

特 集

—脳研究の最前線—

出血性脳血管障害の Up to date

獨協医科大学 脳神経外科

河本 俊介

はじめに

顕微鏡手術の普及に伴い、脳動脈瘤手術および頭蓋内血管吻合術をはじめとする脳血管障害の外科手術は、技術的に成熟期を迎えたといえるが、その一方で血管内治療の発展・普及はめざましく、また未破裂脳動脈瘤や未破裂脳動静脈奇形の前方視的な大規模研究により治療介入の適応がより厳密に絞られるようになった。これらを含め本稿では、出血性脳血管障害に関する最新のトピックスを鳥瞰する。

1. 脳動脈瘤

a. 未破裂脳動脈瘤の自然歴

欧米の61施設で行われた国際未破裂脳動脈瘤研究(International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms, ISUIA)では、くも膜下出血(SAH)の既往のない7mm以下の動脈瘤のうち、内頸動脈-後交通動脈瘤を除く Willis 動脈輪前方の動脈瘤はほとんど破裂しないと報告された⁸⁷⁾。これに対し、日本の脳神経外科283施設から前向きに登録された5,720例6,697動脈瘤を追跡した Unruptured Cerebral Aneurysm Study in Japan (UCAS Japan)の解析結果³⁷⁾によると、動脈瘤の年間破裂率は0.95%、10mm以上の瘤では4.37%、3-4mmの前交通動脈瘤は0.9%、5-6mmの後交通動脈瘤は1.0%と、ISUIAとは異なる自然経過であった。慈恵医大の単一施設での前向き経過観察での年間破裂率は1.4%³⁸⁾、フィンランドでの142例の平均21.3年の観察でも1.1%と報告されており⁴⁰⁾、少なくともISUIAのデータをわが国での実臨床にそのまま当てはめることは適切ではないと考えられている。なお年齢別にみると70歳以上の動脈瘤の年間破裂率は1.6%で、年齢が上がるにしたがって破裂率が上昇することが示された³⁴⁾。また複数のメタアナリシスによって、日本人とフィンランド人での破裂率が他人種と比較して有意に高いことが示された^{26,86)}。

複数の前方視的コホートをもとに動脈瘤の破裂リスクをスコア化したものとして、ISUIAとUCAS Japanを含む6つのコホートより構築された PHASES Score²⁶⁾(①人種 Population:日本人またはフィンランド人, ②高血圧 Hypertension, ③瘤径 Size, ④部位 Site:前大脳動脈・後交通動脈・後方循環系, ⑤年齢 Age:70歳以上, ⑥過去のSAH歴 Earlier SAHの6項目(頭文字をとってPHASES), UCAS Japanから構築されたUCAS Score⁸²⁾(①サイズ, ②部位, ③daughter sac, ④年齢(≥70歳), ⑤女性, ⑥高血圧の6項目)がある。また過去の自然歴研究と治療合併症研究をもとに構築された、「治療を行うかどうかの判断」のためのスコアとしてUIA(unruptured intracranial aneurysm) Treatment Score¹⁹⁾がある。これは患者因子(年齢や既往、合併症など)、動脈瘤因子(サイズ、部位など)、治療関連因子(合併症の出やすさ)の計29項目をスコア化し、①治療推奨スコアと②経過観察推奨スコアを別々に算出するもので、3点以上の差でスコアの高い方針が推奨され、2点以下の場合には他の要素も勘案して決定する。さらには、脳動脈瘤の増大に関するリスクスコアとしてELAPSS score⁸⁾(Earlier SAH, Location, Age, Population, Size, Shape)がある。これは10のコホート研究(1,507名1,909動脈瘤)をもとにしたスコアで、合計点数から3年間および5年間の予測増大率が算出される。個々のスコアリングの詳細については原著に当たりたい。

b. 未破裂脳動脈瘤の治療成績

治療に伴う合併症の発生率は未破裂脳動脈瘤の治療適応を決定するうえで大きな因子であるが、同時に治療効果の永続性についても考慮が必要である。開頭による脳動脈瘤クリッピング術と、脳血管内コイル塞栓術との比較においては、欧米の報告ではほとんどがコイル塞栓術の優位性を示しており^{16,55,58~61,75)}、根治性の高さにおいてのみクリッピング術が優位とされている⁷⁶⁾。これに

対し日本における31施設の前向き研究UCAS II⁶³⁾ではmRS (modified Rankin Scale) が2ポイント以上悪化した例はクリッピング術で3.8%, コイル塞栓術で12.4%と、未破裂脳動脈瘤の治療成績において海外と本邦で大きな乖離が存在することが指摘されており、海外の報告を本邦の実臨床の参考にすることには疑問が残る。

