Arch. Jap. Chir., 46 (2), 135～140, März, 1977

Ifenprodil の脳循環におよぼす影響

京都大学医学部脳神経外科学教室（主任：半田　肇教授）

松田昌之，米田俊一，後藤　弘
清水幸夫，半田譲二，半田　肇

〔原稿受付：昭和51年12月20日〕

Effect of Ifenprodil on Cerebral Circulation

MASAYUKI MATSUDA, SHUNICHI YONEDA, HIROSHI GOTOH
YUKIO SHIMIZU, JYOJI HANDA, and HAJIME HANDA

Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School
(Director : Prof. Dr. HAJIME HANDA)

Ifenprodil 〔4-benzyl-α-(p-hydroxyphenyl-β-methyl-1-piperidineethanol-L-(+)-tartrate〕 has been reported to have α-adrenergic blocking effect as well as papaverine-like vasodilating action. Clinical and experimental studies have shown that this agent increases cerebral blood flow and dilates peripheral blood vessels. The present experiment was designed to look into the effect of ifenprodil on cerebral circulation and hemodynamics in the baboon.

Intravenous injection of 1 mg/kg of ifenprodil caused a marked decrease of systemic blood pressure from 126.7±12.5mmHg to 101.4±16.7 mmHg within 30 sec, and thereafter the blood pressure recovered somewhat to 109.3±16.4 mmHg 2 min. after injection. This significant decrease lasted more than 30 min.. Cerebral perfusion pressure showed the same tendency. Cerebral blood flow measured as outflow through the internal jugular veins decreased from 42.5±7.2 ml/100g/min to 38.9±8.0 ml/100g/min at 30 sec. Thereafter it showed a gradual decrease which became statistically significant 10 min after injection and continued more than 30 min. Although cerebral vascular resistance was significantly lowered 30 sec after injection, the effect of cerebral vasodilatation seemed to be overcome by a marked drop of systemic blood pressure. Therefore, cerebral blood flow did decrease rather than increase. Intracranial pressure measured as epidural pressure showed a significant rise 30 sec after injection of the drug, while the systemic blood pressure decreased most. This rise in epidural pressure was interpretted as being caused by an increase of cerebral blood volume which was brought about by cerebral vasodilatation.

Intracarotid injection of 1 μg/kg of ifenprodil did not produce any decrease in systemic blood pressure and cerebral blood flow. Cerebral blood flow showed a tendency to increase

Key words : ifenprodil, vasodilator, cerebral blood flow, intracranial pressure
Present address : Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan.

a little, and cerebral vascular resistance showed a trend to decrease. These changes were not statistically significant.

Papaverine hydrochloride, 1 mg/kg given intravenously, decreased systemic blood pressure from 129.2±9.8 mmHg to 116.6±22.6 mmHg. This decrease was half of that produced by ifenprodil and lasted only less than 2 min.. Cerebral blood flow was increased from 42.9±4.9 ml/100g/min. to 45.3±1.8 ml/100g/min. and further to 47.7±5.7 ml/10)g/min. 2 min. after injection when the blood pressure went back to the preinjection level. Cerebral vascular resistance decreased and epidural pressure increased. These significant changes lasted only less than 2 mir..

From the results obtained, it is clear that ifenprodil has a potent vasodilating action on cerebral as well as peripheral blood vessels. As for the purpose of increasing cerebral blood flow, however, this agent should be used with caution. Many vasodilating drugs reported so far have been studied in normal cerebral vasculature. Studies on experimental model with cerebrovascular disease will be needed from now on.

Ifenprodil [4-benzyl-α-(p-hydroxyphenyl-β-methyl-1-piperidineethanol-L-(+)-tartrate] は化学構造上からは α-adrenergic blockerであり動物実験および臨床実験においては脳血流増加作用や末梢血管拡張作用を有することが報告されている[1,4,5,7,8]. 本実験ではこの薬剤の脳循環に対する作用を検討し，さらに古くから脳血管拡張剤としてよく知られている塩酸パパベリンの作用との比較検討を行った.

