

# 脳検診で発見される 未破裂脳動脈瘤例の経過観察 に関する研究

平成12年度厚生科学研究費補助金  
健康科学総合研究事業(H11-健康-022)  
総括研究報告書

平成13年6月

## 主任研究者

桐野 高明 東京大学 医学部脳神経外科 教授

## 分担研究者

端 和夫 札幌医科大学脳神経外科教授

吉本 高志 東北大学医学部脳神経外科教授

斎藤 勇 杏林大学医学部脳神経外科教授

大本 堯史 岡山大学医学部脳神経外科教授

橋本 信夫 京都大学医学部脳神経外科教授

河瀬 斌 慶応大学医学部脳神経外科教授

櫻井恒太郎 北海道大学医学部医療情報部教授

福井 次矢 京都大学医学部臨床疫学教授

福原 俊一 京都大学医学部理論疫学教授

八巻 稔明 札幌医科大学医学部脳神経外科講師

大橋 靖雄 東京大学医学部健康科学教授

木内 貴弘 東京大学医学部中央医療情報部助教授

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

脳検診で発見される未破裂脳動脈瘤例の経過観察 に関する研究  
(H11-健康-022)

主任研究者

桐野 高明 東京大学 医学部脳神経外科 教授

分担研究者

端 和夫 札幌医科大学脳神経外科教授  
吉本 高志 東北大学医学部脳神経外科教授  
斎藤 勇 杏林大学医学部脳神経外科教授  
大本 堯史 岡山大学医学部脳神経外科教授  
橋本 信夫 京都大学医学部脳神経外科教授  
河瀬 斌 慶応大学医学部脳神経外科教授  
櫻井恒太郎 北海道大学医学部医療情報部教授  
福井 次矢 京都大学医学部臨床疫学教授  
福原 俊一 京都大学医学部理論疫学教授  
八巻 稔明 札幌医科大学医学部脳神経外科講師  
大橋 靖雄 東京大学医学部健康科学教授  
木内 貴弘 東京大学医学部中央医療情報部助教授

研究要旨

未破裂脳動脈瘤の予後、治療に関与する因子を解明することを目的に本研究を行っている。本年度はインターネットを通じた全国未破裂脳動脈瘤悉皆調査の準備のための予備調査を行い、オンライン患者登録システムを構築した。2001年1月1日より全国悉皆調査を開始している。2001年5月4日現在276施設より563例・683個の動脈瘤の登録がなされており、動脈瘤発見後3ヶ月の経過報告は102例入力されている。現時点では瘤の治療として開頭手術が約30%、血管内手術が4%の瘤に適応されており、治療の適応は予想外に少ないことが判明した。今後更に多くの施設に協力を依頼しデータベースを充実し未破裂脳動脈瘤の予後・治療リスクに関与する因子を追求する。

# 目 次

A: 研究目的	4
B: 研究方法	4
C: 研究結果	5
D: 考 察	6
E: 結 論	7
F: 研究発表	7

グラフ

別紙 1: 日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査 UCAS Japan プロトコール

別紙 2: 調査手順書

別紙 3: 患者説明書案、患者同意書案、倫理委員会提出書案

添付 CD-Rom (上記書類電子情報およびホームページ情報)

## A. 研究目的

脳卒中の約 10%を占めるクモ膜下出血の原因の大部分は脳動脈瘤の破裂によるものであり、ひとたび発症すればその 1/3 が死亡、1/3 に後遺障害を残すことがクモ膜下出血の大きな問題である。未破裂脳動脈瘤を発見しそれに対して適切な対応を行うことは、脳卒中の有効な二次予防手段となることが期待される。我が国では脳ドックの普及により多数の未破裂脳動脈瘤が発見されており、これがクモ膜下出血の予防に効果的に結び付けられることが判明すれば我が国はもとより、将来の世界の脳卒中予防対策への貢献となると考えられる。しかし近年未破裂脳動脈瘤の破裂の危険性について従来考えられていたよりも極めて低いとする報告(ISUIA New Eng J Med 339: 1725-1733, 1998) がなされ、未破裂脳動脈瘤の治療の意義に疑問が投げかけられている。2000 年には米国心臓協会(American Heart Association)から未破裂脳動脈瘤の推薦される治療が報告された(Stroke 31: 2742-2750, 2000)。これによると 1センチ未満の未破裂脳動脈瘤は治療の意義が少なく、また家族性を含めた脳動脈瘤の MRA や血管撮影によるスクリーニングは家族に 2人以上のくも膜下出血患者がいる患者でなければその意義は少ないというものであった。これらは ISUIA の如くバイアスが高く比較的エビデンスレベルの低い研究をデータベースとしている。また動脈瘤の発見率・破裂率には人種差の存在も示唆されている。そこで未破裂脳動脈瘤の発見率が高く診療体系の確立している本邦に於いて独自の質の高いデータを収集する事が重要であると判断された。今回、本邦における未破裂脳動脈瘤の自然経過、治療の危険性の把握(とくに破裂率、破裂に関わる危険因子の同定、破裂リスクの高い動脈瘤の臨床的特徴、手術あるいは血管内手術による治療の危険性に関与する因子)、未破裂脳動脈瘤のデータバンクの構築を目的に、この研究を行っている。

## B. 研究方法

本年度は昨年度に検討を加え本調査の方法として妥当であると判断された方法を実地に施行した。治療例・非治療例(経過観察例)をすべて含めた悉皆調査を全国的に展開すべく研究を進めている。

### 1: 本調査の事項・内容を全国脳神経外科施設に周知

全国施設の担当医師に本調査の主旨と内容を理解してもらうべく広告活動を行った。学会に登録している脳神経外科医のみがアクセスできるオンラインホームページ

(<https://endai.umin.ac.jp/islet/ucasj>) を立ち上げ、学会員に電子メールおよび文書にて通達した。また一般市民にも未破裂脳動脈瘤という疾患の基礎知識、これまでの報告のまとめ、本調査の内容や進行状況などを広報するためのホームページ(<http://ucas-j.umin.ac.jp/>) を公開している。さらにプロトコル(別紙 1)、調査手順書(別紙 2)、本調査 CD Rom(添付資料)を作成し調査に必要な文書を電子情報で全国 1135 の A,C 項脳神経外科訓練施設に配布した。

### 2: 全国各施設における倫理審査の実施

本調査の倫理的側面を検討して頂くべく全国に患者説明書・同意書案、倫理委員会案(別紙 3)、プロトコルをお送りし、それをもとに A 項訓練施設を中心に倫理委員会にて検討をお願いした。本調査はオンラインで患者情報を伝達・収集するという方法をとるため、患者よりのインフォームドコンセント取得を本調査の必須事項とした。さらにオンライン情報は高度な暗号通信を用いることで、倫理面での配慮を徹底した(下記、倫理面での配慮参照)。

### 3: 調査内容の再検討

多施設・多数症例の登録を現実的なものとするために調査内容の簡素化かつ必要十分な情報が得られるよう検討を行った。過去の症例の紙上予備登録を行いデータ取得の整合性、簡便性、および追加必要事項の検討を行った。

4: オンライン患者登録プログラムの整備  
2000年10月より大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)の協力のもと、実際のオンラインプログラムの作成を開始している。まずデータの機密性を向上するためデータの授受には128ビットの暗号通信を用いることとし、これに対応するインターネットブラウザのみで入力が可能となるようにした。オンラインの登録には各施設に一つ割り当てられるセキュリティコードを用いて各施設画面に入れるようにした。現在病院登録・初期登録、3ヶ月登録および緊急時入力用の画面は完成し実際の運営が2001年1月1日より開始されている。入力が確実になされたことの確認、次期患者登録時の予告通達、および次期を過ぎても入力のない場合の再確認のための通達が電子メールまたはFAXにて通達できるシステムを構築した。

#### 5: オンライン悉皆調査登録開始

2001年1月1日より2001年度より新規に発見された症例を対象にオンライン、FAXまたは郵送による患者登録を開始した。

#### (倫理面への配慮)

本調査は施設毎に倫理委員会を通じて許可を得た後、開始することとした。またすべての患者に説明書(別紙3)を用いた十分な説明をおこない、インフォームドコンセントを得るものとしている。

