くも膜下出血における脳血管攣縮の実験的研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 能崎, 純一 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8998

金沢大学十全医学会雑誌　第91巻　第4号　590－605　(1982)

くも膜下出血における脳血管攣縮の実験的研究

金沢大学大学院医学研究科脳神経外科学講座（主任：山本信二郎教授）

能　崎　純　一

（昭和57年8月7日受付）

本論文の要旨は，第21回日本神経学会（京都，1980）において発表した．

くも膜下出血に伴ない発生する脳血管攣縮の成因について実験研究を行った．38頭のイヌを用い，チオペンタール静脈麻酔，非動化し8～6 mlの自家新鮮血を大槽より注入した．血液の注入前および後に経時的に椎骨動脈造影を行い，脳底部動脈の血管径を計測した．脳底槽の組織学的変化とともに，組織化学的方法により脳底動脈に分布する交感神経のカテコールアミンを検索し，血管造影の所見と対比した．約6％の実験例では，椎骨動脈領域のみならず，Willis輪前半の領域の血管も同時に造影され，これらの血管の血液注入による血管の反応の様式は脳底動脈のそれと概ね同様であった．血管径の変化は63％の実験例では，血液注入後15分にみられ60分後に寛解する早期脳血管攣縮と，ついで120分後に再び始まり6～24時間に極大に達し，2日目より寛解し，6日後には完全に回復する晩期脳血管攣縮がみられた．他の37％の実験例では早期脳血管攣縮の寛解が明確ではなかった．脳血管攣縮は脳底部凝血の量が多い程強いが，その傾向は早期脳血管攣縮において特に著明であった．これに対し晩期脳血管攣縮の発生及び回復の過程は，くも膜下腔の炎症反応，乃ち多核白血球の消長とより密接な関係が認められた．脳底部くも膜下腔においては，血液注入2時間より多核白血球が増加し，組織球が出現し，色素顆粒の貪食のはじまるのがみられた．24時間後には多核白血球の数は最高に達し，組織球が増加した．2日以後は多核白血球は次第に減少した．特に炎症反応の強度であった1頭においては血管攣縮は殊に著明であった．脳底動脈周囲のカテコールアミン螢光は，くも膜下腔血液注入前後のいかなる時期においても認むべき変化が得られなかった．上述の結果は血液注入による赤血球分解産物に加え，炎症反応に由来する物質が，脳血管攣縮の発生の原因となることを示唆する．

Key words　subarachnoid hemorrhage, cerebrovascular spasm, aseptic hematogenic meningitis, sympathetic nerve fibers

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血における脳血管攣縮の発生はEckerら[1]によってはじめて報告された．この現象はくも膜下出血の後，5日目―15日目に好発し，その発生頻度は症例の40―80％に達する．[2)-8)]脳血管攣縮の高度なものでは，脳梗塞，乏血性脳腫脹を起こし，予後に重大な影響を与える．一方，頭部外傷，髄膜炎，脳腫瘍などにおいても脳血管攣縮の発生することが知られている[8)~11)]．

実験的に脳血管攣縮を起こす方法として，脳血管の機械的刺激[12)~17)]，電気的刺激[18)]，またくも膜下腔への血液の注入[19)~22)]，とともに次の脳血管の損傷によるくも膜下出血が試みられた．Brawleyら[23)]はイヌ前大脳動脈にかけた糸を牽引することにより，くも膜下腔に出血を起こさせ，頭蓋内内頸動脈の血流量の変化を検索し，脳血管攣縮が出血直後より出現して20～30分続く早期のもの（early spasm）と，それが一旦寛解し，出血後約2時間より再び始まって24時間以上続く晩期のもの（late spasm）の二相性に発生することをみた．Simeone[24)]らは，サルを用い，前大脳動脈に穿刺した針を抜去し，くも膜下出血を作製し，脳血管造影による

Experimental Study of Cerebrovascular Spasm Following Subarachnoid Infusion of Blood: Angiographic and Histological Examination. **Junichi Nozaki,** Department of Neurosurgery, School of Medicine, Kanazawa university.

経時的観察によって，4日以上続く脳血管攣縮を見，ヒトの脳血管攣縮に相当するとした．

脳血管攣縮，ことに臨床上問題となる晩期脳血管攣縮の成因については，くも膜下腔の血液[25]，あるいは血液物質に由来する superoxide[26]，病的状態の脳組織より放出される何らかの物質，特にプロスタグランディン[27]，脳血管に豊富に分布する交感神経を介する神経因子[28]等に原因が求められてきた．一方，くも膜下腔に出た血液は無菌性髄膜炎を起こし，髄膜刺激症状を呈する[29]．

本実験においては，イヌのくも膜下腔に血液を注入してくも膜下出血のモデルを作製し，脳血管の変化を経時的脳血管造影により観察した．またくも膜下腔への血液の注入によって惹き起こされた炎症を多核白血球を指標として観察し，併せて脳血管に分布する交感神経のカテコールアミンをフォルムアルデハイド—グルタルアルデハイド—蔗糖法[30]にて染色し，螢光顕微鏡にて観察した．これらの観察により，脳血管攣縮の成因を解明しようとしたものである．

材料および方法

体重7～12 Kg の雑種成犬38頭を用いた。チオペンタールを25 mg/Kg 静注により麻酔し，実験中には適宜25～50 mg 宛追加した．麻酔深度としては，瞳孔が1.5 mm 前後に縮少し，対光反射がわづかに認められる状態に保った．頭部を東大脳研式定位脳装置に固定し，急性実験においては臭化パンクロニウム 0.2 mg を2時間毎に静注して非動化し，気管切開，人工呼吸下に実験を行った．1回換気量を13～14 ml/Kg，毎分13～14回の調節呼吸とし，血液ガスを Pa_{o_2}90～110 mmHg，Pa_{co_2}30～40 mmHg に維持した。一側大腿静脈より乳酸リンゲル液5 ml/Kg/hour の速度で点滴し，保温パネルを用いて動物の直腸温を38～39°Cに維持した．

慢性実験においては，気管内挿管，非動化後にくも膜下腔への血液注入，脳血管造影を行い，自発呼吸の再開して後，気管内チューブを抜去した．麻酔覚醒後より摂食可能となるまでの通常24時間，乳酸リンゲル補液を続け，全身状態の管理を行い，血液注入の当日を0日とし，2日目，6日目に再度の脳血管造影を試みた．

1）くも膜下腔血液注入

イヌの頭部を固定後に，定位脳的に18ゲージ針を用いて大槽を穿刺した．この針を通して6～8 ml の髄液を除去し，あらかじめ大腿動脈に留置したカテーテルを通して採取した同量の新鮮血を用手的に10～15秒間に注入した．血液をなるべく脳底槽に限局させるために，実験台全体を約15度前傾させて，頭部が低位となる様にした．血液注入に際し，頭蓋内圧は最高1,000 mmH_2O にまで達したが，この上昇は一過性で，約5分後には注入前の値にもどった．

2）脳血管造影法

イヌを仰臥位に固定し，頸部傍正中より胸骨柄に至り，同側上腕骨々頭に向う全長約10 cm の皮膚切開を加えた．椎骨動脈を確認した後，鎖骨下動脈，及びそれより分岐する肩甲頸動脈を確認した．ヘパリン生食を満たした17ゲージポリエチレン管を肩甲頸動脈より鎖骨下動脈を介して椎骨動脈に進め約8 cm 挿入して留置した．くも膜下腔に血液を注入後24時間まで観察した実験例についてはポリエチレン管をこのまま留置し，脳血管造影後はヘパリン生食で満たした．このカテーテルより対照として血液注入前の脳血管造影を施行し，30～60分後に血液を注入した．それより15分，60分，120分，6時間，15時間，24時間後にそれぞれ脳血管造影を施行した．また2日目，6日目に観察した群においては，くも膜下腔への血液注入前，注入15分後に脳血管造影を行い，早期脳血管攣縮の発生を確認した後にカテーテルを抜去し，閉創した．次回の脳血管造影には対側より同様の方法を施行した．

造影剤には58%アシドトリド酸メグルミン7.5 ml を1.3 Kg/cm²の圧力で注入した．撮影にはコンデンサー型X線装置（日立製シリウス201）を用いた．24時間以内に実験を終了した群では頭部を固定したまま造影を行い，2日目，6日目に脳血管造影を行った群では，撮影条件が前回と同一となる様にした．

3）血管径の測定

撮影したX線フイルムについて目盛付ルーペを用いて脳血管径を測定し，殊に脳底動脈が後大脳動脈と分岐する部分より10 mm 尾側の部位に注目し，対照値の百分率をもって血管径を示した．また前大脳動脈，中大脳動脈，後交通動脈，後大脳動脈，上小脳動脈については，それぞれの動脈の分岐部より5 mm 末梢の血管径を測定した．計測器の確度は1/20 mm であった．

4）脳組織標本の作製

実験終了後，1.0～1.5 g のチオペンタールを静注して動物を屠殺し，直ちに脳を摘出し，血液の拡がりを観察した．29頭については新鮮脳底動脈の一部を採取し，フォルムアルデハイド—グルタルアルデハイド—蔗糖法にて処理した後，その一部は18 μ の凍結切片とし，残りは血管の長軸方向に切開した伸展標本とした．また32頭については10%等張ホルマリンで固定し，パラフィン包埋切片とし，ヘマトキシリン—エオジン，鉄，エラスチカ—ワンギーソン染色にてくも膜下腔及び脳動脈を組織学的に検索した．フォルムアルデハイ

