

脳ドックにおける未破裂脳動脈瘤スクリーニングの経済効果と今後の展望

井川 房夫

広島大学大学院 医歯薬保健学研究院脳神経外科学専門研究員／島根県立中央病院 脳神経外科 部長
 （助成時：広島大学大学院 医歯薬保健学研究院脳神経外科学 准教授）

スライド 1

第25回ヘルスリサーチフォーラム

脳ドックにおける未破裂脳動脈瘤スクリーニングの経済効果と今後の展望

広島大学大学院 医歯薬保健学研究院 脳神経外科学

井川 房夫

演者は日本脳神経外科学会へ過去3年間のCOI自己申告を完了しています。本演題の発表に関して開示すべきCOIはありません。

スライド 2

目的と方法

我が国はくも膜下出血の発生頻度は世界で最も高く、日本人の未破裂脳動脈瘤は欧米人の約3倍破裂しやすいとされる。したがってわが国では脳ドック検診により未破裂脳動脈瘤を発見、治療することには意義がある。

- ① 論文化された UCAS Japan データから小型未破裂脳動脈瘤患者を抽出し、破裂群と未破裂群を比較し、破裂危険因子を調査した。
- ② 未破裂脳動脈瘤治療患者の転帰は明らかでなく、死亡率、退院時ADLの調査が必要である。そのため、我々は、包括データであるDPCデータベースを用い、未破裂脳動脈瘤の転帰について調査した。
- ③ 日本の未破裂脳動脈瘤の治療数、破裂脳動脈瘤の治療数の年次推移を調査し、その関連性も検討した。

【スライド 1】

このたび助成をいただき、また、このような発表の機会いただきありがとうございます。脳ドックの意義について発表させていただきます。

【スライド 2】

まず、わが国のくも膜下出血の頻度は世界一高いのですけれども、その原因として未破裂脳動脈瘤の破裂率が欧米よりも約3倍高いということが分かっています。そこで、今回この3つの研究をしました。

まず、UCAS Japanという前向き研究から、小型の未破裂脳動脈瘤の危険因子について調査する。二つ目は、DPCのデータベースを用いて転帰の調査です。三つ目が、くも膜下出血と未破裂脳動脈瘤との関係を調べた調査です。

【スライド 3, 4】

最初に、UCAS Japanというデータベースを用いた研究です。

小型の未破裂脳動脈瘤の年間破裂率はだいたい0.5%程度で非常に低いことが分かっています。ただし、全体の破裂動脈瘤の中で5ミリ未満の占める割合は35%と高いことが分かっ

スライド 3

Big Database		
>	2001-2004 UCAS Japan Sub analysis	6697
>	2010-2014 The Diagnosis Procedure Combination (DPC) database Unruptured cerebral aneurysm	36,017
>	2001-2016 Japan Neurosurgical Society (JNSS)	466,389

スライド 4

小型の未破裂脳動脈瘤の年間破裂率

UCAS 3-4mm 0.36% SUAVe 5mm未満 0.54%

Dolati P et al. The Frequency of Subarachnoid Hemorrhage from Very Small Cerebral Aneurysms (< 5mm): A Population-Based Study Cureus, 2015

Canada

	Group A Aneurysms < 5 mm (N=46)	Group B Aneurysms > 5 mm (N=77)
Mean age (SD)	55.2 (10)	55.4 (11)
Sex		
Male	12 (26%)	31 (25%)
Female	34 (28%)	46 (37.5%)

ていて、このディスクリパンシーがなぜなのかということですが、

【スライド 5, 6】

未破裂脳動脈瘤がだんだん大きくなって破れるタイプでなく、小さな動脈瘤ができてすぐ破れるタイプ… Type 1ですが、これが小型の動脈瘤に多いのでスクリーニングできないからではないかということが従来いわれていました。

そこで、このスクリーニングもフォローアップも困難とされていた Type 1 の小型の破裂動脈瘤を、UCAS Japan のデータベースを用いて本当なのかどうかということを探った研究です。

