脳血管攣縮に対するトロンボキサン合成酵素阻害剤と Nizofenone の有効性について

小山 英樹, 宮原 保之 池田 圭朗

Effect of Thromboxane Synthetase Inhibitor and Nizofenone on Prevention of Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage

Hideki KOYAMA, M.D., Yasuyuki MIYAHARA, M.D., and Keiro IKEDA, M.D.

Department of Neurosurgery, Ootawara Red Cross Hospital, Ootawara, Japan

Summary: The clinical effects of thromboxane synthetase inhibitor and Nizofenone were examined. The subjects were 33 patients on whom clipping of cerebral aneurysm was done within three days of onset of subarachnoid hemorrhage (SAH) and on whom angiography and CT were performed at a stage of acme of vasospasm. They were divided into the thromboxane synthetase inhibitor monotherapy group (7 patients), the Nizofenone monotherapy group (4 patients), the combination therapy group of both drugs (7 patients), and a control group of 15 patients. The effects of thromboxane synthetase inhibitor were measured by the degree of angiographical vasospasm. As for the SAH in Fisher groups 3 and 4, the degree of vasospasm was significantly milder in the thromboxane synthetase inhibitor use group than in the group which did not use this inhibitor ($p<0.05$). On the other hand, the effects of Nizofenone were measured by the degree of low density on CT. In patients with a mild vasospasm, the Nizofenone-use group showed less tendency to exhibit low density than the group which did not use Nizofenone ($p<0.01$). Also, the outcome was evaluated with the Glasgow outcome scale (GOS), and the effects of thromboxane synthetase inhibitor and Nizofenone on such outcome were examined. Relating to the SAH in the Fisher groups 1 and 2, the thromboxane synthetase inhibitor and/or Nizofenone therapy groups showed favorable outcome in every case. On the other hand, with respect to the SAH in Fisher groups 3 and 4, no difference was observed in the outcome between the thromboxane synthetase inhibitor and/or Nizofenone therapy groups and the control group.

Thromboxane synthetase inhibitor and Nizofenone seem to have some clinical utility even though there may be a limit to their effect.

Key words:

- subarachnoid hemorrhage
- vasospasm
- thromboxane synthetase inhibitor
- nizofenone

はじめに

脳動脈瘤破裂に伴うクモ膜下出血の予後に重大な影響を及ぼす因子は脳血管攣縮であるが、その発生原因自体いまだ十分に解明されていない。そこでその病態を解明すべく、基礎的研究が行われるとともに、臨床の場においても予防

あるいは治療の観点から種々の薬剤が使用され、その投与効果の報告は数多くなされている。近年脳血管収縮作用¹⁾と血小板凝集作用²⁾を有するトロンボキサン A_2 の合成阻害剤であるトロンボキサン合成酵素阻害剤と、イミダゾール誘導体の1つであり脳代謝抑制作用³⁾、フリーラジカル捕捉作用⁴⁾、抗浮腫作用⁵⁾などを介して脳保護作用を認め

るニゾフェノンが開発され、臨床応用されている。そしてその結果を報告した論文も散見される^{6)~13)}。我々の施設においてもこれらの薬剤を使用しその効果を検討したので報告する。

対 象

対象は1988年1月から1989年10月までの間に大田原赤十字病院脳神経外科に入院したクモ膜下出血の患者で、発症後3日以内に脳動脈瘤クリッピングを行い、術後第5～14病日の脳血管攣縮極期にCTと脳血管撮影を行いえた33症例である。1989年1月～10月の症例にはトロンボキサン合成酵素阻害剤とニゾフェノンを併用または単独で使用しており、1988年1月～12月の非使用症例と比較検討した。トロンボキサン合成酵素阻害剤は80 mg/day 持続点滴静注、ニゾフェノンは30 mg/day 3分割静注にて使用し、両薬剤とも脳動脈瘤クリッピング翌日より2週間連続投与した。なお今回比較検討した症例では、脳血管攣縮の予防あるいは治療目的として、グリセオール、ステロイド、アルブミン製剤、ドパミンを適宜使用したが、他の脳血管攣縮治療薬剤は使用しなかった。また比較検討した各群間で性、年齢、脳動脈瘤発生部位、主だった既往歴に偏りはみられなかった。

