

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
(臨床研究実施チームの整備)

平成18年度 総括研究報告書

主任研究者 橋 本 信 夫

平成 19 年 (2007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
(臨床研究実施チームの整備)

橋本信夫..... P. 1

(資料1) 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. 5

(資料2) UCAS II 実施マニュアル..... P. 63

(資料3) 未破裂脳動脈瘤治療法選択における variation 研究..... P. 79

(資料4) DVD 評価プロトコール..... P. 87

(資料5) DVD アンケート用紙..... P. 116

II. 研究成果の刊行に関する一覧表..... P. 123

III. 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 (臨床研究実施チームの整備)

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の整備、治療介入における費用効果、効用分析、Decision Support Tool の作成を行うが、これらに関する臨床研究を遂行する際に必要なチームの整備を目指す。

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は、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。このためにはさまざまな臨床研究が必要となる。臨床研究を遂行するために臨床研究チームが整備された。

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
 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 東京大学医療情報部
 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

本年度では一昨年度、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。これらの実施のためにいくつかの臨床研究が計画された（下線および添付資料）。

<u-CAS: リスク情報の整備>

本臨床チームを整備しつつ家族性脳動脈瘤 29 家系 185 名について完全な家系を集積した。この臨床情報につき遺伝解析（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。さらに常染色体優性遺伝形式の家系のみを解析し、Ch19q13.3 を候補領域として同定した。今後、脳動脈瘤の発生、破裂に関する遺伝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) のデータ集積と解析を行い、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。この研究では臨床研究チームを用いて、各参加施設へ定期的に訪問し登録データのチェックを行っている。UCAS Japanでは2004年4月にて初期登録を終了し、以後3年間の経過観察をほぼ終了した。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。正確を帰すため各施設に本臨床チームより現地調査員を派遣し現地チェックを行っている。オンライン登録システムは2006年3月に開設され、2005年末より1年間にわたり約1000例の登録が終了したところである。今後6年にわたり症例の追跡が行われる。

<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症例、仮想症例を含め88例112動脈瘤の症例を提示し、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、倫理委員会でTREATプロトコルの承認を得た。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47、脳卒中認定医数189名で、71%の回答を得た。本臨床研究チームではデータ解析を行った。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19年2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、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。また、同様の解析を他国においても行い、国別の違いを明らかにする予定である。

<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 version1を作成し、平成17年度には医療従事者、患者に視聴させ、その有効性につき検討を行った(添付プロトコル、添付アンケート1)。また、DVD version2を作成し、平成19年1月に全国の脳神経外科学会指定訓練施設約1300へDVDを送付しアンケート調査を行っている(添付アンケート2)。また、平成19年3月3日の市民公開講座「脳動脈瘤が見つかったら」において患者および家族へDVDに関するアン

ケート（添付アンケート3）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。これをもとに shared decision making を可能にするための 意思決定支援システム (Web-based) を開発し、患者自身が自分の脳動脈瘤について、瘤の破裂リスク情報、治療に伴うリスク情報、効用値などを把握しながら治療選択を提示することを可能にした。 このシステムを医療関係者、一般人に体験していただき、その使いやすさ、有用性などにつき検討を行った。

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し、この有効性に関する臨床研究を行う予定である。

D. 健康危険情報

現時点では把握されていない。

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

(未破裂脳動脈瘤前向き QOL 調査: UCAS II) 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)

V. 01092006

目次:

I.	はじめに	3 ページ
II.	調査の目的	3 ページ
III.	調査の基本方針	3~4 ページ
IV.	調査対象	4~5 ページ
V.	倫理委員会規定およびインフォームドコンセント	5 ページ
VI.	調査の方法	5~8 ページ
VII.	調査項目	9 ページ
VIII.	地域調査担当主任派遣	9 ページ
IX.	記載・入力すべきフォーム	10 ページ
X.	調査の手順	11 ページ
XI.	入力状況の調査、安全監視	12 ページ
XII.	調査の End Point	12 ページ
XIII.	解析	13 ページ
XIV.	目標症例数	13 ページ
XV.	調査期間	14 ページ
XVI.	調査実施体制	14/15 ページ

添付書類

- 入力フォーム(FORM2 H, I~IV)
- YEARLY FOLLOW-UP 患者経過伺い書
- 破裂例・瘤拡大例詳細報告書
- 未破裂脳動脈瘤診療費用登録票
- 付表
- MMSE 調査票
- UCASII 患者登録マニュアル 未破裂脳動脈瘤を診たら。
- QOL 調査説明
- 患者説明書
- 画像診断基準 別紙
- QOL 調査票 別紙

