臨床報告

脳動脈硬化性疾患に対する薬物療法 ——総頸動脈血流動態によるbrovincamineの効果——

澤井冬樹*, 山野 繁*, 森岡泰子*, 法田浩一*,
小松正佳*, 嶋 宏子*, 土肥和紘**, 石川兵衛**

*町立大淀病院内科 **奈良県立医科大学第一内科

The Effects of Brovincamine on the Common Carotid Hemodynamics in Patients with Cerebral Circulatory Insufficiency

Fuyuki SAWAI, M.D.*, Shigeru YAMANO, M.D.*, Yasuko MORIOKA, M.D.*, Kouichi HOUDA, M.D.*
Masayoshi KOMATSU, M.D.*, Hiroko SHIMA, M.D.*, Kazuhiro DOHI, M.D.**, Hyoe ISHIKAWA, M.D.**

*The Department of Internal Medicine, Oyodo Municipal Hospital

**The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Abstract

This study was performed to clarify the effects of brovincamine on the common carotid hemodynamics in patients with cerebral circulatory insufficiency.

A total of 38 patients including 14 males and 24 females were enrolled in this study. Their ages ranged from 55 to 84 years old and the mean age was 72 years old. They were given orally 60mg of brovincamine daily for 6 months. The common carotid hemodynamics by ultrasonic quantitative flow measurement system were evaluated during brovincamine administration.

Mean blood flow and mean blood velocity of the common carotid artery significantly increased in 1, 3, and 6 months after therapy. On the other hand, circulatory resistance of the brain significantly decreased in 1, 3, and 6 months after therapy.

These results indicate that brovincamine therapy may have beneficial effects on the common carotid hemodynamics in patients with cerebral circulatory insufficiency.

Key words: Brovincamine, Common carotid hemodynamics, Cerebral circulatory insufficiency, Ultrasonic quantitative flow measurement system.

1. 緒 言

最近、脳循環・脳代謝改善薬が脳血管障害後遺症に対して使用され、その臨床的有用性が報告されている。一方、脳血管障害発症にいたらないまでも、脳動脈硬化にもとづく脳循環不全によると考えられる頭痛・頭重感、

四肢冷感・しびれ感、疲労・倦怠感などの自覚症状や、記憶・見当識障害、睡眠障害、計算力低下、意欲・気力の低下などの精神症状を訴える症例が少なからず存在しており、これらの症例に対する薬物療法も欠かせないといえる。

brovincamineは脳循環改善¹⁾⁻⁴⁾、脳代謝改善⁵⁾の作用を

Table 1 Subjects

sex	No. of cases	age group			
		50-59	60-69	70-79	80-89
male	14	1	5	5	3
female	24	0	8	14	2
total	38	1	13	19	5

あわせもつとされ、臨床的有用性が報告⁶⁾⁻⁹⁾されている。しかし、脳血管障害患者における脳循環に対する本薬物の効果を検討した報告²⁾⁻⁴⁾は少なく、さらに脳循環不全症の脳循環におよぼす影響については充分検討されていない⁴⁾。そこで、脳血管障害の既往、脳CT上の脳内占拠性病変および脳の局所症状を欠くが、脳循環不全にもとづくと考えられる自覚症状あるいは精神症状を有する症例にbrevincamineを経口投与し、総頸動脈血流動態および血圧・脈拍数におよぼす影響を検討した。

2. 対象と方法

2-1 対象

対象は、脳動脈硬化にもとづく脳循環不全によると考えられる自覚症状や精神症状を有するが、脳血管障害の既往、脳CT上の脳内占拠性病変および脳の局所症状を有しない脳循環不全症 38 例（男性 14 例、女性 24 例）であり、年齢は 55～84 歳（平均年齢 72 歳）である（Table 1）。

