

博士論文

未破裂脳動脈瘤の出血率に関する単施設後方視的研究

木村 俊運

未破裂脳動脈瘤の出血率に関する単施設後方視的研究

木村 俊運

未破裂脳動脈瘤の出血率に関する単施設後方視的研究

木村 俊運

目次

I. 要旨	2
II. 序文	3
1. くも膜下出血の原因としての未破裂脳動脈瘤	3
2. 未破裂脳動脈瘤の出血率に関する歴史的経緯	4
3. 未破裂脳動脈瘤に対する根治的治療の適応	7
4. 未破裂脳動脈瘤からの出血に関する研究の問題点	9
III. 目的	13
IV. 対象	13
V. 方法	13
1. 未破裂脳動脈瘤の治療適応について	19
2. 観察期間中の出血率	21
3. 累積出血率の評価	22
4. 動脈瘤の予後に寄与する因子	23
5. Cumulative incidence curves	24
VI. 統計解析	25
VII. 倫理	25
VIII. 結果	26
1. 観察期間中の出血率	33
2. 治療に寄与する因子	34
3. 出血に寄与する因子	40
4. 累積出血率	46
IX. 考察	52
1. 観察期間中の出血率	52
2. 治療に寄与した因子	54
3. 動脈瘤からの出血に寄与した因子	55
i. Cumulative incidence curves	55
ii. 動脈瘤からの出血に寄与する因子	56

4. 累積出血率	60
5. 結果に影響しうるその他の因子	64
i. データベース.....	64
ii. 対象とした脳動脈瘤の部位.....	66
iii. 解析単位を患者毎とした点に関して	67
iv. 動脈瘤の自然歴といえるか.....	69
IV. まとめ	70
V. 本研究の限界.....	72
X. 結論.....	73
XI. 謝辞	75
XII. 引用文献.....	75

I. 要旨

電子カルテの登録病名を元に、未破裂脳動脈瘤関連病名を持つ患者 4145 人を抽出し、その中から実際に動脈瘤が確認できた 722 人について、動脈瘤の治療と出血に寄与する因子について検討した。3320.8 人・年の観察で 19 件のくも膜下出血が確認され、観察期間全体での出血率は 0.57%であった。2006 年 4 月以降以降に登録された症例は、それ以前の症例と比べ有意に出血が少なかった。出血に寄与する因子は 1. 大きさが 5mm 以上(ハザード比 4.36 (95%CI 1.12-15.77))、2. 部位が前交通動脈瘤もしくは内頸動脈-後交通動脈分岐部動脈瘤(ハザード比 3.48 (95%CI 1.39-8.72))であった。累積出血率は 1 年 1.2%、5 年 3.4%であったが、6 年目以降には出血は認められなかった。出血リスクの高い動脈瘤が治療されたことが影響している可能性はあるが、個別の動脈瘤の出血リスクが高い期間は限られている可能性がある。

II. 序文

1. くも膜下出血の原因としての未破裂脳動脈瘤

くも膜下出血は脳血管障害による死亡の 10.3%、総死亡の 1.1%を占め¹、壮年期にも多く起こることから^{2,3}、社会的にも重要な疾患である。血管内手術の普及などの医療技術の進歩はあるものの、その予後は、発症時の重症度に依存する⁴ため、予防が重要である。

くも膜下出血の約 85%は既存の脳動脈瘤からの出血によるとされる²。本邦では、くも膜下出血の予防を目的として始まった脳ドックが広く提供され⁵、また CT、MRI が広く普及しているため⁶、くも膜下出血を起こしていない無症候性の脳動脈瘤(未破裂脳動脈瘤)がしばしば発見される^{7,8}。小型のものを含めると、人口の 3~6%に未破裂脳動脈瘤が発見されるとされるが⁷⁻¹¹、それらの未破裂脳動脈瘤の全てがくも膜下出血を来すわけではない。未破裂脳動脈瘤が見つかった場合、降圧薬の内服や、喫煙者に関しては禁煙を指導するなど、動脈瘤の出血に関わるとされる危険因子のコントロールが行われるが、危険因

子のコントロールによってどの程度出血を防ぐことができるかは明かではない。一方、出血を予防するための根治的治療(開頭クリッピング術、血管内手術)にも治療自体に合併症・後遺症のリスクがある。また1回の未破裂脳動脈瘤治療入院あたり、2,000,000円以上の社会的資本が消費されることを鑑みると、発見された全ての未破裂脳動脈瘤に対して根治的治療を行うことは現実的ではなく、どのような未破裂脳動脈瘤を治療すべきか、すなわちどのような動脈瘤が出血を起こしやすいかは重要な問題である。

2. 未破裂脳動脈瘤の出血率に関する歴史的経緯

治療されなかった未破裂脳動脈瘤が、どれくらいの頻度で出血するかに関しては単施設の後方視的観察研究が多く報告されてきた。WiebersらはMayo clinicにおいて脳腫瘍、くも膜下出血、その他の疾患・症状に伴って施行した脳血管撮影により見つかった未破裂脳動脈瘤の予後を調査し、10mm未満の動脈瘤はほとんど出血を来しないと報告し、先鞭を付けた(1981年)¹²。単施設からの小規模な報告が続いた後、Rinkelらは、それまでに報告されていた単施設

からの報告を review し、出血率は 1.9%/年と報告した¹³。

一方、Juvela らは、未破裂脳動脈瘤に対しては一切治療を行っていなかった 1956 年から 1978 年に発見された 142 人(181 動脈瘤)の自然歴を、カルテ、電話インタビュー、かかりつけ医・近隣病院への聞き取り調査、死亡診断書、剖検所見などにより全例調査を行い、継続的にその結果を報告している。それによると 1 年あたりの出血率は 1.1-1.3%/年、10 年累積出血率 10%であった

¹⁴。

1998 年に Wiebers らが多施設前向き観察研究の結果を報告した(International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA))¹⁵。この結果によると、未破裂脳動脈瘤の出血率はくも膜下出血の既往のない 10mm 未満の動脈瘤では 0.05%/年以下、既往のある群では 0.5%/年、10mm 以上のものでも 1%/年未満とそれまでの後方視的研究と大きく異なっていた。また、ほとんどくも膜下出血を来すことのない海綿静脈洞部内頸動脈瘤¹⁶⁻²⁰が含まれていたこともあって、多くの議論を引き起こした²¹⁻²⁶。

本邦においても同様の単施設後方視的研究の報告がなされている²⁷⁻⁴²。

Morita はこれらの後方視的研究を、著者らに問い合わせて可能な範囲でデータ

を補完し、review している⁴³。13 研究の結果をまとめた結果、922 人、3801 人・年の観察で 104 件の動脈瘤破裂が確認され、年間の出血リスクは 2.7%/年 (95%CI 2.2-3.3)と高く、以前から指摘されているように、日本人はフィンランド人とともにくも膜下出血のリスクが高い可能性を指摘している。

ISUIA の結果を受け、本邦でも未破裂脳動脈瘤の自然歴に関するエビデンスレベルの高い研究が必要であるという議論から、日本脳神経外科学会を中心として、多施設前向き観察研究(UCAS Japan)が始められた⁴⁴。その結果によると、未破裂脳動脈瘤全体の出血率は 0.9%/年であり、危険因子として大きさ、部位(前交通動脈瘤、内頸動脈後交通動脈分岐部動脈瘤)、bleb と呼ばれる突出形状が指摘されている⁴⁴。しかし、研究のデザインから、登録された未破裂脳動脈瘤 6697 個のうち 35%は 3 ヶ月以内に、50%は 1 年以内に根治的治療がなされており、平均観察期間は 1 年に過ぎないという欠点がある。

また国立病院機構の複数施設において、出血の危険性が低いとされていた 5mm 未満の未破裂脳動脈瘤を前向きに登録し、治療せずに平均 41 ヶ月経過を見た調査(Small Unruptured Aneurysm Verification Study、SUAVe Study)が 2010 年に報告され、年間の出血率は 0.54%/年 (単発 0.34%年、複数動脈瘤を持つ場

合 0.95%/年)であった⁴⁵。出血の危険因子としては、年齢が 50 歳未満、瘤の大きさが 4mm 以上、高血圧、多発性が有意であった。

Ishibashi らは、2003 年から 3 年間の間に自施設に紹介となった 419 人 529 動脈瘤を治療せずに 3D CT angiography により経過観察を行い、平均 905 日の観察で出血率は 1.4%/年であったと報告した⁴⁶。また 2016 年には Murayama は同施設での一定の治療方針のもと、未破裂脳動脈瘤の患者 2665 人を平均 2.8 年観察し(7388 人・年)、出血率 0.76%/年と出血に寄与する危険因子(大きさ、部位が後方循環系であること、不整形、くも膜下出血の既往)を報告している⁴⁷。

3. 未破裂脳動脈瘤に対する根治的治療の適応

出血、もしくは神経学的症候を伴わずに発見された未破裂脳動脈瘤に対しては、各施設が一定の治療方針のもとに根治的治療の適応を判断していたが、1997年には、エキスパートオピニオンではあるものの脳ドックガイドラインが作成され、一定の指針を与えた⁴⁸。ISUIAの報告に前後して、上記のごとく複数

の単施設後方視的研究が報告されたことから、これを受けて、脳ドックガイドラインの改定(2003年)⁴⁹・脳卒中ガイドラインの発表(2004年)⁵⁰がなされた。

脳ドックガイドライン2003においては「1. 脳動脈瘤が硬膜内にある場合には原則治療を検討する、2. 一般的に脳動脈瘤の最大径が5mm前後より大きく、年齢がほぼ70歳以下で、その他の条件が治療を妨げない場合は手術的治療が勧められる。ことに10mm前後より大きい病変には強く勧められるが、3,4 mmの病変、また70歳以上の場合にも、脳動脈瘤の大きさ、形、部位、手術のリスク、患者の平均余命などを考慮して個別的に判断する」としている。

脳卒中ガイドライン2004では、脳動脈瘤については主に破裂脳動脈瘤(くも膜下出血例)に関して言及しており、未破裂脳動脈瘤に関しては、「1. くも膜下出血の最大の原因である脳動脈瘤が発見された場合は原則として出血予防処置(開頭術あるいは血管内手術)を検討する(グレードA)。2. くも膜下出血を来す危険因子としては喫煙習慣、高血圧保有、過度の飲酒が上げられ、これらの危険因子を持ち合わせる人では、その改善が望ましい(グレードA)」としているのみである。

治療ガイドラインが必ずしも手術適応を決定するものではないが、これらのガイドライン、あるいは未破裂脳動脈瘤に対する治療適応の変化に伴って、出血率に変化が生じたかどうかに関する報告はない。

4. 未破裂脳動脈瘤からの出血に関する研究の問題点

このように、いくつかの多施設前向き観察研究と、多くの単施設観察研究の報告が既になされているが(Table 1)、いくつかの問題点が指摘されている。

一つは、くも膜下出血が致死性の疾患であり、全ての未破裂脳動脈瘤を治療せずに経過を見ることは倫理的な理由により困難なことである。そのため、出血リスクが高いと考えられる動脈瘤が見つかった場合には、根治的治療(開頭クリッピング術もしくはコイル塞栓術)が提案される可能性が高く、結果的にこのような動脈瘤の観察期間が短くなり、出血率を低く見積もる可能性がある。

二つ目は、経過観察期間が短い観察研究が多いことである(Figure 1)。脳動脈瘤はいったん形成されると、出血しなければ一生持ち続けることになり、できるだけ長期間の累積出血リスクの評価が重要である。

Table 1. 日本における未破裂脳動脈瘤の出血率に関する既存研究

既存の単施設後方視的研究では、出血率は 1.4~6.9%/年とばらつきがある。

Author	発表年	症例数	人・年	出血 数	出血率	死亡数	単施設/ 多施設	前向き/後ろ 向き
Inagawa ²⁸	1992	47	240	1	4.0	N/A	単	後ろ向き
Asari ²⁷	1993	54	197	11	5.6	10	単	後ろ向き
Mizoi ³¹	1995	49	211	4	1.9	3	単	後ろ向き
Yasui ³⁵	1997	234	1463	34	2.3	18	単	後ろ向き
Ikawa ³⁸	1998	36	155	7	4.5	7	単	後ろ向き
Yasui ³⁶	1998	10	25	1	4.0	0	単	単後ろ向き
Ikeda ³⁹	2000	33	158	11	6.9	N/A	単	後ろ向き
Tsutsumi ³⁷	2000	62	267	7	2.6	6	単	後ろ向き
Murata ³²	2001	48	121	4	3.3	1	単	後ろ向き
Suga ³³	2002	121	317	5	1.6	3	単	後ろ向き

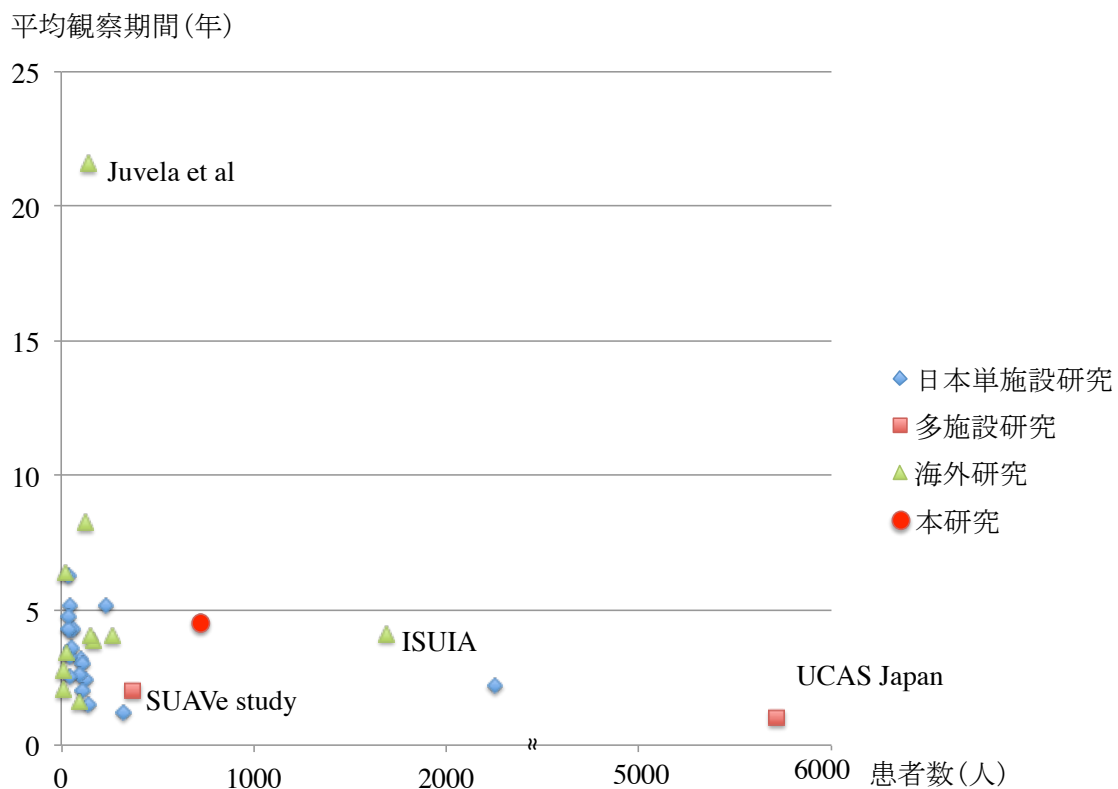
Tsukahara ³⁴	2002	110	217	7	3.2	2	単	後ろ向き
Matsumoto ²⁹	2003	48	158	7	4.4	7	単	後ろ向き
Matsumoto ³⁰	2003	91	273	5	1.8	4	単	後ろ向き
Matsubara ⁴¹	2004	140	207	0	0	0	単	後ろ向き
Miyazawa ⁴⁰	2006	130	256	0	0	0	単	後ろ向き
Ishibashi ⁴⁶	2009	419	1038	19	1.4	8	単	前向き
SUAVE ⁴⁵	2010	374	1324	7	0.54	N/A	多	前向き
UCAS Japan ⁴⁴	2012	5720	11660	111	0.95	39	多	前向き
Matsumoto ⁵¹	2012	111	333	6	1.8	3	単	後ろ向き
Koyama ⁴²	2015	229	1183	22	1.86	5	単	後ろ向き
Murayama ⁴⁷	2016	2252	7388	56	0.76	15	単	前向き
Present		722	3320	19	0.57	7	単	後ろ向き

