

脳血流および大脳誘発反応からみた Cinepazide の有効性 —動物および臨床例における静脈投与効果の検討—

京都大学医学部脳神経外科教室（主任：半田 肇教授）

森竹 浩三，半田 肇，武部 吉博，小西 常起
高家 幹夫，半田 寛，松本 真人

〔原稿受付：昭和58年1月6日〕

Effect of Intravenous Administration of Cinepazide on Cerebral Blood Flow and Evoked Potentials

KOUZO MORITAKE, HAJIME HANDA, YOSHIHIRO TAKEBE, TSUNEKI KONISHI,
MIKIO TAKAYA, YUTAKA HANDA and MASATO MATSUMOTO

The Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. Dr. HAJIME HANDA)

The effects of intravenous administration of 40 mg Cinepazide on cerebral circulation were studied in five dogs by transdural measurement of flow in the superior sagittal sinus at its posterior end by use of an ultrasonic Doppler flowmeter. During or immediately after the injection of Cinepazide over a period of five minutes, sinus flow began to increase. The increase relative to the preadministration value was $26 \pm 11\%$ 30 minutes after injection and $21 \pm 18\%$ one hour after that. Systemic arterial blood pressure began to fall during Cinepazide injection and fell maximally to $78 \pm 8\%$ of mean arterial blood pressure. However, it recovered in about 10 minutes.

In 10 clinical cases who were suspected to have cerebral ischemia, the effects of intravenous administration of 160 mg Cinepazide on cerebral circulation and brain function were examined respectively by means of transcutaneous Doppler flow measurement of the unilateral internal carotid and recording of evoked potentials of the brain. Five cases had angiographically revealed cerebral arterial occlusive lesions, two had cerebral arterial vasospasm following rupture of cerebral aneurysm, two had internal carotid giant aneurysms treated by internal carotid ligation and superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis, and one had a huge sphenoid ridge meningioma involving the internal carotid artery and middle cerebral artery.

Flow in the internal carotid artery began to increase during or immediately after the intravenous administration of Cinepazide. The increase relative to the preadministration value was

Key words: Cinepazide, Intravenous administration, Ultrasonic Doppler flowmetry, Evoked potentials, Cerebrovascular diseases.

索引語：Cinepazide, 静脈内投与, 超音波ドプラ血流計測, 大脳誘発電位, 脳血管障害.

Present address: 54 Shogoin Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

27±15% 10 minutes after administration of Cinepazide, 30±32% 20 minutes after, and 23±27% 30 minutes after. Visual evoked potentials (VEP), cortical somatosensory evoked potentials (SEP) and auditory brain stem evoked response (ABR) were recorded before and one hour after intravenous administration of Cinepazide. Shortening of the latency and/or increase in amplitude, which suggest improvement of the brain function, were found in 3 of five patients studied by SEP, and 3 of four by VEP. In none of the 5 cases studied was significant change noted in ABR.

These results suggest that Cinepazide is effective to improve whole brain function in selected patients with chronic cerebral ischemic disorders.

近年、脳神経外科の分野では閉塞性脳血管障害に対する脳血行再建術に重点が置かれ、また脳動脈硬化を基盤にもつ高令な患者の占める割合が増加する傾向にある。このような患者を対象に外科的治療を施すにさいして、その効果を十分に発揮するため脳循環代謝改善を目的とした薬剤の併用を必要とする場合がしばしばある。Cinepazide はこのような脳循環代謝改善を目的として開発された薬剤で、脳および末梢血管の平滑筋に直接作用して血管拡張をもたらすとされており、その毒性、代謝、薬理作用についての基礎研究^{4,8)}や臨床例を対象とした投与効果に関する報告^{1,2,5,6,10)}はすでにいくつかある。本報では Cinepazide の脳血流改善作用を動物ならびに臨床例で確かめると共に、大脳誘発反応を用いて神経機能改善効果についても検討を加えた。

I 対象および方法

A 動物実験

体重 10-13kg の雑種成犬5頭を sodium pentobarbital で静脈麻酔したのち気管内挿管し、腹臥位で定位脳手術用固定台に装着し pancronium bromide (Mioblock) で筋弛緩し調節呼吸下に置いた。実験中、股動脈に挿入した硬質カテーテルを通じ、血圧測定用トランスデューサ (日本光電・MPU-0.5A) で全身血圧を測定し、また動脈血ガス分析を行った。動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO₂) を 30-35 mmHg, 平均動脈血圧 (MAP) を 100-150 mmHg の範囲に安定させた状態で以下に述べる投与実験を開始した。

手術はまずイヌの頭皮に正中切開を加え、上矢状静脈洞 (以下 SSS と略す) 後端部で穿頭し硬膜を露出した。方向指示型零交叉計式超音波ドプラ血流計 (日立メディコ・EUD-3) により経硬膜的に SSS 血流の相

対量を測定した。この超音波ドプラ上矢状静脈洞血流計測法 (ultrasonic Doppler venous outflow method) の詳細については別に報告した⁹⁾。自動微量注入装置 (日本光電・TFV-1100) を使用し Cinepazide 40mg を5分間かけて静脈内投与し、全身血圧、脈拍などと共に SSS 血流の変化を連続記録した。

