クモ膜下出血における Trabecula の意義

髄液中 Bradykinin・Fibrinopeptide A・Thromboxane B₂ の測定によって

糟谷 英俊・清水 隆・岡田 隆晴・高橋 研二・サマービル妙子・喜多村孝一

Significance of Trabeculae in Subarachnoid Hemorrhage

Measurement of Bradykinin, Fibrinopeptide A, and Thromboxane B₂ in Cerebrospinal Fluid

Hidetoshi KASUYA, Takashi SHIMIZU, Takaharu OKADA, Kenji TAKAHASHI,
Taeko SUMMERVILLE and Koichi KITAMURA

Department of Neurosurgery, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical College, Tokyo

Abstract

Cerebrospinal fluid (CSF) fibrinopeptide A (FPA) levels were measured serially by radioimmunoassay (RIA) in 25 patients with subarachnoid hemorrhage (SAH). The FPA levels, which reflect the amount of thrombin, were extremely high on days 0 to 1 ($1,012 \pm 334$ ng/ml, mean $\pm$ SE) and decreased rapidly. Bradykinin (BK) levels in the CSF of 27 patients with SAH, which were also measured serially by RIA, were 122.7 ± 22.7 pg/ml on day 0, 38.6 ± 6.9 pg/ml on day 1, and 22.7 ± 6.3 pg/ml on day 2, and decreased slowly. Thromboxane B₂ (TXB₂), which is produced by the activation of platelets, was measured by RIA in the CSF of 25 patients with SAH. TXB₂ levels were 771 ± 280 pg/ml on days 0 to 1, 169 ± 30.9 pg/ml on days 2 through 4, 259 ± 45.2 pg/ml on days 5 through 7, and 167 ± 12.9 pg/ml on days 8 through 14. The control values of FPA, BK, and TXB₂ were 1.2 ± 0.9 ng/ml, 8.0 ± 3.3 pg/ml, and 93.0 ± 14.6 pg/ml (mean $\pm$ SD), respectively. BK is produced through the activation of Hageman factor, which is believed to be activated by trabeculae arranged in collagen bundles in the subarachnoid space. In the case of SAH, the coagulation process might be initiated by Hageman factor (intrinsic system). Platelets are also thought to be activated by trabeculae, as well as by thrombin. Trabeculae can thus be assumed to play a major role in the initiation of coagulation in SAH.

Key words: subarachnoid hemorrhage, trabeculae, bradykinin, fibrinopeptide A, thromboxane B₂

I はじめに

脳動脈瘤の破裂によるクモ膜下出血は、髄液の満たされたクモ膜下腔に出血することによって発症する。引き続き、クモ膜下腔に露出した脳血管に高頻度に脳血管攣縮を起こさせる。このいわゆる遅発性脳血管攣縮の病態はいまだ解明されておらず、有効な治療法も見出されてはいない。

い。著者らはかねてより、脳血管攣縮を生体の過剰な生理反応として捉え、凝固線溶キニン補体系よりこの病態を論じてきた^{6,23)}。一方、最近の eicosanoids に関する研究のめざましい進展¹⁵⁾により、凝固線溶キニン系と eicosanoids の深い結び付きが明らかとなり、血小板および血小板放出物質との関係も重視されてきている。凝固線溶キニン系のほかにも renin-angiotensin, catecholamine, 補体と相互に

東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科

Address reprint requests to: H. Kasuya, M.D., Department of Neurosurgery, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical College, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162.

受稿 1986年6月20日 受理 1987年12月7日

作用し合う。凝固線溶系は多くの chemical mediator の dynamic な相互反応系によって成り立っており、広い意味では炎症と捉えることができる¹⁾。

現在のところ、脳血管攣縮の原因を単一の物質に求めることは不可能であり、脳血管攣縮は多数の収縮物質の相互反応と考えられている^{28,29)}。これらは oxyhemoglobin などの赤血球に由来するもの、凝固線溶に関する物質³⁰⁾、血小板放出物質、補体²³⁾、eicosanoids など多岐にわたるが、これらの物質はまた炎症における chemical mediator でもある。

