

V. 無症候性脳血管障害

概 説

MRIおよび脳ドックの普及により無症候性脳血管障害は実際の診療においてしばしば遭遇する疾患であり、その重要性に関しても徐々に認識されつつある。例えば、最近では無症候性脳梗塞は脳卒中の独立した危険因子であることが明らかとなり¹⁾、脳卒中患者、要介護者を減少させるために無症候性脳梗塞は最も注目されるべき、最も対応が重要な部分の一つとなった。また、未破裂脳動脈瘤にしても破裂した場合の死亡率、障害残存率の高さと実際に遭遇する頻度が高いことを考慮すると²⁻⁵⁾、どのような対応が適切であるかを示すガイドラインが求められていた。

このような観点から脳卒中治療ガイドライン2004の改訂にあたり、『脳卒中治療ガイドライン2009』では無症候性脳血管障害が新項目として設けられた。しかしながら、無症候性脳血管障害の疫学、自然経過、治療介入の結果等、に関する知見は、無症候性であるが故に虚血性病変、出血性病変のいずれにしても最近集積されつつあるとはいえエビデンスレベルの高いものは非常に少ない。また、日常診療において無症候性脳血管障害に遭遇した際の対応に関しても十分な知見が得られているとはいいがたいのが現状である。

今回、無症候性脳血管障害のガイドライン作成にあたっては、実際の診療において遭遇する機会の多い疾患に対し、専門医・一般医家が適切な対応ができるようなものとなることに眼目を置いた。

本項は無症候性脳血管障害を(1)無症候性脳梗塞(白質病変を含む)、(2)無症候性脳出血、(3)無症候性頸部・脳内血管狭窄・閉塞、(4)未破裂脳動脈瘤・未破裂脳動静脈奇形の四章に分類し、現時点において無症候性脳血管障害を扱う専門医・一般医家が得ておくべき知識と対応につき記述した。項目によっては、上述の如く未だ十分なエビデンスが集積されていない領域も存在したが、現時点におけるコンセンサスを示すものになり得たと考えている。

今後、本領域においてもエビデンスレベルの高い知見の集積が必要である。

引用文献

- 1) Bernick C, Kuller L, Dulberg C, Longstreth WT Jr, Manolio T, Beauchamp N, et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke : the cardiovascular health study. *Neurology* 2001 ; 57 : 1222-1229
- 2) Iwamoto H, Kiyohara Y, Fujishima M, Kato I, Nakayama K, Sueishi K, et al. Prevalence of intracranial saccular aneurysms in a Japanese community based on a consecutive autopsy series during a 30-year observation period. *The Hisayama study. Stroke* 1999 ; 30 : 1390-1395
- 3) Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage : a systematic review. *Stroke* 1997 ; 28 : 660-664
- 4) Roos YB, de Haan RJ, Beenen LF, Groen RJ, Albrecht KW, Vermeulen M. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage : a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 ; 68 : 337-341
- 5) van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage : diagnosis, causes and management. *Brain* 2001 ; 124(Pt 2) : 249-278

1. 無症候性脳梗塞(大脳白質病変を含む)

1-1. 無症候性脳梗塞

推奨

1. 無症候性脳梗塞を有する例は、症候性脳梗塞、および認知機能障害発症の高リスク群であるので、MRIおよび頸部エコーを含めた経過観察が必要である(グレードB)。
2. しかし、無症候性ラクナ梗塞に対する抗血小板療法は慎重に行うべきである(グレードC1)。無症候性脳梗塞の最大の危険因子は高血圧症であり、高血圧症例には適切かつ十分な降圧治療が必要である(グレードB)。降圧治療は、無症候性脳梗塞の数の増加を抑制する(グレードB)。
3. 無症候性ラクナ梗塞を有する患者への説明には十分な注意を払い、いたずらに不安感をつのらせないようにするべきである(グレードC1)。
4. 無症候の境界域(分水嶺)脳梗塞例では、その心臓側の脳主幹動脈の狭窄・閉塞を十分に検討する必要がある(グレードC1)。

(附記)

ラクナ梗塞、拡大血管周囲腔、無症候性脳梗塞について日本脳ドック学会は以下のように規定している¹⁾。

ラクナ梗塞は、T2強調画像やプロトン密度強調画像で、辺縁が不明瞭で不規則な形をした最大径3mm以上の明瞭な高信号を呈し、T1強調画像で低信号を呈する。FLAIR画像では高信号を呈する。プロトン密度強調画像やFLAIR画像では時に中央部に低信号がみられる。

拡大血管周囲腔は、辺縁明瞭、整形で均質、大きさが3mm未満、T2強調画像で高信号、T1強調画像で等から低信号、プロトン密度強調画像やFLAIR画像で等から低信号で辺縁に高信号を伴わず、穿通動脈や髄質動静脈の走行に沿ってみられる。ただし、大脳基底核下3分の1の部位の拡大血管周囲腔では径3mmを超えることも少なくない。

無症候性脳梗塞は、画像上梗塞と思われる変化があり、かつ次の条件をみたすものをいう²⁾。
A) その病巣に該当する神経症候(深部腱反射の左右差、脳血管性と思われる痴呆などを含む)がない。
B) 病巣に該当する自覚症状(一過性脳虚血発作も含む)を過去にも現在にも本人ないし家族が気付いていない。無症候性脳梗塞の多くは脳深部のラクナ梗塞であるが³⁾、稀に境界域(分水嶺)脳梗塞もある。

●エビデンス

明らかな脳卒中の既往がない65歳以上の高齢者のMRIを追跡した大規模なコホート研究 Cardiovascular Health Studyでは、平均4年の追跡で脳卒中発症のリスクを検討し、脳卒中の発症率は無症候性脳梗塞群で1.87%/年であり、無症候性脳梗塞がない群の0.95%/年よりも有意に高頻度であることを示した⁴⁾(IIb)。したがって、無症候性脳梗塞は高齢者における脳卒中発症の独立した予知因子であるとされた。明らかな脳卒中の既往がない高齢者のMRIを追跡したRotterdam Scan Studyでは、無症候性脳梗塞を有する例では2回目のMRIで新たな脳梗塞(無症候性脳梗塞81例、症候性12例)の出現率が、無症候性脳梗

