

AMCoR

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

現代医療 (1994.11) 26巻増刊4:3751～3758.

トロンボキサンA2合成酵素阻害剤オザグレルナトリウム(カタクロット(R))の
脳血栓症急性期患者に対する臨床効果

佐古和廣、貝嶋光信、中井啓文、鈴木 望、相沢 希、橋
本政明、西原 功、程塚 明、橋詰清隆、米増祐吉

トロンボキサン A₂合成酵素阻害剤オザグレルナトリウム (カタクロット®) の脳血栓症急性期患者に対する臨床効果

佐古和廣¹⁾, 貝嶋光信²⁾, 中井啓文³⁾, 鈴木望⁴⁾
相沢希⁵⁾, 橋本政明⁶⁾, 西原功⁷⁾, 程塚明⁸⁾
橋詰清隆⁹⁾, 米増祐吉^{1)*}

1) 旭川医科大学 脳神経外科 (*教授) 2) 恵み野病院 脳神経外科 3) 名寄市立総合病院 脳神経外科

4) 北見赤十字病院 脳神経外科 5) 大西病院 脳神経外科 6) 網走脳神経外科病院 脳神経外科

7) 苫小牧日翔病院 脳神経外科 8) 小林病院 脳神経外科 9) 森山病院 脳神経外科

はじめに

トロンボキサン A₂合成酵素阻害剤であるオザグレルナトリウム (カタクロット) は, すでにくも膜下出血術後の脳血管攣縮, およびこれに伴う脳虚血症の治療薬として臨床的に評価を受け一般的に使用されている⁴⁾. 最近では, 脳血栓症急性期患者に対する有用性も多施設二重盲検試験で認められ報告されている³⁾. 今回我々は, 脳血栓症急性期患者に対する本剤の効果を, 旭川医科大学脳神経外科を中心とした関連施設で検討したので報告する.

対象および方法

1. 対象患者

1992年10月から1993年3月までに, 旭川医科大学脳神経外科およびその関連施設に入院した急性期(発症2週間以内)の脳血栓症患者で, 運動麻痺を有するものを対象とした.

除外基準としては

- 1) 脳塞栓およびそのおそれのある患者.
- 2) 重篤な意識障害のある大梗塞の患者.
- 3) 重篤な心疾患, 腎疾患, 肝疾患等の合併症を

有する患者.

4) 妊娠または妊娠している可能性のある患者.

5) その他担当医が不適切と判断した患者.

2. 実施方法

注射用カタクロット 1 回量 80mg を 100ml の生理的食塩水に溶解し, 2 時間かけて朝夕 2 回点滴静注する. 発症後可能なかぎり早い時期より投与を開始し, 原則として14日間投与することとした. 併用薬剤はグリセオール, デキストラン, マニトールは可であるが血栓溶解剤は禁止とし, 血小板凝集抑制剤および脳循環代謝改善剤もカタクロット投与期間中は不可とした.

3. 観察項目

1) 患者背景

性別, 年齢, 体重, 発症日時, 入院日時, 入院時重症度, 入院時合併症, 既往歴を記入した.

2) 血圧, 脈拍, 心電図

血圧, 脈拍, 心電図を投与前, 投与中, 投与後測定した.

3) 頭部 CT

投与開始前に施行し, 梗塞巣の有無, 部位, 皮質枝穿通枝の区別, 梗塞巣の大きさ; 大(脳葉の1/2以上), 中, 小(1.5cm以下), 梗塞巣の数に

ついて記入した。

4) 臨床検査

血液一般，生化学，尿検査を投与開始前，投与中，投与後に実施した。

5) 神経症状

意識レベル(Japan coma scale)，運動麻痺は上肢，手指，下肢に分け，自覚症状は四肢脱力・倦怠感，四肢しびれ感，めまい・めまい感，頭痛・

表 1. 患者背景

総症例		111	
性別	男	66	
	女	45	
年齢 (歳)	50未満	3	
	50～59	27	
	60～69	36	
	70～79	34	
	80以上	11	
	平均±SD	66±10	
入院時重症度	軽症	62	
	中等症	35	
	重症	9	
発作から入院日(日)	0	60	
	1	13	
	2	11	
	3	7	
	4以上	13	
	平均±SD	n=104 2±3	
発作から投与開始日(日)	0	41	
	1	20	
	2	16	
	3	5	
	4以上	13	
	平均±SD	n=95 2±4	
脳血管障害既往歴	無	86	
	有	25	
	初回発作	脳血栓	17
		脳塞栓	8
		脳出血	1
	最近発作	脳血栓	2
		脳塞栓	2

頭重の4項目に、日常生活動作は寝返り、起きあがり、起立、歩行、食事、着脱衣、用便の7項目について評価した。

4. 判定基準

運動麻痺、自覚症状は高度、中等度、軽度、症状なしの4段階で、日常生活動作については、出来ない、かなりの介助が必要、一部の介助が必要、ほとんど独力で出来る、正常の5段階で評価した。改善度は著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能の6段階で評価し、判定基準は1段階改善をやや改善、2段階改善を改善、3段階以上改善を著明改善とした。U-testを用いて検定を行い有意性につき検討した。

結 果

1. 対象患者内訳

投与症例総数は111例で全例解析対象患者となり、その背景因子は表1に示した。60歳以上が73%を占め、平均年齢は66歳であった。入院時重症度は軽症62例(56%)、中等症35例(32%)、重症9例(8%)で、発症から投与開始までの期間は72時間以内が88%を占め、平均で2日であった。合併症は64例(58%)で認め、その主な内訳は高血圧症50例、糖尿病29例であった。

2. 入院時CT所見

入院時CTの異常所見を呈したのは96名(86%)で、梗塞巣は右;22例、左;34例、両側;40例で、その部分は皮質枝領域36例、穿通枝領域50例、皮質穿通枝領域8例、その他2例であった。梗塞巣の大きさは大が6例、中が25例、小が65例と中、小梗塞が大部分を占めていた(表2)。

3. 症状別重症度の経過

運動麻痺は図1のごとく上肢、下肢とも投与開始14日目より有意の改善がみられ、中等度、軽度の症例に改善が多くみられた。自覚症状は図2のごとくすべての項目において有意の改善を認めた。日常生活動作(図3)は7項目に分けて評価したが、用便以外で投与開始14日目より有意の改善を認め、用便においても投与開始28日目には有

意の改善を認めた。

4. 症状別改善度

症状別改善度を表3にまとめた。意識障害は33例に認められ、著明改善7例、改善11例、やや改善7例にみられ、やや改善以上は75.8%にみられた。運動麻痺は改善以上が38.2%、やや改善以上は68.6%であった。自覚症状は106例に認められ、改善以上43.4%、やや改善以上77.4%に認められている。日常生活動作の障害は103例に認められ、改善以上が45.6%、やや改善以上が71.8%であった。

5. 背景因子別全般改善度

背景因子別改善度を表4にまとめた。意識障害では、今回のように比較的程度の軽いものではその間に改善率で差異を認めなかった。入院時重症度では軽症、中等症、重症の順に改善率が良く、軽症、中等症と重症では有意の差を認めた。脳血管障害の既往の有無では改善度に差を認めなかった。入院時CTの異常の有無では、当然のことながら異常なしが有意に高い改善度を示した。梗塞部位の左右および皮質枝、穿通枝領域では差を認めなかったが、梗塞巣の大きさでは、大と中小と

表 2. 入院時 CT 所見

C T の 異 常 所 見	無		15
	有		96
	梗塞部位	右	22
		左	34
		両側	40
	皮質枝・穿 通枝の区別	皮質枝	36
		穿通枝	50
		皮質枝・穿通枝	8
		その他	2
	梗塞巣の 大きさ	大(脳葉半分以上)	6
中		25	
小(1.5cm 以下)		65	
梗塞巣の数	単発	37	
	多発	59	

