

くも膜下出血の治療と予防

函館新都市病院 脳神経外科

横山 林太郎

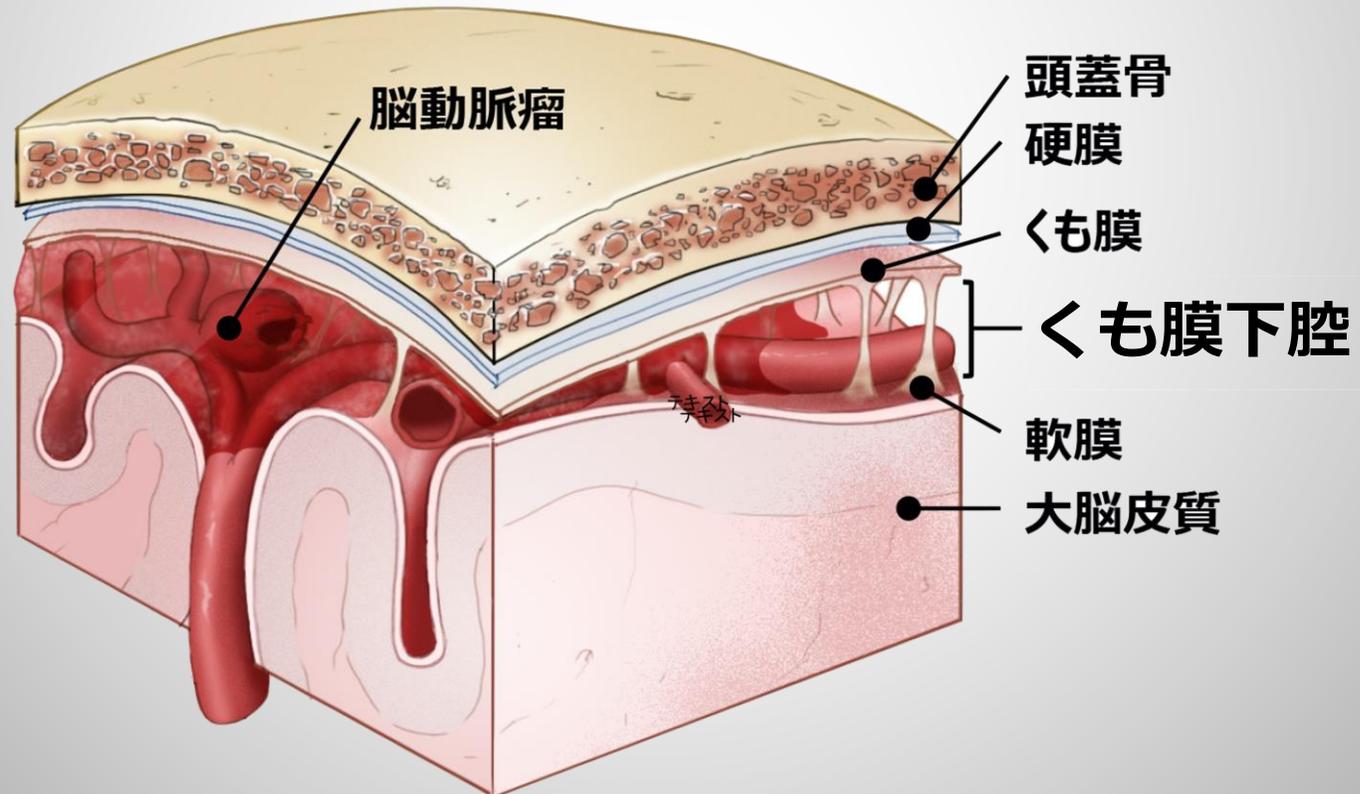


Department of Neurosurgery, Hakodate Shintoshu Hospital

くも膜下出血とは

脳を覆う3層の膜の隙間である「くも膜下腔」に出血を生じる病気です。

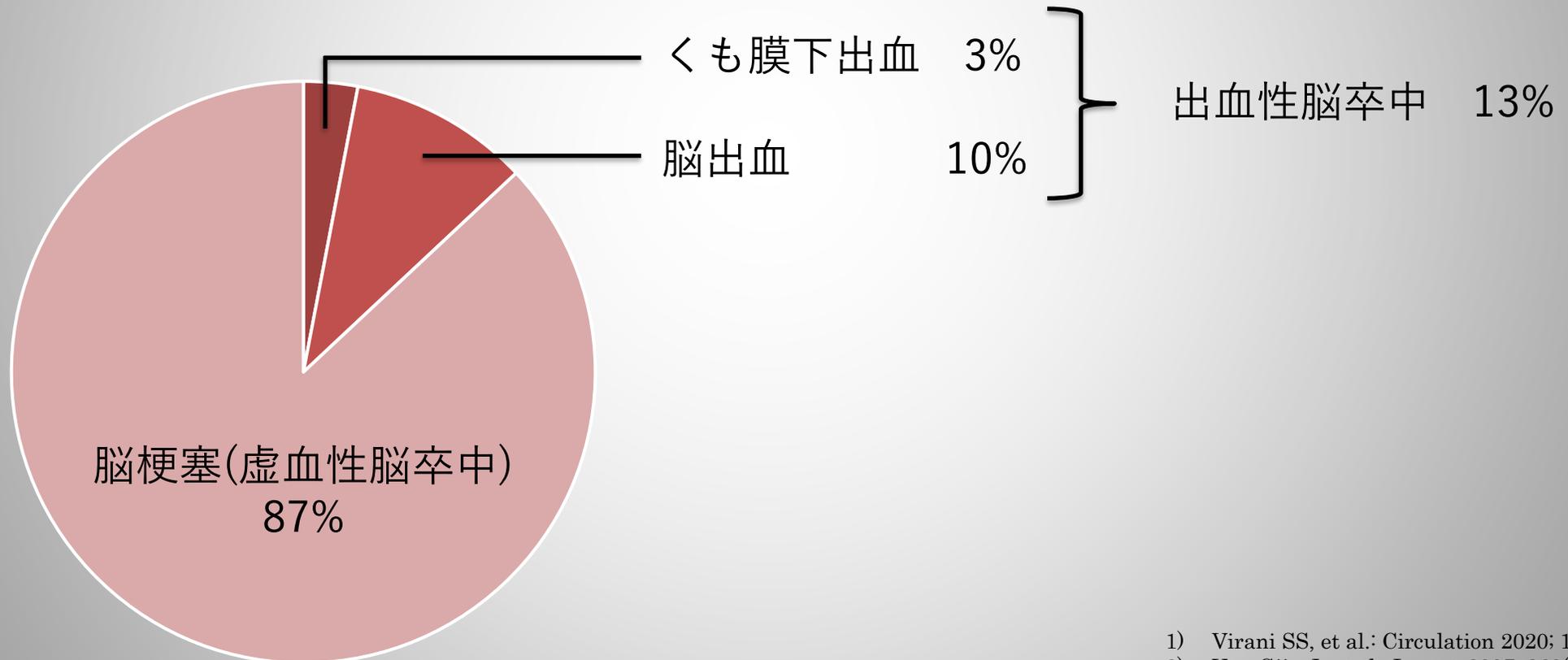
「くも膜下腔」とは主要な脳血管が走行する脳脊髄液で満たされた空間です。



くも膜下出血の疫学

全脳卒中のうち、くも膜下出血は約3%を占めています。

くも膜下出血の約85%は脳動脈瘤の破裂によるものです¹⁾²⁾。

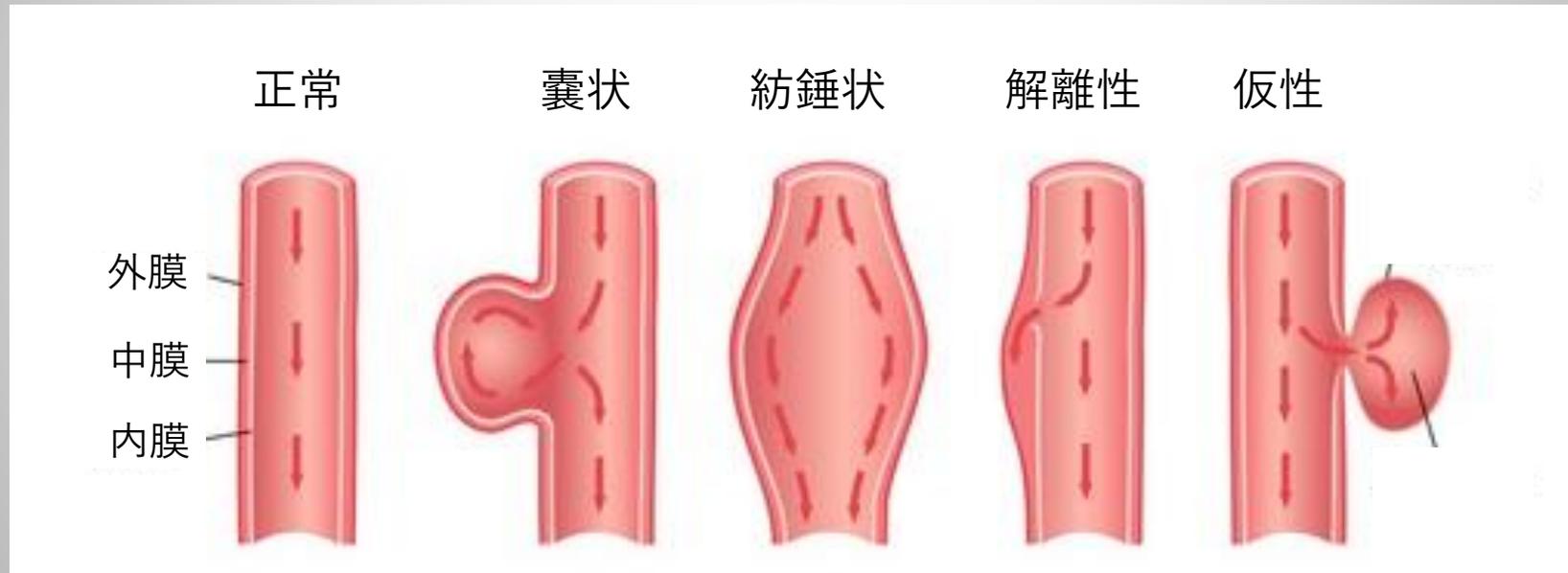


1)より作成

1) Virani SS, et al.: Circulation 2020; 141(9): e139-e596.
2) Van Gijn J, et al.: Lancet 2007; 369(9558): 306-318.

