

200500539A

厚生労働科学研究費補助金
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

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 橋 本 信 夫

平成 18 年 (2006年) 4 月

目次

I. 総括研究報告

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

橋本信夫 P. 1

II. 分担研究報告

1. 脳動脈瘤関連遺伝子の探索

小泉昭夫 P. 5

2. 診断を受けた患者の心理的負担と効果的カウンセリングの提供

白川太郎 P. 7

(資料) 未破裂脳動脈瘤患者の治療方針決定における Decision Support Tool の有効性の検討についての実施計画書 P. 10

3. 未破裂脳動脈瘤をもつ患者のニーズアセスメント

福原俊一 P. 39

(資料) 研究計画書 未破裂脳動脈瘤患者の意思決定支援に関する研究 P. 46

4. 未破裂脳動脈瘤の治療に関するバリエーション研究 ; u-TREAT

宝金清博 P. 56

5. 未破裂脳動脈瘤の自然歴および治療介入のリスクに関する大規模調査および未破裂脳動脈瘤治療の生活の質に及ぼす影響に関する検討

森田明夫 P. 59

(資料) UCAS II 画像診断基準 P. 62

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 P. 72

未破裂脳動脈瘤患者さんの生活の質(QOL)調査 調査票 P. 134

6. 未破裂脳動脈瘤に対する予防介入の経済評価—シュミレーションモデルによる解析—

池田俊也 P. 146

7. 未破裂脳動脈瘤患者を支援するインタラクティブな意思決定支援ツールの作成

中山健夫 P. 149

(資料) 未破裂脳動脈瘤治療意思決定支援ツール P. 154

未破裂脳動脈瘤治療意思決定支援ツール P. 164

研究計画書 未破裂脳動脈瘤患者の意思決定支援ツール

プロトタイプの評価 P. 185

8. 治療法決定のための支援ツール作成

野崎和彦 P. 214

(資料) 未破裂脳動脈瘤の治療方針 P. 218

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 P. 230

IV. 研究成果の刊行物・別刷 (主な英文のみ)

H16-心筋-03

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（u-CARE）

京都大学大学院医学研究科・脳病態生理学講座・脳神経外科・教授

橋本信夫

研究要旨

治療法の決定における Shared Decision Making の重要性が指摘されているが、Shared Decision Making を行うためには、医師と患者が意思決定に必要な情報を共有する必要がある。本研究では、未破裂脳動脈瘤の病態および治療に関するリスク情報を整備し、治療介入における費用効果、効用分析を行い、これらの情報を患者にわかりやすく説明する Decision Support Tool の作成を行うことで、患者と医療者の意思決定に役立つ意思決定支援ツールの開発を目指す。

A. 研究目的

本研究の目的は、脳動脈瘤とクモ膜下出血による社会の疾病負担を軽減することを目指し、リスク情報の整備とそれに基づいた臨床医と患者間のコミュニケーションの視点からの新たな知見を得ようとするものである。未破裂脳動脈瘤を巡る諸問題は、更新され続ける医療情報、そして不確かなリスク情報を医療関係者と患者がどう解釈し、共有し、意思決定に繋げていくかというリスク・コミュニケーションの様々な局面が問われている。より確かなエビデンス構築を進めると同時に、不確定の情報から適切な行動を採り、またそれを支援していく体制を整備していくことは社会的な要請とも言える。近年の EBM の発展は、医療現場で行なわれる意思決定において、拠って立つ確固としたエビデンスが必ずしも存在しな

いことを明らかにした。本課題の成果は、未破裂脳動脈瘤の問題にとどまらず、不確かなエビデンス、リスク情報のもとで生じる医療者と患者のコミュニケーションに関わる諸問題の解決にも応用される。観察的疫学研究により介入可能な発生要因が明らかになり、高危険群を同定できればより慎重な対応が可能となる。また現状では参照不可能な、予防的介入手技（クリッピング、血管内手術）の有効性と合併症に関するリスク情報を複数施設からのデータに基づいた整備することの意義は大きい。以上の基本となるリスク情報の整備とともに、コミュニケーションの主体である臨床医と患者の双方の情報行動・判断の特性を知ることが、医師からの情報提供を受ける患者志向の医療を進めるために不可欠の視点である。本研究では近年発展著しい質的研究の手法も採用し、患者の心理的負担を明らかにす

るとともに、その状況を踏まえてどのようなカウンセリングが効果的であるか検討する。また、疫学的に解明された脳動脈瘤の危険因子情報や、未破裂動脈瘤への予防的介入が対象者の QOL に与える影響を測定し、介入の費用効果・効用分析へと展開させるための基礎資料の整備を目指す。また医療者側の治療決定の過程、現状を解析し、その妥当性を評価する。さらに、未破裂脳動脈瘤の患者が、医療者と情報を共有した上で意思決定を行う Shared decision making を実現させるために、1) 患者が最適の意思決定を行うために必要と考えている情報を明らかにすること、2) 患者の理解と意思決定を支援するツールを開発、評価し、患者と医療者の意思決定に役立つ意思決定支援ツールの開発を目指す。

