未破裂脳動脈瘤患者における無症候性出血 (silent hemorrhage) についての研究

松崎 肅統¹⁾, 赤須 功¹⁾, 田中 将大¹⁾, 佐々木 裕亮¹⁾, 山川 功太¹⁾, 北川 亮¹⁾,
吉田 浩貴¹⁾, 酒井 淳¹⁾, 沼澤 真一¹⁾, 伊藤 康信¹⁾, 渡邊 貞義¹⁾, 山本 拓史²⁾,
豊岡 輝繁³⁾, 和田 孝次郎³⁾, 森 健太郎¹⁾

1) 総合東京病院脳神経外科, 2) 順天堂大学静岡病院脳神経外科, 3) 防衛医科大学校脳神経外科

Study of Asymptomatic (Silent) Hemorrhaging in Patients with Unruptured Cerebral Aneurysms

Toshinori Matsuzaki, M.D., Ph.D.¹⁾, Isao Akasu, M.D.¹⁾, Masahiro Tanaka, M.D.¹⁾, Yusuke Sasaki, M.D.¹⁾,
Kota Yamakawa, M.D.¹⁾, Ryo Kitagawa, M.D., Ph.D.¹⁾, Hirotaka Yoshida, M.D.¹⁾,
Jun Sakai, M.D., Ph.D.¹⁾, Shinichi Numazawa, M.D., Ph.D.¹⁾, Yasunobu Itoh, M.D., Ph.D.¹⁾,
Sadayoshi Watanabe, M.D., Ph.D.¹⁾, Takuji Yamamoto, M.D., Ph.D.²⁾, Terushige Toyooka, M.D., Ph.D.³⁾,
Kojiro Wada, M.D., Ph.D.³⁾, and Kentaro Mori, M.D., Ph.D.¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Tokyo General Hospital, 2) Department of Neurosurgery, Juntendo Shizuoka Hospital, 3) Department of Neurosurgery, National Defense Medical College

Among 300 consecutive cases of clipped unruptured cerebral aneurysms, asymptomatic (silent) hemorrhaging was detected intraoperatively in 8 cases (2.7%). The aneurysms with silent hemorrhaging were smaller (mean maximum diameter: 5.4 mm) and exhibited a lower bleb detection rate on preoperative 3D-CT angiography (25%). In multivariate analysis, aneurysmal size and hypertension demonstrated trends towards significant associations with silent rupturing. Therefore, aneurysms with silent hemorrhagic bleb (blister) tend to cause minor leaks, which are hard to detect on preoperative 3D-CT angiography.

(Received July 7, 2020; accepted July 24, 2020)

Key words: cerebral aneurysm, silent hemorrhage, clipping

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 30: 224-229, 2021

はじめに

脳動静脈奇形 (arteriovenous malformation: AVM) では出血を示唆する臨床症状のない患者の約 20% で術前 MRI 検査にて出血所見, すなわち無症候性出血 (silent hemorrhage) を認めると報告されている¹⁾。開頭手術を行った AVM 症例では, 30% 以上の症例で AVM 内部やそ

の周辺部に血腫や hemosiderin などの silent hemorrhage 所見を認めると報告されている¹⁾³⁾。一方, 嚢状脳動脈瘤でも非典型的頭痛を呈した患者の 3.1% で, その手術所見において動脈瘤からの微小出血による hemosiderin 沈着を認めたという報告があるなど, 未破裂脳動脈瘤患者の術前 MR や術中所見から微小出血を疑う症例の報告が散見されるようになった²⁾¹⁰⁾¹³⁾。

連絡先: 森 健太郎, 〒165-0022 中野区江古田 3-15-2 総合東京病院脳神経外科

Address reprint requests to: Kentaro Mori, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Tokyo General Hospital, 3-15-2 Ekota, Nakano-ku, Tokyo 165-0022, Japan

Table 1 Summary of clinical characteristics of eight patients with the silent cerebral aneurysmal hemorrhage

