

原 著

破裂脳動脈瘤患者におけるニカルジピン大量持続療法の効果

滋賀医科大学脳神経外科

北野 浩之, 松田 昌之

〔原稿受付：平成 5 年 7 月 23 日〕

Effect of High Dose Nicardipine in Patients with Ruptured Cerebral Aneurysm

HIROYUKI KITANO, MASAYUKI MATSUDA

Department of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science

We studied the effect of high dose nicardipine in patients with ruptured cerebral aneurysm. Seventeen patients were treated with intravenous infusion of nicardipine, 23.0~124.4 mg/day, for 15 days, which was started within 72 hours after onset of subarachnoid hemorrhage (SAH). Aneurysmal neck was clipped within 96 hours after SAH. Five patients were excluded because of discontinuation of treatment due to hypotension and intra- or postoperative complication. Among the 12 patients, symptomatic vasospasm was observed in 6, and one of them had a permanent deficit. Severe angiographic vasospasm was observed in 3 patients, but two of them did not show symptomatic vasospasm.

From this study we can't draw any conclusion about effect of nicardipine on prevention of symptomatic and angiographic vasospasm after SAH, because of small number of cases.

はじめに

クモ膜下出血後に発生する脳血管攣縮は、脳動脈瘤患者の機能予後を左右し、また死亡原因ともなり、手術手技や麻酔を含めた術前・術中・術後の患者管理が著しく向上した今日、最も重大な関心事である。その発生機序の解明、あるいは神経症状の発現予防・改善のため多くの基礎的、臨床的研究がなされてきた。

今回、我々は破裂脳動脈瘤患者に対して、カルシウム拮抗剤 nicardipine (NIC) の大量持続静脈内投与を

行い、脳血管攣縮に対する NIC の臨床的有用性の検討をおこなったので報告する。

対 象 ・ 方 法

1989年8月から1991年3月までの間に、脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血の患者で、発作(脳動脈瘤破裂)日を day 0 として、day 3 までに投薬が開始でき、day 7 までに根治術(ネッククリッピング術)の実施が可能であった70歳以下の患者17例を対象とした。CT で脳内、脳室内、または硬膜下に血腫を認める患者は除

Key words: Nicardipine, Ca antagonist, Cerebral aneurysm, Cerebral vasospasm, Subarachnoid hemorrhage

索引語：ニカルジピン, カルシウム拮抗剤, 脳動脈瘤, 脳血管攣縮, クモ膜下出血

Present address: Department of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science, Seta Tsukinowacho, Ohtsu, Shiga 520-21

外した。性別は男性9例、女性8例であった。年齢は41歳から69歳(平均54.4歳)であった。入院時の神経学的重症度は、Hunt & Hess⁹⁾の分類でGrade I : 3例, Grade II : 9例, Grade III : 5例であった。CT所見はFisher^らの分類でGroup II : 1例, Group III : 16例であった。また、CTで8カ所(Basal cisterns, Interhemispheric cistern, 左右のSylvian stem, 左右のInsular cistern, 左右のAmbient cistern)の血腫量をそれぞれ0~3点とし(表1), その合計点で出血の強さを判定しCT scoreとした(full score=24)。破裂脳動脈瘤の部位は、前交通動脈: 7例, 内頸動脈: 6例, 中大脳動脈: 3例, 前大脳動脈(azygos): 1例であった。手術は、day 0 : 1例, day 1 : 8例, day 2 : 4例, day 3 : 2例, day 4 : 2例に行った。また、12例に脳槽ドレナージを行い、経過中にV-Pシャントを要したのが3例あった。NICの投与開始日は、day 0 : 1例, day 1 : 5例, day 2 : 6例, day 3 : 5例であった。また、術前より投与したのは3例で残りの14例は術後(術直後または術翌日)から投与を開始した。投与量は、患者の血圧をモニターし、収縮期血圧が100 mmHg以下とならないように、0.4~2.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の範囲で増減を行った。投与法は、24時間の持続点滴投与を行い、原則として15日間投与を行った。患者の状態により持続投与が困難な場合は中止した。投与期間中、血圧及び心拍数をモニターし、使用した補液および輸液の量、尿量をチェックした。併用薬として、グリセロール、ステロイドを術後4~7日間全例に使用した。またデキストランを4例に使用した。症候性脳血管攣縮の出現は臨床症状の変化により判定した。そのためGlasgow coma scale (GCS)¹¹⁾, Japan coma scale (JCS), 運動麻痺・言語障害の有無および程度を入院時より2週間は毎日、その後は1および3カ月後に観察記録した。また、発症2週間後、1カ月後のCTで脳血管攣縮によると思われる低吸収域の程度(LD Grade)を5段階に評価した(表2)。Day 7~day 14の間に施行した術後の脳血管撮影の所見より脳血管攣縮(angiographic vasospasm)の程度を5段階に評価した⁷⁾(表3)。さらに、入院1および3カ月後の状態を、Glasgow outcome scale (GOS)¹²⁾により評価した。

