

脳動脈瘤の発生・増大・破裂のメカニズムからみた 未破裂脳動脈瘤の治療

はしもと たくお
橋本 卓雄

(受付 : 平成 16 年 2 月 27 日)

索引用語

subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, hemodynamics, turbulent flow

はじめに

動脈瘤 aneurysms をはじめて記載したのは Galen である^{1, 2, 3)}。ラテン語の aneurysma は ana=across, eurus=broad を意味し, Lancisi によれば, 1) enervation 脆弱 2) dilatate 拡張 3) leap forth 拍動突出の 3 つの意味を持ち, 血管の一部が限局性に拡張したものと定義している⁴⁾。脳動脈瘤は嚢状動脈瘤 saccular aneurysm, 解離性動脈瘤 dissecting aneurysm, 動脈硬化性動脈瘤 atheromatous aneurysm, 細菌性動脈瘤 mycotic aneurysm, 外傷性動脈瘤 traumatic aneurysm などに分類されるが, くも膜下出血の原因となる破裂脳動脈瘤は, 大部分嚢状動脈瘤であり, 本稿では嚢状動脈瘤に限定して述べる。

破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血は, 初回出血で 35 % が死亡する重篤な疾患で, たとえ手術が行われても予後不良の疾患である。一方近年 MR angiography, 3-D CT angiography などの画像診断が急速に進歩し, 脳ドックがさかに行われ, 無症候性の未破裂脳動脈瘤が発見される頻度が高くなっている。しかし未破裂脳動脈瘤の破裂予防の手術には議論が分かれるところで, 現時点ではその自然経過はまだ明らかでなく, 破裂の危険性が高い脳動脈瘤の診断は困難

である。

脳動脈瘤の発生・増大・破裂に関する研究は, 病理組織学的⁵⁻⁷⁾, または流体力学的¹³⁻²⁷⁾に行われてきた。一般的には中膜筋層が先天的に欠損した部分に脳動脈瘤が発生するという先天説が有力であったが^{5, 7)}, 今日では, 嚢状動脈瘤は, 血管分岐の中膜欠損部に血圧や血流の負荷など多因子の要素が加わり, 血管壁の一部が限局性に拡張し, 発生すると考えられている^{10-11, 13-18, 20-26)}。しかしながら増大・破裂の機序はなお不明の点が多い。そこで本稿ではその機序を解説し, 未破裂脳動脈瘤の治療について述べる。

脳動脈瘤の疫学

破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血は, 脳卒中の 10 % を占め, 年間人口 10 万人に対して約 20 人発症し, 本邦では年間約 2 万人程度発症する^{29, 30)}。剖検で脳動脈瘤が発見される頻度は 0.2-8.1 % で, 報告者により大きく異なる^{9, 28, 29)}。病理学者の注目度によると思われる。McCormick ら³⁰⁾の報告では, 8.1 % に 2 mm 以上の脳動脈瘤が認められ, 4.9 % が未破裂動脈瘤で, 久山町の 30 年間の 1230 例の剖検例で, 4.6 % に動脈瘤が認められ, 未破裂動脈瘤は 2.2 % (男性 2.9 %, 女性 7.1 %) であった³¹⁾。一般的にその頻度は 5 % 程度と受け入れられている。小児にもまれに認められる

表1 脳動脈瘤の病因

血行力学的：動脈硬化や粥状動脈硬化により血管分岐部が脆弱となり，この部位に血行力学的に乱流が生じ，動脈壁に動脈圧が持続的にかかり動脈瘤が発生する。
血流の増加：脳動静脈奇形の親動脈や一側の内頸動脈欠損や結紮術後
血圧上昇：多発性嚢胞腎，fibromuscular dysplasia (FMD)，coactation of aorta
遺伝的要因：家族性，Ehler-Danlos 症候群，Marfan 症候群，pseudoxanthoma elasticum， type collagen deficiency
外傷：血管損傷による仮性動脈瘤
感染：末梢動脈に感染した小塞栓が付着，閉塞により動脈瘤が発生
腫瘍：腫瘍が直接動脈壁に浸潤
脳動脈の病変：granulomatous angitis，systemic lupus erythematosus，モヤモヤ病 放射線照射

