原 著

水分，ナトリウム管理はスパズムを改善したのか？ —当院におけるくも膜下出血管理の変遷—

小野 靖樹，川村 強，藺藤 順，金山 重明

Does Control of Water and Sodium Balance Improve Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage

Yasuki ONO, M.D., Tsuyoshi KAWAMURA, M.D., Jun ITO, M.D., and Shigeaki KANAYAMA, M.D.

Department of Neurosurgery, Hachinohe City Hospital, Hachinohe, Japan

Summary: Water and sodium balance is very important in patients with subarachnoid hemorrhage (SAH). We reviewed surgical outcomes with regard to cerebral vasospasm in 92 patients with SAH whose water and sodium balance was differently managed. All patients underwent surgery within 96 hours of the SAH. Water balance was controlled only by fluid in Group 1 (1998.1–1999.4), vasopressin was used to control urine output in Group 2 (1999.5–2000.5), and mineralocorticoids were also used to prevent sodium diuresis in Group 3 (2000.6–2001.12). Anti-inflammatory neuroprotective therapy using indomethacin was also employed in Groups 2 and 3. In Group 2, vasopressin effectively controlled urine volume, but also caused hyponatremia, and the incidence of vasospasm increased especially in patients with Hunt & Kosnik Grade 2. In Group 3, although mineralocorticoids prevented sodium diuresis, and reduced the incidence of hyponatremia and vasospasm in patients with Hunt & Kosnik Grade 2, there was no significant improvement on the Glasgow outcome scale or in the incidence of vasospasm in patients with Hunt & Kosnik Grades 3 and 4. Indomethacin reduced the number of high fever cases, but did not improve surgical outcome. Intravascular infusion of vasodilators or systemic hypothermia may be more effective in improving overall outcomes after SAH, especially in severe cases.

Key words:

- vasospasm
- vasopressin
- mineralocorticoid

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 32: 199–203, 2004

はじめに

脳血管攣縮（スパズム）は脳血管撮影上くも膜下出血の約70%に発生し，さらに症候性脳虚血は36%出現するといわれており，依然として克服されていない¹⁾．スパズム期の管理は3H療法とし hypertension, hypervolemia, hemodilution が基本とされ，特に水分管理については，臨

床経験的に脱水を予防すべく点滴を増やす傾向にあるが，治療効果についてのエビデンスは確立されていない³⁾．当院では当初点滴のみで脱水を補正していたが，その後点滴による補正にバソプレッシンの静注を併用することでプラスバランスに維持することにした．しかしこの方法は低ナトリウム血症を生じやすくスパズム発生率も低下しなかった．そこで症例数が少なく有意にスパズムの改善効果が得

八戸市立市民病院 脳神経外科(受稿日 2003.7.7) [連絡先: 〒031-8555 青森県八戸市大字田向字毘沙門平1 八戸市立市民病院 脳神経外科 小野靖樹] [Mailing address: Yasuki ONO, M.D., Department of Neurosurgery, Hachinohe City Hospital, 1 Bishamontai, Tamukai, Hachinohe, Aomori 031-8555, Japan]

られていないものの、鉍質コルチコイドの使用によりNa利尿の抑制とナトリウムバランスの改善が得られたとの森らの報告¹¹⁾を受けて当院でも鉍質コルチコイドを臨床に応用した。また近年外傷や実験的脳虚血の治療に対する低体温療法の有効性が示唆され⁶⁾⁸⁾、スパズム予防や重症くも膜下出血の管理における低体温療法の有効性の検討も行われている。しかしいまだ有効性が確立した治療法ではないのに加え²⁾⁵⁾⁷⁾、本格的な低体温療法はその管理が容易でなく、合併症によるデメリットも多い。そこで今回われわれは非ステロイド性抗炎症薬の坐薬を使用したより簡易な薬剤性の高体温抑制療法を採用しその有効性を検討してみた。以下に当院でのスパズム管理の変遷を3つの時期に分け、そのスパズム発生率、予後、低ナトリウム血症の出現率、発熱について比較検討してみた。

