くも膜下出血重症例に対する急性期治療 — GDC 塞栓術導入による変化 —

小林 繁樹¹, 佐藤 章³, 古口 徳雄²
水流 京子¹, 和田 政則¹, 宮田 昭宏¹
中村 宏¹, 渡辺 義郎¹, 八木下敏志行²

Changes in Early Treatment of Severe SAH Patients by the Introduction of GDC Embolization

Shigeki KOBAYASHI, M.D.,¹ Akira SATOH, M.D.,³ Yorio KOGUCHI, M.D.,²
Kyoko TSURU, M.D.,¹ Masanori WADA, M.D.,¹ Akihiro MIYATA, M.D.,¹
Hiroshi NAKAMURA, M.D.,¹ Yoshiro WATANABE, M.D.,¹ and Toshiyuki YAGISHITA, M.D.²

Department of ¹Neurosurgery and ²Neurology, Chiba Emergency Medical Center, Chiba, and

³Department of Neurosurgery, Saitama Medical School, Saitama, Japan

Summary: Indication of early treatment remains controversial for patients in poor clinical condition (Hunt & Kosnik Grade 4 or 5) after subarachnoid hemorrhage (SAH). Since 1997, we have adopted endovascular treatment using Guglielmi detachable coil (GDC) as a treatment option for these patients. In this study, we compared clinical courses of the cases treated in 1990–1996 to those treated in 1997–2002 to evaluate the efficacy of changes in treatment strategy.

Between 1990 and 2002, 130 cases with SAH in Grade 4 and 5 underwent angiography as candidates of early aggressive treatment in our hospital. For the 63 cases in 1990–96 (Group 1), treatment options were early and intensively delayed craniotomy surgery and conservative management, while for the 67 cases in 1997–2002 (Group 2), GDC embolization at acute stage was added to these 3 treatment options. We compared the 2 groups of patients in terms of clinical courses and outcomes, assessed with Glasgow Outcome Scale Score (GOS) at discharge.

The percentage of the patients in which aneurysm was occluded at acute stage increased from 67% in Group 1 to 87% in Group 2 for Grade 4 and from 33% to 52% for Grade 5. In Group 2, 44% of Grade 4 and 83% of Grade 5 patients were treated by GDC embolization. The outcomes of the cases in both Grade 4 and 5 were better in Group 2 than in Group 1. That is, for Grade 4 cases, the percentage of Good Recovery (GR) significantly increased from 7% in Group 1 to 27% in Group 2. And for Grade 5 cases, good outcome (GR or MD) increased from 5% in Group 1 to 18% in Group 2. Two patients recovered completely from Grade 5 in Group 2, both of which were treated with GDC while none in Group 1 recovered completely from Grade 5. The incidence of symptomatic vasospasm was not changed between Group 1 (20%) and Group 2 (16%).

The introduction of GDC embolization extended the indication of early treatment for severe SAH patients because it was less invasive and, as a consequence, improved the outcome of those patients.

Key words:

- subarachnoid hemorrhage
- poor grade
- early treatment
- GDC
- outcome

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 32: 13–18, 2004

¹千葉県救急医療センター 脳神経外科, ²同 神経内科, ³埼玉医科大学 脳神経外科(受稿日 2003.9.2) [連絡先: 〒261-0012 千葉市美浜区磯辺 3-32-1 千葉県救急医療センター 脳神経外科 小林繁樹] [Mailing address: Shigeki KOBAYASHI, M.D., Department of Neurosurgery, Chiba Emergency Medical Center, 3-32-1 Isobe, Mihama-ku, Chiba 261-0012, Japan]

