

# 厚生科学研究費補助金

## 21世紀型医療開拓推進研究事業

科学的根拠にもとづく未破裂脳動脈瘤の  
治療ガイドライン策定に関する研究

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 中川 俊男

平成14 (2002) 年 3月

# 目 次

I. 総括研究報告	1
科学的根拠にもとづく未破裂脳動脈瘤の 治療ガイドライン策定に関する研究 (研究総括・北海道地方の脳動脈瘤の疫学調査) 中川 俊男 (資料) 研究結果の詳細説明	2
II. 分担研究報告	18
1. 北海道地方の脳動脈瘤の疫学調査 端 和夫、田邊純嘉、八巻稔明、本望 修	2
2. 九州地方の脳動脈瘤の疫学調査 福井仁士	19
3. 関東地方の脳動脈瘤の疫学調査 齋藤 勇	20
4. 脳動脈瘤治療成績の調査 児玉南海雄	23
5. 中部・四国地方の脳動脈瘤の疫学調査 大本堯史	25
6. 東北地方の脳動脈瘤の疫学調査 吉本高志	26
7. 関東地方の脳動脈瘤の疫学調査 河瀬 斌	30
8. 山陰地方の脳動脈瘤の疫学調査 小林祥泰	31
9. 関西地方の脳動脈瘤の疫学調査 吉峰俊樹	35
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	40
IV. 研究成果の刊行物・別冊	42

# I . 総括研究報告

厚生科学研究費補助金（21世紀型医療開拓推進研究事業）  
（総括）研究報告書・（分担）研究報告書：北海道地方の脳動脈瘤の疫学調査  
科学的根拠にもとづく未破裂脳動脈瘤の治療ガイドライン策定に関する研究  
主任研究者 中川 俊男 日本脳ドック学会・事務局長  
新さっぽろ脳神経外科病院理事長・院長

研究要旨

クモ膜下出血の主な原因である脳動脈瘤の破裂前診断と治療に関する科学的根拠の収集、および、EBMにもとづく未破裂脳動脈瘤の治療ガイドライン策定を主題とする。

A. 研究目的

クモ膜下出血は、脳卒中死亡の最大の原因であり、原因の殆んどは脳動脈瘤の破裂である。他のタイプの脳卒中とは異なり、いわゆる生活習慣病対策では予防しがたい疾患である。唯一の予防方法は未破裂脳動脈瘤の早期発見と治療である。未破裂脳動脈瘤を年間1万例近く発見されるが、どのように取り扱うかに関して、EBMの観点から信頼性の高い知見は世界的に見ても皆無であるのが現状である。個々の患者における脳動脈瘤の大きさ、部位、形、家族性、多発性、生活状態、身体条件、年齢、性別など多く要因を分析し、未破裂脳動脈瘤の自然歴、治療方法、治療成績を科学的に検証し、未破裂脳動脈瘤の取り扱いに関する適切な治療ガイドラインの策定することを目標とする。

B. 研究方法

EBMの観点からは信頼性が高いと考えられる randomized control studyは、様々な理由から当該研究分野では困難である。未破裂脳動脈瘤の破裂率推定において、現実的な方法はクモ膜下出血の発生数を未破裂脳動脈瘤の存在数で除すことである。従って、未破裂脳動脈瘤および破裂脳動脈瘤の症例をできるだけ多く集計し、大きさ、部位、形、家族性、多発性、生活状態、身体条件、年齢、性別での比較解析を計画した。

C. 研究結果

北海道地区、端 和夫、田邊純嘉、八巻稔明、本望 修研究分担員らは、北海道24施設のくも膜下出血362例の転帰、および北海道24施設の未破裂脳動脈瘤1107例を集計し、脳動脈瘤の発生部位別の破裂率を算出した（詳細は添付資料を参照）。東北地区、吉本高志研究分担員は、宮城県脳卒中治療研究会に所属している県内の脳卒中診療拠点病院の24施設において、1988年から1998年まで登録した脳卒中症例25,261例（くも膜下出血 4,147例（16.4%）、未破裂脳動脈瘤：476例（1.9%））について、くも膜下出血（破裂脳動脈瘤）および未破裂脳動脈瘤の発生状況と治療成績を調査した（詳細は分担研究報告書を参照）。東北地区、児玉南海雄研究分担員は、1983年～2001年の間における福島医科大学脳神経外科および関連施設にて手術を施行した未破裂脳動脈瘤129例の手術成績を調査し、手術に伴う合併症発現の原因について解析し、その要因について検討した（詳細は分担研究報告書を参照）。関東地区、河瀬斌研究分担員は、東京赤坂脳ドックを、平成5年10月から平成13年12月までに受診した15439例を対象として、都心部ホワイトカラー中年層の未破裂脳動脈瘤の保有率の算出を試みた（詳細は分担研究報告書を参照）。関東地区、齋藤 勇研究分担員は、未破裂脳動脈瘤手術の危険因子に関する調査を施行した（詳細は分担研究報告書を参照）。関西地区、吉峰俊樹研究分担員は、関西地区の脳神経外科主幹18施設において平成13年度に治療された未破裂脳動脈瘤患者122名（男性38、女性84）について調査し、未破裂脳動脈瘤治療成績の実態を明らかにすることを試みた（詳細は分担研究報告書を参照）。中国・四国地区、大本堯史研究分担員は、中国・四国地方（山陰を除く）で精力的に脳ドックを施行している10施設の協力を得て、過去3年間の脳ドック受診者のデータ集計を施行した。また、岡山大学病院脳神経外科及びその主要関連病院5施設における未破裂脳動脈瘤の治療成績（開頭術及び血管内手術）のデータ集計も継続中である（詳細は分担研究報告書を参照）。山陰地区、小林祥泰研究分担員は、山陰地方なかでも島根県と鳥取県において、くも膜下出血の手術を行っている脳卒中基幹病院の16施設

の協力を得て、くも膜下出血発症例の年齢、性別、重症度、手術の有無、予後などについて背景調査を行った（詳細は分担研究報告書を参照）。九州地区、福井仁士研究分担員は、日本脳神経外科学会九州地方会に所属する専門医訓練施設89施設における未破裂脳動脈瘤の疫学調査の体制整備、および、佐世保市を中心とした長崎県北部（人口約44万）で生じたくも膜下出血症例における調査研究の整備を行った。

D. 考察

平成13年度の本研究の予備的研究結果は、従来の結果（1997年の日本脳ドック学会ガイドライン）を支持するものであり、1998年に報告されたISUIAとは、明らかに異なるものであった。また、ごく最近（平成14年2月9日）にSan Antonioにて国際未破裂脳動脈瘤調査の最新予備調査結果が公表されたが（Special report from 27th International Stroke Conference Prospective data from ISUIA）、1998年に報告されたISUIAの結果とはかけ離れていることが判明した。これらの予備的研究結果、1センチ未満の未破裂脳動脈瘤の破裂率は0.1%以下という1998年に報告されたISUIAの結果（時期尚早な発表）は否定され、1センチ未満でも7ミリより大きいものは0.7%/年の確立で破れること、また、6ミリ以下でもBA-tipやIC-PCは要注意であることが判明した。この結果、2000年に発表されたAHA recommendationも改定されることになるのは確実と思われる。

