脳血管攣縮の成因と治療に関する実験的、臨床的研究

宮岡 誠・野中 利房・渡辺 博・千ヶ崎裕夫
石井 昌三

所属：順天堂大学医学部脳神経外科

Etiology and Treatment of Prolonged Vasospasm —Experimental and Clinical Studies—

MAKOTO MIYAOKA, TOSHIFUSA NONAKA, HIROSHI WATANABE, HIROO CHIGASAKI AND
SHOZO ISHII

Department of Neurosurgery, Juntendo University, Hongo, Tokyo.

According to the Speden's method, a spirally cut strip of the basilar artery of a dog was mounted in a bath filled with artificial CSF, and vasoactivity of fresh and aged serum, whole blood and blood-CSF mixture upon the isolated artery were tested. Contraction of artery produced by serum was most obvious in the fresh sample and diminished quickly as aging continued. Thus serum aged over 4 days were essentially non-vasoactive. Also it was completely abolished by adding methysergide, a serotonin antagonist. On the other hand, vasoactivity found in supernatants of the incubated whole blood and blood-CSF mixture progressively increased as incubation continued, reaching its peak after approximately 7 days of incubation. When the aged whole blood or aged blood-CSF mixture, particularly the latter, was applied, a tonic tension superimposed with phasic contraction of the isolated artery developed and lasted for several hours. Contraction was further enhanced markedly under the hypoxic condition produced by the cessation of continuous O_2 -supply into the reaction medium. Supernatants of blood-CSF mixture incubated for 7 days at $37^\circ C$ was passed through a column of sephadex G-100. Vasoactive substance existed specifically at the peak III which demonstrated positive ninhydrin reaction. When peak III, thus isolated, was introduced into the basal cistern of the dog marked vasospasm at the circle of Willis and basilar artery developed and lasted over 2 weeks. Further biochemical analysis of peak III using CM cellulose ion exchange resin and disc electrophoresis, demonstrated that the vasoactive property lay in the polypeptides closely allied to oxyhemoglobin or oxyhemoglobin itself. Haptoglobin, a normal constituent of serum, is known to combine with hemoglobin to form a stable hemoglobin-haptoglobin compound. Following the next series of experiments of either *in vitro* or *in vivo* conditions, it was demonstrated that the hemoglobin induced vasospasm was greatly abolished by the addition of haptoglobin. Clinical application of haptoglobin upon the spastic cerebral artery around the ruptured aneurysm were found to be very encouraging.

Key Words: vasospasm, subarachnoid hemorrhage, aneurysm, hemoglobin, haptoglobin, serotonin.

住所：東京都文京区本郷3丁目1番3号（〒113）

はじめに

脳動脈瘤破裂後に発生する脳血管攣縮は、患者の生命、予後に重大な影響を与えることは周知の事実である^{9,44)}。しかしその成立機序に関して不明な点が多く、また治療についても有効な手段がまったくないといつてよいのが実情であろう。現在、血管外に流出した血液が脳血管攣縮の発生に大きな役割を果たしているとする考えは、次第に広く信じられるようになった。すなわち脳血管攣縮に関する実験的研究で露出された脳底動脈に直接か、あるいはクモ膜下腔に血液の注入を行ない、直視下における写真撮影や脳血管撮影で攣縮を確認した報告は多い^{11,34,45)}。また血液をクモ膜下腔に注入するかあるいは血管を穿刺し脳血管写上で3日以上にわたる late spasm を観察した研究も少なくない^{13,27,39)}。しかしこうした方法は今回われわれの目的とした血液髄液混合液中の各成分を生化学的に分析し、その各々の late spasm に対する役割を分析するという目的には定量性に欠けるという点で不適である。そこでわれわれはまず雑種成犬の脳底動脈の螺旋状標本を作製し、それに各種薬剤、血液成分、血液髄液混合液を作用させ、その収縮力の比較、収縮 pattern の変化、血管標本と収縮物質との親和性、各種拮抗薬による収縮抑制の有無等を観察した。さらに生化学的手技により血液髄液混合液より分離した物質を *in vivo* のモデル

に作用させると2週間近く持続する diffuse spasm の作製が可能であった。またこの原因物質の生化学的特性を利用し、治療面への応用も試みてすでに臨床例を経験したのでここに報告したい。

実験方法

1. *in vitro* における実験モデル：10—15kg雑種成犬を用い、ラボナール麻酔下にと殺後脳底動脈を切除した。これを37°Cの人工リコールに浸し、酸素を供給しながら手術顕微鏡下で血管の損傷を可及的に避けつつ、周囲結合組織と剝離し、2—3cmの血管標本を得た。次いでSpeden⁴¹⁾の方法に従い、図1のごとく長さ約1.5cm、幅1.5mmの螺旋状血管標本を作製し、その一方を固定されたガラス棒に絹糸にて結紮固定し、他端は移動可能な自在端に固定した。このようにした動脈片を5mlの人工リコールを満たした plastic chamber に浸し、酸素95%、炭酸ガス5%の混合ガスを送り飽和させた後、この中に0.1—0.5mlの検体を添加した。なお magnetic stirrer を用い攪拌を行なった。検体による等尺性収縮はストレンゲージ（信興通信 Type UL Load ± 10 gr）、プリアンプ（日本光電 RP 3）を用いポリレコーダー（TOA EPR 3T）に記録した。予備実験でセロトニンにより最大の等尺性収縮が発生する標本の長さは、初期長（固定された標本をできるだけ伸展させ、しかも張力は0の状態）を

Fig. 1 Preparation of basilar arterial strip.

