

国立病院機構共同臨床研究
令和2年度NHOネットワーク共同研究

課題名

脳動脈瘤の増大およびコイル塞栓術後再発における

パロキセチンの抑制効果の後ろ向き検討

R2-NHO(心脳)-01

研究代表者所属:国立病院機構 京都医療センター

研究代表者名: 丹羽 陽子

Version 1.0 2020年7月16日

本文書中の情報は、本臨床研究の直接関係者(実施医療機関の長、実施医療機関事務局、研究代表者、研究責任者、臨床研究協力者及び倫理審査委員会等)に限定して提供しています。したがって、臨床研究に参加する被験者から同意を取得する場合を除き、研究代表者の事前の同意なしに、本臨床研究と関係のない第三者に情報を開示することはできません。

改訂履歴

Version	作成日
Version 1.0	2020年7月16日

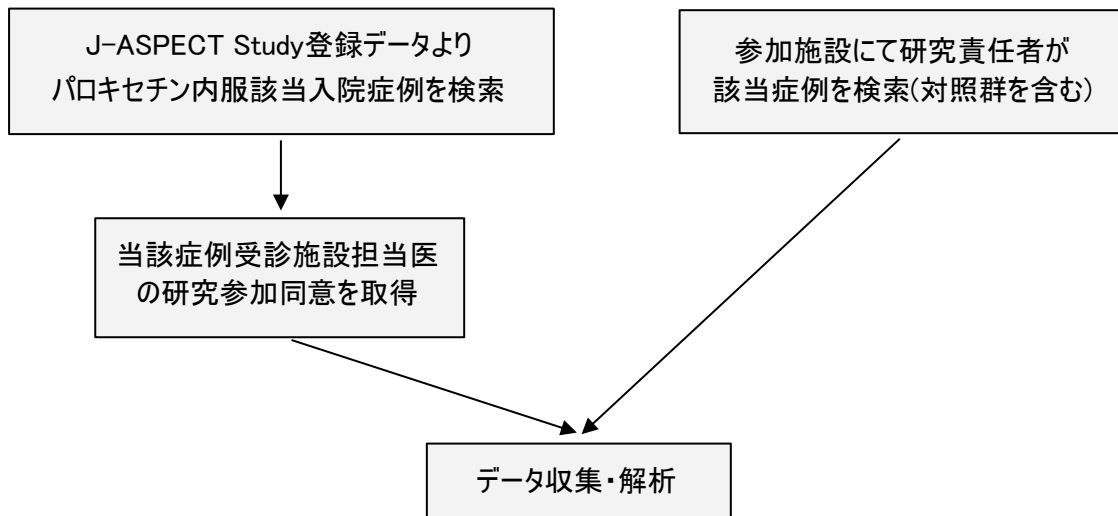
目次

1. 概要	5
3. 緒言	9
3.1. 目的	9
3.2. 背景	9
3.2.1. 対象に関する背景	9
3.2.2. 先行研究	9
3.3. 本研究の意義	10
4. 評価項目	10
5. 研究デザイン	11
5.1. デザイン概要	11
5.2. 目標登録症例数	11
5.3. 研究期間	11
5.4. デザインの科学的根拠	11
6. 対象	12
6.1. 選択基準	12
6.2. 除外基準	13
7. 中止基準	13
7.1. 試験の中止	13
7.2. 追跡不能	13
8. 評価	13
9. 統計	14
9.1. 症例数設計	14
9.2. 解析対象集団	14
9.3. 統計解析	14
9.4. 解析時期	15
10. 試験管理	15
10.1. 規制要件と倫理	15
10.2. 資金および利益相反	15
10.3. 説明と同意	16
10.4. 研究対象者データの保護	16

10.5. 公表に関する取決め	16
10.6. 試験データの提供	16
10.7. データの品質保証	16
10.7.1. データ管理	16
10.7.2. モニタリング	16
10.7.3. 監査	17
10.7.4. 記録の保存	17
10.8. 試験の早期中止	17
10.9. 研究対象者に対する補償	17
10.9.1. 健康被害に対する補償	17
10.9.2. 研究対象者の負担	17
10.9.3. 相談窓口	17
10.10. ゲノム研究	17
10.11. 実施体制	17
10.11.1. 研究代表者	17
10.11.2. 研究運営委員会	18
10.11.3. プロトコル作成委員会	18
10.11.4. 研究事務局	18
10.11.5. 統計解析	19
10.11.6. データセンター	19
10.11.7. 中央検査機関	19
10.11.8. 中央判定機関	19
10.11.9. 予定実施医療機関および研究責任者	19
10.11.10. 個人情報管理者	20
11. 文献	20
12. 付録	22
12.1. 略語・用語	22
12.2. 標準治療・ガイドライン	22
13. 別添	22

