

Title	クモ膜下出血後の症候性脳血管攣縮に対するPTAおよび塩酸パパペリン動注療法の有用性
Author(s)	藤原, 尚美; 本城, 康正; 大川, 元臣 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1997, 57(7), p. 412-417
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17611
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

クモ膜下出血後の症候性脳血管攣縮に対するPTAおよび 塩酸パパベリン動注療法の有用性

藤原 尚美¹⁾ 本城 康正²⁾ 大川 元臣¹⁾
高島 均¹⁾ 田邊 正忠¹⁾ 長尾 省吾²⁾

1) 香川医科大学放射線医学教室 2) 香川医科大学脳神経外科

Effectiveness of Percutaneous Transluminal Angioplasty and Intra-arterial Papaverine Infusion for Symptomatic Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage

Naomi Fujiwara¹⁾, Yasumasa Honjo²⁾,
Motoomi Ohkawa¹⁾, Hitoshi Takashima¹⁾,
Masatada Tanabe¹⁾ and Seigo Nagao²⁾

【Purpose】 To evaluate the clinical effectiveness of PTA and/or intra-arterial infusion of papaverine (PPV) for the treatment of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage.

【Materials and Methods】 From September 1989 to March 1996, twenty patients with symptomatic vasospasm were treated by PTA and/or intra-arterial infusion of PPV. Nine of the patients were treated by only PTA, eight by only PPV infusion, and three by both PTA and PPV infusion. Early clinical results were evaluated within 48 hours after treatment. Changes in the mean flow velocity (MFV) of the M1 segment as determined by TCD before and after treatment were also evaluated.

【Results】 Six of the nine patients (66.7%) treated only by PTA, six of the eight patients (75%) treated only by PPV, and all three patients (100%) treated by both PTA and PPV infusion showed improvement of neurological deficits within 48 hours after treatments.

【Conclusion】 PTA was effective for main trunk vasospasm, while PPV infusion was more effective for peripheral severe vasospasm in recovery from neurological deterioration after subarachnoid hemorrhage. Use of both treatments further increased the effectiveness.

Research Code No. : 503.9

Key words : Subarachnoid hemorrhage, Vasospasm, PTA, Papaverine

Received Oct. 16, 1996; revision accepted Mar. 21, 1997

1) Departments of Radiology and Neurological Surgery, Kagawa Medical University

はじめに

クモ膜下出血後の脳血管攣縮は、hypertensive, hypervolemic, hemodilution therapy¹⁾, Ca²⁺拮抗剤の使用²⁾, さらにt-PAを用いたクモ膜下腔の血腫溶解療法³⁾など様々な治療法が試みられてきたが、いまだに破裂脳動脈瘤術後の機能予後に最も影響を与える因子の1つである。その脳血管攣縮に対する治療法として攣縮血管をバルーンカテーテルを用いて直接血管を拡張させるpercutaneous transluminal angioplasty (PTA)の有用性が報告されている⁴⁾⁻¹¹⁾。さらに最近では、塩酸パパベリンの動脈内投与が注目されている¹²⁾⁻¹⁴⁾。今回、われわれの施設において症候性脳血管攣縮に対し、PTAおよび塩酸パパベリンの動注療法の治療経験からその治療効果についてretrospectiveに検討を行ったので報告する。

対象および方法

対象は、1989年9月～1996年3月にクモ膜下出血後の症候性脳血管攣縮に対しPTAあるいは塩酸パパベリン動注を施行した20例である。その内訳は、PTAのみを施行したものが9例、塩酸パパベリン動注療法のみを施行したものが8例、両者併用したものが3例であった。

術後、脳血管攣縮の早期発見のためにTranscranial Doppler (TCD)を用いて中大脳動脈M1の平均血流速度(MFV)を連日測定し平均血流速度が120cm/sec以上となると、24時間以内に30cm/sec以上の急激な増加がみられるような場合で他の保存的治療(hypertensive, hypervolemic, hemodilution therapy)に反応しないものにPTAあるいは塩酸パパベリンの動注を施行した。Ca²⁺拮抗剤に関しては全例、入院時より静脈内投与を行っている。なお、攣縮の程度の比較的軽度なものには塩酸パパベリンの動注を、C1, M1の主幹部に強い攣縮のある場合にはPTAを第一選択とした。

PTAの方法は、PTA用シリコンバルーンカテーテル(Dow Cowning Co. Ltd.)を用いて攣縮血管C1, M1に誘導し、1.0-1.5気圧で10-15秒間の拡張を数回施行した。塩酸パパベリンの動注方法は、マイクロフェレットカテーテル(Cook Co. Ltd.)