なお近年ではハイブリッド手術室の普及に伴い、「クリップかコイルか？」の二者択一ではなく、双方のメリットを活かしたコラボレーションによる動脈瘤治療が新たな戦略として報告されるようになった⁷³⁾。

c. 血管内治療の進歩

脳動脈瘤の血管内治療は、1990年のコイル導入、2010年のステントアシストテクニック導入と急速な発展を遂げ、2015年のフローダイバーター (FD) の導入によってさらに大型や血栓化動脈瘤への応用が可能となってきた。FD治療の特徴は、動脈瘤発生原因である病的動脈壁の修復、すなわち血管再構築の効果がある点である^{15,41)}。完全閉塞後は瘤自体の縮小が得られ周囲構造物に対する圧排効果の軽減も期待できる^{72,78)}。動脈瘤周囲から起始する細動脈や穿通枝の閉塞は、FD治療では大きな問題となることは少ないとされる^{15,69,70)}。一方で、一定の割合でFD留置後も完全閉塞に至らない症例が存在し、とくに高齢者症例が不完全閉塞となりやすいこと⁶⁵⁾、虚血性合併症率が無視できないこと、虚血性合併症の予防目的に強力な抗血小板療法に依存せざるを得ず、逆に出血性合併症が懸念されること、などの課題が依然として残されている^{11,12)}。

d. 脳動脈瘤の成因および薬物治療の展望

近年、脳動脈瘤はマクロファージ依存的な脳血管壁の慢性炎症性疾患であるという概念が広く受け入れられつつある^{3,6)}。In vitroでの知見では、動脈瘤病変内の炎症細胞の存在⁴⁾、マクロファージの薬物による除去やMCP-1欠損などのマクロファージ遊走の阻害による動脈瘤発生・進展の抑制⁴³⁾などが示されている。実際、HMG-CoA還元酵素阻害薬 (スタチン製剤)⁴⁶⁾やCOX-2阻害薬⁵⁾などの薬物が脳動脈瘤モデル動物で病変抑制効果を示すこと、また臨床症例でスタチン製剤⁸⁹⁾ないしは代表的な解熱鎮痛薬であるNSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs)³²⁾の服用とくも膜下出血発症の逆相関が示されており、今後脳動脈瘤形成の機序の解明が進み、脳動脈瘤の発生・増大・破裂の予防の観点に立った新たな治療法の確立が期待される。

2. くも膜下出血

a. 疫学

最新の報告によると、全世界的に見たSAHの発生頻度は10万人あたり7.9人/年である²⁰⁾。経時変化では1980年の10.2から2010年の6.1と減少傾向にあり、血圧コントロールや喫煙率の減少などが関与していると推測されている。特筆すべきは、日本においては10万人あたり22.5人/年となっており、他地域より頻度が高いうえに、1980年の17.6から2010年の28.0と例外的に増加している。わが国での急速な高齢化との関連が推測される。

近年の特徴として、5mm以下の超小型動脈瘤の破裂によるSAHの率が高くなっていることが指摘されており、とくに1991年以降ではSAHの出血源の50%を占めるに至っている⁹⁾。この理由としては、スクリーニング検査などの普及により、自然経過において破裂率が高い、より大きな動脈瘤が、破裂前に診断され、予防的に治療されていることが一因として挙げられよう。

臨床医として看過できないのは、初診時に正しく診断されていないSAHが21%にも達するという報告である³⁶⁾。初回診療で正しく診断されなかったSAHは再出血などにより予後不良となる危険性が指摘されている⁷⁹⁾。頭痛の訴えがある場合にはSAHを常に頭に入れて診療し、必要があれば腰椎穿刺まで行ってでも正しく診断することの重要性を脳神経領域以外の医師や一般開業医に伝えていくことの重要性は言うまでもないが、その一方で、典型的な突然の頭痛での発症は80%程度とされ、残りの20%は軽微な頭痛または全くの頭痛なしで来院する³⁶⁾という数字に鑑みると、100%正確に診断することは実際問題として不可能なこととも考えられ、正確な診断がなされないことは必ずしも誤診ではなく診断の限界である点を国民に広く啓蒙することが、余分な訴訟を回避することにつながるのではないと思われる。

b. 脳血管攣縮

くも膜下出血発症後に遅発性に生じる脳虚血は古くから脳血管攣縮として知られ、その発生機序の究明と治療に対して多大な努力が積み重ねられてきた。しかしながら、重症のSAHでは依然として遅発性脳梗塞が65%に発生し、その原因の約50%しか脳血管攣縮で説明可能ではなく、残りは主幹動脈の狭小化では説明可能な微小循環障害と考えざるを得ない⁴⁸⁾。治療薬剤の効果でも、エンドセリン受容体拮抗薬クラゾセンタンのように脳血管撮影上の攣縮を改善するが予後を改善しない