塞を欠く例と比べて有意に高い(オッズ比2.9)ことが示された⁵⁾(IIb)。さらに同研究は、平均4.2年の追跡で症候性脳卒中発症との関係を検討し、脳卒中発症に関する比例ハザード比(他因子補正後)は、無症候性脳梗塞を有する群で3.9(95%CI:2.3~6.8)と高く、無症候性脳梗塞を有する例は、脳卒中発症の高リスク群であると結論している。またRotterdam Scan Studyは、平均3.6年の追跡で認知障害発症との関係を検討し、認知症発症に関するハザード比は、無症候性脳梗塞を有する群で2.26(95%CI:1.09~4.70)と高く、無症候性脳梗塞を有する例は、認知機能障害発症の高リスク群であることも示した^{6, 7)}(IIb)。

無症候性脳梗塞に対する抗血小板療法の脳梗塞予防作用に関する高度のエビデンスはまだないが、無症候性脳梗塞例では血小板機能が対照に比し亢進し、血小板活性化がみられる^{8, 9)}。しかし抗血小板薬の投与は、現時点では個々の症例に対する十分な検討後に考慮される必要がある。なぜならば、特にわが国では、脳ドックにおける追跡調査で無症候性脳梗塞からの脳卒中発症例の21%に高血圧性脳出血がみられたという報告¹⁰⁾があり、抗血小板薬を投与する際には十分な血圧コントロールが前提となる。これは無症候性脳梗塞の最大の危険因子は高血圧症であるからである^{10, 11)}(IIb)。なお最近、本邦の多施設共同研究であるPICA studyは、Ca拮抗薬ニルバジピン4~8mg/日による降圧治療は無症候性脳梗塞の数の増加を抑制することを示した¹¹⁾(IIb)。

アスピリン75~650mg/日の効果に関して、健常人を含む52,251名のメタアナリシスでは、心筋梗塞のみで相対危険度0.74(CI:0.68~0.82)と有意な予防効果を認めたが、脳卒中に関しては有意な効果は認められなかった(平均追跡4.6年で、全体の脳卒中発症は0.3%/年)¹²⁾(Ia)。リスク層別解析では、アスピリンは明らかな心血管疾患を有する高リスク群では脳卒中を有意に抑制したが、逆に低リスク群ではむしろ脳卒中を増加させる傾向にあった。一方、脳出血に対しては、一次予防、二次予防ともに軽度ながら有意に増加させた(相対危険度1.35)。したがって、脳卒中発症予防を目的とするアスピリン投与は、基盤にあるアテローム硬化症などの危険因子を十分勘案した上で行うべきであり、アスピリンを投与する場合でも75~81mg/日が望ましいと結論している。なお、主幹脳動脈狭窄例や頸動脈狭窄が存在する例は、抗血小板薬の適応となるが、降圧には慎重であるべきであり、また心房細動があり心原性脳塞栓症が疑われる例では、抗凝固治療を考慮する必要がある。

1,588例の神経学的に異常がない健常者を対象とした症例対照研究では、メタボリックシンドローム例は有意に無症候性脳梗塞を伴っていた(オッズ比2.18、95%CI:1.38~3.44)¹³⁾(III)。

無症候性脳梗塞があると症候性脳梗塞を発症し易く^{14, 15)}、死亡のリスクを高めること¹⁵⁾、肺炎を合併し易いこと¹⁶⁾、大うつ病例では無症候性脳梗塞があると譫妄・認知症を発現し易いこと¹⁷⁾が示されている。また無症候性脳梗塞は、頸動脈硬化の重症度¹⁵⁾、冠動脈・頸動脈狭窄¹⁸⁾と関連する。

引用文献

- 1) 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 改訂・第3版. 札幌:響文社;2008
- 2) 沢田徹. 無症候性脳血管障害の診断基準に関する研究. 脳卒中 1998;19:489-493
- 3) Longstreth WT Jr, Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR. Lacunar

- infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people : the Cardiovascular Health Study. Arch Neurol 1998 ; 55 : 1217-1225
- 4) Bernick C, Kuller L, Dulberg C, Longstreth WT Jr, Manolio T, Beauchamp N, et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke : the cardiovascular health study. Neurology 2001 ; 57 : 1222-1229
 - 5) Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population : the Rotterdam Scan Study. Stroke 2003 ; 34 : 1126-1129
 - 6) Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Engl J Med 2003 ; 348 : 1215-1222
 - 7) Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts ; a systematic review. Lancet Neurol 2007 ; 6 : 611-619
 - 8) 篠原幸人. 脳血管障害の治療戦略と治療の将来展望 病態生理研究とEBM. 神経治療学 1999 ; 16 : 575-582
 - 9) 内山真一郎, 原由紀子, 丸山勝一, 他. 無症候性脳梗塞における血小板機能と血管病変. 脳卒中 1994 ; 16 : 456-461
 - 10) Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. Stroke 1997 ; 28 : 1932-1939
 - 11) Shinohara Y, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, Yamaguchi T, et al. Effect of the Ca antagonist nilvadipine on stroke occurrence or recurrence and extension of asymptomatic cerebral infarction in hypertensive patients with or without history of stroke (PICA Study). 1. Design and results at enrollment. Cerebrovasc Dis 2007 ; 24 : 202-209
 - 12) Hart RG, Halperin JL, McBride R, Benavente O, Man-Son-Hing M, Kronmal RA. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events : meta-analysis and hypotheses. Arch Neurol 2000 ; 57 : 326-332
 - 13) Kwon HM, Kim BJ, Lee SH, Choi SH, Oh BH, Yoon BW. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. Stroke 2006 ; 37 : 466-470
 - 14) Inoue T, Fushimi H, Yamada Y, Kubo M, Udaka F, Kameyama M. The changes of lacunar state during a 5-year period in NIDDM. Diabetes Res Clin Pract 1998 ; 42 : 155-160
 - 15) Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Toyoda G, et al. Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality : a prospective cohort study. J Stroke Cerebrovasc Dis 2006 ; 15 : 57-63
 - 16) Nakagawa T, Sekizawa K, Nakajoh K, Tanji H, Arai H, Sasaki H. Silent cerebral infarction : a potential risk for pneumonia in the elderly. J Intern Med 2000 ; 247 : 255-259
 - 17) Yanai I, Fujikawa T, Horiguchi J, Yamawaki S, Touhouda Y. The 3-year course and outcome of patients with major depression and silent cerebral infarction. J Affect Disord 1998 ; 47 : 25-30
 - 18) Ito S, Kono M, Komatsu K, 他. 頸動脈粥状硬化は全身の粥状硬化の指標になるか. Therapeutic Research 1998 ; 19 : 379-392