この調査に加わることによって、特に治療方法の変更や強制はないため、医療上の管理における患者への不利益や倫理面での問題は殆ど無いと考える。

一方患者情報をインターネットで扱うことによる問題は、万が一情報が盗難された場合のプライバシーの侵害である。対策として第一に秘密コードをもつもののみがその病院の患者の登録または参照画面に到達できることとする。第二にもしこのコードが破られ画面に到達しすべての情報が盗難された場合でも安全なように、インターネット情報で扱う患者の情報には個人を同定できるような情報はイニシャルと生年月日

(この2つの情報は患者の多施設間の重複をチェックするために必要)のみとした。第3に現段階ではセキュリティーの最も高

い128ビットの暗号通信をもって情報伝達を行うこととした。これは銀行個人口座のオンラインシステムと同様のものであり、極めて安全性が高いと考えられる。従ってインターネットによる情報伝達は倫理上の問題を来すことは少ないと考える。

#### C. 研究結果

本年度は紙面入力による予備調査をへて、オンライン情報収集システムを開発し運営を開始した。

#### 1: 予備調査結果(過去症例)

札幌医科大学関連5施設より未破裂脳動脈瘤の2000年度以前に発見された患者のデータをフォームに入力していただき、その実用上の問題点を収集すると同時に、患者データを集積した。総計121症例、総計150個の瘤が入力された。121個(81%)において開頭手術が基本的方針と決定され、19%の例で経過観察が選択されている。治療の内容・経過については89例において報告され、手術時期は3ヶ月以内67例79個、3~12ヶ月8例8個、36ヶ月まで4例4個であり、総計79例、91個の瘤が治療されている。治療は全例開頭手術を受けており、死亡は0、Rankin scaleが2ポイント以上低下する合併症は5例(6%)に見られている。その原因は穿通枝障害が4例であった。症例は脳底動脈瘤が3例、15ミリの大型動脈瘤が1例、その他6ミリの前交通動脈瘤であった。10ミリ未満の内頸動脈、中大脳動脈系の瘤の合併症は0%であった。記載があった治療選択理由は患者・家族の希望が67例(85%)と最も多く、ついでくも膜下出血に合併が4例、症候性が3例、年齢2例、瘤の拡大1例であった。経過観察されている症例で破裂したものは1例もなく、経過2年後に画像経過にて瘤の拡大が認められ手術された症例が1例みられた。

#### 2: UCAS Japan 悉皆調査(前向きCohort) 中間報告

2001年1月1日より本調査オンライン登録を開始し、5月4日の段階で276施設が施設登録している。276施設の内、ブラウザの関係でオンライン登録の出来ない施設が80施設(29%)あり昨年のアンケート調査と

同様の割合を示した。これらの施設では郵便、またはFAXによる登録を行っている。病院の症例規模として、破裂例を含めた動脈瘤の手術件数は0から170件(中間25件)、全体の脳神経外科手術件数は12から679件(中間165件)、動脈瘤に対する血管内治療は0件から50件(中間2件)であった。動脈瘤の治療数は30件以下が177施設、30件より多数が99施設であった。瘤治療のサイズに関する基本方針は、治療せず観察する群として3ミリ未満とした施設が131施設(47%)、5ミリ未満が66施設、10ミリ未満が7施設、すべて観察するとした施設が13施設であった。治療を行う時期として、発見から1ヶ月以内とした施設が70施設、1から3ヶ月とした施設が128施設と最も多く、3ヶ月以上が15施設、該当するもの無しが63施設であった。3ヶ月以内に治療を行うとした施設が全体の71%を占めた。症例は5月4日の段階で563症例が登録されている。診断の基準となった検査は脳血管撮影50%、MRA40%、CTA25%であった。患者は男性180、女性283例と男女比約1:2であった。年齢は20-87(中間64)才であった。既往歴はくも膜下出血5%、高血圧41%、喫煙21%。家族歴は79例(14%)に認められた。瘤の発見されたきっかけは本調査でも頭痛やめまいなど不特定症候に対する精査で発見されたものが252例(44%)と最も多く、次いで全身検索やくも膜下出血以外の中枢神経系の精査で発見が27%、脳ドックは12%、くも膜下出血に偶発した未破裂脳動脈瘤が発見されたものは7%であった(図1)。登録時神経脱落症状は109例に認められ、運動麻痺は46例で最も多かった。瘤は総計684個登録され多発性が102例(18%)に見られた。瘤の大きさは5ミリ未満が49%、5,6ミリが23%、7,8,9ミリが14%、10ミリ以上が14%であった(図2)。瘤の部位は内頸動脈系が32%、中大脳動脈が37%、前交通動脈が12%、椎骨脳底動脈系が8%であった(図3)。瘤は嚢状が96%、石灰化は2%、血栓形成は3%に認められた。Daughter sacは1ミリ以下のもの7%、1ミリ以上のものが13%にみられた。現在登録されている治療計画は全体では経過観察が21%、慎重な経過観察が29%、開頭手術が30%、

血管内治療が4%、未決が16%であり、保存的治療の割合が予想外に多かった(図4)。動脈瘤のサイズ別では、5ミリ未満では治療が21%、5,6ミリ41%、7-9ミリ45%、10ミリ以上では40%(図5a, b)、部位別では何らかの治療を計画されているのは前交通動脈40%、中大脳動脈35%、内頸動脈31%の順で多く、脳底動脈系は治療が適応されたのは21%のみであった(図6a, b)。Daughter sacの有無では1mm以上のDaughter sacのある症例では50%以上で治療の適応となっていた(図7a, b)。瘤の部位とサイズ別による治療適応は内頸動脈、前交通動脈、中大脳動脈ではすべてのサイズで開頭手術が高頻度に適応されている(図8a, b, c)。一方内頸動脈傍前床突起部動脈瘤は血管内手術が高頻度に適応されている。内頸動脈海綿静脈洞部の脳動脈瘤は1センチ以上のもものみ治療適応となり血管内手術が多くなされている。また脳底動脈瘤は血管内手術の適応となっている症例が多い(図9a, b, c)。

### 3: UCAS Japan 経過報告

3ヶ月の経過観察報告は5月4日現在でデータ収集開始より2週間で102例の報告があった。変化は2例に(脳神経麻痺1、脳梗塞1例)に報告され、これまで緊急入力で調査終了となった患者3例(破裂1例:59歳の男性で45ミリの椎骨動脈紡錘状瘤の患者、死亡2例)とあわせて5例に変化が見られている。治療は39例で報告され、手術33、血管内6、複合1であった。治療後1ヶ月でRankin scale 2以上の低下の見られた合併症は2例に見られた。その他も含めた合併症の原因として穿通枝障害が2、不明1、その他1であった。またその他の合併症として硬膜下水腫が3例に見られている。画像所見は23例で報告され、動脈瘤の拡大が1例に報告されている。

### D. 考察

本年度の調査で得られた3種のデータはまだ中間情報であり、治療の正確な件数や結果は今後の登録を待たねばならないが、現在の未破裂脳動脈瘤診療の動向をつかむうえで、極めて有用である。瘤の治療適応が

