

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10292

研究課題名(和文) 未破裂脳動脈瘤インパクトの定量的評価

研究課題名(英文) Lifetime effects of unruptured intracranial aneurysms

研究代表者

好本 裕平 (Yoshimoto, Yuhei)

群馬大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50242061

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：未破裂脳動脈瘤の一生涯における影響を評価するため、マルコフモデルを作成した。未破裂瘤の有無、後遺症の有無から健康状態を設定し、年間破裂率は0.5%、一定確率で健康状態間での移行が起こると仮定、疫学データに合致する脳動脈瘤の自然歴数学モデルとした。未破裂瘤を有する患者がクモ膜下出血で死亡する確率は、当該患者が60才で死亡した場合、男性25%、女性40%であったが、この確率は、患者の死亡年齢が上昇すると急速に減少した。一生涯で換算すると、小型瘤患者の90%以上はクモ膜下出血以外の原因で死亡すると予想された。小型瘤を有するための生命・機能予後の損失は60才男性で3.8%、女性で4.2%であった。

研究成果の概要(英文)：A mathematical model of the natural history of intracranial aneurysms was constructed, in which the hypothetical individuals with or without unruptured aneurysm transit between discrete health states. The annual rupture rate of small aneurysms was assumed to be 0.5%. The analyses were continued until cumulative death rate from subarachnoid hemorrhage or other causes reached 1.0. Age-specific ratios of death of subarachnoid hemorrhage in the individuals harboring unruptured aneurysm, if dying at 60 years old, were 25% in males and 43% in females. These ratios decreased rapidly with higher age. The majority (more than 90%) of patients with small aneurysms were expected to die of diseases other than subarachnoid hemorrhage. In the baseline analysis, lifetime lost to small aneurysms could be estimated as 3.8% for males and 4.2% for females, but somewhat larger impact could be identified in the young and/or female individuals than in the elderly and/or male individuals.

研究分野：脳神経外科

キーワード：未破裂脳動脈瘤 マルコフモデル

### 1. 研究開始当初の背景

未破裂脳動脈瘤が発見される機会が増加しているが、その対応指針は施設によって大きく異なる。近年明らかになりつつある自然歴、すなわちその年間破裂率から未破裂瘤を有することのリスクを定量化することが可能となりつつあるが、患者がその深刻度をイメージすることは容易ではない。

### 2. 研究の目的

本研究では未破裂瘤関連の疫学データを様々な角度から定量化・グラフ化することで、そのリスクの直感的な把握を可能とすることを目的とした。

治療適応の判断にはそれぞれの患者そして動脈瘤のリスクを個別化することが大切である。近年の多施設共同研究により未破裂脳動脈瘤の破裂率は明らかなサイズ依存性があることが明らかとなった。大型瘤に関してはその破裂率は相当高いものの、バリエーションが大きいため、数学モデルを用いての解析には不向きと思われる。本研究では未破裂脳動脈瘤のなかでも大半を占める小型瘤に焦点をあてることとした。一般的に小型瘤とされる 7mm 未満の未破裂瘤に関しては年間破裂率 0.5%程度と仮定して数学モデルを組み立て、その後の感受性試験でその信頼度を検証することは十分な合理性を有すると考える。

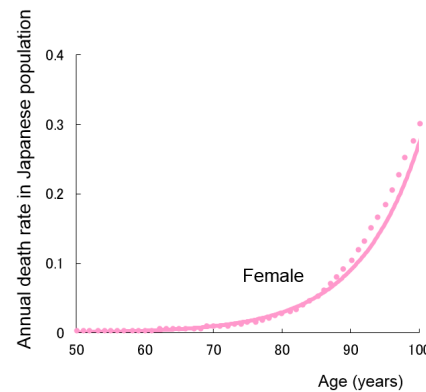
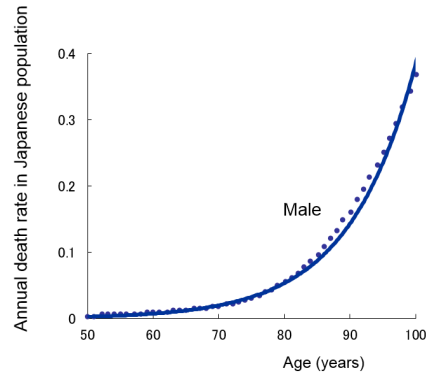
### 3. 研究の方法

複雑に絡み合う様々な要素を判断分析に取り入れるため、マルコフモデルを作成した。未破裂瘤の有無、そして後遺症の有無から健康状態を設定し、一定確率で健康状態間での移行が起こると仮定、疫学データに矛盾しない脳動脈瘤の自然歴数学モデルとした。

各年齢の年間死亡率の数式化は、各年齢死亡率を本邦の公式統計サイトである e-Stat ([www.e-stat.go.jp](http://www.e-stat.go.jp)) から取得した。この値をプロットすることにより (図 1) に示すような近似曲線が作成できた。下記のような年齢  $x$  での死亡率近似式  $p(x)$  が得られた。

$$\begin{aligned} \text{男性 } p_{\text{male}}(x) &= 0.0000202 \cdot e^{0.0985x} \\ \text{女性 } p_{\text{female}}(x) &= 0.00000424 \cdot e^{0.111x} \end{aligned}$$

