

患者さんにご家族へ

「tPA 静注療法不応の内頸動脈系主幹動脈閉塞例に対する血管内血栓除去治療と簡易局所脳低温治療の併用についての探索的臨床研究」

についてのご説明

第1版

作成日：2016年4月11日

北海道医療センター

はじめに

この冊子は、北海道大学病院脳神経外科および関連施設において行われている「tPA 静注療法不応の内頸動脈系主幹動脈閉塞例に対する血管内血栓除去治療と簡易局所脳低温治療の併用についての探索的臨床研究」という臨床研究について説明したものです。「tPA 静注療法」は点滴で血の塊を溶かす治療法です。脳の大きな血管である内頸動脈系が閉塞された場合、第一選択の治療が tPA ですが、tPA 静注療法を施行したものの閉塞血管の再開通が得られない患者さんも少なくありません。(不応例) 担当医師からこの研究についての説明をお聞きになり、研究の内容を十分にご理解いただいた上で、あなたの自由意思でこの研究に参加していただけるかどうか、お決めください。ご参加いただける場合は、別紙の「同意文書」にご署名のうえ、担当医師にお渡しください。

1. 臨床研究について

それぞれの病気の診断や治療は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療の方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんの方々を対象に実施しなければならないものがあります。これを「臨床研究」といいます。臨床研究は患者さんの方々のご理解とご協力によって成り立つものです。

北海道大学病院および関連施設では、医療の発展に貢献するため、積極的に臨床研究に取り組んでいます。これを「自主臨床研究」といいます。しかし、これらの研究を実施するにあたっては、患者さんの人権や安全への配慮が最も大切です。北海道大学病院および北海道医療センターでは倫理委員会を設置し、それぞれの臨床研究について厳密な審査を行っています。この臨床研究は、倫理委員会の承認を受け、病院長の許可のもとに実施するものです。

2. あなたの（ご家族の）病気の治療法について

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。症状の悪化を防ぐためには血栓を取り除く治療が有効です。このうち、点滴による血栓溶解治療（tPA 静脈内投与）を行いました。残念ながら有効な血管の再開通は得

られていない状態です。そのため、血管内治療の器具を用いた血栓除去治療のみが残されている状態にあります。この治療を行った場合の閉塞血管の再開通率は70~80%と高く、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。

しかしながら、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 있습니다。これは血液が流れない時間が長時間に及びる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もちいて局所（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、健康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. 研究の目的

今回行う治療のうち、点滴による血栓溶解治療（tPA 静脈内投与）、血管内治療の器具を用いた血栓除去治療は、脳梗塞の治療として既に認可された治療法です。しかし、この治療だけでは上述のように虚血再灌流傷害による重篤な脳傷害が生じる事が少なくありません。

本研究ではtPA静注療法を行うものの有効な脳血管の再開通が得られずに血管内血栓除去療法を行う患者さんにおいて、血管内血栓除去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低脳温治療を併せて行い、この局所低脳温治療の安全性、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. 研究の方法