ドーグルタルアルデハイド—蔗糖法で処理したものは落射型螢光顕微鏡にて脳底動脈及びその周囲のカテコールアミン螢光を撮影，検索した．対照として3頭の正常イヌについて対照実験を行った．

成　　績

1）くも膜下凝血の分布

血液のくも膜下注入後，24時間までに脳を剔出した24頭においては，凝血は脳底部から側頭葉下面，嗅脳，Sylvius裂などに広く認められた．凝血の拡がりの様式を3つの型に分類した．

第Ⅰ型　注入した血液の大部分は脊髄くも膜下腔に拡散し，脳底部髄液槽，脳底動脈周囲のみに薄く認められるもので8頭がこれに属した．

第Ⅱ型　凝血は脳底部髄液槽から側頭葉下面，Sylvius裂，脳底動脈周囲のくも膜下腔にかけて多量に存在した．後交通動脈，脳底動脈は凝血に取り囲まれているが，動脈の輪郭が明瞭に認められるもので，6頭がこれに属した．

第Ⅲ型　凝血は脳底部，Sylvius裂にかけて厚く存在し，後交通動脈，脳底動脈の輪郭のみえないもので，10頭がこれに属した．このうちの1頭は炎症反応並びに血管攣縮が特に著しかったので統計的処理の枠外に扱った．

注入後2日目に剖検した5頭では，凝血は脳底部髄液槽，三叉神経基部，脳底動脈周囲の陥凹部にのみ存在し，脳表には認められなかった．注入後6日目に剖検した6頭中3頭では凝血が脳底部髄液槽，脳底動脈周囲の陥凹部にのみ薄く存在した．他の3頭については肉眼的に凝血を認めなかった．

2）脳血管攣縮の発生

34頭における椎骨動脈造影では，脳底動脈並びに上小脳動脈は全ての動物に造影された．これに対し天幕上の動脈については，後大脳動脈は33頭，後交通動脈は30頭，中—前大脳動脈は2頭において造影された．図1は椎骨—頸動脈領域が造影され，凝血の拡がりが第Ⅲ型に属した動物の，くも膜下腔血液注入前後の血管造影を示す．注入15分(B)では血管は全般に著明に攣縮（早期攣縮）し，60分後(C)には寛解し，120分(D)，24時間(E)に再び攣縮の発生（晩期攣縮）が認められる．脳血管攣縮の発生，寛解は総ての動脈において程度の差はあるが，ほぼ相を一にして一様に起った．図2は血液注入後6時間以降まで観察した15頭において，脳底動脈，上小脳動脈においては15頭，後大脳動脈においては14頭，後交通動脈12頭，前—中大脳動脈においては2頭について，血液注入後15分(A)ならびに6時間(B)の脳血管攣縮を示す．各血管の早期および晩期攣縮の血管径は前—中大脳動脈では，75～72%および74～72%，後大脳動脈，後交通動脈では83～80%および82～73%，上小脳動脈，脳底動脈では83～72%および80～71%であった．脳底動脈は全ての動物において造影され，また最も計測しやすいので以後の検索には脳底動脈を対照とした．

脳底部における凝血の拡まりの程度は血管攣縮と関係をもつ．図3は血液注入後15分，6時間における脳底動脈の血管径と凝血による分類を示す．早期脳血管攣縮を生じている血液注入15分後には，脳底動脈径は凝血分類第Ⅰ型8頭では87±8%，第Ⅱ型6頭では71±3%，第Ⅲ型9頭では64±7%であった(A)．

晩期脳血管攣縮のみられる注入後6時間では，脳底動脈径は第Ⅰ型6頭で73±7%，第Ⅱ型4頭では74±7%，第Ⅲ型5頭では65±5%であった(B)．

3）脳血管攣縮の時間的推移

血液注入後120分～24時間，脳底動脈径を検索した19頭について，生じた脳血管攣縮を次の2つの型に分類した．

A型　二相性脳血管攣縮型（図4-A）

典型的な二相性の攣縮を示すものであり，12頭(12/19)がこの型に属した．血管径は血液注入後15分には82～58%と早期脳血管攣縮を示し，60分後には105～66%と一旦寛解し，120分後には83～58%と晩期脳血管攣縮を示した．以後6時間，15時間，24時間の観察でも径は80～58%と攣縮を示した．凝血による分類第Ⅲ型の7頭，第Ⅱ型の4頭，第Ⅰ型の1頭がこの型に属した．

B型　一相性脳血管攣縮型（図4-B）

早期および晩期攣縮の二相性変化が著明でなく，あるものでは攣縮が徐々に強まり，あるものでは早期攣縮の寛解の現象が明確でなく7頭（7/19）がこの型に属した．血液注入後15分には脳底動脈径は100～60%，60分には100～67%，120分には90～62%の攣縮を示した．以後注入後6時間，15時間，24時間には脳底動脈径は82～62%，87～62%，87～70%と推移した．凝血による分類第Ⅲ型の2頭，第Ⅰ型の5頭がこの型に属した。

図5は血液注入後2日目5頭，6日目6頭における脳血管径の検索を示す。脳底動脈径はいずれの動物においても注入後15分にみられた早期脳血管攣縮の時期に比べ拡張し，2日目では脳底動脈は85～75%，6日目では105～80%の血管径を示した．

図6は前述の合計30頭に血液注入後15分に屠殺した4頭を加えた34頭における脳底動脈径の平均値並びに標準偏差の時間的推移を示す．注入後15分には脳底動脈は早期脳血管攣縮を呈している．晩期脳血管攣縮

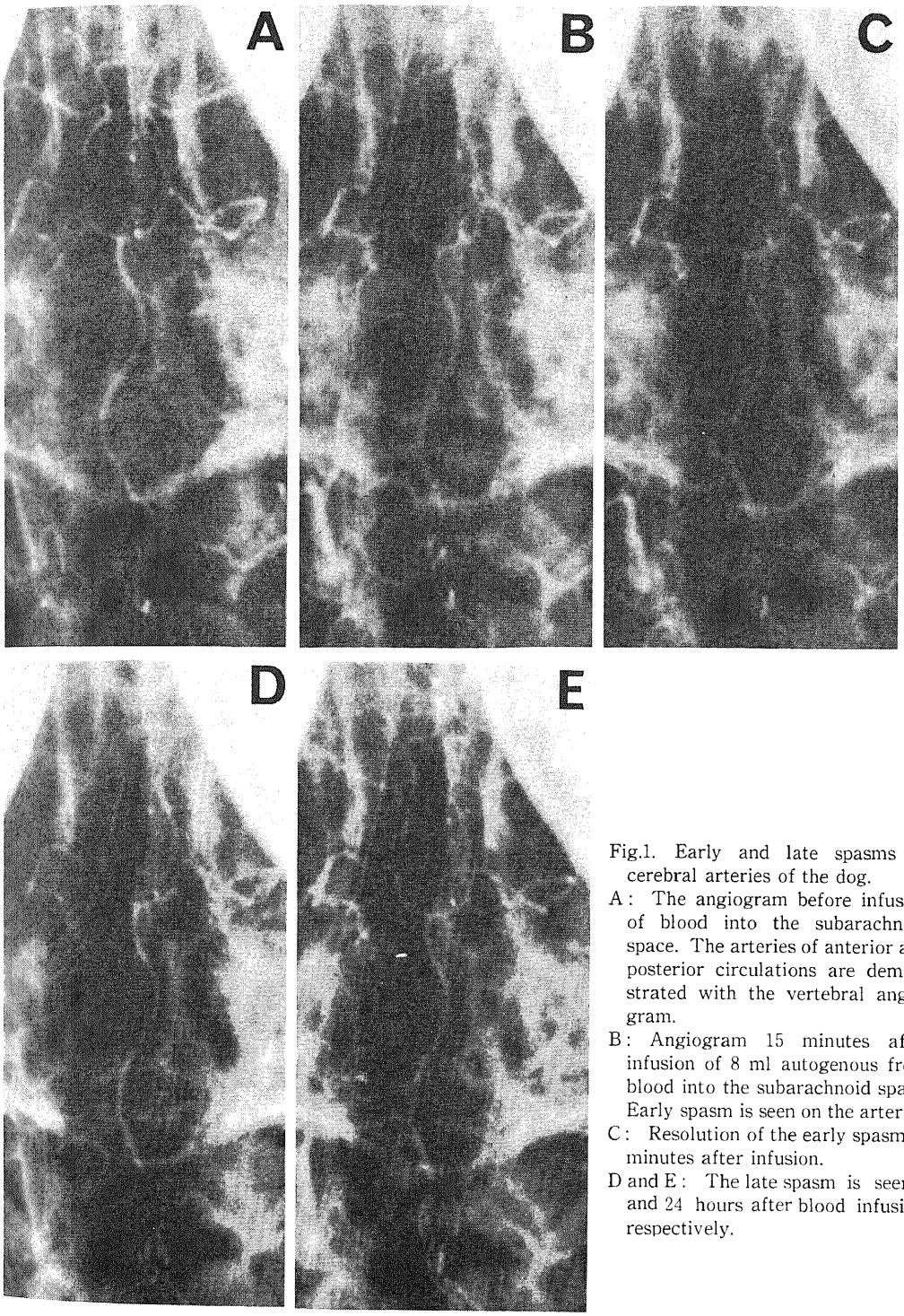

Fig.1. Early and late spasms of cerebral arteries of the dog.