B. 研究組織

<主任研究者>

橋本信夫 京都大学大学院医学研究科

<分担研究者>

小泉昭夫 京都大学大学院医学研究科
白川太郎 京都大学大学院医学研究科
福原俊一 京都大学大学院医学研究科
宝金清博 札幌医科大学
森田明夫 東京大学大学院医学系研究科
池田俊也 慶応義塾大学医学部
中山健夫 京都大学大学院医学研究科
野崎和彦 京都大学大学院医学研究科

<研究協力者>

森田智視 京都大学大学院医学研究科
青木則明 テキサス大学健康情報学部
酒井未知 京都大学大学院
赤松利恵 お茶の水女子大
秋山幸功 札幌医科大学
大久保千恵 京都大学大学院
横山葉子 京都大学大学院

研究名称：u-CARE (Unruptured Cerebral Aneurysm study for better

Risk communication and Evidence-based decision making)

3つの柱

u-CAS: リスク情報の整備

u-TREAT: 医師側の方針決定の評価研究

u-SHARE: 患者側の意志決定支援研究

C. 研究成果

本年度では昨年度に引き続き以下のように各リスク情報の解析と意思決定支援に必要な因子の探索、意思決定支援ツールの作成を行った。

<u-CAS: リスク情報の整備>

まず、臨床効果・費用・患者 QOL に関する既存データを統合し、未破裂動脈瘤の治療方針に関する費用対効用分析を実施した。未破裂動脈瘤の存在が判明している50歳男性に対して、予防的手術を実施した場合と、経過観察を行った場合の、生涯の費用（医療費・介護費用）と健康結果（QALYs）の推計を、マルコフモデルにより行った。未破裂脳動脈瘤の自然予後ならびに予防的手術の成績については、ISUIA による報告（2003）、破裂時の手術の成績については、Molyneux らの報告（2005）、「未破裂脳動脈瘤の存在を知った場合」の QOL スコアは、King らの報告（1995）に基づき設定した。手術料を含む入院費用については、「急性期入院医療試行診断群分類を活用した調査研究」平成15年度研究報告書に基づき設定した。結果、予防的手術群の期待費用は1940万円、期待効果は22.67QALYsと推計され、経過観察群の場合は、年間破裂率により期待費用と期待効果の両方が大きく変化した。以上より、未破裂動脈瘤に対する治療方針の選択を、個々の症例に対して適切に実施するためには、本邦における破裂率をはじめとする予後予測の精度を高めるとともに、患者に十分な情報を与えた上で、リスクに対する選好を定量的に把握することが必要

と考えられた。

家族性脳動脈瘤 30 家系 190 名について連鎖解析を行い、脳動脈瘤関連遺伝子候補領域として Ch17cen (NPL=3.00)、Ch19q13 (NPL=2.15)、ChXp22 (NPL=2.16) の 3 領域を同定した。この中で、最も MNS (maximum non-parametric logarithm of odds score) が高かった Ch17cen (MNS=3.0) について、網羅的に脳動脈瘤関連遺伝子の探索を行った。その結果、*TNFRSF13B* (*tumor necrosis factor receptor superfamily, member 13B*) で mutation が同定され、また protective haplotype の存在が確認された。今後、脳動脈瘤の発生、破裂に関する要因が整理されることが期待される。

1999 年より厚生科学研究としてスタートし、2001 年より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 (UCAS Japan) において、①未破裂脳動脈瘤の自然歴、②治療のリスクを求めた。またその発展研究として未破裂脳動脈瘤前向き生活の質 (QOL) 調査 (UCAS II) を開始しており、限定施設において①登録された全未破裂脳動脈瘤の正確な情報の把握、②未破裂脳動脈瘤患者の診断・治療による QOL への影響、③未破裂脳動脈瘤の長期予後評価、④動脈瘤 3 次元的構築における予後因子の把握、を目的として推進している。UCAS Japan では 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 6632 症例、8163 個の未破裂脳動脈瘤が 404 施設から登録され、経過中破裂が 78 例に経験されている。現在破裂リスクの検討を行っており、瘤のサイズ、部位、患者年齢、高血圧等が破裂率に関与していることが明らかとなった。また治療後の重篤合併症発生率は全体で 5%以下であり、欧米の報告に比べて低い傾向であった。また、UCAS II では UCAS Japan に積極的に参加し、50 症例以上の登録症例のある 30 施設を参加施設として A:全症例のレントゲンフィルムチェックおよび中央集積、B: 全症例の瘤発見後、また治療前後の QOL 動向の変化、高次大脳機能チェックを追加した調

