

I . 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
総括研究報告書

脳卒中の医療体制の整備のための研究

研究代表者 飯原 弘二 九州大学大学院医学研究院脳神経外科 教授

研究要旨
急性期脳梗塞に対する rt-PA 静注療法の治療効果が発表された 20 年後、2015 年に機械的血栓回収療法の有意な治療効果が相次いで発表されたことにより、脳梗塞超急性期における標準治療は一変し、その医療体制の整備は喫緊の課題となった。しかしこれまで本邦で脳梗塞超急性期の医療体制の整備に特化した研究は行われていない。本研究では、急性期脳梗塞の rt-PA 静注療法の均てん化、血管内治療の集約化を図るため、脳梗塞超急性期医療の臨床指標を策定し、本邦の大規模データベースから策定した臨床指標を算出することで、地域の実状を考慮した脳梗塞急性期医療の提供体制の整備に資する資料を提供する。

・研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

西村 邦宏 国立循環器病研究センター予防医学・疫 学情報部 部長	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 部長
吉村 紳一 兵庫医科大学脳神経外科 主任教授	星野 晴彦 東京都済生会中央病院神経内科 部長
塩川 芳昭 杏林大学脳神経外科 教授 副病院長	長谷川 泰弘 聖マリアンナ医科大学神経内科 教授
嘉田 晃子 名古屋医療センター臨床研究センター生 物統計研究室 室長	橋本 洋一郎 熊本市市民病院 首席診療部長・神経内科 部長
小笠原邦昭 岩手医科大学医学部脳神経外科 教授	小川 彰 岩手医科大学 理事長
豊田 一則 国立循環器病研究センター 副院長	鈴木 倫保 山口大学医学部脳神経外科 教授
東 尚弘 国立がん研究センターがん対策情報セン ターがん登録センター センター長	辻野 彰 長崎大学病院脳神経内科 教授
	北園 孝成 九州大学大学院医学研究院病態機能内 科学 教授

A. 研究目的

2015年に機械的血栓回収療法の治療効果が相次いで発表されるに伴い、急性期脳梗塞に対する標準治療は一変し、急性期医療体制の整備は喫緊の課題となった。本研究の目的は、急性期脳梗塞のt-PA静注療法のとてん化、血管内治療の集約化を図るため、脳梗塞超急性期医療の実態を把握した上で、臨床指標を策定し、大規模データベース(J-ASPECT Studyなど)から、策定した臨床指標を算出し、地域の実状を考慮した脳梗塞超急性期医療の提供体制の整備に資する資料を提供することにある。

B. 研究方法

(1) 脳梗塞超急性期治療の地域別実態把握と評価:

①日本脳卒中学会、脳神経外科学会、神経学会、脳神経血管内治療学会の協力のもと、脳梗塞超急性期治療の退院調査を行う。具体的には学会の教育訓練施設を対象に、前年度に治療した脳梗塞急性期症例のDPCデータを、ICD-10コードを用いて抽出し、rt-PA静注療法、血管内治療を施行した患者情報を収集する。患者情報(性、年齢、併存疾患、入院時、退院時 modified Rankin Scale、入院中死亡など)、病院情報(都市圏分類、包括的脳卒中センタースコアなど)を含む統合データベースを作製、患者要因、病院要因を考慮した hierarchical multiple regression analysis を行い、予後に与える影響を解析する(西村、嘉田)。また、全国悉皆救急搬送情報との突合を確率的データマッチングの手法を用いて、専用の高機能コンピューターを用いて解析する。

②血管内治療のエビデンスが出版された2015

年前後の脳梗塞超急性期におけるrt-PA静注療法、血管内治療の治療数、受療率を、既に構築された統合データベース(J-ASPECT Studyなど)を活用して、地理的要因を考慮して比較、検討することによって、エビデンス・プラクティスギャップの可視化を図る。これまでに、J-ASPECT Studyでは過去5年間約400施設から脳卒中データベースを構築し、現在まで約33万件の脳梗塞症例を登録しており、本研究期間の3年間で、さらに約20万件の登録が見込まれる。

③分担研究者の鈴木、長谷川、塩川、星野、辻野は、山口県、神奈川県、東京都、長崎県(僻地・離島)に代表される人口密度の異なる地域における遠隔医療の活用を含めた実態調査を担当する。