薬剤⁸⁴⁾と、Ca²⁺チャネル阻害薬ニモジピンのように脳血管撮影上の攣縮には無効だが予後を改善する薬剤⁷⁾の両方の存在が指摘されている。これらを踏まえ、現在では新たな定義として、「脳血管攣縮」を画像またはTCD上の脳動脈狭小化(形態学的定義)、「遅発性脳虚血: DCI (delayed cerebral ischemia)」を1時間以上持続する脳虚血に起因すると考えられる神経症状(麻痺, 失語, 意識障害[Glasgow Coma Scaleで2点以上悪化]など)で, 標準的な画像, 電気生理, 血液検査で他原因が否定できるもの(臨床症状のみによる定義)とし⁸⁵⁾, 「脳血管攣縮を伴うDCI」と「脳血管攣縮を伴わないDCI」を区別してとらえるようになっていく。

現在行われているDCIの治療はこのうち「脳血管攣縮」に対するものに限られており, Ca²⁺チャネル阻害薬(ニカルジピン, ニモジピン), Fasudil hydrochloride, シロスタゾール, クラゾセンタン, 硫酸マグネシウム, 組織プラスミノゲン活性化因子の投与, 経皮的血管拡張術(percutaneous transluminal angioplasty: PTA), 脳脊髄液ドレナージなどが挙げられるが, Boulouisら¹⁰⁾によるメタ解析では有意に予後を改善した薬剤はシロスタゾールのみであった。Ca²⁺チャネル阻害薬ではニモジピンの経口投与⁶⁶⁾, ニモジピン微粒子の髄腔内投与³¹⁾が報告され, 部分的にはあるが重症例の転帰改善を認めている。症例数が少なくエビデンスレベルは低いが, 当施設でもニカルジピンの髄腔内投与を行い非常に良好な成績を得ている²⁵⁾。

3. 脳動静脈奇形

脳動静脈奇形(arteriovenous malformation, AVM)の有病率は10万人あたり15-18人で, MRI偶然的陽性所見率は0.05%である⁶⁴⁾。発症形式としては出血が52%, 痙攣27%で, 出血率は年間3.0%とされる²⁷⁾。出血発症のAVMでは, 最初の1年の再出血率は6-32.9%と高く^{28,54,88)}, 外科的治療介入の適応について概ねコンセンサスが得られている³⁹⁾。

一方未破裂AVMの年間破裂率は2.2%²⁷⁾と破裂AVMに比して低く, 治療介入については, 2014年にARUBA研究(A Randomised trial of Unruptured Brain Arteriovenous malformations)⁵⁷⁾およびScottish Audit (Scottish Audit of Intracranial Vascular Malformations)¹⁾にて内科的治療が侵襲的治療(血管内治療, 定位放射線治療を含む)に優ると相次いで報告され, 治療介入の正当性について再考を求められることとなった。

ARUBA trialは未破裂AVMを無作為に内科的治療または何らかの侵襲的治療(外科的摘出術, 放射線治療, 血管内治療)に振り分け, 主要評価項目を「すべての死

亡または症候性脳卒中」として追跡を行った研究である。2013年4月の中間解析(計223例, 侵襲的治療114例 vs. 内科的治療109例, 平均33.3カ月の追跡)にて, 死亡または症候性脳卒中は, 内科的治療群11例(10.1%) vs. 侵襲的治療群35例(30.7%)と明らかに内科的治療が勝っていた⁵⁷⁾。

Scottish Auditは16歳以上のAVMに対するコホート研究で, 保存的治療群101例と侵襲的治療群103例について, 主要評価項目を死亡, 二次評価項目を臨床的悪化として12年までの経過観察期間で検討した結果, hazard ratio 0.59 (95% CI 0.35~0.99)で保存的治療群でよりリスクが少なかった¹⁾。

これらに対して, 内科的治療に有利であるデザイン, 侵襲的治療が安全かつ有効に行えるSpetzler-Martin grade I~IIの治療例の少なさ, follow-up期間の短さなど多方面からの批判がなされ⁵³⁾, これらの研究のinclusion criteriaに合致する症例の侵襲的治療の成績についても, 直達手術および定位放射線治療を数多く経験した多くの施設より報告された^{2,18,33,44,52,62,67,68,71)}。外科摘出の多くはSpetzler-Martin grade I~IIを治療対象としているが, stroke or deathは10%程度, 長期的にmodified Rankin Scale (mRS) >2の予後不良も10%強と報告されている。定位放射線治療(Stereotactic Radiation Therapy, SRT)においてもstroke or deathが10%程度, 予後不良も同程度である。したがって, 完全消失を期待して, 外科治療ないしSRTを適応する場合, 10%程度の予後不良が想定される治療リスクであり, ARUBAでの主要評価項目が30%に及ぶのはその定義にも問題がある可能性がある。ARUBAでは副次評価項目とされた長期の神経学的悪化の予防こそ重要であり, その評価は10年の経過観察期間終了まで待つ必要がある。

