重症くも膜下出血の治療 —ニカルジピン徐放剤を用いて—

糟谷 英俊¹, 恩田 英明², 氏家 弘¹, 山口 浩司¹
川島 明次¹, 谷 茂¹, 比嘉 隆¹, 加藤 宏一¹
久保田有一¹, 岡田 芳和¹, 堀 智勝¹

Management of Poor Grade Subarachnoid Hemorrhage: Using Nicardipine Pellets

Hidetoshi KASUYA, M.D.,¹ Hideaki ONDA, M.D.,² Hiroshi UJIE, M.D.,¹
Koji YAMAGUCHI, M.D.,¹ Akitsugu KAWASHIMA, M.D.,¹ Shigeru TANI, M.D.,¹
Takashi HIGA, M.D.,¹ Koichi KATO, M.D.,¹ Yuichi KUBOTA, M.D.,¹
Yoshikazu OKADA, M.D.,¹ and Tomokatsu HORI, M.D.¹

¹Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, and

²Kofu Neurosurgery Hospital, Kofu, Japan

Summary: Nicardipine prolonged-release pellets (NP) are made for implantation during surgery to prevent cerebral vasospasm. We retrospectively analyzed patients with a poor-grade subarachnoid hemorrhage (SAH) between October 1999 and September 2004. Among 125 surgically treated SAH patients, 34 belonged to WFNS grades 4 and 5 (male/female 13/21, the average age was 63, the ratio craniotomy/coil 26/8). Four to 12 NPs (16–48 mg of nicardipine) were placed along the respective artery (IC, A1, A2, A3, M1, M2, and M3) after clipping the aneurysm, where there was thick clot and therefore subsequent vasospasm was highly likely.

The intracranial pressure was monitored and treated with glycerin, ventricular drainage, external decompression, and/or barbiturate administration. Neither induced hypervolemia nor induced hypertension was used. A delayed ischemic neurological deficit was seen in 1 patient, but there were no cerebral infarctions due to cerebral vasospasm. Angiography performed on days 7–12 revealed no vasospasm in any arteries close to where the NPs were placed. The outcome after 3 months was good in 7, moderately disabled in 13, severely disabled in 7, vegetative state in 2, and 5 patients had deceased.

The NP is an effective, simple, and safe prophylactic treatment to prevent vasospasm when a surgical procedure is chosen to treat ruptured aneurysms of poor-grade SAH patients.

Key words:

- aneurysm
- poor-grade
- subarachnoid hemorrhage
- cerebral vasospasm

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 34: 274–279, 2006

¹東京女子医科大学 脳神経外科, ²甲府脳神経外科病院(受稿日 2005. 11. 24)(脱稿日 2005. 1. 20)[連絡先: 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学 脳神経外科 糟谷英俊] [Address correspondence: Hidetoshi KASUYA, M.D., Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan]

はじめに

重症くも膜下出血の手術・管理の難しさは、急性期に脳浮腫が存在し、頭蓋内圧が高いことによる。脳浮腫のため、髄液 drainage をおいても手術が難しく、脳挫傷を作りやすい。そのため、さらに脳浮腫を助長させることになる⁷⁾。また、脳浮腫のために、積極的な脳血管攣縮対策も困難となる¹²⁾¹³⁾。一般的に用いられている hypervolemic hypertensive 療法は、重症例に合併する脳浮腫、肺水腫を助長するため、注意が必要となる。血管拡張薬の使用も慎重にならざるを得ない。重症くも膜下出血では脳血管攣縮をいかに予防・治療していくかは重要な問題である。

ニカルジピン徐放剤 (nicardipine prolonged-release pellet, NP) は、イヌを用いた実験研究を経て、1999 年の 10 月から東京女子医科大学の倫理委員会の承認のもと、これまでに 100 例以上のくも膜下出血患者に使用してきた。この経験から、ニカルジピン徐放剤の作用に関して明らかと考えられる点は、① NP を目的の血管のそばに留置すると、この血管に攣縮は起こらない、② 留置した NP から離れた血管にはほとんど効果はない、③ 副作用は認めない、の 3 点である⁴⁾⁶⁾。