B 臨床例を対象とした検討

京都大学脳神経外科に入院中の患者で Table 1 に示す閉塞性脳血管障害5例、脳動脈瘤4例、脳腫瘍1例の計10例について Cinepazide 静脈投与の効果を調べた。閉塞性脳血管障害5例のうち2例は浅側頭動脈—中大脳動脈 (STA-MCA) 吻合を行なった患者で、他の1例は頸動脈の内膜摘出術施行例、そして残る2例は汎性動脈硬化性閉塞性脳血管障害と診断され内科的治療のみを行なった症例である。脳動脈瘤4例中2例は直達術による脳動脈瘤ネッククリッピングを施行した例で、いずれも術前あるいは術後に脳血管攣縮の発生をみた例である。他の2例は内頸動脈巨大動脈瘤の症例で、STA-MCA 吻合と段階的内頸動脈結紮を合わせて施行した患者である。以下いずれも脳血流および脳代謝改善のための内科的治療が必要と判断され、手術後あるいは発作後少くとも3週以上経過し慢性期にある患者である。

投与方法は注射用 Cinepazide 160mg を蒸留水 20ml で稀釈し、約5分で緩徐に静脈内に投与した。本投与量は従来の報告^{5,6,10)}を参考に安全かつ有効性の期待できるものとして選んだ。各症例毎に Table 1 に示す測定を行ない、その結果から Cinepazide 静脈投与の影響を検討した。以下測定法について述べる。

1. 全身平均血圧および脈拍

上肢で動脈血圧を、また脈拍数を投与前と投与後10分、20分、30分、1時間の5回測定した。

Table 1. Clinical evaluation of 10 cases given Cinepazide by intravenous injection

Case no.	Name of patient	Age-Sex (yr)	Clinical diagnosis	Findings of cerebral angiography	Surgical intervention	Increase ratio of IC flow at 3 times after Cinepazide intravenous injection			MABP (mmHg)	Pulse (/min)	Evoked Potentials		
						10	20	min. 30			SEP	VEP	ABR
1.	S. S.	54/M	Occlusive CVD	Rt IC stenosis Bil VA stenoses	Rt STA-MCA anastomosis	40%	20%	30%	→	→	○	○	●
2.	K. S.	62/M	Occlusive CVD	Rt MC occlusion Generalized atherosclerosis	None	30	30	10	→	→	○	○	●
3.	M. Y.	62/M	Occlusive CVD	Generalized atherosclerosis	None	20	10	10	↑	→			
4.	T. Y.	67/M	Occlusive CVD	Rt IC stenosis Generalized atherosclerosis	Rt Carotid endarterectomy	10	10	10	↓	→			
5.	C. T.	69/M	Occlusive CVD	Multiple occlusive lesions	Lt STA-MCA anastomosis Rt Carotid endarterectomy				↑	→	●	○	●
6.	T. T.	41/M	Rt MC aneurysm	Postoperative cerebral vasospasm	Neck clipping of aneurysm	10	10	0	→	→			
7.	M. O.	61/F	Lt IC giant aneurysm	Postoperative cerebral infarction	Lt STA-MCA anastomosis Neck clipping of aneurysm				→	→	●	●	●
8.	T. F.	62/F	Acom aneurysm	Postoperative cerebral vasospasm	Neck clipping of aneurysm				↑	→	○		●
9.	T. Y.	66/F	Lt IC giant aneurysm	Lt IC occlusion	Lt STA-MCA anastomosis Lt IC ligation	30	30	20	↓	→			
10.	H. S.	45/F	Lt Sphenoid ridge meningioma	Lt IC MC & AC stenoses	Lt STA-MCA anastomosis Lt subtemporal decompression	50	100	80	↓	→			

CVD: cerebrovascular disease, IC: internal carotid artery, MC: middle cerebral artery, AC: anterior communicating artery, STA-MCA: superficial temporal artery-middle cerebral artery, VA: vertebral artery.

↑: increase of more than 10 mmHg in MABP, ↓: decrease of more than 10 mmHg, →: change of less than 10 mmHg or 10/min.

○: Evoked potentials improved significantly after Cinepazide injection.

●: Evoked potentials not significantly changed after Cinepazide injection.

2. 超音波ドプラ血流計測

1側の頸部内頸動脈の血流を投与前と投与後10分、20分ならびに30分と経時的に測定した。装置は方向指示型スペクトログラム表示式血流計(日立メディコ・EUD-4)を用い、パワーサウンドスペクトログラムと共に相対血流量(V_r)、平均流速(U)ならびに1心拍毎のこれらの積算値(V_r/beat , U/beat)をほぼ実時間で同時測定した。測定中は患者頭部を砂のうで固定し、プローベ支持装置を用いることにより測定血管とプローベ間の測定中のズレを防いだ。

3. 大脳誘発電位

以下の3種の大脳誘発電位をCinepazide静脈投与前と投与後約60分で記録し比較した。多用途電気反応検査システム(ダナジャパン・DANAC 7E)と誘発反応用刺激装置(メデレック)を組み合わせた装置により記録した。

1) 皮質性感覚誘発電位(SEP)

手根部皮膚表面で正中神経に沿い約2cm間隔で1対の肌電極を置き、正中神経に幅0.2msecの矩形波

刺激を毎秒1回の頻度で与えた。刺激頻度は拇指球筋の収縮を指標に運動閾値を定め、それより約10%高い電圧で刺激した。記録電極は対側頭頂部の手の感覚領に相当する部位、すなわち(F_z (国際10-20電極配置)より2cm後方、7cm側方の点に置き、基準電極は前額正中部 F_z に置いた。分析時間を200 msecとし、100-200回の平均加算を行なった。

