

脳卒中急性期脳主幹動脈閉塞の病院前評価指標 (Prehospital LV0 scale)
標準化に関する研究

研究実施計画書

研究代表者

坂井 信幸 (神戸市立医療センター中央市民病院)

目次

1. 背景	3
2. 目的	3
3. 本研究で用いる規準・定義	3
4. 急性期脳卒中に対する再開通療法.....	4
5. 適格基準	5
6. 登録.....	5
7. 登録項目とスケジュール	5
8. 研究実施期間と目標症例数	6
9. エンドポイントの定義	6
10. 安全性評価委員会	6
11. 倫理的事項	7
12. 研究の費用等	7
13. 研究実施計画の改定	8
14. 研究の終了と早期中止	8
15. 研究機関の長への報告	8
16. 予想される利益、不利益	8
17. 情報の提供、保管	8
18. 研究報告書の作成、研究成果の公表並びに臨床研究成果の帰属	9
19. 研究組織	9
20. 文献	11
21. 付録	11
22. 奥付	14

1. 背景

急性虚血性脳卒中 (acute ischemic stroke、以下 AIS) に対する治療としては、rt-PA 静注療法 (intravenous recombinant tissue-plasminogen activator、以下 IV rt-PA) [1]と血管内治療：機械的血栓回収療法 (mechanical thrombectomy、以下 MT) [2, 3, 4, 5, 6]の有効性が確立しており、この2つの治療法をできるだけ多くの患者に、できるだけ早く適用することにより、患者の転帰の向上と要介護者の低減を図ることが期待されている[7]。IV rt-PAは2005年の薬事承認以来、日本脳卒中学会 (以下 JSS) が適正使用指針[8]を定め普及を図ってきたが、今もその治療実績に地域差があることが知られている。JSSは、IV rt-PAを担う一次脳卒中センター (primary stroke center、以下 PSC) の認定を2019年に開始し、その均霈化と治療成績の向上を図ることになった。MTは2010年のMerciリトリーバーの承認に始まるが、2015年にMTの有効性が確立し、我が国でも適正使用指針が策定および改訂され[9]、急速にその提供体制の充実が図られており、JSSは2020年に血栓回収脳卒中センター (thrombectomy-capable stroke center、以下 TSC) の認定を開始する予定である。

2017年7月に公表された「脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る診療連携体制の在り方に関する検討会」の報告書においては、標準治療の普及が不十分である一因として医療資源に地域差があることが指摘され、医療機関の連携がその解決策として呈示された。都市部においても、患者がMTの適応である脳主幹動脈閉塞 (large vessel occlusion、以下 LVO) である場合は、IV r-tPAだけが実施可能なPSCよりMTを常時実施可能なTSCを活用することが望ましいと言われる。本研究は、急性脳卒中発症時に病態に合わせた救急搬送を可能とするために、病院前の段階で救急隊員がLVO患者を見分ける指標 (Prehospital LVO scale) を確立することを目的に、脳卒中を疑われて搬送された患者の医療機関収容時の状態を前方視的に情報収集する研究である。

2. 目的

病院前の段階で、救急隊員がLVOを有する急性脳卒中を見分ける指標 (Prehospital LVO scale) を確立することを目的とし、脳卒中を疑われて搬送された患者の医療機関収容時の状態を後方視的に検討する。

3. 本研究で用いる定義

3.1 神経学的重症度の判定

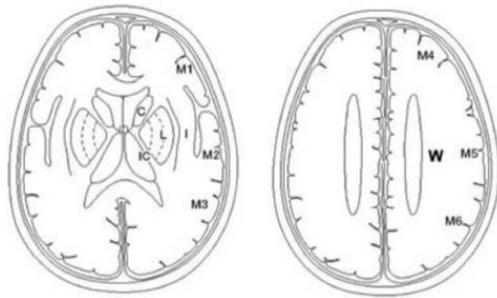
NIH Stroke Scale[10]を用いて判定する (21.1参照)

3.2 脳卒中の診断

NINDS-IIIの病型分類[11]に基づいて以下に分類する
脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、TIA、その他

3.3 初期虚血変化の画像判定

CT/MRIにおける初期虚血変化の判定はASPECTS score、ASPECTS+W scoreにより行う (ASIST Japanホームページ <http://asist.umin.jp/training/index.html>、および下記参照)