今回、重症くも膜下出血の脳血管攣縮の予防・治療・管理に焦点をあて、これまでわれわれの行ってきたニカルジピン徐放剤の効果について報告する。

対象と方法

ニカルジピン徐放剤の作成

PLGA (PLG1600 ML; molecular weight 4000, lactic acid ratio 0.5, Taki Co.) を 900 mg と nicardipine free base 100 mg を dichloromethane 10 ml に溶解し、dichloromethane を蒸発させ、残りを乾燥させた。乾燥させた粉 40 mg を内径 2 mm の Teflon tube に入れて stainless steel cylinder にて 35–40 度で加熱し、100 kg/cm² で圧縮する。こうしてできたベレットは nicardipine 4 mg を含む。ガンマ線 (日本照射サービス) にて滅菌を行った。この製剤の薬物放出率などの検討に関しては、これまでの報告の通りである⁴⁾⁶⁾。

ニカルジピン徐放剤の適応基準と留置方法、効果判定

原則として、Fisher 分類 group 3 で、脳血管攣縮が起こりそうな症例に使用する。急性期手術症例で、clipping に続いて、剥離した脳槽の、脳主幹動脈 (内頸動脈、前大脳動脈、中大脳動脈) の脇に並べるようにして留置する。後頭下開頭症例には用いない。発症後 7–12 日に脳血管撮影を行って、脳血管攣縮の程度を確認する。

Table 1 Clinical data for 34 poor-grade subarachnoid hemorrhage patients in 4 years (Oct. 1999–Sep. 2004)

		No.
Age	–60	16 (9)
	–70	9 (5)
	71–	9 (7)
WFNS grade	4	22 (15)
	5	12 (6)
CT on admission (Fisher)	Group 2	2 (1)
	Group 3	29 (20)
	Group 4	3
Location of aneurysm	Anterior	25 (21)
	Posterior	9
Total		34 (21)

() indicates the number of patients treated with nicardipine pellets.

治療方針

くも膜下出血と診断した場合、脳幹反応の維持されている症例に対して根治手術を行う方針とした。外来にて挿管し、呼吸管理を行って、脳血管撮影を行う。根治手術前に髄液 drainage はおかない。posterior circulation の脳動脈瘤は、coiling を第一選択とした。開頭症例では、手術中脳室 drainage と頭蓋内圧 monitor をおく。頭蓋内圧管理は、脳室 drainage, glycerin, mannitol などの浸透圧利尿剤を全例で使用し、これでコントロールできない場合は、外減圧術、barbiturate 療法を用いる。早期より経静脈栄養を使用し、低 albumin 血漿、貧血にはそれぞれ、albumin 製剤、輸血を用いる。循環血液量を DDG analyzer を用いて測定し、循環血液量の維持に努める⁵⁾。Hypervolemia hypertension 療法は行わない。

対象症例

ニカルジピン徐放剤導入 (1999 年 10 月) から 2004 年 9 月までの 4 年間で経験した重症例について検討した。根治術を行ったくも膜下出血患者 125 例のうち、WFNS grade 4, 5 の重症例は 34 例、男性 13 例、女性 21 例、平均年齢は 62 (32–79) 歳であった (Table 1)。21 例に、開頭 clipping 後に攣縮が起こりそうな血管 (IC, A1, 2, 3, M1, 2, 3) の脇に NP4–11 本 (16–44 mg) を留置した。6 本までが 8 例、7–9 本が 9 例、10 本以上が 4 例であった。また、留置部位は、interhemispheric の AC (A1A2A3) が 5 例、片側の AC (A1A2) と MC (M1M2M3) 留置したのが 11 例、両側が 5 例であった。使用しなかったのは、coil を用いて瘤を処置した椎骨脳底動脈瘤例 8 例、脳内出血のみで脳血管攣縮のリスクが低いと考えられた 3 例、脳浮腫がきわめて強く、

Table 2 Nicardipine pellets used for 21 poor-grade patients

		No.
Exclusion	VA aneurysm (coiling)	8
	Severe edema	2
	Fisher group 4	3
Total		13
Number of pellets	-6	8
	7-9	9
	10-	4
Location of pellets placed		
	AC (interhemispheric)	5
	Unilateral AC and MC	11
	Bilateral AC and MC	5
Total		21

