

療群間でイベント発生率が等しいという帰無仮説の検定を行う。WMH のグレードの悪化については、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。日常生活自立度については、Wilcoxon 順位和検定を用いて改善割合が観察項目群・治療群間で等しいという帰無仮説の検定を行う。有意水準は試験全体で両側 5%とする。

#### 11.3.5. 安全性

重篤な有害事象発生割合を事象別、観察項目群・治療群別に算出し Fisher 正確検定を用いて、観察項目群・治療群間で発生割合が等しいという帰無仮説の検定を行う。

#### 11.3.6. サブグループ解析

各エンドポイントについて因子別に観察項目群・治療群間比較を行う

### 11.4. 中間解析

1500 例の 1 年間の追跡完了時にそれらの 1500 例を対象に中間解析を実施する。1500 例の統計学的根拠は、DHSs ありが 20%に認められ、DHSs あり群の出血率が 3.09%/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 1 年、試験期間 2 年とし  $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.1$ 、脱落率 0、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 1500 例となるからである。出血性脳卒中の発生、新たな DHS s の発生、症候性の虚血性脳卒中の発生、重篤な有害事象の発生について Fisher 正確検定を用いて  $\alpha = 0.001$  で検定する。

### 11.5. 独立データモニタリング委員会と研究の早期中止規準

#### 11.5.1. 独立データモニタリング委員会の役割

以下の報告を評価し、主任研究者に研究の早期中止または変更を提言する。

- a. 主任研究者から送付された重篤な有害事象報告（随時）
- b. 論文や学会発表など、当該研究以外からの関連報告（随時）
- c. データセンターからの研究進捗状況の報告（6ヶ月ごと）

#### 11.5.2. 研究の早期中止規準

独立データモニタリング委員会は、重篤な有害事象の報告を評価し（「7.4. 有害事象の報告と対応」参照）、以下の場合に研究の早期中止を提言する。

- a. 以下の規準を満たす有害事象が観察され、脳梗塞の二次予防療法の安全性に問題があると判定された場合

投与薬との因果関係が否定できない死亡 50 例

投与薬との因果関係が否定できない、死亡を含む重篤な有害事象 250 例

- b. 論文や学会発表など、当該研究以外から得られた関連情報を評価した結果、脳梗塞の二次予防療法の安全性に問題があると判断された場合
- c. その他、データセンターからの研究進捗状況報告を評価した結果、症例登録のおくれ、プロトコル逸脱の頻発などの理由により、研究の完遂が困難と判断された場合

d. 中間解析の結果、出血性および虚血性脳卒中発症、重篤な有害事象の発生に関する有意な群間差が認められた場合

## 12. 症例報告書の記入と提出

症例報告は、「5. 症例登録」に記された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報告票を FAX にて送付し報告する。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報告を代理報告する。

<報告手順>

- 1) 担当医師は、指定された URL にアクセスし、Web 入力システムから症例の報告を行う。
- 2) 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報告票を FAX にて送付し報告する。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報告を代理報告する。
- 3) 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報告票を印刷し、カルテ内へ保存する。
- 4) 2) の場合、京都大学脳神経外科内データセンターが、担当医師に症例報告票を FAX にて送付し、担当医師がカルテ内へ保存する。
- 5) 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) 報告時期は次のとおりとする。

報告時期	データセンターへの症例報告期限
登録時	登録から 1 ヶ月以内
1 年後、2 年後、3 年後	各報告時から 3 ヶ月以内

## 13. 倫理的事項

### 13.1. 遵守すべき諸規則

本研究に関与するすべての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」、および「臨床研究に関する倫理指針」（平成 15 年厚生労働省告示 255 号）に従う。

### 13.2. 説明・同意文書の作成と改訂

説明・同意文書は各施設の研究責任医師が作成する。ただし、主任研究者が見本として作成した説明・同意文書を修正して用いてもよい。また、作成した説明・同意文書は研究開始前に所属する医療機関の倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。