はじめに

近年、くも膜下出血に対する治療は着実に進歩し、顕微鏡手術の技術的向上をはじめとして、脳槽洗浄、種々の薬剤、術後管理、TCD(Transcranial Doppler Sonography)やSPECT(Single Photon Emission CT)などの脳血流検査、脳血管内治療、さらには低体温治療などの集学的治療の成果によって、その治療成績は確実に改善してきた。しかし、重症くも膜下出血症例については、必ずしも満足できる治療成績は得られておらず、特に急性期手術の適応については議論がある^{10) 11) 14)}。一方、近年普及してきたGuglielmi Detachable Coil (GDC)による塞栓術はその低侵襲性が特長とされており、重症例や高齢者に対する急性期治療に適するとの報告が多い。

われわれは過去20年間、くも膜下出血に対しては急性期直達手術を基本方針とし、1990年以降は術後の持続脳槽洗浄、normovolemic hyperdynamic therapyもほぼ全例に行ってきた。そして1997年以降には重症例、高齢者、脳底動脈動脈瘤に対しては、GDC塞栓術も治療オプションに加え、これらの症例にも直達手術症例と同様の内科的あるいは外科的補助治療を行うこととした。今回このようにGDC塞栓術を急性期治療のオプションに加えたことで、くも膜下出血重症例に対する急性期治療の適応、および治療成績がどのように変化したかを検討した。

対象および方法

対象は、過去12年間にわれわれの施設に発症から72時間以内に来院し、急性期治療を前提に少なくとも脳血管撮影が行われた破裂嚢状脳動脈瘤症例517例のうちHunt & Kosnik Grade 4, 5の重症例130例である。これらをGDCが導入される前、すなわち急性期治療として直達手術のみが行われた時期の前期群63例と、GDCが導入された1997年以降の後期群67例にわけ、それぞれの群における急性期治療症例の割合、動脈瘤の分布、退院時転帰(Glasgow Outcome Scale: GOS)、脳内血腫の合併、および症候性血管攣縮(SVS)の頻度について比較検討した。なお、これらの時期における補助的治療は基本的に同様で、頭蓋内圧亢進症例ではネッククリッピング術時に減圧開頭を付加し、また術後は全例にアスコルビン酸加人工髄液による脳室—脳槽持続洗浄を行い、至適輸液量の設定および必要に応じてカテコールアミンの持続静注などによりnormovolemic hyperdynamic stateを維持するように管理した。血管内治療症例においても術後管理は直達手術症例と基本的に同様に行い、頭蓋内圧亢進症例に対しては塞栓術後に減圧開頭術や脳室ドレナージ術などの外科的補助治療も積極的に施行した。また、血管内治療症例においては症例によって

は腰椎ドレナージからウロキナーゼの髄腔内投与も行った。SVSの評価に際しては、連日施行したTCDによる主幹動脈の血流速度を参考にしつつ、経過中に明らかに血管攣縮によると思われる神経症状の悪化を認めたもの、Glasgow Coma Scaleにおけるsum scoreあるいはmotor response scoreが減点したもの、CTにて血管攣縮によると思われる低吸収域を認めたものについてSVS(+)と評価した。なお、統計学的にはChi-square testを用い5%未満を有意とした。

結 果

1. 患者背景

年齢分布は前期群が30-82(平均56.1)歳、後期群が37-85(平均60.2)歳で、このうち急性期治療が行われた症例の年齢は、前期群が30-73(平均52.8)歳、後期群では37-78(平均59.0)歳であり後期群で有意に高齢であった。

また、発症から来院までの時間は前期で0.5-22(平均3.0)時間、後期で0.1-28(平均3.2)時間でありその分布に差は認められなかった。

対象症例の動脈瘤の部位については、前期群では前交通動脈(A-Comm): 29%, 内頸動脈(IC): 19%, 中大脳動脈(MCA): 40%, 脳底動脈先端部(BA-Top): 3%, その他: 9%で、後期群ではA-Comm: 31%, IC: 19%, MCA: 33%, BA-Top: 4%, その他: 4%でほぼ同様の分布を示した(Fig. 1)。

2. 急性期治療の割合(Fig. 2)

