

〈問診・診察〉

危険因子(糖尿病、高脂血症等)

症状(自発痛、圧痛等)

所見(腫脹、色調変化、Homans徴候等)

疑 診

〈定量検査〉

エコー検査: 非侵襲

脈波計: 非侵襲

D-ダイマー: 低侵襲

血栓シンチ: 低侵襲

客観診断

〈画像検査〉

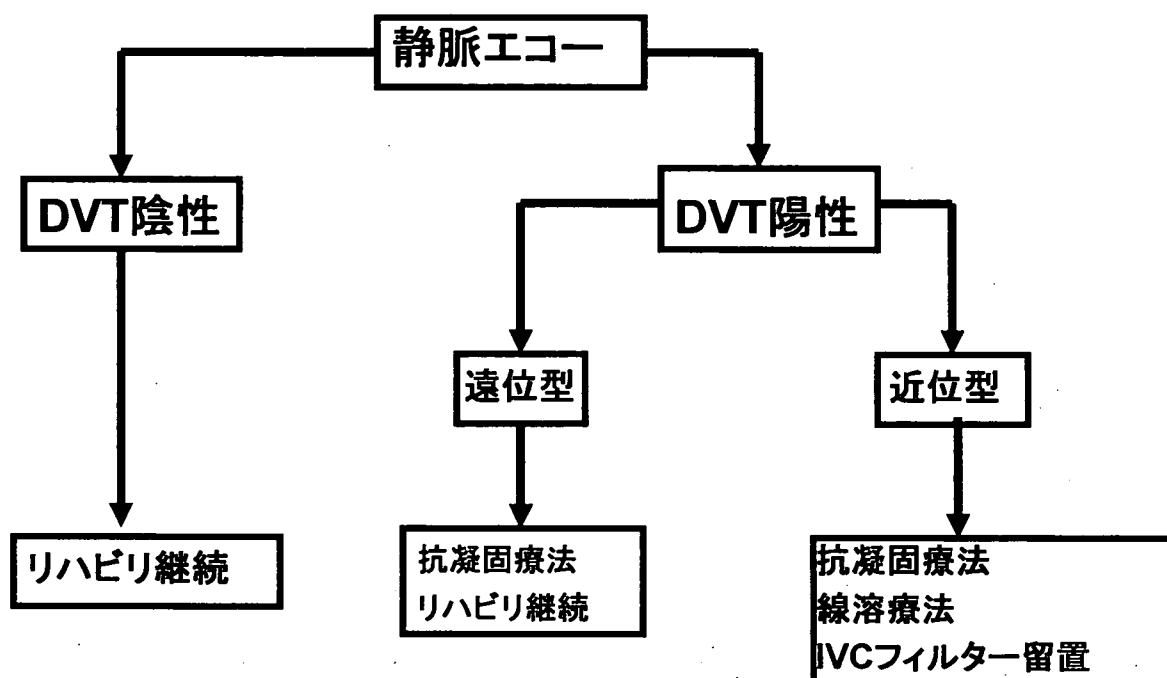
静脈エコー: 非侵襲

造影CT: 低侵襲

静脈造影: 侵襲

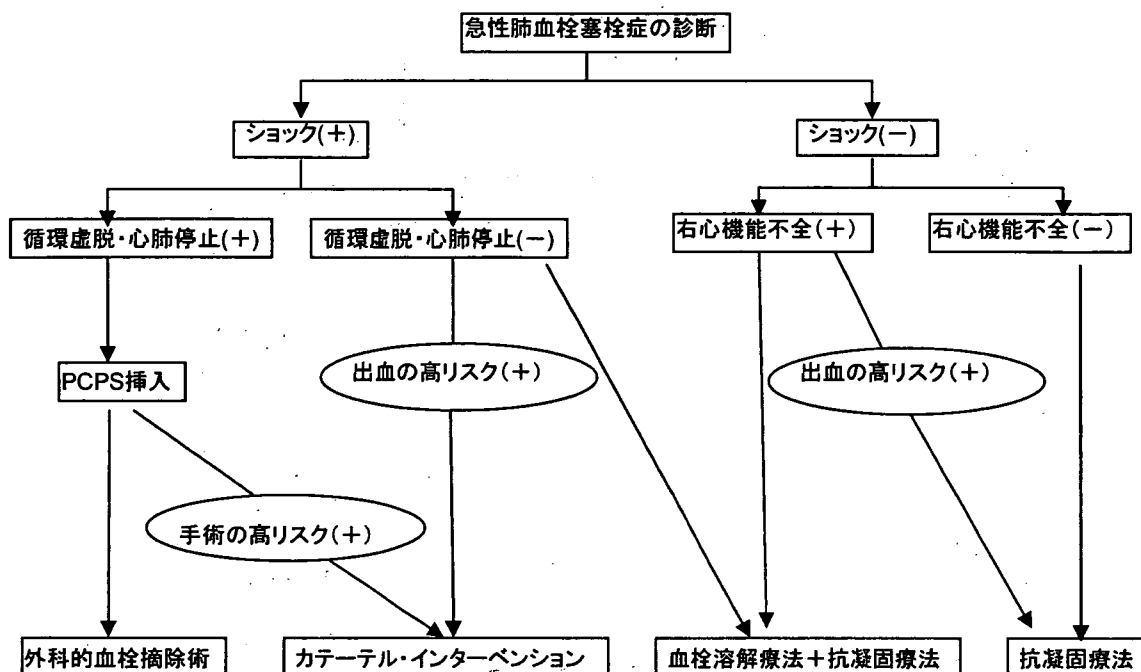
確定診断

深部静脈血栓症診断のダイアグラム



深部静脈血栓症における治療手順

関節外科, Vol. 24: 92-99, 2005 より抜粋



肺血栓塞栓症の治療手順

Circulation Journal Vol. 68, Suppl. IV, 2004 より抜粋

[参考資料 2]

