

Thromboxane A₂ Synthetase Inhibitor (OKY-046)

によるクモ膜下出血後の脳血管攣縮予防

—多施設間の一般臨床試験—

脳神経外科

京都大学医学部¹⁾, 大阪医科大学²⁾, 大津赤十字病院³⁾, 北野病院⁴⁾, 神戸市立中央市民病院⁵⁾
国立循環器病センター⁶⁾, 日本橋病院⁷⁾

米川 泰弘¹⁾, 半田 肇¹⁾, 岡本新一郎¹⁾, 太田 富雄²⁾, 上条 純成³⁾
織田 祥史³⁾, 近藤 明憲⁴⁾, 任 清⁴⁾, 山本 豊城⁵⁾
伴 貞彦⁵⁾, 中尾 哲⁵⁾, 大塚 信一⁵⁾
菊池 晴彦⁶⁾, 大戸 尚⁶⁾
米田 俊一⁷⁾

〔原稿受付：昭和61年2月28日〕

Prevention of Vasospasm Following Subarachnoid Hemorrhage Using a Thromboxane A₂ Synthetase Inhibitor (OKY-046) —Clinical Study among Multiple Institutions—

YASUHIRO YONEKAWA¹⁾, HAJIME HANDA¹⁾, SHIN-ICHIRO OKAMOTO¹⁾, TOMIO OHTA²⁾,
YOSHINARI KAMIJO³⁾, YOSHIFUMI ODA³⁾, AKINORI KONDO⁴⁾, KIYOSHI NIN⁴⁾,
TOYOSHIRO YAMAMOTO⁵⁾, SADAHIKO BAN⁵⁾, SATOSHI NAKAO⁵⁾,
SHIN-ICHI OHTSUKA⁵⁾, HARUHIKO KIKUCHI⁶⁾,
HISASHI SHISHIDO⁷⁾, SHUN-ICHI YONEDA⁷⁾

Kyoto University¹⁾, Ohsaka Medical College²⁾, Ohtsu Red Cross Hospital³⁾, Kitano Hospital⁴⁾,
Kobe Municipal Hospital⁵⁾, National Cardiovascular Center⁶⁾, Nipponbashi Hospital⁷⁾

Thromboxane A₂ synthetase inhibitor (OKY-046) was administered on 20 patients with ruptured aneurysm (registered from Aug. 1985 to Jan. 1986), to evaluate its preventive effect against angiographic and symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. This drug 80 mg/day was administered for about two weeks in the form of intravenous continuous dripping. The treatment was commenced soon after a radical surgery of the ruptured aneurysm which took place at latest on day 3 after the subarachnoid hemorrhage in principle. Effectiveness

Key words: Subarachnoid hemorrhage, Cerebral vasospasm, Thromboxane A₂, Thromboxane synthetase inhibitor, OKY-046.

索引語：クモ膜下出血，脳血管攣縮，トロンボキサン A₂，トロンボキサン合成酵素阻害剤，OKY-046.

Present address: Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan.

of the drug was evaluated from various points (angiographic vasospasm, symptomatic vasospasm, appearance of low density (LD) on CT scan and activity of daily life (ADL)) on the basis of preoperative status of the patients (Japan coma scale JCS, Glasgow coma scale GCS, Hunt & Hess grade HH) and preoperative CT findings.

Patients with negative and minor angiographic vasospasm amounted to 69% of the series, while patients with negative and minor symptomatic vasospasm 90%. Patients without LD and with small LD occupied 76%, while patients with ADL 0-1 75%. These results are considered to be superior in prevention of vasospasm to those of the placebo group of the double blind study of OKY whose result has been reported recently. The results are also superior as compared with those of the international cooperative study on the timing of aneurysm surgery or with those of nationwide cooperative study of intracranial aneurysm surgery in Japan. This preventive effect against vasospasm appeared to be more evident in cases with severe bleeding in this series. There were a small number of cases with side effect of bleeding tendency without severe sequelae and there was no case who revealed abnormality in blood chemistry during and after administration of the drug. These results coincide well with those of the group of low dosis 80 mg/day (same dosis with this study) of the above mentioned double blind study. It is thus concluded that this thromboxane A_2 synthetase inhibitor OKY should be taken into consideration as an effective treatment against vasospasm following subarachnoid hemorrhage.

はじめに

急性期破裂脳動脈瘤を外科的あるいは内科的に治療するに当って、臨床的に大きな問題が2つあり、その1つは再出血の防止ともう1つは脳血管攣縮の防止である。前者の問題を急性期手術により解決したとしても、後者の問題により患者が不幸な転帰を取ったり、術後の社会生活が不能になったりすることがあるのは周知の事実である。出血後一般に第4病日ごろから第8病日をピークとして、2週間まで出現するこの脳血管攣縮の成因については単一の原因ではなく multi-factorial である可能性が認められてきている⁶⁾。そのなかでも近年 prostaglandin 系の関与に焦点が当てられている¹⁵⁾。Thromboxane A_2 (TXA₂) synthetase inhibitor である本邦で開発された OKY-046 (以下 OKY と略す) は TXA₂ (強力な血管収縮作用および血小板凝集作用をもつ⁴⁾) の合成を抑制して, prostaglandin I₂ (PGI₂) (脳血管拡張作用と血小板凝集抑制作用をもつ^{5,9)}) を増加させる。したがって脳血管攣縮およびそれに伴う現象を防ぐと期待されている。本剤についてはすでに実験的にもまた臨床的 (オープン試験, 二重盲検試験) にもその有効性が報告されてい

