

脳血管障害例に対する 1,4-Dihydropyridine 誘導体 YC-93 の臨床使用経験

滋賀医科大学脳神経外科

半 田 讓 二

大津市民病院脳神経外科

小 山 素 磨

国立京都病院脳神経外科

辻 宏, 石 島 裕

京都市立病院脳神経外科

寺 浦 哲 昭

〔原稿受付：昭和54年2月9日〕

Clinical Effect of a New 1-4-Dihydropyridine Derivative, YC-93, in Patients with Cerebrovascular Diseases

JYOJI HANDA

Department of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science,

TSUNEMARO KOYAMA

Ohtsu Municipal Hospital,

HIROSHI TSUJI and YUTAKA ISHIJIMA

Kyoto National Hospital,

TETSUAKI TERAURA

Kyoto Municipal Hospital

A new derivative of 1,4-dihydropyridine, YC-93, has been proved to be a potent vasodilator in various kinds of experimental animals as well as in healthy volunteers. Sixty mg of YC-93 in three divided dosages was given to 32 patients with cerebrovascular diseases for 4 weeks, and its clinical effects were examined. This pilot study has proved that YC-93 is a valuable therapeutic agent in improving chronic subjective complaints due to cerebrovascular ischemia, with minimal side effects.

Keywords : Cerebrovascular disease, Vasodilator, YC-93.

索引語：脳血管障害，薬物治療。

1. はじめに

1882年 Hantzsch は pyridine を合成する過程で 1,4-Dihydropyridine の合成法を報告したが、この 1,4-Dihydropyridine 誘導体の薬理作用としては Phillips らによって鎮痛作用、クラーレ様作用をもつことが報告された以外は従来ほとんど明らかにされていなかった。

最近になって Bossert & Vater¹⁾、および Loev ら²⁾ は、これらの誘導体の冠血管拡張作用および血圧降下作用を報告した。その後これらの誘導体の臨床薬理作用が注目されるようになり、その1つであるYC-93 (図1) はとくに脳血管床に対してつよい拡張作用を示すことが明らかにされた。

YC-93の脳血管拡張作用は各種の実験動物について確認され、その作用は用量依存的で、古くからつよい脳血管拡張剤として知られている塩酸 papaverine のその約100~300倍つよく、作用時間もはるかに長いことが明らかにされている^{3,4)}。われわれもすでにYC-93の脳循環に対する影響についてイヌ、ネコ、サルの実験動物を用いて種々の実験を行ない、これがきわめてつよく、かつ持続的な脳血管拡張作用をもつことを報告した。さらに21名の脳血管障害患者において xenon clearance法により脳血流量を測定し、YC-93の脳血流量増加作用を確認した^{4,5,6)}。

今回、YC-93を脳血管障害患者32例に試用し、その臨床効果を検討する機会を得たので報ずる。

2. 目的、対象、方法

目的：脳神経外科領域で経験する、脳血管障害に起因すると思われる患者の自覚症状の改善に対するYC-93の効果を検討することを目的とする。

対象：脳神経外科通院または入院中の患者を対象とし、年齢は問わないこととした。

方法：200mg 中 YC-93, 20mg を含有する散剤を1日3回服用させ、4週間以上にわたり経過を観察した。従来より使用している薬剤がある場合にはこれを継続し、YC-93 と併用した。

効果判定：臨床症状を自覚症状、精神症状、神経症状の3群にわけ、あらかじめ設定した評価項目に基づいて投与前、投与4週後に評価を行なった。自覚症状ならびに精神症状、神経症状はYC-93投与前の各症状を、高度、中等度、軽度、ごく軽度、症状なし、の5段階に分類し、投与後の変動を検討した。また、副作用および臨床検査成績も同時に調査した。

評価項目は自覚症状としては頭痛、頭重、めまい、めまい感、四肢のしびれ感、四肢の冷感、肩こり、舌のもつれ、疲労・倦怠感、食慾不振、眠気などの項目、精神症状としては不安焦燥感、抑うつ 自発性低下、感情失禁、記憶障害などの項目、神経症状としては構音障害、知覚異常、筋力低下、脳神経障害、下肢運動機能障害などの項目をとりあげた。

