

4. システムデザイン

2. 画面デザイン

メニューページ(トップページ)

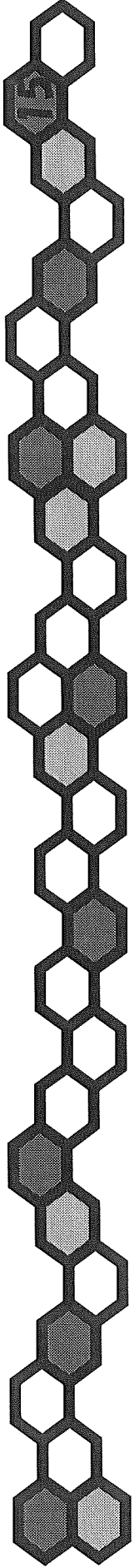


概要

- ・メインメニューの表示。
- ・各ページへリンクします。

全体イメージ

病院内の部屋をモチーフにします。
メニュー画面 → 受付
意思決定支援ツール → カルテ/診察室



4. システムデザイン

2. 画面デザイン

情報提供

未破裂脳動脈瘤とは？

● 脳動脈瘤って何だろう

脳の動脈の一部が膨れて瘤ができた状態のことを脳動脈瘤と言います。この瘤が割れると、脳内に血液が浸入し、神経や身体この麻痺させたり、クモ膜下出血を引き起こしたりします。現在では脳ドックなどで発見・予防されることが多いですが、その実態は未だ解明されておりません。

戻る ◀ ▶ 次へ

- 未破裂脳動脈瘤とは
- なぜできるの？
- 破裂率は？
- 破裂を予防するには？
- 後遺症について
- 手術について
- 手術後のこと
- さらに前画面に戻る

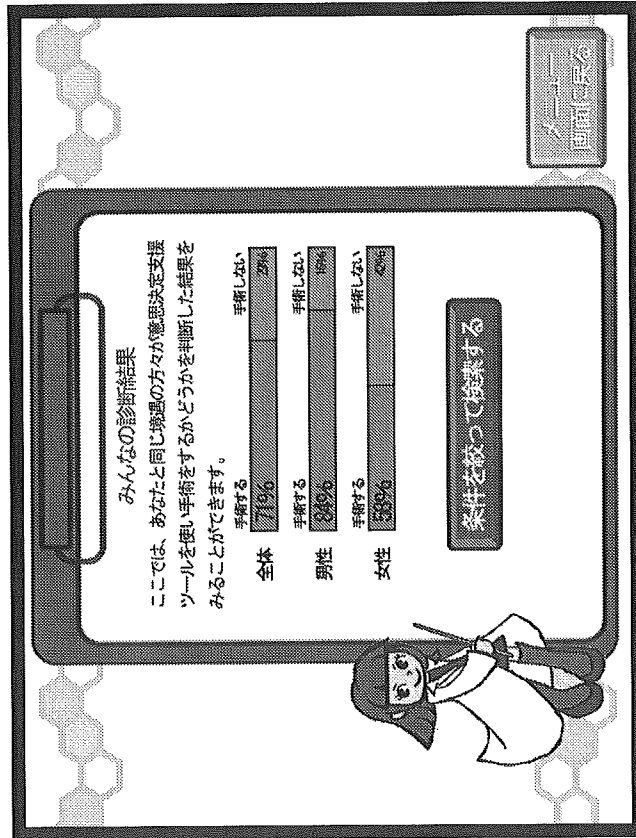
概要

- ・情報提供のページ。
- ・各情報ページへリンクします。

4. システムデザイン

2. 画面デザイン

情報提供



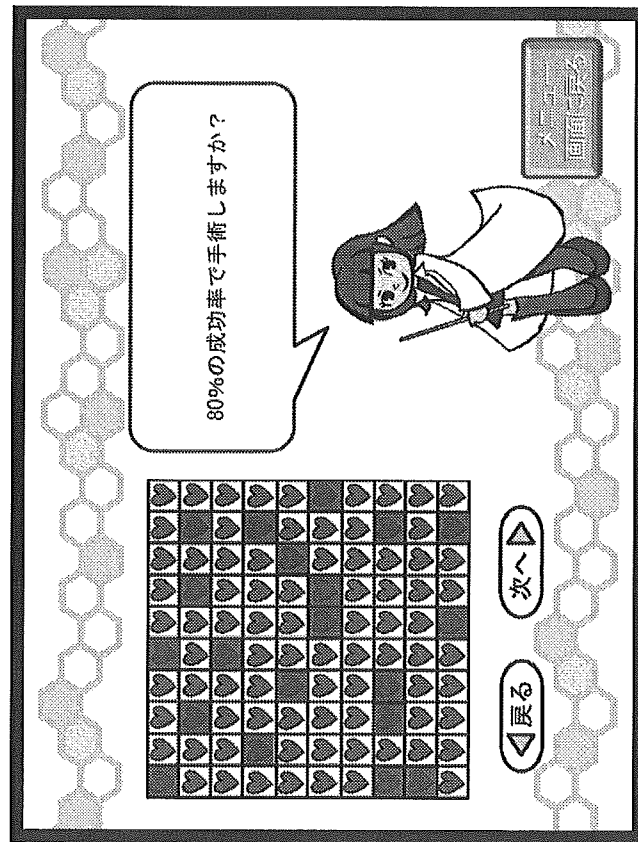
概要

- ・過去のツールの利用者の決断や状況について見る事が出来るコンテンツです。
- ・効用値を求める前のアンケートで回収した情報に基づき、細かく条件を絞って参考にする事が出来ます。

