

200401396A

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等総合研究事業(臨床研究実施チームの整備)

超急性期脳梗塞治療法の確立に関する多施設共同ランダム化比較試験

(臨床研究実施チームの整備)

(H16-チーム(心筋)-04)

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小川 彰

平成17(2005)年 3月

# 目 次

## I. 平成16年度総括研究報告書

- 超急性期脳梗塞治療法の確立に関する多施設共同ランダム化比較試験…………… 1  
主任研究者 小川 彰 (岩手医科大学 脳神経外科学講座)

## II. 分担研究報告書

- 1) 超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究……………15  
分担研究者 高橋 明 (東北大学 神経病態制御学分野)
- 2) 超急性期脳梗塞治療法の確立に関する多施設共同ランダム化比較試験……………17  
分担研究者 滝 和郎 (三重大学 医学部 脳神経外科学)
- 3) 超急性期脳梗塞治療法の確立に関する多施設共同ランダム化比較試験……………19  
分担研究者 根本 繁  
(国家公務員共済組合連合会虎の門病院 脳神経血管内治療科)
- 4) 超急性期虚血性脳血管障害に対するウロキナーゼ動注による血栓溶解療法の  
有効性の検討……………21  
分担研究者 峰松 一夫 (国立循環器病センター 内科脳血管部門)
- 5) 超急性期脳梗塞治療法の確立に関する多施設共同ランダム化比較試験……………24  
分担研究者 森 悦朗 (東北大学大学院医学系研究科)
- 6) 超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究……………27  
分担研究者 宮本 享 (国立循環器病センター 脳血管外科)
- 7) 急性期脳梗塞における頭部CT検査の標準化に関する研究……………28  
分担研究者 佐々木 真理 (岩手医科大学 放射線医学講座)

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………31

## IV. 研究成果の刊行物・別刷……………32

超急性期脳梗塞治療法の確立に関する多施設共同ランダム化比較試験

(臨床研究実施チームの整備)(H16-チーム(心筋)-04)

主任研究者 小川 彰 岩手医科大学脳神経外科教授

研究要旨

局所血栓溶解線溶療法は脳梗塞の治療として注目されている。しかし、その効果の有用性を科学的に検証した報告は国際的にも希有である。そこで、本研究では本治療の効果を科学的に証明することを目的にした。中大脳動脈閉塞症例を急性期にランダム化し、線溶療法群と保存群に割り付けた。療法群はウロキナーゼの動注療法を行い、3ヶ月後の転帰を比較した。現在の所死亡率に有意差を認めていない。家庭内自立率は対照群で18/45(40.0%)、療法群で21/45(46.7%)であり、療法群に多い傾向を示した( $p=0.671$ )。さらに社会復帰率に関しては、対照群で9/45(20.0%)、療法群で17/45(37.8%)と、より療法群が良好である傾向が示された( $p=0.104$ )。また本研究において脳梗塞診断手法の標準化、急性期ランダム化システムを確立できた。

分担研究者氏名：高橋 明(東北大学)、滝和郎(三重大学)、根本 繁(国家公務員共済組合連合会虎ノ門病院)、峰松一夫(国立循環器病センター)、森 悦朗(東北大学)、宮本 享(国立循環器病センター)、佐々木 真理(岩手医科大学)

A. 研究目的

本研究の目的は、経動脈的線溶療法有効性を大規模ランダム化試験によって確認し、脳梗塞患者転帰を改善せしめ、さらに要介護症例の減少をはかることである。

脳卒中の入院受療率は癌の1.5倍、心疾患の3倍である。また要介護状態となる原因疾患としても第一位である。高齢社会を迎えた我が国において要介護状態、いわゆる「寝たきり老人」を予防することは極めて重要である。そのため脳卒中对策は社会的要請ともいえる。脳卒中の中でも脳梗塞は2/3をしめ、要介護者を減少させるためには、早急な治療法の確立が待たれている。しかし予防医学が発展している一方、脳梗塞治療の進歩は遅々として進んでいない。

経動脈的線溶療法は閉塞した脳血管を超急性期に再開通させることにより、最終的に梗塞に陥る領域を可能な限り縮小させ、もって患者転帰を改善せしめる治療法である。脳梗塞治療と

しては最も直接的でかつ速やかに効果が現れる治療法と考えられている。しかし現状では、各施設において独自のプロトコルの元に少数例での検討が繰り返されており、質の高いエビデンスを報告するに至っていない。また諸外国で実施されている経静脈的線溶療法は有効な症例が発症3時間以内の症例に限られている。我が国では救急医療体制が異なり、ヘリコプターによる搬送なども一部の施設でのみ行われているに過ぎない。その様な状況において、治療可能時間を発症後3時間以内とするのは、我が国の現状にはそぐわない。一方脳卒中統計によると発症から6時間以内に来院する症例は全脳梗塞の90%以上に達している。よって発症6時間以内の症例に対する治療法を確立することが現時点での急務と考えられる。そこで、経動脈的線溶療法に期待が寄せられているのであるが、現状は前述のごとく、確かなエビデンスを報告するに至っていない。本手技により患者転帰を改善させ得ることを証明するためには、統一された診断基準・治療手技・評価法の元、多施設ランダム化比較試験を行う事が必須と考えられる。

本研究により経動脈的線溶療法有効性が確認されれば、これまで有効な治療法が存在しなかった急性期脳梗塞に対する新しい治療法が確立

するものと思われる。本研究の成果が速やかに臨床医療に反映されれば、脳梗塞症例の転帰そのものを改善させることが可能で、またその結果要介護状態に陥る患者数を減少させ、国民福祉にも寄与するものである。

## B. 研究方法

各研究チームは、適宜相互に連絡は取り合うが、バイアスの介入を極力提言させるために、「計画・評価」(a組)、「管理」(b組)、「実施」(c組)に分けて研究を行った。

a組は研究全体の総括を行いつつ、患者の評価も行った。このとき、実際の診療治療はc組が行っているため、必要最低限の患者情報のみがa組には提供される。このことにより種々のバイアスが提言される。また、データ管理はb組が行うため、患者個人情報流出の可能性も最低限に抑えられる。

実際の研究方法に関して説明する。対象は発症6時間以内に治療開始可能な脳主幹動脈閉塞症とした。対象患者は無作為に局所線溶療法群と対照群の2群に振り分けられ、それぞれ標準的治療を含む一定の治療を受けた。局所線溶療法群では、動脈閉塞部位にまで進められた選択的動脈カテーテルを介して一定の血栓溶解剤を注入する。介入前および介入後一定期間、画像検査、神経学的スコアや機能スコアなどを用いて追跡を行う。対象症例数に達した後試験を終了し、エンドポイントに関して2群を比較し、安全性と有効性に関して検討する。試験の進行状況は種々の通信手段でモニターし、また班会議などを通じてフィードバックする。

実際の療法に関して具体的に記す。適応基準は以下の通りとした。

### A. 選択基準

- (1) 血管撮影で急性中大脳動脈(あるいはその分枝、M1あるいはM2)閉塞。
- (2) 発症時刻が特定可能で発症後6時間以内に本療法を投与開始できる患者。
- (3) CTでまったく変化を認めないか、病側に軽微な初期虚血変化(島皮質、前頭・側頭弁蓋部に限局する吸収値のわずかな低下やシルビウス裂の消失、レンズ核の不鮮明

化)のみを認めるもの。ただしCT撮影後より2時間以内に局所線溶療法を開始できる患者とする。

- (4) CT撮影後より2時間以内に局所線溶療法を開始できる患者。
- (5) 年齢20歳以上、75歳以下。
- (6) 性別は問わない

CTの診断は予め撮像条件および初期変化の画像について本研究班のオリエンテーションを受けた画像診断医が行う。画像診断医とは日本医学放射線学会、日本脳神経外科学会、日本神経学会のいずれかの学会認定専門医をさす。(CTの機種については使用機種名とその性能、例となる画像を提出し、画像評価委員会で適合性を判定することとし、撮像条件については画像評価委員会で至適撮像条件を示す。)

