

〈特集:脳血管攣縮の病態と治療〉

破裂脳動脈瘤に対するウロキナーゼ 脳槽灌流療法

井出 渉、佐々木雄彦、和田啓二、中村順一
末松克美*

Urokinase cisternal irrigation for ruptured cerebral aneurysm

Wataru IDE, Takehiko SASAKI, Keiji WADA, Jun-ichi NAKAMURA
Katsumi SUEMATSU*

Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, Japan and
*Hokkaido Brain Research Foundation, Sapporo, Japan.

Summary : In attempt to dissolve the cisternal clot early and to reduce occurrence of the cerebral vasospasm, continuous cisternal irrigation was applied in patients with subarachnoid hemorrhage due to ruptured cerebral aneurysm.

Ventricular catheter and cisternal draining catheter were positioned at the time when clipping of aneurysm was performed. Occasionally intrasylvian catheter was positioned simultaneously, when sylvian cistern was packed with thick clot. Irrigation solution with Urokinase (Plaminogen activator) is infused from sylvian and/or ventricular catheter while bloody CSF is withdrawn from cisternal draining catheter within 7th postoperative day.

Clots in perimesencephalic cistern, sylvian vallicula were well dissolved and removed by ventricular-cisternal irrigation, but insular cisternal clots were washed out more effectively in combination with sylvian-cisternal irrigation.

Cisternal irrigation seemed to reduce occurrence or severity of cerebral vasospasm.

Key words :

- ventricular-cisternal irrigation
- sylvian-cisternal irrigation
- vasospasm
- washout of cisternal clots
- deactivation of spasmogenic agent

1. はじめに

破裂脳動脈瘤に対して、術後、脳槽内の血腫を洗浄するための脳槽内灌流療法は多くの施設で報告されており¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾、我々も1985年より主に Hunt & Kosnik 分類で grade III・IV の破裂脳動脈瘤重症例に対してウロキナーゼ脳室・脳槽灌流法を施行し、その脳血管攣縮に対する有用性を報告してきた¹⁾⁸⁾。

脳血管攣縮の治療手段としての髄腔内灌流法の報告は文献的には、金子ら²⁾の乳酸加リンゲル液を用いての間歇的脳底槽反復洗浄法にはじまるが、近年では本療法の

髄腔内の血腫の washout という面だけではなく、諸々の薬剤を灌流液に用いることによって spasmogenic agent の deactivation を計るという面からも施行されてきている⁶⁾⁷⁾。本稿では我々の行っている具体的方法を紹介し、それらの問題点と今後の本法の展望について文献的考察を加え検討した。

2. 対象と方法

原則として anterior circulation の破裂脳動脈瘤急性期手術例 (72時間以内) で、Hunt & Kosnik の重症度分類 III・IV であり、CT 上は Fisher 分類の III と脳実質内

出血を除くⅣの症例である。

灌流液は、ソリタ (シミズ) 500ml に Gentamicin 10mg、NaHCO₃ (メイロン) 10ml を加え、PH は髄液とほぼ同等になるようにし、ウロキナーゼ濃度は初期は12~48 IU/ml、最近では120 IU/ml にて行っている。

1) 脳室-脳槽灌流法

(Ventricular-cisternal irrigation)

灌流液の注入は側脳室カテーテルより、1日量500~2000 ml とし、流出は prepontine cistern 内に留置した脳槽カテーテルから行う。注入側の脳室ドレナージの先端は外耳孔より15~20 cm の高さで開放し、排出側の脳槽ドレナージの高さは外耳孔に保ち、頭蓋内圧を0~20 cm 水柱の間に保つようにして、予期せぬ頭蓋内圧亢進等に対処できるように配慮した。また tight な血腫がクモ膜下腔に満ちている状態では脳室系と脳槽系の交通路が遮断されている可能性が高く、脳室から脳槽へ安全に灌流液を導くために lamina terminalis を開放した (Fig.1)。

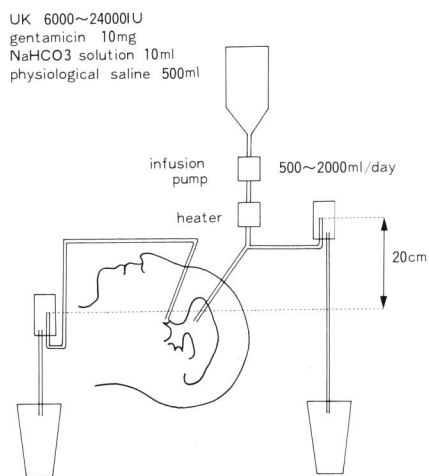


Fig.1 Schema of ventricular-cisternal irrigation with Urokinase for subarachnoid clots.

