

未破裂脳動脈瘤の治療指針 —国立病院機構における脳神経外科領域のEBM—

米 倉 正 大

要旨 未破裂脳動脈瘤の治療指針の確立のため国立病院機構の脳神経外科で初めてのEBM作成のための研究が12施設の国立病院を中心に始められている。5 mm以下の未破裂脳動脈瘤が発見された場合手術などの処置を行わず自然経過を観察するという前方視的研究である。2000年9月から540個(446例)が登録され、うち92個(89例)が除外されたため448個(373例)が経過観察され、その合計824.5 Aneurysm・Years (718 Person・Years)で平均22.8ヵ月の観察がなされている。これまで5個の破裂が認められ、また動脈瘤サイズ増大のため6個が処理された。Kaplan-Meier法で年間破裂率は0.5%であり単発性と多発性に分けるとそれぞれ0%と1.1%であった。女性、多発性、70歳以上の高齢、前交通動脈瘤などの因子が破裂因子の傾向は認めたが、統計学的有意差は認めなかった。これまでの結果から5 mm以下の単発性の未破裂脳動脈瘤は手術の適応は非常に慎重でなければならない。

(キーワード：小未破裂脳動脈瘤，年間破裂率，前方視的研究，EBM作成)

Therapeutic Guidance of Unruptured Intracranial Aneurysm :
EBM in the Neurosurgical Field of National Hospital Organization

Masahiro Yonekura

Abstract A prospective study is in progress at 12 national hospitals to determine the surgical standards for small unruptured intracranial aneurysm (SUAVE Study, Japan).

The concept of this study is observing the natural history of all small unruptured aneurysms (under 5mm in diameter) without surgical procedure. Since September 2000, 540 Aneurysms (446 Patients) with 92 Aneurysms (89 Patients) excluded by film judgment committees have been registered. 448 Aneurysms (373 Patients) have been followed up for a mean of 22.8 months (824.5 Aneurysm・Years). Five aneurysms have already ruptured (two of 249 Aneurysms in single type and three of 199 Aneurysms in multiple types). The annual rupture rate is 0.5% with Kaplan-Meier Method (0% in single type and 1.1% in multiple types). Six aneurysms were operated due to the enlargement of the aneurysm size. Considering these findings, the annual rupture rate might rise slightly. The important factors were the multiple types, female, over 70 years old, and anterior communicating artery aneurysm without a significant difference. These findings show that the surgical standards for unruptured aneurysm under 5mm are not set, especially in single type.

(Key Words : small unruptured intracranial aneurysm, annual rupture rate, prospective study, EBM)

国立病院機構長崎医療センター 脳神経外科
別刷請求先：米倉正大 国立病院機構長崎医療センター 脳神経外科
〒856-8562 長崎県大村市久原2丁目1001-1
(平成17年8月18日受付)
(平成18年3月17日受理)

はじめに

本邦において脳神経外科の領域でEBMの作成のためのいくつかの研究が進行している。脳梗塞に対するバイパス手術の適応 (JET Study), 塞栓性脳梗塞急性期におけるウロキナーゼ溶解の是非 (MELT Study), もやもや病における脳出血に対する血管吻合の可否 (JAM), 頸動脈狭窄に対する内科治療と外科治療の比較 (JCAS), 未破裂脳動脈瘤に対する手術適応 (UCAS Japan) などである。これらはすべて大学やナショナルセンターを中心に行われているプロジェクトである。一方, 国立病院機構を中心に2000年から3年間, 循環器病委託研究費の補助を受けて「未破裂脳動脈瘤の自然経過と予防的治療法に関する研究」(SUAVe Study)が行われ, その後も続けられている。この研究の目的は未破裂脳動脈瘤の自然経過を解明することで, わが国における未破裂脳動脈瘤の効果的かつ合理的な治療方針を確立するため未破裂脳動脈瘤の治療指針のEBMを作成することであり, さらに日本で広く行われている脳ドックの功罪についても言及することである。SUAVe Study (Small Unruptured Aneurysm Verification) は国立病院機構における脳神経外科のEBM作成のための最初の多施設共同研究となった。ここではその中間報告を行う。