査を行っている。オンライン登録システムは 2006 年 3 月に開設され、登録が開始されたところである。

<u-TREAT: 医師側の方針決定の評価研究>

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考え、至適治療法選択におけるばらつきを検討するためにウェブサイトを立ち上げた。札幌医科大学脳神経外科に受診した 150 名 (現在約 50 名の登録) の未破裂脳動脈瘤症例を提示し、その各症例に対する治療方針を対象医師 (メンバー) に回答してもらうという e-learning 方式を採用している。平成 17 年 3 月 1 日現在、全メンバー数は 282 名、うち脳神経外科認定医数 276、血管内外科治療専門医数 45、脳卒中認定医数 189 名で、登録症例数は 42 例で、メンバーによる回答率は最大で 64.5%であった。本研究では「未破裂脳動脈瘤治療の選択には、(1) 治療医師の bias; 経験年数、脳血管内治療専門医の協力の有無、病院の規模 (大学病院、公立総合病院、私的専門病院、小規模クリニック) など、

(2) 患者-医師の関係; informed consent の内容、患者の治療に対する希望など、大きな practice variation bias が存在する」という仮説を検証するものである。平成 18 年 3 月 1 日現在までのデータより、日本における脳神経外科医 (血管内治療専門医を含む) の未破裂脳動脈瘤に対する Practice variation に関して、患者因子のなかでは、脳動脈瘤の大きさ、そして場所が大きな決定因子となっていることが推察できた。今後、症例数、回答率をさらに増加させ、さらに治療者側因子についても解析を進めることにより、多因子にわたる治療決定因子を明らかにすることが可能と思われる。

<u-SHARE: 患者側の意志決定支援研究>

意思決定支援ツール開発に関して、様々なオーサリングツールを評価し、コンテンツの基本デザインを決定し、未破裂脳動脈

瘤の治療方針決定のための情報提供の媒体作成として、現時点でコンセンサスが得られている情報に基づいて医療側からの意志決定支援ビデオツールの作成を進めてきた。本年度までに未破裂脳動脈瘤の疫学、病態、治療法などに関する情報の画像媒体としてDVDを作成し、医療従事者、患者に視聴させ、その有効性につき検討を行った。さらに、患者側のニーズアセスメントを行うための臨床研究を進め、患者とその家族が治療方針を決定する際に求める情報、患者個人の効用値 (utility) を明らかにする患者インタビュー調査 (患者 29 名、家族 15 名、計 44 名) を大学病院および民間病院で実施し、治療方針決定における患者側の要求事項を整理した。患者と家族が治療方針を検討する際には、1) 破裂への不安、2) セルフケアへの期待感、3) 治療に伴うリスク、4) 医師の指示、5) 他の患者の経験、6) 治療に伴うコストが重要な要因となっており、昨年度実施したニーズ調査の知見に加えて新たに、セルフケアへの期待感と他の患者の経験が決断要因であることが明らかになった。

今後も臨床データに基づいたリスク情報の整備、医師側の治療実態の解析、患者側のニーズの評価、QOL を考慮した費用対効果の解析を継続しながら、未破裂脳動脈瘤の患者が、医療者と情報を共有した上で意思決定を行う Shared decision making を実現させるために、患者と医療者の意思決定に役立つ意思決定支援ツールの開発を目指す。

D. 健康危険情報

現時点では把握されていない。

脳動脈瘤関連遺伝子の探索

京都大学大学院 医学研究科 環境衛生学分野¹、同脳神経外科²
小泉昭夫¹、井上佳代子¹、峰晴陽平^{1,2}、野崎和彦²、橋本信夫²

研究要旨

我々は過去に、脳動脈瘤の連鎖解析で3つの連鎖領域を同定した（17cen、19q13、Xp22）。この中で、最もMNS(maximum non-parametric logarithm of odds score)が高かったCh17cen(MNS=3.0)について、網羅的に脳動脈瘤関連遺伝子の探索を行った。その結果、*TNFRSF13B* (*tumor necrosis factor receptor superfamily, member 13B*) でmutationが同定され、また protective haplotypeの存在が確認された。

A. 研究目的

当研究の目的は、過去の研究で同定した3つの連鎖領域の中から、脳動脈瘤の感受性遺伝子を同定することである。

B. 研究方法

Ch. 17のセントロメア領域は、我々の先行研究においてMNSが3.0であった¹。このD17S1857-D17S1871の4.3Mbに存在する108個の遺伝子に注目し、これら遺伝子の中から、26の偽遺伝子、29の機能不明な遺伝子、44の生化学的に機能が明らかな遺伝子を除いた、9個の遺伝子（*TNFRSF13B*, *M-RIP*, *COPS3*, *RAI1*, *SREBF1*, *GRAP*, *MAPK7*, *MFAP4*, *AKAP10*）について解析を行った。この9遺伝子について、58名（29名の家系症例と29名の孤発例）のサンプルでdirect sequencingを行ってvariantsを同定し、333名のcaseと332名のcontrol

