原 著

脳血管攣縮に対する Hypervolemic Hemodilution 療法の検討

前 田 稔, 中 野 秀 樹, 屋 田 修, 中 島 啓 次

Hypervolemic Hemodilution Therapy for Clinical Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage

Minoru MAEDA, M.D., Hideki NAKANO, M.D., Osamu OKUDA, M.D., and Keiji NAKAJIMA, M.D.

Department of Neurosurgery, Juntendo University Izunagaoka Hospital, Izunagaoka, Japan

Summary: Delayed neurologic deterioration from vasospasm remains the greatest cause of death and major disability following subarachnoid hemorrhage. The authors assess the incidence and clinical course of symptomatic vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage using a uniform management. One hundred seventy two consecutive patients were admitted to the neurosurgery service within 2 weeks of subarachnoid hemorrhage not attributed to vascular malformation, tumor or head injury. Four vessels study was performed in 155 patients (149 patients had aneurysms). Hypervolemic hemodilution therapy was instituted at the first sign of clinical vasospasm. Sixty nine patients (40.1%) developed characteristic signs and symptoms of clinical vasospasm with angiographic verification of spasm in all cases. All patients with clinical vasospasm received hypervolemic hemodilution therapy aiming for a hematocrit of 30–35%, pulmonary wedge pressure of 12–18 mmHg (or a central venous pressure 7–10 mmHg), and systolic pressure of 160–200 mmHg for clipped aneurysm (120–150 mmHg for unclipped aneurysm) for the duration of clinical vasospasm. Neurologic grades of 69 patients on admission: 7 patients were Hunt & Kosnik grade I, 25 were grade II, 32 were grade III, 6 were grade IV, and 1 was grade V. At the onset of clinical vasospasm, 3 were grade II, 58 were grade III, 6 were grade IV, 2 were grade V.

At the end of hypervolemic hemodilution therapy, thirty one patients (44.9%) had become neurologically normal, eighteen patients (26.1%) had mild or moderate disability, and twenty patients (29.0%) had severe disability or death. There were 3 instances of pulmonary edema, and all were resolved with appropriate diuresis. Four patients rebled and died while on hypervolemic hemodilution therapy. Death or severe disability from clinical vasospasm occurred in 7.5% of all patients with subarachnoid hemorrhage. This compares favorably with the mortality and morbidity attributed to vasospasm in recent reports. Similar results have been reported for patients treated with hypervolemic hemodilution and arterial hypertension. The authors conclude that early surgery and aggressive managements of clinical vasospasm with volume expansion therapy can be accomplished with minimal morbidity.

Key words:

- clinical vasospasm
- subarachnoid hemorrhage
- hypervolemia
- hemodilution

はじめに

遅発性脳血管攣縮は、現在なおクモ膜下出血後の予後を決定する最大の因子である^{1)~5)}。最近の報告では、クモ膜下出血で病院に搬送された患者の7%が再出血のため死亡、あるいは severely disabled の状態になっており、また14%が脳血管攣縮による脳虚血の結果予後の悪化をきたしている³⁾。遅発性脳血管攣縮に対する最近の治療の方向としては、early surgery によるクリッピング⁶⁾とクモ膜下腔血腫の除去⁷⁾⁸⁾、クモ膜下腔血腫の洗浄、Ca拮抗剤⁹⁾¹⁰⁾、TXA₂阻害剤、抗酸化剤などの各種薬物投与、hypervolemic hypertensive therapy など^{11)~15)}が試みられている。我々は、過去2年半にわたりクモ膜下出血後における脳血管攣縮に対し、hypervolemic hemodilution 療法(H-H療法)¹⁶⁾¹⁷⁾を行ってきたのでその治療成績につき若干の考察を加え報告する。

