

2010/5027A

平成22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22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23(2011)年3月

平成22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22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23（2011）年 3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 ..... 1  
野崎 和彦

### II. 分担研究報告

- 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..... 13  
上島 弘嗣

- 未破裂脳動脈瘤の治療選択肢に関する患者と脳神経外科医の認知に関する研究.... 19  
中山 健夫

- 未破裂脳動脈瘤の治療の評価技術の開発に関する研究  
未破裂脳動脈瘤の大規模疫学調査..... 23  
森田 明夫

- 未破裂脳動脈瘤の治療選択における比較研究..... 27  
寶金 清博

- 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因子の検討  
脳ドック受診者の QOL 評価（第一報） ..... 31  
塩川 芳昭

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表..... 37

### IV. 研究成果の主要刊行物・別冊..... 45

# I. 総括研究報告

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）

総括研究報告書

## 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わ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、細心の注意をはらい管理する。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 1059 例のオンライン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。UCAS Japan の解析途中のデータでは、5557 例の平均 38 ヶ月の経過観察において 128 例の既存脳動脈瘤の破裂が認められている。UCASII のデータでは重篤合併症率は 5.3%であり、欧米の報告 15%より、はるかに良好であった。

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。ガイドラインでは大きな動脈瘤の破裂率が高く治療すべきであるとしているが、本研究からは、合併症率が高いためか経過観察を選択する医師が多いことが判明した。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。2009 年 4 月から 2011 年 3 月の 2 年間で登録予定であるが、2010 年 10 月で症例群 79 名、大將軍 248 名が登録されている。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。すでに作成した上記の DVD の改訂版 ver.3 を作成済みであり、Web 公開している。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、全国に無料配布した。また、治

療法選択肢に関する患者と脳神経外科医の認知に関する研究として、未破裂脳動脈瘤を有する患者と脳神経外科医の 37 ペアを対象として自記式質問票調査を行ったところ、認知の乖離が見られることが判明した。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

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

論文発表

1. Akiyama Y, Houkin K, Nozaki K, Hashimoto N  
Practical Decision-Making in the Treatment of Unruptured Cerebral Aneurysm in Japan: The U-CARE Study  
Cerebrovasc Dis 30(5):491-499, 2010
2. 中澤拓也、吉村弥生、横井俊浩、五十棲孝裕、竹市康裕、野崎和彦  
破裂脳動脈瘤塞栓術・10年間の治療成

績・

脳卒中の外科 38 : 7-11 2010

3. 横山葉子、野崎和彦、中山健夫、福原俊一  
未破裂脳動脈瘤の治療選択における意思決定支援ツールの開発と評価  
脳卒中の外科 38 : 142-147 2010
4. 横井俊浩、野崎和彦  
第5節 脳血管疾患、第6項 脳動脈瘤  
「モデル動物利用マニュアル」  
シリーズ「疾患モデルの作製と利用—循環器疾患」  
エルアイシー 2010
5. 野崎和彦  
受療者の Quality of Life からみた脳ドックと説明医師の責任  
脳神経外科ジャーナル 19 : 341 2010  
Editorial Comment
6. 横井俊浩、青木友浩、野崎和彦  
脳動脈瘤と炎症  
Clinical Neuroscience  
28:938-940 2010
7. 横井俊浩、野崎和彦  
脳動脈瘤 発生・増大のメカニズム  
脳神経外科 38 : 787-793, 2010
8. 青木友浩、西村真樹、野崎和彦、宮本享  
脳動脈瘤治療薬としてのスタチン製剤の可能性  
脳と循環 15 : 207-211, 2010
9. 新田直樹、野崎和彦  
脳動脈瘤  
ナースのための脳神経外科 改訂3版  
pp.213-225 メディカ出版 2010.9

