

5. 未破裂脳動脈瘤

5-3. 未破裂脳動脈瘤の治療

推 奨

1. 未破裂脳動脈瘤が発見された場合、年齢・健康状態などの患者の背景因子、大きさや部位・形状など病変の特徴、未破裂脳動脈瘤の自然歴、および施設や術者の治療成績を勘案して、治療の適応を検討することが推奨される。なお、治療の適否や方針は十分なインフォームドコンセントを経て決定されることを推奨する(グレードB)。
2. 未破裂脳動脈瘤の自然歴(破裂リスク)から考察すれば、原則として患者の余命が10~15年以上ある場合に、下記の病変について治療を検討することが推奨される(グレードC1)。
 - ①大きさ5~7mm以上の未破裂脳動脈瘤
 - ②5mm未満であっても、
 - A) 症候性の脳動脈瘤
 - B) 後方循環、前交通動脈、および内頸動脈—後交通動脈部などの部位に存在する脳動脈瘤
 - C) Dome neck aspect比が大きい・不整形・ブレブを有するなどの形態的特徴をもつ脳動脈瘤

ただし、前項(5-2. 未破裂脳動脈瘤が発見された場合の初期対応)に記されているように、未破裂脳動脈瘤の診断に伴いつつ症状や不安などが生じることが報告されており、破裂率や合併症のリスクに基づいたbenefit-risk分析ないし費用効果分析だけで治療の適否を検討することは妥当ではない。したがって、上記に適合しない症例では、個々に検討し十分なインフォームドコンセントを行う。
3. 開頭手術や血管内治療などの外科的治療を行わず経過観察する場合は、喫煙・大量の飲酒を避け、高血圧を治療する(グレードA)。経過観察する場合は半年から約1年毎の画像による経過観察を行うことが推奨される(グレードC1)。
4. 血管内治療においては、治療後も不完全閉塞や再発などについて経過を観察することが推奨される(グレードB)。
5. 開頭クリッピングの術後においても、長期間経過を追うことが推奨される(グレードC1)。

●エビデンス

1. 破裂に関するリスクについて

現在までに未破裂脳動脈瘤の破裂率に関してエビデンスレベルの高い報告は少ない。未破裂脳動脈瘤の自然歴は大きさ、部位によって異なり、サイズが大きいものや、症候性の未破裂脳動脈瘤は破裂しやすいとされている。その他、年齢、女性、多発性、クモ膜下出血の既往、喫煙、不規則な瘤の形状・ブレブの存在、dome neck aspect比の高いものなどが破裂しやすい因子として報告されている¹⁻¹⁰⁾(IIa-III)。

欧米の53施設で行われた国際未破裂脳動脈瘤研究(ISUIA)では1998年にその中間報告がなされ³⁾(IIb)、さらに2003年に前向きデータの報告が追加されている⁴⁾(IIa)。破裂率に関して、2003年に報告された前向き経過観察(1,692症例、2,686瘤・平均4.1年、6,544人/年)では、クモ膜下出血の既往のない群(Group 1)における瘤7mm以下の未破裂脳動脈瘤のうち、A群(内頸動脈、前交通動脈、中大脳動脈瘤)では5年間に0%、P群(椎骨脳底動脈瘤と内頸動脈—後交通動脈瘤)では2.5%(年間0.5%)、破裂脳動脈瘤に合併した群(Group 2)において、A群1.5%(年間0.3%)、P群3.4%(年間0.7%)であった。サイズがより大きな脳動脈瘤ではクモ膜下出血既往の有無による差は明らかではなく、7~12mmではA群2.6%(年間0.5%)、P群14.5%(年間2.9%)、13~24mmではA群14.5%(年間2.9%)、P群18.4%(年間3.7%)、25mm以上ではA群40%(年間8%)、P群50%(年間10%)であった。5年間死亡率は12.7%で破裂を認めた51例中33例(65%)が死亡した。

未破裂脳動脈瘤の頻度に関して人種別の差はいまだ明らかではない。しかし、クモ膜下出血発症率はフィンランドと日本において他の地域よりも高いとされているため、未破裂脳動脈瘤の破裂率が人種別で異なる可能性もある。Wermerらのメタアナリシス(19論文より4,795患者、26,122人/年)では、未破裂脳動脈瘤の年間破裂率は5年以下の観察で1.2%、5~10年で0.6%、10年以上で1.3%と経過観察年数で破裂率がやや異なり、サイズによっても異なり5mm以下でも0.5%、5~10mmで1.2%、10mm以上で1.5%であった。有意差をもつ因子は、5mm以上の大きさ、後方循環、症候性、また日本およびフィンランドの研究であった^{8, 11)}。