る^{17,18,19)}。今回は一般臨床試験として、これまでの臨床試験のごとくは余り細かい規定を設けず、日常一般的な破裂脳動脈瘤によるクモ膜下出血患者に本剤を投与して有効であることを確認したので報告する。

試験方法

本試験は昭和60年8月より昭和61年1月までの期間に京都近辺の7施設 (表1) において実施された。

1. 対象および試験方法

1) 対象

脳動脈瘤破裂日を0病日とし、第3病日までに手術治療を完了した患者で原則として下記の項目をすべて

表1 試験実施施設

大阪医科大学
大津赤十字病院
北野病院
京都大学医学部*
神戸市立中央市民病院
国立循環器病センター
脳神経外科日本橋病院

* 幹事施設 (五十音順)

表2 Japan coma scale による意識レベル分類

0	清 明
覚醒している	
1	大体清明だが今一つはっきりしない.
2	見当識障害(時, 場所, 人)がある.
3	名前, 生年月日が言えない.
刺激で覚醒する(覚醒後の意識内容は考慮しない)	
10	普通の呼びかけで容易に開眼する.
20	大きな声または体をゆさぶることにより開眼する.
30	痛み刺激を加えつつ呼びかけを繰り返すと辛うじて開眼する.
刺激しても覚醒しない	
100	痛み刺激をはらいのける動作をする
200	痛み刺激で手足を少し動かしたり顔をしかめる.
300	痛み刺激にまったく反応しない.

満たすものを対象とした。

- i) 16歳以上～70歳以下の患者
- ii) 術前の意識レベルが3-3-9度方式（以下 Japan coma scale JCS と略す。表2）で0-30である患者
- iii) 術前または術後48時間以内の CT で、クモ膜下腔に血腫が存在しており、脳血管攣縮発現が予想される患者
- iv) 試験前に本人あるいは家族の同意がえられた患者

但し、70歳を越えた症例 Nr. 5, Nr. 20 および、第4病日に手術の行なわれた症例 Nr. 20 は上記の基準に準ずるとして分析の対象に加えた。

2) 試験薬剤

1 パリアル中に OKY として 20 mg を含有する凍結乾燥品 4 パリアルを適量の輸液（カルシウムを含まない電解質液または糖液）に溶解して24時間かけて持続点滴静注した。投与は術直後より開始し、期間は10日間以上14日間までとした。なお、副作用のため試験薬の投与継続が困難な場合、および担当医が試験薬投与継続が困難あるいは不必要と判断した場合には試験薬の投与を中止することとした。なお試験薬はキッセイ薬品工業株式会社および小野薬品工業株式会社より提供を受けた。

3) 併用薬剤

原則としてアスピリン製剤、チクロピジン、ジピリダモール、トラピジール、ニゾフェノンさらに Ca-拮抗剤、ステロイドの大量療法の併用をひかえた。ただし、二重盲検法を経たのちの実際にそくした一般臨床

試験ということで併用が行なわれた若干例（ニゾフェノン症例 Nr. 20, Ca-拮抗剤、症例 Nr. 5, Nr. 13, チクロピジン、症例 Nr. 5）についてはこれを本試験から除外することなく分析の対象とした。その場合薬品名、用法、用量を調査表に記入した。

4) 観察項目

観察項目およびその時期は以下の通りである。

- 1. 臨床症状：JCS による意識レベル、運動麻痺、言語障害、精神症状の程度を入院時より第20病日までの毎日と1ヶ月後に観察した。また術前の状態については JCS, Glasgow coma scale (GCS)²⁰⁾, Hunt & Hess²¹⁾ (HH) の grade 分類いずれについても評価判定し調査表に記入した。
- 2. 脳血管写：術前および第7病日から第14病日に脳血管写を行なうこととした。表3にしたがって脳血管攣縮の部位および程度について検討した。
- 3. CT：術前、術後48時間以内、第7～第14病日および発症1ヶ月後に CT を撮った。高吸収(域) high density (area) HD(A) により血腫の部位、拡がりを score 分類し(表4)、また Fisher の分類⁶⁾を併記し

表3 脳血管写上の脳血管攣縮の分類

[	local : 動脈瘤側、一側性
	diffuse : 対側半球におよぶ両側性
[	なし
	軽度：わずかに認められる程度
	中等度：軽度と高度の中間
	高度：糸状に高度の狭窄

表4 CT の評価基準

HD の程度の評価-CT score	
HD は、CT 上7ヶ所の脳槽 (Pentagon, Sylvian cistern (左, 右), Posterior part of insular cistern (左, 右), Ambient cistern, Interhemispheric cistern) の血腫を各々点数化し、その合計点数で血腫の程度を評価した。	
0点	血腫なし
1点	脳と isodense (脳槽がわずかに見える)
2点	血腫が認められるが完全に脳槽を占めてはいない。
3点	血腫が完全に脳槽を占める。

LD の程度の評価

- 0: なし
- 1: lacuna 様小梗塞
明らかな小梗塞
- 2: 1 cm 以上の中型〜1 血管支配領域の梗塞. 但 MCA 全域梗塞は大型梗塞に入
れる。
- 3: 多発性の小〜中型梗塞
- 4: 2〜3 の血管支配領域にまたがる大型梗塞

表5 Fisher の分類

I No blood detected
II A diffuse deposition or thin layer with all vertical layers of blood less than 1 mm thick.
III Localized clots and/or vertical layers of blood 1 mm or greater in thickness.
IV Diffuse or no subarachnoid blood, but with intracerebral or intraventricular clots.

た (表5). また低吸収 (域) low density (area) LD (A) により梗塞の部位、拡がりを検討した (表4).