4. システムデザイン

2. 画面デザイン

意思決定支援システム



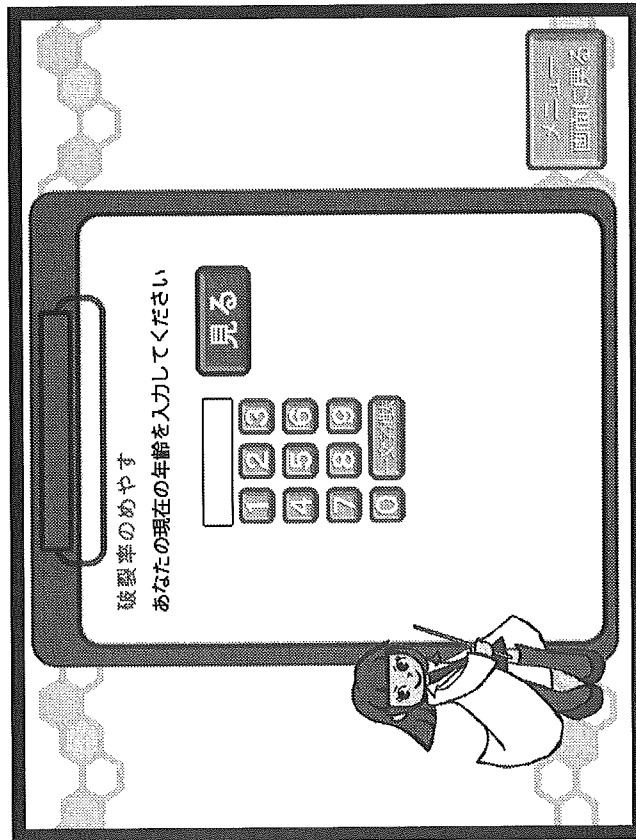
概要

- ・個人個人に向けた結果を出す為、各個人の情報を入力してもらいます
- ・個人情報を入力した後、効用値を求める為の質問を行います。
- ・質問内容は結果をより細かく表示させる為、ギャンブル法を用います。
- ・質問を数字だけでなく図として表示させることで、視覚的にわかりやすいものにします。

4. システムデザイン

2. 画面デザイン

意思決定支援システム



概要

- ・個人個人に向けた結果を出す為、各個人の情報を入力してもらいます
- ・個人情報を入力した後、効用値を求める為の質問を行います。
- ・質問内容は結果をより細かく表示させる為、ギャングブル法を用います。
- ・質問を数字だけでなく図として表示させることで、視覚的にわかりやすいものにします。