方 法

未破裂脳動脈瘤が発見された場合, すべての症例を手術などの処置をしないで観察するという方法がもっとも正確な自然経過を知ることができるのであろうが, この方法には大きな危険をともなうことが予想される。そこで未破裂脳動脈瘤サイズを5 mm以下に限って経過観察することになった。その理由は, 1996年日本の主な163脳神経外科施設にアンケート調査をした結果によると, 5 mm以下の未破裂脳動脈瘤は手術などの処置を行わず様子を観察するという意見に87%の施設が賛同しているという報告がなされた¹⁾。この報告をもとに5 mm以下のサイズを観察することになった。何らかの理由で頭部のMRA, 3D-CT, 脳血管造影がなされ, 頭蓋内に5 mm以下の嚢状未破裂脳動脈瘤が発見された場合, 手術などの処置は行わず, すべての未破裂脳動脈瘤の自然経過を観察する。経過の途中その動脈瘤が2 mm以上の増大またはブレブをともない増大した場合, その処置は各施設の方針に任せる。対象症例はADLがほぼ自立していることが条件である (Rankin disability scale 1または2)。主旨に賛同した国立病院機構12施設 (文末)を中心にデータが集められ, 前方視的研究が行われるこ

とになった。条件に合う症例が発生すると, 登録チェックリストおよびキーフィルムを画像判定委員会に送付し, 条件を満たしている症例を6, 12, 24および36ヵ月ごとに経過観察し, 各症例最低3年間は観察することとした。

追跡症例および未破裂脳動脈瘤の分析

5 mm以下の未破裂脳動脈瘤の登録は2000年9月より開始され, 2004年1月の登録終了までの3年4ヵ月の間に540個 (446例) が登録された。これらのキーフィルムは画像判定委員会に順次集められ判定された。このうち92個 (89例) が除外され, 残りの448個 (373例) は条件に適合すると判定され, 引き続き経過観察されることになった。除外された92個の内訳は動脈瘤を否定されたのが66個, infundibular dilatationが14個, サイズ5 mm以上が10個, 紡錘状が2個であった。373症例の観察期間は718 Person・Years (824.5 Aneurysm・Years) の観察がなされ, 平均21.1ヵ月であった。

1) 追跡症例の分析

除外された残り373症例の分析では男性135例 (36%), 女性238例 (64%) で平均年齢は62歳 (23歳-89歳) であった。未破裂脳動脈瘤が発見された理由は, 脳ドックや不定愁訴などを合わせると199例 (54%) であり, 不安にともなう検査で発見された人が半数以上を占めた。脳梗塞や脳腫瘍など頭蓋内疾患の精査で発見された症例は116例 (31%), 破裂脳動脈瘤に合併した症例は37例 (10%) と4割がすでに脳神経疾患を有している症例であった。

合併症についてみると, 持たない症例は117例 (31%) であり, 高血圧は93例 (25%) にみられた。過去に脳血管障害を併発していたのは59例 (16%), 心疾患26例 (7%), 糖尿病23例 (6%) であった。

2) 未破裂脳動脈瘤 (5 mm以下) の分析

経過観察されることになった448個の未破裂脳動脈瘤の発生部位別分布では, 内頸動脈瘤173個 (39%), 中大脳動脈瘤158個 (35%), 前交通動脈瘤60個 (13%), 脳底動脈瘤33個 (7%), 前大脳動脈瘤12個 (3%) などであった。ここで特徴的な所見は前交通動脈瘤の分布は破裂群では30%付近であるのに対し, 未破裂群では13%と著明に低かった。図1は動脈瘤を部位別についてサイズ1 mmごとの発生頻度を示している。ここで特徴的なのは図右側に示すように破裂群3,543例での内頸動脈, 中大脳動脈, 前交通動脈に発生する頻度はそれぞれ29.8%, 28.4%, 26.5%とほぼ似かよった頻度で発見されている。