Table 1 Clinical Data for 9 Patients undergoing only PTA

Case No.	Age/Sex	Location of Aneurysm	Neurological Grade (H&K)	Interval from SAH to PTA (days)	Vessel Treated	Outcome
1	41/F	R-MCA	II	8	R-IC, M1	good
2	73/F	L-IOPC	III	10	L-IC, M1	good
3	65/F	L-ICPC	III	9	L-IC, M1	moderate disability
4	63/M	R-ICPC	III	8	R-IC, M1	severe disability
5	66/F	L-ICPC	III	8	R-IC, M1	moderate disability
6	72/M	AcomA	III	11	Bil-IC, M1	severe disability
7	61/F	AcomA	III	15	L-M1	good
8	64/F	AcomA	IV	10	R-IC, M1	good
9	38/F	R-IC	III	9	L-IC, M1	death

を内頸動脈のsupraclinoid portionまで挿入し、80-300mgの塩酸パパベリンを生理食塩水約50-100mlで希釈して血圧をモニタリングしながら約30分かけて投与した。PTAあるいは塩酸パパベリン投与後、他の保存的治療 (hypertensive, hypervolemic, hemodilution therapy) は継続して行っている。

結 果

1. PTA

PTAのみを施行した9例の結果をTable 1に示した。PTA

直後にTCDの改善は全例にみられたが、症状の改善を認めたのは9例中6例(66.7%)であった。効果のみられなかった2例はM1より末梢の攣縮が非常に強くPTA後も末梢の攣縮の改善が得られなかった。残る1例はClipがslip outし、PTAが不十分であったため無効であった。

2. 塩酸パパベリン動注

塩酸パパベリンのみ動注した8例の結果をTable 2に示した。8例中6例(75%)に症状の改善が得られた。症状の改善が得られなかった2例は、ACA領域に攣縮が強かったためPTAが困難であり動注後も拡張が不良であった。

Table 2 Clinical Data for 8 Patients undergoing only Intraarterial Infusion of Papaverine

Case No.	Age/Sex	Location of Aneurysm	Neurological Grade (H&K)	Interval from SAH to infusion (days)	PPV total dose (mg)	Outcome
1	63/F	AcomA	III	7	R-200	good
2	61/M	AcomA	III	15	R-140, L-140	death
3	49/F	AcomA	II	10	R-160, L-120	good
4	40/F	R-ACA	III	8	L-100	good
5	78/F	AcomA	IV	10	L-80	severe disability
6	77/F	AcomA	II	9	R-40, L-200	good
7	45/F	R-ICPC	III	8	R-80	moderate disability
8	61/F	R-MCA	III	8	R-120	good

Table 3 Clinical Data for 3 Patients undergoing PTA and Intraarterial Infusion of Papaverine

Case No.	Age/Sex	Location of Aneurysm	Neurological Grade (H&K)	Interval from SAH to initial treatment (days)	Treated Vassels	PPV total dose (mg)	Outcome
1	43/M	AcomA	III	6	R-IC, M1	R-80, L-80	good
				7	L-IC, M1	R-120, L-160	
2	69/F	L-ICPC	II	8	L-IC, M1	R-120, L-160	good
				9		R-140, L-160	
3	60/F	AcomA	III	7		R-160, L-120	moderate disability
				8	Bil-ic, M1	R-140, L-140	

3. PTA + 塩酸パパペリン動注

両者を併用して治療を施行した結果をTable 3に示した。3例と症例数は少ないが症状の改善は全例に認められた。しかし、いずれの症例もPTAを主幹動脈に行っていたにもかかわらず、末梢血管の攣縮が強く1回目の塩酸パパペリン動注後再狭窄をおこし2回目の塩酸パパペリン動注を必要とした。

