脳血管攣縮期に再出血や虚血症状で初めて確定診断を受けたくも膜下出血の臨床的検討

福井 一生, 石川 達哉, 師井 淳太, 玉川 紀之
山下 真吾, 武藤 達士, 引地堅太郎, 吉岡正太郎
鈴木 明文, 安井 信之

Clinical Problems of the Patients with Subarachnoid Hemorrhage which Had not Been Diagnosed until They Suffered Ischemic Neurological Deficits and/or Rebleeding

Issei FUKUI, M.D., Tatsuya ISHIKAWA, M.D., Junta MOROI, M.D., Noriyuki TAMAKAWA, M.D., Shingo YAMASHITA, M.D., Tatsushi MUTOH, M.D., Kentaro HIKICHI, M.D., Syotaro YOSHIOKA, M.D., Akifumi SUZUKI, M.D., and Nobuyuki YASUI, M.D.

Department of Neurosurgery, Research for Brain and Vessels Akita, Akita, Japan

Summary: A small part of the patients with subarachnoid hemorrhage (SAH) are not properly diagnosed until they suffer ischemic neurological deficits and/or rebleeding during vasospasm. We therefore investigated the clinical profile of such patients.

We retrospectively analyzed 581 patients with aneurysmal SAH experienced in our institute between 2001 and 2009. Patient's characteristics, presence and severity of headache before final diagnosis, imaging investigations they received, their World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) grades at admission, the location of aneurysm, treatment, and outcome at discharge were investigated.

Five patients were not correctly diagnosed until they presented neurological deficits due to vasospasm or experienced simultaneous rebleeding. Their mean age was 69.4, and all were female. Although all patients had a bad headache, they did not undergo any imaging examinations. Immediate coil embolization was performed for 2 patients, 1 died due to rupturing during embolization procedure. The other 3 were treated by open clipping surgery (2 delayed and 1 immediate). Four patients had some disability as a sequel, and their outcomes were significantly worse compared with 53 patients with SAH in WFNS Grade II.

The patients with SAH who had not been properly diagnosed in the acute stage had a poor outcome. We should be very careful when we see patients complaining of severe headache.

Key words:

- subarachnoid hemorrhage
- aneurysm
- vasospasm
- outcome

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 39: 217-221, 2011

緒言・目的

くも膜下出血(以下 SAH と略す)の典型的な初発症状として、突然発症する経験したことのない激しい頭痛が知られている²⁾。しかし軽症 SAH の中には、軽症が故に医療機関を受診しない場合がある。また受診しても筋緊張性頭痛、片頭痛、感冒などと誤って診断されることもある。その後には再出血や脳血管攣縮(以下 VS と略す)による脳局所症状を呈し、初めて破裂脳動脈瘤の正確な診断がなされる事例が存在する。一方で VS を伴う時期では、診断直後の動脈瘤に対する治療は難しいこともあり、また VS により脳梗塞に陥ると転帰不良に直結する。

今回われわれは、破裂脳動脈瘤による SAH 症例の中で、VS に伴う脳虚血症状、あるいは VS の症状を伴う再出血を契機として初めて専門医を受診し、正確な診断がなされた症例の臨床的特徴に関し検討した。

対象・方法

2001 年 1 月から 2009 年 6 月の期間に当施設にて加療した破裂脳動脈瘤による SAH 患者 581 症例を対象とした。この中で、以下の基準を満たす患者を診療録に基づき抽出し、後ろ向き研究を行った。その基準とは、初発時には専門医を受診せず、① VS に伴う脳局所症状を呈して受診し、破裂脳動脈瘤と診断された患者、あるいは②破裂脳動脈瘤からの再出血をきたし初めて専門医を受診し、その時点であるいはそれまでの経過でなんらかの VS の症状を伴っていた症例である。これらの患者に関し、以下の項目に関し検討を加えた。

- (1) 初発時の症候：先行する頭痛の有無とその程度(本人あるいは家族からの聴取)
- (2) 初発時から専門医受診までの状況：最初の医療機関の種類とその医療機関を受診するまでの期間、またその医療機関における画像検査の有無と診断内容、初発症状出現から当施設へ搬入されるまでの期間
- (3) 当施設搬入時の状況と治療：WFNS grade、再出血の有無、動脈瘤の部位、治療方法および転帰

