

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Progress in Medicine (1991.02) 11巻2号:220～228.

脳血管障害における塩酸ビフェメラン(セレポート(R))の有用性の検討

佐古和廣、相沢 希、渡辺一哉、橋詰清隆、中井啓文、橋
爪 明、泉 直人、程塚 明、米増祐吉

研究報告

脳血管障害における塩酸ピフェメラン (セレポート®)の有用性の検討

佐古 和廣¹⁾ 相沢 希²⁾ 渡辺 一哉²⁾
橋詰 清隆²⁾ 中井 啓文³⁾ 橋爪 明⁴⁾
泉 直人⁴⁾ 程塚 明⁵⁾ 米増 祐吉¹⁾

はじめに

脳血管障害慢性期の治療は再発防止と残存機能の最大活用が目標となる。後者に対しては従来脳血管拡張剤による脳血流改善と代謝賦活剤による脳代謝改善がなされてきたが、必ずしも満足のいく結果が得られていない。

塩酸ピフェメランは従来の脳循環代謝賦活剤と同じように脳虚血時のエネルギー代謝の改善作用¹⁾が認められているが、さらに神経伝達物質ならびにレセプターへの作用も持っていることが動物実験より認められている^{4,5,8)}。

本剤の臨床効果についてもすでにいくつかの報告^{2,3,6,7,9)}があるが、今回脳神経外科領域の比較的重症患者を対象にその有効性と安全性について検討した。

対象および方法

1. 対象

対象患者は脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血、自発性低下、感情障害などの精神症状あるいは軽度意識障害などの後遺症を有する患者で、発症1カ月以上経過し症状の固定した患者を対象とした。

抗血小板剤、脳循環改善剤の併用は可としたが、他の脳代謝賦活剤、抗うつ剤、抗不安剤、メジャーランキライザーの併用は禁止した。

2. 薬剤投与方法

塩酸ピフェメランの錠剤あるいは散剤を1回50mgを1日3回8週間経口投与した。

3. 評価方法

投与開始前に全例CT scanを施行し、診断を確定した。CT所見より、病変部位(左, 右, 両側), 病変の大きさ(大: 40mm以上, 中: 20~39mm, 小: 19mm以下), 領域(皮質枝領域, 穿通枝領域, 混合型), 脳萎縮の有無およびその程度を軽度, 中等度, 高度に分け分析した。症状の重症度評価は, 3: 高度, 2: 中等度, 1: 軽度, 0: 症状なし, 改善度はI: 著明改善, II: 中等度改善, III: 軽度改善, IV: 不変, V: 悪化, 0: 投与開始時ならびに評価の症状なしの6段階で評価した。総合判定は全般改善度を1: 著明改善, 2: 改善, 3: やや改善, 4: 不変, 5: 悪化, 6: 判定不能の6段階, 有用度を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: 有用でない, 6: 判定不能の6段階でそれぞれ評価した。

1) K. Sako, Y. Yonemasu: 旭川医科大学脳神経外科 2) N. Aizawa, K. Watanabe, K. Hashizume: 回生会大西病院脳神経外科 3) H. Nakai: 小林病院脳神経外科 4) A. Hashizume, N. Izumi: 森山病院脳神経外科
5) A. Hodozuka: 恵み野病院脳神経外科

