

フロートラックシステムを用いた遅発性脳虚血予防に対するクラゾセンタン治療

森 尚昌¹⁾, 岡 史朗¹⁾, 石原秀行¹⁾

1) 山口大学大学院医学系研究科脳神経外科学講座 〒755-0046 山口県宇部市南小串 1-1-1

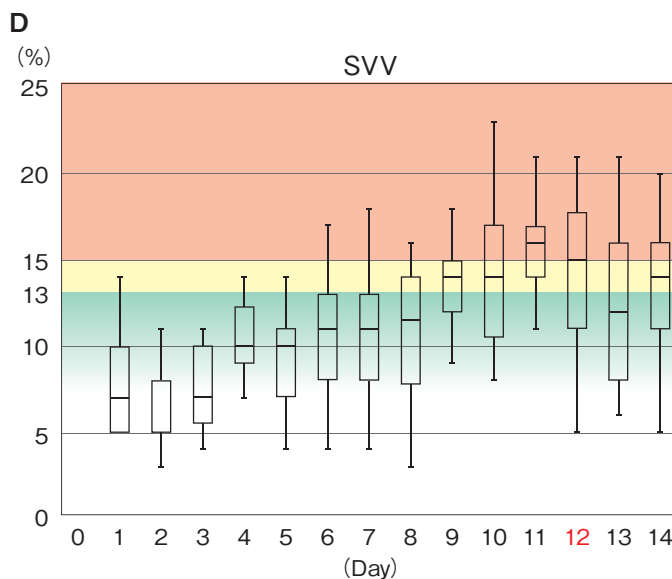
クラゾセンタンはくも膜下出血後の遅発性脳虚血に対して予防効果が示されたが、副作用に体液貯留があり水分管理には注意を要する。そこでフロートラックシステムのstroke volume variation (SVV) に着目した。SVVは、輸液の適正化に有効であり、15%以上で血管内脱水が示唆される。当院でクラゾセンタンを使用した患者を対象として、水分出納およびSVVについて後方視的

に解析した。13例が対象となり、1日ごとの水分出納の中央値は+250mLであった。その間SVVは10.0%と至適範囲内で推移し、多くの症例で適切な水分管理ができていた。1例で遅発性脳虚血を生じ、発症前日のSVVは16%と血管内脱水が示唆された。SVVは水分管理の指標、特に血管内脱水の把握に有用と考えられた。

Key Words

subarachnoid hemorrhage, clazosentan, stroke volume variation, delayed cerebral ischemia, FloTrac system

Key Slide



(Received July 24, 2024; Accepted September 6, 2024)

I. 緒言

クラゾセンタンはくも膜下出血後遅発性脳虚血 (delayed cerebral ischemia : DCI) 予防に対して有効性が示され¹⁾, 本国でいち早く使用が開始された。クラゾセンタンは副作用に胸水や肺水腫といった体液貯留があり¹⁾, 水分管理には注意を要する。特に従来行われてきた triple H 療法をクラゾセンタン導入後も当てはめると水分が過剰となり合併症を引き起こす可能性があり, 添付文書にも慎重な体液量の管理が明記されている。胸水や肺水腫を合併した際は利尿薬使用が考慮されるが, 体液貯留を恐れるあまり血管内脱水を引き起こすことが危惧された。そこで, フロートラックシステムから得られる循環血液量の指標の一つ, 1回拍出量の呼吸性変化率 (stroke volume variation : SVV) に着目した。

フロートラックシステムは橈骨動脈カテーテルに接続することで使用可能なモニタリングシステムで, 様々なパラメータが得られる。その値の一つである SVV は動脈圧波形の呼吸性変動を数値化したもので, 循環血液量の把握に優れており, 輸液の適正化に有用である^{2, 3)}。例えば血管内 volume が少ない場合, 1回拍出量は胸腔内圧の影響を受けやすくなり, その変動率を示した SVV の値も大きくなる。特に SVV が 15% 以上では, 血管内 volume の不足が示唆されるため, 高い確率で輸液反応性がある^{2, 3)}。逆に至適範囲である 10 ~ 15% 以下では血管内 volume が保たれており, 輸液を必要としないことが示唆される。そこで, 当科におけるクラゾセンタン使用中の水分管理方法が適正かどうかを, SVV の推移を基に後方視的に解析した。さらに SVV の推移と DCI 発生,