2) シルヴィウス裂-脳槽灌流法

(Sylvian-cisternal irrigation)

開頭側の distal sylvian fissura の血腫内にカテーテルを留置し、灌流液を上記の脳室カテーテルと同様の方法で注入する。この際、sylvian fissura の血腫は無理して除去せずに、血腫内にトンネルを作る要領でカテーテルが十分に distal sylvian fissura に入るようにし、閉頭前に試験的に灌流し、灌流液の流入出がスムーズであるこ

とを確認しておく。術中の血腫除去は周囲組織や血管の損傷のない程度にとどめ、灌流液の循環を促進させる目的で、vallecula 近傍まで cistern を十分に解放し、Liliquist's membrane も広範に切開しておく。

灌流期間は、排出髄液のヘモグロビン値および CT 上の各々の脳槽の CT number を経時的に測定し参考に行っているが、原則として第7病日まで施行するようにしている。

3. 結果

先ず代表的な症例を紹介する。

1) 脳室-脳槽灌流法

61才女性。破裂前交通動脈瘤の症例で、搬入時 Hunt & Kosnik Grade III、CT 上の SAH は Fisher の Group III であった。発症後12時間で動脈瘤のクリッピングを施行し脳室および脳槽ドレナージの留置を行った。Lamina terminalis は術中開放した。術前の CT (day 0) と day 2、day 5 の CT を Fig.2 に示す。

perimesencephalic cistern と rt.sylvian fissura 近位部の血腫の消退は良好であるが、insular cistern の血腫は残存している。

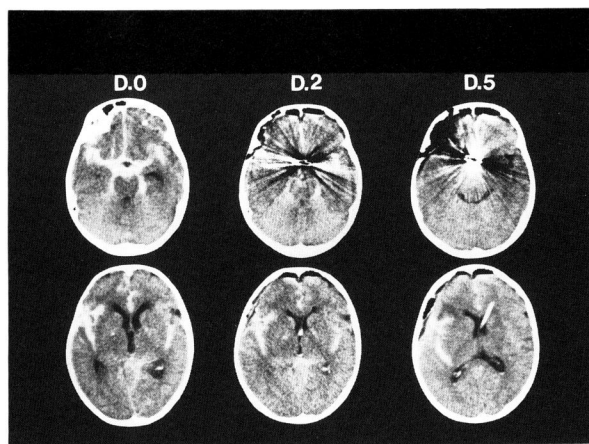


Fig.2 Case with ruptured A-com aneurysm.

Serial CT showed that clots of perimesencephalic cistern was dissolved by ventricular-cisternal irrigation with Urokinase, but insular cisternal clots remained.

2) シルヴィウス裂-脳槽灌流法

57才女性。破裂前交通動脈瘤の症例で、搬入時 Hunt & Kosnik Grade III、CT 上 SAH は Fisher の Group III を呈した。発症後9時間で動脈瘤のクリッピングとともに、右側脳室、右シルヴィウス裂、橋前~迂回槽に各々

ドレナージを留置した。術中 lamina terminalis は開放した。Fig.3 は本症例の経時的 CT であるが、脳幹周囲の血腫は速やかに消失し、シルヴィウス裂の血腫も近位部から洗い流されていることが判る。day 6 には両側シルヴィウス裂の末梢部に血腫を残すのみで、前 2/3 の血腫は消失した。

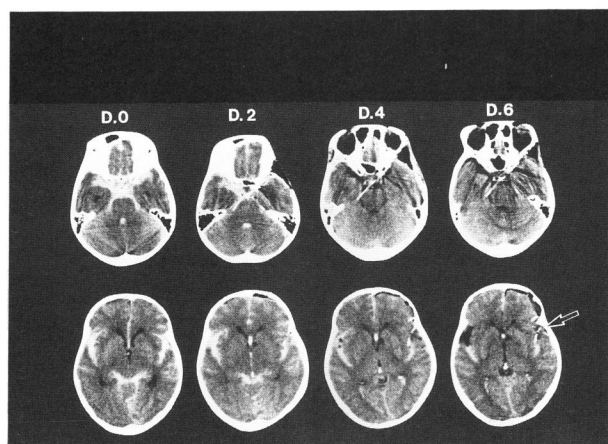


Fig.3 Case with ruptured A-com aneurysm. Serial CT showed that clots of perimesencephalic cistern and insular cistern were dissolved by ventricular-cisternal irrigation combined with Sylvian-cisternal irrigation. Arrow indicates the catheter in Sylvian fissura.

