

- 抗血小板薬
- 抗凝固薬
- 緊急脳外科的治療  
(頸動脈内膜剥離術、ステント留置術、経皮的血管形成術、バイパス術)

2) 退院時治療 (入院例) あるいは外来治療 (非入院例)

- 点滴薬
- 抗血小板薬
- 抗凝固薬
- 待機的脳外科的治療 (発症 2 週間以降)  
(頸動脈内膜剥離術、ステント留置術、経皮的血管形成術、バイパス術)

【3 ヶ月目および 12 ヶ月目の追跡調査時】

1) mRS

2) イベント発症の有無

- 脳梗塞
- TIA の再発
- 虚血性心疾患
- 末梢動脈疾患
- 出血性脳卒中 (脳出血、くも膜下出血)
- 脳卒中以外の出血性疾患

3) 治療

- 抗血小板薬
- 抗凝固薬
- 脳外科的治療  
(頸動脈内膜剥離術、ステント留置術、経皮的血管形成術、バイパス術)

3-6 登録時の評価項目に関する注意事項

(1) 既往歴の定義

1) 高血圧

現在薬物治療中の高血圧

2) 糖尿病

空腹時血糖値が 126mg/dl 以上の既往または現在薬物治療中の糖尿病

### 3) 脂質異常症

現在薬物治療中の脂質異常症

### 4) 喫煙および飲酒

来院日または来院前1ヶ月以内において喫煙、飲酒している場合、それぞれ「喫煙あり」「飲酒あり」とする。来院1ヶ月以前に禁煙、禁酒している場合、それぞれ「過去に喫煙あり」「過去に飲酒あり」とする。

### 5) 狭心症

現在薬物治療中もしくは血管介入術（バイパス術、PTA/stenting）の既往がある場合とする。

### 6) 末梢動脈疾患

i) 間歇性跛行が認められ、かつABI  $\leq 0.9$  の場合、もしくは ii) 下肢の血管介入術（バイパス術、PTA/stenting、下肢切断）の既往がある場合とする。

## （2）血液検査所見

受診後、最初のデータを採用する。

## （3）併存疾患

既往歴ではなく、受診時に発症していることが確認された疾患とする。

## （4）頸部および頭蓋内動脈狭窄病変

50%以上の狭窄を「狭窄あり」とする。

## 3-7 追跡調査時の評価項目に関する注意事項

### イベントの定義

#### (1) 脳梗塞

神経症状／徴候が出現し、CT, MRI 等の画像検査により診断された脳梗塞

#### (2) TIA の再発

（TIA の診断基準）

局所神経症状の持続時間が24時間以内のものとし、画像上の責任病巣の有無は問わない。

#### (3) 虚血性心疾患

心筋梗塞および不安定狭心症を含む。

血管介入術(冠動脈バイパス術、PTA/stenting)施行の有無を記載する。

(心筋梗塞の診断基準)

心筋トロポニンの典型的な上昇と漸減、あるいは CK-MB のより急速な上昇と低下が認められ、かつ以下の少なくとも1つの項目に相当する。トロポニンや CK-MB が計測できず総 CK を測定した場合は、総 CK が正常上限の2倍を超えることを確認する。

- 心筋虚血による症状
- 心電図で異常 Q 波が出現
- 心筋虚血を示唆する心電図変化 (ST 上昇または低下)
- 冠動脈造影、その他の画像診断による責任病巣の確認
- その他、死亡後に病理学的診断により心筋梗塞の所見が認められたもの

(不安定狭心症の診断基準)

下記のいずれかの場合を不安定狭心症とする。

- 新規の心症状の出現と有意な心電図所見が認められるが、心臓特異的生化学マーカーが正常範囲内である。
- 狭心症による症状のパターン (症状、頻度、性状、持続時間等) の変化と有意な心電図変化はあるが、心臓特異的生化学マーカーは正常範囲内である。

#### (4) 末梢動脈疾患

(末梢動脈疾患の診断基準)

下記のいずれかの場合を末梢動脈疾患発症とする。

- 新たな間歇性跛行の発症  
観察期間中に新たに発症した間歇性跛行
- 下肢色調、疼痛の悪化  
観察期間中に可視的に明らかな虚血による下肢色調の悪化 (蒼白) や疼痛  
頻度・程度・持続の悪化。