1. 概要

1.1. シェーマ



1.2. 目的

クモ膜下出血の主原因は脳動脈瘤破裂であるが、未破裂脳動脈瘤の治療法は外科的治療しかなく、薬物治療法は未だ存在しない。私たちは、血管内皮細胞が過剰な血流負荷を感知することが脳動脈瘤形成の引き金になっていると仮定し、内皮血流感知システムに關与するP2X4プリノセプターの阻害薬パロキセチンの投与で、ラット脳動脈瘤の発生・増大が有意に抑制される結果を得た¹。脳動脈瘤は大きいほど破裂しやすく、その増大を抑制することで破裂率を低下できることから、抗うつ剤としてヒトに使用されているパロキセチンによる内皮血流感知システムの阻害により、ヒト未破裂脳動脈瘤の増大やコイル塞栓術後再発を抑制できるかを後ろ向きに検討する。

1.3. 評価項目

目的	評価項目
主要 未破裂脳動脈瘤症例においてパロキセチン内服症例における脳動脈瘤増大の有無をパロキセチン非内服症例と比較すること	<ul style="list-style-type: none"> ● 脳血管画像における脳動脈瘤の最大径の増大年率および増大の有無
副次的 脳動脈瘤コイル塞栓術を施行した症例においてパロキセチン内服症例における術後再開通の有無をパロキセチン非内服症例と比較すること	<ul style="list-style-type: none"> ● 脳血管画像における脳動脈瘤再開通の有無

1.4. 対象

主な選択基準

- (1) 長径3mm以上の未破裂囊状脳動脈瘤症例またはコイル塞栓術を施行した長径3mm以上の囊状脳動脈瘤症例（破裂および未破裂脳動脈瘤）
- (2) 少なくとも2回以上脳血管画像検査（MRA, 3DCTA, または脳血管撮影検査）が施行された症例
- (3) 初回と最終の脳血管画像検査の間隔が少なくとも半年以上である症例
- (4) 初回と最終の脳血管画像検査期間中に継続してパロキシセチンを内服している症例、対照群は期間中にパロキシセチンを全く内服していない症例
- (5) コイル塞栓術症例においては手術施行時の脳血管画像検査が取得できる症例
- (6) 初回の脳血管画像検査施行時に20歳以上である症例

主な除外基準

- (1) 解離性脳動脈瘤症例
- (2) 細菌性脳動脈瘤症例
- (3) 脳動脈瘤の大きさやコイル塞栓術後再発の有無が判断できない脳血管画像検査結果である症例
- (4) 研究責任者、研究分担者が本研究の参加について適切でないと判断した場合

1.5. 目標症例数

500例（パロキシセチン内服未破裂脳動脈瘤症例150例 対照群150例、パロキシセチン内服コイル塞栓術後脳動脈瘤症例100例 対照群100例）

1.6. 研究期間

研究対象者登録期間:国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会(以下「中央倫理審査委員会」とする。)承認後から9ヶ月