対象および方法

1998年1月より2001年12月まで当科にて治療したくも膜下出血の患者で、発症4日以内の急性期に手術を施行されたものを対象とした。なお敗血症、腸管穿孔など脳以外の合併症で術後の成績に影響を及ぼした症例は除外した。これらの症例はスパズム管理法の違いにより以下の3期に分類した。第1期は点滴のみで脱水を管理をした時期(1998.1-1999.4)、第2期は点滴のほかバソプレッシンで水分管理をした時期(1999.5-2000.5)、第3期はバソプレッシンに加えて鉍質コルチコイドでナトリウムを管理した時期である(2000.6-2001.12)。なお第2期以降は薬剤性の高体温抑制療法を導入した。体温は脇下で測定し、インドメタシン坐薬50mgを1日2-3回、術翌日よりスパズム期が終了する約2週間後まで使用した。患者は付帯条件なしのH-K gradeとFisherのCT分類で分類され、発症2週間前後のCTにて脳血管攣縮による低吸収域が出現したかどうかで脳血管攣縮を判定し、また発症してから15日間の間に血清Na値が130以下を低ナトリウム血症とした。低ナトリウム血症は尿中の塩分喪失量を計算し、経口あるいは経管による食塩の投与(3-12g)と点滴内に10%NaCl液を混点(2-8g)して補正した。また同様の期間において39°以上の高熱が出現した症例は高熱群とし、さらに退院あるいは転院時のGOS (Glasgow Outcome Scale)を判定した。なおGOSについてはgood recovery 4, moderate disability 3, severe disability 2, vegetative state 1, death 0と得点化して比較検討した。点滴は約3000mlを基本とし、第1期は8時間おきに水分バランスを計算し、マイナスバランスに傾いた場合は輸液を補充し、第2期ではさらにそれでもマイナス傾向になる場合はバソプレッシンを0.1-5単位/時間にて持続点滴静注した。またスパズム予防のため、フマル酸ニゾフェノン(20mg/日)、塩酸ファシチジ

ル酸(90mg/日)を2週間静注した。また麻痺などの局所神経症状が出現した際にはスパズム症状と考え血漿増量剤(低分子デキストラン500ml)と塩酸ドブタミンによる昇圧を行った。なお第3期では2000年6月から2000年12月までは尿中のNaClが20g以上、あるいは尿量が3500ml以上あるいは血清ナトリウムが136以下になった場合、また2001年1月以降は血清ナトリウムが136以下になった場合にfludrocortison acetateを0.1-0.2mg内服させた。統計学的検討は得点化したGOSの比較にはMann-Whitney検定を用い、それ以外の臨床データの比較には χ^2 自乗検定とFisher検定を用い、危険率5%以下を有意とした。なおH-Kの各Gradesの比較の際、Grades 3, 4は重症例としてまとめた。

結 果

3つの時期においてグループ内では年齢、性別、動脈瘤の位置など臨床的特徴に差異を認めなかった(Table 1)。バソプレッシンは第2期では26例中18例(69.2%)に、第3期では31例中23例(74.2%)に使用した。また第3期では31例中23例(74.2%)に鉍質コルチコイドを投与した。

1. スパズム率について

第2期では全体でのスパズム率が50%と悪いが、統計学

Table 1 Characteristics of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage

Factors	Group 1	Group 2	Group 3
No. of patients	35	26	31
male	13	7	12
female	22	19	19
Mean age	57.4 ± 12.7	57.5 ± 13.4	57.8 ± 11.3
H & K grade			
2	20	12	19
3	13	9	9
4	2	5	3
Fisher Group			
2	11	3	6
3	23	20	23
4	1	3	2
Location of aneurysm			
AcoA	17	8	10
ACA	1	3	4
MCA	8	9	9
ICA	7	6	7
VBA	2	0	1

Statistical values are expressed as mean ± SD. ACA: anterior cerebral artery, ACoA: anterior communicating artery, ICA: internal carotid artery, MCA: middle cerebral artery, VBA: vertebrobasilar circulation.

