80 歳以上くも膜下出血患者への脳動脈瘤直達術の治療成績

木村 英仁¹, 三宅 茂², 千葉 義幸³
小山 淳二⁴, 甲田 将章¹, 甲村 英二¹

Clinical Results of Direct Surgery for Elderly Patients Aged over 80 Years with Subarachnoid Hemorrhage

Hidehito KIMURA, M.D.,¹ Shigeru MIYAKE, M.D.,² Yoshiyuki CHIBA, M.D.,³ Junji KOYAMA, M.D.,⁴ Masaaki KOHTA, M.D.,¹ and Eiji KOHMURA, M.D.¹

Departments of Neurosurgery, ¹Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Hyogo, ²Miki City Hospital, Miki, Hyogo, ³Shinsuma Hospital, Kobe, Hyogo, and ⁴Toyooka Public Hospital, Toyooka, Hyogo, Japan

Summary: We retrospectively analyzed the outcome of patients with subarachnoid hemorrhage (SAH) who received surgical clipping in the acute stage between April 2007 and July 2012. Patients aged 80 and older were compared with those below 80. Patients were graded on admission according to the World Federation of Neurological Societies (WFNS) grade, and modified Rankin Scale (mRS) was used to evaluate outcome at discharge. During this period, 216 patients received clipping. There were 37 patients aged 80 and older among them. Their age ranged from 80 to 96 (average 84.4). Thirty-three (89%) were women. There was no significant difference related to grades between the two groups. The younger patients tended to have favorable outcomes. Better outcomes were obtained in both younger and elderly patients with WFNS Grade I-II. The patients with WFNS Grade III-V proved to have poor outcomes, especially in the elderly patients. The factors causing poor outcomes were primary brain damage in 9 (35%), disuse syndrome in 7 (27%), vasospasm in 5 (19%), and pneumonia in 2 (8%). We added cilostazol administration and increased nutritional support to the postoperative protocol from April 2010. Under the new protocol, the frequency of angiographic vasospasm (VS) decreased from 26% to 11%, symptomatic VS decreased from 26% to 6% and cerebral infarction related to VS decreased from 26% to 0%. The overall outcome tends to be better in patients after April 2010. However, significant differences have not been seen yet.

We conclude that favorable outcomes can be achieved even in elderly patients with ruptured cerebral aneurysms even if they are treated by surgical clipping, especially in the patients with WFNS Grade I-II.

Surgical clipping may be considered a treatment option even for elderly patients with ruptured cerebral aneurysms in the acute stage, especially when the endovascular surgery is unavailable.

Key words:

- elderly
- subarachnoid hemorrhage
- clipping
- vasospasm

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 42: 103-108, 2014

¹ 神戸大学医学部 脳神経外科, ² 三木市民病院 脳神経外科, ³ 新須磨病院 脳神経外科, ⁴ 公立豊岡病院 脳神経外科(受稿日 2013. 7. 31)(脱稿日 2013. 10. 31)[連絡先: 〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-1 神戸大学大学院医学研究科外科系講座 脳神経外科学分野 木村英仁] [Address correspondence: Hidehito KIMURA, M.D., Department of Neurosurgery, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe, Hyogo 650-0017, Japan]

はじめに

臨床現場では80歳以上のくも膜下出血患者に遭遇することも珍しくない。近年の高齢人口増加によりくも膜下出血を発症する患者の平均年齢も今後さらに上昇していくことが見込まれる。高齢者のくも膜下出血は一般的に予後不良といわれており¹⁴⁾¹⁷⁾、その治療適応、方法について各施設で模索されているのが現状と思われる。

われわれはこれまで80歳以上の高齢者においても、全身状態に問題がなければ急性期開頭クリッピング術を第一選択としてきた。今回後方視的にその治療成績について検討し報告する。

対象と方法

当院および公立豊岡病院にて2007年4月より2012年7月に治療を行った破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血患者232例(クリッピング術216例、コイル塞栓術16例)中80歳以上は38例で、クリッピング術を行った37例を対象とした(残り1例はコイル塞栓術施行)。原則として来院24時間以内にクリッピング術を実施、術後の血圧管理は積極的なtriple H療法は行わずnormotensionとし、術翌日より塩酸ファスジルの点滴投与を行った。また2010年4月