SAH の診断は computed tomographic (CT) scan あるいは magnetic resonance imaging (MRI) の FLAIR または T2*強調画像にて行い、脳動脈瘤および VS の診断はカテーテルを用いた脳血管撮影、3-dimensional CT angiogram (3DCTA)もしくは magnetic resonance angiogram (MRA)にて行った、SAH の重症度は入院時の WFNS grade を用いて評価を行い、退院時の転帰は modified Rankin Scale (mRS)を用いて評価した。

なお対照群として同時期に当施設で経験した WFNS grade II の患者群から本研究に該当した症例を除いた患

者群を用い、比較検討した。これは本研究の対象症例は、初発症状出現から早期に正確な診断がなされていたと仮定すると、SAH としては軽症(WFNS grade I あるいは II)に相当するが、差を過大評価しないため、対照としては WFNS grade II のみの患者を選択した。

なお統計学的手法として Man-Whitney's U-test を用い、 $P<0.05$ をもって有意と判定した。

結 果

対象患者 581 例中、①②の条件をみたしていたのは① 3 例、② 2 例であり、5 症例(全体の 0.86%)であった。年齢は 47-79 (平均 69.4)歳、全員女性であった。なお対照としたこの期間の WFNS grade II 群の症例は 53 例であった。

- (1) 初発時の状況：全症例で初発症状として仕事や家事ができず、寝込むほどの激しい頭痛を認めていた。なお初発時には、脳局所症状は認めていなかった。
- (2) 初発時から専門医受診までの状況：初発の頭痛の出現から、最初の医療機関受診までの期間は 1-14 日(平均 6.2)日であった。3 例では診療所もしくは総合病院夜間外来を受診しているが、脳神経外科や神経内科などの専門医の診察は受けておらず、残りの 2 例では医療機関を受診していなかった。医療機関を受診した 3 例ではいずれも画像検査はなされておらず、感冒による頭痛と診断されていた。当施設受診までの期間は 7-19(平均 11.6)日であった。
- (3) 当施設搬入時の状況と治療：当施設搬入時、2 例で片麻痺のみ、1 例で失語のみ、1 例で片麻痺と失語を認めた。他の 1 例は頭痛後に左片麻痺を認め脳梗塞と診断されていたが、当施設搬入時に脳局所症状は認めなかった。当施設受診時の WFNS grade は III 2 例、IV 2 例、V 1 例であった。2 例で再出血に伴う意識障害と、画像所見上の明らかな新鮮な SAH を認めた。破裂脳動脈瘤の部位は中大脳動脈(MCA) 2 例、内頸動脈(ICA)、前交通動脈(Acom)、前大脳動脈(ACA)それぞれ 1 例であった。治療はコイル塞栓術が当施設で導入される以前は、緊急クリッピング術が 1 例に、待機的クリッピング術が 2 例に行われた。最近では緊急コイル塞栓術が 2 例で行われ、うち 1 例は VS に対する治療として percutaneous angioplasty (PTA)を併用した。緊急コイル塞栓術を行った 1 例では手技中の出血のため mRS 6 となった。他の 4 例の退院時の転帰は VS による脳梗塞の症状のため mRS 1:2 例、3:1 例、4:1 例にとどまった。これらの症例は対照とした WFNS grade II 群(53 症例)との比較で、転帰不良群が有意に多かった($P<0.05$) (Table 1)。

Table 1

Outcome	Study Subject (n=5)	Control (patients with WFNS grade II: n=53)
mRS0	0	23 (43%)
mRS1	2	8 (15%)
mRS2	0	2 (4%)
mRS3	1	6 (11%)
mRS4	1	9 (17%)
mRS5	0	3 (6%)
mRS6	1	2 (4%)

