

## 日本の未破裂脳動脈瘤と破裂脳動脈瘤の関連性

井川 房夫 日高 敏和 吉山 道貫  
大庭 秀雄 松田 真伍 谷口 洋樹

**概要**：日本の未破裂脳動脈瘤は欧米に比べて約3倍破裂しやすいため、くも膜下出血の頻度が多いとされる。しかし、未破裂脳動脈瘤の病態、頻度、くも膜下出血の頻度など正確には分かっていないことも多い。その関連性について最近の文献をレビューし考察した。

**索引用語**：未破裂脳動脈瘤、破裂脳動脈瘤、くも膜下出血

### Relationship between unruptured cerebral aneurysm and ruptured cerebral aneurysm in Japan

Fusao IKAWA Toshikazu HIDAKA Michitsura YOSHIYAMA  
Hideo OHBA Shingo MATSUDA and Hiroki TANIGUCHI

#### はじめに

未破裂脳動脈瘤（UCA）の保有率は世界で国や地域による差はないが、日本とフィンランドにくも膜下出血（SAH）の頻度が高いとされ、その理由は日本の方が欧米よりUCAが約2.8倍破裂しやすいためとされる<sup>1)</sup>。日本のSAHの致死率は他の地域と比較して有意に低かったとの報告<sup>2)</sup>もあり、医療環境要因、日本の治療成績要因、手術動脈瘤サイズ要因等が考えられる。本稿では、我々が刊行した未破裂脳動脈瘤 JapanStandard<sup>3)</sup>を元に、本邦のUCAと破裂脳動脈瘤（RCA）の関連性について様々なデータを元に文献的に考察、解説した。

#### 未破裂脳動脈瘤の発見率

以前より脳動脈瘤が脳血管撮影により偶然に発見される頻度は約5%程度と報告<sup>4)</sup>されているが、近年の画像技術の進歩や脳ドックの普及によりUCAの頻度は0.65%<sup>5)</sup>からMRAデータの7%<sup>6)</sup>と幅広く報告されている。UCAが認められる頻度は母集団によ

り異なり、Vlackら<sup>7)</sup>は68研究94,912人から1,450脳動脈瘤患者をまとめ、脳動脈関連疾患のない患者で平均年齢50歳で頻度3.2%とした。合併疾患のある集団では常染色体優性多発性のう胞腎で6.9倍、SAHまたは動脈瘤家族歴で3.4倍、脳腫瘍で3.6倍、下垂体腺腫で2倍、動脈硬化性病変で1.7倍であった。女性は1.7倍、50歳以上で2.2倍、国別には有意差を認めなかった。部位は内頸動脈（ICA）47%、中大脳動脈（MCA）35%、前交通動脈（AcomA）18%、椎骨脳底動脈（VBA）5%、大きさ5mm未満66%、5-9mmが27%、10mm以上が7%であった。最近の日本のMRAによるUCAの報告<sup>8)</sup>では、発見率は4.3%、2:1で女性に多く、UCA保有者は非保有者より有意に年齢が高かった。年代別発見率は30代3.6%、40代3.5%、50代4.1%、60代6.9%、70代6.8%で、全年代で女性に多かった。大きさでは、2.0-2.9mmが46.3%と最も多く、3.0-3.9mmが35.6%、4.0-4.9mmが10.6%で、部位は内頸動脈が78.7%と最も多く、女性に多かった。多変量解析での危険因子は、年齢、女性、喫煙であった。また、香港のSAHの一親等の調査では

UCA 発見率は2.3%であった<sup>9)</sup>。

### 日本の未破裂脳動脈瘤の特徴

欧米のUCA研究であるISUIA<sup>10)</sup>と本邦のUCAS Japan<sup>11)</sup>を比較(表1)すると様々な差が認められた。ISUIAで女性に多く、年齢はUCAS Japanでは約10歳高齢で、多発動脈瘤はISUIAで35%とかなり高かった。動脈瘤の大きさはISUIAでは98%以上は5mm以上であるが、UCAS Japanは47%が5mm未満で、7mm未満の割合は47%と75%で、ISUIAの方が動脈瘤サイズが大きな集団と言える。部位はUCAS Japanで内頸動脈後交通動脈(IC-Pcom)と前交通動脈(ACom)が多い傾向であった。家族性、SAHの既往、症候性、喫煙、多発性のう胞腎などの割合はISUIAで高く、全体的にISUIAの方が破裂しやすい集団と言えるにもかかわらず、オーバーオールの間年破裂率はISUIA(0.78%)よりUCAS Japan(0.95%)の方が高く、欧米に比較して日本のUCAがかなり破裂しやすいことがわかる。

### 未破裂脳動脈瘤の破裂危険因子

近年UCAの因子によるスコアリングのリスク評価が報告されている<sup>1,12)</sup>。PHASES score<sup>1)</sup>と日本の3登録から富成らの報告<sup>12)</sup>がある。PHASES scoreでは、人種(日本人が3点、フィンランド人は5点)、高血圧、年齢が70歳以上、動脈瘤のサイズ、SAHの既往、部位(MCAが2点、前大脳動脈(ACA)、IC-Pcom、椎骨脳底動脈(BV)が4点)がリスク因子となり、後者では年齢が70歳以上、女性、高血圧、動脈瘤のサイズ、部位(ACA、椎骨動脈(VA)が1点、MCA、脳底動脈(BA)が2点、ACom、IC-Pcomが3点)、形(Daughter sac)が挙げられた(表2)。両方に共通する因子として、高血圧、年齢が70歳以上、動脈瘤のサイズ、部位(MCA、ACA、Pcom、BV)が挙げられた。一方、小さなUCAについての前向き研究が日本<sup>13)</sup>とドイツ<sup>14)</sup>からされており、日本のSUAVEでは5mm未満の374例448動脈瘤を平均41か月フォローし、年間破裂率は0.54%で危険因子として50歳未満、4mm

