

厚生労働科学研究費補助金

臨床研究基盤整備推進研究事業(若手医師・協力者活用に要する研究)

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

(若手医師・協力者活用に要する研究)

(H16-チーム(心筋)-04)

平成16年度～平成18年度 総合研究報告書

主任研究者 小川 彰

平成19(2007)年 3月

目 次

I. 総合研究報告書 平成16年度～平成18年度	
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 (若手医師・協力者活用に要する研究)	
主任研究者 小川 彰	1
(岩手医科大学 脳神経外科学講座)	
分担研究者 森 悦朗	1
(東北大学大学院医学系研究科高次脳機能障害学分野)	
分担研究者 高橋 明	23
(東北大学 神経病態制御学分野)	
分担研究者 滝 和郎	29
(三重大学 医学部 脳神経外科学)	
分担研究者 根本 繁	31
(自治医科大学 血管内治療部)	
分担研究者 峰松 一夫	33
(国立循環器病センター 内科脳血管部門)	
分担研究者 宮本 享	37
(国立循環器病センター 脳血管外科)	
分担研究者 佐々木 真理	38
(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	41
IV. 研究成果の刊行物・別刷	45

厚生労働科学研究費補助金
臨床研究基盤整備推進研究事業（若手医師・協力者活用に要する研究）
平成16年度～平成18年度 総合研究報告書
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
（若手医師・協力者活用に要する研究）
主任研究者 小川 彰
岩手医科大学 脳神経外科学講座教授 医学部長
分担研究者 森 悦朗
東北大学大学院医学系研究科高次脳機能障害学分野

研究要旨

臨床研究全体の推進のため主研究（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）を主軸とし臨床研究の手法、ルールの周知及び治験の整備、推進を目的として臨床研究実施チームを組織した。また、今後の治験管理センターの立ち上げ準備を目的とした人材育成、システムの整備を行った。

主研究において、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。本年度は最終解析を行った。その結果、死亡率に有意差を認めず、本治療法の安全性が確認された。家庭内自立率は対照群で22/57（38.6%）、療法群で28/57（49.1%）であり、療法群に多い傾向を示した（ $p=0.345$ ）。さらに社会復帰率に関しては、対照群で13/57（22.8%）、療法群で24/57（42.1%）と、療法群において統計学的に転帰が良好であることが証明された（ $p=0.045$ ）。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。

主研究分担研究者氏名：高橋 明（東北大学）、滝 和郎（三重大学）、根本 繁（自治医科大学）、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

本研究は、臨床研究及び治験の推進のため、人材育成（臨床研究の手法、ルールの周知等）及びシステムの整備を目的とし臨床研究実施チームを組織した。また、治験管理センターの立ち上げ準備を目的とした。

主研究においては、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。そのための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。そのような状況において、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。

主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。主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

主研究における臨床研究実施チームは3組「実施」、「評価」、「管理」に分けた。各チームは連携を取り合い、プロトコルの周知徹底、症例の登録を推進した。「実施」：症例登録は発症後6時間以内に局所線溶療法を開始出来る患者とされているため担当医（指導医）からの指示が若手医師及び研究協力者へ迅速かつ確実に伝わるようにした。「評価」：登録後定期的に評価（NIHSS等）を行うため研究対象者への連絡、日時設定等担当医（指導医）からの指示で若手医師及び研究協力者が行う。「管理」：各登録施設より送付されてくる症例CTのコピー等の管理を（指導医）からの指示で若手医師及び研究協力者が行う。登録報告書の不備等の連絡、全国54施設からの症例登録等に関する問い合わせには若手医師もしくは研究協力者が電話、メールにて対応するよう整備した。

主研究におけ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) 非血栓性の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，オザグレール，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）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、6Fr 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へパリン化を行う。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え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、アルガトロパ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。頸動脈内膜剝離術、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、

- 局所線溶療法中であって頭蓋内出血が疑われた時はただちに中止する
- 神経症状の調査を行い、NIHSS を記録する。
- 可能な限り早く CT 検査を行う。
- 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まなうもの。(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、その時点で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 χ^2 乗検定で検討する。有意水準 α 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文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、治験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、安全性に関しての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。