血管介入術 (下肢バイパス術、下肢 PTA/stenting、下肢切断術) 施行の有無を記載する。

#### (5) 出血性脳卒中

神経症状/徴候が出現し、CT, MRI 等の画像検査により診断された脳出血およびくも膜下出血

#### (6) 脳卒中以外の出血性疾患

入院を要したものとする。

(大出血)

実質的障害をもたらす出血、失明に至る眼内出血、輸血を要する出血。具体的には、ヘモグロビン 5g/dL 以上の低下をもたらす出血、強心薬静注を必要とする重篤な低血圧をもたらす出血、外科的介入を要する出血、等。

(小出血)

入院を要したその他の出血。

#### 4. 研究組織

##### 4-1 研究代表者

峰松 一夫 国立循環器病研究センター

##### 4-2 研究分担者

飯原 弘二 国立循環器病研究センター

内山 真一郎 東京女子医科大学

小笠原 邦昭 岩手医科大学

岡田 靖 国立病院機構九州医療センター

木村 和美 川崎医科大学

鈴木 明文 秋田県立脳血管研究センター

高木 繁治 東海大学

棚橋 紀夫 埼玉医科大学国際医療センター

有井 一正 東京都保健医療公社荏原病院

中川原 譲二 中村記念病院

永廣 信治 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部

長谷川 康博 名古屋第二赤十字病院

松本 昌泰 広島大学大学院

上原 敏志 国立循環器病研究センター

##### 4-3 中央事務局

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1

国立循環器病研究センター 脳血管内科 上原敏志

Tel: 06-6833-5012

E-mail: [tuehara@hsp.ncvc.go.jp](mailto:tuehara@hsp.ncvc.go.jp)

#### 4-4 データセンター

株式会社 芝少

〒531-0072 大阪市北区豊崎 1-11-6

代表取締役 斉藤隆信

担当 渡辺順子

Tel: 06-6375-0440

### 5. データ解析

統計解析は有意水準を 5%とした両側検定を実施し、推定には両側 95%の信頼区間を用いる。連続データについては、平均値、中央値、標準偏差、範囲を示し、カテゴリーデータについては頻度もしくはパーセントを用いて要約する。

全体集団における年間イベント（脳梗塞、TIA 再発、虚血性心疾患、末梢動脈疾患、出血性脳卒中、脳卒中以外の出血性疾患）発症率を推定する。

イベント発症に影響する因子の解析としてロジスティック回帰分析を行う。

### 6. 規定事項

#### 6-1 問題発生時の対応

本研究は介入を伴わない前向き観察研究であるため問題は発生しないと考える。

#### 6-2 研究実施期間

登録期間は倫理委員会承認後 2 年で、最後の患者の登録から 1 年間継続する。

#### 6-3 予測される危険性（情報リスクも含む）

観察研究であり、本研究において有害事象などの問題は発生せず、危険性はない。「疫学研究に関する倫理指針」に基づき、個人情報の保護に対して最善の配慮と対応をする。

#### 6-4 被験者の利益及び不利益

本研究は観察研究であり研究参加者に直接もたらされる利益・不利益はない。

#### 6-5 費用負担に関する事項

研究を運営するために必要な事務的経費は、厚生労働科学研究費補助金（「一過性脳虚血発作（TIA）の診断基準の再検討、ならびにわが国の医療環境に則した適切な診断・治療システムの確立に関する研究」班、研究代表者 峰松 一夫）の研究費を用いて遂行する。

#### 6-6 知的所有権に関する事項

本研究から知的所有権が生じた場合には、研究遂行者に帰属し、患者には帰属しない。

#### 6-7 倫理的事項

本研究は、患者を対象とした臨床観察研究であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、疫学研究に関する倫理指針に基づく追記事項をはじめとする本邦における法的規制要件を遵守し実施する。倫理委員会等の承認を得た後に研究を開始する。本研究の対象となる患者に対して、説明文書を用いて、本研究の目的、方法、個人情報の管理、本研究に参加しない場合でも診療において不利益を被ることはない旨などを説明し、さらに患者に本研究への参加について考える十分な時間を与えて、患者の自由意思により文書により同意を取得する。いずれの段階でも同意を撤回拒否でき、拒否による不利益はないものとする。本研究で得られた個人情報は厳重に保護し、患者個人が特定されるような情報は開示しないなど取り扱いには十分留意する。また今回収集するデータは本研究のみに使用する。