3) 脳槽内 C T 値の推移

前出のシルヴィウス-脳槽灌流法を行った症例の経時的脳槽内 C T 値の推移をグラフに表したものが Fig.4 である。搬入時の各脳槽内の CT 値を 100 として、経時的

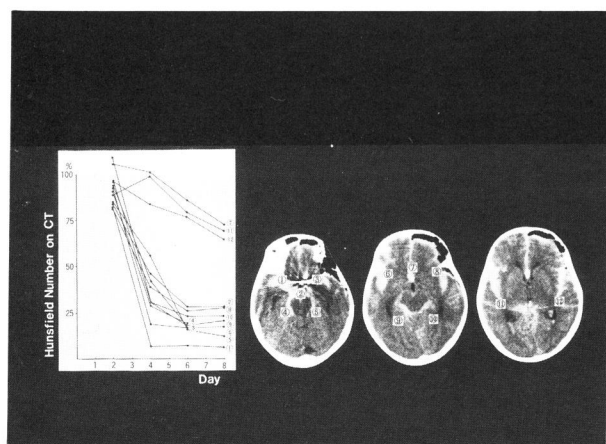


Fig.4 Serial CT numbers of each cisterns are shown after Urokinase cisternal irrigation. The number of the perimesencephalic cistern and proximal Sylvian fissural and interhemispheric clots delayed dissolving.

的に同脳槽内の CT 値を % で表示した。灌流により、シルヴィウス裂末梢と半球間裂深部を除いて各脳槽内の CT 値は急激に減少し、day 6 以内に洗い流しが、ほぼ完了することが示された。

以上のように、脳槽灌流法はクモ膜下血腫の早期排出に有効であり、本法で早期にクモ膜下腔の血腫の排出が得られた症例では、脳血管攣縮の発生は少なく程度も軽かった。脳室-脳槽灌流法でも脳幹周囲およびシルヴィウス裂近位部の血腫の排出は良好であるが、シルヴィウス裂遠位部の血腫の排出には、シルヴィウス-脳槽灌流法を併用するとより有効であった。片側シルヴィウス裂からの灌流液注入によっても、対側シルヴィウス裂前半部の血腫排出は早期に可能であったが、残存した末梢部の血腫による脳血管攣縮発生に対する影響は不明である。

4. 考 察

本法の目的は、脳槽内血腫の早期排出と、それとともなう spasmogenic agent の生成抑制であるが、一部では灌流液内容に工夫を加え、spasmogenic agent の deactivation を試みている者もある⁶⁾⁷⁾。

そこで本稿では、早期に安全に脳槽内血腫を排出するための要点を我々の経験から検討するとともに、spasmogenic agent の deactivation という観点からの本法の可能性についても考察する。

1) 脳槽内血腫の早期排出について

脳槽灌流法施行例について我々はすでに第 3 病日以内の可及的早期にクモ膜下腔の血腫を軽減することが、脳血管攣縮発現の予防に重要であることを報告してきた¹⁾⁸⁾。このように早期に血腫を溶解するためには、灌流液の組成とその灌流経路が問題となる。

まず灌流液であるが、我々は plasminogen activator であるウロキナーゼを灌流液に用いているが、臨床応用例としては吉田ら⁵⁾がはじめて報告している。灌流に用いるウロキナーゼの至適濃度について、彼等は Chandler's loop を用いた人工血栓モデルの基礎実験より、150IU/ml としており⁹⁾、また佐々木らの検討では 120IU/ml であり⁷⁾、諸家により多少の相違がある。一方、松田ら¹⁰⁾はウロキナーゼの不均一な分子量を問題としており、150IU/ml では、その分子量の高低にかかわらず血栓溶解効果を得られるが、低濃度の場合には高分子量のウロキナーゼのみが作用していることを示唆してい