研究開始後に研究責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得、説明

同意文書の改訂が必要と判断した場合には、それを改訂する。なお、改訂の内容を重大と判断する場合は所属する医療機関の倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。

なお、所属する医療機関に倫理審査委員会が存在しない場合、主任研究者の所属する研究機関の倫理審査委員会の審査の結果をもって、所属する医療機関長の承認を得るものとする。

### 13.3. インフォームド・コンセント

研究担当医師は、被験者が研究に参加する前に、説明文書を用いて十分説明し、研究への参加について自由意志による同意を本人から文書として得る。文書による同意を得る際には、説明を行った研究担当医師、並びに被験者が説明文書の内容を十分理解した上で、同意文書に各自日付を記入し、記名捺印または署名する。なお、研究担当医師は、記名捺印または署名した同意文書の写しを説明文書と共に被験者に交付し、同意文書原本は説明文書と共にカルテ添付して当該医療機関で保管する。

説明文書に重大な改訂があった場合、研究担当医師は研究参加中の被験者に対して改訂後の説明文書を用いて再度説明し、研究参加の継続について自由意志による同意を本人から文書として得る。

研究参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合、研究担当医師、並びに被験者はその旨を記載した文書(同意撤回文書)に各自日付を記入し、記名捺印または署名する。その同意撤回文書の写しを被験者に交付し、原本はカルテに添付して当該医療機関で保管する。

### 13.4. プライバシーの保護と患者識別

本臨床研究に携わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力をほらう。研究担当医師は、症例登録票および症例報告書等を当該医療機関外に提供する際には、新たに被験者識別番号を付し、それを用いる。医療機関外の者が、被験者を特定できる情報(氏名・住所・電話番号など)は記載しない。データセンターが医療機関へ照会する際の被験者の特定は、研究担当医師が管理する被験者識別番号またはデータセンターが発行した登録番号を用いて行う。

## 14. 研究の費用負担

### 14.1. 資金源および起こりうる利害の衝突

この研究は、京都大学脳病態生理学講座脳神経外科および神経内科の支援を受けて行われる。なお、研究の結果に関わらず、それが京都大学脳病態生理学講座脳神経外科および神経内科に何ら利益や損害を与えることはない。

### 14.2. 本研究の治療に関する費用

この研究は、通常健康保険の範囲内で行われ、研究期間中の観察・検査、使用薬剤等には被験者の健康保険が適用される。

### 14. 3. 健康被害に対する補償

本研究は保険診療として行われる治療についてデータを収集する観察研究であり、研究自体に付随して発生する健康被害はない。

### 15. プロトコルの承認

プロトコルは、主任研究者の所属する研究機関の倫理審査委員会の審査を受け、承認された後に発効する。各実施医療機関においては、当該機関の倫理審査委員会でプロトコルの審査を受け、承認された後に医療機関の長の許可を得て研究を実施する。

### 16. プロトコルの改訂

主任研究者は研究開始後にプロトコルの改訂が必要になった場合には、プロトコル作成委員の承認を得て、プロトコルの改訂を行う。改訂の内容が重大と判断される場合は、改訂の前に主任研究者の所属する研究機関の倫理審査委員会で審査を受けなくてはならない。各実施医療機関での再審査の必要性については、当該施設の研究責任医師の判断に委ねる。

改訂後、主任研究者は改訂後のプロトコルまたは改訂内容を研究担当医師、独立データモニタリング委員、データセンター、統計解析責任者に送付する。施設の研究責任医師はプロトコルの改訂内容に応じて被験者への説明文書を改訂する。

### 17. 研究の終了と早期中止

#### 17. 1. 研究の終了

追跡期間の終了および全ての症例報告書の確定をもって研究の終了とする。データセンターから全症例報告書の確定の連絡を受けた主任研究者は、研究が終了したことを施設の研究責任医師、統計解析責任者および独立データモニタリング委員に報告する。報告を受けた研究責任医師は、医療機関の長および関連部門にその旨を報告する。

