

原著

Dilazep の脳組織血流量に及ぼす影響

—全脳虚血—再灌流モデルによる検討—

川端博秋* 手塚新吉* 森恒音羽*
 矢萩真弓* 宇野幸彦* 三須一美*
 郡 彰一* 岡田和夫*

要 旨

犬の全脳虚血—再灌流モデル（大動脈，上下大静脈の一時的遮断による）を用い，灌流再開後の脳組織血流量に及ぼすジラゼプの効果について検討した．雑種成犬22頭を，対照群（n=7），パパベリン群（n=6），ジラゼブ群（n=9）に分け，それぞれ麻酔下で開頭後，組織血流計センサーを装着し，3分間の全脳虚血状態を作成した．灌流再開後，対照群には生理食塩水を，パパベリン群には同薬剤 2 mg/kg を，ジラゼブ群には同薬剤 0.2 mg/kg を静脈内に10分間で連続投与した．その結果，大脳皮質の組織血流量は，パパベリン群において薬剤投与中に有意な増加（ $p < 0.01$ ）を示し，投与終了後，投与前値との間に有意差はなくなった．一方，ジラゼブ群は，投与中に有意な増加（ $p < 0.05$ ）を示し，投与終了後40分まで，その効果が持続した．また，血行動態の面で両薬剤間に相違がみられた．以上のことから，全脳虚血後の灌流障害に対し，ジラゼプの改善効果が認められ，その作用機序はパパベリンと異なることが示された．

はじめに

冠血管拡張作用を有するジラゼプは，虚血性心疾患の治療薬として，臨床で繁用されている薬剤である．本薬剤には，さらに血小板凝集抑制作用^{1),2)}，赤血球変形能亢進作用³⁾，赤血球酸素解

離能促進作用⁴⁾，脳血流増加作用^{5),6)}等，多岐にわたる薬理作用のあることが報告され，脳血管障害治療薬としての側面もあわせ持つ薬剤である．

しかしながら，本剤の脳灌流障害に対する作用は，この病態が複雑なこともあり，未だ十分な理解が成されていない．そこで本研究は，犬の全脳虚血—再灌流モデルを用い，特に，急性期の脳灌流障害について本剤の効果を検討した．

方 法

1. 実験動物およびプロトコール

雑種成犬22頭（体重 10-15 kg）を，対照群（7頭），パパベリン群（6頭），ジラゼブ群（9頭）に分け，各群とも，サイオペンタール（15 mg/kg）静注後，気管内挿管し，パンクロニウム（0.2 mg/kg）で非動化を行った．麻酔の維持は，空気，酸素，1%エンフルレンにより， FIO_2 0.4 にして $PaCO_2$ が 35 ± 5 mmHg， PaO_2 が 100 mmHg 以上となるよう調節呼吸を行った．その後，全脳虚血作成のために開胸術を，また，脳組織血流量測定のために開頭術を行った．さらに，大腿動脈，舌動脈に挿入したカテーテルを血圧トランスデューサ（P23ID, Statham, USA）に接続し，ポリグラフ（360, 日本電気三栄㈱）により血圧，心拍数を測定した．また，右総頸動脈の血流量を超音波トランジットタイム血流計（T101, Transonic Systems Inc.）により，動脈血のガス分圧および pH を血液ガス分析装置（168, Ciba Corning Diagnostic Corp.）により測定した．

*帝京大学医学部麻酔学教室

上記の各測定値が安定した時点で、3分間の全脳虚血状態を作成し、灌流再開後、再び各測定値が安定するのを待って各薬剤を10分間連続投与した。以後、1時間まで測定値の変化を観察した。

2. 全脳虚血の作成法

吉田らの方法⁷⁾に従って行った。すなわち、1,の方法で麻酔した犬を右第4肋間にて開胸し、DeBaKey型大動脈鉗子により大動脈起始部を腕頭動脈分岐部直前にて、また、上下大静脈を血管絞縮用テープにて絞縮し、全脳虚血を作成した。

