

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16年度～18年度 総合研究報告書

主任研究者 橋 本 信 夫

平成19年(2007年)4月

目次

I. 総合研究報告

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) 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. 8

UCAS II 実施マニュアル..... P. 66

未破裂脳動脈瘤治療選択における variation 研究..... P. 82

DVD 評価プロトコール..... P. 90

DVD アンケート用紙..... P. 119

II. 研究成果の刊行に関する一覧表..... P. 126

III. 研究成果の刊行物・別刷 (主要論文のみ)

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. 採択された研究事業での研究概要

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日本で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. 採択された研究事業での研究実績

<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

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 u-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（添付プロトコール、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。

(倫理面への配慮)

上記臨床試験はすべて各施設の倫理委員会の承認のもとに行なわれた。また、患者個人の情報については厳重に管理を行なった。

C. 考察

未破裂脳動脈瘤の診療指針を定め、また患者との診療リスクに関するコミュニケーション内容を向上するためには本邦における未破裂脳動脈瘤の自然歴および治療リスクの解明が必須である。未破裂脳動脈瘤に自然歴やリスクはその部位や大きさにより

大きく異なることが明らかになってきており、リスク解析においては多くのグループ分類が必要となってしまう。そのように細分されたグループにおいて信頼区間の狭いデータを得るためには、大規模なデータが必要となる。UCAS Japanは2001年からデータ集積を開始し、現在世界で最大のデータ数を集積している。本研究から得られるデータにより最も信頼度の高い解析が行いうると考える。現段階ではあくまで中間値であるが、瘤の破裂は5ミリ以上の瘤では従来予想されている程度1%超でおこり、また部位により小型の瘤でも破裂をきたしうることが明らかとなった。また治療成績に関しては高次機能のデータを含めていないが、重篤な合併症は大きな瘤や椎骨脳底動脈領域の瘤に多く来たされる。現在1年以上の経過観察が91%の患者において登録されているが、今後徹底した3年間の経過観察が必要である。本調査は2007年4月までの経過観察の登録を行っている途上である。全参加施設により充実した経過調査登録を依頼し、また登録状況の正確度のチェックを行い、質の高いコホート研究の完成を目指す。そのために臨床研究チームによりデータ登録、管理の一端が担われている。

近年未破裂脳動脈瘤を発見されること、また治療を受けることによるQOLの変化が注目されている。元来殆どが無症候である未破裂脳動脈瘤を診療するにあたり患者のQOLを含めた細かい評価が重要となる。そこでUCAS II未破裂脳動脈瘤前向きQOL調査を開始し、現在1000例の初期登録を終了し、追跡データ、詳細データの検証をおこなっている。本研究ではQOL調査、治療例では高次機能評価をおこない、同時にUCAS Japanでは得られない長期予後を追跡する予定としている。未破裂脳動脈瘤と診断されることによる、患者QOLの標準よりの低下度、治療のQOLに及ぼす影響が短期調査として把握できる。また長期観察により、未破裂脳動脈瘤の長期観察における予後把握を可能とする。さらに参加施設の多数症例の3次元画像情報を集積・解析し、

これまで2次元の画像情報により評価されていた大きさやブレブの未破裂脳動脈瘤自然歴や治療成績への関与を、より科学的な瘤形状の解析との関連で検討する。これはUCAS Japanより厳密な症例登録と追跡が必須であり、臨床研究チームが登録、追跡を行なっている。

本臨床チームにより30家系の家族性脳動脈瘤が追跡され採血、頭部MRAを施行しデータ収集を行ない、脳動脈瘤の感受性遺伝子の一つとして*TNFRSF13B*を見出した。本遺伝子は3家系で明瞭に脳動脈瘤の形質と分離した。よって免疫を介する脳動脈瘤の形成に関与する遺伝子と考えられた。しかし、本遺伝子により説明される脳動脈瘤は、全動脈瘤の1-2%に過ぎず、他の感受性遺伝子の探索が必要である。他の遺伝子の候補領域として19q13が候補として挙げられ、この領域の探索を行なう必要がある。家族集積性のある家系においては脳動脈瘤の発見頻度は極めて高いものと推測された。

医療技術の費用対効果に関しては、増分費用対効果比が1QALYあたり5万ドル以下の資源投入であれば費用対効果が優れている(cost-effective)と判断されることが一般的である。今回の日本におけるリスクデータを用いたシミュレーションモデルによる分析では、予防的手術の増分費用対効果比は男女ともにこの範囲内に入っていることから、日本における予防的手術への資源投入は社会の立場から見て適切と考えられる。しかし、昨年度の研究結果から、経過観察の健康結果(QALYs)は、「未破裂脳動脈瘤の存在を知った場合」の患者のQOLスコアにより大きく異なることが判明しており、実際の治療方針の選択に当たっては、患者の意向を十分に把握・考慮することが必要と考えられる。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、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重要な課題と考えられる。

