

脳動脈攣縮の実験的研究*

京都大学医学部脳神経外科学教室 (指導: 半田 肇教授)

松 田 昌 之

〔原稿受付: 昭和47年8月26日〕

Experimental Cerebral Vasospasm

by

MASAYUKI MATSUDA

Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School
(Director: Prof. Dr. HAJIME HANDA)

This experiment was performed to study the effect of spasm of the basilar artery on physiological parameters and that of systemic arterial blood pressure and blood gas changes on spasm. The effect of a few drugs on spasm and the involvement of sympathetic nerve in its development were also studied.

Thirty-seven adult cats of either sex were used. Animals were anesthetized with intraperitoneal sodium pentobarbital, 35 mg/kg body weight, and placed in the stereotaxic apparatus. A tracheostomy was performed, and a thermister was attached to the outer end of the tracheal cannula for recording respiration. The experiment was done under spontaneous respiration except for a few cases in which 7% CO₂ in air or 100% O₂ was given with artificial respiration. A polyethylene catheter was threaded into the abdominal aorta through the femoral artery for continuous monitoring of systemic arterial blood pressure with a strain gauge and polygraph, for withdrawal of blood samples for measurement of PaCO₂ and PaO₂, and for obtaining fresh blood to apply to the basilar artery. Another catheter was placed in the femoral vein for fluid and drug administration. Electroencephalogram was recorded with the leads fixed in the skull. Electrocardiogram was also recorded on the same polygraph.

Trachea and esophagus were severed and orally retracted. The muscles attached to the clivus were freed, and the clivus was removed from the foramen magnum up to the level of the mid pons with the use of a dental drill and rongeur. Dura and arachnoid membrane were excised under the operating microscope. The exposed basilar artery was continuously irrigated with the warm saline. Photographs were made with a camera attached to the operating microscope. The photographs were projected on the screen, and the diameter of the blood column was measured at a fixed point. The results were expressed as per cent of the control diameter immediately prior to application of the blood. Hypertension was induced by intravenous administration of metaraminol bitartrate, and hypotension by intravenous administra-

* 本研究費の一部は昭和45, 46年度文部省科学研究費助成金によった。

tion of trimethaphan camphorsulfonate or withdrawal of the blood from the catheter placed in the femoral artery. Noradrenaline of the wall of the basilar artery was detected according to Falck's fluorescence method modified by Fujiwara et al.

Heparinized fresh arterial blood was applied to the basilar artery for 5 minutes for inducing the vasospasm. Spasm was most marked just after the blood was washed away (Fig. 1). The diameter of the vessel was reduced to $70.5 \pm 13.2\%$ of the control diameter (Table 1). There existed a wide range of varieties in the degree of the spasm from animal to animal, but in the same animal, there was no statistically significant difference between the first experiment and the following ones (Table 2). Duration of the spasm varied from less than 5 minutes to more than 45 minutes. It was no longer than 15 minutes in two thirds of the experiments. Electroencephalogram, mean arterial blood pressure, electrocardiogram, respiratory rate and blood gas were not remarkably affected by the spasm of the basilar artery (Table 1 & Fig. 2.). Only when bilateral carotid arteries had been previously ligated in the neck, the spasm of the basilar artery brought about electroencephalographical abnormalities indicating cerebral ischemia (Fig. 3). Under induced hypertension (179.5 ± 30.0 mmHg) and hypotension (65.4 ± 23.2 mmHg), the basilar artery contracted to $68.2 \pm 18.7\%$ and $56.4 \pm 12.7\%$ of the original diameter respectively, in contrast to $70.5 \pm 13.2\%$ in the control group (142.5 ± 30.3 mmHg). The difference reached the level of statistical significance in the hypotensive group (Table 3). The degree of the spasm was not affected by the changes of PaCO_2 ranging from 14.2 mmHg to 61.5 mmHg, and of PaO_2 ranging from 59.5 mmHg to 480 mmHg (Fig. 4).

Vasoconstriction occurred by topical application of noradrenaline, but to a lesser degree than that observed after application of the blood. The spasm caused by topical application of serotonin creatinine sulfate was very similar to that induced by the blood (Fig. 5).

Topical application of papaverine hydrochloride, dibenzepin or phenoxybenzamine hydrochloride in concentration of 1mg/ml saline solution resulted in not only immediate relaxation of the spasm but also further vasodilatation beyond the control caliber. The basilar artery treated with papaverine hydrochloride or phenoxybenzamine hydrochloride did not become spastic and remained dilated by subsequent application of either blood or serotonin creatinine sulfate (Figs. 6 & 8). On the other hand, dibenzepin had no such an effect. Spasm developed by blood application even immediately after treatment with dibenzepin (Fig. 7). Intra-arterial injection of papaverine hydrochloride (1 mg/kg) or phenoxybenzamine hydrochloride (1 mg/kg) via the left subclavian artery failed to relax and prevent the spasm (Figs. 6 & 9).

Phenoxybenzamine hydrochloride contains propylene glycol and ethyl alcohol as solvents whose concentration were unknown. Topical application of mixture of propylene glycol, ethyl alcohol and saline in 10, 10 and 80 vol% respectively had a beneficial effect in relaxing the spasm and dilating the artery above the control diameter, but when the mixture was washed out, the dilated artery immediately began to return to the original diameter, and besides this solution could not prevent production of the spasm by subsequent blood application (Fig. 10). Therefore,

relaxing the spastic artery, keeping it dilated and preventing it from being rendered spastic are considered the very effect of phenoxybenzamine hydrochloride itself.

Bilateral resection of the superior cervical sympathetic ganglion resulted in depletion of noradrenaline from the wall of the basilar artery (Fig. 11), but did not modify the ease of induction of the spasm by the blood (Fig. 12). Noradrenaline was not depleted from the arterial wall when the spasm was induced repeatedly up to 4 times (Fig. 13). On the other hand, noradrenaline disappeared from the wall of the basilar artery which had been markedly dilated by topical application of papaverine hydrochloride, phenoxybenzamine hydrochloride or dibenzepin. It is considered not due to the effect of these drugs proper, but due to mechanical factor, namely marked vasodilatation. From the facts mentioned above, it is concluded that noradrenaline in the periarterial nerve plexus has nothing to do with induction of spasm. Therefore, it is quite unlikely that sympathetic nerve works as a major factor in development of the cerebral vasospasm.

緒 言

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血の際しばしば発生する脳動脈攣縮の病因に関しては、従来より、機械的因子、血液成分中のなんらかの血管収縮因子、血管運動神経性因子などがあげられている^{3,6,7,14-18,26,38-40,62,66,75}が、いまだなお不明の点が多い。脳動脈攣縮それ自身は出血を抑制し、更に再出血に対する一種の防護作用である^{18,58,77}とも言われているが、一方ではその動脈領域の脳虚血ないしは脳硬塞をひきおこし、臨床患者の機能及び生命の予後に重大な影響を及ぼすことは周知の事実であり、その病態や治療について多くの臨床的、実験的研究が報告されている^{2,5,8,11-13,18,21,22,26,32,46-51,59,63,65,68,71,73-75,78-83,85}。

実験的に脳動脈攣縮を作成するには、脳底動脈又は脳表面の細動脈を露出し、直接血液や血管収縮物質を作用させ、これを顕微鏡下で観察する方法^{14-16,38-40}と、くも膜下腔に針又は細い管を刺入しこれより血液を注入する^{16,17,46,47,80,82}か、又は脳底部の動脈を穿刺してくも膜下腔に出血をおこさせ⁷²、脳血管撮影を行って血管像を観察する方法などがある。本実験では猫の脳底動脈を露出し、これに新鮮自家血を接触させて作成した実験的脳底動脈攣縮の個体の生理的諸パラメーターへの影響、逆にこれらの生理的パラメーターを変えた場合の動脈攣縮に対する影響を観察し、更に2,3

の薬剤の脳動脈攣縮に対する効果、及び頸部交感神経の関与についての検討を行った。

実験動物及び実験方法

体重 2.5~4.8kg の雑種雌雄成猫37匹を用いた。麻酔は sodium pentobarbital*¹⁾ 35mg/kg の腹腔内投与により行い、必要に応じて追加した。麻酔した猫は定位固定装置*²⁾ に固定し、大腿動脈から腹部大動脈まで挿入した polyethylene 管を標準型圧力 transducer*³⁾ に連結し動脈血圧を記録した。また気管切開、気管内挿管を行い、気管 cannula 外側端に thermister 式呼吸 pickup*⁴⁾ を取り付け呼吸を記録した。原則として実験は自発呼吸下で行った。脳波は左右の前頭部及び後頭部の頭蓋骨に固定した電極より誘導し、心電図は第1又は第2誘導で記録した。これらのパラメーターはいずれも脳波計*⁵⁾ に連続記録を行った。更に必要に応じて大腿動脈より動脈血を採取して血液ガス分析*⁶⁾ を行った。補液のため大腿静脈に cannulation を行った。

脳動脈攣縮作成には露出した脳底動脈を用いた。即ち、麻酔した猫を背位に固定し、頸部正中切開後、気管、食道を切断し、次いで斜台前面に付着する筋肉をはく離し、斜台を dental drill 及び rongeur を用いて除去、硬膜を露出した。

これより手術用実体顕微鏡*⁷⁾ を用いて硬膜を切開

*1) : Nembutal[®], Abbott Laboratories *2) : 東大脳研型定位固定装置

*3) : MPU-0.5, 日本光電工業株式会社 *4) : MTR-1T, 日本光電工業株式会社

*5) : 日本光電工業株式会社 *6) : pH/GAS Analyzer, Instrumentation Laboratory INC.

