

臨床研究のご説明

脳梗塞超急性期における血行再建術後の局所脳冷却灌流治療の併用療法の有効性に関する多施設共同ランダム化比較研究

1. はじめに

臨床研究とは、病気の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、患者さんの生活の質の向上などを目的として、患者さんのご協力を得て行われる医学系研究のことです。

現在、診断法や治療法が確立していない病気がまだ多くあります。また、治療方法があつたとしても、効果が限られている場合や、患者さんの負担や副作用が問題となることもあります。患者さんのご理解とご協力を頂いた上で、より良い医療を実現するための研究を行うことは大学病院の使命です。

これからご説明させていただく臨床研究は、製薬会社などが行う、厚生労働省の承認を得るための臨床試験（いわゆる治験）ではありません。この臨床研究は、普段診療に携わる医師が医学的必要性・重要性に鑑みて、立案・計画して行うものです。

この臨床研究について、わかりやすく説明させていただきますので、この説明をよく聞いたうえで、あなたがこの臨床研究に参加するかどうか、あなた自身で決めてください。疑問に感じる点や、不安な部分があれば遠慮なく質問してください。

なお、この臨床研究については、NTT 東日本関東病院薬物治験審査委員会で審議され、NTT 東日本関東病院院長の許可を得て実施するものです。

薬物治験審査委員会は、NTT 東日本関東病院の教職員の他、医学を専門としない学外の方を含む複数の委員で構成される委員会で、研究が科学的かつ倫理的に行われるかどうかを審査しています。

倫理審査委員会の名称：NTT 東日本関東病院 薬物治験審査委員会

http://hosp.nms.ac.jp/shinryo/c_trial/business/system.html

倫理審査委員会の設置者：NTT 東日本関東病院院長

倫理審査委員会の所在地：東京都品川区東五反田 5-9-22

2. あなたの病気とこの臨床研究について

あなたの（ご家族の）病気は脳梗塞です。脳の比較的太い血管が血栓（血の固まったもの）で閉塞しており、そのため重い症状が出現しています。血管内治療（カテーテル治療による血栓回収）を行い、再開通が得られました。後遺症があっても自立生活可能な状態に回復する症例が30%存在しますが、その一方で重篤な状態となってしまう症例も高率に認められ、90日以内に死に至る症例が中大脳動脈閉塞では25%、内頸動脈閉塞では50%もあると報告されています。重篤な状態となる原因として、虚血再灌流傷害というものがあります。これは血液が流れない時間が長時間に及ぶと脳組織の傷害が進み、その後に血液が流れ始めても元の状態には戻らず、逆に傷害された脳の浮腫（むくみ）や出血を起こしてしまう現象です。これによって著しく脳が腫れると死に至ってしまいます。

この虚血再灌流傷害の軽減の目的で、脳保護薬、脳浮腫改善薬が投与されていますが、これらの投与だけでは虚血再灌流傷害を抑えきれない現状があります。他方、古くから脳保護効果が知られている処置・治療としては低体温治療があります。実験的には虚血再灌流動物モデルで低体温治療により40%を超える梗塞の縮小が得られ、その脳保護効果が大きいことは良く知られています。しかしながら、脳梗塞における全身の低体温治療では不整脈、肺炎などの合併症が多く、脳梗塞の治療法として確立されていません。そこで、動物実験ではさまざまな手法を用いて局所（脳のみ）を冷やすということにより全身の合併症を呈することなく脳梗塞のサイズを縮小させるという結果が得られています。また、健常人に冷却水を投与することの安全性も確認されています。

3. この臨床研究の目的

本研究では血管内血栓回収療法を行う患者さんにおいて、血管内血栓回収療法で再開通が得られた際に、上述の脳傷害を防ぐための脳保護治療として新たな手法の局所脳冷却灌流治療を併せて行います。常温の生理食塩水を投

与する群と冷却した生理食塩水を投与する群を比較する事で、この局所脳冷却灌流治療の安全性、有効性について検討することを研究の目的としています。

4. この臨床研究の実施体制について

- 本研究は、日本医科大学付属病院 脳卒中集中治療科を中心に、多施設が共同参加し行われております。

職場	研究責任者名	職名	連絡先
日本医科大学 神経・脳血管内科	木村 和美	教授	(03)3822-2131
日本医科大学 脳卒中集中治療科	青木 淳哉	講師	
日本医科大学 脳卒中集中治療科	鈴木 健太郎	助教	
日本医科大学 脳卒中集中治療科	沓名 章仁	助教	
NTT 東日本関東病院 脳血管内科	大久保 誠二	部長	(03)3448-6111
小樽市立病院	鎧谷 武雄	主任医長	0134-25-1211

5. この臨床研究の方法について

(1) ご協力いただく患者さんの条件（あなたが選ばれた理由について）

日本医科大学付属病院脳卒中治療科を中心に、多施設で脳梗塞と診断された方を対象とします（年齢が18歳以上）。ただし、その他の合併症や治療経過により、担当医師が不適切と判断した患者さんは除きます。