以下、それぞれの代表的症例を呈示する。

症例1：PTAのみ施行例

41歳、女性、右中大脳動脈瘤。入院時、Hunt & Kosnik grade IIでday 3でclipping術を施行した。day 8より意識レベル低下と左片麻痺が出現し、MFVが152cm/secと上昇した。この時点で内科的治療法に反応が悪く症状の悪化が認められた。右内頸動脈造影で内頸動脈のサイフォン部から中大脳動脈領域に強い攣縮を認めた。同日、右のC1およびM1にPTAを施行した。PTA施行直後にMFVは80cm/secに低下した。その後、意識は次第に清明となり右片麻痺も消失し患者は独歩退院した。(Fig.1A-C)

症例2：塩酸パパペリン動注施行例

49歳、女性、前大脳動脈瘤。入院時、Hunt & Kosnik grade IIでday 2でclipping術を施行した。術後順調に回復していたが、day 10より意識レベルの低下が認められ、MFVが132cm/secと上昇した。右内頸動脈造影で内頸動脈C1部から中大脳動脈に中等度の攣縮を認めた。左内頸動脈造影でもほぼ同様の所見であった。右に160mg左に120mgの塩酸パパペリンの動注を施行した。動注後C1部の攣縮は認められたが末梢への血流は改善していた。動注直後にMFVは64cm/secに低下し、意識レベルも直後より改善した。(Fig.2A-C)

症例3：PTAおよび塩酸パパペリン動注併用例

43歳、男性、前大脳動脈瘤。入院時、Hunt & Kosnik grade IIでday 1でclipping術を施行した。day 5より両側のM1のMFVが172cm/secと急激に上昇し、右片麻痺と意識レベルの急激な低下が認められた。day 6の血管造影では両側のC1に中等度の攣縮が、両側のMCAおよびACAに高度の攣縮が認められた。同日、両側のC1およびM1にPTAを行ったが末梢血管の拡張が悪かったため末梢血管に対し塩酸パパペリン

