

脳動脈瘤に対する血管内治療後の遅発性脳内多発病変
に関する多施設共同後ろ向き観察研究

Delayed multiple cerebral lesions after endovascular
aneurysm embolization:
A multicenter retrospective study

研究実施計画書

主任研究者：久留米大学医学部脳神経外科学講座 教授 廣畑 優

第 1.0 版 2019 年 3 月 19 日作成

第 1.1 版 2019 年 4 月 7 日作成

最終版 2019 年 5 月 9 日作成

試験実施計画の概要

試験名	脳動脈瘤に対する血管内治療後の遅発性脳内多発病変に関する多施設共同後ろ向き観察研究
試験実施区域	日本
対象疾患名	脳動脈瘤に対する待機的脳血管内治療後に生じた遅発性脳内多発病変
目的	脳動脈瘤に対する待機的脳血管内治療後に生じた遅発性脳内多発病変の疾患全体像および不良な臨床転帰に至る予測因子を明らかにする。
研究デザイン	後ろ向きアウトカム調査
主要評価項目	最終経過観察時における遅発性脳内多発病変による症状の残存
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 遅発性脳内多発性病変発症後 1, 3, 6, 12 カ月時点での症状残存 ● 遅発性脳内多発性病変発症後 1,3, 6, 12 カ月時点および最終経過観察時の mRS 悪化、および経過観察期間における最も不良な mRS スコア ● 遅発性脳内多発病変に対し導入された副腎ステロイドの 3, 6, 12 か月以上の継続
目標症例数	100 例
研究期間	各参加施設の院内倫理委員会承認日 ～2020 年 3 月 31 日（CRF 等提出期限：2019 年 9 月 30 日）
データ収集の対象期間	2009 年 1 月 1 日～2018 年 12 月 31 日
適格基準	<p>【選択基準】 調査対象は下記のすべての条件を満たす患者とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 脳動脈瘤（症候の有無は問わない）に対し待機的血管内治療（母血管閉塞は除く）を施行された患者。 (2) 平成 21 年 1 月 1 日～平成 30 年 12 月 31 日に治療を受けた患者 (3) 脳血管内治療後、遅発性脳内多発病変が出現した患者（遅発性脳内多発病変に起因する症候の有無は問わない）。 <p>【除外基準】 次のいずれかに該当する患者は調査対象外とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 血管内治療として母血管閉塞が施行された患者 (2) 緊急治療が行われた患者 (3) 血管内治療後に MRI を施行していない患者 (4) 患者本人もしくは代諾者から不参加の意思が表示された場合 (5) 研究担当医師が本研究の対象として不適当と判断した患者

目次

1	背景	5
2	目的と意義	5
3	本研究の適格基準における定義	5
4	目標症例数と研究期間	6
4.1	目標症例数	6
4.2	研究期間	6
5	研究組織	6
6	適格基準	7
6.1	選択基準	7
6.2	除外基準	7
7	調査方法	8
8	治療方法	8
8.1	治療法の選択	8
8.2	治療後合併症や有害事象発生時の治療法の選択	8
9	調査項目	9
10	評価項目の定義	14
10.1	主要評価項目	14
10.2	副次評価項目	14
11	統計学的考察	15
11.1	目標症例数の設定根拠	15
11.2	解析対象集団	15
11.3	解析項目・方法	15
12	症例報告書の作成と保管	15
12.1	症例報告書の様式	15
12.2	入力方法	15
12.3	症例報告書の入力内容確認と問い合わせ	16
13	個人情報の保護	16
14	インフォームド・コンセントを受ける手続き	16
15	研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスクおよび利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策	17

16	<u>資料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む）の保管・廃棄の方法、および試料・情報の提供に関する記録の作成・保管方法</u>	17
17	<u>研究機関の長への報告内容及び方法</u>	18
18	<u>研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況</u>	18
19	<u>研究に関する情報公開の方法</u>	19
20	<u>臨床研究の登録</u>	19
21	<u>研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応</u>	19
22	<u>参考文献</u>	19
22.	<u>付録</u>	21

1 背景

低侵襲治療である血管内治療は、脳血管領域においてもデバイスの進歩と相まって急速に普及している治療手技であるが、一方で、同治療に特有の合併症も報告されるようになった。

脳血管内治療施行後、主に数週間を経過した後に、治療対象病変の同一血管支配域を主体とした脳実質内に、周囲に浮腫性変化を伴う多発性病変（頭部 MRI 造影 T1 強調画像では多発性の結節状増強効果を伴う）が生じる特異な病態が知られるようになり¹⁻⁴、わが国でも報告されている⁵⁻⁹。発症頻度は 0.3¹⁰~0.5%¹¹とされ、痙攣、頭痛、麻痺などの中枢神経症状を呈することで認識されることが多いが、無症候で経過することもあるとされる¹⁰。有症候例に対してステロイド投与等が試みられ、概ね転帰は良好である⁵⁻¹³。一方で、症状が長期に遷延、あるいは再発するなどして不良な経過となる症例も報告されている^{11,14}。

脳生検施行例で、血管内治療デバイスに使用される親水性ポリマーによる異物肉芽腫が病理組織学的に証明されたことから、親水性ポリマーに対するⅣ型アレルギー機序が本病態の主たる原因と目されている⁴が、造影剤脳症¹⁵、Posterior reversible encephalopathy syndrome（PLES、可逆性後頭葉白質脳症）¹⁶、ニッケルアレルギー¹⁷⁻¹⁹等によるとされる遅発性脳内多発病変も報告されている。

以上より、現時点で「脳血管内治療後の遅発性脳内多発病変」の疾患の全体像はいまだ明らかになっていないとはいえず、臨床経過を予測する因子の解明、治療法の確立は重要な課題である。

