くも膜下出血後脳血管攣縮期の脳血流評価における vasoparalysis の頻度と病態についての検討

渡部 寿一, 佐々木雄彦, 中川原譲二, 荻野 達也
上山 憲司, 遠藤 英樹, 原 敬二, 早瀬 一幸
片岡 丈人, 大里 俊明, 瀬尾 善宣, 中村 博彦

A Clinical Study of Cerebral Vasoparalysis During a Period of Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage

Toshiichi WATANABE, M.D., Takehiko SASAKI, M.D., Jyoji NAKAGAWARA, M.D.,
Tatsuya OGINO, M.D., Kenji KAMIYAMA, M.D., Hideki ENDO, M.D., Keiji HARA, M.D.,
Kazuyuki HAYASE, M.D., Taketo KATAOKA, M.D., Toshiaki OSATO, M.D.,
Yoshinobu SEO, M.D., and Hirohiko NAKAMURA, M.D.

Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, Hokkaido, Japan

Summary: We employ the ^{123}I -IMP SPECT dual table ARG method and stereotactic extraction estimation (SEE) analysis 7 or 8 days after subarachnoid hemorrhage (SAH) onset to predict cerebral vasospasm. We report new findings of cerebral vasoparalysis during a period of cerebral vasospasm after SAH.

From January 1, 2005 to April 30, 2008, we encountered 330 cases of aneurysmal SAH, and treated 285 cases. Of these, 65 were excluded as unsuitable for this study, for reasons such as lack of SPECT data, external decompression, admission over 7 days from SAH onset. We studied 220 cases treated by microsurgical clipping (n=178) or endovascular coil embolization (n=42). Vasoparalysis was defined as a rise in resting CBF and a loss of vascular reserve on SEE analysis of CBF-SPECT.

Vasoparalysis occurred in 15 cases (6.8%). Of these, 9 cases (60.0%) had cerebral hematoma, temporary clips had been used in the operation for 8 cases (53.3%), 9 cases (60.0%) experienced postoperative cerebral infarction, and 3 cases (20.0%) had postoperative convulsions. Vasoparalysis occurs in relation to perioperative cerebral damage.

In terms of the loss of vascular reserve following SAH, vasoparalysis resembles hemodynamic cerebral ischemia, although the conditions are quite different. Differentiating between these 2 conditions is important, as different forms of management are required. Dual table ARG and SEE analysis are very useful for the evaluating these 2 conditions.

Key words:

- subarachnoid hemorrhage
- vasospasm
- vasoparalysis
- dual table ARG method

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 39: 1-6, 2011

はじめに

くも膜下出血後、症候性脳血管攣縮発生の予測に脳血流評価は有用である¹⁰⁾¹¹⁾。われわれは、1995年よりくも膜下出血発症7-8病日前後に、acetazolamide 負荷 ^{123}I -IMP SPECT 定量を行い、脳血管攣縮発生の予測を行ってきたが⁵⁾、dual table ARG 法による ^{123}I -IMP SPECT 定量法の導入¹²⁾以来、2003年からはより高い精度で脳血管攣縮の発生予測が可能となった⁶⁾。さらに、stereotactic extraction estimation (SEE)解析を用い、血行力学的脳虚血領域を視覚的に描出している¹³⁾。しかし、脳血管攣縮期に脳血管反応性の喪失を認めた症例の中で、血行力学的脳虚血という病態以外に、acetazolamide 負荷 SPECT 単独の時期にとらえられなかった vasoparalysis と考えられる病態が dual table ARG 法を用いることで明らかとなった¹⁴⁾。今回われわれは、vasoparalysis の頻度と、その病態の解明に向けた関連因子を分析したので報告する。