実 験 方 法

体重 3.2～14.0 kg の baboon 15匹を使用した. Pentobarbital sodium 20 mg/kg の静脈内注入にて麻酔した後，補液および薬剤注入のため大腿静脈にポリエチレン管を挿入した. 大腿動脈から腹部大動脈に挿入したポリエチレン管に標準型圧力トランスデューサー (LPU 0.5 東洋測器) を連結し全身動脈血圧を記録した. 気管切開，気管内挿管を行い，気管カニューレ外側端に取付けたサーミスター式呼吸ピックアップ (MTR-IT 日本光電) により呼吸を記録した. 頭蓋前頭正中部に小孔を設け，これよりポリエチレン管 (外径1⅓mm) を上矢状静脈洞内に前方に向けて刺入し，その前端にウェッジさせ上矢状静脈洞ウェッジ圧として SFT トランスデューサー (semiconductor film strain transducer)[15] により測定した. 左頭頂部頭蓋骨に直径11mm の孔を設け，ここに SFT トランスデューサー[15]を装着し，頭蓋内圧を硬膜上より測定・記録した. 次に両側内頸静脈を露出し，顔静脈その他流入静脈を結紮・切断した後，左右各々に電磁流量計プローブ (FA020S, FA025S, 日本光電) を装着し，矩形波電磁流量計 (MF 26, 日本光電) により脳血流を脳よりの流出血流量[6] として測定した. 尚，あらかじめ外頸動・静脈は両側で結紮した. 一部の動物では舌動脈から細いポリエチレン管を総頸動脈分岐部まで挿入し，薬剤の内頸動脈内注入に用いた. 以上のパラメーターはいずれもポリグラフ (RM 85, 日本光電) に連続記録を行った. 実験はすべて自発呼吸下で行い，必要に応じて大腿動脈より動脈血を採血し血液ガス分析 (ABL 1, Radiometer) を行った. 実験の終りに脳重量を測定し，脳血流を ml/100g/min で表わした. 脳血流 (CBF)，平均動脈血圧 (MABP)，脳灌流圧 (CPP)，脳血管抵抗 (CVR)，上矢状静脈洞ウェッジ圧 (SSSWP) の関係は次の如くである.

$CPP = CBF \times CVR \quad CPP = MABP - SSSWP$

Ifenprodil (FX 505) は 1 mg/kg を静脈内注入，一部の動物では 10 μg/kg の内頸動脈内注入を行った. また対照として，塩酸パパベリン 1 mg/kg を静脈内に注入し，FX 505 のそれと比較した.

実 験 結 果

I. FX 505 1 mg/kg 静脈内注入 (Fig. 1)

13匹の動物で行った. 全身血圧は静脈内注入数秒後に低下しはじめ20～30秒後に最低に達した. 薬剤注入後各パラメーターの30秒，2分，5分，15分，20分値を測定した. 全身血圧はコントロール値 126.7±12.5

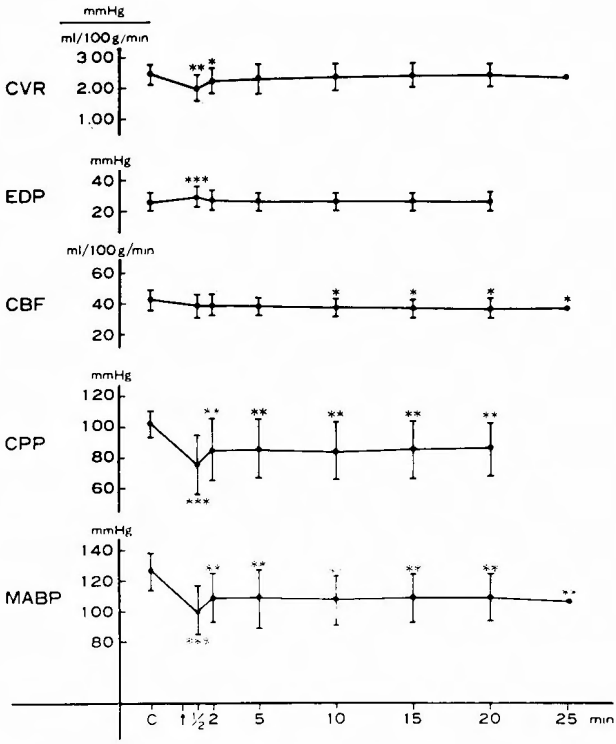

Fig. 1. Changes in cerebral blood flow and hemodynamics with intravenous injection of ifenprodil. 1 mg/kg injected at ↑.
N=13 ＊: $p<0.05$ ＊＊: $p<0.01$ ＊＊＊: $p<0.001$

mmHg から30秒後には 101.4±16.7 mmHg に低下し，2分後にはやや回復傾向をみせて 109.3±16.4 mmHg となり，以後は20分後までほとんど変化しなかった．この血圧低下はどの時点もすべて統計学的に有意であった．

