経過観察となった5 mm未満の未破裂脳動脈瘤に対する治療方針—治療介入を決定する因子と時期について—

堀口 崇, 秋山 武紀, 高橋 里史, 吉田 一成

Characteristics of Small-sized (<5 mm) Unruptured Intracranial Aneurysms Treated with Surgical or Endovascular Intervention during Follow-up

Takashi Horiguchi, M.D., Takenori Akiyama, M.D., Satoshi Takahashi, M.D., and Kazunari Yoshida, M.D.

Department of Neurosurgery, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

Summary: To clarify the optimal timing of surgical or endovascular treatment for patients with small-sized (<5 mm) unruptured intracranial aneurysms (UIA) with conventional follow-up, we retrospectively evaluated the characteristics of UIA that ruptured or enlarged during observation. From 1999 to 2014, 316 UIA (271 cases) were initially treated without surgical or endovascular intervention. Four ruptured and 17 grown UIAs were treated with clipping or coil embolization. In these cases, the ratio of the internal carotid to the posterior communicating artery and that of the anterior cerebral artery to the anterior communicating artery was 71%. Intraoperative findings revealed that the bleb formed during follow-up was observed as a very thin wall. Ruptured UIAs are prone to rapid growth. We conclude that location, growth rate, and bleb formation are useful to estimate the risk of rupture of small-sized UIAs during follow-up.

Key words:

- unruptured intracranial aneurysm
- natural history
- surgical intervention

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 44: 276-282, 2016

はじめに

国際未破裂脳動脈瘤調査(ISUIA)¹⁴⁾, SUAVE study, Japan(SUAVE)⁹⁾, UCAS Japan(UCAS)¹³⁾で明らかとなった小型の無症候性未破裂脳動脈瘤(unruptured intracranial aneurysm: UIA)のきわめて低い破裂率を受け, 5 mm未満のUIAには外科的治療適応は少ないとする考え方が一般的になっている⁶⁾. しかし一方で, 経過観察を選択した小型UIAが破裂し, くも膜下出血(subarachnoid hemorrhage: SAH)を発症した報告も多い⁴⁾⁸⁾⁻¹⁰⁾. 破裂を予測した的確な治療介入時期はいまだに明らかではない. われわ

れは, 経過観察の方針となった小型UIAの中で, その後外科的治療の適応となった症例を検討し, 治療介入を決定する因子と的確な介入時期について考察を行った.

対象と方法

2006年1月から2014年12月までに, 当院当科を受診したUIAのうち, 紡錘状, 解離性, 海綿静脈洞部を除外し, 発見時の最大径が5 mm未満で, 脳ドックのガイドライン(GL)⁷⁾に準じて経過観察となり, 主にMRAによる定期的な追跡が3カ月以上可能であった症例を対象に後ろ向き検討を行った. 診療録から, 性, 発見時の年齢, 既往

Table 1 Patient and aneurysm characteristics in rupture cases

Case No.	Age	Sex	An location	Initial diameter (mm)	Bleb	Growth process (mm)	An multiplicity	Bleb formation	HT	Smoking	FH of SAH	Duration 1 (months)	Duration 2 (months)	Treatment	Out-come (mRS)	Annual growth rate
1	74	F	IC-PC	3	+	3→5	—	+	—	—	—	11	1	Clipping	0	2.2
2	67	F	IC-PC	3	—	3→5	—	—	—	—	—	6	0	Clipping	0	4
3	55	F	IC-PC	3	—	3→4	—	—	+	+	—	9	7		6	1.3
4	52	F	MCA	2	—	2→2→2→2→2.5→3	+	—	+	—	—	48	4	Clipping	0	0, 25
Average 62												18.5	3			2.5

M: male, F: female, An: aneurysm, IC-PC: internal carotid-posterior communicating artery, MCA: middle cerebral artery, HT: hypertension, FH: family history, SAH: subarachnoid hemorrhage, mRS: modified Rankin Scale

Duration 1: time interval between aneurysmal findings and detection of growth

Duration 2: time interval between aneurysmal rupture and detection of final growth

