

研究に参加される患者さんへ（同意説明文書）

研究の名称：「悪性髄内腫瘍の鑑別における、迅速免疫組織染色の有用性に関する多施設共同研究 -悪性神経膠腫と悪性リンパ腫の術中診断-」

神戸大学 1.0 版 2021 年 2 月 1 日 作成

研究への参加について

医療が進歩した現在でも診断や治療が困難な病気が多く残されており、我々医師はそうした問題の解決のために常に研究を続けています。

今回計画した研究は、悪性神経膠腫と悪性リンパ腫という 2 つの脳腫瘍を対象とし、手術中にどちらの腫瘍であるかを見分ける正確さを向上させることを目的とするものです。悪性神経膠腫と悪性リンパ腫は治療法が全く異なるものの、手術前の画像検査では見分けることが難しいとされます。そこで手術で腫瘍の一部を採取し、腫瘍細胞を顕微鏡で観察して、どちらの腫瘍であるか診断します（術中迅速診断といいます）。しかし、従来の方法では十分正確な診断ができませんでした。一方、最近開発された迅速免疫染色を併用すると、正確さが向上する可能性があることが過去の研究で示されました。そこで、今回、より信頼性の高い研究を行って、迅速免疫染色を併用した際の術中迅速診断の有用性を検証したいと考えています。

あなたは、この研究への参加基準に合致することから、研究に参加いただけるかどうかをお伺いさせていただきます。

この研究の内容を十分理解していただいた上で、研究に参加されるかどうかをあなたの自由意思で決定して下さい。研究に参加されない場合でも、通常の診療を行う上で不利益は生じません。研究への参加に同意していただける場合には別紙の同意書にご署名をお願いします。

1) 参加者候補として選ばれた理由

この研究では、臨床経過および MRI で初発の悪性神経膠腫あるいは悪性リンパ腫が疑われ、実際に腫瘍細胞を採取し、顕微鏡で観察して診断すること（病理診断といいます）が必要な患者さんが対象の候補となります。あなたは、この基準に合致しているため、参加者候補となりました。

2) 研究の目的と意義

悪性神経膠腫と悪性リンパ腫は、発生しやすい年齢層や、症状、病気の進行速度、CT、MRI による画像所見はいずれもよく似ているため、術前の情報で見分けることが困難な場合が少なくありません。

一方これらの腫瘍は、治療法が全く異なります。

悪性神経膠腫の場合は、手術でできるだけ摘出して残存腫瘍には放射線化学療法を行います。この摘出術は全身麻酔で行われ、皮膚と頭蓋骨を開き、腫瘍を含めて脳の一部を切除します。脳の機能や血管に注意し、これらを損傷しないように可能な限り精密に手術を行います。合併症として何らかの脳の障害（神経損傷や血管損傷による）を起こす可能性はあります。また、手術は長時間に及ぶことが多く、患者さんの身体的負担は大きいと言えます。

悪性リンパ腫の場合は、手術は腫瘍の摘出が目的ではなく、腫瘍の一部を採取（生検術）して診断を確定することが目的です。悪性リンパ腫と診断できれば、それ以上の摘出はせずに手術を終え、化学療法や放射線治療を早期に開始することが重要となります。この生検術は局所麻酔で行うことも可能で、脳の1ヵ所に孔を開け、病変に向けて針を差し込み、組織を一部採取するのみで終了します。摘出術に比べて神経損傷、血管損傷は少なく、手術時間も1時間半程度で、患者さんの身体的負担は軽度です。全身麻酔で手術する場合も、腫瘍の一部を迅速診断に出して悪性リンパ腫と診断できれば手術を終えることができます。

このように、悪性神経膠腫の場合の摘出術と悪性リンパ腫の場合の生検術の手術方法は大きく異なることから、適切な治療を行うためには術中迅速診断を行い、どちらの腫瘍か見分けることが重要です。

しかし、従来のヘマトキシリン・エオジン（HE）染色による診断のみでは両者を見分けることが時に困難で、80-90%程度の正確さに留まっていました。特に、術前の画像検査で脳のむくみが強く、意識障害や麻痺などの症状があらわれている場合には、むくみを抑えるためにステロイド剤が使用されますが、これにより細胞の状態が変化し、顕微鏡での診断が難しくなるとされます。

従来のHE染色による診断が困難な場合では、悪性神経膠腫、悪性リンパ腫のどちらかにしか染まらない抗体を用いた「免疫染色」によって、見分けることが可能とされます。そのため、術中迅速診断に免疫染色を導入することができれば、診断精度を向上させることができると考えられてきました。最近開発された装置（ヒストテック R-IHC）を用いた迅速免疫染色を含む術中迅速診断では、鑑別の正確さが向上する可能性があることが過去のいくつかの研究で示されました（Tanino M, et al. Brain Tumor Pathol 32: 12-19, 2015, Konno H, et al. Ann Thorac Surg 104: 471-476, 2017 ほか）。本法は秋田大学胸部外科学講座と秋田県産業技術センターの共同研究によるもので、従来は2時間以上を要していた免疫染色が20分で可能となり、術中の利用が可能です。