現在の目安となる治療成績としては,

- 1) 外科的切除術では画像上のnidus消失率は96%, 合併症による永続的神経症状の悪化や死亡は7.4%⁸³⁾
- 2) SRTでの完全消失率はAVMの容積に依存し, 4ml未満76~88%, 4~10ml 52~74%, 遅発性放射線障害による症候性障害は10%, 永続性障害は1%
- 3) 一般的には血管内治療単独での完全消失を期待することはできず, 血管内治療による塞栓術単独での完全消失率は6~15%程度, 合併症による永続的神経症状の悪化や死亡は6.6%⁸³⁾

とされ, これらより, 未破裂AVMに関して, European consensus conferenceでは「安全に治療できる症例

は治療すべきである」¹³⁾とし、またAHA/ASAのscientific statementでも「治療リスクと治療法、余命を慎重に考慮したうえで治療方針を決定すべき」とされている¹⁷⁾。脳卒中治療ガイドライン2015(追補2019)でも「治療方針決定においては、個々の症例におけるリスクと治療のリスクを短期的かつ長期的に考慮したうえで専門医と相談し判断する」としている⁷⁴⁾。

4. もやもや病

a. 疫学

もやもや病は内頸動脈終末部付近の頭蓋内主幹動脈が進行性に狭窄・閉塞し、脳底部に側副血行路としての異常血管網(もやもや血管)の発達を認める原因不明の疾患である⁷⁷⁾。本疾患はわが国をはじめとする東アジアの韓国、中国に比較的多くみられ、Kuriyamaらの2003年における全国疫学調査によると、有病率は人口10万人当たり6.03、罹患率は0.54人とされる⁴⁹⁾。近年のMR検査の普及に伴い、無症候性または非特異的な頭痛のみで発見される頻度が高くなっており、健常人を対象とした脳ドックのデータから推計された有病率は人口10万人あたり50.7人とする報告もある³⁵⁾。

近年におけるもやもや病治療に関する研究の進歩は著しく、2015年には診断基準が改定され、従来は疑診例とされてきた片側症例や、これまでは類もやもや病と診断されていた動脈硬化合併症例の一部も、脳血管造影を行ったうえでもやもや病と確定診断可能となり⁸¹⁾、難病指定を受けることが可能となった。

補助的診断法としては、17番染色体長腕(17q25.3)に存在するもやもや病疾患感受性遺伝子RNF213の変異の評価が重要である⁴²⁾。この変異は家族発症もやもや病の全症例と、孤発例の約80%に認められ、東アジア人のもやもや病患者における強力な疾患感受性遺伝子であるが、一方で、健常な日本人においても約2%で認められ、もやもや病発症に至るうえでのRNF213遺伝子変異の役割については今後の検証が必要である。

b. 手術的治療

本疾患は進行性で、脳梗塞や脳出血を繰り返し、脳萎縮を呈する予後不良例がある一方で、直接血行再建術を中心とした血行再建術が有効であり、適切なタイミングで治療が行われた多くの症例で機能的、社会的予後は良好である。

1) 虚血発症例に対する血行再建術

最新の厚生労働省もやもや病研究班ガイドラインにおいて、TIAや脳梗塞を呈するもやもや病患者に対してはSTA-MCA吻合術に代表される頭蓋外内バイパス術

が推奨されている(グレードB)⁸¹⁾。術式は直接血行再建術(複合法含む)と間接血行再建術があるが、術直後から治療効果を得られ、脳梗塞予防効果、angiographicalな治療効果が高く³⁰⁾、中大脳動脈領域のみならず前大脳動脈領域まで虚血領域に応じて血行再建を行うことも可能である⁴⁵⁾ことから、技術的に可能なら直接血行再建術のほうが望ましいとされる。

