

2011/4015A

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23年度 総括研究報告書

主任研究者 滋賀医科大学医学部脳神経外科
野崎 和彦

平成24(2012)年3月

平成23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23年度 総括研究報告書

主任研究者 滋賀医科大学医学部脳神経外科
野崎 和彦

平成24（2012）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	17
中山 健夫	
未破裂脳動脈瘤の大規模疫学調査.....	21
森田 明夫	
未破裂脳動脈瘤の治療選択における比較研究.....	25
寶金 清博	
未破裂脳動脈瘤治療適応の個別的決定に関する因子の開発 実験大型動脈瘤モデルにおける血行動態変更治療の効果検証.....	29
塩川 芳昭	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	35
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)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、5,720 例 (6,697 個) の平均 21 ヶ月の経過観察期間において 111 例の既存脳動脈瘤の破裂が認められた。総合の未破裂脳動脈瘤破裂率は 0.95%/年となる見込みである。その中でもサイズが 7mm 以上、部位が前交通動脈瘤、内頸動脈一後交通動脈瘤のもの、ブレブの認められる瘤が有意に破裂しやすかった。UCAS II では 1 年間で 1059 例のうち破裂が 10 例に発生し、高齢者・内頸動脈一後交通動脈瘤が多かった。治療のリスクは高次機能の悪化例を含めると、UCAS Japan の検討よりも悪化しているが重篤合併症率は 5.3%であり、欧米で報告されている 15%よりはるかに良好であった。また ST-8 や SF-36 のデータによる生活の質は治療前後で身体面でも精神面でも大きな変化は認めなかった。治療例での発見後 1 年間でのコストは血管内症例が有意に高額であった。術前のレベルでも未破裂脳動脈瘤患者の生活の質は精神面で正常人より低下している。今後、3 次元画像情報と動脈瘤自然歴の関与、治療の長期成績と生活の質の変化、および非治療例における長期自然歴を検証する予定である。

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。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く、逆

に脳動脈瘤が小さい場合には介入治療を選択する傾向あることが判明した。患者側の希望に対する医師の治療選択に及ぼす影響に関しては、患者側の保存的治療の希望には、その希望に従う治療医が多数であり、また、介入治療の希望に対しては、手術または血管内治療を選択する治療医がほとんどであった。本臨床試験は研究分担者宝金により遂行された。

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た。本臨床試験は研究代表者野崎、研究分担者上島により計画遂行され、2011 年 3 月で登録を終了し、解析を行った。効果の指標はオッズ比とし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た。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た (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 人となった。2009 年 4 月から 2011 年 3 月の 2 年間でリクルートを行い、症例群 117 名、対照群 304 名が登録された。症例群で年齢が若く ($p=0.07$)、脳動脈瘤のサイズが大きかった ($p<0.01$)。また両群間で、血清コレステロール値 ($p=0.02$)、中性脂肪 ($p=0.01$)、喫煙 ($p<0.01$)、スタチン使用 ($p<0.01$)、降圧剤使用 ($p<0.01$) が有意に異なっており、症例群、対照群におけるスタチン製剤使用割合はそれぞれ 9.4%、26.0%であった。一方、アスピリン使用には差は見られなかった。多因子解析を行うと、スタチン使用は独立した、かつ有意なくも膜下出血発生リスク軽減因

(adjusted odds ratio 0.30, 95%CI:0.14-0.66)となっていた。また、血清コレステロール値が高いほどくも膜下出血リスクが低くなっていた。そこで、コレステロール値がくも膜下出血に及ぼす影響をできるだけ排除するために、各コレステロールレベル（130mg/dl 未満、130～219mg/dl、220mg/dl 以上）の3群に分けて解析したところ、adjusted odds ratio は130～219mg/dl の群、220mg/dl 以上の群それぞれにおいて、0.20 (95%CI:0.07-0.56)、0.32 (95%CI:0.04-2.28)であった。以上より、スタチン服用が独立して有意にくも膜下出血のリスクを軽減する可能性が示された。

