

- 3) それを知っていたら意思決定の結果は変わったか
- 4) どのような情報があれば意思決定しやすくなると考えているか

＜研究参加者の背景情報＞

- 1) 年齢
- 2) 性別
- 3) 家族構成
- 4) 職業
- 5) 未破裂脳動脈瘤が見つかった理由
- 6) 重症度(modified Rankin Scale)
- 7) 脳動脈瘤の家族歴
- 8) 脳神経外科への通院歴
- 9) 既往症
- 10) 主治医が推奨する治療方針

5.2 Utility 測定

5.2.1 対象

未破裂脳動脈瘤をもち、京都大学附属病院脳神経外科で経過観察中の患者、クリッピング術を行った患者、血管内治療を行った患者を対象とする。各治療法につき各 10 名、合計 30 名を選択する。選択基準および除外基準はニーズアセスメントと同じである。

5.2.2 方法

時間得失法 (Time Trade-Off: TTO) (健康状態への選好を時間に換算して評価する方法)⁹⁾のインタビューを行う。インタビューは、事前にトレーニングを行った研究者(京都大学医学研究科医療疫学分野の酒井未知)が行う。実施場所は京都大学附属病院脳神経外科の外来診察室の隣室、所要時間は 1 名につき約 30 分である。

5.2.3 調査項目

1) modified Rankin Scale(脳卒中の重症度を評価する尺度)⁹⁾ で評価される各状態への選好

スコア	状態
0	全く症状なし
1	何らかの症状はあるが障害はない; 通常の仕事や活動は全て行える
2	軽微な障害; これまでの活動の全てではできないが身のまわりのことは援助なしでできる
3	中等度の障害; 何らかの援助を要するが援助なしで歩行できる
4	中等度から重度の障害; 援助なしでは歩行できず, 身のまわりのこともできない
5	重度の障害; ねたきり, 失禁, 全面的な介護
6	死亡

2) Mini Mental State Examination (認知機能を評価する方法)¹⁰⁾ スコアで評価される各状態への選好

スコア	状態
25 以上	正常な認知機能
20-24	軽度の認知機能障害
15-19	軽度～中程度の認知機能障害
10-14	中程度の認知機能障害
9 以下	重篤な認知機能障害

3) 患者背景情報

ニーズアセスメントと同じ

6. 同意の取得

u-SHARE 研究協力者：野崎和彦が、患者本人(ニーズアセスメントはその家族も)に対し、来院予定日前に電話で参加を依頼する。患者来院時、主治医が患者本人に対し、再度インタビュー調査の説明、参加依頼を行う。同意が得られた場合、インタビュアーが文書で研究参加の同意を得る。説明文書および同意書(ニーズアセスメント:別紙①、Utility 測定:別紙②)の記述は以下の通りである。

- 1) この研究は、未破裂脳動脈瘤をもつ患者さまが治療方針を決める際にどのような情報を必要としているか(Utility 測定では「健康状態をどのように価値づけているか」)を明らかにするために行われます。
- 2) インタビューの所要時間は約 30 分です。
- 3) インタビューの内容は録音され、その後テープおこしをして文書化されます。もし回答してもよいが、録音はしてほしくないと思われるようでしたら録音は致しません。(ニーズアセスメントのみ)
- 4) 研究へのご参加は任意であり、ご参加を頂けない場合でも治療への影響は一切ありません。
- 5) 研究へのご参加を撤回することはいつでも可能です。
- 6) プライバシーは厳重に保護され、個人のお名前が公になることはありません。
- 7) 研究で得られた内容は、研究目的以外に使用することはありません。
- 8) この研究は国の研究費で行われ、京都大学で倫理審査を受けたものです。
- 9) ご参加頂いた場合、謝礼(図書カード 1000 円)を差し上げることになっております。
- 10) 研究について不明な点はいつでも質問して下さい。

了解が得られた場合には、研究参加了解への覚書への署名を頂く。署名した覚書は複写し、研究参加者本人、京都大学医学研究科医療疫学分野が保管する。

7. 倫理的配慮

7.1 研究による健康被害の可能性と対策

本研究では、研究参加者に対してインタビューを行うのみであり、研究に参加する個人への身体的害はないと考えられる。ただし、インタビューによって患者の不安感が増大することも考えられる。その場合主治医がコンサルテーションを行うこととする。また、インタビュー実施中に患者の体調が悪くなった場合は調査を中止する。

7.2 研究対象者の選択

本研究は未破裂脳動脈瘤をもつ患者を研究対象としている。しかし特に手術直前の患者など、状態の不安定な患者に対してインタビューを行うべきではない。そのため主治医の協力のもと、状態の安定している患者のみを対象に行うこととし、その選択に慎重を期す。

