破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血後の脳血管攣縮に対する 動脈内注入療法

藤井 芳樹

Intra-arterial Injection of Papaverine with/without Nicardipine for Treatment of Vasospasm Following Ruptured Cerebral Aneurysm

Yoshiki FUJII, M.D.

Department of Neurosurgery, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan

Summary: We assessed the effect of intra-arterial injection (IA) of Papaverine hydrochloride (Papaverine) with/without Ca^{++} antagonist (Nicardipine) on vasospasm following aneurysmal rupture.

We carried out this investigation as an open study on 70 patients. The average age was 52.1 and all underwent early aneurysm surgery within 48 hours after onset of subarachnoid hemorrhage. IA was carried out after development of neurological symptoms due to vasospasm and/or rapid increase of intracranial blood flow velocity on transcranial Doppler sonography (TCD). Vasospasm was graded by the degree of narrowing of main cerebral arteries by reference to angiograms obtained before aneurysm surgery. Intra-arterial injection of Papaverine (40–240 mg) with/without Nicardipine (5–10 mg) was carried out through a catheter inserted into the C5 portion of the internal carotid artery. Response of spastic arteries to Papaverine with/without Nicardipine was assessed on angiograms before and after drug injections.

The main cerebral arteries were all more or less dilated by IA therapy. When we compared the responses with IA among Day 4–5, Day 7–8, and later than Day 9 to examine the optimal timing of IA, the responses were most prominent in patients of Day 4–5. In most cases, however, efficacy of this therapy did not continue more than 24 hours: TCD usually showed increase of blood flow velocity of the cerebral arteries on the following day. However, only 11 cases required a second injection of drugs or angioplasty.

IA of Papaverine with/without Nicardipine is a safe and easy method for treatment of vasospasm, and timing of IA is most important for this treatment.

Key words:

- intra-arterial injection
- vasospasm
- Papaverine
- Nicardipine

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 26: 242-247, 1998

はじめに

くも膜下出血 (SAH) 後に生じる脳血管攣縮は、Kassell

ら⁷⁾⁸⁾の The International Cooperative Study on Timing
of Aneurysm Surgery で予後不良因子の第一位 (13.5%)
と報告された。また、斎藤ら¹⁵⁾は 1995 年の脳卒中の外科

杏林大学 脳神経外科 (受稿日 1997. 12. 12) [連絡先: 〒157-0061 東京都世田谷区北烏山 2-14-20 久我山病院 脳神経外科 藤井芳樹]
[Mailing address: Yoshiki FUJII, M.D., Department of Neurosurgery, Kugayama Hospital, 2-14-20 Kita-karasuyama, Setagaya-ku,
Tokyo 157-0061, Japan]

Table 1 Indication of intra-arterial injection for vasospasm

A. DIND : Not responded to H.H.H. Therapy.
B. Mean Velocity on TCD :
More than 100 cm/sec or
Increased more than 30 cm/sec within 24 hrs.

研究会において Prospective Cooperative Study in Japan, 1994 として脳血管攣縮は SAH による脳損傷に次ぐ予後不良因子の第二位 (6.7%) であると報告している。したがってこれまでにさまざまな予防法, ならびに治療法が報告されてきたが, これとした決め手となるものがなく, 予後を悪化させる因子の一つとなっているのが現状である。そこでわれわれは内皮細胞非依存性の強力な血管拡張作用を有する Papaverine hydrochloride (以下 Papaverine) と注射用 Ca^{++} 拮抗剤である Nicardipine に着目した²⁾¹¹⁾。これまでに 70 例に対し攣縮血管より近位の C5 portion に留置したカテーテルより動脈内投与 (intra-arterial injection=IA) をし, 攣縮血管を拡張させる動脈内注入療法 (以下 IA 療法) を施行した。その結果をもとにして, その投与部位, 投与薬, 投与量, 投与のタイミングについて検討したので報告する。

対 象

これまでに 70 例の脳血管攣縮に対して IA 療法を施行した。動脈瘤の部位は前交通枝動脈瘤 23 例, 中大脳動脈瘤 18 例, 内頸動脈瘤 24 例, 椎骨脳底動脈瘤 5 例である。来院時の Hunt & Kosnik Grade (H&K) は, I ; 20 例, II ; 24 例, III ; 13 例, IV ; 9 例, V ; 4 例である。IA 施行時の grade は, I ; 6 例, II ; 18 例, III ; 22 例, IV ; 18 例, V ; 6 例である。Papaverine のみを投与した症例は 51 例, Papaverine と Nicardipine を投与した症例は 19 例である。

