

# 厚生科学研究費補助金

## 2 1 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14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 中川 俊男

平成15(2003)年 3月

# 目 次

## I. 総括研究報告

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	1
---------------------------------------------------------------------------------------------	---

## II. 分担研究報告

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	5
2. 九州地方の脳動脈瘤の疫学調査 福井仁士	11
3. 関東地方の脳動脈瘤の疫学調査 齋藤 勇	14
4. 脳動脈瘤治療成績の調査 児玉南海雄	15
5. 中部・四国地方の脳動脈瘤の疫学調査 大本堯史	27
6. 東北地方の脳動脈瘤の疫学調査 吉本高志	34
7. 関東地方の脳動脈瘤の疫学調査 河瀬 斌	36
8. 山陰地方の脳動脈瘤の疫学調査 小林祥泰	41
9. 関西地方の脳動脈瘤の疫学調査 吉峰俊樹	50

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	54
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別冊	58
-----------------	----

# 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

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を主題とする。

A. 研究目的

当該研究計画は、度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（H13-21EBM-026）、平成13年度から平成15年度の3年計画の2年目である。

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およそ年間0.5%、手術の対象となる5mm以上のものではおおよそ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脳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、未破裂脳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、未破裂脳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。

本研究では、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は変わりはない。本研究計画では、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る科学的根拠を提供することを主題とした。

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。

1：未破裂脳動脈瘤の破裂率

各分担地域のなかでも特定の地域の悉皆性が高い地域を対象としたデータ収集

1) 特定地域のくも膜下出血発生率を調査

2) 脳ドックなどによる同地域の未破裂脳動脈瘤発生率を調査

2：未破裂脳動脈瘤の治療成績および治療成績に及ぼす影響の解析

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、北海道夕張郡長沼地域に調査を限定して、同地域で発生するくも膜下出血数を悉皆的に網羅し、また同地域での脳健診で発見される未破裂動

脈瘤の頻度から動脈瘤の年間破裂頻度を求めた。1997年から2002年11月までの長沼町での過去6年間のくも膜下出血発生数は人口10万人あたり13.2人。2001, 2002年における40-65歳での未破裂動脈瘤発見率は2.0%。全人口あたり年間動脈瘤破裂率は0.7%。40-65歳人口での年間動脈瘤破裂率は1.4%。動脈瘤破裂率は年齢層別に算出すると、好発年齢層ではより高いものである可能性がある事が判明した(詳細は添付資料を参照)。

東北地区、吉本高志研究分担員は、宮城県では宮城検体脳卒中協会による宮城県脳卒中発症登録は県内の脳卒中専門診療期間24施設の協力で、県内の脳卒中発症例の殆どを収集しているため、このデータベースを用いてもくも膜下出血の発症数と未破裂動脈瘤発見数、治療成績から未破裂動脈瘤治療によるくも膜下出血発症減少を検出することにより、未破裂動脈瘤治療の科学的根拠を確立することを目的とする研究を行った。結果は、未破裂動脈瘤の年間発見数1988年以降増加傾向にあり1994年以降をとっても毎年60例、70例、101例と確実に増加している。またその治療される未破裂動脈瘤の症例数も41例、55例、80例増加している(1996年まで)が、くも膜下出血発症数に変化は認められず、影響を及ぼしてるとは判断できなかった(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、未破裂脳動脈瘤(症候性、無症候性)の手術に伴う合併症発現の原因について解析した。結果は、未破裂脳動脈瘤の治療は手術手技そのものが治療成績に直結するため、さらなる手術手技の向上に努めることが重要であり、またこの合併症を回避するための術中モニタリングの開発が必要との結論を得た。また、運動誘発電位(MEP)による脳血流不全モニタリングの開発と臨床応用の結果、錐体路の血流不全に対する新たなモニタリングとして有用であることが判明した(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、関東地方に位置する慶應義塾大学病院、国立栃木病院、美原記念病院、大田原赤十字病院、川崎市立川崎病院、平塚市民病院、済生会宇都宮病院、東京歯科大学市川総合病院において、その施設の性格を考慮しつつ、2002年に未破裂脳動脈瘤治療成績の前向き調査を行い、未破裂脳動脈瘤治療の動向、また治療にともなう合併症の危険因子を検討した。結果は、未破裂脳動脈瘤治療の動向は、施設の患者背景、血管内治療医の有無などで異なっており、治療指針を画一化することは難しく、柔軟性が求められることが判明した。また、IC-paraclinoid - ophthalmic ANに関しては動脈瘤治療に習熟した術者でも視神経障害を来す場合があり、血管内治療も選択枝の一つであると考察した(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、未破裂脳動脈瘤の直達手術の治療成績について、現時点での治療水準を前向きに集計した。結果は、一定水準以上の経験者が手術を行っても手術合併症は少ないながら発生し

