くも膜下出血治療の現状と今後の治療戦略

石川 達哉

Treatment Strategy for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (Today and Future)

Tatsuya ISHIKAWA, M.D.

Department of Surgical Neurology, Research Institute for Brain and Blood Vessels-Akita, Akita, Japan

Summary: Craniotomy and clipping have been the gold standard for treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH). From my personal experience, all-over surgical results from craniotomy have not improved, even though surgical skills have improved greatly. Fifteen years has past since endovascular coil embolization became another option. From the result of ISAT, the endovascular coiling appeared to be a robust surgical technique. We are convinced that surgical clipping and endovascular coiling will play a complementary role in the treatment for aneurysm SAH and will improve patients' outcome. Given that younger neurosurgeons experience fewer cases of craniotomy and clipping surgery, a training system is essential to pass on clipping surgery skills.

Each particular patient suffers problems that may worsen their outcome such as preoperative cardiopulmonary problems, delayed vasospasm, and high age.

Careful management suitable to the condition of each patient will be necessary to produce a satisfactory outcome.

Key words:

- subarachnoid hemorrhage
- clipping
- embolization
- vasospasm

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 36: 259-264, 2008

はじめに

われわれはくも膜下出血(以下SAHと略す)すなわち多くの場合破裂脳動脈瘤の治療において、すでに1960年代からの歴史を持つ開頭クリッピング術を有しており、顕微鏡手術を加えて、その有効性は証明されている³⁾。それに加えて、15年ほど前から、コイル塞栓術が登場してきた³⁾。これは開頭手術では侵襲が大きかったり、アクセス困難な動脈瘤があるという欠点を補完し、さらにいまや日進月歩の治療技術の進歩により、破裂脳動脈瘤の標準的な治療に変わりつつある¹¹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。これらの治療技術の拡大や進歩によって、SAHの治療はいかに変貌し、治療成績はどの

ように改善しているのか、また今後の見通しはどうか、などについて私見を交えながら概説する。

破裂脳動脈瘤全体の治療成績はどうなっているか

治療技術の進歩に伴うSAHの治療成績の向上は、個別の症例からは実感されることもあるが、全体をまとめてみるとあまり変化がない。今回は対象として、私が経年的に治療に一部関与した3施設のデータを比較した。これらの施設ではSAHの治療として開頭クリッピング術が主流であり、コイル塞栓術はごく一部に限られた。患者の搬送体制、重症例の比率、背景の人口や高齢者の比率など、やや背景の異なる次の3つの施設である。1. 旭川赤十字病院

Table 1

	n	WFNS I-III	WFNS IV-V
Asahikawa (1996-2000)	315	61%	39%
Nation wide survey (2003)	7578	68%	32%
Sapporo (2004)	130	69%	31%
Akita (2005-2006)	92	80%	20%

WFNS I-V	n	independent	dependent or dead
Asahikawa (1996-2000)	315	73%	27%
Nation wide survey (2003)	7578	66%	34%
Sapporo (2004)	130	82%	18%
Akita (2005-2006)	92	68%	32%

WFNS I-III	n	independent	dependent or dead
Asahikawa (1996-2000)	192	92%	8%
Nation wide survey (2003)	5134	81%	19%
Sapporo (2004)	90	87%	13%
Akita (2005-2006)	74	78%	22%

