

MRI撮影（MBsの有無と個数、無症候性ラクナ・leukoaraiosis・脳萎縮・脳出血瘢痕・脳梗塞瘢痕の有無や程度）

既往（高血圧、糖尿病、肝硬変、喫煙、飲酒、脳出血、脳梗塞）

抗血小板/凝固薬服薬の有無を確認

② 追跡中（2年間：平成21年4月1日～23年3月31日）に以下の項目を少なくとも年に1回測定

・外来通院が必要または入院した患者

脳卒中発症の有無（診断日、脳卒中のタイプ診断）

脳卒中有の場合はその部位とMBsとの相互位置関係

MRI撮影(T2*)（MBsの増減、出現部位と個数）

抗血小板/凝固薬の追加・減量・中止の有無

・外来通院が不要または不可能な患者（電話または郵送法にて測定）

脳卒中発症の有無（診断日、脳卒中のタイプ診断）

抗血小板/凝固薬の追加・減量・中止の有無

③平成21年4月（登録）、平成22年4月（中間追跡）、平成23年4月（最終追跡）に集計を実施

7-4 スケジュール表：

調査項目	登録 12M	登録 集計 ※1	追跡 12M	追跡 集計 ※2	追跡 24M	追跡 集計 ※2
患者基本情報	○					
診断	○					
MRI撮影	○			← ○※ →		
既往	○					
抗血小板/凝固薬の 服薬の有無	○					
抗血小板/凝固薬の 追加・中止の有無			← ○ →			
脳卒中発症の有無			← ○ →			

登録集計※1 平成21年4月予定

追跡集計※2 平成22年4月予定（中間）、平成23年4月（最終）

○※ 外来通院が必要・可能または入院した患者で実施

8. 中止基準

・登録後に参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合

9. 目標症例数

1) 目標数

脳出血患者	1000 名
脳梗塞患者	1000 名

2) 根拠

MBs の有無と脳卒中再発について前向き調査を行った3論文および筆者らのデータを下記表に示す。3 論文の数値はそれぞれの論文において記載されたデータをもとに、筆者が 1 年間当りの再発率(%)を算出した。

【再発率(% /年)】

	脳出血患者				脳梗塞患者			
	MBs+		MBs-		MBs+		MBs-	
症例数 論文	脳出血	脳梗塞	脳出血	脳梗塞	脳出血	脳梗塞	脳出血	脳梗塞
63名 文献1) 脳出血 63 脳梗塞 0	7.2		2.6					
337名 文献13) 脳出血 199 脳梗塞 138	1.3	0.6			3.1	1.9		
121名 文献19) 脳出血 0 脳梗塞 121					4.1	5.1	0.6	3.4
166名 筆者※ 脳出血 132 脳梗塞 34	4.5	0	0	0	12.2	0	0	0

※ 国立病院機構政策医療ネットワーク共同研究(平成 17 年度開始で 19 年度終了)で実施したものから、脳卒中に限るデータを中途解析(追跡 1 年)したもの

4 報告の平均値	4.3	0.3	1.3	0	6.5	2.3	0.3	1.7
----------	-----	-----	-----	---	-----	-----	-----	-----

平均値の傾向:

- ① MBs+はMBs-よりも約 4 倍の脳卒中(脳出血+脳梗塞)再発率をもつ。

$$\{(4.3+0.3)+(6.5+2.3)\} \div \{(1.3+0)+(0.3+1.7)\} = 4.1$$

- ② MBs+内では脳出血が脳梗塞よりも約 4 倍多い。MBs-ではその傾向がない

$$MBs+ : (4.3+6.5) \div (0.3+2.3) = 4.2$$

MBs- : $(1.3+0.3) \div (0+1.7) = 0.94$

- ③ MBs+内では脳出血再発率は約 5% 脳梗塞再発率は約 1%であり、MBs-では 脳出血再発率は約 1%、脳梗塞再発 1%。

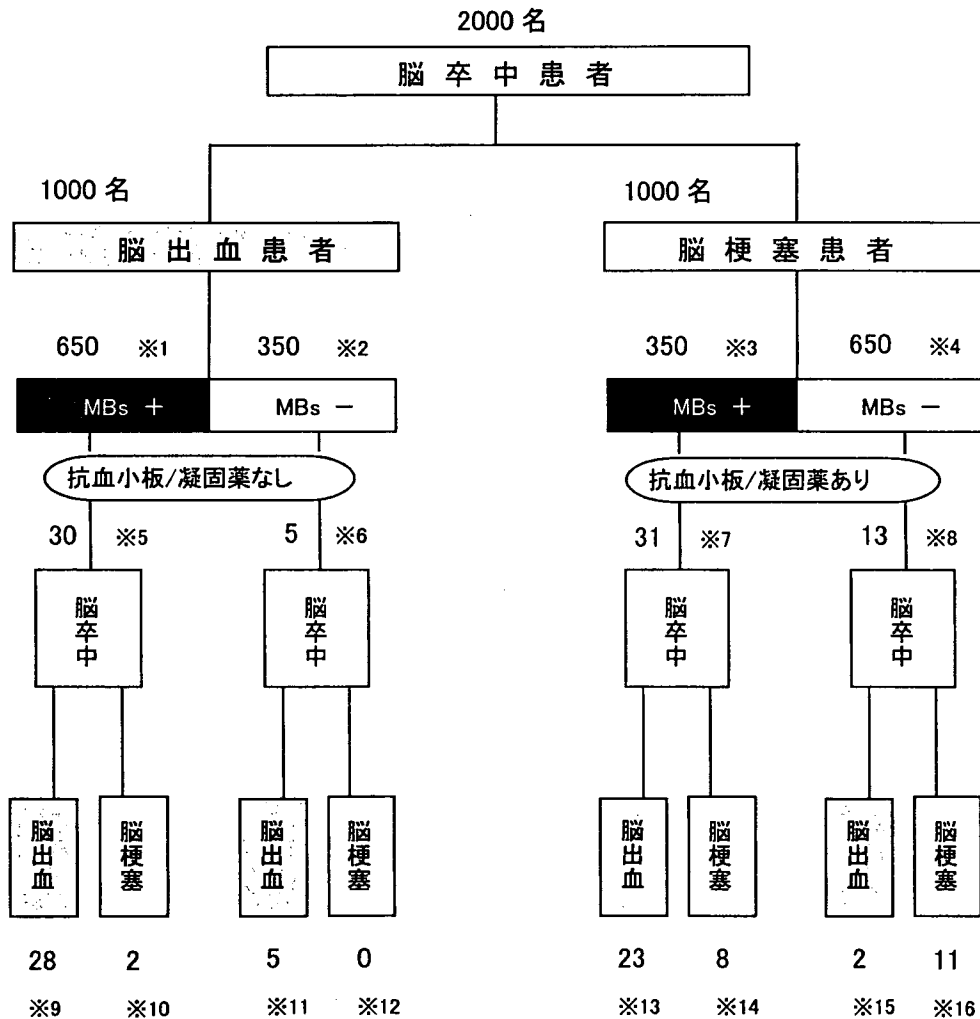
MBs+ : $(4.3+6.5) \div 2 = 5.4$ 、 $(0.3+2.3) \div 2 = 1.3$

MBs- : $(1.3+0.3) \div 2 = 0.8$ 、 $(0+1.7) \div 2 = 0.85$

3) シミュレーション

文献および我々のデータから、MBsの有病率を脳出血患者で 65% 脳梗塞患者で 35%とし、1年当りの脳卒中再発率を上述の「4 報告の平均値」を用いて再発数を以下にシミュレーションした。2年間追跡における再発数は図中数値の 2 倍と概算される。

【1年間追跡した場合の脳卒中再発数】



※1 1000x0.65

※2 1000x(1-0.65)

※3 1000x0.35

※4	1000x(1-0.35)	※5	650x(0.043+0.003)	※6	350x(0.013+0)
※7	350x(0.065+0.023)	※8	650x(0.003+0.017)	※9	650x0.043
※10	650x0.003	※11	350x0.013	※12	350x0
※13	350x0.065	※14	350x0.023	※15	650x0.003
※16	650x0.017				

10. 研究期間（登録期間、追跡期間）

登録期間 1年間

追跡期間 2年間

11. 統計的事項（解析対象集団、解析項目、方法、中間解析）

多変量解析を行う。3個以上の順序変数と名義変数はダミー変換し、また、変数決定は変数減少法にて解析する。

1) MBsと脳卒中発生の因果関係(前向き研究):

研究仮説 1a の解析計画 および **研究仮説 1b の解析計画** で述べた手順に従い、登録時のデータ(以下に列挙した項目、ただし変数減少法により決定された後)およびMBsの有無(個数)と脳卒中(または脳出血、脳梗塞)再発との関連についてコックス比例ハザードモデルによるハザード比を求める。

2) 抗血小板/凝固薬が MBsによる脳出血続発に与える影響(前向き研究):

研究仮説 2 の解析計画 で述べた手順に従い、登録時のデータ(以下に列挙した項目、ただし変数減少法により決定された後)および抗血小板/凝固薬との関連についてコックス比例ハザードモデルによるハザード比を求める。

3) MBsと発生因子(後ろ向き研究と前向き研究):

研究仮説 3 の解析計画 で述べた手順に従い、後ろ向き解析は、登録時のデータ(以下に列挙した項目、ただし変数減少法により決定された後)とMBsの有無との関連についてロジスティック回帰分析によるオッズ比を求める。前向き解析は、追跡中に新しく発生したMBsとの関連についてコックス比例ハザードモデルによるハザード比を求める。

