患者の術前後および長期 QOL からみた 無症候性未破裂脳動脈瘤治療の妥当性

山城 重雄¹, 西 徹¹, 古賀 一成¹, 後藤 智明¹
牟田 大助¹, 倉津 純一², 藤岡 正導¹

Validation of Surgical Treatment for Asymptomatic Unruptured Intracranial Aneurysms in View of Patient Quality of Life

Shigeo YAMASHIRO, M.D., Ph.D.,¹ Toru NISHI, M.D., Ph.D.,¹ Kazunari KOGA, M.D., Ph.D.,¹ Tomoaki GOTO, M.D., Ph.D.,¹ Daisuke MUTA, M.D.,¹ Jun-ichi KURATSU, M.D., Ph.D.,² and Shodo FUJIOKA, M.D., Ph.D.¹

¹Department of Neurosurgery, Stroke Center, Saiseikai Kumamoto Hospital, and ²Department of Neurosurgery, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto, Japan

Summary: Recently patient-based outcomes like quality of life (QOL) have been emphasized in the assessment of several kinds of medical treatments. Little is known about QOL in patients who underwent elective operation for asymptomatic unruptured intracranial aneurysms. The present study aimed to determine how patient QOL changed before and after the elective operation of unruptured aneurysms.

For 39 patients who underwent clipping surgery for asymptomatic unruptured intracranial aneurysms, QOL was assessed using Short Form-36 (SF-36) before, 3 months after, and 1 year after the operation; and results were compared. For 147 patients treated surgically for aneurysms more than 2 years before, QOL was compared with that of Japanese reference population.

Before operation, patient QOL declined for most domains of SF-36. Although daily-life QOL was still low 3 months after the operation, it returned to the level of reference population for most domains 1 year postoperatively. In respect of long-term QOL, scores of SF-36 in 147 patients remained at an average level; however, there were 20 (13.6%) patients with QOL below average. A statistical analysis showed that QOL was affected by history of heart diseases, aneurysm size, and present activity. The present study showed that QOL improved and persisted at the reference level in the majority of patients after operation, supporting the validity of surgical treatment for asymptomatic unruptured intracranial aneurysms.

Key words:

- unruptured intracranial aneurysms
- quality of life
- SF-36

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 33: 8-13, 2005

¹済生会熊本病院脳卒中センター 脳神経外科, ²熊本大学大学院 医学薬学研究部 先端生命医療科学部門 脳・神経科学講座 脳神経外科学分野 (受稿日 2004.7.5) [連絡先: 〒861-4193 熊本市近見 5-3-1 済生会熊本病院脳卒中センター 脳神経外科 山城重雄] [Mailing address: Shigeo YAMASHIRO, M.D., Department of Neurosurgery, Stroke Center, Saiseikai Kumamoto Hospital, 5-3-1 Chikami, Kumamoto City, Kumamoto 861-4193, Japan]

はじめに

未破裂脳動脈瘤に対しては、本邦ではこの10年来予防的脳動脈瘤クリッピング術が数多く行われてきた。最近のevidence-based medicineの流れから、大規模臨床研究⁹⁾の結果をふまえた未破裂脳動脈瘤の治療指針が発表されている¹⁾。未破裂脳動脈瘤根治術の目的を破裂によるくも膜下出血の予防におくならば、治療指針決定には未破裂脳動脈瘤の自然歴、破裂率とそれに関与する因子、治療の危険性とそれに関与する因子などを検討する必要がある¹²⁾。これらは疫学研究の上では客観的アウトカム指標と定義され、これまでの医療評価の指標として用いられてきた。一方最近では患者の視点からのアウトカムを評価することの重要性が、臨床医の間で認識されるようになってきた¹⁰⁾。脳神経外科領域でもくも膜下出血術後患者ならびに家族、聴神経鞘腫術後患者の生活の質 (quality of life: QOL) が報告されている^{2) 3) 7) 8)}。患者の視点からみた場合の未破裂脳動脈瘤の治療目的は、破裂予防に加え、治療により破裂に対する不安から開放されQOLが改善されることである。未破裂脳動脈瘤に対する根治術が術後の患者のQOLにどのように影響しているかは重要なテーマであるが、いまだ報告は少ない^{13) 15)}。