症候性脳梗塞患者の二次予防
と
画像情報に関する前向き調査研究

**A Cohort Study of Prevention of Cerebral Infarction
and
Magnetic Resonance Images**

KCNS-1

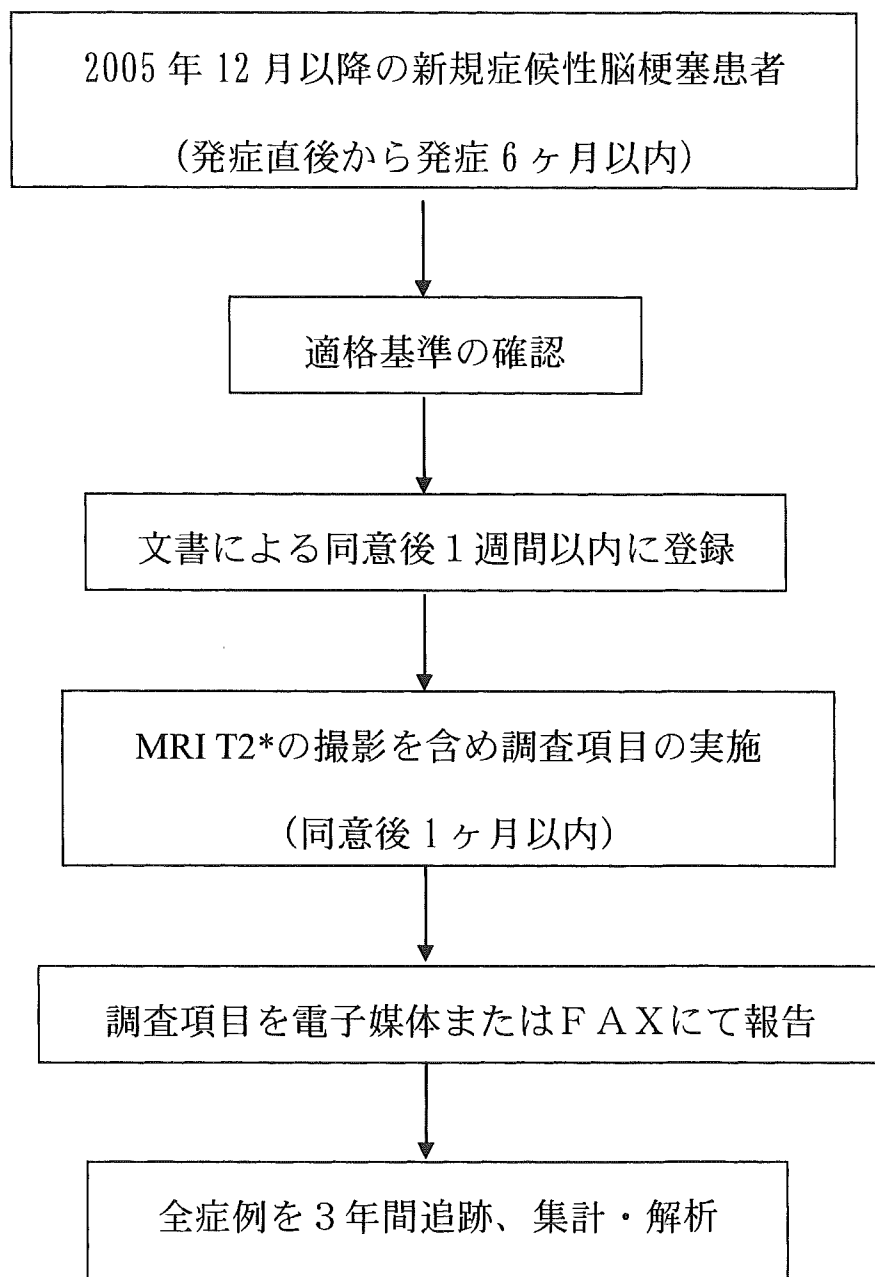
主任研究者 京都大学大学院脳病態整理学講座脳神経外科 教授 橋本 信夫

初版作成日 平成 17 年 12 月 3 日
改訂版作成中 平成 18 年 3 月 30 日

目次

0.	シエーマ	1
1.	目的	2
2.	背景と根拠	2
3.	診断規準及び定義	2
4.	適格規準	4
5.	登録	5
6.	治療方法及び規準	6
7.	有害事象の評価報告	6
8.	観察・検査・報告項目とスケジュール	7
9.	目標症例数と研究期間	12
10.	エンドポイントの定義	13
11.	統計学的考察	14
12.	症例報告書の記入と提出	16
13.	倫理的事項	16
14.	研究の費用負担	17
15.	プロトコルの承認	18
16.	プロトコルの改訂	18
17.	研究の終了と早期中止	18
18.	研究組織	19
19.	研究結果の発表	20
20.	文献	20
付録 1.	MRI 画像の撮像条件ならびに送付手順	
付録 2.	脳卒中病型の診断規準	
付録 3.	倫理審査委員会承認連絡書	
付録 4.	新規ユーザー登録依頼書	
付録 5.	京都大学医学部脳神経外科・同神経内科関連施設・協力医療施設一覧	
付録 6.	症例登録票・報告書	
付録 7.	患者さんへの説明・同意文書、同意撤回書	
付録 8.	重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル	
別添 1	Fazekas' rating scale for WMH	

0. シェーマ



目標症例数：4000例

登録期間：2年間(2006年6月1日～2008年5月31日)

研究終了時：最終症例登録から3年後

1. 目的

昨今 Magnetic Resonance Imaging (以降 MRI と略す)において、white matter hyperintensity (以降 WMH と略す) や dotlike hemosiderin spots (以降 DHSs と略す) などの病変が small vessel disease として捉えられ、脳梗塞の危険因子としての可能性が示唆されている。本調査研究の目的は、DHSs の画像情報を中心に症候性脳梗塞患者に対する二次予防療法中の、1) DHSs の有無による脳心血管イベントの発生率、および、2) DHSs の新規発生頻度を明らかにすることである。

