



疫学研究実施計画書

抗血栓薬を服用している頭部外傷症例の疫学研究

研究責任者 : 鈴木 倫保

山口大学大学院医学系研究科

〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1

TEL: 0836-22-2293

FAX: 0836-22-2294

E-mail: michi@yamaguchi-u.ac.jp

2018年 5月 22日 計画書案

Ver.1

作成

目次

1. 研究の背景と目的.....	- 3 -
2. 対象患者.....	- 3 -
3. 研究の方法.....	- 3 -
4. 観察・検査項目とスケジュール.....	- 4 -
5. 有害事象の評価・報告.....	- 4 -
6. 臨床研究を実施することにより期待される利益及び予想される不利益.....	- 4 -
7. 研究の終了、中止、中断.....	- 4 -
8. 目標症例数と研究期間.....	- 5 -
9. エンドポイントの定義.....	- 5 -
10. 統計的事項.....	- 5 -
11. 倫理的事項.....	- 5 -
12. 研究の費用負担.....	- 6 -
13. 試料等の保存及び使用方法並びに保存期間.....	- 6 -
14. 研究の進捗状況の報告.....	- 7 -
15. 研究成果の帰属と結果の公表.....	- 7 -
16. 研究組織.....	- 7 -
17. 参考資料・文献リスト.....	- 7 -

1. 研究の背景と目的

1.1 研究の背景

本邦では急速な高齢化が進展しており、我々医療の分野においても未曾有の超高齢社会に対応することが喫緊の課題となっている。(一社)日本脳神経外傷学会の重症頭部外傷登録事業「日本頭部外傷データバンク」でも例に漏れず年々高齢化率が上昇しており、最新のプロジェクト2015(2015~2017年登録)では半数を超えている。高齢者頭部外傷に対しても積極的に治療を試みているものの、残念ながら若年者や成人と比較し転帰不良例が多いのが現状である。そのような中、加齢に伴う脳梗塞や心房細動の増加に伴い、抗血小板薬や抗凝固薬を内服する方が多く、これが予後を悪化せしめている可能性が懸念されていた。

日本頭部外傷データバンクの解析によると¹⁾、「抗血栓薬服用者は非服用者と比較して出血性病変が有意に多い」また、「抗血栓薬服用者はtalk & deteriorate(受傷後暫くは意識状態良好だが、その後頭蓋内圧亢進による神経症状悪化が急激に起こる)の頻度が有意に高い」ことがわかった。すなわち、我が国の高齢者頭部外傷では、先ほど懸念された予後悪化要因がreal worldでも転帰を不良にしている。その中で、修正可能であるものは抗血栓薬による影響であることも明らかとなった。

1.2 研究の目的と必要性

日本における抗血栓薬を服用している頭部外傷症例の疫学研究である。頭部外傷症例の、年齢・性別・受傷機転・診断・抗血栓薬の服用状況・抗血栓薬の中和状況・患者転帰の疫学的検討を行う。抗血栓薬の中和による治療効果を明らかにすることにより、現状では転帰不良例の多い高齢者頭部外傷の転帰改善に役立てることができる。その結果は日本脳神経外傷学会から発刊される“重症頭部外傷治療・管理のガイドライン”の改訂時の資料として使用される。

2. 対象患者

65歳以上の入院加療を要した頭部外傷症例で、除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

2.1 除外基準

- ①慢性硬膜下血腫
- ②来院時心肺停止例

3. 研究の方法

3.1 研究の種類・デザイン

介入を伴わない前向き研究(前向き観察研究)

3.2 研究のアウトライン

日本脳神経外傷学会多施設臨床研究支援を通して参加施設を公募する。参加施設に入院となった頭部外傷症例

の日常診療のみのデータを入力する前向き観察研究である。約40項目のデータがWebアプリを用いてデータベース(セコムトラストシステムズデータセンター)へ送信される。患者情報に関しては、氏名・生年月日は入力せず年齢と性別のみとする。送信に関するセキュリティはユーザー名+パスワードにて担保される。集積されたデータについては、集積期間が終了後に山口大学にて解析され、社会へ発信される。