2 目的と意義

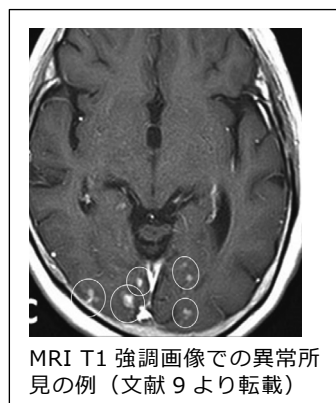
本研究では、脳動脈瘤に対する待機的脳血管内治療（ステント非併用/併用瘤内塞栓術、フローダイバーター留置術）後に、脳梗塞では説明できない遅発性脳内多発病変を呈した症例を集積・検討することで、疾患の全体像（発症率、発症時期、症状、画像所見、治療、転帰等）および不良な臨床転帰に関連する因子を明らかにする。本研究の結果は、本疾患の早期診断と治療法の確立に資するものとなる。

3 本研究の適格基準における定義

(1) 遅発性脳内多発病変の臨床像

以下に本疾患の特徴を示す。

- ① 主に治療対象瘤と同一の血管領域に出現する。
- ② 術後（主に数週以降、数日あるいは数か月以降もあり）に出現する。
- ③ 多発性の病変である。
- ④ MRI 造影 T1 強調画像では結節状の増強効果を呈する。
- ⑤ MRI T2 強調画像あるいは FLAIR 画像で高信号病変を認める（信号変化は、浮腫性変化も反映し造影 T1 強調画像の結節性造影効果より大きくなることが多い）。



⑥ 経過や画像所見から通常の「脳梗塞」では説明困難（拡散強調画像で拡散制限を呈さない[ADCが低下しない]、等）。

⑦ 症状の有無は問わない。

脳動脈瘤に対する血管内治療後に、上記の特徴を満たす病変が認められた場合、「遅発性脳内多発病変」とし、本研究の対象とする。造影 T1 強調画像が未撮像の症例も対象に含む。なお、「PRES」、「脱髄性疾患（多発性硬化症など）」あるいは何らかの「脳炎・脳症」と診断されている可能性があるが、そのような症例も上記①～⑦を満たす（造影 T1 強調画像は未撮像でもよい）場合は対象に含む。

(2) 待機的脳血管内治療の定義

本研究では、緊急治療症例は対象としない。緊急治療とは、症状の出現（瘤破裂によるくも膜下出血、あるいは切迫破裂が示唆される症状）後 14 日以内に行われた治療を指すこととする。緊急治療以外の予定された治療を、待機的治療と定義する。

4 目標症例数と研究期間

4.1 目標症例数

目標症例数は 100 例とする。

4.2 研究期間

研究期間は各施設の倫理委員会承認日から 2020 年 3 月 31 日（登録締切 2019 年 9 月 30 日）とする。データ収集の対象となる期間（血管内治療が施行された時期）は 2009 年（平成 21 年）1 月 1 日から 2018 年（平成 30 年）12 月 31 日とする。

5 研究組織

主任研究者

廣畑 優

久留米大学医学部 脳神経外科学講座

運営委員（五十音順）：

竹内 靖治

久留米大学医学部 脳神経外科学講座

田中 美千裕

亀田総合病院 脳神経外科

田上 秀一

久留米大学医学部 放射線医学講座

早川 幹人

筑波大学医学医療系 脳卒中予防・治療学講座

松丸 祐司

筑波大学医学医療系 脳神経外科 脳卒中予防・治療学講座

宮地 茂

愛知医科大学 脳神経外科 脳血管内治療センター

研究参加施設（五十音順）：

筑波大学病院，久留米大学病院，愛知医科大学病院，亀田総合病院
その他は全国より公募し，現在募集中である

プロトコル作成者：

早川 幹人	筑波大学医学医療系	脳卒中予防・治療学講座
松丸 祐司	筑波大学医学医療系	脳神経外科 脳卒中予防・治療学講座
廣畑 優	久留米大学医学部	脳神経外科学講座

集計・統計解析および画像解析担当者

全運営委員

研究事務局

久留米大学医学部 脳神経外科学講座
田上秀一、竹内 靖治、廣畑 優、
〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67
Tel:0942-31-7570
E-mail: tanoue_shuichi@med.kurume-u.ac.jp

6 適格基準

6.1 選択基準

下記の条件をすべて満たす症例を調査対象とする。

- (1) 脳動脈瘤（症候の有無は問わない）に対し待機的血管内治療（母血管閉塞は除く）を施行された患者。
- (2) 平成 21 年 1 月 1 日～平成 30 年 12 月 31 日に治療を受けた患者
- (3) 脳血管内治療後、遅発性多発脳内病変が出現した患者（遅発性脳内多発病変に起因する症候の有無は問わない）。

6.2 除外基準

下記の条件のいずれかに該当する症例は調査対象外とする。

- (1) 血管内治療として母血管閉塞が施行された患者
- (2) 緊急治療が行われた患者
- (3) 血管内治療後に MRI を施行していない患者
- (4) 患者本人もしくは代諾者から不参加の意思が表示された場合
- (5) 研究担当医師が本研究の対象として不適当と判断した患者

7 調査方法

- ✓ 主任研究者は、研究開始前に久留米大学附属病院臨床研究倫理委員会に申請し承認を得る。
- ✓ 研究参加施設の研究責任医師は、電子メール・FAX 等で研究事務局に参加申請を行う。
- ✓ 事務局は参加申請を行った当該研究参加施設の仮登録を行い、本研究実施計画書（プロトコル）を研究責任医師に送付する。
- ✓ 研究責任医師は、研究実施前に当該研究参加施設の倫理審査委員会に申請し承認を得る。
- ✓ 研究責任医師は、当該研究参加施設の倫理審査委員会での承認が得られた後、必要事項を「施設登録依頼書」（付録 1）に記入の上、研究事務局に FAX 等で送付する。
- ✓ 研究事務局は施設登録を行い、「施設登録完了連絡書」（付録 2）を研究責任医師に送付する。当該研究参加施設の研究責任医師宛に研究事務局から送付された「施設登録完了連絡書」を受領後、調査開始が可能となる。
- ✓ 下記「12 個人情報保護」、「13 インフォームド・コンセントを受ける手続き」に従い個人情報保護に十分配慮し、症例登録は参加施設ごとに Excel 形式の症例報告書（case reporting form、以下 CRF）に入力し、研究事務局に E-mail で提出する。また、画像情報（治療直後 [治療後 1 週間以内かつ遅発性多発脳内病変出現以前]、脳内多発病変出現時、およびそれ以降の経過観察期間中に撮影された頭部 MRI 画像で提出可能なもの全て）は匿名化（ただし撮影日は分かるように）の上、DICOM 画像を DVD-R に保存し、研究事務局に郵送にて提出する。