【スライド 7】

これは『The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE』に出たデータベースを用いています。

【スライド 8】

これが表ですが、左図のグラフで、横軸が動脈瘤のサイズで、縦軸が全体の登録数です。ご覧のように、小型の動脈瘤が非常に多いのが脳ドックの特徴です。

実践の折れ線が治療された動脈瘤で、点線の折れ線が実際に破れた動脈瘤の患者さんです。

スライド 5

Stroke Makoto Sonobe, MD, PhD et al. Stroke, 2010;41:1969-1977

Small Unruptured Intracranial Aneurysm Verification Study
SUAVe Study, Japan

Discrepancy Between Low Rupture Rate of Small Unruptured Aneurysms and Sizes of Ruptured Aneurysms

If there were numerous small aneurysms that ruptured immediately after forming, that is, Type 1 aneurysms, it could explain the very low risk of rupture associated with unruptured small aneurysms in the ISUIA and the current study, because this type of aneurysm is difficult to follow clinically and radiologically from formation to rupture. Some previous articles suggested that most aneurysms that bleed do so shortly after formation and, thus, are never detected as unruptured aneurysms.

Yonekura M. Acta Neurochir Suppl 2002; 82: 21-25

スライド 6

小型未破裂動脈瘤の年間破裂率が低い割に、実際の全破裂脳動脈瘤に占める5mm未満の小型未破裂動脈瘤の破裂の割合は約35%と高く、動脈瘤が発生してすぐに破裂するタイプ1が多いため、小型破裂脳動脈瘤のスクリーニングもフォローアップも困難とされていた。

そこで、UCAS Japanの前向きデータを元に小型未破裂動脈瘤の実際の割合を調査した。

スライド 7

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

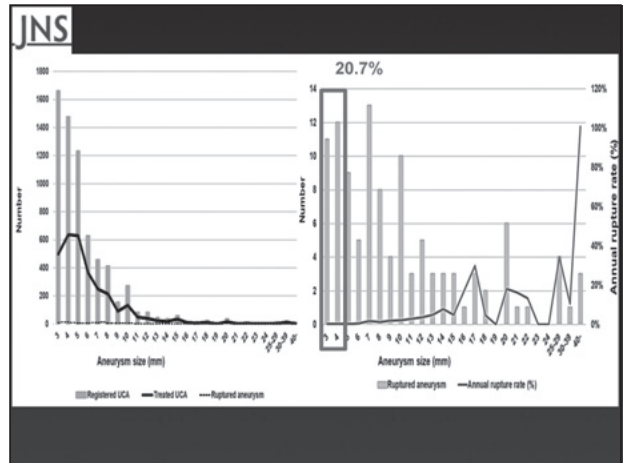
The UCAS Japan Investigators. N Engl J Med 2012;366:2474-2482

The Natural Course of Unruptured Cerebral Aneurysms in a Japanese Cohort

The UCAS Japan Investigators

この破れた患者さんを拡大したのが右のグラフです。動脈瘤のサイズ別に破れた数をプロットしています。折れ線が年間の破裂率です。やはり動脈瘤の大きさが大きいほうが年間破裂率が高く、小さな動脈瘤は破裂率が低いのは間違いありません。ただし、小さな動脈瘤も全体の破れた動脈瘤からすると20.7%と決して少なくない。この3mm、4mmは40%近くが治療されているにもかかわらず20%が破れていたということが分かりましたので、スクリーニングできるということが分かりました。

スライド 8



【スライド9】

次に、小型動脈瘤の破裂のリスクについて、単変量解析と多変量解析でそのリスク因子を調べてみました。

そうしますと、脳ドックで見つかった動脈瘤、くも膜下出血の既往歴、コントロール不良の高血圧、前交通動脈瘤というところがリスクに挙げられていることが分かりました。

スライド 9

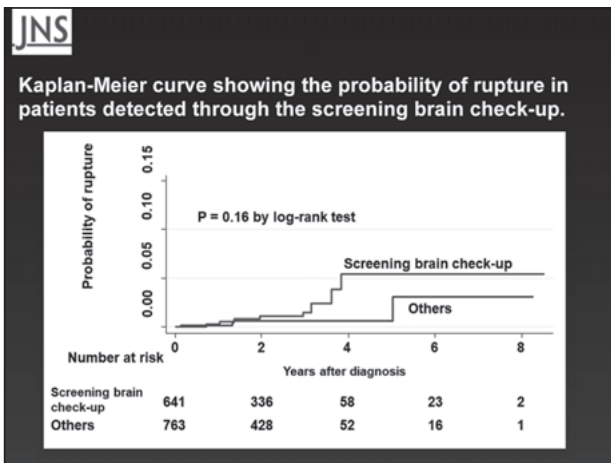
Table 3. Univariate and multivariate Cox proportional hazard Risk Factors Associated with Rupture of small Cerebral Aneurysms.

	Univariate analysis			Multivariate Cox proportional hazard analysis		
	Hazard Ratio	95% Confidence Interval	p value	Hazard Ratio	95% Confidence Interval	p value
Age	0.99	0.99	1.03	0.70		
Age under 50	1.97	0.52	6.81	0.41		
Female sex	2.42	0.82	7.12	0.11	2.89	0.96
Male sex	0.50	0.17	1.48	0.20		
Reason for imaging						
Screening brain check-up	2.43	0.73	8.07	0.15	4.09	1.16
Screening brain check-up	Reference			Reference		
Unspecified symptoms (headache, dizziness)	1.43	0.45	4.40	0.54	1.92	0.60
Symptoms caused by mass effects or cerebral edema	(continued)					
With subarachnoid hemorrhage	(continued)					
Other	(continued)					
Past and medical history						
Family history of subarachnoid hemorrhage	0.29	0.04	2.16	0.23		
Past history of subarachnoid hemorrhage	2.96	0.69	12.63	0.14	10.83	2.29
Smoking	0.55	0.13	2.33	0.41		
Hypertension						
Non-hypertension	Reference			Reference		
Controlable hypertension	1.18	0.44	3.06	0.78	1.10	0.40
Uncontrolled hypertension	4.17	1.52	11.49	0.01	5.21	1.77
Diabetes mellitus	1.48	0.35	6.30	0.60		
Hypertrophic cardiomyopathy	0.27	0.04	2.02	0.20		
Ischemic stroke	0.58	0.08	4.23	0.60		
Location of aneurysm						
SACA	Reference			Reference		
ACOM	3.96	1.30	12.12	0.02	4.98	1.60
IC-PCOM	0.84	0.12	3.20	0.30	0.69	0.13
ICA	1.83	0.30	6.89	0.36	2.34	0.62
BA	1.62	0.12	8.74	0.09	1.12	0.13
N/A	(continued)			(continued)		
OTHER	3.46	0.83	14.50	0.02	2.42	0.80
Shape						
Spheroidal	(continued)			(continued)		
Cylindrical	(continued)			(continued)		
Presence of daughter sac	2.18	0.65	7.37	0.21		

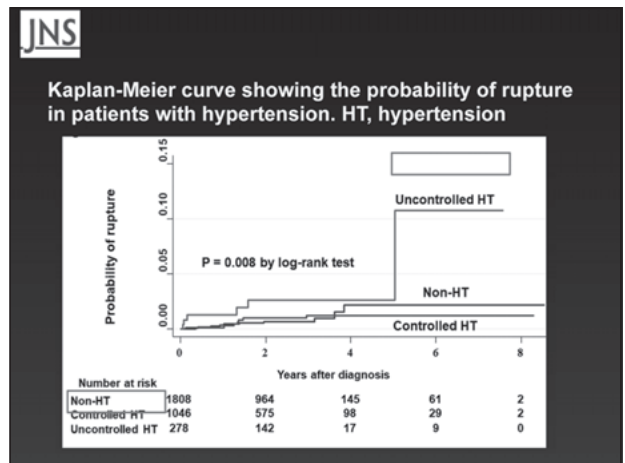
【スライド10~12】

それぞれをKaplan-Meier curveで調べてみたのですが、脳ドックで見つかった動脈瘤に関しては有意差はございませんでした。ただ、コントロール不良

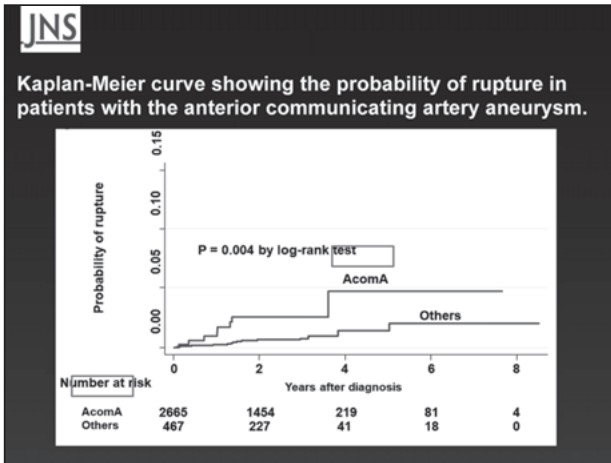
スライド 10



スライド 11



スライド 12



の高血圧と前交通動脈瘤は有意差を持って破裂しやすいことが分かりました。

【スライド 13】

以上、破裂する小型の未破裂脳動脈瘤もスクリーニング可能であり、リスク管理が可能であることが分かりまして、5mm未満は手術適応ではないのですけれども、もし適応を考えるのであれば、くも膜下出血の既往、コントロールされていない高血圧、前交通動脈瘤の若年者というところが考えられました。

【スライド 14, 15】

次にDPCの研究です。これは東京大学の康永先生の教室と一緒に共同研究で行った研究です。

36,000件の未破裂脳動脈瘤のうち部位が分かっているもので、マルチプルのものは削除して、最終的に15,671件を解析しました。

【スライド 16, 17】

それをクリッピングと血管内コイル塞栓術それぞれで分けたスライドです。

結果ですが、死亡率に関してはクリップで0.2%、コイルで0.5%と、クリップのほうが有意に少ないことが分かりました。

スライド 13

JNS Fusao Ikawa, Akio Morita, MD, et al. J Neurosurg in Press 2018

Rupture Risk of Small Unruptured Cerebral Aneurysms

結論 ①

1. 破裂する小型未破裂脳動脈瘤もスクリーニング可能であり、リスク管理可能である。
2. 小型未破裂脳動脈瘤の考えられる治療適応は、くも膜下出血の既往、コントロールされていない高血圧、前交通動脈瘤の若年者である。

スライド 14

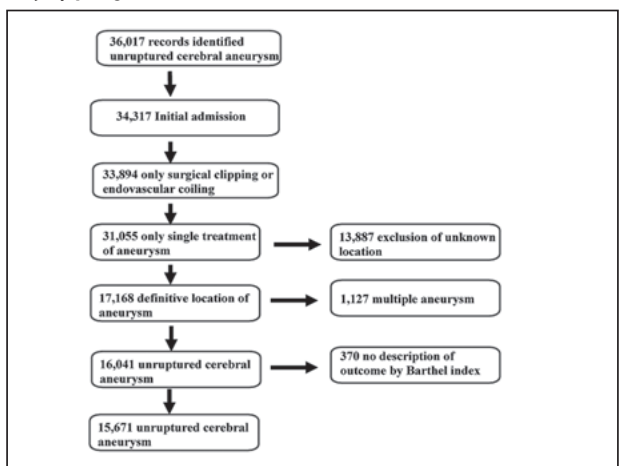
JNS Fusao Ikawa, Akio Morita, MD, et al. J Neurosurg in Press 2018

Rupture Risk of Small Unruptured Cerebral Aneurysms

結論 ①

1. 破裂する小型未破裂脳動脈瘤もスクリーニング可能であり、リスク管理可能である。
2. 小型未破裂脳動脈瘤の考えられる治療適応は、くも膜下出血の既往、コントロールされていない高血圧、前交通動脈瘤の若年者である。

スライド 15



スライド 16

	Surgical Clipping (%) (n= 9,922)	Endovascular Coiling (%) (n= 5,749)	P value
Age (mean year)	64.0 (57.0, 70.0)	64.0 (54.0, 71.0)	0.002*
Sex (male %)	3107 (31.3%)	1649 (28.7%)	<0.001*
Location of aneurysms			<0.001*
ICA	2614 (26.3%)	3386 (58.9%)	
A com A	1769 (17.8%)	734 (12.8%)	
MCA	4660 (47.0%)	307 (5.3%)	
ACA	587 (5.9%)	182 (3.2%)	
BA	156 (1.6%)	709 (12.3%)	
VA	126 (1.3%)	381 (6.6%)	
other	10 (0.1%)	50 (0.9%)	
Hospital Volume			<0.001*
1	3265 (32.9%)	1857 (32.3%)	
2	2957 (29.8%)	2217 (38.6%)	
3	3700 (37.3%)	1675 (29.1%)	
Academic (%)	2120 (21.4%)	1743 (30.3%)	<0.001*
Medical history			
Diabetes mellitus	940 (9.5%)	450 (7.8%)	<0.001*
Hypertension	4417 (44.5%)	2015 (35.0%)	<0.001*
Cerebral infarction	376 (3.8%)	1234 (21.5%)	<0.001*
Angina pectoris	341 (3.4%)	239 (4.2%)	0.021*
Myocardial infarction	5 (0.1%)	7 (0.1%)	0.12
Chronic heart disease	116 (1.2%)	69 (1.2%)	0.86
Hyperlipidemia	1880 (18.9%)	957 (16.6%)	<0.001*

スライド 17

	Surgical Clipping (%) (n= 9,922)	Endovascular Coiling (%) (n= 5,749)	P value
JCS at discharge			<0.001*
0-1	9820 (99.0%)	5707 (99.3%)	
2-10	85 (0.9%)	15 (0.3%)	
20-100	0 (0.0%)	1 (<1%)	
Death (In-hospital mortality)	17 (0.2%)	26 (0.5%)	0.002*
BI at discharge			0.008*
Death	17 (0.2%)	26 (0.5%)	
0	42 (0.4%)	25 (0.4%)	
5-30	39 (0.4%)	23 (0.4%)	0.93
35-60	110 (1.1%)	61 (1.1%)	
65-85	187 (1.9%)	96 (1.7%)	
90	101 (1.0%)	45 (0.8%)	
95	159 (1.6%)	66 (1.1%)	
100	9,267 (93.4%)	5,407 (94.1%)	0.11

【スライド 18】

Barthel Index も調べているのですが、Barthel Index 100% に関しては特に有意差はございませんでした。

これを Barthel Index の 90 未満を目的変数として多変量解析を行いますと、有意な危険因子として年齢、そしてコイルのほうが良いということになりました。それと、Hospital Volume ですが、症例数が多いほうが安全であるということ。あと、糖尿病がリスク因子として挙げられました。

スライド 18

Variables	Total group Odds ratios (95% CI)	p value
Age	1.07 (1.06-1.08)	<0.001*
Sex (male)	1.14 (0.95-1.37)	0.16
Surgical clipping or endovascular coiling	0.47 (0.36-0.61)	<0.001*
Location of aneurysms		
ICA	Reference	
A com A	0.84 (0.65-1.08)	0.18
MCA	0.74 (0.59-0.92)	0.008*
ACA	0.72 (0.47-1.09)	0.12
BA	1.65 (1.20-2.25)	0.002*
VA	1.52 (0.99-2.33)	0.06
other	3.54 (1.52-8.24)	0.003*
Hospital Volume		
1	Reference	
2	0.73 (0.61-0.89)	0.001
3	0.47 (0.38-0.58)	<0.001*
Academic	1.22 (1.01-1.47)	0.038*
Medical history		
Diabetes mellitus	1.61 (1.27-2.03)	<0.001*
Hypertension	1.00 (0.84-1.19)	0.98
Cerebral infarction	0.81 (0.61-1.08)	0.153
Angina pectoris	0.97 (0.67-1.42)	0.891
Chronic heart disease	1.25 (0.72-2.18)	0.423
Hyperlipidemia	0.55 (0.43-0.72)	<0.001*
Drug usage		
antiplatelet	1.97 (1.55-2.51)	<0.001*
anticoagulation	2.14 (1.47-3.18)	<0.001*
statin	1.28 (1.06-1.51)	0.018*

【スライド 19, 20】

死亡率に関してですが、日本と欧米がどう違うのかということ調べてみました。

年齢が 65 歳未満と以上で分けましたが、クリップが 0.1% と 0.2%、コイルが 0.3% と

スライド 19

	Surgical Clipping (%) (n= 4,996)	Endovascular Coiling (%) (n= 3,023)	P value
Age (mean year)	57.0 (50.0, 62.0)	55.0 (47.0, 60.0)	<0.001
Sex (male %)	1808 (36.2%)	989 (32.7%)	0.002
JCS at discharge			0.007
0-1	4966 (99.4%)	3011 (99.6%)	
2-10	24 (0.5%)	3 (0.1%)	
20-100	0 (0.0%)	1 (<1%)	
Death	6 (0.1%)	8 (0.3%)	

	Surgical Clipping (%) (n= 4,926)	Endovascular Coiling (%) (n= 2,726)	P value
Age (mean year)	70.0 (68.0, 74.0)	71.0 (68.0, 76.0)	<0.001
Sex (male %)	1299 (26.4%)	660 (24.2%)	0.838
JCS at discharge			<0.001
0-1	4854 (98.5%)	2696 (98.9%)	
2-10	61 (1.2%)	12 (0.4%)	
Death	11 (0.2%)	18 (0.7%)	

スライド 20

First Author, Year	Database	No. of Patients	Adverse Outcomes/ Morbidity, %		Ischemic or Hemorrhagic Complications, %		Mortality, %		Mean Length of Stay, d		Discharge to Long-Term Care Facility, %	
			Clipping	Coiling	Clipping	Coiling	Clipping	Coiling	Clipping	Coiling		
Barker, 2004 ¹⁰⁰	NIS	3919	OR 1.9/4.1*	OR 2.0	2.1	1.7	5	2	3.3	2.4		
Higashida, 2007 ¹⁰¹	Publicly available, nonfederal hospital records (18 states)	2535	13.2	6.6	2.5	0.9	7.4	4.5
Huh, 2010 ¹⁰²	NIS	9174	9	4.5
Alchikhin, 2010 ¹⁰³	NIS	3738	8.4	3.7	6.7 (ischemic), 2.9 (ischemic), 2.4 (hemorrhagic)	1.4 (hemorrhagic)	1.6	0.5	4 (median)	1 (median)
Bingikj, 2011 ¹⁰⁴	NIS	63940	13.7	4.0	1.1	0.5	6.6	3.0	13.7	4.0
Bingikj, 2011 ¹⁰⁵	NIS	64043	14.8	7.6	1.2	0.6	14	4.9
McDonald, 2013 ¹⁰⁶	Perspective	4899	OR 2.2	...	0.7	0.5	OR 4.8	...

0.7%。過去の欧米のAHAのガイドラインから取ったものでは、クリップの死亡率は0.7から2.5%、コイルも0.5から1.7%と、いずれも日本のほうが成績がいい。特にクリッピングは成績がいいということが分かりました。

【スライド21】

以上、未破裂脳動脈瘤の成績は欧米に比較して良好で、転帰不良危険因子としては、年齢、クリッピング、施設症例数、糖尿病などが挙げられました。

【スライド22～24】

最後に、日本の脳神経外科学会が蓄積しているデータベースについてご紹介いたします。

これは破裂動脈瘤の年次推移ですが、徐々に右肩下がりに少し下がっているのが分かります。黒の折れ線は厚生労働省から取ったくも膜下出血の死亡数のプロットです。ほぼ並行して下がっているため、くも膜下出血は徐々に下がっているということが分かります。

【スライド25】

一方、グレーの点線は未破裂脳動脈瘤の手術件数です。これが最近急

スライド 21

結論②

1. 未破裂脳動脈瘤の成績は欧米に比較して良好で、転帰不良危険因子として、年齢、クリッピング、施設症例数、糖尿病などがあげられた。

スライド 22

Big Database

- > 2001-2004 UCAS Japan Sub analysis 6697
- > 2010-2014
The Diagnosis Procedure Combination (DPC) database
Unruptured cerebral aneurysm 36,017
- > 2001-2016
Japan Neurosurgical Society (JNSS) 466,389

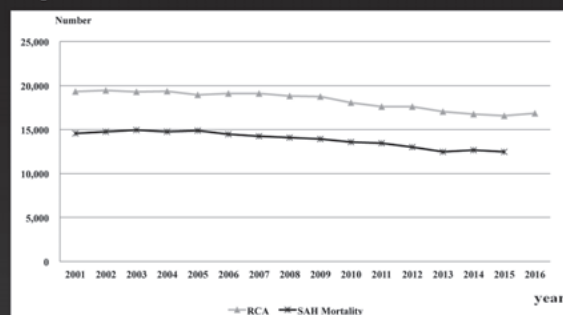
スライド 23

Methods

- > 2001-2015
Japan Neurosurgical Society 466,389
- Annual change of the number of treatment of ruptured cerebral aneurysm (RCA) based on the surgical clipping (SC) or endovascular coiling (EC)
- Annual change of the number of treatment of unruptured cerebral aneurysm (UCA) based on the surgical clipping (SC) or endovascular coiling (EC)