*7) : Olympus MTX-I

し、脳底動脈周囲のくも膜をはく離した。15~30分間、35~37°Cに保温した生理食塩水で洗浄しながらくも膜はく離の際に機械的刺戟で生じた攣縮の回復を待った。脳底動脈径に変化がないのを確かめてから、heparin 加新鮮自家動脈血を接触させ、5分後にこの血液を生理食塩水で洗浄し、直ちに写真撮影を行った。その後は経時的に写真撮影を行い、手術野には写真撮影の時以外は常に生理食塩水を満たし、血液の混入、乾燥を防いだ。脳底動脈の攣縮は投影法により一定部位の動脈内径(血液柱の幅)を測定し、血液接触直前を対照(100%)とし百分率であらわした。同一動物でくり返し攣縮をおこさせる場合には常に15~30分の間隔をおいた。

全身血圧の脳血管攣縮に対する影響を検討するために、metaraminol bitartrate^{*8)}の点滴静注で高血圧状態を、trimethaphan camphorsulfonate^{*9)}の点滴静注又はしゃ血により低血圧状態を得た。

血液ガスの影響をみるためには、succinylcholine hydrochloride^{*10)}で筋弛緩を行い、人工呼吸下で7% CO₂ in air あるいは100% O₂の吸入を行った。

交感神経性因子の関与をみるため、両側上頸神経節切除後1週間以上経過した猫で攣縮作成実験を行った。上頸神経節を切除する際には、露出した神経節に電気刺戟を行い瞳孔散大を確認した。

脳動脈攣縮に対する papaverine hydrochloride^{*11)}、phenoxybenzamine hydrochloride^{*12)}、dibenzepin^{*13)}などの薬物の効果を検討するために、局所投与及び動脈内投与を行った。局所投与の場合には、脳底動脈周囲を満たしている生理食塩水を吸引し、それぞれの薬剤の生理食塩水希釈液を脳底動脈全体から注射に接するように十分な量を投与した。動脈内投与は上腕動脈に挿入した polyethylene 管から行った。即ち、左上腕動脈から逆行性に polyethylene 管を挿入し、その先端が左鎖骨下動脈内で左椎骨動脈の起始部に位置するように固定し、catheter の挿入部位から左椎骨動脈までの間の動脈分枝をすべて結紮した。左椎骨動脈分枝部のすぐ遠方で鎖骨下動脈に挿入した catheter のまわりを十分結紮し上腕への血流を

も遮断した。次いでこの catheter から、投与する薬剤の量と同量の patent blue^{*14)}を同じ速度で注入し、この色素が脳底動脈を十分灌流することをあらかじめ確認した。

これらの薬剤の攣縮解除効果を見る場合には、まず血液接触により攣縮を作成し、写真撮影を行った後、局所投与についてはこれらの薬剤による洗浄を続け、また動脈内投与については上腕動脈の catheter から薬剤を注入し、あらかじめ同一動物で記録しておいた対照との比較を行った。

攣縮発生に対する予防効果をみるためには、各薬剤を脳底動脈に5~10分間接触させておき、一旦これを生理食塩水で洗浄した後、新鮮自家動脈血を5分間接触させて血管径の変化を同一動物における対照と比較した。また、攣縮作成前に薬剤を上腕動脈 catheter より注入し、同一動物における非注入対照と比較することにより動脈内投与の攣縮予防効果をみた。papaverine hydrochloride、phenoxybenzamine hydrochloride、dibenzepin はそれぞれ別個の動物で使用した。また、同一動物での薬剤投与回数は2~3回までとし、次の投与と実験を行う前に十分な時間をおくようにつとめた。

一部の動物で noradrenaline^{*15)}及び serotonin creatinine sulfate^{*16)}の生理食塩水希釈液の局所投与と実験を行った。

脳底動脈壁の noradrenaline 検出は蛍光組織化学的検出法^{19,27)}により行った。即ち、sodium pentobarbital の大量投与又はしゃ血により動物を殺した後、直ちに脳底動脈を脳幹に付着したまま取出し、液体窒素で冷却した isopentane 中で凍結する。次いで-35°Cで5~7日間凍結乾燥を行った後、paraformaldehyde を入れた容器の中に80°Cで1時間放置し、標本を formaldehyde gas に曝露する。その後65°Cで30~60分かけて真空下で paraffin 包埋を行い、10 μ の切片を作成し、無蛍光スライドガラス上で xylene と entellan の等量混合液で封入し、蛍光顕微鏡^{*17)}で観察及び写真撮影を行った。

*8) : Araminol[®], 日本メルク万有株式会社 *9) : Arfonad[®], Hoffman-La Roche Ltd.

*10) : Relaxin[®], 杏林薬品株式会社 *11) : 日局塩酸パバベリン注, 大日本製薬株式会社

*12) : Dibenyline[®], Smith Kline & French Laboratories Ltd. *13) : Noveril[®], A. Wander

*14) : 武田薬品工業株式会社 *15) : ノルアドレナリン, 三共株式会社

*16) : 半井化学薬品株式会社 *17) : Carl-Zeiss, 光源 : Osram HBO 200 high pressure mercury lamp, 一次フィルター : Schott BG 12, 二次フィルター : Zeiss 50

実験成績

新鮮自家動脈血による脳底動脈攣縮

新鮮自家動脈血による攣縮実験を39回行った。攣縮は血液洗浄直後にもっとも強く、その後は時間の経過と共に軽減した。攣縮後の血管径は血液接触前のそれを100%とすると、平均70.5% (SD±13.2) (即ち29.5%の直径減少) であったが、個々に関しては94%から41%と大きな個体差がみられた (Fig. 1, Table 1)。

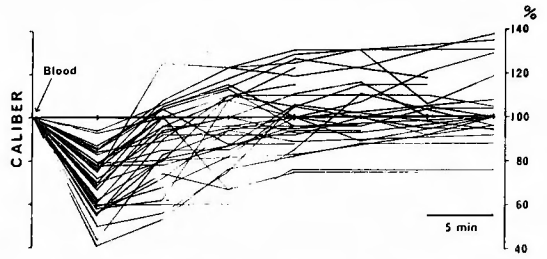


Fig. 1. Sequential changes of caliber of the basilar artery following blood application.

Table 1. Effect of spasm of the basilar artery on blood pressure, pulse rate and respiratory rate.

	N	Control		Spasm		P
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
Caliber %	39	100	—	70.5	±13.2	<0.01
Blood pressure mmHg	39	143.8	±29.5	142.5	±30.3	—
Pulse rate /min	39	214.1	±20.0	212.3	±24.8	—
Respiratory rate /min	34	34.6	±12.3	33.1	±13.7	—

同一動物で2回以上くり返して実験を行った場合、1回目は平均70.8% (SD±10.9)、2回目以後は平均67.3% (SD±14.2) で両者間に有意の差はみられなかった (Table 2)。

Table 2. Comparison between the first spasm (I) and the second one (II) in the same animal.

	N	Spasm		P
		I	II	
Caliber %	14	70.8	67.3	—
SD		±10.9	±14.2	

攣縮の持続時間に関しては、血液洗浄後5分以内に回復してしまうものから45分以上持続するものまでまちまちであった。39回の実験中13回は5分以内にほぼ元の直径に戻り、全体の2/3に当たる25回の実験では15分以内に攣縮は回復した。同一動物でくり返し攣縮実験を行い、その後の経過を観察した10匹の猫においては、攣縮の強さには1回目及び2回目以後との間にはあまり差がないにもかかわらず、2回目以後の攣縮持続時間が延長したものが5匹 (50%) であった。

一旦攣縮が回復した後、再度血液に接することなく再び攣縮が出現する例が一部にみられたが、ここでは血液洗浄直後の早期攣縮のみを検討の対象とした。一方、攣縮発生前の血管径にまで回復した後、むしろそれ以上に拡張する例もみられた。なお、同一動物でくり返し実験を行った場合、2回目以後は各々血液接触直前の血管径を対照として攣縮の強さを判定した。

脳底動脈攣縮の各種生理的パラメーターに及ぼす影響

この方法による脳底動脈攣縮は、平均血圧、脈拍数、呼吸数、脳波、心電図、血液ガスにはほとんど変化を与えなかった (Table 1, Fig. 2)。

前もって両側頸動脈を結紮しておいた場合のみ、5匹中4匹において血液接触1~3分後より脳波上振幅の低下、紡錘波の出現など脳虚血の発生を思わせる異常所見がみられた (Fig. 3) これら脳波上の異常所見は4匹中2匹では脳底脈攣縮の軽快と共に消失したが、他の2匹では攣縮が回復しはじめる以前に既に脳波所見の回復傾向がみられた。

全身血圧及び血液ガスの影響

全身血圧の変化が攣縮の強さに影響するか否かを検討した。対照群の平均血圧 142.5 mmHg (SD±30.3)、

C-140

CONTROL

SPASM

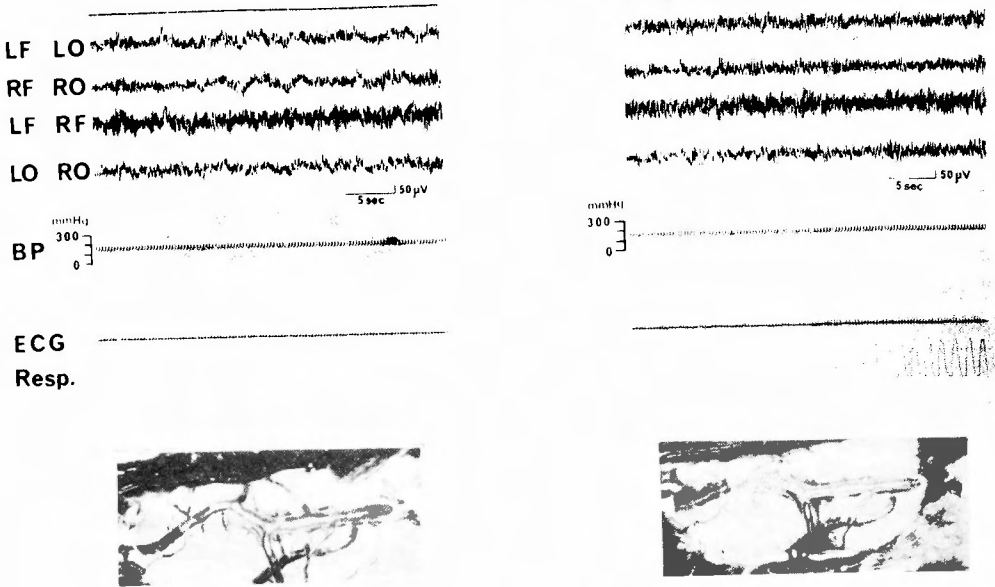


Fig. 2. Recordings of EEG, blood pressure, ECG and respiration.

LF · left frontal, LO : left occipital,
RF : right frontal, RO : right occipital

攣縮後の血管径70.5% (SD 13.2) に対し、高血圧群はそれぞれ、179.5mmHg (SD±30.0), 68.2% (SD 18.7), 低血圧群は 65.4mmHg (SD 23.2), 56.4% (SD ±12.7) であった。高血圧群、低血圧群共に平均血圧は対照群に比し有意に上昇及び低下しているが、攣縮の強さは低血圧群においてのみ有意に増強された (Table 3)。しかし、攣縮の回復経過についてはこれら3群の間で大差はなかった。

血液ガスの影響をみるため7% CO₂ in airあるいは100% O₂の吸入を行い、PaCO₂を14.2~61.5 mmHg, PaO₂を59.2~480 mmHgの範囲で変化させた

が、攣縮の強さに差はみられなかった (Fig. 4)。

☆ noradrenaline, serotonin creatinine sulfate による脳底動脈攣縮

noradrenaline の 10 γ /ml, 100 γ /ml の溶液では、脳底動脈径は対照のそれぞれ77%、79%となり、一方1,000 γ /ml の溶液では逆に136%と拡張を示した。実験回数が少いため統計的処理は出来ないが、一般に新鮮自家血による攣縮に比べて攣縮の程度は軽度であった。

serotonin creatinine sulfate 1 γ /ml, 10 γ /ml, 100 γ /ml の3種類の溶液について脳底動脈攣縮の程

Table 3. Effect of the blood pressure changes on the spasm.