適 応

IA 療法の適応は Table 1 のごとく, 破裂動脈瘤によるくも膜下出血症例で, 原則とし Day 2 以内の早期根治術がなされ, かつ以下の項目が満たされる症例を適応とした。すなわち, A) 血管攣縮によると考えられる虚血症状 (delayed ischemic neurological deficit=DIND) が存在し, 他の要因 (手術の影響, 水頭症など) が除外できる症例で, 1) induced hypertension, hypervolemia, hemodilution 療法など既存の治療法に対して無効である。同時に 2) CT 上大きな低吸収域が認められない症例, あるいは, B) DIND は認められないが transcranial Doppler sonography (TCD) を用いて, 中大脳動脈水平部を中心とした頭蓋内

Table 2 Methods of IA for vasospasm

Treatment for Vasospasm
1) Vasospasm > 50% of Original Lumen
Arterial injection
Papaverine with/without Nicardipine
40-80 mg 10 mg
2) Vasospasm < 50% of Original Lumen
a. Arterial injection
Papaverine with/without Nicardipine
40-240 mg 10 mg
b. PTA

主幹動脈の平均血流速度 mean velocity (Vm) を経時的に測定し, 100 cm/sec 以上を示したり, 24 時間以内に 30 cm/sec 以上の上昇を示す症例, 以上を IA 療法の対象とした。

方 法

Table 2 のごとく, 来院時の血管撮影と比較し 50-70% に収縮している症例 (moderate vasospasm) では Papaverine 40-80 mg の IA を, 50% 以下に狭窄している症例 (severe vasospasm) には Papaverine 40-240 mg に Nicardipine 10 mg を追加 IA した。IA の方法は脳血管撮影に引き続き同じカテーテルを用い, C5 portion より 2-3 分かけてゆっくりと注入した。注入量に関しては, Papaverine 1A (40 mg) を注射用蒸留水 20 ml に溶解し, また Nicardipine 1A (10 mg) を生理食塩水 20 ml に溶解したものを使用した。Papaverine 40 mg で拡張が不十分な際には total 240 mg まで 40 mg ずつ繰り返し IA した。40 mg を投与した症例が 20 例, 80 mg が 16 例, 120 mg が 10 例, 160 mg が 16 例, 200 mg が 6 例, 240 mg が 4 例であった。そしてこれらの IA 療法にて拡張が得られなかった症例に対して balloon catheter を用いて percutaneous transluminal angioplasty (PTA) を施行した。また同時に Nicardipine による血圧の低下を予防するために, IA 直前よりあらかじめ dopamine を 3γ より投与し, 適宜増量できるようにした。

代表症例

Case 1 (Fig. 1) : 32 歳女性, 左内頸動脈後交通動脈分岐部動脈瘤の破裂にて発症し, Day 0 に来院した。来院時 H&K は Grade 2。同日 clipping 術を施行, 術後意識レベル JCS 10, TCD にて中大脳動脈の流速は 60-80 cm/sec で経過した。Day 3 より徐々に意識レベルが低下, それとともに TCD 上の Vm も徐々に上昇, Day 5 には Vm が 190 cm/sec にまで上昇したため, 同日血管撮影を施行した。左内頸動脈撮影にて初回の血管撮影と比較し M1, A1

Lt. ICAG

Fig. 1 Case 1, 32 y.o. female with left ruptured IC-PC aneurysm.
left: initial internal carotid angiogram, middle: pre IA, right: post IA.
Improvement of vasospams (arrows) was shown after IA of 80 mg of Papaverine on Day 5.

Rt. ICAG

Fig. 2 Case 2, 56 y.o. female with ruptured Acom A. aneurysm.
left: initial internal carotid angiogram, middle: pre IA, right: post IA.
Improvement of vasospasm (arrows) was shown after IA of 80 mg of Papaverine and 10 mg of Nicardipine on Day 5.

