

脳動脈瘤の治療 - 主に外科的観点から -

深作和明^{1, 4)}、根来真²⁾、小西善史³⁾、奈良一成⁴⁾、塩川芳昭³⁾

1) 理化学研究所 生体力学シミュレーション特別研究ユニット
埼玉県和光市広沢 2-1

fukasaku@riken.jp

2) 藤田保健衛生大学 脳神経外科
豊明市杣掛町田楽ケ窪 1-98

mnegoro@fujita-hu.ac.jp

3) 杏林大学 脳神経外科
三鷹市新川 6-20-2

konishi-kyr@umin.ac.jp

shiokawa^kyr@umin.ac.jp

4) 碑文谷病院 脳神経外科
目黒区南2-9-7

megu-kyr@umin.ac.jp

1. 脳動脈瘤とは

脳を養う主要な脈管は、身体他の部位と違って、周囲にしっかりと結合組を伴わず、クモの糸のようなクモ膜に支えられ、脳脊髄液中に浮くように固定されている。この脳動脈の壁が袋状に拡大したものが、脳動脈瘤である。原則として脳動脈瘤は存在するだけでは特に症状を呈することはない。しかし、一旦破裂すると、血管の存在位置から、クモ膜下出血 (SAH: subarachnoid hemorrhage) を生ずることとなる。SAH の約 80 % はこのような脳動脈瘤の破裂によるものであると言われる。脳動脈瘤以外の SAH の原因は脳動静脈奇形 (AVM: arteriovenous malformation) や腫瘍に由来するものの、血液疾患に伴うものなどである。

クモ膜下出血を来す危険因子としては脳動脈瘤や脳動静脈奇形の存在の他に喫煙習慣、高血圧保有、一週間に150g以上の飲酒が挙げられている¹⁻³⁾。それぞれの相対危険率は、1.9、2.8、4.7となり、過度の飲酒は非常に危険な因子である。年間破裂率は 1-2 % 程度とされているが、40代、50代では 4-5% と優位に高い。

嚢状動脈瘤は主に血管の分岐部での血管壁の内弾性板の断裂部分から血管壁が拡大していったものである。頻度は低いが、血管壁そのものが裂けていく解離性動脈瘤、細菌や真菌の感染によって血管壁が破壊され拡大する細菌性動脈瘤や真菌性動脈瘤、外傷に伴うもの、稀なものとしては、動静脈短絡による高流量負荷に伴う flow related aneurysm などが挙げられる。本稿では、嚢状動脈瘤のみを取り扱う。

脳動脈瘤に関連した構造 (図1) としては、発生母地となった血管は母血管と呼ばれ、母血管から動脈瘤に移行

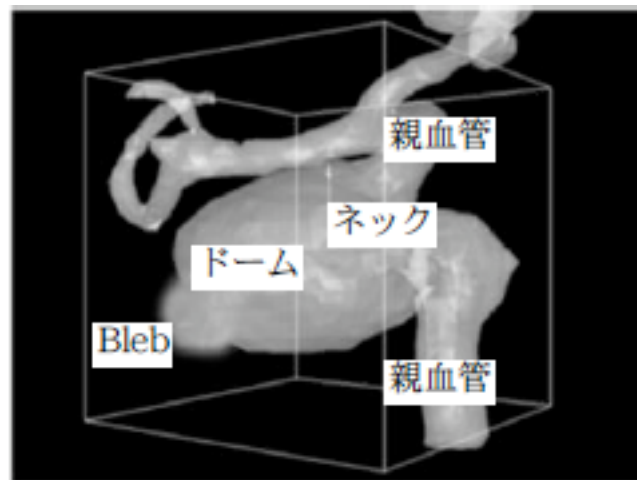


図1 脳動脈瘤の構造

するは頸部、本体に相当する部分はドーム（時に body）、ドームの頸部の反対側は底部と呼ばれる。ドームからさらに脳状の突出がみられることがあり、娘動脈瘤（daughter と呼ばれることの方が多い）あるいは鶏冠（これも bleb と呼ばれ、鶏冠と呼ばれることは、ほとんどない）と呼ばれる。この部分は特に壁が薄く、破裂のリスクが高いと考えられている。

2. 脳動脈瘤の疫学

脳動脈瘤の頻度は脳ドックの報告では 2.7 %、連続剖検例での報告では 1-2 %, 2.1%, 2.7 % などと言われている。襲侵的な脳血管撮影を用いたスクリーニング結果も報告されており、受診者の 6.7 % に動脈瘤を認めたと報告されている。剖検例では観察者の関心や疾患の偏り、脳ドックでは家族歴は頭痛などのバイアスが容易に予想されるので、取り扱いには注意を要する。