下肢静脈エコー手順

- ・ 下肢人工関節置換術(THA, TKA)術後 10±2 日目に対象症例全例に施行する。
- ・ 可能な限り同一検者が行う
- ・ 基本的には断層法を用いる。必要時はカラードプラを用いる。
- ・ 大腿静脈系、膝窩静脈系、下腿静脈系を観察する。

下肢静脈エコー報告書

ID 番号 :	氏名 :	
検査日 :		
	【RT】	【LT】
external iliac v.	: 血栓(+, -)	血栓(+, -)
common femoral v.	: 血栓(+, -)	血栓(+, -)
Superficial femoral v.	: 血栓(+, -)	血栓(+, -)
popliteal v.	: 血栓(+, -)	血栓(+, -)
peroneal v.	: 血栓(+, -)	血栓(+, -)
posteotibial v.	: 血栓(+, -)	血栓(+, -)
gastrocnemius v.	: 血栓(+, -)	血栓(+, -)
soleus v.	: 血栓(+, -)	血栓(+, -)

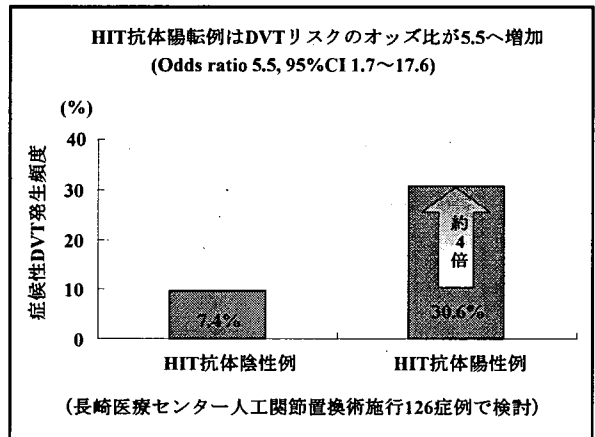
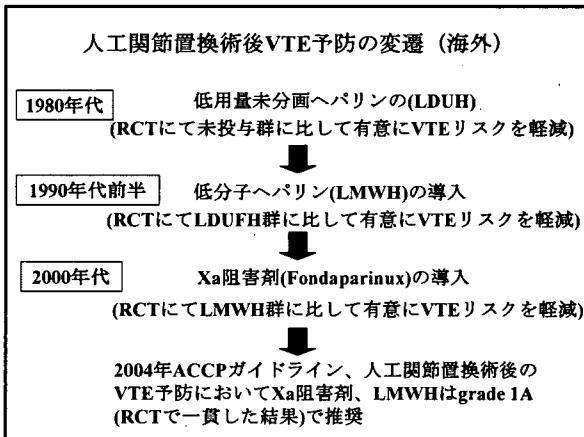
- ・ 大腿静脈系、膝窩静脈系、下腿静脈

予防を受けていない外科手術患者における血栓塞栓症リスクのレベル

リスクレベル	DVT (%)		PE (%)	
	下部	近位	臨床的	致死性
低リスク ・40歳未満で、付加的危険因子のない患者における小手術	2	0.4	0.2	<0.01
中リスク ・付加的危険因子を有する患者における小手術 ・40~60歳で、付加的危険因子のない患者における手術	10~20	2~4	1~2	0.1~0.4
高リスク ・60歳以上、あるいは40~60歳で付加的危険因子（VTEの既往、癌、分子的凝固性亢進）を有する患者における手術	20~40	4~8	2~4	0.4~1.0
最高リスク ・複数の危険因子（40歳以上、癌、VTEの既往）を有する患者における手術 ・股関節または膝関節形成術、股関節骨折手術	40~80	10~20	4~10	0.2~5

手術後の静脈血栓塞栓症予防ガイドライン

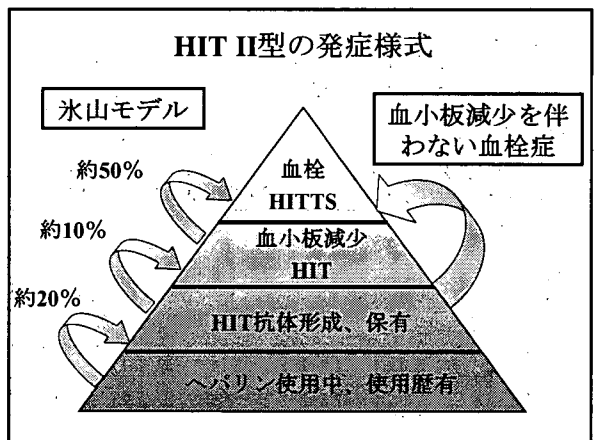
リスク分類	本邦2004年ガイドライン	ACCP 2004年ガイドライン
低リスク	早期離床および積極的な運動	特別な予防は不要。早期離床および“積極的”な運動
中リスク	弾性ストッキング あるいは 間欠的空気圧迫法	LDUH (12時間ごと)、LMWH (≦3,400単位/日)、GCSあるいはIPC
高リスク	間欠的空気圧迫法 あるいは 低用量未分画ヘパリン(LDUH)	LDUH(8時間ごと)、LMWH (>3,400 単位/日)あるいはIPC
最高リスク	(LDUHと間欠的空気圧迫法の併用) あるいは (低用量未分画ヘパリンと弾性ストッキングの併用)	LMWH (>3,400 単位/日)、fondaparinux、経口VKA (INR 2~3)




