

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——

京都大学医学部脳神経外科学教室（主任：半田 肇）

半 田 讓 二

〔原稿受付 昭和50年5月9日〕

Cerebral Vascular Effects of a New Derivative of 1,4-Dihydropyridine (YC-93), with Special Reference to Its Effect on the Experimental Basilar Artery Spasm in Cats

by

JYOJI HANDA

Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School
and Hospital, Kyoto, Japan

YC-93, a new derivative of 1,4-dihydropyridine (Fig. 6), has been reported to have potent dilator action on the cerebral vessels in experimental animals such as the cat, dog, and monkey. The effect has been proved to be dose-dependent, and on the basis of dosage per kilogram body weight, much more potent than that of papaverine hydrochloride by a factor of 100 to 300.

In man, ¹³³Xenon clearance study showed that an intravenous administration of 1 microgram/kg of YC-93 increased the cerebral blood flow by approximately 5 per cent, and with 10 microgram/kg dosage, the increase in the cerebral blood flow amounted well to 13 per cent (n=8, p<0.01) with minimal decrease in the systemic arterial pressure (n=8, n.s.) and no change in PaCO₂ (n=7).

A topical application of 0.001 to 0.1 mg/ml of YC-93 to the surgically exposed basilar artery in the cat showed a marked increase in the caliber of the artery. Experimental basilar artery constriction (spasm) with a topical application of prostaglandin E₂, prostaglandin F_{2α}, serotonin, or fresh autologous blood, was promptly reversed by an application of 0.01 mg/ml solution of YC-93. Once treated with this concentration of YC-93, the basilar artery remained refractory to the repeat application of serotonin, prostaglandins, or fresh blood. In addition, the treated artery failed to show any reactive constriction to the mechanical stimuli to the arterial wall.

Key Words : Cerebral blood flow, cerebral vasodilator, cerebral vasospasm, YC-93, 1,4-dihydropyridine derivative

Present address : Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School and Hospital, Sakyo-ku Kyoto, Japan. 〒 606

During craniotomy in six clinical cases, the internal carotid artery or the middle cerebral artery showed a marked spasm, seemingly due to the mechanical stimuli. This was reversed completely and promptly by an application of the cottonoid pledget soaked in 0.001 to 0.01 mg/ml solution of YC-93 to the constricted segment of the artery. No postoperative complications have been experienced whatsoever.

I. は じ め に

1,4-dihydropyridine 誘導体の薬理作用としては従来鎮痛作用および curare 様作用が知られていたが、Bossert & Vater¹⁾および Love, Ehrreich & Tedeschi⁴⁾は、これが冠血管拡張作用および血圧降下作用をもつことを報告した。さらにごく最近、1,4-dihydropyridine 誘導体の1つである 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-{2-(n-benzyl-n-methylamino)}-ethyl ester 5-methyl ester hydrochloride (YC-93) (図6)は、とくに脳血管床につよい拡張作用を示すことが明らかにされた⁹⁾

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、従来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、作用時間もずっと長いことが明らかにされている。ここでは、ネコ脳底動脈の各種操作による収縮に対する YC-93 の拮抗作用について報告する。

II. 実験材料および実験方法

体重2~4 kg の雌雄のネコ41匹を用いた。前処置なしに pentobarbital sodium (Nembutal®) 25-35 mg/kg の腹腔内投与により麻酔し、脳定位装置に背位に固定し、気管内挿管後実験はすべて自発呼吸下行なった。

大腿動脈から腹部大動脈まで挿入した polyethylene 管から動脈圧を、また気管内 tube から thermister を介して呼吸を、それぞれ連続記録した。さらに補液および薬剤の投与のため、大腿静脈にも polyethylene 管を挿入した。

手術用顕微鏡を用いて transcervical, transclival に脳底動脈に達し、その本幹および主要分枝を周囲のクモ膜から鋭的に剝離し、動脈を十分に露出した。術野は組織の乾燥を防ぐため、37°C前後に加温した生理食塩水で洗浄した。なお、第VI群では、transclival に硬

膜を露出した後、動脈周囲のクモ膜剝離の前に、YC-93 のクモ膜下腔への注入を行なった。

動物は次の6群に分けた。

第I群では、諸濃度の YC-93 溶液を5分間脳底動脈に接触させ、その動脈拡張作用を検討した。

第II~第V群では、各種薬剤による脳底動脈収縮に対する YC-93 の局所投与の効果を検討した。

第VI群では、器械的刺激、あるいは脳底動脈小分枝の損傷による出血に際してみられる動脈収縮に対する YC-93 局所投与の予防的效果を検討した。

第II~第V群における脳底動脈の実験的収縮は、heparin 加新鮮自家血 0.5ml, PGF_{2α} および PGE₂ の 20 microgram/ml 生理食塩水溶液 0.5 ml, あるいは 5-HT (serotonin) の 30 microgram/ml 生理食塩水溶液 0.5 ml を5分間、直接脳底動脈に接触させることにより作成し、接触前、5分間接触させてこれを洗い流した直後、1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30分後、にそれぞれ写真撮影を行なった。

