

原 著

実験的脳血管攣縮における Thromboxane A₂
合成酵素阻害剤の効果

新潟大学脳研究所脳神経外科 (主任: 田中隆一教授)

大 杉 繁 昭

〔原稿受付: 昭和60年12月20日〕

Experimental Study on the Prevention of Vasospasm Following
Subarachnoid Hemorrhage by a Thromboxane A₂
Synthetase Inhibitor, OKY-046

SHIGEAKI OHSUGI

Division of Neurosurgery, Brain Research Institute, Niigata University
(Director: Prof. Dr. RYUICHI TANAKA)

A disproportion of synthesis of Thromboxane A₂ (TXA₂) and Prostacyclin (PGI₂) might be concerned with the occurrence of vasospasm following subarachnoid hemorrhage (SAH). In this paper, the prevention of vasospasm by an inhibitor of TXA₂ synthetase, OKY-046 was studied in the experimental subarachnoid hemorrhage of dog.

The experimental SAH was produced by an intracisternal injection of 5 ml fresh autologous arterial blood through the optic canal. The changes of the caliber of the basilar artery were followed by angiography after SAH. Platelet aggregation, activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT) and fibrinogen were examined 3 days after SAH. Local cerebral blood flow (LCBF) and thromboxane B₂ (TXB₂) and 6-keto-prostaglandin F_{1α} (6 keto-PGF_{1α}) in the plasma of the jugular vein were sequentially studied for 48 hours after SAH. These parameters were studied in 2 groups: Continuous intravenous infusion of OKY-046 of 100 μg/kg/min or partly of 10 μg/kg/min was performed in the treatment group. Normal saline was infused to the control group. LCBF was measured by hydrogen clearance method, and TXB₂ and 6 ketoPGF_{1α} were measured by radioimmunoassay.

Key words: Subarachnoid hemorrhage, Cerebral vasospasm, Thromboxane A₂, Prostacyclin, Cerebral blood flow.

索引語: クモ膜下出血, 脳血管攣縮, トロンボキサン A₂, プロスタサイクリン, 脳循環.

Present address: Department of Neurosurgery, Brain Research Institute, Niigata University, 757 Ichibancho, Asahimachi-dori, Niigata 951.

The vasospasm of the basilar artery was evaluated by measuring the reduction of the caliber on the angiogram, and the degree of the vasospasm 3 days after SAH was $36.7 \pm 4.7\%$ reduction in the control group and $16.5 \pm 3.8\%$ reduction in the treatment group.

There was a significant difference between the two groups. There was a slight decrease in the function of platelet aggregation in the control group, but coagulations (APTT, PT, fibrinogen) were similar in both groups. TXB_2 in the plasma of the jugular vein increased markedly 1 to 6 hours after SAH in the control group, whereas it was remarkably inhibited in the treatment group. On the other hand, 6 keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ increased about 3 hours after SAH in both groups, but no significant difference was found between them. LCBF in the control group decreased after SAH, but increased significantly in the treatment group 2 hours after SAH.

These results indicate that an increase of synthesis of TXA_2 plays an important role in the evolution of cerebral vasospasm following SAH, and that an inhibitor of TXA_2 synthetase may inhibit the occurrence of vasospasm and produce a significant increase of LCBF.

I. はじめに

クモ膜下出血後に発生する脳血管攣縮は、患者の予後を大きく左右するにもかかわらず、その発現機序に関してはなお不明な点が多い。攣縮誘発物質として多くのものがあげられているが、決定的なもののみならず、また最近は髄液中に存在する平滑筋収縮物質だけでなく、血管壁や血小板等も注目されている。脳血管攣縮に対する治療に関しても様々な試みがなされているが、対症療法を主眼とするものが多く、根本的治療はなお見出されていないのが現状である。

近年 Prostaglandin の研究が進歩するに従い、脳血管障害特に虚血性脳血管障害において、Thromboxane A_2 (TXA_2) と Prostacyclin (PGI_2) の関与が注目されるようになった。 TXA_2 は血小板より放出され、強力な血小板凝集作用及び血管収縮作用を有し^{9,22,27}、一方、 PGI_2 は血管内皮細胞で産生され、 TXA_2 と拮抗する作用を有する^{6,7,17,20,32}。この両者のバランスが血管の tonus の維持と循環血液量の調節を司っているとみられており^{13,23}、クモ膜下出血後の脳血管攣縮の発生にも両者が関与している可能性が示唆される^{5,15,28}。そこで著者は、脳血管攣縮における TXA_2 及び PGI_2 の関与と、 TXA_2 合成酵素阻害剤である OKY-046 の脳血管攣縮に対する予防効果について、実験的に検討した。

