遅発性脳血管攣縮に対するフルナリジンの有用性

—当センターにおける現況—

藤田 稠清, 川口 哲郎, 庄瀬 祥晃

Flunarizine and FET Treatment of Delayed Vasospasm in Severe Subarachnoid Hemorrhage

Shigekiyo FUJITA, M.D., Tetsuro KAWAGUCHI, M.D., and Yoshiteru SHOSE, M.D.

Department of Neurosurgery, Hyogo Brain and Heart Center at Himeji, Himeji, Japan

Summary: A cerebral Ca^{2+} overload blocker—flunarizine hydrochloride (F)—was used with excellent results for prevention of delayed ischemic neurologic deficits (DIND) in severe SAH.

Of the consecutive 108 patients (62 Fisher's group III) including 28 FET (F plus Vit. E and Trifluoperazine—calmodulin antagonist—) treated orally with this drug, only one in Fisher's group III developed DIND. The cause of the DIND was attributable to administration failure of flunarizine. The association of severe angiographic vasospasm was less frequent (18%) in flunarizine treatment and even much less frequent (6%) with FET treatment. There were no side-effects from flunarizine.

The results are much superior to those obtained in studies with nimodipine reporting that 10–30% of patients in Fisher's group III developed DIND and some of them died.

These highly beneficial effects on delayed vasospasm might be attributable to better cerebral affinity and the strong cerebral protective effect of flunarizine, in combination with the anti-vasoconstrictive effect of trifluoperazine.

Key words:

- flunarizine
- trifluoperazine
- delayed vasospasm
- angiographic vasospasm
- ruptured cerebral aneurysm

はじめに

当センターで開発されたフルナリジン療法がDIND防止に極めて有効であることを報告⁵⁻⁹⁾してきた。この成績は他の Ca^{2+} 拮抗剤に比べ格段に良いが, angiographic vasospasm には有意の軽減作用を認めるものの, Fisher III³⁾ の 18% に diffuse severe 例がみられたため, この軽減を目的として, 抗カルモジュリン剤であるトリフロペラジン(T), 更に過酸化脂質生成抑制作用のある Vitamin E (E) の併用 (FET 療法と呼ぶ) を試みているので報告する。FET それぞれの作用の概要を Table 1 に示した。

方 法

1. 検査対象とフルナリジンなどの投与方法

昭和 61 年 11 月から平成 2 年 10 月までの間に兵庫県立姫路循環器病センター脳神経外科でフルナリジンその他が投与された連続した破裂脳動脈瘤の 108 例を検査対象とした。手術時期, 術後の高血漿療法, 除外例, フルナリジンの経口(経鼻胃管)投与方法などは前報⁵⁾⁶⁾と同様である。最後の 28 例ではフルナリジンに加えてトリフロペラジンを 30 mg を分 4 で 4 日, 20 mg を分 3 で 3 日, 15 mg を分 2 で 7 日間, ユニペラニコチネートを 1200 mg を分 4 で 4 日, 900 mg を分 3 で 3 日, 600 mg を分 2 で 14 日間で投

Table 1 FET treatment on delayed vasospasm

Flunarizine (Ca ²⁺ overload blocker)
Brain Protection
Improve blood rheology
Protect vascular endothelium
Selectivity to brain vessels
Absence of hypotension
Vitamin E (Free radical scavenger)
Trifluoperazine (Calmodulin antagonist)
Anti-vasoconstriction

与した。

2. その他

DIND の判断および angiographic vasospasm の程度の分類も前報⁵⁾⁶⁾と同じである。

結 果

1. DIND の抑制(全症例)

Table 2 に FET 療法の 28 例を含むフルナリジン療法の 108 例の結果を示した。DIND による死亡は 0 であり、CT 上の梗塞巣の発生が Fisher III 62 例中 1 例に見られたがこの原因はフルナリジン血中濃度不足のためであった。FET 療法 28 例中、1 例にトリフロペラジンによる筋強剛をみたが、中止によりこれは消失した。フルナリジンによる副作用はなかった。