(1) 対象となる患者さん

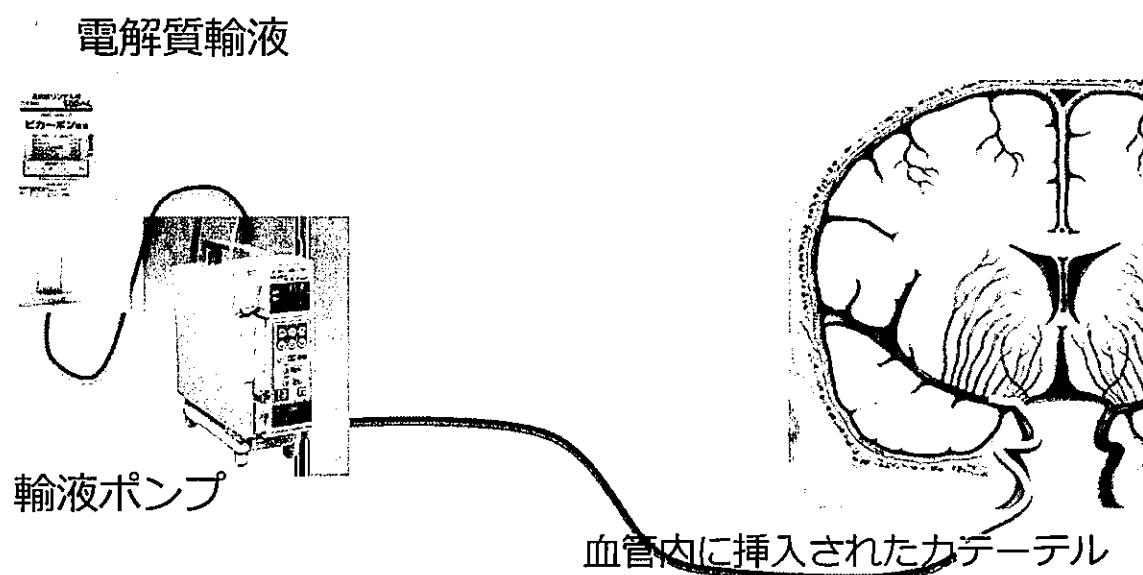
北海道大学病院脳神経外科および関連施設にて脳梗塞と診断された方を対象とします（年齢が20歳以上、85歳以下）。ただし、その他の合併症や治療経過により、担当医師が不適切と判断した患者さんは除きます。

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) この研究で行う治療方法

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低脳温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15℃の冷却を10分間投与します。この複合的な手法で局所低脳温治療を行います。

<経動脈的冷却水投与のイメージ図>



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。

北海道大学病院では、先行研究として tPA を用いない場合に、脳室経由と血管内カテーテルの双方から冷却水を投与（1 時間）する臨床研究が 1 例行なわれました。その結果、特に安全性の面で問題なく研究が継続となっております。

（3）検査および観察項目

治療前および治療中、終了後には以下の患者さんの観察、診察および検査を実施し、この研究のデータとして活用します。実施する検査は、この研究に参加せずに治療を受ける場合と同等の内容です。

- ① 患者さんの基本情報（年齢、性別、身長、体重）
- ② 患者さんの背景（既往歴、入院前使用薬剤）
- ③ 身体所見（血圧、脈拍、心電図、体温）
- ④ 神経所見（意識レベル、NIHストロークスケール（意識状態、麻痺など脳梗塞の重症度を数字で表したもの。数字が大きいほど重症度高い））
- ⑤ 画像所見（脳MRI/MRA）
- ⑥ 臨床検査（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数、ALP、総ビリルビン、アルブミン、AST、ALT、総蛋白、LDH、クレアチニン、BUN、Na、K、Cl）1回あたりの採血量 約7ml
- ⑦ 局所低脳温治療後の治療内容：外減圧手術の有無、抗浮腫剤の投与状況

*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	1 ヶ月後	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				← ○ →		

（4）この研究で行う治療法で予想される副作用（不快な状況）

この研究で行う治療法によって起きる可能性がある副作用（不快な状況）は、これまでの報告などから以下の症状などがあります。

<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ります。

<局所低脳温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、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）の出現の可能性がります。これらは対症的に投薬治療をしていくことになります。

(5) 研究への参加期間

それぞれの患者さんにご参加いただく期間は、3ヶ月です。この間に他の病院に転院された場合も、転院先の医師と電話連絡により間接的に観察を継続させていただきます。

(6) 研究終了後の対応

この研究が終了した後は、この研究で得られた成果も含めて、担当医師は責任

をもって最も適切と考える医療を提供いたします。

5. 予想される利益と不利益

(1) 予想される利益

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、実施する局所低脳温治療により、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。

(2) 予想される不利益

この研究で実施する治療により、「4. 研究の方法(4) この研究で行う治療法で予想される副作用(不快な状況)」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。