### B. 除外基準

#### 症候上

- (1) 虚血性脳血管障害による神経症状が極めて軽いか(NIHSSで4点以下)または、治療開始までに急速に症状が改善した患者。
- (2) 昏睡状態(JCS100以上)にある患者。
- (3) NIHSS>が23点以上の患者。
- (4) 発症時に痙攣を認めた患者。
- (5) 発症前よりmodified Rankin Scale (mRS)の3以上に相当する障害があった患者。
- (6) 非血栓性原因による虚血性脳血管障害(脂肪塞栓、感染性心内膜炎、頸部外傷など)に起因していることが強く疑われる患者。
- (7) 他診断手技あるいは目的の血管内治療の合併によるもの。

#### 出血性素因、出血の危険

- (8) 血小板 $100,000/\text{mm}^3$ 以下の患者。48時間以内にヘパリンが投与されAPTTが延長(施設基準値の上限を超えるか、もしくは投与前値の1.5倍以上)している患者。ワーファリンが投与されている場合INRが1.7以上あるいは不明の患者。
- (9) 発症後すでに併用禁止薬(血栓溶解薬、オザグレル、アルガトロバン、ウロキナーゼ)が投与されている患者。
- (10) 30日以内に大手術、分娩、重篤な頭部外

の外傷を受けた患者。消化管または尿路出血の既往がある患者。圧迫止血困難な動脈穿刺又は腰椎穿刺の既往がある患者。

- (11) 3ヶ月以内に脳卒中（TIAは含まない）あるいは重篤な頭部外傷の既往がある患者。頭蓋内出血の既往がある患者。頭蓋内腫瘍のある患者。
- (12) 収縮期血圧が180mmHg以上又は拡張期血圧が100mmHg以上の患者。また、これ以下に血圧を保つために積極的な治療を要する患者。

#### 合併症その他の問題

- (13) 造影剤に対して過敏症のある患者。
- (14) 重篤な肝・腎疾患をもつ患者。
- (15) 悪性腫瘍を合併した患者。
- (16) 授乳中かあるいは妊娠又は妊娠の疑いがある患者。
- (17) 血糖が50mg/dl以下又は400mg/dl以上の患者。
- (18) 急性心筋梗塞の所見がある症例又は心筋梗塞後の心膜炎の所見がある患者。
- (19) 3ヶ月間のフォローアップができないと判断された患者。
- (20) その他治験責任医師あるいは治験分担医師が対象として不適切と判断した患者。

#### C. 画像除外基準

術前画像診断はCT(造影なし) によってのみ行う。他の画像所見(MRI、SPECTなど)を診断基準としてはならない。

- (1) あらゆる頭蓋内出血。
- (2) 頭蓋内腫瘍。
- (3) 脳動脈瘤、脳動静脈奇形他、脳静脈血栓症の疑われる患者。

#### D. 血管撮影除外基準

- (1) 中大脳動脈以外の部位に閉塞を認める患者。
  - (2) もやもや病、動脈解離の患者。
  - (3) 動脈閉塞が確認できない患者。
  - (4) 閉塞部位より中枢側に高度の動脈狭窄を認め、microcatheterが通過困難と考えられる患者。
  - (5) 脳動脈瘤が認められた患者。
- 以上を症例選択基準とした。

続いて薬剤容量・手技に関して記す。

局所線溶療法手技については、線溶療法を基盤としつつ、簡単な血管内手技を加えることとした。灌流領域全体の状況が判断できる診断のための血管撮影を施行した。大腿動脈経由、6-Frシース留置を原則として用いた。対照群に割り付けられたものに対してはここで手技を終了する。

導入用カテーテルを導入する前に全身ヘパリン化を行う。投与量は5000単位単回投与とし追加しない。

シースに適合するマイクロカテーテル（エンドホールタイプに限る）を用い、先端を閉塞部位より遠位に置く。発症から6時間かつCT撮像から2時間を経過していないことを条件に次に進む（既に規定の時間を超過している場合には局所線溶療法を行わない）。

ウロキナーゼ60万単位を生理的食塩水50mlに溶解したものを、シリンジポンプを用いて12万単位/10mlを5分間で注入する。注入終了時に導入用カテーテルからコントロールの血管撮影を行う。ガイドワイヤーやマイクロカテーテルによる塞栓破砕は行ってもよい。栓子の変化に従って、マイクロカテーテル先端の位置は島皮質の上まで移動させてよい。何らかの理由で上記のような選択的注入が行えない場合は、可及的に閉塞部位に近い場所から注入する。

ウロキナーゼの注入は、投与量の上限（60万単位）に達するか、注入開始1時間まで続ける。ただし、それまでの間でも以下の(A)の状況を確認できれば中止する。(B)のいずれかに該当する場合は直ちに注入を停止する。

#### (A-1)

症状が著しく改善した時（NIHSSが4以上改善し、かつ4以下となったとき）。具体的には、5⇒1、6⇒1、6⇒2、7⇒3、8以上⇒4などが確認できた時は中止できる。

#### (A-2)

完全再開通が得られたとき

#### (B-1)

合併症その他患者側の理由で治療の続行が不適切な時

#### (B-2)

症状の悪化があり頭蓋内出血を疑わせるとき手技の終了時点では、マイクロカテーテルを抜去し、導入用カテーテルからコントロールの血管撮影を行う。手技終了後プロタミンによる中和は行わない。シースは少なくとも12時間は留置したままとした。

次に患者管理規定を記す。局所線溶療法群、対照群の患者ともに、SCU、ICUあるいはそれに準ずる設備への入院することとした。本邦で認可されている全ての治療法を行うことができる。ただし、出血の危険が増大する可能性があるため、全ての抗血栓療法（アスピリン、チクロピジン、ヘパリン、ワーファリン等）は治療開始後から24時間以内は行わない（それ以前でも療法中のヘパリンまたはフラッシュヘパリンのみは可）。これらの開始に際しては、24時間後のCT所見を見直し、頭蓋内出血のないことを確認する。ヘパリン投与中に際しては、APTTと血小板数は毎日モニタリングしAPTTは投与前値の2倍を超えないようコントロールする。ヘパリンのbolus投与は行わない。2週間の間は抗血栓療法を行った場合すべてを記録する。出血の危険の増大および試験結果に影響を及ぼす可能性があるため、ウロキナーゼ（静注）、オザグレルナトリウム、アルガトロバンの使用は両群とも試験期間を通じて禁止する（いずれも脳塞栓症に対しては認可されていない）。他の血栓溶解療法（静注法を含む）、他の臨床試験、試験的療法（血管内治療、低体温療法など）は禁止する。頸動脈内膜剥離術、バイパス術、血栓除去術は禁止する。24時間後まで血圧のモニタリングは15分～2時間毎に行う。5～10分間隔で2回以上の測定し、収縮期血圧が180mmHg以上又は拡張期血圧が105mmHg以上の場合、塩酸ニカルジピン、塩酸ジルチアゼム、ニトログリセリン、ニトロプルシドナトリウムなどの静脈内投与による降圧を行う。降圧薬を静注している間は15分毎に血圧を測定し低血圧の防止に努める。24時間後まで意識レベルや神経症状のチェックは、15分～2時間毎に行う。来院時、導尿カテーテル挿入が必要と判断された症例については投与前に挿入する。療法終了後30分以内の導尿カテーテルは避ける。療法前

に導尿カテーテルをあらかじめ入れている場合はそのままとする。症状が突然悪化した場合、

- a) 局所線溶療法中において頭蓋内出血が疑われた時はただちに中止する
- b) 神経症状の調査を行い、NIHSSを記録する。
- c) 可能な限り早くCT検査を行う。
- d) 頭蓋内出血が発見されたら24時間以内にallocationセンターへ報告する。

