

説明文書

「最終健常確認時刻から 24-168 時間経過した前方循環主幹動脈閉塞を有する脳梗塞例に対する血管内治療の有効性検証の為の多施設共同ランダム化比較研究」

(Extending the time window of Endovascular therapy in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes beyond 24 hours: SKIP-EXTEND)

研究代表者：木村 和美
熊本大学病院 脳卒中治療学寄附講座
〒860-8556 熊本市中央区本荘 1 - 1 - 1
TEL：096-344-2111（代表）
E-mail：k-kimura@kumamoto-u.ac.jp

研究事務局：中島 誠
熊本大学病院 脳血管障害先端医療寄附講座
〒860-8556 熊本市中央区本荘 1 - 1 - 1
TEL：096-373-5893
E-mail：nakazima04@gmail.com

1. 研究の背景

2015年に最終健常確認時刻から6時間以内の内頸動脈（ICA）および中大脳動脈（M1）閉塞を有する急性期の脳梗塞患者に対して、血管内治療の有効性が示され、血管内治療は世界で広く普及しました。

血管内治療の適応時間に関しては、2018年にDAWN trialにより、最終健常確認時刻から6-24時間の症例に対する有効性が示されました。しかし、対象は年齢18歳以上、神経学的重症度を示すNIHSSスコア^{※1}は10点以上と重症であり、入院前生活自立度の良い（mRS^{※2}0-1）症例に限られており、かつ本邦では普及していない画像解析ソフトであるRAPIDシステムを用いて対象を決定する必要があります。また同年にDEFUSE3 trialが報告されましたが、同様に対象はRAPIDシステムを用いて判定された方に限定されています。

本邦の脳卒中ガイドライン2021では、2つの試験で有効性が示された6-16時間は推奨度A、6-24時間は推奨度Bとされ、治療開始時間が早いほど推奨度が高いとされています。

最終健常から24時間以降の血管内治療に関しては、第16回World Stroke Congress（2024年 アブダビ）で、TRACK-LVO Late Multicenter Cohort研究の結果が報告され、最終健常から168時間までの血管内治療の有効性が示唆されました。

現状の問題点として、最終健常確認時刻から24時間以上経過した患者に対する有効性が確立していないこと、そして最終健常確認から6時間以上経過した方の効果についてはRAPIDシステムを用いて判断され、本邦の研究の結果で検討されていないことが挙げられます。この問題点を解決するため、本研究を立案しました。

※1 NIHSSスコアとは「National Institutes of Health Stroke Scale」の略称で、脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血など脳卒中の神経学的重症度を、「意識」・「運動」・「感覚」・「発語」などの全11項目を判定表に従って評価し、点数化します（「0点」が正常で、最大の「40点」に近づくほど神経学的重症度が高い）。

※2 mRSスコアとは、「modified Rankin Scale 判定基準書」といわれ、脳出血や脳梗塞などの脳血管障害、パーキンソン病などの神経疾患といった神経運動機能に異常を来す疾患の重症度を評価するためのスケールで「まったく症候がない0」状態から「死亡6」まで7つの段階に分類する評価法

2. 研究の目的

主幹動脈閉塞を認める最終健常確認時刻から24-168時間が経過した脳梗塞患者に対して、従来の内科的治療を先行する治療と比較し、速やかに血管内治療を行うことで転帰^{※3}改善を見込むことができると仮説を立てました。本研究では、速やかに血管内治療を行う群（Immediate EVT群）と、内科的治療を先行して行う群（Best medical treatment群）の2群に分け、90日後の転帰の違いに関して検討することを目的としています。

本研究を行うことで、従来と比較し血管内治療の対象を時間的に拡大し、最終的には重症脳梗塞患者の転帰改善が期待されると考えております。

※3 転帰 疾患・怪我などの治療における症状の経過や結果をさす。治療の効果などを分析する際に重要な要素となる

3. 研究の実施体制

本研究は、熊本大学病院 脳卒中治療学寄附講座 研究代表者 木村 和美を中心に、全国の複数の基幹病院が参加し行われております。すべての参加施設については、「20. 研究参加機関リスト」に記載していますのでご覧ください。