ただし、疫学的な検討では、脳動脈瘤は意外とありふれた疾患であり、未破裂動脈瘤の取り扱いに於いては、破裂のリスクに関する流体力学的な検討などに期待が寄せられている。

3. 脳動脈瘤の経過

3-1 未破裂脳動脈瘤の経過

脳動脈瘤が起こしうる症状としては、頭痛程度で、特異的なものはみられない。例外的に大きなものは周囲の神経組織を圧迫するなどの症状を呈することがある。また、瘤内で渦を作って血流が停滞するような場合には、塞栓源として発見されることもあり得る。MRI 検査、脳ドックなどで積極的に検索しない限り、破裂して SAH を生じて初めて、動脈瘤の診断がつくことになる。

3-1 破裂した場合

上記のように、積極的に検査をしなかった場合には、破裂して始めて診断される。破裂すると SAH (subarachnoid hemorrhage, クモ膜下出血) になる。図 2 に示す通り、脳槽に血液が検出される。典型的には、破裂による出血で、それまで経験したことのない非常に強い頭痛が突然に起こる。強い頭痛に引き続いて、一時的な意識障害が生じることも多く、意識を回復できると、強い頭痛と嘔気嘔吐が続くことが一般的である。典型的には片麻痺や言語障害などの脳損傷を示唆するような巣症状は伴わない。

SAH は現在でも治療成績が必ずしも良くない疾患である。脳動脈瘤の発生するクモ膜下腔はまさにクモの糸のような柔軟なクモ膜とその隙間を埋める脳脊髄液があるだけで、出血を抑えるような結合組織には、極めて乏しい。水中に浮いた血管に瘤ができて、破裂する状況を考えれば、そう外れていない。従って、動脈瘤がすると、出血を抑える組織がないため、どんどん出血し、頭蓋内圧（血管外の組織の圧）が上昇する。やがて、血管内圧と釣り合うくらいにまで、頭蓋内圧が上がると、一旦止血され、血餅が形成され、一時的な止血が完了する。主決のピークでは、従って、一旦は脳組織における還流圧が失われること

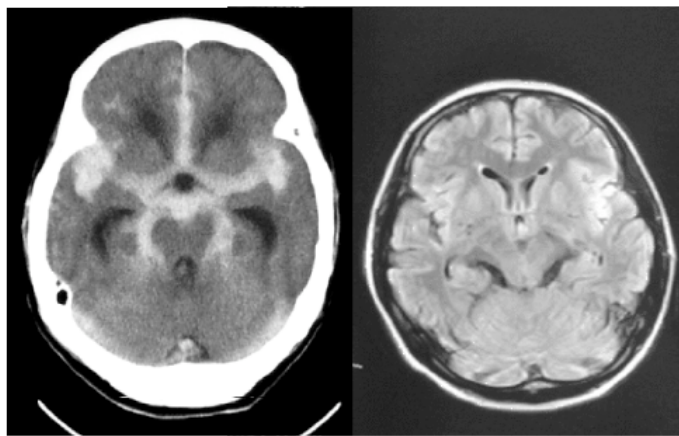


図2 クモ膜下出血の CT と MRI (FLAIR)

になる。このことは、激しい頭痛に引き続いた一過性の意識障害と言う、SAHの典型的な臨床経過を良く説明する。形成された一時的な血栓は、血圧の上昇などがあれば、再び破綻して出血することがあり、早期に根治的な手術を要する理由となっている。

それ度に重篤な出血であるため、SAHではその初期の脳損傷が機能的、生命的予後に大きく影響する。初回出血による死亡率は1/2程度という報告や全体的な経過として1/3死亡、1/3は障害が残り、日常生活が自立するのは1/3程度と考えて良い。現在、国内で年間15,000人程度がSAHで死亡していると推定される。ただし、全ての突然死や事故死が調査されているわけではないことも考慮に入れられるべきである。

破裂急性期にはクモ膜下腔の血腫によりCSF (Cerebro-Spinal Fluid: 脳脊髄液)の流れが妨げられ、水頭症を生じていることがある。これは、容易に解消可能であるにもかかわらず、強い意識障害を引き起こすことがあり、治療適応の判定に於いて注意する必要がある。ただし、不用意な治療は頭蓋内圧を下げ、再破裂のリスクともなりうる。