代表症例

〈症例 1〉67 歳，女性。

頭痛を含む体調不良を訴えたが，医療機関は受診していなかった。その 6 日後に失語が出現し，翌日当施設を受診した。当施設受診時には軽度の意識障害のほか，失語ならびに右片麻痺も伴っていた (WFNS grade 4)。CT にて傍鞍部の左側にくも膜下出血を認め，左頭頂葉皮質・皮質下に低信号を認めた (Fig. 1A)。MRI の T2 star (T2*) では左大脳においてびまん性に SAH を認め (Fig. 1B)，拡散強調画像 (DWI) では脳虚血による高輝度領域を左島皮質，左頭頂葉皮質・皮質下に認めた (Fig. 1C)。脳血管撮影では左内頸動脈後交通動脈分岐部に動脈瘤を認め，さらに左 ACA および MCA に VS を認めた (Fig. 1D)。同日，緊急コイル塞栓術，および攣縮血管に対し PTA と塩酸ファスジル動注を行った。術後は再破裂も脳虚血の伸展もなく経過したが，注意力障害，右片麻痺，失語は残存した (mRS3)。

〈症例 2〉47 歳，女性。

左下肢の脱力を主訴に総合病院を受診した。画像検査にて，CT では SAH の所見はなく (Fig. 2A)，MRI の FLAIR や T2* による検査は行われていなかった。DWI で前頭葉に high intensity があり (Fig. 2B)，専門医により脳梗塞の診断を受け，脳梗塞として加療された。前医ではカテーテルによる脳血管撮影にて Acom 動脈瘤，および両側 ACA の壁不整を認めたが，頭痛の病歴聴取が十分になされておらず，SAH の疑いはもたれず，未破裂脳動脈瘤およびなんらかの血管狭窄性病変に伴う脳梗塞の診断であった。10 日後，症状は軽快し退院した。しかし退院翌日に意識障害を認め，再度同病院へ搬送された。この際の頭部 CT にて SAH を認め，当施設へ搬送となった。当施設搬入時は，前医からの頭痛の情報はなかったが，家人への綿密な問診により，前医に入院する約 1 週間前に頭痛で寝込んでいたというエピソードがあったことが判明した。当施設では放射線学的検査を繰り返したが，DWI におけ

Fig. 1 Case 1. The plain computed tomography scan (A) demonstrates the evidence of subarachnoid clot and the ischemic cortical infarction in the parietal lobe. The clot and ischemic change are shown clearly by the T2 star weighted image (B) and the diffusion weighted image (C) of the magnetic resonance imaging (MRI). The anteroposterior view of the left internal cerebral angiogram (D) shows an internal carotid aneurysm at the branch of the posterior communicating artery and narrow caliber of middle cerebral artery as well as the anterior cerebral artery due to vasospasm.

る前頭葉内側の脳梗塞と，大脳半球間裂の新鮮なくも膜下血腫 (Fig. 2C)，Acom 動脈瘤があり，両側 ACA，右 MCA に狭窄病変を伴っていた (Fig. 2D)。動脈瘤破裂による SAH と，VS による狭窄性病変と脳梗塞と診断し，緊急クリッピング術を施行した。術後経過は良好であり，脳虚血巣の拡大はなく，軽度の認知機能低下があるのみの mRS1 で退院となった。

考 察

SAH 患者の多くは，thunder clap headache と呼ばれる，突然のこれまで経験のしたことのない激しい頭痛にて発症する²⁾。その原因は出血による髄膜刺激や頭蓋内圧亢進とされている。多くは嘔吐を伴い，発症時に医療機関に搬送されることが多く，頭部 CT などの画像検査，もしくは腰椎穿刺による脳脊髄液検査によって診断がなされる。一般に SAH の約 40% の症例は予後不良であり，死亡率は約 13-67% と報告されている³⁾⁷⁾⁸⁾。

Fig. 2 Case 2. The plain computed tomography (CT) scan (A) and the diffusion weighted image (DWI) of the magnetic resonance imaging (MRI) are taken at the regional hospital. The CT scan (A) appears to be normal, but DWI (B) demonstrates the evidence of ischemia in the anterior cerebral artery (ACA) territory. The plain CT taken at our hospital after rebleeding clearly shows the subarachnoid clot in the interhemispheric cistern and left sylvian fissure (C). The oblique view of the left internal cerebral angiogram (D), performed immediately after admission to our hospital, shows an anterior communicating aneurysm and irregular caliber in the anterior cerebral artery of the both sides due to vasospasm.

