原 著

当院における破裂脳動脈瘤の大きさによる臨床的特徴・予後の検討

山岡 寛人, 菅原 貴志, 稲次 基希, 田中 洋次
吉野 義一, 成相 直, 根本 繁, 前原 健寿

Clinical Analysis of the Size of Ruptured Aneurysms

Hiroto YAMAOKA, M.D., Takashi SUGAWARA, M.D., Ph.D., Motoki INAJI, M.D., Ph.D.,
Youji TANAKA, M.D., Ph.D., Kazuyoshi YOSHINO, M.D., Ph.D., Tadashi NARIAI, M.D., Ph.D.,
Shigeru NEMOTO, M.D., Ph.D., and Taketoshi MAEHARA, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

Summary: Introduction: Both the size and location of unruptured intracranial aneurysms have been frequently researched in the last decades. However, little is known about ruptured intracranial aneurysms (RIAs). In this study, we thus aimed to verify whether the size of RIAs affects prognosis and clinical features.

Material and Methods: A total of 185 patients with RIAs, who were treated in our hospital between September 2008 and December 2015, were analyzed in the present study. Specifically, the relationship between the size of the RIA and the operative outcome (mRS) was investigated. Furthermore, the incidence of complications associated with operative procedures depending on the aneurysmal size was also evaluated. Finally, we analyzed the relationship between the size of RIAs and their location, patients' sex and age, surgical procedure (clip or coil), severity on admission (GCS), and frequency of intracranial hemorrhage (ICH), intraventricular hemorrhage (IVH), and cerebral vasospasm.

Results: The average maximum diameter of RIAs was significantly larger in males than females (6.7 and 5.6 mm, respectively; $p = 0.012$), in patients with ICH than in those without it (6.6 and 5.6 mm, respectively; $p = 0.042$), and in the poor outcome group (mRS = 3–6) than in the good outcome one (mRS = 0–2) (6.65 and 5.5 mm, respectively; $p = 0.003$). Furthermore, MCA RIAs were significantly larger than RIAs located in the posterior circulation (6.6 and 4.2 mm, respectively; $p < 0.05$). Subsequently, the 185 patients were divided into two groups, namely the good and poor outcome groups, to analyze the prognostic factors. Our results indicated the following to be independent poor prognostic factors: advanced age (55.3 vs 28.6%; OR: 0.269; CI: 95%; 0.127–0.569), IVH (76.7 vs 35.5%; OR: 0.24; CI: 95%; 0.0837–0.688), $GCS \leq 13$ (66.7 vs 18.9%; OR: 0.226; CI: 95%; 0.101–0.508), and RIAs of size ≥ 6 mm (50.5 vs 32.6%; OR: 0.468; CI: 95%; 0.222–0.99, $p = 0.047$). With regards to the incidence of complications associated with operative procedures depending on the aneurysmal size, the following factors were not significantly different between the two groups: (< 6 mm and ≥ 6 mm: intraoperative aneurysmal rupture (9.3 vs 11.1%; $p = 0.872$), infarctions (9.3 vs 9.1%; $p = 0.837$), and contusions (1.2 vs 6.1%; $p = 0.175$).

Finally, the 185 patients were additionally divided into two further groups based on their aneurysmal size (either ≥ 6 or ≤ 6 mm) to compare their clinical features. A univariate analysis suggested the RIAs located on the MCA to be likely to grow larger than 6 mm compared to those placed elsewhere. In contrast, multivariate analysis indicated the male parameter to be the only independent factor to be correlated with an aneurysmal size ≥ 6 mm.

Conclusion: RIAs of a size ≥ 6 mm appear more frequently in males and result in poor outcome.

