

当院における脳出血の外科的マネジメント

京都第二赤十字病院 脳神経外科

丸山 大輔 村上 守 古丸裕二郎
藤原 岳 岸田 健吾 村上 陳訓

要旨：脳出血の機能予後を改善させることは、社会的にも重要である。急性期における積極的な降圧療法や、抗凝固療法中の脳出血に対する特異的な中和薬の使用は近年の進歩である。しかし、外科治療のエビデンスレベルが低いことが残された課題である。当院では低侵襲手術を中心とした治療選択をおこなっている。本稿では脳出血の治療に関する近年のエビデンスを概説し、当院でのプロトコールと神経内視鏡下血腫除去術の成績を示す。神経内視鏡を用いることで、病前の抗血栓薬の有無に関わらず、最近のランダム化比較試験で示された予後良好の指標である血腫量 15 ml 以下のレベルまで、安全に血腫を摘出しうる。低侵襲手術の今後の発展が期待される。

Key words：脳出血，抗血栓療法，低侵襲手術，神経内視鏡

はじめに

脳出血は、日常の救急診療においてしばしば遭遇する疾患である。日本を含む東アジアでは、欧米と比べて脳卒中の中に占める割合が高いとされる¹⁾。近年の医療技術の向上に伴い、脳出血の生命予後は改善した。しかし高齢者では脳出血の罹患率が上昇傾向であり、介護を要する高齢者が増加する要因の一つとなっている²⁾。機能予後の改善を目指した治療の進歩は、社会的にも重要である。しかし、近年の急性期脳虚血における目覚ましい治療技術の革新³⁾に比べると、目立った進歩には乏しい。脳出血の治療に関する問題点の一つは、外科治療に関するエビデンスレベルが低いという点である。これに対し、近年では神経内視鏡などを用いた低侵襲手術の効果が期待されている。そしてもう一つは、抗血栓療法の多様化に伴い、抗血栓療法中の脳出血への対応という新たな課題に直面している点である。本稿では、上記の問題点を中心に近年の治療の進歩について概説し、低侵襲手術を中心とした当院での治療プロトコールと成績を示す。

なお、脳出血は被殻出血や視床出血といった基底核部の出血（主に高血圧性）、皮質下出血（高血圧

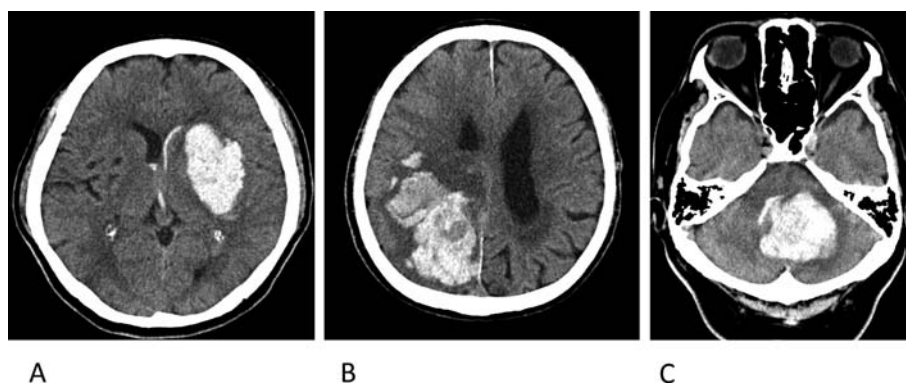


Figure 1 本稿で対象とする脳出血

A：被殻出血，B：皮質下出血，C：小脳出血

性または脳アミロイドアンギオパチー), 小脳出血と脳幹出血 (主に高血圧性) に大別される. このうち, 視床出血と脳幹出血に関しては, 合併する水頭症に対する脳室ドレナージ以外に外科的なエビデンスはない^{4,5)}. 本稿ではそれ以外の, 被殻出血, 皮質下出血, 小脳出血を対象として話を進める (Figure 1).

急性期管理のエビデンス

①血圧管理

脳出血の超急性期に, どのレベルまで降圧すべきか, これまで様々に議論されてきた. 2013年に発表された The Second Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial (INTERACT 2) では, 2839例をランダム化し, 目標収縮期血圧 140 mmHg 未満の強化治療群が標準治療群 (目標収縮期血圧 180 mmHg 未満) に比べて機能転帰が有意に良好だった⁶⁾. ただし, 主要評価項目である 90日後の死亡と重大な機能障害には差がなく, 副次評価項目である modified Rankin Scale (mRS) の順序を考慮した機能転帰の解析で有効性が示されている. その他の試験でも積極的降圧療法が有害事象を増加させなかったことから, 脳卒中治療ガイドライン 2015 (追補 2017) ではできるだけ早期に収縮期血圧 140 mmHg 未満に降下させ, 7日間維持することを考慮しても良いとしている (グレード C1)⁷⁾. その際の降圧薬として, ニカルジピンがグレード C1 で推奨されている. なお, 頭蓋内出血急性期には禁忌とされてきたニカルジピンは, 2011年6月に添付文書が改定され使用可能となっている.

②抗血栓療法に伴う脳出血

近年の直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant: DOAC) の登場により, ワルファリンを含めた患者特異的な抗凝固療法が可能となった. しかし, 治療に伴う脳出血への対応については, 未だ確立されてはいない. 抗血栓療法 (抗凝固療法または抗血小板療法) 中に合併した脳出血では, 抗血栓薬を中止するのが原則である. その上で, ワルファリン内服中の場合は, 血液製剤を用いて可能な限り速やかに protrombin time-international normalized ratio (PT-INR) を 1.35 以下に正常化することが必要である. 血液製剤としては, 新鮮凍結血漿 (FFP) よりもプロトロンピン複合体の使用が脳卒中治療ガイドラインで推奨されており, 乾燥濃縮人プロトロンピン複合体 (ケイセントラ) が 2017年3月に承認され, 使用可能となっている. ビタミン K の併用については, 考慮しても良い (グレード C1) とされているが, プロトロンピン複合体の効果は即効性だがリバウンドがあるため, 早期にワルファリンの再開が必要でなければ, ビタミン K を併用することが多い. 一方で, DOAC のうちダビガトランについては, 特異的中和剤であるイダルシズマブが存在するが, その他の DOAC については現時点で特異的中和剤が存在しない. そのため当院では脳卒中治療ガイドラインの推奨に準じ, 院内倫理委員会の承認を経て, リバーロキサバン, アピキサバン, エドキサバンについては, 内服後 24 時間以内であればプロトロンピン複合体を投与する方針としている. 内服後 24 時間を経過した症例では, DOAC の半減期を考慮して中和はおこなわない. なお, DOAC については現時点で PT-INR 値による指標はない. 抗血小板剤については, 現在のところ中和薬はなく, 濃厚血小板輸血も原則としておこなっていない.

③外科治療

前述のごとく, 脳出血の治療において, 外科治療のエビデンスレベルは低い. 重症の脳出血患者を保存的に治療すれば, 致命的な転帰をたどることは昔から明らかである. そのため, 特に小脳出血などにおいては外科治療に関するランダム化比較試験が成立し難い. その中で, 中程度の神経学的所見で脳表から 1 cm 以内, 血腫量 10~100 ml など, 限られた対象群に対する早期手術と保存的治療のランダム化比較試験 (Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar

intracerebral haematomas: STICH II) が 2013 年に発表されたが, 6 ヶ月後の予後に有意差を認めなかった⁸⁾. 早期手術群の 99% は開頭手術であったが, 限られた対象群においても外科治療の有効性を示すことができなかった. 現在でも, 血腫量 31 ml 以上の被殻出血, 脳表からの深さ 1 cm 以下の皮質下出血, 最大径 3 cm 以上の小脳出血に対する開頭血腫除去術の推奨は, 脳卒中治療ガイドラインではグレード C1 である. 今後の期待は後述する低侵襲手術へと移りつつある. 脳卒中治療ガイドラインでも, 新たな推奨として神経内視鏡手術あるいは定位的血腫除去術を考慮しても良い (グレード C1) との記載が追加された.


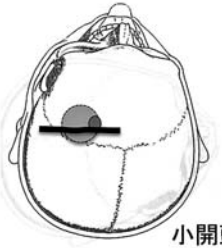

脳出血の外科治療 (Figure 2)

①開頭血腫除去術

従来からの手術法である. 全身麻酔下に開頭をおこない, 顕微鏡を使用して脳内の血腫を摘出する. 広い術野が得られ, 止血を含めてあらゆる操作をおこなうことが可能だが, 侵襲が大きく比較的長時間を要することが欠点である. また, 前述のごとくエビデンスに乏しい.

②神経内視鏡下血腫除去術

全身麻酔下または局所麻酔下に小開頭または穿頭をおこない, 血腫へ向けて透明シースを挿入する. 神経内視鏡 (硬性鏡) をシース内へ挿入し, 観察下に血腫を吸引する. 術野は狭いが, エコーやナビゲーションを併用することで血腫の情報を得ることができる. 開頭術と比べて低侵襲で, 手術時間が短い. 観察下に吸引管を用いた凝固止血が可能であるが, 動脈性の大出血に対しては限界がある. また, 細径とはいえ外径 10 mm のシースを脳内に挿入するため, 深部の病変の場合にはやや侵襲が増す. 代表症例を Figure 3 に示す.

	血腫ドレナージ	内視鏡的血腫除去術	開頭血腫除去術
手技	 穿頭	 小開頭	 開頭
長所	最も低侵襲 手術時間が短い 局麻でも可能	低侵襲 手術時間が短い 観察下に止血可能	あらゆる操作が可能
短所	止血ができない 術中の確認が困難	大出血に不利 やや太いシースを挿入	侵襲が大きい 比較的長時間

— : 皮膚切開, ● : 穿頭, ● : 開頭

Figure 2 代表的な外科治療

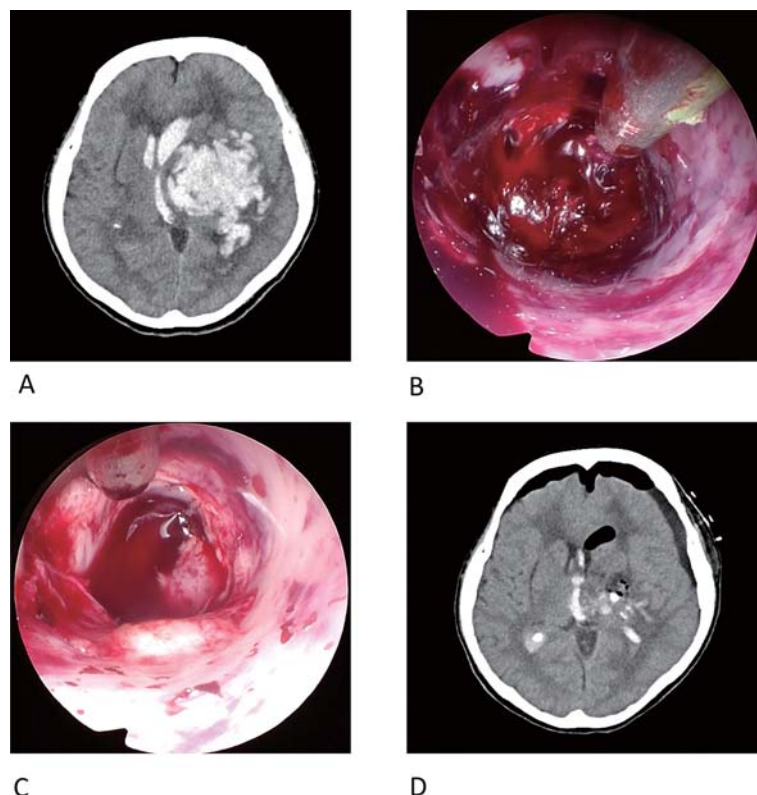


Figure 3 神経内視鏡下血腫除去術の症例

65 歳，女性．脳室穿破を伴う左被殻出血（A）に対し，神経内視鏡下血腫除去術を施行した．血腫除去開始時（B）と終了時（C）の神経内視鏡所見．手術時間は 1 時間 39 分，術前推定血腫量 112 ml から術後 11 ml まで減少した（D）．

③血腫ドレナージ術

局所麻酔下に施行可能で，穿頭をおこない血腫を穿刺し，ドレenchューブを挿入する．定位的手術装置を用いることもあるが，当院では現在ナビゲーションをガイドにおこなっている．可及的に血腫を吸引するが，止血操作が困難なため無理な吸引はおこなわず，術後の頭部 CT を参考に必要に応じてドレenchよりウロキナーゼを注入する．最も低侵襲であり，手術時間も短い，止血操作ができず積極的には血腫が除去できないことが短所である．

低侵襲手術の可能性

①最新のエビデンス

今年発表された Minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III) は，発症から 48 時間以上経過した血腫量 30 ml 以上の脳出血に対し，全身麻酔下に血腫ドレナージ（術後にアルテプラナーゼのドレench内注入を併用）をおこなった外科治療群と保存的治療群を比較したランダム化試験である．506 例が登録され，結果は 365 日間の死亡は外科治療群で有意に減少したが，機能予後については有意差を認めなかった⁹⁾．残念ながら低侵襲手術のエビデンスを打ち立てるには至らなかったが，外科治療の安全性に問題はなく，血腫残存量が 15 ml 未満または 70% 以上の血腫摘出は予後良好の有意な因子であった．この摘出度を達成していたのは外科治療群のうち 59% に留まったため，今後の低侵襲手術による積極的な血腫摘出の有効性を期待する結果である．また，前身の研究結果から予後評価の時期を脳梗塞の評価で用いられる 90 日後ではなく，365 日後とした点も新しい．

②当院でのプロトコール

近年のエビデンスをふまえて、当院では低侵襲手術を含めた治療選択をおこなっている。脳出血に対する当院でのプロトコールを Figure 4 に示す。頭部 CT での診断後に、収縮期血圧 140 mmHg 未満への降圧を開始し、止血剤を投与する。また抗凝固療法中の場合は、前述のごとく中和をおこなう。血腫量 30 ml 以下の出血に関しては、基本的に保存的加療をおこなう。血腫量 31 ml 以上の出血では、まず Japan Coma Scale (JCS) 3 以下の軽症例や 90 歳を超える高齢者、病前から全介助状態の症例では保存的治療を考慮する。逆に、JCS 30 以上の重症例では開頭血腫除去術を考慮するが、可能であれば神経内視鏡下血腫除去術を検討する。JCS 10 または 20 程度の中等症や 60 歳以下の若年者では、積極的な低侵襲手術を考慮する。脳表からの距離がおおむね 30 mm を超える比較的深部の血腫では、ナビゲーションを用いた血腫ドレナージを選択する。脳表からの距離が 30 mm 未満の浅い血腫では、神経内視鏡下血腫除去術を選択する。これら低侵襲手術は、発症 6~36 時間の間に施行することを目標としている。

③当院での内視鏡下血腫除去術の成績

2017 年 7 月から 2019 年 3 月までの期間に、脳出血に対する外科治療を 33 例に対しておこなった。内訳は開頭血腫除去術が 30.3%，神経内視鏡下血腫除去術が 51.5%，血腫ドレナージが 18.2% であった。このうち、神経内視鏡下血腫除去術をおこなった 17 例について、術前抗血栓療法の有無と術前後の頭部 CT における脳実質内の血腫量を調査した。また術後 7±2 日後の頭部 CT にて血腫再増大の有無を評価した。17 例のうち、術前の抗血栓療法なし (N 群) が 12 例、抗血栓療法あり (A 群) が 5 例で、そのうち DOAC が 4 例、抗血小板剤が 1 例であった。N 群と A 群の平均年齢はそれぞれ 67.7±12.5 歳、65.0±20.9 歳で有意差はなかった (P=0.74) が、女性は N 群で 8 例 (66.7%)、A 群で 0 例だった (P=0.01)。小脳出血は N 群で 3 例、A 群で 2 例であった。A 群の DOAC 内服例は術前にプロトロンビン複合体で中和した。DOAC 内服例では PT-INR 値の指標がないのは前述の通りで、中和前の PT-INR は全例 1.35 未満であった。平均術前血腫量は N 群 66.4±30.6 ml、A 群 88.0±52.3 ml で (P=0.29)、平均術後血腫量はそれぞれ 9.8±7.0 ml、17.3±21.7 ml であった (P=0.28)。N 群の 9 例 (75%)、

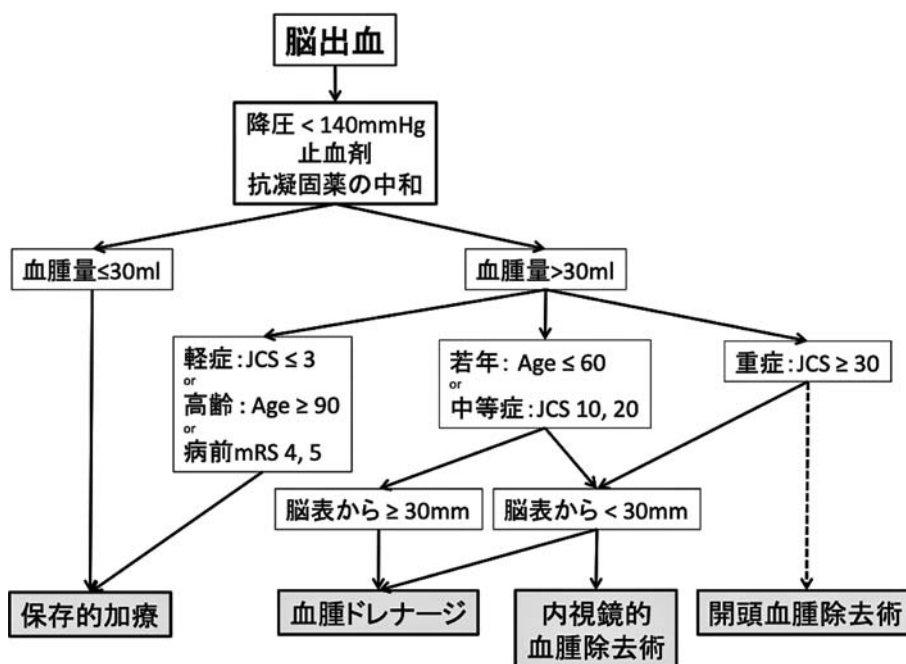
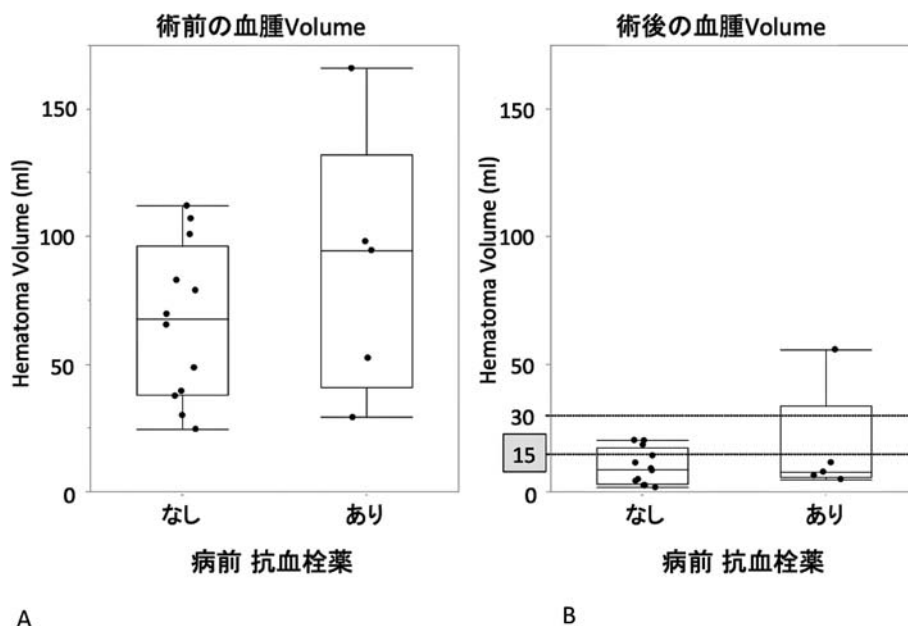


Figure 4 当院の脳出血プロトコール



A

B

Figure 5 神経内視鏡下血腫除去術前後の推定血腫量

病前の抗血栓薬内服の有無による術前血腫量の比較 (A) では、2 群間に有意差を認めなかった。術後の血腫量においても 2 群間に有意差を認めなかった (B)。残存血腫量 15 mL のラインを示す。

A 群の 4 例 (80%) で前述の MISTIE III で示された残存血腫量 15 ml 未満であった (Figure 5)。術後の血腫増大は N 群の 1 例のみで認めた。この結果より、少数例での検討ではあるが、病前抗血栓療法の有無に関わらず、神経内視鏡を用いて安全かつ予後良好の指標を満たす水準まで血腫を除去しうることが示された。

お わ り に

脳出血の外科的マネジメントについて、最新の知見と当院でのプロトコルを概説した。低侵襲手術は今後の発展が期待される領域であり、的確な全身管理と症例の選択により、機能予後を改善させる可能性がある。特に神経内視鏡を用いた摘出術は、低侵襲性と確実性を併せ持った治療と考えられ、脳出血の外科治療における重要性が今後増していくと思われる。

本論文の要旨は、第 13 回釜座ストロークセミナー (2019 年 6 月 29 日) にて発表した。
開示すべき利益相反はなし。

References

- 1) van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010; **9** (2): 167-176.
- 2) Gotoh S, Hata J, Ninomiya T et al. Trends in the incidence and survival of intracerebral hemorrhage by its location in a Japanese community. *Circ J* 2014; **78**(2): 403-409.
- 3) Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; **387**(10029): 1723-1731.
- 4) 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.

- 5) 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.
- 6) Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al., Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013; **368**(25): 2355-2365.
- 7) 脳卒中ガイドライン委員会編. 脳卒中治療ガイドライン. 2015 追補 2017 対応. 東京:協和企画, 2017
- 8) Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet* 2013; **382**(9890): 397-408.
- 9) Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M, et al. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial. *Lancet* 2019; **393**(10175): 1021-1032.

Current Surgical Management of Intracerebral Hemorrhage

The Department of Neurosurgery, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital
Daisuke Maruyama, Mamoru Murakami, Yujiro Komaru,
Gaku Fujiwara, Kengo Kishida, Nobukuni Murakami

Abstract

Recent developments in treatment strategies for intracerebral hemorrhage involved aggressively lowering the blood pressure and clinically reversing the effects of previously prescribed anticoagulant agents in patients. However, these strategies do not address the primary cause of concern that surgical manipulation is not backed by an adequate amount of evidence to suggest a better functional outcome. Here, we introduced a recent evidence, for the treatment of intracerebral hemorrhage, followed by surgical management protocols and results in this institute, particularly focusing on minimally invasive surgical modalities. Pre- and post-operative hematoma volume analysis indicated that it is possible to evacuate intracerebral hematoma using neuroendoscopy beyond the 15 mL threshold, regardless of the previously consumed antithrombotic agents. A recent randomized controlled trial indicated that this threshold of hematoma volume could be associated with desired functional outcomes.

Key words: Intracerebral hemorrhage, Antithrombotic therapy, Minimally invasive surgery, Neuroendoscopy