◆ 原 著 ◆

広範囲脳梗塞後脳腫脹の進行予測：外減圧のタイミング

小野健一郎¹⁾ 中川 政弥¹⁾ 田之上俊介¹⁾ 大川 英徳¹⁾
 美山 真崇¹⁾ 吉浦 徹¹⁾ 城谷 寿樹¹⁾

要旨：【目的】脳梗塞後の浮腫進行程度，外減圧実施時期における予後への影響を検討する．【対象と方法】脳腫脹を伴った ICA，MCA 閉塞 28 例を対象に，経過中撮影された CT 画像で検討した．【結果】発症からの経過時間と正中偏位は ASPECTS ≥ 6 群， < 6 群ともに正相関し，平均 48 時間後に 6 mm，12 mm 程度と約 2 倍差を認めた．瞳孔不同は正中偏位が 8 mm 超過時から生じた．ASPECTS ≥ 6 群と < 6 群の退院時 mRS は，それぞれ減圧開頭と保存加療で 4，5，および 5，5.5 と有意差を示さず．正中偏位 8 mm 以下(平均 3.7 mm)時点と 8 mm 超過時(平均 12 mm)に施行した減圧開頭 8 例，11 例の退院時 mRS は 4.5 および 5 であり，有意差を認めなかった．【結論】発症からの経過時間と脳腫脹進行程度は相関し，特に発症時 ASPECTS 低値例は進行が早く見積もられた．

Key words: brain swelling, decompressive hemicraniectomy, timing, middle cerebral artery infarction, ASPECTS

はじめに

内頸動脈や中大脳動脈近位部閉塞に伴う中大脳動脈領域全域の梗塞は，保存加療後も死亡率が 78% と予後が悪く，悪性中大脳動脈梗塞と呼ばれてきた¹⁾．脳梗塞後の血管原性浮腫が 3 日目をピークとし数日継続することによる脳ヘルニアが原因とされる²⁾．一方，これらに対する減圧開頭術は，救命率を上昇させるものの，生存者における機能的予後を大きく変えるものではないことが判明している³⁾．これまでに梗塞後浮腫の進行を時間単位で検討した報告は見あたらない．今回我々は，過去に経験した中大脳動脈領域の梗塞症例で，その後経時的に撮影された画像より脳梗塞後浮腫の進行程度を検討すること，また，外減圧の実施時期における予後への影響を検討することを目的とした．

対象と方法

2008～2019 年の 11 年間に当院に搬送された脳梗塞患者で，発症時間が明確，かつ発症から 3 時間以内に CT/

CT angiography (CTA) または MRI/MR angiography (MRA) が撮影された内頸動脈あるいは中大脳動脈閉塞症例を，入院患者データベースおよびカルテより抽出したところ，312 症例存在した．このうち，中大脳動脈 M2 以降の閉塞，部分/再開通があった症例 284 例を除外すると，有効な再開通なく脳腫脹を来した例は 28 例が該当した．

対象例の平均年齢は 76 歳(41～95 歳)で，男性 20 例，女性 8 例であった．来院時の検査は，CT が 11 例，MRI が 17 例に実施され，閉塞血管は，内頸動脈が 19 例，中大脳動脈 M1 が 8 例であった(1 例は来院時 MRA，CTA 等の血管評価なし)．治療は rt-PA 静注による血栓溶解療法が 22 例，rt-PA 静注かつ血栓回収術併用が 3 例，血栓回収術単独が 2 例に実施された．血栓回収術後の結果は，TICI 1 が 2 例，TICI 2a が 3 例であった．病型は，塞栓症が 25 例，病型不明が 3 例であった．当科における減圧開頭術の基準は，DESTINY II study⁴⁾を参考に年齢による制限を設けず，他は脳卒中治療ガイドラインに基づき⁵⁾，NIHSS score が 15 以上，NIHSS score 1a が 1 以上，CT で MCA 領域の脳梗塞が 50% 以上あるものとした．術施行は発症から 48 時間以内を目標とし，平均 38 時間(17.5～96 時間)で行われた．減圧開頭術は 19 例で実施され，対象年齢を除外すると，ガイドラインの推奨(グレード A)に合致したのは 79% (15/19 例)であった．エダラボンは腎機能低下の 2 例以外で全例使用，高浸透圧利尿薬は 12 例で使用した．

¹⁾三宿病院脳卒中センター脳神経外科

責任著者：〒153-0051 東京都目黒区上目黒 5-33-12

三宿病院脳神経外科 小野健一郎

E-mail: Onokeen@aol.com

(2021 年 1 月 25 日受付，2021 年 3 月 2 日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10896

