脳血管攣縮に対するCa拮抗剤の効果
—実験的研究—

岡山大学医学部脳神経外科（主任：西本詮教授）

吉　野　公　博

（昭和62年12月8日受稿）

Key words：cerebral vasospasm, Ca antagonist, rCBF, arterial Blood pressure

はじめに

血管の収縮，すなわち血管平滑筋の収縮過程においては平滑筋細胞内のCaイオンが重要な役割を担っていることは周知の事実となっている．平滑筋の収縮は，アクチン，ミオシンの相互作用によってもたらされ，その活性化にはミオシン軽鎖の燐酸化が必要で，この燐酸化は細胞内のCaイオンに依存することが明らかにされている．[6)22)]また，収縮過程においては，1個のCa-spikeによるCaイオンの流入でも十分な収縮を発生させることができるCaイオン濃度が得られるため，[18)]細胞内へCaイオンが極少量流入しても，これが収縮発生の一つの要因になると考えられている．

平滑筋細胞においては，細胞内Caイオン濃度は10^{-5}～10^{-7}Mとされており，10^{-7}Mでは弛緩，10^{-5}～10^{-6}Mでは収縮状態となるという．[28)]細胞内Caイオン濃度が上昇すると（10^{-6}M以上），Ca結合蛋白であるcalmodulinが活性化され，これとミオシン軽鎖キナーゼのもう一つの蛋白（分子量約125,000）との結合が起こることにより，ミオシン軽鎖キナーゼの活性化がもたらされ，これによってミオシン軽鎖（分子量約20,000）にATP末端の燐酸が転移されてミオシン軽鎖の燐酸化が起こる．この燐酸化によって，アクチンミオシンの相互作用，すなわち血管平滑筋の収縮がもたらされるが，この燐酸化に必要な細胞内Caイオンは，主として細胞外よりCa channelを通って流入してくるCaイオンに依存している．一方，細胞内Caイオンは，細胞内のミトコンドリア，sarcoplasmic reticulum等に取り込まれて，細胞内濃度が10^{-7}M以下になれば，calmodulinはCaイオンを解離し，不活性となり，ミオシン軽鎖の燐酸化は停止し，脱燐酸化が起こることにより，血管拡張がもたらされると考えられている．[2)]

細胞外Caイオンの流入する経路としては，現在2つのchannelすなわち，potential dependent channels, receptor operated channelsが考えられている．[8)]このうち主としてpotential dependent channelsからのCaイオン流入を抑えることにより，その薬理効果を発揮するのが，従来主として冠動脈の閉塞性疾患に対して用いられてきた各種のCa antagonist（Ca channel blocker）である．

一方，クモ膜下出血後に出現する脳血管攣縮の発現機序は現在不明であるが，血管平滑筋細胞内のCaイオンの増加が関与しているとの報告がなされ，[3)9)]Caイオンのinfluxを抑える作用を有するいくつかのCa antagonistの脳血管攣縮に対する治療への応用が試みられ始めている．[4)12)]クモ膜下出血後に血管周囲に存在する攣縮物質によって，血管平滑筋細胞内へのCaイオンのinfluxをはじめとする血管収縮機構が脳血管攣縮の発現に関与しているならば，Ca antagonistによって脳血管攣縮の予防ないし治療が可能と考えられる．切り出された動脈片を用い，organ bathの中で行われたin vitroの実験においては，種々の物質により収縮した脳動脈片に対して，Ca antagonistは弛緩させる作用があるとの結果が得られている．[9)12)26)32)]Ca antagonistの脳血

管に対する作用は，冠動脈や他の頭蓋外血管に対する作用とほぼ同じ濃度で同様かあるいは，それ以上の拡張作用が認められるともされており，脳血管攣縮の予防ないし血管攣縮の寛解を期待しうるものと思われる．しかしながら，Ca antagonistには頭蓋外血管の拡張に基づく血圧下降作用があり，したがって，たとえ脳血管の拡張効果がみられても，脳血流を増加させるか否かについては疑問であり，臨床応用を試みるには，in vivoを含めた十分な検討が必要であると考えられる．以上のような観点より，各種Ca antagonistの臨床応用の可能性につき，基礎的に検討した．

実 験 方 法

本実験は，次の二つの実験に分かれる．第一は，Ca拮抗剤の脳血管径に対する効果，第二としてCa拮抗剤のrCBFに対する効果をコントロール群と脳血管攣縮群とに分けて検討した．実験には，成猫（体重3.0～3.5kg）を用いた．

まず，脳血管攣縮の作成方法より述べる．これには実験的クモ膜下出血を作成する必要があり，つぎの手順で行った．まず，ketamine hydrochloride（20mg/kg）筋注による麻酔下にて，東大式定位脳手術用固定装置に頭部を固定し，最初に25Gの注射針を用いて後頭蓋窩大槽穿刺により髄液3mlを採取した．つぎに大腿動脈よりヘパリンで内壁を濡らした注射筒を用いて動脈血を7 mlを採取し，このなかの3 mlを大槽内へ注入し，実験的クモ膜下出血を作成した．残りの動脈血4 mlは先に採取した髄液の内2 mlと混和し，37℃の恒温槽中で3日間孵置した．この混合液は，脳血管攣縮群で脳底動脈を露出した際，同部に注入してより強い血管攣縮を引き起こすために用いた．

Ca拮抗剤の脳血管径に及ぼす影響については，薬剤の静脈内投与前後に脳血管径の変化を測定することにより検討した．脳血管攣縮の作成は，前述の方法でクモ膜下出血を作成してより3日目（72時間後）に再びketamine hydrochloride（20mg/kg）筋注による全身麻酔をかけ，気管内挿管を行い，succinyl choline chloride（1～2 mg/kg）にて無動化し，$PaCO_2$が30～50mmHgになるよう調節呼吸を行った．東大式定位脳手術用固定装置に頭部を仰臥位で固定し，手術用顕微鏡を用いて前頸部を正中切開後斜台の骨を削除するtransclival approachにより，脳幹部の前方に達し，丁寧にクモ膜を切開し脳幹腹側部および脳底動脈を露出した．ここで，前述の血液髄液混合液を脳底動脈が十分浸る程度に注入し，脳底動脈およびその分枝に著しい血管攣縮を発現させ，これを脳血管攣縮モデルとした．Ca拮抗剤の脳血管径に及ぼす影響については，あらかじめ大腿静脈内に留置しておいたV2エラスターより2.0mlの生理食塩水に希釈しておいた各種のCa拮抗剤を約2分かけて注入し，手術用顕微鏡に取り付けたNikon FEにて脳底動脈を経時的に撮影し，血管径の変化を測定した．この際にコントロール群には生理食塩水を脳底動脈とその周囲に散布し，脳血管攣縮群と比較した．血管径の変化は，撮影したカラースライドフィルムをプロジェクターにてスクリーンに投影して，脳底動脈の直径を測定し，比較検討し，その変化を%で示した．

