クモ膜下出血患者の髄液および血清中 TxB_2 , 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ の経時的測定

篠永 正道・藤井 聡・所 和彦・猪森 茂雄・藤津 和彦・桑原 武夫
坪根 亨治*

Sequential Measurements of TxB_2 and 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ in Cerebrospinal Fluid and Serum in Patients with Subarachnoid Hemorrhage

Masamichi SHINONAGA, Satoshi FUJII, Kazuhiko TOKORO, Shigeo INOMORI,
Kazuhiko FUJITSU, Takeo KUWABARA and Kyoji TSUBONE*

Department of Neurosurgery, Yokohama City University, Yokohama; *Cerebrovascular Center, Ushioda Hospital, Yokohama

Abstract

Vasospasm following subarachnoid hemorrhage is a serious problem. In spite of extensive clinical and experimental research, the pathogenesis of cerebral vasospasm is still obscure. Recent advances in prostaglandin (PG) research has contributed to the study of stroke and cerebral vasospasm. It is indicated that PG is concerned in the pathogenesis of cerebral vasospasm. Thromboxane B_2 (TxB_2) and 6-keto prostaglandin $\text{F}_{1\alpha}$ (6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$) in cerebrospinal fluid (CSF) and serum in patients suffering from subarachnoid hemorrhage with or without subsequent cerebral vasospasm were measured by radioimmunoassay. The mean value of CSF TxB_2 in cases with vasospasm was 610 pg/ml, and in cases without vasospasm was 78 pg/ml. The mean value of CSF 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ in cases with vasospasm was 1,152 pg/ml, and in cases without vasospasm was 65 pg/ml. As for serum, the mean value of TxB_2 in cases with vasospasm was 1,672 pg/ml, and in cases without vasospasm was 346 pg/ml. The mean value of 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ in cases with vasospasm was 312 pg/ml, and in cases without vasospasm was 117 pg/ml. Sequential measurements were performed in 5 cases with vasospasm and 5 cases without vasospasm. Values of TxB_2 and 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ in the CSF were elevated at the early stage of subarachnoid hemorrhage in cases with subsequent vasospasm, and the levels of TxB_2 and 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ in the CSF decreased gradually. The value of TxB_2 in serum was elevated for 5 or 6 days after subarachnoid hemorrhage. In cases without vasospasm, TxB_2 and 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ in the CSF were constantly at low levels. In one case with vasospasm, TxB_2 and 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ levels in cisternal and ventricular CSF were compared. Cisternal CSF had higher TxB_2 and 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ values than ventricular CSF. Comparison of TxB_2 /6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ ratio in cases with or without vasospasm revealed no definite tendency. This study indicates that PG is closely related to cerebral vasospasm. Measurement of TxB_2 and 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ in CSF at the early stages of subarachnoid hemorrhage might be useful for the anticipation of vasospasm.

Key words: subarachnoid hemorrhage, cerebral vasospasm, prostaglandins, thromboxane B_2

横浜市立大学脳神経外科 *汐田病院脳血管センター

Address reprint requests to: M. Shinonaga, M.D., Department of Neurosurgery, Yokohama City University, 3-46 Urafune-cho, Minami-ku, Yokohama 232.

受稿 1985年2月14日 受理 1985年11月7日

I はじめに

クモ膜下出血に続発して生じる脳血管攣縮に関しては、これまで数多くの研究がなされ、その成因についてもさまざまな説が論じられているが、依然として未解決である。近年、prostaglandin (以下 PG) がクモ膜下出血後の脳血管攣縮になんらかの関与をしていることが推定され注目されているが、報告は限られているようである。我々は、クモ膜下出血患者の髄液および末梢静脈血を経時的に採取し、その中に含まれる強力な血管収縮作用を有する thromboxane A_2 (以下 TxA_2) の安定代謝産物である thromboxane B_2 (以下 TxB_2) と、 TxA_2 に拮抗し、血管拡張作用を有する prostacyclin (以下 PGI_2) の安定代謝産物である 6-keto $PGF_{1\alpha}$ を測定し、これらが脳血管攣縮に深く関わっていることを示唆する興味ある所見を得たので報告する。

