

厚生科学研究費補助金

健康科学総合研究事業

脳卒中の一次予防、二次予防、病態及び治療に関する研究

脳ドック発見の未破裂脳動脈瘤の治療成績の検討
—EBMの基礎データ製作のため

平成12年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 塚原 徹也

平成13（2001）年 3月

目次

まえがき	1
I. 総括研究報告	2
塚原 徹也	
(資料) 未破裂脳動脈瘤登録票	
II. 分担研究報告	
1. 破裂動脈瘤に合併して発見された 未破裂脳動脈瘤の治療に関する研究	21
桜井 芳明	
2. 頭蓋内原疾患の検査時に偶然発見された 未破裂脳動脈瘤の分析	23
米倉 正大	
3. 症候性動脈瘤にて発見された 未破裂脳動脈瘤の治療に関する研究	27
高橋 立夫	
4. incidental に発見された 未破裂脳動脈瘤の治療に関する研究	29
井上 亨	

まえがき

近年わが国では、脳卒中に対しても予防的治療に対する関心が高まり、いわゆる脳ドックが多く開設されています。ここでは、脳動脈瘤のスクリーニング検査が行われ、その結果、比較的高率（約 5%）に脳動脈瘤の存在が指摘されていますが、この未破裂動脈瘤の出血率や治療成績については不明な点が多く、治療指針が確立されていないのが現状であります。

そこで、厚生省健康科学総合研究事業により平成 11 年度に

『脳卒中の一次予防、二次予防、病態及び治療に関する研究

（脳ドック発見の未破裂脳動脈瘤の治療成績の検討 —EBM の基礎データ製作のため）』研究班（主任研究者 塚原徹也）が組織され、未破裂動脈瘤に対する手術件数、内容、及び治療成績の調査研究を開始しました。この研究は、3 年間の研究期間を予定していますが、今年度は、この研究の 2 年目にあたります。すでに、国立病院 7 施設より過去に行った未破裂脳動脈瘤手術の手術件数、内容が登録され、治療成績の解析を開始し、さらに、外科的治療を行わなかった脳動脈瘤の経過についても調査を進めています。未破裂脳動脈瘤を脳ドックで発見された無症候性未破裂脳動脈瘤、くも膜下出血あるいは脳血管障害等他の頭蓋内病変に合併して発見された脳動脈瘤、症候性脳動脈瘤に分類し外科的治療の成績や経過を比較検討することにより、未破裂脳動脈瘤の治療成績、自然経過およびいくつかの問題点もしだいに明らかになりつつあります。さらに、予後に関係すると考えられる要因として、動脈瘤サイズと術前の神経徴候や危険因子として、脳血管障害、心臓血管障害、高脂血症、高血圧症などの既往についても詳細に検討する予定であり、本研究により、未破裂脳動脈瘤に対する治療指針を確立するための基礎資料を提供することができるものと考えております。

2001 年 3 月

国立京都病院

塚原徹也

厚生科学研究費補助金(健康科学総合研究事業)

(総括) 研究報告書

脳卒中の一次予防、二次予防、病態及び治療に関する研究
(脳ドッグ発見の未破裂脳動脈瘤の治療成績の検討—EBMの基礎データ制作のため)

主任研究者 塚原 徹也 国立京都病院脳 神経外科医長

研究要旨： 国立病院 5 施設共同研究で未破裂脳動脈瘤 427 例を登録し、その治療内容、治療成績について検討した。開頭手術例が 295 例、血管内手術例が 22 例、経過観察(未治療)例が 110 例であった。全体の治療成績では、経過不良例が開頭手術で 31 例(9.8%)、血管内手術で 3 例(13.6%)であった。一方、経過観察した未治療脳動脈瘤は 110 例、145 個で、総フォローアップ期間は 2610 ヶ月(217.5 年)で、その間 7 症例で出血を認め、年間の破裂率は、3.2%であった。

分担研究者

桜井 芳明・国立仙台病院 副院長

米倉 正大・国立長崎中央病院 副院長

高橋 立夫・国立名古屋病院 脳神経外科医長

井上 亨・国立病院九州医療センター 脳神経外科医長

随伴したグループ、③症候性のグループ、④脳ドッグ等で発見された無症候性のグループの四つに分類し、各グループでの治療成績、予後に関する因子を検討した。また、同時に未破裂動脈瘤の出血率を検討するため、未治療症例も登録しその自然経過を調査した。現在は新たに国立病院 2 施設を加えさらに登録症例を増やす予定である。

(倫理面への配慮)

近年わが国では、脳ドッグ等による脳動脈瘤のスクリーニング検査が積極的に行われ、比較的高率(受診患者の約 5%)に、脳動脈瘤が発見されてきた。破裂動脈瘤によるクモ膜下出血の予後は必ずしもよいものでないことにより、5mm 以上で手術リスクが比較的低い未破裂動脈瘤に対しては、外科的治療を行うことが主流となりつつある。しかし、現時点では脳ドッグ検診で発見された無症候性の脳動脈瘤の自然経過について明らかでなく、また、治療成績も morbidity:5% 以下、mortality:1% 以下であるとの報告もあるが、この治療成績も、動脈瘤の部位、年齢、基礎疾患や治療施設により異なるため、治療方法はこれらを視野に入れ施設ごとに十分にインフォームドコンセントを行い決定されるべきである。この臨床研究においては、治療方法

A. 研究目的

昨年度に引き続き本研究目的は、多施設共同研究により未破裂脳動脈瘤に対する手術件数、内容、及び治療成績を調査し、現在多くの問題点を含む未破裂脳動脈流の治療指針を確立するための基礎資料を提供することとする。

B. 研究方法

昨年度より国立病院内で脳血管手術を積極的に行っている 5 施設を選択し、研究班を構成した。この研究班で昨年度作成した未破裂脳動脈瘤の自然経過及び治療成績に関する脳動脈瘤登録票を用い、現在までの未破裂動脈瘤のデータを収集し、retrospective、prospective に未破裂脳動脈瘤に対する手術件数、内容、及び治療成績を検討する。その際特に、各未破裂動脈瘤症例を①破裂動脈瘤に随伴したグループ、②他の中枢神経疾患に

を制限していないので、十分なインフォームドコンセントは前提になるが、施設ごとに個々の例ごとに最も適切と考えられる方法を選択可能であるので、研究対象となることにより治療方法が影響を受ける等の不利益が患者に及ぶことはない。

C. 研究結果

本年度までの登録症例は 427 例で、そのうち開頭手術例が 295 例、血管内手術例が 22 例、経過観察(未治療)例が 110 例であった。全体の治療成績では、経過不良例が開頭手術で 31 例(9.8%)、血管内手術で 3 例(13.6%)であった。経過不良例の検討では、年齢では 50 才未満は良好で、80 歳以上は不良であるがその他の年齢層には有意差は無かった。動脈瘤の部位では海綿静脈洞部、内頸動脈-眼動脈分岐部、椎骨脳底動脈では治療成績は不良で、特に脳底動脈先端部は著しく不良であった。また、多発動脈瘤例(12 例、38%)、15mm~24mm の大きさの動脈瘤例で治療成績不良例が有意に多かった。既往歴では高血圧を 19 例(61%)に認めたが、心疾患、糖尿病、脳梗塞の既往などは有意な危険因子とはならなかった。更なる各グループごとの詳細な検討結果は分担研究報告書を参照されたい。また、一方、経過観察した未治療脳動脈瘤は 110 例、145 個であり、総フォローアップ期間は 2610 ヶ月(217.5 年)であった。その間 7 症例に出血を認め、年間の未破裂脳動脈瘤の破裂率は、 $7/217.5=0.0322(3.22\%)$ であった。また、この 7 例中 4 例は死亡、2 例は要介助となり、その予後は著しく不良であり、高血圧を有する例(4 例)で破裂率が高かった。