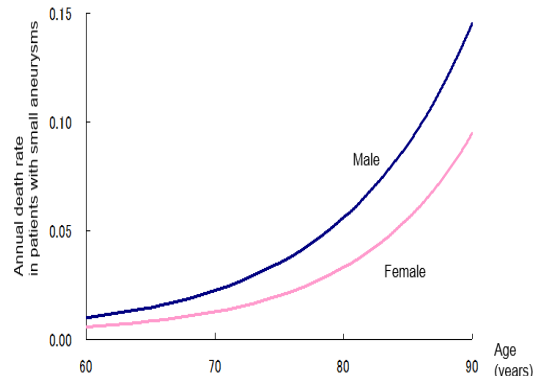
(図 1) 本邦男性および女性の年齢別年間死亡率ならびに近似曲線



### 4. 研究成果

小型未破裂瘤を有する患者が年齢別死亡率を算出しグラフ化すると図 2 のようになった。すべての年齢で死亡率は女性より男性が高い。60 才での死亡率は男女ともに 1% 以下で比較的低い数字であったが、80 才を超えたあたりからは急激に増加、90 才では男女共に 10% を超えるリスクとなる。

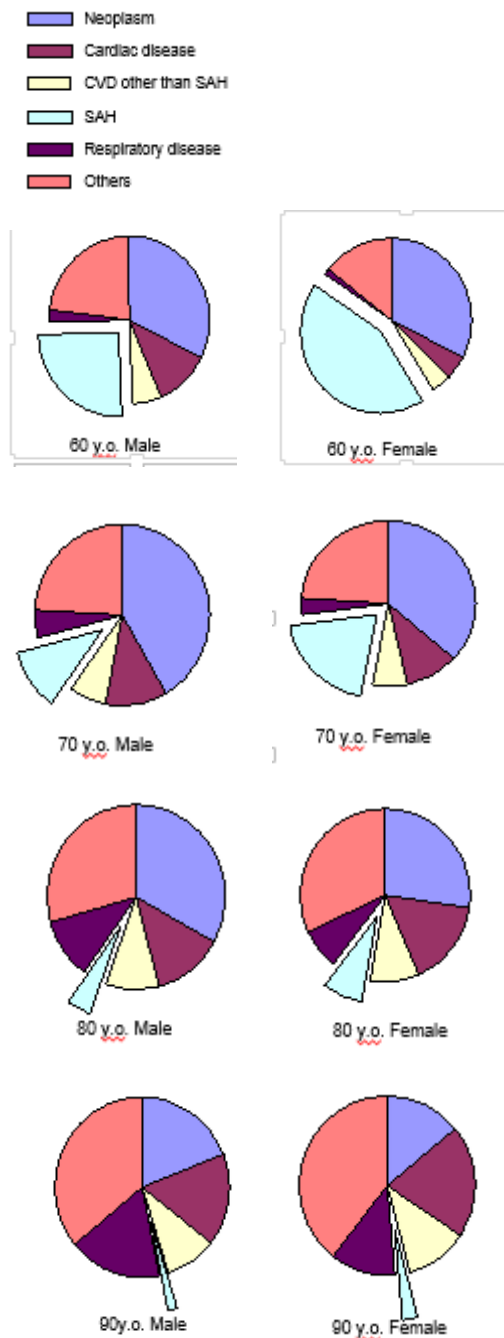
(図 2) 小型未破裂瘤患者年間死亡リスク



これらの数字を元に、未破裂瘤を有する患者が死亡した場合、その死亡原因疾患の割合を算出した。原因がクモ膜下出血で死亡する確率は、当該患者が 60 才で死亡した場合、男性 25%、女性 40% であったが、

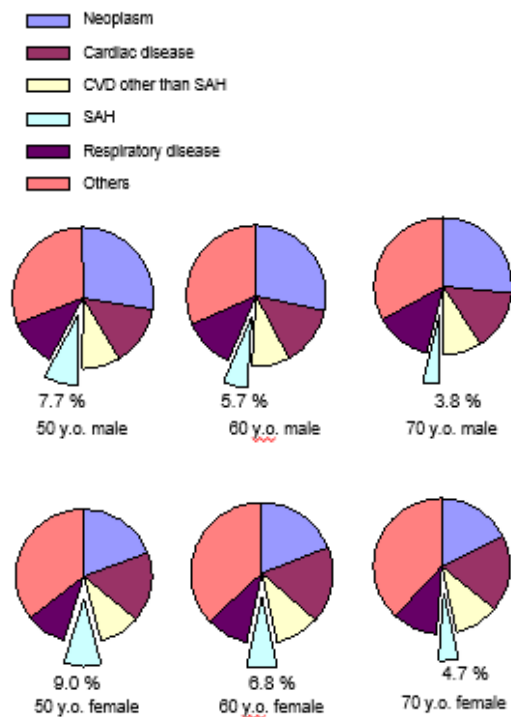
この確率は、患者の死亡年齢が上昇すると急速に減少した（**図 3**）、未破裂瘤患者が 80 才以上まで生存した後に死亡した場合、死亡原因がクモ膜下出血である確率は非常に低いものと思われた。