本研究で明らかにされた未破裂脳動脈瘤の破裂リスクファクターは①高齢者、②大型動脈瘤(7mmを超えると有意に破裂率高い)、③高血圧の合併、④女性、⑤多発性、不整形(Blebの存在)などであるが、動脈瘤の大きさ以外は強い予測因子とは言えない。家族歴の有無など患者にとって気になる因子は明らかに破裂率を高める因子とはされていない。一方、破裂しにくい因子としては、中大脳動脈瘤であることなどが挙げられている。いずれにしても、現在のところ破裂の可能性を強く予想する因子は、未破裂脳動脈瘤の大きさ(7mmを超える)のみである。

わが国において、未破裂脳動脈瘤に対する治療の適応、治療法の選択などは医師に任されている場合がほとんどである。またその治療方法の選択にあたっては施設間で、またそれぞれの医師によって異なるのが現状である。今回のWebサイト登録による医師による治療選択の研究においては、医師の専門性、治療施設の特殊性により、治療方針が大きく異なり、また、医師-患者関係の特異性により、同じ動脈瘤でも、治療方針が大きく異なることが立証された。

これまで大きな動脈瘤は破裂しやすく治療方針を考える上で5mm以上の大きさのものに対しては積極的治療方針が選択されるべきであると考えられてきた。しかし、今回の結果から臨床の現場において、大きな動脈瘤、特に10mm以上の大きさの動脈瘤に対しては保存的治療方針が選択される傾向が認められ、これは巨大脳動脈瘤の治療合併症率が高く、そのため治療する医師が、積極的治療方針に対してしり込みしてしまう傾向があることを示している。

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などを作成し、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。

今回作成した未破裂脳動脈瘤に関する画像媒体 (DVD) による Decision Support Tool 「未破裂脳動脈瘤の診断と治療について」を使用することで、未破裂脳動脈瘤についてのゆがみのない一般的な知識と選択しうる治療法の現状につき、医師と患者が共有することができる。実際に、患者側の知識は視聴後に向上していると考えられる。しかし、視聴3ヶ月後には視聴前のレベルまでに戻っており、患者への説明は単回のみではなく繰り返す必要があることがわかった。本 DVD は、各脳動脈瘤の治療方針を細かく決定づけるものではないため、意思決定に関する態度を変化させるかどうかは不明であるが、各患者が選択した治療方針に対して満足度を向上させる効果があるようである。

DVD Ver. 1 は、DVD という画像媒体の有効性の検討、今後の DVD の更新、改善のための基礎資料を得ることを目的としたもので、その有効性が臨床研究により確認された。この結果を基に作成した DVD Ver. 2 は、本研究において進行中である UCAS のデータを取り入れ、日本独自のデータによる日本人のための Decision Support Tool を作成した。これを用いて未破裂脳動脈瘤に関する正しい知識の習得、選択治療方法に対する満足度の向上、Shared Decision Making の促進を目的として、全国的へ配付しアンケート調査を行っている。

決断分析は、予防的治療・破裂リスクのエビデンスと患者の価値観を定量的に統合し、不確実性を評価するために役立つが、モデル構築や分析に専門的知識が必要であり、臨床現場での活用に限界があった。”u-share”により、患者に対し、個人差によるアウトカムのばらつき、決断に要

因を与える要因を視覚的に示し、臨床の不確実性の理解が促進されると考えられる。また、その情報をサマリとして出力することで、医師と話し合う事項が整理され、焦点を絞ったインフォームド・コンセントの実現が期待される。

また、治療・破裂リスクの説明コンテンツを利用することにより、患者が自分に起こりえる後遺症を具体的に把握することができる。さらに、治療・破裂後に後遺症をもつ状態・未治療観察時の状態に対する価値観(効用値)を、定量的に測定することができると考えられる。

医療従事者、非医療従事者による評価の結果は、本人の動脈瘤の性状、後遺症の頻度と内容の分かりやすさ、効用値測定ツールの使いやすさは概ね良好で、患者の意思決定に必要な情報の理解促進に有効と示唆される。しかし現状のシステムでは、未破裂脳動脈瘤の選択肢が十分に理解されていなかった。また、コンピュータに不慣れな患者でも問題なく決断分析を実施するためには、ユーザビリティを改善する必要がある。今後は、治療選択肢とその経過、分析の手順を、より分かりやすく表現する方法を検討する必要がある。