評 価 方 法

それぞれの症例につき以下の基準により4項目の評価を行った。

1. 入院時CT所見をFisherの分類により4段階に分けてクモ膜下出血の程度を評価した。
2. 術後脳血管撮影所見より脳血管攣縮の程度 (vasospasm grade) を4段階に評価した (Table 1⁶⁾, Fig. 1)。
3. 脳血管攣縮極期におけるCT上のlow densityの程度 (LD grade) を5段階に評価した (Table 2⁶⁾, Fig. 2)。
4. 退院時の状態をGlasgow outcome scale (GOS) により評価した。

トロンボキサン合成酵素阻害剤については脳血管収縮作用を有するとの観点から、Fisherの分類とvasospasm gradeとの関係を検討した。一方ニゾフェノンは虚血脳保護作用を有するとの立場より、vasospasm gradeとLD gradeとの関係を検討した。またGOSを検討することにより、両薬剤の予後に対する評価を行った。

結 果

1. トロンボキサン合成酵素阻害剤投与の効果

Table 3はFisher分類での血腫量とvasospasm gradeと

Table 1 Vasospasm grade

1	No vasospasm
2	Local (only in the vicinity of aneurysm)
3	Multi-segmental or multi-tapering (Extensive occurrence. Arteries are not threadlike.)
4	Extensive diffuse (Threadlike arteries)

Fig. 1 Angiograms show respective vasospasm grades.

の関係をみたものである。Fisher group 1, 2, 3, 4をまとめて比較検討すると、Fisher group 1, 2ではトロンボキサン合成酵素阻害剤投与群と非投与群で vasospasm grade に差を認めなかったが、Fisher group 3, 4ではトロンボキサン合成酵素阻害剤投与群の方が非投与群より vasospasm grade は低かった(U-test, $p<0.05$)、つまりCT上血腫量の比較的少ない群では、脳血管攣縮の程度はトロンボキサン合成酵素阻害剤投与群・非投与群間で差を認めず、両群とも比較的軽度であったが、CT上血腫量の比較的多い群

ではトロンボキサン合成酵素阻害剤投与群で非投与群と比べ脳血管攣縮の程度が軽かった。

2. ニゾフェノン投与の効果

Table 4において vasospasm grade と LD grade との関係を検討した。vasospasm grade 1, 2, 3, 4をまとめて比較検討すると、vasospasm grade 1, 2ではニゾフェノン投与群において10%の有意水準で非投与群より LD grade の低い傾向が認められた。vasospasm grade 3, 4では LD grade についてニゾフェノン投与群非投与群間の差を認めなかった。つまり脳血管攣縮の程度が比較的軽度な症例では、ニゾフェノン投与群の方が非投与群よりCT上の low density の程度が軽い傾向がみられた。しかし脳血管攣縮の程度が比較的高度な症例では、CT上の low density の程度に関してニゾフェノン投与群非投与群間に差を認めず、いずれの群においても脳血管攣縮の程度が比較的軽度な症例より low density の程度は高度であった。

Table 2 Low density (LD) grade

1	No LD area
2	Lacunar-like or distinctive minor infarction
3	Medium-sized infarction larger than 2 cm, infarction in only one parent artery flowing zone, or infarction in border zone
4	Multiple minor or medium-sized infarction
5	Infarction in 2 or 3 parent artery flowing zones

Fig. 2 CT scans reveal respective LD grades.

Table 3 Effect of thromboxane synthetase inhibitor on vasospasm grade

Vasospasm grade		1	2	3	4	Total cases	U - test
Fisher group 1, 2	TX S.I. (+)	3	2	0	0	5	NS
	TX S.I. (-)	4	3	0	0	7	
Fisher group 3, 4	TX S.I. (+)	4	2	2	1	9	$P<0.05$
	TX S.I. (-)	1	3	4	4	12	

TX S.I.: thromboxane synthetase inhibitor

Table 4 Effect of nifedipine on low density (LD) grade

LD grade		1	2	3	4	5	Total cases	U - test
Vasospasm grade 1, 2	Nifedipine (+)	5	0	1	0	0	6	$P<0.1$
	Nifedipine (-)	11	1	0	3	1	16	
Vasospasm grade 3, 4	Nifedipine (+)	1	0	4	0	0	5	NS
	Nifedipine (-)	2	1	2	0	1	6	