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前向き QOL 調査 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、インフォームドコンセントの得ら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. 登録患者の発症後 5 年~6 年目(2012 年)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。

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) 脳動脈瘤診断ガイドライン(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) 登録後 1 年以内に参加施設において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を確定し、診断の誤っている症例は訂正、または対象症例から除外する。

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、あらかじめ未破裂脳動脈瘤前向き QOL 調査および費用の概算を追跡する件について当該施設倫理委員会またはそれに該当する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) この調査は未破裂脳動脈瘤の経過、患者 QOL の前向きに調査である。
- 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 チェックおよび動脈瘤診断後 5～6 年目(2012 年)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) 登録段階で治療方針を決定し、①経過観察群 ②治療群 ③未定群に分け調査を進める。
- 6) プライバシーに係わる患者の機密情報は担当医療機関に保管する。
- 7) 長期経過観察を可能とするために、2012 年まで各登録患者に年度毎に担当医療機関より経過伺い往復書簡を送付する(事務局にて準備し、各施設に配布)。その書簡により患者の年度毎の状況把握および移動を把握する。書簡は各担当医療機関に他の患者情報とともに保管する。

参加機関登録方法

- 1) まず UCAS II に参加する施設はオンライン登録ページに病院登録を行う(FORM H)。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、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。
- 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) 参加施設に台帳(調査台帳および患者ノート)を備える。台帳にファイルされる内容として

調査台帳内容

- 当プロトコール書
- 倫理委員会承諾書(申請書写しもあれば)
- オンライン登録者ID通知書
- 2006 年未破裂脳動脈瘤患者リスト(新規患者を順次リストに加える。後日登録ホームページの登録患者リストに変更)

患者ノート内容

- 患者説明文書・承諾書のコピー
- 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))
- 当該患者の調査予定表シール
- 各時期登録入力画面のコピー
- 各時期 UCAS II 患者 QOL 実施報告書
- 治療があれば治療前・後 MMSE コピー 治療後 QOL 実施報告書
- 発見後 1 年間総医療費報告書コピー
- 各患者年度状況伺い書簡のコピー

データ入力の手順の実際

- 1) 新しい患者が診断された場合、まず患者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)にプライバシーに係わる患者秘密情報(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)ー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 FORM I 入力完了後は各患者に UCAS II 割り当て番号(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が望ましい。

- 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。
- 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。この際患者 QOL 調査を行う(QOL-0)。QOL は SG36v.2, SF-8, EQ5D を併用した評価用紙(別紙 QOL 調査票)を用いる。
- 9) 瘤発見後3ヶ月の時点で3ヶ月後フォーム(FORM 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(FORM III)に入力する。患者 QOL 調査を行う(QOL-12)。
- 11) 調査開始 5~6 年目に QOL を含めた長期予後調査を行う(FORM 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(FORM 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(FORM C)、治療(FORM T)、画像評価(FORM 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(術後 1 ヶ月または退院時)の MMSE のチェックおよび治療後(1 ヶ月または退院時)QOL(QOL-PS)をおこなう。
- 15) もし患者に調査の終了となる事象(破裂または死亡)が発現した際には、緊急入力フォーム(FORM E)に入力し、その患者の調査を終了する事ができる。
- 16) 毎年事務局より各施設より患者に送付していただく経過伺い書簡を届ける。各施設はこの書簡を各患者に送付し、返答を患者情報と共に保管する。
- 17) 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。MMSE は各施設より事務局に FAX または郵送にて送付。QOL 調査は患者から直接事務局に郵送する。(この概略は別紙「UCAS II 患者登録マニュアル」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	2012年までの各年	長期予後調査(2012年)
神経症候	◎	◎	◎	◎	-	◎
QOL	◎	◎	◎	-	-	◎
画像診断 CTA/MRA または 脳血管撮影	◎	○	○	○	-	○
Rankin Scale	◎	◎	◎	◎	-	◎
経過観察/ 移動報告	-	-	-	-	◎×5年	-

治療時必要な検査

治療前 MMSE および治療後 1ヶ月または退院時 MMSE および QOL

VIII. 地域調査担当委員派遣:

症例数に応じて月1度または2ヶ月に1度、地域調査担当委員(全国5ヶ所、北海道、東北、関東、近畿、中国・四国)が参加施設を訪問する。地域調査担当主任は地域の大学施設またはA項訓練施設に所属する脳神経外科専門医とし、守秘義務を遵守し、担当施設の患者プライバシーに関する情報を厳重に管理する