他の臨床研究、治験に関しては、治験薬ごとに分かれ、登録を推進した。指導医の指示により若手医師及び研究協力者が相互にチェックをしながら登録業務を進めた。研究の手法、ルールの周知のため検討会等にて問題点を出し合い、各関係部署との連携を密にした。治験に関しては、かなり煩雑である各種事務手続きに係る書式の統一や電子化を検討した。また、患者とのコミュニケーションが重要であり相談窓口の整備、スタッフの研修プログラムの検討を行った。医療従事者への治験、臨床研究の重要性の理解を充実させることはもちろん、一般市民への啓発活動の在り方等も検討の対象とした。

(倫理面への配慮)

主研究においては、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・全体会議を定期的で開催し、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

主研究においては、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。局所線溶療法の見解を整理し、最も適切と考えられる適応、急性期に行う適応決定の為の検査法、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 54 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。

平成 17 年 10 月に、経静脈的線溶療法が薬事承認を受けた。このことにより、本研究では、対照群に登録された症例に対しては、経静脈的線溶療法を行わなくてはならなくなり、症例の治療にばらつきが生じることとなった。緊急に安全監視委員会にて審議していただいた結果、一端症例登録を中断し、プロトコルを改訂する必要があるとされた。

この時点で、全登録症例は 337 例、解析対象登録症例は 115 例に達した。有害事象に関しては、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。全症例が経過観察期間が 3 ヶ月を超えた時点において各臨床評価項目に関する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ことが科学的に証明された。

登録症例に関して詳述する。

115 登録症例は療法群に 57 例、対照群に 57 例が割り付けられた。1 例は割付システム障害のため、割付が行われなかったため解析から除外された。療法群に割り付けられた例のうち 56 例が血栓溶解療法を受け、対照群の全例が一般的な治療法を受けた。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	57	57	
男:女	37:20	37:20	1.00
年齢	67.3± 8.5	66.9± 9.3	0.811
割付時間(平均 ±SD 分)	206± 54	199± 61	0.518
NIHSS(平均± SD)	14.2± 4.2	14.7± 5.1	0.569
左:右	29:28	32:25	0.707
心原性塞栓	83%	88%	0.543
閉塞血管(M1 近 位:M1 遠位: M2)	18:24:15	14:25:18	0.793
側副血行(不良: 軽度:良好)	10:30:17	19:25:11	0.166
CT 早期虚血変 化	27	27	1.000

ウロキナーゼ投与量は、投与なし(1例)、60万単位以下(16例)、60万単位(39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碎は39例(68%)に行われていた。

再開通は、なし15例、50%未満12例、50%以上27例、完全3例であった。死亡は、対照群で2/57例、療法群で3/57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9%)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=0.103)。

Primary end point である modified

Rankin Scale 0、1、2(自立)は対照群で22/57(38.6%)、療法群で28/57(49.1%)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=0.345)。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 endpoint としていた modified Rankin Scale 0、1(障害なし)は、対照群で13/57(22.8%)、療法群で24/57(42.1%)であった。

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 ± 9歳、男性が64.9%であった。病型としては、心原性脳塞栓症が85.5%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71.1%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 ± 0.87時間、発症から治療開始まで3.78 ± 1.17時間であった。早期脳虚血性変化は47.4%に認められた。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)6例、死亡5例であった。

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 Δ NIHSS スコア (≥ 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。 Δ NIHSS スコアのオッズ比は 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。

主研究は、全国 54 施設の登録施設があり登録推進のため各施設の担当医等との連絡は密に取らなければならない。若手医師及び研究協力者による各施設担当医との連絡が行われたことにより症例登録数が維持された。また、このような対応が各施設担当医等の臨床試験に対する意識を向上させたと考えられる。また、今までは担当医のみが煩雑な事務を行う場合が多く見受けられたが、臨床研究実施チームを組織したため、連絡及び事務手続きがスムーズに行われた。