坂井は、JR-NET3、吉村は、RESCUE Japanから見た血管内治療の実態把握と評価を、北園はFukuoka Stroke Registry、橋本は熊本脳卒中地域連携ネットワーク研究会、小川、小笠原らは、地方自治体(岩手県)で構築された脳卒中データベース、豊田はSAMURAI Registryを活用し、血管内治療のエビデンスが出版された前後におけるrt-PA静注療法、血管内治療の地域、研究参加施設別の実態を把握する。

(2) 地域特性を考慮した、rt-PA療法のとてん化、血管内治療の集約化を目指した医療体制構築のための指標:

脳梗塞を発症してからの搬送、診断、治療の3つの段階で、rt-PA静注療法、血管内治療の施行に関わる臨床指標(ストラクチャー指標、プロセス指標、アウトカム指標)を策定(長谷川、東、西村、嘉田、小川、小笠原)し、継続的な

モニターの可能性につき検討する。

具体的には、都道府県単位で取得可能な必須指標に加えて、以下の5つの大項目について詳細な指標を検討する。

- 1) 人的要因(例:脳卒中医療に関係する学会専門医(ストラクチャー指標))
- 2) 診断機器(例:MRI 拡散強調画像や脳灌流画像などの高度の画像診断が常時施行可能(ストラクチャー指標)、適応患者が来院してから画像診断までの時間(プロセス指標)、病院前脳卒中スケールの活用や覚知から病院到着までの時間(プロセス指標))
- 3) 介入治療(例:発症後2時間以内に来院した患者における3時間以内のrt-PA 静注療法実施率(プロセス指標)、入院死亡率、退院時日常生活自立度(アウトカム指標))
- 4) インフラ(例:ストロークケアユニット、集中治療室(ストラクチャー指標))
- 5) 教育(例:多職種や住民に対する教育(プロセス指標))

(3) rt-PA 療法の均てん化を目指した、rt-PA 静注療法適正治療指針の改訂に資するデータの蓄積:

rt-PA 療法の均てん化に向けて、上記の脳卒中データベースを活用して、脳梗塞超急性期治療に関する臨床指標の継続的な収集を行い、rt-PA 静注療法適正治療指針の改訂に資するデータの蓄積を図る。

(倫理面への配慮)

1) 本研究において予測される危険性

本研究は患者の治療過程で得られる情報を整理、統合して構築する二次資料を用いるものであり、既存資料の利用にとどまり、研究対

象者に身体的リスクを与えるものではない。

2) 被験者の利益および不利益

被験者にとっての直接的な利益は無い。集積される情報には個人識別情報を含まず、複数の情報から個人を推定できないように配慮している。さらに、情報の収集、蓄積に用いるシステムの厳格な管理、運用、目的を限定した情報の取り扱いにより、被験者に与える情報リスクを極小化しており、実質的な不利益は無い。

3) 費用負担

本研究に要する経費は平成28年度厚生労働科学研究費で負担する。本研究に参加する被験者に、本研究参加のために新たな費用の負担を求めるとはしない。

4) 倫理的事項

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、公開すべき事項を含むポスターを各施設の外来および病棟の目につくところに掲示し、情報の公開と拒否の機会を設ける。

5) インフォームドコンセント

本研究は、公衆衛生上の重要性が高い研究であり、通常の診療において生成される診療情報を収集、匿名化して解析するものであり、研究目的の達成には悉皆性の担保が重要であることから、登録の際に患者個人から個別の同意は取得しない方針とし、各参加施設では研究の目的を含む研究の実施についての情報を院内掲示と入院時のお知らせ等により公開・広報し、登録の実施を周知する。併せて、何ら診療上の不利益を受けることなく、研究目的での協力を拒否できることを明示し、協力拒否の申し出があった患者については研究目的の情報登録の対象から除外する。

6) 個人情報の保護

レセプトデータ、DPC データはすでに各施設

で連結可能な匿名化となっている。データセットには個人を識別できる情報を含めない。

7) 知的所有権に関する事項

この研究の結果として特許権当科生じた場合、その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関および研究遂行者などに属し、研究に参加した被験者には属さない。また特許権等に関して経済的利益が生じる可能性があるが、被験者はこれらについても権利はない。

C. 研究結果

(1) 脳梗塞超急性期治療の地域別実態把握と評価:

①日本脳卒中学会、脳神経外科学会、神経学会、脳神経血管内治療学会の協力のもと、脳梗塞超急性期治療の退院調査を行った。具体的には学会の教育訓練施設を対象に、前年度に治療した脳梗塞急性期症例のDPCデータを、ICD-10コードを用いて抽出し、rt-PA静注療法、血管内治療を施行した患者情報を収集した。