・基本情報	年齢	(連続年齢)	または(<65、>=65)
	性別	(男、女)	
・MRI 所見	無症候性ラクナ	(有、無)または	(重度、中度、軽度、無)
	leukoaraiosis	(有、無)	
	脳萎縮	(有、無)または	(重度、中度、軽度、無)
	脳出血癒痕	(有、無)	
	脳梗塞癒痕	(有、無)	
・既往歴	高血圧	(有、無)または	(有-加療中、有-加療なし、無)
	糖尿病	(有、無)または	(有-加療中、有-加療なし、無)
	肝硬変	(有、無)	

喫煙	(有、無—過去に喫煙あり、無)または(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)
飲酒	(有、無)または(ほぼ毎日、週に2・3回、週に1回、週に1回以下、無)
脳出血	(有、無)
脳梗塞	(有、無)
・抗血小板/凝固薬	薬品名をチェック式記入 (有、無)または(抗血小板薬、抗凝固薬、無) または(単一、多剤、無)
・抗血小板/凝固薬の追跡時の増量・減量・中止	(有、無)

4) その他の解析

- (登録時データから) ・MBsと年齢別発生率(%)
 ・脳内での発生分布の把握および高血圧性脳出血発生との類似性の有無
 ・MBsと脳梗塞タイプとの関連(ラクナ脳梗塞と関連?)
 (追跡データから) ・MBs増加率(% /年)

5) 中間解析

- 平成21年4月に登録の集計を行う。
 平成22年4月に追跡の中間解析(追跡1年目)を行う。

12. 倫理的事項

本研究はヘルシンキ宣言、臨床研究の倫理指針および疫学研究の倫理指針に基づいて行われる。

12-1 インフォームドコンセント

患者登録に先立って、同意説明文を含む研究計画書について国立病院機構中央倫理委員会の承認を経て適正に進める。被験者の人権を尊重し、各施設の IRB 承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、必要事項の説明を行う。研究への参加同意については、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代償者より文書にて得るものとする。

12-2 プライバシーの保護

個人情報保護法に基づき患者データは匿名化番号などによる管理とし、対応表は個人情報管理者が保存する。

13. 安全性評価

本研究は、介入研究に相当しない。
 MRI撮影を実施する際には、通常MRI撮影における安全基準事項を十分に遵守して実施する。

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)

- ・研究組織： 国立病院機構熊本医療センター
〒860-0008 熊本市二の丸1番5号
TEL 096-353-6501 FAX 096-325-2519
- ・研究責任者： 脳神経外科医長 大塚忠弘
- ・コアメンバー： 神経内科医長 田北智裕
脳神経外科医師 吉里公夫
脳神経外科医師 吉永 豊
神経内科医師 幸崎弥之助
神経内科医長 俵 哲
- ・研究事務局 国立病院機構熊本医療センター 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
- ・参加施設 NHO傘下の全参加施設名および施設研究責任者名を記載する
- ・統計解析責任者、登録センター、データセンターの所在地・代表者・連絡先等を記載する。

15. 研究結果の発表

学術集会に発表し、また誌上に報告する。

16. 参考文献

- 1) Jeon SB et al. Initial microbleeds at MR imaging can predict recurrent intracerebral hemorrhage. *J Neurol.* 2007; 254(4):508-12.
- 2) Cordonnier C et al. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain.* 2007; 130(Pt 8):1988-2003.
- 3) Cordonnier C et al. Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting. *Neurology.* 2007; 68(5):391
- 4) Watanabe A et al. Cerebral microbleeds and intracerebral hemorrhages in patients on maintenance hemodialysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2007; 16(1):30-3.
- 5) Koennecke HC et al. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology.* 2006; 66(2):165-71.
- 6) Wardlaw JM et al. Cerebral microbleeds are associated with lacunar stroke defined clinically and radiologically, independently of white matter lesions. *Stroke.* 2006; 37(10):2633-6.
- 7) Ovbiagele B et al. Predictors of cerebral microbleeds in acute ischemic stroke and TIA patients. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22(5-6):378-83.
- 8) Tajitsu et al. The correlation between lacunes and microbleeds on magnetic resonance imaging in consecutive 180 patients. *No Shinkei Geka.* 2006; 34(5):483-9.
- 9) Kim HS et al. Multiple cerebral microbleeds in hyperacute ischemic stroke: impact on prevalence and severity of early hemorrhagic transformation after thrombolytic treatment. *Am J Roentgenol.* 2006;

186(5):1443-9.

