重症くも膜下出血に対する治療方法と治療成績の変遷

塩川 芳昭, 野口 明男, 伊藤 宣行
日野 健, 富田 泰彦, 佐藤 栄志
小西 善史, 齋藤 勇, 原 充弘*

Historical Comparison of Management Results of Patients with Subarachnoid Hemorrhage in Poor Clinical Condition

Yoshiaki SHIOKAWA, M.D., Akio NOGUCHI, M.D., Nobuyuki ITO, M.D., Ken HINO, M.D.,
Yasuhiko TOMITA, M.D., Eishi SATO, M.D., Yoshifumi KONISHI, M.D.,
Isamu SAITO, M.D., and Mitsuhiro HARA, M.D.*

*Department of Neurosurgery, Kyorin University School of Medicine, Tokyo and *Osaka City University, Osaka, Japan*

Summary: We review current management results of patients with subarachnoid hemorrhage (SAH) in poor clinical condition and compare them with those obtained five years ago at the Kyorin University Hospital.

The management protocol during July 1993 to June 1994 (Phase A) was acute surgical obliteration of the aneurysm, continuous irrigation of subarachnoid clot for several postoperative days and aggressive prophylactic systemic fluid administration and repetitive intra-arterial injection of Papaverin followed by transluminal angioplasty when vasospasm is detected by daily transcranial Doppler flowmetry. The protocol during July 1998 to June 1999 (Phase B) was similar except for application of coil embolization for selected aged cases such as having posterior fossa aneurysms and/or systemic complications. Prophylactic intra-arterial injection of Papaverin followed by transluminal angioplasty was changed to therapeutic injection of Papaverin.

The patient population of Phase A/B comprised consecutive 98/115 SAH cases; their average age was 63.8/64.9; the number of cases in WFNS Grade IV and V were 52/73 and the number of dead on arrival was 12/15. Among Grade IV and V cases, obliteration of the aneurysm was performed in 14/29 cases. In 8 of the 29 treated cases in Phase B, coil embolization was performed. The death rate at three months after SAH decreased in Phase B, but the ratio of good outcomes was almost the same in both Phase A and B.

Limited application of aneurysm embolization for poor-grade patients improved the death rate in both total and treated patient population, but did not contribute to an increase in good outcomes. Besides the fact that the effect of vasospasm was masked by primary brain damage, the reason of the change between the two phases might be explained by unintentional shift of treatment indication for coil embolization toward moribund cases in Phase B.

Key words:

- subarachnoid hemorrhage
- patient management
- cerebral aneurysm
- poor grade

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 29: 239-244, 2001

Table 1 Pathophysiology of subarachnoid hemorrhage in the acute phase⁸⁾

Primary brain damage
AIND (acute ischemic neurological deficits)
cerebral ischemia, hypoxia
ICH (intracerebral hematoma)
IVH (intraventricular hematoma)
Secondary brain damage
hydrocephalus
edema
Rebleeding
Vasospasm (DIND : delayed ischemic neurological deficits)

はじめに

脳動脈瘤手術手技の進歩や、脳血管攣縮(VS)への対応が一定の効果を得られるようになったにもかかわらず、くも膜下出血(SAH)のoverall outcomeに大きな改善がみられていないとする指摘がある¹⁰⁾。これは初回出血で治療の対象とならないほど重篤化する症例は、疫学的調査によればすべてのSAHの約半数にのぼるが¹⁰⁾、最近の救急医療システムの整備によりそれらが脳神経外科診療の対象となってきた背景も影響している^{2) 6)}。

重症SAH急性期の病態を**Table 1**に記す。重症SAHの対応においては、初診時からの呼吸・循環管理や脳浮腫の治療、さらにはVS対策や血管内手術など多くの側面があり、それぞれの分野において一定の進歩を遂げている⁸⁾。本稿では、学会より指定された5年前の1年間をhistorical controlとして最近の1年間の治療内容を比較検討し、重症SAHに対する治療方法と治療成績の変遷を急性期SAHの病態の観点から明らかにする。

治療方針および対象

当施設ではSAH症例の臨床情報を93年1月より前向きに集計しており、99年12月末までの7年間に671例が登録されている。第25回脳卒中の外科学会指定の93年7月から94年6月までの1年間(前期)の重症例(WFNS grade IV, V)に対する治療方針は、発症直後の搬入あるいは後頭蓋窩動脈瘤でCT所見に比べて意識障害が重度であるもの、および意識障害の主因が脳内血腫や急性水頭症によると考えられる症例に対し24時間以内の直達手術を行うこととし、全身合併症や脳幹反射消失例、低酸素障害が疑われる症例は根治的治療対象から除外した⁸⁾。VSに対しては、持続脳室脳槽灌流、血管撮影上のVSがあれば無症候でも予防的な塩酸パパペリン動注を行い、症候性VS出現時に塩酸パパペリン動注(症例により血管形成術)を随時

