特集 脳動脈瘤

原 著

くも膜下出血をきたした微小脳動脈瘤(5 mm 未満)の臨床的検討

阿部 大数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

The Clinical Analysis of Small (Less than 5 mm) Ruptured Aneurysms

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

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

Summary: Background: Aneurysms less than 5 mm in diameter (small aneurysms) are generally believed to have a low rupture rate. In our clinical experience, they are often found ruptured, causing subarachnoid hemorrhage (SAH). Herein, we report our investigation on the characteristics, severity, and prognosis of cases of ruptured small aneurysm.

Patients and Methods: We reviewed the data of 158 consecutive patients with aneurysmal SAH (except for those with dissecting aneurysms) treated in our hospital between 2009 and 2014. The maximum size, configuration, location, and distribution of aneurysms were examined using computed tomography angiography or digital subtraction angiography. We chose the following 7 risk factors for rupture to examine 53 cases of small ruptured aneurysms: age (< 50 years old), aneurysm with daughter sac, past medical history of hypertension, multiple aneurysms, family history of SAH, smoking habits, and excessive alcohol intake. In addition, we compared these 53 cases to the rest of the group with regard to symptoms (Hunt and Hess grade [H&H]), amount of hemorrhage (modified Fisher grade [mFisher]), prognosis (modified Rankin Scale [mRS]), and number of risk factors.

Results: Of the 158 cases of ruptured aneurysms, 49 involved the anterior communicating artery (Acom), 41 involved the middle cerebral artery (MCA), 29 involved the internal carotid-posterior communicating artery (IP-PC), and 39 involved other locations. The average maximum diameter was 6.6 mm (range: 1.2–30 mm). Among the 53 small aneurysm cases (34% of the total), 33% were located in the Acom, 28% in the IC-PC, and 17% in the MCA. In low sites with infrequent aneurysms such as the internal carotid-anterior choroidal artery (IC-ACh) or the basilar top artery (BA top), small aneurysms accounted for more than 50%. After analysis of the risk factors for the 53 small aneurysm cases, 4 patients (8%) had no risk factors. There was no statistically significant difference between H&H grade, mFisher grade, mRS, and the number of risk factors between the groups with small aneurysms and aneurysms 5 mm or larger.

Conclusion: Cases with ruptured small aneurysms (<5 mm in diameter) accounted for approximately one-third of aneurysmal SAH cases in our institution. Many ruptured small aneurysms were located in the Acom or IC-PC. Four patients (8%) with ruptured small aneurysms had no risk factors.

Further study is needed to identify the characteristics of ruptured small aneurysms.

Key words:

- SAH
- small aneurysm
- risk factor

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 46: 122–126, 2018

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. 9. 29)(脱稿日 2017. 6. 8)[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 阿部大数] [Address correspondence: Daisu ABE, M.D., Department of Neurosurgery, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan]

はじめに

脳動脈瘤の破裂は、くも膜下出血(subarachnoid hemorrhage: SAH)の主たる病因であり、未破裂脳動脈瘤の段階で治療介入をすることで、破裂を予防し得る。しかし、どのような未破裂脳動脈瘤に対して治療を施行すべきかという点においてはいまだに議論がある。未破裂脳動脈瘤の自然歴に関するこれまでの報告として、International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA)¹⁵⁾、Unruptured Cerebral Aneurysm Study (UCAS) Japan¹²⁾、Small Unruptured Aneurysm Verification (SUAVE) study¹¹⁾といった研究があり、脳動脈瘤の破裂率は大きさや部位によって異なることが示されてきた。これらにより、一般に動脈瘤径が5 mm未満の未破裂脳動脈瘤は破裂の可能性が低いものと考えられ、急速に増大傾向にあるものや、daughter sacを伴っているなどの形状的特徴がなければ経過観察とされる場合が多い。

一方で、われわれが日常診療において経験するSAH症例では、出血源が5 mm未満の脳動脈瘤(微小脳動脈瘤)であることは少なくない。今回われわれは、破裂をきたした微小脳動脈瘤の特徴、破裂リスクファクターとの関連について検討した。また、5 mm未満の脳動脈瘤と5 mm以上の脳動脈瘤の重症度・予後について比較検討を行った。