2-2 方法

brevincamineは1日量 60 mgを3回に分けて6ヵ月間経口投与した。総頸動脈血流動態の指標にはQFM-1000（林電機製）による両側総頸動脈の平均血流量（BF）、平均血流速度（BV）、平均血管径（VD）、血管壁偏位（ ΔD ）、循環抵抗（Z）および容積弾性率（VE）を用い、治療前、治療1、3および6ヵ月後に測定した。なお、ZとVEは総頸動脈血流動態測定時の最大血圧

（SBP）、最小血圧（DBP）、平均血圧（MBP）から次式によって算出した¹⁰⁾。

$$Z = MBP / BF$$

$$VE = VD \cdot (SBP - DBP) \times 1333 / 2 \Delta D$$

2-3 推計学的処理

推計学的処理は対応のあるt検定によった。なお、測定値は平均値±標準偏差で表わした。

3. 結果

3-1 総頸動脈血流動態

総頸動脈血流動態の指標中、VD、 ΔD およびVEは両側ともbrevincamine治療前後で明らかな変動を示さなかった。一方、右総頸動脈のBF（ml/s）は治療前 5.8±1.3 から1ヵ月後 6.6±1.7 に増加（ $P<0.001$ ）、3ヵ月後 6.7±1.9 に増加（ $P<0.01$ ）、6ヵ月後 7.0±2.1 に増加（ $P<0.01$ ）、BV（cm/s）は治療前 12.0±3.7 から1ヵ月後 13.5±4.5 に増加（ $P<0.01$ ）、3ヵ月後 13.6±4.4 に増加（ $P<0.05$ ）、6ヵ月後 13.7±4.0 に増加（ $P<0.01$ ）、Z（mmHg/ml/s）は治療前 17.6±5.8 から1ヵ月後 15.9±4.9 に減少（ $P<0.05$ ）、3ヵ月後 15.7±5.5 に減少（ $P<0.05$ ）、6ヵ月後 15.6±5.5 に減少した（ $P<0.05$ ）（Table 2）。左総頸動脈における血流動態の推移も右総頸動脈とほぼ同様であった。

3-2 血圧・脈拍数

SBP、DBPおよび脈拍数（HR）は治療前後で明らかな変動を示さなかった（Table 3）。

4. 考 察

4-1 総頸動脈血流動態

総頸動脈は内頸動脈・外頸動脈の両者へ血液を供給することから、QFM-1000による総頸動脈血流動態の指標中、BFをそのまま脳血流量の指標とするには無理がある。一方、総頸動脈血流動態が脳循環を反映して変動することは充分考えられる。しかし、総頸動脈血流動態と

Table 2 Effects of brevincamine on common carotid hemodynamics

Item	before	1 mo	3 mos	6 mos
BF (ml/s)	5.8±1.3	6.6±1.7***	6.7±1.9**	7.0±2.1**
BV (cm/s)	12.0±3.7	13.5±4.5**	13.6±4.4**	13.7±4.0**
Z (mmHg/ml/s)	17.6±5.8	15.9±4.9*	15.7±5.5*	15.6±5.5*

Date are expressed as mean ± SD.

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$, ***: $P<0.001$ before vs after.

Table 3 Effects of brevincamine on blood pressure and heart rate

Item	before	1 mo	3 mos	6 mos
SBP (mmHg)	135±16	138±21	137±18	139±17
DBP (mmHg)	75±10	78±10	77±11	81±12
HR (/min)	65±14	65±14	63±12	66±14

Date are expressed as mean ± SD.

