未破裂脳動脈瘤の治療指針

— 小未破裂脳動脈瘤の手術適応 —

米 倉 正 大 菊 池 晴 彦*

A Guideline of Surgical Treatment for Small Unruptured Intracranial Aneurysms

by

Masahiro Yonekura, M.D., and Haruhiko Kikuchi, M.D.*

from

Department of Neurosurgery, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center

*Department of Neurosurgery, Kobe City Medical Center General Hospital

Prospective SUAVE-Study (Small unruptured aneurysms Verification) validated to be compatible with the controversy about the unexpectedly low annual rupture rate of 0.05% for aneurysms smaller than 10 mm in diameter with no SAH from the ISUIA in 1998 and the large proportion of ruptured aneurysms encountered by neurosurgeons that are smaller than 10 mm in diameter. Small unruptured aneurysms were unexpectedly discovered to have a very low rupture rate, because the majority of the small ruptured aneurysms exist a short time from their occurrence until rupture. From these results, our guideline states that a single aneurysm smaller than 5~7 mm in diameter should be very cautiously treated.

(Received May 30, 2008; accepted July 15, 2008)

Key words : small cerebral aneurysm, low annual rupture rate, EBM, prospective study

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 17 : 843-849, 2008

はじめに

1998 年、『The New England Journal of Medicine』に ISUIA から報告された未破裂脳動脈瘤の年間破裂率の低さに全世界の脳神経外科医は驚かされた⁴⁾。あれから 10 年を経過したが、その報告を凌駕する論文は現在まで出てきていない。ISUIA の報告は、その症例の多さや観察期間の長さから、分析された結論を一概に否定できるものではない。脳神経外科医が日常遭遇する破裂脳動脈瘤の大半は 10 mm 以下であり、ISUIA の報告である 10 mm 以下の未破裂動脈瘤の年間破裂率 0.05% という結果を簡単に受け入れることはできない。一方、偶然に発見

される小さな未破裂脳動脈瘤は本当に脳神経外科医が考えているほど破裂しやすいのかどうかの証拠はまだ実証されていない。本稿では、これまで報告されている ISUIA, UCAS-Japan, それに加え、5 mm 以下の小さな未破裂脳動脈瘤を prospective に観察した SUAVE-Study の結果を踏まえ、日常診療で問題となる小さな未破裂脳動脈瘤の年間破裂率を分析し、その手術適応について述べる。

ISUIA の報告とその真偽

ISUIA は米国、カナダ、ヨーロッパにおける 53 施設の

独立行政法人国立病院機構長崎医療センター脳神経外科／〒856-8562 大村市久原 2 丁目 1001-1 [連絡先：米倉正大]

Address reprint requests to : Masahiro Yonekura, M.D., Department of Neurosurgery, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center, 2-1001-1 Kubara, Omura-shi, Nagasaki 856-8562, Japan

*神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外科

Table 1 Part II from ISUIA : 5-year cumulative rupture rates¹³⁾

	<7 mm		7~12 mm	13~24 mm	≥25 mm
	SAH (-)	SAH (+)			
Cavernous carotid artery (n=210)	0%	0%	0%	3.0%	6.4%
AC/MC/IC (n=1,037)	0%	1.5%	2.6%	14.5%	40%
Post-P comm (n=445)	2.5%	3.4%	14.5%	18.4%	50%
SAH (-)	0%	under 7 mm			
SAH (+)	0.3%				
	0.5%	7~12 mm			