A: The angiogram before infusion of blood into the subarachnoid space. The arteries of anterior and posterior circulations are demonstrated with the vertebral angiogram.

B: Angiogram 15 minutes after infusion of 8 ml autogenous fresh blood into the subarachnoid space. Early spasm is seen on the arteries.

C: Resolution of the early spasm 60 minutes after infusion.

D and E: The late spasm is seen 2 and 24 hours after blood infusion, respectively.

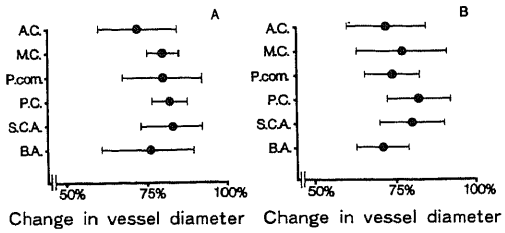

Fig. 2. The rate of vessel diameter in the early (A) and late (B) spasms 15 minutes and 6 hours after subarachnoid infusion of blood. A. C., anterior cerebral artery; M. C., middle cerebral artery,; P. com., posterior communicationg artery; P. C., posterior cerebral artery; S. C. A., superior cerebellar artery; B. A., basilar artery.

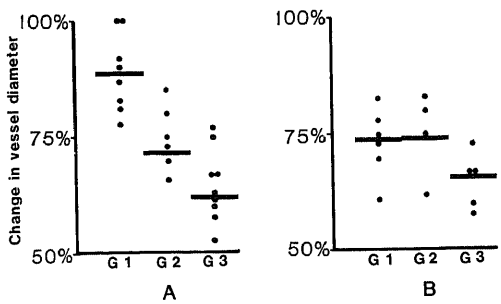

Fig. 3. The correlation between the rate of arterial spasm and the amount of clot in the subarachnoid space. The dogs are classified into three groups according to the types of subarachnoid clot. Bars present the average of diameter in each group.

Group 1: Accumulation of the clot in the basal cistern is small in amount. Arteries of circle of Willis and vertebrobasilar system are clearly seen.

Group 2: Clot accumulates in the basal cistern, Sylvian fissures, lower surfaces of temporal lobes and pontine cistern, but the posterior communicating and basilar arteries can be seen.

Group 3: Clot fills basal cistern, Sylvian fissures, and pontine cistern, masking the arteries.

A: The rate of vessel diameter in the early spasm, 15 minutes after subarachnoid infusion of blood.

B: The rate of vessel diameter in the late spasm 6 hours later after infusion.

G1, Group 1; G2, Group 2; G3, Group3.

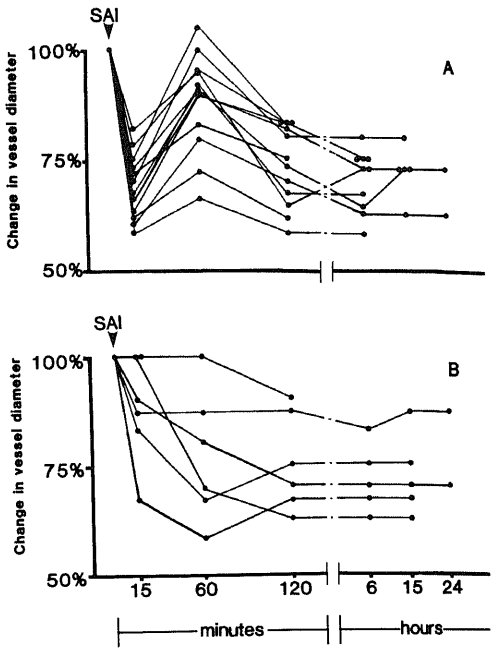

Fig. 4. Changes in diameter of basilar arteries following subarachnoid infusion of blood. Ordinate, the rate of changes in diameter of basilar arteries. Abscissa, time after infusion of blood. A, biphasic arterial spasm in 12 of 19 dogs (63 %) examined within 24 hours of subarachnoid blood infusion. B, monophasic arterial spasm in remaining 7 dogs (37%).
SAI, subarachnoid infusion of blood.

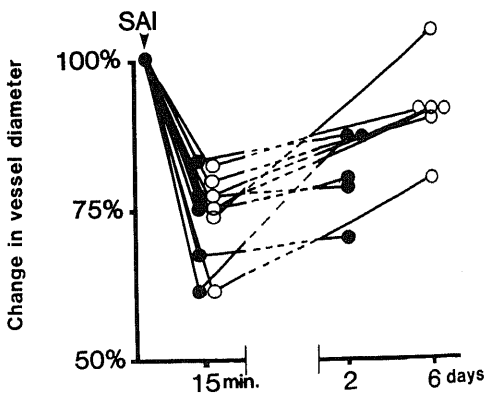

Fig. 5. Changes in diameter of basilar arteries in two and six days after subarachnoid blood infusion. Closed circles, the diameter of basilar arteries in two days. Open circles, the diameter of basilar arteries in six days. In all the dogs, the diameter of basilar artery was measured 15 minutes after blood infusion.

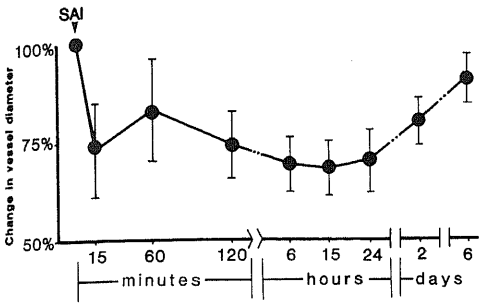

Fig. 6. The average and the standard deviation of diameter of basilar arteries (ordinate) measured on angiograms after subarachnoid infusion of blood (abscissa).

は注入後120分～6時間と増強し，6～15時間で極大となり，24時間まで持続した．注入後2日目には軽減しており，6日目には寛解している．

4）脳底動脈とカテコールアミン線維

くも膜及び血管外膜のカテコールアミン線維に関して，くも膜下腔への血液注入15分以後，6日目に至るまでのカテコールアミン線維の走向の変化，螢光の消失，著明な減弱，増強を見なかった．図7-(A)は血液注入後24時間に73%の攣縮を示していた脳底動脈を伸展し，外膜側から観察したものである．カテコールアミン線維は緑黄色の螢光を発して，動脈全周を網目状に包んでいる．図7-(B)は同一の脳底動脈とくも膜を含めた横断切片である．カテコールアミン線維はくも膜(a)から外膜(a d)に認められ，しかも外膜と中膜(m)の境界部に認められるのに対し，中膜および内弾性板(e)には認められない．また内弾性板は淡い自家螢光を発している．これらのカテコールアミン線維には自律神経のシナプス部を示す静脈瘤様腫大を認めた(矢印1)．またくも膜は外膜の外に存在する凝血（矢印2）を隔てて認められる．中膜には黄色の非特異性螢光を発する小顆粒がみられる．しかしこれはカテコールアミンではない．凝血の中にある白血球もまた非特異的螢光を発して認められる（矢印3）．

5）後交通動脈近傍の光顕所見

凝血の最も蓄積しやすいくも膜下腔部位として，後交通動脈の近傍を検索に供した．血管自体には血液注入後のいづれの時期においても攣縮に対応する様な光顕的変化をみなかった．白血球，組織球の出現時期，殊に前者の数と血管攣縮の時間的関係を図8に示す．くも膜下腔の多核白血球数は60×10倍の拡大で10視野について加算した．

くも膜下腔血液注入後15分には赤血球の多くは不整形をなし，重なり合って存在した．多核白血球の数は4頭の平均は88個であった．

血液注入後120分後には，赤血球は不整形でくも膜近くでは赤血球そのものを貪食した組織球がみられた．多核白血球内には細胞質内に茶褐色の鉄染色では染まらない顆粒がみられた．多核白血球数は4頭平均84個であった．

血液注入後24時間では，赤血球の変形は強まり，くも膜下腔，血管外膜にはヘモジデリン顆粒が散在した．組織球内には細胞質内には赤血球，ヘモジデリン顆粒がみられた．多核白血球数は4頭につき平均234個であり，細胞質内には茶褐色の顆粒がみられた（図9）．

血液注入2日目には，凝血中の赤血球はくも膜の側より次第に粗となった(図10-A)．凝血中の赤血球は金米糖状に変形し，組織球が多核白血球に対し優位を占めていた．少数のリンパ球がみられた．多核白血球数は4頭の平均は64個と減少した（図10-B）．

くも膜下腔血液注入6日目では，線維芽細胞が流れる様な配列をなし，その間にヘモジデリンを含んだ組織球，金米糖状に変形した赤血球がみられた．リンパ球は減少し，5頭につき多核白血球の平均は34個であった(図11)．図8に星印で示される実験例は凝血の分類第III型に属し，血液注入後24時間に屠殺したものであるが，24時間目に観察された晩期脳血管攣縮は53%であり，次第に増強の傾向を示し(B)，しかも凝血中の多核白血球数は1,200個であった(A)．

