

脳血管攣縮に関する実験的研究

—特に神経性因子の関与について—

岩手医科大学脳神経外科学教室 (主任: 金谷春之教授)

木 村 練

〔原稿受付: 昭和48年8月15日〕

Experimental Studies on Cerebral Vasospasm —With Special Attention to The Neurogenic Factor—

by

REN KIMURA

Department of Neurosurgery, School of Medicine, Iwate Medical University

(Director: Prof. Dr. HARUYUKI KANAYA)

Cerebral vasospasm was produced experimentally by various means in dog's basilar artery and the effect of phenoxybenzamine in releasing or preventing the spasm was investigated. Furthermore, vasomotor change of the basilar artery due to destruction of the hypothalamus was also observed with a microscope used for microsurgery and by vertebral angiography.

The results obtained are as follows:

1. Cerebral vasospasm could be produced of the exposed basilar artertery by mechanical stimulation, topical application of fresh autoblood on the artery and injection of autoblood into the cisterna magna.

2. To observe the vasomotor change of the basilar artery caused by subarachnoid hemorrhage, repeated vertebral angiography was performed after injection of autoblood into the cisterna magna. This showed a characteristic biphasic phenomenon. Temporary dilatation of the basilar artery between the time of early spasm and that of late spasm was also observed in this experiment.

3. Cerebral vasospasm of the basilar artery was released by topical application or by injection of phenoxybenzamine into the cisterna magna. Either treatment also effectively prevented any spasm.

4. Destruction of the hypothalamus produced no cerebral vasospasm of the basilar artery but dilatation of the vessel was noted. Moreover, the destruction of the hypothalamus released the previously produced cerebral vasospasm.

I 緒 言

脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血時に、しばしば認められる脳血管攣縮は、脳動脈瘤の予後及びその手術成績に、重大な影響をおよぼす¹⁾¹²⁾²¹⁾⁶¹⁾⁶²⁾⁶⁴⁾⁷⁶⁾。しかしながらその本態、原因については不明な点が多く、脳血管攣縮に対する治療は未解決のままで²⁶⁾、脳神経外科臨床の重要な問題の1つとして、多くの脳神経外科医の関心を集めている。

脳血管攣縮の存在については、否定的な意見⁵³⁾⁵⁷⁾もあったが、1951年 Ecker & Riemenschneider¹⁷⁾ が脳血管撮影によりはじめて報告し、さらに多くの実験的研究がなされ、現在では疑がいのない事実として認められるようになった⁴⁸⁾⁴⁹⁾⁵⁸⁾⁵⁹⁾。

脳血管攣縮の実験的研究法としては、1925年 Florey²²⁾ による脳表血管を直視下に観察し、機械的、温熱的、電氣的刺激により収縮すると云う報告にはじまり、その後同様に脳表血管を用いた研究法がある¹³⁾⁴¹⁾⁴⁵⁾⁵⁴⁾⁶³⁾。また、pool⁵⁹⁾の行なった骨窓法による露出脳底部動脈観察法¹⁵⁾³⁴⁾⁵¹⁾⁵⁸⁾⁶⁹⁾⁷²⁾。さらに、Allcock²⁾の脳血管撮影による観察法などが挙げられる¹⁶⁾³⁷⁾³⁹⁾⁷⁴⁾。

脳底動脈露出法では直視下に脳底動脈の動態が捕捉、観察できるが、生理的狀態が保たれず、長時間の観察は不可能であり、一方、脳血管撮影による観察法では、実際の脳血管の動態はフィルム上からの検索にしかすぎず、共に一長一短を有するため、著者はこの両者を行い検討した。

脳血管攣縮の発生因子あるいは発生誘因に関する研究は多く、現在迄の報告によれば、血管自体の被刺激性の亢進⁴⁴⁾⁶⁰⁾、機械的の刺激、血液、血液化学物質、などが直接血管平滑筋に作用して、脳血管攣縮が発生すると云う筋原性因子説、さらに脳動脈壁の渡銀染色法、catecholamine 螢光法、あるいは電子顕微鏡による検索により豊富な交感神経分布を認めると云う観点より、神経性因子が関与すると云う神経原性因子説とに大別される。Osaka⁵⁵⁾は、初期血管攣縮に関するのは血小版血管収縮物質であり、後期攣縮に関与するのは赤血球血管収縮物質で共に直接血管平滑筋に作用すると述べている。

著者は、脳血管攣縮の神経性因子の関与に着目し、血管壁の α -adrenergic receptor を遮断することにより脳血管攣縮の緩解⁴¹⁾はもとより、予防も可能ではないかと考え、 α -adrenergic blocking agent の1つである phenoxylbenzamine を用いて検討を進め

た。さらに石井ら³⁵⁾³⁶⁾の報告にあるように、視床下部に存在する脳血管緊張に対する neural center の機能障害によって血管床の拡大が認められる事実に着目し、視床下部破壊による攣縮の影響を観察することにより、脳血管攣縮の神経性因子の関与を明らかにしようとした。

II 実験方法

1. 実験動物

体重 7~15kg の雑種成犬を用いた。

2. 麻酔法

ペントバルビタールナトリウム(ミンタル) 20-30mg/kg の静脈麻酔、あるいは腹腔内麻酔を行なった。

3. 脳底動脈露出実験

1) 手術操作及び観察法

麻酔された実験犬を仰臥位に固定し、気管切開施行下に気管チューブを挿入、自発呼吸を行なわせた。下顎骨に沿ってU字型に皮膚切開を行ない、舌と共に翻転、軟口蓋を電気メスにより切開し、頭蓋底に達す。トルコ鞍斜台より大後頭孔に至るまで歯科用ドリルを用いて骨を除去し、骨窓を設け、次いで硬膜を手術用顕微鏡をのぞきながら、出血に注意し、これを切開して脳底動脈を露出した。露出脳底動脈は37°Cの生理的食塩水を灌注し、その乾燥を防いだ。脳底動脈は手術用顕微鏡により観察し、経時的に写真撮影を行なった。

2) 攣縮誘発法

i) 機械的の刺激

耳科用鑷子を用い血管壁を5~6度叩打、あるいは擦過し、これを1回の刺激として数回繰り返した。

ii) 新鮮自家動脈血滴下

露出脳底動脈壁に 0.001-0.005ml の新鮮自家動脈血(以下自家血に略)を滴下した。

iii) 機械的の刺激及び自家血滴下併用

前述の機械的の刺激を加えた血管壁に自家血を滴下した。

3) 攣縮緩解法

i) phenoxylbenzamine の使用

phenoxylbenzamine (以下 P.O.B. と略) 5mg を 10ml の生理的食塩水に溶解し 1ml/min の速度で頸動脈より注入した。

また 5mg あるいは 10mg の P.O.B. を大腿静脈より点滴静注し、あるいは露出脳底動脈壁に P.O.B.

0.01mg を滴下した。

ii) 視床下部破壊法

頭蓋骨頭頂部に直径2-5mmの骨孔をもうけ、Lim⁴³⁾らの犬脳定位図に従い、銅エナメル電極を視床下部後部に挿入し、高周波電気凝固装置を用いて凝固破壊した。実験動物は、実験終了後剖検し、摘出脳は10%のホルマリン液で24時間固定した後に破壊部位を確認した。

4. 脳血管撮影による観察

1) 手術操作及び観察法

麻酔犬を仰臥位に固定し、両側肘部に無菌的に小皮切を加え、上腕動脈を露出し、19ゲージテフロン針を刺入、光野式脳血管撮影用ポリエチレンチューブ付コネクターを接続し三方活栓を用いて両側上腕動脈同時注入ができるようにした。血管の動態は脳底動脈を脳血管撮影法（以下脳血管写と略）により観察した。

i) 撮影法

65%アンギオグラフィン 10ml を手動にて注入し、管電圧 50K.V.P, 管電流 200mA, 時間 0.1sec, 管球フィルム間距離 1m で頭蓋底にに対して垂直方向に撮影した。

ii) 観察時期

大槽内自家血あるいは P.O.B. 注入後、5 分、30、1 時間、2、6、12、18、1 日、2、3、1 週間で脳血管写を施行した。

iii) 脳底動脈計測法

脳血管写により得られた脳底動脈の後大脳動脈分岐部から 1cm の部を万能投影機を用いその血管径を測定した。その評価は、実験前の血管径を基準とし、その増減を百分率で示した。

