

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18年度 総括・分担研究報告書

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	
橋本信夫	P. 1
II. 分担研究報告	
1. 疫学的手法による発生要因の解明とリスク情報伝達法の検討	
小泉昭夫	P. 6
2. 未破裂脳動脈瘤患者の意思決定支援システムの開発	
福原俊一	P. 9
3. 未破裂脳動脈瘤の Practice variation 研究	
宝金清博	P. 15
(資料)u-TREAT 倫理委員会書類	
u-TREAT 同意書	
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. 24
(資料) UCAS Japan プロトコール	P. 28
UCAS II 画像診断基準書	P. 70
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. 80
未破裂脳動脈瘤患者さんの生活の質(QOL) 調査 調査票	P. 139
6. 未破裂動脈瘤に対する予防介入の経済評価	
池田俊也	P. 151
7. 未破裂脳動脈瘤患者の意思決定支援システムの評価	
中山健夫	P. 154
8. 治療法決定のための支援ツール作成	
野崎和彦	P. 157
(資料) DVD 2nd ver. 「未破裂脳動脈瘤の治療方針」	P. 162
DVD 評価プロトコール	
DVD アンケート用紙	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	P. 205
IV. 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（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している。

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、各リスク情報の把握と整備、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。未破裂動脈瘤を巡る諸問題において、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、不適正な医療を是正しつつ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ている。本課題の成果は、未破裂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うる。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て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
 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
 現 NTT 東日本関東病院
 池田俊也 慶応義塾大学医学部
 現 国際医療福祉大学薬学部
 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
 現 東京大学大学院医学系研究科
 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

本年度が最終年度となる。過去2年間の研究を継続発展させ以下のように、日本における各リスク情報の整備と解析、意思決定支援に必要な因子の探索、医療者側の治療選択のバリエーション、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>

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)では、登録症例数は6632例、動脈瘤数は8163個であり、登録症例中、初期Modified Rankin scaleが0または1の神経機能良好例5,782例6,831個の瘤の、①未

破裂脳動脈瘤の自然歴、②治療のリスクを求めた。患者平均年齢は62歳、女性が66%を占める。瘤は平均サイズ5.9mm、中大脳動脈34%、内頸動脈領域33%、前交通動脈14%、椎骨脳底動脈11%であった。年間破裂率は約1%、自然歴については、動脈瘤の大きさ、部位、年齢に強く影響されること、また日本における治療成績は欧米に比し優れており、重篤合併症の発生率は全体で5%以下であり、治療成績は大きさ、部位および年齢に影響されることがわかった。

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、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 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31施設を参加施設として2006年1月より1000例の初期登録を完了しており、今後2012年まで長期経過観察および生活の質・画像データの詳細な検討を行う。すなわち、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。動脈瘤症例の分布はUCAS Japanとほぼ同等であり、平均サイズは6.3mmである。697例で症例のDICOM情報収集が可能とされ、3次元画像情報を収集する。患者の長期予後と3次元画像情報との相関により、動脈瘤の物理的性状・大きさがどのように予後を規定する因子となるかと検討する予定である。

これらUCASより得られた日本のデータを基にして、未破裂動脈瘤の存在が判明している60歳男性および女性に対して、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。破裂率についてはUCAS Japanの成績を参考に年率0.96%、

mRS 2以上の障害が生じる確率は3.3%と設定した。検査などにより「未破裂脳動脈瘤の存在を知った場合」のQOLスコアは、King Jrらの報告(2005)に基づき0.78と設定した。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、予防的手術を実施した場合の期待費用は男性で1056万円、女性で1285万円と推計され、経過観察の場合は、男性で495万円、女性で678万円であった。予防的手術を実施した場合の期待QALYsは男性で19.33QALYs、女性で24.20QALYsと推計された。一方、経過観察の場合は、男性で16.27QALYs、女性で20.25QALYsであった。その結果、経過観察を行った場合に比べ予防的手術を実施した場合には追加費用が生じるが、3~4QALYsの増加が期待できることから、予防的手術の費用対効果は良好な水準であることが判明した。

<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。対象メンバー登録は、280施設、全メンバー数282名(脳神経外科医276(84%)名、血管内外科治療専門医47(16%)名、脳卒中認定医189(67%)名)であった。対象症例は、登録80症例、112動脈瘤(内頸動脈瘤;ICA36、中大脳動脈瘤;MCA38、前大脳動脈瘤;PCA17、椎骨動脈瘤;VA7、脳底動脈瘤;BA11、後大脳動脈瘤;BA3)であった。メンバー回答率は71%であった。治療者側因子について、専門性による治療法選択の相違は、血管内外科専門医を除く脳神経外科専門医の治療法選択は、外科的手術療法45%、血管内治療19%であった。これに対し、血管内外科専門医は外科的治療33%、血管内治療27%となり、より血管内治療を選択する傾向が強かった。血管内外科専門医資格の有

無による practice variation は、内頸動脈瘤で強く現れた。特に内頸動脈-前脈絡槽動脈瘤では、その傾向が強かった。4 mm以下の小さな動脈瘤も積極的な治療対象とされる傾向が見られる一方、本来、治療適応が高い大型動脈瘤において、保存的な治療が選択される傾向があった。また、患者の希望が保存的な治療を希望した場合には、ほとんどの例で保存的な治療が選択された。未破裂脳動脈瘤の治療における practice variation は、動脈瘤の大きさ、位置などの動脈瘤因子、治療者側の専門性、患者の希望などが強く影響されていることが立証された。今後この研究を海外（アメリカ、韓国、ヨーロッパ）に広げ、未破裂脳動脈瘤治療の国際間比較を行い、日本の特殊性について検討する予定である。

