

2009 年 4 月から開始する循環器病委託研究 (20 公-1) 全国共同研究「無症候性頸動脈狭窄症の自然経過と治療成績に関する観察研究のプロトコールを名古屋市立大学脳神経外科ホームページ <http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/noge.dir/indexJ.htm> に掲示いたします。

研究代表者 名古屋市立大学脳神経外科 山田和雄

無症候性頸動脈狭窄症の自然経過と治療成績に関する観察研究 (循環器病委託研究 20 公-1)

Carotid Asymptomatic Stenosis Registry (CASTER)

1. 研究の目的・意義

無症候性の頸部頸動脈狭窄を有する患者の自然経過を明らかにする。また、80%以上の高度狭窄を有する患者に抗血小板剤などの内科治療や外科治療(頸動脈内膜剥離術またはステント留置術)が行われた場合の治療成績を明らかにすることを目的とした観察研究である。これにより、わが国における無症候性頸動脈狭窄症に対する治療指針を確立することに研究の意義がある。

2. 観察研究の概要

日常診療において、50%以上の無症候性頸動脈狭窄症と診断された症例を以下に分類し、登録を行う。

全体の研究期間：2009 年 4 月 1 日から 2012 年 9 月 30 日

登録者数：1000 例を予定

参加施設：50 施設を予定

登録期間：1 年 6 ヶ月間 (2009 年 4 月 1 日～2010 年 9 月 30 日)

追跡期間：全症例について登録 6 ヶ月後、1 年後、2 年後に追跡調査を行う。

・略語等の説明または定義：

C E A：頸動脈内膜剥離術、頸部を切開し病変を切除後、再縫合する手術

C A S : 頸動脈ステント留置術、狭窄部を拡張しステントを留置する手術

T I A : 一過性脳虚血発作、24時間以内に消失する運動麻痺、感覚障害

Minor stroke : 24時間以上麻痺は続くが、機能障害は比較的軽度な脳梗塞

D S A : 動脈内にカテーテルを挿入し、動脈を描出する血管撮影法

3 D - C T A : 3次元CT血管撮影法、造影剤の静注で低侵襲的に血管を造影する方法

E C S T法 : 欧州で行われた共同研究に用いられた頸動脈狭窄測定法、狭窄部最大壁厚/同部最大血管径 X100(%表示) エコー検査で使用

N A S C E T法 : 北米で共同研究に用いられた頸動脈狭窄測定法

(1 - 狭窄部最小径/狭窄末梢部最大径) x100(%表示)

Modified Rankin Scale (m R S) : 脳卒中後の機能障害を表すスケール

0 - 全く症状なし

1 - 何らかの症状はあるが障害はない:通常の仕事や活動は全て行える

2 - 軽微な障害: これまでの活動の全てはできないが身のまわりのことは援助なしでできる

3 - 中等度の障害:何らかの援助を要するが援助なしで歩行できる

4 - 中等度から重度の障害: 援助なしでは歩行できず、身のまわりのこともできない

5 - 重度の障害: ねたきり, 失禁, 全面的な介護

6 - 死亡

A S O : 閉塞性動脈硬化症

O G T T : 経口耐糖能試験

A C E - I : アンギオテンシン変換酵素阻害剤(降圧剤)

A R B : アンギオテンシン受容体阻害剤 (降圧剤)

3. 研究組織

代表研究者 山田和雄 (名古屋市立大学)

研究事務局 名古屋市立大学 脳神経外科 (担当: 間瀬光人、片野広之)

研究分担者

小笠原邦昭 (岩手医科大学脳神経外科)

佐々木真理 (岩手医科大学先端医療研究センター)

森 悦朗 (東北大学高次機能障害学)
遠藤俊郎 (富山大学脳神経外科)
峰松一夫 (国立循環器病センター脳血管内科)
宮本 享 (国立循環器病センター脳血管外科)
山上 宏 (神戸市立中央市民病院神経内科)
岡田 靖 (九州医療センター内科)