本院における実施体制は、以下のとおりです。

小樽市立病院 脳神経外科
研究責任者：副院長 新谷 好正
研究分担者：古川 浩司

4. 研究の方法

(1) 研究デザインについて

本研究は多施設共同ランダム化比較試験です。あなたは研究参加決定後、事務局で①内科的治療群または②血管内治療群の2群のどちらかに振り分けられ、それに従い治療をし、発症から90日後まで観察します。

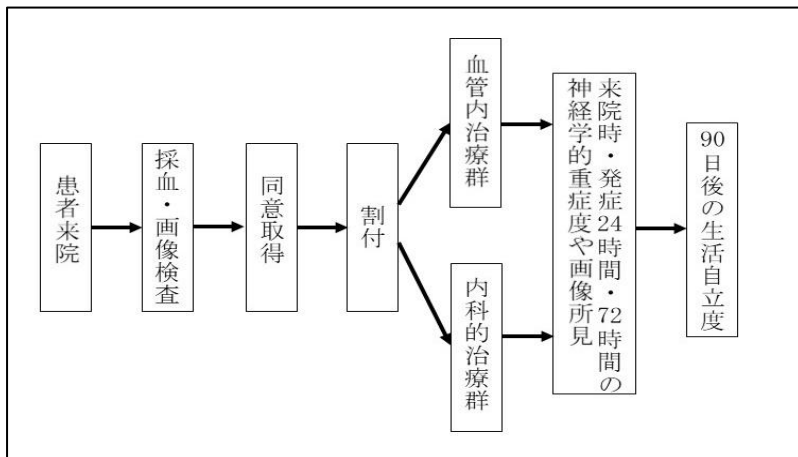


図1 研究デザインの概略

(2) この研究の治療方法について

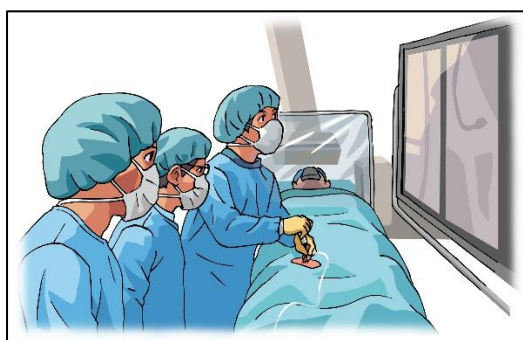
①内科的治療群

通常診療でおこなわれている点滴や服薬による治療法です。原則として発症から21日間は内科的治療を継続します。ただし症状悪化（NIHSSスコア4点以上）した場合には血管内治療を含め、あなたに最適とされる治療を検討します。

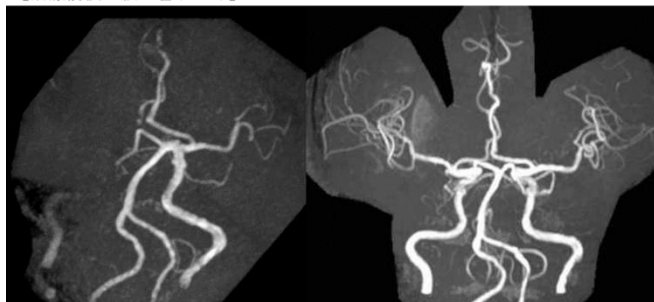
②血管内治療群

従来 of 内科的治療に血管内治療を追加した治療。

血管内治療は、右足のつけ根や上肢の動脈から、局所麻酔下でカテーテルを誘導し、頭蓋内の閉塞血管を再開通させる治療法です。治療が奏功すると、下図のように、再開通が得られます。



【治療前後の脳血管(MRA)】



治療前

治療後

(3) この臨床研究に参加する患者さんの人数

本研究は研究参加全施設で合計260名（各群130名）の患者さんに参加頂く予定です。

(4) 実施予定期間

実施期間は研究機関の長の実施許可日から2027年7月31日までを予定しております。

また、あなたの研究への参加期間は、同意取得から発症から90日後までです。ただし可能であれば1年後の後観察期間終了まで追跡調査をさせていただきます。

(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。

(6) 臨床研究スケジュールと観察・検査項目

スケジュールは表1のとおりです。研究参加時、治療時、治療24時間後、7日後、90日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、この研究を担当する研究責任者または研究分担者（以降、担当医と呼びます）から連絡させて頂くことがあります。