脳動脈瘤とは？

動脈瘤とは、血管壁が脆弱化したことにより生じる動脈の異常な拡張部のことで、
嚢状、紡錘状、解離性、感染性のなどのタイプに分類されます¹⁾。



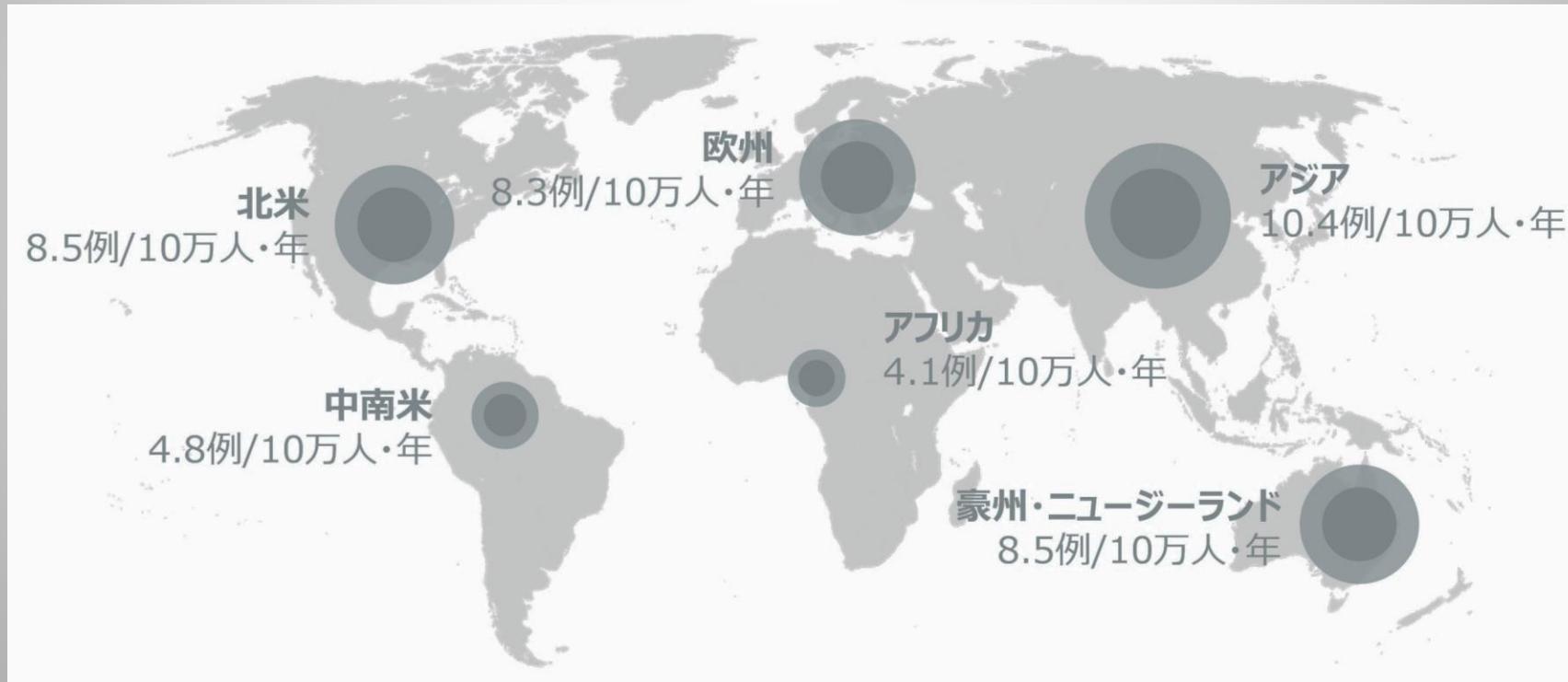
嚢状動脈瘤が全動脈瘤の約90%を占めます²⁾。

1) Lawton MT and Vates GE.: N Eng J Med. 2017; 377(3): 257-266.

2) Toth G and Cerejo R.: Vasc Med. 2018; 23(3): 276-288.

くも膜下出血の疫学

脳動脈瘤によるくも膜下出血の発症率は10万人・年あたり7.9例ですが、地域により発症率は異なります¹⁾²⁾。



1) Hughes JD, et al.: World Neurosurg. 2018; 115: 430-447. e7.

2) Etminan N, et al.: JAMA Neurol. 2019; 76(5): 588-597.