Table 1 Patient demographics in two ASPECTS groups

	All (n = 28)	ASPECTS ≥ 6 (n = 11)	ASPECTS < 6 (n = 17)	p-value	95% CI	Odds ratio
Age (median, IQR)	79 (71–84.25)	78 (67–86)	79 (75–83)	0.944		
Sex (male)	20 (71%)	7 (64%)	13 (76%)	0.671	0.075–3.955	0.55
Atrial fibrillation	18 (64%)	6 (55%)	12 (71%)	0.444	0.078–3.212	0.512
Hypertension	16 (57%)	6 (55%)	10 (59%)	1	0.142–5.086	0.845
Diabetes	4 (14%)	1 (9%)	3 (18%)	1	0.008–7.020	0.478
Stroke etiology						
cardioembolism	25 (89%)	10 (91%)	15 (88%)	1	0.060–86.373	1.32
large-artery atherosclerosis	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1	0	0
other/undetermined	3 (11%)	1 (9%)	2 (12%)	1	0.011–16.431	0.757
Time from onset to CT (min)	94 (30–180)	97 (60–180)	93 (30–150)	0.793		
Baseline NIHSS score (median, IQR)	19.5 (15–24)	17 (14.5–22)	22 (15–25)	0.300		
mRS before the onset (median, IQR)	0 (0–1)	1 (0–1)	0 (0–1)	0.327		
mRS at discharge (median, IQR)	5 (4–5.25)	4 (4–5)	5 (4–6)	0.339		
Treatment						
rt-PA administration	25 (89%)	11 (100%)	14 (82%)	0.258	0.271–	
mechanical thrombectomy	5 (18%)	1 (9%)	4 (24%)	0.619	0.006–4.149	0.336
decompressive hemicraniectomy	19 (68%)	6 (55%)	13 (76%)	0.409	0.053–2.511	0.383

対象 28 例で入院時以降経過中に撮影された 54 回の CT 画像において、発症から撮影までの経過時間と正中偏位をプロットした。正中偏位の計測は偏位が最大の断面で行った。来院時 Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS) が 4 点以上 (n=18)/未満 (n=10)、5 点以上 (n=14)/未満 (n=14)、6 点以上 (n=11)/未満 (n=17)、7 点以上 (n=22)/未満 (n=6) における発症からの経過時間と正中偏位度は、相関係数がそれぞれ、0.825/0.841, 0.793/0.806, 0.925/0.783, 0.947/0.752 と高相関を示した (Spearman の順位相関係数の検定, $P < 0.001$)。このうち、症例数に偏りがなく相関係数平均が最も高い 2 群であり、さらに、AHA/ASA ガイドライン上、急性期虚血卒中における血管内治療の適応が ASPECTS 6 点以上と示されていること⁶⁾から、本研究では 6 点以上/未満で検討した。来院時 ASPECTS (CT あるいは MRI) 6 点以上は 11 例、19 回の撮影を行った。ASPECTS 6 点未満は 17 例で 35 回の撮影を実施した。減圧開頭術は、来院時 ASPECTS 6 点以上の 6/11 症例 (55%)、6 点未満の 13/17 例 (76%) に施行された。そして、発症からの経過時間と正中偏位の進行程度 (ASPECTS 6 点以上/未満群との比

較)、正中偏位と瞳孔不同出現時間、ASPECTS 別外減圧と保存加療群の退院時 mRS、減圧開頭術施行時の正中偏位程度別退院時 mRS の項目を検討した。統計解析はフリーソフトウェア EZR (Easy R) を使用した⁷⁾。なお、本研究は、当院倫理委員会の承認 (承認番号 2020-5, 承認日令和 2 年 7 月 20 日) を得て行った。

結 果

対象例の ASPECTS 6 点以上/未満群の背景を示す (Table 1)。2 群間で、年齢、性別、心房細動、高血圧、糖尿病の割合、卒中型 (心原性塞栓、大血管動脈硬化、他病型)、発症から画像撮影までの時間、来院時 NIHSS、発症前 mRS、退院時 mRS、rt-PA 投与率、血栓回収施行率、減圧開頭術施行率に有意差は認めなかった (Fisher 検定, Mann-Whitney U 検定) (Table 1)。

ASPECTS 6 点以上群では、発症から平均 48 時間後に 6 mm 程度の正中偏位を呈し、ASPECTS 6 点未満群での同経過時間における正中偏位は 12 mm 程度と見積もられ、脳腫脹進行程度に約 2 倍の差がみられた。また、瞳孔不同は正中偏位が 8 mm を超えるところから生じていた

Fig. 1 Relationship between the time from onset and midline shift

The line represents the same patient with ASPECTS <6. Dotted lines represent the same patient with ASPECTS ≥6. The time from onset and midline shift (ASPECTS ≥6 group, ASPECTS <6 group) were positively correlated ($r_s=0.92, 0.78$). The midline shift of the ASPECTS <6 group progressed about twice as often as that of the ASPECTS ≥6 group. Triangles represent cases without anisocoria. Circles represent anisocoria patients. Red marks indicate surgical cases.

