原 著

重症脳動脈瘤に対する脳血管攣縮対策とその効果

後藤 恒夫, 渡辺 一夫, 小鹿山 博之, 笹沼 仁一
須田 良孝, 佐々木 順孝, 松島 忠夫*, 小泉 仁一*
佐竹 憲治*, 後藤 博美**, 安田 恒男**, 三浦 俊一**
菊地 顕次**

Prevention of Vasospasm due to Serious Subarachnoid Hemorrhage

Tsuneo GOTO, M.D., Kazuo WATANABE, M.D., Hiroyuki OGAYAMA, M.D.,
Junichi SASANUMA, M.D., Yoshitaka SUDA, M.D., Junkoh SASAKI, M.D.,
Tadao MATSUSHIMA, M.D.,* Jinichi KOIZUMI, M.D.,* Kenji SATAKE, M.D.,*
Hiromi GOTO, M.D.,** Tsuneo YASUDA, M.D.,** Shunichi MIURA, M.D.,**
and Kenji KIKUCHI, M.D.**

Department of Neurosurgery, Southern TOHOKU Research Institute for Neuroscience,
Kohriyama, *the Southern TOHOKU for Medical Science, Iwanuma, and
**Neurosurgical Service of Akita University Hospital, Akita, Japan

Summary : Numerous approaches to the prevention and treatment of cerebral vasospasm have been reported recently, but the effect of these methods is still controversial. The authors have evaluated the effect of administering cisternal irrigation with nicardipine-Ringer solution (0.01 mg/ml) or continuous intravenous nitroglycerin (GTN) infusion to prevent cerebral vasospasm.

One hundred forty consecutive patients classified as CT Group 3 or 4 were operated on within 48 hours after subarachnoid hemorrhage due to cerebral aneurysm. In nineteen cases, cisternal irrigation with nicardipine was carried out for 14 days on an average after aneurysmal clipping. Another fifteen patients were treated with continuous intravenous infusion of GTN (0.5-1.0 μ g/kg/min.).

Neither method prevented angiographic vasospasm, but they reduced the severity of the vasoconstriction. They significantly reduced the mortality of aneurysm surgery in high-risk patients. In each group, good or excellent results were obtained in almost half of the cases, and no fatality due to vasospasm occurred. These results indicate that both cisternal irrigation with nicardipine and continuous intravenous GTN infusion may prevent severe vasospasm and improve the prognosis of serious subarachnoid hemorrhage due to a ruptured aneurysm.

Key words :

- subarachnoid hemorrhage
- cerebral aneurysm
- cerebral vasospasm
- nicardipine
- nitroglycerin (GTN)

はじめに

急性期破裂脳動脈瘤, 特に高度のクモ膜下出血を伴う例では脳血管攣縮が予後を大きく左右するため¹⁾²⁾, 手術成績の向上にはその予防および治療が重要な課題である。

最近, Ca^{++} 拮抗剤をはじめとする薬物療法が開発され, 臨床に応用されているが, その効果については議論の多い

ところである³⁾. 我々は急性期重症破裂脳動脈瘤患者に対して Ca^{++} 拮抗剤の一種である塩酸 nicardipine (商品名: ベルジピン) による持続脳槽灌流と, nitroglycerin (商品名: ミリスロール, 化学名: glyceryl trinitrate, 以下 GTN と略す) の全身投与を行っているのでその効果について報告する。

対象および方法

1981年12月から1987年9月までに手術を行った急性期破裂脳動脈瘤221例のうち、脳血管攣縮の発生率が高いとされる Fisher の CT 分類⁴⁾ Group 3または4の重症クモ膜下出血例で、48時間以内に手術を行った140例を対象とした。このうち nicardipine 灌流群(nicardipine 群)は19例、GTNの全身投与群(GTN 群)は15例、であり、他の106例をcontrol 群として、各群における脳血管写上の血管攣縮と症候性脳血管攣縮の発生率および予後について比較検討した。なお、椎骨脳底動脈系の動脈瘤と多発性脳動脈瘤は対象から除外した。