次にプロトコール上の評価法を記す。

Barthel Index: 評価は全て第三者的評価者が行う。

CT: 担当医の評価は安全性評価のための中間解析に暫定的に用いる。試験終了後全て画像評価委員会に提出し、そこで治療群に関してblindの評価者によって評価する。

血管撮影: 療法前および療法直後の血管撮影から閉塞および再開通度を担当医が評価し、中間解析に暫定的に用いる。試験終了後全て画像評価委員会に提出し評価する。

評価項目は以下の通りである。

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS):

無作為化前の評価、および療法中、療法2時間後の評価は療法関係者が行う。その後の定期的評価は全て同じ訓練された第三者的評価者が行う。第三者的評価者というのは治療の割付および血管撮影の結果に関して盲目性が保証できる外部の神経内科医、脳神経外科医、(脳卒中を専門とする) 内科医、リハビリテーション科医をいう。

modified Rankin Scale (mRS):

end pointは以下に示すとおりである。

A. Primary End Point

発症3ヶ月後(±2週間)のmodified Rankin Scale(0-2)を予後良好例と規定する。予後良好の頻度を2群間で比較する。

B. Secondary End Point

(1) 発症後24時間以内の症候性頭蓋内出血

症候性頭蓋内出血の定義: 新たな頭蓋内の出血がCTにより確認され、明らかな神経学的悪化をともなうもの。(神経学的悪化については客観的に記載する。また直近のNIHSSから4点以上の増悪を伴う場合は、明らかな神経学的悪

化とする。)

(2) 発症3ヶ月以内の死亡

(3) 療法直後の動脈再開通度

(4) NIHSS

発症後24時間(±2時間)、発症後30日(±5日)、発症後3ヶ月(±2週間)、NIHSS ≤ 1の頻度

(5) Barthel Index

発症後30日(±5日)、発症後3ヶ月(±2週間)、BI ≥ 95の頻度

(6) modified Rankin Scale

発症後30日(±5日)のmodified Rankin Scale(0-1)および発症後3ヶ月(±2週間)のmodified Rankin Scale(0-1)

(7) CTにおける全ての出血性変化

(8) その他の有害事象

また下記に該当する理由により試験の継続が困難となった例については担当医は適切な処置を行い、可能な限り中止時点で試験終了時に予定されている検査、調査を行う。再発の場合の治療は、すでに本邦で承認されている薬剤とその用法用量にて対処することとし、試験的療法は行わない。局所線溶療法中に症状が悪化し、頭蓋内出血を疑う場合は、薬剤投与を中止し、適切な処置をとる。また中止・脱落日時、理由および有害事象に対する処置、その後の経過等を主任研究者に文書で報告する。なお、その時点における有効性と安全性の評価を実施し、さらに3ヶ月後まで評価を続けて行う。中止時点以降の評価が困難であるときは1、6、7は中止時点の評価を、2-5は最悪の評価を、最終評価としてITT分析に用いる。

1. 被験者またはその代諾者から中止の申し出があったとき。
2. 死亡したとき。
3. 外減圧術、血腫除去等の外科的処置を行ったとき。
4. 重篤な有害事象の発現、合併症の悪化などにより試験の継続が困難と判断されたとき。
5. 脳塞栓が再発したとき。
6. 試験開始後に対象として不的確であることが判明したとき。
7. 重大な研究計画書違反が明らかとなったと

き。

統計解析手法は局所線溶療法群と対照群の間でエンドポイントの頻度の差を $\chi^2$ 乗検定で検討する。有意水準 $\alpha$ は0.05とする。

インフォームドコンセントに関しては、本人または代諾者から研究の被験者となることの本書による同意を取得することとした。なお血管撮影の実施前のpre-registrationの時点で、少なくとも血管撮影に関するインフォームドコンセントは得ていなければならないこととした。

被験者の安全を確保するために下記の項目を定めた。重篤な有害事象の定義は概ね1ヵ月以内に被験者に新たに発現、あるいは増悪した徴候、症状、病気(血管性事故を含む)または臨床検査値異常変動などで臨床上好ましくないもののうち、以下のものをいう。

1. 死に至るもの(死亡)。
2. 生命を脅かすもの(死亡につながる恐れのあるもの)。
3. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの。
4. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの(障害)。
5. 上記1-4のような結果に至らぬように処置を必要とする重大な事象。

重篤な有害事象が発生した場合は、本試験における手技との因果関係に関わらず、速やかに処置を講じ、被験者の安全性確保を行う。被験者を鑑別し得る情報、事象名、発現日、重篤性、治療薬の処置などについて登録センターへ直ちに連絡する。班は、当該有害事象が安全監視委員会への緊急報告の対象となると判断した場合には、直ちに報告する。また、必要に応じて他の実施医療機関と各研究者へその詳細および注意事項を連絡するとともに、研究継続の可否と研究実施計画書の変更の可否を判断し、必要な処置を講じる。主治医は、伝えるべきと判断した副作用などについて被験者へ情報を提供し、各研究者は被験者が研究に継続して参加する意思があるか確認する。

中間解析委員会は、半年(あるいは50例の集積)ごとに研究の進捗状況を分析し、中間解析を行い、安全性に関する解析結果を安全監視

委員会に報告する。安全監視委員会は、これに基づき、研究班に研究計画書の変更、研究の継続・中止・中断を班に提言することができる。中間解析に関しては以下のごとくとした。中間解析委員会は、半年（あるいは50例の集積）ごとに研究の進捗状況を分析し、中間解析を行い、安全性に関しての解析結果を安全性監視委員会に報告する。安全性監視委員会は、これに基づき、研究班に研究計画書の変更、研究の継続・中止・中断を班に提言することができる。

中間解析において得られる結果に基づいた研究の中止基準は、安全性（死亡率および症候性頭蓋内出血の頻度）に関しては $p < 0.05$ 、有効性に関しては $p < 0.05/4 = 0.0125$ とする。中間解析結果は班会議のつど班に報告し承認を得ることとした。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮を徹底するために、全参加施設において倫理委員会の承認を必須とした。また症例登録に先んじて文書によるインフォームドコンセントの確認を徹底した。班会議・全体会議を定期的に行い、そこで倫理的な面での問題点がないことを確認しながら研究を遂行した。

### C. 研究結果

研究を維持するために必要な技術的問題点、すなわち急性期ランダム化・診断法の標準化などをまず確立した。局所線溶療法の知見を整理し、最も適切と考えられる適応、急性期に行う適応決定のための検査法、血管内治療手技を標準化することができた。さらに全国の急性期局所線溶療法実施施設における治療手技、治療成績を調査し、試験デザインを作成した。本年度は最終的に80の研究協力施設にて多施設ランダム化比較試験を行うこととなった。また、研究の妥当性を担保する為、各種委員会を設置し内規を設け、研究体制を整備した。

登録された症例は平成17年3月時点で99例に達した。有害事象に対しては、安全監視委員会に報告し、研究遂行上の問題がないことを確認した。さらに、有害事象発生例の詳細を検討し、今後の研究に反映することができるように、新

たに検証委員会を発足させた。検証委員会では、各施設の線溶療法に関する習熟度・画像判定の妥当性および個々の症例における治療状況を詳細に検討した。その結果、明かな有害事象を発生せしめる要因を認めなかった。症例は随時follow-upが行われており、経過観察期間が3ヶ月を超えた症例において各臨床評価項目に関しての中間統計解析が行われた。その結果、局所線溶療法群において、社会復帰率が保存群に対して改善する可能性が示唆された。

登録症例に関して詳述する。

平成16年度は療法群に49例、対照群に50例が割り付けられた。療法群に割り付けられた例のうち48例が血栓溶解療法を受け、対照群の全例が一般的治療法を受けた。これらのうち3ヶ月間の試験期間を満了した療法群の45例、対照群の45例を中間解析の対象とした。患者の背景を以下に示す。療法群と対照群の間で背景および画像所見に、年齢など若干差がみられるものの有意に異なるものはなかった。