対象と方法

対 象

2005年1月1日から2008年4月30日まで当院にくも

膜下出血にて搬送された330例中、285例(クリッピング術221例、コイル塞栓術64例)に根治的治療が行われた。そのうち発症7日以内に治療を行えなかった症例、脳血流測定の前段階で減圧術を行った症例、脳血流測定がなんらかの原因で行えなかった症例を除外し、220例(クリッピング術178例、コイル塞栓術42例)を検討対象とした。

vasoparalysis の定義

当施設では dual table ARG 法による ^{123}I -IMP SPECT 定量法を用い、脳血管攣縮のピークを見据えて、その予測の目的で第7-11病日に脳血流を評価している⁶⁾¹⁴⁾。脳血管攣縮による血行力学的脳虚血症例では、安静時・acetazolamide 負荷時ともに脳血流が低下するが、一方で、脳血管攣縮期において、安静時脳血流で比較的高灌流を示し、acetazolamide 負荷時に脳血管反応性の障害を示す症例が認められた。荻野らはこの現象に関し、脳実質血管レベルでは自動調節能が完全に失われ、血管が過拡張を生じ、あたかもぜいたく灌流⁹⁾のような脳循環動態を呈しているとし、vasoparalysis と定義した¹⁴⁾。vasoparalysis の画像を Fig. 1 に示す。vasoparalysis 症例では、acetazolamide 負荷時に脳血管反応性が障害されていることは、脳血管攣縮

Fig. 1 Stereotactic extraction estimation (SEE) analysis of vasoparalysis case (Case 12). Vasoparalysis was defined as a rise in resting CBF and a loss of vascular reserve on SEE analysis of CBF-SPECT.

Table 1 Fifteen all cases of vasoparalysis group

Case	Age	Sex	Hydrocephalus	Hematoma	Pre-op. rebleeding	Pre-op. seizure	Temp-clip	Post-op. abnormality	Post-op. seizure
1	57	F	-	+	+	-	+	+	-
2	85	F	-	-	-	-	+	+	-
3	78	F	+	+	-	-	+	-	+
4	73	F	+	+	-	-	+	+	+
5	63	F	+	+	+	-	-	-	-
6	43	M	-	-	-	-	+	+	-
7	63	F	-	-	-	-	-	+	-
8	95	F	-	+	-	-	-	+	-
9	53	M	-	+	-	-	-	-	-
10	54	F	+	-	-	-	+	+	-
11	54	F	+	+	-	-	+	+	-
12	76	F	+	-	-	-	-	-	-
13	55	M	+	+	-	-	-	-	-
14	49	M	-	-	-	-	+	-	+
15	59	F	+	+	-	-	-	+	-

preop; preoperative, postop; postoperative, temp; temporary

症例と共通しているが、脳血管攣縮症例とは異なり安静時脳血流が低下していないか若干上昇していることが特徴である。

方 法

vasoparalysisの有無により症例を2群に分け、診療録、手術記録、画像から、術前・術中・術後の状況、画像上の特徴を解析し、考えうる発生に関連する要因の検討を行った。はじめに術前の要因に着目し、くも膜下出血の重症度(Hunt & Kosnik (以下 H&K) grade, WFNS grade)、急性水頭症の有無、脳内血腫または sylvian hematoma を代表とする血腫を伴っていたか否か、術前再出血の有無、術前痙攣発作の有無、動脈瘤の部位などについて検討した。次に術中術後の要因として、temporary clipを使用したか否か、アプローチサイドと vasoparalysis 発生側との関係、さらに術後の要因として、脳梗塞・静脈梗塞・脳挫傷・術後出血など、画像上異常所見を呈したか否か、術後痙攣発作の有無などについて検討した。

また、vasoparalysis の出現と予後との関係を、退院時もしくは3カ月後の modified Rankin Scale (mRS)、Glasgow Outcome Scale (GOS) で比較した。

