くも膜下出血の予後は改善したか？ —長期間長崎県悉皆調査データの解析結果から—

上之郷眞木雄¹ 鳥羽 保¹ 牛島隆二郎¹
林 之茂¹ 米倉 正大² 永田 泉³

Changes in Outcome of Subarachnoid Hemorrhage: Analysis of the NAGASAKI SAH Data Bank, 1993–2009

Makio KAMINOGO, M.D.,¹ Tamotsu TOBA, M.D.,¹ Ryujiro USHJIMA, M.D.,¹
Yukishige HAYASHI, M.D.,¹ Masahiro YONEKURA, M.D.,² and Izumi NAGATA, M.D.³

¹Department of Neurosurgery, Sasebo City General Hospital, Sasebo, Nagasaki, ²Department of Neurosurgery, Nagasaki Medical Center, Omura, Nagasaki, and ³Department of Neurosurgery, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan

Summary: In this population-based study, we evaluated the changes of case-fatality rates and full-recovery rates in subarachnoid hemorrhage at three months and determined trends in these rates during the period of 1993–2009. We retrospectively reviewed 4,308 patients registered in the Nagasaki SAH Data Bank from 1993 to 2009. All neurosurgical units in Nagasaki Prefecture participate in Nagasaki SAH Data Bank. From 1993 to 2000, case fatality rates were 25.5%, 29.8%, 37.1%, and 51.2% in patients at ages 40–59, 60–69, 70–79, and ≥ 80 years, respectively. Whereas, from 2001 to 2009, these rates improved to 20.0%, 20.0%, 27.4%, and 39.2%, respectively. There were significant differences in all age groups. On the other hand, there were no significant changes in full-recovery rates between 1993–2000 and 2001–2009. The proportions of high grade SAH (Hunt & Hess Grade IV and V) and low grade SAH (Hunt & Hess Grade I and II) did not differ significantly in all age groups between 1993–2000 and 2001–2009. In all age groups, rates of radical treatment, especially with coil embolization, for ruptured aneurysms increased significantly in 2001–2009.

Advances in radical treatment and intensive management might reduce mortality in SAH but might not result in improvement of full-recovery rates at three months. Long term follow-up studies are required to accurately evaluated the favorable outcome of severe SAH.

Key words:

- subarachnoid hemorrhage
- prognosis
- population based study
- case-fatality rate

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 40: 229–232, 2012

はじめに

くも膜下出血の年間発症例数には地域差が存在するも

のの人口10万人当たり10–30人前後で¹⁾³⁾⁵⁾、その頻度は全脳卒中の約10%前後⁶⁾⁸⁾とけっして高くはない。しかし死亡率は30%を超えると報告⁷⁾⁹⁾され予後は他の脳卒中に

¹佐世保市立総合病院 脳神経外科, ²国立病院機構 長崎医療センター 脳神経外科, ³長崎大学医学部 脳神経外科(受稿日 2012. 1. 10)(脱稿日 2012. 2. 15)[連絡先: 〒857-8511 長崎県佐世保市平瀬町 9-3 佐世保市立総合病院 脳神経外科 上之郷眞木雄] [Address correspondence: Makio KAMINOGO, M.D., Department of Neurosurgery, Sasebo City General Hospital, 9-3 Hirase-machi, Sasebo, Nagasaki 857-8511, Japan]

Fig. 1 Age related distribution of patients with subarachnoid hemorrhage in 1993-2000 (black column) and 2001-2009 (white column). Rate of aged patients (≥ 80 year-old) was significantly higher in 2001-2009 (*: $P<0.05$).

Fig. 2 Rates of good clinical grade (Hunt & Hess I, II) in each age group, 1993-2000 (black column) and 2001-2009 (white column). There was no significant difference in each age group.

Fig. 3 Rates of poor clinical grade (Hunt & Hess IV, V) in each age group, 1993-2000 (black column) and 2001-2009 (white column). There was no significant difference in each age group.

Fig. 4 Age specific case fatality rates in 1993-2000 (black column) and 2001-2009 (white column). There was significant improvement in all age categories. (†: $P=0.0104$ *: $P<0.001$)

Fig. 5 Age specific incidence of good clinical outcome in 1993-2000 (black column, Glasgow Outcome Scale; GR) and 2001-2009 (white column, modified Rankin Scale; 0,1). There was no significant improvement.