C: 尾状核
 I: 島皮質
 L: レンズ核
 IC: 内包 (膝, 後脚のみ)
 M1: ant MCA
 M2: lat MCA
 M3: post MCA
 M4: sup M1
 M5: sup M2
 M6: sup M3
 W: 深部白質 (放線冠)

CTは10点法のASPECTSで評価 (0から10点)

MRIは10点法の点数とWの点数で評価するASPECTS+Wを記載する (0から10点+ 0 or 1)

3.4 Transfer法

急性虚血性脳卒中の発症後に医療機関1に搬送し、診断のみまたはIV t-PAを行って、医療機関2に転送してMTを行う。

3.5 本研究の時間指標

最終健常時刻	患者が最後に健常であったことが確認されている時刻
救急覚知時刻	救急隊が連絡を受けた時刻
救急現着時刻	救急隊が現地に到着した時刻
救急発出時刻	救急隊が医療機関に向けて現場を出発した時刻
医療機関到着時刻	医療機関に到着した時刻

4. 急性脳卒中に対する初期評価と再開通療法

4.1 初期評価

可能なら、救急隊による脳卒中の初期評価において、下記の項目を評価する。

- (1) 心房細動：脈の触知、心電図モニタ波形のいずれでも可能
- (2) 共同偏視：偏視の方向はいずれでもよい。
- (3) 半側空間無視：右側および左側から指4本を見せて本数を答えさせて判断する。
- (4) 失語：眼鏡または時計を見せ、呼称させて判断する。
- (5) 構音障害：患者との会話で判断する。
- (6) 顔面麻痺：歯をみせてもらう、あるいは笑ってもらって判断する。
- (7) 上肢麻痺：両上肢を挙上・保持させて判断する。

4.2 初期評価

医療機関における通常の脳卒中初期診療を実施する。

収容時には4.1の7項目の有無を遅滞なく確認する。

- (1) 不整脈、(2) 共同偏視、(3) 半側空間無視 (4) 失語、(5) 構音障害、(6) 顔面麻痺、(7) 上肢麻痺

4.3 画像評価

医療機関に到着後、最初に頭蓋内外の血管を評価した画像 (CTA, MRA, DSA) で行う。

LV0の定義：これらの血管評価画像で明らかに判断された内頸動脈、中大脳動脈M1/M2、または脳底動脈の閉塞とする。

4.4 IV rt-PA

原則として、適正使用指針[8]に基づいて行い、施行の有無を記録する。

4.5 MT

原則として、適正使用指針[9]に基づいて行い、施行の有無を記録する。

5. 適格基準

5.1 選択規準

発症または最終健常時刻から24時間以内に脳卒中を疑われて研究に参加する医療機関に搬送された患者

5.2 除外規準

Transfer 法で研究に参加する医療機関に搬送された患者

6. 登録

施設登録および症例登録は本研究の事務局（19.6参照、以下事務局）へのメール、FAXまたは電子登録システムを利用して行う。

施設登録及び症例登録は以下の手順で行なう。

6.1 施設登録

研究責任医師は、当該の施設の倫理審査委員会または病院長の承認を得て、事務局に報告する（19.6参照、様式3）。

6.2 症例登録

研究責任医師またはそれに代わる者は、症例報告書（様式2）を報告する。

研究責任医師またはそれに代わる者は、症例報告書を必ずカルテ等に保管する。

各施設で「21.3. 匿名化番号対照表」を作成し、症例の取り違えがないようにするとともに、研究責任医師またはそれに代わる者が、適切に匿名化番号対照表の保管・管理を行う。