本臨床試験の結果解析と平行して大規模前向きコホート研究 (UCAS III) を準備計画した。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。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42ペアを対象として自記式質問票調査を行ったところ、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が乖離している可能性、この乖離が脳神経外科医の経験に依存する可能性、患者と脳神経外科医のリスク評価に差がある可能性が示された。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。これらの患者—医師間のコミュニケーションに関する研究は、研究代表者野崎、研究分担者中山により遂行された。今後は、本研究成果を踏まえ、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ことが必要である。

D. 考察・結論

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血は中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、脳卒中対策、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

著書

1. Morita A, Kimura T: Management of the Unruptured Intracranial Aneurysms, in Kalangu KKN, Kato Y, eds. Essential Practice of Neurosurgery Access Publishing, Nagoya, 2010, 420-433
2. 森田明夫、宮本享、嘉山孝正：V：無症候性脳血管障害 5.未破裂脳動脈瘤 篠原幸人 他 編：脳卒中治療ガイドライン pp 233-240, 2009 協和企画 ISBN 978-4-87794-119-2
3. 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
4. 塩川芳昭：クモ膜下出血班、脳卒中治療ガイドライン2009.第1版、編集 篠

原幸人、小川彰、鈴木規宏、片山泰朗、木村彰男、(株)協和企画、東京、2009

5. 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

6. 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 メデिका出版 2010年9月

論文発表

1. Fukuda S, Hashimoto N, Nozaki K, Nishimura M. Pathogenesis of cerebral aneurysms: evidence using experimentally induced cerebral aneurysm models. Asian Biomedicine 3: 229-236, 2009
2. Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, Nozaki K, Morishita R, Hashimoto N Reduced Collagen Biosynthesis Is the Hallmark of Cerebral Aneurysm. Contribution of Interleukin-1 beta and Nuclear Factor- κ B. Arterioscler Thromb Vasc Biol 29: 1080-1086, 2009
3. Aoki T, Nishimura M, Kataoka H, Ishibashi R, Nozaki K, Hashimoto H Reactive oxygen species are responsible for cerebral aneurysm formation: study using p47phox^{-/-} mice and the free radical scavenger 'edaravone' Laboratory Investigation 89: 730-741, 2009
4. 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
5. 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- κ B 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
6. 森田明夫：無症候性脳外科疾患の医療係争事例—未破裂脳動脈瘤を例に 寺本明編 無症候性脳外科疾患の治療戦略どう捉え、どう解決するか 2009 p p 15-21 メジカルビュー, 東京 ISBN978-4-7583-0916-5
 7. 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
 8. 森田明夫：ガイドラインレビュー 無症候性未破裂脳動脈瘤への対応 脳ドックのガイドライン 2008 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(解説) 脳と循環 14 : 275-282,2009
 9. 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
 10. 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.
 11. 塩川芳昭、栗田浩樹、斎藤 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.
 12. 塩川芳昭：特集血管内治療のフロントライン 序.分子脳血管病、vol8No3 : 1、2009.
 13. 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 CVDvol27:1-4.2009.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 塩川芳昭：脳動脈瘤・脳腫瘍 関東ブロック.脳疾患最新治療&予防 全国名医 109 人. 角川 SS コミュニケーションズ、東京,2009.
 17. 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. 2010;30(5):491-9. Epub 2010 Sep 22
 18. 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 (Tokyo). 2010;50(9):777-87
 19. Shojima M, Nemoto S, Morita A, Oshima M, Watanabe E, Saito N: Role of shear stress in the blister formation of cerebral aneurysms. Neurosurgery.2010Nov;67(5):1268-74; discussion 1274-5.
 20. 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
 21. 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
 22. 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
 23. 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
- 24.山口竜一、塩川芳昭：破裂脳動脈瘤の治療成績に関する最近の大規模試験について 脳と循環 15(3):19-22, 2010
- 25.栗田浩樹、佐藤栄志、塩川芳昭：重症破裂動脈瘤急性期の実際とその成績について. 脳神経外科ジャーナル VOL19:126-132, 2010
- 26.Aoki T, Nishimura M, Matsuoka T, Yamamoto K, Furuyashiki T, Kataoka H, Kitaoka S, Ishibashi R, Ishibazawa A, Miyamoto S, Morishita R, Ando J, Hashimoto N, Nozaki K, Narumiya S
PGE(2) -EP(2) receptor signaling in endothelium is activated by hemodynamic stress and induces cerebral aneurysm through an amplifying loop via NF- κ B.
Br J Pharmacol 163: 1237-1249, 2011
- 27.Aoki T, Nishimura M, Kataoka H, Ishibashi R, Nozaki K, Miyamoto S.
Complementary inhibition of cerebral aneurysm formation by eNOS and nNOS.
Lab Invest 91: 619-626, 2011
- 28.Kimura T, Morita A, Shirouzu I, Sora S: Preoperative evaluation of unruptured cerebral aneurysms by fast imaging employing steady-state acquisition image. Neurosurgery 69:412-420,2011
- 29.横井俊浩、青木友浩、齋藤実、野崎和彦
脳動脈瘤の発生増大のメカニズム
医学のあゆみ 236 : 107-115、2011
- 30.青木友浩、野崎和彦
脳動脈瘤予防とスタチン
脳神経外科速報 21 : 64-71、2011
- 31.森田明夫:未破裂脳動脈瘤治療のための診療エビデンスー自然歴と治療適応
宮本享、新井一、鈴木倫保、渋井壮一郎、中瀬裕之編 EBM 脳神経外科疾患の治療 2011-2012 pp38-45,2010
中外医学社 東京
ISBN978-4-498-12878-1
- 32.森田明夫： UCAS Japan と SUAVE study Japan : 5mm 未満の小型未破裂脳動脈瘤の治療選択 分子脳血管病 10 : 183-187, 2011
- 33.森田明夫、UCAS II 研究者グループ： UCAS II における未破裂脳動脈瘤治療成績：中間報告ー日本における未破裂脳動脈瘤治療の現況とスタンダードの追求ー脳神経外科ジャーナル(Jpn J Neurosurg (Tokyo))20: 484-490,2011
- 34.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
- 35.中山若樹，宝金清博：未破裂脳動脈瘤における数々の条件に応じた治療適応判断.医学のあゆみ：脳動脈瘤・予防と治療の最前線. 236:116-123, 2011
- 36.脊山英徳、塩川芳昭：クリッピング手術の現状と将来 予防と治療の最前線. 医学のあゆみ vol236,No2:99、医歯薬出版、2011.
- 37.脊山英徳、塩川芳昭：脳血管障害（脳卒中）の外科的治療. BRAIN vol.1 No2;191-197、Oct 2011
- 38.Saito M, Takahashi Y, Yoshimura Y, Shima A, Morita A, Houkin K, Nakayama T, Nozaki K
Inadequate communication between patients with unruptured cerebral aneurysms and neurosurgeons
Neurologia medico-chirurgica in press
- 39.青木友浩、野崎和彦
未破裂脳動脈瘤に対する薬物療法
神経疾患最新の治療 2012-2014 巻