表1 患者背景

| 項 | 目 | 症例数(%) | 項 | 目 | 症例数(%) | |
|-------------------|--------|----------|-----------|----------|----------|----------|
| 性別 | 男 | 27(62.8) | 画像所見 | 脳萎 | 脳なし | 14(32.6) |
| | 女 | 16(37.2) | | | 脳室軽度 | 15(34.9) |
| 年齢 (平均年齢66.0歳) | ～49 | 4(9.3) | | | 脳萎大 | 11(25.6) |
| | 50～59 | 9(20.9) | | | 脳萎大 | 3(7.0) |
| | 60～69 | 12(27.9) | | 脳縮 | 脳なし | 12(27.9) |
| | 70～79 | 9(20.9) | | | 脳溝軽度 | 16(37.2) |
| | 80～ | 9(20.9) | | | 脳縮大 | 11(25.6) |
| 診断名 | 脳出血 | 8(18.6) | | 脳縮大 | 4(9.3) | |
| | 脳梗塞 | 26(62.8) | | 併用薬 | なし | 3(7.0) |
| | クモ膜下出血 | 8(18.6) | | | あり | 40(93.0) |
| 重症度 | 軽度 | 19(44.2) | 脳循環改善剤 | | 23(53.5) | |
| | 中等度 | 17(39.5) | 血小板凝集抑制剤 | | 28(65.1) | |
| | 高度 | 7(16.3) | 抗てんかん剤 | | 6(14.0) | |
| 罹病期間 | ～3ヵ月未満 | 11(25.0) | 抗パーキンソン剤 | 2(4.7) | | |
| | ～6ヵ月未満 | 5(11.4) | 血圧降下剤 | 13(30.2) | | |
| | ～1年未満 | 14(31.8) | 前治療薬 | なし | 18(41.9) | |
| | 1年以上 | 13(30.2) | | あり | 13(30.2) | |
| 不明 | | 不明 | | 12(27.9) | | |
| 合併症 | なし | 20(46.5) | 脳代謝賦活剤 | 6(14.0) | | |
| | あり | 23(53.5) | 脳循環改善剤 | 8(18.6) | | |
| | 高血圧 | 11 | リハビリテーション | なし | 19(44.2) | |
| | 糖尿病 | 4 | | あり | 24(55.8) | |
| | 不整脈 | 5 | 意識レベル | 0 | 25(58.1) | |
| | その他 | 7 | | 1 | 2(4.7) | |
| 画像所見 | 病変の右 | 16(37.2) | | 2 | 4(9.3) | |
| | 部位左 | 15(34.9) | | 3 | 5(11.6) | |
| | 両側 | 12(27.9) | | 10以上 | 7(16.3) | |
| | 病変の小 | 15(34.9) | | | | |
| | 大きさ中 | 19(44.2) | | | | |
| | 大 | 9(20.9) | | | | |
| 領域 | 皮質枝 | 14(32.6) | | | | |
| | 穿通枝 | 20(46.5) | | | | |
| | 混合型 | 9(20.9) | | | | |

結果

1. 患者背景

総症例数は57例で、脱落症例14例であった。脱落例の内訳は転医12例、副作用のため途中で投薬中止した2例であった。解析対象症例43例の背景を表1に示した。性別では男性62.8%、

年齢別では60歳以上が69.7%を占め、平均年齢は66歳であった。診断名別では、脳梗塞62.8%、脳出血18.6%、クモ膜下出血18.6%、重症度は中等度、高度を合せて55.8%、罹病期間は6ヵ月未満が36.4%で比較的長期経過例が多かった。合併症は53.5%で有しており、主なものは高血圧11例(25.8%)、不整脈5例(11.6%)、糖

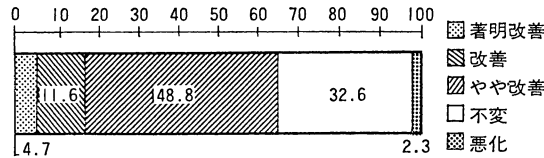


図1 投与8週後の全般改善度 (n=43)

