

## 2. 脳血管障害に関する研究

### 【臨床研究】

脳血管障害は運動麻痺などの重度後遺症を残すことが少なくなく、要介護の主要な原因であり健康寿命に甚大な影響を及ぼします。高齢社会を迎えた日本において脳血管障害患者数は増加傾向にあり、2020年には288万人に達することが厚生労働省の研究班によって示されています。脳梗塞の発症を抑制するための新たな治療法の確立は喫緊の課題です。

臨床研究では脳梗塞の発症を予防するための、新たな治療法を確立することを目標として、その発症要因の解析をおこなっています。脳梗塞患者の便解析により、腸内細菌叢の構成と腸内細菌代謝物である短鎖脂肪酸濃度の変化が、脳梗塞リスク要因である糖・脂質代謝異常と炎症に関連することを報告しました(Yamashiro K, et al. PLoS One 2017)。急性期脳梗塞患者の血液解析では、EPA(エイコサペンタエン酸)/AA(アラキドン酸)比の低下が多発脳梗塞および大動脈弓石灰化との関連を認めました(Ueno Y, J Atheroscler Thromb 2017)。また急性期脳梗塞患者において、神経症状増悪の危険性の予測に有用な WORSEN スコアを報告しました(Miyamoto N, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis 2017)。

また臨床的に報告する意義が高いと考えられた脳梗塞症例については、若手の先生に対する脳卒中の臨床教育の一環としてサポートを行い、英文論文として報告しました(Fukuda R et al. J Stroke Cerebrovasc dis 2017, Taniguchi D et al. J Stroke Cerebrovasc Dis 2017)。

### 【基礎研究】

脳梗塞急性期における組織障害の抑制を目標に、多くの研究が行われていますが、いまだ十分な効果を発揮する治療法はありません。基礎研究においては、指導教官の下で大学院生が脳梗塞モデル動物を用いながら、新たな視点に立った脳梗塞の病態解析をとおして、新規治療法の確立を目指した研究を行っています。平成29年度3月には平健一郎先生が大学院を卒業しました。平成30年度は栗田尚英先生と中島翔先生、眞上俊亮先生

(脳神経外科)が大学院生として研究を行っています。現在、下記のプロジェクトを遂行しています。

1) 脳梗塞急性期における腸脳連関に関する研究(栗田、山城)

腸内細菌叢の異常は腸管バリア機構の破綻から血中への細菌由来のリポ多糖(LPS)の流入を引き起こし、急性期脳梗塞巣ではこれら LPS による炎症が組織障害を進展させることを明らかにしました。現在、急性期脳梗塞の病態における腸管免疫細胞の関与についても解析を進めています。

2) 脳梗塞後の軸索再生と Semaphorin3A に関する研究(平、上野)

ラット脳梗塞モデル亜急性期の peri-infarct area に発現する Semaphorin3A を機能阻害することで、神経細胞内 Rnd1/R-Ras/Akt/GSK-3 $\beta$  シグナルを介して軸索再生を促進し、且つ機能障害を回復させることを確認しました。さらにエクソソームを制御することで軸索再生に関わる新たなメカニズムを発見しました。

3) 慢性脳虚血による白質障害と再生能を応用した研究(眞上、宮元)

マウス BCAS モデル, ラット初代培養系を用いて, オリゴデンドロサイトの再生を軸に研究を行っています。また、オリゴデンドロサイトーアストロサイトの細胞間相互作用にも着目して実験を行っています。

4) 脳梗塞急性期における MAIT(Mucosal-Associated Invariant T cells)細胞の役割に関する研究(中島、田中)

MAIT 細胞の成熟・機能発現に関与する MR1 受容体ノックアウトマウスを用いて脳梗塞を作成し、炎症の制御に関与すると考えられている MAIT 細胞の脳梗塞急性期病態への関与について解析を進めています。

