

高度医療審査の照会事項（伊藤構成員）に対する回答

高度医療技術名：慢性心不全に対する和温療法

日付：平成 24 年 5 月 7 日

所属、氏名：鹿児島大学病院循環器センター 心臓血管内科 宮田昌明

1. 過去の研究報告から、現在の実施計画で安全性については問題がないと考えられるが、慢性心不全と対象にするのであれば、10 回の和温療法の短期効果だけで慢性心不全に有効といいきれるのか。体内水分量の減少（＝利尿薬と同様の効果）による急性症状の改善だけで、長期に効果が継続しない恐れとか、終了後にリバウンドし、生命予後を悪化させる可能性はないのかが不明。これは進行中の臨床試験（長期予後の検討や 6 か月間の RCT）でみるとのことであるが、同意説明文書に記載が必要ではないか。長期予後については不明であるとか研究中であるとか。

(回答)

和温療法による急性効果は、体温上昇に伴う末梢血管拡張作用により心臓に対する前負荷及び後負荷が軽減され、心拍出量が増加することによりもたされます。また、これまでに実施された臨床試験では、10 回の和温療法により全身血管の内皮機能の改善、自律神経機能の改善（交感神経活性の抑制、副交感神経活性の亢進）、神経体液性因子（ANP, BNP など）の改善のほか、慢性心不全の随伴症状である気分不良、不眠、食欲不振、便秘などの臨床症状の改善も認められています。これらのデータに基づき、本臨床試験においては 10 回の和温療法による短期効果の検証を行うことを目的とすることを考えております。しかしながら、ご指摘のように長期予後に関しては未だデータが不十分であることから、長期予後についての記載を同意説明文書に追記いたします。

なお、過去 12 年間に鹿児島大学病院に入院して和温療法を受けた患者 296 名の臨床成績の検討（最近まとめたもので論文化には至っておりません）では、和温療法の終了後にリバウンドして生命予後を悪化させた症例は 1 例も認められておりません。また、5 年間の予後を、後ろ向きに単独施設で比較検討した臨床検討では、和温療法施行群（週 2 回を継続）が、非施行群に比べて有意に改善していることを報告しています。

2. 提出された資料をみても、60℃という温度設定ならびに 15 分間という時間設定の根拠が不明。

(回答)

60℃の温度設定ならびに 15 分間という時間設定につきましては、和温療法のマニュアルを作成する段階で、試行錯誤しながら作成したものです。和温療法開発の初期段階（当時は温熱療法）の試験では、心エコー図、スワン・ガンツカテーテル、呼気ガスなどを同時記録しながら、サウナ室内の温度、時間を種々組み合わせ、その時の深部体温の変化、および被検者の自覚症状を総合的に検討しました。深部体温が 1.0℃ 上昇する時に、温熱効果による血行動態の有意な改善を確認したことから、深部体温の 1.0℃ 上昇を目安としました。健常者で深部体温を 2.0℃ 以上上昇させますと、サウナ浴後に脱力感や疲労感を訴えました。60℃、15 分間の乾式サウナ浴で、深部体温は 0.8～1.2℃ (平均 1.0℃) 上昇します。60℃の乾式サウナの温度では、顔面や皮膚への熱感がなく、穏やかな心地良い温もりを感じます。したがって、交感神経を緊張させることも無く、血圧は 60℃・15 分間の乾式サウナ浴で平均 5～10 mmHg 低下します。しかし、70℃以上では、特に高齢者やサウナ浴が初めての方は熱感を覚えて、サウナ浴開始時に緊張される方が多く、血圧は上昇します。一方、50℃では、深部体温が 1.0℃ 上昇するには長い時間がかかります。和温療法の特徴は「なごむ・温もり」であり、リラックス感を与えることでもあることから、60℃、15 分間という設定が適切であると判断しました。

3. 被験者の心不全の重症度に応じて温度設定ならびに時間を変える必要はないのだろうか。

(回答)

前項目の回答で述べております通り、和温療法では深部体温を 1.0℃ 上昇させることを目安としていることから、60℃、15 分間の乾式サウナ浴が適切な設定条件と考えており、心不全の重症度に応じて温度設定ならびに時間を変える必要はないと考えています。なお、これまでの検討から重症例ほど BNP や心拡大の改善度は大きいと考えられること、治療効果には個人差もあることから、重症度に応じた温度設定ならびに時間の変更に関しては、今後の検討課題とさせていただきます。

高度医療審査の照会事項（一色構成員）に対する回答

高度医療技術名：慢性心不全に対する和温療法

日付：平成 24 年 4 月 26 日

所属、氏名：鹿児島大学病院循環器センター 心臓血管内科 宮田昌明

1. 病床数：不要、看護配置：不要、当直体制：不要 院内検査体制：不要とされている点について

本高度医療の対象疾患が「入院を要する慢性心不全」であるということを考慮すると、あたかも入院設備が不要であるかのような本申請書の設定要件は不合理です。また、4 度の心不全も対象に連続して 10 回の治療が行われることを考慮すれば、夜間の病態の悪化のリスクがないとはいえず、当直や院内検査体制も必要と思われれます。

（回答）

ご指摘を踏まえ、病床数：要（200 床以上）、看護配置：要（10 対 1 看護以上）、当直体制：要（内科系診療科 1 名以上、且つ、循環器系医師の夜間緊急対応可能）、院内検査（24 時間実施体制）：要 と修正致しました。なお、今回申請している実施医療機関はすべて、これらの要件を満たしていることを確認しています。

