

実験的ウサギクモ膜下出血後の脳底動脈攣縮モデル

北條敦史、高橋州平、末松克美、中村順一

Cerebral Vasospasm Model of Experimental Subarachnoid Hemorrhage in Rabbit .

Atsufumi Hojyo M.D., Shuhei Takahashi M.D., Katsumi Suematsu M.D.,
Jun-ichi Nakamura M.D.

Hokkaido Brain Research Foundation, Sapporo, Japan

Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital

Abstract : To evaluate the preventive efficacy of various antispastic agents on cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage (SAH) in vivo, we consider it is very important to establish to make a reliable animal SAH model. This report concerns how to make a model of a rabbit basilar artery vasospasm after SAH at Hokkaido Brain Research Foundation. On day-0, a male Japanese-white rabbit weighing between 3.0kg and 3.7kg, was anesthetized with an intravenous injection of pentobarbital (25mg/kg) and pancronium bromide (0.3mg/kg). On day-2, smaller anesthetics (pentobarbital 20mg/kg, pancronium bromide 0.2mg/kg) were administered because the animal lost body weight as well as activity. Tracheal intubation and artificial ventilation were performed. The central ear artery was cannulated to measure arterial blood pressure. Arterial blood gas (paO_2 , $paCO_2$) was maintained within physiological range. On day-0 and day-2, the basilar artery angiography was performed. On day-0, after the angiography, cisterna magna was punctured with 23-gauge butterfly needle and injected 5.0ml autologous arterial blood. Diameter of basilar artery on the angiogram was measured and the vasospasm ratio was estimated between pre and post SAH. On day-2, after the angiography, the rabbit was perfused and fixed, then the brain was removed to evaluate amount of subarachnoid colt and the basilar artery was pathologically examined. In our institute, now we have already established this animal model so can always investigate the effectiveness of various antispastic agents for SAH in vivo.

Key words:

Subarachnoid
hemorrhage,
Basilar artery,
Cerebral vasospasm,
Cerebral angiography,
Rabbit

1. はじめに

破裂脳動脈瘤の治療成績は手術手技や周術期管理の改善とともに向上してきている。しかしながら、クモ膜下出血後の脳血管攣縮による脳障害の発生予防は未だ十分とは言えない。その成因は多岐にわたり、かつ現在も研究途上である。それら解明された成因に基づいて、カルシウム拮抗剤^{6),11),22)}、グアニレートサイクラーゼ活性化剤^{7),17)}、トロンボキサン合成酵素阻害剤²⁰⁾、抗血小板剤²⁵⁾、蛋白リン酸化酵素阻害剤¹⁹⁾など種々の脳血管攣縮予防薬が臨床で使用されている。更に最近、抗攣縮作用の効果が期待されているカリウムチャンネル活性化剤^{18),30)}、免疫補体抑制剤^{27),28),29)}、プロテインキナーゼC阻害剤¹³⁾、脂質過酸化阻害剤^{14),23)}、内皮依存性弛緩物質¹⁾、内皮依存性弛緩物質を介さない弛緩反応を示す神経伝達物質^{9),21)}、内皮依存性弛緩物質を介する弛緩物質⁹⁾などの薬理学的研究も盛んに行われている。

クモ膜下出血後の脳血管攣縮の予防が期待される薬剤の効果を基礎医学的に生体にて判定するためには、当然のことながら動物を用いたクモ膜下出血後の脳血管攣縮モデルが施設的に確立していることが必須である。

今回著者らは、クモ膜下出血後の脳血管攣縮の病態解明や、攣縮予防薬剤の効果判定をするための基礎的研究が本研究所においていつでも簡便にかつ確実に行えるよう、実験的ウサギクモ膜下出血後の脳底動脈攣縮モデルを確立することを目的とした。本稿でその作成過程をマニュアル風に紹介するとともに、他の研究施設と対比して著者らが工夫したり、改善した点や、問題点についても考察する。

2. 作成過程と手技

① 全体の流れ

第0病日：ウサギ脳底動脈撮影を施行し、クモ膜下出血前の脳底動脈径を計測する。

↓

自家血5.0mlを大槽内に注入し、クモ膜下出血を作成する。

第2病日：ウサギ脳底動脈撮影を施行し、クモ膜下出血後の脳底動脈径を計測する。

↓

灌流固定後脳を摘出し、クモ膜下血腫の程

度と攣縮脳底動脈の病理学的検討を行う。

$$\text{* 脳底動脈の攣縮率} = \frac{\text{クモ膜下出血後の脳底動脈径}}{\text{クモ膜下出血前の脳底動脈径}} \times 100 (\%)$$

で求める。

② 第0病日

① 対象

体重3.0-3.7kgの日本白ウサギ(雄)を用いる(Fig. 1)。

② 麻酔、呼吸管理、循環管理

(1)ウサギをウサギ固定器に固定する(Fig. 2)。

(2)耳静脈より25-guage針と1mlシリンジを用い pentobarbital (Nembutal, 50mg/ml) 25mg/kgを静脈内投与する(Fig. 3)。

(3)ウサギを挿管台に抑制する(Fig. 4)。

(4)小児用喉頭鏡を用い、4.0Fr.の挿管チューブにて経口的に気管内挿管する(Fig. 5)。

(5)ウサギを挿管台よりフリーとし、Harvard rodent respirator (Model 680, Harvard Apparatus Co., South Natick, Massachusetts, USA) (Fig. 6)で人工呼吸を開始する(Fig. 7)。

(6)22-guageエラストにて耳静脈を確保(Fig. 8)し、pancronium bromide (Mioblock, 2mg/ml) 0.3mg/kgを静脈内投与して筋弛緩させ、完全な調節呼吸とする。

(7)動脈血圧を記録するために22-guageエラストにて中心耳動脈を確保(Fig. 9)し、三方活栓を通して圧トランス

デューサー (Model AP680G, Nihon Kohden Instrument

Co., Tokyo, Japan) (Fig. 10)に接続する(Fig. 11)。

(8)動脈血ガス分圧を測定し、動脈血中のpaCO₂が生理的範囲(35-45mmHg)になるように、またpaO₂は85-200mmHgの範囲となるようにtidal volumeは20-25ml、IMVは40-50/minの範囲で人工呼吸器を調節する。

③ 手術

(1)ウサギを手術板に抑制し右鼠径部を剃毛する。その後、高血圧を避けるために下腹部を用手的に圧迫して尿失禁させる(Fig. 12)。

(2)右鼠径部をイソジンにて消毒し、手術用顕微鏡 (Leica WILD M650) (Fig. 13)の主要部もエタノール

にて消毒する。以後の操作、手技はすべて無菌的に行う。

- (3)手術用顕微鏡下に右鼠径部を小切開し、右大腿動脈を近位から遠位まで極力広範に露出し、分枝はすべて電気凝固後切断して本幹に可動性を持たせておくことが大切である (Fig. 14)。
- (4)露出した大腿動脈の最遠位部を3-0絹糸にて結紮し、最近位部をクリッピングして血行遮断する (Fig. 15)。
- (5)結紮した最近位部より若干近位で動脈壁を arteriotomy して血管内腔の血液をヘパリン加生食にて wash out する (Fig. 16)。
- (6)14-gauge エラストの外筒の先端から2.0cmにマーキングとして3-0絹糸を巻きつけて固定する (Fig. 17)。
- (7)これを開けた動脈壁孔より挿入して血行遮断部まで進め、止血弁を装着する (Fig. 18)。
- (8)止血弁装着部を手前の皮膚と一緒に2箇所縫いつけて仮固定する (Fig. 19)。
- (9)左手でエラストの外筒を血管外よりピンセットにて把持しておいて右手にクリップはさみ鉗子を持ち血行遮断を解除する (Fig. 20)。
- (9)すかさず右手をピンセットに持ち替えて3-0絹糸にてマーキングした所までエラストの外筒を挿入する (Fig. 21)。
- (9)手早く止血弁装着部の仮固定を本固定する (Fig. 22)。
- (11)止血弁の三方活栓より back flow を確認する (Fig. 23)。
- (12)確認できたら3-0絹糸にてエラストの外筒を血管外より3箇所固定する (Fig. 24)。
- (13)初回投与の1/3量の pentobarbital, pancronium bromide を各々静脈内追加投与する。
- (14)ウサギを人工呼吸器、動脈圧トランスデューサーからはさみ、小児用アンピューバックで呼吸補助しながら脳血管撮影室へ移送する (Fig. 25)。

④ 脳血管撮影

- (1)ウサギを検査台上に固定し、人工呼吸器、動脈圧トランスデューサーを装着する (Fig. 26)。
- (2)動脈血ガス分圧を測定し、動脈血中の paO_2 と $paCO_2$ が生理的範囲であることを確認し、この時点での平均動脈血圧 (MABP) を脳血管撮影直前ア