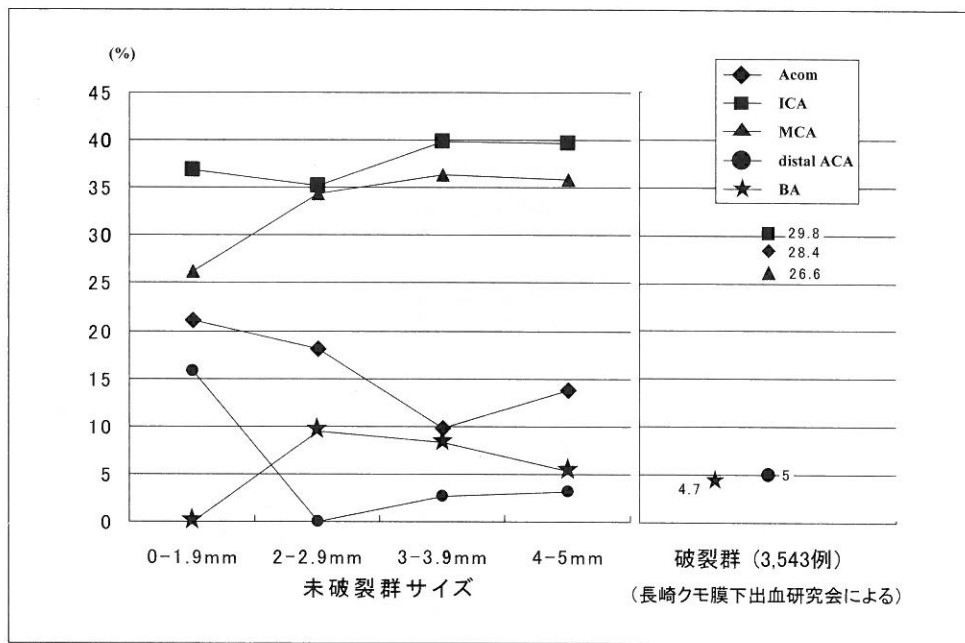


図1 動脈瘤部位別における各サイズごとの動脈瘤分布 [448例]

一方未破裂群でみると2mm以下のサイズではそれらの頻度はそれぞれ36.8%、26.3%、21.1%となっているが、3mmおよび4mm台の所でみると、前交通動脈瘤の発生頻度は明らかに低下し、その頻度が9.8%–13.7%と著明に減少している。この所見は前大脳動脈瘤にもみられる。

3) 追跡終了症例の分析

現在まで追跡終了となった症例は35例である。そのうち9例には2個の動脈瘤があり動脈瘤としては44個であった。その内訳は破裂した症例は5例であり、この動脈瘤に併発していたのは2個で合計7個、増大して危険が認められたため処置されたのは6例でこの時いっしょに処置されたのは2個で合計8個が追跡終了している。そのほか他の疾患で死亡したのは9例(12個)であった。また患者本人が途中追跡拒否をしたとか住居移転のため追跡不能になった症例は15例(17個)であった。これらの症例は登録から追跡できたところまでを観察期間として計算された。図2は未破裂脳動脈瘤の観察期間の長い順に下のほうから並べ、破裂(実線)またはサイズ増大で処置(点線)を行ったため観察終了となった期間を示している。観察期間の長い動脈瘤は破裂や増大のための処置が少ない傾向がうかがえる。