業務として5名の地域担当委員により全参加施設を分担し、全登録症例について下記の作業をおこなう

- ① 倫理性の確認: 施設倫理委員会承諾・患者プライバシーの侵害のないこと・患者承諾書が得られていること を確認する
- ② 各担当施設でその月(または2ヶ月に)あらたに登録された患者の登録内容のチェック
- ③ その間に各施設で治療された未破裂脳動脈瘤患者があれば、治療内容・予後登録状況のチェック
- ④ 新規登録症例レントゲンフィルムのチェックおよびキーフィルムの確保(定められた手法によるデジタル写真によりデータ化する)・事務局へ送付する(部位、大きさ、形状の評価)
- ⑤ 手術症例における手術前後の神経症状の確認、MMSE の確認、術後キーフィルムの取り込み
- ⑥ QOL 調査状況の確認

- ⑦ 経過観察登録時期にあたる患者のチェックおよび登録確認
- ⑧ 破裂例・拡大例の症例詳細チェックおよびキーフィルムの確保
- ⑨ 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、この点について研究主任および事務局に報告し改善をもとめる

IX. 記載・入力すべきフォーム:

◎: 必須フォーム

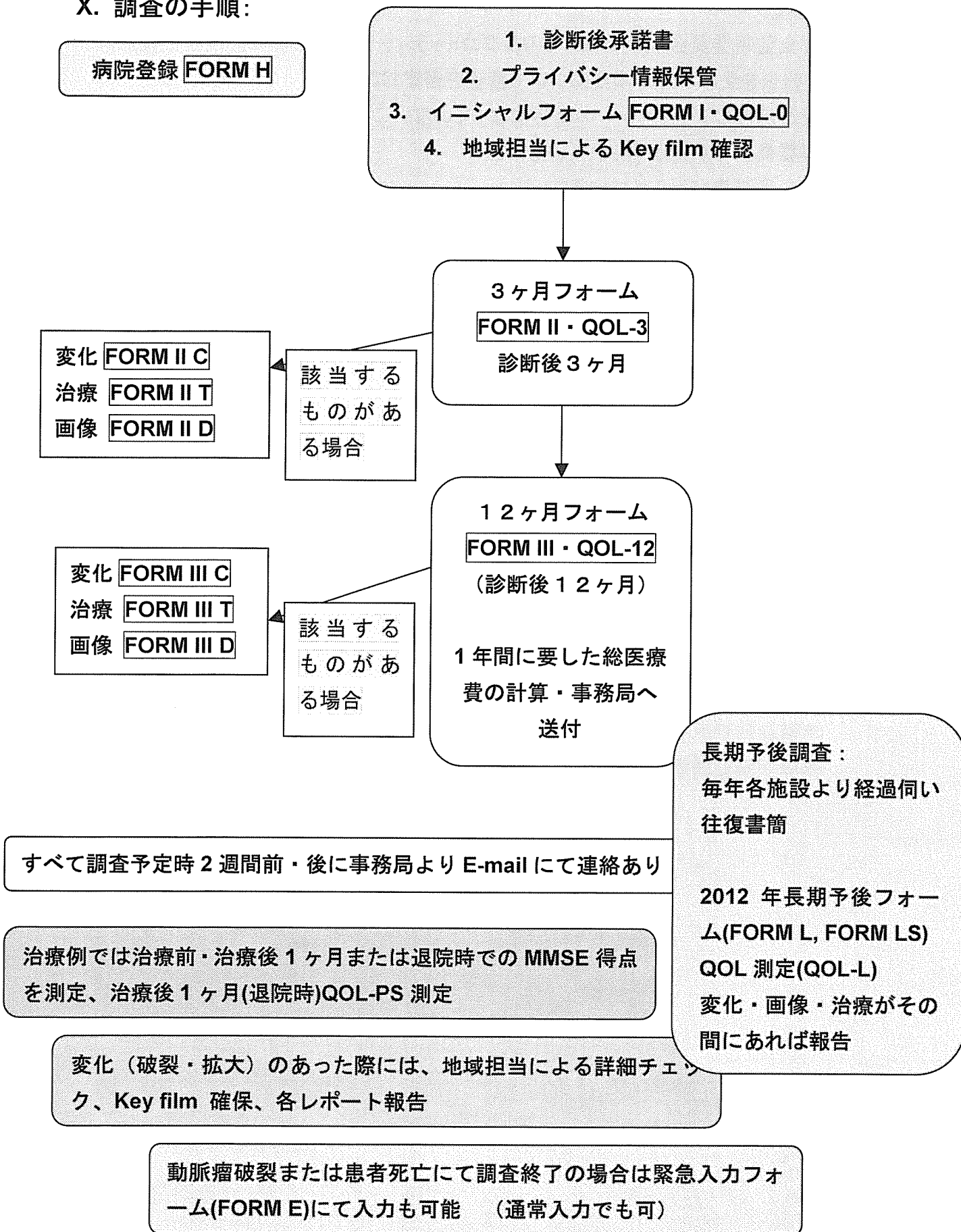
	登録時	3ヶ月時の経過	1年目の経過	死亡または破裂の場合	長期予後調査(5~6年目)
プライバシーフォーム(FORM P)	◎	-	-	-	
イニシャルフォーム(FORM I)	◎	-	-	-	
QOL-0	◎				
3ヶ月後フォーム(FORM II)	-	◎	-	-	
QOL-3		◎			
12ヶ月フォーム(FORM III)	-	-	◎	-	
QOL-12			◎		
年間費用算出			◎		
長期予後フォーム(FORM L)					◎
QOL-L					◎
緊急入力フォーム(FORM2 E)	-	-	-	◎	
変化フォーム(FORM2 C)*1	-	◎	◎	-	◎
治療フォーム(FORM2 T)*2	-	◎	◎	-	◎
MMSE 術前・後*2		◎	◎		◎
治療後 QOL-PS		◎	◎		◎
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