脳灌流圧も全身血圧と同じ傾向を示し，コントロール値102.3±9.3 mmHgから30秒後には 75.8±19.3 mmHg に低下，2分後には 85.3±20.1 mmHg まで回復したが，以後はこのレベルで一定し，コントロール値にまで回復することはなかった．

脳血流は 42.5±7.2 ml/100g/min から30秒後には 38.9±8.0 ml/100g/min に減少し，以後徐々に減少の傾向を示し，10分以後から有意の減少となった．以上いずれのパラメーターも30分以上経過してもコントロール値にまで回復しなかった．

硬膜上において測定した頭蓋内圧は全身血圧最大低下時には 29.1±6.8mmHg となり，コントロール値の 26.4±6.2 mmHg より 2.7 mmHg の上昇を示し，統計学的に有意であった．

脳血管抵抗は $2.45\pm0.34\frac{\text{mmHg}}{\text{ml/100g/min}}$ から30秒後には $1.97\pm0.44\frac{\text{mmHg}}{\text{ml/100g/min}}$ となり，2分後には $2.21\pm0.44\frac{\text{mmHg}}{\text{ml/100g/kg}}$ まで回復し以後徐々に回復傾向を示したが，20分後ではまだコントロール値までは戻らなかった．

これら静脈内注入例のうち5匹について動脈血ガス分析を行った．コントロールの炭酸ガス分圧は35～45 mmHg，酸素分圧は 72～95 mmHg であった．全身血圧最大低下時には炭酸ガス分圧は最大 9 mmHg の低下を示し，この低下の程度が大きいほど全身血圧および脳血流の低下も大きい傾向がみられた．この炭酸ガス分圧の低下は同時に酸素分圧の 6～23 mmHg 上昇を伴っていることから，過呼吸によるものと考えられる．これは呼吸記録からも言える．

Ⅱ．FX 505 10 μg/kg 内頸動脈内注入（Fig. 2）

全身血圧，脳灌流圧共に静脈内注入の場合に見られたような低下は全く起らなかった．脳血流も低下は認

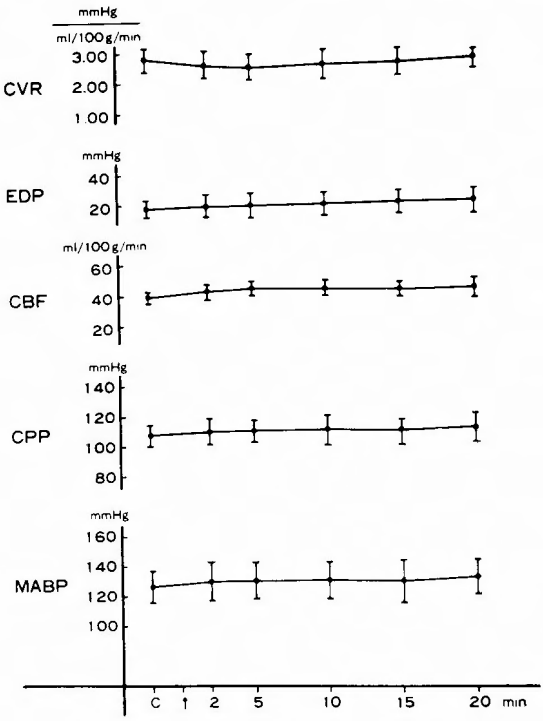

Fig. 2. Changes in cerebral blood flow and hemodynamics with intracarotid injection of ifenprodil. 10 μg/kg injected at ↑.
N=4