GDC導入前、すなわち急性期治療としてneck clippingのみが行われた時期には、Grade 4の症例においては67%の患者に急性期治療が行われ、のこりの33%には経過観察あるいは待期的治療が選択された。一方GDCが導入された1997年以降には、87%の患者に急性期クリッピングもしくはGDC塞栓術が行われ、待期的治療あるいは経過観察の症例は13%と有意に減少した。

Grade 5の症例においてもほぼ同様の傾向であり、急性期治療の割合は33%から52%に増加した。

さらに、後期群で急性期治療が行われた症例における治療法をみると、急性期clippingが行われる割合は減少しておりGrade 4でも半数近くに、またGrade 5では80%以上の症例にGDC塞栓術が選択されていた。

なお補助的治療としてGDC塞栓術症例においても全例に脳室あるいは腰椎ドレナージが留置され、48%にウロキナーゼの髄腔内投与が、26%に持続脳槽洗浄(脳室→腰椎持続洗浄)が、また33%の症例に減圧開頭術が行われた。

Fig. 1 Locations of aneurysms in each group (1990–96 and 1997–2002). A-Comm indicates anterior communicating artery; IC = internal carotid artery; MCA = middle cerebral artery; BA-Top = basilar top.

3. 急性期治療症例における動脈瘤の分布 (Fig. 3)

前期群のうち急性期治療 (neck clipping) が行われた症例の動脈瘤の分布は、A-Comm: 19%, IC: 17%, MCA: 53%, BA-Top: 0%, その他: 12% であった。後期群のうち直達手術症例では、A-Comm: 13%, IC: 22%, MCA: 57%, BA-Top: 4%, その他: 4% であったのに対し、後期群のうち GDC 塞栓術症例では、A-Comm: 52%, IC: 26%, MCA: 4%, BA-Top: 7%, その他: 11% であった。

4. 退院時転帰

H & K Grade 4 の症例全体の退院時転帰は前期群において Good Recovery (GR): 7%, Moderately disabled (MD): 28%, Severely Disabledあるいは Vegetative (SD/V) 40%, Dead (D) 26% であったのに対し、後期群では GR 27%, MD 11%, SD/V 47%, D 16% であり、DEAD が減少し GR の症例が有意に増加した。同様に Grade 5 の症例においては、前期群では GR 0%, MD 5%, SD/V 38%, D 57% であったのに対し後期群では GR 9%, MD 9%, SD/V 35%, D 48% であった (Fig. 4)。

一方、急性期治療が行われた症例の治療成績をみると (Fig. 5), Grade 4 の症例においては予後良好例 (GR + MD) の割合は前期・後期ともにほぼ半数で大きな変化は認めないものの GR の症例は 10% から 31% へと有意に増加した。さらにこれらの内訳をみると、前期群では IC 動脈瘤 2 例, MCA 動脈瘤 1 例の 3 例であったが、後期群では A-Comm 動脈瘤 4 例, IC 動脈瘤 4 例, MCA 動脈瘤 3 例, BA-Top 動脈瘤 1 例の 12 例であり、このうちの 7 例 (60%) は GDC 塞栓術を行った症例であった。また、Grade 5 の症例では後期群で GR が得られる症例が出現したが、良好な予後 (GR + MD) が得られたのはすべて GDC 塞栓術が行われた症例であった。

なお、急性期治療が行われた症例における DEAD は前

Fig. 2 Graph depicting percentage of early treated cases with Hunt & Kosnik Grade IV and V in each period. The percentages of early treated cases were larger in the period of 1997–2002 in both Grade IV and V.