観察(追跡)期間:後ろ向き観察研究であるため追跡期間は設けない

総研究期間: 9ヶ月（予定期間:2020年7月から2021年3月）

1.7. 研究デザイン

後ろ向き観察研究

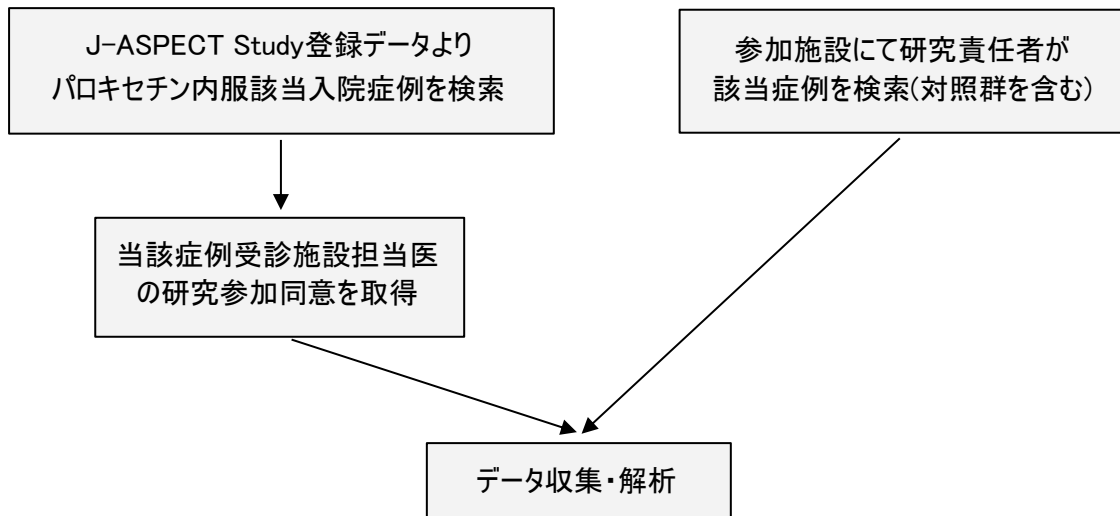
1.8. 研究代表者

独立行政法人国立病院機構 京都医療センター 臨床研究センター 脳神経外科 丹羽 陽子

住所：京都市伏見区深草向畑町1-1

TEL：075-641-9161

2. スケジュール



収集するデータ:画像データと共に症例背景票および画像検査情報票に記載し提出する。

- ・患者背景:生年月、性別、既往歴、喫煙歴、脳卒中の家族歴
- ・パロキセチンの内服の有無および内服期間
- ・スタチンおよびアスピリンの内服歴の有無および内服期間
- ・脳動脈瘤手術歴:コイル塞栓術、クリッピング術
- ・画像検査: 少なくとも2回以上の脳血管画像検査(脳血管3次元造影CT、脳血管MRA、または脳血管撮影)
- ・画像検査は初回と最終回の検査期間が半年以上離れていること
- ・脳動脈瘤塞栓術症例においては手術時塞栓前後の画像検査が必須(ステント設置の有無は問わない)
- ・対照群は多数の症例数が予想されるため、過去の一定期間を限定し、当該期間中に参加施設に受診した該当症例をすべて登録するものとする。登録期間は、はじめ2ヶ月間など短期間に設定し、登録症例数に応じて登録期間数を延長する。

3. 緒言

3.1. 目的

クモ膜下出血の主原因は脳動脈瘤破裂であるが、未破裂脳動脈瘤の治療法は外科的治療しかなく、薬物治療法は未だ存在しない。私たちは、血管内皮細胞が過剰な血流負荷を感知することが脳動脈瘤形成の引き金になっていると仮定し、内皮血流感知システムに關与するP2X4プリノセプターの阻害薬パロキセチンの投与で、ラット脳動脈瘤の発生・増大が有意に抑制される結果を得た¹。脳動脈瘤は大きいほど破裂しやすく、その増大を抑制することで破裂率を低下できることから、抗うつ剤としてヒトに使用されているパロキセチンによる内皮血流感知システムの阻害により、ヒト未破裂脳動脈瘤の増大やコイル塞栓術後再発を抑制できるかを後ろ向きに検討する。

3.2. 背景

3.2.1. 対象に関する背景

死亡率が高く重篤な疾患であるクモ膜下出血の主な原因は、脳動脈瘤の破裂である。予防法は、破裂リスクの高い脳動脈瘤を未然に治療することであるが、クリッピング術やコイル塞栓術などの外科的治療法のみで、現時点で脳動脈瘤に対する薬物治療法が存在しないために、多くの症例が無治療となっている。このような現状から、脳動脈瘤形成・増大・破裂機序の解明とその知見に基づく新規薬物治療法開発が必要とされる。

しかしながら、脳動脈瘤治療薬の臨床研究は少ない。アスピリンはその抗炎症作用から脳動脈瘤破裂を抑制するという動物実験データがあり²、欧州で治験中であるが、いったん破裂した場合にその抗血小板作用から出血が増強されるという欠点を持つ。我が国では、スタチンが動物実験では抗炎症作用によって脳動脈瘤形成に抑制的に働くと報告されたが³、臨床研究では肯定的な報告⁴と否定的な報告があり⁵、前向き介入研究ではその有効性を立証できなかった⁶。

3.2.2. 先行研究

脳動脈瘤が発生し、増大して、やがて破裂し、クモ膜下出血をきたす一連のメカニズムについては、種々の炎症因子の關与が想定されているものの、その炎症因子群の発現がどのようにして誘導されるかについては不明な点が多い。私たちは、「血管壁に加わる過剰な壁ずり応力を血管内皮が感知することがきっかけとなって種々の炎症因子が誘発され、血管壁の菲薄化が進行して脳動脈瘤が形成される (WSS mechanotransduction hypothesis)」という仮説を提唱した⁷。そして、内皮細胞の血流感知機構に大きく關与しているP2X4プリノセプター⁸の遺伝子欠損マウスに動脈瘤誘発処置を行い、野生型マウスと比較して動脈瘤発生率