ており、その主因は穿通枝閉塞と脳神経障害であることが判明した(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、当該施設および近畿の30施設において、平成14年に治療が行われた未破裂脳動脈瘤患者のうち、治療後3ヶ月以上の経過が追跡できた例を対象とし、調査用紙を各施設に送付し設定した調査項目について記入を依頼、解析を行った。計407例において多変量解析を行った結果、未破裂動脈瘤治療に関連する危険因子が明らかになった。大型動脈瘤、閉塞性脳血管障害の既往、高齢が患者側危険因子である。これら危険因子を持たない群(207例)では、RSの低下は9/273(3.3%)であり、RS3以上の要介護状態となったものは2/273(0.7%)、死亡0であり、全症例におけるRS低下(28/407, 6.9%)、RS3以上低下(4/407, 1.0%)、死亡(1/407, 0.2%)に比べ、治療成績が良好であった。このことから、未破裂動脈瘤治療に際しては、危険因子を考慮し症例選択を適切に行うことが治療効果をより高めるために重要であることが判明した(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、岡山大学医学部附属病院および中国・四国地域の5主要関連病院(香川県立中央病院、香川労災病院、国立岩国病院、広島市民病院、松山市民病院)における未破裂脳動脈瘤に対する開頭手術および血管内手術症例について過去3年間(1999-2001)を後ろ向きに検討した結果、治療成績は動脈瘤の大きさと部位(前方循環か後方循環)に大きく影響を受けていることが明らかとなった。すなわち、治療成績は瘤が大きくなればなるほど悪く、前方循環よりも後方循環のものの方が悪いことが判明した(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、破裂動脈瘤によるくも膜下出血の疫学調査と脳ドックにおける未破裂脳動脈瘤の調査を施行した結果、山陰地方におけるくも膜下出血入院例の病院ベースの疫学調査では、動脈瘤手術を実施している18病院すべての集計により、1年間で332例の発症を確認した。また、脳ドックベースの未破裂脳動脈瘤の頻度を調査した結果、11施設(山陰での脳ドック実施施設は12施設)で4355名の受診者があり、疑い例169名(3.8%)、確定例38名(0.9%)であることが判明した(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、九州地方(沖縄県を含む8県)の脳神経外科専門医訓練施設で脳ドックを行っている48施設では、九州地方で脳ドックにより検出された未破裂脳動脈瘤89症例において、手術が行われた群と非手術(観察)群を比較検討した結果、5mm以下の未破裂動脈瘤と70歳以上の高齢者では手術を見合わせて観察する方針をとる施設が多いと思われるが、この方針は必ずしも一定していないことが判明した。手術成績では、手術死亡はないものの、高齢、脳卒中の既往、糖尿病等は手術の適応を決める際考慮すべきことが示唆された。また、人口44万7500を有する長崎県北部で破裂脳動脈瘤患者が運ばれる6

施設における調査では、平成14年の破裂脳動脈瘤の頻度は人口10万人あたり20.0人（平成13年は23.9人）で、本邦におけるクモ膜下出血の年間発生率人口10万人あたりおよそ20人とほとんど差異はないことが判明した（詳細は分担研究報告書を参照）。

#### D. 考察および結論

本研究の研究結果は、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、近年にSan Antonioにて国際未破裂脳動脈瘤調査の最新予備調査結果に（Special report from 27th International Stroke Conference Prospective data from ISUIA）、比較的近似しておる、従来のが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ことが判明した。

今後、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はなく、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

## Ⅱ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）  
（分担）研究報告書

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  
北海道長沼地方の脳動脈瘤の疫学調査  
分担研究者 札幌医科大学・医学部・脳神経外科  
新さっぽろ脳神経外科病院

研究要旨

北海道夕張郡長沼地域に調査を限定して、同地域で発生するくも膜下出血数を悉皆的に網羅し、また同地域での脳健診で発見される未破裂動脈瘤の頻度から動脈瘤の年間破裂頻度を求めた。1997年から2002年11月までの長沼町での過去6年間のくも膜下出血発生数は人口10万人あたり13.2人。2001, 2002年における40-65歳での未破裂動脈瘤発見率は2.0%。全人口あたり年間動脈瘤破裂率は0.7%。40-65歳人口での年間動脈瘤破裂率は1.4%。動脈瘤破裂率は年齢層別に算出すると、好発年齢層ではより高いものである可能性がある事が判明した。

A. 研究目的

人口移動の少ない特定の地域を限定して、同地域で発生するくも膜下出血数を悉皆的に網羅し、また同地域での脳健診で発見される未破裂動脈瘤の頻度から動脈瘤の年間破裂頻度を求めることを目的とした。

B. 研究方法

北海道夕張郡長沼地域に調査を限定して、同地域で発生するくも膜下出血数を悉皆的に網羅し、また同地域での脳健診で発見される未破裂動脈瘤の頻度から動脈瘤の年間破裂頻度を求めた。

C. 研究結果

1997年から2002年11月末までの長沼町でのくも膜下出血数は新さっぽろ脳神経外科病院、恵みの病院、市立岩見沢総合病院に搬送された10例(40から83歳, 平均60.2歳)が少なくとも確認されており、この患者数からだけでも年間平均1.7人、人口10万人に換算すると年間13.2人となった。(表1、表2)

一方長沼町では2001年より40歳以上の成人を5歳刻みで脳ドックの対象とするリフレッシュ健診を町立長沼病院で行っており、

その画像を札幌医科大学脳神経外科の診断医2名が診断し、精査が必要な場合には札幌医科大学付属病院で精査を行っている。

町立長沼病院のMRIはGyrosan T15 (Phillips)で、MRAはMIP画像により動脈瘤診断がなされている。検査時脳動脈瘤が疑われた受診者には動脈瘤部のtarget imageを作成している。

2001年度は男性77名、女性135名、計191名(図1)、2002年度は11月末までで男性39名、女性64名、計103名、総計292名、が受診しており(図2)、これは長沼町の40から65歳人口、4356名の6.7%に相当する。受診者の年齢別、性別受診者数を図に示す。各年齢層で2001年、2002年ともほぼ女性の受診者が男性を上回っている。

2001年度受診者191名中、脳動脈瘤が疑われたのは8例で、札幌医科大学付属病院で3D-CTAあるいはMRA (Signa, 1.5T, GE)にて動脈瘤が確認された症例は4例であり、受診者の2.1%に相当した。(表3)

