

36	著者氏名	森田明夫
	論文タイトル	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
	書籍名	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ー2012 pp38ー45,2010 中外医学社 東京 ISBN978-4-498-12878-1
37	著者氏名	森田明夫
	論文タイトル	UCAS Japan と SUAVe study Japan : 5mm 未満の小型未破裂脳動脈瘤の治療選択
	書籍名	分子脳血管病 10 : 183-187, 2011
38	著者氏名	森田明夫、UCAS II 研究者グループ
	論文タイトル	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
	書籍名	脳神経外科ジャーナル(Jpn J Neurosurg (Tokyo)) 20: 484-490,2011
39	著者氏名	森田明夫
	論文タイトル	未破裂脳動脈瘤の自然史
	書籍名	医学のあゆみ 236 : 101-106, 2011
40	著者氏名	中山若樹, 宝金清博
	論文タイトル	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.
	書籍名	医学のあゆみ：脳動脈瘤・予防と治療の最前線. 236:116-123, 2011
41	著者氏名	脊山英徳、塩川芳昭
	論文タイトル	クリッピング手術の現状と将来 予防と治療の最前線.
	書籍名	医学のあゆみ vol236,No2;99、医歯薬出版、2011.
42	著者氏名	脊山英徳、塩川芳昭
	論文タイトル	脳血管障害（脳卒中）の外科的治療.
	書籍名	BRAIN vol.1 No2;191-197、Oct 2011

43	著者氏名	Saito M, Takahashi Y, Yoshimura Y, Shima A, Morita A, Houkin K, Nakayama T, Nozaki K
	論文タイトル	Inadequate communication between patients with unruptured cerebral aneurysms and neurosurgeons
	書籍名	Neurologia medico-chirurgica in press
44	著者氏名	青木友浩、野崎和彦
	論文タイトル	未破裂脳動脈瘤に対する薬物療法
	書籍名	神経疾患最新の治療 2012-2014 巻頭トピックス 6-9 南江堂
45	著者氏名	Yoshimura Y, Murakami Y, Saitoh M, Yokoi T, Aoki T, Miura K, Ueshima H, Nozaki K for the study group
	論文タイトル	Statin use and risk of cerebral aneurysm rupture a hospital-based case-control study in Japan
	書籍名	(submitted)
46	著者氏名	鳥居正剛、斉藤勇、田村晃、河野拓司、岡部慎一、塩川芳昭
	論文タイトル	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
	書籍名	脳卒中（投稿中）
47	著者氏名	鳥居 正剛, 山手 瑞貴, 高橋 俊, 新井 紀夫, 小西 善史, 塩川 芳昭
	論文タイトル	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-
	書籍名	(投稿中)

#### IV. 研究成果の主要刊行物・別冊

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

Ver.01.08.10.17

Ver.02.08.11.28

Ver.02.08.12.12

## 目次

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

資料1 研究デザインフローチャート

資料2 Modified Rankin scale

資料3 説明文書

資料4 同意書

入力フォーム1 動脈瘤情報

入力フォーム2 患者情報

## 1. 背景

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

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

## 2. 目的

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

## 3. 研究期間

倫理委員会承認後を開始時点とし2011年3月まで実施する。

## 4. 研究デザイン

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

## 5. 参加施設

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

倫理審査委員会にて研究計画の承認が得られていることとする。

## 6. 対象患者

### 6-1. 症例の適格基準・除外基準

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

### 6-2. 対照の適格基準

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

### 6-3. エントリー期間

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

## 7. 調査項目

### 7-1. 主要項目

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

### 7-2. 副次項目

#### (1) コレステロール値 (Total, LDL, HDL)

治療前、現在

#### (2) 他の薬剤の服用状況

降圧剤 (ARB, Ca拮抗剤、その他)、抗凝固剤、抗血小板剤

ステロイドやNSAIDなど抗炎症作用を有する薬剤

その他

#### (3) 他の破裂に関わる因子

高血圧（血圧値）、喫煙歴、飲酒歴、家族歴、SAH 既往

(4) 臨床的予後

Modified Rankin scale (資料 2)