日本では未破裂脳動脈瘤に関して下記のような内容が報告されている。年間破裂率については1.9~2.7%となっており、サイズが大きいもの、後方循環、症候性、多発性および多房性の形状などが破裂のリスクが高い因子であるという報告がある一方で、合併疾患や瘤の部位による破裂率の差は認めないとする報告もある⁵⁻⁷⁾(III)。

UCAS Japanはまだ中間段階であり、正確な破裂率は公開されていないが、全体で年間約0.9%前後、破裂に関与する因子として、脳動脈瘤の大きさと部位が重要であり、現段階では有意差はないが女性、多発性、喫煙、高齢者などもリスクファクターとしてあげられている¹²⁾(IIa)。

米倉らは5mm未満の小型未破裂脳動脈瘤を全例(329例、380病変)、前向きに観察するSUAVE研究を行っており、375人/年の経過観察で3人に破裂(0.8%/年 95%CI: 0.2~3%)、18病変(4.7%)に2mm以上の拡大が認められたと報告している。拡大や破裂に関与する因子として多発性・女性・70歳以上の高齢、部位として前交通動脈瘤および脳底動脈瘤をあげている¹³⁾(IIa)。

動脈瘤の拡大率に関するデータは破裂率よりさらに少ない。MRAや3D-CTAを用いた観察研究では、7%前後で瘤の拡大が認められたとの報告があり、Kaplan Meierでみた拡

大率推移は1年目2.5%、2年目8%、3年目17.6%と年月を経過するごとに拡大するリスクが高まることが示されている^{14, 15)} (Ⅲ)。拡大に関与する因子として大きさと多形性、病変部位としては脳底動脈瘤や前交通動脈瘤などがあげられている¹³⁻¹⁹⁾ (Ⅱa)。

2. 治療に伴う合併症について

治療に伴う合併症の発生率も未破裂脳動脈瘤の治療適応を決定する上で、大きな因子である。治療による合併症の発生率は1.9~12%と報告されている^{4, 12, 20, 21)} (Ⅱa-Ⅲ)。

2003年に報告されたISUIAの前向き研究では開頭術後1か月の時点における重篤合併症(modified Rankin scale 3以上、MMSE 24未満となったもの)の発生率は12%、死亡率は1.5%、血管内治療ではそれぞれ7.3%、1.8%であった⁴⁾ (Ⅱa)。治療成績を悪化させる因子として開頭手術例では動脈瘤の大きさ(12mm以上)、部位(後方循環)、症候性脳虚血の既往、症候性動脈瘤の関与が、血管内治療でも動脈瘤の大きさ(12mm以上)、部位(後方循環)の関与が報告されている。

この他、開頭クリッピング手術のリスクに関する因子としては、前交通動脈瘤や内頸動脈部分岐部動脈瘤という部位をあげている報告もあれば²⁰⁾ (Ⅲ)、巨大ではない前方循環の脳動脈瘤に限定すると死亡率は0.8%、合併症発生率は1.9%と治療に関するリスクは低いとする報告や²¹⁾ (Ⅲ)、症例数や調査報告年度、年齢、性、動脈瘤サイズ、部位に関して有意差は検出できなかったとする報告もある²²⁾ (Ⅲ)。UCAS Japanの中間解析においても、2,600例超の治療成績では、modified Rankin scaleが2ポイント以上悪化する例は5%以下であった¹²⁾ (Ⅱb)。

未破裂脳動脈瘤に対する開頭手術が脳高次機能へ与える影響について、ISUIAでは高次機能低下が特に高齢者では高率に発生していることを報告しているが⁴⁾ (Ⅱa)、未破裂脳動脈瘤開頭手術の術後にIQはむしろ向上し、ほかの数値の変化には差が認められなかったことを術前後の知能・記憶検査、血流などの詳細に検討により示した研究もあり²³⁾ (Ⅱb)、丁寧な手術手技により脳高次機能面での合併症の発生は極力低く抑えることができることが示されている。

未破裂脳動脈瘤の発見や治療が生活の質(Quality of life; QOL)に与える影響についても報告されているが²⁴⁻²⁶⁾、大規模な研究や明確なエビデンスはない。Short Form-36(SF-36)およびうつスケールを用いた解析では、未破裂脳動脈瘤を有する術前患者においてSF-36値が一般人に比較して低下しており、治療直後には一時的に低下することもあるが、3年の経過によって、すべての患者でQOLは一般人のものと同等となっていたという報告は、未破裂脳動脈瘤が発見されたことによるQOLの低下とそれが治療によって改善されることを示している²⁶⁾。一方、未破裂脳動脈瘤の術後短期的にQOLが低下し、術後1年間で相当に回復するものの、やはりQOLの低下を訴えることもあることが報告されている²⁴⁾ (Ⅲ)。

