

氏名	かしわざき だいな 柏崎 大奈
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	富生命博乙第8号
学位授与年月日	平成27年11月25日
学位授与の要件	富山大学学位規則第3条第4項該当
学位論文題目	Size ratio can highly predict rupture risk in intracranial small (<5mm) aneurysms. (母血管に対する脳動脈瘤のサイズ比は5mm以下の頭蓋内小型動脈瘤破裂の予測に有用な指標となる)
論文審査委員	
(主査)	教授 笹原 正清
(副査)	教授 一條 裕之
(副査)	教授 田中 耕太郎
(副査)	教授 芳村 直樹
紹介教員	教授 黒田 敏

【学位論文内容の要旨】

論文題目 ; **Size ratio can highly predict rupture risk in intracranial small (<5 mm) aneurysms.**

背景と目的 ; 脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血は、依然として生命や機能予後に影響を及ぼす疾患の 1 つである。脳神経外科では、未破裂脳動脈瘤に対して、破裂を予防する目的で外科治療を行う。現行の外科治療の適応基準では小型未破裂脳動脈瘤は、外科手術の適応となることが少なく、脳ドックガイドラインの基準においても 5~7 mm 以上の未破裂動脈瘤が治療適応であると記載されている。しかしながら、実際の臨床現場では、5 mm 未満の小型破裂脳動脈瘤に遭遇する機会が多く、矛盾を感じる。これは、未破裂脳動脈瘤の治療適応を脳動脈瘤の大きさのみで判定していることに問題点があると考えた。そこで我々は、5 mm 未満の破裂動脈瘤は母血管径が小さい前交通動脈瘤や末梢に発生した動脈瘤が多いことに着目し、破裂因子として、脳動脈瘤の大きさのみではなく母血管のサイズが影響していると仮説を立てた。そこで、size ratio (動脈瘤 size / 母血管 size) が小型脳動脈瘤 (<5 mm) の破裂に関わる影響を統計学的に検討した。

対象と方法 ; 北海道大学病院神経外科および札幌圏 (札幌市、小樽市、江別市、千歳市) の関連 7 施設に入院する非外傷性くも膜下出血症例を、2003 年から 2009 年までにわたって prospective に登録した。登録された破裂脳動脈瘤 854 箇所を対象として、それに付随した未破裂脳動脈瘤 180 箇所と比較を行い、Size ratio の影響を統計学的に算出した。Size ratio を以下の方法で測定した。動脈瘤の最大径(H max)は bleb を含めて測定をした。引き続き動脈瘤に対する母血管径の平均値(D ave)を測定の上で算出した。Bifurcation type の動脈瘤では、母血管径(D n, (n = 1-3))を測定する部位は脳動脈瘤と母血管の移行部と移行部から 1.5 倍末梢あるいは中枢へ離れた部位で測定してそれぞれの母血管径とした。母血管の 3 本の平均から、母血管径の平均値(D ave)を算出した($D_{ave} = (D1 + D2 + D3) / 3$)。Side wall type の動脈瘤では、母血管径の平均値(D ave)は、動脈瘤と母血管の移行部の平均から算出した。最終的に Size ratio = 脳動脈瘤の最大径(H max) / 母血管径の平均値(D ave)を算出した。破裂動脈瘤と未破裂動脈瘤の比較には、Mann-Whitney U tests と χ^2 tests を用いた。また、破裂脳動脈瘤と未破裂脳動脈瘤の 2 群から独立した因子を求めるために multivariate logistic regression analyses を行った。multivariate logistic regression analyses は、すべての動脈瘤を対象とした場合と小型動脈瘤 (< 5mm) を対象とした場合で行った。破裂脳動脈瘤と未破裂脳動脈瘤との size ratio の閾値を求めるために ROC 曲線を作成した。

結果

結果として、すべての動脈瘤を対象とした **Multivariate logistic regression** の結果では、動脈瘤の大きさ ($P=0.018$; odds ratio, 3.2) と Size ratio ($P=0.014$; odds ratio, 5.1) が破裂脳動脈瘤と未破裂脳動脈瘤をわける、因子であったのに対して小型動脈瘤のみを対象とした **Multivariate logistic regression** の結果では、破裂脳動脈瘤と未破裂脳動脈瘤をわける **size ratio** が唯一の独立因子であった ($P=0.008$; odds ratio, 9.1)。破裂と未破裂脳動脈瘤の **size ratio** の閾値を算出するために **ROC 曲線** を作成したところ、閾値は 3.12 であると判明した。

総括

くも膜下出血 854 例を対象として小型脳動脈瘤の破裂因子を求めた。脳動脈瘤の破裂予測因子は、脳動脈瘤の大きさのみでは不十分であり、**size ratio** はこれを補うことができる重要な因子である。特に、小型脳動脈瘤の破裂予測因子として有用である。また、計測方法が簡便であることから、日常診療においても活用可能であると考えられた。

【論文審査の結果の要旨】

【背景と目的】脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血は、依然として生命や機能予後に影響を及ぼす疾患の1つである。脳神経外科では、未破裂脳動脈瘤に対して、破裂を予防する目的で外科治療を行う。現行の外科治療の適応基準では小型未破裂脳動脈瘤は、外科手術の適応となることが少なく、脳ドックガイドラインの基準においても5~7 mm以上の未破裂動脈瘤が治療適応であると記載されている。このような背景の中で、柏崎氏は実際の臨床現場では、5 mm未満の小型破裂脳動脈瘤に遭遇する機会が多く、ガイドラインの適用に矛盾を感じていた。未破裂脳動脈瘤の治療適応を脳動脈瘤の大きさのみで判定していると小型動脈瘤破裂の適切な予測ができないのではないかという考えに至った。そこで柏崎氏は、5 mm未満の破裂動脈瘤は母血管径が小さい前交通動脈瘤や末梢に発生した動脈瘤が多いことに着目し、破裂因子として、脳動脈瘤の大きさのみではなく母血管のサイズが影響していると仮説を立てた。これを明らかにする目的で、本研究ではsize ratio (動脈瘤 size / 母血管 size)が小型脳動脈瘤(<5 mm)の破裂に関わる影響を統計学的に検討した。

【対象と方法】北海道大学病院神経外科および札幌圏（札幌市、小樽市、江別市、千歳市）の関連7施設に入院する非外傷性くも膜下出血症例を、2003年から2009年までにわたってprospectiveに登録した。登録された854症例に発生した破裂脳動脈瘤854箇所を対象として、それに付随した未破裂脳動脈瘤180箇所と比較を行いSize ratioの影響を統計学的に算出した。Size ratioを以下の方法で測定した。動脈瘤の最大径(H max)はblebを含めて測定をした。引き続き動脈瘤に対する母血管径の平均値(D ave)を測定の上で算出した。Bifurcation typeの動脈瘤では、母血管径(D n, (n = 1-3))を測定する部位は脳動脈瘤と母血管の移行部と移行部から1.5倍末梢あるいは中枢へ離れた部位で測定してそれぞれの母血管径とした。母血管の3本の平均から、母血管径の平均値(D ave)を算出した($D\ ave = (D1 + D2 + D3) / 3$)。Side wall typeの動脈瘤では、母血管径の平均値(D ave)は、動脈瘤と母血管の移行部の平均から算出した。最終的にSize ratio = 脳動脈瘤の最大径(H max) / 母血管径の平均値(D ave)を算出した。破裂動脈瘤と未破裂動脈瘤の比較には、Mann-Whitney U tests と χ^2 testsを用いた。また、破裂脳動脈瘤と未破裂脳動脈瘤の2群から独立した因子を求めるためにmultivariate logistic regression analysesを行った。multivariate logistic regression analysesは、すべての動脈瘤を対象とした場合と小型動脈瘤(<5mm)を対象とした場合で行った。破裂脳動脈瘤と未破裂脳動脈瘤とのsize ratioの閾値を求めるためにROC曲線を作成した。

【結果】すべてサイズの動脈瘤を対象としたMultivariate logistic regressionの結果では、動脈瘤の大きさ(P=0.018; odds ratio, 3.2)とSize ratio (P=0.014; odds ratio, 5.1)が、それぞれ破裂脳動脈瘤と未破裂脳動脈瘤をわける独立した因子として抽出された。他方、小型動脈瘤のみを対象と

した **Multivariate logistic regression** の結果では、**size ratio** が破裂脳動脈瘤と未破裂脳動脈瘤をわけ
る唯一の独立した因子であった ($P=0.008$; odds ratio, 9.1)。破裂と未破裂脳動脈瘤の **size ratio** の閾値
を算出するために **ROC 曲線** を作成したところ、閾値は 3.12 であると判明した。

【総括】 現行の外科的治療の適応基準や脳ドックガイドラインでは 5~7mm 以下の未破裂動脈瘤
は破裂予防の外科治療適応外となっているにもかかわらず、実際の現場ではこれらの小型動脈瘤
もしばしば破裂する。そこで、柏崎氏は未破裂の小型脳動脈瘤の予防的外科治療の適応基準を決
めるために、くも膜下出血 854 例を対象として小型脳動脈瘤の破裂因子を求めた。その結果、脳
動脈瘤の破裂予測因子は脳動脈瘤の大きさ、および、動脈瘤と母血管の径の比率 (**size ratio**) で
あった。さらに 5 mm 以下の小型の脳動脈瘤を対象にすると **size ratio** のみが独立した破裂予測因
子であることを明らかにした。得られた知見には重要な新規性があり、患者の予後を推定する高
い学術性があると判断された。また、臨床現場で簡便に使用できる因子であることから今後の臨
床的発展性も期待される。以上より本審査会は本論文を博士 (医学) の学位に十分値すると判断
した。