以上より、クモ膜下出血の発端からクモ膜下腔における凝固止血に至る機序を十分に把握することが脳血管攣縮の解明には必要であると思われる。このため、動脈瘤破裂によるクモ膜下出血患者の髄腔内凝固線溶動態を髄液中 fibrinopeptide A (FPA) を測定することにより検討した^{13,17,20)}。また、bradykinin (BK) はクモ膜下出血時の頭痛、項部硬直と深く関係すると言われているが、この BK の産生機序は凝固第 XII 因子の活性化によるため、BK は内因系活性化の指標として捉えることができる。そこで、髄液中 BK を経時的に測定した^{5,8,9,14)}。さらに、thromboxane B₂ (TXB₂) は血小板凝集を間接的に示すため、髄液中 TXB₂ を経時的に測定した^{7,12,24)}。これらの結果と脳室穿破を伴う脳出血患者の髄液中のそれぞれの測定値との比較から、collagen bundles としての trabecula がクモ膜下腔における凝固機序に重要な役割を果たすことが示唆されたので、これに関して報告する。

II 症例および方法

1. BK

脳動脈瘤破裂によると考えられるクモ膜下出血患者27例を対象とした。年齢は30才から85才、平均60.3才であり、男性13例、女性14例であった。Hunt & Kosnik による入院時の grade は、grade 1 3例、grade 2 8例、grade 3 8例、grade 4 4例、grade 5 4例であった。27例中18例にクリッピング手術が行われた。遅発性脳血管攣縮は16例に発生した。

髄液は、これらの患者から腰椎穿刺、脳室ドレナージにより、あるいは術中脳槽より採取した。髄液 1 ml を採取後、ただちに kallikrein inhibitors として aprotinin 6,000 IU, soybean trypsin inhibitor 0.5 mg ならびに kininase inhibitors として ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) 20 mg, protamine 5 mg を加えた。次に 4 °C, 3,000 rpm にて 5 分間遠心し、上清を測定まで -20 °C にて凍結保存した。isopropyl alcohol, petroleum ether を用いて除蛋白と脱脂を行ったのち、測定は BF (binding and free) 分離に polyeth-

ylene glycol (PEG) を用いた radioimmunoassay (RIA) 法にて実施した²⁵⁾。なお、髄液中 BK 値の対照として、炎症症状がなく、髄液所見も正常な患者10例の腰椎穿刺により採取した髄液を用いた。

2. FPA

クモ膜下出血患者25例を対象とした。年齢は30才から72才、平均57.3才であり、男性13例、女性12例であった。Hunt & Kosnik による入院時の grade は、grade 1 1例、grade 2 8例、grade 3 12例、grade 4 2例、grade 5 2例であった。25例中22例にクリッピング手術が行われた。遅発性脳血管攣縮は16例に発生した。

髄液は腰椎穿刺にて 1.6 ml 採取し、採取後ただちに抗凝固剤として heparin 200 IU と aprotinin 4,000 IU を加えた。次に BK と同様、遠心し、上清を測定まで凍結保存した。ethanol にて fibrinogen を除いたのち、測定は BF 分離に PEG を用いた RIA 法にて実施した¹⁸⁾。対照値としては以前著者らが報告した値を用いた²⁰⁾。

3. TXB₂

対象は FPA 測定に用いた25例である。

髄液は腰椎穿刺にて 2 ml 採取後、ただちに EDTA 10 mmol/l, indomethacin 10⁻⁴ mol/l, aprotinin 20 IU/ml を加え、BK, FPA と同様に遠心し、上清を凍結保存した。Frölich らの変法⁴⁾にて抽出分離ののち、測定は RIA 法にて New England Nuclear 社の kit を用いて行った。対照としては、炎症症状がなく、髄液一般所見が正常な長期脳神経外科入院患者 5 例の腰椎穿刺により採取した髄液を用いた。

4. 脳室穿破を伴う脳出血患者の血性髄液中 BK・FPA・TXB₂

クモ膜下出血例と比較するために、脳室穿破を伴う脳出血患者で脳室ドレナージを行った症例において、髄液中 BK・FPA・TXB₂ を経時的に測定した。症例は48才から73才、平均62才であり、男性5例、女性2例であった。BK に関しては5例、FPA では3例、TXB₂ では2例において、発症後10日以内に2回以上、経時的に髄液を脳室ドレナージより採取した。測定方法は上記と同様である。

