

〈特集:脳血管攣縮の病態と治療〉

クモ膜下出血後脳血管攣縮に対する Ca拮抗薬の効果

東京大学 脳神経外科 山川 健太*
佐々木 富男

はじめに

クモ膜下出血 (SAH) 後脳血管攣縮による脳虚血は SAH 患者の生命、機能予後を左右する重大な問題である。最近脳血管攣縮の病態に即した治療が予防的に実施される様になり、徐々に治療成績は向上しているが、脳血管攣縮を予防あるいは寛解させ得る確実な治療法は確立されていない。

現在試みられている治療法はクモ膜下血腫除去、脳血管の収縮を防止し拡張を図る方法、脳血管攣縮によってもたらされる脳虚血に対処する方法、脳保護物質により脳梗塞を予防する方法に大別されるが¹⁾、その中で大きな期待が Ca 拮抗薬に寄せられている。本稿では脳血管攣縮治療薬としての Ca 拮抗薬の効果について、動物実験、臨床試験の報告を概説し、あわせて我々が行った犬自家血 2 回注入モデルにおける、nicardipine 大量投与の実験結果を報告する。

1. 脳血管攣縮治療薬としての効果

① 動物実験

脳血管攣縮の治療薬としての Ca 拮抗薬の有効性を最初に報告したのは、Allen & Bahr (1979)²⁾である。彼らはイヌを使用し nifedipine (1 mg/kg) の舌下により、SAH 作製直後の acute spasm と 2 日後の chronic spasm が寛解すること、又 nifedipine の前投与により acute spasm が予防されることを血管写で確認した。既に1975

年、半田ら³⁾はネコの脳底動脈に新鮮血をふりかけて5分後に作製された脳血管攣縮が YC-93 (nicardipine) の局所投与により寛解されるのを顕微鏡で観察し報告しているが、残念ながらこの時点では YC-93 の Ca 拮抗作用は明確には把握されていなかった。その後 nimodipine⁵⁾⁶⁾ や nifedipine⁷⁾, diltiazem⁴⁾, HA 1077⁹⁾ などの Ca 拮抗薬が脳血管攣縮の寛解に有効であったとする動物実験での報告は多い。投与方法は舌下あるいは経口投与、髄腔内投与、動注、静注といろいろ行われているが、血管攣縮の寛解に有効であったとする報告は髄腔内投与や動注が行われているものが多く、使用動物はイヌが多い。高木ら⁴⁾は (1983) イヌで diltiazem の椎骨動脈への動注による血管攣縮寛解効果を報告している。Voldby (1984)⁵⁾ は nimodipine (100 μg) をイヌの側脳室内に注入、血管攣縮の寛解を確認、又この投与量では血圧と頭蓋内圧に変化がなかったことを報告している。Gioia⁶⁾ は (1985) nimodipine (10⁻³M 濃度) の髄腔内投与により、犬大槽自家血注入により作製された血管攣縮の寛解効果を認めしたが、舌下投与 (0.28 mg~0.58 mg/kg)、あるいは静注 (0.1mg/kg) では寛解効果を認めなかったとし髄腔内投与を推奨している。

これらカルシウム拮抗薬による脳血管攣縮寛解効果が報告される一方、その効果を疑問視する報告も見られている。Varsos ら⁷⁾は (1983) 強度の攣縮が作製出来る犬大槽自家血 2 回注入モデルでは Day 5 に nifedipine (1 mg/kg) を静注しても血管攣縮が寛解されなかったと

報告、又 Espinossa ら⁸⁾は (1984) ヒトの SAH に近似しているとされるサル SAH モデルでは nimodipine 1 mg/kg の 8 時間毎投与により血管写上脳血管攣縮が予防されなかったと報告している。

これまでの動物実験では Ca 拮抗剤の静注による、脳血管攣縮寛解効果の報告は以外と少ない。Shibuya ら⁹⁾ (1988) は犬大槽自家血 2 回注入モデルにおいて、Day 7 に細胞内カルシウム拮抗剤である HA 1077 (0.3~3 mg/kg) の静注を行い、濃度に相関する血管拡張効果を認めた。Flamm ら¹⁰⁾は (1988) 臨床試験で nicardipine の dose - escalation study を行い、nicardipine 0.15mg/kg/hr の大量投与群で神経脱落症状の出現のみならず血管写での血管攣縮も抑制されたことを報告し注目されている。そこで最近、我々は犬大槽自家血 2 回注入モデルにおいて、nicardipine (0.15mg/kg/hr) の毎日 2 時間、点滴静注を行い、血管攣縮の予防効果を検討するとともに、非治療犬の Day 0 (SAH 作製前) Day 2、Day 7 における血管拡張効果を血管撮影で検討した。その結果、非治療群では Day 7 に脳底動脈径は 41.4% に縮小したのに対し治療群では 71.8% と有意に血管径の縮小を抑制した (Fig. 1)。Day 0、Day 2、Day