対象・方法

この研究は院内倫理審査委員会により認可されている(承認番号1543)。2009年9月から2014年12月の間に

SAHにて当院へ救急搬送された動脈瘤性SAH(aSAH)の中で、解離性脳動脈瘤を除外した連続158例(neck clipping 122例, coiling 36例)を対象とし、後方視的に解析を行った。CT angiographyあるいは脳血管撮影(digital subtraction angiography: DSA)を用いて動脈瘤の部位の分布および最大径の検討を行った。今回、大きさ以外の脳動脈瘤破裂に関連する一般的な危険因子として、① daughter sac(瘤壁の不整な突出)がある、② 高血圧症の既往、③ 多発脳動脈瘤症例、④ SAHの家族歴、⑤ 年齢(50歳未満)、⑥ 大量の飲酒歴(週あたり150 g以上)、⑦ 喫煙習慣の7項目を定義し、各症例におけるリスクファクターの保有数を検討した。

また、脳動脈瘤の最大径が5 mm未満の群と5 mm以上の群とで、来院時の症状〔Hunt and Hess(H & H) grade〕、血腫量、予後〔退院時 modified Rankin Scale(mRS)〕に差があるかを比較検討した。血腫量の評価として、純粋なくも膜下腔の血腫量に対応した grade として扱うために、オリジナルの Fisher¹⁾ group 4の症例については脳内血腫と脳室内血腫を考慮せずに、純粋にくも膜下腔の血腫量のみで Group 1-3へ再分類した grading systemを用いた。ここではこの分類を modified Fisher grade と定義した。統計学的解析としては2群間の比較に χ^2 検定および Mann-Whitney の U 検定を用い、有意水準は5%とした。

結 果

対象症例は158例で、女性75例(47%)、男性83例(53%)であった。平均年齢は59.8歳(12-89歳)であった(**Table 1**)。

Table 1 Patient characteristics and distribution of ruptured aneurysms

	Total	< 5 mm	≥ 5 mm	p value
Age (range)	59.8 (12-89)	61.2 (30-85)	59.1 (12-89)	0.35
Sex: male (%)	83 (53)	25 (47)	58 (55)	0.33
Location of aneurysm				0.03
Acom (%)	51 (32.2)	18 (34)	33 (31.4)	
MCA (%)	41 (26)	7 (13.2)	34 (32.4)	
IC-PC (%)	29 (18.4)	8 (15.1)	21 (20)	
IC-Ach (%)	8 (5.1)	4 (7.5)	4 (3.8)	
Distal ACA (%)	6 (3.8)	4 (7.5)	2 (1.9)	
BA top (%)	4 (2.5)	2 (3.8)	2 (1.9)	
IC ant wall (%)	4 (2.5)	2 (3.8)	2 (1.9)	
BA-SCA (%)	3 (1.9)	3 (5.7)	0 (0)	
Others (%)	12 (7.6)	5 (9.4)	7 (6.7)	
Total	158	53	105	
Maximum diameter (range)	6.6 (1.2-30)	3.3 (1.2-4.8)	8.2 (5-30)	< 0.01

Acom: anterior communicating artery, MCA: middle cerebral artery, IC-PC: internal carotid-posterior communicating artery, IC-Ach: internal carotid-anterior choroidal artery, ACA: anterior cerebral artery, BA: basilar artery, SCA: superior cerebral artery. There was a statistically significant difference in location between aneurysms < 5 mm and ≥ 5 mm (p=0.03).

Fig. 1 Distribution of the number of rupture risk factors in each case. Patients with 2 rupture risk factors were the most common. There was no statistically significant difference between aneurysms < 5 mm and ≥ 5 mm ($p=0.53$).

Fig. 2 Comparison of H & H grade on admission between aneurysm sizes < 5 mm and ≥ 5 mm. There was no statistically significant difference between aneurysms < 5 mm and ≥ 5 mm ($p=0.90$).

5 mm 未満の微小脳動脈瘤は 53 例で、全体の 34% を占めた。全症例の動脈瘤最大径の平均は 6.6 mm (1.2–30 mm) であった。

微小脳動脈瘤の部位別分布は、前交通動脈 (anterior communicating artery : Acom) 18 例 (34%)、内頸動脈-後交通動脈分岐部 (internal carotid-posterior communicating artery : IC-PC) 8 例 (15.1%)、中大脳動脈 (middle cerebral artery : MCA) 7 例 (13.2%)、その他 20 例 (37.7%) であり、5 mm 以上の動脈瘤の分布と比較して統計学的有意差 ($p=0.03$) を認めた (Table 1)。比較的発症頻度の低い内頸動脈-前脈絡叢動脈分岐部 (internal carotid-anterior choroidal artery : IC-ACh) や前大脳動脈遠位部 (distal anterior cere-