7.3 インタビュアーのトレーニング

インタビューはインタビューガイド(別紙③)に従って行われる。インタビューは、半構造化面接のインタビュアーの経験を有する者が行う。またインタビュー実施前には3名を対象にパイロットテストを行い、参考文献¹¹⁾¹²⁾に基づくインタビュアートレーニング(別紙④)をした上で、インタビューを実施する。

7.4 インタビュー実施環境

インタビューは、京都大学病院脳神経外科の外来診察室の隣の部屋で行う。インタビュー実施中に室内の音が外部に届くことはないため、参加者が話しやすい環境である。

7.5 インフォームド・コンセントと拒否する権利

本研究は、研究参加者本人から個別に、文書でインフォームド・コンセントを得る。患者来院時には、主治医が参加依頼を行うが、参加者をインタビュアーに紹介した後退室し、インフォームド・コンセントおよびインタビューを行う場には同席しない。従って研究参加への強制はないと考えられる。また

インタビューの途中中断も保証しているため、研究対象者の自発的意思は尊重される。

7.6 個人情報保護

インタビューに参加した個人の発言内容は、研究者のみが閲覧し、厳重に保管される（責任者：京都大学大学院医学研究科医療疫学分野：福原俊一）。研究者は調査後、研究成果をまとめて学術雑誌に報告するが、個人名、医療機関名が特定できる情報は公表しない。研究終了後、録音記録は破棄されるため、研究の対象となる個人のプライバシーは保護される。

8. 研究スケジュール

準備期間: 2004年12月

倫理委員会審査および協力施設との連絡調整: 2004年12月~2005年1月

調査の実施: 2005年1月~2月

データ分析: 2005年1月~3月

報告書および論文作成: 2005年3月

9. 研究実施体制

[研究代表者]

福原俊一 京都大学大学院医学研究科医療疫学分野 教授

[協力研究者]

野崎和彦 京都大学医学部脳神経外科 助教授

青木則明 The University of Texas Health Science Center At Huston School of Health Information Sciences Assistant professor

中山健夫 京都大学大学院医学研究科医療情報学 助教授

森田智視 京都大学大学院医学研究科医療疫学分野 講師

酒井未知 京都大学大学院医学研究科医療疫学分野 大学院博士課程

連絡先 〒606 - 8501 京都市左京区吉田近衛町

京都大学大学院医学研究科 社会健康医学科社会健康医学系 医療疫学分野内

Tel : 075 - 753 - 4645

Fax: 075 - 753 - 4644

10. 論文化に際しての著者資格

本研究の成果を論文化する際の著者資格は、研究代表者と協力研究者の合議によって決定する。9.研究実施体制で挙げた研究者以外の著者資格についても状況に応じて適宜考慮する。

11. 研究資金

厚生労働科学研究 循環器疾患等総合研究事業

(未破裂脳動脈瘤の要因、治療法選択におけるリスク・コミュニケーションに関する研究

主任研究者: 橋本信夫)

12. 文献

- 1) International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators: Unruptured Intracranial Aneurysms-risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med* 340: 1439-1442, 1998
- 2) Pelz DM, Lownie SP, Fox AJ. Thromboembolic events associated with the treatment of cerebral aneurysms with Guglielmi detachable coils. *AJNR*. 1998 Sep;19(8):1541-7.
- 3) Rordorf G, Bellon RJ et al., Silent thromboembolic events associated with the treatment of unruptured cerebral aneurysms by use of Guglielmi detachable coils: prospective study applying diffusion-weighted imaging. *AJNR*. 2001 Jan;22(1):5-10.
- 4) Roy D, Milot G, Raymond J. Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke*. 2001 Sep;32(9):1998-2004.
- 5) UCAS Japan 事務局. 日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査(UCAS Japan)中間報告(III). *脳神経外科ジャーナル* 13(3):163-169
- 6) Aoki N, et al. Management of unruptured intracranial aneurysm in Japan: a Markovian decision analysis with utility measurements based on the Glasgow Outcome Scale. *Med Decis Making*. 1998 Oct-Dec;18(4):357-64.
- 7) Aoki N, et al. Reanalysis of unruptured intracranial aneurysm management: effect of a new international study on the threshold probabilities. *Med Decis Making*. 2001 Mar-Apr;21(2):87-96.
- 8) 坂巻弘之. やさしく学ぶ薬剤経済学. じほう. 2003
- 9) Bonita R, Beaglehole R. Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke. *Stroke* 1988 Dec;19(12):1497-1500.
- 10) Cockrell JR and Folstein MF (1988) Mini Mental State Examination (MMSE), *Psychopharmacology bulletin*, 24: 689-692.
- 11) Bowling A. *Research methods in health: Investigating health and health services*. Philadelphia: Open University Press, 1999.
- 12) キャサリン・ホープ. 質的研究実践ガイドー保健・医療サービス向上のために. 医学書院. 2001