2002年度では103名中、30例で動脈瘤が



疑われ、精査で2例で脳動脈瘤が確認され受診者の1.9%に相当した。(表4)

全体で動脈瘤発見率は2.0%であった。以上のデータより長沼町での年間動脈瘤破裂率を計算すると以下の通りである。

未破裂動脈瘤 全人口 12,862 x 2% = 257人

年間くも膜下出血 1.7人 (1997-2002年平均)

年間動脈瘤破裂率 1.7人/257人 = 0.7%これを脳ドックを受診した40-65歳の年齢層に限定して考えると

未破裂動脈瘤 4,356人(40-65歳) x 2% = 87人

年間くも膜下出血 (40-65歳, 7人) 1.2人(1997-2002年平均)

年間動脈瘤破裂率(40-65歳) 1.2人/87人 = 1.4%すなわち動脈瘤の破裂頻度をくも膜下出血の好発年齢である40-65歳に限定して算出すると、破裂頻度は全人口を対象に算出した場合の2倍の破裂頻度であることが判明した。

#### D. 考察

北海道夕張郡長沼町は北緯42度、東経141度に位置し、東西15km、南北21kmの広さを持つ町である。総面積168平方キロメートルの約3/4は水田、畑、山林からなり、産業別人口構成では平成12年で第1次産業が34%、第2次産業が17%、第3次産業が50%の割合で、第一次産業従事者は昭和50年の55%から年々減少している。人口は昭和30年に18,734人であったが年々減少し、平成2年に12,282人となり、その後はほぼ一定している。平成13年で12,867人となっている。

町の人口動態は年間自然動態がほぼ100名の出生、死亡、社会動態がほぼ500名の転入、転出となっており、平成13年の人口移

動は5.1%であり、人口移動は少ない。

年齢別人口構成では平成12年度の国勢調査による全国の人口ピラミッドと比較して、20歳台の人口割合の減少と60歳台の増加が認められている。これらの人口に関する長沼町の特徴は北海道の典型的農村型の人口特徴を示しているといえる。

町の市街地は町の中心部にあり、ここに町立長沼病院がおかれ町の中心的医療機関として機能している。同地域で発生するくも膜下出血数を悉皆的に網羅し、また同地域での脳健診で発見される未破裂動脈瘤の頻度から動脈瘤の年間破裂頻度を求めることができる。

文献上の年間くも膜下出血発生率は人口10万人あたり11-33人と報告されている(1-8)。この数値を長沼町に当てはめると長沼町では年間1.4から4.2人のくも膜下出血の症例が発生すると予想される。実際1997年から2002年11月末までの長沼町でのくも膜下出血数は新さっぽろ脳神経外科病院、恵みの病院、市立岩見沢総合病院に搬送された10例(40から83歳、平均60.2歳)が少なくとも確認されており、この患者数からだけでも年間平均1.7人、人口10万人に換算すると年間13.2人となり、文献上のデータと矛盾しないことが判明した。

さらに動脈瘤の破裂頻度をくも膜下出血の好発年齢である40-65歳に限定して算出すると、破裂頻度は全人口を対象に算出した場合の2倍の破裂頻度であることが判明した。

#### E. 結論

- 1) 長沼町での過去6年間のくも膜下出血発生数は人口10万人あたり13.2人
- 2) 40-65歳での未破裂動脈瘤発見率は2.0%
- 3) 全人口あたり年間動脈瘤破裂率は0.7%
- 4) 40-65歳人口での年間動脈瘤破裂率は

1.4%

5) 動脈瘤破裂率は年齢層別に算出すると、好発年齢層ではより高いものである可能性がある

et al.: Epidemiology of subarachnoid hemorrhage in Finland from 1983 to 1985. Stroke 22: 848-854, 1991.

#### 参考文献

- 1) Bonita R, Beaglehole R, North JDK: Subarachnoid hemorrhage in New Zealand: An epidemiological study. Stroke 14: 342-347, 1983.
- 2) Inagawa T: What are the actual incidence and mortality rates of subarachnoid hemorrhage? Surg Neurol 47: 47-53, 1997.
- 3) Ingall TJ, Whisnant JP, Wiebers DO, et al.: Has there been a decline in subarachnoid hemorrhage mortality? Stroke 20: 718-724, 1989.
- 4) Kiyohara Y, Ueda K, Hasuo Y, et al.: Incidence and prognosis of subarachnoid hemorrhage in a Japanese rural community. Stroke 20: 1150-1155, 1989.
- 5) Nakayama T, Date C, Yokoyama T, et al.: A 15.5-year follow-up study of stroke in a Japanese provincial city: The Shibata study. Stroke 28: 45-52, 1997.
- 6) Ostbye T, Levy AR, Mayo NE: Hospitalization and case-fatality rates for subarachnoid hemorrhage in Canada from 1982 through 1991. The Canadian collaborative study group of stroke hospitalizations. Stroke 28: 793-798, 1997.
- 7) Sacco RL, Wolf PA, Bharucha NE, et al.: Subarachnoid and intracerebral hemorrhage: Natural history, prognosis, and precursive factors in the Framingham Study. Neurology 34: 847-854, 1984.
- 8) Sarti C, Tuomilehto J, Salomaa V,

表 1

	2002	2001	2000	1999	1998	1997
新さっぽろ脳神経外科	0	4 1例 unknown origin	1	2	0	1
町立長沼						
恵み野病院	0	0	0	0	1	
恵庭第一病院						
岩見沢市立病院	1	0	0			
総計	1	4	1	2	1	1

