未破裂脳動脈瘤の自然歴

高橋 淳¹⁾, 片岡 大治¹⁾, 佐藤 徹¹⁾, 森 久恵¹⁾

国立循環器病研究センター脳神経外科

Natural History of Unruptured Intracranial Aneurysms

Jun C. Takahashi, M.D., Ph.D.¹⁾, Hiroharu Kataoka, M.D., Ph.D.¹⁾, Tetsu Satow, M.D., Ph.D.¹⁾,
and Hisae Mori, M.D.¹⁾

Department of Neurosurgery, National Cerebral and Cardiovascular Center

Since 2003, five prospective studies on unruptured intracranial aneurysms have demonstrated their natural course (i.e. annual rupture rates) in detail. Recently, in addition, several meta-analyses, pooled analyses, risk scoring studies have been reported. Because there are many quotations of clinical data between these kinds of analyses, one must understand precisely where the pooled data come from. The risk factors for aneurysmal rupture proposed in the five prospective studies differ greatly from each other, and one must also understand these differences as well.

UCAS, which is the prospective multicenter study across Japan published in 2012, has marked the milestone in the field of intracranial aneurysm research especially in the Japanese cohort. To make reasonable judgements in daily clinical activities, physicians should read the UCAS manuscript and its supplementary appendix carefully and understand the true natural course of unruptured intracranial aneurysms in Japan.

(Received December 5, 2017; accepted December 20, 2017)

Key words : unruptured intracranial aneurysms, natural history, annual rupture rate, UCAS Japan, risk scoring

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 27 : 184-191, 2018

はじめに

未破裂脳動脈瘤の自然歴は患者と脳神経外科医にとって最大の関心事であり、これまで多くの研究が重ねられてきた。前世紀の研究の多くは後方視的であったが、2000年以降の5つの前方視的研究によって新知見が得られ、近年はこれらのデータに基づく risk scoring system が提唱されている。本稿ではこれまでの未破裂脳動脈瘤研究の歴史を整理するとともに、問題点を提示したい。

自然歴に関する後方視的研究

未破裂脳動脈瘤の自然歴に関する論文には、メタアナリシスや先行する前方視的研究群の統合解析 (pooled analysis) など、データの引用・連結が多くみられる。研究の系譜を俯瞰・理解するために、未破裂脳動脈瘤研究の「系統樹」(phylogenetic tree) を作製した (Fig. 1)。

破裂率に関する後方視的研究を、系統樹の左列に配置した。これ以前にも 1966 年 Locksley (米国) の 32 例の検討⁸⁾をはじめ散発的な報告があるが、いずれも症例数

連絡先: 高橋 淳, 〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1 国立循環器病研究センター脳神経外科

Address reprint requests to : Jun C. Takahashi, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishirodai, Suita-shi, Osaka 565-8565, Japan

Fig. 1 Phylogenetic tree of the studies on unruptured intracranial aneurysms
 Japanese national flags indicate the studies of Japanese cohorts.
 UIAs : unruptured intracranial aneurysms, MA : metaanalysis

は少ない。多数例検討の端緒は Wiebers (米国) らによる 130 例報告 (1987 年) で、平均 8.3 年の観察期間中に 15 例が破裂し、破裂率は 1.4%/年と算出された¹⁸⁾。本邦では 1997 年に Yasui らが、234 例の平均 6.3 年間の破裂率を 2.3%/年と算出した¹⁹⁾。これは後年明らかになる「日本人の高い破裂率」を示唆している。

1998 年に発表された ISUIA (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) I (北米・欧州) は、これまでの後方視的研究中、最大の症例数 (1,449 例) を有する国際共同研究である⁴⁾。1970~1991 年に未破裂脳動脈瘤 1,449 人 1,937 動脈瘤が平均 8.3 年間観察された。くも膜下出血 (subarachnoid hemorrhage : SAH) 歴のない群 (group 1 : 727 例) における破裂リスクは瘤径 10 mm 未満で 0.05%/年、10 mm 以上で 1%/年と、きわめて低かった。SAH 歴のある群 (group 2 : 722 例) では瘤径 10 mm 未満で 0.5%/年と group 1 の 20 倍に上昇するものの、10 mm 以上では group 1 同様の 1%/年にとどまった (Table 1A)。本研究の結論は「SAH 歴のない患者の 10 mm 未満の脳動脈瘤はほとんど破裂せず、治療合併症リスクとのトレードオフが成立しない」ということであり、

