

動脈瘤性くも膜下出血術後のクラゾセンタン使用と水分制限が血清ナトリウム値に及ぼす影響：単施設後方視研究

安川 毅¹⁾, 西田 静香¹⁾, 三浦 亜紀子¹⁾, 前田 麻里¹⁾, 辻 千晶¹⁾, 甲斐 文崇²⁾, 島津 洋介³⁾, 半田 明³⁾

1) 操風会岡山旭東病院麻酔科 〒703-8265 岡山県岡山市中区倉田 567-1

2) 操風会岡山旭東病院リハビリテーション課

3) 操風会岡山旭東病院脳神経外科

【目的】 脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血術後のクラゾセンタン使用と水分制限による血清ナトリウム値の推移を後ろ向き観察研究にて調査した。

【方法】 2021年10月～2023年12月まで集中治療室に発症後14日間滞在した患者を対象とした。年月の古い順にクラゾセンタン未使用（未使用群）、使用群、クラゾセンタンを使用し水分出納500 mL/

day以内の水分制限（水分制限群）に分けた。

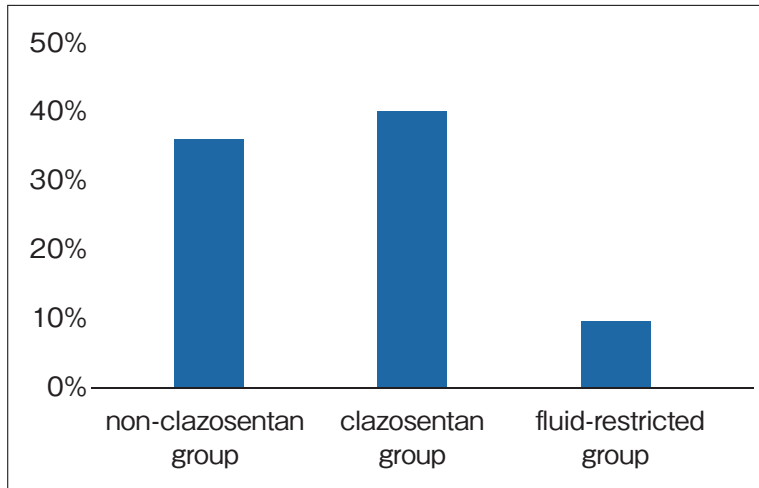
【結果】 未使用群13例、使用群12例、水分制限群12例であった。水分制限群は1日ナトリウム投与量を有意に低下させ、予後を改善させた。

【結論】 クラゾセンタンの使用と水分制限により血清ナトリウム値低下の抑制につながる可能性が示唆された。

Key Words

after aneurysmal subarachnoid hemorrhage surgery, clazosentan, fluid restriction, serum sodium levels, the modified Rankin Scale

Key Slide



(Received November 19, 2024; Accepted December 26, 2024)

I. 緒言

従来、動脈瘤性くも膜下出血術後の脳血管攣縮に対する治療は tripple H (hypertension, hemodilution, hypervolemia) 療法がよく行われていた。

しかし hemodilution と hypervolemia は無効とされ、euvoletic-induced hypertension が推奨されてきた¹⁾。

その一方で、くも膜下出血後の患者の約30%で低ナトリウム血症が診断されるとの報告がある²⁾。

エンドセリン受容体拮抗薬であるクラゾセタンナトリウム (以下、クラゾセタン) は、2022年から脳血管攣縮予防薬として本邦で使用できるようになった。脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血後に放出されるエンドセリンなどの血管収縮物質がエンドセリン受容体に作用することで、脳血管の収縮・攣縮が引き起こされると考えられており、クラゾセタンがエンドセリン A 受容体を即効性に遮断することで、脳血管攣縮作用が抑制される³⁾。

しかし、副作用として胸水、肺水腫、脳浮腫といった体液貯留の報告³⁾があるため、輸液制限が必要と考える。またクラゾセタンの使用例でナトリウムに関しての報告は少ない。