局所脳血流量（rCBF）の測定は，露出した脳幹の中央部（腹側橋部）に局所脳血流測定用のダブルニードルタイプのセンサー（WN—101MT技研）を動静脈を避けて3～5㎜の深さに刺入し，ヒートクリアランス法で行った．測定装置は，MT技研社製Shincorder（CTE—202）を用い，ダブルニードルタイプのセンサー刺入部のrCBFを連続的に測定記録した．同時に大腿動脈にV—2エラスターを挿入してPressure monitor Sp-1405（Gould社製）を用いて動脈血圧を連続測定しrCBFと同時に記録した．記録には2チャンネル・レコーダー（VP-6541A, National社製）を用いた．各種のCa antagonistを適当量2.0ccの生理食塩水に希釈しておき，大腿静脈内に留置しておいたV2エラスターより約2分かけて投与し，血圧がそれぞれ1～14 mmHg, 15～34mmHg, 35～50mmHg変化したとき薬物の注入を中止し，薬物注入前から注入後30分にわたって動脈圧とrCBFを連続的に測定した．

本実験において，コントロール群とは無処置の成猫を前述の脳血管攣縮モデル群と同じtrans-

clival approach で脳底動脈を露出し，血液髄液混合液の代わりに生理食塩水を散布し，同じ方法で rCBF と動脈圧を同時に測定したものである．薬物の投与は，脳血管攣縮群と同じ方法で行った．

本実験で比較検討した Ca antagonist は，Nifedipine, Nicardipine, Verapamil, Cinnarizin, Diltiazem の5種類であり，これらの薬効が実験期間中変化しないように0℃で保存したものを用いた．

実験結果

1．Ca 拮抗剤投与後の血圧変動

まず，コントロール群と脳血管攣縮群に対する Ca 拮抗剤の血圧に与える影響についてまとめてみた．コントロール群のうち，6頭の成猫における実験開始時の平均動脈血圧（以下血圧という）は，146.6±5.9mmHg であり，また，脳血管攣縮モデル群のうち10頭における血圧は，129.3±15.9mmHg であり，極めて安定していた．Control 群と脳血管攣縮群の血圧を1～14 mmHg（以下，〝ごく軽度〟(slight) という）下降させる投与量，15mmHg～34mmHg（以下，〝軽度〟(mild) という）下降させる投与量，35 mmHg～50mmHg（以下，〝中等度〟(moderate) という）下降させる投与量を表1に示した．

表1　各 Ca 拮抗剤の欄で上段に示す数字がコントロール群，下段が脳血管攣縮群である．N は，各々の例数を示す．

平均動脈圧低下量	0㎜Hg～14㎜Hg 'ごく軽度'(silight)	15㎜Hg～34㎜Hg '軽度'(mild)	35㎜Hg～50㎜Hg '中等度'(moderate)
Nifedipine	0.00075±0.00013(N=2)	0.0021±0.0020(N=2)	0.0090±0.0062(N=4)
	0.0011 ±0.0010 (N=3)	0.0034±0.0015(N=14)	0.0076±0.0046(N=8)
Nicardipine	0.0013 ±0.0011 (N=3)	0.0036±0.0018(N=3)	0.015 ±0.01 (N=6)
	0.007 ±0.004 (N=3)	0.011 ±0.0087(N=11)	0.037 ±0.020 (N=11)
Verapamil	0.030 ±0.021 (N=5)	0.12 ±0.10 (N=9)	0.19 ±0.042 (N=4)
	0.084 ±0.025 (N=3)	0.20 ±0.15 (N=17)	0.37 ±0.22 (N=7)
Cinnarizine	0.1 ±0.15 (N=3)	0.5 ±0.21 (N=3)	1.19 ±0.32 (N=3)
	0.56 ±0.10 (N=3)	0.69 ±0.30 (N=15)	0.76 ±0.18 (N=2)
Diltiazem	0.048 ±0.047 (N=3)	0.035 (N=1)	0.047 (N=1)
	0.054 ±0.034 (N=3)	0.071 ±0.055 (N=11)	0.10 ±0.046 (N=4)

上段　コントロール群　　mg/kg
下段　脳血管攣縮群

Control 群の中で体重あたり最も少量で血圧変動に大きな影響を与えたのは Nifedipine であり，逆に最も大量を必要としたのは Cinnarizine であった．

脳血管攣縮群の中で，最も少量で血圧変動に影響を与えたのは，Control 群と同じ Nifedipine であり，最も大量を要したのは Cinnarizine であった．血圧に対する影響の大きいものより並べてみると，Nifedipine, Nicardipine, Diltizem, Verapamil, Cinnarizine の順となり，Control 群での順番と全く同じであった．

また，両群間で投与量を比較してみると Nicardipine, Verapamil, Diltiazem の三者ではいずれも脳血管攣縮群の方が血圧の低下をもたらすのにより多い投与量を必要とした．すなわち，軽度血圧低下をもたらすのに，Nicardipine を用いる場合には脳血管攣縮群の方が平均3倍，Verapamil を用いた場合平均67%，Diltiazem を用いた場合平均97%多い投与量を必要とした．ところが，Nifedipine, Cinnarizine では，〝軽度〟血圧低下をもたらす群では Control 群の方が少量で影響が大きいが，〝中等度〟血圧低下群では前述の三者とは逆に脳血管攣縮モデル群においてより少量で影響が大きかった．すなわち，Nifedipine ではコントロール群の83.5%で，Cinnarizine では64%の投与量で中等度の血圧低下が得られた．

