

Cyclandelate の局所脳血流量に及ぼす効果

— Xe^{133} clearance 法による測定—

京都大学脳神経外科 (指導: 半田 肇教授)

吉 田 耕 造・石 島 裕・松 田 昌 之

〔原稿受付: 昭和43年8月20日〕

Effect of Cyclandelate on Regional Cerebral Blood flow Measured by Intracarotid Injection of Xe^{133}

by

KOUZO YOSHIDA, YUTAKA ISHIJIMA and MASAYUKI MATSUDA

Depart. of Neurosurgery, Kyoto University Medical School

(Director : Prof. Dr. HAJIME HANDA)

Injection of Xe^{133} dissolved in saline into the internal carotid artery and extracranial detection over the frontal, temporal, parietal and temporo-occipital regions with well-collimated scintillation detectors provide the regional clearance curve of the isotope. This clearance curve can be analysed graphically into two compartments, thus allowing calculation of the blood flow in the region under measurement.

1) Reproducibility of the method

Before studying the effect of cyclandelate, regional cerebral blood flow (rCBF) measurements were repeated with an interval of about 10 to 20 minutes in 19 patients as a control group and reproducibility of this method was investigated. A mean value of rCBF measured in the frontal region decreased from 40.6 to 38.2 ml/100 g. brain/min., the decrease being statistically significant. In the temporal, parietal and temporo-occipital region, in contrast, rCBF changed from 41.0 to 40.5, from 39.9 to 39.5 and from 40.6 to 39.5 ml/100 g. brain./min., respectively. These changes were, however, not statistically significant.

Results obtained from above investigation indicate that rCBF measurements are highly reproducible in the distribution of the middle cerebral artery.

2) Effect of cyclandelate on rCBF

In 7 patients 150 mg of cyclandelate diluted in 50 ml of saline was administered intravenously during a period between the first and second measurements. A mean value of rCBF measured in the temporal region now showed a moderate increase from 33.7 to 36.2 ml/100 g. brain/min. The percentage increase calculated by the equation, $\text{rCBF (2nd measurement) / rCBF (1st measurement)} \times 100$, was 107.3 (S. D. = ± 6.0) per cent, which was significantly higher ($p < 0.01$) as compared with that of the control group (98.4%).

3) Effect of papaverine on rCBF

In 9 patients the effect of papaverine on rCBF (temporal region) was investigated. Papaverine hydrochloride 120 mg dissolved in 50 ml. of saline was given intravenously. A percentage increase in this group revealed 106.8 per cent and this value was significantly higher than that of control group ($p < 0.05$).

From the present investigation it is quite reasonable to conclude that cyclandelate is as potent a vasodilator for cerebral vessels as papaverine.

1 結 言

脳血管閉塞性疾患に対して、抗凝固剤療法¹⁾²⁾、或いは閉塞血管再建術³⁾⁴⁾が行なわれ、発作予防に好成績が報告されているが、発作急性期に対する適切な治療法は未だ確立されていない。

私達は過去数年来、発作急性期の治療法に関し、実験的⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾並びに臨床的研究⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾を重ねて来た結果、脳血管写で血栓を証明しうる群、並びに閉塞を証明しえない群の2群に分類し、前者に対しては線維素溶解酵素の頸動脈内投与を、後者に対しては血管拡張剤の大量静脈内投与を行なう方針を立てている。勿論、線維素溶解療法に際して、脳出血誘発の危険性は大きいと考えられるので、厳密な criteria を作成し、これに従って症例を選定する事により、好成績をおさめている¹²⁾。又、血管拡張剤静脈内点滴投与については、未だ papaverine hydrochloride の使用経験のみであるが、発作早期の患者で、症状の劇的な改善を認めている¹³⁾。

一方、私達脳神経外科医にとつて重要な手術対象である脳動脈瘤に於いて、破裂直後の手術成績はきわめて悪く、その理由は脳浮腫或は強い vasospasm による血流障害の爲であるとされている¹⁴⁾。

これら脳血管閉塞性疾患（特に脳血管写で閉塞の証明されない群）、或いは脳動脈瘤破裂後の vasospasm に対して、脳血管に選択的に働く強力な血管拡張剤の出現がのぞまれる。cyclandelate は血管壁平滑筋に直接に作用し、より選択的に脳血管を拡張し、その血管拡張作用は papaverine に比しやや弱い、持続時間が長いといわれている¹⁵⁾¹⁶⁾。

今回、cyclandelate 臨床使用の予備実験として、7名の患者に本剤を点滴静注により与え、投与前後の脳局所血流量を Xe^{133} clearance 法を用いて測定し、その効果を papaverine と比較したので報告する。

2 実験の対象並びに方法

血管拡張剤投与の対照は脳血管障害6名、頭部外傷4名、脳腫瘍術後3名、その他3名、合計16名の患者

であり、この内 cyclandelate を投与したもの7名、papaverine hydrochloride を投与したもの9名であった。尚、薬剤投与を行なわない18名（内、脳血管障害8名、頭部外傷5名、脳腫瘍2名、その他3名）の患者を対照群とした。

a) 血管拡張剤投与の方法

血管拡張剤の効果と比較検討するにあたり、投与方法が先ず問題となる。cyclandelate, papaverine hydrochloride、何れの薬剤も多少共脳以外の身体末梢血管を同時に拡張する事により、全身血圧の低下を来す作用をもっている。したがって、これら薬剤投与が急速あるいは大量にすぎると、全身血圧の降下を来すため、脳血流はかえつて減少する怖れがある。

図1は塩酸パパベリンの静脈内点滴投与の例であるが、電磁流量計を用いて、猿の内頸動脈血流量の測定を行ない、パパベリンを全身血圧が5~10mmHg下る程度に、うまく速度を調節して与えると、脳血流量が増加することを示している¹⁷⁾。これより遅い速度で与えると、余り効果がないし、もつと速く投与すると、全身血圧低下のため、かえつて脳血流量が減少することがある。

血管拡張剤を実際に患者に投与するにあたり、必ず股動脈より全身血圧を連続的に記録した。即ち、エラ

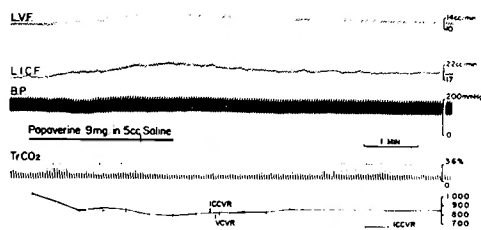


Fig. 1* Regional pharmacology of carotid and vertebral arteries.