現実との乖離に関して大きな論争が起こった。後方視的研究で不可避の症例選択バイアス、動脈瘤部位分布の偏り (group 1 の 40% が後交通動脈分岐部以外の内頸動脈瘤と海綿静脈洞部動脈瘤) などが指摘されたが、本研究は特に欧米の臨床現場に大きな影響を及ぼした。

本邦における後方視的研究データは、2005 年 Morita らによるメタアナリシスにまとめられた⁹⁾。1992~2003 年の 13 研究 922 症例の解析で、破裂例 104、破裂率 2.7%/年と算出し、北米での ISUIA I よりも高リスクであることを示した。①瘤の大きさ、②後方循環、③症候性病変が有意なリスク因子であった。

自然歴に関する前方視的研究

前方視的研究を、系統樹 (Fig. 1) の中央列に配した。

① ISUIA II (北米、欧州、2003 年)⁵⁾

脳動脈瘤に関する初の大規模前方視的研究であり、4,060 患者が前向きに登録された。2,368 人が治療され、未治療の 1,692 人 (group 1 : 1,077, group 2 : 615) 2,686

Table 1 Rupture rate proposed in the ISUIA I ⁴⁾ and ISUIA II ⁵⁾**A ISUIA I (Retrospective)**

	< 10 mm	≥ 10 mm	(≥ 25 mm)
Group 1	0.05%/y	1%/y	6% in the first year
Group 2	0.5%/y	1%/y	

B ISUIA II (Prospective)

	< 7 mm	7~12 mm	13~24 mm	≥ 25 mm
Anterior	Group 1 0%/5 y Group 2 1.5%/5 y	2.6%/5 y	14.5%/5 y	40%/5 y
IC-PC/posterior	Group 1 2.5%/5 y Group 2 3.4%/5 y	14.5%/5 y	18.4%/5 y	50%/5 y
Cavernous	0%/5 y	0%/5 y	3.0%/5 y	6.4%/5 y

Group 1 : History of SAH (－)

Group 2 : History of SAH (＋)

動脈瘤を平均 4.1 年間観察した（途中で 534 人が治療に移行，193 人が死亡，4 人が脱落のためおのおの除外）．瘤の大きさ（4 段階）と部位（前方循環，後方循環，海綿静脈洞部）により観察期間中の破裂率を算出した（Table 1B）．なお本研究では，内頸動脈-後交通動脈分岐部（internal carotid-posterior communicating artery : IC-PC）動脈瘤は後方循環に含まれる．

期間中，51 人（3%）に破裂イベントが生じた．前方循環病変については，SAH 歴のない 7 mm 未満の動脈瘤の 5 年累積破裂率は 0% で，SAH 歴がある場合も 1.5%/5 年（年間破裂率≒0.3%/年）にとどまった．7~12 mm の群でも 2.6%/5 年（年間破裂率≒0.5%/年，SAH 歴の区別なし）と低値であった．一方，IC-PC を含む後方循環動脈瘤の破裂率は，7 mm 未満で 2.5%/5 年（SAH 歴なし）および 3.4%（SAH 歴あり），7~12 mm で 14.5%/5 年（SAH 歴の区別なし）であり，前方循環より高い値を示した．多変量解析では①瘤の大きさ（≥7 mm），②部位（IC-PC と脳底動脈先端部瘤）が有意な危険因子であった．過去の SAH 歴は 7 mm 未満の瘤においてのみ破裂に関与していたが，それ以上の径では関連がなかった．本研究結果は，現在も欧米における標準とされている．