よりは術翌日頭部CTにて術後出血のないことを確認後シロスタゾールの内服を追加した(200 mg/日)。術後の栄養状態の維持・改善が脳血管攣縮対策に重要と考え、術後早期より経管栄養(目標:1,200-1,400 kcal)と高カロリー輸液(目標:1,600 kcal)を併用する強化栄養療法を同時期からあわせて行った。1日摂取カロリーは約2,500-3,000 kcalを目標とした。

予後についてはmRS(modified Rankin Scale)0-2を予後良好とし、80歳以上と80歳未満の群で比較、予後を悪化させた(mRS:3-6となった)因子について検討した。さらにシロスタゾールと強化栄養療法の脳血管攣縮に対する効果も併せて検討した。脳血管攣縮(VS)の評価は血管撮影上のVSの有無、および症候性脳血管攣縮の有無、これによる脳梗塞巣出現の有無とした。血管撮影上のVSは発症7日目から9日目の脳血管撮影あるいはCTアンギオにて画像上50%以上の狭窄をもってVSありと定義した。また症候性脳血管攣縮は経過中に新たに出現した神経学的脱落症状で、CTにて手術操作に起因する損傷や新たな頭蓋内併発病変(水頭症、出血など)が否定でき、かつ感染あるいは代謝性因子が否定できたものと定義した。VSによる脳梗塞の出現は、手術操作によるものを除外したうえで発症14日目に行った頭部CTにて新たに出現した梗塞巣と定義した。統計学的有意差検定にはFisher's exact testを用い、P値0.05未満を統計学的に有意とした。

結 果

80歳以上の破裂脳動脈瘤クリッピング術全37例(A群)の性別は男性4例、女性33例で年齢は80歳から96歳、平均84.4±3.7歳(標準偏差)であった。80歳未満の患者群(B群)は161例で男性48例(16%)、女性113例(70%)で、平均60.9±11.9歳でA群では有意に女性の比率が高かった(p=0.02)。入院時Hunt and Kosnik grade, WFNS grade、動脈瘤の部位についての検討では、A群、B群間に有意差は認めなかった(**Table 1**)。

転 帰

A群でmRS 0-2であったのは37例中11例(30%)であった。B群では70例(43%)であり、有意差は認めなかったものの80歳以上の群で予後がより悪い傾向にあった(**Fig. 1A**)。全年齢層を軽症例(WFNS grade I, II)と重症例(WFNS grade III-V)に分けて予後を比較すると、WFNS grade I, IIでmRS 0-2となったものが61例(58%)、WFNS grade III-Vでは予後良好は20例(22%)のみであり、当然ながら軽症ほど転帰が良好であった(p<0.01)。これは80歳以上に限っても同様の結果であった(p<0.05, **Fig. 1B**)。軽症例と重症例ごとに80歳以上と80歳未満で

Table 1 Baseline characters

	over 80 years (n=37)	under 79 years (n=161)	p value
Sex			
female	33 (89%)	113 (70%)	0.02
male	4 (11%)	48 (16%)	
H&K			n.s.
I	1 (3%)	12 (7%)	
II	15 (41%)	61 (38%)	
III	8 (22%)	34 (21%)	
IV	10 (27%)	47 (29%)	
V	3 (8%)	7 (4%)	
WFNS			n.s.
I	10 (27%)	37 (23%)	
II	8 (22%)	49 (30%)	
III	4 (11%)	11 (7%)	
IV	11 (30%)	39 (24%)	
V	4 (11%)	25 (15%)	
Aneurysm locations			n.s.
IC-PC	8 (22%)	26 (16%)	
MCA	11 (30%)	44 (27%)	
ACOM	13 (35%)	50 (31%)	
Distal AC	1 (3%)	8 (5%)	
IC-Ant Cho	1 (3%)	6 (4%)	
VABA	3 (8%)	17 (11%)	
The others	0 (0%)	10 (6%)

Fig. 1 **A:** Outcome analysis according to age groups. Outcome was evaluated with modified Rankin Scale and compared between the patients with the age of 80 or more (over 80 yrs) and those below 80 (under 79 yrs). Older patients tended to have poorer outcome. **B:** Outcome analysis according to WFNS grades. Outcome of patients with the age of 80 or more (over 80 yrs) was evaluated with modified Rankin Scale. The outcome was compared between the patients with WFNS grade I or II and those with WFNS over III. Patients with good WFNS grade has better outcome ($p < 0.05$).