**研究課題名：**

脳血管障害に関する臨床徴候及びバイオマーカー、治療の有用性に関する  
後方視的検討

**【研究責任者】**

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科科・准教授 上野 祐司

**【研究分担者】**

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科科・准教授 田中 亮太

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科科・准教授 山城 一雄

**【研究分担者】**

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科科 大学院生 平 健一郎

**【個人情報管理責任者】**

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科科・准教授 上野 祐司

**研究の意義と目的：**

脳血管障害疾患は、寝たきりの最大の原因で高齢者医療費の11%をしめます。特に脳梗塞は脳卒中全体の約8割であり、その治療と介護に膨大な医療費が費やされており、今もお国民病として大きな社会的問題となっています。順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科では、脳血管障害の原因を明らかにし、適切かつ有効な治療法を患者さんにご提供する事を目的として、さまざまな臨床研究を行っております。脳血管障害で入院されている患者さんにこのような研究を行うためには、患者さんの臨床経過や、入院中に行った頭部CTやMRI、心電図、超音波検査、血液検査に代表されるデータを診療録(カルテ)からレトロスペクティブ(後方視的)に解析する事が重要です。また、診療録を経時的に観察する事で治療薬の効果を判断する事ができます。そこで、当科では、脳血管障害で当院に入院、もしくは当院入院中に脳血管障害を発症して脳神経内科で加療された患者さんを対象にして、診療録に記載されている情報を解析し、診療に役立つ情報を明らかにしたいと考えております。この研究を行う事で将来的に脳血管障害の病態解明や有効な治療法を確立する事に貢献できると考えています。

**観察研究の方法と対象：**

本研究の対象は、脳血管障害(脳梗塞、脳出血、一過性脳虚血発作)と診断された患者さんで、西暦 2008 年 4 月 1 日から承認日前日(2016 年 3 月 14日)までの間に脳血管障害で当院に入院、もしくは当院入院中に脳血管障害を発症して脳神経内科で加療された患者さん。

利用させていただく診療録情報は下記です。

診療録情報;診断名、年齢、性別、臨床経過、既往歴、家族歴、合併症、入院までの治療歴、身体所見、神経所見、画像検査(頭部 CT や MRI[特に、拡散強調画像や拡散テンソル画像] )、血液検査(特に、Eicosapentaenoic Acid/Arachidonic Acid[EPA/AA]比、ホモシステイン、高感度 CRP、BNP、proBNP、LDL-C に代表される脂質プロファイル)、心電図、超音波検査(頸動脈エコー、経食道心エコー)、治療経過、予後

**研究解析期間:**承認日から 2020 年 12 月 31 日

#### **被験者の保護:**

本研究に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言(2013 年 10 月 WMA フォルタレザ総会[ブラジル]で修正版)及び人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(2014 年 12 月 22 日)に従って本研究を実施します。

#### **個人情報の保護:**

患者さんの情報は、個人を特定できる情報とは切り離した上で使用します。また、研究成果を学会や学術雑誌で発表されますが、患者さん個人を特定できる個人情報は含みません。

#### **利益相反について:**

本研究は、脳神経内科の研究費によって実施しておりますので、外部の企業等からの資金の提供は受けておらず、研究者が企業等から独立して計画し実施するものです。従いまして、研究結果および解析等に影響を及ぼすことはありません。また、本研究の責任医師および分担医師には開示すべき利益相反はありません。

#### **同意の取得について:**

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(2014 年 12 月 22 日)第 12 の 1

(2)イの規定により、研究者等は、被験者からインフォームド・コンセント(説明と同意)を受けることを必ずしも要しないと定められております。そのため今回の研究では患者さんから同意取得はせず、その代りに対象となる患者さんへ向けホームページで情報を公開しております。以下、研究の概要を記載しておりますので、本研究の対象となる患者さんで、ご自身の情報は利用しないでほしい等のご要望がございましたら、大変お手数ですが下記のお問い合わせ先までご連絡ください。