8 治療方法

8.1 治療法の選択

脳動脈瘤に対して瘤内塞栓術またはフローダイバーター留置術を施行された患者が対象となるが、それらに付随する治療手技（バルーンアシスト、ダブルカテーテル、ステントアシスト、フローダイバーター留置術におけるコイル併用等、あるいは意図的段階的手技 [1 期目にコイル塞栓術を行い、2 期目にフローダイバーター留置術を施行、1 期目に頭蓋内ステント留置術のみ行い 2 期目にコイル塞栓術を施行、等]）については、当該施設において治療担当医師が最も適切と判断した手技を選択し、制限は設けない。麻酔方法、抗血栓療法、使用器材、術後管理に関しても制限を設けず、当該施設で最も適切と判断した治療方法を選択したものとする。

8.2 治療後合併症や有害事象発生時の治療法の選択

治療後合併症・有害事象発生時の治療法選択について制限は設けず、治療担当医師が最も適切と判断した治療方法を選択したものとする。

9 調査項目

(1) 施設情報

- ✓ 施設の名称
- ✓ 調査対象期間における脳動脈瘤に対する待機的脳血管内治療（母血管閉塞は除く）の件数・症例数・病変数
- ✓ 上記のうち、血管内治療施行後 1 年以内に、頭部 MRI を全く撮影していない件数・症例数・病変数

*注：治療件数・症例数・病変数の判断基準を下記に示す。

同一血管領域の 2 瘤を同一日に治療した→1 件・1 例・2 病変

同一血管領域の 2 瘤を別の日に治療した→2 件・1 例・2 病変

同一の瘤を 2 回治療した→2 件・1 例・1 病変

意図的な二期的治療（ステント留置→瘤内塞栓、瘤内塞栓→フローダイバーター留置、等）
→2 件・1 例・1 病変

(2) 術前基本情報

- ✓ 患者情報：被験者識別コード、年齢、性別、治療側（右/左/正中）
- ✓ 術前 mRS スコア
- ✓ 併存疾患・既往歴：
 - アレルギー性疾患：なし/アトピー性皮膚炎/アレルギー性鼻炎（花粉症を含む）/気管支喘息/金属アレルギー（金属に対する接触性皮膚炎を含む。遅発性脳内多発病変発症後に判明したものも含む）/薬物アレルギー（ヨード造影剤）/薬物アレルギー（その他）/その他（自由記載）/不明
 - 自己免疫疾患：なし/関節リウマチ/自己免疫性甲状腺機能亢進症（バセドウ病、その他の甲状腺機能亢進症を含む）/自己免疫性甲状腺機能低下症（橋本病、その他の甲状腺機能低下症を含む）/その他（自由記載）/不明
 - 脳血管障害既往：なし/一過性脳虚血発作（一過性黒内障を含む）/脳梗塞/脳出血/くも膜下出血/その他/不明
 - 生活習慣病および動脈硬化危険因子：高血圧（収縮期血圧 140mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上または現在薬物治療中の高血圧）有無、糖尿病（空腹時血糖値 126mg/dL 以上または現在薬物治療中の糖尿病）有無、脂質異常症（空腹時 LDL-C 140mg/dL 以上または HDL-C 40mg/dL 未満または中性脂肪 150mg/dL 以上、または現在薬物治療中の脂質異常症）有無、冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症、冠動脈血行再建術の既往）有無、喫煙習慣（治療前 30 日以内において 1 日あたり 5 本を超える煙草を喫煙しているもの）有無、慢性腎臓病（推定 GFR 60ml/min/1.73m² 未満の慢性腎機能障害で血液透析に至らないもの）有無、血液透析（腹膜透析を含む）有無
- ✓ 併存疾患・アレルギー予防あるいは瘤による脳神経症状等に対する術前からの投薬（内服/注射を含む）

- 副腎ステロイド：有/無
- 免疫抑制薬：有/無

✓ 治療対象瘤に関する情報

- 治療対象瘤による症候：破裂慢性期/未破裂無症候性/未破裂症候性
- 部位：ICA-cavernous/ ICA-paraclinoid/ ICA-Pcom/ ICA-ant.choroidal/ ICA-bif/ MCA/ A1/ Acom/ dACA/ VA/ BAtrunk/ BA-SCA/ BABif/ PCA/ VA-PICA /その他（前方循環）/ その他（後方循環）/ その他（自由記載）
- 最大径：3mm 未満/ 3—5mm 未満/ 5—7mm 未満/ 7—10mm 未満/ 10—25mm 未満/ 25mm 以上/ 不明

*注：再治療例は再開通部（塞栓治療標的部）の径を記載する。

- 形状：small size-small neck/ small size-wide neck/ large/ giant/ non-saccular (fusiform)/ non-saccular (blister)/ その他（自由記載）/ 不明

*注：最大径（A）とネック径（N）を用いて分類する：

Small size-small neck: $A < 10\text{mm}$ 、 $N < 4\text{mm}$ かつ $A/N \geq 1.5$

Small size-wide neck: $A < 10\text{mm}$ 、 $N \geq 4\text{mm}$ または $A/N < 1.5$

Large: 10mm 以上 25mm 未満

Giant: $\geq 25\text{mm}$

- 部分血栓化：有/無
- 治療機会：初回脳血管内治療/ 脳血管内治療後再発に対する治療/ 意図的な二次的脳血管内治療の二期目（一期目にステント留置し二期目に瘤内塞栓術を施行、あるいは一期目に瘤内塞栓し二期目にフローダイバーター留置施行、など）
- 今回治療前の瘤の治療状況：未治療/ コイル塞栓後/ ステントのみ留置後/ ステントおよびコイル留置後/ クリッピング後/ その他（自由記載）
- 複数回治療例（クリッピング後も含む）における未治療時の瘤の状況（最大径、形状、血栓化有無）
- 複数回治療例（クリッピング後も含む）における前回治療年月日

