

くも膜下出血後脳血管攣縮に対する

クラゾセンタンとシロスタゾールの有効性及び安全性に関する研究

- 後ろ向き観察研究 -

1. はじめに

北播磨総合医療センターでは、2022 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日のあいだに脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血に対し手術加療を受けられた患者さんを対象に研究を実施しております。内容については下記のとおりとなっております。

尚、この研究についてご質問等ございましたら、最後に記載しております[問い合わせ窓口]までご連絡ください。

2. 研究概要および利用目的

くも膜下出血は通常脳動脈瘤の破裂によって突如引き起こされる致命的疾患であり、破裂直後の死亡を免れた患者が病院搬送後に治療が可能となります。破裂脳動脈瘤に対する治療の第一段階は再出血を予防するための手術で、通常、開頭脳動脈瘤クリッピング術や血管内コイル塞栓術が行われ、治療そのものは概ね良好な手術成績が得られるようになりました。

しかしながら、くも膜下出血後発症二週間以内に約 60-70%の患者において、くも膜下腔に広がった血腫が脳の血管を攣縮させる脳血管攣縮が続発し、これによって約 30-40%の患者様が脳梗塞を発症し、意識障害や半身不随を後遺したり、中には致命的となることが依然として問題であると言われております¹。

この脳血管攣縮に対しこれまで特効薬とされる有効な治療薬はありませんでしたが、2022 年 4 月にクラゾセンタンというお薬が、この脳血管攣縮の予防薬として保険収載され使用可能となりました。これによって脳血管攣縮による脳梗塞の出現を 27.4%から 12.3%に低減でき、転帰を改善できることが報告されています²。ただ、クラゾセンタンは万能といえず、副作用から全ての患者さんに使えるわけではなく、有害事象の報告もあります。

一方で、私たちはこれまで脳梗塞再発予防薬である抗血小板薬シロスタゾールがくも膜下出血後の脳血管攣縮を予防し、転帰を改善することを報告してきました。シロスタゾールの使用によって、くも膜下出血後脳梗塞の出現を、シロスタゾール使用前では施設において 36.8%の患者に出現していましたが、シロスタゾール使用により 11.3%に有意に低減させることができました³。さらに我々以外にも、これまでもシロスタゾールによるくも膜下出血後の脳血管攣縮に対する予防効果の有効性について多数報告されています⁴⁵⁶⁷⁸。

これらを踏まえて、2022 年 4 月以降は、脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血後の脳血管攣縮予防のため、クラゾセンタンかシロスタゾール、あるいは両者が併用されている現状があります。

本研究では、くも膜下出血後の脳血管攣縮の発症予防に対し、クラゾセンタン単独使用、あるいはシロスタゾール単独使用、あるいは両者併用による有効性及び安全性を後方視的に調査するものです。

3. 研究期間

この研究は、研究機関の長による研究実施許可日から 2026 年 3 月 31 日まで行う予定です。

4. 研究に用いる情報あるいは試料の項目

患者背景と手術の実際の方法

- a) 登録日
- b) 年齢, 性別
- c) 動脈瘤部位、サイズ
- d) 患者背景因子: 高血圧、高脂血症、糖尿病、腎不全、喫煙歴
- e) 常時内服薬
- f) 手術日
- g) 手術の内容(開頭脳動脈瘤クリッピング術、血管内コイル塞栓術、その他)
- h) シロスタゾールの内服、あるいはクラゾセタン点滴静注、あるいは両者併用の治療期間

放射線学的データ

術前頭部単純 CT: くも膜下出血の分類

術前頭部 CT 血管撮影検査、あるいはカテーテル血管撮影: 破裂脳動脈瘤の部位、サイズ

術翌日頭部単純 CT 検査: 新たな頭蓋内出血、脳梗塞の出現の有無

発症 7-9 日目の頭部 CT 血管撮影検査、あるいはカテーテル血管撮影で脳血管攣縮の有無
(術前血管撮影より 34%以上の脳血管攣縮を脳血管攣縮有りとする)

発症 14-16 日目の頭部単純 CT 検査あるいは頭部 MRI 検査において脳血管攣縮によると判断される脳梗塞の出現

既存情報の利用又は提供を開始する予定日: 2023 年 12 月 01 日

5. 研究機関

代表研究機関

神戸大学医学部附属病院 脳神経外科 (研究代表者: 木村 英仁、機関長の氏名: 眞庭 謙昌)

共同研究機関

北播磨総合医療センター 脳神経外科 (研究責任者: 三宅 茂、機関長の氏名: 西村 善博)

兵庫県立はりま姫路総合医療センター 脳神経外科 (研究責任者: 相原 英夫、機関長の氏名: 木下 芳一)

公立豊岡病院 脳神経外科 (研究責任者: 中井 友昭、機関長の氏名: 三輪 聡一)

新須磨病院 脳神経外科 (研究責任者: 近藤 威、機関長の氏名: 澤田 勝寛)

甲南医療センター 脳神経外科 (研究責任者: 本岡 康彦、機関長の氏名: 具 英成)

淀川キリスト教病院 脳神経外科 研究責任者: 池田 充、機関長の氏名: 藤原 寛)

伊丹恒生脳神経外科病院脳神経外科 (研究責任者: 松本 伸治、機関長の氏名: 野田 真也)

順心病院 (研究責任者: 武田 直也、機関長の氏名: 武田 直也)