ータとする。

- (3)カテーテル (COOK, ANGIOGRAPHIC CATHETER, Type P, 4.1Fr, 70cm, LEFT VERTEBRAL USING) に止血弁を装着し (Fig. 27)、ガイドワイヤー (TERUMO, ラティフォーカス, 0.25, 120cm, Angle type) (Fig. 28) を挿入してカテーテルの先端より数ミリ出しておく。
 - (4)これをX線透視 (SIEMENS ELEMA) 下に14-gauge エラスト外筒に装着した止血弁より挿入して外筒内に止めおき (Fig. 29)、次にガイドワイヤーのみを腹部大動脈まで進め、その後カテーテルを上げて行く。更にガイドワイヤーを先行させる形でカテーテルを最終的に大動脈弓部まで上げる。
 - (5)ガイドワイヤーを抜去してカテーテルにトルクをかけて先端を左鎖骨下動脈起始部に引っ掛け、造影剤 (イオメロン300, iomeprol. Eisai, BRACCO INTERNATIONAL) にて左椎骨動脈起始部を確認する。
 - (6)カテーテルを左椎骨動脈起始部より若干遠位側の鎖骨下動脈まで挿入し、その後ゆつくりと引きながら左椎骨動脈を選択する。
 - (7)脳底動脈が良好に造影されることを透視にて確認の後、撮像条件 46KV, 6.4mAsのもとに造影剤原液 1.0mlを用手的に bolus に注入し、注入2秒後に約3倍拡大の脳底動脈写真を1枚のみ撮影する。
 - (8)撮影フィルムよりクモ膜下出血前の脳底動脈径を計測する。
 - (9)14-gauge エラスト外筒よりカテーテル及びガイドワイヤーを抜去し、再びウサギを小児用アンピューバックによる呼吸補助のもとに実験室に移送する。
- #### ⑤ クモ膜下出血作成
- (1)動脈血ガス分圧を測定し、動脈血中の paO_2 と $paCO_2$ が生理的範囲であることを確認し、この時点での MABP をクモ膜下出血作成直前のデータとする。
 - (2)右大腿動脈に留置中の14-gauge エラスト外筒に装着している三方活栓より動脈血5.0mlを採取する (Fig. 30)。
 - (3)肉眼下で14-gauge エラスト外筒を抜去と同時に右大腿動脈近位をクリッピングして血行遮断する (Fig. 31)。

- (4)ウサギをクモ膜下出血作成台に固定する (Fig. 32)。経皮的に23-gauge 翼状針を後頸部正中線上でかつ若干頭側に向け、大後頭孔に7mm程挿入する (Fig. 33) と硬膜を貫通する際わずかに抵抗を感じると同時に針口を確実にクモ膜下腔に留置するため更に若干針を進める。髄液の back flow を確認した後、先に右大腿動脈より採取したヘパリンを加えていない自家動脈血5.0mlを10秒以上かけて注入する (Fig. 34)。
- (5)その後、重力にて脳底槽に血液が溜まるように20分間腹臥位で頭位を下げておく (Fig. 35)。

⑥ 閉創、麻酔覚醒

- (1)手術用顕微鏡下に動脈壁孔より若干近位を3-0絹糸で結紮した後、クリップを除去する (Fig. 36)。
- (2)閉創は連続縫合とする。
- (3)ウサギの自発呼吸が回復した時点で人工呼吸器より離脱し、完全に覚醒した後に抜管し、ケージに戻す (Fig. 37)。その後は水分、食餌摂取に制限を与えない。

② 第2病日

① 麻酔、呼吸管理、循環管理

第2病日では体重が第0病日よりも300-400g減少していることが多く、体力的にも低下していることを考慮して第0病日よりも少ないpentobarbital 20mg/kgを耳静脈内投与して麻酔する。第0病日と同じ要領で気管内挿管下に人工呼吸を行う。耳静脈確保の後、pancronium bromide 0.2mg/kgを耳静脈内投与して筋弛緩させ、また中心耳動脈確保の後、動脈血圧を記録する。動脈血ガス分圧が生理的範囲になるように人工呼吸器を調節する。

② 手術

手術用顕微鏡下に第0病日の術創を開け、右大腿動脈を露出する。第2病日では動脈内は血栓化しているが、手技的には第0病日と同じ過程で可能である。

③ 脳血管撮影

- (1)第0病日と同じ過程で脳血管撮影を施行し、クモ膜下出血後の脳底動脈径を計測する。
- (2)脳底動脈の攣縮率を Table. 1に示すように求める。

④ 灌流固定

- (1)動脈血ガス分圧が生理的範囲であることを確認の後MABPを測定し、灌流固定前のデータとする。

- (2)ウサギをプラスチック製バット内に仰臥位とし、紙テープにて四肢を抑制する (Fig. 38)。
- (3)37℃の下でpHを7.4に調整した Flush solution (Posphate buffer solution, PBS) をPBS用吊り下げボトルに入れ (Fig. 39)、PBS系点滴システムをチューブ内の温度が一定になり異物が除去されるまで開放する (Fig. 40)。
- (4)PBS系点滴システムを圧トランスデューサーに接続し、灌流圧が75mmHgであることを確認する (Fig. 41)。
- (5)PBS系点滴システムのチューブ先端に後で上行大動脈内に挿入するカヌラを装着する (Fig. 42)。
- (6)ウサギの胸腹部をイソジンにて消毒する (Fig. 43)。
- (7)前胸部を胸骨剣状突起の直下まで正中切開する (Fig. 44)。
- (8)腹腔をメスにて胸骨剣状突起の直下で開放し、ここよりハサミを入れて両外側斜上へ向けて胸壁を約3.0cm切断した後、頭側へ方向を変え約6.0cm切断する (Fig. 45)。この際、肺を損傷しないように注意する。
- (9)切断した胸壁を頭側に翻転し、基部にて両側内胸動脈を胸壁ごと先曲がりペアンにてクランプする (Fig. 46)。
- (10)ピンセットにて心膜をつまみ上げ先曲がりの眼科用ハサミにて心臓全体が完全に大血管系のみで繋がりが可動性になるまで切開する (Fig. 47)。この際、心嚢液が流出するが問題はない。
- (11)PBS系の点滴システムを開放する。
- (12)左手で心臓の基部を持つ。右手で左心室心尖部をメスにて切開すると同時にカヌラに持ち替えこれを切開口より上行大動脈内にPBSの点滴の落ちが最良になる位置まで挿入する (Fig. 48)。この操作ではカヌラ先端が同動脈を貫通しないように左手で血管外より確認しつつ行うことが大切である。
- (13)カヌラを抜けないように左手で上行大動脈外より把持しておいて右手で尖部ごと先曲がりペアンにて固定する (Fig. 49)。
- (14)次に下行大動脈を手動的に探り出し先曲がりペアンにてクランプする (Fig. 50)。
- (15)最後に右心耳をピンセットにてつまみ上げメスにて開放する (Fig. 51)。
- (16)300ccのPBSで心循環系を75mmHgの圧で洗い流す

(Fig. 52)。洗い流し終了直前にウサギを人工呼吸器より離脱すると同時に4% paraformaldehyde を含む Fixative (37°C下でpH7.4)を Fixative 用吊り下げボトルに入れ (Fig. 53)、Fixative 系のチューブ先端を全点滴システムより一旦はずし Fixative 系点滴システムをチューブ内の温度が一定になり異物が除去されるまで開放する。(Fig. 54)。

(17)PBSが終了したら次に500ccの Fixative で75mmHgの圧にて灌流固定を開始する (Fig. 55)。固定中両上肢、頸部筋の細かい不随意運動を見ることがあるが、これは固定液が有効に巡っている証拠である。

(18)我々が用いている Fixation Grade を Table 2に示す。

6 脳摘出

(1)ウサギの両耳を下に折って頭部を外側より包み込むように左手で持ち、Fig. 56のような体位にする。

(2)頭皮を左手で両外側に緊張させておいて前頭部から後頭部C₄レベルまで正中切開する (Fig. 57)。

(3)後頸部諸筋を後頭付着部で切断し (Fig. 58)、後頸部の術野を展開する。

(4)大後頭孔部の硬膜を露出し、メスにて切開する (Fig. 59)。

(5)切開口よりロンジュールを入れ (Fig. 60)、まず尾側に向かってC₁とC₂の椎弓切除をする (Fig. 61)。

(6)次に頭側に向かい後頭骨を Craniectomy し両側小脳半球が露出したところ (Fig. 62)で両側錘体骨の一部を除去する (Fig. 63)。

(7)その後頭頂部、側頭部、前頭部へと Craniectomy する (Fig. 64)。

(8)脳が重力で自然に落ちるように頭頸部を伸展位 (extension) とし (Fig. 65)、メス柄でまず前頭葉を起こす (Fig. 66)。

(9)先曲がりの眼科用ハサミにて第I脳神経、第II脳神経を切断すると更に脳は重力で落ちる (Fig. 67)。

(10)第V脳神経、第VII、VIII脳神経複合体、第IX、X、XI脳神経複合体の順で切断すると (Fig. 68)、最終的にC₂レベルを基部として脳と上位頸髄が Fig. 69のように落ちる。

(11)頸髄をC₂レベルでメスにて切断する (Fig. 70)。

(12)摘出標本の脳底槽クモ膜下血腫を Fig. 71 に示す。

(13)Table. 3に示す Grading に従って脳底槽クモ膜下血

腫の程度を評価し、攣縮脳底動脈を手術用顕微鏡下に採取して病理学的検討を行う。

(14)脳底動脈全体が露出する程の不完全なクモ膜下血腫を有するウサギはこの時点で研究の対象より除外する。

3. 考 察

今回我々は実験的ウサギクモ膜下出血後の脳底動脈攣縮モデルを確立し得たが、そのプロセスにおいて数多くの問題点に遭遇した。また文献的には手技をはじめとする所謂コツの詳細な記載がないことから、それら問題点の一つ一つを本施設として独自に改善し工夫した点は枚挙にいとまがない。