4. 機能予後 activity of daily life ADL: 機能予後 (表6) については主治医が発症後1カ月に評価を行った。障害がみられた場合それが脳血管攣縮による
可否かをコメントした。また経過中症候性の脳血管攣

縮が発生したか否かをチェックし、発生した場合軽度、中等度、高度に分類した (表7).

5. 一般臨床検査

試験薬投与前および投与終了後に血液検査 (赤血球、白血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、総蛋白、BUN、血清クレアチニン、Na, K, Cl, LDH, GOT, GPT, Al-P, トリグリセリド、コレステロール) および尿検査 (蛋白、糖) を行なった。異常値が認められた場合は試験薬投与終了後も経過を観察し、本試験薬剤との関連性について担当医のコメントを調査表に記載した。

6. 副作用

本試験薬剤との関連性を否定しえない随伴症状を副作用とした。試験薬剤との関連性の強弱、発現期日、

表6 機能予後 ADL の評価

0	正 常
1	ほぼ正常
2	機能障害軽く、手指もどうにか使用可
3	身のまわりの事は自分でできる (杖歩行、手指は支持として使用可)
4	生活に介助を要す (歩行は装具して可、上肢は使用不能)
5	車イス上の生活が可能 (高度運動障害で歩行も介助、食事は可)
6	主にベッドの上の生活 (高度機能障害のため、食事、排便も介助)
7	寝たきり (植物状態)
8	死 亡

表7 脳血管攣縮による虚血症状の評価

—	虚血症状なし
+	虚血症状が出現するが自立できる程度に回復するもの
++	虚血症状が出現し回復しても自立できなくなるもの
+++	++の程度が強く植物状態あるいは死亡に至るもの

症状、程度、処置および経過を観察記録した。

7. 総合評価：以下についての評価を担当医が行なった。

i) 有効性判定：試験薬投与開始時の患者の重症度を考慮し、試験薬投与後の臨床症状、機能予後、脳血管撮影所見、CT 上の LDA の出現程度などにより使用薬剤の有効性を判定した。

1. 著効 2. 有効 3. やや有効 4. 無効 5. 逆効果
ii) 安全性判定：副作用および臨床検査値の推移から安全性を総合的に判定した。

1. 安全である 2. ほぼ安全である 3. 安全性に疑問あり 4. 安全でない

iii) 有用性判定：有効性および安全性などを総合して

使用薬剤の有用性をつぎの7段階に判定した。

1. 極めて有用 2. 有用 3. やや有用 4. どちらともいえない 5. やや好ましくない 6. 好ましくない 7. 極めて好ましくない

試験結果

1. 症例の構成

1) 症例数および解析対象例数

試験薬剤が投与された症例数は23例である。このうち3症例（手術中のトラブルで症状が悪化したもの、試験薬剤投与前から虚血症状が発現していたもの、第7病日に手術したもの）は薬剤の効果判定不能として解析の対象外とした。したがって20例について解析を行なった(表 8)。なお、対象外とした症例に投与薬剤の副作用と思われるものは出現しなかった。

2) 対象の背景

解析対象20例の背景を表 9 に示した。性別は女性が僅かに多く、年齢別では50～59歳代が最も多かった。70歳以上が2例10%を占めた。破裂動脈瘤部位は前交通動脈が最も多く(50%)、内頸動脈、中大脳動脈の順となっている。手術日は第1病日が最も多く、全体の約1/3を占めていた。第4病日のものが1例あった。

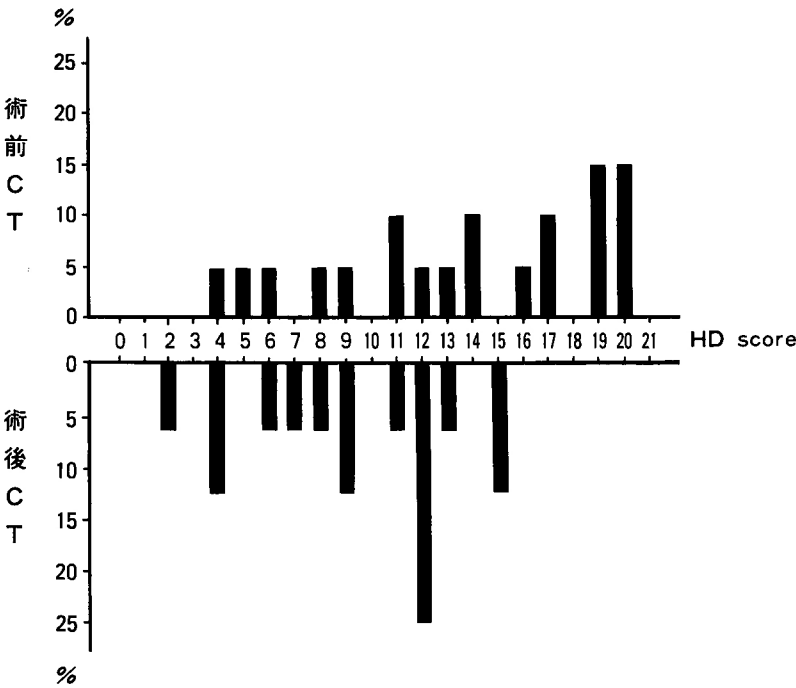


図1 術前術後の CT score (縦軸 %, 横軸 score)

