

高酸素血症が発症早期の動脈瘤性くも膜下出血患者の神経学的転帰  
や遅発性脳虚血に与える影響についての臨床的検討

氏名 福田 信也  
所属 山口大学大学院医学系研究科  
医学専攻  
救急・総合診療医学講座

令和元年 10 月

## 目 次

1. 要旨	1 頁
2. 研究の背景	2 頁
3. 目的	2 頁
4. 方法	2 頁
(1) 概要	2 頁
(2) 対象	2 頁
(3) データ収集	3 頁
(4) 統計解析	3 頁
5. 結果	4 頁
6. 考察	10 頁
7. 結語	13 頁
8. 謝辞	14 頁
9. 参考文献	14 頁

## 1. 要旨

本研究の目的は、発症早期の高酸素血症が動脈瘤性くも膜下出血患者の転帰や遅発性脳虚血に及ぼす影響を明らかにすることである。2011年1月から2017年6月までに当院救命センターに入室した動脈瘤性くも膜下出血患者について、後方視的に調査を行った。退院時の神経学的転帰不良および遅発性脳虚血の有無で群分けし、動脈血酸素分圧の時間加重平均 (TWA-PaO<sub>2</sub>) との関連を検討した。197例中42例が遅発性脳虚血を認め、82例が退院時の神経学的転帰が転帰不良 (Glasgow Outcome Scale ≤ 3) であった。来院後24時間のTWA-PaO<sub>2</sub>は、遅発性脳虚血を認めた症例で有意に高く (中央値 [四分範囲]: 186 [141-213] vs 161 [138-192] mmHg, P = 0.029)、同様に神経学的転帰不良の症例でも有意に高かった (176 [154-205] vs 156 [136-188] mmHg, P = 0.004)。一方、来院後24時間以降から6日目までのTWA-PaO<sub>2</sub>は、遅発性脳虚血の有無、神経学的転帰不良の有無で差は認めなかった。ロジスティック回帰分析を用いた多変量解析の結果、来院後24時間のTWA-PaO<sub>2</sub>高値は、遅発性脳虚血、および神経学的転帰不良のいずれに対しても独立した危険因子と同定された (遅発性脳虚血に対するオッズ比 [95%信頼区間]: 1.09 [1.01-1.17], P = 0.037; 神経学的転帰不良に対するオッズ比 [95%信頼区間]: 1.17 [1.06-1.29], P = 0.002)。この結果は、動脈瘤性くも膜下出血患者において、超急性期の過剰な酸素投与が有害であることを示唆している。

## 2. 研究の背景

動脈瘤性くも膜下出血は脳卒中の 3-5%を占め、高い死亡率や神経学的転帰不良と関連している[1]。30 日死亡率は 35%と高く[2]、生存者の約 1/3 のみが元の生活水準に回復することができると報告されている[3]。発症時の出血や再出血は早期死亡の重要な原因だが、早期死亡を免れた患者において遅発性脳虚血は神経学的転帰不良に関与する重要な要因である。遅発性脳虚血の原因は、脳血管攣縮や微小血栓など様々な要因が考えられているが、十分に解明されていない[4]。

酸素投与は、重症患者においては非常によく用いられ、あまり正確な評価がされないまま行われていることも多く[5]、高酸素血症は低酸素血症と違い許容される傾向にある[6]。近年、高酸素血症は心停止後症候群や急性期脳卒中など脳損傷を認める重症患者において有害であると報告されている[7, 8]。しかし、くも膜下出血患者に対する高酸素血症の影響については、数編の報告はあるものの結果が一貫しておらず、いまだ未解明である[8, 9, 10]。

## 3. 目的

動脈瘤性くも膜下出血の症例において、発症早期の高酸素血症が神経学的転帰および遅発性脳虚血に与える影響を解明することを目的とした。

## 4. 方法

### (1) 概要

本研究は、山口大学医学部附属病院先進救急医療センター（以下「当センター」）に入室した動脈瘤性くも膜下出血の症例における高酸素血症の影響を調査するため、診療録に記録された患者情報を用いて行ったものである。本研究は後ろ向き研究（生体試料を用いない探索的研究）であり、研究計画は、山口大学医学部附属病院治験・臨床研究審査委員会により承認された（承認番号 H30-181）。

### (2) 対象

対象患者は、2011 年 1 月 1 日～2017 年 6 月 30 日までの期間に当センターに入室し、動脈瘤性くも膜下出血と診断された患者とした。明らかな破裂脳動脈

瘤が確認されなかった患者、発症後 24 時間以降に来院した患者、発症後 72 時間以内に動脈瘤に対する止血術（クリッピング術、コイル塞栓術）が行われなかった患者、来院時心肺停止の患者、情報不足の患者は除外した。

### (3) データ収集

診療録から後ろ向きに、患者背景および当センター入室時の臨床所見、入室期間中の動脈血ガス分析の結果、遅発性脳虚血の有無、退院時の神経学的転帰を収集した。患者背景としては、年齢、性別、危険因子（高血圧、糖尿病、喫煙）、併存症（チャールソン併存疾患指数）、Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II スコアを収集した。入室時の理学所見や頭部 CT 検査から、Glasgow Coma Scale (GCS)、Hunt-Hess 重症度分類、Fisher 分類、水頭症の有無、動脈瘤の部位などを収集した。水頭症は、bicaudate index が年齢に応じた正常上限(95%タイル)を超えているものと定義した[11]。

動脈血ガス分析結果は、動脈血酸素分圧 (partial pressure of arterial oxygen : PaO<sub>2</sub>) に加え、動脈血二酸化炭素分圧 (partial pressure of arterial carbon dioxide : PaCO<sub>2</sub>)、pH、血糖値を発症 14 日目まで収集した。また測定時の吸入酸素濃度 (fraction of inspired oxygen : FI<sub>O</sub><sub>2</sub>)、酸素投与量および投与方法も収集した。動脈瘤性くも膜下出血患者は通常発症 14 日目まで当センターで全身管理が行われており、その間 6-24 時間毎に血液ガス分析が施行される。

遅発性脳虚血は、画像検査で確認された脳血管攣縮を伴う神経学的所見の悪化、もしくはその他に原因が無い脳梗塞と定義した。退院時の神経学的転帰は、Glasgow Outcome Scale (GOS) を用い、GOS 1-3 は神経学的転帰不良と定義した[12]。

### (4) 統計解析

対象患者を遅発性脳虚血および退院時神経学的転帰不良の有無に従いそれぞれ 2 群に分け、比較検討を行った。PaO<sub>2</sub> 含む動脈血ガス分析の結果は、時間加重平均 (Time-Weighted Average : TWA) を用いて検討した。TWA の計算方法は、各測定値を縦軸、観察期間 (1 時間毎) を横軸としてプロットし、各測定点間は線形に推移すると仮定したグラフの曲線下面積として算出した。高酸素血症が影響を及ぼす時期を検討するため、TWA を超急性期 (来院後 24 時間 : TWA<sub>24h</sub>) と急性期

(24 時間以降から 6 日目まで : TWA<sub>6d</sub>) の 2 つの時期に分けて検討した。データの解析は SPSS version 19 (IBM SPSS inc., シカゴ, IL) で行った。解析の結果は、連続変数は「中央値 (四分範囲)」、名義変数は「症例数 (百分率)」で示した。2 群間の比較にはカイ二乗検定およびマン・ホイットニー U 検定を用いた。遅発性脳虚血および退院時の神経学的転帰不良に対する独立した危険因子を同定するため、ステップワイズ法を用いたロジスティック回帰分析により多変量解析を行った。P < 0.05 を統計学的に有意差ありと判定した。

## 5. 結果

298 人の動脈瘤性くも膜下出血患者のうち、197 人が解析対象となった (図 1)。除外理由として最も多かったのは、発症後 24 時間以降の来院であった。

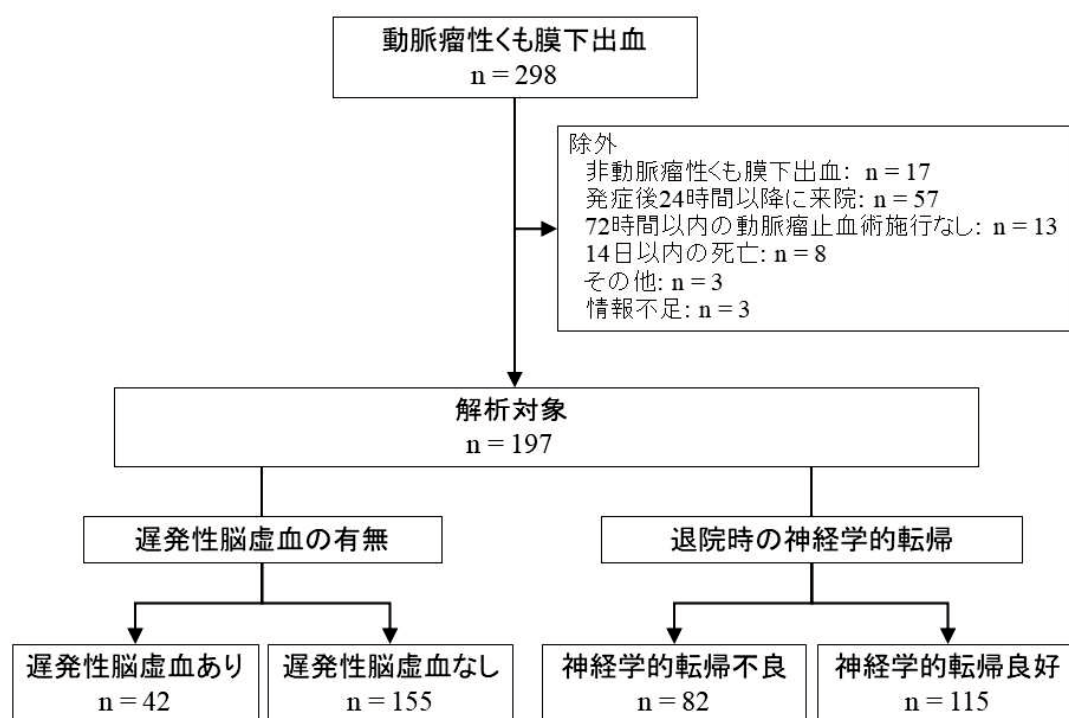


図 1 患者選択のフローチャート

発症から来院までの時間の中央値は 3.0 (四分範囲 1.7-4.5) 時間、来院後 24 時間の人工呼吸期間は 18.7 (9.3-23.0) 時間、発症後 14 日目までの人工呼吸離脱

期間は 13(6-13)日であった。ICU 滞在期間は 18(16-23)日であり、入院期間は 35(28-50)日であった。解析対象患者のうち、42 人(21%)が経過中に遅発性脳虚血を発症し、82 人(42%)は退院時の神経学的転帰不良と判断された。遅発性脳虚血と診断された患者は全て発症 6 日目以降に診断された。遅発性脳虚血の診断日の中央値は 9(四分範囲 8-11)日であった。