Key words:

- aneurysmal size
- prognostic factor
- SAH

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 48: 25–29, 2020

はじめに

動脈瘤の大きさは、未破裂脳動脈瘤の破裂因子とされている⁸⁾¹³⁾。本邦の未破裂脳動脈瘤における大規模観察研究の報告では、脳動脈瘤のサイズ、部位、ブレブを伴う形状が破裂に関与する因子とされており¹²⁾、2014年に報告された未破裂脳動脈瘤の破裂を予測する PHASES scoreによれば、70歳以下で前方循環に生じた10 mm以下の脳動脈瘤が破裂する危険性は1%以下であり、10 mm以上で破裂率が有意に高くなっている⁵⁾。しかしながら、破裂脳動脈瘤は前方循環で、サイズが大きく破裂頻度も高いという報告はあるものの⁸⁾、破裂脳動脈瘤のサイズと予後や臨床的特徴を関連づけた報告は少ない¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾。今回われわれは、当院で治療した破裂脳動脈瘤患者の予後に関してサイズを含めた危険因子を検討し、また破裂脳動脈瘤サイズと臨床的特徴に関しても検討を行った。

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)。2008年9月から2015年12月の間に当院で開頭ネッククリッピング術または血管内コイル塞栓術を行った破裂脳動脈瘤患者連続215例中、破裂部位が同定できなかった1例と解離性脳動脈瘤29例を除いた185例を対象とした。

動脈瘤の最大径は、脳血管撮影(digital subtraction angiography: DSA)またはCT angiography(CTAG)を用いて計測した。

年齢(60歳未満, 60歳以上)、性別、部位(内頸動脈系[IC], 前大脳動脈系[AC], 中大脳動脈[MC], 後方循環[P]), 脳内出血(ICH)の有無・脳室内出血(IVH)の有無、重症度(Glasgow Coma Scale: GCS)、術式(clip, coil)、脳血管攣縮の有無、予後(良好群: modified Rankin Scale [mRS] = 0, 1, 2, 不良群: mRS = 3, 4, 5, 6)のそれぞれにおいて、破裂脳動脈瘤の平均最大径を比較した。続いて、予後良好群(mRS = 0-2)と予後不良群(mRS = 3-6)の2群に分け、年齢(60歳未満, 60歳以上)、性別、部位(IC, AC, MC, P)、ICHの有無・IVHの有無、modified Fisher group(1, 2 or 3)、無症候性脳血管攣縮の有無、症候性脳血管攣縮の有無、動脈瘤サイズ(<6, 6≤)に関して予後不良因子を検討した。また、動脈瘤の大きさによる、術中破裂、手術操作による脳梗塞・脳挫傷の発生頻度に関して比較検討した。さらに、破裂脳動脈瘤の最大径6 mm以上と6 mm未満の2群に分け、年齢(60歳未満, 60歳以上)、性別、部位(IC, AC, MC, P)、ICHの有無・IVHの有無、modified Fisher group(1, 2 or 3)、重症度(GCS < 13 or 14, 15)に関して比較検討した。血腫量の評価として、Fisher

Table 1 Clinical features and average maximum diameter of RIAs

		Size of RIAs (mm)	p value
Age (years)	<60	6.28	0.105
	60≤	5.8	
Sex	M	6.7	0.012
	F	5.6	
Location	IC	6	0.018
	AC	5.7	
	MC	6.6	
	P	4.2	
			MC vs P < 0.05
ICH	With	6.6	0.042
	Without	5.6	
IVH	With	6.7	0.221
	Without	7	
Procedure	Clip	6	0.622
	Coil	5.9	
Asymptomatic VS	With	6	0.444
	Without	6	
Symptomatic VS	With	6	0.5
	Without	6	
mRS	0,1,2	5.5	0.003
	3,4,5,6	6.65	

RIA: ruptured intracranial aneurysm, M: male, F: female, IC: internal carotid artery, AC: anterior cerebral artery, MC: middle cerebral artery, P: posterior cerebral artery, ICH: intracerebral hemorrhage, IVH: Intraventricular hemorrhage, VS: vasospasm, mRS: modified Rankin Scale

の分類³⁾を一部修正し、group 4の症例の脳内血腫を無視した純粋なくも膜下血腫の量のみでgroup 1-3へ再分類した。これにより、純粋なくも膜下血腫の量に対応したgradeとして扱うことができ、ここではmodified Fisher gradeと定義する。

統計には2群間の比較にt-test, χ^2 test, 多群間の比較にone way ANOVA, 多要因の解析にmultiple logistic regression analysisを用いた。ソフトウェアはSigmaStat 3.5を使用した。有意水準は5%とした。

