

〈特集:脳血管攣縮の病態と治療〉

脳血管攣縮

福島県立医科大学 脳神経外科
児玉南海雄、佐々木達也、佐藤昌宏、
川上雅久、沼沢真一、紺野 豊

Cerebral Vasospasm

Namio KODAMA, M.D., Tatsuya SASAKI, M.D., Masahiro SATO, M.D.,
Masahisa KAWAKAMI, M.D., Shin-ichi NUMAZAWA, M.D., Yutaka KONNO, M.D.

Department of Neurosurgery, Fukushima Medical School, Fukushima, Japan.

Summary : Cerebral vasospasm is one of the most hazardous problems in acute surgery of ruptured aneurysms at present.

Mechanism, timing and incidence of occurrence, diagnosis and treatment of cerebral vasospasm were reviewed in this paper.

The angiographic phenomenon of cerebral vasospasm was recognized in 1951. It became apparent that severe cerebral vasospasm was frequently associated with a delayed neurological deficit due to ischemia. Many vasoactive agents were nominated and many drugs that release the constriction were reported. However pathogenesis have not yet been clearly identified. The mechanism of cerebral vasospasm may be complicated and multifactorial.

The onset of cerebral vasospasm usually occurs between the 4th and 14th day after subarachnoid hemorrhage. The incidence of angiographic vasospasm has been reported to be about 40-70%. Only 20-30% of the patient of subarachnoid hemorrhage developed symptomatic or clinical vasospasm.

Therapeutic approaches that are mainly prevention of the cerebral vasospasm have been employed: removal of subarachnoid clot in acute surgery, cisternal drainage, cisternal irrigation with or without fibrinolytic agent after acute surgery, Ca antagonist, induced hypertension and blood volume expansion, cerebral protection agents, angioplasty and so on. Some degree of effectiveness was reported respectively. However therapeutic approach to reverse cerebral vasospasm have not yet been achieved. The perfect and ideal treatment of cerebral vasospasm should be developed.

Key words :

- cerebral vasospasm
- pathogenesis
- treatment

1. はじめに

近年、破裂脳動脈瘤の急性期症例に対し積極的に手術が施行され、その成績は確実に向上している。しかし、くも膜下出血後の合併症のひとつである脳血管攣縮は、いまなおその本態が定かならず、一旦発生したならば、

その病態進行を変えることは殆どできないと言っても過言ではない。患者の予後を大きく左右する脳血管攣縮の本態の解明、そして治療法の開発は、我々脳神経外科医の責務である。

本稿では、これまで報告された脳血管攣縮の発生機序、診断、予防および治療法などに関し、臨床面からの re-

view をしていく。

2. 発生機序

脳血管攣縮を血管撮影により初めて確認したのは Ecker and Riemenschneider¹⁵⁾である (1951年)。彼らは破裂脳動脈瘤29例中6例に脳血管攣縮を認め、その機序を動脈壁の急激な機械的な牽引とし、出血した血液成分の重要性には言及していない。

1954年 Byrom¹³⁾は出血により脳表の血管が収縮することを確認し、血小板から遊離する vasotonin に注目し、凝血の中に血管作動性物質が存在する可能性を初めて提唱した。それ以降多くの人々によって血管作動性物質の検討がなされてきた。

1961年 Raynor⁵⁵⁾はセロトニンを重視し、その後 Gurdjian²²⁾、Allen²⁻⁴⁾、Zervas⁷⁹⁾も長期にわたる脳血管攣縮の病態をセロトニン遊離説により説明した。

一方、1969年 Osaka⁵¹⁾は血小板による攣縮はそれほど長くは続かないが、凝血の過程で解離する破壊産物、特に赤血球に由来する oxy-hemoglobin は数日にわたって続く攣縮の原因をなすと報告した。その後この見解を支持する報告が続き⁵²⁾、最近も Martin⁴⁴⁾は hemoglobin が血管内皮細胞で産生される endothelium-derived relaxing factor の遊離を抑制することを明らかにしている。

1970年代に入り、カテコラミンやプロスタグランジン等の存在も捉えられ、種々検討されたが⁵³⁾⁹⁾¹¹⁾⁵⁰⁾、単一物質のみが血管攣縮を引き起こすのではなく、いくつかの物質の作用が総合されて起こされるとの見解をとる人が多い⁷⁾⁹⁾⁶⁶⁾。