(Asahikawa (1996-2000)) : 1996年1月～2000年12月に開頭クリッピング手術を行ったSAH 315例(年齢:19-89(平均 61.0 ± 13.1)歳, 男106, 女209), 3カ月後のADLをGOSにて評価した⁷⁾. 2. 北海道大学とその関連施設(Sapporo (2004)) : 2003年4月から1年間に経験した全SAH症例154例(年齢:23-95(平均 62.9 ± 14.2)歳, 男50, 女104)のうち, 根治治療(開頭術121例, コイル塞栓術9例)を行った130例において, 3カ月後のADLをmRKSにて評価した. 3. 秋田脳血管研究センター(Akita (2005-2006)) : 2005年1月～2006年12月まで全SAH106例(年齢26-91(平均 60.9 ± 13.8)歳, 男41, 女65)のうち, 根治治療を行った92例(開頭術87, コイル塞栓術5)の退院時のADLをmRKSにて評価した. なお, いずれの施設でも脳血管障害を専門としている脳神経外科専門医によって治療が行われた. 対照として2003年に日本脳神経外科学会によって行われた369施設7578例の破裂脳動脈瘤に対する開頭術の成績を用いた(Nation wide survey (2003))⁵⁾. またこれらの群において, WFNS grade I-IIIとIV-Vの症例の割合, またSAHの全症例とWFNS grade I-IIIの軽症例における治療後のADL(評価の時期は異なるが, 自立, あるいは介助または死亡の割合)を比較し, **Table 1**にまとめた. 施設間での重症例の比率が異なることなどから解釈は難しいが, この10年間で着実に進歩がみえるという結果ではない. AsahikawaとSapporoのデータは3カ月後のADLの評価をしており, AkitaやNation Wide Surveyに比べ成績は良いが, Akitaではリハビリ転院が必要な症例では, 本格的リハビリを行う前の退院時に評価しているためにdependentの比率が高くなっている. 評

価時点でdependentでもリハビリ後にindependentとなる症例は実際には多い. Nation wide surveyでも退院時の評価であり⁵⁾, これが他の2つのデータとの食い違いを生んでいるのかもしれない. なおISATの評価は1年後のADLを評価している¹⁴⁾. いずれにしてもWFNS grade I-IIIの軽症のSAH例であれば開頭クリッピング術が主体の治療でも, 一定の時期には約80%がindependentな状態になるという結果である.

それではコイル塞栓術を得たことで治療成績は変化したのだろうか. ISATで得られたものは, 1年後にmRKS 0-2までの予後となる患者の比率が, コイル塞栓術では76.3%であり, 開頭クリッピング術の69.4%を有意に上回るという事実であった¹⁴⁾. その中でISATに加わった症例は, WFNS grade I-IIIにはいる軽症例がほとんどを占めるので, 軽症例での治療成績が多く反映されているという解釈であった. ISATのデータでは対照となった開頭手術の成績が良くないなどの批判も少なからず存在し, 確かに上に示したわれわれの軽症例の手術成績(発症3カ月ではほぼ80%以上でindependentになる)と比べても, けっして良いとはいえない. コイル塞栓術の一番の問題は再出血と, 再開通による再治療の必要性である. にもかかわらず最近のISATの追跡調査ではこのコイル塞栓術のADLにもたらす優位性は, 少なくとも7年間は続くという結果である¹⁵⁾. またCARATの研究結果ではコイル塞栓術後の再出血の確率はISATの結果ほどは高くはなく, 再治療を要するものは多くなるという結果である²⁾.

しかしコイル塞栓術を第一に選択している施設ではWFNS grade I-IIIではコイル塞栓術と開頭手術をあわせて90%程度がmRKS 0-2の範囲に回復するという結果もあり²³⁾, コイル塞栓術の併用による適切な治療modalityの選択が今後大いに期待されるところである. 特に動脈瘤の部位や大きさ, などその治療に関わる得意・不得意を十分に検討したうえで, どちらで治療すべきかを決定すべきで, 2つの治療modalityは競合ではなく, 補完的な役割を持つべきだという主張がされている¹¹⁾. 開頭手術の治療技術は改善していると思われるが, 高齢者の増加と同じく重症例の増加によって, 全体としてみれば治療成績には技術の改善が反映されなくなる¹³⁾. またコイル塞栓術という高齢者や重症例に対して特に有利と思われる治療選択肢が増えたことで, 新たな治療の可能性は増加しつつある. しかしコイル塞栓術ではなお, 再出血・再治療に関しては留意すべきである²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾. コイル塞栓術では破裂脳動脈瘤を処置しえたかどうかは確信が得られないこと, また10%程度で内側から血栓によって止血されている動脈瘤があり, こういった動脈瘤では血栓の消退に伴い動脈瘤の再開通は必然的にありうることである⁸⁾. 常に治療の長