患者背景を表 1 に示す。遅発性脳虚血を認めた患者、神経学的転帰不良の患者のいずれにおいても、そうではない患者に比べて重症度が高かった (Hunt-Hess 重症度分類高値、APACHE II スコア高値、GCS 低値)。神経学的転帰不良の患者では合併症が多く(水頭症、脳内出血、脳室内出血、再出血)、遅発性脳虚血を認めた患者では脳内出血の合併が多かった。また、神経学的転帰不良の患者では併存症が多かった(チャールソン併存疾患指数高値)。動脈瘤の部位や動脈瘤に対する止血術の種類(クリッピング術またはコイル塞栓術)は、それぞれの 2 群間で差は認めなかった。

表 1 患者背景

	遅発性脳 虚血なし (n = 155)	遅発性脳 虚血あり (n = 42)	P 値	神経学的 転帰良好 (n = 115)	神経学的 転帰不良 (n = 82)	P 値
年齢, 年	61 (52-74)	66 (54-72)	0.415	60 (48-68)	70 (60-78)	< 0.001
性別, 女性	98 (63)	30 (71)	0.323	73 (63)	55 (67)	0.602
喫煙者	46 (30)	11 (26)	0.658	40 (35)	17 (21)	0.032
併存症						
糖尿病	14 (9)	6 (14)	0.317	10 (9)	10 (12)	0.423
高血圧	83 (54)	24 (57)	0.678	57 (50)	50 (61)	0.113
チャールソン併存疾患指数	0 (0-1)	0 (0-1)	0.384	0 (0-1)	0 (0-1)	0.007
APACHE II スコア	9 (5-15)	11 (8-17)	0.017	7 (5-10)	14 (10-19)	< 0.001
来院時 GCS	13 (7-15)	12 (6-14)	0.034	14 (13-15)	7 (5-13)	< 0.001
Hunt-Hess 重症度分類	3 (2-4)	4 (3-4)	0.040	2 (2-3)	4 (3-5)	< 0.001
動脈瘤の部位			0.224			0.198
前通動脈	43 (28)	14 (33)		35 (30)	22 (27)	

前大脳動脈	3 (2)	2 (5)		3 (3)	2 (2)	
内頸動脈	7 (5)	2 (5)		4 (3)	5 (6)	
内頸動脈-後交通動脈分岐部	42 (27)	5 (12)		33 (29)	14 (17)	
中大脳動脈	23 (15)	11 (26)		17 (15)	17 (21)	
脳底動脈	16 (10)	2 (5)		12 (10)	6 (7)	
椎骨動脈	21 (14)	6 (14)		11 (10)	16 (20)	
来院時 CT 所見						
Fisher 分類 3 型	148 (95)	42 (100)	0.161	108 (94)	82 (100)	0.023
水頭症	47 (30)	15 (36)	0.505	21 (18)	41 (50)	< 0.001
脳内出血	12 (8)	10 (24)	0.003	6 (5)	16 (20)	0.002
脳室内出血	98 (63)	31 (74)	0.201	60 (52)	69 (84)	< 0.001
動脈瘤止血術, コイル塞栓術	76 (49)	14 (33)	0.070	52 (45)	38 (46)	0.876
再出血	10 (6)	4 (10)	0.346	4 (3)	10 (12)	0.020
遅発性脳虚血	0 (0)	42 (100)	< 0.001	13 (11)	29 (35)	< 0.001
退院時 GOS			0.001			< 0.001
5 Good recovery	64 (41)	10 (24)		74 (64)	0 (0)	
4 Moderate disability	38 (25)	3 (7)		41 (36)	0 (0)	
3 Severe disability	30 (19)	15 (36)		0 (0)	45 (55)	
2 Vegetative state	18 (12)	12 (29)		0 (0)	30 (37)	
1 Death	5 (3)	2 (5)		0 (0)	7 (9)	

数値は数 (%) または中央値 (四分範囲) で示した。

GCS : Glasgow Coma Scale、APACHE II : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II、GOS : Glasgow Outcome Scale

14 日目までの人工呼吸器離脱期間は、遅発性脳虚血を認めた患者群 (12 [0-13] 日 vs 13 [7-13] 日,  $P = 0.020$ ) 及び神経学的転帰不良群 (2 [0-12] 日 vs 13 [12-13] 日,  $P < 0.001$ ) で有意に短かった。

対象患者において、血液ガス分析は 24 時間以内に 6 (4-8) 回施行され、14 日目までに 35 (23-46) 回施行されていた。遅発性脳虚血および神経学的転帰不良の有無で分けた日々の TWA-PaO<sub>2</sub> の推移を図 2 に示す。いずれの群も入院当日に最も高く、3-5 日目にかけて徐々に低下する傾向にあった。