以下作成過程において大きなウエイトを占める麻酔法、手術、脳血管撮影に絞って解説する。

まず麻酔法であるが、従来のウサギを含めた動物実験の報告では気管内挿管せずに自発呼吸を生かして純酸素投与のみで行う方法^{21,24)}と、気管内挿管して完全な調節呼吸とする方法^{2,3,10,13,15,16,30)}に大別されるようである。前者は麻酔薬による呼吸抑制の影響が懸念されることから生理的ではないと考え、我々は後者を選択した。後者の場合 pentobarbital^{10,13)}、xylazine と ketamine の併用^{21,16,30)}が用いられ、その他笑気ガスとハロセンによるガス麻酔を用いたとする報告^{3,15)}もある。欧米では xylazine を用いることが多く、本剤は経験的にリバーサスがスムーズであり、後述するような代謝性アシドーシスを来さない利点を有するが、本邦では入手困難である。我々は当初、本邦で入手し易い pentobarbital の腹腔内投与と ketamine の筋注で行っていたが、即効性を期待して pentobarbital の耳静脈内投与のみとした。

問題だったのは、調節呼吸後の代謝性アシドーシスによる血圧低下とそれに伴う死亡であった。試みに麻酔前の動脈血ガス分圧を調査したが、潜在的な代謝障害の存在する個体はなかった。結局、代謝性アシドーシスの原因は pentobarbital による腎障害の可能性が高いと考えられる。ただし、他施設から同様の報告はなく、更なる原因の検討が必要である。

代謝性アシドーシスを回避するためには、極力短時間で実験過程を終了すること、人工呼吸器の調節を工夫することが重要である。前者に関しては 実験時間が長くなると pentobarbital の投与量が問題となるが、初回麻酔から覚醒して抜管シケージに戻せる状態になるまでの

所要時間は3時間弱であるため、この時間内で実験の一連の操作を終了できるように努めることが大切である。後者に関しては、 paCO_2 が上昇した場合にはIMVを50/min以上に上げると動脈血圧が下降するので、まず tidal volume を1.0-3.0mlの範囲で上げるのがコツである。

一方、気管内挿管せずに自発呼吸を生かす方法については、清水ら²¹⁾はpentobarbital 40mg/kg、Touhoら²⁴⁾は20mg/kgの静脈内投与と純酸素のみで行っている。また柳本らは経験的に pentobarbital 40mg/kgの初回静脈内投与とキシロカインによる術野皮膚の局所麻酔を行い、必要に応じて10mg/kgの追加投与をしている。

脳血管撮影のアプローチに関してはウサギの場合、上腕動脈経路³⁾、鎖骨下動脈経路²⁰⁾の文献的報告があるものの、我々は解剖学的にアプローチが容易な大腿動脈経路^{21), 24)}で行った。当初は Becton Dickinson のチューブ (FORMOCATH, ID 034, OD 048, Sandy, USA) を用いた自家製のカテーテルを用いていたが、腰が弱いためトルクをかけるべく左鎖骨下動脈の選択が困難だったため市販品を用いることとした。また初期には露出した右大腿動脈からカテーテルを直接、blind で挿入していたが、総腸骨動脈及び腹部大動脈の内膜損傷を頻回におこしたので、現在は14-guageエラストの外筒をイントロデューサーとして用い、カテーテル及びガイドワイヤーは必ずX線透視下で挿入するようにしている。イントロデューサー挿入の際、穿刺部位からの挿入距離が問題であった。初期には総腸骨動脈分枝部や腹部大動脈を穿通する合併症を認めたが、イントロデューサーの先端が大腸動脈穿刺部と総腸骨動脈分枝部の中間に位置するように2.0cm挿入することでこれを回避することができる。

ウサギを含めて小動物では椎骨動脈系の発達が良好であるため、クモ膜下出血モデルでは好んで椎骨脳底動脈撮影が用いられる。ウサギでは大動脈弓部より頭蓋内へ向けて分枝する諸動脈の解剖学的走行は基本的にヒトと同じ (Fig. 72) であるが、脳血管撮影の際に問題になるのは椎骨動脈の左右差である。我々の知見では、第0病日に脳底動脈撮影を施行し得た39例中、右側優位が14例 (35.9%)、左側優位が15例 (38.5%)、左右同程度の発達が10例 (25.6%) であった。ヒトとは異なり右側優位と左側優位がほぼ同率である。我々はアプローチし易い左椎骨動脈撮影を基本的に行い、柳本らの方法に習って一旦左椎骨動脈起始部より遠位までカテーテルを挿入した後に引き抜いてきて先端を同動脈に選択している。しかしなが

ら左椎骨動脈が低形成な場合や、脳底動脈が laminar flow にて十分撮影できない場合には、大動脈弓を越えて右椎骨動脈撮影を行う。右側優位の場合でもカテーテルを起始部に留置しただけでは良好な脳底動脈写が得られず、必ず選択して撮影することが必要であった。また大動脈弓部でのカテーテル操作に当たっては、ウサギは小動物で血管腔が小さく容易に内膜損傷がおこるので細心の注意を必要とする。

クモ膜下出血前第0病日の脳底動脈写とクモ膜下出血後第2病日の攣縮脳底動脈写を Fig. 73 に示す。ウサギクモ膜下出血モデルにおける脳血管攣縮のピークは、single injection model (第0病日に注入) では第2病日⁴⁾、double injection model (第0病日と第3病日に注入) では第5病日³⁾である。イヌクモ膜下出血モデルでは、single injection model (第0病日に注入) では第2病日¹²⁾、double injection model (第0病日と第2病日に注入) では第7病日¹⁴⁾である。ウサギでは single injection model が、イヌでは double injection model が一般的である。サルでは右前頭 - 側頭開頭にて右シルビウス裂を開放し、露出した右中大脳動脈水平部及び右内頸動脈 gabel の周囲に自家動脈血4.0-5.0mlの新鮮な凝血塊を留置するのが一般的であり、血管攣縮のピークは第7病日^{11, 15)}とされている。ウサギを用いた我々の single injection model では、攣縮のピークである第2病日に2度目の脳血管撮影を行っている。

1. おわりに

ウサギクモ膜下出血後の脳底動脈攣縮モデルの作成過程を詳細に紹介したが、やはり何と言っても試行錯誤を超えて技術的に習熟することが最も大切である。我々は今後、更に症例数を重ねて本モデルをより優れたモデルへと改善、改良すると同時に、クモ膜下出血後の脳血管攣縮の病態解明や、攣縮予防薬剤の生体での効果判定に応用していく所存である。

本実験系の確立に当たり、技術面で豊富な経験と知識を詳細に御教示頂いた国立循環器病センター脳神経外科柳本広二博士と、実験に協力して頂いた小野優子女史に深謝致します。

Table 1. Percent change in BA diameter

$$\frac{\text{BA diameter after SAH}}{\text{BA diameter before SAH}} \times 100(\%)$$