頭トピックス 6-9 南江堂

40. Yoshimura Y, Murakami Y, Saitoh M, Yokoi T, Aoki T, Miura K, Ueshima H, Nozaki K; for the study group
Statin use and risk of cerebral aneurysm rupture: a hospital-based case-control study in Japan
(submitted)

41. 鳥居正剛、斉藤勇、田村晃、河野拓司、岡部慎一、塩川芳昭：患者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 脳卒中 (投稿中)

42. 鳥居 正剛, 山手 瑞貴, 高橋 俊, 新井 紀夫, 小西 善史, 塩川 芳昭：High flow bypass を設置した大型脳動脈瘤モデルでの血行動態解析・可視化映像を基に (投稿中)

学会発表

1. 鳥居正剛：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. 第18回日本脳ドック学会総会、文京区、2009年6月5日.

2. 塩川芳昭：頸部閉塞によらない脳動脈瘤治療の行方. 第68回日本脳神経外科学会、東京、2009年10月15日.

3. 鳥居正剛、塩川芳昭：受療満足度の観点からみた未破裂脳動脈瘤治療決定因子の検討. 第68回日本脳神経外科学会総会、新宿区、2009年10月14-16日

4. 鳥居正剛、田村 晃、河野拓司、岡部慎一、塩川芳昭：脳ドック受診者におけるQOL変化の前向き検討. 脳卒中の外科学会、東京、2010年3月

5. 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

6. 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.