Table 5 Effect of thromboxane synthetase inhibitor and nifedipine on outcome

G O S		GR	MD	SD	VS	D	Total cases	U - test	
Fisher group 1, 2	TX S.I. (+)	2	0	0	0	0	2		NS
	Nifedipine (+)	3	0	0	0	0	3		
	TX S.I. (-)	1	0	0	0	0	1		
	Nifedipine (-)	4	0	1	0	1	6		
	TX S.I. (+)	4	0	1	0	0	5		
	Nifedipine (+)	3	0	1	0	0	4		
Fisher group 3, 4	TX S.I. (-)	2	1	0	0	0	3		NS
	Nifedipine (-)	6	1	2	0	0	9		
	TX S.I. (+)	4	0	1	0	0	5		
	Nifedipine (+)	3	0	1	0	0	4		
	TX S.I. (-)	2	1	0	0	0	3		
	Nifedipine (-)	6	1	2	0	0	9		

GOS : Glasgow outcome scale
GR : good recovery
MD : moderate disability
SD : severe disability

VS : vegetative state
D : death
TX S.I. : thromboxane synthetase inhibitor

3. トロンボキサン合成酵素阻害剤とニゾフェノンの予後に対する効果

Table 5 は症例を Fisher group 1, 2 と Fisher group 3, 4 の2つに分け、それぞれをトロンボキサン合成酵素阻害剤とニゾフェノンの併用または単独投与群、両薬剤非投与群に分類し、おのおのの群の退院時 GOS をみたものである。Fisher group 1, 2 ではトロンボキサン合成酵素阻害剤、ニゾフェノンのいずれかまたは両方を投与した群の方が、トロンボキサン合成酵素阻害剤、ニゾフェノンのいずれも投与しない群より良好な予後を示す傾向があった。一方 Fisher group 3, 4 の症例ではどの群間にも差を認めなかった。

考 察

脳血管攣縮の治療には種々の薬剤が使用されているが、全身投与されている薬剤を大別すると脳血流改善剤と脳保護剤の2つになる。トロンボキサン合成酵素阻害剤は前者に、ニゾフェノンは後者の範疇に入る薬剤である。

トロンボキサン A₂ は強力な血管収縮作用と血小板凝集作用を持つ物質であり、脳血管攣縮への関与が報告されている。トロンボキサン A₂ の選択的合成阻害剤であるトロンボキサン合成酵素阻害剤は脳血管攣縮を抑制し神経脱落症状を軽減するものと期待され臨床的に使用され始めた。既に二重盲検比較試験⁶⁾をはじめ、いくつかの報告^{7)~9)}がある。今回の検討ではトロンボキサン合成酵素阻害剤の効果を脳血管撮影上の脳血管攣縮の程度で評価した。その結果は、血腫の多い症例では血腫の少ない症例より脳血管攣縮は高度であるが、トロンボキサン合成酵素阻害剤投与群では非投与群と比べ脳血管攣縮の程度は減じられており、血腫の少ない症例では、トロンボキサン合成酵素阻害剤投与群・非投与群間で差を認めない、というものであった。

一方 GOS による予後の評価では、血腫の多い症例においてトロンボキサン合成酵素阻害剤投与群・非投与群間に差を認めず、血腫の少ない症例でトロンボキサン合成酵素阻害剤の有効性がある傾向が認められた。脳血管撮影上の脳血管攣縮の程度と GOS との結果の不一致は、脳血管攣縮を単に脳血管撮影上の血管内腔の変化だけでは評価できないことによると思われる。脳血管撮影では 100 μ 以下の血管の判定は困難であるが、トロンボキサン合成酵素阻害剤はより小さな血管において攣縮を防止している可能性⁷⁾がある。また脳血管攣縮の病態として血管内腔の狭窄も重要であるが、血小板凝集による血栓形成が攣縮発症時の脳虚血あるいは脳梗塞の発生に重要な役割を演じている⁸⁾ためとも考えられる。