Table 2 The number of cases corresponding to each risk factor

	< 5 mm	≥ 5 mm	p value
With daughter sac	29 (55%)	76 (72%)	0.15
Past medical history of hypertension	27 (51%)	42 (40%)	0.19
Smoking habits	19 (36%)	51 (49%)	0.12
Age < 50	14 (26%)	27 (26%)	0.92
Multiple aneurysms	13 (23%)	20 (19%)	0.59
Excessive alcohol intake	8 (15%)	6 (6%)	0.16
Family history of SAH	7 (13%)	26 (25%)	0.1
Without any risk factors	4 (8%)	2 (2%)	0.08

SAH: subarachnoid hemorrhage

There were no statistically significant differences in risk factor between aneurysms < 5 mm and ≥ 5 mm. No rupture risk factors were found in 4 small aneurysm cases.

Fig. 3 Comparison of modified Fisher grade on admission between aneurysm sizes of < 5 mm and ≥ 5 mm. There was no statistically significant difference between aneurysms < 5 mm and ≥ 5 mm ($p=0.87$).

bral artery : ACA)、脳底動脈先端部 [basilar artery (BA) top] といった部位では微小脳動脈瘤が全体の 50% 以上を占めた。

破裂危険因子保有数 (Fig. 1) は、5 mm 未満の群で平均 2.2 個、5 mm 以上の群で平均 2.4 個であり、両群間で有意差を認めなかった ($p=0.53$)。また、各危険因子に関しても 5 mm 未満と 5 mm 以上の群の間に有意差を認めなかった (Table 2)。微小脳動脈瘤例の 8% (4 例) はいずれの破裂危険因子をもたない症例であった。来院時の重症度 (Fig. 2)、血腫量 (Fig. 3)、予後 (Fig. 4) に関して、5 mm 未満の動脈瘤と 5 mm 以上の動脈瘤との間に有意差を認めなかった (p 値はそれぞれ 0.90, 0.87, 0.31)。

考 察

未破裂脳動脈瘤の自然歴に関して検討された ISUIA で

は、7 mm 未満の動脈瘤の年間破裂率は前方循環で 0%、後方循環で 0.5%とされている。Greving ら²⁾の報告では、日本人の脳動脈瘤破裂率が有意に高いことを示したが、日本人の未破裂脳動脈瘤を対象とした UCAS Japan においても、5 mm 未満の脳動脈瘤の年間破裂率は 0.36%と報告されている。5 mm 未満の未破裂脳動脈瘤の自然歴を観察した SUAVE study では、年間破裂率は 0.54%と報告されている。Wermer ら¹³⁾によりまとめられたメタアナリシスでも、未破裂脳動脈瘤の破裂リスクは大きさが 5 mm 以上とされており、これらいずれの報告でも微小脳動脈瘤の破裂率は低いと考えられている。

一方で、Maslehaty ら⁶⁾の報告では、SAH 症例の動脈瘤最大径の平均は 6.2 mm であり、5 mm 未満の動脈瘤は全体の 33%を占めていた。Orz ら⁹⁾は、7 mm 未満の動脈瘤は SAH 症例の 61%であり、動脈瘤径の平均は 6.5 mm と報告している。今回検討した当院のデータでは、動脈瘤の最大径の平均は約 6.6 mm で、5 mm 未満の微小脳動脈瘤は全体の 34%を占めており、これらの報告と近い結果であった。破裂した微小脳動脈瘤の部位としては、Acom が最も多く、次いで IC-PC が多く、MCA の割合は低かった。これは Acom、IC-PC は破裂リスクが高いという報告⁴⁾⁷⁾に矛盾しない結果であった。

未破裂脳動脈瘤の破裂危険因子としては、動脈瘤の大きさ以外にも性別、年齢、高血圧症の既往、SAH の既往、人種など、さまざまな要素がこれまでに報告されている⁴⁾⁵⁾¹⁰⁾。今回のわれわれの検討では、日本人を対象とした研究である UCAS Japan、SUAVE および Okamoto ら⁸⁾の報告、脳卒中ガイドライン¹⁶⁾にて破裂の危険因子とされた daughter sac を有する、高血圧症の既往歴、年齢が 50 歳未満、多発動脈瘤症例、SAH の家族歴、年齢(50 歳未満)、大量の飲酒歴、喫煙習慣を破裂リスクファクターと定義し、解析を行った。その結果、5 mm 未満の動脈瘤と 5 mm 以上の動脈瘤とで有するリスクの数に差は認めず、小型であるにもかかわらず破裂した動脈瘤例では、必ずしもこれまで報告されてきたリスクを多く有するわけではなかった。また、微小脳動脈瘤の 8%の症例でいずれのリスクも有しておらず、小さい動脈瘤でまったくリスクファクターをもたない症例でも、一定程度は SAH を発症しているという結果であった。