が，40-70 歳の年齢層に多く，加齢とともに増加し，多発性が 20 % にみられる。ウイリス動脈輪の先天的奇形である rete mirabile carotidis, primitive persistent trigeminal artery, persistent hypoglossal artery などの遺残血管は高率に脳動脈瘤を合併する³²⁾。また解剖学的 variation である内頸動脈や前大脳動脈の低形成や fenestration などのウイリス動脈輪の発達の異常に脳動脈瘤の発生がしばしば合併する³³⁾。モヤモヤ病では 5-15 % に脳動脈瘤を合併する³⁴⁾。主幹動脈が閉塞し，側副血行路の血行力学的ストレスが生じ，その結果脳動脈瘤を形成する³⁵⁾。

家族性に発生することも知られており，フィンランドの 21 家系で，110 例の MR angiography で，10 % に脳動脈瘤の発生をみている³⁶⁾。脳動脈瘤が多発する疾患として，嚢胞腎，fibromuscular dysplasia (FMD)，Marfan 症候群，Ehler-Danlos 症候群などがあげられる³⁷⁻⁴⁰⁾。嚢胞腎と嚢状動脈瘤の合併は，7-16 % と報告され，脳動脈瘤の発生には，遺伝子と高血圧の関与が示唆されている³⁷⁾。FMD は多発性の血管炎で，腎動脈に好発し，高血圧がみられる。FMD の 20-50 % に脳動脈瘤を合併するが，先天的な間葉組織の障害と考えられている。Collagen type は内膜の修復に関与するが，Ehler-Danlos 症候群では，この欠損が脳動脈瘤発生に関係している³⁸⁻⁴⁰⁾。Marfan 症候群では，弾性線維やコラーゲン化により脳動脈瘤が合併することが知られている。大動脈狭窄症の 2.5-10.6 % に脳動脈瘤を合併し，多発性かつ若年者に多い。(表 1)

高血圧は脳動脈瘤発生にあまり関与しないとの報告

もあるが，一般的には高血圧合併例が多く，脳動脈瘤の増大，破裂に関与する。脳動静脈奇形では，流入動脈起始部に脳動脈瘤を合併することが多い。過去の報告では 6.4-16.7 % に動脈瘤の合併を認めている⁴¹⁾。これは流入血管の血流速度の増加により，血行力学的に脳動脈瘤が発生する⁴¹⁾(表 1)。

病理所見

脳動脈瘤はウイリス動脈輪の血管分岐部に発生し，中膜欠損，内弾性板の欠損はその発生に不可欠な要素である。血管分岐部では，しばしば先天的に筋層の欠損が認められ，Forbs⁵⁾ は 1930 年中膜欠損を先天的な "locus minoris resistance" と記載している (Fig. 2)。Glynn⁷⁾ は中膜欠損が脳動脈瘤発生部位と推測し，先天説が有力であった。しかし中膜筋層の欠損が脳動脈瘤発生の必須条件ではあるが，血管分岐部以外や頭蓋外血管にも多くみとめられ，加齢とともに増加することから，後天説が有力となった^{2, 9-11, 13-18, 21-26)}。これに血行力学的に内弾性板，中膜筋層の消失など後天的要素が加わり，瘤が発生すると考えられる^{2, 9-11)} (Fig. 1, 2, 表 2)。

脳動脈瘤は組織学的に正常の血管構造が消失している。血管内膜の構造はある程度保たれているが，電顕鏡所見では，動脈瘤ドームで内皮細胞の空砲化がみられ，基底膜が肥厚している。内皮細胞下には結合組織の肥厚がみられる。内弾性板は動脈瘤頸部で消失または断裂し，部分的には肥厚している。筋層は動脈瘤頸

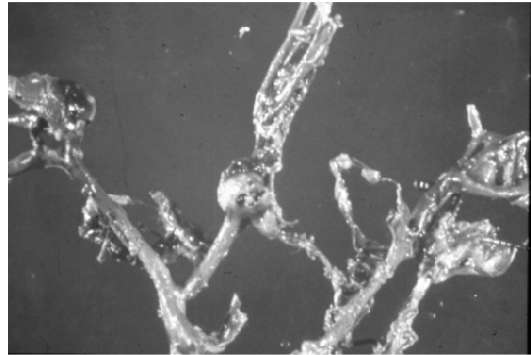


Fig. 1 破裂脳動脈瘤剖検例

(病理学 田所 衛教授提供)

上段：Willis 動脈輪剥離標本で前交通動脈に脳動脈瘤を認める。

下段：脳動脈瘤HE染色：内弾性板，中膜筋層が欠損し，血管構造が消失している。脳動脈瘤のドームではフィブリン膜が付着し，外膜は線維組織で形成されている。破裂部位では線維組織が欠損している。