D. 考察

本研究全体としては、術後に何らかの症

状の悪化を認めた症例が 9.8%存在した。これらのグループごとの内訳は、グループ①では 12%、グループ②では 7%、グループ③では 13%、グループ④では 8%でグループ①、③で経過悪化例が多かった。この治療成績は過去の報告に対し成績不良に思われるが、本研究では、治療成績を厳密にするため社会復帰が可能でも術前状態より何らかの悪化を認めた症例も成績不良例に含めたためと思われる。事実、グループ④では治療前には何ら神経学的異常を呈していないため、悪化例の内 Glasgow Outcome Scale で Moderate disabled は 2 例のみでこの症例のみを予後悪化例とすると悪化率は 2.6%となる。また、成績不良例には、グループ①では術前に神経脱落症状を呈していたためや、グループ②などでは術後早期に脳腫瘍による症状の悪化した例や、他疾患が発症したため手術とは直接関係が無いが術後数ヶ月で死亡ないし状態が悪化した例が全体で 5 例含まれていた。未破裂脳動脈瘤のような予防的手術では、術前の状態を最低でも維持することが治療の最低条件であるが、さらに患者の長期予後を考慮した治療適応が望まれる。すなわち、年間破裂率を考えると術後早期に悪性腫瘍などの他疾患により状態が悪化する可能性のある患者への手術適応はなく、術前の全身状態の十分な把握は、今後治療適応決定に際し考慮すべきと考える。また、近年低侵襲な治療法として普及し始めている血管内手術であるが、その治療成績は開頭術にまさるものではなかった。ただし、本治療法が開頭術困難な症例や術前の全身状態が不良な例に施行されていたことも成績が不良であった一因と考えられる。しかし、治療後早期に 3 例が死亡している事実は、本治療は単に開頭術が困難であるとか全身状態が不良であるからという理由のみで選

扱されるものでなく、その適応に関しては一層慎重であるべきと考えられた。

ところで、未治療例の年間破裂率が今年度は3%強(7例)であったが、この内2例は無症候性の椎骨脳底動脈の紡錘状動脈瘤で治療不可能と判断したものであり、また、10mm以上の動脈瘤も4例含まれており、自然経過は著しく不良であったが、手術等の治療も著しく困難であったと思われる。

以上のように、治療例、非治療例ともその経過は必ずしも満足できるものでなく、どちらの選択が有意に良好であるとの結果もでなかった。すなわち、10mm以上で多発性の脳動脈瘤で、高血圧を有する例では出血率は高いが、治療成績も不良である一方、10mm以下の脳動脈瘤では治療成績は良いが出血率も少ない。従って、現時点では治療困難例の治療成績の向上が、未破裂脳動脈瘤の治療効果には重要な課題と考えられる。

E. 結論

未破裂脳動脈瘤427例の登録を実施、個々の症例を脳動脈瘤の発見経緯によって4グループ分類し、各グループごと治療成績と予後不良因子を検討した。また、未治療未破裂脳動脈瘤110例の自然経過を追跡調査し、その年間破裂率も検討した。10mm以上で多発性の脳動脈瘤で、高血圧を有する例では年間破裂率も高いが、治療成績も不良であり、今後、治療困難例の治療成績向上が不可欠だと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

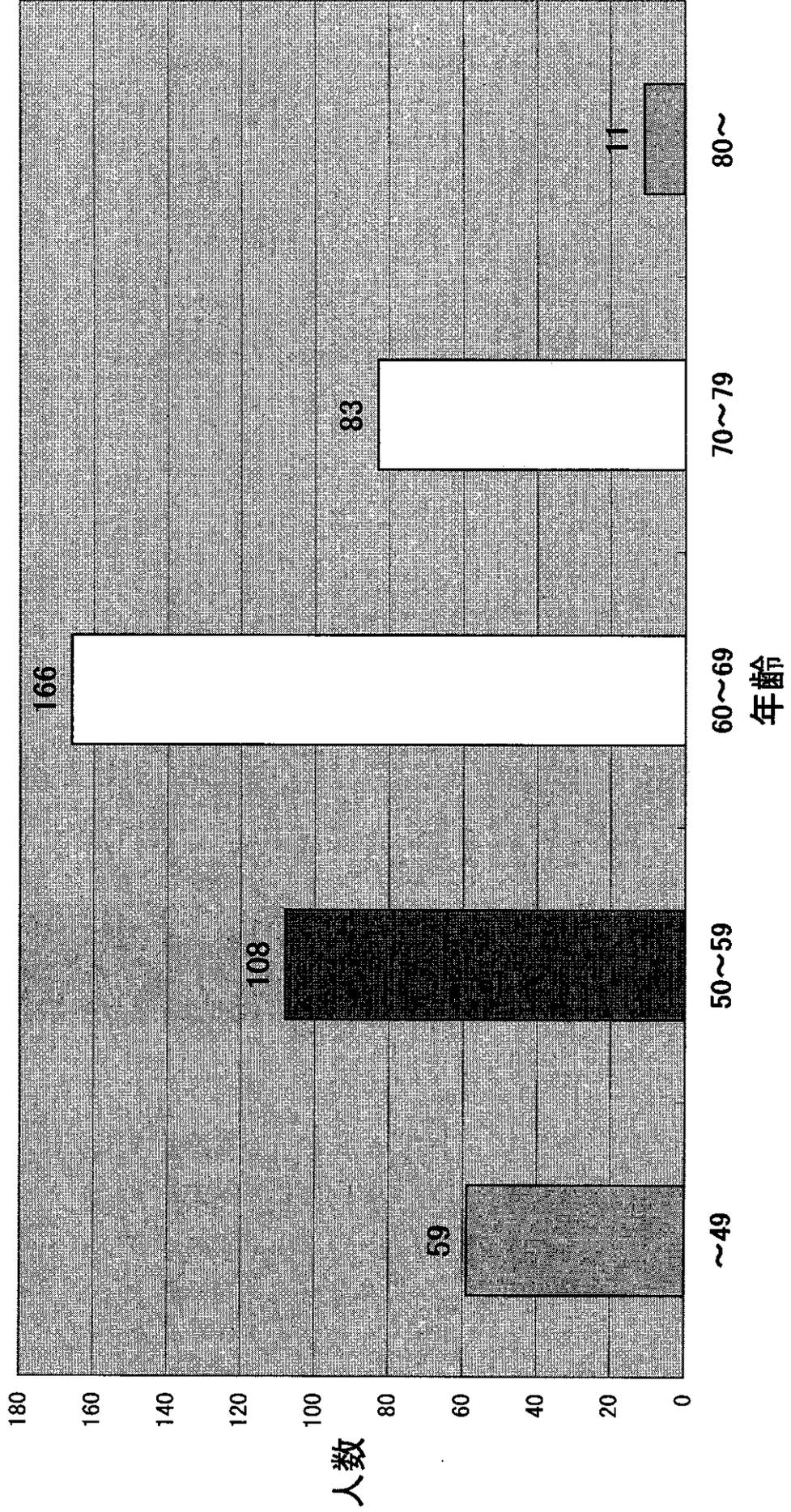
塚原徹也、村上陳訓、桜井芳明、米倉正大、高橋立夫、井上亨：未破裂脳動脈瘤の治療成績の検討：国立病院による多施設共同研究。第59回日本脳神経外科学会総会、2000年10月24日、福岡

Tetsuya Tsukahara, N. Murakami, Y. Sakurai, M. Yonekura, T. Takahashi, T. Inoue: Treatment of unruptured cerebral aneurysms; Multi-center study of Japanese national hospitals. SOCIETE FRANCAISE DE NEUROCHIRURGIE Congres d'hiver Joint meeting with The Japanese Society of Neurosurgery, 2001.1.17, Les Aecs, France