表8 対 象 症 例 — 覧

症 例 No	患 者 名	年 齢 (歳)	性 別	破 裂 動 脈 瘤 部 位	手 術 病 日	術前重症度			術前CT		術後CT		OKY投与		脳血管 撮影上 攣 縮	攣縮に伴う虚 血症状	L D の 程 度
						J*	G*	H*	H	F*	H	F*	開	期			
						C	C	&	D	分	D	分	始	間			
1	K. A.	54	女	内 頸	0	10	13	Ⅲ	20	Ⅲ			1	6		高 度	Ⅲ(攣縮)
2	I. C.	61	女	前 交 通	0	20	12	Ⅲ	20	Ⅲ	15	Ⅲ	2	9	軽 度	な し	Ⅱ(その他)
3	O. M.	47	男	内 頸	0	20	13	Ⅲ	19	Ⅳ	15	Ⅳ	1	9		高 度	Ⅲ(攣縮)
4	O. K.	36	男	前 交 通	0	10	13	Ⅱ	14	Ⅳ	13	Ⅲ	1	14		な し	—
5	K. Y.	72	女	前 交 通	1	30	7	Ⅲ	12	Ⅳ	12	Ⅳ	2	10		軽 度	Ⅱ(その他)
6	H. K.	51	男	前 交 通	1	0	15	Ⅰ	19	Ⅱ	4	Ⅱ	1	21		な し	—
7	T. K.	39	女	中 大 脳	1	0	15	Ⅰ	20	Ⅲ	12	Ⅱ	2	13	高 度	軽 度	—
8	N. H.	57	女	前 交 通	1	10	14	Ⅲ	17	Ⅲ	12	Ⅱ	2	16	軽 度	軽 度	—
9	K. I.	54	男	前 交 通	1	0	15	Ⅱ	16	Ⅲ	11	Ⅱ	2	14	な し	軽 度	—
10	Y. J.	55	女	中 大 脳	1	10	14	Ⅲ	11	Ⅱ	9	Ⅱ	1	13	な し	な し	—
11	I. E.	46	女	中 大 脳	2	2	15	Ⅱ	13	Ⅲ	12	Ⅱ	3	10	軽 度	な し	—
12	O. M.	38	女	内 頸	2	1	15	Ⅱ	11	Ⅱ	7	Ⅱ	3	14	軽 度	な し	—
13	T. H.	46	女	前 交 通	2	0	15	Ⅰ	19	Ⅲ	8	Ⅱ	3	13	な し	な し	—
14	S. H.	51	女	内 頸	2	10	13	Ⅲ	17	Ⅲ	9	Ⅱ	3	14	な し	な し	—
15	H. K.	43	男	前 交 通	2	0	15	Ⅱ	8	Ⅲ	6	Ⅲ	3	15	高 度	な し	—
16	N. M.	52	女	中 大 脳	3	10	14	Ⅲ	5	Ⅲ	2	Ⅱ	4	10	中 等 度	軽 度	Ⅱ(攣縮)
17	N. K.	45	男	中 大 脳	3	0	15	Ⅰ	6	Ⅲ			3	10	軽 度	な し	—
18	O. K.	41	男	後 大 脳	3	10	15	Ⅱ	14	Ⅱ			3	12		な し	—
19	I. H.	67	男	前 交 通	3	0	15	Ⅱ	9	Ⅲ			4	10	中 等 度	な し	—
20	N. K.	77	女	前 交 通	4	1	15	Ⅰ	4	Ⅲ	4	Ⅲ	4	14	な し	な し	—

* JCS : 意識レベル (3-3-9度方式) * GCS : Glasgow coma scale * H & H : Hunt & Hess の分類

投与開始日は第3病日のものが最も多かった。平均の手術日が第1.6日、平均投与開始日が2.4日であるので投与は術後1日以内に行なわれたことになる。投与期間は10~14日が最も多く10日に満たぬものが3例15%あった。術前の重症度について JCS では10~30が最も多く50%を占めた。0がそれに続き、3桁のものは無かった。GCS では15のものが最も多く (55%), 11~9のものは0であった。Hunt & Hess の分類ではⅢ (40%) がⅠ, Ⅱに比して僅かに多かった。術前のHDscore では16~21が最も多かった。術前 Fisher 分類ではⅢが最も多く (65%) Ⅱ, Ⅳと続いた。術後のHDscore は術前のそれに比して少なくなっていて0~12が最も多く81%を占めた (図1)。術後の Fisher 分類ではⅣを除き血腫の程度は軽度となっていてⅡが63%を占めた。

2. 薬効評価

薬効評価の基準となる CT および血管写が施行され

た病日は表10に示すごとくである。

血管写上の脳血管攣縮 angiographic vasospasm, 攣縮に伴う虚血症状一症候性脳血管攣縮 symptomatic vasospasm, CT 上の低吸収域 LDA, ADL の評価判定結果を表11および図2にまとめて示した。

1) 血管写上の脳血管攣縮

術後に本項目判定用に脳血管写が行なわれたのは13例65%であった。脳血管攣縮発生頻度は70%であった。しかし脳血管攣縮の程度が無いか軽かったものに注目するとその率は69%であった。これを属別に見ると JCS 0~3 では67%, 10~30では75%となっていた。この傾向は GCS, HH でも同様であった。術前 CT による HDscore による分類では score 0~12, 13~21群に分けると夫々57%, 83%となった。術後 score 2群で比較すると夫々70%, 100%となった。術前 Fisher の分類ではⅡ, Ⅲについて各々100%, 64%であった。術後のそれは夫々75%, 67%であった。

