

自主臨床研究

tPA 静注療法不応の内頸動脈系主幹動脈閉塞例に対する
血管内血栓除去治療と簡易局所脳低温治療の併用
についての探索的臨床研究

研 究 実 施 計 画 書

研究責任者 北海道大学病院 脳神経外科 寶金 清博

2015年1月7日 計画書案 第1 版作成
作成日

1. 研究の背景

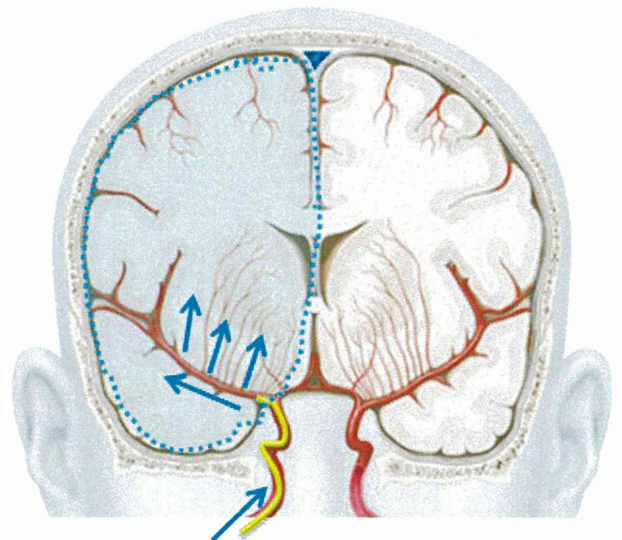
本学の自主臨床研究「内頸動脈系主幹動脈閉塞による重症脳虚血に対する血管内血栓除去療法と局所低温治療の併用についての探索的研究」(自012-0149)において、我々はtPA適応外の症例に対する血管内血栓除去療法と局所低温治療(経脳室的、経動脈的)の併用療法の安全性と有効性について検討を行なっている。この先行研究の目的は我々が考案した複合的局所低温治療が安全に行なうことができるかについて検討することである。しかし、この先行研究の治療では脳室穿刺の観血手術手技を伴うため、血栓溶解剤であるtPAを使用した症例では施行出来ない。このため、tPAが広く使用されている急性期脳梗塞の実臨床の状況では対象症例数は必ずしも多くはない。

tPA静注療法は大規模研究等でその有効性が確立されているが、tPA静注療法を施行したものの閉塞血管の再開通が得られない症例(以下tPA不応例)も少なくない。このため、近年、主幹動脈に閉塞があるtPA不応例に対して追加療法として血管内血栓除去療法が盛んに行われるようになって¹⁾いる。この治療の場面においても、血栓除去後に虚血再灌流傷害が生じ、予後不良となるケースがある。それゆえ、tPA不応例においても先行研究と同様に局所低温治療により虚血再灌流傷害を抑制することで、さらなる予後の改善につなげることができると考えられる。tPA使用症例であるため、前述のように脳室穿刺による経脳室的冷却灌流は行えないが、血管内治療後の再開通した血管内からの経動脈的冷却灌流は安全に施行出来ると考えている。この新規の治療の安全性、有効性が確立できれば、その恩恵を受ける患者は少なくないものと考えられる。

本研究では、北大病院および北大脳神経外科関連施設において、tPA不応例に対して血管内血栓除去療法と経動脈的冷却灌流を行い、その治療の安全性かつ効果について検討したいと考えている。尚、本研究の治療は先行研究の治療の部分的な施行であることより、今回の申請では“簡易局所低温治療”と呼称することにした。

2. 研究の目的

内頸動脈系主幹動脈閉塞による重症脳虚血状態があつて tPA 静注療法を行うものの有効な脳血管の再開通がえられずに血管内血栓除去治療により再開通がえられた症例において、簡易局所低温治療(経動脈的に冷却灌流液を流すことにより、脳を冷却する)を併用し、この治療法による安全性とその有効性について探索的に検討することを研究の目的とする。



3. 対象患者および適格性の基準

(1) 対象患者のうち、(2) 選択基準をすべて満たし、かつ(3) 除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とする。