Figure 1 先行研究の症例数と、平均観察期間

本邦における単施設からの報告は比較的少数例の報告が多い。UCAS Japan⁴⁴、ISUIA¹⁵は、多施設前向き研究で患者数は多い一方で、観察期間は短い。Juvelaらの報告¹⁴は、患者数は多くないものの、全症例を失うことなく、死因を含めて長期間観察している。

ISUIA; International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms

SUAVe: Small Unruptured Aneurysm Verification study⁴⁵



今回われわれは、NTT 東日本関東病院の電子カルテデータベースを用いることで、未破裂脳動脈瘤関連の病名が付けられた患者を抽出することにより、同病院で病名により前向きに登録され、経過を見た全ての未破裂脳動脈瘤患者を対

象とすることで、単施設での調査の中では観察患者数が 772 人と多く、長期間の観察結果を得た(Figure 1) また未破裂脳動脈瘤からの出血率に関する複数の報告と、これを受けたガイドラインを踏まえて治療適応を決めた 2006 年 3 月までと 4 月以降の出血率の変化を調べた。

III. 目的

NTT 東日本関東病院の未破裂脳動脈瘤の出血率を調べる。

IV. 対象

NTT 東日本関東病院に電子カルテが導入された 2000 年 12 月から 2009 年 12 月に未破裂脳動脈瘤関連病名(Table 2)が付けられた患者 4134 人を対象とした。

V. 方法

本研究は上記対象を用いた Retrospective cohort study である。

NTT 東日本関東病院は、2000 年 12 月に電子カルテを導入し、爾来、継続通院している既存患者、及び新患者の診療情報がデータベース化されている。

未破裂脳動脈瘤を有する患者に関しては、初診時、もしくは精査・経過観察のための CT angiography／MRI、あるいは手術申し込み時に未破裂脳動脈瘤関連病名が登録される(Table 2)。

Table 2. 検索に用いた病名と、病名コード

検査を行う目的のためだけに付けられた症例があるため、疑い病名のみの症例に関しても対象とした。

未破裂脳動脈瘤	後交通動脈瘤
前交通動脈瘤	脳動脈瘤
内頸動脈瘤	脳底動脈先端部動脈瘤
脳底動脈瘤	上小脳動脈瘤
多発性脳動脈瘤	後下小脳動脈瘤
内頸動脈後交通動脈分岐部動脈瘤	前下小脳動脈瘤
中大脳動脈瘤	動脈瘤
椎骨動脈瘤	疑い病名を含む
内頸動脈眼動脈分岐部動脈瘤	病名コード I671

本施設で経過観察のために1回以上画像検査を行った症例に関しては、全患者を対象として未破裂脳動脈瘤関連の病名を持つ患者を検索することが可能である。一方、セカンドオピニオンなどで当施設での経過観察がなされなかった症例は、この病名を付ける手順が行われなかった可能性があるため、本研究の対象から除外した。

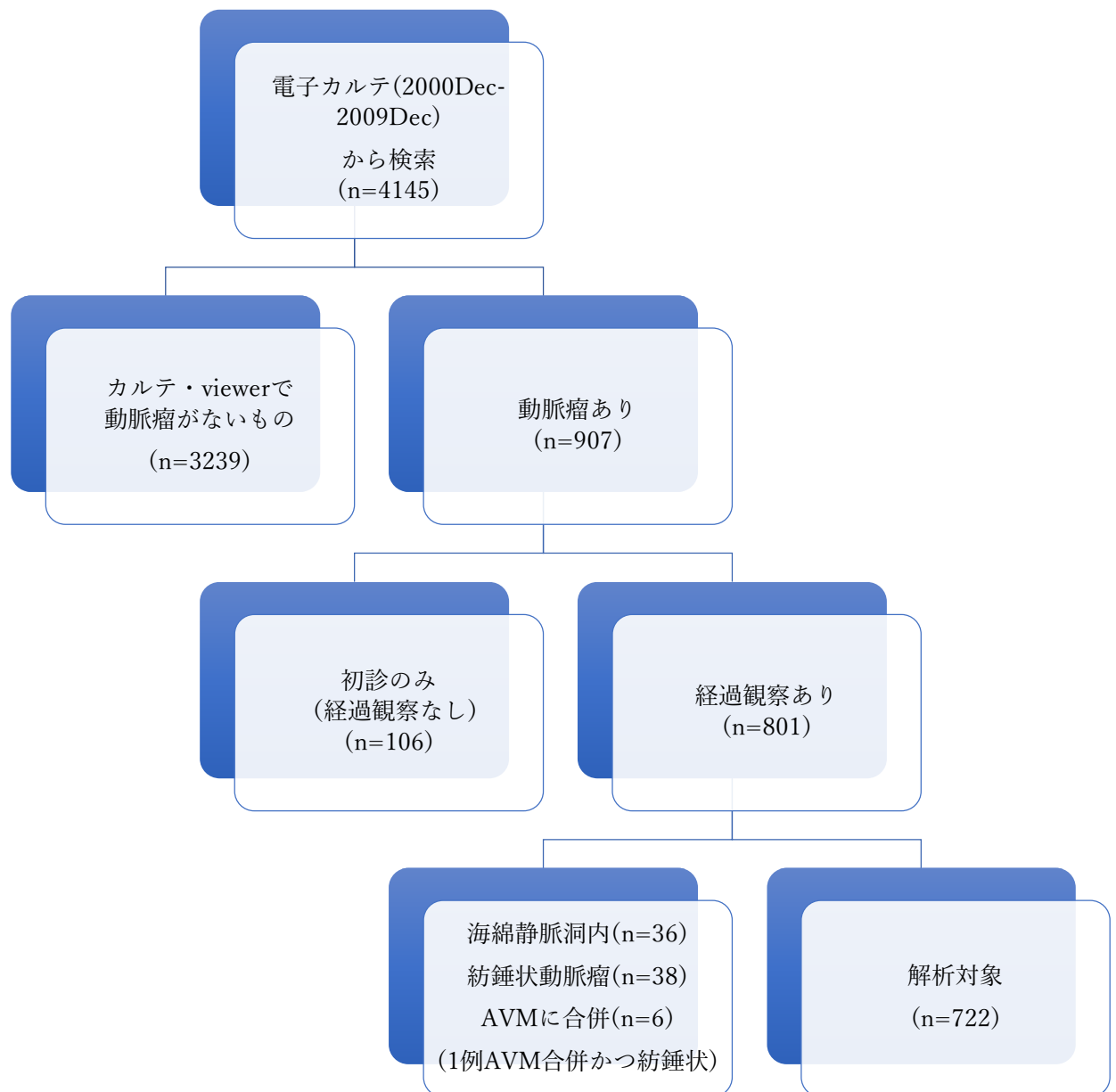
通常小型の未破裂脳動脈瘤が症状を呈することは稀であるが、頭痛・めまいなどの訴えに対して、「念のために」MRIやCTを施行することは実務上しばしばある。そのため、いわゆる保険病名により検査が施行され、結果として症状とは関係しない未破裂脳動脈瘤が見つかったが、新規の病名が登録されていない症例を除外しないため、疑い病名のみ登録されているものも検索の対象にした。また、部位を頭蓋内に特定しない”動脈瘤”という病名も検索対象に含め、実際の画像所見から、脳動脈瘤を持つものを選別した。

以上から Table2 の病名／病名コード(±疑い病名)を用いて OR 検索を行い、この結果、抽出された患者 4145 名のカルテ内容、及び画像ビューワ(PACS viewer)上で脳血管画像を確認し、実際に脳動脈瘤がある患者を選別した(n=907)。その際、セカンドオピニオンのみなど、脳血管の画像データがないも

のは 106 例あり、除外した。

動脈瘤ありとしたものの中で、海綿静脈洞内に発生する海綿静脈洞内内頸動脈瘤に関しては、硬膜外に位置し、出血を来す可能性は低い¹⁶⁻²⁰ため、除外した(n=36)。また紡錘状動脈瘤(n=38)、脳動静脈奇形に伴う脳動脈瘤(n=6、1 例は紡錘状)は病態が異なるため除外した。(Figure 2)

Figure 2 電子カルテの検索から対象患者を抽出するチャート



動脈瘤が実際に認められた症例(n=722)について、画像サーバー上の各患者の画像情報から未破裂脳動脈瘤発見日の情報を取得し、観察開始日とした。

本研究の最終追跡日は2014年12月31日とした。2014年12月31日以降に動脈瘤からの出血を来さずに生存している患者は、2014年12月31日を最終観察日とした。転居などにより転医、通院が途絶えている患者には、カルテに登録されている電話番号に基づき、日中、18-21時、週末に連絡をこころみ、本人・家族・保護者・縁者に現況を確認した。くも膜下出血を来した患者・死亡した患者に関してはそのイベントが起こった年月日を確認した。電話による連絡が取れなかった患者には、カルテに登録されている住所宛に、現況調査のためのアンケートを郵送した。

動脈瘤の出血は、CT、MRIなどの画像、もしくは剖検で確認されたものとした。頓死、もしくは死亡しているのを発見され、剖検などによる死因の確定がなされなかった症例は出血件数には含めないこととした。

1. 未破裂脳動脈瘤の治療適応について

著者がNTT東日本関東病院に赴任し、動脈瘤治療に関する適応を原則脳ドック

ガイドライン(2003)に沿ったものにした 2006 年 4 月以前と以後に分けて、電子カルテに病名を登録された患者の特徴に差があるかを調査した。そのため、未破裂脳動脈瘤を持つ患者に関して、以下の因子をカルテ、画像データから取得した：性別、年齢、 脳動脈瘤の部位、脳動脈瘤の大きさ(最大径)、動脈瘤形状が不整か、喫煙の有無、アルコールの摂取、 高血圧の有無、脂質異常症の有無、くも膜下出血の家族歴、くも膜下出血の既往歴

脳動脈瘤の部位は、動脈瘤の発見頻度の高い、前交通動脈瘤 (Acom)、内頸動脈-後交通動脈分岐部(Pcom)、中大脳動脈瘤(MCA)、脳底動脈-上小脳動脈分岐部から後大脳動脈(脳底動脈末梢部、dBA)、 椎骨動脈から脳底動脈近位部(VA)、内頸動脈-後交通動脈分岐部以外の硬膜内内頸動脈(その他 ICA)とし、頻度の低いその他の動脈瘤は”その他”として解析を行った。

動脈瘤の大きさは、CT angiography (CTA)、 MR angiography (CTA)、3D digital subtraction angiography (3D DSA)の MIP 画像もしくは元画像を PACS viewer (Synapse[®], Fujifilm Medical Systems U.S.A)上で計測した。複数の modality で画像が取得されている場合には CTA(MIP 画像もしくは元画像)における計測値を用いた。大きさは最大長径を用いた。動脈瘤が複数存在する場合は、硬膜内の最も

大きい動脈瘤を患者の指標とし、これを用いて解析した。

動脈瘤の一部が膨らんだものを bleb とし、bleb を持つ動脈瘤、二つ以上の動脈瘤が融合したような多胞性のものも合わせて不整形として解析した。複数観察者による validation は行わなかった。

高血圧の罹患に関する解析は、動脈瘤発見時の降圧薬の内服の有無で解析した。

脂質異常症の罹患に関しては、動脈瘤発見時のこれに対する内服の有無により解析した。喫煙の解析は、動脈瘤発見時の喫煙状況により分析を行った。飲酒の解析は、動脈瘤発見時の週 1 回以上の飲酒、週 1 回以下の飲酒（機会飲酒）、飲酒なしの 3 群で分析した。

くも膜下出血の家族歴に関しては、二親等以内にくも膜下出血の診断を受けたものがいた症例を”家族歴あり“とした。頓死、死亡発見の情報のみのは除外した。

2. 観察期間中の出血率

イベントは動脈瘤単位でなく、人単位で解析を行った。動脈瘤の根治的治療がな

された場合、その治療日までを観察期間とした。複数の未破裂脳動脈瘤を持ち、その一部のみ治療された場合は、全ての未破裂脳動脈瘤が治療された日、もしくは最終追跡日までを観察期間とした。出血・死亡症例は、そのイベント発生日までを観察期間とした。連絡が取れなくなった症例は、最終外来受診日までを観察期間とした。

脳動脈瘤からの出血件数を、これらの総和で除することにより、この観察期間中の出血率を得た。患者 N の観察期間を t_n 、出血件数を E とすると

$$\text{出血率} = E / \sum_{n=1}^{722} t_n$$

3. 累積出血率の評価

人単位で解析を行った。未破裂脳動脈瘤発見日を観察開始日とし、CT/MRI などの画像、もしくは腰椎穿刺で確認されたくも膜下出血をイベントとした。

a. 確認されていた全ての動脈瘤の根治的治療、b. ”画像または腰椎穿刺で確認されたくも膜下出血”以外による死亡、は競合リスクとして解析した。

c. 2014 年 12 月 31 日にくも膜下出血を来さずに生存している場合、これらの事象が起こった日を打ち切り(censor)とした。d. 追跡不能例については、くも膜下

