

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592136

研究課題名(和文) 最重症くも膜下出血に対する多角的治療戦略

研究課題名(英文) Strategy of treatment for severe subarachnoid hemorrhage

研究代表者

甲斐 豊 (Kai, Yutaka)

熊本大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：30322308

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：最重症くも膜下出血(WFNS Grade V)に対するコイル塞栓術に引き続きマイクロカテーテルを大槽内に留置し、ウロキナーゼ6万単位を髄腔内投与する(ITSUKI therapy: IntraThecal Selective administration of UroKinase Infusion therapy)方法は、転帰の改善が期待できる。

研究成果の概要(英文)：To report the effectiveness of intrathecal selective administration of urokinase infusion (ITSUKI) therapy delivered via a special kit (ITSUKit), developed to prevent vasospasm in patients with ruptured aneurysms who had undergone Guglielmi detachable coil (GDC) placement, in patients with World Federation of Neurological Surgery (WFNS) grade V subarachnoid hemorrhage (SAH).

研究分野：脳神経外科

キーワード：くも膜下出血 脳血管攣縮 多角的治療

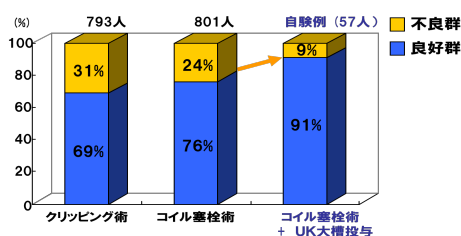
1. 研究開始当初の背景

くも膜下出血の原因となる破裂脳動脈瘤に対する治療法として、開頭クリッピング術と血管内コイル塞栓術がある。後者は、より低侵襲な治療法として最近注目されており、また、2002年に報告された論文(破裂脳動脈瘤に対する開頭クリッピング術とコイル塞栓術との無作為比較試験)でコイル塞栓術の優位性が認められてからは、コイル塞栓術治療例の割合が増加してきている。しかし、クリッピング術あるいはコイル塞栓術を行っても、くも膜下出血に伴う遅発性脳血管攣縮によって神経脱落症状が出現したり、死亡することもあり、脳血管攣縮の程度により患者の予後は大きく左右されることが多い。脳血管攣縮の発生機序はいまだ明らかではないが、予防策はくも膜下腔の血液をできるだけ吸引除去することである。

開頭術は、術中に血液の除去が可能であるが、開頭によらないコイル塞栓術の場合くも膜下出血の除去が不可能であり、遅発性脳血管攣縮の発生が懸念されていた。したがって、コイル塞栓術後にくも膜下腔の血腫を排除し、脳血管攣縮を予防する有効な治療法の確立が望まれていたが、我々は、破裂脳動脈瘤コイル塞栓術後に、くも膜下腔に残存する血液を排除させるため、マイクロカテーテルを腰椎部硬膜下腔から挿入し、その先端を大槽部に留置し、血腫溶解剤(ウロキナーゼ: UK)を注入することで、くも膜下腔内の血液を除去する方法 (intrathecal selective urokinase infusion into the cisterna magna : ITSUKI therapy)を考案した。動物実験によるくも膜下出血モデルを作成し、基礎的実験を行い、遅発性脳血管攣縮予防効果を検討し、ITSUKI therapyの有用性を報告した。

動物実験の結果をもとに、平成15年より、熊本大学医学部附属病院倫理委員会の承認を取得後、臨床例で破裂脳動脈瘤塞栓術後のITSUKI therapyに関する検討を行い、遅発性脳血管攣縮の発生を抑えることで、くも膜下出血の治療成績が向上したことを報告した。くも膜下出血患者治療の3ヶ月後の転帰で、予後良好群の割合が、開頭クリッピング術で69%、コイル塞栓術で76%であったのに対し、コイル塞栓術にITSUKI therapyを加えることで91%に増加することを報告した。

大槽内ウロキナーゼ投与法による治療効果



Kai Y (2003) et al. Stroke 2003

われわれが報告したITSUKI therapy の治療対象は、くも膜下出血の重症度分類(Hunt & Hess Grade)でgrade 1-4であった。この中で、9%の症例は予後不良群が含まれていたが、その多くは、発症時のくも膜下出血の程度が重い重症例であった (Hunt&Hess Grade 3, 4)