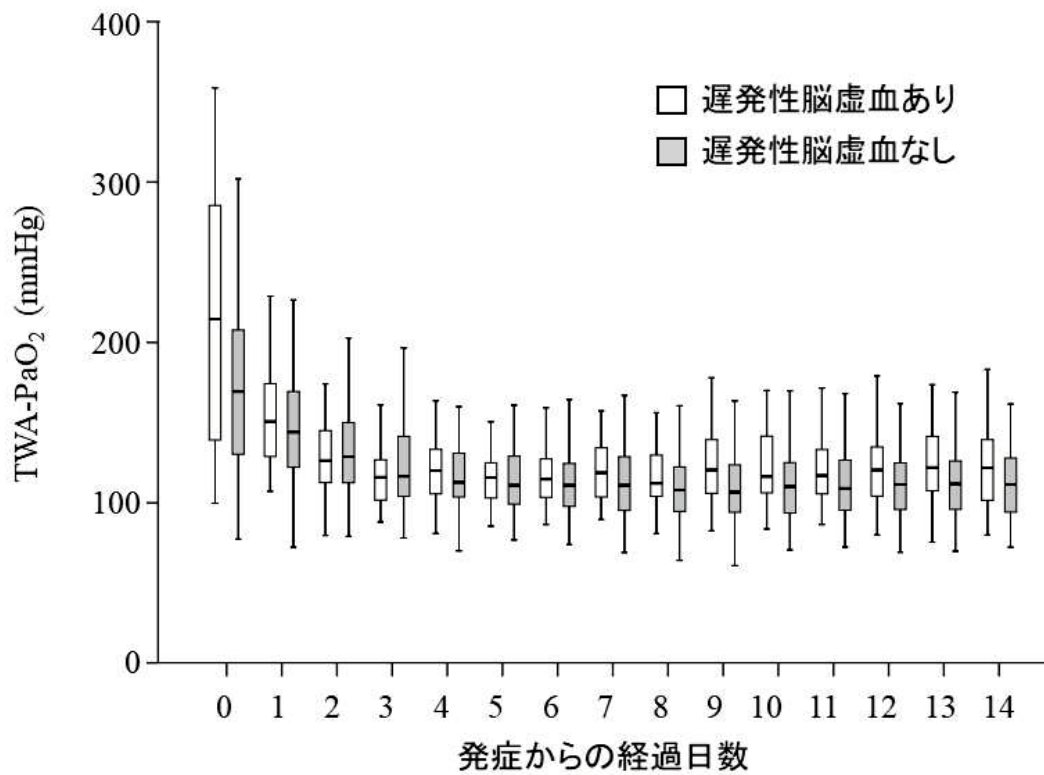


図 2a 遅発性脳虚血の有無と PaO<sub>2</sub>時間加重平均 (TWA-PaO<sub>2</sub>) の経時的推移

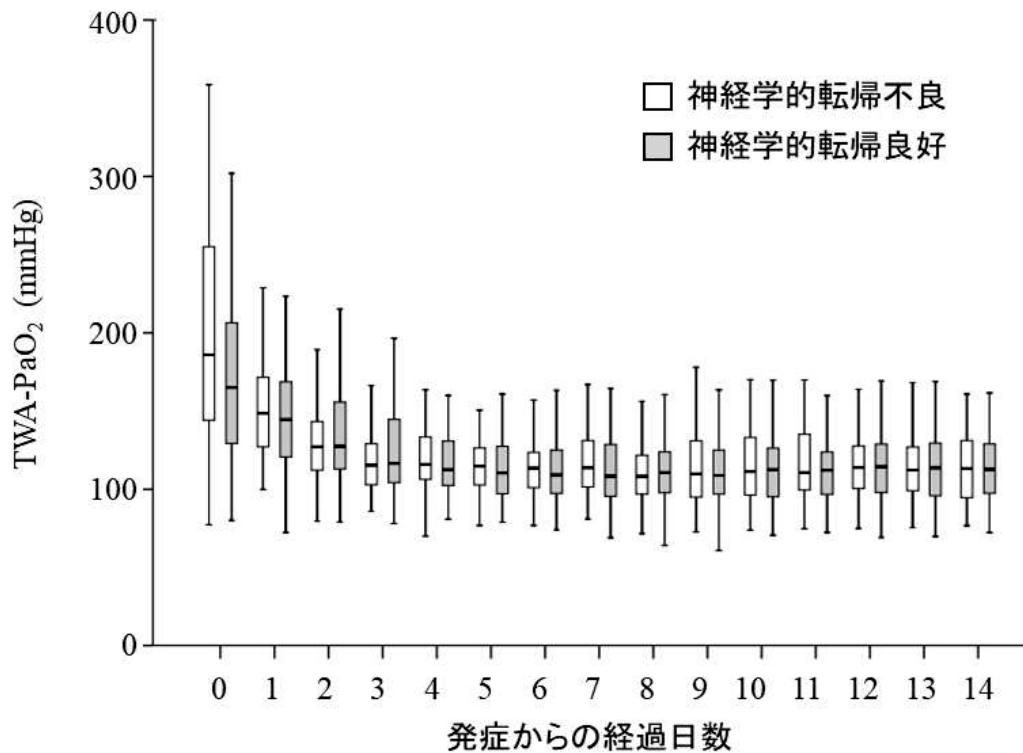


図 2b 神経学的転帰不良の有無と PaO<sub>2</sub>時間加重平均(TWA-PaO<sub>2</sub>)の経時的推移

来院後 24 時間の動脈血ガス分析結果の TWA において、遅発性脳虚血を認めた患者の TWA<sub>24h</sub>-PaO<sub>2</sub>は遅発性脳虚血を認めなかった患者に比べ有意に高かったが (P=0.029)、TWA<sub>6d</sub>-PaO<sub>2</sub>は遅発性脳虚血の有無で差は認めなかった (P=0.604) (表 2)。同様に、神経学的転帰不良の患者の TWA<sub>24h</sub>-PaO<sub>2</sub>は神経学的転帰良好の患者に比べ有意に高かったが (P = 0.004)、TWA<sub>6d</sub>-PaO<sub>2</sub>には神経学的転帰で差は認めなかった (P = 0.923) (表 2)。

表 2 各群間の動脈血ガス分析結果の比較

	遅発性脳虚血 なし (n = 155)	遅発性脳虚血 あり (n = 42)	P 値	神経学的転帰 良好 (n = 115)	神経学的転帰 不良 (n = 82)	P 値
<b>PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>						
来院時	135 (101–192)	157 (101–207)	0.365	130 (101–179)	150 (101–210)	0.213
来院 24 時間の最大値	248 (194–324)	272 (189–405)	0.220	242 (187–307)	282 (226–420)	0.002
来院 24 時間の最小値	101 (80–126)	113 (93–130)	0.092	102 (80–126)	106 (87–129)	0.206
TWA <sub>24h</sub>	161 (138–192)	186 (141–213)	0.029	156 (136–188)	176 (154–205)	0.004
TWA <sub>6d</sub>	119 (108–132)	120 (111–132)	0.604	119 (108–133)	120 (109–130)	0.923
<b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>						
来院時	39 (34–43)	39 (32–44)	0.937	39 (34–44)	38 (33–43)	0.549
来院 24 時間の最大値	46 (43–50)	45 (43–49)	0.390	45 (43–50)	45 (42–49)	0.487
来院 24 時間の最小値	33 (31–36)	32 (30–35)	0.192	33 (31–36)	33 (30–35)	0.234
TWA <sub>24h</sub>	39 (37–41)	39 (36–41)	0.765	39 (37–41)	39 (37–40)	0.223
TWA <sub>6d</sub>	37 (36–40)	37 (34–39)	0.174	38 (36–40)	37 (35–39)	0.066
<b>pH</b>						
来院時	7.39 (7.37–7.43)	7.39 (7.37–7.42)	0.463	7.40 (7.37–7.43)	7.39 (7.36–7.44)	0.321
来院 24 時間の最大値	7.46 (7.44–7.48)	7.46 (7.44–7.50)	0.467	7.46 (7.43–7.49)	7.46 (7.44–7.49)	0.719
来院 24 時間の最小値	7.35 (7.31–7.38)	7.35 (7.33–7.37)	0.713	7.35 (7.32–7.38)	7.35 (7.31–7.38)	0.813

TWA <sub>24h</sub>	7.41 (7.39–7.43)	7.4 (7.39–7.43)	0.805	7.41 (7.39–7.43)	7.41 (7.38–7.43)	0.719
TWA <sub>6d</sub>	7.45 (7.44–7.46)	7.46 (7.44–7.47)	0.132	7.45 (7.44–7.46)	7.46 (7.45–7.47)	0.002
血糖値 (mg/dl)						
来院時	159 (134–203)	186 (154–226)	0.011	155 (131–186)	178 (149–234)	0.001
来院 24 時間の最大値	174 (148–212)	197 (157–235)	0.019	163 (143–199)	197 (162–237)	<0.001
来院 24 時間の最小値	111 (100–125)	118 (106–128)	0.133	109 (98–121)	119 (106–132)	0.001
TWA <sub>24h</sub>	136 (120–154)	138 (130–161)	0.067	131 (120–149)	147 (132–160)	<0.001
TWA <sub>6d</sub>	134 (120–145)	151 (136–163)	<0.001	130 (118–141)	147 (137–162)	<0.001

数値は中央値(四分範囲)で示した。

PaCO<sub>2</sub> : partial pressure of arterial carbon dioxide(動脈血二酸化炭素分圧)、  
PaO<sub>2</sub> : partial pressure of arterial oxygen(動脈血酸素分圧)、 TWA :  
Time-Weighted Average (時間加重平均)、TWA<sub>6d</sub> : 来院 24 時間以降から 6 日目ま  
での TWA、 TWA<sub>24h</sub> : 来院後 24 時間の TWA

遅発性脳虚血を認めた患者は認めなかった患者と比べて来院 24 時間以内の低酸素血症 (PaO<sub>2</sub><80 mmHg を 1 回でも認めたもの) の頻度が少なかった (9% vs 24%、P=0.028)。神経学的転帰の違いによる低酸素血症の頻度には差は認めなかった (神経学的転帰不良 : 18% vs 良好 : 24%、P = 0.385)。来院後 24 時間の推定 PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> (P/F) 比の TWA は、遅発性脳虚血の有無で差は認めなかった (383 [308-425] mmHg vs 368 [315-438] mmHg、P = 0.973)。同様に、来院後 24 時間の推定 P/F 比の TWA は、神経学的転帰不良の患者と神経学的転帰良好の患者間で差は認めなかった (372 [312-437] mmHg vs 376 [312-436] mmHg、P = 0.932)。血糖値は TWA<sub>24h</sub>、TWA<sub>6d</sub>ともに遅発性脳虚血を認めた患者で有意に高く、同様に神経学的転帰不良の患者の血糖値も TWA<sub>24h</sub>、TWA<sub>6d</sub>ともに神経学的転帰良好の患者と比べ有意に高かった。

ロジスティック回帰分析を用いた多変量解析により、遅発性脳虚血と神経学的転帰不良の危険因子を同定した (表 3)。TWA<sub>24h</sub>-PaO<sub>2</sub> は、脳内出血や TWA<sub>6d</sub>-血糖値と並び、遅発性脳虚血の独立した危険因子であった (オッズ比 1.09, 95%信頼区間 1.01-1.17, P = 0.037)。また、TWA<sub>24h</sub>-PaO<sub>2</sub> は、高齢、APACHE II スコア、TWA<sub>6d</sub>-血糖値、水頭症と並び、神経学的転帰不良の独立した危険因子であった (オッズ比 1.17, 95%信頼区間 1.06-1.29, P = 0.002)。