2) 視覚誘発電位(VEP)

刺激法としてテレビ画面による毎秒2回の格子縞反転刺激を用いた。単眼づつ刺激し、分析時間を300 msecとし、100-400回の平均加算を行なった。記録電極は外後頭隆起より5cm上方の点に、基準電極、接地電極はそれぞれ F_z および右乳様突起部に置いた。

3) 聴性脳幹反応(ABR)

音刺激装置で発生させた80dBのclick音をイヤホンにより毎秒10回の頻度で単耳に聴かせ、非刺激耳には40dBのmasking音を与えた。記録電極は C_1 に、基準電極は刺激側乳様突起部に置いた。10-20msecの分析時間で1000回あるいは2000回の加算平均を行なった。

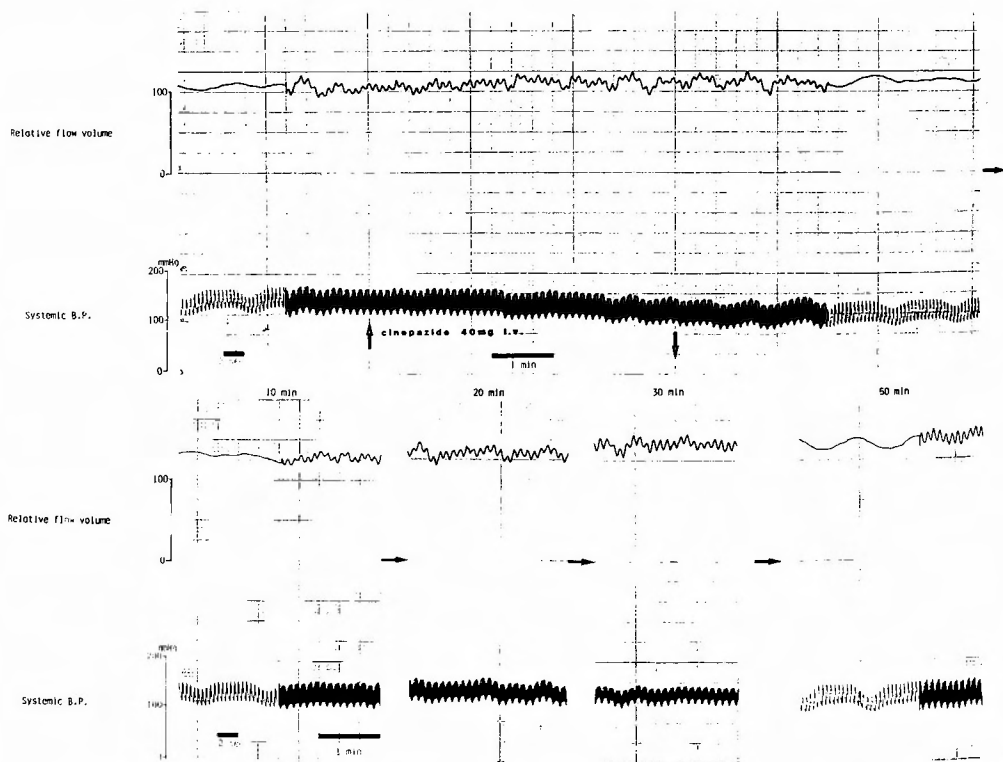


Fig. 1. Continuous recording of systemic arterial blood pressure and relative flow volume of superior sagittal sinus in Dog 4, measured transdurally by ultrasonic Doppler flow meter before, during and after intravenous administration of Cinepazide

以上の大脳誘発電位記録にさいし、SEP, VEP については上向き振れを陰性に、ABR は上向き振れを陽性とした。

II 結 果

A 動物実験

Cinepazide 投与途中にはじまる MABP の低下を 5 匹中 4 匹で認めた。投与終了時に一致して投与前の 20~30% 低い値にまで低下したが、いずれも 10 分後には投与前の血圧に復した。残る 1 匹では有意の血圧変動を認めなかった。SSS 血流は全例 Cinepazide 投与中から増え始め、投与後約 30 分で最高値を示したものが 4 匹、残る 1 匹では 1 時間後もわずかながら SSS 血流の増加傾向が持続した。投与終了後 30 分後と 1 時間後の SSS 血流の投与前血流に対する増加率の平均はそれぞれ $26 \pm 11\%$ と $21 \pm 18\%$ であった。次に特徴的と考えられた Cinepazide 記録例を呈示する。Fig. 1 は Dog 4 における記録で、SSS 血流は Cinepazide 静脈投与の後約 10 分ですでに投与前値より約 20% 高い値を示した。そして投与後 30 分後には約 40%、そして 1 時間後もなお約 50% の増加を維持した。一方、全身血

圧は投与途中より徐々に低下しはじめ、投与完了後約 10 分で MABP が投与前の約 70% にまで低下したが、約 1 時間後にはほぼ元の値に復した。Fig. 2 は Dog 5 の測定結果を示す。投与開始後約 2 分で SSS 血流は増加しはじめ、投与完了後約 3 分間持続する 1 過性の、投与前値の約 3 倍にも達する SSS 血流の増加を認めた。さらにその 10 分後にも約 2 倍近くの血流増加現象をみた。それ以降は 30 分後は約 30%、1 時間後は約 20% と安定した血流増加状態を示した。この例でも全身血圧が Cinepazide 投与前の約 70% まで低下したが、約 10 分後には回復した。投与前値に対する投与後の MABP 最低値は 5 匹を平均すると $78 \pm 8\%$ であった。