分担研究報告書

日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査 UCAS Japan 登録データを利用した High volume hospital 調査：未破裂脳動脈瘤の自然歴・治療リスクの詳細な検討および生活の質に与える影響、医療費に関する検討—Practice variation 研究—

分担研究者 宝金清博
札幌医科大学 脳神経外科

緒言

「未破裂脳動脈瘤の要因、治療法選択におけるリスク・コミュニケーションに関する研究」(平成16年度、厚生省、橋本班)は、複数の分担研究より構成され、全体として、現在の本邦における未破裂脳動脈瘤の治療の全体像を明らかにし、治療の質的向上のための具体的な指針を提案することを目標とし、3つの柱より構成される。その中の一つが治療の variation の研究 (以下、u-TREAT) である。

方法

一般に、治療法の選択は、医師の判断と患者—医師関係によってダイナミックに変化する。未破裂脳動脈瘤では治療選択の variation が特に大きい疾患と想像されるが、科学的な証明はされていない。そこで、

「未破裂脳動脈瘤治療の選択には、1) 治療医師の Bias、病院 (大学病院、公立総合病院、私的専門病院、小規模クリニック)、経験年数、血管内外科専門医の協力の有無

2) 患者—医師関係、Informed consent の内容、患者の希望の二つの大きな practice variation bias が存在する」という仮説を検定するのが本研究の目的である。得られたデータは、

- 1) メンバーの選んだ治療方針
 - 2) 実際に行われた治療との一致/非一致率などを
 - 3) 患者背景
 - 4) 動脈瘤の形状、大きさ、部位
 - 5) 病院の特徴
- をパラメーターとして解析する。

結果

ホームページをアップした

(<http://web.sapmed.ac.jp/cgi-bin/WebObjects/UCAdmin>)。

このホームページは、管理者ページと回答者ページ、および、出題者ページからなり、1) 症例の閲覧、2) 治療選択という形で行う (e-learning 形式)。

未破裂脳動脈瘤を治療している脳神経外科医、血管内外科治療医を対象とする。メンバーは外科治療医100名、血管内外科医と50名、計150名とした。出題者は、京都大学、東京大学、札幌医大及びその関連施設とした。現時点では、試験運用されている。ただ、症例の提示があるので、平成17年4月より施行される個人情報保護法案に準拠して、出題病院における倫理委員会の承認審査を行っており、これが、承認され次第、本格運用に入る。

平成17年度1年間、症例提示が進行し、Web上でデータ収集が行われる。

結論

- 1) 本研究は、本邦における Web に基づいた最初の practice variation 研究である。
- 2) 本研究により、日本における未破裂脳動脈瘤の治療の practice variation が明らかにされると期待される。

参考文献

- 1) Houkin et al: Inadequate websites disclosure of the surgical outcome of intracranial aneurysms—Survey of 1225 sites in Japan Neurologia Medico-chirurgica, 2005

分担研究報告書

日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査 UCAS Japan 登録データを利用した High volume hospital 調査：未破裂脳動脈瘤の自然歴・治療リスクの詳細な検討および生活の質に与える影響、医療費に関する検討

分担研究者 森田明夫

東京大学 医学部附属病院 脳神経外科

概要：

本研究の一部として、これまで厚生労働省科学研究および脳神経外科学会推進事業として進めてきた日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査 (UCAS Japan) について①この研究の質的整合性の改善(データ整合性チェック)、および②予後調査の徹底をおこない、詳細な未破裂脳動脈瘤の自然歴・治療リスクの把握を行う。さらに③生活の質(以後 QOL とよぶ) 評価を追加し自覚的患者評価を深めた検討を行う。UCAS Japan は 1999 年より厚生科学研究としてスタートし、2001 年より登録が開始された未破裂脳動脈瘤大規模前向きコホート研究である。2004 年 4 月にて初期登録を終了し、以後 3 年間の経過観察を継続中である。現段階で 6646 例の未破裂脳動脈瘤症例が 404 施設から登録され、経過観察を行っている。今回の研究は本研究をさらに徹底して 2006 年度まで継続完遂し、さらに 2005 年度よりは UCAS Japan 参加施設のうち登録症例数の多い施設を対象として未破裂脳動脈瘤前向き QOL および費用効果研究を行う。また付随研究として、これまでの本邦から発表されたデータを集積すべくメタ解析をおこなった。