2. 背景と根拠

わが国において脳卒中は 1980 年までは死亡原因の第 1 位であったが、医学の進歩により最近では第 3 位に低下してきている¹⁾。しかしながら、脳卒中の罹患率が減少しているわけではなく、とりわけ脳梗塞はむしろ増加傾向にある¹⁾。今なお脳梗塞にて年間約 80000 人余りが死亡し、高齢化社会を迎え増加傾向にある中で、その危険因子を同定することは臨床医にとって重要である。昨今、脳心血管障害の二次予防に対して降圧剤を中心にした大規模臨床試験が試行され²⁻⁴⁾、喫煙、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症など様々な因子が関与し、脳梗塞の発生が増加することが報告されているが、脳心血管イベントの一つである脳梗塞の再発や脳出血の危険因子に関する画像解析は十分とは言えない⁶⁻⁹⁾。脳梗塞の二次予防におけるイベントについて画像情報をもとに分析し危険因子を予測することは急務である。昨今の MRI 技術の進歩は目覚しく、T2 Gradient Echo 法において点状ヘモジデリン斑 (dotlike hemosiderin spots、以下 DHSs と略す) と呼ばれるヘモジデリンの沈着が、脳梗塞の症例において約 20-30% に発見されることが報告されている¹⁰⁾。この DHSs は small vessel disease とも言われ、高血圧により細動脈中膜に lipohyalinosis をもたらした結果として生じるといわれている^{11, 12)}。最近になり、この DHSs を持つ症候性脳梗塞患者に対する抗血小板剤の投与により脳内出血を生じたとの報告^{13, 14)}がなされる一方、抗血小板剤の投与により脳出血のリスクが増えたとは言えないとする報告もなされている¹⁵⁾。

脳梗塞の二次予防療法に際して、この DHSs の臨床的意義に関する高いエビデンスを示すデータは無く、脳心血管イベントの危険因子になりえるのかどうかを示す疫学調査は行われていないのが実状である。

今回我々は DHSs の有無を問わず症候性脳梗塞症例を登録し、DHSs の罹患率ならびに新規発生率を調査し、さらに DHSs が脳心血管イベントの危険因子になるかどうかを検証するために、抗血小板剤、降圧剤の使用状況も含めてコホート調査研究をすることとした。

3. 診断規準及び定義

3. 1. WMH 及び DHSs の評価

3. 1. 1. WMH の診断基準は 1.5Tesla MRI において、T2 weighted images (付録 1) にて、皮質下および脳室周囲に hyperintensity に描出さされる病変で、

Fazekas' rating scale を用いてその程度を 4 グレード (none, mild, moderate, severe) に分類するものとする¹⁶⁾。

3. 1. 2. DHSs の診断基準は、1.5Tesla MRI において、T2* gradient echo 法 (付録 1) により hypointensity に描出される脳実質内病変で、大きさは 10mm 未満の班上形態とする。線状、曲線上等の形態のものは古い出血痕と判断し登録しない。淡蒼球は含めない。病変部位は登録票の分類に従い、部位別に個数を登録することとする。ただし、登録時及び追跡時には同一機種を用いて T2*法を施行する。他施設での投薬加療が実施される場合も同一機種を用いて T2*法を施行する。

3. 1. 3. MRI の画像の中央判定 (付録 1 参照)

評価対象病変の客観性を担保するため、担当医の判定に加え、画像評価委員会による中央判定を実施する。判定は無作為抽出により施行し統計的に信頼性を担保するものとする。両者間で判定が異なった場合には、担当医の判定を解析に用いる。全解析対象症例の 5%を無作為に抽出し、 κ 係数 (信頼性係数) を求めるものとする。

3. 2. 脳心血管事故

3. 2. 1. 脳梗塞

付録 2 における虚血性脳卒中の診断基準に従い、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞、その他の原因または分類不能の脳梗塞に分類する。従って、一過性脳虚血発作は本診断に含めない。ただし、治療によって 24 時間以内に症状が消失したものについては上記のいずれかに分類する。

3. 2. 2. 脳出血

付録 2 の出血性脳卒中の診断規準に従い、脳出血、クモ膜下出血、脳動静脈奇形に伴う頭蓋内出血とする。

3. 2. 3. 心筋梗塞

以下に示す a~d のいずれかをもって心筋梗塞と診断する。ただし、臨床的に心筋炎、心膜炎と診断されたものは除外する。

- a. 新たな異常 Q 波の出現
- b. 定型的または非定型的な胸部症状を有し、虚血性心電図変化があり、かつ心筋逸脱酵素の上昇 (施設規準の 2 倍を超える CK(CPK) または CK-MB(CPK-MB)の上昇) を伴うもの
- c. 定型的胸部症状および心筋逸脱酵素の上昇を伴うもの
- d. 確実な剖検所見 (組織学的な新鮮梗塞または最近生じた冠動脈閉塞所見)

3. 2. 4. 全血管事故

脳卒中、心筋梗塞、その他の血管事故 (大動脈瘤解離または破裂、肺塞栓症、心不全、臓器または四肢梗塞など) を合わせたものとする。また、頸動脈内膜派剥離術やステント留置術、EC-IC バイパス術、冠動脈バイパス術またはインターベンションなどの施行も本カテゴリーに含める。

3. 3. 日常生活自立度 (modified Rankin Scale)

- 0 : 全く症状障害なし
- 1 : 何らかの症状はあるが障害はない: 通常の仕事や活動は全て行える
- 2 : 軽度な障害 (これまでの活動の全てはできないが身のまわりのことは援助なしでできる)
- 3 : 中等度の障害 (何らかの介助を要するが援助なしで歩行できる)
- 4 : 比較的高度の障害 (歩行や日常生活に介助が必要)
- 5 : 高度の障害 (ベッド上での生活, 失禁があり、全面的な介護が必要)
- 6 : 死亡