#### 患者背景

	対照群	療法群	p
患者数	45	45	
男:女	30:15	28:17	0.826
年齢	67.8±7.5	66.7±10.1	0.560
割付時間(平均±SD 分)	200±51	197±62	0.803
NIHSS(平均±SD)	14.2±4.3	14.8±5.2	0.691
左:右	16:10	13:13	0.577
心原性塞栓	80%	88%	0.573
閉塞血管(M1 近位:M1 遠位:M2)	14:19:12	11:21:13	0.779
側副血行(不良:軽度:良好)	9:24:12	16:18:09	0.166
CT 早期虚血変化	18	21	0.335

療法群において、発症からウロキナーゼ投与開始までの時間は、227±61 (平均±標準偏差)



分、ウロキナーゼ投与量は、投与なし(1例)、60万単位以下(14例)、60万単位(30例)であった。カテーテルあるいはガイドワイヤーによる血栓の破砕は30例(67%)に行われていた。

再開通は、なし12例、50%未満10例、50%以上21例、完全2例であった。死亡は、対照群で2/45例、療法群で3/45例であり、その差は有意ではなかった( $p=0.168$ )。24時間以内の症状悪化を伴う頭蓋内出血は、対照群で症候性出血性梗塞1例(2%)、療法群では症候性出血性梗塞が4例、およびくも膜下+脳内出血が1例(計11.5%)であり、療法群で多い傾向を示したが、その差は有意ではなかった( $p=0.132$ )。

Primary end pointであるmodified Rankin Scale 0、1、2(自立)は対照群で18/45(40.0%)、療法群で21/45(46.7%)であり、療法群に多い傾向を示したが、その差は有意ではなかった( $p=0.671$ )。これらの頻度は計画において想定した範囲内であった。なおSecondary end pointとしていたmodified Rankin Scale 0、1(障害なし)は、対照群で9/45(20.0%)、療法群で17/45(37.8%)であった。

研究期間中に行ったプロトコル遵守監視委員会の結果は以下の通りであった。倫理委員会審議未終了9施設のうち審議再申請中及び倫理委員会の設置拒否が各1施設、未申請が3施設であり、4施設で本研究への参加が倫理委員会で却下されていた。このうち、5施設から本研究からの脱退の申し出があった。

更に倫理委員会審議終了後に未だ仮登録のない7施設が訪問査察されたが、研究期間中に登録可能症例は存在しなかった。本年度をもって、上記施設は脱退していただくこととした。

各検査パラメータの解析に関して詳述する。

### 1. 患者背景

年齢は、 $65 \pm 13$ 歳、男性が80.8%であった。病型としては、心原性脳塞栓症が92.3%を占め、心房細動は76.9%の症例に認められた。中大脳動脈主幹部閉塞が42.3%であった。高血圧57.7%、糖尿病19.2%、高脂血症19.2%、喫煙46.2%、飲酒42.3%であった。発症から来院までは、 $0.96 \pm 0.87$ 時間、発症から治療開始まで $3.78 \pm 1.17$ 時間であった。早期脳虚血性変化は46.2%に認

めた。治療前に抗凝固療法は26.9%、抗血小板療法は15.4%で実施されていた。来院時NIHSSスコアは、中央値18(範囲6~23)であった。症候性頭蓋内出血(NIHSSスコア4点以上の増悪を伴うもの)および死亡はなかった。

### 2. 解析1(2群間比較)

予後良好群と予後不良群で、発症より来院までの時間、治療開始までの時間、治療終了までの時間、来院時NIHSSスコア、来院時血圧、早期脳虚血性変化、ウロキナーゼ投与量、ヘパリン投与量に差はなかった。予後良好群では、予後不良群に比較し、若年で、飲酒の頻度が高かった。予後不良群では高血圧および中大脳動脈分枝閉塞の頻度が高かった。予後良好群で、良好な側副血行および良好な再開通度の頻度が高かった。

予後良好群では、治療直後より症状は急速に改善し、入院期間も短かった。治療直後のNIHSSスコアは、予後良好群が中央値9(範囲3~19)、予後不良群では中央値18(13~22)、24時間後NIHSSスコアはそれぞれ7(2~19)、18(10~22)、1ヶ月後は2(0~9)、10(6~18)で、いずれも予後良好群で有意に低かった。退院時Barthel indexスコアは予後良好群では全例で100、予後不良群は中央値40(範囲0~90)で、予後良好群で有意に高かった。

### 3. 解析2(多変量解析)

2群間で有意差を認めた年齢(<60歳)、高血圧(なし)、飲酒(あり)、中大脳動脈主幹部閉塞(あり)および側副血行(50%以上)を独立因子、退院時mRSスコア2以下を従属因子とした多変量解析を行った。年齢のオッズ比は7.8(信頼区間0.49-308.36、 $p=0.182$ )、高血圧2.3(0.19-29.67、 $p=0.438$ )、飲酒3.5(0.22-95.49、 $p=0.377$ )、中大脳動脈主幹部閉塞5.4(0.41-139.85、 $p=0.218$ )、側副血行6.1(0.53-102.44、 $p=0.166$ )であった。

さらに $p<0.2$ を満たす年齢、側副血行と治療後因子としての再開通度(50%以上)、および来院時NIHSSスコアより治療後NIHSSスコアを引いた値 $\Delta$ NIHSSスコア( $\geq 2$ )を独立因子、退院時mRSスコア2以下を従属因子とした多変量解析を行った。 $\Delta$ NIHSSスコアのオ

ズ比は38.8 (信頼区間2.4-2112.5、 $p=0.024$ )、年齢7.7 (0.3-296.8、 $p=0.256$ )、再開通度18.0 (0.6-1538.9、 $p=0.126$ )、側副血行6.0 (0.9-552.9、 $p=0.261$ )であった。

#### D. 考察

平成16年末までにエントリーされた対象数は当初計画の約半数に当たる99例であった。症例数は少数であるが、有効性に関してsecondary endpointにおいて療法群が有効である可能性が示唆されている。また安全性に関して、症状悪化を伴う頭蓋内出血の頻度は療法群に多いものの、対照群との差は有意ではなく、また従来の研究と比較して許容範囲内であった。計画通りの症例数があれば、仮説の検証が可能となると期待される。また登録に関しては、プロトコルを遵守した登録、治療が行われ、治療群、対照群それぞれ、統計的検証に耐えうると期待できる割付が行われている。

大学医療情報ネットワークを中心としたAllocation centerにより、当初のstudy designで意図した、バイアスの排除が予定通り行われていると判断される。

プロトコル遵守に関しては、プロトコル遵守委員会はプロトコル遵守の実態を把握し指導するとともに、重大なプロトコル違反や、理由の明らかでない研究外の「局所線溶療法」の実施などが明らかになった施設に対して研究施設からの除外を勧告することにより、より精度の高い研究事業の遂行を推進する役割を担っている。

施設訪問調査を行った結果、プロトコルの著しい逸脱はなかったと判断できたが、倫理委員会が本研究への参加を却下した施設や現在に至っても未だ倫理委員会申請を行っていない施設に対しては今後の研究参加について辞退を勧告する必要があると考えられた。

1995年のNational Institute of Neurological Disorder and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Groupにより、発症3時間以内の超急性期虚血性脳血管障害に対するt-PA静注法の有効性が、また、PROACT II (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II) Studyにより発

症6時間以内の局所線溶療法の有効性が示された。しかし、同時に非治療群に比較し出血性合併症が約10倍程度も発現することが分かり、特に症候性頭蓋内出血の発生が大きな問題となっている。この症候性頭蓋内出血の危険をいかに回避できるかが、本療法の課題となっている。

t-PA静注法において、症候性頭蓋内出血および予後に影響を与える因子として、年齢、来院時重症度、高血圧、CTでの早期脳虚血性変化などが言われている。しかし、局所線溶療法のそれは未だ明らかではない。今回の検討で、年齢、高血圧などに加え側副血行や再開通度が影響を与える因子として明らかとなった。一方、来院時重症度や早期脳虚血性変化は2群間で差がなかった。これは、本研究が厳格なプロコルに基づき、さらにそれを遵守したことにより症候性頭蓋内出血や死亡に至る重症例が除外されたことが一因と考えられる。