何れの実験においても一過性に血圧が低下すると，血圧が投与前の血圧にまで回復してもその血圧以上に上昇することはなかった．

2．Ca 拮抗剤の脳血管径に対する効果

各 Ca 拮抗剤投与前後の脳底動脈の直径を測定した．Ca 拮抗剤の投与前の直径を基準とし，各々2頭の変化量の平均値を%で図1，2に示した．コントロール群においても，脳血管攣縮群においても，血圧が変化しないか，または軽度の変化をきたす投与量では，いかなる Ca 拮抗剤も脳底動脈径の変化を来たさなかった．中等度以上の血圧下降をもたらす程度に増量して，静脈内投与した場合には，脳底動脈の拡張が認められている．コントロール群では，Nicardipine が最も強い脳血管拡張作用を持ち，つぎに Cin-

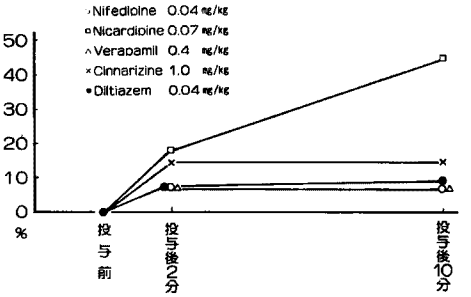

図1 Ca 拮抗剤の脳底動脈径におよぼす影響
投与前を0とし，変化量を%で示した。血管の拡張は，Nicardipine で最も大きく，Verapamil. Nifedipineで最も小さかった．しかし，何れの例でも拡張作用が認められた．

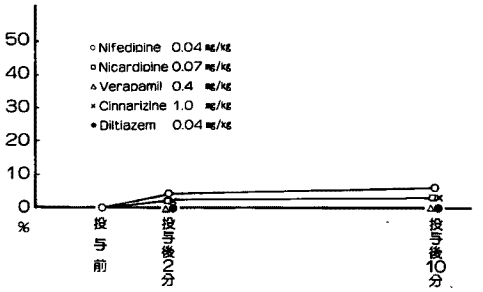

図2 脳血管攣縮群における Ca 拮抗剤の脳底動脈径への影響
Nifedipine において6%の拡張がみられたが，Verapamil, Diltiazem ではいずれも変化は示さなかった。投与量は，コントロール群と同じである．

narizine, Diltiazem と続き，Nifedipine は最も弱かった．この脳血管拡張効果は，静脈内投与後2～10分で最大となり，30分以内に消失する一過性の効果であった．また，脳血管攣縮群に対しては，Nifedipine が最も強い拡張作用を示したが，Nicardipine, Cinnarizine も含め，数%以内の変化であり，持続も30分以内と短時間であった．コントロール群では Nicardipine, 脳血管攣縮群では Nifedipine が，それぞれ Ca 拮抗剤投与後2分より投与後10分の時点において，脳血管拡張作用が強かった．

3．CA antgonist の rCBF に対する効果

コントロール群と脳血管攣縮群において Ca 拮抗剤静脈内投与後の rCBF の変化を観察した．

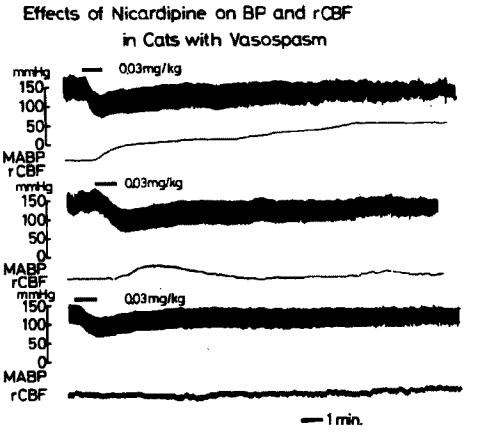

図3 Ca 拮抗剤を投与した時の rCBF の変化
上段は，持続性増加，中段は一過性増加，下段は無反応であり，この3型が認められた。何れの場合でも血圧が低下した時点で rCBF の低下は認めていない．

いずれの薬物によっても，血圧になんらの変化がみられないような場合には，rCBF も全く変化はみられなかった．薬物による血圧下降は50 mmHg 以内にとどめたが，前述のごとく血圧下降を，その程度により3段階に分けてみると，そのいずれの段階の場合においても rCBF は無反応，一過性増加，持続性増加の三つのパターンを示した．無反応とは，血圧が低下しても，rCBF が全く変化しなかったもの，一過性増加とは，血圧の低下とともに rCBF が一過性に増加し2分～3分で投与前の値まで低下したもの，持続性増加とは，薬物投与後血圧低下とともに rCBF が増加し約20分間以上にわたってその値を持続したものとした．一過性の増加を示しその後の rCBF が薬物投与前の値より高いものでも，rCBF が一過性ピークを示したものは一過性増加とした．何れの場合においても血圧の低下とともに rCBF の低下を示したものはなかった．その三つのパターンの代表例を図3に示す．

(1) コントロール群

薬物の投与量を種々に変化させ，血圧下降の程度を三段階に分類して，それぞれの rCBF の変化パターン別に表にしたのが表2である．ごく軽度血圧低下を起こす投与量では Diltiazem において3頭中1頭で持続性増加が認められた

表2　各種Ca拮抗剤の血圧および局所脳血流量におよぼす効果（コントロール群）.