6. 他の治療法について

この臨床研究には参加されず、低脳温治療を行わずに血管内血栓除去治療のみを行うということも可能です。また、血管内血栓除去治療も行わず、従来治療である抗血栓治療(新たな血栓ができないようにするために点滴を行ないますが、対処療法であり、劇的な症状の改善は得られません)を行うということも可能です。この研究に参加されない場合には、低脳温治療は行いません。

7. お守りいただきたいこと

この研究に参加していただける場合には、次のことをお守りください。

○ 研究に参加されている間は、担当医師の指示にしたがってください。

8. 研究実施予定期間と参加予定者数

(1) 実施予定期間

この研究は、平成27年5月から2年間行われます。

(2) 参加予定者数

この研究では7名の患者さんの参加を予定しております。

9. 研究への参加とその撤回について

あなたがこの研究に参加されるかどうかは、あなたご自身の自由な意思でお決めください。たとえ参加に同意されない場合でも、あなたは一切不利益を受けませんし、これからの治療に影響することはありません。また、あなたが研究の参加に同意した場合であっても、いつでも研究への参加をとりやめることができます。

10. 研究への参加を中止する場合について

あなたがこの研究へ参加されても、次の場合は参加を中止していただくこととなります。あなたの意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。中止する場合は、その理由およびそれまでのデータの活用方法などを担当医師からご説明いたします。また、中止後も担当医師が誠意をもってあなたの治療にあたりますので、ご安心ください。

- ① あなたが研究への参加の中止を希望された場合
- ② あなたの病気の状態や治療経過などから、担当医師が研究を中止したほうがよいと判断した場合
- ③ この臨床研究全体が中止となった場合
- ④ その他、担当医師が中止したほうがよいと判断した場合

11. この研究に関する情報の提供について

この研究の実施中に、あなたの安全性や研究への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合には、すみやかにお伝えします。

あなた個人の検査データについては、通常の診療と同様に、結果がわかり次第お知らせいたします。

また、この研究に関して、研究計画や関係する資料をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となる事項以外はお知らせすることができます。研究全体の成果につきましては、ご希望があればお知らせいたします。いずれの場合も担当医師にお申し出ください。

なお、この研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、国

立大学附属病院長会議の臨床試験登録システム（University Hospital Medical Information Network: UMIN）に登録をしておりますので、試験の内容や進捗状況、結果等についてご覧いただくこともできます。

12. 個人情報の取扱いについて

この研究にご参加いただいた場合、あなたから提供された診療情報などのこの研究に関するデータは、個人を特定できない形式に記号化した番号により管理され、研究事務局に提出されますので、あなたの個人情報が外部に漏れることは一切ありません。

また、この研究が正しく行われているかどうかを確認するために、自主臨床研究審査委員会などが、あなたのカルテや研究の記録などを見ることがあります。このような場合でも、これらの関係者には、記録内容を外部に漏らさないことが法律などで義務付けられているため、あなたの個人情報は守られます。

この研究から得られた結果が、学会や医学雑誌などで公表されることはあります。このような場合にも、あなたのお名前など個人情報に関することが外部に漏れることは一切ありません。現時点では、この研究で得られたデータを他の目的で使用する予定はありませんが、将来、ご説明させていただいた目的・項目の範囲を超えてデータを利用させていただくことがあるかもしれません。その場合は、病院長の許可を得たうえで使用させていただきます。また、倫理指針に基づき、当院ホームページで研究の情報の公開等を行います。

なお、この研究で得られたデータは、研究の中止または終了後5年が経過した日又は本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間保管し、その後すべて廃棄いたします。その際も、個人情報が外部に漏れないよう十分に配慮いたします。

13. 健康被害が発生した場合の対応と補償について

この臨床研究は、科学的に計画され慎重に行われますが、この研究への参加中に健康被害が発生した場合はただちに適切な処置等を行います。その際、検査や治療などが必要となった場合の費用は、通常の診療と同様に、あなたにお支払いいただくこととなります。