以上のことを踏まえ、クラゾセタン使用下での血清ナトリウム値の推移と、水分を制限した場合の血清ナトリウム値の推移を後ろ向き観察研究にて調査したので報告する。

II. 対象・方法

2021年10月～2023年12月までに岡山旭東病院の集中治療室にて動脈瘤性くも膜下出血発症から14日間滞在した患者を対象とした。当院では

クラゾセタン使用開始当初は厳密な水分制限はなく、体液管理はクラゾセタン使用前と同様に1日水分出納1,000 mL以内にした。副作用である胸水、肺水腫、脳浮腫といった体液貯留の報告³⁾を念頭に置き、2023年6月から1日水分出納500 mL以内の水分制限を施行した。動脈瘤性くも膜下出血術後のクラゾセタン未使用群 (以下、未使用群) は2021年10月～2022年6月までの群で、中心静脈圧 (CVP) を朝夕測定し CVP 高値 (10 mmHg ≤) もしくは1日水分出納1,000 mL以上の場合にフロセミド10 mgを1回/日静脈内投与した。2022年6月～2023年5月までのクラゾセタン使用群 (以下、使用群) は未使用群と同様の水分管理をした。

2023年6月～2023年12月までは、体液貯留を避けるため、クラゾセタン使用下で水分出納500 mL/day以内の水分制限を行った群 (以下、水分制限群) は、下記4項目のいずれかに当てはまる場合にフロセミド10 mgを適宜静脈内投与した。

- 1) CVP 朝夕測定し CVP 高値 (10 mmHg ≤)
- 2) 1日水分量 (輸液を含む) が
体重×30 mL/kg を超える場合
- 3) 1日水分出納 500 mL 以上
- 4) 3日ごとの体重測定で増加の場合

以上の未使用群、使用群、水分制限群の3群において年齢、Fisher分類、World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) 分類、退院時 modified Rankin Scale (mRS) スコア、1日平均水分量 (輸液量+飲水量)、1日平均排出量 (尿量+ドレーン排液量)、症候性血管攣縮発症数、水頭症発症数、1日ナトリウム投与量、1日平均血清ナトリウム値などを測定した。1日平均水分量 (輸液量+飲水量)、1日平均排出量 (尿量+

ドレーン排液量), 1日ナトリウム投与量, 1日平均血清ナトリウム値は各症例の発症14日目まで毎日計測しすべての平均値を算出した. 術後の輸液は原則的に維持輸液を使用した. 1日ナトリウム投与量は食事と輸液の両方のナトリウム含量を抽出した. 低ナトリウム血症 (135 mEq/L 未満) 時にフルドロコルチゾン酢酸エステル (0.1 mg/day) を投与し, また生理食塩液 500 mL や 10% 塩化ナトリウムを負荷した.

使用群と水分制限群では, くも膜下出血術後1日目から発症14日目までクラゾセタン 10 mg/h を静脈内投与した.

発症から14日目までクラゾセタンを途中で中止した症例は除外した.

統計解析では, 未使用群, 使用群, 水分制限群の3群に分類して比較した. カテゴリー変数については, フィッシャーの正確検定, 正規分布している連続変数は一元配置分散分析を行った. 有意差を認めた場合には, Tukey 法を用いて多重比較法を行った. 正規分布しない変数は Kruskal-Wallis 検定を適用し, 有意差を認めた場合には Holm の多重比較を行った. 統計解析用ソフトウェアは EZR ver. 1.27 を使用し, 有意確率は $p = 0.05$ とした⁴⁾.

本研究は, 岡山旭東病院研究倫理委員会の承認を受けて実施した (承認番号: KyoIR_2024002).

III. 結果

全対象患者は41例で, 全例に全身麻酔下でクリッピングもしくはコイリングを施行した. 41例中除外例は4例で, 治療後に死亡した例が3例, 動脈瘤性くも膜下出血発症1カ月後の入院症例が1例であったため, 対象患者は37例であった.

1. 患者背景

対象患者37例のうち, 男性は6例 (16%), 女性は31例 (84%), 平均年齢は 61 ± 13 歳であった. 対象患者37例の内訳は未使用群13例, 使用群12例, 水分制限群12例であった. 性別, 年齢, Fisher 分類, WFNS 分類, 手術別, 症候性血管攣縮発症頻度, 水頭症発症頻度, 入院期間 (未使用群 40 ± 29 日, 使用群 34 ± 11 日, 水分制限群 35 ± 18 日), 集中治療室滞在期間 (未使用群 14 ± 3 日, 使用群 15 ± 2 日, 水分制限群 16 ± 1 日), 術後人工呼吸管理期間 (未使用群 3.3 ± 5.3 日, 使用群 1.4 ± 0.9 日, 水分制限群 1.1 ± 0.3 日) のいずれにおいても, 3群間に有意差は認められなかった.

しかし, 退院時 mRS スコアでは Kruskal-Wallis 検定で3群間に有意差を認めた ($p = 0.041$) ため Holm の多重比較を行ったところ, 未使用群と使用群間, 使用群と水分制限群間では有意差を認めなかったが, 未使用群と水分制限群間では有意差を認めた ($p = 0.045$) (Table 1).

2. 水分量, 排出量, 使用薬剤, 合併症など

水分量 (輸液量 + 飲水量), 排出量 (尿量 + ドレーン排液量) とともに水分制限群はほかの2群に比べ有意差を認めた (1日水分量: 未使用群 $3,472 \pm 666$ mL, 使用群 $3,481 \pm 550$ mL, 水分制限群 $1,935 \pm 608$ mL, $p < 0.001$. 1日排出量: 未使用群 $3,122 \pm 1,034$ mL, 使用群 $3,114 \pm 853$ mL, 水分制限群 $2,248 \pm 848$ mL, $p < 0.001$). 未使用群と使用群の間に有意差は認めなかった. 利尿薬の使用は未使用群13例中3例 (フロセミド 10 mg を1日間), そのうち1例は術前から慢性肝炎の既往で胸水腹水が出現し腎機能低下も認めたためフロセミド 100 mg 静脈内投与を1日間使用した.

Table 1 Patient characteristics

Variable	non-clazosentan group (13)	clazosentan group (12)	fluid-restricted group (12)	P value
Sex				
male	2 (15)	3 (25)	1 (8)	0.66
female	11 (85)	9 (75)	11 (92)	0.66
Age, years	65.7 ± 12.7	56.8 ± 10.8	60.1 ± 13.2	0.24
Fisher CT	2 [2,3]	3 [3,3]	3 [3,3]	0.44
WFNS	1 [1,1]	1.5 [1,2]	1 [1,2]	0.54
Surgery				
clipping	3 (23)	6 (50)	5 (42)	0.31
coiling	10 (77)	6 (50)	7 (58)	0.31
Symptomatic vasospasm	1 (7.7)	0 (0)	1 (7.7)	1
Hydrocephalus	4 (31)	2 (17)	1 (7.7)	0.45
mRS at discharge	1 [1,4]	0 [0,3]	0 [0,1]	0.041
Fluid volume (infusion + drinking water) (mL/day)	3,472 ± 666	3,481 ± 550	1,935 ± 608	< 0.001
Discharge (urine + drainage volume) (mL/day)	3,122 ± 1034	3,114 ± 853	2,248 ± 848	< 0.001
Average serum sodium level (mEq/L /day)	135.3 ± 5.0	135.0 ± 5.2	137.1 ± 9.8	0.015
Sodium dosage (g/day)	14.2 ± 4.2	16.6 ± 4.6	11.1 ± 4.1	< 0.001

Data are presented as n (%), median [interquartile range] or average ± standard deviation. WFNS : World Federation of Neurosurgical Societies. mRS : modified Rankin Scale. CT : computed tomography.