Case	Age/Sex	Reason for detection	AN site	Size (mm)	Bleb (3DCTA)	MR findings	Operative finding
1	62/F	Headache	MCA	9	N	Negative	Hemosiderin deposit in brain
2	64/M	Cerebral infarct	MCA	5	Y	Negative	Hemosiderin deposit in brain
3	70/F	Brain dock	MCA	5	N	Negative	Adhesion to sylvian vein
4	59/F	SAH (other)	MCA	3	N	Negative	Hemosiderin deposit in bleb
5	64/F	Cerebral infarct	MCA	5	N	Negative	Hemosiderin deposit in bleb
6	75/F	Brain dock	AcomA	5	N	Negative	Hemosiderin deposit in bleb
7	77/M	Headache	AcomA	8	Y	Negative	Hemosiderin deposit in brain
8	44/M	Headache	ICPC	3	N	Negative	Hemosiderin deposit in bleb

MCA : middle cerebral artery, AcomA : anterior communicating artery, ICPC : internal carotid-posterior communicating artery

本研究では、くも膜下出血を示唆するような激しい頭痛の既往のない前方循環の未破裂脳動脈瘤連続症例の手術所見において、動脈瘤のblebあるいはその周辺くも膜を含む脳組織などに存在する陳旧性の小出血をsilent hemorrhageと定義し、silent hemorrhageをきたした未破裂脳動脈瘤の特徴とその臨床的重要性について検討したので報告する。

患者と方法

対象は2005年7月～2020年2月までに順天堂大学静岡病院、防衛医科大学校病院および総合東京病院において小開頭によるクリッピング術が施行された連続300例(285名)の術前検査にて小型(最大径3～12 mm, 平均6.2 mm)前方循環未破裂脳動脈瘤と診断された症例である。術前にMRI検査(全例T1, T2, FLAIR)と3DCT angiography (3DCTA)が全例に施行された。全例、同一術者(KM)にて手術は施行されており、その手術方法と手術成績についてはすでに報告している⁷⁾⁸⁾。なお、画像診断を行う契機の一つである頭痛はいわゆる慢性的頭痛であり、突然の持続する激しい頭痛でくも膜下出血を示唆するようなsentinel hemorrhageは当研究の症例群には含まれていない。300例すべての手術所見と術中写真あるいは手術ビデオを後方視的に検討し、術中の動脈瘤の顕微鏡的観察からblebの有無とその状態を観察した。なお、このblebの中には術前3DCTA画像では認められず手術中に認められた小さなbleb (micro-bleb, blister)も含まれている。手術所見において、blebの有無を判定するとともに、動脈瘤blebのhemosiderin沈着、あるいは周辺くも膜組織のhemosiderin沈着および癒着が存在した場合、silent hemorrhageを伴う瘤と定義した。そし

て、「blebを認めなかった瘤」「blebを認めたが出血所見を認めなかった瘤」「blebを認めsilent hemorrhageを認めた瘤」の3群に分類した。3群間で家族歴を含む患者背景、多発性動脈瘤か否か、脳動脈瘤の部位、最大径、術前に3DCTAで画像的にbleb (radiological bleb)を認めたか否かについて比較検討した。3群間の割合の比較はKruskal-Wallis test、連続変数の比較はFisher's exact testにて検定した。次にblebを有する動脈瘤でsilent hemorrhageをきたす要因について検討した。Mann-Whitney U testあるいはFisher's exact testを用いた単変量解析にてsilent hemorrhageのリスク要因について $p<0.2$ を有意傾向ありとして抽出し、その要因を多変量解析で解析した。 $p<0.05$ を有意差あり、 $p<0.1$ を有意傾向ありと判定した。以上、無料統計ソフトEasy R (version 1.40)を用いて統計解析を行った。

結果

300例中8個の瘤にsilent hemorrhageを認めた。また、blebを認めなかった瘤は139個、blebを認めたが出血所見を認めなかった瘤は153個、blebを認めsilent hemorrhageを認めた瘤は8個であった。Silent hemorrhageを認めた8例の臨床結果をTable 1に提示する。患者は女性5名、男性3例で、平均年齢は64歳である。脳動脈瘤発見の原因は3例が軽度の頭痛、2例は脳ドック、2例が脳梗塞の精査、1例が他部位の脳動脈瘤の破裂である。脳動脈瘤の部位は中大脳動脈が5例、前交通動脈が2例、内頸動脈-後交通動脈分岐部が1例であった。瘤の最大径は3～9 mmで平均5.4 mmであった。術前の3DCTA検査では8例中2例のみでradiological blebの存在を確認した。術前のMR検査では全例T1, T2, FLAIR画像(2例

