

クモ膜下出血時にみられる脳血管周囲イオン環境の経時的变化 特にクモ膜下血腫内カリウムイオン濃度の経時的变化について

志熊 道夫

Change in the Ionic Environment of Cerebral Arteries after Subarachnoid Hemorrhage

Especially of Potassium Ion Concentration in Subarachnoid Hematoma and Its Role in Cerebral Vasospasm

Michio SHIGUMA

Department of Neurosurgery, Osaka Medical College, Takatsuki

Abstract

The possible role of electrolytes in the induction of vasospasm has not been well evaluated. These electrolytes are known to have vasomotor effects, and this study especially investigated potassium ion, which is liberated in the process of blood clot hemolysis. Under pentobarbital anesthesia, the basilar arteries of adult rats were exposed by the transclival approach under the operating microscope. Subarachnoid hemorrhage was induced by puncture on a small branch artery. At 10 minutes, two hours, and 24 hours after subarachnoid bleeding, fresh arterial strips were removed and immediately frozen in liquid nitrogen, cryosectioned, and freeze-dried. Electron probe X-ray microanalysis of the dry cryosections was performed to determine the elemental compositions of the vascular smooth muscle, extravasated erythrocyte, and periarterial space. Cytoplasmic concentrations in normal vascular smooth muscle were—K: 133 ± 5 ; Cl: 12 ± 3 ; Na: 22 ± 4 (mmol/kg wet weight $\pm$ SEM). The potassium concentration increased in the extracellular space to up to 8 times above the baseline 24 hours after subarachnoid bleeding, and the cytoplasmic concentrations of Ca, Na, and Cl also increased. The potassium concentration of the extravasated erythrocyte decreased over 24 hours. The time course of potassium ion liberation from extravasated erythrocytes was also studied. Fresh rat and human arterial bloods were withdrawn in sterile test-tubes and stored at 37°C. Hypertensive intracerebral hematomas were also collected during surgery. With a flamephotometer, the potassium concentrations of the stored blood serum and of the hematoma supernatants were measured chronologically. The potassium ion level almost reached its peak value within two days, although a gradual increase persisted in rat and human incubated blood. On the other hand, the potassium ion level peak of the intracerebral hematoma was reached around day 3 or 4 post hemorrhage, and the level gradually decreased back to normal in approximately three weeks. Potassium has been known to have potent vasomotor effects.

This study shows that the potassium environment is of critical importance in cerebral vasospasm caused by subarachnoid hemorrhage.

Key words: cerebral vasospasm, subarachnoid hemorrhage, X-ray microanalysis, potassium ion, hemolysis

大阪医科大学脳神経外科

Address reprint requests to: M. Shiguma, M. D., Department of Neurosurgery, Osaka Medical College, 2-7 Daigaku-machi, Takatsuki, Osaka 569.

受稿 1982年5月24日 受理 1982年7月15日

I はじめに

脳動脈瘤破裂後にみられる脳血管攣縮は、患者の生命および機能予後に重大な影響を及ぼす現象であり^{25, 33)}、その発生機序につき生化学的および病理学的に種々検討されているが^{1, 2, 6, 8, 23, 28-31, 42)}、いまだその本態は解明されていない。

血管平滑筋は、血管周囲イオン環境の変化により収縮する。そして溶血により赤血球より漏出するカリウムイオンが、脳血管攣縮発生に関与する可能性を指摘した報告がある^{7, 41)}。しかしこれらの報告でのカリウムイオン分析は、腰椎または脳室穿刺により得られた血性髄液を対象としており、主要脳底部動脈を取り巻くクモ膜下血腫中のカリウムイオン濃度変化を、経時的に追跡した報告はいまだみあたらない。

そこで今回我々は、ラットを用い実験的クモ膜下血腫を作製し、凍結切片法による電子線プローブX線微小分析法(electron probe X-ray microanalysis)を用い、脳血管周囲クモ膜下血腫、赤血球および血管平滑筋細胞質内の電解質の変動を経時的に定量した。また37°Cで孵置したラットおよびヒトの全血中の血清カリウム濃度、および脳内血腫除去術にて得た血腫上清液中のカリウム濃度を炎光光度法で測定し、血腫中カリウム濃度の経時的推移を検討したので報告する。

II 材料および方法

1. 実験的クモ膜下出血作製とラット脳底動脈のマイクロアナリシス

雄のWistar系ラット(体重300~400g)40匹を用いた。Pentobarbital (40 mg/kg)の腹腔内投与にて麻酔したのち、手術用木板に仰臥位で固定した。頸部正中皮膚切開を加え、喉頭軟骨直下に気管を切断し皮膚に縫合固定した。呼吸は自発的ないしは小動物用レスピレーター(夏目製作所)に接続し、調節呼吸が行われた。

手術用顕微鏡下に喉頭部を一塊として除去したのち、歯科用ドリルで斜斜を削除し頭蓋底部硬膜を露出した。硬膜外より脳底動脈を透視しながら、血管吻合用10-0縫合針(クラウン・ジュン、河野製作所)にて側枝を穿刺し、クモ膜下出血を起こさせた。出血10分、2時間および24時間後に脳底動脈周囲に血腫形成を認めたもの、および出血をさせずにそのまま採取したもの、それぞれ5例、計20例より試料を採取した。なお出血後24時間観察例では、気管を皮膚に縫合固定後創部を閉じ、いったん覚醒させたのち再び開創し試料を採取した。試料摘出は、硬膜、クモ膜を注意深く除去したのち、腹部大動脈に留置したカテーテルより