今後、実際の未破裂脳動脈瘤患者を対象に”u-share”の実証実験を行い、患者の意思決定に与える影響を検証する必要がある。さらに、その結果を踏まえたシステム改善を行うことで、”u-share”は医師-患者間におけるリスクコミュニケーションを促進する役割を果たすと考えられる。

本研究では、医療従事者、非医療従事者を対象に、未破裂脳動脈瘤患者の意思決定支援システム”u-share”のプレリミナリーな評価を行った。

評価の結果、本人の動脈瘤の性状、後遺症の頻度と内容は分かりやすく、効用値測定ツールは概ね使いやすいとの評価を得ており、本システムは患者の意思決定に必要な情報の理解を促進するために有効と考えられる。

しかし、現状のシステムでは、未破裂脳

動脈瘤の選択肢が十分に理解されていなかった。また、約半数の参加者が、決断分析を最後まで行うことができなかった。従って今後、未破裂脳動脈瘤の選択肢を明示し、決断分析の手順をより分かりやすく表現する方法を検討し、システムを改善する必要がある。

また、今回は、医療従事者、非医療従事者を対象に、主に分かりやすさ、ユーザビリティを評価したが、今後は未破裂脳動脈瘤患者を対象に、本システムが患者の意思決定のプロセス・結果に与える影響を検証していく必要がある。

D. 健康危険情報

現時点では把握されていない。

E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績

—新規臨床研究—

新規症候性脳梗塞を対象とした多施設共同前向きコホート調査研究である「症候性脳梗塞患者の二次予防と画像情報に関する前向き疫学研究 (Secondary Prevention of Cerebral Infarction and Epidemiological Study on Cerebral Microbleeds)」のプロトコール作成と参加施設のリクルートを行なった。

本研究の目的：昨今 Magnetic Resonance Imaging(以降 MRI と略す)において、deep white matter hyperintensity (以降 DWMH と略す) periventricular hyperintensity(以降 PVH と略す)や cerebral microbleeds (以降 MBs と略す)などの病変が small vessel disease として捉えられ、脳梗塞の危険因子としての可能性が示唆されている。本調査研究の目的は、MBs の画像情報を中心に症候性脳梗塞患者に対する二次予防療法中の、1) MBs の有無による脳血管イベントの発症率、2) MBs の発生率、3) 抗血小板剤の有無と脳血管イベントとの関連性に MBs の与える影響を明らかにすることである。

対象患者：新規症候性脳梗塞患者(登録施設で

初期治療を実施した 40 歳以上 85 歳以下の男女、mRS grade 0-4)を登録。合計 4000 名
追跡期間：症例登録後 3 年間 (ただし最終観察日は 2011 年度末とする。)

—現在進行中の臨床研究の遂行—

1) 「頸動脈閉塞症に伴う血行力学的脳梗塞の発症予防に関する研究」

施設：京大および全国脳外科施設、

対象：内頸動脈閉塞

内科治療のみのコホート研究

2) 「出血発症成人もやもや病の治療指針に関する研究」

施設：京大および全国脳外科施設、

対象：出血発症もやもや病

介入手技：血行再建術

—終了した臨床研究—

1) 「脳主幹動脈閉塞による高次機能障害の病態と予防的治療に関する研究 (ランダム化比較試験およびコホート研究)」

施設：京大および全国脳外科施設、

対象：脳血管閉塞・狭窄

介入手技：血行再建術

100 例ずつの登録および追跡が終了し現在解析中

2) 「神経膠芽腫に対する ACNU, Carboplatine, Vincristine, Interferon 併用放射線化学療法第 2 相試験」

施設：京大および京大関連病院

対象：神経膠芽腫

使用薬剤：ACNU, Carboplatine, Vincristine,

Interferon

症例数：97 例

登録、追跡が終了し論文にて結果を発表済 (J Neurosurg 105:385-391, 2006)

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:

病院登録 **FORM 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 **FORM I・QOL-0**
4. 地域担当による Key film 確認

3ヶ月フォーム
FORM II・QOL-3
診断後3ヶ月

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

該当する
ものがある
場合

12ヶ月フォーム
FORM III・QOL-12
(診断後12ヶ月)

変化 **FORM III C**
治療 **FORM III T**
画像 **FORM III D**

該当する
ものがある
場合

1年間に要した総医療
費の計算・事務局へ
送付

長期予後調査:
毎年各施設より経過伺い
往復書簡

2012年長期予後フォー
ム(FORM L, FORM LS)
QOL測定(QOL-L)
変化・画像・治療がその
間にあれば報告

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ヶ月または退院時でのMMSE得点を測定、治療後1ヶ月(退院時)QOL-PS測定

変化(破裂・拡大)のあった際には、地域担当による詳細チェック、Key film 確保、各レポート報告

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)