

# 脳血管攣縮の発生機序と治療 に関する実験的研究

## 第 1 編

実験的脳血管攣縮に対する Thromboxane A<sub>2</sub>(TxA<sub>2</sub>)

合成酵素阻害剤 (OKY-046) の効果

岡山大学脳神経外科教室 (主任: 西本 詮教授)

元 木 基 嗣

(昭和58年10月4日受稿)

**Key words:** cerebral vasospasm

prostaglandin

prostacyclin

thromboxane A<sub>2</sub>

OKY-046

### 緒 言

クモ膜下出血後に発生する脳血管攣縮は、患者の予後を左右する重篤な合併症であるにもかかわらず、未だその発生機序が解明されておらず、治療についても決定的なものが見出されていない。

近年 prostaglandin に関する研究が進歩し脳循環における prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) と thromboxane A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) の関与が注目されるに至っている。PGI<sub>2</sub> は血管内皮細胞で産生され<sup>1)2)</sup>、強力な血管拡張作用と血小板の凝集抑制作用を有し<sup>3)4)5)6)7)8)9)</sup>、一方 TxA<sub>2</sub> は血小板より放出され、PGI<sub>2</sub> と拮抗する作用を有することが明らかにされている<sup>10)11)12)</sup>。正常な脳循環の維持には、このバランスが重要とされており、もしこのバランスがくずれた場合、すなわち PGI<sub>2</sub> の産生が低下して TxA<sub>2</sub> が優位になった場合には、脳に虚血性の病態がもたらされると考えられている<sup>5)13)14)</sup>。

クモ膜下出血後に発生する攣縮血管においては、血管内皮細胞ならびに中膜の形態学的変化が認められており<sup>15-23)</sup>、脳血管攣縮の原因として内膜損傷による PGI<sub>2</sub> 産生の低下、およびそ

れに基づく TxA<sub>2</sub> の相対的増加を重要視している報告がみられる<sup>24)25)26)</sup>。

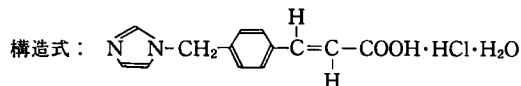
そこで、脳血管攣縮における PGI<sub>2</sub> および TxA<sub>2</sub> の関与、ならびに脳血管攣縮の治療について検討する目的で、TxA<sub>2</sub> 合成酵素阻害剤である OKY-046 を用い、血管径と局所脳血流(r-CBF) の変化を指標にして実験的に検討した。

### 実験方法

成猫 (体重2.2~4.5 kg) 27頭を用いた。ketamine hydrochloride (2-chlorophenyl-2-methyl-aminocyclohexane hydrochloride) の 20 mg/kg 筋注にて全身麻酔をし、気管内挿管を行い、succinylcholine chloride (1~2 mg/kg) 筋注にて無動化した後、レスピレーター (Respirator Model B2 IGARASHI) に接続し、PaCO<sub>2</sub> が30~35 mmHg になるよう調節呼吸を行った。東大式定位脳固定装置に頭部を仰臥位で固定した後、頸部正中に縦切開を加え頭蓋底部に到達した。手術用顕微鏡下に斜台にドリルを用いて約8×15 mmの楕円形の骨窓を開け、硬膜ついでクモ膜を mechanical spasm を生じさせぬよう注意深く切除し、脳底動脈および腹側脳幹部を露出した。次に大腿動静脈のカニユ

## OKY-046

化学名：(E)-3-[4-(1-イミダゾリルメチル)フェニル]-2-  
プロペン酸塩酸塩水和物



分子式・分子量：C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl·H<sub>2</sub>O 282.73

図 1

レーションを、それぞれ直径1.6 mm, 1.0 mmのビニール製チューブを用いて行った。大腿動脈からは血圧記録計 (Statham SP-1405) にて平均動脈圧 (MABP) を連続的に記録し、大腿静脈より薬物の静脈内投与を行った。使用した薬物は、選択的 TxA<sub>2</sub> 合成阻害剤である OKY-046 ((E)-3-[4-(1-イミダゾリルメチル)フェニル]-2-プロペン酸塩酸塩水和物) (図 1) である。

### I. 血管径の観察

OKY-046 (30 mg/kg, 60 mg/kg) の静脈内投与による脳幹部血管径の変化を、control 群(無処置)(3頭), 攣縮血管群(12頭)について観察した。手術用顕微鏡下に腹側脳幹部を露出し、脳血管攣縮はあらかじめ用意しておいた溶血赤血球液を局所投与して作成した。この際、脳底動脈およびその分枝が空気に接触することがないように、溶血赤血球液に十分浸るよう注意した。また、この状態で長時間放置すると、血管外壁にフィブリンなどが付着して詳細な血管径の観察が困難となるので、20分ごとに生理的食塩水で腹側脳幹部を洗浄し、新たな溶血赤血球液の局所投与をくり返し行った。溶血赤血球液は下記の手順で作成した。ヘパリン加動脈血12 ml の2000回転15分の遠心分離で得た血球成分に、それと同量の生理的食塩水を加え攪拌した後、-80℃で12時間以上凍結、37℃の温水で解凍した後、再び2000回転15分で遠沈し、上清液約2 ml を採取、その上清液を生理的食塩水で4倍に希釈したものを溶血赤血球液として使用した。OKY-046 (30 mg/kg, 60 mg/kg) の粉末結晶を生理的食塩水3 ml で溶解し、1分間で静脈内投与した。正常血管、攣縮血管および OKY-046 投与後の血管径の変化を経時的に手術用顕微鏡に取り付けたカメラ (35mm Olympus OM