急速に脱血しつつ、周囲血腫とともに脳底動脈を採取した。

採取した試料はただちに銅製のpelletの先端に置き、液体窒素中で-196°Cに冷却した純銅製ブロックに押しあて、瞬間的に凍結させた。脳底動脈超薄切片は、-120°Cに冷却したPorter-Blum Ultramicrotome MT-2 (Sorvall® LTC-2, 低温調節装置つき)で1800Åの厚さに薄切し^{9, 34)}、コロジオン支持膜を張った金あるいはチタングリッドに張り付けた。-85°Cで真空凍結乾燥を行ったのち、エネルギー分散型X線分析器(KeveX社製5100型)を装着した日立H-500型電子顕微鏡にて鏡検した。加速電圧は75 kV 試料電流は 3×10^{-11} AでX線点分析を行った^{11, 16, 34)}。点分析を行う位置は、平滑筋細胞では細胞内小器官のあるところではできるだけ避け、細胞質そのものと思われる部位で、クモ膜下腔の赤血球はその中心部で、血管周囲腔(periarterial space)は外膜側で結合組織の存在する部位で測定した。

元素分布の定量法は以下のごとくである。まず各部位から得られたX-ray spectrumで各元素に特異的なpeak X-ray count (P)と、back ground X-rayであるcontinuum X-ray (B)の比を計算しP/B値を得る。ついで既知濃度の電解質を含む20%および5%アルブミン溶液(bovine serum albumin, sigma)の凍結切片X線分析を行い、Na, Cl, KおよびCaなど各種濃度のP/B値を求め検定直線を作成した。血管周囲腔の定量はその乾燥重量を5%とし、5%アルブミンの検定直線により行い、また細胞質および赤血球のそれは、20%アルブミンの検定直線により定量した^{11, 34)}。単位はmmol/kg wet weightである。

2. 炎光光度法による血清および血腫中カリウム濃度測定

炎光光度法によるカリウム濃度の定量はModel 450 Flame Photometer (Corning®)を用いて行った。

*In vitro*での経時的溶血程度をみるため、ラット5例および健康成人10例の動脈血を無菌的に採取し、5 mlずつ滅菌試験管内に密封した。37°C恒温槽内に孵置し、24時間ごとに7日間血清カリウム濃度を測定した。血清は3,000回転で10分間遠沈をして得た。また*in vivo*での血腫内カリウム濃度の消長を知る目的で、1979年1月から1981年7月までの間に、高血圧性脳内出血で当科に入院し、血腫除去術をうけた31例から血腫を採取した。採取された血腫はただちに3,000回転で10分間遠沈後その上清液を取り、炎光光度法にてカリウム濃度を測定した。

III 実験結果

1. 凍結切片による電顕像

Epon包埋の電顕像に比し、無固定、無染色の凍結切片の電顕像はknife markが著明で解像力はやや劣るが、平

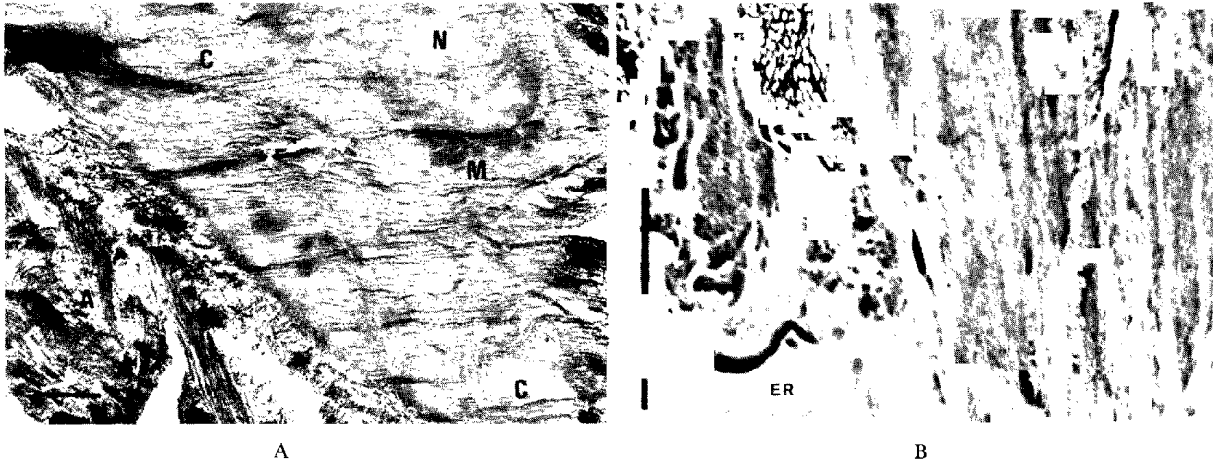


Fig. 1 A: Electron micrograph of unstained dry cryosection of rat basilar artery. The cell outlines, nucleus, mitochondria, and adventitial collagen fibers are clearly discernible. Bar=1 μ m B: Electron micrograph of unstained dry cryosection of rat basilar artery in subarachnoid hemorrhage. The nucleus, cytoplasm, extravasated erythrocyte, and extracellular space are well discernible. Bar=5 μ m N; nucleus, C; cytoplasm, M; mitochondria, A; adventitial collagen fibers, Ecs; extracellular space (periarterial space), ER; extravasated erythrocyte

