原 著

くも膜下出血における脳血管攣縮期の輸液管理 — Fludrocortisone acetate の有用性について —

森 達郎, 川又 達朗, 平山 晃康, 片山 容一

Management of Sodium Balance by Using Fludrocortisone Acetate in Patients with Subarachnoid Hemorrhage in the Acute Stage

Tatsuro MORI, M.D., Tatsuro KAWAMATA, M.D., Teruyasu HIRAYAMA, M.D.,
and Yoichi KATAYAMA, M.D.

Department of Neurological Surgery, Nihon University, School of Medicine, Tokyo, Japan

Summary: On the basis of the concept of central salt wasting syndrome, hypotonic dehydration due to sodium-diuresis is considered to be a cause of cerebral vasospasms. To treat hyponatremia found in the acute stage of ruptured cerebral aneurysm, when sodium is solely supplemented, a large volume of infusion is required because of acceleration of sodium excretion. This makes treatment difficult in many cases. Hence, paying attention to the sodium balance in the acute stage of subarachnoid hemorrhage, we examined the effect of fludrocortisone acetate, a mineralcorticoid which accelerates resorption of sodium in the renal tubules on the sodium balance.

The subjects were 25 patients with ruptured cerebral aneurysm who underwent radical operation within 2 days after onset. They were allocated into fludrocortisone acetate (0.3 mg/day) administration group (N=10) and no administration group (N=15) and at random. During the course of administration, infusion was performed actively using water balance and CVP as indexes. Sodium in serum and urine was continuously monitored, and a sodium balance sheet was made.

In the no administration group, the sodium balance tended to be negative from the third day after onset, accompanied by urine volume increase. In the fludrocortisone acetate administration group, decreased sodium excretion in urine was observed and the water balance was easily corrected. In addition, the prevalence of symptomatic cerebral vasospasms tended to be low.

In the acute stage of subarachnoid hemorrhage, the water and sodium balances tend to be negative from the third day after onset, and patients become dehydrated. When this state lasts a long time without correction, hyponatremia and symptomatic cerebral vasospasms occur easily. To avoid this state, administration of fludrocortisone acetate appeared to be effective.

Key words:

- subarachnoid hemorrhage
- water and sodium balances
- cerebral vasospasm
- fludrocortisone acetate

Surg Cereb Stroke

(Jpn) 26: 265-269, 1998

はじめに

われわれは破裂脳動脈瘤急性期の血管攣縮の予防に対し、積極的な hypervolemic therapy を行い良好な結果を得ている。ところが実際に輸液量を増していくと、血清ナトリウムの低下を伴った尿量の増加が起こり、目標の循環血漿量の確保に苦慮することが多い。この病態にはナトリウム利尿に基づく、いわゆる central salt wasting syndrome が関与しているものと推測される。近年、くも膜下出血急性期におけるナトリウムおよび水分出納に着目した循環血漿量の管理が注目されてきている¹⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹²⁾。本研究では、くも膜下出血急性期における水分、電解質出納を観察するとともに、尿管レベルにおけるナトリウムの再吸収作用をもつ鉍質コルチコイドを投与し、その効果について検討した。

対象と方法

1995年7月より1996年6月までに当施設に入院した破裂脳動脈瘤患者のうち発症2日以内に根治手術を受けた25例(年齢36-71歳、女性14例、男性11例)を対象とした。発症より14日間は水分、ナトリウム出納ならびに中心静脈圧(CVP)を指標とし積極的に輸液を行い経口摂取を促した。高浸透圧利尿剤は用いず、また必要に応じてドブタミンによる hyperdynamic therapy を行った。術直後より、鉍質コルチコイドとして fludrocortisone acetate (0.3 mg/day)を経口もしくは経管投与した。投与群(N=15例)、非投与群(N=10例)に分け、連日血清、尿中電解質、1日総輸液量、尿量、CVPを測定した。両群間における統計学的な評価は Student unpaired t-test を用い危険率5%以下をもって有意差ありとした。

結 果

〔発症時の Grade〕

Table 1 に発症当日の最良の重症度分類(Hunt & Kosnik grade)を示す。発症2日以内に根治手術を受けた25例のうちⅡおよびⅢが80%を占めⅣが2例、Ⅴは1例も認められなかった。

〔低ナトリウム血症〕

血清ナトリウム値 135 mEq/dl 未満を低ナトリウム血症とした。fludrocortisone acetate を投与群では15例のうち2例に認められた。一方、非投与群では10例中5例に認められた。合計8例における低ナトリウム血症の初発日は day 6-9 であった。

〔CVP の変化〕

CVP は少なくとも1日3回(8時間ごと)測定し24時間以上7 cm 未満を呈した例は投与群で15例のうち4例、非投

Table 1 Hunt & Kosnik grading on admission

Hunt & Kosnik grade	Administration group	No administration group
I	2	1
II	8	5
III	4	3
IV	1	1
Total	15	10

There are no significant difference between fludrocortisone acetate administration group and no administration group.

