

厚生労働科学研究委託費（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業）
委託業務成果報告（総括）

循環器疾患の新たな治療法の開発に関する研究

業務主任者 吉村 紳一 兵庫医科大学医学部・教授

研究要旨:本研究においては発症後 4.5 時間以内の脳主幹動脈急性閉塞症における脳血管内治療の有効性確認のため無作為化比較試験（RESCUE-Japan RCT）を企画した。また同時に発症後 24 時間以内の脳主幹動脈閉塞症の前向き登録調査（RESCUE-Japan Registry2）も並行して行うこととした。RESCUE-Japan RCT の基本デザインは多施設共同、無作為化、非盲検、標準治療対照、並行群間比較試験であり、適応基準に合致し、除外基準のいずれにも抵触しない症例をランダムに介入群と対照群の 2 群に割り付けた。主要評価項目は発症 90 日後の modified Rankin scale (mRS) の違いで、目標症例数は 200 例（各群 100 例）、研究期間は 2014 年 9 月 1 日～2017 年 1 月 31 日（入院および追跡期間）とした。一方、RESCUE-Japan Registry2 では RCT の適応基準に合致しない症例が前向きに登録される。本研究は計画通りに症例登録が開始されたが、2015 年 1 月にオランダの RCT の結果が報告され、さらに 2015 年 2 月の国際脳卒中学会で、さらに 3 つの RCT で治療効果が確認されたため、独立モニタリング委員の判断にて RCT の症例登録を一旦停止し、登録された 18 例の 3 ヶ月後の転帰を解析することとなった。一方、RESCUE-Japan Registry2 については登録数がすでに 400 例を超えており、年内に中間解析が行われる予定である。

吉村紳一・兵庫医科大学医学部
教授

A．研究目的

主幹動脈急性閉塞例の治療成績は全体に不良であり、tPA 静注療法が行われたとしても予後例が多い。我が国においても血管内治療が行われているが、2013年に報告された欧米の 3 つの RCT はいずれもその有効性を証明できなかった。そこで発症後 4.5 時間以内の脳主幹動脈急性閉塞症の無作為化比較試験（randomized controlled trial: RCT）を企画した。また同時に発症後 24 時間以内の脳主幹動脈閉塞症の前向き登録調査(Registry)も行うこととした。

B．研究方法

RESCUE-Japan RCT の基本デザインは多施設共同、無作為化、非盲検、標準治療対照、

並行群間比較試験。適応基準に合致し、除外基準のいずれにも抵触しない症例をランダムに以下の 2 群に割り付けた；介入群（rt-PA 静注療法を含む標準的治療に血内治療を追加する）、対照群（rt-PA 静注療法を含む標準的治療のみ）。主要評価項目は発症 90 日後の modified Rankin scale (mRS) の違いで、目標症例数は 200 例（各群 100 例）、研究期間は 2014 年 9 月 1 日～2017 年 1 月 31 日（入院および追跡期間）とした。一方、RESCUE-Japan Registry2 では適応基準に合致しない症例を前向きに登録する。発症後 24 時間以内に来院した全症例が対象で、目標症例数は 1,000 例、研究期間は RCT と同期で、2014 年 9 月 1 日～2017 年 1 月 31 日（入院および追跡期間）とした。

（倫理面への配慮）

本研究に関与するすべての者は「世界医

師会ヘルシンキ宣言」,「疫学研究に関する倫理指針」および「臨床研究に関する倫理指針」に従う。本研究は通常診療下で行う研究であり、被験者全員が rt-PA 静注療法を受けることができる。一方、脳血管内治療は、研究開始時点では科学的に有効性が確認されておらず、先行研究ではその有益性が否定されていた。このため被験者が血管内治療を受けないことにより不利益を被るか否かは不明と判断した。本研究においては別に定める同意説明文書に基づき、研究に参加する前に十分に説明し、被験者または代諾者からインフォームド・コンセントを受け、当該者本人・代諾者の自由意思による試験参加の同意を文書で得ることとした。

C . 研究結果

本研究は研究計画通り進行し、症例登録が開始された。その後、2015 年 1 月にオランダの RCT (MR CELAN) の結果が報告されたが、本研究の独立モニタリング委員は全参加施設に連絡の上、研究の継続を決定した。しかし、2015 年 2 月の国際脳卒中学会で、さらに 3 つの RCT で治療効果が確認されたため、RESCUE-Japan RCT においては症例登録を一旦停止し、登録された 18 例の 3 ヶ月後の転帰を解析することとなった。一方、RESCUE-Japan Registry2 については研究を継続することとなり、登録数はすでに 400 例を超えており、年内に中間解析を行う予定である。

D . 考察

急性期脳梗塞に対する治療については世界的に極めて大きな注目が集まっており、

今後も RCT の結果が報告されると考えられる。一方、我が国では人種の違いや併用する rt-PA 静注療法の用量の違いなどがあるため、独自に血管内治療の有効性を確認する必要があると考えられる。このため、RESCUE-Japan RCT の初期症例の解析とともに、前向き登録研究である RESCUE-Japan Registry2 によって我が国の治療実態とその解析を行い、国民に有益な情報を発信したいと考えている。

