

厚生科学研究費補助金

21世紀型医療開拓推進研究事業

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13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 塚原 徹也

平成14（2002）年 3月

目次

まえがき	-----	1
研究の背景および目的	-----	2
研究組織	-----	4
I. 総括研究報告	-----	5
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	-----	17
未破裂脳動脈瘤の治療に関する研究		
桜井 芳明		
2. 他の頭蓋内原疾患に合併して発見された	-----	20
未破裂脳動脈瘤の治療に関する研究		
米倉 正大		
3. 症候性動脈瘤にて発見された	-----	24
未破裂脳動脈瘤の治療に関する研究		
高橋 立夫		
4. incidental に発見された	-----	26
未破裂脳動脈瘤の治療に関する研究		
井上 亨		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	29
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	30

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。（平成 13 年度は厚生労働省 21 世紀型医療開拓推進研究事業）この研究では、研究に参加した国立病院 5 施設を中心に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ました。特に、いわゆる脳ドックで発見された無症候性未破裂脳動脈瘤と脳血管障害に合併して発見された脳動脈瘤や症候性脳動脈瘤とに分類し外科的治療の成績や経過を比較することにより、治療成績、未破裂脳動脈瘤の自然経過およびいくつかの問題点も明らかになりました。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、心臓冠血管障害、高脂血症、高血圧症などの既往についても検討され、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。

国立京都病院

塚原徹也

研究の背景および目的

脳卒中はわが国における最大の要介護性疾患の位置を占めており、さらに人口高齢化の進行に伴い、死亡者数、有病者数は、今後25年で倍増すると見込まれている。特に、クモ膜下出血等の重症の脳卒中は、発生後の治療が必ずしも容易でないことより、予防的治療に対する関心が高まっている。近年、わが国ではいわゆる脳ドックが多く開設されており、脳動脈瘤のスクリーニング検査が広くおこなわれるようになってきた。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るが、この動脈瘤をいかに対処すべきかについては、治療指針が確立されていないのが現状であり、臨床の間では様々な問題が指摘されている。手術による死亡率、合併症率が非常に低く、未破裂脳動脈瘤の出血率が高ければ、破裂脳動脈瘤によるクモ膜下出血の予後は必ずしも良いものでないことより、脳動脈瘤に対し、予防的手術を行うことが適切であると考えられる。未破裂脳動脈瘤の出血率については、さまざまなデータがあるが、安井ら（Yasui et al. 1996,1997）によれば、年間2.3%であり、経過観察中に出血した22個の脳動脈瘤の内11個は9mm以下その内の5個は5mm以下の大きさであった報告している。また、未破裂脳動脈瘤の治療成績は、動脈瘤サイズと術前の全身状態や神経徴候などに依存するが、脳ドック検診で発見された無症候性の脳動脈瘤の治療成績は最近の文献によると合併症率：5%以下、死亡率：1%以下とする報告が多い。このような報告や自らの経験にもとずき、わが国の脳神経外科医の多くは、未破裂脳動脈瘤の出血率は、大きさや形状により異なるものの、5mm-10mm程度の脳動脈瘤ならば年間ほぼ1-2%程度と考え、5mm以上で手術riskが比較的低いと考えられる脳動脈瘤に対しては、積極的に外科的治療を勧めるという方針をとっていると考えられる。

しかし、1998年に欧米の53施設による共同研究により、10mm未満の大きさの未破裂動脈瘤の出血率は、年間0.05%と報告された。（International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA) N Eng J Med; 1998; 339: 1725-1733）この報告は、著名な医学雑誌に掲載されたことにもより、大きな社会的影響があり、10mm未満の大きさの脳動脈瘤は、手術する価値がないなどの誤解も生じている。また、未破裂脳動脈瘤の治療成績についても、たとえば、合併症率：5%以下、死亡率：1%以下という治療成績は、脳動脈瘤が、破裂し、クモ膜下出血をきたした場合の死亡率、合併症率に比較すると著しく良好と言えるものの、本来無症候である疾患の治療成績を死亡率、合併症率のみで評価してよいものか疑問が残る。治療に際しては、インフォームドコンセントが基本になることは言うまでもないが、実際に、無症候性の未破裂脳動脈瘤の治療後に合併症が発生

した場合には、医療訴訟となる場合も少なくない。国外においては、未破裂動脈瘤の出血率や治療成績について調査研究は行われているものの、これらの脳動脈瘤の大部分は症候性脳血管障害に伴い発見されたもので、いわゆる脳ドック検診で発見された無症候性の脳動脈瘤とは病態が異なり、手術成績も異なる。いわゆる脳ドック検診が広くおこなわれている日本国内での調査研究は大きな意味があると考えられる。このような背景のもと、本研究は、組織された。

文献

1. Yasui N, Magarisawa S, Suzuki A, et al (1996) Subarachnoid hemorrhage caused by previously diagnosed, previously unruptured intracranial aneurysms: a retrospective analysis of 25 cases. *Neurosurgery* 39: 1096-1100
2. Yasui N, Suzuki A, Nishimura H, et al (1997) Long-term follow-up study of unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 40: 1155-1159
3. ISUIA Investigators (1998) Unruptured intracranial aneurysms: risks of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med* 339: 1725-1733

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

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)

主任研究者 塚原 徹也 国立京都病院脳神経外科医長
研究協力者 村上 陳訓 国立京都病院脳神経外科

研究要旨

国立病院7施設及びスイスチューリッヒ大学病院より615例の未破裂脳動脈瘤患者を登録し、その治療成績及び自然経過を解析した。未破裂脳動脈瘤を、①動脈瘤の大きさ及び形状、②患者の年齢、③動脈瘤の部位、④動脈瘤の発見の経緯について分類し、それぞれについて治療指針を検討した。その結果、5mm以下の未破裂脳動脈瘤は、若年者やblebを有するもの以外に外科的治療の必要性は低く、また、71歳以上の患者では手術成績が不良となる例が多く、手術治療を選択すべきではないと考えられた。動脈瘤の部位別による分析では、前交通動脈瘤は積極的な治療対象と考えられるが、一方、破裂動脈瘤に合併したものや、incidentalに発見されたものに対する治療適応は現在より一層慎重であるべきと考えられる。

分担研究者

桜井芳明

国立仙台病院 副院長

米倉正大

国立病院長崎医療センター 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

A. 研究目的

未破裂脳動脈瘤はいったん破裂し、く

も膜下出血を発症するとその約半数が死亡するため、わが国では脳ドック等にて積極的に脳動脈瘤を発見し、破裂する前に予防的に手術することが近年盛んに行われてきた。しかし、未破裂脳動脈瘤の自然経過が現時点で不明であるばかりか、未破裂脳動脈瘤手術の合併症が必ずしも稀ではないことより、その治療方針に関し一定の見解がないのが現状である。本研究では、1999年より国立病院7施設及びスイスチューリッヒ大学病院より615例の未破裂脳動脈瘤患者を登録し、

その治療成績及び自然経過を検討した。登録された未破裂脳動脈瘤を、①動脈瘤の大きさ及び形状、②患者の年齢、③動脈瘤の部位、④動脈瘤の発見の経緯について分類し、それぞれについて治療方法を検討した。

B. 研究方法

国立病院内で脳血管手術を積極的に行っている 7 施設及びスイスチューリッヒ大学病院より 615 例の未破裂脳動脈瘤患者を登録した。これらの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、各グループの治療成績及び未治療例に関してはその自然経過を retrospective、prospective に検討した。

(倫理面への配慮)

未破裂動脈瘤の治療成績は、動脈瘤の部位、年齢、基礎疾患や治療を行う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、研究対象となることにより治療方法が影響を受けることはなく、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が、本研究に参加する施設では、文書を活用して、治療方針についてインフォームドコンセントを行っている。なお、本研究の実施にあたっては厚生科学審議会の専門委員会による、疫学

的手法を用いて行われる医学研究等についての、個人情報保護などの観点からの指針案を遵守するとともに、治療法についてのインフォームドコンセント等を含む研究計画全体について研究者の所属機関に設置された倫理委員会による評価を受けることとし、主任研究者の責任において研究を総括した。

C. 研究結果

①動脈瘤の大きさ及び形状：動脈瘤の大きさは、2～5mm の動脈瘤が 268 例 (44%)、6～9mm が 204 例 (34%)、10～14mm が 60 例 (10%)、15～24mm が 43 例 (7%)、25mm 以上が 31 例 (5%) であり、78% が 9 mm 以下であった。治療は、2～5mm の動脈瘤が 164 例 (61%)、6～9mm が 167 例 (82%)、10～14mm が 43 例 (72%)、15～24mm が 29 例 (67%)、25mm 以上が 27 例 (87%)、全体で 71% に実施された。その治療成績は、2～5mm の動脈瘤で 10 例 (6%)、6～9mm で 19 例 (11%)、10～14mm で 7 例 (16%)、15～24mm で 8 例 (28%)、25mm 以上で 9 例 (34%) の患者で症状の悪化を認めた。未治療例の自然経過は総経過観察期間 3862 ヶ月中 11 例に脳動脈瘤の破裂を認め、年間破裂率は 3.42% であった。大きさ別の年間破裂率は 2～5mm で 1.1%、6～9mm で 5.0%、10～14mm で 7.8%、15～24mm で 5.3%、25mm 以上で 28.6% であった。また、動脈瘤の形状に関しては、経過観察例の 17 例で動脈瘤に bleb を有しており、そのうち 7 例が破裂し、bleb を有しないものは 2 例のみ破裂し

た。すなわち、bleb を有する saccular 動脈瘤の年間破裂率は 28.3% で、bleb を有しないものは 0.8% であった。したがって、2~5mm の脳動脈瘤では年間破裂率が 1% で手術による悪化例が 6% より、若年者や bleb を有する動脈瘤等、破裂の危険性がより高いと考えられるもの以外に外科的治療の必要性は低いと考えられる。

②患者の年齢：50 歳以下が 105 例 (17%)、51~60 歳が 172 例 (28%)、61~70 歳が 217 例 (35%)、71~80 歳が 109 例 (18%)、81 歳以上が 11 例 (2%) であった。このうち、50 歳以下では 78 例 (74%)、51~60 歳では 127 例 (74%)、61~70 歳では 160 例 (74%)、71~80 歳では 62 例 (57%)、81 歳以上では 6 例 (55%) が治療例であり、70 歳以下では約 75%、71 歳以上では 50% が治療を受けた。その治療成績は、50 歳以下では 5 例 (6%)、51~60 歳では 15 例 (12%)、61~70 歳では 21 例 (13%)、71~80 歳では 13 例 (21%)、81 歳以上では 1 例 (17%) で症状の悪化を認め、71 歳以上の治療成績が著しく不良であった。一方、未治療例の年間破裂率は、50 歳以下で 1.9%、51~60 歳で 8.1%、61~70 歳で 1.57%、71~80 歳で 4.8%、81 歳以上では 0% であった。したがって、71 歳以上の患者には脳ドック等で incidental に発見された未破裂脳動脈瘤を外科的に治療することを勧めるべきではないと考えられる。

③動脈瘤の部位：総登録数は、未治療例 209 個、治療例 503 個であり、内頸動脈 204 例 (29%)、中大脳動脈 229 例

(32%) と全体の約 60% を占め、次いで、前交通動脈が 79 例 (11%) であった。内頸動脈系では海綿静脈洞部を除き約 2/3 が治療されていたが、椎骨脳底動脈系では約 50% が治療された。部位別の治療成績は、眼動脈と脳底動脈の治療成績が不良であった。未治療例の経過は、内頸動脈で 4%、前交通動脈で 11%、中大脳動脈で 6% が破裂した。治療成績が比較的良好な内頸動脈瘤、前交通動脈瘤、中大脳動脈瘤のうち破裂の危険性の高い前交通動脈瘤は積極的な治療の対象と思われる。

④動脈瘤の発見の経緯：

グループ 1: 破裂動脈瘤に合併した 131 例の未破裂脳動脈瘤の中で 91 例が治療され、40 例が経過観察された。その治療成績は、症状の改善 25 例 (27%)、不変 55 例 (60%)、悪化 11 例 (12%) であった。一方、経過観察例は、1 例で動脈瘤が増大し血管内治療を施行したが、残り 39 例は破裂しなかった。

グループ 2: 頭蓋内疾患に合併した 165 例の未破裂脳動脈瘤の中で 115 例が治療され、50 例が経過観察された。その治療成績は、症状の改善 30 例 (18%)、不変 129 例 (78%)、悪化 6 例 (5.5%) であった。経過観察例は 50 例で、1 例が破裂し、年間破裂率は 1.7% であった。

グループ 3: 111 例の症候性動脈瘤の中で 90 例が治療され、20 例が経過観察された。その治療成績は、症状の改善 22 例 (26%)、不変 53 例 (62%)、悪化 10 例 (12%) であり、経過観察例の中で 2 例が破裂し、年間破裂率は 7.2% であった。

グループ 4 : Incidental に発見された 202 例の未破裂脳動脈瘤の中で 128 例が治療され、74 例が経過観察された。その治療成績は、症状の不変 1117 例 (91%)、悪化 11 例 (9%) で、経過観察例の中で 8 例が破裂し、年間破裂率は 7.2%であった。無症候性の動脈瘤では、治療成績が必ずしも良好でないため現時点での治療適応は動脈瘤の大きさ及び部位等から破裂の危険性が高いと考えられる症例に限られるべきであると考えられた。

D. 考察

脳動脈瘤の破裂率は、動脈瘤の大きさ、性状、部位で異なるため、本研究成果を基に個々の動脈瘤の自然経過をある程度予測できるものと考えられる。そして、手術の合併症が必ずしも稀ではないことを考えると、現時点では個々の動脈瘤の自然経過を十分考慮しより慎重な手術適応が望まれる。したがって、無症候性の動脈瘤に関して、bleb を有するものや、前交通動脈瘤で患者の年齢が若く手術の危険性が非常に少ない例以外は積極的治療対象にはならないと考えられる。そして、今後、更なるデータの蓄積により未破裂脳動脈瘤の自然経過のより一層の解明が、適切な手術適応が確立のためには不可欠である。

E. 結論

615 例の未破裂脳動脈瘤の治療成績または自然経過を調査した。この研究結果は、個々の脳動脈瘤の手術のリスク及び自然経過を予想するための有用なデータ

に成り得るものと考ええる。

F. 研究発表

1. 論文発表

T. Tsukahara, N. Murakami, Y. Sakurai, M. Yonekura, T. Takahashi, T. Inoue: Treatment of Unruptured Cerebral Aneurysms; a Multi-Center Study of Japanese National Hospitals. *Acta Neurochir (suppl)* 82: 1-10, 2002

2. 学会発表

塚原徹也：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 60 回日本脳神経外科学会総会，2001 年 10 月 24-26 日，岡山

Tetsuya Tsukahara: Treatment of unruptured cerebral aneurysms; Multi-center study of Japanese national hospitals. 41st Annual Meeting of The Korean Neurosurgical Society, October 10-13, 2001 Seoul, Korea

T. Tsukahara: Treatment of unruptured cerebral aneurysms; a multi-center study of Japanese national hospitals. Swiss - Japanese Joint Conference on Cerebral Aneurysm, May 5-7, 2001 Zurich, Switzerland

G. 知的所有権の出願・登録状況 なし

図1. 動脈瘤の大きさの分布

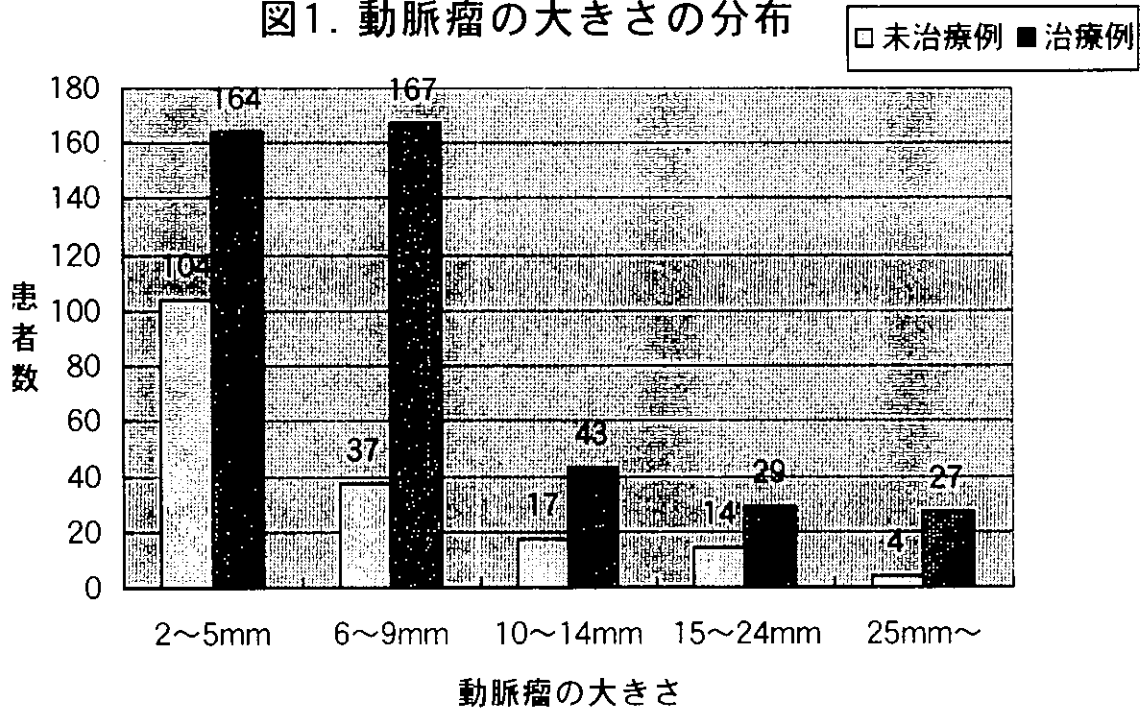


図2. 動脈瘤の大きさ別の治療成績

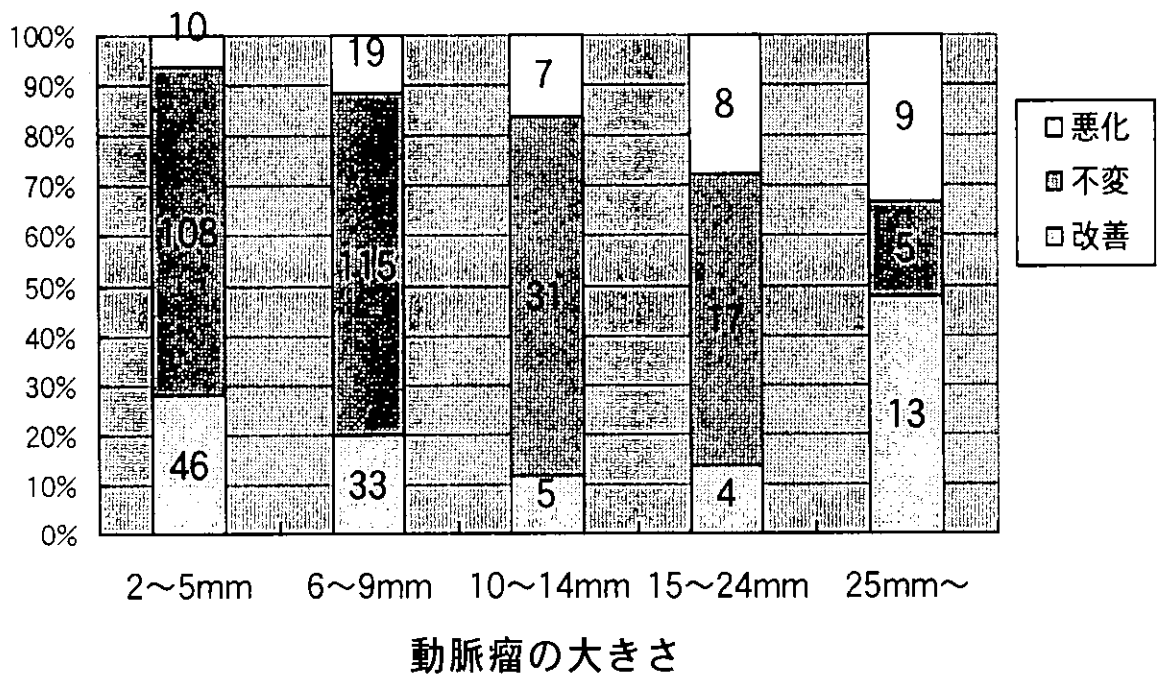


図3. 動脈瘤の大きさ別年間破裂率

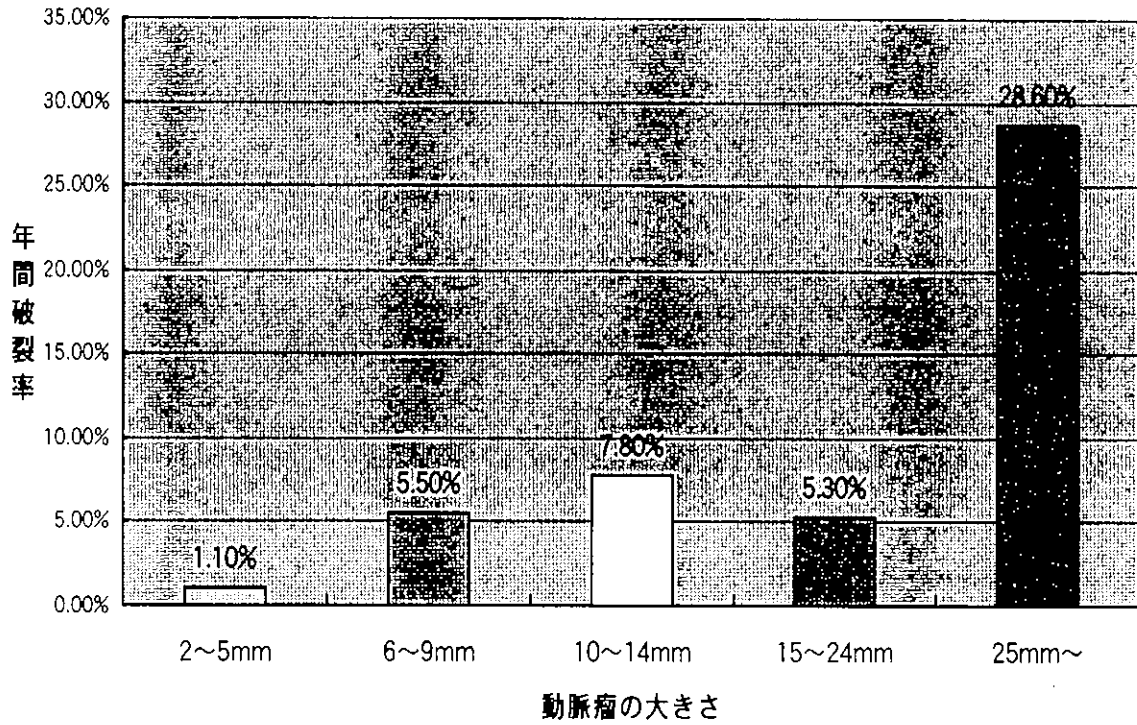


図4. 動脈瘤の形状による年間破裂率

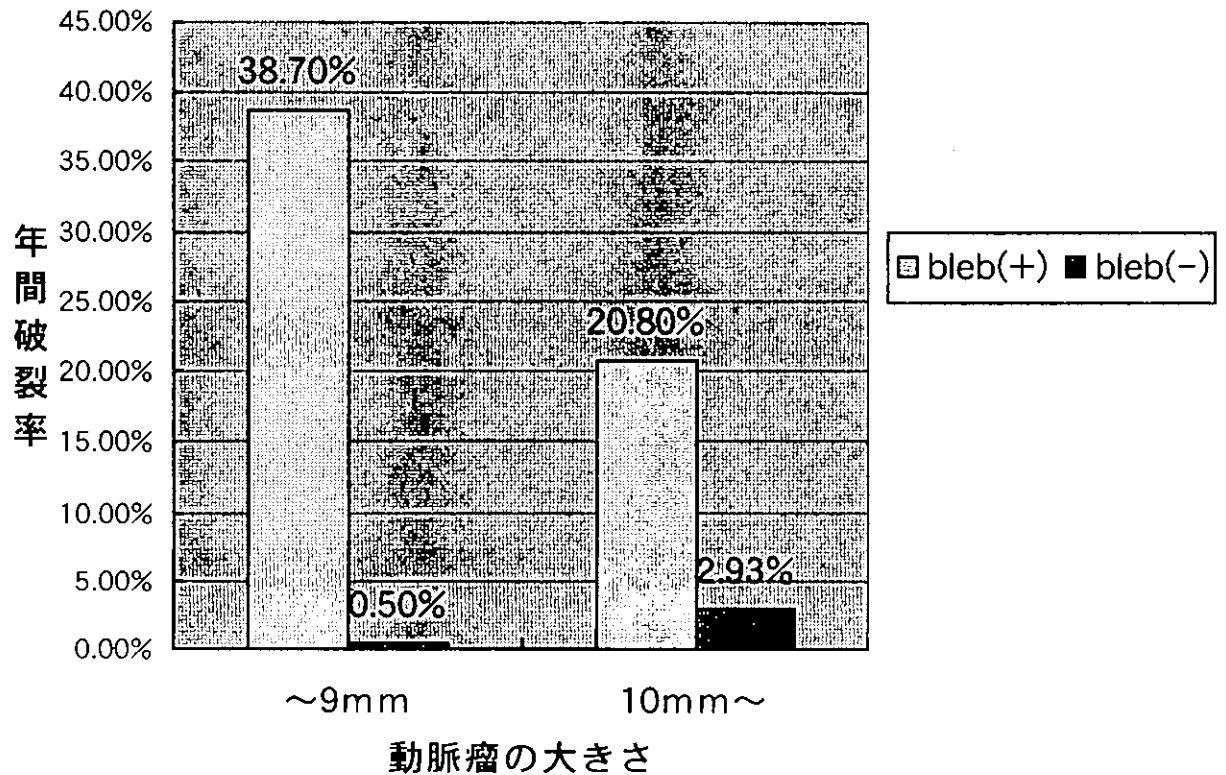


図5. 患者の年齢分布

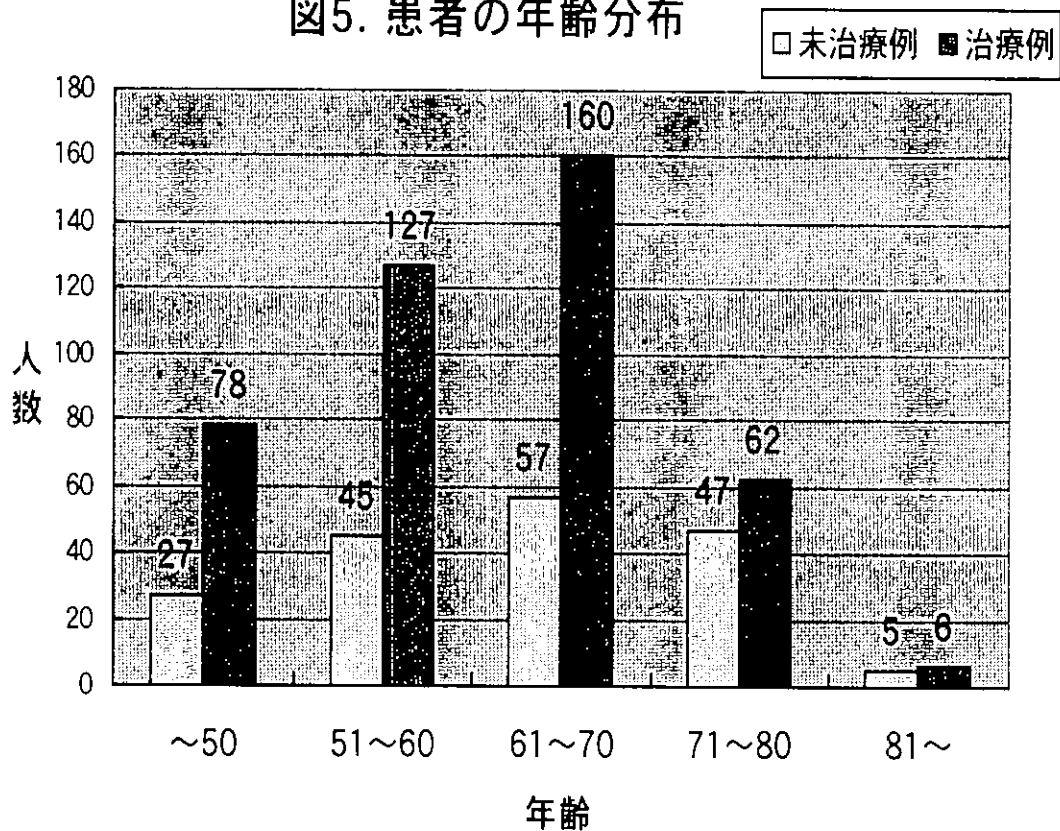


図6. 年齢別治療成績

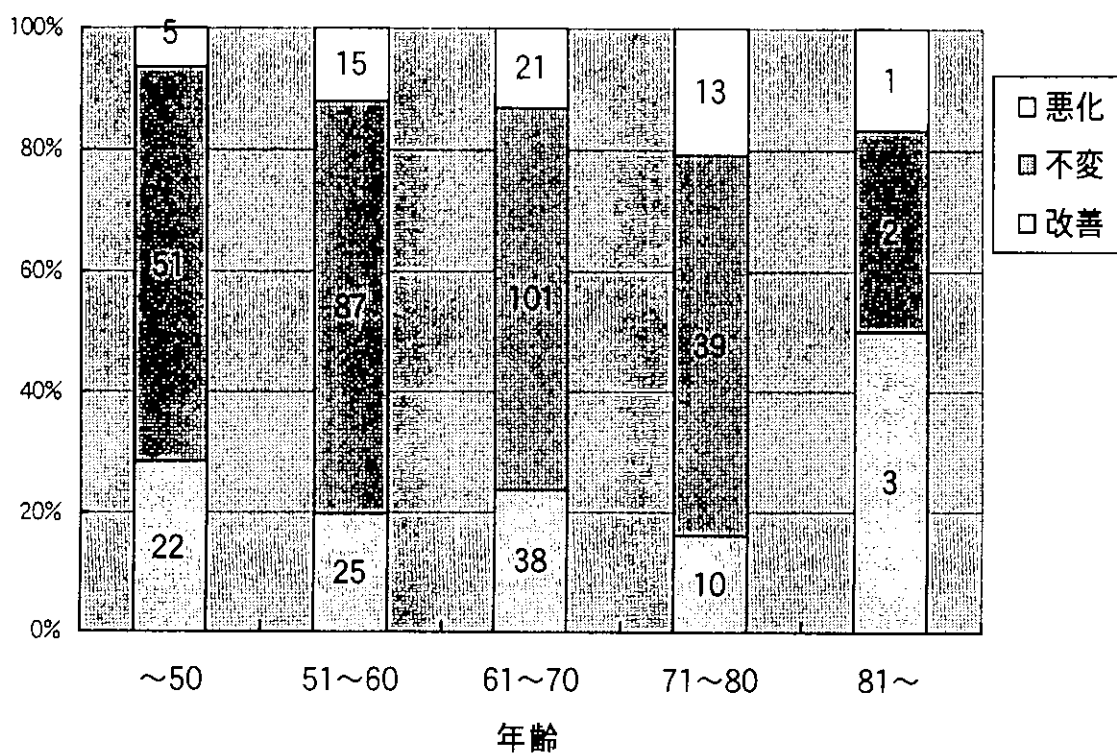


図7. 動脈瘤の部位

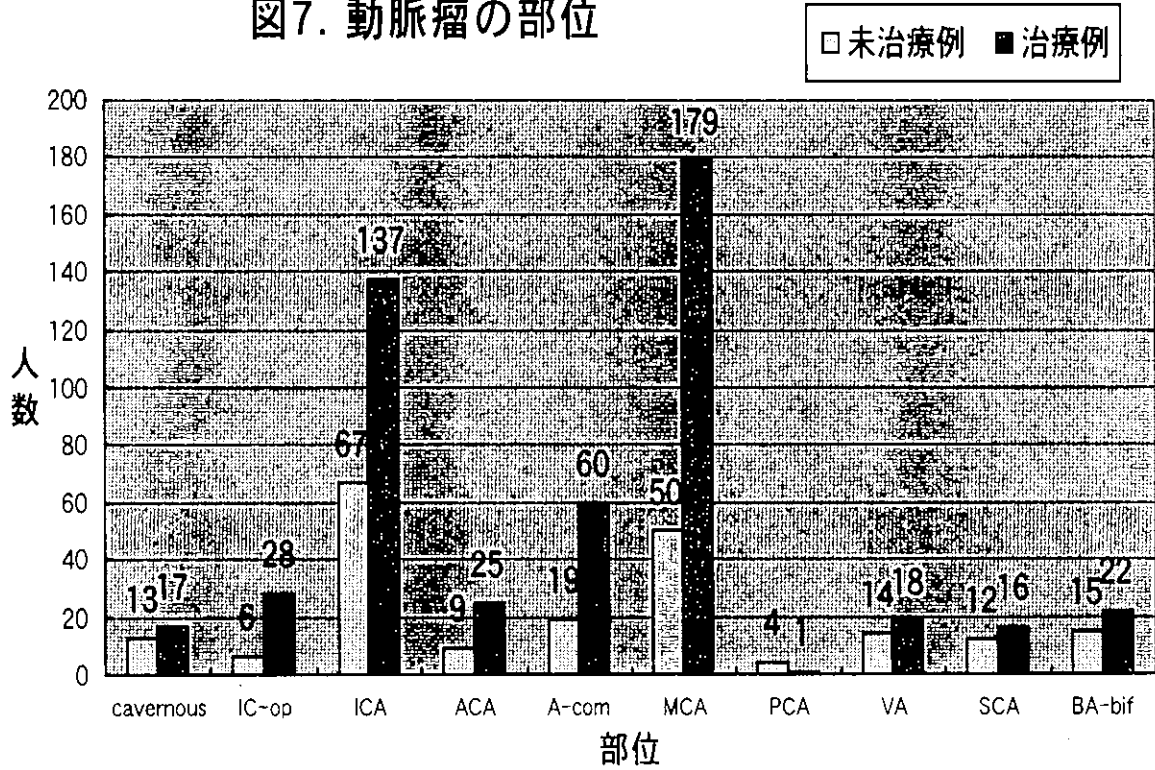


図8. 部位別治療成績

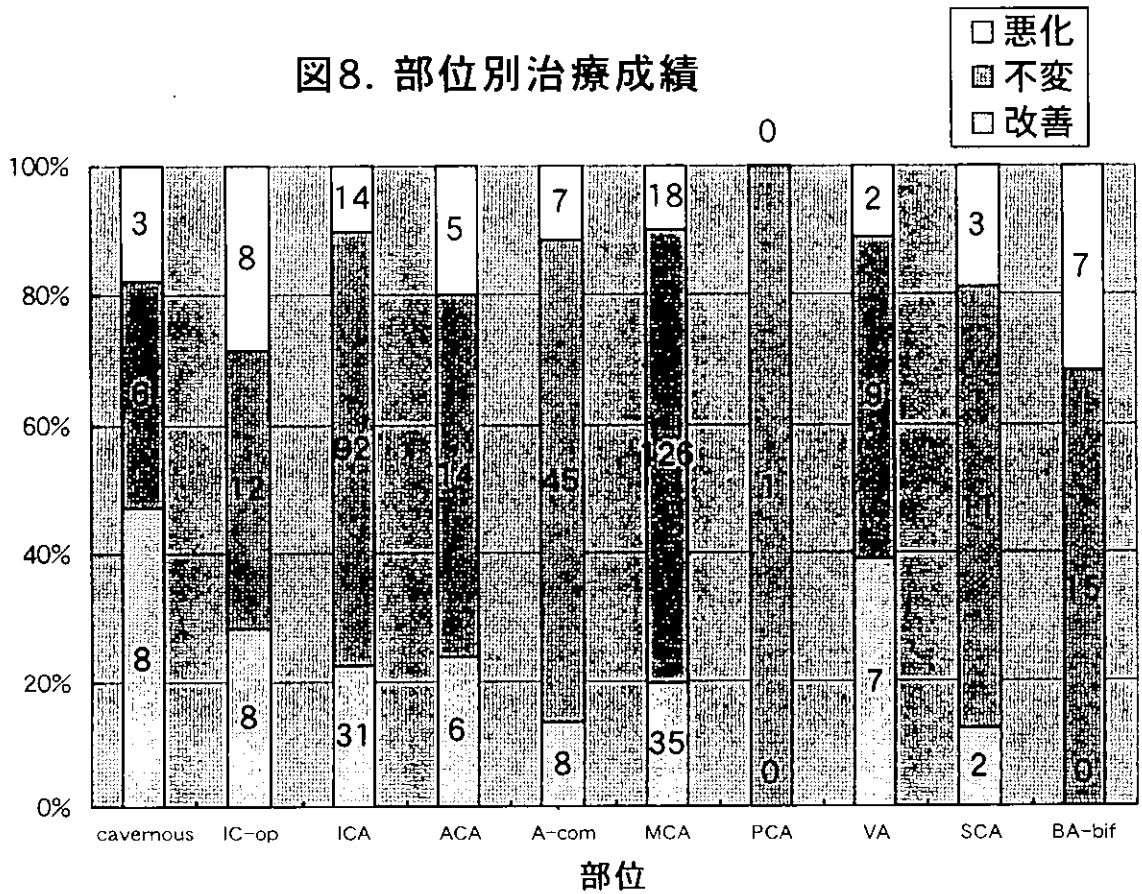


図9. 発見経緯別治療成績

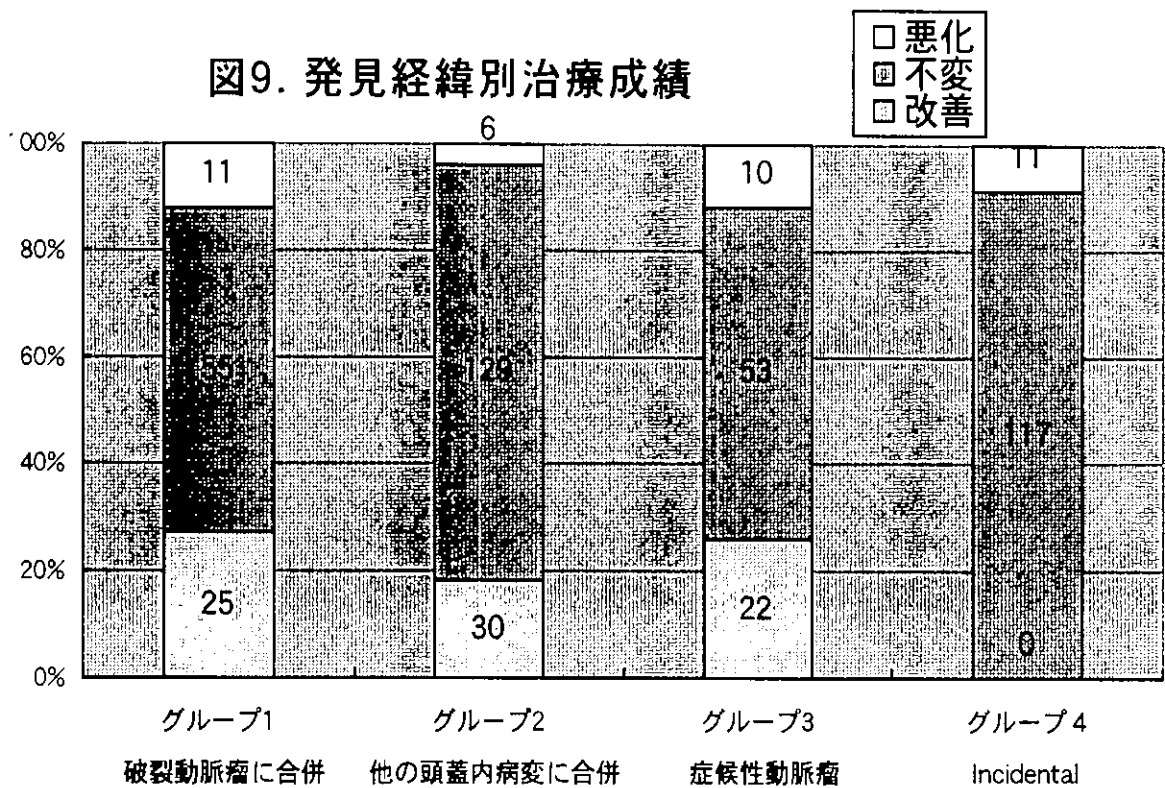
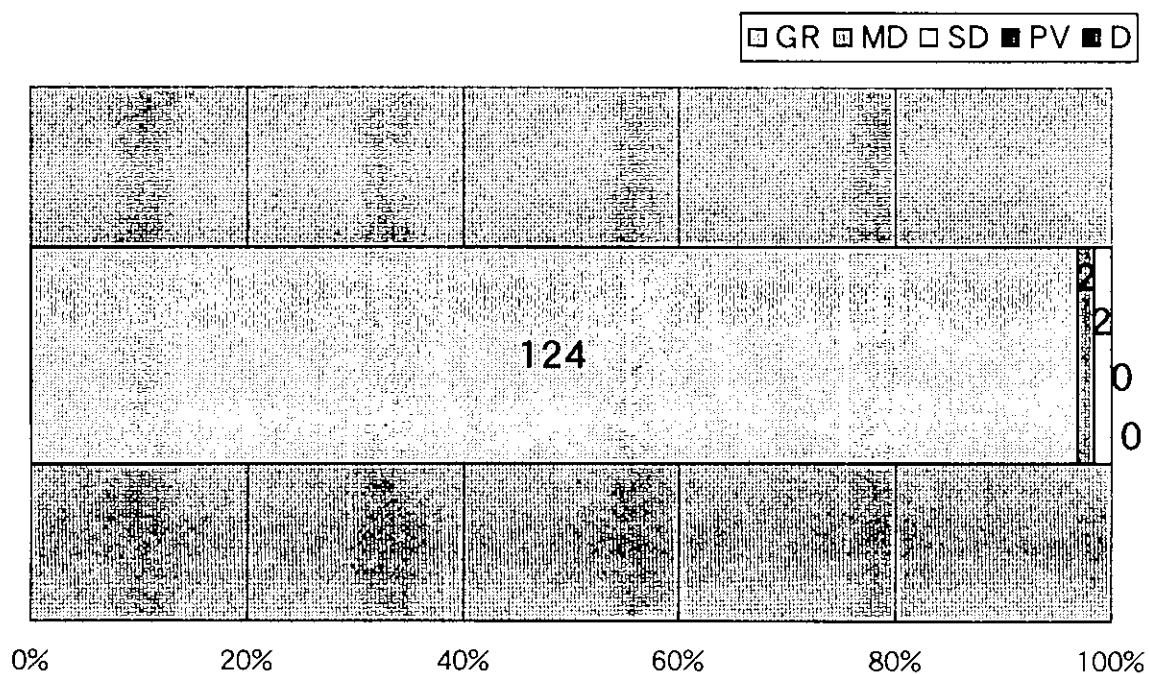


図10. Incidentalに発見された脳動脈瘤の治療成績



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

Unruptured aneurysm

Characteristics of unruptured aneurysm

- 1) Number: single multiple (_____)
- 2) Size (if multiple, the largest one):
 2-5mm 6-9mm 10-14mm 15-24mm >>25mm
- 3) Shape (if multiple, the largest one):
 saccular (with bleb) saccular (without bleb) fusiform dissection thrombosed
- 4) Location:
 1. Cavernous carotid artery 3. ICA 5. Acom 7. PCA 9. BA-SCA
 2. IC-ophth 4. ACA 6. MCA 8. VA 10. BA-bifurcation

Treatment(-)

Follow up period from diagnosis: _____ months

Methods of follow up: CT 3D-CT angiography MRI MRA Angiography

Change of size of aneurysm: Increased. Decreased. Unchanged

Outcome: No rupture Rupture (PV)
 Rupture (GR) Rupture (D)
 Rupture (MD) Death due to other disease (_____)
 Rupture (SD) End of follow up

Treatment(+)

Duration from the diagnosis: _____ months _____ days

Neurological status before treatment

ADL(GOS): GR MD SD PV D

Consciousness: (JCS _____)

Motor disturbance (MMT 0-5)

Rt UE _____ Rt LE _____ Lt UE _____ Lt LE _____

Sensory disturbance No Yes

Speech disturbance No Yes

Visual disturbance No Yes

Cognitive disturbance Mini-Mental State : Score _____
(Hasegawa dementia scale : Score _____)

Direct Surgery: 1. Clipping 3. Coating 5. Proximal ligation
 2. Wrapping 4. Trapping 6. others (_____)

Endovascular treatment: 1. Coil embolization 3. others (_____)
 2. Parent artery occlusion

Unruptured aneurysm

Outcome:

1 month after treatment

ADL(GOS): GR (improved) GR (worsened) SD D
 GR (unchanged) MD PV

Consciousness: (JCS _____)

Motor disturbance (MMT 0-5)

Rt UE _____ Rt LE _____ Lt UE _____ Lt LE _____

Sensory disturbance No Yes

Speech disturbance No Yes

Visual disturbance No Yes

Cognitive disturbance Mini-Mental State : Score _____
(Hasegawa dementia scale : Score _____)

3 months after treatment

ADL(GOS): GR (improved) GR (worsened) SD D
 GR (unchanged) MD PV

Consciousness: (JCS _____)

Motor disturbance (MMT 0-5)

Rt UE _____ Rt LE _____ Lt UE _____ Lt LE _____

Sensory disturbance No Yes

Speech disturbance No Yes

Visual disturbance No Yes

Cognitive disturbance Mini-Mental State : Score _____
(Hasegawa dementia scale : Score _____)

End of follow up (_____ months)

ADL(GOS): GR (improved) GR (worsened) SD D
 GR (unchanged) MD PV

Consciousness: (JCS _____)

Motor disturbance (MMT 0-5)

Rt UE _____ Rt LE _____ Lt UE _____ Lt LE _____

Sensory disturbance No Yes

Speech disturbance No Yes

Visual disturbance No Yes

Cognitive disturbance Mini-Mental State : Score _____
(Hasegawa dementia scale : Score _____)

comment

Ⅱ. 分担研究報告