- The apparatus used for preparing an arterial strip, helical strip was cut from the threaded artery as needle rotates.
- Arterial strip was suspended in plastic chamber containing oxygen saturated artificial CSF solution at 37°C. Reagent was applied into this chamber and mixed by magnetic stirrer.

100%とすると、約160%の長さに引き伸ばした時で約3grの最大張力を発生し、このときの静止張力は1—2gr程度であることがわかった。したがって以後の実験はこれに基き、動脈片を160%の長さに伸ばしその等尺性収縮を記録した。またこのとき1分間30—50サイクルの自動収縮²⁹⁾が観察され、われわれの実験は生理的に正しい条件下で行なわれていることが確認された。

2. *in vivo* における実験モデル

1) 脳血管撮影 大腿動脈を穿刺し、セルジンガー法を用いた左椎骨動脈に導き、60%コンラキシンLを5—8 ml 急速注入を行ない、撮影を行なった。

2) 直接添加実験 transclival approach にて clivus に骨窓をもうけ、手術顕微鏡下にクモ膜を脳底動脈より剝離し、そこに未知試料を接触させ経時的に写真撮影を行なった。必要に応じ脳底動脈の外膜の一部に傷をつけ、偽動脈瘤といううような状態を作製した。

3. 生化学的分析

1) Sephadex カラムクロマトグラフィー¹⁷⁾, G-100 を2.7×90 cm のカラムに充填後0.1 Mol. tris-HCl (pH=8.0) 緩衝液で十分洗浄した後、5—8 ml の試料を加え溶出させた。

2) Carboxy methyl celluloseイオン交換クロマトグラ

フィー 0.5 N NaOH, 0.5 N HCl にて樹脂の活性化を行ない、2.5×45 cm のカラムに充填後0.01 Mol. (pH=7.0) リン酸緩衝液で十分に緩衝化し、100—200 mg の試料を加え NaCl の linear gradient にて溶出を行なった。溶出速度は両カラムとも30 ml/hourで行ない、溶出液の測定は ninhydrin 反応と 280 mμ, 415 mμ の吸光度にて測定を行なった。

3) Disc 蛋白電気泳動 Orstein³³⁾, Davis¹⁰⁾ らの方法に基き polyacrylamide gel 電気泳動を行なった。染色は必要に応じアミドブラック染色、ベンチゼン染色を行ない、デンストメーターにて記録を行なった。

なお、血液、髄液はすべてヒトより採取し各サンプルの解置は37℃、0—7日間行ないすべて無菌操作によった。人工リコールの組成は NaCl 128.6 mM, KCl 1.8 mM, NaHCO₃ 15 mM, KH₂PO₄ 1.3mM, MgSO₄·7H₂O 1.3 mM, CaCl₂·2 H₂O 1.3 mM, Glucose 1.5 mM とした。

結 果

in vitro の実験モデルでヒト血清成分による収縮誘発作用を検討すると図2(A)に示すように fresh なサンプルでは5 μg/ml のセロトニンとほぼ同程度の収縮が得ら

Fig. 2 Typical response of basilar artery to the aged serum. (0, 1, 4, and 7 days at 37°C)

- Vasoactivity of serum was decreased quickly as aging continued and over 4 days incubated samples were essentially non-vasoactive, contraction induced by fresh serum was most obvious and was nearly equal by serotonin (5 μg/ml).
- Serum induced contraction was completely antagonized by methysergide, serotonin antagonist. Antagonist was added to the bath 3 min. before the agonist.

Fig. 3 Typical response of basilar artery to the supernatant of blood-CSF mixture.

- A. Vasoactivity of blood-CSF mixture was progressively increased as aging continued. Contraction induced by incubated sample for 7 days was most obvious and nearly equal to that by serotonin.
- B. Contraction induced by supernatant of aged blood-CSF mixture was not antagonized by methysergide. Antagonist was added to the bath 3 min. before the agonist.

Fig. 4 Contraction of basilar artery induced by supernatants of aged blood-CSF mixture.

- A. One of the most characteristic contraction, tonic tension superimposed with phasic contraction, it usually lasted for several hours.
- B. This contraction was not subsided easily by washing arterial strip with artificial CSF solution.
- C. Contraction was further enhanced markedly under the hypoxic condition produced by the cessation of continuous oxygen supply into the bath and returned quickly to the previous level when oxygen was resaturated.