滑筋細胞，内膜および外膜はよく同定できた．細胞境界も比較的是っきりしており，外膜側には collagen fiber が同定できた．ミトコンドリアは electron dense にうつり同定は容易であったが，筋小体 (sarcoplasmic reticulum) や surface vesicle は，今回の実験では同定が困難であった．出血後の外膜側の赤血球や血管周囲腔はよく同定できたが，攣縮による中膜あるいは内膜の組織学的変化は，一部に空胞形成を認める以外は詳細に確認できなかった (Fig. 1 A, B)．

2. マイクロアナリシス

各試料につき平滑筋細胞質，血管周囲腔および赤血球の代表的 spectrum を各 1 例選択して定量を行った．正常血管平滑筋細胞質ではリン (P)，イオウ (S) およびカリウム (K) が高濃度に存在し，出血 10 分後ではカルシウム (Ca) と塩素 (Cl) が増加してくる．また出血 10 分後の血管周囲腔では，カリウムが著明に上昇している (Fig. 2)．出血 2 時間後の血管周囲腔カリウム濃度は，10 分後のそれよりやや低下するが，出血 24 時間後には再び上昇し，2 相性を示している (Fig. 3)．細胞質，クモ膜下血腫内赤血球，血管周囲腔における経時的元素分布動態は Table 1 に示した．

3. 炎光光度法による血清，および血腫中カリウム濃度の測定

In vitro 野置全血の血清カリウムイオン濃度は 24 時間後ではラットで 28 mEq/l，ヒトで 10 mEq/l とその上昇速度に差が認められるが，48 時間後にはラット，ヒトともほぼその最大値にあたる 40 mEq/l に達した (Fig. 4A)．これに対し，ヒトの脳内血腫上清液カリウム濃度は，第 3 ないしは第 4 病日で最大値 (平均 30 mEq/l) に達し，以後漸減し，

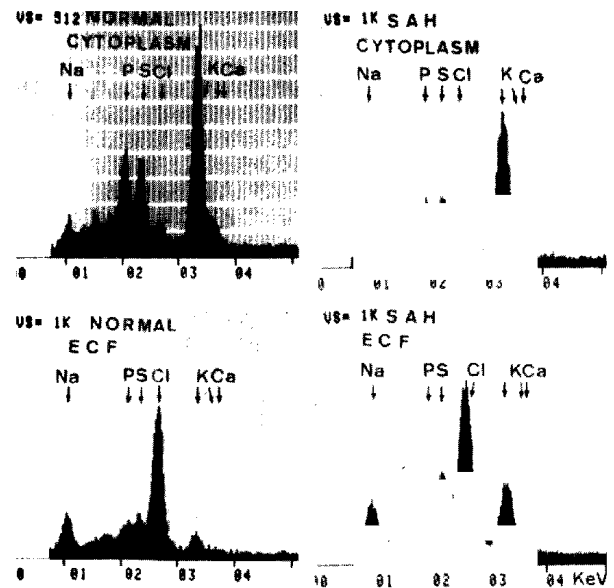


Fig. 2 Representative X-ray spectra of the cytoplasm and extracellular space of rat basilar artery in normal and spastic states 10 minutes after subarachnoid hemorrhage. Note that the potassium peak is high in the cytoplasm, and that the Cl and Ca peaks are higher after subarachnoid hemorrhage than in the normal state. The potassium peak in the extracellular space after subarachnoid hemorrhage is much higher than that of the control.

およそ 3 週間で髄液中カリウム濃度と同じレベルとなる (Fig. 4B)．

IV 考 察

クモ膜下出血後の脳血管攣縮発生機序については、今までさまざまな観点より、数多くの臨床的および実験的研究が行われてきた。脳血管攣縮に関与する血液中の血管収縮物質の検索も、1965年 Echlin¹²⁾がサルの脳底動脈に新鮮動脈血を局所投与し、著明な血管攣縮の発生することを報告して以来、数多くの物質の攣縮能が指摘されている。い

ずれにせよ、クモ膜下腔に形成された血塊が徐々に溶解していく過程で放出される種々の物質の関与が考えられる。血塊中に捕捉された血小板から遊離される収縮物質としては、セロトニン¹⁾、プロスタグランディン(PGF_{2α}など)、ノルエピネフリンなどがあげられている。しかしこれら物質の脳血管収縮作用は、*in vitro*でのそれよりはるかに弱く^{5, 35)}、しかも髄液よりの消失速度が速いこと¹⁷⁾などより、晚期脳血管攣縮への関与が疑問視されている。

一方、血塊の大部分を占める赤血球より放出される収縮物質としては、オキシヘモグロビンおよびカリウムが指摘されている。オキシヘモグロビンの *in vivo* での収縮能が Chokyu ら(1972)⁸⁾により指摘されて以来、多くの *in vivo*, *in vitro* の実験^{20, 23, 27, 38, 39)}が追加されている。これらの実験結果から、晚期攣縮に対するオキシヘモグロビンの