II 対象および方法

対象は、38才から73才までの20例の急性期クモ膜下出血患者である (Table 1)。女性13例、男性7例で、クモ膜下

Table 1 Cases of subarachnoid hemorrhage

Case No.	Age	Sex	Aneurysm	Spasm*
1	65	F	IC-PC	—
2	45	F	Acom	—
3	59	F	basilar	—
4	57	M	Acom	—
5	52	F	MC	+
6	59	M	MC	+
7	48	F	MC	—
8	57	M	IC-PC	—
9	39	M	Acom	+
10	73	M	IC-PC	+
11	55	F	IC-PC	+
12	50	F	basilar	—
13	44	F	moyamoya	—
14	58	F	Acom	—
15	38	F	Acom	—
16	64	F	PIC	—
17	46	M	Acom	—
18	60	M	IC-PC	+
19	51	F	Acom	+
20	55	F	IC-PC	+

*Occurrence of cerebral vasospasm was judged by the clinical signs of cerebral ischemia. IC-PC indicates internal carotid-posterior communicating; Acom, anterior communicating; MC, middle cerebral; moyamoya, moyamoya disease; PIC, posterior inferior cerebellar.

出血の原因疾患の内訳は前交通動脈瘤7例、内頸動脈一後交通動脈瘤6例、中大脳動脈瘤3例、脳底動脈瘤2例、後下小脳動脈瘤1例、モヤモヤ病1例である。このうち血管攣縮陽性例は8例、血管攣縮陰性例は12例である。なお、

Table 2 Values of TxB_2 and 6-keto $PGF_{1\alpha}$ in CSF and serum

Case No.	Spasm	Day*	CSF		Serum	
			TxB_2 (pg/ml)	6-keto $PGF_{1\alpha}$ (pg/ml)	TxB_2 (pg/ml)	6-keto $PGF_{1\alpha}$ (pg/ml)
1	—	1 L	32	72	172	152
		3 L	<10	120	108	110
		7 L	<10	84	80	136
2	—	3 L	274	174		
		11 L	17	96	139	117
3	—	8 L	15	31	98	111
4	—	1 L	24	43		
		13 L	25	89	211	186
5	+	9 L	34	40	569	154
6	+	4 L	273	1,530	96	49
		6 L	132	170	1,070	1,120
		9 L	34	29	247	118
7	—	3 L	68	89	139	90
		7 L	13	80	790	275
		10 L	<10	75	80	119
8	—	9 L	<10	106	77	144
9	+	1 V	18	58	286	162
		C	321	494		
		2 V	34	68	401	184
		C	312	2,640		
		5 V	49	138	1,010	194
		C	611	708		
10	+	1 V	570	1,670	164	306
		5 V	240	1,240	465	155
11	+	2 V	1,940	1,700	960	196
		5 V	214	740	1,180	108
12	—	1 L	111	30	172	50
		16 L	30	10		
13	—	2 L	54	88	230	52
14	—	1 L	92	36	176	66
		4 L	58	26		
15	—	1 L	69	10	398	50
16	—	5 L	88	30	1,000	152
17	—	4 L	98	18		
18	+	0 L	282	192		
19	+	3 L	497	568		
		5 L	375	486	967	76
		6 L	401	806		
20	+	7 L	674	642	6,440	140

*Day 1 designates the next day after the subarachnoid hemorrhage. TxB_2 indicates thromboxane B_2 ; 6-keto $PGF_{1\alpha}$, 6-keto prostaglandin $F_{1\alpha}$; CSF, cerebrospinal fluid; L, lumbar; V, ventricular; C, cisternal.

血管攣縮の有無の判定については、臨床的に脳血管攣縮によると考えられる意識障害ないし運動麻痺などの脳虚血症状を呈したか、または脳血管撮影で明らかな血管攣縮像を認め、かつ脳虚血症状を呈したものを血管攣縮陽性とした。

クモ膜下出血後、経時的に肘静脈より末梢静脈血を採取し、ただちにアスピリンまたはインドメタシン入り試験管に移し、冷却遠沈後、血清を -80°C にて凍結保存した。髄液は腰椎穿刺にて、また手術後の患者については脳槽および脳室ドレナージにて採取し、ただちにアスピリンまたはインドメタシン入り試験管に移し、冷却遠沈後、上清を -80°C にて凍結保存した。Tx B_2 、6-keto PGF $_{1\alpha}$ の測定はSpecial Reference Laboratoryに依頼し、NEN社RIAキットを用いて radioimmunoassay にて行った⁸⁾。