連絡先

上野 祐司

〒113-8431 東京都文京区本郷 3-1-3

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科 TEL : 03-3813-3111(内線 3328)

## ホームページ掲載内容

同意の取得について：

今回の研究では患者さんから同意取得はせず、その代りに対象となる患者さんへ向けホームページで情報を公開しております。以下、研究の概要を記載しておりますので、本研究の対象となる患者さんで、ご自身の情報は利用しないでほしい等のご要望がございましたら、大変お手数ですが下記のお問い合わせ先までご連絡ください。

### 研究課題名：

潜因性脳梗塞における経食道心エコーの実施状況、病態、長期予後に関する多施設共同後方視的観察研究

### 当院における実施体制

#### 【研究責任者】

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科科・准教授 上野 祐司

#### 【研究分担者】

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科・准教授 田中 亮太

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科・准教授 山城 一雄

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科・大学院生 平健一郎

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科・大学院生 中島 翔

#### 【個人情報管理責任者】

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科科・准教授 上野 祐司

### 研究の意義と目的：

高齢化社会の進展や生活習慣の欧米化に伴い高血圧、糖尿病、高脂血症といった動脈硬化危険因子を有する患者が増加しています。それに伴い脳卒中の患者数が増加している現状です。中でも、血管がつまる脳梗塞や一過性脳虚血発作などの虚血性脳卒中は脳卒中の約7割を占めます。

脳梗塞の原因はさまざまですが、脳の細い動脈が詰まり脳の深部に小さい梗塞をきたすラクナ梗塞、脳内外の太い動脈にコレステロールがたまって出来たアテロームが破れ、そこに血栓が出来て比較的大きい梗塞をきたすアテローム血栓性脳梗塞、心房細動や心筋梗塞などで心臓の中で出来た血栓が脳血管に詰まる心原性脳塞栓症が主にあげられます。その他に、抗リン脂質抗体症候群など脳梗塞をきたす特別な病気もあります。しかし、これらの脳梗塞をきたす原因が特定できない脳梗塞を潜因性脳梗塞といいます。海外では、潜因性脳梗塞のことをCryptogenic strokeやEmbolic Stroke of Undetermined Source(ESUS)と呼ばれています。

今日まで、潜因性脳梗塞に対する最適な治療薬は明らかにされておられません。近年、ESUS に対して、ダビガトランやリバロキサバンという直接的抗凝固薬がアスピリンという抗血小板薬に比較して脳梗塞再発予防に有効かを調査する研究が進められています。しかし、一方で、経食道心エコーで診断される卵円孔

開存や大動脈プラークが原因の脳梗塞では抗血小板薬が一般的に使用されておりますが、抗凝固薬も使用される場合もあります。本研究では、順天堂大学附属順天堂医院に脳梗塞で入院、もしくは入院中脳梗塞を発症した方で、潜在性脳梗塞と考えられた患者さんを対象に、患者さんのカルテから臨床背景、検査データ、経食道心エコー検査の実施状況を調査します。また、患者さんの予後調査を行い、潜在性脳梗塞の予後に関わる因子や現在行われている治療方法との関係性を検討します。これらの集計されたデータは多施設共同後方視的観察研究（参加施設：順天堂医院、岩手県立中央病院、順天堂大学医学部附属浦安病院、昭和大学江東豊洲病院、長崎大学病院、聖マリアンナ医科大学病院、獨協医科大学病院[順不同]）として解析します。

#### 観察研究の方法と対象：

本研究の対象となる患者さんは、脳梗塞の方で、西暦 2014 年 4 月 1 日から西暦 2016 年 12 月 31 日の間に当院脳神経内科で入院治療を受けた方です。