各医療機関の研究責任者

山田和雄 (名古屋市立大学脳神経外科)
小笠原邦昭 (岩手医科大学脳神経外科)
佐々木真理 (岩手医科大学先端医療研究センター)
森 悦朗 (東北大学高次機能障害学)
遠藤俊郎 (富山大学脳神経外科)
峰松一夫 (国立循環器病センター脳血管内科)
宮本 享 (国立循環器病センター脳血管外科)
山上 宏 (神戸市立中央市民病院神経内科)
岡田 靖 (九州医療センター内科)
宝金清博 (札幌医科大学脳神経外科)
中川原譲二 (中村記念病院脳神経外科)
鈴木明文 (秋田脳研脳神経外科)
江面正幸 (仙台医療センター脳神経外科)
古井英介 (江南病院脳血管内外科)
兵藤明夫 (獨協医大越谷病院脳神経外科)
小野純一 (千葉県循環器病センター)
小林英一 (千葉大学脳神経外科)
星野晴彦 (慶応大学神経内科)
内山真一郎 (東京女子医科大学神経内科)
岡田芳和 (東京女子医大脳神経外科)
高木 誠 (済生会中央病院神経内科)
臼井政昭 (虎ノ門病院脳神経外科)
松丸祐司 (虎ノ門病院脳血管外科)
長谷川泰弘 (聖マリアンナ医科大学神経内科)
田中耕太郎 (富山大学神経内科)
桑山直也 (富山大学脳神経外科)
山村 修 (福井大学神経内科)
奥田 聡 (名古屋医療センター神経内科)

小鹿幸生 (名古屋市立大学神経内科)
山田健太郎 (名古屋市立東市民病院神経内科)
吉村紳一 (岐阜大学脳神経外科)
山本康正 (京都第二赤十字病院神経内科)
飯原弘二 (国立循環器病センター脳神経外科)
坂井信幸 (神戸市立中央市民病院脳神経外科)、
寺田友昭 (和歌山労災病院脳神経外科)
山口修平 (島根大学第3内科)
木村和美 (川崎医科大学脳卒中科)
山形 専 (倉敷中央病院脳神経外科)
宇野昌明 (徳島大学脳神経外科)
細見直永 (香川大学第2内科)
藤本 茂 (新日鐵八幡病院内科)
井上 亨 (福岡大学脳神経外科)
寺崎修司 (熊本日赤病院神経内科)

プロトコール監視・安全監視委員

滝 和郎 (三重大学脳神経外科)
永田 泉 (長崎大学脳神経外科)
松本昌泰 (広島大学脳神経内科学)

研究事務局 (本研究に関する問い合わせ、苦情などの相談窓口)

〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1
名古屋市立大学脳神経外科
担当秘書 藤井ゆかり (yufujii@med.nagoya-cu.ac.jp)
Tel 052-853-8286, Fax 052-851-5541

研究費：厚生労働省循環器病委託研究事業 (20 公-1)

4. 対象および診断基準

2009年4月1日以降に診察開始、あるいは経過観察中や治療中の無症候性で50%以上の頸部頸動脈狭窄症患者を対象とする。

- 1) 無症候とは6ヶ月以内に頸動脈病変と同側の脳虚血発作が無い例をいう。
- 2) 狭窄度は超音波エコー (ECST法) で測定する。高度狭窄とは狭窄度80%以上あるいはPSV 2.3m/sec以上を対象とする。狭窄度と収縮期最高流速 (PSV : m/sec) との換算は、50% 狭窄=1.5m/sec、70%狭窄=2.0m/sec、80% 狭窄=