Table 2 Patient demographics in the groups who did and who did not undergo decompressive hemicraniectomy

	All (n = 28)	DHC (+) (n = 19)	DHC (-) (n = 9)	p-value	95% CI	Odds ratio
Age (median, IQR)	79 (71–84.25)	79 (66–82.5)	83 (79–88)	0.075		
Sex (male)	20 (71%)	14 (74%)	6 (67%)	1	0.161–10.261	1.382
ASPECTS on admission (median, IQR)	4.5 (3–6)	4 (3–6)	6 (3–8)	0.639		
Baseline NIHSS score (median, IQR)	19.5 (15–24)	18 (13–22)	23 (20–25)	0.075		
Worst NIHSS score ≥ 15	28 (100%)	19 (100%)	9 (100%)	1	0–	0
Lesion site: right	19 (68%)	15 (79%)	4 (44%)	0.096	0.624–36.094	4.395
MCA infarction area > 50%	28 (100%)	19 (100%)	9 (100%)	1	0–	0
mRS before the onset (median, IQR)	0 (0–1)	0 (0–1)	1 (0–1)	0.421		
mRS at discharge (median, IQR)	5 (4–5.25)	5 (4–5)	5 (4–6)	0.333		
mRS 6	7 (25%)	4 (21%)	3 (33%)	0.646	0.066–4.879	0.546
Pre treatment						
rt-PA administration	25 (89%)	16 (84%)	9 (100%)	0.53	0–5.166	0
mechanical thrombectomy	5 (18%)	3 (16%)	2 (22%)	1	0.060–9.651	0.666

(Fig. 1).

減圧開頭術施行例と未施行例での背景および予後を示す (Table 2). 年齢, 性別, 入院時 ASPECTS, 来院時 NIHSS, 最も悪化した NIHSS が 15 以上の割合, 病変の左右差, MCA 梗塞領域が 50 % 以上の割合, 発症前 mRS, 退院時 mRS, mRS 6 の割合, 施行前 rt-PA 投与

率, 血栓回収実施率に有意差は認めなかった (Fisher 検定, Mann-Whitney U 検定).

ASPECTS 6 点以上群の退院時 mRS 中央値は, 減圧開頭 6 例で 4, 保存加療 5 例で 5 と有意差を認めなかった (Mann-Whitney U 検定, $p=0.479$). ASPECTS 6 点未満群の退院時 mRS 中央値は, 減圧開頭 13 例で 5, 保存加療

4 例で 5.5 と有意差を認めなかった($p=0.400$)。また、正中偏位が 8 mm 以下(平均 3.7 mm)の時点で施行した減圧開頭 8 例の退院時 mRS 中央値は 4.5、正中偏位が 8 mm を超過した時点(平均 12 mm)で施行した減圧開頭 11 例の退院時 mRS 中央値は 5 であり、有意差を認めなかった($p=0.371$)。

考 察

テント切痕ヘルニアには中心性ヘルニアと鉤ヘルニアがあり⁸⁾、脳腫脹によって生じるヘルニアは厳密には区別できない場合が多いと思われるが、鉤ヘルニアの際の、側頭葉内側の動眼神経圧迫による瞳孔不同は、初期の脳ヘルニアの臨床所見として重要である⁸⁾。正中偏位と瞳孔不同の相関を調べた報告は少なく、Song らは、脳出血における検討であるが、昏睡状態で瞳孔不同がみられない群での正中偏位は 5.9 ± 4.9 mm、瞳孔不同を伴った群では 10.1 ± 5.5 mm であったと報告した⁹⁾。本検討では、8 mm の正中偏位が瞳孔不同の出現時期とほぼ一致することが示され、臨床的に参考となる所見と考えられた。