1,449名の未破裂脳動脈瘤(1,937個)を持つ患者を2つに分類し、クモ膜下出血の既往のないグループ1(727名)とクモ膜下出血の既往を持つグループ2(722名)を12,023人・年(平均観察期間8.3年)retrospectiveに観察して、その動脈瘤サイズ別の破裂率を算出した。1,449名中に観察期間の間に破裂した動脈瘤は32個(グループ1は12個、グループ2は20個)であり、そのうち28個は観察期間の最初の7.5年までに破裂している。動脈瘤のサイズを10mm以下に限ると、グループ1の中での破裂は1例のみであり、グループ2での破裂は17例であった。その結果、サイズ10mm以下ではグループ1で0.05%と低い破裂率を示し、グループ2ではその約11倍で0.5%であったと報告している。しかしこの報告に多くの脳神経外科医が不満を持った¹⁾²⁾¹⁰⁾¹²⁾。サンプルの中にcavernous aneurysmが多すぎるとか、手術や観察例の基準がはっきりしないなど、またWinnら¹⁴⁾は、もし0.05%の破裂率であれば人口の16%の人が動脈瘤を持っていなければならないとか、RiinaとSpetzler⁸⁾は、北米でのクモ膜下出血が年間28,000人発生していることが説明できないなどとISUIAの示した破裂率に反論した。これらの反論に対しISUIAは、2003年、『Lancet』に第2弾として、前回のデータのretrospectiveな要素を排してprospectiveな研究に導いた報告を行った¹³⁾。この中でTable 1に示すように、5年累積破裂率でクモ膜下出血の既往のないグループでの7mm以下の小さなAC/MC/ICの動脈瘤では0%、既往のあるグループでも年間0.3%であると報告し、前回のISUIA報告の信憑性を確認する形となった。

脳神経外科医の反論は、動脈瘤が発生してから徐々に増大する過程で、同じ確率で破裂していると仮定した場合のみを想定しているとするものである。しかし、5mm以下の動脈瘤は発生してから数日あるいは数カ月以内に破裂していると考え、ISUIAの報告に対する脳神経外科医の疑問を説明できる。すなわち小さな動脈瘤、特に5mm以下の動脈瘤は、それが発生してから短期間

のうちに破裂していれば、脳神経外科医は破裂している小さな破裂脳動脈瘤を多く経験することになる。一方、偶然に発見される小さな動脈瘤は大きくなっていく過程の動脈瘤に限られているため破裂しにくい動脈瘤であると理解すれば、ISUIAの低い破裂率の報告も納得がいく。はたして小さな脳動脈瘤は発生してから短期間のうちに破裂しているのかどうかを確認する質の高いprospectiveな研究が必要となる。これについては、後にSUAVE-Studyの報告で述べる。

UCAS-Japanの報告

最近のUCASの報告¹¹⁾によると、登録された未破裂脳動脈瘤の症例は6,632例(8,150個)において10,836人・年観察され(平均観察期間1.63年)、年間破裂率は0.5%以上になると報告されている。これは小さい動脈瘤に限らず、すべてのサイズを含んだ破裂率である。現在のところ、これ以上の詳細な報告は見当たらない。ここで問題となるのは観察期間の短さである。3カ月以下の観察期間の症例が1,066例含まれており、先ほどの理論によると観察期間が短ければ短いほど破裂率は高くなる傾向を示してくる。UCAS-Japanの観察期間が長くなり詳細な分析が加えられれば、より詳細な治療指針が導かれることと思われる。

日本脳ドック学会の報告

2003年、脳ドックガイドラインが示した報告³⁾によると、現在まで無症候性未破裂脳動脈瘤の破裂率に関してエビデンスの高い文献は存在しないとしている。わが国の1990年以降の文献をまとめ、クモ膜下出血のない10mm以下の無症候性動脈瘤の年間破裂率は1.9%であったと述べているが、最も重要な観察期間など詳細なデータはなく、エビデンスとしては低い。多くの文献から推定される年間破裂率は、無症候性未破裂脳動脈瘤全体と

Fig. 1 Natural history of small unruptured cerebral aneurysms from the SUAVE-Study

The solid line shows ruptured aneurysms, The dotted line shows operated aneurysms.

