

山形県における破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血の実態

渡辺茂樹*, 小久保安昭*, 近藤 礼**, 嘉山孝正***, 園田順彦*

*山形大学医学部脳神経外科学講座

**山形市立病院済生館脳神経外科

***山形大学医学部先進医学講座

(令和元年10月4日受理)

抄 録

緒言：くも膜下出血 (SAH) は依然として死亡率が高く、さらに発症年齢の高齢化により治療成績の悪化が問題となっている。山形県では平成10年より山形県対脳卒中治療研究会が設立され、急性期脳卒中症例が網羅的に登録されている。本研究の目的はこれらデータから今後のSAHの治療成績の向上のため、SAHの実態と予後不良因子を明らかにすることである。

対象と方法：1998年から15年間登録されたSAHの4460例 (男性1460例、女性2996例、不明4例、平均年齢 66.0 ± 14.5 歳) のうち出血源検索を行えた3566例の破裂脳動脈瘤によるものと重症で出血源が検索されなかった748例を加え、4314例を対象とした。5年毎に前、中、後期の3群に分け、患者背景、重症度、治療法、治療成績を検討し、経年的変化及び予後不良因子を解析した。

結果：年間平均発症数は前期311.4、中期313.6、後期267.0例/年で平均年齢は前期 64.9 ± 13.6 、中期 66.3 ± 14.9 、後期 66.9 ± 15.0 歳と有意に高齢化していた ($p < 0.05$)。年間発症数は二峰性を呈し、50-60歳と75-80歳にピークを認めた。SAHの治療成績は、前期に比べ後期で予後不良例が増加していたが、前期の年齢構成で年齢調整を行うと同等であった。後期では80歳以上の高齢者の割合が増加していた。治療法別には、クリッピングは予後不良例がやや増加傾向、血管内治療は後期で特に80歳以上の予後不良例の減少を認めた。多重ロジスティック回帰分析では有意な予後不良因子は発症時の重症度 (JCS) と年齢であった。

結論：SAHの治療成績は後期で予後不良例が増加していたが、発症時の重症度が高く予後不良な高齢者の割合の増加が要因であることが明らかとなり、高齢者や重症例に対する治療適応、選択の再検討がくも膜下出血の治療成績向上に必要な問題点であると考えられている。

キーワード：くも膜下出血、脳動脈瘤、クリッピング、コイル塞栓、高齢社会

緒 言

脳血管障害、いわゆる脳卒中は我が国において、癌、心疾患、老衰に次いで死因の第4位¹⁾であり、要介護者の原因では第2位²⁾でもある。その中でもくも膜下出血の発症頻度は約5-10%³⁾⁻⁷⁾であり、近年はわずかに減少傾向⁷⁾と報告されている。しかし、くも膜下出血の年間発症率は我が国では人口10万あたり10-30人⁸⁾⁻¹¹⁾であり、欧米諸国と比較すると多い¹²⁾⁻¹⁷⁾。また、死亡率は約30-50%^{18),19)}と脳血管障害では最も高く、生存した場合でも重篤な後遺症を残す場合が多

く¹⁹⁾、未だ克服されていない重大な疾患である。

近年、くも膜下出血の診療は大きく変貌しており、診断においてはMRAや3D-CT angiography (CTA) の開発により、侵襲的な脳血管造影検査を行うことなく、出血源の大部分を占める動脈瘤等を検索できる。また、治療においては、開頭による脳動脈瘤頸部クリッピング術を中心とした外科治療に加えて、最近では瘤内コイル塞栓術などの血管内治療の進歩が目覚ましい。さらに、くも膜下出血後の合併症として問題となる脳血管攣縮に対する治療の向上や、くも膜下出血を発症する前の未破裂脳動脈瘤を非侵襲的なMRAによるスクリーニングを行って予防治療へと繋げる脳

ドックの普及など、くも膜下出血の診療は発展してきている。一方、高齢化社会を迎え、脳卒中の発症年齢の高齢化やそれに伴う重症化あるいは治療成績の悪化が問題となっているが、くも膜下出血も例外ではない^{19), 20)}と考えられる。しかしながら、これらの実態は明らかにされていないのが現状である。

山形県では平成10年より脳卒中撲滅のため山形県対脳卒中治療研究会（事務局：山形大学医学部脳神経外科）が設立されている。この研究会は脳卒中を専門としている脳神経外科医、神経内科医、放射線科医に加えて、看護師、理学・作業・言語療法士、救急隊、行政も含めて組織が構成されており、参加施設は県内全ての基幹病院であり、急性期脳卒中患者をほぼ網羅的に把握できている²¹⁾。従来、病院単位や市町村単位でのくも膜下出血の発症率、予後などについて解析している報告は国内にも認められる^{8), 11), 19), 20)}が、都道府県単位で網羅的に症例登録されてデータ管理されている例はない。発症から急性期に神経放射線学的検査が施行され、専門医により診断・治療・評価が行われているだけでなく、急性期脳卒中症例が入院する県内のほとんどの施設が参加しており、日本の人口の約1%を占める²²⁾山形県という一地域の脳卒中の実態を正確に表していると考えられる。

本研究は今後のくも膜下出血の治療成績の向上のため、その実態と予後不良因子を明らかにすることを目的として、1998年より2012年までの15年間の山形県脳卒中登録データを用いて解析、検討を行った。

対象と方法

対象

1998年1月1日から2012年12月31日までの15年間に山形県対脳卒中治療研究会に登録された外傷性を除く、くも膜下出血の4460例を対象とした。男性1460例（32.8%）、女性2996例（67.2%）、不明4例（0.09%）で、平均年齢は66.0±14.5歳であった。そのうち、出血源の検索を施行できたのは3712例（83.2%）で、内訳は脳動脈瘤3566例（96.1%）、動脈解離41例（1.1%）、脳動静脈奇形25例（0.67%）、硬膜動静脈瘻2例（0.05%）、静脈奇形1例（0.03%）、もやもや病4例（0.11%）、出血源不明73例（1.97%）であった。その他、発症時に重篤であり、出血源の検索が行えなかったのは748例（16.8%）であったが、これらは基本的に発症形式から破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血と考えられた。以上より、明らかに出血原因が脳動脈瘤とは異なる、動脈解離、脳動静脈奇形、硬膜動静脈

瘻、静脈奇形、もやもや病、出血源不明の症例を除いた4314例を解析対象とした。1998-2002年までの5年間を前期、2003-2007年までの5年間を中期、2008-2012年までの5年間を後期として、3群に分けて検討した。高齢者におけるくも膜下出血の治療成績を検討した先行研究²⁰⁾では、80歳以上を高齢者としており、本研究でも全年齢と80歳以上に分けて検討を行った。