また、この研究では、臨床研究に起因して発生した一定水準を超える健康被害（死亡または後遺障害）に対して補償を行います。詳しくは別紙の「臨床研究に

伴う健康被害に対する補償について」をご覧ください。

14. 費用負担、研究資金などについて

この研究で実施する局所低脳温治療にかかる費用（頸動脈冷却水投与に使用する消耗品費用）は、研究代表者が所属する診療科の研究費で賄われます。したがって、ご参加いただくにあたって、あなたの費用負担が通常の血管内血栓除去療法より増えることはありません。また、ご参加いただくにあたっての謝金などのお支払いもありません。

なお、この研究の研究責任者と研究分担者は、当院の利益相反審査委員会の審査を受けており、関連する企業や団体などと研究の信頼性を損ねるような利害関係を有していないことが確認されております。

15. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、知的財産権などが生じる可能性があります。その権利は研究グループに帰属します。

16. 研究担当者と連絡先（相談窓口）

この研究について、何か聞きたいことやわからないこと、心配なことがありましたら、以下の研究担当者におたずねください。

【研究担当者】

所属 : _____
担当医師名 : _____

当院における研究責任者

牛越 聡 北海道医療センター脳神経外科・医長

【連絡先】

北海道大学病院脳神経外科

住 所：札幌市北区北 14 条西 5 丁目

電 話：011-706-5811（6-2 脳神経外科病棟）

011-706-5779 (脳神経外科外来)

北海道医療センターの連絡先

住所：札幌市西区山の手5条7丁目1-1

電話：011-611-8111

17. 研究組織

この研究は以下の組織で行います。

【研究代表者】

寶金 清博 北海道大学病院脳神経外科・教授

【研究事務局および責任者】

北海道大学病院 脳神経外科 助教 長内 俊也

住所：札幌市北区北14条西5丁目

【参加施設】

北海道大学病院、北海道脳神経外科病院、柏葉脳神経外科病院、小樽市立病院
脳神経外科、千歳市民病院、北海道医療センター

同意文書

北海道医療センター 病院長 殿

臨床研究課題名：「tPA 静注療法不応の内頸動脈系主幹動脈閉塞例に対する血管内血
栓除去治療と簡易局所脳低温治療の併用についての探索的臨床研
究」

- | | |
|-----------------------|---------------------------|
| 1. 臨床研究について | 11. この研究に関する情報の提供について |
| 2. あなたの病気の治療法について | 12. 個人情報の取扱いについて |
| 3. 研究の目的 | 13. 健康被害が発生した場合の対応と補償について |
| 4. 研究の方法 | 14. 費用負担、研究資金などについて |
| 5. 予想される利益と不利益 | 15. 知的財産権の帰属について |
| 6. 他の治療法について | 16. 研究担当者と連絡先 |
| 7. お守りいただきたいこと | 17. 研究組織 |
| 8. 研究実施予定期間と参加予定者数 | |
| 9. 研究への参加とその撤回について | |
| 10. 研究への参加を中止する場合について | |

【患者さんの署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、以上の内容について十分な説明を受けました。研究の内容を理解いたしましたので、この研究に参加することについて同意します。また、説明文書「患者さんへ」と本同意文書の写しを受け取ります。

同意日：平成 年 月 日

患者さん氏名： _____ (自署)

【代諾者の署名欄】

私は _____ さんが、この研究に参加するにあたり、以上の内容について十分な説明を受けました。研究の内容を理解いたしましたので、この研究に参加することについて同意します。また、説明文書「患者さんへ」と本同意文書の写しを受け取ります。

同意日：平成 年 月 日

代諾者 氏名： _____ (自署) 続柄 _____

【担当医師の署名欄】

私は、上記の患者さんに本研究について十分に説明した上で同意を得ました。

説明日：平成 年 月 日

説明者氏名： _____ (自署)

同意撤回書

北海道医療センター 病院長 殿

臨床研究課題名:「tPA 静脈療法不応の内頸動脈系主幹動脈閉塞例に対する血管内血
栓除去治療と簡易局所低脳温治療の併用についての探索的臨床研
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：平成 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：平成 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：平成 年 月 日

担当医師氏名：_____（自署）