Fig. 1 (Case 1) A 59-year-old woman suffered subarachnoid hemorrhage of WFNS grade V. The CT scan (upper left) shows diffuse SAH clot with temporal intracerebral hematoma, and the right carotid angiogram (upper middle) shows middle cerebral artery aneurysm. She had neurogenic pulmonary edema by chest X-ray (lower left) with low saturation (91%) and low PaO₂: 62 mmHg. Transthoracic Echo cardiograms also demonstrated Takotsubo-cardiomyopathy with ejection fraction at 30%; When compared ventricular wall movement between diastolic (upper right) and systolic stage (lower right), little contraction can be observed at cardiac apex. Her cardiac function recovered at the next day and she underwent craniotomy and clipping. She fully recovered and returned to previous job.

所・短所を頭に入れ、十分なインフォームドコンセントを得ながら、個別によく考えながら治療方法を選択していく必要がある。

開頭手術に確実に残されるものとして、血腫型の動脈瘤や大型の動脈瘤、血栓化動脈瘤など、難しい条件下での難しい手術が相対的に増加することだろう。こういった症例に各術者が少ない経験数から立ち向かわざるを得ないことを克服するには、後から述べるようにより充実した教育システムを完備するしかないのかもしれない⁶⁾。

周術期管理の諸問題はどうなっているか

全身病としてのくも膜下出血の認識

SAH発症時の心電図変化や肺水腫の合併は転帰を悪化させる要因として注目されていたが、最近はいよいよ全身合併症に関し注目されるようになってきている。SAHの合併症としての発熱・貧血・高血糖は有意に死亡率と機能予後に関連することが知られており、その補正の重要性が指摘されている²¹⁾。またタコツボ型心筋症は心尖部心筋の

無・寡動が生じ、心拍出量が低下し、肺水腫も合併する病態である¹⁾¹²⁾。秋田脳研でもタコツボ型心筋症は1997–2006では2.7% (20/740)で、WFNS grade IV・Vの重症例が20例中14例と70%を占めた。しかし重症例が多いにもかかわらずmRKS 2までの良好な転帰となる症例が13例(65%)と多く、脳への一次的な損傷よりも、心拍出量の低下や合併する肺水腫が重症化の原因となっていると思われる。心機能は48時間程度でejection fraction 50%以上に改善する症例がほとんどであるため、心機能や肺機能の回復を待って治療を行うことで、良好な転帰が期待できる。case 1 (Fig. 1)のように、こういった病態が重症例を中心に隠れていることを考えて治療に臨む必要がある。われわれは循環器科医師との協力のもと経胸壁の超音波検査はSAH患者の初期評価としてルーチンに行うようにしており、有用性が高いと考えている。

症候性脳血管攣縮の現状

脳血管攣縮の治療成績に関しては、原因の解明や新しい

Fig. 2 (Case 2) A 70-year-old woman had subarachnoid hemorrhage of WFNS grade IV due to rupture of anterior communicating artery aneurysm. She experienced deterioration of consciousness and MRA show the stenosis of left middle cerebral artery (left). She received hyperdynamic therapy with the use of dobutamine, and her blood pressure then decrease. Echo cardiogram revealed hypertrophic obstructive cardiomyopathy and use of dobutamine cause hypotension because of the stenosis from left ventricle. Therefore we gave up the hyperdynamic therapy on her, and consequently she suffered cerebral infarction on the CT scan taken at 10 days after onset of subarachnoid hemorrhage (upper and lower right).