写真は Nikon Medical Nikkor, Kodacrome II film を用いて×2倍で撮影し、現像後一定倍率で投影し、直径の変化をノギスで測定した。

III. 実験成績

第I群 YC-93の局所投与によるネコ脳底動脈直径の変化(6匹)

はじめに、以後の実験に使用するのに適したYC-93の濃度を知るため、クモ膜を十分に剝離した脳底動脈に、0.001, 0.01, 0.1mg/ml の各濃度のYC-93溶液 0.2~0.3ml を5分間接触させ、接触前、接触開始後1分、2分、3分、4分、5分目にそれぞれ写真撮影を行なった。5分目から接触させたYC-93溶液を生理食塩水で洗滌しながら、30分目まで写真撮影を行ない、動脈直径の変化を追求した。1匹のネコでは2種の濃度のYC-93溶液を、濃度のうすいものを先に投与した。

0.001mg/ml のYC-93溶液の接触では、4匹とも軽度の動脈拡張を示し、動脈直径の増大は約10%程度

であった。また30分の観察期間中、一旦拡張した動脈は、ふたたび徐々に直径減少を示す傾向がみられたが、30分後にもなお程度の直径増大を示すものがあった。

0.01mg/ml溶液の接触では、接触開始1分後にすでにつよい動脈拡張がみられ、5分後には動脈直径の増加は原直径の約30~50%に達し、この動脈拡張は30分間の観察期間中持続した。

はじめ0.001mg/ml溶液を接触させ、30分後にもなお程度ながら拡張を示している脳底動脈にあらかじめ0.01mg/ml溶液を接触させると、動脈は極度に拡張し、その壁は菲薄化し、さらに脳表の細小血管にもつよい拡張がみられた。0.01mg/ml溶液の接触ですでにつよい拡張を示している脳底動脈でも、0.1mg/ml溶液を重ねて接触させるとその拡張はさらに高度になった。

以上の観察から、以後の実験に使用する濃度としては、0.1mg/mlは不適当と思われたので、第Ⅱ~第Ⅵ群の実験ではすべて0.01mg/ml溶液を使用した。

第Ⅱ群 Heparin 加自家血接触による脳底動脈収

縮と、これに対するYC-93の拮抗作用(7匹)(表1, 図1, 2)

Heparin 加新鮮自家動脈血を5分間脳底動脈に直接接触させると、脳底動脈直径は0.492mm(± 0.118)から0.336mm(± 0.063)まで減少し、その後血液を洗い流すと動脈収縮は徐々に軽減したが30分後にもなお直径は0.468mm(± 0.083)に止まった。

さらに30分経過して動脈直径が旧に復した時点で[0.492mm(± 0.103)], ふたたび新鮮自家血を接触させると、脳底動脈は前回同様のつよい収縮を示した[0.341mm(± 0.065)]。ここで、新鮮自家血を洗い流してYC-93 0.01mg/ml溶液を5分間接触させると、脳底動脈直径は急速に増大し、1分後には0.420mm(± 0.059)とすでに対照実験における同時点での直径より有意に大となり($p < 0.05$)、2分後には0.492mm(± 0.075)と新鮮自家血接触前に等しく、その後も増大を続けて30分後には0.744mm(± 0.103)に達した($p < 0.005$)。

