

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等総合研究事業

未破裂脳動脈瘤の要因、治療法選択におけるリスク・コミュニ

ケーションに関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 橋本 信夫

平成17（2005）年 4月

目次

I. 総括研究報告

未破裂脳動脈瘤の要因、治療法選択におけるリスク・コミュニケーションに関する研究 橋本信夫	P. 1
-------------------------------------------------------	------

II. 分担研究報告

1. 脳動脈瘤多発家系を用いた脳動脈瘤関連遺伝子探索研究

小泉昭夫	P. 3
------------	------

2. 診断を受けた患者の心理的負担に向けて～decision support toolの有効性の検討～

白川太郎	P. 9
------------	------

(資料) decision support tool (video) シナリオ	P. 11
-----------------------------------------------	-------

3. 未破裂脳動脈瘤患者の意思決定支援に関する研究

福原俊一	P. 23
------------	-------

(資料) 未破裂脳動脈瘤患者の意思決定支援に関する研究—研究計画書—	P. 33
------------------------------------------	-------

4. 日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査 UCAS Japan 登録：データを利用した High volume hospital 調査：未破裂脳動脈瘤の自然歴・治療リスクの詳細な検討および生活の質に与える影響、医療費に関する検討—Practice variation 研究—

宝金清博	P. 43
------------	-------

5. 日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査 UCAS Japan 登録：データを利用した High volume hospital 調査：未破裂脳動脈瘤の自然歴・治療リスクの詳細な検討および生活の質に与える影響、医療費に関する検討

森田明夫	P. 44
------------	-------

(資料) 未破裂脳動脈瘤：生活の質および費用効果前向きコホート研究（未破裂脳動脈瘤 QOL 調査）プロトコール	P. 46
---------------------------------------------------------------	-------

6. 未破裂動脈瘤に対する予防介入の経済評価—国内外の動向と今後の課題—

池田俊也	P. 86
------------	-------

7. リスクコミュニケーションを目的とした決断分析的アプローチの応用に関する研究

中山健夫	P. 88
------------	-------

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

	P. 98
--	-------

IV. 研究成果の刊行物・別刷（英文のみ）

H16-心筋-03

未破裂脳動脈瘤の要因、治療法選択における

リスク・コミュニケーションに関する研究 (u-CARE)

主任研究者 京都大学大学院医学研究科 橋本信夫
総括研究報告

1. 研究目的

本研究の目的は、脳動脈瘤とクモ膜下出血による社会の疾病負担を軽減することを目指し、リスク情報の整備とそれに基づいた臨床医と患者間のコミュニケーションの視点からの新たな知見を得ようとするものである。未破裂動脈瘤を巡る諸問題は、更新され続ける医療情報、そして不確かなリスク情報を医療関係者と患者がどう解釈し、共有し、意思決定に繋げていくかというリスク・コミュニケーションの様々な局面が問われている。より確かなエビデンス構築を進めると同時に、不確定の情報から適切な行動を採り、またそれを支援していく体制を整備していくことは社会的な要請とも言える。近年のEBMの発展は、医療現場で行なわれる意思決定において、拠って立つ確固としたエビデンスが必ずしも存在しないことを明らかにした。本課題の成果は、未破裂動脈瘤の問題にとどまらず、不確かなエビデンス、リスク情報のもとで生じる医療者と患者のコミュニケーションに関わる諸問題の解決にも応用される。観察的疫学研究により介入可能な発生要因が明らかになり、高危険群を同定できればより慎重な対応が可能となる。また現状では参照不可能な、予防的介入手技（クリッピング、血管内手術）の有効性と合併症に関するリスク情報を複数施設からのデータに基づいた整備することの意義は大きい。以上の基本となるリスク情報の整備とともに、コミュニケーションの主体である臨床医と患者の双方

の情報行動・判断の特性を知ることは、医師からの情報提供を受ける患者志向の医療を進めるために不可欠の視点である。本研究では近年発展著しい質的研究の手法も採用し、患者の心理的負担を明らかにするとともに、その状況を踏まえてどのようなカウンセリングが効果的であるか検討する。また、疫学的に解明された脳動脈瘤の危険因子情報や、未破裂動脈瘤への予防的介入が対象者のQOLに与える影響を測定し、介入の費用効果・効用分析へと展開させるための基礎資料の整備を目指す。また医療者側の治療決定の過程、現状を解析し、その妥当性を評価する。さらに、未破裂脳動脈瘤の患者が、医療者と情報を共有した上で意思決定を行う Shared decision making を実現させるために、1)患者が最適の意思決定を行うために必要と考えている情報を明らかにすること、2)患者の理解と意思決定を支援するツールを開発、評価し、患者と医療者の意思決定に役立つ意思決定支援ツールの開発を目指す。

2. 研究組織

主任研究者

橋本信夫 京都大学大学院医学研究科
分担研究者

小泉昭夫 京都大学大学院医学研究科
白川太郎 京都大学大学院医学研究科
福原俊一 京都大学大学院医学研究科
宝金清博 札幌医科大学
森田明夫 東京大学大学院医学系研究科
池田俊也 慶応義塾大学医学部

中山健夫 京都大学大学院医学研究科
研究協力者
野崎和彦 京都大学大学院医学研究科
森田智視 京都大学大学院医学研究科
酒井未知 京都大学大学院医学研究科
青木則明 テキサス大学大学院
赤松利恵 お茶の水女子大

研究名称： u-CARE (Unruptured Cerebral Aneurysm study for better Risk communication and Evidence-based decision making)

3つの柱

- u-CAS: リスク情報の整備
- u-TREAT: 医師側の方針決定の評価研究
- u-SHARE: 患者側の意志決定支援研究

3. 研究成果

国際共同研究などの報告に基づき未破裂脳動脈瘤における決断分析、費用対効果分析の有用性の評価を行い、本研究による成果の重要性が確認され、以下のように各リスク情報の解析と意志決定支援に必要な因子の探索を行った。