このチームが関わった、他の臨床研究は 3 年間で 18 件 (詳細後述)、治験は 20 治験 (詳細後述) である。(治験症例実施率 111/146)

D. 考察

主研究においては、平成 17 年 10 月までにエントリーされた対象数は 115 例であった。効性に関して secondary endpoint において療法群が有効であることが統計学的に証明された。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。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。

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ールに基づき、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。△NIHSS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。

3年間で確立されたチームにより臨床研究の事務的な煩雑さが緩和され、担当医師の負担が軽減されたため、さらなる臨床研究参加が期待できる。治験に関しては、各科関連部署との連携が症例数の増加に結びついている。今後、治験、臨床研究の重要性の理解を充実させることはもちろん、一般市民への啓発活動の在り方等も検討を進めていく。

治験管理センターを早期に立ち上げ、臨床研究、治験に関するコンサルティング機能、プロトコルの立案等を提供し他機関との共同研究を主導できるスタッフの育成を継続して行っていく。

E. 結論

主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。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ことが科学的に証明された。

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。

主研究における臨床研究実施チームを 3 組「実施」、「評価」、「管理」に分け、連携を取り合い、プロトコルの周知徹底、症例の登録を推進した。そのため、全国 54 施設の担当医等との連絡を密に取ることが可能となり、登録報告書の不備、プロトコル違反等が減少した。このことにより全国 54 施設の担当医等の臨床研究に対する意識が向上したと考えられる。

若手医師、研究協力者を積極的に現場との関わりを持たせた結果、臨床研究及び治験に対する意識が上がり、主研究における症例登録の維持、施設全体の臨床研究、治験症例数の増加に直接つながった。臨床研究実施チームの有用性が確認された。

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。本年度は経静脈的線溶療法の保険診療認可を受け、新規登録は中断した。

G. 研究発表（主研究に関するもの）

1. 論文発表

1) 井上敬、小笠原邦昭、小川彰。脳神経外科手術—JET, MELT Japan など。ファーマナビゲーター納所中編。2006, 408-411

2) 小川彰、井上敬。最近の大規模臨床試験の概要—抗血栓療法 MELT Japan。インターベンション時代の脳卒中学 2006, 519-523

2. 学会発表

1) 井上敬、小川彰、脳梗塞超急性期局所線溶療法の有効性—MELT Japan study. 第 31 回日本脳卒中学会シンポジウム、福岡。2006。

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当無し。

2. 実用新案登録

該当無し。

3. その他

該当無し。

I. その他実施した臨床試験・治験の概要

- 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) 当施設登録実施数 21 例
- 3) [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)
- 4) [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バンクを構築するための、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 当施設登録実施数 80 例
- 5) [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）当施設登録実施数6例
- 6) [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 当施設登録実施数46例
[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
- 7) [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）
- 8) [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）
- 9) [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） 当施設登録実施数15例
- 10) [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

- 11) [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
- 12) [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
- 13) [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の抽出・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 当施設登録実施数 50 例
- 14) [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 [プロトコール等] 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
- 15) [課題名] C 型慢性肝炎に対する IFN- α 製剤長期投与の有用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 [プロトコール等] 対象疾患：C 型慢性肝炎、研究方法：原則 IFN- α 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 - α 製剤、予定症例数：500 例
- 16) [課題名] C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α -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 [プロトコール等] 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 α -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
- 17) [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