7. 登録項目

必須項目：1, 2, 3, 4, 5, 7, 11, 21, 22, 23, 34, 25, 26, 27, 29, 30

1	患者識別記号	任意の記号番号（病院ID等は用いない）
2	収容医療機関名	
3	収容日	YYYY（西暦）/MM/DD
4	年齢	歳
5	性別	男/女
6	発症前 mRS	聞き取りにより確認
7	最終健常時刻	MM:DD:HH:MM
8	救急覚知時刻	MM:DD:HH:MM
9	救急現着時刻	MM:DD:HH:MM
10	救急発出時刻	MM:DD:HH:MM
11	医療機関到着時刻	MM:DD:HH:MM
救急隊の評価（可能な場合に評価）		
12	意識レベル（JCS）	
13	血圧	収縮期/拡張期
14	心房細動	有/無/不明
15	共同偏視	有/無/不明
16	半側空間無視（指4本法）	有/無/不明
17	失語（眼鏡/時計の呼称）	有/無/不明
18	構音障害	有/無/不明
19	顔面麻痺	有/無/不明

20	上肢麻痺	有/無/不明
医療機関到着時評価		
21	心房細動	有/無/不明
22	共同偏視	有/無/不明
23	半側空間無視（指4本法）	有/無/不明
24	失語（眼鏡/時計の呼称）	有/無/不明
25	構音障害	有/無/不明
26	顔面麻痺	有/無/不明
27	上肢麻痺	有/無/不明
28	Baseline NIHSS	治療前の NIH Stroke Scale（3.1 参照）
29	診断	脳梗塞/脳出血/くも膜下出血/TIA/その他脳卒中/てんかん/他疾患/不明（3.2 参照）
30	LVO（ICA/M1/M2/BA）	有/無/不明
31	閉塞動脈	ICA-C、ICA-I、ICA-T、M1p、M1d、M2/3、ACA、VA、BA、PCA、tandem（その組み合わせ）、その他
32	ASPECTS-CT	治療前の ASPECTS（3.3 参照）
33	ASPECTS+W, MRI	治療前の ASPECTS+W（3.3 参照） ASPECTS（10点法）+Wの形式で記載 例 8+0、8+1、5+0、5+1
34	入院	有/無/不明
35	IV rt-PA 実施	有/無/不明
36	MT 実施	有/無/不明
37	7日後 NIHSS	7日後（または退院時の早い方、3.1 参照）

8. 研究実施期間と目標症例数

8.1 研究実施期間

2019年8月1日から2020年6月30日

対象は2019年8月1日から2020年5月31日の医療機関収容例

8.2 目標症例数

1,000例

9. エンドポイントの定義

9.1 主要エンドポイント

各指標（観察項目21から27）の特異度（真陰性率）と感度（真陽性率）

9.2 副次エンドポイント

指標（観察項目21から27）の組み合わせの特異度、感度、判別能

指標（観察項目12から20）の組み合わせの特異度、感度、判別能

10. 安全性評価委員会

本調査研究は参加施設における通常の診療行為を前向きに登録する観察研究であるが、新たな介入を追加するものではないため、原則として、参加施設への勧告等を行わない。

ただし、本調査研究の目的に鑑み、登録状況、データの欠落や間違い等について安全性評価委員会を開催して確認し、実施医に勧告等を行うことができる。

1 1. 倫理的事項

11.1 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（2008年10月、第59回WMA総会修正）」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（厚生労働省2017年2月28日一部改正）」に従う。本研究は臨床研究法（2019年4月1日施行）の定める特定臨床研究には該当しない。

11.2 説明と同意（インフォームド・コンセント）

本調査研究は、介入を伴わず「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（厚生労働省 平成 29 年 2 月 28 日一部改正）」において「人体から採取された試料等を用いない観察研究」とみなされるため、被験者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない。ただし、その場合には本調査研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開しなければならないため、神戸市立医療センター中央市民病院のホームページおよび必要とする各施設にて以下の情報を公開する。

① 当該研究の意義、目的、方法

② 参加医療機関名（一覧表として呈示）

③ 保有する個人情報に関して、被験者の知り得る状態に置く。開示を求められた場合には遅滞なく個人情報を開示する。個人情報の訂正、利用停止、第三者への提供の停止を求められ適正と判断された場合には、これを行う。

④ 保有する個人情報に関して、被験者等からの苦情・問い合わせに迅速に対応する。

⑤ 個人情報開示の求めに対して、開示しない場合には、その理由を提示する。

なお、本研究は「患者特定が不可能な情報（いわゆる匿名化情報）を提供するのみの多施設共同研究で、参加施設は必ずしも倫理審査委員会の審査を受ける必要はなく、その施設長の許可のもと代表施設の倫理審査委員会での一括審査で実施可能である。