歴、喫煙習慣、SAHの家族歴、局在と最大径、bleb、多発性、形態変化(不変、増大、形状変化、破裂)と時期、転帰を抽出し、開頭症例は術中ビデオで瘤壁の観察を行った。UIA増大の定義は「画像上1 mm以上の変化」とし、blebの出現を「形状変化」とした。増大した症例では、Chmayssaniらの方法¹⁾で「年間増大速度(mm/年)」= {(初めて1 mm以上の増大を確認したときのサイズ) - (発見時のサイズ)} / 観察期間を算出した。

結 果

271例、316瘤(男性98名、女性173名、発見時の年齢19-89歳:平均62.7歳、単発瘤183個、多発瘤133個)が対象となり、観察期間は平均55.2カ月(3カ月-15年、1,243人・年、1,497瘤・年)で、発見から初回は3-6カ月後に、その後は半年-1年ごとに繰り返し再検査が施行されていた。局在は、内頸動脈(internal carotid artery: IC) C1が41個(13%)、IC C2/3が131個(41.5%)、前交通動脈瘤(anterior communicating artery: a-com)が19個(6%)、中大脳動脈瘤(middle cerebral artery: MCA)が83個(26.3%)、前大脳動脈瘤(anterior cerebral artery: ACA)が11個(3.5%)、後大脳動脈瘤が10個(3.2%)、脳底動脈瘤が17個(5.4%)、椎骨動脈瘤が4個(1.3%)であった。最大径は2 mm未満が96個(30.4%)、2 mm以上4 mm未満が152個(48.1%)、4 mm以上が68個(21.5%)であった。

観察期間中に4瘤が破裂した(破裂群: **Table 1**)。全員が女性で、年間破裂率は0.27% (単発瘤0.4%、多発瘤0.14%)、3例が内頸動脈後交通動脈(IC-posterior communicating artery: IC-PC)、1例がMCAであった。3例で破裂前に画像上の動脈瘤増大を認め、1例は形状変化も伴っていた。症例2も、破裂数日前に複視を自覚しており、増大が推測された。3例が発見から1年以内に増大し、増大から破裂までが平均3カ月、年間増大速度は平均2.5 mm/年であった。SAHの家族歴を有する例はなかった。

破裂を伴わない増大が27瘤(8.5%)で認められ、年間増

大率は1.8% (単発瘤2.2%、多発瘤1.4%)であった。**Table 2**に示す17例(63%)は治療介入(増大治療群: クリッピング14例、コイル塞栓3例)がなされた。男性7例、女性10例で、ACAが2例、a-comが4例、IC C1が7例、MCAが3例、脳底動脈瘤が1例であった。SAHの家族歴は2例に認められた。形状変化を認めた9例(52.9%)は全例で開頭術が施行され、blebは赤色の薄い壁として観察された。発見から増大までは平均34.1カ月、増大から治療までは平均14.4カ月、年間増大速度は平均0.75 mm/年であった。

Table 3に示す10例は、増大確認後も定期的経過観察が選択された(増大観察群)。男性2例、女性8例で、MCAが7例、ACAが1例、a-comが1例、IC C3が1例であった。10例ともSAHの家族歴および形状変化は認めず、発見から増大までは平均40.8カ月、年間増大速度は平均0.41 mm/年であった。

3群間における発見から増大確認までの期間、および年間増大速度の平均値は、ともに統計学的有意差を認めなかったが(One-way Factorial ANOVA)、破裂群はより短期間で増大にいたり、年間増大速度も速い傾向にあった(**Fig. 1**)。以下に代表症例を示す。

症 例

〈症例4〉 52歳、女性。

脳ドックで指摘された右MCAの最大径2 mmのUIA(**Fig. 2A**)。多発瘤かつ高血圧もあるが、経過観察とした。MRAで3年間は変化がなく(**Fig. 2B**)、4年目にわずかな増大を認め(**Fig. 2C**)、3カ月後に3 mmへ増大(**Fig. 2D**)し、1カ月後にSAHを発症し(**Fig. 2E**)、緊急開頭術を施行した(**Fig. 2F**)。術後経過は良好であった。

〈症例21〉 61歳、女性。

脳ドックで指摘された右MCAの最大径3 mmのUIA(**Fig. 3A**)。危険因子はなく、経過観察とした。MRAで3

Table 2 Patient and aneurysm characteristics in cases treated with surgical or endovascular intervention