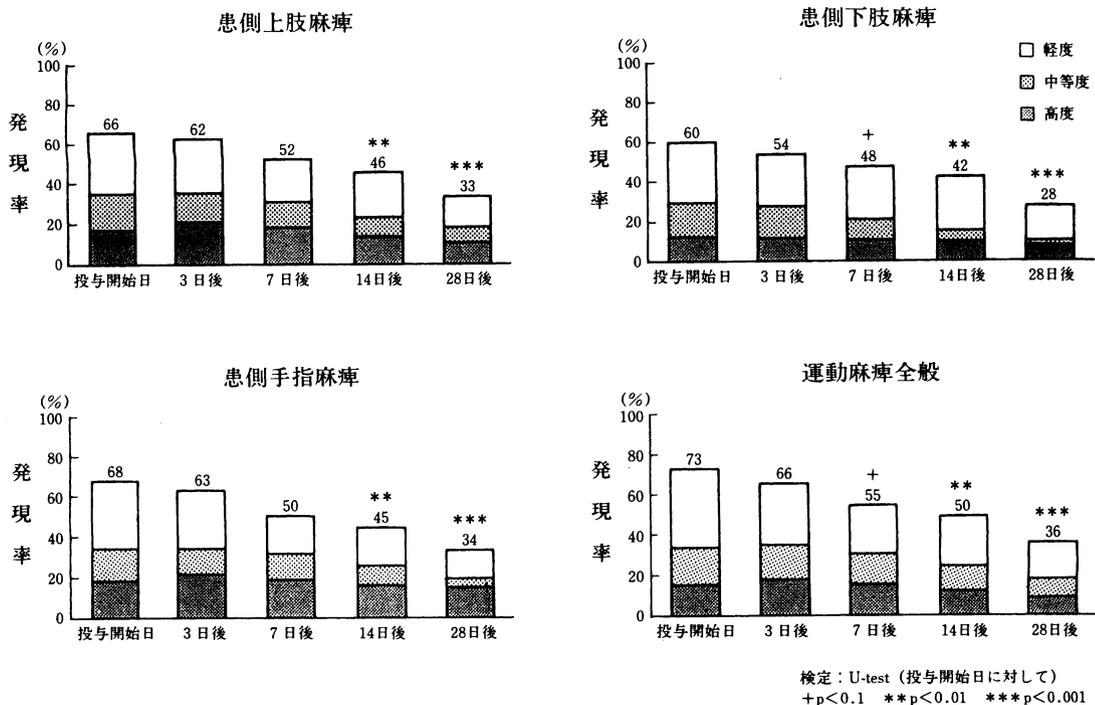


図 1. 運動麻痺

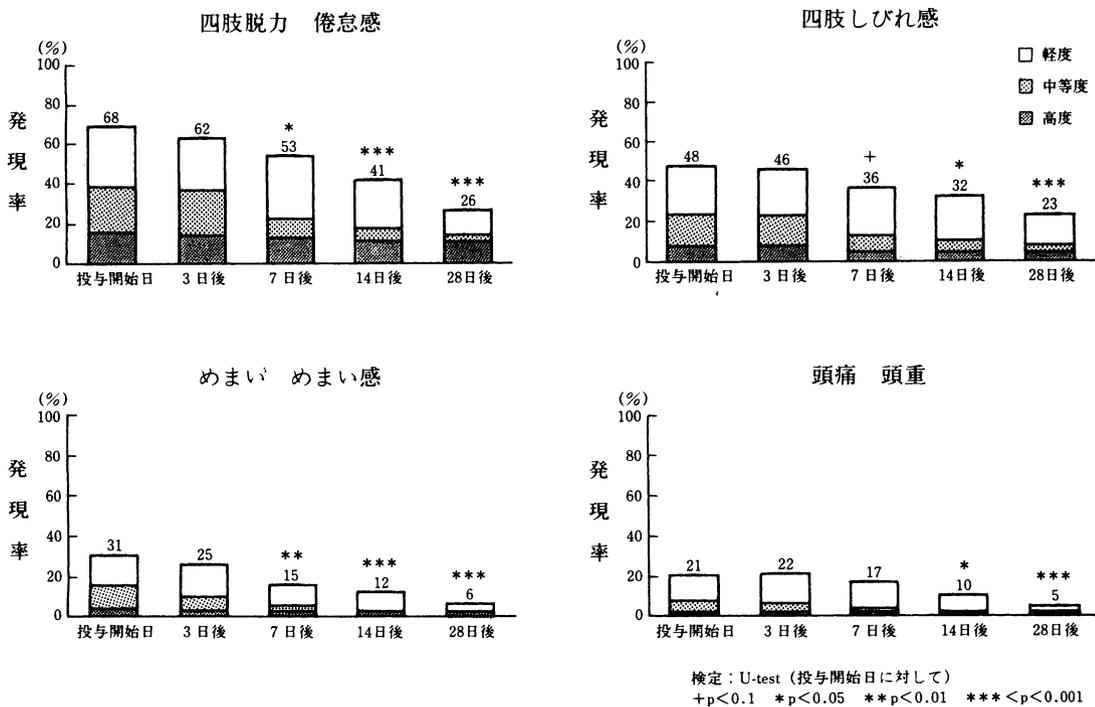
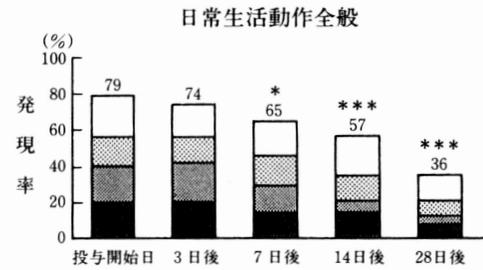
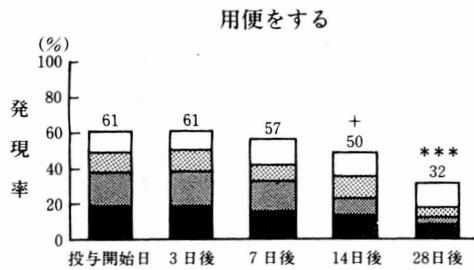
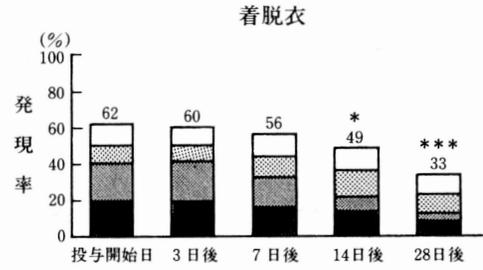
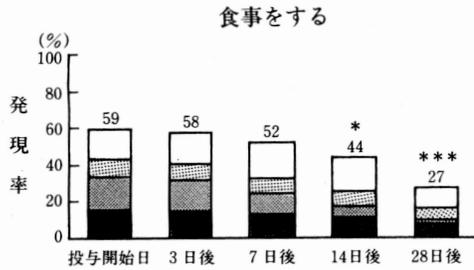
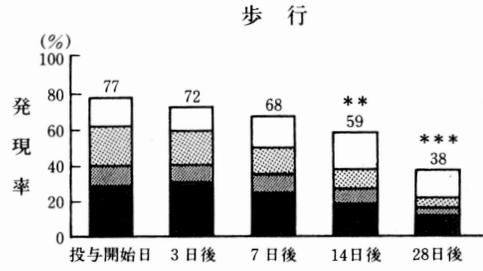
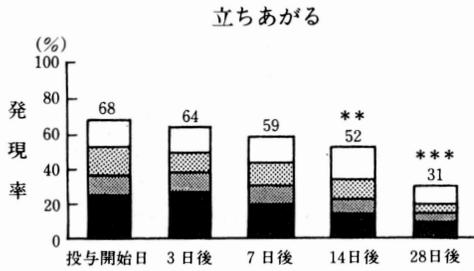
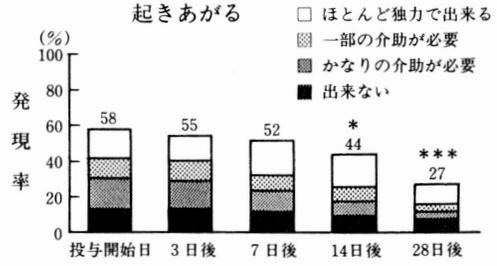
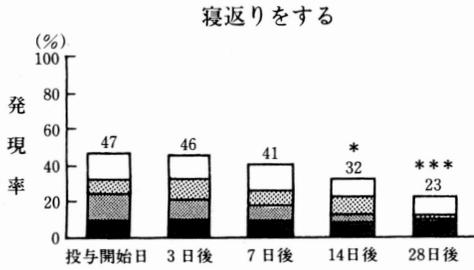


図 2. 自覚症状



検定：U-test (投与開始日に対して)
 +p<0.1 *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

図 3. 日常生活動作 (起座歩行)

表 3. 症状別改善度

	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	計	改善以上(%)	やや改善以上(%)
意識障害	7	11	7	6	2	33	54.5	75.8
運動麻痺	9	30	31	26	6	102	38.2	68.6
自覚症状	4	42	36	21	3	106	43.4	77.4
日常生活動作	9	38	27	26	3	103	45.6	71.8
全般改善度	16	51	31	9	4	111	60.4	88.3

表 4. 背景因子別全般改善度

		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	計	改善以上(%)	やや改善以上(%)	
全体		16	51	31	9	4	111	60.4	88.3	
意識障害	0	12	36	22	6	2	78	61.5	89.7	
	1	1	6	3	1	0	11	63.6	90.9	
	2	0	4	0	0	0	4	100	100	
	3	2	5	3	1	1	12	58.3	83.3	
	10以上	1	0	3	1	1	6	16.7	66.7	
入院時重症度	軽症	11	33	16	1	1	62	71.0	96.8	
	中等症	5	13	13	2	2	35	51.4	88.6	
	重症	0	2	2	4	1	9	22.2	44.4	
脳血管障害 既往	無	13	39	22	8	4	86	60.5	86.0	
	有	3	12	9	1	0	25	60.0	96.0	
C T 異常	無	5	6	4	0	0	15	73.3	100	
	有	11	45	27	9	4	96	58.3	86.5	
	梗塞部位	右	2	10	6	3	1	22	54.5	81.8
		左	4	19	8	3	0	34	67.6	91.2
		両側	5	16	13	3	3	40	52.5	85.0
	皮質枝・ 穿通枝 の区別	皮質枝	2	18	13	3	0	36	55.6	91.7
		穿通枝	9	21	11	6	3	50	60.0	82.0
		皮質枝・穿通枝	0	5	3	0	0	8	62.5	100
		その他	0	1	0	0	1	2	50.0	50.0
	梗塞巣 の大きさ	大	0	1	2	2	1	6	16.7	50.0
		中	2	15	7	1	0	25	68.0	96.0
		小	9	29	18	6	3	65	58.5	86.2
梗塞巣 の数	単発	4	20	9	3	1	37	64.9	89.2	
	多発	7	25	18	6	3	59	54.2	84.7	
発作から 投与開始 までの日数	記載なし	5	5	6	0	0	16	62.5	100	
	0日	5	18	13	3	2	41	56.1	87.8	
	1日	3	7	6	2	2	20	50.0	80.0	
	2日	1	9	5	1	0	16	62.5	93.8	
	3日	0	4	0	1	0	5	80.0	80.0	
	4日以上	2	8	1	2	0	13	76.9	84.6	

検定：U-test * : p<0.05 ** : p<0.01 *** : p<0.001

表 5. 副作用を呈した症例一覧

	症状	程度	処置	転帰	関連	備考
1	出血性梗塞, 頭痛	中等度	カタクロット投与終了後 なので処置なし	回復	あり	
2	出血性梗塞(CT 上)	中等度	チクロピジンの中止	回復	なし	カタクロット14日間投与 し, 終了翌日よりチクロ ピジン投与開始7日目に 出血性梗塞
3	血清トランスアミナーゼ の上昇 (GOT 24→137→57 GPT 22→151→30)	軽度	投与継続	軽快	あり?	投与終了2週間で GOT 27 GPT 25
4	肝機能障害 (GOT 15→56→60 GPT 9→12→23) 腎機能障害 (BUN 12.4→41.4→ 14.5)	軽度	投与中止	回復	不明	

