

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

## 未破裂脳動脈瘤の大規模疫学調査

NTT 東日本関東病院 脳神経外科

森田 明夫

## 研究要旨

未破裂脳動脈瘤の治療指針を構築するため、日本発の大規模疫学調査を継続し、日本における未破裂脳動脈瘤の自然歴・治療リスクおよびそれに関与する因子を検証している。治療前後の患者の生活の質スコア、診断・治療に要する費用の分布などが明らかとなりつつある。さらに今後動脈瘤の形状が自然歴にどのように関与するか、また瘤の長期自然歴を検証する。

## A. 研究目的

個別の未破裂脳動脈瘤の自然歴および治療成績を予測することによって、治療指針が立てうるが、世界においてその元となる確定したデータはまだ出されていない。そこで我々は現在進行中の未破裂脳動脈瘤大規模調査を継続し、自然歴に関わる詳細な因子、また治療による患者のリスクを生活の質、高次機能まで含めて解析を進めている。個別の患者・瘤における破裂や自然史また治療した場合のリスクの予測を可能とし、治療指針また治療選択に役立つ情報を構築することを目的として研究を推進している。

## B. 研究方法

前向き大規模調査として日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査（UCAS Japan）と前向き未破裂脳動脈瘤 QOL 調査（UCAS II）を行っている。UCAS Japan は日本における未破裂脳動脈瘤の自然歴および診療状況をあきらかとすべく 2001 年より開始された調査である。2001 年より 2004 年 4

月までに日本の脳神経外科訓練施設 305 施設で新たに発見された瘤を対象とし、3 ヶ月、12 ヶ月 36 ヶ月の定期的経過報告を受け、自然歴、および治療成績を検証した。現在 3 年間経過観察後の最終データ解析を行っている。UCAS II は UCAS Japan で得ることのできなかつた未破裂脳動脈瘤患者の生活の質、画像調査、長期経過、登録データの全例再確認を行っている。2006 年 1 年間に 31 施設にて新たに発見された症例の詳細な登録を依頼した。1059 例のオンライン登録がなされている。これらの症例の 3 ヶ月 12 ヶ月登録までは完了しており、2012 年に 6 年目の長期成績を得る。全例のオンサイトデータ確認を行い、生活の質調査票および治療前後の高次脳機能、および画像変化の検討を行っている。

（倫理面での配慮）

患者個人情報登録せず、漏れないように配慮、また介入の加わる研究ではなく、倫理面での問題は少ない。全登録施設において倫理委員会承諾を得た後に登録開

始し、各登録患者からは承諾書を得ている。

### C. 研究結果

UCAS Japan は現在最終解析データの整理中であるが、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—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い傾向があきらかとなった。UCAS II では 1 年間で 1059 例のうち破裂が 10 例に発生した。高齢者・内頸動脈—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、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 のデータによると、生活の質は治療前後では身体面でも精神面でも大きな変化はみとめられていなかった。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ことがあきらかとなっている。現在 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、よび非治療例における長期自然歴を検証してゆく。

### D. 考察

動脈瘤の自然歴は大きさと部位によって異なる。UCAS Japan からは前交通動脈瘤、後交通動脈瘤以外の小型瘤の破裂率は低いことが示された。今後ブレブなどの形状や瘤周囲の血流動態がどのように瘤の自然歴に影響するかを検証し、動脈瘤の画像評価により、より精密な予後予

測が可能となると考えられる。治療の重篤合併症リスクは高次機能を検討しても全体で 5.3%程度であり、生活の質の有意な低下も認められなかった。今後のデータの解析、追跡調査により、自然歴—治療リスクのより精密な解析が可能となると考える。

### E. 結論

未破裂脳動脈瘤は均一の疾患ではない。大きさ、部位、形状、患者の身体状況などによりその自然歴・治療リスクを検証し、治療指針を立てる必要がある。よりよい意思決定ツールを構築できると考える。