平均動脈圧低下量	0～14mm Hg 'ごく軽度' (slight)	15～34mm Hg '軽度' (mild)	35～50mm Hg '中等度' (moderate)
Niaedipine	0, 1, 1	0, 0, 1	1, 2, 1
	2	2	4
Nicardipine	0, 1, 2	0, 2, 1	4, 1, 1
	3	3	6
Verapamil	0, 0, 5	1, 3, 5	1, 1, 2
	5	9	4
Cinnarzine	0, 2, 1	0, 2, 1	0, 2, 1
	3	3	3
Diltiazem	1, 0, 2	0, 0, 1	1, 0, 0
	3	1	1

持続性増加　一過性増加　無反応

合計の例数

のみで他の薬物では1頭も見られなかった．一過性増加は，Nifedipineで2頭中1頭，Nicardipineで3頭中1頭，Cinnarizineで3頭中2頭に見られ，Verapamil, Diltiazemでは1頭も認められなかった．軽度血圧低下を起こす投与量ではごく軽度血圧低下の場合と同様な傾向を示した．持続性増加はVerapamilのみで9頭中1頭に見られた．一過性増加もNifedipine, Cinnarizineでは全く同じ頻度でありVerapamil, Nicardipineではそれぞれ9頭中3頭，3頭中2頭と増加していた．中等度血圧低下を引き起こす投与量ではCinnarizine以外で全て持続性増加が認められた．特にNicardipineでは6頭中4頭で持続性増加が出現した．一過性増加はDiltiazem以外で認められ，Nifedipineでは4頭中2頭，Cinnarizineでは3頭中2頭の頻度であった．

'ごく軽度''軽度''中等度'の各グループを合計して比較してみると本実験で使用した各Ca拮抗剤はコントロール群においては持続性増加，一過性増加，或はその両方を出現させた．Cinnarizineは持続性増加が1頭もなく，Diltiazemは一過性増加が1頭もなかった．持続性増加と一過性増加を合わせてみるとNifedipineは8頭中5頭，Nicardipineは12頭中8頭，Verapamilは16頭中6頭，Cinnarizineは9頭中6頭，Diltiazemは5頭中2頭であった．Diltiazemが他のCa拮抗剤よりrCBFに与える効果が少なかった．

しかし，'ごく軽度'で持続性あるいは一過性増加を示したものをみると，Nifedipineで2頭中1頭，Nicardipineで3頭中1頭，Verapamilで5頭中なし，Cinnarizineで3頭中2頭，Diltiazemで3頭中1頭と全体からみると低い出現率しか示さなかった．

(2)　脳出管攣縮群

まず，この群において各Ca拮抗剤に対し各々5頭〝ごく軽度〟血圧効果をもたらす投与量を投与したが，rCBFは全く変化せず，また，低下を示すものもなかった．

この群において〝軽度〟血圧低下をもたらす投与量，〝中等度〟血圧低下をもたらす投与量を投与した場合にはrCBFに変化が認められた．それをまとめたものが表3である．

各々Ca拮抗剤を種々の濃度で静脈内投与し，'軽度'血圧低下をもたらすときrCBFの持続性増加を示したものはCinnarizine, Diltiazemではそれぞれ15頭，11頭測定したが，1頭もなかった．Verapamilで17頭中1頭，Nicardipineで11頭中2頭，Nifedipineで14頭中6頭とNifedipineで最も高率にみられた．

'中等度'血圧低下をもたらす投与量も，Cinnarizine, Diltiazemでは1頭もrCBFの持続性増加はみられなかった．他の三者ではほぼ同率に持続性増加がみられ，Verapamilで7頭中3頭，Nicardipineでは11頭中2頭，Nifedipineでは8頭中2頭で認められた．

一過性増加は総てのCa拮抗剤の効果として出現した．'軽度'血圧低下をもたらす投与量では，Diltiazemにおいて11頭中2頭で認められ，Cinnarizineでは15頭中6頭という高率であった．Verapamilでは17頭中4頭，Nicardipineでは11頭中4頭，Nifedipineでは14頭中2頭であった．

表3　Ca 拮抗剤の血圧および局所脳血流量におよぼす効果（脳血管攣縮群）.

平均動脈圧低下量	0～13mm Hg 'ごく軽度' (slight)	15～34mm Hg '軽度' (mild)	35～50mm Hg '中等度' (moderate)
Nifedipine	0, 0, 3	6, 2, 6	2, 2, 4
	3	14	8
Nicardipine	0, 0, 3	2, 4, 5	2, 6, 3
	3	11	11
Verpamil	0, 0, 3	1, 4, 12	3, 2, 2
	3	17	7
Cinnarizine	0, 0, 3	0, 6, 9	0, 0, 1
	3	15	2
Diltiazem	0, 0, 3	0, 2, 9	0, 3, 1
	3	11	4

持続性増加　一過性増加　無反応

合計の例数

'中等度'血圧低下をもたらす投与量では Nicardipine で11頭中6頭と50%を越し Diltiazem も4頭中3頭と高率を示し，以下，Cinnarizine 2頭中1頭，Verapamil17頭中2頭，Nifedipine 8頭中2頭において一過性増加を示した.

'ごく軽度''軽度'および'中等度'血圧低下させた群を合わせて検討したのが図4および図5である．図4は，コントロール群，図5は，脳血管攣縮群である．一般にいずれの Ca 拮抗剤も，血圧を軽度ないし中等度に低下させる投与量が，脳血管を拡張するのに必要であった．また，その投与量によっても，脳血管攣縮群において20分間以上にわたる持続的な rCBF の増加がもたらされているのは Nifedipine36.4%（8/22），Nicardipine18.2%（4/22），Verapamil16.7%（4/24）であった．持続性増加と一過性増加を合わせると，最も高率にこれらが出現したのは Nicardipine で25頭中14頭（56%），ついで Nifedipine の25頭中12頭（48%）であり，50%を越えたのは，Nicardipine のみであった.

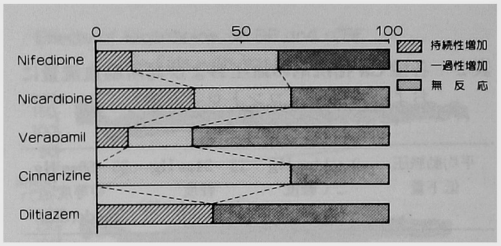

図4　コントロール群で'ごく軽度''軽度''中等度'を合わせて，rCBF が持続性増加，一過性増加，無反応の変化をしめす割合を全体に対する%で棒グラフにした．Nifedipine，Nicardipine，Cinnarizine において，持続性増加と一過性増加を合わせたものが50%を越えている.

