

## 論文の内容の要旨

### 未破裂脳動脈瘤の出血率に関する単施設後方視的研究

木村 俊運

#### 序文

くも膜下出血は脳血管障害による死亡の 10.3%、総死亡の 1.1%を占め、壮年期にも多く起こることから社会的にも重要な疾患である。治療技術の進歩はあるものの、予後は発症時の重症度に依存するため、予防が重要となる。くも膜下出血の約 85%は既存の脳動脈瘤(未破裂脳動脈瘤)からの出血によるとされるが、本邦では CT/MRI の普及率が高く、頭蓋内精査が低い閾値で行われ、また脳ドックが広く提供されていることも影響して、症状を呈していない未破裂脳動脈瘤がしばしば発見される。しかし、未破裂脳動脈瘤自体の有病率は 3~6%とされ、くも膜下出血を起こすのはそのごく一部である。根治的治療には多くの医療資源が必要であり、また治療自体による後遺症のリスクがあるため、どのような未破裂脳動脈瘤がくも膜下出血を起こすかは、治療適応を決定する上で重要な問題である。治療されなかった未破裂脳動脈瘤がどれくらいの頻度で出血するかに関しては、多くの単施設観察研究、いくつかの多施設前向き観察研究が報告されているが、くも膜下出血を来した場合に致死的になりうるなどの制約から、観察期間が短いものが多い。

今回、われわれは NTT 東日本関東病院の電子カルテデータベースを用いることで、未破裂脳動脈瘤の病名が付けられた患者を抽出することにより、病名により前向きに登録され、経過を見た全ての未破裂脳動脈瘤患者を対象とすることで、単施設研究の中では観察患者数が 772 人と多く、長期間の観察結果を得、これにより観察期間中のくも膜下出血発症の危険性について調査した。

#### 対象

NTT 東日本関東病院に電子カルテが導入された 2000 年 12 月から 2009 年 12 月に未破裂脳動脈瘤関連病名が付けられた患者 4134 人を対象とした。

#### 方法

本研究は上記対象を用いた Retrospective cohort study である。まず電子カルテから抽出された患者 4145 名のカルテ内容、及び画像ビューワー上で脳血管画像を確認し、実際に脳動脈瘤がある患者を選別した(n=907)。その際、セカンドオピニオンのみなど、脳血管の画像データがないものは 106 例あり、除外した。動脈瘤ありと判断したものの中で、海綿静脈洞内に発生する海綿静脈洞部内頸動脈瘤に関しては、硬膜外に位置し、出血を来す可能性は低いため、除外した(n=36)。また紡錘状動脈瘤(n=38)、脳動静脈奇形に伴う脳動脈瘤(n=6、1 例は紡錘状)は病態が異なるた

め除外した。

動脈瘤が実際に認められた 722 例について、画像サーバー上の各患者の画像情報から未破裂脳動脈瘤発見日の情報を取得し、観察開始日とした。また、動脈瘤に関する部位・大きさ・形状の他、出血に寄与するとされる因子(性別、年齢、喫煙の有無、アルコールの摂取、高血圧の有無、脂質異常症の有無、くも膜下出血の家族歴、くも膜下出血の既往歴) に関して情報を抽出した。

本研究の最終追跡日は 2014 年 12 月 31 日とした。くも膜下出血発症例・死亡例に関してはそのイベントが起こった年月日を確認した。動脈瘤の出血は、CT、MRI などの画像、もしくは剖検で確認されたものとし、頓死及び発見時死亡して剖検などによる死因の確定がなされなかった症例は出血件数には含めないこととした。動脈瘤の根治的治療がなされた場合、その治療日までを観察期間とした。複数の未破裂脳動脈瘤を持ち、その一部のみ治療された場合は、全ての未破裂脳動脈瘤が治療された日、もしくは最終追跡日までを観察期間とした。

その上で 1. 人年法による動脈瘤からの出血率、2. Cox 比例ハザード分析により動脈瘤の出血に寄与する因子、3. Kaplan-Meier 法による累積出血率を評価した。

## 結果

1. 観察期間中に、動脈瘤からの出血によると考えられるくも膜下出血が 19 件認められた。同期間に対象患者の 53 件の死亡が確認され、死因が特定されなかった頓死・死亡発見が 5 例あった。動脈瘤の全非イベント観察期間は 3320.8 人・年であり、この期間中の出血率は 0.57%/年であった。2. Cox 比例ハザード分析を行い、単変量解析では動脈瘤の大きさ・部位が前交通動脈もしくは内頸動脈後交通動脈分岐部(以下 Acom/Pcom)・不整形が有意に出血に寄与していた。多変量解析では、大きさ(ハザード比 6.65 (95%CI 1.87-23.62))・Acom/Pcom の部位(ハザード比 4.03 (95%CI 1.56-10.39))が有意な危険因子であった。3. Kaplan-Meier 法による累積出血率を見ると、1 年では 1.2%、5 年では 3.4%であった。一方、5mm 未満/以上で各群をプロットすると、5mm 未満の動脈瘤の 1 年累積出血率は 0.3%であり、先行研究の結果に近いものであった。Acom/Pcom とそれ以外の部位をまとめてプロットすると、Acom/Pcom では 1 年累積出血率 2.9%、5 年累積出血率 8.1%であり、その他の部位が 1 年累積出血率 0.5%、5 年累積で 1.8%に過ぎないことを考えると著しく高い結果であった。また 5 年目以降には出血が見られなかった。

