症 例

経過観察中に破裂をきたした未破裂脳動脈瘤に関する検討

中野 智行¹, 菅原 貴志¹, 稲次 基希¹, 田中 洋次¹,
吉野 義一², 成相 直¹, 根本 繁², 前原 健寿¹

Rupture of Conservatively Managed Unruptured Intracranial Aneurysms: A Single-center Analysis

Tomoyuki NAKANO, M.D.¹, Takashi SUGAWARA, M.D., Ph.D.¹, Motoki INAJI, M.D., Ph.D.¹,
Yoji TANAKA, M.D., Ph.D.¹, Yoshikazu YOSHINO, M.D., Ph.D.², Tadashi NARIAI, M.D., Ph.D.¹,
Shigeru NEMOTO, M.D., Ph.D.², and Taketoshi MAEHARA, M.D., Ph.D.¹

¹Department of Neurosurgery, Tokyo Medical and Dental University, and ²Department of Endovascular Surgery, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

Summary: Relatively small unruptured intracranial aneurysms (UIAs) are often managed conservatively. However, rupture of UIA during follow-up occurs occasionally in clinical situations. We retrospectively analyzed cases of ruptured UIAs followed in our institution between 2012 and 2016. Four patients presented with subarachnoid hemorrhage caused by ruptured aneurysms during observation. We calculated the rupture-risk score on the basis of two meta-analyses previously reported. However, these were not effective to estimate the rupture risk of relatively small aneurysms in these cases. Meanwhile, aneurysmal growth was detected in all the cases, which also had at least one risk factor for aneurysm growth. Thus, increase in aneurysm size might be an indicator of rupture, and a slight growth in size should be carefully and seriously considered as a risk factor of rupture to prevent the rupture of small aneurysms.

Key words:

- unruptured intracranial aneurysm
- subarachnoid hemorrhage
- natural history
- follow-up

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 45: 394-397, 2017

背 景

近年、未破裂脳動脈瘤(unruptured intracranial aneurysm: UIA)の治療選択に関しては、国際未破裂脳動脈瘤調査(International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms: ISUIA)¹⁾、Unruptured Cerebral Aneurysm Study(UCAS) Japan(UCAS)⁸⁾などの大規模臨床研究により公表されたエビデンスが勘案されている。脳動脈瘤径5-7 mmを境界に破裂リスクが上昇することから、5 mm未満のUIAは治療介入をせず経過観察を選択することが

多い。しかし、実際にくも膜下出血(subarachnoid hemorrhage: SAH)を引き起こした破裂動脈瘤のうち5 mm未満のものも少なくない⁶⁾。今回われわれは、UIAの経過観察中に脳動脈瘤破裂を認めた当施設の4症例について、破裂・増大リスクファクターに関して過去のエビデンスと照らし合わせて検討した。

症 例

2012年3月から2016年3月までに、UIAに対し外来で経過観察を行い、脳動脈瘤破裂によるSAHで当施設に入

¹東京医科歯科大学 脳神経外科, ²東京医科歯科大学 血管内治療科(受稿日 2016. 11. 4)(脱稿日 2017. 4. 21)[連絡先: 〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45 東京医科歯科大学 脳神経外科 中野智行] [Address correspondence: Tomoyuki NAKANO, M.D., Department of Neurosurgery, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan]

Table 1 Characteristics of the patients and aneurysms at follow-up and aneurysmal rupture in each case

Case No.	Age	Sex	Site	Initial diameter (mm)	Diameter during follow-up (mm)	Ruptured An diameter (mm)	Follow-up duration (month)	Growth during follow-up	Growth at rupture	PMH of HTN	Daughter sac	PMH of SAH	Multi-plicity	Smoking	FH of SAH
1	74	F	ACA	4.0	4.0	6.0	106	–	+	+	–	–	+	–	–
2	73	F	IC-PC	Infundibular dilatation	3.3	4.5	93	+	+	–	–	–	–	–	–
3	52	F	IC-PC		2.0	3.1	109	+	+	+	+	+	+	–	–
4	82	F	BA-top	10.0	18.0	18.8	170	+	+	+	–	–	–	–	–

ACA: anterior cerebral artery, An: aneurysm, BA: basilar artery, F: female, FH: family history, HTN: hypertension, IC-PC: internal carotid-posterior communicating artery, PMH: past medical history, SAH: subarachnoid hemorrhage, MCA: middle cerebral artery