Fig. 1 Intraoperative microscopic photos of an aneurysm with silent hemorrhaging
A : A middle cerebral artery aneurysm with a hemosiderin-laden bleb and a hemosiderin deposit in the adjacent temporal lobe.
B : An anterior communicating artery aneurysm with a hemosiderin-laden bleb and a cloudy arachnoid membrane.
C : A middle cerebral artery aneurysm with a hemosiderin-laden bleb attached to the sylvian veins.

Table 2 Demographic data of 300 cerebral aneurysms in patients without bleb, with bleb without hemorrhage, and with bleb with silent hemorrhage

	All (n=300)	Microscopic findings of ANs			
		No Bleb (n=139)	Bleb without hemorrhage (n=153)	Bleb with silent hemorrhage (n=8)	p value
Median age, y (range)	63 (34-80)	63 (35-80)	64 (34-80)	64 (44-77)	0.781 ^a
Female sex, no. (%)	198 (66.0)	93 (66.9)	100 (65.4)	5 (62.5)	0.946 ^b
Risk factors, no. (%)					
HT	165 (55.0)	80 (57.6)	78 (51.0)	7 (87.5)	<0.1 ^b
DM	28 (9.3)	12 (8.6)	14 (9.2)	2 (25.0)	0.276 ^b
HL	52 (17.3)	22 (15.8)	29 (19.0)	1 (12.5)	0.830 ^b
SAH	7 (2.3)	2 (1.4)	4 (2.6)	1 (12.5)	0.170 ^b
Familial SAH	28 (9.3)	13 (9.4)	14 (9.2)	1 (12.5)	0.798 ^b
Multiple ANs	44 (14.7)	18 (12.9)	24 (15.7)	2 (25.0)	0.429 ^b
AN site, no. (%)					
ICA	58 (19.3)	34 (24.5)	23 (15.0)	1 (12.5)	0.135 ^b
MCA	171 (57.0)	69 (49.6)	97 (63.4)	5 (62.5)	
AcomA	71 (23.7)	36 (25.9)	33 (21.6)	2 (25.0)	
AN size, mm, mean/median	6.2/6	6.0/6	6.5/6	5.4/5	<0.05 ^a
Radiological bleb, no. (%)	93 (31.0)	26 (18.7)	65 (42.5)	2 (25.0)	<0.01 ^b

HT : hypertension, DM : diabetes mellitus, HL : hyperlipidemia, SAH : subarachnoid hemorrhage, AN : aneurysm, ICA : internal carotid artery, MCA : middle cerebral artery, AcomA : anterior communicating artery, ^aKruskal-Wallis test, ^bFisher's exact test

では T2* 画像を含む) が行われたが瘤周辺部に陳旧性出血を示唆する所見は 1 例も認めなかった。手術中の顕微鏡下の所見では 4 例では bleb に限局した hemosiderin の沈着のみ認めたが、他 4 例では bleb の hemosiderin 沈着に加え周辺組織への hemosiderin 沈着や癒着を認めた。代表例の術中写真を Fig. 1 に提示する。

300 個の未破裂動脈瘤を手術中の顕微鏡的観察によって bleb を認めなかった瘤の群、bleb を認めたが出血の所見を認めなかった瘤の群、bleb を認め silent hemorrhage を認めた瘤の群の 3 群に分けて属性データについて比較検討した結果を Table 2 に提示する。3 群間で患者背景や脳動脈瘤の部位や多発性などに有意差は認めなかった。

Table 3 Univariate and multivariate logistic analysis of predictors for silent hemorrhage in unruptured cerebral aneurysm with blebs recognized during clipping surgeries