表 3 遅発性脳虚血および神経学的転帰不良と関連する因子についての多変量

解析結果

a. 遅発性脳虚血と関連する因子について

	オッズ比	95% 信頼区間	P 値
TWA <sub>6d</sub> -血糖値 (10 mg/dl 毎)	1.24	(1.08–1.43)	0.003
脳内出血	3.25	(1.24–8.52)	0.016
TWA <sub>24h</sub> -PaO <sub>2</sub> (10 mmHg 毎)	1.09	(1.01–1.17)	0.037

b. 神経学的転帰不良と関連する因子について

	オッズ比	95% 信頼区間	P 値
年齢 (1 歳毎)	1.06	(1.03–1.09)	< 0.001
APACHE II スコア (1 点毎)	1.19	(1.11–1.29)	< 0.001
TWA <sub>6d</sub> -血糖値 (10 mg/dl 毎)	1.47	(1.22–1.76)	< 0.001
TWA <sub>24h</sub> -PaO <sub>2</sub> (10 mmHg 毎)	1.17	(1.06–1.29)	0.002
水頭症	3.06	(1.32–7.09)	0.009

APACHE II : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II、PaO<sub>2</sub> : partial pressure of arterial oxygen(動脈血酸素分圧)、TWA : Time-Weighted Average (時間加重平均)、TWA<sub>6d</sub> : 来院 24 時間以降から 6 日目までの TWA、TWA<sub>24h</sub> : 来院後 24 時間の TWA

## 6. 考察

本研究の結果、動脈瘤性くも膜下出血の患者において、来院後 24 時間の TWA-PaO<sub>2</sub> 高値は、遅発性脳虚血および神経学的転帰不良の独立した危険因子であることが示された。

動脈瘤性くも膜下出血患者において、酸素化能低下は良く認められ、低酸素血症を回避するために酸素療法が行われることが多い。しかし、十分に評価さ

れないまま酸素療法が行われ、時に過剰な高酸素血症となる場合がある。近年、高酸素血症は様々な脳障害において予後悪化に影響すると報告されている[7, 8]。脳卒中の急性期における、酸素療法の効果は長年結論が出ていないが、近年の大規模無作為化試験では、ルーチンの低流量酸素投与の有効性が否定された[13]。また、超急性期の脳梗塞に対する高流量酸素投与の無作為比較試験では、介入群の高い死亡率により試験は途中で中止となっている[14]。酸素療法は不必要かつ過剰に投与された場合には脳障害(特に虚血性脳障害)のある患者に対し有害である可能性がある。

高酸素血症が動脈瘤性くも膜下出血患者の予後に影響するかに関してはこれまでに一致した見解が得られていない[8, 9, 10]。Rincon らの後方視的観察研究では、動脈瘤性くも膜下出血患者において、初回の動脈血ガス分析で  $\text{PaO}_2 \geq 300\text{mmHg}$  であった患者は高い死亡率と関連があったと報告されている[8]。しかしこの研究では、測定が 1 点のみであり、高酸素血症が遷延した場合の影響については不明である。我々の研究結果では、初回の  $\text{PaO}_2$  は遅発性脳虚血の有無および神経学的転帰不良の有無とは関連を認めておらず、持続的な高酸素血症が遅発性脳虚血や神経学的転帰不良に影響している可能性がある。Jeon らは、発症後数日間の  $\text{TWA-PaO}_2$  は遅発性脳虚血および神経学的転帰と独立して関連があると報告している[9]。これは、持続的な高酸素血症が遅発性脳虚血および神経学的転帰不良と関連していることを支持する結果ではあるが、この研究では遅発性脳虚血を認めた患者とそうではない患者で異なる観察期間を用いて  $\text{TWA-PaO}_2$  が計算されている。日々の平均  $\text{PaO}_2$  をみると我々の研究結果と同じく最初の 2 日間は高値となっており、観察期間が短い患者では  $\text{TWA-PaO}_2$  が高く計算されていると予想され、正確な評価ができていない可能性がある。このため、我々は今回同じ観察期間を用いて  $\text{TWA-PaO}_2$  を計算した。一方、Lång らの報告は我々の結果とは異なり、高酸素血症は動脈瘤性くも膜下出血患者における神経学的転帰不良の危険因子ではないという結果であった[10]。この報告では、我々と同様の方法を用いて計算した  $\text{TWA}_{24\text{h}}\text{-PaO}_2$  により高酸素血症を定義しているものの、 $\text{TWA}_{24\text{h}}\text{-PaO}_2 \geq 150\text{mmHg}$  を高酸素血症の定義として用いており、この値は我々の研究結果における非遅発性脳虚血患者および神経学的転帰良好患者のいずれの中央値よりも低い。この比較的低いカットオフ値は、我々の研究と異なる結果となった要因と考えられる。

本研究では、高酸素血症が遅発性脳虚血に与える影響について、超急性期(来院後 24 時間)と急性期(来院 24 時間後から 6 日目まで)の 2 つに分けて検討した。6 日目までを急性期と定義した理由は、本研究において遅発性脳虚血はすべて 6 日目以降に発症しており、遅発性脳虚血に対する影響を検討するために最も適切な期間と考えられたためである。超急性期と異なり、その後の期間(急性期)の高酸素血症は遅発性脳虚血および神経学的転帰不良の独立因子ではなかった。この結果から、動脈瘤性くも膜下出血患者に対する超急性期の高酸素血症は、早期脳損傷(Early Brain Injury : EBI)を介して神経学的転帰に悪影響を及ぼしていると考えられる。EBI はくも膜下出血発症後の最初の 72 時間に生じる脳損傷を指し、動脈瘤性くも膜下出血患者の予後に影響を与えられている[15, 16, 17]。EBI は、突然のくも膜下出血に伴う頭蓋内圧亢進とそれに続く一過性の全脳虚血が引き起こす一連の脳損傷であり、一種の虚血再灌流障害と考えることができる。これにより、神経細胞やその他の細胞のアポトーシスを惹起し、血液脳関門(Blood-Brain Barrier : BBB)の破綻や炎症を引き起こす[15, 16, 17, 18]。また、虚血再灌流障害において活性酸素種(Reactive Oxygen Species : ROS)は重要な要因であり[19, 20]、くも膜下出血患者における EBI にも影響していると考えられている[17, 21]。虚血再灌流障害モデルで高酸素血症は酸化ストレスを助長することが示唆されており[22, 23]、動脈瘤性くも膜下出血患者の発症早期においても高酸素血症は ROS の過剰な産生につながり、EBI を助長する可能性がある。