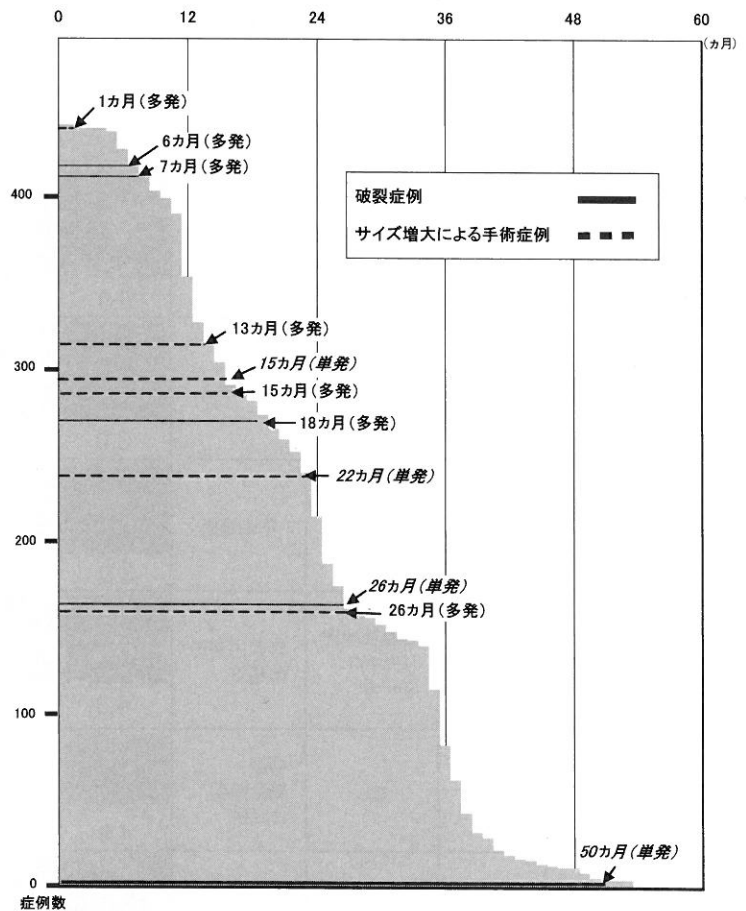


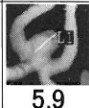


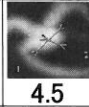
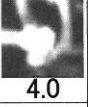
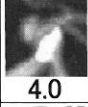
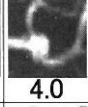




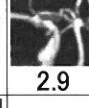
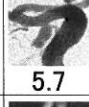

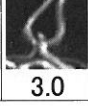
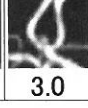
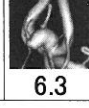


図2 全未破裂脳動脈瘤患者の観察期間と破裂またはサイズ増大による手術症例の観察期間との関係

表1 破裂症例とサイズ増大による処置症例の一覧

1 a. 破裂した症例 (5例)

年齢性		部位	既往歴	発見理由	登録時 (mm)	6か月 (mm)	12か月 (mm)	24か月 (mm)	36か月 (mm)		破裂時
71 F	多発	Acom	高血圧, 脳梗塞, GH産妊, 下垂体腺腫	頭蓋内疾患の精査	 4.9	 4.9				7か月後破裂 5.9mmに増大 →clipping	 5.9
77 F	多発	Lt-MCA	高血圧, 心疾患	不定愁訴	 4.5	 4.5				7か月後破裂 →死亡	 4.5
42 F	多発	Lt-MCA	高血圧	不定愁訴	 4.0	 4.0	 4.0			18か月後破裂 7mmに増大 →clipping	 7.0
53 F	単発	Rt-ICA	高血圧	頭蓋内疾患の精査	 2.9	 2.9	 2.9	 2.9		27か月後破裂 5.7mmに増大 →coiling	 5.7
64 M	単発	Acom	高血圧, 糖尿病, 高脂血症	左眼痛 複視	 3.0	 3.0	 3.0		なし	50か月後破裂 6.3mmに増大 →clipping	 6.3

1 b. サイズ増大による処置症例 (6例)





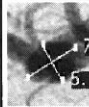

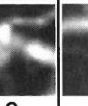

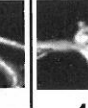

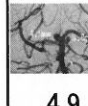
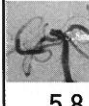

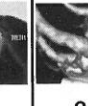
年齢性		部位	既往歴	発見理由	登録時 (mm)	6か月 (mm)	12か月 (mm)	24か月 (mm)	処理	
65 F	多発	Lt-MCA	高血圧	不定愁訴	 5.0	 5.0	 5.0	 5.0	27か月後 clipping	 7.0 5.1
58 F	多発	Acom	なし	不定愁訴	 3.0	 3.0			12か月 clipping	 5.0
73 F	単発	Rt-ICA	高血圧	不定愁訴	 3.0	 3.0	 3.0	 3.0	22か月後 clipping	 5.0
51 M	多発	Rt-ICA	脳血管障害 TIA, LtM1, Stenosi	頭蓋内疾患 の精査	 4.3	 4.3			12か月 clipping	 Bleb 2個 5.0
62 F	多発	BA	なし	破裂 脳動脈瘤 に合併	 4.9				1か月 coiling	 5.8
58 F	単発	Lt-MCA	高脂血症	不定愁訴	 3.3	 3.3			12か月 clipping	 5.5