III 結 果

クモ膜下出血患者の髄液中 BK の経時的な測定結果を Fig. 1 に示した。発症日は 122.7 ± 22.7 pg/ml (mean ± SE), day 1 では 38.6 ± 6.9 pg/ml, day 2 では 22.7 ± 6.3 pg/ml で、それ以降は 17.1 ± 3.0 pg/ml 以下であった。対照値は 8.0 ± 3.3 pg/ml (mean ± SD) であった。

髄液中 FPA の測定結果を Fig. 2 に示した。採取時期によって4期に分類した。day 0~1 では 1,012 ± 334 ng/ml

Fig. 1 Bradykinin (BK) concentrations in cerebrospinal fluid (CSF) after subarachnoid hemorrhage (SAH). Values are means $\pm$ SE. Numerals in parentheses indicate numbers of samples obtained. Δ : control value (mean $\pm$ SD).

Fig. 2 Fibrinopeptide A (FPA) concentrations in CSF after SAH. Values are means $\pm$ SE. Numerals in parentheses indicate numbers of samples obtained. Δ : control value (mean $\pm$ SD).

(mean $\pm$ SE), day 2~4 では 11.3 ± 3.9 ng/ml, day 5~7 では 10.7 ± 5.9 ng/ml, day 8~14 では 6.3 ± 1.5 ng/ml であった。対照値は 1.2 ± 0.9 ng/ml (mean $\pm$ SD) である。

髄液中 TXB₂ の測定結果を Fig. 3 に示した。day 0~1 では 771 ± 280 pg/ml (mean $\pm$ SE), day 2~4 では 169 ± 30.9 pg/ml, day 5~7 では 259 ± 45.2 pg/ml, day 8~14 では 167 ± 12.9 pg/ml であった。対照値は 93.0 ± 14.6 pg/ml (mean $\pm$ SD) であった。

脳室穿破を伴う脳出血患者の血性髄液中 BK・FPA・

TXB₂ の推移を Fig. 4 に示した。BK に関しては、対照値よりも高いが、著明な変動は示さず、day 0 および day 1 においても 30 pg/ml を越えることはなかった (15.2~26.0 pg/ml)。FPA は day 0 に 4,000, 1,520, 596 ng/ml と非常に高値を示し、急激に減少した。TXB₂ は、2 症例ではあるが、day 0 に 1,600, 1,250 pg/ml と高値を示し、day 3 以降には 500 pg/ml 以下に低下した。

N 考 察

BK は、1949 年、Rocha e Silva ら²²⁾ によって発見され、1960 年、Elliotto ら²⁾ によって同定されたアミノ酸 9 個から成る peptide である。BK は毛細血管を拡張させ、血管透過性の亢進および発痛作用を有し、炎症反応の重要な chemical mediator である。その産生機序は、凝固第 XII 因子 (Hageman factor) が prekallikrein および kininogen を co-factor として陰性に帯電した物質で活性化されることによって始まり (contact activation), prekallikrein が kallikrein となり、kininogen から BK が産生される。産生された BK は生体に広く存在する各種 kininase によって速やかに分解される^{5,21)} (Fig. 5)。なお、contact activation を起こさせる物質は、生体では collagen, 血小板, 尿酸 Na, chondroitin 硫酸などと言われている。

FPA は、fibrinogen の A alpha chain の NH₂ 末端の 16 個のアミノ酸から成る peptide である。FPA は thrombin が A alpha chain の 16-17 で切断し (Arg-Gly), fibrinogen から fibrin I が産生されるときにできるので、FPA を測定することで thrombin の作用を知ることが可能である^{16,17)}。

Fig. 3 Thromboxane B₂ (TXB₂) concentrations in CSF after SAH. Values are means $\pm$ SE. Numerals in parentheses indicate numbers of samples obtained. Δ : control value (mean $\pm$ SD).

Fig. 4 BK, FPA, and TXB₂ concentrations in bloody CSF after intracerebral hemorrhage with ventricular rupture. Δ : control values (mean $\pm$ SD).

Fig. 5 Activation of the coagulation system and kallikrein-kinin production. FDP indicates fibrin and fibrinogen degradation products.

