原 著

脳温を指標とした重症くも膜下出血に対する 新しい脳保護療法の試み

神保 洋之, 土肥 謙二, 望月由武人
小林 信介, 豊田 泉, 林 宗貴
池田 幸穂, 松本 清

A New Anti-inflammatory Neuroprotective Therapy for Severe Subarachnoid Hemorrhages Based on Brain Temperature

Hiroyuki JIMBO, M.D., Kenji DOHI, M.D., Yubuhito MOCHIZUKI, M.D.,
Nobusuke KOBAYASHI, M.D., Izumi TOYODA, M.D., Munetaka HAYASHI, M.D.,
Yukio IKEDA, M.D., and Kiyoshi MATSUMOTO, M.D.

Department of Neurosurgery, Shiwa University School of Medicine, Tokyo, Japan

Summary: A new therapeutic modality should be considered to improve overall results of severe subarachnoid hemorrhage (SAH). Hypothermia has been assumed to be one promising therapeutic option for severe SAH patients. However, it has not produced acceptable results. We recently developed a new anti-inflammatory neuroprotective therapy with the use of indomethacin (IND) and etodolac (ETD) as a cyclooxygenase (COX) inhibitor.

Between July 1998 and June 1999, 23 severe aneurysmal SAH patients (4 WFNS Grade 4 and 19 Grade 5) were enrolled. IND (6 mg/kg/day) or ETD (16 mg/kg/day) were employed for all patients. Brain temperatures were measured with a ventricle intracranial pressure (ICP) monitor catheter and controlled between 34.5°C and 36.5°C. The CSF samples were obtained from catheter, and inflammatory cytokine (IL-1 β) was measured. The patients with uncontrollable ICP or/and brain temperature over 37.5°C were treated by pharmacological brain hypothermia.

The CSF levels of IL-1 β were reduced sequentially compared with severe SAH patients who underwent conventional therapy (n=18). The outcomes were as follows: good recovery, 3; moderate disability, 2; and severe disability, 3 patients in the Glasgow Outcome Scale.

It is concluded that pharmacological brain cooling may improve the outcomes of serious patients by reducing the inflammatory response of the brain after SAH.

Key words:

- subarachnoid hemorrhage
- cytokine
- neuroprotection
- cyclooxygenase
- brain temperature

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 29: 335-338, 2001

はじめに

重症くも膜下出血においては、一次性及び二次性の脳

損傷を視野に入れた脳保護療法が必須であり、低体温療法がその治療法として期待されてきた。しかしながら、厚生省班会議の成果においてみられるように、従来の冷却マッ

昭和大学医学部 脳神経外科(受稿日 2000. 8. 3) [連絡先: 〒142-8555 東京都品川区旗の台1-5-8 昭和大学医学部 脳神経外科 神保洋之] [Mailing address: Hiroyuki JIMBO, M.D., Department of Neurosurgery, Showa University School of Medicine, 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8555, Japan]

Fig. 1 The CSF levels of IL-1 β increased significantly in the day of neurological deterioration (chi-square test). ND: neurological deterioration

Fig. 2 The CSF levels of IL-1 β elevated significantly in day 2 (chi-square test). favorable: favorable outcome in Glasgow outcome scale (GR, MD), unfavorable: unfavorable outcome in Glasgow outcome scale (SD, VS and dead)

Fig. 3 Brain temperature elevated significantly in a day before neurological deterioration (chi-square test). ND: neurological deterioration

トを用いた低体温療法では、必ずしも満足する効果が得られていない⁸⁾。中枢神経障害においては、脳内における炎症性サイトカインが上昇すること、プロスタグランジンの合成に必要な、シクロオキシゲナーゼ(COX)-2の発現が報告されている¹³⁾。また、発熱の機序としては、内因性発熱物質である、インターロイキン1 β (IL-1 β)、腫瘍壊死因子(TNF- α)などのサイトカインが免疫系の細胞で産生されそれが脳に作用してプロスタグランジン E2 (PGE2) の放出を促し、このPGE2が神経に作用して発熱を引き起こすとされる¹¹⁾。脳内の炎症性サイトカインや、フリーラジカルは、低温によって発現が抑制される^{1) 9) 15)}。しかし、われわれは、炎症性サイトカインの発現とそれに伴うプロスタグランジンの発現を薬理的に直接抑制し、加えて脳内熱貯留を防止する新しいシステムを開発すれば、低体温だけに依存することなく脳における炎症作用、二次的脳損傷を抑制でき、また脳温管理も行えるとの作業仮説をたてた。そこで、くも膜下出血患者において、炎症性サイトカインの動態と脳温の変化との関連性を検討し、炎症性サイトカインとプロスタグランジンの産生を抑制できるCOX 阻害剤の臨床応用を試みた。