この実験終了後30分を経過してのち、脳底動脈がなお拡張を示している時点で[0.732mm(± 0.109)]ふ

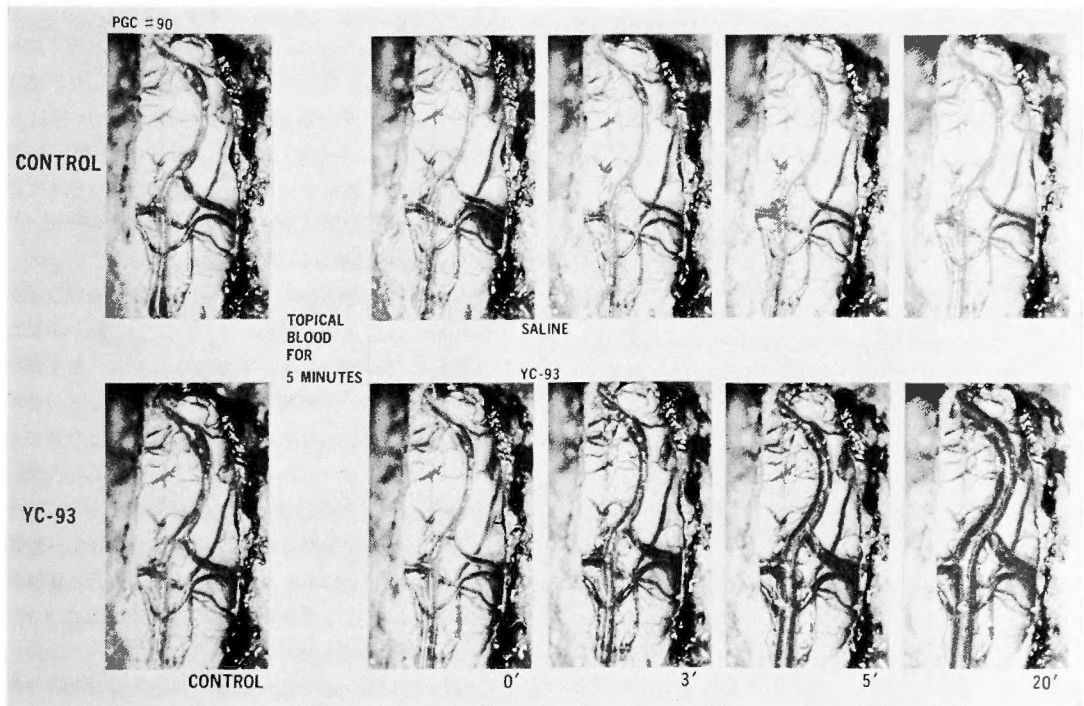


Fig. 1 To show the effect of a topical administration of YC-93 on the blood-induced vasoconstriction of feline basilar artery. Upper column: Control, Lower column: YC-93 treatment after production of vasoconstriction.

Table 1. Effect of topical application of YC-93 on blood-induced basilar artery constriction in cat. p*=statistical significance compared with corresponding value in study I.

Study No.		Control	Minutes after									
			0	1	2	3	4	5	10	15	20	30
I	Mean	.492	.336	.336	.336	.348	.372	.384	.420	.456	.468	.468
	S. D.	.118	.063	.062	.062	.078	.091	.070	.102	.093	.086	.083
II	Mean	.492	.341	.420	.492	.557	.637	.673	.711	.749	.752	.744
	S. D.	.103	.065	.059	.075	.091	.111	.127	.236	.114	.105	.103
	p*	n. s.	n. s.	p<0.05	p<0.005							
III	Mean	.732	.680	.696	.716	.720	.726	.750	.752	.745	.745	.714
	S. D.	.109	.135	.139	.130	.123	.126	.120	.118	.122	.122	.133
	p*	←	p<0.005									
IV	Mean	.730	.653	.663	.666	.666	.680	.692	.742	.720	.744	.730
	S. D.	.139	.178	.177	.183	.171	.164	.173	.133	.146	.142	.134
	p*	←	p<0.005									

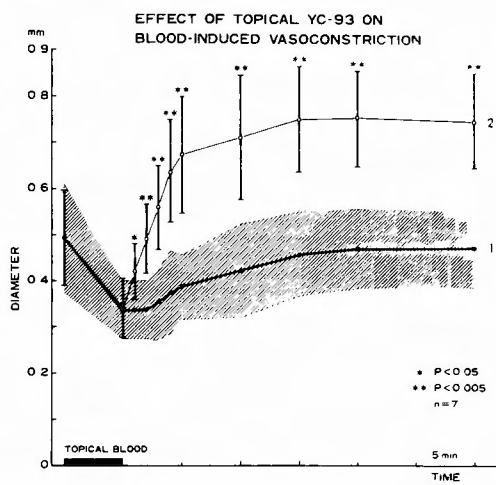


Fig. 2 To show the effect of a topical administration of YC-93 on the blood-induced vasoconstriction of feline basilar artery. Magnification x2 and photographic enlargement. 1: Control, 2: YC-93 treatment after production of vasoconstriction.

たたび新鮮自家血を5分間接触させると、脳底動脈は軽度の直径減少を示したが間もなく自家血接触前の大きさに復した。

さらに30分後、すなわち YC-93 接触後約90分で、くりかえし新鮮自家血を接触させると、やはり軽度の脳底動脈収縮がみられたが、その程度は対照実験におけるよりもはるかに弱く、また回復過程は速やかであった。

すなわち、Heparin 加新鮮自家血の接触はつよい脳底動脈の収縮をおこなすが、0.01mg/ml の YC-93 溶液

の接触はこの動脈収縮につよく拮抗し、動脈は原直径をこえてむしろ拡張を示す。さらに YC-93 の接触により一旦拡張した脳底動脈はその後すくなくとも90分にわたり新鮮自家血による収縮の程度を著しく減ずる。

第Ⅲ群 PGF_{2α} による脳底動脈収縮とこれに対する YC-93 の拮抗作用 (8匹)、(表2, 図3)。

PGF_{2α} 20 micrograms/ml 溶液を直接クモ膜下腔に投与すると、脳底動脈はつよい収縮を示し、動脈直径の減少は8匹の平均で対照の 0.427mm (±0.111) から 0.280mm (±0.056) に達した。その後 PGF_{2α} 溶液を洗い流して観察を続けると、動脈直径は徐々に増大の傾向を示したが、30分後にもなお 0.385mm (±0.097) と、対照値には復しえなかった。