1) で2.5倍の拡大で撮影し、カラースライドフィルムを作成した。カラースライドフィルムをスクリーン上に投影し、脳底動脈径を3ヶ所で実測し、その合計した数値をもとに、正常血管径を100とした percent change diameter を算出した。

### II. 局所脳血流 (r-CBF) の観察

脳幹部(腹側橋)の r-CBF は、control 群(3頭), 実験的クモ膜下出血群(9頭)を用いて検討した。クモ膜下出血は、頭部を腹臥位で固定後、22G (直径0.7 mm) 針により大槽穿刺を行い、髄液3 ml を採取した後、大腿動脈より得た自家動脈血3 ml を大槽内に注入して作成した。先に得た髄液3 ml と、同量の動脈血を混和した血液髄液混合液を作成し、37℃で3日間孵置した。実験はクモ膜下出血を作成してより3日目(72時間後)に行った。transclival approach により露出した脳幹部腹側にダブルニードルタイプの電極 (MT 技研製) を深さ約5 mm 刺入し、脳幹部における r-CBF の変化を heat clearance 法 (M-CORDER CTM-101B) により連続的に記録した。電極刺入後、前に作成しておいた血液髄液混合液2~3 ml を局所投与することにより、さらに強い血管攣縮を作成し、この状態で r-CBF を記録した。OKY-046 (30 mg/kg, 60 mg/kg) は1分間で静脈内投与した。

### 実験結果

OKY-046の投与量が20 mg/kg 以下では、血圧は殆ど変化せず、血管径、r-CBF に対する影響も認めなかった。したがって、本実験では、OKY-046の30 mg/kg, 60 mg/kg を effective dose として静脈内投与し検討した。

OKY-046 30 mg/kg 以上の投与量では、一過性の血圧下降を認めた。OKY-046 (30 mg/kg, 60 mg/kg) を1分間で静脈内投与した際、MABP は投与直後より下降し始め、投与開始後1~3分で血圧は最低となり、その後血圧は再び上昇し始め、5~7分後にほぼ投与前の血圧にもどった。6頭の control 群では、OKY-046 の30 mg/kg で、MABP は、平均16±6.1 mmHg 下降し、60 mg/kg では、平均31.5±10.1 mmHg

表1 OKY-046 静脈内投与による血圧 (MABP) の変化 (control 群6頭)

cat No.	投与前 MABP (mmHg)	OKY-046 (30mg/kg) 投与後最低 MABP (mmHg)	投与前 MABP (mmHg)	OKY-046 (60mg/kg) 投与後最低 MABP (mmHg)
1	142	118	146	114
2	110	92	103	80
3	164	152	165	151
4	180	174	181	140
5	113	91	120	77
6	150	136	146	108
平均	143.2	127.2	143.5	111.7

OKY-046 30mg/kg では, MABP は, 平均 $16 \pm 6.1$ mmHg 下降した.  
60mg/kg では, 平均 $31.5 \pm 10.1$ mmHg 下降した.

表2 OKY-046 静脈内投与による正常血管径の変化 (control 群3頭)

cat No.	正常血管径	OKY-046 (30mg/kg) 投与後の最大血管径	OKY-046 (60mg/kg) 投与後の最大血管径
1	100	118	127
2	100	106	92
3	100	111	104
平均	100	111.7	107.7

OKY-046 (30mg/kg, 60mg/kg) 投与による正常血管の拡張効果は, 投与前血管径を100とすると, 30mg/kg で, 平均111.7, 60mg/kg で, 107.7であった.

下降した (表1). OKY-046 投与後の血圧下降の時間的推移パターンと血圧下降の程度は, 攣縮血管群, クモ膜下出血群においても control 群と同様であった.

#### I. OKY-046 の静脈内投与による血管径の変化

control 群 (3頭), 攣縮血管群 (12頭) の両群とも, OKY-046 (30mg/kg, 60mg/kg) を静脈内投与してから3~10分後に血管の拡張は最大となり, その後10~20分で投与前の血管径にもどった. 血管径の変化は, 骨窓を開けた後の正常血管径を100とし, 溶血赤血球液の局所投与後および OKY-046 投与後の血管径を percent change diameter で表わした.