② Ishibashi らによる単一施設研究（日本，2009 年）⁶⁾

東京慈恵会医科大学における 419 患者 529 動脈瘤（88% が前方循環動脈瘤）の追跡研究である（以後 JIKEI と標記）．平均観察期間 2.5 年と短期ながら，5 mm 未満の小型病変が 0.8%/年の率で破裂し，特に SAH 歴がある患者の破裂率は 4.5%/年に達した．また 10 mm を超える

動脈瘤の破裂率は 7.1%/年，25 mm 超では 43.1%/年と高率であった．

③ SUAVE Study（日本，2010 年）¹²⁾

国立病院機構 12 施設の多施設共同研究である SUAVE（Small Unruptured Aneurysm Verification）Study は，5 mm 未満の小型瘤を登録し，治療せずに経過観察した前方視的研究である．374 患者 448 動脈瘤を平均 3.5 年間観察したところ，破裂は 7 例（1.9%）に生じ，破裂率は 0.54%/年（単発 0.34%/年，多発 0.95%/年）と算出された．これは ISUIA II における 7~12 mm の前方循環動脈瘤の年間破裂率と同等である．破裂した 7 例中 4 例（57%）は，観察期間中サイズが不変であったにもかかわらず，破裂時には増大していた．多変量解析では，①50 歳未満，②4 mm 以上，③高血圧，④多発性動脈瘤が破裂の独立危険因子とされたが，過去の SAH 歴は影響していなかった．また破裂例とは別に，瘤形態が変化（2 mm 以上の増大または bleb 新生）したため，10 例が治療された．

④ UCAS Japan（日本，2012 年）¹⁴⁾

日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査 UCAS Japan（Unruptured Cerebral Aneurysm Study of Japan，2012 年）は，2001 年 1 月~2004 年 4 月に登録された 3 mm 以上の未破裂脳動脈瘤 6,697 個に対する前方視的観察研究である．治療介入は任意であり，受診から中央値 48 日で 3,050 個が治療された（治療までの期間は解析に含める）．治療待機中または経過観察中に 111 個が破裂し，破裂率は 0.95%/年であった．

動脈瘤の部位・瘤径別の年間破裂率が詳細に示された（Table 2）．多変量解析により，①瘤径≥7 mm，②前交通

Table 2 Annual rupture rate proposed in the UCAS Japan¹⁴⁾ (%/year)

	Number	3-4 mm	5-6 mm	7-9 mm	10-24 mm	≥25 mm
MCA	2,425	0.23	0.31	1.56	4.11	16.87
ACoA	1,037	0.90	0.75	1.97	5.24	39.77
ICA	1,245	0.14	0	1.19	1.07	10.61
IC-PC	1,037	0.41	1.00	3.19	6.12	126.97
BA [†]	445	0.23	0.46	0.97	6.94	117.82
VA [‡]	123	0	0	0	3.49	0
Other	385	0.78	1.37	0	2.81	0
Total	6,697	0.36	0.50	1.69	4.37	33.40

[†] Basilar tip and BA-SCA, [‡] VA-PICA and vertebra-basilar junction

動脈 (anterior communicating artery: ACoA) および IC-PC 分岐部, ③daughter sac (bleb), の3つが破裂の独立危険因子とされた。高齢 (≥70 歳), 高血圧症, 脳底動脈瘤は単変量解析で有意であったが, 多変量解析では有意水準に達しなかった。過去の SAH 歴 (登録例の 4%), SAH 家族歴, 多発性脳動脈瘤は, 破裂との関連がみられなかった。

本研究は, 日本人コホートにおける脳動脈瘤破裂率を部位別・サイズ別に詳細に示した点, ACoA と IC-PC の高いリスクを示した点, 前方視的研究で初めて daughter sac のリスクを証明した点により, 国内外に大きなインパクトを与えた。本研究の limitation は, 日本人コホートであり欧米人にそのまま適応しづらいことである。ただこれは, 日本人が ISUIA II を参照する場合も同じである。また「観察期間中にハイリスク病変が任意に治療されていく」という回避しがたいバイアスが存在する (その意味で全員観察の SUAVE は貴重である)。現に UCAS で経過中に治療された瘤は, 非治療の瘤と比べて有意に大きく, daughter sac 保有率が高かった。論文では, これらの選択バイアスにより「全体の破裂率は過小評価されている」と指摘されている。