1. 無症候性脳梗塞(大脳白質病変を含む)

1-2. 大脳白質病変

推奨

1. 大脳白質病変は主に虚血性変化であり、特に高度な脳室周囲高信号域(PVH)を有する例は脳卒中および認知機能障害発症の高リスク群であり、治療可能な危険因子、特に高血圧症の積極的治療を考慮する(グレードB)。
2. メタボリックシンドロームと血中総ホモシステインの高値を有する例は、大脳白質病変発症の高リスク群であり、大脳白質病変の増悪防止と脳卒中の発症予防上、その是正が望ましい(グレードC1)。

(附記)

大脳白質病変について日本脳ドック学会は以下のように規定している¹⁾。
 大脳白質病変は、T2強調画像やプロトン密度強調画像で脳室周囲白質や深部・皮質下白質に淡い高信号病変を呈し、FLAIR画像では明瞭な高信号を呈する。T1強調画像では等信号あるいは大脳灰白質と同程度の軽度低信号を示す。大脳白質病変は脳室周囲病変(Periventricular Hyperintensity: PVH)と深部皮質下白質病変(Deep and Subcortical White Matter Hyperintensity: DSWMH)に分けられる。

●エビデンス

大脳白質病変は経過とともに進行する場合が多く、改善することは通常ない²⁾(IIb)。

わが国の脳ドックの追跡調査報告では高度な白質病変と無症候性脳梗塞の存在が最大の脳卒中発症の危険因子で、特に高度大脳白質病変のオッズ比10.6は無症候性脳梗塞のオッズ比8.8よりも高かった³⁾(IIb)。本邦の多施設共同研究PICA studyの最終報告では、特にPVH、DSWMHの重症度は将来の症候性脳梗塞発症に関係し、症候性脳梗塞の予知因子の一つであったとされている。明らかな脳卒中の既往がない高齢者のMRIを追跡したRotterdam Scan Studyは、平均4.2年の追跡で症候性脳卒中発症との関係を検討し、脳卒中発症に関する比例ハザード比(他因子補正後)は、高度なPVHを有する群で4.7(2.0~11.2)、DSWMHを有する群で3.6(1.4~9.2)と高く、高度大脳白質病変を有する例は脳卒中発症の高リスク群としている⁴⁾(IIb)。このほか多くの大規模臨床試験で、大脳白質病変は脳卒中発症の高リスクであることが示されている⁵⁻⁷⁾(IIb)。

大脳白質病変の最大の危険因子は高血圧である^{3, 8)}。大脳白質病変は、高血圧非治療群に比して高血圧治療群で有意に軽度であり、早期からの積極的な血圧管理の重要性が指摘された^{9, 10)}(III)。一方、過剰降圧による大脳白質病変の増悪を確認した報告はまだない。

健康診断を受診したわが国の健常者1,030人(28~78歳、平均52.7歳)を対象とした検討では、メタボリックシンドロームと大脳白質病変の間に有意な関連性が認められ、メタボリックシンドロームは、将来、大脳白質病変の発症リスクが高い比較的若年者の同定に役立つことが示唆された¹¹⁾(III)。

The Northern Manhattan Studyの横断解析ほかによる検討では、血中総ホモシステイ

ンレベルが高い程、大脳白質病変の程度は有意に強かった^{12, 13)} (Ⅲ)。

大脳白質病変の程度と大うつ病¹⁴⁾、認知障害¹⁵⁻²⁰⁾、感情障害²¹⁾、軽度認知障害²²⁾の間には、関連性が多いの報告で示されている。多発性ラクナ梗塞例では、PVHの広がりとも認知機能の間に有意な負相関が認められている²³⁾。なお健常者における検討では、大脳白質病変の程度は語想起などスピードを要求される機能、すなわち皮質下性前頭葉機能に関係し、また脳室拡大は言語性認知機能など皮質機能に関係することが示されている²⁴⁾。

引用文献

- 1) 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改訂・第3版. 札幌：響文社；2008
- 2) Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P, Schmidt H, Hartung HP. MRI white matter hyperintensities : three-year follow-up of the Austrian Stroke Prevention Study. *Neurology* 1999 ; 53 : 132-139
- 3) 小林祥泰. 無症候性脳梗塞の臨床的意義. *神経研究の進歩* 2001 ; 45 : 450-460
- 4) Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population : the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003 ; 34 : 1126-1129
- 5) Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA* 2002 ; 288 : 67-74
- 6) Gouw AA, van der Flier WM, Fazekas F, van Straaten EC, Pantoni L, Poggesi A, et al. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period : the Leukoaraiosis and Disability study. *Stroke* 2008 ; 39 : 1414-1420
- 7) Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Toyoda G, et al. Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality : a prospective cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006 ; 15 : 57-63
- 8) Shinohara Y, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, Yamaguchi T, et al. Effect of the Ca antagonist nilvadipine on stroke occurrence or recurrence and extension of asymptomatic cerebral infarction in hypertensive patients with or without history of stroke (PICA Study). 1. Design and results at enrollment. *Cerebrovasc Dis* 2007 ; 24 : 202-209
- 9) Fukuda H, Kitani M. Differences between treated and untreated hypertensive subjects in the extent of periventricular hyperintensities observed on brain MRI. *Stroke* 1995 ; 26 : 1593-1597
- 10) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : the JNC 7 report. *JAMA* 2003 ; 289 : 2560-2572
- 11) Park K, Yasuda N, Toyonaga S, Yamada SM, Nakabayashi H, Nakasato M, et al. Significant association between leukoaraiosis and metabolic syndrome in healthy subjects. *Neurology* 2007 ; 69 : 974-978
- 12) Wright CB, Paik MC, Brown TR, Stabler SP, Allen RH, Sacco RL, et al. Total homocysteine is associated with white matter hyperintensity volume : the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2005 ; 36 : 1207-1211
- 13) Corsi B, Partziguian T, Manara O, Poloni M. Plasma homocysteine and severe white matter disease. *Neurol Sci* 2007 ; 28 : 259-263
- 14) O'Brien J, Ames D, Chiu E, Schweitzer I, Desmond P, Tress B. Severe deep white matter lesions and outcome in elderly patients with major depressive disorder : follow up study. *BMJ* 1998 ; 317 : 982-984
- 15) de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, et al. Cerebral