III 結 果

1. 髄液および血清中の Tx B_2 、6-keto PGF $_{1\alpha}$ (Table 2, Fig. 1)

髄液中の Tx B_2 値は $<10\sim 1,940\text{ pg/ml}$ 、6-keto PGF $_{1\alpha}$ 値は $10\sim 2,640\text{ pg/ml}$ であった。一方、血清中の Tx B_2 値は

Fig. 1 Cerebrospinal fluid (CSF) and serum levels of thromboxane B_2 (Tx B_2) and 6-keto prostaglandin $\text{F}_{1\alpha}$ (6-keto PGF $_{1\alpha}$). Numbers in this and following figures the actual values.

$77\sim 6,440\text{ pg/ml}$ であり、この最高値は高度の脳血管攣縮の結果、脳死状態に陥った患者のものであった。また、血清中の 6-keto PGF $_{1\alpha}$ 値は $49\sim 1,120\text{ pg/ml}$ であった。

2. 血管攣縮陽性例と陰性例の比較 (Fig. 2)

血管攣縮陽性例と陰性例に分けて髄液および血清中の Tx B_2 、6-keto PGF $_{1\alpha}$ の値を検討した。血管攣縮陽性例ではクモ膜下出血当日から9日目までの髄液および血清を検討に用い、8例中6例は4日以内のものであり、また血管攣縮陰性例では出血後1日から9日目までの髄液および血清を用い、12例中9例は4日以内のものであった。概ね同時期に採取した検体を用いて検討しており、血管攣縮陽性例、陰性例の検討は意味あるものと思われる。なお、経時的に髄液および末梢静脈血を採取した例では、それぞれ

Fig. 2 Comparison of CSF and serum levels of Tx B_2 and 6-keto PGF $_{1\alpha}$ in cases with (A) and without (B) cerebral vasospasm. Elevated Tx B_2 and 6-keto PGF $_{1\alpha}$ values are shown in CSF and serum of cases with cerebral vasospasm. Maximum values are plotted in cases with multiple sampling of CSF and serum.

TxB₂, 6-keto PGF_{1α} の最高値のみを選び、検討に用いた。

髄液に関しては、TxB₂ 値は血管攣縮陽性例で平均 610 pg/ml, 陰性例で平均 78 pg/ml であり、明らかに血管攣縮陽性例が高値を示した。また、6-keto PGF_{1α} についても、血管攣縮陽性例で平均 1,152 pg/ml, 陰性例で平均 65 pg/ml と血管攣縮陽性例のほうが高値を示した。一方、血清に関しては、TxB₂ 値は血管攣縮陽性例で平均 1,672 pg/ml, 陰性例で平均 346 pg/ml で、やはり血管攣縮陽性例で高値の傾向がみられたが、6-keto PGF_{1α} については血管攣縮陽性例で平均 312 pg/ml, 陰性例で平均 117 pg/ml で、髄液においてみられるほどの差は認められなかった。

3. 経時的測定の結果 (Fig. 3)

経時的に測定しえたのは血管攣縮陽性例 5 例, 陰性例 5 例 (症例 12) を除く) で、これらの例について髄液および血清中の TxB₂, 6-keto PGF_{1α} の変動を検討した。血管攣縮陽性例をみると、髄液中の TxB₂, 6-keto PGF_{1α} ともに高値を示し、しかもクモ膜下出血早期により高い値を示す傾向があり、以後経時的に減少する傾向が窺えた。一方、血清中の TxB₂ 値は 4 例でクモ膜下出血後 5~6 日目により

高い値を示し、その経時的変動は髄液中の TxB₂ 値とは相反する関係にあった。また、血管攣縮陽性例の血清中 6-keto PGF_{1α} 値は 4 例中 2 例で経時的減少を示した。血管攣縮陰性例については、髄液中の TxB₂, 6-keto PGF_{1α} ともに低値を示した。また、血清中では 2 例中 1 例で TxB₂ 値がクモ膜下出血後 7 日目でやや高値を示し、6-keto PGF_{1α} は 2 例とも低値であった。