#### 17. 2. 研究の早期中止

主任研究者は独立データモニタリング委員会からの研究の早期中止の提言を受け、それらの決定を行う。提言に従わない場合は、主任研究者はその理由を独立データモニタリング委員会に報告する。

主任研究者が研究の早期中止の決定を行った場合は、その理由および以後の対応を直ちに研究責任医師、統計解析責任者、データセンターおよび独立データモニタリング委員に連絡する。連絡を受けた研究責任医師は、被験者に早期中止およびその理由を伝え、直ちに然るべき対応を行う。加えて、医療機関の長および関連部門に本研究の早期中止およびその理由を報告する。

## 18. 研究組織

主任研究者 橋本信夫 京都大学大学院脳病態整理学講座 脳神経外科  
副主任研究者 高橋良輔 京都大学大学院脳病態整理学講座 神経内科

## 研究事務局

京都大学大学院脳病態整理学講座 脳神経外科 KCNS-1 事務局  
〒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

## プロトコル作成委員会（五十音順）

上羽哲也 市立岸和田市民病院 脳神経外科  
富本秀和 京都大学大学院脳病態整理学講座 神経内科  
野崎和彦 京都大学大学院脳病態整理学講座 脳神経外科

## 独立データモニタリング委員会（五十音順）

松谷雅夫 埼玉医科大学附属病院脳神経外科  
吉田 純 名古屋大学医学部附属病院脳神経外科

## 統計解析責任者

## データセンター

東京大学内 UMIN センター

京都大学脳神経外科内データセンター

京都大学大学院脳病態整理学講座 脳神経外科 KCNS-1 事務局  
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54  
TEL 075-751-3459 FAX 075-752-9501 e-mail: gakkai@kuhp.kyoto-u.ac.jp

## 画像評価委員（五十音順）

富樫 香 京都大学大学院附属病院放射線科  
藤澤一朗 市立岸和田市民病院 放射線科  
三木幸雄 京都大学大学院附属病院放射線科

## イベント評価委員会（五十音順）

## 運営委員会（五十音順）

脳神経外科  
神経内科

山下耕助 市立岸和田市民病院 脳神経外科  
 小西敏男 市立岸和田市民病院 神経内科

#### 研究参加施設

京都大学医学部脳神経外科関連施設、同神経内科関連施設、協力医療施設 (附 2)

#### 19. 研究結果の発表

本研究の結果は、研究参加施設の共同発表とし、英文論文として報告する。著者は症例登録のあった施設の研究者の連名とし、主任研究者、プロトコル作成委員、統計解析責任者が協議して決定する。なお、コレスポンドンスは主任研究者とする。

#### 20. 文献

1)平成15年人口動態統計 第5表 死亡数・死亡率, 死因簡単分類別より  
 厚生労働省ホームページ

2)PROGRESS Collaborative Group

Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack.

Lancet;2001;358:1033-41.

3) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group.

Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol.

Lancet 359:995-1003, 2002.

4)Tumbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration

Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials.

Lancet 362:1527-36, 2003.

5) Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A, Massaro J, Seshadri S, D'Agostino RB, DeCarli C.

Stroke risk profile predicts white matter hyperintensity volume: the Framingham Study. Stroke. 2004 Aug;35(8):1857-61.

6)Lee SH, Kwon SJ, Kim KS, Yoon BW and Roh JK:

Cerebral microbleeds in patients with hypertensive stroke; Topographical distribution in the supratentorial area

J Neurol 251:1183-1189, 2004.

7)Naka H, Nomura E, Wakabayashi S, Kajikawa H, Kohriyama T, Mimori Y, Nakamura S, Matsumoto M.

Frequency of asymptomatic microbleeds on T2\*-weighted MR images of patients with recurrent stroke: association with combination of stroke subtypes and leukoaraiosis.