E . 結論

我が国における急性期脳梗塞に対する血管内治療の有効性確認のための比較試験である RESCUE-Japan RCT は予定通り開始された。欧米の RCT の報告により RESCUE-Japan RCT においては症例登録を一旦停止し、登録された 18 例の 3 ヶ月後の転帰を解析することとなった。一方、前向き登録研究である RESCUE-Japan Registry2 については登録進行中である。

F . 健康危険情報

本研究に関する健康被害などの報告はない。

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshimura S, Sakai N, Okada Y, Kitagawa K, Kimura K, Tanahashi N, Hyogo T, Yamagami H, Egashira Y; Recovery by Endovascular Salvage for Cerebral Ultra-acute Embolism (RESCUE)-Japan Registry Investigators: Efficacy of endovascular treatment for acute

- cerebral large-vessel occlusion: analysis of nationwide prospective registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23:1183-1190, 2014
- 2) Yoshimura S, Shirakawa M, Uchida K, Tanaka Y, Shindo S: Endovascular treatment of acute ischemic stroke: Honolulu shock and thereafter. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23:e295-e298, 2014
- 3) Enomoto Y, Yoshimura S, Egashira Y, Takagi T, Tsujimoto M, Iwama T: Long-term magnetic resonance angiography follow-up for recanalized vessels after mechanical thrombectomy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23:2834-2839, 2014
- 4) Koga M, Toyoda K, Kimura K, Yamamoto H, Sasaki M, Hamasaki T, Kitazono T, Aoki J, Seki K, Homma K, Sato S, Minematsu K; on behalf of the THAWS investigators: THrombolysis for Acute Wake-up and unclear-onset Strokes with alteplase at 0.6 mg/kg (THAWS) Trial. *Int J Stroke* 9:1117-1124, 2014
- 5) Deguchi I, Dembo T, Yoshimura S, Sakai N, Okada Y, Kitagawa K, Kimura K, Hyogo T, Yamagami H, Egashira Y, Tanahashi N: Relationship between magnetic resonance angiography-diffusion-weighted imaging mismatch and clinical outcome in endovascular treatment for acute ischemic stroke: subgroup analysis of the Recovery by Endovascular Salvage for Cerebral Ultra-acute Embolism--Japan Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23:1471-1476, 2014
- 6) Yamada K, Kawasaki M, Yoshimura S, Sasaki Y, Nakahara S, Sato Y: Asymptomatic moderate carotid artery stenosis with intraplaque hemorrhage: onset of new ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*, in press
- 7) 内田和孝, 吉村紳一: 急性期血行再建 SWIFT trial, TREVO 2 trial, SARIS. *Clinical Neuroscience* 32:382-384, 2014
- 8) 進藤誠悟, 吉村紳一: 最新臨床脳卒中学 -最新の診断と治療- 脳梗塞超急性期における血管内治療 脳梗塞概論 脳梗塞の治療 超急性期治療. *日本臨牀* 72(増刊 7):43-46, 2014
- 9) 内田和孝, 吉村紳一: 脳梗塞急性期の血管内治療 (IVR) を再考する. *Vascular Medicine* 10:121-124, 2014
- 10) 吉村紳一: RESCUE-Japan Registry. *Vascular Medicine* 10:139-142, 2014
- 11) 吉村紳一, 白川学, 内田和孝: 急性期脳梗塞に対する血管内治療の現状. *日本医師会雑誌* 143:1913-1916, 2014
- 12) 進藤誠悟, 吉村紳一: 急性脳血管症候群としての一過性脳虚血発作-脳卒中予防の水際作戦 不安定粥腫の診断と治療, *Current Therapy* 32:1238, 2014
- 13) 吉村紳一: 脳血管内治療の進歩. *内科* 114:1017-1020, 2014
- 14) 進藤誠悟, 吉村紳一: 心原性脳塞栓症の最新治療 脳梗塞超急性期における血管内治療. 脳梗塞と心房細動