3. 脳組織血流量の測定

1.の方法で麻酔した犬の右頭頂骨に、歯科用ドリルで骨孔を開け硬膜を剥離した後、露出部分の脳組織につき熱勾配型組織血流計(TGA2, バイオメディカルサイエンス社)を用いて組織血流量を測定した。センサーは、組織表面の血流量測定用ディスク型センサー、および、組織内部の血流量測定用針型センサー(1cm)を用いた。組織血流量は、薬剤投与直前の値を100, 死後の値を0としてパーセント変化で表した。

4. 薬剤の投与

パパベリン群には、塩酸パパベリン(和光純薬株) 2 mg/kg を 10 ml の生理食塩水に溶解し、大腿静脈に挿入したカテーテルより10分間(1 ml/分)で連続投与した。ジラゼプ群には、塩酸ジラゼプ(興和株) 0.2 mg/kg をパパベリン群と同様の方法で投与した。対照群には、これら薬剤の溶解液である生理食塩水(10 ml)を同様に投与した。

すべてのデータは平均値および標準誤差で表し、paired t-testにより、 $p < 0.05$ を有意差とした。

結 果

大脳皮質の組織血流量の経時変化を図1に示す。対照群では、生理食塩水投与中、および投与終了後60分まで有意な変化は認められなかった。一方、パパベリン群は、投与開始5分後、有意に血流が増加し、10分まで上昇した。しかし、投与終了後は、投与前値との間に有意差は認められなくなった。ジラゼプ群は投与開始5分後で有意な血流増加が認められ、投与終了後、40分(投与開始後50分)まで効果が持続した。針型センサーによる脳組織深部(大脳皮質表面より1cm深部)