検討項目

(1) 発症年齢分布及び性別の経年的変化

各期別の発症数から5年間で除算して年間発症数を求め、各期間における年代別の年間発症数を中央年度の年代別人口で除算して、人口10万人あたりの年代別の年間発症率を算出した。

(2) 出血源、脳動脈瘤部位、発症時意識レベル（Japan Coma Scale: JCS）²²⁾の経年的変化

脳動脈瘤の部位は前交通動脈、前大脳動脈、中大脳動脈、内頸動脈、後大脳動脈、椎骨・脳底動脈、多発例、その他に分類した。意識レベルは国内で広く普及している意識判定尺度であるJCSを用いて、発症時の重症度の指標^{23), 24)}とした。

(3) 治療方法

動脈瘤クリッピング、血管内治療及び保存的治療に分け、経年的変化と治療成績を検討した。

(4) 治療成績

最終転帰（退院時あるいは発症1カ月後のADL）の評価は、山形県対脳卒中治療研究会で登録開始時より一貫して使用している独自の評価法^{21), 25)}を用いて、以下の5段階で行った。

- E (excellent; ほぼ正常、勤務や家事に支障なし)、
 - G (good; 症状は残るが勤務や家事が可能で、日常生活は自立)、
 - F (fair; 明らかに症状あり、日常生活動作に一部介助を要する)、
 - P (poor; 日常生活の大半に介助を要する)、
 - D (dead; 死亡)。
- 転帰は、E、Gを予後良好、F、P、Dを予後不良と定義した。

(5) 予後関連因子

転帰がF、P、Dである予後不良群に関連する因子として、年齢、性別、発症時の重症度（JCSで判定）、治療法を説明変数とした。

統計学的解析

統計解析はSPSS 20.0 (SPSS Inc.) を用い、前期と中期、前期と後期の年齢の比較にはt-検定を行った。3群間の比較になるため、多重比較法のBonferroni法を用いて補正を行った。

また、前期と後期の治療成績の比較には χ^2 検定を

Table 1 A. 患者背景 (全年齢)

All ages	Early phase 1998-2002	Middle phase 2003-2007	Late phase 2008-2012	Total 1998-2012
Period	5 years	5 years	5 years	15 years
Number of onset	1557	1568	1335	4460
Annual number of onset	311.4	313.6	267.0	297.3
Average age	64.9±13.6	66.3±14.9 *	66.9±15.0 *	66.0±14.5
Male	518 (33.3%)	517 (33.1%)	425 (31.8%)	1460 (32.8%)
Average age	58.9±12.5	59.6±14.0	60.5±14.2	59.6±13.5
Female	1039 (66.7%)	1047 (66.9%)	910 (68.2%)	2996 (67.2%)
Average age	67.8±13.2	69.5±14.2	69.8±14.4	69.0±14.0
Cause				
Aneurysm	1370 (88.0%)	1219 (77.7%)	977 (73.2%)	3566 (80.0%)
Not examination	139 (8.9%)	313 (20.0%)	296 (22.2%)	748 (16.8%)
Dissection	15 (1.0%)	6 (0.4%)	20 (1.5%)	41 (0.9%)
AVM	4 (0.3%)	10 (0.6%)	11 (0.8%)	25 (0.6%)
dural AVF	2 (0.1%)	0	0	2 (0.0%)
Venous Malformation	1 (0.1%)	0	0	1 (0.0%)
Moyamoya disease	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)	4 (0.1%)
Unknown	25 (1.6%)	19 (1.2%)	29 (2.2%)	73 (1.6%)
Location of aneurysm				
AcomA	91 (31.8%)	351 (29.9%)	268 (30.4%)	710 (30.3%)
ACA distal	0	57 (4.9%)	58 (6.6%)	115 (4.9%)
MCA	80 (28.0%)	307 (26.1%)	189 (21.4%)	576 (24.6%)
ICA	75 (26.2%)	301 (25.6%)	230 (26.1%)	609 (25.9%)
PCA	4 (1.4%)	3 (0.3%)	0	7 (0.3%)
VBA	25 (8.7%)	111 (9.5%)	112 (12.7%)	248 (10.6%)
Multiple	11 (3.8%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	14 (0.6%)
Other	0	42 (3.6%)	24 (2.7%)	66 (2.8%)
JCS at onset				
0	306 (20.2%)	315 (20.8%)	246 (18.6%)	867 (19.9%)
1-3	381 (25.1%)	369 (24.4%)	352 (26.6%)	1102 (25.3%)
10-30	321 (21.2%)	276 (18.2%)	233 (17.6%)	830 (19.1%)
100-300	508 (33.5%)	553 (36.5%)	493 (37.2%)	1554 (35.7%)
dead	39	44	7	90

* p<0.05

行い、全年齢と80歳以上について予後良好の割合を比較した。さらに、最終転帰に対する年齢の関与を明らかにするため、全年齢については、前期の年齢構成に合わせ、中期および後期における年齢調整後の検討も行った。治療法別の治療成績についても、全年齢と80歳以上のそれぞれで予後良好の割合の比較に χ^2 検定を行った。

予後不良因子の検討は、予後良好と予後不良を目的変数として多重ロジスティック回帰分析を行った。いずれも $p<0.05$ を統計学的有意とした。

なお、本研究は山形大学及び各協力施設の倫理委員会で承認の上、施行された。

結 果

患者背景)

患者背景は、Table 1 A (全年齢)、B (80歳以上)に示す。

年間症例数は、前期311.4例および中期313.6例と比べて、後期では267.0例とやや減少を認めた (Table 1 A)。発症平均年齢は、前期64.9±13.6歳、中期66.3±14.9歳、後期66.9±15.0歳と次第に上昇しており、前

期と比べ中期および後期のいずれも有意に高齢であった ($p<0.05$) (Table 1 A)。男女別にみても同様の傾向を認めたが、女性の方がより平均年齢が高かった。また、80歳以上の高齢者の割合は4460例中の843例 (18.9%)であり、男性では1460例中の108例 (7.4%)であるのに対して、女性では2996例中の734例 (24.5%)と80歳以上の高齢者が占める割合が高かった (Table 1 B)。

発症年齢分布)

各期の年代別くも膜下出血年間発症数の分布 (Fig. 1 A) は、前、中、後期の全期で二峰性の年齢分布となっており、50-60歳と70-80歳代にピークを認めた。男女別では、男性は50歳代から60歳代にかけて広いピークをもち、女性は70歳代を中心にピークを認めた。各期の中央年度 (2000年、2005年、2010年) の山形県人口 (Fig. 1 B) では、全体および男女ともに2000年では50歳代にピークを有していたが、経時的に高齢側へ遷移していた。一方、各期別の年代別の年間発症率の分布 (Fig. 1 C) では、全体として加齢とともに発症率の上昇傾向を認めたが、女性で特に発症率が高く、75歳代以降の発症率は人口10万人あたり80人/年以上

Table 1 B. 患者背景 (80歳以上の高齢者)