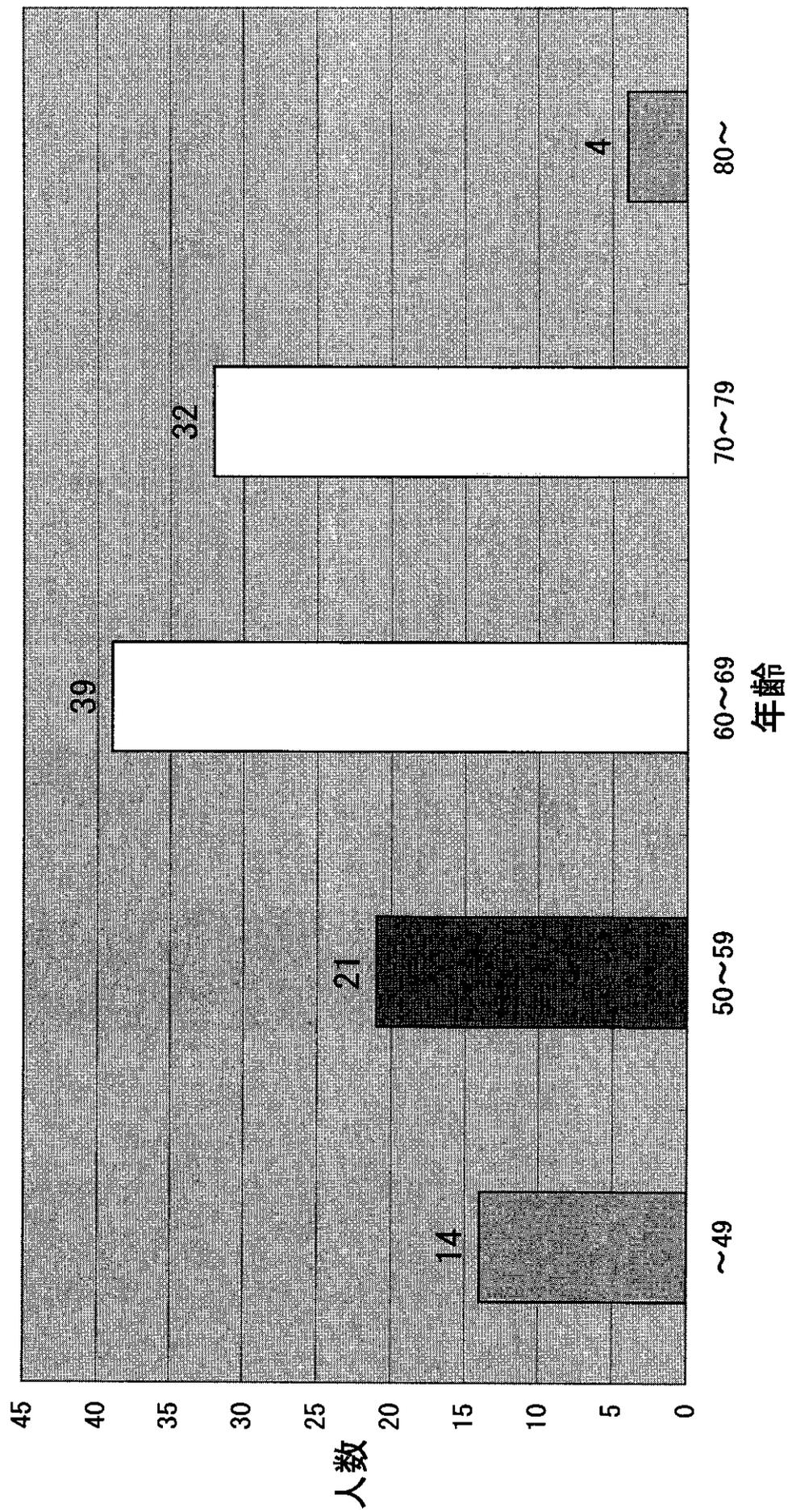
H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