- 10) Imaizumi T et al. Dot-like hemosiderin deposition on T2*-weighted MR imaging associated with nonhypertensive intracerebral hemorrhage. *J Neuroimaging*. 2006; 16(1):39-46.
- 11) Lee SH et al. Effects of microbleeds on hemorrhage development in leukoaraiosis patients. *Hypertens Res*. 2005; 28(11):895-9
- 12) Imaizumi T et al. Dotlike hemosiderin spots are associated with past hemorrhagic strokes in patients with lacunar infarcts. *J Neuroimaging*. 2005; 15(2):157-63
- 13) Imaizumi T et al. Dotlike hemosiderin spots on T2*-weighted magnetic resonance imaging as a predictor of stroke recurrence: a prospective study. *J Neurosurg*. 2004; 101(6):915-20
- 14) Jeong SW et al. Clinical and radiologic differences between primary intracerebral hemorrhage with and without microbleeds on gradient-echo magnetic resonance images. *J Arch Neurol*. 2004; 61(6):905-9.
- 15) Lee SH et al. Cerebral microbleeds in patients with hypertensive stroke. Topographical distribution in the supratentorial area *J Neurol*. 2004; 251(10):1183-9.
- 16) Derex L et al. Thrombolysis for ischemic stroke in patients with old microbleeds on pretreatment MRI. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17(2-3):238-41
- 17) Naka H et al. Frequency of asymptomatic microbleeds on T2*-weighted MR images of patients with recurrent stroke: association with combination of stroke subtypes and leukoaraiosis. *Am J Neuroradiol*. 2004; 25(5):714-9.
- 18) Lee SH et al. Comparative analysis of the spatial distribution and severity of cerebral microbleeds and old lacunes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(3):423-7.
- 19) Fan YH et al. Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003 Oct;34(10):2459-62
- 20) Nighoghossian N et al. Old microbleeds are a potential risk factor for cerebral bleeding after ischemic stroke: a gradient-echo T2*-weighted brain MRI study. *Stroke*. 2002; 33(3):735-42.
- 21) Lesnik Oberstein SA et al. Cerebral microbleeds in CADASIL. *Neurology*. 2001; 57(6):1066-70.
- 22) Roob G et al. MRI evidence of past cerebral microbleeds in a healthy elderly population. *Neurology*. 1999; 23;52(5):991-4.

17. 付表 (APPENDIX)

「研究説明書」

「調査用紙(アンケート)」

「同意書」

「同意撤回書」

を次ページ以降に添付

研究の趣旨説明書

この調査の題目は

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 —

この調査はどのようなものですか

この調査は全国の国立病院機構のうち数十か所の協力病院で、脳卒中(脳梗塞や脳出血)をおこされた患者様を対象に行っています。

MRI撮影で偶然発見される小さな脳出血(かくれ脳出血)が将来発生する脳卒中を予測するのかどうかを調査するものです。

誰が、いつこの調査を行っているのですか

国立病院機 (研究代表者: 熊本医療センター 大塚忠弘)が研究母体となり、全国数十か所の分担施設の医師と共同で平成 20 年 4 月から平成 23 年 3 月までの約 3 年間行われます。調査で得られた結果は学術発表にのみ用います。

この調査に参加することで医療の内容が変わることはありますか

この調査に参加するしないにかかわらず、あなたの主治医はあなたにとって一番よいと思われる治療を行います。この調査の目的は、日常における治療行為を観察することであり、調査の参加によってあなたに対する医療の内容が変化することはありません。

調査の方法をおしえてください。

入院、外来調査(通院できる方のみ)およびアンケート調査を行います。

入院時について

脳卒中精査のために MRI 撮影を行います(費用は、通常通り保険診療払い)。

既往歴と内服歴(特に血液サラサラ薬)について確認します。

外来観察について

通院可能な方を対象とします。

退院後の症状経過を行い、脳出血や脳梗塞を再発していないか診察します。

病状に応じてMRI撮影を行います(最低年 1 回、保険診療払い)。

内服歴(特に血液サラサラ薬)について確認します。

アンケートについて

年に 1 回、1 月から 3 月頃担当医師または施設研究責任者から全員に郵送します。記入が終了しましたら、そのつど返信用封筒に入れご返送いただきます。

アンケート用紙の郵送などにかかる費用は研究事務局で負担いたしますので、この調査に参加することであなたに経済的負担が発生することはありません。

【アンケートの内容について】

- ①脳卒中再発の有無や日付の確認
- ②血液サラサラ薬の服薬の有無や内容の確認

見本を添付しましたのでご覧ください(一部の変更はあるかもしれません)。

※可能でありましたら、アンケートご返送の際に、ご不要となった薬局発行の「お薬の説明書」またはそのコピーまたはご本人・ご家族が薬名を記述されたメモのうち、いずれか一つをご同封お願いいたします。

※診断や服薬確認のために、担当医師または施設研究責任者がかかりつけ医や搬送先の病院へ問い合わせをしたり、またご自宅へ電話を差し上げる場合があります。

プライバシーはまもられますか

プライバシーは厳密に守られます。アンケート調査は無記名ですし、得られた個人情報には研究目的外には使用されません。また、研究に使用したカルテやアンケートの情報は個人を特定できないよう整理番号で匿名化して処理され、調査終了後は個人情報を含むデータはすべて廃棄いたします。

