



原著

当院でのくも膜下出血後脳血管攣縮予防に対する クラゾセンタンの使用経験

市橋 碧, 阪本 真人, 岸田 健吾, 横矢 重臣, 岡 英輝

済生会滋賀県病院 脳神経外科

要旨

くも膜下出血 (subarachnoid hemorrhage : SAH) は脳動脈瘤破裂が主な原因であり, 生命を脅かす疾患であるが, その転帰は改善されていない状況が続いている。脳血管攣縮はSAH発症後4~15日目に起こる脳血管の狭窄であり, 転帰に影響を及ぼす要因の一つである。血管攣縮予防治療としてはファスジル塩酸塩静注療法などがあるが, 確立したものではない。近年, エンドセリンが脳血管攣縮の原因として注目され, その阻害薬であるクラゾセンタンが脳血管攣縮予防薬として導入された。当院でも23例の症例を対象にクラゾセンタンを用いた予防治療を行った結果, 脳血管攣縮に関連する転帰不良および死亡率は既存の試験と遜色ない結果であった。しかし, 体液貯留の副作用が転帰に影響するため, 適切な管理が必要である。クラゾセンタンはSAH後の脳血管攣縮予防における新たな選択肢であり, 患者の後遺症リスクの低下や生命予後の改善に寄与することが期待される。

背景

くも膜下出血 (subarachnoid hemorrhage : SAH) は頭蓋内のくも膜下腔への出血の総称で, 突然生じ生命を脅かす疾患である。その原因の大部分を占めるのが, 脳動脈瘤破裂によるSAHである¹⁾。脳動脈瘤は一般的に無症状であるが, 何らかの原因で破裂し, 出血を来すことがある。SAHの発症のピークは50歳代とされている²⁾。SAHの転帰は現在でもなお満足すべきものではなく, 約3~4割の症例が転帰不良もしくは死亡となっている³⁾⁴⁾。その要因としてSAH発症による脳損傷, 手術合併症も挙げられるが, 脳血管攣縮も多大な影響を及ぼしている。脳血管攣縮はSAH後4~15日目の間に多く見られる脳血管の可逆的な狭窄である。脳血管撮影上の脳血管攣縮はかつてのトリプルH療法やカルシウム拮抗薬で

の予防治療を行なった場合, SAHの患者の約40~70%で認められると言われ⁵⁾, 脳血管攣縮を発生すると17~40%の患者で症候性脳血管攣縮を呈し, そのうち約半数の患者が脳梗塞に移行する⁶⁾。この病態解明のため基礎研究がさかんに行われ, オザグレルナトリウム⁷⁾, ファスジル塩酸塩⁸⁾などを代表とした臨床的治療が脳血管攣縮をある程度軽減してきてはいるが, その治療法は確立したとは言い難い。脳血管攣縮の原因として, 強力かつ持続的な血管収縮物質であるエンドセリンの関与が注目されている。選択的エンドセリンA受容体拮抗薬としてクラゾセンタン (ピヴラッツ[®], イドルシアファーマシューティカルズジャパン, 日本) が2022年に発売され, 当院でも同年に導入した。当院では当初, 従来通りの他の脳血管攣縮予防薬との併用を行ない, その後クラゾセンタン単剤での予防治療としている。当院での併用およ

び単剤でのクラゼソントンの使用経験について、文献的考察を含め報告する。

対象と方法

2022年6月から2023年10月までに当院で脳動脈瘤破裂によるSAHに対し治療を行い、脳血管攣縮予防治療としてクラゼソントンを使用した23例を対象とした。なお、外傷性SAHや瘤形成のない動脈解離によるSAH、搬送時から画像上脳血管攣縮を来していたものは除外した。

クラゼソントンは全例予防投与、添付文書通りの容量、投与速度および期間とし、SAHに対する再破裂予防術翌日の頭部CTで新規出血や再破裂がないことを確認した上で投与開始としている(図1)。また、くも膜下腔周囲の血腫については、急性期の持続髄液ドレナージの有効性が示されている¹⁾⁹⁾ため、症例に応じて全例で脳槽、脳室もしくは腰椎ドレナージを施行している。

クラゼソントン導入後から10例は従来の脳血管攣縮予防治療薬と併用した。後の13例はクラゼソントン単剤で脳血管攣縮予防治療を行った。脳血管攣縮の診断および画像診断のタイミングは、臨床症状や造影CT、MRI、脳血管撮影から主治医により総合的に判断されており、一律での基準は設けていない。検討項目として、後方視的に年齢、

性別などの患者背景、破裂脳動脈部位、破裂脳動脈瘤の治療法、他の脳血管攣縮予防薬併用の有無、脳血管攣縮の有無やクラゼソントンの副作用および転帰について診療録より収集した。

結 果

全23例のまとめを表1、2に示す。平均年齢は65歳(42~92歳)、開頭クリッピング術が18例、脳血管内治療が5例であった。Fisher gradeはいずれも3であった。クラゼソントンに加え、ファスジル塩酸塩やオザグレルナトリウムを併用した例が10例(表1:併用群)、クラゼソントン単剤での脳血管攣縮予防治療が13例(表2:単剤群)であった。全23例のうち、症候性脳血管攣縮を来したものは2例あり、塩酸ファスジルの選択的動注療法にて治療を行ない、脳血管攣縮の改善を確認した。無症候性の脳血管攣縮は2例あり、こちらは予防治療の継続で脳血管攣縮の改善を確認した。有害事象は胸水や肺水腫などの体液貯留が見られ、全23例のうち12例が当てはまった。その中で4回以上の頻回な利尿薬投薬や気管挿管管理が必要なものを重症、無症状や数回の投薬で経過観察可能なものを軽症とした。

併用群、単剤群それぞれで結果を見ると、併用群では症候性脳血管攣縮は認めず、体液貯留などの有害事象が10例中6例、そのうち頻回の投薬や気管挿管管理を要した重度の肺水腫を来したものは3例であった。単剤群では症候性脳血管攣縮を2例で認めた。有害事象が13例中6例、そのうち重度の肺水腫を来したものは1例のみであった。代表症例について以下に記す。

ADLの自立した92歳女性が畑仕事中に頭痛を訴え救急搬送され、頭部CTで前交通動脈瘤破裂によるSAHを認めた(図2)。搬送時は頭痛による不穏はあったが意識は清明で明らかな四肢麻痺なく、再破裂予防としてクリッピング術を実施した。手術は大きな有害事象なく経過し、術翌日に血管攣縮予防としてクラゼソントンを開始した。クラゼソントン投与中、明らかな血管攣縮は認め

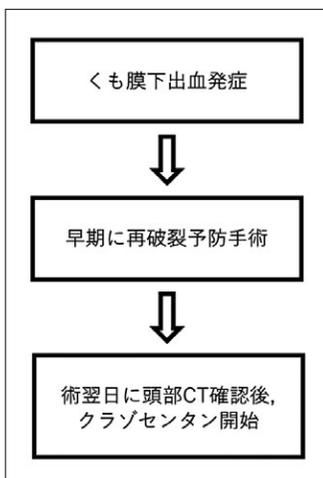


図1 当院でのクラゼソントン投与までの流れ

表1 クラゾセンタンと他の脳血管攣縮予防薬との併用群

症例	名前	年齢	Fisher Grade	動脈瘤の場所	治療	併用薬	退院時mRS	有害事象	spasm
1	42	F	3	Lt.PICA	coiling	+	2	-	-
2	56	M	3	Acom	clipping	+	6	++	-
3	48	M	3	Rt.MCA	clipping	+	0	-	-
4	63	M	3	Rt.MCA	clipping	+	3	+	-
5	63	F	3	Rt.VADA	PAO	+	0	+	-
6	64	M	3	Acom	clipping	+	5	++	-
7	54	M	3	Acom	clipping	+	3	++	-
8	71	M	3	Acom	clipping	+	2	+	-
9	61	M	3	Acom	clipping	+	5	-	-
10	78	F	3	MCA	clipping	+	0	-	-

表中では有害事象の発生なしを-, 軽症を+, 重症を++と表記した.

mRS : modified Rankin Scale

PICA : posterior inferior cerebral artery, Acom : Anterior communicating artery

MCA : middle cerebral artery, VADA : vertebral artery dissecting aneurysm

PAO : parent artery occlusion

表2 クラゾセンタン単剤投与群

症例	年齢	性別	Fisher Grade	動脈瘤の場所	治療	併用薬	退院時mRS	有害事象	spasm
11	66	M	3	distal ACA	clipping	なし	3	-	-
12	80	F	3	Acom	clipping	なし	6	+	無症候性
13	42	M	3	distal ACA	clipping	なし	0	-	-
14	72	F	3	MCA	clipping	なし	4	+	-
15	86	F	3	BAtop	coiling	なし	4	-	無症候性
16	54	M	3	Rt.IC-Pcom	clipping	なし	3	-	-
17	56	M	3	Rt.VADA	PAO	なし	0	-	-
18	68	F	3	Lt.IC-Pcom	clipping	なし	0	+	-
19	56	M	3	Rt.ICA BBA	SAC	なし※	3	-	+
20	80	F	3	Rt.MCA	clipping	なし	5	+	-
21	81	F	3	Rt.IC-Pcom	clipping	なし※	5	++	+
22	92	F	3	Acom	clipping	なし	1	+	-
23	49	F	3	Acom	clipping	なし	3	-	-

表中では有害事象の発生なしを-と表記した.

Case12, case15では画像検査で脳血管攣縮を認めたものの, 無症候性であった.

mRS : modified Rankin Scale

Distal ACA : distal anterior cerebral artery

IC : Internal carotid artery, AchA : anterior choroidal artery

MCA : middle cerebral artery, VADA : vertebral artery dissecting aneurysm.

Acom : Anterior communicating artery, BA : basilar artery,

Pcom : posterior communicating artery, BBA : blood blister-like aneurysm

PAO : parent artery occlusion, SAC : stent-assist coiling

※予防治療薬としてはクラゾセンタンの単剤のみを使用. 経過中に症候性脳血管攣縮を認めたため, 塩酸ファスジルの選択的動注療法にて治療を行なった.

ず経過したが, 徐々に体重増加 (入院時41.1kg, max45.7kg) と酸素飽和度92~95%程度の酸素化不良を認めた. 本人からは軽度の呼吸困難感の訴

えあり, 胸部レントゲンでも入院時と比較し胸水貯留を認めたため, 利尿薬としてフロセミドの投与を経過中2回行った. 術後14日目でクラゾ

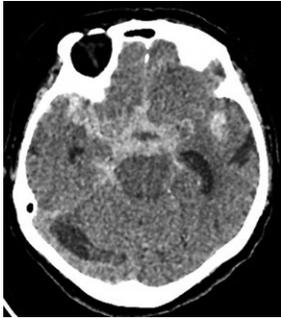


図2 頭部CT

Fisher grade 3のSAHを認める。



図4 脳血管撮影検査(術後14日目)

明らかな脳血管攣縮は指摘できない。



術後1日目



術後9日目



術後14日目

図3 胸部レントゲン(正面像)

クラブセタン投与による胸水貯留増悪が見られたが、利尿薬の投与およびクラブセタン投与終了にて改善を得た。

セタンの投与を終了すると速やかに酸素化および胸水貯留改善を認めた(図3)。その後、脳血管攣縮は来さずに経過(図4)し、二次性水頭症に対し脳室-腹腔シャント術を実施し、modified Rankin Scale 1で回復期病院へ転院となった。

考 察

●脳血管攣縮について

脳血管攣縮は、脳血管撮影上の動脈内腔の狭小化として捉えられるが、その本態は持続的な血管平滑筋の異常収縮である¹⁰⁾。生理的な血管の正常収縮機構として、血管平滑筋の収縮は平滑筋細胞内に存在するmyosinとactinという2種類の収縮タンパクの収縮反応の結果である¹¹⁾。Myosinはその軽鎖(myosin light chain: MLC)がリン酸化され、収縮反応を開始する。生理的には平滑筋

細胞質のCa濃度上昇がMLC kinaseの活性化を介してMLCのリン酸化(MLC-P)を引き起こし、平滑筋は収縮する。Ca濃度が低下するとMLC phosphataseによってMLC-Pが脱リン酸化を受けMLCとなり、平滑筋は弛緩する¹⁰⁾。

血管平滑筋の収縮機構には前述の機構のほか、病的な攣縮機構として、くも膜下腔に存在する血腫や内皮損傷から発生する攣縮因子が血管平滑筋細胞内のシグナル伝達の上流因子として働き、MLCのリン酸化を介する脳血管攣縮を引き起こすことが知られている¹¹⁾¹²⁾。

これらによる脳血管攣縮に対する治療としてRhoキナーゼ阻害薬のファスジル塩酸塩水和物、トロンボキサン合成酵素阻害薬のオザグレルナトリウムなどが使用されている。「脳卒中治療ガイドライン2021」では、全身的薬物療法としてファスジル塩酸塩やオザグレルナトリウムを投与する

ことについて推奨度B（中等度の推奨）と位置づけている¹⁾。

●クラゾセタンについて

エンドセリン（endothelin：ET）は血管攣縮を引き起こすことで知られる血管内皮細胞由来の血管収縮因子である。SAHでは、くも膜下腔に放出された赤血球由来のヘモグロビンが、血管内皮細胞からのET放出を増加させる。実際にSAH症例では、脳脊髄液中のET濃度は上昇していると報告されている¹³⁾。ET受容体は主に血管平滑筋細胞膜上に発現し、ETの結合により血管平滑筋細胞の細胞質Ca濃度を上昇させ、血管収縮を誘発する。クラゾセタンはその選択的拮抗薬で、既存の薬剤とは異なる作用機序により脳血管攣縮を予防し、最終的な転帰を改善することが期待されている¹⁴⁾。

クラゾセタン投与に関する国内で行われた第Ⅲ相試験では、国内57施設が参加し、嚢状動脈瘤破裂によるくも膜下出血患者に対し、発症から14日目までクラゾセタン単剤での持続投与を行った。その結果、主要評価項目である脳血管攣縮に関連した症状の発症率および死亡率は34.1%（プラセボ）vs 14.9%（クラゾセタン）と、クラゾセタン投与群において有意な低下を示した¹⁵⁾。

ここで得られた成績に基づき2022年1月20日、ピヴラッツ[®]点滴静注液150mg（一般名：クラゾセタンナトリウム）が「脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の脳血管攣縮、及びこれに伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症抑制」を効能又は効果として製造販売承認された。本適応を有する、静脈内に持続投与するエンドセリン受容体拮抗薬の承認は世界で初めてとなる。「脳卒中治療ガイドライン2021改訂2023」では、脳血管攣縮の治療としてファスジル・オザグレルナトリウムに加え、クラゾセタンが追加され、推奨度（中等度の推奨）の位置付けで記載されている¹⁶⁾。

●副作用について

クラゾセタンの副作用として体液貯留が報告されている。国内第Ⅲ相試験における副作用の発現頻度は、プラセボ群14.0%（36/257例）、クラ

ゾセタン群35.6%（90/253例）であった。クラゾセタン群の主な副作用は、胸水16.2%、肺水腫11.1%、脳浮腫6.7%、眼瞼浮腫が2.8%であった¹⁵⁾。

当院の治療成績として、症候性脳血管攣縮の発症率および死亡率は23例中2例（8.6%）であり、第Ⅲ相試験と比較しても遜色ない結果となった。しかしその一方で副作用の体液貯留は胸水、肺水腫として発現することが多く、時として循環や呼吸動態に影響を及ぼし、クラゾセタンでの治療を中止せざるを得ない状況も経験した。

当院での変遷として、クラゾセタン導入以前は他剤の脳血管攣縮予防薬（ファスジル塩酸塩・オザグレルナトリウム）で脳血管攣縮予防を行っていたことから、導入当初は他剤との併用を行った。その結果、併用群での症候性脳血管攣縮は認めず、有効性が示唆された。しかし、他剤との併用のため必然的に輸液量が多くなり、併用群の過半数が副作用である体液貯留を来した。これは第Ⅲ相試験での副作用の発現頻度（35.6%）よりも高い割合で副作用を生じている。症例によっては溢水による呼吸状態の増悪で気管挿管、人工呼吸管理が必要となり、体液管理の困難さから11例目よりクラゾセタン単剤での管理を開始した。

併用群では輸液過多により体液貯留を来したことから、単剤群での管理は水分出納に留意し、食事を含めた摂取水分量と排泄量の計測、体重測定、胸部レントゲン撮影による胸水貯留の有無の確認を更に徹底した。尿量減少や胸水貯留などの体液貯留傾向があれば利尿薬投与を行い、全身管理に努めた。結果として単剤群で体液貯留を来した例は半数以下となった。一方で溢水を恐れるあまり、発熱などによる不感蒸泄の増加で容易に血管内脱水に陥り、脳血管攣縮による神経脱落症状を呈した症例もあり、注意が必要である。

また、その他の影響としてクラゾセタン使用以前や併用群の時期では、SCUでの複数の薬剤投与により点滴管理が非常に煩雑となっていた。クラゾセタン単剤で管理することで、医師やコメディカルの管理上の負担軽減、ひいては人的エ