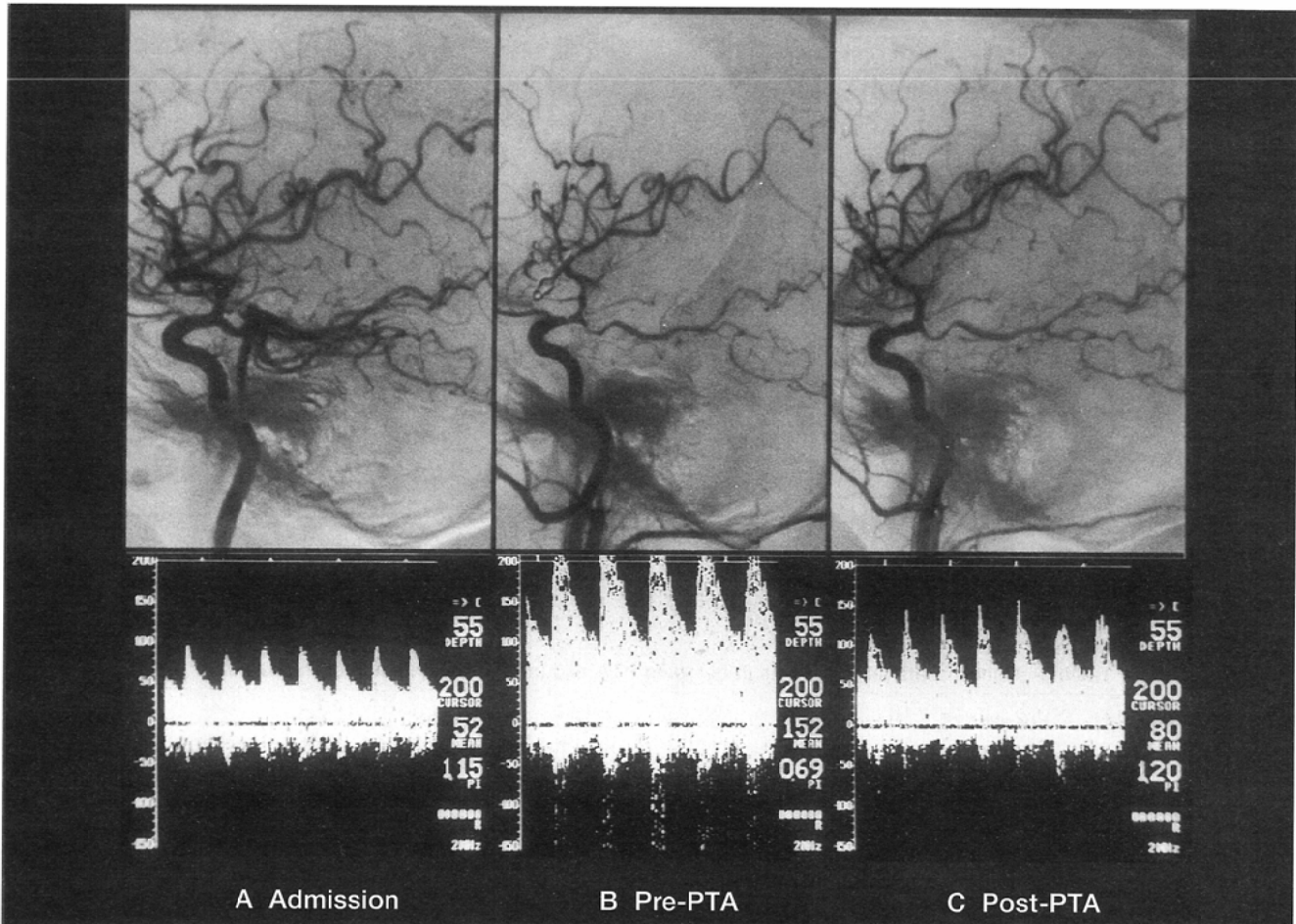


Fig.1 Right internal carotid artery (ICA)angiograms and mean flow velocity (MFV)in case 1(Table 1). 41 year-old female.

A: Angiogram obtained at admission.

B: Angiogram obtained 8 days after clipping operation demonstrating vasospasm of the supraclinoid segment of the right ICA and the proximal segment of the right middle cerebral artery (MCA).

C: Angiogram obtained after PTA demonstrating dilatation of the supraclinoid segment of ICA and the proximal segment of MCA.

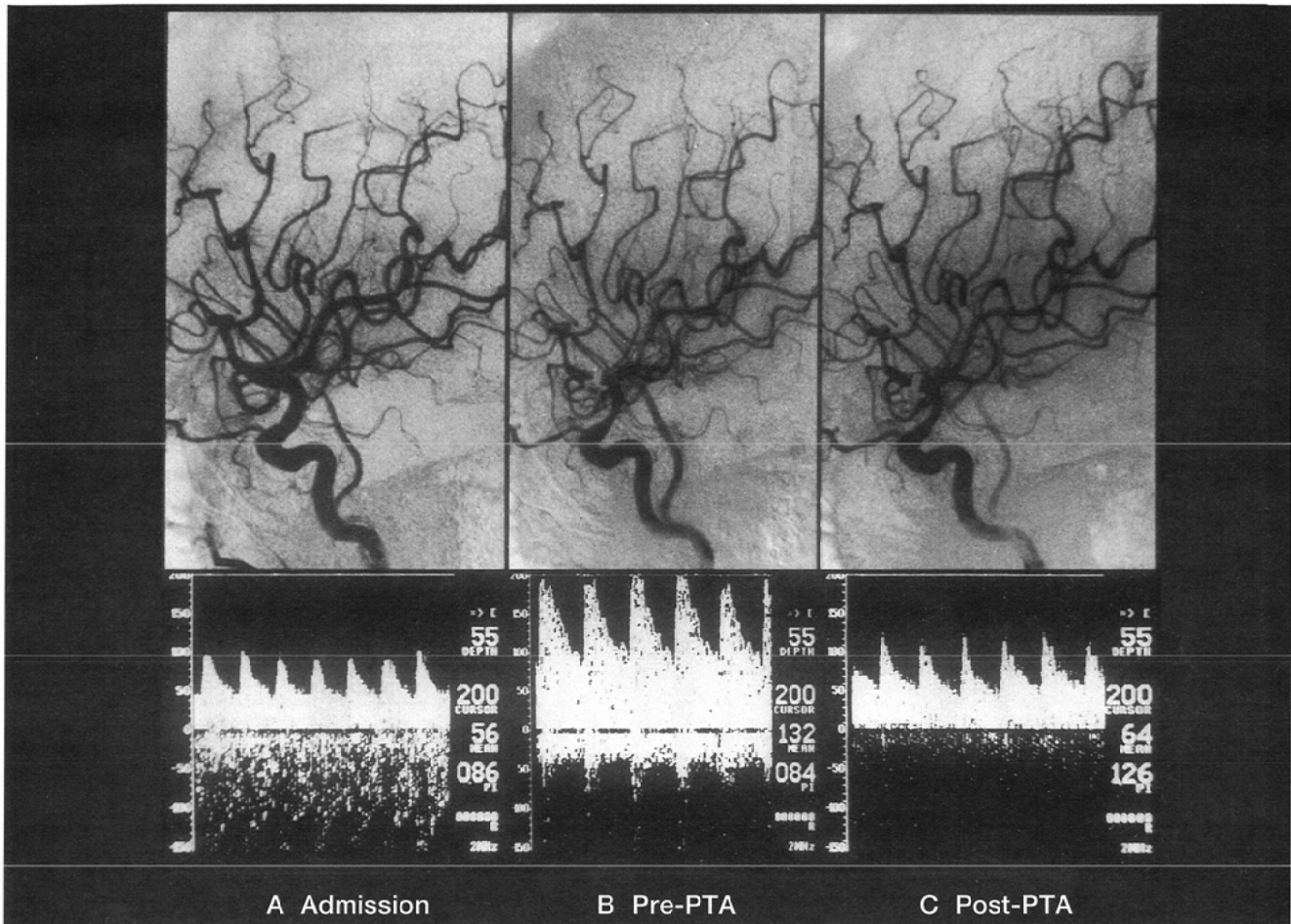


Fig.2 Right internal carotid artery (ICA) angiograms and mean flow velocity (MFV) in case 8 (Table 2). 49 year-old female.

A: Angiogram obtained at admission.

B: Angiogram obtained 8 days after clipping operation demonstrating vasospasm of the supraclinoid segment of ICA and diffuse vasospasm of middle cerebral artery (MCA).

C: Angiogram obtained after intra-arterial infusion of papaverine demonstrating dilatation.

を右80mg, 左80mg動注した。直後より症状の改善が認められたが, 翌日 day 7に右不全麻痺が出現しM1のMFVも104cm/secと軽度上昇が認められたため右140mg, 左160mgの塩酸パパペリンの動注を行い末梢血管の拡張が得られた。治療直後より右不全麻痺は改善しMFVは低下した。(Fig.3A-D)

考 察

クモ膜下出血後の脳血管攣縮の治療においては, CT上脳底脳槽部に厚い出血を認めた場合には経過中に血管攣縮による神経症状を呈する可能性が高いため早期より予防的に治療を開始することが必要である。そのため急性期手術後, クモ膜下腔の血腫除去, 早期からのhypervolemia, hemodilution, induced hypertensionなどの内科的治療の導入¹⁾, tPA, UKによるクモ膜下腔の血腫溶解療法³⁾などが施行されてきた。しかし, さまざまな努力が払われてきたにもかかわらず症候性脳血管攣縮の発生は10-30%程度みられるといわれている¹⁶⁾。発生した血管攣縮に対し直接的治療として

PTAや塩酸パパペリンの動注療法が近年注目されるようになってきた⁴⁾⁻¹⁴⁾。

PTAや塩酸パパペリンの動注療法を施行する上で重要なことは施行時期の決定である。われわれの施設では血管攣縮の出現予測のモニタリングの1つとしてTCDを用いている。TCDは頭蓋内主幹動脈血流速度の非侵襲的の反復測定が可能であるため, 血管攣縮の早期診断にきわめて有用な方法と考えられる¹⁵⁾。われわれの経験では, 24時間以内に30cm/sec以上のMFVの増加が認められた症例に神経症状の悪化が認められた。また, 神経症状とMFVの関係については, 神経症状が出現する数日前よりMFVの上昇がみられ, 120cm/secを超えることが多い傾向が認められた。しかし, MFVの値は主幹動脈の狭窄がある場合に限定されているため, 末梢に強い攣縮のある場合にはこの限りではないので注意を要すると思われる。このため, 脳血流シンチグラフィなどの結果もふまえて判断しなければ正確な判断ができないと考えるが, 簡便で繰り返して実施できるという点でTCDは有用である。

クモ膜下出血後の脳血管攣縮に対するPTAの有用性につ

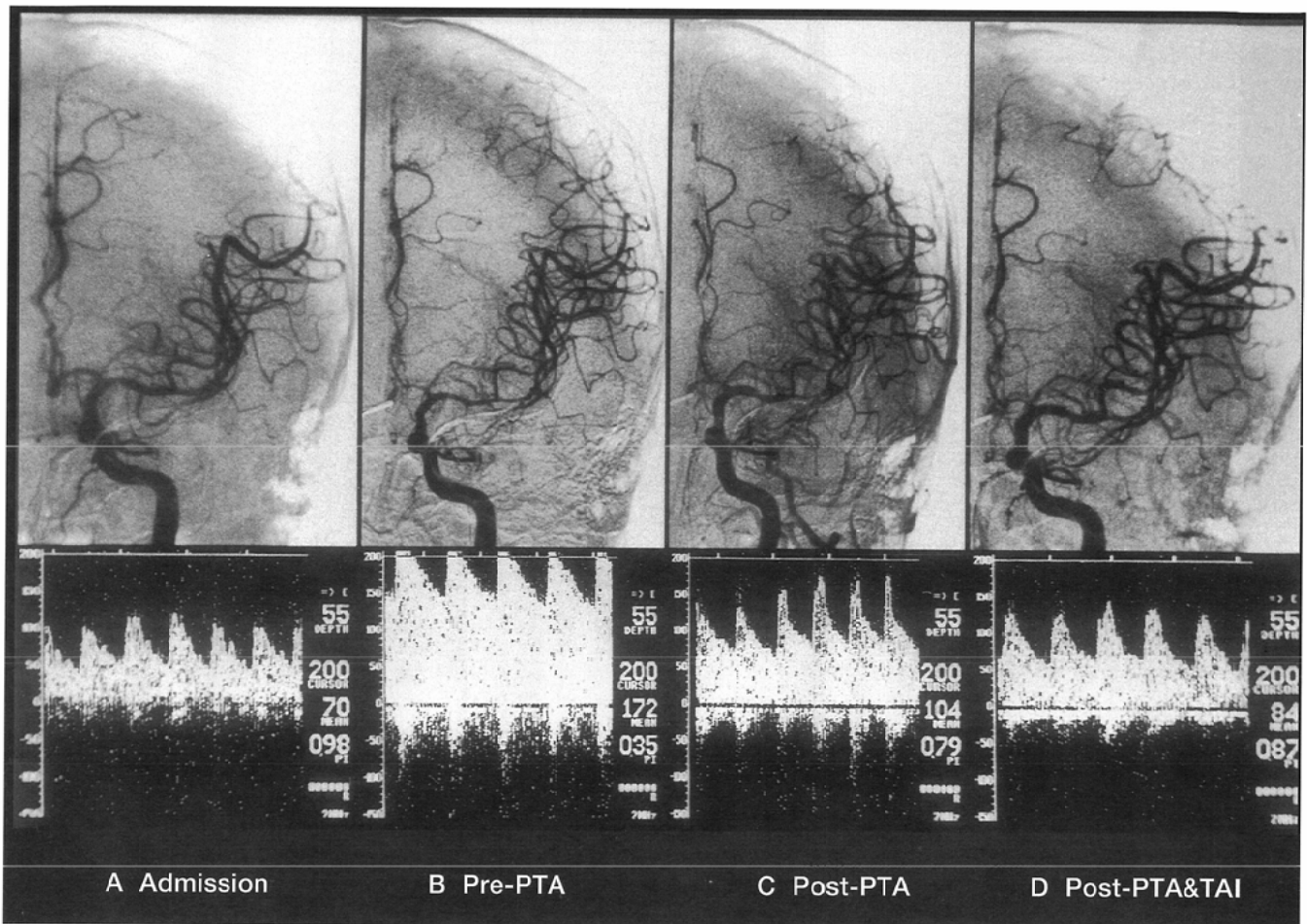


Fig.3 Left internal carotid artery (ICA) angiograms and mean flow velocity (MFV) in case 1 (Table 3). 43 year-old male.
 A: Angiogram obtained at admission.
 B: Angiogram obtained 7 days after clipping operation demonstrating vasospasm of the supraclinoid segment of ICA, the proximal segment of middle cerebral artery (MCA) and anterior cerebral artery (ACA).
 C: Angiogram obtained after PTA demonstrating dilatation of the supraclinoid segment of ICA and proximal segment of MCA. D: Angiogram obtained after intra-arterial infusion of papaverine demonstrating dilatation of the entire vessel with evidence of improved perfusion.

いてはZubkovらが1984年に報告して以来⁴⁾、攣縮血管の治療法としていくつかの報告を認める⁵⁾⁻¹¹⁾。いずれの報告も約半数から2/3の症例で良好な結果が得られている⁴⁾⁻¹¹⁾。しかしながらdiffuseな血管攣縮が生じた場合C1およびM1の拡張のみでは末梢血管の十分な拡張が期待できず脳血流の改善をはかることが困難な場合がある。また、ACA領域の脳血管攣縮においては血管の分岐角度の問題からバルーンカテーテルの誘導が困難である。したがってM2より末梢部位やACA領域の血管攣縮に対しては、バルーンによる血管破裂の危険性も考慮しPTA以外の方法で血管を拡張させる必要がある。最近では、PTAが困難である末梢血管の拡張を目的として塩酸パパペリンの動注療法が有用であるとの報告が散見される¹²⁾⁻¹⁴⁾。Kasselらはmicrocatheterを使用して60-300mgをC1, M1, A1に選択的に動注し、PTAに変わる方法としての可能性を報告した¹⁴⁾。一方、Kakuらは近位部の主幹動脈にPTAを行い、遠位部の血管攣縮に対して塩酸パパペリンの動注を行い良好な結果を得たと報告した¹³⁾。われわれの経験では、PTAのみで治療を行った群では66.7%に効果が認められた。これらの症例では近位部の拡張は良好であ

ったが末梢血管の拡張は軽度であった。また、塩酸パパペリンのみで治療を行った群では75%に効果がみられたが、近位部C1, M1の拡張がPTA治療群に比べ不良であった。以上の結果から主幹部の血管に対しては、機械的拡張であるPTAが有効であるが、より末梢の血管に対しては塩酸パパペリンの動注療法が有効であると考えている。

しかし塩酸パパペリンの動注療法にも以下のような問題点がある。すなわち、塩酸パパペリン動注による血管拡張は、薬剤による血管拡張であるためその効果は一過性であり恒久的なものではなく攣縮の再発の可能性があるという点である^{17),18)}。また、血管側の問題点として薬剤に対する反応性が、攣縮血管では可逆的な時期から非可逆的な時期に短期間に移行し、それは血腫の量に依存するという点がある^{19),20)}。以上のことから考えると、血管拡張剤の投与はできるだけ早い時期に行い繰り返し投与するとより効果的であると考えられる。われわれの経験では、攣縮の非常に強く認められた3例ではPTAおよび塩酸パパペリンの動注により治療を行ったが、初回の塩酸パパペリンの投与後、末梢血管が再狭窄をきたし再度の塩酸パパペリンの投与に

て拡張が得られた。この3例は、発症時のGradeが悪く攣縮の程度が非常に強かったため塩酸パパベリンに対する血管の反応性が低下していたのではないかと考えている。この様に塩酸パパベリンを繰り返し投与することで脳血流を保つことができ重篤なneurological deficitを残すことなく経過できるものと思われた。