Effects of slow intravenous infusion of papaverine hydrochloride in doses of 3 mg/kg on VF, ICF, BP and $TrCO_2$.

IccvR and VcvR are also plotted. Changes of flow and vascular resistance are almost identical in the internal carotid and vertebral arterial systems.

* 文献 17) より引用

スター針を股動脈に刺入，これを pressure transducer に接続し，ポリグラフによる血圧の連続記録を行なった。cycloandelate 150 mg，塩酸パパペリン120mgをそれぞれ生理的食塩水50 ml に溶解し，常に血圧を観測しながら，収縮期血圧を出来るだけ10 mmHg 降下前後に保つ様に，点滴速度の調節を行なった。

b) 局所脳血流量の測定法

放射性不活性ガスである Xe^{133} の生食溶解液を内頸動脈より急速に注入する事により，1 側大脳半球を飽和する事が出来る。 Xe^{133} を含む血液は，1 旦肺を通過すると，その90%が大気中に排泄されると云う性質を利用して，頭蓋外においた scintillation detector にて，飽和された脳組織よりの Xe^{133} の洗い流しを観測する事により，脳組織100 g 当りの平均血流量が計算出来る。

製造時 1 ml 中 Xe^{133} 1 mc を含む滅菌生食液10ml 入りの vial を毎週定期的に入手し，半減期 (5.27日) より計算して，0.5mc が全量 5 cc の稀釈ヘパリン生食液に含まれる液を作り，これを内頸動脈よりの注入に用いた。

患者にはすべて前投薬を行なわず，1 % Xylocaine にて皮膚のみを麻酔し，頸動脈分岐部の 2～3 cm 下にて，エラストー針を総頸動脈内に刺入し，その針先を内頸動脈内に誘導留置した。即ち，長さ90mm, 16 Gauge のエラストー針を，長さ115mm のテフロン製誘導線を用いる事により，容易に内頸動脈内に誘導する事が出来る。エラストー針刺入による患者の血圧の動揺がおさまるのを待った後，先にのべた 0.5 mc Xe^{133} を含む生食液 5 ml を内頸動脈内に 1～2 秒かけて注入した。

注入側の前頭部並びに側頭部の 2ヵ所に直径 1 inch の collimator をつけた scintillation detector をおき，isotope 注入後12～15分間に亘り，脳組織への飽和並びに続いて起こる clearance を rate meter (Radiocardiographic and Renographic Apparatus) を介してペン式 recorder に記録した。

以上述べた操作により，steady state における Xe^{133} の clearance curve 並びに血圧を記録した後，10～30分の間隔をおいて，血管拡張剤の静脈内点滴投与を開始した。点滴の速度を適当に調節すると，股動脈より持続的に記録した血圧が減少し始める。この時，再び同様の操作で Xe^{133} を注入する事により，薬剤投与時の脳血流量の測定を行なった。

c) 脳局所血流測定法の原理

Xe^{133} 或いは Kr^{85} の内頸動脈内急速注入により，脳局

所血流を測定する方法の原理に関して，多数の文献^{18) 19) 20)}があるが，以下私達の理解範囲内でこれを紹介する。

血液と組織 i 間の不活性ガス交換は，Fickの原理より次の式にてあらわす事が出来る。

$$dQ_i = F_i dt (C_a - C_{vi}) \dots\dots\dots(1)$$

dQ_i は組織 i に於ける dt 時間に起こつた不活性ガス量の変化， F_i は血流量をあらわし， C_a は動脈血の，又 C_{vi} は輸出静脈血の不活性ガス濃度である。今，組織：血液の不活性ガス分配係数を λ_i ，組織 i 中の不活性ガス濃度を C_i とすると， $\lambda_i = C_i / C_{vi}$ ，従つて， $C_{vi} = C_i / \lambda_i$ となる。又，組織 i に於ける不活性ガス量 Q_i は C_i と組織 i の重量 W_i の積に等しい。

即ち， $Q_i = C_i \cdot W_i$ である故，これを(1)式に代入すると，

$$dC_i \cdot W_i = F_i \cdot dt (C_a - C_i / \lambda_i)$$

即ち，

$$dC_i / dt = - \frac{F_i}{W_i \cdot \lambda_i} (C_i - \lambda_i \cdot C_a) \dots\dots\dots(2)$$

となる。ここで F_i / W_i は組織 1 g 中の血流量 f_i である故，

$$dC_i / dt = - f_i / \lambda_i (C_i - \lambda_i \cdot C_a) \dots\dots\dots(3)$$

Xe^{133} の desaturation に際して，常に血流は一定であり，又，不活性ガスを含みぬ新しい動脈血にて組織が洗い流されると仮定すると， $f_i = \text{constant}$ ， $C_a = 0$ となる。今，desaturation 開始時の組織のガス濃度を $C_i(0)$ として(3)式を解くと，

$$C_i = C_i(0) \cdot \exp.(-f_i / \lambda_i \cdot t) \dots\dots\dots(4)$$

となる。

以上の式は，組織 i に於ける不活性ガス濃度 C_i は，時間 t の monoexponential function で clear される事を示している。

次に，等しい分配係数 λ をもつ i が幾つか集まつた均質組織 $i(n)$ に於ける不活性ガスの平均濃度 $\bar{C}$ は，次の式にて表わす事が出来る。

$$\bar{C} = \sum \frac{1}{\sum W_i} \left\{ W_i \cdot C_i(0) \cdot \exp. \left(- \frac{f_i}{\lambda} \cdot t \right) \right\} \dots\dots\dots(5)$$

ここで，各組織に於ける初期濃度 $C_i(0)$ が，すべて等しくなるような方法を用いて飽和すると，(5)式は，

$$\bar{C} / C(0) = \sum \frac{1}{\sum W_i} \left\{ W_i \cdot \exp. \left(- \frac{f_i}{\lambda} \cdot t \right) \right\} \dots\dots\dots(6)$$

となる。即ち， $y = \bar{C} / \bar{C}(0)$ は時間 t の exponential function の和であり，この函数の勾配は，

$$y' = - \sum \left(\frac{1}{\sum W_i} W_i \cdot \frac{f_i}{\lambda} \cdot e^{-\frac{f_i}{\lambda} \cdot t} \right)$$