対象および方法

1987年1月から1989年6月までの2年半に当科へ入院した172例のクモ膜下出血例(年齢21~79歳)を対象とした(Table 1)。発症後7日以内に入院し、外傷、腫瘍、血管奇形によるクモ膜下出血例は含まず、診断はすべてCTスキャンによってなされた。入院時、172例中155例に脳血管造影(4 vessels study)が施行された。脳動脈瘤が149例において同定されたが6例では同定できなかった。17例では脳血管造影を施行できずに死亡した。脳動脈瘤の局在、頻度はTable 1下段に示すごとく、一般に報告されているものと大差ない。

我々は破裂脳動脈瘤患者に対し、Hunt and Kosnik の grade 1, 2, および 3 の症例に対しては原則として早期手術を行い、発症後72時間以上経過している例、重篤な合併症のあるもの、高齢者で全身状態の悪い例については晩期手術の方針をとった。Grade 4, 5 に対しては脳内血腫により grade の低下している例を除いて待機し、脳底動脈領域の破裂脳動脈瘤に対しては待機手術で臨んだ。

急性期手術に際しては脳室ドレナージを置き、クモ膜下槽を可及的に広範囲に開き血腫を除去し、クリッピング後、脳槽ドレナージを留置する方法をとった。

脳動脈瘤破裂後4~14日の間に、神経症状の悪化が認められれば、それが再出血、水頭症、脳内血腫、電解質異常などに起因していない場合、clinical vasospasm と診断し脳血管造影を行い vasospasm の程度を確認している。clinical vasospasm⁴⁾¹¹⁾¹³⁾と診断されると血圧(A-line)の持続モニター、Swan-Ganz カテーテル、あるいは中心静脈カテーテル(CVP)による循環動態のモニタリング¹⁸⁾を開始し、hypervolemic hemodilution(H-H療法)を行った。

Table 1 Number of patients with SAH between Jan 1987 and June 1989, and location of intracranial aneurysm

A				
	Early surgery	Delayed surgery	Non surgery	Total
NO of cases	88	46	38	172
female	60	30	25	
male	28	16	13	
ages (average)	21~73 (54.4)	18~79 (54.8)	42~79 (61.8)	
B				
	Surgical	Non-surgical	Total	
A-com	39	5	44	
ACA	2	1	3	
MCA	40	1	41	
IC-PC	25		25	
IC	3		3	
IC-ant. cho	2		2	
IC-oph	1	4	5	
BA-top	3		3	
BA-SCA		2	2	
PCA	1		1	
P-com	1		1	
VA	1		1	
multiple	16	2	18	
Total	134	15	149	
Unverified			6	
Angio (-)			17	
		Total	172	

Table 2 The hemodynamic objectives during hypervolemic hemodilution therapy

C.O. (l/min)	>5 (4~7)
C.I. (l/min/m ²)	>4 (2.5~4.0)
PCWP (mmHg)	<18 (6~12)
PADP (mmHg)	<18 (6~12)
CVP (mmHg)	<10 (-1~+7)
B.P. (mmHg)	160~200 (clipped)
	120~150 (unclipped)
Ht (%)	30~35

輸液には低分子デキストラン 500 ml, アルブミン含有液 500 ml, グリセオール 300 ml × 3 を加え総輸液量は 3500~5000 ml/日とし、この際、Table 2 に示すごとく、cardiac output (C.O.), index (C.I.), PCWP, Ht などの値を指標として調節した。血圧はクリッピング処置例では 160~200 mmHg 非処置例では 120~150 mmHg を目標値としたが、H-H療法による心拍出量が増加し血圧の上昇を認めるため、通常昇圧剤は使用しなかった。H-H療法は clinical vasospasm が寛解されるまで続行したが、通常7~10日間であった。脳室および脳槽ドレナージも clinical vasospasm の症状が消退または固定するまで約2週間行った。

Fig. 1 Neurologic grades on admission, and incidence of clinical vasospasm in each grade.