≥ 80 years old	Early phase 1998-2002	Middle phase 2003-2007	Late phase 2008-2012	Total 1998-2012
Period	5 years	5 years	5 years	15 years
Number of onset	224	319	300	843
Annual number of onset	44.8	63.8	60	56.2
Percentage of all ages	14.4%	20.3%	22.5%	18.9%
Average age	84.6±4.0	85±4.3	84.9±4.2	84.9±4.2
Male	25 (11.2%)	38 (11.9%)	45 (15.0%)	108 (12.8%)
Percentage in all ages	4.8%	7.4%	10.6%	7.4%
Female	199 (88.8%)	280 (88.1%)	255 (85.0%)	734 (87.2%)
Percentage in all ages	19.2%	26.7%	28.0%	24.5%
Cause				
Aneurysm	183 (81.7%)	182 (57.1%)	163 (54.3%)	528 (62.6%)
Not examination	35 (15.6%)	134 (42.0%)	129 (43.0%)	298 (35.3%)
Dissection	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
AVM	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	3 (0.4%)
dural AVF	1 (0.4%)	0	0	1 (0.1%)
Venous Malformation	0	0	0	0
Moyamoya disease	0	0	0	0
Unknown	3 (1.3%)	3 (0.9%)	6 (2.0%)	12 (1.4%)
Location of aneurysm				
AcomA	9 (22.0%)	56 (30.9%)	41 (25.5%)	106 (27.7%)
ACA distal	0	9 (5.0%)	13 (8.1%)	22 (5.7%)
MCA	10 (24.4%)	31 (17.1%)	28 (17.4%)	69 (18.0%)
ICA	21 (51.2%)	52 (28.7%)	55 (34.2%)	128 (33.4%)
PCA	0	0	0	0
VBA	0	22 (12.2%)	18 (11.2%)	40 (10.4%)
Multiple	1 (2.4%)	1 (0.6%)	0	2 (0.5%)
Other	0	10 (5.5%)	6 (3.7%)	16 (4.2%)
JCS at onset				
0	15 (7.0%)	13 (4.2%)	26 (8.8%)	54 (6.6%)
1-3	48 (22.4%)	66 (21.3%)	67 (22.6%)	181 (22.0%)
10-30	42 (19.6%)	54 (17.4%)	50 (16.8%)	146 (17.8%)
100-300	109 (50.9%)	177 (57.1%)	154 (51.9%)	440 (53.6%)
dead	10	8	2	20

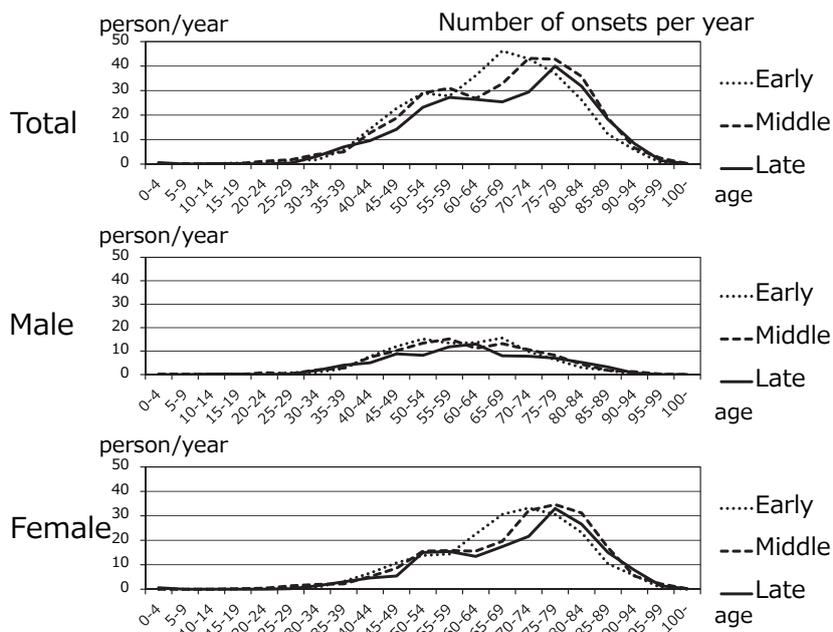


Fig. 1 A. くも膜下出血の年間発症数の年齢分布

各期別 (前期、中期、後期) に年間発症数 (人/年) の年齢分布を示す。上段が総数、中段が男性、下段が女性。

15年間の山形県脳卒中登録データからの検討

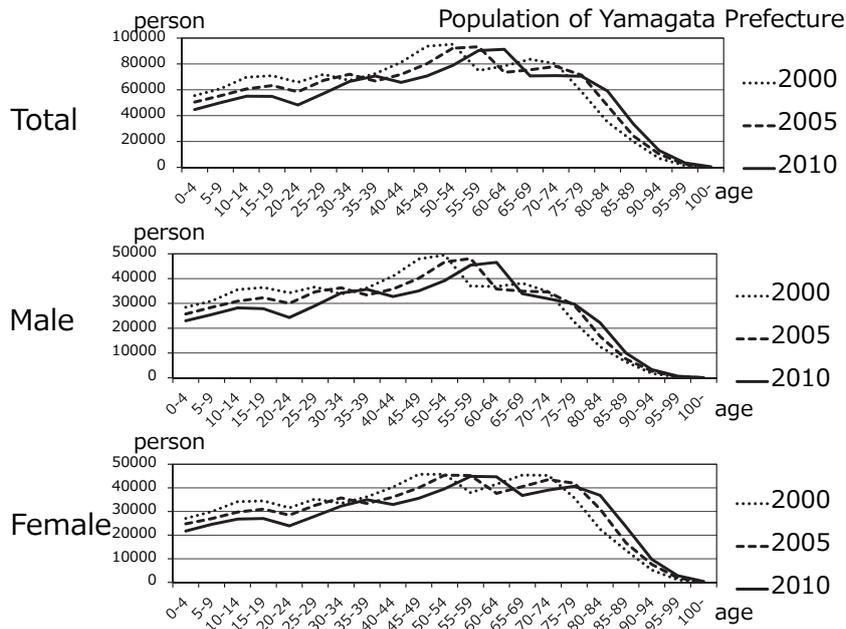


Fig. 1 B. 山形県の年齢人口分布

2000年、2005年、2010年における山形県の人口分布（人）を示す。上段が総数、中段が男性、下段が女性。

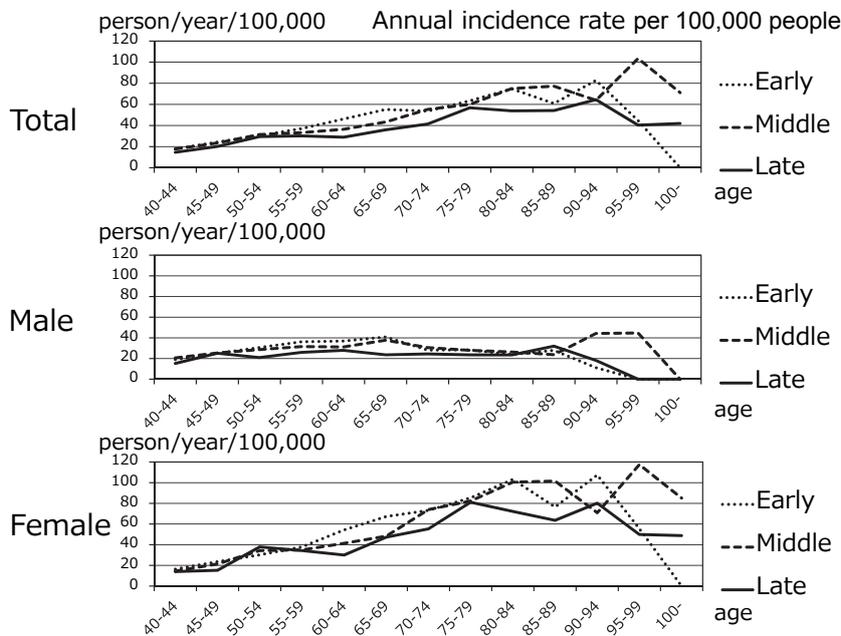


Fig. 1 C. くも膜下出血の年代別の年間発症率（人口10万対）

各期別（前期、中期、後期）に年代別の年間発症率（人/年/人口10万人）を示す。上段が総数、中段が男性、下段が女性。

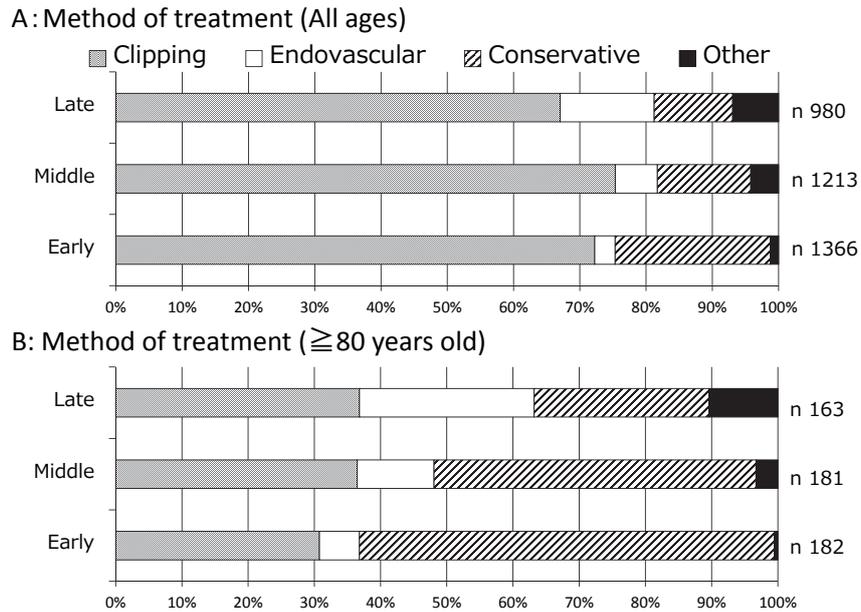


Fig. 2. くも膜下出血の治療法の変遷
 治療法別の症例数を各期別（前期、中期、後期）に示す。上段が全年齢（A）、下段が80歳以上の高齢者（B）で、治療法はクリッピング、血管内治療、保存的治療、その他。

の高値になっていた。

動脈瘤の分布

全年齢および80歳以上の高齢者の破裂脳動脈瘤の部位の割合（Table 1 A、1 B）は、80歳以上の高齢者では、中大脳動脈瘤の割合が低く、内頸動脈瘤の割合が高い傾向があった。

発症時JCS)

全年齢および80歳以上の高齢者の発症時のJCSを、期間別に比較（Table 1 A、1 B）すると、特に高齢者で重症例の割合が高く、前期と比較して、中期と後期で重症例が多い傾向であった。

治療法)

Fig. 2 に全年齢および80歳以上の高齢者の治療法の内訳を期間毎に示す。

治療法を確認できた全年齢の総数は前期が1366例、中期が1213例、後期が980例であり、クリッピングは前期72.3%、中期75.4%、後期67.0%で、血管内治療は前期3.1%、中期6.3%、後期14.2%で、保存的治療は前期23.4%、中期14.1%、後期11.8%で、その他は前期1.2%、中期4.2%、後期6.9%であった。

一方、80歳以上の高齢者では前期が182例、中期

が181例、後期が163例であり、クリッピングは前期30.8%、中期36.5%、後期36.8%で、血管内治療は前期6.0%、中期11.6%、後期26.4%で、保存的治療は前期62.6%、中期48.6%、後期26.4%で、その他は前期0.5%、中期3.3%、後期10.4%であった。

いずれも前期、中期、後期と近年になるにつれ、徐々に血管内治療の割合が増加し、保存的治療の割合が減少していたが、特に80歳以上の高齢者でその傾向が顕著であった。

治療成績)

Fig. 3 に全年齢および80歳以上の高齢者の治療成績を、期間別に示す。なお、全年齢における中期および後期の治療成績を、前期の年齢構成で調整したものも合わせて示している。

全年齢における症例数は、前期が1551例、中期が1521例、後期が1327例であり、前期はE 38.6%、G 12.1%、F 11.6%、P 10.1%、D 27.5%で、中期はE 34.2%、G 12.4%、F 12.4%、P 11.8%、D 29.3%で、後期はE 29.8%、G 15.1%、F 10.8%、P 14.2%、D 30.1%であった。

80歳以上の高齢者における年間症例数は、前期が223例、中期が305例、後期が297例であり、前期はE 9.4%、G 9.4%、F 15.2%、P 16.6%、D 49.3%で、中

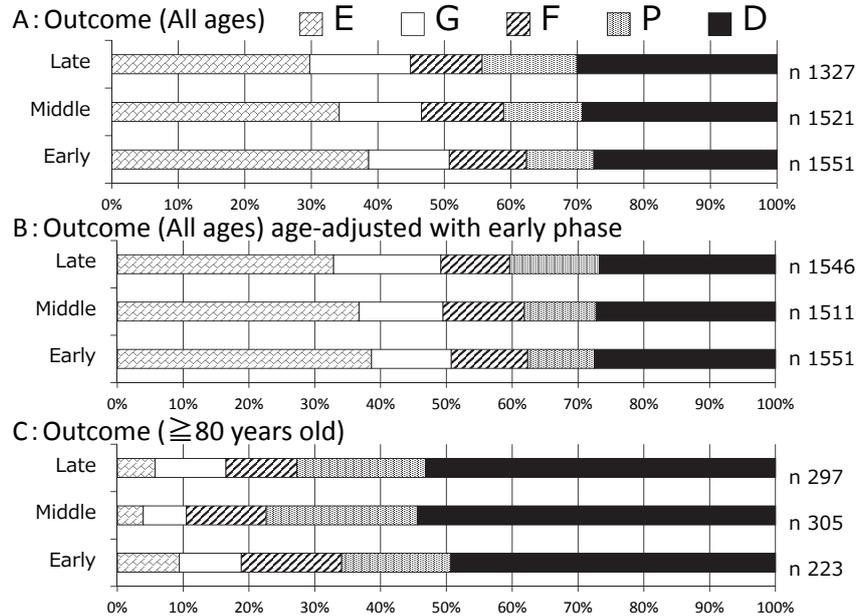


Fig. 3. くも膜下出血の治療成績の変遷
治療成績をADL別の症例数として各期別（前期、中期、後期）に示す。上段が全年齢（A）、中段が前期の年齢構成に合わせた年齢調整後（B）、下段が80歳以上の高齢者（C）。

Table 2. 治療成績の解析結果（カイ二乗検定）

Good prognosis (E, G) (%)	1998-2002		2008-2012		X ² test p value
	Early	Late	Early	Late	
All ages	50.7	44.9	50.7	49.2	0.163
age-adjusted	50.7	49.2	50.7	49.2	0.694
≥ 80 years old	18.8	16.5	18.8	16.5	0.223
Clipping					
All ages	68.7	63.1	68.7	63.1	p<0.05
≥ 80 years old	42.9	25.0	42.9	25.0	p<0.05
Endovascular					
All ages	50.0	52.2	50.0	52.2	0.805
≥ 80 years old	36.4	47.6	36.4	47.6	0.504
Conservative					
All ages	8.2	8.8	8.2	8.8	0.837
≥ 80 years old	7.0	9.5	7.0	9.5	0.602

期はE3.9%、G6.6%、F12.1%、P23.0%、D54.4%で、後期はE5.7%、G10.8%、F10.8%、P19.5%、D53.2%であった。

全年齢において中期および後期の治療成績を、前期の年齢構成で調整すると、中期はE36.7%、G12.8%、F12.3%、P11.0%、D27.2%で、後期はE32.9%、G16.3%、F10.4%、P13.7%、D26.7%であった。

全年齢および80歳以上の高齢者における治療成績を、予後良好の割合として前期と後期で比較し、カイ二乗検定した結果（Table 2）を示す。

全年齢における治療成績は、前期から中期、後期に

なるにつれて、予後良好の割合が減少し、予後不良の割合が高くなっていった。80歳以上の高齢者では、特に予後不良の割合が全年齢に比較して高くなっていった。全年齢において、前期の年齢構成で年齢調整すると、予後不良の割合については、前期と比較して中期および後期との差異は減少した。

治療法別の治療成績

Fig. 4 に治療法別の全年齢および80歳以上の高齢者の治療成績を、期間毎に示す。また、クリッピング、血管内手術、保存的治療のそれぞれにつき、全年齢および80歳以上の高齢者における治療成績の予後良好の割合を前期と後期で比較し、カイ二乗検定した結果をTable 2 に示す。

<クリッピング>

全年齢における総数は、前期が985例、中期が892例、後期が655例であり、前期はE53.3%、G15.4%、F14.1%、P10.3%、D6.9%で、中期はE50.7%、G16.0%、F16.3%、P11.0%、D6.1%で、後期はE41.7%、G21.4%、F13.3%、P17.6%、D6.1%であった。

80歳以上の高齢者の総数は、前期が56例、中期が64例、後期が60例であり、前期はE23.2%、G19.6%、F

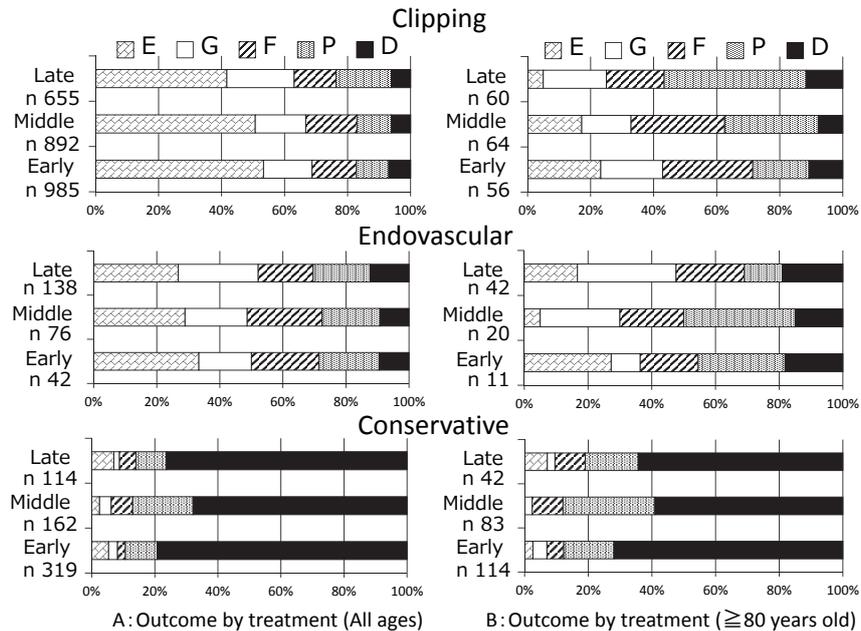


Fig. 4. 治療法別の治療成績の変遷
 治療法別の治療成績をADL別の症例数として各期別（前期、中期、後期）に示す。左段が全年齢（A）、右段が80歳以上の高齢者（C）で、治療法は上段がクリッピング、中段が血管内治療、下段が保存的治療。

28.6%、P17.9%、D10.7%で、中期はE17.2%、G15.6%、F29.7%、P29.7%、D7.8%で、後期はE5.0%、G20.0%、F18.3%、P45.0%、D11.7%であった。

以上より、クリッピングの治療成績については、後期において前期よりも予後良好の割合の減少傾向を認め ($p<0.05$)、80歳以上の高齢者でその傾向が顕著であった ($p<0.05$)。

なお、クリッピングにおける80歳以上の高齢者の割合は、前期5.7% (56例/985例)、中期7.2% (64例/892例)、後期9.2% (60例/655例)と増加しており、80歳以上の高齢者において85歳以上が占める割合は、前期で21.4% (12例/56例)、中期で25.8% (17例/66例)、後期で28.3% (17例/60例)と増加傾向であった。

<血管内治療>

全年齢における総数は、前期が42例、中期が76例、後期が138例であり、前期はE33.3%、G16.7%、F21.4%、P19.0%、D9.5%で、中期はE28.9%、G19.7%、F23.7%、P18.4%、D9.2%で、後期はE26.8%、G25.4%、F17.4%、P18.1%、D12.3%であった。

80歳以上の高齢者の総数は、前期が11例、中期が20例、後期が42例であり、前期はE27.3%、G9.1%、

F18.2%、P27.3%、D18.2%で、中期はE5.0%、G25.0%、F20.0%、P35.0%、D15.0%、後期はE16.7%、G31.0%、F21.4%、P11.9%、D19.0%であった。

以上より、血管内治療の治療成績については、後期で症例数が増加しており、予後良好の割合の増加傾向を認め、80歳以上の高齢者でその傾向が顕著であった。

<保存的治療>

全年齢における総数は、前期が319例、中期が162例、後期が114例であり、前期はE5.3%、G2.8%、F2.5%、P10.0%、D79.3%で、中期はE2.5%、G3.7%、F6.8%、P19.1%、D76.9%、後期はE7.0%、G1.8%、F5.3%、P9.6%、D76.3%であった。

80歳以上の高齢者の総数は、前期が114例、中期が83例、後期が42例であり、前期はE2.6%、G4.4%、F5.3%、P15.8%、D71.9%で、中期はE0%、G2.4%、F9.6%、P28.9%、D59.0%、後期はE7.1%、G2.4%、F9.5%、P16.7%、D64.3%であった。

以上より、保存的治療の治療成績については、全年齢においても80歳以上の高齢者においても、前期と比較して後期でやや予後不良の割合が減少傾向にあるものの、過半数を占めていた。

Table 3. 発症時JCS別の治療成績 (A: 全年齢、B: 80歳以上の高齢者)

A: All ages		ADL										
JCS at onset	Phase	E	G	F	P	D	Total					
0	Early	224	73.7%	36	11.8%	24	7.9%	11	3.6%	9	3.0%	304
	Middle	217	71.4%	44	14.5%	29	9.5%	12	3.9%	2	0.7%	304
	Late	165	68.5%	44	18.3%	4	1.7%	18	7.5%	10	4.1%	241
1-3	Early	228	60.0%	61	16.1%	39	10.3%	24	6.3%	28	7.4%	380
	Middle	183	51.1%	56	15.6%	62	17.3%	33	9.2%	24	6.7%	358
	Late	154	44.6%	81	23.5%	50	14.5%	35	10.1%	25	7.2%	345
10-30	Early	113	35.2%	57	17.8%	62	19.3%	50	15.6%	39	12.1%	321
	Middle	91	34.0%	57	21.3%	46	17.2%	47	17.5%	27	10.1%	268
	Late	41	18.1%	45	19.9%	45	19.9%	54	23.9%	41	18.1%	226
100-300	Early	34	6.7%	34	6.7%	55	10.9%	71	14.0%	312	61.7%	506
	Middle	27	5.0%	31	5.7%	50	9.2%	88	16.2%	346	63.8%	542
	Late	21	4.3%	31	6.4%	41	8.4%	78	16.0%	316	64.9%	487
Dead	Early	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	39	100.0%	39
	Middle	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	44	100.0%	44
	Late	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	7	100.0%	7

B: ≥ 80 years old		ADL										
JCS at onset	Phase	E	G	F	P	D	Total					
0	Early	6	40.0%	4	26.7%	2	13.3%	1	6.7%	2	13.3%	15
	Middle	2	25.0%	3	18.8%	1	22.9%	5	14.6%	1	18.8%	12
	Late	11	42.3%	8	30.8%	1	3.8%	3	11.5%	3	11.5%	26
1-3	Early	12	0.9%	9	4.6%	11	5.6%	7	16.7%	9	72.2%	48
	Middle	9	0.0%	7	0.0%	19	0.0%	17	0.0%	10	100.0%	62
	Late	5	7.6%	18	27.3%	19	28.8%	13	19.7%	11	16.7%	66
10-30	Early	2	14.5%	3	11.3%	15	30.6%	11	27.4%	11	16.1%	42
	Middle	1	1.9%	10	19.2%	9	17.3%	16	30.8%	16	30.8%	52
	Late	1	2.0%	5	10.2%	6	12.2%	19	38.8%	18	36.7%	49
100-300	Early	1	0.0%	5	0.0%	6	0.0%	18	0.0%	78	100.0%	108
	Middle	0	52.9%	0	29.4%	8	0.0%	32	5.9%	130	11.8%	170
	Late	0	0.0%	1	0.7%	6	3.9%	22	14.4%	124	81.0%	153
Dead	Early	0	2.6%	0	13.2%	0	7.9%	0	36.8%	10	39.5%	10
	Middle	0	0.0%	0	0.8%	0	3.9%	0	14.8%	8	80.5%	8
	Late	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	2	100.0%	2

Table 4. 予後不良因子の解析結果 (多重ロジスティック回帰分析)

	1998-2002 n=1033			2003-2007 n=993			2008-2012 n=802		
	Odds ratio	95% CI	p value	Odds ratio	95% CI	p value	Odds ratio	95% CI	p value
Age	1.066	1.051-1.082	<0.01*	1.067	1.052-1.083	<0.01*	1.058	1.043-1.074	<0.01*
Sex	0.830	0.584-1.181	0.300	0.953	0.677-1.342	0.783	1.280	0.871-1.882	0.209
Method of treatment	0.762	0.384-1.514	0.438	0.841	0.485-1.457	0.536	0.976	0.611-1.560	0.920
JCS at onset	1.013	1.011-1.016	<0.01*	1.013	1.010-1.015	<0.01*	1.010	1.008-1.013	<0.01*

発症時JCS別の治療成績)

Table 3 に発症時のJCS別の全年齢および80歳以上の高齢者の治療成績を、期間毎に示す。来院時の意識レベルでJCS 0、JCS 1 - 3、JCS 10-30、JCS 100-300に分け、それぞれ前期、中期、後期における成績を、A (全年齢) 及びB (80歳以上の高齢者) に示す。この結果から、高齢者を含め発症時の重症度が、そのまま最終転機に強く関与していることがわかる。

予後不良因子の検討)

予後不良因子を明らかにするために、予後良好 (E、G)、予後不良 (F、P、D) を目的変数、年齢、性別 (女性)、治療法 (クリッピング)、発症時JCSを説

明変数として検討した多重ロジスティック回帰分析を期間毎に行った結果 (Table 4) を示す。いずれの期間においても年齢と発症時JCSが有意な予後不良因子であった。

考 察

くも膜下出血の年間発症数は、前期311.4例および中期313.6例と比べて、後期で267.0例とやや減少を認め、前期における山形県の年齢構成²⁰⁾で年齢調整した年間発症数 (人口10万人あたり) でも、前期25.0人/年、中期23.8人/年、後期19.9人/年と徐々に減少傾向であった。くも膜下出血の発症平均年齢は、前期から

後期までに全体および男女別でも約2歳上昇しており、国勢調査を基にした生命表²⁷⁾ではこの間に日本の平均余命は、2000年で男性77.7歳、女性84.6歳、2005年で男性78.6歳、女性85.5歳、2010年で男性79.6歳、女性86.3歳と、男女ともに約2歳上昇している。従って、くも膜下出血発症者の高齢化と平均余命の伸び率とほぼ一致しており、高齢化による人口年齢構成の変化の影響が考えられる。

くも膜下出血の年間症例数の分布は、全体として二峰性の年齢分布となっており、ピークは50歳代と70歳代であった。男女別では、女性における発症年齢のピークが70歳代に一致していたが、50歳代のピークは山形県の人口分布のピークに一致していた。70歳代のピークは人口分布では説明できず、年代別の年間症例率が加齢とともに上昇傾向を認め、特に発症数の多い女性において75歳代付近で発症率が高いことが要因として考えられた。くも膜下出血の年間症例数が二峰性の年齢分布であり、人口分布および年代別の年間症例率が要因であると言及した報告は、涉猟しえた限りでは見当たらず、本研究で初めて明らかになったと考えられる。

くも膜下出血の出血原因である、破裂動脈瘤の部位の検討では、80歳以上の高齢者では中大脳動脈瘤の割合が低く、内頸動脈瘤の割合が高い傾向があったが、これまでの報告^{28)~31)}と同様の結果であった。

全年齢における総合的な治療成績は、前期から中期、後期になるにつれて、やや悪化している傾向にあったが、80歳以上の高齢者において特に転帰不良が顕著であること、前期の年齢構成で年齢調整して検討するとその差は消失することから、発症年齢の高齢化が治療成績の不良因子と推察される。実際に、くも膜下出血の発症平均年齢は、前期以降、中期、後期と次第に上昇しており、発症者における80歳以上の割合も次第に増加していた。国勢調査による人口推計²⁶⁾によると、山形県の人口は全国のおよそ百分の一であるが、80歳以上の割合は、全国が2000年に3.8%、2005年に5.0%、2010年に6.4%であるのに対して、山形県では2000年に5.1%、2005年に7.0%、2010年に9.4%と高く、高齢化の速度が全国よりも5年ほど早いため、高齢化の影響が治療成績により反映されていると考えられる。また、早く高齢化が到来している山形県におけるくも膜下出血の治療成績の推移が、これから高齢化が進む全国における治療成績の推移を予測する指標となり得ると考えられる。

発症時のJCS別の治療成績では、軽症と重症で治療成績は二分され、発症時に軽症であるほど治療成績が

良好で、重症であるほど治療成績が不良であった。80歳以上の高齢者では発症時に重症である割合が多く、成績不良の原因として、高齢化による発症時の重症化が考えられた。全年齢では、発症時JCS0の場合は最終転帰がEの割合が過半数を超えるが、発症時にJCS100-300の場合はDの割合が過半数を超えている。また、多重ロジスティック回帰分析による予後不良因子の検討においても、有意であったのは年齢と発症時JCSであった。ただし、本研究では生活歴や既往歴については検討しておらず、他にも有意な因子が存在する可能性は考えられ、今後の検討課題である。

治療法に関して、血管内治療の割合は本研究では前期で3.1%、後期でも14.2%と低かったが、80歳以上の高齢者において血管内治療の割合が次第に上昇しており、これまでは保存的治療で経過観察されていた症例の一部にも血管内治療が実施されている可能性が考えられた。これまでの報告^{20), 32), 33)}でも、最近では高齢者に対してはクリッピングなどの開頭術よりも血管内治療が選択される例が増加しており、山形県でも血管内治療の普及とともに同様の傾向であり、治療成績も向上していた。クリッピングを含む開頭術の治療成績は、特に80歳以上の高齢者において不良であったが、血管内治療では予後不良群(F、P、D)の割合は、前期よりも後期で減少傾向であった。80歳以上の高齢者におけるクリッピングの治療成績が後期でより不良であった理由として、80歳以上の割合の増加に加え、85歳以上の症例も多く含まれており、重症者の割合が高い超高齢者に対する治療として、クリッピングは十分な治療結果は得られていないことが明らかにされた。一方で、血管内治療では超高齢者においても治療成績が改善傾向であり、本研究は高齢者や重症例における今後の治療適応や治療法選択の再検討がくも膜下出血の治療成績向上に必要な問題点であることを初めて抽出したといえる。また、クリッピングで80歳以上の高齢者における治療成績が後期でより不良であった理由として、80歳以上の割合の増加に加え、80歳以上の中でも平均年齢が高齢化していることが要因として考えられた。

結 論

15年間の脳卒中登録データから山形県のくも膜下出血の実態について分析し、くも膜下出血の発症数の年齢分布が二峰性であり、その要因として人口分布と年代別発症率が関与していることを初めて明らかにした。

くも膜下出血の治療成績は、粗数でみると前期

(1998-2002年)に比べ、後期(2008-2012年)において転帰不良例が増加していたが、前期の年齢構成で年齢調整を行うと同等であり、高齢者の割合が増加した結果が治療成績不良に結びついていること、独立した予後不良因子は、発症時JCSと年齢であることを明らかにした。

高齢者や重症例に対する治療適応、選択の再検討がくも膜下出血の治療成績向上に必要な問題点であることを初めて抽出した。

謝 辞

山形県対脳卒中治療研究会参加施設(五十音順)
北村山公立病院神経内科、北村山公立病院脳神経外科、
県立河北病院神経内科、県立河北病院内科、県立河北
病院脳神経外科、県立新庄病院脳神経外科、県立中央
病院神経内科、県立中央病院脳神経外科、公立置賜総
合病院神経内科、公立置賜総合病院脳神経外科、国立
病院機構山形病院神経内科、国立病院機構米沢病院神
経内科、三友堂病院脳神経外科、篠田総合病院脳神経
外科、鶴岡市立荘内病院脳神経外科、日本海総合病院
神経内科、日本海総合病院脳神経外科、山形済生病院
脳神経外科、山形市立病院済生館神経内科、山形市立
病院済生館脳神経外科、山形大学医学部附属病院第三
内科、山形大学医学部附属病院脳神経外科、米沢市立
病院脳神経外科

