



紹介の理由

日本脳神経外科学会の事業として推進されてきた大規模な前向きコホート研究であるUCAS (Unruptured Cerebral Aneurysm Study) Japanは、未破裂脳動脈瘤の自然歴・治療に関するリスクの検証であり、参加施設において2001年1月以降新たに発見された治療例・経過観察例すべての未破裂脳動脈瘤症例に対し、およそ10年間にわたり追跡調査が行われた。この結果が2012年6月に発表された。直接のIVRに関する論文ではないが、未破裂動脈瘤のIVRも含めた治療方針、脳ドックを含めた未破裂動脈瘤の診断のコメントを行う上での根拠とすべきデータと考える。

文献名

The UCAS Japan Investigators: The Natural Course of Unruptured Cerebral Aneurysms in a Japanese Cohort. *The New England Journal of Medicine*; 366: 2474-2482, 2012

文献内容の紹介

Method

対象者は2001年1月から2004年4月の期間に参加施設で新たに未破裂動脈瘤が見つかった20歳以上の成人5,720例。導入基準は最大径が3mm以上の嚢状動脈瘤を有しており、頭蓋内出血の既往がなく、modified Rankin score 2以下の症例とされた。紡錘状脳動脈瘤と解離性動脈瘤は除外、海綿静脈洞部内頸動脈瘤もクモ膜下出血のリスクが低いいため除外された。診断時、3ヵ月、12ヵ月、36ヵ月、5年、8年のデータを登録。データ収集は動脈瘤の破裂、患者の死亡、経過観察ができなくなった時点で終了とされた。

Results

283施設の新たに診断された6,413人の患者が登録され、基準に適合したのが5,720症例6,697動脈瘤であった。年齢平均62.5±10.3歳、女性68%、動脈瘤の最大径の平均値が5.7±3.6mm。経過観察期間に2,722症例、

3,050動脈瘤に破裂前に開頭術もしくは血管内治療が施された。診断時から治療までの中央値は48日。治療された症例と非治療の症例に年齢、動脈瘤のサイズ・部位に差は認めなかった。1年間あたり11,660個の動脈瘤の経過観察において111個の動脈瘤破裂が認められた。年間発生率は0.95% (95% CI 0.79~1.15)であった。経過観察の期間を通じた差は認めなかった。最終的に破裂した動脈瘤のうち39破裂動脈瘤 (35%)は死亡、32破裂動脈瘤 (29%)は中等度以上の障害が残った (modified Rankin scale 3~5)。131症例はクモ膜下出血や治療の影響以外の原因で死亡した。cox比例ハザード解析では病変のサイズ、部位、ブレブの存在が破裂にリスクに影響する独立した因子であることが証明された。女性、高血圧は破裂のリスク因子であった。複数の動脈瘤の存在は個々の動脈瘤の破裂率に影響はなかったが個人の動脈瘤破裂率は上昇した。喫煙歴、くも膜下出血の家族歴は破裂率の上昇に影響はなかった。血栓化動脈瘤や石灰化動脈瘤はサイズが大ききものが多く (83%の血栓化動脈瘤、71%の石灰化動脈瘤が径7mm以上)、破裂率が高かった。瘤の最大径3~4mmを参照値とした場合、5~6mmではハザード比 (HR) 1.13 (95% CI 0.58~2.22) と有意な上昇はなかった。しかし、7~9mmでは3.35 (同1.87~6.00)、10~24mmでは9.09 (同5.25~15.74)、25mm以上では76.26 (同32.76~177.54) と動脈瘤破裂リスクは瘤のサイズ増大に伴い上昇した。中大脳動脈瘤を参照値とした場合、前交通動脈瘤HR 2.02 (95% CI 1.13~3.58)、内頸動脈-後交通動脈瘤1.90 (同1.12~3.21) と上昇した。また、破裂率をサイズ別に分類した場合に動脈瘤の部位に有意な関連性が認められた (表)。