が有意に低いことを示した¹。さらに、P2X4阻害剤パロキセチンを動脈瘤誘発ラットに投与したところ、瘤発生率のみならず増大率も有意に低下し、iNOSやCOX-2、MCP-1などの瘤形成関連炎症因子のmRNAやタンパク発現も有意に抑制されていることを見出した¹。

脳動脈瘤は大きいほど破裂しやすく、年間3～6%の割合で増大するが、増大傾向を示す瘤は破裂率が高い⁹。したがって、動脈瘤の増大を抑制することで破裂率を低下させることが期待できる。パロキセチンは、別の薬効である抗うつ薬として使用されており(商品名パキシル)、その安全性が担保されていることから、脳動脈瘤治療薬としての臨床応用が期待できる。

脳動脈瘤コイル塞栓術では、おおよそ15～30%に再開通(再発)が認められ¹⁰⁻¹²、その予防薬の開発が待たれている。この再開通にも同様の血行力学的関与が想定されており¹³、パロキセチン投与が脳動脈瘤再開通予防に有効である可能性が考えられる¹⁴。

3.3. 本研究の意義

クモ膜下出血は、3人に1人は死亡し、3人に1人は重篤な後遺症を残し、社会復帰できるのは残りの3分の1にすぎない危険な疾患であることから、破裂する前に脳動脈瘤を治療することがクモ膜下出血予防の最も確実な方法である。しかしながら、外科的治療には合併症をきたすリスクがあり、さらに脳動脈瘤は日本人成人の約2～8%にも認められ、平均破裂率は年1%程度であることから¹⁾、外科治療に依存した既存の治療法には限界がある²⁾。よりリスクの小さいパロキセチンによる薬物治療法が確立されれば、より多くの未破裂動脈瘤症例に対し適応を広げることができ、クモ膜下出血の発症率を低下させることが期待できる。また、コイル塞栓術を施行した症例に対する有効な再発予防法は現時点で存在しないことより、その社会的意義は大きい。学術的にもヒト脳動脈瘤の発生・増大機序において血行力学的要素が大きく関与しているかどうかを検討できるという意義がある。本後ろ向き研究でパロキセチンの有効性が示唆された場合は、前向き介入研究を行い、臨床応用にむけて検討を進めていきたい。

4. 評価項目

目的	評価項目
主要 未破裂脳動脈瘤症例においてパロキセチン内服症例における脳動脈瘤増大の有無をパロキセチン非内服症例と比較すること	● 脳血管画像における脳動脈瘤の最大径の増大年率および増大の有無
副次的	

脳動脈瘤コイル塞栓術を施行した症例においてパロキシセチン内服症例における術後再開通の有無をパロキシセチン非内服症例と比較すること	● 脳血管画像における脳動脈瘤再開通の有無
--	-----------------------

5. 研究デザイン

5.1. デザイン概要

後ろ向き観察研究

5.2. 目標登録症例数

500例 (パロキシセチン内服未破裂脳動脈瘤症例150例 対照群150例、パロキシセチン内服コイル塞栓術後脳動脈瘤症例100例 対照群100例)

5.3. 研究期間

国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会承認をもって研究を開始し、すべての研究対象者が最終観察日を完了した時点、中止した時点で終了する。

各研究対象者の研究期間は、同意取得日から最終観察日または中止判断日までとする。中止判断日とは研究責任者または研究分担者が、当該研究対象者での研究の中止を判断した日とする。

予定登録期間:中央倫理審査委員会承認後から2021年3月末まで

予定観察(追跡)期間:後ろ向き観察研究のため追跡期間は設けない

予定総研究期間: 9ヶ月

5.4. デザインの科学的根拠

J-ASPECT Study (研究代表者: 国立循環器病研究センター 飯原弘二) は、日本脳卒中学会や日本脳神経外科学会などの関連学会協力を得て始められ、参加施設約400施設以上、症例数約30万件以上と、国内最大規模の本邦初の脳卒中データベースである。J-ASPECT Studyにおいて該当症例が何例存在するか検索した結果、1年間に入院した未破裂脳動脈瘤 (ICD10がI671) の症例は26,820症例で、うちパロキシセチンを入院中に内服していた症例は128症例であった。そこで本研究では、過去5～10年間にJ-ASPECT Studyに登録されたパロキシセチン内服未破裂脳動脈瘤症例をすべて検索し、当該施設に参加を呼びかけ、同意を得た施設の症例の中で、少なくとも半年以上の