れるが、孵置を1日—4日と行なっていくと次第に収縮力が低下し、7日目のサンプルではほとんど収縮誘発能は消失してしまう。またこれら血清成分による収縮は図2(B)に示すようにセロトニン拮抗薬である methysergide ($5 \mu\text{g}/\text{ml}$) を前処置することにより完全に抑制される。このような現象は phenoxybenzamine ($5 \mu\text{g}/\text{ml}$) を前処置しても同様であった。すなわち血清成分による脳血管収縮作用はおもにセロトニンまたはその類似物質であると考えられ、またその経時的な脳血管収縮作用の観察から、これは early spasm の主因であろうと推論される。

一方血液髄液混合液、全血のみを孵置し、その収縮誘発能を時間経過とともに観察していくと収縮は次第に増強されていくのが認められた。図3(A)は血液髄液1:1混合液の孵置による脳血管収縮を示したものであるが、これによると収縮は0, 1, 4日と次第に増強し7日間の孵置サンプルによる収縮は不完全テタヌスにも似た tonic, phasic な収縮をくり返す特異なものであり、図4(A)に示すように収縮は次第に増強しながら数時間持続するのが観察された。この7日間孵置サンプルによる収縮はセロトニンによる収縮と同程度かそれ以上であった。これらのサンプルの methysergide による抑制効果は図3(B)に示すように時間経過に伴い次第に抑制を受けなくな

り、7日目のものではほとんど抑制されなかった。また図4(C)に示すように、この収縮時に混合ガスの流入を中止し、血管を hypoxic な状態におくと収縮は著明に増強され、再び混合ガスを飽和すると収縮は急速に元の収縮状態に戻った。すなわち血管の hypoxic な状態は収縮を増強する方向に働くと考えられる。さらに特徴的な事実は図4(B)で示すごとく収縮が1度発生すると標本を数回にわたり洗浄しても容易には元の状態には戻らない。このような現象は他の既知血管収縮薬物、血清等では観察されない⁶⁾。7日間孵置サンプル中の血管収縮物質は血管と強固に結びついている事を示唆している。ここで血液髄液混合液と全血のみのサンプルを7日間孵置し、それらによる収縮を比較すると、図5(B)に示すごとくで、前者による収縮の方が強いという興味深い現象が認められた。すなわち血液髄液混合液または全血の孵置により発生する血管収縮物質は late spasm に大きな役割を果たしているものと考えられ、しかも髄液が存在していることで収縮は一層強まるものと考えられる。このように強い血管収縮誘発能を持つ血液髄液混合液の7日間孵置サンプルの生化学的特性を調べる目的でその上清を 100°C 15分間加熱を行なったところ、収縮誘発能は消失してしまった。またクロロホルム、メタノール等にも不溶で、透析

Fig. 5

- Hemoglobin content in samples following incubation of whole blood and blood-CSF mixture (1:1). Wave length of $415 \text{ m}\mu$ correspond to absorbing band of hemoglobin (Soret band). Free Hb. of whole blood was twice than that of blood-CSF mixture at 7 days sample.
- Contractile response of these 7 days samples, vasoactivity contained in the aged whole blood was far more weaker than that of blood-CSF mixture of the same volume despite of the fact that Hb. content in the former was greater than the latter.

Fig. 6

- A. Sephadex G-100 column chromatography of blood-CSF mixture. Left; fresh sample. Right; incubated sample for 7 days. The 3rd peak was markedly increased as aging continued.
 B. Vasoactivity of these 3 peaks of incubated sample for 7 days. Third peak had strong vasoactivity.

Fig. 7 Vasospasm produced by the incubated blood-CSF mixture. Left vertebral angiogram.

Left: Control angiogram.

Middle: Ten days after injection of concentrated fraction of peak III of sephadex G-100 to the basal cistern.

Right: Sixteen days after injection to the basal cistern. Marked diffuse late spasm developed at the basilar artery and the circle of Willis.

膜も通過せず, filter membrane の通過性を調べると分子量は 5,000 以上の polypeptide である事がわかった. この未知 polypeptide を分離精製する目的で sephadex G-100 column chromatography を行なった. 図 6 (A) に示すように血液髄液混合液の fresh なサンプルと 7 日孵置サンプルの溶出を行ない ninhydrin 反応, 280, 415 mμ の吸光度で溶出液を測定してみると, 共に 3 つの分画として溶出

されるのがわかった. この 7 日目のサンプルの各分画を集め, 人工リコールで 24 時間透析を行なった後各々の収縮能を検討すると図 6 (B) に示すごとくで収縮能は 3 番目の peak にのみ認められた. またこの peak は孵置とともに増加するのが特徴である. またこの peak III を fibrinogen, thrombin と混じて clot をつくり, これを半流動体の形で cistern に注入するかまたは clivus に骨