4. TxB₂/6-keto PGF_{1α} 比に関して (Fig. 4)

血管攣縮陽性例と陰性例に分けて髄液、血清中の TxB₂/6-keto PGF_{1α} 比を比べてみたが、値にばらつきが多く、一定の傾向は見い出せなかった。

5. 脳室、脳槽髄液の比較 (Fig. 5)

血管攣縮陽性の 1 例 (症例 9) において脳室および脳槽髄液を同時に経時的に採取し、TxB₂, 6-keto PGF_{1α} の値を比較したところ、ともに脳槽髄液での値が脳室髄液での値を上回った。

IV 考 察

クモ膜下出血に続発して生じる脳血管攣縮はきわめて重

Fig. 3 Chronological changes of CSF and serum levels of TxB₂ and 6-keto PGF_{1α} in cases with (A) and without (B) subsequent cerebral vasospasm. TxB₂ and 6-keto PGF_{1α} in CSF are elevated at an early stage of subarachnoid hemorrhage with cerebral vasospasm. TxB₂ and 6-keto PGF_{1α} in CSF in cases without cerebral vasospasm remain at a low level. —: TxB₂, ----: 6-keto PGF_{1α}.

Fig. 4 Comparison of $\text{TxB}_2/6\text{-keto PGF}_{1\alpha}$ ratio in cases with (A) and without (B) cerebral vasospasm. No definite tendencies are obtained from the $\text{TxB}_2/6\text{-keto PGF}_{1\alpha}$ ratio.

要な問題であり、これまで数多くの研究がなされてきたが、その成因に関してはまだ多くの未解決の問題が残されており、十分に効果的な治療法も確立されていない。一方、近年におけるPGに関する目覚ましい研究成果は脳血管障害の研究にも大きな進歩をもたらしており^{3,4,11)}、PGが脳血管攣縮の成因に関与していることも報告されている^{3,15)}。すなわち、Sasakiら¹⁸⁾は TxA_2 が血管攣縮の発生に重要な役割を果たしていると述べ、また彼ら¹⁷⁾およびBoullinら⁵⁾は血管壁の PGI_2 の減少が血管攣縮に関与して

Fig. 5 Comparison of ventricular CSF, cisternal CSF, and serum levels of TxB_2 and $6\text{-keto PGF}_{1\alpha}$ in a 39-year-old male with a ruptured anterior communicating aneurysm. Levels of TxB_2 and $6\text{-keto PGF}_{1\alpha}$ in cisternal CSF are higher than those of ventricular CSF. ●—●: ventricular CSF, ●---●: cisternal CSF, ○---○: serum.

いと述べている。特にBoullinら⁵⁾はこの PGI_2 の低下が血管攣縮の発現ないし持続に重要な作用を及ぼしているとの仮説を提唱した。また、Pickardら¹⁶⁾、Hagenら¹⁰⁾は血管壁のPGのほうが髄液中のPGより血管攣縮の成因に深く関与していると述べているが、これを示唆するデータは示していない。さらに、Maedaら¹³⁾は晩期血管攣縮で血管壁の PGI_2 産生が減少すると述べている。

ところが、クモ膜下出血患者の髄液中のPG値に関する報告は、これまで非常に限られている。La Torreら¹²⁾はクモ膜下出血後の髄液中の PGF_2 を測定し、 PGF_2 値の上昇はみられたが血管攣縮との相関はなく、この PGF_2 値の上昇は細胞障害による2次的なものかもしれないと述べている。同様にHagenら⁹⁾も、クモ膜下出血患者の髄液中の $\text{PGF}_{2\alpha}$ 値は上昇していたが血管攣縮との関連は明らかにできなかったと述べている。また、クモ膜下出血例ではないが、strokeで重症例のほうが髄液中の PGE_2 値が高値を示したことをCarossoら⁹⁾が報告している。しかしながら、強力な血管収縮および拡張作用を有し、classical PGよりも脳血管障害により深く関わっているとされる TxA_2 、 PGI_2 について、クモ膜下出血患者の髄液中での変化を論じた報告は我々が調べたかぎりではないようである。実際には TxA_2 も PGI_2 も非常に不安定な物質であり、その代謝産物である TxB_2 、 $6\text{-keto PGF}_{1\alpha}$ を測定して TxA_2 、 PGI_2 の値および作用を類推している。最近、大本¹⁴⁾はク