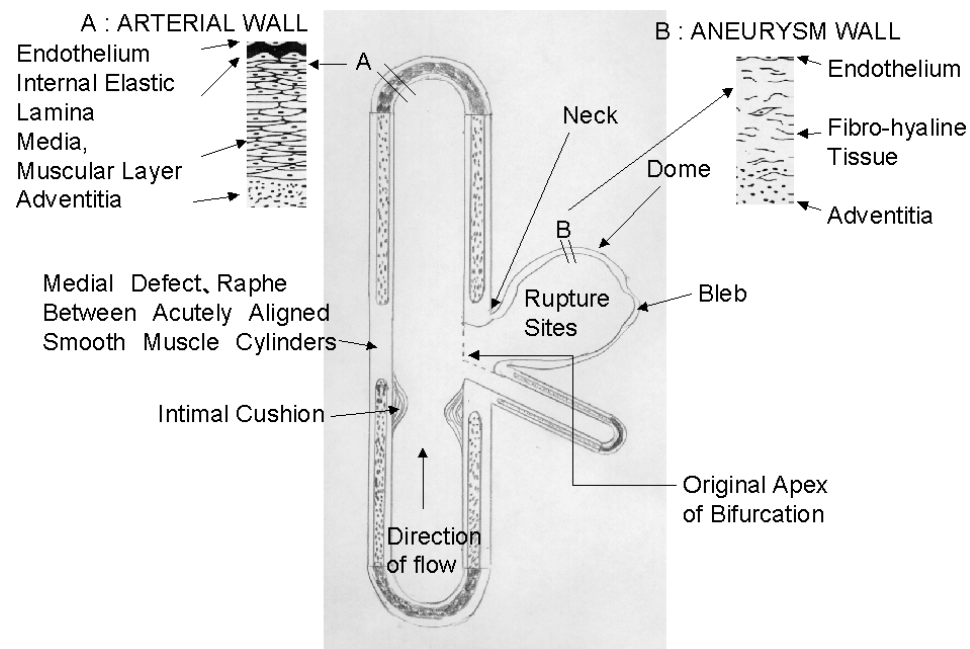
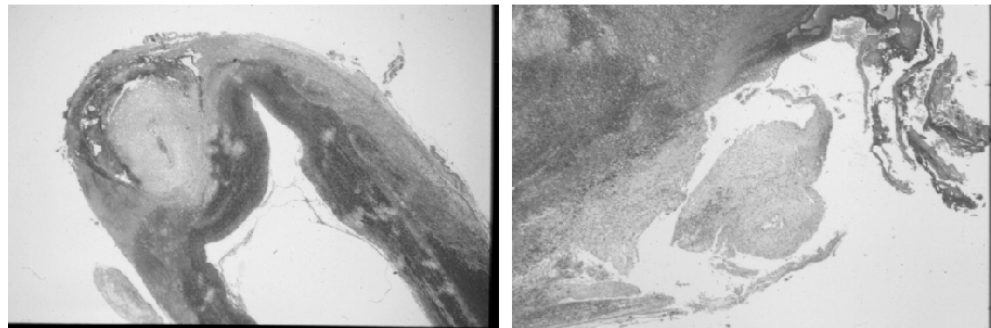


Fig. 2：内頸動脈後交通動脈動脈瘤のシェーマ

正常血管でも中膜筋層の欠損を認める。内側には intimal pads がみられる。

血管分岐部に脳動脈瘤が発生し，動脈瘤頸部では内弾性板，中膜筋層が消失し，内膜が陥凹する。動脈瘤内腔は内皮細胞は空胞化し，動脈瘤壁は線維組織，フィブリン，ヒアリン化した組織で形成される。

表2 脳動脈瘤の病理学的所見

1. 動脈内膜：内膜は正常もしくは内膜下に結合組織肥厚
2. 内弾性板：消失または断裂
3. 中膜筋層：筋層はネックで消失
4. 動脈瘤壁：内膜の肥厚し，厚さは様々，内膜と外膜よりなり，線維組織で形成
5. 破裂部位：動脈瘤壁の最も薄い部位，フィブリン膜で形成
6. 外膜：線維組織，リンパ球，ヘモジデリン沈着，貪食細胞浸潤
7. 親動脈：動脈硬化性変化，intimal pads の肥厚