- white matter lesions and cognitive function : the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2000 ; 47 : 145-151
- 16) O'Brien JT, Desmond P, Ames D, Schweitzer I, Tress B. Magnetic resonance imaging correlates of memory impairment in the healthy elderly : association with medial temporal lobe atrophy but not white matter lesions. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997 ; 12 : 369-374
 - 17) Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Jolles J, Koudstaal PJ, et al. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain* 2005 ; 128 : 2034-2041
 - 18) van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences : Rotterdam Scan study. *Stroke* 2008 ; 39 : 2712-2719
 - 19) Mosley TH Jr, Knopman DS, Catellier DJ, Bryan N, Hutchinson RG, Grothues CA, et al. Cerebral MRI findings and cognitive functioning : the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Neurology* 2005 ; 64 : 2056-2062
 - 20) Longstreth WT Jr, Arnold AM, Beauchamp NJ Jr, Manolio TA, Lefkowitz D, Jungreis C, et al. Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly : the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2005 ; 36 : 56-61
 - 21) Doddy RS, Massman PJ, Mawad M, Nance M. Cognitive consequences of subcortical magnetic resonance imaging changes in Alzheimer's disease : comparison to small vessel ischemic vascular dementia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998 ; 11 : 191-199
 - 22) DeCarli C, Miller BL, Swan GE, Reed T, Wolf PA, Carmelli D. Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Arch Neurol* 2001 ; 58 : 643-647
 - 23) Fukuda H, Kobayashi S, Okada K, Tsunematsu T. Frontal white matter lesions and dementia in lacunar infarction. *Stroke* 1990 ; 21 : 1143-1149
 - 24) Breteler MM, van Amerongen NM, van Swieten JC, Claus JJ, Grobbee DE, van Gijn J, et al. Cognitive correlates of ventricular enlargement and cerebral white matter lesions on magnetic resonance imaging. The Rotterdam Study. *Stroke* 1994 ; 25 : 1109-1115

2. 無症候性脳出血

推奨

1. 無症候性脳出血および微小脳出血(microbleeds)に対して症候性脳出血発症予防のため積極的な血圧管理を行う必要がある(グレードC1)。
2. 虚血性脳卒中を伴う無症候性脳出血または微小脳出血に対する抗血小板療法、抗凝固療法は、出血性脳卒中よりも虚血性脳卒中の発症を予防する必要がある高い脳梗塞ハイリスク群にのみ血圧に注意して行う(グレードC1)。

●エビデンス

1. 無症候性脳出血

本症の原因としては高血圧性脳出血が最も頻度が高く、その多くが被殻外側(外包)出血である^{1, 2)}(III)。また高血圧性脳出血による無症候性脳出血例の半数に脳梗塞が合併している^{1, 2)}(III)。

症候性高血圧性脳出血例では無症候性脳出血が23~33%と高頻度に認められる^{3, 4)}(III)。

アミロイドアンギオパチー、脳動静脈奇形、血管腫などの原因を持つ、二次性脳出血による無症候性脳出血については、頻度、自然歴は検討されていない。

無症候性脳出血例に抗血小板薬や抗凝固薬を投与することによって新たな出血のリスクを高めるとした報告はない。

2. 微小脳出血

微小脳出血の出現頻度は、高齢⁵⁻⁷⁾(IIb)、高血圧^{6, 7)}(IIb)、大脳白質病変の程度が進行していること⁸⁻¹⁰⁾(IIb)、脳卒中の既往があること^{10, 11)}(IIb-III)によって高まる。

アテローム血栓性脳梗塞では微小脳出血の頻度は正常対照と差がなく、心原性脳塞栓症、脳出血、ラクナ梗塞で高い。特に脳出血とラクナ梗塞で頻度が高い⁸⁻¹⁰⁾(IIb)。

微小脳出血は、新たな脳出血またはラクナ梗塞の発症リスクとなるという報告¹²⁾と、ならないという報告¹³⁾があり、一致した結論が得られていない。

微小脳出血は前頭葉認知機能低下と関連している¹⁴⁾(IIb)。

脳梗塞急性期における血栓溶解療法では、微小脳出血の存在によって急性期脳出血リスクが高まるという証拠はない¹⁵⁻¹⁸⁾(IIb-III)。

微小脳出血例に抗血小板薬や抗凝固薬を投与することによって新たな出血のリスクを高めるとした報告はない。

引用文献

- 1) 中島ユミ, 大須賀等, 山本正博, 他. 無症候性脳内出血 MRI所見からの検討. 臨床神経学 1991; 31: 270-274
- 2) 篠原幸人. 脳内出血 無症候性脳内出血 MRIによる検出例. 日本臨床 1993; 増刊51: 272-275
- 3) 岡田靖, 佐渡島省三, 朔義亮, 他. 高血圧性脳出血患者にみられる無症候性脳血管病変. 脳