および体液管理との関連性を解析した。

II. 対象・方法

2022年8月~2023年2月までの間に, 当院でくも膜下出血に対して手術を行い, その後クラゾセンタンを用いて治療を行い, SVV をモニタリングした患者を対象とした。当科でのくも膜下出血の治療は, 発症早期に破裂予防目的に手術を行い, 呼吸状態に問題がなければ翌日抜管を行う方針である。抗血管攣縮治療はクラゾセンタンを第一選択として, 最終的な判断は主治医に委ねられた。血管攣縮好発期である 14 日間に全例で橈骨動脈カテーテルを留置し, 1分ごとの SVV の値をモニタリングした。体液管理は 1日水分出納を 0 ~ + 500 mL 内に収まるような管理目標とし, 逸脱する場合は積極的に利尿薬を使用した。患者背景や利尿薬の使用, DCI, 呼吸不全発生の有無に加え, day 0 から day 14 の 1日ごとの水分出納および SVV の値を後方視的に解析した。結果はすべて中央値 [四分位範囲] で記す。本研究は, 倫理委員会の承認を受け行った (倫理委員会承認認定 : H2020-095-2)。

III. 結果

対象期間中にくも膜下出血で入院し, 手術を行ったのは 15 例で, そのうちクラゾセンタンによる治療を行ったのは 13 例であった。年齢は 68 [51 ~ 78] 歳, 女性が 12 例であった (Table 1)。WFNS grade IV, V の重症例が 7 例 (54%) で, 全例にコイル塞栓術を行った。全例 Fisher group 3 で, 脳内血腫を伴う症例は 1 例であった。抜管は多くの症例で術翌日に行った (Post-Operative day 1 [1 ~ 1.25])。1例のみ人工呼吸器を装着し

Table 1 Summary of 13 cases

| | |
|--|--|
| Total number of cases | 13 |
| Number of females | 12 (92%) |
| Median age in years old [IQR] | 68 [51-78] |
| Distribution of WFNS Grade | |
| Grade I - III | 6 (46%) |
| Grade IV, V | 7 (54%) |
| Distribution of Fisher group | All cases were Group 3. (1 case with hematoma) |
| Median HU value of interpeduncular cistern [IQR] | 61 [57-65] |
| Distribution of aneurysm location | |
| IC-PC | 3 (23%) |
| A-com | 2 (15%) |
| MCA | 1 (8%) |
| VA | 3 (23%) |
| Other (PICA, BA-SCA, IC, PCA) | 1 case each (8% each) |
| Frequency of Surgical Procedure | All cases underwent coil embolization. |
| Day (median) of Clazosentan initiation [IQR] | Day 2 [2-3] |
| Number of cases with diuretic use (Furosemide) | 9 (69%) |
| Median diuretic dosage (mg) [IQR] | 10 [0-60] |
| Number of cases developed DCI | 1 (8%) |
| Number of cases with Clazosentan discontinuation due to pleural effusion | 1 (8%) |
| mRS distribution at discharge | |
| 0-2 (favorable) | 6 (46%) |
| 3-6 (poor) | 7 (54%) |

A-com: anterior communicating artery; BA-SCA: basilar artery-superior cerebral artery; DCI: delayed cerebral ischemia; HU: hounsfield unit; IC: internal carotid artery; IC-PC: IC-posterior communicating artery; IQR: interquartile range; MCA: middle cerebral artery; mRS: modified Rankin Scale; PCA: posterior cerebral artery; PICA: posterior inferior cerebellar artery; VA: vertebral artery; WFNS: World Federation of Neurosurgical Societies.