2) 攣縮誘発法

実験犬を側臥位に保ち、頸部を強度屈曲させ、腰椎穿刺針を用い経皮的に大槽内穿刺を行ない、自家血 3-4ml を大槽内に注入した。実験終了後剖検し、ク

モ膜下出血の有無を確認した。

3) 攣縮緩解法

i) P.O.B. 大槽内注入

前述した攣縮誘発法と同様に大槽内穿刺を行ない、P.O.B. 0.5mg/kg を 4ml の生理的食塩水に溶かして注入した。P.O.B. は大槽内自家血注入後、5 分、24 時間に注入し、各々経時的に観察した。

4) 攣縮予防法

i) P.O.B. 大槽内注入法

P.O.B. 0.5mg/kg を大槽内に注入した 5 分後に、自家血を注入した。

ii) 視床下部破壊法

視床下部破壊 1 時間後に大槽内自家血注入を行ない、経時的に観察した。

Ⅲ 実験成績

1. 脳底動脈露出実験

1) 攣縮誘発実験

i) 機械的刺激

露出脳底動脈に耳科用鑷子を用い、1 回の撮過及び叩打により、その直後から15例中12例に攣縮発生を認めた。持続時間は5～20分間で、この機械的刺激を数回繰り返すことにより、攣縮は全例に認められ、その程度は高度になった。形態はいずれもジュズ玉様であった。

ii) 自家血滴下

6 例中 3 例に血液が動脈壁に直接接触直後より 5 分以内に発生し、約 1 時間持続した。攣縮形態はジュズ玉様のものとリボン状のものが認められた。

機械的刺激、あるいは自家血滴下によって発生した攣縮は、いずれも攣縮時間が短かく一過性で、髄液または37℃加温生理的食塩水の灌注により、その緩解時間は早まり、刺激を重積することによって固定化の傾向がみられた。

Table 1. Production of vasospasm of the exposed basilar artery.

Method	Spasm	Duration of spasm	Type of spasm
Mechanical stimulation First stroking additional stroking	12/15 15/15	5~20min	Rosary
Topical application of fresh autoblood	3/6	30~60	Rosary or Ribbon
Mechanical stimulation and topical application of fresh autoblood	20/20	120~	Rosary or Ribbon

Table 2. The effect of P.O.B. in releasing of the vasospasm of the exposed basilar artery.

Animal's Number	P.O.B.	Releasing of spasm	Duration of spasm	Reproduction of spasm	Dilatation of surrounding arteries	Hypotention
		After				
≒ 1	Topical application	2 min	40min~	(→)	(+)	(→)
≒ 2	Topical application	5	60~	(→)	(+)	(→)
≒ 3	Topical application	2	60~	(→)	(+)	(→)
≒ 4	Topical application	1	90~	(→)	(+)	(→)
≒ 5	Intravenous injection 5mg	1	~60	(+)	(+)	(+)
≒ 6	Intravenous injection 10mg	5	~70	(+)	(+)	(+)
≒ 7	Intraarterial injection 5mg	2	~15	(+)	(+)	(+)

iii) 機械的刺激及び自家血滴下併用

脳動脈瘤破裂の際に考えられるように、機械的刺激と自家血滴下を併用すると、攣縮は20例全例に発生し、その程度はより高度となり、持続時間も2時間以上に延長した。このため後述する攣縮緩解実験には本法を用いた。

表1は攣縮誘発成績を示した。

2) 攣縮緩解実験

i) P.O.B. の使用

機械的刺激と自家血滴下の併用により発生した攣縮は、表2に示すように P.O.B. の滴下後1~5分間で4例中全例に攣縮緩解を認め、かえって正常血管径よりも拡張の傾向さえ観察された。また脳底動脈からの分枝動脈も同様に拡張した。その後再度の攣縮誘発法に対しても3時間以内に攣縮の再発は認められなかった。

図1は P.O.B. の滴下による攣縮の緩解を示す。

頭蓋底に骨窓を設け、硬膜を切開して観察し得た正常脳底動脈、(A)は、機械的刺激及び自家血滴下併用により高度な攣縮を発生している、(B)、(B)は3ヶ所のいちじるしい血管のくびれが観察され、ジュズ玉様の形態を示す。P.O.B. の滴下により、(C)に示すようにジュズ玉様の攣縮は明かに緩解され、正常血管径よりも拡張している。

P.O.B. 点滴静注例では2例中全例に攣縮緩解を認

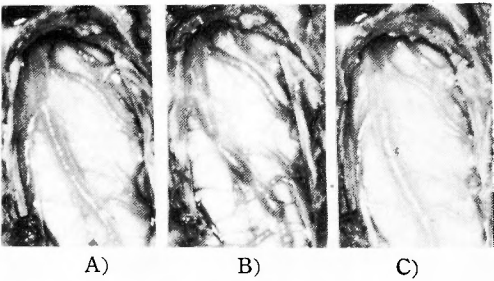


Fig 1. The effect of P.O.B. in releasing the spasm of the exposed basilar artery.

- A) Normal exposed basilar artery in dog.
- B) Spasm of basilar artery produced by topical application of fresh autoblood and mechanical stimulation.
- C) Release of the spasm by topical application of P.O.B.

めたが、収縮期圧が50mmHg以上も低下し、その後再度の攣縮誘発法に対しても60~70分以内に攣縮再発が観察された。

動注法は1例ではあるが、緩解時間が短かく、15分以内に再度の攣縮誘発に対しても攣縮が認められたが、点滴静注に比し、血圧の低下の程度は少なかった。

ii) 視床下部破壊

Table 3. The effect of destruction of the hypothalamus in releasing the spasm of the exposed basilar artery.

Animal's Number	Spasm		Releasing of spasm	Duration of spasm (min)	Dilatation of surrounding arteries	Reproduction of spasm
	before	after				
≒ 1	(+)	(-)	immediately	60~	(+)	(-)
≒ 2	(+)	(-)	immediately	60~	(+)	(-)
≒ 3	(+)	(-)	immediately	60~	(+)	(-)
≒ 4	(+)	(-)	immediately	~ 2	(+)	(-)
≒ 5	(+)	(-)	immediately	60~	(+)	(-)

攣縮は表3に示すように、視床下部破壊直後より、全例に緩解を認め、しかも4例中3例には60分以上の緩解が持続した。また再度の攣縮誘発に対しても攣縮の再発は観察できなかった。

図2は視床下部破壊による攣縮の緩解を示す。正常



A) B) C)

Fig 2. The effect of destruction of the hypothalamus in releasing the spasm of the exposed basilar artery.
A) Normal exposed basilar artery.
B) Spasm of basilar artery produced by topical application of fresh autoblood and mechanical stimulation.
C) Dilatation of the exposed basilar artery from spastic state by destruction of the hypothalamus.

脳底動脈(A)は、機械的刺激及び自家血滴下併用による攣縮誘発に対し、(B)に示すような、リボン状の攣縮を来し、視床下部破壊後5分では(C)のように攣縮は緩解している。

2. 脳血管写による観察実験

1) 攣縮誘発実験

6頭に自家血を大槽内に注入した。図3のように血液注入後5分では、18~50%の血管径の縮少を認め、ここを peak として漸次時間の経過と共に正常血管径

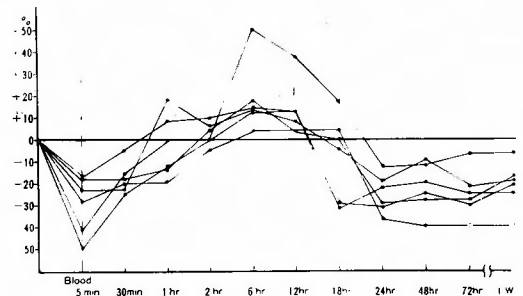


Fig 3. Sequential change from five min. through one week in the diameter of the basilar artery following injection of fresh autoblood into the cisterna magna.