結 果

症例の要約を表4 a, bに示した。このうち症例1と症例2はNICの投与後、収縮期血圧が100 mmHg以下の状態が出現、持続したためそれぞれday 5, day 8

表 1 各脳槽の血腫量

- 0 : 血腫なし
- 1 : 脳と等吸収値(脳槽がわずかに見える)
- 2 : 血腫が認められるが完全に脳槽を占めていない
- 3 : 血腫が完全に脳槽を占める

表 2 低吸収値分類 (LD Grade)

- Grade
- 0 : なし
 - 1 : lacuna 様小梗塞, 明かな小梗塞
 - 2 : 1 cm 以上の中型~1 血管支配領域の梗塞
但し MCA 全域梗塞は大型梗塞に入れる
 - 3 : 多発性の小~中型梗塞
 - 4 : 2~3 の血管支配領域にまたがる大型梗塞

表 3 脳血管写上の攣縮分類

- Grade
- 0 : 攣縮は認めない
 - 1 : 軽度の攣縮を認める
 - 2 : 前大脳動脈あるいは中大脳動脈の近位部は細くなっているが、それらの内腔は少なくとも1 mmはある
 - 3 : 前大脳動脈あるいは中大脳動脈の近位部の内腔は約0.5 mm
血流遅延や、前・中・後大脳動脈の灌流領域の境界部に側副血行路がみられる
内頸動脈にも攣縮がみられるときはその内腔は約1.5 mm
 - 4 : 前大脳動脈あるいは中大脳動脈の近位部の内腔は約0.5 mm 以下
内頸動脈の内腔は約1.5 mm 以下

で投与を中止せざるをえなかった。投与期間が短いためこれら2例は除外した。また症例5と症例6は術後から症状の悪化を認め、手術操作によるものと考えられ、脳血管攣縮による症状の変化をとらえにくいため除外した。症例9は術後の血管撮影の際に、右中大脳動脈の塞栓症を来し症状が悪化したため除外した。したがって残る12例についてNICの効果を検討することにした。

症候性脳血管攣縮を認めたのは、12例中6例(50%)あり、そのうち、永続的な神経脱落症状を残したのは1例(8.3%)であった。NICの投与開始時期との関係では、術前投与3例のうち2例に、術後投与9例のうち4例に症候性脳血管攣縮を認め、術前投与の

表 4a 症例の要約

症 例	年 齢	性 別	部 位	入 院 日 (day)	手 術 日 (day)	開 始 時 期	NIC の投与		神経学的所見			術前 CT	
							投 与 量 $\mu\text{g/kg/min}$	(最大量) mg/day	Hunt & Hess JCS GCS			Fisher	CT score
									入院時	day14	3M		
①	48	F	Acom	0	0	術直後	0.4→0.2	27.6	I 0 14	III 2 13	I 0 15	III	23
②	44	M	Acom	1	1	術直後	0.4	34.6	I 0 15	I 0 15	I 0 15	III	17
3	41	F	rt-MCA	0	1	術 前	0.4	34.6	III 10 13	I 0 15	I 0 15	III	20
4	50	F	rt-ICPC	1	1	術直後	0.4	28.8	II 0 15	III 3 11	I 0 15	III	16
⑤	53	F	Acom	1	1	術 後	0.4~1.2	91.6	II 10 14	IV 200 8	I 2 13	III	24
⑥	69	F	Acom	1	2	術 後	0.4~0.8	59.9	III 20 12	III 10 14	I 2 14	III	17
7	62	M	Acom	2	4	術 前	0.4~1.6	124.4	III 20 10	III 10 11	I 0 15	III	20
8	53	M	rt-ICPC	1	4	術 前	0.4→0.2	32.3	II 0 15	I 0 15	I 0 15	III	8
⑨	55	M	rt-MCA	1	1	術 後	0.4	32.3	I 0 15	II 2 14	I 0 15	III	16
10	64	M	Acom	1	1	術 後	0.4~0.8	50.7	II 2 14	I 0 15	I 0 15	III	21
11	46	F	rt-ICPC	1	2	術 後	0.4	25.9	III 2 13	I 1 15	I 0 15	II	12
12	68	M	lt-MCA	1	3	術 後	0.4~0.8	55.3	III 10 13	III 3 13	I 0 15	III	14
13	69	F	lt-IC	1	2	術 後	0.4	23.0	II 3 14	I 0 15	I 0 15	III	23
14	44	F	rt-ICPC	1	1	術 後	0.4	25.3	II 0 15	II 0 15	I 0 15	III	14
15	46	M	ACA (azygos)	1	1	術 後	0.4~1.2	95.0	II 0 15	I 0 15	I 0 15	III	21
16	49	M	Acom	0	3	術 後	0.4~0.8	85.2	II 1 14	I 0 15	I 0 15	III	21
17	63	M	lt-IC	1	2	術 後	0.4~0.8	76.0	II 1 14	III 20 12	I 1 15	III	21