副作用については、眠気、食慾不振、悪心、下痢、発熱、不眠などの項目、臨床検査としては末梢血液検査、肝機能検査、尿検査、血圧測定を行なった。

3. 成績

効果判定の基準は症状の程度が2段階以上の改善を示し、症状の消失をみたものを著効、2段階改善を示すものを有効、1段階改善したものをやや有効、改善がみられないものを無効、症状が悪化したものを悪化、とした。

(1) 自覚症状

頭痛 73.3%、頭重 80.0%、めまい 75.0%、四肢・口周のしびれ感 64.3%、舌のもつれ 66.7%、の改善で、他の症状は 60.0%以下の改善であった (表I)。

(2) 精神症状

不安焦燥感の改善を45.5%でみとめたが、他の症状

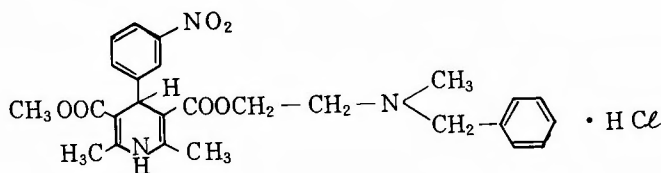


図1 YC-93 の組成

2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-di-carboxylic acid 3-{2-(N-benzyl-N-methylamino)}-ethyl ester 5-methyl ester hydrochloride $C_{26}H_{29}N_3O_6 \cdot HCl = 515.99$

表Ⅰ 自覚症状の変化

項目	改善度	症例	著効	有効	やや有効	無効	悪化	有効率
頭痛	痛重	15		8	3	4		73.3%
めまい	めまい感	12	1	3	5	2	1	75.0
四肢・口のしびれ	四肢・口のしびれ感	14	3	4	2	5		64.3
四肢冷感	四肢冷感	10		3	2	5		50.0
肩こり	肩こり	16		3	3	7	3	37.5
舌のつれ	舌のつれ	21	1	5	8	5	2	66.7
のぼせ感	のぼせ感	6			1	4	1	16.7
不眠	不眠	9		1	1	6	1	22.2
疲労・倦怠感	疲労・倦怠感	20	1	4	3	10	2	40.0
食欲不振	食欲不振	11		3	3	4	1	54.5
眠気	眠気	12		1	4	4	3	41.7

表Ⅱ 精神症状の変化

項目	改善度	症例	著効	有効	やや有効	無効	悪化	有効率
不安焦燥感	不安焦燥感	11		2	3	6		45.5%
抑うつ	抑うつ	5			1	4		20.0
自発性低下	自発性低下	8			1	7		12.5
感情失禁	感情失禁	4			1	3		15.0
記憶障害	記憶障害	7				7		0

についてはほとんど改善はみられなかった (表Ⅱ)。

(3) 神経症状

YC-93の効果と考えられる明らかな変化はなく、ほとんど改善はみとめられなかった (表Ⅲ)。

(4) 副作用

2日間投与後食慾不振、悪心を訴え、投与を中止した1例を除き、全症例に4週間の投与を行なった。投与中の副作用は31例中5例でみられ、表Ⅳの通りである。

(5) 臨床検査

血液検査、肝機能検査、尿検査を行なった例では、特に本剤によるものと考えられる異常所見はみとめられなかった。

(6) 血圧

高血圧を伴う1例で20%以上の血圧降下をみとめた以外は著るしい血圧変動はみとめられなかった。

表Ⅲ 神経症状の変化

項目	改善度	症例	著効	有効	やや有効	無効	悪化	有効率
構音障害	構音障害	14	1	1	2	9	1	28.6%
知覚異常	知覚異常	8			1	7		12.5
筋力低下(下肢)	筋力低下(下肢)	11		3	1	6		36.4
筋力低下(上肢)	筋力低下(上肢)	13		2	1	10		23.1
脳神経症状	脳神経症状	8		3	1	4		50.0
下肢運動障害	下肢運動障害	10		3		7		30.0
上肢運動障害	上肢運動障害	8		1		7		12.5

表Ⅳ 副作用の集計 (32症例中)