7. 鳥居正剛：脳ドック受診者のQOL変化. 第69回日本脳神経外科学会、福岡、2010年10月27-29日

8. 塩川芳昭、山口 竜一、脊山 英徳、野口 明男、栗田浩樹、佐藤栄志、小西 善史：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.

9. 塩川芳昭：未破裂脳動脈瘤手術の課題. 第11回吉備脳神経外科手術フォーラム、岡山、2011年4月22日

10. 鳥居正剛、岡部慎一、田村 晃、河野拓司、塩川芳昭：脳ドック前後での定量化してあQOL変化から見た受信の有用性. 第20回日本脳ドック学会総会、新宿、2011年7月9日.

11. 塩川芳昭：脳卒中治療の現状と展望、第36回日本脳卒中学会、京都、2011年7月31日.

12. 塩川芳昭：未破裂脳動脈瘤治療の課題. 第70回日本脳神経外科学会総会、横浜、2011年10月14日.

13. 鳥居正剛、山手瑞貴、高橋 俊、新井 紀夫、小西善史、塩川芳昭：High flow bypass を設置した大型脳動脈瘤モデルでの血行動態解析・可視化映像を基に. 第70回日本脳神経外科学会総会、横浜、2011年10月12-14日.

14. 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

15. 吉村弥生、斉藤実、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 還元控訴阻害剤服用によるくも膜下出血抑制に関する Case-control study-Preliminary analysis.

第 36 回日本脳卒中学会 平成 23 年 7 月、東京

16. 吉村弥生、斉藤実、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 還元控訴阻害剤服用によるくも膜下出血抑制に関する Case-control study

第 37 回日本脳卒中学会発表予定 平成 24 年 4 月、福岡

17. 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

第 36 回日本脳卒中学会 平成 23 年 7 月、東京

その他

1. 中山健夫、野崎和彦：患者さんご家族のための生活ガイド 破裂していない脳動脈瘤（未破裂脳動脈瘤）の手引き 2010 年 11 月 1 日改訂
ヘルスサービス R&D センター
2. 塩川芳昭：クモ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 患者説明用パンフレット

H. 知的財産権の出願・登録状況

手術シミュレーション用軟質血管モデルの製造方法（日本および国際特許出願中 特願 2008-125008） 発明者：大野秀則、森田明夫 出願者：大野興業

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。研究に必要な症例とコントロール(対照)の集積を 2011 年 3 月に終了し、最終解析を行った。

その結果、Statin 製剤服用の割合は未破裂群で 26.0%、破裂群で 9.4%と有意であった ($p < 0.01$)。また Statin 製剤服用と脳動脈瘤破裂との関連を示すオッズ比(交絡調整後)は 0.30 (95%信頼区間: 0.14-0.66)であった。Statin 製剤服用による脳動脈瘤の破裂抑制効果が示唆された。

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、研究に必要な症例とコントロール(対照)の集積が完了し最終的な解析を行ったので報告する。

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。

今回の解析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製剤服用による脳動脈瘤破裂の抑制効果について、ロジスティック回帰分析により、交絡要因を調整したオッズ比、95%信頼区間を求めた。統計解析ソフトはSPSS(ver.19.0)を用い、統計学的有

意水準は5%とした。

C. 研究結果

2011年3月末までに、15の医療機関より435人の登録があった。(症例群122人、対照群313人)このうち、くも膜下出血の既往を有する例を除いた症例群117人、対照群304人を最終的な解析対象とした。

対象者の平均年齢は63.3歳(標準偏差12.2歳)、男性145人、女性276人であった。

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、年齢が低く($p=0.07$)、総コレステロール値($p=0.02$)、中性脂肪($p=0.01$)が低く、動脈瘤の最大径が大きかった。 $(p<0.01)$ 。

また、破裂群では喫煙者の割合が有意に高かった($p<0.01$)。

未破裂群では、Statin製剤($p<0.01$)と降圧剤($p<0.01$)を服用している割合が高かった。なお性別、LDLコレステロール値や、Aspirin、他の脂質低下薬の服用状況には有意差はなかった。

表2にStatin製剤服用と脳動脈瘤破裂との関連を示したロジスティック回帰分析の結果を示す。「性別」「年齢」「高血圧または降圧剤服用の有無」「血清総コレステロール値」「喫煙」「飲酒」を調整項目とした。Statin製剤服用と脳動脈瘤破裂との関連を示すオッズ比は0.30(95%信頼区間:0.14-0.66)であった。