(1) 対象患者

北海道大学病院脳神経外科および関連施設に搬送され入院となる急性期脳梗塞患者を対象

とする。

(2) 選択基準

- ①同意取得時において年齢が20歳以上85歳以下である患者
- ②tPA静脈内投与治療が行なわれたのち、発症8時間以内に血管内血栓除去治療を行い得る患者
- ③内頸動脈系主幹動脈閉塞（内頸動脈閉塞、または中大脳動脈水平部（M1部）閉塞）による脳虚血症状（意識障害JCS [Japan Coma Scale] I-1以上、片麻痺を認める）があり、血管内血栓除去治療を必要とする患者
- ④血管内血栓除去治療後に症状が持続している患者（NIHSS 5点以上）
- ⑤本研究への参加に当たり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、自由意思による文書同意が本人、もしくは本人が脳梗塞症状のために困難な場合は家族より得られた患者

(3) 除外基準

- ①ヨード造影剤禁忌などで血管造影検査が不適である患者
- ②軽症、もしくは症状の急速な改善がある患者
- ③急性期の出血性病変（くも膜下出血、脳出血、出血性梗塞）がある患者
- ④重篤な肝障害、腎障害がある患者
- ⑤多臓器障害もしくはDICが認められる悪性腫瘍患者
- ⑥適切な治療を行っても是正されない高血圧（収縮期 185mmHg以上、拡張期110mmHg以上）がある患者
- ⑦適切な治療を行っても是正されない血糖値異常（50mg/dl以下、400mg/dl以上）がある患者
- ⑧血小板数が5万/mm³以下の患者
- ⑨その他、研究責任者が被験者として不適当と判断した患者

(4) 代諾者による同意が必要な被験者とその理由

本研究では有効なインフォームド・コンセントを与えることが困難であると考えられる被験者を対象に加える。本研究の対象疾患の特性から、このような被験者を対象に加えなければ研究自体の遂行が困難であると判断されるためである。

尚、代諾者としては、被験者の家族構成等を勘案して、被験者の意思および利益を代弁できると考えられる者を選択することを基本とし、以下の者とする。

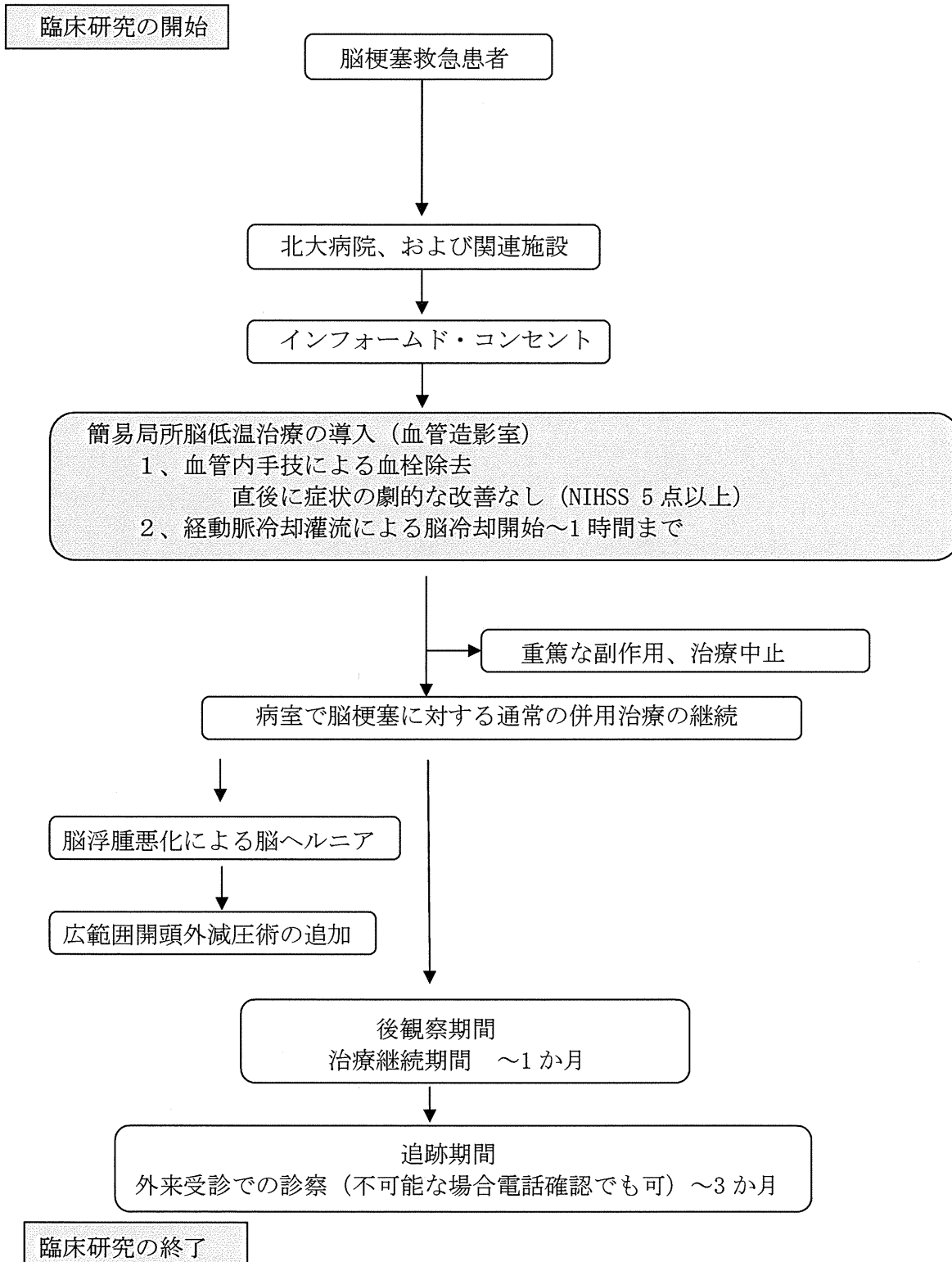
被験者の配偶者、父母、成人の子、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者