10. 青木友浩、西村真樹、片岡大治、石橋良太、森下竜一、野崎和彦、橋本信夫、宮本享  
細胞外基質の産生分解から見た脳動脈瘤増大機構の解析と治療への展望  
脳卒中 32 : 538-543 2010
11. 横井俊浩、青木友浩、西村真樹、野崎和彦  
第6節 脳動脈瘤モデル  
循環器疾患 疾患モデルの作成と利用  
LIFE SCIENCE INFORMATION CENTER 429-435
12. 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 Vol.231 No.5 535-540
13. 横井俊浩、青木友浩、齋藤実、野崎和彦  
脳動脈瘤発生増大のメカニズム  
医学のあゆみ Vol.236 No.2 107-110
14. Shojima M, Nemoto S, Morita A, Oshima M, Watanabe E, Saito N:  
Role of shear stress in the blister formation of cerebral aneurysms.  
*Neurosurgery*. 67: 1268-74, 2010
15. Kimura T, Morita A:  
Treatment of Unruptured Aneurysm of Duplication of the Middle Cerebral Artery. Case Report.  
*Neurol Med Chir* 50: 124-6,2010
16. Kimura T, Nishimura K, Fukaya S, Morita A.  
Fusiform aneurysm of the anterior communicating artery treated by vascular reconstruction: case report.  
*Neurosurgery*. 2010 66:: 1025-6, 2010
17. Morita A, Kimura T, Shojima M, Sameshima T, Nishihara T.  
Unruptured intracranial aneurysms: current perspectives on the origin and natural course, and quest for standards in the management strategy.  
*Neurol Med Chir*50: 777-87,2010.
18. Kimura T, Morita A, Shirozu I, Sora S.: Preoperative evaluation of unruptured cerebral aneurysms by Fast Imaging Employing STeady state Acquisition (FIESTA) image.  
*Neurosurgery* 2011 Feb 26. [Epub ahead of print]
19. 山田和雄、鈴木倫保、根本繁、森田明夫:脳動脈瘤治療—最近のトピックス (座談会) 脳と循環 15:11-18, 2010
20. 森田明夫: 未破裂脳動脈瘤の自然史  
医学のあゆみ 236 : 101-106, 2011
21. Practical decision-making in the treatment of unruptured cerebral aneurysm in Japan: the U-CARE study. Akiyama Y, Houkin K, Nozaki K, Hashimoto N. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30(5):491-9. Epub 2010 Sep 22.  
宝金清博: 第I章脳動脈瘤クリップの基礎. A. 動脈瘤の分類. 上山博康,宝金清博編集, 脳動脈瘤手術-基本手術とその応用-, 南江堂, 東京, pp2-4,

- 2010.
22. 宝金清博：第 I 章脳動脈瘤クリップの基礎. B. クリッピングの基本技術. 上山博康,宝金清博編集, 脳動脈瘤手術-基本手術とその応用-, 南江堂, 東京, pp5-13, 2010.
23. 宝金清博：第 I 章脳動脈瘤クリップの基礎. C. クリッピングの応用技術. 上山博康,宝金清博編集, 脳動脈瘤手術-基本手術とその応用-, 南江堂, 東京, pp14-25, 2010.
24. 宝金清博：第 II 章脳動脈瘤手術の基本技術. A. 開頭術①前側頭開頭術. 上山博康,宝金清博編集, 脳動脈瘤手術-基本手術とその応用-, 南江堂, 東京, pp26-35, 2010.
25. 宝金清博, 数又 研：第 II 章脳動脈瘤手術の基本技術. A. 開頭術②両前頭開頭術. 上山博康,宝金清博編集, 脳動脈瘤手術-基本手術とその応用-, 南江堂, 東京, pp36-39, 2010.
26. 鱒淵昌彦, 宝金清博：第 II 章脳動脈瘤手術の基本技術. B. 頭蓋底技術①前床突起切除術, 上山博康,宝金清博編集, 脳動脈瘤手術-基本手術とその応用-, 南江堂, 東京, pp46-52, 2010.
27. 宝金清博：第 II 章脳動脈瘤手術の基本技術. C. バイパス手術①STA-MCA バイパス, 上山博康,宝金清博編集, 脳動脈瘤手術-基本手術とその応用-, 南江堂, 東京, pp62-68, 2010.
28. 石川達哉, 宝金清博：第 II 章脳動脈瘤手術の基本技術. C. バイパス手術②ECA-M2 バイパス, 上山博康,宝金清博編集, 脳動脈瘤手術-基本手術とその応用-, 南江堂, 東京, pp69-79, 2010.
29. 谷川緑野, 宝金清博：第 II 章脳動脈瘤手術の基本技術. C. バイパス手術②ACA-ACA バイパス, 上山博康,宝金清博編集, 脳動脈瘤手術-基本手術とその応用-, 南江堂, 東京, pp86-91, 2010.
30. 宝金清博, 数又 研：第 II 章脳動脈瘤手術の基本技術. D. くも膜下腔の確保①シルビウス裂開放, 上山博康,宝金清博編集, 脳動脈瘤手術-基本手術とその応用-, 南江堂, 東京, pp92-99, 2010.
31. 宝金清博：第 II 章脳動脈瘤手術の基本技術. D. くも膜下腔の確保②半球間裂剥離, 上山博康,宝金清博編集, 脳動脈瘤手術-基本手術とその応用-, 南江堂, 東京, pp100-105, 2010.
32. 宝金清博：第 II 章脳動脈瘤手術の基本技術. E. 動脈瘤処理①動脈瘤と癒着した小動脈の剥離, 上山博康,宝金清博編集, 脳動脈瘤手術-基本手術とその応用-, 南江堂, 東京, pp123-128, 2010.
33. 宝金清博：第 III 章内頸動脈瘤. B. 傍前床突起部内頸動脈瘤, 上山博康,宝金清博編集, 脳動脈瘤手術-基本手術とその応用-, 南江堂, 東京, pp167-172, 2010.
34. 宝金清博：第 V 章中大脳動脈瘤. A. 中大脳動脈瘤クリッピングの基礎, 上山博康,宝金清博編集, 脳動脈瘤手術-基本手術とその応用-, 南江堂, 東京, pp244-265, 2010.
35. 宝金清博：第 VII 章特殊な脳動脈瘤. A. 巨大動脈瘤, 上山博康,宝金清博編集,

- 脳動脈瘤手術-基本手術とその応用-,  
南江堂, 東京, pp288-311, 2010.
36. 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.
37. 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.
38. 塩川芳昭、栗田浩樹、藤井清孝、集計参加施設: 急性期破裂脳動脈瘤の治療選択の現状 (第一報) 2005 年前向き集計. 脳卒中の外科 37:1~6, 2009.
39. 塩川芳昭、栗田浩樹、齋藤 勇、藤井清孝: 急性期破裂脳動脈瘤の治療選択の現状 (第二報) 2005 年前向き集計と 1994 年前向き集計との比較. 脳卒中の外科 37:7~11, 2009
40. 塩川芳昭: 前交通動脈瘤は手術か血管内治療か? The Mt. Fuji Workshop on CVD vol27:1-4. 2009.
41. Toyoda k, Koga M, Naganuma M, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Kimura K, Yamagami K, Okada Y, Hasegawa Y, Kario K, Okuda S, Nishiyama K, Minematsu K: Routine Use of Intravenous Low-Dose Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Japanese Patients General Outcomes and Prognostic Factors From the SAMURAI Register. STROKE 40: 3591-3595, 2009.
42. Koga M, Toyoda K, Naganuma M, Kario K, Nakagawara J, Furui E, Shiokawa Y, Hasegawa Y, Okuda S, Yamagami H, Kimura K, Okada Y, Minematsu K: Nationwide survey of antihypertensive treatment for acute intracerebral hemorrhage in Japan. Hypertension Research 32:759-764, 2009.
43. 塩川芳昭: 外科治療の選択 . 脳神経外科エキスパート 脳動脈瘤:22-26、中外医学社、東京、2009.
44. 塩川芳昭: くも膜下出血. 今日の治療指針 私はこう治療している: 659-660、医学書院、東京、2009.
45. Shiokawa Y: CORRESPONDENCE. Letter New Aneurysm Clip System. Neurosurgery vol67 No6:1831, 2010.
46. 塩川芳昭 監修 「脳動脈瘤 予防と治療の最前線」医学の歩み vol236(2); 99-146, 2011.

学会発表

1. Nozaki K  
Molecular and genetic analysis for cerebral aneurysms (Key Note Lecture) 5<sup>th</sup> International Mt. BANDAI Symposium for Neuroscience, Hawaii January 25, 2010
2. Nozaki K  
Molecular and genetic analysis for cerebral aneurysms 2010 Congress of Neurological Surgeons Annual Meeting,

- San Francisco, October 16-21, 2010
3. 中澤拓也、横井俊浩、深見忠輝、  
地藤純哉、新田直樹、高木健治、  
椎野顯彦、鈴木文夫、野崎和彦  
stent-assisted coil embolization 後の  
脳動脈瘤再発  
第 39 回 近畿脳神経血管内手術法ワー  
クショップ 三重 2010.1.9-10
  4. 中澤拓也、宮田悠、設楽智史、  
横井俊浩、高木健治、新田直樹、  
地藤純哉、深見忠輝、田中敏樹、  
野崎和彦  
椎骨動脈解離性動脈瘤におけるステン  
ト併用コイル塞栓術後の再発  
第 29 回 The Mt. Fuji Workshop on  
CVD 福岡 2010.8.28
  5. Nakazawa T, Takeichi Y,  
Yokoi T, Fukami T, Jito J, Nitta N,  
Takagi K, Nozaki N  
Treatment of spontaneous intradural  
vertebral artery dissections  
19 Symposium Neuroradiologicum,  
Bologna, October 4-9 2010
  6. Nakazawa T, Yokoi T, Shitara S,  
Miyata H, Takagi K, Nitta N, Jito J,  
Fukami T, Nozaki K  
Treatment of spontaneous intradural  
vertebral artery dissections  
7th World Stroke Congress, Seoul,  
October 13-16, 2010
  7. 横井 俊浩  
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  
Stroke2010 岩手 2010.4.15-17
  8. 横井 俊浩  
両側椎骨動脈解離性脳動脈瘤に対して  
バイパスを併用し母血管閉塞を行った  
症例  
日本脳神経外科学会 第 69 回学術総会  
若手医師を対象とした手術症例検討シ  
ンポジウム 福岡 2010.10.27-29
  9. 横井 俊浩  
coil embolization 施行 4 年後に rupture  
した Rt. IC-Pcom AN. に対する  
clipping 術  
第 2 回 滋賀医科大学脳神経外科・手  
術ビデオカンファレンス 2010.7.22
  10. 横井 俊浩  
両側解離性椎骨脳動脈瘤の 1 例  
第 47 回滋賀脳神経外科症例検討会  
2010.3.13
  11. 野崎 和彦  
脳動脈瘤の成因と予防  
第 5 回上総脳卒中予防研究会 千葉  
2010.3.11
  12. 野崎 和彦  
脳動脈瘤  
山口脳卒中セミナー 山口  
2010.5.29
  13. 野崎 和彦  
脳動脈瘤 基礎と臨床  
第 38 回大阪大学脳神経外科同窓会  
大阪 2010.7.3
  14. 野崎 和彦  
脳動脈瘤の予防・治療  
第 14 回北海道脳卒中勉強会 札幌  
2010.7.10

15. 野崎 和彦  
脳動脈瘤 基礎と臨床  
第 8 回奈良脳卒中サロン 大阪  
2010.10.16
16. 野崎 和彦  
脳動脈瘤とは？  
第 4 回滋賀県脳卒中市民公開講座  
滋賀 2010.10.24
17. 吉村弥生、齋藤実、横井俊浩、  
青木友浩、三浦克之、村上義孝、  
上島弘嗣、野崎和彦  
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  
Case-control study -Preliminary  
analysis-. 日本脳卒中学会 2011  
発表予定
18. 齋藤実、横井俊浩、中山健夫、野崎和  
彦。  
未破裂脳動脈瘤の治療選択肢に関する  
患者と脳神経外科医の認知に関する研  
究。  
日本脳卒中学会 2011 発表予定
19. 塩川芳昭 未破裂動脈瘤の展望 外科  
治療の成績. 第 30 回日本脳神経外科  
コンgres、横浜、2010 年 5 月 9 日.
20. 塩川芳昭、栗田浩樹<sup>1</sup> (1 埼玉医科大学  
国際医療センター): バイパス手術を駆  
使した巨大脳動脈瘤治療. 第 35 回  
日本外科系連合学会学術集会、浦安、  
2010 年 6 月 17-18 日.
21. 塩川芳昭: 基調講演 受療満足度を考  
慮した未破裂無症候性脳動脈瘤の説明  
の在り方. 第 19 回日本脳ドック学会  
総会、山形、2010 年 6 月 18 日.
22. 塩川芳昭: 治療困難な脳動脈瘤への対  
応. 第 26 回北関東脳神経外科カンフ  
ァレンス、群馬、2010 年 9 月 10 日.
23. 塩川芳昭、山口竜一、脊山英徳、野口  
明男、栗田浩樹<sup>1</sup>、佐藤栄志、小西善史  
(<sup>1</sup>埼玉医科大学脳卒中外科): clipping  
困難な脳動脈瘤の治療選択: QOL 維持  
を考慮した multimodality approach.  
第 69 回日本脳神経外科学会、福岡、  
2010 年 10 月 27-29 日.
24. 塩川芳昭: 血栓化大型脳動脈瘤に対す  
る治療戦略. 第 16 回日本脳神経外科救  
急学会、名古屋 2011 年 1 月 29 日.
25. 塩川芳昭、脊山英徳、野口明男、山口  
竜一、丸山啓介、佐藤栄志、小西善史:  
血栓化大型脳動脈瘤に対する治療戦略.  
第 40 回脳卒中の外科学会、東京、2011  
年 3 月 24-26 日. 発表予定
- その他 (患者教育冊子)  
塩川芳昭 監修: 未破裂脳動脈瘤の患  
者さんへ、クモ膜下出血を防ぐために  
(添付)

## II. 分 担 研 究 報 告

厚生労働省科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)

分担研究報告書

## 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

分担研究者	滋賀医科大学生活習慣病予防センター	特任教授	上島 弘嗣
研究協力者	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門	教授	三浦 克之
主任研究者	滋賀医科大学脳神経外科学講座	教授	野崎 和彦
研究協力者	滋賀医科大学脳神経外科学講座		吉村 弥生
研究協力者	滋賀医科大学社会医学講座医療統計学部門	准教授	村上 義孝

### 研究要旨

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を立案した。本年度は、研究に必要な症例とコントロール(対照)の集積を進め、目標症例数の半数の集積を完了した。この集積中途段階におけるデータを用い予備的解析を実施した結果、Statin 製剤服用の割合は未破裂群で 27.4%、破裂群で 11.4%と有意であった( $p=0.004$ )。また Statin 製剤服用と脳大動脈瘤破裂との関連を示すオッズ比は 0.34(95%信頼区間: 0.16-0.72)であった。計画段階に立案した作業仮説から大きく逸脱しない結果であったものの、本報告は中途段階のものであり、交絡調整などを含めた本解析を症例集積の後に進める必要がある。

### A. 研究目的

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り、壮年期に好発するため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、未破裂脳動脈瘤を治療することにより、脳動脈瘤の破裂及びくも膜下出血の予防が可能となる。現在、脳動脈瘤の主な治療として、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がある。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となっている。

近年、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ている。Statin 製剤が虚血性脳卒中の予防



効果があることは既に報告があるものの、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 製剤の効果のエビデンスが待たれている。かかる背景から本研究では、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を立案した。本年度は、研究に必要な症例とコントロール(対照)の集積を進め、目標症例数の半数の集積を完了した。この集積中途段階におけるデータを用い、準備的な解析を実施したので報告する。

## 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)である。対象者の適格基準、除外基準などを図 1 に示す。症例群はくも膜下出血と診断された 20 歳以上の患者で、嚢状破裂脳動脈瘤の存在が確認された症例とし、対照群は 2006 年 4 月 1 日以降に発見された未破裂嚢状脳動脈瘤を有する 20 歳以上の患者で、経過観察中のものとした。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、遺伝性疾患に伴う脳動脈瘤とし、当該疾患をもつ患者は除外した。調査対象施設は滋賀県内を中心とした 36 医療機関とした。なお本人または近親者から調査参加の承諾を得た。目標対象者数は、スタチン系製剤の服用割合が症例群で 10%、対照群で 20%、検出力 80%、有意水準 5%とし、カイ二乗検定(両側)を実施する際に必要な対象者数を算出

すると、一群 199 人、合計 398 人となった。

調査項目について図 2 に示す。調査項目として、患者背景(家族歴、くも膜下出血既往、高血圧(血圧値)、喫煙歴、飲酒歴、修正 Rankin scale、治療前および現在のコレステロール値(総コレステロール、LDL、HDL)、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、抗炎症作用を有する薬剤など)、脳動脈瘤に関する情報(部位、最大径、bleb の有無)、および Statin 製剤の情報とした。曝露要因である Statin 製剤の情報として、服用の有無、治療期間、Statin 製剤の種類、容量などを収集した。

今回の予備的解析(preliminary analysis)に用いる統計手法として、はじめに対象者の基本属性を症例群と対照群で比較した。つぎに Statin 製剤服用による脳大動脈瘤破裂の抑制効果について、予備的解析として 2×2 分割表を作成し、オッズ比を算出した。あわせてカイ二乗検定による p 値、オッズ比の 95%信頼区間も算出した。

## C. 研究結果

2010 年 10 月現在で、症例群 79 人、対照群 248 人の登録があった。登録対象者 327 人の平均年齢は 63.1 歳(標準偏差 12.2 歳)、男性 109 人、女性 217 人、不明 1 であった。

表 1 に症例群(破裂群)と対照群(未破裂群)との基本属性の比較を示した。破裂群は未破裂群に比べ、年齢と総コレステロー

ル、中性脂肪が有意に低く、動脈瘤の最大径、収縮期血圧が有意に高かった。なお性別、拡張期血圧、LDL コレステロールでは有意差はなかった。

表 2 に Statin 製剤服用と脳大動脈瘤破裂との関連を示した 2×2 分割表を示した。Statin 製剤服用の割合は未破裂群で 27.4%、破裂群で 11.4%と有意であった ( $p=0.004$ )。Statin 製剤服用と脳大動脈瘤破裂との関連を示すオッズ比は 0.34(95%信頼区間：0.16-0.72)であった。目標症例数に達していない中途段階の、また単変量解析による予備的解析ではあるが、Statin 製剤服用によって脳大動脈瘤破裂が約 7 割抑制される可能性が示された。なお本結果は中間段階の予備的解析結果であり、考察に示すような問題を内包している。

#### D. 考察

本年度は症例集積段階のデータを使用して、Statin 製剤服用と脳大動脈瘤破裂との関連について予備的解析を実施した。本年度集積した対象者数は 2010 年 10 月現在で、症例群 79 人と目標症例数の 199 人の約半数である。症例の集積のペースとしては順調に進行していることが伺え、目標症例数の達成が期待される。事前に計画された目標症例数による本解析によって、最終的な結論は導かれるが、本検討から研究の作業仮説に大きく反しない方向でデータ収集が進められていることが確認された。表 1 に示すように症例群と対照群でいくつかの患者背景に違いがあることが確認された。本解析においてはこれら両群の

アンバランスについて、統計的な調整が図られる予定である。ロジスティック回帰に代表される交絡調整法によって、本解析によって最終的な結論が導かれることが期待される。現状での限界として、前記した交絡調整の問題の他に、症例群、対照群での総コレステロール値が等しくないことが挙げられる。この違いが Statin 製剤服用による影響によるものなのか、両群の患者背景によるものかは現段階では不明である。この問題については引き続きデータの精査を行い、解決法を考察していく必要があると思われる。

#### E. 結論

Statin 製剤服用と脳大動脈瘤破裂との関連を検討する症例・対照研究において、症例集積を進めており症例として 79 人が登録された。現段階の集積例について予備的解析を実施し、当初の作業仮説から大きく逸脱していないことが確認された。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

1. 吉村弥生、齋藤実、横井俊浩、青木友浩、三浦克之、村上義孝、上島弘嗣、野崎和彦  
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 Case-control study -Preliminary analysis-. 日本脳卒中学会 2011. 発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

## 図1 目標とする対象者数と適格基準・除外基準

### 症例群（目標人数：199人）

くも膜下出血と診断された20歳以上の患者で、嚢状破裂脳動脈瘤の存在が確認された症例。

### 対照群（目標人数：199人）

2006年4月1日以降に発見された未破裂嚢状脳動脈瘤を有する20歳以上の患者で、経過観察中の症例。

除外基準：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、遺伝性疾患に伴う脳動脈瘤

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。

多施設共同研究：滋賀県内を中心とした36医療機関から登録

## 図2 調査項目

- \* 患者背景：家族歴の有無、くも膜下出血既往の有無  
高血圧（血圧値）、喫煙歴、飲酒歴、mRS  
コレステロール値（Total, LDL, HDL）-治療前・現在  
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  
抗炎症作用を有する薬剤など
- \* 脳動脈瘤に関する情報-部位、最大径、blebの有無
- \* 曝露要因であるStatin製剤の情報  
（服用の有無、治療期間、Statin製剤の種類、容量など）