考　　察

臨床的に脳動脈瘤破裂後のくも膜下出血にみられる脳血管攣縮は動物実験のものとは時期，持続が著しく異なる．Echlin[18]は脳血管の機械的刺激による攣縮は動物の種によって閾値が異なり，ネコ，イヌ，サルの順に高いことを見た．Stornelli[31]らはくも膜下出血後早いものでは4時間後に既に脳血管攣縮が認められ，これが1～2週間続くとした．一方，Odom[3]は脳動脈瘤破裂後の早期脳血管攣縮の証明は困難であり，たとえ手術時に頭蓋内内頸動脈を血液に浸しても，5～10分では攣縮の発生を見ず，実験的にみられる二相性の攣縮は臨床では出現しないと述べた．Wilkins[32]は脳血管造影の際に破裂した脳動脈瘤の文献的捗猟において早期脳血管攣縮は存在しないとした．しかし臨床的には早期の攣縮は出現してもその症状は出血そのものの症状に覆われ，またこの時期は脳血管造影の対照とは成り難い．林ら[33]は脳動脈瘤からの出血を頭蓋内圧の連続記録中に経験し，この場合出血に伴う一過性の頭蓋内圧上昇とそれに続く対照値以下に下る圧下降を見，この現象を早期脳血管攣縮によるものと解した．早期脳血管攣縮の原因としては，血小板より放出される物質[34]，

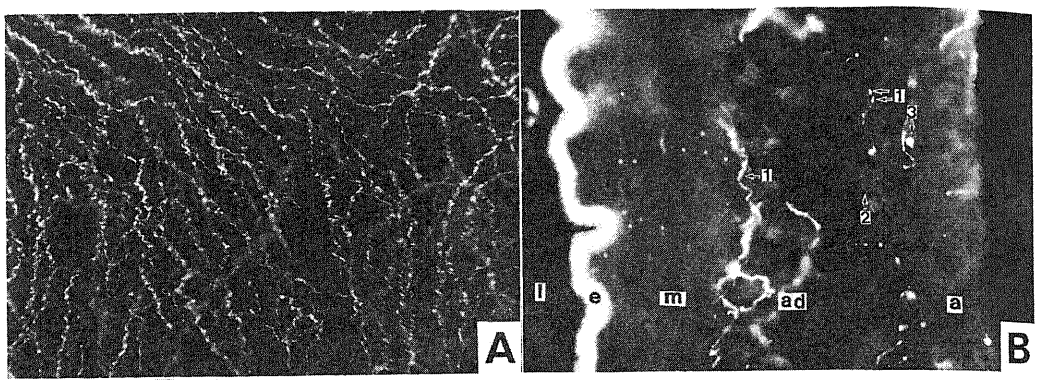

Fig. 7. Fluorescent microphotograms for catecholamine fibers around the basilar artery 24 hours after subarachnoid blood infusion.

A : Part of spread basilar artery. Basilar artery is surrounded by mesh work of catecholamine fibers. (×375)

B : Transverse section. Catecholamine fibers with synapses (arrow 1) show greenish - yellow fluorescence in the arachnoid membrane (a) and adventita (ad). The fibers don't invade into the middle layer (m). Infused red blood cells appear vaguely (arrow 2). Elastic layer (e) and a white red blood celI (arrow 3) show autofluorescence. (l) : lumen of vessel. (×375)

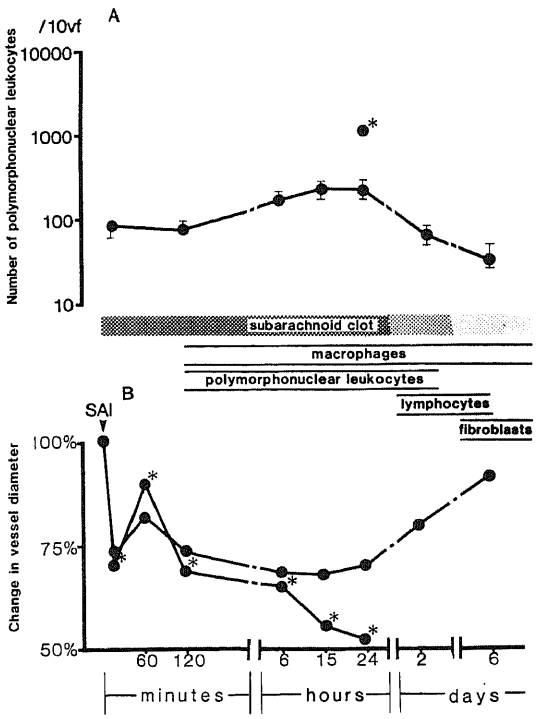

Fig. 8. Mean changes in diameter of basilar arteries determined by serial angiography and changes of cellular components in the subarachnoid space. A, averaged number of polymorphonuclear leukocytes. Vertical bars indicate range of observation. The closed circle with star indicates the dog which showed marked spasm and inflammatory response in subarachnoid space. Ordinate, the number of polymorphonuclear leukocytes (A) and percentage of change in diameter of subarachnoid arteries represented by basilar artery (B). Abscissa, the time after infusion of blood into the subarachnoid space.

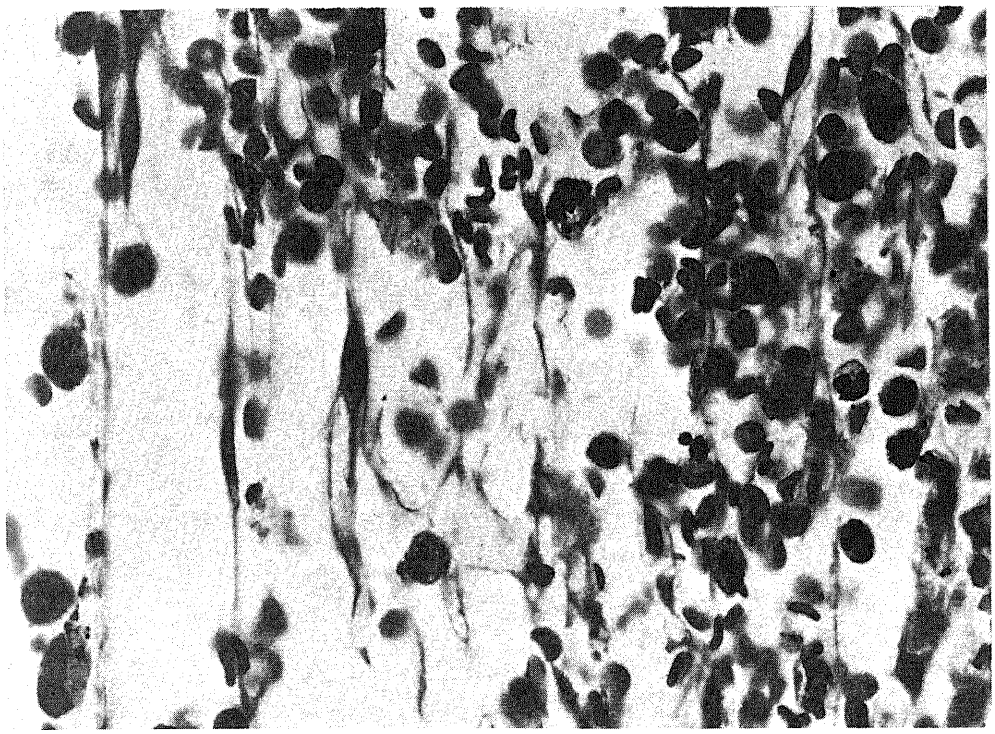

Fig. 9. Inflammatory response in the subarachnoid space after 24 hours. Polymorphonuclear leukocytes are maximal in number. Red blood cell phagocytized by marcrophage is seen. (×850)

機械的刺激[35]，交感神経の関与[36]が考えられてきた．

脳血管攣縮の実験モデルを作製する試みとして従来より脳血管の機械的刺激，[12)13)15)~17)24)]電気的刺激[12)18)]，くも膜下腔への血液の注入[19)~22)]くも膜下腔への血管作働性物質の注入[37)~40)]等の方法が取られてきた．Echlin[13)]はサルを用い，自家血のくも膜下腔の注入により，脳血管に著しい攣縮の発生することを脳血管造影により確かめた．この際攣縮は血液注入後3分以内に出現し，それは30分以内では著明であり，時にこの攣縮は24時間続いた．一方，Brawleyら[23)]は，イヌ前大脳動脈に糸をかけ，これを創を閉じた後に頭蓋外より牽引し，前大脳動脈を損傷することにより，くも膜下出血を作製し，頭蓋内内頸動脈に装着した体積計により血流量を経時的に計測した．彼等は血流量が出血後数分以内に減少，1時間後に寛解し，3～24時間後に再び減少して，この状態が数日間続く二相性の変化を見，晩期脳血管攣縮は早期脳血管攣縮に比し，著しい内腔狭窄を示し，両者の発生機序は異なると主張した．Landauら[17)]はサルを用い，脳血管造影によってくも膜下出血後の経時的観察を行い，くも膜下出血後直ちに出現する早期脳血管攣縮とそれが30～60分後に寛解した後，26時間以降に始まり，4～8日間続く晩期脳血管攣縮の発生を見，後者は臨床にみられる脳血管攣縮に相当するとした．同様にイヌにくも膜下出血を作製した際に，^{85}Krクリアランス法にても二相性の脳血管攣縮がみられる[41)]．視交叉槽に血液を注入した際にも脳循環は同様の変化を示す[42)]．