方法：

① 日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査 UCAS Japan 継続研究

UCAS Japan の継続

現在の登録状況をチェックし、経過観察を徹底する。

UCAS Japan オンライン調査

現在進行中の UCAS Japan の登録施設を対象として、10 施設を無作為に抽出し登録状況のオンサイトチェックにより整合性のテストを行う。各施設に調査委員が出向し施設登録症例の登録状況をカルテおよびレントゲンフィルムにより全例チェックし、また同期間中に UCAS Japan に登録されなかった未破裂脳動脈瘤症例数、登録されなかった理由をチェックする。

UCAS Japan QOL サブ研究

UCAS Japan 登録例より無作為に 500 例を抽出し QOL 評価を各施設に依頼した。

QOL 評価として SF-36v. 2, SF-8 および EQ-5D を用いた。

② 未破裂脳動脈瘤 QOL 調査 UCAS II

別紙の定める方法 (UCAS II プロトコール書) によりオンライン前向き未破裂脳動脈瘤調査、QOL 調査、費用調査を行う。UCAS Japan に 50 例以上登録のある施設を中心に約 20 施設を対象とし、当該施設において UCAS Japan においてあらかじめ取得されている倫理委員会承諾をさらに申請書に変更を加えていただき、調査内容に QOL、費用および長期予後調査を加えていただく。その上で、倫理委員会承諾後当該機関中に受診された未破裂脳動脈瘤患者全例の登録を依頼する。レントゲンフィルムは中央にて画像評価を行い診断状況を審査する。

オンラインでの登録を中心とし、指標として SF-36v. 2, SF-8, EQ-5D を用いた定期的 QOL チェック、および手術前後 MMSE チェックは調査票ベースで行う。1000 例を目標に登録を進める。登録状況を詳細に検討しつつ登録を推進する。また 1 年後の診療総費用を登録条項とする。さらに UCAS Japan で得ることの出来ない未破裂脳動脈瘤観察および治療後の長期予後を検討するために、あらかじめ当該患者には 6 年後また可能であれば 12 年後の一斉調査の了解を得ておく。

③ 本邦発の論文のメタ解析による未破裂脳動脈瘤

自然歴の検討

本邦より多くの未破裂脳動脈瘤自然歴に関する報告がなされているが、欧米から発表されたデータとかなり異なる結果となっている。しかし、これまでの報告は症例数が少なく信頼幅が広く、欧米の大型研究と比較するのは困難であった。そこで当該分担研究者は日本から英文または邦文で発表されたデータを集積し、さらにたんにデータに関しては直接各論文の著者に依頼しデータを集積した。

結果：

本年度の結果はUCAS Japanの登録結果である。オンラインチェックおよびUCAS Japan QOL研究は2005年3月に行っており、結果の解析を行っている。QOLサブ研究は症例のランダム抽出、QOL調査票の送付をすましており、現在約150例のQOL調査票が集積されたところである。

UCAS IIは2005年6月頃の登録開始をめざす。

UCAS Japan 登録状況

初期登録終了の段階で参加施設は404施設、登録症例数は6646例、動脈瘤数は8168個である。男女比は1:2、中間年齢は63歳である。瘤野サイズは3~45mm(中間5mm)、部位は中大脳動脈(35%)、内頸動脈(33%)の順に多く、多発性は17%であった。瘤発見のきっかけは頭痛やめまいなどの精査で発見されたものが最も多かった。経過として現段階で8459人*年の経過観察データを構築している。治療は2423例に適応された。破裂に関与する因子として部位や大きさ、年齢、瘤の形状など、また治療リスクに関与する因子として部位、大きさ、高血圧の既往などが明らかとなりつつある。

メタ解析結果

13件の論文が解析基準にマッチした。総計911例3,801人・年のデータが集積され104例に破裂が認められた。破裂率は2.7%であった。破裂率が有意に高い群として1cm以上の大きさ、ウィルス輪後方の瘤、症候性の瘤が明らかとなった。1cm未満の群の破裂率も1.5%と高率であった。その他気候や地域的

ストレスによる破裂差に差は認められなかった。今回のデータにより本邦における未破裂脳動脈瘤後ろ向き調査では欧米よりも有意に破裂率が高いことがわかった。この差異は人種による差、調査方法による生み出された母集団のバイアスによる可能性がある。

結論：

- 1) 未破裂脳動脈瘤の破裂率は調査方法(前向き vs. 後ろ向き)によりかなり異なる
- 2) 未破裂脳動脈瘤の自然歴および治療成績に関する調査として多施設前向き研究が重要である。
- 3) UCAS Japanはすでに8000人*年余のデータを蓄積しており、データ整合性を高めることにより、極めて重要なデータソースとなる。
- 4) 患者のQOLおよび診療費用に関するデータも、治療選択に指針として重要である。