### 論文発表

1. 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
2. Kimura T, Morita A: Treatment of Unruptured Aneurysm of Duplication of the Middle Cerebral Artery. Case Report. **Neurol Med Chir** 50: 124-6, 2010
3. Kimura T, Nishimura K, Fukaya S, Morita A. Fusiform aneurysm of the anterior communicating artery treated by vascular reconstruction: case report. **Neurosurgery**. 2010 May;66(5): 1025-6.
4. Shojima M, Nemoto S, Morita A, Oshima M, Watanabe E, Saito N: Role of shear stress in the blister formation of cerebral aneurysms. **Neurosurgery**. 2010 Nov;67(5):1268-74; discussion

- 1274-5.
5. 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.
  6. 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
  7. Shibahashi K, Kimura T, Morita A: Middle cerebral artery atherosclerotic stenosis mimicking a cerebral aneurysm: pitfall in preoperative evaluation of cerebral aneurysms. *Br J Neurosurg* 23: 2011 EPUB
  8. 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
  9. 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
  10. 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
  11. 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
  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* 231: 535-540, 2009
  13. 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
  14. 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
  15. 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
  16. 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
  17. 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—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—*脳神経外科ジャーナル (Jpn J Neurosurg (Tokyo))* 20: 484-490, 2011
  18. 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
  19. 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

20. 森田明夫、木村俊運、庄島正明：未破裂脳動脈瘤 端和夫編：脳神経外科マニュアルⅡⅡ【改訂第4版】921-930, 2010、Springer (シュプリンガー-ジャパン) 東京 ISBN 978-4-431-10092-8
21. 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

#### F. 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

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用総合研究事業）  
分担研究報告書

## 未破裂脳動脈瘤の治療選択における比較研究

北海道大学大学院医学研究科脳神経外科学分野  
宝金 清博

札幌医科大学医学部脳神経外科学講座  
秋山 幸功

### 研究要旨

これまで本邦の未破裂脳動脈瘤の治療における practice variation についてインターネットを用いたアンケート形式で分析し、報告してきた。ガイドラインでは、大きな動脈瘤は破裂の可能性が高く治療をすべきとあるが、巨大動脈瘤に対する治療方針決定において、合併症の確率などを考慮するためか、経過観察をする医師が多いという実態を明らかにした。

### A. 研究目的

我々は、本邦の未破裂脳動脈瘤に対する治療選択における（1）治療医師の bias；経験年数，脳血管内治療専門医の協力の有無，病院の規模など，（2）患者－医師の関係；informed consent の内容，患者の治療に対する希望などが大きな practice variation bias となることを検証し、報告した。

### B. 研究方法

homepage (<http://u-care.sapmed.ac.jp/cgi-bin/WebObjects/u-TREAT>) において札幌医科大学脳神経外科に受診した 88 名の未破裂脳動脈瘤症例を，基礎疾患，症状，家族歴などの患者背景，および MRI，血管撮影などの画像所見などを提示し（Figure 1），その各症例に対する治療方針を対象医師に回答してもらう。同時に対象医師の背景，所属施設の情報などについても登録してもらい，多因子にわた

り情報を収集する。その情報を統計学的に解析し、未破裂脳動脈瘤治療方針における practice variation を明らかにする。（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、札幌医科大学、京都大学の倫理委員会の承諾を得て行われる。

### C. 研究結果

本邦における登録全メンバー数は 282 名，うち脳神経外科認定医数 276，血管内外科治療専門医数 45 であった。登録施設は、280。登録症例数は 88 例で、メンバーによる回答率は全体で約 70% であった。脳動脈瘤の大きさについての統計学的な解析によると、積極的介入治療（手術および血管内治療）または経過観察の治療選択に対して有意差をもち、脳動脈瘤の大きさが非常に大きい場合には、経過観察を選択する傾向がみられ、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が認められた。これは脳動脈瘤の大きさが大きいほど破裂する確率が高くなるという自然歴に対する治療方針としては、矛盾する結果であるが、合併症発生率などを考慮したものと考えられた (Figure 3)。動脈瘤の場所による治療選択は、anterior circulation に対しては、手術が血管内よりも有意に選択される傾向にあり、逆に posterior circulation に対する治療選択では、血管内治療または、経過観察が選択される傾向を認めた (Figure 3)