Case No.	Age	Sex	An location	Initial diameter (mm)	Bleb	Growth process (mm)	An multi-plicity	Bleb formation	HT	Smoking	FH of SAH	Duration 1 (months)	Treatment	Outcome (mRS)	Annual growth rate
5	64	F	ACA	3	—	3→4→6	—	—	—	—	—	12	Clipping	0	1
6	78	F	ACA	3	—	3→3→3→3→4→5	—	+	—	—	—	48	Clipping	0	0.25
7	56	M	A-com	2.5	—	2.5→2.5→2.5→2.5→2.5→4	+	—	—	—	—	60	Coil	0	0.3
8	52	M	A-com	2	—	2→2→2→3→3→3→4	—	+	—	—	—	36	Clipping	0	0.3
9	57	M	A-com	2	—	2→2→2→2→2→2→4	—	+	+	+	—	72	Clipping	0	0.3
10	64	M	A-com	3	—	3→4	—	—	+	—	—	18	Coil	0	0.7
11	77	M	Ba	3	—	3→3→3→4	—	—	+	—	—	36	Coil	1	0.3
12	71	F	IC-anchor	3	—	3→3→3→3→4	—	—	+	—	+	48	Clipping	0	0.25
13	62	F	IC-PC	1	—	1→1→2→3→3→4→4→4→5	+	+	—	—	—	24	Clipping	0	0.5
14	56	F	IC-PC	3	—	3→3→3→4	+	—	+	—	—	36	Clipping	0	0.3
15	73	F	IC-PC	3	—	3→4	+	+	—	—	—	9	Clipping	0	1.3
16	61	F	IC-PC	3.5	—	3.5→3.5→3.5→4.5	+	—	+	—	—	36	Clipping	0	0.3
17	55	F	IC-PC	3	—	3→5	+	+	—	—	+	6	Clipping	0	4
18	75	M	IC-PC	3.5	—	3.5→3.5→3.5→3.5→4→4.5	—	+	—	—	—	60	Clipping	0	0.25
19	65	M	MCA	3	—	3→3→4→4→4→4→4→5	—	—	—	—	—	24	Clipping	0	0.5
20	61	F	MCA	3	—	3→4	—	+	—	—	—	6	Clipping	0	2
21	61	F	MCA	3	—	3→3→3→3→4	—	+	—	—	—	48	Clipping	0	0.25
Average 64				2.794117647								34.05882			0.7529412

M: male, F: female, An: aneurysm, ACA: anterior cerebral artery, a-com: anterior communicating artery, Ba: basilar artery, IC-anchor: internal carotid-anterior choroidal artery, IC-PC: internal carotid-posterior communicating artery, MCA: middle cerebral artery, HT: hypertension, FH: family history, SAH: subarachnoid hemorrhage, mRS: modified Rankin Scale

Duration 1: time interval between aneurysmal findings and detection of growth

Duration 2: time interval between aneurysmal treatment and detection of final growth

Table 3 Patient and aneurysm characteristics in aneurysmal growth cases without surgical or endovascular intervention

Case No.	Age	Sex	An location	Initial diameter (mm)	Bleb	Growth process (mm)	An multi-plicity	Bleb formation	HT	Smoking	FH of SAH	Duration 1 (months)	Out-come (mRS)	Annual growth rate	
22	76	F	ACA	3	—	3→4→4→5→6→7→7→8→8→9	—	—	—	—	—	12	0	1	
23	79	F	A-com	2	—	2→2→2→3→3→3→3→4→4→4→4	+	—	—	—	—	48	0	0.25	
24	78	F	ICA C3	4	—	4→4→4→4→4→4→4→5→5	+	—	—	—	—	84	0	0.14	
25	60	F	MCA	3	—	3→3→3→3→5→5→5→5→5→5→5→5	+	—	+	—	—	48	0	0.5	
26	69	M	MCA	4	—	4→4→5→5→5	—	—	+	+	—	—	24	0	0.5
27	67	M	MCA	2	—	2→2→3→3→3→3→3→3	—	—	+	—	—	24	0	0.5	
28	72	F	MCA	1.5	—	1.5→1.5→1.5→2→2→2.5→2.5→2.5→2.5	—	—	—	—	—	60	0	0.2	
29	62	F	MCA	2	—	2→2→3→3→3→3→3→3→3	—	—	+	—	—	24	0	0.5	
30	60	F	MCA	2	—	2→2→2→3→3→3	—	—	—	—	—	36	0	0.3	
31	60	F	MCA	3	—	3→3→3.5→3.5→4→4→4.5→5	+	—	+	—	—	48	0	0.25	
Average 68				2.65								40.8		0.414	