SAHの管理をさらに困難にしているのが、脳血管攣縮 (vasospasm) である。Vasospasmは、脳血管の血管外膜が血液に暴露されることによって、暴露から一から二週間後に高度の狭窄を生じる現象である。狭窄の程度は様々であるが、強いと致命的となるような後半な脳梗塞を起こすことがある。残念ながら、特効的な治療方法がないのが現状である。予防策として、血管拡張剤や抗凝固剤が使われるが、これらは未処置の破裂動脈瘤が会った場合には出血のリスクに直結する。したがって、急性期に動脈瘤の根治術を行う事は、vasospasmの観点からも重要である。

Vasospasm時期を抜けると、SAHの血腫の影響で脳脊髄液の吸収障害を生じることがある。水頭症と呼ばれる状態である。時に脳脊髄液の別の流出路を作成する脳室腹腔短絡術 (VP shunt, ventriculo-peritoneal shunt) を要することがある。

4. 脳動脈瘤の診断

脳動脈瘤の診断には血管形状をなるべく低襲侵で高解像度で収集できる方法が望ましい。

従来は脳動脈に直接造影剤を流してX線写真を撮る脳血管撮影法が唯一の方法であった。脳血管撮影は最も確実な診断法であるが、襲侵的なため、スクリーニング目的には向かない。そのため、MRA (Magnetic Resonance Angiography, 磁気共鳴血管造影) や 3D CTA (Three Dimensional Computer Tomographic Angiography,)

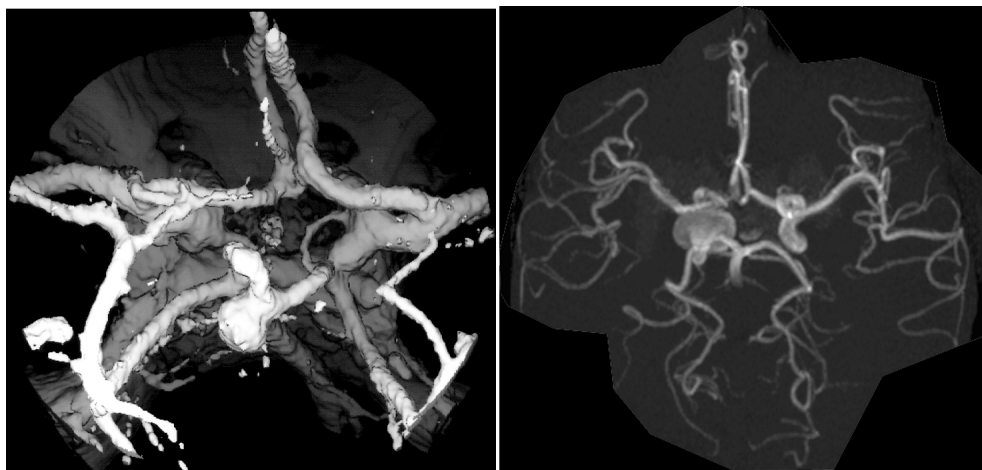


図3 三次元 CT 血管撮影 (Surface Rendering) と time of flight (TOF) MR Angiography (MIP)

が開発され(図3)、脳ドックなどのスクリーニングに用いられている。

最終診断や治療計画を立てる上では、原則として血管撮影が必要である。

クモ膜下出血をおこしても、出血量が少ないと CT や MRI で検出できないことがあるため、腰椎穿刺が行われることがある。但し、腰椎穿刺自体は髄液の喪失の原因となり、組織圧を低下させ、再出血の原因となることがあるので、適応は慎重に決定する必要がある。また、出血後数日以上が経過するなど、画像での診断が困難な場合も、腰椎穿刺の適応となる。

存在診断ではなく治療計画を立てるためには、襲侵的であっても最も抗解像度で、時間分解能ももった血管撮影、あるいは、三次元血管撮影（図4）が用いられる。



図4 三次元血管撮影

5. 治療の適応

脳動脈瘤が破裂し、SAHを起こしてしまった場合には、再破裂時の死亡率の高さや脳血管攣縮の管理の点から、原則として治療適応となる。一方で、未破裂動脈瘤に対しての治療適応は容易ではない。疫学的な観点から、大きめのものや家族歴のあるもの、正中線に存在するもの、脳血管の分岐異常を伴うもの、不整形のもの、多発している場合などには破裂のリスクが高いものと判断して、治療を勧める方向にある。大きさに関しては、現在は 5 mm 程度を基準に判断されていることが多いが、本来は母血管径を基準とした評価を採るべきであると考えられる。また、流体解析による破裂のリスクの推定が大いに役立つと期待される分野でもある。