窓をつくり固形の clot を脳底動脈に添付すると、図 7 に示すように 10—14 日以上も続く脳底動脈の diffuse spasm と Willis 輪前半の spasm による造影不良が脳血管写上で観察された。次にこの peak III を数回にわたるゲル透過で集め、filter membrane を利用して濃縮し、Carboxy methyl cellulose を用いて ion exchange column chromatography を行なった。これより溶出された分画を再び *in vitro* のモデルにて検討すると、ひとつの peak にのみ収縮能が存在しているのがわかった。この段階で攣縮誘発物質はかなり精製されたものと思われた為、これを spectrophotometer で検討すると 415, 540, 575 m μ に特徴的な吸収を示し、また disc 電気泳動を行なうとほぼ 1 個の band として泳動され、いずれもこの分画が oxyhemoglobin と類似した生化学的特性を持つことがわかった。すなわち late spasm と関係の深い攣縮誘発物質は oxyhemoglobin そのものか、それによく似た polypeptide であることが示唆された。しかし 1 つ疑問が生じるのは図 5 (A)(B) で示したように、なぜ hemoglobin 含量が多いにもかかわらず全血のみによる収縮が血液髄液混合液による収縮より弱いのかという点である。この疑問点に対し、納得できる説明はまだ見出せないが 1 つの解答は至適濃度の問題であろう。すなわち hemoglobin による dose response curve を測定すると、ある濃度までは次第に収縮が増強してゆくが、それ以上に濃度を上げてほとんど収縮は増強されずかえって減少することも時に認められた。髄液による稀釈により hemoglobin が spasmogenic に作

用する為の至適濃度をつくるという考えである。一方 hemoglobin を犬の腸間膜動脈に作用させてみると、hemoglobin 濃度を種々に変化させてみてもまったく収縮は起こらなかった。この事より hemoglobin による血管収縮現象は脳血管に特徴的であることがわかった。このような血管による反応性の違いは他の薬物においても認められるところである⁵⁾。

Fig. 8 Contraction induced by Hb. or its allied polypeptide was inhibited by application of haptoglobin.

- A. When Hb. combined to Hp., the vasoactivity of Hb. was markedly abolished.
- B. No further contraction developed by adding Hb. or its allied polypeptide after application Hb.-Hp. compound.

Fig. 9 Spasmolytic effect of Hp.

Left: Control vertebral angiogram.

Middle: Two days after injection of Hb. to the basal cistern, diffuse vasospasm developed.

Right: After confirming the development of spasm, Hp. was injected to the basal cistern and 5 hours after this vasospasm became markedly reduced.

さて hemoglobin により誘発された脳血管収縮を寛解させる手段が存在するかどうかである。血清中に生理的に存在する haptoglobin (Hp.) は α_2 -globulin 分画に属し、hemoglobin (Hb.) と安定した結合体をつくることが知られている^{24,49)}。これを pH=7.0 にて浜口²¹⁾の方法に従いヒト血漿より分離精製を行なった。haptoglobin の型、hemoglobin との結合能¹⁰⁾は、polyacrylamide gel 電気泳動を行ない、ベンチデン染色にて決定した。haptoglobin-hemoglobin 結合体 (Hp.-Hb. complex) は Hp. と Hb. を20分間37℃混合孵置すればほぼ完成する。さらにこの Hp.-Hb. complex を過剰な Hb. から分離するには sephadex G-100 によるゲル濾過を行なえば可能である。こうして得られた Hp. を Hb. または Hb. 類似 polypeptide と結合させ、*in vitro* にて作用させると、図8で示すように Hb. の収縮誘発能力はほとんど消失してしまう。この時さらに Hb. を追加作用させても新たな収縮は誘発されない。この Hp. による収縮抑制作用を *in vitro* のモデルにても確認すべく露出脳底動脈を用い、Hb. によりまず収縮させておき、次いで Hp. を20-30分間脳底動脈に作用させておくと、今まで収縮していた血管は著明に拡張するのが観察された。また図9に示す別の *in vivo* のモデルでは、Hb. または Hb. 類似 polypeptide を cistern に2-3 ml (16 mg/ml) 注入し、3日後に diffuse spasm が発生していることを脳血管写にて確かめた後、Hp. または Hp.-Hb. complex を十分量注入すると、約