表2 破裂およびサイズ増大と因子の関係

2 a. 破裂と因子 (5例, 5個)							
	症例数	破裂			動脈瘤数	破裂	
男性	135	1	0.74%	単発	249	2	0.80%
女性	238	4	1.68%	多発	199	3	1.51%
p=0.448				p=0.481			
	症例数	破裂			動脈瘤数	破裂	
70歳未満	283	3	1.06%	Acom	60	2	3.33%
70歳以上	90	2	2.86%	ICA	173	1	0.58%
p=0.404				MCA	158	2	1.27%
				1: p=0.102, 2: p=0.510, 3: p=0.310			
2 b. サイズ増大と因子 (23例, 25個)							
	症例数	増大			動脈瘤数	増大	
男性	135	5	3.70%	単発	249	12	4.82%
女性	238	18	7.56%	多発	199	13	6.53%
p=0.137				p=0.432			
	症例数	増大			動脈瘤数	増大	
70歳未満	283	14	4.95%	Acom	60	5	8.33%
70歳以上	90	9	10.0%	ICA	173	10	5.78%
p=0.083				MCA	158	7	4.43%
				1: p=0.448, 2: p=0.578, 3: p=0.259			

結 果

1) 破裂症例の分析

現在までの経過観察中に脳動脈瘤の破裂をきたしたのは、5症例であった。表1aはその症例一覧を示している。4例は女性であり、3例は多発性であった。さらにすべてが高血圧症で治療がされている症例であった。動脈瘤サイズは経過観察中には変化していないが、破裂時は確認された4例はすべてサイズが増大していた。表2aは性別、年齢、多発性および動脈瘤部位などの因子についての統計学的有意差をみたものである。女性、70歳以上、多発性、前交通動脈瘤に破裂しやすい傾向は認められたが、統計学的な有意差は認めなかった。

2) 動脈瘤サイズ増大症例の分析

観察期間中動脈瘤サイズの増大を認めたものは23例(25個)であった。表2bは性別、年齢、多発性および動脈瘤部位などの因子についての統計学的有意差をみたものである。女性、70歳以上、多発性、前交通動脈瘤にサイズ増大の傾向を認めたが、統計学的優位差は70歳以上の因子のみであった。この中で2mm以上増大したり、ブレブをともない破裂の危険があると判断された6個の動脈瘤は各々の施設で処置がなされた。表1bはその6症例の一覧を示す。5例にクリッピング術が、また脳底動脈瘤の1例にコイルリング術がなされすべての症例がADL1で退院した。