期間MRA, 3DCTA, あるいは脳血管撮影検査などの脳血管画像検査によって脳動脈瘤の大きさを検討しており、かつその期間中パロキシセチンを内服し続けていた症例をピックアップする。

J-ASPECT Studyで検索可能であるのは入院症例だけであるため、NHO関連施設を中心に参加施設を募り、外来症例で適格基準に該当する症例を後ろ向きに登録する。さらに対照群として脳血管画像検査による観察期間中にパロキシセチンを全く服用していなかった症例に登録する。

コイル塞栓術後症例に関しても同様の手法でJ-ASPECT Study (入院症例) およびNHO関連施設(外来症例)の双方で登録を行う。

6. 対象

6.1. 選択基準

以下の基準を全て満たす患者とする。

- (1) 長径3mm以上の未破裂囊状脳動脈瘤症例またはコイル塞栓術を施行した長径3mm以上の囊状脳動脈瘤症例(破裂および未破裂脳動脈瘤)
- (2) 少なくとも2回以上脳血管画像検査(MRA, 3DCTA, または脳血管撮影検査)が施行された症例
- (3) 初回と最終の脳血管画像検査の間隔が少なくとも半年以上である症例
- (4) 初回と最終の脳血管画像検査期間中に継続してパロキシセチンを内服している症例、対照群は期間中にパロキシセチンを全く内服していない症例
- (5) コイル塞栓術症例においては手術施行時の脳血管画像検査が取得できる症例
- (6) 初回の脳血管画像検査施行時に20歳以上である症例

選択基準設定の根拠:

- (1) 未破裂囊状脳動脈瘤症例およびにコイル塞栓術を施行した囊状脳動脈瘤症例を対象とした研究であるため
- (2) 未破裂囊状脳動脈瘤症例の脳動脈瘤の増大の有無およびコイル塞栓術後再開通の有無を検討する研究であるため
- (3) 脳動脈瘤の増大の有無やコイル塞栓術後再開通の有無を検討するには少なくとも半年以上の期間が必要であるため
- (4) パロキシセチンの効果を検討する研究であるため
- (5) コイル塞栓術時の塞栓の程度の把握が必要なため
- (6) 未成年者を除外するため

6.2. 除外基準

以下のいずれかに該当する患者は本研究に組み入れないこととする。

- (1) 解離性脳動脈瘤症例
- (2) 細菌性脳動脈瘤症例
- (3) 脳動脈瘤の大きさやコイル塞栓術後再初の有無が判断できない脳血管画像検査結果である症例
- (4) 研究責任者、研究分担者が本研究の参加について適切でないと判断した場合

7. 中止基準

7.1. 試験の中止

以下のいずれかに該当する場合は、研究対象者の試験を中止する

- ・医師により中止が適切と判断された/PHYSICIAN DECISION
- ・重大なプロトコル逸脱および事後不適格が判明した/PROTOCOL DEVIATION
- ・当該医療機関での試験実施が中止された/SITE TERMINATED BY SPONSOR
- ・試験全体が中止された/STUDY TERMINATED BY SPONSOR
- ・代諾者より医療データの提供辞退の申し出があった/ DECLINE OF PROVIDING MEDICAL DATA BY PARENT/GUARDIAN
- ・被験者より医療データの提供辞退の申し出があった/ DECLINE OF PROVIDING MEDICAL DATA BY SUBJECT

研究対象者は自らの求めにより臨床試験を辞退することができ、また、安全性、行動、管理に関する理由で研究責任者または研究分担者が判断した場合には、研究対象者のデータ収集を終了させることができる。

7.2. 追跡不能

本研究は後ろ向き研究であり、追跡不能について考慮する必要はない。

8. 評価

- ・主要評価は、①増大年率および②増大の有無で対照群と比較検討する。長径が1mm以上増大した症例を「増大症例」と定義する。
- ・主要評価項目では、各時期の脳血管画像における脳動脈瘤の長径を計測する。計測は事務局において2名の脳神経外科専門医がブラインドで行い、その平均値を採用する。