$t=0$ に於ける勾配は,

$$y'(0) = -\sum \left(\frac{1}{\sum W_i} \cdot W_i \cdot \frac{f_i}{\lambda} \right)$$

$$\sum \frac{W_i f_i}{\sum W_i} = \bar{f} \text{ (均質組織 } i(n) \text{ に於ける平均血流量)}$$

故に

$$y'(0) = -\frac{\bar{f}}{\lambda} \dots\dots\dots(7)$$

で表わし得る。従つて平均血流量 $\bar{f}$ は

$$\bar{f} = -y'(0) \cdot \lambda \text{ (ml/g} \cdot \text{min.)}$$

ここで $y'(0)$ は $\bar{C}/\bar{C}(0)$ の初期勾配であり, (6)式を片対数グラフ上に描いた曲線の $t=0$ における接線は, $Z = \exp. (-r \cdot t)$ とかける。ここで $r = -y'(0)$ である

故, $Z = \frac{1}{2}$ のとなる t の値を $T_{\frac{1}{2}}$ とすると,

$$\frac{1}{2} = e^{-r \cdot T_{\frac{1}{2}}}, \text{ 両辺の対数をと} \text{り, } -\log_e 2 = -r \cdot T_{\frac{1}{2}},$$

$$\text{故に } r = \frac{\log_e 2}{T_{\frac{1}{2}}} = \frac{0.693}{T_{\frac{1}{2}}},$$

$$\bar{f} = -\lambda y'(0) = \lambda r = \frac{0.693}{T_{\frac{1}{2}}} \lambda \text{ (ml/g} \cdot \text{min.)} \quad (8)$$

となる。

即ち, 組織: 血液の分配係数 λ が等しい均質組織 $i(n)$ において, clearance 開始時の不活性ガスの濃度が, すべての組織 i で等しくなる様な方法で飽和すると, 不活性ガスの clearance は(8)式の如く, 時間 t の monoexponential function としてあらわす事が出来る。片対数グラフ上で, 縦軸に不活性ガスの相対的濃度 $\bar{C}/\bar{C}(0)$ を, 横軸に時間 t をとると, 初期勾配が $\bar{f}/\lambda$ なる直線で clearance をあらわす事が出来, この時の平均血流量 $\bar{f}$ は(8)式即ち, $\bar{f} = 0.693/T_{\frac{1}{2}} \cdot \lambda$ となる。

処が實際上, 脳は上に述べた様な 1 つの均質組織で代表する事は出来ず, Lassen らの実験¹⁹⁾によると, 異なる分配係数をもつ 2 つの均質組織即ち, 灰白質と白質よりなり, 従つて clearance 開始時の濃度も異なる事が知られている。

今, 脳がそれぞれ W_g, W_w ($W_g + W_w = 1$) の重量比をもつ灰白質, 白質の 2 つの均質組織よりなると考えると, t 時間後に於ける脳組織の平均濃度 $\bar{C}(t)$ は, (5)式で λ が異なる場合の式であらわされる。

従つて

$$\begin{aligned} \bar{C}(t) = & W_g \cdot C_g(0) \cdot \exp. \left(-\frac{f_g}{\lambda_g} \cdot t \right) \\ & + W_w \cdot C_w(0) \cdot \exp. \left(-\frac{f_w}{\lambda_w} \cdot t \right) \dots\dots\dots(9) \end{aligned}$$

ここで $C_g(0), f_g, \lambda_g$ は灰白質の, $C_w(0), f_w, \lambda_w$ は

白質のそれぞれ初期濃度, 血流量, 分配係数を示す。

(9)式を解くにあたり, 先ず異なる 2 つの初期濃度 $C_g(0), C_w(0)$ を求める必要がある。内頸動脈より血中濃度 Ca なる不活性カスを急速飽和した場合 (3)式をとくと, 灰白質並びに白質中の濃度 C_g , 並びに C_w は次の式にて表わしうる。

$$C_g = Ca \cdot \lambda_g \left(1 - e^{-\frac{f_g}{\lambda_g} \cdot t} \right)$$

$$C_w = Ca \cdot \lambda_w \left(1 - e^{-\frac{f_w}{\lambda_w} \cdot t} \right)$$

飽和はきわめて短時間 Δt で完了される故,

$$C_g(0) = Ca \cdot f_g \cdot \Delta t \dots\dots\dots(10)$$

$$C_w(0) = Ca \cdot f_w \cdot \Delta t \dots\dots\dots(10')$$

なる近似式を得る。

(9)式で $W_g \cdot C_g(0), W_w \cdot C_w(0)$ はそれぞれ 0 に於ける灰白質並びに白質の intercept I_g, I_w である。即ち,

$$I_g = W_g \cdot C_g(0) = W_g \cdot f_g \cdot Ca \cdot \Delta t \dots\dots\dots(11)$$

$$I_w = W_w \cdot C_w(0) = W_w \cdot f_w \cdot Ca \cdot \Delta t \dots\dots\dots(11')$$

従つて, (9)式は

$$\bar{C}(t) = I_g \cdot \exp. \left(-\frac{f_g}{\lambda_g} \cdot t \right) + I_w \cdot \exp. \left(-\frac{f_w}{\lambda_w} \cdot t \right) \quad (12)$$

となる。

脳全体の平均血流量を $\bar{F}$ とすると,

$$\bar{F} = \frac{W_g \cdot f_g + W_w \cdot f_w}{W_g + W_w} \dots\dots\dots(13)$$

(11), (11') を(12)式に代入すると, 脳組織 100g 当りの平均血流量は,

$$\begin{aligned} \text{CBF} = & \frac{I_g + I_w}{I_w \cdot f_g + I_w \cdot f_w} \times 100 \\ & \text{(ml/100g} \cdot \text{brain} \cdot \text{min.)} \dots\dots\dots(14) \end{aligned}$$

となる。ここで(8)式より,

$$f_g = \frac{0.693}{T_{\frac{1}{2}g}} \cdot \lambda_g, \quad f_w = \frac{0.693}{T_{\frac{1}{2}w}} \cdot \lambda_w \dots\dots\dots(15)$$