2) 出血発症例に対する血行再建術

出血型もやもや病の自然歴における最大の問題は、その高い再出血率である。出血型もやもや病の自然歴における再出血リスクは7%前後とされる⁴⁷⁾。2014年に発表された、本邦発の多施設前向きランダム化比較研究であるJapan Adult Moyamoya (JAM) trialにより、出血発症成人もやもや病に対する両側半球への直接血行再建術の有効性が明らかになった⁵⁶⁾。1年以内に出血を発症した成人もやもや病に対して、直接血行再建術と内科治療を比較した結果、再出血の頻度は手術群で2.7%/年、内科治療群で7.6%/年であった。出血部位を前方循環系と後方循環系に分類したsub解析では、後方循環系に出血したほうが有意に再出血しやすく、またこのような症例には直接血行再建術による再出血予防効果も顕著であることが示された⁸⁰⁾。

後方出血群の再出血率が高い理由としては、前脈絡叢動脈あるいは後脈絡叢動脈から形成されるchoroidal anastomosisという異常血管網が著しく脆弱で再出血しやすいことが示唆されており^{21,23)}、choroidal anastomosisをもつと再出血率が10倍以上に高まる(13.1%/年 vs. 1.3%/年)とされる²⁴⁾。さらに、出血発症例の非出血半球における新規出血の発生率は2.0%/年と、無症候性もやもや病の出血率^{14,51)}とほぼ同様であるが、その中でchoroidal anastomosis陽性半球で有意に新規出血率が高い(5.8%/年 vs. 0%/年, p=0.017)ことが示された²²⁾。頭蓋内出血はもやもや病において生命予後、機能予後を悪化させる最大の要因であり²⁹⁾、無症候性もやもや病のchoroidal anastomosis陽性に対して、将来の出血予防を目的とする血行再建術の適応についての調査(AMORE研究)が進行中である⁵⁰⁾。

おわりに

出血性脳血管障害の最近のトピックスについて概説した。本稿が診療の一助になれば幸いである。

参考文献

- 1) Al-Shahi Salman R, White PM, Counsell CE, et al: Outcome after conservative management or intervention for unruptured brain arteriovenous malforma-

- tions. *JAMA* **311** : 1661-1669, 2014.
- 2) Amin-Hanjani S : ARUBA results are not applicable to all patients with arteriovenous malformation. *Stroke* **45** : 1539-1540, 2014.
 - 3) Aoki T, Frösen J, Fukuda M, et al : Prostaglandin E2-EP2-NF- κ B signaling in macrophages as a potential therapeutic target for intracranial aneurysms. *Sci Signal* **10**, 2017.
 - 4) Aoki T, Kataoka H, Morimoto M, et al : Macrophage-derived matrix metalloproteinase-2 and -9 promote the progression of cerebral aneurysms in rats. *Stroke* **38** : 162-169, 2007.
 - 5) Aoki T, Nishimura M, Matsuoka T, et al : PGE (2)-EP (2) signalling in endothelium is activated by haemodynamic stress and induces cerebral aneurysm through an amplifying loop via NF-kappaB. *Br J Pharmacol* **163** : 1237-1249, 2011.
 - 6) Aoki T, Yamamoto R, Narumiya S : Targeting macrophages to treat intracranial aneurysm. *Oncotarget* **8** : 104704-104705, 2017.
 - 7) Athar MK, Levine JM : Treatment options for cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurotherapeutics* **9** : 37-43, 2012.
 - 8) Backes D, Rinkel GJE, Greving JP, et al : ELAPSS score for prediction of risk of growth of unruptured intracranial aneurysms. *Neurology* **88** : 1600-1606, 2017.
 - 9) Bender MT, Wendt H, Monarch T, et al : Small Aneurysms Account for the Majority and Increasing Percentage of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage : A 25-Year, Single Institution Study. *Neurosurgery* **83** : 692-699, 2018.
 - 10) Boulouis G, Labeyrie MA, Raymond J, et al : Treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage : a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* **27** : 3333-3342, 2017.
 - 11) Brinjikji W, Lanzino G, Cloft HJ, et al : Risk Factors for Ischemic Complications following Pipeline Embolization Device Treatment of Intracranial Aneurysms : Results from the IntrePED Study. *AJNR Am J Neuroradiol* **37** : 1673-1678, 2016.
 - 12) Brinjikji W, Lanzino G, Cloft HJ, et al : Risk Factors for Hemorrhagic Complications following Pipeline Embolization Device Treatment of Intracranial Aneurysms : Results from the International Retrospective Study of the Pipeline Embolization Device. *AJNR Am J Neuroradiol* **36** : 2308-2313, 2015.
 - 13) Cenzato M, Boccardi E, Beghi E, et al : European consensus conference on unruptured brain AVMs treatment (Supported by EANS, ESMINT, EGKS, and SINCH). *Acta Neurochir (Wien)* **159** : 1059-1064, 2017.
 - 14) Cho WS, Chung YS, Kim JE, et al : The natural clinical course of hemodynamically stable adult moyamoya disease. *J Neurosurg* **122** : 82-89, 2015.
 - 15) Dai D, Ding YH, Kadirvel R, et al : Patency of branches after coverage with multiple telescoping flow-diverter devices : an in vivo study in rabbits. *AJNR Am J Neuroradiol* **33** : 171-174, 2012.
 - 16) Darsaut TE, Findlay JM, Magro E, et al : Surgical clipping or endovascular coiling for unruptured intracranial aneurysms : a pragmatic randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **88** : 663-668, 2017.
 - 17) Derdeyn CP, Zipfel GJ, Albuquerque FC, et al : Management of Brain Arteriovenous Malformations : A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **48** : e200-e224, 2017.
 - 18) Ding D, Yen CP, Xu Z, et al : Radiosurgery for low-grade intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg* **121** : 457-467, 2014.
 - 19) Etminan N, Brown RD, Jr., Beseoglu K, et al : The unruptured intracranial aneurysm treatment score : a multidisciplinary consensus. *Neurology* **85** : 881-889, 2015.
 - 20) Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, et al : Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* **76** : 588-597, 2019.
 - 21) Fujimura M, Funaki T, Houkin K, et al : Intrinsic development of choroidal and thalamic collaterals in hemorrhagic-onset moyamoya disease : case-control study of the Japan Adult Moyamoya Trial. *J Neurosurg* : 1-7, 2018.
 - 22) Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, et al : Effect of choroidal collateral vessels on de novo hemorrhage in moyamoya disease : analysis of nonhemorrhagic hemispheres in the Japan Adult Moyamoya Trial. *J Neurosurg* **132** : 408-414, 2019.
 - 23) Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, et al : Angio-