(3) 脳血管内治療に関する調査項目

✓ 治療年月日

✓ 麻酔方法：全身麻酔/ 局所麻酔/ 局所麻酔＋鎮静

*注：気管内挿管またはラリングアルマスクを用いて人工呼吸管理を行った症例は「全身麻酔」とする。

✓ 主たるガイディングシステム

- 留置血管：総頸動脈/ 内頸動脈/ 椎骨動脈/ その他（自由記載）
- 留置血管左右：右/ 左
- ガイディングシース：有/ 無
有の場合のサイズ：（ ）Fr

- ガイディングカテーテル：有/ 無
有の場合のサイズ：（ ） Fr
- バルーン付きガイディングカテーテル：有/ 無
有の場合のサイズ：（ ） Fr
- 中間カテーテル：有/ 無
有の場合のサイズ：（ ） Fr
- ✓ 補助的な役割（前・後交通動脈経由でのバルーン・ステント誘導に使用等）のガイディングシステム
 - 留置血管：総頸動脈/ 内頸動脈/ 椎骨動脈/ その他（自由記載）
 - 留置血管左右：右/ 左
 - ガイディングシース：有/ 無
有の場合のサイズ：（ ） Fr
 - ガイディングカテーテル：有/ 無
有の場合のサイズ：（ ） Fr
 - バルーン付きガイディングカテーテル：有/ 無
有の場合のサイズ：（ ） Fr
 - 中間カテーテル：有/ 無
有の場合のサイズ：（ ） Fr
- ✓ 治療戦略（複数選択可）：シンプルテクニック（マイクロカテーテルを1本のみ使用し、*adjunctive technique* を利用しないコイル塞栓術）/ ダブルカテーテル/ バルーンアシスト / ステントアシスト/ ステントのみ（フローダイバーター含む）/ その他（自由記載）
- ✓ 使用ステント：瘤内塞栓術支援ステント（本数）、フローダイバーター（本数）
- ✓ バルーン同時使用本数：なし/ 1本/ 2本/ 3本/ その他
- ✓ 使用コイル
 - Bare Platinum coil：本数、総コイル長
 - Bioactive coil（Matrix2、Cerecyte）：本数、総コイル長
 - Hydrogel coil（Hydro coil, Hydrosoft, Hydroframe）：本数、総コイル長
- ✓ 造影剤：イオパミドール（イオパミロン）/ イオヘキソール（オムニパーク）/ イオベルソール（オプチレイ）/ イオメプロール（イオメロン）/ イオキサグレル酸（ヘキサブリックス）/ イオジキサノール（ビジパーク）/ その他（自由記載）/ 不明
- ✓ 造影剤使用量（mL）
- ✓ 治療に要した時間（穿刺～最終造影、分）
- ✓ 塞栓結果：CO（完全閉塞：造影剤が全く瘤内に流入しない）/ NR（ネック残存：ネック近傍にのみ造影剤が流入する）/ BF（部分閉塞：ドーム内に造影剤が流入する）/ AT（塞栓術の試行のみ）
- ✓ 周術期抗血栓療法
 - 術前経口抗血小板薬：アスピリン有無、シロスタゾール有無、クロピドグレル有無、

プラスグレル有無、チカグレロル有無、チクロピジン有無、その他の薬剤有無

- 術中ヘパリン：術中総投与量
- 術後経口抗血小板薬：アスピリン有無、シロスタゾール有無、クロピドグレル有無、プラスグレル有無、チカグレロル有無、チクロピジン有無、その他の薬剤有無
- 術後静注抗凝固薬（なし/ヘパリン/アルガトロバン/その他）

✓ 同時治療疾患：有/無

有の場合：疾患（自由記載）、部位（左右および血管部位、自由記載）、手技（自由記載）

*注：同時治療疾患が未破裂脳動脈瘤である場合、同一の被験者識別コードを用いて、別治療として CRF に入力してください。

✓ 周術期合併症（術後 30 日以内または遅発性脳内多発病変発症直前のどちらか早い時点）

- 塞栓術関連イベント：

術中頭蓋内出血有無

術中分枝血管閉塞有無

コレステロール塞栓症候群有無

穿刺部合併症（穿刺部血腫、後腹膜血腫、偽性動脈瘤、動脈解離、術後感染等により 2 単位以上の輸血または外科的治療を要したもの）有無

- 脳卒中イベント：

術後瘤破裂（CT または MRI によって診断された治療対象瘤の破裂によるくも膜下出血または脳内出血。症候の有無を問わない）有無

一過性脳虚血発作（周術期に新規に出現した中枢神経由来と考えられる巣症状が 24 時間以内に消失したもの。一過性黒内障を含む。画像所見の有無は問わない）有無、

虚血性脳卒中（周術期に新規に出現した中枢神経由来と考えられる巣症状が 24 時間以上持続し、責任病巣と考えられる DWI 高信号または CT 低吸収域が術前と比較し新たに出現したものを脳梗塞と定義する）有無、

出血性脳卒中（CT または MRI によって診断された治療対象瘤の破裂によらない症候性のくも膜下出血及び脳内出血。症状が頭痛のみで他の他覚的神経症状を伴わない場合は、これに該当しない。）

- 出血性イベント：有/無

脳動脈瘤塞栓術関連イベント及び出血性脳卒中を除く、以下の「重篤な全身性出血」に該当する事象を本試験の「出血性イベント」とする。

重篤な全身性出血

- 出血性脳卒中以外の頭蓋内出血
- 全身性出血：消化管出血、人工関節への出血、後腹膜腔内出血、穿刺部出血、等のうちヘモグロビン 2g/dL 以上の減少で 2 単位以上の輸血が行われた出血
- その他の出血：上記以外のヘモグロビン 2g/dL 以上の減少で 2 単位以上の輸血が行われた出血