そこで、今回、より信頼性の高い研究を行って、「悪性神経膠腫」と「悪性リンパ腫」の術中迅速診断における、迅速免疫染色の有用性を検証したいと考えています。迅速免疫染色によって両腫瘍を見分ける精度を高めることが出来れば、術中に診断を誤ることなく、多くの患者さんに適切な治療を提供することが可能になると考えています。

3) 研究の方法と期間

この研究は秋田大学を代表者とし、札幌麻生脳神経外科病院、柏葉脳神経外科病院、神戸大学医学部附属病院の4施設と共同で行う多施設共同研究です。研究対象は術前に「悪性神

経膠腫」あるいは「悪性リンパ腫」が疑われた 21 歳以上の患者さんで、担当医師の判断で手術が必要かつ術中迅速診断が可能とされた患者さんです。

術前、術中、術後の診療内容は、通常行われている CT や MRI などの画像検査、採血などの検査と手術（術中迅速診断を含む）および放射線治療・化学療法を含めた治療です。

手術では病変の摘出に伴い、通常の方法で迅速診断用のサンプル（2mm³ 以上）と、最終診断用のサンプル（5 mm³ 以上）を採取します。このサンプルを用いて、通常の術中迅速診断と、1-2 週間程度後に結果が出る最終病理診断とを実施します。ここまでは通常の診療と変わりません。

本研究のために行うことは、迅速診断用のサンプルを用いて、迅速免疫染色を行うことです。研究では HE 染色による通常の迅速診断と、新しい免疫染色を加味した迅速診断の、いずれが、より良く最終病理診断を反映するかを解析します。また、術前にステロイドを使用した場合でも、悪性神経膠腫と悪性リンパ腫を見分けることが可能かを解析します。

本研究のために新たにサンプルを採取したり、手術時間が延びたりすることはありません。また、新たに患者さんの費用負担が掛かるということはありません。ただし、これまで HE 染色のみでは 80-90%程度と言われてきた診断精度が、迅速免疫染色を併用することでどの程度向上するかは、本研究の結果が出るまで分かりません。迅速免疫染色を併用したとしても、術中迅速診断と最終診断が異なってしまう（＝適切な診断に基づいて手術を行うことが出来ない）可能性は否定できません。

術後はこれまで通り、最終病理診断に応じて、それぞれの腫瘍にふさわしい、通常通りの治療が行われます。この研究に参加したことにより、治療が変わることはありません。

研究に参加いただいた場合、診療情報を記録したカルテから、年齢、性別、既往歴、腫瘍の部位、迅速診断および病理診断、手術の術式、ステロイドの投与量、画像や血液検査結果といったデータを収集、解析します。これらはいずれも、通常の診療や手術の際に得られるデータであり、匿名化されて解析担当者により解析されます。個人が特定されることはありません。また、研究の目的で新たに検査をしたり薬を飲んでもらったりすることはありません。したがって、本研究に参加することで、新たなリスクが生じることはありません。

本研究では全施設合わせて 140 例の患者さんを対象とし、登録期間は 2020 年 1 月 23 日～2023 年 1 月 22 日までの予定です。また、研究終了後 10 年間は情報を保存するため、該当する期間、あなたの情報は保管されることになります。

4) 患者さんの利益、不利益

本研究にご参加していただくことで、患者さんご本人が得られる報酬ないし利益や不利益はありません。しかし、この研究を通じて悪性神経膠腫、悪性リンパ腫を術中に見分けるのに役立つ知見が得られれば、適切な治療を提供することに繋がり、医学的な貢献は大きいと考えています。

5) 研究に関する情報公開の方法

この臨床研究の結果は学会発表や論文での報告という形で公表されます。

6) 求めに応じて研究計画書及び研究の方法に関する 資料を入手又は閲覧できること

あなたからの求めに応じて、この研究の計画書や研究の方法に関する資料を入手又は閲覧していただくことができます。なお、計画書や資料を入手又は閲覧いただく場合は、この研究に参加する他の方の個人情報等の保護やこの研究の独創性の確保について、支障がない範囲内となることをご了承ください。

7) 個人情報の取り扱い、人権保護

この研究を行うにあたっては、あなたの人権が最大限尊重されます。この研究で得られた情報は、医学雑誌や学会発表にて公表の予定で、貴重な資料として使わせていただきます。その際、あなたの名前などの個人情報については記号・番号などで匿名化され、外部からはわからないようにされます。あなたから個人情報の利用目的等の通知、開示、訂正、利用停止の申し出があった場合には、申し出の内容に応じ対処させていただきます。