○印：除外した症例

F: female, M: male, Acom: anterior communicating artery, MCA: middle cerebral artery, ICPC: internal carotid artery-posterior communicating artery, IC: internal carotid artery, ACA: anterior cerebral artery, rt: right, lt: left

表 4 b 症例の要約 (続き)

症 例	LD Grade	血 管 攣 縮		GOS (3 M 後)	脳槽 ドレナージ	備 考
		血管撮影 Grade	症候性			
①	2	2	day 8~15 GCS 13	1	(+)	低血圧のため day 5 で中止
②	0	2	(-)	1	(+)	低血圧のため day 8 で中止
3	0	2	day 4~5 右片麻痺	1	(+)	軽度の GOT, GPT ↑
4	2	4	day 11 →右片麻痺	2	(+)	
⑤	2	/	/	3	(+)	術後より症状悪化 VP シャント (2 カ月後)
⑥	0	/	/	2	(-)	術後より左片麻痺 VP シャント (2 カ月後)
7	0	2	day 7, 13 左片麻痺	1	(+)	静脈炎
8	1	2	(-)	1	(-)	
⑨	4	0	/	2	(+)	術後の血管撮影で塞栓症
10	0	3	(-)	1	(+)	
11	0	0	(-)	1	(-)	
12	4	2	day 10~13 GCS 10	3	(-)	再出血 (day 1) 後 高度の右片麻痺 軽度の GOT, GPT ↑
13	0	0	(-)	1	(+)	
14	0	3	(-)	1	(+)	
15	0	1	day 6~11 GCS 14	1	(+)	
16	0	0	day 10~11 GCS 14	1	(+)	静脈炎
17	0	1	day 13~20 GCS 12~14	2	(-)	VP シャント (1 カ月後) シャント術後意識レベル改善 静脈炎

GOS: Glasgow outcome scale,

1: Good recovery

2: Moderate disability

3: Severe disability

4: Persistent vegetative state

5: Dead

有効性は確認できなかった。投与量との関係では、
0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与を維持または減量した 6 例のうち
2 例に、増量した 6 例のうち 4 例に症候性脳血管攣縮
を認め、投与量の増加の有効性は確認できなかった。
入院時の神経学的重症度との関係では、Grade II 8
例のうち 3 例、Grade III : 4 例のうち 3 例に症候性脳
血管攣縮を認めた。術後投与例で 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与
を維持した Grade II の 1 例は永続的な神経脱落症状
を遺した。また各 Grade 別に、投与量との関係を調

べてみたが、投与量増加の有効性は確認できなかつ
た。同様に、術後の脳血管撮影での攣縮の程度との関
係について調べてみた (表 5)。12 例中 7 例、とくに
そのうちの 3 例には Grade 3 以上の脳血管攣縮が認
められ、NIC が脳血管攣縮予防に効果があったとは
言えない。また Grade 3 の脳血管攣縮を認めた 2 例
では神経脱落症状がなく、脳血管写上の所見と臨床症
状とが一致しなかった。3 カ月後の状態を GOS で分
類してみると、1 が 9 例、2 が 2 例、3 が 1 例で、4、