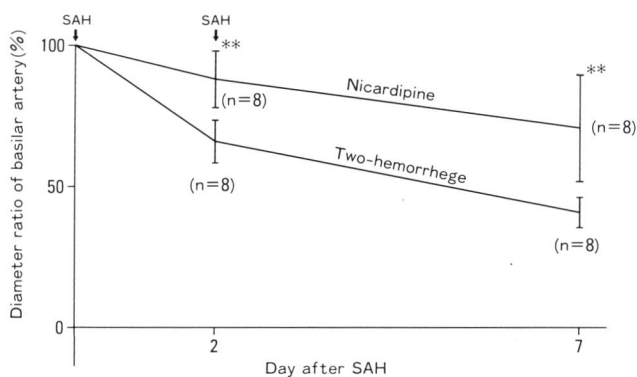


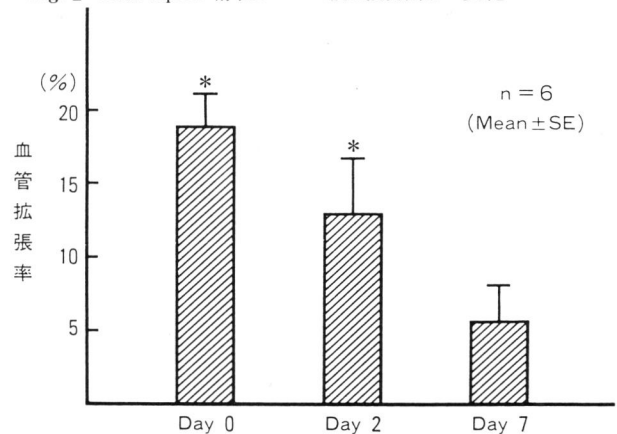
Fig. 1 犬大槽自家血 2 回注入モデルでの脳底動脈径の変化
血管写は Day 0、Day 2、Day 7 に施行、nicardipine 投与群で有意に血管径の縮小は抑制された。
* * = P < 0.01

7 に nicardipine を点滴静注した時の血管径の拡張は Day 0 が 18.8%、Day 2 が 13.0%、Day 7 が 5.4% であった。(Fig. 2 A、B) 従い nicardipine の大量投与は実験的にも脳血管攣縮の出現を抑制しているが、血管攣縮が強度となった Day 7 においては血管攣縮の寛解効果はあまり期待出来ないと考えられた。

前述したように動物実験における Ca 拮抗薬の脳血管攣縮治療薬としての効果は、これまで主に血管写上の血管攣縮寛解効果より検討されてきており、脳血流増加作用の面からは十分に検討されていない。Kazda ら¹¹⁾は、(1983) イヌを用い nimodipine (0.3mg/kg) の舌下投与により脳血流量は 25% 増加したと報告、又 Germano ら¹²⁾は (1987) ラットの 1 側中大脳動脈閉塞において、nimodipine 2 μg/kg/min の 10 分間静注により梗塞塞や神経学的欠損症状の出現が抑制されること、又これは病理学的所見から nimodipine の神経細胞死抑制や脳血流増加作用にもとづくものであることを指摘している。

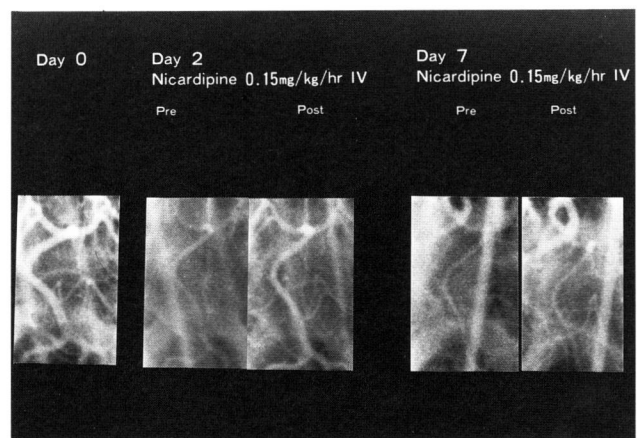
我々の実験では犬大槽自家血 2 回注入モデルの Day 7 に nicardipine を点滴静注 (0.15mg/kg/hr) すると、

Fig. 2 nicardipine 静注による脳底動脈径の変化



A Day 0 (SAH作製前)、Day 2 は nicardipine 静注により有意な血管拡張効果が認められたが、Day 7 には有意な血管拡張効果は認められなかった。

* = P < 0.05



B 血管写上 Day 2 は顕著な脳底動脈径の拡張をみる
が Day 7 には、ごく軽度の拡張しか見られない。

30分後平均血圧は14.2mmHg 下降したが、脳皮質血流量は28.8%の増加を示し、上矢状洞圧は23.3mmH₂Oの上昇を示した。(Fig. 3)。上矢状洞圧の上昇は脳血流量増加に相関しており、脳血管が拡張し、脳血液量が増大したためと考えられる。この脳血流増加作用には心拍出量、冠動脈の血流増加が関与するとの報告¹³⁾もある。そこでイヌの開胸手術を行い、大動脈起始部において電磁流量

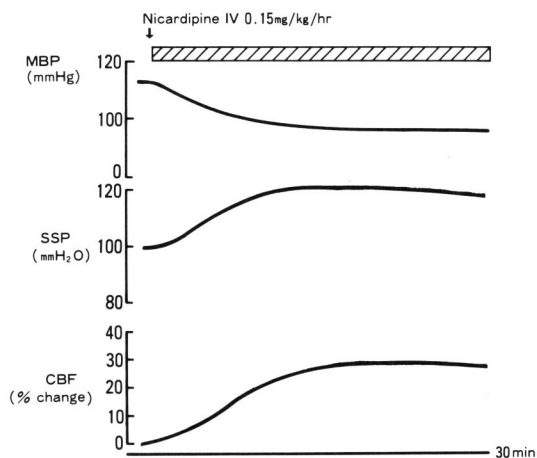


Fig. 3 nicardipine 静注後の脳血流量 (CBF) 平均血圧 (MBP) 上矢静洞圧 (SSP) の変化
クモ膜下出血イヌ (Day 7) に nicardipine を0.15mg/kg/hr で静注すると、MBP の低下にもかかわらず CBF の増加が認められた。

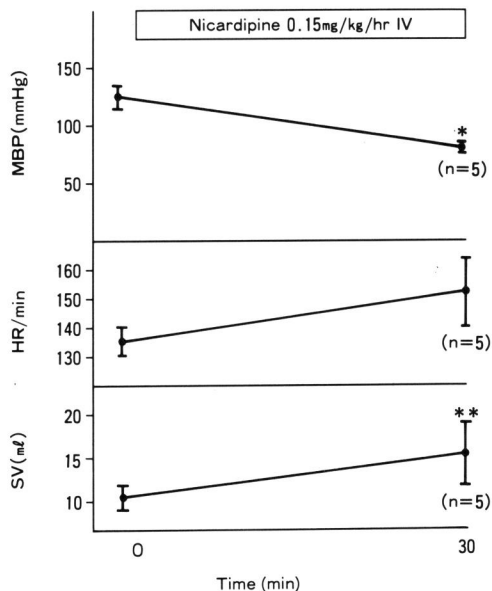


Fig. 4 nicardipine 静注の心拍出量に及ぼす効果
MBP : mean blood pressure
HR : heart rate
SV : stroke volume
* = P < 0.05 ** = P < 0.01

計プローブを装着し心拍出量を測定、血圧、心拍数も同時に測定した。その結果、nicardipine (0.15mg/kg/hr) の点滴静注により30分後に血圧は128mmHg から80mmHg に低下、心拍数は135/min から151/min に増加、心拍出量は1436ml/min から2312ml/min と61%増加し心拍出量を心拍数で割った stroke volume は10.7ml から15.4ml に有意に増加、その増加率は44.2%であった (Fig. 4)。この実験からnicardipine 投与による脳血流増加は心拍出量増加も重大因子と考えられた。

最近脳血管攣縮の治療薬としてステロイドの大量投与も臨床的に有用性が認められている。我々は methylprednisolone の大量投与に関しても、犬大槽自家血2回注入モデルで検討している。methylprednisolone 10mg/kg の12時間毎の静注により、脳底動脈径は Day 7 に70.4%と nicardipine 治療群と同様有意に脳底動脈径の縮小を抑制した (Fig. 5)。さらに Fig. 6に見られる様に