⑤ Juvela らによる長期観察研究 (フィンランド, 2013 年)⁷⁾

1967 年まで同国唯一の脳神経外科施設であり, 1976 年まで同国人口の 88% をカバーしたヘルシンキ大学中央病院における長期観察研究である。未破裂脳動脈瘤に対して治療介入が行われなかった 1956~1978 年に診断された 142 人 181 動脈瘤 (平均瘤径 5.1 mm, 92% が過去の SAH に関連して発見) が, 平均 21.6 年間観察された。これは 80% の患者で診断後の全人生追跡となった。観察期間中の破裂イベントは 34 例 (24%) に生じ, 全体の破裂率は 1.1%/年, 累積破裂率は 10 年 10.5%, 20 年 23%,

30 年 30.1% であった。年齢階層が若いほど破裂率が高かった。診断時 50 歳以下の若年患者 (111 人) では 25 年間ほぼ同じペースで破裂したが, 25 年以後はイベントがなかった。一方, 51 歳以上 (31 人) では, 破裂は最初の 10 年間のみであった。瘤径別の解析では, 3~6 mm の小型病変であっても 25 年間にわたり同じペースで破裂した。①若年, ②瘤径 ≥7 mm, ③ACoA 動脈瘤, ④喫煙が破裂の独立危険因子であった。本論文の結論は, ①50 歳未満の患者ではサイズにかかわらず治療を考慮すべき, ②高齢者の小型 (<7 mm) 瘤の治療適応については疑問あり, ③禁煙がきわめて大切, の 3 点である。

なお, 多変量解析で年齢を独立危険因子とした前方視的研究は本研究と SUAVE のみであり, いずれも若年を高リスクとしている。反対に, いずれも単変量解析ながら UCAS Japan では 70 歳以上, 後述の Wermer らのメタアナリシス (2007 年)¹⁷⁾ では 60 歳以上の高齢が有意な危険因子とされ, 患者年齢と破裂リスクに関しては結果の相違がみられる。

⑥ 前方視的研究で示された破裂危険因子

動脈瘤サイズという共通の危険因子を除けば, 前述の年齢をはじめ, 各研究で示された結果はさまざまである。また「検討したが否定された」のか, 「検討されていない」のかで意味が異なり, 誤解や混乱を生じやすい。5つの前方視的研究で示された破裂危険因子を Table 3 にまとめた。多発性動脈瘤や過去の SAH 歴で相違がみられる。SAH の家族歴は, 臨床現場では心情的に重視されやすいが, 検討された 3 研究のいずれにおいても証明されていない。

⑦ 前方視的研究の統合解析とメタアナリシス

1. Hishikawa らによる高齢患者の解析 (2015 年)³⁾

JIKEI, UCAS および未破裂動脈瘤治療合併症に関する

Table 3 Proposed risk factors of aneurysmal rupture in 5 prospective studies

	ISUIA II	JIKEI	SUAVe	UCAS	Juvela
Age	NO	(-)	YES (<50y)	UA (≥70y)	YES (≤50y)
Size	YES	YES	YES	YES	YES
Location	YES (BA tip, IC-PC)	YES (posterior)	NO	YES (ACoA, IC-PC)	YES (ACoA)
Shape (bleb)	(-)	(-)	(-)	YES	(-)
Multiplicity	(-)	NO	YES	NO	NO
History of SAH	YES (<7 mm only)	YES	NO	NO	(-)
Family history of SAH	(-)	(-)	NO	NO	NO
Hypertension	(-)	(-)	YES	UA	Nearly YES
Smoking	(-)	(-)	(-)	(-)	YES

YES : proved positive, UA : significant only in univariate analysis but not significant in multivariate analysis, NO : proved negative, (-) : not analyzed