これらの結果より、高コレステロール値に伴う、脳動脈瘤破裂の減少が考えられたため、総コレステロール値の水準別(低、中、高)に解析を行い、層別解析によって、高コレステロール群でのStatin製剤による脳動脈瘤の破裂リスク、中程度・低コレステロール群における同リスクを検討した。

結果を表3に示す。中程度群ではオッズ比0.20(95%信頼区間:0.07-0.56)で有意、高

値群でもオッズ比 0.32 (95%信頼区間：0.04-2.28)となった。低値群では対象者が少なく、解析できなかった。

対象者のコレステロール値に関わらず、Statin 製剤服用によって脳動脈瘤破裂が抑制される可能性が示された。

D. 考察

今回の症例対照研究において、Statin 製剤服用と脳動脈瘤破裂との関連を示す調整済オッズ比は 0.30 (95%信頼区間：0.14-0.66)と有意であり、Statin 製剤服用によって脳動脈瘤破裂が抑制された。また、コレステロール値が基準値内の対象者においては、その関連は対象者の総コレステロール値によらない、という結果になった。

本研究では表 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。未破裂群で血清総コレステロール値が有意に高く、高コレステロール値に伴う脳動脈瘤破裂の減少が考えられたため、総コレステロール値による層別解析を行ったところ、正常~高コレステロール値の対象者において Statin 製剤は、コレステロール値によらず脳動脈瘤破裂を抑制した。

また、破裂群では、未破裂群より年齢が有意に若く、年齢と Statin 製剤服用の交絡が考えられたが、交互作用の変量を入れたロジスティック回帰分析では関連はなかった。

本研究では、低コレステロール群に対する Statin 製剤服用の効果は不明である。また今回示された抑制効果が、コレステロール低下作用によるものか、他の作用機序が関与しているのかは不明であり、Statin 製剤の種類、用量による効果の違いの有無についても不明である。

Statin 製剤による頭蓋内出血のリスク増加についても報告されており、脂質異常のない脳動脈瘤患者に対するスタチン投与については慎重にする必要がある。

本研究の結果を踏まえ、Statin 製剤の脳動脈瘤治療における有効性、安全性を評価す

るために更に前向きな観察研究が必要と考えられる。

E. 結論

Statin 製剤服用と脳動脈瘤破裂との関連を検討する症例・対照研究において、Statin 製剤による脳動脈瘤の破裂抑制効果が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

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.

吉村弥生、齋藤実、横井俊浩、青木友浩、村上義孝、三浦克之、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ケース・コントロール研究 -SAH-Statin Study(SSS)- 日本脳神経外科学会第 70 回学術総会 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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

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

分担研究者 京都大学大学院医学研究科健康情報学分野 教授 中山 健夫
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

研究要旨

脳ドックなどで未破裂脳動脈瘤が発見された場合、その対応として破裂を予防するためのクリッピング術、血管内塞栓術、または無治療のまま経過観察という選択肢が存在する。それぞれの選択肢のリスク・ベネフィットが定量的に明らかでない現状で、未破裂脳動脈瘤を持つ患者に脳動脈瘤自体や治療の選択肢について納得の得られる説明をすることは難しい。本研究は、未破裂脳動脈瘤の自然経過、各治療選択肢に予期されるアウトカムについて、脳神経外科医が患者に提供したと考える情報と、患者が提供されたと感じる情報とその認識の共通点と相違点を明らかにするために、患者と脳神経外科医の双方に質問票調査を実施した。患者・脳神経外科医37ペアから得られた回答を解析した結果、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が乖離している可能性、この乖離が脳神経外科医の経験に依存する可能性、患者と脳神経外科医のリスク評価に差がある可能性が示された。今後、動脈瘤因子、患者因子、脳神経外科医因子の各々がどのように、積極的な治療に関する患者と医師の認知の相違に関連しているか検討を進める必要がある。