表1 ISUIAとUCAS Japanの比較

未破裂脳動脈瘤の分布		
	ISUIA (2003)	UCAS Japan (2012)
No. of case	4,060 Pt, 6,221 An	5,720 Pt, 6,697 An
female : male	3,068 : 992 (3 : 1)	3,805 : 1,915 (2 : 1)
median age	53.2	mean 62.5
multiple aneurysm	35.0%	13.9%
size		
~4mm	---	47%
5~6mm	47% (2~6mm)	27.7% : {74.5% (3~6mm)}
7~9mm	31% (7~12mm)	15.2%
10~24mm	16% (13~24mm)	9.9%
25mm~	4.7%	0.5%
location		
ICA	30%	18.6%
IC-Pcom	8.5%	15.5%
IC-Cav	8%	-
MCA	29%	36.2%
A Com		15.5%
ACA	12%	-
BA	7%	6.6%
VA	5%	1.8%
medical & behavioral risk factor		
familial	18%	12.9%
SAH	24%	3.8%
symptomatic	16%	3.0%
smoking	43%	16.8%
hypertension	41%	43.4%
polycystic kidney disease	1.7%	0.3%

表2 日本の未破裂脳動脈瘤の破裂リスクスコア

Risk Factor	Score
Age, yr	
<70	0
≥70	1
Sex	
Male	0
Female	1
Hypertension	
No	0
Yes	1
Size, mm	
3 ≤ size < 7	0
7 ≤ size < 10	2
10 ≤ size < 20	5
20 ≤ size	8
Location	
ICA	0
ACA or VA	1
MCA or BA	2
ACOM or IC-PCOM	3
Daughter sac	
No	0
Yes	1

以上、高血圧、多発動脈瘤が挙げられた。ドイツの前向き研究では7 mm未満の384動脈瘤を平均48.5か月フォローし、年間破裂率は0.2%であった。その危険因子は50歳未満、高血圧が挙げられた。小さなUCAに関しても日本では5-6 mmが入っていないにも関わらず、日本の方が約2.7倍破裂しやすかった。以上を比較すると高血圧は全ての報告で危険因子であった。一方、年齢はUCA全体では70歳以上が危険因子であるが、小さなUCAでは50歳未満が危険因子であり、年齢による差が認められた。動脈瘤ができて比較的早期に破裂するタイプと時間をかけながら大きく成長し破裂するタイプとは年齢による差がある可能性が考えられた。我々のUCASサブ解析による小型動脈瘤の破裂危険因子の検討では、脳ドック検診、くも膜下出血の既往、コントロール不良高血圧、前交通動脈瘤があげられた<sup>15)</sup>。一方、脳動脈瘤の成因として心理的ストレスの影響も指摘されている<sup>16)</sup>が、これまでその評価方法が困難であり、その研究は十分とは言えない。

たとえ脳動脈瘤の治療後でも動脈瘤新生<sup>17)</sup>増大<sup>18)19)</sup>のリスクもある。よって脳動脈瘤関連基礎疾患のある群のみならず通常群でさえ、破裂リスクは皆無とはならない。日本ではこまめにフォローできる環境にあるため長期フォローすることで新たなエビデンスが生じ

る可能性もある。

最近UCAの増大・新生に関する文献報告が相次いでいる。米国からの文献検索報告<sup>20)</sup>では、UCAの年間増大率は3.54%、年間新生動脈瘤率は0.93%であった。メタ解析の報告<sup>21)</sup>では年間新生動脈瘤率はRCAで0.4%、UCAで0.6%、平均期間は8.3年、平均破裂期間は10.8年であった。別のメタ解析<sup>22)</sup>では、新生動脈瘤の危険因子は女性、40歳未満、SAHの家族歴、喫煙歴、多発動脈瘤、最初の発見が内頸動脈、であった。患者、動脈瘤因子によるメタ解析<sup>23)</sup>では、破裂と比較して動脈瘤増大は日本とフィンランドで有意に低かった。国際未破裂動脈瘤研究 (ISUIA)<sup>24)</sup>では、単変量解析で親血管から垂直の高さ、親血管とのサイズ比が、多変量解析では親血管から垂直の高さが破裂危険因子であった。他の報告では破裂危険因子として、大きさ<sup>25)</sup>、不整形<sup>26)</sup>等があげられた。

一方、UCAのComputational Fluid Dynamics (CFD)の報告が急増し、高pressure differenceが壁の薄さと関与する報告<sup>27)</sup>や、血行力学的解析を行ったメタ解析<sup>28)</sup>では高wall shear stress、高gradient oscillatory numberが動脈瘤形成に、低wall shear stressが動脈瘤破裂に関与した。動脈瘤の位置がbifurcationかsidewallかにより瘤内血流に影響した。

Kuboら<sup>18)</sup>は70歳以上のUCA 79例の増大因子を検討し、単変量解析で女性、75歳以上、ICA、MCAが有意な因子であったが、多変量解析では女性のみが有意な因子で、女性の動脈瘤は男性より2.3倍大きくなりやすいとした。同様に高齢女性で未破裂動脈瘤が増大しやすいという報告もあり、原因として女性ホルモンの減少が考えられている。エストロゲンはTNFを抑制し、血管平滑筋に作用するため、閉経後はエストロゲンの減少により血管膠原繊維が減少し、動脈瘤を形成しやすくなるとされる。Algraら<sup>29)</sup>は1985年から2011年の女性SAHリスクについてメタアナリシスを行ない、経口避妊薬で増加、閉経後で増加、ホルモン補充療法で低下すると報告し、妊娠、出産、産褥とは無関係とした。

