慢性期脳梗塞患者の局所脳血流に対する E-0687 8～14 週投与の影響（対照群との比 較検討）

小林 祥 泰*¹ 山口 修 平*¹ 木 谷 光 博*¹
岡 田 和 悟*¹ 有本佐多雄*¹ 下 手 公 一*¹
恒 松 徳 五 郎*¹ 村 尾 光 好*²

（受付：1985年3月19日）

The Effects of E-0687 on the Regional Cerebral Blood Flow in the Chronic Patients of Ischemic Cerebrovascular Diseases

Shotai KOBAYASHI*¹ Shuhei YAMAGUCHI*¹

Mitsuhiro KITANI*¹ Kazunori OKADA*¹

Sadao ARIMOTO*¹ Kouichi SHIMOTE*¹

Tokugoro TSUNEMATSU*¹ and Mitsuyoshi MURAO*²

*¹ Department of Internal Medicine, Shimane Medical University

*² Shimane Health Science Center

E-0687 is a newly developed agent which has protective action against cerebral hypoxia by improving cerebral monoamine metabolism according to animal experiments.

We studied the effects of E-0687 on regional cerebral blood flow (rCBF) in patients of chronic ischemic cerebrovascular diseases by oral administration (150 mg/day) for a period of 8-14 weeks.

Nine patients with mild cerebral infarction and one patient with carotid TIA, mean age 63 years, were studied. The control group consisted of twelve subjects, mean age 54

---

*¹ 島根医科大学第三内科

〒693 島根県出雲市塩冶町 89-1

*² 島根難病研究所

years. rCBF was measured by the Xe 133 inhalation method using a NOVO cerebrograph, and F_1 value was calculated by Fourier Analysis used as gray matter flow. The interval of rCBF measurements was 8-14 weeks in the treated group.

There were no significant changes in mean arterial blood pressure (MABP), Ht, and PCO_2 before and after the treatment. Mean rCBF significantly increased (10.5%) in the treated group in contrast to the change in the control group ($-2.3 \pm 7.5\%$, mean $\pm$ SD). The rCBF showed a tendency to increase in all regions. Fig. 6 showed a typical case of improved rCBF by long-term administration of E-0687.

The subjective symptoms in this case were also improved after treatment.

E-0687 significantly improved rCBF in chronic ischemic cerebrovascular diseases by oral administration for 8-14 weeks. This effect on cerebral circulation might be a secondary effect stemming from improvement of the brain metabolism.

Key words : rCBF, Xe 133 inhalation method, E-0687, ischemic cerebral diseases, long-term administration

はじめに

E-0687 は Fig. 1 に示す化学構造を有する新規化合物で、動物実験では抗アノキシア作用¹⁾、脳内 noradrenaline 含量上昇²⁾、scopolamine-induced amnesia の改善³⁾、さらに実験的脳虚血モデルにおいても生存時間の延長⁴⁾⁵⁾⁶⁾、脳内 noradrenaline-serotonin 含量低下の抑制⁴⁾⁵⁾、脳波所見の改善⁷⁾、脳内 ATP 低下の抑制⁸⁾が認められている。

脳循環に対する作用についてはイヌで椎骨動脈、内頸動脈および大脳皮質の血流量の変化を検討した結果では、一過性で軽度な血流増加がみられるにすぎず直接の脳血管拡張作用はあまり強くないものと考えられる。

臨床試験では脳血管障害を対象とした治験が、平井らによる初期第2相調査⁹⁾、稲垣らの脳循環代謝改善薬との併用効果¹⁰⁾、田崎らによる後期第2相調査¹¹⁾、星野らの脳卒中リハビリテーションへの応用¹²⁾として報告されている。

これらの治験では E-0687 には脳血管障害後の自発性低下、感情障害などの精神症状の改善作用が認められ、安全性も優れているとされている。

しかし、本剤のヒトの脳循環に対する作用につ

Fig. 1 Chemical structure of E-0687.