B 臨床例の検討

1. 全身血圧および脈拍

10 例中 MABP で 10 mmHg 以上の血圧上昇および下降を来したものが各 3 例で、いずれも 20 mmHg 以内の変動で約 1 時間後には全例 10% 以内の変動値に復した。脈拍については 10/min 以上の変動を示した例はなかった。

2. 超音波ドプラ血流計測

Cinepazide 投与後 10 分、20 分および 30 分での内頸

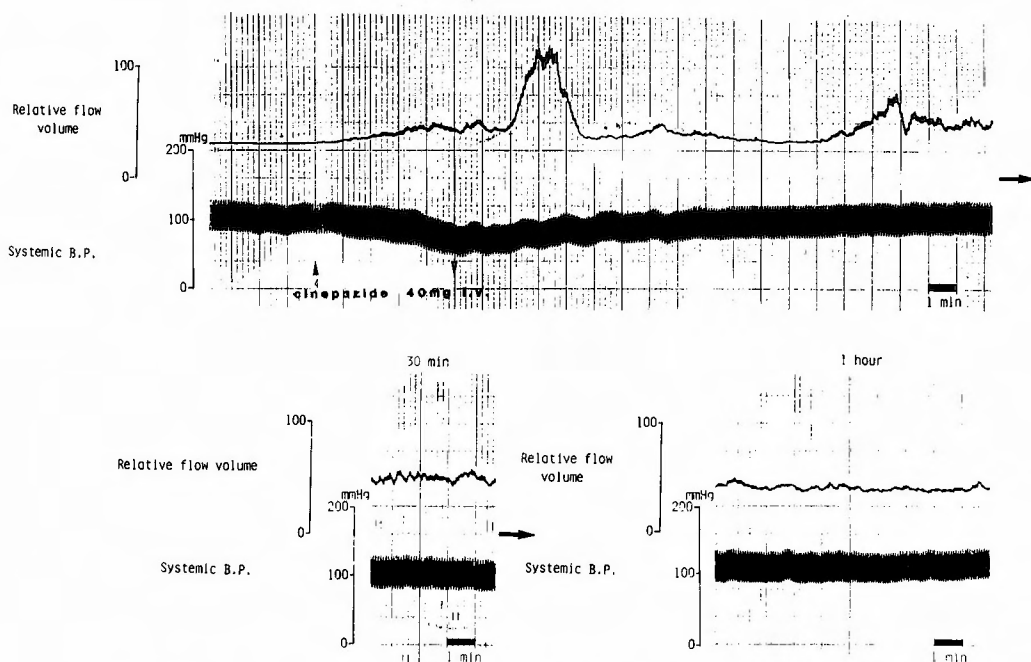


Fig. 2. Continuous recording of systemic arterial blood pressure and relative flow volume of superior sagittal sinus in Dog 5, measured transdurally by ultrasonic Doppler flowmeter before, during and after intravenous administration of Cinepazide

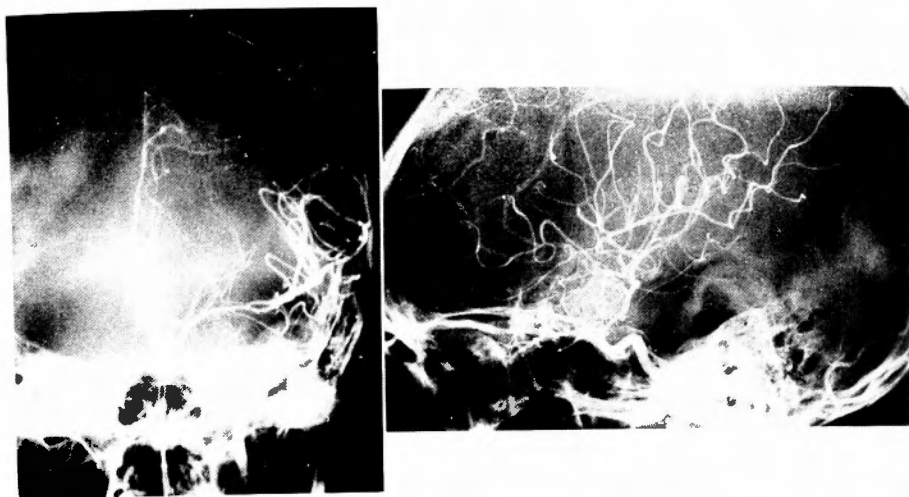


Fig. 3. Preoperative left carotid angiograms in Case 10 revealed severe narrowing and deviation of the terminal segment of the left internal carotid artery and the origin of the left middle cerebral artery, in addition to vascular blush of tumor

動脈相対血流増加率は測定を行った7例の平均でそれぞれ $27 \pm 15\%$, $30 \pm 32\%$, $23 \pm 27\%$ であった。症例10は43才女性で右半身の脱力とシビレ、言語障害などを