での差、家系内での集積について検討した。

C. 研究結果

Direct sequencingの結果、*TNFRSF13B* においてのみ、deleterious mutations（蛋白の構造、機能に影響を及ぼすと考えられる変異）が同定された。29名の家系症例中3家系症例において、*TNFRSF13B*のExon 3, 4領域に、K154X, c.585-586insA, G76Cの変異が見出された。これらは家系内でsegregateされていた。

上記配列決定でdeleterious mutationsとともに1%以上の頻度で4つのSNPs（c.247C>T, IVS3+25C>A, P251L, S277S）が見出された。Non-synonymous changes（アミノ酸の配列が変化するSNP）は、すべてExon 3-5の領域にあったため、Exon 3-5の配列決定を304例の孤発症例と、332例の対照症例を用いて行った。その結果、nonsense mutation および Non-synonymous changes は、孤発症例では、

608 染色体中 14 個が見出されたが、対照群では、664 染色体中 5 個であった (Fisher's exact test, $p=0.035$)。また、4 つの SNPs を用いた haplotype 相関研究 (304 例の弧発症例と、332 例の対照症例) では、GACC の haplotype は、Major haplotype の TCTC に対して、有意な protective haplotype であった (Odds ratio=0.69、95% CI:0.52-0.92、 $p=0.012$ 、Bonferroni corrected $p=0.048$)²。

D. 考察

以上より、*TNFRSF13B* は脳動脈瘤の感受性遺伝子の 1 つと考えられた。*TNFRSF13B* は TACI をコードしており、TACI は B 細胞の分化にかかわる遺伝子で、これまでに IgA 欠損症や Common variable immuno-deficiency との関連が報告されている³。脳動脈瘤と免疫との関連を示唆しており、今後の機能解析が必要と考えられる。

我々が渉猟し得た限りでは、脳動脈瘤感受性遺伝子の mutation の報告は、これが初めてである。しかし、population attributable risk は 8%で喫煙の 1/3 であり、更なる感受性遺伝子の探索が必要と考えられる。

これまでに、我々が同定した連鎖領域内の有力な候補遺伝子、*NOS2A*、*APOE*、*ACE2* について相関研究を行ったが、脳動脈瘤との関連は見出せなかった⁴。今後は、他の遺伝子についても検討する予定である。

E. 結論

TNFRSF13B は脳動脈瘤の感受性遺伝子の 1 つと考えられた。

F. 文献

1. Yamada S, Utsunomiya M, Inoue K, Nozaki

K, Inoue S, Takenaka K, Hashimoto N, Koizumi A. Genome-wide scan for Japanese familial intracranial aneurysms: linkage to several chromosomal regions. *Circulation*. 14;110 (24), 3727-33 (2004).

2. Inoue K, Mineharu Y, Inoue S, Yamada S, Matsuda F, Nozaki K, Takenaka K, Hashimoto N, Koizumi A. Search on chromosome 17 centromere reveals *TNFRSF13B* as a susceptibility gene to intracranial aneurysm. *Circulation* in press (2006).

3. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, Bonilla F, Schnider F & Geha RS. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet* 37 (8), 829-834 (2005).

4. Mineharu Y, Inoue K, Inoue S, Yamada S, Takenaka K, Nozaki K, Hashimoto N and Koizumi A. Association analysis of common variants of *ELN*, *NOS2A*, *APOE* and *ACE2* to intracranial aneurysm. *Stroke* in press (2005).

G. 知的財産権の出願・登録状況

診断を受けた患者の心理的負担と 効果的カウセリングの提供

京都大学大学院医学研究科・健康増進・行動学分野・教授
白川太郎

研究要旨

最近、医師—患者間の治療法の決定における Shared decision making の重要性が指摘されている。Shared decision making を行うためには、医師と患者は意思決定に必要な情報を共有する必要がある。本研究では、未破裂脳動脈瘤の病態および治療方法を説明する映像（DVD）が治療方針の決定に必要な知識を習得させ、意思決定を変化させたか検討することを目的に、DVD 視聴前後及び視聴 3 ヶ月後に質問紙調査を行った。

A. 研究目的

医師と患者との対話において、治療法の決定は大きなテーマである。治療法の決め方として、医師主導（paternalistic）やこの逆の患者主導（consumerism）があるが、現在は医師と患者の考え方を共有して決める shared decision making が主流になってきている。¹⁾

shared decision making を行うためには、医師と患者は意思決定に必要な情報を共有する必要がある。そこで診療の多くの場ではリーフレットパンフレットを decision support tool として用いて、患者に検査結果、疾患や治療方法に関することを伝えている。