である。

即ち, 分配係数がそれぞれ λ_g, λ_w である 2 つの均質組織, 灰白質並びに白質よりなる脳組織に於いて, 短時間 Δt で Xe^{133} の急速飽和を行なうと, Xe^{133} の clearance は(12)式の如く, 2 つの exponential function の和としてあらわす事が出来, 脳組織の平均血流量は(14), (15)式より計算出来る。ただし, 一旦肺を通過したガス体は 100% 大気中に排泄され, 再循環はなく, 又測定中の血流量は常に一定であると仮定する。

しかし, 實際上 Xe^{133} の肺よりの排泄は 90% であり,

残る10%は脳及び全身に再循環する。また初回測定の場合には remaining activity の補正の必要はないが、比較的短時間の間隔で2回目の測定を行なう場合には、前回注入したXe¹³³の remaining activity の補正を行わねばならない。

これらの補正に関する理論的な検討は前回の論文²¹⁾を参照していただく事として、今回は導出された式のみを以下に記載する。

CBF =

$$\frac{I_g + I_w - H_T + \beta \cdot T_r \cdot (I_w \cdot K_w + I_g \cdot K_g)}{I_g \cdot (1 + \beta \cdot K_g \cdot T_r) / f_g + [I_w \cdot (1 + \beta \cdot K_w \cdot T_r) - H_T] / f_w} \times 100 \text{ (ml/100g} \cdot \text{brain/min.)} \dots\dots\dots (6)$$

ここで、 H_T は $t=0$ に於ける前回注入 Xe¹³³ の remaining activity, β は再循環率, T_r は注入後再循環が起こるまでの時間である。 K_g , K_w は、再循環並びに remaining activity を考慮した際の灰白質及び白質の勾配を、それぞれ A_g , A_w とすると、 $K_g = \exp. (A_g)$, $K_w = \exp. (A_w)$ である。又、(6)式の f_g 及び f_w は、

$$\begin{aligned} f_g &= -A_g \cdot \lambda_g / (1 - \beta \cdot K_g) \cdot T_r \sim \\ &\quad -A_g \cdot \lambda_g \cdot (1 + \beta \cdot K_g) / T_r \\ f_w &= -A_w \cdot \lambda_w / (1 - \beta \cdot K_w) \cdot T_r \sim \\ &\quad -A_w \cdot \lambda_w \cdot (1 + \beta \cdot K_w) / T_r \end{aligned}$$

であらわす事が出来る。

しかし、實際上 Xe¹³³ は肺を通過する事により、その90%が大気中に排泄され、残る10%は全身に循環するが、心搏量の15%が脳を循環すると考えると、脳全体の再循環は1.5%となり、1側の頸動脈領域になると、その半分即ち0.75%以下となる。それ故、計算の便宜上再循環を考慮せず $\beta=0$ とすると、(6)式より、

$$\begin{aligned} \text{CBF} &= \frac{I_g + I_w - H_T}{I_g / f_g + (I_w - H_T) / f_w} \times 100 \\ &\text{(ml/100g} \cdot \text{brain/min.)} \\ f_g &= \frac{0.693}{T_{\frac{1}{2}g}} \cdot \lambda_g, \quad f_w = \frac{0.693}{T_{\frac{1}{2}w}} \cdot \lambda_w \dots\dots\dots (7) \end{aligned}$$

となる。

我々は同一人で2回以上繰返し血流を測定する場合には、必ず(7)式を用いて計算した。

3 結 果

a) 対照群における再現性の検討

薬剤の脳血流量に及ぼす効果を判定するにあたり、先ず大切な事は、対照群に於いて、繰返し行なう測定値に再現性があるかどうかを検討する事である。我々は既に前章で、繰返し行なう測定に際する理論式(第17式)を導出した。これを用いて、18名の患者、19の

大脳半球にて夫々2回の連続測定を行ない、前頭・側頭・頭頂・側頭-後頭部4ヵ所における局所脳血流量を算出しこれを対照群として薬剤投与群との比較を行なつた。

対照群における成績は表1及び表2に示す如く、前頭部では第2回目測定値は第1回目値に比し、40.6 (S.D.= ± 10.3) より38.2 (S.D.= ± 10.9) と統計学的有意の減少 ($P < 0.005$) を示した。一方、側頭・頭頂並びに側頭-後頭部では、夫々41.0 (S.D.= ± 7.4) より40.5 (S.D.= ± 8.3)、39.9 (S.D.= ± 9.3) より39.5 (S.D.= ± 8.7) および40.6 (S.D.= ± 9.3) より39.5 (± 8.0) ml/100g $\cdot$ brain/min. と僅かに減少したが、統計学的に有意の減少ではなかつた。この間平均血圧は第1回95.1 (S.D.= ± 19.4)、第2回93.6 (S.D.= ± 18.9) mmHg と殆んど変動せず、従つて見かけ上の脳血管抵抗は、前頭部では2.49 (S.D.= ± 0.76) より2.62 (S.D.= ± 0.80) と有意に増加し ($P < 0.025$)、一方側頭・頭頂および側頭-後頭部では夫々2.36 (S.D.= ± 0.48) より2.39 (S.D.= ± 0.58)、2.49 (S.D.= ± 0.67) より2.47 (S.D.= ± 0.64) および2.53 (S.D.= ± 0.84) より2.56 (S.D.= ± 0.89) と有意の変動を示さなかつた。

以上の結果は、側頭・頭頂ならびに側頭-後頭部、即ち中大脳動脈流域の局所脳血流量に関して、(7)式を用いた血流算法は再現性ある方法であることを示し、Lassenら¹⁹⁾の実験成績とよく一致している。

b) cyclandelate の局所脳血流量におよぼす効果

7名の患者で cyclandelate 注射液150mgを生理的食塩水50ccに溶解し、約10分かけてゆつくりと点滴静注し、投与前後で脳局所血流量の測定を行なつた。図2は慢性硬膜下血腫術後の患者における cyclandelate 投与前後の脳血流量の測定を示す。図の左は飽和されたXe¹³³が洗い流される clearance curve、右はこれを片対数グラフ上に plot したもので、急勾配の灰白質並びにゆるやかな勾配の白質の2つの exponential な compartment に分析する事が出来る。本症例では cyclandelate 投与により、血圧の変動は殆んど見られず、脳血流量は39.2より43.7 ml/100g $\cdot$ brain/min. と増加し、従つて脳血管抵抗は1.58より1.46と減少している。