##### 1) control 群 (3頭)

OKY-046 は, control 群の正常血管に対して

も軽度の拡張効果を有し, 投与前の血管径を100とすると, 30mg/kg で最大拡張血管径は, 平均111.7であり, 60mg/kg では, 107.7であった (表2). 血管拡張は OKY-046 投与後1~2分で出現し, 投与後3~10分で拡張は最大となり, その後10~20分で投与前の血管径にもどった. すなわち, 血管拡張は OKY-046 による

降圧効果の出現とともに現れ, 降圧効果が消退した時期に血管拡張は最大となり, その後約10~20分で投与前の血管径にもどった.

##### 2) 攣縮血管群 (12頭)

溶血赤血球液の局所投与後, 30~60分で脳底動脈ならびにその分枝動脈の攣縮は最高となり, その後の攣縮血管径は恒常状態となった. 攣縮の程度は個体により差はあったが, 平均すると正常血管径の $47.1 \pm 20.5$  (n=12) であった (表3). 攣縮が最高となり, その後30分間攣縮血管径が恒常状態であることを確認して後, OKY-046 を投与した. OKY-046 (30mg/kg, 60mg/kg) の静脈内投与後, 攣縮血管は有意に拡張した. しかし, 拡張の程度は, 攣縮作成前の血管径を100とした percent change で, OKY-046 30mg/kg 投与で,  $6.8 \pm 5.6\%$  (n=6), 60mg/kg 投与で,  $5.3 \pm 2.0\%$  (n

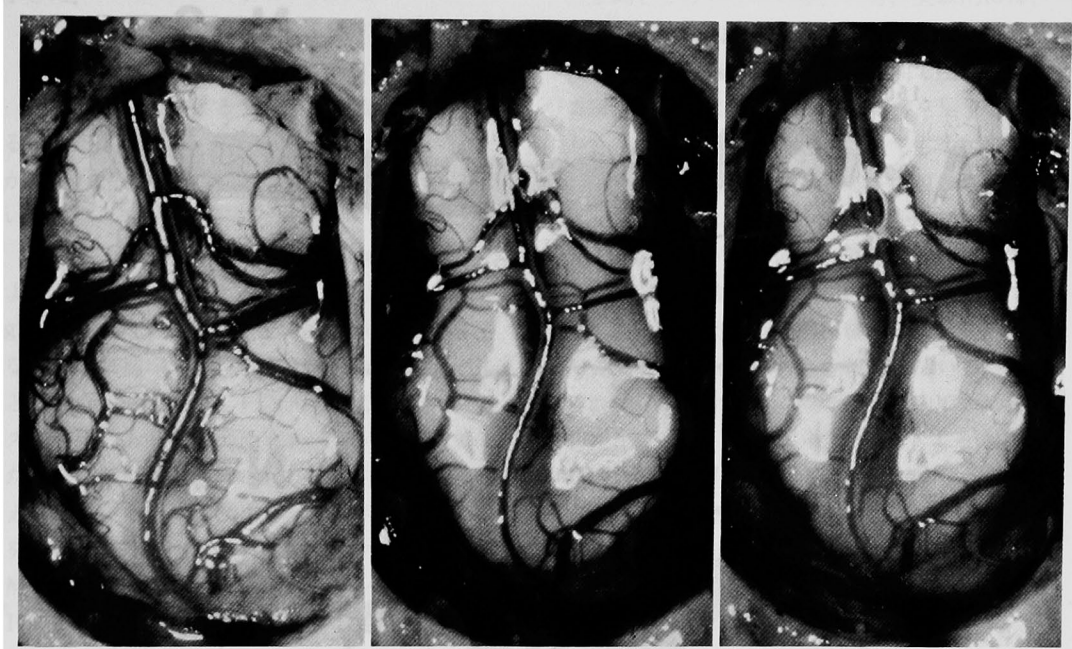


図2：脳幹部血管径の変化 (cat No. 1)