期 6%, 後期 4% であったが、急性期治療を見合わせ待期的治療の方針とした症例における DEAD は前期 78%, 後期 88% にのぼった。

5. 脳内血腫 (ICH) の合併 (Fig. 6)

Grade 4–5 の重症例において mass effect を有するような ICH を合併する割合は MCA 動脈瘤で大きかった。すなわち、Grade 4–5 の症例のなかで ICH を合併する割合は、A-Comm 動脈瘤では 31%, IC 動脈瘤では 20% であったが、MCA 動脈瘤において ICH を合併していた症例は 79% にのぼった。なお Grade 1–3 の軽症例において ICH を合併する割合は MCA 動脈瘤で 22%, A-Comm 動脈瘤で 5%, IC 動脈瘤で 3% であった。

6. 症候性血管攣縮の頻度

Grade 4, 5 で急性期治療を行った症例における SVS の発

Fig. 3 Differences in distribution of aneurysmal location in early treated cases between 2 periods.

生頻度は前期群で 20%，後期群では 16% で有意差を認めなかった。なお，後期群における SVS の発生頻度を治療法別にみると，直達手術症例では 17%，GDC 塞栓術症例で 15% であった。

考 察

GDC 塞栓術が導入されて以来，直達手術と GDC 塞栓術の優劣については多くの議論がなされたが²⁾¹³⁾，特に 2002 年に発表された International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT study)⁵⁾の結果は脳外科医だけでなく，一般の人々の関心をも呼んだ。また最近では特にくも膜下出血重症例に対象を絞り，GDC 塞栓術の治療成績を検討した報告も散見されるが，直達手術と較べて遜色ない結果であったとするものが多い¹⁾³⁾⁹⁾¹²⁾。われわれも過去に GCS 9 点以下の重症例について直達手術と GDC 塞栓術の治療成績を比較検討し，GDC 塞栓術は直達手術より治療

侵襲が少なく，また遅発性血管攣縮の発生頻度が少ないことをあげ，この結果として少なくとも短期的には GDC 塞栓術のほうが重症例における治療成績が良い可能性があることを報告した⁶⁾⁷⁾⁸⁾。

しかし，くも膜下出血が急性期に重症化する要因としては，いわゆる primary brain damage，再出血，脳浮腫，脳内血腫，脳室内血腫，水頭症，発症時の低酸素症や循環不全などさまざまな要素が混在しているため，軽症から中等症の症例とは異なり重症例の治療に際しては，重症化の原因によって対処は異なるべきであることは明らかであり，単純に直達手術と GDC 塞栓術の優劣を比較することには問題がある。すなわち，重症化の主因がいわゆる primary brain damage にあるような場合には，低侵襲である GDC 塞栓術は好ましい治療法と考えられるが，一方で脳内血腫の存在が重症化の主因であるような症例においては GDC 塞栓術では良好な予後が期待できないことは明白

Fig. 4 Bar graph demonstrating clinical outcome at discharge of the all cases with H & K Grade IV and V in each period. GR indicates good recovery; MD = moderately disabled; SD = severely disabled; V = vegetative state; D = dead.

である。

われわれは前述のごとく、1997年以来重症例に対しては再出血予防の方法として積極的にGDC塞栓術を導入するものの、術後管理は直達手術症例のそれに準じて行うという方針で急性期治療を行ってきたが、今回このようにGDC塞栓術を急性期治療のオプションとしたことで、くも膜下出血重症例に対する急性期治療の適応、および治療成績がどのように変化したかを検討した。

今回の結果より治療成績についてまとめると、後期群は前期群に較べて重症例における死亡症例が減少したこと、またGood Recoveryの症例が有意に増加したことの2点があげられるが、この結果とGDC塞栓術の導入との関係について考察した。

1. 死亡症例減少の理由

前述のように前期群で急性期治療を行った症例における死亡率は6%にすぎなかったが、一方で急性期治療の適応がないと判断し、待期手術あるいは経過観察の方針とした症例における死亡率は78%にのぼった。すなわち重症例で急性期治療が行われなかった場合には良好な予後はほとんど期待できないことになる。今回の検討では、前期群に較べて後期群では待期症例が有意に減少していたが、これが後期群で死亡症例が減少した主な原因と考えられる。そこで次に、GDC塞栓術を急性期治療のオプションに加えたことで待期症例が減少した理由を考察した。Fig. 3で明らかのように、重症例における破裂動脈瘤の分布には前期・後期の間にほとんど差がないにもかかわらず、急性期治療が行われた症例における動脈瘤の分布は前期・後期で大きく異なっている。すなわち、前期群では急性期治療例においてMCA動脈瘤症例の占める割合が大きい、これ

Fig. 5 Bar graph demonstrating clinical outcome of early treated cases with H & K Grade IV and V in each period.