2. 研究の目的

一方、最重症くも膜下出血 (Hunt&Hess Grade 5) 症例に対しては、脳腫脹が強いため、開頭によるクリッピング術は不可能であり、治療適応がなく経過観察のまま死亡してしまうことがほとんどであった。コイル塞栓術のみでは、再破裂予防の治療は行っても、遅発性脳血管攣縮により治療後に多くの症例が死亡しており、決して満足のいく結果が得られていない。そこで、最重症くも膜下出血症例に対して、発症急性期にコイル塞栓術を行いITSUKI therapy を組み合わせを行い、遅発性脳血管攣縮を予防し、最重症くも膜下出血症例に対して、治療成績が向上できないかを明らかにしたい。

3. 研究の方法

対象は、入院時 WFNS Grade V のくも膜下出血 108 例である。保存的治療群 100 例は、高浸透圧利尿剤投与とプロポフォール麻酔使用による脳保護療法を行った。積極的治療群 8 例は、入院時、両側瞳孔散大を認めない場合、3D-CTA で動脈瘤の部位を同定し、発症 48 時間以内に全身麻酔下にコイル塞栓術を施行する。引き続きマイクロカテーテルを大槽内に留置し、ウロキナーゼ 6 万単位を髄腔内投与する (ITSUKI therapy)。その後、脳室ドレナージを留置し、神経内視鏡による血腫除去とウロキナーゼの投与を行った。転帰の評価は、発症 3 カ月後の GOS で行った。

1) 破裂動脈瘤に対するコイル塞栓術

救急搬入後、CT 検査でくも膜下出血が確認できた患者は、救急外来で気管内挿管を行い、静脈麻酔薬で鎮静と血圧コントロールを行う。脳幹反射消失の患者、両側瞳孔散大がないことを確認し、直ちに血管造影室にて脳血管撮影を施行する。破裂した脳動脈瘤の部位・形状を確認しコイル塞栓術が可能かどうかを判断する。塞栓術が可能であると判断したら、麻酔科に依頼し全身麻酔を導入し、コイル塞栓術を引き続き施行する。この際、インフォームドコンセントの担当者が患者家族に治療内容の同意を得るために、血管撮影を施行しているのと同時に説明を行う。コイル塞栓術が困難な場合は、保存的に加療する。

2) インフォームドコンセント

インフォームドコンセントの担当者により、代諾者に必ず書面によるインフォームドコンセントを得る。代諾者がいなければ対象から除外する。血管撮影を進めながらインフォームドコンセントを得るため、治療チームと別にインフォームドコンセント担当者を設けて十分なインフォームドコンセントを得るよう

に配慮する。コイル塞栓術後にITSUKI therapyを行うことを説明する。同意が得られなければ中止する。

3) コイル塞栓術とITSUKI therapy

破裂した脳動脈瘤が、コイルにより十分に塞栓され、再破裂の危険性がないと判断したら(血管撮影上、動脈瘤内に造影剤の流入が認められなくなる状態)、塞栓術後直ちに患者を側臥位にし、透視下に腰椎穿刺を行う。マイクロカテーテルを大槽部まで挿入し、UK60000IUを生理食塩水10mlに溶解し、シリジポンプを用いて10分間で髄腔内に投与する。この際、vital signの変化に注意する。投与後、マイクロカテーテルは留置したまま固定し、脳室ドレナージ回路に接続する。注入後、2時間で開放し血性髄液排出用のドレナージとする。

4) くも膜下出血の溶解程度の判定

搬入時CTの脳底槽に存在するくも膜下出血のCT値を測定しておく。UKの髄腔内投与を行った12時間後にCT検査を施行し、脳底槽のくも膜下出血の溶解程度を観察し、CT値を測定する。残存血腫が多いと判断したら再度UK60000IUを同様に髄腔内に大槽内に注入する。脳底槽のくも膜下出血が溶解され排出するまで、12時間毎にUKの髄腔内投与を繰り返す。血腫が十分に排出できたと判断したら、マイクロカテーテルは抜去する。

5) 塞栓術後の管理

塞栓術後はICUに入室する。塞栓術後にはコイルの断端での血栓形成予防に抗トロンピン剤を投与する。塞栓術後24時間までは、15分ごとにvital sign、意識状態、神経症状をチェックする。症状が突然悪化した場合、直ちにCT検査を行う。

6) 脳血管攣縮発生による神経症状が出現した場合

神経脱落症状が出現したら、直ちにCT検査を行い、出血性病変がみられなければ、血管撮影を施行する。脳血管攣縮の所見が認められれば、塩酸パパベリンもしくは塩酸ファスジル(商品名:エリル)などの血管拡張作用薬を選択的に動脈内に投与し神経症状の悪化を予防する。