著者らは偶然発見された未破裂脳動脈瘤を有する患者の術前および術後のQOL調査を、健康関連QOL尺度の1つであるShort Form-36 (SF-36)¹⁶⁾によるアンケート調査の形で実施し、脳動脈瘤の存在とその根治手術のQOLに対する影響について調査した。本論文では、1. 未破裂脳動脈瘤を有する患者のQOLは低下しているか、2. 術後の患者のQOLは改善しているか、3. 術後QOLを低下させる因子はなにかという3つの課題に答えることで、QOLからみた未破裂脳動脈瘤根治術の妥当性について論じた。

対象と方法

1. 術前後のQOLの変化(前向き調査)

2002年4月から2003年1月までの10カ月の間に当施設

で手術された無症候性未破裂脳動脈瘤患者82例のうち、実際に調査票を渡し回収できた39例が調査対象となった。調査できなかった43人の内訳は、調査票が渡せなかったのが36人、術後経過不良2人、拒否2人、回答なし2人、不適切な回答1人であった。

QOLの測定および数値化にSF-36日本語版 version 12⁴⁾⁵⁾を使用した。SF-36の質問項目は、身体機能 (physical functioning: PF)、社会生活機能 (social functioning: SF)、身体的日常役割機能 (role physical: RP)、精神的日常役割機能 (role emotional: RE)、心の健康 (mental health: MH)、活力 (vitality: VT)、痛み (bodily pain: BP)、全体的健康感 (general health perception: GH) の8つのサブスケールにより構成される (Fig. 1)⁶⁾。手術目的で入院された患者に対し調査内容を説明し、同意を得た患者に対し手術2日前、術後3カ月および1年後にSF-36調査用紙に患者本人に記入してもらった。対象患者の3つの時期における各サブスケールの尺度得点の平均値を相互比較し、有意差検定をStudent-*t*にて行った。

2. 術後長期QOL(後向き調査)

1992年から2001年12月までの10年間に当施設で手術された無症候性未破裂脳動脈瘤患者273例のうち、調査に対する有効な回答を得た147例が対象となった。調査できなかった126人の理由の内訳は、連絡がとれなかったのが86人、死亡5人、拒否4人、回答なし23人、不適切な回答8人であった。対象患者の性別は男性62人、女性85人で、平均年齢は60.6歳。動脈瘤総数は168個で、部位の内訳は前交通動脈瘤を含む前大脳動脈部34個、内頸動脈動脈瘤55個、中大脳動脈瘤73個、椎骨脳底動脈瘤6個であった。手術は8例のinterhemispheric approachと3例のlateral suboccipital approachのほかは、すべてpterional transsylvian approachで行われた。経過年数は2-10年で平均3.2年であった。調査方法としては、患者に電話にて調査内容を説明し、同意を得た患者にSF-36調査用紙を郵送し、自己記入し返送してもらう形をとった。SF-36にお

Fig. 1 Concept of SF-36.

Fig. 2 Line chart showing the mean scores in the 8 domains of SF-36. Black circles with solid lines indicate patients with preoperative state. White squares with solid lines indicate patients 3 months after the operation. White circles with solid lines indicate patients 1 year after the operation. Gray squares and lines indicate Japanese reference population. PF = physical functioning; SF = social functioning; RP = physical role limitations; RE = emotional role limitations; MH = mental health; VT = Vitality; BP = bodily pain; GH = general health.