M: male, F: female, An: aneurysm, ACA: anterior cerebral artery, a-com: anterior communicating artery, IC: internal carotid artery, IC-PC: internal carotid-posterior communicating artery, MCA: middle cerebral artery, HT: hypertension, FH: family history, SAH: subarachnoid hemorrhage, mRS: modified Rankin Scale

Duration 1: time interval between aneurysmal findings and detection of growth

Fig. 2 Case 4:

A	E
B	F

A: MRA at second growth, **B:** MRA at diagnosis, **C:** MRA at first growth, **D:** MRA at second growth, **E:** CT at the time of rupture, **F:** operative findings

Fig. 3 Case 21:

A	B	C
D	E	

A: MRA at diagnosis, **B:** 1 year later, **C:** 3 years later, **D:** at the time of growth, **E:** operative findings.
 White arrowhead indicates aneurysm, yellow arrowhead indicates bleb

年間に変化を認めなかった(**Fig. 3B, C**)が、4年目にbleb形成を伴う増大(4 mm)を認めた(**Fig. 3D**)。2カ月後に開頭術を施行した。術中所見では複数の薄い壁のblebが認められた(**Fig. 3E**)。術後経過は良好であった。

〈症例 31〉 60 歳、女性。

脳ドックで指摘された右 MCA の最大径 2 mm の UIA (**Fig. 4A**)。多発瘤で高血圧もあったが、経過観察とした。翌年の MRA では、著変なしであった(**Fig. 4B**)が、3 年目の所見を発見時と比較すると 1 mm 弱の増大を認めた(**Fig. 4C**)。その後も 5 年間でわずかな増大を続け(**Fig. 4D-F**)、発見から 7 年で 5 mm となったが bleb は認めなかった(**Fig. 4G**)。以後も経過観察を継続している。

考 察

1. 破裂率と危険因子からの破裂予測

本研究における年間破裂率は 0.27 % であり、UCAS の 0.36 %¹³⁾、SUAVE の 0.54 %⁹⁾ よりも低かった。GL⁷⁾に準拠して治療適応となった症例を除いた結果であると考えられる。316 瘤の内訳も、GL が「5 mm 未満であっても治療の検討を推奨している IC-PC、a-com、後方循環」⁷⁾はおおの 13%、6%、6.7%と低頻度で、一方、破裂率は低いとされる IC C3 と MCA¹³⁾の動脈瘤が約 74%を占めていた。

SUAVE⁹⁾で破裂にかかわるとされた危険因子のうち、高血圧は 2 例ともに降圧剤による良好な管理がなされていた。年齢 50 歳未満、径 4 mm 以上の症例はなく、多発性に関しては、単発瘤が破裂する傾向にあり、本研究では危険因子が少ない症例を観察対象としている可能性があると考えられる。一方、破裂をきたした 4 例はいずれも女性であり、3 例が IC-PC であった。いずれも UCAS¹³⁾で破裂の危険因子とされ、より慎重な経過観察と時期を逸さない積極的な治療介入が必要であると考えられる。

2. 増大率と危険因子からの増大予測

本研究における増大率は 8.5 % であり、年間増大率の 1.8 % は、997 人・年を追跡した Inoue ら²⁾の報告とも一致する。SUAVE では、女性、動脈瘤径 4 mm 以上、多発性、現在の喫煙が増大の独立危険因子とされた⁹⁾が、本研究ではむしろ単発瘤が増大する傾向にあり、喫煙の関与も低いと考えられた。高血圧は 11 例(41%)で認められたが、全例で投薬による良好な管理が行われており、従来の危険因子では増大予測は困難であった。局在では a-com と ACA の増大確率が おおの 26.3 % (5/19)、27.3 % (3/11) と高く、次いで IC-PC の 16.7 % (6/36)、MCA の 12 % (10/83) であった。a-com と ACA は SUAVE でも高い破裂率が報告されており⁹⁾(おのおの 3.3%、8.3%)、積極的な治療の