調査へ協力するかどうかは自由ですか

この調査に参加するかしないかは全くの自由です。調査に参加することで、費用が発生したり(治療費が増えたり)、あなたの治療方針に影響が発生することはありません。アンケートの答えかたで今後の治療に影響したり、今後の治療に不利益を受けたりすることは一切ありません。答えたくない質問にはお答えいただかなくても結構です。また、参加しなかったり途中で参加を撤回した場合でも、その後の治療方針に一切影響はありません。

この調査は今後の医療のなかでどう役立てられますか

脳卒中は、死亡や寝たきりの最も大きな原因のひとつであるばかりでなく、後遺症のために社会復帰を困難にしている病気ですので、その予防は大変重要です。今回の調査により、「かくれ脳出血」と将来の脳卒中との関係が明らかとなりまた発生原因も解明された場合、今後の脳卒中予防のために貴重な情報として役立ててまいります。また、調査結果は学会発表や学術雑誌に発表されます。

この研究に関して質問・意見がある場合はどうすればよいですか

この調査に関するご質問、研究計画書閲覧のご希望、あるいはご意見がある場合などは、以下の担当窓口ご連絡いただければお答えいたします。

〈ご質問窓口〉

研究事務局：〒860-0008 熊本市二の丸1番5号

独立行政法人 国立病院機構熊本医療センター 脳神経外科

「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 —」

担当(事務局責任者) 大塚忠弘

電話：096-353-6501 FAX：069-325-2519

アンケート

番号()

質問 1 平成 20 年 4 月 1 日から平成 21 年 3 月 31 日の 1 年の間に、脳卒中(脳梗塞や脳出血)にて当院で治療(入院)を受けておられます。退院後で本日までの間に、脳卒中を再発されたことがありますか？ (ひとつお選び下さい)

- ①ある ②ない ③不明

(ご注意) 「ロレツが回らない」、「一側の手足がかなわない」などの脳卒中症状が新しく出現し、入院・外来で治療した場合はさします。単なる「フラツキ」「めまい」「短時間の気絶のみ」、「両側の手足のしびれ」等の症状の場合、そのほとんどは脳卒中ではありません。

質問 2 質問1で「①ある」とお答えになった場合にご記入下さい。 (ひとつお選び下さい)

- ・診断名はわかりますか？ ①脳出血 ②脳梗塞 ③不明
- ・いつ頃発症されましたか？ 平成 年 月 日 頃
- ・どの病院で治療を受けられましたか？ お分かりになる範囲で結構です。
(病院名)
(住所)
(主治医名)

質問 3 「血液サラサラのお薬」についてお尋ねいたします。 (ひとつお選び下さい)

- ・当院を退院される時処方されましたか？ ①処方された ②処方されていない ③不明
- ・「処方された」場合は、その後「サラサラのお薬」は
①種類が増えた ②種類が減った ③全て中止になった ④不明
- ・「処方されていない」場合は、その後「サラサラのお薬」を
①新しく処方された ②新しくは処方されていない ③不明

【その他】 診断名や処方箋の内容を確認するため、担当医師または施設研究責任者がかかりつけ医や搬送された病院に問い合わせる場合があります。その場合、 (ひとつお選び下さい)

- ・問い合わせをしてもよろしいでしょうか？ ①よい ②いけない
- ・「よい」場合は、お分かりになる範囲で結構ですのでお答えください。
(病院名)
(住所)
(主治医名)

※**質問2**と同じ病院の場合は、「同じ」とご記入されるだけで結構です。

【お願い】 服薬の内容確認のため、可能でありましたらアンケートご返送の際に、ご不要となった薬局発行の「お薬の説明書」またはそのコピーまたはご本人・ご家族が薬名を記述されたメモなど、いずれか一つをご同封いただけないでしょうか。

同意書

独立行政法人国立病院機構
熊本医療センター院長 殿

この度、私は「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—」について、担当医師()から下記の項目につき、別紙の説明文書に基づき十分な説明を受け納得しましたので、研究に参加することに同意します。

- 1)「研究の目的と意義および方法と期間」
- 2)「研究への参加が任意であること」
- 3)「研究への参加に同意しなくても何ら不利益を受けることはないこと」
- 4)「研究への参加に同意した後であっても、随時これを撤回できること」
- 5)「研究に参加することで期待される利益および起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態」
- 6)「この研究に係る資金源、研究者等の関連組織との関り」
- 7)「個人情報の取り扱い」
- 8)「研究計画書の開示」
- 9)「費用負担」
- 10)その他:「診断や内服確認のため医療機関や自宅へ問い合わせをする可能性」

同意日 平成 年 月 日

住所 〒 _____

電話番号 _____

本人氏名 (署名) _____

本人が署名できない場合は

代諾者氏名 (署名) _____

(続柄) _____

説明日 平成 年 月 日

説明医師

所属 独立行政法人国立病院機構熊本医療センター

医師名 (署名)

※不明な点がありましたら、遠慮なく担当医にお尋ねください

同意撤回書

独立行政法人国立病院機構
熊本医療センター院長 殿

記

この度、私は「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—」に関する研究に参加することに同意しましたことを撤回いたします。