- 卒中 1992 ; 14 : 187-191
- 4) Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, Koch M, Fazekas G, Kapeller P. MR of cerebral abnormalities concomitant with primary intracerebral hematomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996 ; 17 : 573-578
 - 5) 河野寛一, 鈴木由紀子, 米山匠, 他. 脳出血は準備されるか? *CI研究* 2001 ; 23 : 203-206
 - 6) 高橋若生, 大貫知英, 井出満, 他. 無症候性脳内微小出血陽性例の臨床的特徴. *脳卒中* 2004 ; 26 : 357-363
 - 7) 門脇秀和, 山口修平, 卜蔵浩和, 他. 脳梗塞患者における微小脳出血の経時的変化の検討. *脳卒中* 2005 ; 27 : 311-316
 - 8) Alemany M, Stenborg A, Terent A, Sonninen P, Raininko R. Coexistence of microhemorrhages and acute spontaneous brain hemorrhage : correlation with signs of microangiopathy and clinical data. *Radiology* 2006 ; 238 : 240-247
 - 9) Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, Takahashi A, Itoyama Y. Silent cerebral microbleeds on T2*-weighted MRI : correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. *Stroke* 2002 ; 33 : 1536-1540
 - 10) Wardlaw JM, Lewis SC, Keir SL, Dennis MS, Shenkin S. Cerebral microbleeds are associated with lacunar stroke defined clinically and radiologically, independently of white matter lesions. *Stroke* 2006 ; 37 : 2633-2636
 - 11) 田実謙一郎, 横山俊一, 田口裕一郎, 他. MRIにおけるラクナ病変とmicrobleedsとの関係連続する180症例での検討. *Neurological Surgery* 2006 ; 34 : 483-489
 - 12) Imaizumi T, Horita Y, Hashimoto Y, Niwa J. Dotlike hemosiderin spots on T2*-weighted magnetic resonance imaging as a predictor of stroke recurrence : a prospective study. *J Neurosurg* 2004 ; 101 : 915-920
 - 13) Fan YH, Zhang L, Lam WW, Mok VC, Wong KS. Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2003 ; 34 : 2459-2462
 - 14) Werring DJ, Frazer DW, Coward LJ, Losseff NA, Watt H, Cipolotti L, et al. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2*-weighted gradient-echo MRI. *Brain* 2004 ; 127 : 2265-2275
 - 15) Derex L, Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, Philippeau F, Honnorat J, et al. Thrombolysis for ischemic stroke in patients with old microbleeds on pretreatment MRI. *Cerebrovasc Dis* 2004 ; 17 : 238-241
 - 16) Kakuda W, Thijs VN, Lansberg MG, Bammer R, Wechsler L, Kemp S, et al. Clinical importance of microbleeds in patients receiving IV thrombolysis. *Neurology* 2005 ; 65 : 1175-1178
 - 17) Kidwell CS, Saver JL, Villablanca JP, Duckwiler G, Fredieu A, Gough K, et al. Magnetic resonance imaging detection of microbleeds before thrombolysis : an emerging application. *Stroke* 2002 ; 33 : 95-98
 - 18) Fiehler J, Albers GW, Boulanger JM, Derex L, Gass A, Hjort N, et al. Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL) : pooled analysis of T2*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke* 2007 ; 38 : 2738-2744

3. 無症候性頸部・脳内血管狭窄・閉塞

3-1. 無症候性頭蓋内脳動脈狭窄

推奨

1. 頭蓋内の無症候性脳主幹動脈狭窄ならびに閉塞を有する患者の脳梗塞発症予防として、動脈硬化リスクファクターの管理が勧められる(グレードC1)。
2. 無症候性脳主幹動脈狭窄ならびに閉塞病変に対しては、専門医による評価の上、必要に応じて抗血小板療法を行うことが勧められる(グレードC1)。

●エビデンス

症候性内頸動脈および中大脳動脈閉塞あるいは狭窄症における脳虚血症状再発に関し、EC-IC bypass術は薬物療法単独と比べ有効であるというエビデンスはない¹⁻³⁾(Ib)。特に、無症候例に限定した解析は行われておらず、推奨できる科学的根拠はない。また、無症候性中大脳動脈狭窄は虚血性脳血管障害のリスクとなりにくいことが報告されている^{4, 5)}。

脳酸素摂取率が亢進している症例で、バイパス術により循環予備能が有意に改善することは知られているが⁶⁾(III)、無症候例についてのエビデンスはない。現在、アセタゾラミドに対する脳血流増加率が著しく低下している症例でバイパス術の有効性を検討する共同研究が進行中である⁷⁾(Ib)。

他疾患にて全身麻酔や血流遮断を要する手術が必要な症例、両側性病変などでは、個々の症例において考慮すべきである。脳主幹動脈閉塞性病変を有する症例において、冠状動脈血行再建術や対側病変に対する血行再建術に先行、または同時にEC-IC bypassを施行することについてはエビデンスがなく、症例ごとの検討が必要である⁸⁾(III)。血管拡張術などの脳血管内治療については、無症候性狭窄のみを対象とした治療報告はない。

引用文献

- 1) The International Cooperative Study of Extracranial/Intracranial Arterial Anastomosis (EC/IC Bypass Study) : Methodology and entry characteristics. The EC/IC Bypass Study Group. Stroke 1985 ; 16 : 397-406
- 2) Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. The EC/IC Bypass Study Group. N Engl J Med 1985 ; 313 : 1191-1200
- 3) Haynes RB, Mukherjee J, Sackett DL, Taylor DW, Barnett HJ, Peerless SJ. Functional status changes following medical or surgical treatment for cerebral ischemia. Results of the extracranial-intracranial bypass study. JAMA 1987 ; 257 : 2043-2046
- 4) Kremer C, Schaettin T, Georgiadis D, Baumgartner RW. Prognosis of asymptomatic stenosis of the middle cerebral artery. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004 ; 75 : 1300-1303
- 5) Segura T, Serena J, Castellanos M, Teruel J, Vilar C, Davalos A. Embolism in acute middle cerebral artery stenosis. Neurology 2001 ; 56 : 497-501
- 6) Takagi Y, Hashimoto N, Iwama T, Hayashida K. Improvement of oxygen metabolic reserve after extracranial-intracranial bypass surgery in patients with severe haemodynamic insufficiency. Acta Neurochir (Wien) 1997 ; 139 : 52-57

- 7) 小川彰, JET Study Group. 脳卒中の外科におけるEBM JET studyを中心に. 脳神経外科ジャーナル 2001 ; 10 : 596-603
- 8) Suematsu Y, Nakano K, Sasako Y, Kobayashi J, Kitamura S, Takamoto S. Conventional coronary artery bypass grafting in patients with total occlusion of the internal carotid artery. Heart Vessels 2000 ; 15 : 256-262

3. 無症候性頸部・脳内血管狭窄・閉塞

3-2. 無症候性頸部頸動脈狭窄・閉塞

推 奨

1. 中等度ないし軽度の無症候性頸動脈狭窄に対しては、動脈硬化リスクファクターの管理と必要に応じての抗血小板療法を含む内科的加療が勧められる(グレードC1)。頸動脈内膜剥離術および経皮的血管形成術/ステント留置術などの血行再建術を行うことについて十分な科学的根拠はない(グレードC1)。
2. 高度(60%以上)の無症候性頸動脈狭窄では、抗血小板療法を含む最良の内科的治療に加えて、手術および周術期管理に熟達した術者、施設において頸動脈内膜剥離術(CEA)を行うことが推奨される(グレードB)。
3. 高度(80%以上)の無症候性頸動脈狭窄で、頸動脈内膜剥離術(CEA)のハイリスク患者においては、最良の内科的治療に加えて経皮的血管形成術/ステント留置術(CAS)を行うことも妥当な選択肢とされる(グレードB)。しかし報告された周術期合併症や脳梗塞・死亡の発生率からは、この群におけるCEAやCASの適応に関するコンセンサスは得られていない。