4. 適格基準

4. 1. 選択基準

- 4. 1. 1. 新規症候性脳梗塞と診断されている。
- 4. 1. 2. 同意日において発症後 6 ヶ月以内である。
- 4. 1. 3. MRI の撮影が可能である。
- 4. 1. 4. CT・MRI により責任病巣を確認できる。
- 4. 1. 5. 同意日に 40 歳以上 85 歳以下である。
- 4. 1. 6. 3 年間の追跡が可能と判断される。
- 4. 1. 7. 本調査研究への参加について文書による患者または代諾者の同意が得られている。

4. 2. 除外基準

- 4. 2. 1. 再発症候性脳梗塞の患者
- 4. 2. 2. もやもや病、脳動静脈奇形、脳動脈瘤、硬膜動静脈瘻の患者
- 4. 2. 3. 脳挫傷を伴う頭部外傷の既往のある患者
- 4. 2. 4. 開頭術、穿頭術の既往を有する患者
- 4. 2. 5. 調査研究期間内に脳心血管系の手術またはインターベンションの予定がある患者
- 4. 2. 6. 症候性頭蓋内出血の既往、その他出血性疾患 (活動性消化性潰瘍など)、出血性素因または血液凝固異常を有する患者
- 4. 2. 7. 鬱血性心不全またはコントロール困難な狭心症を有する患者
- 4. 2. 8. 活動性全身悪性新生物および悪性脳腫瘍の患者。
- 4. 2. 9. 血小板減少症を有する患者 (同意日 3 ヶ月以内に血小板 $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 以下)
- 4. 2. 10. 肝機能障害を有する患者 (同意日 3 ヶ月以内に AST(GOT)または ALT(GPT) 100 IU/L 以上)
- 4. 2. 11. 腎機能障害を有する患者 (同意日 3 ヶ月以内に血清クレアチニン 2.0 mg/dl 以上)
- 4. 2. 12. 転居予定、通院困難等の理由により調査研究期間中の追跡が困難な患者

4. 2. 13. 他の臨床試験に参加している患者
4. 2. 14. その他担当医の判断により、当調査研究への参加が不適切と考えられる患者

5. 登録

5. 1. 登録の手順

各担当医師は、下記のデータセンターが管理する Web サイトからインターネットを介して症例登録を行う。何らかの事情により Web サイトにアクセスできない場合、京都大学脳神経外科内データセンターに症例登録票を FAX にて送付し登録する。京都大学データセンターは、直ちに Web サイトからインターネットを介して症例登録を代理登録する。

データセンター

東京大学内 UMIN センター

脳神経外科内データセンター

京都大学大学院大学 脳病態生理学講座 脳神経外科内

〒606- 京都市左京区聖護院川原町 54

TEL 075-751-3456 FAX 075-751-3459 e-mail @kuhp.kyoto-u.ac.jp

<登録手順>

- 1) 倫理委員会の承認が得られた後、各施設の研究責任医師は「倫理審査委員会承認連絡書」(付録 3) 及び「新規ユーザー登録依頼書」(付録 4) を用い、データセンターに施設とユーザー登録を行う。
- 2) データセンターは施設・ユーザーの登録を完了後、Web 登録システムの利用に必要なログイン ID とパスワードを発行し、各担当医師に送付する。
- 3) 担当医師は、研究への参加が適当と判断される症例について、文書による同意を取得した後、文書による同意後 1 週間以内に症例の登録を行う。登録は指定された URL にアクセスし、Web サイト上で行う。
- 4) 何らかの事情により Web サイトにアクセスできない場合、京都大学脳神経外科内データセンターに症例登録票を FAX にて送付し登録する。京都大学データセンターは、直ちに Web サイトからインターネットを介して症例登録を代理登録する。
- 5) Web システム上で登録が完了した時点で登録完了とみなされ、これ以降、登録症例について本プロトコルの観察が開始される。
- 6) 担当医師は Web 登録システム上の印刷ボタンを利用して症例登録票を印刷し、カルテ内へ保存する。
- 7) 4) の場合、京都大学脳神経外科内データセンターが、担当医師に症例登録票を FAX にて送付し、担当医師がカルテ内へ保存する。

8) データセンターならびに京都大学脳神経外科内データセンターは登録内容を確認し、登録内容に問題があれば e-mail、FAX、電話の順で担当医師に問い合わせを行い、問題を解決する。

6. 治療方法及び規準

6.1. 治療方法

治療方法は脳卒中ガイドライン、高血圧ガイドラインに基づく保険診療とする。個々の患者の病態に応じて脳心血管危険因子のコントロールを行うこととし、使用薬剤の種類は問わない。また、運動療法と食事療法についても制限を設けない。

6.2. 治療の変更、中止

本調査研究では、治療の変更、中止については、患者－担当医師間で話しあいの上決定されるべきものであり、介入はしない。ただし、外科的手技が追加されたり、投薬内容に変更、中止があった場合、次の症例報告時に報告するものとする。