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

18) [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

契約期間	段階	治験薬名	対象疾患	契約 症例 数	実施症 例数
H16. 4 ~ 20/12	市販後	シロスタゾール	脳梗塞	24	22
H16. 11 ~ 18/9	Ⅲ相	S-7701	突発性肺線維症	4	1
H16. 11 ~ 18/10	Ⅱ相	BAY43-9006	腎細胞癌	4	4
H16. 12 ~ 18/9	Ⅲ相	MCC-847	成人気管支喘息	9	6
H16. 12 ~ 17/9	前期Ⅱ相	SPM962	パーキンソン病	4	2
H16. 12 ~ 19/5	市販後	CPT-11	胃癌	8	7
H17. 2 ~ 18/3	Ⅲ相	DU-6859a	市中肺炎	4	4
H17. 2 ~ 17/10	Ⅱ相	JNS007ER	総合失調症	3	3
H17. 3 ~ 18/9	Ⅱ相	VAL 経口	肝硬変	5	5
H17. 3 ~ 18/9	Ⅱ/Ⅲ相	APTA-2217	気管支喘息、COPD	4	3
H17. 3 ~ 17/12	Ⅲ相	ACF-95	脳外科領域手術患者	10	8
H17. 4 ~ 21/12	Ⅱ/Ⅲ相	NIK-333	C型肝炎ウイルス陽性肝 細胞ガン	9	12
H17. 10 ~ 19/3	Ⅲ相	APTA-2217(長期)	気管支喘息、COPD	2	1
H18. 4 ~ 19.10	第Ⅱ相	OPC-6535	潰瘍性大腸炎	4	1
H18. 4 ~ 19.9	第Ⅱ/Ⅲ相	D2E7(継続投与試験)	尋常性乾癬	3	3
H18. 5 ~ 21.3	第Ⅲ相	R113675	アルツハイマー型認知症	24	15
H18. 6 ~ 20.9	第Ⅲ相	Aggrenox	脳梗塞	8	6
H18. 7 ~ 19.9	後期第Ⅱ相	SPM962	パーキンソン病	4	3
H18. 9 ~ 20.12	製造販売後	硫酸クロピドグレル	虚血性脳血管障害	12	4
H18. 11 ~ 20.3	第Ⅱ相	SCH6783	高インスリン血症	1	1
				146	111

参加56施設一覧

所属施設 所属科

相澤病院 脳血管内治療センター、秋田赤十字病院 脳神経外科、岩手医科大学 脳神経外科、岩手県立大船渡病院 脳神経外科、岩手県立久慈病院 脳神経外科、岩手県立中央病院 脳神経外科、NTT 東日本関東病院 脳神経外科、愛媛大学 脳神経外科、大阪医科大学 脳神経外科、大阪厚生年金病院 脳神経外科、大阪市立総合医療センター 脳神経外科、大阪市立大学 脳神経外科、岡山大学 脳神経外科、岐阜大学 脳神経外科、京都大学 脳神経外科、京都府立医科大学 脳神経外科、杏林大学 脳神経外科、近畿大学 脳神経外科、熊本大学 脳神経外科、慶應義塾大学 脳神経外科、広南病院 脳血管内脳神経外科、神戸市立中央市民病院 脳神経外科、神戸大学 脳神経外科、社会保険神戸中央病院 脳神経外科、社会保険小倉記念病院 脳神経外科、国立国際医療センター SCU、国立循環器病センター 脳血管内科、国立仙台病院 脳神経外科、国立病院九州循環器病センター 神経内科、済生会宇都宮病院 脳神経外科、市立岸和田市民病院 脳神経外科、聖マリア病院 脳血管内科、聖路加国際病院 放射線科、千葉県循環器病センター 脳神経外科、天理よろづ相談所病院 脳神経外科、東京警察病院 脳神経外科、東京女子医科大学脳神経センター 脳神経外科、東邦大学医学部附属大橋病院 脳神経外科、徳島大学医学部附属病院 脳神経外科、長崎大学 脳神経外科、中村記念病院 脳神経外科、名古屋大学 脳神経外科、奈良県立医科大学 放射線科、西神戸医療センター 脳神経外科、日本医科大学附属千葉北総病院 脳神経外科、日本大学 脳神経外科、兵庫県立姫路循環器病センター 脳神経外科、福島赤十字病院 脳神経外科、古川市立病院 脳神経外科、三重大学 脳神経外科、山形大学附属病院 脳神経外科、山形県立中央病院 脳神経外科、山口大学 脳神経外科、横浜市立脳血管医療センター 脳卒中治療部、琉球大学 脳神経外科、和歌山県立医科大学 脳神経外科