HITの発生リスク

抗凝固剤の種類	リスク	対象となる治療内容	HIT抗体陽性率(%)	HITの発生頻度(%)
未分画ヘパリン	高リスク	人工関節置換術	14	3-5
	中リスク	心血管外科手術	25-50	1-2
	低リスク	人工透析	0-2.3	0-0.1
低分子ヘパリン	中リスク	整形外科手術をふくめた外科手術	2-8	0-0.9

(N Engl J Med 2006;355:809-17より抜粋)



エコノミークラス症候群、6人に1人兆候…柏崎の避難所



新潟県中越沖地震で、新潟大と国立病院機構などの合同チームが、新潟県柏崎市の避難所でエコノミークラス症候群＝肺塞栓（そくせん）症の検査を行ったところ、受診者400人中65人（16・3％）に同症候群の兆候とみられる症状が出ていることが、22日わかった。65人のうち26人（全体の6・5％）では、血栓も確認された。

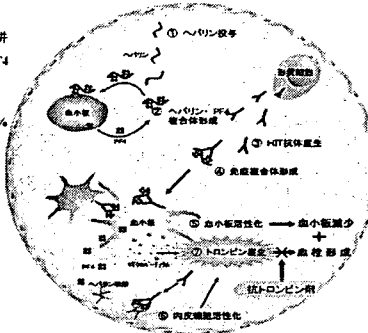
同チームの横沢（はんざわ）和彦・新潟大大学院助教（呼吸循環外科）は「血栓保有者の割合は一般と比べると高い印象」としており、避難所生活に起因したものでどうかなどを分析し、予防に役立てたい考えという。

検査は18～22日、市内約20か所の避難所で実施。この結果、静脈拡張など同症候群の兆候とみられる異常が見つかった人が、65人になった。このうち26人は、同症候群の引き金となりかねない血栓ができていた。

合同チームは2004年10月の中越地震でも避難所を巡回して検査を行い、新潟県小千谷市では78人中29人（37・2％）に血栓が認められた。中越地震では、死者67人のうち43歳の女性1人が、同症候群の疑いで死亡している。（2007年7月23日7時14分 読売新聞）

ヘパリン起因性血小板減少症 (Heparin-Induced Thrombocytopenia)

ヘパリン起因性血小板減少症(HIT II型)とは



- ヘパリンの重要な副作用
- 特徴：血小板減少および血栓合併
- 機序：免疫機序（抗ヘパリン-PF4抗体）による動静脈血栓性症
- 頻度：ヘパリン投与患者の3～5%（欧米）
- 治療：死亡率は10～20%

試験デザイン（前向きコホート研究）

対象患者

- 下肢人工関節置換術（TKR, THR）を予定しており同意が得られた症例。

<除外基準>

凝固異常を伴う血液疾患、出血性病変（消化管潰瘍etc）を有する症例。主治医が本研究参加に不適当と判断された症例。

●アウトカム

超音波検査で確認されたDVT 症候性←PE

●副次アウトカム

術後1ヶ月以内の生死術後出血（輸血、再手術を要した出血）

患者背景 → **人工関節置換術** → **アウトカム**

<p>基礎疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・合併症 	<p>治療内容</p> <ul style="list-style-type: none"> ・手術要因（TKR or THR、駆血帯の有無 etc） ・術後血栓予防の有無とその種類 	<ul style="list-style-type: none"> ・DVT, PE ・生死
---	--	---

研究スケジュール

術前調査項目

- ・年齢、性、身長、体重 BMI
- ・基礎疾患
- ・合併症の有無
- ・血栓症の既往の有無
- ・血液検査
- ・生化学検査/肝機能（腎機能、脂質 etc）
- ・血栓関連検査
- ・D-dimer
- ・HIT抗体

DVT, PEが疑われる場合

必要に応じて、適時、診断に必要な検査を行い、治療を考慮する。

day 1	day 10	1M
人工関節置換術	術後検査	アウトカム最終評価
	<ul style="list-style-type: none"> ・血液検査（検血） ・血栓関連検査 ・D-dimer ・HIT抗体 ・下肢超音波検査（DVTの有無） ・下肢DVTの有無 	<ul style="list-style-type: none"> ・VTEの有無（最終評価） ・生死

研究課題

「人工関節置換術後の静脈血栓塞栓症の実態と予防に関する臨床研究」

【目的】

人工関節置換術後に発生する静脈血栓塞栓症（VTE）に対する、本邦予防法の実態を調査して、各予防法のVTE発生予防効果を検証し、日本人に適切な人工関節置換術後VTE予防法をすることを目的とする。

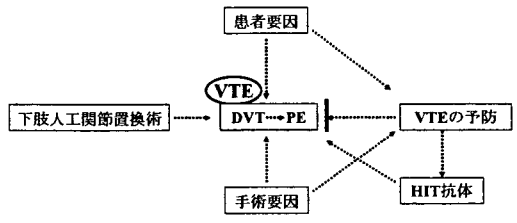
【研究仮説】

仮説1. VTE予防の有無で、下肢人工関節置換術後のVTEの発生率が異なる。

仮説2. VTE予防法の種類によって下肢人工関節置換術後のVTEの発生率が異なる。

仮説3. HIT抗体の有無が下肢人工関節置換術後のVTEの発生に影響を与える。

研究シエーマ



```

    graph TD
      Patient[患者要因] --> VTE[VTE]
      Surgery[手術要因] --> VTE
      HIT[HIT抗体] --> VTE
      VTE --> Prevention[VTEの予防]
      HIT --> Prevention
  
```

COMET試験は、罹病期間2年以内の早期RA患者を対象としたMTX単独、エタネルセプト+MTX併用療法の2群間で寛解をエンドポイントとした、二重盲試験です。特筆すべき点は、併用群において2名に110人に寛解が達成でき、良体機能もMTX単独群に比べ有意に改善している点です。今後早期RAの治療を考える点で重要なエビデンスになると思います。