1 カ月後の機能予後		判 定			備 考
		有 効 性	安 全 性	有 用 性	
8	攣縮	無 効	安全性に疑問あり	どちらともいえない	皮下血腫（6 病日） EDH（10 病日），消化管出血，貧血（11 病日）
5	水頭症	有 効	安全性に疑問あり	やや有用	
8	攣縮	無 効	ほぼ安全である	どちらともいえない	
1	攣縮，肺炎，糖尿病	有 効	安全である	有 用	Ca-拮抗剤 チクロピジン 低血圧（4 病日） Ca-拮抗剤
6		やや有効	ほぼ安全である	やや有用	
0		有 効	安全である	有 用	
0		有 効	ほぼ安全である	有 用	
0		有 効	安全である	有 用	
0		有 効	安全である	有 用	
1		やや有効	安全である	やや有用	
1		有 効	安全である	有 用	
0		有 効	安全である	有 用	
0		有 効	安全である	有 用	
0		有 効	安全である	有 用	
0		やや有効	安全である	やや有用	
0		やや有効	安全である	やや有用	
0		やや有効	安全である	やや有用	
1		有 効	安全である	有 用	
0		やや有効	安全である	やや有用	
5	水頭症，硬膜下水腫	有 効	安全である	有 用	ニゾフェノン

* F 分類：Fisher の分類

2) 症候性脳血管攣縮—虚血症状

経過観察中に虚血症状の程度をチェックした。JCS では 0～3，10～30 群に分けると，無しか軽度の群はそれぞれ 100%，80%であった。これは GCS，HH でも同じ傾向を示した。術前 CT の HDscore では 0～12，13～21 群に分けると，それぞれ 100%，83%を示した。術後 score では 100%，67%であった。術前の Fisher 分類ではⅡ，Ⅲ群では夫々 100%，92%，術後の Fisher 分類では 100%，100%を示した。

3) CT 上の低吸収域 LDA

術後 CT で脳血管攣縮によるものの他に手術による LDA と考えられるものが 3 例あったが，これも加えて解析した。LDA のあったものは 5 例 29%であった。JCS で 0～3，10～30 群に分けると，無しか+群は夫々 100%，60%を示した。これは GCS，HH でも同様の傾向を示した。術前 CT の HDscore で 0～12，13～21 に分けるとそれぞれ 83%，73%を示した。術後

score では夫々 92%，33%であった。術前の Fisher 分類ではⅡ，Ⅲ群で夫々 100%，80%を示した。術後の Fisher 分類では 100%，75%を示した。

4) 機能予後 ADL

クモ膜下出血発症後 1 ケ月の機能予後判定を行なった。死亡例は 2 例であった。何れも脳血管攣縮によるものであった。ADL 0～1 のものは 75%を占めた。JCS での 0～3，10～30 群では ADL 0～1 は夫々 90%，60%であり，GCS，HH でも同様の傾向を示した。術前 CT の HDscore では 0～12，13～21 に分けると，夫々 75%，75%を示した。術後 score では夫々 85%，33%であった。術前 Fisher 分類ではⅡ，Ⅲで夫々 100%，77%を示した。術後 Fisher では 100%，50%であった。

5) 臨床検査

試験薬剤投与中，投与後に涉り特に問題となる臨床検査の異常は認めなかった。

表9 症例の背景および重症度の分布
症例の背景

背景因子	カテゴリー	例数	%
性別	男	8	40.0
	女	12	60.0
年齢	40歳未満	3	15.0
	40～49歳	6	30.0
	50～59歳	7	35.0
	60～69歳	2	10.0
	70歳以上	2	10.0
	平均±SD	51.6±11.1	
破裂動脈瘤部位	前交通動脈	10	50.0
	内頸動脈	4	20.0
	中大脳動脈	5	25.0
	その他	1	5.0
手術日	0病日	4	20.0
	1病日	6	30.0
	2病日	5	25.0
	3病日	4	20.0
	4病日	1	5.0
	平均±SD	1.6± 1.2	
投与開始日	1病日	5	25.0
	2病日	5	25.0
	3病日	7	35.0
	4病日	3	15.0
	平均±SD	2.4± 1.0	
投与期間	10日間未満	3	15.0
	10～14日間	14	70.0
	15日間以上	3	15.0
	平均±SD	12.4± 3.2	

症例の重症度の分布

項目	程度	例数	%
JCS	0	7	35.0
	1～3	3	15.0
	10～30	10	50.0
GCS	15	11	55.0
	14～12	8	40.0
	11～9	0	
	8以下	1	5.0
HH	I	5	25.0
	II	7	35.0
	III	8	40.0
	IV	0	
術前 HDスコア	0～12	8	40.0
	13～15	3	15.0
	16～21	9	45.0
術前 Fisher分類	I	0	
	II	4	20.0
	III	13	65.0
	IV	3	15.0
術後 HDスコア	0～12	13	81.3
	13～15	3	18.8
	16～21	0	
術後 Fisher分類	I	0	
	II	10	62.5
	III	4	25.0
	IV	2	12.5

6) 副作用
副作用として記載されたものは症例一覧表のごとく
3例に見られた。すなわち頭皮下出血，硬膜外血腫，

表10 CT および術後血管写施行日

	例数	平均(日)±SD
術前 CT (病日)	20	0.9±1.0
術後48時間以内 CT	16	
(病日)		2.4±1.1
(術後日数)		0.9±0.5
1ヶ月後の CT (LD 判定用)	17	
(病日)		26.8±8.7
(術後日数)		25.5±8.4
術後血管写	13	
(病日)		14.2±3.8
(術後日数)		12.5±4.3