Table 2 Incidence of vasospasm, hyponatremia, and hyperthermia

	Group 1	Group 2	Group 3
spasm	10 (28.6 %)	13 (50 %) #	7 (22.6 %) #
hyponatremia	2 (5.7 %) #1#2	11 (42.3 %) #1	9 (29.0 %) #2
fever	11 (31.4 %) #	2 (7.7 %) #	4 (12.9 %)

Incidence of vasospasm was statistically different between group 2 and 3 ($p < 0.05$).

Incidence of hyponatremia in group 1 was significantly lower than in group 2 and 3 ($p < 0.05$). Incidence of high fever was statistically different between group 1 and 2 ($p < 0.05$).

Table 3 Incidence of vasospasm in each H&K Grades and Fisher groups

H & K grade	Group 1	Group 2	Group 3
2	2 (10 %) #1	6 (50 %) #1#2	1 (5.3 %) #2
3	7 (53.8 %)	5 (55.6 %)	4 (44.4 %)
4	1 (50 %)	2 (40 %)	2 (66.7 %)
Fisher's CT	Group 1	Group 2	Group 3
2	0	1	0
3	10 (43.5 %)	10 (50 %)	6 (26.1 %)
4	0	2	1
total	10	13	7

In H&K grade 2, incidence of vasospasm was statistically different between group 1 and 2, and between group 2 and 3 ($p < 0.05$).

There was no statistical difference among each Fisher's groups.

的有意差は第3期との間にしか認められなかった (**Table 2**). さらに H-K Grade 別にスパズム率を検討してみると Grade 2 で第1期と第2期の間、第2期と第3期に有意差が認められた (**Table 3**). 一方 Grade 3, 4 については有意な差を認めなかった. また Fisher 分類の3において第3期でスパズム率の改善を認めるが有意なものではなかった (**Table 3**).

2. GOSについて

各群について grade 別に検討したが明らかな統計学的有意差は得られなかった (**Table 4**).

3. 低ナトリウム血症について

群間で比較すると第1期は第2期、第3期に対して有意に低ナトリウム血症の出現率が低かった (**Table 2**). grade 別に検討すると grade 2 では第1期は第2期に比べ有意に低ナトリウム血症の出現が少なく、また第3期は第2期に比べ低ナトリウム血症の出現が少なくなっている (**Table 5**). 一方 Grade 3, 4 では第3期のみ第1期に対して有意差が認められた (**Table 5**). また Fisher 分類の3に

Table 4 Outcome at the discharge or transmission following subarachnoid hemorrhage

H & K grade	Group 1	Group 2	Group 3
2	3.7 ± 0.47	3.25 ± 0.97	3.74 ± 0.45
3	2.69 ± 1.18	2.56 ± 1.01	2.33 ± 1.22
4	2.5 ± 0.71	2.4 ± 1.52	2 ± 2

There was no statistical difference among each groups.

Table 5 Incidence of hyponatremia in each H&K Grades and Fisher groups

H & K grade	Group 1	Group 2	Group 3
2	1 (5 %) #1	8 (66.7 %) #1#2	3 (15.8 %) #2
3	1 (7.7 %) #	3 (33.3 %)	5 (55.6 %) #
4	0 (0)	0 (0)	1 (33.3 %)
Fisher's CT	Group 1	Group 2	Group 3
2	0	3	1
3	2 (8.7 %)	6 (30 %)	7 (30.4 %)
4	0	2	1
total	2	11	9

In H&K grade 2, incidence of hyponatremia in group 1 was significantly lower than in group 2 and 3 ($p < 0.05$). In H&K grades 3 and 4, there was significant difference only between group 1 and 3 ($p < 0.05$). There was no statistical difference among each Fisher's groups.

おいて第1期は第2, 3期に対して低ナトリウム血症の出現が少なかったが有意差は認められなかった (**Table 5**).

4. 発熱について

第2期では第1期と比べ、39°以上の高熱を呈す症例が有意に少なかった. 一方第3期については有意差は得られなかったが、第1期に比べ低い傾向であった (**Table 2**).