院した患者のうち、少なくとも2回以上画像検査を行っていたものは4症例あった(**Table 1**)。

〈症例1〉74歳，女性。

発見時は65歳，右前大脳動脈(anterior cerebral artery: ACA)遠位部に4 mm(**Fig. 1A**)，右中大脳動脈に2 mmの動脈瘤を指摘され，大きさに変化はなく経過していたが(**Fig. 1B**)，106カ月後に右ACAの動脈瘤が破裂した。破裂の動脈径は6 mmと増大を認めていた(**Fig. 1C**)。

〈症例2〉73歳，女性。

66歳時に左内頸動脈後交通動脈(internal carotid artery-posterior communicating artery: IC-PC)のinfundibular dilatationを指摘され(**Fig. 1D**)，74カ月の経過で3.3 mm大に増大した(**Fig. 1E**)。本人に治療希望がなく経過観察していたが，93カ月目に破裂した。破裂時の動脈径は4.5 mmと増大を認めていた(**Fig. 1F**)。

〈症例3〉52歳，女性。

42歳時に左IC-PCの破裂動脈瘤でneck clippingを施行された。その際，右IC-PCにも2.0 mm大の動脈瘤を指摘され(**Fig. 1G**)，52カ月後3.1 mm大に増大していたため手術治療をすすめていたが(**Fig. 1H**)，本人が拒否していた。109カ月の経過で破裂，破裂時の動脈径は6.6 mmと増大を認めていた(**Fig. 1I**)。

〈症例4〉82歳，女性。

67歳時，他院で脳底動脈に10 mm大の動脈瘤を指摘され，80歳時に18 mm大に増大していたが治療希望がなく，170カ月の経過で破裂した。破裂時の動脈径は18.8 mmとさらなる増大を認めていた。

UCAS, Small Unruptured Aneurysm Verification Study(SUAVe), Jikei study³⁾(以下，Japanese series)を

含めたメタアナリシスによる3年間の動脈瘤破裂リスク予測スコア⁷⁾と，それらに海外の大規模臨床研究の結果を加えたメタアナリシスによる5年間の動脈瘤破裂リスク予測スコア(PHASES score)²⁾を算出した(**Table 2**)。

考 察

UIAはこれまでのさまざまな報告により，全人口の約3%が有していると報告されている¹⁰⁾。しかし，UIAの破裂に関する真の自然歴は，治療介入が行われるため知ることとはできない⁵⁾。さらに，画像診断の向上により今後UIAの発見数は多くなると予想される¹⁾。5 mm未満のUIAは治療介入をせず経過観察を選択することが多いが，その症例数も多くなると考えられる。しかし，経過観察中に破裂をきたすUIAも臨床においてまれに経験する。それらの治療介入に際しては，これまで蓄積された大規模臨床データのエビデンスによって考慮される。

前出のJapanese seriesとPHASESの破裂リスクスコアは，いずれもサイズと局在に高い加点が付与されている。特に症例4のような18 mmの動脈瘤を有する症例は，破裂リスクも高かった。この症例は動脈瘤が大きく，破裂スコアが突出して高かったものの，高齢であり家族の希望で経過観察がなされ，結果的に破裂にいたった。一方で，7 mm未満のUIAは加点されないため，症例4を除く残りの3例ではJapanese seriesで平均2.0%/3 y(0.9-3.7%/3 y)，PHASESで平均3.3%/5 y(2.4-4.3%/5 y)と低かった。そのため，破裂した比較的小型のUIAに関しては，上記リスクスコアでは捉えることのできない新たな破裂リスク因子に関しても着目する必要があると考えられた。

今回の4症例すべてにおいて，経過観察中，破裂時を含めすべてに動脈瘤の増大が認められた(**Fig. 2**)。しかし，前出のリスクスコアでは増大傾向は勘案されていない。一方で，増大傾向を示すUIAは破裂しやすいとの報告があり⁴⁾⁹⁾，また，UIAが増大するリスク因子として，女性，

Fig. 1 Images from each case. No image was available for Case 4 because it was detected and followed in another institution.

A	B	C
D	E	F
G	H	I

Case 1: A right distal anterior cerebral artery (ACA) aneurysm was detected (A), and the size did not change during the follow-up period (B). The aneurysm showed growth and bleb formation after it ruptured (C). The magnetic resonance image, computed tomography angiogram (CTAG) and cerebral angiogram are shown.