6. 脳動脈瘤の治療

6-1 概略

動脈瘤の治療に当たっては、動脈瘤を脳循環から外せれば良い。従来は外科的に頭蓋骨を開いて、動脈瘤の頸部をクリップで閉塞させる開頭クリッピングや血流低下による血栓化を期待して行われる母血管閉塞が行われてきた。近年、血管腔を利用して動脈瘤にカテーテルを誘導し、金属製のコイルなどで内腔を閉塞させる塞栓術が開発され、良好な成績が得られるようになってきた。もちろん、このような血管内治療の技術を用いても母血管閉塞も可能である。本稿では主に外科的なクリッピング術について紹介する。

6-2 血管内治療

血管内治療（図5）では、これまでのシポジウムでも述べてきたように、血管内腔と言う生理的な通路を通して病変部あるいは病変近傍にカテーテル（細管）を誘導し、治

療行為を行う。主にはドーム内にマイクロカテーテルを誘導して、プラチナ製の柔軟なコイルを充填し、瘤内の血流の停滞、血栓化を促す瘤内コイル塞栓術が行われる⁴⁻⁷⁾。コイル塞栓術では、安定した治療効果を得るには動脈瘤内腔の体積の 20 - 30 % に相当するコイルを留置する必要があるとされる。コイル量が少ないと再発の可能性がある、過量であった場合には、瘤内に留置しきれずに一部のコイルが母血管に突出したり、あるいは、動脈瘤の破裂を惹起したりする可能性がある。必要なコイル量は、動脈瘤の瘤内流れやコイルの配置にも依存すると考えられる。個々の動脈瘤で必要な体積塞栓率を推定することも治療成績を向上させる上で有用であると期待される。

現在国内では諸般の事情によりコイルを用いた治療以外は例外的なものであるが、海外では日本で開発された液体塞栓物質が利用されり、或は、ステントを用いた治療が始まり、優れた治療成績を上げ始めている。本邦での使用開始が待たれるのはいうまでもない。