いて検討した報告はない。そこで我々は、通常の臨床治験と同じ投与量、投与期間すなわち実際の臨床に即した型で、本剤の慢性期脳梗塞の脳循環に対する影響を検討したので報告する。

対象および方法

1) 対象は外来に自力で通院可能な、比較的軽症の慢性期脳梗塞患者9名とTIA患者1名の計10名で平均年齢は63歳である。対象例の詳細はTab. 1に示したごとくで、全例発作からの期間が1年以上で症状もほぼ安定した例である。症状もTab. 1のごとくで明らかな痴呆を呈する例や広範梗塞例は除外した。

局所脳血流測定 of 長期再現性の対照群としてTab. 2に示した各種慢性疾患患者、正常者12名

No.	Age Sex	Diagnosis	Duration from the onset	Symptoms & Signs	CT findings	MABP(mmHg)		Ht (%)		Pco ₂ (torr)		Interval of examination
						before	after	before	after	before	after	
1	60 M	TIA	1 month	hemiparesis	normal	100	105	45	48.5	40	38	7 days
2	74 F	cerebral infarction	3 months	gait disturbance	multiple lacunes	112	101	32	32.5	39	39	7 days
3	25 M	normal	—			95	74	42.5	42	42	44	7 days
4	64 F	spinocerebellar degeneration	4 years	ataxia	cerebellar atrophy	87	95	40.5	40.5	38	39	14 days
5	74 F	Fisher syndrome	—	ataxia	normal	94	112	45	43	39	40	14 days
6	64 M	spinocerebellar degeneration	4 years	ataxia	cerebellar atrophy	91	95	47	42.5	39	40	21 days
7	26 M	normal	—			100	89	39	39	45	42	21 days
8	20 M	cerebral infarction	5 months	seizure	normal	103	105	44	44	36	33	21 days
9	42 F	cerebral palsy	40 years	mental retardation	brain atrophy	94	97	40	40	37	38	28 days
10	79 M	NPH	2 years	parkinsonism	ventricular enlargement	98	99	42.2	35.5	34	35	28 days
11	71 M	RIND	4 months	hemiparesis	basal ganglia low density	97	99	39	35	36	34	28 days
12	49 F	cerebral infarction	5 months	hemiparesis	frontoparietal low density	135	133	37.5	30	32	35	48 days
						$\Delta\%$ MABP -0.1±10.5%	$\Delta\%$ Ht -4.5±8.0%		$\Delta\%$ Pco ₂ -0.5±5.8%		Mean interval 20.3±11.9 days (mean±S.D.)	

を用いた。これらの例では観察期間中症状に変動なく、また脳血流に影響を与える薬剤の新規投与、中止等を行っておらず、ほぼ一定の状態で再現性を検討し得た例である。対照群では投与群に比し女性が多く平均年齢も 54 ± 21 歳と前者に比しやや若い。局所脳血流測定の間隔は7日から48日、平均 20.3 ± 11.9 日である。

対象例全員に事前に本治験について説明し参加の同意を得ている。

2) 局所脳血流測定法

局所脳血流測定は難病研究所に設置された Novo 社製局所脳血流測定装置を用い、 ^{133}Xe 吸入法により行った。吸入する ^{133}Xe ガス濃度は約 $3 \mu\text{Ci/L}$ とした。 ^{133}Xe の γ 線の検出器は左右各8チャンネルとし、前頭部の副鼻腔に近い領域を避けて、脳矢状面に垂直に配置し、また大脳半球領域からはみ出さないようにした。測定日が変わるため、外耳孔と O-M line で基準をとり、一定の部位に検出器が当たるように努力し、1回目と2回目測定時の部位のずれが最小限になるように配慮した。測定は検出器配置後約5 min 間の安静を保たせ、さらに呼気 CO_2 濃度が一定になるのを待って行った。測定時間は back ground 測