4. 研究の方法

(1) 研究の種類・デザイン

探索的臨床試験

(2) 研究のアウトライン



(3) 介入を伴う研究の方法

入院となった脳梗塞患者の中で選択基準および除外基準に基づき適格患者を選定する。速やかにインフォームド・コンセントを行い、同意を取得した後に試験を開始する

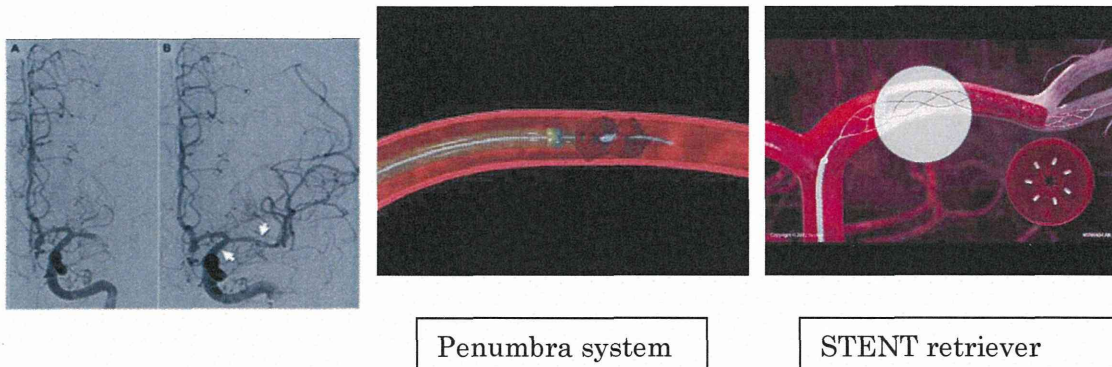
[1]簡易局所脳低温治療の導入 (血管造影室)