注1：本項と関連する「Ⅱ. 脳梗塞・TIA 4-7. 頸動脈内膜剥離術(CEA：carotid endarterectomy)」p120を参照。

●エビデンス

無症候性頸部血管狭窄の症例の脳梗塞一次予防に対し、抗血小板薬が有効とするエビデンスは示されていない¹⁾。無症候性頸部血管閉塞ならびに脳内血管の狭窄・閉塞症例に対する脳梗塞一次予防には抗血栓療法の効果について検討されていない。無症候性頸動脈狭窄例を対象とした観察研究では、抗血小板薬の服用は多変量解析で虚血性脳血管障害や心血管死などの発症率低下に関連していた²⁾。Intima-media thickness(IMT)についてのメタアナリシスおよび報告によると、降圧薬³⁾やスタチン⁴⁾(Ia)、および経口血糖降下薬のピオグリタゾン⁵⁾(Ib)はその後のIMT肥厚の進行を遅らせる効果があるといわれており、頸部・脳内血管病変の進行やそれに伴う脳梗塞予防に有効であるかもしれないが、それを示すエビデンスがない。

狭窄率60%以上の高度の無症候性頸動脈狭窄では、抗血小板薬や脂質異常症改善薬を含む最良の内科的治療に加えて、頸動脈内膜剥離術(carotid endarterectomy；CEA)を行ったほうが脳卒中の発症率が低い^{6,8)}(Ib)。ただしAsymptomatic Carotid Atherosclerosis Study(ACAS)によると、無症候性頸動脈狭窄例に対するCEAの手術適応には周術期合併症が3%未満の高い治療水準が要求される⁷⁾(Ib)。虚血性心疾患合併例や頸部手術後・放射線治療後などのCEAハイリスク患者に対するCEAの有効性に関しては、十分な科学的根拠はない^{6,8)}(Ib)。

中等度ないし軽度の無症候性頸動脈狭窄に対して、CEAを推奨する根拠は明らかではない^{7, 8)}(Ib)。ACASのサブ解析では、無症候性頸動脈狭窄を有し、対側頸動脈閉塞を有する症例に対するCEAと内科的治療の、周術期合併症と5年以内の同側の脳梗塞の発症の頻度には差がなかった⁹⁾(Ib)。

高度の無症候性頸動脈に対して、経皮的血管形成術/ステント留置術を行うことによる脳卒中の予防効果に関しては、未だエビデンスレベルは十分ではない(IIa)。しかし、特にCEAのハイリスク患者に対する、randomized controlled trial (RCT)および非RCTの subgroup解析において、CEAと「同等」もしくは「劣らない」との報告が多くみられるようになっている¹⁰⁻¹⁷⁾(IIa)。

無症候性頸動脈閉塞に対する、extracranial-intracranial(EC-IC) bypass術については、脳循環予備能の低下した場合を含め、報告自体がなく、推奨する科学的根拠はない。

冠動脈疾患を合併する無症候性頸動脈狭窄で、心臓バイパス手術との同時または前処置としての治療(CEA)については、推奨する科学的根拠はない^{18, 19)}。

引用文献

- 1) Cote R, Battista RN, Abrahamowicz M, Langlois Y, Bourque F, Mackey A. Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruits and substantial carotid narrowing. The Asymptomatic Cervical Bruit Study Group. *Ann Intern Med* 1995 ; 123 : 649-655
- 2) Kakkos SK, Nicolaidis A, Griffin M, Sabetai M, Dhanjil S, Thomas DJ, et al. Factors associated with mortality in patients with asymptomatic carotid stenosis : results. *Int Angiol* 2005 ; 24 : 221-230
- 3) Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006 ; 37 : 1933-1940
- 4) Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis : systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004 ; 35 : 2902-2909
- 5) Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB Sr, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes : a randomized trial. *Jama* 2006 ; 296 : 2572-2581
- 6) Hobson RW 2nd, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 221-227
- 7) Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995 ; 273 : 1421-1428
- 8) Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms : randomised controlled trial. *Lancet* 2004 ; 363 : 1491-1502
- 9) Baker WH, Howard VJ, Howard G, Toole JF. Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the asymptomatic carotid atherosclerosis study (ACAS). ACAS Investigators. *Stroke* 2000 ; 31 : 2330-2334
- 10) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1493-1501
- 11) CaRESS Steering Committee. Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems (CaRESS) phase I clinical trial : 1-year results. *J Vasc Surg* 2005 ; 42 : 213-219

- 12) Gray WA, Hopkins LN, Yadav S, Davis T, Wholey M, Atkinson R, et al. Protected carotid stenting in high-surgical-risk patients : the ARChER results. *J Vasc Surg* 2006 ; 44 : 258-268
- 13) White CJ, Iyer SS, Hopkins LN, Katzen BT, Russell ME. Carotid stenting with distal protection in high surgical risk patients : the BEACH trial 30 day results. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006 ; 67 : 503-512
- 14) Iyer SS, White CJ, Hopkins LN, Katzen BT, Safian R, Wholey MH, et al. Carotid artery revascularization in high-surgical-risk patients using the Carotid WALLSTENT and FilterWire EX/EZ : 1-year outcomes in the BEACH Pivotal Group. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 51 : 427-434
- 15) Safian RD, Bresnahan JF, Jaff MR, Foster M, Bacharach JM, Maini B, et al. Protected carotid stenting in high-risk patients with severe carotid artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 47 : 2384-2389
- 16) Hill MD, Morrish W, Soulez G, Nevelsteen A, Maleux G, Rogers C, et al. Multicenter evaluation of a self-expanding carotid stent system with distal protection in the treatment of carotid stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006 ; 27 : 759-765
- 17) Gray WA, Yadav JS, Verta P, Scicli A, Fairman R, Wholey M, et al. The CAPTURE registry : predictors of outcomes in carotid artery stenting with embolic protection for high surgical risk patients in the early post-approval setting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007 ; 70 : 1025-1033
- 18) Paciaroni M, Caso V, Acciarresi M, Baumgartner RW, Agnelli G. Management of asymptomatic carotid stenosis in patients undergoing general and vascular surgical procedures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 ; 76 : 1332-1336
- 19) Ghosh J, Murray D, Khwaja N, Murphy MO, Walker MG. The influence of asymptomatic significant carotid disease on mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005 ; 29 : 88-90