## 考察

本研究では、単一施設における電子カルテから抽出した、未破裂脳動脈瘤患者の予後を調べることにより、未破裂脳動脈瘤の観察期間中の出血率、出血に寄与する因子、累積出血率を調査した。その結果、3320.8 人・年の観察期間(平均 4.6 年)で 19 件の動脈瘤からの出血を認め、観察期間中の出血率は 0.57%/年であった。Cox 比例ハザード分析を用いて、出血に寄与する因子を

調べたところ、5mm以上の大きさ、動脈瘤部位が Acom/Pcom であることが、多変量解析で有意に出血に寄与していた。また Caplan Meier 法を用いた解析では、1年累積出血率は1.2%、5年累積出血率3.4%であった。

人年法による出血率(0.57%/年)は、本邦の既存報告の多くと比して低い結果となっている。これは既存報告においてリスクが高いとされた因子を持つ動脈瘤が、積極的に治療された結果、これらの動脈瘤の観察期間が短くなり、危険因子の少ないものの観察期間が長くなったためと考えられる。

動脈瘤からの出血に寄与する因子としては、動脈瘤の大きさと Acom/Pcom の部位が有意に出血に寄与していた。大きさに関しては、過去の多くの報告でも指摘されている。動脈瘤が大きくなるほど動脈瘤壁に加わるずり応力が変化するなど、血行力学的なストレスが生物学的な変化を引き起こしやすくなるものと考えられる。部位に関しては、前交通動脈部は左右の前大脳動脈から、後交通動脈は内頸動脈に加えて後大脳動脈からも血流を受けることから、血圧や脈拍の変化によって内部の血流・瘤壁への血流の変化が生じやすい可能性がある。その一方で、くも膜下出血の原因となる部位は前交通動脈部、内頸動脈-後交通動脈分岐部とともに中大脳動脈分岐部が同程度の頻度で見られるという事実とは解離がある。これには2つの可能性があり、①くも膜下出血を起こす中大脳動脈瘤は、できてからかなり短い期間で出血を起こすという可能性、② NTT 東日本関東病院が開頭手術中心の施設であり、より表面に近く、手術リスクの小さいとされる中大脳動脈瘤が、高齢など全身リスクが高い症例を含めて根治的治療を行われた結果、危険性の高い中大脳動脈瘤の観察期間が短くなった可能性がある。

Kaplan-Meier 法による累積出血率の結果は、1年出血率で1.2%と、期間全体の出血率よりも高くなっている。これは観察期間が長いものは、先行研究などの知見に基づいて(出血の危険性が低い)根治的治療の必要性が低いと判断されたものが多くなると考えられ、全観察期間では低めに見積もられるものと考えられる。Acom/Pcom とそれ以外を分けて分析すると、Acom/Pcom では1年累積出血率2.9%、5年累積出血率8.1%であり、その他の部位が1年出血率0.5%、5年累積で1.8%に過ぎないことを考えると著しく高い。前述のようにくも膜下出血の原因として、中大脳動脈瘤が Acom/Pcom と近い責任部位であることとは解離があり、発生から出血までの期間が非常に短い可能性と、根治的治療介入の閾値が低かった可能性が考えられる。

また本研究では、発見後5年後以降には出血が見られなかった。その理由として、1. 治療介入により出血のリスクが高い動脈瘤の絶対数が減ったことで、残った出血を起こしにくい動脈瘤の観察期間が長くなった可能性、2. 動脈瘤の出血リスクが高い期間は限られており、この期間を過ぎると安定化することが考えられる。実際の手術中に遭遇する小型の動脈瘤は壁が薄く、内部の血流が透見されるようなものが多い。一方、くも膜下出血の原因動脈瘤の中で、5mm

未満の小型のものは少ないことと考え合わせると、これらの薄い部分のほとんどは一定期間に修復されて安定化し、修復が上手くいかない場合に出血が起こるという可能性が考えられる。

## 結論

単一施設の電子カルテから未破裂脳動脈瘤関連病名を持つ患者 4145 人を抽出し、その中から実際に動脈瘤が確認できた 722 人について、動脈瘤からの出血の危険性と寄与する因子について検討した。3320.8 人・年の観察で 19 件のくも膜下出血が確認され、年間の出血率は 0.57% であった。出血に寄与する因子は 1. 大きさが 5mm 以上、2. 前交通動脈瘤もしくは内頸動脈-後交通動脈分岐部動脈瘤であることであった。累積出血率は 1 年 1.2%、5 年 3.4%であったが、5 年目以降には出血は認められなかった。根治的治療による介入が影響している可能性はあるが、個別の動脈瘤の出血リスクが高い期間は限られている可能性がある。