適格基準と除外基準

適格基準

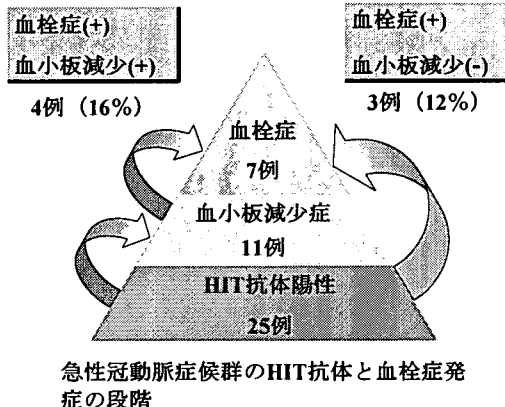
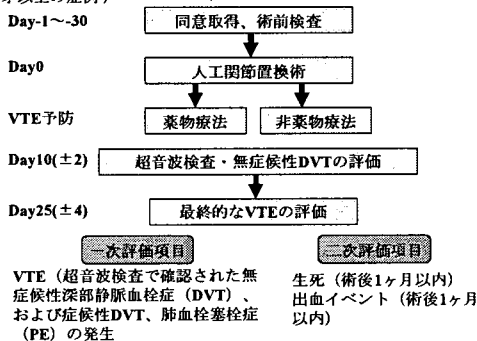
- 2008年4月～2009年3月までにNHO施設整形外科で下肢人工関節置換術予定症例で20才以上の患者
- 文書による同意が得られた患者

除外基準

- 凝固異常を伴う血液疾患を有する患者（Protein C,SAT-III欠乏症、抗リン脂質抗体症候群、血友病など）
- 出血性病変（消化性潰瘍、頭蓋内の出血などの重要臓器の出血性病変）を有する患者
- 心不全（NYHA分類クラスⅢ又はクラスⅣ）を有する患者
- 腎機能障害（クリアチンクリアランスが30ml/min未満）
肝機能障害（AST施設基準上限5倍を超える、またはALT上限の3倍超かつ総ビリルビンが上限の2倍超）
- 両側同時人工関節置換術予定患者
- 過去3ヶ月以内に人工関節置換術が施行された患者、再置換術患者
- 主治医が本研究参加に不適切と認める患者
- 人工栄養（経管栄養、中心静脈栄養）を施行している患者
- 自立歩行不能な患者

試験概要

●対象（NHO関連施設整形外科で、下肢人工関節置換術予定症例で20才以上の症例）



4. 無症候性微小脳出血 microbleeds に関する大規模前向き調査－発生率や発生因子の把握および症候性脳卒中に対するリスク評価－

熊本医療センター 大塚 忠弘

国立病院機構 EBM 推進のための大規模臨床研究

無症候性微小脳出血 microbleeds に関する大規模前向き調査
—発生率や発生因子の把握および症候性脳卒中に対するリスク評価—

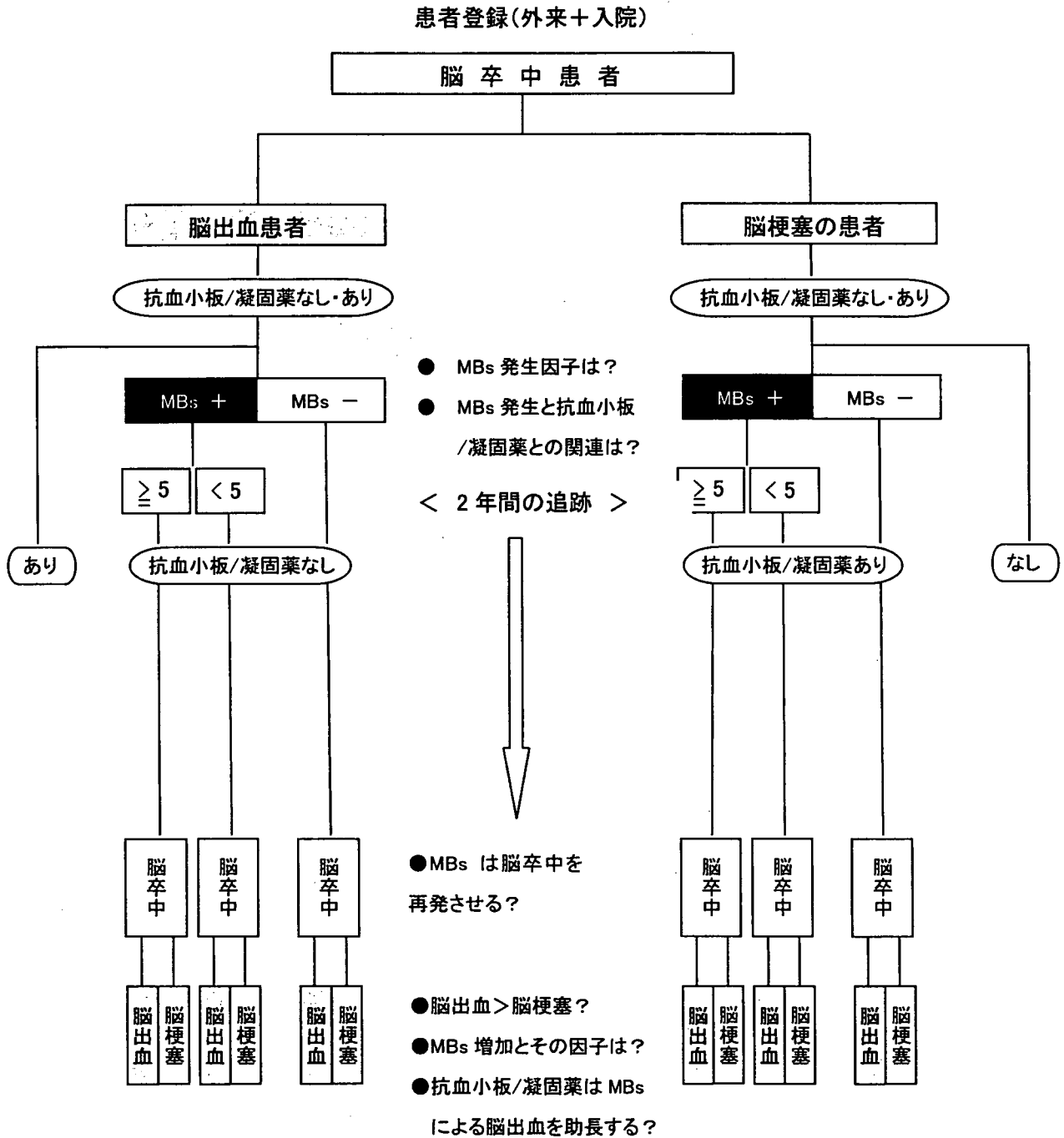
A large prospective cohort study of cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations and a risk factor for subsequent stroke (MICROBLED)