#### 研究に用いる試料・情報の種類：

利用させていただくカルテ情報は下記です。

- ① 患者さんの背景情報  
年齢、性別、喫煙歴、脳卒中の既往、脳卒中の家族歴、基礎疾患（高血圧、糖尿病、高脂血症、虚血性心疾患）
- ② 臨床、検査所見  
虚血性脳血管障害発症日、患者さんの神経徴候(NIHSS)、臨床検査(WBC、LDL-C、HDL-C、TG、HbA1c、glucose、hs-CRP、CRP、BNP、proBNP)、心電図、頭部CT・MRI所見、頸動脈エコー、胸部レントゲン、後遺症の程度(mRS)
- ③ 経食道心エコー、経胸壁心エコー図検査所見
- ④ 予後調査  
虚血性脳卒中再発日、血管イベント再発日、出血イベント発症日、内服歴、死亡日、心房細動の検出

#### 外部への試料・情報の提供

他施設へのデータ提供は、特定の関係者以外がアクセスできない暗号化された電子ファイルに保存され、電子的配信で行います。対応表は、当院の上野祐司が保管・管理します。

研究解析期間：承認日から 2024 年 3 月 31 日

#### 研究対象者の保護：

本研究に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言（2013 年 10 月 WMA フォルタレザ総会[ブラジル]で修正版）及び人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（2017 年 2 月 28 日一部改正）に従って本研究を実施します。

#### 個人情報の保護：

患者さんの情報は、個人を特定できる情報とは切り離れた上で使用します。

また、研究成果を学会や学術雑誌で発表されますが、患者さん個人を特定できる情報は含みません。

### 利益相反について：

本研究は、脳神経内科の研究費によって実施しておりますので、外部の企業等からの資金の提供は受けておらず、研究者が企業等から独立して計画し実施するものです。従いまして、研究結果および解析等に影響を及ぼすことはありません。また、本研究の責任医師および分担医師には開示すべき利益相反はありません。

### 研究組織

#### 研究代表施設と研究代表者

順天堂大学医学部附属順天堂医院 上野 祐司

#### 研究参加施設と研究責任者

岩手県立中央病院	土井尻 遼介
順天堂大学医学部附属浦安病院	島田 佳明
昭和大学江東豊洲病院	栗城 綾子
長崎大学病院	立石 洋平
聖マリアンナ医科大学病院	清水 高弘
獨協医科大学病院	竹川 英宏
国立循環器病研究センター	豊田 一則

### お問い合わせ先：

本研究に関するご質問がありましたら下記の連絡先までお問い合わせください。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報および知的財産の保護に支障が無い範囲内で、研究計画書および関連資料を閲覧することができますので申し出ください。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象者としませんので、下記の連絡先までお申し出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることは有りません。

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

電話：03-3813-3111 （内線）3328

研究担当者：上野 祐司



## 研究課題名

本態性血小板血症に合併した脳血管障害患者の臨床徴候に関する研究調査

## 当院における実施体制

### 【研究代表者】

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科・准教授 上野 祐司

### 【研究分担者】

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科・准教授 山城 一雄

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科・准教授 宮元 伸和

順天堂大学医学部附属順天堂医院血液内科・教授 小松 則夫

順天堂大学医学部附属順天堂医院血液内科・助教 枝廣 陽子

### 【個人情報管理責任者】

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科科・准教授 上野 祐司

## 研究の意義と目的：

あなたの病気は脳血管障害（脳梗塞、一過性脳虚血発作、脳出血、くも膜下出血）ですが、同時に本態性血小板血症という病気を合併しております。

本態性血小板増多症は骨髄増殖性腫瘍のひとつであり、近年、本態性血小板増多症に対する遺伝子異常（JAK2 変異、CALR 変異、MPL 変異）が同定され、そのメカニズムが解明されつつあります。