4. 無症候性脳動静脈奇形

推奨

無症候性脳動静脈奇形に対する開頭手術治療または定位放射線治療の予後改善効果は、現時点では明らかでない(グレードC1)。無症候性脳動静脈奇形の治療方針決定においては、脳動静脈奇形一般における自然経過のリスクと治療のリスクを考慮した上で個々の症例について判断する必要がある。

●エビデンス

無症候性脳動静脈奇形に対しては経過観察、あるいは開頭手術や定位放射線による治療が考慮される。無症候性脳動静脈奇形の自然歴として、年間出血率は6.44%であり出血発症例と同等であるとの報告がある¹⁾(IIb)。また、Spetzler-Martin Grade 4、5に分類される無症候性脳動静脈奇形においてはリスクが高いため開頭手術治療を推奨しないとの報告がある²⁾(IIa)。現時点では経過観察による予後と治療後の予後を比較したエビデンスはなく、また手術治療と定位放射線治療の効果を比較したエビデンスも存在しない。なお、非出血性脳動静脈奇形の治療効果に関するランダム化対照試験が現在米国において進行中である³⁾(Ib)。

一般的に脳動静脈奇形の発生頻度は13.4/100万人/年で約半数が出血で発症する⁴⁾。無症候例を含む非出血性脳動静脈奇形の年間出血率は2～3%前後である¹⁾。出血後、年間出血率は約15%に上昇し、その後数年で年間1～2%前後まで低下する¹⁾。脳動静脈奇形一般の出血関連因子として、深部に局在するnidus^{5, 6)}、深部drainer⁶⁾、年齢(高齢⁶⁾、若年⁷⁾、後頭蓋窩病変⁸⁾、nidusのサイズ(小さいもの⁹⁾、大きいもの¹⁰⁾、nidusと関連した動脈瘤の合併¹¹⁾などが報告されている(IIb-III)。Spetzler-Martin Grade 4、5に分類される脳動静脈奇形は出血率が高いとする報告がある一方¹²⁾(IIb)、年間1.5%という低い出血率も報告されている²⁾。なお、脳動静脈奇形の初回出血による死亡率は10%前後といわれており¹³⁾、初回出血、再出血を問わず他疾患に起因する脳内出血と比較して永久的な神経学的脱落症状を残すことは少ないことが報告されている¹⁴⁾(IIb)。脳動静脈奇形一般の治療に関して、Spetzler-Martin Grade 1、2に分類される脳動静脈奇形においては概ね良好な手術成績が報告されており、特に小児例においてより良好な結果が報告されている^{7, 15)}(IIb-III)。定位放射線治療は手術のリスクが高い深部小病変により適しており^{16, 17)}、小児例においては成人例より高い治療効果が報告されている¹⁸⁻²⁰⁾(IIb-III)。定位放射線治療後は完全閉塞後のみならず血管撮影上完全閉塞が得られる過程(latency period)においても出血予防効果が期待できる²¹⁾(IIb)。血管内塞栓術単独で得られる脳動静脈奇形の完全閉塞率は22%と低く²²⁾、術前塞栓術による合併症も無視できないとの報告があるため²³⁾、治療困難な手術治療例の術前補助療法として考慮される²³⁾。定位放射線治療前の塞栓術については放射線治療後の閉塞率を下げるとの報告がある^{2, 20)}(IIa-IIb)。

引用文献

- 1) Yamada S, Takagi Y, Nozaki K, Kikuta K, Hashimoto N. Risk factors for subsequent hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2007 ; 107 : 965-972
- 2) Han PP, Ponce FA, Spetzler RF. Intention-to-treat analysis of Spetzler-Martin grades IV and V arteriovenous malformations : natural history and treatment paradigm. *J Neurosurg* 2003 ; 98 : 3-7
- 3) Hartmann A, Mast H, Choi JH, Stapf C, Mohr JP. Treatment of arteriovenous malformations of the brain. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007 ; 7 : 28-34
- 4) Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Berenstein A, Nelson PK, Gobin YP, et al. The New York Islands AVM Study : design, study progress, and initial results. *Stroke* 2003 ; 34 : e29-e33
- 5) Fleetwood IG, Marcellus ML, Levy RP, Marks MP, Steinberg GK. Deep arteriovenous malformations of the basal ganglia and thalamus : natural history. *J Neurosurg* 2003 ; 98 : 747-750
- 6) Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Choi JH, Khaw AV, Connolly ES, et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology* 2006 ; 66 : 1350-1355
- 7) Bristol RE, Albuquerque FC, Spetzler RF, Rekate HL, McDougall CG, Zabramski JM. Surgical management of arteriovenous malformations in children. *J Neurosurg* 2006 ; 105(2 Suppl) : 88-93
- 8) Khaw AV, Mohr JP, Sciacca RR, Schumacher HC, Hartmann A, Pile-Spellman J, et al. Association of infratentorial brain arteriovenous malformations with hemorrhage at initial presentation. *Stroke* 2004 ; 35 : 660-663
- 9) Zipfel GJ, Bradshaw P, Bova FJ, Friedman WA. Do the morphological characteristics of arteriovenous malformations affect the results of radiosurgery? *J Neurosurg* 2004 ; 101 : 393-401
- 10) Stefani MA, Porter PJ, terBrugge KG, Montanera W, Willinsky RA, Wallace MC. Large and deep brain arteriovenous malformations are associated with risk of future hemorrhage. *Stroke* 2002 ; 33 : 1220-1224
- 11) Stapf C, Mohr JP, Pile-Spellman J, Sciacca RR, Hartmann A, Schumacher HC, et al. Concurrent arterial aneurysms in brain arteriovenous malformations with haemorrhagic presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 ; 73 : 294-298
- 12) Jayaraman MV, Marcellus ML, Do HM, Chang SD, Rosenberg JK, Steinberg GK, et al. Hemorrhage rate in patients with Spetzler-Martin grades IV and V arteriovenous malformations : is treatment justified? *Stroke* 2007 ; 38 : 325-329
- 13) Wilkins RH. Natural history of intracranial vascular malformations : a review. *Neurosurgery* 1985 ; 16 : 421-430
- 14) Choi JH, Mast H, Sciacca RR, Hartmann A, Khaw AV, Mohr JP, et al. Clinical outcome after first and recurrent hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Stroke* 2006 ; 37 : 1243-1247
- 15) Sanchez-Mejia RO, Chennupati SK, Gupta N, Fullerton H, Young WL, Lawton MT. Superior outcomes in children compared with adults after microsurgical resection of brain arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2006 ; 105(2 Suppl) : 82-87
- 16) Nicolato A, Foroni R, Crocco A, Zampieri PG, Alessandrini F, Bricolo A, et al. Gamma knife radiosurgery in the management of arteriovenous malformations of the Basal Ganglia region of the brain. *Minim Invasive Neurosurg* 2002 ; 45 : 211-223
- 17) Andrade-Souza YM, Zadeh G, Scora D, Tsao MN, Schwartz ML. Radiosurgery for basal ganglia, internal capsule, and thalamus arteriovenous malformation : clinical outcome. *Neurosurgery* 2005 ; 56 : 56-64
- 18) Nicolato A, Foroni R, Seghedoni A, Martines V, Lupidi F, Zampieri P, et al. Leksell gamma