予後良好例では治療直後より症候が改善し、その後も急速な改善を示した。これは本療法が治療直後よりその効果を認めることを示していると考えられる。ΔNIHSSは治療に対する反応性を反映することから、退院時転帰の予測に有用であったと考えられる。

また、各チームに分けて研究を進めた結果、登録時バイアス、評価時バイアスを確実に低下できた。特に、評価者と実際の治療を行うチームを分けたことで、評価者は個々の症例においてどちらの群に割り付けられたかを知ることができず、客観的な評価に有効であった。また、個人情報管理するチームを別個設けたことにより、主治医レベルでの個人情報流出の可能性が低下した。

#### E. 結論

本研究において脳梗塞診断手法の標準化、急性期ランダム化システムを確率できた。さらに脳梗塞急性期に局所線溶療法を行うことにより、社会復帰率を改善できる可能性が示唆された。

本研究で導入された大学医療情報ネットワークを中心としたAllocation centerは、多施設共同ランダム化比較試験では極めて重要な役割を担っており、その有用性が認識された。

今後の臨床医学研究においても、十分活用しうるものであると考えられた。

ウロキナーゼを用いた局所線溶療法において、予後に影響を与える因子は年齢、高血圧の既往、飲酒、側副血行、再開通度であった。治療直後のNIHSSスコアの変化は退院時転帰の予測に有用であった。

本年度は登録症例数が予定の半数に達した。

「評価」、「データ管理」、「実施」のチームに分けることは、プライバシー保護・データの質の向上に有効であった。

#### F. 健康危険情報

健康危険情報に関しては、安全監視委員会を設置し、常に有害事象例を検討する体制をとった。各研究班員は有害事象が発生した場合は、速やかにこれを報告し、安全監視委員会が開催されることとした。本年度は研究を中止するに至る自体ではないと判断された。

#### G. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績

##### 臨床研究の概要、実績

##### 1) [課題名]脳主幹動脈閉塞による高次脳機能障害の病態と予防的治療に関する研究 (2次)

JET Study 循環器病研究委託費 13指—3主任研究者 小川 彰[研究実施施設]岩手医科大学、中村記念病院、東北大学、東京女子医科大学、名古屋市立大学、京都大学、奈良県立医科大学、等 (全国28施設) [プロトコール等]対象疾患：内頸動脈系の閉塞性脳血管病変によるTIAあるいはminor strokeを3ヶ月以内に認めた症例、研究方法：前方視的無作為共同試験で外科治療群 (バイパス術+抗血小板剤) あるいは薬物治療群 (抗血小板剤：チクロピジン、アスピリンどちらか一方、あるいは併用) に割り付けられる、登録期間：1998/11/1~2002/1/31登録後2年間の追跡調査、予定症例数：280例、実施症例数：206例 (外科治療群103例、薬物治療群103例)

##### 2) [課題名]内頸動脈閉塞症にともなう血行力学的脳梗塞の発症予防に関する研究JET-2

Study 厚生労働省循環器疾患等総合研究事業 分担研究者 小川 彰[研究実施施設]国立循環器病センター、岩手医科大学、中村記念病院、東北大学、東京女子医科大学、名古屋市立大学、京都大学、奈良県立医科大学、等 (全国28施設) [プロトコール等]対象疾患：内頸動脈系の閉塞性脳血管病変によるTIAあるいはminor strokeを6ヶ月以内に認めた症例研究方法：薬物治療を行い登録後2年間の経過を観察する、登録期間：2005/3/31まで、予定症例数：200例(CBF基準のA,B,C,D各群合計)

##### 3) [課題名]日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査UCAS Japan 症例登録参加施設[研究実施施設]岩手医科大学等全国401施設[プロトコール等]対象疾患：すべての未破裂脳動脈瘤、研究方法：本邦における未破裂脳動脈瘤予後に関するデータベースを構築するための、未破裂脳動脈瘤の経過を前向きに調査するコホートスタディ、登録期間：2001/1/1~3年間、全症例を3年間フォロー、予定症例数：1年間3,000~5,000例

##### 4) [課題名]ウィリス動脈輪閉塞症 (モヤモヤ病) の病因・病態に関する研究 JAM Trial 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 症例登録参加施設[研究実施施設]中村記念病院、東北大学、岩手医科大学、新潟大学、名古屋市立大学、京都大学、国立循環器病センター、奈良県立医科大学、岐阜大学、等 (全国19施設) [プロトコール等]対象疾患：脳出血・脳室内出血もしくはくも膜下出血の発作を1年以内に認めたもやもや病患者、研究方法：非手術群と手術群との無作為割付による比較検討、登録期間：2001/1/1~2005/12/31登録後5年間の追跡調査、予定症例数：160例 (非手術群、手術群各80例) 実施症例数：32例 (非手術群15例、手術群17例)

##### 5) [課題名]わが国における頸動脈狭窄病変の治療の現状分析及びガイドライン作成に関する研究 JCAS 循環器病研究委託費 分担研究者 小川 彰[研究実施施設]富山医科薬科大学、国立循環器病センター、徳島大学、国立病院九州医療センター、岩手医科大学、名

- 古屋市立大学、等全国60施設  
[プロトコール等]対象疾患：頸部頸動脈のアテローム硬化性狭窄症、研究方法：外科治療・血管内治療に関する全国調査および内科治療に関する現状調査、登録期間：2002/10/1～2004/6/30、予定症例数：1,013例
- 6) [課題名]脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬のHMGCoA阻害剤の予防効果に関する研究J-STARS効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 臨床試験推進委員 小川 彰 [研究実施施設]岩手医科大学等全国112施設 [プロトコール等]対象疾患：心原性脳塞栓症以外の虚血性脳卒中、研究方法：プラバスタチン投与群と非投与群との割付による比較検討、使用薬剤：～プラバスタチン、登録期間：2004/3/1～2006/2/28 追跡期間 2004/3/1～2010/2/28、予定症例数：3,000例 (各群1,500例)
- 7) [課題名]急性期脳梗塞患者における抗血栓薬および脳保護薬の併用療法の医療経済性に関する研究 EAST Study 循環器病研究振興財団助成研究 研究協力施設[研究実施施設]岩手医科大学等全国72施設[プロトコール等]対象疾患：心原性脳塞栓症およびラクナ梗塞を除く急性期脳梗塞患者、研究方法：抗血栓薬と脳保護薬の併用療法における有効性、安全性を無作為化並行群間比較法（オープン2群比較）により検討、使用薬剤：～抗血栓薬アルガトロバン・脳保護薬エダラボン、登録期間：2004/8～2006/7、予定症例数：800例（各群400例）
- 8) [課題名]アテローム血栓性イベントリスクを持つ患者を対象とする国際前向き観察研究 REACH Registry 研究協力施設[研究実施施設]世界35カ国（北米、南米、欧州、アジア等）4500～5000施設[プロトコール等]対象疾患：アテローム血栓性イベントリスクを持つもの、研究方法：対象患者における国際前向き観察研究、登録期間：2004/7/1～2006/12/31（含むフォローアップ期間）、予定症例数：は日本にて5,000例以上（最終予定症例数：15,000例）
- 9) [課題名]転移性脳腫瘍の標準的治療法確立のための研究 JCOG脳腫瘍研究グループ協同研究 厚生労働省効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 分担研究者 小川 彰[研究実施施設]岩手医科大学、国立がんセンター、山形大学、東北大学、新潟大学、埼玉医科大学、慶應義塾大学、帝京大学、聖マリアンナ医科大学、愛媛大学等（全国22施設） [プロトコール等]長径3.0?4.0cmの転移性脳腫瘍に対する定位的放射線照射治療と腫瘍摘出術の無作為割付2群間比較試験、登録期間：平成15～17年度、予定症例数：99例
- 10) [課題名]地域脳卒中発症登録を利用した脳卒中医療の質の評価に関する研究 厚生労働省健康科学総合研究事業 分担研究者 小川 彰[研究実施施設]秋田県立脳血管研究センター、札幌医科大学、岩手医科大学、信州大学、東京理科大学、大阪大学、九州大学[プロトコール等]研究方法：全国の脳卒中情報システム及び脳卒中登録の現状及び問題点等を調査検討する疫学研究、研究期間 2003/4/1～2006/3/31
- 11) [課題名]脳血管疾患個別化療法確立に向けたバイオチップ開発 夢県土いわて戦略的研究推進事業 研究責任者 小川 彰[研究実施施設]岩手医科大学、東北科学薬品(株)、(株)NIPRO、(株)アイシーエス [プロトコール等]研究開発内容:脳血管疾患個別化療法確立に向けたバイオチップ開発を県内の企業と連携し産学共同で新しい医療システム構築の基盤を形成推進する。研究開発期間平成15～17年度
- 12) [課題名]内頸動脈狭窄症予後規定因子の解析抽出研究 主任責任者 小川 彰[研究実施施設]岩手医科大学、東北科学薬品(株)、(株)NIPRO、[プロトコール等]対象疾患：内頸動脈狭窄症（手術適応者）、研究方法：脳血管疾患個別化療法確立に向けたバイオチップ開発のため患者個人情報抽出・解析、研究期間：2004/1～2006/1、予定症例数：内頸動脈狭窄症手術適応症例約50例・健常ボランティア約10例
- 13) [課題名]個人の遺伝情報に応じた医療の実