定時間を含め 12 min 間である。得られたデータは Hewlett Packard 社製のパーソナルコンピュータ 9845B により解析し、Obrist 原法の Fourier 解析による変法を用いて皮質血流量である F_i 値を局所脳血流 (rCBF) として算出した。

3) 脳血流に関連するパラメーターの測定

全例につき血圧、呼気 CO_2 濃度、ヘモグロビン (Hb)、ヘマトクリット (Ht) を同時に測定した。血圧測定および採血は測定終了時に行い、呼気 CO_2 濃度はカプノグラフ (Normocap, Datex 社製) により連続的に記録し、吸入終了後の安定した値を PCO_2 に換算して用いた。

4) E-0687 投与法および測定間隔

E-0687 (エーザイ K. K. 製造) は常用量と同じく 25 mg のカプセルを6カプセル/日、すなわち 150 mg を分3で経口投与した。本剤の投与期間は8週～14週間で全例きちんと内服したことを確認した。この間、脳循環代謝に影響を与える可能性のある薬剤は一切併用していない。

5) 統計学的検討

得られた結果は平均値 $\pm$ 標準偏差 (SD) で表示し、対照群のそれと群間比較し、Student t-検定を用い、 $P < 0.05$ 以下を有意差として判定した。

Fig. 2 対照群と E-0687 投与群の全脳平均血流量の変化。

Fig. 3 対照群と E-0687 投与群の全脳 rCBF の変化率。

結 果

1) 脳血流に関連するパラメーターの変化

Tab. 1 に示すごとく E-0687 投与群における平均血圧 (MABP) の投与前後の変化は $-5.3 \pm 15.8\%$ (mean $\pm$ SD), Ht の変化は $-4.5 \pm 6.4\%$, PCO_2 の変化は $0.6 \pm 1.7\%$ であり, 対照群におけるこれらの変化, すなわち $\Delta\% \text{MABP} -0.1 \pm 10.5\%$, $\Delta\% \text{Ht} -4.5 \pm 8.0\%$, $\Delta\% \text{PCO}_2 -0.5 \pm 5.8\%$ に比しいずれも有意の差を認めず, また paired t-test においても有意の変化は認められなかった. 従ってこれらの対照群における脳血流量の変動には上記の各因子の影響はほとんどないと考えてよいと思われる. また E-0687 投与群の臨床症状も神経症状はほぼ固定しており, 自覚的にも頭痛, めまい, 不眠等の訴えも投与前からない例が大半を占めていたため本剤による臨床効果についての検討は今回は行わなかった.

2) E-0687 投与前後の全脳平均血流量の変化

Fig. 4 対照群と E-0687 投与群の半球平均および全脳平均 rCBF の変化率(mean $\pm$ S.D.).
(R: 右半球平均, L: 左半球平均, W: 全脳平均)

右半球

左半球

+ $P < 0.1$
* $P < 0.05$
(vs control)

Fig. 5 対照群と E-0687 投与群の部位別 rCBF の変化率.