- graphic features of hemorrhagic moyamoya disease with high recurrence risk : a supplementary analysis of the Japan Adult Moyamoya Trial. *J Neurosurg* **128** : 777-784, 2018.
- 24) Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, et al : High rebleeding risk associated with choroidal collateral vessels in hemorrhagic moyamoya disease : analysis of a nonsurgical cohort in the Japan Adult Moyamoya Trial. *J Neurosurg* : 1-8, 2018.
- 25) 深谷春介, 河本俊介, 安部欣博, 他 : くも膜下出血後脳血管攣縮期に対する塩酸ニカルジピン間欠的脳槽内投与の有用性. *脳血管攣縮* **32** : 23-27, 2017.
- 26) 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.
- 27) Gross BA, Du R : Natural history of cerebral arteriovenous malformations : a meta-analysis. *J Neurosurg* **118** : 437-443, 2013.
- 28) Halim AX, Johnston SC, Singh V, et al : Longitudinal risk of intracranial hemorrhage in patients with arteriovenous malformation of the brain within a defined population. *Stroke* **35** : 1697-1702, 2004.
- 29) Han DH, Kwon OK, Byun BJ, et al : A co-operative study : clinical characteristics of 334 Korean patients with moyamoya disease treated at neurosurgical institutes (1976-1994). *The Korean Society for Cerebrovascular Disease. Acta Neurochir (Wien)* **142** : 1263-1273 ; discussion 1273-1264, 2000.
- 30) Han JS, Abou-Hamden A, Mandell DM, et al : Impact of extracranial-intracranial bypass on cerebrovascular reactivity and clinical outcome in patients with symptomatic moyamoya vasculopathy. *Stroke* **42** : 3047-3054, 2011.
- 31) Hanggi D, Ertinç N, Aldrich F, et al : Randomized, Open-Label, Phase 1/2a Study to Determine the Maximum Tolerated Dose of Intraventricular Sustained Release Nimodipine for Subarachnoid Hemorrhage (NEWTON [Nimodipine Microparticles to Enhance Recovery While Reducing Toxicity After Subarachnoid Hemorrhage]). *Stroke* **48** : 145-151, 2017.
- 32) Hasan DM, Mahaney KB, Brown RD, Jr., et al : Aspirin as a promising agent for decreasing incidence of cerebral aneurysm rupture. *Stroke* **42** : 3156-3162, 2011.
- 33) Hashimoto N, Nozaki K, Takagi Y, et al : Surgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* **61** : 375-387 ; discussion 387-379, 2007.
- 34) Hishikawa T, Date I, Tokunaga K, et al : Risk of rupture of unruptured cerebral aneurysms in elderly patients. *Neurology* **85** : 1879-1885, 2015.
- 35) Ikeda K, Iwasaki Y, Kashihara H, et al : Adult moyamoya disease in the asymptomatic Japanese population. *J Clin Neurosci* **13** : 334-338, 2006.
- 36) Inagawa T : Delayed diagnosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in patients : a community-based study. *J Neurosurg* **115** : 707-714, 2011.
- 37) Investigators UJ, 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.
- 38) Ishibashi T, Murayama Y, Urashima M, et al : Unruptured intracranial aneurysms : incidence of rupture and risk factors. *Stroke* **40** : 313-316, 2009.
- 39) Jafar JJ, Rezai AR : Acute surgical management of intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurgery* **34** : 8-12 ; discussion 12-13, 1994.
- 40) Juvola S, Poussa K, Lehto H, et al : a long-term follow-up study. *Stroke* **44** : 2414-2421, 2013.
- 41) Kallmes DF, Ding YH, Dai D, et al : A second-generation, endoluminal, flow-disrupting device for treatment of saccular aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* **30** : 1153-1158, 2009.
- 42) Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, et al : A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet* **56** : 34-40, 2011.
- 43) Kanematsu Y, Kanematsu M, Kurihara C, et al : Critical roles of macrophages in the formation of intracranial aneurysm. *Stroke* **42** : 173-178, 2011.
- 44) Kano H, Lunsford LD, Flickinger JC, et al : Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 1 : management of Spetzler-Martin Grade I and II arteriovenous malformations. *J Neurosurg* **116** : 11-20, 2012.
- 45) Kawashima A, Kawamata T, Yamaguchi K, et al : Successful superficial temporal artery-anterior cerebral artery direct bypass using a long graft for moyamoya disease : technical note. *Neurosurgery* **67** : ons145-149 ; discussion ons149, 2010.
- 46) Kimura N, Shimizu H, Eldawoody H, et al : Effect of