Discussion

全体の未破裂動脈瘤の年間破裂率は0.95%であった。多変量解析において径7mm以上は有意にリスクを上昇させる因子であった。サイズが大きくなると破裂リスクが高くなる傾向はISUIA (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) の結果と同様であった。部位では前交通動脈、後交通動脈部の動脈瘤の破裂率が7mm未満でも比較的高く、ISUIAの7mm未満ではanterior circulationの動脈瘤の破裂率は低いという結果と異なっていた。また、ISUIAではanterior circulationよりposterior circulation部の動脈瘤の破裂率が高い傾向であったが本研究では後交通動脈の大きな動脈瘤を除きposterior circulation部の動脈瘤の破裂率は高くなかった。また、動脈瘤の形状が不整なものは形状が平滑なものに比べて破裂リスクが高かった。これまでの報告で破裂のリスク因子とされていたくも膜下出血の既往、喫煙歴、複数の動脈瘤、高血圧は本研究で有意なリスクは認められなかった。本研究での最大のlimitationは治療症例と経過観察症例の選択のバイアスである。動脈瘤の治療の判断は各施設に任せてあり、動脈瘤の治療がなされた時点で打ち切りデータとなる。つまり破裂しやすそうに見える動脈瘤は早く

表 動脈瘤の部位, サイズ別の年間破裂率 (95% CI)

動脈瘤の部位	3~4mm	5~6mm	7~9mm	10~24mm	25mm以上
中大脳動脈	0.23 (0.09~0.54)	0.31 (0.10~0.96)	1.56 (0.74~3.26)	4.11 (2.22~7.66)	16.87 (2.38~119.77)
前交通動脈	0.90 (0.45~1.80)	0.75 (0.28~2.02)	1.97 (0.82~4.76)	5.24 (1.97~13.95)	39.77 (9.95~159.00)
内頸動脈	0.14 (0.04~0.57)	0	1.19 (0.30~4.47)	1.07 (0.27~4.28)	10.61 (1.49~75.3)
内径-後交通動脈	0.41 (0.15~1.10)	1.00 (0.37~2.66)	3.19 (1.66~6.12)	6.12 (1.66~6.13)	126.97 (40.95~393.68)
脳底動脈頂部, 脳底動脈-上小脳動脈	0.23 (0.03~1.61)	0.46 (0.06~3.27)	0.97 (0.24~3.89)	6.94 (3.74~12.90)	117.82 (16.60~836.43)
椎骨-後下小脳動脈, 椎骨-脳底動脈接合部	0	0	0	3.49 (0.87~13.94)	0
他の部位	0.78 (0.25~2.43)	1.37 (0.34~5.50)	0	2.81 (0.40~19.99)	0
合計	0.36 (0.23~0.54)	1.37 (0.29~0.84)	1.69 (1.13~5.93)	4.37 (3.22~5.93)	33.40 (16.60~66.79)

治療されるバイアスがかかりこの破裂率は過小評価されている可能性があることである。ただし、本研究での5mm未満の動脈瘤年間破裂率0.36%は他の研究で観察期間での治療は行われていないSUAVe (Small Unruptured Intracranial Aneurysm Verification study) での破裂率0.34%と同等であり、この症例選択に伴うバイアスは許容範囲内と考えられる。もう一つのlimitationは母集団はすべて日本人であることである。ISUIAとのデータの相違は人種を含めた複数の因子が影響しているものと思われる。

コメント

UCAS Japan は大規模な前向きコホート研究であり、

脳ドックをはじめ多数の未破裂動脈が発見される日本でのみ可能であった研究である。サイズ、形状、部位ごとに詳細なデータが提示されており、posterior circulationの動脈瘤が径10mm未満では前大脳動脈瘤や内頸動脈-後交通動脈瘤よりも破裂率が有意に低いデータが示されたのはこれまでの他の研究と異なる点であった。未破裂動脈の治療方針を考える上で、このデータがベースなると思われる。今後は各施設での開頭手術、血管内治療の成績と本研究のデータを考慮した治療方針を決定すべきであり、脳ドックのありかたもこのデータを基に考える必要があると思われる。本データを基にした本邦での未破裂動脈瘤の治療ガイドラインの作成が期待される。