2. Angiographic vasospasm の抑制(Fisher III のみ)

Fisher III の症例における angiographic vasospasm の程度とその発現頻度を **Table 3** に示した。diffuse severe の発現は対照群 14 例中 8 例(57%)と極めて高頻度であったのに対し、フルナリジン群で 22 例中 4 例(18%)に低下、FET 群では 17 例中 1 例(6%)と著明に低下した。症例数が 3 群とも少ないが、FET 群では従来よく見られた広範にわたる強度の angiographic vasospasm はほとんど見られず、mild または diffuse moderate になったことは FET 療法が angiographic vasospasm の低減に働いたものと考えられる。FET 群の 1 症例を以下に呈示する。

3. 代表症例

56 歳、女性。右椎骨動脈後下小脳動脈分岐部動脈瘤。

平成 2 年 2 月 28 日 18 時自宅の前でしゃがみこんでいるのを発見され、近医に搬送、CT 上強いクモ膜下出血のため当センターに転送途中に再破裂があった。来院時 Hunt and Hess grade IV¹⁰⁾、呼吸も弱く挿管、瞳孔縮小、

Table 2 Results of flunarizine treatment

	Delayed none		Ischemic lesion on CT	Neurologic deficits dead
Delayed Ope.	4	4	0	0
Fisher's group II	42	42	0	0
Fisher's group III	62	61	1*	0
Total	108	107	1*	0

*: administration failure of flunarizine, (including 28 FET cases)

Table 3 Angiographic vasospasm (Fisher's Group III)

	Control		Flunarizine		FET
None or mild	2		10		12
Diffuse moderate	4	VS-LD 1	8		4
Diffuse severe	8	VS-LD 2	4	VS-LD 1	1
	(57%)	VS-D 4	(18%)		(6%)
Total	14		22		17

VS-LD: low density caused by vasospasm

VS-D : dead due to vasospasm

Doll's eye 不良で CT 上右橋延髄前面に幅広く強い high density を認めた(**Fig. 1**)。脳血管写上は右 VA-PICA に小動脈瘤を認めた(**Fig. 2**)ので、同日引きつづき lateral recumbent position にて開頭、偏位型有窓クリップによる neck clipping を行うと共に、極めて強い延髄橋右前面の脳槽の凝血をつぶしながら最大限に除去した。手術直後からフルナリジン、Vit E、トリフロペラジンの経鼻胃管投与とアルブミンによる高血漿療法を行った。意識は順調に回復し、day 8 の脳血管写上も軽度の vasospasm を認めるのみ(**Fig. 2**)であった。day 30 には意識正常、水頭症に対し V-P shunt を行い、右顔面神経麻痺と右不全麻痺を軽度に残し同年 6 月 2 日、独歩退院した。

考 案

1. FET 療法について

フルナリジンの強力な DIND 防止効果については、前報⁵⁾⁶⁾に述べたが、本剤の効果の基本は細胞内での Ca²⁺ の over-load を防止(すなわち Ca²⁺ over-load blocker²⁾)することによっており、ここが他の Ca²⁺拮抗剤例えばニモジピンやニカルジピンなどと比べ DIND 防止効果がより強い理由である。その効果は主に脳保護作用によるが、**Table 1**にあるようにその他多数の優れた作用の相乗的な効果の結果として DIND が強く抑制されたと考えられる。多数あるフルナリジンの基礎的実験報告については前報⁵⁾⁶⁾⁹⁾に述べた。

Fig. 1 Pre-operative CT of 56 year-old female with a severely ruptured right VA-PICA aneurysm were shown.

Fig. 2 Same case as in Fig. 1. Pre- and post-operative (day 8) angiograms were shown. Vasospasm of vertebral and other arteries were slight to moderate degree in post-operative angiogram despite severe subarachnoid hemorrhage.