結 果

1. clinical vasospasm の頻度

クモ膜下出血 172 例の入院時の grade を Fig. 1 に示す。Grade I : 26 例, Grade II : 48 例, Grade III : 63 例, Grade IV : 22 例, Grade V : 13 例で, うち clinical vasospasm をきたしたのは Grade I : 7 例, Grade II : 25 例, Grade III : 32 例, Grade IV : 4 例, Grade V : 1 例で計 69 例 (40.1%) であった。

2. hypervolemic hemodilution 療法に対する反応

clinical vasospasm を認めた 69 例に H-H 療法を行ったが, 69 例の入院時および clinical vasospasm の onset 時の分布図を Fig. 2 に示す。Grade I は 7 例から 0 例に Grade II は 25 例から 3 例に激減し, Grade III は 32 例から 58 例に, Grade IV は 4 例から 6 例に, Grade V は 1 例から 2 例に増加している。Grade I, II がほとんどの症例で Grade III に悪化していることがわかる。入院時 Grade III のものは 3 例を除き Grade III に含まれるが GCS ではすべて明ら

かに低下している。

clinical vasospasm を呈した 69 例はすべて脳血管撮影で angiographic spasm の存在することが確認された。H-H 療法を行った 1 例を示す。

<症 例>

42 歳, 女性。激しい頭痛で発症。入院時, Hunt & Kosnik 分類 Grade II, WFNS Grade I, Fisher's CT group III であった。A-com aneurysm を認め, day 1 で開頭, pterional approach でクリッピング術施行。症例の GCS, BP, Ht, PCWP の推移を Fig. 3 に示す。day 9 より意識障害, 右片麻痺, 失語症が出現し, 脳血管撮影で前および中大脳動脈に diffuse severe spasm を認めた。アルブミン, 低分子デキストランを含め総輸液量 5000 ml/day の H-H 療法を開始した。血圧の収縮期圧の上昇, 脈圧の増加, Ht 値の低下 (37% から 27% に), PCWP の上昇 (10mmHg から 18 mmHg に) がみられ, hemodilution, 循環血液量の増加が示唆された。これらの変化とほぼ平行して GCS の改善がみられ, 最終的に神経学的脱落症状なく退院した。

H-H 療法を行った症例の Ht 値, Hb 値の変化を Fig. 4 に示す。H-H 療法の開始前の Ht 値の平均値は 39.0% で H-H 療法中は 33.2% に低下し, Hb 値も 12.95 g/dl から, 11.04 g/dl に低下しており, これらの変化は統計学的に有意な減少で hemodilution が惹起されたことを裏付けている。

clinical vasospasm をきたした 69 例に H-H 療法を行ったところ退院時の outcome は (Neurologic outcome, Allen *et al* 参照) Normal 31 例 (44.9%), mild or moderate disability 18 例 (26.1%), severe disability or death 20 例 (29.0%, Table 3) であった (Fig. 2 右側)。

Fig. 2 Neurologic grades on admission, at the onset of clinical vasospasm, and at the conclusion of hypervolemic hemodilution therapy in 69 patients with clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage.

Fig. 3 Hemodynamic parameters in Case N.K.

3. 予後不良例と合併症について

clinical vasospasm をきたした 69 例中, severe disability and death をきたしたものは 20 例(前述)で, その原因は表に示すごとく vasospasm 10 例, rebleeding 5 例, DIC 3 例, pneumonia 1 例, gastric cancer 1 例, であった.

H-H 療法施行中の合併症としては pulmonary edema 3 例, angina 1 例, arrhythmia (PVC) 1 例からみられた (Table 4). pulmonary edema をきたした 1 例を Fig. 5 に示す.

<症 例> 47 歳, 女性. 激しい頭痛で発症. 入院時 (day 3) H-K 分類 Grade II, WFNS Grade I, Fisher's CT group III であった. 脳血管写で basilar bifurcation aneurysm を認め, 晩期手術の方針で治療を開始した. 同症例の GCS, BP, PCWP の推移を Fig. 5 に示す. day 10 より意識障害が出現し, clinical vasospasm と診断, 総輸液量 3500 ml/day の H-H 療法を開始した. 血

圧の上昇, 脈圧の増加, Ht 値の低下 (33% から 28%) に認めた. PCWP は 5 mmHg (day 11) → 8 mmHg (day 12) → 15 mmHg (day 13) と上昇した. PCWP の値は正常範囲内であったがその変化が急激であった点, 胸部聴診による呼吸音の左右差から pulmonary edema を疑い(胸部レ線撮影で確認) H-H 療法を中止した. 利尿剤, 強心配糖体の投与により pulmonary edema は消失した. その後 day 28 に pterional approach によりクリッピングを行い脱落症状なく退院した.