モ膜下出血患者の血清中の TxB_2 , 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ の経時的変動について報告しており、それらの濃度と血管攣縮との間には明確な関連はなかったと述べている。

今回の我々の研究結果をみると、クモ膜下出血患者で血管攣縮をきたした例では出血早期に髄液中の TxB_2 , 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ がともに高値を示し、血管攣縮をきたさなかった例ではすべて低値を示した。この結果から PG, とりわけ TxA_2 , PGI_2 が血管攣縮の経過に深く関わっていることが想定され、少なくとも出血早期に髄液中の TxB_2 , 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ が高値を示すものでは血管攣縮を高率に生じることを予知できると思われる。また、髄液中の TxB_2 , 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ は以後いずれも経時的に減少しており、血管攣縮の極期にはむしろ低値を示した。一方、血清中の TxB_2 は血管攣縮の進行につれて増加する傾向がみられ、これは虚血による2次的変化であるのか、または血清中の TxA_2 が虚血をきたしているのか、いずれにせよ、血清中の thromboxane は脳血管の虚血に深く関わっているようである。

クモ膜下出血早期に髄液中の 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ が高値を示すことについては、どう説明したらよいのであろうか。 TxA_2 は主として血小板より産生され、 PGI_2 は主として血管内皮で産生されると言われているが、血清中の 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ は低値であるにもかかわらず髄液中の 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ が高値を示す症例が多くみられ、血管からクモ膜下腔に PGI_2 ないし 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ が移行したとは考えにくい。 Abdel-Halim ら^{1,2)} は虚血性疾患で腰椎髄液中の 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ が高値を示すことを報告し、これは choroid plexus で 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ が産生されているからかもしれないと述べているが、重症クモ膜下出血で choroid plexus での 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ の産生が亢進していると考えるのは、脳槽髄液のほうが脳室髄液より 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ 高値を示した我々の結果をみても妥当ではないと思われる。測定に用いた抗体の特異性にも問題は残されているが、クモ膜下出血早期に凝血を含んだクモ膜下腔で活発な PG 代謝が行われ、ここで 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ が産生されたと考えたほうがよいと思われる。なお、 TxB_2 , 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ は NEN 社の RIA キットを用いて測定したが、測定手技が煩雑で精度にも問題があり、改善すべき余地が残されている。現在我々が作製を試みているモノクローナル抗 PG 抗体の使用により、さらに精度の高い、簡便な方法が開発される可能性がある。

PG は脳血管攣縮の治療への応用も試みられており、とりわけ TxA_2 の合成抑制剤が注目されているようである。 TxA_2 合成抑制剤については、形態的に血管攣縮の改善が得られたとの報告¹⁸⁾や、血管攣縮の改善には無効であった

が血流量の増加が得られたという報告⁷⁾がみられ、大本¹⁴⁾は脳主幹動脈における攣縮寛解作用は認められなくても局所脳血流の増加をもたらさうるので、OKY-1581の予防的投与は微小循環障害の進行を抑えることにより脳虚血を予防しうのではないかと論じている。

以上、PG はクモ膜下出血に続発して生じる脳血管攣縮に深く関わっており、その治療にも有用であると考えられ、今後の詳細な検討が待たれる。

V 結 語

1. クモ膜下出血患者の髄液および血清中の PG 代謝産物 TxB_2 , 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ の経時的測定を行った。
2. 血管攣縮陽性例では髄液中 TxB_2 , 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ ともに高値を示すものが多く、血管攣縮陰性例ではすべて低値を示した。
3. 血管攣縮陽性例では、血清中 TxB_2 がクモ膜下出血後5~6日目に高値を示す傾向がみられた。
4. 髄液中の TxB_2 /6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ 比については、血管攣縮陽性例、陰性例の間に一定の傾向はみられなかった。
5. クモ膜下出血早期に血管攣縮陽性例で髄液中の PG 代謝産物が高値を示すことから、クモ膜下腔で活発な PG 代謝が行われ、脳血管攣縮の過程に深く関与していることが推察された。