また、本研究は参加する患者のカルテ情報を Web を利用して登録するシステムを採用するが、登録時には患者を特定する情報（氏名や患者番号）は研究コードに置きかえられ、個人情報の匿名化という方法で機密性を高めて管理される。さらに Web アクセスにおいても研究者を含めてパスワード管理されており、外部アクセスなどは制限される体制をとる。データ管理は、データセンター（株式会社 芝少）が行う。集められた患者データは厳重に管理され、本研究の目的に反する取り扱いをされることは一切ない。当センターでは、新たに患者識別番号を付し、患者 ID と識別番号の突合票を第 3 者（長束一行 脳神経内科部長）が管理する。個人が特定できる情報は記載しない。

## 6-8 プロトコールの承認・改訂

プロトコールは、研究代表者の所属する研究機関の倫理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、当該機関の倫理委員会でプロトコールの審査を受け、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。

研究代表者は、研究開始後にプロトコールの改訂が必要になった場合には、研究分担者の承認を得て、プロトコールの改訂を行う。改訂の内容が重大と判断される場合は、改訂の前に研究代表者の所属する研究機関の倫理委員会で審査を受けなければならない。各実施医療機関で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。改定後、研究代表者は改定後のプロトコールまたは改訂内容を研究担当医師、データセンターに送付する。施設の研究責任医師はプロトコールの改訂内容に応じて被験者への説明文書を改訂する。

## 6-9 研究の終了

追跡期間の終了およびすべ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研究代表者は、研究が終了したことを施設の研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は、医療機関の長および関係部門にその旨を報告する。

(資料 4)

頚動脈内造影超音波検査によるプラーク内  
新生血管評価を用いた動脈硬化進展評価に  
関する研究

研究計画書

# 「頸動脈造影超音波検査によるプラーク内新生血管評価 を用いた動脈硬化進展評価に関する研究」

## 研究計画書

### 1) 研究協力の任意性及び撤回の自由

本研究の研究目的、検査の内容、予想される利益・不利益、個人情報保護の方法、研究責任者、費用について、研究に参加しなくても不利益がないこと、同意の撤回について、問い合わせ方法等について別添の「説明文書」を用い、十分に説明を行い文書による同意を得る。

同意を撤回した場合、その被験者に関わるデータは廃棄されるが、すでに研究結果が公表されている場合は、その結果の取り下げはできないことがあることを説明する。

### 2) 研究の目的

#### (1) 背景

動脈硬化による粥状硬化性病変（プラーク）はその進展により血管狭窄を引き起こすだけでなく、破綻によって粥腫や血栓が塞栓となって脳梗塞を引き起こしうる。このようなリスクの高いプラークは、不安定プラークとよばれ、その不安定性を評価することは脳梗塞予防において非常に重要である。不安定性の要因の一つにプラーク内に誘導された新生血管があげられている。この新生血管は、脆弱で破綻し出血を起こしやすく、急速なプラーク拡大やプラーク破綻をきたし塞栓源となりうる。さらに、血管新生は、炎症や組織内低酸素などが誘因となり各種の炎症マーカーやサイトカインを介して、誘導されることも知られており高感度 CRP、VEGF、MMP-9 など様々なバイオマーカーが検討されている。<sup>1</sup> 内頸動脈プラークに関して血清 VEGF が摘出標本での新生血管密度と相関し、不安定プラークと関連していたことが報告されている<sup>2</sup>。血管新生の評価は、これまで摘出標本での病理所見で行われることが多く、生体内での評価は難しかった。一部で MRI などを用いた評価<sup>3</sup>が試みられているものの、微細な新生血管を評価することは難しく、検査室へ移動の必要性や侵襲性の問題、コストもかかり反復して行うことも難しい。一方、超音波検査は、リアルタイムに患者さんのベッドサイドで低侵襲、低コストで、簡便に繰り返し行うことが可能であり患者側、医療経済上も有用である。