しかしながら紙媒体では情報量に限界がある、患者理解に乏しい、説明に時間がかかるなどの問題があり、最近の研究では画像媒体を推奨している。²⁾

本研究における対象疾患である無症候性未破裂脳動脈瘤は、現在行われている脳ドックでは受診者の数%に発見されている。^{3) 4)} 無症候

性未破裂脳動脈瘤の患者の場合、治療方法の選択までのプロセスは、他の疾患に比べより難しいことが考えられる。それは、未破裂脳動脈瘤の診断後の破裂や治療後の合併症の発生が確率的に説明されること、未破裂脳動脈瘤の破裂が死亡や重篤な機能障害の原因になるということが心理的負担を大きくしているなどの理由による。

また、未破裂脳動脈瘤についての治療方法の選択や治療成績などは、施設間において差があるが、患者に対して正確な知識や情報を平等に提供する方法はこれまでにはなかった。

そこで、未破裂脳動脈瘤についての画像媒体（DVD）による decision support tool 「未破裂脳動脈瘤の診断と治療について（2004年度作成 Ver. 1）」が野崎らによって作成された。本研究においては未破裂脳動脈瘤の患者を対象に作成された映像媒体（DVD）を用いて、その実施可能性を検討する。これまでも shared decision making のための decision support tool として、画像媒体の有効性の評価はされ

ているが、未破裂脳動脈瘤を対象とした例はまだない。

そこで、未破裂脳動脈瘤の病態および治療方法を説明する映像（DVD）の視聴が、治療方針の決定に必要な知識を習得させ、意思決定に関する態度を変化させたか、について前後比較法により検討する。

この研究による医学的な貢献度としては、未破裂脳動脈瘤が発見された患者の場合、治療方針の決定のために shared decision making は不可欠である。そのために画像媒体を用いて、患者に対して客観的にわかりやすく情報が提供されることは、患者にとって有用であると考えられる。本研究において未破裂脳動脈瘤についての decision support tool の有効性の検討が行われることは医学的に意味があると考えられる。

B. 研究方法

未破裂脳動脈瘤についての画像媒体（DVD）による decision support tool 「未破裂脳動脈瘤の診断と治療について（2004 年度作成 Ver. 1）」を患者条件を満たす対象者に視聴してもらおう。視聴前後と3ヶ月後に質問紙調査を行い、Decision support tool の有効性について検討した。

C. 研究結果

・アンケートの作成

まず、先行研究のレビューを行い Decision support tool としての有効性を評価する評価項目の検討を行った。コクランライブラリーのレビュー Decision aids for people facing health treatment or screening decisions (Review) にあげられている16の評価項目のうち、可能な限り

原著にあたり、評価項目の検討を行った。検討の結果、今回の研究に適している調査項目と考えられたものとして、「知識」「満足度」「Shared Decision Making」を選択し、質問調査票の作成を行った（資料Ⅰ）。

・倫理委員会の承認

京都大学医学部医の倫理委員会に研究計画書（資料Ⅱ）を提出した。2005年11月30日に「未破裂脳動脈瘤患者の治療方針決定における Decision Support Tool の有効性の検討」についての研究の実施が医の倫理委員会により承認された。

・質問調査票の送付

医の倫理委員会の承認を受け、研究協力施設（20施設：各施設5名の患者に協力依頼）へ質問調査票等の必要書類の送付を行った。

研究調査は2006年2月末で終了した。

2006年3月21日現在40人分のデータが返送された。このうち同意の得られた39名に3ヶ月後の質問調査票を送付する予定である。

集まったデータについて簡易な記述統計を行った結果、「映像を使った治療方法の説明はあった方がいい」と答えた人は100%、「DVDが治療方針を決めるのに役に立った」と答えた人は67%であった。未破裂脳動脈瘤についての知識については、有意に視聴後の知識が向上していた（ $p < 0.01$ ）。

D. 考察

質問調査票についての最終的な統計解析は3ヶ月後の質問調査が終了した後になるので、現時点ではまだ明確な考察は出来ない。

しかし、仮の集計において、画像媒体が患者の治療方針の意思決定に役立ち、診断を受け

た時の心理的負担を軽減させる可能性が示唆された。今後詳細な検討を加えたい。

また、現在進行している研究は、DVD Ver. 1の基本的な有効性の検討に加えて、DVDの更新、改善のための基礎資料を得ることを目的としている。したがって、今回の調査の結果を基に、患者の、疾病に対する正しい知識の向上、選択した治療方法についての満足度の向上、Shared Decision Makingの促進を可能にするDVDを作成し、全国的なDVDの普及を目指したく思う。