Case 2: A left internal carotid-posterior communicating artery (IC-PC) aneurysm was initially observed as an infundibular dilatation (white arrowhead) only on this magnetic resonance imaging (MRI) view (D). It grew and was clearly demonstrated with a follow-up CTAG (E). Further enlargement was demonstrated on CTAG performed for aneurysmal rupture (F).

Case 3: CTAG demonstrated a right IC-PC aneurysm (white arrowhead) when the contralateral IC-PC ruptured aneurysm was treated (G). The aneurysm increased in size (H) and ruptured with an irregular protrusion (I). The white arrow indicates the posterior clinoid process.

4 mm 以上の瘤，多発例，喫煙歴が挙げられていた⁶⁾。今回の症例で，すべてにおいて上記の増大リスクを少なくとも1つ伴っていた。つまり，破裂リスクスコアが低かった場合においても，増大のリスクをもつ症例は，経時的に増大を示す危険性をもっており，さらに動脈瘤の増大は破裂のリスクと考えられるため，早めに治療を考慮してもよい可能性が考えられた。しかし，症例1のようにリスクスコアが低く，増大するリスクを有するも当時の観察間隔(12

カ月ごと)では経時的増大を示さず，突然増大し破裂した症例も存在した。観察間隔を狭めることでわずかな変化を捉えることができた可能性はあるが，最適観察間隔の判断は難しく個々の症例で判断する他ないのが現状であり，特に長期間変化のない症例に関して短期間に follow-up を行うことは現実的には難しいと考えられる。

今回の症例には，増大を検知していても家族が治療を希望しなかった症例や，本人が治療に積極的ではなく経過観

Table 2 Rupture risk score and rupture risk in a Japanese series and PHASES in each case

Case No.	Risk score in the Japanese series	Probability of rupture in 3 years (%) in the Japanese series	PHASES risk score	Predicted 5-year risk of rupture (%) based on PHASES score
1	3	0.9	8	3.2
2	4	1.4	7	2.4
3	6	3.7	9	4.3
4	9	17	14	17.8

Fig. 2 Aneurysm diameter measured initially, at follow-up, and at rupture. The mark of X represents the rupture of the unruptured intracranial aneurysms.

察した症例が含まれていたが、それらの症例に対して、もう少し積極的に治療介入を推奨することを考慮してもよかった可能性がある。しかし、今回検討した症例数は少なく、経過観察中のUIAが破裂する症例はまれであるため、さらなるデータの蓄積が必要であると考えられた。

結 語

経過観察されていたUIAの破裂はまれに経験することであるが、UIAの大きさに重点が置かれている破裂リスクスコアだけで治療介入を判断すると、治療の機会を逸する可能性はまれではあるが存在する。UIAが比較的小型であっても、経過観察中にわずかでも増大傾向のある症例には積極的な治療介入を、また増大のリスク因子をもつUIAに関してはclose follow-upを考慮することが理想であるが、現実的には個々の症例によって検討する必要がある。

ると考えられる。

本論文の要旨は、第45回日本脳卒中の外科学会(2016年4月15日、札幌)において発表した。

文 献

- 1) Gabriel RA, Kim H, Sidney S, *et al*: Ten-year detection rate of brain arteriovenous malformations in a large, multiethnic, defined population. *Stroke* 41: 21-26, 2010
- 2) Greving JP, Wermer MJ, Brown RD Jr, *et al*: 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) Ishibashi T, Murayama Y, Urashima M, *et al*: Unruptured intracranial aneurysms: Incidence of rupture and risk factors. *Stroke* 40: 313-316, 2009
- 4) Mehan WA Jr, Romero JM, Hirsch JA, *et al*: Unruptured intracranial aneurysms conservatively followed with serial CT angiography: could morphology and growth predict rupture? *J Neurointerv Surg* 6: 761-766, 2014
- 5) Rasmussen PA, Mayberg MR: Defining the natural history of unruptured aneurysms. *Stroke* 35: 232-233, 2004
- 6) Sonobe M, Yamazaki T, Yonekura M, *et al*: Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVE study, Japan. *Stroke* 41: 1969-1977, 2010
- 7) 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
- 8) UCAS Japan Investigators: The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* 366: 2474-2482, 2012
- 9) Villablanca JP, Duckwiler GR, Jahan R, *et al*: Natural history of asymptomatic unruptured cerebral aneurysms evaluated at CT angiography: growth and rupture incidence and correlation with epidemiologic risk factors. *Radiology* 269: 258-265, 2013
- 10) Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, *et al*: Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 10: 626-636, 2011
- 11) 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