A	B
C	D

頭痛の訴えはSAHの診断において重要な手がかりとなる。しかし症例2のように、搬入された時点で意識障害や失語症状を伴っている症例、また鎮静剤などを投与されている場合には、患者本人からの頭痛の有無など詳細な症状に関し聴取することは困難であり、家族からの病歴聴取が重要である。一方で頭痛を伴わないSAH症例も報告されており、Naganumaらの報告によると、SAH患者の約8%は頭痛を伴わないとされている⁶⁾。したがって、頭痛をまったく認めない症例であっても、それだけでSAHの診断を否定することはできない。しかし、本研究の5症例では、再出血後に家族からの病歴聴取にて判明した症例を含め、全症例で激しい頭痛のエピソードがあり、患者からの訴えがない場合でも頭痛の有無を把握することは重要である。

SAHの診断、治療、管理は一般的に脳神経外科医が行うが、頭痛のみを主訴とした患者の場合、特に夜間・休日には専門医以外の医師が初期診療に当たることも多い。本研究でも3症例では頭痛を訴え医療機関を受診しているが、いずれも専門医による診察は受けていなかった。これまでの報告では約20%のSAH患者は初診時に見逃されて

いるとされており⁴⁾⁵⁾⁹⁾、その多くは、筋緊張性頭痛、片頭痛、感冒と誤診されている⁴⁾。意識障害がない場合や、頭重感に乏しい症例では誤診を招く可能性が多いとされ⁴⁾¹⁰⁾、SAHを見逃す診断上の理由として、CT撮影を行わないことが最も大きな原因と報告されている⁴⁾。本研究の3症例でもCT撮影は行われていなかった。また、1症例では膝関節炎に対し消炎鎮痛剤を常用していたため、頭痛を含めた重症感がマスクされていた可能性もある。頭痛を訴えるすべての患者にCT撮影や腰椎穿刺による脳脊髄液検査を施行することは困難であるが、頭痛のみの症状であっても、その性状を詳細に聴取し、より正確にトリアージすることが必要であり、頭痛患者を診療する初診医に啓蒙する必要がある。

しかしCTがSAHの診断において万能であるわけではない。症例2で示したように、前医における頭痛発症から約1週間後のCTではSAHを検出できなかった。MRIでも通常の脳梗塞に対するシーケンスではSAHの検出はできず、両側のACAの血管狭窄から、脳梗塞と診断され加療された。Yuanらの報告によると、急性期SAHの場合、画像診断におけるSAHの検出率は単純CT 90.9%、MRI

FLAIR 100%, T2* 90.9%であるのに対し、亜急性期SAHではその検出率は低下する¹²⁾。最も危惧されるのはVS期に脳梗塞と診断され、t-PA投与の対象になり、致命的な再出血が起こる可能性である。T2*を含めたMRIおよびMRAを含めた検査までを行えば確実であるが、CTによるearly signが判断基準になっている以上、その危険は完全には払拭できない。特に頭痛が先行する脳局所症状を認めた場合は、SAHに伴うVSの症状である可能性もある。頻度は低いが、こういった場合にはMRI撮影を考慮する必要がある、病歴の聴取はきわめて大事であることを強調したい。

VSはSAH患者の転帰を不良にする重要な因子であるが、VS期に治療をせざるを得なかった患者の転帰はどうであろうか。本研究の対象となった5症例は、早期に診断がなされていたとすると、WFNS grade IあるいはIIに相当する。対照の選択基準が甘くなり、差異を過重に評価するのを避けるためこれらの症例のWFNS gradeを重くgrade IIと見積もって、通常の診断・治療の経過をたどった他の53例のWFNS grade II群と転帰を比較したが、転帰は明らかに不良であった。過去の報告でも、見逃されてしまったSAHは転帰が不良であるといわれている⁵⁾⁹⁾。Peterらは見逃されてしまったSAHのうち48%の症例で動脈瘤治療前に神経症状の増悪または再出血を認めると報告しているが⁵⁾、本研究でも2症例で再出血を認めている。初回の頭痛ののち、当施設へ搬入されるまでの期間は平均11.6日であり、この間、頭痛で臥床がちになり、また食欲不振などにより脱水傾向にあったと考えられる。このことより、体液循環量が低下したことも加わって、VSが症候化し最終的な転帰に影響した可能性がある。動脈瘤根治術が困難であるほか、また待機手術の場合はVS治療にも制限が加わるため、最終的な転帰が不良となる原因と考えられる。