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 (Figure 4)。

Figure 1

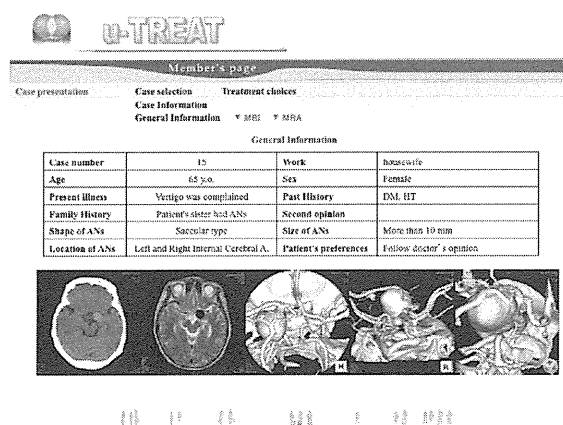


Figure 2

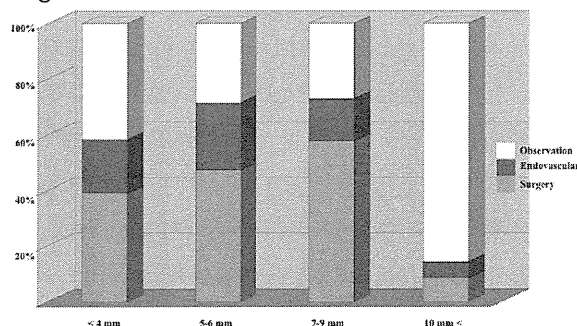


Figure 3

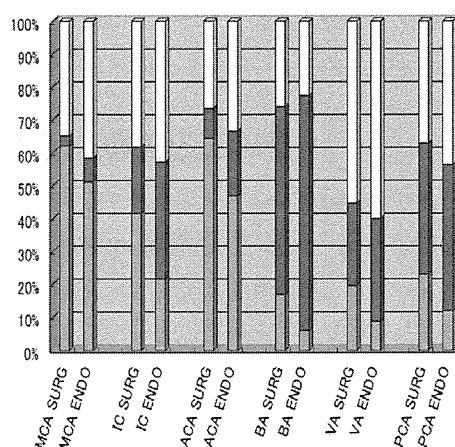
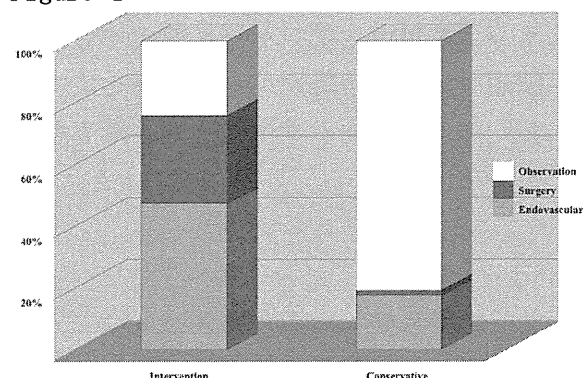


Figure 4



#### D. 考察

未破裂脳動脈瘤の治療の目的は、その破裂の予防である。それは、破裂脳動脈瘤すなわちクモ膜下出血が悲惨な経過をたどることが少なくないからである。ただ、未破裂脳動脈瘤の治療に際し、その利点だけではなく、手術または血管内治療における合併症のリスクを考慮する必要がある。

#### E. 結論

我々は、日本における脳神経外科医（血管内治療専門医を含む）の未破裂脳動脈瘤に対する Practice variation に関して報告した。この結果は、Cerebrovascular disease に報告した。

#### F. 研究発表

論文発表

1. 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
2. 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.
3. 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.
4. 宝金清博: 第 I 章脳動脈瘤クリップの基礎. B. クリッピングの基礎技術. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 鰐淵昌彦, 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.