家族性脳動脈瘤 30 家系 190 名について連鎖解析を行い、脳動脈瘤関連遺伝子候補領域として Ch17cen (NPL=3.00)、Ch19q13 (NPL=2.15)、ChXp22 (NPL=2.16) の 3 領域を同定した。さらに、これらの 3 つの候補領域内に含まれる脳動脈瘤関連遺伝子の候補遺伝子について、家系の代表者のシーケンスと血縁関係のない脳動脈瘤発症者 364 名と非発症者 336 名の DNA sample を用いて、SNP haplotype を構成し、連鎖不平衡解析を行い、脳動脈瘤と相関を認める haplotype の同定を行っている。今後、脳動脈瘤の発生、破裂に関する要因が整理されることが期待される。

1999 年より厚生科学研究としてスタートし、2001 年より登録が開始された未破裂脳動脈瘤大規模前向きコホート研究 (UCAS Japan) において、①この研究の質的整合性の改善 (データ整合性チェック)、および②予後調査の徹底をお

こない、詳細な未破裂脳動脈瘤の自然歴・治療リスクの把握解析を行っている。2004 年 4 月にて初期登録を終了し、以後 3 年間の経過観察を継続中である。現段階で 6646 例の未破裂脳動脈瘤症例が 404 施設から登録されている。今後 QOL に関する前向き調査を計画している。

治療法の選択は、医師の判断と患者-医師関係によってダイナミックに変化する。未破裂脳動脈瘤では治療選択の variation が特に大きい疾患と考え、至適治療法選択におけるばらつきを検討するためにウェブサイトを立ち上げた。今後医師による治療法決定の variation を検討している。

意思決定支援ツール開発に関して、様々なオアサリングツールを評価し、コンテンツの基本デザインを決定し、未破裂脳動脈瘤の治療方針決定のための情報提供の媒体作成として、現時点でコンセンサスが得られている情報に基づいて医療側からの意志決定支援ビデオツールの作成を進めている。さらに、患者側のニーズアセスメントを行うための臨床研究を進め、患者とその家族が治療方針を決定する際に求める情報、患者個人の効用値 (utility) を明らかにする患者インタビュー調査 (患者 23 名、家族 15 名) を実施し、治療方針決定における患者側の要求事項を整理した。

今後も臨床データに基づいたリスク情報の整備、医師側の治療実態の解析、患者側のニーズの評価、QOL を考慮した費用対効果の解析を継続しながら、未破裂脳動脈瘤の患者が、医療者と情報を共有した上で意思決定を行う Shared decision making を実現させるために、患者と医療者の意思決定に役立つ意思決定支援ツールの開発を目指す。

4. 健康危険情報

現時点では把握されていない。

分担研究報告書

脳動脈瘤多発家系を用いた脳動脈瘤関連遺伝子探索研究

主任研究者 小泉昭夫
京都大学大学院医学研究科
環境衛生学分野 教授

緒言

2001年、英国科学誌 Nature にヒトゲノムの全長に渡って DNA 配列が決定されたと報告されて以来、¹ゲノムレベルで疾患の遺伝要因を解明する研究がますます盛んになり、ゲノム疫学の研究分野は著しく発展している。この研究は大きく連鎖解析とケース・コントロール関連解析に分類される。

連鎖解析とは、一家系に発症者が2人含まれる家系について、その家系内の発症者及び非発症者から DNA を採取（通常、白血球より抽出）し、遺伝子多型（マイクロサテライトマーカー、SNP

[Single Nucleotide Polymorphism] など）情報を用いて、発症者で受け継がれ、非発症者で受け継がれていない染色体領域をマッピングしていく方法である。この方法によって、ゲノムのある領域が疾患と関係しているかを知ることができれば、その領域内に含まれる遺伝子から疾患関連遺伝子を検討すればよいことになる。ヒトの遺伝子は3万から4万遺伝子存在すると報告されており、その半数近くは未だ遺伝子の働きが分かっておらず、またある遺伝子の働きが分かっているようでも、次々と全く異なる新たな働きが発見され続けていることを考えれば、まず疾患の候補領域を絞り込むことは、疾患関連遺伝子を見つけ出す第一歩として、非常に重要であることが分かる。しかしながら、この方法は、発症に遺伝要因の影響が強い疾患には特に有効であるが、年齢、性別、生活習慣、高血圧症や糖尿病などの基礎疾患が発症に関与する疾患では、それらの情報を解析に加えることが難しいため、解析する家系内に他の要因について強い偏りがあると誤った結果を導き出してしまふ可能性もあり、他のグループの研究で連鎖領域が確認されるなどの検証作業が重要である。

次に、ケース・コントロール関連解析とは、発

症者（ケース）と非発症者（コントロール）から同様に DNA を採取し、ある候補遺伝子について、遺伝子内の多型（通常 SNP）の頻度や、多型で構成されるハプロタイプ（SNP の並び方）の頻度が、ケースとコントロール間で差があるかを検討する。この方法では、複数の遺伝子の影響を同時に解析（gene - gene interaction）することや遺伝要因以外の要因を加味して解析（gene - environment interaction）することができる。しかし、選ばれたケースとコントロールの集団によって、SNP の頻度は一般的に異なる（人種が異なると SNP は大きく頻度が異なる）ことがあるので、候補遺伝子を選ぶ際の基準が明確でない場合は、特に注意が必要である。よって、まず家系を用いた連鎖解析で遺伝子座を十分に絞り込んだ後に、その領域内に含まれる候補遺伝子についてケース・コントロール関連解析を用いて検証する方法が、現在最も信頼性の高い方法と考えられている。