1979年 Boullin¹⁰⁾が prostacyclin の合成障害が、脳血管攣縮の一因をなすと報告してから、アラキドン酸代謝と攣縮の関係が盛んに検討された。くも膜下出血の症例では内皮細胞障害が認められることから、内皮で産生される血管拡張作用のある prostacyclin の合成障害の可能性も示され、その後ロイコトリエン等のアラキドン酸カスケイドの代謝産物の検討もなされた⁵³⁾⁵⁶⁾。

1980年代になると、脂質代謝に関連して赤血球成分、特に oxyhemoglobin が methohemoglobin に変わるときに free radical を産生し、これが lipid peroxide やプロスタグランジンの産生を促進し、脳血管攣縮を引き起こすという報告もされている⁶²⁾⁶⁴⁾⁶⁵⁾。

しかし、以上述べてきた血管作動物質のいずれをとってみても単一物質では説明できず、多くの物質がいろいろ

ろな程度で相互作用し、複雑に絡み合いながら脳血管攣縮を引き起こしていることが考えられる。いずれにしてもくも膜下血腫が原因のおおもとであることは consensus を得ている事実である。

その他に、内膜肥厚による血管内腔の狭小化や血管炎および交感神経系の関与についても報告されているが⁴⁷⁾⁶⁸⁾紙面の関係で割愛する。

3. 発生時期と頻度

多くの臨床的検討によると脳血管攣縮は、くも膜下出血後の2-3日には認めないが、7日頃をピークとして4日から14日の間に発生しやすく、40-70%の症例で血管の狭小化を見た報告されている³⁷⁾⁴⁷⁾⁵⁸⁾⁶⁸⁾⁷⁹⁾。しかし、臨床上前問題となるのは脳血管攣縮により、神経脱落症状が出現する場合であり、Fisher¹⁷⁾は脳血管攣縮による虚血性脱落症状を“delayed ischemic deficits”と命名している。この様に虚血による神経症状を呈するのはくも膜下出血患者の20-30%であると報告されている¹⁷⁾³³⁾³⁷⁾⁷⁹⁾。

Fisher¹⁸⁾は、CT上1mm以上の厚い血腫、または限局性の血腫を認めるもの (group 3) では高率に症候性脳血管攣縮を来すと報告した。一方、鈴木ら⁴⁰⁾はCT値に注目し、CT値が60以上を呈するものに高率に脳血管攣縮が発生したとしている。

以上のごとく、脳血管攣縮はくも膜下腔の血腫量が多い場合に起こりやすく、くも膜下出血の場所と量が攣縮の広がり、程度に相関することが明らかになった。現在では術前のCTにより、ある程度の予測が可能となったが、Grady²¹⁾らが報告しているごとく、CTにてくも膜下出血を認めなかった症例でも強い脳血管攣縮を起こすこともあり、血液成分以外にもなんらかの機序が攣縮の発生に関与していることも事実と思われる。

Kassel³⁴⁾は脳血管攣縮により7%が死亡し、7%がdisableとなるが、再出血による死亡は6%で、disableは1%であったと述べ、むしろ脳血管攣縮の方が予後に重要な影響をもたらすことを明らかにしている。

4. 診断

脳血管撮影にて、脳主幹動脈の狭小化が捉えられる。脳血管攣縮の好発部位は、頭蓋内内頸動脈、中大脳動脈そして前大脳動脈である。脳血管攣縮による脳虚血のため脳梗塞に至れば、CT上その領域は低吸収域を呈するので、脳血管撮影とCTを併せれば確実な診断が得られ

る。

Kassell³⁴⁾は angiographical vasospasm に対して症候性脳血管攣縮のことを clinical vasospasm と呼んでいる。彼らはその特徴として以下のことを述べている。出血後4-9日に神経症状が出現する。神経症状の出現の速さは数時間である。まず見当識障害・意識水準の低下から局所症状へと進む。再出血、脳内血腫、水頭症をCTにて否定し得ること、低酸素症や低Na血症などの代謝障害、血管撮影や手術の合併症を否定し得ることなどである。

かつては血管撮影により、動脈の狭窄を証明することが必須とされていたが、最近では血管撮影のリスクを考えて余り行なわれなくなってきている。症候性脳血管攣縮の診断は除外診断であり、絶対確実とは言い難いが、脳血管攣縮の時期(4-14日目)に症状が出現し、CTにて新たな梗塞巣の出現を確認した場合、症候性脳血管攣縮と診断しているものが多い。