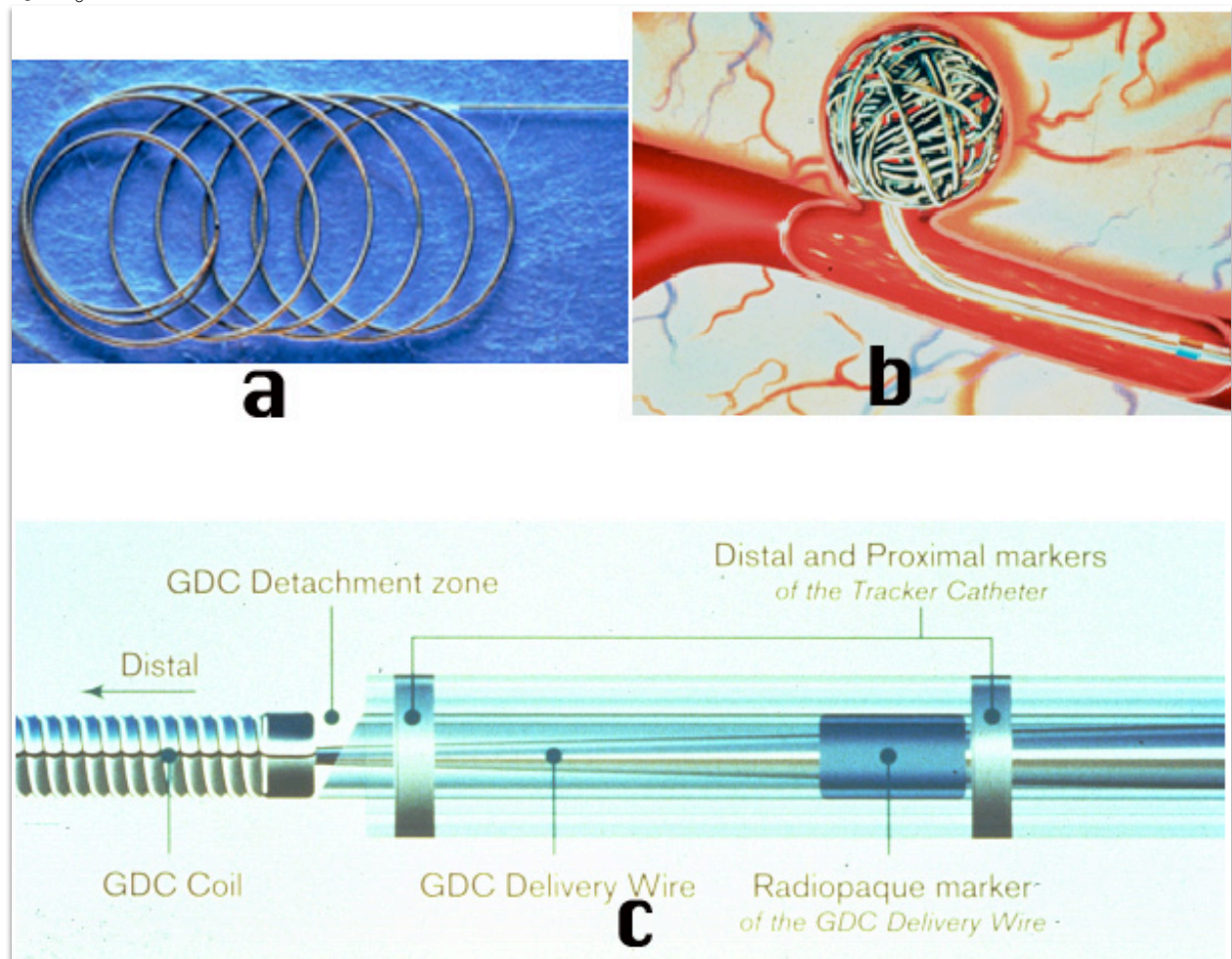


図5 血管内治療

a のようなプラチナコイルを b のように、先端をドームに留置したマイクロカテーテルを通して、動脈瘤内腔に充填する。C は通電離脱型コイルの離脱部分。

6-3 開頭術

6-3-1 セッティング

外科的に脳動脈瘤に到達するには、頭皮、一部の筋組織、頭蓋骨、硬膜を通過して、脳を傷つけないようにクモ膜を切り裂きながら脳表の大きなしわ（シルビウス裂など）を開いて目的部位に到達する必要がある。さらに動脈瘤頸部を周囲組織から剥離できて初めてクリップをかけることが可能になる。また、手術用の実体顕微鏡を用いての繊細な操作が必要となるため、頭部をしっかりと固定する必要がある。カラー図 2 に示すように、頭部の固定に用いたフレームを更に利用して、脳へら固定機やアームレスト、器具のホルダ、頭皮の牽引などを行えるように工夫された多目的フレームなども開発されている。紹介した杉田式のフレームでは頭部をピン固定したあとでも頭部の回旋が可能であり、また、脳へら固定機の基部を容易に移動、固定が可能のように工夫されている。

6-3-2 開頭

以下は、最も一般的な pterional approach の場合である。全身麻酔後、適当な体位とし、頭部を固定する。開頭術では通常は頭側からの手術となる。手術室レーアウトの例をカラー図 1 に示す。術野を消毒、滅菌した布で術野以外を覆い、無菌操作が可能となるように準備する。前額部から外耳孔の前に至る、生え際に沿った皮膚切開を置く。一部側頭筋にも切開を加えた後、皮膚と側頭筋とを頭蓋骨から剥離する。こうして作成した筋皮弁は金属スプリングやゴムをフックを組み合わせて、操作の邪魔にならないように引っ張っておく。切開した皮膚縁は止血用クリップで挟んで止血しておく。（カラー図 4、1、2）

続いて、ドリルで数カ所（通常三カ所程度）の穿頭を行う（カラー図 4、3、4）。頭蓋骨と硬膜は強く癒着しているので、穿頭孔と穿頭孔との間を金属の薄板で剥離する（カラー図 4、5、6）。ドリルの刃を側面で切れるタイプのものに替えて、穿頭孔同士を繋ぐように頭蓋骨を切る（カラー図 4、7）。側頭側には隆起した骨構造（蝶形骨縁）があり、ドリルの歯が通れないため、一気に切り離すことは通常できない。骨弁の確実に保持した上で、起骨子で切れなかった部分に骨折を起こさせながら骨弁を起こし、除去する。こうして硬膜が露出される（カラー図 4、8）。術後の硬膜外血腫を予防するために骨縁に小孔を穿ち、硬膜を糸で結びつける。硬膜を切開し手術操作の邪魔にならないように翻転固定するとクモ膜に包まれた脳表が現れ、以降の操作は手術用顕微鏡下のものとなる。

6-3-3 クモ膜下腔の剥離

クモ膜自体はまさにクモの糸（但し、粘着しない）のような柔軟な組織であり、また、脳組織自体も柔軟なものであるため、そのまま切開するのは困難である。そこで、クモ膜をコットンを当てて滑らないようにして、脳へらで押さえ、適度な緊張を与えた上で切開して行く（カラー図 5、1、2）。脳へら固定機は球状のジョイントをもった短い円筒を組み合わせてその中心にワイヤーを通し、ワイヤーをハンドルで引っ張ることで、全体を堅くして、脳へらを任意の場所で固定する。