消化管出血，貧血の出血性副作用の他に低血圧で副作用とされたものがあつた。

7) 総合評価

有効性，安全性，有用性についての評価は症例一覧表に示す通りである。すなわち有効性の判定では悪化と判定されたものは無かつた。有効以上が60%であつた。安全性では，安全でないとされたものは無かつた。ほぼ安全以上と評価された割合は90%であつた。また有用性については先の有効性，安全性を総合して判定されたが，好ましくないとの判定は無かつた。有用以上の判定は55%であつた。

考 察

脳血管攣縮がクモ膜下出血の治療において克服されねばならない大きな問題となっているのは言を待たない。Kassell らによって報告された最近の破裂脳動脈瘤の手術のタイミングに関する国際共同研究の成績で

表11 脳血管攣縮，虚血症状，術後 LD の有無および1ヶ月の機能予後の成績

評価項目 層別項目			症 例 数	脳血管攣縮			虚血症状			LDの有無			1ヵ月後の機能予後										
				なし ～軽度	中等度 ～高度	なし ～軽度 %	なし ～軽度	中等度 ～高度	なし ～軽度 %	－～＋	＋～＝	＝～＋ %	0	1	2	3	4	5	6	7	8	0～1 %	
術前重症度	意識レベル	0～3 10～30	10 10	6 3	3 1	67 75	10 8	0 2	100 80	7 6	0 4	100 60	8 3	1 3	0 0	0 0	0 0	1 1	0 1	0 0	0 2	90 60	
	GCS 分類	15 14以下	11 9	6 3	3 1	67 75	11 7	0 2	100 78	8 5	0 4	100 56	8 3	2 2	0 0	0 0	0 0	1 1	0 1	0 0	0 2	91 56	
	Hunt & Hess 分類	I, II III, IV	12 8	6 3	3 1	67 75	12 6	0 2	100 75	9 4	0 4	100 50	8 3	3 1	0 0	0 0	0 0	1 1	0 1	0 0	0 2	92 50	
術前 C T	HD スコア	0～12 13～21	8 12	4 5	3 1	57 83	8 10	0 2	100 83	5 8	1 3	83 73	5 6	1 3	0 0	0 0	0 0	1 1	1 0	0 0	0 2	75 75	
	Fisher 分類	II	4	2	0	100	4	0	100	4	0	100	2	2	0	0	0	0	0	0	0	100	
		III	13	7	4	64	12	1	92	8	2	80	9	1	0	0	0	2	0	0	1	77	
IV		3				2	1	67	1	2	33	0	1	0	0	0	0	1	0	1	33		
術後 C T	HD スコア	0～12 13～21	13 3	7 1	3 0	70 100	13 2	0 1	100 67	11 1	1 2	92 33	9 0	2 1	0 0	0 0	0 0	1 1	1 0	0 0	0 1	85 33	
	Fisher 分類	II	10	6	2	75	10	0	100	9	0	100	8	2	0	0	0	0	0	0	0	100	
		III	4	2	1	67	4	0	100	3	1	75	1	1	0	0	0	2	0	0	0	50	
IV		2				1	1	50	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0		
脳血管攣縮	なし～軽度	9				9	0	100	7	1	88	5	2	0	0	0	2	0	0	0	78		
	中等度～高度	4				4	0	100	2	0	100	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	
脳虚血症状	なし～軽度	18	9	4	69				13	2	87	11	4	0	0	0	2	1	0	0	83		
	中等度～高度	2							0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	
LD の 程 度	－～＋	13	7	2	78	13	0	100				8	4	0	0	0	1	0	0	0	92		
	＋～＝	4	1	0	100	2	2	50				0	0	0	0	0	1	1	0	2	0		
全 体			20	9	4	69	18	2	90	13	4	76	11	4	0	0	0	2	1	0	2	75	

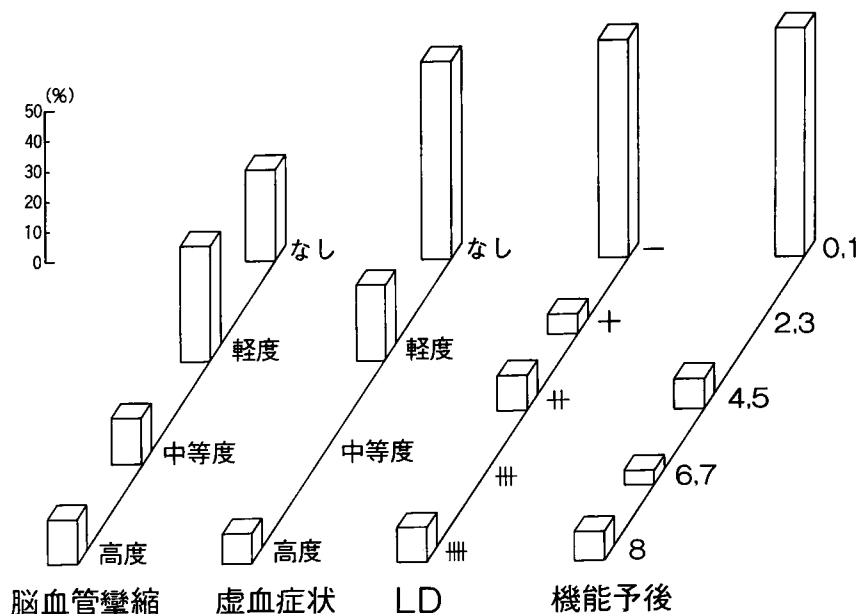


図2 脳血管攣縮，虚血症状，術後 LD および機能予後の評価判定成績

も脳血管攣縮が死亡，廃疾の最大原因であった⁸⁾。すなわちエントリーされた3500例のうち36%が死亡，廃疾例であった。この死亡廃疾の原因の33.5%は脳血管攣縮で，ついで出血による直接帰結25.5%，再出血が17.3%であった。すなわち脳血管攣縮をいかにして防ぐかは治療成績の大きな向上に繋がる。