(4) 遅発性脳内多発病変に関する調査項目

✓ 症状

- 非特異的全身症状：なし/ 発熱/ ふらつき/ 食欲不振/ 嘔気・嘔吐/ その他（自由記載）
- 中枢神経症状：なし/ 頭痛/ 意識消失発作/ 痙攣発作/ 認知機能低下/ 精神症状/ 意識障害/ 共同偏視/ 失語/ 眼球運動障害/ 顔面麻痺/ 片麻痺（単麻痺含む）/ 失調/ 感覚障害/ その他（自由記載）

✓ 症状が出現した年月日（無症候例は最初に画像所見で遅発性脳内多発病変を確認した年月日。不詳であれば年月まで可）

✓ 治療内容

- ステロイドパルス療法：有/ 無/ 不明

有の場合：

- 開始年月日
- 一日投与量：水溶性メチルプレドニゾロン（ソル・メドロール） 250mg 未満/ 250mg/ 500mg/ 1000mg/ 1000mg 超/ 不明
- 1クール継続日数 2日以下、3日、5日、7日、8日以上、不明
- ステロイドパルス療法施行間隔および回数：（ ）日あけて（ ）クール

- ステロイドパルス療法以外の静注ステロイド投与：有/ 無/ 不明

有の場合：

- 開始年月日
- 静注ステロイド製剤：コハク酸ヒドロコルチゾン（ソルコーテフ、サクシゾン）/ プレドニゾロン（プレドニン）/ コハク酸メチルプレドニゾロン（ソル・メドロール）/ デキサメサゾン（デカドロン）/ ベタメサゾン（リンデロン）/ その他（自由記載）
- 投与期間中の1日当たりの最大投与量：（ ）mg/日
- 継続期間：～7日/ 8～14日/ 15～30日/ 31～90日/ 91日以上

- 内服ステロイド投与：有/ 無

有の場合：

- 開始年月日
- 内服ステロイド製剤：ヒドロコルチゾン（コートリル）/ プレドニゾロン（プレドニン）/ メチルプレドニゾロン（メドロール）/ デキサメサゾン（デカドロン）/ ベタメサゾン（リンデロン）/ その他（自由記載）
- 内服期間中の1日当たりの最大内服用量：（ ）mg/日
- 内服ステロイド継続期間：～7日/ 8～14日/ 15～30日/ 31～90日/ 91～180日/ 181～360日/ 361日以上

- 免疫抑制剤：有/ 無

- 抗痙攣薬：有/ 無

- 抗浮腫薬：有/ 無

✓ 脳生検：有/ 無

有の場合：施行年月日、および病理診断（自由記載）

✓ 転帰

- 最終経過観察年月日
- 遅発性脳内多発性病変発症後 1 カ月（±7 日）時点での同病変による症状残存：有/ 無
- 遅発性脳内多発性病変発症後 3 カ月（±14 日）時点での同病変による症状残存：有/ 無
- 遅発性脳内多発性病変発症後 6（±1）カ月時点での同病変による症状残存：有/ 無
- 遅発性脳内多発性病変発症後 12（±1）カ月時点での同病変による症状残存：有/ 無
- 最終経過観察時における同病変による症状残存：有/ 無
- 遅発性脳内多発性病変発症後 1 カ月（±7 日）時点での同病変による mRS 悪化：有/ 無
- 遅発性脳内多発性病変発症後 3 カ月（±14 日）時点での同病変による mRS 悪化：有/ 無
- 遅発性脳内多発性病変発症後 6（±1）カ月時点での同病変による mRS 悪化：有/ 無
- 遅発性脳内多発性病変発症後 12（±1）カ月時点での同病変による mRS 悪化：有/ 無
- 最終経過観察時における同病変による mRS 悪化：有/ 無
- 経過観察期間における最も不良な mRS スコア：0/ 1/ 2/ 3/ 4/ 5/ 6/ 不明

(5) 頭部 MRI 所見に関する調査項目

✓ 治療直後（治療後 1 週間以内かつ遅発性脳内病変出現以前）：

- 新規虚血病変：有/ 無/ 不明
- 出血性病変（微小脳出血を含む）：有/ 無/ 不明

✓ 脳内多発病変出現時、および以降の経過観察期間中に撮像した、全ての頭部 MRI 画像

注：脳内多発病変出現時、およびそれ以降の頭部 MRI 画像所見は、運営委員会において、病変数、病変分布、随伴所見、遅発性脳内多発病変の診断妥当性について、合議の上で中央判定を行う。

10 評価項目の定義

10.1 主要評価項目

最終経過観察時における遅発性脳内多発病変による症状の残存

10.2 副次評価項目

- 1) 遅発性脳内多発性病変発症後 1 カ月（±7 日）時点での同病変による症状残存
- 2) 遅発性脳内多発性病変発症後 3 カ月（±14 日）時点での同病変による症状残存
- 3) 遅発性脳内多発性病変発症後 6（±1）カ月時点での同病変による症状残存
- 4) 遅発性脳内多発性病変発症後 12（±1）カ月時点での同病変による症状残存
- 5) 遅発性脳内多発性病変発症後 1 カ月（±7 日）時点での同病変による mRS 悪化
- 6) 遅発性脳内多発性病変発症後 3 カ月（±14 日）時点での同病変による mRS 悪化
- 7) 遅発性脳内多発性病変発症後 6（±1）カ月時点での同病変による mRS 悪化

- 8) 遅発性脳内多発性病変発症後 12 (±1) カ月時点での同病変による mRS 悪化
- 9) 最終経過観察時における同病変による mRS 悪化
- 10) 経過観察期間における最も不良な mRS スコア
- 11) 遅発性脳内多発病変に対し導入された副腎ステロイドの 3 か月以上の継続
- 12) 遅発性脳内多発病変に対し導入された副腎ステロイドの 6 か月以上の継続
- 13) 遅発性脳内多発病変に対し導入された副腎ステロイドの 12 か月以上の継続