統計解析には stat view を使用し、Fisher's exact test を行った。

結 果

vasoparalysis は 15/220 症例(6.8%)に認められ、全例クリッピング術を施行した症例であった。全 15 症例を

Table 1 に示す。

つぎに SPECT 上 vasoparalysis の所見を呈する要因について、vasoparalysis 群 15 例(以下 Vp 群)と非 vasoparalysis 群 205 例(以下非 Vp 群)との間で比較検討した。H&K (or WFNS) grade I-III の比較的軽症例と IV-V の重症例に分けて検討した術前重症度では両者間に差はなかった(**Fig. 2**)。動脈瘤の部位に関しては、Vp 群 10/15 症例が中大脳動脈瘤の破裂であり、中大脳動脈瘤に有意に多く認められ($p=0.0007$) (**Fig. 3**)、脳内血腫、sylvian hematoma など血腫の合併は、Vp 群で 9/15 (60.0%)、非 Vp 群で 52/205 (25.4%) と Vp 群で有意に多かった($P=0.0068$)。アプローチサイドとの関係は、14/15 症例とほとんどの症例で同側に vasoparalysis がみられた。術後痙攣発作も Vp 群で 3/15 (20.0%)、非 Vp 群で 1/205 (0.5%) と Vp 群で有意に多かった($P=0.0010$)。その他、術前急性水頭症、術前再出血、術前痙攣発作、術中一時血行遮断、術後画像上の異常所見の有無については、Vp 群・非 Vp 群間で有意差はなかったが、後2者に関しては、Vp 群に多い傾向がみられた(**Table 2**)。退院時または3カ月での GOS では GR と MD を加えた予後良好例は Vp 群、非 Vp 群間に差はなかったが、GR のみでみると Vp 群で有意に少ない傾向があった。また、mRS で independent の 0-2 と death or dependent の 3-6 に分類すると両群で差はないものの、mRS=0 の症例は Vp 群で有意に少なかった(**Fig. 4**)。

Fig. 2 Comparison of SAH onset severity (vasoparalysis group vs. non-vasoparalysis group).
We could not detect significant difference of SAH severity between vasoparalysis group and non-vasoparalysis group.

Fig. 3 Aneurysmal location of vasoparalysis group vs. non-vasoparalysis group.

The rate of middle cerebral artery aneurysms in vasoparalysis group is higher than that in non-vasoparalysis group significantly.

*M.C.An; middle cerebral artery aneurysm, A.com. An; anterior communicating artery aneurysm, I.C.An; internal cerebral artery aneurysm, V.B.An; verte-bro-basilar artery aneurysm, other An; other aneu-rysm

考 察

くも膜下出血後の脳血管攣縮発生の予知として acetazolamide 負荷 ^{123}I -IMP-SPECT は有用である¹¹⁾が、われわれは、発症から第7-8病日に dual table ARG 法による ^{123}I -IMP SPECT 定量にてその評価を行ってきた¹²⁾。脳血管攣縮を予見させる重症の血行力学的脳虚血が検出できる一方で、通常の脳血管攣縮期における脳循環動態と異なる結果を示す症例が認知されるに至った。すなわち、acet-

Table 2 Related factors of vasoparalysis

	Vasoparalysis group (%)	Non-vasoparalysis group (%)	P value
Preoperative factors			
hydrocephalus	8/15 (53.3)	104/205 (50.7)	p=1.0000*
hematoma	9/15 (60.0)	52/205 (25.4)	p=0.0068*
rebleeding	2/15 (13.3)	23/205 (11.2)	p=0.6818*
preop. seizure	0/15 (0.0)	8/205 (3.9)	p=1.0000*
Intraoperative and postoperative factors			
temporary clip	8/15 (53.3)	72/205 (35.1)	p=0.1728*
image abnormality	9/15 (60.0)	79/205 (38.5)	p=0.1106*
postop. seizure	3/15 (20.0)	1/205 (0.5)	p=0.0010*

In vasoparalysis group, image abnormality and the use of temporary clip tended to be higher than that in non-vasoparalysis group.

In addition, hematoma and postoperative seizure in vasoparalysis group were significantly more than that in non-vasoparalysis group.

It is supposed that vasoparalysis is a condition to be related with brain damage closely.

*: Fisher's exact test

azolamide 負荷で脳血管反応性を喪失しているが、安静時脳血流は比較的上昇し、過灌流傾向を示している現象であり、その病態を vasoparalysis と考えた。荻野らはその機序に関し、脳実質血管レベルでは自動調節能が完全に失われ、血管が過拡張を生じ、あたかもぜいたく灌流⁹⁾のような脳循環動態を呈していると考えしている¹⁴⁾。

今回われわれの検討では 220 症例中、15 症例(6.8%)に同様の病態が認められている。これら 15 症例よりこの病態の特徴を検討した。

Fig. 4 Comparison of outcome (vasoparalysis group vs. non-vasoparalysis group). The rate of GR or mRS 0 cases in vasoparalysis group is lower than that in non-vasoparalysis group significantly.