Tab. 3 E-0687 投与前後の部位別 rCBF

症例 No. 部位	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1R	46	56	65	96	49	63	49	86	70	58	44	60	54	65	70	62	57	36	55	70
2R	45	51	70	89	53	59	47	66	65	60	48	69	52	60	68	57	59	59	53	72
3R	39	42	53	80	49	54	47	62	60	52	33	59	47	52	56	52	50	37	49	55
4R	65	56	66	85	49	64	64	54	69	64	48	65	50	73	67	64	60	0	67	86
5R	44	50	63	84	56	65	46	45	61	54	39	60	49	57	63	57	61	55	55	61
6R	36	43	50	54	45	53	44	33	53	33	32	51	43	39	47	48	40	32	33	49
7R	33	56	67	86	61	69	68	76	70	76	79	74	63	77	68	74	/	/	86	76
8R	43	50	51	85	49	65	56	56	68	65	58	64	51	60	58	60	62	59	65	51
9L	40	47	70	83	54	55	50	60	61	52	37	68	56	55	59	62	51	47	53	52
10L	42	57	75	91	51	58	57	52	70	61	41	65	54	52	63	72	61	59	54	72
11L	43	44	55	72	53	57	46	56	59	57	32	59	51	50	60	58	51	42	51	49
12L	50	67	71	87	63	64	67	58	72	68	49	67	59	59	62	74	58	57	57	95
13L	37	47	53	72	53	58	53	47	58	55	34	62	54	58	46	60	60	48	55	47
14L	30	35	44	61	49	48	42	32	48	35	30	48	41	47	55	47	46	41	35	45
15L	67	68	84	96	69	65	76	73	70	80	73	77	68	71	68	67	60	64	/	/
16L	32	51	61	83	54	69	60	50	70	70	52	66	66	70	56	64	61	53	72	81
mean	44	51	61	82	51	62	53	60	65	58	48	63	51	60	62	59	59	46	58	65
R ±SD	±19	±11	±16	±25	±10	±11	±18	±34	±12	±25	±31	±14	±12	±24	±16	±16	±22	±25	±31	±26
mean	43	52	64	81	56	59	56	54	64	60	44	64	56	58	59	63	56	51	54	63
L ±SD	±23	±23	±26	±23	±13	±13	±22	±24	±17	±27	±29	±17	±17	±18	±13	±17	±12	±17	±22	±39
mean	43	51	62	82	54	60	55	57	64	59	46	63	54	59	60	61	57	49	56	64
W ±SD	±21	±17	±21	±23	±12	±12	±20	±29	±14	±25	±29	±15	±15	±20	±14	±16	±17	±20	±26	±32

*1 B: before

A: after

*2

W

(全脳)

Fig 6 症例 No. 6 の rCBF の変化.

E-0687 投与群と対照群の全脳平均血流量の変化を rCBF の実測値で表したものが Fig. 2 である。Fig. 2 に示すごとく対照群ではやや減少する例がむしろ多い傾向を示すのに比し、E-0687 投与群では 10 例中 6 例が増加傾向を示した。しかし、対照群では rCBF の前値のバラツキが大きく絶対値では比較しにくいいため、Fig. 3 のごとく、rCBF の変化率で両群間の比較を行ってみた。その結果、対照群における長期再現性 $-2.3 \pm 7.5\%$ に対し、E-0687 投与群の変化率は $+10.5 \pm 12\%$ と有意の差を認めた。すなわち、E-0687 の長期経口投与は明らかに全脳平均血流量を増加させることが示された。今回の対象例には皮質を含む広範梗塞例はほとんど含まれておらず、従って rCBF の左右差もあまりない例が多い。このため患側、健側の比較でなく左右半球別に両群の $\Delta\%$ rCBF を比較してみたが、Fig. 4 のごとくいずれの半球においても E-0687 投与群が有意の増加を示している。

さらにこれを脳の各部位別に rCBF の変化率で比較してみたのが Fig. 5 である。各部位別にみるとかなりバラツキが大きくなるため、対照群に比し有意に増加したのは右半球の前側頭部と左半球の後側頭部のみであった。しかし平均増加率でみる限りはほぼ両半球共同様に増加していた。さらに各例についての rCBF の実測値を Tab. 3 に示した。

Fig. 6 は E-0687 投与により明らかに rCBF が増加した症例 6 の実際の rCBF の記録を示したものである。本例は基底核の多発性小梗塞によりパーキンソニズムを呈した例で、投与前には右半球 47、左半球 43 ml/100 g/min と全体的に rCBF が減少しており、正常人でみられるとされる hyper-frontal pattern も消失していた。しかし E-0687 投与 9 週後には Fig. 右に示すごとく、右半球 63、左半球 64 ml/100 g/min とほぼ正常範囲内まで rCBF が増加し、hyper-frontal pattern の回復が認められた。本例ではパーキンソニズムそのものは不変であったが、長谷川式簡易知能スケールの改善および意欲の改善が認められ、臨床

症状の改善と rCBF の増加が並行してみられた。

考 案

今回の検討では E-0687 の長期経口投与が、慢性期脳梗塞例の脳血流量を対照群に比し有意に増加させるという結果が得られた。この脳血流増加作用は E-0687 に直接的な脳血管拡張作用は常用量ではほとんどないとされている⁸⁾ことから、長期にわたる脳代謝賦活効果により脳代謝が改善され、それに伴って脳血流量が増加した結果と考えられる。¹³³Xe 吸入法が開発される以前はこのような長期効果を検討することは困難で、大半が静脈内投与前後の脳血流の変化をみたものであった¹⁴⁾。臨床では長期経口投与する薬剤を静脈内投与してその短期効果のみを検討すること自体实际的でなく、とくに本剤のように papaverine 様作用を有さず、脳代謝賦活を主作用とするものの薬効を検定することは事実上不可能であった。

従って¹³³Xe 吸入法以前にはヒトで脳血流を確実に増加させるもっとも強力な薬は papaverine しかないとされてきた¹⁵⁾。

確かに papaverine は強力な血管拡張作用を有し、静脈内投与では著明に脳血流を増加させる¹⁵⁾が、その作用は一過性であり実際の臨床では現在ほとんど用いられていないのが現状である。¹³³Xe 吸入法を用いて papaverine の長期経口投与の効果を検討した報告でも、1 週目には脳血流の増加は認められず 3 ヶ月後に初めてその効果がみられたとしている¹⁶⁾。このことは papaverine においても直接の血管拡張作用だけでなく、緩徐な脳循環改善を通じて脳代謝を改善させた可能性が強いと考えられる。

以前は急性期脳梗塞では虚血周辺部の luxury perfusion syndrome¹⁷⁾、すなわち脳代謝よりも脳血流量が多い状態が注目され、脳血管拡張剤はむしろ禁忌とされていた。しかし最近の positron CT による検討では同じ急性期であっても種々の状態が混在し、上記と逆の状態、すなわち脳細胞は生存し得るだけの代謝を保っているがその局所脳血流は代謝に比し低値であるという misery

perfusion syndrome も高率にみられ、しかもその方が reversible である可能性が高いとしている¹⁸⁾。このことは脳血管を拡張して血流を増やしてやれば脳代謝も改善する可能性を示唆しており、最近では脳梗塞急性期にも脳血管拡張剤を投与してもよいとする意見が多くなりつつある。しかし本当にこのように実際の臨床で効果が上がるかどうかは疑問である。脳梗塞における脳代謝低下は直接の脳虚血によるもの以外にいわゆる diaschisis によるものが知られている¹⁹⁾。これは一般に急性期にみられることが多いとされているが、慢性期まで持続している例も少なくない。このような例では局所病変による症状に、広汎な代謝低下による症状が加わっている可能性があり、本剤のような脳代謝賦活剤が有効である可能性が考えられる。今回は自覚症状や精神症状等が投与前から認められない例が多かったため症状についての評価は行わなかったが、Fig. 6 に示した症例 6 のごとく脳血流量と症状が並行して改善した例もあり本剤の有効性を示している。また本剤の臨床治験による薬効は 8 週目においてももっとも有効性が高いとされている¹¹⁾が、8 週目前後で脳血流の有意な改善が認められたことは、自覚症状だけでなく検査上もその効果を裏付ける結果と考えられる。

このような長期の薬剤効果を検討する際には¹³³Xe 吸入法における長期再現性が問題となる。従来、脳血流測定での再現性は同日の繰り返し測定において検討されることが多く、長期再現性に関する報告は極めて少ない。同日再現性についての我々の施設における 20 例の検討²⁰⁾では Fourier 法による全脳平均 F_i 値の再現性が -2.3 ± 6.7 ml/100 g/min ($-4.4 \pm 12.1\%$) (mean $\pm$ SD)、そのバラツキを示す variation coefficient (VC) が 11.4% であり、他の施設からの報告²¹⁾²²⁾とほぼ同様の成績である。さらに今回用いた対照群における長期再現性は $-2.3 \pm 7.5\%$ 、VC 7.9% と同日再現性とほぼ同様の結果が得られている。