	N	Mean arterial blood pressure			Caliber at spasm		
		\bar{X} mmHg	SD	P	\bar{X} %	SD	P
Control	39	142.5	± 30.3	—	70.5	±13.2	—
Induced hypertension	10	179.5	±30.0	> 0.01	68.2	±18.7	—
Induced hypotension	9	65.4	23.2	< 0.01	56.4	±12.7	< 0.01

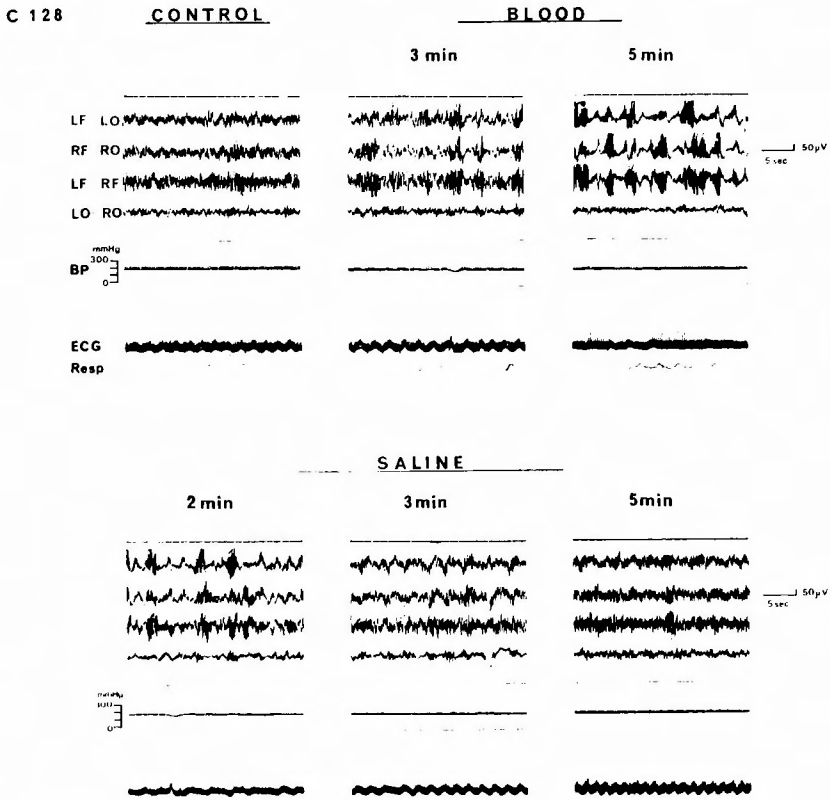


Fig. 3. Recordings of EEG, blood pressure, ECG and respiration in the cat with bilateral carotid arteries ligated.

度を調べたが、87%から52%（平均70%）であった（Fig. 5）。これも実験回数が少ないため統計的処理は出来ないが、一応血液接触による攣縮と同程度のもがみられた。

papaverine hydrochloride 及び phenoxybenzamine hydrochloride の局所投与後には noradrenaline, serotonin creatinine sulfate を接触させても血管径には変化は生じなかった。

☆ papaverine hydrochloride, dibenzepin, phenoxybenzamine hydrochloride の影響

papaverine hydrochloride: 脳底動脈に papaverine hydrochloride 1mg/ml の溶液を接触させると2~3分間のうちに著明な血管拡張がみられた。この状態で血液を接触させても脳底動脈は拡張したままにとどまり、攣縮は全く発生しなかった。また、あらかじめ血液により攣縮を生じている脳底動脈に papaverine hydrochloride 1mg/ml 溶液を接触させた場合には、動脈径は1分後には既に攣縮前の太さに戻

り、その後むしろ著明な拡張をきたした。このような動脈拡張は papaverine hydrochloride 溶液を洗浄した後30分以上経過してもなお持続し、この時点で血液を接触させても攣縮はおこらなかった（Fig. 6）。これらの事実は脳底動脈攣縮に対し、papaverine hydrochloride の局所投与が攣縮の解除及び発生防止に効果があることを示すものである。更に、papaverine hydrochloride 1mg/ml 溶液は serotonin creatinine sulfate 10r/ml 溶液に対しても同様攣縮の発生を防止し得た。

papaverine hydrochloride を 1mg/ml 溶液として 1mg/kg を動脈内に投与した場合には、攣縮の解除及び発生防止の効果は確認し得なかった（Fig. 6）。

動脈内投与の場合には前もって patent blue の注入により薬剤が脳底動脈を灌流することを確認してあるとはいえ、局所血管壁に作用した薬剤の量や接触時間は不明で、行った実験の投与量も 1mg/kg のみのため、この成績から papaverine hydrochloride の動

C-145

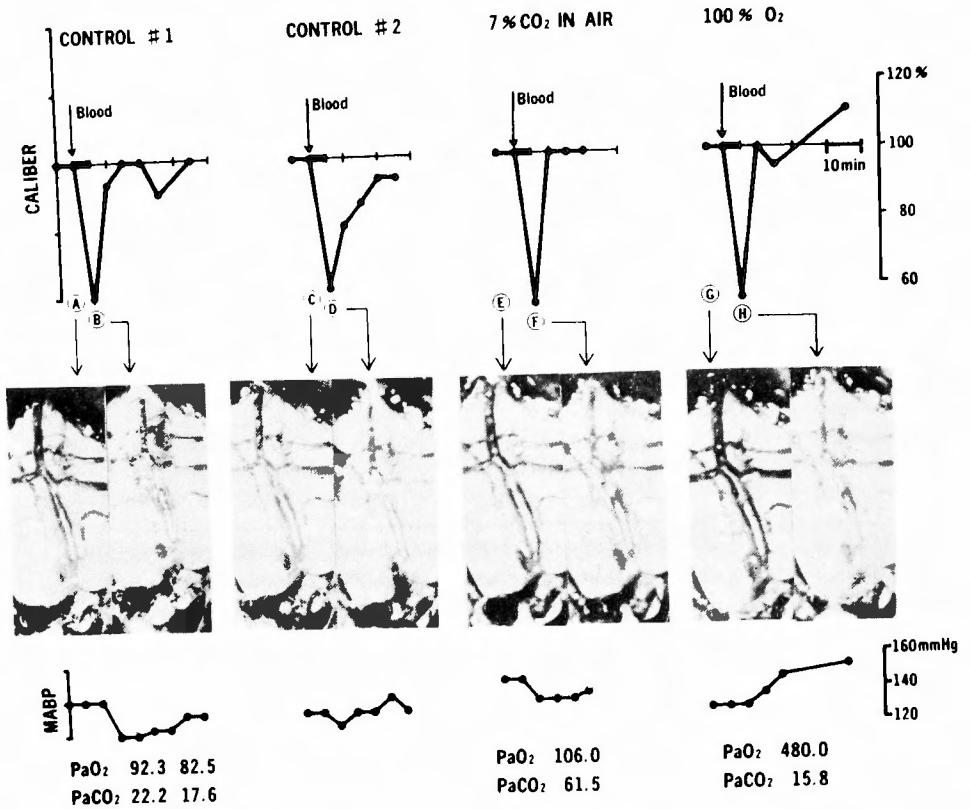


Fig. 4. Effect of the blood gas changes on the spasm.

脈内投与が無効とは即断できない。

この溶液の全身血圧に対する影響は、局所投与の場合には一時的に 30~40 mmHg 上昇し、動脈内投与では 30 mmHg 前後低下する傾向がみられたが、いずれも数分以内に対照値に復した。

dibenzepin : 1 mg/ml 溶液で脳底動脈を洗浄すると、著明な血管拡張をきたし、あらかじめ血液により攣縮を生じている脳底動脈をこの溶液で洗浄すると、攣縮は対照におけるより速やかに消失するばかりでなく、血管径は正常時より拡張した。しかし、dibenzepin により一旦攣縮から回復した後直ちに、あるいは 5~20 分後に再度血液を接触させると、脳底動脈は対照と同様の攣縮を再びおこした (Fig. 7)。

一方、dibenzepin 溶液による洗浄をやめて生理食塩水で洗浄すると、拡張していた動脈は 10~30 分で攣縮前の太さに戻った。

動脈内投与の効果は調べなかった。

以上から dibenzepin の局所投与は脳底動脈攣縮

を解除し、更に著明な血管拡張をもたらすが、その作用は一過性でこの薬剤が動脈壁に接触している間に限りみられ、攣縮の発生防止には全く効果がなかった。

この薬剤の局所投与により一時的に呼吸抑制がみられることがあったが、全身血圧には有意の変化はきたさなかった。

phenoxybenzamine hydrochloride : 脳底動脈に攣縮を作成後、phenoxybenzamine hydrochloride 1 mg/ml 溶液で洗浄すると、攣縮は急速に解除され 2~3 分後には攣縮前の血管径に戻り、その後も拡張をつづけ攣縮前に比べ 186% にも達する例があった。この血管拡張は生理食塩水による洗浄に変えても消失せず 60 分以上持続した。また、この時期に再び新鮮自家血を接触させても攣縮は発生しなかった。更に、この動脈拡張の状態では serotonin creatinine sulfate 100 r/ml 溶液を接触させても攣縮を生ずることはなかった (Fig. 8)。

動脈内投与の場合には、phenoxybenzamine

C-149

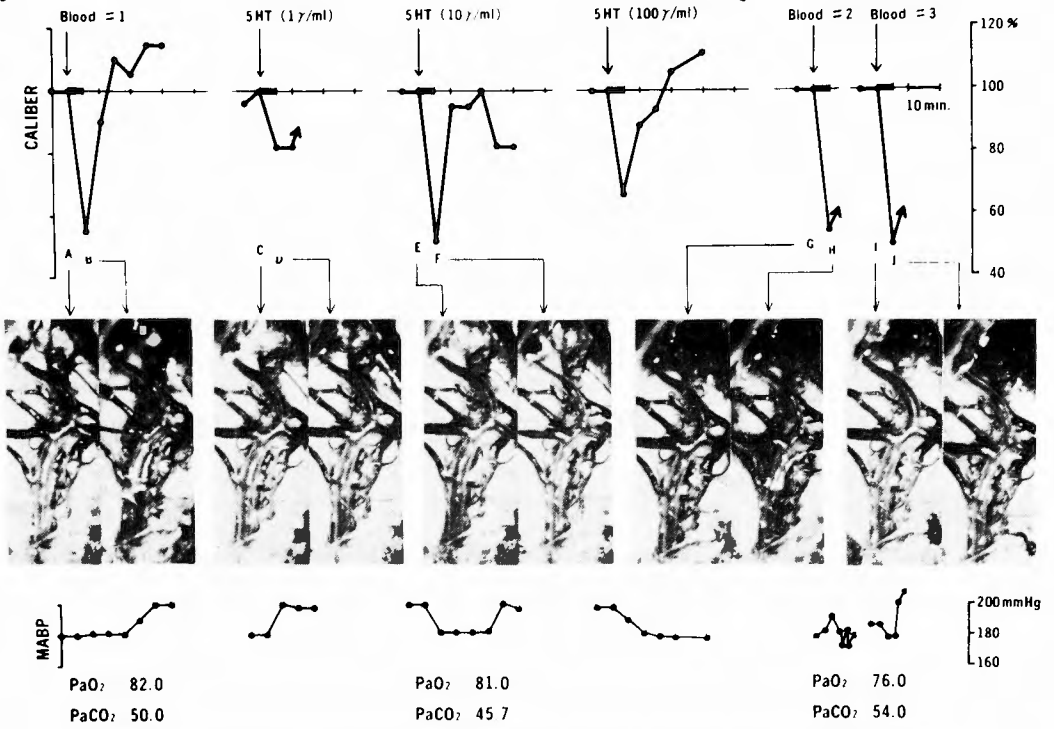


Fig. 5. Topical application of serotonin (5HT) on the basilar artery.

C-149

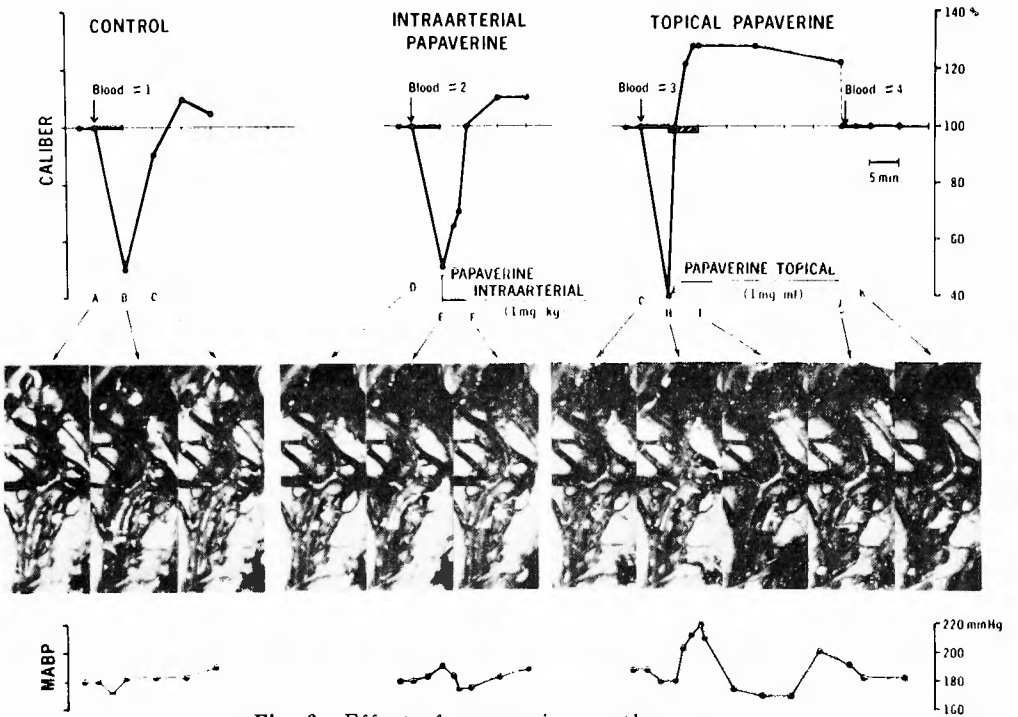


Fig. 6. Effect of papaverine on the spasm.

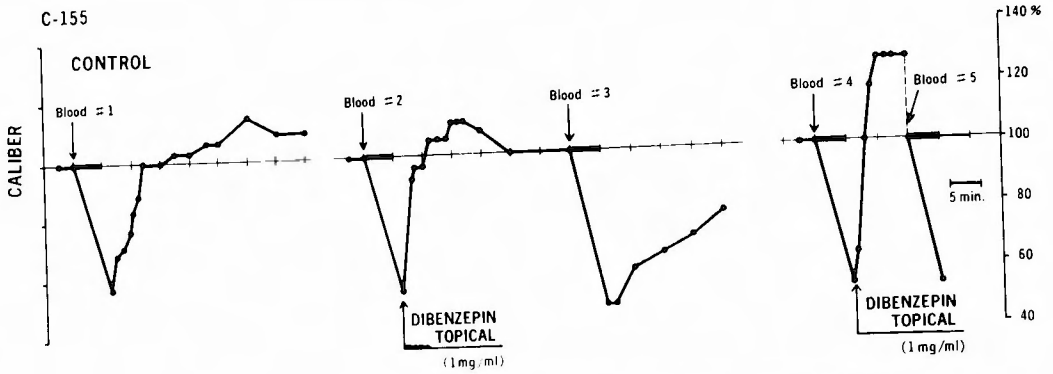


Fig. 7. Effect of topical application of dibenzepin on the spasm.

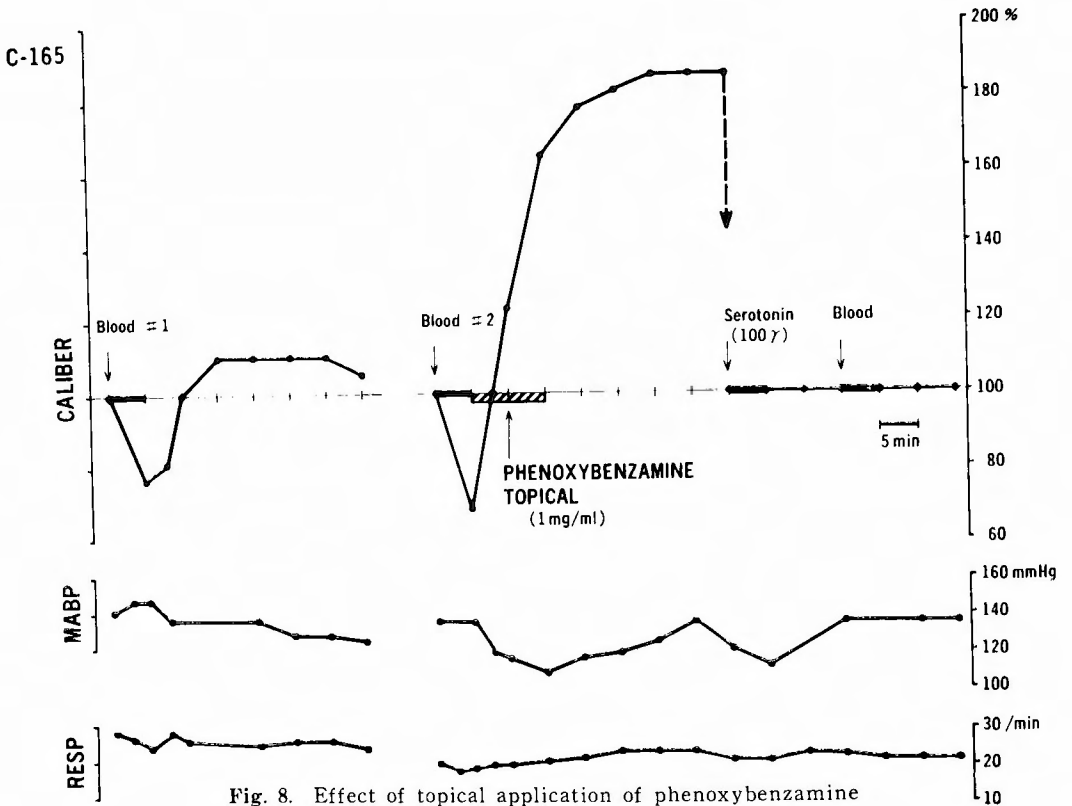


Fig. 8. Effect of topical application of phenoxybenzamine on the spasm.

hydrochloride 1mg/kg を 0.4mg/ml 生理食塩水希釈液として1~2分間で注入したか、脳底動脈攣縮の解除及び発生防止の効果は得られなかった (Fig. 9). しかし、papaverine hydrochloride の動脈内投与の時と同様に局所に達した phenoxybenzamine

hydrochloride の量などが不明であり、試した濃度も 1mg/kg のみであったので、このことだけでこの薬剤の動脈内投与の効果を否定することは出来ない。

phenoxybenzamine hydrochloride はその溶媒として propylene glycol 及び ethyl alcohol を含

C-167

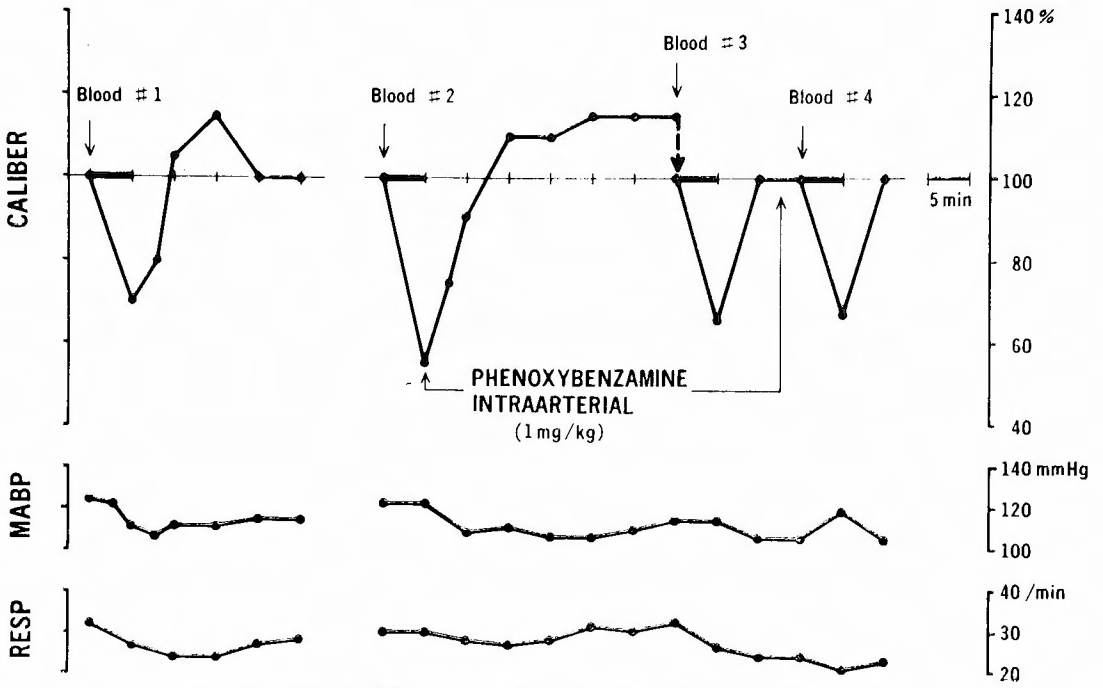


Fig. 9. Effect of intra-arterial injection of phenoxybenzamine on the spasm.

C-168

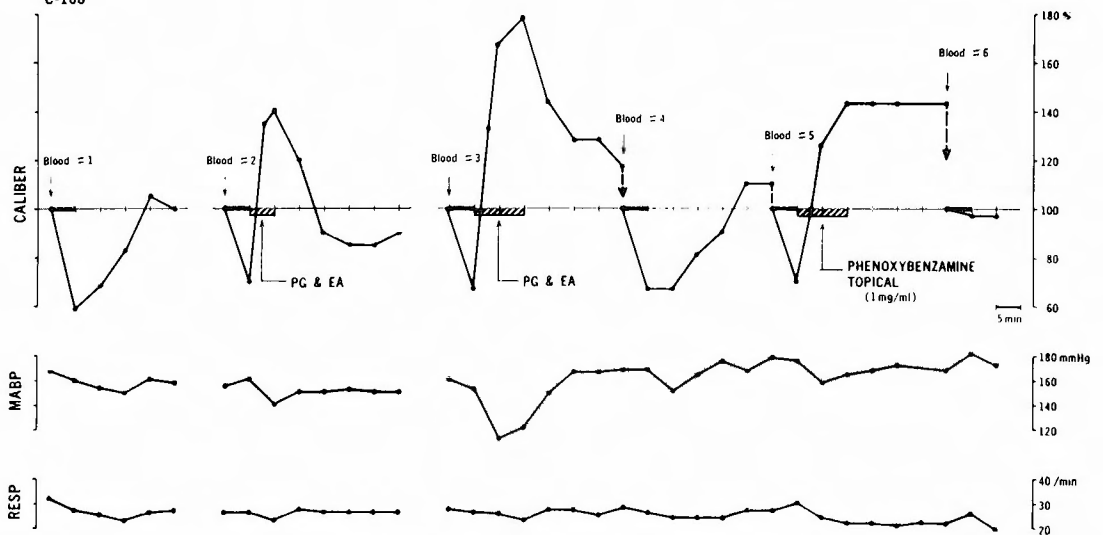


Fig. 10. Effect of topical application of mixture of propylene glycol (PG) and ethyl alcohol (EA) on the spasm.

有する。これらの濃度は不明であるが, phenoxybenzamine hydrochloride の作用が純粋に α -adrenergic blocking agent としてのものか否か, これらの溶媒の作用も関係しているかどうかを調べるため, 一応 propylene glycol, ethyl alcohol 及び生理食塩水のそれぞれ 10, 10, 80 vol % の混合溶液を作成した。この溶液で攣縮をおこした脳底動脈を洗浄すると, phenoxybenzamine hydrochloride 同様

攣縮を解除し更に血管拡張をもたらしたが, 洗浄液を生理食塩水に変えると10~20分間の間に血管径の縮少が生じ, 中には攣縮状態にまで逆もどりする例もみられた。また, この溶液での前処置は血液による攣縮の発生を防止し得なかった (Fig. 10)。

以上の事実より, phenoxybenzamine hydrochloride でみられた効果のうち攣縮解除はその溶媒である propylene glycol と ethyl alcohol の混合液

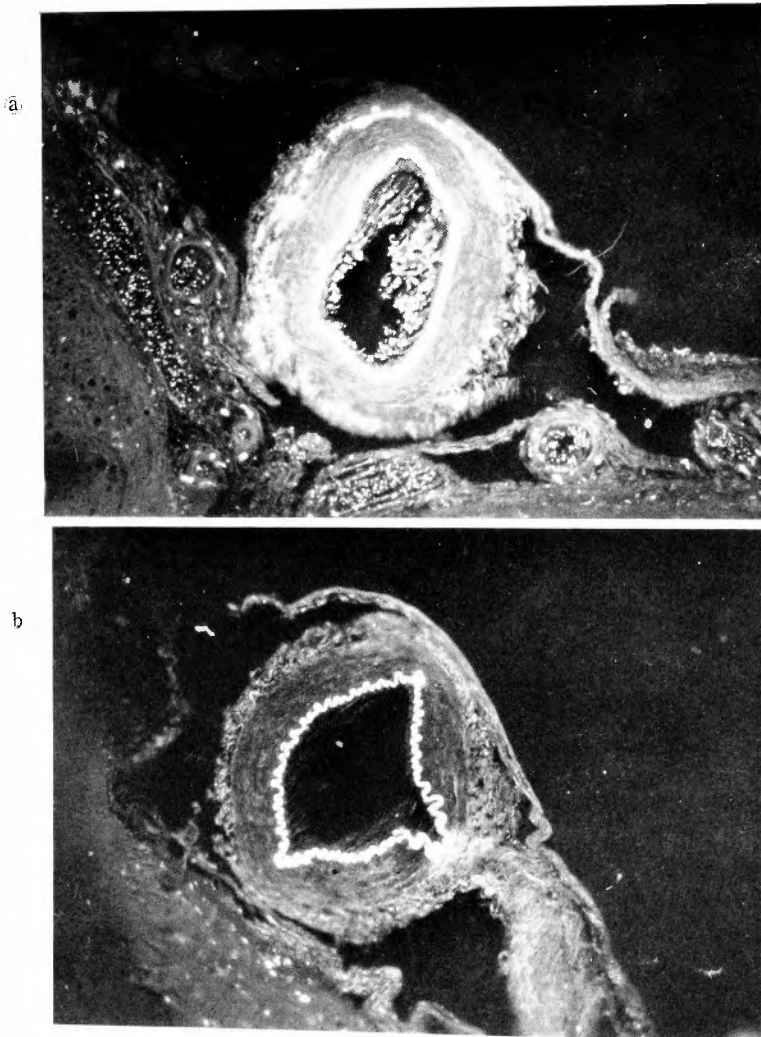


Fig. 11 a. Fluorescence micrograph of the basilar artery (control). Specific fluorescence from noradrenaline is present between the adventitia and the media.
b. Fluorescence micrograph of the basilar artery one week after bilateral superior cervical sympathetic ganglionectomy. Specific fluorescence is absent.

C-150 ONE WEEK AFTER SUPERIOR CERVICAL GANGLIONECTOMY

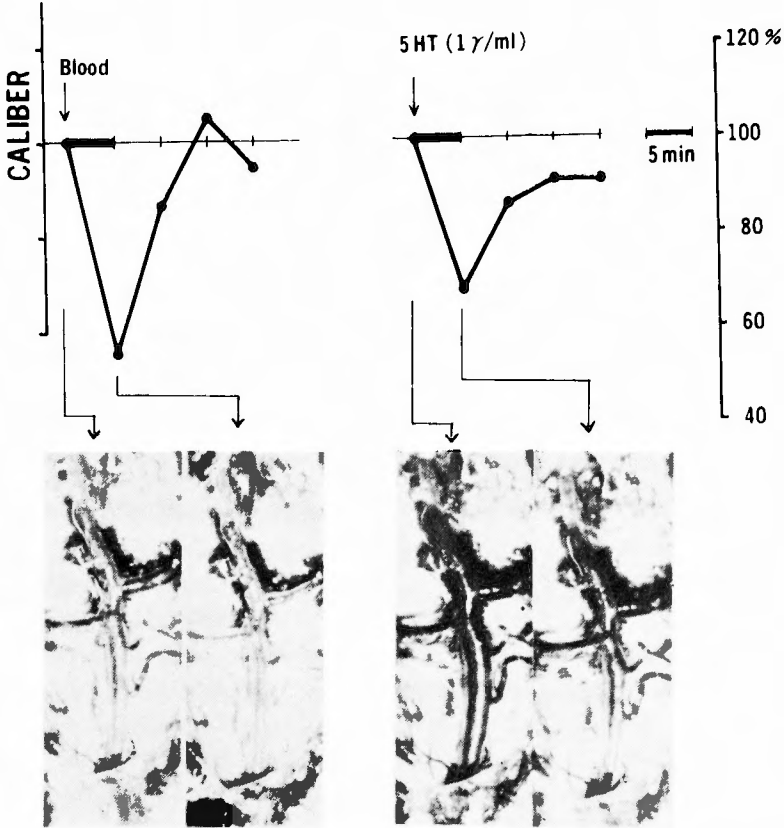


Fig. 12. Response of the basilar artery one week after bilateral superior cervical sympathetic ganglionectomy.

でもある程度みられたが、拡張した血管径の維持と攣縮発生防止の効果は溶媒の混合液ではみられず、phenoxybenzamine hydrochloride の作用と考えられる。

☆上頸神経節切除

両側の上頸神経節切除後1週間以上経過した猫で、脳底動脈及び両側中大脳動脈の血管壁noradrenaline 蛍光が消失しているのを確かめた (Fig. 11)。

この両側上頸神経節切除猫でも脳底動脈は血液接触により攣縮を生じ、しかもこれをくり返しおこすことが出来た。非切除猫にみられた攣縮と比較してその程度及び持続時間に差はみられなかった (Fig. 12)。

☆血管壁 noadrenaline

上頸神経節非切除猫で脳底動脈に1~4回の攣縮を

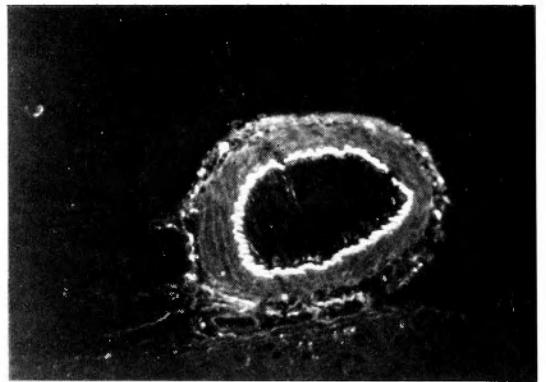


Fig. 13. Fluorescence micrograph of the basilar artery rendered spastic 4 times. Specific fluorescence is still present.

おこさせても攣縮部動脈壁の noradrenaline 螢光は消失しなかった (Fig. 13).

これに対し, papaverine hydrochloride, dibenzepin, phenoxybenzamine hydrochloride を局所投与して高度の血管拡張をきたした脳底動脈では noradrenaline 螢光の消失がみられた.

考 察

血管を直接空気にさらすと血管の収縮をきたし, 脳底動脈を露出して実験を行う場合にはこれが実験成績を誤らせる原因となると指摘されている³⁸⁾. 本実験では写真撮影時の数秒間以外は脳底動脈は常に生理食塩水に浸して直接空気に触れない様に注意した. また, この方法による動脈攣縮は heparin 加新鮮自家動脈血を5分間脳底動脈に接触させ, その後は血液を洗浄してしまい脳底動脈周囲には血液は存在しない状態であるから, くも膜下血液注入法や脳動脈穿刺によるくも膜下出血の際の動脈攣縮とは条件が異なり, この実験成績をすべて他の方法による実験的脳動脈攣縮と同一レベルで比べることは出来ない. しかも研究対象は急性期の攣縮で, それも血液を洗い流した直後にみられるものについて主に検討した.

血液の接触により脳底動脈は血液接触前の血管径の91%ないし41% (平均70.5%) に収縮し, 非常に個体差の大きいことがわかった. Kappら³⁹⁾の猫での平均42%, Echlin¹⁵⁾の猿での60~30% に比べやや攣縮の程度は小さいが, くも膜下血液注入法では Weirら⁸⁰⁾によると猿で平均75%, Kuwayamaら⁴⁶⁾によると犬で59~29%であった.

同一動物でくり返し攣縮実験を行う場合には, 実験と実験との間で20分間の間隔をとれば血管の反応性は損なわれない¹⁵⁾と言われており, 本実験でも20~30分間の間隔をおいた. 事実, 1回目の攣縮と2回目の攣縮はそれぞれ70.8%, 67.3%で有意差は認められなかった. Weirら⁸⁰⁾の猿における脳底部くも膜下腔への新鮮自家血注入法では, 間隔が1週間と長時間になっているが, くり返し攣縮実験を行っても攣縮の程度に有意の差はみられていない.

攣縮の持続時間についても5分以内に回復してしまうものから45分以上持続するものまで種々であった. 露出した猿の脳底動脈に新鮮自家血を作用させた Echlin¹⁵⁾の実験では5~10分, 同様に露出した猫の脳底動脈の分枝を切断して作成した Kappら³⁹⁾の実験では100分以上持続し, 一方, 脳血管穿刺によるくも膜

下出血及びくも膜下腔血液注入法による猿及び犬を用いた実験^{16,73,80,82)}では30分以内のものから数日間持続するものまで大きな差があり, 更に, 1~2時間後に一旦回復してその後再び攣縮を生じ1~2週間持続する二相性の攣縮を示す例^{5,46)}も報告されているが, 臨床脳動脈瘤破裂後にみられる脳動脈攣縮が1~4週間もつづく¹²⁾のに比べると, 実験的に作成した攣縮は短時間で回復している^{5,32)}. 同一動物でくり返し攣縮をおこさせた場合に, 2回目の攣縮の方がより長い間持続することがあるという事実は Echlin¹⁷⁾も認めている. しかし, このことがくり返しくも膜下出血をおこした際の予後の悪化に関係があるとは言えず, むしろくも膜下出血, 脳動脈攣縮をくり返すことによって生ずる脳組織構築上の変化が問題であろう⁸¹⁾.

脳底動脈攣縮が解離した後, むしろ血管拡張をきたす場合があることは太田ら⁵⁹⁾も報告しており, 彼らはこれが脳動脈瘤の再出血の機転であろうと考えている.

くも膜下出血における種々の生理的パラメーターの変化についても多くの報告^{30,52,73,74,78,82)}がある. くも膜下腔血液注入法や脳底部動脈穿刺によるくも膜下出血での脳動脈攣縮では, 脳波上振幅低下及び周波数減少, 心電図上の変化, 血圧上昇, 徐脈, 頭蓋内圧上昇などが出現する^{30,52,73,78,82)}が, 注入血液量が少ない場合にはこれらの変化はほとんどみられない⁸²⁾. 露出した脳底動脈での攣縮実験では血圧低下及び頸動脈血流量減少を認めたという報告⁷⁴⁾があるが, 本実験では, 脳波, 心電図, 血圧, 脈拍数, 呼吸数には変化はみられず, あらかじめ両側頸動脈を結紮しておいた時のみ脳波の悪化が認められた. 猫の脳循環が豊富な側副血行路を有することはよく知られており, たとえ脳底動脈を結紮してもそれだけでは脳波, 血圧, 呼吸などに何ら変化をもたらさない. 従って脳底動脈攣縮のみで脳虚血を招き, これらのパラメーターに変化をきたすことかないのはむしろ当然といえる.

両側で頸動脈を結紮した場合にのみ, 一部の動物で脳底動脈攣縮により脳波が悪化し, 攣縮の解除と共に脳波所見が改善したことは, 側副血行路があらかじめ制限されている場合, 脳底動脈攣縮が血流減少, 脳虚血をひきおこし得ることを示唆する.

脳動脈攣縮と脳硬塞又は死亡率との間には必ずしも相関関係はないという意見^{48,80,81)}もあるが, 一般に脳動脈攣縮の存在はくも膜下出血患者の臨床症状及び予後を左右するものとされ, 広く認められている^{1,2,5,22)}.

45,77)。これは血管攣縮によりその支配領域の脳血流が減少^{37,60,62,79,85-87)}、脳虚血さらには脳硬塞を生ずる^{8-10,72,83)}ためと考えられる。

血圧の変化が血管内圧を介して、血管壁の tonus に、ひいては血管径の増大、減少に関係していることは古くから Bayliss effect⁴⁾として知られており、これは脳動脈についても認められている^{24,31,54)}。血圧の変動により血管内圧、血管壁 tonus に何らかの変化をきたしている状態の下で、同じ血管収縮刺激が加わった場合に正常血圧の時とは血管の反応性に違いがあらわれてくるのが当然考えられる。平均動脈血圧を 142.5 mmHg から 179.5 mmHg に高めた状態では攣縮の程度に有意の変化はみられなかった。この点に関して、Rosenblum ら⁷⁰⁾も急激に血圧を上げた場合、血管収縮刺激に対する脳血管の反応性は不変であることを確めており、臨床的にも Wilkins ら⁸¹⁾によって攣縮と高血圧との間には相関はなかったと報告されている。一方、平均動脈血圧を 65.4 mmHg に下げた時には対照群に比べ攣縮は有意に増強された。血圧低下による血管内圧の低下が血管収縮刺激に対する閾値を減少し、同一血管収縮刺激に対して血圧正常時よりより強く血管収縮をひきおこすものと考えられる⁶⁹⁾。従って Allcock ら²⁾により推奨されている術中の低血圧法の使用は更に検討を要するものと考えられる。特に重要なことは全経過を通じて低血圧に陥らぬ様に注意することである。即ち、攣縮により脳血流が減少しているところに更に血圧の低下をきたすと、攣縮が増強され一層血流を低下させ、脳虚血、脳硬塞に至らしめることも十分予想される。

脳底動脈攣縮発生の前後で血液ガスに有意の変化はみられず、これについては Wilkins ら⁸²⁾の同様の報告もある。また、Lende⁴⁹⁾の実験結果と同様に CO₂ 吸入により PaCO₂ を上昇させた状態でも攣縮を防止したり、あるいはその程度を軽減することは出来なかった。一旦生じた脳動脈攣縮に対する血液ガスの影響は調べていないが、一般に CO₂ 吸入は攣縮を解除させ得ないと言われている^{14,21)}。動物実験でも臨床例においても PaCO₂ の変化が脳血管の緊張及び脳血流量に重要な意義を有する因子であることは広く認められており^{33-35,43,67)}、脳血管撮影に際しても CO₂ 吸入により著明な動脈拡張と循環時間の短縮がみられる³⁶⁾。これに対し、PaCO₂ が正常以上に高い値を示す場合でも、血管撮影上あるいは手術時肉眼的に明白な動脈攣縮が稀ならずみられることから、一般に攣縮動脈は

CO₂ に反応しないとされている⁷⁹⁾。また一方では、攣縮部動脈でも CO₂ に対する反応性は残っており、完全に攣縮を消失させることは出来なくてもある程度までは回復させ得るという報告¹³⁾もある。

先にも述べた様に、脳血管攣縮が脳虚血、脳硬塞をきたし予後に影響を及ぼすと考えられていることから、脳血管攣縮を解除し、更に予防しようとする種々の試み^{1,21,32,41,42,47,49-51,55,68,75)}が行われてきている。

papaverine hydrochloride の脳動脈拡張作用は古くから知られ、臨床的に脳血流改善の目的で広く使用されており、頸動脈内投与で著明な動脈径の拡張と循環時間の短縮が血管撮影上にも認められている³⁶⁾。脳動脈攣縮に対しては、papaverine hydrochloride の動脈内投与でこれが解除されたという報告^{1,47)}があるが、本実験では無効であった。しかし、局所投与は Lende⁴⁹⁾の実験結果と同様に攣縮の解除及び予防に著効を示した。動脈内投与では局所に達する薬剤の量がわからないため、また種々の濃度で実験を行ったわけではないので、なお検討の余地があると考えられる。papaverine hydrochloride の血管に対する作用部位は血管平滑筋そのものであると言われ²⁹⁾、動脈攣縮の成因如何を問わず、攣縮の最終機構が平滑筋線維の収縮である以上、攣縮に対する papaverine hydrochloride のこれらの効果は当然予想されると思われる。

手術時に、破裂した動脈瘤から離れた部位で周囲くも膜下腔に血液が存在していないのに攣縮がみられたり、逆に血液に埋れている動脈に全く攣縮がみられないことがあることから、くも膜下腔に逸脱した血液のみが攣縮発生の原因とは考えにくく、他に神経性因子が関与していると想像する者^{62,64)}もある。頸部交感神経の刺激により脳血管の収縮^{5,53)}、更に脳血流の減少をきたし^{44,53)}、adrenergic blocking agent が脳血管攣縮を抑制又は解除することがわかり^{26,68,75)}、また解剖学的にも脳動脈壁に神経線維の存在が認められている^{20,57)}ことは、脳血管に対する機能的な神経支配の存在を示唆している⁵⁶⁾。しかし一般には、頸部交感神経刺激を行っても脳血管に何ら変化をきたさない⁶²⁾か、又はごく軽度の血管収縮が生ずる²⁵⁾のみであり、動脈攣縮に対する神経性因子の関与については未だ全く不明と言ってよい。

猫の脳底動脈に分布する交感神経節後線維は上頸神経節に由来し、両側性支配である⁵⁷⁾。両側上頸神経節切除により動脈壁に分布する神経末端の noradrena-

line 螢光が消失した状態においても動脈壁における noradrenaline に対する “receptor”⁷⁸⁾をはじめ, serotonin その他血液中の血管収縮刺激物質に対する “receptor” は破壊されずに残っているはずであるから, 血液に接触すれば血液に含まれる noradrenaline, serotonin その他の血管収縮物質の作用により攣縮を生ずるのは当然と言える。Symon⁷⁹⁾ は動脈瘤破裂の際の動脈壁の α -receptor plexus の断裂がその部の動脈に denervation による supersensitization をきたし, 逸脱血液中の amine により高度の攣縮を生ずる可能性があるとして述べているが, 本実験においては両側上頸神経節切除後1週間以上経った猫の脳底動脈の攣縮が非切除猫のそれに比べてより著明になることはなかった⁷⁵⁾。Stein ら⁷⁵⁾ の実験でも交感神経切除後, 血液その他の血管収縮物質に対する猿の脳底動脈の反応は全く変わっていない。

α -adrenergic blocking agent は四肢の動脈において交感神経刺激による攣縮を抑制する⁸⁰⁾と言われ, また猿の脳底動脈での実験で攣縮の解除及び予防に有効であったという報告^{26,75)}がなされ, 臨床的にもくも膜下出血による脳動脈攣縮の治療に応用され, その有効性が最近注目されている¹¹⁾が, 本実験で用いた phenoxybenzamine hydrochloride の局所使用は攣縮の解除にも発生防止にも papaverine hydrochloride と共にきわめて有効であった。

以上のことから α -adrenergic receptor が脳動脈攣縮に大きな役割を果しているかの如くみえ, 脳動脈攣縮は血液中の血管収縮刺激物質がこの receptor に作用しておこるとする意見^{26,75)}もあるが, phenoxybenzamine hydrochloride には α -receptor を遮断し noradrenaline の血管収縮作用を抑制するばかりでなく, serotonin に対しても抑制作用がある^{29,84)}と言われており, これは本実験でも確められた。従って phenoxybenzamine hydrochloride が攣縮に対して有効であるとは言え, その効果が純粋に α -adrenergic blocker としての作用のみによるものとは断じ難い。また noradrenaline のみの局所投与を行っても脳血管の攣縮は軽度²³⁾か, 余く収縮が生じない³¹⁾ことさえあり, 本実験でも血液接触による攣縮より程度が弱かった。これらの事実はいくも膜下出血時の脳動脈攣縮が noradrenaline の作用のみによるものではないことを示すものと思われる。従って “神経原性” の脳動脈攣縮が存在するにしても, それは動脈壁の神経終末から分泌された noradrenaline が α -

receptor に働いて動脈の収縮をおこすものである以上, 頸部交感神経の関与は少ないものと想像される。

noradrenaline の作用を増強するとされている dibenzepin⁷⁶⁾については, その局所投与でかえって血管拡張をきたし, 攣縮を解除させるという一見矛盾する結果が得られた。この薬剤の脳血管系及び脳循環に対する薬理作用については未だ全く研究されておらず, 本実験でみられた著明な血管拡張作用, 攣縮解除作用の薬理学的機序の説明は不可能である。この薬剤に用いられている溶媒は不明であるが, この溶媒によっても血管拡張がおこる可能性があり, 今後更に検討を要する。dibenzepin には攣縮の発生防止には全く効果がない事が phenoxybenzamine hydrochloride と異なる点で, dibenzepin は血管壁の各 receptor に対しこれを遮断する作用は持っていない。

最近 Peerless & Yasargil⁶¹⁾ はうさぎの脳底動脈に機械的刺激, 及びくも膜下腔への血液注入により攣縮をおこさせると, 動脈壁 noradrenaline 螢光は消失し, しかもこれが3週間も持続すると報告しており, Stein ら⁷⁵⁾ 及び Fraser ら²⁶⁾ は猿の脳底動脈で数時間にわたりくり返し攣縮をおこさせると動脈壁 noradrenaline が消失すると報告している。猫の脳底動脈を用いた本実験では, 血液接触により強い攣縮を1~4回おこさせても攣縮部の動脈壁 noradrenaline 螢光は消失しなかった。他方 papaverine hydrochloride, phenoxybenzamine hydrochloride, dibenzepin の局所投与で高度の血管拡張をおこした脳底動脈では, noradrenaline 螢光の消失がみられた。これはこれらの薬剤の薬理作用というよりは, 血管の高度の拡張による機械的な因子が関係している様にも思われるが, 更に dibenzepin 処理後, 及び上頸神経節切除後 noradrenaline 螢光が消失した時期においても血液接触により攣縮が生じたことから, 血管壁 noradrenaline の存在は脳動脈攣縮の発生に不可欠なものとは考えられない。

以上の実験成績からは少くとも頸部交感神経由来の因子が本実験モデルにおける脳動脈攣縮の主たる成因として作用しているとは考えにくい。

結 語

(1) 猫の脳底動脈に heparin 加新鮮自家動脈血を5分間接触させて攣縮を作成した。攣縮の程度は平均70.5% (SD±13.2) で大きな個体差があった。この動脈攣縮は脳波, 血圧, 脈拍数, 心電図, 呼吸数, 血液

ガスには変化を及ぼさなかった。両側頸動脈を結紮した後に脳底動脈攣縮をおこさせた場合にのみ、脳虚血を思わせる異常な脳波所見がみられた。

(2) 血圧上昇、血液中の PaCO_2 , PaO_2 の変化で攣縮のつよさが影響を受けることはなかったが、過度の低血圧は攣縮を増強した。

(3) papaverine hydrochloride, dibenzepin, phenoxybenzamine hydrochloride の局所使用はこの攣縮を解除し、更に動脈を高度に拡張させた。これらの薬剤により高度の拡張をおこした脳底動脈では、その動脈壁より noradrenaline は消失していた。papaverine hydrochloride と phenoxybenzamine hydrochloride はまた攣縮発生を予防する効果をも有したが、dibenzepin にはこの作用はみられなかった。

(4) 両側上頸神経節切除は脳底動脈壁の noradrenaline を消失させたが、攣縮の発生には何ら影響を及ぼさなかった。

(5) 攣縮を 1～4 回おこした脳底動脈の攣縮部の動脈壁 noradrenaline は消失しなかった。

(6) 既に、動脈壁神経終末の noradrenaline の有無は攣縮の発生に関係なく、noradrenaline 単独では動脈攣縮は軽度であること、頸部交感神経刺激による脳血管収縮もごく軽度であることから、神経性因子は脳血管攣縮の主たる成因とは考えられない。

稿を終るにあたり、終始適切な御指導と御校閲を賜った半田肇教授、半田譲二講師に深く感謝致します。また、螢光組織化学法を御指導いただいた薬理学教室田中千賀子講師、木村美恵子先生、及びこの実験に協力していただいた米田俊一、清水幸夫、大坪欽彌の諸先生に深く感謝致します。

参 考 文 献

- 1) Allcock, J.M.: Arterial spasm in subarachnoid haemorrhage. A clinical and experimental study. *Acta Radiol. (Diagn.)*, **5**: 73-83, 1966.
- 2) Allcock, J.M., and Drake, C.G.: Ruptured intracranial aneurysms. The role of arterial spasm. *J. Neurosurg.*, **22**: 21-29, 1965.
- 3) Arutiunov, A.I., Baron, M. A., and Majorova, N. A. Experimental and clinical study of the development of spasm of the cerebral arteries related to subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.*, **32**:

- 617-625, 1970.
- 4) Bayliss, W.M.: On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J. Physiol.*, **28**: 220-231, 1902.
- 5) Brawley, B.W., Strandness, D.E., Jr., and Kelly, W. A.: The biphasic response of cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.*, **28**: 1-8, 1968.
- 6) Bridges, T.J., Clark, K., and Yahr, M.D.: Plethysmographic studies of the cerebral circulation. Evidence for cranial nerve vasomotor activity. *J. Clin. Invest.*, **37**: 763-772, 1958.
- 7) Buckell, M.: Demonstration of substances capable of contracting smooth muscle in the haematoma fluid from certain cases of ruptured cerebral aneurysm. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **27**: 198-199, 1964.
- 8) Buckle, R.M., Du Boulay, G., and Smith, B.: Death due to cerebral vasospasm. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **27**: 440-444, 1964.
- 9) Crompton, M. R.: Cerebral infarction following the rupture of cerebral berry aneurysms. *Brain*, **87**: 263-279, 1964.
- 10) Crompton, M. R.: The pathogenesis of cerebral infarction following the rupture of cerebral berry aneurysms. *Brain*, **87**: 491-510, 1964.
- 11) Cummins, B.H., and Griffith, H.B.: Intracarotid phenoxybenzamine for cerebral arterial spasm. *Br. Med. J.*, **1**: 382-383, 1971.
- 12) Du Boulay, G.: Distribution of spasm in the intracranial arteries after subarachnoid haemorrhage. *Acta Radiol. (Diagn.)*, **1**: 257-266, 1963.
- 13) Du Boulay, G., Edmonds-Seal, J., and Bostick, T.: The effect of intermittent positive pressure ventilation upon the calibre of cerebral arteries in spasm following subarachnoid haemorrhage. A preliminary communication. *Br. J. Radiol.*, **41**: 46-48, 1968.
- 14) Echlin, F. A.: Vasospasm and focal cerebral ischemia. An experimental study. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **47**: 77-96, 1942.
- 15) Echlin, F. A.: Spasm of basilar and vertebral arteries caused by experimental subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.*, **23**: 1-11, 1965.

- 16) Echlin, F. A. : Current concepts in the etiology and treatment of vasospasm. *Clin. Neurosurg.*, **15** : 133-159, 1968.
- 17) Echlin, F. : Experimental vasospasm, acute and chronic, due to blood in the subarachnoid space. *J. Neurosurg.*, **35** : 646-656, 1971.
- 18) Ecker, A., and Riemenschneider, P. A. : Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries. With special reference to saccular arterial aneurysms. *J. Neurosurg.*, **8** : 660-667, 1951.
- 19) Falck, B. : Observations on the possibilities of the cellular localization of monoamines by a fluorescence method. *Acta Physiol. Scand.*, **56** : Suppl. 197 : 1-25, 1962.
- 20) Fang, H.E. : Cerebral arterial innervations in man. *Arch. Neurol.*, **4** : 651-656, 1961.
- 21) Ferris, E.J., Athanasoulis, C.A., Shapiro, J.H., and Duffield, R. : Pharmacological aspects of intracerebral spasm secondary to cerebral hemorrhage. Experimental observations. *Radiology*, **95** : 561-566, 1970.
- 22) Fletcher, T.M., Taveras, J.M., and Pool, J.L. : Cerebral vasospasm in angiography for intracranial aneurysms. Incidence and significance in one hundred consecutive angiograms. *Arch. Neurol.*, **1** : 38-47, 1959.
- 23) Fog, M. : Cerebral circulation. I. Reaction of pial arteries to epinephrine by direct application and by intravenous injection. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **41** : 109-118, 1939.
- 24) Fog, M. : Cerebral circulation. II. Reaction of pial arteries to increase in blood pressure. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **41** : 260-268, 1939.
- 25) Forbes, H.S., and Cobb, S.S. : Vasomotor control of cerebral vessels. *Brain*, **61** : 221-233, 1938.
- 26) Fraser, R. A. R., Stein, B. M., Barrett, R. E., and Pool, J.L. : Noradrenergic mediation of experimental cerebrovascular spasm. *Stroke*, **1** : 356-362, 1970.
- 27) Fujiwara, M., Tanaka, C., Honjo, T., and Okegawa, T. : Histochemical demonstration of noradrenaline in rat salivary glands. *Jap. J. Pharmacol.*, **15** : 369-377, 1965.
- 28) Furchgott, R. F. : The pharmacology of vascular smooth muscle. *Pharmacol. Rev.*, **7** : 183-265, 1955.
- 29) Goodman, L. S., and Gilman, A. : The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4th edition, Macmillan, New York,
- 30) Greenhoot, J.H., and Reichenbach, D.D. : Cardiac injury and subarachnoid hemorrhage. A clinical, pathological and physiological correlation. *J. Neurosurg.*, **30** : 521-531, 1969.
- 31) Gurdjian, E.S., and Thomas, L.M. : Human pial circulation. *Arch. Neurol.*, **5** : 111-130, 1961.
- 32) Gurdjian, E. S., and Thomas, L. M. : Cerebral vasospasm. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **129** : 931-948, 1969.
- 33) Häggendal, E., and Johansson, B. : Effects of arterial carbon dioxide tension and oxygen saturation on cerebral blood flow autoregulation in dogs. *Acta Physiol. Scand.*, **66** : Suppl. 258 : 27-53, 1965.
- 34) Handa, J., Meyer, J.S., and Yoshida, K. : Regional pharmacologic responses of the vertebral and internal carotid arteries. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **152** : 251-264, 1966.
- 35) Harper, A.M., and Glass, H.I. : Effect of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial blood pressure. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **28** : 449-452, 1965.
- 36) Huber, P., and Handa, J. : Effect of contrast material, hypercapnia, hyperventilation, hypertonic glucose and papaverine on the diameter of cerebral arteries. Angiographic determination in man. *Invest. Radiol.*, **2** : 17-32, 1967.
- 37) James, I.M. : Changes in cerebral blood flow and in systemic arterial pressure following spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Clin. Sci.*, **35** : 11-22, 1968.
- 38) Kapp, J., Mahaley, M. S., Jr., and Odom, G. L. : Cerebral arterial spasm. Part 1 : Evaluation of experimental variables affecting the diameter of the exposed basilar artery. *J. Neurosurg.*, **29** : 331-338, 1968.
- 39) Kapp, J., Mahaley, M. S., Jr., and Odom, G. L. : Cerebral arterial spasm. Part 2 : Experimental evaluation of mechanical and humoral factors in pathogenesis. *J. Neurosurg.*, **29** : 339-349, 1968.
- 40) Kapp, J., Mahaley, M. S., Jr., and Odom, G. L. : Cerebral arterial spasm. Part 3 : Partial purification and characterization of a spasmogenic substance in feline

