

NHO グループ研究における 脳卒中臨床研究の方向性と課題

岡田 靖[†]

矢坂 正弘

第63回国立病院総合医学会
(平成21年10月23日 於仙台)

IRYO Vol. 65 No. 9 (487-489) 2011

要 旨

高齢化社会の進展で多様な疾病を合併した脳卒中、とくに脳梗塞患者が急増している。4疾病5事業の重点的な医療推進の中で脳卒中医療の整備は最も重要な課題の一つである。国立病院機構脳卒中ネットワークグループの果たすべき臨床研究の究極目標は健康寿命の延伸である。脳卒中患者多数例を対象とし、予防、治療効果、生活の質、長期予後などのエビデンスを創出し、新たな治療指針の策定や医療の質の向上と均てん化に貢献する。平成21年度国立病院機構共同臨床研究課題として1) 脳梗塞患者における抗血栓療法のリスク・ベネフィット、2) 脳梗塞患者の再発・進展予防のための至適治療法の確立を目指した多施設共同長期観察研究が採択され、このほかがん患者に併発する脳梗塞の特徴と診断治療指針に関する研究などを検討中である。脳卒中と心臓病、糖尿病、がん、消化器疾患などを統合した大規模研究を実践し、NHO 独自の臨床研究分野を確立し、新たな治療指針や有効な治療法開発へ貢献していく。

キーワード 臨床研究、脳梗塞、糖尿病、抗血栓薬、リスク・ベネフィット

はじめに

高齢化社会の進展、食生活の欧米化の中で高血圧、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドロームなどの複数の動脈硬化性危険因子を合併した虚血性脳卒中患者が増加してきている。しかもアテローム血栓症とともに、血管合併症として頸動脈狭窄、虚血性心疾患、末梢動脈疾患など全身血管病を有する患者が顕著になっている¹⁾。脳動脈病変もかつての頭蓋内狭窄から頭蓋外頸動脈狭窄病変が増加している。厚生労働省の人口動態統計によれば、1960年の脳卒

中死亡は脳出血76.8%、脳梗塞13.3%であったのに対し、2006年には脳梗塞60.0%、脳出血26.0%と大きく変貌している。厚生労働省が推進する4疾病5事業の重点的な医療政策の中で、脳卒中はこれからの増加疾患としてその対策が注目されている。平成20年度からの国立病院機構臨床研究ネットワークグループの整備の中で、新たに脳卒中研究グループが創設された。国立病院機構病院グループは確立した医療体制でニーズの高い疾患分野に良質な情報提供を推進していることから、国民的疾患である脳卒中を対象に大規模なエビデンスを創出する絶好の臨床

国立病院機構九州医療センター臨床研究センター 脳血管内科 [†]医師

〒810-8563 福岡市中央区地行浜1-8-1

(平成22年10月18日受付、平成23年9月9日受理)

Prospects and Issues of Clinical Research in the Field of "Stroke" in National Hospital Organization Research Group
Yasushi Okada and Masahiro Yasaka, Clinical Research Institute, NHO Kyushu Medical Center

Key Words: clinical research, brain infarction, diabetes mellitus, anti-thrombotic agents, risk benefit