手術中延命は難しいと判断した2例であった(**Table 2**)。頭蓋内圧のコントロールに6例で外減圧術、8例で barbiturate 療法を行った。

結 果

5例は、7日以内に死亡したため、脳血管攣縮の評価はできなかった。これらはすべてNP非使用例であり、このうち2例は側頭葉の血腫が大きく手術後脳ヘルニアにより死亡した。3例はcoiling症例であった。死亡例5例を除く29例のうち2例は手術後脳血管攣縮時期に脳血管撮影が行われなかった。27例において、脳血管撮影上の脳血管攣縮を評価した。2例で強い脳血管攣縮を認め、このうち1例が症候性となった。11例に軽度の脳血管攣縮を認めた。残りの14例には脳血管攣縮は認めなかった。脳血管攣縮による脳梗塞は1例もなかった。脳血管撮影を行っていない2例では、遅発性の神経症状は認めなかった。また、これらのうちNPを留置した症例21例(20例で脳血管撮影を施行)では、1例で強い脳血管攣縮を認め、9例に軽度の脳血管攣縮を認めた。残りの10例には脳血管攣縮は認めなかった。血管撮影上脳血管攣縮を認めたいずれの症例においても、NPをおいた近傍の血管には脳血管攣縮はなく、若干拡張している場合もあった。症候性に到った例はなかった。NPによると考えられる副作用はなかった(**Table 3**)。

急性期に肺炎の合併が3例、静脈血栓症が1例、腎機能障害が1例にあった。開頭術、coilingの合併症は、7例(20%)に認めた。その内訳は、clippingによるA2のocclusion 1例、perforator障害1例、脳のretractによる脳挫傷2例、静脈性梗塞1例、coilingによるSCAのocclusion 1例、再出血1例であった。これら34例の転帰(3カ月)はGR 7例、MD 13例、SD 7例、V 2例、D 5例であった(**Table 4**)。grade 4の22例では、independent rate

Table 3 Angiographical and clinical cerebral vasospasm in 34 poor-grade subarachnoid hemorrhage patients

Angiographical spasm	No.
Severe	2 (1)
Mild	11 (9)
No	14 (10)
Not done	7 (1)
Total	34 (21)
DIND	No.
Yes	1
No	28 (21)
Not evaluated	5
Total	34 (21)

DIND indicates Delayed ischemic neurological deficits. () indicates the number of patients treated with nicardipine pellets.

Table 4 Three-month outcome in 34 poor-grade patients

Grade	Good	MD	SD	Vegetative	Dead	Total
4	7 (5)	10 (9)	2	1 (1)	2	22 (15)
5	0	3 (1)	5 (5)	1	3	12 (6)
Age						
-60	4 (3)	7 (5)	3 (1)	0	2	16 (9)
-70	2 (2)	3 (2)	1 (1)	1	2	9 (5)
71-	1	3 (3)	3 (3)	1 (1)	1	9 (7)
Total	7 (5)	13 (10)	7 (5)	2 (1)	5 (0)	34 (21)

() indicates the number of patients treated with nicardipine pellets.

(Good + MD)は77%で、grade 5では25%であった。年齢別でみると、60歳まで、70歳まで、71歳以上のindependent rateは、それぞれ、68%、55%、44%であり、年齢とともに、転帰は悪くなる傾向にあった。転帰不良因子は全例、発症時脳損傷か、手術あるいはcoilingによる脳損傷が合併したものと考えられた。実際の症例を図で示した(**Fig. 1, 2**)。

考 察

今回の検討では、NPを使用した21症例に死亡例はなく、脳血管攣縮による遅発性の虚血症状や脳梗塞をきたした症例もなかった。脳血管撮影を行った20例のうち1例で強い攣縮を認めたが、残りは軽度の攣縮か、攣縮は認めなかった。血管撮影上脳血管攣縮を認めたいずれの症例においても、NPをおいた近傍の血管には攣縮はなかった。副作

Fig. 1 A 32-year-old male patient (WFNS grade 4) underwent clipping of an anterior communicating artery aneurysm (lower left) through a right pterional approach. 10 nicardipine pellets were placed along the right middle cerebral artery (MCA) (M1 and M2) and the bilateral anterior cerebral artery (ACA) (A1 and A2). The intracranial pressure was monitored and adjusted by the administration of glycerin, placement of a ventricular drainage, external decompression, and barbiturate therapy (upper middle). Angiography on day 8 showed no vasospasm (lower right); CT scan on day 30 showed no infarction (upper right). Outcome after 3 months: moderate disability.