7) 本治療法の評価

脳血管攣縮の予防効果の判定として、破裂脳動脈瘤に対して治療を行った症例は、全例発症7日目と14日目に血管撮影を行い、血管攣縮の出現の有無を評価する。脳血管攣縮による神経脱落症状を認めていなくても血管撮影は施行する(血管撮影上のみの血管攣縮も多く認められるため)。塞栓術後にUKを髄腔内投与した群、塞栓術のみを施行した群、開頭によるクリッピングを施行した群で、遅発性脳血管攣縮の発生頻度や予後に差がないかを検討する。

8) 検討項目は、以下のものをチェックする。

- ・血管撮影: 発症後7日後、14日後
- ・CT: 発症12時間後、24時間後、7日後、14日後

・意識状態・神経症状: 発症1-2日までは15分ごと、3日以上14日までは1時間ごと

・vital sign: 発症1-2日までは15分ごと、3日以上14日までは1時間ごと

・採血: 発症24時間後、7日後、14日後

・機能評価: 発症7日後、14日後、1カ月後、3カ月後にmodified rankin scale、Barthel indexを用いて評価する

4. 研究成果

保存的治療群は、moderate disability 1例、severe disability 2例、dead 97例であった。積極的治療群は、全例コイル塞栓術が施行でき、ITSUKI therapyは1-4回(平均2.8回)施行した。全例脳室ドレナージを留置し、2例は内視鏡により血腫除去を行った。転帰は、good 2例、moderate disability 4例、severe disability 2例であった。症候性脳血管攣縮は2例に認められた。

最重症くも膜下出血に対して、血管内治療と積極的な血腫溶解療法を行うことで、転帰の改善が期待できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計9件)

1. Yutaka Kai, Yuki Ohmori, Masaki Watanabe, Yasuyuki Kaku, Motohiro Morioka, Teruyuki Hirano, Shigetoshi Yano, Takayuki Kawano, Jun-ichiro Hamada, Jun-ichi Kuratsu. A 6-Fr guiding catheter (Slim Guide[®]) for use with multiple microdevices - An Experimental study - Surgical Neurology International 3: 59-64, 2012
2. Satoru Ide, Toshinori Hirai, Motohiro Morioka, Yutaka Kai, Shigetoshi Yano, Takayuki Kawano, Shuichi Tochihiro, Yoshinori Shigematsu, Hiroyuki Uetani, Yu Murakami, Keita Watanabe, Yasuyuki Yamashita. Usefulness of 3D DSA-MR Fusion Imaging in the Pretreatment. Evaluation of Brain Arteriovenous Malformations. Acad Radiol 19: 1-8, 2012
3. Yutaka Kai, Yuki Ohmori, Masaki Watanabe, Yasuyuki Kaku, Motohiro Morioka, Teruyuki Hirano, Shigetoshi Yano, Takayuki Kawano, Jun-ichiro Hamada, Jun-ichi Kuratsu. A 6-Fr guiding catheter (Slim Guide[®]) for use with multiple micro devices. Interventional Neuroradiology 19: 7-15, 2013
4. Masaki Watanabe, Yutaka Kai, Teruyuki Hirano, Yuki Ohmori, Kiyoshi Kazekawa, Jun-ichi Kuratsu. Manual external carotid artery manipulation for failed device

advance through the stent in carotid artery stent placement. A technical note.

J Vasc Interv Neurol 6: 52-55, 2013

5. Shoji Honda, Yutaka Kai, Masaki Watanabe, Teruyuki Hirano, Koichirou Usuku, Jun-ichi Kuratsu, Yukio Ando. The Cooperative Attempt of teLestroke-based Drip and ship Emergent Referral - the Aso (CALDERA) model. Journal of Neurological Disorders & Stroke 2: 1046-1051, 2014
6. 甲斐 豊. まるごと一冊！脳梗塞, 外科療法と血管内治療、脳血栓回収療法、Brain Nursing 夏季増刊号. メディカ出版, 東京, 203-206, 2012
7. 甲斐 豊. まるごと一冊！脳梗塞, 外科療法と血管内治療、頸動脈ステント留置術、Brain Nursing 夏季増刊号. メディカ出版, 東京, 187-191, 2012
8. 甲斐 豊. 破裂脳動脈瘤治療における開頭クリッピング術および血管内コイルリング術の一年後の転機. 分子脳血管病 12 : 75 - 79, 2013
9. 本田 省二, 甲斐 豊, 平野 照之, 宇宿 功市郎, 渡邊 聖樹, 安東 由喜雄, 倉津純二. スマートフォンを用いた脳卒中遠隔医療態勢の構築—阿蘇モデル—. 脳卒中 36(1), 16-22, 2014