Variables	Silent hemorrhage (n=8)	No silent hemorrhage (n=153)	Univariate	Multivariate	
			p value	OR (95% CI)	p value
Age, y, no. (%)					
≤49	1 (12.5)	18 (11.8)	0.882 ^a		
50-64	4 (50.0)	63 (41.2)			
65≤	3 (37.5)	72 (47.1)			
Female sex, no. (%)	5 (62.5)	100 (65.4)	1 ^a		
Risk factors, no. (%)					
HT	7 (87.5)	78 (51.0)	0.067 ^a	6.99 (0.01-14.40)	0.081
DM	2 (25.0)	14 (9.2)	0.182 ^a		
HL	1 (12.5)	29 (19.0)	1 ^a	2.24 (0.38-13.20)	0.374
SAH	1 (12.5)	4 (2.6)	0.228 ^a		
Familial SAH	1 (12.5)	14 (9.2)	0.551 ^a		
Multiple ANs	2 (25.0)	24 (15.7)	0.616 ^a		
AN site, no. (%)					
ICA	1 (12.5)	29 (19.0)	0.585 ^a		
MCA	4 (50.0)	93 (60.8)			
AcomA	3 (37.5)	31 (20.3)			
AN size, mm, mean/median	5.4/5	6.5/6	0.074 ^b	0.56 (0.30-1.04)	0.068
Radiological bleb, no. (%)	2 (25.0)	65 (42.5)	0.471 ^a		

HT : hypertension, DM : diabetes mellitus, HL : hyperlipidemia, SAH : subarachnoid hemorrhage, AN : aneurysm, ICA : internal carotid artery, MCA : middle cerebral artery, AcomA : anterior communicating artery, ^aFisher's exact test : ^bMann-Whitney U test, OR : odds ratio, CI : confidence interval

術前 3DCTA で測定した動脈瘤の最大径と radiological bleb を認める率に関しては 3 群間で有意差を認め、高血圧の有無は有意傾向を認めた。すなわち silent hemorrhage をきたした bleb は 5.4 mm と小さく、術前 3DCTA では 25% でしか bleb を検出できず、患者の 87.5% は高血圧を有していた。次に、bleb を有する動脈瘤が silent hemorrhage をきたすリスク要因の単変量解析および多変量解析の結果を **Table 3** に提示する。その結果、単変量解析にて高血圧、糖尿病、動脈瘤の最大径が有意傾向ありと抽出され、この 3 要素について多変量解析を行った。その結果、有意水準には達しなかったが、動脈瘤の最大径と高血圧が silent hemorrhage と関連する傾向を認めた。

考 察

今回の研究は、術前にくも膜下出血を示唆するような強い頭痛を認めず、かつ MRI (T1, T2, FLAIR) でも微小出血の所見を認めない前方循環の比較的小型のいわゆる未破裂動脈瘤であっても術中に 2.7% の割合で silent hemorrhage が存在することを示した。これら silent hemorrhage を認めた bleb を伴った瘤の特徴として、出血所見を認めない bleb を有する瘤と比べて小型であり、術前

の画像検査では bleb を認めることが少なく、患者は高血圧を伴うことが多かった。以上より、silent hemorrhage をきたす動脈瘤は小型であり、術前 3DCTA による画像診断では検出しづらい小型の bleb が無症候性の微小出血をきたしたものと考えられた。さらに動脈瘤が増大する以前に再出血し、症候性のくも膜下出血をきたす可能性もあると考えられた。

Nussbaum ら¹⁰⁾は 421 例の未破裂脳動脈瘤の手術にて、13 例 (3.1%) に瘤近傍の脳組織に微小出血によると思われる hemosiderin の沈着を認めたが、この 13 例すべてに術前に非典型的な頭痛を認めたと報告しており、この報告での出血は silent hemorrhage と sentinel hemorrhage の中間的な出血とわれわれは考えている。Takada ら¹³⁾は、非連続 49 例の未破裂脳動脈瘤の手術所見で 9 例にくも膜下腔に hemosiderin 沈着を認めたが、瘤壁には明らかな出血点は認められなかったと報告した。その理由として微小出血からかなり時間が経過し瘤壁の治癒過程が働いたためと説明するとともに、その 9 例中 2 例で術前 MRI T2*にて微小出血によるものと思われる低信号部位を検知したと報告している。これらの報告から、症状は完全無症状～非典型的な頭痛にわたるものの、AVM と同様に嚢状脳動脈瘤でも瘤からの silent hemorrhage と分類し得る微小出血をきたす集団が存在する可能性がある。