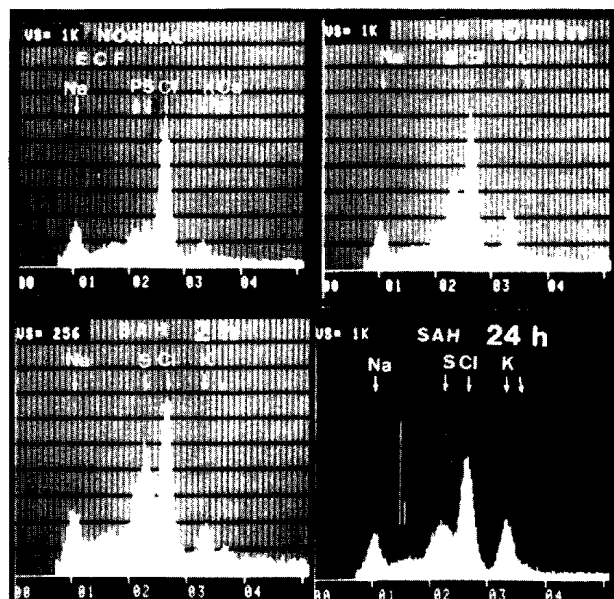


Fig. 3 X-ray spectra of extracellular space of rat basilar artery. Rise of potassium peak is seen within 10 minutes after hemorrhage. The potassium peak is slightly decreased in two hours, but it again increased 24 hours after subarachnoid hemorrhage. Note that the Na and Cl peaks are high in the extracellular space.

Table 1 Chronological changes of elemental distributions in the various spaces in cases of experimental subarachnoid hemorrhage of rats

		Normal	10 min	2 hours	24 hours
Cytoplasm of the smooth muscle cell	Na	22±4	51±2	39±10	55±12
	Cl	12±3	22±6	31±8	19±5
	K	133±5	116±2	110±7	145±8
	Ca	...	6±2	4±2	6±2
Erythrocyte	Na	48±3	48±3	49±8	70±13
	Cl	36±8	31±8	33±6	56±7
	K	80±8	78±10	72±12	59±6
Periarterial space	Na	139±8	129±12	130±11	118±7
	Cl	122±15	123±10	113±7	76±16
	K	5±0.2	32±4	15±2	42±2

mmol/kg wet weight±SEM (N=5)

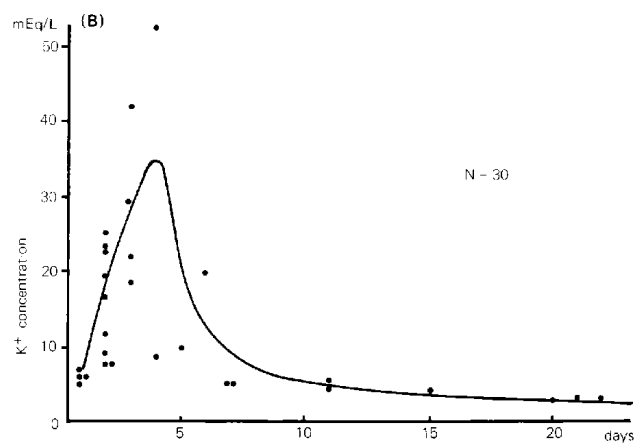
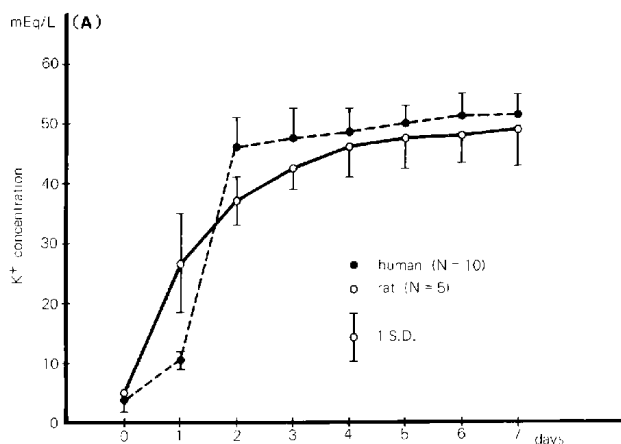


Fig. 4 Chronological change of potassium ion concentration in incubated rat and human whole bloods (A) and in hypertensive intracerebral hematoma (B). These were measured by flame photometry.

関与が有力視されるようになり、その作用機序としてのフリーラジカルの介在^{2,14,24)}が示唆されている。

赤血球に高濃度に含まれるもう1つの既知収縮物質としてのカリウムに関しては、なぜかクモ膜下出血との関連において十分に検討されていない。細胞外液中のカリウムイオン濃度の上昇により、血管平滑筋細胞膜が脱分極され、カルシウムの細胞内流入あるいは細胞内貯蔵部位からの遊離により、血管平滑筋が収縮することはよく知られている^{3,4,18,21,26,40)}。実際、カリウムイオンはおおよそ30~40 mEq/lの濃度で、セロトニン、PGF_{2α}などの血管作動性物質の最大収縮に近い安定した収縮が得られるので、他の収縮物質検定の標準としてよく用いられている^{38,39)}。