## 日本のくも膜下出血の疫学

人口10万人当たりのくも膜下出血の発症率は日本では20-23人<sup>30)</sup>と高いとされ、最近のメタアナリシスでは10万人に9人とされるが、日本が最も高かった<sup>31)</sup>。

各国の人口10万人当たりの発症率を比較したが、中南米4.2人、中国6.2人<sup>32)</sup>、アメリカ合衆国7.2-9人<sup>33)</sup>、オーストラリアとニュージーランド8.1人<sup>34)</sup>、ノルウェー10.3人<sup>35)</sup>、韓国12.4-19.4人<sup>36)</sup>、フィンランド19.7人、日本22.7人であった。日本は世界に類を見ないほど高齢化が進んでおり、このことがSAHの発症率の多さの一因とも考えられる。以前よりSAHの発症には人種差があるとされ、白人より有色人種に多い。しかし、最近フィンランドから、SAH頻度は実はそれほど高くなく、他のヨーロッパ諸国と同程度と報告されている<sup>37,38)</sup>。その原因は古い地方のデータを用い、ヨーロッパの標準人口と調整されてなかったためとされる。2016年には禁煙と共に10万人当たり、11.7人(1998-2000)から8.9人(2010-2012)へ減少した<sup>38)</sup>。近年の日本の報告では、2010年で年齢調整すると10万人当たり10.2-27.8人であった<sup>39)</sup>が、全国的なSAH頻度の報告はない。

### くも膜下出血の男女差、年齢差、 破裂脳動脈瘤の大きさ

過去14年間に島根県立中央病院に入院した破裂嚢状脳動脈瘤 (ruptured saccular cerebral aneurysm: RCA) 543例を対象とし、各症例の年齢、性などの患者情報、動脈瘤の大きさなどの画像情報を調査した。当院のRCA 543例は男性156例、女性387例、年齢は14-94歳(平均 $67.0 \pm 13.8$ )で、男性156例、女性387例で男女比は1:2.5であった。年齢別に検討すると全体のピークは70歳代の154例(28.4%)で、さらに男女別に検討する(図1)と男性の年齢は14-92歳(平

均 $58.8 \pm 13.9$ )、ピークは50歳代で52例(33.3%)、女性は24-94歳(平均 $70.3 \pm 12.4$ )でピークは70歳代で136例(35.1%)であった。図2に男女別大きさ、図3に男女別部位の比較を示す。脳卒中データバンクの4,689例のRCAを検討すると、男性1,479人、女性3,210人で男女比は1:2.2で、年齢は平均 $62.8 \pm 14.2$ 歳であった。男女別年齢分布を図4に示したが、全体のピークは50歳代の1,127例(24.0%)で、男女別に検討すると男性の年齢は17-90歳(平均 $57.1 \pm 12.6$ )、ピークは50歳代で507例(34.3%)、女性は15-99歳(平均 $65.5 \pm 14.1$ )でピークは70歳代で844例(26.3%)であった。図5に男女別大きさ、図6に男女別部位の比較を示す。SAHの性差は女性に多く、その割合は、1.4-2.0倍であった<sup>40-42)</sup>。今回の検討では、脳卒中データバンク2015で2.2倍、当院データでは2.5倍と近年ではその差がより開いており、今後も高齢化に伴い男女差はさらに開いていくものと思われる。SAHの年齢別性差の特徴は50歳代までは差がなく<sup>3)</sup>、60歳代以上で女性に多くなり、高齢となるほどその比率は拡大するとされ、この傾向は今回の検討でも証明された。女性の平均寿命が男性より長く、高齢者で女性人口が多くなるためこの傾向はさらに強くなると思われる。したがって発症平均年齢にも差があり、男性56歳、女性65歳程度であったが、今回の検討では男性57-59歳、女性66-70歳と男女とも高齢化が進んでいた。男性のピークは50歳代で女性のピークは70歳代とされており、全体のピークは脳卒中データバンクでは50歳代であったが、当院では70歳代で、当院の方が平均で約5歳高齢化しているためと思われる。今後は日本全