### 7-3. 調査方法

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

### 8. 統計解析

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

### 9. 必要対象者数

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



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

(両側検定、有意水準:5%、検出力80%)

(両側検定、有意水準:5%、検出力90%)

## 10. 費用負担

通常の検査や診察・医療費はすべて患者の負担とする。

## 11. 個人情報の保護

### 11-1. データ取扱者の範囲

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

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

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

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

成果公表時：連結不可能匿名化したデータを解析し個人が同定されない形で統計処

理・公表するため、個人同定可能性はない。

### 11-3. データの保管および処理の方法

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

## 12. 説明と同意

### 12-1. 説明の方法

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

### 12-2. 同意の方法

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

### 12-3. 参加の任意性・および離脱の自由について

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

## 13. 研究資金

平成 19-20 年度循環器病研究委託費

「未破裂脳動脈瘤の治療指針と個別意思決定に関する研究」2年計画

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

「未破裂脳動脈瘤の治療の評価技術の開発に関する研究」3年計画

## 14. 研究組織

### 主任研究者

滋賀医科大学医学部 脳神経外科学講座

教授 野崎和彦

滋賀医科大学医学部 社会医学講座

教授 上島弘嗣

### 分担研究者

滋賀医科大学医学部 脳神経外科学講座

講師 中澤拓也

滋賀医科大学医学部 脳神経外科学講座

助教 地藤純哉

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

#### プロトコール作成委員会

滋賀医科大学医学部 脳神経外科学講座  
教授 野崎和彦  
滋賀医科大学医学部 社会医学講座  
教授 上島弘嗣  
滋賀医科大学医学部 社会医学講座  
准教授 三浦克之  
滋賀医科大学医学部 社会医学講座  
准教授 村上義孝  
滋賀医科大学医学部 社会医学講座  
助教 門脇崇  
滋賀医科大学医学部 脳神経外科学講座  
医員 横井俊浩  
京都大学大学院医学研究科 脳神経外科学講座  
博士課程 青木友浩

(平成 21 年 4 月～ 京都大学大学院医学研究科神経細胞薬理学講座  
学術振興会特別研究員)

#### 調査委員会

滋賀医科大学医学部 脳神経外科学講座  
講師 中澤拓也  
滋賀医科大学医学部 社会医学講座  
特任講師 村上義孝  
滋賀医科大学医学部 社会医学講座  
助教 門脇崇  
滋賀医科大学医学部 脳神経外科学講座  
医員 横井俊浩  
京都大学大学院医学研究科 脳神経外科学講座  
博士課程 青木友浩

(平成 21 年 4 月～ 京都大学大学院医学研究科神経細胞薬理学講座)