少しずつ狭められている動向にあり、1999年度の全国アンケート調査(図10)では全国298施設から報告された5707例の未破裂脳動脈瘤のうち79%の瘤が治療を受けているが、これまでの悉皆調査では治療適応は40%に満たない状況となっている。本調査が外来患者をも広く対象にしており、前回のアンケートはおもに入院患者が対象となった可能性があり確実なことは言えないが、少しずつ治療の適応が狭められてきている可能性がある。また本調査では小型の瘤、深部の瘤は経過観察されることが多く、開頭手術のリスクの高い部位の瘤は血管内手術が多く適応されている傾向にあることが解った。紙上予備調査によれば未破裂脳動脈瘤の治療予後はおおむね良好であると考えることが出来る。特に1センチ未満の内頸動脈、中大脳動脈系の瘤の手術成績は良好であった。合併症は脳底動脈系や大型の動脈瘤にみられ、穿通枝障害が中心となる。いずれも重篤な障害を残すことは稀で、死亡例は0であった。但し今回予備調査に参加した施設は主に動脈瘤年間治療数が30以上の施設であり、全国平均23例より多く、標準的施設での結果を反映しているかは今後の調査を待たなければならない。一方全国悉皆調査の治療成績は中間報告であり今後の症例の蓄積を待たねばならない。治療成績については今後年間30症例以上の治療を行っている施設—それ以下の施設、部位別、大きさ別、年齢、合併疾患の有無等による比較を行い、治療リスクに関する因子を検証することを目的としている。これまで本調査により、未破裂脳動脈瘤に関する極めて重要なデータが蓄積されつつあり、本調査を継続することにより、本疾患の治療に関する指針の構築が可能となると考える。

#### E. 結論

未破裂脳動脈瘤はもし破裂すると極めて重篤な障害または死亡を来しうる疾患である。この疾患は本邦では少なくとも1年間に5,000例以上が発見されている。本調査では2001年1月1日より全国悉皆調査を開始し未破裂脳動脈瘤のデータバンクを構築している。5月4日の時点で523例の登録が

あり、その後も飛躍的に登録症例数は増加しつつある(6月20日964例)。本調査により本邦の未破裂脳動脈瘤の診療の傾向が明らかとなり、また自然歴・治療に関するリスクの同定が可能となる。さらに研究を推進してゆく予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

森田明夫、桐野高明：外科系領域におけるEBMの動向 脳神経外科 未破裂脳動脈瘤の診療とEBM治療指針作成を中心にEBMジャーナル 1:23-33, 2000  
(予定)UCAS Japan 事務局：日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査(UCAS Japan)の現況：第1報 脳神経外科ジャーナル 11: 2001

##### 2. 学会発表

2000年4月27日

第25回日本脳卒中学会

「日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査」

発表者 端和夫

2000年5月20日

第20回日本脳神経外科コンGRESS

「日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査」

発表者 桐野高明

2000年10月

第59回日本脳神経外科学会総会

「日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査」

発表者 桐野高明

2001年5月17日

第21回日本脳神経外科コンGRESS

「日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査 UCAS Japanの現況」

発表者 事務局 森田明夫

2001年6月23日

第10回日本脳ドック学会

「日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査 UCAS Japanの現況」

発表者 事務局 森田明夫

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

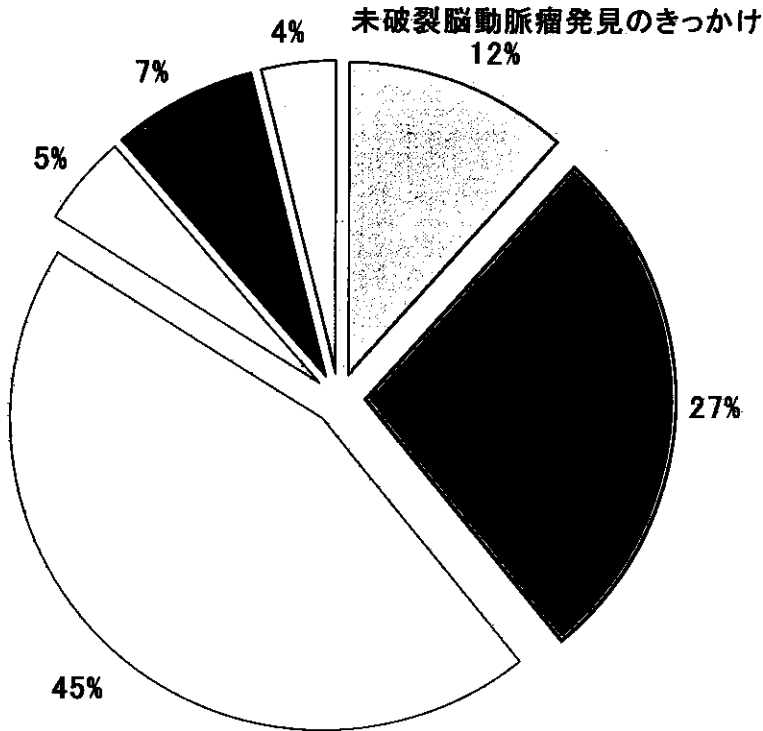
##### 3. その他

なし

グ ラ フ



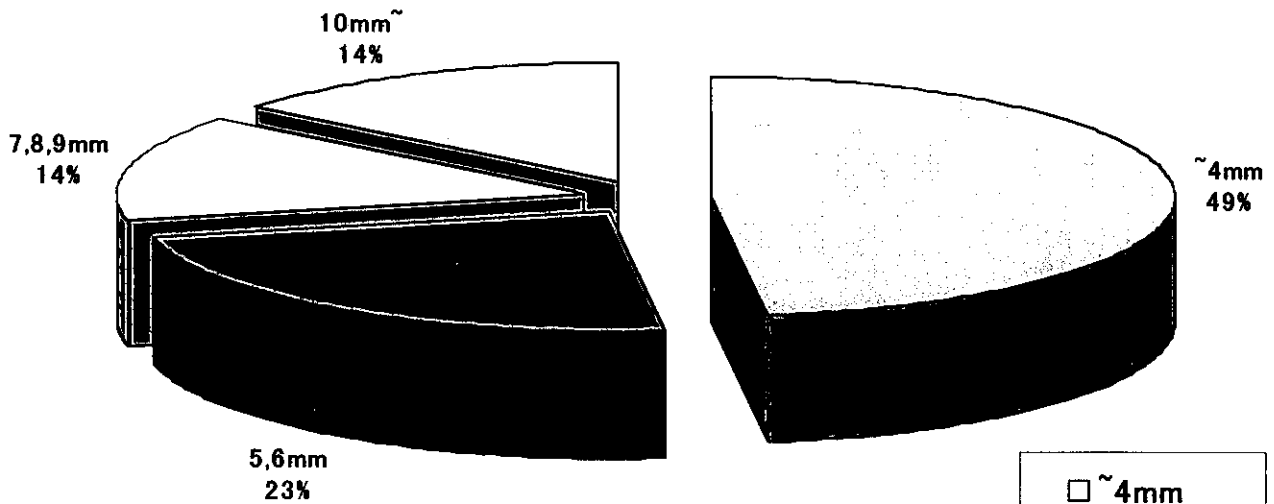
**図1**



- 1: 脳ドックなどの検診で発見された
- ▣ 2: 全身検索やくも膜下出血以外の中枢神経系疾患の精査の一環において偶然発見された
- 3: 頭痛めまい等の不特定症候に対する検査で発見された
- 4: 症候性(脳神経麻痺やその他動脈瘤に起因すると考えられる症状を呈し、その原因検索において発見)
- 5: くも膜下出血の際の検査にて発見された
- 6: 該当するものなし