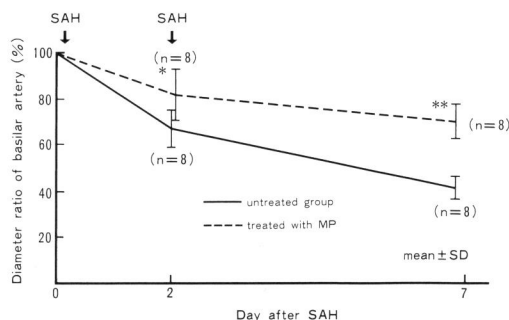


Fig. 5 犬大槽自家血2回注入モデルでの脳底動脈径の変化
MP(メチルプレドニゾロン)投与群で脳底動脈径の縮小は有意に抑制された。
* = P < 0.05 ** = P < 0.01

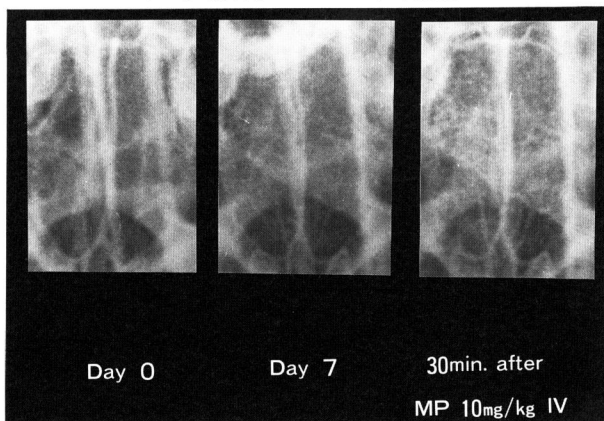


Fig. 6 methylprednisolone 静注による脳底動脈径の変化
クモ膜下出血イヌ (Day 7) に methylprednisolone 10mg/kg を静注したところ、30分後に脳底動脈の中程度の拡張がみられた。

Day 7 に methylprednisolone を投与すると血管写上脳底動脈径の拡張が観察された。methylprednisolone の血管写における血管拡張能は血管張力試験で血管収縮物質である KCl、prostaglandin $F_2\alpha$ 、セロトニンによる血管収縮を抑制したことから、非特異的な血管弛緩作用によることを確認している。しかしながら Day 7 に methylprednisolone を投与すると血圧の低下にかかわらず、脳皮質血流量はほとんど変化が見られなかった (Fig. 7)。この事から nicardipine, methylprednisolone の両薬剤に血管拡張能が認められるが、脳皮質血流増加作用に関しては nicardipine に強い効果が期待できると考えられる。nicardipine 大量投与によっても脳血管攣縮が強度に出現した時点では、血管写上、血管攣縮の寛解効果が少なくなる事は、Ca拮抗薬がクモ膜下腔の太い動脈より $70\mu\text{m}$ 以下の脳軟膜動脈を著明に拡張させることが、脳皮質血流増加に関与すると¹⁴⁾¹⁵⁾する作用機序を示唆するものと思われる。又この脳血流増加作用により、脳血管攣縮によってもたらされる、神経脱落症状の発生を抑制する可能性がある。

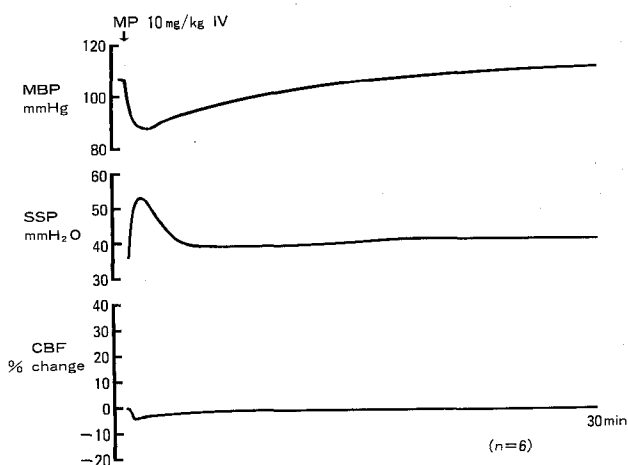


Fig. 7 methylprednisolone 静注の脳血流量 (CBF)、平均血圧 (MBP)、上矢静洞圧 (SSP) に及ぼす効果
methylprednisolone (10mg/kg) 静注により血圧は投与後1分以内に17.5mmHg低下したが徐々に上昇30分後にはほぼ投与前値に回復した。脳血流量は methylprednisolone 投与直後に血圧に相関してわずかに減少する傾向を示したが有意の変化は認められなかった。