Fig. 6 Location of aneurysms and incidence of accompanied intracerebral hematoma (ICH) in the cases with H & K Grade IV and V.

はA-Comm動脈瘤の多くとBA-Top動脈瘤症例では重症例にたいする急性期直達手術の侵襲を考慮して、そのほとんどが待期治療の方針となった結果と考えられる。一方、後期群では症例全体の動脈瘤の分布と急性期治療症例における動脈瘤の分布はほぼ一致していた。さらに後期群で急性期治療が行われた症例を治療法別に検討すると、直達手術が行われた症例の半数以上がMCA動脈瘤であるのに対し、GDC塞栓術が行われた症例の半数以上がA-Comm動脈瘤であった(Fig. 3)。以上をまとめると、前期にはA-Comm動脈瘤およびBA-Top動脈瘤はICあるいはMCA動脈瘤に較べて手術侵襲が大きい、重症例では急性期治療が躊躇されていたのに対し、後期にはより侵襲の少ないGDC塞栓術が出現したことによりこれらの症例にも急性期治療が行われるようになり、その結果待期症例が減少し、これが死亡率の低下につながったものと考えられる。

2. 予後良好例増加の理由

予後良好例が後期群で増加した理由についてもGDC塞栓術の導入によりA-Comm動脈瘤に急性期治療適応が拡大したことが大きく影響していることが考えられた。すな

わち前述のように前期群 Grade 4 の症例で退院時 GR が得られた症例は MCA 1 例および IC 動脈瘤 2 例であり A-Comm 動脈瘤症例はなかったが、後期群の Grade 4 で退院時 GR となった症例 12 例中 4 例 (33%) は GDC により治療された A-Comm 動脈瘤で、また Grade 5 において GR となった 2 症例はいずれも GDC により治療された A-Comm 動脈瘤であった。

急性期に重症化する要因として mass effect を有する脳内血腫 (ICH) の存在は大きい、前述のごとく Grade 4-5 の重症例において ICH を合併する割合は MCA 動脈瘤症例では A-Comm, IC 動脈瘤症例に比べて有意に大きかった (Fig. 6) 。すなわち、MCA 動脈瘤では他の部位の動脈瘤に比べて ICH の合併が重症化の主要因となっているのに対し、A-Comm, IC 動脈瘤などでは ICH 以外の要素が重症化の原因となっている可能性が示唆される。つまり前述のごとく前期群において急性期治療が行われた重症例の多くは MCA 動脈瘤であったが、これらの症例では脳内血腫の存在が重症化の主な原因であったと考えられ、したがって直達手術 (clipping + 血腫除去あるいは減圧開頭) により救命はされたとしても血腫の影響により片麻痺などを後遺するため、退院時 GOS が SD 以下になることが多かった。一方、後期においては前述のように GDC 塞栓術の導入によって A-Comm あるいは BA-Top 動脈瘤に急性期治療の適応が広がったが、これらにおける重症化の原因は ICH ではなくむしろ primary brain damage や水頭症などであることが多い、これらが可逆的な障害に留まっていた症例では GDC 塞栓術という低侵襲な治療によって著明な改善を示したものと考えられる。

3. 重症例の治療成績を評価するうえでの問題点

くも膜下出血の治療成績を論じる場合の問題点として、重症度を表現する客観的指標が確立されていないこと、重症度を評価するタイミングが個々の施設で一定でないこと、特に再出血予防の目的で来院直後より heavy sedation が行われる場合には、その後の神経学的改善あるいは悪化がマスクされてしまう可能性があること、そしていわゆる primary brain damage の病態が完全には解明されていないことなどがあげられる¹⁴⁾。