出血を来たさずに生存していることが確認できる最終日で打ち切りとした。

動脈瘤に対する根治的治療、及び、くも膜下出血以外の原因による死亡は、”動脈瘤からの出血”の競合リスクになるため、Cumulative incidence curves を作成し、解析した。動脈瘤からの累積出血については、Kaplan Meier 曲線を作成し、各因子について log-rank 検定を行った。

4. 動脈瘤の予後に寄与する因子

見つかった未破裂脳動脈瘤の予後に寄与する因子を調べるため、未破裂脳動脈瘤に関して i.) 根治的治療が行われた因子、ii.) 出血に寄与する因子について、それぞれ subdistribution hazard を調べた。

それぞれに関して回帰モデルを作成し、i.)根治的治療に寄与する因子に関しては、全共変量を用いて仮モデルを作成し、そのモデルで有意であった共変量を用いて最終モデルを作成し、ハザード比を調べた。

ii.) 動脈瘤からの出血に関しては、イベント数が少ないため、同様に全共変量を用いて仮モデルを作成し、そのモデルで寄与の大きいと考えられる 3 つの共変量($p<0.2$)を用いて、8 組のモデルを作成。また治療に寄与する因子でもモデルを

作成し、ベイズ情報量基準を用いて、その中で最も妥当性の高いモデルを作成し、共変量のハザード比を求めた。

5. Cumulative incidence curves

未破裂脳動脈瘤からの自然歴に関する観察研究では従来、Kaplan Meier 曲線を用いた生存関数を推定し、比例ハザード性を仮定して、危険因子を評価してきた。しかし、根治的治療は動脈瘤からの出血を起こさせないという目的で行われ、現実には動脈瘤を完全に閉塞させられない症例が稀にあるものの、原則、治療を受けた動脈瘤は出血を起こさないと考えられる。また、”動脈瘤からの出血” 以外の原因によって死亡した症例は、当然、それ以後にくも膜下出血を起こすことはない。そのため、経時的に動脈瘤からの出血を追跡し、その累積出血を観察して、予後を予測しようと試みる際に、これらの”出血と競合する” 事象、つまり競合リスクは無視できない。このような競合リスクがある場合、生存関数を高く(本研究であれば出血のリスクを低く)見積もってしまうことが知られている。また競合リスクが存在するとき、共変量のハザード比を正確に求めることはできない。

競合リスクがある場合、回帰分析の結果などを解釈する上で、競合リスクのイベント発生状況を見ておくことが重要であり、**cumulative incidence curves** はそのような判断に視覚的に寄与するとされる⁵²。そこで、動脈瘤からの出血、根治的治療、動脈瘤からの出血以外の原因による死亡の累積発生に関する **cumulative incidence curves** を作成した。

VI. 統計解析

統計解析は SPSS ver.20 (IBM,USA)、R version 3.1.0 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, <http://www.R-project.org/>)、STATA ver.14.0 を使用した。両側有意確率 $p<0.05$ を有意とした。

VII. 倫理

NTT 東日本関東病院 倫理・医療監査委員会審査にて承認(東総人医病企第 12-704 号)。

VIII. 結果

未破裂脳動脈瘤を持つ 722 例の臨床的因子を Table 3 に示す。平均年齢は 63.6 ± 10.8 歳、女性が 64.1%、動脈瘤の大きさは平均 5.8mm であった。動脈瘤の部位は中大脳動脈瘤が 36.4%、前交通動脈瘤が 16.9%、内頸動脈後交通動脈分岐部動脈瘤が 14.0%、脳底動脈遠位部が 4.4%を占めていた。くも膜下出血の家族歴を持つものが 12.9%、自身にくも膜下出血の既往があるものが 2.2%いた。46.8%が降圧薬を内服しており、発見時に喫煙習慣があったものが 38.8%を占めていた。

2006 年 3 月以前(以下、前半)と 2006 年 4 月以降(以下、後半)でそれぞれ登録された症例は、後半の方が統計学的に有意に年齢が高く、大きさは大きかった。また脂質異常症に対する治療を受けている患者が多かった。性別・喫煙/飲酒の有無、高血圧の治療、くも膜下出血の家族歴/既往歴、動脈瘤の部位、不整形の動脈瘤の割合、単発動脈瘤/多発性動脈瘤の割合には差があるとは言えなかった。

(Table 4-1)

根治的治療を受けた患者に関しては、後半の方が、平均年齢が高く、飲酒習慣、

脂質異常症に対する治療、くも膜下出血の家族歴を持つ方が多かった。また治療を受けた動脈瘤の大きさの平均は後半の方が大きかった。小型(5mm 未満)動脈瘤については、前半の方が、治療が行われる割合が有意に高かった。(Table 4-2)

Table 3 患者背景・概要

Index aneurysm; 複数の動脈瘤がある場合には最大長径を持つ動脈瘤を index aneurysm とした。

MCA; 中大脳動脈瘤、Pcom; 内頸動脈-後交通動脈分岐部動脈瘤、Acom; 前交通動脈瘤、ICA; 内頸動脈-後交通動脈分岐部以外の内頸動脈瘤、dBA; 上小脳動脈以遠に発生した動脈瘤(脳底動脈瘤、後大脳動脈瘤を含む)、VA; 椎骨動脈~前下小脳動脈に生じた動脈瘤、other; その他の脳動脈瘤 (遠位部前大脳動脈瘤を含む)

	患者数 (N=685)		出血	
			破裂あり	破裂なし
平均年齢	63.6		67.8	62.6
平均長径	5.8		7.2	5.7
		(%)		
女性	463	64.1	10	453
SAHの既往歴	16	2.2	1	15
SAHの家族歴	93	12.9	1	92
喫煙	280	38.8	5	275
飲酒	301	41.7	8	293
高血圧治療	338	46.8	12	326
脂質異常症	248	34.3	5	243

	患者数		出血	
	(N=685)	(%)	破裂あり	破裂なし
5mm以上	356	49.3	16	340
(7mm以上)	200	27.7	9	191
3mm未満	94	13.0	0	94
3mm以上5mm未満	272	37.6	3	269
5mm以上7mm未満	156	21.6	7	193
7mm以上15mm未満	170	23.5	8	162
15mm以上25mm未満	23	3.2	1	22
25mm以上	7	1.0	0	7
	患者数		出血	
	(N=685)	(%)	破裂あり	破裂なし
不整形	326	45.2	14	312
多発性	126	17.5	4	122
Acom/Pcom	223	30.9	12	211
MCA	263	36.4	5	258
Pcom	101	14.0	5	96
Acom	122	16.9	7	115
ICA	166	23.0	1	165
dBA	32	4.4	1	31
VA	16	2.2	0	16
other	22	3.0	0	22

Table 4-1 前後半での患者背景・概要

		2006年4月以前	2006年4月以降	合計	p値
性別	F	172	291	463	0.132
	M	111	148	259	
年齢		61.5±10.2	63.5±11.1		0.015
年齢層別化	50歳未満	39	46	85	0.048
	50歳以上60歳未満	83	99	182	
	60歳以上70歳未満	90	152	242	
	70歳以上80歳未満	63	117	180	
	80歳以上	8	25	33	
喫煙	なし	159	283	442	0.026
	あり	124	156	280	
飲酒	なし	175	246	421	0.123
	あり	108	193	301	
高血圧治療	なし	139	245	384	0.079
	あり	144	194	338	
脂質異常症治療	なし	209	265	474	0.000
	あり	74	174	248	
くも膜下出血の 家族歴	なし	250	369	619	0.058
	あり	28	65	93	
くも膜下出血の 既往歴	なし	274	429	703	0.372
	あり	8	8	16	

Table 4-2 2006 年 4 月前後の治療例のみ

		2006年4月以前	2006年4月以降	合計	p値
性別	F	114	67	240	0.549
	M	65	45	128	
年齢		59.3±9.5	60.8±10.2		0.015
年齢層別化	50歳未満	31	67	56	0.229
	50歳以上60歳未満	59	45	107	
	60歳以上70歳未満	59	58	134	
	70歳以上80歳未満	29	6	67	
	80歳以上	1	3	4	
喫煙	なし	104	67	216	0.821
	あり	75	45	152	
飲酒	なし	111	90	201	0.006
	あり	68	99	167	
高血圧治療	なし	93	67	192	0.935
	あり	86	45	176	
脂質異常症治療	なし	132	116	248	0.011
	あり	47	73	120	
くも膜下出血の 家族歴	なし	162	149	311	0.001
	あり	15	39	54	
くも膜下出血の 既往歴	なし	174	67	358	0.931
	あり	5	45	10	

部位	Acom	38	37	75	
	dBA	5	6	11	
	IC-PC	33	34	67	
	ICA	26	21	47	
	MCA	67	77	144	
	other	5	11	16	
	VA	5	3	8	0.700
不整形	整	85	74	159	
	不整	94	115	209	0.107
多発性	動脈瘤1個	145	142	287	
	多発性	34	47	81	0.174
大きさ		6.7±4.6	7.2±5.4		0.031
小型動脈瘤の割合	5mm未満	67	52	119	
	5mm以上	112	137	249	0.042
大きさ	5mm未満	67	52	119	
	5mm以上7mm未満	45	60	105	
	7mm以上15mm未満	58	63	121	
	15mm以上25mm未満	6	12	18	
	25mm以上	3	2	5	0.187

1. 観察期間中の出血率

観察期間中に、動脈瘤からの出血によると考えられるくも膜下出血が 19 件認められた。同期間に対象患者の 53 件の“脳動脈瘤からの出血以外の”死亡が確認された(癌死 23 件、心疾患 6 件、老衰 6 件、肺炎 4 件、脳梗塞 3 件、大動脈瘤破裂 2 件、慢性閉塞性肺疾患増悪、窒息、腸閉塞各 1 件、心肺停止状態で搬送され、脳 CT でくも膜下出血が除外された例 1 件)。 頓死、および明らかな誘因なく死亡しているのを発見された件数が 5 件あったが、画像診断・剖検はなされなかった。

NTT 東日本関東病院外来での観察が途絶えており、電話・手紙による連絡が取れないものが 17 件あった。

全非イベント観察期間は 3320.8 人・年であり、この期間中の出血率は 0.57%/年であった。

2. 治療に寄与する因子

Subdistribution hazard 分析の結果を Table 5 に示す。全てのパラメータを用いたモデルでは、年齢、性別、5mm 以上の大きさ、部位が Acom もしくは Pcom、不整形、多発性が有意に寄与していた。既存報告で出血の危険因子とされた喫煙・飲酒・高血圧の有無、脂質異常症の有無、くも膜下出血の家族歴/既往歴は有意に治療に影響しているとは言えなかった。

一方、年齢が若いほど、治療を受け、女性は男性よりも治療されていた。

大きさに関しては 5mm 以上のもの、不整形のものは、それより小さいもの、不整形でないものより治療されていた。

動脈瘤の部位に関しては、中大脳動脈瘤を基準にすると、前交通動脈瘤(Acom)が有意に治療されていたが、内頸動脈-後交通動脈分岐部動脈瘤(ICPC)、およびその他の部位については統計的に有意な差は見られなかった。ただし、ICPC は中大脳動脈瘤よりやや治療される傾向にあり、後方循環系は治療されない傾向であった。

2006 年 3 月以前(以下前半)と 2006 年 4 月以降で比較すると、若年・女性・大きさが 5mm 以上であることは治療に寄与していた。両方の期間で内頸動脈後交通

動脈分岐部動脈瘤を除く内頸動脈瘤は治療されない傾向であった。前半は部位によって有意に治療されるものは見られなかったが、後半は前交通動脈瘤と比較的まれな部位（その他の部位）が有意に治療されており、また不整形であることが有意に治療に寄与していた。

Table 5-1 治療に寄与した因子

共変量を全て投入したモデルでは年齢が若いこと、性別、大きさ 5mm 以上、部位が前交通動脈瘤であること、不整形が治療に寄与しており、Pcom 以外の内頸動脈瘤は治療されないことに寄与していた。

	有意確率	ハザード比	95%CI	
			下限	上限
年齢	<0.001	0.958	0.947	0.968
性別(男性1,女性0)	<0.001	0.568	0.403	0.744
喫煙の有無	0.11	1.263	0.949	1.69
飲酒の有無	0.27	0.871	0.69	1.137
高血圧治療	0.99	1.001	0.803	1.273
脂質異常症治療	0.81	0.972	0.763	1.208
くも膜下出血の家族歴	0.47	1.103	0.875	1.486
くも膜下出血の既往	0.65	0.871	0.562	1.919
大きさ5mm以上	<0.001	2.938	2.358	3.93
部位				
Acom	0.01	1.540	1.067	2.069
Pcom	0.15	1.241	0.941	1.693
その他の内頸動脈瘤	<0.001	0.470	0.312	0.625
脳底動脈遠位	0.12	0.541	0.249	1.159
椎骨動脈瘤	0.61	0.848	0.479	1.656
その他の部位	0.10	1.706	0.901	3.336
不整形				
多発性	0.02	1.304	1.055	1.677
	0.47	0.899	0.546	0.859

Table 5-2. 治療に寄与した因子 (2006 年 3 月以前)

2006 年 3 月以前に治療に寄与した因子。若年、女性、飲酒習慣があること、大きさ 5mm 以上が有意に治療に寄与していた。また、内頸動脈後交通動脈分岐部動脈瘤以外の内頸動脈瘤は治療されないことに寄与していた。

	有意確率	ハザード比	95%CI	
			下限	上限
年齢	<0.001	0.956	0.941	0.971
性別(男性1,女性0)	0.050	0.664	0.442	0.999
喫煙の有無	0.940	0.986	0.669	1.453
飲酒の有無	0.010	0.591	0.397	0.881
高血圧治療	0.590	0.909	0.643	1.284
脂質異常症治療	0.790	1.049	0.734	1.501
くも膜下出血の家族歴	0.097	0.656	0.399	1.08
くも膜下出血の既往	0.330	0.621	0.239	1.61
大きさ5mm以上	0.009	1.561	1.119	2.179
部位				
Acom	0.210	1.331	0.855	2.073
Pcom	0.740	1.073	0.708	1.625
その他のICA	<0.001	0.473	0.304	0.737
脳底動脈遠位	0.190	0.409	0.108	1.546
椎骨動脈瘤	0.960	0.984	0.489	1.978
その他	0.640	1.329	0.397	4.45
不整形	0.064	1.374	0.981	1.925