スライド 24

Annual Change of incidence of subarachnoid hemorrhage (SAH) in Japan



Japan Neurosurgical Society
Ministry of Health, Labour and Welfare

に上がっている。未破裂脳動脈瘤を治療したために、くも膜下出血の頻度が下がっているのではないかというのが一つの疑問点だったわけです。

【スライド26】

そこで私たちは、15歳以上の人口、それと、未破裂脳動脈瘤の頻度は3~5%と分かっている患者数、未破裂脳動脈瘤の治療数も分かりますので、推定の治療率を推測してみました。すると、0.2%から0.5%にしか過ぎなかった。

要するに、治療されているのは0.2%から0.5%しかなかったため、これでもくも膜下出血の頻度を下げるのはなかなか難しいと考えられました。

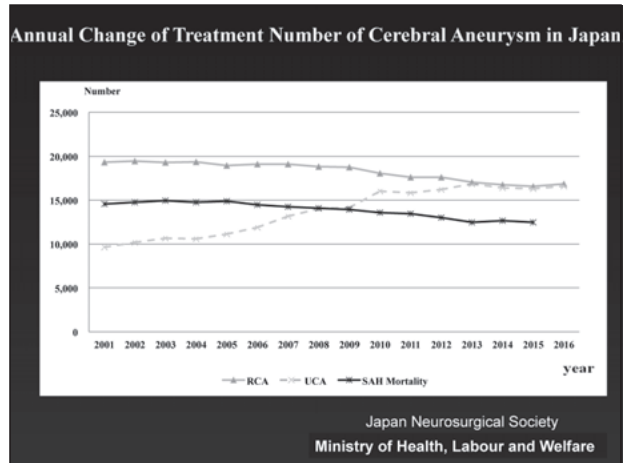
【スライド27】

一方、高血圧とスモッキングの頻度は徐々に下がっているため、これら生活習慣病が下がっているのが原因ではないかと考えています。

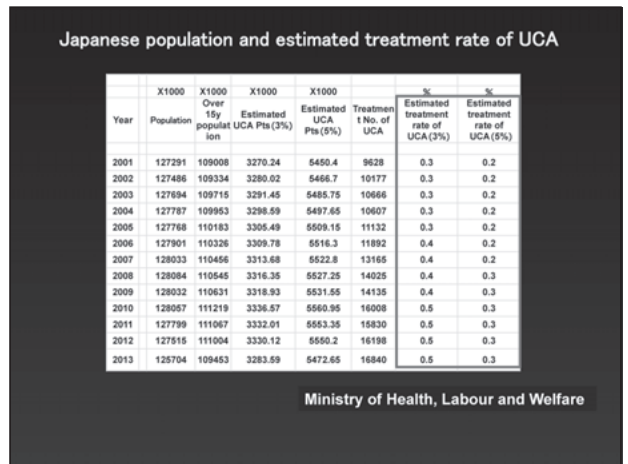
【スライド28】

同様な論文がフィンランドから出ていました。

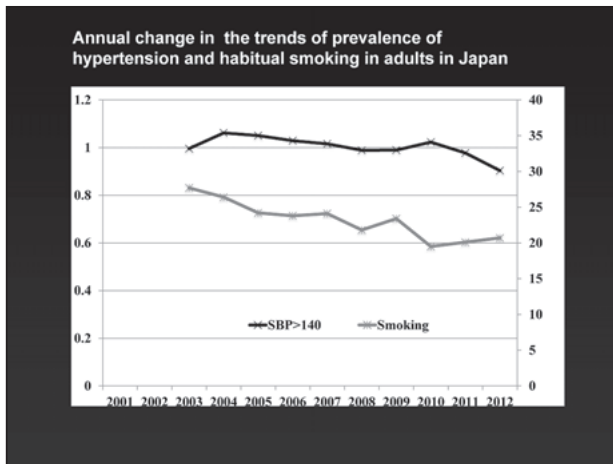
スライド 25



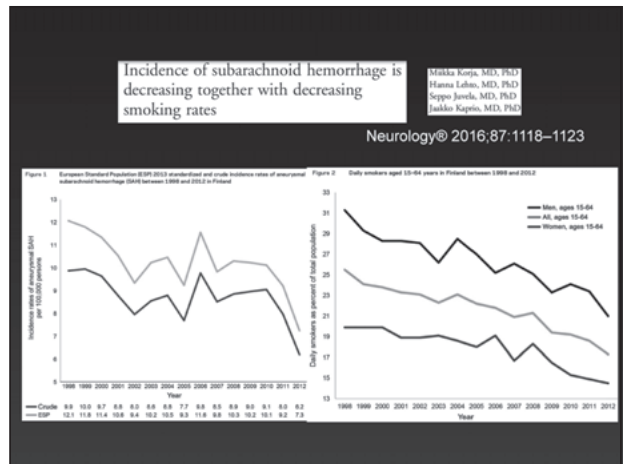
スライド 26



スライド 27



スライド 28



【スライド29】

結論3としては、未破裂脳動脈瘤の根治治療のみでは、くも膜下出血の頻度を減少させることは困難で、頻度が高い小型未破裂脳動脈瘤の管理と薬物療法に期待せざるを得ないということになりました。

【スライド30】

最終的な結論として、脳ドックの意義は、くも膜下出血の頻度を下げるという意味においてはなかなか厳しいものがあるだろう、と。ただし、小型未破裂脳動脈瘤が見つかった方のリスク管理をすることができる。あるいは、脳ドック学会も、認知症の予防とか脳梗塞の予防とか、いろいろな意味合いが最近出ていますので、そういう意味において意味があるのではないかということです。

スライド 29

結論③

1. 未破裂脳動脈瘤の根治治療のみではくも膜下出血の頻度を減少させることは困難で、頻度が高い小型未破裂脳動脈瘤の管理と薬物療法に期待される。

スライド 30

結 論

1. 破裂する小型未破裂脳動脈瘤のスクリーニングは可能であり、その破裂リスク因子の管理が重要である。