Vitamin E については、その過酸化脂質生成抑制作用により脳虚血に対して有用であることは周知の事実であり、DIND に対しても有用と考えられるとの報告¹¹⁾がある。

一方、トリフロペラジンは市販されているフェノチアジン系化合物中最強の作用がある calmodulin antagonist である。カルモジュリンは細胞内の Ca^{2+} 受容蛋白質であり、カルモジュリン一分子あたり 4 個の Ca^{2+} と結合して標的蛋白質を活性化する。血管平滑筋ではカルモジュリンと Ca^{2+} の結合によりアクチンとミオシンの重合がはじまり筋の収縮が起こるので、calmodulin antagonist は脳血管攣縮に対して抑制的に働くと考えられる。Peterson ら¹⁵⁾ の動物実験によると、すでに発生した vasospasm を寛解しえないが、予防的使用では高用量で対照に比べ約 35% 抑制されたとしている。

このようにトリフロペラジン単独では vasospasm の抑制はそれほど強くないが、 Ca^{2+} over-load blocker であるフルナリジンとの併用により、angiographic vasospasm

Table 4 Effect of Ca^{2+} Antagonists on delayed vasospasm

Ca^{2+} antagonists	Author	Total cases	Fisher III	Vasospasm lesion dead	Doses (oral)	Adjunct therapy	Complications
Diltiazem	Takagi ¹⁸⁾	105	34	-9-	30 mg/d 60 mg/d i.v.		
Nicardipine	Miyaoka ¹³⁾	84	14	4 4	60 mg/d 0.01-0.03 mg/kg/d i.v.		
	K. Fujita ⁴⁾	77	36	-3-	60-80 mg/d	Ticlopidine 200mg/d HV⊕	hemorrhagic 6
Nimodipine	Allen ¹⁾	56	41†	4 1	60 mg/d		
	Philippon ¹⁷⁾	31	18*	2 2	60 mg×6/d		
	Mee ¹²⁾	25	11*	3 1	60 mg×6/d	HV⊖ HT⊖	
	Öhman ¹⁴⁾	104	42	5 1	60 mg×6/d		
	Petruk ¹⁶⁾	72	48	-5-	90 mg×6/d 10 mg×4/d, 4d	HV⊕ HT⊕	hypotension 3
Flunarizine	authors	108	62	1 0	10 mg×3/d, 3d 10 mg×2/d, 14d	HV⊕ ⊕E.T. (28 cases)	

†: CT. Grade 3, *: CHD on CT, E: Vit. E, T: Trifluoperazine

の軽減に相乗的に働いたことが十分に考えられる。FET療法ではフルナリジン単独時よりも angiographic vasospasm の軽減により、効果の信頼性が向上したと考えられる。

2. 他の Ca^{2+} 拮抗剤との効果比較

ジルチアゼム¹⁸⁾、ニカルジピン⁴⁾¹³⁾、ニモジピン¹⁾¹²⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾による DIND 防止効果と本療法の効果とを比較した (Table 4)。この場合 Fisher らの group III における効果が目安となるが、ジルチアゼムでは 26%¹⁸⁾に、ニカルジピンでは 57%¹³⁾と 8.3%⁴⁾に DIND を起こしている。ニモジピンでも 10%¹⁶⁾から 36%¹²⁾の多数に DIND を起こし、そのうち 1/2—1/4 が死亡している。これらのうちではニカルジピンの 8.3%⁴⁾が最も良いがチクロピジンを併用したため出血性の合併症を 6 例とかなり高率に認めている。

これらに比べフルナリジンの経口投与は Fisher の group III の 62 例中 1 例 (1.6%) が DIND を起こしたが死亡はなく、この 1 例も経口投与の失敗が原因と考えられるので、フルナリジン療法は他の Ca^{2+} 拮抗剤を大きく上回る効果をあげたと考える。

おわりに

1. DIND 防止にフルナリジン (経口) を使用した Fisher III 62 例を含む 108 例中、Fisher III の最重症の 1 例に血中濃度不足による梗塞発生をみたが死亡例はない。
2. この成績は他の Ca^{2+} 拮抗剤による報告と比べ、本剤が何倍か有効のようであった。
3. 最近ではビタミン E やトリフロペラジンの併用 (FET 療法) により angiographic vasospasm も更に軽減し、より信頼できる療法となった。
4. FET 療法 28 例中、1 例にトリフロペラジンによる筋強剛をみたが、中止によりこれは消失した。フルナリジンによる副作用はなかった。