た状態で14日間管理を行った。クラゾセンタン開始日はday 2 [2~3]であった。Day 0~14までの1日ごとの水分出納は+250 [-152~+627] mLで (Fig. 1A), 9例 (69%) で利尿薬が使用されたが, その間 SVV は10.0 [8.0~12.0]%であった (Fig. 1B)。13例のうちDCIに陥ったのは1例 (8%) で, 脳内血腫を伴う右中大脳動脈瘤破裂症例であった (Fig. 2A)。Day 12に意識障害が出現し, CT

angiographyにて中大脳動脈の描出不良を認めた (Fig. 2B)。この症例の1日ごとの水分出納は+420 [+116~+691] mLで目標とする範囲内であった (Fig. 2C) が, DCI発症前日 (day 11) のSVVは16%と高値であった (Fig. 2D)。クラゾセンタン中止症例は胸水貯留による呼吸不全のためday 7にクラゾセンタンを中止した。中止となるまでSVVは連日6 [4~8] %と, 低値で推移していた。

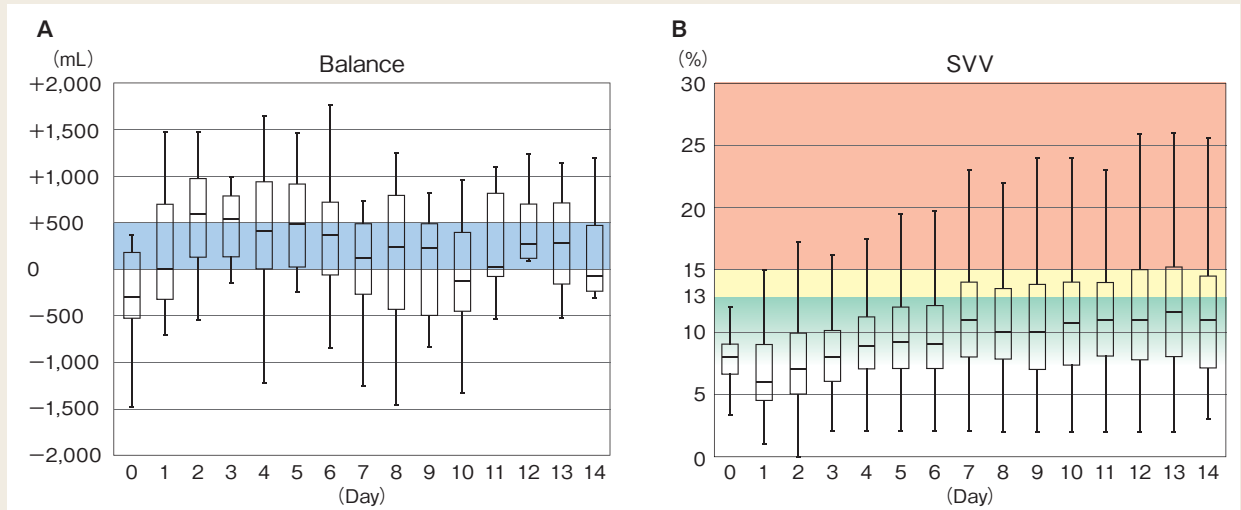


Fig. 1

Water balance and SVV in 13 cases. The daily water balance (A) and SVV (B) for all cases are presented in a box-and-whisker diagram. The blue zone indicates the target daily water balance of 0 to +500 mL. The green zone represents an SVV below 13%, the yellow zone indicates SVV between 13% and 15%, and the red zone signifies SVV greater than 15%, which is considered indicative of intravascular dehydration.