<u-SHARE:患者側の意志決定支援研究>

本研究班が1-2年度に行った患者ニーズ調査²の結果では、患者が医師から、選択肢とそのリスクの情報を十分得られない状況で、医師の指示に従って治療方針を決定し、後悔しているケースがあること、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、その他、セルフケアへの期待感と他の患者の経験も決断要因であることが明らかになった。意思決定支援ツール開発に関しては、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、UCAS Japan のデータ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、有効性の評価を医療者、患者の両方から行った。結果、「DVD 未破裂脳動脈瘤の診断と治療 Ver. 1」の有効性が確認されたが、意見として、日本と欧米での結果の並列が患者の不安を募ること、各説明がやや難しいとの指摘を受け、これらを解消すべく「DVD 未破裂脳動脈瘤の診断と治療 Ver. 2」(18分)を作成した。この作成した「DVD 未破裂脳動脈瘤の診断と治療

Ver. 2」を平成19年2月5日までに、全国の約1500の脳神経外科学会指定訓練施設(A項施設、C項施設)に発送完了し、実際に医師、患者に視聴していただき、その結果につき現在アンケート調査を行っている。

また、個々の患者が簡便に決断分析を行う意思決定支援システムを開発し、さらにそのプレリミナリーな評価を行った。すなわち、患者に対し、①本人の臨床背景に応じた予防的治療・破裂のリスクを推定し、②治療・破裂の後遺症をもつ状態、未治療経過観察時の状態に対する価値観を、効用値として定量化し、③①②のデータを使った決断分析を行い、④これらの情報を提供する意思決定支援システム”u-share”を開発し、HTTPサーバーであるIIS(Internet Information Server)に実装した本システムを使う患者は、初めに1:本人の年齢、既往歴、未破裂脳動脈瘤の部位、大きさを登録する。次に2:後遺症の説明コンテンツで、予防的治療・破裂による後遺症の発生率と後遺症の内容を理解し、3:効用値測定ツールで、2の状態における自分の効用値を測定する。さらに、4:決断分析を行い、自分が予防的手術を受けた場合、経過観察した場合の結果をシミュレーションする。そして、5:結果に影響を与える要因を分析し、6:脳動脈瘤の部位、大きさ、破裂率など、分析の前提条件を変えて、納得いくまで再分析する。最後に、7:分析に使用した前提条件と、分析結果をサマリーとして出力する。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。

本研究を通して、我が国における未破裂脳動脈瘤のリスク、治療のリスク、医療側の治療のバリエーションが明らかとなった。今後も、日本における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ていく予定である。

D. 健康危険情報

現時点では把握されていない。

疫学的手法による発生要因の解明とリスク情報伝達法の検討

京都大学大学院・医学研究科・教授
小泉 昭夫

研究要旨 脳動脈瘤は、家族集積性が見られることから遺伝的感受性要因が存在することが想定されてきた。本研究では、家系に3名以上の脳動脈瘤の確認される31家系の協力を得て感受性遺伝子の探索を行なった。その結果、17番染色体の連鎖領域の解析では、*TNFRSF13B*の関与が強く示唆された。また、3世代以上にわたり脳動脈瘤の認められる家系の解析では、19q13に優性遺伝形式で伝わる脳動脈瘤の感受性遺伝子座が認められた。また家系の追跡では予想通り高い頻度で脳動脈瘤の発症が認められた。

A. 研究目的

脳動脈瘤の約10%は、家族性であり、成因の一つとして遺伝的要因が推定されている。また、家系集積性のある脳動脈瘤について、自然経過あるいは家系での発生率についての知見は少ない。そこで、我々は、家系内に3名以上の臨床的に確実な脳動脈瘤の認められる家系について、感受性を規定する遺伝子の探索、および家系の脳動脈瘤の発症および経過について画像診断による追跡を行なった。

B. 研究方法

2001年から2005年の5年間に研究に参加していただいていた家族性脳動脈瘤31家系、214名の協力を得て、遺伝的解析および追跡調査をおこなった。

①遺伝的解析：31家系の連鎖解析では17番染色体 centromere 領域の候補遺伝子を探索した。また、常染色体優性遺伝形式で家系内発症の認められる家系については、

parametric linkage analysis を行なった。

②追跡調査：当初の研究計画に基づき、214名については毎年封書にて連絡を継続し、状況を問い合わせている。また、参加時スクリーニングでのMRA検査で脳動脈瘤が認められない方、および未破裂脳動脈瘤が発見され未治療の方については、5年経過後にMRAの撮影を継続している。

C. 研究結果

①17番染色体における感受性遺伝子の検索：17番染色体に連鎖している領域において、連鎖領域に含まれる108遺伝子から、偽遺伝子、仮想的遺伝子、よく生理的機能が明らかにされており脳動脈瘤の形成に無関係と思われる遺伝子を除いた、9個の遺伝子について検討した。これらは、*TNFRSF13B*, *M-RIP*, *COPS3*, *RAI1*, *SREBF1*, *GRAP*, *MAPK7*, *MFAP4* および *AKAP10* である。翻訳されているすべてのエクソン領域の配列決定を29家系および非血縁関係の29名についておこなった。その結果、