2. 未破裂脳動脈瘤の成績は欧米に比較して良好であるが、転帰不良危険因子を考慮した治療が必要である。
3. 未破裂脳動脈瘤の治療のみではくも膜下出血の頻度を減少させることは困難で、今後は、小型未破裂脳動脈瘤の管理と薬物療法に期待される。

質疑応答

会場： 昔から日本人はコレステロールが少ないために脳卒中が多いと言われていたのですが、今回の2番目の研究ではHyperlipidemiaが保護的に働いていました。ぜひ1番目の経過観察のほうでもコレステロール値を入れていただきたかったのですが、コレステロールがあるほうが保護的に働くということは言えそうでしょうか。

井川： コレステロールに関しては、低コレステロールは脳出血のリスクファクターですよ。で、HDLが低いほうがくも膜下出血のリスクファクターという論文もあるのです。ただし、総コレステロールはくも膜下出血のリスクファクターというの

はなかなか少ないと思うのですが。今回、先生がご指摘のようにHyperlipidemiaが逆相関していました。それはスタチンが効いているのではないかということで、実はスタチンも調べてみたのですが、なかなかスタチンが効いているという結果は出なかったのです。くも膜下出血に関してはスタチンが逆相関になったのですが、HyperlipidemiaがADLが悪い人のリハビリに関して良い影響があるという論文があり…それぐらいしか見つけられなかったのですが、今、検討中課題です。ありがとうございます。

会場： ありがとうございます。

会場： とても興味深い発表ありがとうございました。今、バスの運転手さんとトラックの運転手さんとかに対して積極的に脳ドックをやっていこうという動きが出てきているのですが、今回の先生の発表でいくと、それはあまり良くない…

井川： いや。

会場： 良くないという表現は適切でないかもしれませんが、何か注意が必要だということにはなるのでしょうか。

井川： 今年の脳ドック学会が岩手であって、まさにバスの運転手に対して脳ドックをやっていこうということが言われていました。個々の患者さんが未破裂脳動脈瘤がないことを確認するのは意味があると思いますし、見つかった動脈瘤に対してどうやっていくかというマネジメントもできるので意味があると思っています。実際、私たちの施設でもバスの運転手に動脈瘤が見つかって、その方は治療を希望されて治療したという経緯があります。全くリスクがない健康な方に脳ドックをやって動脈瘤を減らしていこうというのはちょっと意味合いが少ないと思うのですが、リスクがある方に脳ドックをやっていくのは意味があるのではないかなと考えている次第です。