Table 2 Studied patient population

	July '93-June '94	July '98-June '99
No. of cases (all SAH)	98	115
male/female	33/65	42/73
average age	60.5	63.0
WFNS grade on admission		
I	20	22
II	17	14
III	9	6
IV	15	23
V	37	50
Grade IV & V	52	73
average age	63.8	64.9
location of aneurysm		
Acom & AC	4	8
IC	3	9
MC	6	10
VB	5	7
unknown	0	1
not exam.	34	38
Treatment		
clip	14	21
coil	0	8
no treatment	38	44

Acom & AC: Anterior communicating artery aneurysm, distal anterior cerebral artery aneurysm, IC: Internal carotid artery aneurysm, MC: middle cerebral artery aneurysm, VB: Vertebral or basilar artery aneurysm, not exam.: not examined for aneurysm location

行った^{7) 8)}。

学会指定の98年7月から99年6月まで(後期)の治療方針は、前期と同様の適応ではあるが70歳以上の高齢者、全身合併症保有例と後頭蓋窩動脈瘤症例で塞栓術を優先させた。VSの予防には、持続脳室脳槽灌流、塩酸ファスダル投与として予防的塩酸パパペリン動注は行わず、症候性VS出現時に塩酸パパペリン動注を行った。

対象症例を**Table 2**に示す。年齢、性別、重症度、動脈瘤の局在には両者に差はなく、ほぼ均質な患者集団を対象としているといえる。前述したように治療内容では後者で動脈瘤の塞栓術を併用している点が大きな違いであり、手術を第一選択としているその適応については他で報告しているので本稿では割愛する⁹⁾。

治療結果の検討にさいしては、破裂急性期の病態に応じた分析を行った⁸⁾。

1. Primary brain damage

来院時gradeはprimary brain damageをおおむね反映していると考えられ、前期と後期について、対象患者全体(**Fig. 1**)と重症例(WFNS grade IV, V) (**Fig. 2**)の3カ月後

Fig. 1 Overall and treated outcome among all the patients.
前期(上段)と後期(下段)の全入院例について、3カ月後の Glasgow Outcome Scale(GOS)を全体(Overall, すなわち治療例と保存的加療例すべて, 左), 治療例(右)に分けて円グラフで示す。後期で死亡率の減少がみられたが, GR + MDの割合は不変であった。

Fig. 2 Overall and treated outcome in patients of Grade IV and V.
前期(上段)と後期(下段)の重症例(Grade IV, V)について、3カ月後の Glasgow Outcome Scale(GOS)を全体(治療例と保存的加療例すべて, 左), 治療例(右)に分けて円グラフで示す。後期で死亡率の減少がみられたが, Fig. 1と同様に GR + MDの割合は不変であった。

Table 3 Comparison of causes of poor prognostic factors in treated cases

Causes of poor prognosis	July '93-June '94 (n=52)			July '98-June '99 (n=65)		
	SD + V (%)	D (%)	total (%)	SD + V (%)	D (%)	total (%)
primary brain damage	3.9	0	3.9	13.8	1.5	15.3
rebleeding	3.9	5.8	9.7	1.5	3.1	4.6
vasospasm	9.6	1.9	11.5	3.1	1.5	4.6
surgical complication	1.9	1.9	3.9	6.2	1.5	7.7
medical complication	5.7	7.7	13.4	1.5	3.1	4.6
undetermined	0	1.0	1.0	3.1	1.5	4.6
Total	25.0	17.3	42.3	29.2	12.3	41.5

SD: severely disabled at 3 months post SAH, V: persistent vegetative state at 3 months post SAH, D: dead

の Glasgow Outcome Scale (GOS) を比較した。対象患者全体についてみると、GR+MD の割合は前期と後期で全体の 34% と 36%、治療例の 58% と 59% で変わらなかったが、治療例における死亡は前期 17% が後期 12% と減少していた。これは重症例の治療群についても同様の傾向にあり、GR+MD の割合は 29% と 34% でほぼ同率であったが、死亡率は 36% から 12% へと減少をみた。

治療例における予後不良因子を各症例ごとに最大の因子で割り振ると (Table 3)、後期では血管内手術導入による適応の重症例への拡大を反映して primary brain damage 自身が予後不良因子となった割合が増加した。