また、SPECTにより非侵襲的に局所脳血流量が測定できるようになり、種々の事実が明らかにされた。くも膜下出血後の経時的変化や脳血管攣縮の出現予知に関する検討などが報告されている⁴⁵⁾⁴⁸⁾⁷⁴⁾。

最近では、安全かつ比較的確実な診断方法としてTranscranial Doppler (TCD)が注目されている¹⁾²⁴⁾。頭蓋内内頸動脈や中大脳動脈のflow velocityが上昇することにより、神経脱落症状出現以前に脳血管攣縮の出現を予測できると報告されている。

5. 予防および治療

脳血管攣縮に対する確実な治療法はなく、現在のところ予防法が主体をなしている。

1) くも膜下腔の血腫除去

1958年Johnson²⁸⁾らは再出血の防止と、脳血管攣縮を予防する意味から凝血の除去を提唱しているが、彼らは凝血が血管を圧迫・偏位させて血流を障害すると考えていた。一方、本邦の鈴木⁷²⁾、佐野⁶¹⁾らは血管作動性物質を除去し、脳血管攣縮の発生を予防する目的で超早期手術によるくも膜下血腫の除去を提唱した。しかし、血腫の除去範囲には限界があり残存血腫による脳血管攣縮の発生を完全に防止することは不可能である。また、術者の技量によって一定した成績が得られないという難点もあると思われる。

2) 脳槽ドレナージ、血栓溶解剤を用いた脳槽灌流によ

るくも膜下血腫の除去

急性期手術にて血腫を広範に除去した後、残存血腫の除去を目的に脳槽ドレナージから血清髄液を排除する方法²⁹⁾⁵⁷⁾⁶⁹⁾⁷¹⁾や血栓溶解剤を用い積極的にくも膜下血腫を溶解させかつ洗浄する方法等が試みられている。最近では血栓溶解剤の他に血管拡張物質の髄腔内投与も試みられている。

血栓溶解剤で用いられているのは現在のところウロキナーゼであり、1983年吉田⁷⁸⁾が、破裂脳動脈瘤急性期手術後の髄腔内灌流療法について報告したのが最初である。その後、Saito⁶⁰⁾、Kawase³⁵⁾、Shiobara⁷⁰⁾らも報告しており、我々も1984年からウロキナーゼとアスコルビン酸による脳槽灌流療法を試みてきた³⁸⁾³⁹⁾。破裂脳動脈瘤急性期症例の中でも脳血管攣縮の出現が危惧されたFisherのgroup 3でなおかつくも膜下血腫のCT値が60以上の症例に限って施行したが、現在までの100例中症候性脳血管攣縮を来したのは3例(3%)で、症状が残存したものは1例(1%)と良好な結果を得ている。

最近Findlay¹⁶⁾らはさるを用いたくも膜下出血モデルにおけるtissue-type plasminogen activator (tPA)の効果を報告している。くも膜下腔に先端を置いたOmmaya reservoirからtPAを注入しておるが、tPA群では、くも膜下血腫が溶解し流れ去っており、7日目の血管撮影において脳血管攣縮の発生はplacebo群に比して有意に軽度であったと報告している。現在臨床例のdataを集積中であるという。

以上の方法の問題点としては、厳重な管理が必要であり、非常な労力を要することであるが、有効な予防法の確立されていない現在のところ試みてよい方法と考えている。

3) カルシウム拮抗剤

数多くの血管拡張物質が動物実験で有効であったと報告されているが、臨床応用の結果を見ると脳血管攣縮を確実に予防あるいは寛解させたとする報告は認められない。こうした中で最も期待されているのがカルシウム拮抗剤である。カルシウム拮抗剤は脳血管を選択的に拡張させる効果や、脳虚血による細胞壊死を予防する可能性などが期待されている。

Allen⁶⁾、Auer⁸⁾、Ljunggren⁴³⁾らはnimodipineの投与により症候性脳血管攣縮の頻度は少なかったと報告しているが、一方ではPellettieri⁵⁴⁾らのごとく臨床効果がなかったという報告も見られる。

Flamm¹⁹⁾らは nicardipine の大量投与 (0.15mg/kg/hr) を行った33例では、血管撮影上の脳血管攣縮は24%、症候性脳血管攣縮は6%であったとし、その予防的効果を示した。体血圧の低下を来したがそれにより症状の悪化した症例や、薬剤の継続ができなくなった症例はなかったと報告している。しかしながら現在まで臨床応用に一定した評価はなされておらず多施設二重盲検法による trial の結果が待たれる。