ける各サブスケールの尺度得点の平均値を国民標準値と比較し、有意差検定をStudent *t* にて行った。調査時の日常生活動作 (activity of daily life: ADL) をmodified Rankin Scale (mRS) で評価した。

なおSF-36 日本語版 version 1.2を本研究で使用するにあたり、事前に財団法人パブリックヘルスリサーチセンター (現、特定非営利活動法人 健康医療評価研究機構、京都) に使用申請を行い、許可を得た。

結 果

1. 術前後の QOL の変化

対象患者 39 人の性別は男性 9 人、女性 30 人で、平均年齢は 61 歳。3 人が左右別々にある動脈瘤に対し 2 回手術を受けた。動脈瘤総数は 46 個で、部位の内訳は前交通動脈瘤 8 個、内頸動脈瘤 20 個、中大脳動脈瘤 16 個、脳底動脈瘤 1 個および椎骨動脈瘤 1 個であった。手術は 1 例の前交通動脈瘤に対する interhemispheric approach と 1 例の椎骨動脈-後下小脳動脈分岐部動脈瘤に対する lateral suboccipital approach 以外は、すべて pterional transsylvian approach で行われ、対象例すべて neck dipping がなされた。1 年後調査時の患者の ADL は mRS Grade 0 が 38 例、Grade 2 が 1 例であった。

SF-36 により 0-100% で数値化された患者の QOL を Fig. 2 に示す。国民標準値と比較すると、術前では身体機能と痛みを除く 5 項目で有意に低下し ($p < 0.01$)、全体的健康

Fig. 3 Line chart showing the mean scores in the 8 domains of SF-36. Black circles with solid lines indicate patients more than 2 years after the operation. Gray squares and lines indicate Japanese reference population.

Fig. 4 Scatter chart showing SF-36 summary scores, PCS and MCS, for each patient. PCS and MCS of each patient are described as adjusted standard deviation scores.

感でも低下傾向にあった ($p = 0.02$)。特に精神的日常役割機能と心の健康で数値が低かった。3 カ月後では心の健康、活力、全体的健康感の項目で改善したが、社会生活機能、身体的および精神的日常役割では変化なく標準値との間に有意差がみられた ($p < 0.01$)。痛みの項目では逆に悪化した ($p = 0.02$)。1 年後では 7 項目で国民標準値と有意差なく改善を示したが、精神的日常役割のみ差がみられた ($p = 0.01$)。

2. 術後長期 QOL

患者群の平均値と国民標準値との比較を Fig. 3 に示す。患者群では精神的日常役割で国民標準値との間に差を認めたものの ($p = 0.02$)、その他の 7 項目では有意差はなく、全体として患者の長期 QOL は一般国民と遜色ないレベルにあった。

3. 長期QOLに影響する因子

147人の患者それぞれの得点から、身体的健康度 (physical component summary: PCS) と精神的健康度 (mental component summary: MCS) の2つのサマリースコアを算出した (Fig. 4)⁶⁾。身体的健康度も精神的健康度も偏差値50以下、すなわち平均以下という患者が20人存在した。これらの患者をQOL低下群、残りの患者をQOL良好群と定義し、両群間での臨床的特徴を比較検討した (Table 1)。平均年齢はQOL良好群で60.1歳、低下群で63.9歳。低下群で女性の割合が多い傾向にあったが、統計学的有意差はみられなかった。既往歴では高血圧、糖尿病、脳梗塞の保有率に差はみられなかったが、心疾患の保有率はQOL低下群で多く、危険率5%以下で有意差を認めた。脳動脈瘤

診断のきっかけでは、頭痛、めまい、脳ドック、経過観察のMRIいずれも両群で差は認めなかったが、心臓カテテル検査に伴い発見された症例は低下群で有意に多かった。脳動脈瘤サイズでは低下群で有意に大きかったが、部位では両群に差はなかった。手術内容では左側からのアプローチ、temporary clippingの有無と遮断時間、および手術時間について調べたが、いずれも両群に差はみられなかった。手術合併症率は、CT上の虚血や挫傷性変化を含め両群で差は認めなかった。QOL低下群にはmRS Grade 1以上の患者の割合が多く、有意差を認めた。平均観察期間は両群で差はみられなかった。