用もなかった。以上から、NPは重症くも膜下出血の脳血管攣縮予防にもきわめて有効であるといえる。最終的な判断は、randomized controlled trialを待たねばならないが、NPを留置した近傍の血管には脳血管攣縮は認めないことから、効果は明らかである。

重症くも膜下出血の脳血管攣縮予防・治療は、頭蓋内圧の上昇のため、積極的に行う場合はリスクを伴う。脳血管攣縮の原因であるくも膜下の血腫除去には、手術で機械的に除去する方法とurokinaseなどを還流させて溶かしだす方法があるが、ともに重症例では難しい場合が多い。また、脳血管攣縮治療として、hypervolemic hypertensive療法は一般的に用いられているが、頭蓋内圧を上昇させ、肺水腫などの合併症を悪化させる可能性がある¹²⁾¹³⁾。また、血管拡張薬の動脈内投与も、急に頭蓋内の血管を拡張させ、頭蓋内圧を上昇させる可能性がある。NPは脳血管攣縮が起こりそうな血管の脇に留置するだけで、ほぼ確実にその血管の脳血管攣縮を予防できる。頭蓋内圧を上昇させる心配もない。

NP療法にも限界があるのは事実である。まず、NPは留置した脇の血管には効果があるが、離れた血管にはほと

んど効果がない。片側のSylvius裂に局限するくも膜下出血はよい適応となるが、瀰漫性に広がる血腫の場合には、脳梗塞に到るような脳血管攣縮を予防できない可能性もある。また、今回、片側のpterional approachで両側のACMC領域に留置した症例が5例あったが、特に、重症で脳浮腫がある場合には、留置することが脳挫傷などの合併症を引き起こす可能性もでてくる。NPは開頭術を根治術に選んだときのみに使用可能な薬剤である。最近では、重症例にはcoilingを根治術として選択する場合も増えている。coilingを選んだ場合にはこの薬剤は使用できない。

今回のわれわれの治療成績は、来院時に脳幹反応が存在すればすべて根治術を行った場合の成績である。根治術を行わなかった症例は全例死亡している。1990年、Bailesらの報告以来¹⁾、重症くも膜下出血患者の手術適応決定に、脳室drainageをまず行い、症状改善がみられるか、脳圧がコントロールできれば根治術を行うという方針をとる報告が多い¹⁻³⁾⁹⁻¹¹⁾¹⁴⁻¹⁶⁾。しかし、脳室drainageを行うことで、再出血を誘発することは明らかであり、われわれはこの治療方針はとっていない²⁾³⁾⁷⁾。重症例ではdrainageにおいても効果は一時的で、頭蓋内圧は変化がないとの報告

Fig. 2 A 54-year-old female patient (VFNS grade 5) presented with a thick clot in the right Sylvian fissure from a right internal carotid posterior communicating artery aneurysm (upper left, lower left). Eleven pellets were placed at M1 bilaterally of the middle cerebral artery (MCA), at A1 and A2 of the anterior cerebral artery, and the right M2 of the MCA. The edema was so severe that decompressive craniectomy had to be performed (upper middle). On day 10 there was no vasospasm on angiography (lower right), on day 30 there was no infarction related to vasospasm (upper right). Neurological status after 3 months: severe disability.