具体的に脳動脈瘤について、発症者の約10%に家族歴があることが知られているが、これまで信頼性の高い感受性遺伝子は見つかっていない。その理由に、やはり加齢や高血圧症、喫煙・飲酒などの生活習慣が脳動脈瘤の成因に複雑に関与していることが挙げられる。また、脳動脈瘤の多くは、破裂する前は無症状のために、検査を受けなければ発症者か非発症者かを同定することが困難であるが、一旦破裂してしまうと死亡率が高いため、DNA を得ることが困難となる。これらを考慮した研究が必要とされている。

方法

先に述べた問題点を考慮して、我々の研究グループでは、より信頼性の高い脳動脈瘤の候補領域を絞り込むために、以下の研究計画を立案して脳動脈瘤家系を集め、連鎖解析を行った。

- 1) 家系内の30歳以上で脳動脈瘤の有無が分からない協力者については、検査の同意を得て1.5-tesla magnetic resonance angiography (MRA) を行い、脳動脈瘤の発症者・非発症者の同定を行った。ただし、加齢が発症に影響していることを考え、60歳以上で動脈瘤を有し

ないことを確認された人を非発症者とした。

- 2) くも膜下出血を発症して死亡してしまった人については、日本の風習である臍の緒が残されているかを確認し、あれば家族の同意を得て、臍の緒から DNA の抽出を行った。臍の緒がない場合、その配偶者や子供の DNA をタイピングすることで、死亡してしまった人の遺伝子型を推定した。
- 3) より精度の高い脳動脈瘤関連遺伝子座を同定するため、遺伝要因以外の要因が連鎖解析に及ぼす影響を減らすことが重要と考え、最終的に家系内で 3 人以上の脳動脈瘤発症者を確認された家系のみを選択して連鎖解析を行った。(家系内で二人のみしか発症者がない家系は、連鎖解析においてノイズとなる可能性が大きいと考えた。)

この研究計画に基づき、2001 年 4 月に京都大学医の倫理委員会の承認を得て研究をスタートし、2004 年 12 月時点で、6 大学病院を含む 30 施設を共同研究機関として、43 家系の研究参加協力を得ることができた。この 43 家系の内、30 歳以上で脳動脈瘤の有無が分からない参加者 130 人が MRA を受け、22 人に新たな脳動脈瘤が発見された。この結果、MRA を行う前の時点では、発症者が家系に 2 人のみの家系が 22 家系と約半数で、3 人の家系が 16 家系、4 人の家系が 5 家系であったのに対し、MRA を行った後では、発症者が家系に 2 人のみの家系は 14 家系、3 人の家系が 16 家系、4 人の家系が 8 家系、5 人の家系が 3 家系、6 人の家系が 2 家系と、脳動脈瘤が多発する家系が存在することが確認された。最終的に発症者が家系内に 3 人以上であった 29 家系、脳動脈瘤発症者 105 人 (男 35 人、女 70 人)、60 歳以上の非発症者 27 人について連鎖解析を行った (Figure 1)。²

発症者のうち、8 人は臍の緒を得ることも遺伝子型を推定することもできなかったため、発症者 97 人と非発症者 27 人について、全染色体領域について 10cM 間隔で 400 のマイクロサテライトマーカーを設定して連鎖解析を行った。脳動脈瘤の家系については、遺伝形式が良く分かっておらず、疾患感受性遺伝子を持っていた場合の発症率 (浸透率) についても不明であり、さらに年齢によって変化することを考慮し、非発症者については表

現型を 0 (発症者か非発症者かを定めない) として解析に加えた。連鎖解析は、遺伝形式や浸透率に影響されない NPL Score を重視し、NPL Score の p 値 < 0.05 を連鎖領域とした。

結果

連鎖解析の結果、12, 15, 17, 19, X 染色体の 5 領域に連鎖を認めた (Figure 2)。これら 5 領域について、さらに 1 - 2cM 間隔で新たなマイクロサテライトマーカーを設定して詳細なマッピングを行ったところ、17 番染色体セントロメア近傍の 18cM (NPL Score = 3.00, p 値 = 0.001)、19 番染色体長腕 13 の 8cM (NPL Score = 2.15, p 値 = 0.02)、X 番染色体短腕 22 の 10cM (NPL Score = 2.16, p 値 = 0.02) の 3 領域に連鎖が確認され、この 3 領域を脳動脈瘤関連遺伝子の存在する候補領域として同定した (Figure 3)。

結論

2001 年に東京女子医科大学、東京大学を中心とした研究グループから、日本人脳動脈瘤 85 家系 (104 罹患同胞対) を用いて全染色体領域の連鎖解析を行った結果、7 番染色体長腕 11 の領域に最も強い連鎖を、さらに 5 番染色体長腕 22 - 31 と 14 番染色体長腕 22 にも連鎖を認めたと報告された。³ また、翌年 Finland の Kuopio University と Case Western Reserve University の研究グループから、48 罹患同胞対を用いて連鎖解析を行い、19 番染色体長腕 12 - 13 と X 番染色体短腕 22 に連鎖を認めたと報告された。⁴ 2004 年には、同グループ (Wayne State University が中心) からさらに 222 罹患同胞対まで増やしても、19 番染色体長腕 13 への強い連鎖が確認されたと報告された。⁵

この Finland のグループと我々の結果が、19 番染色体長腕 13 と X 番染色体短腕 22 の 2 領域で一致したことは、とても重要であると考えている。彼らと我々の研究戦略は非常に似通っており、彼らは 1980 年頃より Finland の家系を追跡調査し、85 家系の 438 人について、MRA によるスクリーニング検査を実施している。^{6,7} また、実際に連鎖解析に用いている 24 家系中 17 家系 (71%) は発症者が家系に 3 人以上確認された家系であった。これに対し、東京女子医科大学のグループでは、85 家