比しても不良であり、その改善は脳卒中治療の重要な課題の1つである。近年の脳動脈瘤に対する治療手段の発達と治療技術の向上、さらにはくも膜下出血症例に対する管理法の充実によって、その予後が改善したか否か長崎県全脳神経外科施設が登録するデータベースを基に検討した。

対象と方法

1993年1月から2009年12月までの17年間に長崎県内の全脳神経外科施設のいずれかに入院したくも膜下出血症例のうち、長崎県内に在住する40歳以上の全症例を対象とした。これら症例を1993年1月から2000年12月までの8年間を前期、2001年1月から2009年12月までの9年間を後期に分けて男女別、年齢別に発症3カ月後の死亡率と予後良好例比率について比較検討した。なお予後評価法については前期はGlasgow Outcome Scale (GOS)を用いていたが、後期からはmodified Rankin Scale (mRS)に

Table 1 Rate of radical treatment

	Former group (1993–2000)			Latter group (2001–2009)		
	Craniotomy	Endovascular surgery	Total treated cases	Craniotomy	Endovascular surgery	Total treated cases
age						
40–59	514 (75.0%)	5 (0.7%)	519 (75.8%)	617 (73.6%)	82 (9.8%)	699 (83.4%)*
60–69	465 (76.5%)	4 (0.7%)	469 (77.1%)	404 (71.6%)	60 (10.6%)	564 (82.3%)†
70–79	303 (67.3%)	5 (1.1%)	308 (68.4%)	395 (68.5%)	55 (9.5%)	577 (78.0%)*
≥80	65 (38.2%)	1 (0.6%)	66 (38.8%)	196 (47.1%)†	51 (12.3%)	247 (59.4%)*

*: Significant difference between the former group and the latter group ($P<0.001$)

†: Significant difference between the former group and the latter group ($P<0.05$)

変更した。そのため発症3カ月後の予後を直接には比較できないが、GOSのgood recovery (GR)とmodified Rankin Scale 0, 1をほぼ発症前の状態に回復した社会復帰群としてその頻度を比較検討した。入院時のくも膜下出血重症度はHunt & Hess gradeを用いて評価し、grade I, IIを軽症、grade IV, Vを重症とした。

統計学的検討はカイ2乗検定を用い、危険率5%未満をもって統計学的に有意差ありとした。

結 果

40歳以上の対象症例は前期8年間1,913例、後期9年間2,395例であり、後期において高齢者とともに80歳以上の症例割合が9.3%から17.4%へ有意に増加を示していた(**Fig. 1**, $P<0.001$)。年齢群別に入院時のくも膜下出血軽症例および重症例の割合とその推移を比較したところ、軽症例の比率は年齢とともに低下し逆に重症例の比率は年齢とともに増加していた。しかしいずれの年齢群においても、軽症例および重症例の比率に関しては前期と後期の間に有意な変化を認めなかった(**Fig. 2, 3**)。

死亡率は前期、後期とも年齢とともに増加を示し、予後良好群の頻度は年齢とともに低下を示した(**Fig. 4, 5**)。40歳以上のくも膜下出血症例における全体の死亡率は前期31.9%から後期22.9%へ低下傾向を示し、年齢別にみてもすべての群で前期に比し後期で有意な低下が示された(**Fig. 4**)。一方予後良好である社会復帰例の全体での頻度は前期38.2%に対して後期35.6%と改善を認めず、いずれの年齢群においても前期と後期の間に有意な変化を認めなかった(**Fig. 5**)。

動脈瘤根治術が行われた頻度をみると、全症例に対する開頭術が行われた頻度は80歳以上の群でのみ前期に比べ後期で有意に増加しており、40–59歳代、60歳代では逆に

ややその頻度は低下していた。しかし血管内治療症例数の頻度は前期に比べて後期ではいずれの年齢群でも10%前後増加しており、その結果開頭術と血管内治療を合わせた根治術症例の頻度はすべての年代で後期に有意な増加を認めた(**Table 1**)。

考 察

1973年から2002年までのデータを用いたNieuwkamp⁹⁾らのメタ解析や1980年から2005年までのデータを用いたLovell⁷⁾らのメタ解析によって、くも膜下出血の死亡率が年間0.6–0.9%低下していることが示されている。しかしこれらの検討では日本と比べ死亡率が約10%高い欧州やオーストラリア、ニュージーランドなどのデータが用いられており、わが国に直接当てはまるか否か明らかではない。また機能予後は死亡率とともにくも膜下出血における重要な検討項目ではあるが、population-based研究において社会生活復帰率など予後良好例の頻度が改善しているか否かを検討している報告は乏しい。

わが国の解析結果については、出雲市における1980–1989年と1990–1998年の死亡率を比較した検討において、80歳未満の症例における死亡率は38%から26%へ有意に低下したものの、80歳以上の症例では死亡率が63%から79%と改善がなく、高齢者症例の増加のため全体の死亡率は39%から36%へとわずかの改善しか認めなかったと報告⁴⁾されている。一方で八代市の1989年から2008年までの解析結果では、50歳代の死亡率がやや増加し80歳代の死亡率には変化はなかったとしており、逆に人口の高齢化に伴い全体として予後不良症例が増加していた¹³⁾。今回の検討でも80歳以上の高齢者が占める割合は9.3%から17.4%へ有意に上昇がみられ、高齢者症例の増加が示された。しかし死亡率については過去の報告と異な

り 80 歳以上の症例を含めてすべての年代で有意に改善し、とくに 60 歳以上のグループでは 10% 前後の低下が示され、その結果として全体の死亡率は 31.9% から 22.9% に低下を認めた。しかし社会復帰率はいずれの年代においても改善が認められず、死亡率は低下したものの発症 3 カ月の時点での社会復帰率は改善しなかったとの結果であった。

