

# 北海道脳神経疾患研究所医誌

第31巻第1号



JOURNAL OF HOKKAIDO BRAIN RESEARCH FOUNDATION

Vol.31 No.1



# 北海道脳神経疾患研究所医誌

第31巻 第1号

巻頭言	中村 博彦	1
総説 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の診断と療養隔離解除について	中村 博彦	3
■比較的大きな転移性脳腫瘍に対するガンマナイフIcon™による分割照射の治療成績	佐藤 憲市	11
■ウロキナーゼ供給停止によるくも膜下出血術後管理への影響	野村 亮太	21
■頸静脈孔部硬膜に発生したCapillary hemangiomaの一例	旭山 聞昭	27
■ナビゲーション支援下に静脈洞直接穿刺による塞栓術を行った上矢状洞硬膜洞静脈瘻の一例	吉原龍之介	31
■門脈体循環シャントによる肝性脳症の一例	油川 陽子	39
編集後記		45



## 巻 頭 言

# 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)と病院経営の今後

公益財団法人北海道脳神経疾患研究所 理事長 中村 博彦

北海道脳神経疾患研究所医誌（脳研医誌）第31巻を無事刊行することができました。関係者をはじめ、常日頃よりご支援をいただいている皆様方のご厚情の賜物と深く感謝申し上げます。今回は総説が1編、原著論文が2編、症例報告が3編です。総説は今回初めて私が執筆しましたが、原著論文と症例報告は当院の先生方が忙しい日常診療の合間に書き上げた玉稿ですので、皆様方にご一読していただけると幸いです。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、当初は大変辛い思いをしましたが、軽症化とともに私どもも対応に慣れてきて、現状をしっかりと把握できるようになりました。COVID-19に付き合ってきた2020年から2025年までの5年間の整理として、総説として書き残そうと考えた次第です。そのため、書き上げるのに時間がかかり発行が大変遅くなって申し訳ないのですが、XEC株など新しい知見による最新のデータを記述することが出来ました。

COVID-19は悪いことばかりではなくて、私自身も大変勉強になりました。私は現在NPO法人北海道病院協会（会員数374）の理事長を務めていますが、充て職として北海道感染症対策連携協議会委員、北海道新興・再興感染症等対策専門会議委員、北海道新興・再興感染症等対策専門会議医療体制専門部会委員、札幌市新興・再興感染症WG外部委員等を務めさせていただきました。脳神経外科医でこのような役回りを経験している方は少ないと思います。

北海道・札幌市医師会長とともに、北海道知事や札幌市長にCOVID-19に関して何度も陳情に行きました。感染症について当院は専門外ですが、2022年にオミクロン株に変わり軽症化したので、道庁に勧められて感染症重点医療機関になりました。大規模な換気工事を施行しましたがクラスターは相変わらずで、最近も2024年11月半ばから2025年2月末まで院内でクラスターを経験しました。当初と異なることは、感染力が強いことは変わりませんが、病状は更に軽症化して8割の患者で6日目に療養隔離解除ができるようになったことです。私の拙い総説を読んでいただけたら幸いです。

この間、脳神経外科学会をはじめ多数の学会で演題発表させていただきました。第99回感染症学会では、抗原検査による療養隔離解除について口演で発表しました。私のような高齢の脳神経外科

医が専門外の学会で発表することは滑稽ですが、実際に現場でCOVID-19患者と関わっている医師の発表も貴重なのではないかと考えています。脳神経外科学会と異なり、高齢のクリニックの医師と思われる方の発表も散見されます。

COVID-19は落ち着いてきましたが、物価高騰・人手不足による人件費高騰など、民間病院にとりましては大変厳しい環境です。急速に人口が減少する地域では、病院の統廃合など再編が進行すると予測されます。国の補正予算で食材や光熱費の上昇分について補助金が出たところで、実際にかかる費用の何分の一なので、出るだけでもありがたいのですが所詮「雀の涙」です。

病院団体の調査では、かなりの割合で今年度の決算は赤字の予想です。大学病院ですら、現在の診療報酬ではいくら頑張っても赤字になるのではないのでしょうか。黒字になるには急性期の病院で90%以上の稼働率と言われますが、ゴールデンウィーク・正月休み・祝祭日を考えますと無理な数字に思えます。

諸悪の根源は日本経済の低迷です。私が院長になった4分の1世紀前は、医療費のGDPに対する割合が先進国でも低い方であったのに、今では上位になっています。診療報酬改定についても、以前とは異なり医療に回すお金が少ないと訴えられなくなりました。政府としては、どうやって医療費の伸びを抑えるかないし減らすかを考えるのは当然のことなのです。今では一人あたりのGDPが、韓国や台湾に抜き去られる寂しい状況です。

社会福祉の費用を考えますと、主に年金・医療・介護に分類されます。年金については、既に総額が増えないように上手に設計されています。医療・介護費用の増加については、株式会社の参入が大きいように思えます。製薬会社を含め調剤薬局は全て株式会社です。人手不足のため医療・福祉に関連した外国人材を含め人材派遣業が伸びていますし、医療機関の収益を増やすためのコンサルタント業界も発展しています。介護の世界では新しい訪問介護ステーションのほとんどは株式会社設立の事業所です。株式会社は基本的に利益を追求するのが本業ですから、やむを得ない現象だと考えています。

世界に冠たる日本の国民皆保険が風前の灯火ですが、多少の紆余曲折はあっても必ず正しい方向に向かうのが世の常です。日本中の国民が引き続き適切な医療を受け続けられることを祈念して、今回の巻頭言とさせていただきます。

# 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の診断と療養隔離解除について

— 2020年から2025年3月までの約5年間の経験から —

中村 博彦

中村記念病院 脳神経外科

## Diagnosis and management of COVID-19 From our experience over the 5 years since 2020

Hirohiko NAKAMURA, M.D.

Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, Japan

連絡先：中村博彦, 〒060-8570 札幌市中央区南1条西14丁目 中村記念病院脳神経外科

Address reprint requests to : Hirohiko Nakamura, M.D., Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, South-1, West-14, Chuo-ku, Sapporo, Hokkaido, 060-8570, Japan

TEL: +81-11-231-8555

### Abstract

There have been many in-hospital clusters at Nakamura Memorial Hospital since November 2020 and we have treated more than 1000 COVID-19 inpatients. Multiple tests (ID NOW, PCR, and antigen tests) were used to diagnose and manage COVID-19. In this article, we reviewed our experience and their results, and discussed future perspectives. ID NOW is most useful for the diagnosis of COVID-19; however, it is necessary to differentiate previously infected patients during an outbreak. PCR method allows the estimation of viral loads based on Ct values, but has the disadvantages of long testing time and high cost. Antigen tests have the following advantages: lower cost with lower sensitivity, easier testing, quicker results within 10 minutes, and no infectivity if negative. COVID-19 has become less serious with mutations. In the future, antigen tests alone would be sufficient for the diagnosis and management of COVID-19.

Key words: COVID-19, ID NOW, PCR, antigen test

## はじめに

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、2020年1月に日本で感染者が発見され、当院では同年11月より約3か月間クラスターを経験した。COVID-19のPCR検査(以後PCR)は当初保健所に依頼していたが、クラスターの時期には指定の検査機関に依頼し、結果を得るのに半日ないし1日を要した。尚、検査時のウイルス量を把握するために、同時にCt（threshold cycle）値を確認した。

抗原定量検査などの装置は感染症指定医療機関が優先されるため、PCRを自院でも出来るように検討していたが、2020年の暮れにID NOW<sup>1)</sup>（図1）に巡り合いCOVID-19の検査状況は一変した。



（図1）ID NOW<sup>1)</sup>

COVID-19が2023年5月に5類になり、最近では抗原検査（定性）の精度が向上したため、現在ではID NOWまたは抗原検査を診断に、療養隔離解除（以後隔離解除）には抗原検査を使用している。PCRの役割は事実上終了したと考えている。

中村記念病院の2020年から2025年3月までの約5年間に、表1に示すように外来患者450名、入院患者1009名、職員867名の計2326名のCOVID-19を経験した。マスクミで大騒動をしていた当初の2年間に比して、オミクロ

年度	外来患者数	入院患者数	職員数	総数
2020年	1	61	33	95
2021年	15	6	16	37
2022年	316	277	311	904
2023年	95	346	279	720
2024年	18	236	200	454
2025年（3月末まで）	5	83	28	116
	450	1,009	867	2,326

表1 中村記念病院新型コロナウイルス感染症年度別感染者数

ン株が変わった2022年以降は、患者・職員とも数の上で著しく増加していることが示されている。

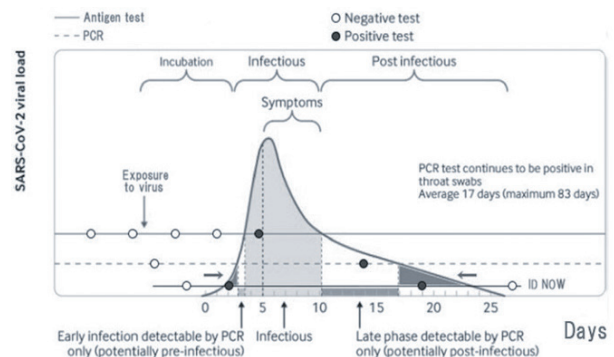
この間何度も院内クラスターを経験し病院経営に大きな影響を受けるため、2023年5月より私自身が当院の感染対策委員会の委員長を務め現在も継続している。中村記念病院でのCOVID-19の経験から得た結果を、北海道脳神経疾患研究所医誌（脳研医誌）第31巻の総説として紹介する。

## ID NOWについて

従来のPCR法は、DNAを増幅する際に温度を上げ下げする必要があるため検査に時間がかかるが、NEAR法（等温核酸増幅法）では一定温度で遺伝情報を増幅し検出するので時間が著しく短縮される。ID NOWの検査時間は10分（現在は8分）であるが、陽性の場合ほとんど数分以内に結果が判明するため、救急患者や入院中の発熱患者のCOVID-19判定には大変有用である。当院は感染者の救急対応に必要な個室がなく、コホート隔離（集団隔離）のため大いに役立った。

当初はID NOWの信頼性が十分ではないし、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）量の参考値としてCt値を知るために、陽性の場合PCRを必ず併用した。ID NOWは、当院にて2020年12月30日から2025年3月31日まで職員と患者を含めて27,955件行い、陽性例は1,592件であった。

多数の陽性例とPCR検査を同時に施行した経験から、ID NOW陽性例の評価を理解することが出来たと考えている。図2はCrozier, et al<sup>2)</sup>の図を改変してID NOWを書き加えた図である<sup>3)</sup>。この図はアルファ株（図3）などCOVID-19の初期（2020年頃）の結果のため隔離解除に

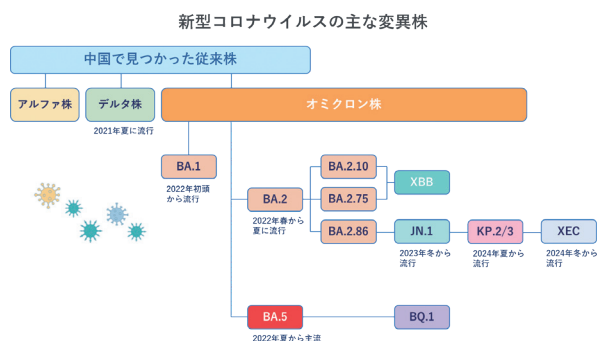


（図2）新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)量に対する抗原検査、PCR、ID NOW の感度（Crozier, et al<sup>2)</sup> の図を改変）



凡そ10日を要しているが、現在では後述のごとく恐らく3-4日短縮されているものと考えられる<sup>4)</sup>。

図2に示すように、後で詳述するがID NOW が最も感受性が高く、次いでPCRで抗原検査が最も感度が低い。当時の抗原検査ではCt値30以上ではほぼ陰性になり、25-30では陽性率が60%、25以下では96%と言われている<sup>5)</sup>。COVID-19の感染性については、舘田らの資料<sup>6)</sup>や Hiroi S, et al<sup>7)</sup>の報告から、Ct値が30以上であればほぼ感染性がないと考えている。したがって、図2の抗原検査のラインから上のウイルス量が存在する場合のみ感染性が存在すると想定している。



(図3) 新型コロナウイルスの変異株の推移  
変異し続ける新型コロナウイルス<sup>23)</sup>の図にXEC株を追加

ID NOWの偽陰性並びに偽陽性であるが、PCR陽性(Ct値40以下)でID NOW陰性が偽陰性、PCR陰性でID NOW陽性を偽陽性と定義している。

ID NOW の偽陰性については、陰性一致率はどの文献でも非常に高く<sup>8,9)</sup>、検査の特異性は高いと考えられる。当院でもID NOW を導入した直後の2021年に1例だけ経験しているがCt 値が33.6と高値で、他の文献でも偽陰性の患者は感染して2週以上経過し、Ct値が高値で既に感染性が無くなっている患者であった<sup>10,11)</sup>。したがって、ID NOW について偽陰性は臨床的に考慮する必要はない。

ID NOW の偽陽性については、交差汚染の可能性が指摘されている<sup>10)</sup>。しかし、当院の職員や職員の同居者を含め既に千数百人の陽性者をID NOWで検出しているが、当院では臨床検査技師と薬剤師が安全キャビネット内で検査を行ったため交差汚染の可能性はないと考えている。

偽陽性については、私どもの考え方は既に報告している<sup>3)</sup>。中村記念病院と中村記念南病院で2022年度に入院

した入院対象患者5,174名(予定2,150名, 緊急3,024名)に対して、入院時に ID NOWを行った。当時はコロナの変異株BA.1、BA.2、BA.5株が流行していた頃である(図3)。

ID NOW 陽性患者は67名(陽性率1.3%)の入院対象患者の中で、緊急に入院が必要な41名についてPCRを追加した。PCR陰性は41名中5例で、陽性率は88%(36/41)であった。PCR陰性の場合は原則1日目、3日目にPCRを行い、2例は3日目でも陰性であるが、3例はPCRが陽性になった。

私の個人的な考えであるが、ID NOW陽性PCR陰性の場合は感染初期か既感染の二通りの場合があると考えている。感染初期については図2の左側の小さな斜線部の期間で、新型コロナウイルス感染がPCRよりもID NOWの方が早く検出できる。PCR陰性の場合はPCRを翌日と3日後に行いPCRが陽性になった症例を少なくとも上記の3例を含めて8例経験している。

PCRが3日目に陰性の場合には偽陽性とするが、図2の右側の斜線部に該当すると推定している。COVID-19について2020年頃ではPCRは平均17日で陰性になるといわれているが<sup>2)</sup>、ID NOWはPCRより長く陽性が継続すると推測している。自験例で2例、ID NOWがPCRに遅れて1週後に陰性になった症例を経験している。

但し、偽陽性の患者は少なくとも直前に新型コロナウイルスに感染した既往があると考えており、当院での偽陽性患者11例の経験では仮にCOVID-19患者と同室にしても再感染は起きず、ID NOWの結果により一時的にコホート隔離を行うことは問題ないと考えている。

## PCR検査について

ID NOWを始めたころは、ID NOWの信頼性が十分ではないことと、安全を期してダブルチェックのためにPCRを必ず併用し陽性を確認した。その経験により、ID NOWの偽陰性と偽陽性の意味を前述のごとく理解できた。COVID-19が軽症化し2023年5月8日に5類に移行しPCRの検査数が道内でも激減し、当院が依頼していた検査機関も2024年5月にPCRを終了した。そのために現在はCOVID-19の診断には日中は検査技師によるID NOWを、夜間休日は看護師による抗原検査を行っている。

中村記念病院は脳神経外科・脳神経内科の専門病院で

免疫力が低下していると考えられる高齢者や重症患者が多いため、当初はCOVID-19の患者を感染していない患者のいる多床室に戻すことに慎重を期した。2022年末の忽那によるネットニュースでも、国立感染症研究所の解析ではオミクロン株の感染者のうち16%は発症から8日目の時点でもまだ感染性があると推計しており、療養解除された方の中にも一定の割合でまだ感染性のある人がいると紹介されていた<sup>13)</sup>。

第82回日本脳神経外科学会（2023年）に報告したが<sup>14)</sup>、当院では2022年末の頃は（BA.2、BA.5株の頃：図3参照）、隔離解除するために発症後10日目にPCRを行い、(1) Ct値29以上であれば翌日に検査陰性を確認して解除。(2) Ct値25以上29未満であれば2日後、25未満は3日後にPCR検査を行い、29以上になるまで繰り返しPCR検査を再検した。療養解除後2日間は、担当職員はPPE不要であるが、個室または既感染者と同じ病室対応とするなど慎重な対応をしていた。Ct値の基準を30ではなく29としたのは、PCRの結果が翌朝に判明するので1日の時間経過を考慮している。

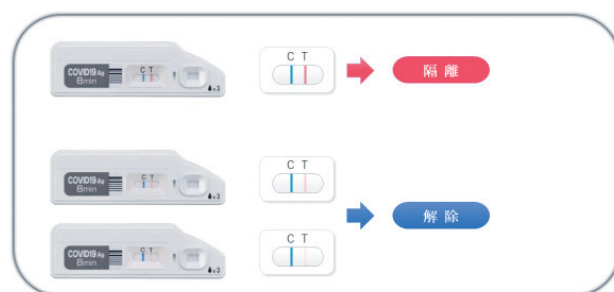
第8波（2022年11月から2023年2月まで）の当院の障害者病棟に入院している後期高齢者37例のデータでは、当時の診療の手引き<sup>15)</sup>では11日目の隔離解除が標準であるが、表2に示すように11日目に解除できた症例は約4分の1（9/37）で、中央値が15日で2例は20日（最長22日）を超えた。患者は約6割が脳血管障害であるが、高齢なことと患者の状態が悪いために通常よりは隔離期間が長くなると考えられた。

日数	症例数
11日	9
12 - 15日	9
16 - 20日	17
21 - 22日	2
中央値 15日	総計 37

表2 2022年11月から2023年2月まで(第8波)障害者病棟に入院中の後期高齢者37例の隔離解除までの日数（PCR：Ct値29以上かつ抗原検査陰性）

PCRと抗原検査を併用した理由としては、当時はCOVID-19の対応に慎重であったため、鼻腔拭い液採取ミスも想定しダブルチェックとして併用した。Ct値が29を超えても翌日の抗原検査が陽性の場合を数例経験しているが、多くは薄い陽性線（図5参照）で翌日の抗原検

査では陰性であった。後述するが、現在は薄い陽性線はウイルス量が少ないと考え隔離解除可としている。COVID-19が軽症化し11日目で隔離解除できる患者が徐々に増えてきたため、2023年4月からは8日目に鼻腔拭い液を採取することにした。更に7月には7日目に短縮しかつCt値を29から28に下げて抗原検査陰性で完全に隔離解除とした。当初は7日目のPCRで解除される患者は少なかったが、2023年末からJN.1株（図3）に変わったから徐々に解除される割合が増加した。



(図5) クイックナビでの薄い陽性線

### 抗原検査について

PCRが2024年5月に道内では検査が出来なくなったため、当院ではPCRを終了した。PCRはCt値によりウイルス量を推測できるが、結果を得るのに半日から1日かかることと価格が高いことが欠点であった。感染の有無だけを考慮すると、図2に示しているようにPCRよりはID NOWの方が鋭敏である。

現在中村記念病院で使用している抗原検査はクイックナビTM-COVID19 Ag（クイックナビ）（図4）<sup>16)</sup>で、



(図4) クイックナビ™-COVID19 Ag<sup>14)</sup>

PCR検査（RT-PCR法）と比較して

陽性一致率	115/133 = 86.5%
陰性一致率	1,073/1,073 = 100% (偽陽性がない)
全体一致率	1,188/1,206 = 98.5%

表3 クイックナビ™-COVID19Agの精度

Ct値	抗原検査陽性率
20未満	100% (50/50例)
20以上25未満	97.4% (37/38例)
25以上30未満	87.0% (20/23例)
30未満全体	96.4% (107/111例)
30以上35未満	22.1% (3/13例)
35以上40未満	33.3% (3/13例)

表4 クイックナビ™-COVID19AgのCt値との比較

日数	患者数
8日	25
10日	11
12日	5
14日	2
総計	43

表5 COVID-19入院患者43名（男37名 女6名）の抗原検査による隔離解除までの日数（2024年5月8日から6年15日まで）

添付文書によると表3の通り特異性が高く（表3）、Ct値30未満では96.4%が陽性（表4）である<sup>17)</sup>。クイックナビを用いた抗原検査による隔離解除の結果については、第22回日本臨床医療福祉学会（2024年）<sup>18)</sup>で報告した。2024年5月8日から6年15日まで、入院中に感染したCOVID-19患者43例について、感染確認後8日目に抗原検査（クイックナビ）を行い、陰性であれば療養隔離を即解除して非感染患者と同室可とした。陽性の場合には1日おきに抗原検査を行い、陰性になるまで検査を継続した。コロナの変異株は、JN.1株ではなくKP.3株（図3）が主となった頃である。

対象患者は男37例、女6例と男性に有意（ $p < 0.01$ ）に多く、年齢は46-95歳で（中央値は71歳）であった。原因疾患は脳血管障害22例で、当院の疾患分布と隔たりはなかった。表5に示しているが、解除までの期間は8

日25例、10日11例、12日5例、14日2例で、約6割の患者が8日で解除された。12日以上の7例については、全例男性であるが疾患に差異はなく、早期に解除された36例の平均年齢70.4歳に比して76.9歳と高かったが有意差は認められなかった（ $p=0.20$ ）。

BA.2、BA.5株の頃から1年半が経過してKP.3株（図3）になり、隔離解除の期間が少なくとも2-3日は早くなっている。隔離解除を少しでも早くするために、2024年6月に抗原検査を1日早めて7日目に変更した。

昨年（2024年）の11月半ばにも院内クラスターが発生し、抗原検査を行い同様の検査結果を得ていた。患者が多くなり少しでも早く隔離解除をするために、本年（2025年）1月20日に更に1日早くして抗原検査を6日目に試みた。初回の2例が陰性であったため、職員が6日目から職場復帰が可能なのと同様に全COVID-19患者に発症後6日目に抗原検査を行うこととした。

北海道もKP.3株からXEC株<sup>19)</sup>に置き換わったためか、本年（2025年）1月20日から2月末まで入院中のCOVID-19患者60例について、6日目に約8割の患者が6日目に隔離解除が可能となり（表6）、COVID-19が更に軽症化しウイルス量の減少が早くなっていることが証明された。男女比は36：24（3：2）で男性の比率が高いが、2024年に比して女性の比率が高くなっている。この結果については、第99回日本感染症学会に一部報告し<sup>20)</sup>、第23回日本臨床医療福祉学会にも発表する予定である。

日数	患者数
6日	48
8日	5
10日	6
12日	1
総計	60

表6 COVID-19入院患者60名（男36名 女24名）の抗原検査による隔離解除までの日数（2025年1月20日から2月末まで）

### 濃厚接触者について

COVID-19の濃厚接触者の定義については当初は大変厳しかったが<sup>21)</sup>、2023年5月に5類感染症になって以降は濃厚接触者としての特別な扱いは不要になっている。



当院でも、2024年4月より、家族に感染者がいても症状がなければ出勤可能にしているが、現在でもCOVID-19患者と同室者（48時間前まで）については他の患者と同室にならないように注意している。

新型コロナウイルスがオミクロン株になり、2022年5月から当院も新型コロナウイルス感染症重点医療機関になったため、院内でCOVID-19患者を診療することになった。院内の濃厚接触者（COVID-19患者と同室者）については、0-4日目まで連日ID NOWを行い早期にCOVID-19患者を発見していたが、2024年9月から有症状の患者のみID NOWまたは抗原検査を行い、5日目に無症状であれば健康観察を解除することとした。ID NOWを4日目までとしたのは、オミクロン株は潜伏期間が1-7日（中央値2-3日）と短く<sup>22)</sup>、ID NOWは感度が高いため早期に発見できると考えたからである。ID NOWが4日目に陰性で5日目に発症した患者は、数百名を越える同室者の感染者の中でわずか2例であった。2024年9月以降は、健康観察5日目解除でその後にCOVID-19を発症した同室者はいない。

### COVID-19の診断と隔離解除の今後

(1) COVID-19の診断について：現在ID NOWと抗原検査を併用しているが、①抗原検査の精度が向上したこと。②ID NOWが陽性で抗原検査が陰性の場合が少数例存在するが、抗原検査が陰性の場合感染性が低いこと。③ID NOWの価格がPCRと変わらず抗原検査に比べて高価であること。④新型コロナウイルスの株が変異する度に感染性は依然強いが病状は軽症化したため、過度の注意は不要であること。⑤流行期には既感染者をID NOWが発見する可能性が高いことなどの理由により、今後はCOVID-19の診断には抗原検査だけで十分ではないかと考えている。抗原検査が陰性でもCOVID-19の症状が翌日まで継続すれば、また抗原検査を行う方が経済的である。

(2) 隔離解除について：COVID-19患者の6日目の陰性率が80%を超えるが、健康な職員の復職ですら6日目であるため、当分の間は6日目の抗原検査を継続する。

(3) 濃厚接触者（同室者）について：COVID-19患者が発生したときに抗原検査を行うが、5日目の朝に解除は現状のまま継続とする。有症状患者についても今後はID NOWは行わず抗原検査のみとする。

### まとめ

中村記念病院では、2020年秋のCOVID-19クラスター発生以降現在まで多数例のCOVID-19入院患者を経験している。ID NOWが2020年末から当院でも使用できるようになり、PCRを併用して多くのことを学ばせていただいた。

私は現在NPO法人北海道病院協会理事長を務めている関係で、北海道感染症対策連携協議会委員、北海道新興・再興感染症等対策専門会議委員、北海道新興・再興感染症等対策専門会議医療体制専門部会委員、札幌市新興・再興感染症WG外部委員などの役をいただいた。脳神経外科医としてはこのような役を務める方は少ないはずである。

また、COVID-19は病院の経営に関係することなので、2021年末にICD（インフェクションコントロールドクター）を取得し、2023年5月からは院内感染対策委員長になり院内感染対策の先頭に立って動いている。積極的に学会発表を行い、当院の若い先生方にもICDを取得していただいた。建物が古くて換気の工事は大変であったが、2024年2月に大工事を終了した。COVID-19が出来るだけ早く通常の風邪になることを祈念している。

### 参考文献

- 1) ID NOW™ インストルメント <https://www.globalpointofcare.abbott/jp/ja/product-details/id-now.html> (参照:2025年3月31日)
- 2) Crozier A, Rajan S, Buchan I, et al: Put to the test: use of rapid testing technologies for covid-19. *BMJ* 372: n208, 2021
- 3) 中村博彦, 上山憲司, 大里俊明ほか：脳神経外科系二次救急病院における新型コロナウイルス感染症(オミクロン株)に対するID NOW (NEAR法) とPCR検査併用によるクラスター対策. *Neurosurgical Emergency* 29: 28-32, 2024.
- 4) 院内感染対策. In: 診療の手引き編集委員会. 新型コロナウイルス感染症(COVID - 19)診療の手引き 第10.1版. 2024. p64.
- 5) Narumi N, Kondo T, Sato Y, et al: Analysis of diagnostic performance and factors causing nonspecific reactions in SARS-CoV-2 rapid antigen detection tests. *J*

- Infect Chemother, 2023; 29: 157-162.
- 6) 遺伝子検査における Ct 値活用の方向性について ～ ウイルス量および感染性との関連を中心に～ <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000856819.pdf> (参照2025年3月31日)
- 7) Hiroi S, Kubota-Koketsu R, Sasaki T, et al: Infectivity assay for detection of SARS-CoV-2 in samples from patients with COVID-19. J Med Virol, 2021; 93: 5917-5923.
- 8) 新型コロナウイルス診断薬の承認について (アボット ダイアグノスティクス メディカル株式会社申請品目) <https://www.mhlw.go.jp/content/11124500/000992058.pdf> (参照：2025年3月31日)
- 9) NguyenVan JC, Gerlier C, Pilmis B, et al: Prospective evaluation of ID NOW COVID-19 assay used as point-of-care test in an emergency department. J Clin Virol, 2021; 145: 105021.
- 10) Smithgall MC, Scherberkova I, Whittier S, et al: Comparison of Cepheid Xpert Xpress and Abbott ID Now to Roche cobas for the Rapid Detection of SARS-CoV-2. J Clin Virol, 2020; 128: 104428.
- 11) Mitchell SL, George KS: Evaluation of the COVID-19 ID NOW EUA assay. J Clin Virol, 2020; 128: 104429.
- 12) Farfour E, Asso-Bonnet M, Vasse M: The ID NOW COVID-19, a high-speed high-performance assay. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2021; 40: 2041-2045.
- 13) 忽那賢志: 新型コロナはいつまで人にうつる? オミクロン株に感染し療養解除になった人から感染する心配はない? <https://news.yahoo.co.jp/expert/articles/55e9a2075250b2fa456554b44745f52b7c1e8f6f> (参照：2025年3月31日)
- 14) 中村博彦、上山憲司、大里俊明ほか: 脳神経外科専門病院における新型コロナウイルス感染患者療養隔離解除基準について. 第82回日本脳神経外科学会, 2023
- 15) 院内感染対策. In: 診療の手引き編集委員会. 新型コロナウイルス感染症(COVID - 19)診療の手引き 第9.0版. 2023. P79.
- 16) クイックナビTM-COVID19Ag [https://www.denka.co.jp/quicknavi\\_info/covid19ag/](https://www.denka.co.jp/quicknavi_info/covid19ag/) (2025年3月31日参照)
- 17) クイックナビTM-COVID19Ag添付文書 <https://www.okiyaku.or.jp/item/1676/large/クイックナビ添付文書.pdf> (2025年3月31日参照)
- 18) 中村博彦、上山憲司、大里俊明ほか: 脳神経外科専門病院における抗原検査による新型コロナウイルス感染症(COVID-19)患者の療養隔離解除について. 第22回日本臨床医療福祉学会, 2024
- 19) SARS-CoV-2オミクロンXEC株のウイルス学的特性の解明 [https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/abouut/press/page\\_00305.html](https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/abouut/press/page_00305.html) (2025年3月21日参照)
- 20) 中村博彦、麓健太郎、大里俊明ほか: 脳神経外科専門病院における抗原定性検査を用いた新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者の療養隔離解除について. 第99回日本感染症学会総会・学術講演会, 2025
- 21) 症例定義・診断・届け出. In: 診療の手引き編集委員会. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 第9.0版. 2023. P25.
- 22) 臨床像. In: 診療の手引き編集会. 新型コロナウイルス感染症 (COVID - 19) 診療の手引き第10.1 版. 2024. p7.
- 23) 変異し続ける新型コロナウイルス <https://www.pfizer-covid19.jp/variants> (参照2025年3月31日)



# 比較的大きな転移性脳腫瘍に対する ガンマナイフIcon™による分割照射の治療成績

佐藤憲市、高梨正美、浅野目卓、中村博彦  
中村記念病院 脳神経外科 ガンマナイフセンター

## Treatment results of fractionated stereotactic radiosurgery using Gamma Knife Icon™ for relatively large metastatic brain tumors

Kenichi SATO, M.D., Masami TAKANASHI, M.D., Taku ASANOME, M.D., Hirohiko NAKAMURA, M.D.

Department of Neurosurgery, Gamma knife Center, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, Japan

連絡先：佐藤憲市，〒060-8570 札幌市中央区南1条西14丁目 中村記念病院脳神経外科

Address reprint requests to : Kenichi Sato, M.D., Department of Neurosurgery, Gamma knife Center, Nakamura Memorial Hospital, South-1, West-14, Chuo-ku, Sapporo, Hokkaido, 060-8570, Japan

TEL: +81-11-231-8555

Email: satoken@med.nmh.or.jp

### Abstract

**OBJECTIVE** : Gamma Knife Icon™ enabled fractionated irradiation with stereotactic radiosurgery (SRS) for relatively large metastatic brain tumors. However, the appropriate number of fractions and treatment doses for SRS are not clear. We will report the treatment results of fractionated irradiation with SRS at our hospital and discuss the optimal number of fractions and treatment dose.

**SUBJECT** : From August 2018 to June 2022, 56 metastatic brain tumor patients (66 lesions) with lesions exceeding 4 cm<sup>3</sup> in tumor volume under fractionated irradiation. Median tumor volume was 8 cm<sup>3</sup> with 2 fractions, 13 cm<sup>3</sup> with 3 fractions, and 18 cm<sup>3</sup> with 5 fractions. There was no difference in population between treatment groups for each fractionation with the Gamma Knife Icon™. Each group contained 20 cases under 2 fractions irradiation [24Gy@50%(12Gy/fx) : 13 cases, 26Gy@50%(13Gy/fx) : 7 cases], and 24 cases under 3 fractions irradiation [24Gy@50%(8Gy/fx) : 20 cases, 27Gy@50%(9Gy/fx) : 4 cases], and 12 cases under 5 fractions irradiation [30Gy@50%(6Gy/fx) : 7 cases, 35Gy@50%(7Gy/fx) : 5 cases].

**METHODS** : We investigated the local control rate of lesions and the incidence of symptomatic radiation necrosis (x<sup>2</sup> test).

**RESULTS** : The local control rate of lesions was 96% with 2 fractions irradiation [24Gy@50%(12Gy/fx) : 93%, 26Gy@50%(13Gy/fx) : 100%], and 97% with 3 fractions irradiation [24Gy@50%(8Gy/fx) : 96%, 27Gy@50%(9Gy/fx) : 100%], and 77% with 5 fractions irradiation [30Gy@50%(6Gy/fx) : 88%, 30Gy@50%(6Gy/fx) : 60%]. There was no significant difference in the local control rate of lesions at each treatment dose fractions (2 fractions : p=0.43, 3 fractions : p=0.58, 5 fractions : p=0.25). Symptomatic radiation necrosis was 4% with 2 fractions irradiation [24Gy@50%(12Gy/fx) : 7%, 26Gy@50%(13Gy/fx) : 0%], and was 3% with 3 fractions irradiation [24Gy@50%(8Gy/

fx) : 4%, 27Gy@50%(9Gy/fx) : 0%], and was 23% [30Gy@50%(6Gy/fx) : 13%, 35Gy@50%(7Gy/fx) : 40%] with 5 fractions irradiation.

**CONCLUSIONS** : It was considered that 24Gy@50%(12Gy/fx), 26Gy@50%(13Gy/fx) in 2 fractions, and 24Gy@50%(8Gy/fx), 27Gy@50%(9Gy/fx) in 3 fractions, and 30Gy@50%(6Gy/fx) in 5 fractions are appropriate therapeutic doses for fractionated SRS for relatively large metastatic brain tumors according to tumor volume. 35Gy@50%(7Gy/fx) in 5 fractions should be treated with caution due to the high rate of symptomatic radiation necrosis.

Keywords : Gamma Knife Icon™ , Fractionated stereotactic radiosurgery, Brain metastases

Abbreviations : Gy = gray, fx = fractions

## 目 的

ガンマナイフIcon™ が導入され、比較的大きな転移性脳腫瘍に対するSRSでの分割照射が可能となった。しかし、SRSでの適切な分割数と治療線量は明らかではない。当院での分割照射の治療成績を報告し、SRSでの最適な分割数と治療線量について考察する。

## 対象と方法

2018年8月から2022年6月まで、当院でガンマナイフIcon™での連日分割照射が行われ、腫瘍体積が4cm³を越える病変を有する転移性脳腫瘍患者56例（66病変）を対象とした。処方線量の辺縁線量は最大線量の50% isod

ose (@50%)とした。2分割照射は20例 [24Gy@50%(12Gy/fx):13例、26Gy@50%(13Gy/fx) : 7例]、3分割照射は24例 [24Gy@50%(8Gy/fx) : 20例、27Gy@50%(9Gy/fx) : 4例]、5分割照射は12例 [30Gy@50%(6Gy/fx) : 7例、35Gy@50%(7Gy/fx):5例]であった。年齢の中央値は65.5歳（範囲は39-90歳）、男女比は3 : 4、観察期間の中央値は4ヶ月（範囲は1-34ヶ月）、Karnofsky Performance Statusスコアの中央値は80%（範囲は40-90%）であった。原発巣は肺癌30例、乳癌12例、大腸癌5例、その他9例であった。腫瘍体積の中央値は、2分割照射で8cm³、3分割照射で13cm³、5分割照射で18cm³であった。各分割照射の治療群で母平均に差はなかった（2分割照射 : p=0.22 ; マン・ホイットニ検定、3分割照射 : p=0.60 ; マン・ホイットニ検定、5分割照射 : 25 ; スチューデントの t 検

	2-fraction irradiation		3-fraction irradiation		5-fraction irradiation	
treatment dose	24Gy (12Gy/fx)	26Gy (13Gy/fx)	24Gy (8Gy/fx)	27Gy (9Gy/fx)	30Gy (6Gy/fx)	35Gy (7Gy/fx)
number of cases	13	7	20	4	7	5
number of lesions	15	9	23	6	8	5
median tumor volume (cm³)	8		13		18	
tumor volume (cm³) (median)	4~22 (8)	4~17 (7)	5~37 (12)	8~42 (19)	7~60 (20)	9~55 (19)

┌ P=0.22\* ─┐
┌ P=0.31\* ─┐
┌ P=0.09\*\* ─┐  
┌ P=0.004\*\* ─┐
┌ P=0.001\*\* ─┐

Table.1 Number of cases and treatment volume for each fraction irradiation. There was no difference in the population mean between treatment groups for each fractionated irradiation by Mann-Whitney's U test\* or Student's t test\*\*, but there were differences in the population means for each fractionated irradiation group by Student's t test\*\*.



定)が、各分割照射群では母平均に差を認めた(2分割と3分割照射:p=0.004、3分割照射と5分割照射:0.001; スチューデントのt検定)(Table 1)。各病変の局所制御率と症候性放射線壊死の出現率を検討した( $\chi^2$ 独立性の検定)。

## 結 果

各病変の局所制御率は、2分割照射で96% [24Gy@50%(12Gy/fx):93%、26Gy@50%(13Gy/fx):100%]、3分割照射で97% [24Gy@50%(8Gy/fx):96%、27Gy@50%(9Gy/fx):100%]、5分割照射では77% [30Gy@50%(6Gy/fx):

88%、30Gy@50%(6Gy/fx):60%]であった。各分割照射の治療線量で病変の局所制御率に有意な差はなかった(2分割照射:p=0.43、3分割照射:p=0.58、5分割照射:p=0.25; $\chi^2$ 独立性の検定)(Table 2)。

症候性放射線壊死の割合は、2分割照射で4% [24Gy@50%(12Gy/fx):7%、26Gy@50%(13Gy/fx):0%]、3分割照射で3% [24Gy@50%(8Gy/fx):4%、27Gy@50%(9Gy/fx):0%]、5分割照射で23% [30Gy@50%(6Gy/fx):13%、35Gy@50%(7Gy/fx):40%]であった。各分割照射の治療線量での症候性放射線壊死の出現率に有意な差はなかった(2分割照射:p=0.42、3分割照射:p=0.60、5分割照射:p=0.25; $\chi^2$ 独立性の検定)(Table 3)。

	2-fraction irradiation		3-fraction irradiation		5-fraction irradiation	
treatment dose	24Gy (12Gy/fx)	26Gy (13Gy/fx)	24Gy (8Gy/fx)	27Gy (9Gy/fx)	30Gy (6Gy/fx)	35Gy (7Gy/fx)
number of cases	13	7	20	4	7	5
number of lesions	15	9	23	6	8	5
local control rate (%)	96		97		77	
local control rate (%)	93	100	96	100	88	60

┌ P=0.43 ┐
┌ P=0.60 ┐
┌ P=0.25 ┐

Table.2 Local control rate for each lesion

There was no significant difference in the local control rate depending on the treatment dose for each fractionated irradiation by Chi-square for independence test.

	2-fraction irradiation		3-fraction irradiation		5-fraction irradiation	
treatment dose	24Gy (12Gy/fx)	26Gy (13Gy/fx)	24Gy (8Gy/fx)	27Gy (9Gy/fx)	30Gy (6Gy/fx)	35Gy (7Gy/fx)
number of cases	13	7	20	4	7	5
number of lesions	15	9	23	6	8	5
symptomatic radiation necrosis (%)	4		3		23	
symptomatic radiation necrosis (%)	7	0	4	0	13	40

┌ P=0.42 ┐
┌ P=0.60 ┐
┌ P=0.25 ┐

Table.3 Rate of symptomatic radiation necrosis

There was no significant difference in the incidence of radiation necrosis depending on the treatment dose in each fractionated irradiation by Chi-square for independence test.

## 代表症例

### 2分割照射

**症例1.** 58歳女性。肺腺癌からの右側頭後頭葉の転移性脳腫瘍（体積：6.8cm<sup>3</sup>）に対して、辺縁線量24Gyでのガンマナイフ治療を2分割照射で行った（Fig. 1 A）。治療から29ヶ月後でも腫瘍の縮小は継続していた（Fig. 1 B）。

**症例2.** 69歳女性。肺腺癌からの左前頭葉の転移性脳腫瘍（体積：7.1 cm<sup>3</sup>）に対して、辺縁線量26Gyでのガンマナイフ治療を2分割照射で行った（Fig. 1 C）。治療から29ヶ月後でも腫瘍の縮小は継続していた（Fig. 1 D）。

### 3分割照射

**症例3.** 66歳女性。肺腺癌からの左前頭葉の転移性脳腫瘍（体積：10.0cm<sup>3</sup>）に対して、辺縁線量24Gyでのガンマナイフ治療を3分割照射で行った（Fig. 2 A）。治療から24ヶ月後でも腫瘍の縮小は継続していた（Fig. 2 B）。

**症例4.** 66歳女性。乳癌からの左前頭葉の転移性脳腫瘍（体積：15.0cm<sup>3</sup>）に対して、辺縁線量27Gyでのガンマナイフ治療を3分割照射で行った（Fig. 2 C）。治療から

7ヶ月後でも腫瘍の縮小は継続していた（Fig. 2 D）。

### 5分割照射

**症例5.** 66歳女性。卵巣癌からの右小脳の転移性脳腫瘍（体積：16.7cm<sup>3</sup>）に対して、辺縁線量30Gyでのガンマナイフ治療を5分割照射で行った（Fig. 3 A）。治療から26ヶ月後でも腫瘍の縮小は継続していた（Fig. 3 B）。

**症例6.** 47歳女性。大腸癌からの右前頭葉の転移性脳腫瘍（体積：16.5cm<sup>3</sup>）に対して、辺縁線量35Gyでのガンマナイフ治療を5分割照射で行った（Fig. 3 C）。治療から2ヶ月後では腫瘍の縮小が確認された（Fig. 3 D）。

### ガンマナイフ治療後に増大した病変

ガンマナイフ治療後に増大した病変は66病変中5病変（7%）であった。ガンマナイフ治療後に腫瘍内出血をきたした病変（**症例7**：Fig. 4 A）、ガンマナイフ治療の効果が不十分であった2病変（**症例8**：Fig. 4 B、**症例9**：Fig. 4 C）、放射線壊死をきたして増大した2病変（**症例10**：Fig. 4 D、**症例11**：Fig. 4 E）であった。

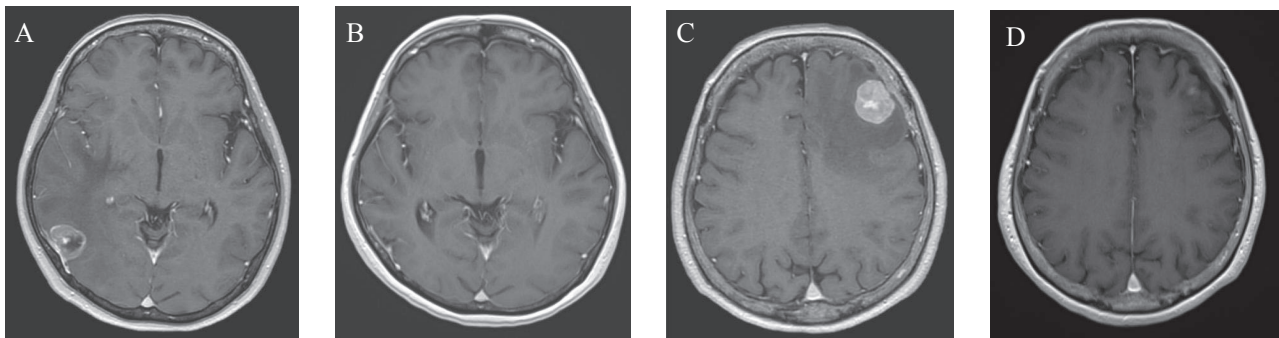


Fig. 1 Cases of 2-fractions irradiation

A : Gadolinium(Gd) enhanced T1-weighted Magnetic resonance image (MRI) demonstrating a metastatic brain tumor (volume : 6.8 cm<sup>3</sup>) in the right temporo-occipital lobe caused by lung adenocarcinoma of a 58-year-old woman (Case 1). Gamma knife radiosurgery (GKS) was performed in two fractions with a marginal dose of 24 Gy for the tumor.

B : Gd enhanced T1-weighted MRI 29 months after GKS showing the tumor had disappeared.

C : Gd enhanced T1-weighted MRI demonstrating a metastatic brain tumor (volume : 7.1 cm<sup>3</sup>) in the left frontal lobe caused by lung adenocarcinoma of a 69-year-old woman (Case 2). GKS was performed in two fractions with a marginal dose of 26Gy for the tumor.

D : Gd enhanced T1-weighted MRI 29 months after GKS showing the tumor had disappeared.

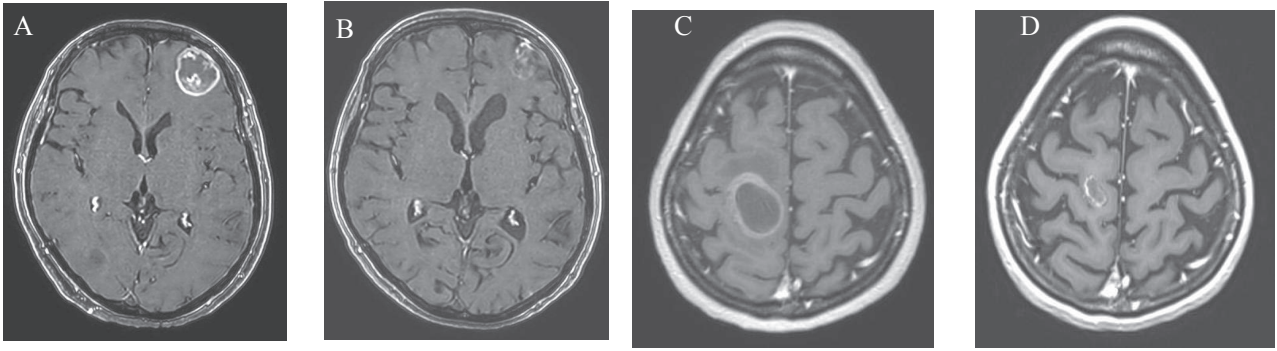


Fig. 2 Cases of 3-fractions irradiation

A : Gd enhanced T1-weighted MRI demonstrating a metastatic brain tumor (volume :  $10.0 \text{ cm}^3$ ) in the left frontal lobe caused by lung adenocarcinoma of a 58-year-old woman (Case 3). GKS was performed in three fractions with a marginal dose of 24Gy for the tumor.

B : Gd enhanced T1-weighted MRI 24 months after GKS showing the tumor had shrunk.

C : Gd enhanced T1-weighted MRI demonstrating a metastatic brain tumor (volume :  $15.0 \text{ cm}^3$ ) in the right frontal lobe caused by breast cancer of a 48-year-old woman (Case 4). GKS was performed in three fractions with a marginal dose of 27Gy for the tumor.

D : Gd enhanced T1-weighted MRI 7 months after GKS showing the tumor had shrunk.

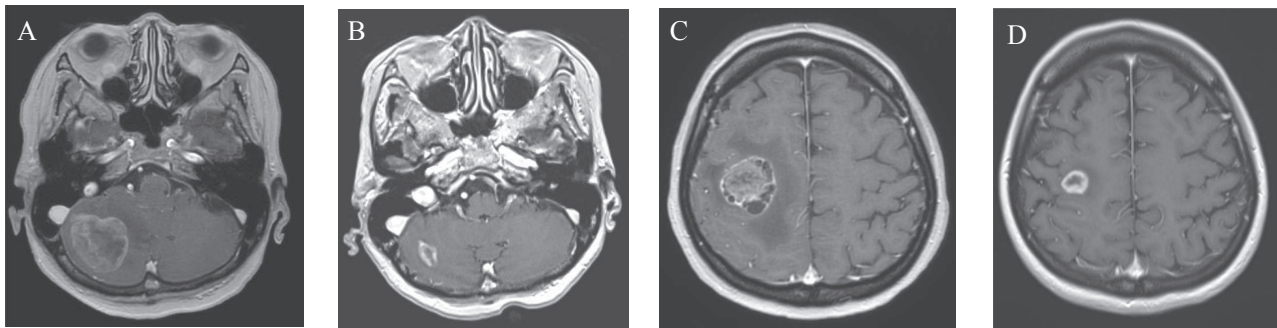


Fig. 3 Cases of 5-fractions irradiation

A : Gd enhanced T1-weighted MRI demonstrating a metastatic brain tumor (volume :  $16.7 \text{ cm}^3$ ) in the right cerebellum caused by ovarian cancer of a 66-year-old woman (Case 5). GKS was performed in five fractions with a marginal dose of 30Gy for the tumor.

B : Gd enhanced T1-weighted MRI 26 months after GKS showing the tumor had shrunk.

C : Gd enhanced T1-weighted MRI demonstrating a metastatic brain tumor (volume :  $16.5 \text{ cm}^3$ ) in the right frontal lobe caused by colorectal cancer of a 48-year-old woman (Case 6). GKS was performed in five fractions with a marginal dose of 35Gy for the tumor.

D : Gd enhanced T1-weighted MRI 2 months after GKS showing the tumor had shrunk.

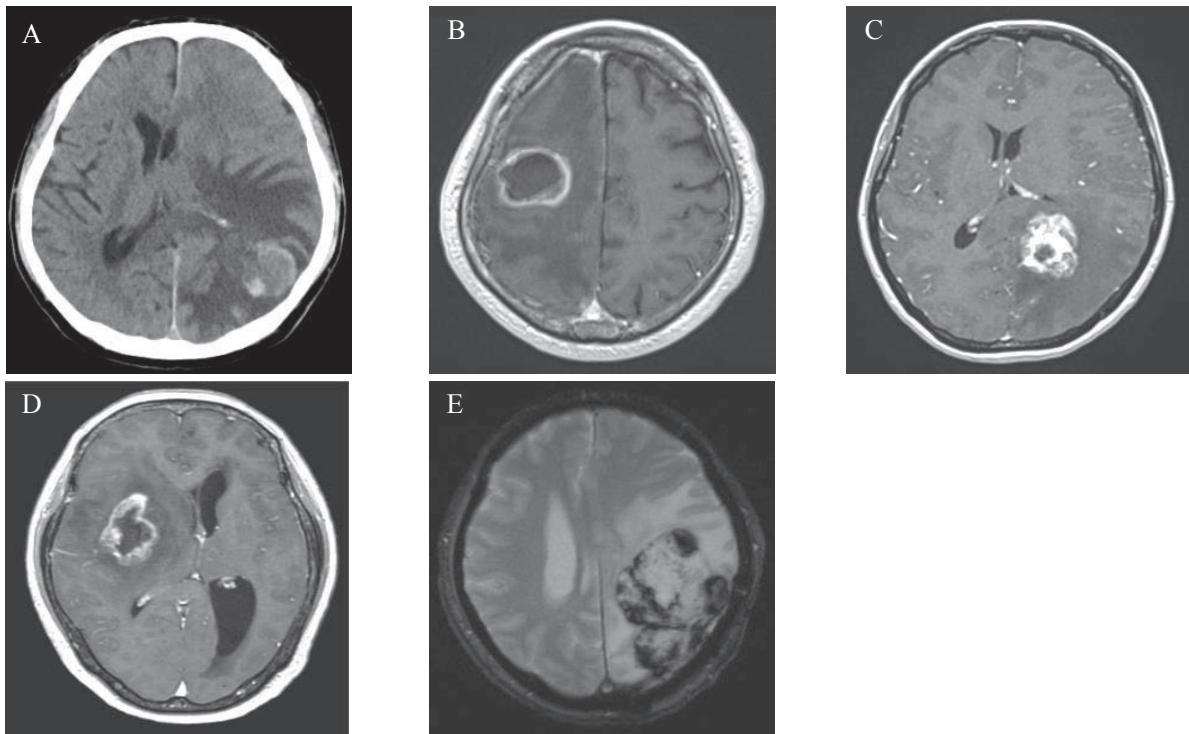


Fig. 4 Lesions enlarged after GKS

- A : Computed tomography demonstrating a metastatic brain tumor from lung small cell cancer in the left parietal lobe that enlarged due to intratumoral hemorrhage 3 months after 2 fractions GKS with a marginal dose of 24Gy (Case 7).
- B : Gd enhanced T1-weighted MRI demonstrating a metastatic brain tumor from lung squamous cell carcinoma in the right frontal lobe that enlarged due to insufficient effect 4 months after 3 fractions GKS with a marginal dose of 24Gy (Case 8).
- C : Gd enhanced T1-weighted MRI demonstrating a metastatic brain tumor from breast cancer in the left parietal lobe that enlarged due to insufficient effect 9 months after 5 fractions GKS with a marginal dose of 35Gy (Case 9).
- D : Gd enhanced T1-weighted MRI demonstrating a metastatic brain tumor from lung large cell neuroendocrine carcinoma in the right frontal lobe that enlarged due to radiation necrosis 10 months after 5 fractions GKS with a marginal dose of 30Gy (Case 10).
- E : T2-weighted MRI demonstrating a metastatic brain tumor from lung adenocarcinoma in the left parietal lobe that enlarged due to radiation necrosis 14 months after 5 fractions GKS with a marginal dose of 35Gy (Case 11).

## 考 察

比較的大きな転移性脳腫瘍をSRSで局所制御するため、Higuchiら<sup>1)</sup>は2009年にSRSの3段階照射を開発した。腫瘍体積が10cm<sup>3</sup>以上の転移性脳腫瘍 43人に対し、辺縁線量が30Gyでのガンマナイフ治療を2週間の照射間隔で3回に分けて行う方法であった。平均腫瘍体積は17.6 cm<sup>3</sup>で、腫瘍の局所制御率は6ヶ月で89.8%、12ヶ月目で75.9%であった。スケジュール調整の問題や、固定フレームを繰り返し装着することの負担や、日本の医療保険制

度のサポートが不十分であったため、この方法は広く採用はされなかった。

2012年にYomoら<sup>2)</sup>はSRSの2段階照射について報告した。テント上領域で15cm<sup>3</sup>以上、またはテント下領域で10cm<sup>3</sup>以上の腫瘍体積を有する転移性脳腫瘍 27人に対し、辺縁線量が20Gyから30Gyでのガンマナイフ治療を3から4週間の間隔で2回に分けて行った。腫瘍体積の中央値は17.8cm<sup>3</sup>であった。腫瘍の局所制御率は6ヶ月目で85%、12ヶ月目で61%であった。症候性放射線壊死の割合は4%であった。日本の研究機関のほぼ半数がこのシ



ンプルで実現可能なアプローチを採用した。

一方、Yamamotoら<sup>3)</sup>は2005年から2015年までの間に3段階照射で治療された腫瘍体積が10cm<sup>3</sup>以上の転移性脳腫瘍78例に対する治療成績を報告した。辺縁線量が30Gyでのガンマナイフ治療を2週間の間隔で3回に分けて行った。腫瘍の局所制御率は95.2%で、SRS関連合併症は2.3%であったと報告された。

そこで、3段階と2段階のどちらが優れているかに関する論争が起こった。日本レクセル・ガンマナイフ協会 (JL GKS) は、後方視的多施設共同研究を実施した<sup>4)</sup>。この共同研究には、ガンマナイフを所有する日本の19施設の212人の患者が登録された。腫瘍体積が10.0cm<sup>3</sup>から33.5cm<sup>3</sup>で、3段階照射で辺縁線量が27.0Gyから33.0Gy、2段階照射で辺縁線量が23.6Gyから28.4Gyで治療された症例が対象となった。総治療期間が6週間以内で、照射の間を少なくとも12日間空けて照射した症例が登録された。腫瘍制御率は2段階照射で83.3%、3段階で78.4%であった。放射線有害事象は2段階照射で4.0%、3段階照射で3.0%であった。この結果、2段階照射は3段階照射と同等の治療成績であることが示された。

同じレクセルフレームを装着したままで連続照射を行った治療成績もKimら<sup>5)</sup>によって報告された。平均腫瘍体積が18.3cm<sup>3</sup>の転移性脳腫瘍40人に対し、辺縁線量中央値が24Gyの照射を、3日間連続で3分割照射でのガンマナイフ治療が行われた。局所制御率は90%で、症候性放射線壊死の割合は2.7%と報告された。

ガンマナイフIcon™での分割照射についてはParkら<sup>6)</sup>が治療成績を報告した。腫瘍体積が10cm<sup>3</sup>以上(平均体積21cm<sup>3</sup>)の転移性脳腫瘍の患者15人に対し、マスク固定により3分割照射と5分割照射でのガンマナイフ治療が行なわれた。辺縁線量が21Gyから30Gyでの照射が3日間連続の3分割で行われ、辺縁線量が40Gyでの照射が5日間連続の5分割で行われた。局所制御率は100%で、放射線合併症を認めなかったと報告された。

当院で行ったガンマナイフIcon™での分割照射では、腫瘍体積に応じて治療線量と分割回数を決定した。ガンマナイフ治療中に腫瘍の形状が変化するので、同一のプランで照射する場合は5分割以内での照射が望ましいと考え、分割の回数と治療期間を決定した。

腫瘍体積の中央値が8cm<sup>3</sup>に対する辺縁線量24Gyと26Gyでの2分割照射の腫瘍制御率は96%で、候性放射線壊死の割合が4%であった。この治療成績は、これまで

の多段階照射や分割照射の報告に比べて遜色なく許容されると考えられる。腫瘍体積の中央値が13cm<sup>3</sup>に対する辺縁線量24Gyと27Gyでの3分割照射の腫瘍制御率は97%で、症候性放射線壊死の割合が3%であった。この治療も同様に許容されると考えられる。腫瘍体積の中央値が18cm<sup>3</sup>に対する辺縁線量30Gyでの5分割照射の腫瘍制御率は88%で、症候性放射線壊死の割合が13%であったが、辺縁線量35Gyでの5分割照射の腫瘍制御率は40%で、症候性放射線壊死の割合が40%であった。辺縁線量30Gyでの5分割照射は症候性放射線壊死の割合が高いが、これまでの報告と比較して、腫瘍の局所制御率が同等であるため、この治療は許容されると考えられる。辺縁線量35Gyでの5分割照射は、過去に報告された分割照射の治療成績に比較して症候性放射線壊死の割合が高いため、治療にあたっては慎重を要すると考えられる。

今回のガンマナイフ治療後に増大した病変は66病変中5病変(7%)であった(Fig. 4)。症例7の病変は、肺小細胞癌からの転移の病変で、ガンマナイフ治療前からすでに腫瘍内出血をきたしていた。ガンマナイフ治療から3ヶ月後に腫瘍内出血が増大したが、ガンマナイフ治療前から腫瘍内出血をきたしている病変は、ガンマナイフ治療後に腫瘍内出血が増大することを念頭において治療する必要があると考えられた。症例8と症例9の病変は、ガンマナイフ治療後の4ヶ月後と9ヶ月後に増大をきたし開頭摘出術が行われた。病理診断では、放射線壊死を背景にそれぞれの原発巣の病理診断と一致した活発な腫瘍細胞が大部分を占めていた。ガンマナイフ治療の効果が一時的であった病変であるが、それぞれの病理診断は、肺扁平上皮癌と乳癌からの転移であった。それぞれの病変に対しては、辺縁線量24Gyと35Gyで照射されたが、腫瘍の縮小効果は一時的であった。腫瘍の種類によって放射線感受性の違いがあるため、腫瘍の大きさに加えて、腫瘍の種類によっても治療線量を考慮する必要があることが示唆された。症例10と症例11の病変は、腫瘍体積6.8cm<sup>3</sup>と56.0cm<sup>3</sup>の肺大細胞神経内分泌癌と肺腺癌からの転移に対し、辺縁線量30Gyと35Gyを5分割で照射され、10ヶ月後と14ヶ月後に放射線壊死をきたした病変であった。症例10の病変は、腫瘍の体積に比べて照射された総エネルギー量が多かったと判断された。症例11の病変は、照射体積が56.0cm<sup>3</sup>と大きかったことが放射線壊死を引き起こした原因の一つと考えられた。

以上の結果から、現段階における腫瘍体積に応じた治

療線量と分割回数のプロトコルの試案を作成した (Table 4)。腫瘍体積の中央値が8cm<sup>3</sup>に対するガンマナイフ分割照射の場合、辺縁線量24Gyと26Gyでの2分割照射の腫瘍制御率と症候性放射線壊死の割合に有意差がなかったことから、腫瘍体積が4~7cm<sup>3</sup>の場合は、辺縁線量24Gyを2分割、腫瘍体積が7~10cm<sup>3</sup>の場合は辺縁線量26Gyを2分割での照射を考慮する。腫瘍体積の中央値が13cm<sup>3</sup>に対するガンマナイフ分割照射の場合、辺縁線量24Gyと27Gyでの3分割照射の腫瘍制御率と症候性放射線壊死の割合に有意差がなかったことから、腫瘍体積が

10~13cm<sup>3</sup>の場合は辺縁線量24Gyを3分割、腫瘍体積が13~15cm<sup>3</sup>の場合は辺縁線量27Gyを3分割での照射を考慮する。腫瘍体積が15cm<sup>3</sup>以上の場合は辺縁線量30Gyを5分割での照射を考慮するというプロトコルである。

今後は上記のプロトコルに沿って治療を行い、最終的には、腫瘍に照射された総エネルギー量と腫瘍体積との相関を検証し、腫瘍の種類を考慮し、腫瘍の増大を抑えつつ放射線壊死を起こさない適切な治療線量と分割回数を決定することが必要であると考えられた。

	2-fraction irradiation		3-fraction irradiation		5-fraction irradiation	
treatment dose	24Gy (12Gy/fx)	26Gy (13Gy/fx)	24Gy (8Gy/fx)	27Gy (9Gy/fx)	30Gy (6Gy/fx)	35Gy (7Gy/fx)
median tumor volume (cm <sup>3</sup> )	8		13		18	
local control rate (%)	93	100	96	100	88	60
symptomatic radiation necrosis (%)	7	0	4	0	13	40

tumor volume (cm <sup>3</sup> )	4~10		10~15		15~
treatment dose	24Gy (12Gy/fx)	26Gy (13Gy/fx)	24Gy (8Gy/fx)	27Gy (9Gy/fx)	30Gy (6Gy/fx)

tumor volume (cm <sup>3</sup> )	4~7	7~10	10~13	13~15	15~
treatment dose	24Gy (12Gy/fx)	26Gy (13Gy/fx)	24Gy (8Gy/fx)	27Gy (9Gy/fx)	30Gy (6Gy/fx)

Table.4 Protocol for treatment dose and fractionation according to tumor volume based on treatment results

比較的大きな転移性脳腫瘍に対するSRSとして、2分割照射の24Gy@50%(12Gy/fx)、26Gy@50%(13Gy/fx)、3分割照射の24Gy@50%(8Gy/fx)、27Gy@50%(9Gy/fx)、5分割照射の30Gy@50%(6Gy/fx)は適切な治療線量と考えられた。5分割照射の35Gy@50%(7Gy/fx)は症候性放射線壊死の割合が高いため、治療にあたっては慎重を要すると考えられた。

#### 参考文献

- 1) Higuchi Y, Serizawa T, Nagano O, et al: Three-staged stereotactic radiotherapy without whole brain irradiation for large metastatic brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009; 74: 1543-1548.
- 2) Yomo S, Hayashi M: A minimally invasive treatment option for large metastatic brain tumors : long-term results of two-session Gamma Knife stereotactic radiosurgery. *Radiat Oncol*, 2014; 9: 132.
- 3) Yamamoto M, Higuchi Y, Serizawa T, et al: Three-stage Gamma Knife treatment for metastatic brain tumors larger than 10 cm<sup>3</sup> a 2-institute study including re-analyses of earlier results using competing risk analysis. *J Neurosurg*, 2018; 129: 77-85.
- 4) Serizawa T, Higuchi Y, Yamamoto M, et al: Comparison of treatment results between 3-and 2-stage Gamma Knife radiosurgery for large brain metastases: a retrospective multi-institutional study. *J Neurosurg*, 2018; 131: 227-237.
- 5) Kim JW, Park HR, Lee JM, et al: Fractionated stereotactic gamma knife radiosurgery for large brain metastases: A retrospective, Single center study. *PLoS One*, 2016; 11: e0163304.
- 6) Park HR, Park KW, Lee JM, et al: Frameless Fractionated Gamma Knife Radiosurgery with ICON™ for Large Metastatic Brain Tumors. *J Korean Med Sci*,





# ウロキナーゼ供給停止による くも膜下出血術後管理への影響

野村亮太、大里俊明、松田萌、石川耕平、石塚智明、瀧崎智紀、櫻井卓、  
進藤孝一郎、遠藤英樹、荻野達也、麓健太郎、渡部寿一、上山憲司、中村博彦  
中村記念病院 脳神経外科 脳卒中センター

## Clinical implications of urokinase supply discontinuation on postoperative management of subarachnoid hemorrhage

Ryota NOMURA, M.D., Toshiaki OSATO, M.D., Megumi MATSUDA, M.D., Kohei ISHIKAWA, M.D., Tomoaki ISHIDUKA, M.D., Tomonori FUCHIZAKI, M.D., Suguru SAKURAI, M.D., Koichiro SHINDO, M.D., Hideki ENDO, M.D., Ph.D., Tatsuya OGINO, M.D., Kentaro FUMOTO, M.D., Toshiichi WATANABE, M.D., Kenji KAMIYAMA, M.D., Hirohiko NAKAMURA, M.D.

Stroke Center, Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, Japan

連絡先：野村亮太, 〒060-8570 札幌市中央区南1条西14丁目 中村記念病院脳神経外科

Address reprint requests to : Ryota NOMURA, M.D., Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, South-1, West-14, Chuo-ku, Sapporo, Hokkaido, 060-8570, Japan

TEL: +81-11-231-8555

Email: rnomura@nmh.or.jp

### Abstract

#### Background

Urokinase (UK) had been utilized off-label for cisternal irrigation therapy following surgical treatment of subarachnoid hemorrhage (SAH) at our hospital. However, the supply of UK was stopped in 2022, prompting a re-evaluation of intraoperative and postoperative management, including the decision not to perform cisternal irrigation therapy. In this study, we retrospectively compared the postoperative clinical course of SAH treated before and after the cessation of UK supply, with the aim of assessing the clinical impact of this change in management.

#### Methods

We analyzed 177 consecutive patients with SAH who were transferred to our hospital between January 2020 and September 2023. We divided them into two groups: the group that received postoperative cisternal irrigation therapy using urokinase until July 2022 (UK(+) group) and the other group from Aug 2022 (UK(-) group), and examined the clinical course between them.

#### Results

164 patients (excluding 13 severe cases who died within 2 weeks) were included in the analysis: 114 in the UK(+) group and 50 in the UK(-) group. 60 patients (53%) in the UK(+) group received cisternal irrigation therapy with UK, while no irrigation therapy was underwent in the UK(-) group. We added low dose Nicardipine continuous infu-

sion intravenously and routine administration of antiepileptic drug (Perampanel) in the UK(-) group. There was no increase in the incidence of symptomatic cerebral vasospasm: 9 cases (7.9%) in the UK( ) group / 2 cases (4.0%) in the UK(-) group. Shunt surgery for secondary hydrocephalus was 19 (17%) in the UK( ) group and 14 (28%) in the UK(-) group, showing no statistically significant difference (p 0.09), but a statistically significant increase was observed in mild cases defined WFNS grade - (p 0.01). There was no difference in the modified Rankin Scale 3 months after surgery between the two groups.

## Conclusion

The discontinuation of postoperative cisternal irrigation therapy with UK did not result in an increased incidence of symptomatic cerebral vasospasm. However, an increase in number of mild cases requiring shunt surgery was observed.

## 背景と目的

血栓溶解薬であるウロキナーゼ (Urokinase;UK) は、off-label useではあるがくも膜下出血 (Subarachnoid Hemorrhage; SAH) 後の脳血管攣縮予防を目的に使用されてきた<sup>1-5)</sup>。2022年以降、UKが供給不足に陥り、当院ではUKを用いた術後脳槽灌流療法の中止を含む術中戦略、術後管理の見直しを行った。本研究では、UK供給停止に伴うSAH術後の臨床経過、および脳血管攣縮への影響を検討することを目的とした。

## 対象と方法

2020年1月から2023年9月までに、当院に来院したSAH連続177例中、2週間以内に死亡した13例を除外した164例を対象とした。

UKが使用可能であった期間をUK (+)群 (2020年1月から2022年7月)、それ以降をUK (-)群 (2022年8月から2023年9月) とし、2群間において年齢、性別、破裂脳動脈瘤の部位、手術方法 (開頭クリッピング術/コイル塞栓術)、灌流療法の有無と様式、術前WFNS grade、modified Fisher grade、症候性脳血管攣縮の有無、続発性水頭症に対するシャント術の有無、術後3ヶ月後の転帰 (modified Rankin Scale ; mRS) について後方視的に検討した。

術後の脳槽灌流の方法を以下に記す。クリッピング術

の場合、脳室と脳槽、各々にドレーンを留置し、終板とリリキスト膜の開放を基本手技とした。UKを含む灌流液を脳室ドレーンから持続的に髄腔内投与し、脳槽ドレーンから排出させる方法で、画像上、脳底槽の血腫がwash outされる24-48時間実施した。ドレーンが1本の場合は、灌流液を間欠的に髄腔内投与し、脳底槽の血腫がwash outされるまで1日2回を目安に実施した。コイル塞栓術の場合、血腫の程度に応じて腰椎ドレナージ、もしくは脳室ドレナージを留置し、それらより灌流液を間欠的に髄腔内投与する方法で実施した。血腫が少ない場合、もしくは水頭症を呈していない場合は、頭痛などの臨床症状を考慮して、間欠的に腰椎穿刺を行った。

UK (-)群では術後脳槽灌流を中止する代わりに、薬物療法としてNicardipineの少量持続静注、抗てんかん薬 (Perampanel) のルーチン投与を追加した。

統計解析は、連続変数にはMann-WhitneyのU検定、名義・カテゴリー変数にはFisherの正確確率検定をEZR (Version1.67) を用いて実施し、p<0.05を有意差ありと判定した。

## 結 果

UK (+)群114例、UK (-)群50例であった。患者背景として、平均年齢、破裂脳動脈瘤の部位、手術方法の割合については2群間に統計学的有意差は認めなかったものの、UK(-)群では女性の割合が少なかった (UK (+)群 87

例 (76%) /UK (-)群24例 (59%)、P=0.01)。術後の脳槽灌流はUK (+)群114例中60例 (53%) に施行され、持続灌流療法が42例 (37%)、間欠的髄腔内投与が18例 (16%) であった (Table.1)。また、術前WFNS grade、modified Fisher gradeの分布は2群間に差を認めなかった (Figure.1)。

症候性脳血管攣縮はUK (+)群9例 (7.9%)、UK (-)群2例 (4.0%) に生じており、UK供給停止後の増加は認めなかった(P=0.35)。また続発性水頭症に対するシャント術

は、UK (+)群19例 (17%)、UK (-)群14例 (28%) に施行されており、シャント術を要する症例が増加の傾向を示した(P=0.09)。軽症例について層別解析を行ったところ、WFNS grade I - IIではUK (+)群71例中5例 (7.0%) / UK (-)群32例中8例 (25%) と統計学的有意に増加しており (P=0.01)、同様にmodified Fisher grade1-2についても、UK (+)群60例中2例 (3.3%) /UK (-)群26例中4例 (15%) と増加を認めた (P=0.04) (Table.2)。術後3ヶ月後のmRSは、2群間に差を認めなかった (Figure.2)。

	Overall, n=164	UK (+), n=114	UK (-), n=50	p Value
Age (ave.)	61.9 (26-95)	62.2 (26-95)	61.8 (29-95)	0.69
Female Sex	116 (71%)	87 (76%)	29 (58%)	0.01
Location of AN				
ACA	62 (38%)	43 (38%)	19 (38%)	0.97
ICA	41 (25%)	33 (29%)	8 (16%)	0.07
MCA	38 (23%)	25 (22%)	13 (26%)	0.56
VA & BA	20 (12%)	13 (12%)	7 (14%)	0.63
Clipping	121 (74%)	83 (73%)	38 (76%)	0.66
Cisternal Irrigation				
continuous	-	60 (53%)	-	-
intermittent	-	42 (37%)	-	-
	-	18 (16%)	-	-

ACA: anterior cerebral artery, AN: aneurysm, BA: basilar artery, ICA: internal carotid artery, MCA: middle cerebral artery, VA: vertebral artery

Table.1 Background of patient characteristics

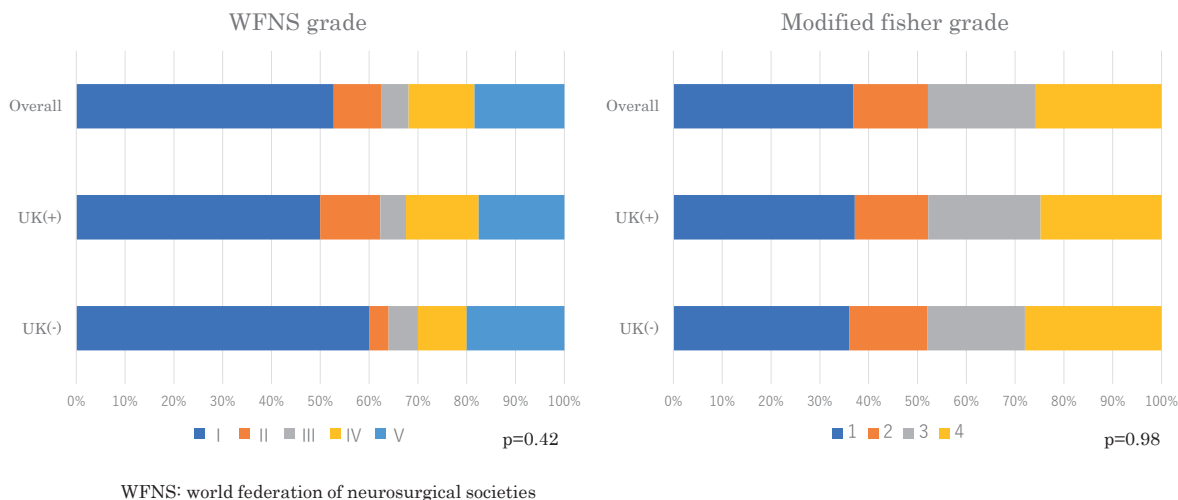


Figure.1 Distribution of WFNS grade and modified Fisher grade

	UK (+), n=114	UK (-), n=50	p value
Symptomatic vasospasm	9 (7.9%)	2 (4.0%)	0.35
Shunt dependent	19 (17%)	14 (28%)	0.09
WFNS I - II	5/71 (7.0%)	8/32 (25%)	0.01
m. Fisher 1-2	2/60 (3.3%)	4/26 (15%)	0.04

m. Fisher: modified Fisher grade

Table.2 Clinical outcomes

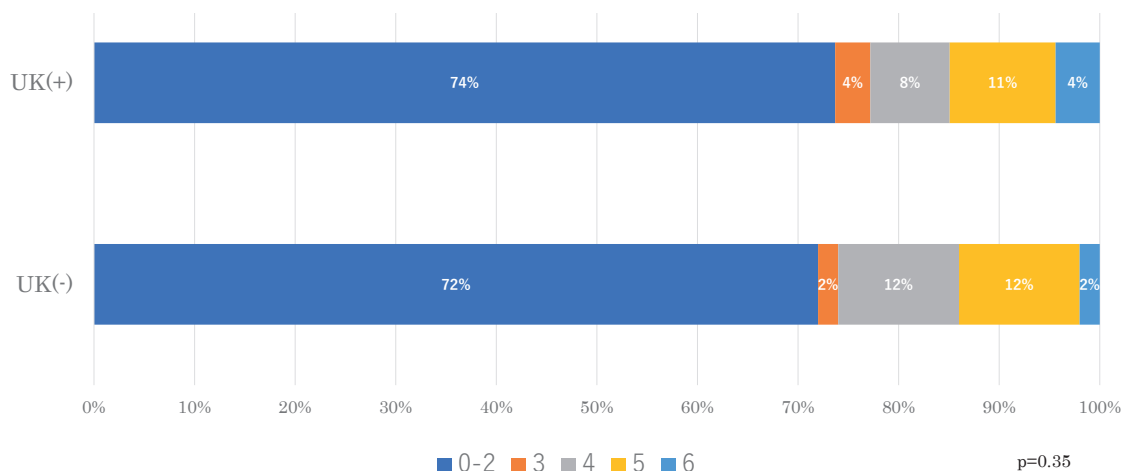


Figure.2 Result of modified Rankin Scale after 3 months

## 考 察

UKの原薬はヒト尿から分離精製して得られる糖蛋白質であり、脳血栓症、及び末梢動静脈閉塞症、あるいは心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解に効能・効果を有する薬剤として使用されてきた。一方で、その血栓溶解作用を応用し、SAHのclearanceを目的として術中洗浄<sup>6-7)</sup>や術後の脳槽灌流療法<sup>1-5)</sup>で使用されてきたが、2022年2月より供給が停止され、現在も供給再開の目処は立っていない。

SAH後の脳血管攣縮の発生は、発症時の重症度やくも膜下腔の血腫量に依存するという報告が多く<sup>8)</sup>、その

予防策として様々な方法が論じられてきた。そのひとつにUKを含む灌流液を用いた脳槽灌流療法があり、Kodamaらが症候性脳血管攣縮の発生率2.8%と良好な成績を報告<sup>9)</sup>し、当院でもSasakiらが自験例でその有効性を報告した<sup>10)</sup>。灌流液のUKの濃度や手法については多少のバリエーションがあると考えられるが、灌流療法を行ってきた施設としては、一定の有効性と安全性に基づいた灌流療法が施行できなくなる影響は大きいと予想された。

そのため当院では灌流療法の代替治療の検討も行った。同じ血栓溶解薬であるアルテプラゼ (t-PA) による髄注療法の脳血管攣縮に対する有効性の報告も散見

されるが<sup>11-15)</sup>、本邦では現状適応外使用となる為、昨今の医療情勢を鑑み、使用できる環境が整っていないと判断し、採用は見送られた。またUKを含まない灌流液の検討も行ったものの、その有効性を裏付ける根拠に乏しい為、今回のUK供給停止を機に灌流療法は行わない方針となった。

それに伴い術中戦略、特に開頭術の手術戦略の再検討も行った。これまでは破裂瘤の局在によらず前方循環であれば、側脳室前角からの脳室ドレナージ留置、及び終板、リリキスト膜を開放しての脳槽ドレナージの留置を原則とし、それら2本のドレナージを利用して脳槽灌流を実施していた。血腫の洗浄についても、場合によっては対側の内頸動脈周囲まで実施していたが、術後に必要なドレナージが1本のみとなり、症例に応じて脳室、もしくは脳槽、いずれか1本留置する方針とした。それにより血腫の洗浄も原則破裂瘤までのアプローチ範囲内とした。徹底的な血腫洗浄が術後の脳血管攣縮を含む術後経過に良好な結果をもたらすという報告もある<sup>7)</sup>が、血腫の可及的洗浄により軟膜損傷や穿通枝障害など副次的な障害を経験することもあり、手術内容、術後管理、共に簡略化する方向性となった。

術後の薬物療法についても見直しを行った。ASA/AHAのガイドライン<sup>16)</sup>では、Ca受容体拮抗薬であるNimodipineが唯一の脳血管攣縮予防のエビデンスを確立した薬剤であり、本邦で使用可能なNicardipineの少量持続静注を追加した。また近年、AMPAグルタミン酸受容体拮抗薬である抗てんかん薬PerampanelがSAH発症直後のBlood brain barrierの破綻に対する抑制作用を有するとの報告<sup>17)</sup>から、同薬剤のルーチン投与を追加した。

今回の検討では、UKを用いた灌流療法中止後も症候性脳血管攣縮の増加は認められなかった一方で、シャント術を要する症例が増加していた。特に軽症例においてこの傾向が顕著であったことは特筆すべき事項と考えられる。これまでも続発性水頭症に対するリスク因子として年齢、性別(女性)、重症例、後方循環動脈瘤、再出血、髄膜炎の合併など様々な報告がある<sup>18)</sup>が、一般的に血腫量が多く、重症例に多いという報告が多い。UKによる灌流療法はくも膜下腔の血腫を可及的早期に除去することで脳血管攣縮を予防する方法であったが、Ramakrishnaらは脳血管攣縮予防を目的としたt-PAの髄腔内投与により副次的にシャント症例が減少したこと報告している<sup>15)</sup>。つまり血腫の可及的なclearanceが脳血管攣縮の

みならず、shunt dependencyを低下させていた可能性もある。術中の血腫洗浄範囲もより限局的となり、かつ血腫のclearanceも遅延していることから、その影響によりシャントが必要となる症例が増加したものと考えられた。術後3ヶ月後の転帰(mRS)に大きな変化は無かったが、シャント術を要する症例が増加していることは高次脳機能やQOLへの影響は少なからずあるものと推察された。

本研究のlimitationとしては、UKの使用中止前後で薬物治療の追加・変更も含まれているため、一元的にUKのみが今回の結果に影響を及ぼしたとは言い切れないこと、また単施設の報告であり一般化可能性は高くないことが挙げられた。

## 結 語

当院におけるUK供給停止に伴う術後管理の変遷、治療成績について報告した。UKを用いた術後脳槽還流療法終了後も症候性脳血管攣縮の増加は認めなかった。一方で、軽症例においてシャント術を要する症例の増加を認めた。

## 文 献

- 1) Sasaki T, Kodama N, Kawakami M, et al: Urokinase cisternal irrigation therapy for prevention of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A study of urokinase concentration and the fibrinolytic system. *Stroke*, 2000; 31: 1256-1262.
- 2) Hamada J, Kai Y, Morioka M, et al: Effect on cerebral vasospasm of coil embolization followed by microcatheter intrathecal urokinase infusion into the cisterna magna: a prospective randomized study. *Stroke*, 2003; 34: 2549-2554.
- 3) Yamada K, Yoshimura S, Enomoto Y, et al: Effectiveness of combining continuous cerebrospinal drainage and intermittent intrathecal urokinase injection therapy in preventing symptomatic vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg*, 2008; 22: 649-653.
- 4) Hanggi D, Eicker S, Beseoglu K, et al: A multimodal concept in patients after severe aneurysmal suba

- rachnoid hemorrhage: Results of a controlled single centre prospective randomized multimodal phase I/II trial on cerebral vasospasm. *Cent Eur Neurosurg*, 2009; 70: 61-67.
- 5) Kai Y, Ito K, Watanabe M, et al: Development of a kit to treat subarachnoid hemorrhage by intrathecal simple urokinase infusion (ITSUKI) therapy: Preliminary results in patients with World Federation of Neurological Surgery (WFNS) grade V subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*, 2011; 75: 485-490.
  - 6) 鶴野卓史: Bipolar irrigation systemによる破裂脳動脈瘤術中radical clot removalの脳血管攣縮予防効果. *Neurol Surg*, 2005; 34: 343-348.
  - 7) Yoshikane T, Miyazaki T, Yasuda S, et al: Aggressive Intraoperative Cisternal Clot Removal After Clipping Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Elderly Patients. *World Neurosurg*, 2021; 147: e482-e490.
  - 8) B Weir, R L Macdonald, M Stoodley, et al: Etiology of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir Suppl*, 1999; 72: 27-46.
  - 9) Kodama N, Sasaki T, Kawakami M, et al: Cisternal irrigation therapy with urokinase and ascorbic acid for prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Outcome in 217 patients. *Surg Neurol*, 2000; 53: 110-117.
  - 10) 佐々木雄彦, 中川原譲二, 井出涉ほか: ウロキナーゼ脳槽灌流法の効果-クモ膜下血腫排出に対する有効性と脳血管攣縮期の脳血管拡張能の検討-. *脳卒中の外*, 1991; 19: 284-288.
  - 11) Gorski R, Zabek M, Jarmuzek P: Influence of intraoperative using of recombinant tissue plasminogen activator on the development of cerebral angiospasm after subarachnoid haemorrhage in patients with ruptured intracranial aneurysms. *Neurol Neurochir Pol*, 2000; 34: 41-47.
  - 12) Kinouchi H, Ogasawara K, Shimizu H, et al: Prevention of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage by intraoperative cisternal fibrinolysis using tissue-type plasminogen activator combined with continuous cisternal drainage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2004; 44: 569-575.
  - 13) Zabramski JM, Spetzler RF, Lee KS, et al: Phase I trial of tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 1991; 75: 189-196.
  - 14) Stolke D, Seifert V: Single intracisternal bolus of recombinant tissue plasminogen activator in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Preliminary assessment of efficacy and safety in an open clinical study. *Neurosurgery*, 1992; 30: 877-881.
  - 15) Ramakrishna R, Sekhar LN, Ramanathan D, et al: Intraventricular tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm and hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2010; 67: 110-117.
  - 16) Hoh BL, Ko NU, Hanjani SA, et al: 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2023; 54: e314-e370.
  - 17) Kawakita F, Kanamaru H, Asada R, et al: Inhibition of AMPA ( $\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazole Propionate) Receptor Reduces Acute Blood-Brain Barrier Disruption After Subarachnoid Hemorrhage in Mice. *Transl Stroke Res*, 2022; 13: 326-337.
  - 18) Xie Z, Hu X, Zan X, et al: Predictors of Shunt-dependent Hydrocephalus After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage? A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*, 2017; 106: 844-860.



# 頸静脈孔部硬膜に発生した Capillary hemangiomaの一例

旭山聞昭、瀬尾善宣、原敬二、石渡規生、中村博彦  
中村記念病院 脳神経外科

## Capillary hemangioma of the jugular foramen in a 34-year-old male.

Bunsho ASAYAMA, M.D., Yoshinobu SEO, M.D., Keiji HARA, M.D., Norio ISHIWATARI, M.D., Hirohiko NAKAMURA, M.D.

Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, Japan

連絡先：旭山聞昭, 〒060-8570 札幌市中央区南1条西14丁目 中村記念病院脳神経外科

Address reprint requests to: Bunsho Aasayama, M.D., Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, South-1, West-14, Chuo-ku, Sapporo, Hokkaido, 060-8570, Japan

TEL: +81-11-231-8555

### Abstract:

Capillary hemangiomas are benign vascular tumors involving skin and soft tissue in infants. They usually located on the face, scalp, chest, or back. Intracranial capillary hemangiomas are very rare lesions. We present a case of the capillary hemangioma arising in the dura mater of the jugular foramen.

34-year-old male presented with headache and neck pain. Magnetic resonance imaging showed a 22mm extra-axial mass attached to the dura mater of the left jugular foramen with surrounding perifocal cerebellar edema. Homogeneous enhancement was seen on T1-weighted imaging. The patient underwent complete surgical resection of the tumor with lateral suboccipital retrosigmoid approach. Histopathology examination revealed a well-defined mass covered with collagenous fibrous tissue, which contained numerous capillary vessels proliferation. post-operative course was uneventful, and no recurrence was demonstrated on gadolinium-enhanced MRI at 4 years after the operation.

## 背 景

Capillary hemangiomaは新生児期や幼児期に皮膚や軟部組織に発生する良性血管腫である。一般的な好発部位としては顔面や頭皮、胸部、背部が知られている<sup>1,2)</sup>。成人の頭蓋内にcapillary hemangiomaが認められることは大変稀である。今回、我々は頸静脈孔部硬膜に発生したcapillary hemangiomaの一例を報告し、過去の文献と共にその病態に関して考察をする。

## 症 例

34歳男性。頭痛と頸部痛を主訴に近医を受診し、頭部MRIで左後頭蓋窩錐体骨部に腫瘍性病変を認めたため当院に紹介となった。診察上は脳神経麻痺や四肢の失調、歩行障害などの神経学的異常は認められなかった。

### 〈画像所見〉

頭部MRIで左頸静脈孔部硬膜に付着する最大径22mmのextra-axial massを認めた (Fig.1)。

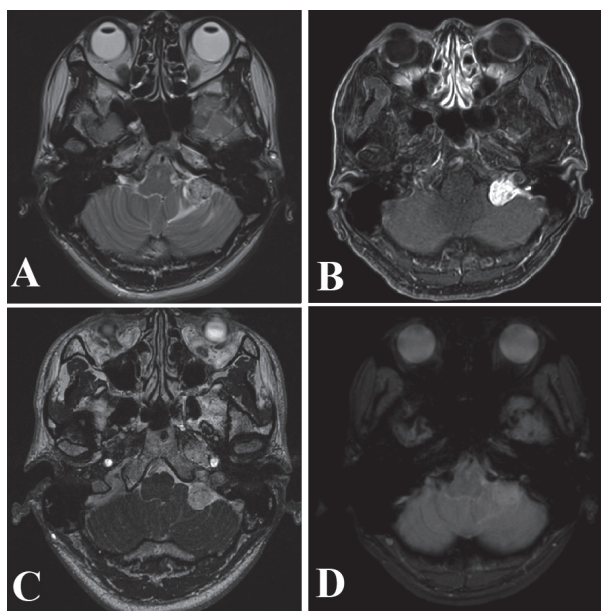


Fig. 1

頭部MRI検査で左頸静脈孔部硬膜に付着する最大径2.2cmのextra-axial massを認めた。A, B: T2強調画像は高信号で内部は不均一に描出され、血管信号抑制パルス併用造影MRIでは腫瘍は比較的均一に造影されていた。C: CISS画像で腫瘍内側に下位脳神経が圧排されている。D: T2star強調画像では腫瘍内に出血や石灰化は認められなかった。

T2強調画像は高信号で内部は不均一に描出され、ガドリニウム造影では比較的均一に造影されていた。腫瘍によって左小脳半球に浮腫がみられていた。また、脳血管造影検査では左上行咽頭動脈と左後頭動脈が栄養血管となっていた。術前の鑑別診断としてはmeningioma、solitary fibrous tumor/ hemangiopericytoma (SFT/HPC) が考えられた。

### 〈治療〉

術前に左上行咽頭動脈と左後頭動脈に対して腫瘍栄養血管塞栓術を施行した。聴性脳幹反応と下位脳神経モニタリングを併用し、lateral suboccipital retrosigmoid approachにて腫瘍摘出術を行った。腫瘍は赤色で軟らかく、易出血性であった (Fig.2)。刺激電極で下位脳神経の位置をモニタリングしつつ付着硬膜から腫瘍を凝固離断し、内減圧と小脳表面からの剥離を繰り返しながら腫瘍を全摘出した。

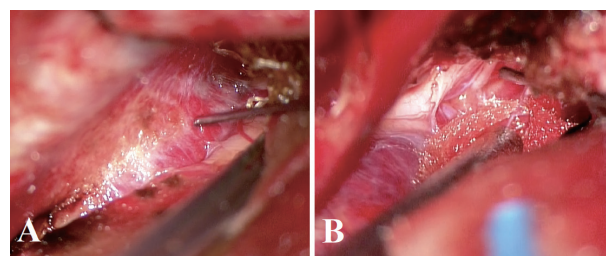


Fig. 2

A: 硬膜に付着する腫瘍。赤色で軟らかく、易出血性であった。  
B: 腫瘍摘出後、下位脳神経が温存されている。

### 〈病理組織診断〉

腫瘍は膠原繊維性組織に覆われた境界明瞭な腫瘤であり、内部に充実性の毛細血管の増生を認めた (Fig.3)。Elastica-Masson染色で弾性板を有するfeederのほか、血管腔が拡張した毛細血管が確認された。典型的な髄膜腫の像は認めず、脳動静脈奇形を示唆する異常血管は見られなかった。また、血管内皮細胞にangiosarcomaを示す高度な異型や核分裂像は認められなかった。以上から、頸静脈孔部硬膜に発生したcapillary hemangiomaと考えられた。



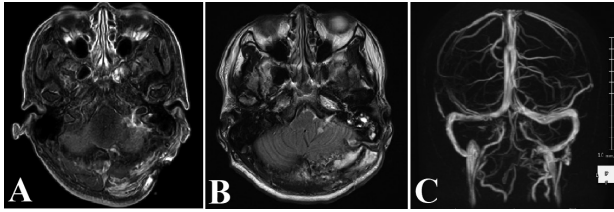


Fig. 3

術後の頭部MRI画像検査。A, B: 血管信号抑制造影MRIでは腫瘍は全摘出されており、T2強調画像で脳梗塞や脳挫傷などは認められない。C: MRVでは左頸静脈に異常なし。

#### 〈術後経過〉

術後画像検査では腫瘍は全摘出されており脳梗塞や脳挫傷などの各種合併症は認められなかった (Fig.4)。術後経過は良好で後遺症なく自宅退院となる。術後4年目までのフォローアップで腫瘍再発は認められなかった。