- ・副次評価項目では、脳血管画像における脳動脈コイル塞栓術後再開通の有無を判定する。判定は事務局において2名の脳神経外科専門医がブラインドで行う。評価が分かれた場合は、第3番目の脳神経外科専門医が行った判定結果を採用する。「脳血管撮影でのワーキングアングルにおける造影剤流入の増加あるいはMRA上での再開通を認めた症例」を「再開通症例」と定義する。
- ・副次評価は、再開通の有無で対照群と比較検討する。
- ・脳血管3次元画像検査を施行した症例で元画像DICOMデータが入手可能な症例では、計算流体力学的解析を行い、血行力学的負荷による応答がパロキセチンによって減弱されているかどうかを検討する。

本研究は後ろ向き研究であるため、研究対象者の有害事象は評価しない。

本研究では、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象となる遺伝学的評価項目について評価しない。

本研究では、バイオマーカーについて評価しない。

9. 統計

9.1. 症例数設計

本研究は前向き介入研究に先立ってパロキセチンの効果の有無を検討する後ろ向き研究であるため、目標症例数を設定せず探索的にできるだけ多くの症例を集めてその効果を判定する。

9.2. 解析対象集団

全登録症例のうち、重大な研究計画書違反(試験手続き上の重大な違反)の症例を除外したものを対象に解析を行う。

9.3. 統計解析

解析対象者の登録時の背景情報をパロキセチン内服の有無群の別に記述するために集計を行う。頻度と割合、平均値と標準偏差を計算する。また内服群ではパロキセチンの内服期間等を記述する。未破裂脳動脈瘤症例とコイル塞栓術後脳動脈瘤症例は別々に集計する。主要評価項目(脳血管画像における脳動脈瘤の最大径)でのパロキセチン内服の効果の指標は、ベースラインからの差の平均値の(内服有無での群間の)差である。ただし、本研究は観察研究であるため、交絡要因を調整する必要がある。そこで、主解析としては、統計モデルにより、交絡要因を調整した、パロキセチン内服有無での平均値の差とその95%信頼区間、P値を計算する。主要評価項目(脳動脈瘤増

大の有無)および副次評価項目(脳血管画像における脳動脈瘤再開通の有無)では、交絡要因を調整したリスク比とその95%信頼区間、P値を計算する。交絡要因には、収集したデータの内、登録時の情報で、パロキセチン内服有無と関連するもの、主要評価項目または副次評価項目と関連するもの等を全て含める。

9.4. 解析時期

本研究では中間解析は行わない。

10. 試験管理

10.1. 規制要件と倫理

本試験では研究計画書および以下のものに従って実施する:

- ・世界医師会ヘルシンキ宣言
- ・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
- ・個人情報保護に関する法律
- ・独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律

当該研究の実施、研究計画書の作成・改訂および研究責任者の変更にあたっては、中央倫理審査委員会での承認後、各実施医療機関の院長の許可を必要とする。なお、国立病院機構病院以外の施設が実施医療機関である場合は、各実施医療機関に設置する倫理審査委員会(もしくは審査を委託している倫理審査委員会)での承認を得るものとする。

研究責任者は、以下の点について責任を有する

- ・年に1回進捗状況を、また研究が所属機関にて終了・中止した際にその旨を、中央倫理審査委員会での審議のため所属機関の長へ報告する。
- ・研究計画書および全ての適用される規制要件に従って当該実施医療機関にて試験を遂行する。

10.2. 資金および利益相反

本研究は「国立病院機構運営費交付金研究費」により実施される。

本研究において、記載すべき経済的な利益関係や利益相反はない。研究者の個人的な利益相反の管理については、各施設の規定に従う。

10.3. 説明と同意

本研究は、侵襲及び介入を伴わず、人体から取得された試料を用いない後ろ向き研究であるため、研究対象者から文書または口頭による同意は得ない。研究についての情報を研究対象者に公開(病院内に掲示又は病院ホームページへの掲載)し、研究が実施されることについて、研究対象者が拒否できる機会を保障する。

10.4. 研究対象者データの保護

本研究ではプライバシーを保護するため、研究対象者の氏名、現住所の詳細、電話番号、Eメールアドレス、勤務先情報、通学先情報を取得しない。医療情報は発番された症例登録番号を用いて同定され、研究の結果が公表される場合にも研究対象者の身元のプライバシー保護に配慮する。

10.5. 公表に関する取決め

本研究の結果は学会発表あるいは論文掲載で研究終了後2年以内に公表する予定である。本研究中に収集されたデータは国立病院機構に帰属し、あらゆる出版物、論文抄録による研究結果の公表ならびに発表は、研究代表者施設(研究代表者)[及び研究運営委員会]の事前承諾が必要である。