の50%以上の血管攣縮を認めたため、Papaverine 80 mgをC5 portionより2-3分かけてゆっくりと投与した。施行5分後の血管撮影ではM1, A1, とともに初回の血管撮影時とほぼ同じ血管径にまで拡張され、意識レベルも直後より改善、またTCD上、Vmも直後より80 cm/secに低下している。その後軽度のVmの上昇を認めていたが、神経症状の増悪を認めることなく独歩退院した。

Case 2 (Fig. 2) : 56歳女性、前交通枝動脈動脈瘤の破裂にて発症し、Day 0に来院した。来院時H&KはGrade 2。同日clipping術を施行、術後経過良好なるも徐々に意識レベルが低下し、TCDによるVmもDay 5には180 cm/secに上昇したため、同日血管撮影を施行した。右内頸動脈撮影にて内頸動脈からM1, A1にかけてのdif-

fuseな血管攣縮が認められたため、Papaverine 80 mg, Nicardipine 10 mgをIAした。血管撮影上、初回の血管撮影とほぼ同様の血管径にまで改善され、直後より神経症状も改善した。しかしDay 9に再度神経症状が増悪、Vmが200 cm/sec以上に再上昇したため、再度血管撮影を施行した。IA施行以前より血管攣縮が強くなっていたため、再度Papaverine 120 mgのIAを施行するも拡張困難にて、同日Target社製の脳血管攣縮に対するPTA用シリコンバルーンカテーテルを用いて、両側中大脳動脈M1部全体にわたり、手動にて1気圧以下で数回拡張させた。初回の血管撮影の血管径と同様にまで拡張したが、CT上中大脳動脈の穿通枝領域の梗塞巣を呈し、軽度の片麻痺を残し独歩退院した。本症例はIA後再度血管攣縮をきたしPTA

Table 3 Efficacy of IA on neurology, angiographical image and final outcome at discharge from our hospital

	Improved in neurology and angiographical image	Improved in angiographical image but not in neurology	Not improved in neurology and angiographical image	Total
G	13	14	0	27
MD	3	16	0	19
SD	1	6	2	9
PVS	0	2	5	7
D	0	4	4	8
Total	17	42	11	70

G: Good, MD: Moderate Disable, SD: Severe Disable, PVS: Persistent Vegetative State, D: Died

Fig. 3 Changes of vascular diameter before and after IA. Spastic arteries significantly dilated after IA on Day 4 or 5 (upper). However, vasospasm did not respond on Day 7 or later (lower).

で加療し良好な結果を得た症例である。

結 果

a) 臨床症候，血管撮影上の効果

Table 3のごとく IA 直後より神経症状，血管撮影上の所見ともに改善された症例は 17 例，血管撮影上の所見は改善されたが，神経学的所見の改善は認められなかった症例は 42 例，神経症状，血管撮影上の所見ともに改善を認めなかった症例は 11 例であった。また，血管撮影所見が改善された 59 例中 46 例 (78%) は退院時 GOS で G，または MD と予後良好であった。

b) IA のタイミングと血管撮影上の効果

IA をするタイミングによる効果の違いを Day 4, 5 に施行した症例と Day 7 以降に施行した症例の 2 群に分け (Day 6 の症例は 2 例のみであったので除外した)，両群のそれぞれの IA のタイミングでの拡張効果を t 検定を用いて比較検討した。また $P < 0.01$ 以下を有意差ありとした。Fig. 3のごとく，Day 4, 5 に施行した症例では IA 前後の血管径の差に $P < 0.001$ と明らかに有意差が認められたのに対し，Day 7-8 に施行した症例では $P = 0.183$ ，Day 9 以降に施行した症例では $P = 0.02$ と明らかな有意差が認められるほどの拡張効果は得られなかった。

c) TCD による血流速度の変化

次に TCD による M1 の Vm の変化を経時的に測定し Papaverine の拡張効果の持続時間を検討した。Fig. 4 に代表例を示すごとく，Day 5 に 200 cm/sec 以上に上昇した Vm は，Papaverine の IA 直後に 100 cm/sec 以下に低下する。しかしその効果は一過性で 24 時間後には再び上昇し，72 時間後には IA 施行前の値 200 cm/sec にまで上昇した。その他の症例もおおむね同様の経過をとった。

Fig. 4 Changes of mean velocity in the M1 portion on TCD (illustrative case; Case 1).

d) 合併症

合併症に関して、これまでに椎骨動脈に Papaverine を IA した際に、一過性に動眼神経麻痺、眼振を認めた症例が 1 例ずつある。また、タイミングが遅れたことにより投与前に認められた脳浮腫が増悪した症例が 3 例認められた。循環系に対する影響としては、全例に注入直後より、20-30% 増の頻脈が認められるが、注入後 10 分以内に改善している。しかし血圧の変動はほとんどの症例で認められなかった。