脳血流は日差変動が大きいので同日に再検すべきだとする意見²³⁾もあるが、我々の経験では今回のような長期の薬効判定においても対照群をおい

て検討すれば¹³³Xe 吸入法は十分有用な方法と考えられる。本法においてバラツキが大きくなる一つの原因として各検出器における最大カウント数がある。高木ら²⁴⁾は最低 1,000 カウント以上ないと再現性が低下するとしている。我々は日本人の頭の大きさを考慮し、左右各 8 個の検出器で測定を行っているため、小柄な老人であっても検出器が脳からはずれてカウントが低下することがほとんどなく十分な再現性が得られたものと思われる。

本剤のような脳代謝賦活剤は即効性ではないため長期投与による検討が必要であり、また実際の臨床に即した型で行う上で今回のような¹³³Xe 吸入法による長期薬効判定は極めて有用な方法と思われる。

結 論

新しい脳代謝賦活剤 E-0687 の慢性期脳梗塞の局所脳循環に及ぼす影響を実際の臨床に即した 8-14 週間の経口投与にて検討し、以下の結果を得た。

- 1) 平均血圧, Ht, PCO₂ は投与前後で不変であったが、平均脳血流量は E-0687 投与群で 10.5% と増加し、この変化は対照群の -2.3% に比し有意であった。
- 2) 局所別にみてもすべての部位で脳血流は増加傾向を示し、脳内盗血症候群のようなパターンは認められなかった。

E-0687 は慢性期脳梗塞例において臨床投与量および投与法で脳代謝改善によると思われる脳循環改善作用を示すことが確認された。

文 献

- 1) 戸部昭広, 江川三生, 橋本紀子: 4-(0-Benzylphenoxy)-N-methylbutylamine hydrochloride (MCI-2016) の抗アノキシア作用. 日薬理誌, 81: 421-429 (1983).
- 2) 江川三生, 井口富夫, 飯田成宇ほか: 4-(0-Benzylphenoxy)-N-methylbutylamine hydrochloride (MCI-2016) の脳内モノアミン動態に対する作用. 日薬理誌, 82: 351-360 (1983).