外眼角より視神経孔を通して視交叉槽に血液を注入する方法は[43)]比較的恒常性をもって脳血管攣縮を作製し得るとされる[19)]．しかし，この方法は視神経を損傷し，長期に及ぶ観察に不向きであり，また海綿静脈洞の損傷をきたすことがある等の欠点がある．本研究では一部の実験に慢性期の検索を行ったため，大槽を穿刺し，手術台そのものを約15度前傾させることにより，注入した血液が脊髄くも膜下腔へ流出することを減少させ，比較的大量の血液が脳底槽に集まるようにした．この方法により19頭中12頭63%にくも膜下腔に血液を注入した15分後にはみられ60分後に寛解する早期脳血管攣縮と，血液注入後2～6時間の間に攣縮を始め約1週間後に寛解をみる晩期脳血管攣縮の二相性の変化を認めた．残りの7頭は，早期脳血管攣縮が明瞭でないか，あるいは攣縮が徐々に進行する等の一相性の現

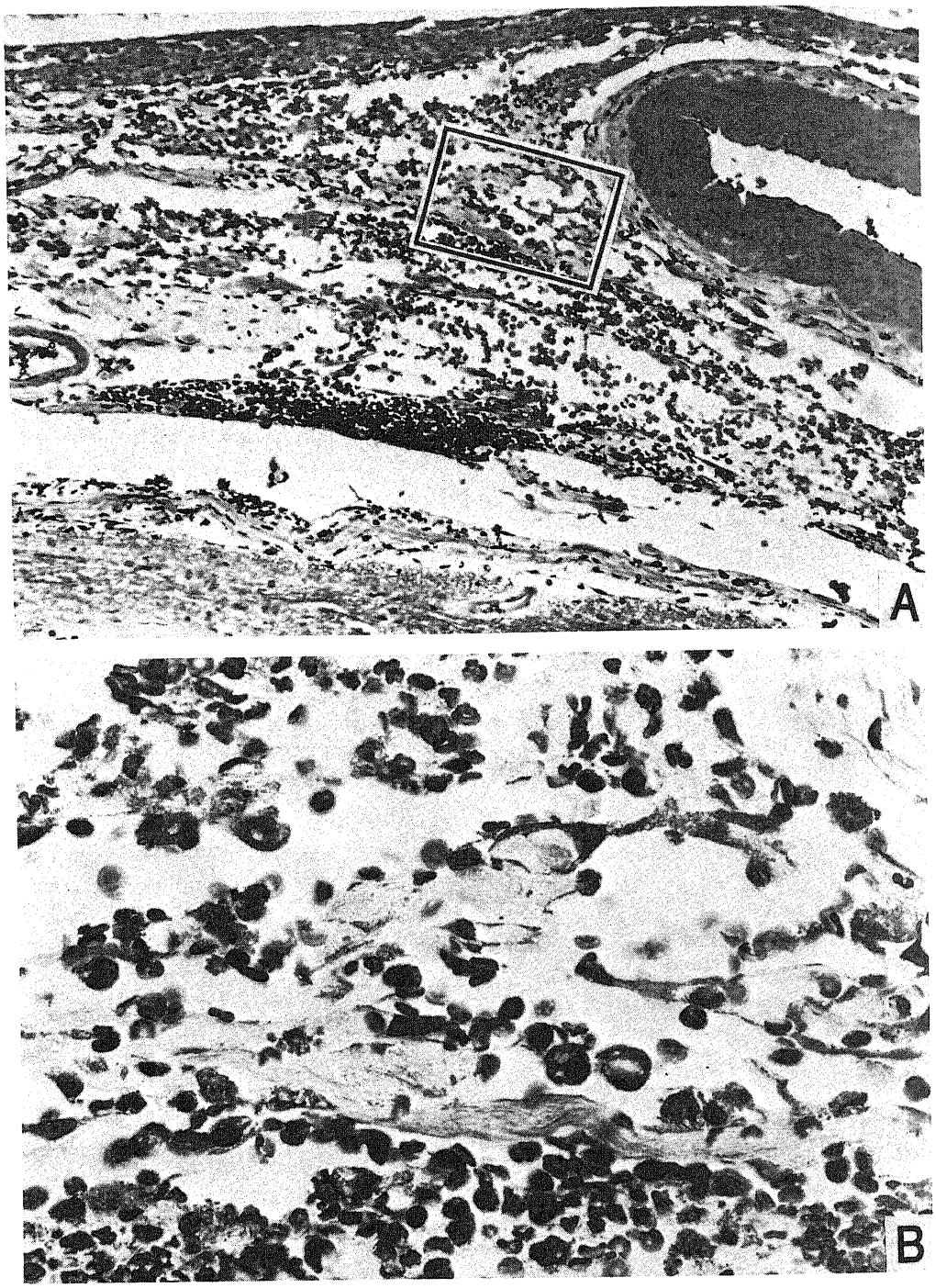

Fig. 10. Posterior communicating artery and inflammatory response two days after subarachnoid infusion of blood.

A: The structure of clot is loose. (×175)

B: Magnified picture of blocked are in A. Number of polymorphonuclear leukocytes reduced and lymphocytes appear. Phagocytic activity of macrophages is prominent. Crenated red blood cells are observed. (×700)

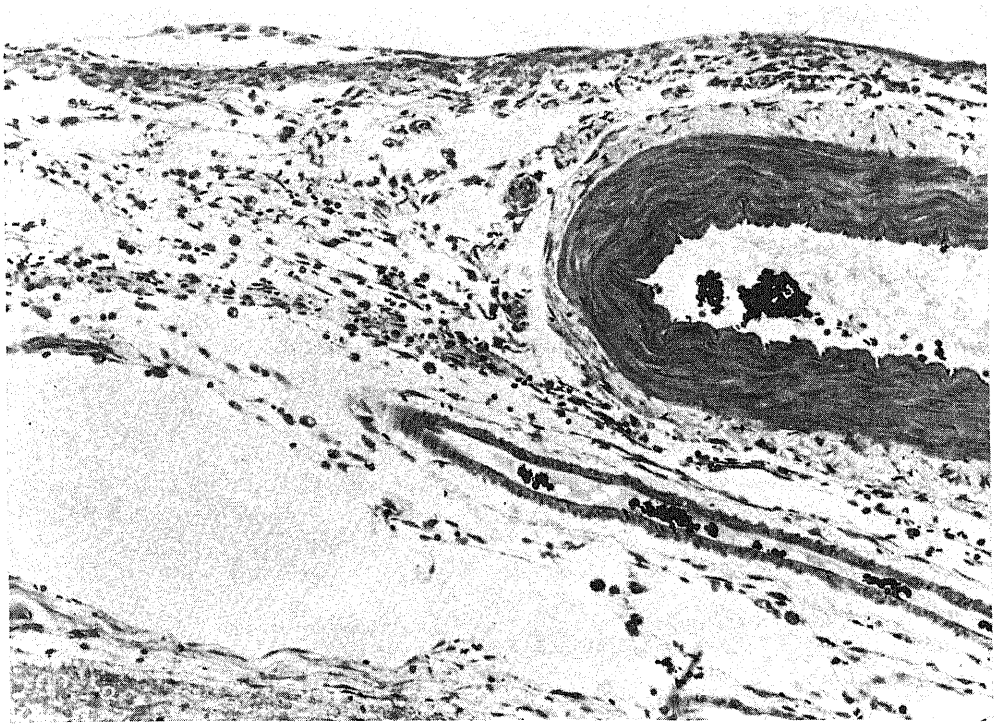

Fig. 11. Histological findings in the vicinity of posterior communicating artery, and absence of subarachnioid clot, six days after infusion of blood. Red blood cells disappear and many hemosiderin - laden macrophages are intermingled with fibroblasts. (×175)

象を示したが，二相性の変化を示した群はくも膜下腔に凝血の多い第III型に多く，一相性のものは，凝血の少ない第I型に多かった．臨床的に早期脳血管攣縮の有無について相反する主張がなされる背景には，血管造影の時期的条件とともに，各症例における出血部位，量，個体の血管の反応性等の条件の相違が関与すると考えられる．

ヒトに見られる晩期脳血管攣縮は林ら[44]によれば，出血後5日目から7日目に出現し，症状の発現はそれより1日以上遅れる．脳血管攣縮の頻度はくも膜下出血による凝血の量と密接な関係をもち，CTスキャンで凝血の所見の多い例程血管攣縮の頻度は高い．[45][46]本実験においてはくも膜下腔凝血の多い程早期脳血管攣縮は強かった．しかし，晩期脳血管攣縮においては，血腫量と攣縮の強さとの関係は早期脳血管攣縮にみられる程明確でなく，後述の如く，炎症所見の著しい動物に特に著明な攣縮が認められた．宮岡ら[47]はin vitroでイヌ脳底動脈片に24時間孵置した血液・髄液混合物を作用させると強い攣縮が起こり，それはオキシヘモグロビンあるいはその由来物質によるとした．くも膜下腔に出た血液からは，2時間以内にオキシヘモグロビンが出現し，2～3日で最高となり，以後減少する[48]．オキシヘモグロビンがメトロヘモグロビンへと自動酸化する過程で放出されるsuperoxide[49]は過酸化脂質を生ずる．佐々木ら[50]は脳血管攣縮を呈した患者の髄液中には多量の過酸化脂質の存在することを示し，またイヌくも膜下腔に過酸化脂質を注入し，脳血管攣縮の起こることを報告した．彼等はオキシヘモグロビンがメトロヘモグロビンに変化する過程で生じるsuperoxideが脳血管に含まれる燐脂質の過酸化を促し，その結果生じる過酸化脂質が攣縮を生じさせると推論した．

Herosら[51]はあらかじめレセルピンを筋注したイヌのくも膜下腔に自家新鮮血を注入した際には，攣縮の程度が軽いことを見，このことをセロトニンが減少していたことによると主張した．Simeoneら[52]はin vitroでウシ脳血管を用い，血小板分画が強い収縮力をもつことを示し，彼等は血液が凝固する際に血小板より50%のセロトニンが放出され，残りの50%は数日後まで引き続き放出されるという知見[53]から，血小板より放出されるセロトニンは早期脳血管攣縮の原因であるばかりでなく，晩期脳血管攣縮の原因ともなり得るとした．しかし，一旦寛解した脳血管攣縮が再び始まる晩期脳

血管攣縮に関しては血小板より放出されるセロトニンの作用をもってしては説明し難い.