クモ膜に緊張を与えたら、静脈を目安にして、まず、ピンセットで裂いたり、細い注射針で小切開を置いたりして、小さな傷をつける。そこから銀へらなどで剥離しながら、あるいは、吸引管でクモ膜に緊張を加えながら、微細なはさみで切開を加えて行く。カラー図 2、図 3 に示すような脳へら固定機で脳へらを固定、クモ膜に緊張を与え、また、脳組織が落ちてこないように支える（カラー図 5、3、4、5）。クモ膜下腔に進入することになるため、そこには既に微細な血管が沢山走行しているが、極力傷つけることのないように注意しながら操作を進める。クモ膜下腔に侵入しているので、CSF を吸引除去することが可能となる。剥離操作を中心部に向けて進めて行き、ある程度深部に到達し、十分な量の CSF を除去できるようになると、脳の圧排も楽に可能になり、手術に必要な作業空間が現れる。多くの場合、視交叉周囲の脳槽を解放し、十分な髄液排除を行うとともに、内頸動脈を確保する。動脈瘤よりも近位側の血管を確保

し、テンポラリークリップによる一時的な母血管閉塞を可能にしておくことは、言うまでもなく、クリップをかける準備ができる以前に動脈瘤が破裂してしまうという緊急事態 (premature rupture) に場合に備えての準備である。特に破裂動脈瘤で破裂を抑えている脳組織を脳へらで不適當な方向へ不用意に圧排すると脳組織の圧迫で止血していた破裂点から、再出血が起こることがある。

動脈瘤頸部に到達できれば、次には頸部を周囲の組織、特に母血管から剥離する。この際に脳組織を不用意に圧排すると、premature rupture を引き起こす。また、ドームに不要な力を加え易いので、使用する道具を含めて、繊細な操作が要求される (図6)。

脳動脈瘤クリッピングに於いて多くの時間を割く動脈瘤へのアプローチで要求されるのは、如何にクモ膜を切開剥離するか、如何に脳組織を安全な範囲で圧排するか、如何に血管周囲のクモ膜を剥離するか、であると言って良い。ことに脳の圧排方向は問題で、破裂動脈瘤など、リスクが高いと判断された場合には、脳組織を吸引除去して処理することもまれならずある。

6-3-4 ネック クリッピング

動脈瘤集のクモ膜などの剥離が済んでようやくクリップをかける (図6) ことになる。近年は構造の単純な動脈瘤は血管内治療で処理されてしまうことが多く、クリッピングに回る動脈瘤は不整形であったり、ネックがはっきりしなかったりすることが多く、クリップをかけるにも難渋することが稀ではない。複数のクリップを要したり、更に窓付きのクリップを用いたり、様々なテクニックを要求されることがある。したがって、カラー図6に示すような多種多様なクリップが設計され、用いられている。脳動脈瘤クリップのうち、瑞穂医科から販売されている杉田クリップは国産で世界的に用いられている希有な医療器具である。人物写