10.6. 試験データの提供

本試験終了後、得られた試料・情報を外部に提供する場合は、新たに試料・情報を利用する研究計画書等の該当する倫理審査委員会承認を得ることが必要である。

10.7. データの品質保証

10.7.1. データ管理

研究対象者がすべての適格基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認した時点で、研究責任者又は研究分担者は所定の登録票および背景票を記載する。症例番号は、各施設で [施設番号 (2桁)]-[3桁の通し番号] として設定し、紐付けを行い、事務局には症例番号のみを通知する。

10.7.2. モニタリング

データセンターに所属する本研究担当データマネージャがデータセンターに収集される症例登録票、症例報告書等の記録に基づいて中央モニタリングの手法により疑義の生じた入力データについてモニタリングを随時施行する。担当データマネージャは疑義の生じた入力データについて適切な問い合わせを行う責務を有する。

10.7.3. 監査

本研究では第三者監査を実施しない。

10.7.4. 記録の保存

対応表および原資料等は実施医療機関にて、収集された情報等は研究代表者施設にて、研究終了後5年間以上保管する。記録を破棄する場合には研究対象者のプライバシー保護に配慮する。

10.8. 試験の早期中止

以下の場合に研究を早期中止する。

- ・症例登録の遅れ、研究計画書逸脱の頻発等の理由により、研究の完遂が困難と判断された。

10.9. 研究対象者に対する補償

10.9.1. 健康被害に対する補償

本研究はケース・コントロール研究であるため、本研究に起因する健康被害は起きない。

10.9.2. 研究対象者の負担

本研究はケース・コントロール研究であるため、研究に参加することで日常診療に比べ、費用が増加することはない。本研究に参加することによる研究対象者への謝礼はない。

10.9.3. 相談窓口

研究対象者やその関係者からの相談窓口は、研究責任者とし、連絡先を説明文書に記載する。

10.10. ゲノム研究

本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象とならない。

10.11. 実施体制

10.11.1. 研究代表者

独立行政法人国立病院機構 京都医療センター

丹羽 陽子

〒612-8555

住所:京都市伏見区深草向畑町1-1

TEL:075-641-9161

FAX:075-643-4325

Email: yniwa@hotmail.com

業務:研究計画書の最終承認を行い、研究運営委員会を通じて研究全体を統括する。

10.11.2. 研究運営委員会

運営委員長

福田 俊一 京都医療センター 脳神経外科

運営委員

飯原 弘二 国立循環器病研究センター

笠原 正登 奈良県立医科大学大学院 臨床実証学講座 奈良県立医科大学附属病院 臨床研究センター

岡田 靖 九州医療センター 臨床研究センター/脳血管・神経内科 (脳卒中研究グループリーダー)