以下の2つの治療項目を順次施行する。

- ①血管内手技による血栓除去
- ②経動脈冷却灌流による脳冷却開始

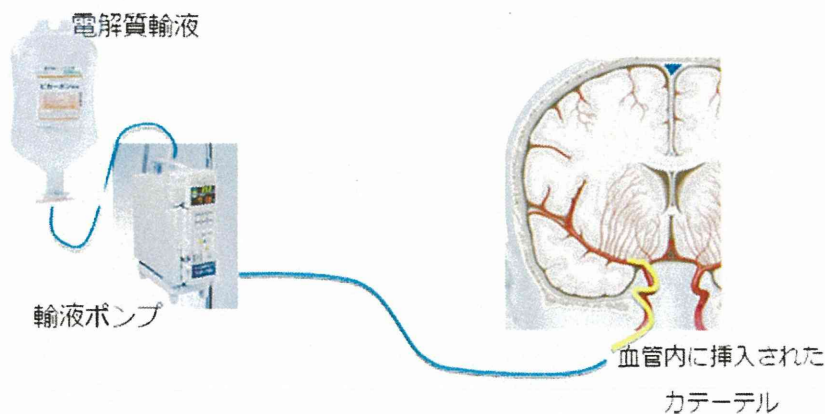
① 血管内手技による血栓除去

血管内血栓除去治療については既に脳梗塞の治療として保険収載され認可された治療法である。血栓除去用カテーテルであるPenumbra SystemもしくはSTENT型retrieverを用いて血栓除去を行う。セルジンガー法を用いて大腿動脈を穿刺し、X線透視下に上記のいずれかのカテーテルを開塞血管まで挿入し、血栓を除去する。



② 経動脈冷却灌流による脳冷却開始

血管内治療により再開通が得られた動脈にマイクロカテーテルを留置し、冷却恒温槽にて10℃に冷却した電解質輸液を10ml/min（600ml/hr）で1時間投与する。この1時間の経動脈冷却灌流中は適宜、血管造影を行い、血管の再開塞や狭窄が生じていないかを確認する。



この経動脈冷却灌流の手技の安全性について以下に言及する。血管造影の際に冷却した生理食塩水を内頸動脈から灌流した臨床研究の報告では、最低4℃、平均7℃の生食を330ml/10分で灌流しても、少数例に震えの症状が短時間見られただけで、それ以外に神経学的、生理学的に異常がなかったことが記載されている²。今回はこの報告より灌流液の温度が高く、投与速度も緩徐であることより、冷却灌流液を流入することでの問題はないものと考えている。今回の冷却灌流の手技は基本的には安全に行いうるものと考えているが、1時間の冷却灌流という意味では、未実施の事であるため、副作用・合併症については不明である。

(4) 併用治療についての規定

脳保護薬であるエダラボンを通常の使用法である2回/日、14日間で投与する。けいれん発作予防のため抗てんかん薬を投与する。脳浮腫の程度に合わせてグリセオール、もしくはマニトールの点滴投与を行う。これらの治療を用いても脳ヘルニアになった場合は、本治療は中止し、広範囲開頭による外減圧術を行う。

(5) 症例登録、割付の方法

探索的試験のため症例の割付はなく、インフォームド・コンセントで同意が得られた全ての症例で上記の治療法を同様に行う。少数例の6例を目標症例数とする。このうち最初の3例については、1例毎に施行後1カ月の時点で効果・安全性評価委員会（後述、項11）にデータを提示し、安全性の観点で研究継続の可否を判断していただく。委員会からの研究継続の承認が得られた場合に限り、次の症例の登録を可能とする。最初の3例の治療が問題ない状態であれば、さら4例を追加して、最終的に全体の7例での評価、判断を受ける。

(6) 被験者の研究参加予定期間

各被験者は同意後、3か月の観察期間で参加する。

(7) 研究終了後の対応

本研究終了後は、この研究で得られた成果も含めて、研究責任者は被験者に対し最も適切と考える医療を提供する。

5. 観察および検査項目

以下の項目について観察、検査を実施する。

- ①患者基本情報：年齢、性別、身長、体重
- ②患者背景：既往歴 [脳卒中、循環器疾患、高血圧、糖尿病、脂質異常症、腎障害、肝機能障害、悪性新生物]、入院前使用薬剤 [降圧薬、脂質異常症治療薬、糖尿病治療薬、抗血栓薬]
- ③身体所見：血圧、脈拍、心電図、体温
- ④神経所見：JCS、GCS [Glasgow Come Scale]、NIHSS [National Institutes of Health Stroke Scale]
- ⑤画像検査：脳MRI、MRA
- ⑥臨床検査：血液生化学（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数、ALP、総ビリルビン、アルブミン、AST、ALT、総蛋白、LDH、クレアチニン、BUN、Na、K、Cl）1回あたりの採血量 約7 ml
- ⑦簡易局所脳低温治療後の治療内容：外減圧手術の有無、抗浮腫剤の投与状況