前方視的研究である UCAS II¹⁰⁾の登録データから、70 歳以上の 1,896 人 2,227 動脈瘤を抽出した統合解析 (pooled analysis) である。平均年齢は 74.3 歳であり、10.9%が 80 歳以上であった。平均 2.2 年の観察期間中に 68 人 (3.8%) に破裂イベントが生じ、破裂率は 1.6%/年と算出された。多変量解析では、①80 歳以上 (ハザード比 2.02)、②瘤径 ≥ 7 mm、③IC-PC 動脈瘤の 3 つが破裂の独立危険因子であった。上記以外にも女性、多発動脈瘤、脳底動脈瘤が単変量解析で有意であったが、多変量解析で有意水準に達しなかった。観察期間中に 70~79 歳の患者の 29%が治療を受けたのに対して 80 歳以上では 4%にとどまり、これが選択バイアスとなったことを否定できないものの、本研究では超高齢者 (≥80 歳) の高い破裂率が示された。

2. Wermer らによるメタアナリシス¹⁷⁾

2007 年、Wermer (オランダ) らは、1998 年の Rinkel らによるメタアナリシス¹¹⁾をアップデートするかたちで、1955~2006 年の前方視的・後方視的 19 研究を解析した。これは ISUIA I および II を含むが、2007 年以降の JIKEI, SUAVe, UCAS を含んでいない。内訳は①日本 10 研究 1,119 例、②フィンランド 1 研究 142 例、③北米およびフィンランド以外の欧州 8 研究 3,436 例である (平均観察期間 5.6 年)。

破裂率は 1.2%/年 (観察期間が 5 年未満の研究)、0.6%/年 (同、5~10 年)、1.3%/年 (同 10 年超) であった。単変量解析ではあるが、①高齢 (≥60 歳)、②女性、③日本またはフィンランド人、④瘤径 ≥ 5 mm、⑤後方循環、⑥症候性病変が有意な危険因子とされた。本研究により、人種による未破裂脳動脈瘤の破裂率の差が明確に示された。

破裂リスクと治療適応決定に関するスコアリング

以上の前方視的研究の結果をもとに、2014 年以降、3 つのスコアリングシステムが提唱されている (Fig. 1 下段左)。

① PHASES Score (2014)²⁾

前項①~⑤の前方視的研究に、オランダの短期前方視的コホート 93 例¹⁶⁾を加えたデータの統合解析に基づく、破裂リスクのスコア化研究である。多変量解析で、①人種 (Population: 日本人またはフィンランド人)、②高血圧 (Hypertension)、③瘤径 (Size)、④部位 (Site: 前大脳動脈・後交通動脈・後方循環系)、の 4 つが破裂の独立危険因子とされた。上記に加えて⑤年齢 (Age: 70 歳以上) と⑥過去の SAH 歴 (Earlier SAH) を加えた 6 項目 (頭文字をとって PHASES) をスコア化した (Table 4A)。論文には合計スコアに応じた 5 年間破裂率が提示され、たとえば 3, 6, 9, 11 点でおのおの 0.7%/5 年、1.7%/5 年、4.3%/5 年、7.2%/5 年である。最高 22 点であるが、12 点以上の破裂率は一括され 17.8%/5 年となっている。

② UCAS Score (2015)¹³⁾

UCAS Japan における多変量解析での独立危険因子 (①サイズ、②部位、③daughter sac) に、単変量解析でハザード比の高かった④年齢 (≥70 歳)、⑤女性、⑥高血圧を加えた 6 項目をスコア化した (Table 4B)。合計スコアに応じた 3 年間破裂率が提示され、たとえば 0, 2, 4, 6, 8 点でおのおの 0.2%/3 年、0.6%/3 年、1.4%/3 年、3.7%/3 年、7.6%/3 年である。最高 15 点であるが、9 点