以上

平成 年 月 日

住所 〒 _____

本人氏名 (署名) _____

生年月日: 明治・大正・昭和・平成・西暦 年 月 日

本人が署名できない場合は

代諾者氏名 (署名) _____ (続柄) _____

生年月日: 明治・大正・昭和・平成・西暦 年 月 日

同意撤回の意思を確認いたしました。

平成 年 月 日

施設研究責任者: 独立行政法人国立病院機構熊本医療センター

(署名) _____

5. 深部静脈血栓症および肺塞栓症に対する悉皆研究

熊本医療センター 藤本 和輝

平成19年度「EBM推進のための大規模臨床研究」

深部静脈血栓症および肺塞栓症に対する悉皆研究

Surveillance Study of the Prevention and Treatment to Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism
In National Hospital Organization

研究計画書 作成日：平成20年2月11日 (Ver. 1.03)

研究責任者：藤本 和輝

独立行政法人 国立病院機構 熊本医療センター 心臓血管センター内科

〒860-0008 熊本市二の丸1-5

TEL:096-353-6501

FAX:096-325-2591

E-mail:fujimoto@kumamoto2.hosp.go.jp

事務局：永友 俊二

独立行政法人 国立病院機構 熊本医療センター 庶務課

〒860-0008 熊本市二の丸1-5

TEL:096-353-6501

FAX:096-325-2591

E-mail:nagatomo@kumamoto2.hosp.go.jp

データセンター：独立行政法人 国立病院機構本部 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:03-5721-5075

FAX:03-5712-5084

E-mail:csecro@nho.hosp.go.jp

研究主催：独立行政法人 国立病院機構 医療研究課

〒152-8621 東京都目黒区東が丘2-5-21

TEL:03-5721-5075

FAX:03-5712-5084

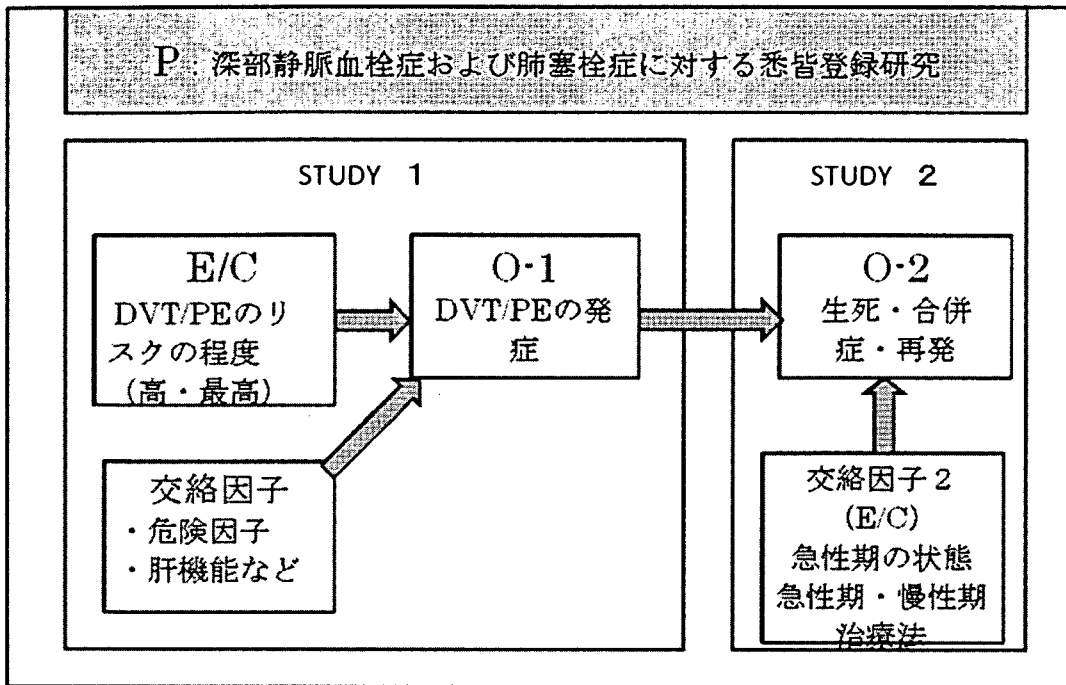
E-mail:csecro@nho.hosp.go.jp

機密保持に関するお願い

本計画書は、国立病院機構の知的所有物です。国立病院機構に無断で複製、利用しないことをお願いいたします。

0. 概要 :

0-1 シェーマ



0-2 目的

深部静脈血栓症および肺塞栓症に対する悉皆登録研究を行い、日本の現状を正確に把握し、今後の予防、治療に役立てることである。

0-3 対象

1 : 研究 1

一般外科（開胸または開腹手術）、産婦人科（開腹手術）、泌尿器科（開腹手術）、脳神経外科（開頭手術）で手術を施行した患者、および、神経内科（脳梗塞）、循環器科（心不全）で入院した患者のうち、高リスク、最高リスクの症例