Fig. 2 The change of annual rupture rate from the SUAVE-Study

しては0.5～1.9%であり、おおよそ1%と推測されとしている。推奨されることは、一般的に脳動脈瘤の最大径が5 mm 前後より大きく、年齢がほぼ70歳以下で、その他の条件が治療を妨げない場合は、手術的治療が勧められる。ことに10 mm 前後より大きい病変には強く勧められるが、3, 4 mm の病変、また70歳以上の場合にも、動脈瘤の大きさ、形、部位、手術のリスク、患者の平均余命などを考慮して個別的に判断すると述べられており、日本脳ドック学会のガイドラインでは小さな未破裂

脳動脈瘤の治療指針については詳しく言及されていない。

SUAVE-Study による研究報告

5 mm 以下の未破裂脳動脈瘤が発見された場合、すべての症例で手術などの処置を行わず prospective に自然経過を観察し、破裂率を算出する高いエビデンスを有する研究が2000年から行われ、このほどその結果が発表された¹⁶⁾。日本の13施設に登録された5 mm 以下の未破

Fig. 3 The classification process of ruptured and increased size of small unruptured aneurysms

Table 2 Risk factors that contribute to the rupture of an unruptured intracranial aneurysm

Study	Year (s)	Risk factors *
ISUIA ¹³⁾	2003	1, 2, 3
Juvela, et al. ⁶⁾ and Juvela ⁷⁾	2000, 2003	3, 6, 8
ISUIA ⁴⁾	1998	1, 2, 3, 6, 8
Juvela, et al. ⁵⁾	1993	3, 6
Schievink ⁹⁾	1997	5, 7, 8
Yasui, et al. ¹⁵⁾	1997	4
Yonekura ¹⁶⁾	2006	9

- * 1. Indicates history of SAH (2)
 2. Aneurysm location (2)
 3. Aneurysm size (4)
 4. Multiple aneurysms (1)
 5. Familial intracranial aneurysms (1)
 6. Patient age (3)
 7. Gender (1)
 8. Cigarette smoking (3)
 9. Hypertension (1)

裂脳動脈瘤患者 374 名 (448 個) が最低 3 年以上観察された。その観察期間は、1,553 人・年 (平均観察期間 3.5 年) である。この期間中に 7 例に破裂を認めた。Fig. 1 は、448 個の未破裂脳動脈瘤の観察期間を横軸に表し並べたものである。実線は破裂した動脈瘤を、点線は 5 mm 以上に増大して治療されたものを示している。観察期間の短い時期に多くのイベントが起こっていることがわかる。研究期間中に経過途中で Kaplan-Meier (K-M) 法で算出された年間破裂率の推移を示したのが Fig. 2 である。観察期間が長くなるにしたがって破裂率が低下しているのがわかる。5 mm 以下のすべての未破裂脳動脈瘤における年間破裂率は 0.45% 付近で落ち着きそうである。さらにこれを単発グループと多発グループに分け、それぞれの破裂率をみると、前者は 250 個中 3 個に破裂を認めたが (平均観察期間 3.6 年)、K-M 法では 0% であり、後者では 198 個中 4 個に破裂を認め (平均観察期間 3.3 年)、1.1% であった。この研究の多発性グループには多くのクモ膜下出血が含まれており、ISUIA のグループ 2 に相当するものである。Fig. 3 は未破裂脳動脈

瘤の増大および破裂の過程を大まかに 4 つに分類したものである。Type 1 は動脈瘤が発生して短期間のうちに破裂する、脳神経外科医が日常よく遭遇する小さな動脈瘤が大部分を占めるタイプである。Type 2 は長年かけて増大していく過程で破裂するタイプで、おおよそ 10 mm 以上の動脈瘤が大部分を占めるとと思われる。Type 3 は長年かけて増大していくが破裂しないタイプである。Type 4 は発生するが長年かけても増大しないタイプである。Type 4 は、Type 3 または Type 2 に、あるいは Type 3 は Type 2 に移行していくかもしれないが、平均 3.5 年経過観察した SUAVE-Study では、Type 3 および Type 4 はそれぞれ 30 個 (6.7%)、411 個 (91.7%) であり、9 割以上の動脈瘤ではサイズの増大を認めなかった。

現時点での小さな未破裂脳動脈瘤の手術適応

偶然に発見されるクモ膜下出血の既往を持たない単発性の 5~7 mm 以下の小さな未破裂脳動脈瘤に積極的に手術を推奨する研究報告は出ていない。もし手術を希望

Fig. 4 Size distribution of unruptured and ruptured cerebral aneurysm

A : Ruptured aneurysm (1,196 cases), Hashi³⁾, 2003.