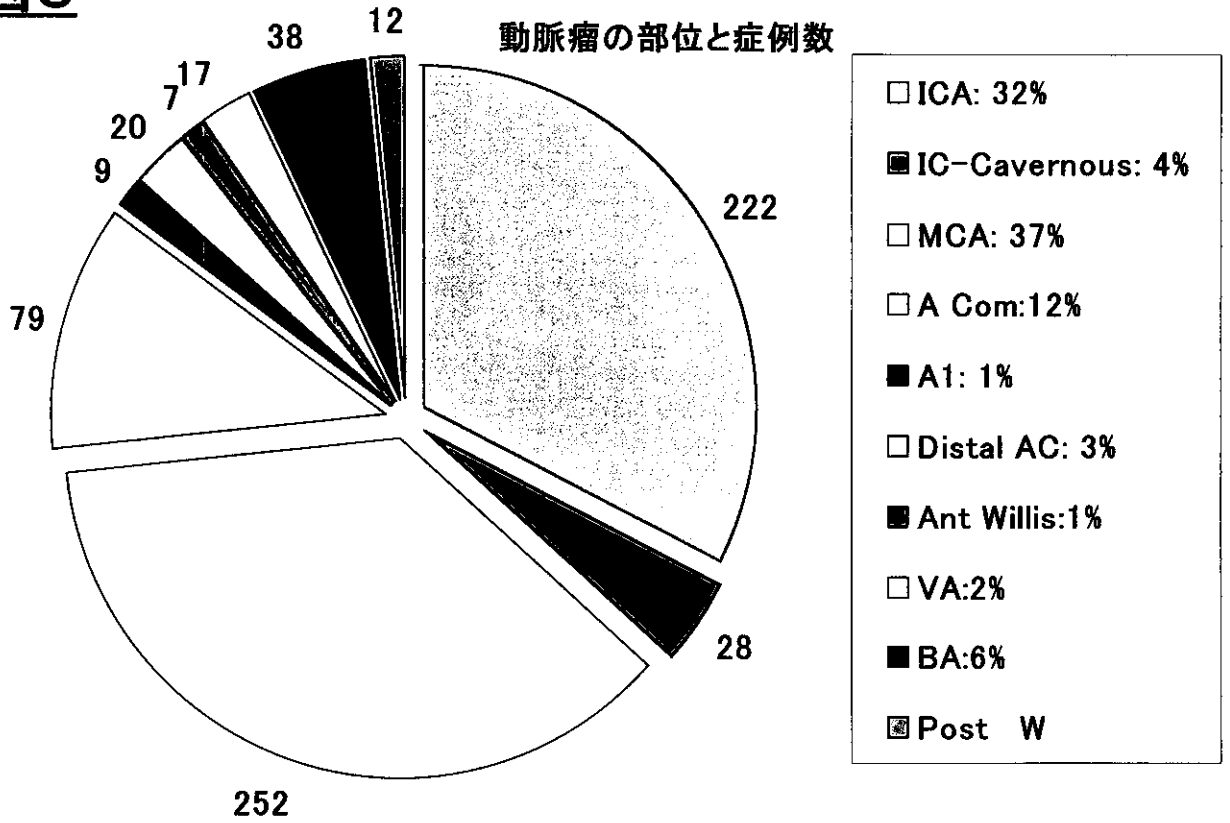
**図2**

動脈瘤のサイズ



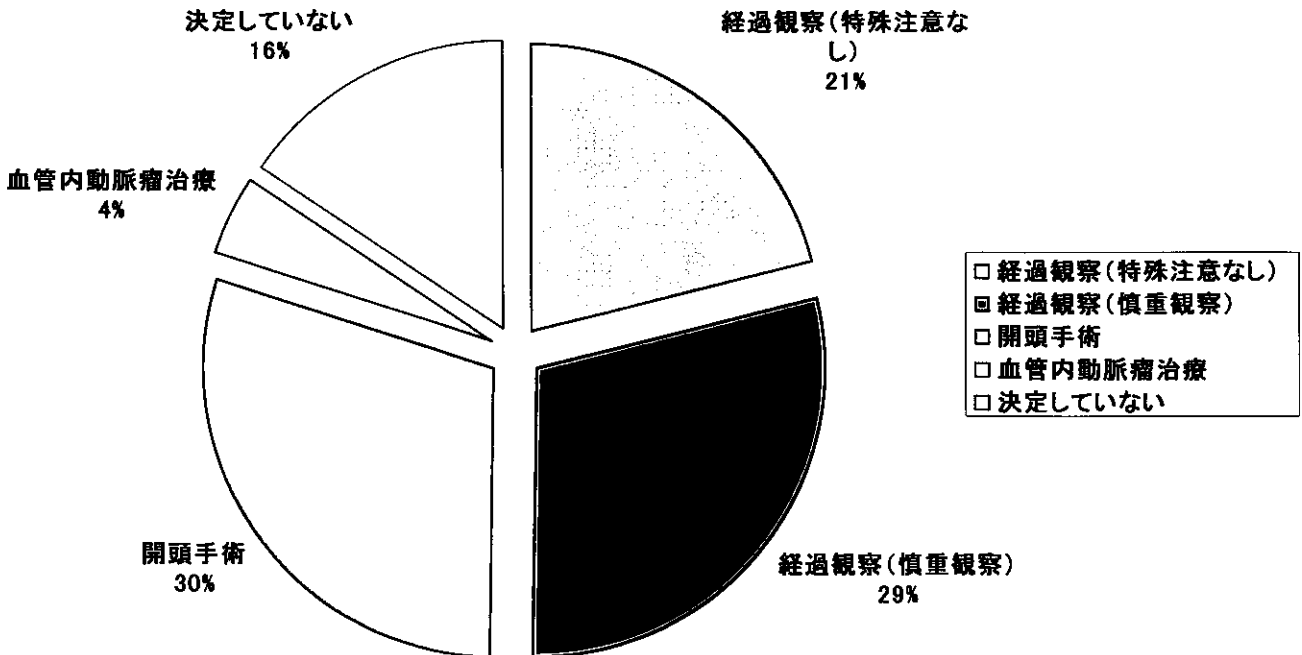
- ~4mm
- 5,6mm
- 7,8,9mm
- 10mm~

**図3**

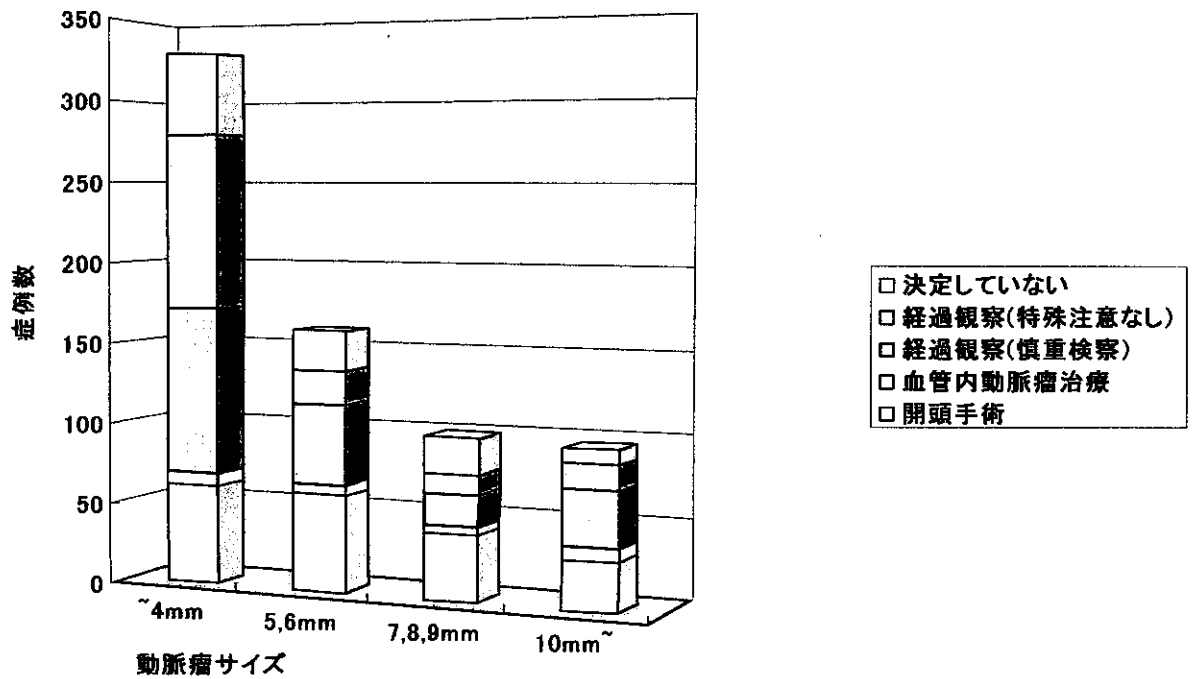