平成27年度のJ-ASPECT study退院調査を行った。具体的には日本脳卒中学会、脳神経外科学会、神経学会、脳神経血管内治療学会の教育訓練施設を対象に、前年度に治療した脳梗塞急性期症例のDPCデータを、ICD-10コードを用いて抽出し、rt-PA静注療法、血管内治療を施行した患者情報を収集した。脳卒中全体で127,427症例(脳梗塞:84,970症例、くも膜下出血:9,841症例、脳内出血:32,886症例)のデータを収集し、このうち脳梗塞超急性期治療に関して、t-PA静注療法が5,251症例、血栓回収療法が2,844症例であった。

②J-ASPECT studyにおける2010年から2014

年までの脳梗塞急性期治療に関するデータを検討した。雇用圏別に比較すると、大都市雇用圏ではt-PA静注療法の実施率は経年的に上昇していたが、小都市雇用圏ではほぼ横ばいの状況であった。急性期血栓回収療法に関しても、大都市では急速に上昇していたが、小都市ではその増加率は低かった。これを反映するように、アウトカム(mRS0-2、死亡率)に関しても、小都市と比較して大都市のほうが良好であった。また入院経路に関して、t-PA静注療法を行った患者は、小都市においてより他院からの転送が多く、t-PAが初回搬送施設で施行できず、治療可能な施設に転送されていることがわかった。このように脳梗塞超急性期医療に関しては、依然大きな地域格差が存在することが明らかとなった。

③平成29年8月31日に班会議を施行し、各分担研究者より調査・研究結果の報告を行った。血管内治療の実態に関しては、JR-NET3、RESCUE Japanのデータおよび脳血管内治療学会による全国調査の結果から、脳梗塞に対する血栓回収療法の治療数や脳血管内治療の専門医数は、地域によって大きな差があることが示された。また、レジストリーや実態調査の結果より、各地域ごとに専門医や高度専門治療が可能な施設、遠隔医療の実態が示され、脳梗塞急性期医療に関する地域格差の問題点が明らかとなった。

(2) 地域特性を考慮した、rt-PA療法の均てん化、血管内治療の集約化を目指した医療体制構築のための指標:

t-PA静注療法、機械的血管回収療法の施行率を都道府県別にプロットしたローレンツ曲線を作成した。t-PA静注療法と比較して、機械

の血管回収療法の施行率の均てん化の遅れが可視化された。これまで、2010年と2014年に、J-ASPECT Studyの一環として、診療施設調査を行っているが、CSCスコアの改善が、その後のアウトカムの改善につながっていることが明らかとなった(現在、投稿準備中)。

平成30年度に、3回目の診療施設調査を計画しており、2回目以後のCSCスコアの改善の程度を評価する準備を進めている(平成30年4月に開始予定)。その結果は、日本脳卒中学会とも情報を共有する予定である。

最終年度には、都道府県の医療計画にも適用可能な簡便な指標を策定する予定である。

D. 考察

本邦の代表的な大規模データベースなどを活用することによって、超急性期虚血性脳卒中の医療の実態把握を施行、それぞれの地域特性により急性脳動脈閉塞に対する再開通療法としてのrt-PA静注療法、血管内治療が不均衡である実情が明らかとなった。

また、rt-PA静注療法を適確に行うことを目的とした一次脳卒中センターの整備、血管内治療を含む、より高次の脳卒中治療を常時施行することが可能な包括的脳卒中センターの整備に向けて、超急性期虚血性脳卒中医療の臨床指標を策定し、情報収集を開始した。このデータを解析し、継続的にデータ収集することで、急性期脳梗塞のt-PA静注療法の均てん化、血管内治療の集約化を図るための重要な提言ができるものと考えられる。

本研究で構築する医療施設のネットワークの枠組みは、脳卒中のみならず、広く急性心筋梗塞などの循環器病領域、救急医療、僻地・離島の医療にも応用されていくものと考えられ、今後の医療計画の策定に向けて、脳卒中超

急性期医療に関する臨床指標を策定し、数値目標を可視化することで、二次医療圏の見直しなどに向けたPDCAサイクルの実現をもたらす、国民福祉の向上に向けての効果は計り知れない。