主訴として来院し、CTスキャンで右蝶形骨縁の巨大髄膜腫と診断した症例である。左内頸動脈撮影では内頸動脈遠位部から前大脳動脈および中大動脈の起始部

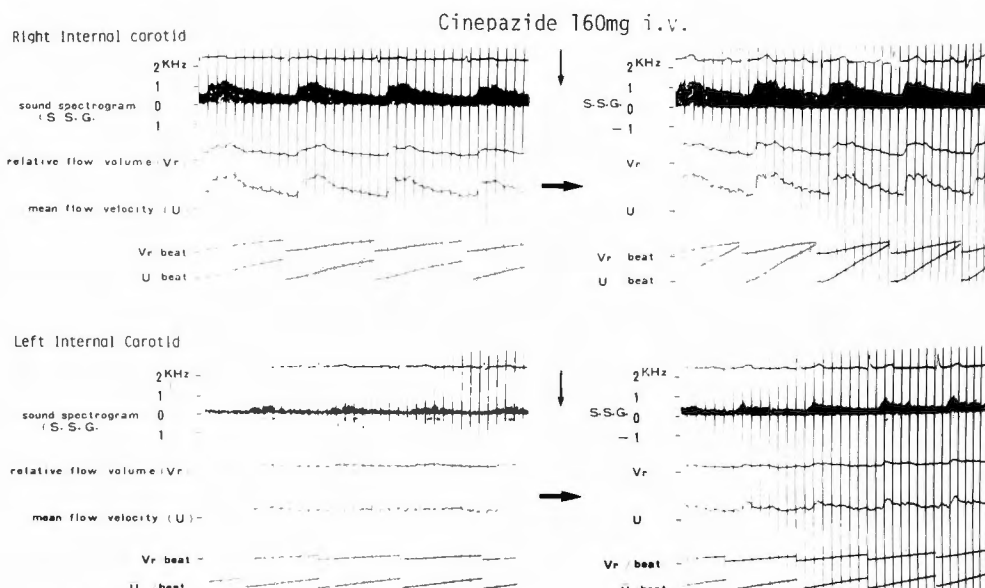


Fig. 4. Transcutaneous Doppler flow measurements of bilateral internal carotid arteries before and half an hour after intravenous injection of Cinepazide in Case 10

にかけ著明な狭窄所見を認めた (Fig. 3). 患者の希望もあり腫瘍摘出術は行なわず、内減圧のための側頭下開頭と脳虚血予防のための左 STA・MCA 吻合術を行なった。術後吻合の開存性は良好であったが、記憶力の低下や左上下肢のシビレ、脱力が続いたため、術後約1年後に Cinepazide の静脈投与を行った。Fig. 4 は Cinepazide 投与直前と投与後30分後の右頸部内頸動脈と遠位部で狭窄のあった左内頸動脈の経皮的血流測定の結果を比較したものである。投与前値に比べ右内頸動脈血流、左内頸動脈血流は各々約100%、約80

%の増加を示した。

3. 大脳誘発反応

1) 皮質 SEP

Fig. 5 に症例2における Cinepazide 投与前後の皮質 SEP を示す。症例2は62才男性例で左半身麻痺を来し、脳血管撮影で右中大脳動脈起始部の閉塞と左内頸動脈起始部から約3 cm 遠部位での高度の kinking 所見に加えて、汎性脳動脈硬化性閉塞性所見を認めた (Fig. 5). 発作後3ヶ月後の CT スキャンでは右中大脳動脈灌流域のほぼ全域に中等度の低吸収所見が認めら

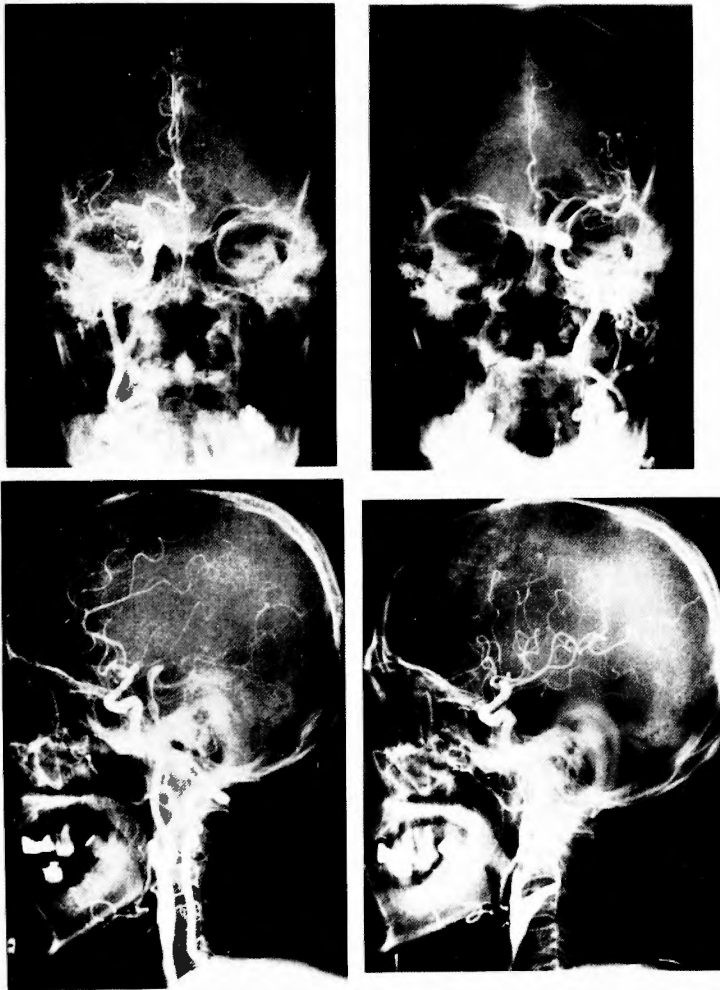


Fig. 5. Case 2 Right carotid angiograms (left) reveal right middle cerebral arterial occlusion; left carotid angiograms (right) show severe stenosis (kinking) of the left internal carotid artery about 5 cm distal to its origin