5時間後の脳血管写にて spasm が寛解していたという事実も確かめられた。

以上の基礎実験にて Hp. は臨床例においても応用可能であろうと考え、われわれは1例ながら臨床例を経験した。Hp. は本人の血漿より前述した浜口の方法にて分離し、millipore filter を用い滅菌操作を行なった。Hp. 濃度は髄液蛋白濃度 (50-100 mg/dl) に合わせ使用した。症例は前交通動脈瘤で入院7日前にクモ膜下出血を起こした。入院当日の腰椎穿刺は xanthochromic CSF で圧は300 mm 水柱以上にも達し意識も昏迷状態であった。脳血管写にて著明な segmental spasm が C₁, A₁, M₁ に認められたために即日 V-P shunt を行なったが、その後も意識状態は悪化し、くり返し行なった血管写にて動脈瘤の拡大、spasm の増強が認められたために、spasm の極期であるにもかかわらず clipping を行なった症例である。Hp. は手術当日、翌日と Ommaya reservoir より注入を行なったところ図10に示すように術前に認められた spasm は2日後の血管写にて著明に改善されていたのが認められた。

考 按

クモ膜下出血患者に脳血管攣縮が発生する割合は30-60% といわれている^{1,2,20)}。しかも一度発生すれば1-2週以上持続することから、生理的な収縮とはまったく極きを異にする。この病態生理を解明する目的で数多い

Fig. 10 Clinical application of Hp. to the basal cistern. Left carotid angiogram.

Left: Preoperative angiogram. marked vasospasm has been demonstrated at the C₁, A₁ and M₁.

Right: Postoperative angiogram after treatment by Hp. Vasospasm has been markedly reduced at this segment.

実験的研究がなされてはいるが、いまだ満足すべき解答は得られていない。脳血管攣縮は種々な条件が重なり合って起る現象と考えられるが、それらの条件を大別すると次のような可能性が考えられる。

1. 機械的刺激による^{12,32)}。
2. 血管運動神経の刺激による^{12,31)}。
3. 血管作働性物質による^{12,5,43,47)}。
4. 血管平滑筋細胞の変化による。¹⁴⁾

このうち1.については実験的にも証明されるもので数10分続く一過性の収縮が特徴である。2.についてはWillis輪を中心として豊富な交感神経線維が認められる事実よりその可能性は考えられるが³⁰⁾、しかし実験的に作製した両側上頸部交感神経節切除犬においても対称犬とならなくなり脳血管攣縮が作製可能であるという報告は多い³⁴⁾。われわれの *in vitro* での実験も phenoxybenzamineでは7日間解置血液髄液混合液の上清による収縮はまったく抑制されなかったし、その作用機序はadrenergic mechanismとはまったく異なっていた。4.については最近話題になっているもので、現在までの研究のほとんどが、平滑筋を収縮させる因子についてのものであるのに反し、平滑筋細胞自体の形態学的変化にその因を求めようとするものである。この方面の研究を要約すると攣縮血管の電顕的な検索により平滑筋細胞壊死の所見が認められ、この形態学的変化こそが攣縮の本態であるとする意見である。確かにわれわれの *in vitro* のモデルによる実験でも数時間持続的に hemoglobin で収縮を起させておきただちに標本を固定し電顕で検索すると、内皮細胞の膨化、筋細胞の空胞形成、densityの増加、核の変形融解といういわゆる壊死といわれる変化が一部に認められた。すなわち長時間にわたる持続的な収縮は脳血管をhypoxicな状態に陥し入れる。このhypoxicな条件はわれわれが前に示したごとくさらに収縮を強める結果となり、ここに悪循環が生じいわゆる myonecrosis という状態が一部に発生するものと考えられる。すなわちわれわれは脳血管の myonecrosis は攣縮の本態ではなくむしろ結果であるとの立場を取るものである。3.については脳血管攣縮の主役をなすもっとも可能性の強い因子と考えられる。血管作働性物質として知られ脳血管攣縮のある時期にはなんらかの役割を演じていると考えられるものでは serotonin, noradrenaline, adrenaline, acetylcholine, prostaglandin, angiotensin, histamin, kinin等^{5,25,26,31,35,36,42,43,48)}があるが、これらは破裂後血液より速やかに遊離されたり脳組織の挫滅により遊離されるもの^{8,47)} が多い。そしてその濃度は急速に低下、消失してゆく。Brawley⁷⁾によると、脳血管攣縮は2相性に出現し acute

phase (early spasm) は serotonin が主役を演じていると結論し、chronic phase (late spasm, prolonged spasm) は fibrinolysis に伴い遊離する未知 peptide であろうと推論している。われわれの実験でも early spasm と late spasm ではその発生機序を異にし、early spasm は serotonin または serotonin 類似物質が主役を演じているのが確認され、late spasm は血管外に遊離した赤血球の溶血により出現する hemoglobin またはそれに生化学的特性のよく似た polypeptide が主役を演じているであろうと結論できた。Barrows⁴⁾ はクモ膜下出血患者の髄液を腰椎穿刺にて採取し、その経時の変化を spectrophotometer にて観察している。彼によると、出血後2時間より oxyhemoglobin の濃度が高まり3~4日が peak となり約1週間で消失し、これにかわり bilirubin 濃度が高まり2~3週間かかって消失してゆくという。しかし spasm の起きている脳底部にはまだ subarachnoid hematoma ともいってよいような clot がかなり残っていて、彼が報告しているよりずっと後までも oxyhemoglobin は脳底部に存在している。また血液を *in vitro* で解置するとクモ膜下腔の生理的条件下では発生しないところの methemoglobin が多量に発生してくるとの報告もある³⁴⁾が、われわれの全血、血液髄液1:1混合液の解置実験では oxyhemoglobin 値は解置と共に次第に増加し、10日以上も解置を行なっても methemoglobin に特徴的な 630 mμ の吸収は、oxyhemoglobin のそれに比べると無視してよいような微量でしかなかった。また Kapp²⁵⁾ らはその一連の実験により血小板中に存在する serotonin とは異なった熱に安定で透析膜を通過し pronase で失活するような物質を分離し報告している。さらに Allen³⁾ は serotonin が late spasm にも主役を果していると述べている。すなわちクモ膜下出血が起こるとまず約半分の serotonin は血小板より放出される。しかし残りの半分は血小板と結合したままの状態で凝血中に残り、これが後日融解すると同時に serotonin も放出されてゆき late spasm が発生するというものである。しかし多くの実験で指摘されているように late spasm は抗 serotonin 薬では治療できないというのが一致した意見であり⁷⁾、これが主役を演じているとは考え難い。さらに血管の反応性という観点で考えると、カリウム、カルシウム^{22,46)}を中心としたイオン環境の変化も無視できない。髄液中のこれらのイオン濃度は血清中の約1/2である。カルシウムの濃度を高めると収縮力は強まり、カリウム濃度が上昇すると膜電位差は小となり収縮が起りやすくなる。赤血球内カリウム濃度は 140 mEq/L・RBC であるという事実は、溶血により oxyhemoglobin が遊離するというこのみなら

ず、カリウム濃度も著明に上昇する結果となり、血管の収縮がさらに容易となる。今後の研究課題であろう。

治療。現在まで実験的、臨床的に治療の目的で試みられている薬物には papaveine, procaine, lidocaine 等の血管拡張剤^{15,18,28,38)}, phenoxybenzamine, phentolamine, isoproterenol 等の交感神経系薬剤^{16,28,50)}, 抗 serotonin 剤, 抗 histamin 剤, dibutyl cyclic AMP³⁷⁾, ethyl alcohol¹⁷⁾ などがありこれらを局所的、全身的に投与を行なってその効果を検討しているが、いずれも不十分であったり一過性であったりする。また fibrinolysis を防ごうとする目的で抗線溶剤を投与してみたり、CO₂ 吸入等も行なわれている。盲目的に血管を拡張させる事は望んでいる部分以外の血管を主に拡張させるために steal 現象を引きし、かえって症状の増悪が起る可能性があり慎重でなくてはならない。一側または両側の上頸部交感神経節遮断または切除を臨床的に行ないよい結果を報告しているものもある²³⁾が、無効例も数多い。いずれにしても1度脳血管攣縮が出現したら患者の治療は極端に困難なものになるということは現在といえどもまだ解消されてはいない。われわれが注目している haptoglobin はその機能のほとんどは不明であるにせよ、構造が globulin と酷似し、あたかも hemoglobin の抗体とも考え得るほど特異的に結合し peroxylase 活性を高める。また血管内容血がなんらかの原因で生じた場合、haptoglobin と結合することにより、腎臓から hemoglobin が排泄されるのを防ぎ腎障害をも防ぐことができるなどの役割を果している。われわれはこの点に着目し、先に述べた実験を行ない治療への可能性を見出した。すでに1例ではあるが、臨床例に応用し著明な効果を認めている。

クモ膜下腔に出血した血液のうち、haptoglobin を含む血漿成分の多くは恐らく髄液の流れにのって末梢にゆき分解吸収されてゆく。一方血球成分は出血部位に凝血塊として残り、数日後より徐々に溶血しはじめ、hemoglobin は局所的に高濃度に遊離される。このときは結合すべき haptoglobin がすでにその場所にないために、hemoglobin は血管収縮性物質として作用するわけである。これが late spasm 発生機序に関するわれわれの考えである。

おわりに

脳血管攣縮に主役を演じている原因物質を生化学的分析を通じて分離し、雑種成犬の脳底動脈螺旋状標本を用いた *in vitro* の実験で確かに血管収縮を起す事が出来た。また *in vivo* の実験においてもその物質は長期にわたる血管攣縮を惹起し得た。また治療に関しても実験を行な

いすでに臨床例をも経験した。

1. early spasm は血清中に含まれる serotonin または serotonin 類似物質であり、これによる血管攣縮は抗 serotonin 剤で完全に抑制される。
2. late spasm は赤血球の溶血により遊離された oxyhemoglobin またはそれによく似た生化学的特性を有する polypeptide により発生する。
3. late spasm の治療には haptoglobin の局所投与がかなり有効であると思われる。