我々が行っている脳血管攣縮予防の具体的な方法を Table 1 に示す。脳動脈瘤のクリッピング後、両側シルビウス裂、半球間裂、視交叉槽、橋前槽の可及的血腫除去を行い、術後は最高血圧を150～160mmHg に維持するような mild induced hypervolemia-hypertension 療法と trapidil (300mg/日)、dexamethasone (16mg/日)の投与に加え、nicardipine 群では0.01mg/mlの塩酸 nicardipine 加リンゲル液(500ml/日)を持続的にシルビウス裂または半球間裂から注入し、橋前槽より排液する脳槽灌流を行った。

GTN 群では血腫除去が不十分な場合にリンゲル液のみの脳槽灌流(500ml/日)を行い、GTN を0.5～1.0 μg/kg/min の濃度で持続点滴静注した。水頭症を併発している例では持続脳室ドレナージ(CVD)を留置し、また脳浮腫の発生が強く予想される場合には外減圧も合わせて行い、nicardipine による脳槽灌流、GTN の全身投与は術直後より2週間継続した。

結 果

1. 症例の内訳

control 群106例の内訳は男性41例、女性65例、年齢は32歳から80歳、平均59.4歳であった。脳動脈瘤の部位は内頸動脈23例、中大脳動脈37例、前交通動脈37例、前大脳動脈9例であった。Hunt & Kosnik による術前重症度⁵⁾は Grade II が25例、Grade III が43例、Grade IV が26例、Grade V が12例であり、CT 分類では Group 3が67例、Group 4が39例であった(Table 2)。

nicardipine 群は CT 分類 Group 3が4例、Group 4が15例、男性13例、女性6例、年齢は33歳から69歳、平均52.4歳であった。脳動脈瘤の部位は内頸動脈1例、中大脳動脈3例、前交通動脈8例、前大脳動脈7例であり術前重症度は Grade II が1例、Grade III が8例、Grade IV が10例であった(Table 3)。

GTN 群では CT 分類 Group 3が9例、Group 4が6例、男性5例、女性10例、年齢は40歳から77歳、平均62.7歳で

Table 1 Preventive treatment of vasospasm

A). Control Group
1. Extensive removed of the clot in the subarachnoid space
2. Induced hypervolemia and hypertension
3. Trapidil (300mg/day per os)
4. Steroid (Dexamethasone 16mg/day iv)
B). Nicardipine Group
5. A+Irrigation of Nicardipine 5mg/500ml. Ringer sol./day
C). GTN Group
6. A+Drip infusion of Nitroglycerin (GTN) 0.5-1.0mg/kg/min. (with or without irrigation of Ringer sol.)

Table 2 Summary of control group

(1) Sex	
male	41
female	65
total	106
(2) Age (years)	
range	32-80
mean	59.4
(3) Site of aneurysms	
1. ICA	23(22%)
2. MCA	37(35%)
3. AcomA	37(35%)
4. ACA	9(8%)
(4) Grading before surgery (H & K)	
I	0(0%)
II	25(24%)
III	43(41%)
IV	26(26%)
V	12(11%)
(5) CT grading (Fisher)	
Fisher Group 3	67
Fisher Group 4	39

他の2群より高齢者が多かった。脳動脈瘤の部位別頻度は内頸動脈瘤4例、中大脳動脈瘤6例、前交通動脈瘤3例、前大脳動脈瘤2例であり、術前重症度は Grade II が2例、Grade III が10例、Grade IV が3例であった(Table 4)。

2. 脳血管攣縮の発生率

術後3日から20日、平均9日目で全例に脳血管撮影を行い、各群における脳血管写上の血管攣縮発生率と重症度を検討した。重症度は主要3枝(前大脳動脈A₁部、中大脳動脈M₁部、内頸動脈C₁部)に50%以上の狭窄がみられたものを Grade 3、2枝にみられたものを Grade 2、1枝のみを Grade 1、血管攣縮が認められなかったものを Grade 0とした。脳血管写上の攣縮発生率は control 群55%、nicardipine 群74%、GTN 群67%であった。その重症度をみてみると、Grade 0-1の軽症例は control 群27%、nicar-