結 果

まず、破裂脳動脈瘤の最大径の平均を各項目で比較した結果を**Table 1**に示す。破裂脳動脈瘤の最大径は、男性(6.7 vs 5.6 mm, $p=0.012$)、ICH合併群(6.6 vs 5.6 mm, $p=0.042$)、予後不良群(6.65 vs 5.5 mm, $p=0.003$)で有意に大きかった。また、中大脳動脈に発生した動脈瘤は、後方循環に発生した動脈瘤と比較して有意に大きかった(6.6 vs 4.2 mm, $p<0.05$)。その他、年齢、IVHの有無、術式、無

Table 2 Comparison of the clinical features between patients with different mRS values (i.e., ≤ 2 or ≥ 3)

		mRS		Univariate analysis (p value)	Multiple logistic regression analysis		
		0,1,2 n=107	3,4,5,6 n=78		Odds ratio	95% CI	p value
Age (years)	<60	60.7%	33.3%	<0.001	0.269	0.127–0.569	<0.001
	60 $\leq$	39.3%	66.7%				
Sex	M	43.0%	35.9%	0.412			
	F	57.0%	64.1%				
Location	IC	34.6%	20.5%	0.005	vs others 0.035	0.514	0.224–1.184
	AC	42.1%	32.1%				
	MC	18.7%	33.3%				
	P	4.67%	14.1%				
	IC + AC + P	81.3%	66.7%				
ICH	With	15.9%	39.7%	<0.001	0.592	0.238–1.471	0.259
	Without	84.1%	60.3%				
IVH	With	6.54%	29.5%	<0.001	0.24	0.0837–0.688	0.008
	Without	93.5%	70.5%				
mFisher	3	76.6%	85.9%	0.167	0.623	0.225–1.72	0.361
	1,2	23.4%	14.1%				
GCS	≤ 13	28.0%	76.9%	<0.001	0.226	0.101–0.508	<0.001
	14,15	72.0%	23.1%				
Asymptomatic VS	With	34.6%	27.0%	0.343			
	Without	65.4%	73.1%				
Symptomatic VS	With	11.2%	7.70%	0.584			
	Without	88.8%	92.3%				
Size of RIAs	<6	54.2%	35.9%	0.021	0.468	0.222–0.99	0.047
	6 $\leq$	45.8%	64.1%				

mRS: modified Rankin Scale, M: male, F: female, IC: internal carotid artery, AC: anterior cerebral artery, MC: middle cerebral artery, P: posterior cerebral artery, ICH: intracerebral hemorrhage, IVH: intraventricular hemorrhage, VS: vasospasm, mFisher: modified Fisher, GCS: Glasgow Coma Scale

症候性脳血管攣縮の有無，症候性脳血管攣縮の有無では動脈瘤の最大径に有意差を認めなかった。

予後良好群と予後不良群において，それぞれの項目に対して単変量解析および多変量解析を行った結果を **Table 2** に示す。単変量解析では 60 歳以上 (55.3% vs 28.6%, $p < 0.001$)，MC (56.5% vs 37.4%, $p = 0.035$)，ICH (64.6% vs 34.3%, $p < 0.001$)，IVH (76.7% vs 35.5%, $p < 0.001$)，GCS ≤ 13 (66.7% vs 18.9%, $p < 0.001$)，破裂脳動脈瘤サイズ ≥ 6 mm (50.5% vs 32.6%, $p = 0.021$) で予後不良例が有意に多く，多変量解析では 60 歳以上 (55.3% vs 28.6% : OR 0.269 ; 95% CI 0.127–0.569)，IVH (76.7% vs 35.5% : OR 0.24 ; 95% CI 0.0837–0.688)，GCS ≤ 13 (66.7% vs 18.9% : OR 0.226 ; 95% CI 0.101–0.508)，破裂脳動脈瘤サイズ ≥ 6 mm (50.5% vs 32.6% : OR 0.468 ; 95% CI 0.222–0.99, $p = 0.047$) が独立予後不良因子であった。術中破裂や手術操作による脳梗塞・脳挫傷の発生頻度を 6 mm 以上と 6 mm 未満の 2 群に分けて単変量解析した結果を **Table 3** に示す。