SEP

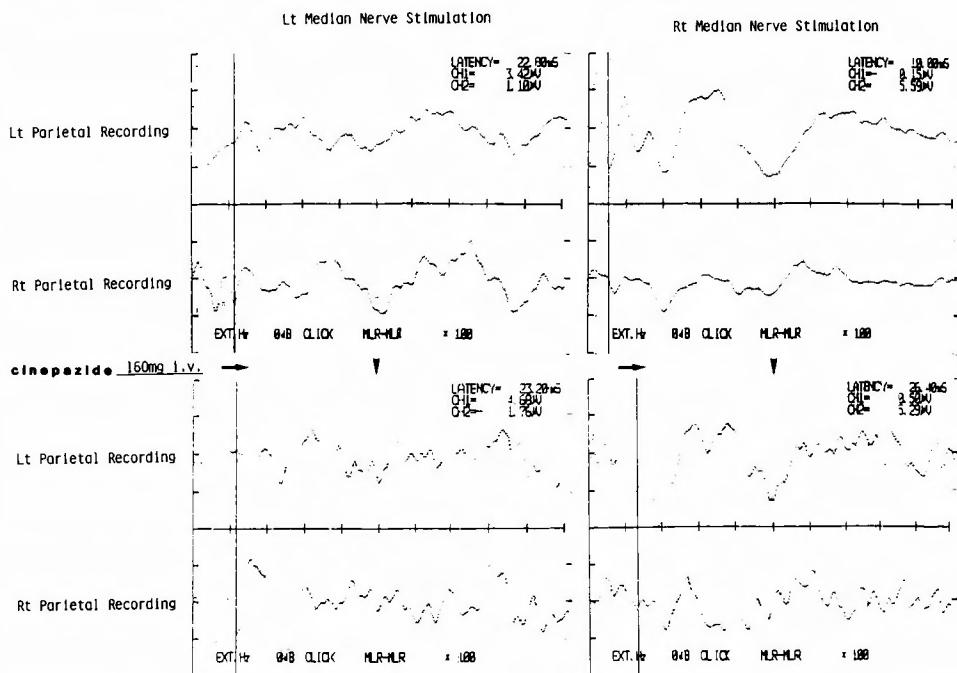


Fig. 6. Cortical somatosensory evoked potentials (SEP) recorded in Case 2 before (upper) and one hour after (lower) intravenous injection of Cinpezide

れた。内科的治療のみで経過をみることとなり Cinpezide の投与効果を脳誘発電位より検討した。Fig. 6 上段は Cinpezide 投与前の、下段は投与後の皮質 SEP である。左手正中神経刺激により右頭頂で記録した Cinpezide 投与前の SEP の P_1-P_2 および N_1-N_2 の各頂点波の振巾は対側のものに比べ小さかったが、Cinpezide 投与後明らかな高振巾化を示した。この傾向はとくに P_2 から N_2 にかけて著明で、頂点波の分離の明瞭化を認めた。SEP 記録を行なった5例中3例にこのような Cinpezide 投与による SEP 頂点波の振巾増大や分離明瞭化を認めた。

2) 視覚誘発電位 (VEP)

4例において Cinpezide 静脈投与前後の VEP を記録した。症例4の結果を Fig. 7 に示す。上段が投与前、下段は投与後約1時間後の VEP である。Cinpezide 投与前主陽性頂点波の潜時は左目刺激では 129 msec、右目刺激では 126 msec といずれも健常者のものに比べ遅延していた。下段の Cinpezide 投与後1時間の VEP では左目刺激および右目刺激時の主陽性頂点波はそれぞれ 121 msec、117 msec といずれも投与

前に比べ短縮し正常化していた。4例中3例で Cinpezide 投与によるこのような主陽性頂点波の潜時短縮が認められた。

3) 聴性脳幹反応 (ABR)

ABR 記録を行った5例中 Cinpezide 投与前に ABR 異常を認めたのは意識消失発作ののち左半身麻痺と共に構音障害、嚥下障害を残した症例1のみであった。この例では V 波の絶対潜時が 6.2 msec、また I-V 波間潜時も 5.4 msec と有意に延長していた。しかしこの例も含めて Cinpezide 投与により ABR に変化をみた例はなかった。

III 考 察

Cinpezide についてはすでに二重盲検法による検討が行なわれ、脳血管障害やその後遺症の治療における有効性が示されている⁹⁾。しかし本剤の如き脳循環代謝改善剤の投与対象となるような症例は比較的多彩な臨床症状を呈し、適応症とされるものも頭痛、頭重感、メマイ、手足のシビレなど客観性に乏しいものが大部分を占める。従って脳血行再建術例のような症例