Table 3 Summary of nicardipine group

No.	Case	Age/ Sex	Site of aneurysms	Grading before surgery (H-K)	CT grading (Fisher)	CVD	External decompression	Vasospasm		Outcome
								Grade on angiogram	Symptomatic	
1		53 M	ACA	4	3	+	+	2	—	poor
2		55 M	ACA	3	3	+	—	0	—	good
3		67 M	ACA	2	3	—	—	0	+	good
4		50 F	lt. ICA	3	3	—	—	2	+	good
5		37 M	AcomA	3	4	+	—	3	+	excellent
6		54 M	ACA	4	4	+	—	2	—	fair
7		45 M	AcomA	4	4	+	+	0	—	dead (pneumonia)
8		52 M	ACA	4	4	+	+	2	+	dead (pneumonia)
9		33 M	AcomA	4	4	+	+	3	+	excellent
10		69 F	lt. MCA	3	4	+	+	1	+	good
11		51 F	rt. MCA	3	4	—	+	3	—	good
12		56 M	AcomA	3	4	+	—	2	+	poor
13		59 F	lt. MCA	4	4	—	+	0	—	poor
14		53 M	ACA	3	4	+	+	1	+	excellent
15		56 M	ACA	4	4	+	—	0	+	fair
16		57 F	AcomA	4	4	+	+	2	—	poor
17		38 M	AcomA	4	4	+	—	3	—	excellent
18		54 M	AcomA	3	4	+	—	3	+	dead (ICH)
19		57 F	AcomA	4	4	+	—	3	—	fair

Table 4 Summary of GTN group

No.	Case	Age/ Sex	Site of aneurysms	Grading before surgery (H-K)	CT grading (Fisher)	CVD	Cisternal irrigation	External decompression	Vasospasm		Outcome
									Grade on angiogram	Symptomatic	
1		77 F	rt. ICA	3	3	—	+	—	1	+	fair
2		40 F	lt. MCA	3	3	—	—	—	0	—	excellent
3		49 M	AcomA	2	3	+	—	—	0	—	excellent
4		68 F	rt. ICA	2	3	—	—	—	0	—	dead (sepsis)
5		71 F	lt. MCA	3	3	+	+	—	3	—	dead (pneumonia)
6		64 F	lt. ICA	3	3	+	+	—	0	—	good
7		75 F	lt. MCA	3	3	—	+	—	2	—	good
8		76 M	rt. MCA	3	3	—	+	—	2	+	good
9		65 F	lt. ICA	3	3	—	+	—	0	—	good
10		44 M	AcomA	4	4	—	—	—	3	+	fair
11		70 F	ACA	4	4	+	—	+	2	—	good
12		50 F	rt. MCA	3	4	—	—	—	2	+	excellent
13		60 F	rt. MCA	3	4	—	+	—	1	+	fair
14		65 M	ACA	3	4	+	+	—	2	+	dead (pneumonia)
15		67 M	AcomA	4	4	—	+	+	2	—	dead (pneumonia)

dipine 群36%, GTN 群47%, 一方, Grade 3の重症例は control 群39%, nicardipine 群32%, GTN 群13%であり, nicardipine 群では血管写上の攣縮発生率および重症度の改善はみられなかったが, GTN は脳血管写上の血管攣縮の発生は抑制しないものの, 重症化するのを防止しているように思われた (Fig. 1).

症候性脳血管攣縮の発生頻度は, control 群50%, nicardipine 群53%, GTN 群40%で control 群と nicardipine 群では発生率の差はなかったが, GTN 群では他の2群に比べ低率であった (Fig. 2).

3. 各群の治療成績の比較

各群における治療成績を退院時の ADL で比較してみると, 社会復帰可能な予後良好例 (excellent or good) は control 群36例 (36%), nicardipine 群9例 (47%), GTN 群8例 (53%) で, 一方, 死亡を含めた予後不良例 (fair, poor and dead) は control 群70例 (66%), nicardipine 群10例 (53%), GTN 群7例 (47%) であった. mortality はそれぞれ48%, 16%, 27%であった (Fig. 3). 特に脳血管攣縮による死亡は control 群で18例 (17%) あったのに対し, nicardipine 群, GTN 群では1例も認められなかった (Table 5). なお, nicardipine や GTN の投与により, 血圧低下や頭蓋内圧亢進などの発生が予想されたが, 経過中に問題となるような副作用は認められなかった.