- 1:43-48, 2014
- 15) 吉村紳一: 虚血疾患 CQ5 急性期脳梗塞に対し機械的血栓回収療法による脳血管内治療はt-PA 静注より有用か? – Voice 血管内治療は早期に近位血管に対して施行され、再開通率が高ければ有効. CORE JOURNAL 循環器 4:60, 2014
 - 16) 阪本大輔, 吉村紳一: 脳外科領域で用いられる機器最前線 急性期脳血管再開通療法 Penumbra システムの特徴と使用の実際. 脳神経外科速報 25:50-55, 2015
 - 17) 吉村紳一: 脳卒中と脳血管内治療. 脳と循環 20:39-43, 2015
 - 18) 徳田良, 吉村紳一: 急性脳梗塞に対する血管内治療. Medical Science Digest 41:13-16, 2015
 - 19) 吉村紳一: ISC2015 脳梗塞急性期に血管内治療が有効, 3 件の RCT で従来治療を上回る成績- 「ホノルル・ショックからナッシュビル・ホープへ」(コメント). Medical Tribune 48:1, 2015
 - 20) 吉村紳一: 4 件の RCT で有効性を確認 血管内治療のエビデンスはほぼ確立. Medical Tribune 48:18, 2015
2. 学会発表
- 1) Shinichi Yoshimura: Carotid artery stenting. (Educational Lecture) WFNS Course & Workshop 2014, Kuala Lumpur, Malaysia, 2014
 - 2) Shinichi Yoshimura: Acute endovascular thrombectomy. (Educational Lecture) WFNS Course & Workshop 2014, Kuala Lumpur, Malaysia, 2014
 - 3) Shinichi Yoshimura: IVR Workshop. (Hans-on) 2nd International Congress on Minimally Invasive Technique in Neurosurgery, Xi'an, China, 2014
 - 4) 吉村紳一, 白川学, 内田和孝, 田中康恵: 機械的血栓回収療法の現状. (プレナリーセッション) 第 34 回日本脳神経外科コンgres 総会, 大阪, 2014
 - 5) 吉村紳一: 超急性期再開通療法の展望. (共催シンポジウム) 第 20 回日本血管内治療学会総会, 和歌山, 2014
 - 6) 吉村紳一: 海外の on going trial と国内の試み. (レクチャー) 脳血管内治療ブラッシュアップセミナー, 神戸, 2014
 - 7) 吉村紳一: SolitaireTMFR 国内導入. (共催セミナー) 脳血管内治療ブラッシュアップセミナー, 神戸, 2014
 - 8) 吉村紳一: Trevo ProVue Retriever 登場. (共催セミナー) 脳血管内治療ブラッシュアップセミナー, 神戸, 2014
 - 9) 吉村紳一, 白川学, 内田和孝, 進藤誠悟, 榎本由貴子, 江頭裕介, 岩間亨: 頸動脈ステント留置術における脳循環代謝画像の意義と対策. (シンポジウム) 第 33 回 The Mt. Fuji Workshop on CVD, 盛岡, 2014
 - 10) 吉村紳一: Trevo ProVue の使用経験. (ランチョンセミナー) 第 1 回日本脳神経血管内治療学会近畿地方会, 豊中, 2014
 - 11) 吉村紳一: Imaging necessary for neuroendovascular therapy from a neurosurgeon's view. (シンポジウム) 第 50 回日本医学放射線学会秋季臨床大会, 神戸, 2014

- 12) 吉村紳一: 脳梗塞急性期マネジメント～血管内治療と抗凝固療法～. (アフタヌーンセミナー) 日本脳神経外科学会 第 73 回学術総会, 東京, 2014
- 13) 吉村紳一: 二刀流医師が考える脳血管障害治療. (アフタヌーンセミナー) 日本脳神経外科学会第 73 回学術総会, 東京, 2014
- 14) 吉村紳一: Trevo ProVue Retriever の実力と更なる可能性. (ランチョンセミナー) 第 30 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会, 横浜, 2014
- 15) 吉村紳一: RESCUE-Japan : retrospective and prospective study. (プレナリーシンポジウム) 第 30 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会, 横浜, 2014
- 16) 吉村紳一: Penumbra システムの実力. (ランチョンセミナー) 第 30 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会, 横浜, 2014
- 17) 吉村紳一: 頸動脈ステント留置術における pitfall. (ランチョンセミナー) 第 30 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会, 横浜, 2014
- 18) 吉村紳一: 急性期脳梗塞に対する脳血管内治療の実際: 良い成績を得るためのコツ. (リフレッシュセミナー) 第 44 回日本神経放射線学会, 名古屋, 2015
- 19) 吉村紳一: 急性期血栓回収療法における Technical tips. (日本脳卒中の外科学会 / 日本脳神経血管内治療学会 合同生涯教育セミナー) STROKE2015 (第 40 回日本脳卒中学会総会 / 第 44 回日本脳卒中の外科学会学術集会 / 第 31 回スパズム・シンポジウム), 広島, 2015
- 20) 吉村紳一: Big debate2「脳血管解離」. (日本脳卒中の外科学会 / 日本脳神経血管内治療学会 合同生涯教育セミナー・パネリスト) STROKE2015 (第 40 回日本脳卒中学会総会 / 第 44 回日本脳卒中の外科学会学術集会 / 第 31 回スパズム・シンポジウム), 広島, 2015
- 21) 吉村紳一: Big debate3「急性期脳虚血」. (日本脳卒中の外科学会 / 日本脳神経血管内治療学会 合同生涯教育セミナー・パネリスト) STROKE2015 (第 40 回日本脳卒中学会総会 / 第 44 回日本脳卒中の外科学会学術集会 / 第 31 回スパズム・シンポジウム), 広島, 2015

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし