

III. 脑出血

概 説

脳卒中による死亡率は1965年頃をピークとし、その後は低下している。その最も大きな要因は脳出血による死亡率の低下で、それは1960年から始まっている¹⁾。国際的にみると、わが国の特徴は脳卒中死亡率が1965年の時点で世界一高く、なおかつその中で脳出血死亡率が非常に高いことが特徴であった²⁾。その後、高血圧治療の普及や食生活の改善などにより、脳出血死亡率は劇的な低下をきたし、1975年には脳出血死亡率が脳梗塞死亡率よりも低くなった。脳出血死亡率の低下は1980年代まで続いたが、その後は大きな変化はなく横ばいの状態で現在に至っている。脳卒中発症率は福岡県久山町の罹患率の研究で明らかとなり、わが国においても脳出血発症が脳梗塞よりも少ないことが示された³⁾。全県を対象とした秋田県の発症登録と国際的な脳卒中発症頻度の比較のまとめから、わが国の脳卒中の特徴は発症頻度が欧米諸外国と比較すると同じか低いにもかかわらず、脳出血が占める頻度が2～3倍高いことである^{4, 5)}。また、最近の10年間では脳出血の発症頻度に大きな変動はみられないが、脳出血患者の46%は高血圧の治療中、24%は未治療者から発症していた⁶⁾。また、正常血圧とされる最高血圧140mmHg以下であっても、120mmHg以上であると、至適血圧120mmHg以下に比べると発症頻度が有意に高いことが報告されており⁷⁾、高血圧患者を健診などにより見逃さずにピックアップし、『高血圧治療ガイドライン』⁸⁾に沿ったより厳格な血圧の管理を行うことが重要である。

脳出血に対する外科治療の取り組みはわが国で早くから行われており、多数の症例を対象とした研究が1970年代から始まっている⁹⁻¹¹⁾。その中でも特筆すべきは脳卒中の外科研究会が共同研究により高血圧性脳出血の神経学的重症度とCT分類¹²⁾をまとめたことで、これにより一定基準にしたがって脳出血の治療法、治療成績を論じることが可能となり、金谷らの大規模研究へと発展する基礎となった。その後、定位的血腫吸引除去術が普及し治療の新しい流れができたが、治療法の選択について組織立った研究は少なく、脳出血の外科治療の救命効果は確認されているが、未だ機能回復についてrandomized controlled trial(RCT)に基づいた研究は今回の改訂までの間においても新たな研究が少なく、脳出血の手術適応は確立されていない。近年、脳出血の手術療法について多数の症例を対象とした国際共同研究¹³⁾が行われたが、研究プランそのものが手術適応を明らかにすることを目指したのではなく、今回のガイドラインにおいても手術適応を明確にするには至っていない。

引用文献

- 1) 厚生統計協会. 国民衛生の動向. 厚生 の指標 2001 ; 48 : 406-413
- 2) 上島弘嗣. 【脳卒中の予防に向けて】 脳卒中の国際比較 わが国の脳卒中死亡率・罹患率とその特徴. 老年病予防 2002 ; 1 : 10-15
- 3) 藤島正敏. 高齢者の心血管病 久山町研究から. 日本老年医学会雑誌 1999 ; 36 : 16-21
- 4) Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types : results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration. Stroke 1997 ; 28 : 491-499

- 5) 鈴木一夫.【脳卒中の予防に向けて】 日本の脳卒中の特徴. 老年病予防 2002 ; 1 : 16-22
- 6) 鈴木一夫.【脳血管障害と高血圧治療】 脳卒中予防における高血圧治療の位置づけ. 血圧 2002 ; 9 : 871-877
- 7) 鈴木一夫, 坂本哲也.【インターベンション時代の脳卒中学(改訂第2版) 超急性期から再発予防まで】脳血管障害各論 脳内出血 脳内出血(高血圧性脳出血)総論 脳内出血の臨床疫学的研究. 日本臨床 2006 ; 64 : 315-319
- 8) 高血圧治療ガイドライン作成委員会:高血圧治療ガイドライン2004. 日本高血圧学会, 東京, 2000 ; pp14
- 9) Kanaya H, Saiki I, Ohuchi T, Kamata K, Endo H, Mizukami M, et al. Hypertensive Intracerebral Hemorrhage in Japan : Update on Surgical Treatment.Hypertensive Intracerebral Hemorrhage. New York : Raven Press ; 1983. p.147-163
- 10) 金谷春之. 高血圧性脳出血の治療の現況 全国調査の成績より. 脳卒中 1990 ; 12 : 509-524
- 11) Kanaya H, Kuroda K. Chap. 18 Development in neurosurgical approaches to hypertensive intracerebral hemorrhage in Japan. In : Kaufman HH, ed. Intracerebral Hematomas. New York : Raven Press ; 1992. p.197-209
- 12) 金谷春之, 湯川英機, 伊藤善太郎, 他. 高血圧性脳出血における新しいNeurological Grading およびCTによる血腫分類とその予後について. 高血圧性脳出血の外科Ⅲ 1978 : 265-270
- 13) Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH) : a randomised trial. Lancet 2005 ; 365 : 387-397

1. 脳出血の予防

推 奨

1. 高血圧症に対して、降圧療法が推奨される(グレードA)。
2. 緑黄色野菜や果物を毎日適量摂取することが推奨される(グレードB)。
3. 血中 γ GTP値が異常値に至る過剰な飲酒を控えることが推奨される(グレードB)。
4. 低コレステロール血症に対して、背景の肝機能障害の是正や合併高血圧症に対する降圧療法が推奨される。スタチンによる脂質改善療法は脳出血の発症率を増加させないが、脳出血既往例に対しては慎重投与すべきである(グレードB)。
5. 抗血栓療法中は、抗血栓薬の適正用量を使用し、併用療法は適否を熟考し、合併高血圧症を管理することが推奨される(グレードB)。

●エビデンス

脳出血発症予防には、生活習慣改善を目的とした集団的介入、高血圧症など高リスク群への介入による発症予防、脳卒中既往患者における再発予防があり、個人の疾患予防に対するアドヒアランスが重視される。

血圧値が高いほど脳出血発症率は上昇し、高血圧は脳出血の多いアジア人では最重視すべき危険因子である^{1, 2)}(Ⅱb)。降圧療法による脳卒中発症予防および再発予防の有用性はメタアナリシスで確認されており³⁾(Ⅰa)、PROGRESS研究は脳卒中既往症例に対する降圧療法により脳出血発症率が半減したことを示した⁴⁾(Ⅰb)。また脳出血発症のリスクとして血圧の早朝サージが示され⁵⁾(Ⅱa)、24時間にわたる厳格な降圧療法が推奨される理由となる。

疫学調査のメタアナリシスは、脳卒中発症率が緑黄色野菜・果物を多く摂取する群では減少したことを示した⁶⁾(Ⅱb)。日本人においては毎日果物を摂取する習慣があると脳出血発症率が低かった⁷⁾(Ⅱb)。

過剰な飲酒は血圧を上昇させ、肝機能障害から凝固因子産生低下と低コレステロール血症に至り脳出血のリスクを上昇させると考えられている^{8, 9)}(Ⅱb)。また、飲酒過多による肝機能障害の指標である γ GTP値上昇を呈する群では、血圧値や脂質値にかかわらず脳出血発症が増加した¹⁰⁾(Ⅱb)。

低コレステロール血症は脳出血を増加させることが危惧されるが、そのものが脳出血の危険因子であるというよりも、コレステロール低値に高血圧が合併してはじめてリスクになることが示された¹⁰⁾(Ⅱb)。しかし、血清コレステロール値を補正して脳出血発症率を減少させた臨床成績はない。

脂質異常症に対してスタチンによる脂質改善療法が脳出血を増加させないとするメタアナリシス結果が示されたが¹¹⁾(Ⅰa)、SPARCL研究を含めた解析によると脳卒中既往例に

対する脂質改善療法が脳出血を増加させた^{12, 13)} (Ia)。しかし、LDLコレステロール低下度と脳出血発症率とは相関がなかった¹⁴⁾ (Ib)。男性、高齢者、高血圧症例、特に脳出血既往例に対する脂質改善薬は慎重投与すべきであり、降圧療法が対応可能な方策となる¹⁵⁾ (Ib)。

抗血栓療法中の脳出血発症頻度の増加および発症後の重篤化が危惧され、抗血小板薬の2剤併用や抗凝固薬との併用を長期に行うときはその抗血栓作用と出血性合併症を考慮すべきである¹⁶⁾。再発リスクの高い脳卒中既往例ほど併用療法は慎重に行うべきであり、ワルファリン強度の適正化と降圧療法の適否を考慮すべきである^{17, 18)} (Ia)。

血液透析を要する慢性腎不全のみならず¹⁹⁾、糸球体濾過量低下を示す慢性腎疾患は、年齢や性別、血圧値や降圧薬の使用、左心室肥大や心房細動の合併、糖尿病、脂質値や脂質改善薬の使用、抗血栓療法の有無などに独立して脳内出血のリスクを増加させる²⁰⁾ (IIa)。しかし、PROGRESSサブ解析で慢性腎疾患症例にAngiotensin converting enzyme inhibitor (ACE阻害薬)による降圧療法が脳卒中再発を予防した報告はあるが²¹⁾、腎保護治療が脳出血発症を減少させたという臨床報告はない。

糖尿病は脳卒中発症を増加させるが、脳出血を1型糖尿病は増加させ、2型糖尿病は増加させなかった²²⁾ (IIa)。インスリンなどの血糖降下薬やインスリン抵抗性改善薬による糖尿病治療が脳出血を予防できたという報告はないが²³⁾、合併高血圧症に対する降圧療法は推奨される²⁴⁾ (Ib)。

脳梗塞急性期MRIで発見された無症候性微小脳出血(microbleeds)は、日本人においては脳卒中、特に症候性脳内出血発症の危険因子になる^{25, 26)} (IIa)。しかし、降圧療法の有効性、抗血栓療法の適否や薬剤選択に関する臨床研究は少ない。

後期高齢者に多く発症する脳アミロイドアンギオパシーによる非高血圧性脳内出血の特異的な予防策を検討した臨床報告はない。

引用文献

- 1) Zia E, Hedblad B, Pessah-Rasmussen H, Berglund G, Janzon L, Engstrom G. Blood pressure in relation to the incidence of cerebral infarction and intracerebral hemorrhage. Hypertensive hemorrhage : debated nomenclature is still relevant. Stroke 2007 ; 38 : 2681-2685
- 2) Kim HC, Nam CM, Jee SH, Suh I. Comparison of blood pressure-associated risk of intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage : Korea Medical Insurance Corporation Study. Hypertension 2005 ; 46 : 393-397
- 3) Zhang H, Thijs L, Staessen JA. Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. Hypertension 2006 ; 48 : 187-195
- 4) PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001 ; 358 : 1033-1041
- 5) Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline : the Ohasama study. Hypertension 2006 ; 47 : 149-154
- 6) Dauchet L, Amouyel P, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of stroke : a meta-analysis of cohort studies. Neurology 2005 ; 65 : 1193-1197
- 7) Sauvaget C, Nagano J, Allen N, Kodama K. Vegetable and fruit intake and stroke mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. Stroke 2003 ; 34 : 2355-2360

- 8) Reynolds K, Lewis LB, Nolen JDL, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke : a meta-analysis. *JAMA* 2003 ; 289 : 579-588
- 9) Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Fujishima M. The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population. The Hisayama Study. *Stroke* 1995 ; 26 : 368-372
- 10) Ebrahim S, Sung J, Song YM, Ferrer RL, Lawlor DA, Smith GD. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction : Korean national health system prospective cohort study. *BMJ* 2006 ; 333 : 22
- 11) Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis : systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004 ; 35 : 2902-2909
- 12) The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *New Engl J Med* 2006 ; 355 : 549-559
- 13) Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, Sillesen H, Rudolph AE, Callahan A 3rd, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack : the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2007 ; 38 : 3198-3204
- 14) Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2008 ; 39 : 497-502
- 15) Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A 3rd, Hennerici M, Sillesen H, Zivin JA, Welch KMA, on behalf of the SPARCL Investigators. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008 ; 70 : 2364-2370
- 16) Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy : Recent data and ideas. *Stroke* 2005 ; 36 : 1588-1593
- 17) Lip GY, Frison L, Grind M, on behalf of the SPORTIF Investigators. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007 ; 28 : 752-759
- 18) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH) : randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 ; 364 : 331-337
- 19) Iseki K, Fukiyama K. Clinical demographics and long-term prognosis after stroke in patients on chronic haemodialysis. The Okinawa Dialysis Study (OKIDS) group. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 1808-1813
- 20) Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB. Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke : the Rotterdam Study. *Stroke* 2007 ; 38 : 3127-3132
- 21) Perkovic V, Ninomiya T, Arima H, Gallagher M, Jardine M, Cass A, et al. Chronic kidney disease, cardiovascular events, and the effects of perindopril-based blood pressure lowering : data from the PROGRESS study. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2766-2772
- 22) Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, Li TY, Manson JE, Logroscino G, et al. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes : the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 1730-1735
- 23) UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. *BMJ* 1998 ; 317 : 703-713
- 24) Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke : Results

from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04).
Stroke 2007 ; 38 : 865-873

- 25) Naka H, Nomura E, Takahashi T, Wakabayashi S, Mimori Y, Kajikawa H, et al. Combinations of the presence or absence of cerebral microbleeds and advanced white matter hyperintensity as predictors of subsequent stroke types. AJNR Am J Neuroradiol 2006 ; 27 : 830-835
- 26) Naka H, Nomura E, Wakabayashi S, Kajikawa H, Kohriyama T, Mimori Y, et al. Frequency of asymptomatic microbleeds on T2*-weighted MR images of patients with recurrent stroke : association with combination of stroke subtypes and leukoaraiosis. AJNR Am J Neuroradiol 2004 ; 25 : 714-719

2. 高血圧性脳出血の非手術的治療

2-1. 止血薬の投与

推 奨

1. 通常の高血圧性脳出血急性期で血液凝固系に異常がない場合、血液凝固因子を含めた血液製剤の投与は推奨できない(グレードC2)。
2. 高血圧性脳出血であっても血小板や血液凝固系の異常を合併し出血傾向が認められる症例では、病態に応じて血小板、プロトロンビン複合体、新鮮凍結血漿などの血液製剤の投与を考慮すべきである(グレードC1)。
3. 脳出血急性期に対して血管強化薬、抗プラスミン薬の使用は十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

●エビデンス

脳出血急性期における遺伝子組換え活性型凝固第Ⅶ因子(rFVIIa)の有用性が、まず2つの小規模試験^{1, 2)}および中規模試験³⁾にて検討された。後者の中規模試験では発症3時間以内の脳出血患者399人をプラセボ群とrFVIIaとに無作為に割り当てたところ、rFVIIa投与により有意に出血量の増大が抑制され、死亡率が低下し、発症90日後の機能障害レベルが改善した(Ib)。続く第Ⅲ相大規模試験では⁴⁾、841人が無作為二重盲検法にて4時間以内にrFVIIaまたはプラセボを投与された。rFVIIa投与はプラセボに比較して有意に脳出血の増大を抑制し、出血15日目の機能的介護度および神経学的障害度を改善させたが、一次エンドポイントである90日目の死亡および重篤な後遺症(mRSで5～6)の頻度は改善しなかった(Ib)。

脳出血の主因が高血圧性であっても血小板や血液凝固系の異常を合併し出血傾向が認められる症例では、それぞれの病態に応じて血小板、プロトロンビン複合体、新鮮凍結血漿などの血液製剤の投与を考慮する^{5, 6)}。

脳出血急性期に血管強化薬、抗プラスミン薬の使用をプラセボと比較した大規模な臨床試験はなく、小規模な比較試験⁷⁾や比較のない使用報告⁸⁾しかない⁹⁾(IIb-III)。

引用文献

- 1) Mayer SA, Brun NC, Broderick J, Davis SM, Diringer MN, Skolnick BE, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage : US phase IIA trial. Neurocrit Care 2006 ; 4 : 206-214
- 2) Mayer SA, Brun NC, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, et al. Safety and feasibility of recombinant factor VIIa for acute intracerebral hemorrhage. Stroke 2005 ; 36 : 74-79
- 3) Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med 2005 ; 352 : 777-785
- 4) Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med 2008 ; 358 : 2127-2137

- 5) Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwiecinski H, Szikora I, et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I : spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006 ; 22 : 294-316
- 6) Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults : 2007 update : a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007 ; 38 : 2001-2023
- 7) Piriyawat P, Morgenstern LB, Yawn DH, Hall CE, Grotta JC. Treatment of acute intracerebral hemorrhage with epsilon-aminocaproic acid : a pilot study. *Neurocrit Care* 2004 ; 1 : 47-51
- 8) Sorimachi T, Fujii Y, Morita K, Tanaka R. Predictors of hematoma enlargement in patients with intracerebral hemorrhage treated with rapid administration of antifibrinolytic agents and strict blood pressure control. *J Neurosurg* 2007 ; 106 : 250-254
- 9) You H, Al-Shahi R. Haemostatic drug therapies for acute primary intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 : CD005951

2. 高血圧性脳出血の非手術的治療

2-2. 血圧の管理

推 奨

1. 脳出血急性期の血圧は、収縮期血圧が180mmHg未満または平均血圧が130mmHg未満を維持することを目標に管理する(グレードC1)。
2. 外科治療を施行する場合は、より積極的な降圧が推奨される(グレードC1)。
3. 降圧薬の種類としては特に推奨できるものはないが、脳血管を拡張する可能性のある薬剤は脳圧亢進を引き起こすため慎重な投与が望まれる(グレードC1)。

●エビデンス

高血圧性脳出血急性期において降圧の有無、程度と予後について比較したrandomized controlled trial(RCT)はない。後ろ向き検定にて、降圧が良好な症例では予後が良いこと¹⁾(Ⅳ)、²⁾(Ⅱa)、血腫の増大が少ないこと³⁻⁵⁾(Ⅳ)が報告されている。また降圧は術中、術後の再出血を有意に抑制するという報告がある⁶⁾(Ⅳ)。一方、前向き観察法にて血腫の増大の有無と血圧とに相関を認めなかったという報告⁷⁻⁸⁾(Ⅱa)もある。

血腫周囲の脳血流を低下させずに血腫の増大を抑制するにはどの程度の降圧が最も有効であるのか、臨床的な予後からみた最適な降圧目標値はどれくらいなのか、についての十分な科学的データはない。

最近学会発表されたATACH試験(Antihypertensive Treatment in Acute Cerebral Hemorrhage)では、脳出血急性期の患者を対象にニカルジピンにより、収縮期血圧を170～200mmHg(第一段階)、140～170mmHg(第二段階)、110～140mmHg(第三段階)と段階的に降圧していったが、明らかな副作用や神経症状の増悪は認めなかったと報告された(論文化未)⁹⁾(Ⅰb)。またINTERACT(Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage)試験では、404例の脳出血急性期の患者を標準治療群(目標収縮期血圧180mmHg)と強化治療群(目標収縮期血圧140mmHg)とに無作為に割り当てたところ、強化治療群において出血拡大を認める割合は標準治療群に比較して有意に低かったが、最大90日までの観察期間において神経症状に有意な差は認められなかった¹⁰⁾(Ⅰb)。臨床的な予後からみた最適な降圧目標値については、今後さらなる大規模臨床試験が必要である。

脳卒中急性期に用いられる降圧薬として、硝酸薬¹¹⁾(Ⅰb)、Ca拮抗薬¹¹⁾(Ⅰb)、β遮断薬¹²⁾(Ⅰb)、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬・アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)¹¹⁾(Ⅰb)、があげられる。

硝酸薬は脳血管を拡張し脳血流量を増加させることが知られており¹³⁾脳圧を亢進させると考えられるが、臨床的に予後に影響したという報告はなく¹⁴⁾(Ⅰb)、脳血流に及ぼす影響はCa拮抗薬と同等であった¹⁵⁾(Ⅰb)と報告されている。

本邦ではニカルジピン、ニルバジピンなどのCa拮抗薬は「頭蓋内出血で止血が完成していない患者、脳卒中急性期で頭蓋内圧亢進」の患者には使用禁忌とされている。Ca拮抗薬全般による脳出血拡大、再発のリスクは、nimodipine(本邦未承認)を用いた降圧中の

心臓手術中に大出血をきたす頻度が有意に多かったこと¹⁶⁾(Ib)、急性心筋梗塞の血栓溶解療法時にCa拮抗薬(ベラパミル、ニフェジピン、ジルチアゼム)の使用症例で頭蓋内出血が有意に多かったこと¹⁷⁾(III)、などの間接的なエビデンスおよび同様な動物実験に基づいており、その機序としては血管拡張作用、抗血小板作用が示唆されている¹⁶⁾が、直接的なエビデンスはない。したがって、急性期脳出血患者に対するニカルジピンの使用制限は欧米の添付文書には記載されておらず、米国脳卒中協会や欧州脳卒中イニシアティブのガイドラインでは急性期脳出血患者へのおもな推奨薬剤として記載されている^{14, 18)}。

Nishikawaらは、頭蓋内病変のない患者47例にニカルジピンを段階的に漸増投与し、漸増ごとに投与1～2分をピークとした頭蓋内圧の亢進が認められると報告した¹⁹⁾(III)。Takenakaらは、脳血管障害患者にニカルジピンを静脈投与し、平均17.0%の脳血流量増加を報告しており、この時の血圧は低下していることから、ニカルジピンが脳血管を直接に拡張する作用が示唆されるとしている²⁰⁾(III)。一方で、前述のATACH試験⁹⁾ではニカルジピン投与によって神経学的症候の増悪は認めなかったと報告された。またNishiyamaらは、22例の脳出血患者に血腫除去術直後にニカルジピンを投与し、脳圧の亢進は認められなかったとした²¹⁾(III)が、この報告はコントロールとの比較ではなく、血腫除去術後の患者を対象にしており自然経過をみている可能性や併用した脳圧降下薬の作用を見ている可能性、初期脳圧亢進を見落としている可能性、強力な降圧による脳灌流圧低下の影響などが指摘されている。こうしたことから、ニカルジピンの脳出血急性期の降圧における有用性は確立しているとはいえず、今後慎重に検討する必要がある。

ヒドララジン、トドララジン、ブドララジン、カドララジンは「頭蓋内出血急性期」の患者には禁忌であり、またカリジノゲナーゼは「脳出血直後などの新鮮出血時」は禁忌とされている。

引用文献

- 1) Dandapani BK, Suzuki S, Kelley RE, Reyes-Iglesias Y, Duncan RC. Relation between blood pressure and outcome in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1995 ; 26 : 21-24
- 2) Meyer JS, Bauer RB. Medical treatment of spontaneous intracranial hemorrhage by the use of hypotensive drugs. *Neurology* 1962 ; 12 : 36-47
- 3) Maruishi M, Shima T, Okada Y, Nishida M, Yamane K. Involvement of fluctuating high blood pressure in the enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2001 ; 41 : 300-305
- 4) 数井誠司. 脳出血の増大 頻度, 時間的経過及び関与する因子. *循環器病研究の進歩* 1997 ; XVIII : 77-84
- 5) Isozumi K, Hori S, Tanahashi N, Shinozawa Y, Fujishima S, Aikawa N. Superacute phase blood pressure elevation may relate to massive hematoma in hypertensive putaminal hemorrhage. *Keio J Med* 1997 ; 46 : 81-84
- 6) 本藤秀樹. 脳血管障害と高血圧管理 脳出血急性期(外科の立場から). *脳卒中* 1997 ; 19 : 432-436
- 7) Jauch EC, Lindsay CJ, Adeoye O, Khoury J, Barsan W, Broderick J, et al. Lack of evidence for an association between hemodynamic variables and hematoma growth in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006 ; 37 : 2061-2065
- 8) Broderick JP, Diringer MN, Hill MD, Brun NC, Mayer SA, Steiner T, et al. Determinants of intracerebral hemorrhage growth : an exploratory analysis. *Stroke* 2007 ; 38 : 1072-1075
- 9) Qureshi AI, Qureshi Z, Palesch YY, The ATACH Investigators. Antihypertensive

- Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) Trial : Final Results. Stroke 2009 ; 40 : International Stroke Conference Oral and Poster Presentations 4 頁 (abst).
- 10) Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT) : a randomised pilot trial. Lancet Neurol 2008 ; 7 : 391-399
 - 11) The Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC). Vasoactive drugs for acute stroke. Cochrane Database Syst Rev 2000 : CD002839
 - 12) Barer DH, Cruickshank JM, Ebrahim SB, Mitchell JRA. Low dose beta-blockade in acute stroke ("BEST" trial) : an evaluation. Br Med J (Clin Res Ed) 1988 ; 296 : 737-741
 - 13) 北条敦史, 中川原譲二, 武田利兵衛, 他. 高血圧性脳出血急性期例に対するNitroglycerinの降圧効果と脳循環動態への影響について. ICUとCCU 1993 ; 17 : 1101-1109
 - 14) Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults : 2007 update : a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Stroke 2007 ; 38 : 2001-2023
 - 15) Kuroda K, Kuwata N, Sato N, Funayama M, Yabuta A, Taguchi S, et al. Changes in cerebral blood flow accompanied with reduction of blood pressure treatment in patients with hypertensive intracerebral hemorrhages. Neurol Res 1997 ; 19 : 169-173
 - 16) Wagenknecht LE, Furberg CD, Hammon JW, Legault C, Troost BT. Surgical bleeding : unexpected effect of a calcium antagonist. BMJ 1995 ; 310 : 776-777
 - 17) Gore JM, Sloan M, Price TR, Randall AM, Bovill E, Collen D, et al. Intracerebral hemorrhage, cerebral infarction, and subdural hematoma after acute myocardial infarction and thrombolytic therapy in the Thrombolysis in Myocardial Infarction Study. Thrombolysis in Myocardial Infarction, Phase II, pilot and clinical trial. Circulation 1991 ; 83 : 448-459
 - 18) Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwiecinski H, Szikora I, et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. Cerebrovasc Dis 2006 ; 22 : 294-316
 - 19) Nishikawa T, Omote K, Namiki A, Takahashi T. The effects of nicardipine on cerebrospinal fluid pressure in humans. Anesth Analg 1986 ; 65 : 507-510
 - 20) Takenaka T, Handa J. Cerebrovascular effects of YC-93, a new vasodilator, in dogs, monkeys and human patients. Int J Clin Pharmacol Biopharm. 1979 ; 17 : 1-11
 - 21) Nishiyama T, Yokoyama T, Matsukawa T, Hanaoka K. Continuous nicardipine infusion to control blood pressure after evacuation of acute cerebral hemorrhage. Can J Anaesth 2000 ; 47 : 1196-1201

2. 高血圧性脳出血の非手術的治療

2-3. 呼吸の管理

推 奨

1. 急性期で意識障害が進行し、呼吸障害のある場合には気道確保や人工呼吸管理を考慮すべきである(グレードC1)。軽症から中等症の脳卒中の患者に対して、ルーチンに酸素投与をすることは推奨できない(グレードC2)。
2. 治療としての高圧酸素療法や、手術適応決定のための高圧酸素療法は推奨できない(グレードC2)。

●エビデンス

軽症から中等症の脳卒中の患者に対して、ルーチンに酸素投与を行うことの有用性はない¹⁾(Ib)。治療としての高圧酸素療法や、手術適応決定のための高圧酸素療法の有用性は十分に検討されていない^{2, 3)}(IV)。これらは脳卒中全般に対するエビデンスであるが、脳出血例にもあてはまると考えられる。

脳出血急性期では、適切な換気により高CO₂血症による頭蓋内圧亢進を予防すべきである。人工呼吸器により呼吸を補助している症例では、軽度な過換気によりPCO₂を30～35 mmHgとすると脳圧は25～30%減少するため⁴⁾、頭蓋内圧亢進症例で勧められる⁵⁾(IIb)。

引用文献

- 1) Ronning OM, Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. Stroke 1999 ; 30 : 2033-2037
- 2) Lim J, Lim WK, Yeo TT, Sitoh YY, Low E. Management of haemorrhagic stroke with hyperbaric oxygen therapy - a case report. Singapore Med J 2001 ; 42 : 220-223
- 3) Kanno T, Nonomura K. Hyperbaric oxygen therapy to determine the surgical indication of moderate hypertensive intracerebral hemorrhage. Minim Invasive Neurosurg 1996 ; 39 : 56-59
- 4) Stocchetti N, Maas AI, Chieregato A, van der Plas AA. Hyperventilation in head injury : a review. Chest 2005 ; 127 : 1812-1827
- 5) Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults : 2007 update : a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Stroke 2007 ; 38 : 2001-2023

2. 高血圧性脳出血の非手術的治療

2-4. 脳浮腫・頭蓋内圧亢進の管理

推 奨

1. 高張グリセロール静脈内投与は、頭蓋内圧亢進を伴う大きな脳出血の急性期に推奨される(グレードB)。
2. マンニトール投与が脳出血の急性期に有効とする明確な根拠はないが(グレードC2)、進行性に頭蓋内圧が亢進した場合やmass effectに随伴して臨床所見が増悪した場合には、考慮しても良い(グレードC1)。
3. 副腎皮質ホルモンが脳出血急性期に有効とする明確な科学的根拠はない(グレードC2)。
4. 頭蓋内圧亢進に対しベッドアップにより上半身を30° 挙上すると良いと報告されているが(グレードC1)、血圧低下に注意すべきである。

●エビデンス

高張グリセロールの静脈内投与は脳浮腫を改善し、脳代謝を改善させる。本薬剤は頭蓋内圧亢進を伴う大きな脳出血での救命に有効であるとする本邦の報告^{1, 2)}(Ⅱa)がある。一方、小規模な研究ではあるが欧米ではrandomized controlled trial(RCT)を用いて、脳出血急性期には高張グリセロールにより有意な効果を認めなかったとする報告もあり³⁾(Ⅰb)、高張グリセロールの脳出血症例に対する評価は必ずしも世界で一致しているとはいえない。

脳出血急性期のマンニトール投与をプラセボと比較したRCTでは、1 か月後の死亡率、3 か月後の機能評価いずれにおいても効果を認めなかった⁴⁾(Ⅰb)。メタアナリシスでもマンニトールの有効性は認められなかった⁵⁾(Ⅰb)。

脳出血急性期に副腎皮質ホルモンの有効性は認められていない⁶⁻¹⁰⁾(Ⅰb)。

頭蓋内圧亢進症例ではベッドで上半身を30° 挙上すると、頸静脈の流出が良くなるため全身の血圧低下をきたさずに有意に頭蓋内圧を低下させる効果があるとされるが¹¹⁾(Ⅱa)、脱水症例などでは血圧低下に注意する必要がある¹²⁾。

引用文献

- 1) 福内靖男, 平井秀幸, 伊藤圭史, 他. 高張グリセロール静脈内投与による神経疾患の治療 -1-10%(W/V) グリセロール加生理食塩液(CG-A2P)の臨床効果について. 臨床と研究 1978 ; 55 : 929-937
- 2) 後藤文男, 田崎義昭, 福内靖男, 他. 高張グリセロール静脈内投与による神経疾患の治療 -2-10%(w/v) グリセロール, 5%(w/v) フラクトース加生理食塩水(CG-A30)の臨床効果について. 臨床と研究 1978 ; 55 : 2327-2335
- 3) Yu YL, Kumana CR, Lauder IJ, Cheung YK, Chan FL, Kou M, et al. Treatment of acute cerebral hemorrhage with intravenous glycerol. A double-blind, placebo-controlled,

- randomized trial. *Stroke* 1992 ; 23 : 967-971
- 4) Misra UK, Kalita J, Ranjan P, Mandal SK. Mannitol in intracerebral hemorrhage : a randomized controlled study. *J Neurol Sci* 2005 ; 234 : 41-45
 - 5) Bereczki D, Liu M, Prado GF, Fekete I. Cochrane report : A systematic review of mannitol therapy for acute ischemic stroke and cerebral parenchymal hemorrhage. *Stroke* 2000 ; 31 : 2719-2722
 - 6) Tellez H, Bauer RB. Dexamethasone as treatment in cerebrovascular disease. 1. A controlled study in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1973 ; 4 : 541-546
 - 7) Pongvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A, Rodprasert P, Buranasiri P, Sukondhabhant S, et al. Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 1229-1233
 - 8) Desai P, Prasad K. Dexamethasone is not necessarily unsafe in primary supratentorial intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 ; 65 : 799-800
 - 9) Ogun SA, Odusote KA. Effectiveness of high dose dexamethasone in the treatment of acute stroke. *West Afr J Med* 2001 ; 20 : 1-6
 - 10) Feigin VL, Anderson N, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J, Bennett DA. Corticosteroids for aneurysmal subarachnoid haemorrhage and primary intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 : CD004583
 - 11) Ng I, Lim J, Wong HB. Effects of head posture on cerebral hemodynamics : its influences on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral oxygenation. *Neurosurgery* 2004 ; 54 : 593-598
 - 12) Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults : 2007 update : a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007 ; 38 : 2001-2023

2. 高血圧性脳出血の非手術的治療

2-5. 痙攣の管理

推奨

脳卒中急性期の痙攣発作には抗てんかん薬を使用する。その後は晩発性てんかんを起こす可能性も考慮して慎重に減量する(グレードC1)。

●エビデンス

最近の大規模な報告では、連続した761人の脳出血患者の4.2%に急性期痙攣発作を認め、8.1%に30日以内に痙攣発作を認めた¹⁾(Ⅳ)。脳出血急性期に痙攣を認める比率は脳梗塞のおよそ2倍である^{2, 3)}(Ⅳ)が、痙攣発作の有無は死亡率や機能予後に影響を及ぼさない⁴⁾(Ⅳ)。

引用文献

- 1) Passero S, Rocchi R, Rossi S, Ulivelli M, Vatti G. Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia* 2002 ; 43 : 1175-1180
- 2) Berges S, Moulin T, Berger E, Tatu L, Sablot D, Challier B, et al. Seizures and epilepsy following strokes : recurrence factors. *Eur Neurol* 2000 ; 43 : 3-8
- 3) Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R, et al. Seizures after stroke : a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000 ; 57 : 1617-1622
- 4) Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM, Rossiter SC, Hopper JL, Vandendriesen ML. Epileptic seizures in acute stroke. *Arch Neurol* 1990 ; 47 : 157-160

2. 高血圧性脳出血の非手術的治療

2-6. 上部消化管出血の管理

推 奨

重症脳出血例では特に消化管出血の合併に注意し、抗潰瘍薬の予防的投与が推奨される(グレードC1)。

●エビデンス

脳卒中後に胃潰瘍などの消化管出血は症例の3%に発症する。重症の脳卒中患者や高齢者ではより高率に起こる¹⁾(Ⅳ)。

抗潰瘍薬のうちファモチジン、ラニチジン、シメチジンの注射薬は「侵襲ストレス(集中治療を必要とする脳血管障害)による上部消化管出血の抑制」、ランソプラゾール、オメプラゾールの注射薬は「急性ストレス潰瘍および急性胃粘膜病変」に適応とされている。

引用文献

- 1) Davenport RJ, Dennis MS, Warlow CP. Gastrointestinal hemorrhage after acute stroke. Stroke 1996 ; 27 : 421-424

2. 高血圧性脳出血の非手術的治療

2-7. 低体温療法

推 奨

脳出血急性期の治療法として低体温療法を行うのは、根拠がないので勧められない(グレードC2)。

●エビデンス

大脳基底核、大脳皮質下の脳出血には高率に発熱を認め、特に脳室穿破をすると発熱をきたしやすく、脳出血急性期の発熱は予後不良と相関する¹⁾(Ⅳ)。また発熱は頭蓋内圧亢進と相関する²⁾(Ⅳ)。したがって、正常体温を超えた発熱はクーリングなどの治療にて下げべきである。

低体温療法は代謝を抑制し脳浮腫や炎症を軽減するため、脳出血急性期の治療法として効果が期待されたが、呼吸器合併症、感染症、凝固異常症、電解質異常を高率に合併する上に体温正常化後にリバウンドとして頭蓋内圧亢進をきたすため、有効性が認められていない³⁾(Ⅱa)。

引用文献

- 1) Schwarz S, Hafner K, Aschoff A, Schwab S. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2000 ; 54 : 354-361
- 2) Rossi S, Zanier ER, Mauri I, Columbo A, Stocchetti N. Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 ; 71 : 448-454
- 3) Kammersgaard LP, Rasmussen BH, Jorgensen HS, Reith J, Weber U, Olsen TS. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling : A case-control study : the Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 2000 ; 31 : 2251-2256

2. 高血圧性脳出血の非手術的治療

2-8. 深部静脈血栓症および肺塞栓症の予防

推 奨

脳出血急性期の患者で麻痺を伴う場合、弾性ストッキングあるいは間欠的空気圧迫法ないしその併用により深部静脈血栓症および肺塞栓症を予防すべきである(グレードB)。

●エビデンス

脳出血急性期の患者で麻痺を伴う場合、深部静脈血栓症および肺塞栓症が合併しやすいことが知られている。1,926人の脳出血患者を対象とした後ろ向き検討法では、1.6%が臨床的に深部静脈血栓塞栓症と診断された¹⁾(Ⅱb)。フィブリノゲンによるスクリーニングとMRIを用いた検討では、片麻痺をきたした脳卒中患者の10～50%に深部静脈血栓症を認めている²⁾(Ⅱb)。

予防方法としては間欠的空気圧迫法、弾性ストッキング、足関節運動や下腿マッサージがある。最近の無作為割り当て試験では、脳出血患者に弾性ストッキングのみを用いた群では15.9%に超音波にて無症状の深部静脈血栓症を認めたのに対し、弾性ストッキングと間欠的空気圧迫法の併用した群では4.7%にしか深部静脈血栓症を認めず、間欠的空気圧迫法の有効性が報告されている³⁾(Ⅰb)。

また小規模試験ではあるが、脳出血の2日後より低用量ヘパリンを投与した群では、4日後および10日後より投与した群に比較して、有意に肺塞栓症の発症が抑制され、再出血の率も3群で変わりなかったと報告されており⁴⁾(Ⅱa)、発症3～4日後に再出血を認めない片麻痺を合併した脳出血例では低用量のヘパリン投与を考慮しても良い⁵⁾。

引用文献

- 1) Gregory PC, Kuhlemeier KV. Prevalence of venous thromboembolism in acute hemorrhagic and thromboembolic stroke. Am J Phys Med Rehabil 2003 ; 82 : 364-369
- 2) Fraser DG, Moody AR, Morgan PS, Martel AL, Davidson I. Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis : a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. Ann Intern Med 2002 ; 136 : 89-98
- 3) Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, Etienne E, De Tinteni A, Renault A, et al. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. Neurology 2005 ; 65 : 865-869
- 4) Boer A, Voth E, Henze T, Prange HW. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991 ; 54 : 466-467
- 5) Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults : 2007 update : a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Stroke 2007 ; 38 : 2001-2023

3. 慢性期脳出血の管理

3-1. 高血圧対策

推 奨

高血圧性脳出血では血圧のコントロール不良例での再発が多く、再発予防のために特に拡張期血圧を75～90mmHg以下にコントロールするよう勧められる(グレードB)。

●エビデンス

高血圧性脳出血では血圧のコントロール不良例で再発が多い^{1,4)}(Ⅱb)。特に拡張期血圧が90mmHgを超える症例での再発率が高く、75mmHg未満では起こりにくい^{1, 3)}(Ⅲ)。もちろん収縮期血圧のコントロールも重要であるが、明確なデータはほとんどない。慢性期脳出血のみを対象として降圧治療の効果をみた研究はないが、脳出血例を11%含んだ慢性期脳血管障害を対象としたPROGRESS研究では、降圧治療により脳出血の発症は半減しており⁵⁾(Ⅰb)、脳出血の再発も半減している⁶⁾(Ⅱb)。

脳出血の再発予知因子としては、脳葉出血が重要であり^{7,9)}(Ⅱb)、ApoEの遺伝子多型が関連している⁷⁾(Ⅱb)。

引用文献

- 1) Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, Omae T. The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 1993 ; 24 : 1844-1849
- 2) Passero S, Burgalassi L, D' Andrea P, Battistini N. Recurrence of bleeding in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1995 ; 26 : 1189-1192
- 3) Arakawa S, Saku Y, Ibayashi S, Nagao T, Fujishima M. Blood pressure control and recurrence of hypertensive brain hemorrhage. *Stroke* 1998 ; 29 : 1806-1809
- 4) Bae H, Jeong D, Doh J, Lee K, Yun I, Byun B. Recurrence of bleeding in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 1999 ; 9 : 102-108
- 5) PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001 ; 358 : 1033-1041
- 6) Chapman N, Huxley R, Anderson C, Boussier MG, Chalmers J, Colman S, et al. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history : the PROGRESS Trial. *Stroke* 2004 ; 35 : 116-121
- 7) O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 240-245
- 8) Hill MD, Silver FL, Austin PC, Tu JV. Rate of stroke recurrence in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2000 ; 31 : 123-127
- 9) Neau JP, Ingrand P, Couderq C, Rosier MP, Bailbe M, Dumas P, et al. Recurrent intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1997 ; 49 : 106-113

3. 慢性期脳出血の管理

3-2. 痙攣対策

推 奨

1. 脳出血に合併する痙攣は大腦皮質を含む出血に多い。被殻や視床、テント下に限局する脳出血では痙攣の合併は少なく、手術例以外では抗てんかん薬の予防的使用は勧められない(グレードC2)。
2. 脳出血の遅発性痙攣(発症2週間以降)の出現例では、高率に痙攣の再発を生じるため、抗てんかん薬の投与が勧められる(グレードC1)。

●エビデンス

脳出血では7～15%に痙攣発作を合併するが、多くは大腦皮質を含む出血である。皮質型(脳葉)出血での痙攣の合併は15～23%と高率であるが、テント下や深部基底核領域に限局するものでは少ない^{1,3)}(Ⅲ)。ただし、無症候性を含めたてんかん波の出現は72時間以内では28%に認められ、その出現は機能悪化や脳浮腫の増悪に関連しているとの報告もある⁴⁾(Ⅱb)。

脳卒中の早期痙攣出現例では32%に遅発性痙攣(発症2週間以降に出現する痙攣)を再発する⁵⁾(Ⅲ)。脳出血での遅発性痙攣の頻度は3%で、高率に再発(てんかん)を生じる⁶⁾(Ⅲ)。

引用文献

- 1) Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM, Rossiter SC, Hopper JL, Vandendriesen ML. Epileptic seizures in acute stroke. Arch Neurol 1990 ; 47 : 157-160
- 2) Giroud M, Gras P, Fayolle H, Andre N, Soichot P, Dumas R. Early seizures after acute stroke : a study of 1,640 cases. Epilepsia 1994 ; 35 : 959-964
- 3) Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Epileptic seizures after a first stroke : the Oxfordshire Community Stroke Project. BMJ 1997 ; 315 : 1582-1587
- 4) Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, Mirabelli J, Starkman S, Kidwell C, et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage : a factor in progressive midline shift and outcome. Neurology 2003 ; 60 : 1441-1446
- 5) Kilpatrick CJ, Davis SM, Hopper JL, Rossiter SC. Early seizures after acute stroke. Risk of late seizures. Arch Neurol 1992 ; 49 : 509-511
- 6) Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R, et al. Seizures after stroke : a prospective multicenter study. Arch Neurol 2000 ; 57 : 1617-1622

3. 慢性期脳出血の管理

3-3. うつ状態に対して

推 奨

1. 脳卒中後に高率に出現するうつは、脳出血後にもみられ、認知機能や身体機能、日常生活動作(ADL)を障害する因子となるため、積極的に発見に努めるべきである(グレードB)。
2. 脳卒中後うつ状態に対する薬物治療は、うつ症状や身体機能の改善が期待できるため、推奨される(グレードB)。

●エビデンス

一般に脳卒中では18～62%にうつ(うつ状態)を合併し、大うつは23～34%、小うつは14～26%に認められる¹⁻⁷⁾(Ⅱb)。

うつなどの精神疾患の既往例や日常生活動作(ADL)の高度障害例ではうつを生じやすい⁵⁾(Ⅱb)。障害部位としては、左大脳半球病変で生じやすいとする報告が多いが^{8, 9)}(Ⅱb)、左右差はないとする報告もある^{7, 10)}(Ⅱb)。脳出血例でうつを呈したものは、前頭葉の脳血流が低下しているとの報告もある¹¹⁾(Ⅱb)。うつを合併すると、認知機能が障害され、ADLの回復が悪く、死亡率も3倍高いとされる¹²⁻¹⁴⁾(Ⅱb)。うつが改善すると認知機能やADLも改善するとの報告もある¹⁵⁾(Ⅱb)。

抗うつ薬の効果を検討した研究では、うつや身体機能の改善効果が認められているが¹⁶⁻¹⁹⁾(Ⅰb)、ADLや認知機能の改善効果は認めないとの報告もある^{18, 19)}(Ⅰb)。また、発症予防効果は認められていない²⁰⁾(Ⅰb)。

引用文献

- 1) Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, Leiguarda R, Robinson RG. Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke* 1993 ; 24 : 1625-1630
- 2) Schwartz JA, Speed NM, Brunberg JA, Brewer TL, Brown M, Greden JF. Depression in stroke rehabilitation. *Biol Psychiatry* 1993 ; 33 : 694-699
- 3) Fuh JL, Liu HC, Wang SJ, Liu CY, Wang PN. Poststroke depression among the Chinese elderly in a rural community. *Stroke* 1997 ; 28 : 1126-1129
- 4) Neau JP, Ingrand P, Mouille-Brachet C, Rosier MP, Couderq C, Alvarez A, et al. Functional recovery and social outcome after cerebral infarction in young adults. *Cerebrovasc Dis* 1998 ; 8 : 296-302
- 5) Pohjasvaara T, Leppavuori A, Siira I, Vataja R, Kaste M, Erkinjuntti T. Frequency and clinical determinants of poststroke depression. *Stroke* 1998 ; 29 : 2311-2317
- 6) Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Maatta R, et al. Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke* 1999 ; 30 : 1875-1880
- 7) Kim JS, Choi-Kwon S. Poststroke depression and emotional incontinence : correlation with lesion location. *Neurology* 2000 ; 54 : 1805-1810
- 8) Robinson RG, Lipsey JR, Bolla-Wilson K, Bolduc PL, Pearlson GD, Rao K, et al. Mood

- disorders in left-handed stroke patients. *Am J Psychiatry* 1985 ; 142 : 1424-1429
- 9) Shimoda K, Robinson RG. The relationship between poststroke depression and lesion location in long-term follow-up. *Biol Psychiatry* 1999 ; 45 : 187-192
 - 10) Singh A, Herrmann N, Black SE. The importance of lesion location in poststroke depression : a critical review. *Can J Psychiatry* 1998 ; 43 : 921-927
 - 11) 政田哲也, 眞壁哲夫, 國塩勝三, 他. 脳出血後のうつ状態とSPECTによる脳血流の検討. *BRAIN and NERVE : 神経研究の進歩* 2007 ; 59 : 165-168
 - 12) Starkstein SE, Robinson RG, Price TR. Comparison of patients with and without poststroke major depression matched for size and location of lesion. *Arch Gen Psychiatry* 1988 ; 45 : 247-252
 - 13) Morris PL, Robinson RG, Andrzejewski P, Samuels J, Price TR. Association of depression with 10-year poststroke mortality. *Am J Psychiatry* 1993 ; 150 : 124-129
 - 14) Ramasubbu R, Robinson RG, Flint AJ, Kosier T, Price TR. Functional impairment associated with acute poststroke depression : the Stroke Data Bank Study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998 ; 10 : 26-33
 - 15) Kimura M, Robinson RG, Kosier JT. Treatment of cognitive impairment after poststroke depression : a double-blind treatment trial. *Stroke* 2000 ; 31 : 1482-1486
 - 16) Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 1994 ; 25 : 1099-1104
 - 17) Dam M, Tonin P, De Boni A, Pizzolato G, Casson S, Ermani M, et al. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke* 1996 ; 27 : 1211-1214
 - 18) Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, Kopel T, Kosier JT, Newman RM, et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke : a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry* 2000 ; 157 : 351-359
 - 19) Wiart L, Petit H, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M. Fluoxetine in early poststroke depression : a double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 2000 ; 31 : 1829-1832
 - 20) Palomaki H, Kaste M, Berg A, Lonnqvist R, Lonnqvist J, Lehtihalmes M, et al. Prevention of poststroke depression : 1 year randomised placebo controlled double blind trial of mianserin with 6 month follow up after therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 ; 66 : 490-494

4. 高血圧性脳出血の手術適応

推 奨

1. 脳出血の部位に関係なく、血腫量10mL未満の小出血または神経学的所見が軽度な症例は手術の適応にならない(グレードD)。また意識レベルが深昏睡(Japan Coma Scale：JCSでⅢ-300)の症例に血腫除去を勧める根拠はない(グレードC2)。
2. 被殻出血：神経学的所見が中等症、血腫量が31mL以上でかつ血腫による圧迫所見が高度な被殻出血では手術の適応を考慮しても良い(グレードC1)。特に、JCSでⅡ-20～30程度の意識障害を伴う場合は、定位的脳内血腫除去手術が勧められる(グレードB)。
3. 視床出血：急性期の治療として本症に血腫除去を勧めるだけの根拠はない(グレードC2)。血腫の脳室内穿破を伴う場合、脳室拡大の強いものには脳室ドレナージ術を考慮しても良い(グレードC1)。
4. 皮質下出血：脳表からの深さが1cm以下のものでは特に手術の適応を考慮して良い(グレードC1)。手術方法としては、開頭血腫除去術が推奨される(グレードC1)。
5. 小脳出血：最大径が3cm以上の小脳出血で神経学的症候が増悪している場合、または小脳出血が脳幹を圧迫し脳室閉塞による水頭症をきたしている場合には、手術の適応となる(グレードC1)。
6. 脳幹出血：急性期の脳幹出血例に血腫除去を勧めるだけの根拠はない(グレードC2)。脳幹出血のうち脳室内穿破が主体で、脳室拡大の強いものは、脳室ドレナージ術を考慮しても良い(グレードC1)。
7. 成人の脳室内出血：脳血管の異常による可能性が高く血管撮影などにて出血源を検索することが望ましい(グレードC1)。急性水頭症が疑われるものは脳室ドレナージを考慮する(グレードC1)。

●エビデンス

2005年、脳出血急性期の早期手術の有用性を検討した多施設大規模試験the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage(STICH)の結果が報告された¹⁾。発症後72時間以内のテント上脳出血患者のうち、最大径2cm以上かつGlasgow Coma Scale(GCS)≥5で、さらに脳外科医が手術と保存的治療のどちらが良いか判断に迷う1,033症例が、ランダムに早期手術治療群503例と初期保存的治療群530例に割り当てられた。6か月後の

「extended Glasgow outcome score」を一次エンドポイントとし、「死亡率」「modified Rankin scale」「Barthel index」を二次エンドポイントとしたが、いずれも早期手術治療群と初期保存的治療群とに差は認められなかった。この結果からいえることは、「脳外科医が手術するかどうか判断に迷う症例は、まず保存的治療で経過をみる」であり、本研究により明確な手術適応が明らかになった訳ではなく、手術治療が否定された訳でもない。実際に、初期保存的治療に振りわけられた530例中140例(26%)に対して、神経症候悪化や再出血などの理由で、手術が行われている。サブ解析では、年齢、GCS、血腫の左右および部位、血腫量、脳表からの距離、術式、上下肢の麻痺や失語の程度、血腫溶解療法の有無、参加国別の評価を行ったが、いずれも統計学的な有意差はなかった。これらのサブグループのなかで、血腫が脳表から1 cm以内にある患者群では、開頭手術により良好な転帰をとる傾向にあったことから(Ib)、これを検証するSTICH II trial²⁾が現在進行中である。

10mL以上のテント上脳出血に対して、72時間以内の定位的脳内血腫除去と術後血腫腔内ウロキナーゼ投与を組み合わせた手術治療の有用性を評価したSICHPA (stereotactic treatment of ICH by means of a plasminogen activator)³⁾では、手術による有意な血腫量の減少が得られたものの、180日後の死亡率およびmodified Rankin scaleのいずれも二群で差を認めなかった(Ib)。

Pantazisら⁴⁾は、血腫量30mL以上の皮質下出血および被殻出血に対する発症8時間以内の急性期開頭血腫除去手術の有用性について、内科的治療群とのRCTを行い、手術群において1年後の機能予後の有意な改善を示した(Ib)。しかし、STICHのような多施設多国間試験に比べ症例数が少ない。

以上の報告以外には、脳出血の手術治療法について欧米で施行されたRCTは小規模な6報告しかない⁵⁻¹⁰⁾(Ib)。このうちMcKissockらの報告⁵⁾はCT開発以前のものであり比較は難しい。Juvelaら⁶⁾(Ib)、Morgensternら⁹⁾(Ib)、Zuccarelloら¹⁰⁾(Ib)の報告では、テント上の脳出血一般についてRCTを行っているが、手術による死亡率、有病率の改善は認めていない。Batjerら⁷⁾(Ib)は被殻出血についてのみRCTを施行したが、手術による予後の改善は認めなかった。日本においてはHattoriら¹¹⁾が、意識レベルが軽度から中等度に障害された被殻出血242人を、定位脳手術による血腫除去群と内科的治療群に無作為に割り当て、1年後の死亡率、機能改善度(自立度)を検討したところ、入院時のJCS II-20~30に相当する中等度意識障害患者において、手術群で有意に機能予後の改善を認めた(Ib)。

その他のエビデンスとしては、高血圧性大脳基底核出血に対し、マッチングを用いた前向き検討法の報告がある¹²⁾(IIa)が、手術による予後改善は認めていない。一方、Auerら⁸⁾(Ib)は皮質下、被殻、視床について内視鏡的な血腫除去術と内科的治療をRCT比較し、皮質下出血についてのみ手術治療による予後の改善を認めている。

その他の報告は後ろ向き検討法もしくはcase control studyでありエビデンスとしてのレベルは低い¹³⁻⁴⁶⁾(III-IV)。2006年にTeernstraら⁴⁷⁾は、STICHも含めた9つのRCTのメタアナリシスを行い、手術による死亡および予後不良群の改善は認められないと結論づけた(Ia)。

2007年のAHA/ASAのガイドライン⁴⁸⁾では、複数のRCTからなる最高レベルの根拠をもつ推奨文として「発症96時間以内のテント上脳出血に対する標準的な開頭血腫除去術は勧められない」と開頭血腫除去手術に否定的な見解を示す一方で、「皮質下出血で脳表か

らの深度が1 cm以内の場合」のみを例外とし、科学的根拠は不十分だが開頭血腫除去術を考慮しても良いとした。また、定位的脳手術でのウロキナーゼによる血腫溶解療法や、今後の臨床研究結果が待たれる内視鏡などを用いた低侵襲血腫除去手術に関しては、「有効性に関して意見が分かれており、科学的根拠は不十分なもの」と分類されている。

被殻出血については日本では1990年に金谷を中心に全国的に施行された合計7,010例の集計³³⁾(Ⅲ)があり、発症後3か月後の死亡率、機能予後が比較された。被殻出血の手術療法は、重症例の救命を目的とする時のみ有用であることが示された。また大開頭血腫除去術と定位脳手術では、救命に関して差がなかった。被殻出血についてのその他の日本の報告としては、Wagaら²²⁾(Ⅲ)、Fujitsuら²⁴⁾(Ⅲ)、Niizumaら³¹⁾(Ⅲ)、慶応脳血管障害共同研究グループ³⁴⁾(Ⅲ)、福島ら³⁸⁾(Ⅳ)の報告があり、血腫が大きく(>31mL)、圧迫症状がみられる患者では手術の効果を示唆するものもある。また、前述のHattoriら¹¹⁾はRCTにより、入院時のJCSⅡ-20~30に相当する中等度意識障害患者において、定位的脳内血腫除去手術群で内科的治療群に比べ有意に機能予後の改善を認めたとしている(Ⅰb)。

視床出血については、血腫の量によっては麻痺や意識障害の改善に有効との意見もあるが³⁹⁾(Ⅳ)、慶応脳血管障害共同研究グループによる556例についての大規模な検討では、手術治療は重症例における救命効果しかなく機能予後を改善しなかった³⁵⁾(Ⅲ)。この報告では脳室内に穿破した症例に対する脳室ドレナージの有効性についても検討されているが、脳室ドレナージは重症例の生命予後を改善したが機能予後は改善しなかった。

小脳出血についてはvan Loonら¹⁵⁾(Ⅲ)、Da Pianら¹⁶⁾(Ⅲ)、Firschingら¹⁸⁾(Ⅳ)、Koziarskiら²³⁾(Ⅲ)、Mathewら³⁰⁾(Ⅲ)、横手ら³²⁾(Ⅲ)、慶応脳血管障害共同研究グループ³⁶⁾(Ⅲ)、Yanakaら⁴⁰⁾(Ⅳ)、熊坂ら⁴¹⁾(Ⅳ)、村田ら⁴²⁾(Ⅳ)、Moriokaら⁴⁶⁾(Ⅲ)、Kirolosら⁴⁹⁾(Ⅲ)などの報告があり、血腫の大きいもの(最大径3 cm以上)で進行性のもの、脳幹を圧迫し水頭症をきたしているものは、手術適応があるとする点で一致していた。前述のAHA/ASAのガイドライン⁴⁸⁾では、最大径3 cm以上の小脳出血患者で、神経学的に悪化しているか、もしくは水頭症の有無にかかわらず脳幹圧迫がある場合は、可及的早期に手術による血腫除去を勧めている。

脳幹出血においては、手術治療の無効性が確認されている³⁷⁾(Ⅲ)。

尾状核出血は極めて高率に脳室穿破し水頭症を起こすため、脳室ドレナージの有効性が報告されているが⁵⁰⁾(Ⅳ)、⁵¹⁾(Ⅲ)、保存的治療法と比較した上での有効性について検討したエビデンスはない。

成人の脳室内出血は大部分が高血圧性脳内出血、脳動脈瘤、脳動静脈奇形からの続発性脳室内出血であるが、まれながら出血源の不明な原発性脳室内出血がある^{52、53)}(Ⅳ)。脳室内出血で急性水頭症が疑われる症例には脳室ドレナージを考慮する⁵⁴⁾(Ⅳ)。脳室内への血栓溶解薬ウロキナーゼ投与について3つの報告⁵⁵⁻⁵⁷⁾が対象を無作為に割り当てたと主張し、かつウロキナーゼ投与の有効性を報告している。これらを総括したAndrewsらの報告は⁵⁸⁾、少なくとも脳室内へのウロキナーゼ投与は重症な脳室内出血の救命的治療になるとした。一方、Cochrane Library のレビュー⁵⁹⁾では、脳室内への線溶解薬の投与に関して、その有効性と安全性を評価し得るだけの研究はないとされた。理由は、Akdemirらの報告⁵⁵⁾は動脈瘤からの出血や出血傾向のある症例を無作為化せず対照群に含めたこと、Tungらの報告⁵⁶⁾は評価に全く統計を用いておらず無作為化も正しく行われていないこと、Naffら

の報告⁵⁷⁾は無作為化された群と全例治療された群との比較であり治療群と対照群との比較ではないためである。2004年、Naffらは前向き無作為割り当て二重盲検法を用いて12人からなるパイロット試験を実施、脳室内ウロキナーゼ投与により脳室内生理食塩水投与に比較して、CT上の血腫半減期が44.6%短縮ししかも再出血は認めなかったとしている⁶⁰⁾。

現時点での科学的根拠は乏しいものの、手術治療の有効性を示す可能性があるものとしてless invasive surgeryがある。これらには、CT誘導下定位脳手術⁶¹⁾(Ⅳ)、¹¹⁾(Ⅰb)、内視鏡下血腫除去術⁸⁾(Ⅰb)、⁶²⁾(Ⅳ)、⁶³⁾(Ⅳ)、⁶⁴⁾(Ⅲ)、⁶⁵⁾(Ⅲ)、CT fluoroscopy下血腫除去術⁶⁶⁾(Ⅳ)、MRI-guided Stereotactic Aspiration⁶⁷⁾(Ⅲ)、超音波誘導定位脳手術^{68、69)}(Ⅳ)、頭蓋内圧モニタリングの併用⁷⁰⁾(Ⅳ)、ナビゲーションの使用⁷¹⁾(Ⅲ)、⁷²⁾(Ⅲ)がある。

引用文献

- 1) Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH) : a randomised trial. *Lancet* 2005 ; 365 : 387-397
- 2) Mendelow AD, Unterberg A. Surgical treatment of intracerebral haemorrhage. *Curr Opin Crit Care* 2007 ; 13 : 169-174
- 3) Teernstra OP, Evers SM, Lodder J, Leffers P, Franke CL, Blaauw G. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator : a multicenter randomized controlled trial (SICHPA). *Stroke* 2003 ; 34 : 968-974
- 4) Pantazis G, Tsitsopoulos P, Mihas C, Katsiva V, Stavrianos V, Zymaris S. Early surgical treatment vs conservative management for spontaneous supratentorial intracerebral hematomas : A prospective randomized study. *Surg Neurol* 2006 ; 66 : 492-502
- 5) McKissock W, Richardson A, Taylor J. Primary intracerebral haemorrhage. A controlled trial of surgical and conservative treatment in 180 unselected cases. *Lancet* 1961 ; 2 : 221-226
- 6) Juvela S, Heiskanen O, Poranen A, Valtonen S, Kuurne T, Kaste M, et al. The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. A prospective randomized trial of surgical and conservative treatment. *J Neurosurg* 1989 ; 70 : 755-758
- 7) Batjer HH, Reisch JS, Allen BC, Plaizier LJ, Su CJ. Failure of surgery to improve outcome in hypertensive putaminal hemorrhage. A prospective randomized trial. *Arch Neurol* 1990 ; 47 : 1103-1106
- 8) Auer LM, Deinsberger W, Niederkorn K, Gell G, Kleinert R, Schneider G, et al. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma : a randomized study. *J Neurosurg* 1989 ; 70 : 530-535
- 9) Morgenstern LB, Frankowski RF, Shedden P, Pasteur W, Grotta JC. Surgical treatment for intracerebral hemorrhage (STICH) : a single-center, randomized clinical trial. *Neurology* 1998 ; 51 : 1359-1363
- 10) Zuccarello M, Brott T, Derex L, Kothari R, Sauerbeck L, Tew J, et al. Early surgical treatment for supratentorial intracerebral hemorrhage : a randomized feasibility study. *Stroke* 1999 ; 30 : 1833-1839
- 11) Hattori N, Katayama Y, Maya Y, Gatherer A. Impact of stereotactic hematoma evacuation on activities of daily living during the chronic period following spontaneous putaminal hemorrhage : a randomized study. *J Neurosurg* 2004 ; 101 : 417-420
- 12) Tan SH, Ng PY, Yeo TT, Wong SH, Ong PL, Venketasubramanian N. Hypertensive basal ganglia hemorrhage : A prospective study comparing surgical and nonsurgical management. *Surg Neurol* 2001 ; 56 : 287-292

- 13) Broderick J, Brott T, Tomsick T, Tew J, Duldner J, Huster G. Management of intracerebral hemorrhage in a large metropolitan population. *Neurosurgery* 1994 ; 34 : 882-887
- 14) Volpin L, Cervellini P, Colombo F, Zanusso M, Benedetti A. Spontaneous intracerebral hematomas : a new proposal about the usefulness and limits of surgical treatment. *Neurosurgery* 1984 ; 15 : 663-666
- 15) van Loon J, Van Calenbergh F, Goffin J, Plets C. Controversies in the management of spontaneous cerebellar haemorrhage. A consecutive series of 49 cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 1993 ; 122 : 187-193
- 16) Da Pian R, Bazzan A, Pasqualin A. Surgical versus medical treatment of spontaneous posterior fossa haematomas : a cooperative study on 205 cases. *Neurol Res* 1984 ; 6 : 145-151
- 17) Kaneko M, Tanaka K, Shimada T, Sato K, Uemura K. Long-term evaluation of ultra-early operation for hypertensive intracerebral hemorrhage in 100 cases. *J Neurosurg* 1983 ; 58 : 838-842
- 18) Firsching R, Huber M, Frowein RA. Cerebellar haemorrhage : management and prognosis. *Neurosurg Rev* 1991 ; 14 : 191-194
- 19) Kalff R, Feldges A, Mehdorn HM, Grote W. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Rev* 1992 ; 15 : 177-186
- 20) Zumkeller M, Hollerhage HG, Proschl M, Dietz H. The results of surgery for intracerebral hematomas. *Neurosurg Rev* 1992 ; 15 : 33-36
- 21) Kaneko M, Koba T, Yokoyama T. Early surgical treatment for hypertensive intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 1977 ; 46 : 579-583
- 22) Waga S, Yamamoto Y. Hypertensive putaminal hemorrhage : Treatment and results. Is surgical treatment superior to conservative one? *Stroke* 1983 ; 14 : 480-485
- 23) Koziarski A, Frankiewicz E. Medical and surgical treatment of intracerebellar haematomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1991 ; 110 : 24-28
- 24) Fujitsu K, Muramoto M, Ikeda Y, Inada Y, Kim I, Kuwabara T. Indications for surgical treatment of putaminal hemorrhage. Comparative study based on serial CT and time-course analysis. *J Neurosurg* 1990 ; 73 : 518-525
- 25) Kanno T, Sano H, Shinomiya Y, Katada K, Nagata J, Hoshino M, et al. Role of surgery in hypertensive intracerebral hematoma. A comparative study of 305 nonsurgical and 154 surgical cases. *J Neurosurg* 1984 ; 61 : 1091-1099
- 26) Coraddu M, Nurchi GC, Floris F, Meleddu V. Considerations about the surgical indication of the spontaneous cerebral haematomas. *J Neurosurg Sci* 1990 ; 34 : 35-39
- 27) Brambilla GL, Rodriguez y Baena R, Sangiovanni G, Rainoldi F, Locatelli D. Spontaneous intracerebral hemorrhage : medical or surgical treatment. *J Neurosurg Sci* 1983 ; 27 : 95-101
- 28) Nieuwkamp DJ, de Gans K, Rinkel GJ, Algra A. Treatment and outcome of severe intraventricular extension in patients with subarachnoid or intracerebral hemorrhage : a systematic review of the literature. *J Neurol* 2000 ; 247 : 117-121
- 29) Bolander HG, Kourtopoulos H, Liliequist B, Wittboldt S. Treatment of spontaneous intracerebral haemorrhage. A retrospective analysis of 74 consecutive cases with special reference to computertomographic data. *Acta Neurochir (Wien)* 1983 ; 67 : 19-28
- 30) Mathew P, Teasdale G, Bannan A, Oluoch-Olunya D. Neurosurgical management of cerebellar haematoma and infarct. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 ; 59 : 287-292
- 31) Niizuma H, Shimizu Y, Yonemitsu T, Nakasato N, Suzuki J. Results of stereotactic aspiration in 175 cases of putaminal hemorrhage. *Neurosurgery* 1989 ; 24 : 814-819
- 32) 横手英義, 駒井則彦, 中井易二, 他. 高血圧性小脳出血に対する定位的血腫溶解排除術の臨床効果. *Neurological Surgery* 1989 ; 17 : 421-426

- 33) 金谷春之. 高血圧性脳出血の治療の現況 全国調査の成績より. 脳卒中 1990 ; 12 : 509-524
- 34) 慶応脳血管障害共同研究グループ. 脳血管障害の治療と予後に関する多施設共同研究, 第 1 報 被殻出血. 脳卒中 1990 ; 12 : 493-500
- 35) 慶応脳血管障害共同研究グループ. 脳血管障害の治療と予後に関する多施設共同研究, 第 2 報 視床出血. 脳卒中 1992 ; 14 : 72-78
- 36) 慶応脳血管障害共同研究グループ. 脳血管障害の治療と予後に関する多施設共同研究, 第 3 報 小脳出血. 脳卒中 1992 ; 14 : 487-494
- 37) 慶応脳血管障害共同研究グループ. 脳血管障害の治療と予後に関する多施設共同研究, 第 4 報 橋出血. 脳卒中 1993 ; 15 : 310-316
- 38) 福島庸行, 唐沢洲夫, 杉山尚武, 他. 高血圧性被殻出血に対するCT定位血腫吸引術. 名古屋市立病院紀要 1999 ; 21 : 133-136
- 39) 勇木清, 木矢克造, 川本仁志, 他. 視床出血に対する定位血腫吸引術の意義. 広島県立病院医誌 1997 ; 29 : 117-123
- 40) Yanaka K, Meguro K, Fujita K, Narushima K, Nose T. Immediate surgery reduces mortality in deeply comatose patients with spontaneous cerebellar hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2000 ; 40 : 295-300
- 41) 熊坂明, 下田雅美, 小田真理, 他. 高血圧性小脳出血の手術適応と機能予後 多変量解析による検討. 脳神経外科ジャーナル 1999 ; 8 : 33-40
- 42) 村田高穂, 下竹克美, 宮川秀樹, 他. 高血圧性小脳出血の外科治療 stereotactic aspiration surgeryの有用性. 日本救急医学会雑誌 1999 ; 10 : 356-361
- 43) Rabinstein AA, Atkinson JL, Wijdicks EF. Emergency craniotomy in patients worsening due to expanded cerebral hematoma : to what purpose? *Neurology* 2002 ; 58 : 1367-1372
- 44) Marquardt G, Wolff R, Sager A, Janzen RW, Seifert V. Subacute stereotactic aspiration of haematomas within the basal ganglia reduces occurrence of complications in the course of haemorrhagic stroke in non-comatose patients. *Cerebrovasc Dis* 2003 ; 15 : 252-257
- 45) Marquardt G, Wolff R, Janzen RW, Seifert V. Basal ganglia haematomas in non-comatose patients : subacute stereotactic aspiration improves long-term outcome in comparison to purely medical treatment. *Neurosurg Rev* 2005 ; 28 : 64-69
- 46) Morioka J, Fujii M, Kato S, Fujisawa H, Akimura T, Suzuki M, et al. Surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage has greater remedial value than conservative therapy. *Surg Neurol* 2006 ; 65 : 67-73
- 47) Teernstra OP, Evers SM, Kessels AH. Meta analyses in treatment of spontaneous supratentorial intracerebral haematoma. *Acta Neurochir (Wien)* 2006 ; 148 : 521-528
- 48) Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults : 2007 update : a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007 ; 38 : 2001-2023
- 49) Kirolos RW, Tyagi AK, Ross SA, van Hille PT, Marks PV. Management of spontaneous cerebellar hematomas : a prospective treatment protocol. *Neurosurgery* 2001 ; 49 : 1378-1387
- 50) 朝倉健, 水野誠, 安井信之. 尾状核出血の臨床的検討. *Neurologia Medico-Chirurgica* 1989 ; 29 : 1107-1112
- 51) Liliang PC, Liang CL, Lu CH, Chang HW, Cheng CH, Lee TC, et al. Hypertensive caudate hemorrhage : Prognostic predictor, outcome, and role of external ventricular drainage. *Stroke* 2001, 32 : 1195-1200
- 52) 山口佳昭, 中川晃, 渡邊英昭, 他. 原発性脳室内出血の臨床的検討. 脳神経外科ジャーナル 2000 ; 9 : 672-678
- 53) Roos YB, Hasan D, Vermeulen M. Outcome in patients with large intraventricular haemorrhages : a volumetric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995, 58 : 622-624

- 54) Naff NJ. Intraventricular hemorrhage in adults. *Curr Treat Options Neurol* 1999 ; 1 : 173-178
- 55) Akdemir H, Selcuklu A, Pasaoglu A, Oktem IS, Kavuncu I. Treatment of severe intraventricular hemorrhage by intraventricular infusion of urokinase. *Neurosurg Rev* 1995 ; 18 : 95-100
- 56) Tung MY, Ong PL, Seow WT, Tan KK. A study on the efficacy of intraventricular urokinase in the treatment of intraventricular haemorrhage. *Br J Neurosurg* 1998 ; 12 : 234-239
- 57) Naff NJ, Carhuapoma JR, Williams MA, Bhardwaj A, Ulatowski JA, Bederson J, et al. Treatment of intraventricular hemorrhage with urokinase : effects on 30-Day survival. *Stroke* 2000 ; 31 : 841-847
- 58) Andrews CO, Engelhard HH. Fibrinolytic therapy in intraventricular hemorrhage. *Ann Pharmacother* 2001 ; 35 : 1435-1448
- 59) Lapointe M, Haines S. Fibrinolytic therapy for intraventricular hemorrhage in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 : CD003692
- 60) Naff NJ, Hanley DF, Keyl PM, Tuhim S, Kraut M, Bederson J, et al. Intraventricular thrombolysis speeds blood clot resolution : results of a pilot, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurosurgery* 2004 ; 54 : 577-83
- 61) 中井易二. 高血圧性脳出血に対する定位的血腫溶解排除術に関する研究. *和歌山医学* 1999 ; 50 : 33-42
- 62) 東壮太郎, 上野恵, 岡田由恵, 他. 新しい神経内視鏡的血腫除去後の考案 エコーガイド, ピールオフシース, 硬性鏡・軟性鏡併用の導入. *脳卒中の外科* 2000 ; 28 : 458-464
- 63) 黒田清司, 小川彰. 脳出血外科手術のバリエーション的方法 主として内視鏡下CT定位血腫吸引術とエコーガイド吸引術について. *脳神経外科ジャーナル* 1999 ; 8 : 100-105
- 64) 林央周, 西村真実, 沼上佳寛, 他. 脳出血に対する内視鏡的血腫除去術の有用性と問題点. *Neurological Surgery* 2006 ; 34 : 1233-1238
- 65) Nishihara T, Morita A, Teraoka A, Kirino T. Endoscopy-guided removal of spontaneous intracerebral hemorrhage : comparison with computer tomography-guided stereotactic evacuation. *Childs Nerv Syst* 2007 ; 23 : 677-683
- 66) 神野哲夫, 野々村一彦, 片田和廣. 高圧酸素投与による手術適応決定とCT fluoroscopyを中心としたminimally invasive surgeryによる高血圧性脳出血の治療法の開発. *脳卒中* 1996 ; 18 : 498-502
- 67) Tyler D, Mandybur G. Interventional MRI-guided stereotactic aspiration of acute/subacute intracerebral hematomas. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999 ; 72 : 129-135
- 68) Iwamoto N, Kusaka M, Tsurutani T, Kameda H, Ito H. Ultrasound imaging for stereotactic evacuation of hypertension-associated intracerebral hematomas with aqua-stream and aspiration. *Stereotact Funct Neurosurg* 1993 ; 60 : 194-204
- 69) Auer LM. Ultrasound stereotaxic endoscopy in neurosurgery. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1992 ; 54 : 34-41
- 70) 杉山尚武, 大蔵篤彦, 片野広之, 他. CT定位血腫除去術中の頭蓋内圧測定. *Progress in Research on Brain Edema and ICP* 2001 ; 3 : 57-63
- 71) Carvi y Nievas MN, Haas E, Hollerhage HG, Schneider H, Pollath A, Archavlis E. Combined minimal invasive techniques in deep supratentorial intracerebral haematomas. *Minim Invasive Neurosurg* 2004 ; 47 : 294-298
- 72) Barrett RJ, Hussain R, Coplin WM, Berry S, Keyl PM, Hanley DF, et al. Frameless stereotactic aspiration and thrombolysis of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2005 ; 3 : 237-245

5. 高血圧以外の原因による脳出血の治療

5-1. 脳動静脈奇形

推 奨

1. 脳動静脈奇形からの脳出血例は再出血が多いので、特に再発の危険の高い場合（出血発症、深部静脈への流出）は、外科的治療を考慮する（グレードB）。
2. Spetzler-Martin分類（表）の grade1 および2では外科的切除が勧められる（グレードC1）。Spetzler-Martin分類 grade3では外科的手術または塞栓術後外科的手術の併用が勧められる（グレードC1）。Spetzler-Martin分類 grade4および5では、出血例、動脈瘤合併例、症状が進行性に悪化する例以外は保存療法が勧められる（グレードC1）。
3. 病巣部位や流入血管の状況、合併症の有無などにより外科的手術の危険が高く病巣が小さい場合（10mL以下または最大径3cm以下）は定位放射線治療が勧められる（グレードC1）。
4. 痙攣をともなった脳動静脈奇形では、てんかん発作を軽減するため外科的手術のみならず、定位的放射線治療を含めた積極的治療が勧められる（グレードC1）。

表 脳動静脈奇形に関するSpetzler-Martin分類（1986）

特 徴		点 数
大きさ	小(< 3 cm)	1
	中(3 ~ 6 cm)	2
	大(> 6 cm)	3
周囲脳の機能的重要性	重要でない(non-eloquent)	0
	重要である(eloquent)	1
導出静脈の型	表在性のみ	0
	深在性	1

大きさ、周囲脳の機能的重要性、導出静脈の型の点数の合計点数をgradeとする。

重症度(grade) = (大きさ) + (機能的重要性) + (導出静脈の型)

= (1、2、3) + (0、1) + (0、1)

(Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. J Neurosurg 1986 ; 65 : 476-483)

●エビデンス

1. 自然歴

脳動静脈奇形の自然発生は12.4人/100万人/年で、うち69%は出血発症で58%は脳内出血発症であった¹⁾(Ⅱb)。スコットランドでの成人(16歳以上)の調査では1.12人/10万人/年であった²⁾(Ⅱb)。脳動静脈奇形の未出血例の年間出血率は1.7~2.2%に対し³⁻⁵⁾(Ⅲ)、出血例では最初の1年は6~17.8%、その後20年間は2%であった⁴⁾(Ⅲ)、⁶⁾(Ⅱb)。Yamadaらの本邦での報告で、年間出血率は未出血群が3.12%、出血群の年間出血率は6.8%で、最初の1年が15.42%で、その後年々低下し、5年以後は1.72%であった⁷⁾(Ⅲ)。Spetzler-Martin分類grade 4、5の年間出血率は1.1%と低い(全脳動静脈奇形の年間出血率は2~4%)とされていたが⁸⁾(Ⅲ)、10.5%という高い報告もある⁹⁾(Ⅲ)。

2. 出血の危険因子

出血の危険因子として、出血の既往¹⁰⁾(Ⅲ)、深部静脈への流出⁶⁾(Ⅱb)、脳深部局在¹¹⁾(Ⅲ)¹²⁾(Ⅱb)、穿通枝領域¹¹⁾(Ⅲ)、流出静脈狭窄¹³⁾(Ⅲ)などが報告されているが、再出血の危険因子としては、小児、女性、深部局在で、出血後1年以内の再出血率が最も高い⁷⁾(Ⅲ)とする報告と、初回出血率は小児に高い傾向があるが、再出血の頻度は成人と小児で差がないとする報告がある(年間出血率：小児2.0%、成人2.2%)¹⁴⁾(Ⅲ)。出血の少ない因子としては二つ以上の主幹動脈境界部の局在がある¹⁵⁾(Ⅱb)。

3. 動脈瘤の合併例

脳動脈瘤を伴った脳動静脈奇形は出血発症が多い¹¹⁾(Ⅲ)、¹²⁾(Ⅱb)。近位部動脈瘤は定位放射線治療後の出血の危険を4~5倍高くするので、定位放射線治療前に処置すべきという報告¹⁶⁾(Ⅲ)と、ナイダス内動脈瘤は出血の危険因子となるが、流入動脈近位部動脈瘤は出血の危険が少なく、ナイダス閉塞により自然消滅を30%に認めたとする報告¹⁷⁾(Ⅲ)がある。

4. 外科的手術

外科的切除術による神経学的後遺症発生率はSpetzler-Martin分類のgrade 1は0%、grade 2は5%、grade 3は16~21.9%、grade 4は21.9~27%、grade 5は16.7~31%、死亡率は0~3%とする報告が多く、gradeの高いもの、機能的に重要な部位にあるもの、大きな脳動静脈奇形、深部静脈への流出などで術後の障害や合併症が多い¹⁸⁻²⁰⁾(Ⅲ)。機能的に重要な部位や脳深部局在例、Spetzler-Martin分類grade 4ないし5の症例でも、出血例や症状悪化例には手術が勧められると報告されている^{21、22)}(Ⅲ)。Spetzler-Martin分類grade 4、5の動脈瘤合併例では動脈瘤のみ手術する⁸⁾(Ⅲ)。出血急性期の血腫除去および脳動静脈奇形の外科的切除術は手術成績が良好であり、Glasgow Coma Scale(GCS) 5以下ないし、画像上脳ヘルニアの危険の高い重症例でも出血急性期の積極的手術が勧められる²³⁾。手術後のmodified RSは非出血群のほうが出血群に比し良好である(1.44 vs 1.90)²⁴⁾(Ⅲ)。術後脳動静脈奇形残存群と未治療群では、年間出血率に差はないとする報告²⁵⁾(Ⅲ)と、部分的治療を行った場合は未治療に比べて成績不良という報告がある^{8、26)}(Ⅲ)。脳幹部動静脈奇形(特に中脳背側、小脳橋角部の軟膜下、軟膜外)の出血例に対する外科的手術は有効である²⁷⁾(Ⅲ)。

5. 塞栓術

脳動静脈奇形の完全消失率は、手術単独群82%、塞栓術単独群6%、定位放射線治療単独群83%、塞栓術+手術群100%、塞栓術+定位放射線治療群90%であった。塞栓術は消

失率を向上させるが、死亡率3%は塞栓術に多い²⁸⁾(Ⅲ)。大きなあるいはSpetzler-Martin分類gradeの高い脳動静脈奇形において、塞栓術は手術時間を短縮、出血量を軽減、手術合併症を減少、神経学的長期予後を改善した²⁹⁾(Ⅲ)。手術1週間後の神経学的脱落症候が無かった例は、塞栓術併用群では70%、手術単独では41%で($p<0.05$)であった³⁰⁾(Ⅱb)。N-butyl cyanoacrylate(NBCA)を用いた塞栓術では2/3以下の塞栓率で出血を抑制する効果はなく、塞栓術後出血の危険因子は出血発症と低閉塞率であった³¹⁾(Ⅲ)。NBCAによるPartial Targeted Embolization Treatment(PTET)は、治療前と比較して31%年間出血率を減少させ、治療開始2年後には自然歴より出血率の減少を認めた³²⁾(Ⅲ)。塞栓術単独での完全消失率は13~40%とされ³³⁻³⁵⁾(Ⅲ)、外科的手術または定位的放射線治療前の栄養血管閉塞またはナイダスの体積減少を目的として行われている^{36, 37)}(Ⅳ)。塞栓術に関連する死亡率は0~7.5%、合併症率は2.5~9%と報告されている^{33, 38, 39)}(Ⅲ)。

6. 定位放射線治療

定位放射線治療での完全閉塞率は65~84%⁴⁰⁻⁴²⁾(Ⅲ)、治療後閉塞までの年間出血率は1.8~6.0%で治療前と有意差はない^{40, 42, 43)}(Ⅲ)。定位放射線治療成績は、脳動静脈奇形の容積が小さいほど完全閉塞率が高く、4 mL未満では76~85%、4~10 mLでは52~58%という報告がある^{16, 41)}(Ⅲ)。ガンマナイフ単独による治療の限界は10cm³である⁴⁴⁾(Ⅲ)。定位放射線治療で完全消失を得る可能性が高い因子は、小容積、導出静脈が少ない、若年、半球の局在などであり⁴⁵⁾(Ⅲ)、脳幹部や基底核周辺は合併症率が高いとされている⁴⁶⁾(Ⅲ)。定位放射線治療後の副作用として、遅発性放射線障害が2.5%~22%に^{40, 41)}(Ⅲ)、遅発性嚢胞形成が5年以上経過観察した例の23%に認められた⁴⁷⁾(Ⅲ)。出血発症例では定位放射線治療後の潜伏期でも出血のリスクは減少するが、血管撮影において脳動静脈奇形が消失してもわずかながら出血の可能性は残る⁴⁸⁾(Ⅲ)。

7. てんかん

痙攣を伴う脳動静脈奇形の外科手術後の痙攣コントロールは良好であった⁴⁹⁾(Ⅲ)が、てんかん焦点切除を追加すると更に良好となるので、焦点切除の追加が有効で、特に30歳以上および痙攣発症1年以内の手術施行例は成績良好であった⁵⁰⁾(Ⅲ)。痙攣発症例に対する定位的放射線治療の報告では、51%で発作消失を認め、78%が予後良好で、予後良好因子は小容積と治療前発作の低頻度であった⁵¹⁾(Ⅲ)。Multimodality treatmentを行った痙攣発症141例の検討では予後良好(cfsaa 1: free of disabling seizure)が66%で、予後良好因子は短期病歴、出血に伴う痙攣、全般性痙攣発作、深部および後頭蓋窩病変、外科的摘出、脳動静脈奇形の完全消失であった。完全消失例においては治療法による有意差は認めなかった⁵²⁾(Ⅲ)。

8. 小児例

小児例(特にSpetzler-Martin grade 1~3)においても外科的手術、塞栓術、定位放射線治療により成人例と同様な予後が期待される⁵³⁻⁵⁵⁾(Ⅲ)。

引用文献

- 1) Hillman J. Population-based analysis of arteriovenous malformation treatment. J Neurosurg 2001 ; 95 : 633-637
- 2) Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, Papanastassiou V, Ritchie V, Roberts RC, et al. Prospective, population-based detection of intracranial vascular malformations in adults :

- the Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS). *Stroke* 2003 ; 34 : 1163-1169
- 3) Crawford PM, West CR, Chadwick DW, Shaw MD. Arteriovenous malformations of the brain : natural history in unoperated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986 ; 49 : 1-10
 - 4) Brown RD Jr, Wiebers DO, Forbes G, O'Fallon WM, Piegras DG, Marsh WR, et al. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1988 ; 68 : 352-357
 - 5) Kim H, Sidney S, McCulloch CE, Poon KY, Singh V, Johnston SC, et al. Racial/Ethnic differences in longitudinal risk of intracranial hemorrhage in brain arteriovenous malformation patients. *Stroke* 2007 ; 38 : 2430-2437
 - 6) Mast H, Young WL, Koennecke HC, Sciacca RR, Osipov A, Pile-Spellman J, et al. Risk of spontaneous haemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. *Lancet* 1997 ; 350 : 1065-1068
 - 7) Yamada S, Takagi Y, Nozaki K, Kikuta K, Hashimoto N. Risk factors for subsequent hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2007 ; 107 : 965-972
 - 8) Han PP, Ponce FA, Spetzler RF. Intention-to-treat analysis of Spetzler-Martin grades IV and V arteriovenous malformations : natural history and treatment paradigm. *J Neurosurg* 2003 ; 98 : 3-7
 - 9) Jayaraman MV, Marcellus ML, Do HM, Chang SD, Rosenberg JK, Steinberg GK, et al. Hemorrhage rate in patients with Spetzler-Martin grades IV and V arteriovenous malformations : is treatment justified? *Stroke* 2007 ; 38 : 325-329
 - 10) Halim AX, Johnston SC, Singh V, McCulloch CE, Bennett JP, Achrol AS, et al. Longitudinal risk of intracranial hemorrhage in patients with arteriovenous malformation of the brain within a defined population. *Stroke* 2004 ; 35 : 1697-1702
 - 11) Turjman F, Massoud TF, Vinuela F, Sayre JW, Guglielmi G, Duckwiler G. Correlation of the angioarchitectural features of cerebral arteriovenous malformations with clinical presentation of hemorrhage. *Neurosurgery* 1995 ; 37 : 856-860
 - 12) Stefani MA, Porter PJ, terBrugge KG, Montanera W, Willinsky RA, Wallace MC. Large and deep brain arteriovenous malformations are associated with risk of future hemorrhage. *Stroke* 2002 ; 33 : 1220-1224
 - 13) Stapf C, Mohr JP, Sciacca RR, Hartmann A, Aagaard BD, Pile-Spellman J, et al. Incident hemorrhage risk of brain arteriovenous malformations located in the arterial borderzones. *Stroke* 2000 ; 31 : 2365-2368
 - 14) Fullerton HJ, Achrol AS, Johnston SC, McCulloch CE, Higashida RT, Lawton MT, et al. Long-term hemorrhage risk in children versus adults with brain arteriovenous malformations. *Stroke* 2005 ; 36 : 2099-2104
 - 15) Mansmann U, Meisel J, Brock M, Rodesch G, Alvarez H, Lasjaunias P. Factors associated with intracranial hemorrhage in cases of cerebral arteriovenous malformation. *Neurosurgery* 2000 ; 46 : 272-281
 - 16) Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Bissonette DJ, Kondziolka D. Hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1996 ; 38 : 652-661
 - 17) Meisel HJ, Mansmann U, Alvarez H, Rodesch G, Brock M, Lasjaunias P. Cerebral arteriovenous malformations and associated aneurysms : analysis of 305 cases from a series of 662 patients. *Neurosurgery* 2000 ; 46 : 793-802
 - 18) Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986 ; 65 : 476-483
 - 19) Hamilton MG, Spetzler RF. The prospective application of a grading system for

- arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1994 ; 34 : 2-7
- 20) Hartmann A, Stapf C, Hofmeister C, Mohr JP, Sciacca RR, Stein BM, et al. Determinants of neurological outcome after surgery for brain arteriovenous malformation. *Stroke* 2000 ; 31 : 2361-2364
 - 21) Nozaki K, Hashimoto N, Miyamoto S, Kikuchi H. Resectability of Spetzler-Martin grade IV and V cerebral arteriovenous malformations. *J Clin Neurosci* 2000 ; 7 Suppl 1 : 78-81
 - 22) O'Laioire SA. Microsurgical treatment of arteriovenous malformations in critical areas of the brain. *Br J Neurosurg* 1995 ; 9 : 347-360
 - 23) Jafar JJ, Rezai AR. Acute surgical management of intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1994 ; 34 : 8-13
 - 24) Lawton MT, Du R, Tran MN, Achrol AS, McCulloch CE, Johnston SC, et al. Effect of presenting hemorrhage on outcome after microsurgical resection of brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2005 ; 56 : 485-493
 - 25) 島本佳憲, 浅田英穂, 小野塚聡, 他. 脳動静脈奇形残存例の自然経過 保存的治療例との比較から. *Neurological Surgery* 1992 ; 20 : 931-936
 - 26) Miyamoto S, Hashimoto N, Nagata I, Nozaki K, Morimoto M, Taki W, et al. Posttreatment sequelae of palliatively treated cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2000 ; 46 : 589-595
 - 27) Nozaki K, Hashimoto N, Kikuta K, Takagi Y, Kikuchi H. Surgical applications to arteriovenous malformations involving the brainstem. *Neurosurgery* 2006 ; 58(4 Suppl 2) : ONS-270-ONS-279
 - 28) Deruty R, Pelissou-Guyotat I, Morel C, Bascoulergue Y, Turjman F. Reflections on the management of cerebral arteriovenous malformations. *Surg Neurol* 1998 ; 50 : 245-256
 - 29) Spetzler RF, Martin NA, Carter LP, Flom RA, Raudzens PA, Wilkinson E. Surgical management of large AVM's by staged embolization and operative excision. *J Neurosurg* 1987 ; 67 : 17-28
 - 30) DeMeritt JS, Pile-Spellman J, Mast H, Moohan N, Lu DC, Young WL, et al. Outcome analysis of preoperative embolization with N-butyl cyanoacrylate in cerebral arteriovenous malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995 ; 16 : 1801-1807
 - 31) Raupp EF, Fernandes J. Does treatment with N-butyl cyanoacrylate embolization protect against hemorrhage in cerebral arteriovenous malformations? *Arq Neuropsiquiatr* 2005 ; 63 : 34-39
 - 32) Meisel HJ, Mansmann U, Alvarez H, Rodesch G, Brock M, Lasjaunias P. Effect of partial targeted N-butyl-cyano-acrylate embolization in brain AVM. *Acta Neurochir (Wien)* 2002 ; 144 : 879-888
 - 33) Hartmann A, Pile-Spellman J, Stapf C, Sciacca RR, Faulstich A, Mohr JP, et al. Risk of endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Stroke* 2002 ; 33 : 1816-1820
 - 34) Valavanis A, Yasargil MG. The endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1998 ; 24 : 131-214
 - 35) Wikholm G, Lundqvist C, Svendsen P. The Goteborg cohort of embolized cerebral arteriovenous malformations : a 6-year follow-up. *Neurosurgery* 2001 ; 49 : 799-806
 - 36) Choi JH, Mohr JP. Brain arteriovenous malformations in adults. *Lancet Neurol* 2005 ; 4 : 299-308
 - 37) Henkes H, Nahser HC, Berg-Dammer E, Weber W, Lange S, Kuhne D. Endovascular therapy of brain AVMs prior to radiosurgery. *Neurol Res* 1998 ; 20 : 479-492
 - 38) Castel JP, Kantor G. Postoperative morbidity and mortality after microsurgical exclusion of cerebral arteriovenous malformations. Current data and analysis of recent literature. *Neurochirurgie* 2001 ; 47 : 369-383
 - 39) Taylor CL, Dutton K, Rappard G, Pride GL, Replogle R, Purdy PD, et al. Complications of preoperative embolization of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2004 ;

100 : 810-812

- 40) Steiner L, Lindquist C, Adler JR, Torner JC, Alves W, Steiner M. Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1992 ; 77 : 1-8
- 41) Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Jungreis CA, Maitz AH, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg* 1991 ; 75 : 512-524
- 42) Friedman WA, Bova FJ. Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1992 ; 77 : 832-841
- 43) Karlsson B, Lax I, Soderman M. Risk for hemorrhage during the 2-year latency period following gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 49 : 1045-1051
- 44) 中山敏, 藤野英世, 永野尚登, 他. 脳動静脈奇形に対するガンマナイフ治療の適応と限界. 定位的放射線治療 2002 ; 6 : 25-31
- 45) Friedman WA, Bova FJ, Bollampally S, Bradshaw P. Analysis of factors predictive of success or complications in arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurosurgery* 2003 ; 52 : 296-308
- 46) Karlsson B, Lax I, Soderman M. Factors influencing the risk for complications following Gamma Knife radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Radiother Oncol* 1997 ; 43 : 275-280
- 47) Yamamoto M, Jimbo M, Hara M, Saito I, Mori K. Gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations : long-term follow-up results focusing on complications occurring more than 5 years after irradiation. *Neurosurgery* 1996 ; 38 : 906-914
- 48) Maruyama K, Kawahara N, Shin M, Tago M, Kishimoto J, Kurita H, et al. The risk of hemorrhage after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 146-153
- 49) Yeh HS, Kashiwagi S, Tew JM Jr, Berger TS. Surgical management of epilepsy associated with cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1990 ; 72 : 216-223
- 50) Yeh HS, Tew JM Jr, Gartner M. Seizure control after surgery on cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1993 ; 78 : 12-18
- 51) Schauble B, Cascino GD, Pollock BE, Gorman DA, Weigand S, Cohen-Gadol AA, et al. Seizure outcomes after stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurology* 2004 ; 63 : 683-687
- 52) Hoh BL, Chapman PH, Loeffler JS, Carter BS, Oglivvy CS. Results of multimodality treatment for 141 patients with brain arteriovenous malformations and seizures : factors associated with seizure incidence and seizure outcome. *Neurosurgery* 2002 ; 51 : 303-309
- 53) Bristol RE, Albuquerque FC, Spetzler RF, Rekate HL, McDougall CG, Zabramski JM. Surgical management of arteriovenous malformations in children. *J Neurosurg* 2006 ; 105(2 Suppl) : 88-93
- 54) Nicolato A, Foroni R, Seghedoni A, Martines V, Lupidi F, Zampieri P, et al. Leksell gamma knife radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations in pediatric patients. *Childs Nerv Syst* 2005 ; 21 : 301-308
- 55) Kiris T, Sencer A, Sahinbas M, Sencer S, Imer M, Izgi N. Surgical results in pediatric Spetzler-Martin grades I-III intracranial arteriovenous malformations. *Childs Nerv Syst* 2005 ; 21 : 69-76

5. 高血圧以外の原因による脳出血の治療

5-2. 硬膜動静脈瘻

推 奨

1. 無症候性で脳血管撮影にて皮質静脈への逆流を認めない硬膜動静脈瘻では経過観察が第一選択で、MRIやMRAによる経時的検査を勧める(グレードC1)。
2. 症候性もしくは脳血管撮影にて皮質静脈への逆流を認める症例(Borden Type II/Ⅲ)(表)では、部位や血行動態に応じて外科的治療、血管内治療、放射線治療の単独もしくは組み合わせによる積極的治療を考慮する(グレードC1)。
3. 海綿状静脈洞部は塞栓術が、前頭蓋窩、テント部、頭蓋頸椎移行部、円蓋部は外科的治療が推奨される(グレードC1)。
4. 横・S状静脈洞部は血管内治療が第一選択であるが、閉塞が得られない場合は外科的治療や定位放射線治療を組み合わせた治療も行われる(グレードC1)。

表 Borden 分類

Type I	静脈洞に順行性／逆行性に還流するもの
Type II	静脈洞に還流し、さらに逆行性に脳表静脈に還流するもの
Type III	静脈洞に入るがその末梢には還流せず、脳表静脈に還流するもの 静脈洞壁から直接、脳表静脈に還流するもの

(Borden JA, Wu JK, Shucart WA. A proposed classification for spinal and cranial dural arteriovenous fistulous malformations and implications for treatment. J Neurosurg 1995 ; 82 : 166-179)

●エビデンス

桑山らの1,815例の全国調査¹⁾(Ⅲ)によると本邦における硬膜動静脈瘻の発生頻度は0.29人/10万人/年で、欧米を中心としたScottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIMVS)の発生率0.15～0.16人/10万人^{2, 3)}(Ⅲ)より高く、海綿静脈洞部病変の占める割合が46%と多い(欧米では横・S状静脈洞部が最も多い)。また、頭蓋内出血または静脈梗塞発症は20.9%に認めた。

頭蓋内硬膜動静脈瘻の年間出血率は1.8%で、錐体静脈洞と直静脈洞の病変および静脈瘤の合併例は出血する危険が高い⁴⁾(Ⅲ)。

Borden Type Iは臨床的に予後良好であるが、Type II/Ⅲは脳出血や静脈性梗塞をきたす可能性が高い⁵⁾(Ⅲ)。

皮質静脈逆流を持たないタイプ(Borden Type I)では、経過観察または経動脈的塞栓術により98.2%の症例で症状の悪化を認めなかったが⁶⁾(Ⅲ)、皮質静脈逆流を持つタイプ(Borden Type II/Ⅲ)では年間死亡率が10.4%、重篤な有害事象の年間発生率が15%(頭蓋内出血8.1%)と予後不良であった⁷⁾(Ⅲ)。

外科的治療の適応は、脳皮質静脈への逆流を伴う症候性例で、孤立した静脈洞にシャントがある場合、シャント血流が静脈洞への流出がなく直接脳表静脈に逆流している場合、根治的血管内治療が困難な場合である^{8, 9)}(Ⅳ)。前頭蓋窩、小脳テント、頭蓋頸椎移行部、円蓋部などではシャント血流が静脈洞を介さず脳皮質静脈への逆流を認めることが多く、外科的治療をまず考慮する¹⁰⁾(Ⅴ)。外科的治療を選択した場合、可能であれば経動脈的塞栓術を組み合わせることで術中出血を減らすことができる¹⁰⁾(Ⅴ)。

再出血を来した硬膜動静脈瘻20例に対し、手術のみ(10例)、手術と塞栓術(8例)、塞栓術のみ(1例)、定位放射線治療(1例)を施行したところ、3例死亡、1例悪化、16例は症状の改善がみられた。血管撮影上皮質静脈への逆流を認めると再出血の危険が高く、外科治療もしくは塞栓術の治療を早期に行ったほうが良い¹¹⁾(Ⅲ)。

テント部硬膜動静脈瘻は静脈洞を介さないため、経静脈的塞栓術は不可能で外科的治療の適応となる¹²⁾(Ⅲ)、¹³⁾(Ⅴ)。

硬膜動静脈瘻のうち、横静脈洞、S状静脈洞やテント切痕部に局在する例、軟膜静脈灌流、静脈瘤様血管拡張、ガレン大静脈への灌流を認める例では臨床的悪化例が多く、反対側からの血流や流速は予後に影響しなかった¹⁴⁾(Ⅲ)。

横・S状静脈洞部では血管内治療が第一選択であるが、血管内治療でシャントや流出静脈の閉塞が得られない症例では、経動脈的塞栓術後に外科的治療の適応となる¹⁰⁾(Ⅴ)。テント切痕部は塞栓術および外科的切除の併用療法と外科的治療が塞栓術単独より有効である。

海綿状静脈洞部は血管内治療が第一選択で、成功率は経動脈的が62%、経静脈的が78%である。前頭蓋窩では外科的治療が第一選択で、その成功率は95%であった¹⁵⁾(Ⅲ)。

頭蓋頸椎移行部は椎骨動脈から分枝するradicular arteryの硬膜枝が流入動脈で、還流路が脳幹部周囲の静脈を上行して頭蓋内に向かう場合はクモ膜下出血にて、脊髓方向に下降する場合は脊髓症にて発症しやすく、逆流静脈が静脈洞を介さないため外科的治療が選択されることが多い¹⁶⁾(Ⅳ)。

頭蓋内硬膜動静脈瘻に対する定位的放射線治療は治療後早期に臨床症状の改善がみられ、1～2年の経過で動静脈瘻が完全閉塞することから外科的治療、血管内治療後の残存した症例で適応となる¹⁷⁾(Ⅳ)、¹⁸⁾(Ⅴ)。また、脳表静脈に還流しない小病変に対しては定位放射線治療も可能である¹⁸⁾(Ⅴ)。

引用文献

- 1) 桑山直也, 久保道也, 堀恵美子, 他. わが国における頭蓋内および脊髓硬膜動静脈瘻の疫学的調査. In: 平成15年度－平成16年度科学研究費補助金(基盤研究(C)(2)) 研究成果報告, 2005
- 2) Brown RD Jr, Wiebers DO, Torner JC, O'Fallon WM. Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1992. *Neurology* 1996; 46: 949-952
- 3) Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, Papanastassiou V, Ritchie V, Roberts RC, et al. Prospective, population-based detection of intracranial vascular malformations in adults: the Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS). *Stroke* 2003; 34: 1163-1169
- 4) Brown RD Jr, Wiebers DO, Nichols DA. Intracranial dural arteriovenous fistulae: angiographic predictors of intracranial hemorrhage and clinical outcome in nonsurgical

- patients. J Neurosurg 1994 ; 81 : 531-538
- 5) Borden JA, Wu JK, Shucart WA. A proposed classification for spinal and cranial dural arteriovenous fistulous malformations and implications for treatment. J Neurosurg 1995 ; 82 : 166-179
 - 6) Satomi J, van Dijk JM, Terbrugge KG, Willinsky RA, Wallace MC. Benign cranial dural arteriovenous fistulas : outcome of conservative management based on the natural history of the lesion. J Neurosurg 2002 ; 97 : 767-770
 - 7) Van Dijk JM, Terbrugge KG, Willinsky RA, Wallace MC. Clinical course of cranial dural arteriovenous fistulas with long-term persistent cortical venous reflux. Stroke 2002 ; 33 : 1233-1236
 - 8) 久保道也, 桑山直也, 遠藤俊郎. 専門医に求められる最新の知識 脳血管障害 硬膜動静脈瘻に対する治療戦略. 脳神経外科速報 2003 ; 13 : 41-49
 - 9) Collice M, D'Aliberti G, Arena O, Solaini C, Fontana RA, Talamonti G. Surgical treatment of intracranial dural arteriovenous fistulae : role of venous drainage. Neurosurgery 2000 ; 47 : 56-67
 - 10) 川口正一郎, 榊寿右. 【硬膜動静脈瘻】硬膜動静脈瘻の外科治療. BRAIN and NERVE : 神経研究の進歩 2008 ; 60 : 897-906
 - 11) Duffau H, Lopes M, Janosevic V, Sichez JP, Faillot T, Capelle L, et al. Early rebleeding from intracranial dural arteriovenous fistulas : report of 20 cases and review of the literature. J Neurosurg 1999 ; 90 : 78-84
 - 12) Lewis AI, Tomsick TA, Tew JM Jr. Management of tentorial dural arteriovenous malformations : transarterial embolization combined with stereotactic radiation or surgery. J Neurosurg 1994 ; 81 : 851-859
 - 13) 宮地茂. 【硬膜動静脈瘻】硬膜動静脈瘻の血管内治療. BRAIN and NERVE : 神経研究の進歩 2008 ; 60 : 907-914
 - 14) Awad IA, Little JR, Akarawi WP, Ahl J. Intracranial dural arteriovenous malformations : factors predisposing to an aggressive neurological course. J Neurosurg 1990 ; 72 : 839-850
 - 15) Lucas CP, Zabramski JM, Spetzler RF, Jacobowitz R. Treatment for intracranial dural arteriovenous malformations : a meta-analysis from the English language literature. Neurosurgery 1997 ; 40 : 1119-1132
 - 16) Kinouchi H, Mizoi K, Takahashi A, Nagamine Y, Kosu K, Yoshimoto T. Dural arteriovenous shunts at the craniocervical junction. J Neurosurg 1998 ; 89 : 755-761
 - 17) Koebbe CJ, Singhal D, Sheehan J, Flickinger JC, Horowitz M, Kondziolka D, et al. Radiosurgery for dural arteriovenous fistulas. Surg Neurol 2005 ; 64 : 392-399
 - 18) 木田義久, 吉本真之, 長谷川俊典. 【硬膜動静脈瘻の治療戦略】頭蓋内硬膜動静脈瘻のガンマナイフ治療. 脳神経外科ジャーナル 2008 ; 17 : 376-383

5. 高血圧以外の原因による脳出血の治療

5-3. 海綿状血管腫

推 奨

1. 無症候性海綿状血管腫は保存的治療が勧められる(グレードC1)。
2. 症候性海綿状血管腫(出血、痙攣ほか)のうち、摘出可能な部位(テント上脳表付近)に存在する症例では外科的切除術を考慮する(グレードC1)。
3. 出血により神経症候をきたした表在性の脳幹部海綿状血管腫の症例には外科的治療が勧められる(グレードC1)。
4. 定位放射線治療には出血防止効果はあるが、合併症の危険が高く、外科的治療が困難な例にのみ考慮すべきである(グレードC2)。

●エビデンス

海綿状血管腫は30歳代に多く、出血前に何らかの神経学的症状を呈していることが多い¹⁾(Ⅲ)。

海綿状血管腫において、出血発症例は女性に多い。症候性出血は出血の既往のない群より出血の既往例で頻度が高い(0.39% vs 22.9%/人・年)²⁾(Ⅲ)。

海綿状血管腫の発生頻度は0.47%で、経過観察中(26か月)の年間出血率は0.7%であった³⁾(Ⅲ)。出血発症例では、出血後初期の再出血率(月2%)が高いが、2～3年経過すると危険が減少する(月1%以下)⁴⁾(Ⅲ)。

痙攣発作を呈する海綿状血管腫において、外科的切除による痙攣のコントロールは良好である⁵⁾(Ⅲ)。

海綿状血管腫の自然経過は、出血発症例における年間出血率は4.5%、非出血発症例では0.6%であった。出血発症例では再出血の危険が高く、治療の適応となる⁶⁾(Ⅲ)。

18歳以下の海綿状血管腫19例の手術成績は完全切除は14例で、不完全切除の5例中2例は1年以内に再出血を認めた⁷⁾(Ⅲ)。小児海綿状血管腫は年齢の低いほうが出血の頻度が高い傾向にある。外科的治療により良好な予後が期待でき、痙攣発作のコントロールも期待できる⁸⁾(Ⅲ)。

小脳海綿状血管腫の臨床的特徴は、比較的大きく、急性小脳出血で発症し、外科的摘出術により良好な予後が期待できる⁹⁾(Ⅳ)。

海綿状血管腫に対する定位放射線治療は出血率を減少させるが、放射線障害などの合併症に注意が必要である¹⁰⁻¹²⁾(Ⅲ)。

脳幹部海綿状血管腫は出血発症が34.7%と多く、他の部位より予後が不良である¹³⁾(Ⅲ)。症候性出血を呈し、脳幹の表面に近い病変で手術可能な部位であれば外科的摘出術を考慮するが、同病変に静脈奇形が合併する場合は手術の際温存すべきである¹³⁻¹⁸⁾(Ⅲ)。

脳幹部海綿状血管腫に対するガンマナイフによる定位放射線治療は治療後約2年で年間出血率を減少させるが、放射線壊死等の合併症が約27%に見られ、手術困難な場合には考

慮すべきである^{19, 20)}(Ⅲ)。

陽子線を用いた定位放射線治療により年間出血率は17.3%から4.5%に減少し、合併症は16%、死亡率は3%であった。出血率は低下させるものの合併症の危険が高く、適応決定には注意が必要である²¹⁾(Ⅲ)。

家族性海綿状血管腫6家系の検討では、53%に病変を認め、うち61%は症候性であった。症候性出血の発症率は1.1%/病変/年で、5年半の経過観察中33%に新病変(de novo lesion)を認めた²²⁾(Ⅲ)。

静脈奇形合併の海綿状血管腫例は女性、後頭蓋窩に多く、症候性出血や再出血をきたしやすい²³⁾(Ⅲ)。

引用文献

- 1) Simard JM, Garcia-Bengochea F, Ballinger WE Jr, Mickle JP, Quisling RG. Cavernous angioma : a review of 126 collected and 12 new clinical cases. *Neurosurgery* 1986 ; 18 : 162-172
- 2) Aiba T, Tanaka R, Koike T, Kameyama S, Takeda N, Komata T. Natural history of intracranial cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995 ; 83 : 56-59
- 3) Robinson JR, Awad IA, Little JR. Natural history of the cavernous angioma. *J Neurosurg* 1991 ; 75 : 709-714
- 4) Barker FG 2nd, Amin-Hanjani S, Butler WE, Lyons S, Ojemann RG, Chapman PH, et al. Temporal clustering of hemorrhages from untreated cavernous malformations of the central nervous system. *Neurosurgery* 2001 ; 49 : 15-24
- 5) Farmer JP, Cosgrove GR, Villemure JG, Meagher-Villemure K, Tampieri D, Melanson D. Intracerebral cavernous angiomas. *Neurology* 1988 ; 38 : 1699-1704
- 6) Kondziolka D, Lunsford LD, Kestle JR. The natural history of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995 ; 83 : 820-824
- 7) Scott RM, Barnes P, Kupsky W, Adelman LS. Cavernous angiomas of the central nervous system in children. *J Neurosurg* 1992 ; 76 : 38-46
- 8) Di Rocco C, Iannelli A, Tamburrini G. Surgical management of paediatric cerebral cavernomas. *J Neurosurg Sci* 1997 ; 41 : 343-347
- 9) de Oliveira JG, Rassi-Neto A, Ferraz FA, Braga FM. Neurosurgical management of cerebellar cavernous malformations. *Neurosurg Focus* 2006 ; 21 : e11
- 10) Pollock BE, Garces YI, Stafford SL, Foote RL, Schomberg PJ, Link MJ. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 2000 ; 93 : 987-991
- 11) Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC, Kestle JR. Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995 ; 83 : 825-831
- 12) Kim DG, Choe WJ, Paek SH, Chung HT, Kim IH, Han DH. Radiosurgery of intracranial cavernous malformations. *Acta Neurochir (Wien)* 2002 ; 144 : 869-878
- 13) Ferroli P, Sinisi M, Franzini A, Giombini S, Solero CL, Broggi G. Brainstem cavernomas : long-term results of microsurgical resection in 52 patients. *Neurosurgery* 2005 ; 56 : 1203-1214
- 14) Zimmerman RS, Spetzler RF, Lee KS, Zabramski JM, Hargraves RW. Cavernous malformations of the brain stem. *J Neurosurg* 1991 ; 75 : 32-39
- 15) Fritschi JA, Reulen HJ, Spetzler RF, Zabramski JM. Cavernous malformations of the brain stem. A review of 139 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1994 ; 130 : 35-46
- 16) Porter RW, Detwiler PW, Spetzler RF, Lawton MT, Baskin JJ, Derksen PT, et al. Cavernous malformations of the brainstem : experience with 100 patients. *J Neurosurg* 1999 ; 90 : 50-58

- 17) Samii M, Eghbal R, Carvalho GA, Matteies C. Surgical management of brainstem cavernomas. *J Neurosurg* 2001 ; 95 : 825-832
- 18) Steinberg GK, Chang S, Gewirtz RJ, Lopez JR. Microsurgical resection of brainstem, thalamic, and basal ganglia angiographically occult vascular malformations. *Neurosurgery* 2000 ; 46 : 260-271
- 19) Karlsson B, Kihlstrom L, Lindquist C, Ericson K, Steiner L. Radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 1998 ; 88 : 293-297
- 20) Hasegawa T, McInerney J, Kondziolka D, Lee JY, Flickinger JC, Lunsford LD. Long-term results after stereotactic radiosurgery for patients with cavernous malformations. *Neurosurgery* 2002 ; 50 : 1190-1198
- 21) Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Candia GJ, Lyons S, Chapman PH. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations : Kjellberg's experience with proton beam therapy in 98 cases at the Harvard Cyclotron. *Neurosurgery* 1998 ; 42 : 1229-1238
- 22) Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, Johnson B, Golfinos J, Drayer BP, et al. The natural history of familial cavernous malformations : results of an ongoing study. *J Neurosurg* 1994 ; 80 : 422-432
- 23) Abdulrauf SI, Kaynar MY, Awad IA. A comparison of the clinical profile of cavernous malformations with and without associated venous malformations. *Neurosurgery* 1999 ; 44 : 41-47

5. 高血圧以外の原因による脳出血の治療

5-4. 静脈性血管腫

推 奨

1. 静脈性血管腫は予後が良好であり、無症候性では経過観察が推奨される(グレードB)。
2. 出血例で必要ならば血腫除去術を行う(グレードC1)が、症候性でも自然経過で改善する可能性があり、原則として経過観察が推奨される。症候が進行性の場合は外科的治療を考慮する(グレードC1)
3. 定位放射線治療は効果が低い割に合併症が多く勧められない(グレードC2)。

●エビデンス

静脈性血管腫の自然経過は、頭痛および痙攣が未治療例であっても時間経過とともに軽快し、出血危険率は0.15%/年であった。本疾患の自然経過は良性で、出血の危険率は極めて低い。たとえ症候性であっても保存的治療が第一選択となりうる¹⁾(Ⅲ)。他の報告でも、症候性静脈性血管腫の出血率は後向き研究で0.61%/年、前向き研究で0.68%/年と低く、比較的良性疾患である²⁾(Ⅱb)。静脈性血管腫100例の初発症候は頭痛36例、痙攣23例、巣症候41例、出血6例であったが、静脈性血管腫からの出血は1例だけであった。2.46年の経過観察では静脈性血管腫に関連した死亡や神経脱落症候は認めず、39例が68回の妊娠分娩を経験したが、全例無事に出生した³⁾(Ⅲ)。30例の静脈性血管腫のうち、5例が症候性、2例は海綿状血管腫の合併だったが、出血例はない⁴⁾(Ⅲ)。静脈性血管腫と海綿状血管腫の合併例15例のうち、9例は症候性(痙攣、運動麻痺、髄膜刺激症候、脳神経症候)であった。静脈性血管腫の診断はCTでは60%、MRIでは100%可能で、合併例も常に検討する必要がある⁵⁾(Ⅲ)。静脈性血管腫21例中、9例(43%)は出血にて発症し、そのうち2例は再出血を認めた。出血例に対し外科的治療を施行し良好な予後を得た⁶⁾(Ⅲ)。出血や痙攣発作などを呈する症候性静脈性血管腫では外科的治療も考慮すべきである⁷⁾(Ⅲ)。定位放射線治療した13例の静脈性血管腫のうち、完全閉塞1例、部分閉塞4例、不変4例、結果不明2例で、4例にこの治療による合併症を呈し、効果が低い割に合併症が多かった⁸⁾(Ⅲ)。

引用文献

- 1) Lindquist C, Guo WY, Karlsson B, Steiner L. Radiosurgery for venous angiomas. J Neurosurg 1993 ; 78 : 531-536
- 2) Naff NJ, Wemmer J, Hoenig-Rigamonti K, Rigamonti DR. A longitudinal study of patients with venous malformations : documentation of a negligible hemorrhage risk and benign natural history. Neurology 1998 ; 50 : 1709-1714
- 3) McLaughlin MR, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford S, Lunsford LD. The prospective natural history of cerebral venous malformations. Neurosurgery 1998 ; 43 : 195-201
- 4) Garner TB, Del Curling O Jr, Kelly DL Jr, Laster DW. The natural history of intracranial venous angiomas. J Neurosurg 1991 ; 75 : 715-722

- 5) Rigamonti D, Spetzler RF, Medina M, Rigamonti K, Geckle DS, Pappas C. Cerebral venous malformations. J Neurosurg 1990 ; 73 : 560-564
- 6) Wilms G, Bleus E, Demaerel P, Marchal G, Plets C, Goffin J, et al. Simultaneous occurrence of developmental venous anomalies and cavernous angiomas. AJNR Am J Neuroradiol 1994 ; 15 : 1247-1257
- 7) Malik GM, Morgan JK, Boulos RS, Ausman JI. Venous angiomas : an underestimated cause of intracranial hemorrhage. Surg Neurol 1988 ; 30 : 350-358
- 8) Lupret V, Negovetic L, Smiljanic D, Klanfar Z, Lambasa S. Cerebral venous angiomas : surgery as a mode of treatment for selected cases. Acta Neurochir (Wien) 1993 ; 120 : 33-39

5. 高血圧以外の原因による脳出血の治療

5-5. 脳腫瘍に合併した脳出血

推 奨

1. 転移性脳腫瘍のほうが原発性脳腫瘍に比べ脳出血を伴いやすく、mass effectを伴う大出血では手術が勧められる(グレードC1)。
2. 下垂体卒中により急激に視力、視野障害が悪化する場合は緊急手術の適応がある(グレードC1)。

●エビデンス

転移性脳腫瘍のほうが原発性脳腫瘍に比べ脳出血を伴いやすい。原発性脳腫瘍では膠芽腫が最も出血しやすく、転移性では肺癌、悪性黒色腫、絨毛上皮腫、hypernephromaが脳出血で発症しやすい¹⁾(Ⅳ)。緊急血腫除去術の適応はmass effectを伴う大出血の場合である¹⁾(Ⅳ)。

下垂体卒中により急激な視力、視野障害が悪化する場合は、直ちに経蝶経骨洞接近法で減圧する²⁾(Ⅲ)。

引用文献

- 1) Nutt SH, Patchell RA. Intracranial hemorrhage associated with primary and secondary tumors. Neurosurg Clin N Am 1992 ; 3 : 591-599
- 2) Bills DC, Meyer FB, Laws ER Jr, Davis DH, Ebersold MJ, Scheithauer BW, et al. A retrospective analysis of pituitary apoplexy. Neurosurgery 1993 ; 33 : 602-609

