

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関する研究

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

神戸市立医療センター中央市民病院・

び所属研究機関における職名

部長

(分担研究報告書の場合は、省略)

星野 晴彦

研究分担者氏名・所属研究機関名

東京都済生会中央病院・部長

及び所属研究機関における職名

長谷川 泰弘

聖マリアンナ医科大学・教授

西村 邦宏

橋本 洋一郎

国立循環器病研究センター・部長

熊本市民病院・首席診療部長

吉村 紳一

小川 彰

兵庫医科大学・主任教授

岩手医科大学・理事長

塩川 芳昭

鈴木 倫保

杏林大学・教授

山口大学・教授

嘉田 晃子

辻野 彰

名古屋医療センター・室長

長崎大学病院・教授

小笠原邦昭

北園 孝成

岩手医科大学・教授

九州大学・教授

豊田 一則

国立循環器病研究センター・副院長

A. 研究目的

東 尚弘

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

国立がん研究センター・センター長

坂井 信幸

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、専用的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:

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

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 平成 29 年度の脳梗塞超急性期治療を対象とした DPC 情報をもとにした退院調査を施行、データ収集を行い、現在解析中である。また脳卒中診療施設を対象に、脳卒中患者の救急医療体制の現状を把握することを目的として、平成 22 年度、平成 26 年度に続いて、平成 30 年度の第 3 回診療施設調査を行った。

また平成 30 年 7 月 20 日に、第 1 回班会議を、平成 31 年 2 月 22 日に第 2 回班会議を行った。

② J-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 30 年 7 月 20 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。

RESCUE-Japan Project における 2016 年から 2017 年にかけての急性期血栓回収療法に関して、脳血管内治療専門医所属施設(約 600 施設)のデータの集計を行った。2016 年、2017 年における人口 10 万人あたりの急性期血栓回収療法の治療件数と脳血管内治療専門医の人数を都道府県別に評価し、いずれも概ね増加傾向にあるが(治療件数:34.5%増加、専門医数:12.8%増加)、地域の格差は大きいことが示された。

急性期脳卒中における遠隔医療の実体について山口県における取組み(Telestroke)の報告では、脳卒中診療医のいない施設において Telestroke を用いることで約 25%の転送が行われ、治療適応など適切な判断がなされていた。t-PA 静注療法、急性期血栓回収療法の対象となりうる心原性脳塞栓症では、約 1/3 が転送されているが、1/3 の症例は重症のため治療適応がなく転送されていない実体が明らかとなった。Telestroke を用いることで、脳卒中診療医がいない地域においても超急性期治療が可能となることが示された。

(2) 地域特性を考慮した、rt-PA 療法の均てん化、脳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:

脳梗塞急性期治療に関する臨床指標として、「脳卒中・診療の質指標」および「包括的脳卒中センターに関する脳卒中・診療の質指

標」を策定した。策定した臨床指標を継続的にモニターするため、「Close The Gap – Stroke (CTGS)」と名付けた急性期脳卒中の医療の質評価プログラムを立ち上げた(AMED 研究との合同事業)。然し乍ら、CTGS で収集する指標は、学術的要素が強く、地域の自治体で収集するには、やや詳細に過ぎるとの指摘があった(CTGS については、日本脳卒中学会による脳卒中センター認定後の臨床指標の収集に活用することを検討中)。

脳梗塞急性期治療に関する臨床指標としては、地域や自治体などでも収集可能な指標として、以下のものを提唱し、J-ASPECT Study など既存のデータベースでの収集の実現可能性について検討した。本研究班からは、以下の指標を提案する。

- 1)脳卒中全体死亡率(30日以内、都道府県別)
- 2)脳卒中3病型別死亡率/患者数(脳梗塞、脳内出血、くも膜下出血別、30日以内、都道府県別)
- 3)脳卒中主要関連学会(日本脳卒中学会、脳神経外科学会、脳神経血管内治療学会など)専門医数(都道府県別)
- 4)脳卒中診療に従事する常勤医師数
- 5)rt-PA 静注療法実施数/率(都道府県別)
- 6)機械的血栓回収療法実施数/率(都道府県別)
- 7)ストローク・ユニット設置数(都道府県別)
- 8)rt-PA 静注療法 常時治療可能施設数
- 9)脳血管内治療 常時治療可能施設数
- 10)脳内出血治療数
- 11)再入院患者数

脳卒中全体90日後 mRankin Scale score(都道府県別)についても検討したが、CTGS の結果でも、収集率は低いいため、自治体レベルで

は実現可能性は低いと考えられる。集中治療室の設置数については、包括的脳卒中センターでの要件として検討する。

(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:

(2)において検討した指標について、本研究班で得られた J-ASPECT のデータをもとに評価を行った。

平成 30 年度に行った第3診療施設調査の結果では、過去の施設調査からの経時推移については人的要因に関しては増加している項目(救急医、リハビリ医)も認めたが、その他の要項については大きな変化を認めなかった。また主要項目における都道府県別データを検討すると、都道府県ごとの脳卒中診療の実態が明らかになった。