クモ膜下出血に伴う脳血管攣縮との関連で、最初カリウムの関与を実験的に検討したのはWilkinsら(1971)⁴¹⁾である。彼らはイヌの視交叉槽にカリウムを注入し、60 mEq/l以上の濃度で攣縮発現をみている。しかし、クモ膜下出血患者の髄液中カリウム濃度は3 mEq/lと低く、この濃度では攣縮発現あるいはその程度との相関はなかったと報告し、クモ膜下出血後の血管攣縮に対するカリウムの関与を否定している。その後10年を経てBoullinら(1981)⁹⁾は、クモ膜下出血患者より採取した血性髄液の血管収縮能と、カリウム濃度との相関を*in vitro*で検討している。その結果、カリウム濃度と血管収縮力の間に明らかな正の相関を認めているものの、その濃度はいずれも10 mEq/l以下と低く、収縮力への関与は小さいとしている。

以上、Wilkinsら⁴¹⁾にせよBoullinら⁹⁾の場合も、彼らの実験仮説に大きな誤りがあることが指摘されねばならない。すなわち、彼らが実験の材料とした腰椎クモ膜下腔、脳室および脳槽の血性髄液は、攣縮している脳底部主要動脈の周囲を灌流していない。攣縮脳血管周囲を取り巻いているのは、クモ膜下血腫^{13,25,33)}である。この事実はCT所見および手術によっても確認されていることである。クモ膜下血腫は多数のarachnoid trabeculaeにより捕捉され区切られ、全体として血腫嚢胞(hematoma capsule)をもつ半閉鎖系ができてあがっている³⁷⁾。かかる状況下では血腫外の血性髄液中のカリウム濃度が低くても、血管周囲血腫中ではカリウム濃度の著明な上昇およびその持続が十分考えられる。かかる観点から、本研究では実験的クモ膜下血腫内および高血圧性脳内血腫と*in vitro*での血腫内のカリウム濃度を経時的に測定し、血管攣縮に関与しうる濃度が得られるか否かについて検討した。

実験動物としてラットを選んだのは、ラット赤血球内カリウム濃度(100 mEq/l)は、ヒトの赤血球内カリウム濃度(104 mEq/l)に類似するからである³²⁾。このほかヒトの赤血球に類似するカリウム濃度をもつ動物としては、サル、

ウサギ、ウマなどがあり、88~111 mEq/lと高濃度を示す³²⁾が、入手しやすいラットを選んだ。従来、実験的クモ膜下出血で頻々用いられるネコやイヌの赤血球内には、ヒトほどのカリウム濃度はない。

生物学的試料の各種電解質測定には電極法、炎光光度法があり、さらに細胞レベルでの分析法としては、電子線照射X線微小部分分析法(electron probe X-ray microanalysis)と微小イオン電極法がある¹⁶⁾。本実験では、血清あるいは血腫内電解質測定には炎光光度法を用いた。また実験的に作製したクモ膜下出血では、クモ膜下血腫内赤血球、血管周囲腔、および血管平滑筋細胞質を電子顕微鏡で形態学的に観察しながら元素分析できる、電子線照射X線微小部分分析法^{11,15,16,34,42)}を採用した。

1. ラット脳底動脈のマイクロアナリシスについて

これは試料に電子線を照射し、その2次X線を定量し、各種元素の定量を行う方法である。

生物学的試料はおおよそ20~30%の乾燥重量を持っていると言われる^{11,22)}。したがって、平滑筋細胞質や赤血球の元素分析には20%アルブミン標準検定直線を用い、本分析法spectrumより得たP/B値で定量した。血管周囲腔(細胞外液腔)の乾燥重量は、動物差および部位差が著しいと言われている。しかし5%アルブミン標準直線で、Na、KおよびClともに正常状態で、そのどの部位でもほぼ標準値¹¹⁾に近い値を得たのでこれを用いた。また出血により、血管周囲腔には髄液のかわりに血清蛋白(7~8g/dl)が入り込み、その乾燥重量を上昇させると考えられる^{11,16,34)}。乾燥重量の上昇はcontinuum X-ray count(B)を上昇させ、P/B値を低下させる。したがって、出血後の血管周囲腔電解質定量に5%標準直線を用いた場合、実際の血管周囲腔の電解質濃度は、Table 1に示した値よりも若干高い値を示す可能性がある。

今回測定した正常血管周囲腔の電解質濃度は、Na: 139±8, Cl: 122±5, K: 5±0.2 (mmol/kg wet weight±SEM)で、従来の測定法による脳脊髄液の電解質濃度¹⁰⁾とよく相関している。クモ膜下出血後の血管周囲腔カリウム濃度は30 mmol/kg wet weightと急上昇している。このとき赤血球内電解質組成にほとんど変化がみられないので、この時期における血管周囲腔カリウム濃度の上昇はHubschmannら¹⁹⁾のいう皮質細胞反応(cortical cellular response)に由来する可能性がある。クモ膜下出血2時間後の血管周囲カリウム濃度は15 mmol/kg wet weightで、出血10分後のカリウム濃度32 mmol/kg wet weightに比し低値である。この時期のクモ膜下血腫中赤血球内カリウム濃度は軽度低値を示しており、血管周囲腔カリウムの供給源となっていることは推測される。その量がクモ膜下血腫