発症時、血腫を伴う症例に有意に多かったこと、手術関連では、アプローチサイドと同側に多く、有意差には至らなかったが temporary clip を使用した症例に多い傾向が認められたこと、術後画像で、異常所見がみられた症例に多い傾向が認められたこと (Table 2) より、vasoparalysis は発症時・周術期に侵襲を受けた脳組織が血流の自動調節機能を失った結果として起こる病態である可能性が考えられた。

動脈瘤の部位に関しては、有意差をもって中大脳動脈瘤に多いことが明らかとなり (Fig. 2)、これは、中大脳動脈瘤が血腫による脳損傷を伴いやすい部位であることと関わっていると考えられる。

また、術後痙攣発作を起こした症例に有意に多かったことに関しては2つのことが考慮された。すなわち1つは、血腫をはじめとする脳実質損傷が原因で、結果として痙攣が起きやすいということである。今回の3/15例の術後痙攣症例のうち2例は血腫を伴っていた (Table 1)。もう1つは、vasoparalysis の現象自体が、周術期の痙攣発作による hyperperfusion を反映しているという可能性である。現時点では、subclinical な事象も含めた痙攣発作が症例の中に含まれている可能性を否定できない。破裂脳動脈瘤術後の早期痙攣の頻度としては、1.5-5% との報告があり¹⁴⁾⁷⁾¹⁶⁾、脳内血腫、中大脳動脈瘤の破裂が破裂動脈瘤術後痙攣の高リスク群と考えられている⁷⁾¹⁵⁾¹⁷⁾。周術期には抗痙攣剤の投与を勧めている文献も散見される⁸⁾¹⁷⁾。当院では、臨床上明らかな痙攣発作を起こした症例を除き、予防的な抗痙攣剤投与を行っていないが、今後抗痙攣剤投与の有無で症例を割付けし、vasoparalysis 発生の有無を検討することが必要となる可能性が考えられる。

次に vasoparalysis の臨床的影響に関し検討した。

発症時重症度に関しては、重症症例に多い傾向は認められなかったが (Fig. 3)、予後に関しては、death or dependent という点で差がないものの GR、mRS 0 症例が有意に減少していた (Fig. 4)。したがって、vasoparalysis が出現した症例は、障害を残さない質の高い回復の妨げとなる可能性があると思われた。

以上のことと、今回の症例にコイル塞栓術症例が認められなかったことを考慮すると、vasoparalysis の出現には、直達手術による侵襲との関連性が推測されるが、一方で、血腫を伴う破裂動脈瘤は開頭術が選択される傾向にあり、症例の selection bias を有する可能性は否定できない。しかし、vasoparalysis が QOL に影響を与える可能性を考えたとき、なお一層手術侵襲を軽減する努力が重要であると思われた。

術後脳血管攣縮期に、脳血管反応性の低下を認めた際は、脳血管攣縮という病態以外に vasoparalysis という病態を認識しておく必要がある。脳血管攣縮では、脳灌流圧の低下に伴い代償性に脳実質血管の拡張現象が生じると考えられているが、vasoparalysis では、脳灌流圧の低下を伴わない脳実質血管の拡張現象が起きている可能性がある。vasoparalysis の所見を認めた際は、術後の患者管理では vasospasm の対応ではなく、normovolemia, normotension がよいし、この病態が痙攣と関わっている可能性を考えると、抗痙攣剤投与も機能予後悪化の防止につながるかもしれない。脳侵襲の観点では、血腫を伴う症例は、さらなる2次侵襲の進行を防止するために、可能な限り発症後早期の治療が望ましく、また、血腫除去にあたっては、脳実質からの血流の out flow の温存のため、静脈損傷を最小限にする努力も必要であろう。その意味では、cisternal hematoma などは、可及的に多くの血腫除去が望まし