3. 治療に関する効果分析について

未破裂脳動脈瘤の年間破裂率や治療に伴う合併症の発生率、患者の年齢などの諸条件を入力することにより、治療に関する費用効果について複数の分析がなされている。入力条件によりその分析結果は異なり、これらの費用効果分析やrisk-benefit分析は明確な推奨を与える根拠とはなっていない²⁷⁻³³⁾ (Ⅲ)。

例えば、破裂率が年1%であり、治療合併症が5%以内であれば70歳以下で治療は有効となり、破裂率が2%であれば治療合併症率が5~10%であっても65歳以下で有効であり、

合併症が10%を超えると治療の利益はないという報告もされている²⁷⁾。一方、ISUIAの前向きデータに基づく入力条件では、前方循環の7mm未満の瘤の治療はrisk-benefit上、有用性がないとの分析もある³⁰⁾(III)。他の動脈瘤においては年齢により有効性が変化する³¹⁾(III)。未破裂脳動脈瘤のスクリーニングとしての費用—効果分析では、治療合併症を10%、クモ膜下出血の死亡率を50%、未破裂脳動脈瘤の有病率が3%という仮定では、未破裂脳動脈瘤の年間破裂率が2%であればスクリーニングに意義はあり、0.5%では効果は生まれないと分析されている³²⁾(III)。

4. 治療の選択や長期成績について

治療の選択について、治療成績、入院日数、費用などについて、血管内治療と開頭手術を比較した報告はあるが³⁴⁾(IIb)、³⁵⁾(III)、いずれも医療制度の異なる外国のデータであったり、無作為臨床試験ではなかったりするため、明らかなエビデンスはない。

未破裂脳動脈瘤治療後の長期成績に関しての報告は少ない。未破裂脳動脈瘤に対する血管内治療の根治性については、Guglielmi detachable coil(GDC)を用いて91%の病変を完全あるいは準完全に閉塞することができたという報告もあれば、完全閉塞率は54%であったという46報告の集計もあり^{36, 37)}(III)、明らかにはされていない。このため、治療後も不完全閉塞や再発などについて経過を観察することが推奨される。

一方、開頭手術により治療された未破裂脳動脈瘤例の長期経過観察において、治療した脳動脈瘤の再発や新生した動脈瘤の破裂などによるクモ膜下出血の発生率は10年で1.4%、20年で11.4%であったという報告があり³⁸⁾(IIb)、たとえクリッピングが完全でも、長期の経過観察が必要である。

引用文献

- 1) Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms : a systematic review. *Stroke* 1998 ; 29 : 251-256
- 2) Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms : probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg* 2000 ; 93 : 379-387
- 3) Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1725-1733
- 4) Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, et al. Unruptured intracranial aneurysms : natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003 ; 362 : 103-110
- 5) Asari S, Ohmoto T. Natural history and risk factors of unruptured cerebral aneurysms. *Clin Neurol Neurosurg* 1993 ; 95 : 205-214
- 6) Yasui N, Suzuki A, Nishimura H, Suzuki K, Abe T. Long-term follow-up study of unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1997 ; 40 : 1155-1160
- 7) Morita A, Fujiwara S, Hashi K, Ohtsu H, Kirino T. Risk of rupture associated with intact cerebral aneurysms in the Japanese population : a systematic review of the literature from Japan. *J Neurosurg* 2005 ; 102 : 601-606
- 8) Wermer MJ, van der Schaaf IC, Algra A, Rinkel GJ. Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics : an updated meta-analysis. *Stroke* 2007 ; 38 : 1404-1410
- 9) Ujiie H, Tamano Y, Sasaki K, Hori T. Is the aspect ratio a reliable index for predicting the rupture of a saccular aneurysm? *Neurosurgery* 2001 ; 48 : 495-503
- 10) Raghavan ML, Ma B, Harbaugh RE. Quantified aneurysm shape and rupture risk. *J*