Table 4 PHASES Score²⁾ and UCAS score¹³⁾

A PHASES Score			B UCAS Score		
Population	North American and European	0	Age (year)	< 70	0
	Japanese	3		≥ 70	1
	Finnish	5	Sex	Male	0
Hypertension	No	0		Female	1
	Yes	1	Hypertension	No	0
Age (year)	< 70	0		Yes	1
	≥ 70	1	Size (mm)	3 ≤ size < 7	0
Size (mm)	< 7.0	0		7 ≤ size < 10	2
	7.0-9.9	3		10 ≤ size < 20	5
	10-19.9	6		20 ≤	8
	≥ 20	10	Location	ICA	0
Earlier SAH	No	0		ACA, VA	1
	Yes	1		MCA, BA	2
Site	ICA	0		ACoA, IC-PC	3
	MCA	2	Daughter sac	No	0
	ACA/Pcom/posterior	4		Yes	1
TOTAL (0~22)			TOTAL (0~15)		

Table 5 Details of the 2 groups (ICA and other) in the UCAS Japan¹⁵⁾

	Number	Rupture	Rupture rate (%/y)
ICA	IC-paraclinoid	785	4
	IC dorsal	41	0
	IC bifurcation	154	2
	IC-ACho	228	1
Other	ACA A1	92	1
	ACA A2	203	1
	Other supratentorial	49	2
	Other infratentorial	41	2

以上の破裂率は一括され 17%/3 年となっている。

本論文では UCAS Score と PHASES Score を、データ引用のない無関係の前方視的研究に当てはめて検証した (external validation)。UCAS Score を UCAS Japan 以外の日本の 3 研究 (JIKEI, SUAVE, UCAS II) のデータ (1,161 例) に当てはめると、実際の破裂率を正確に予測した。一方、PHASES score は主要な前方視的 5 研究をすべて引用しているため検証の場は UCAS II しかない。両 score をこれに当てはめると、PHASES score は破裂率を過小評価する傾向にあった。

③ UIA (unruptured intracranial aneurysm) Treatment Score¹⁾

過去の自然歴研究と治療合併症研究をもとに、治療を

行うかどうかの「判断のためのスコア」を開発した。患者因子 (年齢や既往、合併症など)、動脈瘤因子 (サイズ、部位など)、治療関連因子 (合併症の出やすさ) の計 29 項目をスコア化し、①治療推奨スコアと②経過観察推奨スコアを別々に算出する。3 点以上の差でスコアの高い方針が推奨され、2 点以下の場合は他の要素も勘案して決定する。

臨床現場への適用と問題点

現在、国内の臨床現場では UCAS Japan の破裂率データが頻用されるが、下記の注意すべき問題点がある。

① ICA 瘤 0%問題

IC-PC 以外の硬膜内内頸動脈 (internal carotid artery: ICA) 瘤には内頸動脈傍鞍部 (IC paraclinoid)、前脈絡叢動脈分岐部 (internal carotid-anterior choroidal artery: IC-ACho)、内頸動脈終末部 (IC bifurcation) が含まれるが、5~6 mm 病変の破裂率が 0%/年とされ (Table 2)、リスク評価や患者説明時に困惑する。疾患頻度に比べ SAH 症例が少ないと実感できる IC paraclinoid は別にしても、6 mm 台後半の不整形 IC-ACho 動脈瘤をゼロリスクといい切る脳神経外科医はいないであろう。

UCAS 論文には WEB 上で参照、ダウンロード可能な supplementary appendix があり¹⁵⁾、登録病変の詳細が掲載されている (Table 5: 一部抜粋)。IC-PC 以外の ICA は全体の 18.6% で、中大脳動脈瘤に次ぐ大集団であるが、

その63%をIC paraclinoidが占めている。ICA瘤の破裂は7例(全破裂例の6.3%)と少なく、いずれも5~6mmの階級外で生じたと推定される。またIC-Achoは全体の3.4%(228例)に過ぎず、破裂は1例のみであるため単独で階級別破裂率を解析できない。ICA、特にIC-AchoやIC bifurcationの0%問題に対しては、上記の事情を理解したうえで、慎重に説明を行うことが求められる。**Table 2**のデータのみではなく、UCAS Score (**Table 4**)の使用も選択肢となる。UCAS Scoreは9点以上の破裂率は一括に17%/3yとされるため、大型病変では破裂率が容易に飽和してしまう欠点があるが、7mm未満であればそのような事態は生じない。