一方ニゾフェノンは脳保護作用を有するという観点からその作用を CT 上の low density の程度で検討した。脳血管撮影上の脳血管攣縮が高度な症例ではニゾフェノン投与の効果は認められないが、脳血管攣縮が軽度な症例では low density の程度は軽減する傾向があり、ニゾフェノンの有用性を認めた。この傾向は GOS による予後の評価と一致した。Saito ら¹⁰⁾は脳血管撮影にて脳血管攣縮を認めた群と認めなかった群に分け、それぞれの群の機能予後を検討している。それによると脳血管攣縮を認めた群ではニゾフェノン投与によって機能予後が良好になっている。また脳血管攣縮の程度を、所見なし、localized, diffuse の3つに分け、その程度と有用性とを比較した佐藤の報告では¹²⁾、脳血管攣縮の程度に関係なく有用性を認めているようである。我々の検討ではニゾフェノンは脳血管攣縮の程度が比較的軽度な群では効果があり、脳血管攣縮の程度が比較的高度な群では効果を認めがたいという傾向があった。

以上トロンボキサン合成酵素阻害剤とニゾフェノンの脳

血管攣縮に対する効果について検討した。両薬剤ともその効果には限界があるものの臨床的に有効性はあると思われる。

結 語

1. トロンボキサン合成酵素阻害剤はクモ膜下出血の血腫量が中程度以下の症例で脳血管撮影上の脳血管攣縮の程度を軽減させた。
2. 脳血管撮影上の脳血管攣縮の程度が軽度の症例ではニゾフェノン投与により CT 上の low density の程度は軽くなった。
3. クモ膜下出血の血腫量が中程度以下の症例では、トロンボキサン合成酵素阻害剤とニゾフェノンは良好な予後をもたらす傾向がみられたが、血腫量が中程度以上の症例では両薬剤とも予後を良好にするまで至らなかった。

文 献

- 1) Ellis EF, Nies AS, Oates JA: Cerebral arterial smooth muscle contraction by thromboxane A_2 . *Stroke* 8: 480-483, 1977
- 2) Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B: Thromboxanes: A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc Natl Acad Sci* 72: 2994-2998, 1975
- 3) Yasuda H, Nakanishi M, Tsumagari T, *et al*: The mechanism of action of a novel cerebral protective drug against anoxia 1. The effect on cerebral energy demand. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 242: 77-85, 1979
- 4) Yasuda H, Shimada O, Nakajima A, *et al*: Cerebral protective effective effect and radical scavenging action. *J Neurochem* 37: 934-938, 1981
- 5) Ochiai C, Asano T, Takakura K, *et al*: Mechanisms of cerebral protection by pentobarbital and nifedipine correlated with the course of local cerebral blood flow changes. *Stroke* 13: 788-796, 1982
- 6) 佐野圭司, 半田 肇, 鈴木重晴, ほか: 脳動脈瘤破裂後の脳血管攣縮ならびに遅発性神経脱落症状に対する thromboxane 合成酵素阻害薬 OKY-046-Na の有用性—多施設二重盲検比較試験による検討—. *医学のあゆみ* 138: 455-469, 1986
- 7) 米倉正大, 寺本成美, 北島陽夫, ほか: 脳血管攣縮に対する OKY-046 の効果—局所脳血流の面から—. *薬理と治療* 14: 323-331, 1986
- 8) 鈴木重晴, 岩淵 隆, 田中輝彦, ほか: TXA_2 合成阻害剤 OKY-046 による脳血管攣縮の予防—共同臨床試験—. *薬理と治療* 14: 309-321, 1986
- 9) 藤原 悟, 溝井和夫, 吉本高志ほか: トロンボキサン合成酵素阻害剤 OKY-046-Na の急性期脳動脈瘤手術患者における臨床成績. *診療と新薬* 23(5): 157-165, 1986
- 10) Saito I, Asano T, Ochiai C, *et al*: A double-blind clinical evaluation of the effect of nifedipine (Y-9179) on delayed ischemic neurological deficits following aneurysmal rupture. *Neurol Res* 5: 29-47, 1983
- 11) Ohta T, Kikuchi H, Hashi K, *et al*: Nifedipine administration in the acute stage following subarachnoid hemorrhage. Results of a multicenter controlled double-blind clinical study. *J Neurosurg* 64: 420-426, 1986
- 12) 佐藤正治: 脳保護剤 Nifedipine の脳血管障害急性期における臨床評価. *新薬と臨床* 33(10): 17-31, 1984
- 13) 久保田勝, 北原茂実, 水谷 弘, ほか: 脳血管障害と脳保護物質 (Nifedipine) の有用性について. *薬理と治療* 13: 203-210, 1985