- olmesartan and pravastatin on experimental cerebral aneurysms in rats. *Brain Res* **1322** : 144-152, 2010.
- 47) Kobayashi E, Saeki N, Oishi H, et al : Long-term natural history of hemorrhagic moyamoya disease in 42 patients. *J Neurosurg* **93** : 976-980, 2000.
- 48) Konczalla J, Seifert V, Beck J, et al : Outcome after Hunt and Hess Grade V subarachnoid hemorrhage : a comparison of pre-coiling era (1980-1995) versus post-ISAT era (2005-2014). *J Neurosurg* **128** : 100-110, 2018.
- 49) Kuriyama S, Kusaka Y, Fujimura M, et al : Prevalence and clinicoepidemiological features of moyamoya disease in Japan : findings from a nationwide epidemiological survey. *Stroke* **39** : 42-47, 2008.
- 50) Kuroda S, Group AS : Asymptomatic moyamoya disease : literature review and ongoing AMORE study. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **55** : 194-198, 2015.
- 51) Kuroda S, Hashimoto N, Yoshimoto T, et al : Radiological findings, clinical course, and outcome in asymptomatic moyamoya disease : results of multicenter survey in Japan. *Stroke* **38** : 1430-1435, 2007.
- 52) Lawton MT : The role of AVM microsurgery in the aftermath of a randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* **36** : 617-619, 2015.
- 53) Magro E, Gentric JC, Darsaut TE, et al : Responses to ARUBA : a systematic review and critical analysis for the design of future arteriovenous malformation trials. *J Neurosurg* **126** : 486-494, 2017.
- 54) Mast H, Young WL, Koeppe HC, et al : Risk of spontaneous haemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. *Lancet* **350** : 1065-1068, 1997.
- 55) McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, et al : The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg* **116** : 135-144, 2012.
- 56) Miyamoto S, Yoshimoto T, Hashimoto N, et al : Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease : results of the Japan Adult Moyamoya Trial. *Stroke* **45** : 1415-1421, 2014.
- 57) Mohr JP, Parides MK, Stapf C, et al : Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA) : a multicentre, non-blinded, randomised trial. *The Lancet* **383** : 614-621, 2014.
- 58) Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al : International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms : a randomised trial. *Lancet* **360** : 1267-1274, 2002.
- 59) Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, et al : The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms : 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet* **385** : 691-697, 2015.
- 60) Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, et al : Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) : long-term follow-up. *Lancet Neurol* **8** : 427-433, 2009.
- 61) Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al : International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms : a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* **366** : 809-817, 2005.
- 62) Morgan MK, Rochford AM, Tsahsarlis A, et al : Surgical risks associated with the management of Grade I and II brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* **54** : 832-837 ; discussion 837-839, 2004.
- 63) 森田明夫, 橋本信夫, 福原俊一, 他 : 【未破裂脳動脈瘤治療の展望】 UCAS II における未破裂脳動脈瘤治療成績 中間報告 日本における未破裂脳動脈瘤治療の現状とスタンダードの追求. *脳神経外科ジャーナル* **20** : 484-490, 2011.
- 64) Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WT, Jr., et al : Incidental findings on brain magnetic resonance imaging : systematic review and meta-analysis. *Bmj* **339** : b3016, 2009.
- 65) Park MS, Mazur MD, Moon K, et al : An outcomes-based grading scale for the evaluation of cerebral aneurysms treated with flow diversion. *J Neurointerv Surg* **9** : 1060-1063, 2017.
- 66) Petruk KC, West M, Mohr G, et al : Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial. *J Neurosurg* **68** : 505-517, 1988.
- 67) Pollock BE, Link MJ, Brown RD : The risk of stroke