②「Other」とは何か？

UCASで「other」にまとめられた集団(385例)の内訳を知っておくべきである(**Table 5**)。Supplementary appendixによれば、①前大脳動脈(anterior cerebral artery:ACA)A2部動脈瘤(distal ACA)が203例(53%)と過半数を占める。次点は②ACA A1動脈瘤(92例)であり、以下③その他のテント上病変49例(おそらく後大脳動脈瘤など)、④その他のテント下病変41例(おそらく脳底動脈-前下小脳動脈分岐部動脈瘤や後下小脳動脈遠位部動脈瘤など)の順になっている。「Other」のカテゴリーは3~4mm、5~6mmの破裂率が0.78%/年、1.37%/年と高く、IC-PCやACoAを上回る。しかしACA病変の破裂率が高いわけではなく(**Table 5**)、「other」の代表のようにリスク説明をするのは正しくない。実際に破裂率を押し上げているのは③および④と考えられる。

おわりに

未破裂脳動脈瘤の自然歴に関する研究の歴史を解説した。近年の研究はメタアナリシスや、pooled analysis、リスクスコアリングなどデータ引用が頻繁に行われており、結果の理解には基礎データの出所、流れの把握が必須である。また、おのおのの前方視的研究で、リスク因子として何が証明され、何が否定されたのかを正しく理解することも大切である。本稿のために作成した系統樹(**Fig. 1**)とリスク因子一覧(**Table 3**)が、理解と記憶の一助となれば幸いである。系統樹右側に位置する治療リスク研究については、本稿で触れることができなかったが、予防的治療の可否は自然歴と治療リスクの比較により判断されるべきものであり、自然歴同様にきわめて重要である。

最後に、これまで未破裂脳動脈瘤研究に尽力された多

くの先生方に心から敬意を表する。この系統樹をみれば、この分野における日本の脳神経外科医の多大なる貢献が一目瞭然である。

COIについて

本論文の全著者において、本論文に関して開示すべきCOIはありません。また著者は全員、日本脳神経外科学会への平成28年1月~12月におけるCOI自己申告書オンライン登録を完了しています。

文 献

- 1) Etminan N, Brown RD Jr, Beseoglu K, Juvela S, Raymond J, Morita A, Torner JC, Derdeyn CP, Raabe A, Mocco J, Korja M, Abdulazim A, Amin-Hanjani S, Al-Shahi Salman R, Barrow DL, Bederson J, Bonafe A, Dumont AS, Fiorella DJ, Gruber A, Hankey GJ, Hasan DM, Hoh BL, Jabbour P, Kasuya H, Kelly ME, Kirkpatrick PJ, Knuckey N, Koivisto T, Krings T, Lawton MT, Marotta TR, Mayer SA, Mee E, Pereira VM, Molyneux A, Morgan MK, Mori K, Murayama Y, Nagahiro S, Nakayama N, Niemelä M, Ogilvy CS, Pierot L, Rabinstein AA, Roos YB, Rinne J, Rosenwasser RH, Ronkainen A, Schaller K, Seifert V, Solomon RA, Spears J, Steiger HJ, Vergouwen MD, Wanke I, Wermer MJ, Wong GK, Wong JH, Zipfel GJ, Connolly ES Jr, Steinmetz H, Lanzino G, Pasqualin A, Rüfenacht D, Vajkoczy P, McDougall C, Hänggi D, LeRoux P, Rinkel GJ, Macdonald RL: The unruptured intracranial aneurysm treatment score: a multidisciplinary consensus. *Neurology* **85**: 881-889, 2015.
- 2) Greving JP, Wermer MJ, Brown RD Jr, Morita A, Juvela S, Yonekura M, Ishibashi T, Torner JC, Nakayama T, Rinkel GJ, Algra A: Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol* **13**: 59-66, 2014.
- 3) Hishikawa T, Date I, Tokunaga K, Tominari S, Nozaki K, Shiokawa Y, Houkin K, Murayama Y, Ishibashi T, Takao H, Kimura T, Nakayama T, Morita A: For UCAS Japan and UCAS II Investigators: Risk of rupture of unruptured cerebral aneurysms in elderly patients. *Neurology* **85**: 1879-1885, 2015.
- 4) International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators: Unruptured intracranial aneurysms—risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med* **339**: 1725-1733, 1998.
- 5) Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piegras DG, Forbes GS, Thielens K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC: International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators: Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* **362**: 103-110, 2003.
- 6) Ishibashi T, Murayama Y, Urashima M, Saguchi T, Ebara M, Arakawa H, Irie K, Takao H, Abe T: Unruptured intracranial aneurysms: incidence of rupture and risk factors. *Stroke* **40**: 313-316, 2009.
- 7) 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.