VEP

Case K.S. No. S - 12

Age: 62 M Rt Middle Cerebral Artery Occlusion

Date: 21-08-82

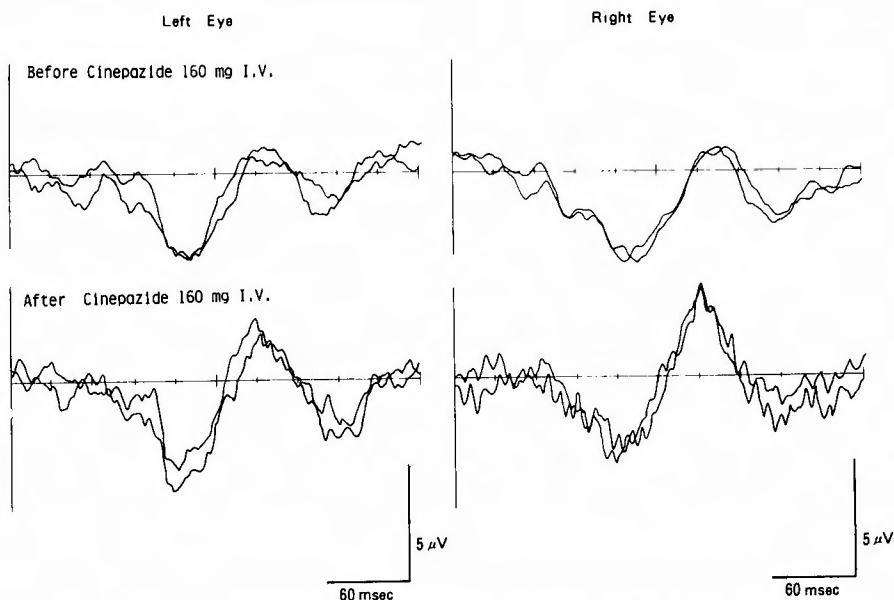


Fig. 7. Visual evoked potentials (VEP) recorded in Case 2 before (upper) and one hour after (lower) intravenous injection of Cinepazide

に積極的に投与を行なうためには効果判定のための何らかの客観的手段が必要となる。ところで本剤の如く本来、慢性的効果を期待する薬剤の有効性をみる場合、長期投与が必要なことはもちろんである。しかしながら實際上、合併症など臨床経過に影響をおよぼす多くの因子を伴っており、さらに自然緩解の程度がまちまちであることを考慮すればむしろ静脈投与による急性効果をみたくて判定した方が目的になっていると云える。このような立場に立て、Cinepazide の脳血流増加作用を調べたものとしてまず ^{133}Xe クリアランス法による局所脳血流 (r-CBF) 測定法を用いた研究が挙げられる。馬場ら²⁾ は脳血管障害や頭部外傷の慢性期例を対象とした検討を行ない、Cinepazide 静脈投与後20分頃より病巣周辺部を中心として病巣部にまでおよぶ血流増加を認めたこと、また増加の程度が神経症状の重篤な症例群で著しかったと報告している。この r-CBF 測定法はもっとも代表的な定量的脳血流測定法であるが、短時間内に刻々と変化する脳血流変化を測定するには適していない。そこで定量性においては r-CBF 法に劣るが、頸部レベルで内頸動脈や椎骨動脈の経皮的連続血流測定のできる超音波ドプラ

法による検討も行なわれている。宮崎⁶⁾ は脳卒中後遺症例を対象に、また田中ら¹⁰⁾ は非脳血管障害患者で、超音波ドプラ法による Cinepazide 静脈投与による脳循環ならびに心血管系への影響を調べている。そして、いずれも内頸動脈および椎骨動脈血流が有意に増加すること、そして両者の増加の程度に差のなかったことを報告している。

Cinepazide の脳血流増加の作用機序の1つとして、脳血管平滑筋に作用し血管を拡張させるとされている adenosine の活性を高める作用が挙げられている⁸⁾。この作用は、脳虚血部においては細胞内 adenosine 合成が促進されているとの報告³⁷⁾ と結びつけられ、閉塞性脳血管障害患者への投与効果の理論的根拠ともなっている。田中らの超音波ドプラ法による臨床例の検討では脳血流増加が Cinepazide 投与後5-10分遅れて起る症例の多かったことから adenosine の活性増強作用に対し否定的な見解を述べている¹⁰⁾。しかし同じ超音波ドプラ法を用いた宮崎の臨床例における検討⁶⁾ や、我々の投与実験では脳血流増加は Cinepazide 投与中にあるいは投与直後にすでにみられた例がほとんどであったことから、Cinepazide の adenosine の活性増

強作用が脳血流増加の作用機序として重要であると考えている。

以上の如く Cinepazide 静脈投与により脳血流が増加することは確かめられたが、脳血流増加が必ずしも神経学的改善を意味しないことはもちろんのことである。本薬剤の最終投与目標が神経機能の改善にあることを考慮すると、その効果判定には神経機能を客観的に評価する方法の方がより直接的に優れていると云える。本研究では大脳誘発電位をこのような目的に応えるものとして応用を試みた。3種類の大脳誘発反応を用いたが、頂点波の起源や振巾変化、波形変化などの意味づけに関しては十分解明されていない点も多い。一般には頂点波潜時の延長、振巾低下、および分離の不明瞭化は神経機能の低下を反映するとみなしうることから、本研究で Cinepazide 投与により生じたこれらの変化を Cinepazide の神経機能改善効果を示唆する所見と考えた。なかでも視覚誘発電位は従来のフラッシュ VEP に比べ安定した再現性の良好なパターン VEP を用いれば、 P_{100} と呼ばれる主陽性頂点波の潜時と振巾を判定規準とするだけでよく、また視覚路が大腦半球を比較的長い距離を縦断することから、大腦全般機能のパラメータになりうると考えられる。従って、今後本研究のような薬剤や各種治療法の効果判定法として VEP の臨床的用途は広いと思われる。