Table 5-3. 治療に寄与した因子 (2006 年 4 月以降)

2006 年 4 月以降では、若年、女性であること、5mm 以上の大きさに加え、部位が Acom、及び頻度の少ない「その他の部位」であること、不整形が治療に寄与していた。前半同様、内頸動脈後交通動脈分岐部動脈瘤以外の内頸動脈瘤は治療されないことに寄与していた。

	有意確率	ハザード比	95%CI	
			下限	上限
年齢	<0.001	0.959	0.945	0.973
性別(男性1,女性0)	0.003	0.521	0.342	0.795
喫煙の有無	0.080	1.457	0.956	2.221
飲酒の有無	0.085	1.348	0.96	1.893
高血圧治療	0.670	1.069	0.787	1.454
脂質異常症治療	0.500	0.9	0.661	1.226
くも膜下出血の家族歴	0.087	1.37	0.956	1.964
くも膜下出血の既往	0.680	1.199	0.5	2.874
大きさ5mm以上	<0.001	5.285	3.583	7.796
部位				
Acom	0.004	1.951	1.238	3.077
Pcom	0.210	1.301	0.863	1.961
その他のICA	0.027	0.56	0.335	0.935
脳底動脈遠位	0.740	0.857	0.345	2.13
椎骨動脈瘤	0.390	0.634	0.227	1.773
その他	0.009	2.847	1.296	6.253
不整形	0.014	1.469	1.083	1.994

Table 5-4. 治療に寄与した因子（最適な回帰モデル）

部位を”Acom とその他”、”内頸動脈系と椎骨脳底動脈系”、“Acom, Pcom, 中大脳動脈の3カ所とその他”、”Acom/Pcom とその他”から作成したモデルを、ベイズ情報量基準により最適なモデルを選んだハザード比。若年、女性であること、大きさ5mm以上、部位がAcom/Pcomであること、不整形であることが有意に治療に寄与していた。

	有意確率	ハザード比	95%CI	
			下限	上限
年齢	4.40E-16	0.962	0.953	0.971
性別(男性1,女性0)	1.20E-03	0.669	0.525	0.853
大きさ5mm以上	0.00E+00	2.938	2.313	3.733
Acom/Pcom	2.70E-05	1.614	1.29	2.018
不整形	9.90E-04	1.438	1.158	1.784

3. 出血に寄与する因子

動脈瘤の部位を大まかな部位(7 部位)毎に解析すると、イベント数の制限によりモデルを構築できなかった。

そこで、部位を「Acom もしくは Pcom」と「それ以外の部位」に二分し、その他のパラメータを用いて回帰モデルを作成すると、男性、大きさが 5 mm 以上、Acom/Pcom の部位が有意($p<0.05$)であった。(Table 6-1)

その他の $p<0.2$ の因子(年齢、喫煙、SAH の既往)と、治療に寄与していた不整形の有無により複数の回帰モデルを作成、ベイズ情報量基準を求め、結果的に大きさ、Acom/Pcom, 不整形の 3 つを共変量とするモデルがもっとも妥当性が高い結果であった(Table 6-2.)。つまり、大きさが 5mm 以上のもの、部位が Acom/Pcom であることは有意に出血に寄与していた。また形状が不整形であることは、統計学的に有意とは言えないものの、妥当なモデルに採用され、出血に寄与するという結果であった。

Table 6-1. 出血に寄与する因子

共変量のうち、部位を Acom/Pcom とそれ以外に二分し、回帰モデルを作成すると、男性、大きさが 5mm 以上、Acom/Pcom の部位が出血に寄与していた。

	有意確率	ハザード比	95%CI	
			下限	上限
年齢	0.120	1.039	0.990	1.090
性別(男性1,女性0)	0.037	3.058	1.073	8.720
喫煙の有無	0.083	0.391	0.136	1.130
飲酒の有無	0.750	0.863	0.346	2.150
高血圧治療	0.400	1.505	0.578	3.920
脂質異常症治療	0.540	0.732	0.268	2.000
くも膜下出血の家族歴	0.430	0.445	0.059	3.350
くも膜下出血の既往	0.080	5.978	0.806	44.320
大きさ5mm以上	0.006	5.080	1.609	16.040
部位(Acom/Pcom)	0.023	3.150	1.174	8.450
不整形	0.330	1.743	0.564	5.390
多発性	0.690	1.254	0.416	3.780

Table 6-2. 出血に寄与する因子 (最適な回帰モデル)

Table 6-1.の共変量のうち、 $p<0.15$ の共変量を用いて作成したモデル、及び治療に有意に寄与している共変量を用いた回帰モデルを作成し、ベイズ情報量基準を求めると、大きさ 5mm 以上、Acom/Pcom の部位、不整形か否かによるモデルがもっとも妥当性が高かった。その中でも大きさ>5mm と Acom/Pcom の部位が有意に出血に寄与していた。

	有意確率	ハザード比	95%CI	
			下限	上限
大きさ5mm以上	0.025	4.36	1.21	15.77
部位(Acom/Pcom)	0.0076	3.48	1.39	8.72
不整形	0.17	2.09	0.73	5.98

Cumulative incidence curves

既存報告で出血に寄与するとされる因子毎に見ると、そのような因子を持つ動脈瘤の多くが1年以内に根治的治療を施行されていることが分かる。

Figure 3. 対象全体の cumulative incidence curves.

発見された動脈瘤の30%以上は1年以内に治療されている。

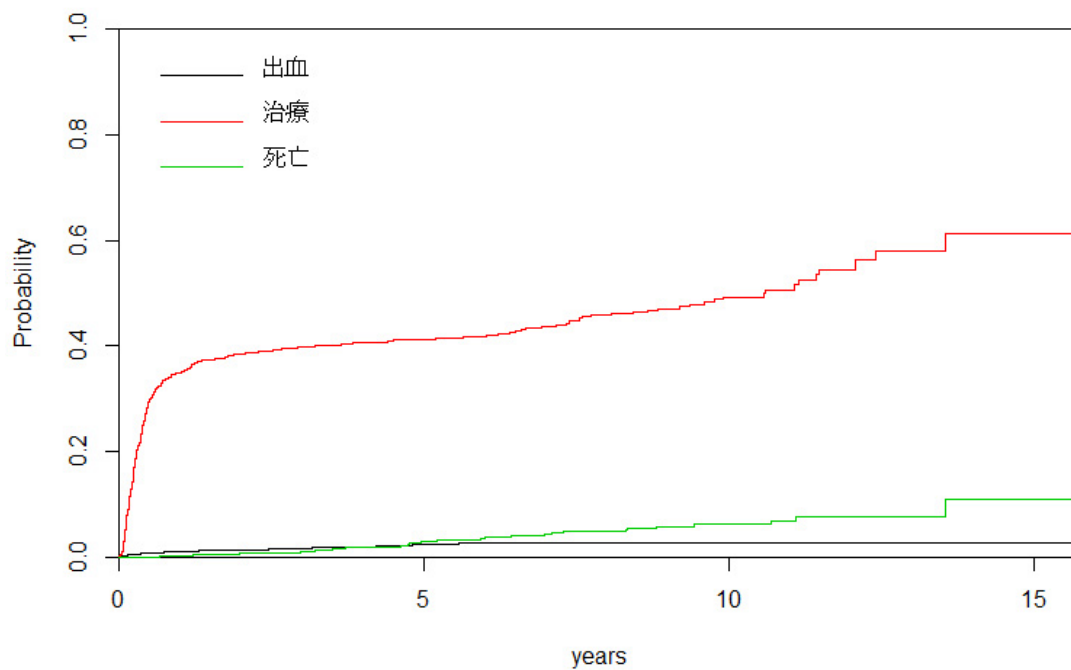


Figure 4. 部位が Acom/Pcom とそれ以外での cumulative incidence curves.

Acom もしくは Pcom を持つ患者の 50%は発見 1 年以内に治療を受けている。

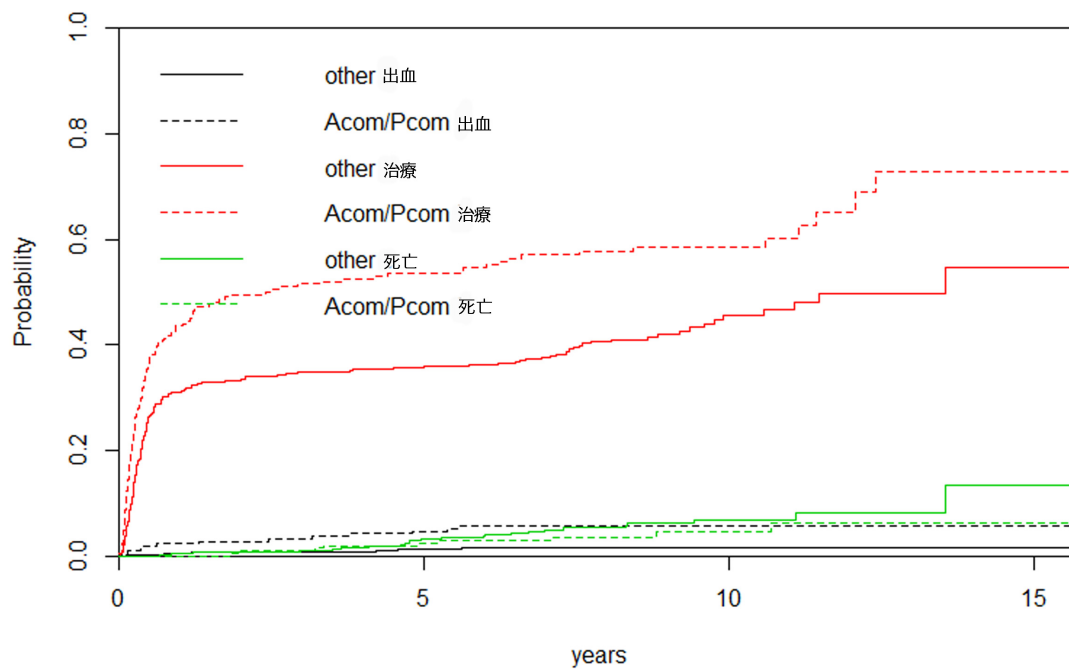


Figure 5. 大きさを 5mm 以上/未満に分けた **cumulative incidence curves.**

5mm 以上の動脈瘤の 50%以上は 1 年以内に治療されている。

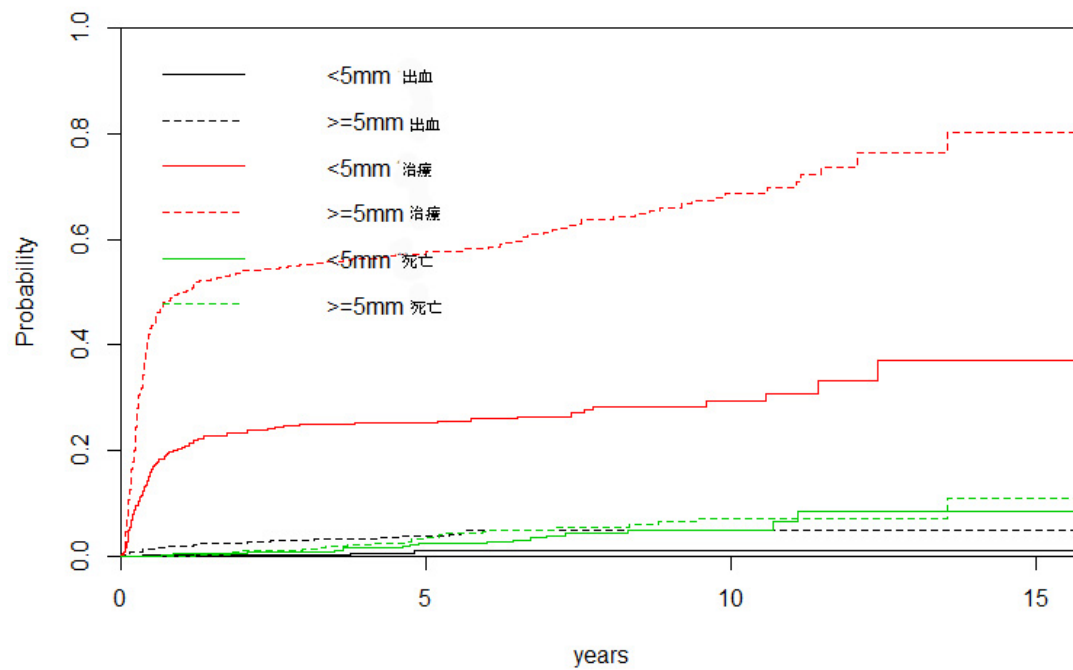
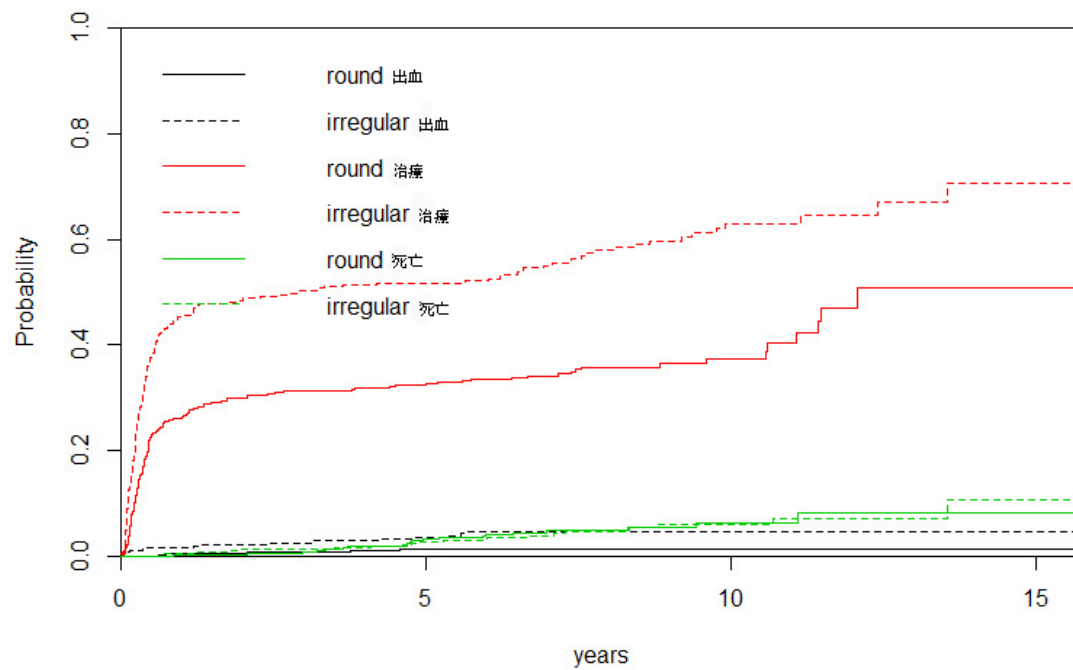


Figure 6. 形状が整/不整で分けた cumulative incidence curves.