- 8) Locksley HB : Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. *J Neurosurg* **25** : 321-368, 1966.
- 9) 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.
- 10) 森田明夫, UCAS II 研究者グループ : UCAS II における未破裂脳動脈瘤治療成績 : 中間報告—日本における未破裂脳動脈瘤治療の現況とスタンダードの追究—. 脳外誌 **20** : 484-490, 2011.
- 11) Rinkel GJE, Djibuti M, Algra A, van Gijn J : Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms : a systematic review. *Stroke* **29** : 251-256, 1998.
- 12) Sonobe M, Yamazaki T, Yonekura M, Kikuchi H : Small unruptured intracranial aneurysm verification study : SUAVE study, Japan. *Stroke* **41** : 1969-1977, 2010.
- 13) Tominari S, Morita A, Ishibashi T, Yamazaki T, Takao H, Murayama Y, Sonobe M, Yonekura M, Saito N, Shiokawa Y, Date I, Tominaga T, Nozaki K, Houkin K, Miyamoto S, Kirino T, Hashi K, Nakayama T : Unruptured Cerebral Aneurysm Study Japan Investigators : Prediction model for 3-year rupture risk of unruptured cerebral aneurysms in Japanese patients. *Ann Neurol* **77** : 1050-1059, 2015.
- 14) UCAS Japan Investigators, Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, Nakayama T, Sakai M, Tera-moto A, Tominari S, Yoshimoto T : The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* **366** : 2474-2482, 2012.
- 15) UCAS supplementary Appendix. *N Engl J Med* 2012. http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1113260/suppl_file/nejmoa1113260_appendix.pdf
- 16) Wermer MJ, van der Schaaf I, Velthuis BK, Majoie CB, Albrecht KW, Rinkel GJ : Yield of short-term follow-up CT/MR angiography for small aneurysms detected at screening. *Stroke* **37** : 414-418, 2006.
- 17) Wermer MJ, van der Schaaf IC, Algra A, Rinkel GJ : Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics : an updated meta-analysis. *Stroke* **38** : 1404-1410, 2007.
- 18) Wiebers DO, Whisnant JP, Sundt TM Jr, O'Fallon WM : The significance of unruptured intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg* **66** : 23-29, 1987.
- 19) Yasui N, Suzuki A, Nishimura H, Suzuki K, Abe T : Long-term follow-up study of unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* **40** : 1155-1159, 1997.

要 旨

未破裂脳動脈瘤の自然歴

高橋 淳 片岡 大治 佐藤 徹 森 久恵

未破裂脳動脈瘤の自然歴に関する近年の研究は、2003 年以降 5 つの前方視的研究が発表され、大きく前進した。現在、これらに基づくメタアナリシスや pooled analysis, リスクスコアリングなどデータ引用が頻繁に行われており、基礎データの流れを整理して理解する必要がある。またおのこの研究で証明されたリスク因子の相違についても、正しく記憶しなければならない。UCAS Japan は日本の金字塔であるが、論文の supplementary appendix まで読み込むと、さらに理解が深まる。

脳外誌 27 : 184-191, 2018