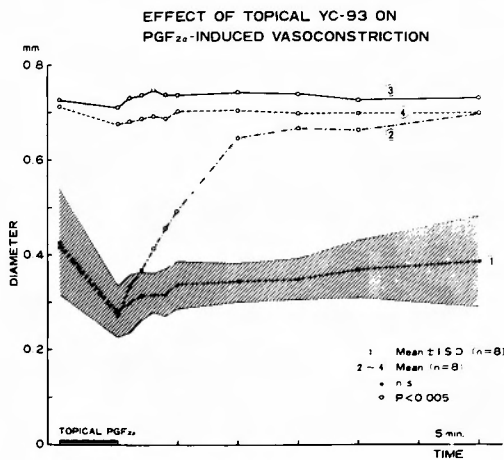
初回 PGF_{2α} 投与後60分を経過して脳底動脈直径が 0.414mm (±0.097) とほぼ旧に復したとき、ふたたび同濃度の PGF_{2α} を5分間接触させると、脳底動脈直径は 0.268mm (±0.074) にまで減少し、この動脈収縮の程度は第1回のそれに比し統計学的に有意の差をみとめなかった。しかし、ここで PGF_{2α} を洗滌して 0.01mg/ml の YC-93 溶液を5分間接触させると、脳底動脈の収縮は急速に回復し、3分後には動脈直径はすでに 0.412mm (±0.055) と PGF_{2α} 接触前の値に復し、以後は原直径をこえて30分後には 0.697mm (±0.107) にも達した。

さらにその後、拡張した動脈に同濃度の PGF_{2α} を接触させても、明らかな動脈の収縮を観察することはできなかった。

はじめて YC-93 溶液を接触させて90分後には脳底

Table 2. Effect of topical application of YC-93 on $\text{PGF}_{2\alpha}$ -induced basilar artery constriction in cat. p^* =statistical significance compared with corresponding value in study I.

Study No.		Control	Minutes after									
			0	1	2	3	4	5	10	15	20	30
I	Mean	.427	.280	.298	.313	.321	.321	.337	.342	.348	.369	.385
	S. D.	.111	.056	.061	.051	.042	.051	.050	.041	.044	.060	.097
II	Mean	.414	.268	.336	.367	.412	.453	.493	.645	.664	.663	.697
	S. D.	.097	.074	.071	.061	.055	.074	.060	.088	.092	.103	.107
	p^*	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	←	←	$p < 0.005$	→	→	→	→
III	Mean	.727	.718	.730	.736	.745	.736	.735	.742	.739	.727	.730
	S. D.	.136	.135	.126	.132	.128	.146	.141	.125	.134	.151	.127
	p^*	←	←	←	$p < 0.005$	→	→	→	→	→	→	→
IV	Mean	.712	.676	.681	.687	.690	.684	.700	.703	.694	.697	.699
	S. D.	.147	.122	.115	.125	.120	.132	.119	.131	.135	.108	.113
	p^*	←	←	←	$p < 0.005$	→	→	→	→	→	→	→

**Fig. 3** To show the effect of a topical administration of YC-93 on the prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ -induced vasoconstriction of feline basilar artery. 1: Control, 2: YC-93 treatment after production of vasoconstriction. 3 and 4: topical application of prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ on the basilar artery pretreated with YC-93.

動脈は直径 $0.712\text{mm} (\pm 0.147)$ となおつよく拡張していた。ここで繰りかえし $\text{PGF}_{2\alpha}$ を接触させたが、脳底動脈はごく軽度の収縮傾向を示すにすぎなかった。

以上から、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ はこの実験条件下でつよい脳底動脈収縮をおこすが、 0.01mg/ml の YC-93 溶液の接触はこの $\text{PGF}_{2\alpha}$ による動脈収縮の回復を著しく促進させ、脳底動脈は原直径をこえてむしろつよい拡張を示す。また YC-93 により一旦拡張した動脈は、そ

の後繰りかえし $\text{PGF}_{2\alpha}$ を接触させても、すくなくとも90分に亘り明らかな収縮を示さなくなる。

第IV群 PGE_2 による脳底動脈収縮とこれに対する YC-93 の拮抗作用 (8匹) (表3, 図4)。

PGE_2 20 micrograms/ml 溶液を直接脳底動脈に接触させると、脳底動脈は $0.479\text{mm} (\pm 0.054)$ から $0.311\text{mm} (\pm 0.047)$ へとつよい収縮を示した。その後、 PGE_2 溶液を洗い流して観察をつづけると、一旦収縮した動脈は徐々に拡張し、30分後には原直径に復した [$0.483\text{mm} (\pm 0.050)$]。

その後さらに30分経過したとき、ふたたび同じ濃度の PGE_2 溶液を接触させると、動脈直径は $0.492\text{mm} (\pm 0.058)$ から $0.315\text{mm} (\pm 0.045)$ へ減少し、この動脈収縮の程度は初回のそれに比し差がなかった。しかし、 PGE_2 溶液洗滌後、5分間にわたり 0.01mg/ml の YC-93 溶液を接触させると、動脈は急速に拡張し、1分目にはすでに $0.454\text{mm} (\pm 0.117)$ と初回の同時点での直径より有意に大きく ($0.01 < p < 0.02$)、2分目には原直径を越えて $0.541\text{mm} (\pm 0.101)$ ($p < 0.005$) に達し、その後も拡張をつづけて30分後には $0.729\text{mm} (\pm 0.089)$ に達した。