- knife radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations in pediatric patients. *Childs Nerv Syst* 2005 ; 21 : 301-308
- 19) Cohen-Gadol AA, Pollock BE. Radiosurgery for arteriovenous malformations in children. *J Neurosurg* 2006 ; 104(6 Suppl) : 388-391
 - 20) Reyns N, Blond S, Gauvrit JY, Touzet G, Coche B, Pruvo JP, et al. Role of radiosurgery in the management of cerebral arteriovenous malformations in the pediatric age group : data from a 100-patient series. *Neurosurgery* 2007 ; 60 : 268-276
 - 21) Maruyama K, Kawahara N, Shin M, Tago M, Kishimoto J, Kurita H, et al. The risk of hemorrhage after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 146-153
 - 22) Yu SC, Chan MS, Lam JM, Tam PH, Poon WS. Complete obliteration of intracranial arteriovenous malformation with endovascular cyanoacrylate embolization : initial success and rate of permanent cure. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004 ; 25 : 1139-1143
 - 23) Taylor CL, Dutton K, Rappard G, Pride GL, Replogle R, Purdy PD, et al. Complications of preoperative embolization of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2004 ; 100 : 810-812

5. 未破裂脳動脈瘤

5-1. 未破裂脳動脈瘤の診断とスクリーニング

推奨

未破裂脳動脈瘤の診断のスクリーニングにはMagnetic Resonance Angiography(MRA)(0.5T以上)による診断、手術適応などさらなる検討にはDigital Subtraction Angiography(カテーテル法による)、3次元血管撮影(カテーテル法による)、3D Helical computer tomography(3D-CTA)、により診断されることが望ましい(グレードA)。

●エビデンス

脳動脈瘤の診断の基本はカテーテル法による脳血管撮影であるが、近年の画像技術の進歩によりMRAや3D-CTAなどにより極めて正確に診断が下せるようになっている。感度(Sensitivity)は76~98%、特異度(Specificity)は85~100%とされている¹⁾(IIa)。

クモ膜下出血で発症した患者の家族は通常の数倍の頻度で未破裂脳動脈瘤を有することが知られているが、その有無をMRAや血管撮影でスクリーニングし治療することが、患者の生命予後および生活の質に有益であるか否かについては明らかなエビデンスがない²⁾(IIa)。さらにクモ膜下出血の家族歴のない成人において、未破裂脳動脈瘤についてスクリーニングを行う意義についても明らかではない³⁾(III)。

引用文献

- 1) White PM, Wardlaw JM, Easton V. Can noninvasive imaging accurately depict intracranial aneurysms? A systematic review. *Radiology* 2000 ; 217 : 361-370
- 2) Magnetic Resonance Angiography in Relatives of Patients with Subarachnoid Hemorrhage Study Group. Risks and benefits of screening for intracranial aneurysms in first-degree relatives of patients with sporadic subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1344-1350
- 3) Yoshimoto Y, Wakai S. Cost-effectiveness analysis of screening for asymptomatic, unruptured intracranial aneurysms. A mathematical model. *Stroke* 1999 ; 30 : 1621-1627

5. 未破裂脳動脈瘤

5-2. 未破裂脳動脈瘤が発見された場合の初期対応

推 奨

1. 未破裂脳動脈瘤が診断された場合、未破裂脳動脈瘤の自然歴(年間出血率)などの正確な情報を患者に示し、今後の方針について文書によるインフォームドコンセントを行うことが推奨される(グレードB)。
2. 未破裂脳動脈瘤診断により患者がうつ・不安をきたすことがあり、この点に十分配慮したインフォームドコンセントが重要であり、うつ症状や不安が強度の場合は必要に応じてカウンセリングが推奨される(グレードC1)。
3. 患者および医師のリスクコミュニケーションがうまくできない場合、他医師または他施設によるセカンドオピニオンが推奨される(グレードC1)。

●エビデンス

未破裂脳動脈瘤の自然経過や治療適応、治療法の選択については未確定なものも多く、患者は医師から伝えられた情報を正確に理解することが容易ではない。破裂リスク、治療のリスクは患者には非常に高く捉えられる傾向があり^{1, 2)}(IIb)、未破裂脳動脈瘤が診断されることにより不安が高まるという報告がある^{3, 4)}(IIa)。

引用文献

- 1) King JT Jr, Yonas H, Horowitz MB, Kassam AB, Roberts MS. A failure to communicate : patients with cerebral aneurysms and vascular neurosurgeons. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005 ; 76 : 550-554
- 2) Otawara Y, Ogasawara K, Kubo Y, Tomitsuka N, Watanabe M, Ogawa A, et al. Anxiety before and after surgical repair in patients with asymptomatic unruptured intracranial aneurysm. Surg Neurol 2004 ; 62 : 28-31
- 3) van der Schaaf IC, Brilstra EH, Rinkel GJ, Bossuyt PM, van Gijn J. Quality of life, anxiety, and depression in patients with an untreated intracranial aneurysm or arteriovenous malformation. Stroke 2002 ; 33 : 440-443
- 4) van der Schaaf IC, Wermer MJ, Velthuis BK, Buskens E, Bossuyt PM, Rinkel GJ. Psychosocial impact of finding small aneurysms that are left untreated in patients previously operated on for ruptured aneurysms. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006 ; 77 : 748-752

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) Juvela 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