A | B

Fig. 2 Factors for mRS 3-6 over 80 years. Primary brain damage was the leading cause in the whole patients or in patients with poor grade. Disuse syndrome was, however, the most frequent cause in patients with good WFNS grade.

転帰を比較すると WFNS grade I, II で mRS 0-2 となったのが 80 歳以上では 9 例 (47%) であったのに対し、80 歳未満では 52 例 (60%) であった。有意ではなかったものの高齢者ではより悪い傾向にあった。また、WFNS grade III-V で mRS 0-2 となったものが 80 歳以上では 2 例 (11%) に対し 80 歳未満が 18 例 (24%) と有意差はなかったものの

高齢者は回復しにくい傾向といえる。

予後不良因子の検討

Fig. 1B において 80 歳以上の高齢者で転帰不良 mRS 3-6 であった 26 例の予後を悪化させた因子を検討した (**Fig. 2** 上)。最も多かったのが一次性脳損傷 9 例 (35%) で、次

Fig. 3 Alteration of vasospasm frequency by treatment period. From April 2010, we added cilostazol administration and increased nutritional support to the post-operative management protocol. Angio. VS: angiographic vasospasm, Sympt VS: symptomatic vasospasm, CI related to VS: cerebral infarction related to vasospasm

Fig. 4 Comparison of outcome by treatment period. Better outcome seemed to be observed with newer protocol although it was still not significant.

に廃用性萎縮 7 例 (27%), 脳血管攣縮 5 例 (19%), 肺炎 2 例 (8%), その他 3 例 11% (心不全, 脳梗塞, 再出血がそれぞれ 1 例) と続いた。これを grade 別に検討すると grade I, II で転帰不良の原因で最も多かったのが廃用性萎縮 6 例 (60%) で次に脳血管攣縮, 肺炎, 心不全, 再出血がそれぞれ 1 例 (10%) であった。また grade III-V では最も多かったのが一次性脳損傷 9 例 57% で, 次に脳血管攣縮 4 例 (25%), 廃用性萎縮, 肺炎, 脳梗塞がそれぞれ 1 例

(6%) であった (Fig. 2 下)。

シロスタゾールと強化栄養療法の脳血管攣縮に対する効果

血管撮影上の脳血管攣縮は 2010 年 3 月までの 19 例中 5 例 (26%) に起こっており, 2010 年 4 月以降は 18 例中 2 例 (11%) に過ぎず, 有意差はなかったものの減少傾向を示した。症候性脳血管攣縮は 2010 年 3 月までは 5 例 (26%) 存在し, 2010 年 4 月以降は 1 例 (6%) のみとこれも有意ではなかったが減少していた。そして脳血管攣縮による CT 上脳梗塞巣の出現については 2010 年 3 月までの群で 5 例 (26%) であったが, 2010 年 4 月以降は出現なく, 有意に減少した (Fig. 3, $p < 0.05$)。これによる転帰の改善の有無を検討したが, 2010 年 3 月までの群では mRS 0-2 が 19 例中 4 例 (21%) で, 2010 年 4 月以降では 7 例 (39%) と改善傾向にあるがその差は有意ではなかった (Fig. 4)。

考 察

これまで高齢者のくも膜下出血の転帰は若年層に比較して悪いといわれているが, 今回のわれわれの結果でも有意差はなかったものの 80 歳以上の高齢者に悪い傾向にあった。その他, 高齢者くも膜下出血の特徴として女性に有意に多いとの報告が多いが⁹⁾, 今回のわれわれのシリーズでも女性が 89% と有意に女性に多いことが確認された。

