脳血管攣縮患者における脳循環自働調節能の経時的変化

寺田 友昭・菊池 晴彦・唐澤 淳・栗山 良紘*

Sequential Changes in the Autoregulation of Cerebral Blood Flow in Patients with Vasospasm

Tomoaki TERADA, Haruhiko KIKUCHI, Jun KARASAWA and Yoshihiro KURIYAMA*

Departments of Neurosurgery and *Internal Medicine, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka

Abstract

Sequential changes in the autoregulation of cerebral blood flow (CBF) were studied in 12 patients having subarachnoid hemorrhages (SAH) with symptomatic vasospasms. These patients underwent aneurysmal clipping in the acute stage. An autoregulation curve was prepared from %CBF calculated from the arteriovenous oxygen difference and the mean arterial blood pressure. Dopamine was infused to increase blood pressure, while trimethaphan was used to decrease blood pressure. Autoregulation curves in the patients with vasospasms were classified into four stages. Stage I: Autoregulation of CBF completely disappeared and the relationship between CBF and blood pressure was linear. This stage was noted about 6 days after the SAH. Stage II: This pattern was noticed 11 days or so after the SAH. The increase in CBF due to the rise of blood pressure steeply declined at hypertensive levels. Stage III: Constant CBF appeared at hypertensive levels about 14 days after the SAH. Stage IV: Normalization of autoregulation was noted more than 26 days after the SAH. From these results, induced hypertensive and hypervolemic therapy through the use of a plasma expander and dopamine was thought to be effective in stage I and stage II. In stage III, hypervolemic therapy and a decrease of intracranial pressure were thought to be the most suitable. In stage IV, hypertensive therapy was thought to be contraindicated. The reason for disturbed autoregulation was unknown, but changes in the vascular wall, denervation around the cerebral vessels and increased intracranial pressure due to ischemia were all suspected as causes.

Key words: subarachnoid hemorrhage, vasospasm, autoregulation, cerebral blood flow, dopamine

I はじめに

破裂脳動脈瘤患者の術後管理上, mortality, morbidity を考える上でもっとも問題となるのは脳血管攣縮である。1960年代後半より脳血管攣縮に対して昇圧療法が有効であるという論文^{1,2,6,15,16}が散見されるようになってきた。これらの報告は、脳循環自働調節能が脳血管攣縮存在下では障害されており、昇圧により脳虚血が改善されるという基本的概念の上に成り立っている。しかし、脳血管攣縮進行期から極期にかけての脳浮腫を伴う時期の昇圧による脳浮

腫の増悪¹⁸、寛解期の昇圧に伴う出血性梗塞の出現^{19,21}などの危険性も含まれており、脳血管攣縮時の昇圧療法には多くの問題点が残されている。これらの問題点を解決するに当り、どのような時期にどのような血圧管理を行うかということが問題となるが、このような検討がなされた報告⁹は少ない。今回、脳血管攣縮患者において脳循環自働調節能の推移を経時的に調べることにより、どの時期にどのような血圧管理を行うべきかということについて検討したので報告する。

国立循環器病センター脳神経外科 *同内科

Address reprint requests to: T. Terada, M.D., Department of Neurosurgery, Hidaka General Hospital, 116-2 Sono, Gobo, Wakayama 644.

受稿 1983年12月23日 受理 1984年4月27日

II 対象および方法

対象は、手術のなされた破裂脳動脈瘤患者で脳血管攣縮による臨床症状の出現を認めた12例である。その詳細はTable 1に示すが、grade (Hunt & Kosnik)⁷⁾は手術前のものであり、脳血管攣縮のstageはI：発生期、II：進行期、III：極期、IV：寛解期を示している。なお、stage IVは脳循環自働調節能のパターンよりa, b, cの3群に細分された。これらの症例において、脳血流量(CBF)、脳酸素消費量(CMRO₂)、脳循環自働調節能を各症例につき1～3回、計21回測定した。

CBFは通常血圧時、安静状態でアルゴン法¹⁾を用いて測定し、脳循環自働調節能に関しては昇圧にはdopamineを、著明な高血圧を示したものに対してはtrimethaphanを用いて5分以内の降圧を行い、それに対するCBFの変化を酸素動脈血含量較差より%CBFとして求めた。なお、全例にdopamineおよび輸液によるhypervolemic hypertension therapyを施行し、CBFおよび脳循環自働調節能の測定はdopamineの投与を60分前に中止した状態で行った。