今回、クモ膜下出血患者および脳室穿破を伴う脳出血患者の髄液中FPAは、発症初期にきわめて高値を示し、以後急激に減少した(Fig. 2, 4)。このことから、両者ともに発症時には髄液腔においてthrombin活性が非常に高まっている、つまり凝固系が高度に亢進していると言える。ところで、凝固系は内因系と外因系の二つの機序に大きく分けられる¹⁾。そして、凝固内因系においては同時にkallikrein-kinin系が活性化されることから、kallikrein-kinin系の活性化を同時に認めれば、内因系による凝固活性化機序が示唆される(Fig. 5)。今回の検討では、クモ膜下出血と脳内出血の脳室穿破における髄液中BKは明らかに異なる経過をとった。すなわち、クモ膜下出血では発症

初期にBKは大量に測定され、髄液腔での凝固内因系の活性化が示唆された。一方、脳室穿破の症例ではBKが初期に高値を示すものではなく、内因系の関与は少ないと考えられた。

このように、クモ膜下出血においては髄液中FPAおよびBKの経過から発症時に凝固内因系が高度に活性化されたことが示唆される。これは髄液腔内で凝固第XII因子の活性化、つまりはcontact activationが起こっているためであろう。クモ膜下腔にcontact activationを起こさせる物質を求めるならば、collagen bundlesであるクモ膜下腔のtrabeculaがもっとも考えやすい^{11,31)}。クモ膜下出血では動脈血がクモ膜下腔に瞬時に拡がり、網目状に走行する

trabeculaに接触し、血漿中凝固第XII因子がprekallikrein, kininogenとともに活性化されることにより凝固系が活性化され、FPAが大量に産生され、同時に大量のBKが産生されるものと考えられる^{8,9)}。これに対し、脳室穿破を伴い、脳室ドレナージを行った高血圧性脳内出血患者の血性髄液では、発症初期に凝固系の活性化をみたが、BKはさほど高値を示すことなく、明らかにクモ膜下出血とは異なる動態を示した。高血圧性脳内出血で脳室へ穿破した場合、破壊された脳組織に多く含まれる組織thromboplastin¹⁰⁾が外因系より凝固系を活性化することが考えられる。この際、Hageman factorからの凝固系の活性化は仮にあるとしてもわずかであるため、BKはクモ膜下出血の場合と異なり、髄液中に大量に産生されないと考えられる。要するに、脳内出血による凝固系は主に外因系を経るのに対し、クモ膜下出血による凝固系は内因系を経るものと考えられる。

さて、TXB₂に関してであるが、TXB₂はTXA₂の安定代謝産物であり、血小板放出反応に深く関与し、血小板膜の刺激時に大量に産生される。クモ膜下出血において、発症後0~1日目に髄液中TXB₂が高値を示したこと²⁷⁾は、クモ膜下腔での血小板の活性化—血小板粘着凝集—を示唆している。collagenは生体では重要な血小板活性化物質であり、trabeculaは第XII因子の活性化とともに血小板の活性化も惹起していると考えられる。また、thrombin²⁴⁾も血小板活性化物質として重要であり、FPAが高値であることよりthrombinによる血小板活性化の機構も当然あるであろう。特に脳内出血の脳室穿破例の髄液ではTXB₂は発症初期に高値を示したが、これは主に組織thromboplastinにより産生されたthrombinによるものと思われる。

collagenは体蛋白の約3分の1を占め、重要な機能を果しており、その一つが止血作用である²⁶⁾。すなわち、凝固内因系活性化、血小板の付着、凝集に大きな役割を果している。trabeculaは主にこのcollagenによって形成されており^{5,31)}、脳表面を取り巻く脳の物理的支持組織としての機能ばかりでなく、髄液で満たされたクモ膜下腔に露出した脳血管の止血機序に重要な役割を果しているものと考えられる。

今回の測定では、クモ膜下出血後の脳血管攣縮の程度とクモ膜下腔での凝固活性との間に有意な相関は認められなかった。BKに関しては、発症後0,1日目の髄液中BK値には脳血管攣縮の有無による有意差はなかった〔攣縮群 83.3 ± 19.5 pg/ml (mean $\pm$ SE, $n=22$), 非攣縮群 52.2 ± 13.4 pg/ml ($n=11$)〕。また、FPA, TXB₂については症例が少ないため、比較しえなかった。