2 : 研究 2

研究1において深部静脈血栓症、肺塞栓症を発症した症例

0-4 治療

治療法に関しては、介入試験ではないので各施設で現在行っている治療法で行う。

0-5 目標症例数と研究期間

1 : 研究 1

目標症例数 : 10,000 例。

登録期間 (2.5 年) + 追跡期間 (1 週間) = 総研究期間 (2.5 年 + 1 週間)

2 : 研究2

目標症例数 : 2,000 例。

登録期間 (2.5 年) + 追跡期間 (登録終了後 4 週間) = 総研究期間 (2.5 年+4 週間)

0-6 問い合わせ先:

研究内容、臨床的判断を要するもの:

研究責任者: 藤本 和輝

独立行政法人 国立病院機構 熊本医療センター 心臓血管センター内科

〒860-0008 熊本市二の丸1-5

TEL:096-353-6501

FAX:096-325-2591

E-mail:fujimoto@kumamoto2.hosp.go.jp

登録手順等:

研究責任者: 藤本 和輝

独立行政法人 国立病院機構 熊本医療センター 心臓血管センター内科

〒860-0008 熊本市二の丸1-5

TEL:096-353-6501

FAX:096-325-2591

E-mail:fujimoto@kumamoto2.hosp.go.jp

目次

1. 目的	p229
2. 背景と根拠	p229
3. 研究仮説	p229
4. 研究デザイン	p229
5. 研究セッティング	p229
6. 対象者（選択基準、除外基準）	p229-232
7. 評価項目・観察・検査とスケジュール	p232-234
8. 中止基準	p234
9. 目標症例数	p234
10. 研究期間（登録期間、追跡期間）	p234
11. 統計学的事項（解析対象集団、解析項目・方法、中間解析）	p234-235
12. 倫理的事項	p235
13. 安全性評価	p235
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）	p235-236
15. 研究結果の発表	p236
16. 参考文献	p236-237
17. 付表（APPENDIX）	p237

1. 目的：

深部静脈血栓症および肺塞栓症に対する悉皆登録研究を行い、日本の現状を正確に把握し、今後の予防、治療に役立てることである。

2. 背景と根拠

肺塞栓症は、多くが深部静脈血栓症により発症する。胸痛、呼吸困難を自覚し、突然死を来すこともある。日本において欧米に比べ認識が低かったため、まれな疾患であったが、近年、肺塞栓症、深部静脈血栓症に対する認識が高くなり、診断技術が向上し、急激の増加している。また、医療界において、入院中患者が、重症の肺塞栓症を発症すると、医療訴訟となることが多くなってきている。

予防・治療に関し2004年に肺血栓塞栓/深部静脈血栓症（深部静脈血栓塞栓）予防ガイドライン [1] が作成され、各施設においても、このガイドラインを基に独自のマニュアルを作成し実践するようになってきた。また、2004年に肺血栓塞栓予防管理料が保険収載された。日本は初めての”予防”の保険適応である。さらに、2005年7月にモンテプラーゼが、肺塞栓症に対する血栓溶解薬ではわが国で初めて保険適用となった。

血栓予防を行う根拠は、確固たる原則と科学的根拠に基づいている [2-4]。ほとんどの入院患者は深部静脈血栓症の危険因子を1つ以上有しており [5-10]、これらの危険因子は累積的である [11]。血栓予防を行わなかった場合、深部静脈血栓症の院内発生頻度は、内科、一般外科手術患者で約10～40%、整形外科大手術後で40～60%である [3, 12]。これらの血栓の1/4～1/3は近位部に発生し、症状を引き起こしやすく、肺塞栓症に至る可能性が高い。このような患者の多くは、深部静脈血栓症が最も一般的な重篤な合併症である [13-20]。また、院内死亡の約10%は肺塞栓症によるものである [14, 21]。一方、血栓予防、また、深部静脈血栓症、肺塞栓症の治療を行うことにより、出血のリスクを伴う。また、血栓予防法は、日本において浸透しておらず、それぞれの病院で行われており、一定ではない。

しかしながら日本において欧米のような大規模な調査は行われず、正確な発生頻度、予防、治療効果は明らかでない。

本研究で、深部静脈血栓症、肺塞栓症に対する悉皆登録研究を行い、日本の現状を正確に把握し、今後の予防、治療に役立てる。

3. 研究仮説

- 1) 深部静脈血栓症、肺塞栓症に対する累積リスクの度合いと、実際の深部静脈血栓症、肺塞栓症の発生頻度には、せいに関連がある。
- 2) 深部静脈血栓症、肺塞栓症に対する高リスク、最高リスク群において、予防方法の差と深部静脈血栓症/肺塞栓症の発生頻度には、有意な関連がある。
- 3) 重症度で調節を行った深部静脈血栓症、肺塞栓症は、発症後の治療法の差と予後に有意な関連がある。