11.3 個人情報の保護

本調査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。

本調査研究の責任医師は、症例調査票等を当該医療機関外に提供する際には、被験者を特定できない識別コード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。

事務局が医療機関へ照会する際の被験者の特定は、本調査研究責任医師またはその指定する者が管理する被験者識別コードを用いて行う。

本調査研究で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分に配慮する。

1 2. 研究の費用等

12.1 資金源および財政上の関係

本研究は、厚生労働科学研究費および日本脳卒中学会の資金を利用して実施する。本研究に関する企業との利益相反はなく、企業は研究の計画、解析に関与しない。研究に関わる者の利益相反関係については研究結果の公表時に明記する。

12.2 治療に関する費用

本研究は、当該施設における通常健康保険の範囲内で行われ、調査期間中の観察・検査、使用薬剤等は被験者の健康保険が適用される。

12.3 健康被害に対する補償

本研究は観察研究である為、研究自体に関連して発生する健康被害はない。

1 3. 研究実施計画の改定

研究開始後に研究実施計画書の改訂が必要になった場合、主任研究者はプロトコル作成委員の承認を得て改訂を行う。改訂の内容が重大と判断される場合は、加えて、主任研究者の所属する研究機関の倫理審査委員会で再度審査を受け、承認を得なければならない。各実施医療機関での再審査の必要性については、研究責任医師の判断に委ねる。

改訂中に症例登録を中断する必要がある場合には、主任研究者は研究責任医師、事務局、共同研究者にその旨を連絡する。

改訂後、主任研究者は改訂後のプロトコルまたは改訂内容を研究責任医師、事務局、共同研究者に送付する。研究責任医師はプロトコルの改訂内容に応じて被験者への説明文書を改訂する。

1 4. 研究の終了と早期中止

14.1. 研究の終了

追跡期間の終了およびデータベースの固定をもって研究の終了とする。事務局からデータベース固定の連絡を受けた主任研究者は、研究が終了したことを研究責任医師、統計解析アドバイザーおよび事務局に報告する。

14.2. 研究の早期中止

症例登録期間が終了し、全ての症例について評価が終了するまで研究を継続する。ただし、研究継続の是非を議論する必要がある場合には、主任研究者、共同研究者間で協議する。

1 5. 研究機関の長への報告

本研究の研究責任者は本研究の進捗、逸脱、研究実施計画書の改定が必要になった際、本研究が終了した際には速やかに研究機関の長へ報告する。

1 6. 予測される利益・不利益

本調査研究は参加施設における通常の診療行為を前向きに登録する観察研究であるが、新たな介入を追加するものではないため、診療上の利益・不利益はない。本調査研究に携わる関係者は被験者の個人情報保護（11.3）に最大限の努力をほらう。

1 7. 情報の提供・保管

17.1. 情報の提供

研究代表者は、研究開始前に情報の提供に関する記録を作成し、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5年を経過した日まで保管する。なお、本研究においては、本計画書及び下表「情報の提供に関する事項」をもって、各実施医療機関からの情報の提供に関する記録の代用とする。また、本研究では、研究代表者が当該記録を紙媒体で神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外科医局に保管することにより、各実施医療機関による記録の作成・保管の義務を代行する。さらに、研究代表者は、各医療機関の求めに応じて、記録の確認をできる体制を構築する。

表 情報の提供に関する事項

提供先の研究機関の名称	神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科
-------------	------------------------

(研究代表施設)	
提供先の研究機関の研究責任者の氏名 (研究代表者)	坂井 信幸
提供元の研究機関の研究責任者の氏名	(17.2)参照
情報の項目	7. 参照
情報取得の経緯	各実施医療機関で診療の過程で取得
情報の提供方法	症例報告書で提供
研究対象者の同意の取得状況	通知・公開又はオプトアウト

17.2. 情報の保管

研究責任医師は、臨床研究の実施に係わる文書（各種申請書・報告書の控、臨床研究機関の長からの通知文書、被験者識別コードリスト、同意書、症例報告の控、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等）を、本研究の中止または終了後5年が経過した日まで保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。