現在のところ、脳血管攣縮の程度は出血量にかなり相関すると言われており³⁾、多くの症例ではその傾向がみられる。ところが、CT上同じ出血量でも脳血管攣縮の程度がかなり異なる症例をしばしば経験する。また、クモ膜下出血発症早期にCT上basal cisternに大量の出血を認めても、早く血腫が消失する症例では脳血管攣縮は起こしにくい¹⁹⁾。あるいは、basal cisternの血腫がたやすく除去でき、血性髄液がよく吸引できる症例は脳血管攣縮を起こしにくい。これに対し、CT上basal cisternにいつまでも血腫が存在する例や、basal cisternの血腫が硬く、手術で除去しにくい症例では脳血管攣縮が強く出現する。この相違は、クモ膜下腔の凝固線溶機序の程度の違いによるものと考えられる。これをtrabeculaの個体差に求めるとすれば、trabeculaの発達した症例では出血により凝固系が強く亢進し、強固な血腫を形成し、再出血は起こしにくい、出血血管周囲の血腫も多く、chemical mediatorが活発に作用し、脳血管攣縮を起こしやすい。一方、trabeculaの発達しない症例では凝固系の亢進は弱く、軟らかい血腫のため再出血は起こしやすいが、脳血管攣縮は起こしにくいものと思われる。しかし、今回の著者らのデータでは脳血管攣縮の程度と凝固活性の間には有意な相関は認められなかった。今後さらに検討する必要があると考える。

V 結 語

クモ膜下出血患者の髄液中BK・FPA・TXB₂の経時的な測定結果から、クモ膜下腔の凝固止血機序における凝固内因系および血小板の関与が明らかとなった。これらの活性化物質としてtrabeculaに注目する必要がある。

文 献

- 1) 青木延雄, 岩永貞昭: 序説. 青木延雄, 岩永貞昭(編). 凝固・線溶・キニン. 東京, 中外医学社, 1980, pp 1-2
- 2) Elliott DF, Lewis GP, Horton EW: The structure of bradykinin—a plasma kinin from ox blood. *Biochem Biophys Res Commun* 3: 87-91, 1960
- 3) Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6: 1-9, 1980
- 4) Green K, Hamberg M, Samuelsson B, Frölich JC: Extraction and chromatographic procedures for purification of prostaglandins, thromboxanes, prostacyclin and their metabolites, in Frölich JC (ed): *Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research*, vol 5. New York, Raven, 1978, pp 15-38
- 5) Harpel PC: Studies on the interaction between collagen and a plasma kallikrein-like activity. *J Clin Invest* 51: 1813-1822, 1972
- 6) 星 妙子, 清水 隆, 鬼頭健一, 山崎直美, 高橋研二, 高橋 信, 岡田隆晴, 糟谷英俊, 喜多村孝一: 遅発性脳血管攣