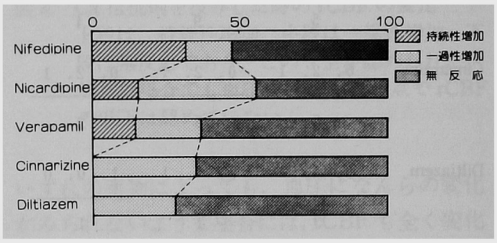

図5　脳血管攣縮群における'ごく軽度''軽度''中等度'を合わせて，rCBF が持続性増加，一過性増加，無反応を示した割合を全体に対する%で示した．持続性増加と一過性増加が50%を越えたのは，Nicardipine のみであり，Cinnarizine，Diltiazem では持続性増加は1例も認めなかった.

考　　案

Ca 拮抗剤は，Ca の細胞内への influx を抑制することにより，血管拡張作用をもたらすが，これは大動脈より小動脈において著しく，[5]また，頭蓋外の末梢血管では動脈より静脈において作用が著しい．[23]部位別にみると一般に脳血管が，他の動脈より著しく血管拡張され易いとされている．[26]頭蓋内血管と頭蓋外血管においては Ca channel がどの部分で block されるかにより，各種の薬物のおよぼす影響に差が出現するものと考えられている．[34]

Bolton，[7]Meisheri[22]によれば，Ca の influx を促す機構としては，potential dependent channels と receptor operated channels が存在する

と報告している．potential dependent channelsとは，細胞膜において脱分極によりCa influxの増加が惹起されるchannelであり，receptor operated channelsはcatecholamineなどreceptor agonistによりCa influxを増加させるchannelである．Meisheri[22]は，家兎大動脈平滑筋を用いて，筋の収縮を惹起するものとして，norepinephrine(以下，NEと略す．)とK溶液，Ca拮抗剤としてD600, Amrinoneを使用し，Caイオンの動きよりNEにより惹起されるCa influxとK溶液により出現するCa influxは異なったchannelを通っていることを示した．すなわち，NEはBolton[7]のいうreceptor operated channelsを通るCa influxを促し，K溶液はpotential dependent channelsによるCaの流れを増加させるものであるという．

さて，脳血管攣縮の発現に血管平滑筋細胞内Caの動きが重要であることが種々の実験結果から明らかになっている．[24][27]すなわち，calcium depositを作成して脳底動脈の平滑筋を電顕にて観察した結果では，血管攣縮の初期には平滑筋細胞内へのcalcium depositの増加していることが認められている．さらに細胞膜に沿ってcalcium depositが存在する限り，薬物によって血管の拡張が可能なreversible stateであるが，このcalcium depositが消失した状態では薬物に対する反応が消失するという結果が得られている．[24][36]このことからも，vasospasmの発生ないし，持続の機序に平滑筋細胞におけるCaの動きが重要であることは明白である．

犬の脳底動脈切片を用いたin vitroの実験では，種々の収縮物質やヘモグロビンによって収縮した脳動脈切片がNifedipine, Diltiazem, Verapamilなどの Ca 拮抗剤によって弛緩されることが報告されている．Allenら[3]は，serotonin, phenylephrine, potassium (以下，Kと略す．)により引き起こされる収縮をCa拮抗剤の一つであるNifedipineが抑制することを報告し，また，Edvinssonは[12]は脳腫瘍手術時に得られたヒトのpial arteryを用いてin vitroにおけるNE, serotonin, ヒト血漿，ヒト血液で出現する収縮をNifedipineが軽減することを示した．後年，Brandt[10]もヒトのpial arteryを用い，mesenteric arteryと比較した結果，K, NE, serotonin, prostaglandin F2αにより引き起こされたvasospasmがCa拮抗剤により寛解したと報告している．本邦においてもShimizuら[26]がprostaglandin F2αで引き起こされる収縮をmesenteric arteryよりcerebral arteryでCa拮抗剤はより強く弛緩させたと報告している．上記の報告より，少なくともin vitroでは種々の薬剤，あるいはヒトの血漿や血液で出現する脳血管の収縮をCa拮抗剤により阻止することは可能であると思われる．しかし，これらの実験結果は血管の収縮またはvasospasmの中でもごく初期の血管攣縮に対しての効果であり，複雑な機序の上に成り立つ脳血管の狭窄状態に対して，これを寛解しうるか否かについては明らかにされていない．脳血管攣縮のごく初期，あるいはクモ膜下出血直後にみられる脳血管攣縮においては，クモ膜下腔に逸脱した血液中の血管収縮物質によって，Caイオンの平滑筋細胞内への流入を伴う血管収縮の機序が起こるものと推察される．しかし，クモ膜下出血後3日目に，3日間孵置した混合溶血液を再び局所に作用させることによって作成した血管攣縮は，いわゆるlate spasmと呼ぶべきものであり，この脳血管の持続的狭窄状態は，血管収縮とは異なった機序により発現しているものと考えられる．本研究では，この最も問題となるlate spasmに対して5種類のCa拮抗剤，Nifedipine, Nicardipine, Verapamil, Cinnarizine, Diltiazemについてコントロール群と脳血管攣縮群におよぼす効果について検討した．この5種類のうち，Fleckenstein[13]によればNifedipine, Verapamil, Diltiazemは，potential dependent channelsをblockするとされ，Braunwald,[8] Meisheriら[22]もVerapamilはpotential dependent channelsをblockするとしている．Karlinerら[17]によれば，Nifedipine, Diltiazemはα—adrenergic receptor (receptor operated channels)に対して限定的に，または，ある程度blockする能力があり，Verapamilは，receptor operated channelsとpotential dependent channelsの両方をblockする効果があると報告している．また，Diltiazemはpotential dependent chan-

nels のみ block するという報告もある．[31]このように各々の Ca 拮抗剤はその作用点は大筋では明らかにされているものの，細部では不明，あるいは意見の一致をみていない．