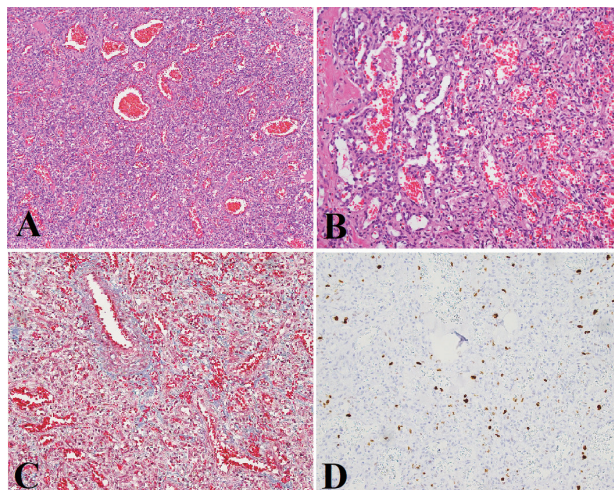


Fig. 4

病理組織診断で腫瘍は膠原繊維性組織に覆われた境界明瞭な腫瘍であり、内部に充実性の毛細血管の増生を認めた。典型的な髄膜腫の像は認めず、脳動静脈奇形を示唆する異常血管は見られなかった。また、異型や核分裂像は認められなかった (A: HE×100, B: HE×200)。C: Elastica-Masson染色で弾性板を有するfeederと血管腔が拡張した毛細血管が確認された。D: MIB-1 indexは6%程度。

Capillary hemangiomaは過増殖した細血管で構成される良性腫瘍である。多くは生後6か月頃に出現して、生後12ヶ月まで増大した後に成長とともに自然消退することが多い疾患である。主に新生児期や幼児期に顔面や頭部、体幹部の皮膚や軟部組織で発見される。成人例では女性に多く、ホルモン周期や妊娠に関連して腫瘍の大きさに変化が生じることが報告されている<sup>1,2)</sup>。

頭蓋内にcapillary hemangiomaが発生することは稀であり、これまでに43例の報告がされている<sup>3-6)</sup>。過去の症例では、平均年齢25.6歳 (生後0.5ヶ月-82歳)、小児16例 (37.2%)、女性25例 (58.1%) であった。そのほとんどはCTやMRIによって発見されたextra-axial mass (38/43; 88.4%) であった。主な局在としては円蓋部11例、中頭蓋窩10例、テント部5例、海綿静脈洞5例、大脳皮質下5例である。錐体骨に発生したcapillary hemangiomaは2例の報告<sup>5,7)</sup>があり、頸静脈孔部硬膜に発生したものは本症例がはじめてとなる。

頭蓋内capillary hemangiomaの術前鑑別診断としては主に髄膜腫、SFH/HPC、転移性腫瘍、血管奇形、グリオーマなどが挙げられている<sup>8,9)</sup>。本腫瘍の画像的特徴に関してはいくつかの報告がされており、T2強調画像の高信号、不均質なガドリニウム造影効果、複数のflow void、腫瘍内出血、脳浮腫が指摘されている。そしてdural tail signや骨変化に乏しいことも特徴として挙げられている<sup>8)</sup>。ただし上記初見に合致しない症例も散見されており、放射線学的検査のみで十分な診断を得ることは困難と言える。

治療については大部分が腫瘍摘出術 (38/43; 88.4%) を受けており、その内の6例で追加の放射線治療がされている。放射線治療のみが2例、生検のみが2例であった。報告された文献における腫瘍再発は5例 (11.3%) であり、初回手術で部分摘出に終わった症例に多い傾向があった<sup>3-6, 10)</sup>。

本症例では左頸静脈孔部に発生した腫瘍で術前の鑑別診断としては髄膜腫やSFT/HPCが考えられたが、画像検査を後方視的に検討すると過去に報告されている頭蓋内capillary hemangiomaの画像的特徴と合致する部分が認められた (Fig.1)。手術においては腫瘍の局在を考慮した適切な開頭と各種脳神経モニタリングを行うことが重要であった。また血管に富む病変で易出血性であり、脳浮腫も伴いやすいためから摘出に関しては注意を要するが、髄膜腫手術の

基本手技である4D (Detachment、Devascularization、Debulking、Dissection) を意識した操作を行うことが有用であった (Fig.2)。文献上での再発率は11%程度と決して低くはなく、部分摘出で終えた症例で再発を認めやすいことから、初回手術では機能温存が可能な限りにおける最大限の摘出を目指す必要がある。本症例は若年者であり、今後も継続的なフォローアップを要する。

## 結 語

今回我々は頸静脈孔部硬膜に発生したcapillary hemangiomaをはじめて報告した。確定診断は困難であるものの、MRIによるいくつかの画像的特徴を有していることから術前に鑑別診断として想定しておくべき疾患である。大変稀な頭蓋内腫瘍であるが、治療に関しては髄膜腫手術に則した摘出手技が有用であった。

## 参考文献

- 1) Daenekindt T, Weyns F, Kho KH, et al: Giant intracranial capillary hemangioma associated with enlarged head circumference in a newborn. *J Neurosurg Pediatr*, 2008; 1: 488-492.
- 2) Simon SL, Moonis G, Judkins AR, et al: Intracranial capillary hemangioma: case report and review of the literature. *Surg Neurol*, 2005; 64: 154-159.
- 3) Koga Y, Hamada S, Saito H, et al: Intracranial, Intra-parenchymal Capillary Hemangioma – Case Report –. *NMC Case Rep J*, 2020; 7: 43-46.
- 4) Ishikawa T, Takeuchi K, Nagata Y, et al: Case of a Pregnant Woman with Capillary Hemangioma of the Parasellar Region. *NMC Case Rep J*, 2022; 9: 77-82.
- 5) Morace R, Marongiu A, Vangelista T, et al: Intracranial capillary hemangioma: a description of four cases. *World Neurosurg*, 2012; 78: 191.e15-191.e21.
- 6) Mirza B, Shi WY, Phadke R, et al: Strawberries on the brain--intracranial capillary hemangioma: two case reports and systematic literature review in children and adults. *World Neurosurg*, 2013; 80: 900.e13-900.e21.
- 7) Nepute J, Lai J, Zhou Y: Intracranial Capillary Hemangioma in the Posterior Fossa of an Adult Male.

*Case Rep Radiol*, 2016; 2016: 6434623.

- 8) Okamoto A, Nakagawa I, Matsuda R, et al: Intracranial capillary hemangioma in an elderly patient. *Surg Neurol Int*, 2015; 6: 539-542.
- 9) Almaghrabi NA, Almaghrabi A, Maghrabi HA: A unique case of benign intracranial hemangioma mimicking malignant transformation. *Radiol Case Rep*, 2018; 13: 1058-1062.
- 10) Xia X, Zhang H, Gao H, et al: Nearly asymptomatic intracranial capillary hemangiomas: A case report and literature review. *Exp Ther Med*, 2017; 14: 2007-2014.

# ナビゲーション支援下に静脈洞直接穿刺による 塞栓術を行った上矢状洞硬膜洞静脈瘻の一例

吉原龍之介<sup>1</sup>、進藤孝一郎<sup>1</sup>、荻野達也<sup>1</sup>、立田泰之<sup>1,2</sup>、櫻井卓<sup>1</sup>、  
遠藤英樹<sup>1</sup>、上山憲司<sup>1</sup>、大里俊明<sup>1</sup>、中村博彦<sup>1</sup>  
中村記念病院 脳神経外科、<sup>2</sup>中村記念南病院 脳神経外科

## Dural arteriovenous fistula of the isolated superior sagittal sinus: Navigation-assisted transcranial direct sinus packing

Ryunosuke YOSHIHARA, M.D.<sup>1</sup> Koichiro SHINDO, M.D.<sup>1</sup> Tatsuya OGINO, M.D.<sup>1</sup>  
Yasuyuki TATSUTA M.D.,<sup>1,2</sup> Suguru SAKURAI, M.D.<sup>1</sup> Hideki ENDO, M.D. Ph.D.<sup>1</sup>  
Kenji KAMIYAMA, M.D.<sup>1</sup> Toshiaki OOSATO, M.D.<sup>1</sup> and Hirohiko NAKAMURA M.D.Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, Hokkaido, Japan

<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial South Hospital, Sapporo, Hokkaido, Japan

連絡先：吉原龍之介, 〒060-8570 札幌市中央区南1条西14丁目 中村記念病院脳神経外科

Address reprint requests to : Ryunosuke Yoshihara, M.D., Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, South-1, West-14, Chuo-ku, Sapporo, Hokkaido, 060-8570, Japan

TEL: +81-11-231-8555

Email: ryunosuke\_yoshihara@nmh.or.jp

## Abstract

**Objective:** Transvenous embolization is effective in the treatment of a dural arteriovenous fistula (DAVF). Access to the fistula via the internal jugular vein may be limited by associated sinus thrombosis. We report the case of a patient with DAVF at the superior sagittal sinus (SSS) that was treated by transcranial direct sinus packing.

**Case Presentation:** A 74-year-old female presented with headache, cognitive impairment, and both limbs shivering. Cerebral angiography was performed for the DAVF at the SSS supplied by bilateral middle meningeal arteries, superficial arteries, and occipital arteries. The posterior SSS was thrombosed, and cortical vein reflux was observed. The distance to penetrate the thrombosed sinus toward an isolated SSS was too long; therefore, we demonstrated navigation-assisted transcranial direct sinus packing (TDSP) using coils. PredischARGE cerebral angiography showed complete resolution of the DAVF. The patient showed no limb shivering and exhibited improved mental status.

**Conclusion:** TDSP should be considered for cases in which the usual approach is difficult, and navigation could be a useful tool for safe treatment with minimal craniotomy.

## 緒言

硬膜動静脈瘻(dural arteriovenous fistula : DAVF)の自然歴は頭蓋内皮質静脈逆流(retrograde cortical venous reflux : RCVR)の有無により大きく異なる。RCVRを認めた場合は頭蓋内出血や梗塞などのイベントの発生リスクが高いため<sup>1-3)</sup>、治療介入が必要とされ、sinus typeのDAVFは一般的に血管内治療が選択される。DAVFの血管内治療では、Onyxによる経動脈的塞栓術(transarterial embolization : TAE)が増えている<sup>4-6)</sup>ものの、経静脈的塞栓術(transvenous embolization: TVE)に比べ、複数回の治療を要する頻度は高いとされている<sup>7)</sup>。DAVFのTVEでは通常大腿静脈アプローチが第一選択とされる

が、isolated sinusを伴うDAVFにおいては閉塞静脈洞を経由する必要があり、時にカテーテルの通過が困難なこともある。

昨今は低侵襲で、かつ安全性を求められる機会が増えているが、今回ナビゲーションを使用し、必要最低限の骨切除で上矢状洞(superior sagittal sinus : SSS)の直接穿刺による塞栓術を施行した1例を経験したので文献的考察をふまえ報告する。

## 症例呈示

患者：74歳、女性

主訴：頭重感、認知機能の低下、上肢の振戦

既往歴：本態性高血圧症、脂質異常症

家族歴：特記事項なし。

現病歴：X年Y月からの頭重感、認知機能の低下、上肢の振戦を主訴に近医を受診し、頭部画像検査で上矢状洞血栓症を指摘された。X年Y+6月、脳神経外科での検査を勧められ当院紹介となった。

身体所見：JCS1、両上肢の振戦、長谷川式簡易知能評価スケールHDS-R 27点

血液検査：特記すべき異常所見なし。

頭部MRI：頭頂部から後頭部にかけてSSSの閉塞を認め、右横静脈洞の閉塞および左横静脈洞の狭窄を伴っていた。

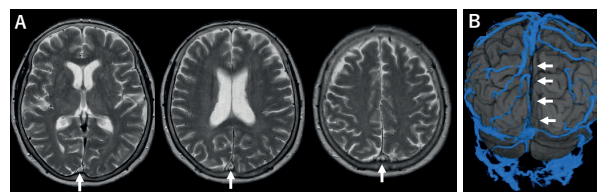


Figure 1. 頭部MRI (治療前)

A(T2WI, axial), B(MR venography)：後頭部から頭頂部のSSSの閉塞(矢印)およびSCVの拡張・蛇行を認めた。右TS閉塞および左TS狭窄を伴っていた。

\*SSS: Superior sagittal sinus, SCV: superior cerebral vein, TS: Transvers sinus

DSA：両側中硬膜動脈のparamedian branch、両側浅側頭動脈・両側後頭動脈のparietal branchをfeederとするSSSのDAVFを認めた。SSSはisolated sinusとなっており、両側のsuperior cerebral veinへのRCVRを認め、pseudo-phlebitic patternを呈していた。両側の内頸動脈



撮影では、大脳半球のcortical veinの血流はSSSへ向かわず、SMCVやvein of Labbéに灌流しており、SSSは正常灌流には利用されていない。Isolated sinusのshunt pointは2カ所存在し、isolated sinusの前方と後方に認めた。後方に位置するshunt pointには右後頭動脈のparietal branchがmidlineから対側に渡り、transosseous branchとなって流入していた。DSAの結果からCognard分類Ⅱa+b、Borden type Ⅲと診断した。

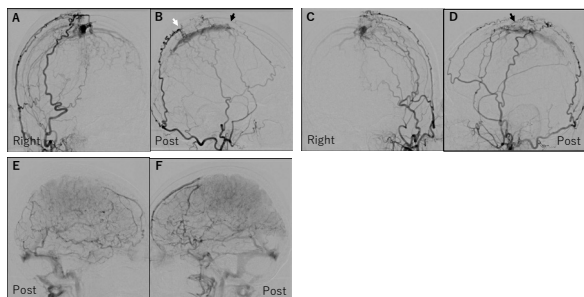


Figure 2. 治療前DSA

A(右外頸動脈撮影,正面,動脈相)、B(右外頸動脈撮影,側面,動脈相)、C(左外頸動脈撮影,正面,動脈相)、D(左外頸動脈撮影,側面,動脈相)、E(右内頸動脈撮影,側面,静脈相)、F(左内頸動脈撮影,側面,静脈相)

A,B,C,D) 動脈相でSSSが描出され、頭頂部で閉塞しており、isolated sinusとなっていた。両側MMA, STA, OAがfeederとなり、RCVRを伴っていた。

E, F) SSSが正常灌流に利用されていない事が確認された。Shunt pointは、2カ所(白矢印および黒矢印)に認めた。

\*SSS: Superior sagittal sinus, MMA: Middle meningeal artery, STA: Superficial temporal artery, OA: Occipital artery, RCVR: retrograde cortical venous reflux

治療：本症例は、SSSの後頭部から頭頂部にかけての閉塞を認めており、横静脈洞の狭窄・閉塞も伴っていた。Thrombosed sinusの距離が長いことから経内頸静脈アプローチは困難であるものと考えられた。また、TVAの詰め残し後のTVEは難しいことから、本症例ではTVAのoptionを残し、SSSの直接穿刺による塞栓術を計画した。

血管造影室で4Fr シース25cmを右大腿動脈に留置し、手術室へ移動した。全身麻酔導入後に、supine lateral positionの体位に変換した。カーボンファイバー製のメイフィールドXR-2 スカルクランプ(欧和通商、東京)を使用し、頭位は前後軸が水平になるように回旋させて固定した。穿頭位置はSSSの開存部の後端直上を予定した。StealthStation™ S7術中ナビゲーションシステム(磁

場式)(Medtronic, Minneapolis, MN, USA)を使用し、穿頭予定位置を決定し、同部位を中心にSSS直上に6cm長のlinear incisionを置いた。皮膚切開の前方端では、isolated sinusの後方に位置するshunt pointに流入する右後頭動脈のtransosseous branchを離断する事を目標とした。

予定通り、右後頭動脈のtransosseous branchを離断し、骨貫通部を確認し、止血を行った。再度ナビゲーションで穿頭予定位置を確認し、SSS穿刺部直上の骨をdrillingで円筒状に掘削し、シースの刺入方向(頭蓋冠の接線方向)に合わせて、後方に骨のスロープを作成した。診断撮影用のガイドキャスⅡシモンズ・モディファイド4Fr 100cm(テルモ、東京)を左総頸動脈に誘導し、ポータブルC-arm(Cios Alpha, Siemens AG, Erlangen, Germany)を使用し、コントロールとなるL.CCAGを撮影した。

根治を目指してisolated sinusの完全閉塞を目標としていたが、SSS内に隔壁があり、SSSの内腔は分断されていたため、1本のシースでは目標を達成できない可能性がある判断し、2つの空間に対して1本ずつシースを挿入する方針とした。再度頭部操作に移り、硬膜上でナビゲーションを使用し、穿刺位置から前方に向けて、①Medikit 3Fr スーパーシース11cmを進めた。シース造影を行うとSSS内の隔壁により隔てられた尾側深部の狭い空間(subspace)に留置されていた。①は留置したままの状態、②Medikit 3Fr スーパーシース11cmを①の穿刺部より前方から穿刺したところ、SSS本幹に留置し得た。②のシースからHeadway 17 STR(テルモ、東京)/ASAHI CHIKAI 14(朝日インテック、愛知)をSSSの開存部の前方端に誘導し、TVEを開始した。コイルでframeを形成し、fillingする事を繰り返し、後方に向けて塞栓を続けた。塞栓の終盤は、シースを硬膜外まで引き抜く必要があり、マイクロカテーテルのみが硬膜内に残った状態での塞栓となった。硬膜の穿刺部直下までコイルが到達した事を確認して、②のシースを使用した塞栓を終了した。続いて、①のシースからExcelsior XT-17 STR(Stryker, Kalamazoo, MI, USA)を挿入し、同様の手技で、SSSのsubspaceにコイルを充填し終了した。シースの硬膜刺入孔は、ダンベル状にゼルフォーム(Pfizer, New York, NY, USA)を詰め込み止血した。左総頸動脈撮影でAV shuntの消失を確認した。穿頭部の骨欠損は頭蓋用レジン様化合物を使用し頭蓋形成を行い、皮下ドレーンを留置せず閉創した。術中の全身へパリン化

は行わなかった。

術後経過：術後新たな神経脱落症状は認めず、MRI検査でも虚血・出血性病変は認めなかった。時間経過とともに両上肢の振戦は改善し、創部トラブルもなく自宅退院となった。退院時に行ったDSAではcomplete obliterationと判断されており、今後も定期フォローアップを継続する方針である。

また、本症例報告に際し、患者より同意を得ている。

## 考 察

SSSは大腦鎌の頭蓋冠の付着部内を前後に走行し、尾側ではsinus confluenceにて左右のtransverse sinusに移行する。SSSには大腦の内側面および外側面からの多数のcortical veinがbridging veinを介して多数流入する。

SSSのDAVFは頭蓋内のDAVF全体の3.5%と稀な疾患とされている<sup>13)</sup>。SSSの狭窄または閉塞が37.3%に認め<sup>14)</sup>、superior cerebral veinに逆流する頻度が高く、臨床的には出血発症が29.4%、虚血発症が17.6%、痙攣発作が7.8%であったと報告されている<sup>14)</sup>。

DAVFの治療としては、TVEは有効な治療法であり、internal jugular vein経由が治療の第一選択とされる事が多い。罹患静脈がsinus thrombosisによってisolated sinusになっている場合でも、時に閉塞部位を突破<sup>15)</sup>し、治療を行う事も可能ではあるが、SSSは到達が困難と

されるsinusの一つである。

2018年9月硬膜動静脈瘻に対するOnyxによる塞栓術が

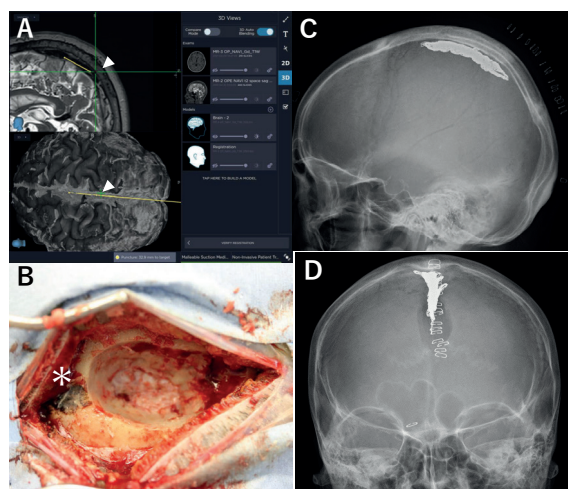


Figure 3

A：ナビゲーションを使用し、SSS穿刺部（矢頭）を確認し、SSSへの進入角度をシミュレーション。

B：皮膚切開の前方端で右OAのtransosseous feederを離断（asterisk）SSS穿刺部直上にBH作成。進入角に合わせてBH後方にスローブを作成。

C（術後頭部XR、側面）、D（術後頭部XR、正面）：シミュレーション通りの位置で骨切除されていた。

\*OA: Occipital artery, SSS: Superior sagittal sinus, BH: burr hole

Case NO.	Authors&Year	Age/Sex	Symptoms	Cause of obliteration	Place of puncture	Place of TVE	Exposure of dura mater	Outcome
1	Pierot et al.1998 <sup>13)</sup>	68M	CI	Spontaneous thrombosis	Neurosurgical room	Angiographic room	Yes	CO
2	Liu et al.2002 <sup>14)</sup>	61M	ICH, seizure, hemiplegia	Spontaneous thrombosis	Neurosurgical room	Neurosurgical room	Yes	CO
3	Houdart et al. 2002 <sup>15)</sup>	21F	CI, headache	Spontaneous thrombosis	Neurosurgical room	Angiographic room	No	CO
4	Houdart et al. 2002 <sup>15)</sup>	70M	CI, seizure	Spontaneous thrombosis	Neurosurgical room	Angiographic room	No	CO
5	Houdart et al. 2002 <sup>15)</sup>	29F	CI, seizure	Spontaneous thrombosis	Neurosurgical room	Angiographic room	No	CO
6	Houdart et al. 2002 <sup>15)</sup>	61F	CI	Spontaneous thrombosis	Neurosurgical room	Angiographic room	No	CO
7	Akioka et al. 2015 <sup>12)</sup>	60M	Limb weakness	Spontaneous thrombosis	—	—	Yes	CO
8	Akioka et al. 2015 <sup>12)</sup>	69M	ICH	Spontaneous thrombosis	—	—	Yes	CO
9	Kumagai et al. 2017 <sup>16)</sup>	53M	CI, dizziness	Previous operation	Neurosurgical room	Angiographic room	Yes	CO
10	Present case	74F	CI, headache, limb shaking	Spontaneous thrombosis	Neurosurgical room	Neurosurgical room	Yes	CO

Table 1. 上矢状洞の直接穿刺で治療を行った上矢状洞硬膜動静脈瘻の文献報告一覧

\*M: male, F: female, ICH: intracranial hemorrhage, CI: cognitive impairment, CO: complete obliteration

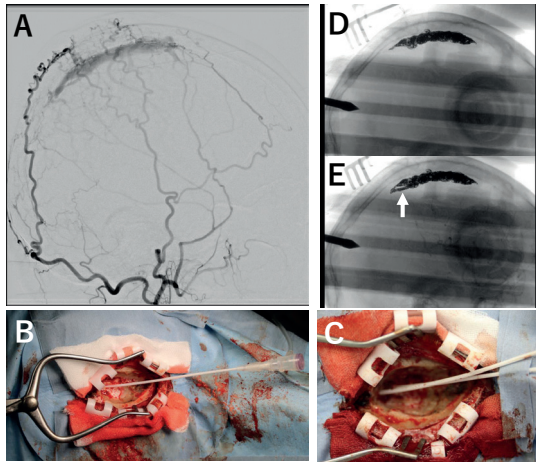


Figure 4

- A: (術前検査 右外頸動脈撮影): Isolated sinusとなった上矢状洞内に隔壁があり、尾側側の内腔を分断していた。  
 B: 3Fr 11cm長のシース挿入時  
 C: ①上矢状洞の本幹と隔壁により分断された。②尾側深部の狭い空間 (subspace) に1本ずつシースを挿入。  
 D: 上矢状洞の本幹側の塞栓終了時  
 E: 尾側深部のsubspaceの塞栓 (矢印) 終了時

本邦で保険償還されており、TAEの治療報告も増えているが、SSSのDAVFをtargetとした場合は、feederが硬膜動脈の遠位端にあり、走行がtortuousである事も多く、accessは容易ではない。そのため、transcranialでの中硬膜動脈直接穿刺によるTAEも報告されている<sup>16)</sup>。OnyxによるTAEは62.5%～80%という比較的高い根治率<sup>4-6)</sup>ではあるが、長期成績は明らかではない。

治療に関しては、TVE、TAE、combinationのいずれかの方法を選択され、86.3%で完全閉塞が得られているが、初回治療での達成率は74.5%とされており、複数回の治療を要する場合もある<sup>14)</sup>。TAEの詰め残し後のTVEは難しい事から、本症例ではTVAのoptionを残し、Table 1にまとめたように報告数は多くはないが、transcranial direct sinus punctureによるTVEを選択した。

Transcranial direct sinus punctureでの治療を行う場合、これまでの報告では、手術室で穿刺を行って血管造影室で治療する報告と穿刺から治療までを手術室で行う報告に二分されている<sup>8-12)</sup>。穿刺の際は、硬膜を確認しながら行った報告と閉創後に行った報告があった<sup>8-12)</sup>。いずれの手法に関しても一長一短を認めるため、施設毎の設備・環境に合わせて、選択するべきであるが、いずれ

の方法もcomplete obliterationで終了しており、治療成績は良好である。

穿刺部位の開頭は必要十分な範囲で適切な位置に行われる事が求められるが、Houdartら<sup>11)</sup>は10例中7例で開頭範囲の拡大を要したと報告している。開頭位置を決める際には、sutureやbregma、inion、asterionなどに代表される解剖学的メルクマールを指標に罹患静脈洞の位置を割り出すが、この位置関係には個体差がある事が原因と考えられる。SSSの場合は、sagittal sutureがその指標の一つとして用いられるが、SSSは大半がsutureより右側に偏位しており、そのずれは最大で10mmであったと報告されている<sup>17)</sup>。本症例でも用いているが、術前のCTAは解剖学的メルクマールとSSSの関係を把握するために有用なツールと考えられる。穿刺部の確認のために、ドップラーエコー<sup>18)</sup>やインドシアニングリーン蛍光血管造影<sup>19)</sup>を利用した報告や、本症例でも使用したナビゲーションシステム<sup>20)</sup>の有用性の報告があるが、可能な限り複数のモダリティを利用するのが望ましい。SSSは頭蓋冠に沿って走行しており、シースを穿刺する際は頭蓋冠に対して接線方向に向ける必要がある。さらに穿刺部によっては静脈洞の厚みがなく、脳表側に穿孔する可能性<sup>11)</sup>もある。骨切除範囲の設定や穿刺位置および刺入角度の決定の際にナビゲーションは有用であり、低侵襲かつ安全性を担保した手術が可能であった。

手技に関するデバイスとして、出血量の低減のため可能な限りlow profileのシースを選択した。また被曝量の低減のために離れた位置で操作を行うことができ、かつ操作中の誤抜去を予防するために、low profileの中でも比較的長いシースを選択した。このような条件に合うシースとして、Medikit 3Fr スーパーシース11cmを採用したが、先端マーカーのないシースであったため硬膜外に出ている部分の長さから硬膜内の長さを推察しながらの治療が求められた。SSSがコイルで充填されつつあるTVEの後半では、マイクロカテーテルの先端がシース内にあっても気づき難い場合もあり、先端マーカーの付いたシースを選択することでシース内でのコイル誤展開のリスクが軽減できるものと考えられる。

## 結 語

通常大腿静脈穿刺によるアプローチが困難である症例に対して静脈洞直接穿刺による塞栓術は考慮されるべき



治療法であり、最小限の骨切除で安全に治療を行うためにナビゲーションは有用なツールとなりうるものと考えられた。

### 利益相反開示

著者は日本脳卒中学会へのCOI自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべきCOIはない。

### 文 献

- 1) 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.
- 2) Cognard C, Gobin YP, Pierot L, et al: Cerebral dural arteriovenous fistulas: clinical and angiographic correlation with a revised classification of venous drainage. *Radiology*, 1995; 194: 671-680.
- 3) Van Dijk JM, terBrugge KG, Willinsky RA, et al: Clinical course of cranial dural arteriovenous fistulas with long-term persistent venous reflux. *Stroke*, 2002; 33: 1233-1236.
- 4) Maimon S, Nossek E, Strauss I, et al: Transarterial treatment with Onyx of intracranial dural arteriovenous fistula with cortical drainage in 17 patients. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011; 32: 2180-2184.
- 5) Lv X, Jiang C, Li Y, et al: Embolization of intracranial dural arteriovenous fistulas with Onyx-18. *Euro J Radiol*, 2010; 73: 664-671.
- 6) Cognard C, Januel AC, Silva Jr NA, et al: Endovascular treatment of intracranial dural arteriovenous fistulas with cortical venous drainage: new management using Onyx. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008; 29: 235-241.
- 7) Oh SH, Choi JH, Kim BS, et al: Treatment Outcomes According to Various Treatment Modalities for Intracranial Dural Arteriovenous Fistulas in the Onyx Era: A 10-Year Single-Center Experience. *World Neurosurg*, 2019; 126: e825-e834.
- 8) Pierot L, Visot A, Boulin A, et al: Combined neurosurgical and neuroradiological treatment of a complex superior sagittal sinus dural fistula: technical note. *Neurosurgery*, 1998; 42: 194-197.
- 9) Kumagai S, Koizumi S, Kimura T, et al: Transcranial transvenous embolization of a dural arteriovenous fistula of isolated superior sagittal sinus: A technical case report. *Surg Cereb Stroke(Jpn)*, 2017; 45: 225-230.
- 10) Akioka N, Kuwayama N, Kuroda S: Surgical transvenous embolization by direct puncture of the superior sagittal sinus for the treatment of dural arteriovenous fistula of the sinus confluence. *JNET*, 2015; 9: 78-83.
- 11) Houdart E, Saint-Maurice JP, Chapot R, et al: Transcranial approach for venous embolization of dural arteriovenous fistulas. *J Neurosurg*, 2002; 97: 280-286.
- 12) Liu JK, Choudhry OJ, Barnwell SL, et al: Single stage transcranial exposure of large dural venous sinuses for surgically-assisted direct transvenous embolization of high-grade dural arteriovenous fistulas: technical note. *Acta Neurochir (Wien)*, 2015; 154: 1855-1859.
- 13) Hiramatsu M, Sugiu K, Hishikawa T, et al: Results of 1940 embolizations for dural arteriovenous fistulas: Japanese registry of neuroendovascular therapy(JR-NET3). *J Neurosurg*, 2020; 133: 166-173.
- 14) Kurabe S, Kumagai T, Abe H: A Comprehensive Analysis of Dural Arteriovenous Fistula Involving the Superior Sagittal Sinus: A Systematic Review. *JNET*, 2021; 15: 1-7.
- 15) Toyota S, Fujimoto Y, Wakayama A, et al: Complete Cure of Superior Sagittal Sinus Dural Arteriovenous Fistulas by Transvenous Embolization through the Thrombosed Sinus in a Single Therapeutic Session. A Case Report. *Interv Neuroradiol*, 2008; 14: 319-324.
- 16) Oh JS, Yoon SM, Shim J.J, et al: Transcranial direct middle meningeal artery puncture for the onyx embolization of dural arteriovenous fistula involving the superior sagittal sinus. *J Korean Neurosurg Soc*, 2015; 57: 54-57.



- 17) Samadian M, Nazparvar B, Haddadian K, et al: The anatomical relation between the superior sagittal sinus and the sagittal suture with surgical considerations. Clin Neurol Neurosurg, 2011; 113: 89-91.
- 18) Nam T, Byun JS, Choi HH, et al: Feasibility and effectiveness of direct puncture and onyx embolization for transverse sinus dural arteriovenous fistula. Yonsei Med J, 2019; 60: 1112-1115.
- 19) Matsuzaki J, Kono K, Umesaki A, et al: Transvenous embolization by direct puncture of the superior sagittal sinus using indocyanine green (ICG) video angiography for treatment of dural arteriovenous fistula of transverse-sigmoid sinus: A case report. No Shinkei Geka, 2017; 45: 591-598.
- 20) Lammy S, Bhattacharya J, Dervin J, et al: Transcranial embolization of a complex transverse sigmoid sinus dural arteriovenous fistula by direct puncture of the superior sagittal sinus. Asian J Neurosurg, 2018; 13: 946-948.



## 門脈体循環シャントによる肝性脳症の一例

油川陽子<sup>1</sup>、溝渕雅広<sup>1,2</sup>、常見健雄<sup>3</sup>、山口宗一郎<sup>4</sup>、尾野英俊<sup>5</sup>  
森田康太郎<sup>6</sup>、芳賀智顕<sup>7</sup>、中原岩平<sup>1</sup>、阿部剛典<sup>1</sup>、仁平敦子<sup>1</sup>、佐光一也<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中村記念病院脳神経内科、<sup>2</sup>南一条脳内科、<sup>3</sup>中村記念病院整形外科、  
<sup>4</sup>中村記念病院脳神経外科、<sup>5</sup>中村記念病院放射線科、<sup>6</sup>斗南病院消化器内科、<sup>7</sup>中村記念病院循環器内科

### The case who was diagnosed hepatic encephalopathy by portosystemic shunt.

Yoko ABURAKAWA, M.D.<sup>1</sup>, Masahiro MIZOBUCHI, M.D.<sup>1,2</sup>, Takeo TSUNEMI, M.D.<sup>3</sup>, Soichiro YAMAGUCHI, M.D.<sup>4</sup>,  
Hidetoshi ONO, M.D.<sup>5</sup>, Kotaro MORITA, M.D.<sup>6</sup>, Tomoaki HAGA, M.D.<sup>7</sup>, Gampei NAKAHARA, M.D.<sup>1</sup>, Takenori ABE, M.D.<sup>1</sup>,  
Atsuko NIHIRA, M.D.<sup>1</sup>, Kazuya SAKO, M.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Nakamura Memorial Hospital

<sup>2</sup>Minami-ichijo Neurology Clinic

<sup>3</sup>Department of Orthopedic surgery, Nakamura Memorial Hospital

<sup>4</sup>Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital

<sup>5</sup>Department of Radiology, Nakamura Memorial Hospital

<sup>6</sup>Department of Gastroenterology, Tonan Hospital

<sup>7</sup>Department of Cardiology, Nakamura Memorial Hospital

連絡先：油川陽子, 〒060-8570 札幌市中央区南1条西14丁目 中村記念病院脳神経内科

Address reprint requests to : Yoko Aburakawa, M.D., Department of Neurology, Nakamura Memorial Hospital, South-1,  
West-14, Chuo-ku, Sapporo, Hokkaido, 060-8570, Japan

TEL: +81-11-231-8555

### Abstract

We report a case of hepatic encephalopathy with portosystemic shunt, who has consciousness disturbance and symptoms like dementia. 78-year old woman had surgery of posterior lumbar spinal fusion at orthopedic surgery in our hospital. She was fine and was no disoriented at the time of hospitalization. But after the surgery, she had a severe back pain and took a tramadol. After taking and stopping the medicine, she was confused and disoriented. Few days after, she was improved naturally. She took mirabegron, she had same symptoms. She lost appetite, and became drowsy and comatose state. No involuntary movement such as flapping tremor was seen, but the NH<sub>3</sub> was 109 µg/dl in the blood and there were generalized periodic discharge with triphasic morphology in the Electroencephalogram. We diagnosed hepatic encephalopathy after differentiating another diseases of consciousness disturbance. We also found portosystemic shunt by abdominal contrast-enhanced CT. We treated her with amino acid preparations for hepatic insufficiency and Lactulose, and her consciousness was improved. She was finally diagnosed liver cirrhosis with non-alcoholic steatohepatitis, portal hypertension • portosystemic shunt at Gastroenterology in another hospital. It is important to keep in mind the existence of portosystemic shunt when we diagnose hepatic encephalopathy.