Table 3 Comparison of the incidence of complications associated with operative procedures

	Size of RIAs		Univariate analysis (p value)
	<6 mm n=86	≥ 6 mm n=99	
Intraoperative aneurysmal rupture	9.3%	11.1%	0.872
Infarction	9.3%	9.1%	0.837
Contusion	1.2%	6.1%	0.175

RIA: ruptured intracranial aneurysm

す。術中破裂 (9.3% vs 11.1% $p = 0.872$)，手術操作による脳梗塞 (9.3% vs 9.1% $p = 0.837$)，手術操作による脳挫傷 (1.2% vs 6.1% $p = 0.175$) のいずれも発生率に有意差を認めなかった。

臨床的特徴を 6 mm 以上と 6 mm 未満の 2 群に分けて単変量解析および多変量解析した結果を **Table 4** に示す。6 mm 以上の破裂脳動脈瘤は発生部位に有意差を認め ($p =$

Table 4 Comparison of clinical features between RIAs different in size (<6 or ≥6 mm)

		Size of RIAs		Univariate analysis (p value)	Multiple logistic regression analysis		
		<6 mm n=86	≥6 mm n=99		Odds Ratio	95% CI	p Value
Age (years)	<60	45.3%	52.5%	0.409			
	60≤	54.7%	47.5%				
Sex	M	33.7%	45.5%	0.14	1.954	1.04-3.671	0.037
	F	66.3%	54.5%				
Location	IC	26.7%	30.3%	0.021	vs others 0.045	1.877	0.899-3.921
	AC	41.9%	34.3%				
	MC	17.4%	31.3%				
	P	14.0%	4.04%				
	IC + AC + P	82.6%	68.7%				
ICH	With	18.6%	32.3%	0.051	2.038	0.917-4.529	0.081
	Without	81.4%	67.7%				
IVH	With	16.3%	16.2%	0.858			
	Without	83.7%	83.8%				
mFisher	3	75.6%	84.8%	0.161	2.158	0.97-4.8	0.059
	1,2	24.4%	15.2%				
GCS	<13	41.9%	54.5%	0.115	1.171	0.603-2.276	0.641
	14,15	58.1%	45.5%				

RIA: ruptured intracranial aneurysm, M: male, F: female, IC: internal carotid artery, AC: anterior cerebral artery, MC: middle cerebral artery, P: posterior cerebral artery, ICH: intracerebral hemorrhage, IVH: intraventricular hemorrhage, VS: vasospasm, mRS: modified Rankin Scale, mFisher: modified Fisher, GCS: Glasgow Coma Scale

0.021), MC で他の部位より有意に多かった(p=0.045). 多変量解析では, 男性であることが6 mm 以上の破裂脳動脈瘤に関係する唯一の独立因子であった(60.8% vs 48.6% : OR 1.954 ; 95% CI 1.04-3.671).

考 察

破裂脳動脈瘤の平均最大径を比較すると, 男性, 中大脳動脈, 脳内出血あり, 予後不良群(mRS=3-6)で有意差を認め, 動脈瘤サイズは予後に影響する可能性が示唆された. この結果より, 予後良好群(mRS=0-2)と予後不良群(mRS=3-6)に分け予後不良因子を検討した結果, 6 mm 以上の破裂脳動脈瘤は独立した予後不良因子であった. 破裂脳動脈瘤のサイズと予後について, 本邦の報告では, 島根県出雲市の症例集積で5 mm 以上の破裂脳動脈瘤は再出血や脳血管攣縮, 水頭症の合併が有意に多く, 独立した予後不良因子⁷⁾とされている. 破裂脳動脈瘤の大きさが予後悪化のリスクとなる機序については未解明な部分が多いが, 破裂脳動脈瘤の大きさが再出血のリスクと相関しており予後不良となりやすいとの報告があり⁸⁾¹⁴⁾, 今後検証していく余地がある. 今回のわれわれの報告では再出血の有無との相関は評価していなかったため, 今後の課題としたい. また, 手術手技による合併症は脳動脈瘤の大きさと相

関はしないと報告される²⁾一方で, giant aneurysm は術中破裂や, 手術操作による脳梗塞・脳挫傷などの頻度が高いと報告されているが⁴⁾, 今回のわれわれの検討では動脈瘤のサイズによって, これら術中破裂や, 手術操作による脳梗塞・脳挫傷などの頻度に違いを認めなかった. これは, われわれのシリーズでは giant aneurysm は2例のみと少なかったことが影響していると考えられた.