WFNS grade 別の検討でも, grade の良い群 (WFNS I,

II)と悪い群(WFNS grade III-V)ともに80歳以上の高齢者に転帰が悪い傾向にあった。しかしながら80歳以上でもWFNS grade I, IIであれば治療によって約半分(47%)がmRS 0-2に回復していることは特記すべき事項である(Fig. 1B)。2012年にSchöller Kらは80歳以上のくも膜下出血患者でもWFNS grade I-IIIであればGOS (GR+MD)が36%であり、対してWFNS grade IV-Vでは0%であったことを報告し、より軽症であるほど、より積極的に治療すべきであると結論づけている⁸⁾。同様の報告はこれまでも散見されており¹⁾²⁾⁷⁾、今回のわれわれの結果からも高齢者においても軽症例はより積極的な治療対象となりそうである。

予後を悪化させた因子の検討であるが、2008年に佐藤らが一次性脳損傷10例(62.5%)、全身合併症(肺炎など)3例(18.8%)であったと報告し⁹⁾、さらに2010年鳥橋らは最大の原因が一次性脳損傷19例(51.4%)で、次に症候性脳血管攣縮5例(19.2%)、肺炎2例(7.7%)であったと報告している¹⁴⁾。今回のわれわれの検討もこれらに類似し最大の原因は一次性脳損傷9例(35%)で、次に廃用性萎縮7例(27%)、そして脳血管攣縮5例(19%)、肺炎2例(8%)、心不全1例(4%)であった。これらの中で一次性脳損傷によるものの改善は困難であるが、これ以外の因子についてはある程度の対策が可能である。

われわれは2010年4月から脳血管攣縮による予後改善のため上述のようにシロスタゾールと強化栄養療法を併用してきた。くも膜下出血後脳血管攣縮に対するシロスタゾールの有効性について、近年報告が散見されるが¹¹⁾¹³⁾¹⁶⁾、われわれはさらなる脳血管攣縮予防を目的として早期に経管栄養(enteral nutrition; EN)に高カロリー輸液(par-enteral nutrition; PN)を併用する強化栄養療法を提唱して行ってきた。これまで重症ICU入室患者に対してENとPNを同時に行うことで患者の転帰が改善された報告は散見されており⁴⁾¹²⁾、われわれはくも膜下出血術後の患者において本治療法を強化栄養療法と称しシロスタゾールの内服に併用して行っている。Fig. 4で示した2010年3月までと4月以降でmRS 3-6であった要因を検討すると2010年3月までは一次性脳損傷5例(33%)、脳血管攣縮5例(33%)、そして廃用性萎縮3例(20%)であったのが、2010年4月以降は脳血管攣縮によるものは1例も発生していなかった($p=0.052$, **Table 2**)。両期間にmRS 0-2に有意差を認めなかったものの(Fig. 4)、2010年4月以降にmRS 0-2が多かった(39% vs. 21%)。この改善はシロスタゾール単独によるものか、強化栄養療法を併用した結果か現時点では不明であるが、今後症例の蓄積によって本治療法による有意な転帰の改善が期待できる可能性が考えられた。

Table 2 Factors for mRS 3-6 between two terms

	by 2010.3 (n=15)	from 2010.4 (n=11)	p value
primary brain damage	5 (33%)	4 (36%)	1
disuse syndrome	3 (20%)	4 (36%)	0.4065
vasospasm	5 (33%)	0 (0%)	0.052

高齢者で良好なグレードであるにもかかわらず予後不良となった患者の最大の原因は廃用性萎縮であり、その予防は予後改善につながると考えられる。廃用性萎縮ならびに肺炎予防のためにはこれまでの報告にもあるように早期離床が必要なことはいままでもない¹⁴⁾¹⁵⁾が、現実的に困難な症例も多く、今後の課題の1つである。

われわれは破裂脳動脈瘤に対する治療としてこれまでクリッピング術を第一選択としており期間中コイル塞栓術を行ったのは16例のみで、今回80歳以上の高齢者においては38例中37例でクリッピング術を選択していた。近年コイル塞栓術の進歩とともに破裂脳動脈瘤に対しコイル塞栓術の良好な成績が報告されており¹⁻³⁾⁵⁾⁶⁾、その中長期成績に若干の問題はあるものの高齢者において問題となる程度ではなく¹⁾⁶⁾、今後は開頭手術に変わる有効な手段であると考えられる。ただ高齢者では動脈硬化の進行に伴い血栓塞栓性合併症を併発する危険が上がることも報告されており²⁾⁸⁾、アクセスルートの問題などから必ずしも手技として容易ではない場合も想定される。どちらの治療法を行うか症例ごとに検討することで、高齢者くも膜下出血の良好な治療成績を維持、改善できるものと思われる。