BA : Basilar artery

Table 2. The perfusion fixation grade

E : Very hardly fixed

G : Hardly fixed

F : Softly fixed

P : Very softly fixed

N : Not fixed

Table 3. The SAH

E : Very thick clot

G : Thick clot, BA not visible

F : Thin clot, BA not visible

P : Small clot

N : Not clot

BA : Basilar artery

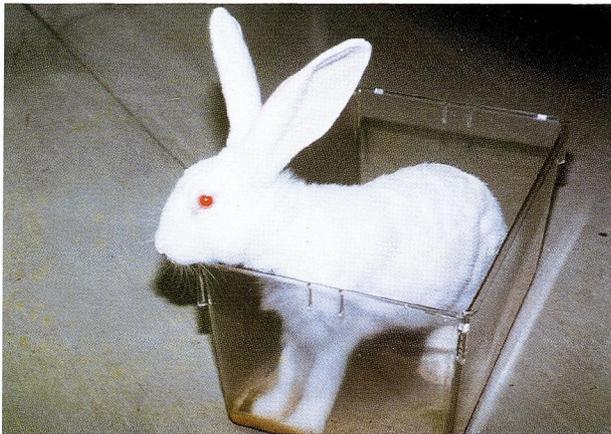


Fig1

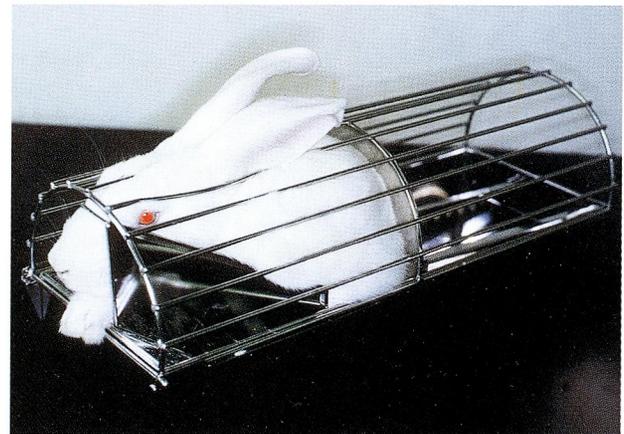


Fig2



Fig3

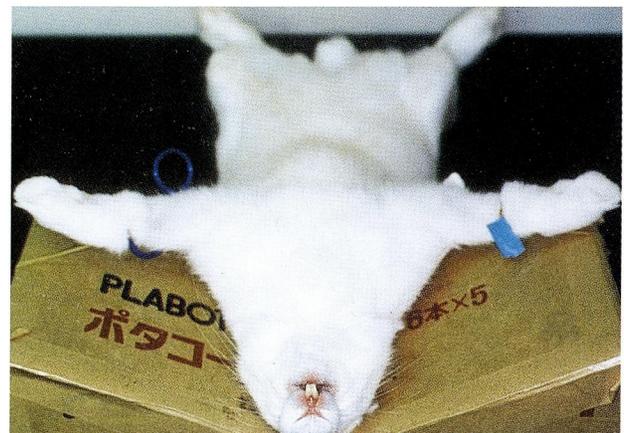


Fig4

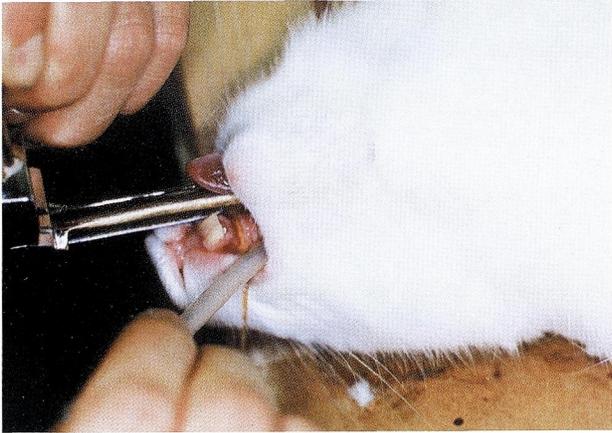


Fig5

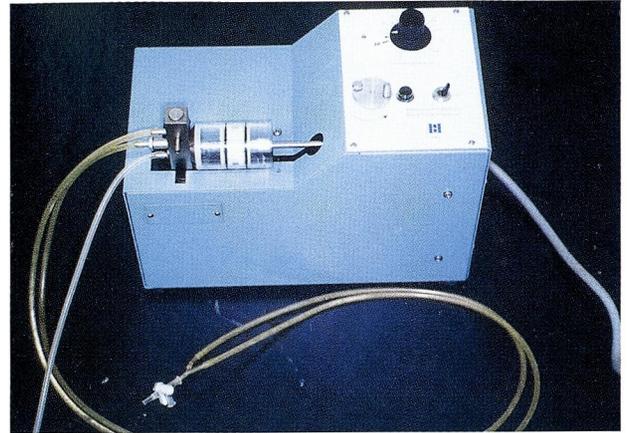


Fig6

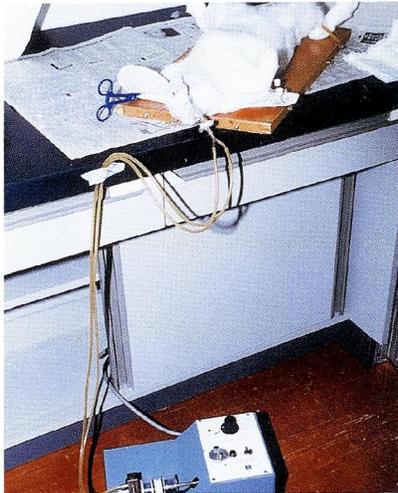


Fig7

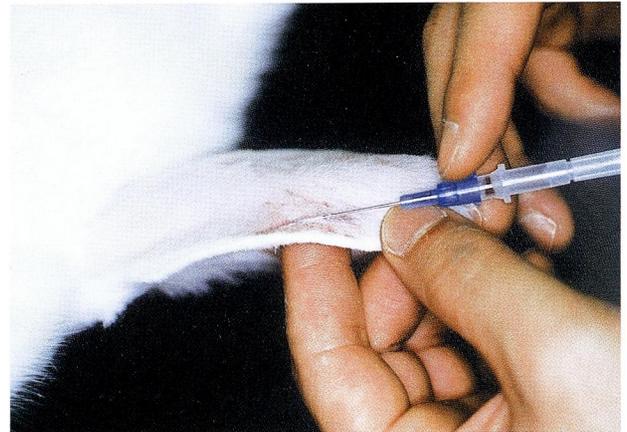


Fig8

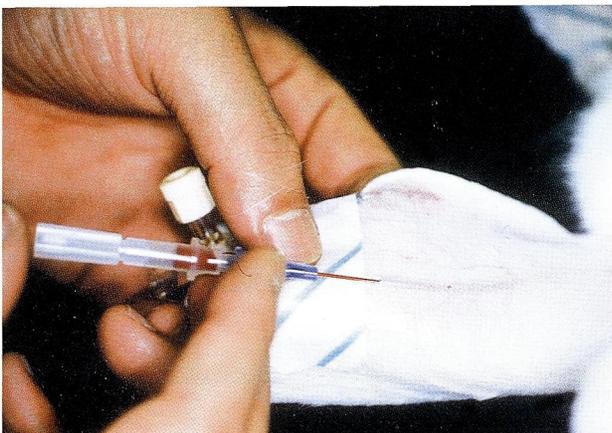


Fig9



Fig10

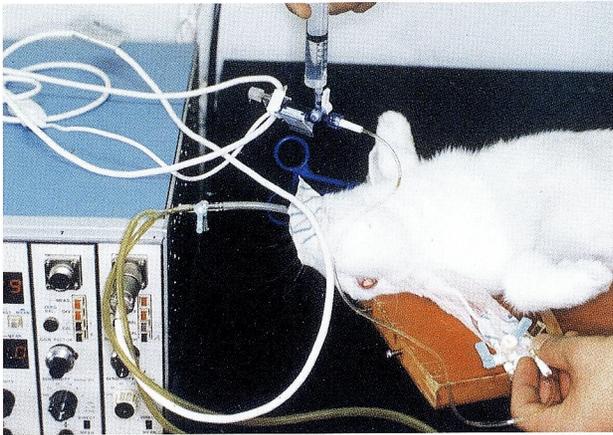


Fig11



Fig12

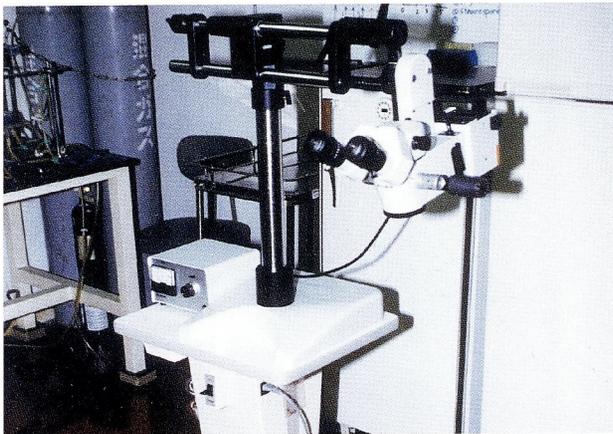


Fig13

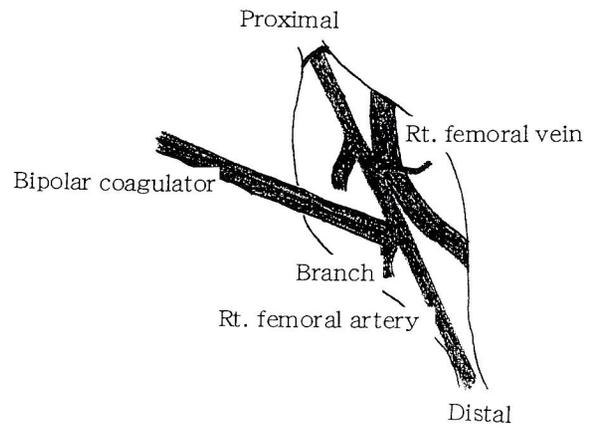


Fig14

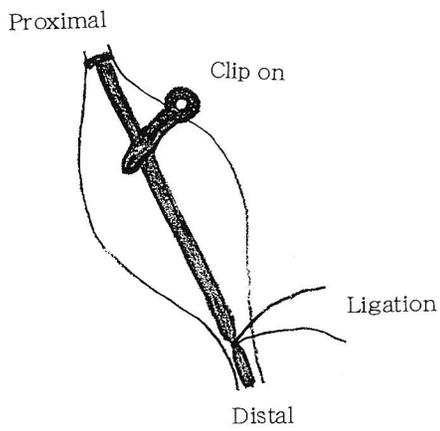


Fig15

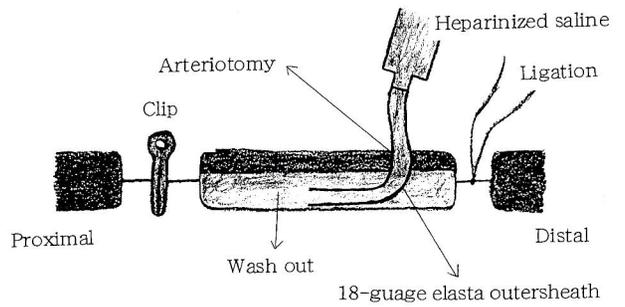


Fig16

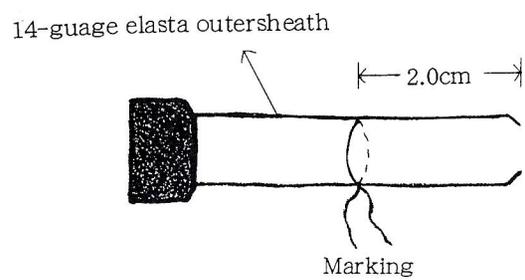


Fig17

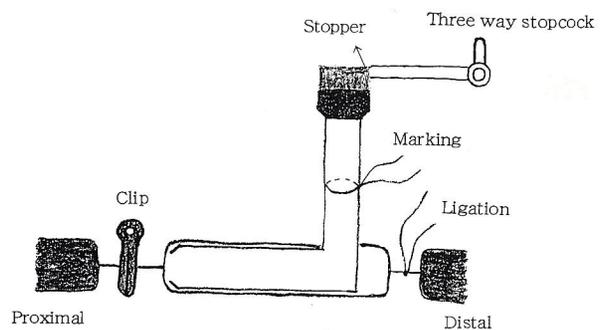


Fig18

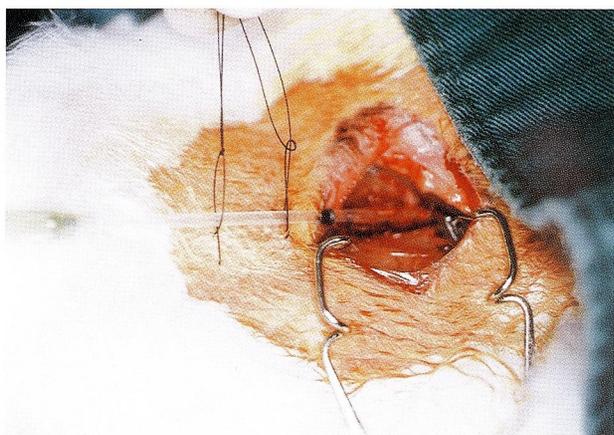


Fig19

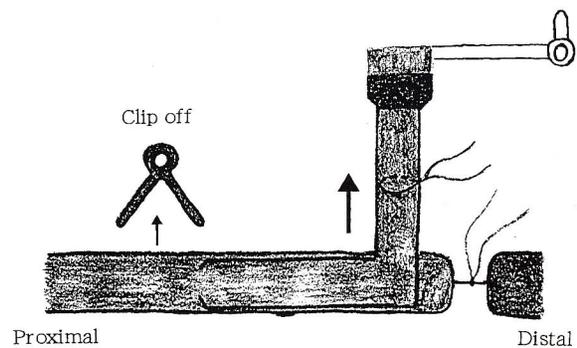


Fig20

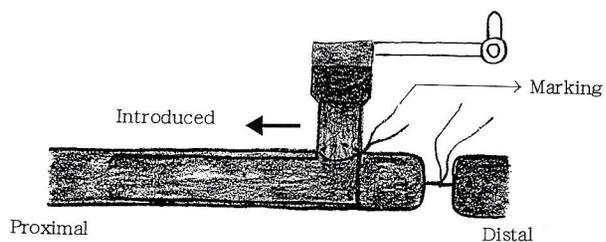


Fig21

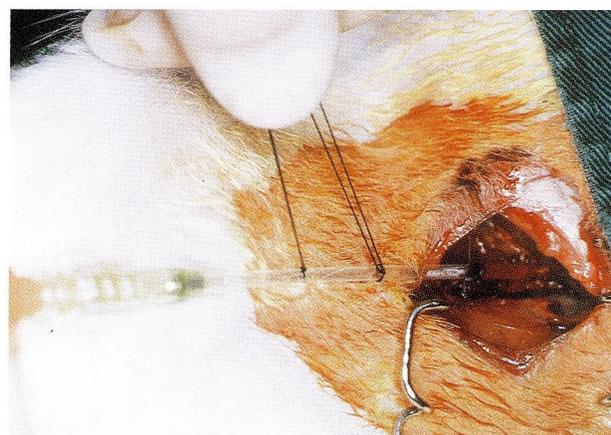


Fig22

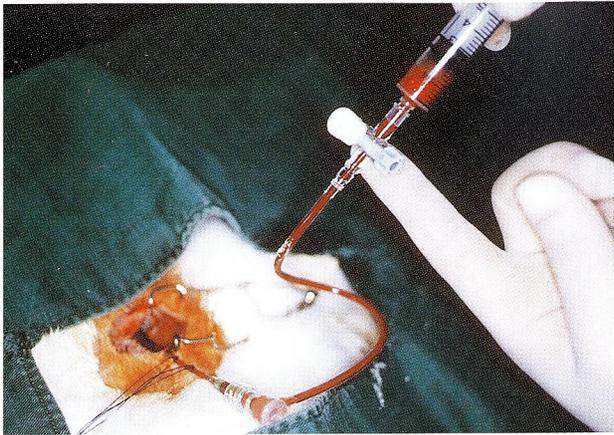


Fig23

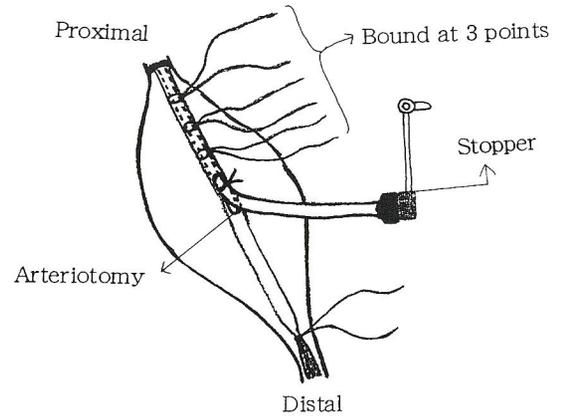


Fig24



Fig25

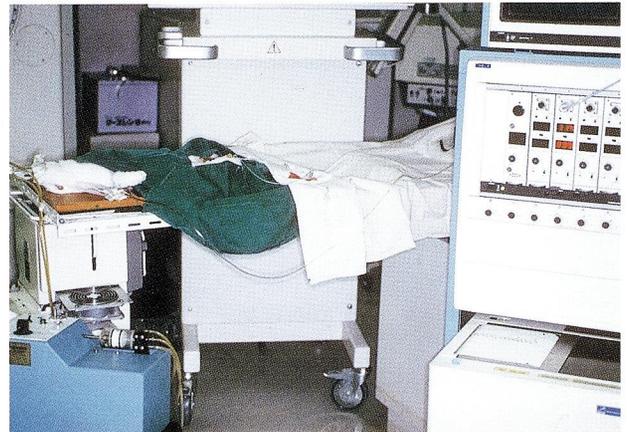


Fig26

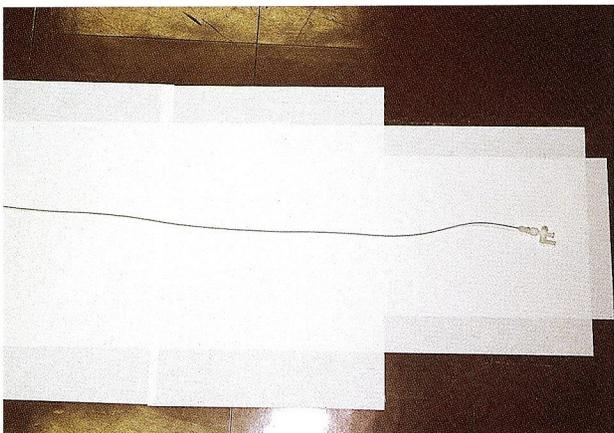


Fig27

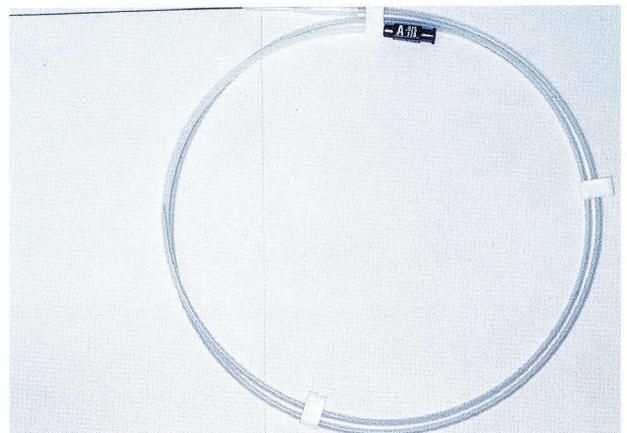


Fig28

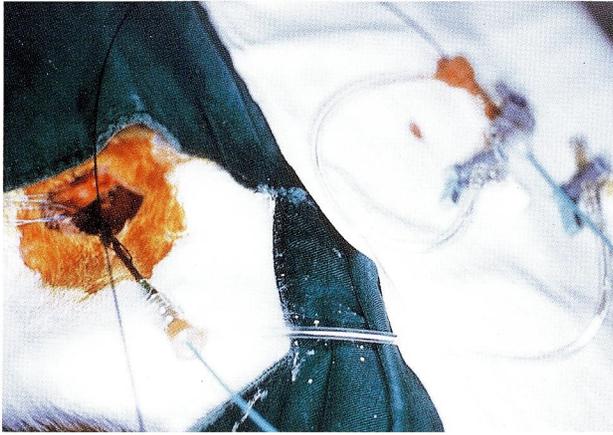


Fig29

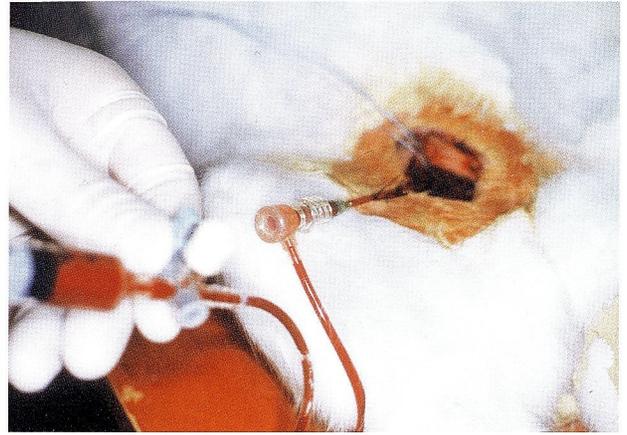


Fig30



Fig31



Fig32

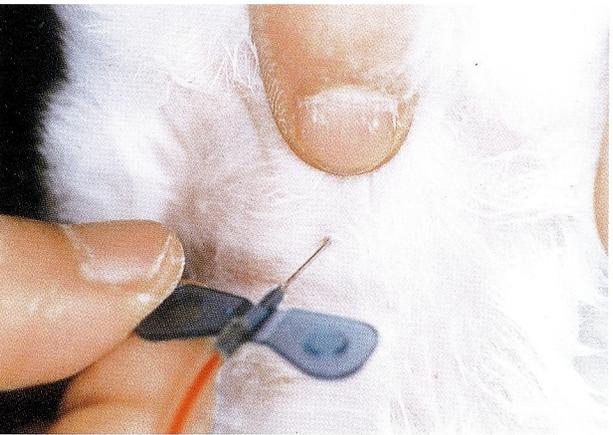


Fig33

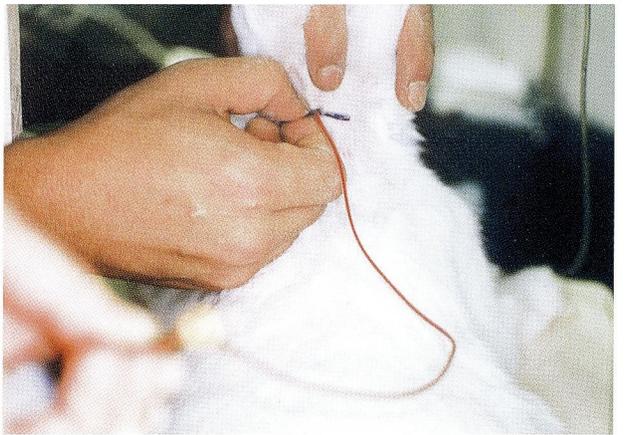