考 察

今回バソプレッシンによる水分管理、鉍質コルチコイドによるナトリウム管理、薬剤性高体温抑制療法の導入というスパズム治療法の変更に沿って当院における臨床成績を検討してみた. 各時期を全体と比較するとスパズム率は第2期と第3期の間にのみ有意な差を認めるものの、第1期に対しては有意な変化を認められなかった. また低ナトリウム血症についてはバソプレッシン使用した第2, 3期では第1期に比べ有意に低ナトリウム血症の増加をきたした. したがって3期を全体で評価した場合、結局低ナトリウム血症をもたらしただけで、スパズムを改善できなかったことになる. これはスパズム率や臨床成績において鉍質

コルチコイド使用群と非投与群との間に統計的有意差を認めることができなかったHasan, 森らの報告と同様の結果であった⁴⁾¹¹⁾。一方H-K Grade別に検討してみた場合、軽症のH-K Grade 2では第2期においてバソプレッシンを使用することで低ナトリウム血症が66.7%にみられ、スパスム率も50%と増悪している。しかしその後鉍質コルチコイドを導入することで低ナトリウム血症、スパスム率ともに改善している。ただしそれは第2期に対して有意な改善であっても、第1期に対しては有意な改善になっていない。

第2期においてバソプレッシンは水を再吸収し、利尿を抑制するものの、ナトリウム排泄は抑制されないため、通常より高率に低ナトリウム血症をきたしたと推測される。従来より低ナトリウム血症例ではスパスム発生率が高いとされているが¹⁴⁾、このことを裏づけることになった。Hasanらはくも膜下出血においてナトリウムの喪失が血漿量の低下と相関し、血液の粘度を高め微小循環の障害することを指摘している⁴⁾。したがってナトリウム利尿により脱水傾向となり、スパスムが悪化した可能性が推測される。ところでバソプレッシン自体に末梢血管の収縮作用があるが、生物の種や血管の局在によっては拡張作用も有しており一定した見解はない¹³⁾。また第3期でもバソプレッシンを使用しているにもかかわらず、鉍質コルチコイドを導入したことでスパスム率が改善しており、バソプレッシンそのものでなく、むしろバソプレッシン使用による低ナトリウム血症が影響したと推測される。

さらにH-K Grade 3, 4において検討した場合、各期を通じてスパスム率は50%前後で大差なく、また低ナトリウム血症は第3期で若干低ナトリウム血症例が増大しているものの、H-K Grade 2に認められるような、明らかなバソプレッシン、鉍質コルチコイドの影響は認められない。すなわち重症例では水分、ナトリウム管理をしてもすでにくも膜下出血による一次的な障害があるため影響を受けないのかもしれない。森永らも軽症例で低ナトリウム血症と脳血管攣縮の関連性が強いことを述べている¹²⁾。またFisherの分類ではgroup 3においてH-K Grade 2のように各期で有意差を認めることができなかった。もともとFisherのGroup 3にはH-K Grade 2, 3が約半数ずつ含まれており特徴が不明確になってしまったのかもしれない。すなわち同じGroup 3でもくも膜下出血が洗い流されやすいものにくいものがあり、H-K Grade 2, 3の間に存在するくも膜下出血による一次的な障害の差を反映できなかったことが推測される。

一方GOSでは各期間あるいは各grade間においても有意差を見出せなかった。スパスム率において有意差が得られたとしても、それがGOSの結果に反映されていないこ

とになる。1つにはGOSの分類が大まかで詳細なADLや高次脳機能を反映していないことが原因と考えられる。またたとえスパスムが起きてもCT上の梗塞巣が症状の発現しない場所であればGOSに反映されないことになる。