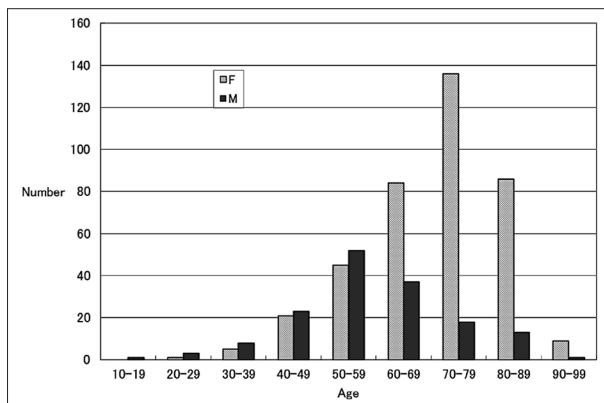


図1 破裂脳動脈瘤の男女別年齢分布  
(島根県立中央病院データ)  
F: 女性 M: 男性

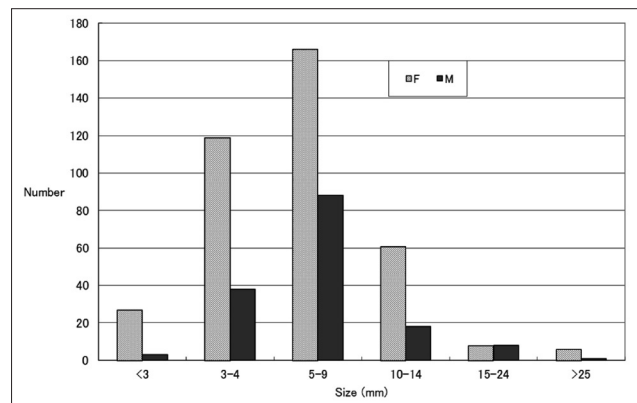


図2 破裂脳動脈瘤の男女別大きさ  
(島根県立中央病院データ)  
F: 女性 M: 男性

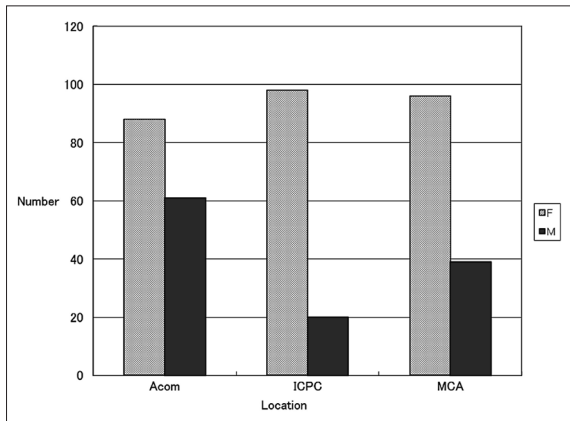


図3 破裂脳動脈瘤の男女別部位比較 (島根県立中央病院データ)  
F：女性 M：男性

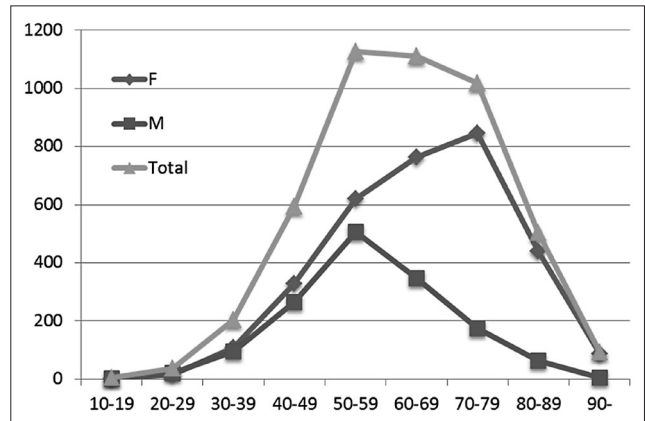


図4 破裂脳動脈瘤の男女別年齢分布 (脳卒中データバンクデータ)  
F：女性 M：男性 Total：合計

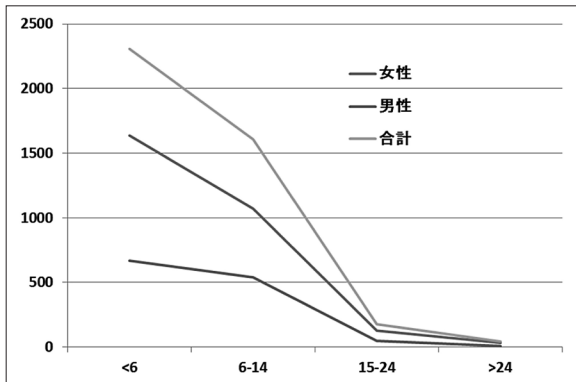


図5 破裂脳動脈瘤の男女別大きさ (脳卒中データバンク2014より)

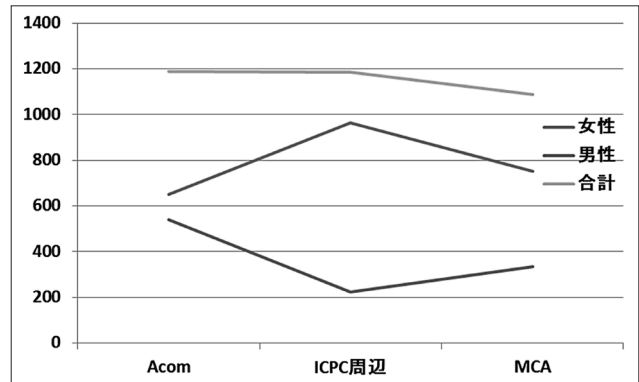


図6 破裂脳動脈瘤の男女別部位 (脳卒中データバンク2014より)

体の高齢化に伴い当院のデータに近づくことが予想された。図7に出雲市<sup>30)</sup>と青森県下北地区<sup>40)</sup>の年齢・性別SAH発生率(男性)を示したが、男性では50歳代にピークとなりその後はプラトーであるのに対し、女性では(図8)70歳代まで増加傾向を示し、全体(図9)でも70歳代まで増加していた。出雲市の1990-1998年のデータではさらに80歳代まで増加しており、出雲市は人口の高齢化が進み、我が国のちょうど10年高齢化率が進んでいるため、本邦の現状を示しているかもしれない。日本は世界に類を見ないほど高齢化が進んでおり、このことがSAHの発症率の多さの一因とも考えられる。

最近、小型RCAが全体に占める割合が予想以上に高いという報告が多く散見され、5mm以下で約45%<sup>43,44)</sup>、5mm未満で約35%<sup>45)</sup>を占める。以前は小型RCAの頻度はそれほど高くなく、最近増えているとの報告<sup>46,47)</sup>もある。