18. 研究報告書の作成、研究成果の公表および帰属

研究代表者、分担研究者、研究事務局は、最終解析報告書の内容を総括し、臨床研究全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の指針等を主として臨床的観点からまとめた「臨床研究報告書」を作成する。なお本研究の結果は、関連学会および科学論文として公表される予定である。著者等は、研究代表者と分担研究者が協議して決定する。

本研究により得られたデータ、ならびに本研究から生じた特許権または実用新案権ならびにこれらを受ける権利の対象となる発明または考案（以下「知的財産」という）は、研究組織に帰属する。

19. 研究組織

19.1 研究代表者

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

19.2 分担研究者

飯原 弘二 九州大学 脳神経外科
今村 博敏 神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科
内田 和孝 兵庫医科大学 脳神経外科
小笠原 邦昭 岩手医科大学 脳神経外科
太田 貴裕 東京都立多摩総合医療センター 脳神経外科
太田 剛史 高知医療センター 脳神経外科
木村 和美 日本医科大学 脳神経内科
坂井 千秋 神戸市立医療センター中央市民病院 臨床研究推進センター高難度研究推進部門
鈴木 健太郎 日本医科大学 脳神経内科
早川 幹人 筑波大学 脳神経外科、脳卒中予防医学講座
松丸 祐司 筑波大学 脳神経外科、脳卒中予防医学講座
宮本 享 京都大学 脳神経外科
横田 裕行 日本医科大学 救急医学
横堀 奨司 日本医科大学 救急医学
吉村 紳一 兵庫医科大学 脳神経外科

19.3 研究実施施設と研究責任者

九州大学	脳神経外科	教授	飯原 弘二
神戸市立医療センター中央市民病院	脳神経外科	医長	今村 博敏
兵庫医科大学	脳神経外科	教授	吉村 紳一
岩手医科大学	脳神経外科	教授	小笠原 邦昭
東京都立多摩総合医療センター	脳神経外科	医長	太田 貴裕
高知医療センター	脳神経外科	科長	太田 剛史
日本医科大学	脳神経内科	教授	木村 和美
同上	救急医学	教授	横田 裕行
筑波大学	脳神経外科	教授	松丸 祐司
京都大学	脳神経外科	教授	宮本 享
大阪医療センター	脳卒中内科	科長	山上 宏

19.4 統計解析アドバイザー

宮越 千智 神戸市立医療センター中央市民病院 小児科、学術研究支援部門（兼務）

19.5 データマネジメント

神戸市立医療センター中央市民病院 臨床研究推進センター学術研究支援部門データ管理室

19.6 研究事務局

脳卒中急性期脳主幹動脈閉塞の病院前評価指標 (Prehospital LV0 scale) 標準化に関する研究事務局

〒650-0047 神戸市中央区港島南町2-1-1

神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科、臨床研究推進センター内

担当 今村 博敏、坂井 千秋

TEL: 078-302-4321、FAX: 078-302-4604、E-mail: c_kcghcsc-res@kcho.jp

19.7 プロトコル作成者（50音順）

今村 博敏 神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科

内田 和孝 兵庫医科大学 脳神経外科

太田 剛史 高知医療センター 脳神経外科

鈴木 健太郎 日本医科大学 脳神経内科

坂井 千秋 神戸市立医療センター中央市民病院 臨床研究推進センター高難度研究推進部門

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、臨床研究推進センター

横堀 奨司 日本医科大学 救急医学

山上 宏 国立病院機構大阪医療センター 脳卒中内科

19.8 安全性評価委員会

井口 保之 東京慈恵会医科大学 脳神経内科

橋本 洋一郎 熊本市市民病院 脳神経内科

20. 文献

1. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA stroke study group. N Engl J Med. 333:1581-1587, 1995
2. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 372:11-20, 2015