対象と方法

前期；1997年4月より1998年3月において、直達手術を施行し、通常の管理を行ったくも膜下出血患者 35例(そのうち重症例は、WFNS grade IV 7例, grade V 11例, 平均年齢66.3歳)に脳室に留置した脳温脳圧測定カテーテル(Camino-4HMT)より、発症後 Day 0, 1, 2, 4, 14日に髄液を採取し、IL-1 β をELISA法によって測定した。神経学的所見を連日記録し、脳温とIL-1 β および神経学的悪化の関係を比較した。後期；1998年7月より1999年6月までに昭和大学医学部倫理委員会の承認のもと、十分なインフォームドコンセントを行い、直達手術を施行した重症くも膜下出血患者 23例(WFNS grade IV 4例, grade V 19例, 平均年齢68.2歳)に脳温脳圧測定カテーテル留置後、以下の方法によるCOX 阻害剤を用いた pharmacological brain cooling (PBC)を実施した。(1) 脳温が37.5℃以上で脳圧が20 mmHg以下の患者(pharmacological normothermia) 16例；COX 阻害剤である indomethacin 6 mg/kg/dayあるいは選択的COX-2 阻害剤である etodolac 16 mg/kg/dayを使用し、脳温を37.5℃以下に保った。(2) (1)の方法では、脳温あるいは脳圧がコントロールできない患者(pharmacological hypothermia) 7例；熱放散冷却法として、片側鼻腔よりカテーテルを挿入し、両鼻腔をair leakageのないように閉塞し、冷気を送気して、口腔バイトブロックより排気する人工的上気道換気を作り、脳内蓄熱を防止した。冷却マットを用いずに室温を冷しさら

にCOX 阻害剤を用いて脳温を33.5℃から34.5℃の間に保った⁶⁾。この間消化管潰瘍の予防として粘膜保護剤とプロトンポンプインヒビターを併用した。前期と同様に脳室カテーテルから髄液を採取しIL-1 β を経時的に測定した。

結 果

1. 通常管理群における髄液中のIL-1 β ，脳温の変化

神経学的所見の悪化は、35例中11例であった。その内訳は、Grade II 4例，Grade III 3例，Grade IV 2例，Grade V 2例で、髄液中のIL-1 β は、神経学的悪化が認められた時期の前後がそれぞれ 41.1 ± 9.3 pg/mlと 40.2 ± 8.2 pg/mlに対して悪化の認められた時期には 61.9 ± 10.2 pg/mlと有意に上昇した (Fig. 1)。予後良好例 (Glasgow outcome scale; GRおよびMD, n=21)と予後不良例 (SD, VSおよびdead, n=14)を比較すると、発症初期には予後不良例は、良好例に比較して高い傾向 (Day 2では、良好例 56.4 ± 16.2 pg/ml, 不良例 68.2 ± 17.4 pg/ml)が認められたのちに徐々に減少し、Day 14においては良好例のほうが高く、良好例 61.8 ± 44.7 pg/ml, 不良例 46.2 ± 36.3 pg/mlであった (Fig. 2)。また、脳温は、神経学的所見の悪化が認められる1日前に36.7℃から約1度上昇し37.8℃になり、神経学的所見が生じた日には低下したもののまだ37.3℃と高い傾向があった (Fig. 3)。

2. PBCによる脳温の抑制効果

通常の管理を行った重傷症例群 (18例)に比べ、PBCを施行した群 (23例)では、初期の1週間の間は37℃以下と脳温上昇が抑制され、復温期以降に脳温が逆転する傾向が認められた (Fig. 4)。

3. PBCによる髄液中IL-1 β 濃度の抑制効果

重症例における髄液中のIL-1 β は、PBC施行群において経時的に50 pg/ml以下で、通常管理群に比べて抑制されている傾向が認められた (Fig. 5)。

4. PBC群の予後

来院時Grade IV 4例，Grade V 19例の3カ月後のにおける予後は、good recovery: 3例 (Grade IV 1例，Grade V 2例)，moderate disability: 2例 (Grade V 2例)，severe disability: 3例 (Grade IV 2例，Grade V 1例)，vegetative state: 1例 (全例Grade V)，dead: 14例 (全例Grade V)であった。

考 察

重症くも膜下出血患者の管理においては、脳内の変化を神経学的所見の悪化や脳腫脹による頭蓋内圧上昇の生じる

Fig. 4 The sequential change of brain temperature of PBC (+) group were controlled in the early phase after onset of subarachnoid hemorrhage. PBC: pharmacological brain cooling

Fig. 5 The CSF levels of IL-1 β decreased sequentially in the PBC (+) group compared with PBC (-) group. PBC: pharmacological brain cooling

前に早期にとらえることは難しい。われわれは、重症くも膜下出血後の二次的脳損傷として脳における炎症反応すなわち炎症性サイトカインやフリーラジカルの発現による脳損傷の拡大を、くい止めることを目標とした。そのためには、脳における炎症反応の進行を早期に把握する指標が必要であり、髄液中のサイトカイン濃度をreal timeに測定できない現状において、発熱の機序に着目した。現在、発熱の機序としては、免疫系細胞で産生されたサイトカイン (IL-1やTNF- α)が、脳に作用してPGE2の放出を促し、PGE2は温度感受性ニューロンに作用して発熱を引き起こすとされる¹¹⁾。サイトカイン情報を神経系情報へ変換する部位としては、脳内においては脳室周囲器官 (第三脳室前壁部から腹側視交叉に至る領域)、血管内皮細胞などが

COX 阻害剤を用いた pharmacological brain cooling は、その直接的薬理作用により、できるだけ低温に依存せずに、脳における炎症反応を抑制し、二次的脳損傷の拡大を予防しようとする新しい脳保護療法である。今回、最重症のくも膜下出血症例に対しての試みにおいて、その転帰を考慮すると primary brain damage (不可逆的脳損傷) の強い症例においては、十分な効果は認められなかった。現時点においてははまだに不可逆的障害なのか可逆的なのかを早期に判定する方法はないのが現状であり、その判定のために待機する時間を費やすことは、その間に cytokine surge が生じ、二次的脳損傷の拡大が進行してしまう可能性がある。