*TNFRSF13B*にのみ、K154X, c.585to586insAなどの有害な変異がみつかった。そこで、304例の脳動脈瘤の発症者と332名の脳動脈瘤を有さないことが画像診断で確定している方について検索を行なった。その結果、nonsynonymous mutations, splicing acceptor site mutation, frame shift mutationが、304名症例の内14名(14 chromosomes out of 608 chromosomes, allele frequency =2.3%)で見出された。この一方、対照者においては、5名(5 chromosomes out of 664 chromosomes allele frequency=0.8%)であり、症例に有意に高い頻度で見出された($p=0.035$)。

② 常染色体優性遺伝形式で伝わる脳動脈瘤家系の分析: 31家系の内、9家系41名の家系では、3世代以上において脳動脈瘤の集積性があった。この9家系について、常染色体優性遺伝形式を仮定し、parametric analysisをおこなった。その結果、19q13.31のD19S198-D19S902の8cMにLOD Score 4.10連鎖が認められた。この領域は、我々が既に29家系のゲノムワイドの連鎖解析で報告している領域と、Finlandで報告されている領域に一致する。

③ 31家系の追跡: 毎年末のフォローアップ調査にて返答を得られない1家系3人、および参加時にくも膜下出血で死亡していたためへその緒の提供を受けた2人を除いた、30家系209名のコホート897人年について検討した。現在までの累積死亡者は8名(SAH1名73歳女性、脳出血1名67歳女性、癌5名39歳女性・42歳男性・60歳女性・68歳男性・70歳男性、腎不全1名84歳女性)、標準化死亡比[SMR]は、102.0であった。2006年1月から12月の間に、2001年の参加者のうち、脳動脈瘤なし41名、未破裂脳動脈瘤経過観察中4名(5名いたが1名癌死)の45名にMRA再検査の希望を調査したところ、脳動脈瘤なし36名、未破裂脳動脈瘤経過観察中3名が希望し

(86.7%)、撮影したところ、脳動脈瘤なしの2名(39歳女性、41歳女性)に新規発症(5.6%)が認められた。この一方未破裂脳動脈瘤3名の経過に変化は無かった。またコホート家系の中から新規に7名の参加者があり、すべて脳動脈瘤なしであった。

D. 考察

本研究においては、家系発症例および個発例に有意に高い頻度で*TNFRSF13B*の有害な変異を見出した。本遺伝子は、31家系中、3家系において脳動脈瘤の形質と遺伝子変異との間に明確な分離が得られており、家系例で10%程度説明する遺伝的感受性と思われる。また、このことは、脳動脈瘤のうち大よそ10%が家族例と報告されることから、脳動脈瘤の約1%程度を説明することになる。以上から*TNFRSF13B*が脳動脈瘤の感受性遺伝子の有力な候補として明瞭に証明された一方、寄与割合は低く、他の遺伝子の関与の可能性が示唆された。今後他の感受性遺伝子の検索が課題として残る。

*TNFRSF13B*は、免疫細胞の生存とapoptosisに重要な役割を果たす遺伝子であり、common variable immunodeficiency and IgA deficiencyの感受性遺伝子でもあることが、近年証明された。このことから、脳動脈瘤の形成において、免疫系の関与が強く示唆され、従来の疫学研究により示唆されてきた自己免疫疾患による脳動脈瘤の合併、喫煙による慢性炎症の役割などの観察結果を支持する結果であると考えられる。

一方、家族集積性の強い家系においては、常染色体優性遺伝形式で脳動脈瘤を発症する家系が約30%に認められ、19q13に連鎖していた。この領域は、Yamada et al (2004)やFinlandグループにより報告されている領域に一致する。今後候補遺伝子の検索を行

なう予定である。

家族コホートの追跡調査では、家族性脳動脈瘤研究参加 31 家系のうち、10 家系に過労により発症したと考えられるくも膜下出血の方がいた。5 年間の追跡期間に 8 名の死亡 (SAH 既往者 5 名、未破裂脳動脈瘤発症者 3 名) を確認したが、SMR はほぼ 100 であり通常の集団と死亡確率は変わらないと考えられた。家族性脳動脈瘤家系メンバーにおける MRA フォローアップの希望は強く、9 割が希望した。新規発症率 (5.6%) も一般集団の脳ドックで発見される率 (2.0-3.5%) より高値であり、今後も継続してフォローしていく予定である。とくに 49 歳未満の女性における一般集団での脳動脈瘤有病率は 0.009 であり、期待値は 15 名 (我々のコホートのフォローアップ MRA に参加した 49 歳未満の参加者の数) $\times 0.009 = 0.135$ に対してほぼ 15 倍と、予想通り極めて高いものと思われる。