- AJNR Am J Neuroradiol. 2004 May;25(5):714-9.
- 8) Fan YH, Mok VC, Lam WW, Hui AC, Wong KS.  
Cerebral microbleeds and white matter changes in patients hospitalized with lacunar infarcts.  
J Neurol. 2004 May;251(5):537-41.
- 9) Lee SH, Park JM, Kwon SJ, Kim H, Kim YH, Roh JK, Yoon BW. Left ventricular hypertrophy is associated with cerebral microbleeds in hypertensive patients.  
Neurology. 2004 Jul 13;63(1):16-21.
- 10) Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, Takahashi A, Itoyama Y.  
Silent cerebral microbleeds on T2\*-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis.  
Stroke. 2002 Jun;33(6):1536-40.
- 11) Fazekas F, Kleinert R, Roob G, Kleinert G, Kapeller P, Schmidt R, Hartung HP.  
Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2\*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds.  
AJNR Am J Neuroradiol. 1999 Apr;20(4):637-42.
- 12) Imaizumi T, Horita Y, Hashimoto Y, Niwa J.  
Dotlike hemosiderin spots on T2\*-weighted magnetic resonance imaging as a predictor of stroke recurrence: a prospective study.  
J Neurosurg. 2004 Dec;101(6):915-20.
- 13) Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, Blanc-Lasserre K, Derex L, Honnorat J, Philippeau F, Dugor JF, Froment JC, Trouillas P.  
Old microbleeds are a potential risk factor for cerebral bleeding after ischemic stroke: a gradient-echo T2\*-weighted brain MRI study.  
Stroke. 2002 Mar;33(3):735-42.
- 14) Lee SH, Bae HJ, Kwon SJ, Kim H, Kim YH, Yoon BW, Roh JK.  
Cerebral microbleeds are regionally associated with intracerebral hemorrhage.  
Neurology. 2004 Jan 13;62(1):72-6.
- 15) Lesnik Oberstein SA, van den Boom R, van Buchem MA, van Houwelingen HC, Bakker E, Vollebregt E, Ferrari MD, Breuning MH, Haan J; Dutch CADASIL Research Group.  
Cerebral microbleeds in CADASIL.  
Neurology. 2001 Sep 25;57(6):1066-70.
- 16) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA.  
MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging.  
AJR Am J Roentgenol. 1987 Aug;149(2):351-6.
- 17) Lyden PD, Lu M, Levine SR, Brott TG, Broderick J; NINDS rtPA Stroke Study Group.  
A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials:

preliminary reliability and validity.

Stroke. 2001 Jun;32(6):1310-7.

18) de Haan R, Aaronson N, Limburg M, Hewer RL, van Crevel H.

Measuring quality of life in stroke.

Stroke. 1993 Feb;24(2):320-7. Review.

19) van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J.

Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients.

Stroke. 1988 May;19(5):604-7.

20) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR.

"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.

J Psychiatr Res. 1975 Nov;12(3):189-98.

#### 付録 1. MRI T2\*画像の送付手順

DHSs の個数、部位を客観的に評価するため、症例登録時及び1年後、2年後、3年後のMRI T2\*画像について、追跡終了後に、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、画像評価委員会によるレビューを



実施する。そのため、研究担当医師は以下の手順に沿って画像を提出する。

- 1) 症例登録時及び1年後、2年後、3年後のMRI T2\*画像について、フィルム上のカルテ番号や氏名等の個人情報を何らかの手段で隠蔽した後、MRI T2及びT2\*画像をデジタルカメラで撮影し、JPEG形式で保存する。
- 2) 各画像について、登録番号、時点（登録時及び1年後、2年後、3年後）がわかるよう、それぞれのファイルを例にならって命名する。（例：123456登録時1.jpg, 123456登録時2.jpg, 12345611年後.jpg. 等）
- 3) 上記の画像をCD-Rにまとめ、データセンターに送付する。  
京都大学脳神経外科内データセンター  
京都大学大学院脳病態整理学講座 脳神経外科 KCNS-1事務局  
〒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
- 4) データセンター送付された画像をまとめ、受取人指定郵便で画像評価委員会に送付する。