Table 2

	n	Symptomatic vasospasm	Cerebral infarction due to vasospasm
Asahikawa (1996–2000)	302	19%	11%
Sapporo (2004)	127	28%	10%
Akita (2005–2006)	91	29%	11%

治療薬・治療手段の開発にもかかわらず、めだって劇的な改善は得られていない。Kodamaらのirrigationによる脳血管攣縮の発症率2.8%という目標とすべき数字はあるが⁹⁾、Senらの報告でも脳血管攣縮により7%の患者が死亡し、他に7%が重大な後遺症を生じるとされている²⁰⁾。開頭手術と異なり生理的なくも膜の状態が保持されることで症候性脳血管攣縮の発生が抑制できることが期待されたコイル塞栓術も、Meta-analysisの結果ではその頻度に差がないというのが現状である¹⁹⁾。

症候性脳血管攣縮の頻度は先に述べた3つのグループにおいて、症候性脳血管攣縮の発生とそれにより脳梗塞に至ったかどうかの比率をみると以下のTable 2のようであり、成績にここ何年か変わりがなかった。これらの施設では塩酸ファスジルの使用、ドブタミンの使用、早期のくも膜下血腫の排除などは共通しているが、治療・予防の方針

には差異もある。たとえば、Asahikawa・Sapporoでは積極的に中心静脈カテーテルを入れ、圧を測定しながら、貧血の補正やコロイド溶液などを積極的に行ってきた。一方でAkitaでは発熱の原因である中心静脈カテーテルは留置せず、貧血や低アルブミン血症も脳血管攣縮の治療としては積極的には補正せず、早期の経管または経口の栄養摂取に重点を置いている。なおPTRや塩酸ファスジルの選択的動注はすべての施設で必要に応じて行われた。これらの治療の差が成績に反映されていないのは、治療の違いが有利に働いたり、不利に働いたりする患者がそれぞれ一定の割合で存在するからであろう。

症候性脳血管攣縮の1つの側面として、血管攣縮期の心肺機能の低下があげられる。これに対しドブタミンによるhyperdynamic therapy⁴⁾などの治療などがなされているものの、どうしても画一的となり、細かなパラメータに基づいての循環呼吸管理が併用されていないことも脳血管攣縮が克服できない1つの要因であろう。最近、武藤らはPiCCOによる循環の管理により、正確な循環容量・肺水分量が測定できることを明らかにし、SAH後の心機能の評価に有用で、脳血管攣縮時の管理に有用であることを報告している¹⁷⁾。SAH後の症候性脳血管攣縮の時期には循環容量を増やし、心機能を上げることが必要とされ、そういった治療がなされてきたが、なかにはcase 2 (Fig. 2)の

ように hyperdynamic therapy により，左室流出路の狭窄が起こったり，かえって心機能が悪化する例も存在する。われわれは循環器科医師との協力のもと，超音波による心機能の評価を行いながら，患者管理を行っている。各施設でこういった画一的な治療では解決できない症例が個別に評価され，きめ細やかな心機能に応じた治療がなされなければ症候性脳血管攣縮の治療成績が改善することは期待できないのかもしれない。

高齢者 SAH の増加

日本社会は急速な高齢化社会を迎え，特に秋田県は日本の平均よりずっと進んだ形で高齢化社会を迎えている。高齢者は SAH が重症化することが多く，治療による合併症も多く，全身合併症をきたしやすく，心機能があがらないために脳血管攣縮に対する治療がうまくいかず，またいったん何か起こると回復する余力もない。case 3 (Fig. 3) のような高齢者の治療の難しさは世界的にも指摘されているが²⁰⁾，今後どうしていったらよいかという解決策は，欧米から学ぶことは難しく，むしろ秋田県や日本から世界に発信していく責任があるものである。今後治療適応を含めて十分に議論を行う必要があると思われる。

教育の問題(治療技術習得の問題)

脳神経外科医はくも膜下出血から多くを学んで成長する。救急の対応，全身管理(循環・脳脊髄液)，脳血管撮影，手術手技，術後管理，そして脳虚血への対応もすべてくも膜下出血が教えてくれる。