Table 1 Characteristics in the patients with better and lower QOL

	Better QOL group	lower QOL group	p
<i>Baseline characteristics (n)</i>	<i>(127)</i>	<i>(20)</i>	
Age (years, mean $\pm$ SD)	60.1 $\pm$ 8.1	63.9 $\pm$ 7.4	0.22
Gender (M/F)	57/70	4/16	0.06
<i>History</i>			
Hypertension (%)	49 (38.0)	11 (55.0)	0.39
Diabetes mellitus (%)	6 (4.7)	2 (10)	0.37
Cerebral infarction (%)	15 (11.8)	5 (25)	0.18
Cardiac disease (%)	11 (8.6)	6 (30)	0.04
<i>Complaint or event before diagnosis</i>			
Headache or heaviness (%)	20 (15.7)	3 (15)	0.94
Vertigo, dizziness (%)	16 (12.5)	1 (0.5)	0.37
Brain check-up (%)	43 (33.9)	4 (20)	0.36
Follow-up MRI for stroke (%)	10 (7.8)	5 (25)	0.10
Cardiac angiogram (%)	2 (1.5)	4 (20)	< 0.01
Multiple aneurysms (%)	17 (13.3)	4 (20)	0.50
More than once operation (%)	9 (7.0)	2 (10)	0.67
<i>Aneurysm (n)</i>	<i>(143)</i>	<i>(25)</i>	
Size (mm, mean $\pm$ SD)	5.4 $\pm$ 3.0	7.2 $\pm$ 3.9	< 0.01
Location			0.22
ACA (%)	32 (21.8)	3 (12.0)	
IC (%)	50 (34.5)	5 (20)	
MCA (%)	56 (40.1)	16 (64.0)	
VA, BA (%)	5 (3.5)	1 (4.0)	
<i>Operation (n)</i>	<i>(118)</i>	<i>(18)</i>	
Approach from left side (%)	46 (39.0)	7 (38.9)	0.99
Temporary clipping (%)	36 (30.5)	5 (27.8)	0.86
Duration (min, sec)	7'21"	10'42"	0.29
Operation time (hour, min)	4:37	4:21	0.75
<i>Postoperative state (n)</i>	<i>(127)</i>	<i>(20)</i>	
Complication (%)	27 (21.2)	6 (30)	0.50
Ischemia, contusion	5 (3.9)	3 (15)	0.17
Present ADL (mRS $\geq$ 1)	1 (0.7)	8 (40)	< 0.01
Interval between operation and study (years, mean $\pm$ SD)	3.2 $\pm$ 1.7	3.7 $\pm$ 1.6	0.85

考 察

未破裂脳動脈瘤の治療が患者のQOLにどう影響するかについて、世界共通の健康関連QOL尺度であるSF-36を用いてQOLを測定し、比較検討を行った。この結果、全体として患者は術後の身体的、精神的負担を克服し、脳動脈瘤破裂の不安から開放され、一般人と遜色ないQOLを有していることが示された。この結果より未破裂脳動脈瘤の根治手術はQOLの立場から妥当であると考え、先に述べた3つの課題別に考察した。