しかし、上記の予備的研究結果は、従来のわが国におけるコンセンサス（1997年の日本脳ドック学会ガイドライン）を支持するものであるが、さらに、個別の未破裂脳動脈瘤における自然歴、治療方法、治療成績を科学的に検証し、大きさ、部位、形、家族性、多発性、生活状態、身体条件、年齢、性別など多く要因の分析に基づいた詳細な検討が必要であることには変わりなく、特に、わが国の特殊性を加味した我が国独自の科学的根拠の提供が強く望まれている。

E. 結論

上記のごとく、現在までの予備的結果は、1997年の日本脳ドック学会ガイドラインを支持するものであるが、海外の不確定な情報に翻弄されることなく、日本国民の健康を守るのは、われわれ日本人医師であるとの決意から、同様なアプローチで研究をさらに推進し、症例数を統計学的に十分有意な科学的根拠となるまで増やし、わが国における未破裂脳動脈瘤の取り扱いの指針を策定することが急務であると思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

添付資料を参照のこと

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

## (資料) 研究結果の詳細説明

### 《研究の概要》

50歳台、60歳台の脳卒中死亡の約半数を占めるクモ膜下出血は、原因のほとんどは脳動脈瘤の破裂により、発症すると約半数が死亡または重症の後遺症を生じる疾患であるため、その治療は原因となる脳動脈瘤の早期発見、予防的治療が重要である。わが国は国民皆保険制度により、世界で最も高い医療レベルを誇り、未破裂脳動脈瘤の早期発見、治療が可能となっている。

現在、わが国では、未破裂脳動脈瘤は年間1万例近く発見される。これらの未破裂脳動脈瘤は、脳ドックでの発見率とクモ膜下出血の発生率とから推測すると全体でおよそ年間0.5%、手術の対象となる5mm以上のものではおよそ1%の破裂率と推測されていた。実際、わが国では、1997年に日本脳ドック学会が未破裂動脈瘤の治療適応に関するガイドラインを策定し、5mm以上の硬膜内動脈瘤に対して積極的に治療を考慮するという考え方で、広くコンセンサスが得られていた。

しかし、1998年に報告された国際共同研究(ISUIA)は、未破裂動脈瘤の破裂リスクが従来よりも低く算出され、また手術成績も良好な結果ではないと報告したため、未破裂動脈瘤の治療方針に関して、世界中を混乱させた。この結果は、様々な理由から世界的に批判されたが、現在までの報告(エビデンスレベルではレベル4からレベル5相当)では、実際の臨床の場で、個々の患者の破裂率を推測し適切な治療方針を決定することは非常に困難であることも実情である。

本研究は、未破裂脳動脈瘤の多様性に対応し、今、目の前にいる患者の脳動脈瘤の破裂率を推測し、適切な治療方法を選択することを可能とするための臨床研究である。昨年度(平成13年度)の本研究の予備的研究結果は、従来の結果(1997年の日本脳ドック学会ガイドライン)を支持するものであり、1998年に報告された国際共同研究(ISUIA)とは、明らかに異なるものであった。また、ごく最近(平成14年2月9日)にSan Antonioにて国際未破裂脳動脈瘤調査の最新予備調査結果が公表されたが(Special report from 27th International Stroke Conference Prospective data from ISUIA)、1998年に報告されたISUIAの結果とはかけ離れており、従来の結果(1997年の日本脳ドック学会ガイドライン)に近いものであった。

しかし、未破裂脳動脈瘤は臨床的に非常に多様な病気であり、個別の未破裂脳動脈瘤における自然歴、治療方法、治療成績を科学的に検証し、大きさ、部位、形、家族性、多発性、生活状態、身体条件、年齢、性別など多く要因の分析に基づいた個々の患者における破裂率の推測が必要であるが、現在では十分な情報が得られておらず、科学的根拠にもとづく未破裂脳動脈瘤の治療ガイドライン策定が緊急の課題として存在していることに変わりはない。本研究では、実際の臨床の現場での治療方針を決定する上で信用できうる科学的根拠を提供することを主題として、引き続き臨床研究を継続する。

### 《研究の目的、必要性、及び期待される成果》

クモ膜下出血は、脳卒中死亡の最大の原因で、人的・経済的両面から国民健康上の大きな問題である。また、他のタイプの脳卒中とは異なり、いわゆる生活習慣病対策では予防しがたい疾患である。唯一の予防方法は未破裂脳動脈瘤の早期発見と治療である。

過去十数年にわたって日本脳ドック学会が強力な牽引力となって推進してきた結果、現

在わが国では、世界で唯一の脳ドックシステムを有することができるようになり、未破裂脳動脈瘤を年間1万例近く発見するまでに至っている。しかし、これらの未破裂脳動脈瘤をどのように取り扱うかに関して、EBMの観点から信頼性の高い知見は世界的に見ても皆無であるのが現状である。（現段階で得られるエビデンスレベルはLevel 4 - Level 5相当であり、推奨の強さはGrade C程度の非常に弱いものである。）未破裂脳動脈瘤は臨床的に多様な疾患であるが、個別の未破裂脳動脈瘤における自然歴、治療方法、治療成績を科学的に検証した報告は皆無である。個々の患者における破裂率の推測には、大きさ、部位、形、家族性、多発性、生活状態、身体条件、年齢、性別など多く要因の分析が必要である。

また、未破裂脳動脈瘤の取り扱いを検討する場合、未破裂脳動脈瘤には臨床像、自然経過はもとより、病因までも異なる多くの病態が含まれているため、治療の選択とリスクも多様である。例えば、脳底動脈の巨大脳動脈瘤はほとんどが解離性脳動脈瘤で、脳幹部圧迫や破裂により数年の間に死亡する症例が多く、治療も困難で手術の成功率も低い。これに対して脳ドックで発見される小さな脳動脈瘤は無症状で発見され、破裂の危険は少なく、手術も高い確率で安全である。この様に、同じ未破裂脳動脈瘤でも治療という観点からも、臨床的には極端に異なる疾患が混在している。

EBMの観点からは信頼性が高いと考えられるrandomized control studyは、本臨床研究では困難である。なぜなら、たとえば脳ドックで見つかるすべての未破裂脳動脈瘤を一定期間経過観察するという研究や、無作為に手術群と観察群を作って比べるという研究は理論的には計画可能であるが、本臨床調査研究は破裂時の死亡率が50%で、その恐ろしさを一般の人も良く知っているクモ膜下出血が対象であり、しかもその予防を目的に脳ドックを受けた人を経過観察することは（犠牲となる患者さんの上に築かれる命をかけた研究成果）非現実的である。