左；開頭直後の無処置正常血管

中；溶血赤血球液局所投与30分後の攣縮血管，正常血管を100%とすると，56%に攣縮している。

右；OKY-046 (30mg/kg) 静脈内投与後10分，攣縮血管径は17%の拡張を認めた。

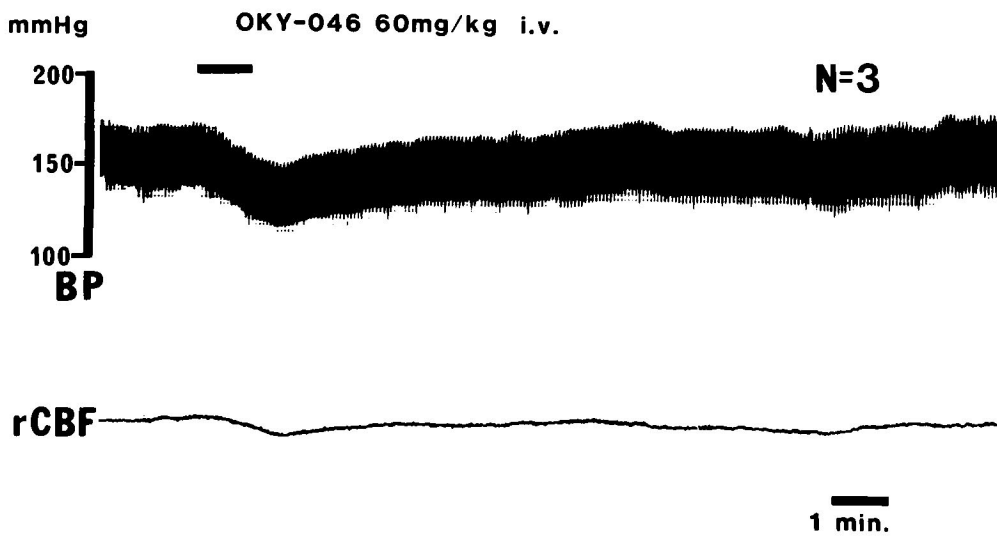


図3：OKY-046 (60mg/kg) 投与後の MABP, r-CBF の変化 (control 群3頭)；全例血圧下降に平行して，r-CBF は一過性に減少した。

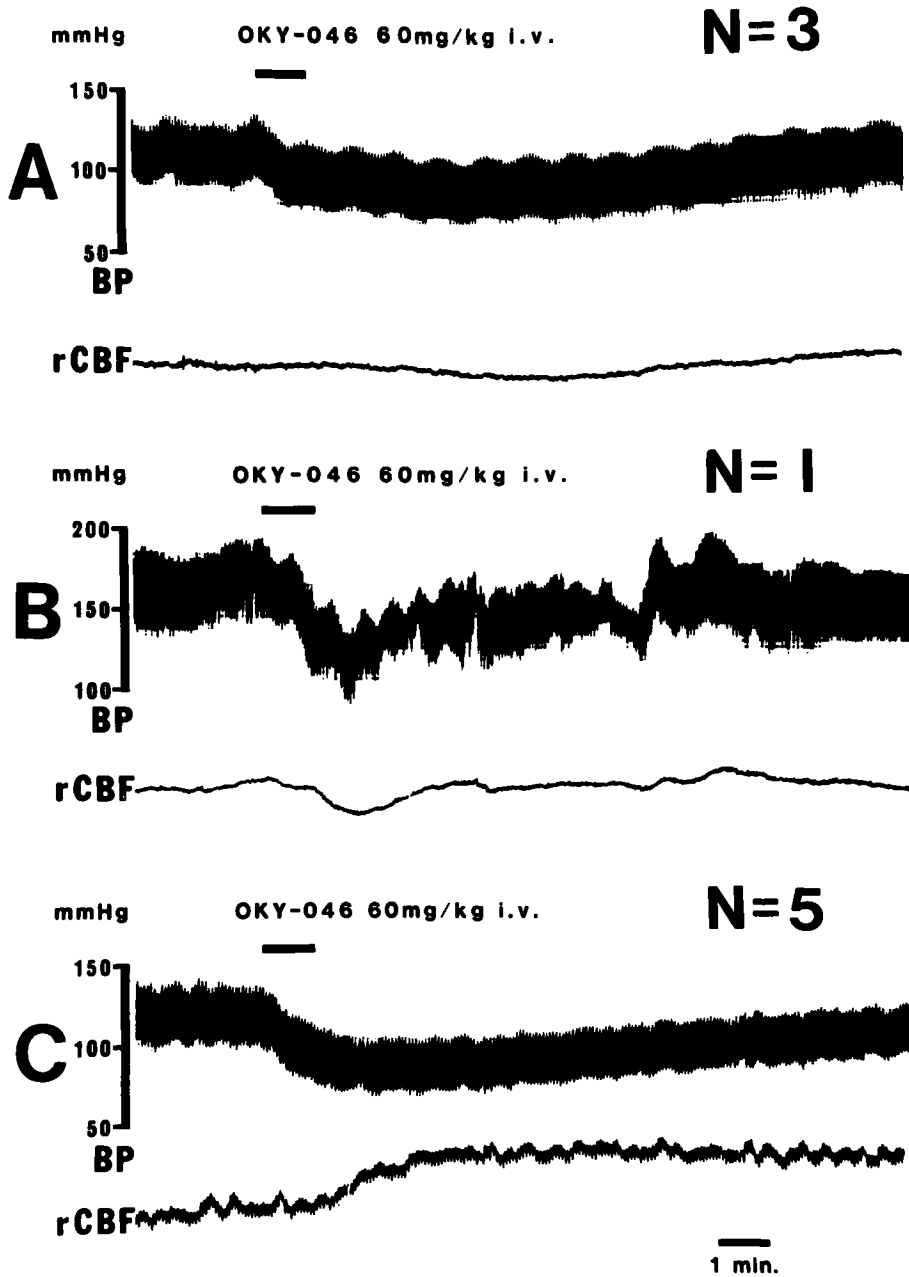


図4：OKY-046 (60mg/kg) 投与後のMABP, r-CBFの変化(クモ膜下出血群9頭)；  
 A；血圧下降にかかわらず，r-CBFは変化しないもの(3頭)  
 B；血圧下降に平行して，r-CBFが減少するもの(1頭)  
 C；血圧下降にもかかわらず，r-CBFが増加するもの(5頭)