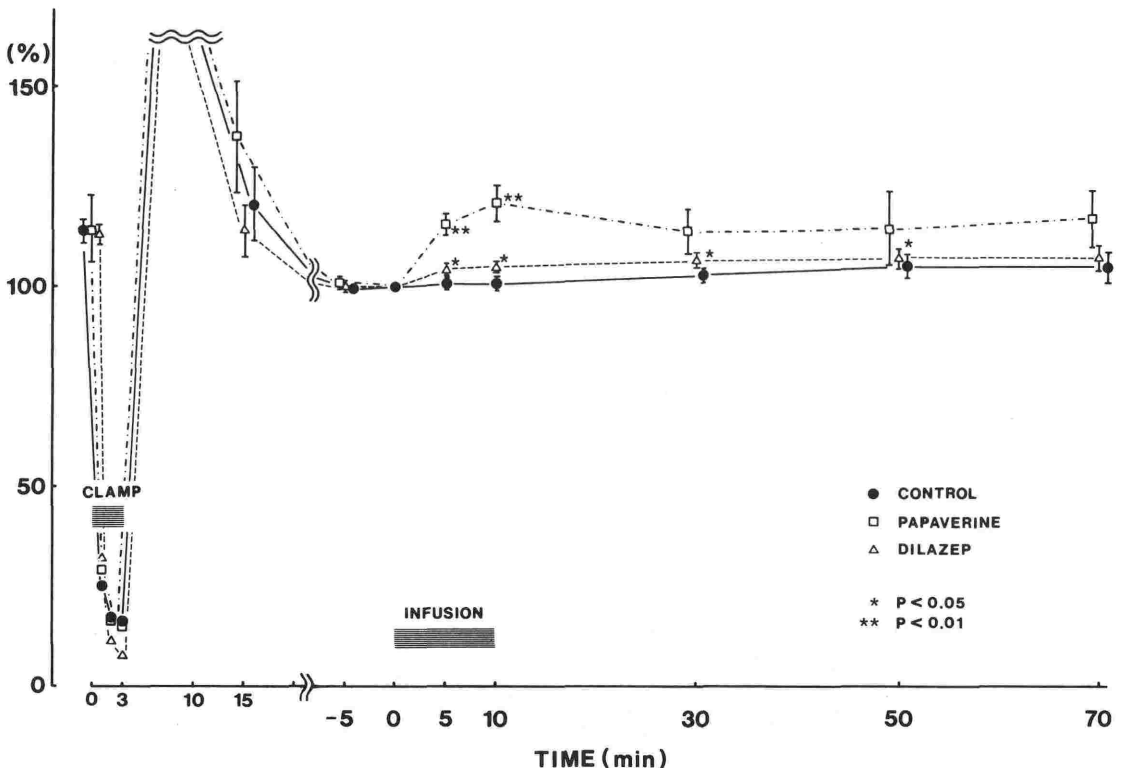


図1 大脳皮質組織血流量の経時変化

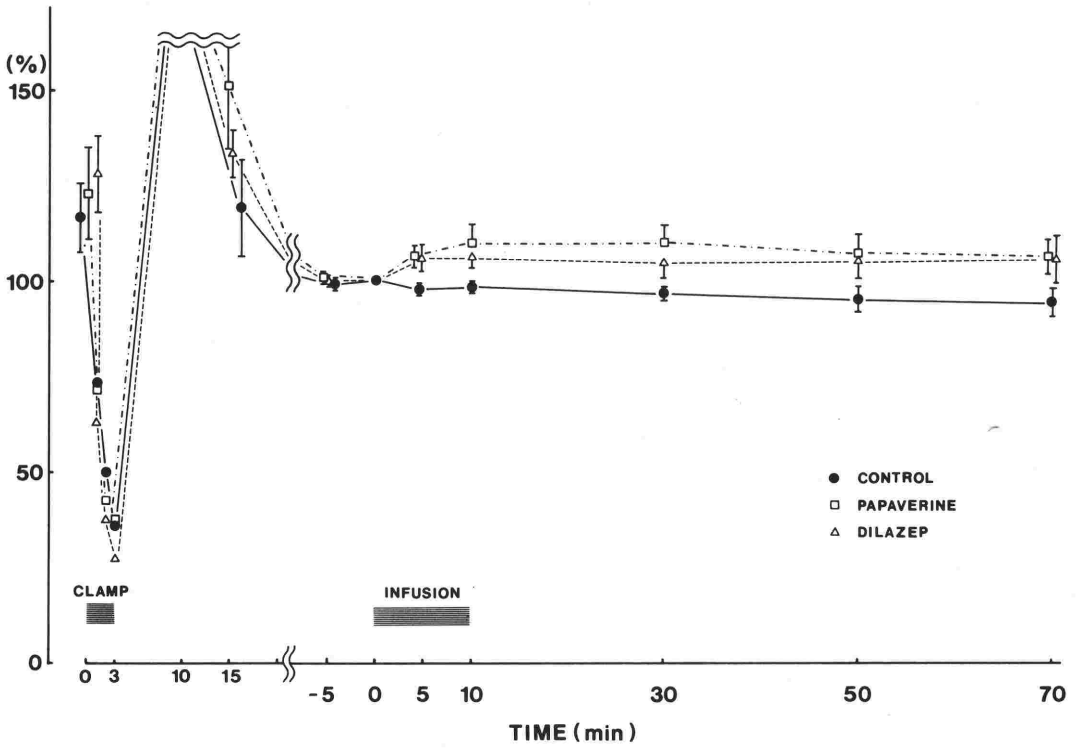


図2 大脳組織深部（皮質表面より1cm深部）の血流量の経時変化

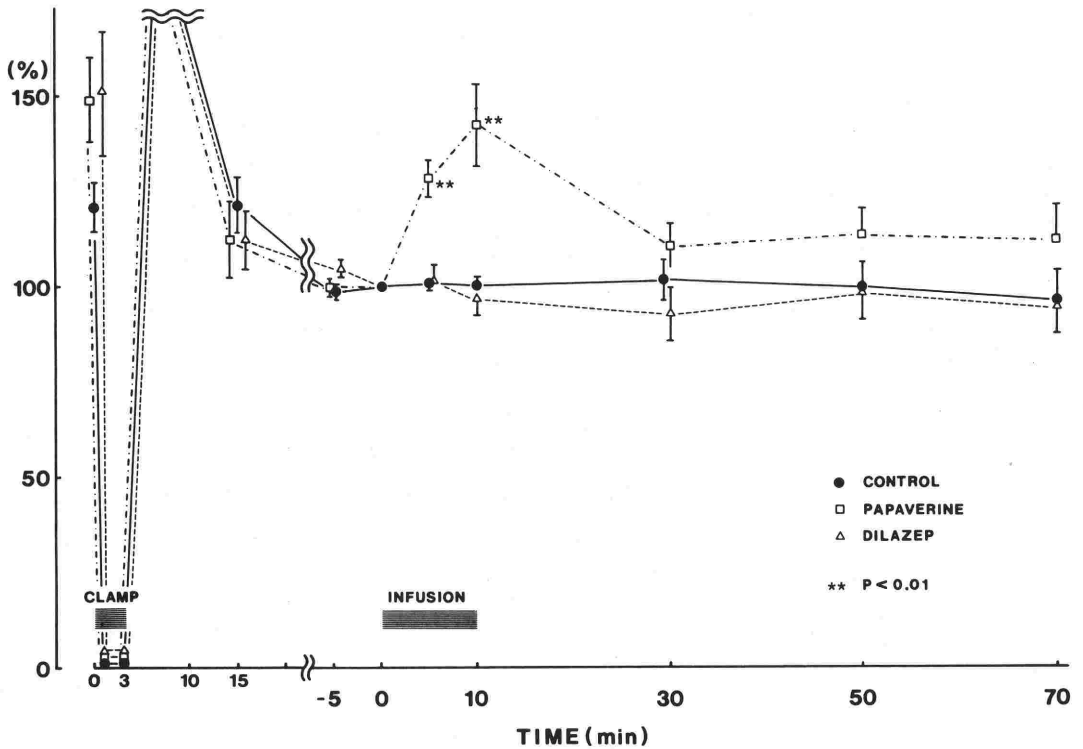


図3 右総頸動脈の血流量の経時変化

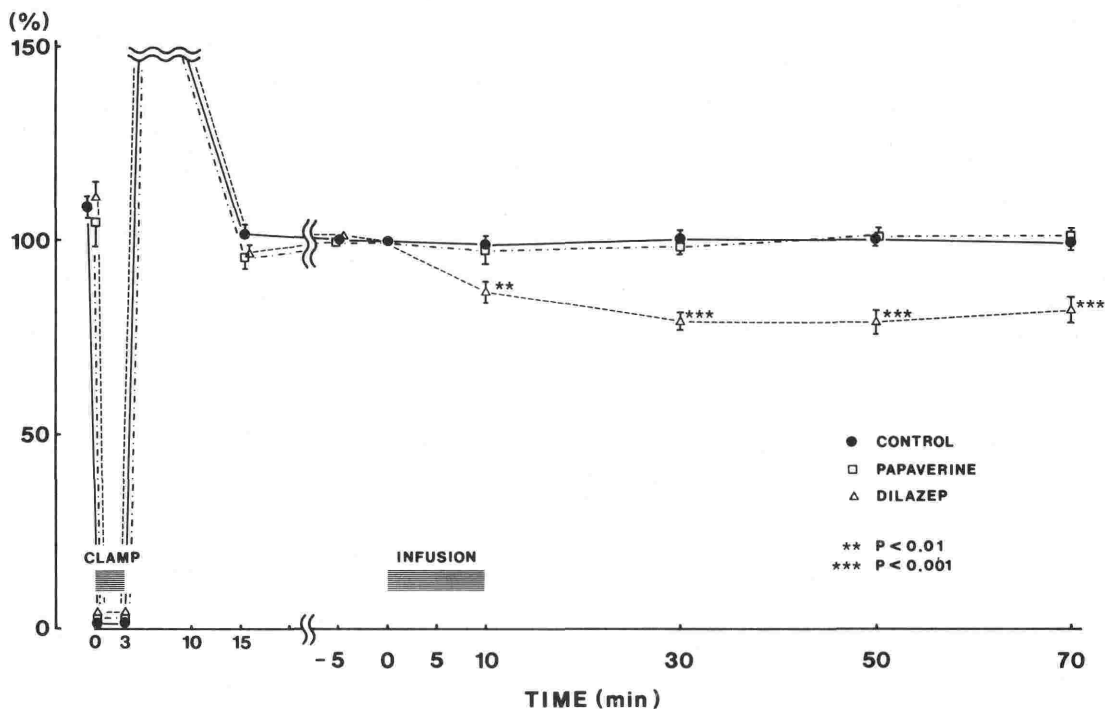


図4 動脈圧の経時変化

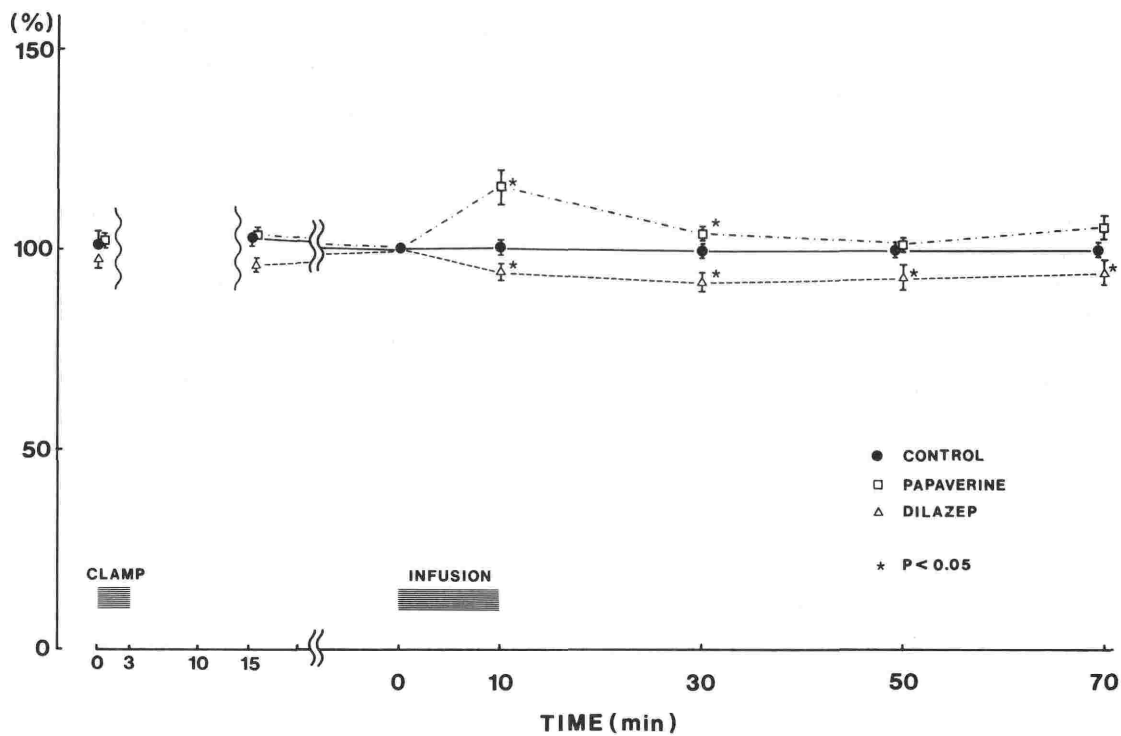


図5 心拍数の経時変化

表1 動脈血 PCO₂, pH の経時変化

	CLP 前	INF 5分前	INF 30分後	INF 60分後
〈PCO ₂ 〉				
対照群	39.9±2.6	36.8±2.9	36.2±1.5	37.7±2.8
パパベリン群	33.8±1.5	36.3±3.3	34.7±2.5	35.5±1.4