## 症例報告

【序論】意識障害、認知症の原因の1つに肝性脳症があり、主に三相波、三相性波形を伴う全般性周期性放電を認める。臨床症状、血漿NH<sub>3</sub>値、脳波所見が相関しない場合があり、更には脳波異常からは様々な鑑別疾患が考慮されるため、時に診断に苦慮する。我々は認知症様症状や意識障害を呈した、門脈体循環シャントを伴う肝性脳症の症例を経験し、その臨床症状と脳波所見の経過を検討した。

### 【症例提示】

[症例] 78歳女性

[主訴] 意識障害

[現病歴] A月1日当院整形外科で腰椎後方除圧固定施行が施行された。入院時意識清明で、Mini-Mental State Examination (以下 MMSE)では30点満点中27点であり、見当識障害を認めなかった。11日疼痛に対しトラマドール塩酸塩を開始したが22日嘔気のため中止となった。23日より目の前のリモートコントローラーを探すなどの行動異常、日にちを間違えるなどの見当識障害が出現したため脳MRIが撮像されたが原因となる異常所見を認めず、数日で自然に症状は改善した。A+1月1日より頻尿に対してミラベグロンを使用したが、5日頃からぼーっとして受け答えが遅い様子がみられた。また再び見当識障害が出現した。食欲も低下し、10日頃から湯呑の蓋をしたままお茶を飲もうとしたり、スマートフォンなどの道具の使い方が分からなくなるなどの症状がみられ、18日より傾眠傾向になった。20日朝、呼びかけに対する反応が乏しくなり当科にコンサルトとなった。

[現症] 一般身体所見: 血圧 157/69mmHg, 脈拍 111回/分、体温 35.4℃、SpO<sub>2</sub> 99%、胸腹部は聴診・触診・打診上異常なし。神経学的所見: JCS II-30 ~ III-200で変動を認めた。E2V2M4。両側瞳孔正円同大(3mm)で対光反射は正常、明らかな粗大な麻痺はなかった。全般性腱反射減弱を認め、羽ばたき振戦、ミオクローヌス等不随意運動はなかったが、繰り返す欠伸を認めた。

[併存症・既往症] 2型糖尿病、内頸動脈狭窄症、変形性頸椎症

[家族歴] 兄: 悪性リンパ腫

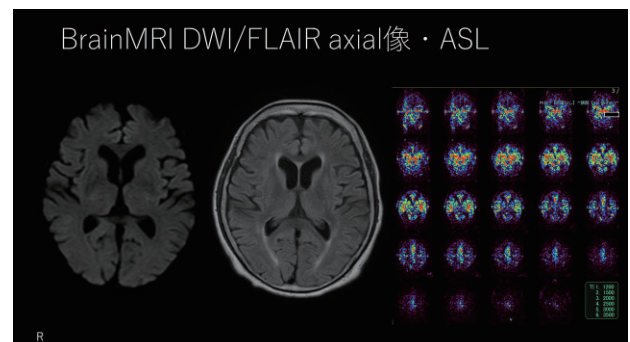
[嗜好] 飲酒: 機会飲酒、喫煙: 1日13本(30 ~ 78歳)

[内服薬] アセトアミノフェン1500mg/日、メトホルミン塩酸塩1000mg/日、ボノプラザンフマル酸塩錠10mg/日、ミ

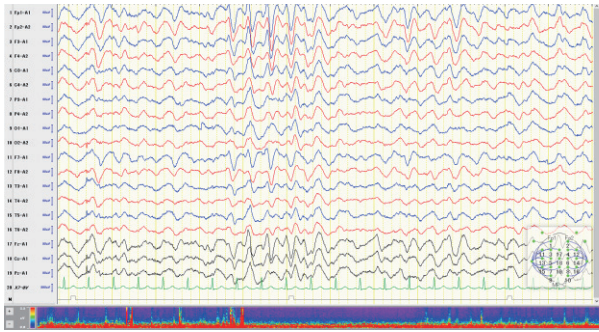
ラベグロン錠50mg/日、アレンドロン酸ナトリウム水和物35mg/週

[検査結果] 血液検査では、血漿NH<sub>3</sub>値が 109 $\mu$ g/dl (基準値30 ~ 80mg/dl) と軽度高値を認めた。他肝胆道系酵素ではTbil 1.5mg/dl、LDH 351U/lと同様に軽度高値であったが、AST 29IU/l、ALT 18IU/l、 $\gamma$ GTP 31IU/lと基準値範囲内であった。血算・凝固系ではWBC 3450/ $\mu$ l、RBC340万/ $\mu$ l、Hb10.7g/dl、Plt8.4万/ $\mu$ l、PT-INR 1.26、Fib 162mg/dl、NH<sub>3</sub> 109mg/dlと汎血球減少と凝固能の低下を認めた。BS 152mg/dl、HbA1c 4.4%と高血糖・低血糖はなく、CRP<0.05mg/dlと炎症反応を認めず、Na 138mEq/l、K 3.8mEq/l、Cl 105mEq/lと電解質異常なく、BUN 20.0mg/dl、Cre 0.33mg/dlと腎機能障害もなかった。VitaminB1も41.8 ng/mlと基準値範囲内でTSH 1.000 $\mu$ IU/l、FT<sub>3</sub> 2.86pg/ml、FT<sub>4</sub> 1.74ng/mlとFT<sub>4</sub>が軽度高値であったが、その他の各種自己抗体は陰性で、腫瘍マーカーも基準値範囲内であった。動脈血ガスではpH 7.498、pCO<sub>2</sub> 33.78mmHg、pO<sub>2</sub> 105 mmHg、HCO<sub>3</sub> 26.4 mEq/l、Lac 2.9mg/dlとややpCO<sub>2</sub>が低値である以外意識障害の原因となる異常を認めなかった。尿検査はpH 7.5、比重 1.015、蛋白1+、ウロビリノーゲン3+、糖-であった。尿沈渣では異常を認めなかった。脳MRIでは軽度の側脳室拡大を呈していたが、明らかな異常信号域を認めず、MRAでも有意な狭窄はなかった。ASLでも血流増加を示唆する所見を認めなかった(図1)。脳波では両側前頭葉優位に全般性に、左右対称性の三相性波形を伴う全般性周期性放電を認めた(図2)。

[臨床経過] 以上の検査所見より、脳血管障害をはじめとする脳の器質的疾患による意識障害や、糖代謝異常・電解質異常・酸塩基障害による意識障害、低酸素血症は否定的であった。後日到着した結果によりウエルニッケ脳症

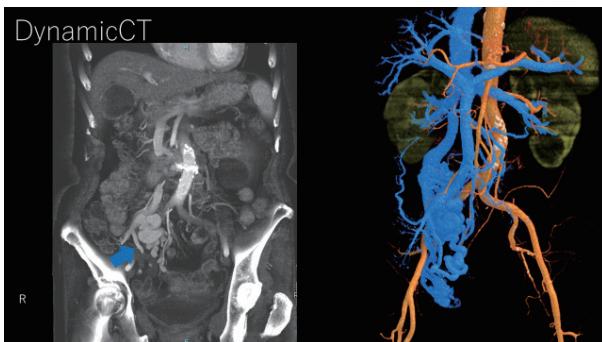


(図1)



(図2)

も否定された。髄液検査は、手術で広範囲に金属が留置され屈曲肢位保持が困難であったことと、診察後すぐに血漿NH<sub>3</sub>値の軽度高値、脳波異常が確認されたことから施行しなかった。症状、脳波所見から非けいれん性てんかん重積状態(以下NCSE)の可能性を考えジアゼパムテストを行うも意識レベルの変化はなかった。身体所見、経過、検査結果から肝性脳症の診断で肝不全用アミノ酸製剤の点滴治療を開始したところ、翌日意識レベルがJCS I-3～II-10まで改善した。血漿NH<sub>3</sub>値は103 $\mu$ g/dlとほぼ変化はなかった。脳波は全般的に軽度の徐波化が残存していたものの、三相性波形を伴う全般性周期性放電はごくわずかにみられる程度となり、著明な改善を認めた(図3)。内服、食事摂取が可能となり、ラクツロースの内服を開始した。胸腹部造影CTを撮像したところ、回結腸静脈を中心に右卵巢静脈、上腸間膜静脈に拡張が見られ、右卵巢静脈は右腎静脈に合流していた(図3)。門脈体循環シャントを疑い近医消化器内科に転院精査を依頼した。肝生検を含む諸検査が施行され、非アルコール性脂肪肝炎、肝硬変、門脈圧亢進・門脈体循環シャントの診断となった。内服治療で臨床症状が改善しており、シャント血管を詰めると門



(図3)

脈圧が更に更新し肝硬変を増悪させる可能性があることから保存療法を継続する方針となった。

[考察] 意識障害、認知症・認知症様症状をきたす疾患の鑑別として肝不全・門脈肝静脈シャントによる肝性脳症が挙げられ、高NH<sub>3</sub>血症を伴うことが多い<sup>1,2)</sup>。肝性脳症の原因として、高NH<sub>3</sub>血症ではNH<sub>3</sub>が細胞内Caの増加を引き起こすことで酸化的およびニトロ化ストレスが生じることや、内皮細胞に影響して脳浮腫を起こすことが主な原因と言われているが、未だ明らかになっていないことが多い<sup>3,4)</sup>。肝機能障害における脳機能低下の原因に高NH<sub>3</sub>血症以外にcytokines、immune cells、lipopolysaccharide(LPS)などが関与していることが知られており、そのことが意識レベルと関連しない理由と言われている<sup>4-6)</sup>。三相波(triphasic wave)、広義の三相性波形(triphasic morphology)を伴う全般性周期性放電(generalized periodic discharge)は高NH<sub>3</sub>血症に伴う肝性脳症の所見の1つとして知られているが、他の代謝性脳症、低酸素脳症、脳血管障害、甲状腺機能低下、橋本脳症などで出現し、またNCSEとの鑑別が重要である<sup>7-9)</sup>。本症例の場合、亜急性の経過で意識障害が出現し、NCSEとの鑑別が必要であった。ジアゼパムテストで症状の変化がなく、肝性脳症に対する治療が奏功し診断に至った。血漿NH<sub>3</sub>値の変化より脳波所見の変化が意識レベルの変化に即していた。本症例の肝性脳症がこの時期に発症した機序・原因は不明であるが、非アルコール性脂肪肝炎、肝硬変と門脈体循環シャントが元々存在していた状況で、手術侵襲や内服治療の追加によって何らかの負荷がかかり顕在化した可能性を考察した。

[結論] 非アルコール性脂肪肝炎、肝硬変と門脈体循環シャントによる肝性脳症の1例を経験した。意識障害の原因検索として、血清AST・ALT値、血漿NH<sub>3</sub>値の異常が乏しくとも肝性脳症は鑑別に挙げることは必要であり、肝臓の器質的疾患の有無にかかわらず、肝性脳症を疑った場合はシャント血管の有無を確認することが重要である。

## 引用文献

- 1) 水野美邦：第3章 症候から鑑別診断へ 1 意識障害。  
In：神経内科ハンドブック 鑑別診断と治療 第5版。  
東京：医学書院；2016. p154.

- 2) 日本神経学会監修：CQ11-3 嗜銀顆粒性認知症の治療法はどのようなものか. In：認知症疾患診療ガイドライン2017. 東京：医学書院；2017. p299.
- 3) Norenberg MD, Rama Rao KV, Jayakumar AR: Signaling factors in the mechanism of ammonia neurotoxicity. *Metab Brain Dis*, 2009; 24: 103-117.
- 4) Jayakumar AR, Norenberg MD: Hyperammonemia in Hepatic Encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*, 2018; 8: 272-280.
- 5) Haj M, Rockey DC: Ammonia Levels Do Not Guide Clinical Management of Patients With Hepatic Encephalopathy Caused by Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 2020; 115: 723-728.
- 6) 佐藤俊一、鈴木一幸、加藤章信ほか：Lactitol(NS-4)の高アンモニア血症(肝性脳症を含む)に対する臨床効果 脳波解析を中心とした検討. *臨医薬*, 1995；11：1033-1048.
- 7) Dilaver Kaya, Canan Aykut Bingol: Significance of atypical triphasic waves for diagnosing nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav*, 2007; 11: 567-577.
- 8) 上原平、重藤寛史: 肝硬変を背景として非けいれん性てんかん重積状態を起こし脳波判読に苦慮した一例. *臨神生*, 2020; 48: 102-106.
- 9) 下竹昭寛、松本理器、人見健文: 代謝性・中毒性脳症の脳波. *臨神生*, 2019; 47: 40-46.



『公益財団法人北海道脳神経疾患研究所医誌』  
(Journal of Hokkaido Brain Research Foundation)  
投稿ならびに執筆規定

2012年12月 改訂

募集要項

1. 本誌の発刊の目的

本誌は、公益財団法人北海道脳神経疾患研究所の機関誌として、脳神経および神経科学領域に関する最新の情報を提供し、脳神経領域の医師を始めとする医療従事者の知識ならびに臨床技術の向上に貢献することを目的とします。

2. 論文の内容

目的に添うオリジナルな論文を歓迎します。他誌に掲載されたものおよび投稿中のものは掲載できません。また、臨床的研究および動物実験については倫理性が守られていることと、個人情報適切な取り扱いが要されます。

3. 論文の審査

投稿論文の採否掲載順位は編集委員会において決定します。場合によっては、原稿の一部改正または訂正を求めることがあります。なお、著者は、脳神経外科医師、神経内科医師を始めとする当該領域の医療従事者とします。

4. 論文の種類と長さ

原著・症例報告・手術手技・周術期管理・総説・診療研究、その他の研究活動等とし、図表を含み、原著は12頁程度、その他は8頁程度までとします。なお、図は約400字分に相当します。

5. 論文の作成と投稿方法

文章はMicrosoft Wordで、図表は、Microsoft PowerPointで作成したものを、CD等のPC媒体に入れ、明瞭に印刷されたもの二部を添付し、下記宛先まで郵送するかメールにて送信してください。

郵送宛先：〒060-8570 札幌市中央区南1条西14丁目  
社会医療法人医仁会 中村記念病院内  
北海道脳神経疾患研究所医誌 編集委員会（上山）  
メール送信アドレス：ikamirin911@med.nmh.or.jp

なお、投稿いただいた原稿、CD等は返却できませんのでご承知ください。

## 執筆要項

### 1. 原稿の体裁について

- ①原稿は「表題名→英文抄録（300語程度）→本文→文献→図表の説明」の順に記載してください。
- ②表題頁は「表題→著者名→所属→英文表題→英文著者名（ex; Taro NAKAMURA, M.D.）→英文所属→連絡先」の順に記載してください。
- ③原稿サイズはA4判に設定し、文字のサイズは10.5ポイント、和文書体はMS明朝、英文書体はCenturyを用いて1行40文字、36行で作成してください。
- ④著者が複数機関に渡る場合は、和文・英文ともに著者名および所属の前に上付き文字によって<sup>1, 1.2</sup>のように表記してください。
- ⑤文献、外国人名、地名、薬品名は必ず原語を用い、薬品名は一般名を使用し、やむを得ず商品名を用いる場合には、商品名の右側に上付き文字により<sup>®</sup>と表記してください。また、欧文一般名は小文字で商品名は大文字で記載してください。
- ⑥術語は日本医学用語整理委員会選定の医学用語を、数字は算用数字を用い、度量衡の単位を表記する際には、以下を参照してください。  
(kg, g, mg,  $\mu$ g, ng, pg, m, cm, mm,  $\mu$ m, l, dl, ml,  $\gamma$ ,  $^{\circ}$ C)
- ⑦引用文献の記載順序は引用順とし、引用個所に上付き文字により<sup>1), 1.2)</sup>のように表記し、一箇所の引用文献が3種以上連続する時は<sup>2-4)</sup>のようにハイフンを用いて表記してください。

### ⑧文献の書き方

- 1) 雑誌: 著者名: 論文名. 雑誌名, 西暦年号; 巻数: 頁数. の順とします。誌名は略記し、邦文雑誌は「医学中央雑誌収載誌目録」に、外国雑誌は「Index Medicus」に従います。著者名は3名まで明記し、それ以上は「ほか」あるいは「et al」とします。  
邦文雑誌記載例: 三宅裕治, 梶本宜永, 辻雅夫ほか: 特発性正常圧水頭症の画像診断. 内科, 2005; 95: 814-819.  
外国雑誌記載例: Babak AA, Michael B, Brian FH, et al: A Fully Automatic multimodality image registration algorithm. J Comput Assist Tomogr, 1995; 19: 615-623.
- 2) 単行本: 著者名: 書名 (版), 発行地: 発行所; 発行年 (西暦). とします。
- 3) 本の一部引用: 著者名: 論文題名. In: 編著者名. 本の題名. 発行地: 発行所, 発行年 (西暦). ページ数. とします。  
例: Shannon KM, Getz CG: Connective tissue diseases and the nervous system. In: Aminoff MJ ed. Neurology and General Medicine. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p447-471.

### 2. 掲載論文の別刷50部を著者に贈呈します。

### 3. 掲載論文の著作権は「北海道脳神経疾患研究所医誌編集委員会」に帰属します。

### 4. 連絡先

社会医療法人医仁会 中村記念病院内  
北海道脳神経疾患研究所医誌 編集委員会 (瀬尾)  
〒060-8570 札幌市中央区南1条西14丁目  
Tel: 011-231-8555, Fax: 011-231-8387  
E-mail: hbrf1@nmh.or.jp

北海道脳神経疾患研究所医誌編集委員会

## 〈編集後記〉

新年度も始まり、花見の時期も過ぎ去ってしまいましたが、札幌は1年で1番過ごしやすい美しい季節となりました。

一方で私達の住んでいる社会に目を向けると、米の高騰が続き、物価が徐々に上昇し、軽い気持ちで外食（夜会）に行くと、想定外の支払いで、ひと財産を失う羽目になることを度々経験してしまう息抜きのできない時代になってきてしまいました。生きづらいです。

さて、本誌も例年以上に時間がかかりましたが、いわゆる“脳研医誌”31巻が発刊される事となりました。担当者としては、毎年冷や冷やであります、ここまでたどり着けて安堵しております。本年は5篇の論文を投稿していただきました。いずれも専門性が高く、日常診療で興味深い原著および症例報告となっております。各報告をじっくりと拝読してみますと、今までの常識的な治療や疾患概念が変化し、一歩前進したようなアプローチが話題となっているように感じました。時代でしょうか？令和だからでしょうか？進歩というものは、ゆっくりではありますが、着実に無限であると実感しています。

私事になりますが、伊東 民雄 先生からのバトンを受けて脳研医誌の担当者となりましたが、2024年8月末日で中村記念病院を退職いたしました。この編集後記を最後にみなさんとお別れです。長きにわたりご支援していただいたみなさんに深く感謝申し上げます。この間、コロナ禍に巻き込まれ、発刊の遅延をせざるを得なかった時期が、大変印象に残っています。担当者としては、やや楽な部分があったのですが、コロナ禍が過ぎ去っても発刊の遅れを取り戻すのに時間を要していますし、現在もまだ回復しておりません。一旦、ルーチンを壊してしまうと元の状態に戻すまでには、努力と厳しさが必要だと改めて実感しております。

常識が変わりつつあり、これまでの概念も変化しようとしているこの時代に、自分をしっかりと維持していくことは、大変難しい課題と感じています。しかし、信じられものは自分しかないようにも思います。自分らしさを維持できるように、多領域にアンテナを張り、先輩、後輩そして同世代の仲間たちの意見に、しっかりと耳を傾け、そうあってほしい自分を目指し、無知を自覚しながら謙虚に生活していきたいと考えています。

改めまして、これまでおつきあい頂き誠にありがとうございました。ご連絡いただいた多くの先生たちに深謝申し上げます。

ありがとうございました。

公益財団法人  
北海道脳神経疾患研究所

理事長 中村 博彦

---

〈編集委員会〉 委員長：上山憲司

# 北海道脳神経疾患研究所医誌

## 第31巻第1号

令和7年6月1日 発行

発行人 公益財団法人 北海道脳神経疾患研究所  
〒060-8570 札幌市中央区南1条西14丁目  
TEL (011)231-8555

---

本誌の内容を無断で複写複製すると、著作権・出版権侵害となる場合がありますのでご注意ください。