くも膜下出血に応用されている低体温療法には脳動脈瘤手術中の脳圧排、一時的血流遮断などのダメージに対する脳保護の意味でのほか²⁾⁵⁾、脳血管攣縮期の血管攣縮予防や重症例の脳浮腫の軽減に術後に導入されているが⁶⁾⁷⁾、必ずしも有意な有効性を示すに至っていない。しかし高体温が臨床症状の悪化に関係することは脳卒中一般にいわれている¹⁰⁾ことから高体温を避けることは重要なことと考えられる。また薬理学的には炎症性のサイトカインの発現とプロスタグランジンの発生を抑制しスパスムの改善を期待するものである⁵⁾。今回の検討では薬剤性高体温抑制療法だけを検討したものではなかったがインドメタシンは明らかに平均体温を37°前後に下げ、非使用群にみるような39°以上の高熱の出現は少なくなった。しかしスパスム発生率とGOSからみた臨床成績は、水分管理の影響をさしひいても、特にGrade 3, 4では有意差はなかった。これは非ステロイド性抗炎症薬の直接的薬理作用の限界を示唆するものであった。なお副作用として消化管出血は認められなかったが、体重の少ない高齢者で数例、血圧の低下、尿量の低下を認めた。

現在重症くも膜下出血に対しては、低体温療法、さまざまな薬剤の投与、血管拡張術など種々のアプローチが試みられているが、各治療の長所を活かした集学的療法が望まれる。

結 論

1. バソプレッシンを利用した水分管理は低ナトリウム血症を増加し、特に鉍質コルチコイドを併用しないH-K Grade 2群ではむしろ脳血管攣縮を悪化させた。また同群では鉍質コルチコイドはナトリウム、水分管理に有効でスパスム率を改善した。
2. 重症くも膜下出血例(H-K Grade 3, 4)においては水分、ナトリウム管理はスパスム率、血漿ナトリウム値にはほとんど影響を及ぼさなかった。
3. 薬剤性高体温抑制療法は簡便で明らかにスパスム期の体温を低下させるものの有意な臨床成績の改善につながらなかった。

文 献

- 1) Biller J, Godersky JC, Adams HP Jr: Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 19: 1300-1305, 1998
- 2) Bradley JH, Michael MT, Adrian WG, et al: Mild hypothermia as a protective therapy during intracranial aneurys-

- mal surgery. *Neurosurgery* 44: 23-33, 1999
- 3) Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, *et al*: Circulatory volume expansion for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Cochrane Database, 2000
 - 4) Hasan D, Lindsay KW, FRCS, *et al*: Effect of fludrocortisone acetate in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 20: 1156-1161, 1989
 - 5) 神保洋之, 土肥謙二, 望月由武人, ほか: 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. 脳卒中の外科 29: 335-338, 2001
 - 6) Karibe H, Sato K, Shimizu H, *et al*: Intraoperative mild hypothermia ameliorates postoperative cerebral blood flow impairment in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 47: 594-601, 2000
 - 7) Karibe H, Zarow GJ, Graham SH, *et al*: Mild intraischemic hypothermia reduces postischemic hypoperfusion, blood-brain barrier disruption, brain edema and infarct volume after temporary focal ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 14: 620-627, 1994
 - 8) 小松洋治, 藤田桂史, 井口雅博, ほか: くも膜下出血の治療における脳低体温療法の検討. 脳卒中の外科 29: 16-20, 2001
 - 9) Marion DW, Obrist WD, Carlier PM, *et al*: The use of moderate therapeutic hypothermia for patients with severe head injuries. *J Neurosurg* 79: 354-362, 1993
 - 10) Megan MK, David WL, Andrew DF, *et al*: Hyperthermia in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery* 47: 850-856, 2000
 - 11) Mori T, Katayama Y, Kawamata T, *et al*: Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 91: 947-952, 1999
 - 12) 森永一生, 林 征志, 松本行弘, ほか: くも膜下出血後の低ナトリウム血症と脳血管攣縮. 脳神経 44: 629-632, 1992
 - 13) Suzuki Y, Satoh S, Kimura M, *et al*: Effects of vasopressin and oxytocin on canine cerebral circulation in vivo. *J Neurosurg* 77: 424-431, 1992
 - 14) Wijdicks EFM, Vermeulen M, Hijdra A: Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms. *Ann Neurol* 17: 137-140, 1985