新世代造影超音波造影剤のペルフルブタン（ソナゾイド<sup>®</sup>）は 2007 年に肝領域に対して認可されて現在臨床で用いられている本邦発の新世代超音波造影剤である。本剤は生体内で安定しており、現在本邦で頸部血管領域に認可されている唯一の造影剤（レボピスト<sup>®</sup>）では十分な評価が難しい生体内での微小血管の観察をリアルタイムに可能にし、長時間観察できる画期的な造影剤である。血管内から出ることのない優良なトレーサーとして、また遅くわずかしくない血流でも連続して描出できる優れた造影剤であり、副作用も他の CT や MRI の造影剤などと異なり非常に少ないことから、肝細胞癌をはじめとする様々な腫瘍血管描出を可能にし、その有用性が示されている。<sup>4</sup>

我々は、これまでもソナゾイドを用いた造影頸動脈超音波検査を行いプラーク内新生血管の評価を行ってきた。(倫理委員会 研究課題番号 M22-19、平成 22 年度循環器研究開発費 課題番号 22-6-10 主任研究者 斎藤こずえ) これにより、頸動脈プラーク内の新生血管がリアルタイムに生体内で観察でき、また増勢の程度を定量化できることがわかってきた。(AHA International Stroke Conference 2012, 第 37, 38 回日本脳卒中学会総会他にて報告) また、欧米でも他の超音波造影剤を用いて、不安定プラークとされる症候性のプラークで造影効果が高く、動脈硬化性病変の不安定性を評価する一つの指標として報告されてきている。<sup>5, 6</sup>

これまでの研究はプラーク内新生血管を評価できるかどうかに関心がおかれていたが、評価方法が確立されるに従い、この指標が将来プラーク不安定化を予測する因子となりうるかどうか、あるいは動脈硬化の治療効果判定に有用かどうかを期待されるようになってきている。本手法は、超音波検査が簡便で繰り返し行いやすくリアルタイムに評価できることや通常の頸動脈超音波検査に造影を追加するだけで行える点で医療経済的にも有用である可能性があり、本研究を立案するに至った。

## (2) 目的

動脈硬化性頸動脈プラークを有する患者に対し、ペルフルブタンを用いた造影頸動脈超音波検査を行い、これまでにわれわれや欧米での研究でも用いられている定量化方法を用いて新生血管を評価する。あわせて、これまでに血管新生と関連しているとされるバイオマーカーとも対比評価を行うことで生体内での比較を簡便に行えるようにする。さらに対象を前向きに追跡することで、プラークの変化を評価することで、プラーク不安定化に関与する因子や経過中に行われた治療との関連を明らかにし経過観察や治療効果判定に有用かどうかを検討する。

## 3) 研究責任者及び研究組織

研究責任者：国立循環器病研究センター	脳血管部門	脳神経内科	長束一行
共同研究者：国立循環器病研究センター	脳血管部門	脳神経内科	斎藤こずえ
	脳血管部門	脳神経内科	宮下光太郎
	脳血管部門	脳神経内科	山上宏
	脳血管部門	脳神経内科	梶本勝文
	脳血管部門	脳神経内科	田中智貴
	脳血管部門	脳神経内科	土井尻遼介
	脳血管部門	脳神経内科	河野友裕
	脳血管部門	脳神経内科	本山りえ
	脳血管部門	脳神経内科	高杉純司

情報管理責任者：長束一行

## 4) 研究対象と方法

### (1) 対象

[選択基準]

頸動脈プラークを有することがMRAやCTA、頸動脈超音波検査あるいは脳血管造影で診断されており、研究参加時に血行再建術の予定がない20歳以上の成人患者

且つ、倫理委員会承認後、平成28年3月末日までに観察期間を終了するもの。脳卒中による障害のため本人の同意を得ることが不可能な場合は、家族（第2親等まで）による同意でもよい

[除外基準]

- ① ペルフルブタンに対し過敏症の既往のある患者
- ② 卵または卵製品にアレルギーのある患者
- ③ 当医師が被験者として不適当と判断した患者
- ④ 研究参加開始時に血行再建術が予定された患者

