

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

脳卒中の外科 (2007.05) 35巻3号:174～180.

脳血管攣縮の予防のためのnicardipine持続脳槽灌流療法の効果と灌流液のdeliveryを考慮した手術における工夫

遠山義浩, 杉山拓, 伊東雅基, 村井宏, 馬渕正二

原 著

## 脳血管攣縮の予防のための nicardipine 持続脳槽灌流療法の効果と灌流液の delivery を考慮した手術における工夫

遠山 義浩,<sup>1,2</sup> 杉山 拓,<sup>1,3</sup> 伊東 雅基<sup>1,3</sup>  
村井 宏,<sup>1</sup> 馬淵 正二<sup>1</sup>

### Sustained Intrathecal Administration of Nicardipine for Prevention of Cerebral Vasospasm Following Subarachnoid Hemorrhage and Operative Manipulation in Consideration of Nicardipine Delivery

Yoshihiro TOHYAMA, M.D., Ph.D.,<sup>1,2</sup> Taku SUGIYAMA, M.D.,<sup>1,3</sup> Masaki ITOH, M.D.,<sup>1,3</sup>  
Hiroshi MURAI, M.D.,<sup>1</sup> and Shoji MABUCHI, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, Municipal 2nd Hospital of Otaru, Otaru, <sup>2</sup>Medical Corporation Hokushokai Sapporo-Kita Neurosurgery, Sapporo, and <sup>3</sup>Department of Neurosurgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

**Summary:** We investigated the effect of sustained administration of intrathecal nicardipine, calcium antagonist, in 16 cases to prevent post-subarachnoid hemorrhage (SAH) vasospasm. Patients with SAH of Fisher CT Group 3 (15 cases) or Group 4 (1 case) underwent direct clipping surgery and the placement of the cisternal catheter. From 1-4 days after SAH onset, the nicardipine solution (0.09 mg/ml) was continuously injected through the cisternal catheter at the rate of 2 ml/h for 4-16 days. The vasospasm was evaluated from postoperative angiography performed 1 week after SAH onset. The ratios of diameter at internal carotid arteries (ICA) C1 portion, middle cerebral arteries (MCA) M1 portion and anterior cerebral arteries A1 portion were obtained from preoperative and post-operative angiograms. Mild localized vasospasm was observed in 5 cases. The ratios of diameter at C1, M1 and A1 were  $1.15 \pm 0.19$ ,  $1.13 \pm 0.23$  and  $1.17 \pm 0.26$ , respectively. No symptomatic vasospasm was observed in any of the cases.

These findings demonstrated that the vaso-dilative effect of nicardipine prevented the post SAH vasospasm of intracranial arteries at C1, M1 and A1. The mild angiographical vasospasm in the 5 cases was probably due to the insufficient delivery of nicardipine solution. Following the operative manipulation of the exposure of ICA and MCA with radical clot removal, administration of nicardipine solution through the catheter in the contralateral carotid cistern and draining from the catheter in ipsilateral sylvian cistern brought the widespread nicardipine delivery to peripheral arteries.

Though further improvement of this method is required, sustained intrathecal administration of nicardipine effectively prevents vasospasm following SAH.

#### Key words:

- nicardipine
- sustained intrathecal administration
- subarachnoid hemorrhage
- vasospasm
- operative manipulation

Surg Cereb Stroke  
(Jpn) 35: 174-180, 2007

## はじめに

くも膜下出血後の脳血管攣縮に対して、術中 t-PA 洗浄<sup>3)</sup>、術後 t-PA<sup>11)</sup>あるいはウロキナーゼ脳槽洗浄<sup>7)9)</sup>、head shaking<sup>7)</sup>などのくも膜下出血発症早期の髄液中 sapsmogens の排出を目的とした予防法および fasudil hydrochloride<sup>17)</sup>、sodium ozagrel<sup>20)</sup>、triple H<sup>12)</sup>などの薬剤療法、血管攣縮発生後の血管形成術<sup>2)</sup>や塩酸 papaverine の動脈内投与<sup>14)</sup>などが行われているが、それらの有効性に対しては一致した意見が得られていない。また coil embolization の血管内手術後の血管攣縮発生率が直達手術後のそれに比して低いことが報告されており<sup>15)</sup>、破裂脳動脈瘤に対する根治治療としての直達手術の有用性が低下しつつあるのが現状である。強力な血管拡張作用を有する Ca<sup>++</sup>拮抗薬である塩酸 nicardipine の髄腔内投与がくも膜下出血後の脳血管攣縮予防において有効性であることが報告されている<sup>18)19)21)</sup>。今回、破裂脳動脈瘤直達手術後に nicardipine 持続脳槽灌流を施行しその脳血管攣縮の予防効果と問題点を提示し、さらに灌流液の delivery を考慮した手術手技について述べる。