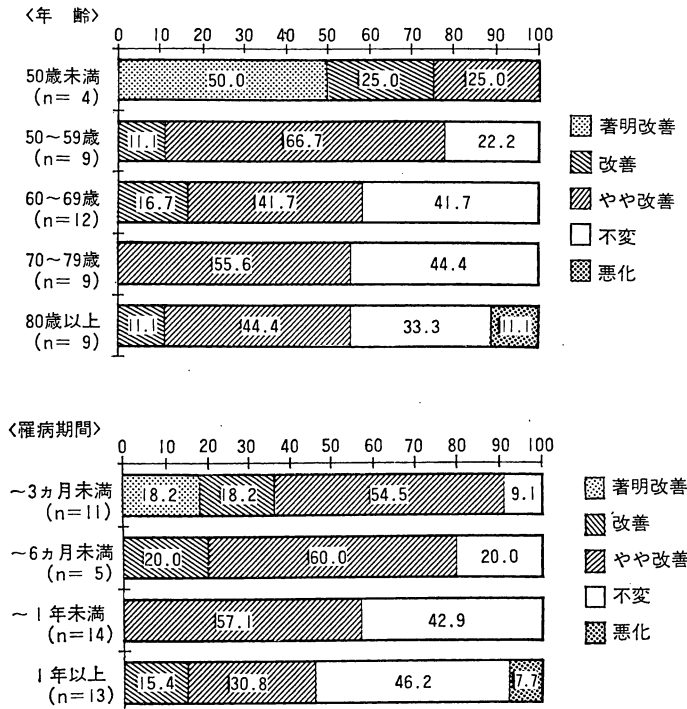


図2 背景因子別8週後の全般改善度

尿病4例(7.6%)であった。

CT scan 所見のまとめは、病変部位は右側37.2%, 左側34.9%, 両側27.9%で、脳出血で大脳基底核, 視床部を穿通枝領域として分類すると皮質枝領域は32.6%, 穿通枝領域46.5%, 混合20.9%であった。脳萎縮の程度の指標としての脳室拡大は67.5%, 脳溝拡大は72.1%に認められた。

併用薬剤の使用は93.0%に認め、その内訳は、脳循環改善剤53.5%, 血小板凝集抑制剤65.1%, 血圧降下剤30.2%であった。

2. 全般改善度

全般改善度は改善以上が16.3%, やや改善以上が65.1%であった(図1)。

背景因子別に比較すると(その詳細は図2に示した), 60歳未満では改善率が高い傾向($p < 0.1$)が見られ, 罹病期間6カ月未満($p < 0.05$)では有意に高い改善率を示した。しかし, 診断名別, 治療開始時の重症度による改善率の差は見られなかった。CT scan の所見による改善率を比較すると, 脳室拡大なし($p < 0.05$), 脳溝拡大なし($p < 0.05$)において, やや改善以上で有意に高い改善率を認めた(図3)。両側性で片

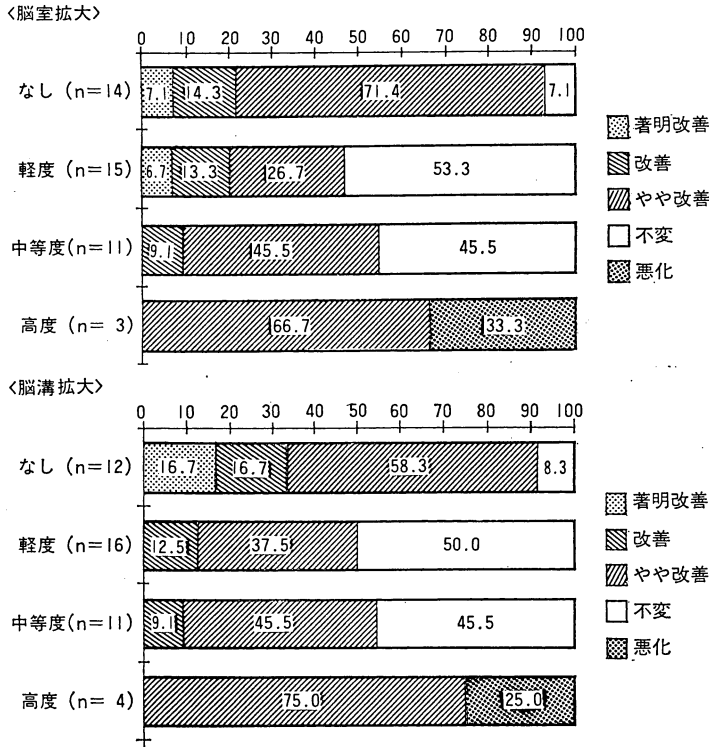


図3 CT 所見別 8 週後の全般改善度

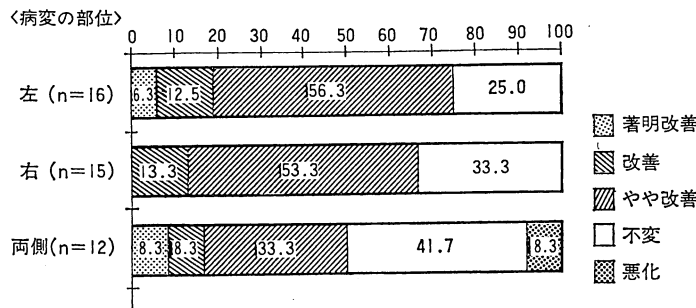


図4 CT 所見別 8 週後の全般改善度

側性に比較して改善率が低い傾向が見られたが有意差はなかった(図4)。領域ならびに病変の大きさによる改善率の差は認められなかった(図5)。これらの検討は χ^2 検定を用いた。

