

【背景・目的】

動脈瘤破裂に伴うくも膜下出血は治療の進歩している現在においても依然、予後不良な疾患である。予後予測は意識レベル、神経学的所見に基づく Hunt & Kosnik (H-K)や World Federation of Neurological Surgeons grading により評価されるが、重症例においては再破裂予防のため鎮静薬が投与され、正確に評価できないことがある。神経学的に重度であっても、中には良好な転帰をとる症例があり、特に重症例においては臨床的な biomarker を用いた予後予測が治療方針の決定に有用であるが、現在までに確立されたものはない。今回我々はくも膜下出血の予後と血清 Glucose/ K ratio と関連性の解析を行った。

【対象・方法】

対象は 2006 年から 2016 年までに当院で加療した脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血症例 565 症例を後方視的に解析した。患者背景は男性 208 例、年齢は平均 61.5 歳、動脈瘤は平均 7.1mm、前方循環 390 例であった。

入院時の Hunt & Kosnik grade(以下 H&K 1-3)を Non severe group, H&K(4-5)を Severe group と定義し、性別、年齢、動脈瘤サイズ、動脈瘤局所、Glucose/ K ratio と種々の血清データの相関関係の解析を行った。

H&K grade を用いて術前の重症度を評価し、初療室にて potassium, glucose, WBC, CRP, BNP 等を含めた採血を行った。原則として発症から 2 日以内に clipping を施行、第 7 病日に脳血管撮影を行い、脳血管攣縮の同定、clip の確認を行った。

退院時と退院から 3 ヶ月後の Glasgow Outcome Scale(以下 GOS)にて予後判定を行い GR,MD を good outcome、SD,VS,D を poor outcome と定義した。

脳血管攣縮の定義としては初診時に行った血管撮影での血管径と比較して 50%以上の狭窄と二人以上の脳神経外科医が判断したものとした。血管攣縮による脳梗塞に関しては発症から 3~14 日の間で、意識障害や新規の失語、麻痺等の神経脱落症状が出現した際に、MRI DWI にて高信号を呈したものと定義した。

統計解析はSPSS for Mac (version 21.0, IBM Corp.)を使用した。くも膜下出血の重症度と転機と様々なパラメーターの関係性を解析した。 P 値 < 0.05 を統計学的な優位差ありと判定した。

【結果】

Severe group は 233 症例で全体の 41.2%であった。

年齢($P < 0.0001$)、動脈瘤サイズ ($P = 0.0115$)、serum Glucose/K ratio ($P < 0.0001$)、WBC ($P =$

0.0005), BNP ($P = 0.01767$)において severe group と統計学的有意に相関関係を認めた。Glucose/K ratio と H-K grade をスピアマンの順位相関係数にて正の相関関係を認めた($r = 0.5374, P < 0.0001$, Figure 1)。

退院時の GOS にて poor outcome 群は 355 症例(62.8%)であった。

年齢($P < 0.0001$), Fisher grade 3 ($P = 0.0008$) serum Glucose/K ratio ($P < 0.0001$), glucose ($P < 0.0001$), potassium ($P = 0.0011$), BNP ($P = 0.0085$), cerebral infarction due to vasospasm ($P < 0.0001$), H-K grade ($P < 0.0001$)において poor outcome 群と統計学的に優位な相関関係を認めた。

Glucose/K ratio と退院時の GOS はスピアマンの順位相関係数にて正の相関関係を認めた($r = 0.4006, P < 0.0001$, Figure 2)。

さらに入院時 H&K が 4,5 の severe group において、good outcome 群と poor outcome 群に分け、Glucose/K ratio を比較したところ優位に poor outcome 群が上昇していることが示された($P = 0.0245$, Figure 3)。

多変量解析では poor outcome と Glucose/K ratio ($P = 0.009$), glucose ($P = 0.05$), and potassium ($P = 0.023$) が優位に相関関係を認めた。また Glucose/K ratio が 60 以上の症例はオッズ比が 13 倍であった(OR 13, 95% CI 0.98–1.84; $P = 0.05$)。

【考察】

今回の研究では動脈瘤破裂によるくも膜下出血における Glucose/K ratio は入院時の H&K grade と退院時の GOS と強い相関関係を認めた。特に severe group において Glucose/K ratio は good outcome 群に比べて poor outcome 群は優位な上昇を認め、Glucose/K ratio は特に severe group において予後予測に有用であると考えられた。

入院時の血清グルコース値と SAH の重症度との相関を示す報告は過去に散見される。

くも膜下出血発症により、交感神経の過緊張状態が起こりアドレナリン、ノルアドレナリンの過剰分泌が促される。アドレナリンが肝臓に作用し直接グルコースを上げ、グルカゴン、グルココルチコイドの分泌も促されることにより高血糖が起こる。

またアドレナリンが直接細胞膜の Na^+/K^+ -ATPase を活性化させることにより K が細胞内への流入し低 K 血症となる。また血糖が上がり、インスリン分泌が亢進することで、 Na^+/K^+ -ATPase を活性化またはグルコース共輸送体により K の細胞内への流入が促され低 K 血症が助長され起こるとされている。

今回の研究では Glucose/K ratio は術前の重症度と術後の転帰と相関していた。また血清グルコースとカリウム単独でも重症度と転帰に相関関係を認めたが、多変量解析では

Glucose/K ratio はより強い相関を認めた。特に重症くも膜下出血症例において予後と相関していた。測定が簡易であることから、Glucose/K ratio はくも膜下出血症例の予後予測に有用であり、汎用性が高いと考えられた。

Limitation としては第一に血中のカテコラミンや糖質コルチコイド値等の内分泌学的な検査を行っていないため、実際にそれらに伴う Glucose/K ratio の高値になっていると明らかにできていないことが挙げられる。第二に退院時と3ヶ月後の予後による解析しか行っておらず、長期的な予後との解析が必要である。また、今回の研究は単施設の後方視的な研究であるため、将来的には多施設での前向き研究を行うことが望ましいと考えられる。

【結論】

Glucose / K ratio はくも膜下出血症の重症度と予後と強い相関関係があった。特に重症例では有用性が高いことが判明し、重症のくも膜下出血症例の治療方針決定の一助になる可能性が示唆された。