

京都大学	博士 (医学)	氏名	富成伸次郎
論文題目	Prediction Model for 3-Year Rupture Risk of Unruptured Cerebral Aneurysms in Japanese Patients (日本人患者における未破裂脳動脈瘤の3年間の破裂危険性予測モデル)		
(論文内容の要旨)			
【背景と目的】			
<p>人口の3-5%がもつと言われる未破裂脳動脈瘤は、破裂するとくも膜下出血を呈し予後不良なため、破裂防止の目的で予防的手術が行われることがある。しかしこの介入は合併症を生じうることから、介入を行うかどうかは臨床的問題となる。そのため予測モデルを用い動脈瘤の破裂危険性を定量化できれば意思決定において有用である。そこで日本の未破裂脳動脈瘤コホートのデータを用いて3年間の破裂危険性予測モデルの作成と、その妥当性の検証を行った。</p>			
【方法】			
<p>予測モデル作成用データとして用いたUCASは、2000-2004年に日本の283施設で診断された未破裂脳動脈瘤を3年後までフォローしたコホートである。modified Rankin Scaleが2以下の患者に限定し、フォロー中に予防的手術を実施するか否かは、主治医と患者の判断に委ねられた。</p>			
<p>モデル検証用データは、以下の3つのコホートを統合したものとした。(1)UCAS II: UCASとは独立したコホートで、2006-2007年に日本の31施設で診断された未破裂脳動脈瘤を6年後までフォローした。(2)SUAVe: 2006-2007年に日本の12施設で診断された未破裂脳動脈瘤を6か月ごとにフォローした。瘤の拡大やdaughter sacの出現を認めた場合を除き、予防的治療は行われなかった。(3)東京慈恵会医科大学で集められたコホート: 2003-2006年に診断された未破裂脳動脈瘤が6ヶ月ごとにフォローされた。</p>			
<p>解析の単位は動脈瘤とし、径3mm以上の嚢状の動脈瘤のみを対象とした。予測因子としては患者の属性(性別・年齢・併存症・既往歴など)および動脈瘤の属性(サイズ・場所・daughter sacの有無)を候補とした。アウトカムは動脈瘤の破裂とし、破裂前に動脈瘤が予防的手術された場合や患者が死亡した場合は打ち切りとした。以上のデータでCox比例ハザードモデルを作成した。</p>			
<p>3年間の平均破裂リスクは、予測因子の回帰係数β・3年経過時点の生存関数S_3・それぞれの動脈瘤の予測因子Xを用いて$1 - S_3^{\exp(\beta X)}$で計算した。さらに3年後の破裂リスクによって動脈瘤を4つのグレードに分類した。作成したモデルは検証用データを用いて妥当性の検証を行った。妥当性の指標はC統計量と、計算された破裂リスクと実際の破裂動脈瘤のKaplan-Meier推定値をグレードごとにプロットしたCalibration plotを用いた。モデルはβを2倍して整数値に四捨五入したものをスコアとして提示した。合計スコアごとの動脈瘤の破裂危険性を表形式で提示した。</p>			
<p>解析ソフトウェアは、Stata/IC version 13.1を用いた。研究計画は、京都大学医の倫理委員会にて承認された。</p>			
【結果】			
<p>モデル作成には5651人における6606動脈瘤のデータを用いた。11482動脈</p>			

瘤・年のフォロー期間中に107の破裂がみられ、破裂率は0.93/100動脈瘤・年であった。モデル検証には1460人における1661動脈瘤のデータが用いられた。3475動脈瘤・年のフォロー期間中に33の破裂がみられ、破裂率は0.95/100動脈瘤・年であった。最終的にモデルに採用された予測因子は、年齢・性別・高血圧の有無・動脈瘤サイズ・場所・Daughter sacの有無であった。C統計量はモデル作成データに対して0.815、モデル検証用データに対して0.803であった。Calibration plotは作成用データ・検証用データともに良好な一致を示した。

【考察】

本研究でモデルに採用された予測因子は容易に入手できる情報であるため、臨床で簡便に用いることができる。また日本はその他の国に比べ破裂リスクが高いことが報告されているため、日本のコホートに限定することで標的母集団に対するより高い妥当性を確保できていると考えられる。研究の限界としては、日本人コホート以外における予測の妥当性は不明である。また、介入によって打ち切りとなっているため、破裂可能性の高い動脈瘤が打ち切りになり、予測される危険性が実際より低い可能性がある。

(論文審査の結果の要旨)

未破裂脳動脈瘤は、その自然経過や破裂の危険因子が明らかになりつつあるものの、破裂を防ぐための治療は後遺症などを生じる可能性があり、しかも破裂の危険性が高い瘤は治療に伴うリスクも高いため、診療方針が確立されていない。そのため、破裂危険性の正確な予測は臨床における意思決定において重要である。

本研究は、日本における未破裂脳動脈瘤の大規模コホートのデータを用いて、3年間の破裂危険性予測モデルを作成したものである。患者の年齢・性別・高血圧の有無、動脈瘤のサイズ・場所・形状から破裂危険性を算出できるこのモデルは、統計学的に適切な手順を踏んで作成されており、外部データによる妥当性検証も行われている。

またモデルは単純なスコア表の形で提示されており、破裂危険性の計算に必要な情報は容易に入手できるものであることから、臨床で実際に利用可能である。動脈瘤単位での破裂危険性の計算を可能にしたモデルであるため、複数動脈瘤をもつ患者にも適用できる。

さらに日本のコホートに限定することで日本人のような標的母集団に対する妥当性を確保できていると考えられる。実際に、多国籍からなるコホートを用いた先行研究のモデルと比較すると、日本人の動脈瘤の破裂危険性の予測においてより高い精度を示していることから、均質なコホートによるモデルの作成が破裂危険性の予測に際して有用であることが本研究によって示唆された。

以上の研究は未破裂脳動脈瘤の破裂危険性の解明に貢献し臨床における意思決定に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成28年2月19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。

要旨公開可能日: 年 月 日以降