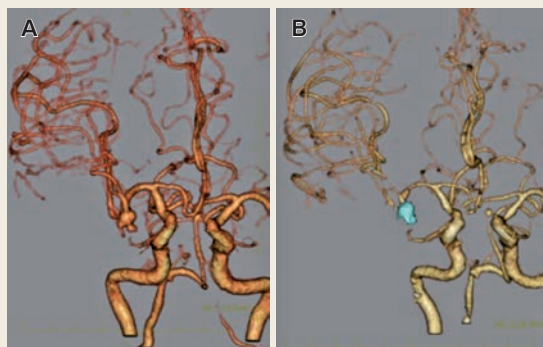
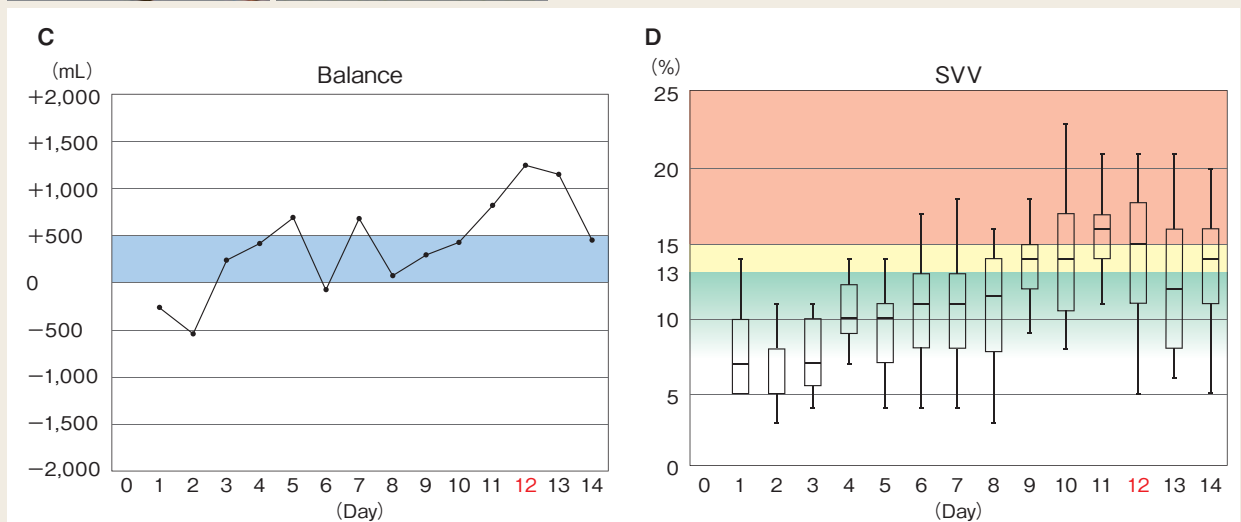


Fig. 2

The DCI case. Initial CT angiography revealed a right middle cerebral artery aneurysm with two blebs (A). On day 12, the patient lost consciousness, and subsequent CT angiography confirmed cerebral vasospasm (B). The patient's daily water balance (C) remained nearly on target. However, the stroke volume variation (SVV) demonstrated a gradual upward trend and reached 16% the day before the DCI event (D).



IV. 考 察

クラゾセタンは、2022年4月に保険収載され、使用可能となった。脳卒中治療ガイドライン2021〔改訂2023〕にも遅発性脳血管攣縮の治療として明記された⁴⁾。しかし、副作用に体液貯留があり¹⁾、胸水や肺水腫によって呼吸不全を引き起こした場合はクラゾセタンを中止せざるを得ない。一方で当科ではクラゾセタン使用時には過剰な輸液負荷を避け、利尿薬を積極的に使用するようになり、水分を“足す”管理から“引く”管理に移行した。そのため、逆に血管内脱水が危惧されたが、管理を変更後もSVVの値は至適範囲内で推移していた。DCIは1例(8%)のみで、クラゾセタン中止症例も1例(8%)のみであった。これは本邦で行われた第三相臨床試験の結果と同等の成績であった¹⁾。以上のことから適正な水分管理ができていたことが示唆される。

DCIを合併した症例では目標とする水分出納をほぼ達成していた。しかし、DCI発症前日のSVVは上昇し、血管内脱水の状態であったと考えられる。脳内血腫を伴うくも膜下出血は脳血管攣縮も起きやすいとされており⁵⁾、血管内脱水だけがDCIの原因にはならないが、契機の一つとなった可能性は十分ある。このようにSVVは継続して血管内脱水を把握することが可能であり、2023年のAHA/ASAのガイドラインでもその有用性が記されている⁶⁾。一方で、過剰輸液状態では検出が不向きとされるが⁷⁾、本症例のクラゾセタン中止症例では、連日SVVは低値で推移しており、ほかの患者と比較しても最小の値であった。SVV低値が続く場合は水分出納、体重、胸部X線画像などのほかのデータも活用し、体液