考 察

microsurgical technique の導入により脳動脈瘤の手術成績は飛躍的に向上したが, 術後に発生する脳血管攣縮は破裂脳動脈瘤患者の予後を左右する重大な合併症であり, 特に高度のクモ膜下出血を有する症例は重症例が多く, 早期手術を行っても脳血管攣縮の発生を完全に防止することはできない¹⁾²⁾. そのため手術操作や術後管理に工夫が必要

Table 5 Death due to vasospasm

Control group	18 (17%)
Nicardipine group	0 (0%)
GTN group	0 (0%)

Fig. 1 Angiographic vasospasm of the patients with CT Grade 3 or 4.

Fig. 2 Symptomatic vasospasm of the patients with CT Grade 3 or 4.

Fig. 3 Results of the patients with CT Grade 3 or 4 (%).

であり、種々の方法が報告され臨床に応用されている³⁾。最近、Ca⁺⁺イオンが脳血管攣縮の発生に重要な役割を果たしていることが明らかになり⁶⁾⁷⁾⁸⁾、多くのCa⁺⁺拮抗剤が開発され脳血管攣縮の予防および治療に用いられている³⁾⁹⁾。1,4-dihydropyridine 誘導体である塩酸 nicardipine は、抗Ca⁺⁺作用のほかに cyclic AMP phosphodiesterase 阻害作用を持ち、筋小胞体へのCa⁺⁺のとりこみを促進し¹⁰⁾、塩酸ババペリンの100~300倍の血管拡張作用を有するといわれている¹¹⁾。臨床的には経口投与⁴⁾、経静脈投与¹²⁾、脳槽内投与¹³⁾、で安全に使用され、いずれも脳血管攣縮の予防に有効であったと報告されているが、我々の症例では脳血管写上の血管攣縮も症候性脳血管攣縮も nicardipine の持続脳槽灌流では抑制されなかった。他のCa⁺⁺拮抗剤に関しても、我々の結果と同様、脳血管写上の血管攣縮は抑制しないとする報告がみられるが¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、症候性脳血管攣縮に対しては予防効果があるとの報告が多い¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。我々の症例で症候性脳血管攣縮が抑制されなかったのは、重症例が多かったこと、また投与量が他の報告に比べ少なかったためと考えられる。しかし、約半数の症例は予後良好であり、脳血管攣縮による死亡を認めなかったことは nicardipine がなんらかの脳保護作用あるいは抗虚血作用を有しているとの説²⁰⁾²¹⁾を支持する結果と考えられた。

GTN は急性心筋梗塞の治療に広く使用されており、直接血管平滑筋に作用する強力な血管拡張剤である²²⁾。GTN の血管拡張機構として、細胞へのCa⁺⁺流入抑制、細胞内Ca⁺⁺ストアから細胞への流入抑制、細胞外へのCa⁺⁺流出促進、プロスタサイクリンの関与、cyclic GMP の増加などが考えられているが²³⁾²⁴⁾、現在のところその詳細は不明である。Kistler ら²⁵⁾は人工的に血管攣縮を起こさせたイヌの脳底動脈にGTNを100μg/minの濃度で注入したところ血管攣縮が速やかに寛解したと報告している。今のところ臨症例の報告は皆無であるが、我々の症例ではGTNの投与は脳血管写上の血管攣縮の発生を抑止しなかったものの重症化するのを防ぎ、致命的な症候性脳血管攣縮への進展を予防したものと考えられた。投与方法や投与量に関しての検討がさらに必要と思われるが、今後、脳血管攣縮の治療への応用も期待される。

結 語

急性期重症破裂脳動脈瘤の術後の脳血管攣縮の予防を目的として塩酸 nicardipine による持続脳槽灌流とGTNの全身投与を行い、その効果を検討した。今回検討した3群では、それぞれ年齢分布、性差、脳動脈瘤の部位、重症度が異なっており一概に結論することはできないが、nicardipine 群、GTN 群では予後良好例が多く、mortality も低い傾向にあり、また脳血管攣縮による死亡は1例もなかつ