本実験でのコントロール群に対する各々の Ca 拮抗剤の効果を，脳底動脈の血管径から検討してみると，いずれの Ca 拮抗剤においても投与後2分，10分では7.1%から最高45.5%まで血管径を拡大させている．また，rCBF に関しては，Cinnarizine においては種々の投与量において一過性の血流増加がみられたが，持続性増加はみられなかった．一般に Ca 拮抗剤の静脈内投与の効果は投与量を増加させると持続性増加，一過性増加がより高率に出現するという傾向であった．しかし，投与量を増加させると，一過性ではあるが平均動脈圧は低下している．血管径だけから見ると僅かながら Ca 拮抗剤は脳血管を拡張させてはいるが，全身循環の面でみると脳血管より頭蓋外血管に対しての Ca 拮抗剤の拡張作用が強いと考えられる．言い替えれば，頭蓋外血管の方が脳血管より，収縮に関して Ca channel を通した機構により依存しているといえるであろう．各 Ca 拮抗剤の作用点から検討してみると，Nicardipine は，化学構造的には Nifedipine に近いが，脳血管拡張作用は，より強いものと報告されている．[15]確かに Control 群でも'中等度'血圧を下げる投与量では67% (4/6) に血液の持続増加をもたらし，より強い効果のあることが示唆された．おそらく，Nifedipine は potential dependent channels を block する作用を持ってはいるが，receptor operated channels を block する力は限られているのであろう．[17]一方，Sakamoto, [25]竹中ら[30]の報告では Nicardipine は両 channels を block すると報告しており，この作用のために，総合的血管拡張作用は Nifedipine より強くなるものと考えられる．

さて，本実験では late spasm を作成して Ca 拮抗剤の効果を検討したが，control 群では'ごく軽度'の血圧低下を惹起する投与量で rCBF の増加をみたが，vasospasm 群ではこの投与量では一過性にも rCBF を増加させた Ca 拮抗剤は存在しなかった．既に late spasm となった状態では vasospasm のための血管自体の反応性の低下により rCBF の増加が得られなかったのではないかと推察される．Varos ら[33]も，本研究と同様の late spasm のモデルを用いて Ca 拮抗剤の寛解作用を検討しているが，寛解作用は認められなかったと報告している．

また，脳血管攣縮での結果を考えると late spasm となった脳血管では，Ca 拮抗剤の作用点として potential dependent channels と receptor operated channels のうちの一方，あるいは，両方を block するから効果に差が生ずるといった考えはあてはまらないと思われる．攣縮に陥った脳血管では平滑筋細胞の器質的変化により，もはや receptor operated channels が作用しているとは考えがたく，potential operated channels に対しての作用の強さだけが指標になるのではないかと考えられる．

以上のごとく，本研究で用いた Ca 拮抗剤は，potential dependent channels と receptor operated channels の2つのいずれか，または両方を block する作用を持ち，その効果には差異が認められる．コントロール群と脳血管攣縮群でその効果に差が生じるのは有効血中濃度や血管壁自体の機能的および器質的変化がおこる為に生ずるものと思われるが，臨床応用を考える上で最も問題になるのはむしろ全身血圧であろう．谷島ら[32]は，Nifedipine を全身投与した場合，全身の血管拡張作用のために血圧下降が生じるが，この結果 NE が分泌され，これが頭蓋外血管を収縮させ全身血圧は維持されるとし，Nifedipine の有効性を示唆した．しかし，本実験では，コントロール群では，'ごく軽度'血圧低下する量を投与しても rCBF の増加する例があったが，脳血管攣縮群で rCBF を増加させるためにはより多くの投与量が必要であった．それ故，rCBF の増加をより得ようとするなら，血圧が中等度低下するまで Ca 拮抗剤の投与を増やす必要があり，この傾向は他の Ca 拮抗剤についても同様であると思われる．

クモ膜下出血後1週間前後の時期において脳圧も上昇傾向にある時期に，これを臨床応用するとなると，systemic な血圧を下げてしかも脳灌流圧を維持するためには非常に困難な状況になることが予想される．したがって，late spasm

出現後に攣縮血管の拡張あるいは脳血流の増加を目的としてCa拮抗剤を投与するということは，現在の薬剤を用いる限り十分な効果は得られないと考えられる．

Cohenら[11]は犬を用いた実験でCa拮抗剤の予防的投与でvasospasmの発生が抑制されるとし，京井ら[19)20)21)]もvasospasmを起こす前後でCa拮抗剤を投与することでその発生を予防したと報告している．Brandtら[9]はNifedipineの予防的投与は有用であると述べ，副作用として頭痛，嘔吐，発疹のみで血圧が低下した例は希であるとしている．確かにvasospasmの発生した後でのCa拮抗剤による治療は困難と思われるが，脳血管攣縮発現前，すなわち，まだ十分な血流が保たれている間にCa拮抗剤を投与すれば，薬剤の局所濃度も上昇しやすく，細胞内へのCaイオンの流入，ひいては血管攣縮の発現を抑制ないし軽減させる可能性はあるであろう．既に高木ら[29]はDiltiazemを破裂脳動脈瘤患者に予防的に投与し，術前Grade II，IIIの症例が対照群よりよりよい改善を示したと報告している．しかも全身投与や内服投与で血圧の変化はなかったと述べている．一方，全身血圧に対して影響を与えず，脳血管への直接の効果を期待するとの観点から，髄腔内投与も考えられ始めている．半田ら，[16]鈴木ら[28]は開頭時にCa拮抗剤を局所に散布し血管の拡張することを認め，術後脳槽ドレナージより投与しvasospasmの予防や寛解に効果があることを報告した．また，福岡，[14] Voldbyら[35]は犬にvasospasmを作成し，髄腔内にCa拮抗剤を投与しspasmの寛解を得，血圧，脳圧には変化はなかったとしている．

血管平滑筋細胞内へのCaイオンの流入は血管攣縮の発現や持続に重要な役割を持っているが，現在のCa拮抗剤は，頭蓋外血管の拡張効果が著しく，脳血管攣縮とそれに基づく脳血流の低下を改善させても，全身の高度な血圧低下を引き起こすため臨床応用は困難と思われる．脳血管攣縮に対するCa拮抗剤の臨床応用にあたっては，攣縮予防を目的としてNifedipine, Nicardipine, Verapamilの十分量を予じめ投与するという方法が推奨されてよいであろう．

結　　語

脳血管攣縮に対するCa拮抗剤の臨床応用の可能性を探るため，5種類のCa拮抗剤を用い，実験的脳血管攣縮を作成した猫の脳底動脈血管径，および脳幹部rCBFを測定することにより，実験的に検討した．