〔学会発表〕(計 11 件)

1. Yutaka Kai, Yuki Ohmori, Takayuki Kawano, Jun-ichi Kuratsu. Dissecting aneurysms of the vertebral artery –angiographic pattern at the dissecting site on balloon test occlusion-. The 80th AANS, 2012 April 14-18, Maimi, USA.
2. Yutaka Kai, Yasuyuki Kaku, Yuki Ohmori, Takayuki Kawano, Motohiro Morioka, Jun-ichiro Hamada, Junichi Kuratsu. A 6fr guiding catheter (Slim Guide) for use with multiple micro devices – Experimental study- The 10th meeting of Asian Australian Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology. 2012 June 14-15, Nagoya , Japan
3. Yutaka Kai, Yasuyuki Kaku, Yuki Ohmori, Takayuki Kawano, Motohiro Morioka, Jun-ichiro Hamada, Junichi Kuratsu. A 6fr guiding catheter (Slim Guide) for use with multiple micro devices – Clinical study- The 10th meeting of Asian Australian Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology. 2012 June 14-15, Nagoya , Japan
4. Yutaka Kai, Yuki Ohmori, Takayuki Kawano, Jun-ichi Kuratsu. Dissecting aneurysms of the vertebral artery –angiographic pattern at the dissecting site on balloon test occlusion-

The 4th annual international congress of cardiology. 2012 December 3-5, Guangzhou, China

5. Yutaka Kai, Shoji Honda, Masaki Watanabe, Teruyuki Hirano, Koichirou Usuku, Yukio Ando, Jun-ichi Kuratsu. Cooperative Attempt of teLestroke based Drip & ship type Emergent Referral: Aso model (CALDERA) 82th AANS, 2014 April 4-5, San Francisco, USA
6. 甲斐 豊, 大森雄樹, 河野隆幸, 倉津純二. コイル塞栓術後に巨大化した血栓化脳動脈瘤症例の検討. 第 41 回日本脳卒中の外科学会 2012.4.26 福岡
7. 甲斐 豊, 大森雄樹, 河野隆幸, 倉津純二. 解離性椎骨動脈瘤に対するバルーン閉塞試験により発症形式の予測は可能か? 第 37 回日本脳卒中学会 2012.4.27 福岡
8. 甲斐 豊, 大森雄樹, 河野隆幸, 倉津純二. 新しい 6 Fr ガイディングカテーテル Slim Guide の有用性の検討 -2 本のマイクロカテーテルシステムを留置するために- 第 71 回日本脳神経外科学会総会 2012.10.17 大阪
9. 甲斐 豊, 大森雄樹, 河野隆幸, 倉津純二. 遠隔診断を用いた超急性期脳梗塞治療の展望. 第 28 回日本脳神経血管内治療学会 2012.11.15 仙台
10. 甲斐 豊, 平野 照之, 宇宿 功市郎, 渡邊 聖樹, 安東 由喜雄, 倉津純二. IT 機器を用いた遠隔診断による急性期脳梗塞症例に対する Drip & ship 法の有用性 - 阿蘇モデル- 第 43 回日本脳卒中の外科学会 2014.3.13 大阪
11. 甲斐 豊, 河野隆幸, 本田 省二, 安東 由喜雄, 平野 照之, 大森雄樹, 倉津純二. 多施設間での IT 機器を用いた遠隔診断による急性期脳梗塞症例に対する drip & ship 法の試み 第 30 回日本脳神経血管内治療学会 2014.12.6 横浜

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：

出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

甲斐 豊 (Kai Yutaka)
熊本大学・医学部附属病院・教授
研究者番号：30322308

(2) 研究分担者

倉津 純一 (Kuratsu Jyunichi)
熊本大学・大学院生命科学研究部・教授
研究者番号：20145296

矢野 茂敏 (Yano Shigetoshi)
熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授
研究者番号：60332871

大森 雄樹 (Omori Yuki)
熊本大学・医学部附属病院・非常勤診療医
師
研究者番号：60599116