ジラゼブ群	34.1±1.7	33.8±1.3	36.4±1.2	36.2±1.2
〈pH〉				
対照群	7.380±0.015	7.370±0.023	7.370±0.011	7.384±0.009
パパベリン群	7.391±0.017	7.369±0.021	7.352±0.016	7.362±0.015
ジラゼブ群	7.364±0.019	7.344±0.022	7.344±0.018	7.345±0.017

CLP:CLAMP, INF:INFUSION

の血流量は、パパベリン群、ジラゼブ群で上昇傾向を示したものの有意な変化は認められなかった(図2)。

右総頸動脈の血流量(CaF)を図3に示す。パパベリン群においてのみ、薬剤投与中、有意な血流量の増加が認められ、投与終了後は速やかに減少した。平均動脈圧(MAP)は、ジラゼブ群においてのみ有意に減少し、投与終了後60分まで血圧の回復は認められなかった(図4)。心拍数(HR)は、パパベリン群において薬剤投与終了後20分まで有意な増加を示し、ジラゼブ群では、薬剤投与終了後60分まで有意な減少が認められた(図5)。動脈血炭酸ガス分圧(PaCO₂)は、クランプ前後(薬剤投与5分前、薬剤投与後30分、60分)の間で、全群において有意差は認められなかった。pHも同様に、有意な変化は認められなかった(表1)。クランプ解除後、薬剤投与までの時間は、55.5±2.2分であった。

考 案

ジラゼブの脳血流増加作用については、これまでも多くの報告がある^{5), 6), 8)~10)}。しかし、これらの研究は、正常な動物や健康者について調べられたもので、虚血後あるいは心停止後の再循環に対しジラゼブがどのような作用を持つかについての報告は少ない。我々は、全脳虚血-再灌流モデルを用い、血流再開後の脳組織血流量がジラゼブによって増加することを認めた。これは、対照薬として用いたパパベリンと比較し、脳血流量を増加させるという面で同様の作用であったが、循環動態の面では両薬剤間に相違がみられた。すなわち、パパベリン群では、MAPは一定、CaF、HRは増加したのに対し、ジラゼブ群では、CaF

は一定、MAP、HRは低下した。この点において、両薬剤の脳血流増加作用に、作用機序の異なることが示された。パパベリンは、cAMPの分解酵素であるホスホジエステラーゼ活性を阻害することが知られており¹¹⁾、この作用が心臓において陽性変力作用、変時作用を示し、また一方で、血管平滑筋を弛緩させたものと考えられる。これに対し、ジラゼブには、アデノシンの分解を抑制して血管拡張作用を増強する働きがあること¹²⁾、また、血行動態のうえで脳血流を増加させる積極的な作用は認められなかったことから、脳血管に直接働いて血流量を増加させたものと思われる。

近藤らは¹³⁾、再灌流障害に対するジラゼブの効果をも、犬の両側総頸動脈、椎骨動脈の結紮による脳虚血を用いて検討している。この方法は、虚血が完全か不完全かという点で我々の方法と異なり、脳障害の程度がこれら2つの方法で異なるものと思われる。従って、両者のデータを直接比較することは出来ないが、ジラゼブの脳組織血流量増加作用は、両虚血モデルに於いて認められた。一方、脳障害の程度は虚血の時間にも影響されることから¹⁴⁾、同一の虚血モデルで虚血時間を異にする再灌流障害について、検討が必要と思われる。