11 統計学的考察

11.1 目標症例数の設定根拠

日本脳神経血管内治療学会が行ったわが国の脳血管内治療の登録研究である JR-NET3²⁰ では、2010 年～2014 年の 5 年間に施行された未破裂脳動脈瘤に対する瘤内塞栓術 10120 例が全国多施設から後方視的に登録された。脳血管内治療後の遅発性脳内多発病変の発生頻度は 0.3¹⁰~0.5%¹¹ との報告があることから、おおよそ 30~50 例に同病変が発症したと見積もられる。本研究の対象期間は 10 年間であることから、本研究の目標症例数を 100 例に設定した。

11.2 解析対象集団

本研究の解析対象集団は全登録症例の集団とする。ただし、登録後に不適格であると判断した症例は解析対象集団から除外する。

11.3 解析項目・方法

本研究は、脳脊髄血管障害に対する血管内治療（および一部外科治療）の実態、治療成績、転帰を調査する後ろ向き観察研究である。得られたデータに対して必要に応じて、適切な統計量を用いて解析を行う（解析責任者：筑波大学医学医療系 脳卒中予防・治療学講座 早川 幹人）。

12 症例報告書の作成と保管

12.1 症例報告書の様式

症例報告書（CRF）は研究事務局から交付する書類および電子データで、データ入力終了後プリントアウトしたものも含まれる。症例報告書は郵送にて研究責任施設である久留米大学脳神経外科学講座に提出し、提出期限は、2019 年 9 月 30 日とする。

12.2 入力方法

症例報告書に入力の際には以下の事項を遵守すること。

- ✓ 入力と訂正は研究責任医師または研究分担医師が行う。
- ✓ 入力時は「付録.匿名化番号対照表」を参照し、カルテが当該被験者のものであることを確認する。

- ✓ 症例報告書はデータ入力終了後、プリントアウトしカルテ等に保管する。
- ✓ 入力方法に関して質問がある場合は、研究事務局に問い合わせる。

12.3 症例報告書の入力内容確認と問い合わせ

研究事務局は入力完了となった症例報告書について、以下の項目を確認する。

- ✓ 入力の不備
- ✓ プロトコルとの整合性
- ✓ 症例報告書入力内容間の整合性

研究事務局は照会すべき点をデータ照会表にまとめ、研究責任医師または研究分担医師に問い合わせる。研究責任医師または研究分担医師は、入力および訂正を行うかデータ照会票に回答を記入し、研究事務局に返信の上、主任研究者より研究終了の連絡があるまで保管する。

12.4 データの監査とモニタリング

本研究は後ろ向き観察研究であるので、データの監査とモニタリングについての委員会の設置は行わない。

13 個人情報情報の保護

本研究では、個人情報等の保護のために、各機関において研究対象者の個人情報とは無関係の研究番号を付して管理し、どの研究対象者の試料・情報であるかが直ちに判別できないよう研究開始時に匿名化を行い、必要な場合に研究対象者を識別することができるよう対応表を作成する。本研究は共同研究機関において匿名化された試料・情報等の授受を行うが、対応表の提供は行わないため、提供先機関は特定個人を識別できない状態となる。対応表はそれぞれ対応表を作成した各研究機関内で、本研究に関与しない管理者（久留米大学では、本研究に関与しない 脳神経外科学講座の折戸公彦医師）が適切に管理することを相互に確認する。対応表の保管期間は研究に係る情報等の保管と同様とする。なお、提供元機関において、インフォームド・コンセントまたはオプトアウト等その他の措置が適切にとられているか、口頭で申告を受けることによって確認する。

14 インフォームド・コンセントを受ける手続き

本研究は、診療記録等の既存資料のみを用いる観察研究である。従って、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省、平成 26 年 12 月 22 日）」第 5 章の第 12 の 1(2)イに基づき、研究対象者からのインフォームド・コンセント取得は省略する。ただし、その場合でも本臨床研究の実施についての情報を公開しなければならないため、当該研究参加施設の院内掲示やホームページにて以下の情報を公開する。

- ① 当該研究の意義、目的、方法

② 研究機関名

③ 被験者等からの、保有する個人情報の開示・訂正の求めに応じる手続き

④ 被験者等からの苦情・問い合わせ等の連絡先

研究対象者となる患者はいずれの段階でも協力を拒否でき、拒否による不利益はないものとする。被験者よりデータ提供辞退の意思表示があった場合には登録は行わず、それ以前に収集したデータは廃棄する。本研究で得られた個人情報は厳重に保護し、患者個人が特定されるような情報は開示しないなど取り扱いには十分留意する。また今回収集するデータは本研究のみに使用する。

15 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスクおよび利益、これら

の総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

本研究は後ろ向き観察研究であり、本研究において有害事象などの問題は発生せず、危険性はない。情報リスクについては「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、個人情報の保護に対して最善の配慮と対応をする。

16 資料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む）の保管・廃棄

の方法、および試料・情報の提供に関する記録の作成・保管方法

研究等に係る情報（申請書類の控え、通知文書、各種申請書・報告書の控え、研究対象者識別コードリスト、症例報告書等の控）は、各施設で10年間厳重に保管し、その情報は本研究以外には用いない。保管期間終了後、研究対象個人が特定されない状態（匿名化した状態）で廃棄する。提供に関する記録の作成・保管方法であるが、情報提供の記録として研究計画書の記載をもって代用する。提供先である久留米大学医学部 脳神経外科学講座において、研究計画書を研究終了後10年間保管する。

1. 情報（データ）の保管及び廃棄について

i) 情報の保管と廃棄の方法

研究責任者は、本研究に用いられる情報（申請書類の控え、通知文書、各種申請書・報告書の控え、研究対象者識別コードリスト、症例報告書等の控）を脳神経外科学講座内のインターネットに接続されていないPC内に保管する。また、当該情報に係る資料は脳神経外科学講座内の施錠可能なキャビネットに保管する。保管期間は本研究の終了報告から5年を超える期間（論文発表後は10年間）とし、その後は診療録以外の研究対象者から得られた情報は、シュレッダー処理及びデータの削除を行う。

ii) 情報の授受に関する記録

本研究において、共同研究機関との間で取扱う情報の授受の記録については以下に定め、本研究計画書を当該研究の終了報告から5年を超える期間保管する。なお、提供先の機関が当該記録を保管することで、提供元の記録作成・保管の義務を代行するものとする。