形成にもかかわらず減少を示していることは、血管周囲腔の一部カリウムが脳細胞内に再吸収、または脳脊髄液中に拡散した可能性が考えられる^{18,19)}。しかし今回の実験では、いずれが真実であるか判定することはできない。

一方、クモ膜下出血24時間後には、血管周囲カリウム濃度は42 mmol/kg wet weight と上昇し、反対に赤血球中のカリウム濃度は59 mmol/kg wet weight と減少している。この時期になるとクモ膜下血腫表面に膜が形成され、血腫内赤血球中より脱出したカリウムが血腫内にトラップされた結果であろうと推測される。

血管周囲カリウムイオン濃度の変動に加え、脳血管平滑筋細胞質内カルシウム濃度の推移も興味深い。すなわち、今回電解質測定に用いたX線微小部分分析法では、正常脳血管平滑筋細胞質内に検出定量が不能であったものが、出血後10分で、6 mmol/kg wet weight、2時間後では4 mmol/kg wet weight、24時間後では6 mmol/kg wet weight と検出可能なまで増量していた。このカリウム、カルシウムの平滑筋細胞内外での二相性変化は、Brawley ら²⁾の脳血液循環面からの実験的二相性変化と対応した所見である。またナトリウムおよび塩素も細胞質で増量していた。これらのことは Somlyo ら³⁰⁾のカリウム拘縮のX線微小部分分析の結果とよく一致しており、カリウム拘縮が起きている可能性を示唆している。

2. 炎光光度法による血腫中カリウム濃度の測定

In vitro の実験において、血腫中カリウム濃度は24時間後では、ラットで約30 mEq/l、ヒトで約10 mEq/l と上昇に差が認められるが、48時間後ではいずれも40 mEq/l で、赤血球からの脱出量はほぼ最大に達していると考えられる。

一方、*in vivo* のヒトの脳内血腫中カリウム濃度は第2病日より10 mEq/l をこえるようになり、第3～4病日で最大値を示す。この初期の血腫中カリウム濃度の上昇カーブは、*in vitro* の血腫中カリウム濃度とよく相関してい

る。しかし、その後は徐々に減少し、第10病日以降は血清中のカリウム濃度とほぼ等しくなり、3週間で脳脊髄液中のカリウム濃度まで減少する。脳内血腫とクモ膜下血腫とでは血腫内電解質の経時的変移が異なると思われるが、開頭術中にクモ膜下血腫を採取することは髄液や新鮮血、さらに生食水の混入が必発であり、量的にも正確な測定に不十分である。

いずれにせよ、血腫内電解質の動態は、脳内にせよクモ膜下腔にせよ本質的には変わらないだろう。この前提にたてば、第3～4病日の血腫中のカリウム濃度は30 mEq/l にも達し、この濃度ではカリウム単独でも攣縮を惹起するに十分である。また血腫中カリウム濃度が10～15 mEq/l と比較的低濃度でも、血腫より遊離されるセロトニン、プロスタグランジン F_{2α}、オキシヘモグロビンなど既知血管収縮物質の作用を増強させる³⁰⁾。したがって、血腫中のカリウムイオンが単独で血管収縮を惹起するに十分な濃度でなくても、既知ないし未知血管収縮物質の作用を増強させることにより、脳血管攣縮発生に関与している可能性がある。

以上の実験結果より、クモ膜下出血後にみられる脳血管周囲環境は次のように想定される (Fig. 5)。すなわち、まずクモ膜下出血により脳血管周囲を灌流していた髄液は、血液により置きかえられる。クモ膜下腔は脳槽、さらには多数のクモ膜小柱 (arachnoid trabeculae) などにより小さな腔に区切られているため、脳血管周囲に凝血塊が速やかに形成される。この時期はクモ膜下出血の単純 CT で脳底部髄液槽に一致した高吸収域として観察される。凝血塊の大部分は赤血球であり、赤血球中に高濃度に含有されているカリウムイオンが、時間の経過とともに赤血球外に脱出しはじめる。血塊は徐々に溶解していくが、それと同時にクモ膜、クモ膜小柱さらに血管外膜の反応性増殖³⁷⁾により血腫は被嚢化され、その他の血性髄液で満たされている非攣縮脳血管周囲のクモ膜下腔とはまったく異なる環境 (クモ

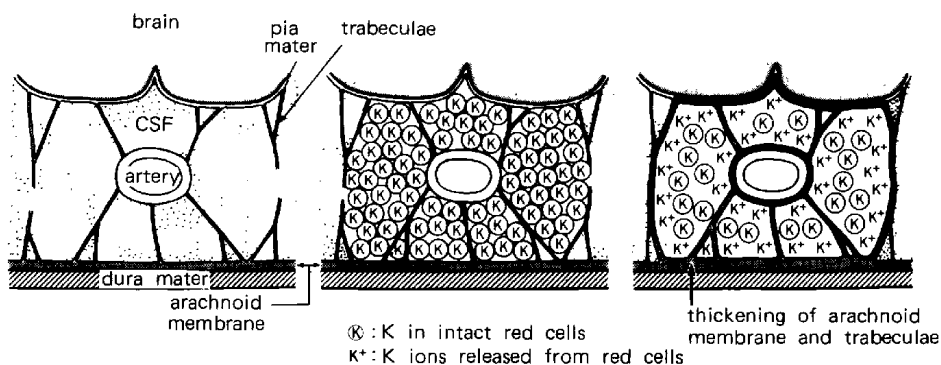


Fig. 5 Schematic working hypothesis of how the periarterial potassium concentration increases after subarachnoid hemorrhage.