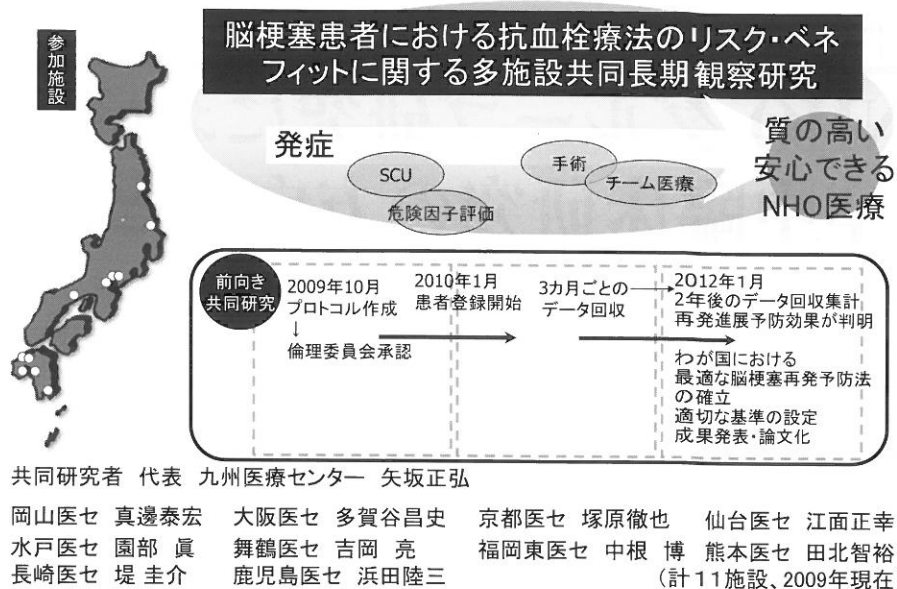


図1 国立病院機構共同研究課題：脳梗塞患者における抗血栓療法のリスク・ベネフィットに関する多施設共同長期観察研究のイメージ

研究機関といえる。ここではこれから整備が進められるNHO脳卒中臨床研究ネットワークの現状、展望と課題について述べてみたい。

国立循環器病センター分担研究から NHO脳卒中ネットワークへ

国立病院グループのこれまでの脳卒中臨床研究は1977年に創設された国立循環器病センター（現 国立循環器病研究センター）を頂点とした政策医療ネットワークにおいて、循環器（脳）ネットワークグループとして発展してきた。2004年以降も国立病院機構医療機関は分担研究施設、研究協力施設として、循環器病研究委託費、厚生労働科学研究費補助金等の大規模実態調査、診断・治療法、治療指針の策定などに貢献してきた。独立行政法人化から5年を経過し、この間に徐々に臨床研究の体制整備が充実してきたといえよう。しかし国立循環器病センターや国立がんセンター（現 国立がん研究センター）ではそれぞれ「循環器疾患」「がん」に特化した診療が行われ、特化した研究が推進されてきたのに対して、国立病院機構では、さまざまな疾患を合併する多様な脳卒中患者を対象に実態に即した臨床研究が可能である。バランスのとれた医療センターの存在と、それらがネットワークを形成し、スケールメリットを発揮することで初めて可能となる研究がある。すなわち脳卒中の関連する種々の危険因子や疾病、

周術期管理等を視野にいたった統合的な診断治療指針の作成が可能である。

平成21年度国立病院機構共同研究

- 1) 脳梗塞患者における抗血栓療法のリスク・ベネフィット（代表研究者 九州医療センター矢坂正弘）

脳卒中の再発はまれではなく、その累積発症率は、初年度7.7%、3年で15.0%、5年で18.3%と高い²⁾。抗血小板療法、抗凝固療法は確かに脳梗塞/TIAからの再発を減少させるが、一方で頭蓋内出血は抗血小板剤単剤で0.3%/年、2剤または抗凝固療法で0.6%/年、抗血小板+抗凝固療法で1.0%/年と無視できない頻度となる³⁾。最近、わが国でも新たな抗血小板薬が普及してきているが、抗血栓療法継続下での血栓性疾患発症率と出血性合併症発症率について、各抗血栓薬毎、あるいは併用療法下での検討が行われていない。これらの対象患者を多数例で観察し、関連因子を明らかにすることで新たな診療指針の作成が期待される。現在、11施設からさらに協力施設を増やして経過観察を開始したところである（図1）。