**図4**

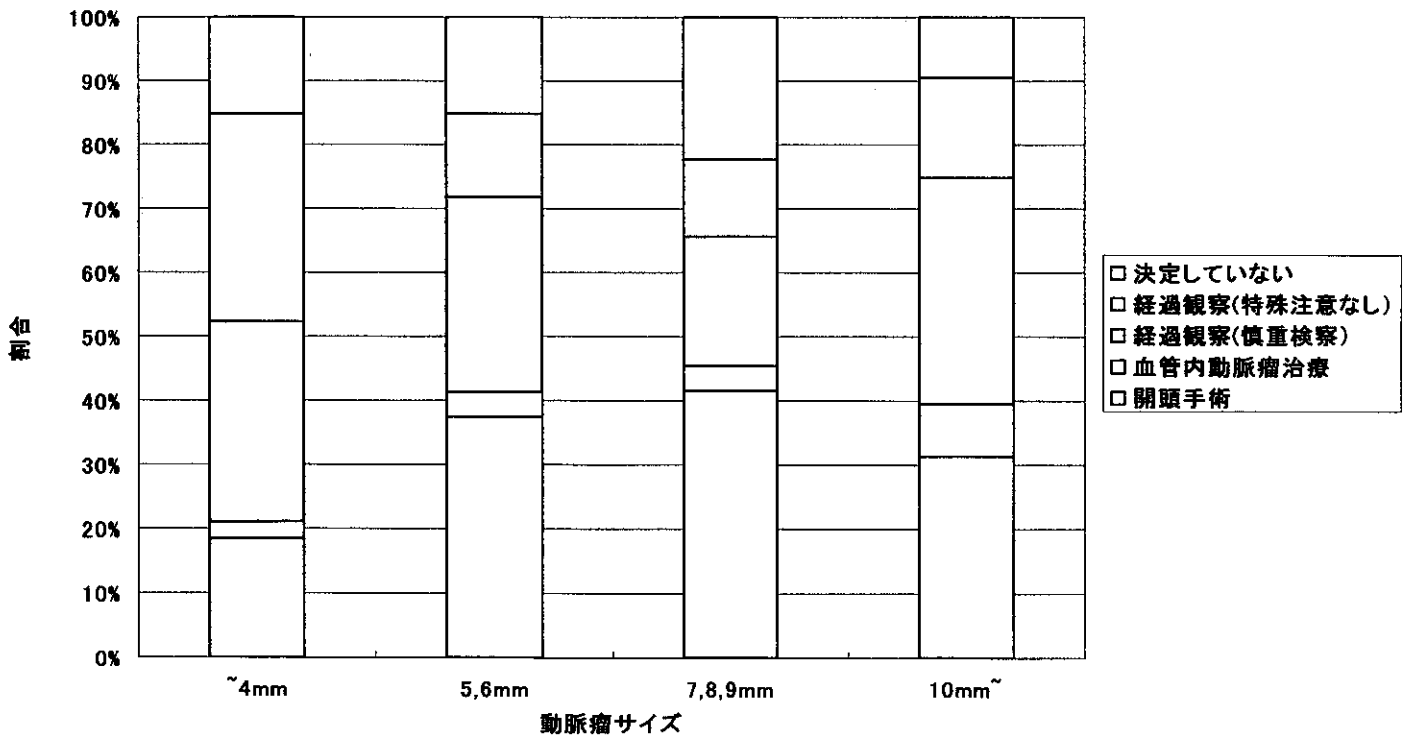
**初期治療適応**



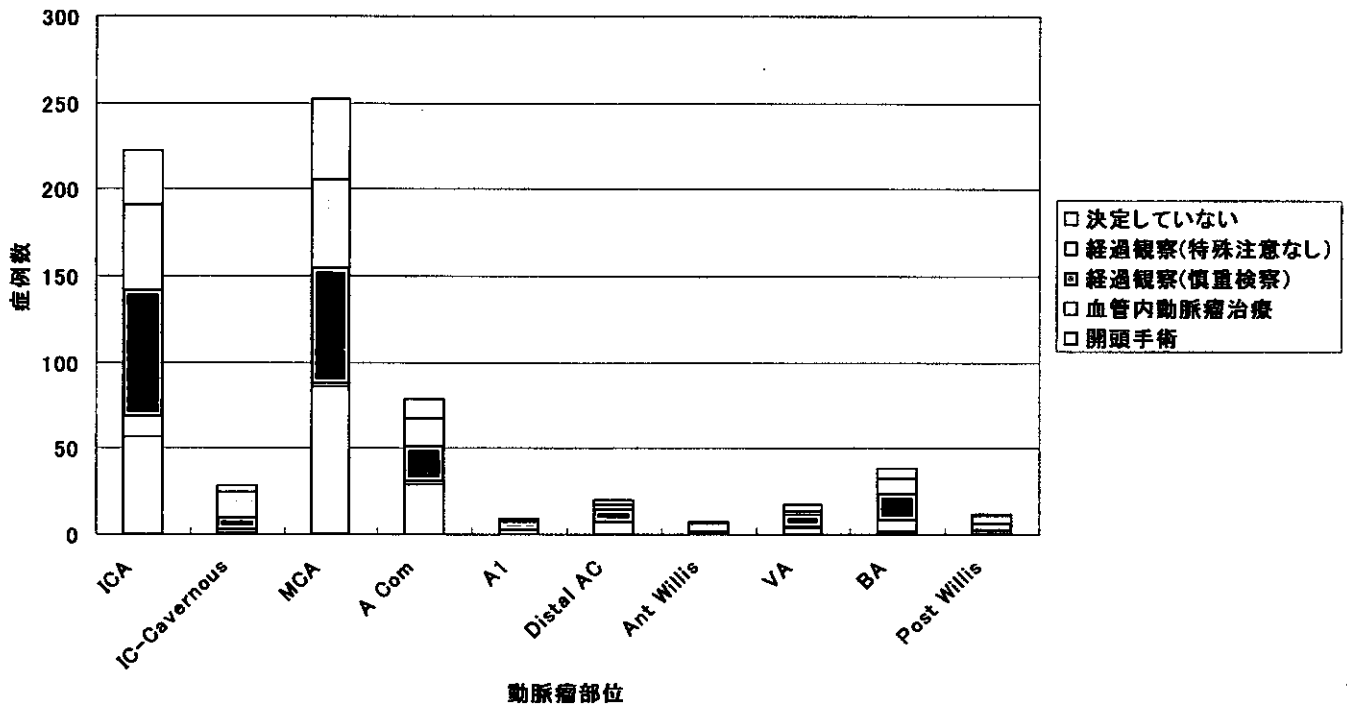
A: 動脈瘤サイズと治療適応



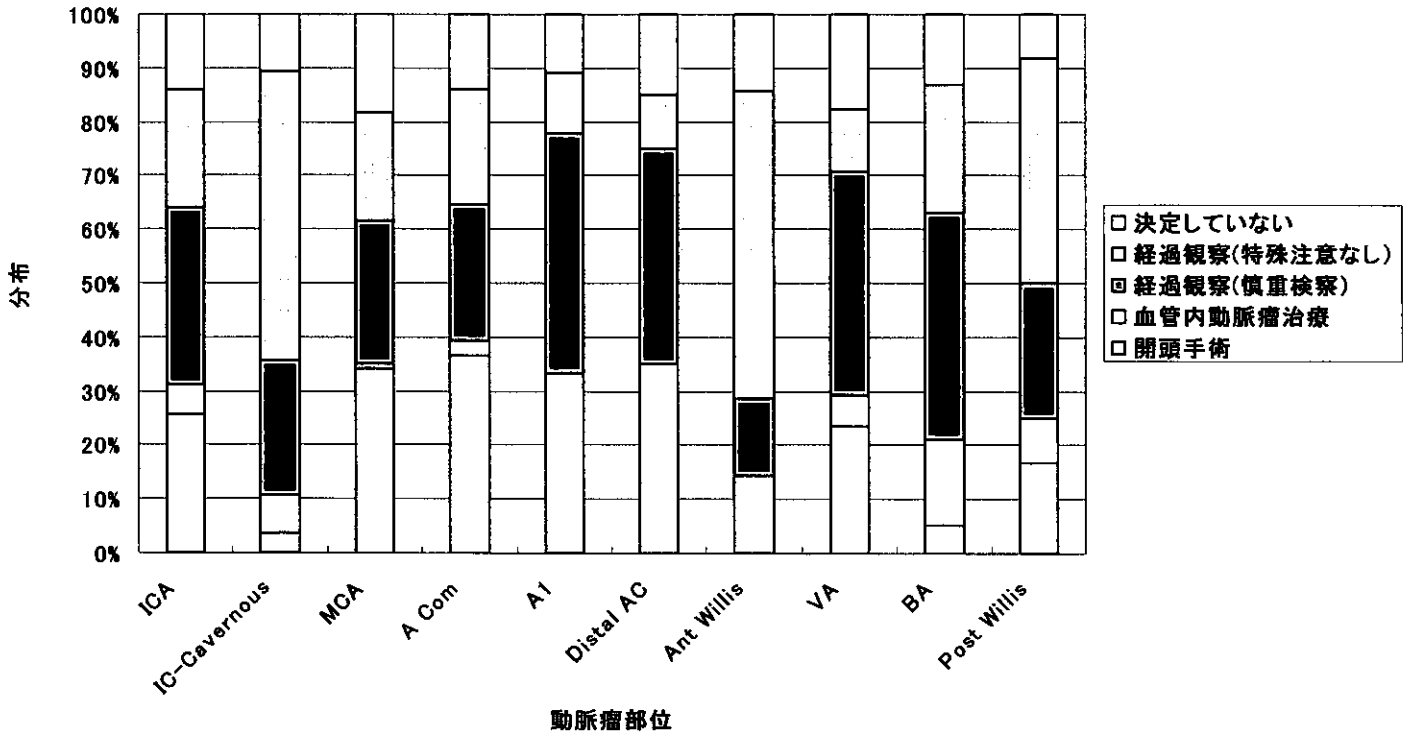
B: 治療適応の割合(サイズ別)