E. 結論

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。

F. 文献

- 1) 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 for intracranial aneurysm -a preliminary study-. *Circulation*. 2006;113:2002-2010.
- 2) Mineharu Y, Takenaka K, Yamakawa H, Inoue K, Ikeda H, Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Hashimoto N, Koizumi A. Mode of inheritance of familial moyamoya disease: autosomal dominant and genomic imprinting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006;77:1025-1029.
- 3) Inoue S, Liu W, Inoue K, Mineharu Y, Takenaka K, Yamakawa H, Abe M, Jafar JJ, Herzig R, Koizumi A. Combination of linkage analysis and association studies in brain arteriovenous malformation. *Stroke*, in press
- 4) Mineharu Y, Inoue K, Inoue S, Yamada S, Nozaki K, Hashimoto N, Koizumi A. Model-based linkage analyses confirm chromosome 19q13.3 as a susceptibility locus for intracranial aneurysm. *Stroke*, in press

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

未破裂脳動脈瘤患者の意思決定支援システムの開発

分担研究者 京都大学大学院医学研究科医療疫学・教授 福原俊一

分担研究者 同健康情報学・教授 中山健夫

分担研究者 同脳神経外科学・助教授 野崎和彦

研究協力者 同医療疫学・博士課程 酒井未知

研究協力者 NPO 法人ヘルスサービス R&D センター・理事長 青木則明

研究要旨

本研究では、初年度に行った患者ニーズ調査の結果に基づき、①個々の患者の予防的治療・破裂のリスクの推定、②効用値の測定、③①②に基づく決断分析を行う、双方向性の意思決定支援システム”u-share”を開発した。今後、未破裂脳動脈瘤患者を対象に実証実験を行うことにより、システムの改善を図っていく予定である。

A. 研究目的

本邦では、無症候性の脳血管疾患の早期発見と予防を目的とした脳ドックが普及しており、年間約 5000 例の未破裂脳動脈瘤患者が発見されている¹。しかしながら、患者への情報提供が適切に行われているか不明である。また患者が意思決定プロセスに満足しているか否かについても、明確にされていない。

本研究班が初年度に行った患者ニーズ調査²の結果では、患者が医師から、選択肢とそのリスクの情報を十分得られない状況で、医師の指示に従って治療方針を決定し、後悔しているケースがあることが明らかになった。日本脳ドック学会においても、医師の説明義務違反を理由にした訴訟の増加が報告されており³、患者の意思決定に役立つリスクコミュニケーションの手法を検討する必要がある。

これまで、青木らが、決断分析の手法を用いて、未破裂脳動脈瘤の予防的治療と経過観察のリスク・ベネフィット評価を行ってきたが^{4,5}、決断分析には専門的知識、専用ソフトウェアを要するため、現状のままでは、実際の臨床現場のリスクコミュニケーションに応用することは難しい。そこで本研究は、個々の患者が簡便に決断分析を行う意思決定支援システムを開発することを目的とした。

B. 研究方法

患者に対し、①本人の臨床背景に応じた予防的治療・破裂のリスクを推定し、②治療・破裂の後遺症をもつ状態、未治療経過観察時の状態に対する価値観を、効用値として定量化し、③①②のデータを使った決断分析を行い、④これらの情報を提供する意思決定支援システ

ム” u-share”を開発した。開発過程では、以下の機能をHTTPサーバーであるIIS(Internet Information Server)に実装した。

1. TreeAgeによる決断分析

決断分析専用ソフトウェア TreeAge (TreeAge Software, Inc., 2006) 上に、1年を1単位としたマルコフモデルを用いて、未破裂脳動脈瘤の予防的治療を受けた患者群と経過観察した患者群のQALYs (Quality Adjusted Life Years:質で調整した余命)を比較する、決断分析モデルを作成した。

治療後、破裂後の患者の健康状態は、ISUIAIの報告⁶に基づき、modified Rankin Scale3～5の身体的障害の有無、Mini-Mental State Examination (MMSE)24点未満の精神的障害の有無で分類した。

2. データベース

患者本人の登録情報や決断分析に必要なデータを格納し、分析の際にプログラムから容易に参照できるように、データベースシステムの構築を行った。今回はオープンソースのRDBMS (Relational Data Base Management System)であるMySQLを使用した。

決断分析に使用する年間破裂率、予防的治療の死亡率、後遺症発生率のデータは、国際共同研究 ISUIAI が報告した未破裂脳動脈瘤大規模コホート研究⁶のデータを使用した。年間破裂率は、DEALE (declining exponential approximation of life expectancy)法を用いて変換を行った。破裂後の死亡率、後遺症発生率は、青木らが2001年に報告した決断分析⁴のデータに基づいた。

3. TreeAgeの制御

TreeAgeに接続し、患者入力情報やデータベースから決断分析に必要なデータを渡し、決断分析の実行を命令し、さらにTreeAgeが分析した結果を受け取る機能を実装した。この機能には、TreeAgeがプログラムインタフェースを持つVBScriptによるASP (Active Server Pages)

を用いた。

4. 効用値測定

決断分析に必要な効用値を測定するため、タイム・トレードオフ法のアルゴリズムを用いて、効用値測定ツールを作成した。

5. 動的ページ生成

決断分析の結果や情報コンテンツ(後遺症の説明、決断分析の結果説明など)を、個々の患者の入力や操作に応じて、動的にHTMLを生成することにより表示させた。この機能にはASP (Active Server Pages)を用いた。