現在ではVSを伴う破裂脳動脈瘤に対する治療はコイル塞栓術とPTAの併用が多く用いられるようになっている。本研究ではコイル導入前の症例も含まれており、3症例に開頭クリッピング術を施行している。ガイドラインでは動脈瘤根治治療のタイミングに関し、クリッピング術に関しては72時間以内の早期手術が勧められているが、72時間以降の症例に関しては議論の余地を残している。瘤内塞栓術に関しても治療時期により治療成績に差はない¹⁾との報告もあるが、やはり治療方法は確立していない。いずれにしても症状を呈するほどのVSを有する患者では、症例1のようにPTAを併用しても不可逆的な脳虚血がすでに完成していれば、臨床症状の改善が得られないこともある。

またカテーテルの誘導など手技的にも難しいとされ、われわれの症例でも1例に起こったように時に術中破裂を生じることもあり、VS期の脳圧亢進は脳虚血を一気に悪化させ転帰の悪化につながるため、十分注意して行う必要がある。

本研究では脳血管攣縮期に再出血や虚血症状で初めて診断されたSAH患者という限局された対象群を用いて評価・分析を行った。単施設の報告であり、症例数も少なく、結果の評価には一定の限界があるといわざるをえないが、日常診療において遭遇する可能性がある事態であり、日頃からこういったことも念頭に置いて問診や診断計画をたてるべきであると強調したい。

文 献

- 1) Baltasavias GS, Byrne JV, Halsey J, *et al*: Effects of timing of coil embolization after aneurysmal subarachnoid hemorrhage on procedural morbidity and outcomes. *Neurosurgery* 47: 1320-1331, 2000
- 2) Bassi P, Bandera R, Loiero M, *et al*: Warning signs in subarachnoid hemorrhage: a cooperative study. *Acta Neurol Scand* 84: 277-281, 1991
- 3) Hutchinson PJ, Power DM, Tripathi P, *et al*: Outcome from poor grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage-which poor grade subarachnoid haemorrhage patients benefit from clipping? *Br Neurosurg* 14: 105-109, 2000
- 4) Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, *et al*: Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. *JAMA* 291: 866-869, 2004
- 5) Mayer PL, Awad IA, Todor R, *et al*: Misdiagnosis of symptomatic cerebral aneurysm. *Stroke* 27: 1558-1563, 1996
- 6) Naganuma M, Fujioka S, Inatomi Y, *et al*: Clinical characteristics of subarachnoid hemorrhage with or without headache. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 17: 334-339, 2008
- 7) Neil-Dwyer G, Lang D, Smith P, *et al*: Outcome after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the use of a graphical model in the assessment of risk factors. *Acta Neurochir (Wien)* 140: 1019-1027, 1998
- 8) Van Gijn J, Rinkel GJ: Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 124: 249-278, 2001
- 9) Vannemreddy P, Nanda A, Kelley R, *et al*: Delayed diagnosis of intracranial aneurysms: confounding factors in clinical presentation and the influence of misdiagnosis on outcome. *South Med J* 94(11): 1108-1111, 2001
- 10) Vermeulen MJ, Schull MJ: Missed diagnosis of subarachnoid hemorrhage in the emergency department. *Stroke* 38: 1216-1221, 2007
- 11) 吉峰俊樹: 科学的根拠に基づくくも膜下出血診療ガイドライン第2版. 脳卒中の外科増刊号, 2008
- 12) Yuan MK, Lai PH, Chen JY, *et al*: Detection of subarachnoid hemorrhage at acute and subacute/chronic stages: comparison of four magnetic resonance imaging pulse sequences and computed tomography. *J Chin Med Assoc* 68: 131-137, 2005