開頭手術症例が減ることは，確実に経験できる症例を減じることになるので，手術治療とその後の管理の技術の後退につながりかねない。開頭手術に比べコイル塞栓術は learning curve が早く，熟達するのに必要な症例数は少ないとされるので，コイル塞栓術の術者が多くなる条件は整っている。しかし，先にも述べたようにこの両者の治療はとってかわられるものではなく，むしろ補完的なものである¹¹⁾。難しい動脈瘤の治療は当分は開頭術に残されるだろう。その意味で効率の良い教育方法や，経験の伝え方がきわめて重要である⁶⁾。教育の問題は最近では学会でも取り上げられることが多くなっているし，欧文論文でも動脈瘤手術への若い研修医の手術への参画は大いに奨励されている¹⁶⁾²³⁾。しかしすべての脳神経外科医が開頭クリッピング術に習熟することは，医療技術が機能分化・高度化してきたこの時代においては，症例数や機会の問題からもはや不可能になってきており，限定された術者がこの技術を継承していくべき時代になってしまったのかもしれない⁵⁾。

SAH の特殊性として，特に脳血管攣縮期の管理を通じ

Fig. 3 (Case 3) A 86-year-old woman suffered subarachnoid hemorrhage of WFNS grade II due to ruptured right internal carotid artery aneurysm. CT scan at the admission (upper left) show diffuse subarachnoid clot at the basal cisterns, and lateral view of the right carotid angiogram (upper right) demonstrated aneurysm at the bifurcation from the posterior communicating artery. She immediately underwent craniotomy and clipping, and recovered from anesthesia. The next day her consciousness was alert, but within a few days she became lethargic because of hyponatremia and subdural hygroma. After these events, she has not been recovered from many problems such as malfunction of ventriculo-peritoneal shunt, where the tip of the ventricle catheter was inserted into the inferior horn of the lateral ventricle as shown in the CT scan taken 1 month after the onset (lower right and left). She was bed-ridden (mRKS 5) when she was transferred to another hospital at 2 months after the onset.

て，術後管理に対する熱意が非常に患者の予後に関わるという事情がある。その意味では若い医師が責任感をもって術後管理を行えるように，初期治療に積極的に参画してもらわなければならない。多少時間を要することや，CTで低吸収域がでる頻度が高くなっても，予後を低下させるものでない限りでは，若い先生に積極的に手術をやってもらうほうがよいのかもしれない。また指導医も指導に熟練し，指導のやり方を磨く必要があり，相乗的効果を期待したい。しかし現在の指導医には臨床上の多様な業務に追いやられ，さらにいくら手術や術後管理の教育を一生懸命行っても，いろいろな要因により自分の業務が楽にならない

ことから、指導医の熱意が失われてしまっているという不幸な現状もある。これが若手医師にロールモデルとして描ける脳神経外科医の像を見失わせ、脳神経外科を志望する医師の減少へとつながり、その悪循環に拍車をかけているのかもしれない。

脳神経外科医を志望する医師の減少の中で、前期研修医にも魅力的に映る脳神経外科医の姿が必要であり、それを達成するには血管内手術であれ、microsurgeryであれ、SAHを中心となって治療する若手から中堅の澁刺として働く脳神経外科医がぜひとも必要とされているのである。

さいごに

本当の意味でのSAHの治療戦略ということであれば、未破裂脳動脈瘤の治療の適応という難しい問題をはじめとして、またhigh risk groupのスクリーニング、生活習慣病への積極的介入など、脳神経外科の手だけでは手の届かないことも多い。また発症後では病院到着前・初療の段階での再破裂予防、初期の不整脈・低酸素の改善での早期の介入など、救急隊への教育や一般人への啓蒙も必要である。SAHが恐ろしい病気から、予防できる病気、治る病気になることを期待したい。

一緒にSAHに立ち向かってきた秋田県立脳血管研究センター、旭川赤十字病院脳神経外科、北海道大学神経外科ならびに関連施設、埼玉医科大学総合医療センターの先生方に深く感謝いたします。