系中 77 家系 (90%以上) は発症者が家系で 2 人のみであった。このことが、同じ日本人という集団が対象であるにも関わらず、我々と連鎖領域が異なる結果となった一つの要因ではないかと考えられる。ただし、7 番染色体長腕 11 の領域に関しては、我々の家系では連鎖が認められなかったが、⁸ Utah University のグループで、13 家系 (発症者 39 人) を用いた連鎖解析によって、連鎖が確認されている。⁹

我々の家系で、最も強い連鎖が認められた 17 番染色体セントロメア近傍については、まだ他のグループによる検証は行われていないが、東京女子医科大学のグループの結果でマイクロサテライトマーカー D17S925 の一点において、 p 値 = 0.027 と連鎖を認めている。³ ただし、彼らは、この領域について、詳細なマッピングを行っておらず、最終的に連鎖するかどうかは不明であるが、日本人特有の脳動脈瘤発症に強く関連する遺伝子の候補領域である可能性が考えられる。

従って、我々は 17、19、X 染色体の 3 領域を信頼性の高い脳動脈瘤候補遺伝子座であるとの結論に達し、現在これらの領域内の遺伝子についてケース・コントロール関連解析を行っている。

参考文献

- 1) Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001;409:860-921
- 2) Yamada S, Utsunomiya M, Inoue K, Nozaki K, Inoue S, Takenaka K, Hashimoto N, Koizumi A. Genome-wide scan for japanese familial intracranial aneurysms: Linkage to several chromosomal regions. *Circulation*. 2004;110:3727-3733
- 3) Onda H, Kasuya H, Yoneyama T, Takakura K, Hori T, Takeda J, Nakajima T, Inoue I. Genomewide-linkage and haplotype-association studies map intracranial aneurysm to chromosome 7q11. *Am J Hum Genet*. 2001;69:804-819
- 4) Olson JM, Vongpunsawad S, Kuivaniemi H, Ronkainen A, Hernesniemi J, Ryyanen M, Kim LL, Tromp G. Search for intracranial aneurysm susceptibility gene(s) using finnish families. *BMC Med Genet*. 2002;3:7
- 5) Van Der Voet M, Olson JM, Kuivaniemi H, Dudek DM, Skunca M, Ronkainen A, Niemela M, Jaaskelainen J, Hernesniemi J, Helin K, Leinonen E, Biswas M, Tromp G. Intracranial aneurysms in finnish families: Confirmation of linkage and refinement of the interval to chromosome 19q13.3. *Am J Hum Genet*. 2004;74:564-571
- 6) Ronkainen A, Hernesniemi J, Ryyanen M. Familial subarachnoid hemorrhage in east finland, 1977-1990. *Neurosurgery*. 1993;33:787-796; discussion 796-797
- 7) Ronkainen A, Hernesniemi J, Puranen M, Niemitukia L, Vanninen R, Ryyanen M, Kuivaniemi H, Tromp G. Familial intracranial aneurysms. *Lancet*. 1997;349:380-384
- 8) Yamada S, Utsunomiya M, Inoue K, Nozaki K, Miyamoto S, Hashimoto N, Takenaka K, Yoshinaga T, Koizumi A. Absence of linkage of familial intracranial aneurysms to 7q11 in highly aggregated japanese families. *Stroke*. 2003;34:892-900
- 9) Farnham JM, Camp NJ, Neuhausen SL, Tsuruda J, Parker D, MacDonald J, Cannon-Albright LA. Confirmation of chromosome 7q11 locus for predisposition to intracranial aneurysm. *Hum Genet*. 2004;114:250-255

Figure 2. Multipoint nonparametric logarithm of odds score in genome-wide screening. Bars at bottom of chart indicate regions genotyped further in fine mapping.