て，30mg/kg, 60mg/kgの両投与量で検討したが，それぞれ，30mg/kgで示すtypeと60mg/kgで示すtypeは同一であり，両投与量でty-

peの変化はなかった。すなわち，30mg/kgでType Cを示したネコは，60mg/kg投与後に血圧下降の程度が変化しても，やはりtype Cを

示した。

## 考 按

脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血後にみられる脳血管攣縮の発現機序については多くの研究がみられ諸説あるが、未だ確立されたものがない。

1933年 Goldblatt<sup>27)</sup>、1934年 von Euler<sup>28)</sup>により prostaglandin が発見されて以来、prostaglandin に関する研究が進歩し、末梢循環のみならず、脳循環の維持にも prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) と Thromboxane A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) の正常なバランスが必要であり、この両者のバランスがくずれた場合、脳に虚血性の病態がもたらされると考えられている<sup>5)13)14)</sup>。1976年 Vane ら<sup>4)</sup>により発見された PGI<sub>2</sub> は血管内皮細胞の PGI<sub>2</sub> 合成酵素により prostaglandin endoperoxide (PGH<sub>2</sub>) より産生され、強力な血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有し<sup>3)4)5)6)7)8)9)</sup>、一方1975年 Samuelsson ら<sup>10)</sup>により発見された TxA<sub>2</sub>は、血小板において TxA<sub>2</sub> 合成酵素により PGH<sub>2</sub>より産生され、PGI<sub>2</sub> と拮抗する作用を有することが明らかにされている<sup>10)11)12)</sup>。

クモ膜下出血後に発生する脳血管攣縮の組織所見については、多くの報告があるが、攣縮血管においては、内膜および中膜の形態学的変化が認められ、特に内膜の変化を重要視する報告が近年数多くみられる。Conway & McDonald<sup>5)</sup>は、12例のクモ膜下出血の剖検例において、発症4週以降の例で subendothelial granulation による内膜の肥厚を認めており、金ら<sup>17)</sup>は、クモ膜下出血後8日目の剖検例では、内弾性板の迂曲、myonecrosis に加え、内膜水腫、血液由来細胞の浸潤、血栓形成を認め、59日目の剖検例では、高度の内膜肥厚を認めている。また、Hughes & Schianchi<sup>19)</sup>は、20例の剖検例で、発症3週以前では主として myonecrosis を、発症3週以降では subendothelial fibrosis による著明な内膜肥厚を認めている。さらに、Somedá ら<sup>20)</sup>は、走査電顕にて発症11日以降の症例に、内皮細胞の脱落と内弾性板への fibrin の付着を認めており、これらの内膜損傷が mural thrombosis を誘発し、prolonged narrowing

の原因となるとしている。一方、実験的には、岡田ら<sup>21)</sup>は、ネコ攣縮血管の経時的観察で、中膜の変化は攣縮作成後1~2時間で生じ、時間の経過とともに myonecrosis の像を呈するが、これらの変化は24時間後においても少数にとどまっていたとしており、一方、内膜の変化は4時間頃より生じ、myointimal cell, vesicle, granule などが断裂した内弾性板より内膜に浸入し、24時間後には著明な内膜肥厚を認めており、脳血管攣縮が長期間持続するには、内膜の器質的変化が重要であると報告している。

脳血管攣縮の発生過程で生じた内膜の形態学的変化により、PGI<sub>2</sub> の産生が低下するとともに、血管内皮への血小板の付着が誘発され、さらに血小板凝集、血栓形成、血小板の放出反応が生じ、血小板から放出された TxA<sub>2</sub>が、さらに脳血管攣縮を増強し、血小板機能を亢進させるという悪循環が想定されている<sup>14)</sup>。事実、犬のクモ膜下出血モデルで、血管壁の PGI<sub>2</sub> 産生能は、クモ膜下出血後3ないし8日目で著明に減少することが報告されている<sup>26)</sup>。

そこで、選択的に TxA<sub>2</sub> 合成を阻害する OKY-046 を用い、ネコ攣縮血管に対する拡張効果と、クモ膜下出血ネコの r-CBF に及ぼす影響を実験的に検討した。これは、脳血管攣縮の発生とその病態維持に PGI<sub>2</sub> と TxA<sub>2</sub>が、どの程度関与しているかが明らかになるだけでなく、OKY-046 の臨床応用の可能性についても重要な示唆が得られると考えられるからである。

1977年 Moncada ら<sup>29)</sup>は、Imidazole に TxA<sub>2</sub> 合成阻害作用のあること、さらに Needleman ら<sup>30)</sup>は、Imidazole が動脈壁における PGI<sub>2</sub> の生成を促進することを報告し、Imidazole 誘導体である OKY-046 (図1)が選択的 TxA<sub>2</sub> 合成酵素阻害剤として、小野薬品、キッセイ薬品両社により、1980年に開発された。