Shojima ら¹²⁾は、3D rotational angiography と computational fluid dynamic を用いた脳動脈瘤の形態的・動態的研究から、瘤内の極端な low shear stress 部位に blister という小さな突起が形成され、この blister が破裂することを報告している。今回の研究でも、3DCTA では検出できないような小さな bleb, すなわち blister が形成され無症候性出血をきたした可能性がある。

くも膜下出血患者の中には、発症の数日～数週前に突然の強い持続性の頭痛、すなわち sentinel headache をきたす症例がある。これは脳動脈瘤からの minor leakage によるくも膜下腔あるいは動脈瘤壁への小出血によるものである⁵⁾⁶⁾。近年の画像診断の発達により、2週間以内に sentinel headache をきたした既往のある脳動脈瘤患者に MR による quantitative susceptibility mapping 検査を行った研究は、 hemosiderin を含む microbleeds を瘤壁表面に高率に検出し得たと報告し、未破裂動脈瘤における quantitative susceptibility mapping の有用性を示唆している⁴⁾⁹⁾。

Lawton らのグループは、無症候性 AVM の約 30% の症例で術中所見から silent hemorrhage を見出すことから、今後は術前 MR による QSM 検査を用いて silent hemorrhage の検出を高めることによって AVM の手術適応を決めるべきと提言している¹⁾³⁾。今回の小型の未破裂脳動脈瘤の研究では 2.7% の症例で術中に silent hemorrhage を認めたが、これは AVM の 1/10 以下の頻度である。8 例とも術前に施行された T1 および T2 強調画像、さらに T2* 画像でも microbleeds の存在は検出できなかった。

おわりに

前方循環の比較的小型の未破裂脳動脈瘤症例の 2.7% で silent hemorrhage を伴う bleb を認めた。このような動脈瘤は再破裂する危険性もあるため、今後 silent hemorrhage の存在を術前に検出できる高解像度の quantitative susceptibility mapping など、画像診断技術の開発が必要である。

著者全員は日本脳神経外科学会への COI 自己申告の登録を完了しています。本論文の発表に関して開示する COI はありません。

文 献

- 1) Abula AA, Nelson J, Kim H, Hess CP, Tihan T, Lawton MT : Silent arteriovenous malformation hemorrhage and the rec-

ognition of “unruptured” arteriovenous malformation patients who benefit from surgical intervention. *Neurosurgery* 76 : 592-600, 2015.