なお、この研究を行うにあたっては、神戸大学の医学倫理委員会で審査を受け、神戸大学大学院医学研究科長の許可を得ております。医学倫理委員会の手順書、委員名簿、委員会の議事録要旨等の情報を以下のホームページ上で公開しておりますのでご参照ください。

- ・ 名称：神戸大学大学院医学研究科等 医学倫理委員会
- ・ 設置者：神戸大学大学院医学研究科 研究科長
- ・ 所在地：兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-1
- ・ ホームページアドレス：<http://www.hosp.kobe-u.ac.jp/ctrc/>

8) 情報の保管及び廃棄の方法

あなたの術後経過などの資料は、本研究のために用いさせていただき、登録開始より5年間あなたの情報は保管された後、誰のものかわからないようにして廃棄されます。

9) 検査終了後の試料の取り扱いについて

採取された検体は本臨床研究のために用いられ、その後は当院で厳重に保管されます。検体は将来の医学研究のために利用する可能性があります、この場合には改めて倫理委員会で研究計画の承認を受け、患者さんに説明の上、同意いただくか、参加施設のホームページなどで情報公開し、研究に不参加を希望する患者さんに申出ていただける機会を提供（オプトアウトといいます）した上で、検体を利用させていただきます。

10) 本研究への参加に同意しない場合でも不利益はありません

この調査に参加することを決めるのは、患者さんの自由意思によります。たとえ、この調査への参加を同意されなくとも、主治医が従来通り診療し、患者さんに不利益が生じること

はありません。

1 1) 本研究への参加に同意した場合でも随時これを撤回できます

一度参加に同意された場合でも、患者さんの自由意志でいつでもそれを撤回できます。それによって不利な扱いを受けることはありません。

1 2) 研究の資金源等と利益相反について

本研究は通常の保険診療の範囲で行われるため、外部資金の使用はありません。また、本研究の遂行にあたり研究代表者、分担研究者とともに開示すべき利益相反はありません。このことは「医学系研究に係る利益相反自己申告書」のとおりであり、秋田大学の利益相反マネジメント委員会の審査結果に基づき、必要な措置を講じた上で研究を実施します。

1 3) 研究から生じる知的財産権とその帰属先について

この研究の結果として特許権などが生じる可能性があります、その権利は研究遂行者に属し、あなたには属しません。また、その特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性があります、あなたはこれについて権利がありません。

1 4) 経済的負担又は謝礼

この研究は保険診療の範囲内で行われますので、研究に参加しても患者さんの経済的負担は増えません。ただし、通常行われている CT、MRI などの画像検査や採血等、手術および術後放射線治療・化学療法は通常通り行われますので、保険診療内での費用は負担していただきます。

1 5) 研究期間中に健康被害が生じた場合

通常の治療により副作用などの健康被害が生じた場合には、保険診療に則り医師が適切な診察と治療を行います。この研究への参加（登録）に起因して健康被害が生じる事はありません。

1 6) 文書による同意

以上の内容を十分にご理解の上、参加される場合はご本人あるいは代諾者の方から、同意書に署名をお願いします。

1 7) 研究組織

研究責任者等の氏名及び職名は、以下のとおりです。

研究代表者（試験総括責任医師）：

秋田大学大学院医学系研究科 胸部外科学講座 教授 南谷佳弘

研究代表者： 秋田大学大学院医学系研究科 胸部外科学講座 教授 南谷佳弘
北海道大学大学院医学研究院 病理学講座 教授 田中伸哉
分担研究者： 秋田大学大学院医学系研究科 脳神経外科学講座 助教 小野隆裕
講師 高橋和孝
教授 清水宏明
秋田大学医学部附属病院 病理診断科 助教 廣嶋優子
教授 南條 博

神戸大学大学院医学研究科病理学講座病理診断学分野 特命教授 児玉良典（研究分担者）
神戸大学医学部附属病院 病理診断科 教授 伊藤智雄（研究分担者）
神戸大学医学部附属病院 脳神経外科 講師 田中一寛（研究責任者）
神戸大学大学院医学研究科外科系講座脳神経外科学分野 教授 篠山隆司（研究分担者）
神戸大学大学院医学研究科外科系講座脳神経外科学分野 助教 長嶋宏明（研究分担者）

統計解析責任者： 秋田大学大学院医学系研究科 公衆衛生学講座 教授 野村恭子
情報管理責任者： 秋田大学大学院医学系研究科 脳神経外科学講座 助教 小田正哉

研究事務局： 秋田大学大学院医学系研究科 脳神経外科学講座 助教 小野隆裕

登録センター

秋田大学大学院医学系研究科 脳神経外科学講座
〒010-8543 秋田県秋田市本道 1-1-1

研究事務局 お問い合わせ先

秋田大学大学院医学系研究科 脳神経外科学講座 助教 小野隆裕
TEL：018-884-6140 (医局) / FAX：018-836-2616 (医局)