表 2

新さっぽろ		破裂	未破裂	紹介	既往	家族歴
83	f	Lt.IC-PC	Rt.IC-PC	長沼病院	HT	なし
77	m	Rt.MCA		長沼病院	HT	なし
52	f	Lt.A3		長沼病院		なし
55	m	Lt.MCA		長沼病院	HT	なし
40	f	Rt.MCA		直接		なし
60	m	Lt.MCA		長沼病院	HT	なし
62	m	unknown etiology		長沼病院		なし
55	f	Rt.IC-PC		長沼病院		なし
市立岩見沢						
58	m	Acom				
恵み野病院						

表 3

年齢	性	ドック Gyroscan Intera T15	確認検査3D-CT	確認検査MRA	転帰	
50	m	Acom	Acom		follow	2001.11-
60	f	Rt. IC				
45	f	Lt. IC-Oph	Lt. IC-Oph		follow	2001.12-
45	f	Lt. IC	infundibular dilatation			
50	f	Lt. IC terminal, Rt. IC-PC	Rt. IC-PC, Bil. A1		clipped	
50	f	Lt. IC				
59	f	Lt. MCA	negative			
55	f	Acom		Acom	clipped	

表 4

年齢	性	ドック Gyroscan Intera T15	確認検査3D-CT	確認検査MRA	転帰	
60	f	Lt. IC-PC				
55	f	Lt. IC-PC		negative		
50	f	Rt. IC-PC		negative		
49	f	Rt. IC dissecting		negative		
55	f	Acom, Lt. IC-PC				
60	m	Rt. A1-A2		negative		
39	m	Rt. IC-PC, Lt. BA-SCA		Rt. IC-PC, Lt. BA-SCA	follow	2002.7-
60	f	Bil. IC-PC		negative		
49	f	Rt. A1-A2		negative		
49	f	Lt. A1-A2		negative		
45	f	Lt. IC-PC				
60	m	Lt. MCA				
55	f	Rt. IC-PC				
60	f	Lt. MCA		negative		
49	f	Rt. MCA		negative		
55	m	Rt. IC-PC				
55	m	Acom		Acom	follow	2002.8-
65	f	Rt. IC-PC		negative		
65	f	Lt. IC-PC		negative		
60	f	Lt. IC-PC				
50	f	Bil. IC-PC				
60	f	Lt. A1-A2				
60	m	Lt. IC cave				
60	m	Rt. A1-A2				
40	m	Acom				
60	f	Rt. IC-PC				
65	m	Rt. A1-A2				
50	f	Lt. IC-PC				
50	m	Rt. IC-cavernous				
55	f	Lt. IC				

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）

（分担）研究報告書

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

九州地方の脳動脈瘤の疫学調査

分担研究者 福井仁士 九州大学名誉教授、佐世保共済病院院長

研究要旨

九州地方の脳動脈瘤の疫学調査を施行し、未破裂脳動脈瘤の治療ガイドライン策定に役立たせる。

A. 研究目的

脳ドックで見出される未破裂動脈瘤の九州地方での疫学的調査を行うこと（課題1）と、長崎県北部における破裂脳動脈瘤の動向（課題2）を調べることを目的とする。

B. 研究方法

課題①について、九州地方（沖縄県を含む8県）の脳神経外科専門医訓練施設で脳ドックを行っている48施設に調査用紙を配布し、平成14年度のデータを収集した。課題②については、人口44万7500を有する長崎県北部で破裂脳動脈瘤患者が運ばれる6施設の平成14年の症例を収集し、平成13年に出血性脳血管障害の発生を調べたデータも参照にした。

C. 研究結果

課題1：調査協力を依頼した48施設のうち、37施設からデータの送付があった。37施設のうち、脳ドックで動脈瘤の検出がなかった施設が14ある一方、1施設で13例を検出した施設もあった。

動脈瘤症例総数は89例で、手術例は28例、非手術（観察）例は61例であった。5例に重複動脈瘤を有するため、動脈瘤総数は96個となった。患者年齢は、全症例の平均で52.9歳、最少年齢39歳、最高年齢75歳であった（1例で年齢不詳、非手術例）。手術症例の平均年齢は59.2歳、最少年齢45歳、最高年齢75歳であった。非手術例では平均年齢は56.9歳、最少年齢39歳、最高年齢73歳であった。

性別では、男性41例（手術例8例、非手術例33例）、女性48例（手術例20例、非手術例28例）であった。動脈瘤の部位とサイズについては別表1から5に示す。また、手術症例の成績を別記1に示す。

課題2：長崎県北部（別図）の破裂脳動脈瘤患者を収容する6施設のうち、1施設は佐世保市の外にあるが、5施設は佐世保市内にある。この1施設の症例数は年間2例しかなく、その他の症例はすべて佐世保市の施設に収容されている。

平成14年の長崎県北部における破裂脳動脈瘤症例数は90例であり（平成13年は98例）であった。

手術が行われた症例数はclipping 69例、血管内外科による動脈瘤閉塞術(GDC)が16例に行われた（平成13年は手術例71例）。解離性動脈瘤の1例では、動脈瘤基部で親動脈閉塞が行われた。根治手術なしが25例（平成13年は27例）、死亡数29例で死亡率は32.2%であった。平成14年の長崎県北部における脳動脈瘤破裂の頻度は、人口10万人当たり平成13年には23.9%、平成14年は20.2人であった。