不整形動脈瘤の 40%以上は 1 年以内に治療されている。



4. 累積出血率

全体の累積を Figure 7 に示す。1 年累積出血率は 1.2%、5 年累積出血率は 3.4%であった。5mm 未満／以上で分類すると Figure 8 となり、5mm 未満の動脈瘤では 1 年累積出血率が 0.3%、5 年累積出血率 1.2%に対し、5mm 以上では 1 年累積出血率 2.3%、5 年累積出血率 7.1%であった。部位では前交通動脈 (Acom)および内頸動脈後交通動脈分岐部(Pcom)と、それ以外を比べると、非 Acom／Pcom 群では 1 年、5 年の累積出血率がそれぞれ 0.5%、1.8%であったのに対し、Acom／Pcom 群ではそれぞれ 2.9%、8.1%であった(Figure 9-1)。一方、各部位別に評価すると、中大脳動脈瘤の 1 年、5 年累積出血率はそれぞれ 0%、2.7%であった(Figure 9-2)。

登録期間が 2006 年 3 月以前と 4 月以降を比較すると、前者の方が有意に出血を起こしていた。(Figure 10 , $p=0.004$, log-rank 検定)

Figure 7. 累積出血率

動脈瘤発見時からの期間を観察期間、動脈瘤からの出血をイベントとして、Caplan Meier 曲線を作成した。発見後 6 年以降には出血は観察されなかった。

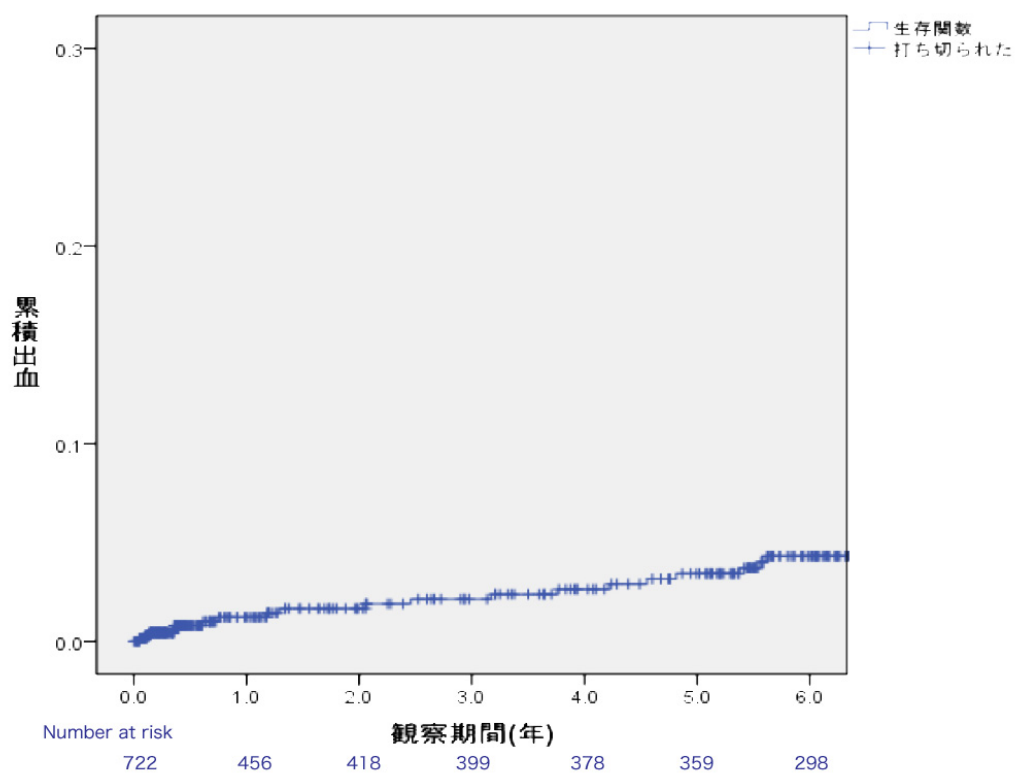


Figure 8. 累積出血率(大きさ別)

動脈瘤の大きさを 5mm 未満と 5mm 以上で分けると、5mm 以上では有意に出血率が高い。(p<0.001, log-rank test)

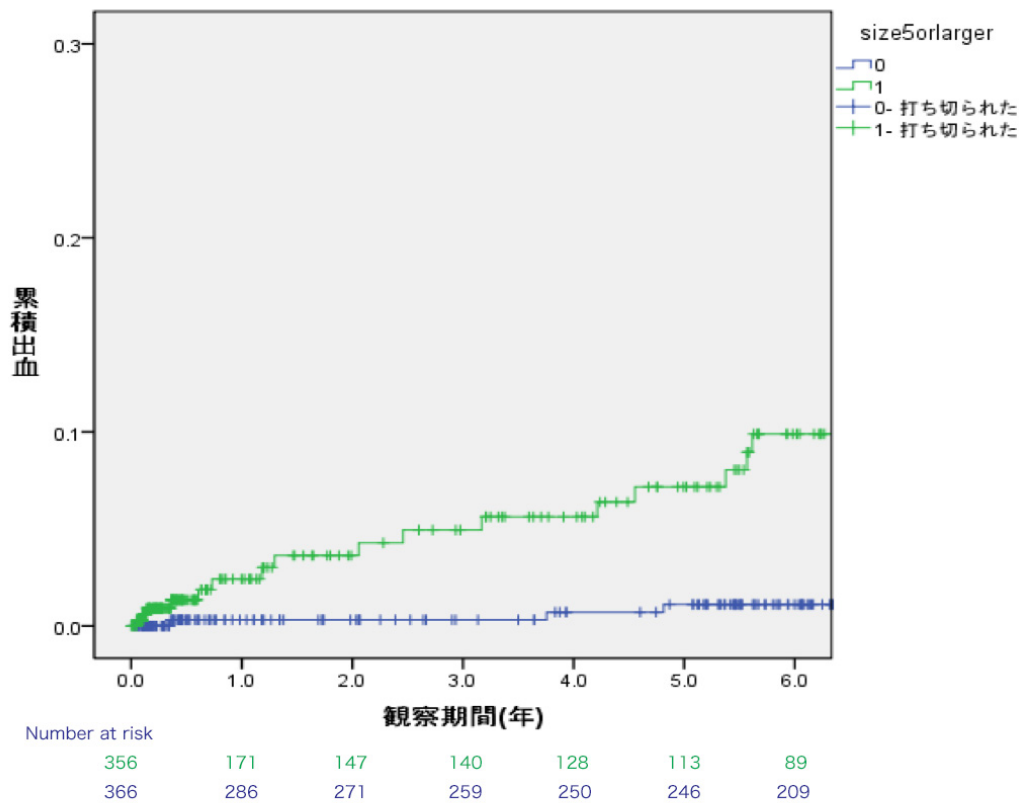
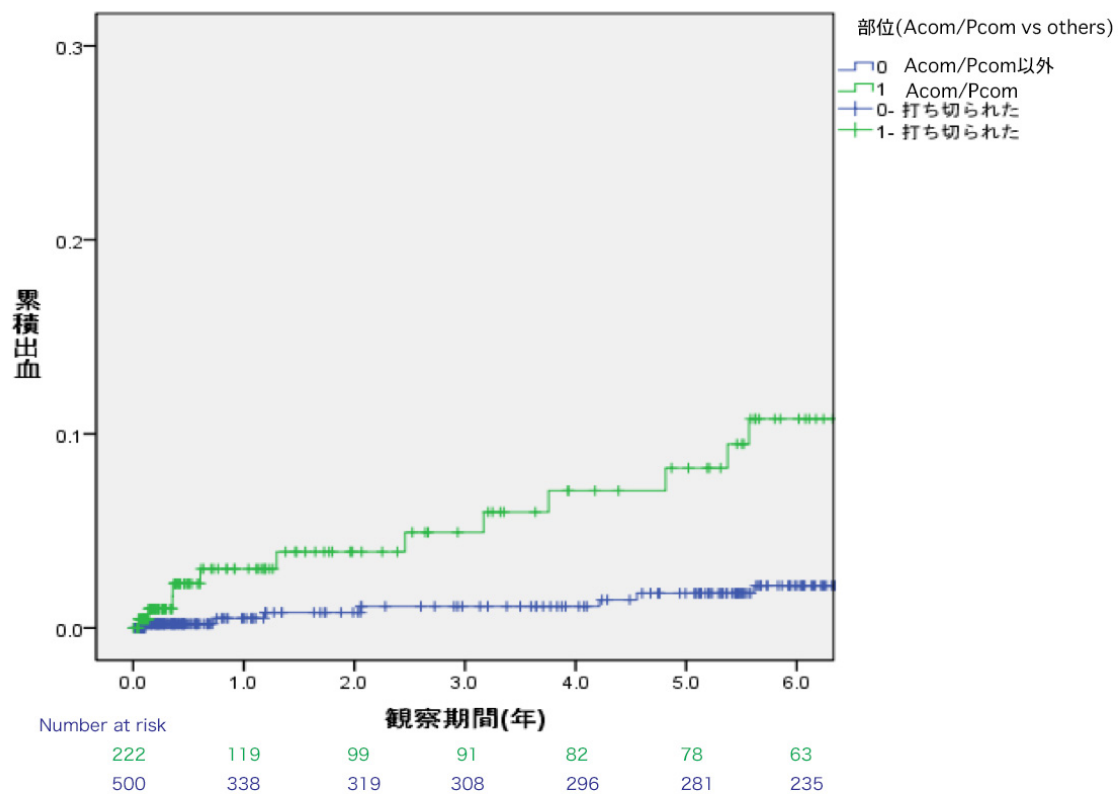


Figure 9. 累積出血率(部位別)

(9-1)Acom/Pcom とその他の部位

動脈瘤を前交通動脈瘤(Acom)もしくは内頸動脈-後交通動脈分岐部動脈瘤(Pcom)と、それ以外の部位に分けると、前者(Acom/Pcom)は有意に出血率が高い。

($p < 0.001$, log-rank test)



(9-2)各部位別

本研究で分類した 7 部位で分けると、中大脳動脈瘤は脳底動脈遠位部と同様の
累積出血率であった。

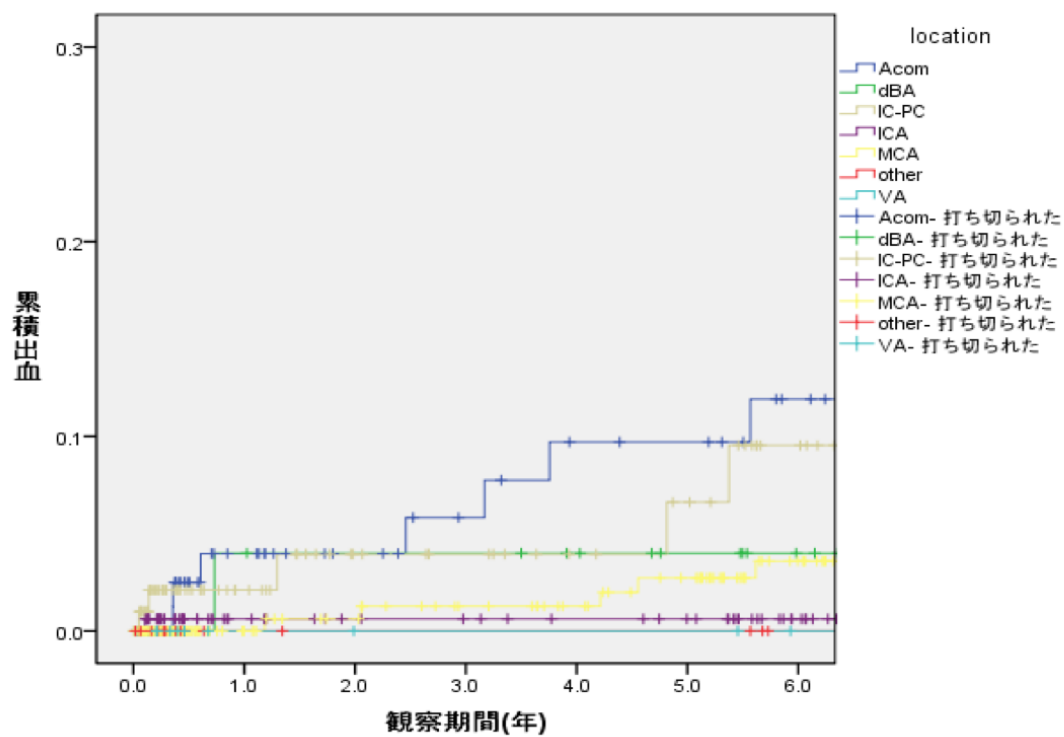
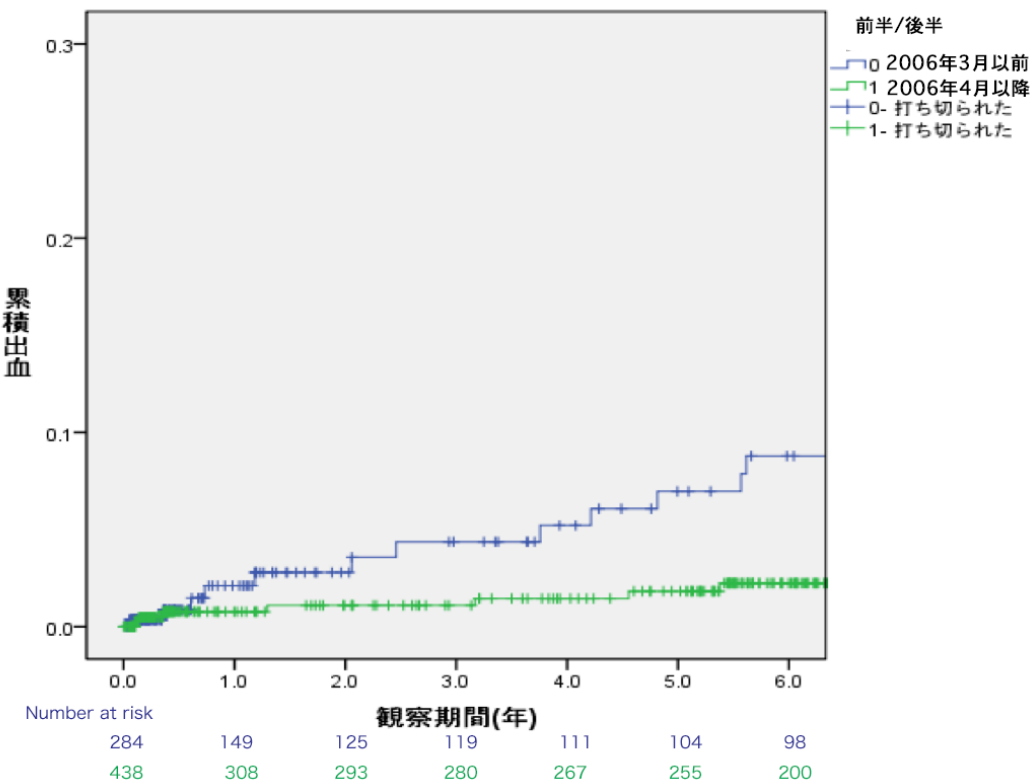