II. 方 法

実験には体重 7~12 Kg の雑種成犬45匹を使用した。

麻酔は ketamine hydrochloride 10 mg/Kg の筋肉注射により導入を行い、pentobarbital sodium 10-20 mg/Kg の静脈注射で維持した。また必要に応じて pentobarbital sodium を適時追加投与した。次いで気管内挿管を行ったのち、大腿動脈に catheter を留置し、持続的動脈圧測定を、また適時 PaCO_2 測定を行った。

1. 実験的クモ膜下出血の作成及び脳血管攣縮の観察

クモ膜下出血は、21 Gauge 腰椎穿刺針にて経眼窩的に視神経管より脳底部脳槽を穿刺して髄液の流出を確認し、自家動脈血液をゆっくりと 5 ml 注入することにより作成した。脳血管撮影は、頸部で椎骨動脈を露出し、20 Gauge の catheter を挿入し、造影剤 (65% meglumine amidotrizoate) 3 ml を手動的に注入することにより行った。血管径の計測は、血管写フィルム上で脳底動脈上端部より、その 1 cm 下部までの範囲から 1 カ所を計測点として選び、拡大鏡下にノギスを用いて直接計測した。各々の計測値については、クモ膜下出血作成前の計測値と比較して変化率を算出し、脳血管攣縮の程度として表現した。

2. 脳底動脈径、血小板凝集能、凝固能の測定

3日後の変化を以下の3群にて測定し、比較検討を行った。

- クモ膜下出血作成30分後より OKY-046((E)-3-[p-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)フェニル]-2-プロペン酸ナトリウム) 100 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ の持続静注群
- 同様に OKY-046, 10 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ の持続静注群

3) 同等量の生理食塩水の持続投与群 (対照群)

血小板凝集能は内頸静脈より18 Gauge 針にて、3.8%クエン酸ナトリウム1に対し、血液9の割合で採血し、遠心操作により、多血小板血漿 (PRP) 及び乏血小板血漿 (PPP) を作製し、凝集惹起物質として最終濃度 10^{-5} M の ADP を使用し、最大凝集率を測定した。

凝固能は、同様に 0.1 M シュウ酸ナトリウム1に対し血液9の割合で採血し、遠心分離にて得た血漿を用い、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT), プロトロンビン時間 (PT), フィブリノーゲンを測定した。APTT には actin を、PT には thromboplastin C をまたフィブリノーゲンには fibrinogen determination reagents (いずれも米国デイド社製) を用い、それぞれ測定した。

3. Local cerebral blood flow (LCBF), 内頸静脈血漿中 TXA₂ 及び 6 keto PGF_{1α} の経時的測定

クモ膜下出血作成 30 分後より OKY-046, 100 μg/Kg/min の持続静注群及び対照群で、クモ膜下出血作成前, 作成後 1 時間, 2 時間, 3 時間, 6 時間, 12 時間, 24 時間, 48 時間にそれぞれ測定し検討した (但し LCBF は 12 時間後まで)。

LCBF は hydrogen clearance technique にて測定した。両側頭頂葉後部頭蓋骨に小孔を設け, platinum electrode を直下の皮質に刺入し, 少量のレジンにて頭蓋骨に固定した。

TXB₂ 及び 6 keto PGF_{1α} は radio immunoassay にて測定した。

クモ膜下出血作成 3 日後の脳血管攣縮の程度は、血管径の減少率が対照群では $36.7 \pm 4.7\%$, OKY-046, 100 μg/Kg/min 投与群では $16.5 \pm 3.8\%$, OKY-046, 10 μg/Kg/min 投与群では $22.7 \pm 2.3\%$ であり、対照群に比し、OKY-046, 100 μg/Kg/min 投与群は有意に脳血管攣縮は抑制された (Fig. 1)。経時の変化は、対照群では 30 分後に一旦収縮がみられ (早期攣縮), これは 1~2 時間後に一部寛解し, 3 時間以降で再び収縮がみられ (晩期攣縮), 48 時間まで徐々に進行し, 著明な収縮が認められた。一方, OKY-046 投与群では 2 時間後で殆んど寛解し, その後ある程度の収縮は認められるものの, 24 時間, 48 時間後では対照群に比し有意な抑制が認められた。すなわち, 24 時間後で対照群は $28.5 \pm 2.2\%$, OKY-046 投与群は $15.3 \pm 3.3\%$, 48 時間後で対照群は $31.8 \pm 2.9\%$, OKY-046 投与群は $15.6 \pm 4.2\%$ の血管径の減少率を示した (Fig. 2)。