膜下血腫)を形成すると考えられる。

V 結 語

今日まで脳血管攣縮におけるカリウムイオンの関与は、腰椎穿刺ないしは脳室より得られた血性髄液中の濃度で論ぜられ、その中には十分な濃度が認められないということまで否定されてきた。しかし、今回我々は実験的クモ膜下出血を作製し、クモ膜下血腫で囲まれた脳血管周囲腔の電解質組成を検索することにより、カリウムイオンは攣縮発現に関与するに十分な濃度に達することを明らかにした。また、高血圧性脳内血腫除去術中に採取した血腫内カリウムイオン濃度を経時的に測定した結果、実験的クモ膜下血腫ならびに解置動脈血で得られた血腫中カリウムイオン濃度の推移と同様な傾向を示した。以上より、従来、等閑視されてきた赤血球中のカリウムイオンは、単独でも十分に血管収縮作用を示す濃度で、攣縮血管周囲クモ膜下血腫中に存在しうることを強調したい。

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜った恩師 太田富雄教授に深甚なる感謝の意を捧げます。また、終始御教示、御協力を頂いた大阪医科大学第Ⅰ生理学教室 今井雄介教授、佐々木貞雄講師、中垣育子助手ならびに脳神経外科学教室諸兄に深く感謝します。

なお本論文の要旨は、第1回日本脳神経外科学会近畿地方会(1981年3月、京都)、第8回国際薬理学会(1981年7月、東京)にて発表した。

文 献

- 1) Allen GS, Gross CJ, Henderson LF, Chou SN: Cerebral arterial spasm. Part 4. In vitro effects of temperature, serotonin analogues, large no physiological concentrations of serotonin, and extracellular calcium and magnesium on serotonin induced contractions of the canine basilar artery. *J Neurosurg* 44: 585-593, 1976
- 2) 浅野孝雄, 佐々木富男, 佐野圭司: 脂質過酸化と脳血管攣縮. 脳と神 33: 33-46, 1981
- 3) Axelsson J, Phil D, Wahlström B, Johanson B, Jonsson O: Influence of the ionic environment on spontaneous electrical and mechanical activity of the rat portal vein. *Circ Res* 21: 609-633, 1967
- 4) Betz E, Csornai M: Action and interaction of perivascular H^+ , K^+ and Ca^{++} on pial arteries. *Pfluegers Arch* 374: 67-72, 1978
- 5) Boisvert DPJ, Weir BKA, Overton JR, Reiffenstein RJ, Grace MGA: Cerebrovascular responses to subarachnoid blood and serotonin in the monkey. *J Neurosurg* 50: 441-448, 1979
- 6) Boullin DJ, Brandt L, Ljunggren B, Tagari P: Vasoconstrictor activity in cerebrospinal fluid from patients subjected to early surgery for ruptured intracranial aneurysm. *J Neurosurg* 55: 237-245, 1981
- 7) Brawley BW, Strandness DE, Kelly WA: The biphasic response of cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 28: 1-8, 1968
- 8) Chokyu M, Nishimura S, Ohta T, Uehara S, Hakuba A: An experimental study of vasospasm. Especially on spasmogenic factors in red blood cells. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 12: 196-197, 1972
- 9) Christensen AK: Frozen thin sections of fresh tissue for electron microscopy, with a description of pancreas and liver. *J Cell Biol* 51: 772-804, 1971
- 10) Davson H: The blood-brain barrier. *J Physiol (Lond)* 255: 1-28, 1976
- 11) Dörge A, Rick R, Gehring K, Thuran K: Instruments and techniques. Preparation of freeze-dried cryosections for quantitative X-ray microanalysis of electrolytes in biological soft tissues. *Pfluegers Arch* 373: 85-97, 1978
- 12) Echlin FA: Spasm of basilar and vertebral arteries caused by experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 23: 1-11, 1965
- 13) Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to SAH visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6: 1-9, 1980
- 14) Fujita T, Shingu T, Tamada K, Araki O, Matsunaga M, Mori K, Kawano T: Noxious Free Radicals Derived from Oxyhemoglobin as a Cause of Prolonged Vasospasm. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 20: 137-144, 1980
- 15) Fukuoka H, Takagi T, Nagai H, Hotta K, Suzuki S, Sugi H: Localization and translocation of intracellular calcium in smooth muscle cells of bovine cerebral artery. *J Electron Microsc (Tokyo)* 29: 266-269, 1980
- 16) Gupta BL, Hall TA, Moreton RB: Electron probe X-ray microanalysis, in Gupta BL, Moreton RB, Wall BJ (eds): *Transport of Ions and Water in Animals*. London, Academic, 1977, pp 83-143
- 17) Hagen AA, Gerber JN, Sweenly CC, White RP, Robertson JT: Levels and disappearance of $PGF_{2\alpha}$ in cerebral spinal fluid. A clinical and experimental study. *Stroke* 8: 672-675, 1977
- 18) Hansen AJ, Gjedde A, Siemkiewicz E: Extracellular potassium and blood flow in the postischemic rat brain. *Pfluegers Arch* 389: 1-7, 1980
- 19) Hubschmann OR, Korhauer D: Cortical cellular response in acute subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 52: 456-462, 1980
- 20) 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—. 脳と神 29: 829-840, 1977
- 21) Jones AW, Somlyo AP, Somlyo AV: Potassium accumulation in smooth muscle and associated ultrastructural changes. *J Physiol (Lond)* 232: 247-273, 1973
- 22) Jones AW: Contents and fluxes of electrolytes, in Bohr