また、カルシウム拮抗剤の髄腔内投与の報告²⁰⁾⁴²⁾も散見されるが、賛否両論がある。

4) Induced hypertension および blood volume expansion

脳血管攣縮を来した症例では局所脳血流量が低下し、autoregulation が障害され²⁵⁾²⁷⁾、脳血流量は直接脳灌流圧に依存するようになる。このことから全身血圧を上昇させる induced hypertension therapy が虚血症状を軽減させると Kosnik⁴⁾が試みて以来本法が有効であるという報告が相次いだ。現在では、dopamine¹²⁾や dobutamine を使用するものが多い。

症状の軽く20-30mmHgの昇圧で直ちに効果が認められた場合はその後の血圧の維持も可能であるが、症状が重篤で50-60mmHgの昇圧にても反応がみられない場合どこまで昇圧すべきかという問題もある。

一方、全血、血漿、アルブミン等を輸液する blood volume expansion も有効であると報告された³¹⁾³⁶⁾⁷⁶⁾。血管内血液量を増加させると血圧と心拍出量が増加し、血液粘度が低下することにより血流を改善し induced hypertension therapy を効果的にすると報告されている。組織への酸素を伝達する最適の hematocrit は33%で、この値を中心に維持するようにするとの報告もある。しかし、アルブミンによる volume expansion では脳血流は増加せず、症候性脳血管攣縮も改善されない⁷⁷⁾、全血のように hemodilution を伴わない輸液では効果が少ない⁷⁵⁾などの否定的な見解もある。

Kassell³²⁾³³⁾らによれば症状が改善したものは74%であり、悪化したものが10%であった。症状改善の見られなかった最大の理由は治療開始の遅れであったと述べている。

現在名施設で種々の工夫がなされ、ある程度の効果を挙げている。症候性脳血管攣縮が出現した後の唯一の治療法とも言えるが、種々の問題点も存在する。治療開始が遅れた場合、本法の有効性は期待し得ず、かえって出血性梗塞の危険を増すと考えられること、また、術前の

症例では再出血の報告も多く実施しにくいこと、volume expansion により肺水腫やうっ血性心不全を来す可能性があること等が挙げられる。

5) 脳保護物質

虚血に対する脳の耐性を高めることにより、脳梗塞を予防する方法として、barbiturate や nifedipine の投与が報告されている。

Barbiturate は実験的脳虚血においては脳梗塞の範囲を縮小させ脳機能を維持すると報告され、頭蓋内圧低下作用にも期待されたが、臨床例での治療成績は不良であり、心・肺系の合併症も問題である³⁰⁾。

Nifedipine も実験的脳虚血に対する脳保護作用は知られていた。本剤には鎮静作用があるが、barbiturate に比し中枢抑制作用は軽度である。Saito⁵⁹⁾、Ohta⁴⁹⁾らの double blind study の結果では functional recovery の点で有意に効果的であったという。

6) Angioplasty

攣縮血管を血管内手術にて balloon などで機械的に拡張させようとする試みが1984年、Zubkov⁸⁰⁾により初めて報告された。彼らは33例(うち症候性脳血管攣縮は15例)の脳血管攣縮患者105本の動脈で angioplasty に成功した。攣縮血管の拡張は数秒間の balloon の inflation 1回で可能であり、拡張後症状の改善がみられ、拡張効果は少なくとも1ヶ月は持続し、その機序としては攣縮血管の筋層の変性を考えている。その後 Hieshima²³⁾らも本法の有効性を報告しており、症候性脳血管攣縮出現時の治療法としては魅力のある方法であるが、種々の合併症も報告されており、本法の適応や治療時期、持続的拡張の有無、組織学的変化など今後検討されなければならない問題が多い。

7) その他

TXA₂ 合成阻害剤である OKY-1581⁶⁷⁾⁷³⁾ OKY-460⁶³⁾にも大きな期待がもたれたが、CT上の低吸収域の出現を有意に抑制したが、機能予後には有意差は認められなかった。

抗血小板剤の ticlopidine が、CT上の低吸収域の出現を抑制し予後の改善傾向が認められたという報告もある⁴⁶⁾。

脳血管攣縮の病態には炎症の関与も示唆されているが、臨床的にも methylprednisolone の大量投与が症候性脳血管攣縮の頻度および程度を減少し¹⁴⁾、精神・言語・運動機能も改善した²⁶⁾などの報告がある。