本態性血小板増多症は、血栓性合併症（体内の血管で血の塊がつくられる病気）や出血性合併症（体内の血管が切れて出血する病気）を起こすことが知られています。本態性血小板増多症における血栓性合併症のリスクは、60歳未満、血栓症の既往、JAK2 変異の有無、心血管危険因子（喫煙、高血圧、糖尿病）の有無により「超低リスク」「低リスク」「中間リスク」「高リスク」まで分類されます。今日において、本態性血小板血症が合併した脳血管障害の特徴は完全には明らかにされておりません。

本研究では、過去に順天堂大学附属順天堂医院に脳血管障害（脳梗塞、一過性脳虚血発作、脳出血、くも膜下出血）で入院、もしくは入院中脳血管障害（脳梗塞、一過性脳虚血発作、脳出血、くも膜下出血）を発症した方で、本態性血小板増多症を合併している患者さんを対象に、患者さんのカルテから臨床背景、血液検査データ、頭部 MRI、治療法を調査します。また、退院後の患者さんの経過をカルテから調査し、脳血管障害の再発に関わる因子や現在行われている治療方法との関係性を検討します。

## 観察研究の方法と対象：

西暦 2011 年 4 月 1 日から西暦 2018 年 3 月 31 日の間に当院脳神経内科で入院治療を受けた患者さんを対象とします。そして、本研究の対象となる患者さんは、下記のすべての選択基準を満たし、いずれの除外基準にも抵触しない患者さんを登録致します。

選択基準

- ① 20歳以上の患者さん
- ② 脳血管障害（脳梗塞、一過性脳虚血発作、脳出血、くも膜下出血）を発症してから7日以内で入院加療された患者さん
- ③ 本態性血小板増多症と診断された患者さん

除外基準

- ① MRI 非対応ペースメーカーや除細動器挿入等で MRI 検査を受けていない患者さん

**研究に用いる試料・情報の種類：**

利用させていただくカルテ情報は下記です。

- ① 患者さんの背景情報  
既往歴、年齢、性別、喫煙歴、脳卒中の既往、脳卒中の家族歴、基礎疾患（高血圧、糖尿病、高脂血症、虚血性心疾患、心不全）
- ② 臨床、検査所見  
虚血性脳血管障害発症日、患者さんの神経徴候（NIHSS）、臨床検査（WBC、RBC、Hb、Ht、PltLDL-C、HDL-C、TG、HbA1c、glucose、hs-CRP、CRP、BNP、proBNP、vWF）、心電図、頭部CT・MRI所見、頸動脈エコー、胸部レントゲン、後遺症の程度（mRS）
- ③ 退院後の経過  
脳血管障害の再発、心血管合併症の有無

**研究解析期間：**当院の倫理委員会承認日から2022年3月31日

**研究対象者の保護：**

本研究に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言（2013年10月WMA フォルタレザ総会[ブラジル]で修正版）及び人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（2017年2月28日一部改正）に従って本研究を実施します。

**個人情報保護：**

患者さんの情報は、個人を特定できる情報とは切り離れた上で使用します。また、研究成果を学会や学術雑誌で発表されますが、患者さん個人を特定できる情報は含みません。  
本研究で得られた患者さんのデータや検体は、将来別の医学研究に二次利用する目的で10年間保存いたします。二次利用する患者さんのデータは将来新たに計画・実施される医学研究が倫理審査委員会で承認された後に利用いたします。

**利益相反について：**

この研究は、脳神経内科の研究費により実施しています。特定の企業からの資金の提供は受けておりません。また、この研究の研究責任者および研究者は、「順天堂大学利益相反マネジメント規程」および「人を対象とする医学系研究に係る利益相反に関する標準業務手順書」に従って、順天堂医院医学系研究利益相反マネジメント委員会に必要事項を申請し、その審査を受けています。

## 研究組織

研究代表施設と研究代表者

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科 上野 祐司

## お問い合わせ先：

本研究に関するご質問がありましたら下記の連絡先までお問い合わせください。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報および知的財産の保護に支障が無い範囲内で、研究計画書および関連資料を閲覧することができますのでお申し出ください。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象者としませんので、下記の連絡先までお申し出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることは有りません。