さらに30分後、脳底動脈がなお拡張を示している段階で重ねて PGE_2 20 micrograms/ml 溶液を局所に投与しても、動脈直径はほとんど変化しなかった ($0.727\text{mm} (\pm 0.084)$ から $0.717\text{mm} (\pm 0.105)$)。

この Study III の終了後30分、はじめて YC-93 を接触させてから90分後には、脳底動脈直径は $0.723\text{mm} (\pm 0.091)$ となお拡張を示していた。ここであらためて 20 micrograms/ml の PGE_2 溶液を5分間接触さ

Table 3. Effect of topical application of YC-93 on PGE₂-induced basilar artery constriction in cats. p*=statistical significance compared with corresponding value in study I.

Study No.		Control	Minutes after									
			0	1	2	3	4	5	10	15	20	30
I	Mean	.479	.311	.327	.367	.385	.400	.423	.431	.450	.458	.483
	S. D.	.054	.047	.051	.061	.065	.069	.079	.062	.057	.066	.050
II	Mean	.492	.315	.454	.541	.577	.610	.633	.685	.706	.721	.729
	S. D.	.058	.045	.117	.101	.104	.111	.096	.087	.095	.090	.089
	p*	n. s.	n. s.	0.01<p	p<0.005							
III	Mean	.727	.717	.715	.729	.729	.723	.731	.731	.735	.733	.731
	S. D.	.084	.105	.095	.086	.085	.091	.081	.091	.093	.084	.094
	p*	p<0.005										
IV	Mean	.723	.713	.706	.708	.708	.704	.706	.709	.706	.700	.702
	S. D.	.091	.099	.103	.098	.103	.098	.098	.096	.100	.102	.098
	p*	p<0.005										

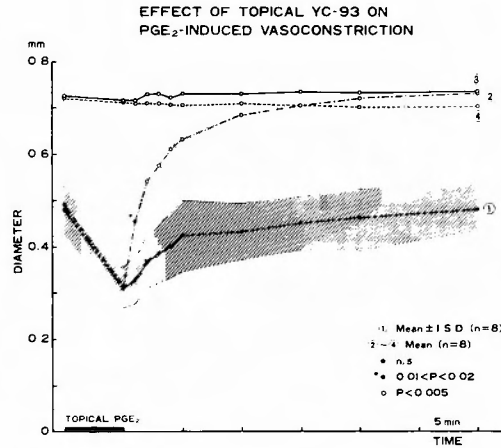


Fig. 4 To show the effect of a topical administration of YC-93 on the prostaglandin E₂-induced vasoconstriction of feline basilar artery. 1: Control, 2: YC-93 treatment after production of vasoconstriction, 3 and 4: topical application of prostaglandin E₂ on the basilar artery pretreated with YC-93.

せたが、動脈直径はほとんど不変であった〔0.713mm (±0.099)〕。

以上から、この濃度の PEG₂ はつよい脳底動脈収縮をきたすが、0.01mg/ml の YC-93 溶液の接触は PGE₂ による動脈収縮の回復過程を著明に促進させ、原直径を越えてむしろ拡張した脳底動脈にくりかえし PGE₂ を接触させても、明らかな動脈収縮はすくなくとも90分間にわたりみとめられなくなる、といえる。

第Ⅴ群 5-HT による脳底動脈収縮と、これに対す

る YC-93 の拮抗作用 (8匹) (表4, 図5)。

5-HT 30 micrograms/ml 溶液を露出した脳底動脈に5分間接触させると、脳底動脈直径は対照値 0.454 mm (±0.045) から 0.306 (±0.045) へと著明に減少した。その後5-HT 溶液を洗い流して継続的に測定すると、脳底動脈直径は徐々に増大の傾向を示したが、5分後にもなお 0.379mm (±0.047) に止まり (p<0.05), 30分後にも 0.413mm (±0.052) にまで回復したにすぎなかった。

さらに30分後、脳底動脈直径が 0.431mm (±0.063) にまで回復した時点で同じ濃度の 5-HT 溶液を再度5分間接触させると、脳底動脈直径は 0.277mm (±0.056) まで減少し、これらの値はさきの対照実験の際と有意の差を示さなかった。しかし、ここで YC-93 0.01mg/ml 溶液を5分間のみ局所に接触させると、収縮していた脳底動脈の直径は急速に増大し、1分後には 0.377mm (±0.056) とすでに対照実験における直径より有意に大となり (p<0.05), 30分目には 0.662 mm (±0.047) にまで達した。2分目以後の直径は対照実験におけるそれに比し、高度の有意性をもって大であった (p<0.005)。