X. 調査の手順:



XI.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)は各地域調査担当主任および事務局より報告を受け下記の項目について監査を適宜おこなう。

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. 倫理委員会の承諾が得られていること。
3. 患者の承諾書が得られていること。
4. 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。

XII. 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3次元画像情報における予後因子の解析

未破裂脳動脈瘤の長期予後

XIII. 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 3 以下への変化, 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 3 次元画像情報における予後因子の解析

各施設における未破裂脳動脈瘤の画像情報を DICOM 情報により取得することにより、未破裂脳動脈瘤の 3 次元情報を解析し、破裂率等に及ぼす影響を検討する。

6. 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 5~6 年目(2012 年)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。

XIV. 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。

1年間で1000例の新規患者登録を目指す。

XV. 調査期間:

登録期間を1年間とし、全症例を1年間詳細に経過観察する。さらに動脈瘤診断後5~6年目(2012年度)に再度同一症例の一斉調査を行う。新規登録開始は2006年1月1日からとする。

XVI. 調査実施体制:

主任研究者:橋本信夫(京都大学 医学部 脳神経外科)

分担研究主任:森田明夫(東京大学 医学部 脳神経外科)、福原俊一(京都大学 医療疫学)

分担研究者:

宝金清博(札幌医科大学 脳神経外科)、野崎和彦(京都大学 医学部 脳神経外科)、池田俊也(慶応大学 医学部 医療政策管理学)、中山健夫(京都大学 医学部 健康情報学)

研究協力者:

参加施設 30 施設施設長・調査担当者(あいうえお順)

板倉 徹(和歌山県立医科大学 脳神経外科)、大橋康弘(那須脳神経外科病院)、小川彰(岩手医科大学 脳神経外科)、大山 秀樹(仙石病院 脳神経外科)、河瀬斌(慶応義塾大学 医学部 脳神経外科)、榊寿右(奈良県立医科大学 脳神経外科)、佐々木雄彦(中村記念病院 脳神経外科)、佐野公俊(藤田保健衛生大学 脳神経外科)、塩川芳昭(杏林大学 医学部 脳神経外科)、伊達勲(岡山大学 医学部 脳神経外科)、徳力康彦(福井赤十字病院 脳神経外科)、富田 博樹(武蔵野赤十字脳神経外科)、富永悌二(東北大学 医学部 脳神経外科)、永田泉(長崎大学 医学部 脳神経外科)、藤原 悟(広南病院 脳神経外科)、堀智勝(東京女子医科大学 脳神経外科)、宮本享(国立循環器病センター 脳神経外科)、山城重雄(熊本済生会病院 脳神経外科)、安井敏裕(大阪市立総合医療センター)、安井信之(秋田脳研究所附属病院)、横山和弘(東大阪脳神経外科病院)(仮)