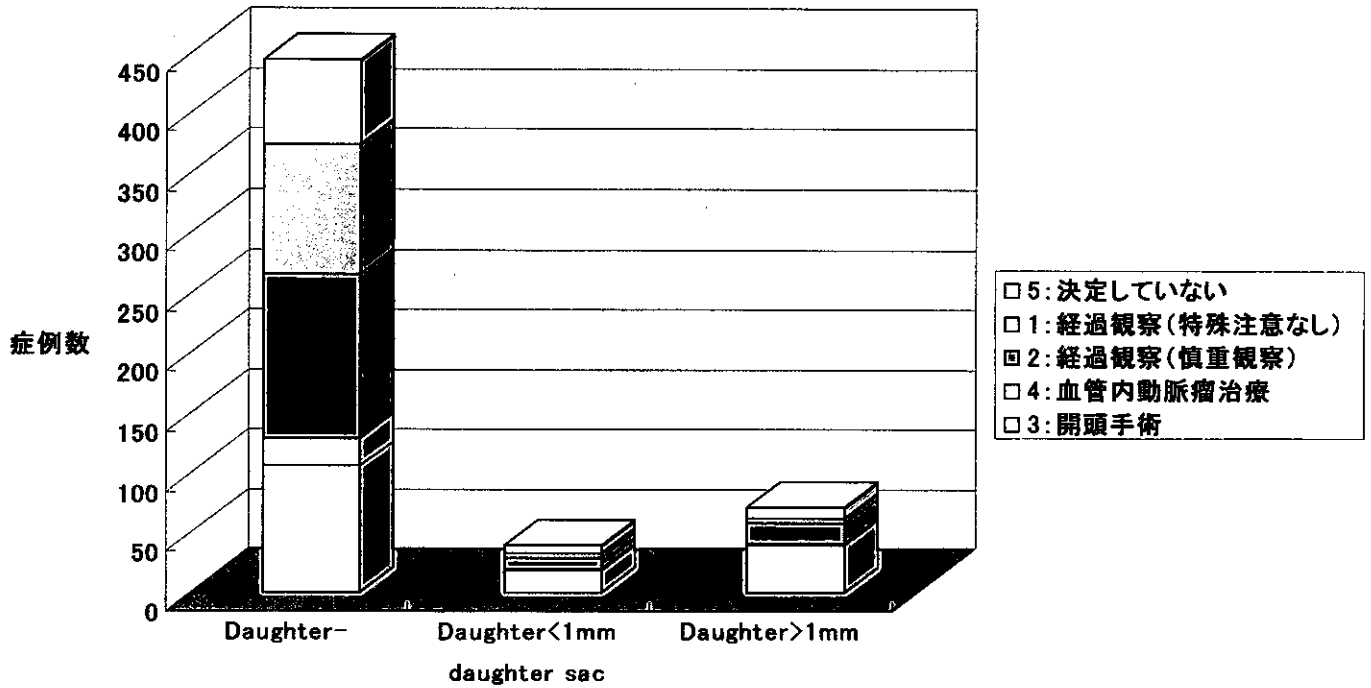
**A: 動脈瘤の部位と治療適応**



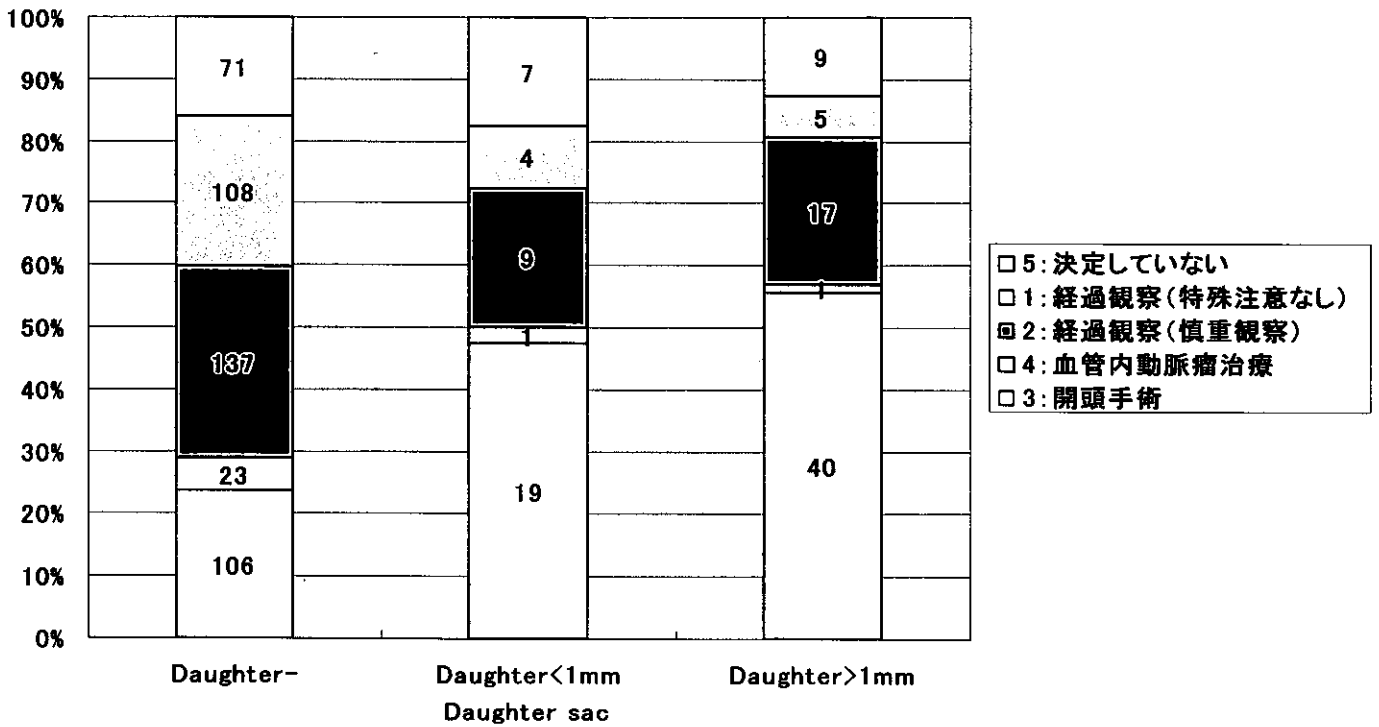
**B: 部位別治療適応分布**



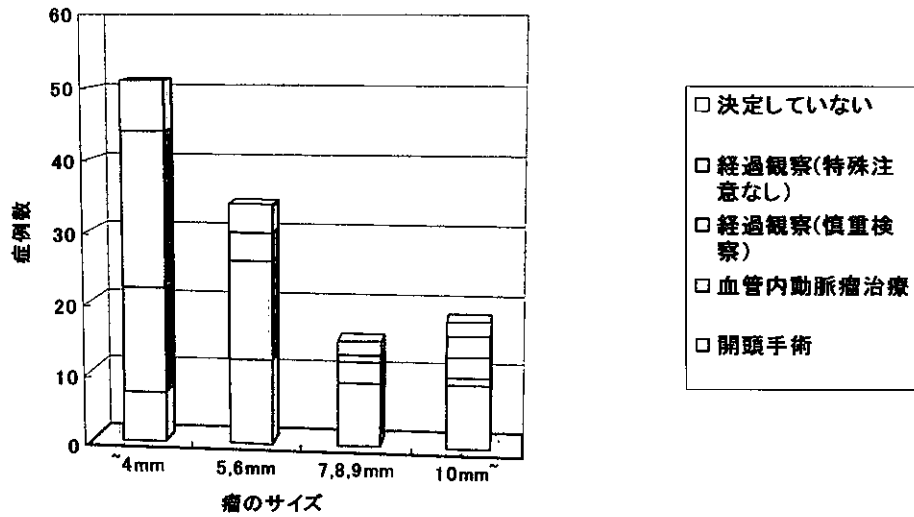
A: Daughter sacと治療選択



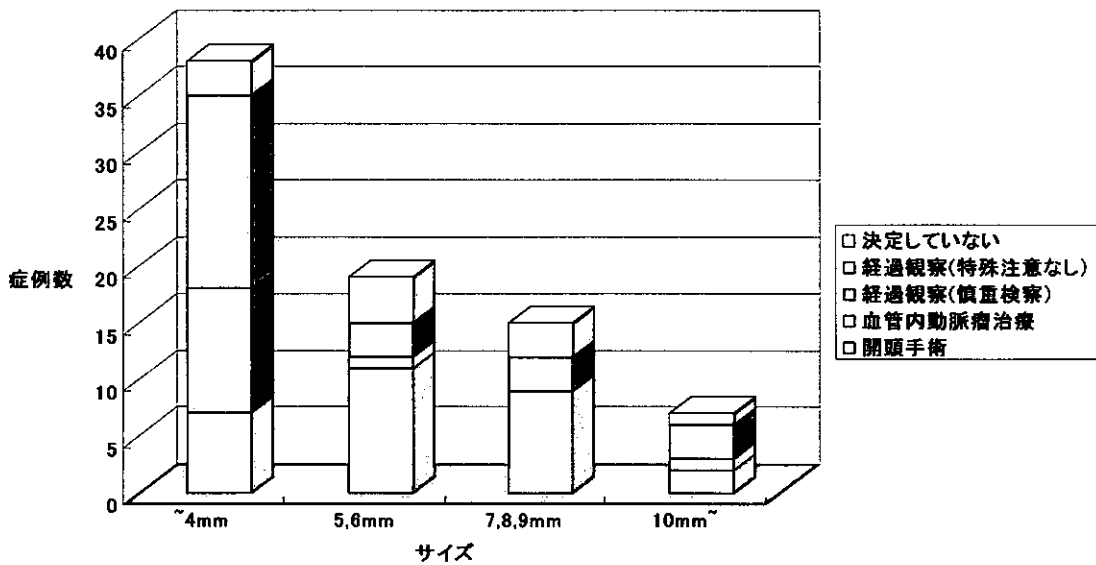
B: Daughter sacと治療選択



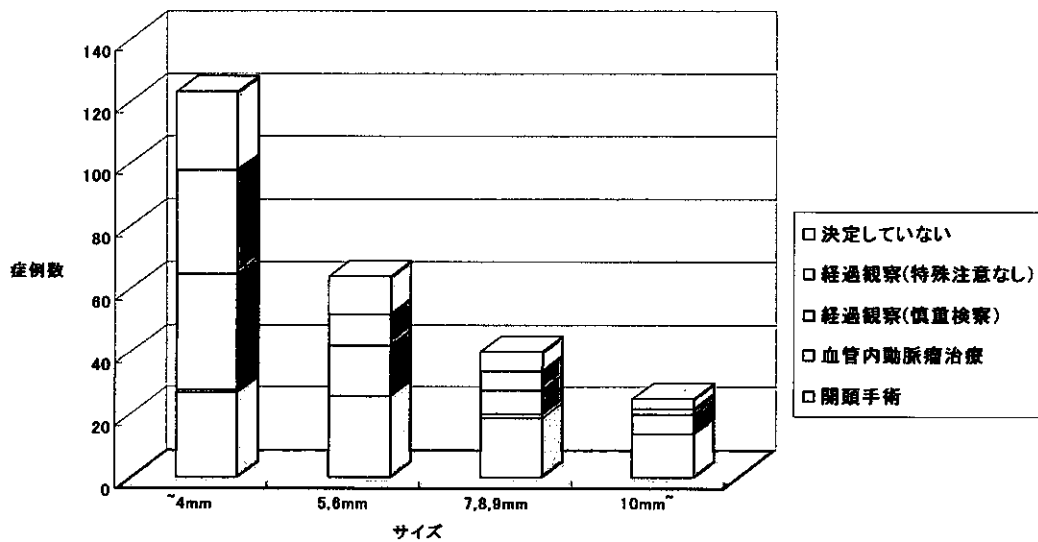
A: 内頸動脈-後交通動脈瘤:118cases



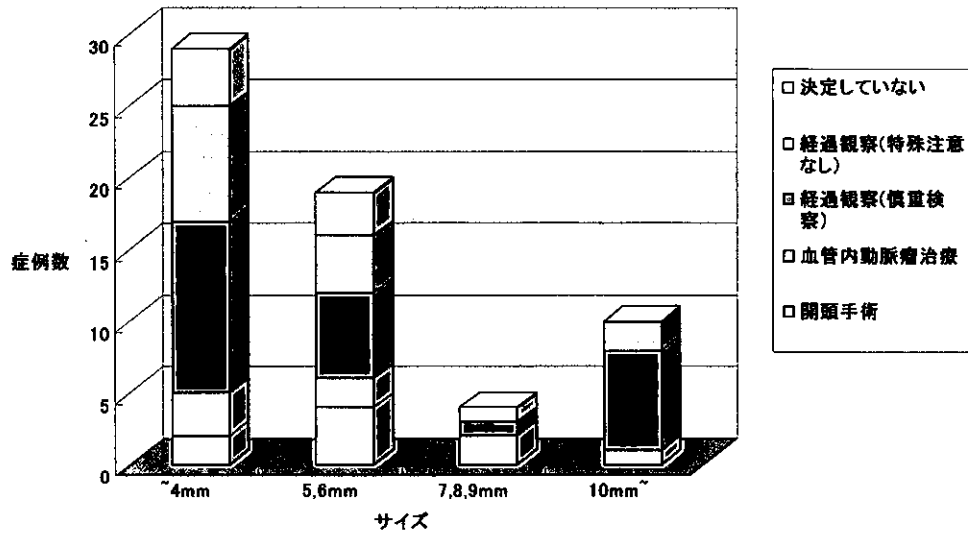
B: 前交通動脈瘤:79cases



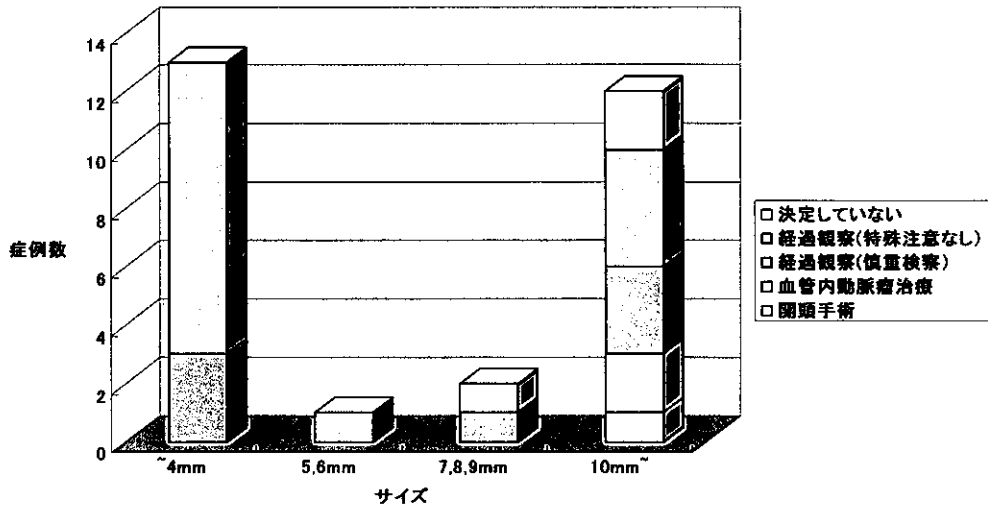
C: 中大脳動脈瘤:治療適応:252cases