さらに、高酸素血症は EBI に影響することで、遅発性脳虚血の発症にも関与している可能性がある。考えられるメカニズムとして、一酸化窒素(Nitric Oxide : NO)の生体内利用率への関与があげられる。これは EBI の重要な病態生理の一因と考えられている[16, 17]。酸化ストレスと NO 生体内利用率の関連はこれまでも報告されており[24, 25, 26]、ある報告では 100%酸素への暴露により酸化ストレスの増加とともに NO 生体内利用率が減少することが示されている[27]。また、NO 生体内利用率低下は、過剰な血管収縮にもつながる[26]。本研究で TWA-PaO<sub>2</sub>に差があったのは来院後 24 時間だけであったが、その間の一過性の血管収縮が微小血栓の形成を促進し、微小循環の障害につながり[28]、その結果遅発性脳虚血を生じた可能性がある。また、その他のメカニズムとして Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9)の発現の関与も考えられる。MMP-9 は動脈

瘤性くも膜下出血患者の超急性期に上昇することが知られており[29]、酸化ストレスにより活性化され、BBBの破綻とそれにより生じる浮腫や炎症の増悪との関与が報告されている[30, 31]。さらに、MMP-9高値は脳血管攣縮とも関連していると報告されている[32]。

本研究にはいくつかの限界がある。1つ目は単施設後方視的研究であることに由来するものであり、高酸素血症と神経学的転帰および遅発性脳虚血との関連についての因果関係の解明は困難である。酸素療法は臨床医の判断で施行されており、重症の患者や遅発性脳虚血の高リスクの患者には意図的に高濃度酸素を投与されていた可能性がある。我々はいくつかの重症度となる指標を用いて多変量解析により補正を行ったが、バイアスが残っていた可能性はある。2つ目は低酸素血症の影響についてである。低酸素血症と高酸素血症の両方に暴露した患者はTWA-PaO<sub>2</sub>が過小評価されている可能性があり、また低酸素血症自体も遅発性脳虚血や患者の予後に影響する可能性がある。しかし、本研究において低酸素血症の発生頻度は非常に低いため、結果にほとんど影響していないものと考えられる。最後に、本研究では非人工呼吸患者も対象としているが、他の同様の研究では人工呼吸患者のみを対象としている。非人工呼吸患者においては、呼吸パターンの変化や酸素投与の器具(酸素マスクなど)の位置が変わることなどによりFI<sub>O</sub><sub>2</sub>やPaO<sub>2</sub>が変動するため、TWA-PaO<sub>2</sub>の信頼性が低下している可能性がある。しかし、非人工呼吸患者を除外することは、相対的に重症患者や呼吸不全の患者、クリッピングを施行された患者などが増え、対象患者の偏りを生じることになる。このため、本研究では結果が一般化しやすいように、非人工呼吸患者を含むすべての動脈瘤性くも膜下出血患者を対象とした。

## 7. 結語

本研究の結果、動脈瘤性くも膜下出血患者における発症後24時間のTWA-PaO<sub>2</sub>高値は、遅発性脳虚血や神経学的転帰不良と独立して関連する要因であった。この結果は、超急性期の動脈瘤性くも膜下出血患者に対する過剰な酸素療法が有害である可能性を示唆している。

## 8. 謝辞

本研究に関して終始懇切なるご指導とご鞭撻を賜りました、山口大学大学院医学系研究科 救急・総合診療医学講座の鶴田良介教授に深甚なる謝辞を表します。また、本研究の遂行にあたりご親切なるご助言とご協力を賜りました、山口大学大学院医学系研究科脳神経外科学講座の鈴木倫保教授、石原秀行講師、末廣栄一診療准教授、山口大学大学院医学系研究科救急・総合診療医学講座の藤田基准教授ならびに山口大学医学部附属病院先進救急医療センターの古賀靖卓助教に厚く御礼申し上げます。本研究の遂行にあたり多くのご協力を賜りました、山口大学大学院医学系研究科救急・総合診療医学講座ならびに山口大学医学部附属病院先進救急医療センターの皆様方に心より感謝いたします。

## 9. 参考文献

1. 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;28:491–9.
2. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009;8:635–42.
3. Passier PE, Visser-Meily JM, Rinkel GJ, Lindeman E, Post MW. Life satisfaction and return to work after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011;20:324–9.
4. de Oliveira Manoel AL, Goffi A, Marotta TR, Schweizer TA, Abrahamson S, Macdonald RL. The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage. *Crit Care.* 2016;20:21.
5. Parke RL, Eastwood GM, McGuinness SP. Oxygen therapy in non-intubated adult intensive care patients: a point prevalence study. *Crit Care Resusc.* 2013;15:287–93.
6. de Graaff AE, Dongelmans DA, Binnekade JM, de Jonge E. Clinicians' response to hyperoxia in ventilated patients in a Dutch ICU depends on the level of FIO<sub>2</sub>. *Intensive Care Med.* 2011;37:46–51.



7. Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, Angelos MG, Milcarek B, Hunter K, et al. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA*. 2010;303:2165–71.
8. Rincon F, Kang J, Maltenfort M, Vibbert M, Urtecho J, Athar MK, et al. Association between hyperoxia and mortality after stroke: a multicenter cohort study. *Crit Care Med*. 2014;42:387–96.
9. Jeon SB, Choi HA, Badjatia N, Schmidt JM, Lantigua H, Claassen J, et al. Hyperoxia may be related to delayed cerebral ischemia and poor outcome after subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:1301–7.
10. Lång M, Raj R, Skrifvars MB, Koivisto T, Lehto H, Kivisaari R, et al. Early moderate hyperoxemia does not predict outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2016;78:540–5.
11. Dupont S, Rabinstein AA. CT evaluation of lateral ventricular dilatation after subarachnoid hemorrhage: baseline bicaudate index values. *Neurol Res* 2013;35:103–6.
12. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975;1:480-4.
13. Roffe C, Nevatte T, Sim J, Bishop J, Ives N, Ferdinand P, et al. Effect of routine low-dose oxygen supplementation on death and disability in adults with acute stroke: the Stroke Oxygen Study Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318:1125–35.
14. Singhal AB. Normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke trial. *ClinicalTrials.gov* website. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT000414726>. Accessed November 3, 2018.
15. Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, Westbrook J, Pattinson KT. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *Br J Anaesth*. 2012;109:315–29.
16. Sabri M, Lass E, Macdonald RL. Early brain injury: a common mechanism in subarachnoid hemorrhage and global cerebral ischemia.

- Stroke Res Treat. 2013;2013:394036.
17. Sehba FA, Pluta RM, Zhang JH. Metamorphosis of subarachnoid hemorrhage research: from delayed vasospasm to early brain injury. *Mol Neurobiol.* 2011;43:27–40.
  18. Cahill J, Zhang JH. Subarachnoid hemorrhage: is it time for a new direction? *Stroke.* 2009;40:S86–7.
  19. Granger DN, Kvietys PR. Reperfusion injury and reactive oxygen species: the evolution of a concept. *Redox Biol.* 2015;6:524–51.
  20. Sanderson TH, Reynolds CA, Kumar R, Przyklenk K, Hüttemann M. Molecular mechanisms of ischemia–reperfusion injury in brain: pivotal role of the mitochondrial membrane potential in reactive oxygen species generation. *Mol Neurobiol.* 2013;47:9–23.
  21. Kaneda K, Fujita M, Yamashita S, Kaneko T, Kawamura Y, Izumi T, et al. Prognostic value of biochemical markers of brain damage and oxidative stress in post-surgical aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Brain Res Bull.* 2010;81:173–7.
  22. Vereczki V, Martin E, Rosenthal RE, Hof PR, Hoffman GE, Fiskum G. Normoxic resuscitation after cardiac arrest protects against hippocampal oxidative stress, metabolic dysfunction, and neuronal death. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26:821–35.
  23. Zwemer CF, Whitesall SE, D'Alecy LG. Cardiopulmonary-cerebral resuscitation with 100% oxygen exacerbates neurological dysfunction following nine minutes of normothermic cardiac arrest in dogs. *Resuscitation.* 1994;27:159–70.
  24. Eisenhut M. Vasospasm in cerebral inflammation. *Int J Inflamm.* 2014;2014:509707.
  25. Pierini D, Bryan NS. Nitric oxide availability as a marker of oxidative stress. *Methods Mol Biol.* 2015;1208:63-71.
  26. Siuta M, Zuckerman SL, Mocco J. Nitric oxide in cerebral vasospasm: theories, measurement, and treatment. *Neurol Res Int.* 2013;2013:972417.

27. Mattos JD, Campos MO, Rocha MP, Mansur DE, Rocha HNM, Garcia VP, et al. Human brain blood flow and metabolism during isocapnic hyperoxia: the role of reactive oxygen species. *J Physiol.* 2019;597:741-755.
28. Friedrich B, Müller F, Feiler S, Schöller K, Plesnila N. Experimental subarachnoid hemorrhage causes early and long-lasting microarterial constriction and microthrombosis: an in-vivo microscopy study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32:447-55.
29. Mehta V, Russin J, Spirtos A, He S, Adamczyk P, Amar AP, et al. Matrix Metalloproteinases in Cerebral Vasospasm following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurol Res Int.* 2013;2013:943761.
30. Haorah J, Ramirez SH, Schall K, Smith D, Pandya R, Persidsky Y. Oxidative stress activates protein tyrosine kinase and matrix metalloproteinases leading to blood-brain barrier dysfunction. *J Neurochem.* 2007;101:566-76.
31. Qu J, Chen W, Hu R, Feng H. The Injury and Therapy of Reactive Oxygen Species in Intracerebral Hemorrhage Looking at Mitochondria. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:2592935.
32. McGirt MJ, Lynch JR, Blessing R, Warner DS, Friedman AH, Laskowitz DT. Serum von Willebrand factor, matrix metalloproteinase-9, and vascular endothelial growth factor levels predict the onset of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2002;51:1128-34.

なお、本論文は下記の論文の和約に相当するものであり、*Journal of Neurosurgery* 誌から学位論文として投稿することを許可されている。

Fukuda S, Koga Y, Fujita M, et al. Hyperoxemia during the hyperacute phase of aneurysmal subarachnoid hemorrhage is associated with delayed cerebral ischemia and poor outcome: a retrospective observational study. *J Neurosurg.* 2019. doi: 10.3171/2019.9.JNS19781.