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

電話：03-3813-3111 （内線）3328

研究担当者：上野 祐司

## 研究課題名

多施設共同レジストリーに基づいた深部静脈血栓症に起因する奇異性脳塞栓症の臨床徴候、治療、予後に関する研究調査

## 当院における実施体制

### 【研究代表者】

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科・准教授 上野 祐司

### 【研究分担者】

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科・准教授 山城 一雄

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科・准教授 宮元 伸和

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科・大学院生 中島 翔

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科・大学院生 木島 千景

順天堂大学革新的医療技術開発研究センター・准教授 野尻 宗子

### 【個人情報管理責任者】

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科科・准教授 上野 祐司

## 研究の意義と目的：

あなたの病気は脳梗塞で、当院に脳梗塞で入院中に経食道心エコー検査を受けました。経食道心エコー検査は、脳梗塞に存在する塞栓源の存在を明らかにし、脳梗塞の原因を究明する有用な検査です。中でも、心内右左短絡である卵円孔開存は経食道心エコー検査で検出される重要な塞栓源として報告されています。

深部静脈血栓症が卵円孔開存を介して脳塞栓を来す奇異性脳塞栓症は、脳梗塞全体の 5%と報告されています。しかし、脳塞栓症の発症後には深部静脈血栓症が消失し深部静脈血栓症の証明が出来ない場合や、卵円孔開存と深部静脈血栓症が検出されていても心房細動や大動脈プラーク等の他の脳梗塞の原因が存在し奇異性脳塞栓症と確実に診断できない場合があります。このような場合、再発予防として抗血小板療法（バイアスピリン、プラビックス、プレタール等）か、抗凝固療法（ワーファリンか DOAC）どちらかの選択に難渋する場合が実臨床現場において少なくありません。また、近年 DOAC(direct oral anticoagulants、リバロキサバン、エリキュース、リクシアナ)が深部静脈血栓症に適応となり、深部静脈血栓症を有する奇異性脳塞栓症と診断された患者さんに対しても DOAC が選択されています。今日では、奇異性脳塞栓症の臨床徴候、DOAC 登場以降の奇異性脳塞栓症に対する治療実態、治療の効果、治療後の経過に関して詳細には検討されていません。

本研究では、過去に順天堂大学附属順天堂医院に脳梗塞で入院、もしくは入院中脳梗塞を発症した方で経食道心エコー検査を受け、卵円孔開存等の右左短絡が陽性であった患者さんを対象に、患者さんのカルテから臨床背景、検査データ、経食道心エコー検査所見、治療法を調査します。また、退院後の患者さんの経過をカルテから調査し、脳梗塞の再発に関わる因子や現在行われている治療方法との関係性を検討します。これら順天堂大学附属順天堂医院に入院された脳梗塞患者さんの集計されたデータは、順天堂大学医学部附属浦安病院で

同様に集計されたデータと共同で解析します（多施設共同後方視的観察研究と言います）。

#### 観察研究の方法と対象：

西暦 2009 年 4 月 1 日から西暦 2017 年 12 月 31 日の間に当院脳神経内科で入院治療を受けた患者さんを対象とします。そして、本研究の対象となる患者さんは、下記のすべての選択基準を満たし、いずれの除外基準にも抵触しない患者さんを登録致します。