なお比較群においての有効性の検討は、次のバージョンのDVDを用いて行う予定である。

E. 結論

未破裂脳動脈瘤の診断を受けた患者にとって、その病態及び治療方針についての正しい知識が得られ、患者が治療方針の決定を行う過程でshared decision makingするために、画像媒体を用いた情報提供を受けることは、患者にとって有用であると考えられた。従って本研究によって得られた知見を用いてより有用なDVDを作成することは、医学上重要であると考えられた。

F. 文献

- 1) Lee SJ, Back AL, Block SD, Stewart SK. Enhancing physician-patient communication. *Hematology*: 2002; 464-483.
- 2) McGregor S. Information on video format can help patients with localized prostate cancer to be partners in decision making. *Patient Education and Counseling* 2003;49 (3) : 279-283
- 3) Horikoshi T, Akiyama I, Yamagata Z, Nukui H. Retrospective analysis of the

prevalence of

asymptomatic cerebral aneurysm in 4518 patients undergoing magnetic resonance angiography—when does cerebral aneurysm develop? . *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2002; 42 (3) :105-12

- 4) Matsumoto E, Shinoda S, Masuzawa T, Nakamura K. Observation of statistics of screening for unruptured cerebral aneurysms in Tochigi prefecture. *No Shinkei Geka*. 2002;30 (8) :829-36
- 5) Ruth man JL, Ferrans CE. :Efficacy of a video for teaching patients about prostate cancer screening and treatment . *Am J Health Promot* . 2004;18 (4) : 292-295.
- 6) Onel E, Hamond C, Wasson JH, Berlin BB, Ely MG, Laudone VP, Tarantino AE, Albertsen PC. Assessment of the feasibility and impact of shared decision making in prostate cancer. *Urology*. 1998; 51 (1) : 63-66.

G. 知的財産権の出願・登録状況

未破裂脳動脈瘤患者の治療方針決定における
Decision Support Tool の有効性の検討
についての実施計画書

Version 3.0 2005年11月29日

研究責任者 京都大学大学院 脳神経外科学
教授 橋本信夫

研究計画書

もくじ

I 研究の意義	5
1. 背景	5
2. 目的	5
3. 医学上の貢献度	5
II 研究期間	6
1. 対象者登録期間	6
2. 対象者追跡期間	6
III 対象者の選択	6
1. 場（施設および機会）	6
2. 選択基準および除外基準	6
3. 標本規模およびその算定根拠	6
IV. データの収集および対価	7
1. 研究に用いる資料の種類	7
2. 収集するデータ項目	7
3. 研究によって新たに加わる侵襲の大きさ	7
V. 費用負担および謝礼	7
VI. 個人情報の保護	7
1. データ取扱者の範囲	7
2. データ収集時、データ処理時、成果公表時の各時点における個人同定可能性	7
3. データの保管および処理の方法	8
VII. 対象者への説明と同意	8
1. 説明の方法	8
2. 同意の方法	8
3. 参加の任意性・および離脱の自由について	8
VIII. 研究資金	
1. 提供者	8
IX. 第三者機関の介在	8

研究計画名 未破裂脳動脈瘤患者の治療方針決定における Decision Support Tool の有効性の検討

X. データ解析の方法	8
X I. 研究組織	9
X II. 参考文献	9
別添資料 1 質問調査用紙	11
別添資料 2 協力お願い	18
別添資料 3 同意文書	22
別添資料 4 マニュアル	24

I 研究の意義

1. 背景

医師と患者との対話において、治療法の決定は大きなテーマである。治療法の決め方として、医師主導 (paternalistic) やこの逆の患者主導 (consumerism) があるが、現在は医師と患者の考え方を共有して決める shared decision making が主流になってきている。¹⁾

shared decision making を行うためには、医師と患者は意思決定に必要な情報を共有する必要がある。そこで診療の多くの場ではリーフレットパンフレットを decision support tool として用いて、患者に検査結果、疾患や治療方法に関することを伝えている。

しかしながら紙媒体では情報量に限界がある、患者理解に乏しい、説明に時間がかかるなどの問題があり、最近の研究では画像媒体を推奨している。²⁾

本研究における対象疾患である無症候性未破裂脳動脈瘤は、現在行われている脳ドックでは受診者の数%に発見されている。^{3) 4)} 無症候性未破裂脳動脈瘤の患者の場合、治療方法の選択までのプロセスは、他の疾患に比べより難しいことが考えられる。それは、未破裂脳動脈瘤の診断後の破裂や治療後の合併症の発生が確率的に説明されること、未破裂脳動脈瘤の破裂が死亡や重篤な機能障害の原因になるということが心理的負担を大きくしているなどの理由による。