- 3 : 重力に抗して動かない
4 : 全く動きがみられない
- 下肢の運動 (左) 9 : 切断、関節癒合
- 0 : 30度を5秒間保持できる (下垂なし)
1 : 30度を保持できるが、5秒以内に下垂
2 : 重力に抗して動きがみられる
3 : 重力に抗して動かない
4 : 全く動きがみられない
7. 運動失調 9 : 切断、関節癒合
- 0 : なし 1 : 1肢 2 : 2肢
8. 感覚 0 : 障害なし 1 : 軽度から中等度 2 : 重度から完全
9. 最良の言語
- 0 : 失語なし 1 : 軽度から中等度
2 : 重度の失語 3 : 無言、全失語
10. 構音障害 9 : 挿管または身体的障壁
- 0 : 正常 1 : 軽度から中等度 2 : 重度
11. 消去現象と注意障害
- 0 : 異常なし
1 : 視覚、触覚、聴覚、視空間、または自己身体に対する不注意、
 あるいは1つの感覚様式で2点同時刺激に対する消去現象
2 : 重度の半側不注意あるいは2つ以上の感覚様式に対する半側
 不注意

21.2 倫理審査委員会承認連絡書

様式3

Fax: 078-302-0393 又は E-mail: c_kcghcsc-res@kcho.jp へ

脳卒中急性期脳主幹動脈閉塞の病院前評価指標 (Prehospital LV0 scale) 標準化
に関する研究事務局

20 年 月 日

倫理審査委員会承認連絡書

研究課題名「脳卒中急性期脳主幹動脈閉塞の病院前評価指標 (Prehospital LV0 scale)
標準化に関する研究」

について倫理審査委員会（又はそれに準じるもの）の承認が得られ、本日より研究に参加することを連絡します。

倫理審査委員会承認日 年 月 日

施設名

診療科名

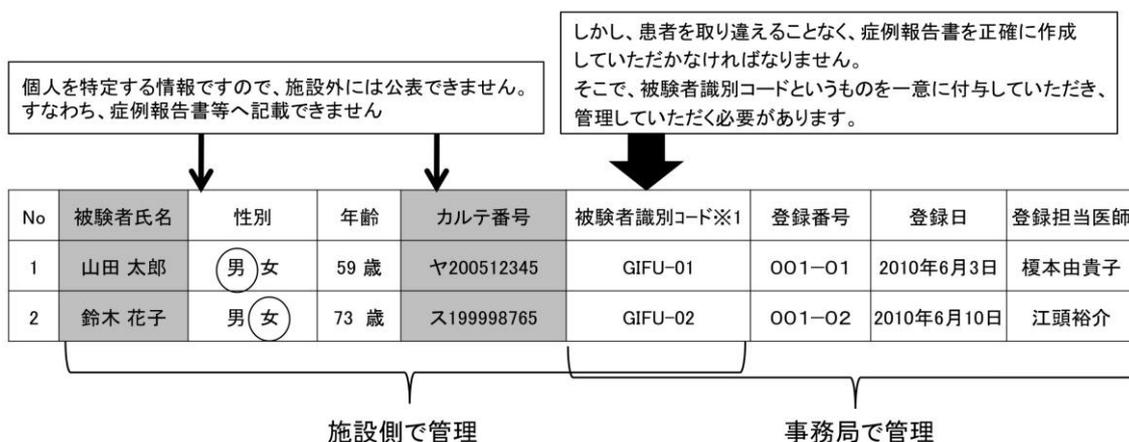
研究責任医師

TEL FAX

E-mail:

21.3 匿名化番号対照表

臨床試験では、プライバシー保護の観点より、症例報告書には個人を特定できる情報は一切記載することができません。全て、登録番号で管理されます。そのため、施設側で、患者個人と登録番号を対応させるための管理が必要となります。被験者識別コードは、個人情報公表することなく患者を特定するための、唯一の情報となります。



被験者識別コードは、個人情報公表することなく患者を特定するための、唯一の情報となります。個人を特定する情報ですので、施設外には公表できません。すなわち、症例報告書等へ記載できません。被験者識別コードは、個人情報を含まず、一意となる任意のコードをつけて下さい。

<悪い例>

yamataro : 山○太郎さんと推測できます

YT19370304 : 昭和 12 年 3 月 4 日生まれのイニシャル YT さんと推測できます

ヤ 200512345 : カルテ番号は個人を容易に特定できるため使用できません

0582306271 : 患者の電話番号など、個人情報は使用できません

症例報告書作成時には、匿名化番号対照表で、患者カルテと登録番号を確認して下さい。

22. 奥付

本プロトコルの著作権はプロトコル作成者に帰属し、その全部または一部を無断で転用することを禁じる。