ラーによる事故やインシデント減少にも寄与すると考える。

クラブセンタン導入から1年以上経過し、当院での症例数は蓄積されつつある。しかし、心不全の既往や肺炎の合併など、患者背景により経過は様々であり、治療に難渋することも多く経験する。有害事象における治療や管理については一定の見解は得られておらず、さらなる症例の蓄積が待たれる。

結 語

クラブセンタンは既存の薬剤とは異なる作用機序を有する薬剤で、脳血管攣縮の予防において有効な治療法である。当院でもクラブセンタンの使用で既存の試験と遜色ない結果であった。しかし、副作用により転帰を増悪させる場合もあり、体液管理の重要性が示唆された。引き続き症例を蓄積し、有害事象の管理や治療についての知見を深めていく必要がある。今後、クラブセンタンがSAHの術後管理における新たな選択肢となり、患者の後遺症リスクの低下、生命予後の改善に寄与することが期待される。

なお、本研究は済生会滋賀県病院倫理委員会の指針に従って患者データの収集と処理を行なった。

参 考 文 献

- 1) 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会：脳卒中治療ガイドライン2021。協和企画，東京，2021。
- 2) 井川房夫，日高敏和，黒川 泰，他。脳卒中の外科。本邦の脳動脈瘤治療の現状—当院，脳卒中データバンク，(社)日本脳神経外科学会調査より。2015；43：262-266。
- 3) Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Ly-Mee Yu, et al: International subarachnoid aneurysm trial (isat) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomised trial. *Lancet*. 2002; 360: 1267-74.
- 4) Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al: International subarachnoid aneurysm trial (isat) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, sub-groups, and aneurysm occlusion. *Lancet*. 2005; 366: 809-17.
- 5) Daou BJ, Sravanthi K, B Gregory Thompson, et al: Clinical and experimental aspects of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *CNS Neurosci Ther*. 2019; 25: 1096-1112.
- 6) De Oliveira JG, Beck J, Ulrich C, et al: Comparison between clipping and coiling on the incidence of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systemic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*. 2007; 30: 22-30.
- 7) M Shibuya, Y Suzuki, K Sugita, et al: Effect of AT877 on cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *J Neurosurg*. 1992; 76: 571-7.
- 8) S Suzuki, K Sano, H Handa, et al: Clinical study of OKY-046, a thromboxane synthetase inhibitor, in prevention of cerebral vasospasms and delayed cerebral ischaemic symptoms after subarachnoid haemorrhage due to aneurysmal rupture: a randomized double-blind study. *Neurol Res*. 1989; 11: 79-88.
- 9) Stefan Wolf, Dorothee Mielke, Christoph Barner, et al: Effectiveness of Lumbar Cerebrospinal Fluid Drain Among Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial, *JAMA Neurol*. 2023; 80(8): 833-842.
- 10) 吉川雄一郎，くも膜下出血後の脳血管攣縮に関する最新知見，脳外科速報 vol.28。2018；no.11：1100-1107。

- 11) M Sato, T Tani, H Fujikawa, et al: Involvement of Rho-kinase-mediated phosphorylation of myosin light chain in enhancement of cerebral vasospasm. *Circ Res.* vol.28; 87: 195-200.
- 12) S Shirao, S Kashiwagi, M Sato, et al: Sphingosylphosphorylcholine is a novel messenger for Rho-kinase-mediated Ca^{2+} -sensitization in the bovine cerebral artery: unimportant role for protein kinase C. *Circ Res.* 2002; 91: 112-119.
- 13) 白尾敏之, 米田 浩, 鈴木倫保: くも膜下出血後の脳血管攣縮に関する最新知見, 脳外科速報 vol.21, 2011, no.4 409-416.
- 14) 井上 敬, 富永悌二: 脳血管攣縮の新しい治療-クラゾセンタンの有用性-, 脳外科速報 vol.21. 2011; no.8: 890-894.
- 15) 高橋修哉, 田中宏明: エンドセリン受容体拮抗薬クラゾセンタンナトリウム (ピヴラッツ®) 点滴静注液150mg) の薬理学的特性および臨床試験成績, 日薬理誌. 2022; 157: 464-473.
- 16) 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会: 脳卒中治療ガイドライン2021 改訂2023. 協和企画, 東京, 2023

論文受付: 2023年10月31日 論文受理: 2024年1月9日