文 献

- Banki N, Kopelnik A, Tung P, *et al*: Prospective analysis of prevalence, distribution, and rate of recovery of left ventricular systolic dysfunction in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 105: 15-20, 2006
- The CARAT Investigators: Rates of delayed rebleeding from intracranial aneurysms are low after surgical and endovascular treatment. *Stroke* 37: 1437-1442, 2006
- Van Gijn J, Rinkel GJE: Subarachnoid hemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 124: 249-278, 2001
- Hadeishi H, Mizuno M, Suzuki A, *et al*: Hyperdynamic therapy for cerebral vasospasm. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 31: 317-323, 1990
- Hattori N, Kitayama Y, Abe T, *et al*: Case volume does not correlate with outcome after cerebral aneurysm clipping: A nationwide study in Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 47: 95-101, 2007
- 石川達哉, 数又 研, 中山若樹, ほか: 脳動脈瘤手術のexpertを育てる教育はどのようにするか. 脳卒中の外科 35: 364-369, 2007
- 石川達哉, 上山博康, 数又 研, ほか: 破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血に対する開頭直達手術の治療成績. 日救急医学会誌 13: 779-784, 2002
- Ishikawa T, Nakayama N, Yoshimoto T, *et al*: How does spontaneous hemostasis occur in ruptured cerebral aneurysms? Preliminary investigation on 247 clipping surgeries. *Surg Neurol* 66: 269-275, 2006
- Kodama N, Sasaki T, Kawakami M, *et al*: Cisternal irrigation therapy with urokinase and ascorbic acid for prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Outcome in 217 patients. *Surg Neurol* 53: 110-117, 2000
- Komotar RJ, Ransom ER, Mocco J, *et al*: Critical post-craniotomy cerebrospinal fluid hypovolemia: risk factors and outcome analysis. *Neurosurgery* 59: 284-290, 2006
- Lanzino G, Fraser K, Kanaan Y, *et al*: Treatment of ruptured intracranial aneurysms since the International Subarachnoid Aneurysm Trial: practice utilizing clip ligation and coil embolization as individual or complementary therapies. *J Neurosurg* 104(3): 344-349, 2006
- Lee VH, Connolly HM, Fulgham JR, *et al*: Tako-tsubo cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an underappreciated ventricular dysfunction. *J Neurosurg* 105: 264-270, 2006
- 松居 徹, 石川達哉: 脳血管攣縮治療の最近の動向—これまでの軌跡と今後の展望—. 脳卒中の外科 35: 1-6, 2007
- Molyneux A, Kerr R, Stratton I, *et al*: International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. *Lancet* 360: 1267-1274, 2002
- Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, *et al*: International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 366: 809-817, 2006
- Morgan MK, Assaad NN, Davidson AS: How does the participation of a resident surgeon in procedures for small intracranial aneurysms impact patient outcome? *J Neurosurg* 106: 961-964, 2007
- 武藤達士, 数又 研, 安喰 稔, ほか: くも膜下出血の急性期ストレスが心機能と血液容量に及ぼす影響—連続心拍出量測定装置(PiCCO)を用いた検討—. 脳神経外科 35: 163-168, 2007
- Nieuwkamp DJ, Rinkel GJ, Silva R, *et al*: Subarachnoid hemorrhage in patients ≥ 75 years: clinical course, treatment and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 933-937, 2006
- De Oliveira JG, Beck J, Ulrich C, *et al*: Comparison between clipping and coiling on the incidence of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systemic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev* 30: 22-30, 2007
- Sen J, Belli A, Albon H, *et al*: Triple-H therapy in the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol* 2: 614-621, 2003
- Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, *et al*: Impact of medical complication on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 34: 617-623, 2006
- Woodrow SI, Bernstein M, Wallace MC: Safety of intracranial aneurysm surgery performed in a postgraduate training program: implications for training. *J Neurosurg* 102: 616-621, 2005
- 横山由佳, 牛越 聡, 数又 研, ほか: Coiling かclippingか? : 適切な症例分配を目指したチーム医療の模索. 第6回日本脳神経血管内治療学会 北海道地方会 抄録集, 2005