OKY-046 (30mg/kg 以上)を1分間かけて静脈内投与した際、本実験に使用した成猫27頭全例に一過性の降圧効果を認めた。しかも、その作用は dose dependent であり、control群(6頭)では、OKY-046 30mg/kg で16±6.1mmHg、60mg/kg で31.5±10.1mmHg の降圧効果を認めた。血圧下降は、OKY-046 投与直後よ

り生じ、投与開始約1～3分で血圧は最低となり、その後約5～7分で投与前の血圧に復帰した。このように OKY-046 の MABP に及ぼす影響が一過性であることは、OKY-046 の体外排泄が比較的早いことを示しており、ラットに<sup>14</sup>C-OKY-046 を静脈内投与した場合の血中濃度の半減期が0.23時間であった事実 (OKY-046 注射剤概要) と合致している。

このような一過性の降圧効果は、OKY-046 が主として頭蓋外血管に拡張作用のあることを示していると思われる。一方、脳血管の拡張効果については、脳幹部の正常血管、攣縮血管に対し、ともに拡張効果を認めたが、その程度は、正常血管径の数%程度であり、ごく軽度なものであった。これら血管拡張効果については、OKY-046 投与直後より血圧の下降を認めたことより、OKY-046 は直接血管壁に作用する血管拡張効果も有するのではないと思われる。

OKY-046 の r-CBF に及ぼす影響は、control 群 (3頭) では、r-CBF の増加した例はみられず、全例血圧に平行して一過性に減少した。これは、脳血管拡張効果よりも MABP の下降が優位であったためと思われる。クモ膜下出血群では、9頭中5頭に MABP の下降にもかかわらず、r-CBF の増加を認めた。r-CBF の増加した例では、OKY-046 投与終了時より、血圧の下降にもかかわらず、r-CBF が増加し始め、その後30～60分の長時間にわたり増加が持続した。このように r-CBF を増加させる作用が降圧効果、脳血管拡張効果に比べ、より長時間認められたことは、クモ膜下出血群における、r-CBF の増加が TxA<sub>2</sub> 合成阻害に基づく PG-I<sub>2</sub> の相対的増加によると考えられ、OKY-046 が今回観察し得なかった細動脈ないし毛細管レベルでの microcirculation を改善するという可能性を示唆している。しかし、その microcirculation の改善は、細動脈ないし毛細血管が拡張したためのものか、あるいは、血小板凝集能を抑制した結果であるかは不明であり、今後の研究が待たれる。なお、本研究では、OKY-046 のネコ血小板凝集抑制効果については検討し得なかったが、家兎血小板の collagen およびアラキドン酸凝集の抑制効果があることはすでに

報告されている<sup>31)</sup>。

ネコ脳底動脈において、10時間以上にわたって強い攣縮を持続すると攣縮血管は irreversible となり、いかなる vasodilating agent に対しても無反応となり<sup>32)</sup>、クモ膜下出血患者においても、一たび脳血管攣縮による神経脱落症状が生ずると、それを改善することは困難となる。したがって、脳血管攣縮の治療は、発症早期に攣縮が irreversible とならないうちに開始する必要がある。現在までに、脳血管攣縮の治療について多くの報告があるが、攣縮した血管を拡張させる決定的な治療法は未だ発見されていない。選択的 TxA<sub>2</sub> 合成酵素阻害剤である OKY-046 は、軽度とはいえ、攣縮血管を拡張させ、また、クモ膜下出血モデルにおいては、比較的長時間にわたり r-CBF を増加させる結果を得た。OKY-046 の血中濃度の半減期が、静脈内投与の場合0.23時間、経口投与の場合約2時間 (OKY-046 注射剤概要) と比較的短いことより、持続点滴投与をすれば、クモ膜下出血後の脳血管攣縮による脳虚血症状の発現予防効果は症例によっては期待できるかも知れない。

## 結 論

脳血管攣縮における TxA<sub>2</sub> の関与、ならびに脳血管攣縮の治療について検討する目的で、選択的 TxA<sub>2</sub> 合成酵素阻害剤である OKY-046 を用い、ネコ攣縮血管に対する拡張効果と、クモ膜下出血ネコの r-CBF に及ぼす影響を実験的に検討した。

成猫27頭を用いた、transclival approachにて脳底動脈を露出し、溶血赤血球液を局所投与することにより脳血管攣縮を作成した。OKY-046 (30 mg/kg, 60 mg/kg) の静脈内投与で、正常血管径を100とした場合、無処置正常血管 (n=3) は、30 mg/kg で、平均11.7%、60 mg/kg で、平均7.7%、の拡張を、攣縮血管 (n=12) は、30 mg/kg で、平均6.8±5.6%、60 mg/kg で、平均5.3±2.0%の拡張を認めた。このように、拡張の程度はごく軽度で、攣縮血管を寛解するには至らなかった。