堤ら[54]は,ネコを用い脳底動脈壁平滑筋の筋放電を連続的に記録し，早期脳血管攣縮の時期には筋放電があり，晩期脳血管攣縮の時期にはみられないことより，前者は脳動脈平滑筋の機能的収縮であるのに対し，後者はそうではないと主張した. Echlin[20]はサル脳底動脈を出血を来たさない程度に針で穿刺すると穿刺部位には著明な，局所的な攣縮を認めるのみで1時間後にはほぼ消失し，一方，大量の出血を来たしたサルでは24時間に及ぶ全般性攣縮を起こすことにより，早期脳血管攣縮には血管損傷による機械的刺激の要素が大きく，晩期脳血管攣縮には血液中の物質が大きな役割を占め，同時に血管への損傷は晩期脳血管攣縮の程度と持続を強めるとした.

Kappら[14]はネコの脳底動脈を露出する際,くも膜を除去する際に出血させると長時間に及ぶ攣縮を生じるが，出血することなくくも膜を除去した動物では脳血管攣縮は一過性であったと報告した.

頸部交感神経を電気的に刺激すると脳血管は収縮し，脳血流量は減少する[55)~57)]. しかし頸部交感神経節を切除した際に脳血管の拡張と脳血流量の増加を来たすとするもの[58)],脳血流量の減少するとするもの[59)],の相反する説がなされている. Edvinsson[60)]らは上頸部交感神経節切除後12時間以内に生じる脳血流量の減少は脳血管支配交感神経がノルアドレナリンを遊離するためであり，さらに切除後24時間に生ずる脳血流量の増大は血管支配神経よりノルアドレナリンが涸渇するためであり，切除後1週間には脳血流が元の値にもどるのは脳血管平滑筋が循環血中のノルアドレナリンに過敏であるためとした. くも膜下腔血液注入後3日目のイヌ脳底動脈はノルアドレナリンに過敏であり[61)],一方,脳卒中急性期には循環血中にカテコールアミンが増加している[62)]. Peerless[63)]らはウサギを用いて,くも膜下腔に血液を注入すると脳血管支配交感神経より螢光が消失することを報告し，この局所的な denervation の結果，脳血管平滑筋が循環血液中のノルアドレナリンに過敏に反応して脳血管攣縮が生じると推定した. 間部[64)]はイヌくも膜下腔に血液を注入したが，交感神経のカテコールアミン螢光に変化は見なかった. 本研究においては，くも膜下腔血液注入後15分より，2時間，6時間，15時間，24時間，2日目，6日目に亘る検索で脳血管周囲交感神経のカテコールアミン螢光に著明な減弱,増強,消失を見なかった.

山形ら[65)]は血液注入より脳血管攣縮をきたしたイヌの脳底動脈及びその周囲の凝血塊を採取し，凍結乾燥，ホモジネートし，正常イヌ脳底動脈に in vitro で作用させると，いずれも強い脳血管攣縮の生ずるのを見，血色素以外の何らかの物質の関与を示唆した.

Wilkinsら[66)]は4例の髄膜炎患者中3例に脳血管造影にて脳血管攣縮を見た. 化膿性髄膜炎を起こしたイヌに強度の攣縮の発生が報告され[21)],イヌくも膜下腔にオキシヘモグロビンを注入すると，14～15時間後より著明な頭蓋内圧亢進と無菌性髄膜炎が生ずる[67)]. Bramwell[68)]は1886年，くも膜下出血の症例において，くも膜下腔の血液が貯留している部位に明らかに血管周囲炎のみられることを報告した.

Finlayson[69)]は脳手術後に生じた無菌性髄膜炎の症例を検索し，その原因を術後に残した血液が液化してくも膜下腔に拡がったためであるとした. Hammes[70)]は53例の脳動脈瘤破裂剖検例について検索し,くも膜下腔の炎症反応は出血後2時間より多核白血球の出現に始まり，リンパ球，組織球の出現をみること，10日以上くも膜下腔に血液が存在すると fibrosis のみられることを見た.

本実験において，くも膜下腔への血液注入後2時間に既に脳動脈近傍に色素顆粒を含んだ多核白血球が出現し,血液注入後15～24時間に多核白血球数は最大となり，2日目，6日目と減少した. 炎症の過程中，多核白血球の出現する時期と晩期脳血管攣縮のみられる時期とはよく一致した. 殊に多核白血球が多数認められた1頭においては脳血管径は53%と強度の攣縮を示した. Di Rosa[71)]らはラットの足蹠にカラゲニンを注射し急性炎症を作ると，1.5時間まではセロトニン，ヒスタミンが滲出液中に放出され，1.5～2.5時間まではキニンが,2.5時間以後はプロスタグランディンのみられることを報告した. Willis[72)]はカラゲニン気嚢法を用い，滲出液中にプロスタグランディンE_2が気嚢作製後1～3時間より増加し始め，18～24時間後には最高値を示し，さらに24時間以降も増加しつづけることを示した. Higgs[73)]らは in vitro においてウサギ腹腔より採取した多核白血球が貪食を行う際にプロスタグランディン$F_{2\alpha}$が放出されることを報告した. Paulら[74)]はモルモット腹腔より採取した多核白血球が死菌の貪食を行う際には,行わない時に比し,2～4倍のH_2O_2を産生することを報告した.

神経組織には多量のプロスタグランディンが存在する[75)76)]. くも膜下出血後，癲癇，髄膜炎，脳外傷，脳手術後等の患者の髄液中にはプロスタグランディン$F_{2\alpha}$が増加する[77)78)]. また血管より出た血液が凝固する際はプロスタグランディンE_2, $F_{2\alpha}$が放出される[79)80)]. これらのプロスタグランディンは in vitro において脳血管を収縮させる[81)82)]. プロスタグランディン$F_{2\alpha}$は頸動脈内,髄腔内に注入すると脳血管の収縮をもたらす[83)84)]. プロ

スタグランディンE_2は単独で，あるいは血液とともに脳底動脈に直接作用させると強い収縮を起こす[84]．Penninkら[27]は血液，プロスタグランディン$F_{2\alpha}$，プロスタグランディン$F_{2\alpha}$と血液を各々イヌくも膜下腔に注入するとプロスタグランディン$F_{2\alpha}$は脳血管に強度の攣縮を起こし，血液単独では33%の頻度で攣縮を起こすのに対し，血液とプロスタグランディン$F_{2\alpha}$混合物を注入した際には92%の高頻度で攣縮を起こすことより攣縮は脳組織より放出されるプロスタグランディン$F_{2\alpha}$によるとした．

本実験において，くも膜下腔の血液注入による晩期脳血管攣縮の発生には血色素由来物質の他に炎症の過程に伴なって出現する物質，殊にプロスタグランディン，superoxideが関与することが示唆された．

結　　論

(1) イヌくも膜下腔に自家新鮮血8～6 mlを注入すると脳血管攣縮が発生した．実験例の63%では，このものは注入後15分に出現して60分後に寛解し，120分より始まって6～24時間で最高に達し，6日後には寛解する早期及び晩期脳血管攣縮の2つに分けられた．残りの37%では早期脳血管攣縮の寛解は明確ではなかった．

(2) 早期脳血管攣縮はくも膜下腔凝血の量が多い程強かった．晩期脳血管攣縮の発生，及び回復の過程は，くも膜下腔の炎症反応，及び多核白血球の消長と，より密接な関係が認められた．特に炎症反応の強度であった1頭において血管攣縮は殊に著明であった．

(3) 脳底部髄液槽においては，血液注入2時間より多核白血球が増加し，組織球が出現し，色素顆粒の貪食のはじまるのがみられた．24時間後には多核白血球の数は最高に達し，組織球も増加した．2日目以後は多核白血球は次第に減少した．

(4) 脳底動脈支配交感神経のカテコールアミン螢光には，血液注入前後のいづれの時期においても認むべき変化が得られなかった．

(5) 血液注入による炎症反応に由来する物質が赤血球分解産物に加え，晩期脳血管攣縮発生の原因となると考えられた．

稿を終えるに臨み，御指導，御校閲を賜わった恩師山本信二郎教授に深甚の謝意を表します．また本研究の遂行にあたり，御協力，御教示を賜わった林実助教授，伊藤治英講師他教室員の皆様に深く感謝致します．また有益な御助言をいただいた神経情報研究施設物性部門の中村俊雄教授に謝意を表します．

文　　献

1) **Ecker, A. & Riemensheider, P. A.**: Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries. With spacial reference to saccular arterial aneurysms. J. Neurosurg., **8**, 660 - 667 (1951).

2) **Allcook, J. M. & Drake, C. G.**: Ruptured intracranial aneurysms - The role of arterial spasm. J.Neurosurg., **22**, 21 - 29 (1965).

3) **Odom, G. L.**: Cerbral vasospasm. Clin. Neurosurg.,**22**, 29 - 56 (1975).