1. 未破裂脳動脈瘤を有する患者のQOLは低下しているか

SF-36の8つのサブスケールのうち身体機能、痛みを除く6項目で、国民標準値と比較して有意な低下を示したことから、未破裂脳動脈瘤を有する患者のQOLは低下しているといえる。身体機能が低下してないにもかかわらず身体的日常役割機能が低下していることから、患者は脳動脈瘤があることを理由として日常生活に制限をかけていると思われる。また精神的日常役割、心の健康、活力の項目が低下していることから、不安から生じる行動制限、活気のなさ、不眠などが存在することも想像できる。その反面、治療前で体に大きい侵襲は加わっていないので、身体機能や痛みの項目の低下はない。van der Schaafらオランダのグループは未治療の未破裂脳動脈瘤や脳動静脈奇形をもつ患者を対象にSF-36による調査を行い、社会生活機能の面で有意にQOLが低下していると報告した¹⁵⁾。この報告と比較すると、国民標準値に対するQOL低下の程度は本研究のほうが大きい。これは、報告例では疾患発見から調査までの観察期間が平均3.75年であるのに対し、本研究では発見されてから3カ月以内での調査であることに起因するものと思われる。この問題に関しては、未破裂脳動脈瘤を治療せず経過観察している患者群での調査も望まれる。

2. 術後の患者のQOLは改善しているか

術後3カ月では心の健康、活力、全体的健康感の項目で標準値までの改善がみられたが、社会生活機能、身体的および精神的日常役割で変化なく、痛みの項目が低下した。頭痛、創痛が原因で日常生活を制限せざるを得ない状況が想像できる。術後1年ではほぼ全項目で標準値に近い値となり、QOLの改善が示された。しかし精神的日常役割で若干低下がみられ、日常生活面での行動制限が1年後も存在していることも示された。Raaymakersらの前向き研究でも同様の結果が報告されているが、彼らの報告における術後1年のQOLは、身体的日常役割、活力、および痛みの項目で国民標準値より有意に低下しており、本研究に比

べ明らかにQOLが低い。その結果から、彼らは未破裂脳動脈瘤の予防的手術に対して慎重な意見を述べている¹⁵⁾。

3. 術後QOLを低下させる因子はなにか

QOL良好群と低下群との比較で有意差がみられたのは、心疾患の既往、心臓カテーテル検査に伴う脳動脈瘤発見、動脈瘤のサイズおよび調査時のADLの5項目であった。年齢、動脈瘤の部位、手術内容、そして特に関与すると思われる脳梗塞の既往や手術合併症については、今回の調査では有意差なしとなった。心疾患の既往のある患者では術前からある程度のQOL低下があり、術後もそのまま続くものと想像される。もちろんQOL低下群を詳細に検討すると、明らかに手術合併症に起因すると思われる患者、単に心因性によるものと思われる患者などが存在し、多種多様な原因が複雑に関わる例もある。ただ、以上の結果から未破裂脳動脈瘤根治術後の長期QOLは必ずしも手術合併症に起因するものではなく、心疾患のような重大な既往歴により術前から規定される場合もあるといえよう。脳動脈瘤のサイズで有意差がみられたのは予想外だった。大きさの差は2mm弱で、特に手術難易度や合併症率に関係しているわけではない。調査対象を増やし検討の必要がある。くも膜下出血術後患者のQOLにおいては、左中大脳動脈瘤の手術、temporary clippingの有無が術後QOL低下、特に社会生活面における役割低下の原因となっているが、本研究ではいずれもQOL規定因子ではなかった⁸⁾。

Kingらは未破裂脳動脈瘤治療を費用対効果の面から論じ、脳動脈瘤をもっていることでQOLが低下しているなら治療は有効であるという結論を述べた¹¹⁾。本研究で患者の術前のQOLが明らかに低下していることを証明したので、根治術は必要であると結論づけられる。次の問題は術後QOLが良好であるかという点である。たとえ手術がほぼ問題なく行われADL良好の患者でも、頭痛、開頭部の異和感、心因性の問題などでQOLが低下するならば、未破裂脳動脈瘤の手術療法の意義自体が問われることになる。幸い本研究からは、手術によりQOLはほぼ国民標準値のレベルまで改善するという結論を導くことができた。QOLの面から根治術を肯定したのは、本論文が最初と思われる。ただし、QOLの調査対象患者は手術により重症合併症の起こらなかった患者であり、その意味では手術による重症合併症が少ないことが治療の第1条件であることに変わりはない。