2. 再出血

再出血例の来院時 grade と、一次的処置以後の重症再出血により血管撮影を断念した症例、血管撮影は施行したが治療は断念した症例を Table 4 に記す。少なからぬ重症例は搬送中ないし来院時に再出血を繰り返しており、静脈路確保や気管内挿管などの一次的処置以前の重症再出血 (持続する初回出血とする表現がふさわしい) は検討対象から除外した^{5) 8)}。前期と後期において処置の方針と内容には変化はないが、後期例で全体に占める重症再出血は 11% から 8% に減少した。治療例における予後不良因子 (Table 3) の比較でも、後期では再出血による予後の悪化は減少傾向にあった。

3. 脳血管攣縮 (VS)

本稿では発症 4 日目以降 2 週間以内に新たに生じた神経症状のうち、連日行っている Transcranial Doppler (TCD) 上の流速増加や血管撮影所見などで、これが VS によるものと判断されたものを Delayed Ischemic Neurological Deficits (DIND) とし、これが一過性であったものと、恒久化して画像上の梗塞巣を呈したものを比較した。後期に

Table 4 Comparison of rebleeding

No. of treated cases	July '93-June '94 (n=52)	July '98-June '99 (n=65)
WFNS grade on admission, No. of rebled cases		
I	1	3
II	4	0
III	0	1
IV	4	1
V	2	4
Angiography abandoned	3 all D	2 all D
Treatment abandoned	2 all D	4 all D
Treated	6 1 MD 2 V 3 D	3 1 V 2 D
total	11 (11% of all)	9 (8% of all)

MD: moderately disabled at 3 months post SAH, V: persistent vegetative state at 3 months post SAH, D: dead

は脳血管撮影の施行頻度が減ったため、重症例で神経学的悪化を VS によると判定困難な割合が増加したが⁷⁾、梗塞巣を後遺する VS の頻度は減少傾向にあり、治療例における予後不良因子 (Table 3) の比較でも、後期で減少をみた。

4. 外科的合併症

両群間における治療手技そのものに起因する合併症を比較した (Table 5)。後期では血管内手術が治療例全体の 17%、重症例では 22% に行われているため単純な比較は困難であるが、術中破裂、親血管ないし分枝閉塞、脳挫傷の頻度には差が認められなかった。塞栓術と手術との手技上の比較検討は本稿の趣旨ではないため、詳細は他稿に譲ることとした。治療例における予後不良因子 (Table 3) の比較では、後期で手技による予後悪化例の増加をみた。

Table 5 Comparison of surgical complication

No. of treated cases		July '93-June '94 (n=52)			July '98-June '99 (n=65)		
WFNS grade on admission		I, II, III	IV, V	total	I, II, III	IV, V	total
no. of treatment (no. of coil embolized)		n=38 (0)	n=14 (0)		n=36 (3)	n=29 (8)	
Rupture	minor	3	0	3 (6%)	0	3	3 (4%)
	major	2	0	2 (4%)	1	3*	4 (6%)
Occlusion	branch	1	0	1 (2%)	0	0	0
	perforator	1	1	2 (4%)	1	2	3 (4%)
Contusion		1	1	2 (4%)	2	1	3 (4%)
Embolus infarction		0	0	0	0	1	1 (1%)

* coil 1, clip 2

考 察

重症 SAH と取り組むさいの基本的考え方は、すでに生じている primary brain damage の進展を極力防ぎ、加わりつつある種々の二次的 damage や治療に伴う侵襲を可及的に低減させる点にある^{3) 4) 5) 7)}。特に重症例においては限られた時間と方法で治療適応を決定する必要がある、これらの点については5年前と現在で変わるところはない。すなわち適応に関しては「見せかけ」の重症ともいえる発症直後搬入あるいは後頭蓋窩動脈瘤で CT 所見に比べて意識障害が重度であるものと、意識障害が脳内血腫や急性水頭症によるため頭蓋内圧の制御を必要とするものに対しては治療対象とする。これに対して全身合併症保有例や脳幹反射消失例、低酸素障害が疑われる症例は非可逆的な primary brain damage であり治療対象から除外する方針としている⁷⁾。