(2) 研究デザイン：単施設前向き介入研究

(3) 研究方法

- ① 研究方法・目的などに関して十分な説明の上同意が得られた対象患者に対し、通常検査である頸動脈超音波検査の後以下の検査を追加する。
- ② 肘静脈に静脈ラインを確保する。このとき、ペルフルブタンの投与経路より通常診療で行われる研究用採血（高感度CRP、VEGF、HGF、sCD40L、MMP-9、IL-6）の採血を行う（採血量合計約10cc）
- ③ 肝領域で通常使用される投与方法と投与量を用いて、ペルフルブタンを投与し、プラーク内に流入するペルフルブタンを記録観察する。
- ④ ペルフルブタンの体内残存時間は約2時間のため、投与後2時間は患者の体調を確認し、有害事象の発生の有無と種類及び程度を記載する。
- ⑤ 得られた画像をオフラインで以下のように解析する。  
プラーク内、血管内にそれぞれ関心領域（Region of Interest:ROI）を設定する。  
ROI内に流入するペルフルブタンのPeak Intensity：PI（dB）、Time from arrival to peak：TAP（秒）を計測し、プラーク内に流入する血流の半定量評価を行う。  
頸部MRI（MPRAGE画像）が行われている場合にはプラーク不安定性の指標として高信号領域の比較も行う。
- ⑥ 半年後、一年後に上記と同様の造影超音波検査を行い、プラーク内新生血管の増減とプラーク増大あるいは退縮との関連、症候性の有無、その間に行った治療による比較（治療は主治医の判断に基づき行われる）を行う。

<安全性の評価>

ペルフルブタンは肝領域に対しては一般に使用されているが、頸動脈病変に対する保険承認はないため安全性の評価も行う。ペルフルブタンの体内残存時間は約2時間のため、投与後2時間は患者の体調を確認し、有害事象の発生の有無と種類及び程度を記載する。

[ペルフルブタンの安全性について]添付文書を別添

添付文書記載の副作用（承認前の臨床試験）全体で6.3%

下痢 1.0%、頭痛 1.0%、タンパク尿 0.8%、好中球減少 0.5%、発疹 0.5%、口渇 0.5%、注射部疼痛 0.5%等)  
市販後調査（中間報告）での副作用（全体で 0.5%；10/1965 例）  
搔痒感 2 件、下痢 2 件、湿疹、蕁麻疹、腹痛、発熱、倦怠感、注射部疼痛、部位主張、血管障害、頭痛、  
目の異常各 1 件（重篤な副作用の報告なし）

(4) 検査スケジュール及び評価項目

	登録時	半年後	1 年後
背景情報 (*1)	○		
採血 (*2)	○	(○)	(○)
造影超音波検査 (*3)	○	○	○
有害事象 (*4)	○	○	○
臨床情報 (*5)		○	○

( ) は必須とせず

(\*1) 年齢、性別、病名、危険因子（高血圧、糖尿病、脂質異常症、末梢動脈疾患、冠動脈疾患）、嗜好歴（喫煙、飲酒）、内服薬

(\*2) バイオマーカーの測定：高感度 CRP、VEGF、HGF、sCD40L、MMP-9、IL-6

(\*3) プラーク輝度、プラークサイズ、狭窄率、造影剤の使用量、造影効果の有無、ROI 内の Peak Intensity：PI (dB)、Time from arrival to peak：TAP (秒)

(\*4) 有害事象の有無、症状、程度

(\*5) 臨床情報：イベント発生の有無、リスク疾患変化の有無、内服薬の変更の有無

(5) 評価項目：主要評価項目として、イベント発生の有無と造影効果の程度 (PI)、各種バイオマーカーと造影効果の程度 (PI) との相関を設定する。副次評価項目として、プラーク造影効果の経時的変化量とバイオマーカーとの相関、プラーク造影効果変化量と観察期間内の治療との相関について検討する。

(6) 解析方法：統計解析ソフトを用い、イベント発生の有無と造影効果の程度については、Mann-Whitney の順位検定を用い、その他バイオマーカーと造影効果の相関、プラーク造影効果の経時的変化量とバイオマーカーとの相関については Spearman の順位相関を用いて解析する。