- or clinical impairment after stereotactic radiosurgery for ARUBA-eligible patients. *Stroke* **44** : 437-441, 2013.
- 68) Potts MB, Lau D, Abla AA, et al : Current surgical results with low-grade brain arteriovenous malformations. *J Neurosurg* **122** : 912-920, 2015.
- 69) Puffer RC, Kallmes DF, Cloft HJ, et al : Patency of the ophthalmic artery after flow diversion treatment of paraclinoid aneurysms. *J Neurosurg* **116** : 892-896, 2012.
- 70) Rangel-Castilla L, Munich SA, Jaleel N, et al : Patency of anterior circulation branch vessels after Pipeline embolization : longer-term results from 82 aneurysm cases. *J Neurosurg* **126** : 1064-1069, 2017.
- 71) Rutledge WC, Abla AA, Nelson J, et al : Treatment and outcomes of ARUBA-eligible patients with unruptured brain arteriovenous malformations at a single institution. *Neurosurg Focus* **37** : E8, 2014.
- 72) Sahlein DH, Fouladvand M, Becske T, et al : Neuroophthalmological outcomes associated with use of the Pipeline Embolization Device : analysis of the PUFs trial results. *J Neurosurg* **123** : 897-905, 2015.
- 73) Sato K, Endo H, Fujimura M, et al : Endovascular Treatments in Combination with Extracranial-Intracranial Bypass for Complex Intracranial Aneurysms. *World Neurosurgery* **113** : e747-e760, 2018.
- 74) 脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会 : 未破裂脳動脈奇形, 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会編 : 脳卒中治療ガイドライン 2015. 東京 : 協和企画, pp 225-226, 2015.
- 75) Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, et al : The Barrow Ruptured Aneurysm Trial : 6-year results. *J Neurosurg* **123** : 609-617, 2015.
- 76) Spetzler RF, Zabramski JM, McDougall CG, et al : Analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg* **128** : 120-125, 2018.
- 77) Suzuki J, Takaku A : Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol* **20** : 288-299, 1969.
- 78) Szikora I, Marosfoi M, Salomvary B, et al : Resolution of mass effect and compression symptoms following endoluminal flow diversion for the treatment of intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* **34** : 935-939, 2013.
- 79) Takagi Y, Hadeishi H, Mineharu Y, et al : Initially Missed or Delayed Diagnosis of Subarachnoid Hemorrhage : A Nationwide Survey of Contributing Factors and Outcomes in Japan. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* **27** : 871-877, 2018.
- 80) Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, et al : Significance of the Hemorrhagic Site for Recurrent Bleeding : Prespecified Analysis in the Japan Adult Moyamoya Trial. *Stroke* **47** : 37-43, 2016.
- 81) 富永悌二, 鈴木則宏, 宮本 享, 他 : もやもや病 (ウイリス動脈輪閉塞症) 診断・治療ガイドライン (改訂版). *脳卒中の外科* **46** : 1-24, 2018.
- 82) 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.
- 83) van Beijnum J, van der Worp HB, Buis DR, et al : Treatment of brain arteriovenous malformations : a systematic review and meta-analysis. *Jama* **306** : 2011-2019, 2011.
- 84) Vergouwen MD, Algra A, Rinkel GJ : Endothelin receptor antagonists for aneurysmal subarachnoid hemorrhage : a systematic review and meta-analysis update. *Stroke* **43** : 2671-2676, 2012.
- 85) Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, et al : Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies : proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke* **41** : 2391-2395, 2010.
- 86) 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.
- 87) Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, et al : Unruptured intracranial aneurysms : natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* **362** : 103-110, 2003.
- 88) Yamada S, Takagi Y, Nozaki K, et al : Risk factors for subsequent hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* **107** : 965-972, 2007.
- 89) Yoshimura Y, Murakami Y, Saitoh M, et al : Statin use and risk of cerebral aneurysm rupture : a hospital-based case-control study in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **23** : 343-348, 2014.