### くも膜下出血の頻度の推移

世界の最近の報告を調査すると、1984年から2007年までのノルウェーの報告では、SAHの頻度は1995年までは5年毎に人口10万人当たり7.3人、8.4人、12.9人と増加し、その後は10.2人、13.5人と変化なく、平均10.3人で5年で2%増加していた<sup>35)</sup>。アメリカ合衆国では1979年から2008年の間5年ごとに、7.2人、8.9人、9.1人、9.0人、7.9人、7.8人と1989年から1998年がピークであったが、ほぼ安定しており、その後2010年までは増加傾向であった<sup>48)</sup>。韓国の2006-2009年の報告では、SAHの頻度は10万人当たり男性で13.4人から12.4人へ、女性で19.4人から17.3人へ有意に減少していた<sup>36)</sup>。1950年から2005年のメタアナリシスではSAHは年間0.6%減少しているという報告<sup>31)</sup>などもあり、全体として2000年以降は少なくとも増加はしていないと思われた。一方、本邦では出雲市の1980

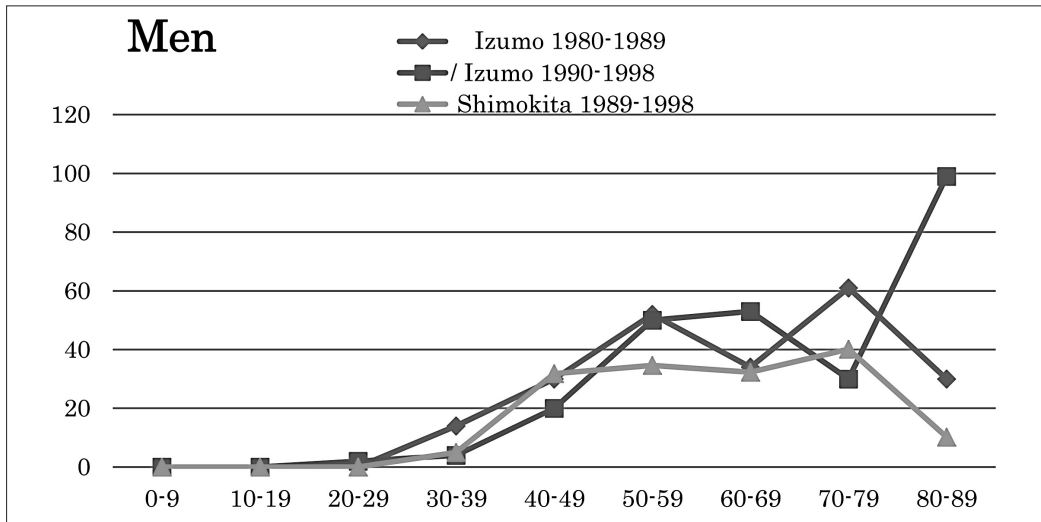


図7 年代別人口10万人当たりのくも膜下出血の発症率（男性）  
未破裂脳動脈瘤JapanStandard<sup>3)</sup>より

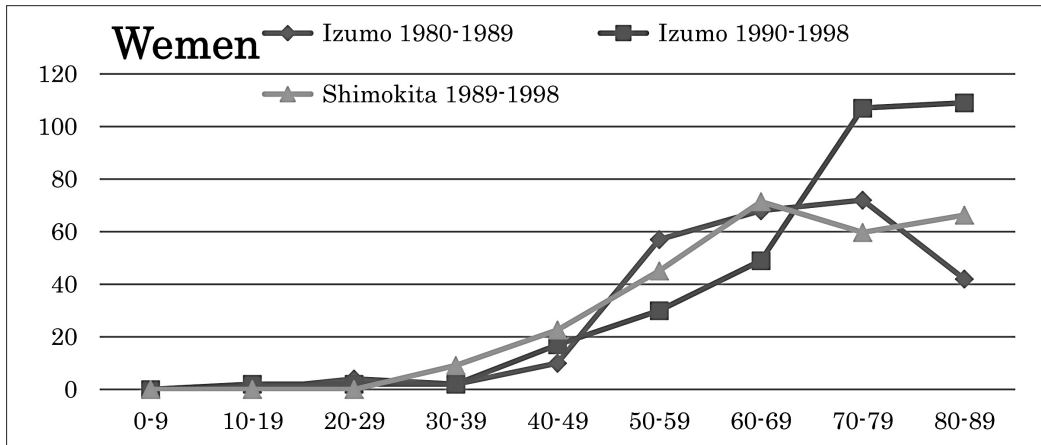


図8 年代別人口10万人当たりのくも膜下出血の発症率（女性）  
未破裂脳動脈瘤JapanStandard<sup>3)</sup>より

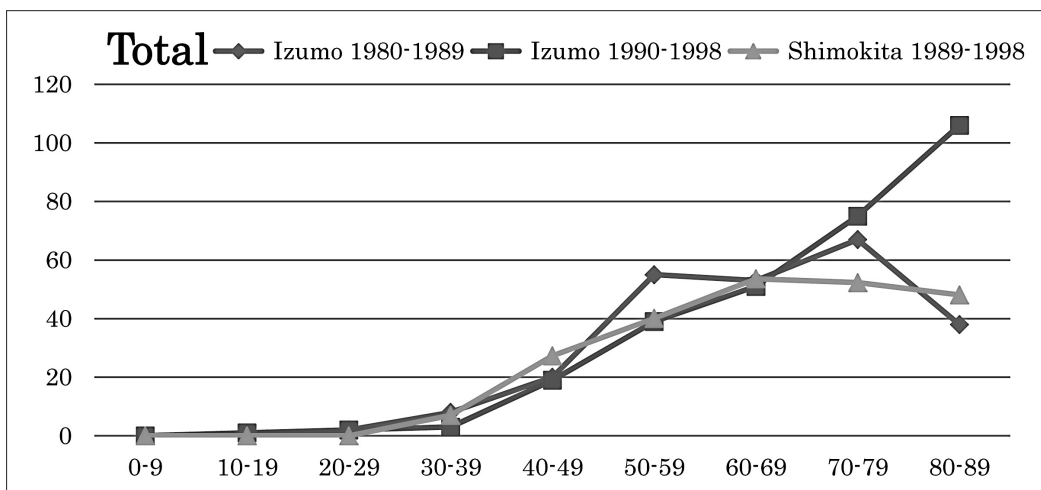


図9 年代別人口10万人当たりのくも膜下出血の発症率（合計）  