A. 目的

脳ドックなどで未破裂脳動脈瘤が発見された場合、その対応として破裂を予防するためのクリッピング術、血管内塞栓術、または無治療のまま経過観察という選択肢が存在する。それぞれの選択肢のリスク・ベネフィットが定量的に明らかでない現状で、未破裂脳動脈瘤を持つ患者に脳動脈瘤自体や治療の選択肢について納得の得られる説明をすることは難しい。臨床医が最善の努力を尽くした場合でも、患者の理解は十分とは言えない場合が多い。しかし患者は未破裂脳動脈瘤や、それに対してどのような治療の選択肢が存在するか、それらにどのようなリスクが伴うのかについて知識を得たいと希望している。このような情報提供により、不安を増長させ

ることなく患者自身が治療計画に前向きに関わり、治療アウトカムを改善できる可能性がある。一方で、情報提供自体は患者のほとんどすべてが望むのとは対照的に、どのような治療方針を採るかの意思決定への主体的な関与については患者間でばらつきがある。しかし具体的に、患者が未破裂脳動脈瘤の治療の選択肢について、どのような認識を持っているかに関する知見は乏しい。

本研究は、未破裂脳動脈瘤の自然経過、各治療選択肢に予期されるアウトカムについて、脳神経外科医が患者に提供したと考える情報と、患者が提供されたと感じる情報とその認識について、患者と脳神経外科医の双方に質問票調査を実施し、その共通点と相違点を明らかにすることを目的とする。

B. 方法

未破裂脳動脈瘤を指摘された患者と、その主治医である脳神経外科医を対象とした自記式質問票調査を、滋賀医科大学付属病院脳神経外科または関連病院の外来で実施した。

1. 選択基準

〔患者〕 1) 3年以内に未破裂脳動脈瘤を指摘された成人男女で、 2) 2010年5月から同9月に滋賀医科大学付属病院脳神経外科または関連病院を受診したもので、 3) 未破裂脳動脈瘤の予防的治療の有無は問わないこととし、 4) 本研究参加へのインフォームドコンセントが得られた患者を対象とした。

〔脳神経外科医〕 1) 滋賀医科大学付属病院脳神経外科または関連病院の脳神経外科専門医とした。

2. 質問票

以下の項目につき質問を行った。

(1) 治療選択肢に対する患者の理解 (Q1~3) (2) 患者と脳神経外科医との間で合意した最善の治療 (Q4~6)

(3) 治療中の脳卒中または死亡のリスク、または無治療のまま放置した場合の将来的な死亡および脳卒中のリスクに関する認知

(1)、(2)については「1 大いにそう思う ~ 6 まったくそう思わない」の6段階のスケールとした。解析は6段階スケールと2段階スケールを用い、一致程度は一致率と κ 値 (2名の評価者間で偶然の影響を差し引いた実質的な一致程度の指標。0.20以下: わずか、0.21-0.40: やや、0.41-0.60: 中程度、0.61-0.80: かなりの、0.81以上: ほゞ完全) で評価した。(3)の評価についてはvisual analogue scale (VAS)を用い、Spearman correlation testにて解析し、患者—医師で認知されているリスク中央値はWilcoxon signed rank testにて比較した。本研究は滋賀医科大学研究倫理委員会の承認を得たのち、各病院での倫理委員会の承諾のもと実施した。

C. D. 結果・考察

期間中に患者・脳神経外科医 42 ペアからデータが得られた。患者の平均年齢は 62.0 ± 10.7 歳 (35~79歳)、男 16 例、女 26 例で、各患者の脳動脈瘤の数は 1.3 ± 0.55 個 (1~3個)、脳動脈

瘤の大きさ中央値は4mm (1.5~25mm)、部位は中大脳動脈 20、内頸動脈 18、前交通動脈 5、椎骨脳底動脈 8、その他 3 であった。診断方法はMRA 81.0%、3D-CTA 69.0%、DSA 14.3%で、診断からインタビューまでの期間は、1ヶ月未満 5、1~6ヶ月 17、6~12ヶ月 7、12ヶ月以上 13名であった。また、過去のくも膜下出血既往歴は2名、脳動脈瘤の家族例歴を有するものは4名であった。

すべての患者—医師のペアにつき一致率、 κ 値を算出すると以下ようになった。

Q1: 自分の脳動脈瘤のための最善の処置は、手術である。…一致率 0.35 $\kappa = 0.20$ (95%CI: 0.02-0.37)