III 結 果

12例の脳血管攣縮患者における計21回のCBF、CMRO₂、脳循環自働調節能の測定結果をFig. 1に示す。脳循環自働調節能は脳血管攣縮の臨床症状の推移(stage I

～IV)とともに各stageで特徴的なパターンを示した。Stage Iは脳血管攣縮による臨床症状が出現した時期、すなわち攣縮発生期に検索されたもので、発症後6±3日頃に認められた脳循環自働調節能のパターンを示している。この時期では、CBFは血圧の上昇に比例して増加する傾向が認められた。なお、〈症例6, 12〉は脳血管攣縮で死亡したため、その後の検索は行えなかった。生存した10例の予後についてはgrade 4の2例以外はexcellentないしgoodであり、CT上脳血管攣縮によると思われる低吸収域の出現をみたものはなかった。Stage IIは臨床的には攣縮進行期に相当し、発症後11±5日頃に認められた脳循環自働調節能のパターンを示している。この時期には、昇圧によるCBFの増加は平均血圧100～120 mmHg程度までは認められるが、それ以上の昇圧では増加の程度が少なくなることが観察された。Stage IIIは臨床的には攣縮極期に相当し、臨床症状のもっとも悪い時期のものであり、発症後14±3日頃に認められた。この時期には患者の安静時の血圧も上昇していることが多く、患者の平均血圧(110～130 mmHg)以上の昇圧を行ってもCBFの増加はほとんど認められなかった。Stage IVは臨床的には攣縮寛解期に相当し、発症後26±6日頃に認められたものである。この時期の脳循環自働調節能は、さらに3型に細分された。一つはstage IIで認められたものと同様のパターンを示すIV-a型であり、他は高血圧患者、脳梗塞慢性期患者で認められるIV-b型、および正常人のパターンを示すIV-c型であつ

Table 1 Clinical summary of 12 patients

Case No.	Age, Sex	Grade*	Site of aneurysm	Stage of vasospasm**					
				I	II	III	IV-a	IV-b	IV-c
1	43, M	1	Acom	11		16			28
2	67, M	2	Acom	6		14		36	
3	57, M	2	rt. MC	3	9	18			
4	49, F	2	rt. MC	6		12			23
5	47, M	3	rt. MC			9		26	
6	55, F	3	rt. IC	3					
7	35, M	3	Acom		5				
8	57, F	3	lt. MC	8					
9	40, F	3	rt. IC-PC	7					
10	62, F	4	lt. IC-PC		18				
11	48, F	4	rt. IC-Oph				19		
12	28, M	4	lt. IC	4					
Average (day)				6±3	11±5	14±3		26±6	

*After Hunt & Kosnik⁷⁾. ** I: initial stage, II: progressive stage, III: maximal stage, IV: recovery stage. The figures in the right column show the date when cerebral autoregulation was examined. Stage IV was classified into three (a, b, c) subtypes from the results of cerebral autoregulation. Acom indicates anterior communicating artery; MC, middle cerebral artery; IC, internal carotid artery; IC-PC, internal carotid-posterior communicating artery; IC-Oph, internal carotid-ophthalmic artery.

Fig. 1 Cerebral autoregulation and cerebral blood flow (CBF) in the 12 patients at each stage. The stages indicate the progress of the cerebral arterial spasm (I: initial stage, II: progressive stage, III: maximal stage, IV: recovery stage). Characteristic autoregulation curves were noted at each stage. In stage IV, the autoregulation curves were divided into three (a, b, c) subtypes. The dot with open circle shows the patient's initial mean arterial blood pressure (MAP). CMRO₂ indicates cerebral oxygen metabolic rate.

Fig. 2 Schematic representation of cerebral autoregulation curve in each stage. In stage IV, cerebral autoregulation curve was classified into three (a, b, c) subtypes. Autoregulation curve in stage IV-a revealed a pattern similar to stage II. In stage IV-b, autoregulation curve was shifted to a hypertensive level. A normal pattern of cerebral autoregulation was noted in stage IV-c. The dot in the figure shows the patient's initial MAP.

た。以上、4つのstageに特徴的な脳循環自働調節能のパターンを模式的に示すとFig. 2のごとくなる。

次に、代表例として本シリーズの〈症例1〉を提示する。本例は前交通動脈瘤破裂で入院した43才の男性で、第6病日にneck clippingを施行した。第8病日より意識障害、右片麻痺が出現し、第11病日に脳循環自働調節能の検査を施行したところstage I (CBF 32.0 ml/100 g/min, CMRO₂ 2.09 ml/100 g/min)であったので、dopamineによるhypervolemic hypertension therapyを行った。第14病日より意識レベルの改善が認められ、第16病日の脳循環自働調節能の検査ではstage III (CBF 35.0 ml/100 g/min, CMRO₂ 2.21 ml/100 g/min)を示していたため、dopamineの投与を中止した。この頃より右片麻痺、意識障害の改善が著明となり、第23病日には臨床症状は軽度の見当識障害を残すのみとなり、第28病日に行った検査では正常人とほぼ同様の脳循環自働調節能、stage IV-c (CBF 36.0 ml/100 g/min, CMRO₂ 2.91 ml/100 g/min)が認められた (Fig. 3, 4)。

Fig. 3 Clinical course of Case 1, 43-year-old male with an anterior communicating artery aneurysm. CT indicates computerized tomography; LDA, low density area.

Fig. 4 Time course of cerebral autoregulation in Case 1.

IV 考 察

脳血管攣縮により発生する運動麻痺，言語障害が血圧を上昇させることにより改善することは，日常臨床しばしば経験される。これは，Denny-Brown³⁾により報告されている脳虚血患者における昇圧に伴う臨床症状の改善と同じ

原理によると思われる。昇圧に伴う脳虚血症状の改善ということに関しては，いくつかの臨床的^{2,6,15)}・実験的^{1,16)}報告がみられる。しかし，脳血管攣縮進行期から極期にかけての脳浮腫を伴う時期の昇圧による脳浮腫の増悪¹⁸⁾，寛解期の昇圧に伴う出血性梗塞の出現^{13,21)}なども報告されており，時期によっては昇圧の好ましくない症例も存在する。

そこで、どのような時期にどのような血圧管理をするかということについて脳循環自働調節能の面より検討したが、方法論に若干の問題点も含まれているため、まずその点について考察する。

脳循環自働調節能の検討方法であるが、今回の我々のシリーズでは昇圧に dopamine を、降圧に trimethaphan を用いている。Trimethaphan は一般に脳血管に対する直接作用は有さないとされているが、dopamine に関しては脳血管に対する直接作用も報告されており^{4,12,19,20)}、dopamine による CBF の変化は必ずしも脳循環自働調節能を反映しているとは言えない。しかし、昇圧療法に用いられる薬剤としては dopamine が多く、我々も治療に dopamine を用いているため、本薬剤の昇圧作用による CBF の変化を広義の脳循環自働調節能と解釈した。次に CBF の変化を動脈酸素含量較差よりみている点であるが、この方法では CMRO₂ が一定であるという前提がなければならない。したがって経日的な変化を追うには不適当な方法であるが、本稿で述べたような短時間の負荷に対する CBF の変化をみることに限っては、Strandgaard ら¹⁷⁾も本法で高血圧患者の脳循環自働調節能の変化を確認しているように、さして問題は無いと思われる。

さて、クモ膜下出血後の脳血管攣縮患者においてなぜ脳循環自働調節能が障害されるのかということについては種々の可能性が考えられる。以下、各ステージごとに考察を加える。

Stage I は発症後 6 ± 3 日に認められ、攣縮発生期に相当するものである。この時期の脳循環自働調節能の障害としては、Owman ら¹⁴⁾は実験的クモ膜下出血で直後より脳血管壁のアミン線維が減少することを観察しており、これらは約 3 ~ 4 週で回復すると報告している。ヒトにおいても、クモ膜下出血後の血管壁の神経線維の変化がなんらかの形で脳循環自働調節能の障害に関与しているものと考えられる。また、この時期は手術操作による脳浮腫も存在する時期であり、これらの因子も脳循環自働調節能の障害に関与している可能性がある。