文 献

- 1) Allcock, J. M., and Drake, G. G.: Ruptured intracranial aneurysms, the role of arterial spasm. *J. Neurosurg.* 22: 21-29, 1965
- 2) Allcock, J. M.: Arterial spasm in subarachnoid hemorrhage, a clinical and experimental study. *Acta. Radiol. Diag.* 5: 73-83, 1966
- 3) Allen, G. S., Henderson, L. M., Chou, S. N. and French, L. A.: Cerebral vasospasm. part 1; *in vitro* contractile activity of vasoactive agents on canine basilar and middle cerebral arteries. part 2: *in vitro* contractile activity of serotonin in human serum and CSF on the canine basilar artery, and its blockage by methysergide and phenoxybenzamine. *J. Neurosurg.* 40: 433-450, 1974
- 4) Barrows, L. J., Hunter, F. L. and Banker, B. Q.: The nature and clinical significance of pigments in the cerebrospinal fluid. *Brain* 78: 59-80, 1955
- 5) Bohr, D. F., Goulet, P. L. and Taquini, Jr., A. C.: Direct tension recording from smooth muscle of resistance vessels from various organs. *Angiology* 12: 478-485, 1961
- 6) Bohr, D. F., and Johanssen, B.: Contraction of vascular smooth muscle in response to plasma, comparison with response to known vasoactive agents. *Circul. Res.* 19: 593-601, 1966
- 7) Brawley, B. W., Strandness, Jr., D. E. and Kelly, W. A.: The biphasic response of cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurgery.* 28: 1-8, 1968
- 8) Crompton, M. R.: Hypothalamic lesions following the rupture of cerebral berry aneurysms. *Brain* 86: 301-314, 1963
- 9) Crompton, M. R.: The pathogenesis of cerebral infarction following rupture of cerebral berry aneurysms. *Brain* 87: 491-510, 1964
- 10) Davis, B. J.: Disc electrophoresis-2, method and application to human serum proteins. *Ann. N.Y. Acad. Sciences* 121: 404-427, 1964
- 11) Echlin, F. A.: Spasm of basilar and vertebral