- Neurosurg 2005 ; 102 : 355-362
- 11) Ingall T, Asplund K, Mahonen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke* 2000 ; 31 : 1054-1061
 - 12) Morita A. [On-line outcome study of unruptured cerebral aneurysm in Japan (UCAS Japan)]. *Rinsho Shinkeigaku* 2002 ; 42 : 1188-1190
 - 13) Yonekura M. Small unruptured aneurysm verification (SUAVe Study, Japan)-interim report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004 ; 44 : 213-214
 - 14) Phan TG, Huston J 3rd, Brown RD Jr, Wiebers DO, Piepgras DG. Intracranial saccular aneurysm enlargement determined using serial magnetic resonance angiography. *J Neurosurg* 2002 ; 97 : 1023-1028
 - 15) Matsubara S, Hadeishi H, Suzuki A, Yasui N, Nishimura H. Incidence and risk factors for the growth of unruptured cerebral aneurysms : observation using serial computerized tomography angiography. *J Neurosurg* 2004 ; 101 : 908-914
 - 16) Juvola S, Poussa K, Porras M. Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms : a long-term follow-up study. *Stroke* 2001 ; 32 : 485-491
 - 17) Cheong JJ, Ghinea N, van Gelder JM. Estimating the annual rate of de novo multiple aneurysms : three statistical approaches. *Neurosurg Focus* 2004 ; 17 : E8
 - 18) Chang HS. Simulation of the natural history of cerebral aneurysms based on data from the International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms. *J Neurosurg* 2006 ; 104 : 188-194
 - 19) Horikoshi T, Akiyama I, Yamagata Z, Nukui H. Retrospective analysis of the prevalence of asymptomatic cerebral aneurysm in 4518 patients undergoing magnetic resonance angiography-when does cerebral aneurysm develop? *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2002 ; 42 : 105-113
 - 20) Wirth FP, Laws ER Jr, Piepgras D, Scott RM. Surgical treatment of incidental intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1983 ; 12 : 507-511
 - 21) Raaymakers TW, Rinkel GJ, Limburg M, Algra A. Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms : a meta-analysis. *Stroke* 1998 ; 29 : 1531-1538
 - 22) King JT Jr, Glick HA, Mason TJ, Flamm ES. Elective surgery for asymptomatic, unruptured, intracranial aneurysms : a cost-effectiveness analysis. *J Neurosurg* 1995 ; 83 : 403-412
 - 23) Otawara Y, Ogasawara K, Ogawa A, Yamadate K. Cognitive function before and after surgery in patients with unruptured intracranial aneurysm. *Stroke* 2005 ; 36 : 142-143
 - 24) Raaymakers TW. Functional outcome and quality of life after angiography and operation for unruptured intracranial aneurysms. On behalf of the MARS Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 ; 68 : 571-576
 - 25) Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, Sluzewski M, Groen RJ, Lo RT, et al. Quality of life after treatment of unruptured intracranial aneurysms by neurosurgical clipping or by embolisation with coils. A prospective, observational study. *Cerebrovasc Dis* 2004 ; 17 : 44-52
 - 26) Yamashiro S, Nishi T, Koga K, Goto T, Kaji M, Muta D, et al. Improvement of quality of life in patients surgically treated for asymptomatic unruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 ; 78 : 497-500
 - 27) Chang HS, Kirino T. Quantification of operative benefit for unruptured cerebral aneurysms : a theoretical approach. *J Neurosurg* 1995 ; 83 : 413-420
 - 28) Johnston SC, Gress DR, Kahn JG. Which unruptured cerebral aneurysms should be treated? A cost-utility analysis. *Neurology* 1999 ; 52 : 1806-1815
 - 29) Aoki N, Kitahara T, Fukui T, Beck JR, Soma K, Yamamoto W, et al. Management of unruptured intracranial aneurysm in Japan : a Markovian decision analysis with utility

- measurements based on the Glasgow Outcome Scale. *Med Decis Making* 1998 ; 18 : 357-364
- 30) Aoki N, Beck JR, Kitahara T, Ohbu S, Soma K, Ohwada T, et al. Reanalysis of unruptured intracranial aneurysm management : effect of a new international study on the threshold probabilities. *Med Decis Making* 2001 ; 21 : 87-96
 - 31) Vindlacheruvu RR, Mendelow AD, Mitchell P. Risk-benefit analysis of the treatment of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 ; 76 : 234-239
 - 32) Yoshimoto Y, Wakai S. Cost-effectiveness analysis of screening for asymptomatic, unruptured intracranial aneurysms. A mathematical model. *Stroke* 1999 ; 30 : 1621-1627
 - 33) Yoshimoto Y. A mathematical model of the natural history of intracranial aneurysms : quantification of the benefit of prophylactic treatment. *J Neurosurg* 2006 ; 104 : 195-200
 - 34) Johnston SC, Zhao S, Dudley RA, Berman MF, Gress DR. Treatment of unruptured cerebral aneurysms in California. *Stroke* 2001 ; 32 : 597-605
 - 35) Higashida RT, Lahue BJ, Torbey MT, Hopkins LN, Leip E, Hanley DF. Treatment of unruptured intracranial aneurysms : a nationwide assessment of effectiveness. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007 ; 28 : 146-151
 - 36) Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Frazee J, et al. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms : 11 years' experience. *J Neurosurg* 2003 ; 98 : 959-966
 - 37) Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, van Rooij WJ, Algra A. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils : a systematic review. *Stroke* 1999 ; 30 : 470-476
 - 38) Tsutsumi K, Ueki K, Usui M, Kwak S, Kirino T. Risk of subarachnoid hemorrhage after surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms. *Stroke* 1999 ; 30 : 1181-1184