本研究では、EBMもしくは学術的観点からはrandomized control studyより劣るが、より現実的な調査研究方法を用いている。すなわち、脳ドックで発見される未破裂脳動脈瘤の詳細な分析と、調査地区全体でのクモ膜下出血発症で搬入される症例の脳動脈瘤の詳細な検討を組み合わせることで、臨床的に有用で妥当な科学的根拠を導き出し、未破裂脳動脈瘤の取り扱いに関する適切な治療ガイドラインの策定することで、クモ膜下出血を予防的・効果的に治療することを目標としている。

本研究成果によりクモ膜下出血を予防することが可能となれば、わが国の人的資源の喪失を防ぎ、要介護患者を減少させることが可能となるため、国民の保健・医療・福祉の向上とともに、社会経済的にも多大な貢献が期待できると思われる。

#### 《この研究に関連する国内・国外における研究状況、及びこの研究の特色・独創的な点》

現存する文献から未破裂脳動脈瘤の破裂率を推定することは容易ではない。また、EBMの観点からレベルの高い情報も存在しないのが現状である。それにもかかわらず、現在、わが国では、未破裂脳動脈瘤は年間1万例近く発見され、臨床医は毎日の診療でその取り扱いを決断しなければならない状況にある。

観察研究としては1994年と2000年に報告されたJuvolaの報告があるが、母集団の大部分が過去にくも膜下出血があった症例である。この報告では大きさの中央値は4mm、年間1.3%の破裂率が記載されている。わが国ではYasuiらの234例の経過観察報告があり、年間2.3%と高い値である。Rinkelらの過去の9報告の分析では、未破裂動脈瘤では0.8%、10mm以下のものでは0.7%と記載されているが信頼区間の幅は大きい。

1997年の日本脳ドック学会による未破裂動脈瘤の治療適応に関するガイドラインで

は、5 mm 以上の硬膜内動脈瘤に対して積極的に治療を考慮するという考え方で、現在、わが国では広くコンセンサスが得られている。一方、1998 年に報告された国際共同研究 (ISUIA) は、未破裂動脈瘤の破裂リスクが従来よりも低く算出され、また手術成績も良好な結果ではないと報告している。同研究では 10mm より小さいものの破裂率はクモ膜下出血の既往のある例では年間 0.5%であったが、既往のない例では年間 0.05%と報告している。しかし、従来の報告を総合すると、脳動脈瘤全体の年間破裂率は約 1.1%程度と推測され、特に 10mm 未満の未破裂脳動脈瘤の破裂率は従来の報告と比べかなり低く、世界的に多くの反論があった。

平成 13 年度の本研究の予備的研究結果は、従来の結果 (1997 年の日本脳ドック学会ガイドライン) を支持するものであり、1998 年に報告された ISUIA とは、明らかに異なるものであった。また、ごく最近 (平成 14 年 2 月 9 日) に San Antonio にて国際未破裂脳動脈瘤調査の最新予備調査結果が公表されたが (Special report from 27th International Stroke Conference Prospective data from ISUIA)、1998 年に報告された ISUIA の結果とはかけ離れていることが発表された。この予備的研究結果は、prospective cohort study で、Group I (cases without SAH) 1073 cases、Group II (cases with SAH) 613 cases、計 1680 cases で集計された。以下に概要を示す。

- \* サイズ別の年間破裂率では、Group I はサイズに依存するが、Group II は余りサイズに影響されない。

動脈瘤のサイズ	年間破裂率 (Group I)	年間破裂率 (Group II)
2-6mm	0.1 %	0.5 %
7-9mm	0.7 %	0.5 %
10-24mm	7.0 %	1.0 %
25mm 以上	17.0 %	—

- \* 部位別の年間破裂率は、BA-tip が 2%、IC-PC が 1%であり、また、部位—サイズ別の年間破裂率は、7-9 ミリの群では、IC-PC が 2.5%、Vertebro-basilar が 3.15%、2-6 ミリの群では、BA-tip では 1.25%、IC-PCOM が 0.6%であり、部位、サイズ別で破裂率に大きな違いがあることが示された。
- \* これらの予備的研究結果、1 センチ未満の未破裂脳動脈瘤の破裂率は 0.1% 以下という 1998 年に報告された ISUIA の結果 (時期尚早な発表) は否定され、1 センチ未満でも 7 ミリより大きいものは 0.7%/年の確立で破れること、また、6 ミリ以下でも BA-tip や IC-PC は要注意であることが判明した。この結果、2000 年に発表された AHA recommendation も改定されることになるのは確実である。

しかし、上記の予備的研究結果は、従来のわが国におけるコンセンサス (1997 年の日本脳ドック学会ガイドライン) を支持するものであるが、さらに、個別の未破裂脳動脈瘤における自然歴、治療方法、治療成績を科学的に検証し、大きさ、部位、形、家族性、多発性、生活状態、身体条件、年齢、性別など多く要因の分析に基づいた詳細な検討が必要であることに変わり無く、特に、わが国の特殊性を加味した我が国独自の科学的根拠の提供が強く望まれている。

我々は、既に、特定地域におけるクモ膜下出血の発生調査を行い、脳ドックでの未破裂脳

動脈瘤の頻度で除することで破裂率の推定を試みている。海外の不確定な情報に翻弄されることなく、日本国民の健康を守るのは、われわれ日本人医師であるとの決意から、当該研究では、同様なアプローチで研究をさらに推進し、症例数を統計学的に十分有意な科学的根拠となるまで増やし、わが国における未破裂脳動脈瘤の取り扱いの指針を決定することを主題としている。

### 《平成13年度の研究成果：北海道地区》

北海道地区24施設において、362名のクモ膜下出血患者と、1107個の未破裂脳動脈瘤の臨床データを解析した結果、下記の結果を得た。

#### 1：北海道24施設のくも膜下出血例の転帰

	症例数	g r	m d	s d	v	d
Grade I	42	26	6	6	1	3
Grade II	70	27	13	20	1	9
Grade III	86	24	23	19	3	17
Grade IV	97	6	17	25	8	41
Grade V	67	1	0	10	4	52

#### 2：北海道24施設の未破裂脳動脈瘤

部位	個数	平均サイズ (mm)	標準偏差
IC	361	7.0	4.24
ACOM	346	6.0	3.02
MCA	350	7.8	4.78
BA	50	8.2	5.47

破裂動脈瘤の殆んどは最大計が10mm以下であり、平均6.9mmであった(図1)。これは、10mm以下の未破裂脳動脈瘤は、殆んど破裂する心配か無いとする意見と矛盾する結果である。また、破裂動脈瘤の大きさを発生部位に検討すると、A-comの動脈瘤は比較的小さいものでも破裂する傾向があることが判明した(図2)。

動脈瘤の発生部位別の破裂頻度は、A-com, MCA, IC, VB, AICA, その他、の順で頻度が高く(図3)、未破裂脳動脈瘤の発生部位と比較すると(図4)、やはり、発生部位別に破裂率に差異があることが判明した(図5)。つまり、A-comとdistal ACAの動脈瘤は、特に破裂しやすく、しかも、小さなものでも破裂する傾向があることが考察された。