C. 研究結果

1. 意思決定支援システム”u-share”の概要

“u-share”による意思決定支援のステップを図1に示した。本システムを使う患者は、初めに1:本人の年齢、既往歴、未破裂脳動脈瘤の部位、大きさを登録する。次に2:後遺症の説明コンテンツで、予防的治療・破裂による後遺症の発生率と後遺症の内容を理解し、3:効用値測定ツールで、2の状態における自分の効用値を測定する。さらに、4:決断分析を行い、自分が予防的手術を受けた場合、経過観察した場合の結果をシミュレーションする。そして、5:結果に影響を与える要因を分析し、6:脳動脈瘤の部位、大きさ、破裂率など、分析の前提条件を変えて、納得いくまで再分析する。最後に、7:分析に使用した前提条件と、分析結果をサマリーとして出力する。

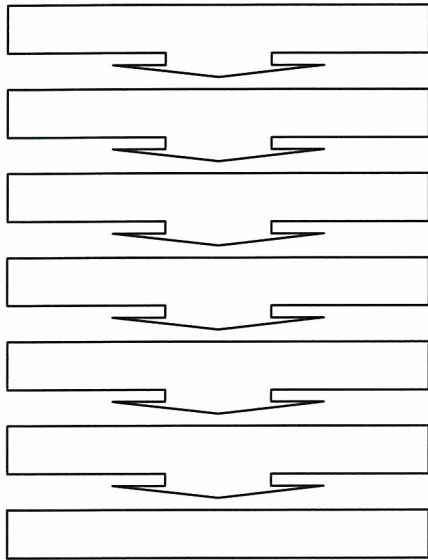


図 1: u-share による意思決定支援のステップ

以下に各ステップの詳細と実際の画面を示す。

1.1 患者本人の情報収集

患者本人の性、年齢、既往歴、脳動脈瘤の部位、サイズの情報に登録し、個々の患者ごとの決断分析を行うためのデータを収集する。

部位	<input type="checkbox"/> 前の方にある動脈瘤 <input type="checkbox"/> 後の方にある動脈瘤 <input type="checkbox"/> 脳を囲う硬膜(硬膜)の外側 <small>※ 部位を知らないで、医師への質問シートに登録する (※ 部位が不明な場合は前の方にある未破裂型動脈瘤として登録します。)</small>	<input type="checkbox"/> 前大脳動脈 <input type="checkbox"/> 前交通動脈 <input type="checkbox"/> 中大脳動脈 <input type="checkbox"/> 内頸動脈 <input type="checkbox"/> 後交通動脈 <input type="checkbox"/> 椎骨動脈 <input type="checkbox"/> 脳底動脈 <input type="checkbox"/> 後大脳動脈 <input type="checkbox"/> 内頸動脈海綿静脈部
	<input type="checkbox"/> 正確に知っている (整数) <input type="checkbox"/> 大體知っている <small>※ 大きさを知らないで、医師への質問シートに登録する (※ 大きさが不明な場合は 10mm の未破裂型動脈瘤として登録します。)</small>	直径 <input type="text" value="10"/> mm (ミリ) <input type="checkbox"/> 小さい (直径 6mm 未満) <input type="checkbox"/> 中程度 (直径 7~12mm) <input type="checkbox"/> 大きい (直径 13~24mm) <input type="checkbox"/> 巨大 (直径 25mm 以上)
	<small>▼ 医師等から具体的な破裂率を提示された場合、あるいは様々な値を試しみたい場合はご記入下さい。(整数) 年間破裂率 (%) <input type="text"/> % (パーセント) (ここに数値が記入された場合、その破裂率で分析を行います。 大きさや場所に基づいた破裂率で分析したい場合には、ここを空欄にして下さい。)</small>	

図 2: 患者情報入力画面

1.2 破裂・治療リスクの把握

破裂と予防的治療による後遺症(modified Rankin Scale3-5)の発生率、後遺症をもつ生活、未治療経過観察時の患者の生活の説明コンテンツを、文章、図表、音声、動画により表示する。後遺症発生率は、決断分析に使用する患者

ごとの確率データを表示させる。後遺症をもつ生活、未治療経過観察の生活の説明には、下記のシナリオとそれを再現した音声、動画を提示した。

<破裂・治療の後遺症をもつ生活のシナリオ>

「脳梗塞や脳損傷をおこして、体に重い障害がでています。手足が麻痺して思うように動かさなくなったり、全く動かさない場合があります、食事、入浴、トイレなどの日常動作を、一部またはすべて、人に助けてもらう必要があります。筋力がかなり低下して、歩くために、歩行器や車椅子が必要になっています。さらに重症になると、人の助けがないと歩けなかったり、寝たきりになっている場合もあります。力仕事、スポーツを、健康な人と同じようにすることはできません。

健康な人と同じようには話せなくなり、単語だけしか話せなかったり、殆ど、または、全く言葉が話せない場合があります。耳がかなり遠くなって、音が全く聞こえない場合があります。」



図 3: 後遺症の説明動画

<未破裂瘤をもつ生活のシナリオ>

「未破裂脳動脈瘤があり、破裂する危険性があります。しかし自覚症状はなく、脳神経の機能にも異常ありません。人によっては、いつ破裂するか分からない・・・と不安になることがあります、未破裂脳動脈瘤が見つかる前と変わらない生活ができます。」