なお、この研究では上記の患者さんが対象となるため、ご自身で十分な理解の上同意をしていただくことが難しい患者さんを対象に含めることとさせていただきます。その場合は、ご家族など代諾者の方にもご説明し、同意をいただくこととなりますので、ご理解ご協力をお願いします。

(2) 研究デザインについて

今回の治療では、初めに血管造影室で血管内治療の器具を用いた血栓除去治療と局所脳冷却灌流治療を開始するための処置を行います。まず標準的な治療として①血管内治療の器具を用い、血管を閉塞させている血栓を除去し、血管を再開通させます（この血栓除去治療の詳細については別途、説明させていただきます）。再開通直後に症状（片麻痺、言語障害、意識障害）が持続している場合に、血栓除去に使用したカテーテルを用いて再開通した脳血

管内より②経動脈的に 4℃の冷却水を 10 分間投与します。この複合的な手法で局所脳冷却灌流治療を行います。これまでの研究により、冷却水の 10 分間の経動脈的投与の安全性は確認されています。

(3) この臨床研究に参加する患者さんの人数

本研究は、脳冷却灌流治療併用群（4℃）と常温生理食塩水投与群（22-28℃）の 2 群に無作為（ランダム）に振り分けて投与することにより、脳冷却灌流治療の有効性・安全性について調査する研究です。それぞれ 60 名の合計 120 名の患者様に御参加頂く予定です。

(4) 実施予定期間

実施期間は 2019 年 2 月から 2022 年 1 月を予定しております。

(5) 臨床研究に用いる薬剤について

本研究で使用される薬剤、カテーテルは全て保険適用となっております。血栓溶解療法はアルテプラゼという薬剤を用いております。

(6) 臨床研究スケジュールと観察・検査項目

スケジュールは下記の通りです。研究参加時、治療時、治療 24 時間後、48 時間後、2 週間後、3 ヶ月後の状態を観察させていただきます。いずれも通常の診療内で観察する項目であり、本研究参加のために検査が大幅に増えることはありません。90 日後に状態を確認させて頂くため、試験担当者から連絡させて頂くことがございます。

* スケジュール表

期 間	登録前	観察期間（3ヶ月）				
		治療前	24 時間	48 時間	2 週間後	3 ヶ月後
同意	○					
患者背景	○					
身体所見		○	○	○	○	○
神経所見		○	○	○	○	○

画像所見		○	○	○	○	
臨床検査		○	○	○		
有害事象		← ○ →				

6. この臨床研究への参加によってあなたが受ける利益

本研究に参加することによって患者さんに確実な利益が得られるというわけではありません。しかし、実施する局所脳冷却灌流治療により、虚血再灌流傷害が軽減され、死に至るような重篤な状態を回避できる可能性があります。

7. この臨床研究への参加によってあなたが受ける不利益

この研究で実施する治療により、以下に記載した副作用などが起きる可能性があります。そのような症状などが発生した場合は、担当医師が適切な処置をいたします。

＜血栓除去治療により生じるもの＞

出血合併症。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ります。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発生を少なくするよう心がけます。また、出血性梗塞という状態が起こりえます。これは本治療施行の有無に関係なく、脳の虚血再灌流傷害のために起こりうるものですが、ヘパリンという血栓を抑える薬を使うことにより出血が助長される場合があります。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します。

感染症。大腿動脈穿刺部での感染の他、流入する灌流液が原因での感染の可能性があります。

＜局所脳冷却灌流治療により生じるもの＞

けいれん発作。重症の脳梗塞があるだけでもけいれん発作が生じる可能性があります。脳を冷却する操作によりけいれん発作が生じる可能性があります。予防的に抗てんかん薬を投薬します。

脳血管攣縮。経動脈冷却水投与により脳血管の攣縮が生じる可能性があります。重篤な攣縮では脳梗塞に陥る可能性があります。画像検査により

監視し、予防します。

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ります。35℃以下では強い震えが生じます。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ります。また、全身低体温時に見られる不整脈が出現した場合は、抗不整脈薬で対処します。

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ります。これら是对症的に投薬治療をしていくことになります。

8. この臨床研究へ参加されない場合の治療法について

研究に参加されない場合は、従来と同様に血栓溶解療法と血管内治療の治療を含め、治療方法を説明のうえ、決定した方針で治療をさせていただきます。なお、研究に参加しないことで不利益はありません。

9. この臨床研究への参加について

本研究は患者様もしくは親族等の代替者様に御同意頂いた上で参加とさせていただきます。

10. この臨床研究を中止する場合について

本研究は一度参加に御同意頂いた後であっても、患者様もしくは代替者様の希望があれば、いつでも中止は可能です。また、以下の場合にも臨床試験を中止させていただきます。

- i. 登録後に適格性を満たさないことが判明した場合
- ii. 研究全体が中止された場合
- iii. 有害事象により研究の継続が困難な場合
- iv. その他の理由により、医師が研究を中止することが適当と判断した場合