6. おわりに

脳血管攣縮という現象が確認されてから早40年という歳月が流れようとしている。これまでの脳血管攣縮の病態および治療に関する膨大な研究にもかかわらず、その本態は未だ不明のままである。一旦発生した脳血管攣縮を寛解させ得る治療法のない現時点では、予防的治療が主体をなさざるを得ない状況にある。根本的な解決のための基礎および臨床両面からのさらなる検討を期待してやまない。

文 献

- 1) Aaslid R, Huber P, Nornes H : Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 60 : 37-41, 1984
- 2) Allen GS, Henderson LM, Chou SN, French LA : cerebral arterial spasm, Part 1 : In vitro contractile activity of vasoactive agents on canine basilar and middle cerebral arteries. *J Neurosurg* 40 : 433-441, 1974
- 3) Allen GS, Henderson LM, Chou SN, French LA : cerebral arterial spasm, Part 2 : In vitro contractile activity of serotonin in human serum and CSF on the canine basilar artery and its blockage by methylsergide and phenoxydenzamine. *J Neurosurg* 40 : 442-450, 1974
- 4) Allen GS, Gold LHA, Chou SN, French LA : cerebral arterial spasm, Part 3 : In vivo intracranial production of spasm by serotonin and blood and its reversal by phenoxybenzamine. *J Neurosurg* 40 : 451-458, 1974
- 5) Allen GS, Gross CJ, French LA, Chou SN : cerebral arterial spasm, Part 5 : In vitro contractile activity of vasoactive agents including human basilar and anterior cerebral arteries. *J Neurosurg* 44 : 594-600, 1976
- 6) Allen GS, Ahn HS, Preziosi TG, Battye R, Boone SC, Chou SN, Kelly DL, Weir BK, Crabbe RA, Lavik PJ, Rosenbloom SB, Dorsey FC, Ingram CR, Mellits DE, Bertsch LA, Boisvery DPJ, Hundley MB, Johnson RK, Strom JA, Transou CR et al : Cerebral arterial spasm-A controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *New Engl J Med* 308 : 619-623, 1983
- 7) Asano T, Sasaki T, Ochiai C, Takakura K : In vitro evaluation of the inhibitory action of PGI₂ vasoconstrictions induced by various prostaglandins, serotonin and hemoglobin using the canine basilar artery. *Neurol Med Chir* 22 : 507-512, 1982
- 8) Auer LM : Acute operation and preventive nimodipine improve outcome in patients with ruptured cerebral aneurysms. *Neurosurg* 15 : 57-66, 1984
- 9) Boullin DJ, Mohan J, Grahame-Smith DG : Evidence for the presence of a vasoactive substance (possibly involved in the aetiology of cerebral arterial spasm) in cerebrospinal fluid from patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 39 : 756-766, 1976
- 10) Boullin DJ, Bunting S, Blaso WP, Hunt TM, Moncada S : Responses of human and baboon arteries to prostaglandin endoperoxides and biologically generated and synthetic prostacyclin : their relevance to cerebral arterial spasm in man. *Brit J Clin Pharmacol* 7 : 139-147, 1979
- 11) Brandt L, Ljunggren B, Anderson KE, Hindfelt B, Teasdale G : Vasoconstrictive effects of human posthemorrhagic cerebrospinal fluid on cat pial arterioles in situ. *J Neurosurg* 54 : 351-356, 1981
- 12) Brown FD, Hanlon K, Mullan S : Treatment of aneurysmal hemiplegia with dopamine and mannitol. *J Neurosurg* 49 : 525-529, 1978
- 13) Byrom FB : The pathogenesis of hypertensive encephalopathy and relation to the malignant phase of hypertension. *Experimental evidence from the hypertensive rat.* *Lancet* 2 : 201-211, 1954
- 14) Chyatte, D, Fode NC, Nichols DA, Sundt TM Jr : Preliminary report : Effects of high dose methylprednisolone on delayed cerebral ischemia in patients at high risk for vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 21 : 157-160, 1987
- 15) Ecker A, Riemenschneider PA : Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arterial aneurysms. *J Neurosurg* 8 : 660-667, 1951
- 16) Findlay JM, Weir BKA, Steinke D, Tanabe T, Gordon P, Grace M : Effect of intrathecal thrombolytic therapy on subarachnoid clot and chronic vasospasm in a primate model of SAH. *J Neurosurg* 69 : 723-735, 1988
- 17) Fisher CM, Robertson GH, Ojeman RG : Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm. The clinical manifestations. *Neurosurgery* 1 : 245-248, 1977
- 18) Fisher CM, Kistler JP, Davis JM : Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6 : 1-9, 1980
- 19) Flamm ES, Adams HP, Bek DW : Dose escalation study of intravenous nicardipine in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 68^f : 393-400, 1988
- 20) Gioia AE, White RP, Bakhtian B, Robertson JT : Evaluation of the efficacy of intrathecal nimodipine in canine models of chronic cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 62 : 721-728, 1985
- 21) Grady MS, Cooper GW, Kassell NF, Login IS : Profound cerebral vasospasm without radiological evidence of