の間に有意の差を認めた。発作から投与開始までの期間では、その期間による差は認められなかったが、多くが1日以内に集中しており層別解析には適していないと考えられる。

6. 副作用

副作用の可能性のある症例は111例中4例(3.6%)であった(表5)。その内訳は出血性梗塞2例、検査値異常2例であった。出血性梗塞例は、1例はカタクロット投与終了後であり、特別な処置なく回復し、もう1例はカタクロット投与終了翌日よりチクロピジンを投与開始し7日目に発症した出血性梗塞で、チクロピジン投与中止により回復している。いずれもカタクロット投与終了後で関連性は否定できないが、その因果関係はきわめて低いものであった。

臨床検査値の異常は2例に出現し、1例は血清トランスアミナーゼ値の上昇で投与継続にて軽快、もう1例は血清トランスアミナーゼ値とBUN値の上昇(41.4)を認め、投与中止にて回復している。両者とも因果関係は不明と結論された。

考 察

カタクロットはTXA₂合成酵素阻害剤である

が、本剤の脳梗塞に対する作用機序は十分に解明されていない。PGH₂からTXA₂への変換が阻害されendoperoxideのPGH₂が蓄積し、その結果PGI₂の産生が高まることが報告されている^{2,5)}。脳血管が閉塞を起こすとその末梢では血流が停滞し、sluggingを起こすことが知られている。このsluggingは側副血行路よりの脳灌流を障害することは容易に想像される。したがって産生されたPGI₂は、虚血周辺の血管を拡張させ側副血行路を改善するばかりではなく、その血小板凝集抑制作用によりsluggingを抑制し微小循環レベルでの循環改善を期待できる。このような想定される作用機序からは、早期の投与開始がより有効であることが予想されるが、今回の結果では明らかな差は認められなかった。先の二重盲検試験でもこの点は検討されておらず、今後の課題と考える。脳血栓症急性期に対してのカタクロットの効果についてはすでにプラセボを対照とした多施設二重盲検試験が実施され、本剤の有効性、特に運動麻痺に対する効果が確認されている³⁾。今回の我々の結果も二重盲検試験の成績と非常に近いものであった。本剤の特長は、運動障害の改善作用であるが、今回の結果では運動麻痺の改善は二重盲検試

験の成績より若干低い成績であったが、その効果の一つである日常生活動作全般でみると投与開始7日目より有意な改善がみられる。このことは本剤が早期離床、早朝リハビリを可能としていることは明らかである。

脳血栓症急性期の症例は自然経過として軽快治癒が得られることが多々あるが、今回のようなオープントライアルでは薬剤の効果と自然経過との鑑別は困難である。しかし先の二重盲検試験ではプラセボに対し明らかに有意の効果を認めているので、その効果については疑いの余地はなく、今回の結果により効果が一定して得られることが確認されたと考える。

安全性についても心配された出血の合併症は投与期間中は1例もなく、安全性についても心配のない薬剤であることが証明された。

文 献

- 1) Fischer, M., Weiner, B., Ockene, I.S. *et al.* : Selective thromboxane inhibition : A new approach to antiplatelet therapy. *Stroke*, **15** : 813-816, 1984.
- 2) 内藤 惇, 平工誠治, 久我哲郎 : OKY-046およびOKY-1581の thromboxane 合成酵素阻害作用と治療薬としての可能性. *応用薬理*, **27** : 267-287, 1984.
- 3) 大友英一, 沓沢尚之, 小暮久也 ほか : 脳血栓症急性期における OKY-046の臨床的有用性. *臨床医薬*, **7** : 353-388, 1991.
- 4) 佐野圭司, 半田 肇, 鈴木重晴 ほか : 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 合成酵素阻害剤 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*, **138** : 455-469, 1986.
- 5) 鈴木重晴, 高橋敏夫, 岩淵 隆 : トロンボキサン合成酵素阻害剤 OKY-046注射剤のプロスタノイド産生に対する臨床効果. *Geriat, Med.*, **26** : 1921-1928, 1988.