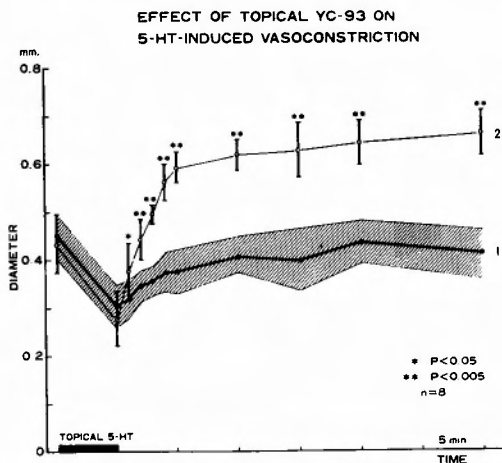
さらに30分後、脳底動脈直径が 0.668mm (±0.041) と明らかな増加を示している状態で、同じ濃度の 5-HT 溶液を5分間接触させたが、動脈収縮はみとめられなかった。

さらに30分後もう1度 5-HT の局所投与を試みたが、やはり脳底動脈の明らかな収縮をみとめることはできなかった。

以上より、0.01 mg/ml の YC-93 溶液の局所投与

Table 4. Effect of topical application of YC-93 on 5-HT-induced basilar artery constriction in cat. p*=statistical significance compared with corresponding value in study I.

Study No		Control	Minutes after									
			0	1	2	3	4	5	10	15	20	30
I	Mean	.454	.306	.321	.349	.360	.377	.379	.411	.401	.441	.413
	S. D.	.045	.045	.039	.033	.032	.042	.047	.039	.063	.045	.052
II	Mean	.431	.277	.377	.443	.495	.561	.591	.619	.626	.643	.662
	S. D.	.063	.056	.056	.044	.022	.039	.039	.032	.058	.047	.047
	p*	n. s.	n. s.	p<0.05				p<0.005				
III	Mean	.668	.656	.660	.662	.660	.664	.662	.662	.669	.673	.668
	S. D.	.041	.047	.049	.042	.047	.053	.053	.052	.041	.043	.043
	p*					p<0.005						
IV	Mean	.654	.636	.643	.649	.651	.651	.647	.639	.619	.626	.628
	S. D.	.057	.076	.059	.065	.066	.065	.065	.072	.095	.076	.079
	p*					p<0.005						

**Fig. 5** To show the effect of a topical administration of YC-93 on the serotonin-induced vasoconstriction of feline basilar artery. 1: Control, 2: YC-93 treatment after production of vasoconstriction.

は、この実験条件下で5-HTによるネコの脳底動脈収縮の回復を促進し、また一旦 YC-93 により拡張した動脈はその後すくなくとも約90分間に亘り5-HTに反応して収縮を示さなくなる、と結論される。

第VI群 器械的刺激および血管損傷時の脳底動脈収縮に対する YC-93 の拮抗作用（4匹）。

本実験のI～V群、および同様のモデルを用いて行った従来の2,3の実験を通じて、脳底動脈およびその分枝をクモ膜から剝離する際に例外なしにつよい動脈収縮がみられ、この収縮が消失して原直径に復する

のに20～30分を要するのが観察された。また、細血管を損傷して出血を生じた場合には、この動脈収縮はさらに高度で、また長時間持続した。

しかし、第I～V群の実験中、一旦 YC-93 に接触した動脈は、原直径よりも拡張すると同時に、以後の実験の経過を通じて故意または偶然に器械的刺激が加わっても全く収縮を示すことはなかった。

本第VI群では、まずクモ膜を損傷しないように注意して硬膜を切除し、24G針を用いてクモ膜下腔に0.001 mg/ml の YC-93 溶液 0.2ml を注入し、1分後にクモ膜に小切開を加えて髄液を流出させたが動脈からのクモ膜剝離は全く行なわない状態を対照として写真撮影を行なった。ついで従来の実験と同様に、脳底動脈周囲からクモ膜を十分に剝離し終った直後および30分後、露出した脳底動脈の中央約5mmを消息子の先端で動脈の長軸と平行に5回軽く stroke した直後と30分後、最後に脳底動脈から分枝する細い動脈を損傷し、出血させた直後および30分後、にそれぞれ撮影を行ない比較した。その結果、クモ膜剝離、stroking, pinching などの器械的刺激では、YC-93 によって軽度には拡張した脳底動脈およびその主要分枝に認むべき収縮を生じなかった。1例で、出血後に軽度の収縮がみられたが、これも一過性であった。

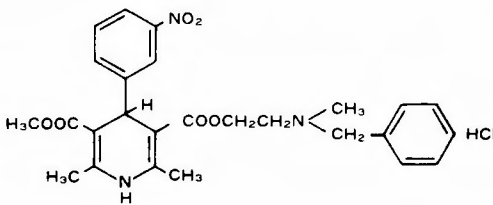
この成績と、従来の観察とから、YC-93による処理は器械的刺激および出血時にみられる脳底動脈収縮をつよく抑制する、と考えられる。