使用群では1例が1日間の使用，水分制限群で4例（1日間が2例，3日間が2例）にフロセミド（10 mg/day）を使用した。血管攣縮予防としてファスジル塩酸塩水和物の投与は未使用群で12例，使用群で6例，水分制限群で1例であり，オザグレルナトリウムの投与は未使用群で11例，使用群で4例，水分制限群で2例であった。フルドロコルチゾン酢酸エステル（0.1 mg/day）を5～13日間使用した例は未使用群では10例，使用群では12例，水分制限群で3例であった。濃グリセリンを使用した例は未使用群2例，使用群で4例，水分制限群で1例であった。尿量過多のた

めバソプレシンを使用した例は，未使用群で2例，使用群・水分制限群では使用しなかった。

経過中，肺水腫症例や血圧低下症例はなく，たこつぼ心筋症にてカテコラミン使用例が使用群に1例，腎機能障害は未使用群に1例であった。

3. 血清ナトリウム値の推移

術後14日目までの平均血清ナトリウム値は未使用群で135.3 ± 5.0 mEq/L，使用群で135.0 ± 5.2 mEq/L，水分制限群で137.1 ± 9.8 mEq/Lであった。水分制限群ではほかの2群に比べ有意に高かった（p = 0.015）。未使用群と使用群の間に有意差は認めなかった（Table 1）。低ナトリウム血

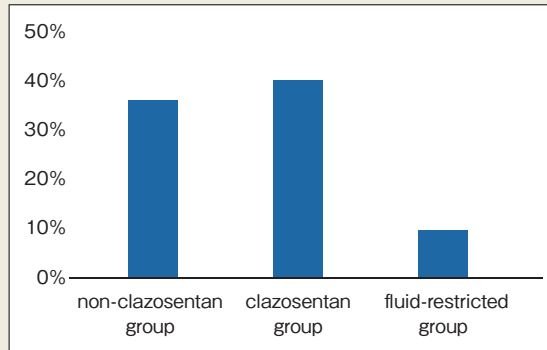


Fig. 1 Rate of Hyponatremia

症の割合は未使用群で36%，使用群で40%，水分制限群で9.7%であった (Fig. 1). 血清ナトリウム値の変化を反復測定分散分析した結果，3群間と時系列には有意差があり ($p < 0.05$)，交互作用では有意差は認められなかった (Fig. 2).

1日ナトリウム投与量は，未使用群では 14.2 ± 4.2 g/day，使用群では 16.6 ± 4.6 g/day で，使用群にて有意に増加した ($p < 0.001$). 水分制限群では 11.1 ± 4.1 g/day で，未使用群，使用群の2群に比べ有意に減少していた ($p < 0.001$) (Table 1).

IV. 考 察

本研究でのクラゾセンタンの使用と水分制限により血清ナトリウム値の上昇につながる可能性が示唆された。未使用群と使用群で血清ナトリウム値に有意差を認めなかったことと水分制限群において血清ナトリウム値低下を抑制できたことから，本研究での低ナトリウム血症はくも膜下出血の hypervolemia による水分管理が影響したものと考えた。

くも膜下出血後の低ナトリウム血症について鈴木らは中枢性塩類喪失症候群，抗利尿ホルモン分泌異常症候群が原因であると報告し，「中枢性塩類喪失症候群は体内水分とナトリウムを排出し，体重減

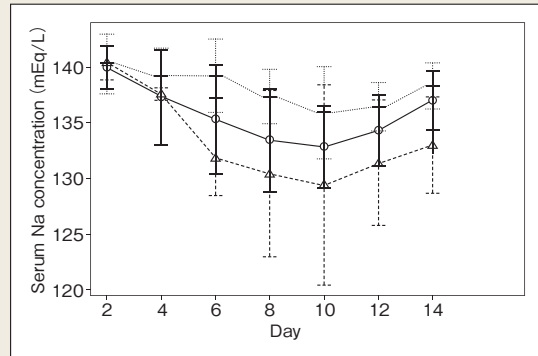


Fig. 2 Change in serum sodium concentration

○ : non-clazosentan group.