##### 選択基準

- ① 20 歳以上の患者さん
- ② 脳梗塞を発症してから 7 日以内で入院加療された患者さん
- ③ 経食道心エコーを施行し右左短絡が陽性であった患者さん

##### 除外基準

- ① MRI 非対応ペースメーカーや除細動器挿入等で MRI 検査を受けていない患者さん

#### 研究に用いる試料・情報の種類：

利用させていただくカルテ情報は下記です。

- ① 患者さんの背景情報  
既往歴、年齢、性別、喫煙歴、脳卒中の既往、脳卒中の家族歴、基礎疾患（高血圧、糖尿病、高脂血症、虚血性心疾患、心不全）
- ② 臨床、検査所見  
虚血性脳血管障害発症日、患者さんの神経徴候（NIHSS）、臨床検査（WBC、LDL-C、HDL-C、TG、HbA1c、glucose、hs-CRP、CRP、BNP、proBNP）、心電図、頭部CT・MRI所見、頸動脈エコー、胸部レントゲン、後遺症の程度（mRS）
- ③ 経食道心エコー、経胸壁心エコー検査、下肢エコーもしくは造影 CT 検査所見
- ④ 患者さんの予後  
虚血性脳卒中再発日、心血管事象発症日、脳出血発症日、内服歴、死亡日、心房細動の検出  
\*脳梗塞発症から 3 ヶ月、2 年、5 年、10 年の経過をカルテからさかのぼって調査します。参加される患者さんの脳梗塞発症時期や調査できる経過も異なりますので、カルテ閲覧から可能な範囲で調査します。

研究解析期間：当院の倫理委員会承認日から 2020 年 3 月 31 日

#### 研究対象者の保護：

本研究に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言（2013 年 10 月 WMA フォルタレザ総会[ブラジル]で修正版）及び人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（2017 年 2 月 28 日一部改正）に従って本研究を実施します。

#### 個人情報保護の保護：

患者さんの情報は、個人を特定できる情報とは切り離れた上で使用します。

また、研究成果を学会や学術雑誌で発表されますが、患者さん個人を特定できる情報は含みません。

#### 利益相反について：

この研究は、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社からの資金提供を受けて実施します（The BMS/Pfizer Japan Thrombosis Investigator Initiated Research Program）。しかし、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社は、本研究の実施、解析、報告に関わることはないため、研究結果がブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社に有利に歪められることはありません。なお、この研究の利害関係について本研究の研究者は、「順天堂大学医学系研究利益相反マネジメント規程」および「人を対象とする医学系研究に係る利益相反に関する標準業務手順書」に則り、順天堂医院医学系研究利益相反マネジメント委員会に必要事項を申告し、その審査を受けております。

本研究に関する知的財産権が生じた場合、順天堂大学もしくはブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社に帰属され、知的財産権が参加された患者さんに帰属する事はありません。

#### 研究組織

研究代表施設と研究代表者

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科 上野 祐司

研究参加施設と研究責任者

順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科 卜部 貴夫

#### お問い合わせ先：

本研究に関するご質問がありましたら下記の連絡先までお問い合わせください。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報および知的財産の保護に支障が無い範囲内で、研究計画書および関連資料を閲覧することができますのでお申し出ください。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象者としませんので、下記の連絡先までお申し出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることは有りません。

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

電話：03-3813-3111 （内線）3328

研究担当者：上野 祐司

同意の取得について：

今回の研究では患者さんから同意取得はせず、その代りに対象となる患者さんへ向けホームページで情報を公開しております。以下、研究の概要を記載しておりますので、本研究の対象となる患者さんで、ご自身の情報は利用しないでほしい等のご要望がございましたら、大変お手数ですが下記のお問い合わせ先までご連絡ください。

#### 研究課題名：

「婦人科良性疾患（子宮筋腫、子宮内膜症、子宮腺筋症）に伴う脳梗塞に関する多施設共同研究」

#### 当院における実施体制

研究責任者：脳神経内科 上野 祐司

#### 研究の意義と目的：

脳梗塞は主に 65 歳以上の高齢者に多い病気ですが、若年～中年期発症の脳梗塞も少なくありません。特に若年～中年期発症の女性の脳梗塞では、子宮筋腫、子宮腺筋症、子宮内膜症など婦人科良性疾患に伴うこともあり、そのような患者さんの病態や予後についてはよく分かっていません。一方で発症後は長期的な再発予防治療を要することが多いものの、脳梗塞を起こす機序は不明で、治療法も症例ごとに異なっているのが現状です。再発を繰り返す症例も存在し、予後は必ずしも良好とは言えません。このような背景から婦人科良性疾患に伴う脳梗塞に関する病態解明と治療法の確立は喫緊の課題であると考え、今回の研究を計画しました。