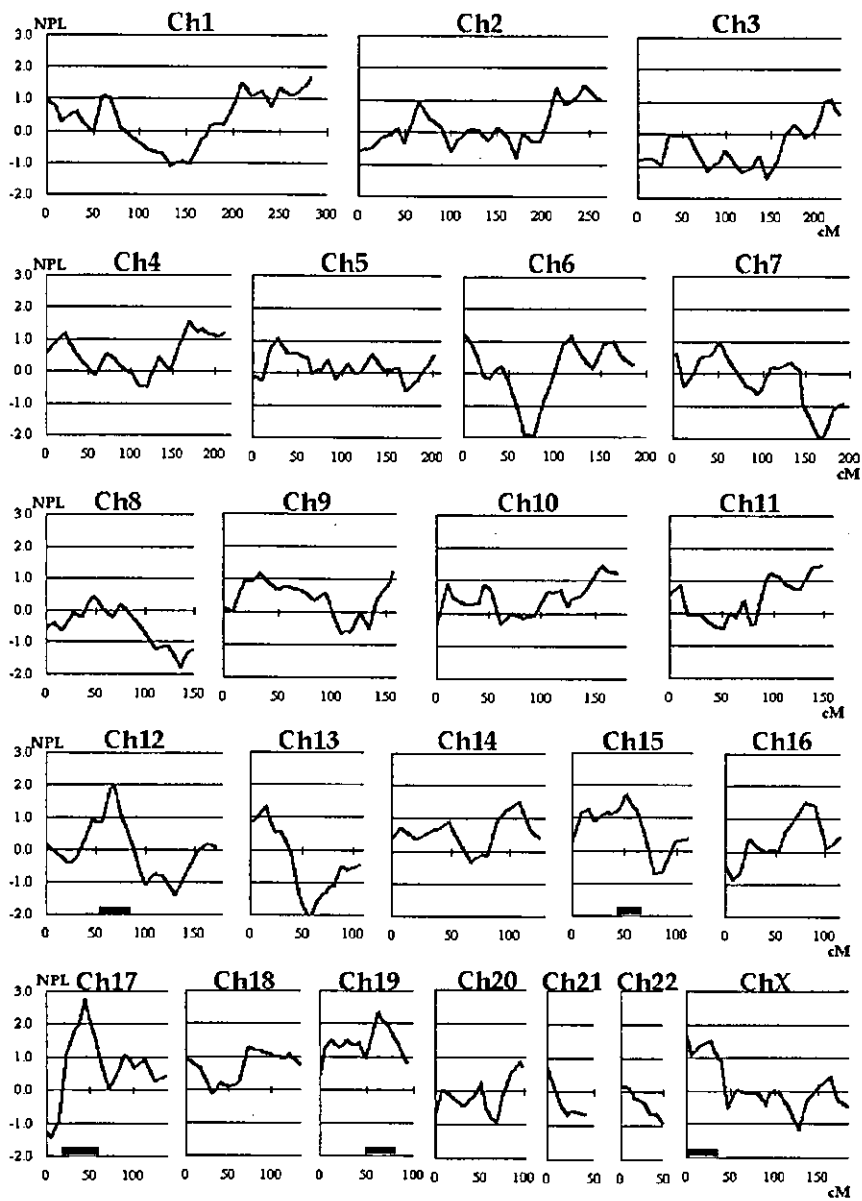
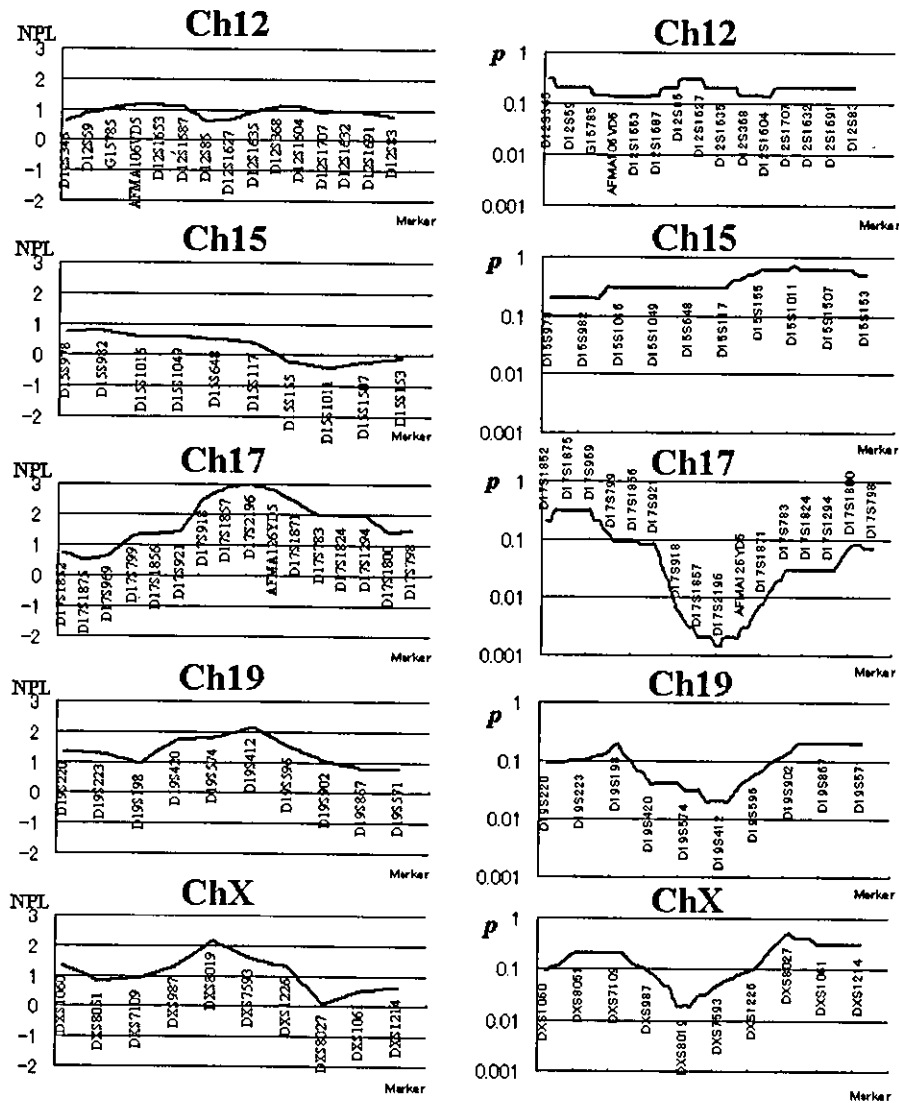


Figure 3. Nonparametric logarithm of odds score and corresponding P value in fine mapping.



分担研究報告書

診断を受けた患者の心理的負担に向けて

～decision support toolの有効性の検討～

分担研究者 白川太郎
京都大学大学院医学研究科
健康増進・行動学

【背景と目的】

医師と患者の対話において、治療法の決定は大きなテーマである。治療の決め方として、医師主導 (paternalistic) やこの逆の患者主導 (consumerism) があるが、現在は医師と患者の考え方を共有して決める、shared decision making が主流になってきている¹⁾。

shared decision making を行うためには、医師と患者は、意思決定に必要な情報を共有する (information sharing) 必要がある。そこで、多くの診療の場では、リーフレットやパンフレットを decision support tool として用いて、患者に検査結果、疾患や治療方法に関することを伝えている。

しかしながら、紙媒体では情報量に限界がある、患者理解が乏しい、説明に時間がかかるなどの問題あり、最近の研究では画像媒体を推奨している²⁾。

未破裂動脈瘤の患者を対象とした場合、治療方法選択までのプロセスは他の疾患に比べ、より難しいことが考えられる。それは、未破裂動脈瘤の診断後の破裂や治療後の合併症の発生が確率的であることに加え、未破裂動脈瘤が死亡や重篤な機能障害の原因になるという心理的な負担を大きくしているためである。

これまでも、shared decision making のため

の decision support tool として、画像媒体の有効性の評価はされているが、未破裂動脈瘤を対象とした例はまだない。そこで、本研究では、未破裂動脈瘤の患者を対象とした、ビデオによる decision support tool を作成し、その有効性を検討する。

【方法】

現在、decision support tool は製作中であり、次年度よりその有効性について検討する予定である。

方法は先行研究を参考に²⁻⁴⁾、ビデオ視聴前後に、未破裂動脈瘤の患者を対象に面接を行い、疾患に関する知識、リスク情報に対する心理的側面を検討する。

【検討項目】

ビデオでは、疾患や治療法については CG を用いて、患者が理解しやすい内容になるよう、心がけた。また、モデルとなる患者を登場させ、情報の理解を促進と心理的負担の軽減を図った。そこで、この decision support tool の有効性として次の検討項目をあげる。

- ・ 診断、治療に関する知識の増加
- ・ 説明に対する満足度の増加
- ・ 診断に対する不安や恐怖の軽減

【参考文献】

- 1) Lee SJ, Back AL, Block SD, Stewart SK. : Enhancing physician-patient communication. *Hematology*. 2002; 464-83.
- 2) McGregor S. : Information on video format can help patients with localised prostate cancer to be partners in decision making. *Patient Educ Couns*. 2003 ;49 (3) :279-83.
- 3) Onel E, Hamond C, Wasson JH, Berlin BB, Ely

MG, Laudone VP, Tarantino AE, Albertsen PC. Assessment of the feasibility and impact of shared decision making in prostate cancer. *Urology*. 1998 ;51(1):63-6.

- 4) Ruthman JL, Ferrans CE. : Efficacy of a video for teaching patients about prostate cancer screening and treatment. *Am J Health Promot*. 2004 ; 18(4):292-5.

(仮) 未破裂脳動脈瘤の診断と治療

【構成案第 3. 1 稿】

1 : 未破裂脳動脈瘤の発見～脳ドックと医師の説明～

#	画面説明	台詞 & ナレーション
◆タイトル：(仮) 未破裂脳動脈瘤の診断と治療		
1-1 : プロローグ		
1	【一般家庭 (食卓?)】 ・主人公 A さんが何やら紙を見ながら家族と話しをしている	〈ナレーション (以下、N)〉この方は A さん、50 才男性。
2	【診断書】(京大) ・『前交通動脈動脈瘤、5mm』の文字	〈N〉A さんたちが見ているのは先日受けた脳ドックの結果。そこには『前交通動脈動脈瘤、5mm』と書かれていました。
3	【一般家庭～パソコン検索画面】 ・『脳動脈瘤』『くも膜下出血』『開頭術』『血管内治療』など	〈N〉不安になった A さんは、明日の脳神経外科の受診を前に『脳動脈瘤』について調べているのです。
1-2 : 診断結果についての説明		
4	【診察室 (翌日)】 ・診察室で説明を聞く A さん (必要なら家族も同席)	〈医師〉A さんですね。今日は先日受けられた脳ドックの結果についてご説明させていただきます。
5	【MRA 画像】(京大) ・脳動脈瘤が明確に示される	〈医師〉こちらの写真を見ていただきたいのですが、この血管の膨らみがお解かりになりますか。これが『未破裂脳動脈瘤』です。

6	<p>【診察室】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・さらにやりとり 	<p>※ 以下、長さを考慮して削除可</p> <p>〈Aさん〉最近、軽い頭痛がするのですが、このせいでしょうか？</p> <p>〈医師〉いいえ、この動脈瘤から出血すればかなり強い頭痛がするはずですから、今のところ直接は関係ないと思います。</p> <p>〈Aさん〉ホームページで見たら『くも膜下出血』になるかもしれないと書いてあったのですが…。</p> <p>〈医師〉『脳動脈瘤』が破裂すると『くも膜下出血』になります。ではもう少し詳しくお話ししましょう。</p>
---	--------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2 : 未破裂脳動脈瘤とは	約5分
---------------	-----

2-1 : 脳の構造と脳動脈瘤	
7	<p>【CG : 脳の構造・正常】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・頭部が透けて頭蓋骨が見える ・さらに頭蓋骨が透けて脳へ ・脳の構造（断面で見てもよい）：硬膜、くも膜、軟膜を示す ・さらに血管網を見る

8	<p>【CG：脳の構造・病態】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アップサイズになり動脈が変形＝動脈瘤を示す ・『ドーム』を図示 ・『ネック』を図示 ・『ブレブ』を図示 	<p>〈N〉この動脈の（分岐部の）一部が膨らんだものが『脳動脈瘤』です。</p> <p>〈N〉動脈瘤の入り口を「ネック」、膨らんだ部分を「ドーム」と呼びます。「ドーム」の一部が突出したところを「ブレブ」と呼び、ここは特に壁が薄く、破れやすい場所とされています。</p>
9	<p>【映像資料：4D-CT】（東大）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・4D-CT angiography→要加工 	<p>〈N〉これは実際の脳動脈瘤の画像です。心臓の拍動に伴い大きさが変化しています。</p>
10	<p>【写真：3D-CTA】（京大）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人では数%に存在 ・大きくなる例 ・小さい例、大きい例など 	<p>〈N〉『未破裂動脈瘤』は子供ではほとんど見つかりませんが、成人で数%に発見されます。経過を追って徐々に大きくなる例があり、また大きいほど破裂する確率も高いとされています。ただし、小さいものが破裂しないわけではなく、個々の例でいつ破裂するかまでは予測することは困難です。</p>
11	<p>【CG：出血→くも膜下出血】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・動脈瘤の破裂（アップ） →くも膜下腔に出血（全体像） 	<p>〈N〉そしてこの動脈瘤が破裂してくも膜下腔に出血が広がったのが『くも膜下出血』です。</p>