- subarachnoid hemorrhage : Case report. *Neurosurgery* 18 : 653-659, 1986
- 22) Gurdjian ES, Thomas LM : Cerebral vasospasm. *Surg Gynec Obst* 129 : 931-948, 1969
 - 23) Halbach VV, Hieshima GB, Higashida RT, Yang P : Preliminary experience with the treatment of intracranial vasospasm by transvascular balloon angioplasty. In Suzuki J (ed) : *Advances in Surgery for Cerebral Stroke*, Tokyo, Springer-Verlag, 1988, pp397-398
 - 24) Harders AG, Gilsbach JM : Time course of blood velocity changes related to vasospasm in the circle of Willis measured by transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 66 : 718-728, 1987
 - 25) Hashi K, Meyer JS, Shinmaru S, Welch KMA, Teraura T : Changes in cerebral vasomotor reactivity to CO₂ and autoregulation following experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci* 17 : 15-22, 1972
 - 26) 端和夫, 高倉公朋, 佐野圭司, 太田富雄, 齊藤勇, 岡田和夫 : ハイドロコチゾン静脈内大量投与によるクモ膜下出血後遅発性脳虚血の治療. 多施設二重盲検臨床試験の結果. *脳神経* 40 : 373-382, 1988
 - 27) Ishii R : Regional cerebral blood flow in patients with ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 50 : 587-594, 1979
 - 28) Johnson RJ, Potter JM, Reid RC : Arterial spasm in subarachnoid haemorrhage : Mechanical considerations. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 21 : 68, 1958
 - 29) 金子満雄, 保坂恭昭, 古賀博明 : 重症破裂脳動脈瘤症例に対する超早期手術の経験 (発症 8 時間以内の手術) -特に脳底槽反復洗滌法併用の利点-. *神経外科* 20 : 915-921, 1980
 - 30) Kassell NF, Peerless SJ, Drake CG, Adams HP : High dose barbiturate therapy of cerebral vasospasm : preliminary results. In Wilkins RH (ed) *Cerebral Arterial Spasm*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1980, pp628-633
 - 31) Kassell NF, Peerless SJ, Durward QJ, Beck DW, Drake CG, Adams HP : Neurological deterioration from cerebral vasospasm : Treatment with induced arterial hypertension. In Wilkins RH (ed) : *Cerebral Arterial Spasm*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1980, pp665-672
 - 32) Kassell NF, Peerless SJ, Durward QJ, Beck DW, Drake CG, Adams HP : Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery* 11 : 337-343, 1982
 - 33) Kassell NF, Boarini DJ : Cerebral ischemia in the aneurysm patient. *Clin Neurosurg* 29 : 657-665, 1982
 - 34) Kassell NF, Sasaki T, Coloham ART, Nazar G : Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 16 : 562-572, 1985
 - 35) Kawase T, Shiobara R, Toya S, Miyahara Y : "Scavengery surgery" for subarachnoid haemorrhage (I) -a surgical technique of subarachnoid clot removal. In Auer LM(ed). *Timing of Aneurysm Surgery*, Berlin, New York, Walter de Gruyter, 1985, pp357-363
 - 36) Kindt GW, McGillicuddy J, Pritz M, Giannotta S : Hypertension and hypervolemia as therapy for patients with vasospasm. In Wilkins RH (ed): *Cerebral Arterial Vasospasm*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1980, pp659-664
 - 37) Kodama N, Mizoi K, Sakurai Y, Suzuki J : Incidence and onset of vasospasm. In Wilkins RH(ed): *Cerebral Arterial Vasospasm*. Baltimore, williams & Wilkins, 1980, pp361-365
 - 38) Kodama N, Sasaki T, Watanabe Z, Yamanobe K, Sato M : Prevention of vasospasm-cisternal irrigation therapy with urokinase and ascorbic acid-. In kikuchi H, Fukushima T, Watanabe K(eds) : *Intracranial Aneurysms* : Niigata, Nishimura, 1987, pp228-242
 - 39) Kodama N, Sasaki T, Yamanobe K, Sato M : Prevention of vasospasm : Cisternal irrigation therapy with urokinase and ascorbic acid. In Wilkins (ed) : *Cerebral Vasospasm* : New York, Ravan press, 1988, pp415-418
 - 40) 小松伸郎, 佐藤智彦, 小川彰, 桜井芳明, 鈴木二郎 : クモ膜下出血の CT 所見と脳血管攣縮発症の関係. *神経外科* 21 : 373-377, 1981
 - 41) Kosnik EJ, Hunt WE : Postoperative hypertension in the management of patients with intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 45 : 148-154, 1976
 - 42) Lewis PJ, Weir BKA, Nosko MG : Intrathecal nimodipine therapy in a primate model of chronic cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 22 : 492-500, 1988
 - 43) Ljunggren B, Brandt L, Saveland H, Nilsson PE, Cronqvist S, Andersson KE, Vinge E: Outcome in 60 patients treated with early aneurysm operation and intravenous nimodipine. *J Neurosurg* 61 : 864-873, 1984
 - 44) Martin W, Villani GM, Jothianandan D, Furchgott RF : Selective blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation by hemoglobin and by methylene blue in the rabbit aorta. *J Pharmac Exp Therap* 232 : 708-716, 1985
 - 45) Mickey B, Vorstrup S, Volbdy B, Lindewald H, Harmsen A, Lassen NA : Serial measurement of regional cerebral blood flow in patients with SAH using ¹³³Xe inhalation and emission computerized tomography. *J Neurosurg* 60 : 916-922, 1984
 - 46) 水上公宏, 北村勝俊, 菊池晴彦, 小野博久, 小川暢也 : 脳血管攣縮後の脳梗塞発生に対する抗血小板剤チクロピジンの効果-プラセボとの二重盲検試験-. *外科診*