MacCallum らは、来院時の ASPECTS CT が 7 点以下の際、悪性中大脳動脈梗塞への進行は 77% に生じ、7 点をカットオフポイントとした場合、感度 50%、特異度 86% で予測できるとした¹⁰⁾。ASPECTS が発症早期に低いことは、側副血行が少なく虚血程度が多いことが示唆される。これを裏付ける報告としては、中大脳動脈領域患者への 24 時間以内の PET 検査で、血流の低下範囲分布が大きいほど悪性中大脳動脈梗塞へ進行したことが指摘されている¹¹⁾。また、最大の正中偏位は、良性群で 3.6 ± 2 mm、悪性群で 12.6 ± 7.1 mm であり、最大偏位到達時間は、良性群で 62.4 ± 16.9 時間、悪性群で 54.7 ± 19.7 時間であった¹¹⁾。これらの報告中の悪性群と本症例における ASPECTS 6 点未満群とでは、最大正中偏位到達時間、正中偏位度は非常に類似するものであった。

3 つの RCT, DECIMAL, DESTINY, HAMLET のプール解析で、年齢 18~60 歳、NIHSS 15 以上、中大脳動脈領域梗塞が少なくとも 50% 以上あるか DWI にて 145 cm^3 を超える場合に、48 時間以内の外減圧施行で 1 年後の生存率と mRS を改善し³⁾、一定の条件においては外減圧の有効性が示された。外減圧の実施タイミングは 24 時間以内、以後の手術では、6 カ月後の平均 GOS に差異なし¹²⁾とした一方、24 時間以内では、24 時間以降の施行に比し死亡率が低下の傾向にあり¹³⁾、意識レベルの低下を待たずに 6 時間以内に行った予防的外減圧術は、意識レベル低下や正中偏位後の実施群より機能的予

後が改善した¹⁴⁾等、24 時間以内またはヘルニア症状出現前の減圧開頭が死亡率を低下させ、予後を改善するとした意見が多い¹⁵⁾。また、48 時間以内、以降の実施時期で、死亡率、機能予後に差異はなく、72 時間以降の実施群で予後が悪化し、唯一予後に影響を与えるのは、時間ではなく脳ヘルニアの有無であったと述べられている^{16, 17)}。

本検討結果のとおり、発症から脳ヘルニアに至る進行速度が混在することで、一概に時間のみではなく、有効な減圧開頭実施のタイムウインドウも異なることが示唆された。今回の検討では、正中偏位別の退院時 mRS は、減圧開頭群でやや良い傾向があったものの、有意差は示されなかった。個別対象例が少ないことと後方視的検討であり対象年齢を拡大したこと、ガイドラインの推奨(グレード A)から外れる症例が含まれたこと、3 カ月後 mRS が検討できていないことが影響を与えている可能性がある。さらに本研究の限界として、来院時 ASPECTS での CT と MR 評価の混在が挙げられる。CT-ASPECTS と DWI-ASPECTS の機器間の一致率は 0.8 と良好なものの、DWI-ASPECTS が 1 点程度低く評価される^{18, 19)}。また、減圧開頭施行例では、術後の正中偏位プロットは継続していない。特に、正中偏位が軽度の時点で手術がなされた例については、結果に影響している可能性がある。その他、脳腫脹程度に影響を与えられる脳萎縮等の因子は、今回検討の対象にできていない。

近年、血栓回収術の増加とともに減圧開頭施行例は低下してきており、再開通の効果により外減圧を要する率は 43% 低下したとの報告もある²⁰⁾。一方、発症から血栓溶解療法や回収術の適応から外れたもの、再開通が得られなかった例が一定数存在し得る。そういった症例においては、脳腫脹の進行をある程度予測することで、外減圧の準備、タイミングを判断する一助になり得ると考えられた。

結 語

発症からの経過時間と脳腫脹進行程度は関連するが、特に発症早期に ASPECTS で表される虚血が大きな症例は、脳腫脹の進行が早く見積られる。脳腫脹進行をある程度予測することで、外減圧術の適切なタイミングを判断する一助になり得ると考えられた。

著者は日本脳卒中学会への COI 自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべき COI はない。