部で消失している。動脈瘤壁は，フィブリンやヒヤリン化した結合組織の厚い部分と薄い部分が混在する。破裂部位は通常ドームの最も薄い部位で，フィブリンが付着し，外膜の線維組織は消失している。外膜には炎症細胞が浸潤し，出血に伴うヘモジデリン沈着，貪食細胞の浸潤がみられる。親動脈には通常動脈硬化性変化，動脈瘤発生部位内腔に intimal pad の肥厚が認められる^{2,9)} (Fig. 1, 2, 表2)。

実験的脳動脈瘤

beta-aminopropionitrile (BAPN) は lathyrogen の一種で，コラーゲンおよびエラスチンの架橋結合を阻害し，全身の結合組織を脆弱化することが知られている。また高血圧症により血管壁の結合組織が増加することが知られている。Hashimoto N⁴²⁻⁴⁴⁾ らは成長期を過ぎたラットで実験的高血圧症と BAPN を投与することにより，血管壁に脆弱化を起こさせ，さらに一側頸動脈を結紮し，ウイリス動脈輪の側副血行路に血行力学的に負荷をかけることにより，高率に脳動脈瘤の発生を認めた。脳動脈瘤の初期変化は，apex からではなく，apical intimal pad が遠位部に生じ，中膜欠損に関係のない intimal pad の遠位側に発生する陥凹が増大している。そして親動脈の内弾性板，中膜筋層は動脈瘤開口部で断裂，消失し，動脈瘤壁へと移行する。動脈瘤は正常血管構成要素を欠き，結合織からなる。全く動脈瘤が発生していない動物においても，内皮細胞や内弾性板の退行変性が認められている。カニクイザルにおいても同様の実験モデルで脳動脈瘤の発生を認めている⁴⁵⁾。

内皮細胞には退行変性と再生が常に生じていると考えられるが，血行力学的ストレスによる退行変性優位

になり，脳動脈瘤が発生・増大すると推測される。

発生・増大・破裂に関する血行力学的研究

ウイリス動脈輪の血管分岐部に血行力学的に血管内で shear stress が増強すると，内皮細胞の損傷，変性をきたす。Fry¹⁹⁾ は血圧上昇，血流増加により，内皮細胞の損傷が生じることを明らかにしている。しかしこの段階では，内皮細胞の損傷と再生・修復が平衡状態にある。続いて内弾性板の断裂が生じると内膜が陥凹し，正常の血管内でみられない Reynold's number を超えた乱流が発生し，その結果絶えず内弾性板，中膜筋層の変性に向かい，脳動脈瘤が増大すると考えられる^{9-11, 13-15)}。Hashimoto T.^{21, 22)} は流体力学的，血行力学的に動脈瘤内の pressure-flow の関係を検討し，動脈瘤の発生には，血管分岐部に発生する乱流が関与し，増大する因子として，乱流，内圧の上昇，Vibration などが関与することを明らかにした (Fig. 2, 表3)。頸部の幅と瘤内の乱流の関係は，頸部の幅に比例して瘤内の乱流が増加する。動脈瘤の大きさと乱流の関係では，小さい動脈瘤ほど乱流が大きく，瘤が増大する要因となる。また動脈瘤壁の厚さとの関係では，壁が薄くなるほど，pulsation により乱流が増強する。さらに突出部 bleb や壁不整が存在するモデルではスムーズなモデルに比較して乱流が一段と強くなる。乱流は血管内圧と瘤のネックの幅に比例し，動脈瘤の大きさと壁の厚さに反比例して増加する²¹⁾。

静脈片を動脈に吻合した動脈瘤モデルでも，瘤内の pressure-flow の関係を検討したが，乱流は動脈瘤頸部で最大で，体部からドームに向かって減少する。血圧上昇に相関して動脈瘤内の乱流，流速は増加し，動脈瘤壁に対するストレスが増強する。pulse impedance

表3 脳動脈瘤発生・増大・破裂に関する血行力学的因子

Aneurysm Stage	Biophysical Process	Result
動脈瘤の初期変化	血流の衝突 血行力学的ストレス 局所的弾性板の損傷	内皮細胞の損傷 内膜の陥凹 動脈瘤様突出
動脈瘤の増大	瘤内の乱流 拍動・振動	動脈瘤壁の変性・線維化 中膜筋層の消失・線維化
動脈瘤の破裂	動脈瘤の増大 血圧上昇 動脈瘤壁の被薄化・脆弱化	外膜欠損

(Z_p) は $Z_p = \text{Pressure (Max-Min)} / \text{Flow (Max-Min)}$ で定義されるが、脳動脈瘤のドームや体部の Z_p は親動脈に比較して著しく高くなる。すなわち一回の心拍に応じた動脈瘤内へ流入する血流量増加と親血管に戻る血流量が減少すると Z_p が上昇する。破裂は P_z と内圧の上昇と密接に関係することを報告した²²⁾。