未破裂脳動脈瘤JapanStandard<sup>3)</sup>より

年から1989年は21人で、1990年から1998年には25人へ増加していた。残念ながらSAH頻度の全国調査はないが、厚生労働省のSAH死亡統計では、くも膜下出血の死亡数は1989年以後徐々に増え続け、1999年から2005年をピークにその後は緩やかに減少傾向にある。日本の人口のピークは2008年であり、人口の増減とは一致はしていなかった。その後2005年をピークに減少している（図10、図11）。

### 日本の未破裂脳動脈瘤の推移と今後

2001年から2013年の（一社）日本脳神経外科学会のUCAの治療数調査と厚生労働省の人口動態調査を検討した。UCAとSAHの治療数は2013年に差はほとんどなくなり、ほぼ同数となった（図12）。表3は厚生労働省の人口動態調査から日本の人口、15歳以上の人口、UCAの保有率が3%と5%の場合の推定UCA

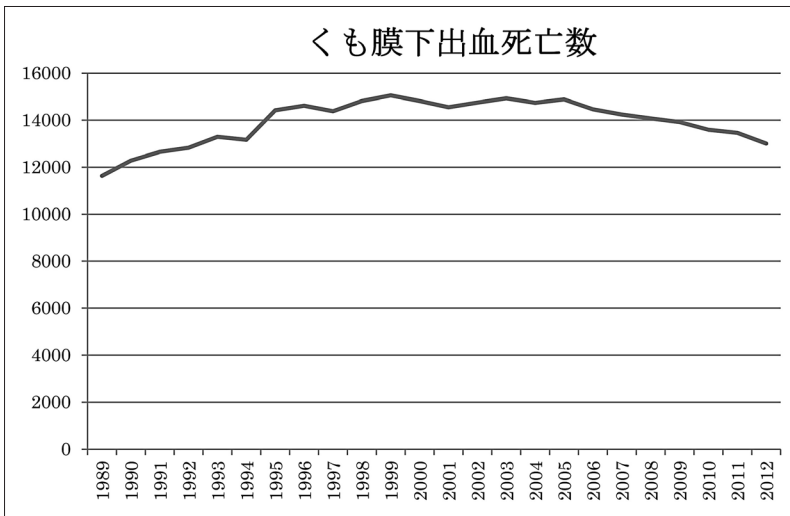


図10 くも膜下出血による実死亡数の推移  
未破裂脳動脈瘤 JapanStandard<sup>3)</sup>より

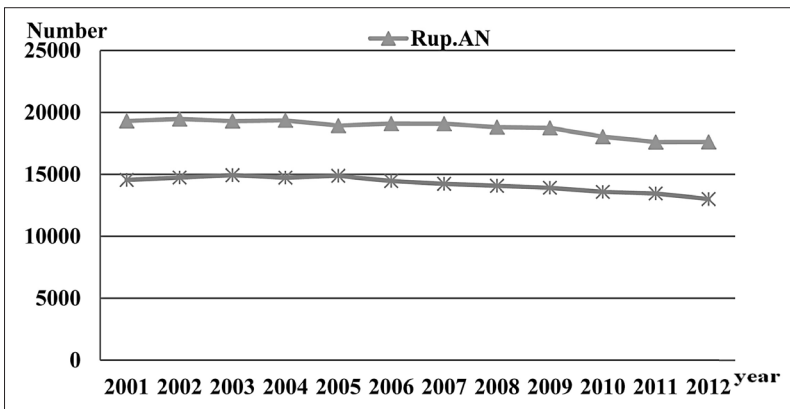


図11 破裂脳動脈瘤実治療数とくも膜下出血による実死亡数の推移  
一般社団法人日本脳神経外科学会データより  
Rupt.AN：破裂脳動脈瘤治療数  
SAH Mortality：くも膜下出血死亡数

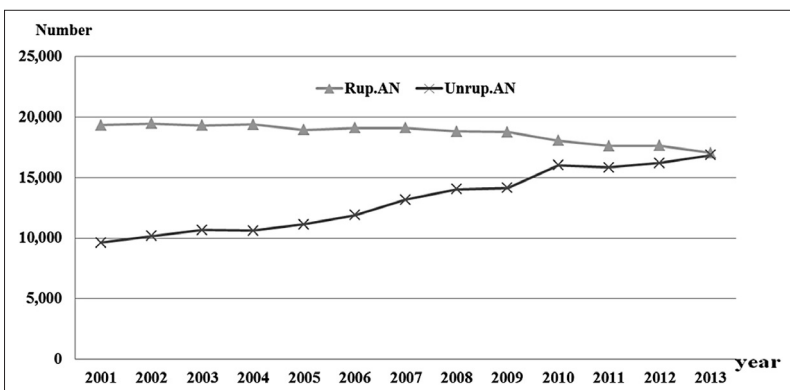


図12 破裂脳動脈瘤と未破裂脳動脈瘤の治療実数の年次推移  
一般社団法人日本脳神経外科学会データより  
Rupt.AN：破裂脳動脈瘤  
Unrupt.AN：未破裂脳動脈瘤