本邦におけるくも膜下出血の疫学

2010年における本邦の脳動脈瘤によるくも膜下出血の推定発症率は28.0例/10万人・年でした¹⁾。



本邦における脳動脈瘤によるくも膜下出血の発症率の高さは、人種、遺伝、高齢、喫煙率、発症発見率などの複数の要因が関与していると推定されています¹⁾²⁾。

- 1) Etminan N, et al.: JAMA Neurol. 2019; 76(5): 588-597.
- 2) de Rooij NK, et al.: J Neurol Psychiatry. 2007; 78(12): 1365-1372.

くも膜下出血の症状

脳動脈瘤によるくも膜下出血の主な初期症状として

- ✓ **雷鳴頭痛**

バットで突然殴られたような痛み 人生最悪の頭痛

- ✓ **意識障害**

- ✓ **嘔吐(強い吐き気)**

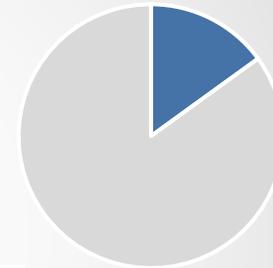
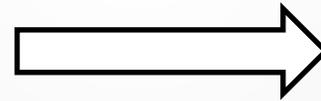
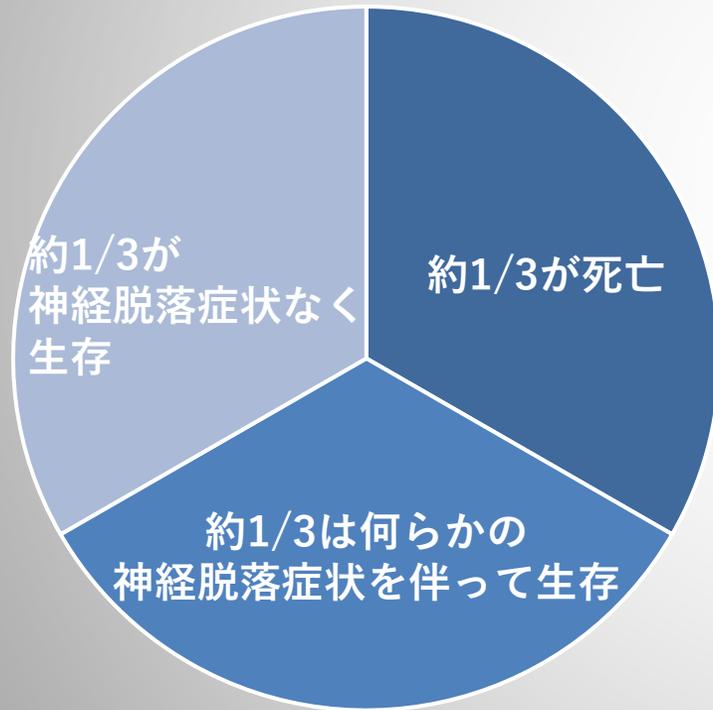


などがありますが、必ずしもこれらの症状をきたす訳ではありません。

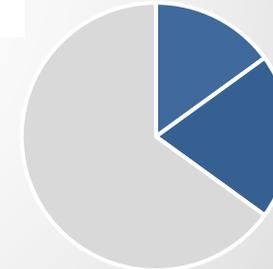
脳実質に出血が及ぶ場合は、麻痺や失語などの症状を伴うこともあります。

くも膜下出血の転帰

くも膜下出血の患者さんのうち、永続的な神経脱落症状なく生存するのは、全体の約1/3です。



10-15%の患者が自宅または病院への搬送中に死亡する¹⁾²⁾



さらに20%の患者が病院で死亡する³⁾



生存者の約50%に何らかの永続的な神経脱落症状が後遺する²⁾

1) Van Gijn J, et al. Lancet 2007; 369(9558): 306-318.
2) Connolly ES, Jr., et al. Stroke 2012; 43(6): 1711-1737.
3) Stiene MN, et al. Stroke 2018; 49(2): 333-340.

くも膜下出血の3大合併症

くも膜下出血を発症した後の主な合併症として、

- ✓ 再破裂(再出血)
- ✓ 脳血管攣縮(れんしゅく)
- ✓ 水頭症

があります。

特に、**再破裂**、**脳血管攣縮**は予後不良因子と言われており、これらの予防と治療が予後改善のために重要になります。

再破裂(再出血)

くも膜下出血発症後、出血部は凝固因子(フィブリン)などで一時的に止血されていますが、血圧上昇などにより出血をきたします。

発症後**24時間以内**に最も起こりやすくなります¹⁾。

重症・重篤化、死亡率が高く、再破裂時の死亡率は**約50%**にも上ります²⁾。

くも膜下出血発症後、再破裂予防のための手術を早期に行うことが極めて重要です。

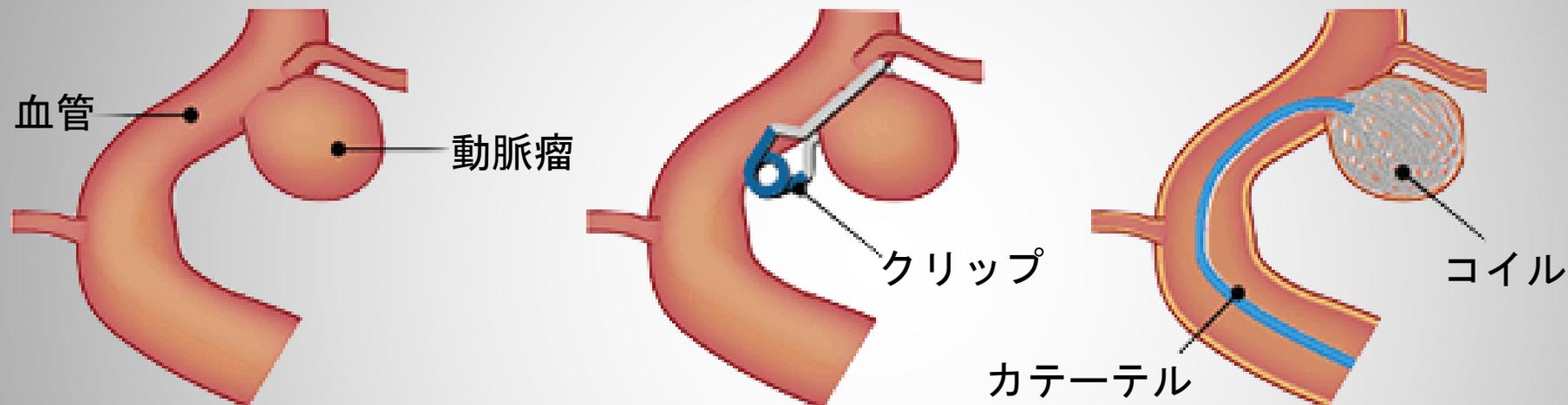


1) Tang C, et al.: PLoS One 2014; 9:e 99536.

2) Mayberg MR, et al.: Stroke 1994; 25: 2315-2328.

再破裂(再出血)の治療

再破裂の予防処置(手術)には、開頭手術と血管内手術があります。



開頭手術

血管内手術

クリッピング術

コイル塞栓術

患者さんの臨床所見(重症度、年齢、合併症など)と脳動脈瘤の所見(部位、大きさ、形状など)を确实性・安全性などの観点から総合的に判断し、最適と考えられる方法を選択します¹⁾²⁾。

1) Molyneux A, et al.: Lancet 2002; 360: 1267-1274.

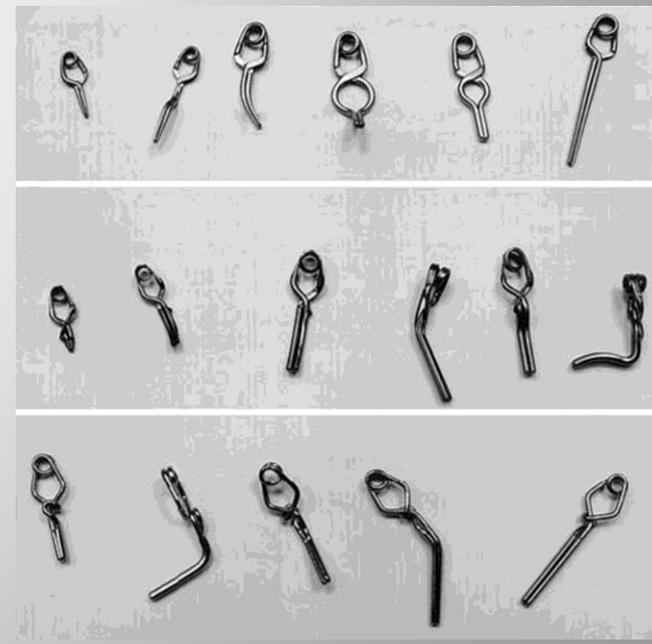
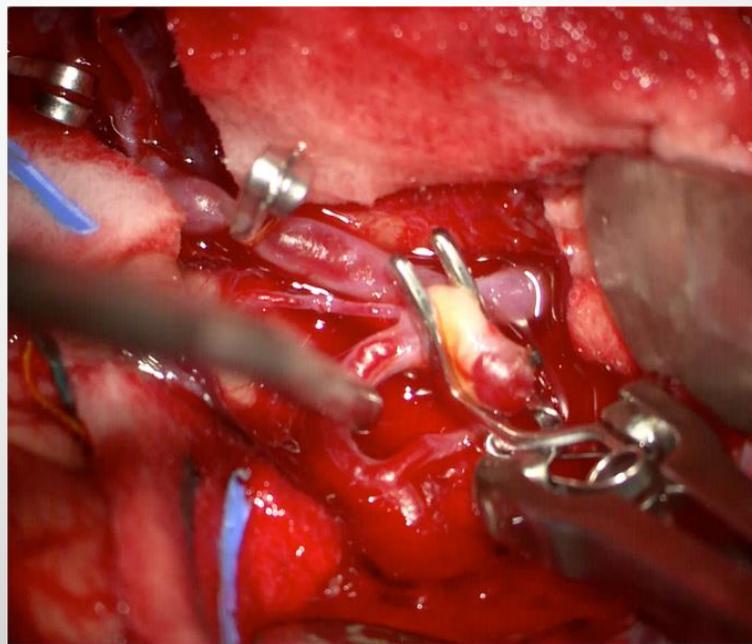
2) Molyneux AJ, et al.: Lancet 2005; 366: 809-817.

開頭手術 クリッピング術

クリッピング術は、開頭を行い顕微鏡を用いて直接動脈瘤をクリップで挟んで止血する術式です。

直接病変を治療するため確実性が高く、血腫の除去も可能なため、脳血管攣縮の予防にも役立ちます。

侵襲性が高いため、重症、高齢者には不向きな場合があります。

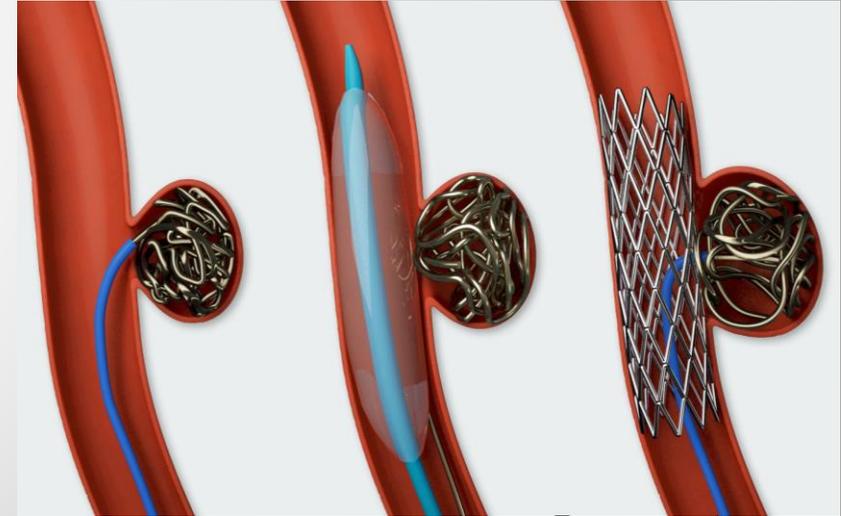
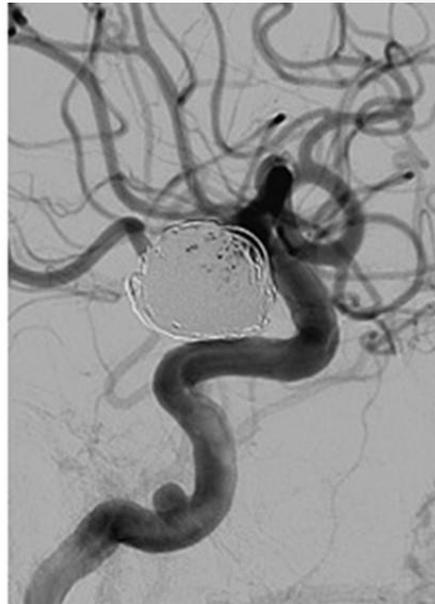
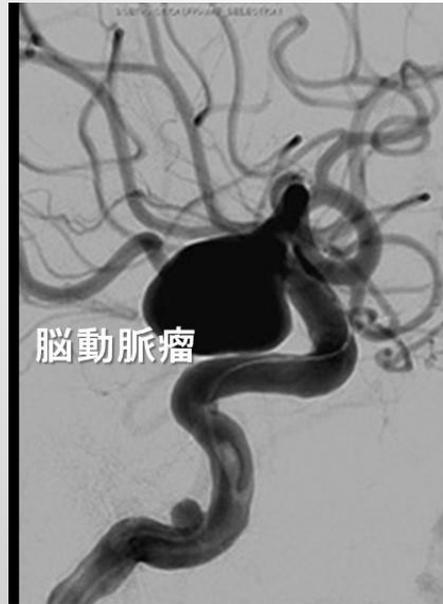


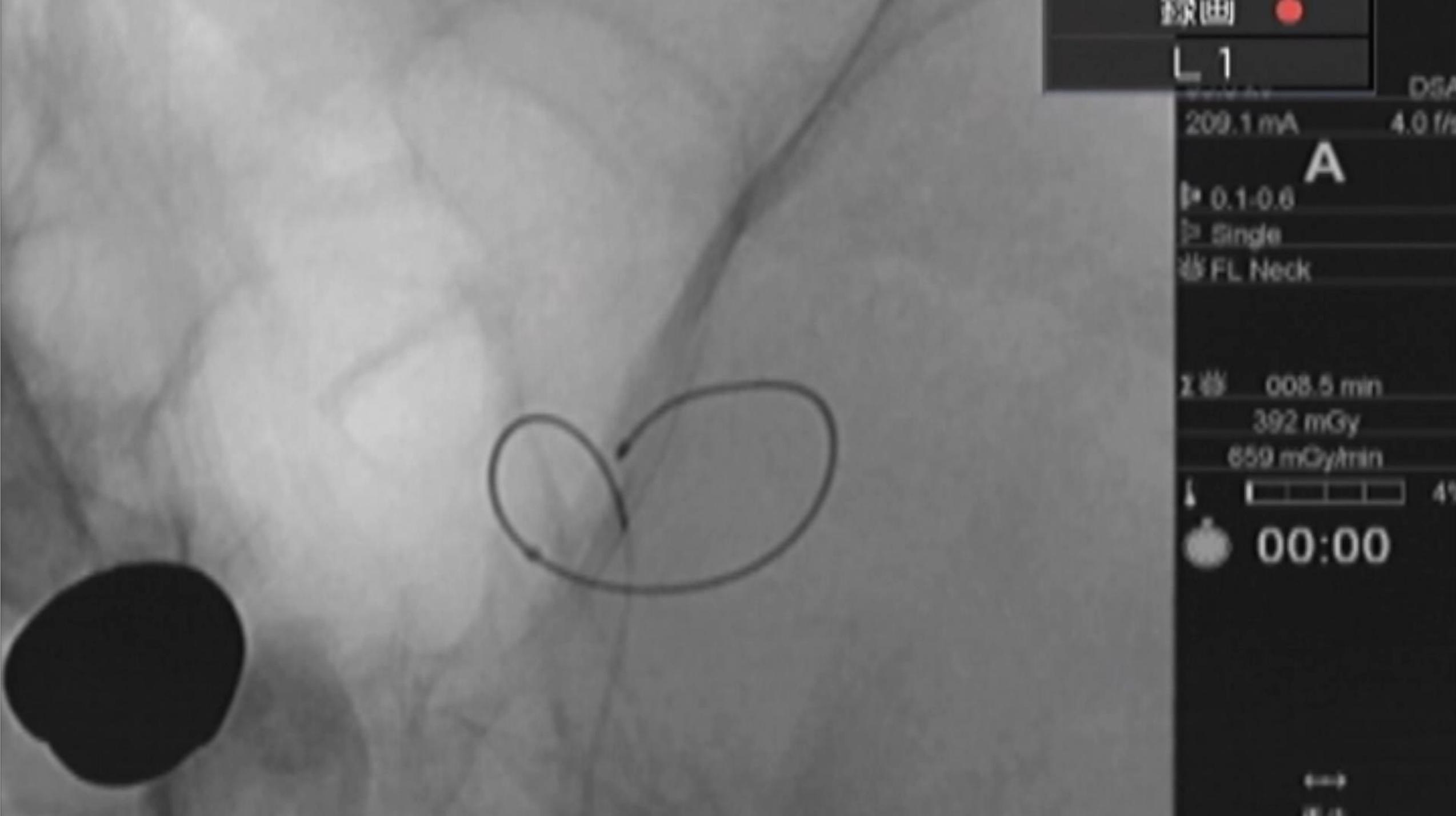
血管内手術 コイル塞栓術

コイル塞栓術は、カテーテルを血管の内側から動脈瘤の中に留置し、プラチナ製のコイルで動脈瘤を詰めて止血する術式です。

侵襲性が低いため、重症、高齢者にも行えることが多くなります。

単純なコイル塞栓術では根治が難しい動脈瘤もあります。





退出

L 1

DSA

209.1 mA

4.0 f/s

A

0.1-0.6

Single

FL Neck

008.5 min

392 mGy

659 mGy/min

4%

00:00

脳血管攣縮

くも膜下出血発症後、一過性に強い脳血管の狭窄・収縮が起こり、血流低下・脳梗塞を引き起こします。

どのような機序で攣縮が生じるかは明らかとなっていませんが、くも膜下腔に生じた血腫の血液成分から放出される誘発物質や活性酸素が関与していると考えられています。

発症後**72時間以降、8-10日をピークに14日程度**持続します¹⁾²⁾。

脳血管攣縮を起こした場合、約半数に脳梗塞が出現し、予後不良となります³⁾。

- 1) Daou BJ, et al.: CNS Neurosci ther 2019; 25(10): 2096-1112.
- 2) Lawton MT and Vates GE.: N Engl J Med 2017; 377(3): 257-266.
- 3) Rabinstein AA, et al.: Stroke 2005; 36(5): 992-997.

脳血管攣縮の治療

有効かつ確実な治療方法は確立していません。

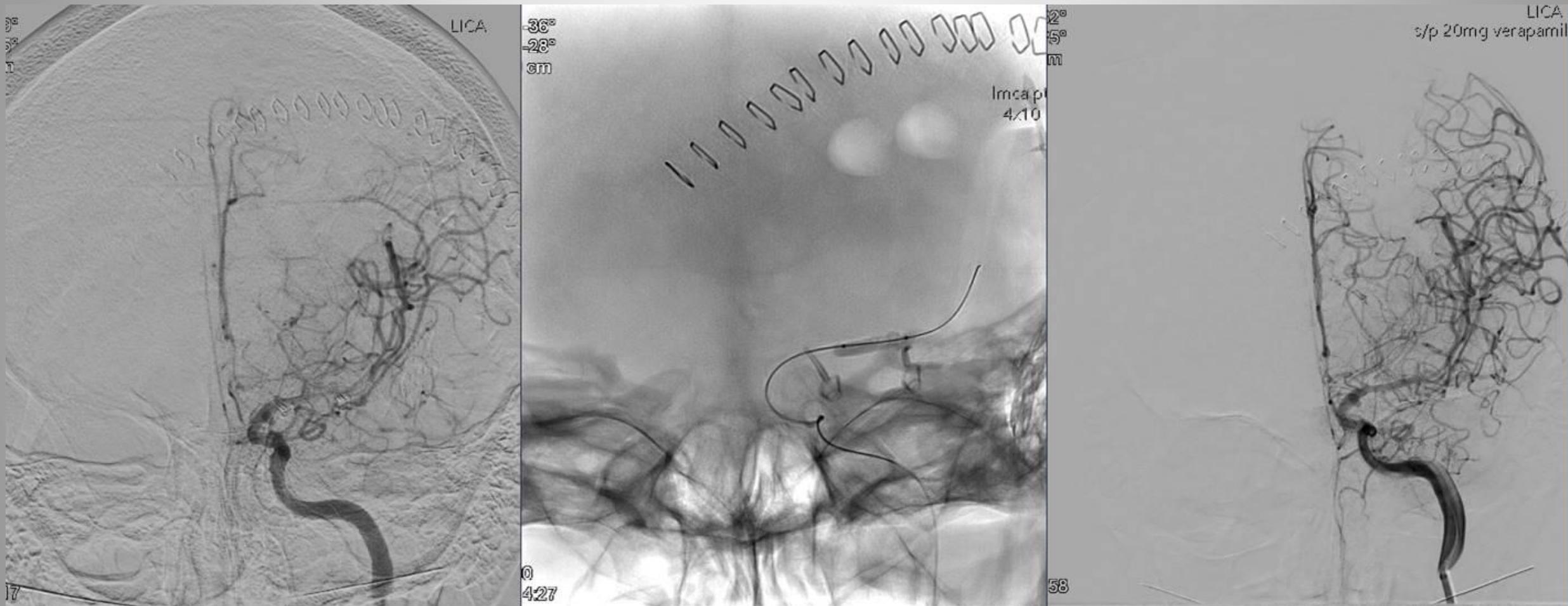
本邦では、Rhoキナーゼ阻害薬(ファスジル)、抗血小板薬(オザグレルNa)、エンドセリン受容体拮抗薬(クラゾセタン)が治療薬として承認されており、これらの薬剤を中心に治療を行います。

貧血、脱水、電解質異常などが攣縮を増悪させることが知られており、これらの補正も厳格に行います。

血管内治療として、**血管拡張薬の選択的動注療法**や血管を機械的に広げる**経皮的血管形成術**を行うこともあります。

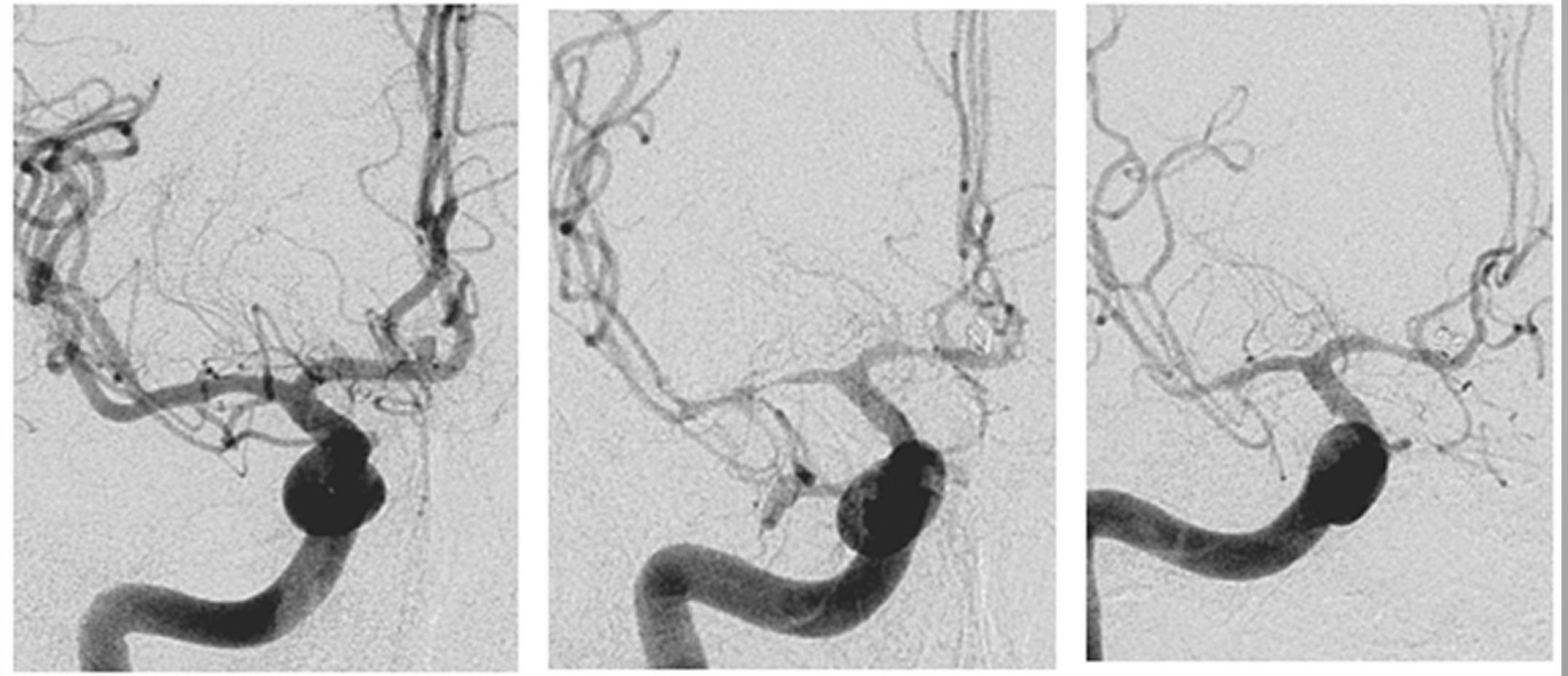
脳血管攣縮の治療

経皮的血管形成術



脳血管攣縮の治療

血管拡張薬の選択的動注療法

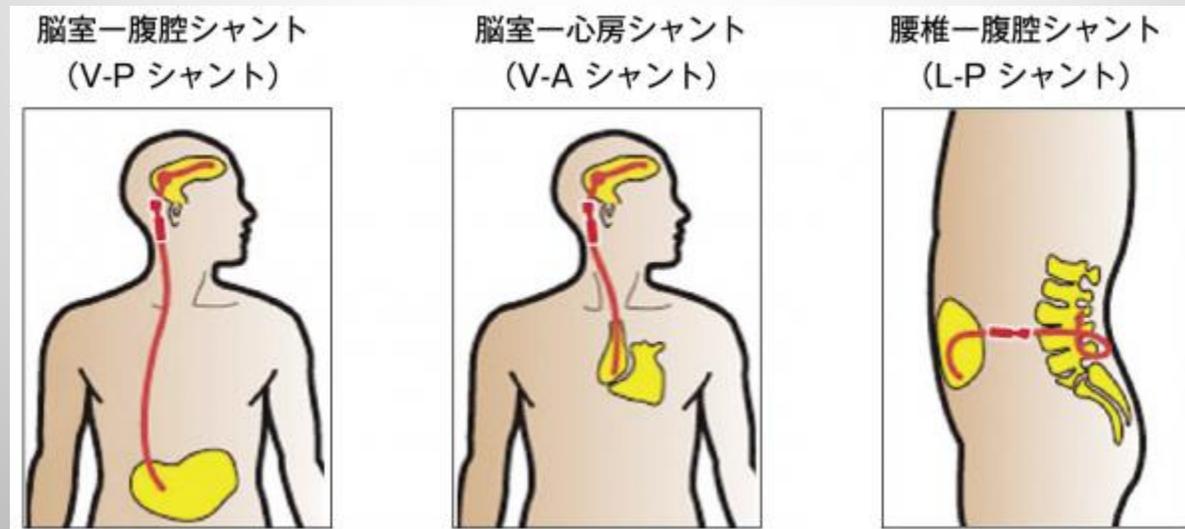


水頭症

くも膜下腔における脳脊髄液循環・吸収障害により、歩行障害、認知機能低下、失禁などの症状を引き起こします。

発症後数週-数ヶ月後に起こります。

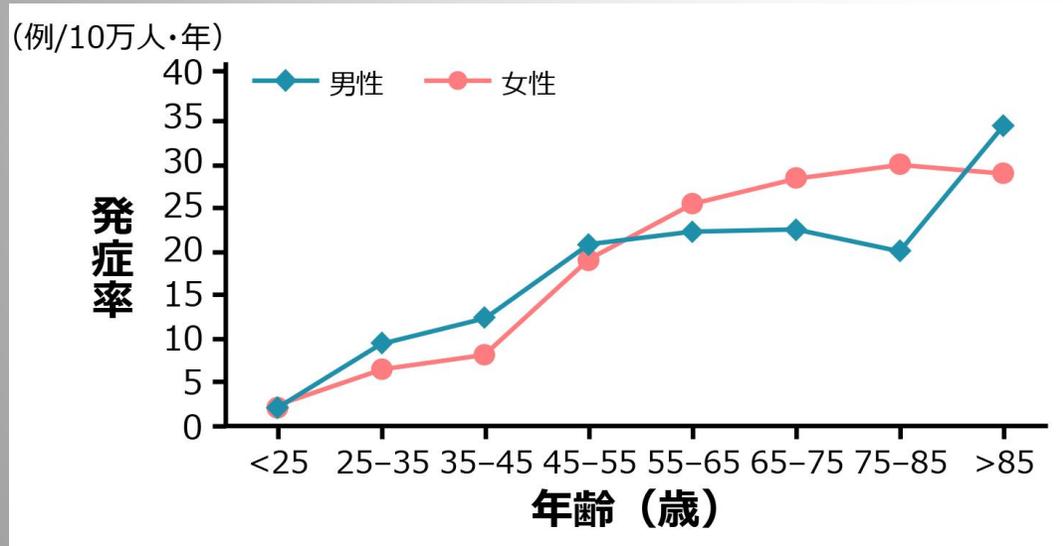
脳室-腹腔または腰椎-腹腔などのシャント術を行うことで症状の改善が得られます。



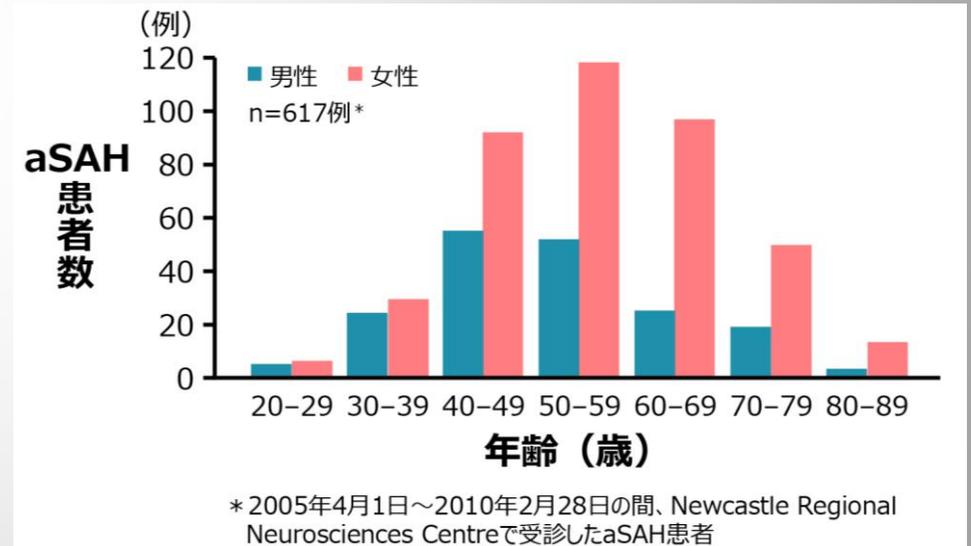
くも膜下出血の危険因子

脳動脈瘤によるくも膜下出血の危険因子として加齢、性別が知られています。発症率は60歳超で高く、年齢とともに上昇し、女性では男性より約2倍であることが知られています¹⁾⁻³⁾。

年齢階級別の発症率²⁾



年齢階級別の発症患者数³⁾



- 1) Etminan N, et al.: JAMA Neurol. 2019; 76(5): 588-597
- 2) de Rooij NK, et al.: J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007; 78(12): 1365-1372.
- 3) Hamdan A, et al.: J Neurosurg. 2014; 121(6): 1367-1373.

くも膜下出血の危険因子

脳動脈瘤によるくも膜下出血の危険因子(修正可能因子)¹⁾⁻⁴⁾

- ・ 喫煙習慣
- ・ 高血圧
- ・ 1週間に150g以上の飲酒(過度の飲酒)



(非修正可能因子)⁵⁾⁻⁷⁾

- ・ 一親等以内の脳動脈瘤保有者の家族歴
- ・ 人種 (日本、フィンランド)

- 1) van Gijn J, et al.: Brain 2001; 124(Pt 2): 249-278.
- 2) Mannami T, et al.: Stroke 2004; 35: 1248-1253.
- 3) Sandvei MS, et al.: Stroke 2009; 40: 1958-1962.
- 4) Lindekleiv H, et al.: Neurology 2011; 76: 637-643.
- 5) Broderick JP, et al.: Stroke 2009; 40: 1952-1957.
- 6) Mackey J, et al.: J Neurosurg 2012; 117: 60-64.
- 7) Vlak MH, et al.: Lancet Neurol 2011; 10: 626-636.

未破裂脳動脈瘤

成人の 2-4% に認められます。

本邦では、脳ドック、頭痛・めまいに対する精査で発見されるものが多く、症候性のものは約4%と少数です。

親子・兄弟2人以上に脳動脈瘤の既往がある場合、特に女性、高血圧、喫煙の既往がある場合に発見率が高く、スクリーニングが勧められます¹⁾。

多発性嚢胞腎を有する方もスクリーニングが勧められます²⁾。

1) Broderick JP, et al.: Stroke 2009; 40: 1952-1957.

2) Vlak MH, et al.: Lancet Neurol 2011; 10: 626-636.

未破裂脳動脈瘤の治療

未破裂脳動脈瘤を保有する場合、生活習慣の改善(禁煙・節酒)、規則的運動の実施、高血圧患者では積極的降圧治療が勧められます。

未破裂脳動脈瘤が発見された場合、年齢・健康状態などの背景因子、サイズや部位・形状などの病変の特徴、未破裂脳動脈瘤の拡大・破裂リスクなどを勘案して治療の適応を検討します。

脳ドックガイドライン、脳卒中治療ガイドラインでは
下記の特徴を持つ病変について治療検討することが推奨されています。

- ① 大きさが5～7mm以上の脳動脈瘤
- ② 5mm未満の動脈瘤であっても、
 - A) 症候性の脳動脈瘤
 - B) 前交通動脈および内頸動脈-後交通動脈分岐部に存在する脳動脈瘤
 - C) Dome neck aspect 比が大きい・不整形・ブレブを有するなどの形態的特徴を持つ動脈瘤

未破裂脳動脈瘤の破裂リスク

UCAS Japan (Unruptured Cerebral Aneurysm Study of Japan)

日本脳神経外科学会主催の本邦の未破裂脳動脈瘤悉皆(しっかい)調査

未破裂脳動脈瘤は、経過を追うとどのようになるのか(自然歴)を調べたものです。

動脈瘤の部位	脳動脈瘤年間破裂率(95%CI)				
	3-4mm	5-6mm	7-9mm	10-24mm	≥25mm
	%				
中大脳動脈	0.23(0.09-0.54)	0.31(0.10-0.96)	1.56(0.74-3.26)	4.11(2.22-7.66)	16.87(2.38-119.77)
前交通動脈	0.90(0.45-1.80)	0.75(0.28-2.02)	1.97(0.82-4.76)	5.24(1.97-13.95)	39.77(9.95-159.00)
内頸動脈	0.14(0.04-0.57)	0	1.19(0.30-4.77)	1.07(0.27-4.28)	10.61(1.49-75.3)
内頸動脈 - 後交通動脈	0.41(0.15-1.10)	1.00(0.37-2.66)	3.19(1.66-6.12)	6.12(1.66-6.13)	126.97(40.95-393.68)
脳底動脈先端部と脳底上小脳動脈	0.23(0.03-1.61)	0.46(0.06-3.27)	0.97(0.24-3.89)	6.94(3.74-12.90)	117.82(16.60-836.43)
椎骨動脈 - 後下小脳動脈と椎骨接合部	0	0	0	3.49(0.87-13.94)	0
その他	0.78(0.25-2.43)	1.37(0.34-5.50)	0	2.81(0.40-19.99)	0
合計	0.36(0.23-0.54)	0.50(0.29-0.84)	1.69(1.13-5.93)	4.37(3.22-5.93)	33.40(16.60-66.79)