Fig34



Fig35

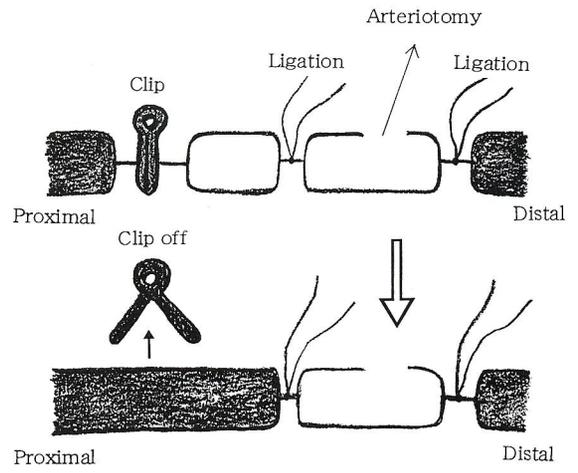


Fig36



Fig37



Fig38

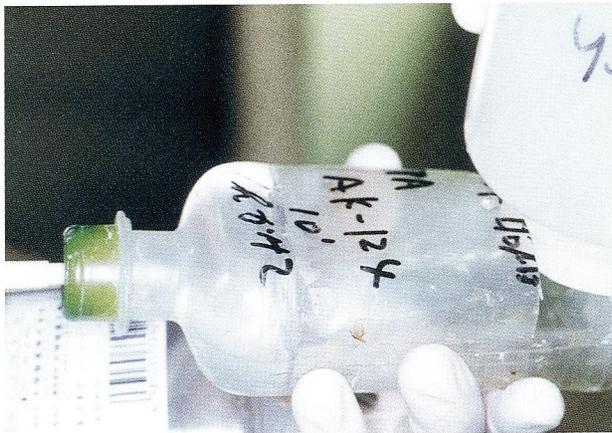


Fig39



Fig40

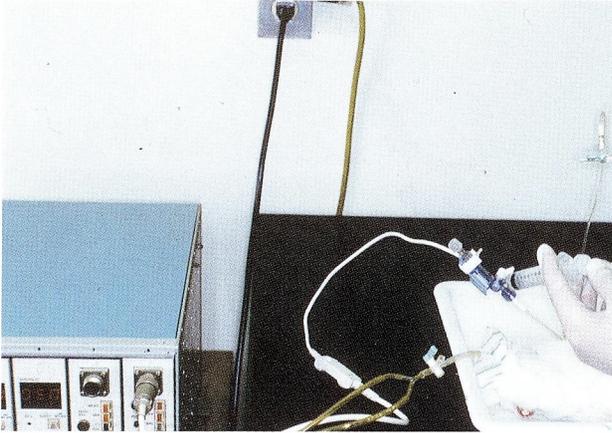


Fig41

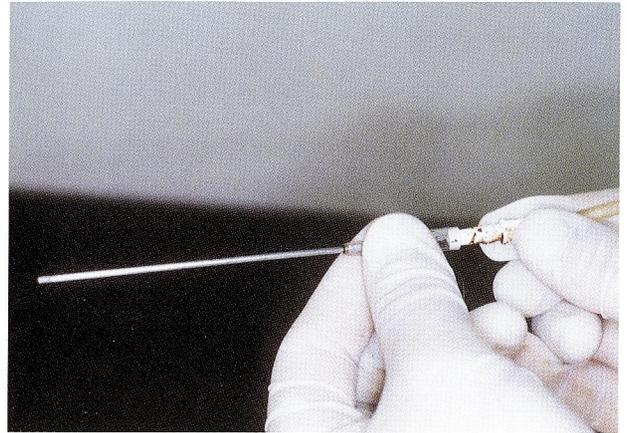


Fig42



Fig43

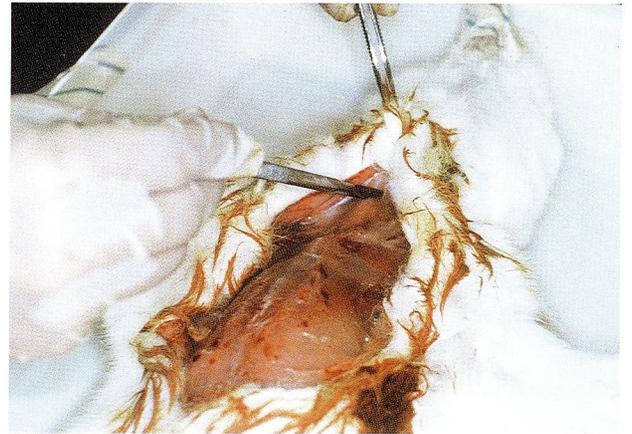


Fig44



Fig45



Fig46

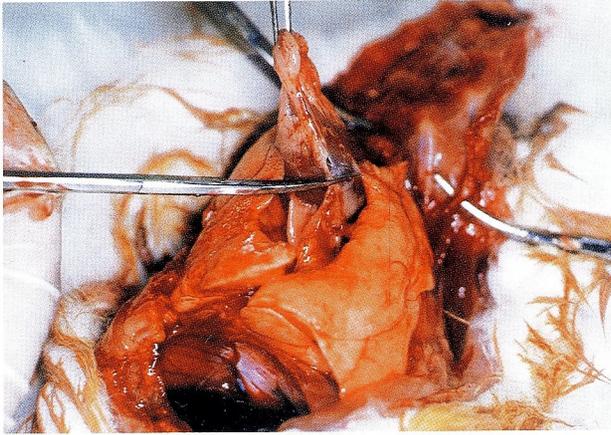


Fig47



Fig48

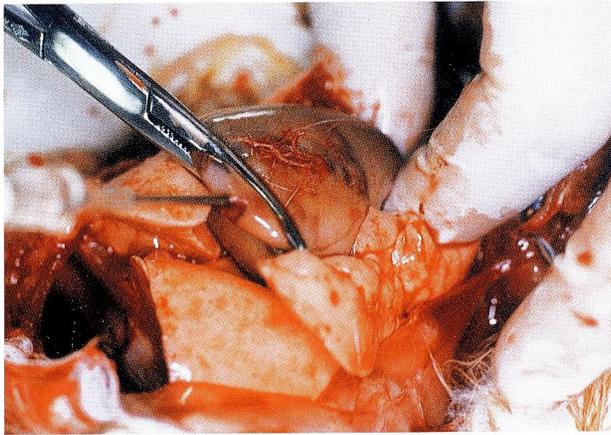


Fig49



Fig50

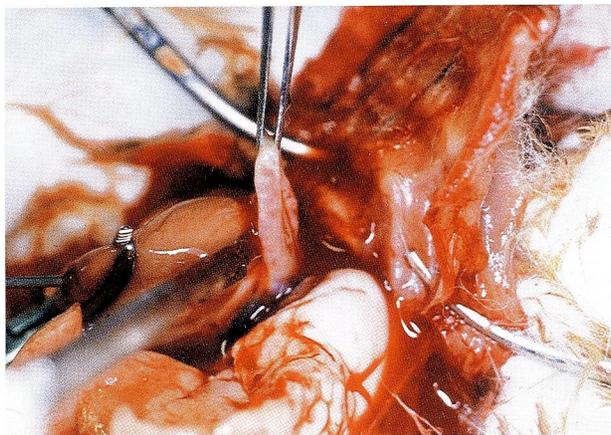


Fig51

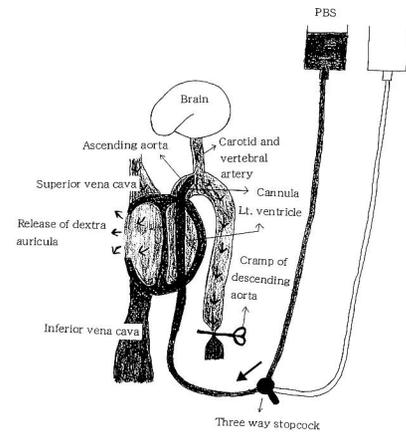


Fig52

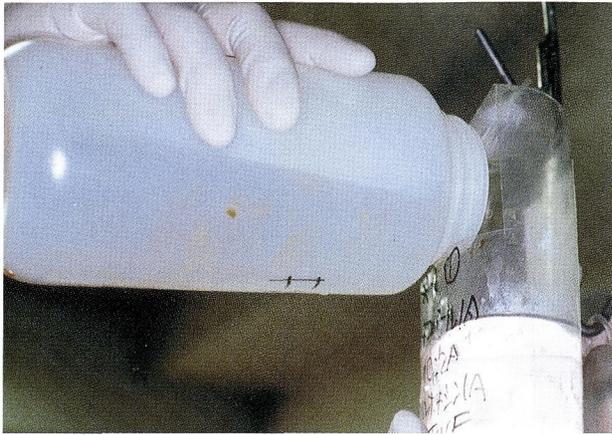


Fig53

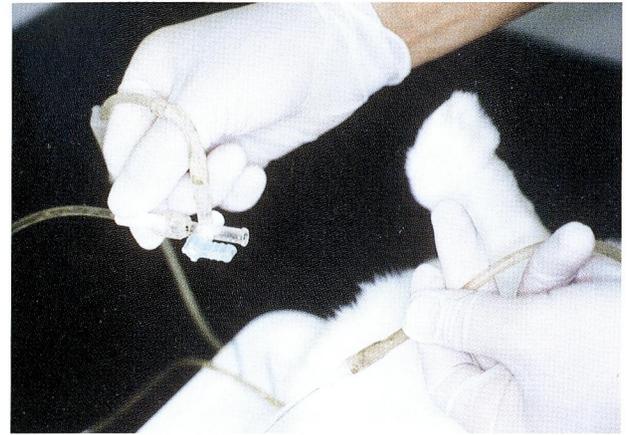


Fig54

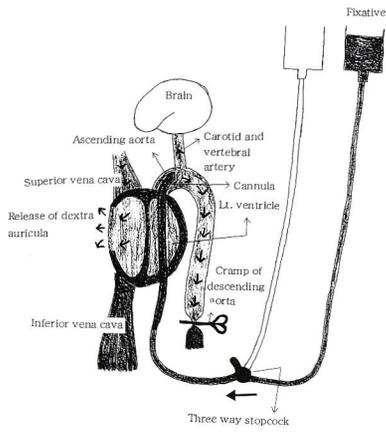


Fig55

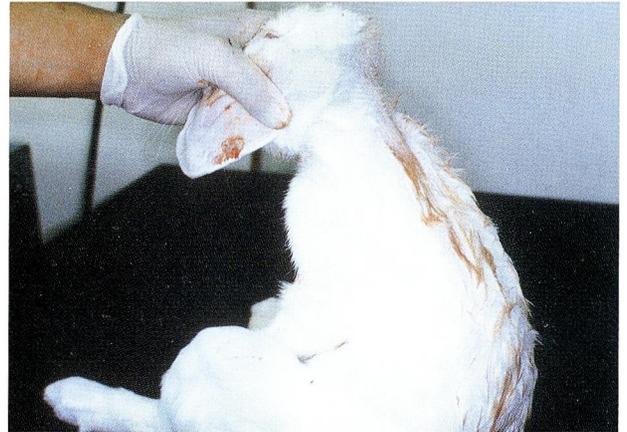


Fig56

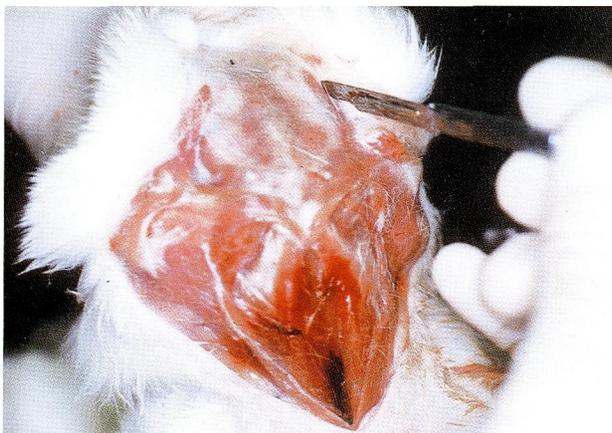


Fig57



Fig58



Fig59



Fig60



Fig61



Fig62

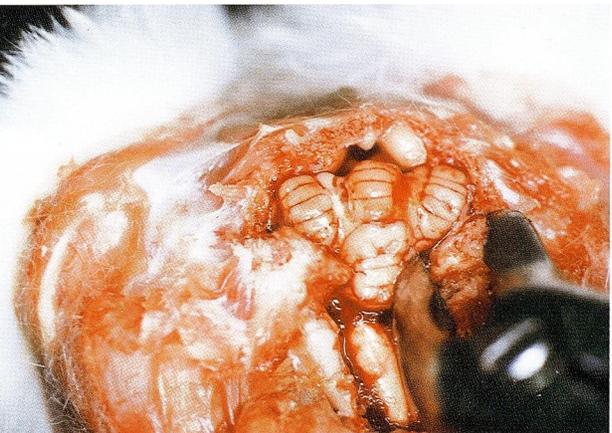


Fig63

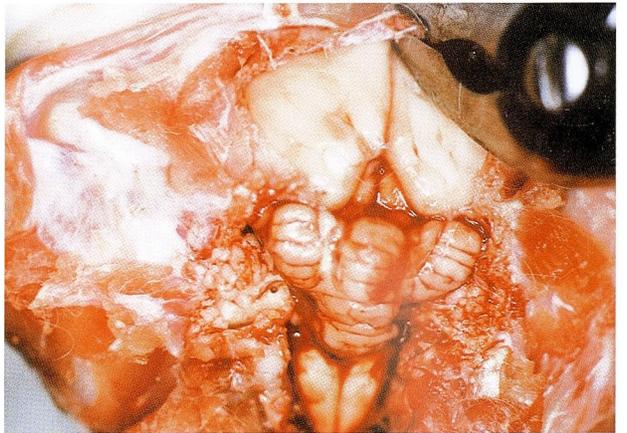


Fig64



Fig65

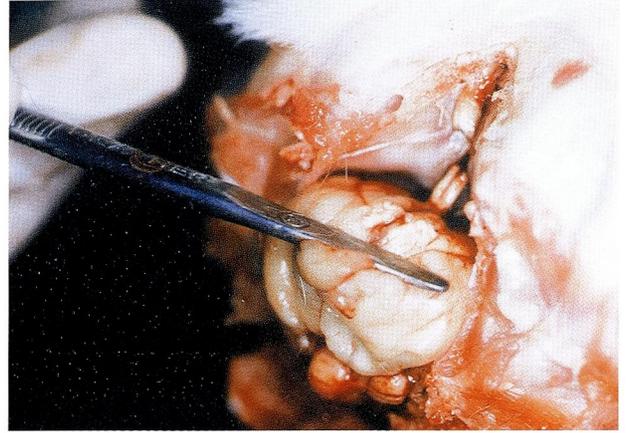


Fig66

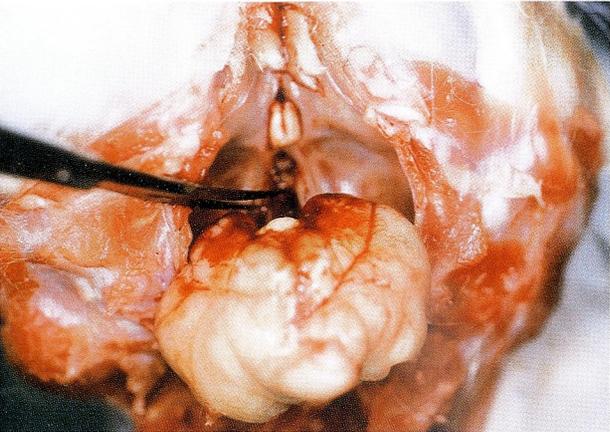


Fig67

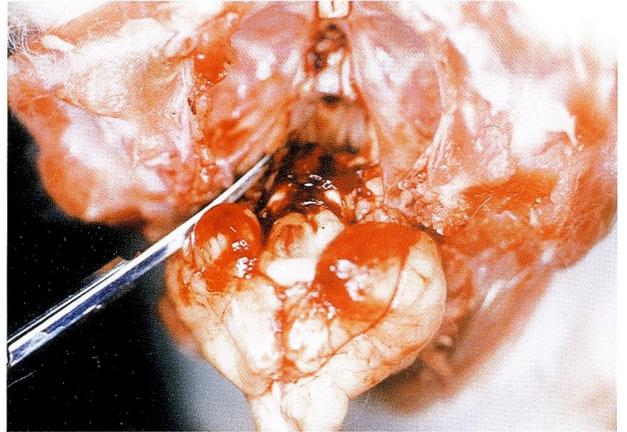


Fig68

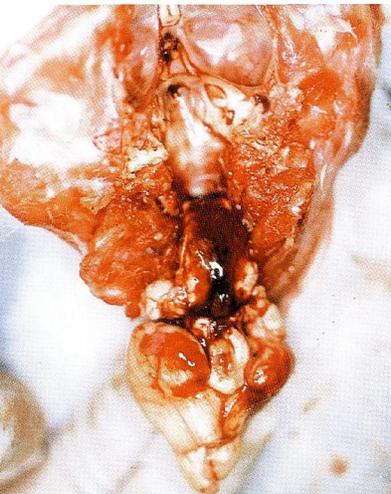


Fig69

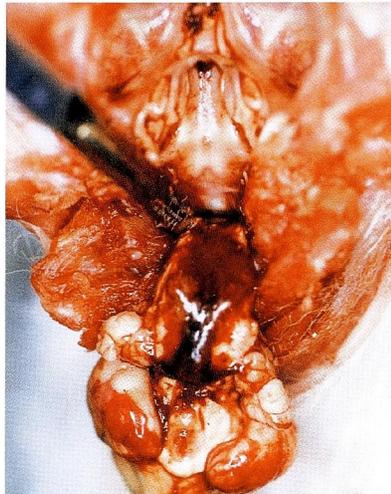


Fig70



Fig 71

文 献

- 1) Afshar JK, Pluta RM, Boock RJ, Thompson BG, Oldfield EH: Effect of intracarotid nitric oxide on primate cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 83: 118-122, 1995.
- 2) Aoki T, Takenaka K, Suzuki S, Kassell NF, Sagher O, Lee KS: The role of hemolysate in the facilitation of oxyhemoglobin-induced contraction in rabbit basilar arteries. *J Neurosurg* 81: 261-266, 1994.
- 3) Baker KF, Zervas NY, Spellman JP, Vacanti FX, Miller D: Angiographic evidence of basilar artery contraction in the rabbit: A new model of vasospasm. *Surg Neurol* 27: 107-112, 1987.