17. 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.
18. 中山若樹：動脈瘤剥離の基本技術。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，pp106-121，2010.
19. 中山若樹：破裂脳動脈瘤の完全剥離。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，pp122，2010.
20. 中山若樹：動脈瘤クリッピング。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，pp123-144，2010.
21. 中山若樹：前交通動脈瘤。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，pp208-227，2010.
22. 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.
23. 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.
24. 中山若樹：前交通動脈瘤。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，pp90-105，2009.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし



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

## 課題 1 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

課題 1-1 未破裂脳動脈瘤の受療満足度調査（平成 21, 22 年度）

課題 1-2 脳ドック受診者の QOL 変化の評価（平成 22, 23 年度）

課題 2 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  
(平成 23 年度)

分担研究者	杏林大学医学部脳神経外科	教授	塩川芳昭
研究協力者	杏林大学医学部脳神経外科		鳥居正剛
	杏林大学医学部脳神経外科		山口竜一
	杏林大学医学部脳神経外科		栗田浩樹
	杏林大学医学部脳神経外科		佐藤栄志
	東京農工大学工学部機械システム工学科		山手 瑞貴
	東京農工大学工学部機械システム工学科		高橋 俊
	東京農工大学工学部機械システム工学科		新井 紀夫
	富士脳障害研究所付属病院		田村 晃
	ブレインピア南太田		河野拓司
	聖麗メモリアル病院		岡部慎一

## 研究要旨

本研究では未破裂脳動脈瘤の治療の評価技術の開発に関する研究として、課題 1：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と、課題 2：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、を行った。課題 1 では患者側の視点が算入された未破裂動脈瘤の個別的治療方針決定のための条件抽出を目的として課題 1-1：未破裂脳動脈瘤の受療満足度調査、課題 1-2：脳ドック受診者の受診による QOL 変化の評価、を行った。課題 1-1 では、未破裂脳動脈瘤の治療により、診断時に受けた心理的障害が改善すること、治療を決定付ける動機として医学的事実が患者側に正しく反映されているとは言えないこと、更に、治療を希望した患者と経過観察を希望した患者との精神的健康度を比較することで、受療満足度を維持しつつ、治療適応の個別的決定に関する因子（患者が決断しやすい条件）を抽出できる可能性があることが判明した。課題 1-2 では、検診で見つかった無症候性未破裂動脈瘤症例群は、診断による身体的 QOL、精神的 QOL 低下において異常なし群と無症候性脳梗塞群の中間に位置し、課題 1-1 と同様に疾患の自然史が患者の受診満足度への影響が少ないことが示唆された。課題 2 では、実験モデルを用いて動脈瘤前後にバイパス、分枝を設置し、種々の部位で閉塞した前後での瘤内の血流変化を可視化し流体解析を行った。動脈瘤内への血流減少、剪断応力の減少と、臨床上重要となる動脈瘤近傍の分枝血管の流量は有意に減少するが、絶対量としては十分に流れることが確認され、血行動態変更治療の有用性が示唆された。

## 【課題 1-1 未破裂脳動脈瘤の受療満足度調査（平成 21, 22 年度）】

### A. 目的

受療者満足度を定量的に加味させた、患者側の視点が算入された未破裂動脈瘤の個別的治療方針決定のための条件を検討する。

### B. 対象および方法

脳ドックにて過去 5 年間に動脈瘤と診断された症例を対象として(1)患者(動脈瘤)側因子、(2)受療を決定付けた因子(19 項目)、(3)非受療者における経過観察を希望する因子(19 項目)、(4)動脈瘤診断後の満足度(10 項目)、などを、郵送によるアンケートにて調査(平成 19 年)した非ランダム化後方視的観察研究。精神的健康度についての定量的解析を Medical Outcome Study Short Form 36 (SF36) を使用し、その精神面(MCS)サマリースコアの上位群と下位群で、治療方針決定に影響した因子の差を設問ごとに検討した。なお倫理面においては、後方視的観察研究として杏林大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

### C. 結果

有効回答は関連 3 施設の脳ドック受診未破裂動脈瘤症例 114 名(男性 35 例、女性 84 例、経過観察 59 名、動脈瘤治療 clip 47 例、coil 8 例、平均観察期間 2.5 年)であった。

MCS が国民標準値以上、以下の二群で比較したところ、治療例における身体的制限の減少( $p < 0.05$ )、観察例における家族歴なし( $p < 0.05$ )と日常生活活動度低下( $p < 0.01$ )が MCS サマリースコア標準値以上群で有意であった。