文 献

- 1) Allen GS, Ahn HS, Preziosi, *et al*: Cerebral arterial spasm. A controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* **308**: 619–624, 1983
- 2) Borgers M, Clerck FD, Van Reempts J, *et al*: Selective blockade of cellular Ca^{2+} -overload by flunarizine. *Inter Angio* **3**: 25–31, 1984
- 3) Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computed tomographic scanning. *Neurosurgery* **7**: 1–9, 1980
- 4) 藤田勝三, 山下晴央, 増村道雄, ほか: 脳動脈瘤破裂後の Symptomatic vasospasm の予防効果の検討, 抗血小板剤及び Ca^{++} 拮抗剤の併用療法群非投与群との比較. *脳神経外科* **16**: 741–746, 1988
- 5) 藤田稠清: Flunarizine (Ca^{2+} overload blocker) の DIND 防止効果. “スバズムシンボ講演集 脳血管攣縮, 中外医学社, 1989, Vol. 4: pp 186–196
- 6) 藤田稠清, 川口哲郎: フルナリジンの遅発性脳血管攣縮防止効果について. *脳卒中の外科* **17**: 345–348, 1989
- 7) 藤田稠清: フルナリジンによる DIND 防止—特にその血中濃度からみた改善策—. “スバズムシンボ講演集 脳血管攣縮, 中外医学社, 1990, Vol. 5: pp 184–188
- 8) 藤田稠清, 川口哲郎, 伊地智昭浩, ほか: Flunarizine (Ca^{2+} overload blocker) による DIND 防止—血中濃度と脳血管写を中心に—. *脳卒中の外科* **18**: 44–49, 1990
- 9) Fujita S, Kawaguchi T, Shose Y, *et al*: Flunarizine treatment in poor-grade aneurysm patients. *Acta Neurochir (Wien)* **103**: 11–17, 1990
- 10) Hunt WE, Hess RM: Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* **28**: 14–21, 1968
- 11) 河野輝昭, 森 和夫: 脳動脈瘤破裂急性期における抗酸化剤の投与—予報—. *脳虚血と細胞障害—活性酸素とフリーラジカルの関与—*, にゅーろん社, 1980, pp 172–177
- 12) Mee E, Dorrance D, Lowe D, *et al*: Controlled study of nimodipine in aneurysm patients treated early after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* **22**: 484–491, 1988
- 13) 宮岡 誠, 石井昌三, 佐野圭司: Ca^{++} 拮抗剤, 塩酸 Nicardipine (Perdipine) の脳動脈瘤急性期手術例に対する効果—全国 18 施設の集計より—. 第 42 回日本脳神経外科学会 (大阪), 1983
- 14) Öhman J, Heiskanen O. Effect of nimodipine on the outcome of patients after aneurysmal hemorrhage and surgery. *J Neurosurg* **69**: 683–686, 1988
- 15) Peterson JW, Candia G, Spanos AJ, *et al*: The calmodulin antagonist trifluoperazine provides mild prophylactic protection against cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage, but no therapeutic value. *Neurosurgery* **25**: 917–922, 1989
- 16) Petruk KC, West M, Mohr G, *et al*: Nimodipine treatment in poor grade aneurysm patients. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial. *J Neurosurg* **68**: 505–517, 1988
- 17) Philippon J, Grob R, Dagegeu F, *et al*: Prevention of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. A controlled study with nimodipine. *Acta Neurochir (Wien)* **82**: 110–114, 1986
- 18) 高木卓爾, 桑原正行, 永井 肇, ほか: 症候性脳血管攣縮に対する Ca^{++} 拮抗剤 (diltiazem) の効果—基礎的, 臨床的検討—. *薬理と治療* **10**: 9–18, 1982