現プロジェクト オーダーメイド医療実現化プロジェクト研究 リーディングプロジェクト[研究実施施設]岩手医科大学[プロトコル等]個人の遺伝子を解析することにより病気のかかりやすさ、薬の効きやすさ、副作用のやすさ等を検討し、個人に最適な医療の実現を目指す共同研究。本学は、協力者の同意取得、DNA並びに血清蛋白を調べるための血液採取、匿名化、協力者様の臨床情報取得、試料(血液)および情報のバイオバンク(東大医科学研究所)への送付。解析はバイオバンクが行う。本学での同意取得目標数は年間3000例(H16.8現在1533例)

- 14) [課題名]多施設共同によるRibavirinとIFN $\alpha$ -2b併用時の有効性の検討[研究実施施設]弘前大学、岩手医科大学、秋田大学、東北大学、山形大学、福島県立医科大学[プロトコル等]対象疾患：C型慢性肝炎患者で、加療を要する者・IFN $\alpha$ -2b+Ribavirin併用療法適応患者、研究方法：C型慢性肝炎に対するRibavirin/IFN $\alpha$ -2b併用療法の有効性および安全性を検討し投与前、投与2W、投与終了時、投与終了後24Wの検査ポイントでの効果判定、安全性および各種検査項目の調査を実施する、研究期間：平成13年12月より平成15年3月末日(24週の治療後の観察期間は投与終了後24週までとする。)、使用薬剤：RibavirinとIFN $\alpha$ -2b、予定症例数：180例、実施数290例
- 15) [課題名]C型慢性肝炎に対するIFN- $\alpha$ 製剤長期投与の有効性に関する臨床研究[研究実施施設]弘前大学、岩手医科大学、秋田大学、東北大学、山形大学、福島県立医科大学、磐城共立病院、公立置賜南陽病院、塩釜市立病院、福島赤十字病院、公立黒川病院[プロトコル等]対象疾患：C型慢性肝炎、研究方法：原則IFN- $\alpha$ 製剤を週3回筋肉内又は皮下に1年以上2年間投与する。HCV RNA、ALTの推移、陰性化率、正常化率を検討する。研究期間：2003年03月～2012年02月、使用薬剤：IFN- $\alpha$ 製剤、予定症例数：500例
- 16) [課題名]多施設共同によるアドバフェロン注射薬の有効性および安全性の検討[研究実

施施設]弘前大学、岩手医科大学、秋田大学、東北大学、山形大学、福島県立医科大学[プロトコル等]対象疾患：C型慢性肝炎、研究方法：アドバフェロン注射薬1200～1800MIU/日を投与開始後は2週間連日投与し、その後22週は週3回投与する。投与前、投与2W、投与終了時、投与終了後24Wの検査ポイントでの効果判定および各種検査項目の調査を実施、研究期間：2001年12月～2003年12月、使用薬剤：アドバフェロン 予定症例数：120例

- 17) [課題名]C型慢性肝炎に対するPEG-IFN $\alpha$ -2aの有用性の検討[研究実施施設]弘前大学、岩手医科大学、秋田大学、東北大学、山形大学、福島県立医科大学[プロトコル等]対象疾患：C型慢性肝炎、研究方法：C型慢性肝炎に対するPEG-IFN $\alpha$ -2a週1回48週間投与およびその後24週間の無治療観察期間におけるQOLおよび有効性安全性を検討する。研究期間：2004年04月～2008年03月、使用薬剤：ペグインターフェロンアルファ-2a、予定症例数：200例
- 18) [課題名]QOLを考慮したPEG-IFN $\alpha$ -2aのC型慢性肝炎に対する臨床研究[研究実施施設]岩手医科大学、岡山大学大学院医歯学総合研究科、久留米大学医学部、武蔵野赤十字病院、東京大学大学院医学系研究科等[プロトコル等]対象疾患：C型慢性肝炎、研究方法：Genotype 2a/2b及び1b低ウイルスとGenotype 1b高ウイルス症例のリバビリン不適症例、リバビリン併用療法無効・再燃例のC型慢性肝炎患者に対してPEG-IFN $\alpha$ -2aの有効性と安全性等を検討する。研究期間：2003年12月12日～2006年6月30日、使用薬剤：ペガシス皮下注180 $\mu$ g、ペガシス皮下注90 $\mu$ g、予定症例数：1000例
- 19) [課題名]非小細胞肺癌に対するPaclitaxel(200 mg/m<sup>2</sup>)+Carboplatin(AUC 5)併用化学療法の有効性、安全性の検討[研究実施施設]岩手医科大学、岩手県立中央病院、盛岡赤十字病院、岩手県立宮古病院 [プロトコル等]対象疾患：切除不能非小細胞肺癌、研究方法：phase II研究、研究期