△ : clazosentan group.

+ : fluid-restricted group.

Univariate Type III Repeated-Measures ANOVA Assuming Sphericity and Huynh-Feldt Corrections for Departure from Sphericity.

少と脱水を伴う」と述べている^{5, 6}。また「抗利尿ホルモン分泌異常症候群では抗利尿ホルモンの過剰分泌により水分の体内貯留および循環血液量の増加が生じ希釈性に低ナトリウム血症になる^{5, 6}」と指摘している。ナトリウム利尿ペプチドの血漿濃度増加も原因とされ²⁾，そして低ナトリウム血症が症候性血管攣縮発症の危険因子であり²⁾，血清ナトリウムレベルの減少が症候性血管攣縮発症予測に役立つ可能性を指摘した報告もある⁷⁾。

脳卒中ガイドライン 2021〔改訂 2023〕でもくも膜下出血後遅発性脳血管攣縮の治療にクラゾセンタンは推奨度 B，エビデンスレベル中と記載されている⁸⁾。

本研究における症候性血管攣縮発症頻度，水頭症発症頻度に3群間で有意差は認められなかったが，退院時 mRS スコアは水分制限群が未使用群に比べ有意に改善した。2012年に当院で動脈瘤性くも膜下出血クリッピング術後の症候性血管攣縮発症頻度を調査した際には，33症例中9症例で症候性血管攣縮を発症し，27%の頻度であった。

本研究での治療方法の違いや各群の症例数が少なかったことが有意差を認めなかった理由と考えた。藤本らは、クラゾセタンはくも膜下出血患者の退院時 mRS スコアを含め予後改善が期待できる治療薬だと考えられたと述べた。しかし、その報告は国内特定使用成績調査の中間報告で、体液貯留（胸水、肺水腫、脳浮腫）に該当する副作用は、20.25%（354/1,748 例）に認められ、重篤な副作用が認められた患者は7.55%（132/1,748 例）との報告で、クラゾセタンの安全性および有効性についてはさらなる調査が必要と考える⁹⁾。

エンドセリンは、血管を収縮させる物質で、くも膜下出血後の脳血管攣縮や腎臓の機能に関与している。エンドセリン A 受容体は、主に血管や腎臓の糸球体で優位に発現し、血圧や腎機能に影響している。エンドセリン B 受容体は、腎臓の髄質に多く存在し、水やナトリウムの排泄（利尿）に関与している^{10, 11)}。両者は糸球体傍装置においてレニン分泌を抑制する¹²⁾。またエンドセリン B 受容体刺激は水・ナトリウム利尿を誘導する¹³⁾。クラゾセタンはエンドセリン A 受容体を強く抑える薬で、エンドセリン B 受容体にも影響を与える可能性がある^{3, 11)}。クラゾセタンの使用によってナトリウム利尿が低下する可能性があるが、本研究ではナトリウム排泄の測定は行われていないので言及できない。

従来、動脈瘤性くも膜下出血術後の脳血管攣縮に対する治療は tripple H 療法がよく行われていたため、くも膜下出血の周術期に大量の輸液負荷を施行する傾向にあった。しかし、クラゾセタン使用例では胸水、肺水腫、脳浮腫といった体液貯留の副作用が報告されているため³⁾ hypervolemia にならないような輸液管理が必要で、CVP 測定、

水分出納（In/Out バランス）、体重測定、超音波検査、呼吸状態の観察、画像診断、血液検査（ナトリウム値、ヘモグロビン値、脳性ナトリウム利尿ペプチドなど）の施行で複合的に見て判断すべきである。