に復し、1時間後には半数が正常血管径か、正常血管径以上の拡張を示し、6時間後には全例に拡張を認めた。

しかし18時間後には半数が再び収縮し、24時間後には全例に収縮を認め、以後その収縮は1週間迄持続した。このような二相性の攣縮は Brawley⁴⁾ らの報告した成績と一致するものである。著者は、自家血注入後5分で認めた脳血管攣縮が、1時間から2時間以内に緩解するものを early spasm. 次いで18時間から24時間以内に再び起る攣縮を late spasm とした。

2) 攣縮緩解実験

i) P.O.B. の正常血管に対する影響

P.O.B. を大槽内に注入し、正常脳底動脈の変化を4例について観察した。図4のように、P.O.B. 注入後5分では、血管径は注入前より15~20%の拡張を認め、30分後では10~18%、1時間後には0~16%の拡張を示した。24時間後でも拡張は維持され、72時間では半数が投与前の血管径に復した。1週間後でも半数

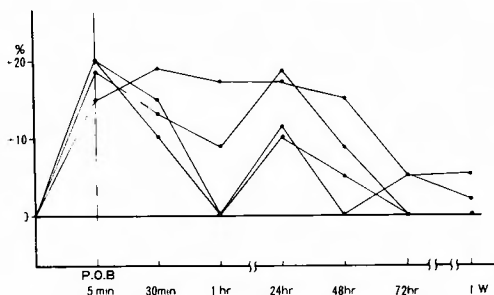


Fig. 4. Sequential change in the diameter of the basilar artery following injection of P.O.B. into the cisterna magna.

が拡張を示していた。

ii) early spasm に対する P.O.B.

自家血注入5分後、血管攣縮を確認したのちに、P.O.B. を注入した。即ち図5のように、P.O.B. 注入

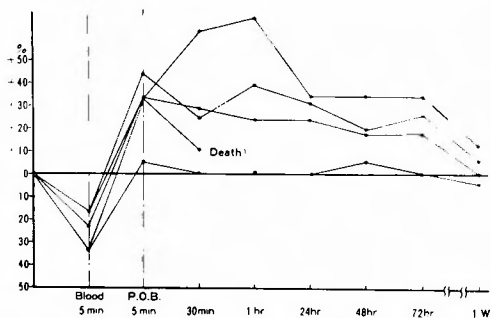


Fig. 5. Sequential Change in the diameter of the basilar artery following injection of P.O.B. into the cisterna magna five min. after early spasm had been produced by injection of autoblood.

5分後では、5例中全例に5~40%の血管拡張を示し、明かな early spasm に対する緩解効果を認めた。その後経時的に観察を続け、late spasm が発生すると思われる24時間以後にも5%の縮少を認めた1例を除いて、他の3例は注入前の正常血管径と同じか、多少拡張を示していた。

図6はP.O.B.のearly spasmに対する効果を示す脳血管写である。正常脳血管写による脳底動脈(A)は、大槽内自家血注入後5分では、いちじるしく縮少し、明かな攣縮を来しているが、(B)、P.O.B.の注入により緩解され(C)、24時間後も緩解は維持されている。(D)

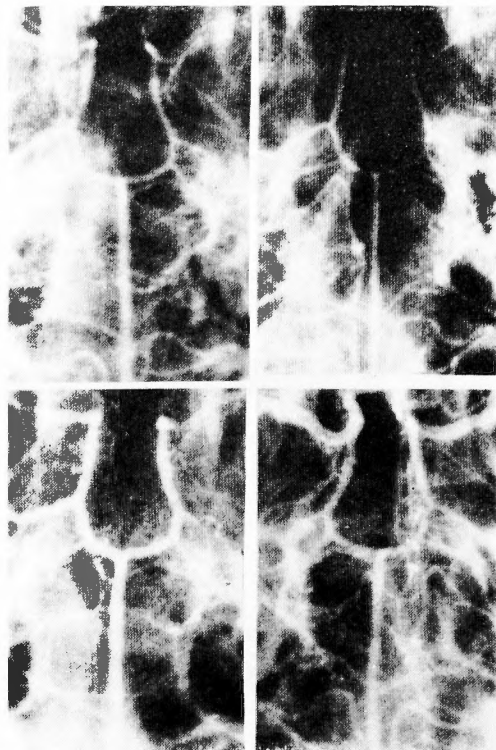


Fig. 6. The effect of P.O.B. in releasing the early spasm of basilar artery.

- A) Normal vertebral angiography of the dog before injection of fresh autoblood into the cisterna magna.
- B) Five min. after injection of autoblood into the cisterna magna. Note early spasm.
- C) Five min. after injection of P.O.B. into the cisterna magna. Note releasing of the early spasm.
- D) Twenty-four hours after injection of P.O.B. into the cisterna magna. Note absence of spasm.

ii) late spasm に対する P.O.B.

大槽内に自家血を注入し、24時間後に脳血管写を施行して攣縮を認めた後にP.O.B.を注入した。

図7はP.O.B.のlate spasmに対する効果を経時的に脳底動脈径の計測により示した。即ち、P.O.B.注入5分では、6例中全例に血管径の拡張を認め、30分後には死亡例の1例を除き全例に血管径の拡張を認めた。1週間後においても、1例以外は拡張か正常血管径を示した。

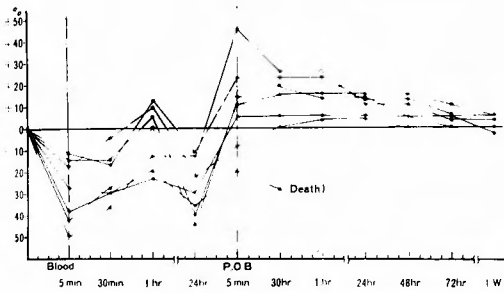


Fig 7. Sequential change in the diameter of the basilar artery following injection of P.O.B. into the cisterna magna twenty four hours after late spasm had been produced by injection of autoblood.

図8は P.O.B. の late spasm に対する効果を示す脳血管写である。正常脳血管写による脳底動脈(A)は、大槽内自家血注入後24時間では著明に縮少し、明かに late spasm の発生を示している。(B) P.O.B. 注入後5分では攣縮は緩解され(C)、1週間後も脳底動脈は拡張をつづけている。(D)

3) 攣縮予防実験

i) P.O.B. の効果

P.O.B. を大槽内に注入し、30分後に実験的クモ膜下出血を作成し、経時的に脳血管写を施行して P.O.B. の攣縮予防効果を観察した。

図9は P.O.B. の攣縮予防効果を、経時的に施行した脳血管写の脳底動脈径で示した。P.O.B. の注入により拡張した脳底動脈は early spasm の発生すると思われる自家血注入後5分でも縮みせず、late spasm の発生する24時間後でも正常血管径がそれ以上の拡張を示し、1週間後では1例を除き4例に拡張を認めた。

図10は P.O.B. の攣縮予防効果を示す脳血管写である。正常脳血管写による脳底動脈(A)は、P.O.B. 注入5分後で拡張し(B)、自家血注入後24時間(C)、1週間後にも攣縮は認められない。(D)

ii) 視床下部破壊

図11は視床下部破壊後の脳底動脈径の動態を示した。黒丸を実線で結んだものは確実に視床下部破壊のなされたものであり、破壊巣は視床下部後部を中心として直径5mm以上の比較的大きなものである。また、白丸を破線で結んだものは視床下部以外の破壊巣をもったものである。視床下部破壊後、脳底動脈径は5～40%拡張し、自家血注入後の early spasm が発生すると思われる5分後にも血管径は拡張しており、2時

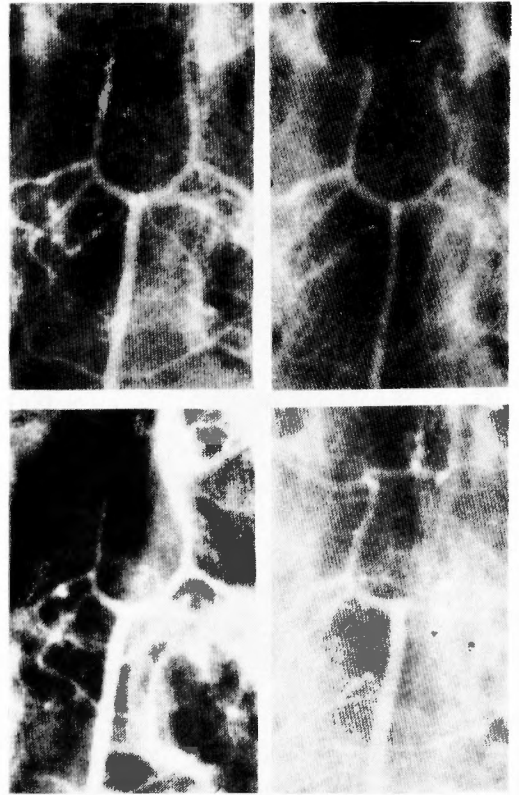


Fig 8. The effect of P.O.B. in releasing the late spasm of basilar artery.

