

## 【17】

氏 名	深 谷 春 介 <small>ふか や しゅん すけ</small>
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第696号
学位授与の日付	平成29年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (外科学（脳神経）)
学位論文題目	くも膜下出血後脳血管攣縮期に対する塩酸ニカルジピン間欠的脳槽内 投与の有用性
論文審査委員	(主査) 教授 井 上 晃 男 (副査) 教授 石 光 俊 彦 教授 福 田 宏 嗣

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血においては、脳血管攣縮による脳梗塞が患者の予後を左右する。近年の報告でも脳血管撮影上の脳血管攣縮所見は28-80%、症候性脳血管攣縮は20-40%、脳梗塞の発症率は7-24%にみられるとされており、いまだにくも膜下出血の予後不良因子の一つとなっている。

#### 【目 的】

今回我々は脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血症例に対して直達術施行時に留置した脳槽ドレーンより塩酸ニカルジピンの間欠的脳槽内投与を行い、脳血管攣縮の予防効果について検討した。

#### 【対象と方法】

本研究は獨協医科大学倫理審査委員会の承認を得て指針に従って行った。

2014年4月から2016年4月までに当施設にて脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血と診断し、発症後72時間以内に開頭クリッピング術を行った82例のうち間欠的脳槽内投与を行った42例を対象とした。

手術の際に脳室および脳槽にドレーンを留置し、術翌日からDay 3まで脳室-脳槽灌流を行い、灌流終了と同時に脳室ドレーンを抜去した。塩酸ニカルジピンは脳血管攣縮期 (Day 4-14) に脳槽ドレーンより2mgを8時間毎に1日3回投与した。神経学的所見のチェックを3時間毎に行い、巣症状や意識レベルの低下を認めた際には、頭部CTにて出血性合併症などを否定したのちに症候性脳血管攣縮ありと判断し、アルブミン投与や輸血を行った。

Day 14にて塩酸ニカルジピンの脳槽内投与を終了し、頭部MRI画像を確認後、脳槽ドレーンを抜

去した。投与終了時の頭脳MRI 拡散強調画像において、手術操作やearly brain injuryと関係がない高信号を認めた場合に脳血管攣縮による脳梗塞と判定した。またMRAにおいて主幹動脈の狭窄および信号の消失を認めた場合脳血管攣縮ありと判断した。

### 【結 果】

塩酸ニカルジピン投与終了までのDay 14までの期間に一過性の神経学的悪化を認めた症例は4例(9.5%)であった。いずれも追加治療により症状は改善した。塩酸ニカルジピン投与終了3日後(Day 17)に意識障害をきたした症例を1例(2.4%)に認めた。

全42例において、脳血管攣縮期終了時に行ったMRI拡散強調画像で急性期虚血巣としての高信号域を認めなかったが、上述のDay 17に意識障害の出現を認めた1例でDay 27に施行したMRIにて急性期脳梗塞の出現をあらたに認めた。一方、脳血管攣縮期終了時に行ったMRAでは8例(19.0%)に主幹動脈の血管攣縮を認めた。

脳槽ドレーン留置中の髄膜炎の合併は3例(7.1%)にみられたがいずれも症状は頭痛のみであり、抗生剤の投与により神経学的後遺症の合併なく軽快した。また血圧低下、頻脈、心房細動などの合併症は認めなかった。

### 【考 察】

脳血管攣縮の基本病態は動脈血管壁の平滑筋の持続的かつ可逆的収縮により引き起こされる病態である。血管壁平滑筋の収縮を引き起こす経路としてはCa<sup>2+</sup>依存性のものと非依存性のものがあるが、塩酸ニカルジピンを含むCa<sup>2+</sup> blockerはこのうちCa<sup>2+</sup>依存性の経路を抑制することにより遅発性脳血管攣縮を抑制し永続的神経障害を予防する。

塩酸ニカルジピンの投与経路としては経静脈的全身投与が一般的であるが、永続的神経障害を減少させるのに十分な有効血中濃度を維持するためにはより高用量の投与が必要になるため、血圧低下、頻脈による心不全、心房細動など脳血管攣縮に望ましくない反応をひきおこすことも知られている。

今回我々が行った塩酸ニカルジピン脳槽内投与については、動物実験による脳血管攣縮の改善が報告されており、臨床報告では塩酸ニカルジピン脳槽内投与後に脳血流量の上昇を認めたとの報告がある。これまでの報告では塩酸ニカルジピンの脳槽内投与により脳血管攣縮による永続的神経障害の発症は0-2.3%ときわめて良好な成績が報告されている。

今回我々が行った塩酸ニカルジピンの投与でも、Day 14までの投与期間中の脳梗塞発生率は0%であり、塩酸ニカルジピンの脳槽内投与は体循環に影響を与えずに高濃度の塩酸ニカルジピンを脳血管に到達させることにより脳血管攣縮を予防するきわめて有効な方法と考えられた。我々の症例では投与終了後に脳梗塞をきたした高齢者の1例が存在したが、この例のように通常脳血管攣縮期よりも遷延する脳血管攣縮を呈するものに関しては投与期間をDay 14よりも延長するなどの対応で脳梗塞を回避できた可能性がある。

脳槽ドレーン留置に伴う髄膜炎の合併は3.6%-6.2%と報告されている。今回われわれの症例では髄膜炎合併は7.1%に認めたが、いずれも頭痛のみの症状であり抗生剤投与により神経学的後遺症を残さずに改善しており、全体の経過に影響を及ぼさなかった。

## 【結 論】

塩酸ニカルジピンの間欠的脳槽内投与はくも膜下出血後の脳血管攣縮に対して有効な治療法であると思われた。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

### 【論文概要】

くも膜下出血においては、脳血管攣縮は28-80%、それによる脳梗塞は7-24%にみられ、依然として予後不良因子である。申請者は、脳動脈瘤破裂くも膜下出血42例に対して直達クリッピング術施行時に脳槽ドレーンを留置し、塩酸ニカルジピンの局所投与を行ってその効果を解析した。MRI拡散強調画像における高信号を脳梗塞と判定、またMRAにおいて主幹動脈狭窄および信号消失を認めた場合脳血管攣縮ありと判断した。非投与例では7%に梗塞病変があったが、投与例では急性期虚血巣を一例も認めず、MRAでも8例(19.0%)に主幹動脈の血管攣縮を認めたのみであった。有効な攣縮並びに脳梗塞予防効果が認められ塩酸ニカルジピン間欠的脳槽内投与の有用性が報告された。

### 【研究方法の妥当性】

本研究は獨協医科大学倫理審査委員会の承認を得て指針に従っており、2014年4月から2年間当施設にて発症後72時間以内に開頭クリッピング術を行った脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血82例のうち間欠的脳槽内投与を行った42例を対象としている。綿密な神経学的所見のチェックを行っている。巣症状や意識レベルの低下を認めた際には、頭部CTにて出血性合併症などを否定したうえで脳血管攣縮の判定を、MRAとMRI拡散強調画像の両方を用いて行っている。手術操作やearly brain injuryを除外して、脳血管攣縮による脳梗塞と判定、またMRAにおいて主幹動脈の狭窄および信号の消失を認めた場合脳血管攣縮ありと判断している。RCTとはなしえなかったものの、非投与群との比較もあり、全体に慎重で精密な診断と解析がなされており、研究法は妥当である。

### 【研究結果の新奇性・独創性】

脳血管攣縮と、虚血性の脳病変をMRIで判定していて、脳槽ニカルジピン灌流投与の評価をおこなっており、有効性を明らかに示している。画像的な判定方法もあたらしく、新奇性、独創性を備えている。

### 【結論の妥当性】

申請論文では42例と十分な数の症例群において、過去の文献的なデータと比してもあきらかに血管攣縮予防と脳虚血予防においてニカルジピン脳槽灌流が有効であることを示しており、結論は妥当であると考えられる。

### 【当該分野における位置付け】

申請論文では、本治療法が、脳血管攣縮と遅発性脳梗塞の予防において確実な効果を示すことと、合併症なく行われることを示し、確実に有効な治療方針を示した点で意義が大きい。

### 【申請者の研究能力】

申請者は脳神経外科の臨床業務の中で研鑽をつみ、専門医として信頼に足る診断能力と一般的手術

の技量を習得したうえで、脳血管障害の病態に興味を持ち、臨床症状の経過とMRI所見の両方を詳細に、多くの症例で検討した結果、ニカルジピン脳槽灌流の有効性と攣縮の診断基準について新たな視点を示した点で、研究能力は十分に高いといえる。

**【学位授与の可否】**

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、その成果は脳血管障害の外科の臨床に寄与するところが大きい。よって博士（医学）の学位授与にふさわしいと判定した。

（主論文公表誌）

脳血管攣縮

32 : 23-27, 2016