- 4) Chan RC, Durity FA, Thompson GB, Nugent RA, Kendall M: The role of the prostacyclin - thromboxane system in cerebral vasospasm following induced subarachnoid hemorrhage in the rabbit. *J Neurosurg* 61: 1120-1128, 1984.
- 5) Findlay JM, Weir BK, Steinke D, Tanabe T, Gordon P, Grace M: Effect of intrathecal thrombolytic therapy on subarachnoid clot and chronic vasospasm in a primate model. *J Neurosurg* 69: 723-735, 1988.
- 6) Flamm ES, Adams HP, Beck DW, Pinto RS, Marler JR, Walker MD, Godersky JC, Loftus CM, Biller J, Boarini DJ, O'Dell C, Banwart K, Kongable G: Dose - escalation study of intravenous nicardipine in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 68: 393-400, 1988.
- 7) 後藤恒夫, 渡部一夫, 小鹿山博之, 笹沼仁一, 須田良孝, 佐々木順孝, 松島忠夫, 小泉仁一, 佐竹憲治, 後藤博美, 安田恒男, 三浦俊一, 菊地顕次: 重症脳動脈瘤に対する脳血管攣縮対策とその効果. *脳卒中の外科* 17 (4): 359-364, 1989.
- 8) Hongo K, Tsukahara T, Kassell NF, Ogawa H: Effects of subarachnoid hemorrhage on Calcitonin Gene -Related Peptide induced relaxation in rabbit basilar artery. *Stroke* 20: 100-104, 1989.
- 9) Kanamaru K, Waga S, Kojima T, Fujimoto K, Niwa S: Endothelium dependent relaxation of canine basilar arteries Part 2: Inhibition by hemoglobin and cerebrospinal fluid from patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 18: 938-948, 1987.
- 10) Kim P, Schini VB, Sundt TM, Vanhoutte PM: Reduced production of cGMP underlies the loss of endothelium dependent relaxations in the canine basilar artery after subarachnoid hemorrhage. *Circulation Research* 70: 248-256, 1992 .
- 11) 河野寛幸, 河野輝昭, 田中長利, 本間輝章, 岡田隆之, 佐藤耕造: くも膜下出血後の脳血管攣縮に対する Nicardipine 大量持続投与の効果. *脳神経外科* 21 (11): 999-1003, 1993.