- arteries caused by experimental subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* 23: 1-11, 1965
- 12) Echlin, F. A.: Current concepts in the etiology and treatment of vasospasm. *Clin. Neurosurg.* 15: 133-160, Baltimore: Williams and Wilkins Co., 1968
- 13) Echlin, F. A.: Experimental vasospasm, acute and chronic, due to blood in the subarachnoid space. *J. Neurosurg.* 35: 646-656, 1971
- 14) Fein, J. M.: Sequential changes of vascular ultra structure in experimental cerebral vasospasm. Myonecrosis of subarachnoid arteries. *J. Neurosurg.* 41: 49-58, 1974
- 15) Ferris, E. J., Athanasoulis, C. A., Shapiro, J. H. and Duffield, R.: Pharmacological aspects of intracerebral spasm secondary to cerebral hemorrhage, experimental observations. *Radiol.* 95: 561-566, 1970
- 16) Flamm, E. S. Yasargil, M. G. and Ransohoff, J. II: Alteration of experimental cerebral vasospasm by adrenergic blockade. *J. Neurosurg.* 37: 294-301, 1972
- 17) Flodin, P. and Killander, J.: Fractionation of human serum proteins by gel filtration. *Biochim. Biophys. Acta.* 63: 403-410, 1963
- 18) Gianotta, S. L., Kindt, G. W., and Haar, F. L.: Topical lidocaine in treatment cerebral vasospasm. *Surgical Neurol.* 4: 13-16, 1975
- 19) Gordon, S. and Bearn, A. G.: Hemoglobin binding capacity of isolated haptoglobin polypeptide chains. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 121: 846-850, 1966
- 20) Gurdjian, E. S., and Thomas, L. H.: Cerebral vasospasm. *Surg. Gyn. Obs.* 129: 931-948, 1969
- 21) Hamaguchi, H.: Purification of haptoglobins and the hemoglobin-haptoglobin complexes. *Amer. J. Hum. Genet.* 21: 440-456, 1969
- 22) Hiraoka, M., Yamagishi, S. and Sano, T.: Role of calcium ions in the contraction of vascular smooth muscle. *Amer. J. Physiol.* 214: 1084-1089, 1968
- 23) Iwabuchi, T. and Suzuki, J.: Cervical sympathectomy for the cerebral angiospasm, clinical study. 5th Conf. on Specific topics in Neurosurgery, Vasospasm, 199-210, 1972
- 24) Jaenicke, R. and Pavlicek, Z.: On the nature of the hemoglobin-haptoglobin interaction. *Z. Naturforsch.* 25b: 1272-1277, 1970
- 25) Kapp, J., Mahaley, Jr., M. S. and Odum, G. L.: Cerebral arterial spasm. part I: Evaluation of experimental variables affecting the diameter of the exposed basilar artery. part 2: Experimental evaluation of mechanical and humoral factors in pathogenesis. part 3: Partial purification and characterization of a spasmogenic substance in feline platelets. *J. Neurosurg.* 29: 331-356, 1968
- 26) Kealinge, W. R.: Electrical and mechanical responses of vascular smooth muscle to vasodilator agents and vasoactive polypeptides. *Circul. Res.* 18: 641-649, 1966
- 27) Landau, B. and Ransohoff, J.: Prolonged cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 18: 1056-1065, 1968
- 28) Lende, R. A.: Local spasm in cerebral arteries. *J. Neurosurg.* 17: 90-103, 1960
- 29) Miller, C. A., Yashion, D., Lock, G. and Hunt, W. E.: Autonomous activity in the human basilar artery, relationship to cerebral spasm. *Neurol. (Minncap.)* 21: 1249-1254, 1971
- 30) Nelson, E. and Rennels, M.: Innervation of intracranial arteries. *Brain* 93: 475-490, 1970
- 31) Nielsen, K. C. and Owman, C.: Contractile response and amine receptor mechanisms in isolated middle cerebral artery of the cat. *Brain Res.* 27: 33-42, 1971
- 32) Ohota, T. and Baldwin, M.: Experimental mechanical arterial stimulation at the circle of Willis. *J. Neurosurg.* 28: 405-408, 1968
- 33) Ornstein, L.: Disc electrophoresis-1, background and theory. *Ann. N.Y. Acad. Sciences*, 121: 321-349, 1964
- 34) Osaka, K.: Experimental studies on cerebrovascular spasm in cats. *Arch. Jap. Chir.* 38: 349-371, 1969
- 35) Pelofsky, S., Jacobson, E. D. and Fisher, R. G.: Effects of prostaglandins E_1 on experimental cerebral vasospasm. *J. Neurosurg.* 36: 634-639, 1972
- 36) Pennink, M., White, R. P., Crockarell, J. R. and Robertson, J. T.: Role of prostaglandin $F_2\alpha$ in the genesis of experimental vasospasm. angiographic study in dog. *J. Neurosurg.* 37: 398-406, 1972
- 37) Peterson, E. W., Scarle, R., Handy, F. F. and Leblanc, R.: The reversal of experimental vasospasm by dibutyl-3', 5'-adenosine monophosphate. *J. Neurosurg.* 39: 730-734, 1973
- 38) Pool, J. L., Jacobson, S. and Fletcher, T. A.: Cerebral vasospasm, clinical and experimental evidence. *J.A.M.A.* 167: 1599-1601, 1958
- 39) Simeone, F. A., Ryan, K. G. and Cotter, J. R.: Prolonged experimental cerebral vasospasm. *J. Neurosurg.* 29: 357-366, 1968
- 40) Simeone, F. A. and Vinall, P.: Mechanism of contractile response of cerebral artery to externally applied fresh blood. *J. Neurosurg.* 43: 37-47, 1975
- 41) Speden, R. N.: The effect of initial strip length on the noradrenalin induced isometric

- contraction of arterial strips. *J. Physiol.* 154: 15-25, 1960
- 42) Strong, C. G. and Bohr, D. F.: Effects of prostaglandins E_1 , E_2 , A_1 , and $F_1\alpha$ on isolated vascular smooth muscle. *Amer. J. Physiol.* 213: 725-733, 1967
 - 43) Wilkins, R. H., Wilkins, G. K., Gunnells, J. C. and Odom, G. L.: Experimental studies of intracranial arterial spasm using aortic strip assays. *J. Neurosurg.* 27: 490-500, 1967
 - 44) Wilkins, R. H., Alexander, J. A. and Odom, G. L.: Intracranial arterial spasm, a clinical analysis. *J. Neurosurg.* 29: 121-134, 1968
 - 45) Wilkins, R. H. and Levitt, P.: Intracranial arterial spasm in the dog, a chronic experimental model. *J. Neurosurg.* 33: 260-269, 1970
 - 46) Wilkins, R. H. and Levitt, P.: Potassium and pathogenesis of cerebral arterial spasm in dog and man. *J. Neurosurg.* 35: 45-50, 1971
 - 47) Wilson, J. L. and Feiled, J. R.: The production of intracranial vascular spasm by hypothalamic extract. *J. Neurosurg.* 40: 473-479, 1974
 - 48) Yamamoto, R. L., Feindel, W., Wolfe, L. S., Kato, H. and Hodge, C.: Experimental vasoconstriction of cerebral arteries by prostaglandins. *J. Neurosurg.* 37: 385-397, 1972
 - 49) Yamaoka, K., Yamaguchi, M. and Naito, S.: Haptoglobin. *Int. Med.* 15: 1105-1114, 1965
 - 50) Yashion, D., Dunker, Jr. R. O., Locke, J. E. and Hunt, W. E.: *In vitro* basilar and common carotid artery reactivity to alpha and beta stimulation. *Neurology* 21: 1085-1087, 1971