② 臨床試験

Allen ら¹⁶⁾は動物実験の結果をふまえて nimodipine に

よる共同臨床試験を行い1983年にその結果を報告した。プラシボ投与群では、脳血管神経脱落症状が13.3%に発生したが、nimodipine 投与群では1.8%にしか発生しなかったという興味深いものであった。この Allen らの報告によって、世界中の研究者が Ca 拮抗薬に注目したといっても過言ではないであろう。その後 Flamm ら¹⁰⁾ (1988) が報告した nicardipine 0.15mg/kg/hr の大量静注により、脳血管写での攣縮、神経脱落症状の出現を抑制したとする報告例を除くと、ほとんどが nimodipine 投与による臨床試験の報告であり、経口投与、静注、術中局所、頸動脈内注入が行われている。血管撮影で確認される脳血管攣縮の予防ないし寛解させる効果はあまり認めないが、脳血管攣縮によって惹起される虚血性神経脱落症状は抑制されるとの報告が目立つ。手術中あるいは手術直後より投与を開始した場合に有効性が認められているとの報告が多い²⁾¹⁰⁾。Grotenhuis ら¹⁷⁾ (1984) によると脳血管攣縮の発生が認められてから nimodipine (2 mg/hr) の頸動脈注入を行ったが無効だったとし、早期投与の重要性を強調した。

2. 副作用

SAH 患者では脳血流に関する自動調節能が障害されているので、全身血圧の低下が脳血流量の低下に直結するおそれがある。したがって、全身血圧の低下がもっとも懸念されるが、動物実験で見られる様な顕著な血圧低下が臨床試験でみられる事は少ないようである。Flamm ら¹⁰⁾の nicardipine 0.15mg/kg/hr 投与は、半田ら¹⁸⁾ (1984) の投与量の30倍量にあたるものであるが、中心静脈圧を $6\text{cm} \sim 10\text{cmH}_2\text{O}$ に保てば、低血圧による重篤な合併症は起こらず、安全であると指摘している。しかしながら、動物実験では nicardipine は 1 mg/kg 投与で第2度 AV-block を起こすとされ¹⁹⁾、大量投与の場合には、心疾患の有無にも注意すべき必要があると考えられる。その他の合併症としては血小板凝集抑制²⁰⁾による出血傾向²¹⁾があり、血小板凝集能をみながら投与量、投与時期を決定していくことも重要と考えられる。他の副作用として結腸偽閉塞 (Ogilvie's syndrome) が報告²²⁾されている。最近 Hollerhage ら²³⁾は (1988) rat を使用 nimodipine $12 \sim 24\mu\text{g/kg/min}$ の15分静注により、脳血流の自動調節能が障害されること、又血圧が高い場合には blood-brain barrier が障害されるとし、脳血管攣縮の治療として Ca 拮抗薬と昇圧療法あるいは hypervolemic

therapy との併用には注意が必要であると報告している。

3. 今後の問題点

幾つかの共同臨床試験によって、脳血管攣縮によりもたらされる神経脱落症状の発生が Ca 拮抗剤の早期投与により予防され得ることが明らかにされたが、有効濃度に関する検討はまだ十分には行われていない。合併症を併発しない範囲での最大有効濃度を知れば更に良好な結果が得られる可能性がある。動物実験ではこれまでほとんどの報告がイヌを用いたものであり、種差による薬物反応性の違いも考慮、サルなどで追試する心要がある。

脳血管攣縮の組織学的障害、脳血流の自動調節能障害などに対し Ca 拮抗薬がいかに作用するかなど基礎的な問題も未だ十分に検討されていないようで、今後よく検討すべきと考える。