2. 3m/sec となる。DSA・3 D-CTA：NASCET 法で狭窄度を測定する
- 3) 年齢：45 歳以上。男女は問わず。

5. 除外規準

- 1) mRS 3 以上の例
- 2) 症候性頭蓋内出血の既往、他の出血性疾患（活動性消化性潰瘍など）、出血性素因または血液凝固異常を有する患者
- 3) うっ血性心不全またはコントロール困難な狭心症を有する患者
- 4) 治療を要する悪性腫瘍等の合併、転居予定、通院困難などの理由で研究期間中の追跡が困難な患者
- 5) その他、担当医の診断により、当研究への参加が不適切と考えられる患者

6. 登録

- 1) 症例登録は、事務局／名古屋市立大学 脳神経外科教室が管理する。
- 2) 必要に応じ、調査研究内容について各施設倫理委員会等の承認を得る。

<登録手順>

3) 症例登録

病状説明を十分行い、治療選択・内容を決定した後、症例登録票を研究事務局に郵送、あるいは研究事務局から配布する Filemaker Pro Runtime 版で症例登録を行う。

7. 実施要項・手順

<治療選択・内容>

- ・CEA/CAS の選択は、施設毎に行う。
- ・外科治療群、内科的治療群とも、抗血小板剤、ワルファリン投与については特に制限しない。
- ・内科的治療群では登録後に脳虚血発作を認めない場合、投薬内容は原則として変更せず継続投与する。
- ・内科的治療とは抗血小板剤またはワルファリン使用例をいう。
- ・「経過観察のみ」とは抗血小板剤またはワルファリン不使用例をいう
- ・外科治療群、内科的治療群、経過観察のみ群とも一般的に推奨されているガイドラインに従って高血圧、高脂血症、糖尿病を含む心血管危険因子のコントロールを行なうこととし、使用薬剤の種類は問わない。また、運動療法と食事療法についても制限を設けない。
- ・併用禁止薬：特に制限を設けない。

<追跡調査>

全症例について、登録後6ヶ月後、1年後、2年後に、症例追跡票を研究事務局に郵送、あるいは研究事務局から配布するFilemaker Pro Runtime版で追跡調査を行う。

<追跡調査>

全症例について6ヶ月後、1年後、2年後に追跡調査を行う。

8. 評価の基準

主要エンドポイント

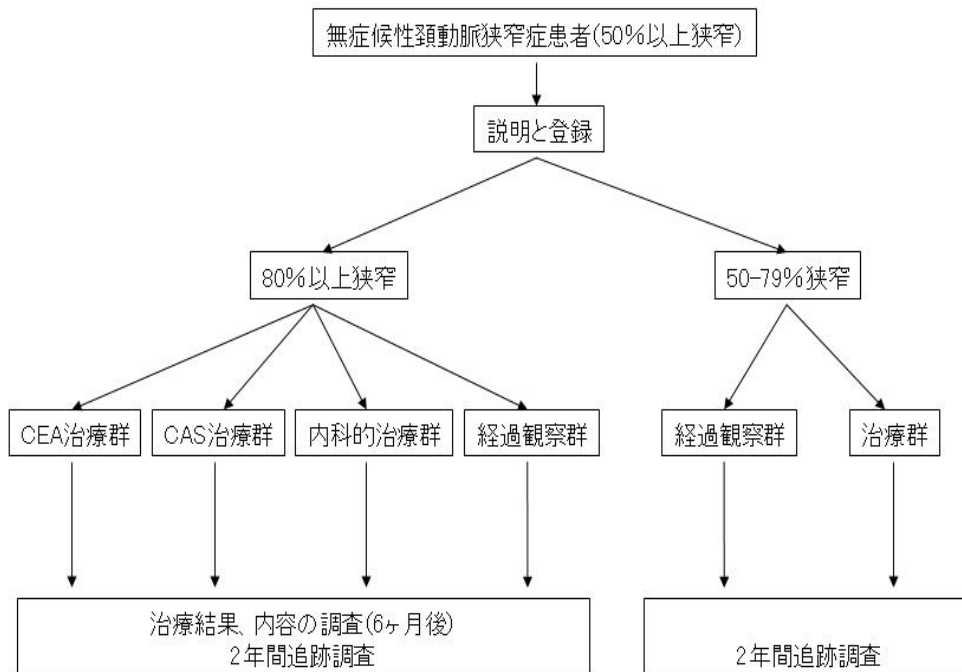
- ・ 脳・心血管イベント(虚血性脳卒中、心筋梗塞、その他血管イベントの有無)
- ・ 死亡(脳卒中、脳卒中以外の血管死、血管死以外の死亡)の有無