増大に関しては、脳血管撮影による報告があり、2週から10年の幅がある。増大率は個人差があり、きわめて徐々に増大するものと思われる⁴⁶⁻⁴⁹⁾。フィブリンやコラーゲンで形成されている動脈瘤壁の張力 歪関係から、圧上昇に対する wall stress は正常の血管壁に比較してはるかに大きく、弾力性は低下しており、乱流により脆弱化した動脈瘤がさらに増大すると考えられる^{14, 15, 21, 22)} (Fig. 2, 表3)。

動脈瘤に Laplace の法則を適用すると、 $P_i - P_o = 2T/R$ (P_i : 中心動脈圧, P_o : 髄液圧, T : 張力, R : 動脈瘤半径) で、Wall stress は動脈瘤内圧と動脈瘤の半径に比例して増大する。ヤング率は弾力性×瘤壁の厚さであらわされ、Wall stress は動脈瘤壁張力/壁の厚さである。正常血管に比較して動脈瘤壁は弾力性に乏しく、圧上昇、動脈瘤の大きさがクリティカルレベルを超えたとき破裂すると推測される (Fig. 2, 表3)。Laplace の法則より計算される破裂動脈瘤のクリティカルレベルは 8 mm と考えられる。

未破裂脳動脈瘤の頻度・破裂率

成人の無症候性未破裂脳動脈瘤の保有率は 5 % 程度と推定されるが、未破裂脳動脈瘤の頻度の研究は、剖検、脳血管撮影、MR angiography などによるもの

で、いずれも対象が偏っており、報告者により異なる。Rinkel ら⁵¹⁾ の MEDLINE 23 研究、56304 例の解析では、剖検では retrospective study で 0.4 % , prospective study で 3.6 % , 脳血管撮影では retrospective study で 3.7 % , prospective study で 6.0 % である。全体では未破裂脳動脈瘤保有率は、4.3 % , リスクファクターのない成人では 2.3 % で、保有率は年齢とともに高くなる。家族歴があると 9.5 % と高くなる。脳ドックでは、Nakagawa ら⁵³⁾ の 1000 例の報告では、未破裂脳動脈瘤の発見率は 6.0 % で、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙などのリスクファクターがあると 6.5 % , 2 親等以内にくも膜下出血の家族歴があると、12.1 % と有意に高い^{53, 54)}。

未破裂脳動脈瘤の易破裂性は、脳動脈瘤の大きさ、形、頸部の幅、壁の厚さ、多発性か、患者の年齢、性別、家族歴、高血圧の有無、喫煙、生活環境、妊娠などが関与する⁵⁵⁻⁵⁹⁾。破裂率は年間 1 % 程度と考えられ、現在進行中の日本脳神経外科学会の Unruptured Cerebral Aneurysm Study of Japan (UCAS Japan) の中間報告によると、破裂率は全体で年間 0.7 % , 5 mm 以上では年間 1.1 % と報告されている⁶⁰⁾。

脳動脈瘤の大きさと破裂に関しては、Weir⁵⁷⁾ の 2329 例の手術例で、79 % が small, 19 % が large, 2 % が giant であったが、通常破裂動脈瘤は、5-15 mm 平均 10 mm であった。脳動脈瘤は 7 mm に達すると破裂しやすく、5 mm 以下では破裂しにくい。Kassell⁵⁰⁾ らは 1092 例の破裂脳動脈瘤をレビューし、平均 8.2 mm であり、80 % は 5-15 mm で、13 % が 5 mm 以下、7 % が 15 mm 以上の動脈瘤であったと報告している。脳動脈瘤が大きくなるほど破裂率が高いと

いう報告は多い^{51, 53-58)}。

1998年の米国共同研究では、くも膜下出血の既往のある群とない群の2群で比較され、くも膜下出血の既往のない未破裂動脈瘤は10 mm未満で、破裂率は年間0.05%と従来の報告に比較して低い。10 mm以上では年間1%、25 mm以上では6%である。多発性動脈瘤で、くも膜下出血の既往のある群では、10 mm以上で年間1%であるが、10 mm未満の破裂率は年間0.5%で、くも膜下出血の既往のない群に比較して10倍高い。