3) 動脈瘤の増大と破裂にいたる過程の分類と症例の分布

脳動脈瘤が発生しそれが徐々に増大する過程でその一部が破裂していることは、経験的に知られている。しか

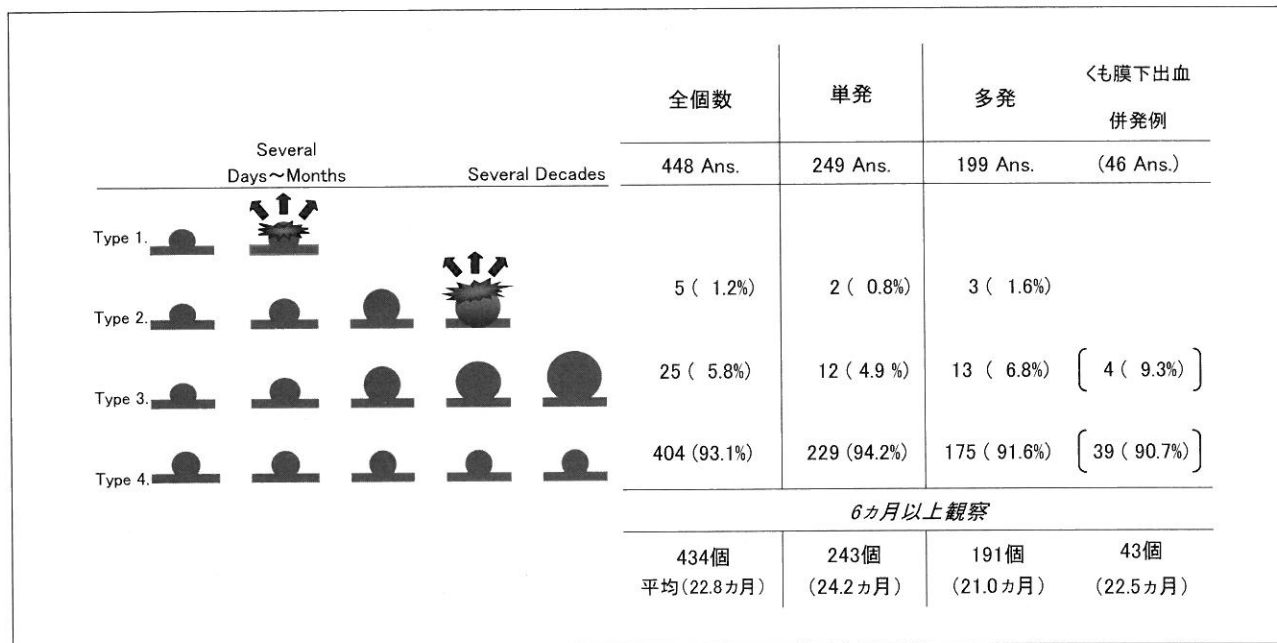


図3 未破裂脳動脈瘤の増大および破裂過程と症例分布

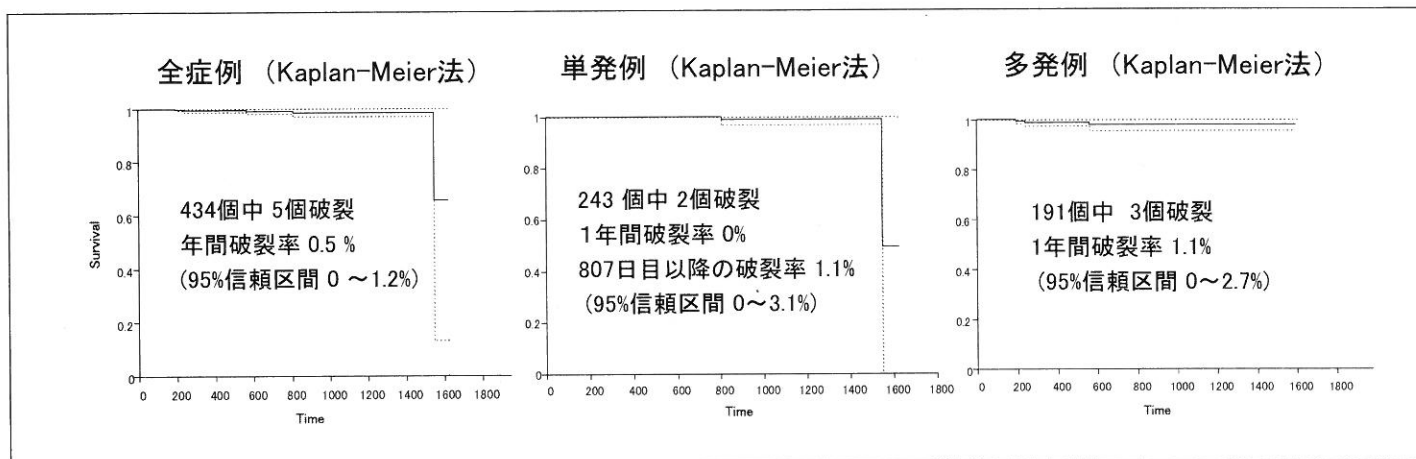


図4 年間破裂率

しその増大速度や破裂する因子などは不明であるが、それらを考慮してその過程を大きく4つに分類した。動脈瘤が発生すると短期間（数日から数ヵ月）の間に破裂する（Type 1）。発生後徐々に増大する過程で破裂する（Type 2）。発生後徐々に増大するが破裂しない（Type 3）。発生後小さな動脈瘤（数ミリ程度）のままサイズが変化しない（Type 4）。この分類に登録されている動脈瘤を振り分けたのが図3である。Type 1は存在なく、Type 2は5個（1.2%）、Type 3は25個（5.8%）、Type 4は404個（93.1%）であった。観察期間が長くなればなるほどType 4と思われていたものが、Type 3あるいはType 2になる可能性が高い。さらに単発性と多発性に分けてみるとType 2では2倍、Type 3では1.5倍

それぞれ多発性が多かった。

4) 年間破裂率 (Kaplan-Meier 法)

