

受付番号：2017-1-147

**課題名：**神経膠腫におけるIDH遺伝子変異と深部静脈血栓症および肺塞栓症の関連性についての後方視的研究

## 1. 研究の対象

西暦 2007 年 7 月～西暦 2017 年 5 月に東北大学脳神経外科で入院加療が行われた初発・再発神経膠腫の患者さんを対象とします。全体で約 850 名の解析を行う予定です。

## 2. 研究目的・方法

### A) 神経膠腫とVTE

神経膠腫は成人の脳実質内に発生する原発性脳腫瘍の中で最も頻度の多い疾患です。この疾患群は臨床的悪性度に応じてGrade I-IVに分類され、神経膠腫であるGrade III, IVの腫瘍では、摘出や放射線・化学療法などの集学的な加療が必要です。近年、神経膠腫患者では、治療期間中の深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis: DVT) や肺塞栓症 (pulmonary embolism: PE) を含む『静脈血栓塞栓症 (thromboembolism: VTE)』が他癌腫の患者と比較して、高頻度に発生することが報告されました。この病態は、凝固能亢進、下肢の麻痺、副腎皮質ステロイドの使用、臥床などを背景に発症し、予防と早期発見・発症時の治療介入の必要性が認識されました。当科でも2007年から悪性神経膠腫患者の治療時には約500例に対して血清Dダイマー値の測定と下肢超音波検査、造影CTでのスクリーニングをおこない、高リスクの患者さんの同定と、VTEの早期発見と重症化の予防が可能となりました。

### B) 神経膠腫におけるisocitrate dehydrogenase (IDH)1遺伝子変異

神経膠腫では発生メカニズムの解明を目的とした研究が精力的にされています。最近、膠芽腫の全エクソン配列の解読をおこない、悪性神経膠腫の発生における重要な遺伝子異常の一つであるisocitrate dehydrogenase (IDH)1遺伝子の点変異が発見されました。さらにIDH1/IDH2 遺伝子の点変異はGrade II, IIIの星細胞系、乏突起細胞系、乏突起星細胞系および二次性膠芽腫で50%以上と高い頻度を示すのに対し、一次性膠芽腫では5%以下と稀であり診断的な意味が高いこと、IDH1/IDH2 遺伝子に点変異を有する患者さんでは予後がいいことがわかりました。

### C) IDH遺伝子変異と凝固能

しかしながら神経膠腫におけるIDH遺伝子変異の意義はすべてが明らかとはなってはいません。その中で、2016年のInternational conference on brain tumorでNorthwestern大学のHorbinskiらが興味深い報告をしています。彼らはIDH遺伝子変異と凝固能の関連に着目して、患者さんの情報や摘出標本を用いた検討を行いIDH変異腫瘍を罹患した患者は線溶系が局所・全身で亢進して

いることを報告しました。以上からIDH遺伝子変異と線溶系亢進の関係を明らかにすることは患者さんの治療を行う上で重要と考えました。

#### 1—2) 研究の意義

以上の背景を踏まえ、『IDH遺伝子変異の有無』と『現在までに当科で治療をおこなった患者さんの臨床情報、VTE発症の有無、D-dimerの推移』を比較検討することを計画しました。この検討で期待される研究の意義は以下の通りです。

①VTEの管理の主体は抗凝固療法で、開頭術をおこなう神経膠腫の患者さんにとっては出血性の合併症を引き起こす心配がありすべての患者さんに予防的に抗凝固療法を行うことは現実的ではありません。このため、我々はリスクのある患者をみつけるため、過去に治療を行った患者さんの記録をしらべ、1) 年齢が65歳以上であること、2) ステロイドの投与、3) 治療前の血清Dダイマーが1.0mg/dlを超えていること、4) 下肢の麻痺があることがVTE発症のリスクファクターであることを報告しました。これらの因子に合わせて、腫瘍の遺伝子異常の情報を合わせることで、さらに精度の高い精度で、VTEを発症する危険性を予知できることを期待しています。

#### 方法

過去に治療を行った際の診療録、採血結果、病理所見、IDH 遺伝子変異の有無を後方視的に検討し、情報を収集します。収集する情報は上記に該当する患者についてそれぞれ以下を収集し、解析を予定しています。

- ① 患者背景:性別、年齢、入院時の症候(身長・体重)、既往歴、副腎皮質ステロイド使用の有無
- ② 神経症状:麻痺の有無など
- ③ 入院時臨床検査結果:血清Dダイマー値など
- ④ 入院期間中の治療の内容:生検・摘出、化学療法、放射線治療の内容・施行開始日、副腎皮質ステロイドの投与の有無など
- ⑤ 病理:診断、IDH遺伝子変異の有無
- ⑥ 経過中のD-dimer最高値・術後、または化学療法などの治療開始からの期間など
- ⑦ VTEの有無:下肢エコー・造影胸部～下肢CTの所見など
- ⑧ 抗凝固療法の有無・その内容
- ⑨ VTEの転帰:抗凝固療法中止日または増悪・症候出現日

研究期間 2016年7月(倫理委員会承認後)～2018年6月

### 3. 研究に用いる試料・情報の種類

カルテ情報(方法に記載した①-⑨)を用いて研究を進めます。

#### 4. 外部への試料・情報の提供

該当なし

#### 5. 研究組織

該当なし

#### 6. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。  
ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

金森政之

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1 東北大学病院脳神経外科

電話 022-717-7230 Fax 022-717-7233

e-mail: [mkanamori@med.tohoku.ac.jp](mailto:mkanamori@med.tohoku.ac.jp)

研究責任者：

富永悌二

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1 東北大学病院脳神経外科

電話 022-717-7230 Fax 022-717-7233

e-mail: [mkanamori@med.tohoku.ac.jp](mailto:mkanamori@med.tohoku.ac.jp)

#### ◆個人情報の利用目的の通知に関する問い合わせ先

保有個人情報の利用目的の通知に関する問い合わせ先：「6. お問い合わせ先」

※注意事項

以下に該当する場合にはお応えできないことがあります。

<人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第6章第16の1(3)>

- ①利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ②利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、当該研究機関の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合

#### ◆個人情報の開示等に関する手続

本学が保有する個人情報のうち、本人の情報について、開示、訂正及び利用停止を請求することができます。

保有個人情報とは、本学の役員又は職員が職務上作成し、又は取得した個人情報です。

1) 診療情報に関する保有個人情報については、東北大学病院事務部医事課が相談窓口となります。詳しくは、下記ホームページ「配布物 患者さまの個人情報に関するお知らせ」をご覧ください。（※手数料が必要です。）

【東北大学病院個人情報保護方針】

<http://www.hosp.tohoku.ac.jp/privacy.html>

2) 1)以外の保有する個人情報については、所定の請求用紙に必要事項を記入し情報公開室受付窓口へ提出するか又は郵送願います。詳しくは請求手続きのホームページをご覧ください。（※手数料が必要です。）

【東北大学情報公開室】

<http://www.bureau.tohoku.ac.jp/kokai/disclosure/index.html>

#### ※注意事項

以下に該当する場合には全部若しくは一部についてお応えできないことがあります。

<人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 第6章第16の2(1)>

- ① 研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ② 研究機関の研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合
- ③ 法令に違反することとなる場合