Stage II ~ III においては、平均血圧 110 ~ 130 mmHg 以上では昇圧に伴う CBF の増加が減少ないし認められなくなる。これには脳血管攣縮による脳血管壁自体の器質的障害、さらには脳血管攣縮による脳虚血に伴う頭蓋内圧亢進が関与しているように思われる。頭蓋内圧亢進時の脳循環自働調節能に関しては、Enevoldsen ら⁵⁾は重症頭部外傷患者において、頭蓋内圧亢進を伴う時期には昇圧による CBF の増加は認められず、脳循環自働調節能は一見正常パターンを示していたが、状態の改善とともに脳循環自働調節能の障害が認められるようになったと報告している。

脳血管攣縮患者においても、進行期から極期の脳浮腫を伴う頭蓋内圧亢進状態では昇圧による脳浮腫の増悪により頭蓋内圧がさらに亢進し、ある血圧レベル以上では血圧と頭蓋内圧の差が小さくなり、CBF の増加が期待しにくくなるのであろう。また、この時期には患者の安静時の血圧自体も上昇していることが認められたが、その原因としては頭蓋内圧亢進に伴う生体のカテコールアミンの分泌の亢進、さらに治療として本シリーズでは hypervolemic therapy を行っていたことなどが考えられた。

Stage IV に入ると a, b, c の 3 型に細分されるパターンを示したが、現時点では IV-a に対する解釈は困難である。しかし、IV-b は高血圧患者¹⁷⁾および脳梗塞慢性期患者¹⁰⁾において認められるものであり、IV-c は正常人において認められるものであった。これらは脳循環自働調節能の回復と解釈してよいであろう。クモ膜下出血後の脳循環自働調節能の回復ということに関しては、Jakubowski ら⁸⁾はサルを用いたクモ膜下出血モデルにおいて今回のシリーズと同程度の期間で脳循環自働調節能が回復したとしているが、脳循環自働調節能のパターンについては検討していない。また、我々のシリーズで認められた脳循環自働調節能の回復期間と Owman ら¹⁴⁾の報告によるクモ膜下出血後の脳血管壁の神経線維の回復期間がほぼ一致している点も興味深い。

昇圧療法の欠点について考えると、血管攣縮進行期から極期にかけては昇圧により脳浮腫を増悪させる¹⁸⁾可能性が指摘されているが、この時期に降圧を行っても CBF は増加せず、かえって減少することより、平均血圧 110 ~ 130 mmHg 程度の昇圧が好ましいと考えられる。やはり、血管拡張剤などの使用による血圧低下には慎重でなければならない。また、大田ら¹³⁾、上村ら²¹⁾により報告されているように長期の昇圧により出血性梗塞を惹起する危険性も考えられるが、これに関しては攣縮極期以降は速やかに昇圧療法を離脱することが望ましい。しかし、寛解期には脳循環自働調節能が高血圧域に変移している症例もあるため、降圧剤の投与には注意を要する。

今回の結果から昇圧療法を考えてみると、昇圧がもっとも有効な時期は攣縮発生期から進行期にかけてであり、昇圧レベルは平均血圧 130 mmHg 程度までが妥当であると考えられ、それ以上の昇圧を行っても CBF の増加は期待しがたい。そして攣縮極期以降は頭蓋内圧降下剤を投与して頭蓋内圧を低下させることにより CBF の増加を計り、長期の昇圧による出血性梗塞の出現を防がなければならない。

最後に、今回検討の対象となったのは CBF 30 ml/100 g/min 以上で臨床症状の出現をみた症例であり、それ以下

となった2例(〈症例6〉:17.5 ml/100 g/min, 〈症例12〉:23.0 ml/100 g/min)は死亡した。このような重篤な血管攣縮患者に対する昇圧療法および経過中の血圧管理については、今後さらに検討を要する。

V 結 語

1. 脳血管攣縮患者12例を対象とし、経時的に脳循環自動調節能の推移を検討した。
2. 脳血管攣縮患者の脳循環自動調節能は、血管攣縮の推移とともに stage I~IV の特徴的なパターンに分類された。
3. 脳循環自動調節能の推移より考えると、昇圧療法は stage II までが有効であり、昇圧レベルは平均血圧130 mmHg 程度までが妥当である。また stage III以降は hypervolemic therapy のみとし、頭蓋内圧降下による CBF の増加に努めることが望ましい。