①提供する機関（提供元機関）での取扱い

① 提供先の機関名	久留米大学 脳神経外科学講座
② 提供先の機関の研究責任者名	研究計画書（2.研究の実施体制）記載のとおり
③ 情報の項目	診療記録、検査データ
④ 研究対象者等から文書により同意を受けている場合	該当しない

②提供を受ける機関（提供先機関）での取り扱い

⑤ 提供元の機関の名称	筑波大学病院，久留米大学病院，愛知医科大学病院，亀田総合病院，その他の公募施設
⑥ 提供元の研究責任者名	研究計画書（2.研究の実施体制）記載のとおり
⑦ 情報の項目	③に同じ
⑧ 情報の取得の経緯	診療の過程で取得されたもの
⑨ 研究対象者等から文書により同意を受けている場合	該当しない
⑩ 提供元が民間企業の場合 機関長の氏名 機関の住所	該当しない

17 研究機関の長への報告内容及び方法

研究責任者は、倫理委員会の承認を得た日から1年ごとに研究の進捗状況等について研究機関の長および倫理委員会に報告する。また、中止および終了の際にはその都度報告する。

18 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、

研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究は後ろ向き登録研究であり、診療に関わる新たな費用の発生はない。本研究は、特定の企業の支援を受けずに行われるものであり、実施に際し、特に問題となる利益相反関係はな

い。患者の診療録からの情報の集積・解析を行う研究であるため、基本的に研究経費は発生しないが、研究を運営するために事務経費が生じた場合には、第 34 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会総会（会長：廣畑 優）の経費を用いて遂行する。

19 研究に関する情報公開の方法

本研究の結果は研究終了後可及的速やかに、学会発表の上で学術誌に主任研究者ないし運営委員が投稿予定である。本研究で得られた研究成果は、研究参加施設の共同発表とする。

20 臨床研究の登録

本研究は、UMIN-CTR を利用して、臨床研究として登録予定である。

21 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

下記の者が行う。

研究事務局

久留米大学医学部 脳神経外科学講座

田上秀一、竹内 靖治、廣畑 優

〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67

Tel:0942-31-7570

E-mail: tanoue_shuichi@med.kurume-u.ac.jp

22 参考文献

1. Fealey ME, Edwards WD, Giannini C, et al. Complications of endovascular polymers associated with vascular introducer sheaths and metallic coils in 3 patients, with literature review. *Am J Surg Pathol.* 2008; 32: 1310-6.
2. Skolarus LE, Gemmete JJ, Braley T, et al. Abnormal white matter changes after cerebral aneurysm treatment with polyglycolic-poly-lactic acid coils. *World Neurosurg.* 2010; 74: 640-4
3. Cruz JP, Marotta T, O'Kelly C, et al. Enhancing brain lesions after endovascular treatment of aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014; 35: 1954-8.
4. Shapiro M, Ollenschleger MD, Baccin C, et al. Foreign Body Emboli following Cerebrovascular Interventions: Clinical, Radiographic, and Histopathologic Features. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015; 36: 2121-6.
5. Deguchi K, Kawahara Y, Deguchi S, et al. A patient develops transient unique cerebral and cerebellar lesions after unruptured aneurysm coiling. *BMC Neurol.* 2015; 15: 49.

6. 大河原舞, 孫宰賢, 山口裕之, 他. コイル塞栓術後に脳実質内に多発増強病が出現した 1 例: 親水コーティング塞栓との関連性について. *NKC* 2016; 1: 37-43
7. 庄田健二, 木村公俊, 米澤慎悟, 他. コイル塞栓術後に遅発性に生じた症候性の多発性白質病変の 1 例. *Jpn J Neurosurg (Tokyo)* 2018; 27: 38-44
8. 野田龍一, 井上雅人, 坂倉悠哉, 他. 血管内治療後早期に微小出血を伴った多発性異物肉芽腫の 1 例. *Jpn J Neurosurg (Tokyo)* 2018; 27: 773-780
9. Sagara Y, Kiyosue H, Okahara M, et al. A patient with encephalopathy following coil embolization of cerebral aneurysm and extracranial stent placement. *JNET* 2019, <https://doi.org/10.5797/jnet.cr.2018-0083>
10. Oh SW, Shin NY, Lee HJ, et al. Delayed enhancing lesions after coil embolization of aneurysms: clinical experience and benchtop analyses. *J Neurointerv Surg.* 2017; 9: 1243-1247.
11. Shotar E, Law-Ye B, Baronnet-Chauvet F, et al. Non-ischemic cerebral enhancing lesions secondary to endovascular aneurysm therapy: nickel allergy or foreign body reaction? Case series and review of the literature. *Neuroradiology.* 2016; 58: 877-85
12. Sablani N, Hasan MM, Shrestha A, et al. Delayed neurological deficits after endovascular placement of a pipeline embolisation device: clinical manifestation and treatment. *BMJ Case Rep.* 2018 Mar 23;2018. pii: bcr-2016-216580. doi: 10.1136/bcr-2016-216580.
13. Giordan E, Brinjikji W, Lanzino G. Teaching NeuroImages: Intracranial foreign body reaction after endovascular procedures. *Neurology.* 2018; 90: 296-297.
14. Lorentzen AO, Nome T, Bakke SJ, et al. Cerebral foreign body reaction after carotid aneurysm stenting. *Interv Neuroradiol.* 2016; 22: 53-7.
15. Nagamine Y, Hayashi T, Kakehi Y, et al. Contrast-induced encephalopathy after coil embolization of an unruptured internal carotid artery aneurysm. *Intern Med.* 2014; 53: 2133-8.
16. 内藤裕之, 山崎雄, 高橋哲也, 他. 脳底動脈先端部脳動脈瘤に対するコイル塞栓術後に発症した posterior reversible encephalopathy syndrome の 1 例. *臨床神経* 2013; 53: 518-25
17. Ulus S, Yakupoğlu A, Kararslan E, et al. Reversible intracranial parenchymal changes in MRI after MCA aneurysm treatment with stent-assisted coiling technique; possible nickel allergy. *Neuroradiology.* 2012; 54: 897-9.
18. Lobotesis K, Mahady K, Ganesalingam J, et al. Coiling-associated delayed cerebral hypersensitivity: Is nickel the link? *Neurology.* 2015; 84: 97-9
19. Park HS, Nakagawa I, Yokoyama S, et al. Nickel-associated delayed multiple white matter lesions after stent-assisted coil embolization of intracranial unruptured aneurysm. *BMJ Case Rep.* 2017 Feb 20;2017. pii: bcr2017013005. doi: 10.1136/bcr-2017-013005.
20. Sakai N, Uchida K, Iihara K, et al. Japanese Surveillance of Neuroendovascular Therapy in JR-NET - Part II. Japanese Registry of NeuroEndovascular Treatment 3. Main Report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2019; 59: 106-115.