(3) 目標症例数

頸動脈病変患者 100 例

現時点で、これまでに造影超音波検査を用いて生体内で新生血管がどの程度バイオマーカーと関連しているかを検討した研究はない。また、プラークを生体内で経時的に追跡しプラーク内新生血管の変化を調査した研究がなく、先行研究を基に必要設定数の検討を行うことが難しいため、探索的な段階として実行可能な症例数を登録し、本研究の結果を基に再度設定数の変更が必要な場合には再検討を行う予定である。実際には、内頸動脈プラークによる内頸動脈狭窄を有する患者の入院が年間約 100 例と考えられ、そのうち、血行再建術を受ける症例が約 3 割と考えられる（内科治療が約 70 例）。登録参加症例の多くが入院患者である可能性が考えられることを考慮してエントリー期間を 2 年とすると年間 50 例を目標に設定し、合計 100 例を目指す。

5) 研究期間

倫理委員会承認後より平成 28 年 3 月末日まで

(症例登録：平成 27 年 3 月末日、観察期間平成 28 年 3 月末日まで)

#### 6) 危険性に対する配慮および、患者の安全性を確保するための事項

ペルフルブタンを用いて、頸動脈造影超音波検査を行う安全性については、これまで当倫理委員会の承認（倫理委員会 研究課題番号 M22-19）のもと、頭頸部血管閉塞性疾患患者に対する同研究を行っており（平成 25 年 2 月末現在 実施症例数：125 例）、明らかな有害事象はおこっていない。また、有用性ととともに同様の研究を安全に行えていることを他施設で実施した研究でも報告しているが<sup>7</sup>、現時点ではまだペルフルブタンを用いての頸部血管領域に対する超音波検査は保険承認がされていないため、説明文書を用いて十分説明のうえ、同意が得られない場合には、投与は行わない。また、上記の除外基準に当てはまる患者には本研究への参加を求めないことにより、未然に危険を回避することができる。同意が得られ、検査を行う際には、予測されない副作用も含め、十分な観察を行い、症状や異常が認められた場合には適切な処置を行う。また、個人情報流出のリスクがあるが、後述の通りデータ管理を厳重に行うことで対処する。

#### 7) 健康被害に対する補償について

超音波造影剤のペルフルブタンは既に体内診断薬として承認された薬剤である。今回の使用方法は承認の範囲内で行い、対象となる被験者も承認範囲と比較して、特段危険性の高まる健康状態ではない。このため適応外使用ではあるが、被験者に危険性を及ぼすものではないと判断し、金銭的補償は行わないものとした。ただし、この内容については被験者に事前に十分説明した上で同意を得られた場合のみ対象とする。また、採血についてはペルフルブタンの投与経路から行うものであり、バイオマーカー測定のための静脈採血（約 10cc）をおこなうのみであることから、それによる健康被害が発生する危険性はきわめて低いと考えられる。

#### 8) 問題発生時の対応

本研究において被験者に関わる負担は、ペルフルブタン投与経路の確保及び投与による副作用の発生のリスクが発生しうることと約 10ml の採血である。ペルフルブタンについては、すでに肝臓領域では認可されており、人体への投与そのものによる問題発生の可能性は低いものと考えられる。また、採血に伴う合併症は、ペルフルブタン投与経路からの採血でリスクは低いと考えられる。

何らかの問題が発生した場合には、研究責任者および共同研究者が迅速かつ適正に対処し、重篤な有害事象が発生した場合には、研究責任者は、直ちに総長に報告し、倫理委員会にその対応を諮る。

#### 9) 被験者の利益および不利益

本研究は、通常行われる頸動脈造影超音波検査に用いる超音波造影剤を、レボビスト<sup>®</sup>からペルフルブタンに変更して行われる研究である。ペルフルブタンの方が、気泡を崩壊することなく、より長時間の観察ができ、現在認可されている超音波造影剤（レボビスト<sup>®</sup>）より正確に頸部血管を評価できる可能