表5 NIC 投与開始時期、投与量と血管攣縮、予後との関係

	例 数	症候性脳血管攣縮 (+)			脳血管写上の攣縮分類 Grade					GOS		
		(一)			0	1	2	3	4	1	2	3
			可逆性	不可逆性								
全 体	12	6	5	1	3	2	4	2	1	9	2	1
投与開始時期												
術前	3	1	2	0	0	0	3	0	0	3	0	0
術後	9	5	3	1	3	2	1	2	1	6	2	1
投与量												
0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	6	4	1	1	2	0	2	1	1	5	1	0
増量	6	2	4	0	1	2	2	1	0	4	1	1
H & H grade												
grade II												
0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	4	3	0	1	1	0	1	1	1	3	1	0
増量	4	2	2	0	1	2	0	1	0	3	1	0
grade III												
0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	2	1	1	0	1	0	1	0	0	2	0	0
増量	2	0	2	0	0	0	2	0	0	1	0	1

5はなかった。GOS 2の1例は症例4の脳血管攣縮によるものであるが、症例17の場合は水頭症によるものと考えられ、シャント術後、状態は徐々に改善した。症例12のGOS 3は、術前より存在した右半身麻痺によるためであった。

NICの持続点滴中に、静脈炎を3例に、軽度のGOT、GPTの上昇を2例に認めたが、他の薬剤との関係もあり、NICとの関連は不明である。NICの投与により全例血圧の低下、心拍数の増加傾向がみられたが、投与を中止せざるをえなかったのは前述の2例だけであった。

考 察

脳動脈瘤破裂患者に対する治療方法、とくにクモ膜下出血後に発生する脳血管攣縮の予防および治療に関しては、個々の施設においていろいろな方法が行われ、さらに改良、工夫がなされてきている³¹⁾。手術時期に関しては、再破裂の防止、脳血管攣縮に対する予防および治療を積極的に行える、などの点から急性期手術が一般的となってきた^{3,16)}。しかし、高宮ら²⁸⁾は待機手術においても、再破裂の率は8.9%と、急性期手術の場合と差がないことを報告している。また、急性期の手術操作が脳血管攣縮を助長させている²⁴⁾、あるいは脆弱な状態にある脳組織を損傷する危険性が高いとの批判もある^{16,20)}。したがって、手術

までの患者管理、脳血管撮影、手術手技が進歩した今日においても、これらの意見を念頭におき、より一層慎重な態度が望まれる。我々の症例においても、搬送時に再破裂をおこしたのが1例あり（症例12）、症例5および6は手術操作により、また症例9は術後の血管撮影時の合併症により神経症状を悪化させてしまい、非常に反省させられた。

急性期手術症例における脳血管攣縮の予防あるいは治療に関してはいろいろな方法が試みられ、その有用性が報告されている。クモ膜下出血後の脳血管攣縮の発生機序は、今なお完全に明らかではないが、血管外因子と血管内因子の関与が考えられており、その両者に注目する必要がある^{6,25)}。血管外因子を除去するため、手術時にクモ膜下腔の血腫をできるだけ除去する^{22,29)}、脳槽ドレナージ^{17,23)}、ウロキナーゼによる脳槽灌流法¹⁰⁾などの方法を推奨する報告もある。また、薬物療法として、Hypervolemia-Hypertension法¹⁴⁾、マニトール、グリセロール、ステロイド剤、低分子デキストラン、カルシウム拮抗剤、抗血小板剤、トロンボキサンA₂合成阻害剤、バルビタール¹³⁾などの単独または併用投与が行われている。さらに、バルーンカテーテルによる血管形成術の有用性も報告^{8,27)}されている。

脳血管平滑筋細胞の収縮はカルシウム依存性であり、細胞外カルシウムの細胞内への流入を妨げること

により収縮を抑制することができるとの考えに基づいてカルシウム拮抗剤が脳血管攣縮の治療に用いられてきた^{2,18)}。Allen ら¹⁾がニモジピンの有効性を報告し、その後、他のカルシウム拮抗剤の有効性も報告されている。しかしクモ膜下出血後にみられる脳血管平滑筋の収縮は大部分が細胞内カルシウムに依存していることより、カルシウム拮抗剤は効果がなかったとの報告¹⁹⁾もみられる。カルシウム拮抗剤は、脳血流改善作用、脳細胞保護作用、血小板凝集能抑制、赤血球変形能改善などの作用を有するとの報告²⁰⁾もみられ、今後広く脳血管攣縮の治療に利用される可能性をもっている薬剤と思われる。