副作用		発現件数	発現率
眠気	眠気	1	3%
食欲不振	食欲不振	2	6
悪心	悪心	4	12
下痢	下痢		
発熱	発熱		
不眠	不眠	1	3

表Ⅴ 総合評価

著効	有効	やや有効	無効	悪化	計
	効	効	効	効	31例
	1	12	11	7	
	3.2%	38.7	35.5	22.6	
				0	
				0	

(7) 総合評価

自覚症状、精神症状、神経症状の各個の改善度を加味し、著効、有効、やや有効、無効、悪化の5段階に評価した。著効、有効、やや有効を含めて有効率は77.4%であった (表Ⅴ)。

4. 考 按

1,4-Dihydropyridine である YC-93 (図1) は、脳血管拡張、脳血流量増加作用が著しいといわれ、竹中らによると、サル、イヌ、ネコにおいて 1~10μg/kg i. v. で脳血流量増加作用は塩酸 papaverine, cinnaridine の約 100~300 倍強力であり、かつその作用の持続時間も長い。

YC-93 の血管拡張作用の機序としては、(1)強力な cyclic-AMP-phosphodiesterase 阻害作用を有するため、細胞質内 cyclic-AMP 濃度が上昇し、この cyclic-AMP が筋小胞体への Ca^{++} のとりこみを促進する、(2)平滑筋細胞内の Ca^{++} の流入を抑制する、など Ca^{++} に対する 2 つの作用が明らかになった。薬理実験によれば臓器および細胞に対して選択的な作用をもつため、平滑筋に対する作用強度が異なり、椎骨動脈>冠動脈>総頸動脈>大腿動脈の順にその血流量を増大させる。われわれの臨床試験においても、脳血管障害患者の自覚症状のうちで、頭痛、頭重、めまい、四肢口周のしびれ感、舌のもつれなどの改善がみられていることは、椎骨・脳底動脈領域の循環の改善を示唆しているものかもしれない。

不安、焦燥感を除いて抑うつ、自発性の低下、感情失禁、記憶障害などの精神症状の改善率は低い。神経症状の明らかな改善がみとめられなかったのは、脳血管障害の発症、あるいは手術後かなりの年月を経た例に投与を行ったことによるものであろう。

臨床検査成績ではほとんど異常所見はみとめられず、このために投薬を中止するということとはなかった。血圧の変動は高血圧をとまなう 1 例で血圧降下をみとめた以外、著しい変動はみとめられなかった。副作用は 2 週間投与後食慾不振、悪心を訴え、投与を中止した 1 例を除き、著明なものはなかった。

5. 結 語

脳血管障害患者 32 例に対して、YC-93、1 日 60mg を 4 週間連続経口投与し、次の結果を得た。

(1) 自覚症状において頭痛、頭重、めまい、四肢口

周のしびれ感、舌のもつれにきわめて高い有効率がみられた。

(2) 精神症状、神経症状の改善度は低かった。

(3) 副作用はきわめてすくなかった。

(4) 総合評価としては、自覚症状、精神症状、神経学的所見の改善度を加味して、有効率 77.4% ときわめて高い有効性がみとめられ、本剤の脳血管障害例の治療薬としての妥当性が示唆された。今後さらに長期間の投与での効果と副作用についての検討が望ましい。

文 献

- 1) Bossert F, Vater W : Dihydropyridine, eine neue Gruppe stark wirksamer Coronartherapeutica. *Naturwissenschaften* 58 : 578, 1971.
- 2) Loev B, Ehrreich SJ, et al : Dihydropyridine with potent hypotensive activity prepared by the Hantzsch reaction. *J Pharm Pharmacol* 24 : 917-918, 1972.
- 3) Takenaka T : Effect on the cerebral circulation of 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-2-methyl ester hydrochloride (YC-93). *Clinical Report* 8 : 51-64, 1974.
- 4) Takenaka T, Handa J : Cerebrovascular effects of YC-93, a new vasodilator, in dogs, monkeys and human patients. *Int J Clin Pharmacol* 17 : 1-11, 1979.
- 5) 半田譲二, 半田肇, 他 : 1,4-dihydropyridine 誘導体 (YC-93) の脳循環に対する影響. 第 16 回日本神経学会総会, 1975.
- 6) Handa J, Yoneda S, et al : Experimental cerebral vasospasm in cats. Modification by a new synthetic vasodilator, YC-93. *Surgical Neurology* 3 : 195-199, 1975.