文 献

- 1) 佐々木富男, 野口 信, 高倉公明: クモ膜下出血と脳血管攣縮, 神経進歩 32 : 309, 1988.
- 2) Allen GS, Bahr AL : Cerebral arterial spasm : Part 10. Reversal of acute and chronic spasm in days with orally administered nifedipine. Neurosurgery 4 : 43, 1979.
- 3) Handa J, Yoneda S, Koyama T, et al. : Experimental cerebral vasospasm in cats : Modification by a new synthetic vasodilator YC-93 Surg Neurol 3 : 195, 1975.
- 4) 高木卓爾, 福岡秀和, 神谷健 他 : Diltiazem による脳血管攣縮の治療に関する実験的研究-Cinnarizine, verapamil, nifedipine との比較-脳神経外科 11 : 605, 1983.
- 5) Voldby B, Peterson OF, Buhl M, et al. : Reversal of cerebral arterial spasm by intrathecal administration of a calcium antagonists (nimodipine). An experimental study. Acta Neurochir (Wien) 70 : 243, 1984
- 6) Gioia AE, White RP, Bakhtion, et al. : Evaluation of the efficacy of intrathecal nimodipine in canine models of chronic cerebral vasospasm. J Neurosurg 62 : 721, 1985.
- 7) Varsos VG, Liszczak TM, Han DH, et al. : Delayed cerebral vasospasm is not reversible by aminophylline, nifedipine or papaverine in a two hemorrhage canine model. J Neurosurg 58 : 11, 1983.
- 8) Espinossa F, Weir B, Overton T, et al. : A randomized placebo controlled trial of nimodipine after subarachnoid hemorrhage in monkeys : Part 1. Clinical and radiological findings. J Neurosurg 60 : 1167, 1984.
- 9) Shibuya M, Suzuki Y, Takayasu M, et al. : The effects of an intracellular calcium antagonist HA 1077 on delayed cerebral vasospasm in dogs. Acta Neurochir (Wein) 90 : 53, 1988.
- 10) Flamm ES, Adams Hp, Beck DW, et al. : Dose-escalation study of intravenous nicardipine in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 68 : 393, 1988.
- 11) Kazda S, Toward R. : Nimodipine : a new calcium antagonistic drug with a preferential cerebrovascular action. Acta Neurochir (Wein) 63 : 259, 1982.
- 12) Germano IM, Bartkowski HM, Cassel ME, et al. : The therapeutic value of nimodipine in experimental focal cerebral ischemia, Neurological outcome and hispathological findings. J Neurosurg 67 : 81, 1987.
- 13) Lambart CR, Hill JA, Nichols WW, et al : Coronary and systemic hemodynamic effects of nicardipine. Am J Cardiol 55 : 652, 1985.
- 14) Auer LM, Oberbauer RW, Schalk HV : Human pial vascular reactions to intravenous nimodipine-infusion during EC-IC bypass surgery. stroke 14 : 210, 1983.
- 15) Brandt L, Ljunggren B, Andersson KE, et al. Effects of topical application of a calcium antagonist (nifedipine) on feline cortical pial microvasculature under normal conditions and in focal ischemia. T Cereb Blood Flow Metab 3 : 44, 1983.
- 16) Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, et al. : Cerebral arterial spasm-a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med 308 : 619, 1983.
- 17) Grotenhus JA, Bettag W, Fiebach BJO, et al : Intracarotid slow bolus injection of nimodipine during angiography for treatment of cerebral vasospasm after SAH. A preliminary report. J Neurosurg 61 : 231, 1984.
- 18) Handa J, Matsuda M, Nakasu Y, et al. : Early operation of aneurysmal subarachnoid hemorrhage-use of nicardipine, a calcium channel blocker. Nippon Geka Hokan 53 : 619, 1984.
- 19) 竹中登一 : Ca²⁺拮抗薬の薬理学的研究 : 新 Ca²⁺拮抗性血管拡張薬 2,6-Dimethyl,4-(3-Nitrophenyl)-1,4-Pihdropyridine-3,5-Dicarboxylic Acid 3-[2-(N-Bengyl-N-Methylamino) Ethyl Ester 5-Methyl Ester Hydrochloride (YC 93)の循環, 自律神経および平滑筋に対する作用とその作用機序の解析. 東邦医学会誌 26 : 48, 1979.
- 20) Greer IA, Walker JJ, McLaren M, et al. : Inhibition of whole blood platelet aggregation by nicardipine, and

- synergism with prostacyclin in-vitro. Thrombosis Res 41 : 509, 1986.
- 21) Saunders FW, Shedden P : Diltiazem : Possible hematologic complications. Surg Neurol 25 : 82, 1986.
 - 22) Torrealba G, Sharp A and Soto B : Nimodipine-treated subarachnoid hemorrhage associated with acute pseudo-obstruction of the colon. Surg Neurol 28 : 150, 1987.
 - 23) Hollerhage HG, Gaab MR, Zumkeller M, et al : The influence of nimodipine on cerebral blood flow autoregulation and blood-brain barrier. J Neurosurg 69 : 919, 1988.