介入を考慮する必要がある。性別では、全体では女性が占める割合が 67%と高く、IC C1 の 86% (6 例)が女性であったのに対し、a-com の 80% (4 例)は男性であった。UCAS、SUAVE、Jikei 研究³⁾のメタ解析をもとに作成された、日本人独自の動脈瘤破裂リスク予測スコア¹²⁾は、性別よりも局在に高い点数が加算されている。これは UIA の部位がきわめて重要な破裂予測因子であることを意味しているが、経過観察中の増大に関しても、破裂を予測した治療介入の決定因子として重要であると考えられた。

3. 増大の意義—特に増大速度と形状変化について

Yonekura¹⁵⁾は脳動脈瘤の発生から増大・破裂にいたるまでのパターンを「発生後短期間(数日から数カ月)のうちに破裂する」タイプ 1、「発生後経年的に徐々に増大する過程で破裂する」タイプ 2、「発生後経年的に徐々に増大するが破裂しない」タイプ 3、「発生後小さな動脈瘤のまま形もサイズも変化しない」タイプ 4 に分類した。われわれの症例では、破裂にいたった全例で破裂前の増大を確認または推測し得た。いずれも、増大認識の段階でただちに治療介入できれば破裂にいたらなかったと考えられるが、問題は増大確認から破裂までが 3 症例で数日、1 カ月、4 カ月と短期間であったために、治療介入が実現しなかった点にある。UIA の破裂が発見後早期に生じることがは多数報告されている⁴⁾⁵⁾⁸⁾⁹⁾が、これらは破裂が迫った Yonekura のタイプ 2 をみていることになる。発見された直後の小型 UIA に関しては、時間軸の情報が不明であり、タイプ 2 の症例を選別できない。破裂を未然に予防することは、タイプ 2 を見極めることを意味するが、そのためには、発見から数カ月以内に増大の有無を再度画像で確認し、治療介入の適応を検討することが必要である。GL では経過観察の間隔を半年から 1 年と推奨している⁶⁾⁷⁾が、われわれは、全例で最初の再検査は 3 カ月以内に行うべきであり、破裂局在を含めた危険因子を有する症例に関しては、より慎重に観察期間を設定するべきだと考えている。Matsumoto ら⁵⁾は、経過中に破裂をきたした 17 例のうち 9 例が 2 年以内に生じていたことから、発見から 2 年間は 1 年よりも短い間隔で経過観察を行うことを推奨しており、妥当な指針だと思われる。

それでは、経過観察中に増大する UIA はすべて治療の対象となるのであろうか。Inoue ら²⁾の報告では、拡大した脳動脈瘤の年間破裂率は 18.5 % ときわめて高く、Chmayssani ら¹⁾は破裂にいたった UIA の 90%が破裂前に増大したと報告している。しかし一方で、Yonekura のパターン 3 に該当する症例に外科的治療が妥当なのかは明らかではない。SUAVE でタイプ 3 は 6.7 % を占めている⁹⁾が、われわれの増大経過観察群は 10 瘤 3.2%であり、やや

Fig. 4 Case 31:
A: MRA at recent examination, **B:** MRA at diagnosis, **C:** 1 year later,
D: 3 years later, **E:** 5 years later, **F:** 6 years later, **G:** 7 years later.
 White arrowhead indicates aneurysm

少ない頻度であった。これは治療介入を行った17例の中に、タイプ3が含まれている可能性を示唆している。しかし、現実的に、増大したUIAを個々の症例でタイプ2か3に分類することは難しい。われわれは、増大時の治療介入を判断する材料として、形状変化と年間増大速度に注目した。今回経験した形状変化を伴う増大例においては、9例全例でblebが非常に菲薄化した赤い色調の壁として観察され、破裂の危険性が高いと推測された。症例21は形状変化を伴う増大とはいえ、いまだにサイズが4mmのMCAであり、治療の介入には悩んだが、術中所見から正しい判断と確信した。高田ら¹¹⁾も経過観察中に増大したUIAの術中所見は、14例全例で増大部またはblebが菲薄化した壁であったことを述べている。形状変化を伴う増大は破裂のリスクと考え、その時点でのサイズや局在に固執することなく、迅速に治療の介入を行う必要がある。