また, 副検討項目である最大径6 mm 以上の症例の臨床的特徴としては, 男性であることのみが6 mm 以上の独立因子であった. 主要血管全体の破裂脳動脈瘤サイズと性別の相関を解析した報告はないが, 前交通動脈の破裂脳動脈瘤に関して, 最大径は男性のほうが女性に比較して大きい¹⁰⁾が性別は予後とは関連しないとの報告¹⁰⁾がある. 一方で, 喫煙が前交通動脈脳動脈瘤のサイズ増大の独立因子であるという報告¹⁵⁾もあり, 男性の喫煙量が女性と比較して多いことが, 男性で動脈瘤が大きくなる原因と推測できる. さらに, 喫煙者の未破裂脳動脈瘤は非喫煙者と比較し娘脳動脈瘤を伴っている率が有意に高いという報告¹²⁾や, 娘脳動脈瘤を有する未破裂脳動脈瘤は破裂リスクが有意に高いという報告¹¹⁾も考慮すると, 男性は女性と比較して喫煙量が多いため娘脳動脈瘤を形成しやすい分, 破裂脳動脈瘤の最大径が大きくなると考察できる.

結 語

最大径が6 mm以上の破裂脳動脈瘤は独立した予後不良因子であった。また、6 mm以上の破裂脳動脈瘤は男性に多かった。破裂脳動脈瘤の大きさが予後を左右する機序については、今後の症例の蓄積とさらなる検討が必要と考えられる。

本論文の要旨は、第46回日本脳卒中の外科学会(2017年3月：大阪)において発表した。

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

文 献

- 1) Boogaarts HD, van Lieshout JH, van Amerongen MJ, *et al*: Aneurysm diameter as a risk factor for pretreatment rebleeding: a meta-analysis. *J Neurosurg* 122: 921-928, 2015
- 2) Chee LC, Siregar JA, Ghani ARI, *et al*: The Factors Associated with Outcomes in Surgically Managed Ruptured Cerebral Aneurysm. *Malays J Med Sci* 25: 32-41, 2018
- 3) Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6: 1-9, 1980
- 4) 藤井 聡, 中山 敏, 鈴木範行, ほか: Large aneurysm に対する治療. 脳卒中の外科 26: 32-37, 1998
- 5) 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
- 6) Ho AL, Lin N, Frerichs KU, *et al*: Smoking and intracranial aneurysm morphology. *Neurosurgery* 77: 59-66, 2015
- 7) Inagawa T: Size of ruptured intracranial saccular aneurysms in patients in Izumo City, Japan. *World Neurosurg* 73: 84-92, 2010
- 8) 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
- 9) Korja M, Kivisaari R, Rezaei Jahromi B, *et al*: Size and location of ruptured intracranial aneurysms: consecutive series of 1993 hospital-admitted patients. *J Neurosurg* 127: 748-753, 2017
- 10) Lin B, Chen W, Ruan L, *et al*: Sex differences in aneurysm morphologies and clinical outcomes in ruptured anterior communicating artery aneurysms: a retrospective study. *BMJ Open* 6: e009920, 2016
- 11) Lindgren AE, Koivisto T, Björkman J, *et al*: Irregular Shape of Intracranial Aneurysm Indicates Rupture Risk Irrespective of Size in a Population-Based Cohort. *Stroke* 47: 1219-1226, 2016
- 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) 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
- 14) Wu TC, Tsui YK, Chen TY, *et al*: Rebleeding of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in computed tomography angiography: risk factor, rebleeding pattern, and outcome analysis. *J Comput Assist Tomogr* 36: 103-108, 2012
- 15) Xia N, Liu Y, Zhong M, *et al*: Smoking Associated with Increased Aneurysm Size in Patients with Anterior Communicating Artery Aneurysms. *World Neurosurg* 87: 155-161, 2016