- 問：登録期間：2002/1/1～2003/12/31登録症例、使用薬剤：Paclitaxel (200 mg/ m<sup>2</sup>)、Carboplatin (AUC 5)、予定症例数：30例(37例実施)
- 20) [課題名]過敏性肺炎慢性化の研究[研究実施施設]岩手医科大学[プロトコール等]対象疾患：農夫肺等過敏性肺炎、研究方法：コホート研究、研究期間：2001/1/1～2006/12/31、実施数：6例実施
- 21) [課題名]気道分泌異常と CLCA1 遺伝子多型の関連の解析[研究実施施設]岩手医科大学[プロトコール等]対象疾患：気管支喘息患者、研究方法：健常者と患者群との比較検討、研究期間：2003/1/1～2005/12/31登録症例、予定症例数：100例（19例実施）
- 22) [課題名]非アトピー型気管支喘息患者に関する遺伝子研究[研究実施施設]岩手医科大学、理研鶴見研究所  
[プロトコール等]対象疾患：岩手医科大学第3内科に通院中の非アトピー型気管支喘息患者、研究方法：非アトピー型気管支喘息患者から採取したDNAの1塩基多型マーカー（SNP）を用い、疾患の発症に關与する遺伝子を検索する。研究期間：2004年9月1日～2005年8月31日、予定症例数：100例（30例実施）
- 23) [課題名]気管支喘息患者における胃食道逆流症の合併と抗プロトンポンプインヒビターの影響[研究実施施設]岩手医科大学[プロトコール等]対象疾患：気管支喘息患者、研究方法：気管支喘息患者におけるアンケートによる合併症と食道内pHの測定。抗プロトンポンプインヒビター投与患者と非投与患者の比較検討、研究期間：2001/1/1～2005/12/31、使用薬剤：プロトンポンプインヒビター、予定症例数 250例（アンケートによる合併症）、実施症例20例（投与症例10例、非投与症例：10例）
- 24) [課題名]早期気管支喘息患者の診断における肺機能検査の有用性の検討[研究実施施設]岩手医科大学  
[プロトコール等]対象疾患：気管支喘息患者、研究方法：喘息未診断例において、受診早期に肺機能検査を行う。その後、血液検査、肺機能検査、臨床経過から喘息を総合的に診断する。総合診断と早期肺機能検査を比較検討し、有用性を検討する。研究期間：2003/1/1～2006/12/31、予定症例：200例
- 25) [課題名]自殺多発地域における中高年の自殺予防を目的として地域と医療機関の連携による大規模介入研究  
[研究実施施設]岩手医科大学[プロトコール等]対象疾患：うつ病、研究方法：疫学調査および地域介入研究、研究期間：平成14年4月より平成16年3月まで、予定症例数：5,000名
- 26) [課題名]勤労者の睡眠障害実態調査[研究実施施設]岩手医科大学、岩手産業保健推進センター  
[プロトコール等]対象疾患：睡眠障害、研究方法：岩手県内3事業場の勤労者を対象とした無記名自記式の質問紙調査、研究期間：平成15年8月より平成16年3月まで、有効回答者1,903名
- 27) [課題名]精神科救急受診者の受療行動の研究[研究実施施設]岩手医科大学[プロトコール等]対象疾患：統合失調症、うつ病など精神科、研究方法：患者データベースを用いた受療行動に関する前向き研究、研究期間：平成15年4月より平成17年3月、予定症例数：1,500名
- 28) [課題名]精神科受診経路に関する多施設間研究[研究実施施設]岩手医科大学、札幌医科大学、横浜市大、関西医科大学、長崎医科大学、等14施設[プロトコール等]対象疾患：精神障害、研究方法：WHOにて1991年に行われた患者の受診経路調査のデザインで、多施設の新患外来患者の受診経路調査を行う。自己記入式アンケートと問診による調査、研究期間：平成15年10月より平成16年1月までがパイロットスタディ（集積期間は1週間で86症例）、平成16年11月より本調査（集積期間は1ヶ月）、予定症例数：700-1,000症例
- 29) [課題名]未治療統合失調症に対するSDAの脳内ドパミンおよびセロトニン受容体占拠率についての検討[研究実施施設]岩手医科大学

- [プロトコール等]対象疾患：統合失調症（未治療例）、研究方法：PETを用いて同一患者のSDA投与前後の受容体像を比較、研究期間：平成15年4月～平成17年3月、使用薬剤：ペロスピロン、予定症例数：10症例
- 30) [課題名]自殺未遂患者と再企図者の背景についての研究[研究実施施設]岩手医科大学、近畿大学、日本医科大学、東海大学[プロトコール等]対象疾患：救急センターを受診する自殺企図者、研究方法：各施設を受診する自殺企図症例に対し、自殺に関するケースレコードに従い、情報を収集し、検討。各施設を受診する対象に対し、背景、診断、治療、症状、などをケースカードに従い調査。研究期間：症例の第1回目集積期間平成15年8月～平成16年1月。平成16年2月～第2回目の症例集積を実施中。第1回目の症例数497症例、予定症例数：1,500症例
- 31) [課題名]中高年統合失調症における認知障害と脳血管性障害との関連について[研究実施施設]岩手医科大学付属病院および当科関連施設[プロトコール等]対象疾患：当施設および当科関連施設の外来・入院のとくに中高年統合失調症患者、研究方法：各施設の外来・入院の統合失調症患者を対象に、背景因子、臨床症状、神経心理的検査、画像検査、臨床検査、処方内容などを調査し、認知障害とその他の因子との関連について検討する。基礎調査として、統合失調症患者60名、正常対象者60名の認知機能について調査が終了。現在、統合失調症患者に対し、画像検査、臨床検査、精神医学的評価などを実施中。研究期間：基礎調査の集積期間は平成14年3月～11月、平成15年7月～第2回目の症例集積を実施中。予定症例数：40症例
- 32) [課題名]長距離運転手の睡眠障害研究[研究実施施設]岩手医科大学、岩手産業保健推進センター  
[プロトコール等]対象疾患：睡眠障害、研究方法：無記名自記式の質問紙調査、研究期間：平成16年5月～平成17年3月、予定症例数：2,000名
- 33) [課題名]うつ病に対するSSRI・BZD併用療法の検討[研究実施施設]岩手医科大学[プロトコール等]対象疾患：うつ病、研究方法：無作為症例比較研究、研究期間：平成16年4月～平成18年3月、使用薬剤：フロボキサミンおよびロフラゼパ酸エチル予定症例数：30症例（単独）、30症例（併用）
- 34) [課題名]精神科救急事例に対するリスペリドン水溶液の効果- ハロペリドール筋肉内注射との比較-  
[研究実施施設]岩手医科大学[プロトコール等]対象疾患：統合失調症、研究方法：オープンラベルによる自由意志選択、研究期間：平成16年4月～平成17年3月、使用薬剤：リスペリドン、ハロペリドール、予定症例数：リスペリドン30例、ハロペリドール30例
- 35) [課題名]東アジア地域における入院統合失調症患者に関する処方調査（REAP-AP2: Research on East Asia Psychotropic Prescription Pattern-Antipsychotic 2nd）[研究実施施設]参加国は東アジアの中国、香港、日本、韓国、シンガポール、台湾。日本では福岡（九州大学、福岡病院）、北九州（産業医大）、岡山（慈圭病院）、神戸（光風病院）、大阪（坂本病院）、東京（桜ヶ丘記念病院）、千葉（浅井病院）、岩手（岩手医大）、北海道（札幌医大）[プロトコール等]すでに2001年にREAPが東アジア地域の31施設において行われている。本研究はその追調査であり、REAPのプロトコールに従う。対象疾患：統合失調症、研究方法：各施設に入院中の統合失調症患者の処方内容、臨床検査、症状、背景因子などを調査紙法によって調査、研究期間：症例の集積期間は平成16年7月1日～9月30日まで、予定症例数：本邦では各施設100症例、計1,000症例
- 36) [課題名]地域・職域での糖尿病予防教育の長期効果に関する無作為割付介入研究 厚生労働科学研究費補助金・がん予防等健康科学総合研究事業[研究実施施設]岩手医科大学、本邦各地の研究参加施設（47施設）[プロトコール等]対象疾患：空腹時血糖値100以上126未満のもの、研究方法：介入群と非介入群との無作為割付による比較研究、研究期

問：2003年－2005年にかけて6ヶ月の健康教育実施後、5年間の追跡調査、予定症例数：440例（介入群および非介入群各220例）

37) [課題名]末期腎不全患者における循環器疾患発症リスクに関する研究 [研究実施施設]岩手医科大学、県内透析施設（25施設）[プロトコール等]対象疾患：県内の成人透析患者、研究方法：開始時調査後の死亡・発症登録によるコホート研究、研究期間：2003年の開始時調査終了後、3年間の追跡調査、予定症例数：岩手県内県北・中部地区25透析施設の1260名の患者

38) [課題名]骨疾患に伴う骨代謝の変化と血清中フッ素イオン濃度との関連 [研究実施施設]岩手医科大学[プロトコール等]対象疾患：骨粗鬆症患者、研究方法：骨粗鬆症患者と一般健常者との患者・対照研究、研究期間：2003年、予定症例数：患者100名および対照200名

39) [課題名]岩手県北地域における特に女性に着目した多目的コホート [研究実施施設]岩手医科大学[プロトコール等]対象疾患：循環器疾患、研究方法：開始時調査後の死亡・発症登録によるコホート研究、研究期間：2002年?2004年に開始時調査を実施、20年間の発症登録、予定症例数：23,000例

40) [課題名]前立腺がんと微量元素の関連に関する研究 [研究実施施設]岩手医科大学 [プロトコール等]対象疾患：前立腺がん、研究方法：前立腺がん患者と一般健常者との患者・対照研究、研究期間：2004年、予定症例数：患者300名および対照300名