性が高い。不利益としては、ペルフルブタンはすでに肝臓領域では認可されており、人体への投与による不利益の可能性は低いものと考えられるが、患者に適応外使用であることを明確に伝えた上で同意を得る。また、静脈ライン確保時の皮下血腫や神経損傷などの一般的な合併症がおこる可能性があるが、レボビスト<sup>®</sup>を用いた通常診療での静脈ライン確保でもおこる可能性は同じであり、この際に行う採血量は通常診療に比して多くない。仮に合併症がおこった際には適切な処置を行う。

## 10) 費用負担について

本研究の対象となる個人の一般診察の費用および頸動脈超音波検査は通常の診療範囲内であり患者本人の負担とするが、研究に係るペルフルブタン、および血液検査費用については研究費（平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金「脳卒中高リスク群の診断及び治療による循環器疾患制圧に関する研究」研究代表者 峰松一夫）より支払われる。患者に請求をおこなうことはない。

## 11) 知的所有権について

本研究により発生した知的財産権は研究者に属し、患者には属さない。

## 12) 倫理的配慮

### (1) 研究の対象となる個人の人権擁護について

本研究への参加については「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年 7 月 31 日全部改正）を順守し、倫理委員会で研究実施計画書および説明文書、同意文書の承認を受けた後に研究を開始する。また、研究で得られたデータは本研究目的のみに使用する。

### (2) 被験者に理解を求め同意を得る方法

本研究への参加は、別添の「説明文書」を用いて十分なインフォームドコンセントに基づいた本人の意思で決定してもらおう。ただし脳血管障害による障害のため本人の同意を得ることが不可能な場合は、家族（第 2 親等まで）による同意でもよい。同意できない場合には本研究に参加する必要のないこと、また参加を拒否してもなんら不利益を被ることはないことを理解していただき、参加は自発的な同意が得られた場合のみとし、研究開始後いつでも患者本人が不利益を受けることなく、同意を撤回することができることを明確に伝える。

### (3) 医学上の利益または貢献度の予測について

本研究は、不安定プラークの要因である新生血管を生体内でリアルタイムに簡便に評価できうる手法である。本手法が動脈硬化進展の予後予測となり得、さらに加わった治療の効果判定となりうる可能性もある。また、ベッドサイドで MRI などよりも簡便におこなえ、医学への貢献に加えて医療経済的にも貢献できうると考えられる。

### (4) 個人情報の保護への取り組み

個人情報は個人情報分担管理者による厳重な管理のもと個人情報の保護を確保し、研究成果の公表に際しても同様に個人情報の保護を確保する。（詳細は次項で記載）

### 13) 独立行政法人等個人情報保護法に基づく追記事項

個人情報情報は情報管理責任者（脳神経内科 部長 長東一行）による厳重な管理（院内 LAN に接続されていないパスワードロック、ウイルス対策を講じたコンピュータに保存し盗難防止に留意する）のもと、個人情報の保護を確保し、研究成果の公表に際しても同様に個人情報の保護を確保する。得られた臨床データは連結可能匿名化した上（連結表は研究責任者が部長室で鍵の掛かる書棚で管理）でデータベース化し解析する。データは研究終了後 2 年間保存し、その後廃棄する。