E. 結論

H29年度は超急性期虚血性脳卒中の医療の実態を把握することで、歴然とした地域格差や不均衡が存在することが明らかとなった。

本研究により、rt-PA静注療法の均てん化と血管内治療の集約化を目指した脳梗塞急性期医療のネットワークを、地理的条件やインフラの充足度などに応じて類型化して提言することが可能となる。rt-PA静注療法を適確に行うことを目的とした一次脳卒中センターの整備、血管内治療が常時可能な包括的脳卒中センターの整備に向けて基礎資料を提供し、医療圏の見直しなどに向けたPDCAサイクルの実現をもたらすことが期待される。

F. 健康危険情報

本研究において、患者の健康に危険が及ぶ事象は発生しない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Kurogi R, Kada A, Nishimura K, Kamitani S, Nishimura A, Sayama T, Nakagawara J, Toyoda K, Ogasawara K, Ono J, Shiokawa Y, Aruga T, Miyachi S, Nagata I, Matsuda S, Yoshimura S, Okuchi K, Suzuki A, Nakamura F, Onozuka D, Hagihara A, Iihara K, J-ASPECT Study Collaborators. Effect of treatment modality on in-hospital outcome in patients with subarachnoid

- hemorrhage: a nationwide study in Japan (J-ASPECT Study). *J Neurosurg*. 2018 May;128(5):1318-26. Epub 2017 May 26.
- Kurogi R, Nishimura K, Nakai M, Kada A, Kamitani S, Nakagawara J, Toyoda K, Ogasawara K, Ono J, Shiokawa Y, Aruga T, Miyachi S, Nagata I, Matsuda S, Yoshimura S, Okuchi K, Suzuki A, Nakamura F, Onozuka D, Ido K, Kurogi A, Mukae N, Nishimura A, Arimura K, Kitazono T, Hagihara A, Iihara K; J-ASPECT Study Collaborators. Comparing intracerebral hemorrhages associated with direct oral anticoagulants or warfarin. *Neurology*. 2018 Mar 27;90(13):e1143-9.
 - 黒木愛、飯原弘二. DPC・レセプトデータを活用した大規模データベースの現状と今後の展望. *医学の歩み* 264(10): 889-93, 2018
 - 黒木 愛、飯原弘二. ビッグデータから見た脳卒中救急医療. *Annual Review 神経* 2018 174-9
 - 黒木 愛、飯原弘二. 包括的脳卒中センターと J-ASPECT Study. *カレントセラピー* 35(12) :92, 2017
2. 学会発表
- 黒木 愛、小野塚大介、萩原明人、嘉田晃子、西村邦宏、井戸啓介、西村 中、有村公一、佐山徹郎、有賀 徹、豊田一則、吉村紳一、宮地 茂、塩川芳昭、小笠原邦昭、飯原弘二. 本邦の急性期脳梗塞に対する治療の現状-J-ASPECT study-. 第4回 日本心血管脳卒中学会学術集会(シンポジウム). 6.2-3, 2017.
 - 福岡
 - 黒木亮太、西村邦宏、嘉田晃子、神谷諭、小笠原邦昭、塩川芳昭、豊田一則、中川原 讓二、宮地 茂、吉村紳一、松田晋哉、奥地一夫、永田 泉、小野塚大介、井戸啓介、黒木 愛、西村 中、有村公一、佐山徹郎、飯原弘二. DOAC 関連脳出血症例における臨床的特徴の検討、J-ASPECT Study. 第4回 日本心血管脳卒中学会学術集会. 6.2-3, 2017. 福岡
 - 井戸啓介、西村 中、西村邦宏、嘉田晃子、小笠原邦昭、豊田一則、中川原讓二、塩川芳昭、宮地 茂、吉村紳一、永田 泉、黒木 愛、有村公一、飯原弘二. 心疾患を合併した頸動脈狭窄症に対する外科治療-J-ASPECT Study-. 一般社団法人日本脳神経外科学会第76回学術総会. 10.12-14, 2017. 名古屋
 - 黒木 愛、小野塚大介、萩原明人、嘉田晃子、西村邦宏、井戸啓介、西村 中、有村公一、空閑太亮、有賀 徹、豊田一則、吉村紳一、宮地 茂、塩川芳昭、小笠原邦昭、飯原弘二. A study of the current situation for acute ischemic stroke in Japan: A national data linkage between Emergency Medical Services Data and J-ASPECT Data. 一般社団法人日本脳神経外科学会第76回学術総会(シンポジウム). 10.12-14, 2017. 名古屋
 - Kurogi R, Nishimura K, Nakai M, Nakagawara J, Toyoda K, Ogasawara K, Shiokawa Y, Yoshimura S, Kitazono T, Iihara K, J-ASPECT Study Collaborators. Comparing intracerebral hemorrhages associated with direct oral anticoagulants

or warfarin -J-ASPECT Study-. 第8回韓日合同脳卒中カンファレンス(The 8th Korea-Japan Joint Stroke Conference).