この様な方法で行なつた7例の患者における cyclandelate 投与による側頭部脳局所血流量の変化は、表3に示す如く、平均33.7より36.2 ml/100g $\cdot$ brain/min. と2.5ml. 増加している。更に、薬剤投与の効果を正確に判定する為、表4の如く、第1回目測定値を100とし

表1 対照群 (19大脳半球) における前頭部・側頭部・頭頂部・側頭-後頭部の局所脳血流量並びに脳血管抵抗

症例 番号	診 断	年令・性	測定 順序	局 所 脳 血 流 量				平均 血圧	局所脳血管抵抗				
				前頭部	側頭部	頭頂部	側頭- 後頭部		前頭部	側頭部	頭頂部	側頭- 後頭部	
27	parasagittal meningioma (術後)	30, 男	① ②	39.3 32.1	39.9 37.1	37.2 31.7	—	83.3 82.7	2.12 2.58	2.09 2.23	2.24 2.61	—	
28	cerebellar tumor (術後)	41, 男	① ②	—	41.5 41.6	41.6 47.1	—	81.3 86.7	—	1.93 2.08	1.93 1.84	—	
29	depressed fracture	12, 男	① ②	41.4 34.1	46.3 47.4	46.4 42.0	—	89.3 85.7	2.16 2.51	1.93 1.83	1.92 2.04	—	
31	vertebral-basilar insufficiency	50, 男	① ②	32.3 25.2	30.7 28.7	27.8 27.6	—	79.3 75.3	2.46 2.99	2.58 2.62	2.85 2.73	—	
32	cerebral vascular insufficiency	45, 男	① ②	20.8 20.1	29.1 25.9	22.8 24.2	—	96.0 95.3	4.62 4.74	3.30 3.68	4.21 3.94	—	
33	Gerstmann's syndrome (左側)	58, 男	① ②	42.5 39.4	45.6 40.7	39.7 39.5	37.4 35.3	140.7 139.3	3.31 3.52	3.09 3.42	3.54 3.52	3.76 3.95	
33	同 上 (右側)	58, 男	① ②	42.3 39.1	46.4 44.1	44.9 41.2	32.8 28.2	138.0 143.3	3.26 3.66	2.98 3.25	3.07 3.48	4.21 5.08	
34	CO-intoxication	27, 男	① ②	32.0 32.3	38.6 38.5	34.2 32.9	35.6 35.3	84.3 84.0	2.63 2.60	2.18 2.18	2.46 2.55	2.37 2.38	
35	aneurysm at the origin of posterior comm. art.	61, 男	① ②	41.5 39.1	42.8 42.4	42.6 40.9	42.5 41.5	79.3 79.3	1.91 2.03	1.85 1.87	1.86 1.94	1.87 1.91	
36	depressed fracture	17, 男	① ②	67.9 69.0	56.7 60.0	61.1 59.7	66.8 62.0	102.7 100.0	1.51 1.45	1.81 1.67	1.68 1.68	1.54 1.61	
38	depressed fracture	21, 男	① ②	49.4 48.2	38.4 43.0	44.6 49.3	48.8 43.4	81.7 80.7	1.65 1.67	2.13 1.88	1.83 1.64	1.67 1.86	
39	cerebellar ataxia after head injury	17, 男	① ②	57.5 53.5	53.1 54.2	56.2 49.6	45.8 40.8	91.7 88.7	1.58 1.66	1.73 1.64	1.63 1.79	2.02 2.17	
40	epilepsy	34, 男	① ②	48.0 47.9	47.4 45.6	46.0 46.1	44.9 41.9	84.8 85.3	1.77 1.78	1.79 1.87	1.84 1.85	1.89 2.04	
41	cerebral arterial rete	46, 男	① ②	36.2 34.1	36.2 30.7	32.4 34.2	33.9 37.7	91.0 90.0	2.68 2.64	2.68 2.93	2.99 2.63	2.86 2.39	
42	pseudobulbar paralysis	39, 男	① ②	35.1 34.2	39.6 39.5	39.1 39.8	36.6 36.4	98.0 98.0	2.79 2.87	2.47 2.48	2.51 2.46	2.68 2.69	
43	cerebral arteriosclerosis	41, 男	① ②	34.6 33.3	38.4 38.2	35.9 37.4	38.3 42.6	80.7 82.0	2.33 2.46	2.10 2.15	2.25 2.19	2.11 1.92	
44	head injury type II	47, 男	① ②	42.9 42.2	42.8 42.3	41.2 40.2	40.6 41.1	112.7 101.3	2.63 2.40	2.63 2.39	2.74 2.52	2.78 2.46	
45	A-V malformation	22, 男	① ②	30.5 29.4	25.6 27.8	24.2 24.3	25.2 26.4	66.7 70.0	2.19 2.38	2.61 2.52	2.76 2.88	2.65 2.65	
46	cerebral arteriosclerosis	52, 男	① ②	36.4 33.7	40.8 41.2	39.8 39.0	38.9 39.8	119.0 110.0	3.27 3.26	2.94 2.67	2.99 2.80	3.06 2.76	
平 均				① ②	40.6 38.2	41.0 40.5	39.9 39.5	40.6 39.5	95.1 93.6	2.49 2.62	2.36 2.39	2.49 2.47	2.53 2.56

測定順序 ①: 第1回目測定, ②: 第2回目測定

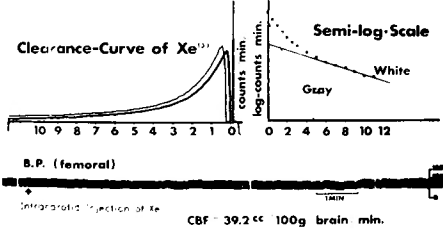
表 2 局所脳血流量並びに脳血管抵抗の再現性

測定部位	順序	前 頭 部	側 頭 部	頭 頂 部	側頭-後頭部
局所脳血流量 ml/100g・brain/min.	①	40.6 (S.D.=±10.3)	41.0 (S.D.=±7.4)	39.9 (S.D.=±9.3)	40.6 (S.D.=±9.3)
	②	38.2 (S.D.=±10.9)	40.5 (S.D.=±8.3)	39.5 (S.D.=±8.7)	39.5 (S.D.=±8.0)
		減少 (P<0.005)	有意差なし	有意差なし	有意差なし
平 均 血 圧 mmHg	①	95.1 (S.D.=±19.4)			
	②	93.6 (S.D.=±18.9) 有意差なし			
局所脳血管抵抗	①	2.49 (S.D.=±0.76)	2.36 (S.D.=±0.48)	2.49 (S.D.=±0.67)	2.53 (S.D.=±0.84)
	②	2.62 (S.D.=±0.80)	2.39 (S.D.=±0.58)	2.47 (S.D.=±0.64)	2.56 (S.D.=±0.89)
		増加 (P<0.025)	有意差なし	有意差なし	有意差なし