NIC はカルシウム拮抗剤のひとつであるが、その破裂脳動脈瘤症例に対する効果に関して初期の報告では必ずしも満足のいくものではなかった^{7,21)}。すなわち、症候性脳血管攣縮の発生を十分に抑制できなかった。Flamm ら⁹⁾は、投与量が少なかったために効果が得られなかったと考え、その有効かつ安全な投与量を求め、dose-escalation study を行った。その結果、大量投与群 (NIC を約 10 mg/hr 持続静注) では症候性脳血管攣縮の出現は33例中2例 (6.1%)と著明に抑制されたが、比較的大量投与群 (約 0.8~7.8 mg/hr) では34例中9例 (26.5%)とあまり抑制されなかった。10 mg/hr を適切な投与量とした。その後、追試がなされ、澤ら²²⁾は、抗血小板剤などを用いた他の抗攣縮治療はおこなわずに唯一 NIC の大量投与 (72~240 mg/day 持続静注) を行った群では、16例中15例 (93.8%)に症候性脳血管攣縮が出現したが、いづれも不可逆の神経脱落症状を残さず、予後は良好であったと報告し、NIC の大量投与は、脳血管攣縮による不可逆の神経脱落症状の発現予防に有効と述べている。前田ら¹⁹⁾は、20症例に対し、3~10 mg/hr の NIC を持続静注し、症候性脳血管攣縮の出現は1例もなく、また血管撮影を施行した15例のうちで強度の血管攣縮を認めたものも1例もなかったと極めて良好な結果を示し、クモ膜下出血発症後できるだけ早期に NIC の投与を開始することが重要であると述べている。なお、20例のうち5例は待機手術症例に投与されていた。今回の、我々の NIC の投与量は 23.0~124.4 mg/day と Flamm らが提唱した 10 mg/hr に比べ少なく、症候性脳血管攣縮が12例中6例 (50%)に出現した。Kassell ら¹⁵⁾の cooperative study では1242例中425例 (33.5%)に症候性脳血管攣縮が出現し、16%が死亡ないし重篤な後遺症を残している。

症候性脳血管攣縮の出現を抑制できなかった我々の6例中5例で不可逆的な脱落症状となるのを防ぐことができ、発症3カ月後の状態では、脳血管攣縮による症状悪化は症例4の moderate disability 1例のみと治療成績に関しては良好な結果を得た。症例数が少なく、12例中8例に脳槽ドレナージも行っているため、その効果も考えられるため、NIC の比較的大量投与の有効性に関しては結論できない。投与開始時期、投与期間、投与量、低血圧に対する処置など、今後さらに症例をかさね、検討していかなければならない。

結 論

脳動脈瘤破裂患者17例に対し、NIC の大量持続投与を行った。血圧低下や術中、術後の合併症による症状悪化の5例をのぞく12例に関してその有用性を検討した。12例中6例に症候性脳血管攣縮を認めたが、程度は軽く永続的な神経脱落症状を残したのは1例のみであった。静脈炎を3例に認めたが、重篤な副作用の出現はなかった。本報告は症例数が少なく、NIC の大量投与の有効性に関して結論を得るには、今後さらに症例をかさね検討する必要がある。

文 献

- 1) Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, et al: Cerebral arterial spasm — A controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 308: 619-624, 1983.
- 2) Auer LM: Acute operation and preventive nimodipine improve outcome in patients with ruptured cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 15: 57-67, 1984.
- 3) Ausman JI, Diaz FG, Marik GM, et al: Current management of cerebral aneurysm: Is it based on facts or myths? *Surg Neurol* 24: 625-635, 1985.
- 4) Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6: 1-9, 1980.
- 5) Flamm ES, Adams HP Jr, Beck DW, et al: Dose-escalation study of intravenous nicardipine in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 68: 393-400, 1988.
- 6) 半田 寛, 岡本新一郎, 上村善彦, ほか: 脳表動脈より release されるアラキドン酸代謝物とクモ膜下出血による変化. *脳と神経* 38: 1137-1142, 1986.
- 7) Handa J, Matsuda M, Nakasu Y, et al: Early operation of aneurysmal subarachnoid hemorrhage—Use