文 献

- 1) Boisvert DP, Overton TR, Weir B, Grace MG: Cerebral arterial responses to induced hypertension following subarachnoid hemorrhage in the monkey. *J Neurosurg* 49: 75-83, 1978
- 2) Brown FD, Hanlon K, Mullan S: Treatment of aneurysmal hemiplegia with dopamine and mannitol. *J Neurosurg* 49: 525-529, 1978
- 3) Denny-Brown D: The treatment of recurrent cerebrovascular symptoms and the questions of "vasospasm". *Med Clin N Amer* 35: 1457-1474, 1951
- 4) Edvinsson L, Hardebo JE, McCulloch J, Owman CH: Vasomotor response of cerebral blood vessels to dopamine and dopaminergic agonists, in Cervós-Navarro J, Betz E, Edhardt G, Ferszt R, Wüllenweber R (eds): *Advances in Neurology*, vol 20. New York, Raven, 1978, pp 85-96
- 5) Enevoldsen EM, Jensen FF: Autoregulation and CO₂ responses of cerebral blood flow in patients with acute severe head injury. *J Neurosurg* 48: 689-703, 1978
- 6) 原口庄二郎, 蝦名一夫: 脳血管攣縮に対するドパミン昇圧療法の評価. *脳神経外科*10: 279-289, 1982
- 7) Hunt WE, Kosnik EJ: Timing and perioperative care in intracranial aneurysm surgery. *Clin Neurosurg* 21: 79-89, 1974
- 8) Jakubowski J, Bell BA, Symon L, Zawirski MB, Francis DM: A primate model of subarachnoid hemorrhage: Change in regional cerebral blood flow, autoregulation carbon dioxide reac-

- tivity, and central conduction time. *Stroke* 13: 601-611, 1982
- 9) 唐澤 淳, 菊池晴彦, 寺田友昭, 栗山良紘: 脳血管攣縮に基づく脳虚血に対する至適血圧値と dopamine 療法. 第11回脳卒中の外科研究会講演集. 東京, にゅーろん社, 1982, pp 305-306
 - 10) 栗山良紘, 池田正男: 脳血管障害と高血圧. *Practices in Gerontology* 2: 17-20, 1981
 - 11) 栗山良紘, 澤田 徹, 唐澤 淳, 菊池晴彦, 畔 政和, 新見次男, 成富博章: 脳循環代謝モニターシステムの開発 —アルゴンガスおよび医用質量分析器を用いた脳循環測定法の検討—. *呼吸と循環*29: 147-152, 1981
 - 12) 新美次男, 澤田 徹, 栗山良紘, 成富博章, 上戸 寛: Dopamine のヒド脳循環, 代謝に及ぼす影響. *脳卒中* 3: 318-324, 1981
 - 13) 大田英則, 安井信之, 鈴木明文, 伊藤善太郎: 脳血管攣縮に続発する出血性梗塞. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 22: 716-724, 1982
 - 14) Owman C, Edvinsson L, Sahlin C, Svendgaard N: Transmitter changes in perivascular sympathetic nerves after experimental subarachnoid hemorrhage, in Wilkins RH (ed): *Cerebral Arterial Spasm*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1980, pp 279-283
 - 15) Peerless SJ: Pre and postoperative management of cerebral aneurysm. *Clin Neurosurg* 26: 209-231, 1978
 - 16) Ritchie W, Weir B, Overton TR: Experimental subarachnoid hemorrhage in the cynomolgus monkey: Evaluation of treatment with hypertension, volume expansion, and ventilation. *Neurosurgery* 6: 57-62, 1980
 - 17) Strandgaard S, Olesen J, Skinhy E, Lassen NA: Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Brit Med J* 3: 507, 1973
 - 18) Symon L: Disordered cerebro-vascular physiology in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 41: 7-22, 1978
 - 19) Toda N: Influence of dopamine and noradrenalin on isolated cerebral arteries of the dog. *Br J Pharmacol* 58: 121-126, 1976
 - 20) 戸田 昇: 〈総説〉脳血管平滑筋の薬物反応性. *脳神経外科* 7: 723-733, 1979
 - 21) 上村喜彦, 長澤史郎, 米川泰弘, 半田 肇: 脳血管攣縮に発生した出血性梗塞 —人為的高血圧療法との関連について—. 第11回脳卒中の外科研究会講演集. 東京, にゅーろん社, 1982, pp 285-290

[別刷請求先: 〒644 和歌山県御坊市藺116-2, 日高総合病院脳神経外科, 寺田友昭]