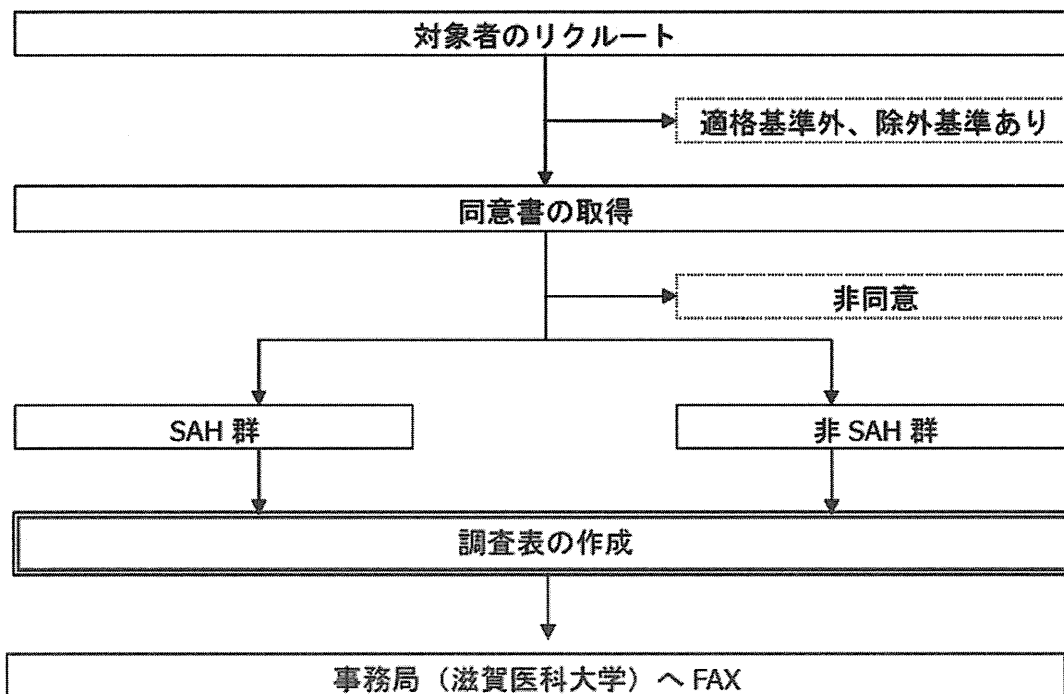
問い合わせ先 SAH-Statin Study(SSS)事務局  
滋賀医科大学医学部 脳神経外科学  
〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町  
TEL 077-548-2257  
FAX 077-548-2531

## 15. 文献

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

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

資料1. 研究デザイン フローチャート



## 資料2. Modified Rankin Scale

Grade 0	障害が存在しない
Grade 1	明らかな障害は存在しない。通常の動作を補助無しで行うことができる。
Grade 2	軽度の困難、いくつかの日常動作を行うことが出来ない。しかし多くの介助なくとも自分の身の回りのことが出来る。
Grade 3	中等度の困難。ある程度の介助を必要とするが、助け無しで歩くことが出来る。
Grade 4	中等度～重度の困難。介助無しでは歩いたり身体を好きなように動かすことが出来ない。
Grade 5	重度の困難。ベッド臥床、失禁、持続的な看護と監視が必要とされる。
Grade 6	死亡

### 資料 3. 説明文書

#### 調査御協力の御願い

わたしたちの研究班は、厚生労働科学研究費、循環器病委託研究費を用いて、未破裂脳動脈瘤の破裂率および破裂に関与する因子、各治療法の選択に関する研究を行ってきました。今回は、脳動脈瘤破裂に服用薬剤がどのように関与するかを調べるため、脳動脈瘤をもつ方について調査を行う研究「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」を計画しております。以下の本研究の目的と主旨をご理解いただき、本研究にご参加いただけましたら幸いです。

#### 1. 調査へのご参加

- ◆この調査へのご参加は、自由意志に基づいており、強制的なものではありません。途中でご都合が悪くなった場合、調査への参加をやめてくださっても構いません。
- ◆調査への不参加によってあなたに不利益がかかるようなことは一切ございません。

#### 2. 調査の目的

- ◆破裂した、または破裂していない脳動脈瘤をもつ方について、脳動脈瘤の破裂と服用薬剤について調べることを目的としています。

#### 3. 調査の方法

- ◆ご協力をいただける場合、まず同意書にご記入いただきます。
- ◆調査表は本人または家族から得られた情報に基づいて担当医師によって記入されます。
- ◆本研究に参加された方の臨床的な背景を把握するため、あなたの脳動脈瘤の場所、大きさ、形状、家族歴の有無、くも膜下出血の既往、脳動脈瘤が見つかった時期、脳動脈瘤の経過などを、担当医の先生を通してお聞きします。

#### 4. 個人情報の扱われ方

- ◆調査票は、個人が特定されない形でまとめられます。
- ◆結果を学術的な目的以外に使用することはございません。

#### 5. 研究責任者・お問い合わせ先

研究責任者 滋賀医科大学医学部医学科 脳神経外科学講座教授 野崎和彦

問合せ先：滋賀医科大学医学部医学科 SAH-Statin Study (SSS) 事務局  
〒520-2192 大津市瀬田月輪町 TEL:077-548-2257 FAX:077-548-2531  
担当者 野崎和彦