#### MRI 画像撮影条件

- 1) T2 weighted images 撮影条件
- 2) T2\*撮影条件

#### 付録2. 脳卒中病型の診断規準

TOAST 分類の規準（表1参照）とNINDS分類名を用い、脳卒中を以下の病型に分類する

### 1. アムローム血栓性脳梗塞

主幹脳動脈やその皮質枝における動脈硬化性狭窄 (>50%) や閉塞が原因で発症する脳梗塞。臨床症状には皮質障害 (失語、無視、運動機能制限など)、或いは、脳幹や小脳の機能障害が含まれる。MRI/CT 上、大脳皮質、小脳、脳幹、大脳皮質下に 1.5cm を超える梗塞巣があり、かつ、超音波や血管撮影、MRA、3D-CT で 50% を超える狭窄が頭蓋内外の動脈にあることが必要である。同時に、心塞栓源の存在は否定されていなくてはならない。従って、超音波や血管撮影の所見が正常ないし軽微な場合には本病型を診断してはならない。間欠性跛行や当該血管領域における一過性脳虚血発作の既往、頸動脈雑音、橈骨動脈の拍動消失は本病型の診断を支持する。

### 2. 心原性脳塞栓症

心腔内に生じた血栓が原因と考えられる脳梗塞。本病型の診断に際しては、必ず 1 つ以上の心塞栓源が同定されていなくてはならない。心塞栓源には、左房内血栓、持続性/突発性心房粗細動、陳旧性心筋梗塞、人口弁、静脈系塞栓源を有する心腔内右左シャントなどが含まれる (表 2 参照)。臨床症状や MRI/CT 所見はアテローム血栓性脳梗塞に類似するが、頸動脈や主幹脳動脈に血栓や塞栓の原因となり得る病変があってはならない。心塞栓源を有し、他に脳梗塞の原因が認められない患者も本病型に含める。複数の血管領域にわたる TIA や脳卒中、ないし、全身塞栓症の既往は本病型の診断を支持する。

### 3. ラクナ梗塞

古典的なラクナ症候群 (pure motor, pure sensory, sensorimotor, ataxic hemiparesis, dysarthria-clumsy hand) を呈する脳梗塞で、皮質症状を呈してはならない。MRI/CT は正常、または、症状と合致する 1.5cm 未満の病変が脳幹部や大脳皮質下に存在することが条件である。ただし、心塞栓源や同側の頭蓋外動脈に 50% を超える狭窄があってはならない。

### 4. その他の原因または分類不能の脳梗塞

#### a. 特殊な原因による脳梗塞

椎骨動脈解離、線維筋性異形成、モヤモヤ病といった比較的まれな原因による脳梗塞、カテーテル検査や外科手術中に発症した脳梗塞など

#### b. 原因が特定できない脳梗塞

2 つ以上の機序によって説明され得る脳梗塞、十分な検索がされたにも関わらず原因が不明の脳梗塞、十分な検索がされていない脳梗塞

### 5. 脳出血

頭部 MRI/CT 上、大脳、小脳、脳幹部に血腫やその癒痕を有し、その病変分布が患者の神経症状と合致することをもって診断する。ただし、塞栓性脳梗塞後にみられる出血性梗塞は本病型に含めない。

## 6. クモ膜下出血

突発する頭痛によって発症し、頭部 MRI/CT にてクモ膜下腔に血腫を認めることによって診断する。

## 7. 脳動静脈奇形に伴う頭蓋内出血

表 1. TOAST 分類に準拠しおた各脳卒中病型の特徴

	AI	CE	LI	OT
臨床症状				
大脳皮質や小脳の機能障害	+	+	-	+/-
ラクナ症候群	-	-	+	+/-
MRI/CT 画像所見				
大脳皮質、小脳、脳幹、大脳皮質下の梗塞 > 1.5cm	+	+	-	+/-
大脳皮質下、脳幹の梗塞 < 1.5cm	-	-	+/-	+/-
その他の検査				
主幹脳動脈*狭窄 (>50%)、または閉塞	+	-	-	-
心塞栓源	-	+	-	-
その他の検査異常	-	-	-	+