くも膜下出血の重症度と年齢は最も重要な予後因子であるが¹¹⁾、重症度についてはすべての年齢群で前期と後期の間に有意差を認めなかった。根治治療と予後との関連については、開頭術の入院全症例に対する頻度は 80 歳以上で有意な増加を認めたものの 79 歳以下では各年代とも変化を認めなかった。しかし 2000 年を境として血管内治療が急速に広がり、開頭術と血管内手術を合わせた根治治療症例の頻度はいずれの年代でも後期で有意な増加を示した。このように 2001 年以降みられる血管内治療症例の増加、さらに 80 歳以上の高齢者に対する積極的な開頭手術適応の拡大は、これまでの本邦における検討症例群とは異なった背景であり、その結果死亡率が低下した可能性が強く推測される。しかし根治治療率の上昇が発症 3 カ月の時点における社会復帰率の改善に繋がる結果は得られなかった。積極的な治療によって死亡例は減少したが高度障害例が逆に増加し、この傾向はとくに高齢者に多いとの指摘もある¹³⁾。本研究は後ろ向き検討のため予後評価スケールが前期と後期で異なってしまう、その結果残存する機能障害の程度に関して正確な比較ができなかった。今後 modified Rankin Scale に統一しての症例蓄積が必要と考える。さらに重症くも膜下出血症例においては症状回復に時間を要し、機能予後の判定には 3 カ月は短すぎることは日常の診療でも少なからず経験する。実際に重症例に対して積極的な治療を行うことで、6 カ月さらには 1 年と長期の経過後にはかなりの割合で良好な機能予後が得られるとの報告もある²⁾¹⁰⁾¹²⁾。今回の検討では社会復帰率について 6 カ月後さらには 1 年後の長期予後を検討できておらず、そのため真の社会復帰率を評価できなかった可能性も十分にあり、この点でもさらなる検討が必要と考えられた。

ま と め

1. 長崎県内のいずれかの脳神経外科施設に入院した、長崎県内に在住する 40 歳以上のくも膜下出血症例を対象に、前期 (1993-2000 年) に比べ後期 (2001-2009 年) においてくも膜下出血の予後が改善したか否かを検討した。
2. 40-59 歳, 60-69 歳, 70-79 歳, 80 歳以上のすべての年代で死亡率は有意に低下した。
3. 発症 3 カ月後の社会復帰比率については、すべての年

代で有意な変化を認めなかった。

4. 後期群において血管内手術症例の増加に伴い脳動脈瘤根治治療の頻度が有意に上昇しており、死亡率の低下について根治術症例頻度の増加が関与している可能性が示唆された。一方で予後良好群の頻度推移については、長期的な予後評価が必要と考えられた。

文 献

- 1) de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, *et al*: Incidence of subarachnoid haemorrhage. a systemic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 1365-1372, 2007
- 2) Gupta SK, Ghanta RK, Chhabra R, *et al*: Poor-grade subarachnoid hemorrhage. Is surgical clipping worthwhile? *Neurol India* 59: 212-217, 2011
- 3) Hamada J, Morioka M, Yano S, *et al*: Incidence and early prognosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Kumamoto prefecture, Japan. *Neurosurgery* 54: 31-38, 2004
- 4) Inagawa T: Trends in incidence and case fatality rates of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan, between 1980-1989 and 1990-1998. *Stroke* 32: 1499-1507, 2001
- 5) Kozák N, Hayashi M: Trends in the incidence of subarachnoid hemorrhage in Akita Prefecture, Japan. *J Neurosurg* 106: 234-238, 2007
- 6) Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, *et al*: Trends in the incidence, mortality and survival rate of cardiovascular disease in Japanese community: the Hisayama Study. *Stroke* 34: 2349-2354, 2003
- 7) Lovelock CE, Rinkel GJE, Rothwell PM: Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage. Population-based study and systemic review. *Neurology* 74: 1494-1501, 2010
- 8) Morikawa U, Nakagawa H, Naruse Y, *et al*: Trends in stroke incidence and acute case fatality in a Japanese rural area, the Oyabe study. *Stroke* 31: 1583-1587, 2000
- 9) Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, *et al*: Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid hemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta analysis. *Lancet Neurol* 8: 635-642, 2009
- 10) Pereira AR, Sanchez-Pefia P, Biondi A, *et al*: Predictors of 1-year outcome after coiling for poor-grade subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Neurocrit Care* 7: 18-26, 2007
- 11) Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, *et al*: Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 38: 2315-2321, 2007
- 12) Taylor CJ, Robertson F, Brealey D, *et al*: Outcome in poor grade subarachnoid hemorrhage patients treated with acute endovascular coiling of aneurysms and aggressive intensive care. *Neurocrit Care* 14: 341-347, 2011
- 13) 山城重雄, 吉田顯正, 等 泰幸, ほか: 地方都市におけるくも膜下出血の治療成績の変化, 単独施設における 20 年間 587 例の解析結果から. *脳卒中の外科* 39: 406-413, 2011