未破裂脳動脈瘤の破裂リスク

UCAS 脳動脈瘤破裂予測スコア

因子		点数
年齢	70歳未満	0
	70歳以上	1
性別	男性	0
	女性	1
高血圧	なし	0
	あり	1
動脈瘤の大きさ (mm)	3mm以上、7mm未満	0
	7mm以上、10mm未満	2
	10mm以上、20mm未満	5
	20mm以上	8
動脈瘤の部位	後交通動脈分岐部以外の内頸動脈	0
	前大脳動脈、椎骨動脈	1
	中大脳動脈、脳底動脈	2
	前交通動脈、内頸動脈-後交通動脈	3
ブレブ Daughter sac	なし	0
	あり	1

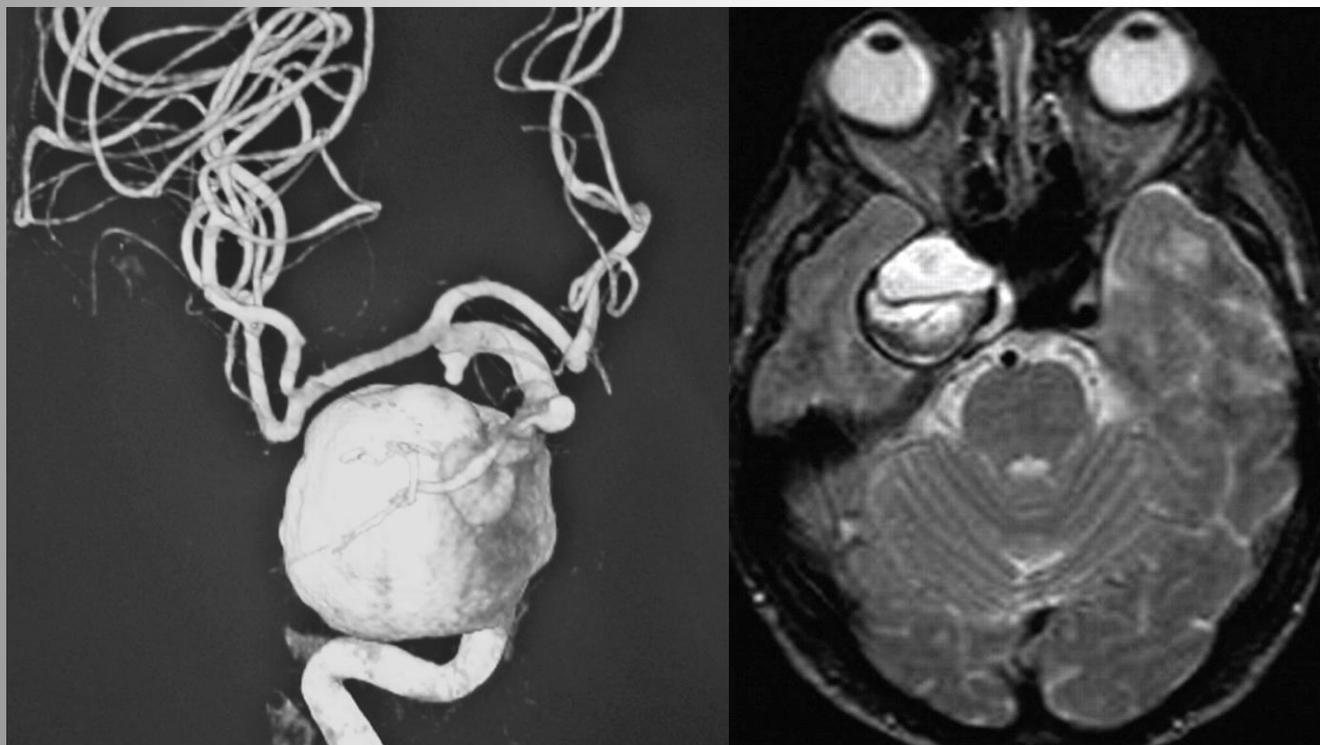
スコア合計	3年間破裂危険性 (%)	95% 信頼区間 (起こりうる範囲)	危険度 (リスク総合)
0	0.2	0.2-0.3	I (<1%)
1	0.4	0.2-0.7	
2	0.6	0.2-1.5	
3	0.9	0.4-2.4	
4	1.4	0.5-3.8	II (1 to 3%)
5	2.3	0.8-6.3	
6	3.7	1.3-10	III (3 to 9%)
7	5.7	2.1-16	
8	7.6	2.7-21	
9以上	17	6.4-40	IV (>9%)

治療が難しい脳動脈瘤

巨大脳動脈瘤

血栓化脳動脈瘤

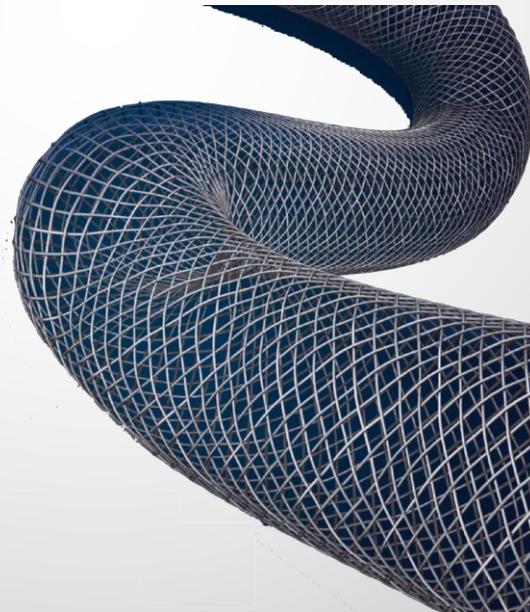
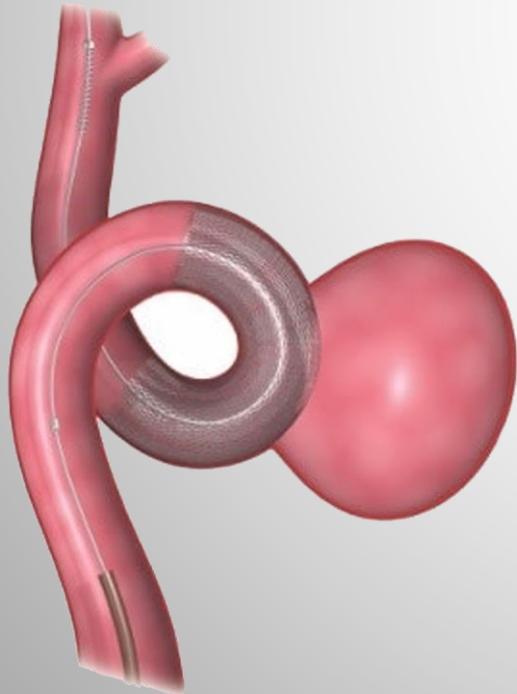
通常のクリッピング術は困難であり、コイル塞栓術を行っても再発率が高い



治療が難しい脳動脈瘤に対する最新の治療

フローダイバーター留置術

“フローダイバーター”と呼ばれる細かい網目を持つ金属製の筒を血管の中に置くことで、半年から1年程度かけて脳動脈瘤を消失させる治療です。ただし、限られた医療機関でしか行われておらず、使用できる脳動脈瘤にも制限があります。



当院でのフローダイバーター治療

右内頸動脈巨大血栓化動脈瘤

