

6. 脳動脈瘤治療—保存的治療法など

6-2. 遅発性脳血管攣縮の治療

推 奨

1. 早期手術の際、脳槽ドレナージを留置して脳槽内血腫の早期除去を考慮する(グレードB)。
2. 全身的薬物療法として、ファスジルやオザグレルナトリウムの投与を考慮する(グレードB)。
3. 合併する脳循環障害に対してはtriple H療法を考慮する(グレードC1)。代わりに循環血液量を正常に保ち、心機能を増強させるhyperdynamic療法も考慮しても良い(グレードC1)。
4. 血管内治療として、パパベリンの選択的動注療法や経皮的血管形成術(PTA)などを考慮する(グレードC1)。

●エビデンス

遅発性脳血管攣縮は、クモ膜下出血後第4～14病日に発生する脳主幹動脈の可逆的狭窄である。確定診断は脳血管造影によって行われるが、非侵襲的補助検査として経頭蓋的ドプラー検査(TCD)も有用である¹⁻⁴⁾(IIa)。本法では発症早期から連日、中大脳動脈水平部(M1)の平均血流速度を測定し、平均血流速度が120～150cm/秒以上の場合、あるいは1日に50cm/秒以上の増加があった場合、脳血管攣縮の発生が示唆される。この際には血管造影などにて確定診断し、引き続き、後述の血管内治療などを考慮する。その他、MRA⁵⁾(III)、MRIによる拡散強調画像、3D-CTアンギオグラフィー(3D-CTA)⁶⁾(III)、シングルフォトンエミッションCT(SPECT)⁷⁾(III)などを補助診断に用いる試みがなされている。遅発性脳血管攣縮に関連する脳循環病態の把握には、ヘマトクリット値、電解質、血清脳ナトリウム利尿ペプチド(BNP値)、血圧、体温などの血液学的、理学的所見も有用といわれる⁸⁾(IV)。

遅発性脳血管攣縮の重症度とクモ膜下腔の血管周囲の血腫量との間には相関があるとされている⁸⁾(IV)。早期手術が行われる場合、脳槽内への組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)の術中投与⁹⁻¹¹⁾(Ib)、手術時に設置した脳槽ドレナージを用いた術後ウロキナーゼ灌流療法の有用性が報告されている¹²⁾(Ia)。遅発性脳血管攣縮に対する全身的薬物療法としては、Rhoキナーゼ阻害薬であるファスジルの静脈内投与が有効である^{13, 14)}(Ib)。また、トロンボキサンA₂合成酵素阻害薬であるオザグレルナトリウムの有効性も報告されている¹⁵⁾(Ib)。海外ではCa拮抗薬であるnimodipine(本邦未承認)が有効との報告もあるが、有効性は文献により異なっている^{16, 17)}(Ia-Ib)。本薬剤は本邦では発売されておらず、他のCa拮抗薬の有効性は示されていない¹⁸⁾。その他、クモ膜下出血急性期にスタチンを経口投与することにより、脳血管攣縮の発生頻度が低下したとの報告もある¹⁹⁾(Ib)。

遅発性脳血管攣縮による脳循環障害の改善には、循環血液量増加(hypervolemia)・血液希釈(hemodilution)・人為的高血圧(hypertension)を組み合わせた治療法(triple H療法)

の有用性が報告されている²⁰⁾(Ⅲ)。本法は脳循環改善には有用であるが、脳血管攣縮の発生を予防する効果は低いとする報告がある²¹⁾(Ib)。その他、循環血液量を正常に保ち(normovolemia)、心機能を増強させることによる脳循環障害改善法としてhyperdynamic療法も報告されている²²⁾(Ⅲ)。脳血管攣縮に対する血管内治療として、パパペリンの動注療法は、攣縮血管の拡張に有効であるが²³⁾(IIa)、効果時間が短いため、繰り返す必要があることが指摘されている^{24, 25)}(Ⅲ)。最近の知見としてミルリノンの動注や静注療法が、またファスジルの動注療法が有効であるとの報告がある^{26, 27)}(Ⅲ)。PTAは、機械的血管拡張作用により、脳血流および臨床症状を改善させるものであり²⁸⁾(Ⅲ)、パパペリン動注療法と比較して、より効果的かつ持続的であるが、血管解離など合併症の危険性もあり、注意して行う必要がある²⁹⁾(IIa)。

引用文献

- 1) Boecher-Schwarz HG, Ungersboeck K, Ulrich P, Fries G, Wild A, Perneczky A. Transcranial Doppler diagnosis of cerebral vasospasm following subarachnoid haemorrhage: correlation and analysis of results in relation to the age of patients. *Acta Neurochir (Wien)* 1994; 127: 32-36
- 2) Grosset DG, Straiton J, McDonald I, Cockburn M, Bullock R. Use of transcranial Doppler sonography to predict development of a delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1993; 78: 183-187
- 3) Klingelhofer J, Dander D, Holzgraefe M, Bischoff C, Conrad B. Cerebral vasospasm evaluated by transcranial Doppler ultrasonography at different intracranial pressures. *J Neurosurg* 1991; 75: 752-758
- 4) Mizuno M, Nakajima S, Sampei T, Nishimura H, Hadeishi H, Suzuki A, et al. Serial transcranial Doppler flow velocity and cerebral blood flow measurements for evaluation of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1994; 34: 164-171
- 5) Tamatani S, Sasaki O, Takeuchi S, Fujii Y, Koike T, Tanaka R. Detection of delayed cerebral vasospasm, after rupture of intracranial aneurysms, by magnetic resonance angiography. *Neurosurgery* 1997; 40: 748-754
- 6) Takagi R, Hayashi H, Kobayashi H, Kumazaki T, Isayama K, Ikeda Y, et al. Three-dimensional CT angiography of intracranial vasospasm following subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology* 1998; 40: 631-635
- 7) Kimura T, Shinoda J, Funakoshi T. Prediction of cerebral infarction due to vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage using acetazolamide-activated I23I-IMP SPECT. *Acta Neurochir (Wien)* 1993; 123: 125-128
- 8) Weir B, Macdonald RL, Stoodley M. Etiology of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir Suppl* 1999; 72: 27-46
- 9) Findlay JM, Kassell NF, Weir BK, Haley EC Jr, Kongable G, Germanson T, et al. A randomized trial of intraoperative, intracisternal tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm. *Neurosurgery* 1995; 37: 168-178
- 10) Mizoi K, Yoshimoto T, Takahashi A, Fujiwara S, Kosu K, Sugawara T. Prospective study on the prevention of cerebral vasospasm by intrathecal fibrinolytic therapy with tissue-type plasminogen activator. *J Neurosurg* 1993; 78: 430-437
- 11) Ohman J, Servo A, Heiskanen O. Effect of intrathecal fibrinolytic therapy on clot lysis and vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1991; 75: 197-201
- 12) Kodama N, Sasaki T, Kawakami M, Sato M, Asari J. Cisternal irrigation therapy with

- urokinase and ascorbic acid for prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Outcome in 217 patients. *Surg Neurol* 2000 ; 53 : 110-118
- 13) Shibuya M, Suzuki Y, Sugita K, Saito I, Sasaki T, Takakura K, et al. Effect of AT877 on cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *J Neurosurg* 1992 ; 76 : 571-577
 - 14) 貫慶嗣, 有川章治, 森山拓造, 他. 急性期手術を施行したくも膜下出血患者510例の治療成績 塩酸フェスジル導入前後の比較. *脳血管攣縮* 2005 ; 20 : 93-96
 - 15) Tokiyoshi K, Ohnishi T, Nii Y. Efficacy and toxicity of thromboxane synthetase inhibitor for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 1991 ; 36 : 112-118
 - 16) Barker FG 2nd, Ogilvy CS. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage : a metaanalysis. *J Neurosurg* 1996 ; 84 : 405-414
 - 17) Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(4) : CD000277
 - 18) Haley EC Jr, Kassell NF, Torner JC. A randomized controlled trial of high-dose intravenous nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg* 1993 ; 78 : 537-547
 - 19) Tseng MY, Czosnyka M, Richards H, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage : a phase II randomized placebo-controlled trial. *Stroke* 2005 ; 36 : 1627-1632
 - 20) Origitano TC, Wascher TM, Reichman OH, Anderson DE. Sustained increased cerebral blood flow with prophylactic hypertensive hypervolemic hemodilution ("triple-H" therapy) after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1990 ; 27 : 729-740
 - 21) Egge A, Waterloo K, Sjöholm H, Solberg T, Ingebrigtsen T, Romner B. Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage : a clinical, prospective, randomized, controlled study. *Neurosurgery* 2001 ; 49 : 593-606
 - 22) Hadeishi H, Mizuno M, Suzuki A, Yasui N. Hyperdynamic therapy for cerebral vasospasm. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1990 ; 30 : 317-323
 - 23) Sawada M, Hashimoto N, Tsukahara T, Nishi S, Kaku Y, Yoshimura S. Effectiveness of intra-arterially infused papaverine solutions of various concentrations for the treatment of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 1997 ; 139 : 706-711
 - 24) Numaguchi Y, Zoarski GH, Clouston JE, Zagardo MT, Simard JM, Aldrich EF, et al. Repeat intra-arterial papaverine for recurrent cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology* 1997 ; 39 : 751-759
 - 25) Vajkoczy P, Horn P, Bauhuf C, Munch E, Hubner U, Ing D, et al. Effect of intra-arterial papaverine on regional cerebral blood flow in hemodynamically relevant cerebral vasospasm. *Stroke* 2001 ; 32 : 498-505
 - 26) Arakawa Y, Kikuta K, Hojo M, Goto Y, Ishii A, Yamagata S. Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage : report of seven cases. *Neurosurgery* 2001 ; 48 : 723-730
 - 27) Tachibana E, Harada T, Shibuya M, Saito K, Takayasu M, Suzuki Y, et al. Intra-arterial infusion of fasudil hydrochloride for treating vasospasm following subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1999 ; 141 : 13-19
 - 28) Eskridge JM, McAuliffe W, Song JK, Deliganis AV, Newell DW, Lewis DH, et al. Balloon angioplasty for the treatment of vasospasm : results of first 50 cases. *Neurosurgery* 1998 ; 42 : 510-517
 - 29) Elliott JP, Newell DW, Lam DJ, Eskridge JM, Douville CM, Le Roux PD, et al. Comparison of balloon angioplasty and papaverine infusion for the treatment of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1998 ; 88 : 277-284