参考文献

- 1) Hacke W, Schwab S, Horn M, et al: 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 53: 309–315, 1996
- 2) Heiss WD: Malignant MCA infarction: pathophysiology and imaging for early diagnosis and management decisions. *Cerebrovasc Dis* 41: 1–7, 2016
- 3) Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al: Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 6: 215–222, 2007
- 4) Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, et al: Hemisphericectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med* 370: 1091–1100, 2014
- 5) 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会：脳卒中治療ガイドライン 2015. 東京, 協和企画, 2015, pp 66
- 6) Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al: 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 49: e46–e110, 2018
- 7) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 48: 452–458, 2013
- 8) Plum F, Posner JB: The diagnosis of stupor and coma. *Contemp Neurol Ser* 10: 1–286, 1972
- 9) Song Z, Zheng W, Zhu H, et al: Prediction of coma and anisocoria based on computerized tomography findings in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 114: 634–638, 2012
- 10) MacCallum C, Churilov L, Mitchell P, et al: Low Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS) associated with malignant middle cerebral artery infarction. *Cerebrovasc Dis* 38: 39–45, 2014
- 11) Dohmen C, Galldiks N, Bosche B, et al: The severity of ischemia determines and predicts malignant brain edema in patients with large middle cerebral artery infarction. *Cerebrovasc Dis* 33: 1–7, 2012
- 12) Wang KW, Chang WN, Ho JT, et al: Factors predictive of fatality in massive middle cerebral artery territory infarction and clinical experience of decompressive hemicraniectomy. *Eur J Neurol* 13: 765–771, 2006
- 13) Schwab S, Steiner T, Aschoff A, et al: Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke* 29: 1888–1893, 1998
- 14) Elsawaf A, Galhom A: Decompressive craniotomy for malignant middle cerebral artery infarction: optimal timing and literature review. *World Neurosurg* 116: e71–e78, 2018
- 15) Shah A, Almenawer S, Hawryluk G: Timing of decompressive craniectomy for ischemic stroke and traumatic brain injury. a review. *Front Neurol* 10: 1–12, 2019
- 16) Suyama K, Horie N, Hayashi K, et al: Nationwide survey of decompressive hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in Japan. *World Neurosurg* 82: 1158–1163, 2014
- 17) Dasenbrock HH, Robertson FC, Vaitkevicius H, et al: Timing of decompressive hemicraniectomy for stroke: a Nationwide Inpatient Sample analysis. *Stroke* 48: 704–711, 2017
- 18) Barber PA, Hill MD, Eliasziw M, et al: Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 1528–1533, 2005
- 19) Nezu T, Koga M, Nakagawara J, et al: Early ischemic change on CT versus diffusion-weighted imaging for patients with stroke receiving intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator therapy: stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement (SAMURAI) rt-PA registry. *Stroke* 42: 2196–2200, 2011
- 20) Rumalla K, Ottenhausen M, Kan P, et al: Recent nationwide impact of mechanical thrombectomy on decompressive hemicraniectomy for acute ischemic stroke. *Stroke* 50: 2133–2139, 2019

Abstract

Prediction of brain swelling progression after extensive cerebral infarction: The timing of decompressive hemicraniectomy

Kenichiro Ono, M.D., Ph.D.,¹⁾ Masaya Nakagawa, M.D.,¹⁾
Shunsuke Tanoue, M.D., Ph.D.,¹⁾ Hidenori Okawa, M.D., Ph.D.,¹⁾ Masataka Miyama, M.D.,¹⁾
Toru Yoshiura, M.D.,¹⁾ and Toshiki Shirotani, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurosurgery, Stroke Center, Mishuku Hospital

Background and purpose: The purposes of this study were to examine the progression of brain edema after MCA infarction and the effect of time of decompressive hemicraniectomy (DHC) on prognosis. **Methods:** Cases of brain infarction at our institution between 2008 and 2019 were assessed. Twenty-eight cases of ICA or MCA occlusion with a clear onset time and cerebral swelling and without effective recanalization were included in this study. Time from onset and midline shift were investigated in 54 CT images taken during the course of each case. **Results:** Time from onset and midline shift were positively correlated in the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) ≥ 6 and ASPECTS < 6 groups on admission ($r_s = 0.92, 0.78$). The midline shift was about 6 mm and 12 mm, respectively, in the two groups after an average of 48 hours, and a 2-fold difference in the progression of brain swelling was found. Anisocoria was observed when the midline deviation exceeded 8 mm. The median mRS at discharge in the ASPECTS ≥ 6 group was 4 in the 6 cases that underwent DHC and 5 in the 5 conservative treatment cases, with no statistically significant difference ($p = 0.479$). The median mRS at discharge in the ASPECTS < 6 group was 5 in the 13 DHC cases and 5.5 in the 4 conservative treatment cases, showing no statistically significant difference ($p = 0.400$). The median mRS at discharge was 4.5 in the 8 DHC cases when the midline shift was 8 mm or less (mean 3.7 mm), and the mRS was 5 in the 11 operation cases when the midline shift exceeded 8 mm (mean 12 mm). No significant difference was found ($p = 0.371$). **Conclusion:** A positive correlation was found between the time from onset and progression of cerebral swelling. Earlier progression of brain swelling was found in the group with a low ASPECTS at onset.

Key words: brain swelling, decompressive hemicraniectomy, timing, middle cerebral artery infarction, ASPECTS