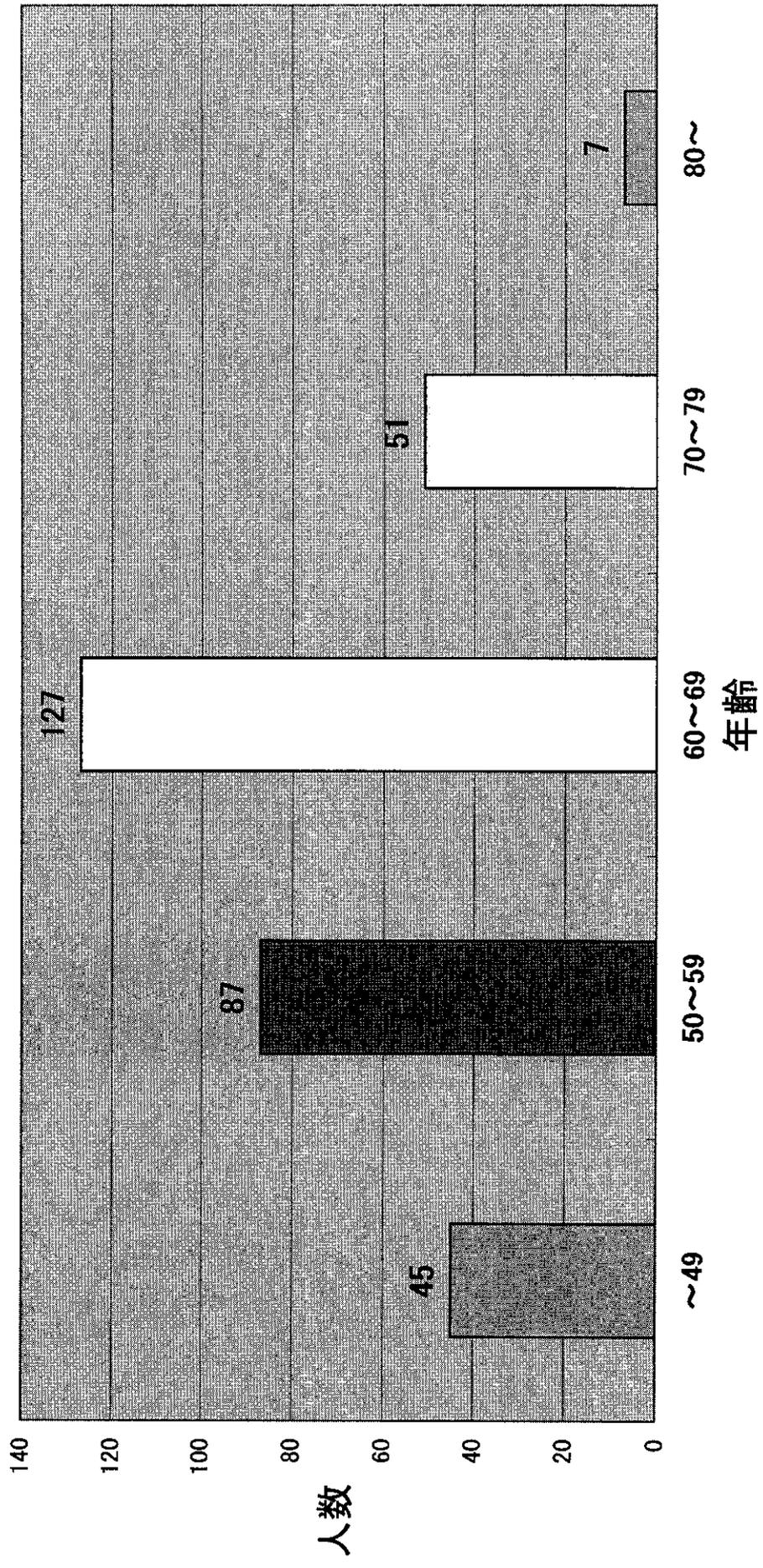
年齢分布



未治療群の年齢分布

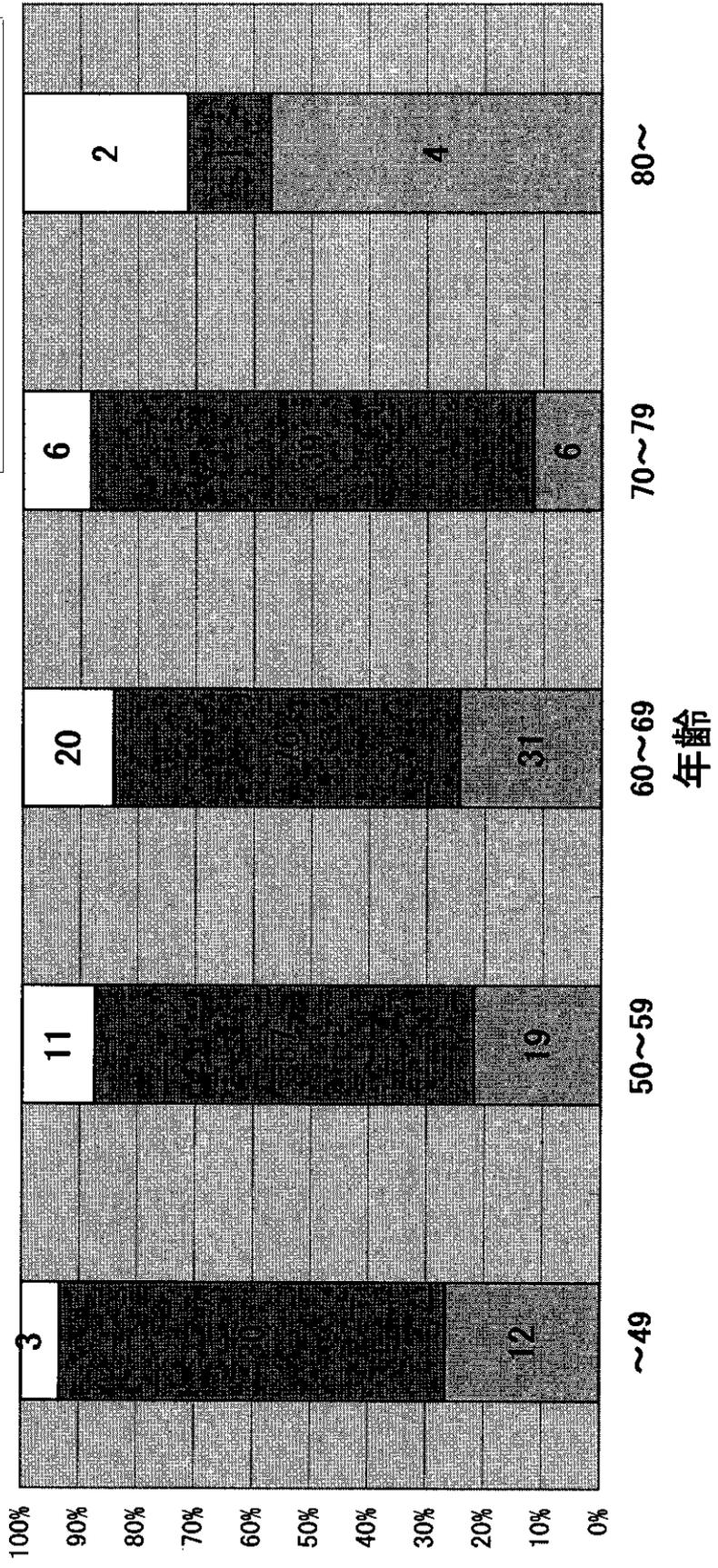


治療群の年齢分布

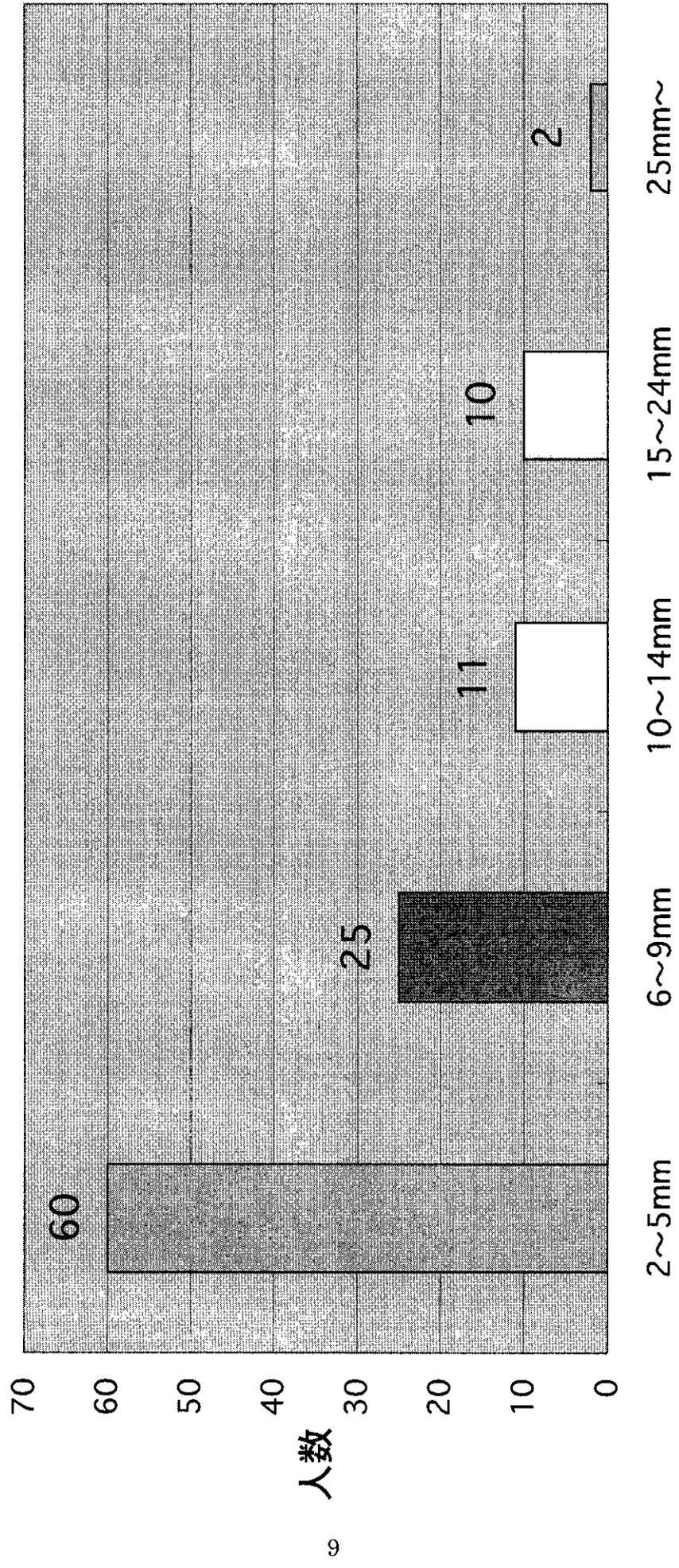


年齢別治療結果

■ 改善 ■ 不変 □ 悪化

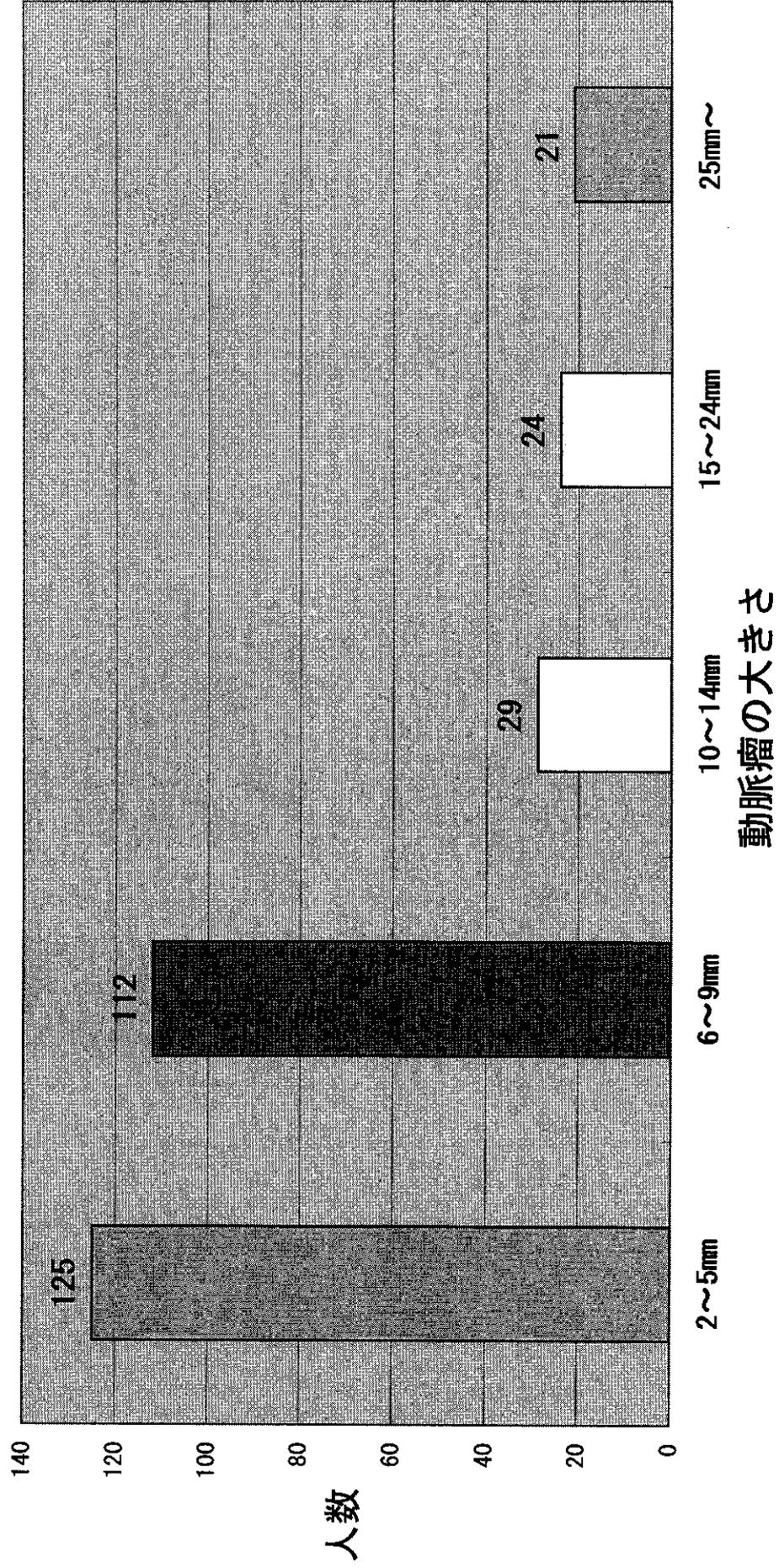


未治療群の動脈瘤の大きさ



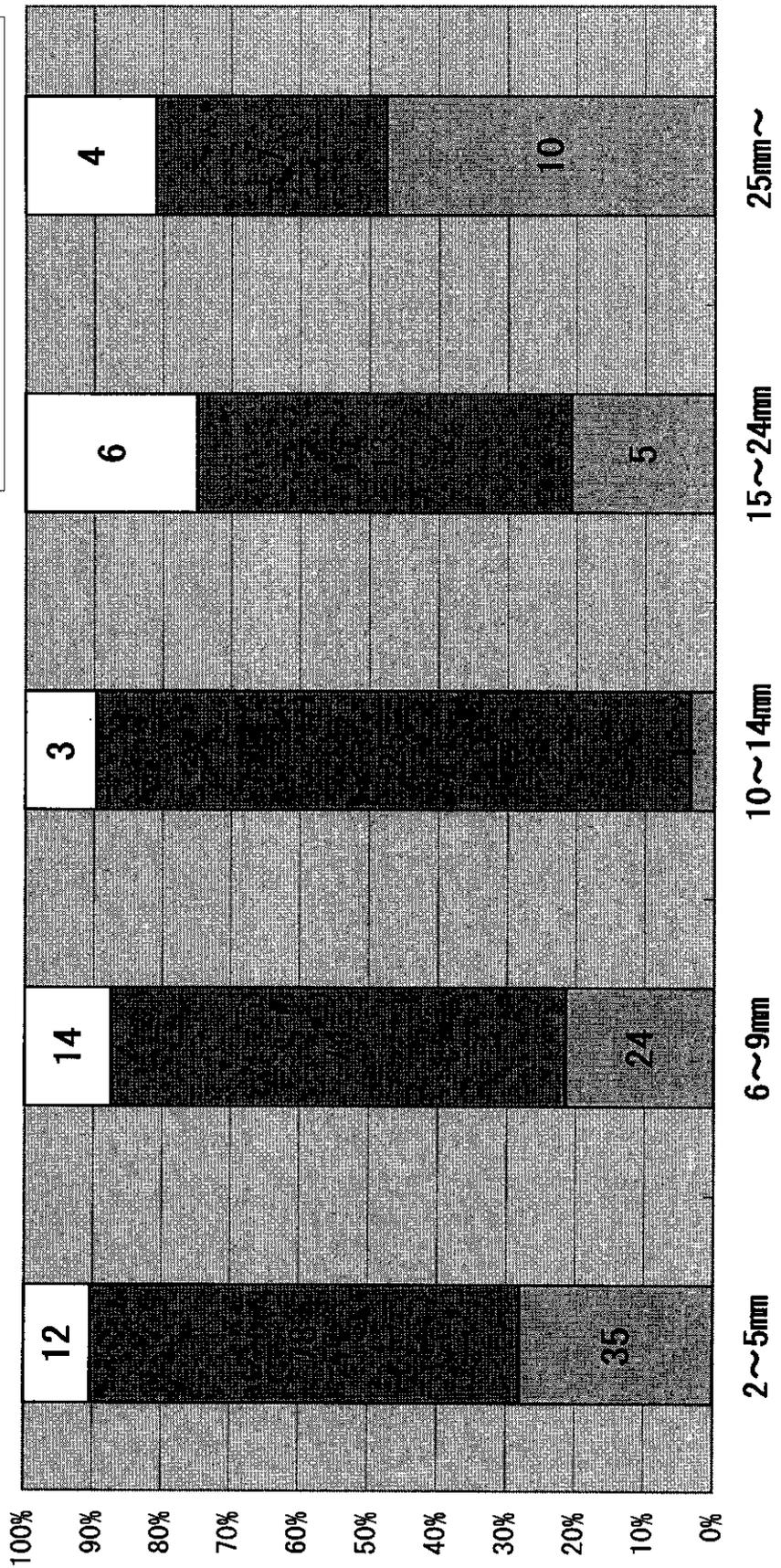
動脈瘤の大きさ

治療群の動脈瘤の大きさ

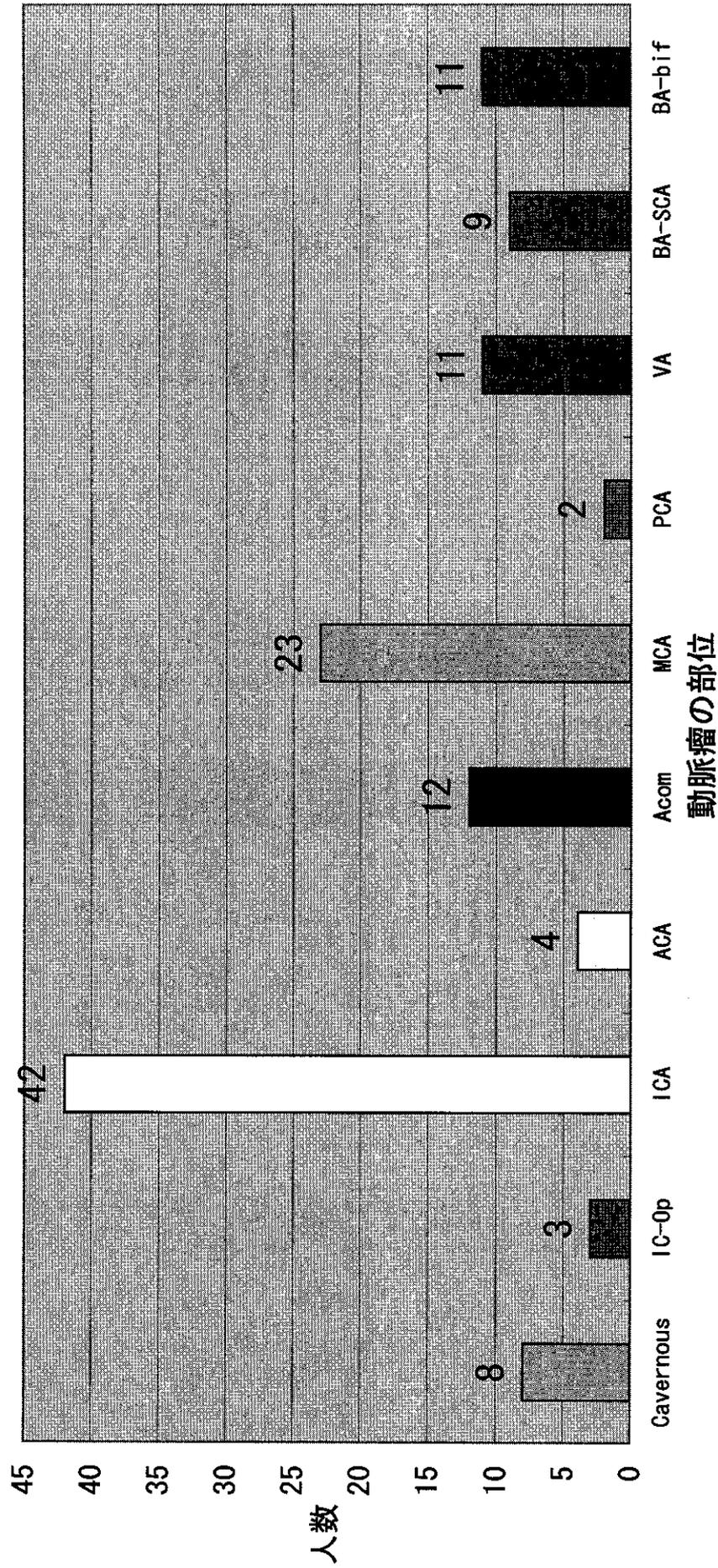


動脈瘤の大きさ別治療結果

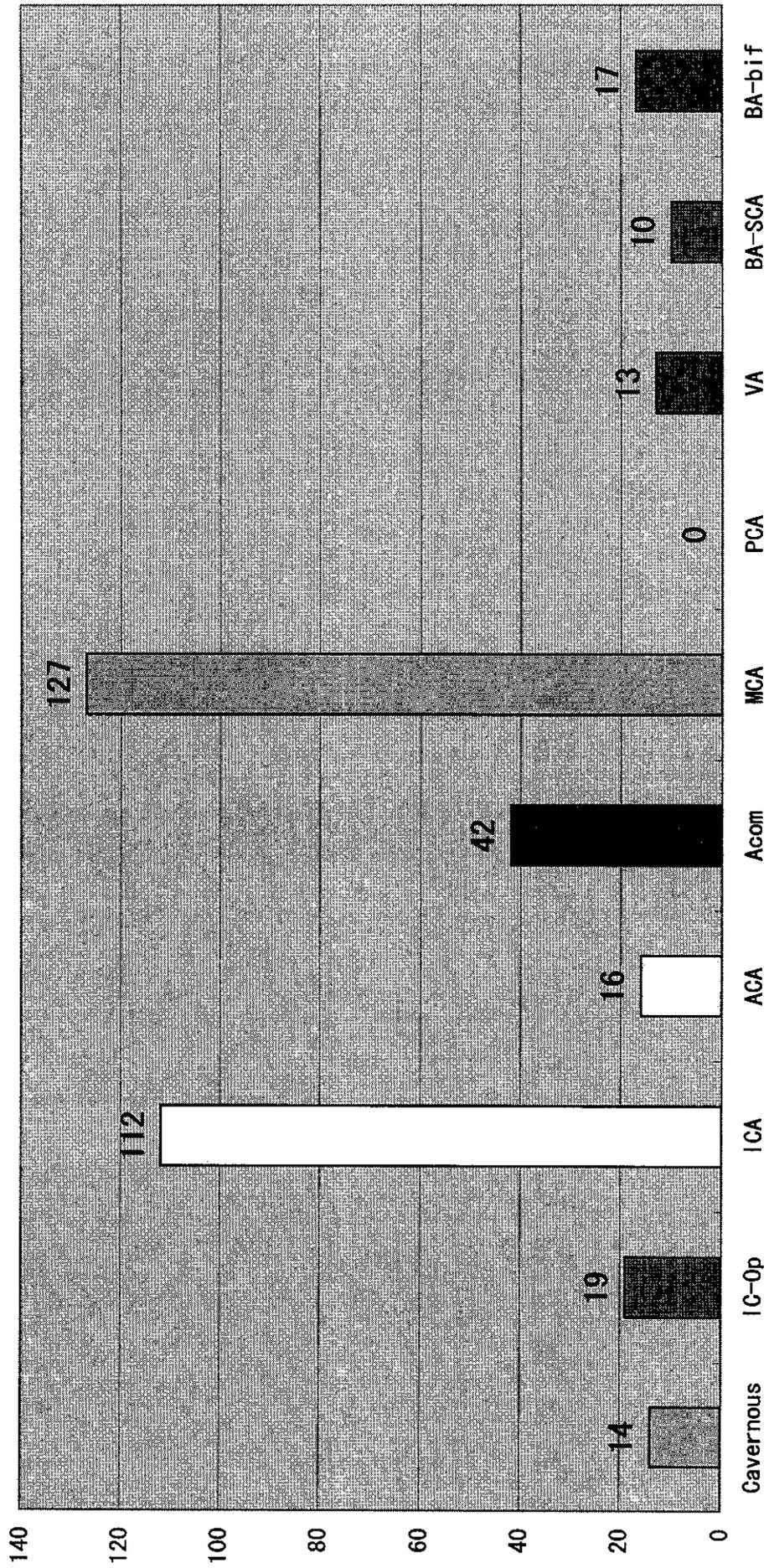
■ 改善 ■ 不変 □ 悪化



未治療群の動脈瘤部位

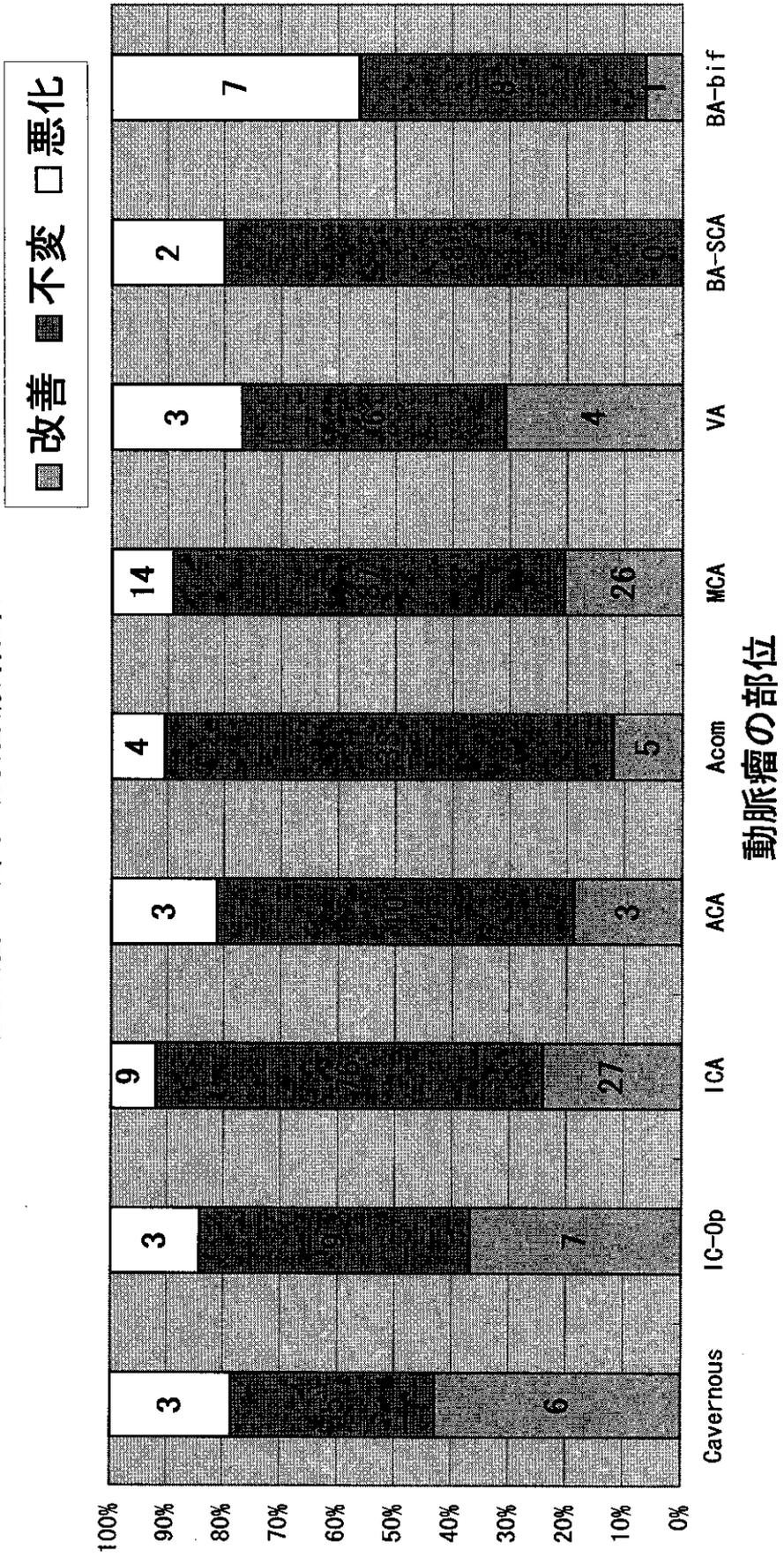


治療群の動脈瘤の部位

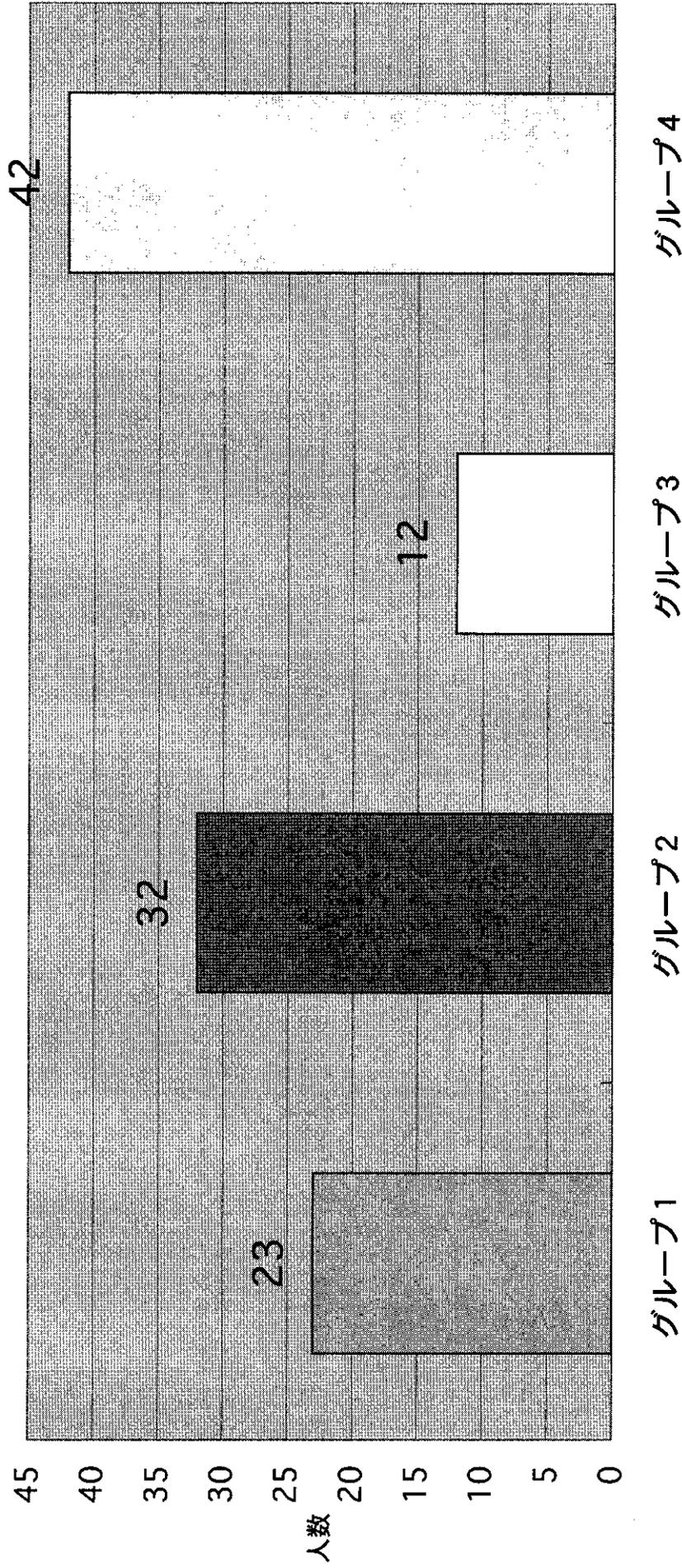


動脈瘤の部位

動脈瘤の部位別治療結果