- A) Normal vertebral angiography of the dog before injection of fresh autoblood into the cisterna magna.
- B) Twenty hours after injection of autoblood into the cisterna magna. Note late spasm.
- C) Five min. after injection of P.O.B. into the cisterna magna. Note releasing late spasm.
- D) One week after injection of P.O.B. into the cisterna magna. Note absence of spasm.

間後も血管径の拡張は持続していた。

一方、視床下部以外に破壊巣のあった例では、破壊後1例を除いて血管径は縮少し、自家血注入5分後では全例に攣縮がみられた。その後攣縮は回復する傾向にあるが、2時間後もお正常に復していない。図12は視床下部破壊による攣縮予防効果を脳血管写により示したものである。正常脳血管写による脳底動脈(A)は、視床下部破壊後1時間では拡張し。(B)、自家血注

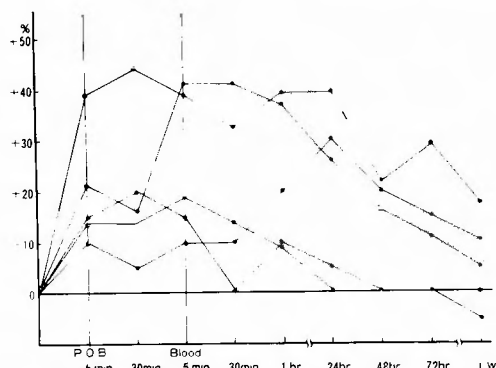


Fig 9. Sequential change in the diameter of the basilar artery when P.O.B. had been injected 30 min, before autoblood into the cisterna magna.

入5分後(C), 2時間後(D)もいずれも攣縮は認められない。図13は視床下部破壊部位を示した模式図である。実線で囲んだ部は確実に視床下部破壊を示し、視床下部以外の部位の破壊は破線で囲んであるが、この断面での破壊巣は1例にしか示されていない。

Ⅱ 総括ならびに考察

脳血管攣縮の発生誘因としては、脳動脈瘤破裂後のクモ膜下出血症例に多く認められるという臨床的立場より、脳動脈瘤破裂による血管壁の機械的、物理的刺激、さらに血管壁からの逸脱血液及び血液化学成分が考えられる。Pool⁵⁸⁾, Cordy⁹⁾らはサル Willis 動脈環の1部を機械的に刺激し、あるいはセロトニンの投与により攣縮発生を認め、Echlin¹⁴⁾はサルの脳底、椎骨動脈を露出し、新鮮血の滴下、機械的刺激、さらに分枝動脈の切断により著明な攣縮を観察した。また彼¹⁵⁾は、脳底動脈を出血させずに穿刺して攣縮を認め、その上に新鮮血液を滴下するとさらに強い攣縮が発生すると報告した。しかしながら Symon ら⁷⁰⁾は機械的刺激では攣縮の発生は認めなかった。新鮮血、溶血では攣縮を認めなかった。著者の脳底動脈露出による観察でも脳底動脈の擦過及び叩打などの機械的刺激、あるいは自家血の滴下でも血管攣縮を認めたが、それらの攣縮はいずれも一過性で、髄液、あるいは37°Cの加温生理的食塩水の灌注により、攣縮の持続時間は短縮した。しかし、機械的刺激に自家血滴下の併用では、それらの単独実験に比べてより高度な攣縮を認め、その持続時間も延長した。Kapp ら³⁴⁾によれば、脳血管攣縮は、機械的因子と逸脱血液及びセロトニン

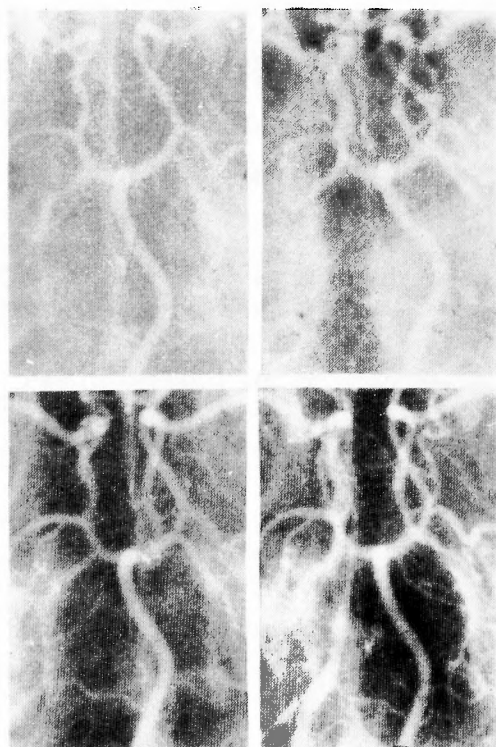


Fig 10. The effect of pre-injection of P. O.B. in preventing the spasm of the basilar artery usually caused by injection of autoblood.

- A) Normal vertebral angiography of the dog before injection of P. O.B. into the cisterna magna.
- B) Five min. after injection of P. O.B. into the cisterna magna. Note dilation of the basilar artery.
- C) Twenty four hours after injection of autoblood following pre-injection of P.O.B. into the cisterna magna. Note absence of spasm.
- D) One week after injection of autoblood into the cisterna magna. Note absence of spasm.

などの血管収縮物質によってひきおこされると報告し、Bell³⁾, Raynor⁶³⁾, Karlsberg³⁵⁾は血小板破壊産物であるセロトニンの血管収縮物質としての作用を重視している。しかしながら Wilkins ら⁷⁵⁾は血中のセロトニン及びヒスタミンを定量し、攣縮、非攣縮例のあいだには有意差はなく、血管攣縮にはセロトニン、

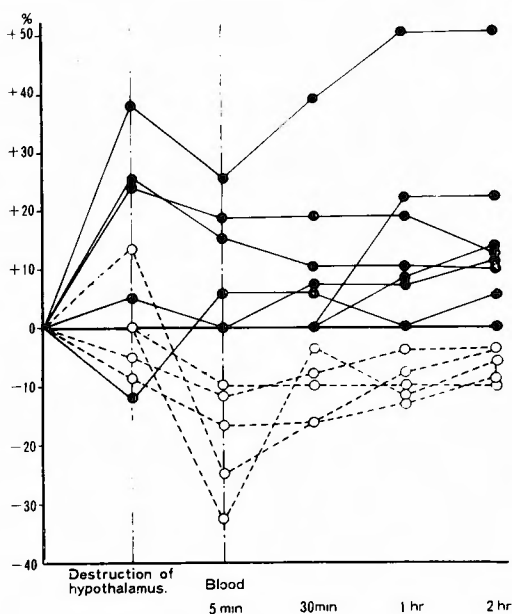


Fig 11. Sequential change in the diameter of the basilar artery when auto-blood was injected into the cisterna magna following destruction of the hypothalamus.