現在まで448個（373例）のうち最低6ヵ月の観察が終了したのは434個（366例）であり、このうち5個に破裂がおこった。図4に示すように年間破裂率にすると0.5%（IC：0-1.2%）であった。さらに単発例と多発例に分けて計算するとそれぞれ243個中2個破裂で1年目の年間破裂率は0%（IC：0-3.1%）、191個中3個破裂で年間破裂率は1.1%（IC：0-2.7%）であった（図4）。しかし正確には6個がサイズ増大のため処置がなされている。これらがすべて処置された日に破裂したと仮定すると、434個中11個の破裂となり年間破裂率は

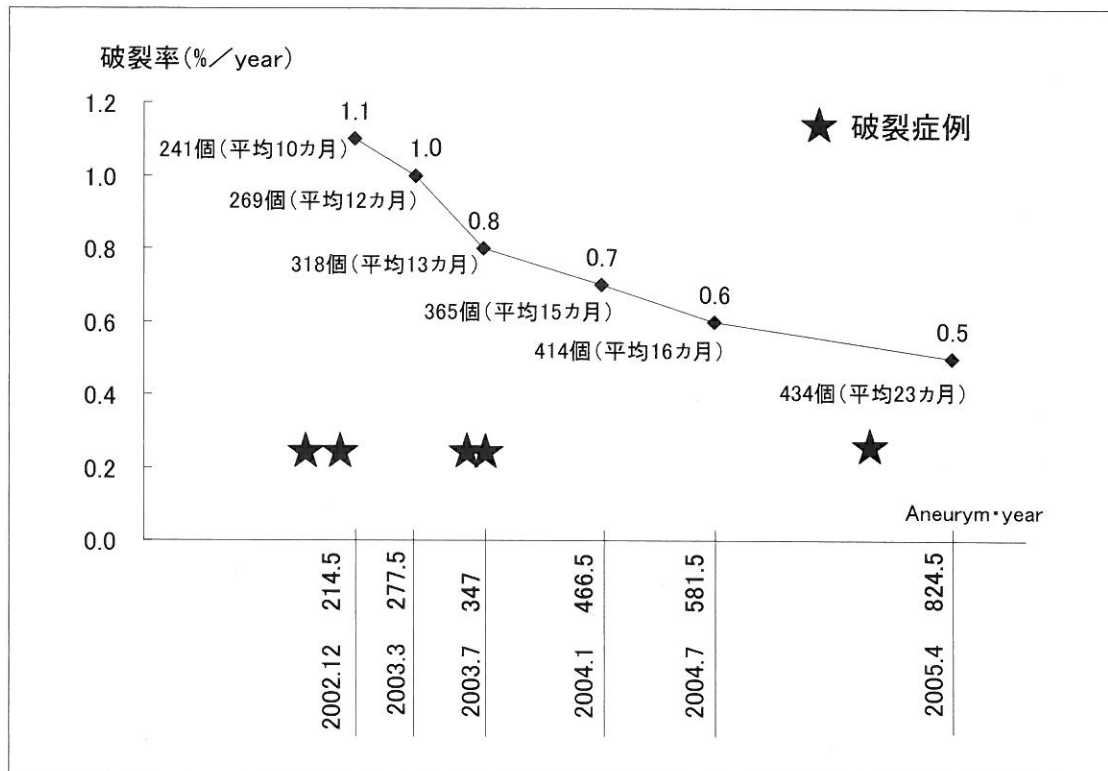


図5 年間破裂率の推移

0.7% (IC : 0-1.5%) となる。さらに単発と多発ではそれぞれ0.6% (IC : 0-1.7%), 1.6% (IC : 0-3.5%) となる。すなわち、5 mm以下の小未破裂脳動脈瘤の年間破裂率は最悪0.5-0.7%となった。

5) 年間破裂率の推移

図5はこの研究が始まり2年経過した時点より現在までの年間破裂率の推移を示したものである。第一回目の集計時は241個中2個(平均観察期間10カ月)の破裂を認めた。この時の年間破裂率は1.1%であった。その後、登録未破裂脳動脈瘤の数も増加していったが、平均観察期間も長くなるにしたがって、年間破裂率は1.0, 0.8, 0.7, 0.6, と低下していき現在0.5% (平均観察期間23カ月) となっている。