#### 観察研究の方法と対象：

2017 年 1 月から 2019 年 12 月までの期間で、発症時 20 歳以上の 60 歳未満の女性で、脳梗塞急性期ないし一過性脳虚血発作の診断で順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科に入院精査加療を受けた方で、子宮筋腫、子宮腺筋症、子宮内膜症などの婦人科良性疾患を有していた患者さん（脳卒中の精査の課程で診断された者も含める）を対象としています。

#### 研究に用いる試料・情報の種類：

患者さんの診療録より、以下の情報を使用いたします。

- 脳梗塞発症した時の年齢、身長、体重、BMI (Body mass index)
- 家族歴：血栓の病気の家族歴
- 嗜好：喫煙歴、飲酒歴
- 既往歴：血栓の病気、脳梗塞、冠動脈疾患（心筋梗塞やカテーテル治療が必要な狭心症）、末梢動脈の病気、活動性の悪性腫瘍
- 動脈硬化のリスク：高血圧、脂質異常症、糖尿病、心房細動、うっ血性心不全、その他の心疾患、その他の合併症
- 入院中情報：発症前 mRS（脳卒中の患者さんに行う身体機能の評価スケール）、入院時バイタルサイン、入院時脳卒中重症度評価スケール NIHSS、脳梗塞急性期、これまで使用した抗血栓薬、入院中の婦人科疾患に対する治療（内服薬、ホルモン治療、手術）、入院中の脳梗塞再発、再発の回数、入院

中の神経症状の増悪（NIHSS $\geq$ 2）、入院中合併症、退院時脳梗塞の病型診断

- 退院時 mRS

### 外部への試料・情報の提供

情報は研究代表施設である自治医科大学内科学講座神経内科学部門へ提供し解析を行います。

データセンターへのデータ提供は、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行います。対応表は、当院脳神経内科准教授上野祐司が保管・管理します。

研究予定期間：承認日 ～ 西暦 2021 年 6 月 30 日

### 研究対象者の保護：

本研究に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言（2013 年 10 月 WMA フォルタレザ総会[ブラジル]で修正版）及び人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（2017 年 2 月 28 日一部改正）に従って本研究を実施します。

### 個人情報の保護：

患者さんの情報は、個人を特定できる情報とは切り離れた上で使用します。また、研究成果を学会や学術雑誌で発表されますが、患者さん個人を特定できる情報は含みません。

### 利益相反について：

本研究は、脳神経内科の研究費によって実施しておりますので、外部の企業等からの資金の提供は受けておらず、研究者が企業等から独立して計画し実施するものです。従いまして、研究結果および解析等に影響を及ぼすことはありません。なお、本研究の責任者および分担者は、順天堂医院医学系研究利益相反マネジメント委員会に必要事項を申告し、その審査を受けております。

なお、この研究の結果が特許権等の知的財産を生み出す場合は、あなたに帰属することはありません。

### 研究組織

研究代表施設と研究代表者

自治医科大学内科学講座神経内科部門 教授 田中亮太

研究参加施設と研究責任者

順天堂大学医学部附属順天堂医院 上野祐司

他9施設

### お問い合わせ先：

本研究に関するご質問がありましたら下記の連絡先までお問い合わせください。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報および知的財産の保護に支障が無い範囲内で、研究計画書および関連資料を閲覧することができますのでお



申し出ください。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象者としませんので、下記の連絡先までお申し出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることは有りません。

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

電話：03-3813-3111 (PHS) 70655

研究担当者：上野 祐司