結 語

1.血管攣縮のモニタリングの1つとしてTCDが有用であった。

2.PTA可能な主幹動脈に強い血管攣縮を認めた場合には、血管壁を機械的に拡張させて再狭窄が起こらないようにする必要があると考えられた。

3.末梢血管の攣縮に対しては塩酸パパベリンを選択的に動注することが望ましいと考えられた。

本論文の要旨は第55回日本医学放射線学会総会(1996年、横浜市)において発表した。

文 献

- 1) Kassel NF, Peerless SJ, Durward QT, et al: Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurg* 11: 337-343, 1982
- 2) Fiamm ES, Adams HP.Jr, Beck DW, et al: Dose escalation study of intravenous nicardipine in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 68: 393-400, 1988
- 3) 佐々木雄彦, 中川原譲二, 井出 歩, 他: ウロキナーゼ脳槽灌流法の効果-クモ膜下血腫排出に対する有効性と脳血管攣縮期の脳血管拡張能の検討. *スパスムシンボ講演集, 脳血管攣縮* 6: 166-169, 1991
- 4) Zubkov YN, Nikiforov BM, Shustin VA: Balloon catheter technique for dilatation of constricted cerebral arteries after aneurysmal SAH. *Acta Neurochir* 70: 65-79, 1984
- 5) Konishi Y, Maemura E, Yokota H, et al: Treatment of cerebral vasospasm with dilation balloon catheter. Basic study of percutaneous transluminal angioplasty. (In) Wilkins RH, ed: *Cerebral vasospasm*. 509-511, 1988, Raven Press, New York
- 6) Higashida RT, Halbach VV, Cahan LD, et al: Transluminal angioplasty for treatment of intracranial arterial vasospasm. *J Neurosurg* 71: 648-653, 1989
- 7) Newell DW, Eskridge JM, Mayberg MR, et al: Angioplasty for the treatment of symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 71: 654-660, 1989
- 8) Higashida RT, Halbach VV, Dormandy B, et al: New microballoon device for transluminal angioplasty of intracranial arterial vasospasm. *AJNR* 11: 233-238, 1990
- 9) Brothers MF, Holgate RC: Intracranial angioplasty for treatment of vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Technique and modifications to improve branch access. *AJNR* 11: 239-247, 1990
- 10) Smith RR, Connors JJ, Yamamoto Y: Balloon angioplasty for vasospasm. Theoretical and practical considerations. (In) Sano K. ed: *Cerebral vasospasm*. 415-420, 1990, University of Tokyo Press, Tokyo
- 11) Takahashi A, Yoshimoto T, Mizoi K, et al: Transluminal balloon angioplasty for vasospasm after subarachnoid hemorrhage. (In) Sano K. ed: *Cerebral vasospasm*. 429-432, 1990, University of Tokyo Press, Tokyo
- 12) Eckard DA, Purdy PD, Girson MS, et al: Intracranial papaverine for relief of catheter-induced intracranial vasospasm. *AJR* 158: 883-884, 1991
- 13) Kaku Y, Yonekawa Y, Tsukahara T, Kazekawa K: Superselective intra arterial infusion of papaverine for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 77: 842-847, 1992
- 14) Kassel NF, Helm G, Simmons N, et al: Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine. *J Neurosurg* 77: 848-852, 1992
- 15) Newell DW, Grady MS, Eskridge JM, et al: Distribution of angiographic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: implications for diagnosis by transcranial doppler ultrasonography. *Neurosurg* 27: 574-576, 1990
- 16) Dorsch NWC: Current strategies for cerebral vasospasm. *スパスムシンボ講演集, 脳血管攣縮* 10: 64-68, 1994
- 17) Ogata M, Marshall BM, Loughheed WM: Observation on the effects of intrathecal papaverine in experimental vasospasm. *J Neurosurg* 38: 20-25, 1973
- 18) Nagai H, Toda S, Mabe H: Experimental cerebral vasospasm: Effect of vasoactive drugs and sympathectomy on early and late spasm. *J Neurosurg* 42: 420-428, 1975
- 19) Frazee JG, Giannotta SL, Stern WE: Intravenous nitroglycerin for the treatment of chronic cerebral vasoconstriction in the primate. *J Neurosurg* 55: 865-868, 1981
- 20) Vorkapic P, Bevan RD, Bevan JA: Longitudinal time course of reversible and irreversible components of chronic cerebrovasospasm of the rabbit basilar artery. *J Neurosurg* 74: 951-955, 1991