

機関番号：34419

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591697

研究課題名（和文） 脳動脈瘤発生とクモ膜下出血に関する生駒スタディ

研究課題名（英文） A study of subarachnoid hemorrhage and de novo aneurysm

研究代表者

片岡 和夫（KATAOKA KAZUO）

近畿大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：10221178

研究成果の概要（和文）：

くも膜下出血の主要な原因となる脳動脈瘤は後天的要因により発生すると考えられている。そこで一般人口における脳動脈瘤が発生する可能性について検討を行った。当院脳神経外科外来にてくも膜下出血とは関連のない症状で MRI, MRA を施行した症例の中で 5-7% に未破裂脳動脈瘤を認めた。さらに加齢により動脈瘤発見の頻度は上昇する。その中で 1 例に脳動脈瘤の新たな発生を確認した。破裂動脈瘤では新たに発生した動脈瘤からの出血を確認できた症例は現時点では認めていない。

研究成果の概要（英文）：

Previous experimental studies showed that cerebral aneurysms were acquired lesions. In this study, we try to reveal the relationship between subarachnoid hemorrhage and de novo aneurysms in human. We found a patient with a de novo cerebral aneurysm in our series. However, the relationship between subarachnoid hemorrhage and de novo aneurysms is still unclear.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|-----------|-----------|
| 2008 年度 | 1,500,000 | 450,000 | 1,950,000 |
| 2009 年度 | 1,000,000 | 300,000 | 1,300,000 |
| 2010 年度 | 187,330 | 300,000 | 487,330 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 2,687,330 | 1,050,000 | 3,737,330 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：脳動脈瘤、未破裂、クモ膜下出血

1. 研究開始当初の背景

破裂動脈瘤により生じるくも膜下出血は致命率の高い脳神経外科疾患である。脳動脈瘤の病態を解明し、その破裂の予防は脳神経外科の重要な課題である。ラット・サル・マウスを用いた動物実験により動脈瘤の発生には後天的要因が強く関与しうることが明ら

かとなってきた。その要因として脳動脈にかかる血行力学的ストレスの増大とそれにより誘導される脳動脈壁の誘導型一酸化窒素合成酵素由来の一酸化窒素が重要であることが明らかとなった。臨床例においても血行力学的ストレスが脳動脈瘤の発生に関与しうることが示唆されている。脳循環は 4 本の

動脈すなわち左右の内頸動脈、椎骨動脈により維持されている。これら4本の動脈は頭蓋内でウィリス動脈輪を形成し、どれかの動脈閉塞を生じてウィリス動脈輪を経由した側副血行路により脳循環をできるだけ維持しようというメカニズムが働いている。両側頸動脈閉塞では脳循環を維持するため椎骨動脈-脳底動脈-後大脳動脈-後交通動脈-内頸動脈の経路の側副血行路に血行力学的ストレスが生じる。通常では生じることのない後大脳動脈-後交通動脈分岐部の嚢状動脈瘤が両側頸動脈閉塞症例に発生する。このように脳動脈瘤は後天的要因により発生する血管病変と考えられる。そして、破裂動脈瘤例および未破裂動脈瘤例の長期にわたる追跡検討からもある一定の確率で新生動脈瘤が生じうる事が明らかになっている。しかし、脳動脈瘤・くも膜下出血症例以外での一般の人口を対象にした動脈瘤が新たに発生する頻度について検討した大規模臨床試験はこれまで報告されていない。

これまで未破裂動脈瘤が何らかのプロセスをたどり破裂に至ると考えられてきた。MRIなど画像診断の発達により未破裂動脈瘤を発見しそれを治療することによりくも膜下出血を予防しようと考えられてきた。しかし、欧米で行われた大規模臨床試験では未破裂動脈瘤の年間破裂率はこれまで考えられていたよりも低い可能性が明らかにされ、未破裂動脈瘤に対する治療適応の考え方が大きく転換してきた。くも膜下出血、脳動脈瘤は人種差があり、日本を含む環太平洋アジア人ではくも膜下出血・脳動脈瘤の頻度が高い。日本においても未破裂脳動脈瘤の年間破裂率を検討する大規模な臨床試験が行われている。これらの臨床試験で共通することは破裂しやすいいわゆる未破裂脳動脈瘤はサイズが大きいことである。しかし、通常くも膜下出血を生じる破裂動脈瘤にはすくなくならずサイズの小さい動脈瘤が存在し、必ずしもいわゆる未破裂脳動脈瘤の延長線上に破裂動脈瘤が存在するわけではないと考えられる。この矛盾点の説明として我々は新たに発生した動脈瘤が短期間で破裂に至る可能性がある。

2. 研究の目的

後天的要因により発生した動脈瘤（新生動脈瘤）が現実のくも膜下出血にどのように関与しているかを明らかにする事が本研究の目的である。

これまで未破裂動脈瘤が出血に至るメカニズム・プロセスは明らかになっていないが、無症候性未破裂動脈瘤の年間破裂率や破裂のし易さについては、多くの臨床的検討が報告されている。これらの報告から共通して言える事は動脈瘤のサイズが小さい場合破裂

に至る危険性は著しく低い事である。一方、破裂動脈瘤の中にはサイズが小さい動脈瘤が少なからず存在する。我々はこの矛盾点を説明する仮説として新たに発生した動脈瘤が短期間で破裂に至るメカニズムを推定している。近畿大学医学部奈良病院は比較的限局した生駒市・生駒郡（人口約20万人）の唯一の中核総合病院である。この地域の住民を対象とした日常診療において施行されたMR血管造影所見をデータベース化し、年代別・男女別の未破裂脳動脈瘤の頻度、さらに経時的にMR血管造影を施行された場合を検討し一般人口の脳動脈瘤の発生率を明らかにすることができると考えられる。