従来、虚血後の脳内血流分布は虚血前と比べ著しく変動することが知られている。Amesら¹⁴⁾は、5-15分の虚血で“no-reflow”現象のあることを、また、Heymans¹⁵⁾は、大脳半球皮質が脳幹部に比べて虚血に弱いことを明らかにしている。さらに、田伏¹⁶⁾は、放射性マイクロスフェアによる血流分布の測定で、大脳皮質、大脳基底核は、脳幹よりも再灌流時に血流量の減少が大きいことを明らかにしている。今回我々の観察したジラゼブの脳血流増加作用は、近藤らと同じく、

大脳皮質の組織血流について調べられたものであり、先の Heymans, 田伏の報告から判断すると、虚血後の脳内血流分布率の低い組織、すなわち、虚血に弱い組織で血流改善作用が認められたことになる。しかしながら、脳虚血でない正常な動物にジラゼプを投与すると、大脳皮質よりも視床、中脳において血流量の増加することが報告されており⁸⁾、灌流再開後の脳の各部位に対してジラゼプがどのような作用を示すか、さらに詳しい検討が必要であろう。我々はこの実験の中で、大脳皮質以外の脳組織についてジラゼプの効果をみるために、針型センサーを用いて組織血流量を測定した。その結果、有意差は得られなかったがジラゼプにより組織血流量の増加傾向を認めた。しかし、ここで用いた針型センサーは2本の針より構成され(それぞれ1cmの長さで、平行で5mmの間隔がある)、両針先が解剖学的に同一の組織に位置する確証を得ることが困難なため、大脳皮質以外の組織については、他の方法による検討が必要と思われる。

Kuschinsky ら¹⁷⁾, Wahl ら¹⁸⁾ は、脳血管径と脳代謝の関係について興味ある報告をしている。彼らは、軟膜の血管径がアデノシン、 H^+ 、細胞外 K^+ により変化し、アデノシンの場合は 10^{-9} – 10^{-5} M の範囲で濃度増加と共に血管拡張のあることを、また、 HCO_3^- の場合は、0–22 mEq/l の範囲で、濃度の減少と共に血管拡張のあることを示している。局所的に虚血の生じた脳では、その部位で代謝性アシドーシスが進行し、また、アデノシンの生成が増加し¹⁹⁾、これが血管を拡張させる方向に働くと考えられる。ジラゼプの作用機序が、おもにアデノシンの分解を抑制することによって働くとすれば、ジラゼプは、おもに虚血部位に選択的に作用することが想定される。事実、急性の意識障害の患者にジラゼプを投与すると、局所の虚血部位が選択的に改善されることが、SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) によって示されている²⁰⁾。今後さらに、検討を重ねることにより、急性期の脳障害に対し本剤の有効性が示されるものと思われる。