D. 考察およびE. 結論

課題1では、九州地方で脳ドックにより検出された未破裂脳動脈瘤診療のおおよその状態が表れていると考える。収集された89症例中、手術が行われたものが28例で、非手術（観察）例が61例である。手術は、動脈瘤のサイズが5mm以下でも動脈瘤17個に行われており、また、73歳の症例にも行われている。一方、非手術（観察）例は5mm以下の動脈瘤55個と多い。一般に、5mm以下の未破裂動脈瘤と70歳以上の高齢者では手術を見合わせて観察する方針をとる施設が多いと思われるが、この方針は必ずしも一定していないようである。手術成績では、手術死亡はないが、2例に永続する手術合併症を残している。脳梗塞を生じた症例は糖尿病を合併しており、高齢、脳卒中の既往、糖尿病は手術のriskを上げることがいわれており、手術の適応を決める際考慮すべきことであろう。未破裂脳動脈瘤の手術適応についてまだ一定の方針には至っておらず、明確なエビデンスが示されることが望まれる。

課題2では、破裂脳動脈瘤を扱う脳神経外科施設が比較的少ないため実態を把握しやすい長崎県北部を選んで調査を行ったものである。長崎県北部の平成14年の破裂脳動脈瘤の頻度は人口10万人あたり20.0人（平成13年は23.9人）で、本邦におけるクモ膜下出血の年間発生率人口10万人あたりおよそ20人（科学的根拠に基づくクモ膜下出血診療のガイドラインの策定に関する研究、吉峰俊樹他、平成13年）とほとんど差異はない。

F. 健康危険情報  
特になし

別表1. 動脈瘤の部位、男性手術例

	MCA	Acom	IC-PC	IC-Oph	ICA	ACA	BA-top	BA-SCA	VA-PICA
右	5		1						
左									
正中		2							

IC-Ophth は IC-Cavernous を含む。VA-PICA は VA-AICA を含む。

別表2. 動脈瘤の部位、男性非手術例

	MCA	Acom	IC-PC	IC-Oph	ICA	ACA	BA-to p	BA-SCA	VA-PICA
右	4				4			1	
左	6		2	2	2				2
正中		8					2		
左右不明					1				

別表3. 動脈瘤の部位、女性手術例

	MCA	Acom	IC-PC	IC-Oph	ICA	ACA	BA-top	BA-SCA	VA-PICA
右	6		2						
左	2		5	1	1	1			1
正中		2							

別表4. 動脈瘤の部位、女性非手術例

	MCA	Acom	IC-PC	IC-Oph	ICA	ACA	BA-to p	BA-SCA	VA-PICA
右	2		1	1		1		1	2
左	4		5	1	2	1		1	1
正中		3					2		

別表5. 動脈瘤のサイズ(mm)と動脈瘤数

手術例

(mm)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	15	17	20	25
男性			3	2	2	1	1			1							
女性		1	4	3	2	1	3			1		1	1	1	1	2	

非手術例

(mm)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	15	17	20	25
男性	2	6	11	7	5		2			1							
女性	1	10	2	8	3	4	1	1						1			1

サイズの小数点以下は切り上げて記入した。

別記1. 手術症例 (28例) の成績

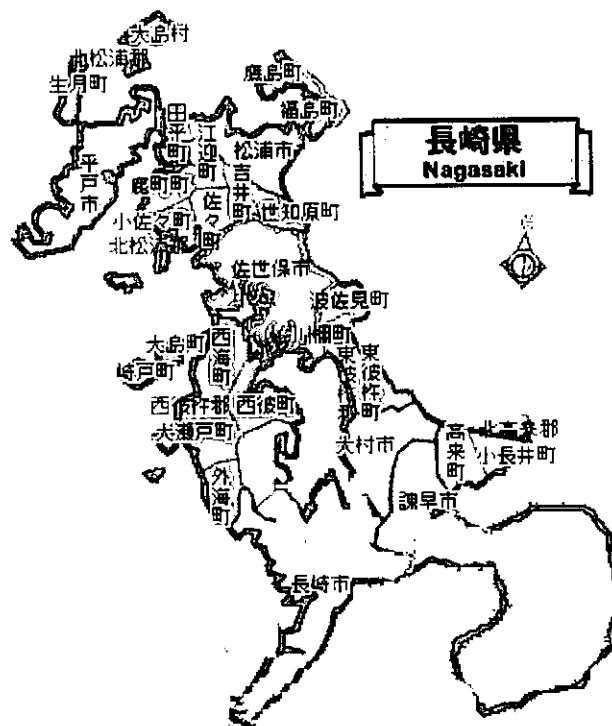
行われた手術：動脈瘤の clipping と GDC 塞栓術

手術死亡 なし

手術合併症

- 1例で術後硬膜下血腫を生じたが回復し、術後に神経脱落症状なし。
- 1例で一時的硬膜下水腫、1例で慢性硬膜下血腫が生じたが、いずれも回復し神経脱落症状なし。
- 1例で嗅神経損傷による嗅覚脱出を生じた。
- 1例でACA領域の梗塞を生じ、意欲低下を生じた。(糖尿病合併例)
- 1例で髄膜炎を生じたが、術前術後の Rankin Score に変化なし。