①：第1回目測定，②：第2回目測定

52 year-old, male, Subdural Hematoma

Before CYCLANDELTATE Infusion



During CYCLANDELTATE Infusion

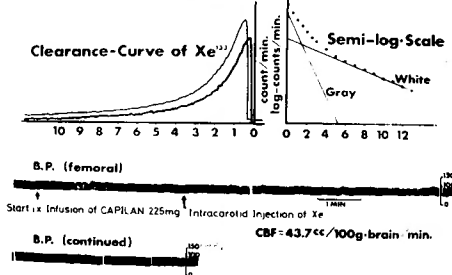


Fig. 2

表 3 Cyclandelate 点滴投与の側頭部局所脳血流量に及ぼす効果

症例 番号	診 断	年 性	令 別	測定 順序	側頭部局所 脳血流量	平均血圧	局 所 脳 血管抵抗
2	Aneurysm of the internal carotid artery	37,	♂	① ②	38.5 41.1	73 67	1.90 1.63
3	Middle cerebral artery occlusion	40,	♂	① ②	34.0 37.6	91 92	2.68 2.45
7	Subdural hematoma (術後)	52,	♂	① ②	39.2 43.7	62 64	1.58 1.46
8	Aneurysm of the anterior cerebral artery	33,	♂	① ②	30.8 36.1	86 82	2.79 2.27
10	Pituitary adenoma (術後)	38,	♂	① ②	33.7 33.7	91 94	2.70 2.79
13	Frontal lobe tumor (術後)	17,	♂	① ②	36.6 38.8	132 127	3.61 3.27
15	Cerebral arteriosclerosis	60,	♂	① ②	22.8 22.6	109 99	4.78 4.38
平 均				① ②	33.7 36.2 ml/100g・ brain/min.	92.0 89.3 mmHg	2.86 2.61

測定順序 ①は steady state を第 1 回目に測定した場合, ②は cyclandelate 点滴中の第 2 回目の測定

表 4 側頭部局所脳血流量測定に際し, 第 1 回目値を100とした時の第 2 回目値の百分比

対 照 群				Cyclandelate 投与群		Papaverine 投与群	
症例 番号	側頭部脳血流(%)	症例 番号	側頭部脳血流(%)	症例 番号	側頭部脳血流(%)	症例 番号	側頭部脳血流(%)
27	93.0	38	112.0	2	107.0	1	112.2
28	100.2	39	102.1	3	110.6	5	118.9
29	102.4	40	95.6	7	111.5	12	98.2
31	93.5	41	84.8	8	117.2	14	108.7
32	89.0	42	99.7	10	100.0	16	92.4
33	89.3	43	99.5	13	106.0	17	95.7
33	95.0	44	98.8	15	99.1	23	93.0
34	99.7	45	108.6			24	129.4
35	99.1	46	101.0			25	112.5
36	105.8						
平均	98.4 (S. D. = ± 7.2)%			107.3 (S. D. = ± 6.0)%		106.8 (S. D. = ± 12.0)%	

て第 2 回目測定値の百分比を求めると, cyclandelate の投与をうけた 7 例の平均値は 107.3 (S. D. = ± 6.0)% であり, 対照群の同じ百分比の平均値が 98.4 (S. D. = ± 7.2)% であるのに較べ, 8.9% 増加している事になる。更に cyclandelate 投与による血流の増加は, 統計学的にも対照群に比し危険率 0.01 以下で有意であつた

(表 5, 表 8)。この間, 平均血圧は薬剤投与群で 97.3 (S. D. = ± 4.8)%, 対照群で 98.6 (S. D. = ± 1.1)% とほとんど変動が見られず, 従つて, 脳血管抵抗は投与群で 90.9 (S. D. = ± 6.3)%, 対照群で 100.7 (S. D. = ± 7.2)% であり, cyclandelate 投与による 9.8% の有意の減少 ($P < 0.01$) を示した (表 8)。

表5 対照群 (19例), Cyclandelate 投与群 (7例), Papaverine 投与群 (9例) における側頭部局所脳血流量, 脳血管抵抗ならびに平均血圧の第1回目値を100とした時の第2回目値の百分比の平均値

	対 照 群 (19)	Cyclandelate 投与群 (7)	Papaverine 投与群 (9)
側頭部局所脳血流量	98.4% (S.D.=±7.2)	107.3% (S.D.=±6.0)	106.8% (S.D.=±12.1)
平 均 血 圧	98.6% (S.D.=±4.1)	97.3% (S.D.=±4.8)	97.5% (S.D.=±2.5)
側頭部局所脳血管抵抗	100.7% (S.D.=±7.2)	90.9% (S.D.=±6.3)	92.3% (S.D.=±12.1)

以上の事より, cyclandelate は脳血管に 選択的に働き, 著明な拡張作用を有する事が明らかである。

c) papaverine の脳血流量に及ぼす効果

9名の患者で papaverine hydrochloride 120mgを生理的食塩水50ccに溶解し, 10~20分かけてゆつくりと点滴静注し, 投与前後で側頭部における脳局所血流量の測定を行なった(表6)。最も脳血流量の増加を示したのは, 硬膜下血腫術後症例24で, 第2回目・対・第

1回目測定値の百分比が125.4%であり(表4), 対照群の平均百分比が98.4%であるのに比し, 31.0%の増加を示した。血圧に反応を示さなかつた症例16, 17, 23では脳血流は僅かながらもかえつて減少した(表4)。

papaverine の投与をうけた9例の平均値をとると, 投与後の脳血流量は投与前値の106.8 (S.D.=±12.1)%であり, これは対照群に較べ, 8.4%の有意の増加