2. 血小板凝集能及び凝固能の変化

血小板凝集能は、対照群では若干の亢進が認められた。一方, OKY-046, 100 μg/Kg/min 投与群及び 10 μg/Kg/min 投与群では共に軽度の抑制が認められた。すなわち対照群では $59.6 \pm 6.6\%$ から $61.6 \pm 5.2\%$ へ, OKY-046, 100 μg/Kg/min 投与群は $54.0 \pm 9.3\%$ から $45.0 \pm 5.1\%$ へ, 10 μg/Kg/min 投与群は $54.6 \pm 3.8\%$ から $45.4 \pm 4.1\%$ へと変化した (Fig. 3)。

APTT は 3 群共に若干延長傾向を認め、対照群では 13.7 ± 0.5 sec から 14.9 ± 0.6 sec へ, OKY-046, 100 μg/Kg/min 投与群では 14.3 ± 0.4 sec から 17.1 ± 0.6 sec へ, 10 μg/Kg/min 投与群では 14.8 ± 0.5 sec から 16.4 ± 0.2 sec へと延長した。しかし対照群と OKY-046 投与群の間で有意差は認められなかった

III. 結 果

1. 脳底動脈径の変化

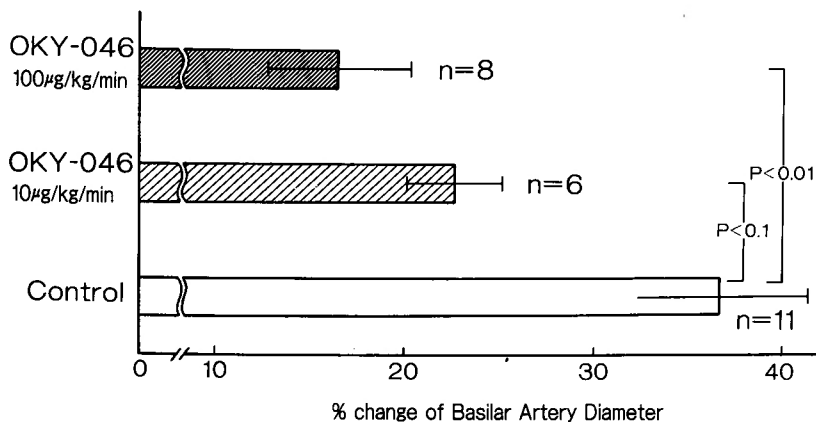


Fig. 1. The changes of the caliber of the basilar artery 3 days after subarachnoid hemorrhage.

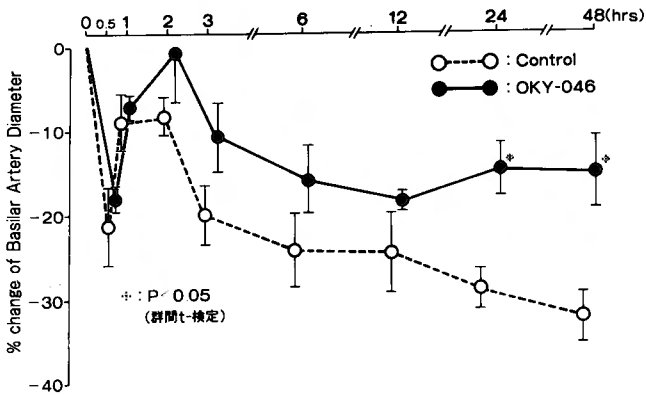


Fig. 2. The sequential changes of the diameter of the basilar artery after subarachnoid blood injection.

(Fig. 4-a).

PT は3群共に殆んど変化がみられなかった。対照群では 7.2 ± 0.2 sec から 7.3 ± 0.3 sec へ、OKY-046, $100 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ 投与群では 7.6 ± 0.3 sec から 7.3 ± 0.2 sec へ、 $10 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ 投与群では 7.2 ± 0.2 sec から 7.2 ± 0.2 sec へと殆んど変化は認めず、両群間でも差はみられなかった (Fig. 4-b).

フィブリノーゲンは3群共に著明に増加した。対照群では 232.0 ± 40.9 mg/dl から 549.6 ± 44.4 mg/dl へ、OKY-046, $100 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ 投与群では 235.9 ± 57.4 mg/dl から 506.6 ± 61.6 mg/dl へ、 $10 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ 投与群では 270.2 ± 10.2 mg/dl から 628.0 ± 12.9

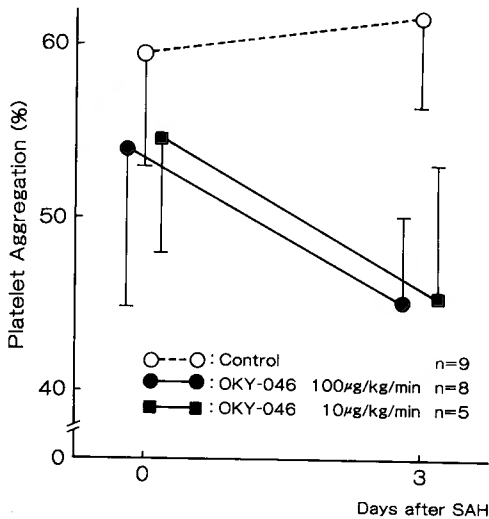


Fig. 3. Effect of the intravenous administration of OKY-046 on the platelet aggregation 3 days after subarachnoid hemorrhage.

mg/dl へと変化したが対照群と OKY-046 投与群の間では有意差は認められなかった (Fig. 4-c).