また、5 mm 未満の動脈瘤と 5 mm 以上の動脈瘤を比較して、来院時の重症度(H & H grade)、血腫量(modified Fisher grade)、予後(退院時 mRS)には有意差を認めなかった。これは、動脈瘤の大きさが予後に影響するという過去の報告³⁾と矛盾する結果であるが、今回は動脈瘤の大きさを 5 mm で区切ったためであった。実際に 6 mm 未満と 6 mm 以上で予後を比較すると有意差($p=0.028$)を認

Fig. 4 Comparison of modified Rankin Scale (mRS) grade at the time of discharge between aneurysm sizes of < 5 mm and ≥ 5 mm. There was no statistically significant difference between aneurysms < 5 mm and ≥ 5 mm ($p=0.31$).

め、過去の報告³⁾と一致した。

Wiebers ら¹⁴⁾は、未破裂脳動脈瘤を経過観察した際に破裂する大きさと、SAH で発症した脳動脈瘤の大きさには差があり、これは小さな動脈瘤は形成されて間もなく破裂することが多いためであると推察している。しかし、実際に未破裂の微小脳動脈瘤を認めた際には、そうした機序から生じたものであるか否かを判断することは困難であると考えられる。したがって、そうした症例を見分けるべく、破裂微小脳動脈瘤に関してこれまで報告された以外の新たなリスクファクターの検討も今後期待される。

結 語

5 mm 未満の微小脳動脈瘤は当院の SAH 症例の約 1/3 を占め、破裂リスクファクターのない症例も存在した。破裂した微小脳動脈瘤の部位としては、Acom、IC-PC に多かった。5 mm 未満の動脈瘤と 5 mm 以上の動脈瘤の間で重症度と予後に有意差は認めなかった。今後、破裂微小脳動脈瘤のさらなる特徴を検討していく必要があると考えられた。

著者は日本脳神経外科学会への COI の自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべき COI はない。

文 献

- 1) Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6: 1-9, 1980
- 2) Greving JP, Wermer MJ, Brown RD Jr, *et al*: Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intra-

- cranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol* 13: 59-66, 2014
- 3) Inagawa T: Size of ruptured intracranial saccular aneurysms in patients in Izumo City, Japan. *World Neurosurg* 73: 84-92, 2010
 - 4) Juvela S, Porras M, Heiskanen O: Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *J Neurosurg* 79: 174-182, 1993
 - 5) 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
 - 6) Maslehaty H, Ngando H, Meila D, *et al*: Estimated low risk of rupture of small-sized unruptured intracranial aneurysms (UIAs) in relation to intracranial aneurysms in patients with subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir*(Wien), 155: 1095-1100, 2013
 - 7) Ohashi Y, Horikoshi T, Sugita M, *et al*: Size of cerebral aneurysms and related factors in patients with subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 61: 239-245, 2004
 - 8) Okamoto K, Horisawa R, Kawamura T, *et al*: Family history and risk of subarachnoid hemorrhage: a case-control study in Nagoya, Japan. *Stroke* 34: 422-426, 2003
 - 9) Orz Y, AlYamany M: The impact of size and location on rupture of intracranial aneurysms. *Asian J Neurosurg* 10: 26-31, 2015
 - 10) Ronkainen A, Hernesniemi J, Puranen M, *et al*: Familial intracranial aneurysms. *Lancet* 349: 380-384, 1997
 - 11) Sonobe M, Yamazaki T, Yonekura M, *et al*: Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVE study, Japan. *Stroke* 41: 1969-1977, 2010
 - 12) UCAS Japan Investigators, Morita A, Kirino T, *et al*: The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* 366: 2474-2482, 2012
 - 13) Wermer MJ, van der Schaaf IC, Algra A, *et al*: Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke* 38: 1404-1410, 2007
 - 14) Wiebers DO, Whisnant JP, Sundt TM Jr, *et al*: The significance of unruptured intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg* 66: 23-29, 1987
 - 15) 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
 - 16) 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会(編): くも膜下出血 発症予防, 脳卒中治療ガイドライン 2015. 東京, 協和企画, 2015, pp184-185