10.19-21, 2017. 新潟

- ・ 黒木 愛、小野塚大介、萩原明人、嘉田晃子、西村邦宏、井戸啓介、西村 中、有村公一、有賀 徹、豊田一則、吉村紳一、宮地 茂、塩川芳昭、小笠原邦昭、飯原弘二. 本邦の急性期脳梗塞に対する治療の現状-J-ASPECT study-. 第33回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会. 11.23-25, 2017. 東京
- ・ 黒木 愛、小野塚大介、萩原明人、嘉田晃子、西村邦宏、井戸啓介、西村 中、有村公一、空閑太亮、有賀 徹、豊田一則、吉村紳一、宮地 茂、塩川芳昭、小笠原邦昭、飯原弘二. 本邦の急性期脳梗塞における治療の現状と課題—J-ASPECT study と救急搬送データのデータリンクージュによる検討. STROKE2018. 3.15-18, 2018. 福岡
- ・ 高岸 創、井戸啓介、黒木亮太、西村邦

宏、嘉田晃子、有村公一、西村 中、黒木 愛、飯原弘二、J-ASPECT Study Investigators. 高齢者くも膜下出血患者の周術期管理と転帰の検討～J-ASPECT study～. STROKE2018. 3.15-18, 2018. 福岡

- ・ 井戸啓介、西村 中、西村邦宏、嘉田晃子、小笠原邦昭、豊田一則、中川原譲二、塩川芳昭、宮地 茂、吉村紳一、永田泉、黒木 愛、有村公一、飯原弘二. 心疾患を合併した頸動脈狭窄症に対する外科治療-J-ASPECT Study-. STROKE2018. 3.15-18, 2018. 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

「脳卒中の医療体制の整備のための研究」(J-ASPECT Study) 研究組織

氏名	所属 役職	
飯原 弘二	九州大学大学院医学研究院脳神経外科 教授	研究代表者
西村 邦宏	国立循環器病研究センター予防医学・疫学情報部 部長	研究分担者
吉村 紳一	兵庫医科大学脳神経外科 主任教授	研究分担者
塩川 芳昭	杏林大学医学部脳神経外科 教授	研究分担者
嘉田 晃子	名古屋医療センター臨床研究センター臨床試験研究部生物統計研究室 室長	研究分担者
小笠原 邦昭	岩手医科大学医学部脳神経外科 教授	研究分担者
豊田 一則	国立循環器病研究センター 副院長	研究分担者
東 尚弘	国立がん研究センターがん対策情報センターがん登録センター センター長	研究分担者
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 部長	研究分担者
星野 晴彦	東京都済生会中央病院神経内科 部長	研究分担者
長谷川 泰弘	聖マリアンナ医科大学神経内科 教授	研究分担者
橋本 洋一郎	熊本市市民病院神経内科 首席診療部長	研究分担者
小川 彰	岩手医科大学 理事長	研究分担者
鈴木 倫保	山口大学大学院医学系研究科脳神経外科学 教授	研究分担者
辻野 彰	長崎大学病院脳神経内科 教授	研究分担者
北園 孝成	九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 教授	研究分担者
松尾 龍	九州大学大学院医学研究院医療経営・管理学講座 助教	協力者
高木 俊範	兵庫医科大学脳神経外科 助教	協力者
井上 学	国立循環器病研究センター脳血管内科	協力者
高木 正仁	国立循環器病研究センター脳血管内科 医師	協力者
伊佐早 健司	聖マリアンナ医科大学神経内科 助教	協力者
黒木 亮太	九州医療センター脳血管内治療科 医師	協力者
有村 公一	九州大学大学院医学研究院脳神経外科 助教	事務局
西村 中	九州大学大学院医学研究院脳神経外科 助教	事務局
黒木 愛	九州大学大学院医学研究院脳神経外科	事務局
井戸 啓介	九州大学大学院医学研究院脳神経外科	事務局
石床 亜里沙	九州大学大学院医学研究院脳神経外科 秘書	事務局

(順不同・敬称略)