動脈瘤の形状は重要な因子であるが、Blebを持った動脈瘤の破裂率は特に高い⁵⁰⁾。これは瘤内の乱流が強く、脳動脈瘤が急速に増大し破裂する可能性がある²¹⁾。頸部の広さについての論文は少ないが、頸部の幅が広い動脈瘤の方が、瘤内の乱流が強くなり、動脈瘤が増大し、当然破裂率が高くなると推測される²¹⁾。

脳動脈瘤の増大に関する報告は少ない。Juvela⁴⁷⁾によれば平均18.9年間の未破裂動脈瘤の観察で、87例中39例が1 mm以上、31例が3 mm以上増大し、年間増大は平均0.3 mm (11-12%)であった。須賀ら⁴⁹⁾も観察期間中破裂したすべての動脈瘤で、増大を認めている。脳動脈瘤は増大する傾向にあるものの、その期間については明らかではない。

未破裂脳動脈瘤の治療

手術の危険性については、無症候性未破裂脳動脈瘤の開頭手術によるクリッピングの成績は、全体として死亡率が1%以下、神経症状後遺症は4%程度である⁵²⁾。血管内治療は、低侵襲治療ではあるが、クリッピングに比較して死亡率、神経症状後遺症ともにやや高くなる。血管内手術は、治療の完成度という点ではまだ問題が残るが、今後コイル塞栓術は増加していくものと思われる。治療の選択に当たっては、動脈瘤自体の要因(大きさ、形状、部位) 患者自身の要因(年齢は70歳まで、合併症がない患者の社会的背景) 社会的要因(手術が行われる施設と術者の経験)の3点を考慮して決めている。

未破裂脳動脈瘤は変性により発生し、増大する病変であり、自然経過は基本的には成長し、破裂の方向に向かうと考えなければならない。動脈瘤自体の要因では、一定以上の大きさ、形状が不整の場合破裂しやすい

いと判断されている。しかし術前破裂しやすい動脈瘤と判断していたにもかかわらず、顕微鏡下に脳動脈瘤を観察すると、意外と動脈瘤壁が厚く、破裂しにくい動脈瘤に遭遇し、大きさや形状だけでは判断できないことがある。破裂しやすいかそうでない動脈瘤であるかの鑑別は現時点では困難であるが、大きさに関して7-8 mm以上では破裂しやすいと考えられている。しかし3-5 mm程度のものがどの期間で大きくなるかは一定の見解が得られていない。5 mm程度では、一定期間観察し、大きくなる傾向であれば手術を選択している。

動脈瘤内の乱流が増大・破裂の因子であり、壁の薄い動脈瘤の pulsation は、正常血管と異なり、乱流が強くなる。また形状が不整のものは瘤内の乱流が強くなり、増大・破裂しやすい。今後MRIもしくは超音波ドブラ法により乱流や動脈瘤壁の Wall の動きが定量的に捉えることができれば、血行力学的に破裂しやすい動脈瘤の選択が可能になる。また高血圧のコントロールの悪い患者に合併した未破裂動脈瘤は破裂のリスクが高く、積極的治療を選択することが好ましい。

治療は現在のところ開頭手術によるクリッピングもしくはコイル閉塞がスタンダードであるが、将来非手術的治療が期待されている。アポトーシスと自己再生がある程度均衡状態にあるのが、乱流により損傷優位に進み、内皮細胞の損傷から内弾性板、中膜筋層の損傷へと進み、脳動脈瘤が増大・破裂すると考えられる。したがって幹細胞や胚細胞による内皮細胞や内弾性板の再生医療が可能になれば、脳動脈瘤を予防することも可能になる。

謝 辞

病理標本の掲載を許可して頂いた病理学 田所 衛教授に感謝申し上げます。

REFERENCES

- 1) Stehens WE. History of aneurysms. Med Hist 1958; 2: 274-280.
- 2) Stehens WE. The pathology of intracranial arterial aneurysms and their complications. In Fox JL ed Intracranial aneurysms. Springer-Verlag New York 1983. pp272-357.