- DF, Somlyo AP, Sparks HV (eds): *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System II. "Vascular Smooth Muscle"*. American physiological Society, Bethesda, 1980, pp 253-299
- 23) Kajikawa H, Ohta T, Yoshikawa Y, Funatsu N, Yamamoto M, Someda K: Cerebral Vasospasm and Hemoglobin—Clinical and Experimental Studies—. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 19: 61-71, 1979
 - 24) 神山和世, 岡田 仁, 鈴木二郎: 脳血管攣縮と superoxide (oxyhemoglobin 誘発脳血管攣縮 モデルネコを用いて). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 21: 201-209, 1981
 - 25) Kim H, Mizukami M, Kawase T, Araki G: Time Course of Vasospasm —Its clinical significance—. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 19: 95-102, 1979
 - 26) Kuriyama H, Suzuki H: Electrical property and chemical sensitivity of vascular smooth muscle in normotensive and spontaneous hypertensive rats. *J Physiol (Lond)* 285: 409-424, 1978
 - 27) Miyaoka M, Nonaka T, Watanabe H, Chigasaki H, Ishii S: Etiology and Treatment of Prolonged Vasospasm. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 16: 103-114, 1976
 - 28) 太田富雄, 長久雅博, 西村周郎, 荻坂邦彦, 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—. 第5回脳神経外科特別問題懇話会講演録, 脳神経外科特別問題懇話会, 東京, 1977, pp 37-68
 - 29) Ohta T, Kajikawa H, Yoshikawa Y, Shimizu K, Funatsu N, Yamamoto M, Toda N: Cerebral vasospasm and hemoglobins. Clinical and experimental studies, in Wilkins RH (ed): *Cerebral Arterial Spasm*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1980, pp 166-172
 - 30) Ohta T, Osaka K, Shiguma M, Yamamoto M, Shimizu K, Toda N: Cerebral vasospasm following ruptured intracranial aneurysm especially some contributions of potassium ion released from subarachnoid hematoma to delayed cerebral vasospasm. *Proceeding of the 4th Symposium on Vascular Neuroeffector Mechanism*. New York, Raven Press, 1982 (in press)
 - 31) Osaka K: Prolonged vasospasm produced by the breakdown products of erythrocytes. *J Neurosurg* 47: 403-411, 1977
 - 32) Plankerd TAJ: *The Red Cell*. Oxford, Blackwell Scientific 1961, 162 pp
 - 33) Saito I, Ueda Y, Sano K: Significance of vasospasm in the treatment of ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 47: 412-429, 1977
 - 34) Sasaki S, Nakagaki I, Mori H, Imai Y: Intracellular calcium store and transport of elements in acinar cells of the salivary gland. *Jpn J Physiol* 1982 (in press)
 - 35) 茂野 卓: 脳血管攣縮と Norepinephrine (NE) —破裂脳動脈瘤患者の髄液中 NE 測定 および実験的脳血管攣縮におけるその役割—. *脳と神* 33: 537-545, 1981
 - 36) Somlyo AP, Somlyo AV, Shuman H: Electron probe analysis of vascular smooth muscle —Composition of mitochondria, nuclei and cytoplasm—. *J Cell Biol* 81: 316-335, 1979
 - 37) Suzuki S, Ishii M, Ottomo M, Iwabuchi T: Changes in the subarachnoid space after experimental subarachnoid haemorrhage in the dog. SEM observation. *Acta Neurochir (Wien)* 39: 1-14, 1977
 - 38) Tanishima T, Sano K: Studies on the Contractile Activity of Hemoglobin in isolated dog basilar arteries —Its relevance to cerebral vasospasm—(Part I). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 20: 481-487, 1980
 - 39) Toda N, Shimizu K, Ohta T: Mechanism of arterial contraction induced by blood constituents. *J Neurosurg* 53: 312-322, 1980
 - 40) Wade JG, Amtorp O, Srensen SC: No-flow state following cerebral ischemia, role of increase in potassium concentration in brain interstitial fluid. *Arch Neurol* 32: 381-384, 1975
 - 41) Wilkins RH, Levitt P: Potassium and the pathogenesis of cerebral arterial spasm in dog and man. *J Neurosurg* 35: 45-50, 1971
 - 42) 吉岡純二, 藪野信美, 諸岡 弘, 松本祐蔵, 大本堯央, 西本 詮: 実験的脳血管攣縮における血管壁の変化について. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 21: 211-219, 1981

[別刷請求先: 〒569 高槻市大学町 2-7, 大阪医科大学 脳神経外科, 志熊道夫]