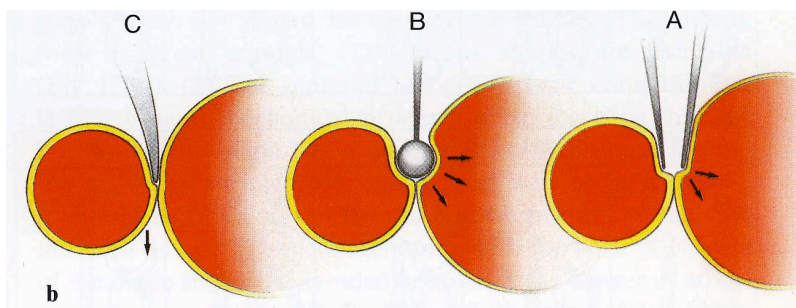


図6 動脈瘤頸部の剥離

ピンセット (A) やボールチップ (B) では一カ所に力が集中する可能性が高い。銀へら (C) が好ましい。

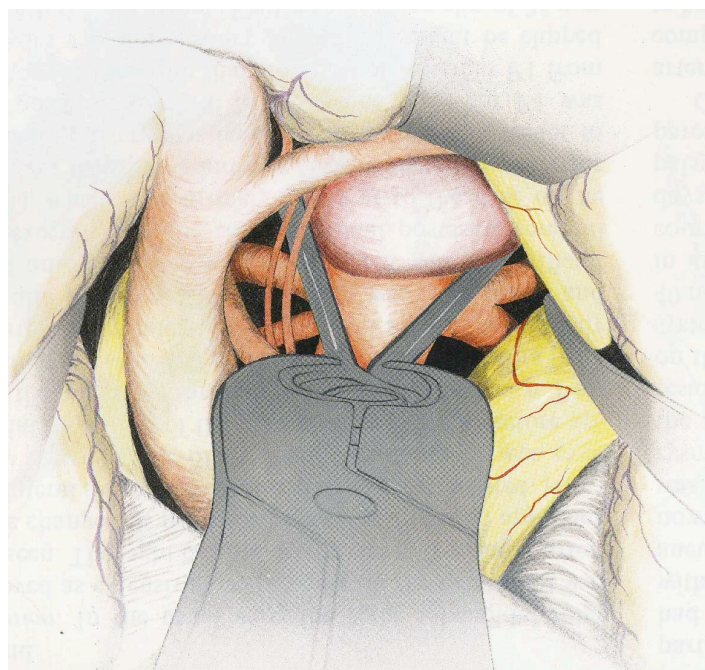


図6 クリッピング

動脈瘤頸部をブレードで挟み込むようにクリップをかける。クリップはクリップ鉗子に保持されている。

真は杉田教授ご自身である。クリップは非常に種類が多く、カタログに示されているのは1/4 程度に過ぎない。世界的に多く使われているのは、Sugita と Yasargil の二種類であろう。クリップは実際に動脈瘤ネックを閉鎖するブレード部分と閉鎖圧を発揮するバネと鉗子が把持する部分であるヘッド部分に分かれる。十分な閉鎖圧を得るためにスプリングを二重にしたり (Sugita) 単純にバネを整形しただけではクリップをかけたときにブレードがずれてハサミのように頸部を切断してしまう (シザリング) 可能性がある。これを防ぐためにサイドバーを付けたり (Sugita) 交叉部にリングを付けたり (Yasargil) ボックスロックにしたり (Yasargil) 工夫されている。サイドアーム、ボックスロックともに、シザリングを防ぎ、少しでも大きな開口径を得るために採用された。Sugita, Yasargil などの一般的なクリップはクリップ鉗子で外側から圧迫してブレードを開くが、クリップヘッドと鉗子と言う大きな構造が狭い視野の妨げとなることがある。一方、Perneczky のクリップでは内側からブレードを開くため、視野の妨げになりにくい。動脈瘤との間に回避できない血管、神経などがあった場合に備え、窓付きのクリップ (Sugita) も開発されるなど、クリップのバリエーションは膨大なものになっている。ブレードも表面が滑らかな平面では動脈瘤のドームを滑ってしまうことがあるため、溝を切ったり、凹凸を付けたりして、スリップ - アウトの防止が図られている。

クリッピングでは複雑な形状のネックをいくつかの直線状のブレードのクリックで閉鎖することになる。親血管を狭窄、閉塞させずに、変形を最小限で抑えられるようにクリップの組み合わせを考えることもまれではない。ブレード長もクリップをかけることで動脈瘤と母血管自体が変形するため、十分なブレード長を考える必要がある。一方で、長過ぎるブレードを用いると、閉鎖圧が小さくなったり、視野が妨げられてしまうことがある。血管自体もクモ膜によって支えられているため、時には、クモ膜を剥離したことで血管が変形し、キンクしてしまう可能性がある。

クリップの素材としては、バネとしての性能が要求されるとともに生体親和性が必要である。従来はステンレスが用いられることが多かったが、Sugita clip は非常に優秀なバネ特性を持つ Elgyroy というコバルト合金が使われ、その高い性能を支えた。Elgyroy はその後、一部のステントに現在でも用いられている。クリップ素材としては、当初はバネ特性と生体親和性だけに注目すれば良かったのであるが、その後 MRI (Magnetic Resonance Imaging, 磁気共鳴撮像法) が実用化されると、MR との親和性が要求されるようになった。一部のクリップは磁性体であったため姿を消した。Sugita clip は幸い Elgyroy が非磁性体であったため、問題なく継続的に使用されてきたが、MRI, X 線 CT いずれでも、画像強いアーチファクトを生じるため、対策が必要となった。現在では 6-4 チタンなどのチタン合金製に移行し、MR でのアーチファクト軽減だけでなく、CT 上のアーチファクトも激減し、術後の画像診断の精度が飛躍的に向上した。

6-3-5 閉頭

クリップが無事にかかり、母血管や周囲の血管に閉塞、狭窄がないことが確認されれば、閉頭に入る。以前はクリッピング後に周囲の血腫を丹念に除去していたが、その際に血管周囲のクモ膜を傷つけることが血管攣縮の一因となりうるため、最近は以前ほど血腫除去に拘泥することは少なくなった。