表1 検査・観察スケジュール

項目	観察期間		入院期間				後観察期間	
	来院から割付まで		急性期治療	急性期治療終了から退院まで				
発症からの日数（日） （発症からの時間（hr））	-7~-1 (-168~-24hr)	0	治療終了まで	1±0.5 (24±12hr)	2±1.5 (48±36)	7±2	90 ±10	365 ±30
発症	●							
同意取得		●						
基礎データ 研究機関名、年齢、性別		●						
背景情報 身長、体重、既往歴、脳梗塞危険因子、発症前ADL、診断区分、発症前内服薬など		●						
適格性判定・登録		●						
割付			●					
血圧・脈拍数測定		●						
体重測定		●						
臨床検査 血液学的検査 ^a 、血液生化学検査 ^b 、 血液凝固検査 ^c		●						
心電図検査		●						
症候および治療の詳細 ・ DWI(CT)-ASPECTS ・ 閉塞部位の詳細 ・ 血管内治療の詳細		●	●					
神経学的重症度（NIHSSスコア）		●	●	●				
生活自立度（modified Rankin Scale）		●	●				●	○

項目	観察期間		入院期間				後観察期間	
	来院から割付まで		急性期治療	急性期治療終了から退院まで				
発症からの日数（日） （発症からの時間（hr））	-7~-1 (-168~-24hr)	0	治療終了まで	1±0.5 (24±12hr)	2±1.5 (48±36)	7±2	90 ±10	365 ±30
血管内治療の詳細 ・ 手術日時 ・ 術式 ・ 使用した機器 ・ 治療合併症の有無とその詳細			●					
臨床的に重要なイベント ・ 虚血イベント ・ 出血イベント ・ 頭蓋内出血			●	●	●			
頭部画像検査 ^d 主幹動脈評価	●		●	●	●			
有害事象の観察			●	●	●	●		

●印は必ず行う項目、○印は必要に応じて行う項目

a: 血液学的検査としてヘモグロビン、白血球数、血小板数を測定する。

b: 血液生化学検査としてアルブミン、クレアチニン、血糖、C反応性蛋白、BNPを測定する。

c: 血液凝固検査としてPT-INR、APTT、Dダイマーを測定する。

d: 48±36hではFLAIR/CT画像及び再開通の有無を確認する。再開通の有無はMRA/CTA/血管撮影で行う。頭蓋内出血の有無は原則CT検査で行う。

5. あなたにこの研究へのご協力をお願いする理由

あなたは最終健常確認から24-168時間経過した主幹動脈閉塞を有する脳梗塞と診断され、血管内治療により閉塞血管を早期に再開通させることで症状改善の可能性がある状態にあるため、本研究の説明をさせて頂いております。ただし、この研究に参加いただくにあたり、以下のとおり、いくつかの基準が設定されており、それらの基準をすべて満たす必要があります。

主要な基準として

1. 年齢が20歳以上、最終健常確認時刻から24-168時間を経過していること。
2. 発症前のADLは自立歩行可能レベルでまだ梗塞に陥っていない、早期に血管を再開通させることで、障害範囲を軽減できる可能性がある状態です。

発症24時間以降の血管内治療の有効性を示すエビデンスはありませんが、2024年の学会発表で発症168時間までの血管内治療の有効性が示唆されたことから、国内のエキスパートで議論して、発症168時間までは有益である可能性が高いと判断し、本研究の適応を決定しております。

6. この研究に参加することで、あなたに生じる負担並びに予測されるリスクおよび利益

血管内治療を行うことにより、転帰が改善し、ADL改善による精神的、身体的負担が低下し、治療上の「利益」が得られる可能性があります。また、新しい治療法の確立に貢献する可能性があります。

一方であなたに生じる「負担」として、血管内治療が行われることによる精神的、身体的負担が生じます。血管内治療を施行することで、閉塞血管の再開通は得られる可能性がある反面、血管内治療による血管穿孔や、再開通後の頭蓋内出血のリスク増大が予想されます。