考 察

われわれはこれまでに 70 例の脳血管攣縮に対して Papaverine と Nicardipine を一般的脳血管撮影法と同様の C5 portion から動脈内に注入する療法を試み、良好な結果を得た。1984 年に Zubkov ら¹⁷⁾が報告した本疾患に対する PTA は、現在では有効な治療法として認められつつある。しかしながら、この方法は手技に熟練を要すること、血管破裂の危険性があること、前大脳動脈領域、M2 より末梢の血管には balloon catheter を誘導することが困難なこと、などの制約がある。Papaverine あるいは Nicardipine の IA 療法において、問題となるのは投与量とその投与部位、また投与のタイミングである^{1) 3) 10) 12) 13) 14) 16)}。投与量とその投与部位に関し、われわれは 40-240 mg の Papaverine と 10 mg の Nicardipine を C5 portion から 2-3 分かけて、血管撮影に使用した物と同じカテーテルを用いて IA している。郭ら^{5) 6)}の基礎実験によると 0.007% の濃度の Papaverine が、直接血管に作用すると最大血管拡張作用が得られるとされている。したがって超選択的にカテーテルを挿入、40 mg の Papaverine を 10 ml の生理食塩

水に溶解し、1 領域あたり 3 分間かけて注入するとほぼ同様の濃度で投与されたことになる」と報告している。しかし、このように超選択的に IA する方法では PTA と同様、限られた施設で、また限られた術者でしか施行することができない。われわれの方法ではどの程度の濃度の Papaverine、Nicardipine が攣縮血管に作用しているかは不明であるが、これまでの臨床の経験からも、また Kassel ら⁹⁾の C5 portion から Papaverine 320 mg を 100 ml の生理食塩水に溶解し 1 時間かけて持続投与し、良好な結果を得ているという報告からも、十分な拡張効果が得られていると考えられる。眼動脈に高濃度の Papaverine が注入されると、網膜動脈の閉塞による視力障害や、動眼神経麻痺が出現するという報告があるが⁴⁾、C5 portion からの注入では血液により希釈されるため、このような経験は 1 例もなかった。また、Nicardipine の IA 後の血圧低下の予防として、dopamine を IA 直前よりあらかじめ 3 ヶより投与し、いつでも増量できるようにしておく必要があると考えられた。直後の神経症状、血管撮影上の所見の改善と予後を考察すると、神経症状・血管撮影上の所見ともに改善された 17 例中 16 例、神経症状は改善されなかったが、血管撮影上の所見が改善された 42 例中 30 例は G、MD であった。また血管撮影上の所見が改善されなかった 11 例は全例転帰不良であった。また、神経症状・血管撮影の所見ともに改善されなかった 11 例は全例 SD、D であった。したがって血管撮影上の所見が改善された 59 例中 46 例 78% が転帰良好であることがわかる。このことより IA により必ずしもすぐに神経症状が改善されなくても、血管撮影上の所見の改善が認められれば、予後良好であることが期待できることになる。IA のタイミングに関する詳しい報告はこれまで認められないが、われわれのシリーズの分析から、Day 4、5 に投与した 36 例と、Day 7 以降に投与した 32 例の血管の IA 後の血管径の拡張率を比較すると Day 4、5 に投与した症例では $P < 0.001$ と明らかに拡張効果に有意差が認められたのに対し、Day 7 以降に投与した症例では、 $P = 0.183$ 、 $P = 0.02$ と明らかな有意差は認められなかった。したがって虚血症状出現後、できるだけ早期に、可能であれば虚血症状が出現しなくとも、Day 4 または Day 5 に血管撮影を施行し攣縮血管が認められれば、IA を施行するべきと考えられる。また、転帰を検討すると Day 4、5 に投与した症例では GOS で G と MD の合計が 21 例 (70.0%) であったのに対し、Day 7 以降に投与した症例では、11 例 (40.7%) であった。SD、D の主な原因は Day 4、5 に投与した症例では合併症であったのに対し、Day 7 以降に投与した症例では不十分な拡張による梗塞巣の出現、タイミングの遅れによる著明な脳腫脹が原因であった。このように IA のタイミングにより拡張効果、ならびに転帰に大き

な差が認められるのは、7日目以降の血管では血管の収縮能が強く、弾性力が低下しているため、薬剤に対する反応性が低下していると考えられる。したがってIA療法の血管拡張効果を十分に発揮させるためにも、また合併症である脳腫張を軽減させるためにもIAのタイミングが重要であると考えられる。そしてその拡張効果の持続時間は24時間以内であることより、症例により再狭窄を認めることがある。したがってIA療法にて狭窄血管を拡張後も持続的にTCDによるVmの計測、ならびに神経症状の変化の十分な把握が必要であると考えられる。