3.3 個々の被験者に関する中止基準

- 1)登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- 2)研究全体が中止された場合
- 3)その他の理由により、医師が研究を中止することが適当と判断した場合

3.4 被験者の研究参加予定期間

2018年11月1日～2019年10月31日の期間に入院となった頭部外傷症例が対象となる。最終的な転帰の評価は、受傷後6か月である。(期日は未定。手続きの進行次第で可及的早く)

4. 観察・検査項目とスケジュール

登録された頭部外傷症例にて入院期間中の状況・治療すべてが対象となる。観察項目は約40項目である。(別表1参照)

転帰の評価は、退院時と受傷後6か月である。観察期間は、最大で受傷後6か月となる。

5. 有害事象の評価・報告

本研究は介入を伴わない前向き観察研究であり、本研究による新たな侵襲はなく、研究に伴う有害事象の発生の可能性はない。

6. 臨床研究を実施することにより期待される利益及び予想される不利益

6.1. 臨床研究に参加することによる利益

将来の医学への貢献。

6.2. 臨床研究に参加することによる不利益

特になし。

7. 研究の終了、中止、中断

7.1. 研究の終了

研究の終了時に研究責任者は、速やかに研究終了報告書を病院長に提出する。

7.2. 研究の中止、中断

研究責任者は、以下の事項に該当する場合は研究実施継続の可否を検討する。

1) 医薬品等治験・臨床研究等審査委員会から実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

8. 目標症例数と研究期間

8.1. 目標症例数と設定根拠

研究期間に入院となった頭部外傷症例すべてを登録する。今回のプロジェクトでは、全施設合わせて、概ね1000例程度(当院で30例程度)の登録予定である。

8.2. 研究期間

2018年11月1日から2020年4月30日が研究期間となる。具体的には、2018年11月1日から2019年10月31日の期間に頭部外傷にて入院となった症例が対象となる。また、各症例における最大の観察期間は受傷後6か月である。(期日は未定。手続きの進行次第で可及的早く)

9. エンドポイントの定義

全国の頭部外傷症例の年齢・性別・受傷機転・診断・抗血栓薬の服用状況・抗血栓薬の中和状況・患者転帰などの調査を行う。また、治療内容によって転帰に影響があるのかどうかの検討を行う。

10. 統計的事項

登録症例の入院時の状態について、頻度、または記述統計量を算出する。治療内容、転帰について割合および95%信頼区間、または記述統計量を算出する。転帰に対する治療内容の影響を、ロジスティックモデルにより解析する。

11. 倫理的事項

11.1. 遵守すべき諸規則

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(最新版)及び「疫学研究に関する倫理指針」(平成20年12月)に従って本研究を実施する。

11.2. 実施計画書等の変更

実施計画書の変更を行う場合はあらかじめ医薬品等治験・臨床研究等審査委員会の承認を必要とする。

11.3 説明と同意(インフォームド・コンセント)

本研究は、臨床研究倫理指針の「観察研究であって、人体から採取された試料等を用いない場合」に該当し、研究対象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と判断されるが、当該臨床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。そのため、本研究では、医薬品等治験・臨床研究等審査委員会が承

認められた文書を山口大学のホームページに掲載することにより、情報公開を行う。

11.4 個人情報の保護

研究実施に係るデータを取扱う際は、被験者の個人情報とは無関係の番号を付して対応表を作成し、連結可能匿名化を行い被験者の秘密保護に十分配慮する。対応表は研究責任者が管理する。データ等を研究事務局等の関連機関に送付する場合はこの番号を使用し、被験者の個人情報が院外に漏れないよう十分配慮する。また、研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。研究の目的以外に、研究で得られた被験者の試料等を使用しない。