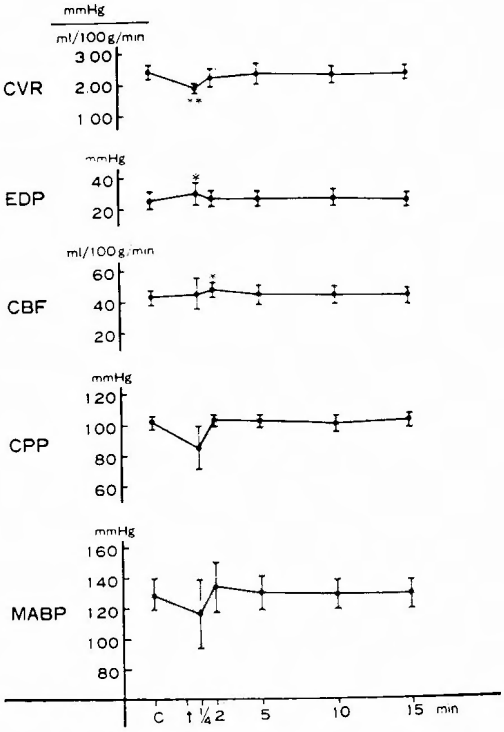

Fig. 3. Changes in cerebral blood flow and hemodynamics with intravenous injection of papaverine hydrochloride.
1 mg/kg injected at ↓.
N=5　*: $p<0.05$　**: $p<0.01$

められず，むしろやや増加の傾向がみられ，脳血管抵抗は減少の傾向を示した．また硬膜上での頭蓋内圧はやや上昇の傾向を示した．例数が少い（4匹）ため，統計的処理は行っていない．

Ⅲ．塩酸パパベリン1 mg/kg 静脈内注入（Fig. 3）

5匹において行った．大腿静脈注入後15～20秒で全身血圧の低下が最大となり(116.6±22.6 mmHg)，コントロール値の 129.2±9.8 mmHg より 12.6 mmHgの低下を示し，FX 505 の静脈内注入に比べ低下の程度は半分であった．また直ちに回復しはじめ，2分後には 133.8±16.7 mmHg でむしろコントロール値よりやや高くなった．脳灌流圧も同じ傾向を示し，101.7±5.5 mmHg から 85.1±14.6 mmHgに低下，2分後には 103.3±3.4 mmHg となった．以上の圧の変化はいずれも有意とはならなかったが，例数が少いためと考えられる．脳血流はコントロール値の42.9±4.9 ml/100g/min から全身血圧低下が最大の時点で 45.3±10.8 ml/100g/min にやや増加の傾向を示し，2分後には 47.7±5.7 ml/100g/min と有意の増加示をした．しかし，5分後には 44.5±6.4 ml/100g/min に減少しコントロール値との有意差はみられなくなった．硬膜上での頭蓋内圧は 26.0±5.8 mmHg から 30.3±7.0 mmHg に有意の増加を示し，2分後には 26.8±5.4 mmHgに低下，コントロール値との差はみられなくなった．脳血管抵抗は $2.40\pm0.26\frac{\text{mmHg}}{\text{ml/100g/min}}$ から $1.91\pm0.15\frac{\text{mmHg}}{\text{ml/100g/min}}$ に有意の低下を示したが，2分後の $2.20\pm0.28\frac{\text{mmHg}}{\text{ml/100g/min}}$ は有意ではなかった．

動脈血中の炭酸ガス分圧は全身血圧最大低下時に4 mmHg前後の低下を示した．同時に酸素分圧は上昇しているので，この低下は過呼吸によるものと解される．呼吸のパターンも過呼吸を示した．