脳血管攣縮には複雑なメカニズムが関与していてその全貌は明らかになっていない。しかし大きな要因は平滑筋の収縮とそれに引き続く vasculopathy ではないかという証拠が近年多くなり一般に認められるようになってきている^{14,15)}。その中で hemoglobin が血管作動性で prostaglandin の合成と遊離に関与することが知られている^{6,15)}。OKY は緒言に述べたごとく TXA₂ を抑制し PGI₂ を増加させることから血管の収縮を防ぎ，拡張させ，ひいては vasculopathy のさいの血小板凝集を防ぎ血流を改善させる効果をもつことが期待される。事実，実験的にも臨床的にも本剤がクモ膜下出血後の angiographic vasospasm, symptomatic vasospasm の発生を低下せうとの報告がなされている^{17,18,19)}。とくに二重盲検試験ではプラシーボ群と比較して本剤投与群では angiographic vasospasm の発生頻度の減少，CT 上の低吸収域の出現の減少が有意であった。そして本剤の投与量は 80 mg/day が至適であることが分かった¹⁷⁾。

本報告は上記の二重盲検試験の結果を受けての一般臨床試験である。本剤投与期間は術後1日以内に投与が開始され10～14日間投与とされているので脳血管攣縮の発生期間をカバーしていると考えられる。薬効の判定を考察するに当り本剤の二重盲検試験の成績¹⁷⁾を中心に厚生省研究班「脳脊髄血管異常調査研究班」の成績¹⁰⁾あるいは前述の国際共同研究の成績⁸⁾などとの比較考察を以下に行なう。

術前の対象患者は二重盲検試験と比すると JCS, GCS, HH とともに若干今回の試験の方が重症患者が多い。

本試験全体での脳血管攣縮の出現率は70%であったが，攣縮の出現が無しか軽度に注目した場合69%であり，二重盲検試験のときのプラシーボ群（以下P群と略す）が37%であったのに比して攣縮出現がないか軽度の症例が多くなっているのが分かる。特に重症例，たとえば JCS 10～30 のものについては攣縮出現がないか軽度の症例は75%でありP群では20%となっていて重症例でこれらの症例が増えている。この傾向は他の層別 GCS, HH, CTscore, Fisher の分類など全てについても同様の傾向がみられた。なお Fisher の報告によればⅢに分類されたものの脳血管攣縮の発生率は100%であった⁵⁾。観点を変えて脳血管攣縮が出現しないか軽度の出現をみたものは5%未満であった。こ

れに比し本試験で同じ Fisher 分類のⅢでは脳血管攣縮が出現しないか軽度の出現は、64%と大である。すなわち重症例において本剤の脳血管攣縮予防効果がみられた。

脳血管攣縮に伴う虚血症状の出現については二重盲検試験では検討していないが本試験での出現率は35%であった。脳血管攣縮発生例の1/2を占め出血の重症度に比例し、攣縮の程度および、術後のLDAの程度とパラレルに出現した(表11)。なお、死亡に繋るいわゆる激症型致死的脳血管攣縮¹²⁾症例は2例10%に存在しP群あるいは従来報告と差はなかった。

CT上のLDA出現無しおよび+について比較すると、P群では67%、本試験では76%であった。本試験での手術操作により出現したと思われるものを除くと80%となり、やはりP群より成績がよい。

死亡廃疾(ADL 5-8)に注目すると本試験では25%、P群では23%、国際共同研究では24%、厚生省班研究では44%となっている。すなわち死亡廃疾例の観点からADL全体でみると、本剤の効果は、二重盲検試験の場合と同じく明らかとはなっていない。逆に機能予後の良いADL 0~1に注目すると75%となっていてP群では65%であった。層別で検討してみると術前HDscore 13~21ではADL 0~1がP群で43%、本試験の対応する群では75%と術前重篤なもので本剤の効果が目立つ傾向をみた。

なお術後のCTについては術後平均0.9日後にとられているが術前のCTに比して明らかにHDが減弱している。二重盲検試験では術後のCTについての解析がなされていないので比較対照はできない。術後のCTではscoreにおいてもFisherの分類においても血腫残存の程度の強いものに、脳血管攣縮、虚血症状、CT上のLDA、ADLの何れをとっても悪化例がみられた。術時の血腫除去を考慮する上で示唆にとむ所見である。

副作用は出血性合併症が2例、低血圧が1例記載された。出血性合併症はP群で8%にみられたが本試験では10%となっていて余り変らない。低血圧は、これまで本剤の各種臨床試験では記載されなかった新しいもので原因は他に求めるべきものかもしれない。臨床検査成績では投与中、投与後も明らかな異常を認めなかった。有効性、安全性、有用性はそれぞれ60%、90%、55%とP群の41%、88%、40%と比して優れた傾向を示している。

上記の結果を総合すると一般臨床試験である本試

験の結果は二重盲検試験の80 mg/day 投与群に匹敵する成績を示している。OKYはTXA₂合成酵素阻害作用を介しての平滑筋収縮抑制作用、抗血小板作用、赤血球変形能の改善作用を持つことが報告されている^{2,18,19,21)}。すなわち本試験結果からもOKYはこれらの作用によりangiographic vasospasmの発生を抑制し、遅発性脳虚血症状に対して有効な薬剤であると考えられた。

angiographic vasospasm およびそれに伴う虚血症状に対しては現在hypervolemic hypertensionを始めとする諸治療が行なわれ¹¹⁾、ある程度の効果を挙げている。とくにチクロピジン、ニゾフェノン、カルシウム拮抗剤などが最近検討され報告されている^{1,9,13)}。OKYの脳血管攣縮予防効果はこれらの薬剤の効果に比してさらに有効であるデータがでている。特に重症例に効果がみられ今後積極的に試みられるべき治療法であると考ええる。