本論文の要旨は、第43回日本脳神経外科学会総会(1984年10月、千葉)において発表した。

文 献

- 1) Abdel-Halim MS, Ekstedt J, Änggård E: Detection of prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$, E_2 , D and 6keto $\text{F}_{1\alpha}$ in human cerebrospinal fluid. *Prostaglandins* 17: 405-409, 1979
- 2) Abdel-Halim MS, von Holst H, Meyerson B, Sachs C, Änggård E: Prostaglandin profiles in tissue and blood vessels from human brain. *J Neurochem* 34: 1331-1333, 1980
- 3) Asano T, Sasaki T, Ochiai C, Takakura K: In vitro evaluation of the inhibitory action of PGI_2 to vasoconstrictions induced by various prostaglandins, serotonin and hemoglobin using the canine basilar artery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 22: 507-512, 1982
- 4) Awad I, Little JR, Lucas F, Skriniska V, Slugg R, Lesser R: Modification of focal cerebral ischemia by prostacyclin and indomethacin. *J Neurosurg* 58: 714-719, 1983
- 5) Boullin DJ, Bunting S, Blaso WP, Hunt TM, Moncada S: Responses of human and baboon arteries to prostaglandin endoperoxides and biologically generated and synthetic prostacyclin. Their relevance to cerebral arterial spasm in man. *Br J Clin Pharmacol* 7: 139-149, 1979
- 6) Carasso RL, Vardi J, Rabay JM, Zor U, Streiffer M: Measure-

- ment of prostaglandin E_2 in cerebrospinal fluid in patients suffering from stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 40: 967-969, 1977
- 7) Fukumori T, Tani E, Maeda Y, Sukenaga A: Effect of selective inhibitor of thromboxane A_2 synthetase on experimental cerebral vasospasm. *Stroke* 15: 306-311, 1984
 - 8) Granstrom E, Kindahl H: Radioimmunoassay of prostaglandins and thromboxanes, in Frolich JC (ed): *Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research*, vol 5. New York, Raven, 1978, pp 119-210
 - 9) Hagen AA, Gerber JN, Sweeley CC, White RP, Robertson JT: Levels and disappearance of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in cerebrospinal fluid. A clinical and experimental study. *Stroke* 8: 672-675, 1977
 - 10) Hagen AA, White RP, Robertson JT: Synthesis of prostaglandin and thromboxane B_2 by cerebral arteries. *Stroke* 10: 306-309, 1979
 - 11) Jerman DA, DuBiulay GH, Kendall B, Boullin DJ: Responses of baboon cerebral and extracerebral arteries to prostacyclin and prostaglandin endoperoxide in vitro and in vivo. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 42: 677-686, 1979
 - 12) La Torre E, Patrono C, Fortuna A, Grossi-Belloni D: Role of prostaglandin F_2 in human cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 41: 293-299, 1974
 - 13) Maeda Y, Tani E, Miyamoto T: Prostaglandin metabolism in experimental cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 55: 779-785, 1981
 - 14) 大本堯史: 脳血管攣縮とプロスタグランディン. 脳神経外科 12: 1453-1464, 1984
 - 15) Pennick M, White RP, Crockarek JR, Robertson T: Role of prostaglandin F_2 in the genesis of experimental cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 37: 398-406, 1972
 - 16) Pickard JD, Vinall PE, Simone FA: Prostaglandin and cerebral vasospasm. A problem of interpretation. *Surg Forum* 26: 496-498, 1975
 - 17) Sasaki T, Murota S, Wakai S, Asano T, Sano K: Evaluation of prostaglandin biosynthetic activity in canine basilar artery following subarachnoid injection of blood. *J Neurosurg* 55: 771-778, 1981
 - 18) Sasaki T, Wakai S, Asano T, Takakura K, Sano K: Prevention of cerebral vasospasm after SAH with a thromboxane synthetase inhibitor OKY-1581. *J Neurosurg* 57: 74-82, 1982

〔別刷請求先: 〒232 横浜市南区浦舟町3-46, 横浜市立大学脳神経外科, 篠永正道〕