

苦情窓口: 東京医療大学医学部倫理審査委員会総務掛
03-5803-XXXX(対応可能時間帯: 平日 9:00~17:00)