連乃 駿 九州大学大学院医学研究院 脳神経外科・国立循環器病研究センター 予防医学 疫学情報部

丹羽 陽子 京都医療センター 臨床研究センター/脳神経外科

業務:本研究を発案・計画し、研究全体を総括する。

10.11.3. プロトコル作成委員会

運営委員

福田 俊一 京都医療センター 脳神経外科

飯原 弘二 国立循環器病研究センター

笠原 正登 奈良県立医科大学大学院 臨床実証学講座 奈良県立医科大学附属病院 臨床研究センター

米本 直裕 国立精神・神経医療研究センター 精神薬理研究部

連乃 駿 九州大学大学院医学研究院 脳神経外科・国立循環器病研究センター 予防医学 疫学情報部

丹羽 陽子 京都医療センター 臨床研究センター/脳神経外科

業務:研究計画書を作成する。

10.11.4. 研究事務局

独立行政法人国立病院機構 京都医療センター

丹羽 陽子

〒612-8555

住所:京都市伏見区深草向畑町1-1

TEL:075-641-9161

FAX:075-643-4325

Email: yniwa@hotmail.com

業務:研究運営委員会の指示に基づき本研究全体の進捗管理、調整及び記録の保管を行う。

10.11.5. 統計解析

米本 直裕 国立精神・神経医療研究センター 精神薬理研究部

業務:本研究における統計解析業務に対して責任をもつ。

10.11.6. データセンター

研究事務局が兼任する。

業務:本研究における症例登録、データ管理、中央モニタリングを行う。

10.11.7. 中央検査機関

中央検査期間はこれを設けない。

10.11.8. 中央判定機関

中央判定期間はこれを設けない。

10.11.9. 予定実施医療機関および研究責任者

下記の実施医療機関に加え、J-ASPECT Studyの登録データを用いて該当症例を広く検索する。

1. 福田 俊一 京都医療センター 脳神経外科
2. 矢坂 正弘 九州医療センター 脳血管・神経内科
3. 井上 敬 仙台医療センター 脳神経外科
4. 浅井 琢美 名古屋医療センター 脳神経外科
5. 宮園 正之 嬉野医療センター 脳神経外科
6. 高麗 雅章 四国こどもとおとなの医療センター 脳神経外科
7. 堤 圭介 長崎医療センター 脳神経外科
8. 重田 恵吾 災害医療センター 脳神経外科
9. 井上 靖夫 舞鶴医療センター 脳神経外科
10. 西村 中 九州大学大学院医学研究院 脳神経外科
11. 上羽 哲也 高知大学医学部附属病院 脳神経外科
12. 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
13. 清水 史記 医療法人清仁会 シミズ病院 脳神経外科
14. 飯原 弘二 国立循環器病研究センター

10.11.10. 個人情報管理者

個人情報管理者はこれを設けない。

11. 文献

1. Fukuda M, Fukuda S, Ando J, Yamamoto K, Yonemoto N, Suzuki T, Niwa Y, Inoue T, Satoh-Ashahara, Hasegawa K, Shimatsu A, Tsukahara T. Disruption of P2X4 Purinoceptor Suppresses the Inflammation Associated with Cerebral Aneurysm Formation. *J Neurosurg* 2019;1-13. doi: 10.3171/2019.9.JNS19270. [Epub ahead of print]
2. Hasan DM, Mahaney KB, Brown RD Jr, Meissner I, Piepgras DG, Huston J, et al.: Aspirin as a promising agent for decreasing incidence of cerebral aneurysm rupture. *Stroke* 2011;42:3156-3162.
3. Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, Nozaki K, Hashimoto N: Simvastatin suppresses the progression of experimentally induced cerebral aneurysms in rats. *Stroke* 2008;39:1276-1285.
4. Can A, Castro VM, Dligach D, Finan S, Yu S, Gainer V et al.: Lipid-lowering agents and high HDL (high-density lipoprotein) are inversely associated with intracranial aneurysm rupture. *Stroke* 2018;49:1148-1154.
5. Bekelis K, Smith J, Zhou W, MacKenzie TA, Roberts DW, Skinner J, Morden NE. Statins and subarachnoid hemorrhage in Medicare patients with unruptured cerebral aneurysms. *Int J Stroke*. 2015;Suppl A100:38-45.
6. 「スタチンによる小型脳動脈瘤の増大抑制および破裂予防効果に関する多施設ランダム化比較試験」UMIN000005135
7. Fukuda S, Hashimoto N, Naritomi H, Nagata I, Nozaki K, Kondo S, Kurino M, Kikuchi H. Prevention of rat cerebral aneurysm formation by inhibition of nitric oxide synthase. *Circulation* 2000;101:2532-2538.
8. Yamamoto K, Sokabe T, Matsumoto T, Yoshimura K, Shibata M, Ohura N, et al.: Impaired flow-dependent control of vascular tone and remodeling in P2X4-deficient mice. *Nat Med* 2006;12:133-137.
9. Etminan N, Rinkel GJ: Unruptured intracranial aneurysms: Development, rupture and preventive management. *Nat Rev Neurol* 2016;12:699-713.

10. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012;43:1711-37.
11. Thompson BG, Brown RD Jr, Amin-Hanjani S, Broderick JP, Cockroft KM, Connolly ES Jr, Duckwiler GR, Harris CC, Howard VJ, Johnston SC, Meyers PM, Molyneux A, Ogilvy CS, Ringer AJ, Torner J; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association; American Stroke Association. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:2368-400.
12. 今村博敏、坂井信幸、足立秀光、上野 泰、國枝武治、坂井千秋、小柳正臣、蔵本要二、重松朋芳、五百蔵義彦、今堀太一郎、芝田純也、千原英夫、篠田成英、松田佳子、菊池晴彦、脳動脈瘤内塞栓術の長期成績 *JNET* 2010;4:133-139.
13. Li C, Wang S, Chen J, Yu H, Zhang Y, Jiang F, et al. Influence of hemodynamics on recanalization of totally occluded intracranial aneurysms: a patient-specific computational fluid dynamic simulation study. *J Neurosurg* 2012;117: 276-283.
14. Song TJ, Oh SH, Kim J. The impact of statin therapy after surgical or endovascular treatment of cerebral aneurysms. *J Neurosurg.* 2019:1-8. doi: 10.3171/2019.3.JNS183500. [Epub ahead of print]

12. 付録

12.1. 略語・用語

12.2. 標準治療・ガイドライン

13. 別添

別添なし。