22. 付録

付録 1. 匿名化番号対照表

No	被験者氏名	性別	生年月日	カルテ番号	被験者識別コード※1	登録番号	登録日	登録担当 医師
1		男 女	年 月 日				年 月 日	
2		男 女	年 月 日				年 月 日	
3		男 女	年 月 日				年 月 日	
4		男 女	年 月 日				年 月 日	
5		男 女	年 月 日				年 月 日	
6		男 女	年 月 日				年 月 日	
7		男 女	年 月 日				年 月 日	
8		男 女	年 月 日				年 月 日	
9		男 女	年 月 日				年 月 日	
10		男 女	年 月 日				年 月 日	
11		男 女	年 月 日				年 月 日	
12		男 女	年 月 日				年 月 日	
13		男 女	年 月 日				年 月 日	
14		男 女	年 月 日				年 月 日	
15		男 女	年 月 日				年 月 日	

付録 2. 匿名化番号対照表の使い方

臨床試験では、プライバシー保護の観点より、症例報告書には個人を特定できる情報は一切記載することができません。すべて、登録番号で管理されます。そのため、施設側で、患者個人と登録番号を対応させるための管理が必要となります。被験者識別コードは、個人情報を公表することなく患者を特定するための、唯一の情報となります。

個人を特定する情報ですので、施設外には公表できません。すなわち、症例報告書等へ記載できません。

しかし、患者を取り違えることなく、症例報告書を正確に作成していただくためには、被験者識別コードというものを一意に付与していただき、管理していただく必要があります。

<例>

No	被験者氏名	性別	生年月日	カルテ番号	被験者識別コード※1	登録番号	登録日	登録担当医師
1	山田 太郎	⊙男 女	昭和 12 年 3 月 4 日	ヤ 200512345	TKU-001	001-001	2019 年 1 月 25 日	根藻 平夫
2	鈴木 花子	男 ⊙女	昭和 23 年 4 月 5 日	ス 199998765	TKU-002	001-004	2019 年 3 月 3 日	常陸那珂 こきあ

施設側で管理

研究事務局で管理

※1：被験者識別コードは、個人情報を含まず、一意となる任意のコードをつけて下さい。

<悪い例> yamataro……………山〇太郎さんと推測できます

YT19370304……………昭和 12 年 3 月 4 日生まれのイニシャル YT さんと推測できます

ヤ 200512345……………カルテ番号は個人を容易に特定できるため使用できません

0783039117……………患者の電話番号など、個人情報は使用できません

症例報告書作成の際には、必ずこの匿名化番号対照表で患者カルテと登録番号の対応をご確認の上、作成して下さい

2019 年〇月〇日

脳神経外科に通院中の患者さまへ

当院では、以下の臨床研究を実施しております。この研究は、通常の診療で得られた過去の記録をまとめるものです。この案内をお読みになり、ご自身がこの研究の対象者にあたると思われる方の中で、ご質問がある場合、またはこの研究に「自分の情報を使ってほしくない」とお思いになりましたら、遠慮なく下記の担当者までご連絡ください。

【対象となる方】2009年1月1日～2018年12月31日の間に、脳動脈瘤に対し待機的に血管内治療を受け、遅発性脳内多発病変を発症された方

【研究課題名】脳動脈瘤に対する血管内治療後の遅発性脳内多発病変に関する多施設共同後ろ向き観察

【研究代表者】 廣畑 優 久留米大学医学部 脳神経外科学講座

【研究参加施設および各施設代表者】

愛知医科大学	脳神経外科	脳血管内治療センター	宮地 茂
亀田総合病院	脳神経外科		田中 美千裕
久留米大学医学部	脳神経外科学講座		廣畑 優
久留米大学医学部	放射線医学講座		田上 秀一
筑波大学附属病院	脳卒中科・脳神経外科		松丸 祐司

他、全国多施設

【目的】脳動脈瘤に対する待機的脳血管内治療後に生じた遅発性脳内多発病変の疾患全体像および不良な臨床転帰に至る予測因子を明らかにする。

【利用するカルテ情報・資料】

年齢、性別、身長、体重、既往歴、画像検査、治療内容、治療経過

【試料・情報の第三者への提供について】

カルテ情報・資料は電子メールで、画像情報はDVD-Rに保存して郵送で、いずれも研究事務局（久留米大学医学部 脳神経外科学講座）に送付され、解析されます。

【研究期間】2019年4月1日より2020年3月31日まで（予定）

【個人情報の取り扱い】

お名前、住所などの個人を特定する情報につきましては厳重に管理を行い、学会や学術雑誌等で公表する際には、個人が特定できないような形で使用いたします。また、

本研究に関わる記録・資料は当院においては研究終了後 10 年間保存いたします。

【問合せ先】

本研究に関する質問、お問い合わせがある場合、または御自身の診療情報につき、開示または訂正のご希望がある場合には、下記までお問い合わせください。

御自身の情報が研究に使用されることについてご了承いただけない場合には研究対象としないので、2020 年（令和 2 年）3 月 31 日までの間に下記の連絡先までお申出ください。この場合も診療など病院サービスにおいて患者の皆様にご不便が生じることはありません。

研究事務局

久留米大学医学部 脳神経外科学講座

竹内 靖治、廣畑 優

〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67

Tel:0942-31-7570

E-mail: take@med.kurume-u.ac.jp