る。我々は当初、12~48IU/ml の低濃度にて本法を施行していたが、現在は佐々木らと同様、120IU/ml で行い、脳槽内の血腫が低濃度の場合に比べ、より早期に溶解排出される印象を受けている。しかし、実際に血腫由来の plasminogen が、髄腔内にどれくらい存在するのか、個々の症例により異なっていると思われ⁷⁾、その至適濃度の決定については議論のあるところと思われる。しかし我々の用いている120IU/ml というウロキナーゼ濃度は臨床経験からみると安全に施行でき、ウロキナーゼが高濃度であることによる合併症は経験していない。

またウロキナーゼの血中半減期は15分と言われており¹⁰⁾、本法による髄腔内の濃度を一定に保つには、間歇的に灌流するよりも持続的に灌流するほうが望ましい。

近年、ウロキナーゼとは違い、fibrin に親和性を持つ tissue-type plasminogen activator (t-PA) が注目されており、Findlay ら¹¹⁾は、monkey を使った脳血管攣縮モデルにおいて、その脳槽内注入の安全性と有用性を報告している。また Alksne ら¹²⁾は pig を使った脳血管攣縮モデルにて plasmin の脳槽内注入による delayed subarachnoid clot lysis が脳血管の intimal proliferation を抑制させることを指摘しており、将来的にこれらの血栓溶解剤の脳槽内灌流法における適用が考えられる。特に t-PA はその作用機序から現在用いられているウロキナーゼに比べ、より安全かつ有効に脳槽内血腫排出を可能にするものとして期待ができる。

次に灌流経路の問題であるが、従来報告では脳槽-脳槽灌流法、脳室-脳槽灌流法に大きく分けられる。我々の脳室-脳槽灌流法では lamina terminalis を解放しているが、lamina terminalis を開放せずに、中脳水道・第4脳室を経て、クモ膜下腔を広く灌流すべきであるとする意見もある¹³⁾。しかし本法の対象となるようなクモ膜下血腫が厚く、tight な症例では、その間の随液腔の交通性が充分とは言えない症例が多く、安全性の確保のため lamina terminalis を開放することは必要と考えられる。lamina terminalis の開放による灌流液の短絡化を指摘するものもあるが、排出側のドレナージを Liliquest's membrane を広く開放し、その下方に充分深く挿入すること、および灌流を行う脳槽のクモ膜を広く開放して灌流液の流入を促すことにより我々の経験からは perimesencephalic cistern の血腫の消退は良好であった。しかし、insular cistern の血腫は残存することが多く、正常髄液の灌流路から考えると灌流液の組成を変えても解決

する問題ではなく新たな工夫を要する。一つには脳底槽と sylvian fissura の間に交通性をつけることであるが、佐々木⁷⁾らは両側の sylvian fissura に流入用のカテーテルを留置して灌流を施行しており、我々も sylvian fissura の CT number が高い症例は脳室-脳槽灌流法に加え開頭側の sylvian fissura に流入用のカテーテルを留置し灌流することにより良好な結果を得ている。対側にもカテーテルを留置するのは、より確実な方法と考えられるが、我々の経験では術中に対側の valecula まで cistern を十分に解放することにより、ある程度の効果をあげている。しかしながら現在の所、対側まで開頭を要するか否かの結論を導くまでの経験はなく、今後の検討課題としたい。

2) spasmogenic agents の deactivation の点について

血腫の washout に加え spasmogenic agent の deactivation を目的とした脳槽内灌流法の臨床例としては Kodama⁵⁾、佐々木ら⁷⁾の報告がある。彼等は spasmogenic agent と考えており free radical の発生源でもある oxyhemoglobin を分解する ascorbic acid を灌流液に加え、平均9.6日の長期間灌流法を施行し脳槽内血腫の洗浄に加え、spasmogenic agent の deactivation をも試みている。Fernandez ら¹⁵⁾はクモ膜下腔に一定量以上の血腫 (hemoglobin) が一定時間以上存在することが、脳血管攣縮の発生に重要であるとしており、脳血管攣縮の起因物質として Hemoglobin を重要視する報告が多い。一方、White ら¹⁴⁾はクモ膜下出血の患者においては、血性髄液の血管に対する収縮能と hemoglobin 量には相関性が認められないとし脳血管攣縮における hemoglobin の役割を疑問視している。このように hemoglobin と脳血管攣縮の関係については未だ結論が得られていない部分が多く、脳槽灌流法も脳槽内血腫の早期排出に有効で脳血管攣縮の発生および、その程度を軽減していると考えられるものの、その詳細な機序については全く不明と言わざるを得ない。したがって、本法による spasmogenic agent の deactivation の効果という点についても今後の研究課題であると思われる。