2-2：未破裂脳動脈瘤の疫学と臨床像

12	<p>【文字情報：くも膜下出血の症状】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・経験したことのない激しい頭痛 ・吐気、嘔吐 ・意識障害 ・片麻痺などの局所症状（稀） 	<p>〈N〉『くも膜下出血』になると、「激しい頭痛」「嘔吐」「意識障害」などの症状が起こり、出血量が多い場合、命に関わることになります。</p>
13	<p>【写真：CT・くも膜下出血】（京大）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・脳血管攣縮 	<p>〈N〉さらに出血後に数週間にわたり血管が細くなり脳梗塞にいたる『脳血管攣縮』や、出血1-2ヶ月後に脳脊髄液の吸収が障害</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・水頭症 	<p>されて『水頭症』が起こることもあります。</p>
1 4	<p>【円グラフ：くも膜下出血の予後】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・社会復帰 20—30% ・後遺症（麻痺、言語障害、認知障害など）30—40% ・死亡 30—40% 	<p>〈N〉出血の程度によって予後は大きく変わりますが、社会復帰できる人が全体の20から30%。麻痺や言語障害、認知障害などの後遺症が残る人が約30から40%。そして30から40%の人は死に至ります。</p>
1 5	<p>【文字情報：出血の可能性と要因】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・『大きさ』『部位』『形』『くも膜下出血歴』『家族歴』（『年齢』） 	<p>〈N〉出血の可能性については『動脈瘤』の「大きさ」「部位」「形」「くも膜下出血歴」「家族歴」（「年齢」）などによって大きく変わることが報告されています。</p>
1 6	<p>【データ：年間出血率 or 破裂率】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・動脈瘤の大きさ、年間破裂率 ・7mm未満：0.1% ・7-12mm：1.5% ・13-24mm：2.7% ・25mm以上：5.3%（Lancet） 	<p>〈N〉例えば大きさについては大きいものほど出血しやすく、Lancetというイギリスの医学雑誌に掲載されたデータによると、大きさが7mm未満の場合、年間破裂率0.1%、大きさが25mm以上の場合は5%です。</p>
1 7	<p>【写真 or CG】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・動脈瘤の部位 ・動脈瘤の形 ・くも膜下出血の既往歴 ・家族歴 	<p>〈N〉一般的に頭の前の方の動脈瘤（前大脳動脈、中大脳動脈など）より後ろの方の動脈瘤（脳底動脈や後交通動脈などの動脈瘤）が出血しやすいとされています。また形がイビツでブレブを伴うものや、以前に他の動脈瘤からのくも膜下出血を経験していたりや近親者にくも膜下出血を経験した人がいる場合はその他に比べて出血しやすいとされています。</p>
1 8	<p>【データ：年間破裂率・日本】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・くも膜下出血 人口10万人当り10-20人 ・未破裂脳動脈瘤 	<p>〈N〉日本でもほぼ同様のことが言えますが、欧米と比べてくも膜下出血の頻度が2-3倍高く人口10万人当り10-20人で、1年間に破裂する確率は0.5-1.0%程度となっ</p>

	年間出血率 0.5-1%程度	ています。ただし5mm前後でも出血することがあるとされ、また前交通動脈や脳底動脈の動脈瘤はやや出血しやすいとされています。
19	【診察室】 ・	〈Aさん〉どのような治療方法があるのでしょうか？ 〈医師〉では治療法についてご説明します。

3：未破裂脳動脈瘤の治療法

約6分

3-1：〈コーナータイトル〉開頭術・

20	【CG：開頭術の手順】（東大） ・頭部全体が見えるサイズ（回転するなど）	〈N〉従来より行われてきた方法として外科的に頭部を開く開頭術があります。開頭術による治療では、全身麻酔のもと、手術用顕微鏡を用いて脳動脈瘤のネックにクリップをかけます。これをクリッピングと言います。
21	【CG：開頭術の手順】（京大） ・頭蓋骨を外す手順 ・治療具の通り道を示す（顕微鏡手術） ・動脈瘤に到達 ・クリップをかける	〈N〉開頭術では頭部の皮膚を切開して頭蓋骨の一部を一時的に外します。次に硬膜を開き脳の隙間からくも膜下腔を通り脳動脈瘤に到達します。 〈N〉そこで脳動脈瘤のネックに金属のクリップをかけて正常の脳動脈から遮断分離します。これにより脳動脈瘤からの出血率をゼロに近く低下させることができます。
22	【CG：コーティング】（京大） ・筋肉片で動脈瘤の壁を被う	〈N〉手術の手技の問題や動脈瘤の形などからクリップがかけにくい場合は、動脈瘤の壁を筋