上記症例を含み 3 例の pulmonary edema は早期の診断と治療によりことなきを得た. angina をきたした例は H-H 療法の中止で, arrhythmia (PVC) を認めた例は Swan-Ganz カテーテルの抜去により軽快した (Table 4). H-H 療養中(待期例 29 例中) 4 例に再出血を認め全例死亡した.

考 察

クモ膜下出血後には angiographic vasospasm が 60 ~ 80% の頻度で起き^{3) 4) 19) 20)}, その重症度は CT 上のクモ膜下出血量に比例するとされている²¹⁾. クモ膜下出血後に起こる clinical vasospasm による遅発性の神経学的脱落症状は症例の約 1/3 にみられ, そのうち約半数の症例が death or severe disability におちいるという. クモ膜下出血例の約 7% が clinical vasospasm で死亡し, 他の 7% が severe disability になるとも言われている. いずれにしても clinical vasospasm は破裂脳動脈瘤によるクモ膜下出血の予後を左右する重要な因子である.

clinical vasospasm に対し, 種々の薬物療法が報告されている. Allen ら¹⁾ は nimodipine の double blind study での有効性を報告しており, また Flamm⁹⁾, 澤ら¹⁰⁾ は大量ニカルジピン療法の有効性を述べている.

Fig. 4 Hematocrit and hemoglobin values before and during hypervolemic hemodilution therapy.

Table 3 Severe disability and death (20 cases)

Vasospasm	10 cases
DIC	3
Pneumonia	1
Gastric Ca	1

Table 4 Complications and rebleeding during hypervolemic hemodilution therapy

Lung edema	: 3 cases
Angina	: 1
Arrhythmia (PVC)	: 1
Rebleeding during period of clinical vasospasm	
● 4 cases/29 cases (Hypervolemic Hemodilution)	
.....	13.8%
● 3 cases/37 cases (non H-H)	
.....	8.1%

脳血流が直接 perfusion pressure に依存している点から clinical vasospasm に対しても hypertension 療法が現われた²²⁾。Kosnik と Hunt¹²⁾ は血圧上昇剤と hypervolemia 施行で 7 例中 6 例で虚血症状がなくなったことを報告し、Kassel ら¹⁵⁾ は 58 例の clinical vasospasm 例に対し volume expansim と hypertension 療法を行い 74% に神経学的症状の改善が得られたとしている。本治療法の問題点として、(i)心肺への過剰負荷、(ii)hemodilution による電解質異常、(iii)脳浮腫の増悪並びに出血性梗塞の発現、(iv)未処置動脈瘤の再破裂、などが挙げられる。Kassel らは本治療中 10 例の pulmonary edema の合併を報告している。我々は H-H 療法を行った 69 例の clinical vasospasm 症例のうち 3 例に pulmonary edema をきたしたが、その発生頻度は明らかに少なく CVP あるいは Swan-Ganz カテーテルによる PCWP のモニターにより予防可能であり、またより早期に発現され大事には至っていない。循環血液量、心肺機能のモニターとして、従来の中心静脈圧 (CVP) のみの測定では不十分で、Swan-Ganz カテーテルの有用性を強調する報告も多い。我々も高齢者、心疾患の既往のある例、H-H 療法で強力な負荷をかける症例には Swan-Ganz カテーテルを用いている。Kassel ら¹⁵⁾ はまた未処置動脈瘤 16 例中本療法を行っている間に 3 例 (18.7%) で再出血を経験している。我々は 29 例中 4 例 (13.8%) に再出血をみており、1985~1986 年度で H-H 療法を行わず晚期手術とした症例 37 例中 3 例 (8.1%) の再出血に比し明らかに高率である (Table 4)。血圧不安定な症例で再出血の可能性が大きいことより、血圧を厳重にコントロールし一定に保ちながら H-H 療法を行う必要がある。

hypervolemia による hemodilution によって血液粘稠度

Fig. 5 Hemodynamic parameters in Case A.Y.