実験的クモ膜下出血は、自家動脈血3 ml を大槽内に注入して作成した。クモ膜下出血作成

後3日目(72時間後)に transclival approach で脳幹部を露出し、heat clearance 法により r-CBF を連続的に測定した。この際、脳底動脈周辺部に血液髄液混合液を局所投与することにより、さらに強い血管攣縮を作成し、この状態で r-CBF を記録した。OKY-046 (30mg/kg, 60mg/kg) 静脈内投与によるクモ膜下出血ネコ(9頭)の r-CBF の変化は次の3型に分類できた。すなわち、Type A: 血圧下降にかかわらず変化しないもの(3頭)、Type B: 血圧下降に平行して減少するもの(1頭)、Type C: 血圧下降にかかわらず増加するもの(5頭)であり、血圧下降にかかわらず、r-CBF の増加を示したものが9頭中5頭に認められた。

このように、OKY-046 の攣縮血管拡張効果が弱かったことより、 $\text{TxA}_2$  は脳血管攣縮発現の重要な因子ではないと思われる。しかし、クモ膜下出血ネコにおいて、OKY-046 投与で r-CBF の増加する例を多く認めたこと、および、OKY-046 には血小板凝集抑制効果があることより、OKY-046 のクモ膜下出血患者における脳虚血症状の予防効果には、かなりの期待がもてると思われる。

稿を終えるに臨み、終始懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師岡山大学西本 詮教授、難波真平助教、ならびに香川医科大学大本堯史教授に深甚なる謝意を表します。

## 文 献

1. Weksler, B.B., Marcus, A.J. and Jaffe, E.A.: Synthesis of prostaglandin  $\text{I}_2$  (prostacyclin) by cultured human and bovine endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **74**, 3922—3926, 1977.
2. MacIntyre, D.E., Pearson, J.D. and Gordon, J.L.: Localization and stimulation of prostacyclin production in vascular cells. *Nature* **271**, 549—551, 1978.
3. Bunting, S., Gryglewski, R., Moncada, S., and Vane, J.R.: Arterial walls generate from prostaglandin endoperoxides a substance (prostaglandin X) which relaxes trips of mesenteric and coeliac arteries and inhibits platelet aggregation. *Prostaglandins* **12**, 897—913, 1976.
4. Moncada, S., Gryglewski, R., Bunting, S. and Vane, J.R.: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* **263**, 663—665, 1976.
5. Gryglewski, R.J., Bunting, S., Moncada, S., Flower, R.J. and Vane, J.R.: Arterial walls are protected against deposition of platelet thrombi by a substance (prostaglandin X) which they make from prostaglandin endoperoxides. *Prostaglandins* **12**, 685—713, 1976.
6. Moncada, S., Gryglewski, R.J., Bunting, S. and Vane, J.R.: A lipid peroxide inhibits the enzyme in blood vessel microsomes that generates from prostaglandin endoperoxides the substance (prostaglandin X) which prevents platelet aggregation. *Prostaglandins* **12**, 715—737, 1976.
7. Chapleau, C.E. and White, R.P.: Effects of prostacyclin on the canine isolated basilar artery. *Prostaglandins* **17**, 573—580, 1979.
8. Abdel-Halim, M.S., Lunden, I., Cseh, G. and Anggard, E.: Prostaglandin profiles in nervous tissue and blood vessels of the brain of various animals.: *Prostaglandins* **19**, 249—258, 1980.
9. Toda, N.: Responses to prostaglandins  $\text{H}_2$  and  $\text{I}_2$  of isolated dog cerebral and peripheral arteries. *Am. J. Physiol.* **238**, H111—H117, 1980.
10. Hamberg, M., Svensson, J. and Samuelsson, B.: Thromboxanes: A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **72**, 2994—2998, 1975.