水分制限に関して、Shikata らは動脈瘤性くも膜下出血術後、ファスジル塩酸塩水和物とオザゲレルナトリウム投与 55 例を対象とし tripple H 療法施行群（輸液負荷に乳酸リンゲル液、低ナトリウム血症時に塩化ナトリウム注 10% の負荷）33 例と適切な水分量（維持液）と塩化ナトリウムを経口投与した群 22 例とを比較した研究で、適切な水分量（維持液）と塩化ナトリウムを経口投与した群は tripple H 療法施行群に比してナトリウム負荷が有意に減少し、水頭症発症率と退院時 mRS スコアを改善したと報告した¹⁴⁾。クラゾセタン使用下での本研究は症候性血管攣縮と水頭症の発症率には有意差を認めなかったが、Shikata らの報告と同様にナトリウム値と退院時 mRS スコアを改善させた。

また Akamatsu らは、動脈瘤性くも膜下出血術後にループ利尿薬を併用するクラゾセタン療法は血管攣縮予防と肺水腫や低ナトリウム血症などの有害事象の予防に有効であったと報告しており、クラゾセタンと利尿薬による体液バランスの適切な管理の有用性が示唆されたが、退院時 mRS スコアの有意差は認めなかった¹⁵⁾。本研究では退院時 mRS スコアが有意に改善したが、症候性血管攣縮と水頭症の発症率に有意差がなかったため、なぜ退院時 mRS スコアが有意に改善したかは明らかではない。

クラゾセタンが生理食塩液を溶媒として使用した影響で、使用群は未使用群に比べ 1 日ナトリ

ウム投与量が有意に増加していたが、水分制限群では未使用群、使用群に比べ1日ナトリウム投与量が有意に低下し、血清ナトリウム値は経過中も有意に上昇する傾向にあった。また低ナトリウム血症の割合は水分制限群で低値であった。このことによって、クラゾセンタンの使用と水分制限が血清ナトリウム値低下の抑制につながる可能性が示唆された。

しかし、レニン分泌、尿中ナトリウム排泄量測定はしていなかったこと、WFNS分類2～4の患者が少なく、軽症群を主に対象とした検討であること、単施設研究でサンプルサイズが小さく、患者背景などの交絡因子を調査した比較ができていないことが今回の研究の制限事項である。

V. 結 語

動脈瘤性くも膜下出血術後、クラゾセンタンの使用と水分制限により血清ナトリウム値低下の抑制につながる可能性が示唆された。

利益相反開示

本稿のすべての著者には開示すべきCOIはありません。

謝辞

We would like to thank Editage (www.editage.jp) for English language editing.

文献

- 1) 鈴木秀謙 ほか：くも膜下出血後の遅発性虚血性脳障害をめぐる新展開。脳外誌 24：232-8, 2015
- 2) Aleksandrowicz M, Kozniowska E: Hyponatremia as a risk factor for microvascular spasm following subarachnoid hemorrhage. Exp Neurol 355: 114126, 2022
- 3) 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 (ピヴラツツ (R) 点滴静注液150mg) の薬理学的特性及び臨床試験成績。日薬理誌 157：464-73, 2022
- 4) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplant 48: 452-8, 2013
- 5) 鈴木秀謙：IV. 周期管理1. くも膜下出血。254-60 (富永悌二監, 井川房夫 ほか編：脳卒中の外科～エキスパートを目指すたちへ。メジカルビュー社, 東京, 2020)
- 6) 鈴木秀謙 ほか：くも膜下出血の治療—現状と展望—。脳外誌 31：513-20, 2022
- 7) Uozumi Y, et al: Decreased serum sodium levels predict symptomatic vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage. J Clin Neurosci 46: 118-23, 2017
- 8) IV くも膜下出血。7-1遅発性脳血管攣縮の治療。171-3 (日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会編：脳卒中治療ガイドライン2021 [改訂2023]。協和企画, 東京, 2023)
- 9) 藤本 昇 ほか：ピヴラツツ®点滴静注液150mg(一般名:クラゾセンタンナトリウム)の脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の患者に対する安全性と有効性：国内特定使用成績調査中間報告。診療と新薬 61：359-77, 2024
- 10) Davenport AP, et al: Endothelin. Pharmacol Rev 68: 357-418, 2016
- 11) 中山和彦：(第5章)期待される薬剤 慢性腎臓病 腎疾患に対するエンドセリン受容体拮抗薬。腎と透析 91：794-800, 2021
- 12) 中山和彦, 江本憲昭：エンドセリン受容体拮抗薬の臨床応用から今後の課題。心臓 45：1503-11, 2013
- 13) 中山和彦：腎疾患に対するエンドセリン受容体拮抗薬の展望。腎と透析 88：820-8, 2020
- 14) Shikata E, et al: Could clazosentan, first approved in Japan, improve neurological prognosis after subarachnoid hemorrhage in combination with modified water-electrolyte management? Brain Hemorrhages 5: 91-7, 2024
- 15) Akamatsu Y, et al: Fluid balance management with loop diuretics in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated with clazosentan: A case series. Brain Hemorrhages 5: 74-8, 2024