に著しい低下が起こるとされている²³⁾。hemodilution によって局所脳血流—とりわけ ischemic core の—が増加し実験的脳虚血標本では梗塞部の範囲が小さくなることが報告されている^{24) 25) 26)}。一方、hemodilution によって生ずる Ht 値の極度の低下は血液酸素含有量の低下をきたす点から警鐘がならされており、もし Ht 値が 40% 以上の時には、30 台半ばの値を目標値にしている報告がみられる。我々も Ht 値は 30~35% を目標値と設定した。

今回行った H-H 療法の結果を他の報告と比較してみた (Table 5)。すべての grade の 172 例の SAH 後の clinical vasospasm の発症率は 40.1% で Allen ら¹⁾ の Grade 1 のみの nimodipine study の 26.7% より明らかに高率で、Kassel²⁾ の cooperative study 33.5%、BNI の 35.6% に対し少し高率である。これは early surgery 群のみならず、他のすべての群 (delayed surgery 群、non surgery 群) が含まれていることが関与しているかも知れない。clinical vasospasm をきたした 69 例の neurologic outcome は normal 44.9%、mild or moderate disability 26.1%、severe disability or death 29.0% (再出血によるものも除くと 21.7%) であった。clinical vasospasm によって death or disability をきたした例は全症例中の 7.5% (出血例を除くと 5.8%) で、cooperative study の 16%、nimodipine study の 13.3% に対し明らかに低率であり、BNI¹⁶⁾ の hypertension hemodilution 療法と近似値で良好な成績ととらえている。このような結果から、破裂脳動脈瘤による SAH に対し early surgery を行った後に vasospasm に対する治療としては outcome の面から少なくとも現時点では推奨できる方法と考えている。この方法に最近報告されているような Ca 拮抗剤 (nicardipine) などの大量療法^{9) 10)} を併用すれば、成績のより一層の改善が期待できる。しかし種々の理由から early surgery が施行できなかった症例に対して本治療法を行う場合は再出血の点から特に血圧の変動に対し厳重な注意が必要である。また、clinical

Table 5 Outcome of patients with clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage

Therapy (reference)	Pts with SAH	Pts with CV	% with CV	Outcome of pts with CV			% death and/or disability from vasospasm
				Normal	Mild or moderate disability	Sever disability or death	
Standard therapy (Kassell 1984)	1272 (all grades)	425	33.5%	?	?	50%†	16†
Ninodipine study (Allen 1983)	60	16	26.7%	37.5%	12.5%	50%†	13.3%†
Hypertensive hypervolemic hemodilution (BNI 1986)	118 (all grades)	42	35.6%	47.6%	33.3%	19% (16.6%)†	6.7% (5.9%)†
Hypervolemic hemodilution (Juntendo Univ 1990 Izunagaoka)	172 (all grades)	69	40.1%	44.9%	26.1%	29.0% (21.7%)†	7.5% (5.8%)†

CV: clinical vasospasm, Pts: patients, SAH: subarachnoid hemorrhage, %: percent of total patients with subarachnoid hemorrhage, †: excluding death or disability due to rebleeding during period of clinical vasospasm.

vasospasm が強く H-H 療法によって心肺への負荷が大きくなることが予想され, pulmonary edema の発生が懸念される場合, Swan-Ganz カテーテルの挿入による厳重なモニターが必要である。