2. 当該技術の実施症例数：不要とされている点について

鹿児島大学病院で研修を受けた医師・スタッフであっても、各実施施設において全く本機器の使用経験のないまま、4 度を含む慢性心不全患者を対象とした研究を開始することの妥当性には疑問を禁じ得ません。プロトコルを円滑に実施するために、対象疾患の内容によらずとも、少なくともある程度の本機器の使用経験は必須と思われれます。

（回答）

本試験治療（和温療法）は、規定の温度に設定された機器（和温療法器）内の座面に患者を座らせ、15 分間温浴させた後、毛布で患者の全身をくるみ 30 分間の安静保温を行うものであり、特殊な手技を必要とするものではありません。また、機器の操作自体も単純なマニュアルに従って実施することが可能です。実際に当該技術（和温療法）を実施する際の手技・手順については鹿児島大学病院での研修を必須としており、試験開始前に習得することを規定しております。従いまして、各実施施設における患者に対する使用経験は不要と考えておりましたが、ご指摘を踏まえ、実施責任医師の要件（その他の要件）として『当

該技術（慢性心不全患者を対象）以外も含めた和温療法の実施経験 3 例以上』、医療機関の実施症例数として『和温療法（対象を慢性心不全患者に限らない）の実施経験 5 症例以上』との文言を追加致しました。

3. NYHA2-3 度と 4 度の心不全を同等に捉えたプロトコールの妥当性について説明が必要です。運動療法では 4 度の心不全は適応外とされているので、この点はむしろ積極的に和温療法の適応とされる余地があるかもしれません。しかし、運動療法が当該療法施行時のクラス分類であるのに比べ、和温療法では入院時のクラス分類になっています。本プロトコールが和温療法開始前の BNP 値 300pg/ml をもって導入決定のしきい値に設定していることを考慮すれば、データの解析においては和温療法開始前日の NYHA 分類値を用いることが必要と思われる。

一方、実質的に和温療法の中心的対象と目される 2-3 度の心不全については、運動療法がすでに治療法として確立し、長期予後改善効果も明らかですので、これとの差別化が問題になります。少なくとも、運動療法実施中の患者は本試験の対象から除外すべきであると考えます。

（回答）

本臨床試験においては、NYHA 分類も含め、試験治療開始前日と試験治療終了翌日のデータを用いて評価を行います（実施計画書 P. 18 『7. 評価項目』）。割付因子として用いる NYHA 分類も、症例登録時のものではなく試験治療開始前日のデータを利用しております。登録センターに FAX 送信する本登録・割付確認票には試験治療前日の NYHA 分類を記載する欄を設けておりましたが、実施計画書内の記載が不明確であったため、実施計画書 P. 15 『6. 5. 2. 割付方法』に文言を追記いたします。

本臨床試験の対象は NYHA 分類Ⅱ～Ⅳ度の症例としておりますが、症例登録時 BNP 500pg/ml 以上、試験治療開始前日 BNP 300pg/ml 以上という基準を設けており、実際に対象となる症例の多くは NYHA 分類Ⅲ～Ⅳとなることが予想されます。和温療法は運動療法が禁忌とされている NYHA 分類Ⅳ度の症例以外にも、不整脈等の合併症や心不全以外の理由（下肢の障害等）により運動療法が実施できない症例に対しても実施することが可能であることを考慮すると、NYHA 分類Ⅳ度に対象を限定するべきではないと考えます。しかしながら、ご指摘いただきました運動療法との併用については、現時点では有効性や安全性に関する十分な症例データが集積していないことから、本臨床試験においては認めないものとし、対象を『運動療法を実施していない患者』とするよう、実施計画を修正いたします。また、説明文書においても、運動療法の併用ができない旨の文言を追記いたします。

高度医療審査の照会事項（竹内構成員）に対する回答

高度医療技術名：慢性心不全に対する和温療法

日付：平成 24 年 5 月 8 日

所属、氏名：鹿児島大学病院循環器センター 心臓血管内科 宮田昌明

1. 実施計画書 27 ページ 16. 目標症例数および設定根拠

設定根拠では対応のない t 検定を用いられているが、主要評価項目である BNP は paired-t-test で解析されるため、症例数の見積もりが多くなることが懸念される。また、設定根拠では、解析では t 検定を行うと記載されているが、プロトコルでの主要評価項目での統計解析方法の記載を統一されたい。

（回答）

本臨床試験の主解析は、治療前に対する治療後の BNP 低下率の群間比較であり、その解析方法としては 2 群間 t-test を行う予定です。Paired-t-test は各治療群の前後比較を行うために副次的に実施するものです。そのため、症例設定の根拠としては対応のない t 検定を用いております。

なお、ご指摘いただきました t 検定の記載については、適切に修正致します。

高度医療審査の照会事項（佐藤構成員）に対する回答

高度医療技術名：慢性心不全に対する和温療法

日付：平成 24 年 4 月 26 日

所属、氏名：鹿児島大学病院循環器センター 心臓血管内科 宮田昌明

【同意説明文書】

1. 本医療機器の、承認されている適応症ないし効能を記載する必要があると考えます。

（回答）説明文書に現在承認されている『温熱効果』について追記いたしました。

2. 添付文書に心筋梗塞、うっ血性心不全が禁忌とされていることを、その理由も含めて、同意説明文書に記載する必要があると考えます。

（回答）心筋梗塞、うっ血性心不全が添付文書では禁忌とされている旨、説明文書に追記いたしました。