作成日 平成 20 年 2 月 11 日 (Ver. 3.0)

- 研究責任者** 大塚忠弘
熊本医療センター脳神経外科
860-0008 熊本市二の丸 1 番 5 号
TEL 096-353-6501
FAX 096-325-2519
otk@kumamoto2.hosp.go.jp
- 事務局** 熊本医療センター脳神経外科
860-0008 熊本市二の丸 1 番 5 号
TEL 096-353-6501 FAX 096-325-2519
otk@kumamoto2.hosp.go.jp
- データセンター** 独立行政法人 国立病院機構 医療部研究課
臨床研究支援・教育センター CSECR
〒152-8621 東京都目黒区東が丘 2-5-21
TEL 03-571-5075(内線 569) FAX 03-5712-5084
csecr@nho.hosp.go.jp
- 研究主催** 独立行政法人 国立病院機構 医療部研究課
臨床研究支援・教育センター CSECR
〒152-8621 東京都目黒区東が丘 2-5-21
TEL 03-571-5075(内線 569) FAX 03-5712-5084
csecr@nho.hosp.go.jp

0. 概要

0-1 シェーマ



0-2 目的

MRI 撮影(T2*)にて診断される無症候性微小脳出血 microbleeds (MBs)について臨床的意義を明らかにする。特に、MBs が将来発生する脳卒中(特に脳出血)を予測し得るか否か解析する。

0-3 対象

外来および入院で MRI 撮影(T2*)を受けた 50 歳以上の脳卒中患者

0-4 治療

なし (MRI 撮影にて MBs の有無を判定)

0-5 目標症例数と研究期間

目標症例数: 脳卒中患者 2000 名 (脳出血 1000 名、脳梗塞 1000 名)

研究期間: 登録期間 (1 年) + 追跡期間(登録終了後 2 年) = 総研究期間 (3 年)

0-6 問い合わせ先

研究責任者 大塚忠弘
熊本医療センター脳神経外科
860-0008 熊本市二の丸 1 番 5 号
TEL 096-353-6501
FAX 096-325-2519
otk@kumamoto2.hosp.go.jp

事務局 熊本医療センター脳神経外科
860-0008 熊本市二の丸 1 番 5 号
TEL 096-353-6501
FAX 096-325-2519
otk@kumamoto2.hosp.go.jp

目次

1. 目的	203
2. 背景と根拠	203
3. 研究仮説	204
4. 研究デザイン	206
5. 研究セッティング	206
6. 対象患者（選択基準、除外基準）	206
7. 評価項目・観察・検査とスケジュール	207
8. 中止基準	210
9. 目標症例数	211
10. 研究期間（登録期間、追跡期間）	213
11. 統計学的事項（解析対象集団、解析項目、方法、中間解析）	213
12. 倫理的事項	214
13. 安全性評価	214
14. 研究組織（研究責任者、事務局、参加施設、統計解析責任者、登録センター、データセンター）	214
15. 研究結果の発表	215
16. 参考文献	215
17. 付表（APPENDIX）	216
「研究説明書」	217
「調査用紙(アンケート)」	219
「同意書」	220
「同意撤回書」	221

1. 目的

MRI 撮影(T2*)にて診断される無症候性微小脳出血 microbleeds (MBs)について、発生率、発生因子を明らかにする。特に大規模前向き研究を行い、MBs が将来発生する脳卒中(特に脳出血)を予測し得るか否か検討し、併せて抗血小板/凝固薬の影響についても解析する。

2. 背景と根拠

背景:

1990年代に入り、組織内ヘモジデリン感知性の高いMRI撮影(T2*)法を用いて無症候性微小脳出血(microbleeds, MBs)の存在が明らかとなり、以来、国内外で報告が急増し発生因子をはじめとする臨床的意義について多く解析されてきた¹⁻²²⁾。しかし、ほぼ全ての報告は単一施設による小規模後ろ向き研究であり、また、前向き調査に至っては数編の小規模研究に限られる^{1, 13, 19, 20)}。従って、最も注目されるべき臨床的意義である、MBsが将来の症候性脳卒中(特に脳出血)を予測し得る、すなわち危険因子であるか否かについては全く解明されていない。多施設による大規模前向き調査は皆無であり渴望されている^{5, 13, 16, 19)}。