また無症候性未破裂脳動脈瘤の発見には非侵襲的検査法であるMRAが有効であるが、日本においては一般患者に対してMRAを施行する機会が著しく多いと考えられる。その日本における医療上の要因についても諸外国との比較検討を行った。

3. 研究の方法

脳神経外科一般外来を受診する患者の症候および動機について検討を行った。

また高額な診療機器であるMRI装置が日本における脳神経外科診療に果たしている役割についても検討した。特にOECD Health dataを用いて日本以外の諸外国でのMRI装置との比較検討も行った。

脳動脈瘤と関連のない症候で頭部MRAを施行された症例を登録し無症候性未破裂脳動脈瘤の存在について検討した。頭部MRAを施行された患者の中には経時的にMRAを施行している場合もあり、これらの症例を長期間にわたりフォローするシステムを構築した。

さらに当院で入院加療および治療を受けたくも膜下出血症例、未破裂脳動脈瘤症例をレトロスペクティブに検討し、可能な限り過去の画像診断（特にMRA）を検討した。

4. 研究成果

当院病院脳神経外科一般外来を紹介なしで受診した患者中67%が一般的頭痛・めまい感・浮動感などの非特異的症状であった。こうした非特異的症状であっても多数の患者が頭部MRI、MRA検査を希望した。これら脳動脈瘤とは直接関連のない症候の患者のMRAを分析すると、男性では60歳代、女性では80歳代までは加齢と共に無症候性未破裂動脈瘤の頻度は増加している。すなわち無症候性未破裂脳動脈瘤の新たな発生がまれならず生じていると考えられる。ただし、男性は60歳以降無症候性未破裂動脈瘤の増加傾向は乏しく、動脈瘤が新たに発生する確率は40-50歳代の中年期よりも少ないと考えられる。一方、男性とは対照的に女性では60歳代から70歳代では比較的高い増加を認め、

この世代では動脈瘤が新たに発生する確率が高いと考えられた。60歳から70歳にかけて女性ではくも膜下出血の頻度が高いと言われており、新生動脈瘤とくも膜下出血の関係が疑われる。本研究においても1例で新たな脳動脈瘤の発生を確認した。75歳女性。浮動感にて脳外科外来を受診、頭部MRI、MRA希望。浮動感の原因となる頭蓋内病変は認めなかったがMRAにて右内頸動脈硬膜輪近傍動脈瘤を認めた。この患者さんは継続的に当院を受診され、10年前にも当院で頭部MRI、MRAを施行されている。この10年前のMRAでは動脈瘤は認めず、新たに発生した動脈瘤と考えられた。

当院で加療を受けたくも膜下出血160例を検討した。160例中9例にくも膜下出血前にMRA検査の経験がありかつそれらを検討することが出来た。過去のMRAでは脳動脈瘤の診断がなされていない場合もあったが、レトロスペクティブに検討すると動脈瘤の存在は確認され今回検討した破裂動脈瘤では新たに発生した動脈瘤からの出血を確認できた症例は現時点では認められなかった。

日本における医療費はGDP比8%程度で他の先進諸国より低い。しかし高額医療機器であるMRI装置は日本では人口100万人あたり40台と他の先進諸国より突出して多く、普及率は世界一である。MRI普及率世界第二位のアメリカ合衆国では人口100万人あたり26台前後である。アメリカ合衆国での医療費は日本より相当高額であるにもかかわらず、日本におけるMRI設備の充実は注目に値する。一方ではMRI設備の充実が脳動脈瘤診療に大きな役割を果たしていると考えられる。

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3件)

① Training in endoscopic endonasal transsphenoidal surgery using a skull model and eggs.

Okuda T, Kataoka K, Kato A.

Acta Neurochir (Wien). 2010 152 巻 1801-1804 頁 査読有

② Fluorescence-guided surgery of metastatic brain tumors using fluorescein sodium.

Okuda T, Kataoka K, Yabuuchi T, Yugami H,

Kato A.

J Clin Neurosci. 2010 17 巻 118-121 頁 査読有

③ Surgical technique for a cystic-type metastatic brain tumor: transformation to a solid-type tumor using hydrofiber dressing.

Okuda T, Teramoto Y, Yugami H, Kataoka K, Kato A.

Surg Neurol. 2009 72 巻 703-706 頁 査読有

[学会発表] (計2件)

① OECD Health Data からみた日本における脳神経外科診療

片岡和夫

日本脳神経外科学会 第68回学術総会
2009年10月14日 東京

② MRA 検査とくも膜下出血発症

山田恭史, 片岡和夫

日本脳神経外科学会 第68回学術総会
2009年10月14日 東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者

片岡 和夫 (KATAOKA KAZUO)

近畿大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：10221178

(2) 研究分担者

山田 恭史 (YAMADA YASUFUMI)

近畿大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：50220413

(H21→H22：連携研究者)

中村 英剛 (NAKAMURA HIDETAKA)

近畿大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00268400

(H21→H22：連携研究者)

渡邊 啓 (WATANABE AKIRA)

近畿大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60441044

(H21→H22：連携研究者)

内山 卓也 (UCHIYAMA TAKUYA)

近畿大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50278686

(H20→H21：連携研究者)

木本 敦史 (KIMOTO ATSISHI)
近畿大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：10309304
(H20→H21：連携研究者)

(3)連携研究者
()

研究者番号：