同様に MCS サマリースコア上位 1/3 群と下位 1/3 群で検討すると、治療例で年間破裂率( $p < 0.05$ )と診断前より活動度改善( $p < 0.01$ )が、経過観察例では日常生活活動度低下( $p < 0.05$ )と身体的制限の増加( $p < 0.05$ )が有意であった。

### D. 考察

精神的健康度が高い群は具体的な年間破裂率や治療による活動度改善が治療適応決定に大きく関与し、逆に精神的活動度の低い群では診断による活動度低下や身体的制限が増加する傾向があり、患者の精神的健康度が治療の有無にかかわらず受療満足度の高い個別的方針決定に際して有用な情報を提供する可能性が示唆された。

## 【課題 1-2 脳ドック受診者の QOL 変化の評価（平成 22, 23 年度）】

### A. 研究目的

脳ドック受診者の満足度を未破裂脳動脈瘤、無症候性脳動脈瘤、異常なしの三群において前向きかつ定量的に評価し、それに対する加療(手術、生活指導、内服加療含む)が及ぼす QOL への影響を検討する。

### B. 対象および方法

関連脳ドック 3 施設で 2010 年 4 月から、Medical Outcome Study Short Form 36 version2(SF36)を脳ドック受診時(診断前)、受診後 3 ヶ月、1 年後に SF36 を面談ないし郵送アンケートの形で調査を行う。脳ドックの結果で、異常なし、未破裂脳動脈瘤、無症候性脳梗塞の 3 群を抽出し、それぞれの群の QOL 尺度(SF36)の変動を検討する。未破裂脳動脈瘤については、3 か月後、1 年後に(1)患者(動脈瘤)側因子、(2)受療を決定付けた因子(19 項目)、(3)非受療者における経過観察を希望する因子(19 項目)、(4)動脈瘤診断後の満足度(10 項目)、などを調査項目として追加した。なお倫理面においては、前向き観察研究として杏林大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

### C. 結果

有効回答は 2011 年 3 月時点で 1385 例(男性 731 例、女性 654 例、平均年齢 60.4 歳)に

得られ、診断結果は異常なし 875 例 (55.7 歳)、無症候性脳梗塞 63 例 (64.7 歳)、未破裂動脈瘤症例 81 例 (61.4 歳) であった。診断確定前の評価は、異常なし群では SF36 の下位尺度いずれも国民標準値との差はなかったが、未破裂動脈瘤群では異常なし群と比較して身体的サマリースコアで有意 ( $p < 0.01$ ) に低値であった。無症候性脳梗塞群では異常なし群と比較して SF36 下位尺度の活力と社会生活機能の項目で有意 ( $p < 0.05$ ) に低下し、身体的サマリースコア ( $p < 0.05$ )、精神的サマリースコア ( $p < 0.01$ ) でも低値であった。動脈瘤症例では治療例 (3 例)、観察例ともに経時的変化には有意差がないものの、国民標準値との比較ではいずれも低下している傾向がみられた。

#### D. 考察

作業仮説としては、より生命予後に影響する脳動脈瘤群において、受診後の満足度低下が強く、これが治療により改善することが想定され、無症候性脳梗塞群は異常なし群との中間となることが想定されたが、結果は異常なし群と無症候性脳梗塞群の中間に脳動脈瘤群が位置し、疾患の自然史が十分に患者に認識されているとは言えず、患者の受診満足度への影響が少なくなったものと考えられた。

#### E. 結論

脳ドック受診前後における満足度評価を定量的かつ前向きに行うことで、疾患ごとに異なる受療満足度の差異を把握し、特に未破裂脳動脈瘤の発見から予防的介入にいたる個別の治療方針決定のための条件を見出せる可能性がある。

### 【課題 2 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 (平成 23 年度)】

#### A. 研究目的

頭蓋内大型未破裂脳動脈瘤の治療では、通常のクリップやコイルによる動脈瘤と循環との途絶を目標とした治療は困難で、バイパス

を作成して動脈瘤への血行動態を変化させ、瘤内の血栓化を促し、再出血予防とする加療が行われているが、瘤及び近傍の分枝血管の血行動態は未だ不明である。本研究では大型脳動脈瘤及び分枝血管モデルを作成し、動脈瘤への血行動態を任意に変化させることにより、動脈瘤内、分枝血管の血行動態変化を動画にて可視化し、瘤内の血流、瘤壁の剪断応力、分枝血管血流を評価して本治療法の有用性を検証する。