7. 有害事象の評価・報告

7.1. 有害事象の定義

有害事象とは、医薬品の使用または MRI 検査、外科手術と関連したあらゆる好ましくない（日常生活を障害する）あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状または罹病（morbidity）のことをいい、因果関係の有無は考慮しない。重篤な有害事象とは、有害事象のうち、以下のものをいう。

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのあるもの
3. 治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要になるもの
4. 障害
5. 障害につながるおそれのあるもの
6. その他、1～5 に準じて重篤であるもの
7. 後世代における先天性の疾病または異常

7.2. 有害事象の評価

研究期間中に観察された有害事象は、研究カレンダーに定めたスケジュールに基づき評価する。なお、有害事象は転帰が確定するまで追跡調査する。

7.3. 予期される有害事象

使用される薬剤に関しては、薬剤添付文書を参照とする。MRI については、ペースメーカーの新規設置や新規刺青等によるものなどがあり、各施設において十分な問診を要する。

7.4. 有害事象の報告と対応

7.4.1. 報告義務のある有害事象

報告義務のある有害事象は「7.1. 有害事象の定義」で規定した「重篤な有害事象」のうち、研究期間中または終了後 30 日以内に発生したものとする。

7.4.2. 報告手順

各施設の研究責任医師または研究分担医師は一次報告書（72 時間以内）、二次報告書（7 日以内）、詳細調査報告書、最終報告を行う。手順の詳細については、巻末の「重篤な有害事象発生時の報告、対応マニュアル」参照。

7.4.3.

主任研究者、研究事務局および独立データモニタリング委員は、一次報告後の対応、二次報告後の対応、独立データモニタリング委員会による評価、勧告、対策の決定、最終報告後の対応を行う。手順の詳細については、巻末の「重篤な有害事象発生時の報告、対応マニュアル」参照。

緊急時の連絡先

主任研究者 橋本 信夫

TEL 075-751-3450 FAX 075-751-3459 e-mail:nhashimo@kuhp.kyoto-u.ac.jp

副主任研究者 高橋 良輔

夜間休日連絡先：TEL 075-751-3450

8. 観察・検査・報告項目とスケジュール

8.1. 観察・検査・報告項目

8.1.1. 登録に必要な項目

年齢・性別

虚血性脳卒中発症日

頭部 MRI または CT

撮影日（過去 6 ヶ月以内）

梗塞の分類：アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞、その他の原因または分類不能の脳梗塞

主たる責任病巣の大きさ：小（1.5cm 未満）、中（小と大の間）、大（脳葉の半分以上）

その主な分布部位：皮質、白質（放線冠または卵円中心）、基底核、視床、脳幹部（中脳、脳幹、延髄）、小脳

8.1.2. ベースラインデータ収集項目

身長・体重

既往症と喫煙習慣

冠動脈疾患：無、有（医療機関にて狭心症または心筋梗塞と診断されたもの）

高血圧：無、有（過去 3 ヶ月以内のいずれか診察時に収縮期血圧 140mmHg、拡張

張期血圧 90mmHg 以上、または、高血圧治療を目的として降圧薬投与中)

糖尿病：無、有 (過去 3 ヶ月以内の空腹時血糖 126mg/dl 以上または随時血糖 200mg/dl 以上、75gOGTT で 2 時間後の血糖 200mg/dl 以上、血糖降下薬投与中、以前に医療機関で糖尿病と診断された、これらのいずれかを満たすもの)

高脂血症：無、有 (過去 3 ヶ月以内の血液検査にて総コレステロール値 220mg/dl 以上、または高脂血症改善薬投与中)

喫煙習慣：無 (非喫煙者または喫煙中止者)、有 (1 本/日以上) の現喫煙者)

日常生活自立度

Modified Rankin Scale

服用薬剤

抗血小板薬：無、アスピリン、シロスタゾール、チクロピジン、クロピドグレル、イジプラスト、ニセルゴリン、イフェンプロジル、ジピリダモール、その他

抗凝固薬：無、ワーファリン

降圧薬：無、Ca 拮抗剤、ACE-1、ARB、 β 遮断薬、降圧利尿薬、その他

高脂血症改善薬：無、スタチン、その他

糖尿病治療薬：無、SU 剤、インスリン抵抗性改善薬、インスリン、 α グルコシダーゼ阻害薬、その他

血液検査 (登録前 3 ヶ月から登録後 1 ヶ月以内)

ヘマトクリット、WBC、血小板、AST、ALT、Na、K、Cr、総コレステロール、HDL-C、FBS、INR (ワーファリン投与者のみ)

一般検査 (登録前 6 ヶ月から登録後 1 ヶ月以内)

収縮期血圧/拡張期血圧、脈拍

心電図：正常範囲、異常あり (内容)

胸部 XP：正常範囲、異常あり (内容)

尿検査：正常範囲、異常あり (内容)

頭部 MRI

撮影日 (登録後 1 ヶ月以内)