11.5 各施設における倫理的事項

各施設においても、それぞれ倫理委員会の審査を受け承認されてから研究を実施する。インフォームド・コンセントや個人情報の保護に関しては山口大学に準じて行われるが、各施設の倫理委員会の決定を優先する。

12. 研究の費用負担

12.1 資金源及び財政上の関係

本研究は日本脳神経外傷学会の経費を用いて実施する。**(各企業に研究協力を依頼している。同意が得られれば日本脳神経外傷学会に寄付していただく予定)**

本研究の計画・実施・報告において、研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しない。また、研究の実施が被験者の権利・利益をそこねることはない。

12.2. 被験者の費用負担

本研究で用いる医薬品および実施する検査はすべて通常健康保険による診療内で実施されるため、研究に参加することによって患者の費用負担が増加することはない。

12.3. 健康被害に対する補償

本研究は観察研究であり、日常診療を行って被験者のデータ等を利用するものである。また、データ等の採取に侵襲性を有していない。従って、本研究に伴う被験者への健康被害は発生しないと考えられるため、補償は準備しない。

13. 試料等の保存及び使用方法並びに保存期間

13.1. 試料等の保存等について

研究責任者は、研究等の実施に係わるデータ並びに必須文書を脳神経外科医局の鍵のかかるロッカーに保存し、研究発表後3年に紙媒体に関してはシュレッダーで裁断し廃棄する。その他媒体に関しては適切な方法で廃棄する。各施設においても同様である。

13.2. 試料等の二次利用について

本試験で得られたデータ等については、改めて研究計画書を作成し医薬品等治験・臨床研究等審査委員会の審査を経て承認された場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータ等を二次利用することがあり得る。

14. 研究の進捗状況の報告

研究の進捗状況を1年に1回医薬品等治験・臨床研究等審査委員会に報告する。

臨床研究を終了したときは、病院長にその旨及び結果の概要を文書により報告する。

15. 研究成果の帰属と結果の公表

本研究で得られた知的財産権の帰属先は日本脳神経外傷学会である。

研究の結果は日本脳神経外傷学会が研究を終了した2020年頃に投稿論文として公表をする。

16. 研究組織

(氏名)	(所属機関)	(診療科)	(職名)	(連絡先)
◎鈴木倫保	山口大学	脳神経外科	教授	0836-22-2293
末廣栄一	山口大学	脳神経外科	診療准教授	0836-22-2295

(◎：研究代表者、○：研究責任医師)

解析担当者：山口大学：末廣栄一

データセンター：株式会社アジャスト

17. 参考資料・文献リスト

- 1) 末廣栄一、石原秀行、藤山雄一、土師康平、野村貞宏、鈴木倫保：抗血栓薬内服中の頭部外傷患者の real world と management. 第 41 回日本脳神経外傷学会抄録集：56, 2018.

表1

- 年齢・性別
- 受傷機転
- 搬入時神経学的所見
- 最悪時の神経学的所見
- 搬入時のPT-INR, APTT, 血小板数
- カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム(アドナ注)、トラネキサム酸(トランサミン)投与の有無→有の場合:薬剤名、量
- 前医の有無
- 抗血栓薬服用の有無→ 有の場合:薬剤名、薬剤量
- 抗血栓薬の中止の有無→ 有の場合:中止のタイミング
- 抗血栓薬の中和の有無→ 有の場合:中和薬の種類・量、中和のタイミング
- 経過中、神経症状増悪の有無→ 有の場合:神経症状の経過
- 搬入時のCT画像
- 頭蓋内血腫、脳ヘルニア所見の増悪所見の有無→ 有の場合:血腫サイズの変化、脳ヘルニア所見の変化、時間経過
- 手術の有無→ 有の場合:術式とタイミング
- 抗血栓薬再開の有無 → 有の場合:薬剤名と量、タイミング
合併症の有無(合併症の種類)
- 退院時、6か月後のGOS