また予測されるリスクとして、出血性合併症が内科的治療と比較して増加する可能性があります。

7. この研究に参加しない場合の治療方法について

本研究に参加されない場合、基本的には従来通りの点滴や服薬による内科的治療をさせていただきますが、状態に応じて最良と思われる治療方法を提案させていただきます。

8. この研究への協力は自由意思で決めることで、断っても不利益は受けません

あなたは研究が実施されることに同意した場合であっても随時これを撤回することができます。また、研究実施に同意しないまたは同意を撤回することによって不利な扱いを受けることはありません。

9. 研究終了後の医療の提供に関する情報

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、診療に当たらせていただきます。

10. 健康被害が発生した場合の対応

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いただきます。

この研究は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。もし研究期間中あるいは終了後にあなたにこの研究の参加に起因して重い健康被害が生じた場合には、研究者の加入する臨床研究保険から補償の給付を受けることができます。ただし、その健康被害がこの研究と関係のない、他の原因などで起こった場合や、あなたの健康被害が虚偽の申告によるものや、あなたに故意または過失がある場合には、補償されないか、補償が制限される場合があります。

11. 経済的負担または謝礼

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。研究参加に伴う謝礼はありません。

12. 個人情報の保護

個人情報に関しては研究対象者識別コード等を用いて、個人を特定できないように加工し、熊本大学病院 脳卒中治療学寄附講座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、他施設とのデータの統合はEDCシステムを用いて行います。頭部画像検査のデータは1カ所でまとめて読影するために個人を特定できないように加工して画像データセンターに送りますが、読影が済んだ後は熊本大学病院 脳卒中治療学寄附講座で保管します。なお、研究以外の目的でデータを使用することはありません。

13. 試料、情報の保管および廃棄の方法

診療情報が記載された症例報告書および画像データの保管期間は、当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日また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の期間としております。

14. 研究終了後の試料の取り扱い

非該当。

15. 研究の実施に伴い、新たな知見が得られた場合の対応

この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。

16. 研究費の情報

研究における利益相反とは、研究者が企業などから経済的な利益（研究助成金、講演料、株式など）の提供を受けることによって、研究で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる可能性がある事態のことをいいます。

本研究は、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構（AMED）および日本脳神経血管内治療学会の助成研究費を資金源として実施します。特定の企業からの資金の提供は受けておらず、この研究に係る全ての研究者、研究組織全体に関して起こりうる利益相反はありません。

17. 研究に関する情報の公開

本研究を実施するに当たり、厚生労働省のjRCT（<https://jrct.mhlw.go.jp/>）というデータベースに登録し、公表します。研究の結果もjRCTに公表しますが、その際、研究に参加された方の個人を特定する情報は分からないようにします。

また、研究の結果は、学会で発表し、学術論文として公表しますが、その際にも、研究に参加された方の個人を特定する情報は分からないようにします。

18. モニタリングおよび監査に関する情報

本研究ではあなたの人権が守られながら、きちんとこの研究が行われているかを確認するために、研究代表者が指名した担当者（モニター）が、モニタリングを実施します。モニターだけではなく、この臨床研究の関係者があなたのカルテなどの診療記録をみる場合があります。しかし、あなたから得られたデータが、論文や報告書などであなたのデータであると特定されることはありません。

19. 問い合わせ先窓口

研究事務局は以下のとおりです。

熊本大学病院 脳血管障害先端医療寄附講座
中島 誠
〒860-8556 熊本市中央区本荘1-1-1
TEL：096-373-5893

◆本院の問い合わせ窓口

小樽市立病院 脳神経外科 外来
〒047-8550 小樽市若松1丁目1番1
代表電話 0134-25-1211

20. 研究参加機関リスト（医療機関のみを記載）

	参加研究機関	診療科	研究責任者
代表	熊本大学病院	脳卒中治療学寄附講座	木村 和美
	日本医科大学付属病院	脳神経内科	須田 智
	筑波大学附属病院	脳卒中科	松丸 祐司
	横浜新都市脳神経外科病院	脳卒中センター	森本 将史
	西湘病院	脳神経外科	竹内 昌孝
	獨協医科大学埼玉医療センター	脳神経外科	滝川 知司
	独立行政法人国立病院機構災害医療センター	脳神経外科	重田 恵吾