表6 Papaverine 点滴投与の側頭部局所脳血流量に及ぼす効果

症例 番号	診 断	年 令 性 別	測定 順序	側 頭 部 局所脳血流量	平均血圧	局 管 所 脳血管抵抗
1	Subdural hematoma with r.-middle cerebral occlusion	40, 男	① ②	28.7 32.2	94.3 89.0	3.28 2.76
5	Subarachnoid hemorrhage	41, 男	① ②	31.2 37.1	90.5 86.2	2.90 2.32
12	Posttraumatic hemiparesis	35, 男	① ②	34.0 33.4	95.0 88.0	2.79 2.63
14	Completed stroke (l-hemiparesis)	67, 男	① ②	24.1 26.2	124.0 122.0	5.15 4.66
16	Progressive spinal paralysis	45, 男	① ②	36.8 34.0	92.0 92.1	2.50 2.71
17	Epilepsy	56, 男	① ②	36.3 35.7	68.0 69.1	1.82 1.94
23	Headache	29, 男	① ②	39.8 37.0	90.8 90.2	2.28 2.44
24	Subdural hematoma	40, 男	① ②	35.0 45.3	122.9 115.7	3.51 2.56
25	Frontal lobe tumor	29, 男	① ②	29.5 33.2	92.5 90.7	3.14 2.73
平 均			① ②	32.9 34.9 ml/100g brain/min	96.7 93.7 mmHg	3.04 2.75

測定順序①は steady state を第1回目に測定した場合, ②は papaverine 点滴中の第2回目の測定

($P < 0.05$) である (表 8)。一方平均血圧は投与前値の 97.5 (S. D. = ± 2.45)% と減少し、従つて脳血管抵抗は対照群に比し 8.4% と有意に減少 ($P < 0.005$) している。

以上の結果は papaverine の著明な脳血管作用を示す事は勿論であるが、その作用を、cyclandelate と比較した場合、個体差があり、papaverine 投与にも拘らず血圧低下を来たさない様な例では、脳血管拡張作用も弱い事を示している。

4 考 察

脳血流量は、全身血圧・血液粘度・脳血管床の大きさ・頭蓋内圧・血中の炭酸ガス及び酸素等の変動により極めてダイナミックに増減する²²⁾。従つて薬剤の脳血流量に及ぼす効果を判定するには、これらの因子がなるべく変動しない条件のもとに、投与前後の脳血流量を比較する必要がある。この内、全身血圧の変動は薬剤の性質上避け得ないとしても、その他の因子の変動は前後 2 回の測定を出来るだけ接近する事により、最少限にとどめる事が出来る。

この様に接近して 2 回の連続測定を行なつた場合、最も問題になるのは、第 1 回測定時注入した isotope が

尚脳内に残り、remaining activity として第 2 回目測定値に及ぼす影響である。我々は既に第 2 章において、remaining activity (H_T) につき理論的検討を行ない、

$$CBF = \frac{I_g + I_w - H_T}{I_g/f_g + (I_w - H_T)/f_w} \times 100$$

(ml/100g・brain/min.)

なる補正式を導出した。この補正式を用い、先ず対照群として 19 の大脳半球で 大々 2 回の連続測定を行ない、再現性の問題を検討した。その結果、側頭・頭頂ならびに側頭一後頭部、即ち中大脳動脈流域の局所脳血流量に関して、上記補正式を用いた血流算法は再現性ある方法である事が見出された。Lassen ら¹⁹⁾ も Kr^{85} を用い、側頭部における連続 2 回の局所脳血流量の測定を行ない、表 7 の如き結果を得ている。彼等は 2 回目測定値は 1 回目にくらべ約 7% 減少しているが、統計学的に有意でなく、従つて理論的補正式は正しいと述べている。

この様に再現性ある側頭部局所脳血流量 19 対の測定値を対照群として、薬剤投与群の成績を比較した結果を表 8 に示す。即ち、cyclandelate の投与により局所脳血流量は平均して 8.9% の統計学的有意の増加を示し ($P < 0.01$)、又局所脳血管抵抗は 9.8% と有意に減少し ($P < 0.01$)、明らかな脳血管拡張作用を示した。

表 7 Determinations repeated at an interval of about ten minutes (Lassen et al.)

Patient	No.	CBF cc/100 gm./min.		
		First inj.	Second inj.	Third inj.
A. V. J.	1	73	68	
T. B.	2	49	40	
F. W. E.	4	56	49	52
		52	50	
K. J. R.	19	74	70	
		82	87	
J. V. J.	3	31	24	
		27	23	
F. E.	5	54	53	44
		47	40	33
O. F. P.	10	25	28	30
		35	33	
E. B.	16	27	22	26
A. M. C.	17	39	31	33
		32	30	
A. M. C.	21	28	28	30
		30	27	31
H. J. H.	24	30	27	
		27	24	
Mean (n=19)		43	40 35	35

表 8 Cyclandelate および papaverine の側頭部局所脳血流量，脳血管抵抗および平均血圧に及ぼす効果

	Cyclandelate 投与群 (7)	Papaverine 投与群 (9)
側頭部局所 脳 血 流 量	+8.9% ($P<0.01$)	+8.4% ($P<0.05$)
平 均 血 圧	-1.3% (有意差なし)	-1.1% (有意差なし)
側頭部局所脳血管抵抗	-9.8% ($P<0.01$)	-8.4% ($P<0.005$)

対照群と比較した際の夫々の増減を百分比で表わし，（ ）内に統計学上の危険率を示した。

同様に papaverine 投与群も対照群にくらべ，側頭部局所脳血流量は8.4%増加し（統計学的有意， $P<0.05$ ），更に 脳血管抵抗は8.4% 減少し（統計学的有意， $P<0.005$ ），脳血管拡張作用を示した。

これら 2つの血管拡張剤の作用を比較すると，papaverine の作用には個体差が大きく，最も血流増加を来した例では 対照群平均値より31.0% も増加しているが，一方 papaverine 投与をうけた 9 例中 4 例では殆んど増加を見ないか，或いはかえつて血流の減少を来した。これに反し， cyclandelate の投与をうけた 7 例では，その作用は緩徐であるが，殆んど全例に脳血流量の増加を来した。

以上の事より cyclandelate は個体差が少く，確実に脳血流を増加する事が出来る薬剤であり，脳血管閉塞性疾患で特に脳血管写で閉塞を証明しえないグループに大量投与する事により，著明な効果を期待する事が出来る。