淡路医療センター (研究責任者: 阪上 義雄、機関長の氏名: 鈴木 康之)

神戸赤十字病院・兵庫県災害医療センター (研究責任者: 原 淑恵、機関長の氏名: 山下 晴央)

6. 外部への情報あるいは試料の提供・取得の方法

データの取得は、カルテより 4 項に記載した項目を、特定の関係者以外がアクセスできない状態で電子入力システムを用いて行います。

7. 個人情報の管理方法

プライバシーの保護に配慮するため、患者さんの試料や情報は直ちに識別することができないよう、対応表を作成して管理します。収集された情報や記録は、インターネットに接続していない外部記憶装置に記録し、神戸大学医学部附属病院 脳神経外科の鍵のかかる保管庫に保管します。

8. 情報あるいは試料の保存・管理責任者

この研究の保存・管理する責任者は以下のとおりです。

北播磨総合医療センター 脳神経外科 研究責任者:三宅 茂

9. 研究へのデータ提供による利益・不利益

利益・・・本研究にデータをご提供いただく事で生じる個人の利益は、特にありません。

不利益・・・カルテからのデータ収集のみであるため、特にありません。

10. 研究終了後のデータの取り扱いについて

患者さんよりご提供いただきました試料や情報は、研究期間中は神戸大学大学院医学研究科外科系講座脳神経外科学分野/神戸大学医学部附属病院 脳神経外科において厳重に保管いたします。ご提供いただいた試料や情報が今後の医学の発展に伴って、他の病気の診断や治療に新たな重要な情報をもたらす可能性があり、将来そのような研究に使用することがあるため、研究終了後も引き続き神戸大学大学院医学研究科外科系講座脳神経外科学分野/神戸大学医学部附属病院 脳神経外科で厳重に保管させていただきます。(保管期間は最長で 10 年間です。)

なお、保存した試料や情報を用いて新たな研究を行う際は、医学倫理委員会の承認を得た後、情報公開文書を作成し、以下のウェブサイト公開する予定です。

・ホームページアドレス: <https://www.hosp.kobe-u.ac.jp/soudan/research.html>

ただし、患者さんが本研究に関するデータ使用の取り止めを申出された場合には、申出の時点で本研究に関わる情報は復元不可能な状態で破棄(データの削除、印刷物はシュレッダー等で処理)いたします。

11. 研究成果の公表について

研究成果が学術目的のために論文や学会で公表されることがありますが、その場合には、患者さんを特定できる情報は利用しません。

12. 研究へのデータ使用の取り止めについて

いつでも可能です。取りやめを希望されたからといって、何ら不利益を受けることはありませんので、データを本研究に用いられたくない場合には、下記の[問い合わせ窓口]までご連絡ください。取り止めを希望されたとき、それ以降、患者さんのデータを本研究に用いることはありません。しかしながら、取り止めを希望されたときにすでにデータがコード化されていたり、研究成果が論文などで公表されていた場合には、患者さんのデータを廃棄できない場合もあります。

13. 研究に関する利益相反について

本研究の研究者はこの研究に関連して開示すべき利益相反(COI)関係になる企業などはございません。

臨床試験における、利益相反(COI(シーオーアイ): Conflict of Interest)とは「主に経済的な利害関係によって公正かつ適正な判断が歪められてしまうこと、または、歪められているのではないか

と疑われかねない事態」のことを指します。具体的には、製薬企業や医療機器メーカーから研究者へ提供される謝金や研究費、株式、サービス、知的所有権等がこれに当たります。このような経済的活動が、臨床試験の結果を特定の企業や個人にとって有利な方向に歪曲させる可能性を判断する必要がある、そのために利害関係を管理することが定められています。

14. 問い合わせ窓口

この研究についてのご質問だけでなく、ご自身のデータが本研究に用いられているかどうかをお知りになりたい場合や、ご自身のデータの使用を望まれない場合など、この研究に関することは、どうぞ下記の窓口までお問い合わせ下さい。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先:

機関名:北播磨総合医療センター

担当者:脳神経外科 三宅 茂

住所:兵庫県小野市市場町 926-250

電話:0794-88-8800

受付時間:午前 9 時~午後 5 時

参考文献:

1. Keyrouz SG, Diringer MN. Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*. 2007;11(4).
2. Endo H, Hagihara Y, Kimura N, 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*. April 2022:1-11.
3. Kimura H, Okamura Y, Chiba Y, et al. Cilostazol administration with combination enteral and parenteral nutrition therapy remarkably improves outcome after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2015;120:147-152.
4. Senbokuya N, Kinouchi H, Kanemaru K, et al. Effects of cilostazol on cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a multicenter prospective, randomized, open-label blinded end point trial. *J Neurosurg*. 2012;118(1):121-30.
5. Yoshimoto T, Shirasaka T, Fujimoto S, et al. Cilostazol may prevent cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2009;49(6):235-40; discussion 240-1.
6. Suzuki S, Sayama T, Nakamura T, et al. Cilostazol improves outcome after subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(1):89-93.
7. Matsuda N, Naraoka M, Ohkuma H, et al. Effect of Cilostazol on Cerebral Vasospasm and Outcome in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(1-2):97-105.
8. Shan T, Zhang T, Qian W, et al. Effectiveness and feasibility of cilostazol in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2020;267(6):1577-1584.