観察および検査スケジュール表

期間	登録前	観察期間（3ヶ月間）				
		0 hr (治療前)	24 hr	48 hr	1 M	3 M
患者基本情報	○					
患者背景	○					
身体所見		○	○	○	○	○
神経所見		○	○	○	○	○
画像検査		○	○	○	○	

臨床検査		○	○	○		
有害事象				← ○ →		

6. 予想される利益および不利益（副作用）

(1) 予想される利益

脳低温治療により虚血再灌流障害が抑えられて臨床症状の悪化を免れる可能性がある。

(2) 予想される不利益（副作用）

出血合併症

①くも膜下出血。血栓除去用カテーテルの操作により血管の損傷を生じ、くも膜下出血を生じることがある。これについては血管内治療専門医が専任で注意深く本治療をすることで防ぐようにする。

②出血性梗塞。本治療の有無に関係なく、虚血再灌流傷害のために出血性梗塞が起こりうるが、ヘパリンを使うことにより出血が助長される場合がある。血腫化するような出血性梗塞を認める場合は本治療を中止する。

感染症

留置しているチューブ、流入する灌流液が原因での感染の可能性がある。稀に髄膜炎、敗血症などが生じる可能性がある。消毒・清潔操作をしっかりと行い、予防的に抗生物質を使用する。

けいれん発作

脳梗塞・再灌流傷害だけでもけいれん発作の可能性があるが、本治療が誘発刺激となる可能性がある。予防的に抗てんかん薬を使用する。

脳血管攣縮

経動脈冷却灌流により脳血管の攣縮が生じる可能性があり、重篤な攣縮では脳梗塞に陥る可能性がある。経動脈冷却灌流中に血管造影を行い監視することで予防する。

全身体温低下

脳温だけでなく全身体温の低下の可能性がある。35℃以下では shivering が生じる。体幹部を毛布（場合によっては電気毛布）で被覆・保温し、全身の体温の維持を図る。また、全身低体温時に見られる不整脈が出現した場合は、抗不整脈薬で対処する。

頭痛、嘔気、めまい、等の諸症状

頭蓋内環境を変化させることでの諸症状（頭痛、嘔気、めまい、等）の出現の可能性がある。これらは対症的に投薬治療をしていく。

7. 評価項目（エンドポイント）

(1) 主要評価項目

①安全性の評価

90日以内の死亡

②治療により6 (2) で列挙されている事象、もしくは、予期しない副作用・合併症について評価する。各副作用・合併症については重症度を次の3段階で評価する。

1) 軽症：経過観察のみで治療を要しないもの。

2) 中等症：治療を要するが早期に改善できるもの。

3) 重症：治療を要し治療後も早期に改善できないもの。

また、“重篤な副作用・合併症”の有無についても評価する。その定義は、9 (2) で記載されている“重篤な有害事象”と同様に薬事法施行規則第273条に準じたものとする。

(2) 副次的評価項目

①症状悪化の抑制度の評価

虚血再灌流傷害で特徴的な時間経過とともに出現する症状（意識レベルなど）の悪化が抑制されるか評価する。

② 画像検査における脳梗塞、脳浮腫の評価

MRI、CT検査にて梗塞の範囲、脳浮腫の程度を観察し、それらが抑制されるか評価する。

③ 身体所見、臨床検査の評価

血圧、脈拍、体温、心電図波形、血液検査のデータにおいて、簡易局所脳低温治療が影響を与えたか評価する。

8. 個々の被験者における中止基準

(1) 研究中止時の対応

研究責任者または研究分担者（以下、研究担当者）は、次に挙げる理由で個々の被験者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該被験者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を被験者に説明する。また、中止後の被験者の治療については、被験者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