また、未破裂脳動脈瘤についての治療方法の選択や治療成績などは、施設間において差があるが、患者に対して正確な知識や情報を平等に提供する方法はこれまでにはなかった。

そこで、未破裂脳動脈瘤についての画像媒体 (DVD) による decision support tool 「未破裂脳動脈瘤の診断と治療について (2004 年度作成 Ver.1)」が野崎らによって作成された。本研究においては未破裂脳動脈瘤の患者を対象に作成された映像媒体 (DVD) を用いて、その実施可能性を検討する。これまでも shared decision making のための decision support tool として、画像媒体の有効性の評価はされているが、未破裂脳動脈瘤を対象とした例はまだない。

また今後、本研究を通して DVD の内容を更新、改善させていくことを予定している。

2. 目的

未破裂脳動脈瘤の病態および治療方法を説明する映像 (DVD) の視聴が、治療方針の決定に必要な知識を習得させ、意思決定に関する態度を変化させたか、について前後比較法により検討する。

また本研究は、DVD Ver. 1 の基本的な有効性の検討に加えて、DVD の更新、改善のための基礎資料とすることを目的としている。比較群においての有効性の検討は、次のバージョンの DVD を用いて行う予定である。

3. 医学上の貢献度

未破裂脳動脈瘤が発見された患者の場合、治療方針の決定のために shared decision making は不可欠である。そのために画像媒体を用いて、患者に対して客観的にわかりやすく情報が提供されることは、患者にとって有用であると考えられる。本研究において未破裂脳動脈瘤についての decision support tool の有効性の検討が行われることは医学的に意味があると考えられる。

II 研究期間

1. 対象者登録期間

倫理審査承認後から 2006 年 2 月末までを対象者の登録期間とする。

2. 対象者追跡期間

対象者の登録後、DVD 視聴前後の質問紙調査を行い、3 ヶ月後に郵送により実際にどのような治療方法が実施されたかを追跡する。この調査の終了までを追跡期間とする。

III 対象者の選択

1. 場（施設および機会）

京都大学脳神経外科とその関連施設および日本脳神経外科学会認定施設

2. 選択基準および除外基準

患者条件：

- 1) 3 ヶ月以内に診断されたすべての未破裂脳動脈瘤。
脳ドックなどの検診で発見されたもの。
くも膜下出血に合併したもの。
他疾患に合併したもの。
頭痛やめまいなど不定愁訴にて検査し、発見されたもの。
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。
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) 登録時 Rankin scale 2 以上の機能良好例であること。
- 5) 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。

3. 標本規模およびその算定根拠

本研究は 50 名程度の標本規模で行う。算定の根拠は以下のとおりである。

本研究のような試みでは、臨床的に意義のある効果（知識量の増大）は、明確に定義することは難しい。本研究では、臨床医を含む共同研究者間の討議により、30%の知識量増加を意味のあるものと考え、サンプルサイズ算定の基礎とした。

今回の主要エンドポイントは、未破裂脳動脈瘤についての知識の向上であるが、未破裂脳動脈瘤患者を対象に行われた過去の研究がないため、前立腺ガンにおける結果を参考にサンプルサイズの算出を行った。

前立腺ガンの患者に対する、ビデオ視聴前後の、前立腺ガンについての知識の差を調べた結果では、視聴前後との差は約 3 点（満点は 9 点）、SD は視聴前 2.01、視聴後 2.34 (N=52)³¹⁾であった。この結果をふまえ、今回使用する質問紙の知識に関する項目の満点が 15 点であることから、表 1 のようなサンプルサイズの計算を行った。

この結果から、脱落例も考慮して、50名を対象者として募集することとした。

表1 サンプルサイズ（対応のあるt検定、有意水準両側5%）

差	検出力	標準偏差				
		4	5	6	7	8
5	90%	15	22	32	42	55
	85%	13	19	27	36	47
	80%	11	17	24	32	41

IV. データの収集および対価

1. 研究に用いる資料の種類

対象者によって回答された質問紙、および担当医師によって回答された質問紙を用いる。

2. 収集するデータ項目

別紙として調査に用いる質問紙を添付する。

3. 研究によって新たに加わる侵襲の大きさ

本研究は、質問紙調査のみの研究であり、身体的な害はないと考える。ただし、DVD 視聴による心理的影響の可能性はある。しかしながら、現段階では DVD 視聴による心理的影響が良いものか悪いものかわからない。視聴後に心理的变化をたずね、問題があると判断された場合は心理的ケアのフォローを行うよう、協力医師向けのマニュアルに記述し準備する。

V. 費用負担および謝礼

研究協力施設については一施設につき、10,000 円、研究に協力いただいた患者については、各 1000 円の図書カードの謝金を渡す。

VI. 個人情報の保護

1. データ取扱者の範囲

データは、研究責任者と共同研究者のみが扱うものとする。

2. データ収集時、データ処理時、成果公表時の各時点における個人同定可能性

DVD 視聴前後の質問回答用紙については、ID 番号のみが記載された封筒に患者自身が封入し、封をして提出する。このことにより、実施した医師その他のスタッフがその内容を確認できないようにして患者のプライバシーを守る。また、質問紙の結果はすべて本研究特有の ID 番号で処理し、個人が特定できない形で統計処理を行う。また個人を同定するような情報は公表せず、プライバシーの保護に努める。