#### B. 対象および方法

アクリル管、塩化ビニールチューブを用いた母血管モデルを作成し、可視化画像を得る為に動脈瘤はガラス製にて作成した。流体は人体血流と粘稠度、慣性力からレイノルズ数を合わせ相似させた水を一定の流速で流した。装置操作で内頸動脈 C2, 3 各々の動脈瘤に対応できるモデルを作成し、瘤の前後に眼動脈を想定する分枝血管を設けた。又、瘤の前後にバイパスを設置した上で、近位閉塞前後で瘤内の血流変化、瘤内壁の剪断応力解析、分枝血管流量の変化を計測し、統計学的解析を加えた。血流変化はレーザー光線を流体に於て、CCD カメラにて撮影し、これを解析した。

#### C. 結果

内頸動脈 C2 大型脳動脈瘤モデルではバイパス設置及び近位閉塞後で、流速上明らかな血流減少が得られ、また、剪断応力も減少が得られた。一方、瘤近傍分枝血管(眼動脈を想定)の流量は統計学的には有意 ( $P = 0.001$ ) に減少していたが、流量絶対値は近位閉塞後には 97.4% で流量が保たれており、臨床的には充分な量といえた。内頸動脈 C3 部大型脳動脈瘤モデルではバイパス設置及び近位閉塞後で瘤内への流入は消失し、瘤上流に位置する分枝の血流量は 99.4% と保たれていた。

## D. 考察

本実験モデルを用いて、内頸動脈を想定して動脈瘤前後にバイパス、分枝を設置し、種々の部位で閉塞した前後での瘤内の血流変化を可視化し流体解析を行うことが可能であった。動脈瘤内への血流減少、剪断応力の減少と、臨床上重要となる動脈瘤近傍の分枝血管の流量は有意に減少するが、絶対量としては十分に流れることが確認され、血行動態変更治療の有用性が示唆された。

## E. 健康危険情報

分担研究報告書のため省略。

## F. 研究発表

### 論文発表

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 栗田浩樹、塩川芳昭：未破裂脳動脈瘤に対する distal transsylvian key-hole approach. Video Journal of Japan Neurosurgery 16: No.4, 2009
9. 科学的根拠に基づくくも膜下出血診療ガイドライン第2版. 塩川芳昭 クモ膜下出血班、日本脳卒中の外科学会、仙台、2009.
10. 脳卒中治療ガイドライン 2009.第1版、塩川芳昭：クモ膜下出血班、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
11. 内山真一郎、片山泰朗、塩川芳昭、鈴木倫保、松本昌泰、阿部康二. 座談会 脳卒中への新たなアプローチ. 分子脳血管病 vol9 no.1 1-10 ,先端医学社、東京、2010.
12. 塩川芳昭：掲載記事 追跡調査継続が脳ドック有効性の証明に. 第19回日本脳ドック学会総会 Medical Tribunevol43、No.33、2010年8月19日.
13. Shiokawa Y:Correspondence Letter: New Aneurysm Clip System. Neurosurgery vol67 No6:1831,2010
14. 塩川芳昭：脳動脈瘤の破裂、優先される治療法は？ 臨床賛否両論. M3.com、2010.8.31
15. 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
16. 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
17. 内山真一郎、塩川芳昭、阿部康二、片山泰朗、松本昌泰、鈴木倫保.：座談会 脳卒中への新たなチャレンジ. 分子脳血管病 vol.10, No.1:1-10.先端医学社、東京、2011
18. 塩川芳昭：小型の無症候性未破裂脳動脈

瘤に対する治療適応と外科治療の現状.  
脳神経外科ジャーナル vol.20.No7 ;  
491-497,July2011.