1.3 効用値測定

後遺症をもつ生活、未治療観察時の生活における効用値を、タイム・トレードオフ法で測定し、後遺症や未破裂脳動脈瘤をもつ生活に対する自分の価値観を定量化する。



図 4: 効用値測定の画面

1.4 手術と観察の経過をシミュレート

個々の患者の年間破裂率、破裂による死亡・後遺症発生率、治療による死亡・後遺症発生率、効用値に基づく決断分析を行い、自分と同じ臨床背景をもつ仮想患者 100 名が、予防的手術と経過観察を行った経過をシミュレーションし、どちらの選択肢が好ましいかを視覚的に把握する。

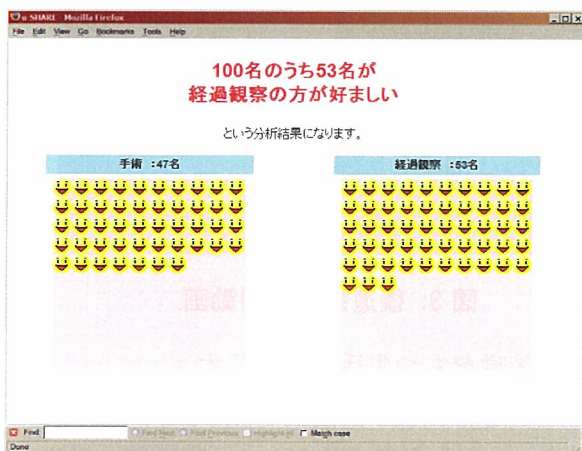


図 5: 決断分析の結果表示画面

1.5 決断に影響する因子の分析

決断分析に使用した各要因について一次元感受性分析を行い、決断の結果を左右する要因

を理解する。

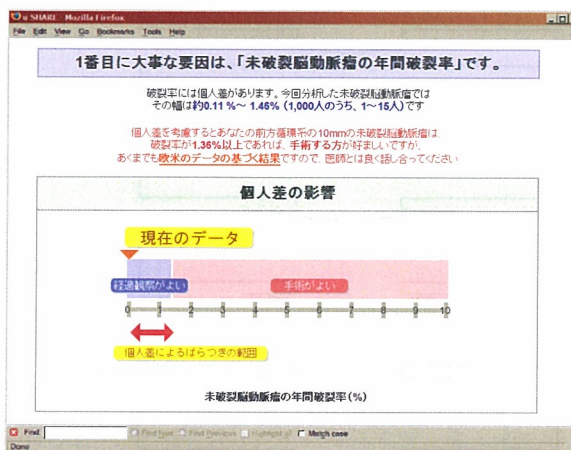


図 6: 決断に影響する因子の表示画面

1.6 設定を変えて再分析

脳動脈瘤の大きさ、年間破裂率など、分析に使用した前提条件を自由に変えて、納得のいくまで分析を行う。

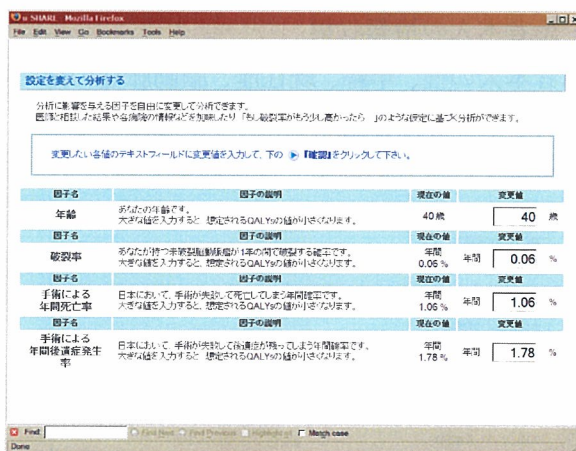


図 7: 設定を変えた分析の実行画面

1.7 分析結果のサマリー

1.1 のステップで登録した患者本人の情報(脳動脈瘤の部位、サイズなど)、効用値の測定結果、決断分析に使用した確率、決断分析の結果をサマリーとして出力し、医師と話し合うべきポイントを把握する。

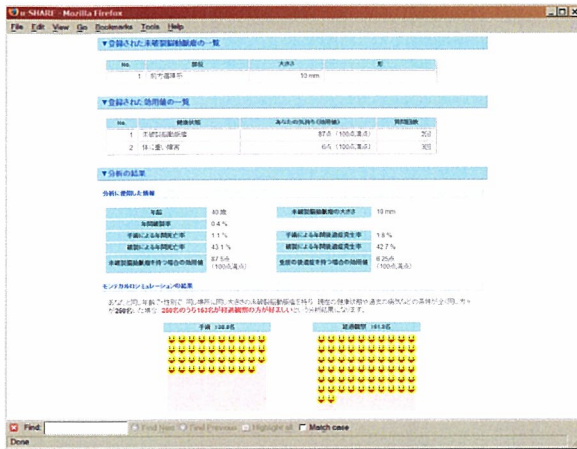


図 8: サマリー出力画面

D. 考察

本研究では、ウェブを用いて、患者が簡便に決断分析を実施できる、双方向性の意思決定支援システム”u-share”を開発した。

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、その情報をサマリー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。

E. 結論

本研究では、①個々の患者の予防的治療・破裂のリスクの推定、②効用値の測定、③①②に基づく決断分析を行う、双方向性の意思決定支援システム”u-share”を開発した。今後未破裂脳動脈瘤患者を対象に実証実験を行うことにより、システムの改善を図っていく予定である。