最後に今回われわれの検討は症例数に限りがあり統計学的有意差を述べるに至らず、今後症例の蓄積によってさらなる検討が必要であることを付け加えたい。

結 論

1. われわれの80歳以上高齢者のくも膜下出血直達術の治療成績を報告した。
2. 高齢者くも膜下出血はより重症であるが、WFNS grade I, IIの軽症例は予後が比較的良好であり、治療の良好な適応と思われた。
3. 避けられる可能性のある予後悪化因子として肺炎、廃用症候群、脳血管攣縮が考えられた。予後改善のためにはシロスタゾールの内服と強化栄養療法が有効である可能性が示唆された。

本内容の一部は平成25年3月1日東京ステーションコンファレンスで行われた第26回日本老年脳神経外科学会にて報告した。

文 献

- 1) Cai Y, Spelle L, Wang H, *et al*: Endovascular treatment of intracranial aneurysms in the elderly: single-center experience in 63 consecutive patients. *Neurosurgery* 57: 1096-1102, 2005
- 2) Garbossa D, Panciani PP, Fornaro R, *et al*: Subarachnoid hemorrhage in elderly: advantages of the endovascular treatment. *Geriatr Gerontol Int* 12: 46-49, 2012
- 3) Gonzalez NR, Dusick JR, Duckwiler G, *et al*: Endovascular coiling of intracranial aneurysms in elderly patients: report of 205 treated aneurysms. *Neurosurgery* 66: 714-721, 2010
- 4) Heidegger CP, Berger MM, Graf S, *et al*: Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet* 381: 385-393, 2013
- 5) McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, *et al*: The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg* 116: 135-144, 2012
- 6) Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, *et al*: Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol* 8: 427-433, 2009
- 7) Pinsky MO, Gerstner W, Wolf S, *et al*: Surgery and outcome for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in elderly patients. *Acta Neurochir Suppl* 82: 61-64, 2002
- 8) Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, *et al*: Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures: Part II-Clinical aspects and recommendations. *Neurosurgery* 46: 1360-1375, 2000
- 9) 佐藤裕之, 小泉孝幸: クリッピング術を第一選択とした 80 歳以上の超高齢者破裂脳動脈瘤の治療成績. 脳卒中 30: 471-477, 2008
- 10) Schöller K, Massmann M, Markl G, *et al*: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in elderly patients: long-term outcome and prognostic factors in an interdisciplinary treatment approach. *J Neurol* 260: 1052-1060, 2013
- 11) Senbokuya N, Kinouchi H, Kanemaru K, *et al*: Effects of cilostazol on cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a multicenter prospective, randomized, open-label blinded end point trial. *J Neurosurg* 118: 121-130, 2012
- 12) Singh A, Chen M, Li T, *et al*: Parenteral nutrition combined with enteral nutrition for severe acute pancreatitis. *ISRN Gastroenterol* 2012: 1-7, 2012
- 13) Suzuki S, Sayama T, Nakamura T, *et al*: Cilostazol improves outcome after subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *Cerebrovasc Dis* 32: 89-93, 2011
- 14) 鳥橋孝一, 定政信猛, 吉田和道, ほか: 高齢者くも膜下出血の治療成績. 脳卒中の外科 38: 250-254, 2010
- 15) 八木伸一, 貫井英明, 堀越 徹, ほか: 高齢者破裂脳動脈瘤手術例の術後管理の問題点. 脳卒中の外科 28: 267-273, 2000
- 16) Yoshimoto T, Shirasaka T, Fujimoto S, *et al*: Cilostazol may prevent cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neuro Med Chir (Tokyo)* 49: 235-241, 2009
- 17) 吉岡裕樹, 井川鋭史, 渡辺高志: 80 歳以上の超高齢者のくも膜下出血の予後—当院 25 症例から—. 脳卒中の外科 35: 432-436, 2007