報告：

1. Shojima M, Oshima M, Takagi K, Torii R, Hayakawa M, Katada K, Morita A, Kirino T. (2004) Magnitude and Role of Wall Shear Stress on Cerebral Aneurysm. Computational Fluid Dynamic Study of 20 Middle Cerebral Artery Aneurysms. Stroke 35: 2500-2505
2. Morita A, Fujiwara S, Hashi K, Ohtsu H, Kirino T (In press) The risk of rupture of unruptured cerebral aneurysms in the Japanese population: A systematic review of the literature from Japan. J Neurosurg April 2005
3. UCAS Japan 事務局 (2004) 日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査(UCAS Japan) : 中間報告 III 脳外誌 13:163-169
4. UCAS Japan 事務局 (In press) 日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査(UCAS Japan) : 中間報告 IV Mt. Fuji Workshop Proceeding

厚生労働省科学研究班

未破裂脳動脈瘤の要因、治療法選択におけるリスク・コミュニケーションに関する研究(H16-心筋-03)

分担研究

未破裂脳動脈瘤：生活の質および費用効果前向きコホート研究

(未破裂脳動脈瘤 QOL 調査)プロトコール

U-CARE: Unruptured Cerebral Aneurysm study for better Risk communication and Evidence-based decision making

Protocol for

Prospective QOL and Cost analysis of patients harboring Unruptured Cerebral; Aneurysm Patients in Japan (UCAS II)

目次

I. はじめに.....	48
II. 調査の目的.....	48
III. 調査の基本方針.....	48-49
IV. 調査対象.....	49-50
V. 倫理委員会規定およびインフォームドコンセント.....	50
VI. 調査の方法.....	50-53
VII. 調査項目.....	54
VIII. 記載入力すべきフォーム.....	55
IX. 調査の手順.....	56
X. 入力状況の調査・安全監視.....	57
XI. 調査の End Point.....	57
XII. 解析.....	58
XIII. 目標症例数.....	58
XIV. 調査期間.....	59
XV. 調査実施体制.....	59

添付書類

*入力フォーム (FORM2H, I ~IV)

*付表

*MMSE 調査票

*未破裂脳動脈瘤を診たら

*QOL 調査票

*患者説明書

*画像診断基準

I. はじめに:

平成 13 年度厚生労働省人口動態統計ではクモ膜下出血による死亡は人口 10 万あたりで 11.6(男 9.0:女 14.0)で、脳卒中死亡全体の約 10%を占める。若年者層に注目するとクモ膜下出血は脳卒中死亡の半数に達し、若年から壮年期の働き盛りの年代に好発し、死亡や重篤な機能障害の原因となる重要な疾患と言える。クモ膜下出血は脳動脈瘤の破裂によるものが大半であるが、脳ドックの普及により健常者の数%に未破裂動脈瘤が発見され、その適切な管理のあり方が大きな問題となっている。未破裂脳動脈瘤の自然史や治療選択に関して、欧米では白人を対象とした国際未破裂脳動脈瘤調査(ISUIA)、国内では日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査(UCAS Japan)など様々な大規模研究があり、様々な治験が得られてきた。しかし、こうした研究は治療者の視点のみで検討されたものであり、患者の生活の質(以後 QOL とよぶ)向上という最終目標に照らせば、今後、患者自身の視点を適切に踏まえた研究また未破裂脳動脈瘤診療の費用効果の分析を進めることが重要である。本研究では未破裂脳動脈瘤の適切な管理のあり方を探るために、未破裂脳動脈瘤の詳細な自然歴・治療のリスクを把握すると共に、疾病そのものまた疾病治療の患者 QOL に与える影響、経過観察・治療に要する費用を前向きにとらえ、医療経済的側面を含めた包括的調査を行う。

II. 調査の目的:

この調査の基本的目的は、①未破裂脳動脈瘤の診断・治療が患者 QOL に与える影響、②未破裂脳動脈瘤の自然経過・治療成績に関与する因子の把握、および③未破裂脳動脈瘤診療の費用効果を知ることである。

III. 調査の基本方針:

1. この調査を未破裂脳動脈瘤 QOL 調査 U-CARE: UCAS II とよぶ。
2. 調査の対象となる未破裂脳動脈瘤の治療方針については参加機関の選択に一任する。
3. 参加機関で治療・経過観察されたすべての未破裂脳動脈瘤例を順次・全例登録する。
4. 日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査参加施設のうち登録数の多い施設を対象に調査を進める。
5. 登録された患者集団の予後、QOL 指標を 1 年間定期的に経過観察し、1 年間の診療に

かかる費用を計測する。

6. 登録患者の6年後以降の長期予後を調査する。
7. 患者の登録・追跡は患者のプライバシーを十分考慮した対策をとった後、インターネットを積極的に利用した迅速な登録および情報処理をめざす。このために、大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)に患者登録センターを開設する。

IV. 調査対象:

患者条件:

- 1) すべての未破裂脳動脈瘤。
 1. 脳ドックなどの検診で発見されたもの。
 2. くも膜下出血に合併したもの。
 3. 他疾患に合併したもの。
 4. 頭痛やめまいなど不定愁訴にて検査し、発見されたもの。
 5. 脳梗塞をきたしたり、脳神経麻痺をきたした症候性未破裂脳動脈瘤。
 6. 未破裂解離性脳動脈瘤。
- 2) 本人または近親者から調査参加の承諾書が得られるもの。
- 3) 20歳以上の成人であること。
- 4) 原因不明の脳内出血や未治療の明らかな出血源のないこと。

動脈瘤の診断基準:

- 1) High speed helical CTにて得られたCT angiography、0.5tesla以上のMRI機種にて得られたMR angiography、または通常の脳血管撮影(Digital subtraction angiographyを含む)により診断されたものであること。
- 2) 診断ガイドライン(別冊)に準拠して診断また計測されたものであること。
- 3) 最大径が3ミリ以上の脳動脈瘤であること。
- 4) 脳神経外科専門医、神経内科専門医または放射線科専門医が診断したものであること。
- 5) CTAおよびMRAにて不明確な場合は、脳血管撮影で確定されたもののみを調査の対

象とする。

- 6) 診断の正確度については、参加施設において当該年に診断された全症例の神経放射線学的検査を神経放射線専門医および脳神経外科医からなる画像管理委員会においてチェックし、診断の正確さを検討する。

V. 倫理委員会規定およびインフォームドコンセント:

参加施設は本調査に参加するにあたり、あらかじめ日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査の承諾に加え、さらに QOL 個別調査および費用の概算を追跡する件について倫理委員会に申請し承諾をうる。患者登録を行う際には患者本人または近親者から施設内基準を満たす書面によりインフォームドコンセントを得ることとする。説明に際しては別冊説明書案に準じた本調査の要旨、目的、方法、倫理面での配慮、個人のプライバシーの保護、患者の不利益への配慮および各施設における担当者名、24時間体制の連絡先を明記した説明書を用いる。

VI. 調査の方法:

概要

- 1) この調査はあるがままの未破裂脳動脈瘤の経過を前向きに調査する Cohort study である。
- 2) UCAS Japan における調査内容を変更し、詳細な経過観察は 1 年とし、調査対象機関を限定する。また調査内容に患者の QOL(SF-36v.2, SF-8, EQ5D)、1 年間の診療コスト、放射線診断の全例チェック、術前・後の MMSE チェックおよび発見 6 年後以降の長期予後調査を追加する。
- 3) 動脈瘤の破裂率および各治療の危険率を迅速に把握するため、データ処理を迅速また簡便にする必要がある。この要件を満足するために十分にプライバシー保護に配慮しながら、インターネットホームページにてデータを集める。但しインターネット設備のない施設では FAX による入力を行う。
- 4) 参加施設における来院治療または経過観察される患者全例の登録をめざす。また、各施設毎にできる限り一定の診療方針に従って患者の治療を決定して頂くことが望ましい。

- 5) プライバシーに拘わる患者の機密情報は担当医療機関に保管する。

参加機関登録方法

- 1) まず UCAS II に参加する施設は事務局に再度病院登録を行う(FORM H2)。登録年月日、病院名・項指定番号、調査担当者、調査担当補助者(リサーチナース等)、電子メールアドレス、住所、電話番号、ファックス番号を登録する。その他、病院情報には、病院で用いている MRA や CTA の機種(複数ある場合には最高機種)、倫理委員会承諾の有無、治療の基本方針などを記入する。
- 2) 患者が施設の方針と異なる治療を強く希望し、患者の意思に沿う治療を行った場合でも、患者データを入力する。施設の治療方針に反する患者が全症例の10%を越えないことが望ましい。
- 3) 施設の治療基本方針の変更がある場合、UCAS II 事務局に連絡する。
- 4) 症例入力のために症例の新規登録、経過入力、変更、病院情報変更のためにインターネット登録ページに入るための security code が各施設に定められる。
- 5) 参加施設に患者台帳を備える。台帳にファイルされる内容として
 - 患者リスト(新規患者を順次リストに加える。)
 - 患者プライバシーフォーム(含む:当該患者の詳細情報(氏名、住所、電話番号、その他の連絡先))
 - 患者説明文書・承諾書のコピー
 - 当該患者の経過観察予定表
 - 各時期登録入力画面のコピー
 - 当ファイルには各患者の外来カルテに添付されるべき本調査参加証・調査・調査スケジュール表(シール)および当プロトコール書を保管する。

データ入力の手順

- 1) 新しい患者が診断された場合、まず患者または親族に本調査について説明し参加への承諾書を取得する。
- 2) 患者プライバシーフォーム(home page をあけると印刷可能)にプライバシーに拘わる患者秘密情報(姓名、生年月日など)および詳細個人情報(氏名、住所、電話番号、近