- 療 25 : 1189-1202, 1983
- 47) 永井肇, 間部英雄 : 脳血管攣縮. 脳卒中 11 : 189-215, 1989
 - 48) 中川原譲二, 和田啓二, 武田利兵衛, 宇佐美卓, 橋本郁郎, 嶋崎光哲, 田中千春, 中村順一, 末松克美 : DI-AMOX 負荷¹²³I-IMP SPECT による破裂脳動脈瘤術後脳血管攣縮症例の脳虚血域の出現予知に関する検討. 脳卒中の外科 17 : 301-307, 1989
 - 49) Ohta H, Kikuchi H, Hashi K, Kudo Y : Nizofenone administratoin in the acute stage following subarachnoid hemorrhage. Results of a multi-center controlled double-blind clinical study. J Neurosurg 64 : 420-426, 1986
 - 50) Okwuasaba FK, Weir BKA, Cook DA, Krueger CA : Effects of various intracranial fluid on smooth muscle. Neurosurgery 9 : 402-406, 1981
 - 51) Osaka K : Experimental studies on cerebrovascular spasm in cats. Arch Jap Chir 38 : 349-371, 1969
 - 52) Osaka K : Prolonged vasospasm by the breakdown products of erythrocytes. J Neurosurg 47 : 403-411, 1977
 - 53) Paoletti P, Gaetani T, Grignani G, Pacchiarini L, Silvani V, Rodriguez Y, Baena R : CSF leukotriene C4 following subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 69 : 488-493, 1988
 - 54) Pellettieri L, Carlsson CA, Lindholm L : Is them vasospasm following subarachnoid hemorrhage an immunoreactive disease? Experimentia 37 : 1170-1171, 1987
 - 55) Raynor RB, McMurtry JG, pool JL : Cerebrovascular effects of topically applied serotonin in the cat. Neurology 11 : 190-195, 1963
 - 56) Rosenblum WI : Constricting effect of leukotrienes on cerebral arterioles of mice. Stroke 16 : 262-263, 1985
 - 57) Saito I, Ueda Y, Sano K : Significance of vasospasm in the treatment of ruptured intracranial aneurysms. J Neurosurg 47 : 412-429, 1977
 - 58) Saito I, Sano K : Vasospasm after aneurysm rupture : Incidence, onset, and course. In Wilkins RH(ed): Cerebral Arterial Spasm Baltimore, Willams & Wilkins, 1980, pp294-301
 - 59) Saito I, Asano T, Ochiai C, Takakura K, Tamura A, Sano K : A double blind clinical evaluation of the effect of Nizofenone (Y-9179) on delayed ischemic neurological deficits following aneurysmal rupture. Neurol Res 5 : 29-47, 1983
 - 60) Saito I, Segawa H, Nagayama I, Nihei H : Prevention of postoperative vasospasm by cisternal irrigation. In Auer LM(ed): Timing of Aneurysm Surgery, Berlin, New York, Walter de Gruyter, 1985, pp587-594