F. 文献

1. UcasJapan.
2. 酒井未知, 福原俊一., 中山健夫, 青木則明, 野崎和彦, 橋本信夫. 未破裂脳動脈瘤の意思決定支援に関する研究. *日本脳卒中学会機関誌* **28**, 200 (2006).
3. 山口研一郎. in *第14回日本脳ドック学会総会抄録* (2005).
4. Aoki, N. et al. Reanalysis of unruptured intracranial aneurysm management: effect of a new international study on the threshold probabilities. *Med Decis Making*. **21**,

- 87-96. (2001).
5. 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*. **18**, 357-64. (1998).
 6. Wiebers, D. O. et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. **362**, 103-10. (2003).

未破裂脳動脈瘤の Practice variation 研究

札幌医科大学脳神経外科・教授
寶金 清博

研究要旨

インターネットを通じた全国の脳神経外科医（血管内専門医）を対象とした未破裂脳動脈瘤治療における practice variation 研究

A. 研究目的

本研究では、未破裂脳動脈瘤の日本における治療選択決定因子の特性を明らかにし、その上で、日本における未破裂脳動脈瘤治療の妥当性を検証する。特に、医師-患者関係に基づくリスクコミュニケーションの観点から、治療選択の相違について研究する。

未破裂脳動脈瘤治療に携わる脳神経外科医、脳血管内治療医を対象として、インターネットを通してアンケート形式で未破裂脳動脈瘤に対する治療方針を調査し、患者因子、医師、施設の因子などによる治療法決定におけるバイアスについて研究を進める。

B. 研究方法

Website

(<http://web.sapmed.ac.jp/cgi-bin/WebObjects/UCAdmin>) を用いて未破裂脳動脈瘤の症例提示を行い、未破裂脳動脈瘤治療医（以下メンバーと呼ぶ）に治療法を選択してもらう。治療選択は、保

存的治療、血管内外科治療、開頭クリッピング術の3つの選択とする。メンバーの背景データも Web 上で収集する。症例は、札幌医科大学脳神経外科の連続症例 80 例とする。得られたデータを元に治療法の選択バイアスを分析し、治療法選択における決定因子を明らかにする。

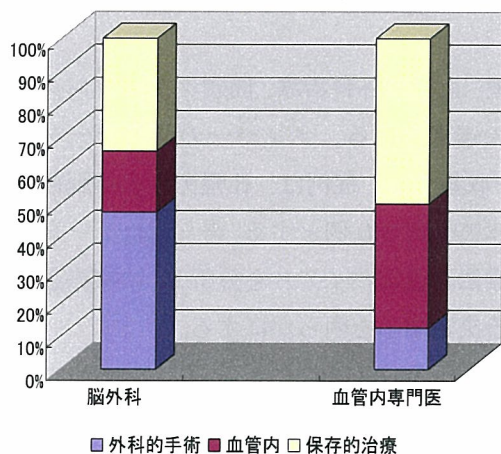
C. 研究結果

対象メンバー登録は、280 施設、全メンバー数 282 名（脳神経外科医 276 (84%) 名、血管内外科治療専門医 47 (16%) 名、脳卒中認定医 189 (67%) 名) であった。対象症例は、登録 80 症例、112 動脈瘤（内頸動脈瘤; ICA 36、中大脳動脈瘤; MCA 38、前大脳動脈瘤; PCA 17、椎骨動脈瘤; VA 7、脳底動脈瘤; BA 11、後大脳動脈瘤; BA 3）であった。メンバー回答率は 71% であった。全メンバーを対象とした治療法選択は、外科的手術療法 45%、血管内外科治療 19%、保存的治療 36% であった。治療者側因子について、専門性による

治療法選択の相違は、血管内外科専門医を除く脳神経外科専門医の治療法選択は、外科的手術療法 45%、血管内治療 19%であった。これに対し、血管内外科専門医は外科的治療 33%、血管内治療 27%となり、より血管内治療を選択する傾向が強かった。脳動脈瘤の位置による治療選択では、MCA では専門性で相違なく外科的手術療法が選択されていたが、ICA では専門性による相違が生じ、血管内専門医は血管内外科治療を選択する傾向が強い結果となった。結果をまとめると以下のようなになる。

(1) 中大脳動脈瘤、前大脳動脈瘤では、専門性による治療選択に大きな違いはなかった。血管内外科専門医資格の有無による practice variation は、内頸動脈瘤で強く現れた。特に内頸動脈-前脈絡槽動脈瘤では、その傾向が強かった。