19. 塩川芳昭：臨床トピックス SAH 好発部位、コイルは 34%.m3.com、2011 年 7 月 12 日.
20. 塩川芳昭：脳卒中予防に向けて危険因子を抽出 第 20 回日本脳ドック学会 記事. Medical Tribune vol.44、No.37
21. 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.
22. 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
23. 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）
24. 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 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. 中富浩文、臼井雅昭、松丸祐司、根本 繁、塩川芳昭、David G. Piepgras：巨大血栓化紡錘状脳底動脈瘤に対する血管外科と血管内治療の複合治療の工夫と成績. 第 69 回日本脳卒中学会、岩手、2010 年 4 月 14-16 日.
7. 塩川芳昭、栗田浩樹：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.
8. 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.
9. Shiokawa Y: Emergent trapping of carotid artery with high flow bypass for ruptured blister-like aneurysms at the C2 anterior wall. The 10<sup>th</sup> Korean and Japanese Friendship Conference on Surgery for Cerebral Stroke, Nagasaki, 2010, 10-8-9.
10. 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
11. 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.
12. 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.
13. 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

3. その他 なし

14. 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
15. 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．
16. 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回日本脳卒中の外科学会、京都、2011年7月31日．
17. 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．
18. 鳥居正剛、山手瑞貴、高橋 俊、新井紀夫、小西善史、塩川芳昭：大型脳動脈瘤モデルに対するhigh flow bypass術前後での瘤内及び分枝血管の血流解析．第30回The Mt. Fuji Workshop on CVD、札幌、2011年8月26日
19. 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．
20. 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．

### 3 その他

1. 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

### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

1	著者氏名	Morita A, Kimura T
	論文タイトル	Management of the Unruptured Intracranial Aneurysms
	書籍名	Kalangu KKN, Kato Y, eds. Essential Practice of Neurosurgery Access Publishing, Nagoya, 2010, 420-433
2	著者氏名	森田明夫、宮本享、嘉山孝正
	論文タイトル	V：無症候性脳血管障害 5.未破裂脳動脈瘤
	書籍名	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	著者氏名	森田明夫、木村俊運、落合慈之、小林祥泰
	論文タイトル	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・破裂に関与する因子の検討
	書籍名	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
4	著者氏名	塩川芳昭
	論文タイトル	クモ膜下出血
	書籍名	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	著者氏名	横井俊浩、野崎和彦
	論文タイトル	第5節 脳血管疾患、第6項 脳動脈瘤
	書籍名	「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	著者氏名	新田直樹、野崎和彦
	論文タイトル	脳動脈瘤
	書籍名	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年9月
7	著者氏名	Fukuda S, Hashimoto N, Nozaki K, Nishimura M
	論文タイトル	Pathogenesis of cerebral aneurysms: evidence using experimentally induced cerebral aneurysm models.
	書籍名	Asian Biomedicine 3: 229-236, 2009



8	著者氏名	Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, Nozaki K, Morishita R, Hashimoto N
	論文タイトル	Reduced Collagen Biosynthesis Is the Hallmark of Cerebral Aneurysm. Contribution of Interleukin-1 beta and Nuclear Factor-kB.
	書籍名	Arterioscler Thromb Vasc Biol29:1080-1086, 2009
9	著者氏名	Aoki T, Nishimura M, Kataoka H, Ishibashi R, Nozaki K, Hashimoto H
	論文タイトル	Reactive oxygen species are responsible for cerebral aneurysm formation: study using p47phox <sup>-/-</sup> mice and the free radical scavenger 'edaravone'
	書籍名	Laboratory Investigation 89: 730-741, 2009
10	著者氏名	横井俊浩、森田明夫、野崎和彦
	論文タイトル	未破裂脳動脈瘤の最新エビデンスと治療
	書籍名	医学のあゆみ 231 : 535-540、2009
11	著者氏名	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
	論文タイトル	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
	書籍名	脳卒中 31 : 425-432、2009
12	著者氏名	森田明夫
	論文タイトル	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
	書籍名	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
13	著者氏名	森田明夫
	論文タイトル	未破裂脳動脈瘤の拡大・破裂の因子
	書籍名	Medical Briefs in Brain & Nerve 17:4-5,2009
14	著者氏名	森田明夫
	論文タイトル	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
	書籍名	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