ま と め

OKY-046を破裂脳動脈瘤の急性期手術後患者20例に投与し、脳血管攣縮およびそれに伴う神経脱落症状予防の観点から認むべき効果を挙げることができた。脳血管攣縮の発生が無い軽度の場合は69%、虚血症状の発生が無い軽度の場合は90%、CT上のLDAの発生が無い軽度の場合は76%、ADL 0~1の場合は75%であった。これらの成績はさきに行なわれた二重盲検試験の80 mg/day 投与群の成績にほぼ一致するものである。二重盲検試験のプラシーボ群、脳動脈瘤の手術のタイミングに関する国際共同研究、厚生省班研究あるいはその他の報告の成績に比較すると本試験で明らかな脳血管攣縮予防の効果を認めるものである。この予防効果は術前の状態、出血の程度が重篤なもので効果が顕著であった。副作用も軽度であり投与中投与後の血液生化学検査にも異常をきたさなかった。以上の観点から脳血管攣縮およびそれに伴う神経脱落症状の予防、程度軽減のために今後積極的に試みられるべき治療薬であると考ええる。

文 献

- 1) Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, et al: Cerebral arterial spasm-A controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Eng J Med* 308: 619-624, 1983
- 2) Asano T, Sasaki T, Ochiai C, et al: In vitro evaluation of the inhibitory action of PGI₂ to

- vasconstrictions induced by various prostaglandins, serotonin and hemoglobin using the canine basilar artery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **22**: 507-512, 1982
- 3) Chapleau CE, White RP: Effects of prostacyclin on the canine isolated basilar artery. *Prostaglandins* **17**: 573-580, 1979
 - 4) Ellis EF, Nies AS, Oates JA: Cerebral arterial smooth muscle contraction by thromboxane A₂. *Stroke* **8**: 480-483, 1977
 - 5) Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* **6**: 1-9, 1980
 - 6) 半田 肇: 脳血管攣縮の発生機転. *脳卒中* **7**: 453-460, 1985
 - 7) Hunt WE, Hess RM: Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* **28**: 14-20, 1968
 - 8) Kassell NF, Torner JC: The international co-operative study on timing of aneurysm surgery-an update. *Stroke* **15**: 566-570, 1984
 - 9) 水上公宏, 北村勝俊, 菊池晴彦, 他: 脳血管攣縮後の脳梗塞発生に対する抗血小板剤チクロピジンの効果—プラセボとの二重盲検試験—. *外科診療* **25**(9): 117-130, 1983
 - 10) Nishimoto A, Ueta K, Onbe H, et al: Nationwide co-operative study of intracranial aneurysm surgery in Japan. *Stroke* **16**: 48-52, 1985
 - 11) 長沢史朗, 大槻宏和, 米川泰弘, 他: Combination therapy (hypervolemia, Fluosol DA 20%, hypertension) による symptomatic vasospasm の治療成績. *脳神経外科* **14**: 15-20, 1986
 - 12) 野中信仁, 松角康彦, 山口俊郎, 他: いわゆる激症型致死的脳血管攣縮症例の臨床的検討. *脳卒中* **8**: 34-42, 1986
 - 13) 落合慈之, 浅野孝雄, 高倉公明, 他: 脳血管攣縮における delayed ischemia に対する脳保護物質 (Nizofenone) の効果—二重盲検比較試験による検討—. 第11回脳卒中の外科研究会講演録集, にゅーろん社, 1982, pp. 324-330
 - 14) Ohta T, Kajikawa H, Funatsu N, et al: Cerebral vasospasm and its relaxation responses to vasodilators: pathological study of severe prolonged vasospasm in Wilkins RH(ed): *Cerebral arterial spasm*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1979, pp. 132-138
 - 15) Okamoto S, Handa H, Toda N: Role of intrinsic arachidonate metabolites in the vascular action of erythrocyte breakdown products. *Stroke* **15**: 60-64, 1984
 - 16) Peerless SJ, Kassell NF, Komatsu K, Hunter IG: Cerebral vasospasm: acute proliferative vasculopathy? in Wilkins RH (ed): *Cerebral arterial spasm*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1979, pp. 88-96.
 - 17) 佐野圭司, 半田 肇, 鈴木重晴, 他: 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 (投稿中)
 - 18) Sasaki T, Wakai S, Asano T, et al: Prevention of cerebral vasospasm after SAH with a thromboxane synthetase inhibitor, OKY-1581. *J Neurosurg* **57**: 74-82, 1982
 - 19) 敷波 晃, 山田 弘, 坂井 昇, 他: 破裂脳動脈瘤早期手術後投与における thromboxane A₂ synthetase inhibitor (OKY-046) の脳血管攣縮予防効果の検討. *脳卒中* **7**: 200-209, 1985
 - 20) Teasdale G, Jennett B: Assessment of coma and impaired consciousness. *Lancet* **II**: 81-84, 1974
 - 21) 山口 寛, 清水 隆, 木俣秀三, 他: 末梢動脈閉塞疾患における TXA₂ 合成阻害剤 (OKY-046) の赤血球変形能に及ぼす影響. *脈管学* **25**: 800, 1985