別図 長崎県北部の地図。色のついた地域の破裂脳動脈瘤患者のほぼすべてが救急車で赤色の佐世保市の5施設に運ばれる。



厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）  
（分担）研究報告書

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  
関東地方の脳動脈瘤の疫学調査

分担研究者 齊藤 勇 杏林大学・医学部・脳神経外科・教授

研究要旨

未破裂脳動脈瘤直達手術の現時点での治療成績を前向き集計にて求めた

A. 研究目的

予防的手術であり、高い安全性が求められる未破裂脳動脈瘤の直達手術の治療成績について、現時点での治療水準を前向きに集計した。

B. 研究方法

対象は、関連9施設で平成14年4月より11月までに、直達手術が行なわれた未破裂無症候性脳動脈瘤85手術例（男性32、女性53、平均年齢60.7才）、89動脈瘤である。動脈瘤の局在は、内頸動脈瘤(IC)26、中大脳動脈瘤(MC)27、前交通動脈瘤(AC)30、後頭蓋窩(VB)6である。予後判定は退院時とし、modified Rankin scaleにて二段階以上の悪化を予後不良とした。

C. 研究結果

周術期の合併症による死亡は1例(1.1%)、予後不良は2例(2.2%)にみられた。一過性ないしmodified Rankin scaleにて一段階の悪化例を含め、局在ごとにその原因を検討した。

ACではmodified Rankin scaleで2となった症例は66歳女性、多発動脈瘤でACのほかにMCとICにも動脈瘤があった。術者の手術経験は150件程度で、見当識障害の原因は穿通枝閉塞であった。modified Rankin scaleで1となった症例は他に2例あり、75歳女性、術者の手術経験は730件、術前mini mental scale28点が術後24点となったものと、73歳女性で意欲低下が続いたもので、両者とも穿通枝閉塞がその原因であった。

ICでは死亡が1例あり、69歳女性で術後10日に肺梗塞を発症していた。ICで一過性ないしmodified Rankin scaleにて一段階の悪化例は3

例あり、すべて視野障害が原因となっていた。なお動脈瘤の大きさや手術操作との関係については、今後検討する予定である。

MCでmodified Rankin scaleで2となった症例は虚血を契機に見つかった58歳女性で、術後に穿通枝領域の梗塞を発症したためmodified Rankin scaleが1から4に低下した。他に一過性の脳神経障害をきたした症例が1例認められた。

D. 考察

未破裂無症候性動脈瘤の直達手術においては、一定水準以上の経験者が手術を行っても手術合併症は少ないながら発生しており、その主因は穿通枝閉塞と脳神経障害であった。治療の必要性和、血管内治療との選択については、現時点で信頼度の高い根拠に乏しく、臨床上有用な指標が早急に確立されねばならない。

E. 結論

予防しうる脳卒中としての未破裂脳動脈瘤は、無症候者に対して検診を行う理論的根拠として治療の有用性が前提となる。従来から知られている動脈瘤の大きさや局在、発育方向などに加えて、本研究では穿通枝の機能的温存の有用性が明らかとなった。本疾患の治療ガイドライン策定に科学的根拠を提示するためには、治療対象症例の選択を今後明らかとしていく必要がある。

参考文献

齊藤 勇：無症候性脳動脈瘤への対応について  
脳と循環 7:207-212, 2002  
塩川芳昭、齊藤 勇：脳動脈瘤の疫学 CLINICAL  
NEUROSCIENCE 17(6):610-615, 1999



厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）  
（分担）研究報告書

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  
脳動脈瘤治療成績の調査

分担研究者 児玉南海雄 福島県立医科大学 医学部 脳神経外科 教授

研究要旨

東北地方の脳動脈瘤の治療成績を解析し、未破裂脳動脈瘤の治療ガイドライン策定に役立たせる。

A. 研究目的

未破裂脳動脈瘤（症候性、無症候性）の手術に伴う合併症発現の原因について解析し、その要因を明らかにし、予防策を講ずることを目的とする。

昨年度の研究結果から、未破裂脳動脈瘤の治療は手術手技そのものが治療成績に直結するため、さらなる手術手技の向上に努めることが重要であり、またこの合併症を回避するための術中モニタリングの開発が必要との結論を得た。本年度は、昨年度の結果を踏まえ、運動誘発電位(MEP)による脳血流不全モニタリングの開発と臨床応用を行ってきた。

B. 研究方法

31例33未破裂脳動脈瘤（全例無症候性）を対象とした。31例の内訳は、男性10例、女性21例、年齢は、39～75才（平均59.3才）で、全例に開頭術を施行し、クリッピングを行なった。脳動脈瘤部位の内訳をTableに示す。31例中21例の前交通動脈瘤、前大脳動脈遠位部動脈瘤、後下小脳動脈瘤を除いた内頸動脈および中大脳動脈に対し、MEPモニタリング下に手術を行ない、術中MEPの変化と術後運動麻痺の出現の有無について検討を行なった。

我々が開発してきたモニタリングは、脳表の一次運動野を直接電気刺激し、錐体路を經由して生じる対側の筋収縮を記録するものである。したがって、内頸動脈や、中大脳動脈の血流不全による皮質運動野の異常も、前脈絡叢動脈や外側レンズ核線状体動脈の血流不全による内包近傍の異常もとらえることが可能となる(Fig. 1)。

麻酔は、プロポフォールで導入し、維持はプロポフォールとフェンタニールで行ない、吸入麻酔薬は使用しない。筋弛緩薬は、臭化ベクロニウムを用い、術中は筋弛緩モニターを指標として適量を持続投与する。筋弛緩モニターは、尺骨神経に2Hzの四連続刺激(train of four (TOF) stimuli)を与え、母指内転筋の加速度を計測し、第1反応に対する第4反応の比(TOF ratio)を1～15%に維持する。