症状別では意欲全般、情緒全般において改善度が高い傾向がみられた(図6)。

一方、知的機能全般、神経症状全般ではやや改善以上は平均でそれぞれ30%に留まった(図6)。

日常生活動作障害全般改善度は28%であった。起坐、歩行、用便においては投与前重症度が中等度では、重症に比較して有意な改善傾向($p < 0.1$)を認めた(図6)。

3. 副作用(表2)

副作用としては57例中2例に皮疹を認めた。しかし、1例は塩酸クロピジン、酒石酸イフェンプロジルを併用しており必ずしも本剤によるものと断定はできない。いずれも中止により

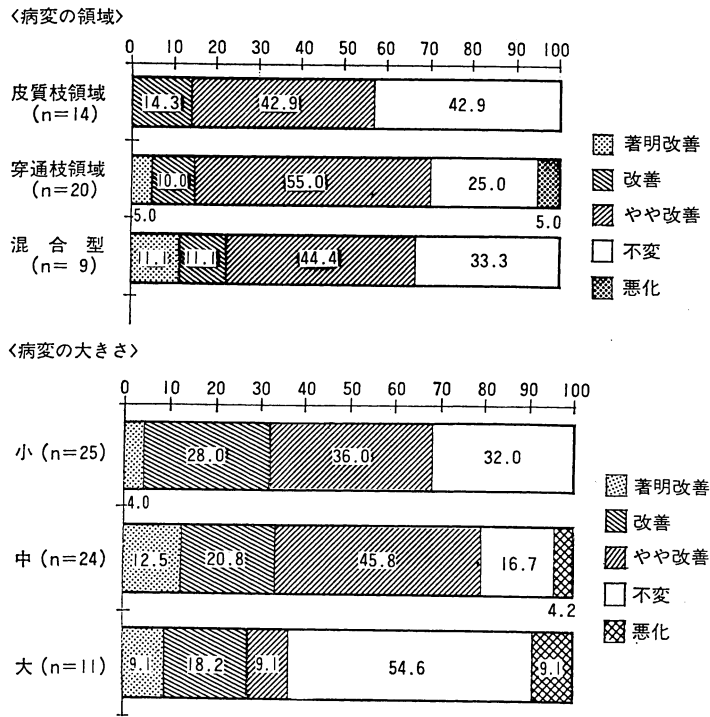


図5 CT 所見別 8 週後の全般改善度

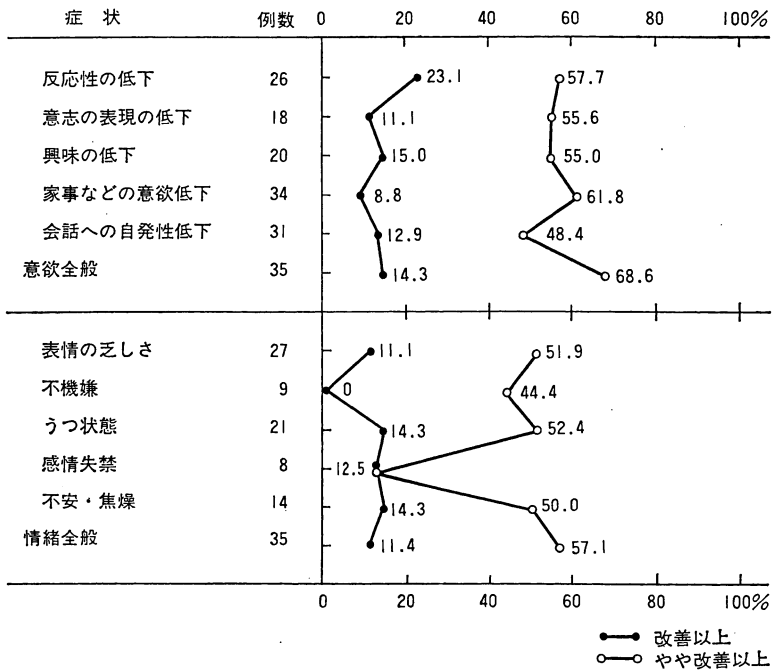


図6 投与 8 週後の症状別改善度

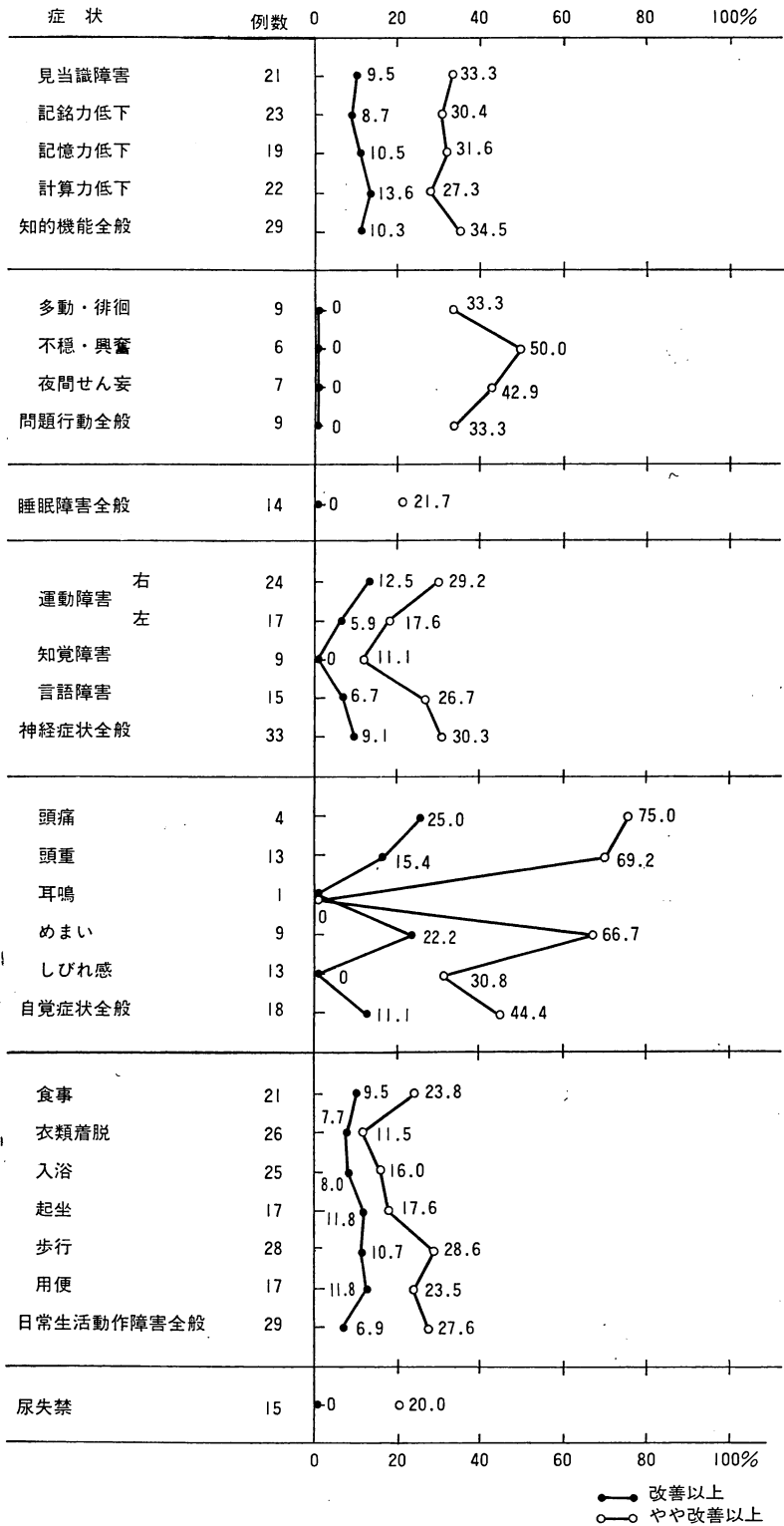


図6 投与8週後の症状別改善度(つづき)

表2 副作用一覽

| 年齢 | 性別 | 基礎疾患および合併症 | 併用薬 | 副作用 | 程度 | 発現時期 | 原因 | 処置 | 転帰 | コメント |
|----|----|-------------------------------|---------------------------|-----------------------|-----|------|----------------------------------|----|-----|--|
| 71 | 男 | 脳梗塞 (血栓) 高血圧 | パナルジン ベルジピン | GOT↑ GPT↑ Al-P↑ | 中等度 | 3週後 | 本剤によるかもしれない | 継続 | 軽快 | 併用薬剤のパナルジン, ベルジピンの可能性もあり, 明らかに本剤のための肝機能障害かどうかは不明. |
| 83 | 女 | 脳梗塞 (血栓) 高血圧 | パナルジン アダラートL | GOT↑ GPT↑ | 軽度 | 10週後 | 不明 | 継続 | 軽快 | 併用薬剤の可能性もあり, 本剤との因果関係は不明. |
| 63 | 女 | クモ膜下出血 高血圧 | パナルジン ベルジピン | Al-P↑ | 軽度 | 2日後 | 不明 | 継続 | 不明 | 本剤との因果関係は不明. |
| 68 | 女 | 脳梗塞 (不明) クモ膜下出血 | ベルジピン | BUN↑ | 軽度 | 3週後 | 疾患などによるか (腎機能低下) | 継続 | 未回復 | セレポート投与前より徐々にBUNの上昇みられ一時尿量の減少も伴い, 薬剤とは無関係な腎機能低下が疑われた. しかし, クレスチンの上昇はなく尿量も正常となったため, 依然BUNは高いが様子をみている. |
| 52 | 男 | 脳出血 脳梗塞 (血栓) 糖尿病 高血圧 | なし | 皮疹 | 軽度 | 25週後 | 本剤によるかもしれない 併用薬剤による (テグレートール) | 中止 | 回復 | 中止 |
| 34 | 女 | 脳梗塞 結節性紅斑 大動脈炎症候群 | パナルジン セロクラーウル | 皮疹 | 軽度 | 3週後 | 本剤によるかもしれない | 中止 | 回復 | |
| 59 | 女 | 脳出血 | パナルジン ベルジピン | 全身のかゆみ | 中等度 | 6週後 | 本剤によるかもしれない | 休薬 | 回復 | かゆみの原因ははっきりせず, 併用薬のベルジピン, パナルジンの可能性もあり. |
| 51 | 女 | 脳梗塞 高脂血症 糖尿病 | パナルジン ベルジピン ヘルベルササー | GPT↑ Al-P↑ | 軽度 | 31週後 | 本剤によるかもしれない | 中止 | 回復 | 投薬終了時の定期検査として肝機能検査を施行したところ, GPT↑, Al-P↑が発見された. 臨床的には全く異常なかった. 他の薬剤はそのまま継続して正常に回復したことより本剤による可能性は高い. |

回復した。

臨床検査値異常は5例に認められ、その内容は4例が肝機能異常で、1例はBUN値の亢進であった。BUN高値の例は投与開始以前より上昇傾向を認めており、本薬剤とは無関係な腎機能低下が疑われた。この症例はそのまま継続投与して不変であった。肝機能異常を示した4例はすべて他剤を併用しており、その因果関係は不明である。4例中1例は中止後、正常に復し、3例はそのまま継続投与し軽快した。

考 察

今回の調査目的は塩酸ビフェメランの脳血管障害慢性例の患者に対する有効性・安全性について検討することであり、特に有効性と背景因子の関係について分析した。

有効性については結果でも述べたように8週後の全般改善度はやや改善以上の合計は65.1% (28/43)と以前報告された同剤の全般改善度80.9%²⁾、78.4%⁹⁾と比較するとやや低い数字であるが、今回の対象患者は以前の報告に比べて、重症例が比較的多く占めていたこともその一因と推測された。