表3 日本の人口と推定未破裂脳動脈瘤数

年	X1000	X1000	X1000	X1000	URUN治療 数	%	%
	人口	15歳以上 人口	推定UCA患者 (保有率3%)	推定UCA患者 (保有率5%)		推定 URAN治 療率(保 有率3%)	推定 URAN治 療率(保 有率5%)
2001	127291	109008	3270.24	5450.4	9628	0.3	0.2
2002	127486	109334	3280.02	5466.7	10177	0.3	0.2
2003	127694	109715	3291.45	5485.75	10666	0.3	0.2
2004	127787	109953	3298.59	5497.65	10607	0.3	0.2
2005	127768	110183	3305.49	5509.15	11132	0.3	0.2
2006	127901	110326	3309.78	5516.3	11892	0.4	0.2
2007	128033	110456	3313.68	5522.8	13165	0.4	0.2
2008	128084	110545	3316.35	5527.25	14025	0.4	0.3
2009	128032	110631	3318.93	5531.55	14135	0.4	0.3
2010	128057	111219	3336.57	5560.95	16008	0.5	0.3
2011	127799	111067	3332.01	5553.35	15830	0.5	0.3
2012	127515	111004	3330.12	5550.2	16198	0.5	0.3
2013	125704	109453	3283.59	5472.65	16840	0.5	0.3

未破裂脳動脈瘤 JapanStandard<sup>3)</sup> より

患者数日本の人口は2008年の128,084,000人をピークに徐々に減少しているが、15歳以上の人口は2010年の111,219,000人をピークに減少していた。UCAの保有率が3%と5%の場合の推定UCA患者数を計算すると、保有率が3%で327-336万人、5%で545-556万人であった。(一社)日本脳神経外科学会のUCA治療数は年1万-1万5千件強と報告されているが、治療率の推移を計算すると、保有率が3%で0.3-0.5%程度、5%だと0.2-0.3%となった。UCA治療数は増加傾向ではあるものの、その推定患者全体の0.5%にも満たない症例しか治療を行っていないこととなる。一方、UCAの年間破裂率が1%とすると、UCA 1例の破裂を予防するためには年間100例のUCA治療が必要となり、治療を1万件行えば100件のUCA破裂を予防できることとなる。この12年間で実際は約1,000件以上のSAHが減少しており、かなり破裂率の高い集団のみを治療した場合を除けば、UCA治療数のみからSAH件数の減少を説明することは困難と考えられた。そのほかの原因として、破裂の危険因子が減少している可能性もあり、今後調査を行う必要がある。

## 謝 辞

脳動脈瘤の治療総数の統計データに関しては、一般社団法人日本脳神経外科学会より提供を受けた。

## 【参考文献】

- 1) Greving JP, Wermer MJ, Brown RD, 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*, 2014; 13: 59-66
- 2) Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, et al: Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2009; 8: 635-642
- 3) 井川房夫, 森田 明, 嘉山 孝: 未破裂脳動脈瘤: Japan standard, 中外医学社, 2015
- 4) Baker HL, Jr.: Medical and surgical care of stroke. Roentgenologic aspects. *Circulation*, 1965; 32: 559-562
- 5) Winn HR, Almaani WS, Berga SL, et al: The long-term outcome in patients with multiple aneurysms. Incidence of late hemorrhage and implications for treatment of incidental aneurysms. *J Neurosurg*, 1983; 59: 642-651
- 6) Li MH, Chen SW, Li YD, et al: Prevalence of unruptured cerebral aneurysms in Chinese adults aged 35 to 75 years: a cross-sectional study. *Ann Intern Med*, 2013; 159: 514-521
- 7) Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ: Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with



- emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2011; 10: 626-636
- 8) Imaizumi Y, Mizutani T, Shimizu K, Sato Y, Taguchi J: Detection rates and sites of unruptured intracranial aneurysms according to sex and age: an analysis of MR angiography-based brain examinations of 4070 healthy Japanese adults. *J Neurosurg*, 2018; 1-6
  - 9) Chan DY, Abrigo JM, Cheung TC, et al: Screening for intracranial aneurysms? Prevalence of unruptured intracranial aneurysms in Hong Kong Chinese. *J Neurosurg*, 2016; 124: 1245-1249
  - 10) Wiebers DO: Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet*, 2003; 362: 103-110
  - 11) Investigators UJ, Morita A, Kirino T, et al: The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med*, 2012; 366: 2474-2482
  - 12) Tominari S, Morita A, Ishibashi T, et al: Prediction model for 3-year rupture risk of unruptured cerebral aneurysms in Japanese patients. *Ann Neurol*, 2015; 77: 1050-1059
  - 13) Sonobe M, Yamazaki T, Yonekura M, Kikuchi H: Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVE study, Japan. *Stroke*, 2010; 41: 1969-1977
  - 14) Guresir E, Vatter H, Schuss P, et al: Natural history of small unruptured anterior circulation aneurysms: a prospective cohort study. *Stroke*, 2013; 44: 3027-3031
  - 15) Ikawa F M, PhD, Morita A, MD, PhD, Tominari S, MD, PhD, et al; The Japan Neurosurgical Society for UCAS Japan Investigators: Rupture Risk of Small Unruptured Cerebral Aneurysms. *Journal of Neurosurgery*, 2018
  - 16) Geurts M, Timmers C, Greebe P, Algra A, Rinkel GJ: Patients with unruptured intracranial aneurysms at the waiting list for intervention: risk of rupture. *J Neurol*, 2014; 261: 575-578
  - 17) Wang JY, Smith R, Ye X, et al: Serial Imaging Surveillance for Patients With a History of Intracranial Aneurysm: Risk of De Novo Aneurysm Formation. *Neurosurgery*, 2015; 77: 32-42; discussion 42-33
  - 18) Kubo Y, Koji T, Kashimura H, et al: Female sex as a risk factor for the growth of asymptomatic unruptured cerebral saccular aneurysms in elderly patients. *J Neurosurg*, 2014; 121: 599-604
  - 19) 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
  - 20) Serrone JC, Tackla RD, Gozal YM, et al: Aneurysm growth and de novo aneurysms during aneurysm surveillance. *J Neurosurg*, 2016; 125: 1374-1382
  - 21) Giordan E, Lanzino G, Rangel-Castilla L, Murad MH, Brinjikji W: Risk of de novo aneurysm formation in patients with a prior diagnosis of ruptured or unruptured aneurysm: systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*, 2018; 1-11
  - 22) Hu S, Yu N, Li Y, et al: A Meta-Analysis of Risk Factors for the Formation of de novo Intracranial Aneurysms. *Neurosurgery*, 2018
  - 23) Backes D, Rinkel GJ, Laban KG, Algra A, Vergouwen MD: Patient- and Aneurysm-Specific Risk Factors for Intracranial Aneurysm Growth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, 2016; 47: 951-957
  - 24) Mocco J, Brown RD, Jr., Torner JC, et al: Aneurysm Morphology and Prediction of Rupture: An International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Analysis. *Neurosurgery*, 2017
  - 25) Murayama Y, Takao H, Ishibashi T, et al: Risk Analysis of Unruptured Intracranial Aneurysms: Prospective 10-Year Cohort Study. *Stroke*, 2016; 47: 365-371
  - 26) Lindgren AE, Koivisto T, Bjorkman J, et al: Irregular Shape of Intracranial Aneurysm Indicates Rupture Risk Irrespective of Size in a Population-Based Cohort. *Stroke*, 2016; 47: 1219-1226
  - 27) Suzuki T, Takao H, Suzuki T, et al: Determining the Presence of Thin-Walled Regions at High-Pressure Areas in Unruptured Cerebral Aneurysms by Using Computational Fluid Dynamics. *Neurosurgery*, 2016;