なお、本論文は学位論文として提出することを山形
県対脳卒中治療研究会および山形大学医学部倫理委員
会(認定番号500)で承認されている。

参考文献

1. 厚生労働省：平成30年(2018年)人口動態統計月報年計(概数)。東京：Press Release, 2018
2. 厚生労働省：平成28年国民生活基礎調査の概要。東京：Press Release, 2016
3. 小林祥泰, 大櫛陽一：脳卒中データバンク2009。東京：中山書店, 2009：22-23
4. Suzuki K, Kutsuzawa T, Takita K, Ito M, Sakamoto T, Hirayama A, et al. : Clinico-epidemiologic study of stroke in Akita, Japan. *Stroke* 1987; 18: 402-406
5. Kita Y, Okayama A, Ueshima H, Wada M, Nozaki A, Choudhury SR, et al. : Stroke incidence and case fatality in Shiga, Japan 1989-1993. *Int J Epidemiol* 1999; 28(6): 1059-1065
6. Kita Y, Turin TC, Ichikawa M, Sugihara H, Morita Y, Tomioka N, et al. : Trend of stroke incidence in a Japanese population: Takashima stroke registry, 1990-2001. *Int J Stroke* 2009; 4(4): 241-249
7. 豊田章宏：全国労災病院データ150, 899例(1984~2009年)からみたわが国の脳卒中病型の変遷。脳卒中2012; 34: 399-407
8. Ohkuma H, Fujita S, Suzuki S: Incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Shimokita, Japan, from 1989 to 1998. *Stroke* 2002; 33: 195-199
9. Hamada J, Morioka M, Yano S, Kai Y, Ushio Y: Incidence and early prognosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Kumamoto Prefecture, Japan. *Neurosurgery* 2004; 54(1): 31-37
10. Kozák N, Hayashi M: Trends in the incidence of subarachnoid hemorrhage in Akita Prefecture, Japan. *J Neurosurg*. 2007; 106(2): 234-238
11. Inagawa T: Trends in incidence and case fatality rates of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan, between 1980-1989 and 1990-1998. *Stroke* 2001; 32: 1499-1507
12. The ACROSS group: Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand: incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). *Stroke* 2000; 31: 1843-1850
13. Ingall T, Asplund K, Mahonen M, Bonita R: A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke* 2000; 31: 1054-1061
14. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J: Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke* 1997; 28(3): 660-664
15. Ikawa F, Ohbayashi N, Imada Y, Matsushige T, Kajihara Y, Inagawa T, et al. : Analysis of subarachnoid hemorrhage according to the Japanese Standard Stroke Registry Study -incidence, outcome, and comparison with the International Subarachnoid Aneurysm Trial-. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004; 44: 275-276
16. Nieuwkamp DJ, de Gans K, Rinkel GJ, Algra A: Treatment and outcome of severe intraventricular extension in patients with subarachnoid or intracerebral hemorrhage: a systematic review of the literature. *J Neurol* 2000; 247(2): 117-121
17. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ: Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*

- 2007; 78(12): 1365-1372
18. Sudlow CL1, Warlow CP: Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *International Stroke Incidence Collaboration. Stroke* 1997; 28(3): 491-499
 19. 山城重雄, 吉田顯正, 等泰之, 倉津純一: 地方都市におけるくも膜下出血の治療成績の変化-単独施設における20年間587例の解析結果から-. *脳卒中の外科* 2011; 39: 406-412
 20. 上之郷眞木雄, 鳥羽保, 牛島隆二郎, 林之茂, 米倉正大, 永田泉: くも膜下出血の予後は改善したか?-長期間長崎県悉皆調査データの解析結果から-. *脳卒中の外科* 2012; 40: 229-232
 21. 近藤礼, 松森保彦, 加藤直樹, 土谷大輔, 小久保安昭, 佐藤慎哉, 他: 山形県における脳卒中の実態-5年間の全県脳卒中登録の結果から. *脳と神経* 2006; 58(3): 213-218
 22. 太田富雄, 和賀志郎, 半田肇, 齊藤勇, 馬杉則彦, 竹内一夫, 他: 急性期意識障害の新しいgradingとその表現法: いわゆる3-3-9度方式. *脳卒中の外科研究会講演集* 1975; 3(0): 61-68
 23. Hunt WE, Hess RM: Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968; 28: 14-20
 24. Hunt WE, Kosnik EJ: Timing and perioperative care in intracranial aneurysm surgery. *Clin Neurosurg* 1974; 21: 79-89
 25. Yamada Y, Kokubo Y, Kondo R, Sato S, Kato T, Kubota I, et al.: The trends in cerebral infarction in Yamagata Prefecture, Japan - A study based on 10 years of stroke registry data -. *Yamagata Med J* 2018; 36(2): 128-138
 26. 総務省統計局: 平成22年国勢調査. 東京: Press Release, 2010
 27. 厚生労働省: 第21回生命表(完全生命表). 東京: Press Release, 2010
 28. Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, et al.: The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *UCAS Japan Investigators. N Engl J Med* 2012; 366(26): 2474-2482
 29. 鑑谷武雄, 七戸秀夫, 黒田敏, 石川達哉, 岩崎喜信, 小林祥泰: 脳卒中データベースを利用したくも膜下出血の解析-発症年齢, 性差, 予後における全国・地域別の検討-. *脳卒中の外科* 2006; 34(1): 49-53
 30. Lovelock CE, Rinkel GJ, Rothwell PM: Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. *Neurology* 2010; 74(19): 1494-1501
 31. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ: Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009; 8(7): 635-642
 32. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al.: American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/american Stroke Association. *Stroke* 2012; 43(6): 1711-1737
 33. 鈴木倫保: くも膜下出血治療に残された課題. *脳神経外科ジャーナル* 2013; 10: 759-769

Actual condition of subarachnoid hemorrhage with ruptured cerebral aneurysm in Yamagata prefecture

Shigeki Watanabe*, Yasuaki Kokubo*, Rei Kondo**,
Takamasa Kayama***, Yukihiro Sonoda*

*Department of Neurosurgery, Yamagata University Faculty of Medicine

**Department of Neurosurgery, Yamagata City Hospital Saiseikan

***Department of Advanced Medicine, Yamagata University Faculty of Medicine

ABSTRACT

Background: Subarachnoid hemorrhage (SAH) due to ruptured cerebral aneurysms is still associated with a high mortality rate. We investigated the actual condition of SAH to clarify the factors associated with a poor prognosis based on the data on strokes registered in the Yamagata Society on Treatment for Cerebral Stroke over the past 15 years.

Subjects and Methods: The subjects included 4460 patients (1460 men) with SAH who were registered from 1998; the average age was 66.0 ± 14.5 years. The whole period was divided into the early (1998-2002), middle (2003-2007), and late (2008-2012) phases. The mean age at onset in the early phase (64.9 ± 13.6) was significantly older in comparison to the middle (66.3 ± 14.9) and late (66.9 ± 15.0) phases.

Results: The comparison of the outcomes between clipping and endovascular treatment indicated that the latter treatment was associated with better outcomes in elderly patients, especially those over 80 years of age. According to a multiple logistic regression analysis, the severity at the onset and older age were significantly associated with a poor prognosis.

Conclusions: To improve the outcomes of treatment for SAH, indications should be considered and the treatment strategy should be carefully selected, especially for elderly patients.

Keywords: subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, clipping, coil embolization, aged society