	参加研究機関	診療科	研究責任者
	日本医科大学多摩永山病院	脳神経内科	齊藤 智成
	手稲溪仁会病院	脳血管内科	高田 達郎
	北海道大学病院	脳神経外科	藤村 幹
	岩手県立中央病院	脳神経外科・救急医療科	横沢 路子
	広南病院	血管内脳神経外科	坂田 洋之
	東京慈恵医科大学附属病院	脳神経内科	井口 保之
	NTT 東日本関東病院	脳血管内科	大久保 誠二
	国立国際医療研究センター	病院脳神経外科	井上 雅人
	武蔵野赤十字病院	脳神経外科	佐藤 洋平
	杏林大学医学部附属病院	脳卒中科	平野 照之
	公立昭和病院	脳神経外科	吉河 学史
	川崎幸病院	脳神経外科	壺井 祥史
	秋山脳神経外科病院	脳神経外科	秋山 武和
	横浜栄共済病院	脳神経外科	野村 素弘
	千葉県総合救急災害医療センター	脳神経外科・脳神経内科	山内 利宏
	新東京病院	脳神経外科	石井 則宏
	船橋市立医療センター	脳神経外科	新美 淳
	埼玉医科大学国際医療センター	脳血管内治療科	神山 信也
	埼玉石心会病院	低侵襲脳神経センター	近藤 竜史
	美原記念病院	脳神経外科	赤路 和則
	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター	脳神経外科	藤中 俊之
	近畿大学病院	脳神経外科・脳卒中センター	佐藤 徹
	神戸市立医療センター中央市民病院	脳神経外科	太田 剛史
	兵庫医科大学病院	脳神経外科	吉村 紳一
	脳神経センター大田記念病院	脳神経内科/脳血管内治療センター	姫野 隆洋
	広島市立広島市民病院	脳神経内科	野村 栄一
	徳島大学病院	脳神経内科	山本 伸昭
	独立行政法人国立病院機構九州医療センター	脳血管内治療科	徳永 聡

	参加研究機関	診療科	研究責任者
	済生会熊本病院	脳神経内科	米原 敏郎
	熊本赤十字病院	脳神経内科	寺崎 修司
	鹿児島市立病院	脳神経外科	西牟田 洋介
	独立行政法人国立病院機構鹿児島医療センター	脳・血管内科	濱田 祐樹
	小樽市立病院	脳神経外科	新谷 好正
	福岡市民病院	脳神経内科	中垣 英明
	藤田医科大学病院	脳卒中科	松本 省二
	総合病院 聖隷浜松病院	脳神経内科	石井 辰仁
	国立循環器病研究センター	脳神経外科	今村 博敏
	東京女子医科大学病院	脳神経外科	石川 達也
	東京女子医科大学八千代医療センター	脳神経外科	石黒 太一
	藤枝市立総合病院	脳神経外科	田中 悠二郎
	済生会滋賀県病院	脳神経血管内治療科 (脳神経内科)	武澤 秀理
	岩手医科大学附属病院	脳卒中センター	板橋 亮
	関西医科大学附属病院	脳神経内科	薬師寺 祐介
	株式会社日立製作所日立総合病院	脳神経外科	山崎 友郷
	総合病院 聖隷三方原病院	脳卒中科	本間 一成

この研究の内容をご理解いただき、この研究への協力（参加）に同意いただける場合は、別紙の同意書に署名（自筆）と日付の記入をお願いします。

年 月 日

説明担当者： _____
 所属・職名： _____

同意撤回書

小樽市立病院 病院局長 有村 佳昭 殿

臨床研究課題名：最終健常確認時刻から 24-168 時間経過した前方循環主幹動脈閉塞を有する脳梗塞例に対する血管内治療の有効性検証の為に多施設共同ランダム化比較研究

【患者さんの署名欄】

私は、上記臨床研究について担当医師より説明を受け、この研究に参加することについて同意をいたしました。これを撤回します。

同意撤回日：西暦 年 月 日

患者さん氏名：_____（自署）

【代諾者の署名欄】

私は_____さんが、上記臨床研究について担当医師より説明を受け、この研究に参加することについて同意をいたしました。これを撤回します。

同意撤回日：西暦 年 月 日

代諾者 氏名：_____（自署） 続柄_____

【担当医師の署名欄】

私は、上記の患者さんが、同意を撤回されたことを確認しました。

確認日：西暦 年 月 日

担当医師氏名：_____（自署）