特に発症後数時間には grade が変化することはしばしば経験するところであり、発症後早期の grade の決定には十分な注意が必要である。今回のわれわれの検討は同一施設内での分析であり、発症から来院までの時間、来院後の sedation および全身管理、脳血管撮影の適応は前期・後期において同様であり、前述の要素が治療成績に影響した可能性は少ないものと考えられる。

ま と め

GDC 塞栓術をくも膜下出血に対する急性期治療のオプションに加えたことで、くも膜下出血重症例の死亡率が減少し、また予後良好例が増加した。この主な原因として、GDC 塞栓術の導入によって主として A-Comm および BA-Top 動脈瘤重症例に対する急性期治療の適応が拡がりこれらの治療成績が改善したことが考えられた。

文 献

- 1) Bracard S, Lebedinsky A, Anxionnat R, *et al*: Endovascular treatment of Hunt and Hess Grade IV and V aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 23: 953-957, 2002
- 2) Bryan RN, Rigamonti D, Mathis JM: The treatment of acutely ruptured cerebral aneurysms: endovascular therapy versus surgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 18: 1827-1830, 1997
- 3) Groden C, Kremer C, Regelsberger J, *et al*: Comparison of operative and endovascular treatment of anterior circulation aneurysms in patients in poor grades. *Neuroradiology* 43: 778-783, 2001
- 4) 平林秀裕, 井上正純, 奥村嘉也, ほか: 重症破裂脳動脈瘤における手術適応について—体性感覚誘発電位および聴性脳幹反応による検討—. 脳卒中の外科 24: 93-100, 1996
- 5) International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysm: a randomized trial. *The Lancet* 360: 1267-1274, 2002
- 6) Kobayashi S, Satoh A, Koguchi Y, *et al*: Clearance of subarachnoid clots after GDC embolization for acutely ruptured cerebral aneurysm: comparison with early direct surgery. *Interventional Neuroradiology* 7 (Suppl 1): 57-60, 2001
- 7) 小林繁樹, 佐藤 章, 古口徳雄, ほか: 急性期塞栓術症例と直達手術症例における脳血管攣縮の比較検討. 脳血管攣縮 15: 85-94, 1999
- 8) 小林繁樹, 景山雄介, 佐藤 章, ほか: 破裂脳動脈瘤に対する急性期脳動脈瘤塞栓術—開頭ネッククリッピング術症例との比較—. 脳卒中の外科 28: 31-38, 2000
- 9) Kremer C, Groden C, Hansen HC, *et al*: Outcome after endovascular treatment of Hunt and Hess Grade IV or V aneurysms. *Stroke* 30: 2617-2622, 1999
- 10) 三塚 繁, 貫井英明, 保坂 力, ほか: 重症破裂脳動脈瘤の治療方針. 脳卒中の外科 24: 205-209, 1996
- 11) 永田和哉, 河本俊介, 古屋 一, ほか: 重症くも膜下出血治療成績の推移—最近 5 年間の変化とその要因—. 脳卒中の外科 29: 245-248, 2001
- 12) Weir RU, Marcellus ML, Do HM, *et al*: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in patients with Hunt and Hess Grade 4 or 5: treatment using the Guglielmi detachable coil system. *AJNR Am J Neuroradiol* 24: 585-590, 2003
- 13) Richling B, Bavinszki G, Gross C, *et al*: Early clinical outcome of patients with ruptured cerebral aneurysms treated by endovascular (GDC) or microsurgical techniques, A single center experience. *Interventional Neuroradiology* 1: 19-27, 1995
- 14) 鈴木倫保: 重症くも膜下出血の問題点と治療戦略. 脳神経外科 29(9): 805-813, 2001