症状別改善度は意欲全般、情緒全般において高い改善率が得られており、従来の評価と同じ結果であった^{2,7,9)}。慢性期脳血管障害患者の治療目標の一つに残存している機能を最大限に引き出すということがあげられるが、この点から意欲、情緒の改善は評価されるべき点と考える。しかし一方、神経症状全般ではやや改善以上で30%と十分な効果が得られず、この種の薬剤全般についていえることではあるが今後の課題である。

日常生活動作障害全般ではやや改善以上が28%であり、食事、歩行、用便で比較的高い改善率が得られ、特に中等度障害例では50%にやや改善以上の改善を認めたことは症例数が少ないとはいえ注目すべき成績と考える。

次に背景因子別の分析では、罹病期間6カ月未満で高い改善率が認められた点については早期の治療開始が重要であることを示唆している。今回の調査では60歳未満で改善率が高い傾向が

見られたが、後期第Ⅱ相調査では80歳以下ではその効果の年齢による差を認めていない。この差は今回の調査では60歳未満で罹病期間が短い傾向があり、その点を反映している可能性も否定できない。

CT scanにおける所見と改善度の関係は、脳室拡大、脳溝拡大などの脳萎縮の所見のない例で有意に改善度が高いという結果であった。脳萎縮の有無により、その改善度に差がみられたことは当然予想された結果ではあるが今後の治療計画上留意すべき点と考えた。

最後に安全性については結果でも述べたように副作用は3.5% (2/57)で認められ、臨床検査値異常は5例(8.8%)で見られいずれも重篤なものはない。これら5例の臨床検査値異常を呈したうち4例は持続投与され、3例は改善、1例は不変であり本剤との因果関係はあまりないと推測された。

今回の調査では、60歳以上が79.8%を占めたが、このように高齢者に対しても有効かつ安全性の高い薬剤であるといえる。

文 献

- 1) 藤島正敏, 石東隆男, 尾前照雄: 実験的脳虚血に及ぼす4-(o-Benzylphenoxy)-N-methylbutylamine hydrochloride (bifemerane) の効果—生存時間と脳組織代謝—。脳神経 36: 999-1004, 1984
- 2) 平井俊策, 荒木五郎, 東儀英夫, 大友英一, 岡田次雄, 額田忠篤: 4-(o-Benzylphenoxy)-N-methylbutylamine hydrochloride (E-0687) の臨床への応用。臨床と研究 60: 1745-1752, 1983
- 3) 稲垣俊明, 三竹重久, 松原充隆: 脳血管障害に対する E-0687 と脳循環代謝改善薬との併用効果。Geriat. Med. 21: 2215-2226, 1983
- 4) Ogawa, N., Haba, K., Yoshikawa, H., Ono, T., Mizukawa, K.: Comparison of the effects of bifemelane hydrochloride, idebenone and indeloxazine on ischemia-induced depletion of brain acetylcholine levels in gerbils. Research Communications in chemical pathology and pharmacology 61: 285-288, 1988
- 5) 小川紀雄, 水川公直, 小野 剛, 吉川 寛: Bifemerane hydrochloride による高齢ラット脳内ムスカリン性アセチルコリン受容体結合能の改善。Geriat. Med. 26: 1915-1920, 1988
- 6) 奥谷雅生: 精神科領域の脳血管障害に対する

- E-0687 錠の臨床評価. 臨床と研究 62:3389-3394, 1985
- 7) 大槻剛智, 渡辺宣佳, 星野昌伯, 阪場貞夫, 阪本次夫: 脳血管障害に対する塩酸ビフェメランとリハビリテーションの併用効果. 診療と新薬 22:1519-1930, 1985
- 8) 島田真久, 今林富男, 尾崎宏基: 低酸素性の脳内アセチルコリン合成障害に対する 4-(*o*-Benzylphenoxy)-*N*-methylbutylamine hydrochloride (bifemerane hydrochloride) の改善効果. 脳神経 37:1189-1194, 1985
- 9) 田崎義昭ほか: 脳血管障害に対する E-0687 の臨床評価—後期第Ⅱ相調査—. 臨床と研究 61:2717-2733, 1984