与群では10例中3例認められた。CVP の値が13 cm 以上を呈した症例は両群間ともに認められなかった。

〔ナトリウム出納〕

経過中に非投与群では7例、投与群では6例でナトリウム出納が負となった。合計13例の出現時期は day 4-12 であり非投与群に比べ、投与群ではその補正が容易であった。また低ナトリウム血症を呈した8例全例でナトリウム出納は負となった。

〔水分出納〕

経過中に非投与群では13例、投与群では6例で水分出納が負となった。合計19例におけるマイナスバランスの出現時期は day 4-12 であり投与群ではその期間が短かった。

〔尿量と尿中ナトリウム排泄〕

14日間の平均1日尿量の比較(Fig. 1)では非投与群で発症3日目より1日尿量は6000 ml を越え14日まで続いた。発症9、10日目で量群間に有意差を認めた($p < 0.05$)。尿中ナトリウム排泄量と尿量との間には正の相関が認められ、fludrocortisone の投与により尿中ナトリウム排泄量(非投与群:投与群=804:490 mEq/day; day 10)、尿量(7478:3944 ml/day; day 10)ともに有意に減少した($p < 0.05$) (Fig. 2)。

〔fludrocortisone acetate の合併症〕

経過中に fludrocortisone acetate の投与により耐糖能の異常や消化管出血といった合併症は認められなかった。低カリウム血症(3.5 mEq/l)が11例に認められた(最低2.6 mEq/l)がいずれも KCl の静注により容易に補正することができた。

〔症候性脳血管攣縮の発現〕

symptomatic vasospasms を呈したのは投与群で1例、非投与群で3例認められたが両群間に有意な差は認められなかった。

〔転帰〕

転帰は Glasgow outcome scale で評価を行った(Fig. 3)。非投与群で Dead が1例認められた。Good Recovery が投与群で73.3%、非投与群で60%であった。

Fig. 1 The changes in urine volume following 14 days after the onset. In no administration group, urine volume was over 6000 ml/day at 3 days continued to 14 days after the onset. There is significant difference between two groups at the 9 and 10 days ($p < 0.05$).

Fig. 2 Scatterplot of urinary discharge of sodium versus urine volume, pooling data from two groups. Linear regression of all the data points revealed a significant correlation (administration group: $R^2 = 3.42E-1$, no administration group: $R^2 = 3.90E-1$). Both urinary discharge of sodium and urine volume were significantly decreased by administration of fludrocortisone acetate.

それぞれの代表症例を **Fig. 4** に示す。非投与例では血清ナトリウムは発症2日目に135 mEq/lを下回り、この時期に一致してCVPの低下およびナトリウム出納が負に傾いた。一方、投与例では血清ナトリウム値はほぼ140 mEq/lに維持し、ナトリウム出納は発症4日から5日目に負に傾くものの水分出納は14日間を通してほぼ正に保つことが

可能であった。

考 察

脳血管攣縮は破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血の転帰を依然として改善しえない原因の一つである⁶⁾。くも膜下出血後の脳血管攣縮に起因する脳循環障害に対しては、くも

Fig. 3 There are no significant difference between fludrocortisone acetate administration group and no administration group.

Administration Group

A 55Y Male Hunt & Kosnik grade2
Fisher group 3
GOS GR

No Administration Group

B 49Y Female Hunt & Kosnik grade2
Fisher group 3
GOS GR

Fig. 4 Representative cases of fludrocortisone acetate administration or not. In no administration group (A), when the serum sodium decreased less than 135 mEq/l at 4 days after the onset, ventral venous pressure (CVP) also decreased and sodium balance tended to be negative. On the other hand, in administration group (B), serum sodium was kept about 140 mEq/l. Sodium balance tended to be negative at 4 to 5 days after the onset, however water balance was able to keep positive.

膜下腔の血腫の除去, cerebrospinal fluid drainage, カルシウム拮抗剤などのさまざまな薬物治療が試みられているがその効果は確立したとはいえず循環血漿量の維持, 増加が最も効果的な治療法といわれている²⁾⁸⁾¹⁴⁾. ナトリウムの過度の排泄による低ナトリウム血症はくも膜下出血急性期に起こりうる合併症の一つとしてあげられており, こうした状態は循環血漿量の低下を招き脳循環の悪化ひいては虚血性の神経症状の悪化をもたらす¹⁾⁵⁾. 近年, くも膜下出血急性期におけるナトリウムおよび水分出納に着目した循環血漿量の管理が注目されてきている¹⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹²⁾. こうした背景にはくも膜下出血でみられる低ナトリウム血症の病態がSIADHによるものではなく natriuretic peptide の増加による central salt wasting syndrome が原因となっていると考えられるようになってきたためである¹⁾³⁾¹¹⁾. central salt wasting syndrome などによる低ナトリウム血症は単にナトリウムの補充のみでは尿中ナトリウムの排泄が増加するばかりで大量の輸液が必要となり循環血漿量の維持に難渋することが多い. こうした尿中ナトリウム排泄

の増加に伴う低ナトリウム血症に対してミネラルコルチコイドの投与の効果が報告されている^{4) 10) 15)}。Hassanらの報告によれば発症6日および12日のナトリウムの出納と循環血漿量の減少の間には相関関係があり、ミネラルコルチコイドの投与により循環血漿量を維持することが可能であったと述べている。彼らは副作用として肺水腫および循環血漿量の増加に伴う血圧の上昇による再破裂をあげているがコントロール群と比較して有意な差は認めず、低カリウム血症に対する補正のみであったと述べている³⁾。本研究では発症2日以内に根治手術を受けた症例に限って検討を行っているため再破裂の危険性を危惧することなく積極的な輸液管理を行うとともに充分量のfludrocortisone acetateの投与を行い、尿中ナトリウム排泄を抑えることが可能であった。両群間で脳血管攣縮の発生頻度および予後に有意な差は認めなかったものの尿中ナトリウム排泄量を抑制することにより尿量の増加を抑え、脳血管攣縮期の輸液管理に有用であった。

ま と め

fludrocortisone acetateの経口投与は尿中ナトリウム排泄を抑制することにより、尿量の増加を抑え、くも膜下出血における脳血管攣縮期の輸液管理に有用であった。

文 献

- 1) Berends E, Walter M, Cullen P, *et al*: Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* **345**: 245-249, 1997
- 2) Diring MN, Wu KC, Verbalis JG, *et al*: Hypervolemic therapy prevents volume contraction but not hyponatremia following subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol* **31**: 543-550, 1992
- 3) Harrigan MR: Cerebral salt wasting syndrome: A review. *Neurosurgery* **38**: 152-160, 1996
- 4) Hassan D, Lindsay KW, Wijidicks EFM, *et al*: Effect of fludrocortisone acetate in patients subarachnoid hemorrhage. *Stroke* **20**: 1156-1161, 1989
- 5) 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
- 6) Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, *et al*: Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* **16**: 562-572, 1985
- 7) 黒川泰任, 上出延治, 本田 修, ほか: くも膜下出血急性期に経験される低ナトリウム血症の病因. *脳と神経* **44**: 905-911, 1982
- 8) Kurokawa Y, Uede T, Ishiguro M, *et al*: Pathogenesis of hyponatremia following subarachnoid hemorrhage due to ruptured cerebral aneurysm. *Surg Neurol* **46**: 500-507, 1996
- 9) 森永一生, 林 征志, 松本行弘, ほか: くも膜下出血後の低Na血症と脳血管攣縮. *脳と神経* **44**: 629-632, 1992
- 10) 森永一生, 林 征志, 松本行弘, ほか: 中枢性低Na血症に対する鉍質コルチコイド剤の治療効果. *脳と神経* **46**: 545-548, 1994
- 11) Nelson PB, Seif SM, Maroon JC, *et al*: Hyponatremia in intracranial disease: Perhaps not the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Neurosurg* **55**: 938-941, 1981
- 12) 小笠原邦昭, 木内博之, 長峰義秀, ほか: くも膜下出血におけるNa バランス. *脳卒中の外科* **24**: 215-220, 1996
- 13) Seex KA, Eldridge PR: Management of hyponatremia. *Br J Anaesth* **68**: 326-327, 1992
- 14) 下田雅美, 小田真理, 日高 充, ほか: 症候性血管攣縮に対するOptimal Hypervolemic療法. *脳神経外科* **19**: 35-40, 1991
- 15) Wijidicks EFM, Vermeulen MP, Brummelen PV, *et al*: The effect of fludrocortisone acetate on plasma volume and natriuresis in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* **90**: 209-214, 1988