治療内容の大きな変化として、後期では血管内手技による動脈瘤塞栓術を、適応症例を絞って行い、特に後頭蓋窩動脈瘤症例で顕著な回復を示した症例が散見された。しかし動脈瘤の処置が行えても SAH の治療とはいえないこの方法は、高齢者や全身合併症保有例、技術的に困難な脳底動脈先端部動脈瘤などの直達手術の侵襲が大きい場合に考慮すべき、緊急避難の手段と現時点では認識すべきであろう⁹⁾。Table 3 に示されているように、最終的に予後不良となった原因が primary brain damage であった症例は、retrospective にみて治療の適応ではなかった。すなわち塞栓術症例に対する適応の拡大が行われたことが推測され、特に Table 1 に示す急性期の病態の関与で考察すると Acute Ischemic Neurological Deficits (AIND) と包括される要素を検出する方向への検討が望まれる。また塞栓術自体の今後の課題としては、その治療の長期的根治性と血管内治療の特性を活かした VS の予防や頭蓋内圧制御の併用

を検討する必要がある⁹⁾。

今回の検討でも問題となったのは、重症例の評価方法である。来院時の重症度に関しては、著者らは特に重症 SAH 治療を問題とする際には保存的に治療した患者もあわせた overall result の比較が重要であると考えている^{1) 2) 10)}。なぜなら、来院時の重症度評価は、一次的 life support に始まり、脳神経外科の管理下に検査、手術といった一連の治療内容を包括的に評価する指標となるからである。本来であれば手術適応の決定と手術成績の検討は基本的にその直前の grade で行われるべきであるが、再出血防止策として、初診時に徹底した血圧、呼吸管理が行われるため、筋弛緩されて呼吸循環管理された状態での神経症状の評価は困難で、CT 所見と電気生理学的評価により適応を決定しているのが現状である^{7) 8)}。

VS の評価も、primary brain damage の重度な症例では評価困難となる。重症 SAH 症例はくも膜下血腫量が多いため重症 VS の予備軍と考えられるが、VS の時期に至らず失われる症例が少なくないこともあり、重症 SAH では推計学的には VS が予後不良因子にはならないとする報告が多く、VS の臨床研究における盲点ともいえる^{7) 8)}。DIND による神経学的悪化が他の要因により修飾される重症例では、血圧などの理学的所見と TCD 上の変化にてその推移を評価する以外には即時的方法はなく、脳血管撮影で得られた血管の狭小化を他の頭蓋内病態と客観的に識別することも容易ではない。今回の検討を行った症例では CT 上の梗塞発症をもって VS の発生としたが、現在 MRI を用いて VS の評価を非侵襲的に行うことを試みており、別に報告する予定である。

おわりに

重症 SAH に対する治療方法と治療成績の変遷を明らかにするために、前向きに集計された患者データから5年前

と最近1年間の患者集団を比較検討した。血管内治療の導入が、2群間で最も大きな変化であり、治療適応拡大による死亡例の減少は認められたが、3カ月後の予後良好の比率には変化がなかった。

文 献

- 1) Bailes JE, Spetzler RF, Hadley MN, *et al*: Management morbidity and mortality of poor-grade aneurysm patients. J Neurosurg **72**(4): 559-566, 1990
- 2) Kasseell NF, Torner JC, Haley EC, *et al*: The international cooperative study on timing of aneurysm surgery. Part 1: Overall management results J Neurosurg **73**: 18-36, 1990
- 3) Le Roux PD, Elliott JP, Newell DW, *et al*: Predicting outcome in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage: a retrospective review of 159 aggressively managed cases. J Neurosurg **85**(1): 39-49, 1996
- 4) 塩川芳昭, 堤 一生, 酒井龍雄, ほか: クモ膜下出血重症例の検討. 脳卒中の外科 **17**: 225-229, 1989
- 5) 塩川芳昭, 原 充弘, 斉藤 勇: 救急救命センターにおけるクモ膜下出血の natural course. 脳卒中の外科 **23**(4): 311-316, 1995
- 6) 塩川芳昭, 原 充弘, 斉藤 勇: 救急センターにおける脳動脈瘤の Overall outcome. 脳神経外科ジャーナル **4**: 213-218, 1995
- 7) 塩川芳昭, 斉藤 勇: 重症クモ膜下出血. 端, 上出(編): 脳卒中マニュアル, シュプリンガー・フェアラーク東京, 1998, pp213-223
- 8) 塩川芳昭, 斉藤 勇: クモ膜下出血急性期の管理, standard と variation. 脳神経外科ジャーナル **8**: 168-174, 1999
- 9) 塩川芳昭, 佐藤栄志, 小西善史, ほか: 破裂脳動脈瘤急性期の治療選択. Mt Fuji Workshop on CVD vol 18, 小玉株式会社出版部, 東京, 2000, pp123-128
- 10) Weir B: Neurosurgery, McGraw-Hill International Book Co, New York, 1985, pp1308-1329