WMH (Fazekas' rating scale による) (T2 強調画像にて判断する)

None 脳室周囲に高信号域を認めない

Mild 脳室周囲に単独 (連ならない) の高信号域を認める

Moderate 脳室周囲に単独ならびに連なる高信号域を認める

Severe 脳室周囲にすべて連なる高信号域を認める

DHSs (T2*法にて判断する)

分布部位：

無

皮質、皮質下 (前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉)

白質 (放線冠、卵円中心)

脳室周囲

内包、基底核（淡蒼球は除く）

視床

脳幹部（中脳、脳幹、延髄）

小脳

8. 1. 3. 追跡データ収集項目（「8. 2. 研究カレンダー」にそって以下の項目を評価する）

追跡状況：追跡中、追跡不能（最終確認日）

死亡：無、有

「有」の場合、イベント/重篤な有害事象して報告する。→8. 1. 4.

死亡以外の心血管事故：無、有

「有」の場合、イベント/重篤な有害事象して報告する。→8. 1. 4.

死亡/死亡以外の心血管事故以外の重篤な有害事象：無、有

「有」の場合、イベント/重篤な有害事象して報告する。→8. 1. 4.

注）重篤な有害事象が発生した場合、定期報告に先立ち、「7. 有害事象の評価・報告」及び巻末の「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」に沿って迅速に対応する。

服用薬剤

抗血小板薬：無、アスピリン、シロスタゾール、チクロピジン、クロピドグレル、イジプラスト、ニセルゴリン、イフェンプロジル、ジピリダモール、その他

抗凝固薬：無、ワーファリン

降圧薬：無、Ca拮抗剤、ACE-I、ARB、β遮断薬、降圧利尿薬、その他

高脂血症改善薬：無、スタチン、その他

糖尿病治療薬：無、SU剤、インスリン抵抗性改善薬、インスリン、αグルコシダーゼ阻害薬、その他

薬剤服薬状況

投薬開始日

服薬割合：毎日、2/3以上、2/3未満、1割以下

休薬（連続四週間未満の中断）：無、有（休薬期間）

中止（連続四週間以上の中断）：無、有（中止日、中止理由）

注）診察時に患者に問診して服薬状況記録表（付録5）に記載し、カルテ内に保存しておく。

日常生活自立度

Modified Rankin Scale

頭部MRI（1, 2, 3年後：±2ヶ月以内）

撮影日

WMH（Fazekas' rating scaleによる）（T2強調画像にて判断する）

None 脳室周囲に高信号域を認めない

Mild 脳室周囲に単独（連ならない）の高信号域を認める

Moderate 脳室周囲に単独ならびに連なる高信号域を認める

Severe 脳室周囲にすべて連なる高信号域を認める

DHSs (T2*法にて判断する)

分布部位：

無

皮質、皮質下（前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉）

白質（放線冠、卵円中心）

脳室周囲

内包、基底核（淡蒼球は除く）

視床

脳幹部（中脳、脳幹、延髄）

小脳

血液検査（1, 2, 3年後：±2ヶ月以内）

ヘマトクリット、WBC、血小板、AST、ALT、Na、K、Cr、総コレステロール、
HDL-C、FBS、INR（ワーファリン投与者のみ）

一般検査（1, 2, 3年後：±2ヶ月以内）

収縮期血圧/拡張期血圧、脈拍

8. 1. 4. イベント/重篤な有害事象報告

死亡の場合

死亡日時

死亡理由：脳卒中死、脳卒中以外の血管死、血管死以外の死亡

死亡理由の根拠

死亡以外の脳心血管事故の場合

発生日

内容：虚血性脳卒中（TIAを含めない）、出血性脳卒中、心筋梗塞、その他の
血管事故

・虚血性脳卒中の場合

発症病型：アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞、その他の原因
または分類不能の脳梗塞

頭部 MRI

責任病巣の大きさ：小（1.5cm未満）、中（小と大の間）、大（脳葉の半
分以上）

その主な分布部位：皮質、白質（放線冠または卵円中心）、基底核、視床、
脳幹部（中脳、脳幹、延髄）小脳

WMH（Fazekas' rating scale による）（T2 強調画像にて判断する）

None 脳室周囲に高信号域を認めない

Mild 脳室周囲に単独（連ならない）の高信号域を認める

Moderate 脳室周囲に単独ならびに連なる高信号域を認める

Severe 脳室周囲にすべて連なる高信号域を認める

DHSs (T2*法にて判断する)