- 3) Fox JL. Historical aspects of intracranial aneurysms. in Fox JL ed. Intracranial aneurysms. Springer-Verlag New York 1983, pp.1-18.
- 4) Lancisi GM. De Motu Cordis et Aneurysmatibus. Opus Posthuman, 2nd ed. 1745. Revised and translated by Wright WC: Lancisi's Aneurysms. New York, MacMillan, 1952, pp.2-5.
- 5) Forbs WD. On the origin of military aneurysms of the superficial cerebral arteries. Bull Johns Hopkins Hosp. 1930; 47: 239-284.
- 6) Gajander S, Hassler O. Enzymatic destruction of the elastic lamella at the mouth of cerebral berry aneurysm. A structural study with special regard to the elastic tissue. Acta Neurol Scand 1976; 53: 171-181.
- 7) Glynn LE. Medial defects in the circle of Willis and their relation to aneurysm formation. J Pathol Bacteriol 1940; 51: 213-222.
- 8) Stehbens WE. Medial defect in the cerebral arteries of man. J Pathol Bacteriol 1969; 78: 179-185.
- 9) Stehbens WE. Intracranial arterial aneurysms. Pathology of the cerebral blood vessels. St Louis, CV Mosby Co. 1979. pp. 351-470.
- 10) Stehbens WE. Aetiology of cerebral aneurysm. Lancet 1981; 2: 524-525.
- 11) Stehbens WE. Etiology of intracranial berry aneurysms. Review article. J Neurosurg 1989; 70: 823-831.
- 12) Suzuki J, Ohara H. Clinicopathological study of cerebral aneurysm. Origin, rupture, repair and growth. J Neurosurg 1978; 48: 505-514.
- 13) Ausitin GM. Equation of model intracranial aneurysm with consideration of small dissipation term. Math Biosci 1974; 22: 277-291.
- 14) Ausitin GM, Gaskell R. Intracranial aneurysm: A computer model. In proceedings Cardiovascular System Dynamics Soc. Philadelphia:University of Pennsylvania,1984: pp. 164-167
- 15) Austin GM, Schievink W, Williams R. Controlled pressure-volume factor in the enlargement intracranial aneurysms. Neurosurgery 1984; 24: 722-730.
- 16) Crompton MR. Mechanism of growth and rupture in cerebral aneurysms. Br Med J 1966: 1: 1138-1142.
- 17) Ferguson GG. Direct measurement of mean and pulsatile blood pressure at operation in human intracranial saccular aneurysms. J Neurosurg 1972; 36: 560-563.
- 18) Ferguson GG. Physical factors in the initiation, growth and rupture of human intracranial saccular aneurysms. J Neurosurg 1972; 37: 666-677.
- 19) Fry DL. Acute vascular endothelial change associated with increased blood velocity gradients. Circ Res 1968; 22: 165-197.
- 20) German W, Black SPW. Intra-aneurysmal hemodynamics -jet action - . Circ Res 1955; 3: 463-468.
- 21) Hashimoto T. Dynamic measurement of pressure and flow velocities in glass and silastic model berry aneurysms. Neurol Res 1984; 6: 22-28.
- 22) Hashimoto T. Flow velocity studies in vein pouch model aneurysms. Neurol Res 1993; 15: 185-191.
- 23) Leech WD, Austin G, McMahon L, Schemm G. Model aneurysm characteristics pressure, volume flow relations. 13th Ann Meet Fed. Western Society of neurological Science. Austin GM ed. Professional Inffo. Library, Dallas, 1974; pp. 95-105.
- 24) Liepsch OW, Steiger HG, Pill Ruelen HJ. Hemodynamic stress in lateral saccular aneurysms. Biorheology 1987; 24: 687-710.
- 25) Sekhar LN, Heros RC. Origin, growth and rupture of saccular aneurysm. A review . Neurosurgery 1981; 8: 248-260.
- 26) Sekhar LN, Sciabassi RJ, Sun M, Blue HB, Wasserman JF. Intra-aneurysmal pressure measurements in experimental saccular aneurysms in dogs. Stroke 1988; 19: 352-356.
- 27) Steiger HJ, Liepsch D, Reulen HJ. Basic flow structure in saccular aneurysms: A flow visualization study. Heart Vessels 1987; 3: 55-65.
- 28) 塩川芳昭, 斉藤 勇. 脳動脈瘤の疫学. Clinical Neuroscience 1999; 17: 610-615.
- 29) Inagawa T. Trends in incidence and case fatality rates of aneurismal subarachnoid hemorrhage in Izumo city, Japan, between 1980-1989 and 1990-1998. Stroke 2001; 32: 1499-1507.
- 30) McComick WF, Acosta-Rua GJ. The size of intracranial saccular aneurysms. An autopsy study. J Neurosurg 1970; 33: 422-427.
- 31) Iwamoto H, Kiyohara Y, Fujishima M: 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.
- 32) Hashimoto T, Nakamura N. Rete mirabile carotidis with an aneurysm. Case report. Jikeikai Med J 1992:

- 32: 291-297.
- 33) Kayembe KNT, Sarahara M, Hazana F. Cerebral aneurysms and variations of the circle of Willis. *Stroke* 1984; 15: 846-850.
- 34) Kodama N, Suzuki J. Moyamoya disease associated with aneurysm. *J Neurosurg* 1978; 48: 565-569.
- 35) Hassler O. Experimental carotid ligation followed by aneurismal formation and other morphological changes in the circle of Willis. *J Neurosurg* 1963; 20: 1-7.
- 36) Ronkeinen A, Puranen MI, Hernesniemi JA. Intracranial aneurysms: MR angiographic screening in 400 asymptomatic individuals with increase familial risk. *Radiol* 1995; 195: 35-40.
- 37) Levey AS, Pauker SG, Kassierer JP. Occult intracranial aneurysms in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1983; 308: 986-994.
- 38) Ostegaard JR, Oxlund H. Collagen deficiency and ruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 1987; 67: 690-696.
- 39) Pope FM, Nicholls AC, Narcisi P. Some patients with cerebral aneurysm are deficient in type collagen. *Lancet* 1981; 1: 973-975.
- 40) Rubinstein MK, Cohen NH. Ehler-Danlos syndrome associated with multiple intracranial aneurysms. *Neurol* 1964; 14: 125-132.
- 41) Okamoto S, Handa H, Hashimoto N. Location of intracranial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformation: Statistical analysis. *Surg Neurol* 1984; 22: 335-340.
- 42) Hashimoto N, Handa H, Hazama F. Experimentally induced cerebral aneurysms in rat. *Surg Neurol* 1979; 12: 243-246.
- 43) Hashimoto N, Handa H, Hazama F. Experimentally induced cerebral aneurysms in rats: Part . Pathology. *Surg Neurol* 1979; 11: 299-304.
- 44) Hashimoto N, Handa H, Nagata I. Experimentally induced cerebral aneurysms in rat. . Relation of hemodynamics in the circle of Willis to formation of aneurysms. *Surg Neurol* 1980; 13: 41-45.
- 45) Hashimoto N, Kim C, Kikuchi H, Kojima M, Kang Y, Hazama F. Experimental induction of cerebral aneurysms in monkeys. *J Neurosurg* 1987; 67: 903-905.
- 46) Allcock JM, Canham PB. Angiographic study of the growth of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1976; 45: 617-621.
- 47) Juvela S, Poussa K, Parras M. Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms. A long-term follow-up study. *Stroke* 2001; 32: 485-491.
- 48) Sarwar M, Batnizky S, Schechter MM. Growth of intracranial aneurysms. *Radiol* 1976; 120: 603-607.
- 49) 須賀正和, 山本祐司, 角南典生, 安部友康, 道上宏之. 経過観察中に破裂した無症候性未破裂動脈瘤 - 動脈瘤の大きさと破裂の危険に関して - *脳外* 2002; 30: 608-614.
- 50) Kassell NF, Torner JC. Size of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1983; 12: 291
- 51) Rinkel GL, Djibuti M, Algra A. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systemic review. *Stroke* 1998; 29: 251-256.
- 52) Raaymakers TWM, Rinkel GJE, Limburg M, Algra A. Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysm. A Meta-Analysis. *Stroke* 1998; 29: 1531-1538.
- 53) Nakagawa T, Hashi K, Kurokawa Y. Family history of subarachnoid hemorrhage and incidence of asymptomatic unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 1999; 91: 391-395.
- 54) 中川俊男, 端 和夫. 脳ドックにおける無症候性未破裂動脈瘤の特徴と治療. *脳外誌* 1995; 4: 341-350.
- 55) 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.
- 56) Weir BK. Intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. In Wilkins RH, Rengachary SS: *Neurosurgery*. New York, McGraw-Hill, 1985, pp. 1308-1329.
- 57) Taylor CL, Yuan Z, Selman WR, Ratcheson RA, Rimm AA. Cerebral arterial aneurysm formation and rupture in 20767 elderly patients: hypertension and other risk factors. *J Neurosurg* 1995; 83: 812-819.
- 58) Wiebers DO, Whisnant JP, O'Fallon WM. The natural history of unruptured intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 1981; 304: 696-698.
- 59) Wiebers DO, Whisnant JP, Sundt TM Jr, O'Fallon WM. The significance of unruptured intracranial saccular aneurysm. *J Neurosurg* 1987; 66: 23-29.
- 60) 森田明夫. *UCAS Japan. Clinical Neuroscience* 2003; 21: 1236-1237.