脳循環の関連についての検討¹¹⁾⁻¹⁷⁾は現在のところ限られている。健常対照について吉村ら¹¹⁾は総頸・内頸・外頸の各動脈の平均血流量をQFM-1000を用いて測定し、2.90:1.92:1.00の比率であったと報告している。脳動脈硬化性疾患についての検討では、協同研究者の山野ら¹²⁾がBFに左右差を認めた症例の脳血管造影所見と総頸動脈血流動態を対比し、前大脳動脈A1領域低形成および無形成例ではVDに1 mm以上の左右差を、内頸動脈—中大脳動脈狭窄および閉塞例ではBVに5 cm/s以上の左右差を認めたことから、QFM-1000による総頸動脈血流動態から脳動脈硬化性疾患の鑑別が可能であると述べている。また、Wada¹³⁾は内頸動脈—Willis動脈輪の病理組織学的動脈硬化度と総頸動脈血流動態を対比し、脳動脈硬化度とBFが負相関、Zが強い正相関を示したという¹⁴⁾。さらに筆者は、脳CTによる脳萎縮と総頸動脈血流動態の関連について検討し、脳萎縮と総頸動脈血流動態の相関は脳萎縮と加齢の相関、あるいは総頸動脈血流動態と加齢の相関に比し、より強い相関を示すことを報告している¹⁵⁾⁻¹⁷⁾。以上の成績をあわせ考えると、総頸動脈血流動態は内頸動脈—脳動脈系の狭窄や閉塞などの動脈硬化性変化のみならず、脳萎縮をも反映すると考えられる。

さて、brevincamineは脳卒中自然発生ラットにおける脳内noradrenalineおよび5-hydroxytryptamine代謝促進作用⁵⁾を有し、しかもウサギ肺動脈においてCa⁺⁺拮抗作用による血管拡張¹⁾を示すとされ、さらにウサギにおける血小板凝集抑制作用¹⁸⁾も報告されている。臨床的には脳梗塞・脳出血などの脳血管障害後遺症および脳動脈硬化症にbrevincamineを投与し、本薬物の有用性を唱える報告が多い⁶⁾⁻⁹⁾。しかし、脳血管障害患者の脳循環に対する本薬物の効果を検討した報告²⁾⁻⁴⁾はいまだ少なく、さらに脳循環不全症の脳循環におよぼす影響についても吉田⁴⁾の報告をみるのみで、十分な検討が行なわれていない。

小林ら²⁾は慢性期脳梗塞9例、Alzheimer病1例の計10例に対してbrevincamine 60 mg/日を3～8週間経口投与し、脳循環に対する効果を¹³³Xe吸入法で検討したところ、全脳平均血流量が8%増加したと報告している。古林ら³⁾は脳血管障害発症後1ヵ月以上経過した18例に対してbrevincamine 60 mg/日を8週間経口投与し、脳循環に対する効果を¹³³Xe内頸動脈注入法と¹³³Xe吸入法で検討しており、¹³³Xe内頸動脈注入法では脳血流量が7.8%の増加、¹³³Xe吸入法では脳灰白質血流量が右半球で26.4%の増加、左半球で23.0%の増加を示したという。さらに、吉田⁴⁾は脳梗塞6例、脳出血1例、脳動脈硬

化症1例、本態性高血圧症2例の計10例に対してbrevincamine 20 mg/100 mlを10分間で点滴静注し、内頸動脈血流量に対する効果を超音波ドプラ法で検討し、平均すると投与前に比して内頸動脈血流量が15%増加したという。脳循環不全症に対する今回の成績では、brevincamine投与1ヵ月後から平均血流量と平均流速速度に有意の増加、循環抵抗に有意の減少が認められた。brevincamineの効果を平均血流量増加率で判定すると、投与1ヵ月後13.8%、3ヵ月後15.5%、6ヵ月後20.7%であり、平均血流量増加率は投与期間の延長とともに増加する傾向が認められた。この成績から、brevincamineは脳循環不全症患者の脳循環を改善し、長期投与によって有用性を増すと考えられる。

4-2 血圧・脈拍数

brevincamine 60 mg/日、経口投与の血圧・脈拍数におよぼす影響について、安岡ら⁹⁾は8週間投与後の血圧・脈拍数は不変であったと報告している。今回の筆者らの成績でも血圧・脈拍数はともに明らかな変動を示さなかった。つまり、brevincamineは血圧・脈拍数に大きな影響をおよぼさないと考えてよからう。