厚生労働省の人口動態統計における脳梗塞の年齢調整死亡率と、J-ASPECT のデータにおける都道府県別のリスク調整死亡率(入院 30 日以内死亡)を比較した。この比較では死亡率の高い地域に相違があり、これは前者で脳梗塞患者の最終予後、後者で脳梗塞患者の急性期予後を反映しているものと考えられ、同じ患者集団であれば急性期医療と慢性期医療のギャップを示しており、治療のアウトカムを改善するための地域ごとの特色が可視化された。

また 2015 年における都道府県別の t-PA 静注療法および急性期血栓回収療法の実施率を算定した。5 分位で評価すると、それぞれの治療に関して、実施率に地域差が見られ、特にどちらも実施率の低い県に関しては積極的な格差是正の介入が必要であることが示唆された(投稿準備中)。

脳卒中急性期医療に関する評価指標のうち、構造指標として包括的脳卒中センターと死亡率の関係を評価した。包括的脳卒中センターに関する推奨要項の充足(CSCスコア)が高いほど死亡率や予後不良(mRS3-6)の割合が低く、CSCスコアの改善がアウトカムに寄与していることが明らかとなった。また、その中でも脳卒中に関する専門医のうち、脳神経外科専門医、脳卒中専門医、脳血管内治療専門医の在籍数が多いほど脳卒中における死亡率が低いことが示された(西村邦宏ら、投稿中)。

(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ことはない。

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。

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、脳梗塞急性期治療に関する地域や自治体などでも収集可能な臨床指標を提唱した。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

H30 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。また一次脳卒中センターおよび包括的脳卒中センターの整備に向けて、脳梗塞急性期治療に関する地域や自治体などでも収集可能な臨床指標を提唱した。

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

なし

2. 学会発表

- ・ 井戸啓介、西村 中、黒木 愛、有村公一、西村邦宏、小笠原邦昭、豊田一則、富永悌二、塩川芳昭、宮地 茂、北園孝成、飯原弘二. 頸動脈狭窄症の外科治療のアウトカムに対する心疾患合併の影響-J-ASPECT study. 第 34 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会. 11.22-24, 2018. 仙台
- ・ 黒木 愛、西村邦宏、西村 中、有村公一、長谷川泰弘、豊田一則、吉村紳一、坂井信幸、北園孝成、飯原弘二、塩川芳昭、小笠原邦昭. 機械的血栓回収療法を施行された急性期脳梗塞患者において、年間手術数がアウトカムに与える影響 JASPECT Study からの検討. 第 34 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会. 11.22-24, 2018. 仙台
- ・ 飯原弘二、北園孝成、小笠原邦昭、松丸祐司、吉村紳一、塩川芳昭、富永悌二、豊田一則、橋本洋一郎、坂井信幸、西村中、西村邦宏. Close The Gap-Stroke, J-ASPECT Study から見た血栓回収療法の地域格差. 第 34 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会. 11.22-24, 2018. 仙台

- ・ 連 乃駿、黒木 愛、西村 中、有村公一、西村邦宏、豊田一則、鈴木倫保、北園孝成、塩川芳昭、坂井信幸、吉村紳一、飯原弘二。 本邦における急性期脳梗塞に対する機械的血栓回収療法の現状。 第 34 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会。 11.22-24, 2018. 仙台
 - ・ Nishimura K, Ogasawara K, Kitazono K, Yoneyama K, Shiokawa K, Toyoda T, Hashimoto Y, Suzuki M, Hasegawa Y, Kada A, Onozuka D, Nishimura A, Hagihara A, Iihara K. Impact of Physician Volume and Specialty on In-hospital Mortality of Ischemic and Hemorrhagic Stroke -j-aspect Study. International Stroke Conference 2019. 2.6-8, 2019. Honolulu, U.S.A
 - ・ Nishimura A, Nishimura K, Matsuo R, Kada A, Kamitani S, Higashi T, Ogasawara K, Shimodozono M, Harada M, Hashimoto Y, Hirano T, Hishino H, Itabashi R, Itho Y, Iwama T, Kohriyama T, Matsumaru Y, Osato T, Sasaki M, Shiokawa Y, Shimizu H, Takegawa H, Nishi T, Uno M, Ido K, Kurogi A, Kurogi R, Arimura K, Kitazono T, Minematsu K, Iihara K. Development of the Close the Gap-stroke in the J-aspect Study: A Nationwide Quality Improvement Initiative of Japan. International Stroke Conference 2019. 2.6-8, 2019. Honolulu, U.S.A
 - ・ 飯原弘二。 本邦の脳卒中医療提供体制の現状と課題－J-ASPECT Study. STROKE2019. 3.21-23, 2019. 横浜
 - ・ 連 乃駿、黒木 愛、小野塚大介、萩原明人、嘉田晃子、西村邦宏、西村 中、有村公一、豊田一則、吉村紳一、宮地茂、塩川芳昭、小笠原邦昭、坂井信幸、飯原弘二。 本邦における急性期脳梗塞に対する機械的血栓回収療法の現状(J-ASPECT Study). STROKE2019. 3.21-23, 2019. 横浜
 - ・ 黒木 愛、小野塚大介、萩原明人、嘉田晃子、西村邦宏、有賀 徹、豊田一則、吉村紳一、宮地 茂、塩川芳昭、小笠原邦昭。 急性期脳梗塞治療に対する機械的血栓回収療法の procedural volume の影響:J-ASPECT Study からの検討。 STROKE2019. 3.21-23, 2019. 横浜
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定も含む)
- 1, 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし