

くも膜下出血の疫学と転帰

井川 房夫 日高 敏和 落合淳一郎
奥 真一朗 山本 悠介 齋藤 旭

概 要：最近30年間でくも膜下出血頻度は日本のみが増加しているという報告の反論として、我々は、2003年から2015年までの日本のくも膜下出血頻度は減少し、その原因は、生活習慣（高血圧、喫煙等）の改善のためであることを報告した。しかし、日本人のくも膜下出血の頻度は世界一高いがその原因は解明されていない。一方、日本の脳梗塞に比較してくも膜下出血の治療成績は改善されておらず、くも膜下出血後脳損傷や遅発性脳虚血に対する治療が十分とは言えない。今回、日本のくも膜下出血の疫学、転帰と未破裂脳動脈瘤との関連性などについて解説した。

索引用語：くも膜下出血、疫学、転帰、未破裂脳動脈瘤

Epidemiology and outcome of subarachnoid hemorrhage

Fusao IKAWA Toshikazu HIDAKA Junichiro OCHIAI
Shinichiro OKU Yusuke YAMAMOTO and Asahi SAITO

Abstract : The incidence of subarachnoid hemorrhage (SAH) is declining worldwide, and is also declining in Japan, although the incidence in Japan is the highest in the world. On the other hand, the incidence of SAH in elderly women is high, and estrogen depletion is thought to be a factor. The treatment of SAH in Japan has shifted from surgical clipping to endovascular coil embolization. In a study on the relationship between SAH and unruptured cerebral aneurysm (UCA), the treatment rate of UCA was low, and the effect of reducing the incidence of SAH was considered to be small. The incidence of SAH in Japan has been declining due to improvements in lifestyle habits such as hypertension and smoking, suggesting the significance of lifestyle guidance provided by brain docks. The epidemiology and outcome of SAH are discussed in this report.

Key words : Subarachnoid hemorrhage, incidence, outcome, unruptured cerebral aneurysm

【はじめに】

世界的にくも膜下出血 (subarachnoid hemorrhage: SAH) の頻度は減少傾向で、日本でも減少傾向であるが日本の頻度は世界一高い。一方、高齢女性のSAHの頻度は高く、エストロゲン枯渇の関与が考えられている。日本のSAHの治療は、開頭クリッピング術から血管内コイル塞栓術が主流になっている。SAHと未破裂脳動脈瘤 (unruptured cerebral aneurysm: UCA) の関連

性についての検討では、UCAの治療率は低く、SAHの頻度を減少させる効果は少ないと考えられた。高血圧、喫煙など生活習慣の改善により、日本のSAHの頻度は減少しており、脳ドックでの生活指導の意義はありと考えられた。今回、最近のSAHの疫学と転帰について検討したため報告する。

【くも膜下出血の頻度と年次推移】

システマティックレビューとメタ解析では、動脈瘤

性SAHの世界全体の粗頻度は10万人年当たり7.9人であった¹⁾。時間推移でみると、1980年のSAH頻度は10万人年当たり10.2人だったが、2010年には6.1人に減少した。SAHの頻度は地域差があり、2010年の北米では10万人年当たり6.9人、オーストラリア／ニュージーランドでは7.4人とほぼ同様であった。日本を除くアジア（3.7人）、中南米（5.1人）では低い発生率が報告されている。スイスの国民性のデータベースで2009年から2014年の間に入院した患者のSAHの発生率は10万人年あたり3.7人であった²⁾。日本ではより高い頻度が報告されており世界の中で日本のみが最近増加していると報告された³⁾。しかし、日本の頻度は世界一高いものの2003年以降は減少傾向であることが報告された⁴⁾。以前はフィンランドも日本同様高い頻度と報告されていたが、最近は高くなく、他のヨーロッパ諸国と同程度と報告されている^{5, 6)}。その原因は古い地方のデータを用い、ヨーロッパの標準人口と調整されていなかったためとされる。2016年には禁煙と共に10万人当たり、11.7人（1998-2000）から8.9人（2010-2012）へ減少していた⁶⁾。

【くも膜下出血の性差と年齢分布】

米国の動脈瘤破裂の中間年齢は50～55歳の範囲であったが⁷⁾、最近では59歳と高齢化している⁸⁾。日本で

は、さらに高齢であり、63歳であった^{9, 10)}。日本の脳卒中データバンク2021¹¹⁾では、男女比は1:2で女性に多いが、85歳以上では1:5と女性に圧倒的に多くなり、男性のピークは55-59歳、女性は70-74歳で、60歳未満の男女差はほとんどないが、60歳を超えると男女差が顕著になる。これは女性ホルモンの枯渇に関係しているとされる¹²⁻¹⁴⁾。女性の平均寿命が男性より長く、高齢者で女性人口が多くなるため今後SAHの男女差はさらに大きくなることが予想される。一方、2007年の世界のReview¹⁵⁾では、SAH頻度は25-45歳では男性が有意に高く、55-85歳では女性が有意に高い。

いずれも全体的に年齢と共に上昇しており、SAHの頻度、年齢分布は地域による差異が伺える。

【破裂脳動脈瘤の治療成績と転帰予測】

DPCを用いた日本のSAHの治療成績を65歳未満と65歳以上で発表したが、mRSの転帰良好群は開頭クリッピング術で67.5%、コイル塞栓術で66.1%、死亡率はそれぞれ6.3%と10.1%であった¹⁶⁾。65歳以上では、転帰良好群が38.3%、37.4%、死亡率が10.1%、14.2%であった¹⁶⁾。転帰不良の危険因子を多変量解析すると65歳未満では、男性、入院時神経所見、糖尿病の既往、抗凝固薬で、施設症例数、抗血小板薬は逆相関した（図1）。65歳以上では、男性、開頭クリッピング術、入院時神

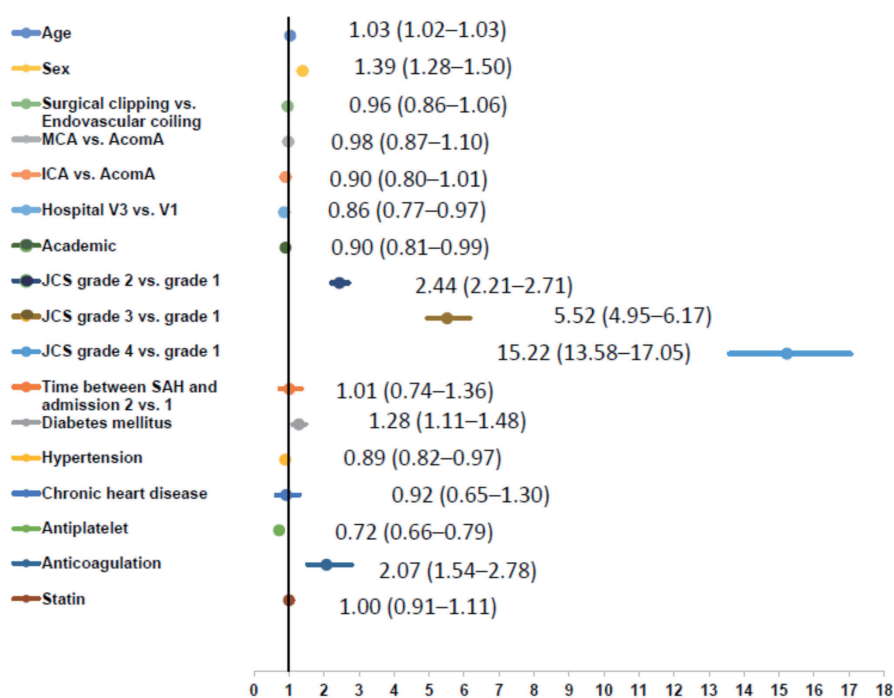


図1 DPCによるくも膜下出血の転帰不良の危険因子（65歳未満）（文献16より引用）

経所見，糖尿病，抗凝固薬で，部位，施設症例数，高血圧，抗血小板薬，スタチンなどは逆相関した（図2）．脳卒中データバンクにおける，くも膜下出血の転帰の経年変化では，女性では年齢調整すると退院時転帰が

改善しており（表1），転帰不良，死亡に関しては男女ともごくわずかに改善していた（表2）¹⁷⁾．

これまで脳動脈瘤性SAHの転帰予測が様々に行われており，SAHIT¹⁸⁾ がもっとも有名で，入院時神経

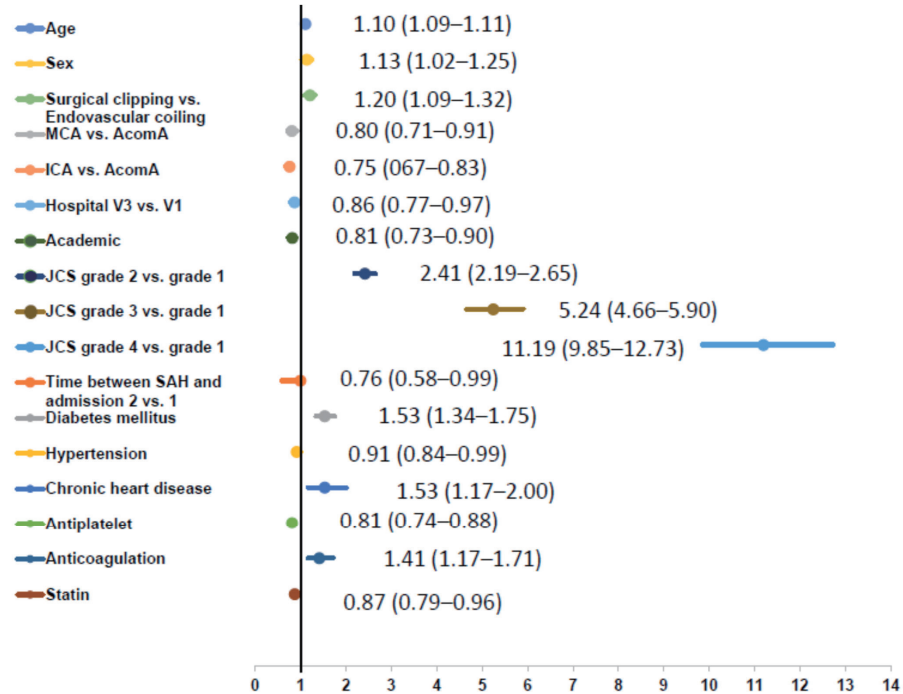


図2 DPCによるくも膜下出血の転帰不良の危険因子（65歳以上）（文献16より引用）

表1 くも膜下出血の退院時転帰良好群の年次推移（文献17より）

Outcome	Odds ratio (95% CI) ^a			
	Crude	Model 1 ^b	Model 2 ^c	Model 3 ^d
Women				
Subarachnoid hemorrhage	1.000 (0.990-1.010)	1.011 (1.000-1.022)	1.002 (0.989-1.016)	NA
Men				
Subarachnoid hemorrhage	0.996 (0.982-1.009)	1.002 (0.988-1.017)	0.989 (0.970-1.008)	NA

表2 くも膜下出血の退院時転帰不良群の年次推移（文献17より）

Outcome	Odds ratio (95% CI) ^a			
	Crude	Model 1 ^b	Model 2 ^c	Model 3 ^d
Unfavorable outcome in women				
Subarachnoid hemorrhage	0.986 (0.975-0.996)	0.974 (0.963-0.985)	0.973 (0.959-0.987)	NA
Unfavorable outcome in men				
Subarachnoid hemorrhage	0.989 (0.974-1.004)	0.981 (0.966-0.997)	0.976 (0.956-0.995)	NA
In-hospital death in women				
Subarachnoid hemorrhage	0.970 (0.958-0.982)	0.960 (0.948-0.972)	0.951 (0.937-0.965)	NA
In-hospital death in men				
Subarachnoid hemorrhage	0.979 (0.962-0.996)	0.972 (0.955-0.990)	0.965 (0.945-0.986)	NA

学的重症度、年齢、高血圧、血腫量、動脈瘤の大きさ、部位、治療方法などが示された。我々は、脳卒中データバンクのデータを用いて転帰予測を可視化した¹⁹⁾。機械学習の一部であるランダムフォレストを用いて転帰不良の危険因子の重みを検討すると、入院時神経学的重症度であるWFNSグレードが最も高くこれを1と

すると、次に年齢で0.57、その他は0.2以下であった（図3）。従来の10歳単位のオッズ比を用いたロジスティック多変量解析では、十分に可視化できず、一般化加法モデルを用いてmodified conditional plot法（図4）とpartial dependence plot法で可視化し、これらはほぼ一致していた。このグラフにより、年齢と転帰の

Variable importance by Random Forest

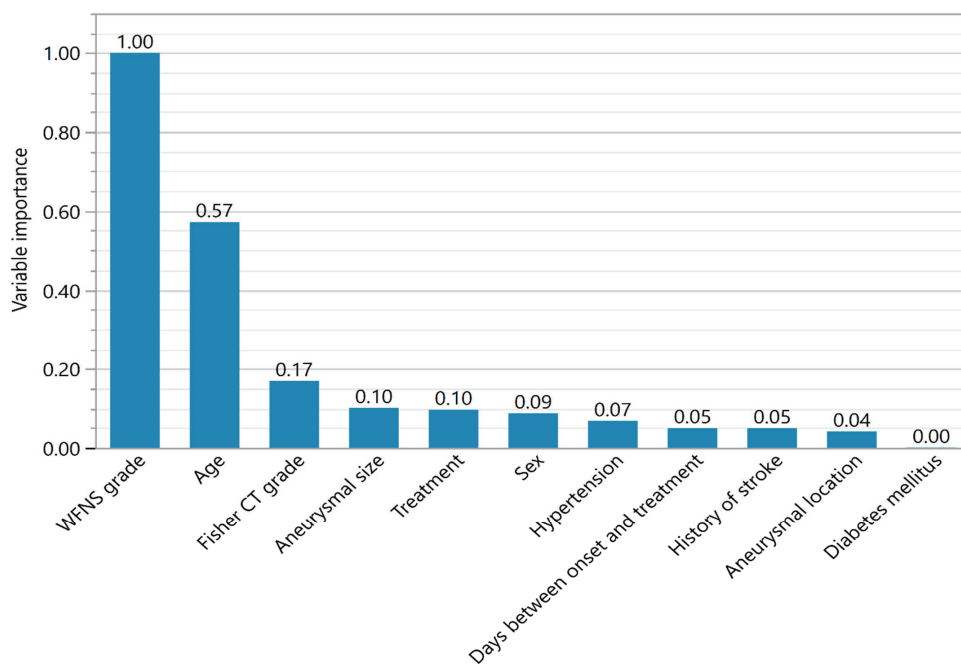
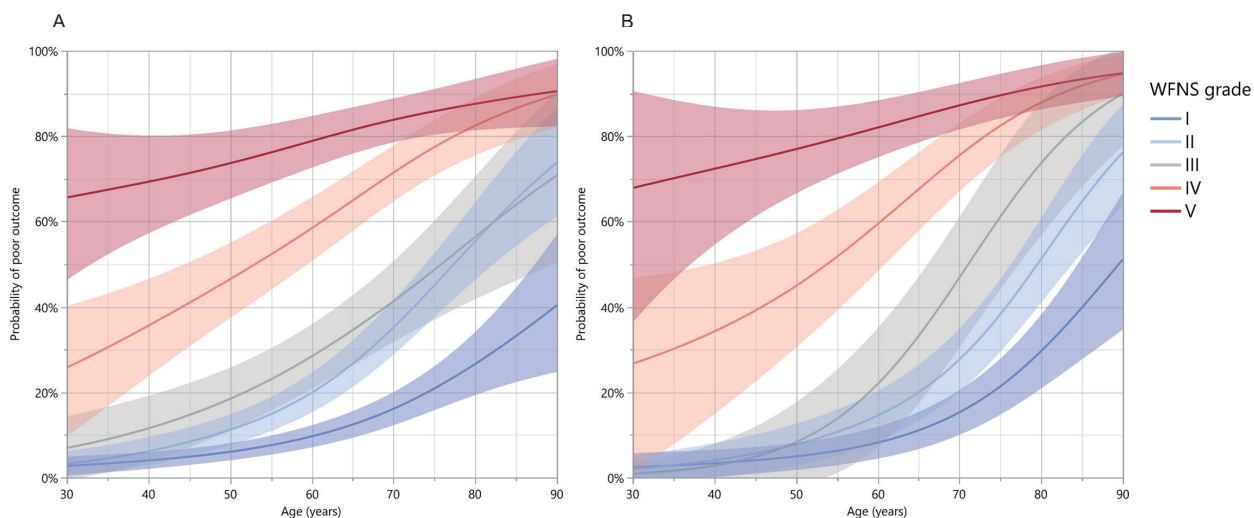


図3 ランダムフォレストを用いた転帰不良危険因子の重み（文献19より引用）

Correlation between age and poor outcome, adjusted for other covariates.

(A) Surgical clipping, adjusted; (B) Endovascular coiling, adjusted.



Modified conditional plot, based on a modified Rankin Scale score ≥ 3 at discharge, according to the World Federation of Neurological Societies (WFNS) grade on admission (I–V), and treatment (adjusted for other covariates). Shaded areas represent 95% confidence interval.

図4 Modified conditional plot法による年齢と転帰の可視化（文献19より引用）

非線形性が明瞭に描出された。WFNSグレードI, IIの開頭クリッピング術, WFNSグレードI, II, IIIのコイル塞栓術では, 転帰は年齢50歳までほとんど変わらず, 50-70歳ではほぼ直線的に増加し, 70歳以上では指数関数的に増加した。WFNSグレードIV, Vは重症例として同じ範疇に分類されることが多いが, 年齢による勾配は異なり, いずれも若年者から年齢の増加と共に直線的に増加し, 70歳以上ではやや平坦になってきた。本研究は検証ができておらず, 異なるデータベースでの検証研究中である。

【日本の未破裂脳動脈瘤の治療件数推移とくも膜下出血頻度の関連性】

2003年から2015年の(一社)日本脳神経外科学会のUCAの治療数調査と厚生労働省の人口動態調査を元に検討した⁴⁾。UCAの治療件数が増加すると共に, RCAが減少しており, その関連性を調査した(図5)。くも膜下出血の粗死亡数, 日本の人口から, 年齢調整くも膜下出血頻度の年次推移を算出すると, 徐々に減少していることがわかった。一方, UCAの保有率が5%の場合の推定UCA患者数を計算すると, 549-556万人であった。(一社)日本脳神経外科学会のUCA治療数は年1万-1万5千件強と報告されているが, 治療率の推移を計算すると, 0.19-0.30%程度であった。

UCA治療数は増加傾向ではあるものの, その推定患者全体の0.3%にも満たない症例しか治療を行っていないこととなる。UCAの年間破裂率が1%とすると, UCA1例の破裂を予防するためには年間100例のUCA治療が必要となり, number needed to treat(治療効果を得るのに必要な人数)は, 約300人と試算された。したがって, UCA治療数増加のみからSAH頻度の減少を説明することは困難と考えられた。日本では, 高血圧率, 喫煙率, スタチンの内服率が増加しており, それらの関与の可能性が考えられた。したがって, 外来医療や健診医療での生活指導により生活習慣を改善することは間接的にくも膜下出血の頻度を減少させていると考えられた。

【未破裂脳動脈瘤の治療と医療経済】

近年, 米国の全国結果が報告され²⁰⁻²²⁾, 65歳以上のMedicare調査²⁰⁾では, 術後30日死亡率はクリップ2.3%, コイル2.6%, 術後1年死亡率はクリップ5.9%, コイル7.6%で, クリップ群ではリハビリテーション施設への転院, 在院日数が有意に高かった。National inpatient sample調査²¹⁾では65歳未満の非高齢群と65歳以上の高齢群に分類し, クリップ群, コイル群で検討している。クリップ群では, 在院日数は高齢群で8.0日, 非高齢群で6.3日と有意差あり, コイル群で

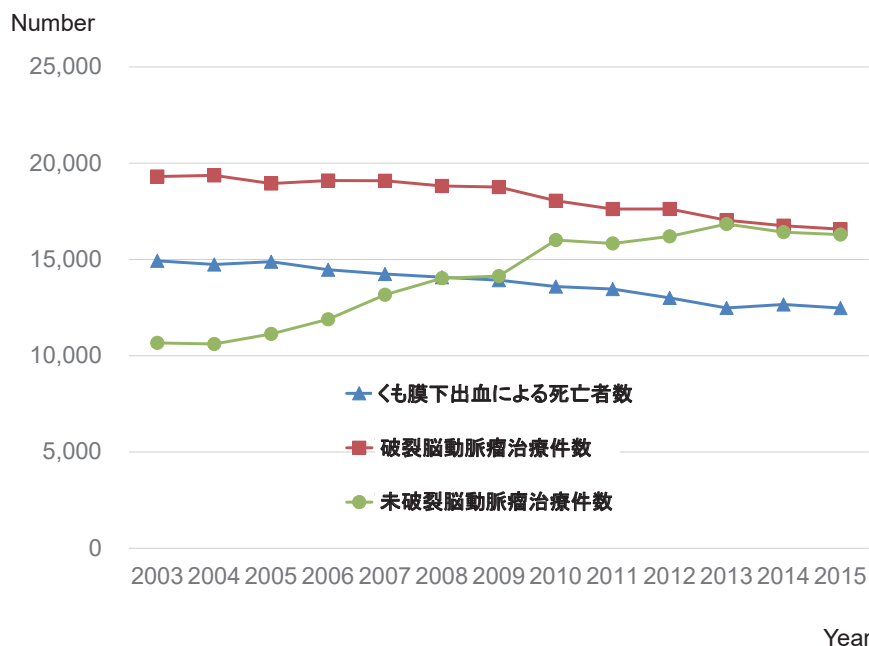


図5 日本の破裂脳動脈瘤・未破裂脳動脈瘤の治療件数, くも膜下出血による死亡者数の年次推移 (文献4より改編)

は、3.2日と2.8日でやはり有意差があった。平均入院費はクリップ高齢群で約95,500ドル、非高齢群で約84,000ドル、コイルは約88,000ドルと約80,000ドルでいずれも有意差があり、日本より割高と考えられた。一方、入院死亡率はクリップ高齢群2.2%、非高齢群0.8%で有意差あり、コイルは0.9%と0.6%で有意差はなかった。我々のDPCの調査では、死亡率はクリップ高齢群0.2%、非高齢群0.1%、コイル高齢群0.7%と非高齢群0.3%であった²³⁾。National Surgical Quality Improvement Program analysis調査²²⁾では、65歳以上、クラスII、IIIの肥満、術前低ナトリウム、貧血がクリップ後合併症に関与し、術前評価が重要と報告している。メタ解析²⁴⁾では、9論文を調査し、合計入院費、1年間の医療費にクリップとコイルで有意差はなく、在院日数はコイルで有意に低かった。また、施設症例数が増加するとクリップの合併症は低下するが、正比例ではなく、その差は最小症例群と中度—高度症例群の間で最も顕著であった²⁵⁾。