ヒスタミンは重要な役割をなしていないと述べている。

上述した諸実験は主として骨窓法による脳血管攣縮の直視下実験であるが、本法では、その観察時間が短かく、手術的に脳底動脈を露出するために侵襲が強く、非生理的で、頭蓋内で発生する攣縮を研究するためには限界があり、ことに臨床上的問題となる late spasm あるいは prolonged spasm に対してはほとんど意味をなさない。このため、攣縮に関する長期観察は主に脳血管写による経時的追跡がなされている。

Simeone ら⁶⁸⁾ はサルの内頸動脈の分岐部を手術的に露出し、血管を直接穿刺して脳血管写により脳血管攣縮の経時的観察を行ない、4 日間にわたる prolonged spasm を認めた。彼等は血液成分では prolonged spasm は発生せず、一過性の攣縮を起すのみであると述べている。Landau ら³⁹⁾ は大槽内血液注入及び Willis 動脈環を機械的に刺激又は穿刺し脳血管写により経時的に観察し、prolonged spasm はクモ膜下出血のみでも発生するが、クモ膜下出血と血管壁の損傷が合併した場合の方がより強く全例に発生すると述べている。Brawley ら⁴⁾ は犬の前大脳脈動を破裂させ、脳動脈瘤破裂例に類似した実験条件を作成し、内

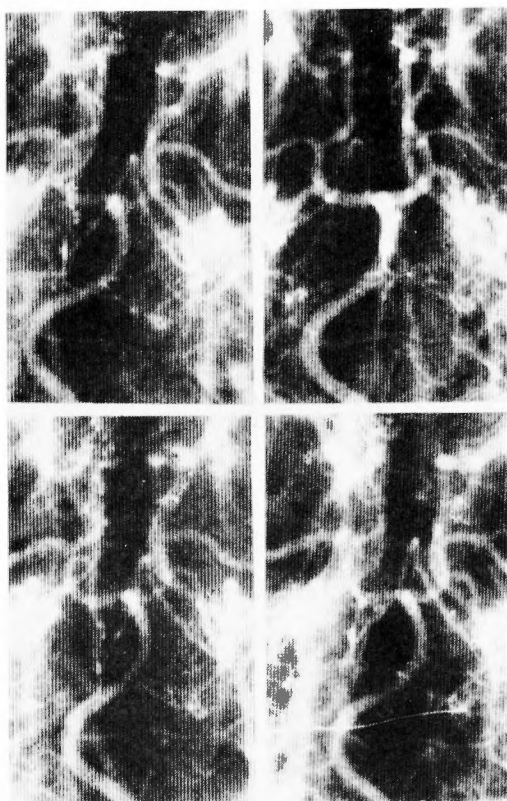


Fig 12. The effect of the destruction of the hypothalamus in preventing the spasm of the basilar artery.

A) Normal vertebral angiography of the dog before destruction of the hypothalamus.

B) One hour after destruction of the hypothalamus. Note dilatation of the basilar artery.

C) Five min. after injection of fresh autoblood into the cisterna magna. Note absence of spasm.

D) Two hours after injection of fresh autoblood into the cisterna magna.

頸動脈を strain gage により経時的に追跡しているが、脳血管攣縮は血管破裂後の出血よりはじまり約 1 時間続く急性期 (acute phase) と 1~24 時間後にはじまり数日続く慢性期 (chronic phase) との二相性変化を認めた。

彼等はすべてこの prolonged spasm は血液成分のみではおこりえず、血管壁の損傷を合併した場合に発生すると述べている。しかし、Wilkins ら⁷⁷⁾ は犬の chiasmatic cistem に血液を注入して常に血管攣縮

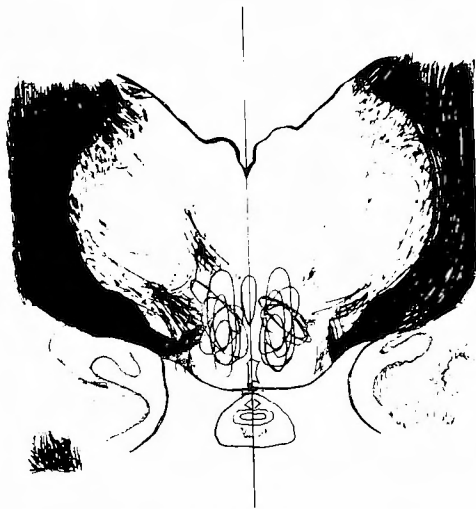


Fig 13. Location of the destruction of the hypothalamus.

を認めるが、その攣縮はクモ膜下出血後10分以内にはじまり、数日にかけて存在するが、二相性変化や delayed spasm は認めなかったと報告している。Echlin¹⁶⁾ はサルのコモ膜下腔に血管損傷などの機械的刺激なしに新鮮血液を注入することにより、確実に acute あるいは、chronic の血管攣縮が発生することを脳血管写により確かめた。そして血管損傷などの機械的な刺激は、その持続期間と重症度に関係し、chronic spasm は prolonged なものか、あるいは再発したものかは疑問であると述べている。黒川³⁷⁾ は犬の大槽内に自家動脈血を注入し、実験的クモ膜下出血を作成して、脳血管写による経時的観察を行ない、血管壁の損傷を伴わなくとも、クモ膜下出血のみで prolonged spasm を生ずると報告した。

著者の実験によると、Echlin、黒川の報告と同様に血管壁の損傷はなくとも prolonged spasm は発生し、しかも Brawley の述べるように、クモ膜下出血直後より発生し、1～2時間以内に正常血管径に復する early spasm (acute phase) と、18時間から24時間以内に発生して、1週間以上持続する late spasm (chronic phase) を認めた。さらに、太田ら⁵⁰⁾⁵²⁾ の述べる攣縮解離過程にはける二相性血管拡張現象、即ち攣縮解離直後に一過性に拡張する early vasodilatation と攣縮解離末期に長期間にわたっておこる late vasodilatation については、early spasm と late spasm の間、即ち大槽内自家血注入による実験

的クモ膜下出血作成より、1時間から24時間までの間に血管拡張現象を認めた。これを early vasodilatation とすれば、太田らの報告と一致するが、1週間にわたる観察期間中には late vasodilatation は認められなかった。

脳血管の神経支配については、1932年、Penfield⁵⁶⁾、Chrobowski⁶⁾ らが渡銀染色法により脳表血管のみならず、脳内小動脈にも神経分布のあることを証明し、それまで脳内血管の神経分布はないとされていた定説²⁷⁾ を覆えた。

Falck ら¹⁸⁾ は catecholamine (C.A.) 螢光法により頭蓋内の大動脈管壁に noradrenalin fiber plexus が分布していることを報告し、Nielson⁴⁷⁾ はこれを確認した。

和佐野⁷³⁾ は大黒ネズミの脳血管支配について C.A 螢光法、cholinesterase (C.H.E.) 活性検出法、渡銀法などを行ない、光顕的、電顕的観察により、脳動脈では C.A. 螢光陽性神経、特異的、C.H.E. 活性神経はともに脳底部の主幹動脈に高密度に分布すると報告している。Kajikawa³³⁾ も同様な所見について述べ、頸部交感神経節の外科的摘除により、Willis 動脈環、椎骨動脈の noradrenalin 螢光の消失を認め、上頸部及び星状神経節による脳底部動脈の神経支配について記載している。最近では、これら脳血管の神経分布に関する電顕的観察の報告も多い¹¹⁾⁴⁶⁾⁶⁵⁾。

上述のように脳動脈、ことに Willis 環動脈、椎骨動脈などの脳底部基幹動脈の豊富な神経分布の存在は、脳血管攣縮に関与するのではないかと思われる。

脳血管攣縮における神経性因子の関与は、Forbes ら²³⁾ がネコの頸部交感神経刺激により、脳表動脈が収縮したと報告し、Echlin¹³⁾ は脳血管攣縮の発生機転として神経性因子と筋性因子を重視し、Pool ら⁵⁹⁾ は papaverine のみならず、novocain の局所投与により、機械的刺激または serotonin で発生した攣縮が緩解されることより神経性因子の関与も考えられると述べ、Landou ら³⁹⁾ は脳動脈に豊富な神経分布のあることより、血管壁に対する血液の直接作用と神経性拡張因子が関与していると述べている。さらに佐藤ら⁶⁶⁾ は血液を接触させ攣縮の発生した脳底動脈の電顕的検索により、非攣縮部に比し攣縮部位に神経終末が多くみられたと報告し、平滑筋への直接作用とされていた血液の刺激において何らかのかたちで神経性因子が関与していると述べている。