考　　察

FX 505 は血管系に対してα-アドレナリン遮断作用のみならず，血管平滑筋の弛緩作用をも有すると言

われている[1,5,7,8,11]．本実験においてみられた FX 505 の静脈内注入による著明な全身血圧低下およびその長時間の持続はこれまでの報告[5,8,11]と同様である．一方，脳血流に関しては犬の内頸動脈血流量および椎骨動脈血流量が増加することが報告されている[8]が，サルを用いた本実験においては減少が認められた．脳血流測定法および実験動物が異なるため直ちに比べることは出来ないが，静脈内注入30秒後の脳血流が不変ないしわずかながら増加の傾向を示した例の全身血圧の低下は平均 18.3 mmHg であったのに対し，脳血流が減少した例のそれは平均 36.6 mmHg で，全身血圧低下の著明な場合に脳血流が減少する傾向がみられた．脳血管抵抗は2分後まで有意の低下を示し，その後もコントロール値より低い値にとどまっていた．即ち脳血管が拡張していることを意味する．また硬膜上で測定した頭蓋内圧が30秒後に有意に上昇していることは，注入後初期に著明な脳血管拡張が生じ，脳内にプールされる血液量が増加していることを示唆する．静脈内注入30秒後の全身血圧の低下の程度に比べると脳血流の減少の程度は小さく，脳血管の自働調節機構が作用していると考えられるが，それ以後のゆっくりした減少，10分以後の有意の減少は α-アドレナリン遮断作用により自働調節作用を失ったためと考えられる．いずれにしても脳血管拡張のみならず全身の末梢血管の拡張作用も強力で急激な血圧低下を招来するため，この薬剤の静脈内注入には注意を要する．

FX 505 注入30秒後に動脈血中の炭酸ガス分圧が低下し，酸素分圧が上昇したのは，全身血圧の急激な低下が過呼吸を招いたためと考えられる．従って FX 505 の脳血管拡張作用は炭酸ガスを介するものではないと言える．

塩酸パパベリンは脳血管拡張剤として古くからよく知られている[13]．塩酸パパベリンを静脈内に注入した場合，全身血圧が低下するのは FX 505と同じであるが，最も大きな違いは作用時間が短いことおよび血圧降下作用が同量の静脈内注入ではFX 505 のそれより弱いことである．塩酸パパベリンの血圧降下作用が FX 505 のそれより弱いことは既に報告されている[8]．脳血流は15秒後にやや増加，2分後には有意の増加を示したが，5分後には減少しコントロール値との差はみられなかった．個々の例について検討してみると，注入15秒後の全身血圧低下の著明な場合にはやはり脳血流も減少しており，全身血圧低下のみられなかった場合では脳血流は増加していた．この時期における頭蓋内圧は有意に増加し，同時に脳血管抵抗の有意の減少を伴っていることから，この時期には脳血管拡張により脳内にプールされる血液量が増加していると考えられる．この塩酸パパベリンの脳血管拡張作用が炭酸ガスを介するものではないことは，この時の動脈血中の炭酸ガス分圧がむしろ低下していることから想像される．

FX 505 の内頸動脈内注入の場合には静脈内注入にみられたような各パラメーターの著明な変化はみられず，10 μg/kg では全身血圧の低下はほとんどなく，脳血流は時間の経過と共にやや増加の傾向を示した．脳血管抵抗の減少傾向および硬膜上での頭蓋内圧の上昇傾向がそれぞれ脳血管拡張および脳内にプールされる血液量の増加を意味することは前者の場合と同様である．脳血流および全身血圧の変化の仕方が静脈内注入の場合と異なる原因は投与経路の違いというよりも投与量の違いによるのかもしれないが，一応検討に値する投与法であると考える．

古くから脳血管拡張剤，脳循環促進剤の研究開発が行われ，α-adrenergic blockers, β-adrenergic blockers, parasympathomimetic drugs, papaverine, acetazolamide, hexobendine, cyclanderate, isoxsuprine その他種々の物質が試みられてきた[9]が，papaverine 以外には臨床的に広く用いられるに至った物質は少い．最近 1,4-dihydropyridine 誘導体の脳血管拡張作用，脳循環促進作用が報告されている[2,14]．これら血管拡張剤が正常な脳血管においては拡張作用を有しても，障害された脳血管においても正常な場合同様の効果を示すとは限らない．むしろ病巣部血流に関しては逆効果であると言われている．即ち，病巣部の反応性を失った脳血管は拡張剤に反応せず，周囲の健常部の血管が拡張するため，病巣部での灌流圧が低下して血流はかえって減少する[10,12] (intracerebral steal)[3]．また炭酸ガス以外は脳血管拡張作用と共に全身の末梢血管拡張作用をも有するのが普通で，このため全身血圧の低下により脳灌流圧も低下し脳血流増加作用が相殺されるか，むしろ脳血流減少となってあらわれることが多いと考えられる．今後の脳血管拡張剤研究には正常脳血管のみならず，何らかの脳血管障害モデルによる実験研究が重要であろう．