(2) 中止基準

- ① 被験者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ② 本治療により重篤な副作用が出現した場合
- ③ 本研究全体が中止された場合
- ④ その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

9. 有害事象発生時の取扱い

(1) 有害事象発生時の被験者への対応

研究担当者は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、診療録ならびに症例報告書に記載する。また、介入行為を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。

(2) 重篤な有害事象の報告

重篤な有害事象は、薬事法施行規則第273条に準じて次の通りに定義する。

- 1) 死亡または死亡につながるおそれ
- 2) 入院または入院期間の延長
- 3) 障害または障害につながるおそれ
- 4) 後世代または先天性の疾病または異常

研究責任者は、研究期間中の全ての重篤な有害事象、研究終了（中止）後に介入行為との関連性が疑われる重篤な有害事象について、速やかに効果・安全評価委員会（後述、項11）に報告し、併せて自主臨床研究事務局を通じて病院長に報告する。報告は、自主臨床研究標準業務手順書に準じて、第一報（緊急報告）および第二報以降（詳細報告）とする。

(3) 重要な有害事象の報告

重要な有害事象は次の通り定義する。

- ・感染症（抗生物質等の薬物の投与でも対応が困難なもの）
- ・不整脈（抗不整脈剤の投与でも対応が困難なもの）
- ・その他、治療中止することに至った有害事象

研究責任者は、重要な有害事象の条件を満たす事例が発生した場合は、速やかに重篤な有害事象の報告に準じて報告を行う。

(4) その他の有害事象

その他の有害事象については、研究担当者は適切に診療録および症例報告書に記載する。

10. 研究実施計画書等の変更

本研究の研究実施計画書や同意説明文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ自主臨床研究審査委員会の承認を必要とする。

11. 効果・安全性評価委員会の設置

(1) 効果・安全性評価委員会の役割

臨床試験の実施中に、試験の進捗状況、安全性、有効性に関するデータを適切な間隔で評価し、試験の継続、変更、または中止を提言することを目的として設置する。

(2) 効果・安全性評価委員会の委員

松居 喜郎 北海道大学大学院医学研究科 外科学講座循環器・吸器外科分野・教授
三國 信啓 札幌医科大学大学院医学研究科 脳神経外科学講座・教授
鎌田 恭輔 旭川医科大学大学院医学研究科 脳神経外科学講座・教授

12. 研究の変更、中止・中断、終了

(1) 研究の変更

本研究の研究実施計画書や同意説明文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ北海道大学病院自主臨床研究審査委員会（以下、審査委員会）の承認を必要とする。

(2) 研究の中止、中断

研究担当者は、以下の事項に該当する場合は、研究実施継続の可否を検討する。

- ①被験者の組み入れが困難で、予定症例数に達することが極めて困難であると判断されたとき。
- ②予定症例数または予定期間に達する前に、研究の目的が達成されたとき。
- ③審査委員会もしくは効果・安全性評価委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

研究責任者は、審査委員会もしくは効果・安全性評価委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。また、研究の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長にその理由とともに文書で報告する。

(3) 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は速やかに研究終了報告書を病院長に提出する。

13. 研究実施期間

平成27年4月1日～平成28年3月31日（登録締切日：平成26年12月31日）

14. 目標症例数とその設定根拠および統計解析方法

(1) 目標症例数とその設定根拠

7例

【設定根拠】

本研究は安全性を確認するための探索的臨床試験であるため、実施可能例数として7例とした。なお、既報より、IMS-3の90日後の死亡率および30時間以内の頭蓋内出血（症候性および無症候性）の発現割合はそれぞれ19.1%および33.6%であり³、Synthesis expandの90日後の死亡率は26%であった⁴。本研究の例数であれば、発現割合が20%程度の事象を79%の確率で1件以上検出できる。

(2) 統計解析方法

今回の臨床試験は少数例であるため、主要評価項目及び副次的評価項目についてはケースシリーズとして集計する。経時的なデータについてはそれぞれの症例データの推移を示す。

15. 被験者の人権に対する配慮および個人情報の保護の方法

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言（2008年10月修正）」および「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日改正、以下臨床研究倫理指針）」を遵守して実施する。