- platelets. *J. Neurosurg.*, **29**:350-356, 1968.
- 41) Kapp, J., Mahaley, M. S., Jr., and Odom, G. L.: Experimental evaluation of potential spasmolytic drugs. *J. Neurosurg.*, **32**: 468-472, 1970.
- 42) Karlsberg, P., Elliott, H.W., and Adams, J.E.: Effect of various pharmacologic agents on cerebral arteries. *Neurology*, **13**: 772-778, 1963.
- 43) Kety, S.S., and Schmidt, C.F.: The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J. Clin. Invest.*, **27**: 484-492, 1948.
- 44) Kobayashi, S., Waltz, A. G., and Rhoton, A. L., Jr.: Effects of stimulation of cerebral sympathetic nerves on cortical blood flow and vascular reactivity. *Neurology*, **21**: 297-302, 1971.
- 45) 児玉南海雄, 高久 晃, 鈴木二郎: 脳血管攣縮像の経時的追跡例. *脳と神経*, **23**: 373-379, 1971.
- 46) Kuwayama, A., Zervas, N. T., Belson, R., Shintani, A., and Pickren, K.S.: A model for experimental cerebral arterial spasm. *Stroke*, **3**: 49-56, 1972.
- 47) Kuwayama, A., Zervas, N. T., Shintani, A., and Pickren, K.S.: Papaverine hydrochloride and experimental hemorrhagic cerebral arterial spasm. *Stroke*, **3**: 27-33, 1972.
- 48) Landau, B., and Ransohoff, J.: Prolonged cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, **18**: 1056-1065, 1968.
- 49) Lende, R. A.: Local spasm in cerebral arteries. *J. Neurosurg.*, **17**: 90-103, 1960.
- 50) Levin, J. A., and Beck, L.: Selective reduction in neurogenically induced constriction by phenoxybenzamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **155**: 31-41, 1967.
- 51) Mahaley, M. S., Jr., and Kapp, J.: The effect of various choline-related agents on vascular spasm induced in the basilar artery of the cat. *Pharmacology*, **3**: 209-214, 1970.
- 52) McIntyre, J. W. R., Dobson, D., Weir, B. K.A., and Miller, J.D.R.: Simulated subarachnoid haemorrhage in monkeys under pentobarbital-halothane anaesthesia, with particular reference to monitoring during cerebral angiography. *Can. Anaes. Soc. J.*, **16**: 508-518, 1969.
- 53) Meyer, J.S., Yoshida, K., and Sakamoto, K.: Autonomic control of cerebral blood flow measured by electromagnetic flowmeters. *Neurology*, **17**: 638-649, 1967.
- 54) Meyer, J.S., Waltz, A.G., and Gotoh, F.: Pathogenesis of cerebral vasospasm in hypertensive encephalopathy. I. Effects of acute increases in intraluminal blood pressure on pial blood flow. *Neurology*, **10**: 735-744, 1960.
- 55) Moncy, E., Watts, C.C., and Clark, W.K.: Evaluation of topical methysergide on experimental cerebral vasospasm. *Surg. Forum*, **19**: 415-416, 1968.
- 56) Nelson, E., and Rennels, M.: Innervation of intracranial arteries. *Brain*, **93**: 475-490, 1970.
- 57) Nielsen, K.C., and Owman, Ch.: Adrenergic innervation of pial arteries related to the circle of Willis in the cat. *Brain Res.*, **6**: 773-776, 1967.
- 58) Norlen, G., and Olivecrona, H.: The treatment of aneurysms of the circle of Willis. *J. Neurosurg.*, **10**: 404-415, 1953.
- 59) 太田富雄, 長久雅博, 西村周郎: 脳血管攣縮の研究——特に攣縮解離過程における二相性血管拡張現象について——*脳と神経*, **24**: 427-435, 1972.
- 60) Parkes, J.D., and James, I.M.: Electroencephalographic and cerebral blood flow changes following spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Brain*, **94**: 69-76, 1971.
- 61) Peerless, S.J., and Yasargil, M.G.: Adrenergic innervation of the cerebral blood vessels in the rabbit. *J. Neurosurg.*, **35**: 148-154, 1971.
- 62) Pool, J.L.: Cerebral vasospasm. *N. Engl. J. Med.*, **259**: 1259-1264, 1958.
- 63) Pool, J. L., Jacobson, S., and Fletcher, T.A.: Cerebral vasospasm. Clinical and experimental evidence. *J. A. M. A.*, **167**: 1599-1601, 1958.
- 64) Pool, J. L., and Potts, D. G.: Aneurysms and Arteriovenous Anomalies of the Brain. *Diagnosis and Treatment*, Hoeber, New York.
- 65) Raynor, R. B., and McMurtry, J. G.: Prevention of serotonin-produced cerebral vasospasm. An evaluation of blocking agents. *J. Neurosurg.*, **20**: 94-96, 1963.
- 66) Raynor, R.B., McMurtry, J.G., and Pool, J.L.: Cerebrovascular effects of topically applied serotonin in the cat. *Neurology*, **11**: 190-195, 1961.

- 67) Reivich, M. : Arterial P_{CO_2} and cerebral hemodynamics. *Am. J. Physiol.*, **206** : 25-35, 1964.
- 68) Rosenblum, W. I. Cerebral arteriolar spasm inhibited by β -adrenergic blocking agents. *Arch. Neurol.*, **21** : 296-302, 1969.
- 69) Rosenblum, W.I. : Effect of hypotension on sensitivity of minute cerebral vessels. *Arch. Neurol.*, **23** : 266-273, 1970.
- 70) Rosenblum, W. I., Donnenfeld, H., and Aleu, F. : Effects of increased blood pressure on cerebral vessels in mice. *Arch. Neurol.*, **14** : 631-643, 1966.
- 71) Rosenblum, W.I., and Zweifach, B. W. : Cerebral microcirculation in the mouse brain. Spontaneous and drug-induced changes in flow and vascular diameter. *Arch. Neurol.*, **9** : 414-423, 1963.
- 72) Schneck, S. A. : On the relationship between ruptured intracranial aneurysm and cerebral infarction. *Neurology*, **14** : 691-702, 1964.
- 73) Simeone, F. A., Ryan, K. G., and Cotter, J. R. : Prolonged experimental cerebral vasospasm. *J. Neurosurg.*, **29** : 357-366, 1968.
- 74) Stasikowski, J., Friedman, H., Kapp, J.P., and Mahaley, M.S. : Further physiological observations during induced basilar artery spasm in cats and dogs. *J. Surg. Res.*, **10** : 47-53, 1970.
- 75) Stein, B. M., Fraser, R. A. R., Barrett, R. E., and Pool, J. L. : Experimental vasospasm. Induction, pharmacology, and catecholamine morphology in the laboratory animal. *Excerpta Med. Int. Congr. Series*, **193** : 77-78, 1969.
- 76) Stille, G., Lauener, H., and Eichenberger, E. : Ein pharmakologischer Vergleich klinisch gebräuchlicher Antidepressiva unter besonderer Berücksichtigung von Noveril (HF-1927 Wander). *Schweiz Med. Wochenschr.*, **95** : 366-372, 1965.
- 77) Stornelli, S. A., and French, J. D. : Subarachnoid hemorrhage. Factors in prognosis and management. *J. Neurosurg.*, **21** : 769-780, 1964.
- 78) 杉浦満男 : 脳血管れん縮に関する実験的研究。特に脳循環動態との関連。 *脳と神経*, **23** : 1143-1153, 1971.
- 79) Symon, L. Vasospasm in aneurysm, in Toole, J. F., Moosy, J., and Janeway, R. (eds) : *Cerebral Vascular Diseases, Seventh Conference*, Grune and Stratton, New York, pp. 232-240.
- 80) Weir, B., Erasmo, R., Miller, J., McIntyre, J., Secord, D., and Mielke, B. : Vasospasm in response to repeated subarachnoid hemorrhage in the monkey. *J. Neurosurg.*, **33** : 395-406, 1970.
- 81) Wilkins, R. H., Alexander, J. A., and Odom, G.L. : Intracranial arterial spasm. A clinical analysis. *J. Neurosurg.*, **29** : 121-134, 1968.
- 82) Wilkins, R.H., and Levitt, P. : Intracranial arterial spasm in the dog. A chronic experimental model. *J. Neurosurg.*, **33** : 260-269, 1970.
- 83) Wilkins, R. H., Wilkinson, R. H., and Odom, G. L. : Abnormal brain scans in patients with cerebral arterial spasm. *J. Neurosurg.*, **36** : 133-140, 1972.
- 84) Wurzel, M. : Serotonin receptor in rabbit artery. *Am. J. Physiol.*, **211** : 1424-1428, 1966.
- 85) Yamaguchi, T., and Waltz, A.G. : Effects of subarachnoid hemorrhage from puncture of the middle cerebral artery on blood flow and vasculature of the cerebral cortex in the cat. *J. Neurosurg.*, **35** : 664-671, 1971.
- 86) Zingesser, L.H., Schechter, M.M., Dexter, J., Katzman, R., and Scheinberg, L.C. : On the significance of spasm associated with rupture of a cerebral aneurysm. The relationship between spasm as noted angiographically and regional blood flow determinations. *Arch. Neurol.*, **18** : 520-528, 1968.
- 87) Zingesser, L.H., Schechter, M.M., Dexter, J., Katzman, R., and Scheinberg, L.C. : Regional blood flow in patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Radiol. (Diagn.)*, **9** : 573-588, 1969.