過去実施された研究では最大規模と自負するが、我々は予備的研究として国立病院機構政策医療ネットワークを利用して5施設による共同前向き調査を開始した(申請者が主任、平成17年度開始で平成19年度終了予定)。949名について発生率や発生因子を解析し、また、内462名で追跡している。以下に示す中間成績(平成19年3月解析による1年間の追跡結果)からは、MBsは将来発生する症候性脳出血を予兆すると考える—①MBsを有する患者133名のうち症候性脳出血の続発は4名(3.0%、全て再出血)、5件であったが、MBsの無い患者329名のうち症候性脳出血の続発は0名であった(0%) ②①の脳出血続発5件のうち3件でMBsが出血源と考えられた ③MBs発生と関連する因子のうち、脳出血瘢痕像(MRI画像)との相関が最も強い。MBsは単なる過去の出血痕跡ではなく、将来に渡って出血を生む血管脆弱部位として捉えるべきである。

MBs発生率や発生因子について登録時データから得られた我々の解析結果は以下の通りである。
①MBsの発生率: 脳出血の68%、脳梗塞の39%、非脳卒の17%、脳ドックの8%と脳卒中特に脳出血患者に高率 ②MBs発生と年齢: 50歳を境に加齢に比例して増加し、70歳以降では約半数の患者に出現 ③検出感度(sensitivity): T2*(EPI)撮影法以外では、T1・T2強調法で約10%、CT撮影で僅か5%と汎用の撮影法ではMBsの診断は困難 ④MBsの発生危険因子: 加齢・高血圧・糖尿病、また、画像所見としては、脳出血瘢痕・無症候性ラクナ・leukoaraiosisであったが、抗血小板/凝固薬との関連については単変量解析では有意であったが、多変量解析により補正された場合は有意に至らなかった。

現時点で存在するエビデンス:

MBs発生率は、健康成人で5%(CI 4-6%)、脳梗塞34%(CI 31-36%)、非外傷性脳出血60%(CI 57-64%)であり、脳卒中患者で発生が極めて高い^{2, 5)}。発生の背景として、加齢、高血圧、糖尿病、ラクナ梗塞およびleukoaraiosisが重要な因子として報告され^{2, 3, 5, 7, 8, 14, 18, 22)}、microangiopathyの指標として理解されつつあるが^{6, 7)}、背景の項で述べたようにエビデンスレベルは依然低い。

エビデンスとして新たに提示すべきことがらとその理由:

① MBs が将来発生する症候性脳卒中を予測し得るか否か。

主たる小規模後ろ向き研究と数編の小規模前向き研究報告で、脳卒中再発(特に脳出血再発)について MBs が危険因子となる可能性が示唆されているが^{1, 2, 17, 19)}、明らかなエビデンスはない。同様に、MBs が存在する場合に抗血小板/凝固薬の使用が脳出血を助長するか否か不明である⁵⁾。

② 前向き調査による MBs 発生因子の解明

MBs 発生因子の解析は全て後ろ向き研究によるものである。特に、抗血小板/凝固薬の使用と MBs 発生との因果について一定の見解がない^{5, 14, 21)}。

わが国で明らかにされるべきこと:

50 歳以上の成人脳卒中患者において、MBs の発生頻度やおよび発生因子を把握し、また、将来の脳卒中再発の危険因子であることを明らかにする。脳卒中、特に脳出血予防に寄与するところは大と思われる。

3. 研究仮説

1) MBs が脳卒中(特に脳出血)の危険因子であることの証明(研究仮説 1a と 1b)

【研究仮説 1a】

P: 脳出血を発症した 50 才以上の患者(ただし、抗血小板/凝固薬を服薬していない)

E: MBs+ およびその個数

C: MBs-

O: 登録後 2 年以内に生じる再発脳卒中(特に脳出血)

「脳出血を発症した 50 才以上の患者において、MRI で MBs が同定された患者(特に数多く同定された患者)は、そうでない患者と比較し、2 年以内に再度脳卒中を発症する頻度がより高く、しかも脳梗塞より脳出血を多く再発する。」

【研究仮説 1b】

P: 脳梗塞を発症した 50 才以上の患者(ただし、抗血小板/凝固薬を服薬している)

E: MBs+ およびその個数

C: MBs-

O: 2 年以内に生じる再発脳卒中(特に脳出血)

「脳梗塞を発症した 50 才以上の患者において、MRI で MBs が同定された患者(特に数多く同定された患者)は、そうでない患者と比較し、2 年以内に再度脳卒中を発症する頻度がより高く、しかも脳梗塞より脳出血を多く再発する。」

2) 抗血小板/凝固薬の使用が MBs のある患者に脳出血を誘発することの証明

【研究仮説 2】

P: 脳出血(ただし、抗血小板/凝固薬を服薬していない)および脳梗塞(ただし、抗血小板/凝固薬を服薬している)を発症した 50 才以上の患者でかつ MBs が同定された患者

E: 抗血小板/凝固薬 +

C: 抗血小板/凝固薬 ー

O: 2年以内に生じる脳出血

「MRI で MBs が同定された 50 才以上の脳卒中患者のうち、抗血小板/凝固薬を服薬する患者(脳梗塞)は、服薬しない患者(脳出血)と比較し、2年以内に脳出血を発症する比率が高い。」

3) MBs発生因子の解明

【研究仮説 3: 前向き調査】

P: 脳卒中(脳出血と脳梗塞)を発症した 50 才以上の患者

E: 高齢、高血圧、糖尿病、抗血小板/凝固薬あり

C: 高齢、高血圧、糖尿病、抗血小板/凝固薬なし

O: MBs の新規発生または個数が増加

「脳卒中を発症した 50 才以上の患者において、高齢、高血圧、糖尿病の既往もしくは抗血小板/凝固薬を服薬する患者は、そうでない患者と比較し、2年以内に MBs が新規に発生またはその個数が増加する。」