手術開始前に中心溝上で正中より7cm外側の点を頭皮上にマーキングしておいた。この位置は手指の運動野に対応する。その後前頭側頭開頭を行ない、マーキングしておいた点に向かって刺激電極を硬膜下腔に挿入した(Fig. 2)。開頭は、通常の開頭で、特に開頭を変えたり、上げたりはしていない。刺激電極は、我々が試作した16極のグリッド電極で、16極のうち最も振幅の高い電位の得られた電極を刺激電極として用いた。刺激強度は刺激域値より2mA強い刺激強度を用いた(Fig. 3)。

B. 研究結果および D. 考察

21例全例においてMEPを記録することができた。21例中、MEPに変化を認めた症例はなく、また術後運動麻痺を来した症例もなかった。なお、MEPモニタリングに伴う合併症は認めなかった。

未破裂脳動脈瘤で術中MEPに変化が認められた症例はなかったので、本年度同時にMEPモニタリング下に手術を行ってきた破裂脳動脈瘤の症例の中でMEPに変化を来した症例を経験したので、

それらの症例を呈示する。

\* 症例1、74歳の男性。右内頸動脈動脈瘤。

3D-CTAで拡張した右内頸動脈の後壁から後内側にprojectする動脈瘤を認めた(Fig. 4a)。手術は急性期に右前頭側頭開頭でアプローチした。内頸動脈は全体が紡錘状に拡張し、前脈絡叢動脈起始部は直視下には確認できず鏡で確認した(Fig. 4b)。2本の有窓クリップで内頸動脈を形成し動脈瘤をクリッピングした。クリッピング後、40秒後にMEPが消失した(Fig. 5)。再度鏡で観察するとクリップにより前脈絡叢動脈起始部に狭窄を来していたため(Fig. 4c)、前脈絡叢動脈起始部に余裕をもたせてクリップをかけ直したところ(Fig. 4d)、消失していたMEPが30秒後にはコントロールの波形にまで回復した。その後もMEPに変化のないことを確認して手術を終了した。術後CTにて異常なく、神経脱落症状も出現しなかった。本症例では、クリップ装着による前脈絡叢動脈の血流不全をとらえ、クリップのかけ直しにより血流の回復を確認しえたものと解釈している。

\* 症例2、73歳、女性。右中大脳動脈分岐部動脈瘤。

脳動脈瘤柄部近傍の壁に高度の動脈硬化所見を認めた。周囲動脈に狭窄を来さぬように柄部クリッピングを施行し、外見上は周囲血管に狭窄はなくドップラーにても異常を認めなかった。クリップを装着した40秒後からMEPの振幅が増大しはじめ、2分20秒間続いたが、その後徐々に低下し始めその4分後には消失したためクリップを抜去した。MEPはその後消失し続けたため手術操作を中断し回復を待ったところ、クリップ抜去後16分からMEPが出現し始め、28分後には振幅が約70%まで回復した。この時点で初回のクリッピングよりもブレードを柄部から難し甘めにクリッピングを行った。MEP振幅は初回クリップの抜去後34分でコントロールの値に回復し、その後も変化のないことを確認し手術を終了した(Fig. 6)。術後CTにて異常は認めず、運動麻痺も認めなかった。本症例でのMEPは、中大脳動脈皮質枝の血流不全をとらえていたと考えられた。

\* 症例3 81才、女性。左内頸動脈後交通動脈分岐部動脈瘤。

術中破裂を来したため、頭蓋内で左内頸動脈の一時遮断を行なったのち動脈瘤をクリッピングした。内頸動脈の一時遮断時間は17分に及び、この間にMEPが消失した。同時に記録した正中神経刺激による体性感覚誘発電位は、内頸動脈遮断後に振幅が70%に低下した。遮断解除後SEPはコントロールレベルに回復していたが、MEPは硬膜閉鎖時まで消失したままであった(Fig. 7)。術後に2/5の右片麻痺が出現し、CTにて前脈絡叢動脈の灌流障害によると考えられる内包の梗塞巣を認めた(Fig. 8)。

E. 結論

通常の開頭で、硬膜下腔に電極を挿入し、運動領野を直接電気刺激することで、全例MEPを記録することができた。MEPにより、錐体路の血流不全に対する新たなモニタリングとして臨床応用の可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

中大腦動脈	: 11
前交通動脈	: 7
內頸動脈後交通動脈分岐部	: 4
內頸動脈後前脈絡叢動脈分岐部	: 2
內頸動脈眼動脈分岐部	: 3
前大腦動脈遠位部	: 3
後下小腦動脈	: 2
內頸動脈分岐部	: 1