Figure 10. 登録期間(前半／後半)

後半に観察が始まった群は累積出血が低い。(p=0.004, log-rank test)



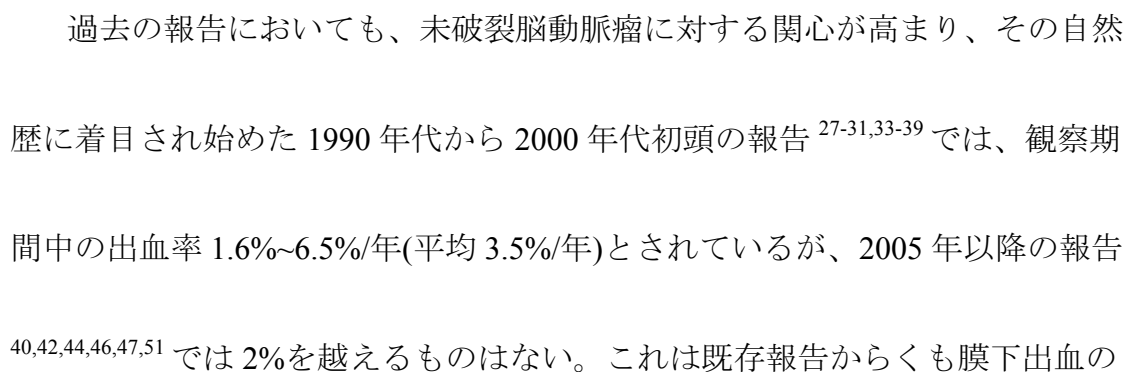
IX. 考察

本研究では、単一施設における電子カルテから抽出した、未破裂脳動脈瘤の経過を見られている患者の予後を調べることにより、未破裂脳動脈瘤の観察期間中の出血率、根治的治療、出血に寄与する因子、累積出血率を調査した。その結果、3320.8 人・年の観察期間(平均 4.6 年)で 19 件の動脈瘤からの出血を認め、観察期間中の出血率は 0.57%/年であった。根治的治療に影響する因子として年齢、女性、5mm 以上のサイズ、前交通動脈瘤、不整形の動脈瘤であった。その影響下で、出血に寄与する因子として、5mm 以上の大きさと Acom/Pcom の部位が有意であった。2006 年 3 月以前と 4 月以降では、前者の方が有意に出血の頻度が高かった。以下各項目に関して考察する。

1. 観察期間中の出血率

本研究では観察期間中に 19 件のくも膜下出血が確認され、この期間の 3320.8 人・年で除した出血率は 0.57%/年であった。この結果は本邦の他の単施設の研究報告(Figure 11, Table 1)と比べると小さく、5mm 未満の小型動脈瘤の自然歴を調べた SUAVe Study⁴⁵ の結果に近い。

円の直径が出血率を示す。ただし、観察期間中出血が見られなかった 2 報告に
関しても小円により示している。



危険因子が知られるようになり、大きさが大きいなど、出血リスクが高いとされる動脈瘤に対してはより積極的に根治的治療が行われるようになったこと、血管内治療が普及したことにより、開頭手術のリスクが高いとされる椎骨脳底動脈系の動脈瘤に対しても治療が行われるようになったことが影響している可能性がある。その結果、出血リスクが高いと考えられる脳動脈瘤の観察期間が短くなる傾向があり、既存研究で出血の危険性が低いとされている小型動脈瘤の観察期間が長くなったことが影響していると考えられる。また、降圧薬の選択肢の増加、喫煙に関する社会的な啓蒙活動の広がりなどによって、介入可能な危険因子のコントロールが良くなったことが影響している可能性がある。

2. 治療に寄与した因子

今回調査した患者のパラメータを用いて、「どのような因子を持つ患者が治療されたか」について回帰分析を行うと、解析した因子では、従来危険因子とされていた要素のうち、女性、サイズが大きい（5mm 以上）、不整形動脈瘤が有意に治療される傾向にあった(Table 5-1)。年齢の上昇は治療されない方向

に作用した。観察期間全体を見ると、部位に関しては、代表的な部位を個別に見ると、前交通動脈瘤がより治療される傾向にあり、内頸動脈-後交通動脈分岐部瘤を除く内頸動脈瘤は治療されない傾向だった。

一方、登録時期を 2006 年 3 月以前と 4 月以降で分けると、全てのパラメータを用いた回帰式を作成する場合、年齢、女性、大きさ、不整形が有意な因子であった(Table 5-2,3)。部位に関しては、どちらの期間においても内頸動脈-後交通動脈分岐部動脈瘤を除く内頸動脈瘤が治療されない傾向にあった。一方で、前半では中脳動脈と比較して治療される傾向がある部位は見られなかったが、後半では前交通動脈瘤と、頻度の少ない「その他の部位」が治療される傾向にあり、治療適応に差があることが示唆された。

3. 動脈瘤からの出血に寄与した因子

i. Cumulative incidence curves

既知の動脈瘤からの出血というイベントにとって、根治的治療、および動脈瘤からの出血以外による死亡は、その事象以降の”動脈瘤からの出血”を起こさせないようにするため、競合リスクとなる。とくに先行研究から、出血のリス

クが高いとされる動脈瘤に関しては、治療される傾向にあると考えられるため、その影響を考慮する必要がある。一方、競合リスクがある場合には、各共変量のハザードを正確に求めることはできないため、競合リスクの発生状況を確認しておくことが重要である。Cumulative incidence curves からは、発見された動脈瘤の 30%程度が、観察開始後 1 年以内に治療が行われていることが示され、今回の調査で見られた出血の背景に多くの治療された動脈瘤があることを留意する必要がある。UCAS Japan においても、登録された 6697 動脈瘤のなかで 2392 個は 3 ヶ月以内に、さらに 529 個が 1 年以内に治療されたとしている⁴⁴が、治療は打ち切り(censor)として扱われており、やはり出血率を低く見積もっている可能性がある。実際の臨床現場において、動脈瘤を持つ患者に出血リスクを説明する際には、このような形で視覚的に多くの動脈瘤が治療された中での出血リスクであることを提示することで、意思疎通を円滑にする可能性がある。

ii. 動脈瘤からの出血に寄与する因子

競合リスクを考慮して回帰分析を行うと、前交通動脈瘤もしくは内頸動脈-後交通動脈分岐部動脈瘤(以下 Acom/Pcom)の部位、及び大きさが 5mm 以上であることが有意に出血に寄与していた。また有意ではないものの、動脈瘤が不整形であることは出血に寄与する傾向があると考えられた(Table 6-2)。

一方、先行研究で指摘されていた出血の危険因子のうち、女性、くも膜下出血の既往、喫煙、飲酒、高血圧、多発性に関しては、有意に出血に寄与するとはされなかった。これらの因子は、治療群と観察群の間で有意な差は見られなかった。性別に関しては、女性であることが治療を勧める方向に働いている可能性があり、出血への寄与が少なくなった可能性がある。また、くも膜下出血の既往、多発性以外の介入可能な共変量に関しては、積極的な介入（禁煙、飲酒を控える、高血圧の治療）がなされた結果、出血が少なくなった可能性があり、登録段階での状態を共変量とした解析の限界があるかもしれない。

動脈瘤の不整形に関しては、特に **bleb** もしくは **daughter sac** と呼ばれる突出構造が出血の危険因子であるとする報告が見られる^{44,47}。動脈瘤壁に加わる血行力学的な負荷が動脈瘤の形成・出血に重要であるとされるが^{53,54}、その中でも剪断応力(wall shear stress, 以下 WSS)は直接血管内皮に働きかけ、生物学的

な反応を惹起するとされる^{55,56}。Computed flow dynamics による研究によると、このような突出構造を認める部分では、動脈瘤の本体(dome)部分と比べて剪断応力の分布や大きさが変化するとされる⁵⁷⁻⁶¹。剪断応力(wall shear stress)はその大きさによって内皮細胞に与える影響がことなるとされるが⁶²、内皮細胞のリモデリングによって血管壁の退行変性が生じ、出血に繋がる可能性がある。

大きさに関しては、過去の報告でもくも膜下出血の危険因子とされており、5mm 未満の小型動脈瘤のみを対象とした SUAVE study においても 4mm 以上の大きいものが、有意にリスクが高いとしている。しかし実際の手術所見では、小型の動脈瘤では壁が薄く、内部の血流が透見されるものが多い一方、サイズの大きい動脈瘤では、壁が白色に肥厚したり、黄色の動脈硬化部分が観察されたりするものが多く^{63,64}、大きいほど出血のリスクが高いというのは自明ではない。流体解析の結果からは、動脈瘤のサイズが大きいものでは、内部の血流速度が低下し、出血の危険因子であるとされる剪断応力の低下が見られるとされ^{57,65,66}、このような部分では動脈瘤壁のリモデリングによる退行変性が起こりやすい可能性があるとしている。

ISUIA¹⁵では内頸動脈-後交通動脈分岐部を後方循環に含め、後方循環が出血の危険因子であるとした。一方、UCAS Japan⁴⁴では Acom/Pcom が他の部位と比べて有意な危険因子であるという結果であった。前交通動脈部は左右の前大脳動脈から、後交通動脈は内頸動脈に加えて後大脳動脈からも血流を受けることから、血圧や脈拍の変化によって内部の血流・瘤壁への血流の変化が生じやすい可能性がある。Castro らは前交通動脈瘤に関して、内頸動脈の平均流速・位相がずれることによって、動脈瘤内部の血行力学的なパターンが複雑に変化しているとしており⁶⁷、その結果剪断応力など血管内皮に与える影響が大きくなるのかもしれない。

さらに、前節で述べたように、前交通動脈瘤はその他の部位よりも統計学的に有意に治療されていたにも関わらず、出血に寄与しており、前交通動脈瘤に関しては、さらに積極的に治療することも検討される。

一方、くも膜下出血の原因となる部位は、前交通動脈部、内頸動脈-後交通動脈分岐部とともに中大脳動脈分岐部が同程度の頻度^{3,68-70}で見られることとは解離がある。この原因として、二つの可能性が考えられる。一つは、未破裂脳動脈瘤で発見される中大脳動脈瘤は実際に出血の危険が少なく、くも膜下出血

を来すものは形成から出血まで、短期間の経過を辿る可能性である。この場合、中大脳動脈瘤からの出血を防ぐのは、臨床的には困難ということになる。

もう一つの可能性として、当施設が開頭術中心の施設であり、より表面に近く、手術リスクの小さいとされる中大脳動脈瘤が、高齢など全身リスクが高い症例を含めて根治的治療を行われた結果、危険性の高い中大脳動脈瘤の観察期間が短くなった可能性がある。

4. 累積出血率

Kaplan Meier 法により累積出血率を算出すると、1 年では 1.2%、5 年では 3.4%であった。人年法による年間出血率との間に解離が見られるが、観察期間が長いものについては、先行研究などの知見に基づいて(出血の危険性が低いため)根治的治療の必要性が低いと判断されたものが多くなると考えられ、全観察期間では低めに見積もられるものと考えられる。

一方、5mm 未満／以上で各群をプロットすると、5mm 未満の動脈瘤の 1 年累積出血率は 0.3%であり、SUAVe Study⁴⁵、および UCAS Japan⁴⁴ の小型動脈瘤群の結果に近いものであった。本研究においても、5mm 未満の小型動脈瘤は出

血のリスクが低いとの判断から経過観察されたものが多いと考えられ、結果的にこれらの小型瘤の出血率に近い値となったと考えられる。

5mm 以上の動脈瘤については 1 年累積出血率 2.3%、5 年累積出血率 7.1% であり、先行する本邦の単施設研究の報告(Table 1)と近いものであった。これらの単施設の報告においては、出血の危険性が治療リスクを上回ると考えられる動脈瘤を除いた対象に関する報告であることを考慮すると、治療群の観察期間が短くなることによって、観察された動脈瘤の性質が似通ったものとなった可能性がある。

Acom/Pcom とそれ以外の部位をまとめてプロットすると、Acom/Pcom では 1 年累積出血率 2.9%、 5 年累積出血率 8.1%であり、その他の部位が 1 年出血率 0.5%、 5 年累積で 1.8%に過ぎないこと、また cumulative incidence curve から、この部位の動脈瘤の多くの部分が治療されていることを考えると著しく高く、より積極的に根治的治療を勧めるべきかもしれない。一方、その他の部位を中大脳動脈瘤、 脳底動脈遠位部、椎骨動脈部などに分けて解析すると(Figure 9-2)、中大脳動脈瘤のみが、くも膜下出血の原因部位の分布と分離している。つまり II-(2)でも述べたように、中大脳動脈瘤が、高齢などの比

較的治療リスクの高い症例まで治療されている可能性があり、この部位の出血率を低くしているかもしれない。

電子カルテに登録された時期を、2006年3月以前と4月以降に分けると、前者の方が有意に出血を起こしていた(Fig9)。それぞれの時期に根治的治療の対象となった症例を比較すると、前者の方が小型のものも多く治療していたが、当施設が開頭術中心の施設であるため、出血の危険が高いが手術リスクの高いと考えられた症例に対する治療適応が積極的でなかった可能性がある。一方、2003年の脳ドックガイドラインの改訂によって、未破裂脳動脈瘤に対する血管内塞栓術は「クリッピングが難しい部位の脳動脈瘤,高齢者などにも応用できることは大きな メリットで,様々な理由で開頭術の危険が高い場合,開頭術を希望しない症例などに適応となる。」とされており⁴⁹、治療適応が、開頭術が困難な症例にも広がった結果、出血が減少した可能性がある。