もある⁷⁾。これまでに controlled trial はないため、症状の改善は、drainage によるものなのか自然経過なのかはわからない。

今回の検討では、grade 4 の治療成績は、independent rate (GR+MD) は 77% とほぼ満足できる結果であった。一方、grade 5 に関しては、GR はなく MD が 25% のみであった。積極的に治療しなかった症例は全例死亡していたが、grade 5 の治療適応については再考する必要がある¹¹⁾。

今後、重症例では、根治術を選択する場合、開頭術による脳損傷を考慮して、coiling を選んだほうがよいかも知れない。実際、われわれも、脳梗塞に到る脳血管攣縮が少なく、手術よりも coiling が容易と考えられる posterior circulation 脳動脈瘤に対しては、coiling を選択している。幸い、脳血管攣縮による脳梗塞は経験しなかった。coiling を anterior circulation 症例にも第一選択とする場合は、この薬剤は使用できない。脳血管攣縮は、重症例に高率で合併するわけではなく、脳槽の血腫の量に比例する⁸⁾。そのため、NP は脳内血腫や、脳槽の血腫を手術的に除去する

必要がある症例や、手術が容易で脳血管攣縮の high risk 群にはよい適応となるだろう。

結 論

NP は重症くも膜下出血患者においても、開頭手術を脳動脈瘤根治術として選んだ場合、脳梗塞をきたすような脳血管攣縮を予防する、有用で安全な治療薬である。

ニカルジピン徐放製剤を実際に作成していただいている、東京女子医科大学 薬剤部 製剤室 土谷隆紀先生とスタッフの方々に深謝いたします。

文 献

- 1) Bailes JE, Spetzler RF, Hadley MN, *et al*: Management morbidity and mortality of poor-grade aneurysm patients. *J Neurosurg* 72: 559-566, 1990
- 2) Duke BJ, Kindt GW, Breeze RE: Outcome after urgent surgery for grade IV subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 50: 169-173, 1998
- 3) Gumprecht H, Winkler R, Gerstner W, *et al*: Therapeutic

- management of grade IV aneurysm patients. *Surg Neurol* 47: 54-59, 1997
- 4) Kasuya H, Onda H, Takeshita M, *et al*: Efficacy and safety of nicardipine prolonged-release implants for preventing vasospasm in humans. *Stroke* 33: 1011-1015, 2002
 - 5) Kasuya H, Onda H, Yoneyama T, *et al*: Bedside monitoring of circulating blood volume following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 34: 956-960, 2003
 - 6) Kasuya H, Onda H, Sasahara A, *et al*: Application of nicardipine prolonged-release implants: Analysis of 97 consecutive patients with acute subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 56: 895-905, 2005
 - 7) 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: 39-49, 1996
 - 8) Macdonald RL, Rosengart A, Huo D, *et al*: Factors associated with the development of vasospasm after planned surgical treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 99: 644-652, 2003
 - 9) Nowak G, Schwachenwald R, Arnold H: Early management in poor grade aneurysm patients. *Acta Neurochir* 126: 33-37, 1994
 - 10) Rordorf G, Ogilvy CS, Gress DR, *et al*: Patients in poor neurological condition after subarachnoid hemorrhage: early management and long-term outcome. *Acta Neurochir* 139: 1143-1151, 1997
 - 11) Seifert V, Trost HA, Stolke D: Management morbidity and mortality in grade IV and V patients with aneurismal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir* 103: 5-10, 1990
 - 12) Shimoda M, Oda S, Tsugane R, *et al*: Intracranial complications of hypervolemic therapy in patients with a delayed ischemic deficit attributed to vasospasm. *J Neurosurg* 78: 423-429, 1993
 - 13) Solenski NJ, Haley Jr EC, Kassell NF, *et al*: Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A report of the multicenter, cooperative aneurysm study. *Crit Care Med* 23: 1007-1017, 1995
 - 14) Spetzger U, Gilsbach JM: Results of early aneurysm surgery in poor-grade patients. *Neurol Res* 16: 27-30, 1994
 - 15) Steudel WI, Reif J, Vogas M: Modulated surgery in the management of ruptured intracranial aneurysm in poor grade patients. *Neurol Res* 16: 49-53, 1994
 - 16) Suzuki M, Otawara Y, Doi M, *et al*: Neurological grades of patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage improve after short-term pretreatment. *Neurosurgery* 47: 1098-1105, 2000