たことから、これらの薬剤は重症破裂脳動脈瘤後の高度脳血管攣縮の予防に有効と考えられた。

文 献

- 1) Kassell NF, Torner JC, Jane JA: The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. *In*: Kikuchi H, Fukushima T, Watanabe K (eds), Intracranial Aneurysms: Surgical Timing and Techniques, Proceeding of the First International Workshop on Intracranial Aneurysms (IWIA), Nishimura, Tokyo, 1986, pp 184-189
- 2) 北村勝俊, Kassell NF, Torner JC, ほか: 破裂脳動脈瘤の手術時期に関する国際共同研究における日本の成績. 脳神経外科 **15**: 1155-1166, 1987
- 3) Wilkins RH: Attempts at prevention or treatment of intracranial arterial spasm: An update. *Neurosurgery* **18**: 808-825, 1986
- 4) Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* **6**: 1-9, 1980
- 5) Hunt WE, Kosnik EJ: Timing and preoperative care in intracranial aneurysm surgery. *Clin Neurosurg* **21**: 79-89, 1974
- 6) Someda K, Morita K, Kawamura Y, *et al*: Intimal change following subarachnoid hemorrhage resulting in prolonged arterial luminal narrowing. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **19**: 83-93, 1979
- 7) 福岡秀和, 高木卓爾, 永井 肇, ほか: 脳血管攣縮の基礎的研究: 脳血管平滑筋細胞内におけるCa⁺⁺の局在. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **21**: 547-553, 1981
- 9) 藤田勝三, 山下晴央, 増村道雄, ほか: 脳動脈瘤破裂後のSymptomatic vasospasmの予防効果の検討—抗血小板剤及びCa⁺⁺拮抗剤の併用療法群, 非投与群との比較. 脳神経外科 **16**: 741-746, 1988
- 10) 内田康美: 脳循環とCa⁺⁺拮抗薬. 木村栄一, 平 則夫編: カルシウム拮抗薬(基礎と臨床), 医薬ジャーナル社, 大阪, 1983, pp 158-170
- 11) Handa J, Yoneda S, Koyama T, *et al*: Experimental cerebral vasospasm in cats: Modification by a new synthetic vasodilator YC-93. *Surg Neurol* **3**: 195-199, 1975
- 12) Flamm ES, Adams HP, Beck DW, *et al*: Dose-escalation study of intravenous nicardipine in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* **68**: 393-400, 1988
- 13) Oki S, Kobayashi M, Yoshihara T, *et al*: Effect of cisternal administration of nicardipine hydrochloride on cerebral vasospasm — A preliminary report. *Hiroshima J Med Sci* **36**: 75-79, 1987
- 14) Grotenhuis JA, Bettag W, Fiebach O, *et al*: Intracarotid slow bolus injection of nimodipine during angiography for treatment of cerebral vasospasm after SAH. A preliminary report. *J Neurosurg* **61**: 231-240, 1984
- 15) Ljunggren B, Brandt L, Saveland H, *et al*: Outcome in 60 consecutive patients treated with early aneurysm operation and intravenous nimodipine. *J Neurosurg* **61**: 864-873, 1984
- 16) Philippon J, Grob R, Dagreoue F, *et al*: Prevention of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. A controlled study with nimodipine. *Acta Neurochir (Wien)* **82**: 110-114, 1986
- 17) Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, *et al*: Cerebral arterial spasm: A controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* **308**: 619-624, 1983

- 18) Auer LM: Prognosis in ruptured cerebral aneurysms with early operation and nimodipine prophylaxis. *Min Med* **77**: 1103-1110, 1986
- 19) 高木卓爾, 嶋津直樹, 福岡秀和, ほか: 症候性脳血管攣縮に対する Ca^{++} 拮抗剤 (Diltazem) の効果—CT 分類による検討. *脳神経外科* **14**: 1431-1437, 1986
- 20) 岡部耕三: 虚血性脳浮腫に対する Ca 拮抗剤 (Nicardipine hydrochloride) の効果. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **27**: 819-824, 1987
- 21) 村上 登: 実験的脳虚血に対する Ca^{++} 拮抗剤と Barbiturate の脳保護作用について. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **27**: 819-824, 1987
- 22) Nickerson M: Vasodilator drugs. *In: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Goodman LS, Gilman A (eds), MacMillan, New York, 1975, pp 727-743
- 23) 野見山延: ニトログリセリンによる血管拡張療法. *臨床麻酔* **9**: 13-20, 1985
- 24) Sorkin EM, Borden RN, Romankiewicz JA: Intravenous glyceryl trinitrate (Nitroglycerin). A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* **27**: 45-80, 1980
- 25) Kistler JP, Lees RS, Candia G, *et al*: Intravenous nitroglycerin in experimental cerebral vasospasm. A preliminary report. *Stroke* **10**: 26-29, 1979