

氏名	あおき のり あき 青木 則 明
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第2481号
学位授与の日付	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Decision analysis of preventive surgery for the patients with unruptured intracranial aneurysm, and reanalysis with new international collaborative study (未破裂脳動脈瘤の予防的手術に関する臨床決断分析と、新たな国際共同研究の結果に基づく再分析)
論文調査委員	(主査) 教授 米田正始 教授 橋本信夫 教授 福井次矢

論 文 内 容 の 要 旨

背景

近年、くも膜下出血の予防を目的とした、未破裂脳動脈瘤に対する予防的手術が多くの施設で行われている。しかし、未破裂脳動脈瘤への開頭術では、合併症の可能性も少なからずあるため、その意思決定では、自然破裂の可能性や手術の死亡率、患者の生活の質(QOL)など、さまざまな要因を統合した考察が必要である。

目的

未破裂脳動脈瘤患者に予防的手術を行った場合と、経過観察した場合の二種類のマネジメントを決断分析の手法を用いて比較し、種々の臨床的要因が臨床決断に及ぼす影響を検討した。

方法

1998年までのデータによる分析の発表後、未破裂脳動脈瘤国際共同研究グループ(ISUIAI)による大規模臨床研究の結果が報告されたため、2段階での分析を行った。

(1)1998年以前のデータによる分析

前大脳動脈領域に10mm以下の未破裂動脈瘤を持つ40歳の男性を基本ケースとして分析した。予防的手術と経過観察の二種類の決断分析モデルを作製し、質で調整した余命(QALYs)を算出した。分析に必要な確率データの多くは、すでに出版された論文をシステマティックレビューして求めた。種々の神経学的後遺症のQOLは、140名の健常人から基点ギャングブル法を用いて測定した効用値として分析に含めた。

(2)ISUIAIデータによる再分析

前分析の決断分析モデルをISUIAIで新たに報告された未破裂脳動脈瘤の自然破裂率と予防的手術の成績を利用して更新した。また、未破裂脳動脈瘤を有することが分かった後、経過観察される患者でのQOLの低下を分析に含めた。さらに、各種確率データと効用値に内在する不確実性の影響を検討するため、モンテカルロシミュレーション(確率分布に基づいた乱数発生シミュレーション)を利用した分析を行った。

結果

(1)1998年以前のデータによる分析

基本ケースでは、予防的手術は15.3QALYs、経過観察は14.7QALYsであり、手術の方が好ましいという結果となった。感受性分析では、破裂率が0.9%以下の場合または66歳以上の場合は、経過観察の方が好ましいという結果となった。

(2)ISUIAIデータによる再分析

基本ケースでの予防的手術は20.4QALYs、経過観察は22.2QALYsであった。モンテカルロシミュレーションでは、10mm以下の動脈瘤ではすべての患者にとって経過観察が好ましいが、25mm以上の巨大動脈瘤を有する患者では約90%が

予防的手術の方が好ましいという結果であった。また、脳動脈瘤を有するまま生活する時の効用値が0.92以下と低ければ、10mm以下の未破裂脳動脈瘤であっても予防的手術が好ましいという結果となった。

考察

我々が1998年以前のデータに基づいて決断分析を行った時点では、脳動脈瘤の部位や大きさによる破裂率を客観的に示した論文がほとんどなく、層別化された大規模臨床研究の必要性を訴えた。その後、あまり時をおかず公表された ISUIAI のデータを用いた分析では、好ましい決断は以前の分析結果とはかなり異なるものとなった。

また、未破裂脳動脈瘤の自然破裂率と動脈瘤を有するまま生活することによる QOL の低下が、臨床意思決定上、重要な因子となることが明確に示されたことより、今後、このような点についての詳細な臨床研究が望まれるところである。

決断分析は、臨床決断を左右するさまざまな因子やそれらの不確実性を評価する上で有用な分析手法であるが、将来的に重要な臨床研究課題を明らかにしたり、新たなエビデンスの影響を考察する上でも重要な役割を果たすと考えられた。

論文審査の結果の要旨

決断分析は、臨床上、複数の選択肢の選択肢が存在する場合に、臨床経過を数理モデル化した上で、種々の高度なシミュレーションを行い、最適な臨床決断をサポートするための定量的分析手法である。未破裂脳動脈瘤は、スクリーニング技術の進歩に伴い、発見される頻度が高いにも拘らず、診断後のマネジメントを決定する臨床研究は、長期の観察を必要とするため、未だ行われていない。

本研究では、未破裂脳動脈瘤のマネジメント上、予防的手術と経過観察のどちらが好ましいのかについて決断分析を行い、加えて種々の臨床要因が決断に及ぼす影響を明らかにした。具体的には、臨床経過に基づいて決断分析モデルを作成し、予防的手術による死亡率や未破裂脳動脈瘤の破裂率などの確率因子と後遺症を生じた場合の QOL の低下などを考慮して、予防的手術と経過観察の両者の健康アウトカムの期待値を求めた。

1998年の時点の確率因子に基づいた分析では、予防的手術の方が好ましいという結果であった。しかし、その後に発表された未破裂脳動脈瘤国際共同研究のデータを用いて確率論的感受性分析であるモンテカルロシミュレーションを行うと、10mm以下の動脈瘤では、考察可能な全ての不確実性を考慮しても100%の患者にとって経過観察が好ましいという結果になった。また、各因子の変化を分析した n 次元感受性分析では、(a)脳動脈瘤の破裂率が年間0.86%以上もしくは(b)脳動脈瘤を有するまま生活する時の効用値が0.92以下の場合には予防的手術の方が好ましいという結果になった。

本研究は、本邦では初めての高度なシミュレーション技術を利用した決断分析の論文で、脳動脈瘤のマネジメントを決定する上で重要な因子を明確にし、今後の臨床研究の指針を示唆したもので、わが国のエビデンスに基づいた医療に大きく貢献する成果と考えられる。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値のあるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成14年2月22日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。