#### 治験の概要及び実績

治験薬	治験課題名	実施症例数/契約症例数
S-7701	S-7701の特発性肺線維症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験	0/4
BAY 43-9006	腎細胞癌患者を対象としたBAY 43-9006の第Ⅱ相臨床試験	0/4

MCC-847	成人気管支喘息を対象としたMCC-847の二重盲検群間比較による検証的試験(第Ⅲ相)	0/6
SPM962	SPM962のパーキンソン病患者を対象とした要領探索試験	1/4
CPT-11	切除不能進行・再発胃癌に対するS-1 vs.S-1/CPT-11 第Ⅲ相市販後臨床試験	0/8
DU-6859a	市中肺炎を対象とした二重盲検比較検証試験	0/4
JNS002	JNS002の白金製剤を含む化学療法の治療歴を有するMullerian caicinoma(上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌)患者を対象とした臨床第Ⅱ相試験	0/2
JNS007ER	JNS007ERの統合失調症患者を対象とした安全性・有効性の探索的試験	0/3
VAL 経口	VAL 経口の低アルブミン血症を呈する肝硬変患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験	0/5
APTA-2217	APTA-2217の慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした検証的試験	0/4
ACF-95	脳神経外科領域における穿頭・開頭手術患者及び神経内視鏡手術患者を対象としたACF-95の他施設共同試験	0/10



厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）  
分担研究報告書  
超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究

分担研究者 高橋 明 東北大学神経病態制御学分野

研究要旨

当施設からの登録症例について、end point および治療開始までの時間をまとめ、中間報告の成績と比較検討した。合併症の低減が肝要である。

A. 研究目的

MELT Japan のわれわれの施設からの登録症例について検討した。2005年3月時点の中間解析の結果とあわせて今後の研究の進め方について考察した。

B. 研究方法

昨年度の研究報告に記載したように、急性期脳虚血症例のうち、MELT Japan の適応症例は1%程度であり、今年度も概ね同様の症例登録となった。2005年3月までの当施設からの症例登録は、本登録12例、仮登録19例であり、これは参加全施設中最多である（この間の総登録症例は97例、仮登録症例は171例）。この内本登録症例は5例が療法群、7例が対照群に割り付けられた。これら本登録症例の内 primary end point である3ヵ月の追跡が完了した11例について検討した。

C. 研究結果

療法群は53歳から74歳（平均67.5歳）、男2例、女2例であり、入院時のNIHSSは12,13,13,14で、三ヶ月後のmRSは0,1,3,5であった。5の症例は治療中に中大脳動脈の穿孔がおり、十分な線溶療法が行えなかった。一方、対照群に割り付けられた7例は、45歳から74歳（平均67.0歳）、男5例、女2例であり、入院時のNIHSSは6,10,11,12,13,15,20で、三ヶ月後のmRSは0,2,2,3,4,4,6であった。死亡例の原因は腎不全であった。中間報告で問題になったCTから治療開始までの遅れについても検討した。療法群4例の平均は1時間55分であった。

D. 考察

われわれの登録症例による分析では、primary end point は療法群50%に対し、対照群42.9%で、中間報告のそれぞれ46.7%、40.0%と大差なかった。またmRS0-1のsecondary end point で見ると、療法群50%に対し、対照群14.3%で、中間報告のそれぞれ37.8%、20.0%と同様の傾向であった。また、CTから治療開始までの時間は中間報告では120分であったので、これも同様の傾向を示した。

E. 結論

われわれの施設からの登録症例の検討では、primary end point, secondary end point および治療開始までの時間において、中間報告と同様の傾向が認められた。療法群の治療成績には、合併症が関与しており、合併症を極力減らす努力が必要であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hassan T, Ezura M, Timofeev EV, Tominaga T, Saito T, Takahashi A, Takayama K, Yoshimoto T.:

Computational Simulation of Therapeutic Parent Artery Occlusion to Treat Giant Vertebrobasilar Aneurysm.

AJNR 25: 63-68, 2004

2) Hassan T, Timofeev EV, Saito T, Shimizu H, Ezura M, Tominaga T, Takahashi A, Takayama K:

Computational           Replicas:Anatomic  
Reconstructions of Cerebral Vessels as Volume  
Numerical Grids at Three-Dimensional  
Angiography.  
AJNR 25: 1356-1365, 2004

平成16年度厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患等総合研究事業  
分担研究報告書

超急性期脳梗塞治療法の確立に関する多施設共同ランダム化比較試験

分担研究者 滝 和郎 三重大学 医学部 脳神経外科学 教授

研究要旨

局所線溶療法の前検査の標準化 多施設共同試験

A. 研究目的

虚血性脳血管障害超急性期患者に対する血栓溶解剤を用いた動注法による局所線溶療法の有効性に関しては、いまだ質の高いエビデンスは存在せず、その有用性と安全性を検証することが急務となっている。本邦において超急性期線溶療法と一般的治療法を対照として多施設共同大規模ランダム化比較試験を行うにあたり、線溶療法の適応基準の標準化を行う必要がある。これは、手技に伴う出血性合併症の発生を極力抑えて安全性を確保すると共に、治療によって少しでも患者のQuality of Lifeを向上させるために、極めて重要である。本邦における各地の医療施設の現状（検査機器、専門医師などの対応）を鑑み、最善の前検査のプロトコルを作成する。

B. 研究方法

本邦においてこれまで独自の基準において超急性期線溶療法を行ってきた施設あるいは、各地の脳血管障害受け入れ救急施設を選択し、それら施設へのアンケート結果をもとに、本邦における超急性期線溶療法の実態を把握すると共に、それら施設の各種検査機器の種別、機能、精度を把握する。放射線科専門医、神経内科専門医、内科専門医、脳神経外科専門医により、前検査の種別とその検査基準（画像検査においては機種と撮影条件、血液・生化学検査においては検査項目、臨床症状に関しては他覚的第三者評価）について策定する。

（倫理面への配慮）

術前の評価を行うにあたっては、従来の一般的治療を行う場合以上に、患者の肉体的負担、侵襲が及ばないようにする。

C. 研究結果

各施設へのアンケート調査結果、各分野の専門家の意見を総合すると共に、現時点での文献的裏付けを考慮して、「超急性期局所線溶療法多施設共同ランダム化比較試験」を行うための、前検査の標準化を行った。すなわち、画像所見においての虚血変化については厳密な撮影条件を満たしたCT検査での評価とした。これは、本邦において、一般の医療施設に広く設置され、24時間緊急対応が可能な検査機器として一般的であるためである。適応としては、「まったく変化を認めないか、病側に軽微な初期虚血変化（島皮質、前頭・側頭弁蓋部に限局する吸収値の僅かな低下やシルビウス裂の消失、レンズ核の不鮮明化）のみを認めるもの」とした。神経学的評価基準としては、National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) を用いた第三者評価とした。これは、虚血性脳血管障害患者の症状評価に広く用いられているスケールにて、第三者の神経内科専門医による評価を行うことで画一化できるためである。適応としてはNIHSSが5点以上で22点以下とした。血液・生化学検査においても、一般的治療および線溶療法の双方において治療上必要な項目を選定し、基準値を各々で設定することにより合併症を予防することを第一とした。

D. 考察

本邦においては、これまで、脳血管内治療を早くから積極的に取り入れている施設において、独自の適応において急性期線溶療法が行われていたが、今回の前検査の標準化作業を行うことにより、一定基準を設けることが可能となった。それらをもとに、全国共通の基準をも

とにしたランダム化試験が可能になると共に、手技に基づく合併症を極力抑えることが出来るものと考えられた。

#### E. 結論

本邦での超急性期局所線溶療法に関する、質の高い多施設共同ランダム化試験の実施が可能となり、本邦発のEBMを確立するための術前検査の標準化を行うことが出来たが、今後、試験結果をもとに改定や修正を行う必要はある。

#### F. 健康危険情報

特記事項無し

#### G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし（ただし、「超急性期局所線溶療法多施設共同ランダム化比較試験 (MELT-Japan)」のホームページには研究者向けページにて術前検査のプロトコルを公開済みである）

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし