

総説

Review

脳動脈瘤発生・増大のメカニズム*

横井 俊浩[†], 野崎 和彦^{**}

Key words cerebral aneurysm, pathology, inflammation, molecular biology

No Shinkei Geka 38(9): 787 - 793, 2010

1. はじめに

破裂脳動脈瘤は年間で人口10万人あたり10人に発症し、このうち26～42%は死亡する、予後不良な疾患の一つである。そのため、近年MR angiography (MRA)、CT angiography (CTA)などの普及に伴い、未破裂脳動脈瘤の発見と破裂前の予防的治療が行われている。一方、未破裂脳動脈瘤の年間破裂率は1～2%程度と報告されているが、International Study of Unruptured Intracranial Aneurysm (ISUIA)が1998年および2003年に報告した年間破裂率は極めて低く、その後の脳動脈瘤治療に大きな影響を与えた¹⁾。この報告では、10 mm以下の脳動脈瘤をもつ者のうち破裂脳動脈瘤の既往のない例の年間破裂率は0.05%であり、対象患者や研究方法などにより破裂率にはばらつきが生じることがわかる。また、anterior circulationでも膜下出血の既往がない7 mm以下の脳動脈瘤の年間破裂率は0%であるのに対して、実際の臨床では7 mm以下の破裂脳動脈瘤にしばしば遭遇するという矛盾は、こうした未破裂脳動

脈瘤と破裂脳動脈瘤の病理所見の違いに起因するものと思われる。すなわち偶然発見される未破裂脳動脈瘤の多くは、炎症や退行変化の少ない安定した脳動脈壁をもつタイプで破裂の可能性は極めて低いが、一部に脳動脈壁の炎症や退行変化が著しいものが存在し、それは短期間に増大し、比較的小さいサイズで破裂することが推察される。

破裂危険因子としては、脳動脈瘤の大きさ、高血圧、喫煙、多発例や家族歴などが挙げられており、脳動脈瘤の発生には環境因子だけでなく、遺伝的な要素も関与していることが示唆されている。近年では遺伝子の解析やそれに伴う病理学的な検討、コンピュータシミュレーションによる血流の解析などにより、脳動脈瘤の発生の原因や増大、破裂のメカニズムの解析が試みられている。現時点では、脳動脈瘤破裂の危険性を予測する因子として、前述した大きさ、形状や脳動脈瘤の家族歴などが指標となっているが、将来的に脳動脈瘤壁の安定性を評価する方法が開発されれば、より正確な情報を患者に提供することが可能になると期待される。本稿では、脳動脈瘤発生・増大の

*The Mechanism of Cerebral Aneurysmal Formation

**滋賀医科大学医学部脳神経外科, Toshihiro Yokoi, M.D., Kazuhiko Nozaki, M.D., Department of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science

〔連絡先〕横井俊浩＝滋賀医科大学医学部脳神経外科 (〒520-2192 大津市瀬田月輪町)

Corresponding author: Toshihiro Yokoi, M.D., Department of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science, Seta Tsukinowacho, Otsu-city, Shiga 520-2192, JAPAN

メカニズムにつき、いくつかの文献を踏まえて考察する。

II. 実験的脳動脈瘤モデルの開発

ヒト脳動脈瘤手術標本を用いた研究では、病理学的特徴が明らかにされてきたが、その知見は完成された脳動脈瘤の病理組織所見にとどまり、脳動脈瘤形成初期における変化を観察することは不可能である。また、ヒト脳動脈瘤手術標本は、さまざまな遺伝的背景や後天的要素が入り混じったヘテロな集団となるため、遺伝子レベルでの解析は困難である。これらの限界を考慮し、脳動脈瘤の発生・増大・破裂に至る分子メカニズムを解析するために、動物を用いたさまざまなモデルが開発されてきた。そのうち、閉塞内頸動脈の対側脳血管に脳動脈瘤が生じやすく、脳動脈瘤患者に高血圧の合併が多いという疫学的データを根拠として考案されたモデルがある¹³⁾。ラットの片側頸動脈結紮と両側腎動脈後枝結紮を行い、高塩分食負荷によって高血圧を誘導し、さらにコラーゲンとエラスチンの架橋を阻害する β -aminopropionitrileを負荷して結合組織の脆弱化を起こさせることにより、術後3カ月後には、前大脳動脈-嗅動脈分岐部などの脳動脈分岐部に脳動脈瘤を誘発させることができる。このモデルによって誘発された脳動脈瘤は、発生部位（脳血管分岐部、または非分岐部で血行力学的ストレスのかかる部位）、病理組織学的所見（内弾性板の断裂または消失、中膜平滑筋層の菲薄化など）などにおいてヒト脳動脈瘤と酷似している。またこの誘発脳動脈瘤は実際にくも膜下出血を起こすことが確認されている。脳血管に直接的処置を加えることなしに慢性的に脳動脈瘤が誘発され、かつ破裂する点で、ヒト脳動脈瘤およびその破裂によるくも膜下出血の経過との類似性が極めて高い。ラットを用いた最初の報告以来、サル¹⁴⁾、マウス²⁷⁾においても同様の方法で脳動脈瘤誘発が報告されている。特に、マウスモデルは遺伝子改変動物を用いることにより、単一遺伝子の脳動脈瘤発生・増大過程における役割を解析する際に利用される。その他、いくつかの有用な動物モデルが開発されているが、こ

こでは割愛させていただく。

III. 脳動脈瘤の病理と形成

脳動脈瘤は neck, dome に分けられる嚢状動脈瘤が大部分を占めている。破裂脳動脈瘤の破裂部分の検討では、脳動脈瘤壁の薄い部分で破裂しており、破裂部位はその多くが dome の部分である。

脳動脈瘤の病理所見としてよく知られているのは、内弾性板の消失や中膜平滑筋細胞消失などの血管壁の退行変性である。また、破裂部分は壁の最も薄い部分でありフィブリン栓子によりカバーされている。脳動脈瘤の外膜では、好中球、リンパ球や macrophage などの炎症細胞の浸潤がみられ、外膜から中膜にかけて補体や免疫グロブリンの沈着がみられる¹⁵⁾。脳動脈瘤壁における collagen fiber の菲薄化、中膜平滑筋細胞の脱落と炎症所見は未破裂脳動脈瘤よりも破裂脳動脈瘤で顕著であり、脳動脈瘤壁の脆弱化にこれらの因子が関与していることが示唆される²²⁾。内膜を覆う一層の内皮細胞は光学顕微鏡レベルでは保たれていることが多いが、電子顕微鏡で観察すると ballooning や vacuole formation などの形態学的変化がみられ、脳動脈瘤壁では内皮細胞の機能障害が起きていることが示唆される。細胞外基質の変化は著明で、内弾性板は光学顕微鏡レベルでは完全に消失し、電子顕微鏡でみると構成要素である弾性線維は断裂し線維状の構造を失っている。また、脳動脈瘤壁では tissue plasminogen activator (t-PA) や matrix metalloproteinase (MMP)-2, 9 といったプロテアーゼの発現が亢進しており、細胞外膜の分解を促進していると思われる¹⁶⁾。一方で、血管の形成において重要な役割を果たしていると考えられている local rennin-angiotensin system (RAS) は脳動脈瘤壁では減少しているようである¹⁷⁾。このことは動脈瘤壁に対して補強や肥厚化を妨げる因子となりうるため、脳動脈瘤形成を誘発する可能性がある。

IV. 脳動脈瘤発生に関連する遺伝子

未破裂脳動脈瘤の破裂危険因子に家族性発症が

挙げられており、遺伝性の関与が示唆されている。また、一部の遺伝性疾患に脳動脈瘤が合併しやすいこともよく知られている。近年では多くの遺伝子解析がなされており、徐々に脳動脈瘤関連遺伝子が明らかになっている。しかしながら、脳動脈瘤の発生には多因子が関与していると考えられている。脳動脈瘤発生に関連する遺伝子研究の初期に、collagen III 遺伝子変異が報告され^{6,31)}、その後の研究からその関連性が証明された⁴¹⁾。また、endothelial nitric oxide synthase の変異が脳動脈瘤破裂と相関しており²⁵⁾、heme oxygenase-1 の多型性と脳動脈瘤発生との相関も示されている²⁶⁾。その他、ヒト脳動脈瘤組織における発現遺伝子の解析が行われており³⁰⁾、また、動物モデルにおける遺伝子発現解析が遺伝子レベル、蛋白レベルで検討されているが、これらの遺伝子自体がもつ機能が脳動脈瘤の発生に直接関わっているかどうかは今後の検討を要する。

V. 脳動脈瘤の発生機序に対する分子生物学的アプローチ

1. Apoptosis

これまでラットおよびマウスの実験的脳動脈瘤モデルにより、脳動脈瘤発生・増大過程の分子メカニズムの一端が解明されてきた。ラットに誘発された実験的脳動脈瘤壁について TUNEL 法にて検討を行うことで、脳動脈瘤壁の中膜平滑筋細胞にアポトーシスが起きていることが明らかにされた²⁴⁾。TUNEL 陽性細胞は、進行例や不変例に比べ動脈瘤初期病変に多く、進行例では dome の部分より neck の部分に多くの TUNEL 陽性細胞がみられた。このことは中膜平滑筋層の退行変化において、平滑筋細胞のアポトーシスが一因となっていることを示している。

アポトーシスを誘導する因子として注目されているのが、inducible nitric oxide synthase (iNOS) と interleukin-1 β (IL-1 β) である。iNOS は血管壁の恒常性の維持や炎症反応に関わる重要な因子である一酸化窒素 (NO) を合成する酵素であり、主として macrophage などの炎症細胞で発現して、血管壁を傷害する作用やアポトーシス誘導作用が

あることが知られている。マウスモデルを用いることで、iNOS の発現が初期変化の中膜、外膜において亢進しており、iNOS ノックアウトマウスではコントロールマウスと比較して、脳動脈瘤発生率は変わらないが、形成された動脈瘤のサイズが有意に小さくなることが報告された³⁴⁾。また、iNOS ノックアウトマウスでは、一本鎖 DNA (ss-DNA) 陽性のアポトーシス細胞の数が減少している。このことは iNOS が中膜平滑筋細胞のアポトーシスを促進することによって、脳動脈瘤増大に寄与していることを示唆している。

IL-1 β は炎症性 cytokine であり、caspase-1 により切断されて活性型となる。IL-1 β もまた、脳動脈瘤形成初期病変において主として中膜平滑筋細胞により産生され、そのノックアウトマウスでは、advanced stage の大きな脳動脈瘤は少なくなる傾向であった²⁸⁾。このことは、脳動脈瘤壁での炎症反応が脳動脈瘤増大を促進しており、IL-1 β がその主要な mediator の1つであることを示している。脳動脈瘤はヒトにおいても動物モデルにおいても血行力学的負荷がかかる部位に生じることから、血行力学的負荷が脳動脈瘤発生のかっかけになることが予想される。脳動脈瘤は血行力学的負荷に対する血管 remodeling が障害され、何らかの理由で退行変化が増殖性変化を上回った時に生じると考えられている。この過程の中で、炎症やアポトーシスと並んで細胞外基質の分解や血管内皮細胞の機能障害が大きな役割を果たしていることが予想される。

2. Inflammation

いくつかの inflammation に関与する因子が脳動脈瘤形成に重要な役割を果たしているとの報告がある¹⁵⁾。実際、ヒトにおいて macrophages, monocytes, T-lymphocytes などの inflammatory cells が破裂脳動脈瘤および未破裂脳動脈瘤の両者における脳動脈壁に発現している^{9,21)}。白血球の浸潤が中膜平滑筋細胞層や collagen fiber の障害や消失に関連し、また、脳動脈瘤患者における血清中の cytokine, collagenase, elastase の濃度に変化がみられる^{11,12)}。最近、inflammation に関与する因子として、nuclear factor-kappa B (NF- κ B), tumor

necrosis factor- α (TNF- α) が挙げられている。

1) NF- κ B

NF- κ B は、炎症に深く関与する転写因子とされている。NF- κ B は血行力学的ストレスにより脳動脈瘤形成のごく初期の段階から、脳血管分岐部の内皮細胞層で活性化される³¹。この活性化は、血行力学的ストレスによる内皮細胞損傷に起因するもので、この活性化されたNF- κ B が、その下流に存在する種々の炎症関連遺伝子を転写レベルで活性化していると考えられる。Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) は、NF- κ B の標的の1つで、macrophage が病変部に遊走してくる際に必須の因子である。脳動脈瘤モデルにおいて、MCP-1 は、脳動脈瘤壁ではNF- κ B により転写レベルで制御され、脳動脈瘤形成の初期では内皮細胞層で、後期には cytokine として血管壁全層から分泌されていた。MCP-1 ノックアウトマウスないしは阻害剤投与により MCP-1 の機能を制御すると、macrophage 浸潤が有意に抑制され、結果として脳動脈瘤形成は著明に制御される³²。これらの結果は、脳動脈瘤形成に対する MCP-1 と macrophage 浸潤の重要性を示している。NF- κ B により制御される因子として、その他に、iNOS や IL-1 β が存在するが、これら両因子とも炎症反応をつかさどりアポトーシスを誘導することが知られている。

2) TNF- α

TNF- α は脳動脈瘤の発生に関するいくつかの危険因子と関連していることが報告されている。ヒト脳動脈瘤においてはアポトーシスを誘導するTNF- α の発現亢進が報告されている^{19,33}。

TNF- α gene と脳動脈瘤の増大および破裂について、以下のような考察が行われている。脳動脈瘤壁では、TNF- α gene の発現により cytokine の変化が起こり炎症性細胞の活性化が起こっている。これにより血管内皮細胞の脱落、内弾性板、中膜平滑筋細胞の変性が起こり脳動脈瘤の成長を認める。TNF- α gene の発現抑制が生じたり、抗炎症性 cytokine の増加などが生じた場合は、脳動脈瘤は安定化するが、TNF- α gene の発現が続いた場合、脳動脈瘤の破裂を誘導する²⁰。TNF- α は cytokines cascade を initiate し、血管壁の透過性

を増加させる acute phase の蛋白質であり、これにより炎症部位へ macrophage や neutrophils を誘導する。それに加え、免疫系や腫瘍細胞浸潤の制御を行うなどの long-term effect も誘発する。また、blood-brain barrier の調整や組織への水分拡散、頭蓋内血流の調整など、aneurysmal SAH における病理学的な所見との関連も、動物実験によって示されている³⁸。TNF- α 遺伝子変異マウスでは NO に対する感受性が増加している^{7,40}。遺伝的に TNF- α receptor を欠損している動物では外傷および虚血における酸化損傷が増加しており、このことは、TNF- α による antioxidant pathway の刺激により、酸化から保護していることを示している³⁵。

VI. 脳動脈瘤と性ホルモン

脳動脈瘤の発生および破裂と女性の性機能とが関連することが疫学的に認められており、脳動脈瘤の発生・増大に女性ホルモンが関与することが予想される。この点を解明するために、片側頸動脈閉塞および高血圧誘導によるラットの脳動脈瘤モデルを使用し、脳動脈瘤形成に女性ホルモンが関与するかについての検討がなされている^{17,18}。この報告によると、卵巣摘出による脳動脈瘤形成は頻度および大きさとも有意に増加し、卵巣摘出を行ったラットモデルにエストロゲンを補充することにより、脳動脈瘤形成は頻度および大きさとも有意に抑制されることがわかった。エストロゲンが脳動脈瘤形成に対して抑制的に働くことが推察され、脳動脈瘤およびくも膜下出血の性差において性ホルモンの関与が示唆される。

VII. 脳動脈瘤の血流解析

脳動脈瘤の発生の原因や増大、破裂のメカニズムを解明する手法の1つとして、脳動脈瘤内の血流動態の解析が試みられている。古くはガラス管モデルに始まり、近年では実験的なモデルだけでなく、CT や MRI により得られた臨床例の 3D-DATA を基にして、シリコンモデルやコンピュータシミュレーションによる解析が試みられてい

る。脳動脈瘤の発生や破裂のメカニズムの解析には、特に動脈の拍動によって生じるせん断応力 (wall shear stress : WSS) の解析が重要であることに異論はないが、まだ統一的な結論には至っていない。

動脈と動脈瘤では平均的な WSS は動脈のほうが高く³⁷⁾、動脈硬化は動脈壁の WSS を上昇させる³⁸⁾。しかし、動脈瘤内では場所によりその大きさは大きく異なる。動脈瘤内では動脈瘤の neck 部分が最も WSS が大きくなることが知られている。しかしながら、動脈瘤の dome や bleb では動脈瘤の neck の状況や動脈瘤の形、bleb の位置により WSS は大きく異なり、動脈瘤の neck 部分では neck の大きさや位置により内部の WSS の分布や大きさが変化する。動脈瘤の dome や bleb 部分では WSS が大きいと結論付けている論文^{16,39)}、WSS が小さいと結論付けている論文^{16,29,36)}がある。この WSS は大きさにより血管内の内皮細胞に異なった刺激を与えることも知られている¹⁰⁾。

VIII. 脳動脈瘤に関する臨床研究

脳動脈瘤の自然歴に関するエビデンスレベルの高いデータは乏しい。本邦では、くも膜下出血の発生率が欧米に比べて高く、脳動脈瘤の破裂のしやすさに地域差があることが示唆される。実際、UCAS (Unruptured Cerebral Aneurysm Study) Japan や SUAVE (Small Unruptured Aneurysm Verification) Study, Japan などの前向きコホート研究が行われ、日本独自のデータに基づいた検討が進められている。

近年、HMG-CoA 還元酵素阻害薬服用によりヒトの腹部大動脈瘤の増大抑制、破裂による死亡率の軽減効果が得られたとの報告を基に、小さな腹部大動脈瘤に対する HMG-CoA 還元酵素阻害薬を用いた薬物治療が推奨されている³⁾。脳動脈瘤に関しては、実験的脳動脈瘤の動物モデルにおいて、HMG-CoA 還元酵素阻害薬などの薬剤の投与により、脳動脈瘤の増大が抑制されたという報告がなされた²⁾。また、脳動脈瘤を有する家系の解析から、脳動脈瘤の発現が特定の遺伝子領域に連鎖することが報告されつつあり、さらに腹部大動

脈瘤などと同じ遺伝子領域に連鎖することも報告されている³²⁾。これらの臨床データを基に、今後、脳動脈瘤の発生や増大に関わる因子を抑制する新たな治療法が開発される可能性がある。

IX. 結 語

脳動脈瘤は、ヒト、動物モデル双方において、血行力学的負荷のかかるところに生じることから、血行力学的負荷が脳動脈瘤形成に関与している可能性が高い。脳動脈瘤は血行力学的負荷により血管の remodeling が障害され、何らかの理由で退行性変化が過度に進んだ際に生じると考えられる。この過程の中で、炎症やアポトーシス、細胞外基質の分解、血管内皮細胞の機能障害などの過程が関わっている可能性がある。今後の研究により、分子メカニズムの解明が進み、脳動脈瘤増大、破裂を予防する治療法が確立されることが期待される。

文 献

- 1) Aoki T, Kataoka H, Shimamura M, Nakagami H, Wakayama K, Moriwaki T, Ishibashi R, Nozaki K, Morishita R, Hashimoto N : NF-kappaB is a key mediator of cerebral aneurysm formation. *Circulation* **116** : 2830-2840, 2007
- 2) 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
- 3) Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, Nozaki K, Egashira K, Hashimoto N : Impact of monocyte chemoattractant protein-1 deficiency on cerebral aneurysm formation. *Stroke* **40** : 942-951, 2009
- 4) Aoki T, Nishimura M, Kataoka H, Ishibashi R, Miyake T, Takagi Y, Morishita R, Hashimoto N : Role of angiotensin II type I receptor in cerebral aneurysm formation in rats. *Int J Mol Med* **24** : 353-359, 2009
- 5) Baxter BT, Terrin MC, Dalman RL : Medical management of small abdominal aortic aneurysms. *Circulation* **117** : 1883-1889, 2008
- 6) Brega KE, Seltzer WK, Munro LG, Breeze RE : Genotypic variations of type III collagen in patients with cerebral aneurysms. *Surg Neurol* **46** : 253-256, 1996
- 7) Bruce AJ, Boling W, Kindy MS, Peschon J, Kraemer PJ, Carpenter MK, Holtzman FW, Mattson MP : Altered neuronal and microglial responses to excitotoxic and ischemic brain injury in mice lacking TNF receptors. *Nat Med* **2** : 788-794, 1996

- 8) Bruno G, Todor R, Lewis I, Chyatte D : Vascular extracellular matrix remodeling in cerebral aneurysms. *J Neurosurg* **89** : 431-440, 1998
- 9) Chyatte D, Bruno G, Desai S, Todor DR : Inflammation and intracranial aneurysms. *Neurosurgery* **45** : 1137-1146, 1999
- 10) Dardik A, Chen L, Frattini J, Asada H, Aziz F, Kudo FA, Sumpio BE : Differential effects of orbital and laminar shear stress on endothelial cells. *J Vasc Surg* **41** : 869-880, 2005
- 11) Gaetani P, Grazioli V, Tancioni F, Casari E, Tartara F, Baena R : Abnormalities of collagen cross-linkage in posterior communicating artery aneurysms : a preliminary study. *Neurol Res* **18** : 541-545, 1996
- 12) Gaetani P, Baena R, Tartara F, Messina AL, Tancioni F, Schiavo R, Grazioli V : Metalloproteases and intracranial vascular lesions. *Neurol Res* **21** : 385-390, 1999
- 13) Hashimoto N, Handa H, Hazama F : Experimentally induced cerebral aneurysms in rats. *Surg Neurol* **10** : 3-8, 1978
- 14) Hashimoto N, Kim C, Kikuchi H, Kojima M, Kang Y, Hazama F : Experimental induction of cerebral aneurysms in monkeys. *J Neurosurg* **67** : 903-905, 1987
- 15) Hashimoto T, Meng H, Young WL : Intracranial aneurysms : links among inflammation, hemodynamics and vascular remodeling. *Neurol Res* **28** : 372-380, 2006
- 16) Hassan T, Timofeev EV, Saito T, Shimizu H, Ezura M, Matsumoto Y, Takayama K, Tominaga T, Takahashi A : A proposed parent vessel geometry-based categorization of saccular intracranial aneurysms : computational flow dynamics analysis of the risk factors for lesion rupture. *J Neurosurg* **103** : 662-680, 2005
- 17) Jamous MA, Nagahiro S, Kitazato KT, Satomi J, Satoh K : Role of estrogen deficiency in the formation and progression of cerebral aneurysms. Part I : experimental study of the effect of oophorectomy in rats. *J Neurosurg* **103** : 1046-1051, 2005
- 18) Jamous MA, Nagahiro S, Kitazato KT, Tamura T, Kuwayama K, Satoh K : Role of estrogen deficiency in the formation and progression of cerebral aneurysms. Part II : experimental study of the effects of hormone replacement therapy in rats. *J Neurosurg* **103** : 1052-1057, 2005
- 19) Jayaraman T, Berenstein V, Li X, Mayer J, Silane M, Shin YS, Niimi Y, Kilic T, Gunel M, Berenstein A : Tumor necrosis factor alpha is a key modulator of inflammation in cerebral aneurysms. *Neurosurgery* **57** : 558-564, 2005
- 20) Jayaraman T, Paget A, Shin YS, Li X, Mayer J, Chaudhry H, Niimi Y, Silane M, Berenstein A : TNF-alpha-mediated inflammation in cerebral aneurysms : a potential link to growth and rupture. *Vasc Health Risk Manag* **4** : 805-817, 2008
- 21) Kataoka K, Taneda M, Asai T, Kinoshita A, Ito M, Kuroda R : Structural fragility and inflammatory response of ruptured cerebral aneurysms. A comparative study between ruptured and unruptured cerebral aneurysms. *Stroke* **30** : 1396-1401, 1999
- 22) Kataoka K, Taneda M, Asai T, Yamada Y : Difference in nature of ruptured and unruptured cerebral aneurysms. *Lancet* **355** : 203, 2000
- 23) Khurana VG, Sohni YR, Mangrum WI, McClelland RL, O'Kane DJ, Meyer FB, Meissner I : Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms predict susceptibility to aneurysmal subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. *J Cereb Blood Flow Metab* **24** : 291-297, 2004
- 24) Kondo S, Hashimoto N, Kikuchi H, Hazama F, Nagata I, Kataoka H : Apoptosis of medial smooth muscle cells in the development of saccular cerebral aneurysms in rats. *Stroke* **29** : 181-188, 1998
- 25) Malek AM, Alper SL, Izumo S : Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* **282** : 2035-2042, 1999
- 26) Morgan L, Hawe E, Palmieri J, Montgomery H, Humphries SE, Kitchen N : Polymorphism of the heme oxygenase-1 gene and cerebral aneurysms. *Br J Neurosurg* **19** : 317-321, 2005
- 27) Morimoto M, Miyamoto S, Mizoguchi A, Kume N, Kita T, Hashimoto N : Mouse model of cerebral aneurysm : experimental induction by renal hypertension and local hemodynamic changes. *Stroke* **33** : 1911-1915, 2002
- 28) Moriwaki T, Takagi Y, Sadamasa N, Aoki T, Nozaki K, Hashimoto N : Impaired progression of cerebral aneurysms in interleukin-1beta-deficient mice. *Stroke* **37** : 900-905, 2006
- 29) Oshima T, Miyachi S, Hattori K, Takahashi I, Ishii K, Izumi T, Yoshida J : Risk of aneurysmal rupture : the importance of neck orifice positioning-assessment using computational flow simulation. *Neurosurgery* **62** : 767-773, 2008
- 30) Pera J, Korostynski M, Krzyszkowski T, Czopek J, Slowik A, Dziedzic T, Piechota M, Stachura K, Moskala M, Przewlocki R, Szczudlik A : Gene expression profiles in human ruptured and unruptured intracranial aneurysms : what is the role of inflammation? *Stroke* **41** : 224-231, 2010
- 31) Pope FM, Kendall BE, Slapak GI, Kapoor R, McDonald WI, Compston DA, Mitchell R, Hope DT, Millar-Craig MW, Dean JC : Type III collagen mutations cause fragile cerebral arteries. *Br J Neurosurg* **5** : 551-574, 1991
- 32) Ruijgrok YM, Elias R, Wijmenga C, Rinkel GJ : A comparison of genetic chromosomal loci for intracranial, thoracic aortic, and abdominal aortic aneurysms in search of common genetic risk factors. *Cardiovasc Pathol* **17** : 40-47, 2008
- 33) Ruijgrok YM, Tan S, Medic J, Rinkel GJ, Wijmenga C : Genes involved in the transforming growth factor beta signalling pathway and the risk of intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **79** : 722-724, 2008
- 34) Sadamasa N, Nozaki K, Hashimoto N : Disruption of gene for inducible nitric oxide synthase reduces progression of cerebral aneurysms. *Stroke* **34** : 2980-2984, 2003
- 35) Shohami E, Ginis I, Hallenbeck JM : Dual role of tumor necrosis factor alpha in brain injury. *Cytokine Growth Factor Rev* **10** : 119-130, 1999
- 36) Shojima M, Oshima M, Takagi K, Torii R, Hayakawa M, Katada K, Morita A, Kirino T : Magnitude and role of wall shear stress on cerebral aneurysm : computational fluid dynamic study of 20 middle cerebral artery aneurysms. *Stroke* **35** : 2500-2505, 2004
- 37) Shojima M, Oshima M, Takagi K, Torii R, Nagata K, Shirouzu I, Morita A, Kirino T : Role of the bloodstream impacting

- force and the local pressure elevation in the rupture of cerebral aneurysms. *Stroke* **36** : 1933-1938, 2005
- 38) Sibson NR, Blamire AM, Perry VH, Gaudie J, Styles P, Anthony DC : TNF-alpha reduces cerebral blood volume and disrupts tissue homeostasis via an endothelin-and TNFR2-dependent pathway. *Brain* **125** : 2446-2459, 2002
- 39) Tateshima S, Murayama Y, Villablanca JP, Morino T, Nomura K, Tanishita K, Vinuela F : *In vitro* measurement of fluid-induced wall shear stress in unruptured cerebral aneurysms harboring blebs. *Stroke* **34** : 187-192, 2003
- 40) Turrin NP, Rivest S : Tumor necrosis factor alpha but not interleukin 1 beta mediates neuroprotection in response to acute nitric oxide excitotoxicity. *J Neurosci* **26** : 143-151, 2006
- 41) van den Berg JS, Limburg M, Pals G, Arwert F, Westerveld A : Type III collagen deficiency in a family with intracranial aneurysms. *Cerebrovasc Dis* **11** : 92-94, 2001
- 42) Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Turner JC : Unruptured intracranial aneurysms : natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* **362** : 103-110, 2003

受診者の Quality of Life からみた脳ドックの意義

山城重雄*¹ 穴井茂雄*¹ 吉田顯正*¹ 倉津純一*²

Significance of a Brain Check-up Program from the Standpoint of the Examinee's Quality of Life

by

Shigeo Yamashiro, M.D.*¹, Shigeo Anai, M.D.*¹, Akimasa Yoshida, M.D.*¹,
and Jun-ichi Kuratsu, M.D.*²

from

*¹Department of Neurosurgery, Kumamoto Rosai Hospital

*²Department of Neurosurgery, Kumamoto University School of Medicine

The aim of the study was to determine how a persons' quality of life (QOL) changes before and after a brain check-up examination. The authors assessed health-related QOL in 203 examinees using the MOS Short Form 36-Item Health Survey (SF-36[®]) over 1 month before examination. For 57 examinees, the QOL quantified by SF-36[®] was compared before, 3 months, and 1 year after the examination. The examinees' mean scores for each of the eight domains of SF-36[®] were lower than that of a Japanese reference population because over 60% of them were suffering from headache or dizziness. The QOL level improved at 3 months and 1 year after the examination if they knew of no serious brain disease in themselves. Asymptomatic events such as minor stroke or vascular stenosis also did not affect QOL. However, in case of a confirmed diagnosis of unruptured aneurysm, the examinees' QOL declined, especially in terms of physical and mental daily activities and this state of low mental activity lasted 1 year after the examination. The present study indicates both merits and demerits of brain check-ups in a persons' QOL; the diagnosis of a cerebral aneurysm may have a certain psychological impact during at least 1 year, although the majority of other asymptomatic brain disorders give satisfactory QOL. We expect that, despite the results of a brain check-up, people should be more positively prepared for, understand and utilize properly the variety of health information available to keep their good health and QOL.

(Received August 24, 2009; accepted October 21, 2009)

Key words : quality of life (QOL), brain check-up, unruptured aneurysm, SF-36[®]

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 19 : 335-340, 2010

緒 言

本邦では画像診断機器の全国への普及により、国民誰もが自身の脳疾患をチェックできる環境が整っている。突然発症し死の転帰をとる、あるいは機能予後不良となる脳卒中を予防するために脳ドックのシステムが考え出され、国民の健康指向の高まりも相まって全国に広まった。一般健康診断のオプションとして、また企業健診と

して、脳ドックは国民に違和感なく浸透したといえる。一方で、費用対効果や受診者の主観的健康度の面など、脳ドックにはいまだ議論の余地がある。今後の国家の医療方針を立てるにあたっては、単に平均寿命を延ばすのみならず、国民の主観的健康度、言い換えれば国民の生活の質 (quality of life: QOL) も考慮すべきで、脳ドックもこれらの面からの評価が必要である。今回脳ドックが受診者の主観的健康度に与える影響を、受診者の QOL

*¹熊本労災病院脳神経外科 / 〒866-8533 八代市竹原町 1670 (連絡先: 山城重雄)

Address reprint requests to: Shigeo Yamashiro, M.D., Department of Neurosurgery, Kumamoto Rosai Hospital, 1670 Takeharashi, Yatsushiro-shi, Kumamoto 866-8533, Japan

*²熊本大学医学部脳神経外科

Table 1 Scores for each of the SF-36® domains

	Physical functioning (PF)	Role-physical (RP)	Bodily pain (BP)	General health perception (GH)	Vitality (VT)	Social functioning (SF)	Role-emotional (RE)	Mental health (MH)
examinee	83.6*	83.3*	64.7*	54.5*	60.8	81.7*	84.0*	67.5*
reference (all ages)	87.7	88.6	74.2	64.0	62.0	86.5	87.1	71.7
examinee (NBS)	47.1	47.1	45.8	44.8	49.4	47.5	48.4	47.8
reference (60-69, NBS)	46.4	47.9	49.5	49.1	52.2	49.4	49.6	51.3

*: statistical significance

の面から検討した。

方法

調査は現在も進行中であるが、本報告では、2006年2月～2009年5月までの脳ドック受診者を対象とした。脳ドックの実施方法や結果として見つかった無症候性脳疾患については、日本脳ドック学会のガイドライン³⁾に準じて直接受診者に説明したうえで、結果報告書を郵送した。特に未破裂脳動脈瘤に関しては、5 mm以下の大きさでは破裂率は非常に低く、経過観察の方針とする一方で、5 mm以上では破裂の可能性が高くなるため外科的根治術も考慮することを、また深部白質病変については、現時点で脳梗塞に陥っているわけではないが将来の脳卒中の危険因子であることを、各受診者に対しわかりやすくかつ不安感を募らせないように説明するよう心がけた。

調査時期は、受診前、3カ月後、および1年後とし、方法はQOL調査票に受診者が直接記入するアンケート方式とした。まず脳ドック受診の1カ月以上前に、各種書類とともにQOL調査票と調査同意書を郵送し、前もって記入していただいた。3カ月後と1年後も同様に調査票を郵送した。

調査票として、健康関連QOL尺度であるMOS Short Form 36-Item Health Survey (SF-36®)を使用した。調査前にSF-36®日本語版 version 2.0の使用にあたり、NPO健康医療評価研究機構に研究内容を事前登録した。SF-36®の質問は、身体機能(physical functioning: PF)、身体的日常役割機能(role-physical: RP)、痛み(bodily pain: BP)、全体的健康感(general health perception: GH)、活力(vitality: VT)、社会生活機能(social functioning: SF)、精神的日常役割機能(role-emotional: RE)、および心の健康(mental health: MH)の8項目の下位尺度により構成される。各尺度の得点が高いほど、QOLが高いとみなす。日本人の性別・年代別の国民標準値が算

出されており、測定値との比較検討が可能である¹⁾²⁾。調査から得られたSF-36®の得点を日本人の国民標準値を基に計算した偏差得点(norm-based scoring: NBS)で表した。NBSは以下の計算式で計算し、国民標準値が得点50となるように表した¹⁾。

$$NBS = 50 + \frac{10 \times (\text{患者の得点} - \text{国民標準値})}{\text{国民標準値の標準偏差}}$$

今回は脳ドック受診者全体のQOLについて、受診者の特性、既往歴、各種症候とQOLとの関係、および無症候性脳疾患の発見前後におけるQOLの推移の3点につき解析した。検定は、受診者の得点の平均値と国民標準値との差をunpaired Student *t*-testで、受診者同士の群間比較はMann-Whitney U testで行い、 $p < 0.05$ をもって統計学的有意差とした。

結果

2006年2月～2009年5月までの複数回受診者を除く脳ドック受診者のうち、調査に同意された203人を解析した。内訳は、男性87人、女性116人で、平均年齢62.8歳であった。全受診者におけるSF-36®の各尺度の得点の平均値、日本人の国民標準値、およびNBSで示された得点の平均値をTable 1に示す。SF-36®の下位尺度の得点は、活力(VT)を除いた7項目で有意に国民標準値より低値を示し、またNBSで表された得点もすべての項目で50以下であった。参考値として示した60～69歳の国民におけるNBSと比較しても、痛み(BP)、全体的健康感(GH)、活力(VT)、社会生活機能(SF)、および心の健康(MH)で低い値を示した。

次に受診者の年齢、性別などの特性、各種生活習慣病の有無や各種症候とQOLとの関連について調べた(Table 2)。身体機能(PF)と心の健康(MH)の面で、男性は女性より有意に点数が高かった。生活習慣病を有する受診者は115人(56.7%)で、内訳は高血圧72人

Table 2 Factors affecting scores for each subpopulation of the SF-36®

	Physical functioning (PF)	Role-physical (RP)	Bodily pain (BP)	General health perception (GH)	Vitality (VT)	Social functioning (SF)	Role-emotional (RE)	Mental health (MH)
Age < 64	49.1	48.5	46.2	44.2	48.4	46.0	49.0	46.5
Age > 65	45.2	45.7	45.3	45.3	50.1	48.7	47.5	48.7
p	0.15	0.22	0.50	0.42	0.35	0.11	0.47	0.17
Male	51.4	49.5	47.0	46.1	50.9	48.8	50.3	49.4
Female	43.7	45.1	44.8	43.8	48.1	46.5	46.7	46.3
p	< 0.01	0.05	0.26	0.10	0.09	0.22	0.06	0.04
Hypertension	47.9	48.1	46.7	46.0	50.3	48.8	49.8	48.2
None	46.5	46.4	45.3	44.1	48.8	46.8	47.4	47.4
p	0.86	0.51	0.71	0.44	0.38	0.23	0.19	0.84
Diabetes	52.6	49.1	48.9	47.0	51.8	49.0	51.5	49.6
None	46.4	46.7	45.4	44.5	49.0	47.3	47.8	47.4
p	0.08	0.52	0.21	0.13	0.22	0.56	0.28	0.56
Hyperlipemia	47.6	46.0	44.8	43.7	48.6	48.2	48.8	47.0
None	46.8	47.3	46.1	45.1	49.5	47.2	48.0	47.9
p	0.56	0.21	0.41	0.50	0.69	0.85	0.64	0.60
Obesity	46.6	46.3	43.3	45.0	49.9	46.2	48.6	48.5
None	47.1	47.1	46.2	44.7	49.2	47.7	48.2	47.5
p	0.32	0.37	0.14	0.84	0.96	0.23	0.77	0.82
Any diseases	48.3	48.2	46.1	45.1	49.9	48.5	49.7	47.8
None	45.4	45.5	45.4	44.3	48.6	46.2	46.4	47.5
p	0.81	0.36	0.73	0.90	0.35	0.26	0.07	0.97
Headache	45.2	45.7	43.0	42.3	46.0	44.2	45.7	44.6
None	48.9	48.4	48.7	47.3	52.7	50.9	50.9	50.8
p	< 0.01	0.07	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
Dizziness	44.1	42.8	41.5	42.1	45.2	42.5	43.4	43.7
None	48.4	49.0	47.8	46.0	51.2	49.8	50.6	49.5
p	0.02	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
Limb disorder	42.3	41.5	40.4	40.6	44.5	42.9	43.6	43.8
None	49.2	49.6	48.2	46.7	51.6	49.6	50.4	49.5
p	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
Any symptoms	45.7	45.9	43.4	42.8	46.9	45.3	46.6	45.4
None	49.2	48.8	49.8	47.9	53.2	51.0	51.0	51.3
p	< 0.01	0.06	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.01	< 0.01

(35.5%), 糖尿病 22 人(10.8%), 高脂血症 52 人(25.6%), 肥満 32 人(15.8%)であった。これらの生活習慣病の有無は、SF-36®の得点に影響しなかった。また、受診者の症候については、130 人(64.0%)の受診者に何らかの訴えがあり、内訳は頭痛 104 人(51.2%)、めまい 66 人(32.5%)、四肢の異常 65 人(32.0%)となっていた。SF-36®による評価では、頭痛を訴える受診者では頭痛のない患者よりも、身体的日常役割機能(RP)以外の 7 項目で有意に低い得点であった。めまいや手足の異常を訴える受診者では、8 項目すべての得点有意に低かった。現時点で 1 年後の調査が完了したのは 58 人で、調査票に記入漏れの多い 1 例を除いた 57 例を解析対象とし

た。計 25 人に頸部エコー、MRI あるいは MRA 上無症候性疾患が見つかり、内訳は主幹動脈狭窄または閉塞が 7 人、無症候性脳梗塞が 10 人、深部白質病変 6 人、未破裂脳動脈瘤が 6 人であった。見つかった脳動脈瘤のサイズはすべて 5 mm 以下で、経過観察の方針となった。4 人で 1 年後の画像フォローが行われ、動脈瘤の形状に変化はみられなかった。この場合、QOL 調査は画像フォローの約 1 カ月後に行われた。残りの 2 人ではその後の受診がなく、画像フォローのない状況での QOL 調査となった。主幹動脈病変についても外科的処置が必要な症例はなかった。対象を未破裂脳動脈瘤と診断された受診者の群、動脈瘤以外の無症候性慢性疾患が発見された群、

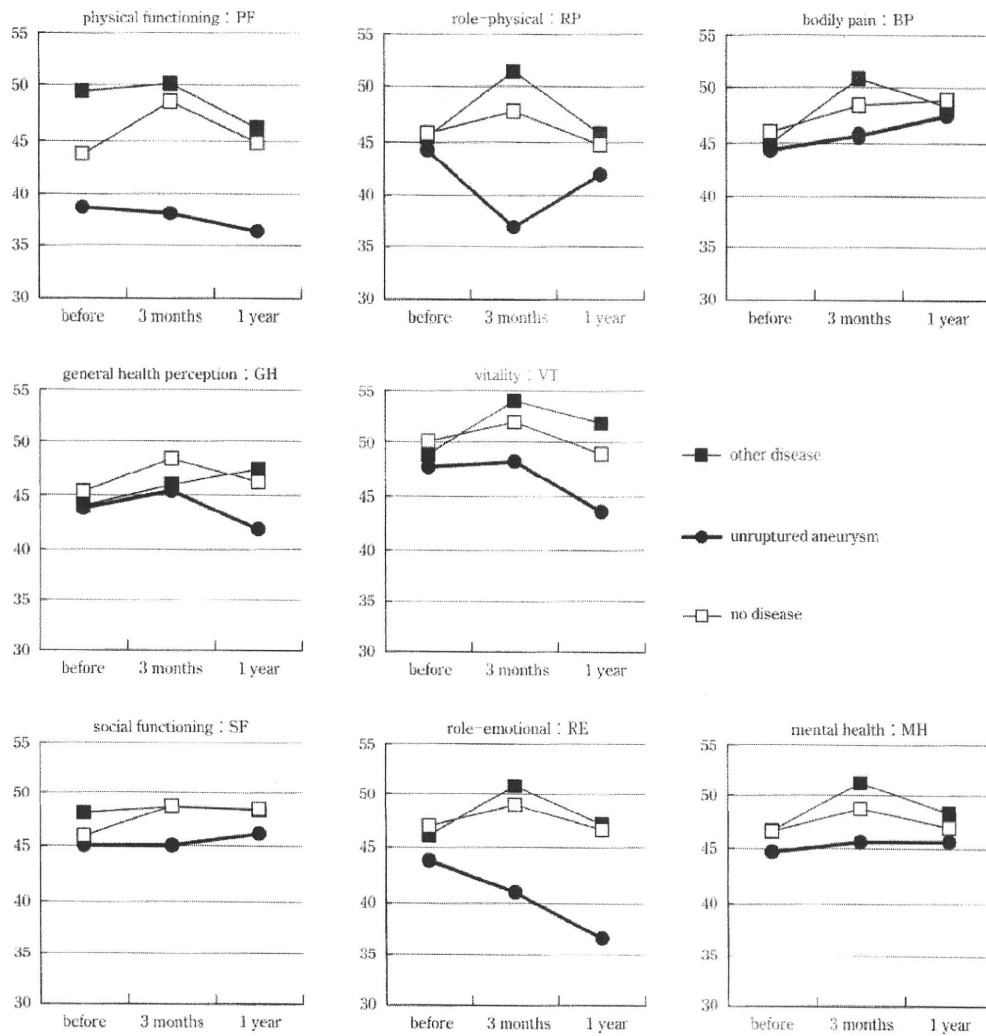


Fig. 1 Change in each of the eight SF-36[®] domains before, 3 months, and 1 year after a brain check-up examination. The scores of each SF-36[®] domain are shown as NBS. Closed circles and squares indicate examinees with unruptured aneurysms and those with other chronic cerebral disorders, respectively. Open squares indicate examinees without any brain diseases. The upper three domains are regarded as the physical component, while the lower domains comprise the mental component.

およびまったく疾患を認めなかった群に分け、受診前、受診後3カ月および1年目におけるQOLの推移を、SF-36[®]の下位尺度別に調べた(Fig. 1)。疾患のない群、慢性疾患群いずれも、3カ月後の各尺度の得点は上昇傾向にあった。特に痛み(BP)、活力(VT)、心の健康(MH)、および日常役割機能の身体(RP)と精神(RE)両面で改善をみた。ところが未破裂脳動脈瘤と診断された群では、3カ月後の得点が身体機能(PF)、身体的(RP)および精神的日常役割機能(RE)、活力(VT)の面で動脈

瘤以外の群や疾患なしの群と比較して低下しており、痛み(BP)、社会生活機能(SF)、心の健康(MH)においても低い傾向にあった。このうち身体的日常役割機能(RP)と痛み(BP)の得点は、1年後に明らかな改善を示したが、精神的日常役割機能(RE)ではさらに低下し、全体的健康感(GH)や活力(VT)でも他の群より低い得点であった。ただし現時点の調査段階では、いずれの時点においても疾患のない群と未破裂脳動脈瘤の群の得点に有意差はみられなかった。

考 察

脳ドックの主目的は、MRIなどの諸検査により無症候か未発症の脳および脳血管疾患あるいはその危険因子を発見し、それらの発症あるいは進行を阻止することである³⁾。未破裂脳動脈瘤の根治術によるクモ膜下出血の発症予防や、無症候性脳梗塞を指摘された患者での生活習慣病のコントロールなど、疾患予防という客観的な面からは利益が大きいと考える。一方で、受診者の側面からみた場合、脳ドックが日常生活や心的状況にどのように作用するかについては、これまで報告がない。これまでまったく健康と思いきや元気で過ごしていた患者が無症候性脳梗塞といわれて自信を喪失したり、未破裂脳動脈瘤が見つかり経過観察か手術かで悩んだりなど、不安の種を背負ったためにQOLが低下していると思われるケースをしばしば経験する。受診者の側からみた健康感（主観的健康感）の面から脳ドックを評価することを目的として、今回の調査を行った。

SF-36[®]による調査の結果、脳ドック受診者の半数以上は頭痛やめまいなどの症候を有し、これらの受診者のQOLは一般国民より有意差をもって低いことがわかった。特に痛み（BP）、活力（VT）、および心の健康（MH）の尺度が有意に低く、結果として全体的健康感（GH）も低値を示すことは、頭痛やめまいなどの症候で生き生きと過ごせず自分は不健康だと感じており、その原因として脳疾患を心配している受診者が多いものと想像する。ところが受診前の低いQOLは、疾患がないとわかると3カ月で上昇傾向を示した。さらに無症候の慢性疾患が見つかったとしても、QOLは同様に改善傾向にあった。つまり、受診者は生命を左右する重大な脳疾患がないと知って安心し、結果として活力が増し生き生きと過ごせるようになるのである。脳ドックで自身の脳の状態を知ることが健康に対する不安を払拭し、QOLの向上につながることを示す結果であり、主観的健康度からみても、脳ドックは疾患の早期発見のみならず受診者のQOL向上にも寄与していることが証明された。この結果は、脳ドックを肯定する理由の1つとなる。

一方で、発見された脳疾患が未破裂脳動脈瘤の場合、逆にQOLの低下を招くことがわかった。これらの受診者では3カ月目での日常役割機能の身体（RP）および精神（RE）の低下が目立ち、その他の尺度でも3カ月後の得点の上昇がみられなかった。1年後では画像フォローの結果を伝えているにもかかわらず、REの得点はさらに低下していた。未破裂脳動脈瘤の存在を知った患者では、破裂に対する心配から日常生活を制限している姿が

うかがえる。脳ドックの説明の際は言葉に十分な注意を払い、いたずらに不安感を募らせることで今後の生活にマイナスにならないよう配慮すべきだが²⁾、未破裂脳動脈瘤の場合、どうしても「いつか突然破裂する可能性」について言及せざるをえない。したがって、他の慢性的な脳疾患と違って重大な疾患と受け止められ、不安の程度が強くなるのは当然のように思われる。しかもクモ膜下出血の発症を阻止するための治療は、侵襲性の高い開頭手術ということになり、受診者の不安はさらに増すことになる。未破裂脳動脈瘤に関しては、脳ドックの目的である「未発症の脳疾患の早期発見」により、受診者のQOLが犠牲になるというジレンマが起こることになる。

本調査は、脳動脈瘤の発見前後のQOLを健康関連QOL尺度により比較した。最初の報告となる、未破裂脳動脈瘤をもつ患者のQOLは低いとする報告^{4)6)~8)}、変わらないとする報告⁵⁾いずれもみられるが、これらは、すでに脳動脈瘤があることを知っている患者におけるQOL調査である。脳動脈瘤が見つかった後に健康な状態のQOLがどの程度低下するかについては、過去に報告はない。本調査の結果である3カ月目の身体的日常役割機能（RP）の過性の低下と精神的日常役割機能（RE）の継続的な低下は、われわれの以前の報告とも一致し、未破裂脳動脈瘤の存在を知った人々のQOLの特徴といえる⁷⁾⁸⁾。低下したRPとREの値は根治術後に一時的に悪化するものの、3年の経過により一般人のレベルまで回復することが示されている^{7)~9)}。未破裂脳動脈瘤の存在を知ってQOLが低下する傾向は若年の患者で著しいので、若年者でQOLが低いと判断される場合は、たとえ脳動脈瘤が小さく破裂の危険が低くても、外科的治療が1つの選択肢となる¹⁰⁾。

世界保健機関（WHO）は健康の定義を、「完全な肉体的、精神的、社会的に良好な状態をいい、単に疾病あるいは病弱ではないということではない」としたが、現在は健康に対する多様な捉え方（健康観）があり、個人により健康の概念が異なるといってもよい。近年の健康観の特徴は、自身の健康の維持に主体的にかかわりたいという動きと、長寿などの身体面のみならず自身の人生観や価値観を大事にして生きたいという動きで、後者はQOLにつながる。脳ドックを受診して積極的に自身の健康状態を知り、治療可能なものは治療し、疾患予防のため生活習慣病などの危険因子の管理を行うことは、近年の健康観に合致するもので、受診後はQOLも向上するはずである。本調査では、多くの受診者では予想どおりであったが、見つかった疾患が未破裂脳動脈瘤の場合、QOLは逆に低下する結果となった。現状では、人々は自

身が健康であることを前提として脳ドックを受診しており、期待に反して疾病がみつかった時の心の備えがまだまだ不十分なのであろう。今のところ、人は主体的に健康維持にかかわるといふ面で未熟であり、脳ドックは健康を証明するツールにしかすぎず、QOL にとって「諸刃の剣」となっている。将来的には、脳ドックでどのような疾患がみつかったとしても、プラス思考で自身の健康と QOL 維持に役立てることのできるような人間的成熟と医療環境整備を期待したい。このような新たな「健康観」の確立に、われわれ脳ドック診断医は大きな役割を担うことになる。

結 語

今回の調査の結果、脳ドックの主観的健康度に対する影響はメリット、デメリット両面あることがわかった。今後さらに対象を増やし、同様の解析を行って結論を出したいと考えている。

謝辞

本研究は独立行政法人労働者健康福祉機構「病院機能向上のための研究活動支援」によるものである。

文 献

- 1) Fukuhara S, Bito S, Green J, Hsiao A, Kurokawa K: Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol* 51: 1037-1044, 1998.
- 2) 福原俊一, 鈴鴨よしみ: SF-36v2 日本語版マニュアル.

京都, 健康医療評価研究機構, 2004.

- 3) 日本脳ドック学会; 脳ドックの新ガイドライン作成委員会編: 脳ドックのガイドライン 2008 (改訂第3版), 札幌, 醫文社, 2008.
- 4) Otawara Y, Ogasawara K, Kubo Y, Tomitsuka N, Watanabe M, Ogawa A, Suzuki M, Yamadate K: Anxiety before and after surgical repair in patients with asymptomatic unruptured intracranial aneurysm. *Surg Neurol* 62: 28-31, 2004.
- 5) van der Schaaf IC, Wermer MJ, Velthuis BK, Buskens E, Bossuyt PM, Rinkel GJ: Psychosocial impact of finding small aneurysms that are left untreated in patients previously operated on for ruptured aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 748-752, 2006.
- 6) Wermer MJ, van der Schaaf IC, Van Nunen P, Bossuyt PM, Anderson CS, Rinkel GJ: Psychosocial impact of screening for intracranial aneurysms in relatives with familial subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 36: 836-840, 2005.
- 7) 山城重雄, 西 徹, 古賀一成, 後藤智明, 牟田大助, 倉津純一, 藤岡正尊: 患者の術前後および長期 QOL からみた無症候性未破裂脳動脈瘤治療の妥当性. 脳卒中の外科 33: 8-13, 2005.
- 8) Yamashiro S, Nishi T, Koga K, Goto T, Kaji M, Muta D, Kuratsu J, Fujioka S: Improvement of quality of life in patients surgically treated for asymptomatic unruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 497-500, 2007.
- 9) Yamashiro S, Nishi T, Koga K, Goto T, Muta D, Kuratsu J, Fujioka S: Postoperative quality of life of patients treated for asymptomatic unruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 107: 1086-1091, 2007.
- 10) 山城重雄, 田尻征治, 西 徹, 藤岡正尊, 吉田顯正, 倉津純一: 高齢者における未破裂脳動脈瘤の手術前後および長期 QOL: 非高齢者との比較. *Geriatric Neurosurgery* 21: 15-19, 2009.

要 旨

受診者の Quality of Life からみた脳ドックの意義

山城 重雄 穴井 茂雄 吉田 顯正 倉津 純一

受診者の主観的健康度に対する脳ドックの影響を、生活の質 (quality of life: QOL) の面から検討した。SF-36*を用いた調査の結果、脳ドック受診者の6割以上は頭痛やめまいなどの症候によりQOLが低下しており、受診後重大な脳疾患がないと知るとQOLは改善した。しかし、未破裂脳動脈瘤が見つかった場合は、特に日常生活における活動性の面でQOLが低下した。現状では、主観的健康度への脳ドックの影響は、メリット・デメリット両面が存在する。結果によらず受診者が脳ドックの情報をプラス思考で受け入れ、正しく理解し、日常生活にフィードバックし良好なQOLを保てるよう、国民の新たな健康観の確立に期待する。

脳外誌 19: 335-340, 2010

受診者の Quality of Life からみた脳ドックと説明医師の責任

滋賀医科大学医学部脳神経外科 野崎和彦

脳ドックでみつかる疾患の治療方針の決定に際して、疾患自体がもつリスク評価や治療リスクを加味したリスクベネフィット解析などは参考とはなるものの、個々の症例の方針決定では、患者自身の考え方や生き方、家族のサポート、治療施設の方針や成績など多くの要素が関与する。本論文は、①主観的健康度が、脳ドック受診前に低下し重大な疾患がないと回復すること、②未破裂脳動脈瘤の存在が告知されると、特に日常生活の活動性の面でQOLの低下が少なくとも1年間は認められること、を示している。未破裂脳動脈瘤の患者数が少なく、患者の背景や医師からの説明方法などの要因を含めた十分な解析が行われているとはいえないが、未破裂脳動脈瘤と診断された患者の解析の観点のみならず、脳ドックの意義を考えるうえでも重要な情報を提供する研究と思われる。

脳ドックで何らかの疾患が発見された場合に

QOLの低下につながるものがないよう、著者らは「脳ドック情報をプラス思考で受け入れるための国民の健康観の確立」を期待するとしているが、そのためには疾患に関する正しい情報の提供と医師からの適切な説明が必須である。例えば、脳動脈瘤に対して「爆弾を抱えている」とか、ラクナ梗塞に対して「隠れ脳梗塞で将来重大な結果をもたらす」といったような説明により、過剰な治療を行うことは慎むべきである。Kingらの未破裂脳動脈瘤に関する研究では、説明医師と患者との間で正しい情報の共有が行われていないことが指摘されている (*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 550-554, 2005)。また、脳ドックで発見された疾病の治療の説明、治療方針の決定や治療遂行のみならず、疾患の定期的経過観察や患者の生活の改善指導のほか、患者への精神的心理的なサポートを含めた適切なフォローが重要と思われる。



改訂

くも膜下出血の 予防のために

未破裂脳動脈瘤の治療について

杏林大学 脳神経外科・脳卒中センター
教授 塩川芳昭



くも膜下出血の予防のために

未破裂脳動脈瘤の治療について

目次

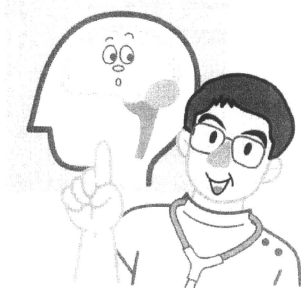
● はじめに	1
● 脳動脈瘤はどのような病気？	2
● 脳動脈瘤で注意しなければならないこと	3
● 脳卒中とくも膜下出血	4
● くも膜下出血の起こり方	5
● 脳動脈瘤の検査	6
● 未破裂脳動脈瘤の治療	8
● 脳動脈瘤手術の実際	10
● 開頭手術の場合の入院治療のあらまし	12

はじめに

何も思い当たるような症状がないのに「脳動脈瘤があります」と言われてさぞご心配のことと存じます。この小冊子は、今まで医学の話とは縁遠かった方々にも、脳動脈瘤について正しくご理解していただくことを目的に作成いたしました。

外来や病棟での担当医からのご説明では、時間が限られていたり、あるいは気が動転していたりしてお分かりにくい点があったかもしれません。

この冊子をお読みいただき、ご不明の点があれば担当医にどんなことでもお気軽にお尋ねください。

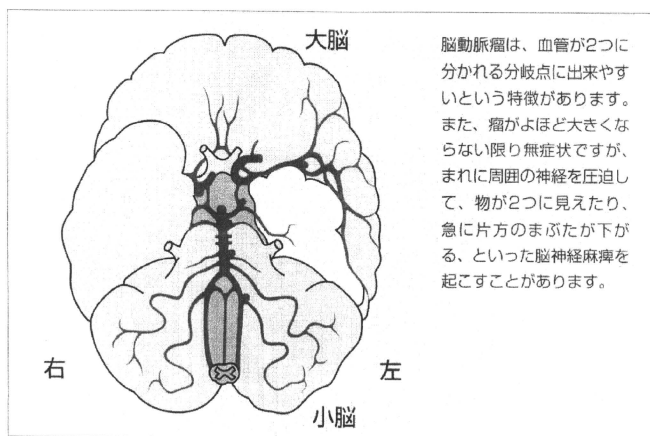


脳動脈瘤はどのような病気？

血管には動脈と静脈の2つの血液を運ぶ道があります。動脈は心臓から送り出される血液を運び、静脈は心臓へ戻っていく血液を運んでいます。

動脈瘤は動脈に出来る膨らみ（コブ）で、胸や腹の大動脈や脳動脈にしばしば発生します。

脳動脈瘤が出来る原因はまだ分かっていませんが、生まれつき動脈の壁に弱い部分のある人が、長年の喫煙や高血圧になったりすることで、この弱い血管壁がさらに脆くなり、動脈瘤が発生すると考えられています。



脳を下から見た図（左側は側頭葉を取り除いてあります）

脳動脈瘤で注意しなければならないこと

脳動脈瘤があっても、一生、何事もなく無症状で過ごすという方もたくさんおられます。しかし、動脈瘤の壁は正常な血管壁にくらべてとても弱くもろいので、突然、動脈瘤が破裂して「くも膜下出血」を起こしてしまうことがあります。

高血圧や喫煙、大量の飲酒、ストレスなどの生活習慣も破裂を起こしやすい危険因子であると考えられています。



くも膜下出血のCT画像（脳の断面撮影）
（出血している部分が白く見えます）

脳卒中とくも膜下出血

「脳卒中」は、長い間、日本人の死亡原因のトップでしたが、治療や予防医学の目覚ましい進歩により脳卒中による死亡率は減少しました。（現在では癌、心臓病、脳卒中が死亡原因の1～3位となっています）

しかし、その一方で、命はとりとめても重い後遺症が残ってしまう、というケースも増えており、脳卒中は寝たきりとなる原因の第1位であり依然として重大な国民病といえます。

脳卒中は虚血性と出血性に大別されています