結　　語

FX 505 1mg/kg 静脈内注入は著明な全身圧血の低下，脳血管の拡張を生じ，脳内にプールされる血液量

の増大をもたらすが，脳血流としては減少することが認められた．この血圧降下作用は塩酸パパベリンより強力で持続時間もはるかに長い．FX 505 10 μg/kg 内頸動脈内注入では全身血圧，脳血流，頭蓋内圧に著明な変化をもたらさなかったが，脳血管拡張作用を有することはうかがわれた．

Ifenprodil (FX 505) はフナイ薬品工業株式会社より提供を受けた．

参 考 文 献

1) Carron, C., Jullian, A. and Bucher, B. Synthesis and pharmacological properties of a series of 2-piperidino alkanol derivatives. Arzheim. Forsch., **21** 1992-1998, 1971.
2) 平田譲二：1. 4-Dihydropyridine 誘導体YC-93の脳血管に対する作用―ネコ脳底動脈の実験的収縮に対する拮抗作用を中心に――．日本外科宝函，**44**：343-351, 1975.
3) Hφedt-Rasmussen, K., Skinhoj, E., Paulson, O. B., Ewald, J., Bjerrum, J. K., Fahrenkrug, A. and Lassen, N. A.: Regional cerebral blood flow in acute apoplexy. The "luxury perfusion syndrome" of brain tissue. Arch. Neurol., **17**: 271-281, 1967.
4) 近藤秀樹，金子仁郎，白石純三，稲岡長：Ifenprodil の臨床薬理学的研究2――Ifenprodil の脳循環に及ぼす影響――．臨床評価，**3**：64―72, 1975.
5) 前田幸英，古川達雄：Ifenprodil についての薬理学的研究．日薬理誌，**71**：585-595, 1975.
6) Meyer, J. S., Ishikawa, S. and Lee, T. K.: Electromagnetic measurements of internal jugular venous flow in the monkey. Effect of epilepsy and other procedures. J. Neurosurg, **21**: 524-539, 1964.
7) 水沢英甫，藤原寛，：2-(4-Benzyl-piperidino)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanol(Ifenprodil)の薬理作用――特に摘出血管に対する作用――．日薬理誌，**70**：785-799, 1974.
8) 水沢英甫，榊原栄一，：2-(4-Benzyl-piperidino)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanol (Ifenprodil) の薬理作用――特に生体位心臓および血管系に対する作用――．日薬理誌，**71**：597-608, 1975.
9) Olesen, J.: Cerebral Blood Flow Methods for Measurement, Regulation, Effects of Drugs and Changes in Disease. Fadls Forlag, Kφbenhaven, Arhus. Odense, 1974, pp 54-61.
10) Olesen, J. and Paulson, O. B.: The effect of inta-arterial papaverine on the regional cerebral blood flow in patients with stroke or intracranial tumor. Stroke, **2**: 148-159, 1971,
11) 小沢 光，陳 清松，植松利男，菅原和信：Ifenprodil のイヌの脳循環ならびに末梢循環に対する作用様式の解明．日薬理誌，**71**：517-526, 1975.
12) Regli, F., Yamaguchi. T. and Waltz, A. G.: Cerebral circulation. Effects of vasodilating drugs on blood flow and the microvasculature of ischemic and non-ischemic cerebral cortex. Arch. Neurol., **24**: 467-474, 1971.
13) Sokoloff, L.: The action of drugs on the cerebral circulation. Pharmacol. Rev., **11** 1-85, 1959,
14) 竹中登一：2,6-Dimethyl-1-4-(3-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid 3-{2-(N-benzyl-N-methylamino)}-ethyl ester 5-methyl ester hydrochloride (YC-93) の脳循環に対する作用．基礎と臨床，**8**：51-64, 1974.
15) Yoneda, S., Matsuda, M., Shimizu, Y., Handa, J., Handa, H., Oda, F., Matsuo, K. and Taguchi, N. SFT――A new device for continuous measurents of intracranial pressure. Technical note. Surg. Neurol., **1**: 13-15, 1973.