4) **Millikan, C. H.**: Cerebral vasospasm and ruptured intracranial aneurysm. Arch. Neurol.,**32**, 433 - 449 (1975).

5) **Weir, B., Grace, M., Hansen, J. & Rothberg, C.**: Time course of vasospasm in man. J. Neurosurg., **48**, 173 - 178 (1978).

6) **斎藤勇**：クモ膜下出血時における脳血管攣縮．その臨床面について．脳神経，**29**, 369 - 384 (1977).

7) **石井昌三・野中利房**：くも膜下出血時における脳血管攣縮．その機序について．脳神経，**29**, 829 - 840 (1977).

8) **半田譲二・松田昌之・清水幸夫**：外傷性脳動脈攣縮．第5回特別問題懇話会講演録，(鈴木編)，27 - 35頁，東京，脳神経外科特別問題懇話会．1972.

9) **Suwanwela, C. & Suwanwela, N.**: Intracranial arterial narrowing and spasm in acute head injury. J. Neurosurg., **36**, 314 - 323 (1972).

10) **Lyons, E. L. & Leeds, N. E.**: The angiographic demonstration of arterial vascular disease in purulent meningitis.

11) **角田実・海和田隆・蔵前徹・高木宏・中村仁志夫・宮坂佳男**：脳下垂体腫瘍剔出後に発生したCerebral angiospasmの2例．第5回脳神経外科特別問題懇活会講演録，(鈴木編)，7 - 17頁，東京，脳神経外科特別問題懇活会，1972

12) **Lende, R. A.**: Local spasm in cerebral arteries. J.Neurosurg., **17**, 90 - 103 (1960).

13) **Echlin, F. A.**: Current concepts in the etiology and treatment of vasospasm. Clin. Neurosurg., **15**, 133 - 160 (1968).

14) **Kapp, J., Mahaley, M. S. & Odom, G. L.**: Cerebral arterial spasm. part 2: experimental evaluation of mechanical and humoral factors in pathogenesis. J. Neurosurg., **29**, 339 - 349 (1968).

15) **Flam, E. S., Yasargil, M. G. & Ransohoff, J.**: Alteration of experimentam cerebral vasospasm by

adrenergic blockade. J. Neurosurg., **37**, 294 - 301 (1972).

16) Potter, J. M.: Cerebral arterial spasm. A short review. wld. Neurol., **2**, 576 - 588 (1961).

17) Landau, B. & Ransohoff, J.: Prolonged cerebral vasospasl in experimentam subarachnoid hemorrhage. Neurology (Minneap.), **18**, 1056 - 1065 (1968).

18) Echlin, F. A.: Vasospasm and focal cerebral ischemia. An experimental study. Arch. Neurol. Psychiat., **47**, 77 - 96 (1942).

19) Wilkins, R. H. & Levitt, P.: Intracanial arterial spasm in the dog. A chronic experimental model. J. Neurosurg., **33**, 260 - 267 (1970).

20) Echlin, F. A.: Experimental vasospasm, acute and chronic, due to blood in the subarachnoid space. J. Neurosurg., **35**, 646 - 656 (1971).

21) Kuwayama, A., Nicholas, T., Zervas, R., Belson, R., Shintani, A. & Pickren, K.: A model for experimental cerebral arterial spasm. Stroke, **3**, 49 - 56 (1972).

22) Petruck, K. C., West, G. R., Marriott, M. R., McIntyre, J. W., Overton, T. R. & Weil, B. K.: Cerebral blood flow following induced subarachnoid hemorrhage in the monkey. J. Neurosurg., **37**, 316 - 324 (1972).

23) Brawley, B. W., Strandness, D. E. & Kelly, W. A.: The biphasic response of cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. J. Neurosurg., **28**, 1 - 8 (1968).

24) Simeone, F. A., Ryan, K. G. & Cotter, J. R.: Prolonged experimental cerebral vasospasm. J. Neurosurg., **29**, 357 - 366 (1968).

25) Osaka, K.: Prolonged vasospasm produced by the breakdown products of erythrocytes. J. Neurosurg., **47**, 403 - 411 (1979).

26) 藤田雄三・新宮正・山田謙治・荒木攻・松永守雄・森和夫・河野輝昭: Oxyhemoglobin 血管攣作用機序の基礎的研究. Neurol. Med. Chir. (Tokyo)., **20**, 137 - 144 (1980).

27) Pennink, M., White, R. P., Crockarell, J. R. & Robertson, J. T.: Role of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in the genesis of experimental cerebral vasospasm. Angiographic study in dos. J. Neurosurg., **37**, 398 - 406 (1972).

28) Peerless, S. J. & Yasargil, M. G.: Adrenergic innervation of the cerebral blood vessels in the rabbit. J. Neurosurg., **35**, 148 - 154 (1971).

29) Jackson, I. J.: Aseptic hemogenic meningitis. An experimental study of aseptic meningeal reactions due to blood and its breakdown products. Arch. Neurol. Psychiat., **62**, 572 - 589 (1949).

30) Nakamura, T.: Application of the Faglu method (Furness et al) for the histochemical demonstration of catecholamine to the cryostat section method. Acta Histochem. Cytochem., **12**, 182 (1979).

31) Stornelli, S. A. & French, J. D.: Subarachnoid hemorrhage. Factors in prognosis and treatment. J.Neurosurg., **21**, 769 - 780 (1964).

32) Wilkins, H. R.: Aneurysm rupture during angiography. Does acute vasaspasm occur ? Surg. Neurol., **5**, 299 - 302 (1976).

33) 林実・山本信二郎: 頭蓋内出血病変における頭蓋内圧の記録, 脳血管疾患の ME 検査. 適確な病態把握のために. (坪川編), 第 1 版, 29 - 65 頁, 東京, 中外医学社. 1981.

34) Allen, G. S., Lawrence, H. A., Chou, S. N. & French, A. L.: Cerebral arterial spasm. Part 3. In vivo intracisternal production of spasm by serotonin and blood and its reversal by phenoxybenzamine. J. Neurosurg., **40**, 451 - 458 (1974).

35) Arutiunov, A. I., Baron, M. A. & Majorova, N. A.: The role of mechanical factors in the pathogenesis of short - term and prolonged spasm of the cerebral arteries. J. Neurosurg., **40**, 459 - 472 (1974).

36) 桑山明夫: 脳血管攣縮と血管作動性アミン. 脳外, **3**, 1001 - 1007 (1975).

Raynor, P. B. & McMurtry, J. G.: Prevention of serotonin produced cerebral vasospasm. An evaluation of blocking agents. J. Neurosurg., **20**, 94 - 96 (1963).

38) Chow, R. W. B., Newton, T. H., Smith, M. C. & Adams, J. E.: Cerebral vasospasm induced by subarachnoid blood and serotonin. An angiographic study. Invest. Radiol., **3**, 402 - 407 (1968).

39) Kapp, P. J., Robertson, J. T. & White, P. R.: Spasmogenic qualities of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in the cat. J. Neurosurg., **44**, 173 - 175 (1976).

40) Rosemblum, W. I.: Constriction of pial arterioles produced by prostaglandin $F_{2\alpha}$. Stroke, **6**, 293 - 297 (1975).

41) 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. 脳神経, **23**, 1143 - 1153 (1971).

42) **伊藤隆夫**: クモ膜下出血による早期脳血管攣縮に関する実験的研究. 岐阜医紀, 22, 418 - 471 (1974).

43) **McQueen, J. D. & Jelsma, L. F.**: Intracranial hypertension: cerebrospinal fluid pressure rises following intracranial infusions of blood components in dogs. Arch. Neurol., **16**, 501 - 508 (1967).

44) **林実・北野哲男・半田裕二・能崎純一・古林秀則・藤井博之・山本信二郎・前田敏男**: 全般性脳血管攣縮時による頭蓋内圧, 脳血流の経時的変化と臨床症状. Neurol. Med. Chir. (Tokyo)., **19**, 1139 - 1148 (1979).

45) **Mizukami, K., Takema, T., Tazawa, T., Kawase. T. & Matsuzaki, T.**: Value of computed tomography in the prediction of cerebral vasospasm after aneurysm rupture. Neurosurgery, **7**, 583 - 586 (1980).

46) **Fisher, C. M., Kistler, J. P. & Davis, J. M.**: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. Neurosurgery, **6**, 1 - 9 (1980).

47) **宮岡誠・野中利房・渡辺博・千カ崎裕夫・石井昌三**: 脳血管攣縮の成因と治療に関する実験的, 臨床的研究, Neurol. Med. Chir. (Tokyo)., **16**, 103 - 114 (1976).

48) **Barrows, L. J., Hunter, F. T. & Banker, B. Q.**: The nature and clinical significance of pigments in the cerebrospinal fluid. Brain, **78**, 59 - 80 (1955).

49) **Winterbourn, C. C., McGrath, B. M. & Carrell, R. W.**: Reaction involving superoxide and normal and unstable hemoglobins. Biochem. J., **155**, 493 - 502 (1976).

50) **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. Neurol. Med. Chir. (Tokyo)., **20**, 145 - 153 (1980).

51) **Heros, R. C., Zervas, N. T. & Negoro, N.**: Cerebral vasospasm. Surg. Neurol., **5**, 354 - 362 (1976).

52) **Simeone, F. A. & Vinall, P.**: Mechanisms of contractile response of cerebral artery to externally applied fresh blood. J. Neurosurg., **43**, 37 - 47 (1975).