文 献

- 1) Alksne JF, Branson PJ, Bailey M : Modification of experimental post-subarachnoid hemorrhage vasculopathy with intracisternal plasmin. Neurosurgery 23 : 335-337, 1988

- 2) Fernandez E, Maira G, Pallini R, Puca A : Vasoconstriction of the basilar artery in rabbits : The vasoconstrictor activity of blood, CSF, and blood-CSF mixtures incubated for varying periods of time. *Neurochirurgica* 30 : 168-171, 1987
- 3) Findlay JM, Weir BKA, Gordon P, Grace M, Baughman R, Pharm D : Safety and efficacy of intracranial thrombolytic therapy in a primate model of cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 24 : 491-498, 1989
- 4) 井出 渉, 佐々木雄彦, 松崎隆幸, 武田利兵衛, 岡田好生, 下道正幸, 高坂研一, 岡 亨治, 佐土根 朗, 鈴木知毅, 田中靖通, 中村順一, 末松克美 : 破裂脳動脈瘤重症例に対するウロキナーゼ脳室・脳槽灌流法の有用性. *脳卒中の外科* 17 : 340-344, 1989
- 5) 井出 渉, 佐々木雄彦, 和田啓二, 中川原讓二, 橋本郁郎, 宇佐美卓, 伊藤民雄, 橋本 透, 中村順一, 末松克美 : 破裂脳動脈瘤重症例に対する脳室・脳槽ウロキナーゼ灌流法の有用性. 第5回スパズム・シンポジウム抄録集 : 7, 1989
- 6) 金子満雄, 保坂泰昭, 古賀博明 : 重症破裂脳動脈瘤症例に対する超早期手術の経験 (発症8時間以内の手術) -特に脳底槽反復洗浄法併用の利点-. *Neuro Med Chir (Tokyo)* 20 : 915-921, 1980
- 7) 金子満雄 : クモ膜下腔血腫洗浄法, その1 -灌流洗浄法-. *The Mt. Fuji Workshop on CVD* 1 : 46-49, 1983
- 8) Kodama N, Sasaki T, Watanabe Z, Yamanobe K, Sato M: Prevention of vasospasm -Cisternal irrigation therapy with urokinase and ascorbic acid-. *Intracranial Aneurysms* : Nishimura, Tokyo, 1986, pp228-230
- 9) 松岡好美, 鈴木俊久, 西村周郎 : クモ膜血腫洗浄法, その2 -脳室・脳槽灌流法-. *The Mt. Fuji Workshop on CVD* 1 : 50-54, 1983
- 10) 松田 保, 小川原 緑, 平林直子, 関 俊子 : 種々のウロキナーゼ製剤の血栓溶解能の比較-Chandler's loop法を用いた検討-. *臨床と研究* 55 : 329-331, 1978
- 11) 佐々木達也, 山野辺邦美, 佐藤昌宏, 児玉南海雄 : 脳血管攣縮の予防-UK (ウロキナーゼ) および AsA (アスコルビン酸) による脳槽灌流法-. *スパズムシンボ講演集脳血管攣縮* 4, 中外医学社, 東京, 1989, pp200-210
- 12) 吉田康成, 林 龍男, 天羽正志, 阿波根朝光, 楠野幸次, 宇野俊郎, 荻野武裕, 小林博雄, 柴田憲男, 植木茂年 : 破裂脳動脈瘤急性期手術での plasminogen activator (ウロキナーゼ) による髄腔内灌流療法. *Neuro Med Chir (Tokyo)* 23 : 659-666, 1983
- 13) 吉田康成, 植木茂生, 高橋愛一郎, 高木博敬, 鳥越啓隆, 工藤純夫 : ウロキナーゼ髄腔内灌流法 その基礎と臨床. *Neuro Med Chir (Tokyo)* 25 : 989-997, 1985
- 14) 上出延治, 滝上真良, 端 和夫 : 積極的凝血塊除去と脳室脳槽灌流 (ウロキナーゼ) を原則とした治療方針における予防効果. *スパズムシンボ講演集脳血管攣縮* Vol. 4, 中外医学社, 東京, 1989, pp227-239
- 15) White RP, Macleod RM, Muhlbauer MS : Evaluation of the role hemoglobin in cerebrospinal fluid plays in producing contraction of cerebral arteries. *Surg Neurol* 27 : 237-242, 1987