3. 内頸静脈血漿中の TXB_2 及び $6 \text{ ketoPGF}_{1\alpha}$ の変化

TXB_2 は対照群では1時間後よりすでに高値を示し、3時間後で最高値に達し、6時間後は若干減少するもののやはり高値を示した。12時間後は、クモ膜下出血

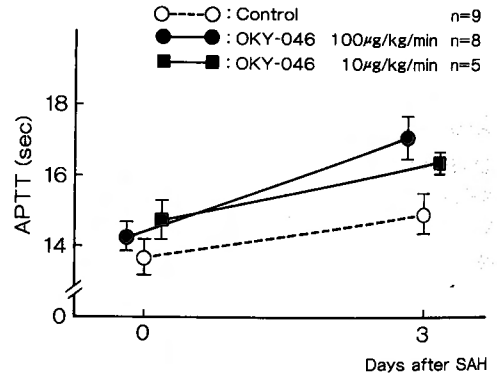


Fig. 4-a.

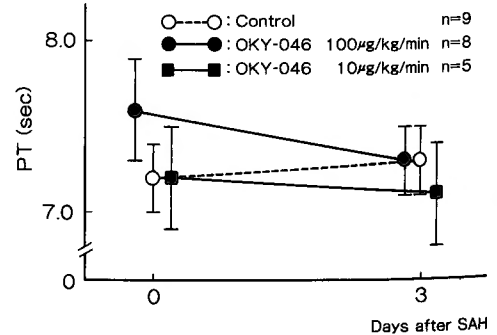


Fig. 4-b.

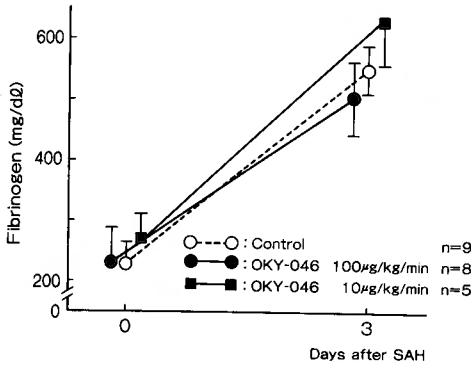


Fig. 4-c.

Fig. 4. Effect of the intravenous administration of OKY-046 on the coagulation functions 3 days after subarachnoid hemorrhage (a. APTT b. PT c. fibrinogen).

作成前値に近い値に減少し、それ以降は殆んど変化を認めなかった。一方、OKY-046 投与群は、1時間後でごく軽度の増加傾向を示したものの大きな変化は認めず、全体にクモ膜下出血作成前値と著明な差はみられなかった。3時間後及び6時間後では両群間に有意差が認められ、すなわち対照群の3時間、6時間値は、 1.81 ± 0.58 ng/dl, 1.41 ± 0.30 ng/dl であり、OKY-046 投与群のそれは、 0.64 ± 0.10 ng/dl, 0.41 ± 0.07 ng/dl であった (Fig. 5)。

6 ketoPGF_{1 α} は、対照群、OKY-046 投与群共に1~6時間後で高値を示し、12時間後以降で再びクモ膜下出血作成前値に近い値を示した。両群共に3時間後で最高値を示し、OKY-046 投与群が対照群に比し高値を示す傾向はみられたが、しかしながら両群間での有意差は認められなかった (Fig. 6)。

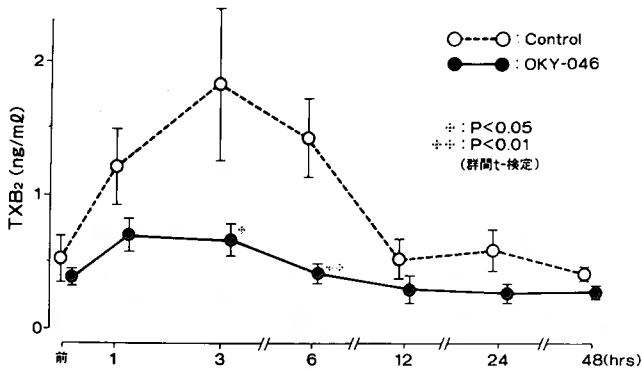


Fig. 5. The changes of TXB₂ in the plasma of the jugular vein after subarachnoid blood injection.

4. LCBF の変化

対照群では、経過中常にクモ膜下出血作成前値よりも低値を示していた。減少の程度は時間と共に進行するというのではなく、ほぼ一定の値を示していた。一方、OKY-046 投与群は2時間後以降でクモ膜下出血作成前値より高値を示しており、対照群とは明らかな差が認められた。すなわち、対照群の2時間、3時間、6時間、12時間後の値はそれぞれ、 $-37.2 \pm 10.2\%$ 、 $-25.4 \pm 7.3\%$ 、 $-28.8 \pm 6.0\%$ 、 $-33.2 \pm 3.9\%$ であり、OKY-046 投与群ではそれぞれ、 $+8.2 \pm 9.7\%$ 、 $+19.0 \pm 8.2\%$ 、 $+14.6 \pm 7.9\%$ 、 $+25.2 \pm 2.6\%$ であり、両群間で有意差が認められた (Fig. 7)。

IV. 考 察

これまで、クモ膜下出血後にみられる脳血管攣縮の成因及び治療等に関して数多くの報告がみられるが、未だ決定的なものはなく、臨床的にもその治療に苦慮しているのが現状である。

脳血管攣縮の成因に関して、クモ膜下腔の血管周囲に存在する血腫の Oxyhemoglobin が原因物質ではないかと言われて久しいが^{10,16,19,24,26,31}、現在尚不明な点が多く、確立されたものではない。Oxyhemoglobin からの free radical reaction により lipid peroxidation が促進され、この物質が脳血管攣縮に大きく作用しているのではないかという報告もみられ、注目されている³⁾。近年、Prostaglandin に関する研究が進歩し、中でも TXA₂ と PGI₂ の関係が注目され、脳循環に関する分野でも脚光を浴びている。血管の tonus の維持と循環血液量の調節に TXA₂ と PGI₂ の両者のバランスが重要な役割を担っているとも言われている^{13,23)}。

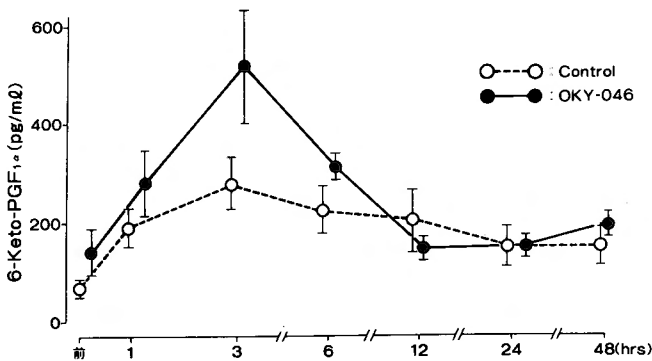


Fig. 6. The changes of 6 keto-PGF_{1α} in the plasma of jugular vein after subarachnoid blood injection.

実験的クモ膜下出血作成後、TXA₂合成酵素阻害剤であるOKY-046を投与することにより、脳血管攣縮は対照群に比し軽度となり抑制されることが認められた。佐々木らも犬を用いた実験で同様にTXA₂合成酵素阻害剤であり、pyridine誘導体であるOKY-1581を用いて、脳血管攣縮が有意に抑制されたと報告している²⁹⁾。OKY-1581の投与量の違いにて効果の発現に若干の差がみられ、少量投与群より多量投与群で強い抑制がみられている。今回の実験でも、OKY-046、10 μg/Kg/min投与群よりも100 μg/Kg/min投与群で血管攣縮は強く抑制されており、同様の傾向が認められた。脳血管攣縮の経時の変化をみると、対照群では30分後に一旦収縮を示し(早期攣縮)、1~2時間後に一時寛解し、それ以降再び収縮を示す(晩期攣縮)という二相性の変化を示したが、これは良く知られた事実であり⁵⁾、教室の青木も以前報告している²⁾。OKY-046、100 μg/Kg/min投与群は2時間後には殆んど寛解し、その後対照群に比し攣縮は著明に抑制さ

れてはいるものの完全に攣縮がみられないわけではなく、ある程度の収縮は認められている。

OKY-046による凝血学的変化も検討した。ADPによる血小板凝集能は対照群では若干亢進する傾向が認められたが、OKY-046投与群では抑制される傾向が認められた。これまで、OKY-046は家兎血小板のcollagen及びアラキドン酸による凝集は抑制されるという報告がみられている²¹⁾。今回の実験ではcollagenによる凝集能の測定も行ったが、殆んど例で非常に低値を示したため、十分に検討することができずADPによる凝集能だけを検討した。OKY-046により、ADPによる凝集能も多少抑制される傾向はみられたが、アラキドン酸による凝集能を測定すれば、さらに著明な差が見られる可能性があったと思われた。しかしこれまで、臨床的にもまた雑種成犬を用いた実験においても、脳血管攣縮時にはADPによる血小板凝集能は亢進しているという報告がみられている¹⁴⁾¹⁶⁾。APTT、PTは対照群とOKY-046投与群と共に有意

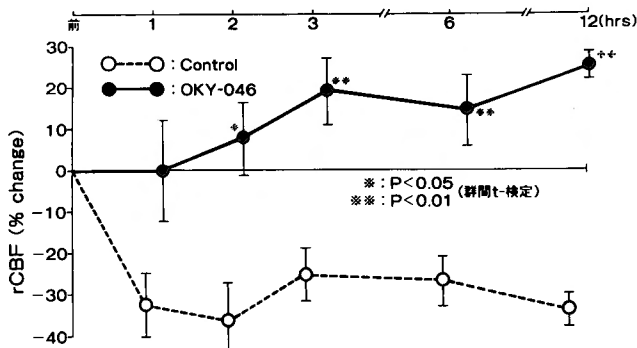


Fig. 7. The changes of LCBF in the posterior parietal cortex after subarachnoid blood injection.

な変化はみられず、またフィブリノーゲンは両群共に著明に増加し、両群間で差はみられなかった。これまで、フィブリノーゲンは増加するという報告はみられているが、APTTは短縮傾向を示すという報告と¹⁴⁾、今回の結果と同様に殆んど変化がないという報告と¹⁸⁾、両方がみられている。いずれにしる血管攣縮時には血液は凝固しやすい状態にあるものと思われる。結局、OKY-046は血小板凝集能を抑制するが、凝固能には殆んど影響を及ぼさないものと思われた。

これら凝血学的変化は原因なのか、あるいは結果であるのか判断することは難しい面もあるが、血小板凝集能が亢進しているということは、TXA₂等 Prostaglandin が関与している可能性のあることを裏付けるものの一つとも考えられる。

次に、実際に内頸静脈血漿中のTXA₂の代謝産物であるTXB₂と、PGI₂の代謝産物である6 keto PGF_{1α}を経時的に測定したが、その結果、対照群ではクモ膜下出血作成後3～6時間後にTXB₂が高値を示すことがわかった。一方、OKY-046投与群はこの薬剤の作用がそうであるようにTXB₂の増加は殆んど抑制されており、対照群と異なり48時間後までクモ膜下出血作成前値に近い値を示した。また、6 keto PGF_{1α}の経時変化は、対照群及びOKY-046投与群共に3時間後前後で高値を示し、12時間以降でクモ膜下出血作成前値に近い値を示した。OKY-046投与群は対照群に比し高値を示す傾向はみられたが、両群間での有意差は認められなかった。これまで、このように内頸静脈血漿中のTXB₂及び6 keto PGF_{1α}の経時変化を検討した報告は殆んどみられていないが、これらの事実より、いわゆる晩期脳血管攣縮の発生にTXA₂が何らかの形で関与しているものと想像される。

また、クモ膜下出血初期の形態学的変化として、内皮細胞の剝離とその部への血小板の附着・凝集を重視する報告もみられ^{18,11,16)}、これらの現象は、TXA₂の増加及びPGI₂の産生能の低下が起こり両者のバランスが崩れている可能性を示唆している。

しかしながら、経時変化でTXB₂と6 keto PGF_{1α}は、12時間以降ではクモ膜下出血作成前値に近い値に戻っていることから、それ以降脳血管攣縮が持続することに関しては、他の要因も関与しているものと考えられる。つまりTXA₂は晩期脳血管攣縮が持続している期間連続して関与しているわけではなく、TXA₂以外の他の要因がその後の血管攣縮の持続に影響を及ぼしていると思われる。すなわち、TXA₂は少なくとも

も晩期脳血管攣縮が起こる初期に強く影響を及ぼしており、その引き金となっているものと推定され、それ故OKY-046には一旦完成されてしまった脳血管攣縮を寛解させる作用はないものと想像される。実際に脳血管攣縮作成後にOKY-1581を投与しても寛解は認められなかったという実験報告もみられている¹²⁾。

次にOKY-046のLCBFに及ぼす影響を検討したが、経時的測定で対照群が持続的に低値を示したのに対して、OKY-046投与群では2時間後以降でクモ膜下出血作成前値より高値を示しており、対照群に比し有意な増加が認められた。OKY-1581を用いた実験でも、クモ膜下出血作成の有無にかかわらず、また脳血管攣縮を起こした後でも、LCBFは増加を示したという報告がみられている³³⁾。脳底動脈等の太い血管は、OKY-046投与により、脳血管写上血管攣縮は抑制されており、その程度はごく軽度でCBFを左右する程の収縮はみられず、少なくとも減少させる程度の変化ではないと思われる。しかし、CBFはクモ膜下出血作成前値より増加しており、この原因としては太い血管が少なくとも拡張しているわけではないことから、微小血管レベルで血流が増加しているものと考えざるを得ない。つまり、OKY-046は末梢の微細血管でより強力に作用している可能性が考えられ、末梢循環が増加することによってCBFが増加したと思われる。しかし現在のところ明確な機序は不明であり、今後十分な検討が必要と思われる。

臨床的に血管撮影上血管攣縮が認められるにもかかわらず、虚血症状を呈しない所謂 asymptomatic spasmをしばしば経験することがあるが、これはやはり末梢の微循環に関係しているものと思われる。また脳血管攣縮時には、内膜が障害され、血小板が附着しやすく、血小板凝集能が亢進されやすいが、このように血小板凝集能や凝固能の亢進も末梢循環に影響を及ぼし、症状の発現に強く関与しているものと考えられる。TXA₂は血管収縮作用のみならず、血小板凝集促進作用もあり、これをブロックすることにより血小板凝集能も抑制され、脳梗塞に陥るのを予防することが考えられる。したがって、TXA₂合成酵素阻害剤は脳血管攣縮の予防に有効であるのみならず、微小脳循環改善の目的にも有効な薬剤であると思われる。

V. 結 語

1. 犬を用いた実験的クモ膜下出血に、TXA₂合成酵素阻害剤であるOKY-046を用い、脳血管攣縮の予

防について検討を行った。

2. 脳血管攣縮は, OKY-046, 100 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ 投与群で, 生食投与の対照群に比し, 有意に抑制された。

3. OKY-046 投与群は, 血小板凝集能を抑制する傾向がみられたが, 凝固能 (APTT, PT, フィブリノーゲン) は対照群と全く差が認められなかった。

4. 頸静脈血中 TXB_2 は, 対照群では1~6時間後で高値を示したが, OKY-046 投与群では殆んど変化がみられず, 両群間で有意差が認められた。また, 6 ketoPGF $_{1\alpha}$ は, OKY-046 投与群で, 対照群に比し高値を示す傾向がみられた。

5. LCBF は, 対照群では低下を示したが, OKY-046 投与群ではむしろ増加を示し, 両群間で有意差が認められた。

6. OKY-046 は脳血管攣縮の予防, 微小脳循環の改善の目的には有効な薬剤であると思われる。

稿を終えるにあたり, 御指導御校閲を賜りました新潟大学脳研究所脳神経外科田中隆一教授に深謝致します。また本研究に御指導頂きました石井鏗二助教授 (現籍川崎医科大学脳神経外科教授), ならびに本実験に御協力頂きました鳥嶋豊成, 滝沢朋子諸氏に感謝致します。