53) **Zucker, M. B. & Borrelli, J.**: Quantity, assay and release of serotonin in human platelets. J. Appl. Physiol., **7**, 425 - 431 (1955).

54) **堤博・稲葉憲一・宮崎雄二**: 脳動脈攣縮に関する実験的研究. 第Ⅰ報. 脳動脈攣縮に伴なう脳動脈平滑筋の筋放電について. Neurol. Med. Chir (Tokyo)., **17**, 39 - 45 (1977).

55) **Frobes, H. S. & Cobb, S.**: Vasomotor control of cerebral vessels. Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis., **18**, 201 - 217 (1955).

56) **James, I. M., Millar, R. A. & Purves, M. J.**: Observations on the extrinsic neural control of cerebral blood flow in the baboon. Circ. Res., **25**, 77 - 93 (1969).

57) **Kobayashi, S., Waltz, A. G. & Rhonton, A. L. Jr.**: Effects of stimulation of cervical sympathetic nerves on cortical blood flow and vascular reactivity. Neurology, **21**, 297 - 302 (1979).

58) **Bridges, J. T., Clark, K. & Yahr, D. M.**: Plethysmographic studies of the cerebral circulation: Evidence for cranial nerve vasowotor activity. J. Clin. Invest., **37**, 763 - 772 (1958).

59) **Shackelford, T. R. & Hegedus, A. S.**: Bilateral superior cervical sympathectomy. Effect on cerebral blood flow of normal dogs. Arch. surg., **82**, 308 - 313 (1961).

60) **Edvinsson, L., Nielsen, K. C., Owman, C. H. & West, K. A.**: Sympathetic adrenergic influence on brain vessels as studied by changes in cerebral blood volume of mice. Eur. Neurol., Part 1, **6**, 193 - 202 (1971/72).

61) **Lobato, R. D., Marin, J., Salaices, M., Rivilla, F., Burgos, J. & Sanchez, C. F.**: Changes in reactivity of pial arteries to noradrenaline and 5 - hydroxytriptamine after experimental subarachnoid haemorrhage and pretreatment with 6 - hydroxydopamine. Acta Neurochir., supple., **28**, 541 - 545 (1979).

62) **Peerless, S. J. & Griffith, J. C.**: Plasma catecholamines following subarachnoid hemorrhage, p.148 - 156. In R. R. Smith & J. T. Robertson (ed.), Subarachnoid hemorrhage and cerebrovascular spasm. Charles, C. Thomas, Springfield, Illinois, 1975.

63) **Peerless, S. J. & Kendall, M. J.**: The innervation of the cerebral blood vessels, p.38 - 54. In R. R. Smith & J. T. Robertson (ed.), Subarachnoid hemorrhage and cerebrovascular spasm. Charles, C. Thomas, Springfield, Illnois, 1975.

64) **間部英雄**: 攣縮血管の実験的研究. 脳外, **6**, 555 - 561 (1978).

65) **山形省吾・伊藤裕一・谷栄一**: 脳血管攣縮及び攣縮血管周辺凝血塊の脳血管攣縮能. Neurol. Med.

Chir. (Tokyo)., **18**, 489 - 494 (1978).

66) Wilkins, R. H., Alexander, J. A. & Odom, G. L.: Intracranial arterial spasm: A clinical analysis. J. Neurosurg., **29**, 121 - 134 (1968).

67) 藤井博之：くも膜下腔血液物質注入による頭蓋内圧亢進．十全医学会誌，**86**, 482 - 499 (1977).

68) Bramwell (1886).文献 70) Hammes より引用

69) Finlayson, A. I.: Acute postoperative aseptic leptmeningitis. Review of cases and discussion of pathogenesis. Arch. Neurol. Psychiat., **46**, 250 - 276 (1941).

70) Hammes, E. M.: Reaction of meninges to blood. Arch. Neurol. Psychiat., **52**, 505 - 514 (1944).

71) Di Rosa, M., Giroude, J. P. & Willoughby, D. A.: Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. J. Pathol., **104**, 15 - 29 (1971).

72) Willis, A. L.: Release of histamin, kinin and prostaglandins during carrageenin - induced inflammation in she rats, p 31 - 38. In P. Mantegazza & E. W. Horton (ed.), Prostaglandins, Peptides and Amines. Academic Press, London and New York, 1969.

73) Higgs, G. A. & Youlten, L. J. F.: Prostaglandin production by rabbit peritoneal polymorphonuclear leukocytes in vitro. Br. J. Phalmacol., **44**, 330p (1972).

74) Paul, B. & Sbarra, A. J.: The role of the phagocyte in host - parasite interactions. XIII. The direct quantitative estimation of H_2O_2 in phagocytizing cells. Biochim. Biophys. Acta., **156**, 168 - 178 (1968).

75) Hopkin, J. M., Horton, E. W. & Whittaker, V. P.: Prostaglandin content of particulate and supernatant fractions of rabbit brain homogentes. Nature, **217**, 71 - 72 (1968).

76) Horten, E. M. & Main, I. H. M.: Identification of prostaglandins in cenrtral nevous tissues of the cat and chiken. Br. J. Pharmacol., **30**, 582 - 602 (1967).

77) Wolfe, I. S. & Mamer, O. N.: Measurement of prostaglandin $F_{2\alpha}$ levels in human cerebrospinal fluid in normal and pathological conditions. Prostaglandins, **9**, 183 - 193 (1975).

78) La Torre, E., Patrono, C., Fortuna, A. & Grossi - Belloni, D.: Role of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in human cerebral vasospasm. J. Neurosurg., **41**, 293 - 299 (1974).

79) Silver, M. J., Smith, J. B., Ingerman, C. & Kocsis, J. J.: Human blood prostaglandins: Formation during clotting. Prostaglandins, **1**, 429 - 435 (1972).

80) Smith, J. B., Ingerman, C., Kocsis, J. J. & Silver, M. J.: Formation of prostaglandins during the aggregation of human blood platelets. J. Clin. Invest., **52**, 965 - 969 (1073).

81) Allen, G. S., Henderson, L. M. & Chou, S. N.: Cerebral arterial spasm. Part 1. In vitro contractile activity of vasoactive agents on canine basilar and middle cerebral arteries. J. Neurosurg., **40**, 443 - 441 (1974).

82) Yashon. D., Brown, R. J. & Hunt, W. E.: Vasoactive properties of prostaglandin compound on the in vitro human basilar artery. surg. Neurol., **8**, 111 - 115 (1977).

83) Morgan, H., White, R. P., Pennink, M. & Robertson, J. T.: Prostaglandins and experimental cerebral vasospasm. Surg. Forum., **23**, 447 - 448 (1972).

84) Handa, J., Yoneda, S., Matusda, M. & Handa, H.: Effects of prostaglandins A_1, E_1, E_2, and $F_{2\alpha}$ on the basilar artery of cats. Surg. Neurol., **2**, 251 - 257 (1974).

Experimental Study of Cerebrovascular Spasm Following Subarachnoid Infusion of Blood: Angiographic and Histological Examination

Junichi Nozaki, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 – J. Juzen Med. Soc., **91**, 590–605 (1982)

Key words: subarachnoid hemorrhage, cerebrovascular spasm, aseptic hematogenic meningitis, sympathetic nerve fibers

Abstract

The experiment was designed to study cerebrovascular spasm produced by blood infusion into the canine subarachnoid space. An amount of 8-6 ml fresh blood taken from the femoral artery was infused through the cisterna magna in replacement of the same amount of cerebrospinal fluid immediately prior to infusion. Vertebral angiograms were made before and 15, 60 minutes 2, 6, 15 and 24 hours after the infusion, respectively. As the chronic experiment, angiograms were taken two and six days after infusion of blood, respectively. The diameter of cerebral arteries, particularly basilar arteries, was measured on the angiograms. Furthermore, histological examination of the cells in the subarachnoid space by hematoxylin-eosin stain and histochemical examination for catecholamine of sympathetic nerve fibers around the basilar arteries were made simultaneously.

Anterior and middle cerebral arteries were recognized in about 6% of the animals on vertebral angiograms. The cerebrovascular spasms produced by the infusion were of diffuse type, i.e. in the similar way in the basal arteries. The cerebrovascular spasms showed biphasic appearance, early and late spasms. Early spasm occurred in 15 minutes and relaxed 60 minutes after the infusion. Late spasm appeared 120 minutes after the infusion, reaching the maximum value within 24 hours and began to relax in two days, and disappeared in six days. The correlation between the rate of spasm and the amount of clot in the subarachnoid space was significant in early spasm, but not so noticeable in late spasm.

Serial changes in the number of polymorphonuclear leukocytes in the subarachnoid space was coincidental with the time course of late spasm. Two hours after the infusion, polymorphonuclear leukocytes began increase in number, and macrophages including red blood cells appeared. The number of polymorphonuclear leukocytes and phagocytic activity of macrophages were at peak after 24 hours. Two days later, lymphocytes appeared and the number of polymorphonuclear leukocytes reduced. Six days later, many hemosiderin-laden macrophages were intermingled with fibroblasts. In this stage, few red blood cells were seen in the subarachnoid space. But, on the other hand, no appreciable changes were found on the fluorescence of the catecholamine fibers, surrounding basilar arteries, at any time after infusion of blood into the subarachnoid space.

The results suggest that the inflammatory reaction plays important roles in eliciting late spasm after subarachnoid bleeding.