【文 献】

- 1) Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, et al: Worldwide incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage according to region, time period, blood pressure, and smoking prevalence in the population: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*, 76(5): 588-597, 2019
- 2) Schatlo B, Fung C, Stienen MN, et al: Incidence and outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: The swiss study on subarachnoid hemorrhage (swiss sos). *Stroke*, 52(1): 344-347, 2021
- 3) Ruigrok YM, Seitz U, Wolterink S, et al: Association of polymorphisms and haplotypes in the elastin gene in dutch patients with sporadic aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 35(9): 2064-2068, 2004
- 4) Ikawa F, Morita A, Nakayama T, et al: A register-based sah study in japan: High incidence rate and recent decline trend based on lifestyle. *J Neurosurg*, 134(3): 983-991, 2020
- 5) Korja M, Kaprio J. Controversies in epidemiology of intracranial aneurysms and sah. *Nat Rev Neurol*, 12(1): 50-55, 2016
- 6) Korja M, Lehto H, Juvela S, et al: Incidence of subarachnoid hemorrhage is decreasing together with decreasing smoking rates. *Neurology*, 87(11): 1118-1123, 2016
- 7) Shea AM, Reed SD, Curtis LH, et al: Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the united states in 2003. *Neurosurgery*, 61(6): 1131-1137; discussion 1137-1138, 2007
- 8) Giordan E, Graffeo CS, Rabinstein AA, et al: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Long-term trends in incidence and survival in olmsted county, minnesota. *J Neurosurg*, 134(3): 878-883, 2020
- 9) Ikawa F, Michihata N, Matsushige T, et al: In-hospital mortality and poor outcome after surgical clipping and endovascular coiling for aneurysmal subarachnoid hemorrhage using nationwide databases: A systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*, 43(2): 655-667, 2020
- 10) Kurogi R, Kada A, Ogasawara K, et al: Effects of case volume and comprehensive stroke center capabilities on patient outcomes of clipping and coiling for subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 134(3): 929-939, 2020
- 11) 豊田一則. 脳卒中データバンク 2021. 中山書店; 2021
- 12) Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, et al: Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: A systematic review. *Stroke*, 29(1): 251-256, 1998
- 13) Fuentes AM, Stone McGuire L, Amin-Hanjani S. Sex differences in cerebral aneurysms and subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 53(2): 624-633, 2022
- 14) Algra AM, Klijn CJ, Helmerhorst FM, et al: Female risk factors for subarachnoid hemorrhage: A systematic review. *Neurology*, 79(12): 1230-1236, 2012
- 15) de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, et al: Incidence of subarachnoid haemorrhage: A systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(12): 1365-1372, 2007
- 16) Ikawa F, Michihata N, Iihara K, et al: Risk management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage by age and treatment method from a nationwide database in japan.

- World Neurosurg, 134 e55-e67, 2020
- 17) Toyoda K, Yoshimura S, Nakai M, et al: Twenty-year change in severity and outcome of ischemic and hemorrhagic strokes. *JAMA Neurol*, 79(1): 61-69, 2022
 - 18) Jaja BNR, Saposnik G, Lingsma HF, et al: Development and validation of outcome prediction models for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: The sahlt multinational cohort study. *Bmj*, 360 j5745, 2018
 - 19) Ikawa F, Ichihara N, Uno M, et al: Visualisation of the non-linear correlation between age and poor outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 92(11): 1173-1180, 2021
 - 20) Bekelis K, Gottlieb DJ, Su Y, et al: Comparison of clipping and coiling in elderly patients with unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg*, 126(3): 811-818, 2017
 - 21) Silva NA, Shao B, Sylvester MJ, et al: Unruptured aneurysms in the elderly: Perioperative outcomes and cost analysis of endovascular coiling and surgical clipping. *Neurosurg Focus*, 44(5): E4, 2018
 - 22) Dasenbrock HH, Smith TR, Rudy RF, et al: Reoperation and readmission after clipping of an unruptured intracranial aneurysm: A national surgical quality improvement program analysis. *J Neurosurg*, 128(3): 756-767, 2018
 - 23) Ikawa F, Michihata N, Akiyama Y, et al: Treatment risk for elderly patients with unruptured cerebral aneurysm from a nationwide database in japan. *World Neurosurg*, 132 e89-e98, 2019
 - 24) Zhang X, Tang H, Huang Q, et al: Total hospital costs and length of stay of endovascular coiling versus neurosurgical clipping for unruptured intracranial aneurysms: Systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg*, 115 393-399, 2018
 - 25) Rinaldo L, McCutcheon BA, Murphy ME, et al: Quantitative analysis of the effect of institutional case volume on complications after surgical clipping of unruptured aneurysms. *J Neurosurg*, 127(6): 1297-1306, 2017