- of nicardipine, a calcium channel blocker. Arch Jpn Chir 53: 619-630, 1984.
- 8) Higashida RF, Halbach VV, Cahan LD, et al: Transluminal angioplasty for treatment of intracranial arterial vasospasm. J Neurosurg 71: 648-653, 1989.
- 9) Hunt WE, Hess RM: Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysm. J Neurosurg 28: 14-20, 1968.
- 10) 井手 渉, 佐々木雄彦, 松崎隆幸, ほか: 重症破裂脳動脈瘤症例に対するウロキナーゼ脳室・脳槽灌流法の有用性. 脳卒中の外科 17: 340-344, 1989.
- 11) Jennett B, Teasdale G, Braakman R: Prognosis of patients with severe head injury. Neurosurgery 4: 283-289, 1974.
- 12) Jennett B, Bond M: Assessment of outcome after severe brain damage. Lancet 1: 480-491, 1975.
- 13) Kassell NF, Peerless SJ, Drake CG, et al: Treatment of ischemic deficits from cerebral vasospasm with high dose barbiturate therapy. Neurosurgery 7: 593-597, 1980.
- 14) Kassell NF, Peerless SJ, Durward QJ, et al: Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. Neurosurgery 11: 337-343, 1982.
- 15) Kassell NF, Tomer JC: The international Cooperative Study on timing of aneurysm surgery—An update. Stroke 15: 566-570, 1984.
- 16) Kassell NF, Sasaki T, Colohan ART, et al: Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 16: 562-572, 1985.
- 17) Kawakami Y, Shimamura Y: Cisternal drainage after early operation of ruptured intracranial aneurysm. Neurosurgery 20: 8-14, 1987.
- 18) Ljunggren B, Brandt L, Saveland H, et al: Outcome in 60 patients treated with early aneurysm operation and intravenous nimodipine. J Neurosurg 61: 864-873, 1984.
- 19) 前田行雄, 尾崎 功, 林 宏, ほか: 脳動脈瘤破裂後の脳血管攣縮に対する Nicardipine 大量持続静注の効果. 脳卒中の外科 19: 231-235, 1991.
- 20) Mishima K, Segawa H, Saito I, et al: Incidence of symptomatic vasospasm on operated V.S. non-operated side after early surgery, in Sano K et al (ed): Cerebral Vasospasm. University of Tokyo Press, Tokyo, 1990, pp 28-32.
- 21) 宮岡 誠, 石井昌三, 佐野圭司: Ca^{++} 拮抗剤, 塩酸 Nicardipine (Perdipine) の脳動脈瘤急性期手術例に対する効果—全国18施設の集計より. (抄録) 第42回日本脳神経外科学会 (大阪), 1983.
- 22) Mizukami M, Kawase T, Usami T, et al: Prevention of vasospasm by early operation with removal of subarachnoid blood. Neurosurgery 10: 301-307, 1982.
- 23) Ogura K, Hara M, Tosaki F, et al: Effect of cisternal drainage after early operation for ruptured intracranial aneurysms. Surgical Neurol 30: 441-444, 1988.
- 24) 大熊晟夫, 香川泰夫: 破裂脳動脈瘤163例の検討—とくに破裂48時間以内の早期手術について. 県立岐阜病院年報 8: 13-21, 1988.
- 25) Sasaki T, Kassell NF, Yamashita M, et al: Barrier disruption in the major cerebral arteries following experimental subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 63: 433-440, 1985.
- 26) 澤 秀樹, 桑村圭一, 工藤弘志, ほか: クモ膜下出血後の症候性脳血管攣縮に対する大量ニカルジピン療法. 脳神経外科速報 1: 19-22, 1990.
- 27) 高橋 明, 吉本高志, 溝井和夫, ほか: クモ膜下出血後の脳血管攣縮に対するバルーンカテーテルによる血管形成術の経験. 脳卒中の外科 19: 198-202, 1991.
- 28) 高宮考悟, 米倉正大: 破裂脳動脈瘤 Fisher 3 に対する意図的待機手術の臨床的検討. 脳卒中の外科 19: 194-197, 1991.
- 29) Taneda M: Effect of early operation for ruptured aneurysms on prevention of delayed ischemic symptoms. J Neurosurg 57: 622-628, 1982.
- 30) 植松大輔, 福内靖男: 脳循環と Ca 拮抗剤. 脳と神経 42: 17-31, 1990.
- 31) Wilkins RH: Attempts at prevention or treatment of intracranial arterial spasm: An update. Neurosurgery 18: 808-825, 1986.