AI:アテローム血栓性脳梗塞、CE:心原性脳塞栓症、LI:ラクナ梗塞、OT:その他の脳梗塞

\*主幹脳動脈:内頸動脈または椎骨脳底動脈、前中後大脳動脈主幹部 (A1,M1,P1)

表 2. TOAST 分類で示された心塞栓源

(高危険度)	機械弁、心房細動を伴う僧帽弁狭窄、心房細動 (lone Af 以外)、左心耳血栓、洞不全症候群、心筋梗塞 (4 週以内)、左室血栓、拡張型心筋症、左室壁運動の部分的消失、左房粘液腫、感染性心内膜炎
(中危険度)	僧帽弁逸脱、僧帽弁輪石灰化、心房細動を伴わない僧帽弁狭窄、左房内乱流 (smoke)、心房中隔瘤、卵円孔開存、心房粗動、lone Af、生体弁、非細菌性血栓性心内膜炎、鬱血性心不全、左室壁運動の部分的低下、心筋梗塞 (4 週以上 6 ヶ月以内)

付録 3.



## 新規ユーザー登録依頼書

新規ユーザー登録を希望される場合、下記の項目に必要事項を記入し、データセンター宛に FAX で送付してください。後日ユーザーID 及び初期設定パスワードを FAX または E メール のいずれか希望の方法でお知らせします。

ユーザーID 及びパスワードを忘れの場合はデータセンターまでお電話ください。その際ご本人確認のため、生年月日をお伺いしますがご了承ください。

本用紙は必ず手元に保管してください。初回ログインの時に必要です。

記入日 200 年 月 日

施設名							
診療科							
ふりがな							
氏名							
役職				賠償責任保険 加入の有無	有 無		
生年月日(西暦)	年		月		日		
TEL							
FAX							
E-mail							
ユーザーID 及びパスワードのお知らせ法	FAX			E-mail			
	いずれかを○で囲んでください						
ユーザーID (半角英数 8 文字)	第一希望						
	第二希望						
	第三希望						

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

患者さんへ

“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”  
についてのご説明

1. はじめに

この文書は、当院で実施している上記の調査研究について説明するものです。担当医師から説明をお聞きになり、内容を十分理解して頂いた上で、参加されるかどうかをあなたの自由な意思で決めてください。参加してもよいと考えられた場合には、「同意書」にご署名をお願いいたします。

たとえ参加されなくても、今後の治療において不利益になることはありません。また、参加に同意した後、調査研究が開始されてからでもいつでも自由に同意を撤回することができます。その場合にも、あなたには担当医が最善と考えられる治療が行われ、治療上の不利益を被ることはありません。

2. この調査研究の必要性

わが国において脳卒中は1980年までは死亡原因の第1位でしたが、医学の進歩により最近では第3位に低下してきています。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ります。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複雑に関与し、脳梗塞の発生が増加することが報告されていますが、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ではありません。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ます。この点状ヘモジデリン斑は小血管病とも言われ、高血圧により細動脈中膜に変性をもたらした結果として生じるといわれています。最近になり、この点状ヘモジデリン斑を持つ症候性脳梗塞患者さん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ます。

脳梗塞の再発予防療法に際して、この点状ヘモジデリン斑が何を意味するのかを示すしかりとした疫学調査は行われていないのが実状です

従って、通常の脳梗塞の治療の中でそれぞれの患者さんの画像情報とその後の経過を調査研究することは、現在不明な点を明らかにして、将来の治療を確かなものにする上で大事なことと考えています。