- 79: 589-595
- 28) Can A, Du R: Association of Hemodynamic Factors With Intracranial Aneurysm Formation and Rupture: Systematic Review and Meta-analysis. *Neurosurgery*, 2016; 78: 510-520
- 29) Algra AM, Klijn CJ, Helmerhorst FM, Algra A, Rinkel GJ: Female risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurology*, 2012; 79: 1230-1236
- 30) Inagawa T: Trends in incidence and case fatality rates of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan, between 1980-1989 and 1990-1998. *Stroke*, 2001; 32: 1499-1507
- 31) de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ: Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007; 78: 1365-1372
- 32) Zhang J, Liu G, Arima H, et al: Incidence and risks of subarachnoid hemorrhage in China. *Stroke*, 2013; 44: 2891-2893
- 33) Rincon F, Rossenwasser RH, Dumont A: The epidemiology of admissions of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States. *Neurosurgery* 73: 217-222; discussion, 2013; 212-213
- 34) Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand: incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). *Stroke*, 2000; 31: 1843-1850
- 35) Sandvei MS, Mathiesen EB, Vatten LJ, et al: Incidence and mortality of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in two Norwegian cohorts, 1984-2007. *Neurology*, 2011; 77: 1833-1839
- 36) Kwon JW, Lee HJ, Hyun MK, et al: Trends in the incidence of subarachnoid hemorrhage in South Korea from 2006-2009: an ecological study. *World Neurosurg*, 2013; 79: 499-503
- 37) Korja M, Kaprio J: Controversies in epidemiology of intracranial aneurysms and SAH. *Nat Rev Neurol*, 2016; 12: 50-55
- 38) Korja M, Lehto H, Juvela S, Kaprio J: Incidence of subarachnoid hemorrhage is decreasing together with decreasing smoking rates. *Neurology*, 2016; 87: 1118-1123
- 39) Takashima N, Arima H, Kita Y, et al: Incidence, Management and Short-Term Outcome of Stroke in a General Population of 1.4 Million Japanese- Shiga Stroke Registry. *Circ J*, 2017; 81: 1636-1646
- 40) Ohkuma H, Fujita S, Suzuki S: Incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Shimokita, Japan, from 1989 to 1998. *Stroke*, 2002; 33: 195-199
- 41) Yamada S, Koizumi A, Iso H, et al: Risk factors for fatal subarachnoid hemorrhage: the Japan Collaborative Cohort Study. *Stroke*, 2003; 34: 2781-2787
- 42) 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
- 43) Froelich JJ, Neilson S, Peters-Wilke J, et al: Size and Location of Ruptured Intracranial Aneurysms: A 5-Year Clinical Survey. *World Neurosurg*, 2016; 91: 260-265
- 44) Lee GJ, Eom KS, Lee C, Kim DW, Kang SD: Rupture of Very Small Intracranial Aneurysms: Incidence and Clinical Characteristics. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*, 2015; 17: 217-222
- 45) Dolati P, Pittman D, Morrish WF, Wong J, Sutherland GR: The Frequency of Subarachnoid Hemorrhage from Very Small Cerebral Aneurysms (< 5 mm): A Population-Based Study. *Cureus*, 2015; 7: e279
- 46) 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*, 2017
- 47) Korja M, Kivisaari R, Rezai Jahromi B, Lehto H: Size of Ruptured Intracranial Aneurysms Is Decreasing: Twenty-Year Long Consecutive Series of Hospitalized Patients. *Stroke*, 2018; 49: 746-749
- 48) Jalbert JJ, Isaacs AJ, Kamel H, Sedrakyan A: Clipping and Coiling of Unruptured Intracranial Aneurysms Among Medicare Beneficiaries, 2000 to 2010. *Stroke*, 2015; 46: 2452-2457