**(図 3)** 未破裂瘤患者の死亡年齢と死亡原因疾患の関連図



未破裂瘤患者の現在の年齢と最終的な死亡原因を算出すると、**図 4** のようになった。一生涯で換算すると、いずれの年齢・性別においても小型瘤患者の 90% 以上はクモ膜下出血以外の原因で死亡すると予想された。

**(図 4)** 小型未破裂瘤患者の年齢・性別と予想される死亡原因



一方、一般人と小型瘤患者の健康寿命カーブを年齢別に作成すると**図 5** のようであった。実線と破線の間が小型瘤によって失われた健康寿命と解釈できる。小型瘤の影響は比較的小さいものと思われた。

**(図 5)** 小型瘤患者の健康寿命曲線

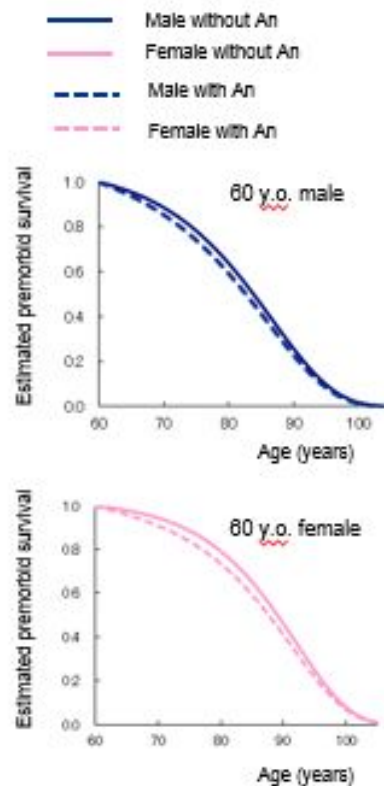
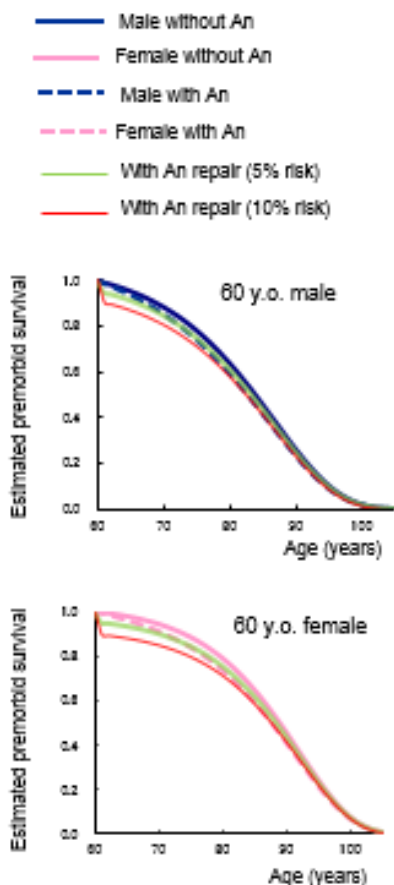


図6に予防的治療を行った場合の影響をグラフ化したものを示す。予防的治療介入の効果はそのリスクが5%以上であれば期待しづらいものと考えられた。

(図6) 未破裂瘤患者の健康寿命曲線に治療介入が与える影響



小型瘤を有するための生命・機能予後の損失を定量化して算出すると、60才男性で3.8%、女性で4.2%であった。モデル全体の不安定性を検証するために感受性試験を施行した(表1)。年間破裂率、患者年齢の影響が比較的大きいものの、全体として比較的安定であることが示された。

(表1) 感受性試験

		Lifetime Lost to An (%)	Lifetime Saved by Tx (%)
Male			
Age	60 years (50 – 70)	3.8 (4.7 – 2.8)	-1.0 (-0.1 – -1.9)
RR	0.5% (0.2 – 0.8)	3.8 (1.5 – 5.9)	-1.0 (-3.2 – -1.3)
DR	3% (0 – 5)	3.8 (4.6 – 3.3)	-1.0 (-0.3 – -1.4)
Female			
Age	60 years (50 – 70)	4.2 (5.2 – 3.3)	-0.5 (0.4 – -1.5)
RR	0.5% (0.2 – 0.8)	4.2 (1.7 – 6.6)	-0.5 (-3.1 – -2.0)
DR	3% (0 – 5)	4.2 (5.2 – 3.6)	-0.5 (0.4 – -1.1)

Values represent baseline (range).  
RR = Rupture rate. DR = Discount rate.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1 件)

Aishima K, Shimizu T, Aihara M, Yoshimoto Y. Lifetime effects of small unruptured intracranial aneurysms. World Neurosurg 2016;95:434-440

6. 研究組織

(1)研究代表者

好本 裕平 (Yoshimoto, Yuhei)  
群馬大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：50242061