15	著者氏名	森田明夫、木村俊運、楚良繁雄
	論文タイトル	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
	書籍名	脳神経外科 37:399-411, 2009
16	著者氏名	塩川芳昭、栗田浩樹、藤井清孝
	論文タイトル	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
	書籍名	脳卒中の外科 37:1～6, 2009.
17	著者氏名	塩川芳昭、栗田浩樹、斎藤 勇、藤井清孝
	論文タイトル	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
	書籍名	脳卒中の外科 37:7～11, 2009.
18	著者氏名	塩川芳昭
	論文タイトル	特集血管内治療のフロントライン 序.
	書籍名	分子脳血管病、vol8№3 : 1、2009.
19	著者氏名	塩川芳昭
	論文タイトル	前交通動脈瘤は手術か血管内治療か.
	書籍名	The Mt. Fuji Workshop on CVDvol27:1-4.2009.
20	著者氏名	塩川芳昭
	論文タイトル	くも膜下出血.
	書籍名	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
21	著者氏名	塩川芳昭
	論文タイトル	脳動脈瘤・脳腫瘍 関東ブロック.
	書籍名	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.

22	著者氏名	Akiyama Y, Houkin K, Nozaki K, Hashimoto N.
	論文タイトル	Practical decision-making in the treatment of unruptured cerebral aneurysm in Japan: the U-CARE study.
	書籍名	Cerebrovasc Dis. 2010;30(5):491-9. Epub 2010 Sep 22
23	著者氏名	Morita A, Kimura T, Shojima M, Sameshima T, Nishihara T.
	論文タイトル	Unruptured intracranial aneurysms: current perspectives on the origin and natural course, and quest for standards in the management strategy.
	書籍名	Neurol Med Chir (Tokyo). 2010;50(9):777-87
24	著者氏名	Shojima M, Nemoto S, Morita A, Oshima M, Watanabe E, Saito N
	論文タイトル	Role of shear stress in the blister formation of cerebral aneurysms.
	書籍名	Neurosurgery. 2010 Nov;67(5):1268-74; discussion 1274-5.
25	著者氏名	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
	論文タイトル	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
	書籍名	脳卒中 32 : 538-543、2010
26	著者氏名	青木友浩、西村真樹、野崎和彦、宮本享
	論文タイトル	動脈瘤治療薬としてのスタチン製剤の可能性
	書籍名	脳と循環 15 : 207-211、2010
27	著者氏名	横井俊浩、青木友浩、野崎和彦
	論文タイトル	脳動脈瘤と炎症
	書籍名	Clinical Neuroscience 28:938-940, 2010
28	著者氏名	横井俊浩、野崎和彦
	論文タイトル	脳動脈瘤発生・増大のメカニズム
	書籍名	脳神経外科 38 : 787-793, 2010

29	著者氏名	山口竜一、塩川芳昭
	論文タイトル	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
	書籍名	脳と循環 15(3):19-22, 2010
30	著者氏名	栗田浩樹、佐藤栄志、塩川芳昭
	論文タイトル	重症破裂動脈瘤急性期の実際とその成績について.
	書籍名	脳神経外科ジャーナル VOL19:126-132, 2010
31	著者氏名	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
	論文タイトル	PGE(2)・EP(2) receptor signaling in endothelium is activated by hemodynamic stress and induces cerebral aneurysm through an amplifying loop via NF- $\kappa$ B.
	書籍名	Br J Pharmacol 163: 1237-1249, 2011
32	著者氏名	Aoki T, Nishimura M, Kataoka H, Ishibashi R, Nozaki K, Miyamoto S.
	論文タイトル	Complementary inhibition of cerebral aneurysm formation by eNOS and nNOS.
	書籍名	Lab Invest 91: 619-626, 2011
33	著者氏名	Kimura T, Morita A, Shirouzu I, Sora S
	論文タイトル	Preoperative evaluation of unruptured cerebral aneurysms by fast imaging employing steady-state acquisition image.
	書籍名	Neurosurgery 69:412-420,2011
34	著者氏名	横井俊浩、青木友浩、齋藤実、野崎和彦
	論文タイトル	脳動脈瘤の発生増大のメカニズム
	書籍名	医学のあゆみ 236 : 107-115、2011
35	著者氏名	青木友浩、野崎和彦
	論文タイトル	脳動脈瘤予防とスタチン
	書籍名	脳神経外科速報 21 : 64-71、2011