副次エンドポイント:

- ・ 観察期間中の、頸動脈狭窄性病変の高度進展
- ・ 重篤な有害事象の発生

9. 解析方法

狭窄率が50%以上の無症候性頸動脈狭窄症を登録し経過観察する。観察期間中に狭窄率の進行あるいは症候性となる確率やその背景因子を解析する。経過としては下図のような場合が想定される



10. 倫理的事項

1) 遵守すべき諸規則

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」、および「臨床研究に関する倫理指針」（平成15年厚生労働省告示第255号平成20年7月31日全部改正、平成21年4月1日実施）に従う。

2) インフォームドコンセント

本研究は介入を伴わない観察研究なので、被験者の同意取得は必ずしも要しない。この場合、研究参加者は当該臨床研究の目的を含む研究の実施について当該施設のホームページ（HP）などで情報の公開をしなければならない。

なお、研究参加施設において同意書の取得が必要な場合には、説明・同意文書は各医療機関の研究責任医師が作成し、各医療機関の取り決めに従うものとする。

3) プライバシーの保護と患者識別

本臨床研究に携わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力をほらう。研究担当医師は、症例登録票および症例追跡票を研究事務局に提供する際

には、新たに施設固有の被験者識別番号を付し、それを用いる。医療機関外の者が、被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しない。データセンターが医療機関への照会する際の被験者の特定は、研究担当医師が管理する被験者識別番号を用いて行なう。なお、登録は調査票（紙）あるいは研究事務局から配布する File Maker Pro Runtime 版で行うが、この場合、患者固有情報（イニシャル、生年月日、カルテ番号）は各施設で厳重に保管し、研究事務局とは各施設の登録番号でデータを送付する。

1 1. 研究の経費負担

1) 資金源

この研究は、厚生労働省 循環器病委託研究費の支援を受けて行なわれる。

2) 本研究の治療に関する費用

この研究は観察研究であるので、通常健康保険の範囲内で行なわれ、研究期間中の観察・検査、使用薬剤等には被験者の健康保険を適用する。

3) 健康被害に対する補償

本研究で行なわれる治療は通常診療で一般的に行なわれているものであり、特別な健康被害への補償は行われぬ。ただし、本研究の実施に起因して有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた時は、適切な治療その他必要な措置を受けることができるように代表研究者、各医療機関の研究責任者や実施医療機関が対応する。またこの目的のため安全監視委員が中央モニタリングを実施する。

1 2. プロトコルの承認

1) プロトコルは、主任研究者の所属する研究機関の倫理審査委員会等の審査を受け、承認された後に発効する。各実施医療機関においては、当該機関の倫理審査委員会等でプロトコルの審査を受け、承認された後に医療機関の長の許可を得て研究を開始実施する。

1 3. 研究の終了と早期中止

<研究の終了>

各医療機関の研究責任医師は、本研究が終了したことを医療機関の長に、その旨を報告する。

<研究の中止>

① 個々の症例の場合：

- ・患者の拒否（同意取得後の撤回を含む）
- ・主要評価項目に定められた事象が発生した場合

② 当該観察研究に影響を及ぼす科学的根拠が明らかにされた場合（観察研

究の成果が期待できない場合)

1 4. 結果の公表について

研究成果のとりまとめは研究代表者が研究分担者と協議しながら行い、その結果については登録作業に参加した各医療機関の責任者に承諾を得た上で、科学雑誌に公表する。