- 12) Kuwayama A, Zervas NT, Belson R, Shintani A, Pickren K: A model for experimental cerebral arterial spasm: *Stroke* 3: 49-56, 1972.
- 13) Matsui T, Takuwa Y, Johshita H, Yamasita K, Asano T: Possible role of protein kinaseC dependent smooth muscle contraction in the pathogenesis of chronic cerebral spasm. *J Cereb Blood Flow Metab* 11 (1): 143-149, 1991.

- 14) Matsui T, Asano T: Effect of new 21 -aminosteroid Tirilazad Mesylate (U74006F) on chronic cerebral vasospasm in a "Tow-Hemorrhage" model of Beagledogs: *Neurosurgery* 34: 1035-1039, 1994.
- 15) Minami N, Tani E, Maeda Y, Yamaura I, Fukami M: Effects of inhibitors of protein kinase C and calpain in experimental delayed cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 76: 111-118, 1992.
- 16) Nakagomi T, Kassell NF, Sasaki T, Fujiwara S, Lehman RM, Johshita H, Nazan GB, Torner JC: Effects of subarachnoid hemorrhage on endothelium dependent vasodilation. *J Neurosurg* 66: 915-923, 1987.
- 17) 笹沼仁一, 後藤恒夫, 小鹿山博之, 佐々木順孝, 渡部一夫: Nitroglycerin (GTN) の脳血管攣縮に対する予防効果の検討. *脳神経外科* 19 (3): 227-232, 1991.
- 18) Schilling L, Parsons AA, Wahl M: Effects of potassium channel activators on isolated cerebral arteries of large and small diameter in the cat. *J Neurosurg* 83: 123-128, 1995.
- 19) Shibuya M, Suzuki Y, Sugita K, Saito I, Sasaki T, Takakura K, Nagata I, Kikuchi H, Takemae T, Hidaka H, Nakashima M: Effect of AT877 on cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Results of a prospective placebo -controlled double-blind trial. *J Neurosurg* 76: 571-577, 1992.
- 20) 敷波晃, 山田弘, 坂井昇, 安藤隆, 香川泰生: 破裂脳動脈瘤早期手術後投与における thromboxane A2 synthetase inhibitor (OKY-046) の脳血管攣縮予防効果の検討. *脳卒中* 7 (3): 200-209, 1985.
- 21) 清水宏明, 今泉茂樹, Ahmad Ishtiaq, 上沼敏彦, 田島正裕, 吉本高志: Rabbit クモ膜下出血モデルの遅発性脳血管攣縮における Calcitonin Gene -related Peptide および Vasoactive Intestinal Polypeptide の効果. *脳神経外科* 22 (2): 131-139, 1994.