DVD 視聴 3 ヶ月後のフォローアップ調査は、郵送法にて行う。このために必要な住所等の個人情報の提供については、患者に十分な説明をしたうえで、同意書の記入をもって承諾を得る。また返信用

研究計画名 未破裂脳動脈瘤患者の治療方針決定における Decision Support Tool の有効性の検討

封筒には ID 番号が記載されたものを用い、差出人の住所等の記入の必要はないものとする。

3. データの保管および処理の方法

データはすべて鍵のかかるロッカーにて保管し、研究終了後は、最終的には裁断機にて裁断後、焼却処分する。

VII. 対象者への説明と同意

1. 説明の方法

質問紙票調査の開始にあたって、参加を依頼する人に対しては、別紙のとおり書面にて個別に調査の主旨を説明する。また、患者への説明と同意のとり方については、医師向けにマニュアルを作り、医師についても研究実施前に研究参加の同意を得る。

本研究計画に基づいて実施された研究成績は、本研究に参加した全研究者の合意のもとに公表することとする。

2. 同意の方法

同意を求める際は、研究参加への自発性の尊重、途中でやめることができる権利、プライバシーの保護等を説明し、署名をもって研究参加に同意したこととする。なお同意後に研究への参加を取りやめた場合にもそのことによって診療等には一切影響がないことを事前に説明する。

3. 参加の任意性・および離脱の自由について

研究への参加は任意であること、無回答・途中で回答をやめる自由を保障する。

VIII. 研究資金

1. 提供者

厚生労働科学研究費補助金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」（2004年から3年計画）の補助金を用いる。

IX. 第三者機関の介在

研究に協力する医師との間で22ページの研究協力に関する同意文書を交わす。

X. データ解析の方法

データの解析は、分担研究者が行い、以下のような解析を行う。

1. 全体

データのクリーニング

①不正回答の処理

- ・ 単回答の質問で、複数回答していた場合、不正回答とする。
- ・ 与えられた選択肢を選ばずに、独自の回答を記入していた場合、その他とする。

研究計画名 未破裂脳動脈瘤患者の治療方針決定における Decision Support Tool の有効性の検討

②異常値・入力ミスの発見

・度数分布表を作成し、確認する。異常値と判断した場合、分析から除外する。

2. 記入者の背景・関係要因の分布

① グラフ表現

② 基本統計量の算出

平均・分散・標準偏差を算出する。

③ 視聴前後の母平均の検定

④ クロス集計による視聴前後の比較

X I. 研究組織

研究責任者 京都大学大学院医学研究科 脳神経外科学
教授 橋本信夫

共同研究者 京都大学大学院医学研究科 脳神経外科学
助教授 野崎和彦

京都大学大学院医学研究科 健康増進・行動学
教授 白川太郎

京都大学大学院医学研究科 健康情報学
助教授 中山健夫

お茶の水女子大学生生活科学部 食物栄養学科
講師 赤松利恵

京都大学大学院医学研究科 健康増進・行動学
大学院生 横山葉子

京都大学大学院医学研究科 健康増進・行動学
大学院生 大久保千恵

問い合わせ先 京都大学大学院医学研究科 脳神経外科学
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
TEL 075-751-3653
FAX 075-771-6415

X II. 参考文献

- 1) Lee SJ, Back AL, Block SD, Stewart SK. *Enhancing physician-patient communication. Hematology*; 2002; 464-483.
- 2) McGregor S. *Information on video format can help patients with localized prostate cancer to be partners in decision making. Patient Education and Counseling* 2003;49(3) : 279-283
- 3) Horikoshi T, Akiyama I, Yamagata Z, Nukui H. *Retrospective analysis of the prevalence of asymptomatic cerebral aneurysm in 4518 patients undergoing magnetic resonance angiography—when does cerebral aneurysm develop? . Neurol Med Chir(Tokyo)*2002; 42(3):105-12
- 4)Matsumoto E, Shinoda S, Masuzawa T, Nakamura K. *Observation of statistics of screening for unruptured cerebral aneurysms in Tochigi prefecture. No Shinkei Geka.*2002;30(8):829-36
- 5) Ruth man JL, Ferrans CE.:*Efficacy of a video for teaching patients about prostate cancer screening and treatment . Am J Health Promot .*2004;18(4) : 292-295.
- 6) Onel E, Hamond C, Wasson JH, Berlin BB, Ely MG, Laudone VP, Tarantino AE, Albertsen PC. *Assessment of the feasibility and impact of shared decision making in prostate cancer. Urology.*1998; 51(1) : 63-66.