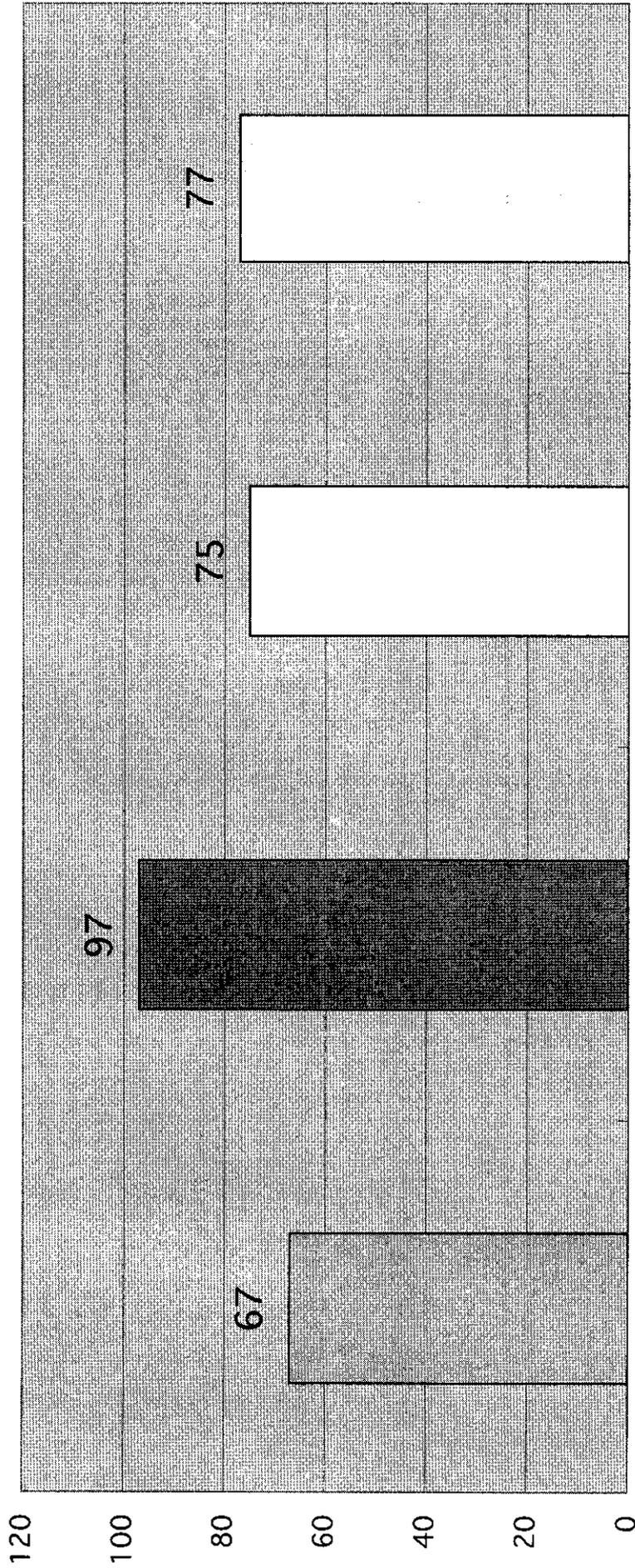


未治療群の発見経緯



グループ1：破裂動脈瘤に合併
 グループ2：他の頭蓋内病変に合併
 グループ3：症候性動脈瘤
 グループ4：Incidental

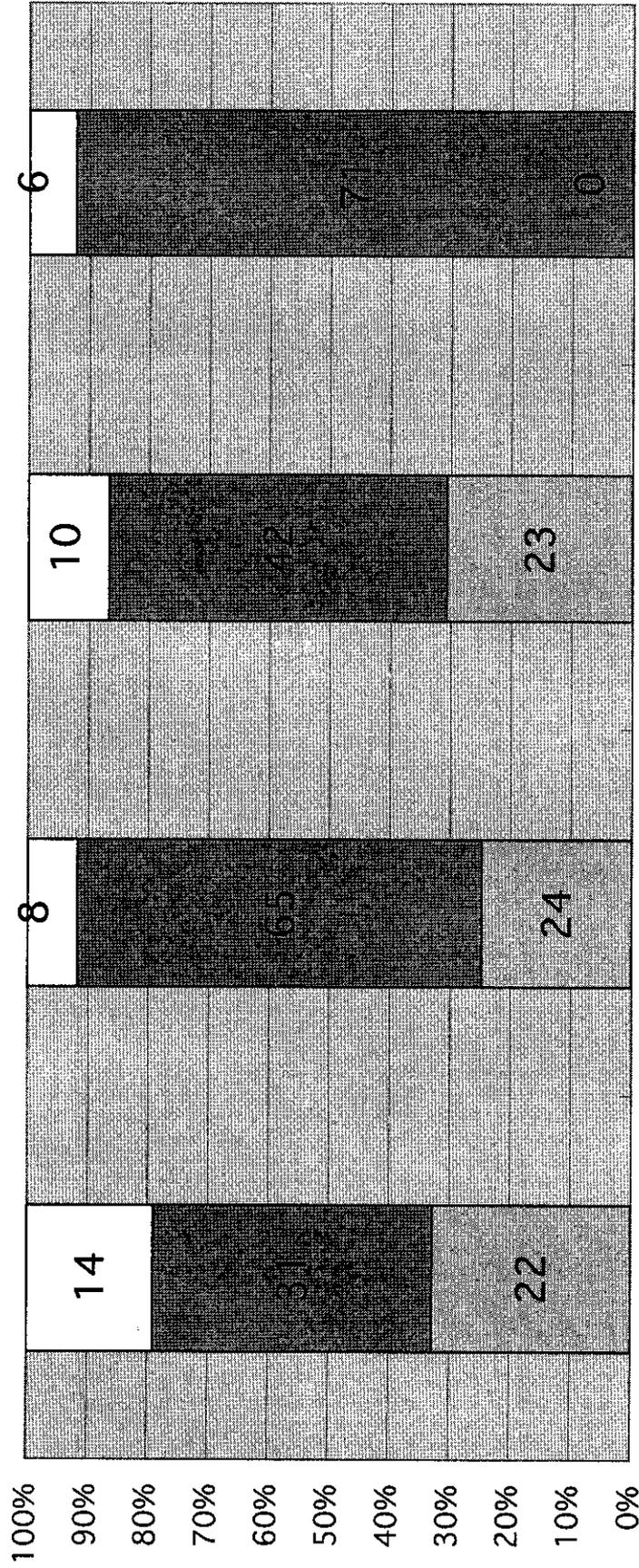
治療群の動脈瘤の発見経緯



グループ1：破裂動脈瘤に合併 グループ2：他の頭蓋内病変に合併
 グループ3：症候性動脈瘤 グループ4：Incidental

発見経緯別治療結果

■ 改善 ■ 不変 □ 悪化



グループ1 グループ2 グループ3 グループ4

グループ1：破裂動脈瘤に合併 グループ2：他の頭蓋内病変に合併
 グループ3：症候性動脈瘤 グループ4：Incidental

Unruptured aneurysm

Serial No. _____

Patient name _____ ID.NO. _____

Date of Birth _____ Age _____ Sex M F

Hospital _____

Dates: Admission _____

Dates: Discharge _____

