

2009/8035A

平成21年度厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

# 未破裂脳動脈瘤の治療の評価技術の開発に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 滋賀医科大学医学部脳神経外科

野崎 和彦

平成22(2010)年5月

# 目 次

I. 総括研究報告	
未破裂脳動脈瘤の治療の評価技術の開発に関する研究……………	3
野崎 和彦	
II. 分担研究報告	
1. 未破裂脳動脈瘤の薬物治療開発のための臨床研究に関する研究……………	9
上島 弘嗣	
(資料) 臨床研究プロトコール	
2. 国内循環器疫学エビデンスのより広い周知に向けて	
: Mindsと提携した構造化抄録の提供システムの構築に関する研究 ……………	27
中山 健夫	
(資料) 臨床研究プロトコール	
3. 未破裂脳動脈瘤の大規模疫学調査に関する研究 ……………	41
森田 明夫	
(資料) 臨床研究プロトコール	
4. 未破裂脳動脈瘤の治療選択における国際比較研究に関する研究 ……………	95
宝金 清博	
(資料) 治療選択症例リスト	
5. 受療満足度の観点からみた未破裂脳動脈瘤治療適応の個別的決定に関する研究……………	118
塩川 芳昭	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ……………	123
IV. 研究成果の主要刊行物・別刷 ……………	129

# I. 總括研究報告



## 未破裂脳動脈瘤の治療の評価技術の開発に関する研究

滋賀医科大学医学部脳神経外科学講座  
野崎 和彦

### 研究要旨

日本で特に多く発生するくも膜下出血による社会の疾病負担を軽減するため、脳動脈瘤側、患者側、医療者側リスク情報の整備を行い、現存治療法のリスクと効果の把握と新たな治療法の可能性を探ることを目的として、複数の臨床研究を通して、脳動脈瘤治療法の評価を行い、それに基づいて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統合的研究である。

### A. 研究目的

これまで我々は、未破裂脳動脈瘤のリスク情報と治療に伴うリスク情報の整備を行ない、医師と患者による shared decision making のためのサポートツールを開発してきた。日本で特に多く発生するくも膜下出血による社会の疾病負担を軽減するため、未破裂動脈瘤治療において、他国での臨床エビデンス、変化する医療情報、不確かなリスク情報を医療関係者と患者がどのように解釈し、共有し、意思決定に繋げていくかという問題に対応するため、本邦における最新画像診断を含めた確かなエビデンス構築を進め、医師患者間の情報共有を通して不適正な医療を是正していく体制を整備しなければならない。脳動脈瘤側、患者側、医療者側リスク情報の整備を行い、現存治療法のリスクと効果の把握と新たな治療法の可能性を探ることを目的として、複数の臨床研究を通して、脳動脈瘤治療法の評価を行い、それに基づいて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るために当研究を計画した。

### B. 研究方法

未破裂脳動脈瘤の治療の目的は脳動脈瘤の破裂及びくも膜下出血の予防であるが、現時点での主な治療は、侵襲を伴う外科的な脳動脈瘤クリッピング術、または血管内手術によるコイル塞栓術である。破裂をしていない無症状の未破裂脳動脈瘤の治療法としては、非侵襲的であることが期待されるが、現時点で有効な薬物治療は開発されていない。そのため、未破裂脳動脈瘤の破裂予防のための非侵襲的薬物治療の開発が、社会的にも急務である。本邦では諸外国に比べてくも膜下出血の発生頻度が高い(Lancet 362(9378):103-110, 2003; J Neurosurg 102:601-606, 2005)。本研究では中高年に発生するくも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、日本における脳動脈瘤側、患者側、医療者側リスク情報の整備を行い、現存治療法のリスクと効果の把握と新たな治療法の可能性を探ることにより、本邦における治療の評価と患者の意思決定を支援するツールを開発し、患者と医療者の意思決定と適切な治療法選択を支援する治療指針作成を目指す必要がある。また、脳動脈瘤の非外科的治療（薬物治療）は開発されていない。

本研究者は、平成16-18年厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）、平成19-20年循環器病研究委託費のもと、約7000例の未破裂脳動脈瘤のリスク情報整備と治療法選択に関する患者の心理的負担解析、意思決定支援ツールの開発を行ってきた。また、実験的脳動脈瘤モデルにおいて脳動脈瘤発生・増大の機構の解明と薬物治療の有効性を示してきた（Stroke 39:1276-1285, 2008; Neurosurgery in press）。本研究では、新たに登録済みの1000例余りの未破裂脳動脈瘤患者の画像追跡、治療成績、患者QOLの変化、医療費の評価を行い、また本邦および諸外国の100名以上の医療者の治療選択の現状と問題点の解析を進め、さらに薬物治療の可能性に関する症例・対照研究を行い、さらに治療法と成績に関する前向きコホート無作為臨床試験を行うための準備を行う。同時に、本研究で得られた最新情報を患者側に還元するために、治療法評価、治療法選択に関する支援ツール作成を行う。

当該研究では、1)脳動脈瘤の危険因子情報、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、介入の費用効果・効用分析に関する臨床研究(UCAS II)を継続遂行し、2)医療者側の治療決定療の過程と現状、治療効果を解析し(u-TREAT)、現行治療の妥当性を評価し、本邦と諸外国との相違点を明らかにし、さらに、初年度から2年間において、3)現行の治療法以外の新たな治療法開発とその評価に向けて非外科的治療法の可能性を探るための臨床データ構築を行い、後半2年間では、4)薬物治療による脳動脈瘤のリスク軽減の可能性を証明する臨床研究(UCAS III)、特定動脈瘤に対する治療に関するRCT(UCAS IV)を計画・準備する。以上より得られた、脳動脈瘤とその治療に関する情報を統合し、各治療法の評価を行うとともに、未破裂脳動脈瘤患者と医療者が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、本邦に

における治療評価と意思決定支援ツールを開発し(u-SHARE)、適切な治療法選択を支援する治療指針作成を目指す。本研究では欧米にとられない本邦独自のデータ蓄積を行う点、新たな治療法開発を行う点において独創的である。＜倫理面への配慮＞

本研究はヘルシンキ宣言（1964年採択、2000年修正、2004年追加）と「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省 平成17年6月29日改定）に準拠し、当該施設の倫理委員会の承認のもと、対象者の個人情報適切に保護しつつ実施する。全ての個人情報、データに関しては、細心の注意を払い管理する。この研究は、滋賀医科大学および関連施設の倫理委員会の承諾を得て行われる。

### C. 研究結果

日本における未破裂脳動脈瘤の自然歴を解析するために、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）（登録症例数6632例、動脈瘤数8163個）の成果を元に、UCAS Japanに積極的に参加し、50症例以上の登録症例のある全国31施設を参加施設として未破裂脳動脈瘤前向き生活の質(QOL)調査(UCAS II)を2006年1月より登録開始し、すでにUMINデータとして1000例の初期登録を完了している。本研究では、①登録された全未破裂脳動脈瘤の正確な情報の把握、②未破裂脳動脈瘤患者の診断・治療によるQOLへの影響、③未破裂脳動脈瘤の長期予後評価、④動脈瘤3次元的構築における予後因子の把握、を計画し、開始より6年間にわたり2012年まで長期経過観察および生活の質・画像データの詳細な検討を行う予定である。本精度管理はオンサイトチェックにより定期的に行われる。臨床試験は研究分担者森田により遂行されており、データ精度管理は宝金、野崎、および複数の研究協力者により行われている。

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 2005 年に Web site を立ち上げた(u-TREAT)。対象医師メンバー登録は、280 施設、全メンバー数 282 名(脳神経外科医 276 (84%) 名、血管内外科治療専門医 47 (16%) 名、脳卒中認定医 189 (67%) 名)となり、対象症例は、登録 80 症例、112 動脈瘤であった。よって解析データは 282 x 112 と膨大なものとなる。本研究では前半 2 年間にわたり、このシステムを諸外国に展開し、本邦と諸外国における治療法選択と現状につき比較しながら解析を加える準備を行っている。また、同時に本邦の 100 施設における治療選択の実態を明らかにするための後ろ向き観察研究を計画している。対象症例は約 1000 例程度となる予定である。本臨床試験は研究分担者宝金により遂行されている。

新たな非外科的治療法の開発のために、当初 2 年間で、症例群として脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血患者、対照群として未破裂脳動脈瘤を有する患者による症例・対照比較試験を計画し、現在遂行中である。効果の指標はオッズ比となる。交絡要因の調整に際しては層別解析ならびにロジスティック回帰を用いる。特定薬剤(HMG-CoA 還元酵素阻害薬)のくも膜下出血抑制効果についてはオッズ比および 95%信頼区間の推定により評価し、必要に応じてカイ二乗検定などの統計的仮説検定を用いる(両側検定、有意水準 5%)。薬物服用割合が症例群で 10%、対照群で 20%としたとき、検出力 80%、有意水準 5%、カイ二乗検定(両側)を実施する際に必要な対象者数は一群 199 人、合計 398 人となる。本臨床試験で得られた結果をもとに後半 2 年間で大規模前向きコホート研究(UCAS III)、また特定脳動脈瘤の治療に関する RCT(UCAS IV)を準備計画する予定である。本臨床試験は研究代表者野崎、研究分担者上島、森田により計画遂行されている。

2005 年に DVD「未破裂脳動脈瘤の診断と治療」ver.1、2006 年に DVD「未破裂脳動脈瘤の診断と治療」ver.2 を作成し全国脳神経外科訓練指定施設 1227 に無料配付し評価を受けた。さらに、2006 年には個々の患者が簡便に決断分析を行う意思決定支援システム”u-SHARE”を開発し、さらにそのプレリミナリーな評価を行った。本研究では、以上の研究成果を統合した形で、全国の医療施設に配布可能な形で治療選択支援ツールを作成し、治療指針作成の基盤作りを行う予定である。現在、すでに作成した上記の DVD の改訂版 ver.3 を作成中であり、可能であれば Web 公開する予定である。また、患者視点に立った治療説明ガイドラインの作成に向けて、患者家族のニーズ調査の結果をもとに、patient's question のリストを作成し、患者視点を反映した疾患説明書を作成した。これは研究代表者野崎、研究分担者中山により遂行されている。

#### D. 考察・結論

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血は中高年に発症し依然予後不良となる確率が高く社会的損失も大きい。脳動脈瘤発生、くも膜下出血発症において、高血圧、喫煙などの因子の関与も指摘されており、生活習慣病との関わりも示唆される。未破裂脳動脈瘤は脳ドック受診者の数%に発見され、稀な疾患ではなく、施設によっては破裂予防のために多くの患者が外科的治療を受けている。しかし、未破裂脳動脈瘤治療によるくも膜下出血発生減少、社会的負担軽減などは証明されておらず、外科治療による医療費増加、裁判訴訟などが表面化している。また、現行治療法には開頭によるネッククリッピング、血管内治療による塞栓術などの侵襲的な外科的処置しかないのが現状である。本研究では、本邦における大規模コホート研究による未破裂脳動脈瘤のリスク把握、本邦、諸外国における現行治療の選択状況と有効性の検証、新た

な非外科的治療法の開発のための臨床データ蓄積を行い、治療法選択に関するリスク情報の整備と意思決定支援のためのツールを作成し、患者、医療者双方にとって有用な新たな治療指針のための基盤作りを行うことを目指している。本研究成果は、脳卒中对策、生活習慣病対策に含まれ、脳動脈瘤患者側に直接還元され医療の適正化に貢献し脳卒中治療の向上につながるだけでなく、治療選択を迫られる他疾患における治療指針作成のための雛形ともなりうる。

## E. 結論

臨床研究を推進することにより、未破裂脳動脈瘤に対するリスク情報の整備、新たな治療法の開発、医師と患者間でのコミュニケーションの現場への適正な情報提供が可能となり、患者視点を取り入れた新たな未破裂脳動脈瘤の治療指針の基盤作りとともに、治療選択の適正化と標準化が進むと思われる。

## F. 健康危険情報

本研究に関する有害な健康危険情報は報告されていない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

横井俊浩、森田明夫、野崎和彦：未破裂脳動脈瘤の最新エビデンスと治療 医学のあゆみ 231：535-540、2009

青木友浩、野崎和彦ら：脳卒中の先端治療研究 臨床への道 NF-kappaB 活性化を中心とした脳動脈瘤形成の分子機序の解明と臨床応用への展望 脳卒中 31：425-432、2009

Kimura T, Morita A, Nishimura K, Aiyama H, Itoh H, Fukaya S, Sora S, Ochiai C: Simulation of and training for Cerebral Aneurysm Clipping with 3-Dimensional Models. *Neurosurgery* 65:719-726,2009

Kimura T, Morita A: Treatment of Unruptured Aneurysm of Duplication of the Middle Cerebral Artery. Case Report. *Neurol Med Chir* 50: 124-6,2010

Morita A, Kimura T: Management of the Unruptred Intracranial Aneurysms, in Kalangu KKN, Kato Y, eds. *Essential Practice of Neurosurgery* Access Publishing, Nagoya, 2010, 420-433

森田明夫、木村俊運、楚良繁雄：未破裂脳動脈瘤の疫学 宝金清博編 脳神経外科エキスパート、脳動脈瘤 pp258-266,2009 中外医学社 東京 ISBN 978-4-498-12848-4

森田明夫、木村俊運、落合慈之、小林祥泰：くも膜下出血をきたした破裂脳動脈瘤の疫学—未破裂脳動脈瘤との対比および瘤の形成・破裂に関する因子の検討 小林祥泰編 脳卒中データバンク 2009 くも膜下出血の実態中山書店 pp170-171, 2009 ISBN978-4-521-73090-5

森田明夫、木村俊運、楚良繁雄：未破裂脳動脈瘤の治療—脳ドックのガイドライン 2008 を中心に 脳神経外科 37:399-411, 2009

森田明夫：未破裂脳動脈瘤の拡大・破裂の因子 *Medical Briefs in Brain & Nerve* 17:4-5,2009

宝金清博：治療法選択の原則. 宝金清博編集, 脳神経外科エキスパート脳動脈瘤, 中外医学社, 東京, pp1-13, 2009.

宝金清博, 秋山幸功：未破裂脳動脈瘤の治療選択. 脳神経外科エキスパート脳動脈瘤, 中外医学社, 東京, pp273-277, 2009.

### 2. 学会発表

横井俊浩ら：HMG-CoA 還元酵素阻害薬服用によるくも膜下出血抑制に関するケース・コントロール研究 第 35 回日本脳卒中学会 平成 22 年 4 月 15-17 日、盛岡

## II. 分担研究報告



厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
分担研究報告書

## 未破裂脳動脈瘤の薬物治療開発のための臨床研究立案

滋賀医科大学医学部生活習慣病予防センター  
上島 弘嗣  
滋賀医科大学医学部脳神経外科学講座  
野崎 和彦

### 研究要旨

脳動脈瘤に対する非外科的治療法の開発のために、本年度は薬物によるくも膜下出血抑制に関するケース・コントロール研究を立案計画し、2年間の症例登録を遂行中である。本臨床研究の結果により、3年目以降に新たな臨床研究を立案予定である。

### A. 研究目的

これまで我々は、脳卒中に関する自然歴と危険因子の検討、特に高血圧と脳卒中とのコホート研究を遂行してきた。今回は、未破裂脳動脈瘤に対する薬物治療の可能性を探るために、未破裂脳動脈瘤の破裂（くも膜下出血発症）に服用薬剤が影響するかどうか未破裂者と比較する症例対照研究にて検討することを目的とし、臨床研究の立案を行なった。

### B. 研究方法

本研究の研究デザインは症例・対照研究（ケース・コントロール研究）であり、症例群を脳動脈瘤を有し、くも膜下出血を発症した群（破裂脳動脈瘤を有する群）、対照群として未破裂脳動脈瘤を有する非くも膜下出血群とする。曝露要因として statin 製剤を含め服用薬剤の有無を調査し、服用薬物のくも膜下出血発症に対する抑制効果を検討する。倫理委員会承認後を開始時点とし 2011 年 3 月まで実施する。本研究は多施設共同研究であり、本研究の参加施設として滋賀県下の医療機関、近畿圏で脳神経外

科を常設している医療機関を予定している。施設の参加条件として、施設内の倫理審査委員会にて研究計画の承認が得られていることとする。対象患者は以下の通りである。

<症例の適格基準・除外基準>

本研究の症例となる患者は、参加施設においてくも膜下出血と診断された 20 歳以上の成人とする。患者選定の適格基準として、くも膜下出血を発症し嚢状破裂脳動脈瘤の存在が確認された、またはその存在が強く疑われ、本人または近親者から調査参加の承諾書が得られた者とする。患者の除外基準として、外傷性、解離性、感染性、全身の炎症性疾患（自己免疫疾患）に伴う脳動脈瘤と診断されるか疑われる症例、明らかな遺伝性疾患に伴う脳動脈瘤とする。

<対照の適格基準>

本研究の対照となる患者は、参加施設にて、2006 年 4 月 1 日以降に新たに発見された未破裂嚢状脳動脈瘤を有し、以降未破裂脳動脈瘤として経過観察されており、文書にて本人または近親者から調査参加の承諾が得られた 20 歳以上の成人とする。

### <主要調査項目>

主要項目の中で疾患に関するものとして、SAHの有無、脳動脈瘤の有無および脳動脈瘤に関する情報(部位、大きさ・最大径、形の不整の有無(ブレブの有無)、家族歴の有無、くも膜下出血既往の有無、脳動脈瘤診断画像の種類、年月日)を収集する。曝露要因である statin 製剤などの薬物の情報については、服用の有無、治療期間、製剤の種類、容量などを収集する。患者の要因として性、年齢を収集する。

### <統計解析>

本研究は症例・対照研究(ケース・コントロール研究)であり、効果の指標はオッズ比となる。交絡要因の調整に際しては層別解析ならびにロジスティック回帰を用いる。薬剤のくも膜下出血抑制効果についてはオッズ比および95%信頼区間の推定により評価し、必要に応じてカイ二乗検定などの統計的仮説検定を用いる(両側検定、有意水準5%)。

### <必要対象者数>

薬物の服用割合が症例群で10%、対照群で20%としたとき、検出力80%、有意水準5%、カイ二乗検定(両側)を実施する際に必要な対象者数は一群199人、合計398人となる。

### <倫理面への配慮>

全ての個人情報、データに関しては、細心の注意をはらい管理する。この研究は、滋賀医科大学の倫理委員会の承諾を得て行われる。

## C. 研究結果と考察

未破裂脳動脈瘤の治療の目的は脳動脈瘤の破裂及びくも膜下出血の予防であるが、現時点での主な治療は、侵襲を伴う外科的な脳動脈瘤クリッピング術、または血管内手術によるコイル塞栓術である<sup>5)</sup>。破裂をしていない無症状の未破裂脳動脈瘤の治療法としては、非侵襲的であることが期待されるが、現時点で有効な薬物治療は開発されていない。そのため、未破裂脳動脈瘤の破裂予防のための非侵襲的薬物治

療の開発が、社会的にも急務である。最近、脳動脈瘤誘発動物モデルにおいて高脂血症治療薬である HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (statin 製剤) の投与が脳動脈瘤の増大を抑制することが報告された。また大動脈瘤患者において statin 製剤が大動脈瘤の増大、破裂を抑制することが示された。Statin 製剤が虚血性脳卒中の予防効果があることは報告されているが出血性脳卒中については一定の見解はなく、ヒト脳動脈瘤に対する statin 製剤の効果に関するデータは存在しない。本年度は、36 施設から研究参加の承認を得て、12 施設から症例 46 人、対照 168 人の登録を受けた。本研究は2年間の登録予定であり、この結果に基づき、3年目以降に、薬物服用による脳動脈瘤の破裂率の変化を検討する臨床研究を立案予定である。

## D. 結論

本研究により未破裂脳動脈瘤治療の新たな治療の開発の基礎データの構築が可能となる。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

横井俊浩、森田明夫、野崎和彦：未破裂脳動脈瘤の最新エビデンスと治療 医学のあゆみ 231：535-540、2009

青木友浩、西村真樹、高木康志、片岡大治、石橋良太、森下竜一、橋本信夫、野崎和彦：脳卒中の先端治療研究 臨床への道 NF-kappaB 活性化を中心とした脳動脈瘤形成の分子機序の解明と臨床応用への展望 脳卒中 31：425-432、2009

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

HMG-CoA 還元酵素阻害薬服用によるくも膜下出血抑  
制に関するケース・コントロール研究  
実施計画書  
(SAH-Stat in Study : SSS)

Ver.01.08.10.17

Ver.02.08.11.28

Ver.02.08.12.12

## 目次

1. 背景.....	3
2. 目的.....	3
3. 研究期間.....	3
4. 研究デザイン.....	3
5. 参加施設.....	3
6. 対象患者.....	4
7. 調査項目.....	4
8. 統計解析.....	5
9. 必要対象者数.....	5
10. 費用負担.....	6
11. 個人情報保護.....	6
12. 説明と同意.....	7
13. 研究資金.....	7
14. 研究組織.....	7
15. 文献.....	9

資料1 研究デザインフローチャート

資料2 Modified Rankin scale

資料3 説明文書

資料4 同意書

入力フォーム1 動脈瘤情報

入力フォーム2 患者情報

## 1. 背景

くも膜下出血は、高率な死亡率と後遺症率を有する重篤な疾患である。また、生産年齢層に好発し社会的損失も少なくない。くも膜下出血の主な原因は、脳動脈瘤破裂であり、近年の脳ドック普及や画像診断の発達により未破裂脳動脈瘤の症例が急増している 1)。脳動脈瘤は、剖検での検討によると一般人口の 1～5%に認められる頻度の比較的高い疾患であり、その破裂率は欧米の報告ではやや低く見積もられている 2)が、最近の UCAS Japan のデータでは年間約 1%程度とされている 3)。また、未破裂脳動脈瘤の破裂率に影響する因子として、脳動脈瘤の大きさ、喫煙、高血圧、家族歴などが報告されている 4,5)。未破裂脳動脈瘤の治療の目的は脳動脈瘤の破裂及びくも膜下出血の予防であるが、現時点での主な治療は、侵襲を伴う外科的な脳動脈瘤クリッピング術、または血管内手術によるコイル塞栓術である 5)。破裂をしていない無症状の未破裂脳動脈瘤の治療法としては、非侵襲的であることが期待されるが、現時点で有効な薬物治療は開発されていない。そのため、未破裂脳動脈瘤の破裂予防のための非侵襲的薬物治療の開発が、社会的にも急務である。

最近、脳動脈瘤誘発動物モデルにおいて高脂血症治療薬である HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (statin 製剤) の投与が脳動脈瘤の増大を抑制することが報告された 6,7)。また大動脈瘤患者において statin 製剤が大動脈瘤の増大、破裂を抑制することが示された 8,9)。Statin 製剤が虚血性脳卒中の予防効果があることは報告されているが出血性脳卒中については一定の見解はなく 10,11)、ヒト脳動脈瘤に対する statin 製剤の効果に関するデータは存在しない。

## 2. 目的

未破裂脳動脈瘤の破裂 (くも膜下出血発症) に statin 製剤の服用が影響するかどうか未破裂者と比較する症例対照研究にて検討することを目的とする。

## 3. 研究期間

倫理委員会承認後を開始時点とし 2011 年 3 月まで実施する。

## 4. 研究デザイン

本研究の研究デザインは症例・対照研究(ケース・コントロール研究)であり、症例群を脳動脈瘤を有し、くも膜下出血を発症した群 (破裂脳動脈瘤を有する群)、対照群として未破裂脳動脈瘤を有する非くも膜下出血群とする。曝露要因として statin 製剤を含め服用薬剤の有無を調査し、statin 系製剤のくも膜下出血発症に対する抑制効果を検討する (資料 1)。

## 5. 参加施設

本研究は多施設共同研究であり、本研究の参加施設として滋賀県下の医療機関、近畿圏で脳神経外科を常設している医療機関を予定している。施設の参加条件として、施設内の



倫理審査委員会にて研究計画の承認が得られていることとする。

## 6. 対象患者

### 6-1. 症例の適格基準・除外基準

本研究の症例となる患者は、参加施設においてくも膜下出血と診断された20歳以上の成人とする。患者選定の適格基準として、くも膜下出血を発症し囊状破裂脳動脈瘤の存在が確認された、またはその存在が強く疑われ、本人または近親者から調査参加の承諾書が得られた者とする。患者の除外基準として、外傷性、解離性、感染性、全身の炎症性疾患（自己免疫疾患）に伴う脳動脈瘤と診断されるか疑われる症例、明らかな遺伝性疾患に伴う脳動脈瘤とする。

### 6-2. 対照の適格基準

本研究の対照となる患者は、参加施設にて、2006年4月1日以降に新たに発見された未破裂囊状脳動脈瘤を有し、以降未破裂脳動脈瘤として経過観察されており、文書にて本人または近親者から調査参加の承諾が得られた20歳以上の成人とする。

### 6-3. エントリー期間

本研究における症例(群)のエントリー期間は倫理審査委員会承認から2年間とする。対照のエントリー期間はそれに合わせて実施する。

## 7. 調査項目

### 7-1. 主要項目

主要項目の中で疾患に関するものとして、SAHの有無、脳動脈瘤の有無および脳動脈瘤に関する情報(部位、大きさ・最大径、形の不整の有無(ブレブの有無)、家族歴の有無、くも膜下出血既往の有無、脳動脈瘤診断画像の種類、年月日)を収集する。曝露要因であるstatin製剤の情報については、服用の有無、治療期間、statin製剤の種類、容量などを収集する。患者の要因として性、年齢を収集する。

### 7-2. 副次項目

#### (1) コレステロール値 (Total, LDL, HDL)

治療前、現在

#### (2) 他の薬剤の服用状況

降圧剤 (ARB, Ca拮抗剤、その他)、抗凝固剤、抗血小板剤

ステロイドやNSAIDなど抗炎症作用を有する薬剤

その他

#### (3) 他の破裂に関わる因子

高血圧（血圧値）、喫煙歴、飲酒歴、家族歴、SAH 既往

(4) 臨床的予後

Modified Rankin scale (資料 2)

### 7-3. 調査方法

- (1) 対象患者は、参加施設に受診した全くも膜下出血症例および全未破裂囊状脳動脈瘤を有する症例であり、その中で文書による同意が得られた者とする。
- (2) 対象患者リクルート、調査票の記入は、各参加施設の主治医、担当医により行われる。
- (3) 調査は、記入された調査票を 3 ヶ月毎に回収することにより進められる。
- (4) 調査票の確認と記入漏れについては文書にて定期的に記入者へ問い合わせることにより対応される。研究開始 3 ヶ月後に各参加施設でのオンサイトチェックを行い精度確認を行う。調査委員会において再調査が必要と判断された場合は、各調査票の ID に従って各参加施設へ照会される。

### 8. 統計解析

本研究は症例・対照研究(ケース・コントロール研究)であり、効果の指標はオッズ比となる。交絡要因の調整に際しては層別解析ならびにロジスティック回帰を用いる。スタチン系薬剤のくも膜下出血抑制効果についてはオッズ比および 95%信頼区間の推定により評価し、必要に応じてカイ二乗検定などの統計的仮説検定を用いる(両側検定、有意水準 5%)。

### 9. 必要対象者数

スタチン系薬剤の服用割合が症例群で 10%、対照群で 20%としたとき、検出力 80%、有意水準 5%、カイ二乗検定(両側)を実施する際に必要な対象者数は一群 199 人、合計 398 人となる。なお上記条件を緩和した場合の対象者数(二群合計)を以下の表に示す。

症例群	対照群	対象者数 (一群)	対象者数 (両群)	症例群	対照群	対象者数 (一群)	対象者数 (両群)
0.05	0.15	141	282	0.05	0.15	188	376
	0.20	76	152		0.20	101	202
	0.25	49	98		0.25	65	130
	0.30	36	72		0.30	47	94
	0.35	27	54		0.35	36	72
	0.40	22	44		0.40	28	56
0.1	0.15	686	1,372	0.1	0.15	918	1,836
	0.20	199	398		0.20	266	532
	0.25	100	200		0.25	133	266
	0.30	62	124		0.30	82	164
	0.35	43	86		0.35	57	114
	0.40	32	64		0.40	42	84
0.15	0.20	906	1,812	0.15	0.20	1,212	2,424
	0.25	250	500		0.25	335	670
	0.30	121	242		0.30	161	322
	0.35	73	146		0.35	97	194
	0.40	49	98		0.40	65	130
0.2	0.25	1,094	2,188	0.2	0.25	1,464	2,928
	0.30	294	588		0.30	392	784
	0.35	138	276		0.35	185	370
	0.40	82	164		0.40	109	218

(両側検定、有意水準:5%、検出力80%)

(両側検定、有意水準:5%、検出力90%)

## 10. 費用負担

通常の検査や診察・医療費はすべて患者の負担とする。

## 11. 個人情報の保護

### 11-1. データ取扱者の範囲

各施設からのデータ修正・訂正が可能のように、事務局には連結可能な匿名データがおかれる。一方、データ解析用のデータは連結不可能匿名化され、共同研究者間で共有される。なお、対応表は各医療機関で厳重に保管されることとし、外部の者への情報提供を禁ずる。

### 11-2. データ収集時、データ処理時、成果公表時の各時点における個人同定可能性

データ収集時：連結可能匿名化を行い、記録を行う。対応表を持つ分析担当者以外には、個人同定可能性はない。

データ処理時：連結可能匿名化を行うため、対応表を持つ各医療機関担当者以外には、個人同定可能性はない。

成果公表時：連結不可能匿名化したデータを解析し個人が同定されない形で統計処

理・公表するため、個人同定可能性はない。

### 11-3. データの保管および処理の方法

研究期間中に得た調査票の回答結果については、鍵のかかるロッカーに保管し、最終的には処分する。

## 12. 説明と同意

### 12-1. 説明の方法

本研究の開始にあたって、参加を呼びかける者に対しては、研究説明文書（資料3）によって、各医療機関の担当医が研究の主旨・流れを説明する。

### 12-2. 同意の方法

文書にて本人または近親者からその自由意志による同意を得る（資料4）。この同意に関する記録は、各医療機関において保管される。

### 12-3. 参加の任意性・および離脱の自由について

研究への参加の自由意志と途中でやめる自由については、説明の際に項目に入れ、十分な説明を行う。

## 13. 研究資金

平成 19-20 年度循環器病研究委託費

「未破裂脳動脈瘤の治療指針と個別意思決定に関する研究」2年計画

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）（申請中）

「未破裂脳動脈瘤の治療の評価技術の開発に関する研究」3年計画

## 14. 研究組織

### 主任研究者

滋賀医科大学医学部 脳神経外科学講座

教授 野崎和彦

滋賀医科大学医学部 社会医学講座

教授 上島弘嗣

### 分担研究者

滋賀医科大学医学部 脳神経外科学講座

講師 中澤拓也

滋賀医科大学医学部 脳神経外科学講座

助教 地藤純哉

滋賀医科大学医学部 社会医学講座  
准教授 三浦克之  
滋賀医科大学医学部 社会医学講座  
准教授 村上義孝  
滋賀医科大学医学部 社会医学講座  
助教 門脇崇

#### プロトコール作成委員会

滋賀医科大学医学部 脳神経外科学講座  
教授 野崎和彦  
滋賀医科大学医学部 社会医学講座  
教授 上島弘嗣  
滋賀医科大学医学部 社会医学講座  
准教授 三浦克之  
滋賀医科大学医学部 社会医学講座  
准教授 村上義孝  
滋賀医科大学医学部 社会医学講座  
助教 門脇崇  
滋賀医科大学医学部 脳神経外科学講座  
医員 横井俊浩  
京都大学大学院医学研究科 脳神経外科学講座  
博士課程 青木友浩  
(平成 21 年 4 月～ 京都大学大学院医学研究科神経細胞薬理学講座  
学術振興会特別研究員)

#### 調査委員会

滋賀医科大学医学部 脳神経外科学講座  
講師 中澤拓也  
滋賀医科大学医学部 社会医学講座  
特任講師 村上義孝  
滋賀医科大学医学部 社会医学講座  
助教 門脇崇  
滋賀医科大学医学部 脳神経外科学講座  
医員 横井俊浩  
京都大学大学院医学研究科 脳神経外科学講座  
博士課程 青木友浩  
(平成 21 年 4 月～ 京都大学大学院医学研究科神経細胞薬理学講座)



学術振興会特別研究員)

問い合わせ先 SAH-Statin Study(SSS)事務局  
滋賀医科大学医学部 脳神経外科学  
〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町  
TEL 077-548-2257  
FAX 077-548-2531

## 15. 文献

- 1) Horikoshi T, Akiyama I, Yamagata Z, Nukui H. Retrospective analysis of the prevalence of asymptomatic cerebral aneurysm in 4518 patients undergoing magnetic resonance angiography--when does cerebral aneurysm develop? *Neurol Med Chir (Tokyo)* 42(3):105-112, 2002
- 2) Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. *N Engl J Med* 339(24):1725-1733, 1998
- 3) UCAS Japan 事務局: 日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査の現状-中間報告 III. *脳外誌* 13: 163-169, 2004
- 4) Morita A, Fujiwara S, Hashi K, Ohtsu H, Kirino T. Risk of rupture associated with intact cerebral aneurysms in the Japanese population: a systematic review of the literature from Japan. *Journal of Neurosurgery* 102(4):601-606, 2005
- 5) Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, 3rd, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362(9378):103-110, 2003
- 6) Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, Nozaki K, Hashimoto N. Simvastatin suppresses the progression of experimentally induced cerebral aneurysms in rats. *Stroke* 39: 1276-1285, 2008
- 7) Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, Nakagami H, Nozaki K, Morishita R, Hashimoto N. Pitavastatin suppresses formation and progression of cerebral aneurysms through inhibition of the nuclear factor kappa B pathway. *Neurosurgery* in press
- 8) Mosorin M, Niemela E, Heikkinen J, Lahtinen J, Tiozzo V, Satta J, Juvonen T, Biancari F. The use of statins and fate of small abdominal aortic aneurysms. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 7:578-581, 2008/10/17

- 9) Baxter BT, Terrin MC, Dalman RL. Medical management of small abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 117(14):1883-1889, 2008
- 10) Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis. Systemic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 35:2902-2909, 2004
- 11) Vergouwen MDI, Haan RJ, Vemeulen M, Roos YBWEM. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke* 39:497-502, 2008