- 2) 脳梗塞患者の再発・進展予防のための至適治療法の確立を目指した多施設共同長期観察研究（代表研究者 京都医療センター塚原徹也）

脳卒中患者で、その危険因子として高血圧、2型糖尿病、高脂血症を単独に有する患者群より、メタボリック症候群など危険因子が重積する患者群の方が、脳血管病変が多岐にわたり、予後不良の可能性が高く、再発率が高いと予測される。本研究は脳卒中患者において、メタボリックシンドローム(MS)を含む2型糖尿病・高脂血症・高血圧症患者に対し、インスリン抵抗性改善を標的とした生活習慣改善による減量・薬物療法による脳梗塞再発・進展リスク改善効果を検討するとともに、脳血管再建術等外科的治療に対するMS等危険因子の影響を検討する多施設共同前向きコホートによる観察研究である。同時に、MSおよび新規心血管病リスクの脳卒中再発・進展への影響も評価する。平成21年度より3カ年の計画で現在、7施設からさらに協力施設を増やして経過観察を開始したところである。

3) 担がん患者に併発する脳梗塞の特徴と診断治療指針に関する研究(研究計画中)

これまで国内外でがんと脳卒中の合併実態を明らかにした研究は、悪性腫瘍にともなう播種性血管内凝固症候群を原因とした脳梗塞(Trousseau 症候群)が知られており、最近では深部静脈血栓症と卵円孔開存にともなう脳梗塞(奇異性脳塞栓症)も注目されている。一方、肺がん患者では、喫煙を含む高リスク集積により頸動脈病変を高率にともなうことから術前検査としての頸動脈エコー検査が推奨されている。しかしこれまでがんと脳梗塞の双方に注目した大規模な研究はわが国では行われていない。日本人における担がん患者の脳梗塞合併の実態、脳梗塞患者における治療を要するがん合併の実態を明らかにし、両者を合併した患者の治療戦略を適切にたてることは患者の転帰向上に繋がることが期待される。本研究は循環器またはがんに特化しすぎたナショナルセンターよりも高度にバランスのとれた国立病院機構医療センターに適した研究である。超高齢社会が進む日本において、がんと脳卒中の統合的な治療指針の策定を目指すユニークな観察研究であり、多施設共同前向き観察研究として実施する予定である。

脳卒中の新たな研究の現状

全国的に多施設で行われている医師主導研究にアスピリンに起因する消化管疾患合併症の実態

(MAGIC Study 主任研究者 池田靖夫教授)や全世界的な登録観察研究(REACH registry)などがある。REACH registryは動脈硬化を有する患者の血管死、非致死性心臓病・脳卒中・末梢血管疾患のイベント発生に関する前向き観察研究である。その他、抗血栓薬領域では新しい抗血小板薬(PAR1)、抗凝固薬(Xa阻害薬)、血栓溶解薬(desmoteplase)、血管内治療device(clot retriever)の安全性および治療効果に関する研究が進んでおり、脳卒中研究グループではこれをNHO全体の課題としてこれらの治験推進や研究課題を主体的に作成して、医師主導研究に取り組んでいく必要がある。

おわりに

これまでの国立病院、国立病院機構医療施設における脳卒中臨床研究の流れおよび現在の研究課題、今後の取り組みについて述べた。国立病院機構脳卒中ネットワークグループの果たすべき臨床研究の究極目標は健康寿命の延伸であり、NHO独自の脳卒中臨床研究分野を確立し、脳卒中患者多数例を対象に新たなエビデンスを創出し、新たな治療指針の策定や医療の質の向上に貢献したい。

〈本論文の要旨は第63回国立病院総合医学会シンポジウム「平成21年度から始まる臨床研究体制の再編-政策医療ネットワークからグループ研究へ」において「NHOグループ研究における脳卒中臨床研究の方向性と課題」として発表した。〉

【文献】

- 1) 岡田 靖. 頸部頸動脈狭窄症の内科治療. 医のあゆみ 2009; 228: 809-15.
- 2) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease. A prospective multicenter observational study. Stroke 2008; 39: 1740-5.
- 3) Dhamoon MS, Sciacca RR, Rundek T et al. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. Neurology 2006; 66: 641-66.