Initial diagnosis: date _____

- place our hospital another general hospital home doctor
- division neurosurgery ophthalmology
- neurology others ()
- internal medicine

Patient History

1) Risk factor

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> 1. Hypertension | <input type="checkbox"/> 4. Renal disease (polycystic kidney) |
| <input type="checkbox"/> 2. DM | <input type="checkbox"/> 5. Respiratory disease |
| <input type="checkbox"/> 3. Heart disease (AF) | <input type="checkbox"/> 6. Liver disease |
| <input type="checkbox"/> Heart disease (Arrhythmia) | <input type="checkbox"/> 7. Smoking |
| <input type="checkbox"/> Heart disease (congenital heart failure) | <input type="checkbox"/> Alcohol |
| <input type="checkbox"/> Heart disease (MI) | <input type="checkbox"/> 8. Familial |
| <input type="checkbox"/> Heart disease (Valve disease) | |

2) Previous cerebrovascular accident: No Yes

3) ADL (GOS) on diagnosis: GR MD SD PV D

ADL (GOS) before treatment: GR MD SD PV D

4) Conditions leading to the diagnosis

- Group 1: Multiple aneurysms discovered after subarachnoid hemorrhage
- Group 2: Unruptured aneurysm discovered with other intracranial lesions
 - 1. brain tumor
 - 2. intracranial hemorrhage (epidural)
 - (subdural)
 - (intracerebral)
 - 3. ischemic cerebrovascular disease (carotid stenosis)
 - (intracranial atherosclerosis)
 - 4. others(AVM or venous malformation)
 - (infection)
 - (degenerative disease)
- Group 3: Symptomatic aneurysm
 - 1. Mass effect (Cranial nerve palsy)
 - (hemiparesis)
 - (others)
 - 2. ischemic stroke
 - 3. Convulsion
 - 4. headaches
- Group 4: Incidental

Group 3-1
others