分布部位：

無

皮質、皮質下（前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉）

白質（放線冠、卵円中心）

脳室周囲

内包、基底核（淡蒼球は除く）

視床

脳幹部（中脳、脳幹、延髄）

小脳

・ 出血性脳卒中の場合

頭部 MRI

責任病巣の大きさ：小（10ml 以下）、中（小と大の間）、大（30ml 以上）

その主な分布部位：皮質、白質（放線冠または卵円中心）、基底核、視床、
脳幹部（中脳、脳幹、延髄）、小脳

WMH（Fazekas' rating scale による）（T2 強調画像にて判断する）

None 脳室周囲に高信号域を認めない

Mild 脳室周囲に単独（連ならない）の高信号域を認める

Moderate 脳室周囲に単独ならびに連なる高信号域を認める

Severe 脳室周囲にすべて連なる高信号域を認める

DHSs（T2*法にて判断する）

分布部位：

無

皮質、皮質下（前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉）

白質（放線冠、卵円中心）

脳室周囲

内包、基底核（淡蒼球は除く）

視床

脳幹部（中脳、脳幹、延髄）

小脳

・ 心筋梗塞の場合

診断根拠：異常 Q 波、非定型的胸部症状、定型的胸部症状、虚血性心電図
変化、逸脱酵素の上昇、剖検所見

その他の血管事故の場合

事故の内容（例：大動脈解離/破裂、肺塞栓症、心不全、臓器/四肢梗塞等）

死亡/脳心血管事故以外の重篤な有害事象の場合

発生日

種類：塞栓性脳梗塞後にみられる出血性梗塞、その他の頭蓋内出血、頭蓋外
の大出血（内容）、その他（内容）

8. 2. 観察・検査・報告スケジュール

本スケジュール表についてはデータの提出が必要な項目のみが記載されている。
診察に必要なその他の検査については担当医師の判断で行うこと。

調査項目	登録前	登録後	1年後	2年後	3年後	虚血性、出血性 脳卒中発生時
頭部 CT・MRI (脳梗塞病変)	○					
頭部 MRI(WMH・DHSs)*		○	○	○	○	○
既往歴と喫煙習慣		○				
日常生活自立度		○	○	○	○	○
服用薬剤		○	○	○	○	○
服薬状況			○	○	○	○
血液検査		○	○	○	○	○
一般検査		○	○	○	○	○
追跡状況			○	○	○	
死亡/脳心血管事故			○	○	○	
重篤な有害事象			○	○	○	

* 追跡終了後、独立データモニタリング委員会より任意に提出を求められた症例に関して、登録前、1、2、3年後の MRI (T2*) 画像を付録 1 の手順にそって提出する。

9. 目標症例数と研究期間

9.1. 目標症例数

4000 例

9.2. 研究期間

登録期間：2年間（2006年6月1日～2008年5月31日）

追跡期間：最終症例登録後3年間

10. エンドポイントの定義

10.1. 主要エンドポイント

出血性脳卒中の発生

10.2. 副次エンドポイント

症候性の虚血性脳卒中の発生

新たな DHS s の発生

脳心血管事故（心筋梗塞、その他の血管事故、症候性の虚血性ならびに出血

性脳卒中を除く)の発生
死亡(脳卒中死、脳卒中以外の血管死、血管死以外の死亡)
重篤な有害事象の発生
WMHのグレードの悪化
日常生活自立度

11. 統計学的考察

11.1. 目標症例数の設定根拠

脳梗塞二次予防の際の出血性脳卒中の発生率は、0.5-1.3%/年とされている。これらは、DHSsあり+なしの集団でのデータである。また、今泉らのデータからDHSsあり群の出血率(3.09%/年)は、少なくとも通常の報告よりも高いと推定される。出血性脳卒中の発生率が指数分布と仮定し、かつ脳梗塞症例の20%にDHSsがあり、DHSsあり群の出血率が2.0%/年、DHSsあり+なし群の出血率が1.3%/年としてハザードを計算すると、DHSsなし群の出血率は1.1%/年となる。登録期間2年、試験期間5年とし $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.1$ 、脱落率0.2、両側検定として、ハザード率の登録期間付logrank検定で計算すると必要症例数は3877例となる。

11.2. 解析対象集団

MRIT2*法を1回以上施行された全適格症例を解析対象集団とする。

11.3. 解析項目、方法

11.3.1. 解析対象集団の構成

登録症例数、適格症例数、治療開始症例数、解析対象集団の症例数を観察項目群・治療群別(DHSsの有無別等、抗血小板薬別等)に算出する。MRIを実施しなかった症例および登録後に不適格が判明した症例については、理由別に集計を行う。

11.3.2. 患者背景およびベースライン測定値

患者背景およびベースライン測定値について、適切な要約統計量を観察項目群・治療群別(DHSsの有無別等、抗血小板薬別等)に算出する。

11.3.3. 治療情報

投与期間について、適切な要約統計量を観察項目群・治療群別(DHSsの有無別等、抗血小板薬別等)に算出する。

治療中止の割合を観察項目群・治療群別(DHSsの有無別等、抗血小板薬別等)に算出し、中止理由別に頻度を算出する。

11.3.4. 有効性

主要エンドポイント(出血性脳卒中の発生)に対しては、Fisher 正確検定を用いて発生頻度が観察項目群・治療群間で等しいという帰無仮説の検定を行う。副次エンドポイントのうち、新たなDHSsの発生、症候性の虚血性脳卒中、心筋梗塞、全血管事故、全血管死、全死亡に関してはログランク検定により治