### 14) 利益相反

本研究に関して、開示すべき利益相反はない。

### 参考文献

1. Khurana R, Simons M, Martin JF, Zachary IC. Role of angiogenesis in cardiovascular disease: A critical appraisal. *Circulation*. 2005;112:1813-1824
2. Pelisek J, Well G, Reeps C, Rudelius M, Kuehnl A, Culmes M, Poppert H, Zimmermann A, Berger H, Eckstein HH. Neovascularization and angiogenic factors in advanced human carotid artery stenosis. *Circ J*. 2012;76:1274-1282
3. Qiao Y, Etesami M, Astor BC, Zeiler SR, Trout HH, 3rd, Wasserman BA. Carotid plaque neovascularization and hemorrhage detected by mr imaging are associated with recent cerebrovascular ischemic events. *AJNR*. 2012;33:755-760
4. Hatanaka K, Kudo M, Minami Y, Ueda T, Tatsumi C, Kitai S, Takahashi S, Inoue T, Hagiwara S, Chung H, Ueshima K, Maekawa K. Differential diagnosis of hepatic tumors: Value of contrast-enhanced harmonic sonography using the newly developed contrast agent, sonazoid. *Intervirology*. 2008;51 Suppl 1:61-69
5. Shah F, Balan P, Weinberg M, Reddy V, Neems R, Feinstein M, Dainauskas J, Meyer P, Goldin M, Feinstein SB. Contrast-enhanced ultrasound imaging of atherosclerotic carotid plaque neovascularization: A new surrogate marker of atherosclerosis? *Vasc Med*. 2007;12:291-297
6. Xiong L, Deng YB, Zhu Y, Liu YN, Bi XJ. Correlation of carotid plaque neovascularization detected by using contrast-enhanced us with clinical symptoms. *Radiology*. 2009;251:583-589
7. 斎藤こずえ, 平井都始子, 元 大, 聡 上. ソナゾイド造影頸動脈超音波検査による頸動脈プラーク内新生血管観察. *Neurosonology*. 2008;21:176-182

(資料 5)

日本国内の脳神経血管内治療に関する  
登録研究 2 (JR-NET2)

研究実施計画書

日本国内の脳神経血管内治療に関する登録研究 2  
Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy 2 (JR-NET2)

循環器病研究委託費 20 公-2

「カテーテルインターベンションの教育訓練システムの構築と有効性に関する研究」

研究実施計画書

主任研究者            坂井 信幸            神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科  
先端医療センター 診療開発部 脳血管内治療科

第 1.3 版 2011 年 1 月 5 日

第 1.2 版 2010 年 10 月 15 日

第 1.1 版 2010 年 1 月 31 日

第 1.0 版 2009 年 8 月 10 日 (主任研究者倫理審査委員会承認)

## 目 次

0. シェーマ	1
1. 目的	2
2. 背景と根拠	2
3. 定義	3
4. 適格規準	3
4.1 選択規準	3
4.2 除外規準	4
5. 研究参加手続き	4
5.1 医師の研究参加登録	4
5.2 症例登録	4
6. 調査項目	5
6.1 共通調査項目	5
6.2 個別治療詳細項目	6
6.3 調査項目の定義及び注意事項	19
7. 目標症例数と研究期間	21
7.1 目標症例数（想定症例数）	21
7.2 研究期間（登録期間）	21
8. エンドポイントの定義	21
8.1 主要評価項目	21
8.2 副次評価項目	21
9. 統計学的考察	22
9.1 目標症例数の設定根拠	22
9.2 解析対象集団	22
9.3 解析項目・方法	22
9.4 中間解析	22
10. 症例報告書の記入と提出	23
10.1 様式と提出期限	23
10.2 入力方法	23
10.3 症例報告内容の確認と問い合わせ	23
11. 倫理的事項	23
11.1 遵守すべき諸規則	23
11.2 個人情報の保護	24
12. 資金源及び起こりうる利害の衝突	24
13. プロトコルの改訂	24
14. 研究の終了と早期中止	24
14.1 研究の終了	24
14.2 研究の早期中止	24

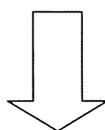
---

15. 記録の保存 .....	25
16. 研究結果の帰属と公表 .....	25
17. 研究組織 .....	26
18. 文献 .....	29
19. 付録 .....	30
19.1 匿名化番号対照表 .....	30
19.2 研究参加連絡書 .....	32
19.3 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ガイドライン .....	33
20. 奥付 .....	37

## 0. シェーマ

### 主な適格規準

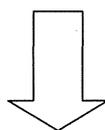
- 1) 2007年1月1日～2009年12月31日までの脳神経血管内治療施行症例
- 2) 日本脳神経血管内治療学会専門医（指導医を含む）治療関与症例
- 3) 登録時に脳神経血管内治療施行後30日以上経過した症例  
(30日以内の死亡症例、追跡不能症例も含む)



### 登録

症例数：24,000

登録期間：2010年4月26日から2011年3月31日



患者背景、手術手技および患者予後の  
症例報告書への転記

研究デザイン：多施設共同後ろ向き登録研究

主要エンドポイント：治療30日後の日常生活自立度（modified Rankin Scale）