脳血管攣縮の緩解、治療、あるいは予防に関する研

究はその本態が今日なお不明であるため、決定的効果を挙げうるものは未だ報告されていない。Yashon ら⁷⁸⁾は、脳血管攣縮を既知血管運動性物質で解離されない収縮とまで定義している。しかしながら、前述した脳血管攣縮に神経性因子が関与しているという立場からこの問題をとらえ、治療法を発見しようとする努力がなされている。

脳底部基幹動脈が頸部交感神経節に支配されるという観点より、頸部交感神経節遮断を行ない、脳循環の増加がおこり、脳血管攣縮の改善をみたという報告もある⁵⁾³²⁾⁶⁷⁾。

一方薬理学的見地より、血管壁に存在する交感神経を遮断することによって、脳血管攣縮を緩解しようとする試みがなされている。Lende⁴¹⁾は脳表血管に機械的、電氣的刺激を与えて攣縮を起こさせ、種々の薬剤を投与してその緩解を観察した。そのうち α -adrenergic blocking agent である phentramine が最も効果的であったと述べている。Frasser ら²⁵⁾はサルの脳底動脈に血液を作用させて脳血管攣縮の発生を認め、 α -adrenergic blocking agent の1つである P.O.B. の局所投与により脳血管攣縮を緩解させたことを報告し、Flamm ら²⁰⁾は P.O.B. 及び phentramine の局所投与、あるいは静注法により、機械的刺激及び血液によって発生する血管攣縮の緩解効果について述べている。Frasser ら²⁵⁾は C.A. 螢光法により攣縮が繰り返して発生した動脈壁の noradrenalin 螢光が消失することから、脳血管攣縮における noradrenalin の関与を示唆している。さらに、P.O.B. は神経自体よりも血管平滑筋の α -adrenergic receptor に作用する物質によりひきおこされ、血液中に含まれる血管収縮物質はこの receptor site に作用すると述べている。Flamm²⁰⁾ らはこの説を支持し、P.O.B. の局所投与により血管径の拡大が認められることから、P.O.B. はまた血管壁にも直接作用するのではないかと推論している。

著者は、脳底動脈露出法により、血液及び機械的刺激を併用して発生せしめた脳血管攣縮は P.O.B. の局所投与により緩解することを認めた。この緩解効果は攣縮の発生機序として二つの誘因を有しているため、P.O.B. が α -adrenergic blocking agent としてのみ α -adrenergic receptor に作用したとは考え難く、Flamm ら²⁰⁾の述べるように血管平滑筋にも作用したものと考えられ、さらに P.O.B. の強力な serotonin の antagonist としての性質も忘れてはならな

い。著者はさらに、P.O.B. の動注、静注法も行なったが、局所的投与ほど効果持続が得られず、血圧低下などの副作用も認められた。この結果より、脳血管攣縮は P.O.B. により緩解され、それは直接血管壁に接触せしめた方がより効果的で、持続時間も長いことが判明した。

次に大槽内自家血注入法により実験的脳血管攣縮を発生せしめ、同じ方法により大槽内に P.O.B. を注入し、その緩解効果を脳血管写により経時的に観察した。P.O.B. の大槽内注入により、正常血管径は拡張した。次に自家血注入による early spasm に対しこれを緩解し、さらに24時間以後に発生すると思われる late spasm に対しても著明な緩解効果を認めた。P.O.B. を自家血注入前に使用すると early spasm も late spasm もともに認められなかった。P.O.B. の大槽内注入については、痙攣発作などの副作用の報告もあるが、著者はその dose を決定するために、P.O.B. 1mg/kg, 0.5mg/kg, 0.1mg/kg をそれぞれ大槽内に注入し、その副作用ごとに痙攣発作と脳血管攣縮に対する緩解効果及び病理組織学的検索を行なった。

P.O.B. 10mg では激しい痙攣発作が続き死亡する例もみられた。0.1mg/kg では痙攣発作はみられないが、攣縮緩解効果が不十分であり、0.5mg/kg でも痙攣発作を認め放置すれば死亡する例もあったが、フェノバル、パントバルビタールの使用により、予防、抑制することができ、攣縮緩解効果も著明であった。さらに P.O.B. の大槽内注入実験終了後に剖検し摘出した脳標本の病理組織学的検索において、脳実質組織、視神経、脳底動脈壁、脳室上皮にはいずれの dose においても特に脱髄、変性は認められず、脳柔膜の軽度の肥厚と細胞浸潤を認める程度であった。これらのことより、著者は P.O.B. の大槽内注入 dose を 0.5 mg/kg と決定した。

P.O.B. は α -adrenergic receptor との結合が安定でありこのため作用持続効果も長く、不可逆的であるとの意見⁷¹⁾もあるが、1週間以上にわたる血管径の拡張は、いかなる作用機序によるものかは不明であり、今後の研究を待たねばならない。

以上の成績より、P.O.B. は脳動脈瘤の開頭手術時に脳動脈壁に散布することにより、術後の脳血管攣縮の予防効果を期待しうるものであろう。

P.O.B. の臨床的応用は Lieberman ら⁴²⁾が静注法により2名の患者に施行し、Cummins ら¹⁰⁾は23名の脳動脈瘤の術後症例に P.O.B. 10mg の頸動脈内投

与を行ない、ともに脳血管攣縮の治療に効果のあったことを報告している。しかしながら、P.O.B.の脳動脈壁への直接散布の報告はない。

脳動脈瘤破裂に伴う脳血管攣縮の発生頻度は各報告者によって異なるが、約40%前後と考えられる¹⁾¹⁷⁾²¹⁾。教室における脳動脈瘤症例72例中35例、48.7%に脳血管攣縮が認められたが、高血圧性脳出血においては28.3%であり、この両者には有意の差が認められる。さらに高血圧性脳出血の血腫局在との関連についてみると、視床及び視床下部に血腫による器質的破壊のあるcombined typeに脳血管攣縮の発生は少なく、内包より外側で、視床及び視床下部に器質的破壊のないlateral typeにその75%が含まれると云う結果は、脳動脈瘤破裂と高血圧性脳出血の病態生理学的、あるいは病理解剖学的差異はあるとしても注目すべきことであろう。このように高血圧性脳出血例における血腫局在による脳血管攣縮の発生頻度の差は、視床下部の脳血管攣縮に対する関与を示唆している。

脳血管の支配神経は頸部交感神経節由来のものであることは前述したが、一方その起源を脳幹部または大部分の脳神経の枝とする考え方がある。Cobb⁸⁾、Cholobski⁶⁾らは顔面神経の刺激により脳表血管の拡張がおこり、この拡張は血圧の変動とは無関係であったと報告し、次いで多くの同様な研究がなされ¹⁹⁾²⁴⁾、迷走神経あるいは顔面神経の刺激による脳血管の神経性拡張現象が確認された。さらにCobb、Chroboskiらは、vasodilator nerveは大脳錐体神経及びこれの内頸動脈への分枝を通して走っていることを証明した。Clark⁷⁾は、vasomotor fiberはI、II脳神経を除く全ての脳神経にあり、血管は脳幹部から生じた多くの名も知られない神経に支配されると報告した。Langfittら⁴⁰⁾は視床下部の電気的刺激によって脳循環が増加することを認め、さらに血圧の変動なしに、脳幹部の刺激により脳血管が拡張したと述べている。石井ら²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾は頭蓋内圧亢進の研究から、視床下部の機能障害により脳血管壁の緊張性が低下し、脳血管床の拡大が生じると報告した。

著者は脳血管攣縮に対する神経性因子を解明する意味で、自律神経系の最高中枢をなしている視床下部³⁶⁾³⁸⁾の破壊を行ない、その血管動態を、脳底動脈露出法及び脳血管写観察法により経時的に追跡した。

視床下部破壊によりすでに攣縮の発生している血管は拡張し、再度の攣縮誘発法に対しても反応しない。さらに脳血管写による観察では正常血管径は拡張し、

攣縮の発生は認められなかった。これらの所見は、石井らの述べるように視床下部破壊により血管緊張性が低下し、vasoparalyticな状態となっているためと思われる。

視床下部破壊による正常血管径の拡張、さらにクモ膜下出血によって起るべき血管攣縮発生の阻止、また攣縮がすでに生じている血管を拡張させる現象は、脳血管の運動機能に対する視床下部の神経性支配と、脳血管攣縮の神経性因子の関与を示唆している。

V 結 語

脳血管攣縮の病態及び発生因子の解明と、その緩解及び予防を目的として、機械的刺激、自家血の局所投与、あるいは大槽内注入を行ない、脳血管攣縮の発生を観察し α -adrenergic blocking agentの1つであるP.O.B.を用いて、その緩解、予防効果を確かめ、さらに視床下部破壊による脳血管の動態を脳底動脈露出法及び脳血管写により観察した。

1) 脳血管攣縮は機械的刺激、あるいは自家血の局所投与、または大槽内注入により発生した。

2) 大槽内自家血注入による実験的クモ膜下出血作成後、脳血管写により脳底動脈の動態を経時的に観察した。脳底動脈における脳血管攣縮は2相性に変化し、さらにearly spasmとlate spasmとの間に血管径の拡張現象を認めた。

3) P.O.B.の局所投与、あるいは大槽内注入により脳血管攣縮の緩解、予防効果を認めた。

4) 視床下部破壊により脳血管は拡張し、脳血管攣縮も緩解された。これは視床下部による脳血管の運動機能に対する神経性支配及び脳血管攣縮の神経性因子の関与を示唆している。

稿を終えるにあたり、御校閲を賜った金谷春之教授に感謝いたします。また終始かわらぬ御指導をいただいた西村謙一助教授、吉本巖謙師、さらに研究に多大なる御協力をいただいた村上寿治先生はじめ教室員諸先生に深謝するとともに、岩手医大放射線部技術員諸兄の優秀なる技術に敬意を表します。

参 考 文 献

- 1) Allcock, J. M. & Drake, C. G.: Ruptured intracranial aneurysms The role of arterial spasm. J. Neurosurg, 22 : 21-29, 1965.
- 2) Allcock, J. M.: Arterial spasm in suba-

- rachnoid haemorrhage. *Acta Radiologica. Diagnosis.*, 5 : 73-83, 1966.
- 3) Bell, W.H., Sundt, T. M. & Nofzinger, J. D. : The response of cortical vessels to serotonin in experimental cerebral infarction. *J. Neurosurg.*, 26 : 203-212, 1967.
 - 4) Brawley, B.W., Strandness, .DE. & Kelly, W.A. : The biphasic response of cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* 28 : 1-8, 1968.
 - 5) Bridges, T. J., Clark. K. & Yahr, M. D. : Plethysmographic studies of the cerebral circulation. Evidence for cranial nerve vasomotor activity. *J. Clin. Invest.*, 37 : 763-772, 1958.
 - 6) Chorobski, J. & Penfield, W. Cerebral vasodilator nerves and their pathway from the medulla oblongata. With observations on the pial and intracerebral vascular plexus. *Arch. Neurol. psychiat.*, 28 : 1257-1289, 1932
 - 7) Clark, S.L. : Innervation of choroid plexuses and the blood vessels within the central nervous system. *J. Comp. Neurol.*, 60 : 21-35, 1934.
 - 8) Cobb, S. & Finesinger, J. E. : Cerebral circulation XIX. The vagal pathway of the vasodilator impulses. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 28 : 1243-1256, 1932.
 - 9) Corday, E. Rothenberg, S.F. & Irving, D. W. : Cerebral angiospasm. A cause of the cerebral stroke. *Amer. J. Cardiol.*, 11 : 66-71, 1953.
 - 10) Cummins, B. H. & Griffith, H.B. : Intracarotid phenoxybenzamine for cerebral arterial spasm. *Brit. Med. J.*, 1 : 382-383 1971.
 - 11) Dahl, E. and Nelson, E. : Electron microscopic observations on human intracranial arteries. II. Innervation. *Arch. Neurol.*, 10 : 158-164, 1954.
 - 12) Du Boulay, G. : Distribution of spasm in the intracranial arteries after subarachnoid haemorrhage. *Acta. Radiol.*, 1 : 257-266, 1953.
 - 13) Echlin, F.A. : Vasospasm and focal cerebral ischemia. An experimental study. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 47 : 77-96, 1942.
 - 14) Echlin, F. A. : Spasm of basilar and vertebral arteries caused by experimental subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.*, 23 : 1-11, 1935.
 - 15) Echlin, F.A. : Current concepts in the etiology and treatment of vasospasm. *Clin. Neurosurg.*, 15 : 133-159, 1958.
 - 16) Echlin, F.A. Experimental vasospasm, acute and chronic, due to blood in the subarachnoid space. *J. Neurosurg.*, 35 : 646-656, 1971.
 - 17) Ecker, A. & Riemenschneider, P. A. : Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries with special reference to saccular arterial aneurysms. *J. Neurosurg.*, 8 : 660-667, 1951.
 - 18) Falck, B. & Owman, C. : A detailed methodological description of the fluorescence method for the cellular demonstration of biogenic monamines. *Acta. Univ. Lund.*, 7 : 1-23, 1965.
 - 19) Finesinger, J. & Putnam T. J : Cerebral circulation XXIII. Induced variations in volume flow through the brain perfused at constant pressure. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 30 : 775-794, 1933.
 - 20) Flamm, E. S., Yasargil, M.G., & Ransohoff. J. II. : Alteration of experimental cerebral vasospasm by adrenergic blockade. *J. Neurosurgery.* 37 : 294-301, 1972.
 - 21) Fletcher, T. M., Taveras, J. M. & Pool, J.L. : Cerebral vasospasm in angiography for intracranial aneurysms. *Arch. Neurol.* 1 : 38-47, 1959.
 - 22) Florey, H. : Microscopical observations on the circulation of the blood in the cerebral cortex. *Brain*, 48 : 43-64, 1925.
 - 23) Forbes, H.S. & Wolff, H.G. : Cerebral circulation, III. The vasomotor control of the cerebral vessels. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 19 : 1907-1086, 1928.
 - 24) Forbes, H. S., Nason, G. I. & Wortman, R.C. : Cerebral circulation XLIV Vasodilation in the pia following stimulation of the vagus, aortic and carotid sinus nerves. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 37: 334-350, 1937.
 - 25) Frasser, R. A.R., Stein, B.M., Barrett, R. E. & Pool, J.L. : Noradrenergic mediation of experimental cerebrovascular spasm. *Stroke.* 1 : 356-362, 1970.
 - 26) Gurdjian, E.S. & Thomas, L.M. : Cerebral vasospasm. *Surgery, Gynecology & Obstetrics.* 129 : 931-948, 1959.
 - 27) Hassin, G. B. : The nerve supply of the cerebral blood vessels. A histologic study. *Arch. Neurol. Psychiat.* 22 : 375-391, 1929.
 - 28) 石井昌三 : 髄液圧亢進の成因とその治療方針についての私見. *日本外科学会雑誌* 70 : 460-464.