Ⅳ. 考 按

1,4-dihydropyridine 誘導体が鎮痛作用と curare 様

作用をもつことは、Phillips ら⁸⁾により1949年にすでに報告されたが、その他の薬理作用についての詳細は不明であった。しかし、最近 Bossert & Vater(1979)¹⁾、Loev ら (1972)⁴⁾ はこれら誘導体が血圧降下作用、およびつよい冠動脈拡張作用をもつことを報告し、その後これら誘導体の心血管系に対する作用が注目されるようになった。

YC-93 はこの 1,4-dihydropyridine 誘導体の 1 つで (図 6)、無味無臭、温度・湿度にはきわめて安定で、水によく溶ける黄色の結晶性粉末である。その LD₅₀ は、静脈内投与でマウス 20.7mg/kg(♂), 19.9mg/kg(♀), ラット 15.5mg/kg(♀), 17.2mg/kg(♀), イヌ 6.1mg/kg, また経口投与ではマウス 634mg/kg(♂), 650mg/kg(♀), ラット 187mg/kg(♂), 184mg/kg(♀), イヌ 60mg/kg<MLD<100mg/kg といわれる⁹⁾。



2,6-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-[2-(N-benzyl-N-methylamino)ethyl ester 5-methyl ester hydrochloride (YC-93)

Fig. 6 Chemical structure of YC-93.

この YC-93 はとくに脳血管拡張、脳血流量増加作用がよいといわれ、竹中によるとイヌでは0.0003~0.01mg/kgの静脈内投与で椎骨動脈血流量および大腿動脈血流量の増加、ならびに血圧の下降が用量依存的にみとめられたが、椎骨動脈血流量の増加は大腿動脈血流量のそれに比しはるかに高度であった。また、同じくイヌで0.001~0.01mg/kgのYC-93の静脈内投与は上矢状洞流出血流量を著明に増加させた。ネコでも、交叉熱電対により測定した大脳皮質血流量は0.001~0.01mg/kgの静脈内投与でほぼ用量依存的に増加し、同時に軽度の脳脊髄液圧の上昇と血圧低下を伴った。サルでもYC-93の静脈内投与により内頸動脈血流量の明らかな増加と、血管抵抗の減少がみられ、その作用は0.001~0.01mg/kgでみとめられ、かつ用量依存的であった。このように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、従来もっとも有効な脳血管拡張剤の1つとされている塩酸 papaverine の約100~300倍であり、かつ作用はより持続的である⁹⁾。

従来、多くの薬剤についてその脳血管拡張作用が実験動物における成績と臨床例における成績との間で一致しないことが知られている。しかし、YC-93については0.001mg/kgの静脈内投与ですでに¹³³Xe clearance法により測定したヒトの局所脳血流量は増加の傾向を示し(約5%)、また0.01mg/kgの投与では12%(31.6→36.8ml/min/100g, $p<0.01$, $n=8$, PaCO₂ 38.0→37.3mmHg, n.s., $n=7$)の増加がみとめられており(unpublished data)、その他、全身血圧、心搏、呼吸数などに対する影響についても、実験動物における作用とヒトに対する薬理作用とがよく一致することが注目される。

従来われわれは脳動脈攣縮に関する一連の実験のうちで、外科的に露出したネコの脳底動脈の各種の処置による動脈収縮と、これに対する諸種薬剤の効果を検討して来た⁵⁾⁶⁾⁷⁾。YC-93がnorepinephrineおよびangiotension IIによる脳血管抵抗増を抑制するという事実から⁹⁾、このネコの脳底動脈の“実験的攣縮”のモデルに対してYC-93を使用した本実験では、0.01mg/mlのYC-93溶液はserotonin, prostaglandin E₂およびF_{2a}、あるいは新鮮自家血の接触による脳底動脈収縮を急速に回復させ、また、一旦この濃度のYC-93溶液で処理した動脈はその後すくなくとも2時間の間、これらのspasmogenic stimuliに対してrefractoryとなり、動脈収縮の発現をみとめなくなった。この実験においても、YC-93の脳底動脈収縮に対する拮抗作用は従来用いられた諸種の薬剤に比しはるかにつよく、たとえば塩酸 papaverine と比較するとほぼ100~1000倍強力であった。

さらに、薬剤あるいは新鮮自家血の接触による脳底動脈収縮だけでなく、各種の器械的刺激に伴っておこる収縮も、0.001mg/ml溶液による短時間の前処置で完全に防止することができた。これらの実験成績から、YC-93の局所投与は、きわめて低濃度で、各種のspasmogenic stimuliによるこのモデルでの脳底動脈収縮を十分解除・抑制し得る、と結論される。

また、ヒトにおいても、開頭手術中に手術操作により内頸動脈、または中大脳動脈などに明らかな持続性収縮を示した例、あるいはSTA-MCA吻合術に際して動脈収縮を示した例など計6例で、0.001~0.01mg/mlのYC-93溶液に浸した小棉花片を数分、動脈の収