資料4. 同意書

患者の性別：      年齢：
本研究の患者 ID：

「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・コントロール研究に関する同意文書」

滋賀医科大学 脳神経外科 教授 野崎和彦 殿

私は、「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」について説明文書を用いて説明を受け、その主旨・方  
法について十分理解しました。私は、説明を受けた条件で研究協力に同意いた  
します。

説明を受けられて、ご理解いただいた項目の□にチェックをつけてください。

- 調査の参加の自由と途中でやめる自由
- 調査目的
- 調査方法
- 個人情報の扱われ方
- 研究責任者
- 問い合わせの連絡先

平成      年      月      日

ご署名（代理の場合、続柄を記入ください）

\_\_\_\_\_  
(続柄)

ご住所 〒      -

TEL \_\_\_\_\_

担当医（説明者）の氏名

\_\_\_\_\_

## 入力フォーム1 動脈瘤情報

患者情報と本研究の患者 ID :

患者の性別 :	年齢 :
本研究の患者 ID :	

このフォームは、患者ごとに提出ください。患者リスト表は各病院で保管してください。

研究参加日	平成 年 月 日		
破裂または未破裂 脳動脈瘤の部位・ 形状	(1) 脳動脈瘤 の部位 (以下の①から⑨の数値を記入)	(2) 脳動脈瘤の 大きさ・最大径 (数値を記入)	(3) 形の不整 の有無 (ブレ ブの有無)
	前の方にある動脈瘤 ① 前大脳動脈 ②前交通動脈 ③中大脳動脈 ④内頸動脈 ⑤内頸動脈後交通動脈 後ろの方にある動脈瘤 ⑥椎骨動脈 ⑦脳底動脈 ⑧後大脳動脈 ↓硬膜の外側にある動脈瘤 ⑨内頸動脈海綿静脈洞部	↓	↓
一つ目の脳動脈瘤 (SAH 例では破裂瘤)	( )	( ) mm	有 無
二つ目の脳動脈瘤	( )	( ) mm	有 無
三つ目の脳動脈瘤	( )	( ) mm	有 無
家族歴の有無	親、兄弟に脳動脈瘤を有する人が いる いない		
SAH 既往の有無	有 (年月日: ) 無		
脳動脈瘤発見時期	平成 年 月 日		
脳動脈瘤診断方法	MRA (MRI) , 3D-CTA (CT) , DSA, その他 ( )		
SAH の場合、SAH 発症前の未破裂脳 動脈瘤診断の有無 と時期	有 無 強く疑われる 有の場合 診断時期 ( ) 方法 ( ) 部位・大きさ ( )		
未破裂脳動脈瘤の 場合、増大の有無	有 無 有の場合 増大 mm/ ヶ月		

## 入力フォーム2 患者情報

患者の性別： 年齢：

患者情報と本研究の患者 ID：

本研究の患者 ID：

このフォームは、患者ごとに提出ください。患者リスト表は各病院で保管してください。

身長 cm 体重 kg 診察時または入院時 mRS 0 1 2 3 4 5 6

### 既往歴

高血圧 (有 無) 糖尿病 (有 無) 高脂血症 (有 無) 心臓病 (有 無)  
その他 ( )

### 喫煙歴

もともと吸わない 止めた ( 歳)  
現在吸っている 1-9本/日 10-19本/日 20-29本/日 30本以上/日

### 飲酒歴

もともと飲まない 止めた ( 歳) ほとんど飲まない (週1回未満)  
飲む (週 \_\_\_ 日)

臨床データ (SAH群の現在データは、もしわかれば発症前、わからなければ発症後でも可)