年間増大速度は、増大観察群よりは増大治療群が、増大治療群よりは破裂群が、それぞれ速い傾向を示した。少なくとも2時点で計測された7mm以下のUIAを対象としたChmayssaniら¹⁾の報告では、拡大率に有意差は認めずわれわれとは異なる結果であるが、対象が異なること、3群間の比較であること、2時点目を「初めて1mm以上の増大を確認したときのサイズ」と限定していること、が関与していると考えられる。UIAの破裂がより早期に生じるのであれば、年間増大速度も破裂群で高くなるのは理にかなっている。破裂にいたった症例4はblebの形成はないが、dome neck aspect比が大きい細長い形状への変化であり、4年間変化がなかったものの、増大を確認した後の年間増大速度は1.33mm/年と速く、3mmに発育した段階でより迅速に治療を介入させるべき症例であった。年間増大速度の意義については、今後のさらなる症例蓄積を待ちたい。

結 語

発見時に経過観察が妥当と判断された5mm未満のUIAにおいては、局在(a-com, IC-PC)に加え、速い年間増大速度と形状変化(blebあるいは細長い変形)を伴う増大が破裂の危険が高く、迅速に治療介入を行う必要がある。治療介入時期を逃さないためには、2回目の検査は3カ月以内に行い、その後も半年ごとの定期検査を2年間は継続すべきである。

本論文の要旨は、第44回日本脳卒中の外科学会(2015年3月27日、広島)において発表した。

文 献

- 1) Chmayssani M, Rebeiz JG, Rebeiz TJ, *et al*: Relationship of growth to aneurysm rupture in asymptomatic aneurysms ≤ 7 mm: a systematic analysis of the literature. *Neurosurgery* 68: 1164-1171, 2011
- 2) Inoue T, Shimizu H, Fujimura M, *et al*: Annual rupture risk of growing unruptured cerebral aneurysms detected by magnetic resonance angiography. *J Neurosurg* 117: 20-25, 2012
- 3) Ishibashi T, Murayama Y, Urashima M, *et al*: Unruptured intracranial aneurysms: Incidence of rupture and risk factors. *Stroke* 40: 313-316, 2009
- 4) 籾 琢郎, 木矢克造, 溝上達也, ほか: 経過観察中にくも膜下出血を発症した未破裂脳動脈瘤症例の臨床的検討. 脳卒中の外科 41: 334-338, 2013
- 5) Matsumoto K, Oshino S, Sasaki M, *et al*: Incidence of growth and rupture of unruptured intracranial aneurysms followed by serial MRA. *Acta Neurochir (Wien)* 155: 211-216, 2013
- 6) 日本脳ドック学会 脳ドックの新ガイドライン作成委員会編: 脳ドックのガイドライン 2008 第三版. 東京, 響文社, 2008, pp53-59
- 7) 日本脳ドック学会 脳ドックの新ガイドライン作成委員会編: 脳ドックのガイドライン 2014 第四版. 東京, 響文社, 2014, pp71-84
- 8) 沖山幸一, 永野 修, 町田利生, ほか: 未破裂脳動脈瘤の自然経過と治療成績. 脳卒中の外科 36: 187-192, 2008
- 9) Sonobe M, Yamazaki T, Yonekura M, *et al*: Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVE study, Japan. *Stroke* 41: 1969-1977, 2010
- 10) 菅 貞郎, 美原 貫, 片山正輝, ほか: くも膜下出血における既知の未破裂脳動脈瘤破裂症例の増加—単一施設における継続的検討. 脳卒中の外科 41: 329-333, 2013
- 11) 高田英和, 佐々木雄彦, 杉尾啓徳, ほか: 経過観察中に増大した未破裂脳動脈瘤の手術所見. 脳卒中の外科 39: 188-192, 2011
- 12) Tominari S, Morita A, Ishibashi T, *et al*: Prediction model for 3-year rupture risk of unruptured cerebral aneurysms in Japanese patients. *Ann Neurol* 77: 1050-1059, 2015
- 13) The UCAS Japan Investigators: The Natural Course of Unruptured Cerebral Aneurysms in a Japanese Cohort. *N Engl J Med* 366: 2474-2482, 2012
- 14) Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, *et al*: Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362: 103-110, 2003
- 15) Yonekura M: Importance of prospective studies for deciding on a therapeutic guideline for unruptured cerebral aneurysm. *Acta Neurochir Suppl* 82: 21-25, 2002