親者氏名、連絡先)を記入し、所定の台帳に保管する。

- 3) 各病院の登録番号をもって各患者の番号とする。すなわち本部では患者は病院番号(例えば A-134)―各施設における患者番号(たとえば 0002219)(あわせて A-134-0002219)と表現される。ただし FORM2 I 入力完了後は各患者に UCAS II 番号(UC*****と表示される)が割り当てられる。
- 4) 患者の重複を避けるため、患者のイニシャルおよび生年月日を入力する。このデータの漏洩を防ぐため、インターネットのブラウザは Internet Explorer v.5.1 または Netscape 4.7 以上で、128ビットの暗号通信に対応したもの以外は利用できないようにする。
- 5) 参加施設においてはすべての未破裂脳動脈瘤を有する患者に本調査の説明を行い、承諾の得られた患者全例を順次登録するものとする。
- 6) 患者を初診後出来る限り2週間以内に初期入力を済ませること。新規入力患者において2週間以後の入力が30%を越す施設には、適宜運営委員会から勧告をおこなう。
- 7) 患者の新規インターネット入力後2週間以内に各病院 E-mail address に患者番号による入力済み確認の通達が送信される。これがない場合には、事務局まで連絡し確認をとること。
- 8) まずイニシャルフォーム(FORM I)に必要情報を入力する。動脈瘤が複数ある場合には、5個まで大きい順に入力する。この際リサーチナース等の補助により患者 QOL 調査を行う(QOL-0)。QOL は SG36v.2, SF-8, EQ5D を併合した評価用紙を用いる。
- 9) 瘤発見後3ヶ月の時点で3ヶ月後フォーム(FORM2 II)に入力する。患者 QOL 調査を行う(QOL-3)。
- 10) 瘤発見後12ヶ月の時点で12ヶ月フォーム(FORM2 III)に入力する。患者 QOL 調査を行う(QOL-12)。
- 11) 10年間患者情報を保存し、調査開始6年目以降にQOLを含めた長期予後調査を行う(FORM2 L, QOL-L)。

- 12) 経過観察入力の必要な時期1ヶ月前になると、事務局より各病院調査担当者および補助者に E-mail にて通知がとどく。
- 13) 各フォーム(FORM2 II, III)記入の際に各観察時期までの間にあった、症状の変化(FORM2 C)、治療(FORM2 T)、画像評価(FORM2 D)について記載をおこなう。
- 14) 治療が行われる際には術前・術後の MMSE のチェックをおこなう。
- 15) もし患者に調査の終了となる事象が発現した際には(破裂または死亡)、緊急入力フォーム(FORM2 E)に入力し、その患者の調査を終了する事ができる。
- 16) MMSE および QOL 調査は紙ベースで行い、事務局にて一括して計測する。
(この概略は別紙「UCAS II 患者登録の手引き」参照)

VII. 調査項目:

調査に関して必要な検査は以下の通りである。

◎: 必須項目

○: 参考項目、あれば望ましいもの

	登録時	3ヶ月後の経過	12ヶ月後の経過	破裂／死亡の場合	長期予後調査(6年目～)
神経症候	◎	◎	◎	◎	◎
QOL	◎	◎	◎	-	◎
画像診断 CTA/MRA または脳 血管撮影	◎	○	○	○	○
Rankin Scale	◎	◎	◎	◎	◎

VIII. 記載・入力すべきフォーム:

◎: 必須フォーム

	登録時	3ヶ月時の経過	1年目の経過	死亡または破裂の場合	長期予後調(7年~)
プライバシーフォーム(FORM P)	◎	-	-	-	
イニシャルフォーム(FORM I)	◎	-	-	-	
QOL-0	◎				
3ヶ月後フォーム(FORM II)	-	◎	-	-	
QOL-3		◎			
12ヶ月フォーム(FORM III)	-	-	◎	-	
QOL-12			◎		
年間費用算出			◎		
長期予後フォーム(FORM L)					◎
QOL-L					◎
緊急入力フォーム(FORM2 E)	-	-	-	◎	
変化フォーム(FORM2 C)*1	-	◎	◎	-	◎
治療フォーム(FORM2 T)*2	-	◎	◎	-	◎
MMSE 術前・後*2		◎	◎		◎
画像フォーム(FORM2 D)*3	-	◎	◎	-	◎