5 結 語

脳血管閉塞性疾患急性期の治療法の 1 つとして，脳血管に選択的に働く強力な血管拡張剤の出現がのぞまれている。今回私達は中枢神経系に疾患を有する35名の患者（対照群19名，papaverine 投与群 9 名，cyclandelate 投与群 7 名）で，Xe¹³³ clearance 法を用いて局所血流量の測定を行ない，cyclandelateの脳血流に及ぼす効果を比較検討した。

(1) 先ず対照群で，繰返し 2 回の局所脳血流量の測定を行ない，本方法の再現性の検討を行なつた。その結果，側頭・頭頂並びに側頭一後頭部局所脳血流量，即ち中大動脈支配域では本方法に再現性を証明しえた。

(2) 薬剤投与群の成績を対照群と比較すると， cyclandelate 投与群では側頭部局所脳血流量は8.9%の増加（統計学的有意， $P<0.01$ ），局所脳血管抵抗は9.8%の減少（統計学的有意， $P<0.01$ ）を示し，明らかな脳血管拡張作用を示唆した。

(3) 同様に papaverine 投与群では，側頭部局所脳血流量は8.4%増加（統計学的有意， $P<0.05$ ），脳血管抵抗は8.4%減少（統計学的有意， $P<0.005$ ）し，脳血管拡張作用を示した。

(4) 上記 2つの薬剤の効果を比較すると，papaverine の作用は強力ではあるが個体差が大きく，これに反して cyclandelate は緩徐ではあるが全例に脳血流量の増加を見た。

文 献

1) Baker, R. N., Broward, J. A., Fang, H. C., Fisher, C. M., Groch, S. N., Heyman, A., Karp, H. R., McDevitt, E., Scheinberg, P., Schwartz, W. and Toole, J. F.: Anticoagulant therapy in cerebral infarction, Report on cooperative study. *Neurology* **12**: 823~835, 1962.

2) Millikan, C. H.: Anticoagulant therapy in cerebrovascular disease. *Cerebral vascular diseases*, 4th conference edited by Millikan, C. H., Siekert, R. G. and Whisnant, J. P., 181~184, 1965.

3) DeBakey, M. E., Crauford, E. S., Morris, G. C. Jr. and Cooley: Arterial reconstructive operation for cerebrovascular insufficiency due extracranial arterial occlusive disease: *J. Cardio. Surg.* **3**: 12~25, 1962.

4) Gurdijan, E. S., Lindner, D. M., Hardy, W. G. and Webster, J. E.: Cerebrovascular disease: An analysis of 600 cases. *Neurology* **10**: 372-380, 1960.

5) Handa, Joji: Experimental studies on the production and prevention of cerebral infarction in dogs.: *J. Neuropath. Exp. Neurol.* **23**: 457~476, 1964.

6) Yoshida, Kozo: Experimental studies on the production and treatment of the carotid thrombosis in dogs, especially on the application of fibrinolytic treatment.: *日本外科宝函* **33**: 502~525, 1964.

- 7) Kondo, Akinori : The experimental studies on the pathogenesis of hemorrhagic infarction and on the application of fibrinolytic treatments for cerebral infarction in dogs. ・日本外科宝函 **34** : 195~215, 1965.
- 8) 高瀬卓郎 : 持続的ないし間歇的脳選択灌流冷却法による bloodless craniotomy の実験的研究—特に後出血の検討および微細循環の改善について— : 日本外科宝函, **35** : 468~488, 1966.
- 9) 半田 肇, 半田譲二, 吉田耕造, 近藤明恵, 高瀬卓郎 : 線維素溶解現象の血栓症への応用。—特に脳血栓症への応用について— : 日本臨牀 **21** : 133~149, 昭和38年.
- 10) 半田 肇, 近藤明恵, 半田譲二 : 血栓症の予防と治療。治療, **47** : 321~332, 昭和40年.
- 11) 半田 肇, 吉田耕造, 高瀬卓郎, 青柳 実, 蛇名一夫 : 脳血管閉塞性疾患に対する線維素溶解療法の応用。—UROKINASE による脳局所灌流を中心に— : 日本臨牀, **26** : 117~135, 1968.
- 12) 半田 肇 : 単行本, 印刷中.
- 13) 半田 肇, 吉田耕造, 石島 裕, 松田昌之 : 脳血管閉塞性疾患に対する薬物療法の吟味 : 第8回日本脈管学会総会発表。(昭和42年).
- 14) Drake, C. G. : On the surgical treatment of ruptured intracranial aneurysms : Clinical Neurosurgery., **13** : 122~155, 1965.
- 15) A. M. A. Council on Drugs : Cyclandelate (Cyclospasmol). J.A.M.A., **170** : 1670, 1959.
- 16) O'Brien, M. D. and Veall, N. : Effect of cyclandelate on cerebral cortex perfusion-rates in cerebrovascular disease. Lancet, No. 7466, 729~730, 1966.
- 17) Handa, J., Meyer, J. S. and Yoshida, K. : Regional pharmacologic responses of the vertebral and internal carotid arteries. J. Pharmacology & experimental therapeutics **152** : 251~264, 1966.
- 18) Ingvar, D. H. and Lassen, N. A. : Regional blood flow of the cerebral cortex determined by krypton⁸⁵. Acta physiol. Scand. **54** : 325~338, 1962.
- 19) Lassen, N. A., Høedt-Rasmussen, K., Sørensen, S. C., Skinhøj, E., Cronquist, S., Bodfors, B. and Ingvar, D. H. : Regional cerebral blood flow in man determined by krypton⁸⁵. Neurology **13** : 719~727, 1963.
- 20) Høedt-Rasmussen, K., Sveinsdottir, E. and Lassen, N. A. : Regional cerebral blood flow in man determined by intra-arterial injection of radioactive inert gas. Circulation Research, **18** : 237~247, 1966.
- 21) 半田 肇, 吉田耕造, 石島 裕, 松田昌之, 小林勝 : 血管拡張剤の脳局所血流におよぼす効果, —Xe¹³³ clearance 法による測定—, 診療, 第21巻・4月臨時増刊号 : 460~468, 昭和43年.
- 22) Lassen, N. A. : Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. Physiol. Rev., **183** : 238, 1959.