近年の画像診断の発達と国民の健康指向に伴い、今後われわれ脳神経外科医は無症候性脳疾患というカテゴリーの診療に携わらざるを得ない。UCAS Japanなど最新データも出そろいつつあり、日本脳神経外科学会学会でも未破裂脳動脈瘤脳動脈瘤診療ガイドラインが作成の途中にあ

る¹⁴⁾。おそらくはある大きさ以上の無症候性未破裂脳動脈瘤に対しては、破裂予防のための根治術が推奨されるという結論になるであろう。一方、informed consentの徹底に代表されるように、疾患の治療方針決定に患者が主体的に関わるようになってきた。これを有効に行うためには、患者の視点からみて重要性のある情報を患者側に提供する必要がある¹⁰⁾。未破裂脳動脈瘤を含む無症候性疾患の治療においては、将来の症状出現予防になるものの患者が治療後に改善する症状は何もないのであり、患者が実感する手術の効果とはQOLの改善にほかならない。QOL改善というエビデンスが患者にとって重要な情報になるであろう。今後QOLや治療満足度などの患者立脚型アウトカムは、治療方針決定の重要な患者側因子となると思われる。今回のQOL調査では健康関連QOL尺度のSF-36を用いたが、患者のQOLを多方面から評価でき有用であった。今後より精度の高いQOL関係のエビデンスを得るために、調査方法やデータ処理の方法などを模索していきたい。

文 献

- 1) Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO: Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A Statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 31: 2742-2750, 2000
- 2) Betchen SA, Walsh J, Post KD: Self-assessed quality of life after acoustic neuroma surgery. *J Neurosurg* 99: 818-823, 2003
- 3) Deane M, Pigott T, Dearing P: The value of the Short Form 36 score in the outcome assessment of subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg* 10: 187-191, 1996
- 4) Fukuhara S, Bito S, Green J, *et al*: Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol* 51: 1037-1044, 1998
- 5) Fukuhara S, Ware JE Jr, Kosinski M, *et al*: Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol* 51: 1045-1553, 1998
- 6) 福原俊一, 鈴嶋よしみ, 黒川 清: 健康関連QOL尺度SF-36日本語版マニュアルversion 1.2. (財)パブリックヘルスリサーチセンター, 東京, 2001
- 7) Hop JW, Rinkel GJE, Algra A, *et al*: Quality of life in patients and partners after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 29: 798-804, 1998
- 8) Hütter BO, Kreitschmann-Andermann I, Gilsbach JM: Health-related quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: impacts of bleeding severity, computerized tomography findings, surgery, vasospasm, and neurological grade. *J Neurosurg* 94: 241-251, 2001
- 9) ISUIA investigators: Unruptured intracranial aneurysms—risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med* 339: 1725-1733, 1998
- 10) 池上直己, 福原俊一, 下妻晃二郎: 臨床のためのQOL評価ハンドブック. 医学書院, 2001
- 11) King JT Jr, Glick HA, Mason TJ, *et al*: Elective surgery for asymptomatic, unruptured, intracranial aneurysms: a cost-effectiveness analysis. *J Neurosurg* 83: 403-412, 1995
- 12) 森田明夫: 未破裂脳動脈瘤の疫学と治療ガイドライン. マクロとミクロの疫学—臨床から遺伝子まで—. 現代医療 35: 208-215, 2003
- 13) Raaymakers TWM and MARS study group: Functional outcome and quality of life after angiography and operation for unruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68: 571-576, 2000
- 14) UCAS Japan 事務局 日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査 (UCAS Japan) の現況: 中間報告 III. 脳外誌 13: 163-169, 2004
- 15) van der Schaaf IC, Brilstra EH, Rinkel GJE, *et al*: Quality of life, anxiety, and depression in patients with an untreated intracranial aneurysm or arteriovenous malformation. *Stroke* 33: 440-443, 2002
- 16) Ware JE Jr, Sherbourne CD: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30: 473-483, 1992