*1: 前回記載時より変化のあった場合のみ

*2: 前回記載時からの間に治療のあった場合のみ

*3: 前回記載時からの間に画像のある場合のみ

IX. 調査の手順:

病院登録 **FORM2 H**

1. 診断後承諾書
2. プライバシー情報保管
3. イニシャルフォーム **FORM2 I・QOL**

3ヶ月フォーム
FORM2 II・QOL

診断後3ヶ月

変化 **FORM2 II C**
治療 **FORM2 II T**
画像 **FORM2 II D**

該当する
ものがある
場合

変化 **FORM2 III C**
治療 **FORM2 III T**
画像 **FORM2 III**

該当する
ものがある
場合

12ヶ月フォーム
FORM2 III・QOL

(診断後12ヶ月)

1年間に要した総医療費の計算・事務局への送付

すべて調査予定時2週間前・後に事務局より E-mail にて連絡あり

治療例では治療前・治療後1ヶ月の時点でのMMSE得点を測定
術後キーフィルムの事務局送付

長期予後調査

6年目以降に事務局より連絡

長期予後フォーム

QOL測定

変化・画像・治療がその間にあれば報告

変化(破裂・拡大)のあった際には、キーフィルムの事務局送付

動脈瘤破裂または患者死亡にて調査終了の場合は緊急入力フォーム(FORM E)にて入力も可能 (通常入力でも可)

X. 入力状況の調査、安全監視:

本調査安全監視委員会(データモニタリングコミッティー)は下記の項目について調査をおこなう。参加施設に調査員を直接病院に派遣して調査する。

1. 調査が患者のプライバシーの侵害になっていないこと。
2. 来院した未破裂脳動脈瘤患者全例が報告されていること。
3. 倫理委員会の承諾が得られていること。
4. 患者の承諾書が得られていること。
5. 承諾が得られた後、登録手続きが正確になされていること。
6. もし患者登録方法・内容などに入力者または施設による問題が発見された場合、当該施設に改善勧告をおこなう。もし、その問題が、プログラム内容や入力の方法によるものと判断された場合、この点について運営委員会に報告し改善をもとめる。

本研究が患者の不利益につながる効果を及ぼしていると考えられる事象に遭遇した場合、またもし本研究の解析により、ある一定の治療方針が有意に他と比較して危険であると判明した場合、安全監視委員会は運営委員会に当該事項につき勧告をおこなう。

XI. 調査の End Point:

Primary End point

未破裂脳動脈瘤患者を持つこと・発見されたことによる QOL 低下の評価

未破裂脳動脈瘤治療の QOL への影響の把握

未破裂脳動脈瘤の短期予後

未破裂脳動脈瘤の治療予後

以上を様々なリスクファクター因子間で比較する。

Secondary end point

未破裂脳動脈瘤診療の費用

未破裂脳動脈瘤の長期予後

XII. 解析:

上記調査に基づき、

主調査

1. 未破裂脳動脈瘤患者の他覚的所見、QOL を 1 年間調査する。

2. 動脈瘤破裂率の検定をおこなう。

- まず全観察症例の年間破裂率を Kaplan-Meier 法により検出する。
- 次に治療の基本方針によるグループ分けを行った場合、「ある一定の大きさ未満(5ミリまたは10ミリ)の動脈瘤では経過観察する」と決定された施設から抽出された症例における年間破裂率を検討する。
- 動脈瘤の大きさ(径)、形状、部位、数、年齢、性、家族歴、合併症の有無(特にコントロールされない高血圧や喫煙)、地域/季節、破裂時のストレスによる相違などを検討する。これらを説明変数とした、Cox Hazard Regression Analysis を用いて多重生存解析(event 発生を point process として event 発生までの時間を解析)を行ない、これらの説明変数がイベントの発生を説明するか否かを検定する。

3. 治療リスクの検定をおこなう。

治療群の morbidity (Major; Rankin scale で2ポイント以上の変化, Minor;その他)や死亡率を治療の方法、瘤の部位、大きさ、形状、施設など治療に関与すると考えられる因子別に検討し、治療の結果に関与する因子を調査する。

全例外来カルテを事務局リサーチアシスタントがチェックする。

副調査

4. 費用調査

未破裂脳動脈瘤が発見されてから 1 年間診療にかかる費用を前向きに検討する。他の合併症や治療の有無、治療のタイプ、他覚所見、QOL 指標との対比を行う。

5. 未破裂脳動脈瘤の長期予後調査

未破裂脳動脈瘤の長期予後を調査する。限られた施設における未破裂脳動脈瘤の長期間にわたる予後を治療例、非治療例を含めて本調査開始後 6 年目以降に一斉調査する。破裂率の検討・治療後再発の検討・QOL の変化を調査する。

XIII. 目標症例数:

今回の調査は本邦における未破裂脳動脈瘤予後に関する詳細なデータ構築を目的とし、限られた施設で実施する。UCAS Japanにおける登録症例数 50 例以上の施設を基本的に対象とし、その中で、今回調査に協力する施設を対象とする。