 - 61) 佐野圭司, 齊藤勇 : 脳動脈瘤の顕微鏡下手術の遠隔成績. 脳神経 29 : 977-985, 1977
 - 62) Sano K : Cerebral vasospasm and aneurysm surgery. Clin Neurosurg 30 : 13-58, 1983
 - 63) 佐野圭司, 半田肇, 鈴木重治 : 脳動脈瘤破裂後の脳血管攣縮ならびに遅発性神経脱落症状に対する thromboxane 合成酵素阻害剤 OKY-460・Na の有用性-多施設二重盲検比較試験による検討-. 医学のあゆみ 138 : 455-469, 1986
 - 64) 佐々木富男, 浅野孝雄, 佐野圭司 : 脳血管攣縮とフリーラジカル反応. 神経外科 20 : 145-153, 1980
 - 65) Sasaki T, Wakai S, Asano T, Watanabe T, Kirino T, Sano K : The effect of a lipid hyperoxide of arachidonic acid on the canine basilar artery. J Neurosurg 54 : 357-365, 1981
 - 66) Sasaki T, Murota S, Wakai S, Asano T, Sano K : Evaluation of prostaglandin biosynthetic activity in canine basilar artery following subarachnoid injection of blood. J Neurosurg 55 : 771-778, 1981
 - 67) Sasaki T, Wakai S, Asano T, Takakura K, Sano K : Prevention of cerebral vasospasm after SAH with a thromboxane synthetase inhibitor, OKY-1581. J Neurosurg 57, 74-82, 1982
 - 68) 佐々木富男, 野口信, 高倉公朋 : クモ膜下出血と脳血管攣縮. 神経進歩 32 : 309-319, 1988
 - 69) 佐藤仁一, 佐藤修, 神谷博, 金沢至, 穀内隆 : 破裂脳動脈瘤急性期, 亜急性期の直達手術と術後管理-Basal cisternal drainage, lumbar subarachnoid drainage について-. 神経外科 19 : 173-179, 1979
 - 70) Shiobara R, Kawase T, Toya S, Ebato K, Miyahara Y : "Scavengery surgery" for subarachnoid haemorrhage (II) -Continuous ventriculo-cisternal perfusion using artificial cerebrospinal fluid with urokinase. In Auer LM(ed), Timing of Aneurysm Surgery, Berlin, New York, Walter de Gruyter, 1985, pp365-372
 - 71) 園部真, 高橋慎一郎, 大槻泰介, 久保田康子 : 脳室-脳槽および脳槽ドレナージ併用による脳血管攣縮の予防効果. 脳外 9 : 1393-1397, 1981
 - 72) 鈴木二郎 : 脳動脈瘤の手術適応と手術手技 3. 神経外科 16 : 485-495, 1976
 - 73) Tani E, Maeda Y, Fukumori T, Nakano M, Kochi N, Morimura T, Yokota M, Matsumoto T : Effect of selective inhibitor of thromboxane A₂ synthetase on cerebral vasospasm after early surgery. J Neurosurg 61 : 24-29, 1984
 - 74) Symon L, Bell BA, kendall BE : The relationship between vasospasm and cerebral ischemia and infarction. In Wilkins(ed): Cerebral Arterial Spasm, Baltimore, Wilkins & Wilkins, 1980, pp372-377
 - 75) Wood JH, Snyder LL, Simeone FA : Failure of intravascular volume expansion without hemodilution to elevate cortical blood flow in region of experimental focal ischemia. J Neurosurg 56 : 80-91, 1982