本研究では6年目以降には出血が見られなかった。その理由として、1. 治療介入により出血のリスクが高い動脈瘤の絶対数が減ったことで、残った出血を起こしにくい動脈瘤の観察期間が長くなった可能性、2. 動脈瘤の出血リスク

が高い期間は限られており、この期間を過ぎると安定化することが考えられる。

高齢であることが動脈瘤からの出血の危険因子であるとする Hishikawa らの報告⁷¹がある一方で、5mm 未満の動脈瘤の観察研究である SUAVE Study では、50 歳未満の若年が出血の危険因子であると報告している。Hishikawa らの報告において、高齢で発見された 5mm 未満の小型動脈瘤は、この出血リスクの高い期間を過ぎているものを多く含んでいた可能性が考えられる。

Mitchell ら⁷²は、ISUIA¹⁵および北米における未破裂脳動脈瘤有病率・くも膜下出血の頻度のデータを元に動脈瘤形成から出血を来すまでの時間を推定し、形成後 42 週以内に出血するか、もしくは速やかにリスクの低い状態に移行するとしている。Yonekura らは、動脈瘤の形成から出血までのパターンを 4 つに分類した^{45,73}。すなわち 1) 形成されてから数日から数週の間に出血する。2) 形成されてから数年間の間に増大し、その過程で出血する。3) 出血せずに増大を続ける。4) 一定の大きさに成長したのち変化なくなると、考察している。

実際の手術中に遭遇する小型の動脈瘤は壁が薄く、内部の血流が透見されるようなものが多い^{63,64}。一方、くも膜下出血の原因動脈瘤の中で、5mm未満の小型のものは少ない³ ことと考えると、これらの薄い部分のほとんどは一定期間に修復され、安定化し、修復が上手くいかない場合に出血が起こるという可能性が考えられる。

本邦においては、通常根治的治療の適応とならない5mm未満の小型脳動脈瘤においても、SUAVE studyにより0.54%/年と報告されており、10mm未満の出血率が0.05%以下というISUIAをはじめ、北米・ヨーロッパの研究結果を直接臨床に適応することはできないが、特に発見頻度の高い小型動脈瘤に関しては、修復機転を推進するような薬理学的なアプローチが可能かもしれない。

5. 結果に影響しうるその他の因子

i. データベース

本研究は、2000年にNTT東日本関東病院に導入された電子カルテのデータベースを対象にして、未破裂脳動脈瘤、および関連病名、疑い病名による検索により、対象患者を抽出した。その結果、4145名の患者が抽出されたが、カ

ルテ内容・PACS viewer での確認の結果、実際に動脈瘤があったものは 907 人であった。このうち、セカンドオピニオンのみで、当施設で経過観察されなかった症例に関しては対象から除外した。これは 1 回の受診のみの場合、実際に経過観察がなされていないこととともに、病名が付けられていない可能性があり、動脈瘤があるにも関わらず検索で抽出されないものがありうること、カルテ記載で動脈瘤があることは分かるが、実際の画像情報がないものがあるためである。

セカンドオピニオンで受診した症例には、治療を勧められているものが多いと考えられる。これらが紹介元施設において当施設と同様の基準で治療されていると考えると、これらの症例を含めないことによって、総観察期間が短くなり、含める場合よりも出血率を高く見積もっている可能性がある。106 例が全例、治療を勧めるタイプの動脈瘤であり、治療対象の動脈瘤が発見後 3 ヶ月で治療されると考えると、総観察期間が 26.5 人／年(0.8%)増加し、この間に出血がなければ、出血率は 0.57%となる。

また、当施設は未破裂脳動脈瘤に関して、治療目的の紹介が多い施設であり、また都心の病院で交通アクセスがよく、医療圏を越える受診患者も多い。

そのため、観察対象となった動脈瘤に、一般的に見つかる動脈瘤の分布と比べて、りしょう離床現場では治療勧めるべきとされる大きさ・部位・形状の動脈瘤が多い可能性がある。これらの動脈瘤に対して治療がなされることにより、観察期間中の出血例が少なくなり、未破裂脳動脈瘤の出血に寄与する因子で、既存報告で危険因子とされたものの貢献の程度を低く見積もっている可能性がある。そのため、臨床現場では **cumulative incidence curves** を提示し、このような出血リスクの評価が治療されなかった動脈瘤のものであることを理解してもらうよう努める必要がある。

ii. 対象とした脳動脈瘤の部位

脳動脈瘤は、発生部位によって出血の危険性に差があるとされる^{13,15,44,46}。

ISUIA¹⁵では実際には硬膜外であることが多い、海綿静脈洞部内頸動脈流を対象に含めたため、出血率を低く見積もっているのではないかという批判が見られた。硬膜内にできる脳動脈瘤のうち、内頸動脈-眼動脈分岐部動脈瘤を含む傍前床突起部の動脈瘤に関しては、出血リスクが高くないとされ、観察対象から除

外している論文も見られる³⁷。しかし海綿静脈洞部動脈瘤と異なり、実際にくも膜下出血を来しうる部位であるため、本研究においては観察対象とした。この部位は、先行研究で出血リスクが高いとされる部分でなく、実際にくも膜下出血症例の原因としても頻度が低いため³、本研究でも経過観察が主体となっている可能性があり、対象に含めないとする先行研究と比較すると、全体の出血率、累積出血率を低く見積もっている可能性がある。

iii. 解析単位を患者毎とした点に関して

未破裂脳動脈瘤を持つ患者の 13.9-28.9%が複数の動脈瘤を持つ^{15,44,46,74}。

UCAS Japan をはじめ、動脈瘤の出血に関わる因子を調べる際、解析を動脈瘤単位で行う報告も多い。一方、SUAVE study を始め、動脈瘤の多発性出血に寄与するという報告も認められる⁴⁵。動脈瘤の多発性は、患者側の動脈壁の脆弱性など、何らかの内因性因子の存在を示唆している可能性がある。その場合、動脈瘤単位での解析は、複数の動脈瘤を持つことと、同数の単発動脈瘤を持つことを同列に扱う点で不適切と考えられる。また、複数の動脈瘤が指摘されている患者がくも膜下出血で死亡した場合、どの動脈瘤が出血したかに関しては必

ずしも明らかにできず、動脈瘤毎の解析では出血率・出血に寄与する因子に影響を与えると考えられる。

一方、患者単位での解析は、これらの点を克服できる一方で、複数動脈瘤を持つ患者に関して、出血に寄与する因子を評価する際に、動脈瘤の部位・大きさ・形状などをどのように代表させるかという問題が生じる。このため本研究では、複数の動脈瘤を持つ場合は、最も大きさの大きい動脈瘤によって動脈瘤の部位・大きさ・形状を代表させることとした。この代表した動脈瘤が経過中に治療され、治療されていない動脈瘤が残っている場合には、代表する動脈瘤の変更は行わず、経過観察期間は全ての動脈瘤が治療されるまでの期間とした。

この結果、出血の危険性がより低い動脈瘤が、治療対象となる動脈瘤によって代表されてしまうことで、出血に寄与する因子の回帰分析において当該部位の出血への寄与を低く見積もってしまう可能性がある。また、**Caplan Meier** 曲線において、大きさ別・部位別の評価を行う際、累積出血率を小さく評価している可能性がある。

iv. 動脈瘤の自然歴といえるか

未破裂脳動脈瘤を治療しない場合の予後、つまり自然歴を調べるためには、見つかった動脈瘤を治療介入なしに経過を見る必要がある。Juvela らの一連の報告^{14,74-79}では、未破裂脳動脈瘤に対して治療介入しなかった期間の症例を継続的に見ており、真の自然歴に近い可能性がある。また SUAVE Study⁴⁵では、脳ドックガイドラインなどで、「治療を考慮する」とされる 5mm 以上のものを除外して、一般的に出血率は低いとされる小型動脈瘤のみを対象としており、動脈瘤の増大などにより治療介入されたものもあるが、その結果は小型の動脈瘤の自然歴に近いものと考えられる。

しかし、本研究を含めほとんどの調査では、外来に現れた動脈瘤に対してなんらかの基準で治療介入が行われており、くも膜下出血を起こした場合の予後を考えると、今後治療介入なしの調査を行うことは倫理的に困難である。また根治的治療は競合リスクになるため、Kaplan Meier 推定量では評価できない(出血率を低く推定する可能性がある)。Subdistribution analysis でも、出血リスクに関して正確な推定をすることは困難である。

一方で、科学的な厳密性とは別に、実際の臨床においては、治療された割合と、その残りの動脈瘤からの出血という形で動脈瘤からの出血リスクを示すことでリスクコミュニケーションを改善させられる可能性がある。

また根治的治療が予防的治療であることを考えると、一定年齢以上で発見された動脈瘤に限って、保存的に経過を見ることで、高齢で見つかった未破裂脳動脈瘤の自然歴に関して調査することは可能かもしれないが、動脈瘤からの出血以外による死亡が競合イベントとして問題となる可能性がある。

IV. まとめ

本研究は電子カルテのデータベースを用いることで、単一施設を一定期間内に受診した未破裂脳動脈瘤患者を比較的長期間(平均 4.6 年、中央値 4.9 年)追跡したものである。また、多施設共同研究には及ばないものの、単施設の報告では比較的多くの患者(722 人)を追跡調査することにより、比較的稀な事象である未破裂脳動脈瘤の出血の危険性について研究した。その結果、観察期間中に 19 例の既知の動脈瘤動脈瘤の出血が認められた。

先行研究で指摘されているが、脳動脈瘤のサイズは出血の強力な危険因子であり、その情報を元に治療適応の判断がなされていたにも関わらず、従前と同様の1年累積出血率(1.2%)という結果であった。一方、5mm未満の小型動脈瘤に関しては、一般に出血の危険性が低いとされており、本研究においても経過観察が選択されることが多かった。その結果5mm未満の動脈瘤の1年累積出血率は、0.3%、5年累積出血率1.2%であり、5mm未満の動脈瘤を根治的治療なしに経過を見た SUAVE Study、及び UCAS Japan の5mm未満群に近い結果であった。1件のくも膜下出血を防ぐために300人超、6億円以上のコストが生じることを考えると、5mm未満の小型未破裂脳動脈瘤に関しては費用便益分析による治療の妥当性を検討すべきであると考えられる。

回帰分析の結果、若年、女性、5mm以上の動脈瘤、Acom/Pcom、不整形の動脈瘤が根治的治療を受ける傾向にあったが、その元で、動脈瘤からの出血に寄与する因子として、5mm以上の大きさ、Acom/Pcomの部位が有意であり、動脈瘤の不整形は出血に寄与する傾向にあった。部位で考えると、くも膜下出血の原因の約20-30%を占める中大脳動脈瘤のみ、出血のリスクがAcom/Pcomと比べて低い点に関しては、治療選択のバイアスが影響している可能

性、もしくは Acom/Pcom の血行力学的な複雑性が影響している可能性がある。
る。

本研究では観察開始後 6 年以降には出血が見られなかった。出血リスクの高い動脈瘤が治療されたことが影響している可能性はあるが、個別の動脈瘤の出血のリスクが高い期間は限られている可能性がある。

V. 本研究の限界

未破裂脳動脈瘤の自然歴を調べるという立場からは、くも膜下出血がしばしば致死적인になる疾患であることを考慮すると、全ての症例を経過観察することは倫理的に無理がある。そのため、未破裂脳動脈瘤の出血率を調べる調査は、当該期間の妥当な治療適応での出血率を調べるというものにならざるを得ない。この制約条件下で、5mm 未満の未破裂脳動脈瘤の出血率(1 年累積出血率)が SUAVE Study、UCAS Japan に近い 0.3%/年であったことは、5mm 未満の未破裂脳動脈瘤の出血率が約 0.3%の値であることを示している可能性がある。一方、5mm 以上の動脈瘤に関しても、先行研究に近い結果であったが、この期間の妥当な治療適応下での出血率であることを留意する必要がある。

次に本研究は後方視的研究であり、特に前述の理由から根治的治療を行うことによる選択バイアスに留意する必要がある。

最後に疾患の特性として、くも膜下出血は致死性の疾患であり、対象患者のうち5例の頓死・死亡発見例、もしくは追跡不能となった17例の中にくも膜下出血を来した症例が含まれる可能性があり、出血率を低く見積もっている可能性がある。

X. 結論

単一施設の電子カルテの登録病名を元に、未破裂脳動脈瘤関連病名を持つ患者4145人を抽出し、その中から実際に動脈瘤が確認できた722人について、後方視的に追跡調査を行い、動脈瘤からの出血の危険性と寄与する因子について検討した。3320.8人・年の観察で19件のくも膜下出血が確認され、年間の出血率は0.57%であった。回帰分析の結果、出血に寄与する因子は1. 大きさが5mm以上、2. 部位が前交通動脈瘤もしくは内頸動脈-後交通動脈分岐部動脈瘤であった。動脈瘤の形状が不整であることは統計学に有意とは言えないものの出血に寄与する傾向が見られた。登録された動脈瘤全体の40%が1年以内

に治療された結果ではあるが、累積出血率は1年 1.2%、5年 3.4%であったが、5年目以降には出血は認められなかった。また 2006 年 3 月以前と 4 月以降では、前者で統計的により多く出血が起こっていた。根治的治療による介入が影響している可能性はあるが、個別の動脈瘤の出血リスクが高い期間は限られている可能性がある。

XI. 謝辞

本研究の機会を与えて下さり、ご指導を賜りました東京大学大学院医学系
研究科脳神経外科学教授 斉藤延人先生に深く感謝いたします。研究のアイデ
アから論文執筆に至るまで、研究についての具体的なご指導を賜りました自治
医科大学脳神経外科学教授 川合謙介先生に深く感謝いたします。

XII. 引用文献

- 1 厚生労働省. 人口動態統計（確定数）の概況, 2013).
- 2 van Gijn, J. & Rinkel, G. J. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* **124**, 249-278 (2001).
- 3 久保 慶高, 小笠原 邦昭. in 脳卒中データバンク 2015 Vol. 1 (ed 小林祥泰) Ch. [4] くも膜下出血の実態 , 154-155 (中山書店, 2015).
- 4 後藤 修, 田村 晃, 仁瓶 博史, 間中 信也, 鈴木 明文, 波出石 弘, 佐野 圭司. Japan Coma Scale による急性期破裂脳動脈瘤の術前評価とその転帰. *Brain and Nerve 脳と神経* **47**, 49-55, (1995).
- 5 中川 俊男, 端 和夫 1995 年 5 月における日本の脳ドックの現状. *脳卒中の外科* **23**, 477-482, (1995).
- 6 Anderson, G. F., Hussey, P. S., Frogner, B. K. & Waters, H. R. Health spending in the United States and the rest of the industrialized world. *Health Aff (Millwood)* **24**, 903-914 (2005).
- 7 Horikoshi, T., Akiyama, I., Yamagata, Z. & Nukui, H. Retrospective analysis of the prevalence of asymptomatic cerebral aneurysm in 4518 patients undergoing