相談窓口

神戸大学医学部附属病院 脳神経外科 講師 田中一寛
TEL：078-382-5966 (医局) / FAX：078-382-5979 (医局)

同 意 書

研究課題名 **悪性髄内腫瘍の鑑別における、迅速免疫組織染色の有用性に関する
多施設共同研究 -悪性神経膠腫と悪性リンパ腫の術中診断-**

脳腫瘍の患者さんへ、術中迅速診断と免疫組織染色について

1. 研究の内容と使用させていただくもの
2. 想定される利益および不利益と研究の参加について
3. 研究結果の公表と個人情報の保護
4. 人権保護
5. 文書による同意
6. 研究の実施と責任者
7. 登録センター
8. お問い合わせ先

私は、この研究に参加するにあたり、上記内容について十分な説明を受けました。研究の内容を理解しましたので、この研究に参加することに同意します。また、説明文書と署名した同意書の写しを受け取ります。

同意日： 年 月 日 患者氏名： _____（自署）

【代諾者の方が署名される場合】

私は、 _____さんが、この研究に参加するにあたり、上記内容について十分な説明を受けました。研究の内容を理解しましたので、この試験に参加することに同意します。また、説明文書と署名した同意書の写しを受け取ります。

同意日： 年 月 日 代諾者氏名： _____（自署）

ご本人との続柄： _____

説明文書に基づいて説明を行い、自由な意思による同意が得られたことを確認しました。

日付： 年 月 日

説明医師： _____科（部） _____（自署）

同 意 書

研究課題名 **悪性髄内腫瘍の鑑別における、迅速免疫組織染色の有用性に関する
多施設共同研究 -悪性神経膠腫と悪性リンパ腫の術中診断-**

脳腫瘍の患者さんへ、術中迅速診断と免疫組織染色について

1. 研究の内容と使用させていただくもの
2. 想定される利益および不利益と研究の参加について
3. 研究結果の公表と個人情報の保護
4. 人権保護
5. 文書による同意
6. 研究の実施と責任者
7. 登録センター
8. お問い合わせ先

私は、この研究に参加するにあたり、上記内容について十分な説明を受けました。研究の内容を理解しましたので、この研究に参加することに同意します。また、説明文書と署名した同意書の写しを受け取ります。

同意日： 年 月 日 患 者 氏 名： _____（自署）

【代諾者の方が署名される場合】

私は、 _____さんが、この研究に参加するにあたり、上記内容について十分な説明を受けました。研究の内容を理解しましたので、この試験に参加することに同意します。また、説明文書と署名した同意書の写しを受け取ります。

同意日： 年 月 日 代 諾 者 氏 名： _____（自署）

ご本人との続柄： _____

説明文書に基づいて説明を行い、自由な意思による同意が得られたことを確認しました。

日付： 年 月 日

説 明 医 師： _____ 科（部） _____（自署）

同 意 書

研究課題名 **悪性髄内腫瘍の鑑別における、迅速免疫組織染色の有用性に関する
多施設共同研究 -悪性神経膠腫と悪性リンパ腫の術中診断-**

脳腫瘍の患者さんへ、術中迅速診断と免疫組織染色について

1. 研究の内容と使用させていただくもの
2. 想定される利益および不利益と研究の参加について
3. 研究結果の公表と個人情報の保護
4. 人権保護
5. 文書による同意
6. 研究の実施と責任者
7. 登録センター
8. お問い合わせ先

私は、この研究に参加するにあたり、上記内容について十分な説明を受けました。研究の内容を理解しましたので、この研究に参加することに同意します。また、説明文書と署名した同意書の写しを受け取ります。

同意日： 年 月 日 患者氏名： _____（自署）

【代諾者の方が署名される場合】

私は、 _____さんが、この研究に参加するにあたり、上記内容について十分な説明を受けました。研究の内容を理解しましたので、この試験に参加することに同意します。また、説明文書と署名した同意書の写しを受け取ります。

同意日： 年 月 日 代諾者氏名： _____（自署）

ご本人との続柄： _____

説明文書に基づいて説明を行い、自由な意思による同意が得られたことを確認しました。

日付： 年 月 日

説明医師： _____ 科（部） _____（自署）

同 意 撤 回 書

年 月 日

患 者 氏 名（署名） _____

代諾者氏名（署名） _____

（署名） _____

患者との関係（続柄） _____

私は、本研究（研究課題名：悪性髄内腫瘍の鑑別における、迅速免疫組織染色の有用性に関する多施設共同研究 -悪性神経膠腫と悪性リンパ腫の術中診断-）

の参加に同意しましたが、同意を撤回します。

担当医師： _____（印）

確認日 : 年 月 日