5. 結 論

脳循環不全症に対するbrevincamine 60 mg/日、6ヵ月間の経口投与は総頸動脈血流動態を改善した。

本論文の要旨は第7回日本脳・神経超音波研究会研究発表会（1988年6月、奈良）において発表した。

文 献

- 1) Katsuragi T, Ohba M, Mori R, Kushiku K, Fukuhara T. Calcium antagonistic action involved in vasodilation by brevincamine. *Gen Pharmac* 1984; 15: 43-5.
- 2) 小林祥泰, 山口修平, 服部知子, 村尾光好, 恒松徳五郎. BV 26-723 (Brevincamine) 長期投与の脳血流量に及ぼす影響. *薬理と治療* 1982; 10: 6545-52.
- 3) 古林秀則, 兜 正則, 前田敏男. 脳卒中症例におけるBV 26-723の治療効果ならびに脳血流量に及ぼす影響の検討. *診療と新薬* 1982; 19: 2823-32.
- 4) 吉田 茂. Bromovincamineの内頸動脈血流に及ぼす影響について. *Prog Med* 1982; 2: 1271-6.
- 5) 井田修二, 上野栄子, 永田真理, 栗山欣弥, 家森幸男, 木原正博. Bromovincamineの脳内Noradrenaline, 5-Hydroxytryptamine及びGlucose代謝に及ぼす影響について—Spontaneously Hypertensive Rat (SHR)による解析. *日薬理誌* 1981; 78: 203-12.
- 6) 杉岡五郎, 宇野伝治, 重田浩一ほか. 新しい脳血管障害治療剤Brevincamineの臨床的検討. *薬理と治療* 1982; 10: 4089-103.
- 7) 蓮沼正明. 脳血管障害後遺症に対するBV 26-723 (Brevincamine) の臨床効果. *薬理と治療* 1982; 10: 3239-55.
- 8) 伊東 功, 石川陵一, 岩下一彦, 狩野充一. 脳血管障害に対

- するBrovincamineの臨床評価. 診療と新薬 1982; 19: 2157-65.
- 9) 安岡 助, 螺良英郎, 真鍋英基. BV 26-723 (Brovincamine) の脳血管障害に対する臨床効果. 診療と新薬 1982; 19: 2684-91.
- 10) 吉村正蔵. 動脈硬化とレオロジー. 医用電子と生体工学 1981; 19: 540-6.
- 11) 吉村正蔵, 古幡 博, 鈴木直樹, 古平国泰, 広田秀美. 内頸・外頸動脈および椎骨動脈血流量の超音波による無侵襲的定量測定法の開発. 脈管学 1982; 22: 191-8.
- 12) 山野 繁, 澤井冬樹, 濱口尚重ほか. 総頸動脈血流動態と脳血管造影所見の関係. 第6回日本脳・神経超音波研究会確定論文集. 盛岡: 日本脳・神経超音波研究会, 1987: 68-9.
- 13) Wade T. Comparative studies on the degree of carotid and cerebral atherosclerosis by ultrasonic blood flowmeter and autopsy. Jikeikai Med J 1985; 32: 357-74.
- 14) 和田高士, 岡村哲夫, 古平国泰ほか. QFM法による頸・脳動脈硬化度測定とその病理学的評価. 第7回血管に関する無侵襲診断法研究会誌. 神戸: 血管に関する無侵襲診断法研究会, 1987: 63-4.
- 15) 澤井冬樹. 脳萎縮と脳循環 (第1報) 加齢と脳萎縮. 奈医誌 1987; 38: 974-9.
- 16) 澤井冬樹. 脳萎縮と脳循環 (第2報) 加齢と総頸動脈血流動態. 奈医誌 1987; 38: 980-9.
- 17) 澤井冬樹. 脳萎縮と脳循環 (第3報) 脳萎縮と総頸動脈血流動態の関係. 奈医誌 1987; 38: 990-3.
- 18) 安永幸二郎. Brovincamine (BV 26-723) の血小板凝集抑制作用. 内科宝函 1982; 29: 699-703.