縮部に接触させると、この動脈収縮は急速に解除され、全例とも術後障害を遺すことはなかった (unpublished data). すなわち、YC-93 はヒトの脳動脈の収縮に対しても、ネコの脳底動脈収縮におけると同様、つよい拮抗作用を示した。

脳神経外科の临床上、主としてクモ膜下出血、とくに脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血後にみられ、患者の生命に関する予後および機能的予後を決定する重要な因子となるいわゆる脳動脈攣縮の成因とその対策は、多数の研究にも拘らず未解決のまま残されている。とくに長時間動脈攣縮がつづいた状態では、脳血管撮影上みられる脳動脈内腔の狭小化像は、単に機能的動脈収縮の状態を示す場合ばかりではなく、動脈壁の形態学的変化、あるいは動脈内腔の血栓性閉塞の表現である場合もあり得ることが立証されており²⁾³⁾、この様な例では、すべてのいわゆる脳血管拡張剤は理論的にも有効であり得ない。また、いわゆる脳動脈攣縮がたとえ機能的動脈収縮の段階にあり、血管壁平滑筋に直接作用するといわれる YC-93 の局所投与がこれを寛解せしめ得るとしても、開頭術中に直接薬剤を接触せしめる様な特殊の例を除いては、収縮を示す動脈の周囲に有効・至適濃度の薬剤を接触せしめることには多くの困難があると予想される。

一方、このつよい脳動脈拡張作用をもつ薬剤を全身性に投与した場合には、既存の脳動脈攣縮のために虚血性脳病変、脳腫脹乃至脳浮腫、頭蓋内圧亢進などの二次性変化を有する例において、攣縮部血管およびこれらの二次性変化にいかなる影響を及ぼすかは、今後検討されるべき問題である。

これらの諸点を考慮した場合、動物実験の成績、およびヒトについての限られた成績からただちにこの薬剤がヒトのいわゆる脳動脈攣縮の治療に有効である、と断定することは勿論できないが、脳動脈攣縮の薬剤による治療を考える限り従来試みられた多くの薬剤のうちでも、本剤がもっとも promising であることは明らかで、この意味からも、単なる脳血流増加剤としての応用とともに、さらに詳細な検討に値する、と考えられる。

V. 要 約

1,4-dihydropyridine の新しい誘導体である YC-93 はネコ、サル、イヌでつよい脳血管拡張を示し、この作用は用量依存的で、塩酸 papaverine の100~300倍強力とされている。ヒトでも YC-93 は10 micrograms/kg 静注で約13% (n=8, p<0.01) に達する脳血流増

加を示した。

0.001~0.1 mg/ml 溶液をネコの脳底動脈に直接接触させると、脳底動脈は著明な拡張を示す。0.01mg/ml 溶液の接触は prostaglandins E₂ & F_{2α}, serotonin, 新鮮自家血の接触により生じたネコの脳底動脈の収縮を急速に解除させ、かつ一旦この処置をした脳底動脈はその後これらの接触、あるいは動脈壁の器械的刺激に対して refractory となる。また、6例の臨床例で0.001~0.01mg/ml 溶液を手術操作により攣縮を生じた脳動脈に接触させると、この攣縮は完全かつ急速に消失した。

References

- 1) Bossert, F., and Vater, W. : Dihydropyridine, eine neue Gruppe stark wirksamer Coronartherapeutica. *Naturwissenschaften*, **58** : 578, 1971.
- 2) Conway, L. W., and McDonald, L. W. Structural changes of the intradural arteries following subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.*, **37** : 715-723, 1972.
- 3) Fein, J. M., Flor, W. J., Cohan, S. L., et al. : Sequential changes of vascular ultrastructure in experimental cerebral vasospasm. Myonecrosis of subarachnoid arteries. *J. Neurosurg.*, **41** : 49-58, 1974.
- 4) Loev, B., Ehrreich, S. J., and Tedeschi, R. E. : Dihydropyridines with potent hypotensive activity prepared by the Hantzsch reaction. *J. Pharm. Pharmacol.*, **24** : 917-918 1972.
- 5) Handa, J., Yoneda, S., Matsuda, M., et al. Effects of prostaglandins A₁, E₁, E₂ and F_{2α} on the basilar artery of cats. *Surg. Neurol.*, **2** : 251-255, 1974.
- 6) Handa, J., Yoneda, S., Matsuda, H., et al. : Effect of phenoxybenzamine on the experimental cerebral arterial spasm in cats. *Surg. Neurol.*, **3** : 71-74, 1975.
- 7) Handa, J., Yamada, S., Koyama, T., et al. : Experimental cerebral vasospasm in cats. Modification by a new synthetic vasodilator, YC-93. *Surg. Neurol.*, **3** : 195-199, 1975.
- 8) Phillips, A. P. : Hantzsch's pyridine synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, **71** : 4003-4007, 1949.
- 9) Takenaka, T. : Effect on the cerebral circulation of 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-2-(N-benzyl-N-menthylamino)-ethyl ester 5 methyl ester hydrochloride (YC-93). *Clinical Report (Tokyo)*, **8** : 51-64, 1974 (Japanes).