3. この調査研究の目的

通常の脳梗塞再発予防治療の中で抗血小板剤を使用しますが、MRI上点状ヘモジデリン斑の有無で再発率に違いがあるのか、あるいは脳出血等の頻度が増すのかを調査することを目的としています。私たちは、この調査研究が脳梗塞の再発予防に新たな治療方針をもたらし、将来の脳梗塞再発予防治療に生かされることを期待しています。

4. この調査研究の方法

この調査研究は、初めて脳梗塞（発症直後～6ヶ月）と診断された方に参加をお願いしています。参加をお願いする基準は他にもありますので、詳しくは担当医にお尋ねください。



この調査研究に参加していただく患者さんの治療法は、従来と同じ治療法です。担当医と十分にご相談ください。

また、調査研究への登録から1ヶ月以内にMRI T2 Gradient Echo 法を受けていただきます。その他の検査は次表のスケジュールに従って受けていただきます。これらの検査内容とスケジュールはいずれも通常の外来診療で行われているものです。あなたの病状によっては、担当医の判断でその他の治療や検査を受けていただくこともあります。

#### スケジュール

	登録時	1年後	2年後	3年後
頭部 MRI	○	○	○	○
既往歴・喫煙習慣、胸部 XP、心電図	○			
日常生活自立度	○	○	○	○
服用薬剤	○	○	○	○
服薬状況		○	○	○
血液検査	○	○	○	○
血圧・脈拍、	○	○	○	○

#### 5. この調査研究への予定参加人数

この調査研究には、6000人の患者さんに参加していただく予定です。また、全国から約80の施設が参加する予定です。

#### 6. 予想される効果と副作用

##### 予想される効果

これまでの多くの研究により、脳卒中ガイドラインに従った治療により、脳梗塞の再発が多く抑制されています。

##### 予想される副作用

使用した薬剤により、ごくまれに脳出血などの頭蓋内出血、肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血などが発生することがあります。また、血液検査上の異常や頭痛等の発生が報告されています。これらの副作用は従来から報告されているものです。このような場合、担当医師が判断して薬剤の投与を中止したり、変更したり、または経過を観察したりします。

MRI撮影に伴う副作用は明らかなものではありませんが、ペースメーカー装着の場合はMRIを受けてはいけません。また体内金属、刺青により副作用が生じる可能性があります。担当医師に毎回撮影前にMRI施行可能かどうか確認してください。

#### 7. 他の治療法の可能性

脳梗塞を再発するために患者さんにとってよいと思われる治療法は担当医と相談の上ご判断ください。私たちが制限することはありません。他院での処方等については、担当医にお知らせ

ください。

#### 8. 個人情報の保護

医師・看護師・薬剤師を含む全ての病院スタッフは、業務上知りえたことに関して秘密を守る義務があります。この調査研究が正しく行われているかどうかを確認するために倫理審査委員会やデータ管理者があなたのカルテを見ることがありますが、これらのスタッフにも同様の守秘義務が課せられます。

また、この調査研究で得られたデータをまとめるため、当院以外の機関にあなたのデータを提供します。その際、あなたを特定できる氏名・住所・電話番号などの情報は提供しません。調査研究成果を医学雑誌などに発表する場合にも個人が特定できないように配慮されます。なお、調査研究で集められたデータは、結果の公表までデータセンターで厳重に保管されます。

このように、あなたの個人情報は厳重に管理されていますので、この調査研究に参加することであなたやご家族の個人情報が第三者に漏れる心配はありません。

#### 9. この調査研究の費用

この調査研究は通常の治療と同様、健康保険の範囲内で行われます。従って、あなたには通常の保険診療における自己負担分をお支払い頂くことになります。

#### 10. 健康被害が発生した場合

この調査研究は、通常の保険診療に基づいて適格に行われます。それにもかかわらず健康被害が生じた場合には速やかに担当医師にご連絡ください。担当医師が適切な診療と治療を行います。その際、提供される治療等にはあなたの健康保険が適用され、それ以外の金銭的な補償はありません。