Effect of Clazosentan and Fluid Restriction on Sodium Levels After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Surgery: A Single-center Retrospective Study

Takeshi YASUKAWA¹⁾, Shizuka NISHIDA¹⁾, Akiko MIURA¹⁾, Mari MAEDA¹⁾, Chiaki TSUJI¹⁾, Fumitaka KAI²⁾, Yosuke SHIMAZU³⁾, Akira HANDA³⁾

1) Department of Anesthesiology, Okayama Kyokuto Hospital

2) Rehabilitation Division, Okayama Kyokuto Hospital

3) Department of Neurosurgery, Okayama Kyokuto Hospital

Purpose: Endothelin release following aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) can lead to cerebral vasospasm. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, has been available in Japan since 2022 to prevent cerebral vasospasm. Even with the use of clazosentan, decreased serum sodium levels after aSAH surgery may pose an additional challenge. We aimed to evaluate the serum sodium levels and patient status after aSAH.

Methods: This single-center retrospective observational study was conducted between October 2021 and December 2023 in patients admitted to the intensive care unit for 14 days after aSAH surgery. The study included three groups: without clazosentan, with clazosentan, or with clazosentan and fluid restriction (500 mL/day or less), termed the fluid-restricted group. Patients in the clazosentan and fluid-restricted groups received intravenous clazosentan (10 mg/h) until day 14 after the onset of subarachnoid hemorrhage.

Results: The study included 13 patients in the non-clazosentan group and 12 each in the clazosentan- and fluid-restricted groups. The mean serum sodium levels by postoperative day 14 were 135.3 ± 5.0 mEq/L in the non-clazosentan group, 135.0 ± 5.2 mEq/L in the clazosentan group, and 137.1 ± 9.8 mEq/L in the fluid-restricted group. The mean serum sodium level was significantly higher in the fluid-restricted group than in the other two groups ($p=0.015$). No significant differences were observed between the non-clazosentan and clazosentan groups. Daily sodium doses were 14.2 ± 4.2 g/day in the non-clazosentan group and 16.6 ± 4.6 g/day in the clazosentan group, with a significantly higher sodium dose in the clazosentan group ($p<0.001$). Sodium administration in the fluid-restricted group was 11.1 ± 4.1 g/day, significantly lower than that in the non-clazosentan and clazosentan groups ($p<0.001$). Clazosentan administration and fluid restriction significantly decreased the amount of added sodium chloride. No significant differences were found in the incidence of symptomatic vasospasm and hydrocephalus, but the fluid restriction group was significantly better than the non-clazosentan group on the modified Rankin Scale at discharge ($p=0.045$).

Conclusions: Our findings suggest that in cases of hyponatremia following aSAH surgery, clazosentan administration and fluid restriction may reduce sodium loading, potentially leading to decreased sodium chloride loss. Furthermore, fluid restriction may increase serum sodium levels.