考 察

未破裂脳動脈瘤の治療適応の騒ぎの発端は、1998年 New England Journalに掲載されたISUIA (International Study on Unruptured Intracranial Aneurysms) のデータからである²⁾。その中で未破裂脳動脈瘤の年間破裂率は動脈瘤サイズ10mm以下のグループで0.05%であると発表された。この破裂率は200名の未破裂脳動脈瘤を持つ患者では年間1人だけが破裂するという、これ

まで日本で考えていた値(2-4%)よりはるかに低いことに驚かされたのである。未破裂脳動脈瘤の治療にともなう合併症は低くみても4%前後といわれており、もしISUIAの報告が正しければ、年間破裂率はその合併症のおこる確率をはるかに下回り、手術などの意義は認められないことになる。その後二度目のISUIAから報告でも7mm以下でウィリス輪前半の動脈瘤であれば、くも膜下出血の既往がない場合の年間破裂率は0%、ある場合は1.5%であると発表された³⁾。われわれの研究でも単発性であれば0%であるが、多発性では1.1%となり同様の結果となっている。われわれの年間破裂率の推移をみると観察期間が長くなればなるほど、破裂率は低下しており、この研究はまだ中間発表なので、今後破裂率が現在より高くなるとは考えにくい。観察期間が長くなれば破裂率が低下するという事実はわれわれのいうType4(発生するが小さいままサイズを変化させないもの)がかなりの数存在していることが推測される。またこの研究ではなかなか捕らえにくいType1(発生して短期間のうちに破裂するもの)が存在している可能性が高い⁴⁾。さらにわれわれのデータより前交通動脈瘤の5mm以下のサイズ別分布で3mm以上から5mmまでの領域でその発生頻度が10-15%と破裂群の頻度約30%に比し非常に低くなっている点を考えると前交通動脈瘤

は小さい時期に Type 1 の経過で破裂している可能性が高いことが示唆された。すなわち Type 1 が多く存在すると、くも膜下出血症例の統計学的数値から未破裂脳動脈瘤の手術適応を推測することは難しくなる。Type 1 の経過をたどったくも膜下出血患者はわれわれがみている未破裂脳動脈瘤の症例とは異なった症例である。

結 論

- 1) 5 mm 以下の未破裂脳動脈瘤は年間破裂率が非常に低いいため、手術の適応に十分な配慮が必要である。とくに脳ドックなどで発見される 5 mm 以下の単発性の未破裂脳動脈瘤は手術の適応はないと考えられた。
- 2) 5 mm 以下の動脈瘤で破裂をおこすものはわれわれが発見する未破裂脳動脈瘤とは異なった増大および破裂過程 (Type 1) をたどっているものが大部分を占めている可能性が高い。この種の動脈瘤は前交通動脈瘤が多いと推測された。
- 3) Type 4 が多く含まれていれば、観察期間が長いと年間破裂率は低くなる。正確な未破裂脳動脈瘤の年間破裂率を知るためには十分な観察期間が必要である。

本研究への参加者および参加施設は以下のとおり：

主任研究者 米倉 正大 国立病院機構長崎医療センター
 分担研究者 櫻井 芳明 国立病院機構仙台医療センター
 園部 真 国立病院機構水戸医療センター
 小林 一夫 国立病院機構埼玉病院
 石毛 尚起 国立病院機構千葉医療センター

中村 芳樹 国立病院機構東京医療センター
 高橋 立夫 国立病院機構名古屋医療センター
 池田 清延 国立病院機構金沢医療センター
 中島 伸 国立病院機構大阪医療センター
 浦西龍之介 国立病院機構大阪南医療センター
 中井 國雄 国立病院機構南和歌山医療センター
 西浦 司 国立病院機構岩国医療センター
 陶山 一彦 国立病院機構長崎医療センター
 菅谷 雄一 銚子市立総合病院
 小笠原邦昭 岩手医科大学
 菊池 晴彦 神戸市立中央病院

文 献

- 1) Yoshimoto T, Mizoi K: Importance of unruptured cerebral aneurysms. *Surg Neurol* 47: 522-526, 1997
- 2) Wiebers DO: Unruptured intracranial aneurysms: Risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med* 339: 1725-1733, 1998
- 3) Wiebers DO: Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362: 103-110, 2003
- 4) Yonekura M: Importance of prospective studies for deciding on a therapeutic guideline for unruptured cerebral aneurysm. *Acta Neurochir* 82: 21-25, 2002