- 3) Tobe, A., Egawa, M. and Nagai, R. : Effect of 4- (0- benzylphenoxy) - N- methylbutylamine hydrochloride (MCI- 2016) on the scopolamine-induced deficit of spontaneous alternation behavior in rats. *Jpn. J. Pharmacol.*, **33** : 775-784 (1983).
- 4) Egawa, M., Mitsuka, M., Umezu, K. et al. : Effects of 4- (0- benzylphenoxy) - N- methylbutylamine hydrochloride (MCI- 2016) on survival time and brain monoamine levels in bilaterally carotid-artery-ligated gerbils. *Jpn. J. Pharmacol.*, **34** : 363-365 (1984).
- 5) 松本博之, 伊藤公晴, 梅津浩平 : 実験的脳虚血に伴う脳内モノアミン濃度に及ぼす 4- (0- benzylphenoxy) - N- methylbutylamine hydrochloride (MCI-2016) 投与の影響. *応用薬理*, **26** : 913-920 (1983).
- 6) 藤島正敏, 石束隆男, 尾前照雄 : 実験的脳虚血に及ぼす 4- (0- benzylphenoxy) - N- methylbutylamine hydrochloride (bifemelane) の効果—生存時間と脳組織代謝—. *脳神経*, **36** : 999-1004 (1984).
- 7) 間部英雄, 梅村 訓, 永井 肇 : 4- (0- Benzylphenoxy) - N- methylbutylamine hydrochloride (MCI-2016) の実験的脳虚血に対する効果. *医学のあゆみ*, **129** : 247-248 (1984).
- 8) 成松明博, 中尾健一郎, 喜多田 好ほか : 4- (0- Benzylphenoxy) - N- methylbutylamine hydrochloride (bifemelane) の一般薬理作用. (私信).
- 9) 平井俊策, 荒木五郎, 東儀英夫ほか : 4- (0- Benzylphenoxy) - N- methylbutylamine hydrochloride (E-0687) の臨床への応用 (初期第 2 相調査). *臨床と研究*, **60** : 1745-1752 (1983).
- 10) 稲垣俊明, 三竹重久, 松原充隆 : 脳血管障害に対する E-0687 と脳循環代謝改善薬との併用効果. *老年医学*, **21** : 2215-2226 (1983).
- 11) 田崎義昭, 杳沢尚之, 東儀英夫ほか : 脳血管障害に対する E-0687 の臨床評価—後期第 2 相調査—. *臨床と研究*, **61** : 2717-2733 (1984).
- 12) 星野明穂, 藤田 勉 : E-0687 の臨床経験—脳卒中リハビリテーションへの応用—. *臨床と研究*, **61** : 3391-3395 (1984).
- 13) Jablonski, T., Prohovnik, I., Risberg, J. et al. : Fourier analysis of 133-Xe inhalation curves : Accuracy and sensitivity. *Acta Neurol. Scand.*, **60**(suppl. 72) : 216-217 (1979).
- 14) 小林祥泰, 神田 直, 田崎義昭ほか : 脳血管障害患者における Bencyclan の局所脳循環に及ぼす影響. *臨床と研究*, **56** : 243-247 (1979).
- 15) McHenry, L. C., Jaffe, M. E., Kawamura, J. et al. : Effect of papaverine on regional cerebral blood flow in focal vascular disease of the brain. *New Eng. J. Med.*, **282** : 1167-1170 (1970).
- 16) Shaw, T., Meyer, J. S., Sakai, F. et al. : Double blind trial of oral papaverine in chronic cerebrovascular ischemia. In *Cerebrovascular Disease 2nd ed.* Meyer, J. S., Lechner, H., Reivich, M., Excerpta medica, Amsterdam, Oxford, pp. 198-206 (1978).
- 17) Lassen N. A. : The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localized within the brain. *Lancet*, **11** : 1113-1115 (1966).
- 18) Baron, J. C., Rougemont, D., Bousser, M. G. et al. : Local CBF, oxygen extraction fraction (OEF), and CMRO₂ : prognostic value in recent supratentorial infarction in humans. *J. CBF Metabol.*, **3**(Supple 1) : s1-s4 (1983).
- 19) Meyer, J. S., Shinohara, Y., Kanda, T. et al. : Diaschisis resulting from acute unilateral infarction. *Arch. Neurol.*, **23** : 241-247 (1970).
- 20) 小林祥泰, 山口修平, 勝部智子ほか : BV-26-723 (Brovincamine) 長期投与の脳血流量に及ぼす影響. *薬理と治療*, **10** : 395-402 (1982).
- 21) 篠原幸人, 高木繁治, 小島敬太郎 : 133-Xe 吸入による脳血流測定法の再現性に関する検討 1. 局所および脳半球平均血流値の再現性. *脳卒中*, **4** : 30-37 (1982).
- 22) Blauenstein, U. W., Halsey, J. H., Wilson, E. M. et al. : 133-Xe inhalation method. Analysis of reproducibility : Some of its physiological implications. *Stroke.*, **8** : 92-102 (1977).
- 23) Thomas, D. J., Zilkha, E., Redmond, S. et al. : An intravenous 133-Xe clearance technique for measuring cerebral blood flow. *J. Neurol. Sciences.*, **40** : 53-63 (1979).
- 24) 高木繁治, 篠原幸人, 小島敬太郎 : 133-Xe 吸入による脳血流測定法の再現性に関する検討 2. 再現性に影響する諸因子について. *脳卒中*, **4** : 38-43 (1982).