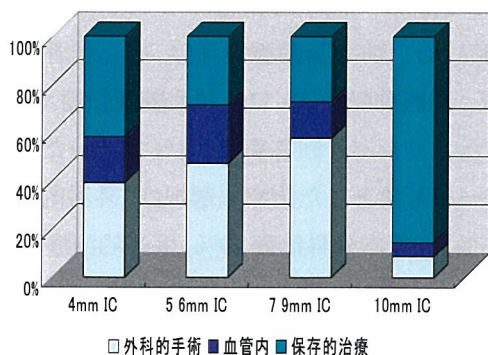
図 1



(2) 4 mm以下の小さな動脈瘤も積極的な治療対象とされる傾向が見られた。

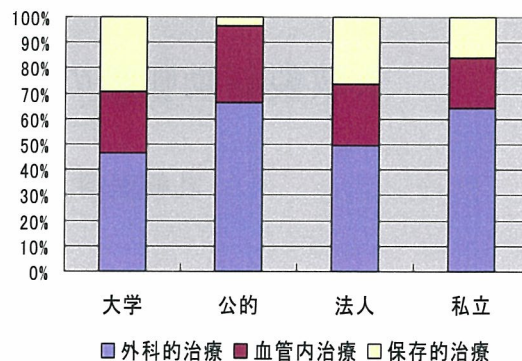
(3) 本来、治療適応が高い大型動脈瘤において、保存的な治療が選択される傾向がある。

図 2



(4) 病院間の格差は大きくないが、大学病院において、保存的な治療が選択される傾向があった。

図 3

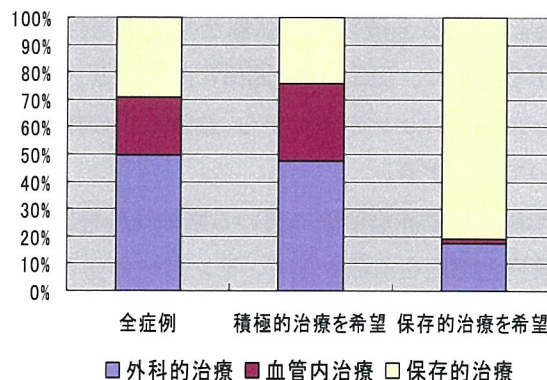


(5) 脳底動脈瘤においては、専門性による practice variation が明瞭で、血管内外科治療専門医は血管内治療を選択する傾向が認められた。

(6) 患者の希望が保存的な治療を希望した場合には、ほとんどの例で保存的な治療が選択された。

(7) 患者が積極的な治療を望んだ場合には、30%程度において、医師の選択は保存的な治療となった。

図 4



D. 考察

悲惨な経過をたどるクモ膜下出血，その原因のほとんどが脳動脈瘤破裂である．未破裂脳動脈瘤は，大きく分けて (1) 無症候性，および (2) 症候性に大別できる．前者は，おもに脳ドックや、脳梗塞など他の脳疾患の精査などによって発見

されることが多い。最近、MRI などの医療機器の発達、普及によって、特に日本においては無症候性未破裂脳動脈瘤が発見されることが多くなっている。

未破裂脳動脈瘤における疫学的データとして、①未破裂脳動脈瘤はごく普通に発見される common disease であり、②中高年女性に多い、③破裂率は直感的な値よりはるかに低く年間1%以下であるが、④日本人は欧米人と比較して破裂しやすい、⑤くも膜下出血を起こすと、死亡率・後遺症率は高い、などが挙げられる。しかし、このような教科書的な知識が全ての動脈瘤にあてはまるわけではない。今日、個々の患者の動脈瘤の部位、大きさ、形、患者の年齢、性別、家族歴、合併疾患の有無など様々な因子が破裂の予測因子となるかどうか、盛んに研究されている。いままで明らかにされてき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。今回のわれわれの研究により医師の専門性、治療施設の特異性により、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5 mm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10 mm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（図2）、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。

E. 結論

未破裂脳動脈瘤の治療における practice variation は、動脈瘤の大きさ、位置などの動脈瘤因子、治療者側の専門性、患者の希望などが強く影響されていることが立証された。今後この研究を海外（アメリカ、韓国、ヨーロッパ）に広げ、未破裂脳動脈瘤治療の国際間比較を行い、日本の特殊性について検討したいと考える。

F. 文献

1. 宝金清博, 馬場雄大, 小柳 泉. 脳神経外科における医療安全. 脳外誌 15 (2) : 89-96, 2006.
2. 秋山幸功, 宝金清博. 未破裂脳動脈瘤. 小林祥泰, 水澤英洋編集, 神経疾患最新の治療 2006-2008, 南江堂, pp77-79, 2006
3. 宝金清博. 特別講演 (抄録) 脳卒中の診断・治療～最近の進歩～. 北海道プライマリ・ケア研究会第 25 回総会・第 43 回学術集会. 平成 18 年 3 月 19 日, 札幌

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

受付日	
-----	--

研究（臨床研究）実施計画審査申請書

平成 17年 4月 14日

札幌医科大学倫理委員会委員長 様

実施責任者	所属	脳神経外科
	職・氏名	教授 宝金清博
所属長	職・氏名	教授 宝金清博

次の実施計画についての審査を申請します。

記

1 課題

未破裂脳動脈瘤の治療法選択における Variation 研究 (u-TREAT)
(厚生科学研究 H16-心筋-03)

2 研究者

実施責任者	所属	脳神経外科	職・氏名	教授・	宝金	清博
実施分担者	所属	脳神経外科	職・氏名	講師・	野中	雅
	所属	脳神経外科	職・氏名	助手・	馬場	雄大
	所属	第一解剖学	職・氏名	研究生・	中村	正弘
	所属	救急集中治療部	職・氏名	助手・	秋山	幸功

3 研究（臨床応用）の概要

脳ドックの普及により、脳卒中死亡の1割ほどを占めるクモ膜下出血の原因であ