B : Unruptured aneurysm (1,449 cases), Wieber⁴⁾, 1998.

Fig. 5 Life-long rupture rate vs. size of aneurysm

A : 10yrs cases of unruptured aneurysms.

B : 20yrs cases of unruptured aneurysms.

する患者がいれば、クモ膜下出血などの既往を有する多発性の動脈瘤やそのほかこれまでに報告されている破裂のリスク因子 (Table 2) である形のいびつ、家族性、高血圧などを考慮し、高い成功率を期待できる手術の下に行うべきである^{4)~7)9)13)15)16)}。

おわりに

脳神経外科医が日常感じていること (5 mm 以下の小さな破裂脳動脈瘤によく遭遇する) と疫学的統計処理がされた事実 (10 mm 以下の未破裂脳動脈瘤の年間破裂率が非常に低い) が異なる時、その真実を解決するにはより質の高い Prospective-Study の重要性を再認識させられた。しかしその年間破裂率がより正確になっても、未破裂脳動脈瘤を持つおのこの患者さんにとって、どれほどの価値がもたらしてくれるのかまだまだ脳神経外科医の悩みは続きそうである。最後に 5 mm 以下の小さな未破裂脳動脈瘤の前向き臨床研究 (SUAVE-Study) に協力していただいた国立病院機構の脳神経外科医の方々に

心から感謝する次第である。

補遺：未破裂脳動脈瘤の破裂率に関するもう一つの新しい提案

未破裂脳動脈瘤の治療指針を論ずる時、常に指標とされるのが年間破裂率である。しかし患者側から考えると、年間破裂率 1% が自分自身にとってどれくらい危険なことなのかを感じることは難しい。そこでどのくらいのサイズの未破裂脳動脈瘤を持っていれば、それらの人の生涯中にどれくらいの割合で破裂するのかを論ずる指標があればより実感として感じることができ、治療方針の決定により役立つのではということで以下の提案をする。

すでに疫学的に広く証明されている事実。

1) 人口の約 4% に未破裂動脈瘤を持っている人が存在する。すなわち人口 10 万人の所では 4,000 人が未破裂脳動脈瘤を持っている。

2) 人口 10 万人の所では年間約 20 名の脳動脈瘤が破裂している。

3) 未破裂および破裂脳動脈瘤の膨大な資料でそれらのサイズ分布はわかっている (Fig. 4).

以上の3つの事実から、未破裂脳動脈瘤のおおよその平均寿命 (脳動脈瘤が発生してから破裂するか未破裂脳動脈瘤を持ったままで亡くなるまでの期間) がわかれば生涯中で動脈瘤の破裂する頻度が算出できる。人口10万人の町で4,000名の未破裂脳動脈瘤を持った人が常に存在するためには、 $4,000 \div (\text{未破裂脳動脈瘤の平均寿命})$ を求めると年間の未破裂脳動脈瘤の発生数と消滅数 (この両者は同数であるが) が算出される。ここで未破裂脳動脈瘤の平均寿命であるが、全クモ膜下出血の動脈瘤のサイズは5 mm以下が3~5割を占めるといわれ、その大部分が短期間に破裂するということから全脳動脈瘤の平均寿命は長くても20年を超えることはなさそうであり、10~20年の間にありそうである。例えば未破裂脳動脈瘤の平均寿命が10年であれば、人口10万人の町では年間400名の未破裂脳動脈瘤を持った人が発生し、また400名の未破裂脳動脈瘤を持った人が破裂するか持ったまま亡くなっていることになる。2) の事実から年間20名の脳動脈瘤が破裂しているので、残り380名は未破裂脳動脈瘤を持ったまま亡くなっていることになる。すなわち全未破裂脳動脈瘤の5%がその生涯中に破裂していることになる。たとえ20年にしても10%であり、すべての未破裂脳動脈瘤は生涯中に5~10%が破裂していることになる。さらに事実3) を合わせると、動脈瘤のサイズ別にその生涯破裂率を求めることができる。平均寿命10年の時、未破裂と破裂の存在割合は19:1である。平均寿命20年の時、9:1であり Fig. 5 になる。5 mm以下のサイズでは生涯中に3.4~6.8%の人が破裂するが、前述したようにこの大部分が発生して短期間のうちに破裂するので、偶然に発見される動脈瘤は非常に低い頻度となると思われる。5~9 mmのサイズでは8.9~16.7%、10~14 mmでは6.6~13%、15~25 mmでは1.2~2.4%、25 mm以上では1.6~3.2%の人が、それぞれその人の生涯中に破裂することになる。