- 22) 鈴木幹男, 渡部一夫, 菊地顕次, 須田良孝: 高度なクモ膜下出血に対する塩酸ニカルジピン持続灌流併用療法. *脳卒中の外科* 14 (2): 213-217, 1986.
- 23) Takahashi S, Kassell NF, Toshima M, Dougherty DA, Foley PL, Lee KS: Effect of U88999E on experimental cerebral vasospasm in rabbits. *Neurosurgery* 32: 281-288, 1993.
- 24) Touho H, Karasawa J, Ohnisi H, Ueda S: Selective angiography of the vertebral artery in the rabbit: Technical note: *Surg Neurol* 46: 84-86, 1996.
- 25) Toyoda O, Nakajima H, Nukui H: Changes in coagulation and fibrinolysis and effects of Ticlopidine and cisternal drainage in the acute phase following aneurysm rupture. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 30: 670-675, 1990.
- 26) Vorkapic P, Bevan RD, Bevan JA: Longitudinal time course of reversible and irreversible components of chronic cerebrovasospasm of the rabbit basilar artery. *J Neurosurg* 74: 951-955, 1991.
- 27) Yanamoto H, Kikuchi H, Okamoto S, Nozaki K: Preventive effect of synthetic serine protease inhibitor, FUT-175, on cerebral vasospasm in rabbits. *Neurosurgery* 30: 351-357, 1992.
- 28) Yanamoto H, Kikuchi H, Okamoto S, Nozaki K: Cerebral vasospasm caused by cisternal injection of polystyrene latex beads in rabbits is inhibited by a serine protease inhibitor. *Surg Neurol* 42: 374-381, 1994.
- 29) Yanamoto H, Kikuchi H, Okamoto S: Effects of protease inhibitor and immunosuppressant on cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rabbits. *Surg Neurol* 42: 382-387, 1994.
- 30) Zuccarello M, Bonasso CL, Lewis AI, Sperelakis N, Rapoport RM: Relaxation of subarachnoid hemorrhage -induced spasm of rabbit basilar artery by the K⁺ channel activator Cromakalim. *Stroke* 27: 311-316, 1996.