貯留の有無を判断する必要がある。つまり、SVVのモニタリングは10～15%以上の場合は血管内脱水、低値が継続する場合は水分過剰を念頭に、水分管理を見直すきっかけとして有効と考えられる。ただし、今回は後方視的解析であり、今後は前向き研究が期待される。

SVVは、フロートラックシステム以外にもPiCCOで計測が可能となる。PiCCOは、血管内脱水を評価するだけでなく、肺血管外水分量を計測できるが、動脈内カテーテルに加えて中心静脈カテーテルが必要となり、侵襲性が大きくなる。そのため重症例に使用することはあっても、全症例のモニターとしては使用しづらい。一方、フロートラックシステムは橈骨動脈カテーテルのみでモニタリング可能であり、この低侵襲性は感染リスクや患者の苦痛を抑えることにつながる。PiCCOと比較して精度は劣るものの⁸⁾、軽症から中等症を含むくも膜下出血患者に対する血管攣縮期のモニタリングにおいて、フロートラックシステムは有用と考えられる。

V. 結 語

クラゾセタン導入により、輸液量を制限し、積極的に利尿薬を使用した。SVVの値は至適範囲で推移しており、適正な水分管理ができていたと考えられた。また、DCI発生も抑制できた。フロートラックシステムによるSVVのモニタリングは、血管攣縮期の水分管理の指標、特に血管内脱水の把握に有用であり、診療の一助になると考えられた。

COI

本論文の発表に関して開示すべきCOIはありません。

文献

- 1) Endo H, et al: Effects of clazosentan on cerebral vasospasm-related morbidity and all-cause mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: two randomized phase 3 trials in Japanese patients. *J Neurosurg* 137: 1707-17, 2022
- 2) Benes J, et al: The effects of goal-directed fluid therapy based on dynamic parameters on post-surgical outcome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 18: 584, 2014
- 3) Scheeren TW, et al: Goal-directed intraoperative fluid therapy guided by stroke volume and its variation in high-risk surgical patients: a prospective randomized multicentre study. *J Clin Monit Comput* 27: 225-33, 2013
- 4) 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
- 5) Güresir E, et al: Subarachnoid hemorrhage and intracerebral hematoma: incidence, prognostic factors, and outcome. *Neurosurgery* 63: 1088-93; discussion 1093-4, 2008
- 6) Hoh BL, et al: 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 54: e314-70, 2023
- 7) Michard F: Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 103: 419-28; quiz 449-5, 2005
- 8) Slagt C, et al: Systematic review of uncalibrated arterial pressure waveform analysis to determine cardiac output and stroke volume variation. *Br J Anaesth* 112: 626-37, 2014

Clazosentan Treatment for Preventing Delayed Cerebral Ischemia Using the FloTrac System.

Naomasa MORI ¹⁾, Fumiaki OKA ¹⁾, Hideyuki ISHIHARA ¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Yamaguchi University School of Medicine

Clazosentan has been shown to have a preventive effect against delayed cerebral ischemia (DCI) following subarachnoid hemorrhage, but fluid retention is a known side effect that requires careful management. To address this, attention was focused on stroke volume variation (SVV) measured by the FloTrac system, as SVV is effective in optimizing fluid administration, with values above 15% suggesting intravascular dehydration. A retrospective analysis was conducted on fluid balance and SVV in patients who received clazosentan at our hospital. Thirteen cases were analyzed, with a median age of 68 [51-78] years; 12 were female, and 7 (54%) were severe cases with WFNS grades 4 or 5. All patients underwent coil embolization, and clazosentan was initiated on day 2 [2-3]. The median daily fluid balance was +250 [-152 to +627] mL, and diuretics were used in 9 patients (69%). During this period, the SVV remained within the optimal range at 10.0 [8.0-12.0] %, indicating that appropriate fluid management was achieved in most cases. One case (8%) of DCI occurred, where the SVV was 16% the day before onset, suggesting intravascular dehydration. SVV was considered a useful indicator for fluid management, particularly in identifying intravascular dehydration.