5. 高血圧以外の原因による脳出血の治療

5-6. 抗凝固・抗血小板・血栓溶解療法に伴う脳出血(急性期)

推 奨

1. 抗凝固療法(ワルファリン)中に合併した脳出血では、抗凝固療法を中止し、ビタミンKや血液製剤を用いて可能な限り速やかにINRを1.35以下に正常化することが勧められる(グレードB)。血液製剤としては、新鮮凍結血漿よりもプロトロンビン複合体(第Ⅸ因子複合体)(保険適応外)の使用が推奨される(グレードB)。脳塞栓再発の可能性の高い抗凝固療法施行例での脳出血では、INRの正常化後にヘパリンでAPTTを1.5～2倍にコントロールする(グレードC1)。
2. 血栓溶解療法に合併した脳出血に対しては、血栓溶解薬や抗血小板薬を速やかに中止し、フィブリノゲンなどの凝固因子の低下やPT、APTTの延長に対して血液製剤やプロタミンなどで補正をすることが勧められる(グレードC1)。外科的な血腫除去については、出血傾向の補正後に、機能予後を考慮して慎重に適応を検討する(グレードC1)。

●エビデンス

抗血栓薬使用による頭蓋内出血の危険性は、抗血小板薬(アスピリン、チクロピジン、クロピドグレル)では0.2～0.3%/年であり¹⁾(Ia)、抗凝固療法(ワルファリン)では0.3～1.2%/年である^{2, 3)}(Ia)。しかし、非心原性脳梗塞の再発予防としての抗凝固療法では、心房細動由来の心原性脳塞栓症の場合と比較して脳出血の危険性が19倍高い⁴⁾(Ib)。非アスピリン性NSAIDsの使用は脳出血の発症に影響しないと報告されている⁵⁾(IIb)。脳塞栓症の早期再発(2週間以内)予防としてアスピリンを用いると、無症候性を含む脳出血が14.2%に生じ、低分子ヘパリンを用いると11.6%に起こるが、症候性脳出血の合併はそれぞれ1.8%、2.7%である⁶⁾(Ib)。血栓溶解療法に伴う脳出血の頻度は、心筋梗塞で0.5～1.1%、肺塞栓では1.6～1.9%⁷⁻¹⁰⁾(IIb)だが、脳梗塞での頻度は症候性脳出血が3.3～13%、無症候性出血を含めると12～58%と高率である¹¹⁻¹⁵⁾(Ib-III)。血栓溶解療法に伴う脳出血の危険因子は、高齢(65～75歳以上)、高血圧、糖尿病、低体重、脳血管障害の既往、MRI(拡散強調像)での広範囲脳虚血、脳アミロイドアンギオパチーの存在^{7, 9-11, 13, 16)}(Ib-IIb)である。

抗凝固薬療法中の脳出血発症に対する危険因子は、高血圧、抗凝固療法導入後早期、INR高値¹⁷⁾(IIb)、脳アミロイドアンギオパチーの存在¹⁸⁾(III)である。75歳以上の高齢心房細動患者でも60歳代と比較して抗凝固薬療法による脳出血の発症率に差はないが¹⁹⁾(IIb)、日本人の心房細動患者の脳梗塞二次予防においては、抗凝固療法の治療目標が低い群(INR:1.5～2.1)に比し、従来の設定群(2.2～3.5)では高齢者の脳出血の合併が有意に多かった²⁰⁾(Ib)。抗凝固療法中の脳出血に際し1～2週間のワルファリン休薬を行った場合、脳梗塞の発症率は5%未満と報告されている²¹⁾(III)。一方、INRの補正が不十分(INR>1.35)な場合に再出血を3日以内に起こしやすく、補正後のヘパリン治療が不十分

(APTT<1.5倍)な場合に脳塞栓を生じやすいとの報告がある²²⁾(Ⅲ)。INRの迅速な補正に必要な血液製剤としては新鮮凍結血漿よりもプロトロンビン複合体(乾燥ヒト血液凝固第Ⅸ因子複合体)が有効である^{23, 24)}(Ⅱa)。活性化第Ⅶ因子製剤(未承認)も新鮮凍結血漿より有効であると報告されている^{25, 26)}(Ⅱb)。

抗凝固療法中および血栓溶解療法で脳出血を合併した例の急性期死亡率はそれぞれ43～54%、33～60%と高率である^{7, 10, 12, 27, 28)}(Ⅱb-Ⅲ)。抗血小板療法も脳出血急性期の死亡や血腫増大に寄与する^{29, 30)}(Ⅲ)。クロピドグレルにアスピリンを併用すると、動脈硬化の危険因子の多い患者を対象とした研究ではアスピリン単独と比較しても脳出血の発症率に差はみられなかったが³¹⁾(Ⅰb)、虚血性脳血管障害の患者を対象とした場合にはクロピドグレル単剤と比較して脳出血の発症率が有意に1.9倍増加した³²⁾(Ⅰb)。アスピリンとワルファリンの併用では、脳出血の発症がワルファリン単独に比較して2.6～3.0倍に増加する³³⁾(Ⅰb)。抗血栓療法中の脳出血は、発症率は高くないもののしばしば致命的であることから、血圧を厳格にコントロールし、アスピリンとワルファリンの併用や虚血性脳血管障害の予防としてのアスピリンとクロピドグレルの併用には十分な適応の検討が必要であろう。

心筋梗塞への血栓溶解療法ではβ遮断薬の使用例は脳出血の合併が有意に少ない³⁴⁾(Ⅱb)。心筋梗塞への血栓溶解療法に合併した脳出血に対して外科的血腫除去を出血傾向の補正前に行うと、止血困難となる例が報告されているが³⁵⁾(Ⅲ)、非手術例と比較して機能的予後の改善は有意ではないものの30日後の生存率が高いとの報告もある²⁷⁾(Ⅱb)。

引用文献

- 1) Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000 ; 31 : 1779-1784
- 2) Butler AC, Tait RC. Management of oral anticoagulant-induced intracranial haemorrhage. *Blood Rev* 1998 ; 12 : 35-44
- 3) Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 893-900
- 4) Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia : patterns and risk factors. *Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. Neurology* 1999 ; 53 : 1319-1327
- 5) Johnsen SP, Pedersen L, Friis S, Blot WJ, McLaughlin JK, Olsen JH, et al. Nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of hospitalization for intracerebral hemorrhage : a population-based case-control study. *Stroke* 2003 ; 34 : 387-391
- 6) Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation : a double-blind randomised study. *HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. Lancet* 2000 ; 355 : 1205-1210
- 7) Turi ZG, Goldberg S, Littlejohn JK, Vander Ark C, Shadoff N, Karlsberg R, et al. Dose-related efficacy and bleeding complications of double-chain tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *The Wellcome Tissue Plasminogen Activator Study Group. Am J Cardiol* 1993 ; 71 : 1009-1014
- 8) Gore JM, Granger CB, Simoons ML, Sloan MA, Weaver WD, White HD, et al. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. *Global Use of*

Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 1995 ; 92 : 2811-2818

- 9) Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J* 1997 ; 134 : 69-72
- 10) Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, Barron HV, Breen T, Rundle AC, et al. Risk for intracranial hemorrhage after tissue plasminogen activator treatment for acute myocardial infarction. Participants in the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Ann Intern Med* 1998 ; 129 : 597-604
- 11) Ueda T, Hatakeyama T, Kumon Y, Sakaki S, Uraoka T. Evaluation of risk of hemorrhagic transformation in local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke by initial SPECT. *Stroke* 1994 ; 25 : 298-303
- 12) Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke : the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000 ; 283 : 1145-1150
- 13) Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, Higashida RT, Rowley HA, Hart RG, et al. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke : the PROACT II trial. *Neurology* 2001 ; 57 : 1603-1610
- 14) Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice : the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation* 2002 ; 105 : 1679-1685
- 15) Selim M, Fink JN, Kumar S, Caplan LR, Horkan C, Chen Y, et al. Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator : prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume. *Stroke* 2002 ; 33 : 2047-2052
- 16) Simoons ML, Maggioni AP, Knatterud G, Leimberger JD, de Jaegere P, van Domburg R, et al. Individual risk assessment for intracranial haemorrhage during thrombolytic therapy. *Lancet* 1993 ; 342 : 1523-1528
- 17) Berwaerts J, Webster J. Analysis of risk factors involved in oral-anticoagulant-related intracranial haemorrhages. *QJM* 2000 ; 93 : 513-521
- 18) Rosand J, Hylek EM, O' Donnell HC, Greenberg SM. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy : a genetic and pathologic study. *Neurology* 2000 ; 55 : 947-951
- 19) Copland M, Walker ID, Tait RC. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2001 ; 161 : 2125-2128
- 20) Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation : a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke* 2000 ; 31 : 817-821
- 21) Phan TG, Koh M, Wijdicks EF. Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thromboembolic risk. *Arch Neurol* 2000 ; 57 : 1710-1713
- 22) Bertram M, Bonsanto M, Hacke W, Schwab S. Managing the therapeutic dilemma : patients with spontaneous intracerebral hemorrhage and urgent need for anticoagulation. *J Neurol* 2000 ; 247 : 209-214
- 23) Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1992 ; 23 : 972-977
- 24) Makris M, Greaves M, Phillips WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston EF. Emergency oral anticoagulant reversal : the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997 ; 77 : 477-480

- 25) Roitberg B, Emechebe-Kennedy O, Amin-Hanjani S, Mucksavage J, Tesoro E. Human recombinant factor VII for emergency reversal of coagulopathy in neurosurgical patients : a retrospective comparative study. *Neurosurgery* 2005 ; 57 : 832-836
- 26) Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, Kohrmann M, Juettler E, Wikner J, et al. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy : comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Stroke* 2006 ; 37 : 1465-1470
- 27) Mahaffey KW, Granger CB, Sloan MA, Green CL, Gore JM, Weaver WD, et al. Neurosurgical evacuation of intracranial hemorrhage after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : experience from the GUSTO-I trial. *Global Utilization of Streptokinase and tissue-plasminogen activator (tPA) for Occluded Coronary Arteries. Am Heart J* 1999 ; 138 : 493-499
- 28) Sjoblom L, Hardemark HG, Lindgren A, Norrving B, Fahlen M, Samuelsson M, et al. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy : a Swedish multicenter study. *Stroke* 2001 ; 32 : 2567-2574
- 29) Roquer J, Rodriguez Campello A, Gomis M, Ois A, Puente V, Munteis E. Previous antiplatelet therapy is an independent predictor of 30-day mortality after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *J Neurol* 2005 ; 252 : 412-416
- 30) Toyoda K, Okada Y, Minematsu K, Kamouchi M, Fujimoto S, Ibayashi S, et al. Antiplatelet therapy contributes to acute deterioration of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005 ; 65 : 1000-1004
- 31) Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1706-1717
- 32) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH) : randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 ; 364 : 331-337
- 33) Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy : recent data and ideas. *Stroke* 2005 ; 36 : 1588-1593
- 34) Barron HV, Rundel AC, Gore JM, Gurwitz JH, Penney J. Intracranial hemorrhage rates and effect of immediate beta-blocker use in patients with acute myocardial infarction treated with tissue plasminogen activator. Participants in the National Registry of Myocardial Infarction-2. *Am J Cardiol* 2000 ; 85 : 294-298
- 35) Kaufman HH, McAllister P, Taylor H, Schmidt S. Intracerebral hematoma related to thrombolysis for myocardial infarction. *Neurosurgery* 1993 ; 33 : 898-900

5. 高血圧以外の原因による脳出血の治療

5-7. 腎不全患者の脳出血

推 奨

1. 腎不全患者に脳出血を併発した場合の透析方法は、血液透析よりも腹膜透析または持続的血液濾過が望ましい。神経症候の安定をみながら持続的血液濾過から間歇的血液濾過または持続的血液透析濾過を経て、維持血液透析へと移行することが勧められる(グレードC1)。
2. 血液透析中の腎不全患者に起こった脳出血では、中等量までの血腫量では保存的治療が勧められる(グレードC1)。
3. 血腫量が30～50mLの被殻出血における定位的血腫除去術の適応は、非透析例と同様に考えても良い(グレードC1)。

●エビデンス

慢性血液透析の患者では、年間0.6～1.0%に脳出血を発症し、健常人に比し5～10倍の危険性がある¹⁵⁾(Ⅱb)。好発部位は非透析患者の脳出血と変わらず大脳基底核が多いが⁶⁾(Ⅱb)、通常の脳出血に比較して、血腫はより大きく、死亡率も2倍高い^{7, 8)}(Ⅱb-Ⅲ)。慢性血液透析患者におけるMRIのT2*画像では微小出血(microbleeds)と陳旧性脳出血との相関を認めたが、透析期間との相関は認めなかった⁹⁾(Ⅲ)。

腹膜透析や持続的血液濾過では不均衡症候群をきたしにくく、血液透析より血腫の増大や頭蓋内圧亢進への影響が少ない^{10, 11)}(Ⅲ)。持続的血液透析濾過も代替手段となりうる^{8, 12, 13)}(Ⅱb-Ⅲ)。

ナファモスタットは、ヘパリンに比較して半減期が短いため、全身の凝固時間に及ぼす影響が小さく、出血合併症が少ない¹⁴⁾(Ⅲ)。同薬を用いた血液透析濾過により合併症なく定位的血腫吸引術を行えたとする報告もあるが¹⁵⁾(Ⅲ)、手術例での術後出血の危険性も指摘されている¹⁶⁾(Ⅲ)。

開頭手術の成績は不良である¹⁶⁾(Ⅲ)。被殻出血に対する定位的血腫吸引術では、血腫量が50mL以上での救命は困難であるが、30～50mLでは非透析例に対する外科手術と比較して死亡率や機能予後に差はないとする報告もある¹²⁾(Ⅲ)。

引用文献

- 1) Onoyama K, Kumagai H, Miishima T, Tsuruda H, Tomooka S, Motomura K, et al. Incidence of strokes and its prognosis in patients on maintenance hemodialysis. Jpn Heart J 1986 ; 27 : 685-691
- 2) Iseki K, Kinjo K, Kimura Y, Osawa A, Fukiyama K. Evidence for high risk of cerebral hemorrhage in chronic dialysis patients. Kidney Int 1993 ; 44 : 1086-1090
- 3) Kawamura M, Fijimoto S, Hisanaga S, Yamamoto Y, Eto T. Incidence, outcome, and risk factors of cerebrovascular events in patients undergoing maintenance hemodialysis. Am J

Kidney Dis 1998 ; 31 : 991-996

- 4) Iseki K, Fukiyama K. Clinical demographics and long-term prognosis after stroke in patients on chronic haemodialysis. The Okinawa Dialysis Study (OKIDS) Group. Nephrol Dial Transplant 2000 ; 15 : 1808-1813
- 5) Seliger SL, Gillen DL, Longstreth WT Jr, Kestenbaum B, Stehman-Breen CO. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. Kidney Int 2003 ; 64 : 603-609
- 6) Toyoda K, Fujii K, Fujimi S, Kumai Y, Tsuchimochi H, Ibayashi S, et al. Stroke in patients on maintenance hemodialysis : a 22-year single-center study. Am J Kidney Dis 2005 ; 45 : 1058-1066
- 7) Onoyama K, Ibayashi S, Nanishi F, Okuda S, Oh Y, Hirakata H, et al. Cerebral hemorrhage in patients on maintenance hemodialysis. CT analysis of 25 cases. Eur Neurol 1987 ; 26 : 171-175
- 8) 溝渕佳史, 宇野昌明, 河野威, 他. 腎透析患者の脳出血の治療と予後の検討. 脳卒中の外科 2003 ; 31 : 290-294
- 9) Watanabe A. Cerebral microbleeds and intracerebral hemorrhages in patients on maintenance hemodialysis. J Stroke Cerebrovasc Dis 2007 ; 16 : 30-33
- 10) Krane NK. Intracranial pressure measurement in a patient undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 1989 ; 13 : 336-339
- 11) Murakami M, Hamasaki T, Kimura S, Maruyama D, Kakita K. Clinical features and management of intracranial hemorrhage in patients undergoing maintenance dialysis therapy. Neurol Med Chir (Tokyo) 2004 ; 44 : 225-233
- 12) 北村伸哉, 平澤博之. 緊急血液浄化法 腎不全を伴う脳神経外科疾患急性期に対する血液浄化法. 救急医学 1993 ; 17 : 207-209
- 13) 鶴嶋英夫, 亀崎高夫, 山部日出子, 他. 慢性腎不全患者における被殻出血の検討. Neurological Surgery 1988 ; 26 : 897-901
- 14) Akizawa T, Koshikawa S, Ota K, Kazama M, Mimura N, Hirasawa Y. Nafamostat mesilate : a regional anticoagulant for hemodialysis in patients at high risk for bleeding. Nephron 1993 ; 64 : 376-381
- 15) 安森良吉, 渡部純郎, 明石光伸, 他. 維持血液透析患者の脳出血に対しCT定位血腫吸引術を施行した2症例. 日本透析医学会雑誌1994 ; 27 : 123-128
- 16) 権藤学司, 山中祐路, 藤井聡, 他. 【全身管理を要する脳血管障害の治療】腎不全を合併した脳卒中患者の治療戦略. 脳卒中の外科 2000 ; 28 : 248-253