- 縮の免疫学的研究 —蛍光抗体法による頭蓋内動脈壁における免疫グロブリン、補体第3成分の検出—. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 24: 647-654, 1984
- 7) 池田康夫, 安藤泰彦: 血小板放出反応. 高田明和, 山下昭, 安永幸二郎, 右田俊介(編). 炎症の化学伝達(1) 血漿血小板因子. 東京, メディカルリサーチセンター, 1983, pp 193-212
 - 8) 糟谷英俊, 清水 隆, 岡田隆晴, 鬼頭健一, 高橋研二, 星妙子, 喜多村孝一, 門脇弘孝, 大野安男: クモ膜下出血患者における髄液中 bradykinin 値の動態. 医のあゆみ 132: 374-375, 1985
 - 9) 糟谷英俊, 清水 隆, 岡田隆晴, 高橋研二, サマービル妙子, 喜多村孝一: くも膜下出血患者における髄液中 bradykinin (BK) の経時的測定. 脳と神 38: 551-556, 1986
 - 10) 権守日出海, 前川 正: 組織トロンボプラスチン. 青木延雄, 岩永貞昭(編). 凝固・線溶・キニン. 東京, 中外医学社, 1980, pp 140-150
 - 11) Lopes CAS, Mair WGP: Ultrastructure of the arachnoid membrane in man. *Acta Neuropath (Berlin)* 28: 167-173, 1974
 - 12) 森田育男: プロスタグランジンとその関連物質の測定法. 臨免疫 16: 942-952, 1984
 - 13) 村越敏雄: 血栓性疾患における病態解析指標としてのフィブリノペプチド A の意義に関する研究. 北海道医誌 57: 351-363, 1982
 - 14) Nakahara M: Binding and dissociation of Hageman factor, prekallikrein and high molecular weight kininogen in human plasma during contact activation. *Biochem Pharmacol* 29: 1247-1254, 1980
 - 15) 中村秀雄, 鶴藤 丞: 炎症. 現代医療編集委員会(編). プロスタグランジンの新しい展開. 東京, 現代医療社, 1984, pp 98-118
 - 16) Nossel HL, Jensen AH, Liu CY, Koehn JA, Canfield RE: Molecular biology of fibrinogen and fibrin: Fibrinopeptide release from fibrinogen. *Ann NY Acad Sci* 408: 269-278, 1983
 - 17) Nossel HL, Ti M, Kaplan KL, Spanondis K, Soland T, Butler VP: The generation of fibrinopeptide A in clinical blood samples, evidence for thrombin activity. *J Clin Invest* 58: 1136-1144, 1976
 - 18) Ohno Y, Itabashi M, Honma H, Igata A: Simple and sensitive radioimmunoassay of fibrinopeptide B β 15-42. *Thromb Haemos* 50: 953, 1983
 - 19) Ohta T, Kuroiwa T: (Letter to the editor) Timing of CT scanning after SAH. *J Neurosurg* 63: 817, 1985
 - 20) 岡田隆晴, 清水 隆, 山崎直美, 高橋研二, 星 妙子, 糟谷英俊, 喜多村孝一: クモ膜下出血における凝固・線溶能の動態 —血液中, 髄液中のフィブリノペプチド A, フィブリノペプチド B β 15-42 の測定によって—. 医のあゆみ 134: 581-582, 1985
 - 21) Regoli D, Barabe J: Pharmacology of bradykinin and related kinins. *Pharmacol Rev* 32: 1-46, 1980
 - 22) Rocha e Silva M, Beraldo WT, Rosenfeld G: Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin. *Amer J Physiol* 156: 261-273, 1949
 - 23) 清水 隆, 鬼頭健一, 星 妙子, 山崎直美, 高橋研二, 高橋 信, 山根冠児, 沈 晴雄, 喜多村孝一, 仙頭 茂: 遅発性脳血管攣縮の免疫学的研究 —CSF と血清混合孵置液中の免疫学的活性物質の検出—. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 22: 613-619, 1982
 - 24) 住吉昭信, 林 透, 鈴宮淳司: 血小板の形態. 高田明和, 山下 昭, 安永幸二郎, 右田俊介(編). 炎症の化学伝達(1) 血漿血小板因子. 東京, メディカルリサーチセンター, 1983, pp 141-160
 - 25) Takanashi N, Ohno Y, Aoyama M, Maruyama I, Okada A, Shinmyozu K, Igata A: Plasma kinins measurement by sensitive kinin radioimmunoassay and its clinical application. *Thromb Haemos* 50: 230, 1983
 - 26) 竹田俊男: 膠原線維の化学と機能. 水島 裕, 塩川優一(編). 炎症と抗炎症療法. 東京, 医歯薬出版, 1982, pp 64-70
 - 27) Walker V, Pickard JD: Prostaglandins, thromboxane, leukotrienes and the cerebral circulation in health and disease, in Symon L (ed): *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. Wien, Springer, 1985, p 60
 - 28) White RP: Multiplex origins of cerebral vasospasm, in Price TR, Nelson E (eds): *Cerebrovascular Diseases*. New York, Raven, 1979, pp 307-319
 - 29) White RP: Vasospasm. I. Experimental findings, in Fox JL (ed): *Intracranial Aneurysms, vol 1*. New York, Springer, 1983, pp 218-249
 - 30) White RP, Robertson JT: Role of plasmin, thrombin, and antithrombin III as etiological factors in delayed cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 16: 27-35, 1985
 - 31) 山崎哲盛, Friede RL: 硬膜下腔とクモ膜下腔およびクモ膜の形態学的研究. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 24: 737-746, 1984
- [別刷請求先: 〒162 東京都新宿区河田町8-1, 東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科, 糟谷英俊]