11. Needleman, P., Moncada, S., Bunting, S., Vane, J.R., Hamberg, M. and Samuelsson, B.: Identification of an enzyme in platelet microsomes which generates thromboxane A<sub>2</sub> from prostaglandin endoperoxides. *Nature* **261**, 558—560, 1976.
12. Ellis, E.F., Nies, A.S. and Oates, J.A.: Cerebral arterial smooth muscle contraction by thromboxane A<sub>2</sub>. *Stroke* **8**, 480—483, 1977.
13. Hagen, A.A., White, R.P. and Robertson, J.T.: Synthesis of prostaglandins and thromboxane B<sub>2</sub> by cerebral arteries. *Stroke* **10**, 306—309, 1979.
14. Moncada, S. and Vane, J.R.: Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood vessel walls. *N. Engl. J. Med.* **300**, 1142—1147, 1979.
15. Conway, L.W. and McDonald, L.W.: Structural changes of the intradural arteries following subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* **37**, 715—723, 1972.
16. Fein, J.M., Flor, W.J., Chhan, S.L. and Parkhurst, J.: Sequential changes of vascular ultrastructure in experimental cerebral vasospasm. Myonecrosis of subarachnoid arteries. *J. Neurosurg.* **41**, 49—58, 1974.
17. Kin, H., Mizukami, M., Araki, G. and Yoshida, Y.: The pathological study of so-called vasospasm. *Neurol. Med. Chir.* **16**, 115—125, 1976.
18. Tanabe, Y., Sakata, K., Yamada, H., Ito, T. and Takada, M.: Cerebral vasospasm and ultrastructural changes in cerebral arterial wall. An experimental study. *J. Neurosurg.* **49**, 229—238, 1978.
19. Hughes, J.T. and Schianchi, P.M.: Cerebral artery spasm. A histological study at necropsy of the blood vessels in cases of subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* **48**, 515—525, 1978.
20. Someda, K., Morita, K., Kawamura, Y. and Matsumura, H.: Intimal change following subarachnoid hemorrhage resulting in prolonged arterial luminal narrowing. *Neurol. Med. Chir.* **19**, 83—93, 1979.
21. Okada, H., Endo, S., Kamiyama, K. and Suzuki, J.: Oxyhemoglobin-induced cerebral vasospasm and sequential changes of vascular ultrastructure. *Neurol. Med. Chir.* **20**, 573—582, 1980.
22. Kawasaki, S.: Sequential ultrastructural changes of experimental cerebral vasospasm in dogs. *Neurol. Med. Chir.* **20**, 237—245, 1980.
23. Alksne, J.F. and Branson, P.J.: Pathogenesis of cerebral vasospasm. *Neurol. Res.* **2**, 273—282, 1980.
24. Boullin, D.J., Bunting, S., Blaso, W.P., Hunt, T.M. and 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—147, 1979.
25. Jarman, D.A., DuBoulay, G.H., Kendall, B. and Boullin, D.J.: Responses of baboon cerebral and extracerebral arteries to prostacyclin and prostaglandin endoperoxide *in vitro* and *in vivo*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **42**, 677—686, 1979.
26. Sasaki, T., Murota, S., Wakai, S., Asano, T. and Sano, K.: Evaluation of prostaglandin biosynthetic activity in canine basilar artery following subarachnoid injection of blood. *J. Neurosurg.* **55**, 771—778, 1981.
27. Goldblatt, M.W.J.: Depressor substance in seminal fluid. *J. Soc. Chem. Ind.* **552**, 1056—1057, 1933.
28. von Euler, U.S.: Zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen von Nativsekreten und Extrakten männlicher accessorischer Geschlechtsdrüsen. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **175**, 78—84, 1934.
29. Moncada, S., Bunting, S., Mullane, K., Thorogood, P. and Vane, J.R.: A selective inhibitor of thromboxane synthetase. *Prostaglandins*, **13**, 611—618, 1977.
30. Needleman, P., Wyche, A. and Raz, A.: Platelet and blood vessel arachidonate metabolism and interactions. *J. Clin. Invest.* **63**, 345—349, 1979.

31. Naito, J., Komatsu, H., Ujiie, A., Hamano, S., Kubota, T. and Tsuboshima, M.: Effects of thromboxane synthetase inhibitors on aggregation of rabbit platelets. *Eur. J. Pharmacol.* **91**, 41—48, 1983.
32. Yoshioka, J.: Morphological study of experimental cerebral vasospasm. I: Electron microscopic examination of experimental cerebral vasospasm. *Acta Med. Okayama* **34**, 91—107, 1980.

**Experimental study on pathogenesis and  
treatment of cerebral vasospasm.**

**Part 1. Effects of thromboxane A<sub>2</sub> synthetase inhibitor (OKY-046)  
on experimental cerebral vasospasm.**

**Mototsugu MOTOKI**

**Department of Neurological Sugery Okayama**

**University Medical School Okayama, 700 Japan**

**(Director : Prof. Akira Nishimoto)**

The effects of a thromboxane A<sub>2</sub> synthetase inhibitor (OKY-046: sodium (E)-3-[4-(1-imidazolylmethyl)]-2-propenoate) on the diameter of normal and constricted basilar arteries and on the regional cerebral blood flow (r-CBF) in the brain stem after experimental subarachnoid hemorrhage (SAH) were investigated in 27 cats. The basilar artery was exposed transclivally, and the change in its diameter was studied by serial photographs. Both normal and constricted basilar arteries showed only slight dilatation after an intravenous injection of OKY-046 (30mg/kg, 60mg/kg). Mean arterial blood pressure (MABP) decreased dose dependently with the administration of OKY-046. Experimental SAH was produced by an intracisternal injection of 3ml of fresh autologous arterial blood. Three days later, the basilar artery was exposed transclivally, and an advanced prolonged vasospasm was produced by topical application of a blood-CSF mixture incubated at 37°C for 3days. The change in r-CBF in the brain stem was measured continuously by the heat clearance method before, during and after intravenous administration of OKY-046 (30mg/kg, 60mg/kg). The changes of r-CBF in cats with experimental SAH (n=9) were divided into three types: no change in r-CBF (n=3), a transient decrease in r-CBF related to the decrease in MABP (n=1) and an increase in r-CBF in spite of systemic hypotension (n=5). In 3 control cats, r-CBF decreased in relation to systemic hypotension. These results indicate that thromboxane A<sub>2</sub> is not the major factor of cerebral vasospasm. However, OKY-046 which has been known to inhibit platelet aggregation and to prevent vascular constriction, might be useful in the prophylaxis and treatment of ischemic symptoms in patients with cerebral vasospasm.