まとめ

犬の全脳虚血—再灌流モデルを用い、灌流再開後の脳組織血流量に及ぼすジラゼプの効果につい

て検討した。

その結果、大脳皮質の組織血流量は、ジラゼプ 0.2 mg/kg の投与で有意に増加し、本剤の再灌流障害に対する改善効果が示された。

参考文献

- 1) 中島勝明, 白井和良, 滝本正美, ほか: 血小板凝集におよぼす Dilazep の影響. 基礎と臨床 8: 2034–2038, 1974.
- 2) 葛谷文男: Dilazep (AS-05) のヒト血小板凝集能に及ぼす影響. 基礎と臨床 10: 1513–1520, 1976.
- 3) 葛谷文男: Dilazep の赤血球に及ぼす影響(第2報) — 走査電顕による形態学的研究 —. 基礎と臨床 12: 3109–3112, 1978.
- 4) 小杉 功, 岡田和夫: Dilazep の酸素解離曲線に及ぼす影響. 基礎と臨床 12: 1795–1798, 1978.
- 5) Buyniski, J. P., Losada, M., Bierwagen, M. E. et al.: Cerebral and coronary vascular effects of a symmetrical N, N'-disubstituted hexahydro-diazepine. J. Pharmacol. Exp. Ther. 181: 522–528, 1972.
- 6) 岡田和夫, 宮田 怜, 小杉 功, ほか: 全身血流分布から検討した冠拡張剤の比較. 臨床生理 6: 271–276, 1976.
- 7) 吉田 豊, 遠山一喜, 広田幸次郎, ほか: 犬における15分間の全脳虚血モデルの検討. 蘇生 5: 120, 1987.
- 8) 大内忠雄, 栃内秀士, 金谷春之: 脳幹循環の特異性に関する実験的研究—Dilazep による筋原性因子の賦活について—. 脈管学 22: 153–157, 1982.
- 9) 葛谷文男: Dilazep の脳血流量に及ぼす影響(第1報)—超音波ドプラー法を用いた健常者での検討—. 診療と新薬 16: 1885–1892, 1979.
- 10) 葛谷文男: Dilazep の脳血流量に及ぼす影響(第2報)—健常者を用いた超音波ドプラー法による量反応の比較検討—. 診療と新薬 18: 1635–1649, 1981.
- 11) Amer, M. S., Kreighbaum, W. E.: Cyclic nucleotide phosphodiesterases: Properties, activators, inhibitors, structure-activity relationships, and possible role in drug development. J. Pharmaceu. Sci. 64: 1–37, 1975.
- 12) Sano, N.: Enhancement of coronary vasodilating action of adenosine by dilazep and diprydamole in the dog. Jpn. J. Pharmacol. 24: 471–478, 1974.
- 13) 近藤章市, 河田光雄, 佐野宣之: Dilazep の正常時脳血流および脳虚血後の再灌流障害に対する作用. 日薬理誌 77: 205–211, 1981.
- 14) Ames, A. III., Wright, R. L., Kowada, M. et al.: Cerebral ischemia II. The no-reflow phenomenon. Am. J. Pathol. 52: 437–453, 1968.
- 15) Heymans, C.: Survival and revival of nervous tissues after arrest of circulation. Physiol. Rev. 30: 375–392, 1950.
- 16) 田伏久之: 全脳虚血による局所脳血流量の変動. 脳神経 33: 273–282, 1981.
- 17) Kuschinsky, W., Wahl, M., Bosse, O. et al.: Perivascular potassium and pH as determinants of local pial arterial diameter in cats. Circ. Res.

- 31:240-247, 1972.
- 18) Wahl, M., Kuschinsky, W.: The dilatatory action of adenosine on pial arteries of cats and its inhibition by theophylline. *Pflügers Arch.* 362:55-59, 1976.
- 19) Berne, R. M., Rubio, R., Curnish, R. R.: Release of adenosine from ischemic brain. *Circ. Res.* 35:262-271, 1974.
- 20) K-285 概要, pp. 70-72, 興和株式会社.

Effect of dilazep on cerebral blood flow after global cerebral ischemia

Hiroaki Kawabata, Shinkichi Tezuka, Otowa Moritsune
Mayumi Yahagi, Yukihiro Uno, Kazumi Misu,
Shoichi Kori and Kazuo Okada

Department of Anesthesiology, Teikyo University
School of Medicine, Tokyo 173, Japan

The purpose of this study was to evaluate the effect of dilazep, a potent vasodilator, on cerebral hypoperfusion after global cerebral ischemia. Dogs were subjected to global cerebral ischemia by clamping aorta (just before brachiocephalic artery), superior and inferior vena cava. Thermal diffusion flow probe was employed to determine the cortical blood flow. After 3 min of global cerebral ischemia, 9 dogs were injected

with dilazep (0.2 mg/kg), resulting a significant increase in cerebral blood flow ($p < 0.05$) and the effect lasted until 40 min after the injection. No significant change was observed when normal saline was injected ($n=7$). These results indicate that dilazep may have a beneficial effect to improve an acute phase of cerebral hypoperfusion.