Cinopazide の全身血圧や心拍数におよぼす影響は、他の報告^{2,6,10)} 同様軽度かつ一過性で、その他問題となる副作用もみられず、静脈投与の安全性を再確認した。

今後、同一患者で急性静脈投与時みられる大脳誘発電位変化と、長期経口投与後にみられる大脳誘発電位所見や臨床症状改善度との相関性を検討することにより Cinopazide の慢性効果を確認すると共に、同法を Cinopazide 投与適応判定手段として確立したい。

IV 結 語

1. 超音波ドブラ上矢状静脈洞血流計測法を用いて Cinopazide 40 mg をイスに静脈投与したさいの全脳血流の変化を調べた。投与犬 5 匹中 4 匹で Cinopazide 投与直後より上矢状静脈洞 (SSS) 血流の増加を認め、投与前値に対しその相対血流量は30分後 $26 \pm 11\%$ 、1時間後、 $21 \pm 18\%$ の増加を示し、Cinopazide 投与途中より全身血圧は低下しはじめ、投与終了時にほぼ一致して最低値をとり、投与前値の平均 $78 \pm 88\%$ まで平均血圧が低下した。しかし全例10分後に、ほぼ投与前値に回復した。

2. 臨床的に脳虚血の存在が示唆された閉塞性脳血管障害 5 例、脳動脈瘤 4 例、脳腫瘍 1 例の計 10 例で Cinopazide 160 mg 静脈投与の効果を検討した。

1) 7 例で行なった経皮的超音波ドブラ血流計測では、一側内頸動脈血流は Cinopazide 投与途中あるいは投与完了直後より増加しはじめ、投与後10分、20分および30分後にはそれぞれ投与前値の相対血流量に比べ平均 $27 \pm 15\%$ 、 $30 \pm 32\%$ 、 $23 \pm 27\%$ の増加が認められた。

2) Cinopazide 投与により頂点波の潜時短縮、振巾増大あるいは分離明瞭化など神経機能の改善を示唆する所見の得られたのは、皮質体性知覚誘発電位を行った 5 例中 3 例で、視覚誘発電位は 4 例中 3 例であったが、聴性脳幹反応については変化した例はなかった。

3. 以上の結果は Cinopazide の脳血流増加作用と共に大脳機能の全般的改善効果のある薬剤であることを示唆している。

文 献

- 1) 新城之介, 荒木五郎, 伊藤 齊, 大友英一, 加瀬正夫, 亀山正邦: 脳血管障害に対する Cinopazide の臨床評価 (Placebo を対象とした多施設二重盲検試験). Clin Eval 7: 349-377, 1979.
- 2) 馬場元毅, 喜多村孝一: Cinopazide の脳循環におよぼす影響. 脳神経 31: 621-629, 1979.
- 3) Berne RM, Rubio R, Curnish RR: Release of adenosine from ischemic brain. Effect on cerebral adenine nucleotides. Circ Res 35: 262-271, 1974.
- 4) Cameron BD, Chasseaud LF, Hawkins DR, Taylor T: The metabolic fate of the coronary vasodilator 4-(3, 4, 5-Trimethoxycinnamoyl)-1-(N-pyrrolidinocarbonylmethyl) piperidine (Cinopazide) in the rat, dog and man. Xenobiotica 6: 441-455, 1976.
- 5) 川上倅司, 沓沢尚之: N-(3,4,5-Trimethoxycinnamoyl)-N'-(Pyrrolidino carbonylmethyl) Piperidine maleate の脳循環に及ぼす影響. 現代医学 8: 333-338, 1976.
- 6) 宮崎 学: Cinopazide の循環作用 (特に脳循環を中心に). 基礎と臨床 13: 409-418, 1979.
- 7) Moritake K, Handa H, Nagata I, Takebe Y, Okumura A, Hayashi K: Experimental study on quantitative flow measurement by a Doppler flowmeter with a soundspectrograph. Neurol Res 3: 363-380, 1981.
- 8) Pourrias B, Bouvet P, Raynaud G: Etude pharmacodynamique dun nouveau vasodilatateur, le

- maliat de cinepazide I. Action vasodilatrice. Therapie **29**: 29-41, 1974.
- 9) 武部吉博：脳血流調節における脳幹機能の役割に関する実験的研究（聴性脳幹誘発反応と超音波ドプラ上矢状静脈洞血流計測による検討）。日外宝 **51**: 907-922, 1982.
- 10) 田中健一，芦田敬一，松本冒泰，松山知弘，福永隆三，米田正太郎，額田忠篤：Cinepazide 静脈内投与の内頸動脈血流および椎骨動脈血流に及ぼす影響。基礎と臨床 **13**: 419-424, 1979.