文 献

1) Ausman JI, Roitberg B: A response from the ISUIA. Inter-

- national Study on Unruptured Intracranial Aneurysms. *Surg Neurol* 52: 428-430, 1999.
- 2) Ausman JI: Why the International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms had lost credibility with neuroscientists. *Surg Neurol* 58: 287-290, 2002.
- 3) 端 和夫, 塩川芳昭, 藤原 悟, 松本昌泰, 森田明夫, 安井信之: 無症候性未破裂脳動脈瘤. 脳ドックのガイドライン 2003: 57-69, 2003.
- 4) International Study of Unruptured Intracranial Aneurysm Investigators: Unruptured intracranial aneurysms: Risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med* 339: 1725-1733, 1998.
- 5) Juvela S, Porras M, Heiskanen O: Natural history of unruptured intracranial aneurysms: A long-term follow-up study. *J Neurosurg* 79: 174-182, 1993.
- 6) Juvela S, Porras M, Poussa K: Natural history of unruptured intracranial aneurysms: Probability and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg* 93: 379-387, 2000.
- 7) Juvela S: Prehemorrhage risk factors for fatal intracranial aneurysm rupture. *Stroke* 34: 1852-1858, 2003.
- 8) Riina HA, Spetzler RF: Unruptured aneurysms. *J Neurosurg* 96: 61-62, 2002.
- 9) Schievink W: Intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 336: 28-40, 1997.
- 10) Tsutsumi K, Ueki K, Morita A, Kirino T: Risk of rupture from incidental cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 93: 550-553, 2000.
- 11) UCAS Japan 事務局 (編集): 脳血管障害総論 XI. 治療動向. 最近の大規模臨床試験の概要. 外科的治療. 日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査 (UCAS Japan): 方法と登録状況. Unruptured Cerebral Aneurysm Study in Japan: Method and registration status. 日本臨牀 64 (増刊号 7): 537-542, 2006.
- 12) Wagner M, Stenger K: Unruptured intracranial aneurysms: Using evidence and outcomes to guide patient teaching. *Crit Care Nurs Q* 28: 341-354, 2005.
- 13) Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielens K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC: Unruptured intracranial aneurysms: Natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362: 103-110, 2003.
- 14) Winn HR, Jane JA Sr, Taylor J, Kaiser D, Britz GW: Prevalence of asymptomatic incidental aneurysms: Review of 4,568 arteriograms. *J Neurosurg* 96: 43-49, 2002.
- 15) Yasui N, Suzuki A, Nishimura H, Suzuki K, Abe T: Long-term follow-up study of unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 40: 1155-1160, 1997.
- 16) 米倉正大: 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—. 医療 60: 399-406, 2006.

要 旨

未破裂脳動脈瘤の治療指針
—小未破裂脳動脈瘤の手術適応—

米倉 正大 菊池 晴彦

脳神経外科医が小さな破裂脳動脈瘤に数多く遭遇することと ISUIA や SUAVE-Study が述べている低い破裂率は矛盾するものではない。小さくて破裂する脳動脈瘤は、発生してから短期間に破裂しているものが多く存在することが推測された。一方、偶然に発見される小さい脳動脈瘤は、大きくなっていく過程のもので破裂しにくい動脈瘤を観察していると理解すれば、この両者の考えは納得のいくものと考えられた。すなわち 5~7 mm の偶然に発見される小さな動脈瘤は、非常に破裂しにくいと結論付けられる。さらに年間破裂率だけを論ずるのではなく、動脈瘤サイズ別の生涯破裂率もこれまでの膨大な疫学から算出できることを述べた。

脳外誌 17 : 843-849, 2008