動脈瘤破裂における性差は、女性の方が頻度は高く、しかも、若いうちから発症しやすい傾向が見られた(図6)。

破裂動脈瘤に基因するクモ膜下出血の重傷度は、高齢者ほど重症で発症することが多いことも判明した(図7)。一方、未破裂脳動脈瘤の手術成績を比較すると、年齢による影響は少なく、高齢者でも安全に手術を施行することが可能であった(図8、図9)。以上より、高齢者の特徴をまとめると(図10、図11)、動脈瘤が一旦破裂し、クモ膜下出血を引き起こすと病態は非常に重篤となり、治療成績も惨憺たる結果であるが、破裂前(未破裂動脈瘤)における予防手術のリスク(治療成績)は、若年者とほぼ同等であり、高齢者における予防手術は若年者における予防処置より、より効果的で重要と思われた。



# 破裂脳動脈瘤のサイズ

図 1

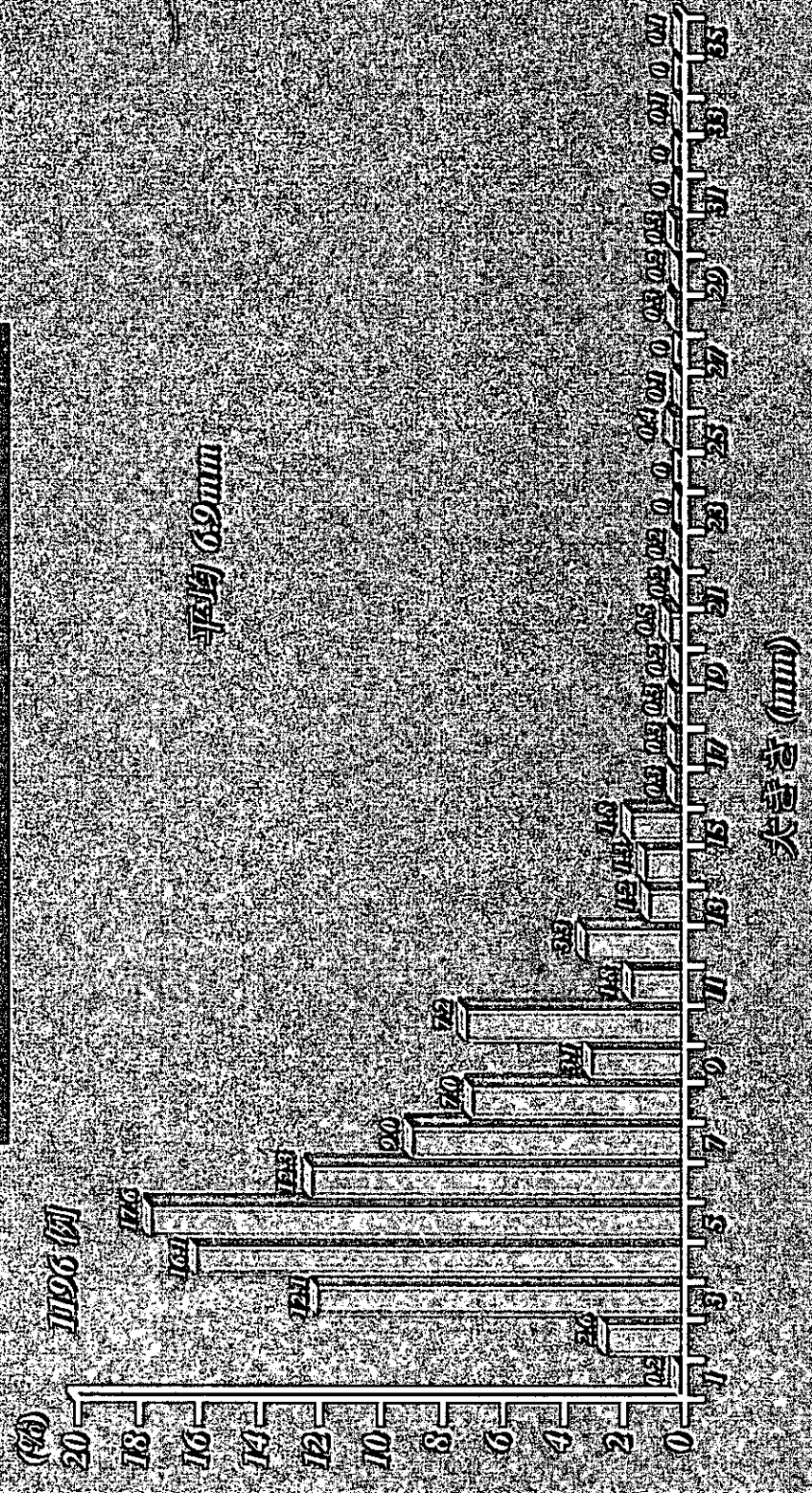


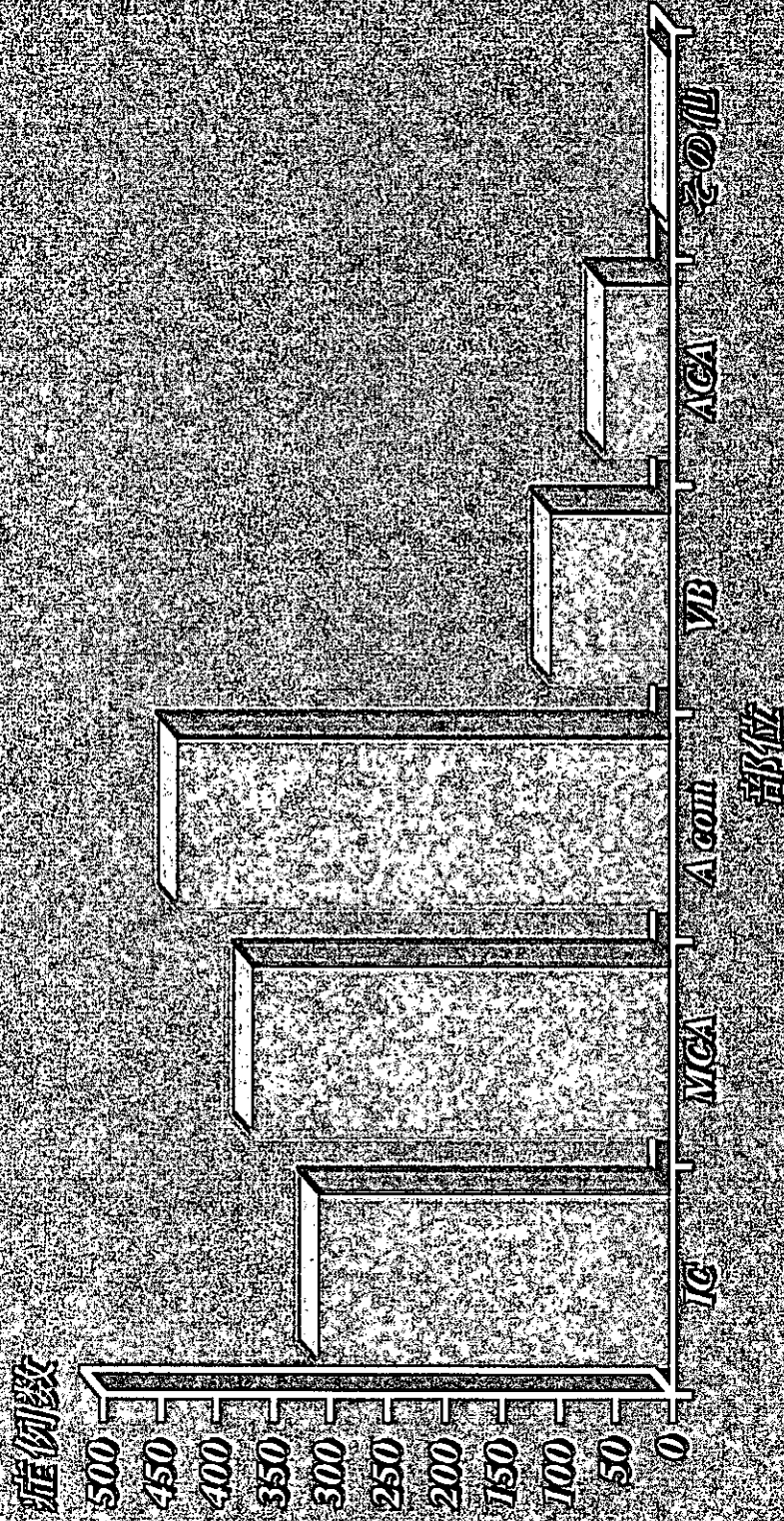
図2

破裂脳動脈瘤の平均サイズ

全症例	6.9 ± 4.26 mm
女性	6.8 ± 4.26
男性	7.1 ± 4.41
70歳 ≤	7.6 ± 4.82
IC	7.0 ± 4.24
MCA	7.8 ± 4.79
A-com	6.0 ± 3.02
B	8.2 ± 5.47

図 3

破裂脳動脈瘤の部位



# 破裂と未破裂脳動脈瘤の部位

図4

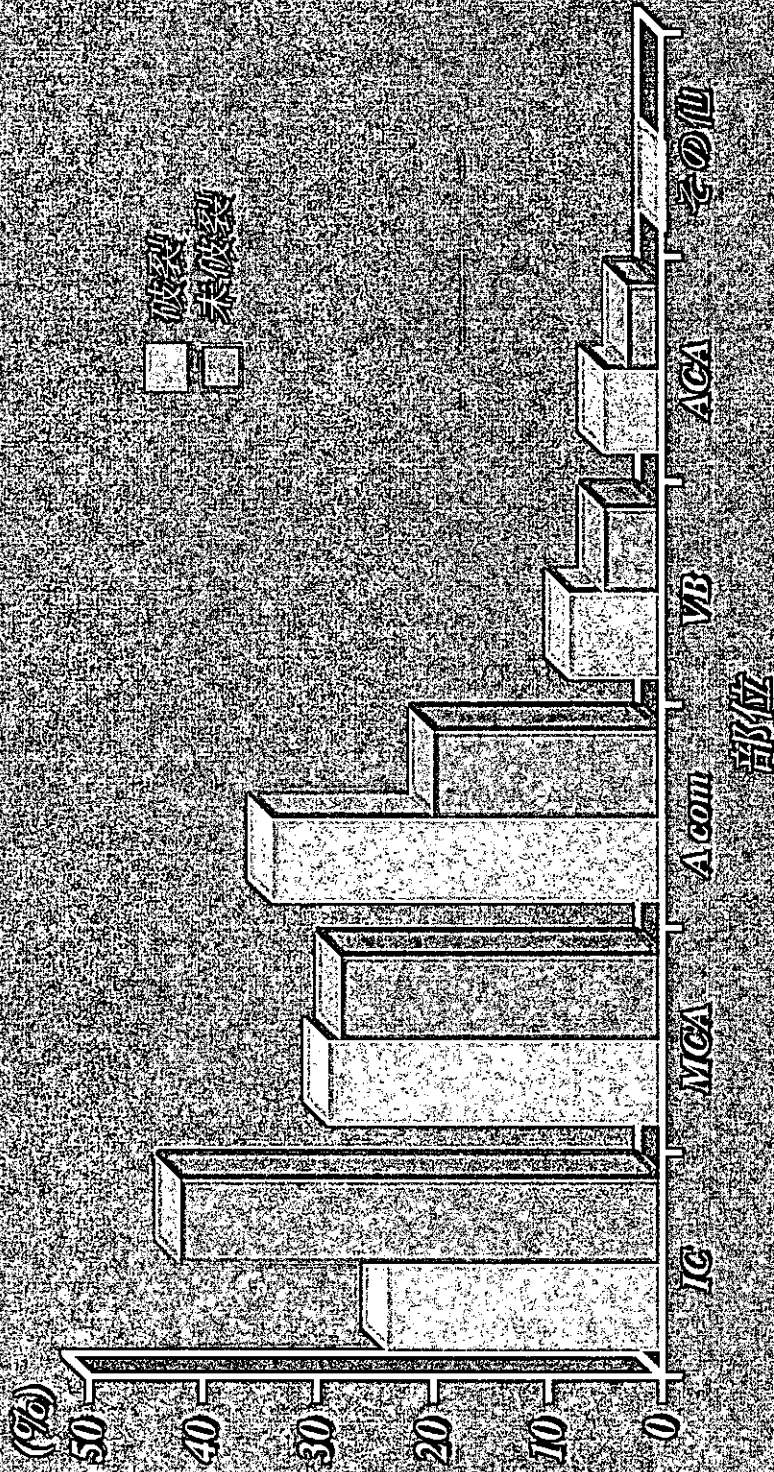


図 5

### 各部位の未破裂脳動脈瘤の破裂率

部位	%/年
A-com	0.77
DistalACA	0.73
V-B	0.47
MCA	0.47
IC	0.26

図6 各年齢階層別の破裂脳動脈瘤症例数

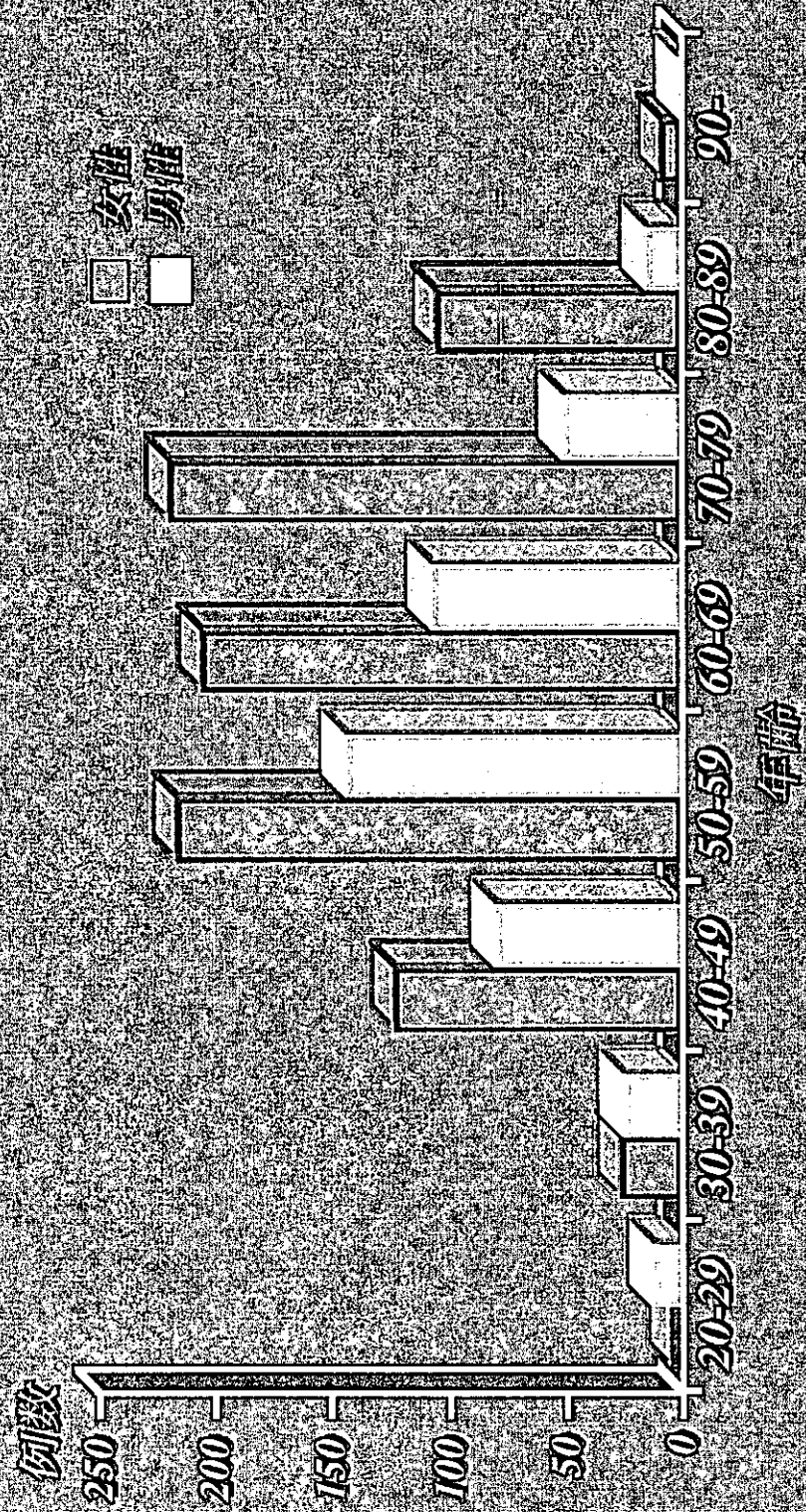


図 7

年齢とSAHの重症度

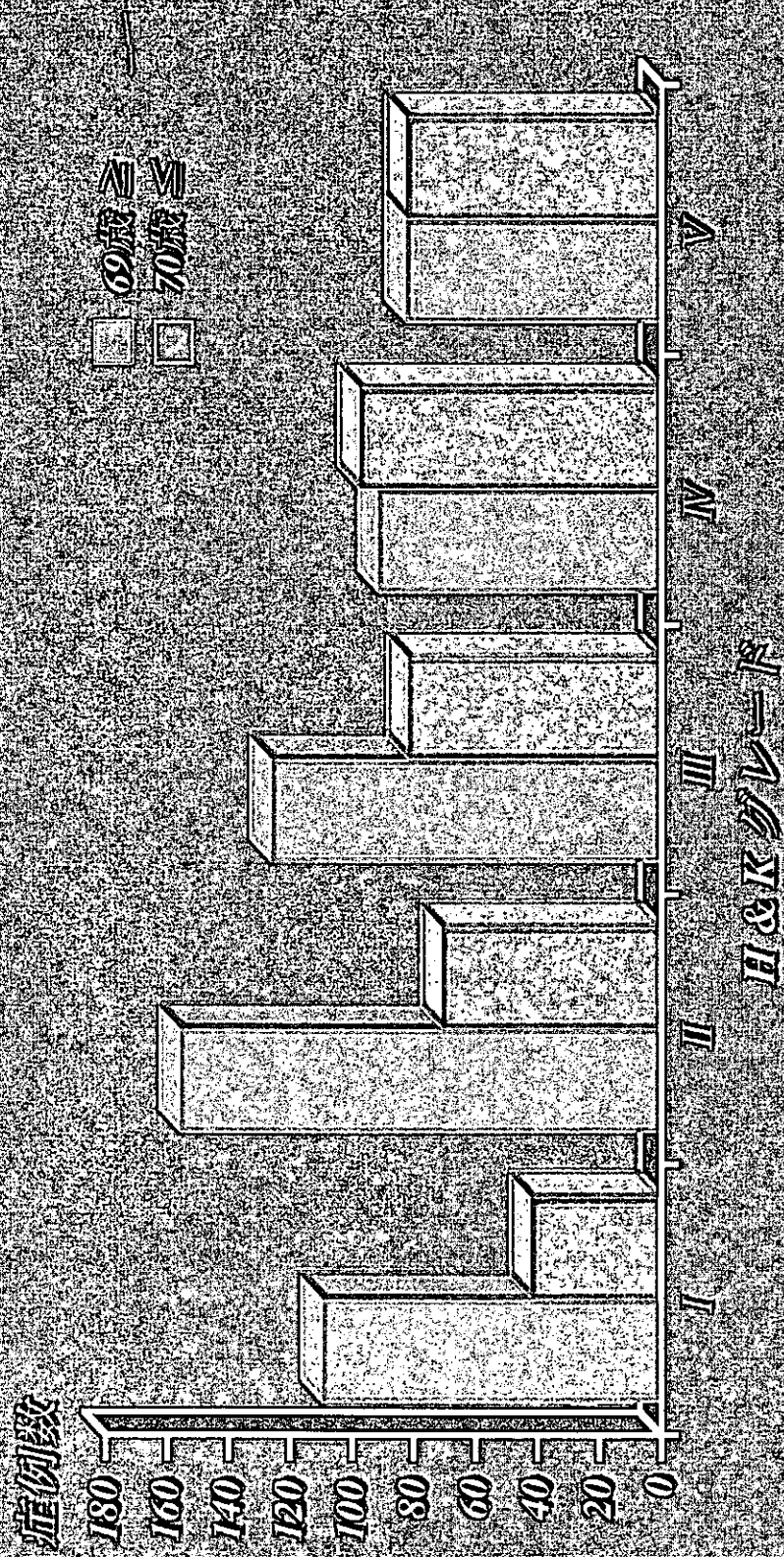


図 8

未破裂脳動脈瘤の手術成績

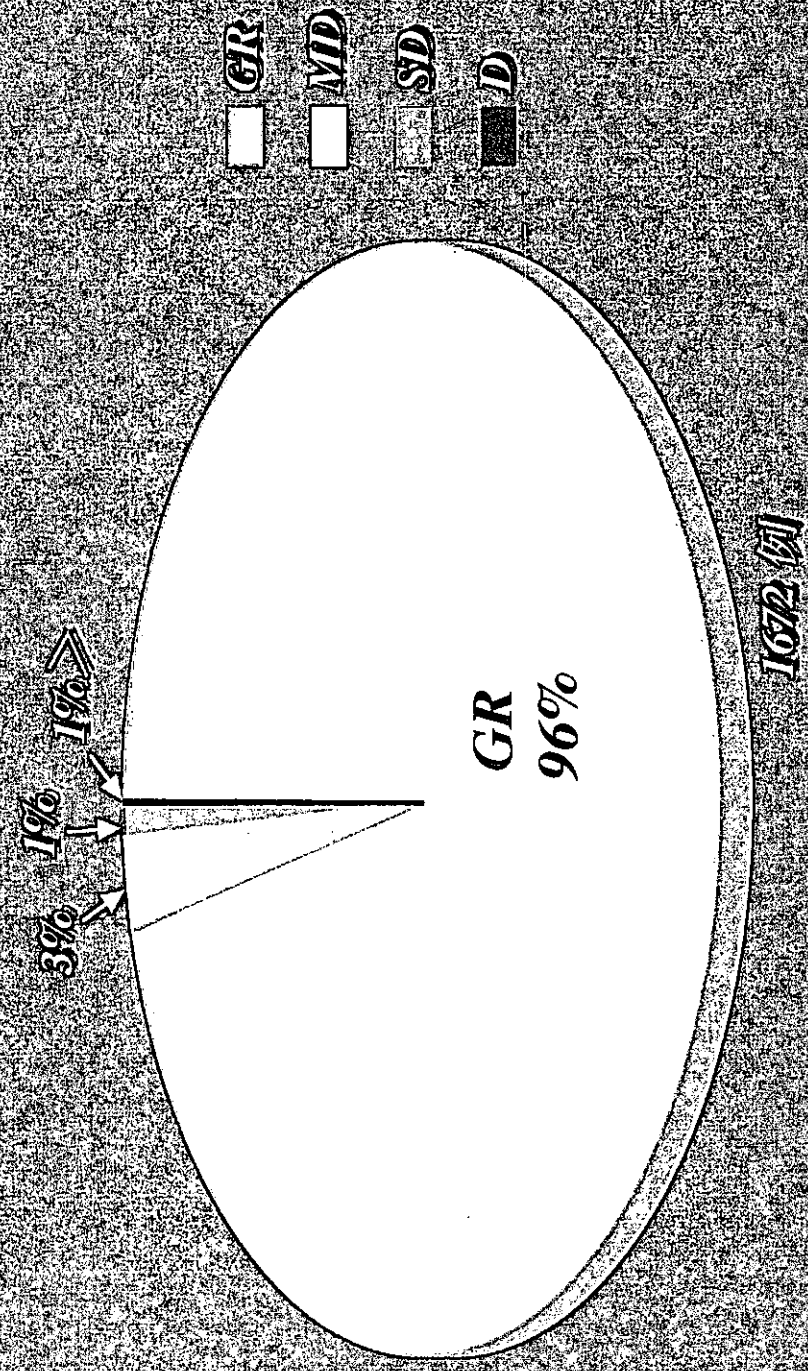
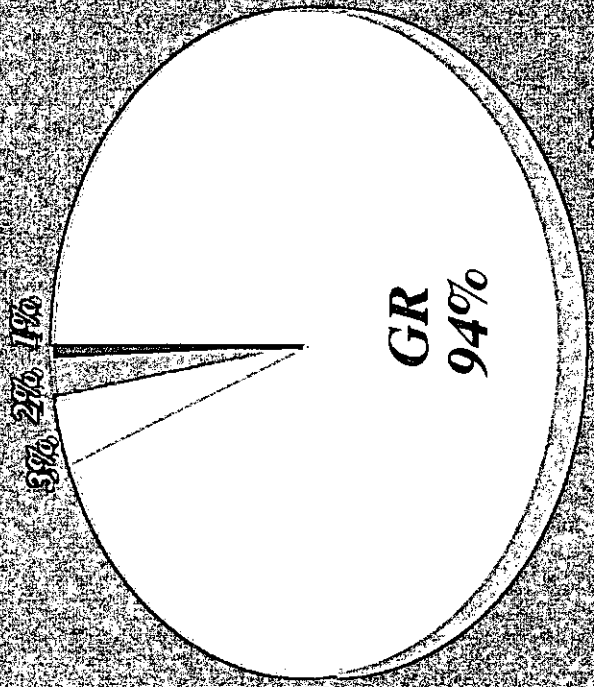




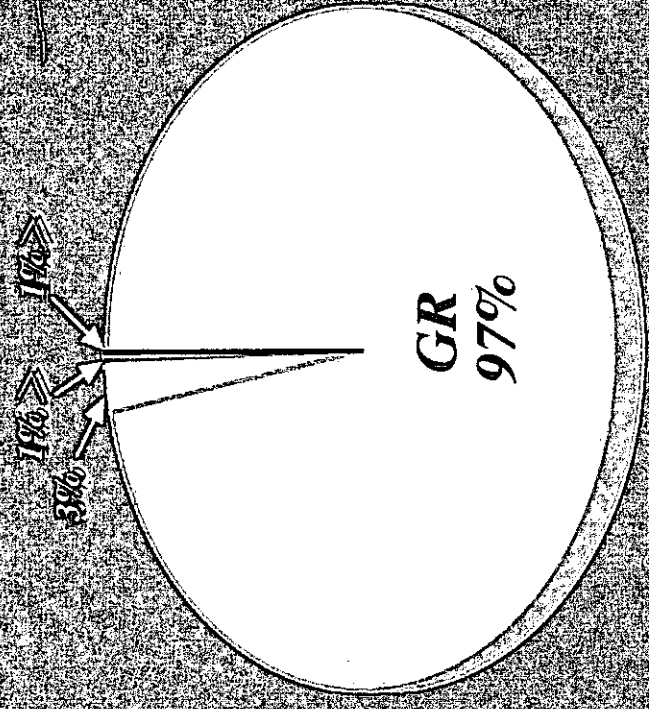
図9

未破裂脳動脈瘤の手術成績

70歳 ≦



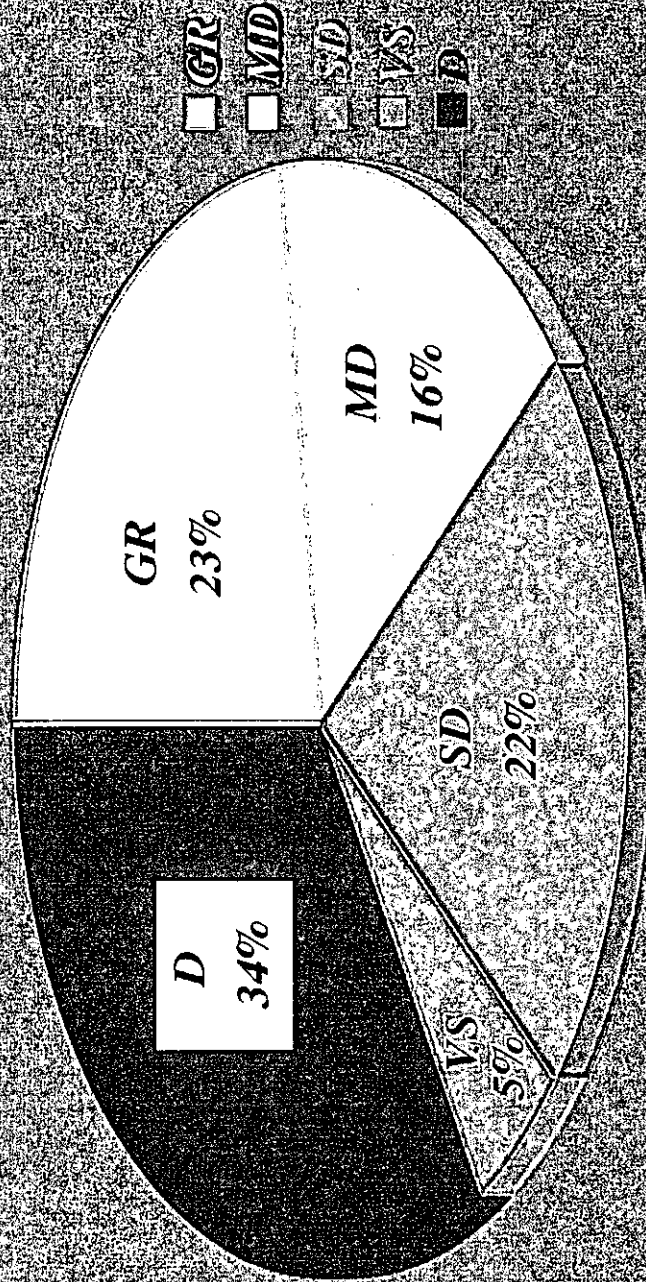
69歳 ≧



- GR
- MD
- SD
- D

図10

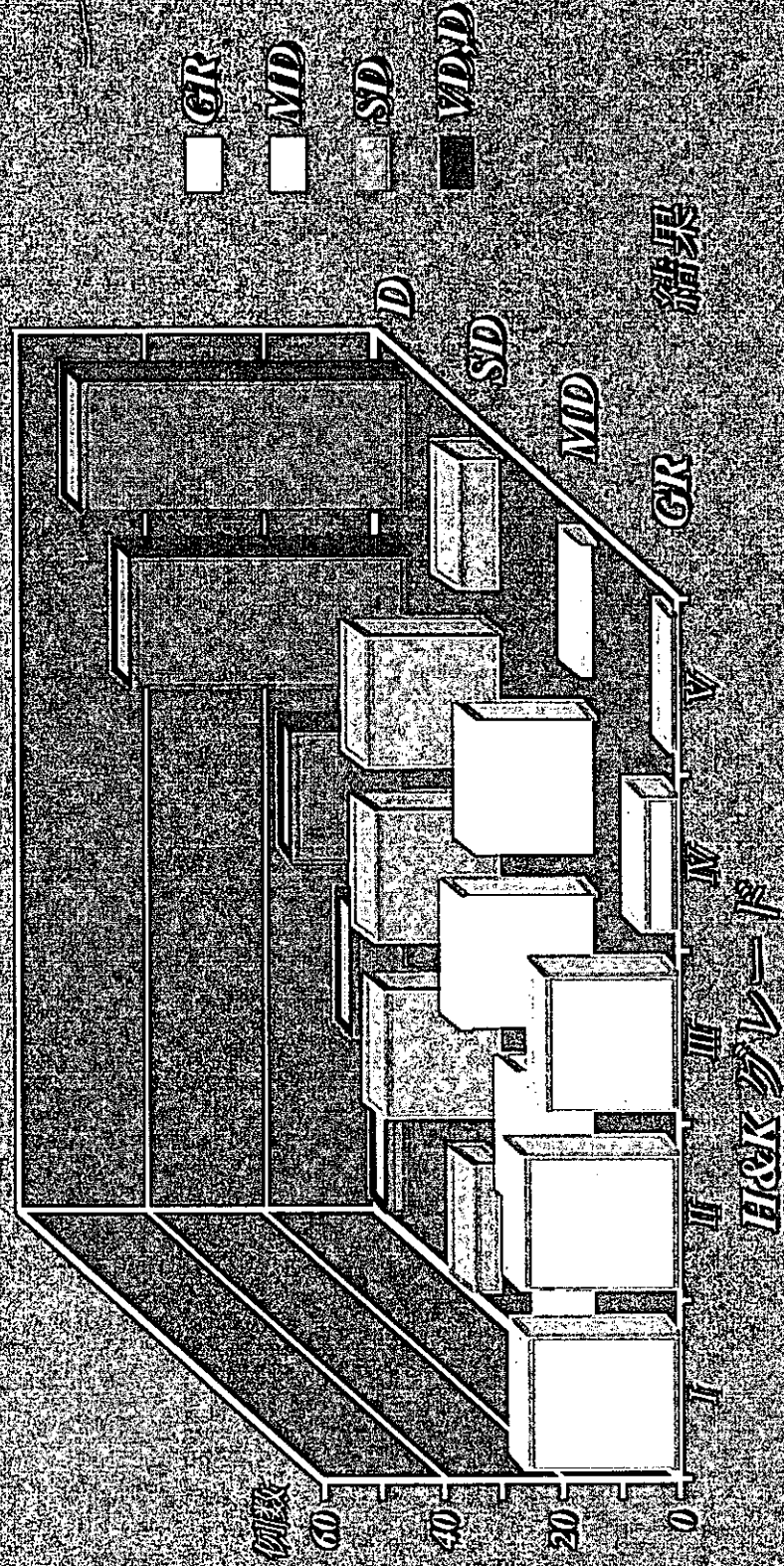
70歳以上の破裂脳動脈瘤の手術成績



全364人

図11

70歳以上の破裂脳動脈瘤症例の治療成績



## II. 分担研究報告