- 1964.
- 29) Ishii, S., Tsuji, H., Ozawa, K., Kondo, Y. & Evans, J.P. : Brain edema; Proceedings of the symposium, Sep. 11-13, 1965. Vienna, Springer Verlag, New York INC., 32-66, 1967.
- 30) Ishii, S., Brain Swelling ; Studies of structural, physiologic and biochemical alterations : Head injury. Conference Proceedings ; J.B. Lippincott. Co., Philadelphia and Toronto. 276-299, 1966.
- 31) 石井昌三, 富沢仁昭 : 脳浮腫の治療. 外科治療 20 : 680-687, 1967.
- 32) 岩淵隆, 鈴木二郎 : 脳血管攣縮に対する頸部交感神経切除術. 第5回脳神経外科特別問題懇話会講演録. 脳血管攣縮 199-209, 1972.
- 33) Kajikawa, H. : Fluorescence histochemical studies on the distribution of adrenergic nerve fibers to intracranial blood vessels. Arch. Jap. Chir., 37 : 473-484, 1968.
- 34) Kapp, J., Mahaley, M.J. & Odom, G.L. : Cerebral vasospasm. Part I. Evaluation of experimental variables affecting the diameter of the exposed basilar artery. J. Neurosurg., 29 : 331-338, 1968.
- 35) Karlsberg, P., Elliott, H.W. & Adams, J. E. : Effect of various pharmacologic agents on cerebral arteries. Neurology, 13 : 772-778, 1963.
- 36) 小島徳造 : 中枢神経系の解剖. 医歯薬出版 84-96, 1970.
- 37) 黒川健甫 : 実験的クモ膜下出血における脳血管攣縮. いわゆる Prolonged spasm の脳血管撮影による追求. 臨床神経学 11 : 357-363, 1971.
- 38) 黒津敏行 : 自律中枢について. 脳研究 3 : 39-56, 1949.
- 39) Landau, B. & Ransohoff, J. Prolonged cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. Neurology, 18 : 1056-1065, 1968.
- 40) Langfitt, T.W. & Kassell, N.F. : Cerebral vasodilation produced by brain-stem stimulation ; neurogenic control. vs. autoregulation. Am. J. Physiol., 215 : 90-97, 1968.
- 41) Lende, R.A. : Local spasm in cerebral arteries. J. Neurosurg., 17 : 90-103, 1960.
- 42) Lieberman, A.N., Gardner, A.L., Goodgold, A.L et al. : chronic vasospasm following subarachnoid hemorrhage Treatment with phenoxybenzamine presented at the combined meeting of the New England and New York, Neurosurgical Societies.
- 43) Lim, R.K.S., Chan-Nao, Liu & Moffitt, R.L. A stereotaxic atlas of the dog's brain, Charles C. Thomas, Springfield. Illinois, 1960.
- 44) Maspes, P.E. & Marini, G. : Intracranial arterial spasm related to supraclinoid ruptured aneurysms. Acta. neurochir, 10 : 630-638, 1962.
- 45) Meyer, J. S., Waltz, A. G. & Gotoh, F. : Pathogenesis of cerebral vasospasm in hypertensive, encephalopathy. Neurology, 10 : 735-744, 1960.
- 46) Nelson, E. and Rennels, M. : Innervation of intracranial arteries. Brain, 93 : 475-490, 1970.
- 47) Nielsen, K. C. & Owman, C. : Adrenergic innervation of pial arteries related to the circle of Willis in the cat. Brain Res., 6 : 773-776, 1967.
- 48) Norlén, G. & Olivecrona, H. : The treatment of aneurysms of the circle of Willis. J. Neurosurg., 10 : 404-415, 1953.
- 49) Norlén, G. & Barnum, A.S. : Surgical treatment of aneurysms of the anterior communicating artery. J. Neurosurg., 10 : 634-650, 1953.
- 50) 太田富雄, 長久雅博, 西村周郎, 草坂邦彦, 梶川博 : 脳動脈瘤破裂と脳血管攣縮—臨床のおよび実験的考察. 一第5回脳神経外科特別問題懇話会講演録. 脳血管攣縮 38-66, 1972.
- 51) Ohta, T. & Baldwin, M. : Experimental mechanical arterial stimulation at the circle of Willis. J. Neurosurg., 28 : 405-408, 1968.
- 52) 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拡張現象について—脳と神経 24 : 427-435, 1972.
- 53) 大友英一 : 脳血管の攣縮. 神経進歩 5 : 398-410, 1961.
- 54) 小野順一 : 脳血管の収縮性に関する実験的研究, 精神神経学雑誌 61 : 1584-1609, 1959.
- 55) Osaka, K. : Experimental studies on cerebrovascular spasm in cats. Arch Jap. Chir., 38 : 349-371, 1969.
- 56) Penfield, W. : Intracerebral vascular nerves. Arch. Neurol. Psychiat., 27 : 30-44, 1932.
- 57) Pickering, G. W. : Transient cerebral paralysis in hypertension and in cerebral embolism. J. A. M. A., 137 : 423-430, 1948.
- 58) Pool, J.L. : Cerebral vasospasm. New. Engl. J. Med. 259 : 1259-1264, 1958.
- 59) Pool, J.L., Jacobson, S. & Fletcher, T. A. :

- Cerebral vasospasm. Clinical and experimental evidence. *J. A. M. A.* **167** : 1599-1601, 1958.
- 60) Poppen, J. L. : Specific treatment of intracranial aneurysms. Experiences with 143 surgically treated patients. *J. Neurosurg.*, **8** : 75-102, 1951.
- 61) Potter, J.M. : Cerebral arterial spasm. *World Neurology*, **2** : 576-588, 1961.
- 62) Potter, J.M. : Redistribution of blood to the brain due to localized cerebral arterial spasm. *Brain*, **82** : 367-376, 1959.
- 63) Raynor, R.B., McMurtry, J.G. & Pool, J. L. Cerebrovascular effects of topically applied serotonin in the cat. *Neurology*, **11** : 190-195, 1961.
- 64) Stornelli, S.A. & French, J.D. : Subarachnoid hemorrhage. Factors in prognosis and management. *J. Neurosurg.*, **21** : 769-780, 1964.
- 65) Sato, S. : An electron microscopic study on the innervation of the intracranial artery of the rat. *Am. J. Anat.* **118** : 873-890, 1966.
- 66) 佐藤壯, 佐藤智彦, 遠藤俊郎, 鈴木二郎, 脳動脈攣縮における神経性因子の関与, 電顕的研究, 第5回脳神経外科特別問題懇話会講演録, 脳血管攣縮 130, 1972.
- 67) Shenkin, H.A., Cabieses, F. & Noordt, G. . The effect of bilateral stellectomy upon the cerebral circulation of man. *J. Clin. Invest.* **30** : 90-93, 1951.
- 68) Simeone, F. A., Ryan, K. G. and Cutter, G. : Prolonged experimental cerebral vasospasm. *J. Neurosurg.*, **29** : 357-366, 1968.
- 69) 杉浦満男 : 脳血管攣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.
- 70) Symon, L. : An experimental study of traumatic cerebral vascular spasm. *J. Neurol, Neurosurg., Psychiat.*, **30** : 497-505, 1967.
- 71) 田中潔 : 現代の薬理学, 金原出版 K.K. 増補第2版 1972.
- 72) 田中輝光 : 脳動脈攣縮の実験的研究—特に頭蓋内椎骨, 脳底動脈系について, 神経進歩 **12** : 554-565, 1968.
- 73) 和佐野武雄 : 脳血管の神経支配, 脈管学 **8** : 411-414, 1968.
- 74) Weir, B. Erasmo, R., Miller, J., McIntyre, J., Secord, D. & Mielke, B. : Vasospasm in response to repeated subarachnoid hemorrhages in the monkey. *J. Neurosurg.*, **33** : 395-406, 1970.
- 75) Wilkins, R.H., Silevr, D. & Odom, G.L. : The role of circulating substances in intracranial arterial spasm. I. Serotonin and histamine. *Neurology.*, **16** : 482-490, 1966.
- 76) Wilkins, R.H., Alexander, J.A. & Odom, G.L. : Intracranial arterial spasm. A clinical analysis. *J. Neurosurg.*, **29** : 121-134, 1968.
- 77) Wilkins, R.H. & Levitt, P. : Intracranial arterial spasm in the dog. A chronic experimental model. *J. Neurosurg.*, **33** : 260-269, 1970.
- 78) Yashon, D., Dunker, R.O., Jr, Locke, G.E. & Hunt, W.E. : In vitro basilar and common carotid artery reactivity to alpha and beta stimulation. *Neurology*, **21** : 1085-1087, 1971.