4. 研究デザイン

観察研究（前向きコホート研究）

5. 研究セッティング

独立行政法人 国立病院機構病院の入院病棟

6. 対象患者（選択基準、除外基準）

1. 研究1

対象母集団：一般外科（開胸または開腹手術）、産婦人科（開腹手術）、泌尿器科（開腹手術）、脳神経外科（開頭手術）に手術目的で入院した症例、および神経内科（脳梗塞）、循環器科（心不全）で入院した患者

対象サンプル：一般外科（開胸または開腹手術）、産婦人科（開腹手術）、泌尿器科（開腹手術）、脳神経外科（開頭手術）で手術を施行した患者、および神経内科（脳梗塞）、循環器科（心不全）で入院した患者のうち、高リスク、最高リスクの症例

選択基準

- 1) 入院時年齢 80 才以下
- 2) 一般外科（開胸または開腹手術）、産婦人科（開腹手術）、泌尿器科（開腹手術）、脳神経外科（開頭手術）で手術を施行し、別表 1-1、1-2 でのリスク評価で、高リスク、最高リスクの症例
- 3) 神経内科（脳梗塞）、循環器科（心不全）で入院し、48 時間以上の安静臥床が必要であった症例で、別表 2-1、2-2 のリスク評価で、高リスク、最高リスクの症例

除外基準

- 1) 入院前から寝たきり状態の症例
- 2) 同意が得られない症例

2. 研究 2

対象母集団：一般外科（開胸または開腹手術）、産婦人科（開腹手術）、泌尿器科（開腹手術）、脳神経外科（開頭手術）で手術を施行した患者、および、神経内科（脳梗塞）、循環器科（心不全）で入院した患者のうち、高リスク、最高リスクの症例

対象サンプル：一般外科（開胸または開腹手術）、産婦人科（開腹手術）、泌尿器科（開腹手術）、脳神経外科（開頭手術）で手術を施行した患者、および、神経内科（脳梗塞）、循環器科（心不全）で入院した患者のうち、高リスク、最高リスクの症例で、深部静脈血栓症、肺塞栓症を発症した症例

選択基準

研究 1 で、高リスク、最高リスクと評価された患者で、深部静脈血栓症、肺塞栓症を発症した症例
ただし、研究 1 の対象患者で、1 週間（+3 日）後に入院中に発症した患者も含む。

除外基準

同意が得られない症例

主要アウトカムの定義と測定法

1. 深部静脈血栓症、肺塞栓症の重症度定義

1：深部静脈血栓症（肺動脈に血栓を認めれば、症状の有無にかかわらず肺塞栓症として登録する。）

血栓が下大静脈以下に局限する症例。

分類

I：下腿型

血栓が下腿静脈に局限する症例

II：中間型

血栓が骨盤部静脈に達する症例

III：中枢型

血栓が下大静脈に達する症例

2：肺塞栓症

重症度分類

		血行動態	造影 CT	右心負荷
--	--	------	-------	------

				(心エコー)
I	非広範型	安定	肺動脈主幹部に血栓を認めない	(-)
II	亜広範型	安定	肺動脈主幹部に血栓を認める	(+)
III	広範型	不安定 ショックあるいは低血圧 (定義: 新たに出現した不整脈、脱水、敗血症によらず、15分以上断続する収縮期血圧<90mmHg あるいは>40mmHgの血圧低下)	肺動脈主幹部に血栓を認める	(+)
IV	心肺停止	心停止あるいは循環虚脱	肺動脈主幹部に血栓を認める	(+)

2. 測定法

1: 無症候性深部静脈血栓症

1週間後 (+3日以内) (外科系は、手術後1週間後、内科系は、入院後1週間後) に D-dimer を測定し、D-dimer ≥500ng/ml (LPIA 法) の症例で、静脈エコーを施行し、血栓を確認できた症例。さらに、造影 CT を施行し、肺動脈に血栓を認めた場合、肺塞栓症として登録する。造影 CT が施行できない場合、肺血流シンチグラムを施行し、欠損像を認めた症例は、肺塞栓症として登録する。

2: 症候性深部静脈血栓症

発症した時点で、静脈エコーを施行し、血栓が確認できた症例。造影 CT を施行し、血栓を確認した症例は、静脈エコーは、必要ない。また、造影 CT で肺動脈に血栓を認めた場合、肺塞栓症として登録する。造影 CT が施行できない場合、肺血流シンチグラムを施行し、欠損像を認めた症例は、肺塞栓症として登録する。

3: 肺塞栓症

造影 CT で肺動脈に血栓を認めた症例。造影 CT が施行できない場合、肺血流シンチグラムで欠損像を認めた症例。ただし、ショック、心肺停止のため他の検査ができない場合、心エコーを行い、右心負荷を認めた症例。

患者の登録方法

研究 1

1) 一般外科、産婦人科、泌尿器科、脳神経外科の症例は、術前の手術説明時に説明を行い、手術後4日目にリスク評価を行い、高リスク、最高リスクと判断された症例の登録を行う。