ま と め

一般的な脳血管撮影と同様のC5 portionよりPapaverine, Nicardipineを動脈内注入するIA療法により、70例中59例に血管撮影上拡張が認められ、17例で神経症状も改善された。最も有効的な拡張効果が認められるタイミングはDay 4, 5であった。IA療法の効果の持続時間は24時間以内と考えられた。タイミングの遅れにより著明な脳腫張をきたした症例が3例、眼振を認めた症例が1例認められたが、他に大きな副作用は認められず安全に施行できるものと考えられた。以上70例のIA施行症例よりIA療法の効果、施行のタイミング、効果の持続時間、副作用について報告した。そしてこのIA療法は、誰もが、どの施設でも簡便に施行できる方法として有用であると考えられた。

稿を終えるにあたり、ご指導およびご校閲を授かりました杏林大学医学部脳神経外科学教室、齋藤 勇教授、小西善史講師、ならびに佐々木季子様に感謝の意を表します。なお本稿の要旨はV, VIth International Conference of Cerebral Vasospasm (1993 Canada, 1997 Australia), 第54, 55回日本脳神経外科学会総会において報告した。

文 献

- 1) Clouston JE, Numaguchi Y, Zoarski GH, *et al*: Intraarterial papaverine infusion for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *AJNR* **16**: 27-38, 1995
- 2) 藤井芳樹, 小西善史, 佐藤栄志, ほか: 症候性脳血管攣縮36例に対する, NicardipineとPapaverineの動脈内注入療法の効果. *脳血管攣縮* **9**: 429-433, 1994
- 3) 入江恵子, 長尾省吾: くも膜下出血後の脳血管攣縮に対する塩酸パバペリンの動脈内投与効果—実験的検討—. *脳血管攣縮* **10**: 209-214, 1994
- 4) Hendrix LA, Dion JE, Jensen ME, *et al*: Papaverine-induced mydriasis. *AJNR* **15**: 716-718, 1994
- 5) Kaku Y, Yonekawa Y, Tsukahara T, *et al*: Superselective intraarterial injection of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* **77**: 842-847, 1992
- 6) 郭 泰彦, 米川泰弘, 塚原徹也, ほか: 脳血管攣縮に対する経皮的血管拡張術—塩酸パバペリンの超選択的動注療法—. *脳血管攣縮* **7**: 341-345, 1992
- 7) Kassell NF, Torner JC, Haley E CJr, *et al*: The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg* **73**: 18-36, 1990
- 8) Kassell NF, Torner JC, Jane AJ, *et al*: The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg* **73**: 37-47, 1990
- 9) Kassell NF, Helm G, Simmonds N, *et al*: Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine. *J Neurosurg* **77**: 848-852, 1992
- 10) 木下泰伸, 寺田友昭, 中村善也, ほか: 脳血管攣縮に対する塩酸パバペリン動注療法. *脳神経外科* **23**: 881-887, 1995
- 11) 小西善史, 藤井芳樹, 佐藤栄志, ほか: 脳血管攣縮に対するわれわれの治療法. *脳血管攣縮* **8**: 123-126, 1993
- 12) Kuwayama A, Zervas NT, Shintani A, *et al*: Papaverine hydrochloride and experimental hemorrhagic cerebral arterial spasm. *Stroke* **3**: 27-33, 1972
- 13) Marks MP, Steinberg GK, Lane B: Intra-arterial papaverine for the treatment of vasospasm. *AJNR* **14**: 822-826, 1993
- 14) McAuliffe W, Townsend M, Eskridge JM, *et al*: Intracranial pressure changes induced during papaverine infusion for treatment of vasospasm. *J Neurosurg* **83**: 430-434, 1995
- 15) 齋藤 勇, 塩川芳昭: 1994年の破裂脳動脈瘤治療成績—A prospective cooperative study—. *脳卒中の外科* **23**: 251-255, 1995
- 16) 吉村紳一, 橋本信夫, 塚原徹也, ほか: くも膜下出血後脳血管攣縮に対する大量塩酸パバペリン動注療法. *脳血管攣縮* **10**: 364-367, 1994
- 17) Zubkov Y, Nikiforv BM, Shustin VA: Balloon catheter technique for dilatation of constricted cerebral arteries after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* **70**: 65-79, 1984