実験的脳血管攣縮は，まず自家動脈血3 mlを成猫の大槽内に注入し，このクモ膜下出血作成後3日目に，transclival aprochにて脳底動脈を露出し，血液髄液混合液（3日間孵置したもの）を局所投与することにより作成した．コントロール群では，Ca拮抗剤投与2分後7.1%から18%の血管拡張がみられ，投与10分後では7.1%から45%まで拡張した．脳血管攣縮群では，Nifedipineが投与10分後6%の拡張を示し，Nicardipine, Cinnarizineは投与10分後3%の拡張を示した．Verapamil, Diltiazemは，血管拡張はもたらさなかった．このように，脳血管攣縮群では，Ca拮抗剤投与後の血管拡張は弱く，Nifedipineの作用が最も強力であったが，それでも拡張は最大（投与後10分）6%であった．

Ca拮抗剤の投与によるrCBFの変化は持続的増加，一過性増加，無反応の3型に分類でき，減少したものはなかった．Ca拮抗剤により血圧下降がみられ，血圧の低下量を'ごく軽度'（0 mmHg —14mmHg）'軽度'（15mmHg —34 mmHg）'中等度'（34mmHg—50mmHg）にわけ，おのおのの場合でrCBFの変化を検討した．コントロール群，脳血管攣縮群ともに投与量を増やすにしたがい持続性増加，一過性増加を示す割合が増加した．しかし，脳血管攣縮群では，コントロール群より多い投与量が必要で，なおかつ持続性増加，一過性増加の出現頻度はコントロール群より低かった．

以上のごとく，Ca拮抗剤は脳血管攣縮の際にもrCBFの増大をもたらしたが，その出現頻度はコントロール群より低く，また，rCBFが増大したとき常に全身血圧の低下がみとめられた．Ca拮抗剤がrCBFの増大に効果があっても，常に全身血圧が低下するということは，Ca拮抗剤の臨床応用が困難であることを示唆している．従って，脳血管攣縮に対するCa拮抗剤の臨床応

用については，攣縮発現の前より，攣縮予防を目的とした臨床応用が好ましいと考えられた．

稿を終えるに臨み，終始懇篤なるご指導と御校閲を賜った恩師西本詮教授，ならびに香川医科大学大本堯史教授に深甚なる謝意を表します．

文 献

1．阿部秀一：脳血管攣縮の成因に関する Ca 拮抗剤の臨床的ならびに実験的研究．脳神経外科，(1983) 11，1157—1164.

2．Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ and Battye R : Cerebral arterial spasm-A controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrahge. N Engl J Med (1983) 8，619—624.

3．Allen GS and Banghart SB : Cerebral arterial spasm : Part 9. In vivo effects of nifedipine on serotonin-, phenylephrine-, and potassium-induced contraction of Canine basilar and femoral arteries. Neurosurgery (1979) 4，37—42.

4．Allen GS and Bahr AL : Cerebral arterial spasm : Part 10. Reversal of acute and chronic spasm in dogs with orally administered nifedipine. Neurosurgery (1979) 4，43—46.

5．Auer LM, Ito Z, Suzuki A and Ohta H : Prevention of Symptomatic Vasospasm by Topically Applied Nimodipine. Acta Neurochirurgica (1982) 63，297—302.

6．Bohr DF : Vascular smooth muscle update. Circ Res (1973) 27，665—672.

7．Bolton TB : Mechanisms of action of transmitters and other substance on smooth muscle. Physiol Rev (1979) 59，606—718.

8．Braunwald E : Mechanism of calcium-channel-bloking agents. N Engl J Med (1982) 307，1618—1627.

9．Brandt L, Andersson K-E, Bengtsson B, Edvinsson L, Ljunggren B and Mackenzie ET : Effects of a calcium antagonist on cerebrovascular smooth muscle in vitro and in vivo ; in Cerebral Arterial Spasm, Wilkins eds, Willams & Wilkins, Baltimore/London (1980) pp604—607.

10．Brandt L, Anderson K-E, Edvinsson L and Ljunggren B : Effects of extracellular calcium and of calcium antagonists on the contractile responses of isolated human pial and mesenteric arteries. J Cereb Blood Flow Metabol (1981) 1，339—347

11．Cohen RJ and Allen GS : Cerebral arterial vasospasm : The role of calcium in vivo and in vitro analysis of treatment with nifedipine and nimodipine ; in Cerebral Arterial Spasm, Wilkins eds, Williams & Wilkins, Baltimore/London (1980) pp527—532.

12．Edvinsson L, Brandt L, Andersson K-E and Bengtsson B : Effect of a calcium antagonist on experimental constriction of human brain vessels. Surg Neurol (1979) 11，327—330.

13．Fleckenstein A : Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pace makers and vascular smooth muscle. Ann Rev Pharmacol Toxicol (1977) 17，149—166.

14．福岡秀和，高木卓爾，永井鑒，堀田健，藤本征五，内藤一秋：Ca 拮抗剤(Diltiazem)の髄腔内投与による脳血管攣縮寛解効果．脳神経外科 (1985) 13，839—843.

15．Handa J, Yoneda S, Koyama T, Mastuda M and Handa H : Experimental cerebral vasospasm in cats : Modification by a new synthetic vasodilator YC-93.Surg Neurol (1975) 3，195—199.

16．半田譲二，松村憲一，高山昌奎：Vasospasm の Ca 拮抗薬療法．Thrapeutic Research (1984) 1，380—384.

17．Karliner JS : Verapamil competitively inhibitions alpha l-adrenergic and muscaric but not beta-adrenergic receptors in the myocardium. J Cardiovasc Pharmacol (1982) 4，515—520.