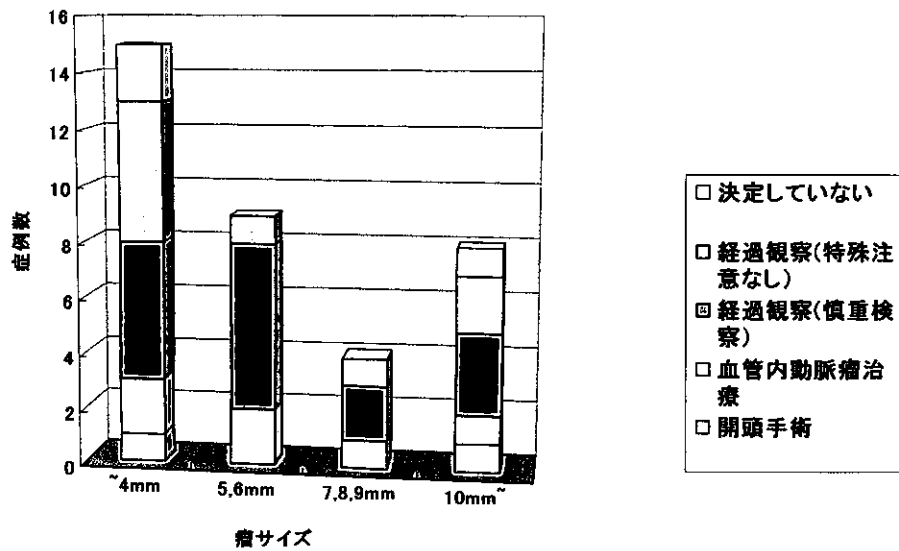
**A:** IC-Paraclinoid aneurysm:25 cases



**B:** 内頸動脈-海綿静脈洞動脈瘤:治療適応

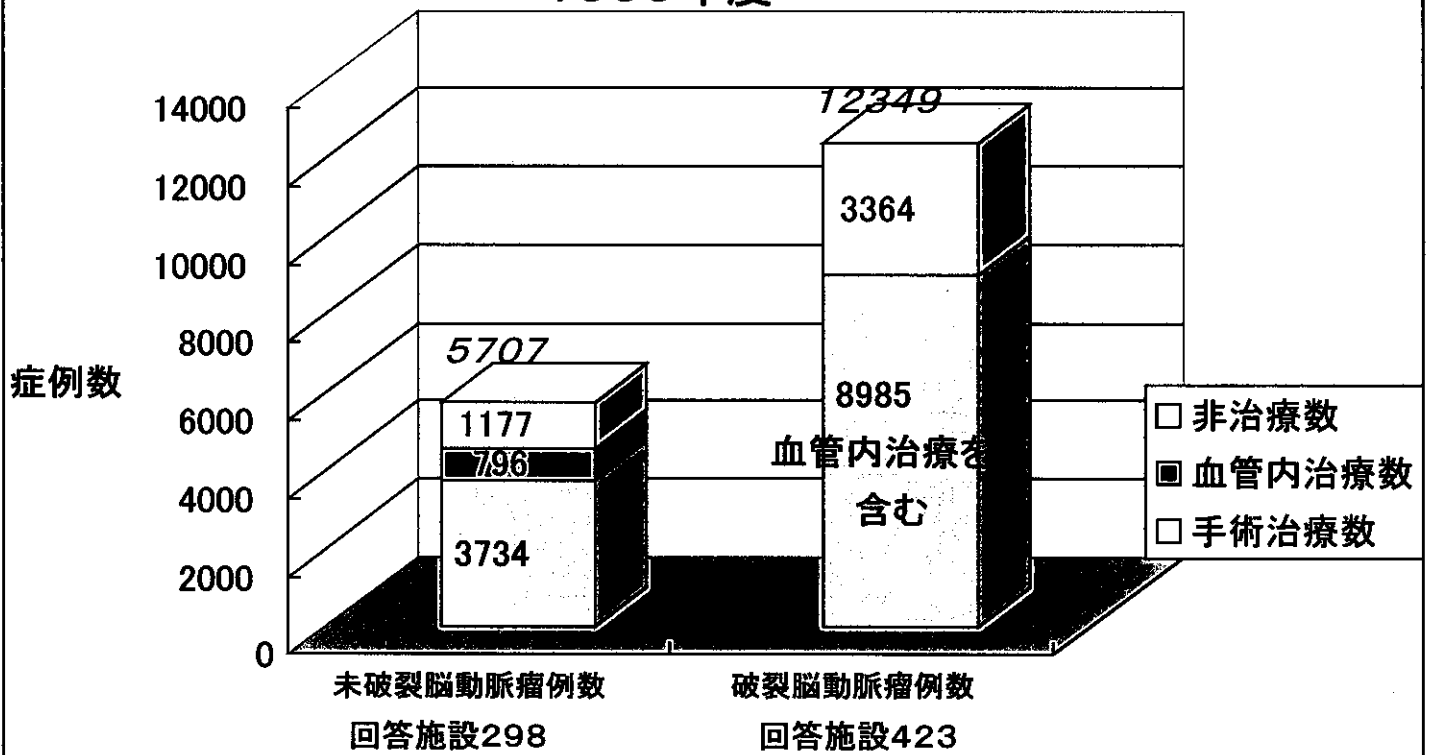


**C:** 椎骨脳動脈瘤: サイズと治療適応:36cases



**図10 未破裂および破裂脳動脈瘤症例数**

1999年度





# 別紙 1



*Protocol for*  
**UCAS Japan**

日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査

厚生科学研究

H11-健康-022「脳検診で発見される未破裂脳動脈瘤例  
の経過観察」

日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査

Unruptured Cerebral Aneurysm Study of Japan

(UCAS Japan)

目次：

I.	はじめに	3 ページ
II.	調査の目的	3 ページ
III.	仮説	3 ページ
IV.	調査の基本方針	4 ページ
V.	調査対象	5 ページ
VI.	倫理委員会規定およびインフォームドコンセント	6 ページ
VII.	調査の方法	6~9 ページ
VIII.	調査項目	9 ページ
IX.	記載・入力すべきフォーム	10 ページ
X.	調査の手順	11 ページ
XI.	入力状況の調査、安全監視	12 ページ
XII.	調査の End Point	12 ページ
XIII.	解析	13 ページ
XIV.	目標症例数	13 ページ
XV.	調査期間	14 ページ
XVI.	調査実施体制	14~15 ページ
XVII.	本調査のタイムスケジュール	16 ページ

添付書類

- 入力フォーム(FORM H, I~IV)
- 付表
- 未破裂脳動脈瘤を診たら。
- 患者説明書
- 画像診断基準