- magnetic resonance angiography--when does cerebral aneurysm develop? *Neurol Med Chir (Tokyo)* **42**, 105-112; discussion 113 (2002).
- 8 中川 俊男, 端 和夫, 田邊 純嘉. 「脳ドック」での MRA による未破裂脳動脈瘤のスクリーニング. *脳卒中の外科* **22**, 187-190, (1994).
 - 9 Kojima, M. *et al.* Asymptomatic familial cerebral aneurysms. *Neurosurgery* **43**, 776-781 (1998).
 - 10 Uehara, T., Tabuchi, M. & Mori, E. High frequency of unruptured intracranial aneurysms in female patients with ischaemic heart disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **64**, 536-538 (1998).
 - 11 Wardlaw, J. M. & White, P. M. The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain* **123** (Pt 2), 205-221 (2000).
 - 12 Wiebers, D. O., Whisnant, J. P. & O'Fallon, W. M. The natural history of unruptured intracranial aneurysms. *N Engl J Med* **304**, 696-698, (1981).
 - 13 Rinkel, G. J., Djibuti, M., Algra, A. & van Gijn, J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* **29**, 251-256 (1998).
 - 14 Juvela, S., Porras, M. & Heiskanen, O. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *J Neurosurg* **79**, 174-182, (1993).
 - 15 Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. *N Engl J Med* **339**, 1725-1733, (1998).
 - 16 Kupersmith, M. J. *et al.* Cavernous carotid aneurysms rarely cause subarachnoid hemorrhage or major neurologic morbidity. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **11**, 9-14, (2002).
 - 17 Linskey, M. E., Sekhar, L. N., Hirsch, W. L., Jr., Yonas, H. & Horton, J. A. Aneurysms of the intracavernous carotid artery: natural history and indications for treatment. *Neurosurgery* **26**, 933-937; discussion 937-938 (1990).
 - 18 Lee, A. G., Mawad, M. E. & Baskin, D. S. Fatal subarachnoid hemorrhage from the rupture of a totally intracavernous carotid artery aneurysm: case report. *Neurosurgery* **38**, 596-598; discussion 598-599 (1996).
 - 19 Hodes, J. E., Fletcher, W. A., Goodman, D. F. & Hoyt, W. F. Rupture of cavernous carotid artery aneurysm causing subdural hematoma and death. Case report. *J Neurosurg* **69**, 617-619, (1988).

- 20 Nishioka, T., Kondo, A., Aoyama, I., Nin, K. & Takahashi, J. Subarachnoid hemorrhage possibly caused by a saccular carotid artery aneurysm within the cavernous sinus. Case report. *J Neurosurg* **73**, 301-304, (1990).
- 21 Berenstein, A., Flamm, E. S. & Kupersmith, M. J. Unruptured intracranial aneurysms. *N Engl J Med* **340**, 1439-1440; author reply 1441-1432 (1999).
- 22 Caplan, L. R. Should intracranial aneurysms be treated before they rupture? *N Engl J Med* **339**, 1774-1775, (1998).
- 23 Connolly, E. S., Jr., Mohr, J. P. & Solomon, R. A. Unruptured intracranial aneurysms. *N Engl J Med* **340**, 1440-1441; author reply 1441-1442 (1999).
- 24 Stieg, P. E. & Friedlander, R. Unruptured intracranial aneurysms. *N Engl J Med* **340**, 1441; author reply 1441-1442 (1999).
- 25 Ausman, J. I. The New England Journal of Medicine report on unruptured intracranial aneurysms: a critique. *Surg Neurol* **51**, 227-229 (1999).
- 26 Ausman, J. I. The Unruptured Intracranial Aneurysm Study-II: a critique of the second study. *Surg Neurol* **62**, 91-94, (2004).
- 27 Asari, S. & Ohmoto, T. Natural history and risk factors of unruptured cerebral aneurysms. *Clin Neurol Neurosurg* **95**, 205-214 (1993).
- 28 Inagawa, T., Hada, H. & Katoh, Y. Unruptured intracranial aneurysms in elderly patients. *Surg Neurol* **38**, 364-370 (1992).
- 29 Matsumoto, E., Masuzawa, T. & Nakamura, Y. Long-term outcome of unruptured cerebral aneurysms. *J Epidemiol* **13**, 289-295 (2003).
- 30 Matsumoto, K., Akagi, K., Abekura, M., Nakajima, Y. & Yoshimine, T. Investigation of the surgically treated and untreated unruptured cerebral aneurysms of the anterior circulation. *Surg Neurol* **60**, 516-522; discussion 522-513 (2003).
- 31 Mizoi, K., Yoshimoto, T., Nagamine, Y., Kayama, T. & Koshu, K. How to treat incidental cerebral aneurysms: a review of 139 consecutive cases. *Surg Neurol* **44**, 114-120; discussion 120-111 (1995).
- 32 Murata, T. *et al.* [Management strategies for unruptured cerebral aneurysms]. *No Shinkei Geka* **29**, 943-949 (2001).
- 33 Suga, M., Yamamoto, Y., Sunami, N., Abe, T. & Michiue, H. [Rupture of previously documented asymptomatic unruptured aneurysms--aneurysm size: risk

- factor for aneurysm rupture]. *No Shinkei Geka* **30**, 609-615 (2002).
- 34 Tsukahara, T. *et al.* Treatment of unruptured cerebral aneurysms--a multi-center study of Japanese national hospitals. *Acta Neurochir Suppl* **82**, 3-10 (2002).
 - 35 Yasui, N., Suzuki, A., Nishimura, H., Suzuki, K. & Abe, T. Long-term follow-up study of unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* **40**, 1155-1159; discussion 1159-1160 (1997).
 - 36 Yasui, T. *et al.* [Rupture of previously documented asymptomatic saccular intracranial aneurysms]. *No Shinkei Geka* **25**, 755-762 (1997).
 - 37 Tsutsumi, K., Ueki, K., Morita, A. & Kirino, T. Risk of rupture from incidental cerebral aneurysms. *J Neurosurg* **93**, 550-553, (2000).
 - 38 井川 房夫, 木屋 克造., 勇木 清, 佐々木 朋広, 市ノ瀬 孝彦, 江本 克也, 岐浦 禎展, 大庭 信二, 有田 和徳, 栗栖 薫, 魚住 徹. 未破裂脳動脈瘤の自然経過 -破裂危険因子の統計学的検討. *広島医学* **51**, 1194-1198 (1998).
 - 39 池田 清延, 正印 克夫, 山口 成仁, 山野 潤, 山下 純宏. 無症候性未破裂脳動脈瘤の外科的治療方針. *脳卒中の外科* **28**, 11-17, (2000).
 - 40 Miyazawa, N., Akiyama, I. & Yamagata, Z. Risk factors for growth of unruptured intracranial aneurysms: follow-up study by serial 0.5-T magnetic resonance angiography. *Neurosurgery* **58**, 1047-1053; discussion 1047-1053, (2006).
 - 41 Matsubara, S., Hadeishi, H., Suzuki, A., Yasui, N. & Nishimura, H. Incidence and risk factors for the growth of unruptured cerebral aneurysms: observation using serial computerized tomography angiography. *J Neurosurg* **101**, 908-914, (2004).
 - 42 小山 新弥, 井上 瑞穂., 内田 浩喜, 新妻 邦泰, 斉藤 敦志, 昆 博之, 佐々木 達也, 西畠 美知春. 経過観察中に破裂した未破裂脳動脈瘤症例に関する検討. *Neurological Surgery 脳神経外科* **43**, 523-529, (2015).
 - 43 Morita, A., Fujiwara, S., Hashi, K., Ohtsu, H. & Kirino, T. Risk of rupture associated with intact cerebral aneurysms in the Japanese population: a systematic review of the literature from Japan. *J Neurosurg* **102**, 601-606, (2005).
 - 44 Morita, A. *et al.* The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* **366**, 2474-2482, (2012).
 - 45 Sonobe, M., Yamazaki, T., Yonekura, M. & Kikuchi, H. Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVe study, Japan. *Stroke* **41**, 1969-1977, (2010).

- 46 Ishibashi, T. *et al.* Unruptured intracranial aneurysms: incidence of rupture and risk factors. *Stroke* **40**, 313-316, (2009).
- 47 Murayama, Y. *et al.* Risk Analysis of Unruptured Intracranial Aneurysms: Prospective 10-Year Cohort Study. *Stroke* **47**, 365-371, (2016).
- 48 端和夫、吉本高志、篠原幸人、山田弘、戸谷重雄、赫彰郎、中川俊男、藤原悟. 脳ドックのガイドライン 1997, <<http://jbds.jp/guideline1997.html>> (1997).
- 49 脳ドックの新ガイドライン作成委員会. 脳ドックのガイドライン 2003. 57-69 (2003).
- 50 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 石神重信. 脳卒中治療ガイドライン. 144-145 (協和企画, 2004).
- 51 Matsumoto, K. *et al.* Incidence of growth and rupture of unruptured intracranial aneurysms followed by serial MRA. *Acta Neurochir (Wien)* **155**, 211-216, (2013).
- 52 西川 正子. 生存時間解析における競合リスクモデル. *計量生物学* **29**, 141-170 (2008).
- 53 Steiger, H. J. Pathophysiology of development and rupture of cerebral aneurysms. *Acta neurochirurgica. Supplementum* **48**, 1-57 (1990).
- 54 Stehbens, W. E. Etiology of intracranial berry aneurysms. *J Neurosurg* **70**, 823-831, (1989).
- 55 Gibbons, G. H. & Dzau, V. J. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* **330**, 1431-1438, (1994).
- 56 Malek, A. M., Alper, S. L. & Izumo, S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *Jama* **282**, 2035-2042 (1999).
- 57 Shojima, M. *et al.* Role of shear stress in the blister formation of cerebral aneurysms. *Neurosurgery* **67**, 1268-1274; discussion 1274-1265, (2010).
- 58 Omodaka, S. *et al.* Local hemodynamics at the rupture point of cerebral aneurysms determined by computational fluid dynamics analysis. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* **34**, 121-129, (2012).
- 59 Russell, J. H. *et al.* Computational fluid dynamic analysis of intracranial aneurysmal bleb formation. *Neurosurgery* **73**, 1061-1068; discussion 1068-1069, (2013).
- 60 Shojima, M. *et al.* Magnitude and role of wall shear stress on cerebral aneurysm:

- computational fluid dynamic study of 20 middle cerebral artery aneurysms. *Stroke* **35**, 2500-2505, (2004).
- 61 Tateshima, S. *et al.* In vitro measurement of fluid-induced wall shear stress in unruptured cerebral aneurysms harboring blebs. *Stroke* **34**, 187-192 (2003).
- 62 Dardik, A. *et al.* Differential effects of orbital and laminar shear stress on endothelial cells. *J Vasc Surg* **41**, 869-880, (2005).
- 63 Mizoi, K., Yoshimoto, T. & Nagamine, Y. Types of unruptured cerebral aneurysms reviewed from operation video-recordings. *Acta Neurochir (Wien)* **138**, 965-969 (1996).
- 64 Kadasi, L. M., Dent, W. C. & Malek, A. M. Cerebral aneurysm wall thickness analysis using intraoperative microscopy: effect of size and gender on thin translucent regions. *J Neurointerv Surg* **5**, 201-206, (2013).
- 65 Boussel, L. *et al.* Aneurysm growth occurs at region of low wall shear stress: patient-specific correlation of hemodynamics and growth in a longitudinal study. *Stroke* **39**, 2997-3002, (2008).
- 66 Tateshima, S., Chien, A., Sayre, J., Cebal, J. & Vinuela, F. The effect of aneurysm geometry on the intra-aneurysmal flow condition. *Neuroradiology* **52**, 1135-1141, (2010).
- 67 Castro, M. A., Putman, C. M. & Cebal, J. R. Patient-specific computational fluid dynamics modeling of anterior communicating artery aneurysms: a study of the sensitivity of intra-aneurysmal flow patterns to flow conditions in the carotid arteries. *AJNR Am J Neuroradiol* **27**, 2061-2068 (2006).
- 68 Kassell, N. F. *et al.* The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg* **73**, 18-36, (1990).
- 69 井川房夫 *et al.* 未破裂脳動脈瘤治療適応と日本の役割 —本邦の特徴と破裂脳動脈瘤データからの検討—. *脳卒中の外科* **40**, 381-386, (2012).
- 70 中山 尚登, 加藤祥一, 石原 秀行, 原田 啓, 黒川 徹, 藤澤 博亮, 藤井 正美, 梶原 浩司, 野村 貞宏, 小泉 博靖, 秋村 龍夫, 鈴木 倫保. 脳動脈瘤に対する治療選択と成績 —山口大学の経験—. *脳卒中の外科* **35**, 347-353, (2007).
- 71 Hishikawa, T. *et al.* Risk of rupture of unruptured cerebral aneurysms in elderly patients. *Neurology* **85**, 1879-1885, (2015).

- 72 Mitchell, P. & Jakubowski, J. Estimate of the maximum time interval between formation of cerebral aneurysm and rupture. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **69**, 760-767 (2000).
- 73 Yonekura, M. Importance of prospective studies for deciding on a therapeutic guideline for unruptured cerebral aneurysm. *Acta Neurochir Suppl* **82**, 21-25 (2002).
- 74 Juvela, S., Porras, M. & Poussa, K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability and risk factors for aneurysm rupture. *Neurosurg Focus* **8**, Preview 1 (2000).
- 75 Juvela, S. & Lehto, H. Risk factors for all-cause death after diagnosis of unruptured intracranial aneurysms. *Neurology* **84**, 456-463, (2015).
- 76 Juvela, S., Porras, M. & Poussa, K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg* **93**, 379-387, (2000).
- 77 Juvela, S., Porras, M. & Poussa, K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg* **108**, 1052-1060, (2008).
- 78 Juvela, S., Poussa, K., Lehto, H. & Porras, M. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke* **44**, 2414-2421, (2013).
- 79 Korja, M., Lehto, H. & Juvela, S. Lifelong rupture risk of intracranial aneurysms depends on risk factors: a prospective Finnish cohort study. *Stroke* **45**, 1958-1963, (2014).