18. 栗山熙，伊東祐之，北村憲司：血管平滑筋の興奮収縮連関機構．臨床科学（1979）15，324—331.
19. 京井喜久男，塚本政志，横山和弘，川口正一郎，星田徹，飯田紀之，多田隆興，岡崎孜雄，外賀昭，内海庄三郎，岩鑿，上農哲朗：遅発性脳血管攣縮に対するCa拮抗剤（Diltiazem）の効果．薬理と治療（1982）10，213—222.
20. 京井喜久男，横山和弘，塚本政志，森本哲也，榊寿右，衣川一彦，岡崎孜雄，内海庄三郎：Ca拮抗剤（Diltiazem）の脳循環におよぼす影響と脳血管攣縮に対する寛解作用．脳神経（1982）34，1145—1151.
21. 京井喜久男，塚本政志，飯田紀之，多田隆興，外賀昭，内海庄三郎，岩鑿，上農哲朗，金良根：Ca拮抗剤（Diltiazem）の遅発性脳血管攣縮に対する臨床効果．薬理と治療（1984）12，1279—1286.
22. Meisheri KD, Hwang O and Van Breemen C : Evidence for separate Ca pathway in smooth musle plasmalenma. J Membrane Biol (1981) 59, 19—25.
23. Mikkelsen E and Andersson K-E : Contractile Effects of Prostaglandin F2α on Isolated Human Peripheral Arteries and Veins. Acta Pharmacol Toxicol (1978) 43, 398—404.
24. Ohmoto T, Yoshioka J, Yabuno N, Matsumoto Y and Nishimoto A : Reversibility and irreversibility of cerebral vasospasm : Morphological and functional changes of the arterial wall ; in Cerebral Arterial Spasm, Wilkins eds,Willams & Willkins, Baltimore/London (1980) pp113—123.
25. Peroutka SJ and Allen GS : Calcium channel antagonist binding sites labeled by H-nimodipine in human brain. J Neurosurg (1983) 59, 933—937.
26. Sakamoto N, Terai M, Takenaka T and Maeno H : Inhibition of cyclic AMP phosphodiesterase by 2, 6-dimethly-4- (3-nitrophenyl) -1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid 3- {2- (N-benzyl-N-methylamino)}-ester 5-methyl ester hydrochloride (YC-93), a potent vasodilator. Biochem Pharmacol (1978) 27, 1269—1274.
27. Shimizu K, Ohta T and Toda N : Evidence for greater susceptibility of isolated dog cerebral arteries to Ca antagonists than peripheral arteries. Stroke (1980) 11, 261—265.
28. Stephens NL and Koreger EA : Calcium sequenstration and relaxation of vascular smooth muscle ; in Vasodilatation, Vanhoutte and Leusen eds, Raven Press, New York, (1981) pp367—379.
29. 鈴木明文，安井信之，太田英則，上山博康，伊藤善太郎，Auer LM，進藤健次郎，川上敬三：脳血管攣縮．第11回脳卒中の外科研究会講演集（1982）pp122—126.
30. 高木卓爾，桑原正行，上原行彦，鈴木解，福岡秀和，永井鑿：脳血管攣縮とDiltiazem．薬理と治療(1984) 12，1273—1277.
31. 竹中登一：2，6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1，4-dihydropyridine-3，5-dicarboxylicacid 3-{2-(N-benzyl-N-methlamino)} -ethyl ester 5-methyl ester hydrochloride （YC-93）の脳循環に対する作用．基礎と臨床（1974）8，51—64.
32. 竹中登一，前野弘夫：新血管拡張剤YC-93の心血管系に対する作用とその作用様式．日薬理誌(1978) 74，85.
33. 田辺製薬研究所：Herbeserの薬理．ヘルベッサー文献抄録集（1974）pp64—78.
34. 谷島健生，佐野圭司：ヘモグロビンの脳血管収縮能に関する研究（第2報）—Ca blockerおよび各種拮抗物質の抑制効果について．Neurol Med Chir (Tokyo) (1980) 20，817—822.
35. Varos VG, Iiszczak T M, Han DH, Kistler JP, Vielma J, Black PM, Heros RC and Zervas NT : Delayed cerebral vasospasm is not reversible by aminophrine, nifedipine, or papaverine in a two-hemorrhage caine mtdel. J Neurosug (1983) 58, 11—17.
36. Van Breemen C, Siegel B, Kalinoski L, Zera P and Hwang O : The Ca cycle in arterial smooth muscle. : in Cerebral Arterial Spasm, Wilkins eds, Williams & Wilkins, Baltimore/London (1980) pp699—713.

37. Voldby B, Petersen FO, Buhr M, Jakobsen S and Ostergaard R : Reversal of cerebral arterial spasm by intrathecal administration of a calcium antagonist (Nimodipine). Acta Neurochirurgica (1984) 70, 243—254.

38. 吉岡純二, 藪野信美, 諸岡弘, 松本祐蔵, 大本堯史, 西本詮：実験的脳血管攣縮における血管壁の変化について. Neurol Med Chir (1981) 21, 211—219.

Effects of Ca antagonists on experimental cerebral vasospasm

Kimihiro YOSHINO

Department of Neurological Surgery, Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. A. Nishimoto)

Cerebral vasospasm is the most severe complication of subarachnoid hemorrhage. Although the etiology of vasospasm is still obscure, it has been suggested that some Ca antagonists can relieve cerebral vasospasm. The effects of Ca antagonists (Nifedipine, Nicardipine, Verapamil, Cinnarizine, Diltiazem) on the diameter of the basilar artery and rCBF in the brain stem were investigated in cats with experimental cerebral vasospasm. Three days after an intracisternal injection of blood (3ml), the basilar artery was exposed by the transclival approach. Experimental cerebral vasospasm was induced by the topical application of a blood CSF mixture. The rCBF was measured by the heat clearance method, and the diameter of the basilar artery was examined in serial photographs. Whenever Ca antagonists were given, the mean arterial blood pressure (MABP) decreased dose dependently. Ca antagonists can dilate (from 7.1% to 45% 10 minutes after the administration of Ca antagonists) the normal basilar artery, but can hardly change the basilar artery of cats with experimental cerebral vasospasm. The response of the rCBF in the brain stem after the administration of Ca antagonists was of 3 types: continuous increase, transient increase and no response. The greater the MABP decreased, the higher the possibility of continuous increase and transient increase among all cases was. The possibility of continuous increase and that of transient increase were higher in the control group than that in the vasospasm group. However, even in the vasospasm group the possibility of continuous rCBF increase and that of transient rCBF increase in the brain stem were not above 50%. Therefore, the clinical application of Ca antagonists to the treatment of vasospasm after subarachnoid hemorrhage may be difficult. But, on the other hand, it is possible that the administration of Ca antagonists before the appearance of vasospasm would be the prophlaxis for vasospasm after subarachnoid hemorrhage.