Q2: 自分の脳動脈瘤のための最善の処置は、コイル塞栓術である。

…一致率 0.44 $\kappa = 0.28$ (95%CI: 0.08-0.48)

Q3: 自分の脳動脈瘤のための最善の処置は、治療せずに経過を見ていくことである。

…一致率 0.35 $\kappa = 0.17$ (95%CI: 0.02-0.32)

Q4: 自分の脳動脈瘤のための最善の処置は、MRIおよびCATスキャン、血管造影などで経過を見ていくことである。

…一致率 0.50 $\kappa = 0.31$ (95%CI: 0.12-0.50)

Q5: 今日の診察の終わりには脳動脈瘤の治療選択肢が理解できた。

…一致率 0.46 $\kappa = 0.12$ (95%CI: -0.12-0.37)

Q6: 今日の診察の終わりには脳動脈瘤のための最善の処置が理解できた。

…一致率 0.35 $\kappa = 0.01$ (95%CI: -0.20-0.22)

6段階の選択肢を2段階 (1-3/4-6) にまとめた再計算により一致率・ κ は向上したが、Q4の一致率 0.83、 κ 0.67が最大であった。6段階の選択肢を2段階 (1-3/4-6) にまとめた再計算により一致率・ κ は向上したが、Q4の一致率 0.83、 κ 0.67が最大であった。

これを専門医取得後20年を経過した医師Exp (4名) と20年未満の医師Non-Exp (5名) に分けると以下ようになり、すべての質問において専門医取得後20年を経過した医師の方が一致率が高い傾向にあった。

Q1: 自分の脳動脈瘤のための最善の処置は、手術で

ある。

…Exp κ = 0.33 (95%CI: 0.10– 0.56)

Non-Exp κ = 0.00 (95%CI: -0.21–0.22)

Q2: 自分の脳動脈瘤のための最善の処置は、コイル塞栓術である。

…Exp κ = 0.21 (95%CI: -0.08– 0.51)

Non-Exp κ = 0.09 (95%CI: -0.16–0.34)

Q3: 自分の脳動脈瘤のための最善の処置は、治療せずに経過を見ていくことである。

…Exp κ = 0.18 (95%CI: -0.05– 0.40)

Non-Exp κ = 0.15 (95%CI: -0.12–0.41)

Q4: 自分の脳動脈瘤のための最善の処置は、MRIおよびCATスキャン、血管造影などで経過を見ていくことである。

…Exp κ = 0.34 (95%CI: 0.10– 0.59)

Non-Exp κ = 0.25 (95%CI: -0.07–0.58)

Q5: 今日の診察の終わりには脳動脈瘤の治療選択肢が理解できた。

…Exp κ = 0.24 (95%CI: -0.07– 0.55)

Non-Exp κ = -0.03 (95%CI: -0.44–0.38)

Q6: 今日の診察の終わりには脳動脈瘤のための最善の処置が理解できた。

…Exp κ = 0.12 (95%CI: -0.15 – 0.41)

Non-Exp κ = -0.17 (95%CI: -0.52–0.19)

また、患者と医師の間において、未破裂脳動脈瘤を20年間の経過観察した場合のリスク、外科治療を行った場合のリスクを比較したところ、どちらのリスクにおいても患者のほうが有意に高く見積もっていた。

E. 結論

未破裂脳動脈瘤を有する患者と疾患の自然経過と治療を説明する脳神経外科医の間において、未破裂脳動脈瘤の治療選択肢、また脳動脈瘤の疾患リスク、治療リスクの評価は乖離している可能性がある。今後、動脈瘤因子、患者因子、脳神経外科医因子の各々がどのように、積極的な治療に関する患者と医師の認知の相違に関連しているか検討を進める必要がある。

[文献] J T King Jr, et al. A failure to communicate: patients with cerebral aneurysms and vascular neurosurgeons. J Neurol Neurosurg

Psychiatry 2005;76:550– 554.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 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(東京) 2011年7月

2. Minoru Saito, Yoshimitsu Takahashi, Yayoi Yoshimura, Ayako Shima, Akio Morita, Kiyohiro Houkin, Takeo Nakayam, Kazuhiko Nozaki

Inadequate communication between patients with unruptured cerebral aneurysms and neurosurgeons
Neurologia medico-chirurgica in press