文 献

- 1) Alksne JR, Bronson PJ: Prevention of experimental subarachnoid hemorrhage induced intracranial arterial vasonecrosis with phosphodiesterase inhibitor phthalazinol (EG-626). *Stroke* **10**: 638-644, 1979.
- 2) 青木広市: 脳血管攣縮の発生形状と成因に関する実験的研究, *Arch Jap Chir* **47**: 54-67, 1978.
- 3) 浅野孝雄, 佐々木富男, 他: 脂質過酸化と脳血管攣縮. *脳と神経* **33**: 33-46, 1981.
- 4) Boullin DJ, Bunting S, et al: Responses of human and baboon arteries to prostaglandin endoperoxides and biologically generated and synthetic prostacyclin; their relevance to cerebral arterial spasm in man. *Br J Clin Pharmacol* **7**: 139-147, 1979.
- 5) Brawley BW, Strandness DE Jr, et al: The biphasic response of cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* **28**: 1-8, 1968.
- 6) Bunting S, Gryglewski RJ, et al: Arterial walls generate from prostaglandin endoperoxides a substance (prostaglandin X) which relaxes strips of mesenteric and coeliac arteries and inhibits platelet aggregation. *Prostaglandins* **12**: 897-913, 1976.
- 7) Chapeau CE, White RP: Effect of prostacyclin on the canine isolated basilar artery. *Prostaglandins* **17**: 573-580, 1979.
- 8) Denton IC, Robertson JT, et al: An assessment of early platelet activity in experimental SAH and middle cerebral artery thrombosis in the cat. *Stroke* **2**: 268-272, 1971.
- 9) Ellis EF, Nies AS, et al: Cerebral arterial smooth muscle contraction by thromboxane A_2 . *Stroke* **8**: 480-483, 1977.
- 10) Endo S, Suzuki J: Experimental cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: development and degree of vasospasm. *Stroke* **8**: 702-707, 1977.
- 11) Fein JM, Hor WJ, et al: Sequential changes of vascular ultrastructure in experimental vasospasm. Myonecrosis of subarachnoid arteries. *J Neurosurg* **41**: 49-58, 1974.
- 12) 福森豊和, 前田行雄, 他: 脳血管攣縮に対する Pyridine derivative (OKY-1581) の効果. 第11回脳卒中の外科講演集: 139-143, 1982.
- 13) Gryglewski RJ, Bunting S, et al: Arterial walls are protected against deposition of platelet thrombi by substance (prostaglandin X) which they make from prostaglandin endoperoxides. *Prostaglandins* **12**: 685-713, 1976.
- 14) 長谷川毅: クモ膜下出血後の脳血管攣縮時における血管内因子の検索——血小板および血液凝固機能を中心として. *Neurol Med chir* **20**: 473-480, 1980.
- 15) Jarman DA, DuBouley GH, et al: Responses of baboon cerebral and extracerebral arteries to prostacyclin and prostaglandin endoperoxide in vitro and in vivo. *J Neurol Neurosurg Psychiat* **42**: 677-686, 1979.
- 16) Kajikawa H, Ohta T, et al: Cerebral vasospasm and hemoglobins—Clinical and experimental studies. *Neurol Med Chir* **19**: 61-72, 1979.
- 17) MacIntyre DE, Pearson JD, et al: Localization and stimulation of prostacyclin production in vascular cells. *Nature* **271**: 549-551, 1978.
- 18) 三塚 繁, 貫井英明, 他: 実験的クモ膜下出血犬における血液凝固系の変動. *脳卒中* **7**: 150-157, 1985.
- 19) 宮岡 誠: 脳血管攣縮に関する実験的研究—oxyhemoglobinの血管収縮能を中心として—. *日外会誌* **78**: 345-358, 1977.
- 20) Moncada S, Vane JR: Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood vessel walls. *N Eng J Med* **300**: 1142-1147, 1979.
- 21) Naito J, Komatsu H, et al: Effects of thromboxane synthetase inhibitors on aggregation of rabbit platelets. *Eur J Pharmacol* **91**: 41-48, 1983.
- 22) Needleman P, Moncada S, et al: Identification of an enzyme in platelet microsomes which generates thromboxane A_2 from prostaglandin endo-

- peroxides. *Nature* **261**: 558-560, 1976.
- 23) Needleman P, Wyche A, et al: Platelet and blood vessels arachidonate metabolism and interactions. *J Clin Invest* **63**: 345-349, 1979.
- 24) Nonaka T, Watanabe S, et al: Etiology and treatment of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir* **19**: 53-60, 1979.
- 25) Ohmoto T, Yoshida J, et al: Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage—experimental and clinical study. *Neurol Med Chir* **19**: 73-82, 1979.
- 26) Osaka K: Prolonged vasospasm produced by the breakdown products of erythrocytes. *J Neurosurg* **47**: 403-411, 1977.
- 27) Samuelsson B, Hamberg M, et al: The role of prostaglandin endoperoxides in platelet aggregation. *Adv Prostaglandin Thromboxane Res* **2**: 737-746, 1976.
- 28) Sasaki T, Wakai S, et al: Evaluation of prostaglandin biosynthetic activity in canine basilar artery following subarachnoid injection of blood. *J Neurosurg* **55**: 771-778, 1981.
- 29) 佐々木富男, 若井 晋, 他: Thromboxane A₂ 合成酵素阻害剤による脳血管攣縮の予防. 第11回脳卒中の外科講演集: 144-150, 1982.
- 30) Suzuki S, Sobata E, et al: Prevention of cerebral ischemic symptoms in cerebral vasospasm with Trapidil, an antagonist and selective synthesis inhibitor of thromboxane A₂. *Neurosurgery* **9**: 679-685, 1981.
- 31) Tanishima T: Cerebral vasospasm: contractile activity of hemoglobin in isolated canine basilar arteries. *J Neurosurg* **53**: 787-793, 1980.
- 32) Weksler BB, Marcus AJ, et al: Synthesis of prostaglandin I₂(prostacyclin) by cultured human and bovine endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **74**: 3922-3926, 1977.
- 33) 藪野信美, 元木基嗣, 他: 脳血管攣縮における Thromboxane A₂(TXA₂) の関与について. 第11回脳卒中の外科講演集: 133-138, 1982.