研究仮説 1a の解析計画

- ① 50 歳以上の成人で、研究開始後 1 年以内に脳出血を発症した患者で、頭部 MRI 撮影(T2*)が行われた例を登録。再発例を含むが、過去に脳梗塞の既往がある場合を除く。縦断的に追跡。
- ② MBs の有無と個数に応じて 3 群に分類(5 個以上の群、4 個以下の群、無しの群)
- ③ 2 年以内で追跡し脳卒中(脳出血と脳梗塞の合計)の発症比率(脳卒中あり vs 脳卒中なし)を 3 群で比較
- ④ 上記結果を再度解析し、脳出血の発症比率(脳出血 vs 脳梗塞)を 3 群で比較
- ⑤ 登録時から追跡時まで抗血小板/凝固薬を服薬していないことを確認

研究仮説 1b の解析計画

- ① 50 歳以上の成人で、研究開始後 1 年以内に脳梗塞を発症した患者で、頭部 MRI 撮影(T2*)が行われた例を登録。再発例を含むが、過去に脳出血の既往がある場合を除く。縦断的に追跡。
- ② MBs の有無と個数に応じて 3 群に分類(5 個以上の群、4 個以下の群、無しの群)
- ③ 2 年以内で追跡し脳卒中(脳出血と脳梗塞の合計)の発症比率(脳卒中あり vs 脳卒中なし)を 3 群で比較
- ④ 上記結果を再度解析し、脳出血の発症比率(脳出血 vs 脳梗塞)を 3 群で比較
- ⑤ 登録時から追跡時まで抗血小板/凝固薬を服薬していることを確認

研究仮説 2 の解析計画

- ① 研究仮説 1a と 1b で扱った同一患者群を再解析する。すなわち、脳出血患者(抗血小板/凝固薬を服薬していない)と脳梗塞患者(抗血小板/凝固薬を服薬している)を横断的に比較する
- ② 両患者群で MBs 有りのみを選択し対象とする

③ 両患者群で脳出血の発症比率(脳出血 vs 脳梗塞)を比較し、抗血小板/凝固薬がMBsに及ぼす影響を検討する

※1 脳出血患者で抗血小板/凝固薬を服薬している例が少数で無い場合は、脳出血-MBs 有りの患者内で「服薬あり」と「服薬なし」の群間比較も予定する

※2 脳梗塞患者で抗血小板/凝固薬を服薬していない例が少数で無い場合は、脳梗塞-MBs 有りの患者内で「服薬あり」と「服薬なし」の群間比較も予定する

研究仮説 3 の解析計画

- ① 50 歳以上の成人で、研究開始後 1 年以内に脳卒中を発症した患者で、頭部 MRI 撮影(T2*)が行われた例を登録。再発例を含む。
- ② 登録時におけるMBsの有無と個数を記録
- ③ 2 年以内で追跡し、外来通院が必要または可能である場合は最低年 1 回頭部 MRI 撮影(T2*)を行う。または入院した場合も撮影を実施する。
- ④ 登録時の MRI と比較して、MBsの新規出現または個数が増加したか測定
- ⑤ 登録時における既往と服薬歴または追跡時に新たに生じた因子(服薬の中止や追加など)をもとに発生因子を解析する

4. 研究デザイン

前向きコホート研究

5. 研究セッティング

NHO 病院の外来もしくは病棟(多施設)

6. 対象患者 (選択基準、除外基準)

対象母集団: 脳卒中で治療中または経過観察中の 50 歳以上の成人患者

対象サンプル: 研究開始後 1 年以内(※)に新たに脳卒中を発症した患者で、NHO の脳神経外科と神経内科の外来を受診または入院で治療した 50 歳以上の成人のうち、頭部 MRI 撮影(T2*)を行った 2000 名。

※ 平成 20 年 4 月 1 日から平成 21 年 3 月 31 日まで

脳卒中の診断: 脳局所症状(言語障害、麻痺等)と頭部断層写真(CT または MRI)に基いて判断する。TIA を含む。単なるめまい、フラツキ、意識消失等は含まない。

適格基準:

- ・平成 20 年 4 月 1 日から平成 21 年 3 月 31 日の間に新たに脳卒中を発症し(再発を含む)NHO 施設を受けまたは治療を受けた 50 歳以上の成人で、患者本人から同意を得られる場合あるいは本人が同意の能力を欠く患者では家族の同意を得られる場合
- ・MRI 撮影が安全であると判断され、T2*撮影を実行された患者

- 除外基準:
- ・患者本人あるいは本人が同意の能力を欠く患者では家族の同意を得られない場合
 - ・MRI 撮影を安全に遂行できない患者(重症、ペースメーカー装着など)
 - ・血栓溶解薬(tPAまたはウロキナーゼ)を使用した脳梗塞患者(但しヘパリン使用は適格とする)
 - ・SAH、AVM、もやもや病などの血管異常があり、脳卒中との関連が明らかである場合
 - ・腫瘍内出血や外傷性脳内血腫

患者の登録方法: ウェブ登録

(同意の手順)

外来または病棟にて同意を得る。被験者本人または本人が同意の意思を表示できない場合は家族より文書にて得る。留意すべきは、追跡の内容が脳卒中の発症の有無に関するものであり、患者本人あるいは家族の心証を害する可能性が強いため、特に参加前に十分に説明し同意を得なければならない。

7. 評価項目・観察・検査とスケジュール

7-1 評価項目:

アウトカム指標

主要アウトカム指標: 前回の脳卒中発症から2年以内に生じる再発脳卒中

主要アウトカム測定: 原則として、登録者全員に最低年1回の外来受診とMRI撮影を願い出ておき、許諾状況に応じて下記の【 】内に記された3通りの方法で対応する。

また、登録時の説明として、①年1回アンケート郵送により脳卒中再発の有無について問い合わせをすること(アンケート回答内容によっては電話にて確認する場合のあること) ②自院以外(かかりつけ医)で診療を受けた場合、診断確認のため当該医療機関へ問い合わせする可能性があることを明記し、将来の予定について予め了解をとっておく ③抗血小板/凝固薬を処方する場合は、「血液サラサラのお薬」であること、今後処方内容の変更の有無を調査することを説明し、患者・家族に注意を喚起しておく。また、アンケート返送の際に、可能であれば、不要となった薬局発行の「処方薬の説明書」またはそのコピーまたは本人/家族が薬名を記述したメモのうち、いずれか一つを郵送して頂けるように願い出ておく。

【定期の外来通院が必要である、または、入院した場合】

- ・前回の脳卒中病状に応じて定期の外来診察とMRI撮影(T2*)を行う。
- ・脳症状(言語障害・麻痺など、TIAを含む)および頭部断層写真(CT または MRI)で再発脳卒中を診断。
- ・抗血小板/凝固薬の使用の有無および内容の変更を直接確認する

【定期の外来通院は不要/不可であるが外来受診を許諾できる場合】

- ・最低年 1 回の外来受診と MRI 撮影(T2*)を行う
- ・脳症状(言語障害・麻痺など、TIAを含む)および頭部断層写真(CTまたはMRI)で再発脳卒中を診断。
- ・脳卒中再発が疑われ自院以外(かかりつけ医)で診療を受けた場合、診断確認のため当該医療機関へ問い合わせる
- ・抗血小板/凝固薬の使用の有無および内容の変更について、直接確認またはかかりつけ医に連絡して確認する

【定期の外来通院は不要/不可であり且つ外来受診を許諾できない場合】

- ・年 1 回郵送法により問い合わせる。
- ・脳卒中再発を疑う場合は、電話にて症状を確認する。症状(言語障害・麻痺など)から脳卒中が疑わしい場合は、その後かかりつけ医へ問い合わせて診断を確定する。
- ・抗血小板/凝固薬の使用の有無および内容の変更について、調査用紙の回答の内容から判断し、必要に応じてかかりつけ医に連絡して確認する。

副次アウトカム指標: 2 年以内に生じる microbleeds (MBs)の新規出現または増加

副次アウトカム測定: 外来または入院でMRI(T2*)撮影にてMBs個数をカウントする。

介入/要因因子とその測定

因子: 頭部 MRI 撮影(T2*)における microbleeds (MBs)の有無とその個数

測定: MRI(T2*)撮影にて、およそ5ミリ以下・円～卵円形で均一な低信号を示すもの。およそ5ミリを超えるもの、不均一信号、不整形のものは除外。撮影時期は登録時と最低年 1 回(受診が必要または可能な患者に限る)行う。

調節要因:

基本要因: 年齢・性別

既往要因: 高血圧・糖尿病・肝硬変・喫煙・アルコール

画像要因: MRI 画像所見として、無症候性ラクナ・leukoaraiosis・脳萎縮・脳出血瘢痕・脳梗塞瘢痕

治療要因: 抗血小板/凝固薬

7-2 観察および検査項目:

【登録時の項目】

- ・基本情報 年齢
性別
- ・診断 診断日
診断名 脳出血(脳幹出血、小脳出血、被殻出血、視床出血、皮質下出血、その他)
脳梗塞(ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心源性脳梗塞、TIA、その他)
- ・MRI 所見 撮影日
MBsの有無(有、無)

MBs の発生部位と個数

(皮質下:個数、深部白質:個数、内包:個数、被殻:個数、尾状核:
個数、視床:個数、小脳:個数、脳幹:個数)

MBs 以外の所見— 無症候性ラクナ (重度、中度、軽度、無)

leukoaraiosis (有、無)

脳萎縮 (重度、中度、軽度、無)

脳出血瘢痕 (有、無)

脳梗塞瘢痕 (有、無)

- ・既往歴
 - 高血圧 (有-加療中、有-加療不明、有-加療なし・中断、無、不明)
 - 糖尿病 (有-加療中、有-加療不明、有-加療なし・中断、無、不明)
 - 肝硬変 (有-加療中、有-加療不明、有-加療なし・中断、無、不明)
 - 喫煙 (有-1日20本以上、有-1日20本程度、有-1日10本程度、無-過去に喫煙あり、無、不明)
 - 飲酒 (ほぼ毎日、週に2・3回、週に1回、週に1回以下、無、不明)
 - 脳出血 (有、無、不明)
 - 脳梗塞、TIA を含む (有、無、不明)
- ・抗血小板/凝固薬内服 (有、無、不明) (有の場合は薬品名をチェック式で記入)
- ・ヘパリン注射 (有、無、不明)

【追跡時の項目】

- ・脳卒中発症の有無 (有、無)
 - 診断日
 - 診断名 脳出血 (脳幹出血、小脳出血、被殻出血、視床出血、皮質下出血、その他)
 - 脳梗塞 (ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心源性脳梗塞、TIA、その他)
 - MBs が脳出血源となった可能性 (有-MBsは血腫内の辺縁、有-MBsは血腫内の中心
疑い-判断に迷う、無-MBsは血腫外に位置)
- ・MRI 所見
 - 撮影日
 - MBs増減の有無 (有、無)
 - MBsが増加した部位と個数
 - (皮質下:個数、深部白質:個数、内包:個数、被殻:個数、尾状核:
個数、視床:個数、小脳:個数、脳幹:個数)
- ・抗血小板/凝固薬の追加・減量・中止の有無 (追加あり、減量あり、全て中止、変化なし、不明)
 - 変更分の薬品名をチェック式で記入

7-3 観察スケジュールおよび測定方法の記載:

①患者登録時に以下の項目を測定 (平成20年4月1日~21年3月31日)

患者基本情報 (年齢、性別)

診断 (診断日、診断名)