いが、血腫除去は静脈損傷を起こさない程度までが良いといえよう。手術待機中の脳保護剤の使用や低体温療法などにも脳組織温存の可能性があるかもしれない。

結 語

vasoparalysis の病態とその発生にかかわる特徴について報告した。発生頻度は少ないが、周術期脳損傷のみられる症例において、高い QOL 獲得の妨げになる所見として、脳血管攣縮期に注意すべき病態である。診断には、dual table ARG 法による ^{123}I -IMP SPECT 定量画像が有用であり、安静時・acetazolamide 負荷時双方の脳血流を評価することが必須である。vasoparalysis という病態の存在を念頭に置き、術中の慎重な手術操作と術後慎重な観察と全身管理が必要である。

文 献

- 1) Baker CJ, Prestigiacomo CJ, Solomon RA: Short-term perioperative anticonvulsant prophylaxis for the surgical treatment of low-risk patients with intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 37: 863-872, 1995
- 2) Bidzinski J, Marchel A, Sherif A: Risk of epilepsy after aneurysm operations. *Acta Neurochir* (Wien) 119: 49-52, 1992
- 3) Byrne JV, Boardman P, Ioannidis I, *et al*: Seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated with coil embolization. *Neurosurgery* 52: 545-552, 2003
- 4) Fabinyi GC, Artiola-Fortuny L: Epilepsy after craniotomy for intracranial aneurysm. *Lancet* 1: 1299-1300, 1980 (letter)
- 5) 上山憲司, 中川原譲二, 佐々木雄彦, ほか: Diamox 負荷 ^{123}I -IMP SPECT 定量化(ARG 法)を用いた脳血管攣縮における ischemic penumbra の評価. 脳血管攣縮 15: 60-65, 2000
- 6) 上山憲司, 中川原譲二, 大里俊明, ほか: Dual table ARG 法による ^{123}I -IMP SPECT 定量および SEE (Stereotactic extraction estimation) 解析を用いた脳血管攣縮の予知. 脳血管攣縮 23: 15-20, 2007
- 7) Keranen T, Tapaninaho A, Hernesniemi J, *et al*: Late epilepsy after aneurysm operations. *Neurosurgery* 17: 897-900, 1985
- 8) Kvam DA, Loftus CM, Copeland B, *et al*: Seizures during the immediate postoperative period. *Neurosurgery* 12: 14-17, 1983
- 9) Nakagawara J, Nakamura J, Matsuzaki T, *et al*: Assessment of hemodynamic changes due to delayed cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage using SPECT and ^{123}I -IMP, in Wilkins RH (ed): *Cerebral Vasospasm*. Raven Press, New York, 1988, pp79-85
- 10) 中川原譲二, 和田啓二, 武田利兵衛, ほか: DIAMOX[®] 負荷 ^{123}I -IMP SPECT による破裂動脈瘤術後脳血管攣縮症例の脳虚血域の出現予知に関する検討. 脳卒中の外科 17: 301-307, 1989
- 11) Lassen NA: The luxury perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localized within the brain. *Lancet* 2: 1113-1115, 1966
- 12) Nishizawa S, Iida H, Tsuchida T, *et al*: Validation of the dual-table autoradiographic method to quantify two sequential rCBFs in a single SPET session with N-isopropyl- ^{123}I -p-iodoamphetamine. *Eur J Med Mol Imaging* 30: 943-950, 2003
- 13) Mizumura S, Nakagawara J, Takahashi M, *et al*: Three-dimensional display in staging hemodynamic brain ischemia for JET study: objective evaluation using SEE analysis and 3D-SSP display. *Ann Nucl Med* 18: 13-21, 2004
- 14) 荻野達也, 上山憲司, 中川原譲二, ほか: Dual table ARG 法による脳血流 SPECT 定量にて脳血管攣縮期に vasoparalysis を呈した破裂前交通動脈瘤の 1 例. 脳血管攣縮 24: 53-56, 2008
- 15) Ohman J: Hypertention as a risk factor for epilepsy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. *Neurosurgery* 27: 578-581, 1990
- 16) Sbeih I, Tamas LB, O'Laoire SA: Epilepsy after operation for aneurysm. *Neurosurgery* 19: 784-788, 1986
- 17) 寺井義徳, 袖木正敏, 中川 実, ほか: 破裂脳動脈瘤術後の痙攣発作—抗痙攣剤投与に関するガイドラインの作成—. 香川労災病院雑誌 9: 27-34, 2003