	<p>肉片などで補強する「コーティング」という治療を行う場合もあります。但しこの方法はクリッピングと比べると出血予防効果はあまり大きくないとされています。</p> <p>※ <u>手術の意味がないと取られないように</u></p>
<p>2 【CG & 文字情報】</p> <p>3 ・ 深部←場所を示す</p> <p>・ 大きい動脈瘤</p> <p>・ ネックのはばの広い動脈瘤</p>	<p>〈N〉 開頭術には一定の技術が必要とされ、動脈瘤が深くにある場合や、大きさが大きいもの、ネックが幅広いものなどは、脳虚血や脳損傷などのリスクも高くなります。</p>
<p>2 【文字情報：治癒率、合併症など】</p> <p>4 ◆開頭術に伴う合併症</p> <p>〈1〉手術手技に関するもの</p> <p>〈2〉手術部位に関するもの</p> <p>〈3〉全身麻酔、使用薬剤に関するもの</p> <p>〈4〉その他</p> <p>〈1〉手術手技に関するもの</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 手術操作に伴う脳/神経損傷や痙攣 ・ 血管閉塞や血管損傷に伴う脳出血、 ・ くも膜下出血や脳梗塞 ・ 髄膜炎などの感染症 <p>〈2〉手術部位に関するもの</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 片麻痺 ・ 言語障害 <p>〈3〉全身麻酔、使用薬剤に関するもの</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 心臓、肺、腎臓、肝臓などの機能障害 <p>〈4〉その他</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 創部のしびれ ・ 陥没 	<p>〈N〉 開頭術に伴う合併症としては、手術手技に関するもの、手術部位に関するもの、全身麻酔、使用する薬剤に関するものなどが挙げられます。</p> <p>〈N〉 手術手技に関するものとして、手術操作に伴う脳や神経の損傷や痙攣、血管閉塞や血管損傷に伴う脳出血、くも膜下出血や脳梗塞、髄膜炎などの感染症、</p> <p>〈N〉 手術部位に関するものとして、部位に関連した症状、例えば片麻痺、言語障害などの神経障害などがあります。</p> <p>〈N〉 また、全身麻酔、使用薬剤に関するものとして心臓、肺、腎臓、肝臓などの機能障害、</p> <p>〈N〉 その他の合併症として創部のしびれや陥没などの美容上のものなどがあります。</p>
<p>2 【文字情報：合併症の発症率】</p>	<p>〈N〉 Lancet のデータでは、未破裂脳動脈瘤の開</p>

5	<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な神経障害：10% ・死亡：1% (Lancet 2003) <li style="text-align: center;">↓ ・日本では5%以下 (ただし後頭蓋窩では20%) 	<p>頭術に伴う重篤な運動障害や認知障害は10%程度とされ、1%程度の死亡例もあります。日本からの報告では(このような重篤な障害は5%以下が多いようです。この数字は各施設の技量や手術症例の難易度などにより異なると考えられます。</p>
---	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3-2 : <コーナータイトル> 血管内手術

26	<p>【写真】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・カテーテルなどの器具 ・プラチナコイル 用意します 	<p><N> 最近急速に進歩している方法として血管内手術があります。これは「脳動脈瘤」内に金属のコイルなどの特殊な塞栓物質を詰めて、瘤内の血栓化を促進する(脳動脈瘤の中の血液を固めてしまう)方法です。</p>
27	<p>【CG : 血管内手術の手順】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・全身像：大動脈からカテーテルを挿入し患部への通り道を示す ・患部：塞栓物質の埋め込み 	<p><N> 局所または全身麻酔のもと、足の付け根の動脈から動脈内を通り細いカテーテルを進め、脳動脈瘤に到達したところで塞栓物質を埋め込みます。</p>
28	<p>【成績：完全閉塞率】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・小さくネックが狭い—90%以上 ・大きくネックが太い—50%程度 <p>(JNS98:959-966, 2003)</p> <p>→定期的な画像診断が必要</p>	<p><N> この手術法では、大きさが小さくネックが狭い動脈瘤では完全閉塞率が高く、大きな動脈瘤でネックが広い動脈瘤では不完全な閉塞となる可能性があります。また、治療後は数年の定期的な画像診断により閉塞の進行を確認する必要があります。</p>
29	<p>【合併症・偶発症・危険性】</p> <p>◆血管内手術に伴う合併症</p> <p><1>手術手技に関するもの</p> <p><2>麻酔に伴うもの</p> <p><1>手術手技に関するもの</p> <ul style="list-style-type: none"> ・脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血 ・操作中の血管穿孔、血管解離などの 	<p><N> 血管内手術に伴う合併症には、手術手技に伴うもの、麻酔に伴うものなどがあり、</p> <p><N> 手術手技に伴うものとして、脳動脈瘤破裂によりくも膜下出血を起こしたり、操作中に脳血管が損傷されて血管の壁に穴があいたり</p>

<p>血管損傷</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血液の固まりが脳へ流れる脳塞栓 ・塞栓物質による血管閉塞による脳梗塞 <p>〈2〉麻酔に伴うもの？</p> <p>3 0 【合併症・偶発症・危険性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重篤な神経障害：9% (Lancet 2003) ※日本では4～5% (2004 脳外科総会) 	<p>血管の壁が裂けたりすることがあります。また血液の固まりが脳の奥へ流れて脳塞栓を起こしたり、動脈瘤塞栓物質により親血管が閉塞して脳梗塞を起こすことがあります。</p> <p>(</p> <p>〈N〉 その他、全身麻酔に伴う合併症や、抗凝固剤（ヘパリンなど）使用による頭蓋内出血などがあります。</p> <p>〈N〉 Lancet のデータによると、これらの重篤な合併症が起こる確率は9%前後と報告されていますが、やはり施設により合併症が発生する率も異なります。日本での最近の脳外科学会では4-5%と報告されています。</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3-3 : 〈コーナータイトル〉 経過観察

<p>3 1 【写真：】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・大きさが小さく、いかにも出血しそうなものを示す？ <p>3 2 【文字情報：計算式】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・年間出血率：1% × ・出血による重症化 50% × ・60才—余命20年 <ul style="list-style-type: none"> ・生涯における出血による重症化の確率：10% ・$0.01 \times 0.5 \times 20 = 0.1$ (10%) ・治療に伴う重症化 10% (以下?) 	<p>〈N〉 3番目の治療選択として、日常生活に支障をきたす神経症状がない場合、動脈瘤の大きさ、形状、その経時変化、治療に伴う危険性などを十分に考慮して経過観察にとどめる場合もあります。</p> <p>〈N〉 動脈瘤からの出血率が年間1%、出血により重症となる率が50%とすると、平均余命20年の方では、生涯20%の確率で出血し10%の確率で重篤となることとなります。</p> <p>〈N〉 したがって、治療に伴う重篤な合併症の危険率が10%より十分に低い場合は治療の対象としてよいこととなります。</p> <p>〈N〉 例えば75才で5mmの中大脳動脈の動脈瘤</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------