収縮期血圧 (mmHg)	現在	投薬前
拡張期血圧 (mmHg)	現在	投薬前
総コレステロール値 (mg/dl)	現在	投薬前
LDLコレステロール値 (mg/dl)	現在	投薬前
HDLコレステロール値 (mg/dl)	現在	投薬前
トリグリセリド値 (mg/dl)	現在	投薬前

### 服用薬剤

#### 高脂血症剤

Statin製剤	有 ( 歳から、製品名	用量 /日)	無
その他(EPA製剤など)	有 ( 歳から、製品名	用量 /日)	無

#### 降圧剤

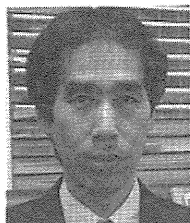
ARB (合剤を含む)	有 ( 歳から、製品名	用量 /日)	無
Ca拮抗剤	有 ( 歳から、製品名	用量 /日)	無
その他	有 ( 歳から、製品名	用量 /日)	無

#### 抗炎症剤

ステロイド	有 ( 歳から、製品名	用量 /日)	無
アスピリン製剤	有 ( 歳から、製品名	用量 /日)	無
その他	有 ( 歳から、製品名	用量 /日)	無
抗凝固剤・抗血小板剤	有 ( 歳から、製品名	用量 /日)	無

## 脳動脈瘤発生増大のメカニズム

The mechanism of cerebral aneurysmal formation and growth



横井俊浩 青木友浩 齋藤 実 野崎和彦(写真)

Toshihiro Yokoi<sup>1</sup>, Tomohiro Aoki<sup>2</sup>, Minoru Saito<sup>1</sup> and Kazuhiko Nozaki<sup>1</sup>

滋賀医科大学医学部脳神経外科学講座<sup>1</sup>, 京都大学大学院医学研究科脳神経外科学講座<sup>2</sup>

◎未破裂脳動脈瘤は破裂により、くも膜下出血をきたすことから、社会的に重要な疾患である。脳動脈瘤の特徴的な病理所見として、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がみられ、脳動脈瘤の発生には環境因子、遺伝的因子などの関与が示唆されている。脳動脈瘤形成に炎症関連因子が重要な役割を果たしているとの報告があり、ヒトの破裂脳動脈瘤および未破裂脳動脈瘤両者においてマクロファージなどの炎症細胞が動脈瘤壁に集簇している。炎症細胞の浸潤が脳動脈瘤壁にみられる中膜平滑筋細胞の脱落やコラーゲン線維の障害や消失に関連し、炎症に関与する因子として、NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$ などが注目されている。今後、脳動脈瘤の発生や増大にかかわる因子を抑制する、外科的治療に替わるあらたな治療法が開発される可能性がある。

**Key word** : 脳動脈瘤, 病理, 関連因子, 炎症

未破裂脳動脈瘤は一般人口の数パーセントの有病率で、破裂により重篤な疾患であるくも膜下出血をきたすことから社会的に重要な疾患である。未破裂脳動脈瘤の破裂率は、対象患者や研究方法などにより一定していない。これは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可能性があり、未破裂脳動脈瘤の多くは脳動脈壁での炎症や退行変化の少ない、安定した壁をもち破裂の可能性が低い。一部にこれらの所見が著しいものが存在し、短期間に増大し比較的小さいサイズで破裂する場合がありますと推察される。破裂危険因子として動脈瘤の大きさ、高血圧、喫煙、多発例、家族歴などがあげられており、脳動脈瘤の発生には環境因子、遺伝的因子などが関与していることが示唆される(図1)。

本稿では脳動脈瘤発生メカニズムについて文献を踏まえて考察する。

### 脳動脈瘤の病理と瘤形成

脳動脈瘤の特徴的な病理所見として、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が知られている。動脈瘤の外膜では好中球、リンパ球やマクロファージ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<sup>1)</sup>。動脈瘤壁におけるコラーゲン線維の非薄化、血管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、破裂に至る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<sup>2)</sup>。内膜を覆う1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こっ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