研究実施に係る試料等を取扱う際は、被験者の個人情報とは無関係の番号を付して管理し、被験者の秘密保護に十分配慮する。研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた被験者の試料等を使用しない。

16. 同意取得方法

研究担当者は、審査委員会で承認の得られた同意説明文書を被験者（代諾者が必要な場合は代諾者を含む、以下同じ）に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を文書で取得する。

研究担当者は、被験者の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに被験者に情報提供し、研究に参加するか否かについて被験者の意思を予め確認するとともに、事前に審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得ることとする。

同意説明文書には、以下の内容を含むものとする。

- ①研究への参加は任意であること、同意しなくても不利益を受けないこと、同意は撤回できること
- ②研究の意義（背景）、目的、対象、方法、実施期間、予定被験者数
- ③研究に参加することにより期待される利益、起こりえる不利益
- ④個人情報を含めた試料等の取扱い、保存期間と廃棄方法、研究方法等の閲覧
- ⑤研究成果の発表および特許が発生した場合の取扱い
- ⑥研究に係る被験者の費用負担、研究資金源と利益相反
- ⑦研究の組織体制、研究に関する問い合わせ、苦情等の相談窓口（連絡先）
- ⑧被験者に健康被害が発生した場合の対応と補償の有無

17. 被験者の健康被害への対応と補償

本研究の実施に伴い、被験者に健康被害が発生した場合は、研究担当者は適切な処置を講じる。その際、治療または検査等が必要となった場合は、被験者の通常の保険診療内で実施する。この点を被験者に説明し、理解を得ることとする。

18. 被験者の費用負担

本研究は通常の保険診療内で行われるため、研究に参加することによる被験者の費用負担は発生しない。

19. 記録の保存と研究結果の公表

研究責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、同意書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等）を、研究の中止または終了後5年が経過した日までの間保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。

研究担当者は、本研究の成果を関連学会等において発表することにより公表する。

20. 研究資金および利益相反

本研究は、研究責任者が所属する診療科の研究費で実施する。また、本研究の研究担当者は、「北海道大学病院における臨床研究に係る利益相反マネジメント内規」の規定にしたがって、利益相反審査委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。

21. 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

【研究責任者】

北海道大学大学院医学研究科 神経病態学講座脳神経外科分野 教授 寶金 清博
住所:札幌市北区北14条西5丁目

【研究事務局】

北海道大学病院 脳神経外科 助教 長内 俊也
住所:札幌市北区北14条西5丁目

【参加施設】

北海道大学病院、北海道脳神経外科病院、柏葉脳神経外科病院、小樽市立病院脳神経外科

【研究分担者】

- 寶金 清博 北海道大学大学院医学研究科 神経病態学講座脳神経外科分野・教授
- 鑑谷 武雄 北海道大学大学院医学研究科 神経病態学講座脳神経外科分野・特任助教
- 中山 若樹 北海道大学病院 脳神経外科・講師
- 数又 研 北海道大学病院 脳神経外科・講師
- 七戸 秀夫 北海道大学病院 脳神経外科・助教
- 長内 俊也 北海道大学病院 脳神経外科・助教

(○ 研究責任者)

【連絡先】

脳神経外科	医局	011-716-1161(内線) 5987
同	病棟	011-716-1161(内線) 5811
同	外来	011-716-1161(内線) 5779

22. 参考資料・文献リスト

- 1, Predictive factor of outcome and hemorrhage after acute ischemic stroke treated by mechanical thrombectomy with a stent-retriever. Soize S, Barbe C, Kadziolka K, et al. *Neuroradiology*. 2013 Aug;55(8):977-87.
- 2, Selective brain cooling with endovascular intracarotid infusion of cold saline: a pilot feasibility study. Choi JH, Marshall RS, Neimark MA, et al. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31:928-34.
- 3, Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. Joseph P. Broderick, Yuko Y. Palesch, Andrew M. Demchuk, et al. *N Engl J Med*. 2013 Mar 7; 368(10):893-903.
- 4, Endovascular treatment for acute ischemic stroke: Ciccone A. Valvassori L. Michele Nichelatti, et al. *N Engl J Med*. 2013 Mar 7; 368(10):904-13.