閉頭に当たっては、まず、脳表などのクモ膜下腔での出血がないことを確認する。あれば、電気凝固 (双極凝固子による) や吸収性の綿により止血する。また、術中使用した非吸収性の綿が残っていないかも確認する。硬膜からの出血を止血し、水が漏れない程度に縫合しする。骨弁を戻し、チタンプレートとねじなどで落ち込まないように固定する (カラー図 8)。皮弁からの出血を制御して、側頭筋と皮膚の切開を閉じて、終了となる。

時に、骨弁と硬膜の間に並走後の出血を排出するための排液チューブ (ドレナージチューブ) が入ることがある。また、SAH 後の場合、クモ膜下腔に溜った血腫を排出する目的でやはりドレナージチューブが入ることがある。

6-3-6 開頭術まとめ

確かに血管内治療に比べて、襲侵は大きい、同時に自由度の高い手技であり、再破裂予防や脳血管攣縮に対する準備として有用性が高い。特に出血後 72 時間以内の早期手術は機能予後の面でも効果が期待できる⁸⁻¹²⁾。

6-4 コイリングとクリッピング

クリッピングの問題点はその襲侵の高さであろう。特に、血管内治療が実用化の域に達した現在では、脳の圧排に伴う脳機能への影響は更に詳細に検討されるべきものとなったと言っても過言ではない。実際に、未破裂動脈瘤の術後の SPECT でも血流低下が観測されることがある。

また、前述の通り、SAH の場合に血管をクモ膜下腔の血腫から守っている血管周囲のクモ膜を剥離しなければ治療が行えない点も問題ではある。この点に関しては、クリッピングでは血腫を除去できることを含めて考えるべきであるが、臨床的な印象では、血管内治療後の方が血管攣縮は少ないようである。

襲侵の面からはコイリングが優れるが、ネックがはっきりしていて、動脈瘤から分岐している血管がなく、近位血管の動脈硬化製変化がカテーテルを通過させるのに差し支えない程度であることなど、全例を血管内治療で処理するのは困難である。また、無事に治療を終えられればよいが、万が一術中破裂などが起こった場合には、開頭術に比べて、とりうる対策が少ない。麻酔に関しては、開頭クリッピングは局所麻酔では困難であるが、コイリングでは、局所麻酔での治療も可能である。

対象患者ごとに充分検討して、安全性の高い治療を採用する必要がある。

7 まとめ

脳動脈瘤の経過と診断、治療に関して紹介した。治療方法としてはコイルによる瘤内塞栓術（血管内治療）と開頭して動脈瘤頸部に到り、金属製のクリップで頸部を閉鎖、動脈瘤への血流を遮断するクリッピングとがある。主にクリッピングの術式につき、具体的に報告した。

参考文献

- 1) Tuomilehto J, Sarti C, Narva EV, Salmi K, Sivenius J, Kaarsalo E, et al. The FINMONICA Stroke Register. Community-based stroke registration and analysis of stroke incidence in Finland, 1983-1985. Am J Epidemiol 1992; 135: 1259-1270
- 2) van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. Brain 2001; 124 (Pt 2): 249-278
- 3) Sankai T, Iso H, Shimamoto T, Kitamura A, Naito Y, Sato S, et al. Prospective study on alcohol intake and risk of subarachnoid hemorrhage among Japanese men and women. Alcohol Clin Exp Res 2000; 24: 386-389
- 4) International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group, International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial The Lancet, 2002; Volume 360, 1267-1274
- 5) Hope JK, Byrne JV, Molyneux AJ. Factors influencing successful angiographic occlusion of aneurysms treated by coil embolization. AJNR Am J Neuroradiol 1999; 20: 391-399

- 6) Cognard C, Pierot L, Boulin A, Weill A, Tovi M, Castaings L, et al. Intracranial aneurysms: endovascular treatment with mechanical detachable spirals in 60 aneurysms [published erratum appears in Radiology 1997; 203: 884]. Radiology 1997; 202: 783-792
- 7) Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. J Neurosurg 1991; 75: 8-14
- 8) Whitfield PC, Moss H, O' Hare D, Smielewski P, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. An audit of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: earlier resuscitation and surgery reduces inpatient stay and deaths from rebleeding. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 60: 301-306
- 9) Haley EC Jr, Kassell NF, Torner JC. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. The North American experience. Stroke 1992; 23: 205-214
- 10) Inagawa T. Effect of early operation on cerebral vasospasm. Surg Neurol 1990; 33: 239-246
- 11) Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC Jr, Adams HP. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. J Neurosurg 1990; 73: 37-47
- 12) Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke 1994; 25: 2315-2328