文 献

- 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
- Kassell NF, Tomer JC: The international Cooperative Study on timing of aneurysm surgery—An update. *Stroke* **15**: 566–570, 1986
- Kassell NF, Sasaki T, Colohan ART, *et al*: Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* **16**: 562–572, 1985
- Heros RC, Zervas NT, Varsos V: Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage—An update. *Ann Neurol* **14**: 599–608, 1983
- Fischer CM, Roberson GH, Ojemann RG: Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm—The clinical manifestations. *Neurosurgery* **1**: 245–248, 1977
- Suzuki J, Onuma T, Yoshimoto T: Results of early operations on cerebral aneurysms. *Surg Neurol* **11**: 407–412, 1979
- Mizukami M, Kawase T, Usami T, *et al*: Prevention of vasospasm by early operation with removal of subarachnoid blood. *Neurosurgery* **2**: 301–307, 1982
- Ohta H, Ito Z, Yasui N, *et al*: Extensive evacuation of subarachnoid clot for prevention of vasospasm—Effective or not? *Acta Neurochir (Wien)* **63**: 111–116, 1982
- Flamm ES, Adams HP, Beck BW, *et al*: Dose-escalation study of intravenous nicardipine in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* **68**: 393–400, 1988
- 澤 秀樹, 桑村圭一, 工藤弘志, ほか: クモ膜下出血後の症候性脳血管攣縮に対する大量ニカルジピン療法. *脳神経外科速報* **1**: 19–22, 1990
- Peerless SJ: Pre- and postoperative management of cerebral aneurysms. *Clin Neurosurg* **26**: 209–231, 1979
- Kosnik EJ, Hunt WE: Postoperative hypertension in the management of patients with intracranial arterial aneurysms. *J Neurosurg* **45**: 148–154, 1976
- Prits MB, Gianotta SL, Kindt GW, *et al*: Treatment of patients with neurologic deficits associated with cerebral vasospasm by intravascular volume expansion. *Neurosurgery* **3**: 364–368, 1978
- Gianotta SL, McGillicuddy JE, Kindt GW: Diagnosis and treatment of postoperative cerebral vasospasm. *Surg Neurol* **8**: 286–290, 1977
- Kassell NF, Peerless SJ, Durward QJ, *et al*: Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery* **11**: 337–343, 1982
- Awad IA, Carter LP, Spetzler RF, *et al*: Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Response to hypervolemic hemodilution and arterial hypertension. *Stroke* **18**: 365–372, 1987
- Solomon RA, Fink ME, Lennihan L: Early aneurysm surgery and prophylactic hypervolemic hypertensive therapy for the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* **23**: 699–704, 1988
- 時岡宏明, 小坂二度見: 重症脳障害患者に対する Swan-Ganz カテーテルの応用と問題点. *脳神経外科における ICU 管理* (ed 森安, 松角, 植村), 朝倉書店, 東京, 1984, pp 338–345
- Weir B, Grace M, Hansen J, *et al*: Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg* **48**: 173–178, 1978
- Black PM: Hydrocephalus and vasospasm after subarachnoid hemorrhage from ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* **18**: 12–16, 1986
- Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* **6**: 1–9, 1980

- 22) Simenone FA, Trepper PJ, Brown DJ: Cerebral blood flow evaluation of prolonged experimental vasospasm. *J Neurosurg* **37**: 302–311, 1972
- 23) Wood JM, Kee DB: Hemorrheology of the cerebral circulation in stroke. *Stroke* **16**: 765–772, 1985
- 24) Wood JH, Simeone FA, Fink EA, *et al*: Correlative aspects of hypervolemic hemodilution: Low-molecular weight dextran infusions after experimental cerebral artery occlusion. *Neurology (Cleveland)* **34**: 24–34, 1984
- 25) Wood JH, Simeone FA, Kron RE, *et al*: Experimental hypervolemic hemodilution: Physiological correlations of cortical blood flow, cardiac output, and intracranial pressure with fresh blood viscosity and plasma volume. *Neurosurgery* **14**: 709–723, 1984
- 26) Kiyohara Y, Fujishima M, Ishitsuka T: Effects of hematocrit on brain metabolism in experimentally induced cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats (SHR). *Stroke* **16**: 835–840, 1985