いずれの場合であっても、あなたに十分な説明を行い、あなたに不利益にならないように対応します。

11. 研究終了後の医療の提供について

研究期間終了後も最善の治療が病院全体で行われるように、担当医が責任をもって、

診療に当たらせて頂きます。

1 2. 健康被害が発生した場合について

健康被害が発生した場合は最善の治療が病院全体で行われるように、担当医が迅速かつ適切な対応を行わせて頂きます。

この臨床研究では、あなた（研究対象者様をいいます。以下同じ。）に万一健康被害が生じた場合に備えて、臨床研究保険に加入しています。臨床研究保険では、研究開始から研究終了後1年以内に、あなたに生じた身体障害（「死亡」を含みます。以下同じ。）について、次に掲げる損害賠償金や補償金が補償されます。

（1）この臨床研究に携わる医師や研究機関が、あなたに対して法律上の賠償責任を負担する場合に、あなたに対して支払うべき損害賠償金（医療行為に起因する場合を除きます）。

（2）この臨床研究との因果関係が明確に否定できない身体障害があなたに生じた場合に、以下の健康被害補償基準により、あなたにお支払する補償金。ただし、（1）に該当する場合には、この補償金は（1）の損害賠償金に充当されます。

また、臨床研究を行う医師は、医療行為に起因してあなたに身体障害が生じたことにより、医師が法律上の賠償責任を負担する場合に備えて医師賠償責任保険に加入しています。

【健康被害補償基準】

独立行政法人医薬品医療機器総合機構法施行令別表の区分による死亡または後遺障害第1級から第2級に該当する身体障害が生じた場合には、独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う医薬品の副作用または生物由来製品等の感染等による健康被害救済業務（以下「副作用等被害救済制度」という。）の給付を参考にして定めた補償金額。

なお、この臨床研究は、既に市販されている薬を保険診療の範囲内で実施しますので、医薬品副作用被害救済制度の適応となる可能性もあります。詳しくは医薬品医療機器総

合機構のホームページをご参照ください。

<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai/help.html>

1 3. この臨床研究の参加に伴う経済的負担について

本研究は保険診療内で行われるため、健康保険が適応されます。研究参加に伴う医療費の補助はありません。

1 4. 個人情報の保護について

個人情報に関しては研究対象者識別コード等を用いて匿名化し、氏名と識別番号との対応表は、日本医科大学付属病院 脳卒中集中治療科医局に厳重に保管致します。研究の結果を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含みません。また、研究以外の目的でデータを使用することはありません。

1 5. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

本研究では試料の保管はありません。診療情報が記載された症例報告書の保管期間は、当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までとし、日本医科大学付属病院 脳卒中集中治療科医局に厳重に保管致します。

保管期間終了後、研究対象者個人が特定されない状態（匿名化した状態）で廃棄します。

1 6. この臨床研究に関する新たな情報が得られた場合について

この臨床研究の実施期間中に、あなたがこの研究への参加を続けられるかどうかの意思に影響する新たな情報が得られた場合には、速やかにお知らせいたします。その場合、研究への参加を続けるかどうかについて、再度あなたの意思を確認させていただきます。

1 7. 研究期間中守っていただきたいこと

予期せぬ病気で他院にかかれる際は、可能であれば当科までご連絡下さい。また入院90日後の状況に関し、電話等で伺うことがありますので、ご理解下さい。

1 8. 本研究の研究費及び利益相反状況等の情報について

利益相反とは、外部との利益関係により、教育・研究に従事する者としての社会的責任と、外部との関係によって得る利益とが衝突・相反するため、大学の研究者として必要な「公正な姿勢」が損なわれる、または損なわれるのではないかと第三者から疑われることを言います。利益相反は法的に何ら問題がない場合にも発生する状況であり、利益相反があるからといって、それ自体が問題とはみなされません。重要なことは、利益相反があることを開示し、利益相反を適切に管理していくことです。

本研究は、日本医科大学付属病院神経・脳血管内科の研究費にて行われますが、申告すべき利益相反はありません。

また、本研究を行うことについては、NTT東日本関東病院薬物治験審査委員会に申請し、倫理的に問題がなく、公正な研究を行うことができると判断を受けたうえで実施しています。

19. この臨床研究の結果から生じる知的財産権について

この臨床研究の結果から特許権などの知的財産権等が生じた場合は、本研究を実施する研究機関や研究者に帰属します。

20. この臨床研究を担当する医師の連絡先

日本医科大学 神経・脳血管内科 医局

姓名 章仁（研究事務局代表）、阿部 静香

〒113-8603 東京都文京区千駄木 1 丁目 1-5

電話：03-3822-2131（内線 6496）

21. 研究に関する書類の閲覧について

あなたが希望する場合には、ほかの患者さんの個人情報保護等に支障がない範囲内で、この臨床研究の研究計画書などの資料を閲覧することができます。月曜日から金曜日の9:00～12:00、13:00～16:00 の間にまずはお電話でお問い合わせください。