## Table

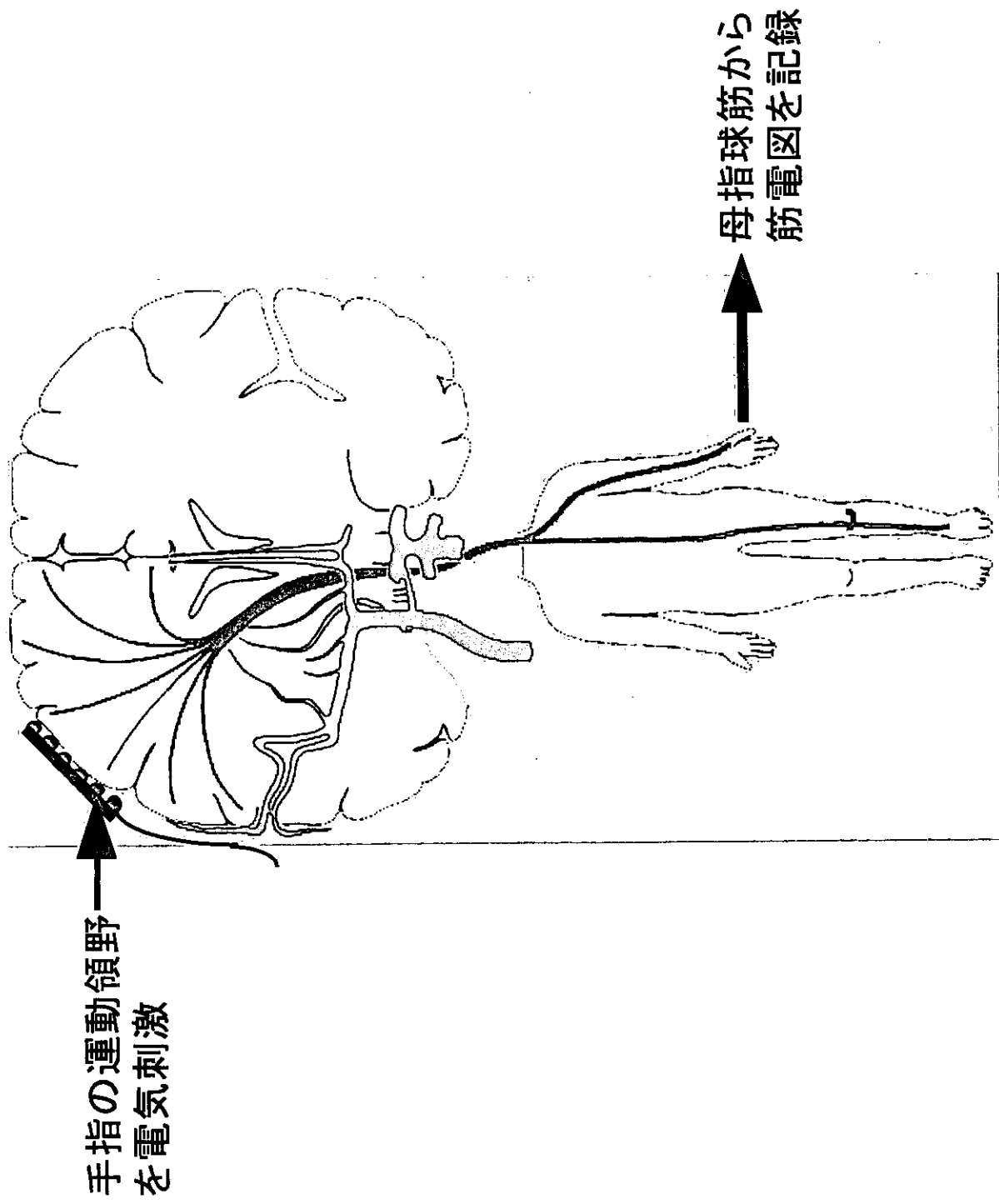
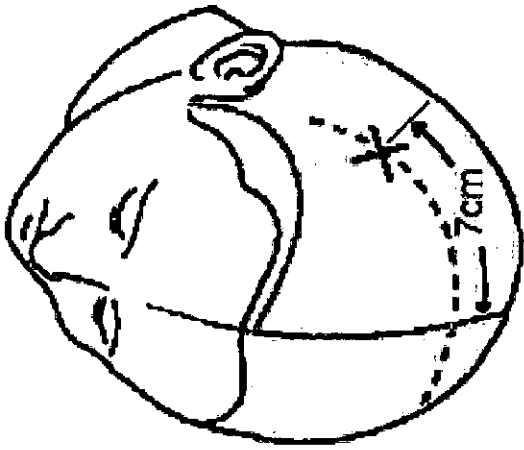


Fig. 1 MEPモニタリング法の概略



a

---

b

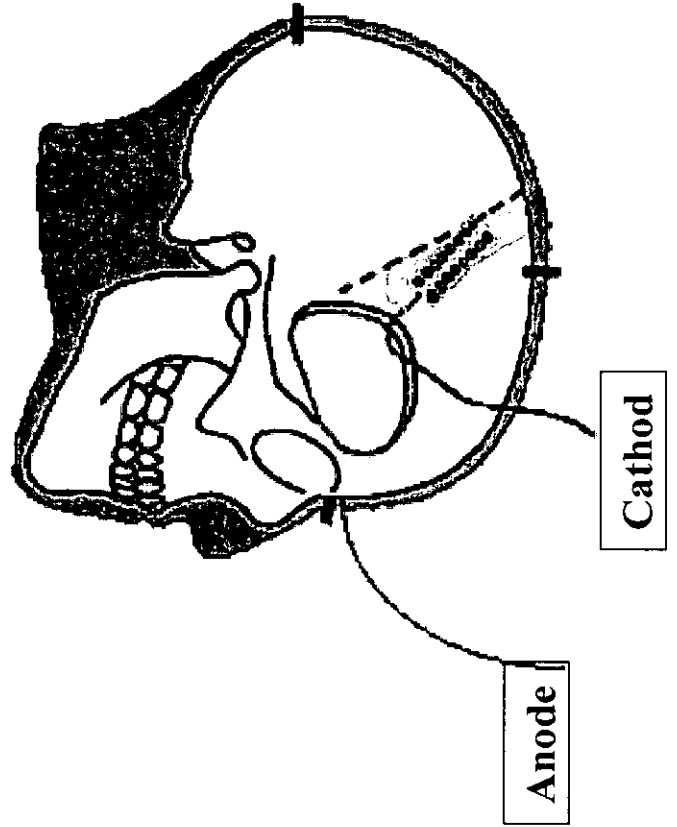


Fig. 2