- 2) 浅野太郎, 松尾彩香, 森塚倫也, 本田和也, 日宇 健, 川原一郎, 小野智憲, 原口 渉, 牛島隆二郎, 堤 圭介 : 脳動脈瘤周囲浮腫の意義—Minor leak を示唆する間接所見の可能性について—. *No Shinkei Geka* 48 : 47-54, 2020.
- 3) Guo Y, Saunders T, Su H, Kim H, Akkoc D, Saloner DA, Hetts SW, Hess C, Lawton MT, Bollen AW, Pourmohamad T, McCulloch CE, Tihan T, Young WL : Silent intralesional microhemorrhage as a risk factor for brain arteriovenous malformation rupture. *Stroke* 43 : 1240-1246, 2012.
- 4) Ishii D, Nakagawa D, Zanaty M, Roa JA, Kasab SA, Shaban A, Hudson JS, Osorno-Cruz C, Byer S, Allan L, Torner JC, Awad IA, Carroll TJ, Samaniego EA, Hasan DM : Quantitative susceptibility mapping and vessel wall imaging as screening tools to detect microbleed in sentinel headache. *J Clin Med* 9 : 979, 2020.
- 5) Jakobsson KE, Säveland H, Hillman J, Edner G, Zygmunt S, Brandt L, Pellettieri L : Warning leak and management outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 85 : 995-999, 1996.
- 6) Leblanc R : The minor leak preceding subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 66 : 35-39, 1987.
- 7) Mori K, Wada K, Otani N, Tomiyama A, Toyooka T, Fujii K, Kumagai K, Takeuchi S, Tomura S, Yamamoto T, Nakao Y, Arai H : Validation of effectiveness of keyhole clipping in nonfrail elderly patients with unruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 127 : 1307-1314, 2017.
- 8) Mori K, Wada K, Otani N, Tomiyama A, Toyooka T, Takeuchi S, Yamamoto T, Nakao Y, Arai H : Keyhole strategy aiming at minimizing hospital stay for surgical clipping of unruptured middle cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg* 130 : 1359-1366, 2019.
- 9) Nakagawa D, Kudo K, Awe O, Zanaty M, Nagahama Y, Cushing C, Magnotta V, Hayakawa M, Allan L, Greenlee J, Awad IA, Carroll T, Torner J, Raghavan ML, Hasan DM : Detection of microbleeds associated with sentinel headache using MRI quantitative susceptibility mapping : Pilot study. *J Neurosurg* 130 : 1391-1397, 2018.
- 10) Nussbaum ES, Defillo A, Zelensky A, Pulivarthi S, Nussbaum L : “Microbleeding” from intracranial aneurysms : Local hemosiderin deposition identified during microsurgical treatment of unruptured intracranial aneurysms. *Surg Neurol Int* 5 : 28, 2014.
- 11) Prayer L, Wimberger D, Stiglbauer R, Kramer J, Richling B, Bavinszki G, Crech T, Imhof H : Haemorrhage in intracerebral arteriovenous malformations : detection with MRI and comparison with clinical history. *Neuroradiology* 35 : 424-427, 1993.
- 12) Shojima M, Nemoto S, Morita A, Oshima M, Watanabe E, Saito N : Role of shear stress in the blister formation of cerebral aneurysm. *Neurosurgery* 67 : 1268-1275, 2010.
- 13) Takada S, Inoue T, Niizuma K, Shimizu H, Tominaga T : Hemosiderin detected by T2*-weighted magnetic resonance imaging in patients with unruptured cerebral aneurysms : Indication of previous bleeding? *Neurol Med Chir (Tokyo)* 51 : 275-281, 2011.

要 旨

未破裂脳動脈瘤患者における無症候性出血 (silent hemorrhage) についての研究

松崎 肅統 赤須 功 田中 将大 佐々木裕亮 山川 功太
北川 亮 吉田 浩貴 酒井 淳 沼澤 真一 伊藤 康信
渡邊 貞義 山本 拓史 豊岡 輝繁 和田孝次郎 森 健太郎

未破裂脳動脈瘤連続 300 症例の clipping 術の術中所見から, 8 個 (2.7%) の瘤で無症候性出血 (silent hemorrhage) を認めた. Silent hemorrhage を認めた瘤では最大径が平均 5.4 mm と小さく, 術前の bleb 検出率も 25% と少なかった. 多変量解析では動脈瘤最大径と高血圧症が silent hemorrhage をきたすリスクとして有意傾向を認めた. 以上より silent hemorrhage をきたした瘤は, 比較的小型のときに 3DCTA による画像診断では検出しづらい小型の bleb (blister) が無症候性の微小出血をきたしたものと考えられた.

脳外誌 30 : 224-229, 2021

Editorial Comment

Silent hemorrhage が意味するリスクとその検出

岩手医科大学脳神経外科 小笠原邦昭

未破脳動脈瘤の術中にくも膜下腔あるいは軟膜下のヘモジデリン沈着に遭遇し, 「この患者は minor leak があったのでは?」と思うことはある程度の経験を積んだ脳神経外科医であればだれしもある. 本論文はこの脳神経外科医であれば感じているぼんやりとした感覚を科学的に証明した論文である. また, 「無症候性出血 (silent hemorrhage) をきたす動脈瘤は小型であり, 術前画像診断では検出しづらい小型の bleb が無症候性の微小出血をきたしたものと考えられた」という考察も直感的に同意できる. 現

在, 高磁場 MRI の導入によりさらに検出能の高い磁化率強調画像が開発されている. これにより silent hemorrhage が検出できれば, silent hemorrhage のどのくらいの割合が症候性のくも膜下出血をきたすのか? あるいは症候性くも膜下出血のハイリスクなのかを精度の高い画像診断を用いた多施設共同研究で証明できると考える. おそらくこういう研究を行い得るのは MRI が最も普及している本邦だけなのだから.