また、脳梗塞の再発予防で使われる薬は既に市販され、通常の診療で広く使われているものです。従って、定められた量を指示どおり服用したにもかかわらず、重篤な健康被害が発生した場合には「医薬品副作用被害救済制度」による補償があります。ただし、その補償内容は必ずしも十分とは言えないのが実情です。

#### 11. 調査研究参加の意思に影響を与える情報の伝達

調査研究の参加期間中に、あなたの参加意思に影響を与える可能性のある新たな情報が得られたときには、速やかに担当医師からお知らせします。その際、調査研究への参加を継続するかどうかについて改めてお考えください。

#### 12. 調査研究の中止について

あなたがこの調査研究の参加に同意し、調査が開始された後であっても、以下のような場合にはご辞退をお願いすることがあります。

- あなたが治療を拒否または同意を撤回した場合
- 治療薬剤が原因と考えられる重篤な健康被害が発生した場合

#### 13. 調査研究期間中あなたに守っていただきたい事項

調査研究期間中は処方されたお薬を指示通り服用してください。また、他の医師にかかる場合は、薬局等で購入した薬を服用する場合は、事前に担当医師にご相談ください。

#### 1 4. この調査研究に関する資料の閲覧

あなたが、この調査研究の内容をもっと詳しく知りたい場合には、研究実施計画書やあなたの症例報告書などの資料をご覧いただくことができます。閲覧を希望される場合には担当医師にお申し出ください。

#### 1 5. 調査研究成果の帰属先

この調査研究によって何らかの新たな知見が得られた場合、その知的財産に関する権利は本調査研究の研究者達に帰属することになります。なお、調査研究の結果は2012頃に公表される予定であり、担当医師に申し出ていただければその内容をお知らせすることができます。

#### 1 6. 研究の資金源と利害の衝突

この調査研究は、京都大学大学院大学脳病態生理学講座 脳神経外科ならびに神経内科を中心に行われます。調査研究の結果に関わらず、それがこれらの講座に何ら利益や損害を与えることはありません。

#### 1 7. 問い合わせ先

この調査研究について、心配なことや、わからないこと、何か異常に感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師または相談窓口にご連絡ください。

担当診療科（部）

担当医師 氏名	電話番号
相談窓口 氏名	電話番号
夜間休日緊急連絡先	科 電話番号

主任研究者：京都大学大学院大学脳病態生理学講座 脳神経外科 橋本信夫

\_\_\_\_\_ 殿

## 調査研究参加の同意書

調査研究名：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

\_\_\_\_\_は上記項目について、説明文書による十分な説明を受けました。この調査研究の内容を理解し、参加することに同意します。

但し、調査研究参加の途中で同意を撤回することがあることを申し添えます。

- 1. 参加の辞退の自由
- 2. この調査研究の必要性
- 3. この調査研究の目的
- 4. この調査研究の方法
- 5. この調査研究への予定参加人数
- 6. 予想される効果と副作用
- 7. 他の治療法の可能性
- 8. 個人情報の保護
- 9. この調査研究の費用
- 10. 健康被害が発生した場合
- 11. 調査研究参加の意思に影響を与える情報の伝達
- 12. 調査研究の治療の中止について
- 13. 調査研究期間中あなたに守っていただきたい事項
- 14. この調査研究に関する資料の閲覧
- 15. 調査研究成果の帰属先
- 16. 調査研究の資金源と利害の衝突
- 17. 問い合わせ先

同意日： 年 月 日 本人署名： \_\_\_\_\_

同意日： 年 月 日 代諾者署名： \_\_\_\_\_  
本人との続柄： \_\_\_\_\_

上記について文書をもって \_\_\_\_\_年 月 日に説明を行いました。

担当医師 \_\_\_\_\_科 \_\_\_\_\_

協力者 \_\_\_\_\_科 \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 殿