## 対象と方法

2002年10月から2005年10月までに Fisher CT分類 group 3以上のくも膜下出血で発症した破裂脳動脈瘤に対し直達手術後、承諾の得られた16例に対して nicardipine

持続脳槽灌流療法を行った。対象の内容は男性4例、女性12例、年齢は49-79(mean±SD, 66.3±9.8)歳、くも膜下出血の術前重症度は WFNS grade I 4例, grade II 3例, grade III 2例, grade IV 2例, grade V 5例, Hunt and Kosnik grade では grade I 0例, grade II 6例, grade III 3例, grade IV 3例, grade V 4例であり Fisher CT分類は group 3が15例, group 4が1例であった(**Table 1**)。nicardipine の髄腔内投与は確立されていない治療のため、患者本人あるいは意識障害を有する患者には患者親権者に対して事前に十分な説明を行い、承諾の得られた場合に nicardipine 持続脳槽灌流療法を施行した。根治術は standard pterionalあるいは anterior interhemispheric approachにて動脈瘤に到達した。可能な症例には approach前に側脳室前角にドレナージを行った。脳室ドレナージ未留置例では脳槽ドレナージの追加あるいは術後腰椎ドレナージを設置した。脳槽ドレナージカテーテルは carotidあるいは chiasmatic cistern に留置した。Case 16については術後の nicardipine 持続脳槽灌流療法を考慮した以下の手技を施行した。pterional approach側の遠位 sylvian cisternからの徹底的な動脈周囲血腫の除去、灌流液注入用として open-end シリコンカテーテルの対側 carotid cisternへの留置とカテーテル周囲のゼルフォーム<sup>®</sup>での充填、Liliequist's membraneの切開を必要最小限とした洗浄による interpeduncular cisternの血腫除去、灌流液排出用カテーテルの approach側 sylvian cisternへ

**Table 1** Clinical features of 16 cases subjected to sustained intrathecal administration of nicardipine

Case	Age	Sex	WFNS grade	H&K grade	Fisher's group	Ruptured aneurysm	Date of operation
1	71	F	III	III	3	Acom	0
2	74	F	V	IV	3	Acom	0
3	66	M	I	II	3	Rt.IC-PC	0
4	55	F	II	II	3	Rt.MCA	0
5	73	F	I	II	3	Acom	0
6	66	M	II	III	3	Acom	0
7	65	F	I	II	3	Rt.MCA	0
8	73	F	V	V	3	Acom and Lt. IC-PC	0
9	79	F	V	V	4	Lt.IC-PC	0
10	62	M	IV	IV	3	Lt. IC-ant.choroidal	0
11	52	F	V	V	3	Lt.MCA	0
12	49	F	III	III	3	Rt.IC-PC	0
13	73	F	V	V	3	Lt.IC-ant.choroidal	0
14	52	F	II	II	3	Lt.MCA	0
15	79	F	I	II	3	Lt.IC-ant.choroidal	0
16	72	M	IV	IV	3	Lt.IC ant.wall	0

M: male, F: female, Rt.: right, Lt.: left, Acom: anterior communicating artery, IC: internal carotid artery, PC: posterior communicating artery, MCA: middle cerebral artery, ant.choroidal: anterior choroidal artery, ant.wall: anterior wall, H&K: Hunt and Kosnik

**Table 2** Summary of 16 cases subjected to sustained intrathecal administration of nicardipine

Case	Inlet to outlet	Beginning date	Duration (days)	Angiographic vasospasm	Symptomatic vasospasm	Hydrocephalus	mRS
1	C to V	7	4	-	-	-	3
2	C to V	6	4	-	-	+	3
3	C to V	6	8	-	-	-	0
4	C to L	5	12	-	-	-	0
5	C to V	2	13	+	-	-	0
6	C to V	4	8	+	-	+	1
7	C to V	2	9	-	-	-	0
8	C to V	4	11	-	-	+	1
9	C to V	2	9	+	-	+	3
10	C to V	3	11	+	-	-	2
11	C to V	2	8	+	-	-	0
12	C to V	1	13	-	-	-	0
13	C to V	4	11	-	-	-	5
14	C to V	2	12	-	-	-	0
15	C to C	1	16	-	-	-	0
16	C to C	2	12	-	-	+	0

C to V: cisternal catheter to ventricular catheter, C to L: cisternal catheter to lumbar catheter, C to C: cisternal catheter to another cisternal catheter, mRS: modified Rankin Scale

の留置である。nicardipine持続脳槽灌流は発症後 Day 1-7から4-16日間行った(**Table 2**)。1 mg/ml濃度のベルジピン注射液<sup>®</sup>10 mlを0.9%生理食塩水100 mlで希釈した灌流液(0.09 mg/ml)を0.18 mg/h=4.36 mg/dayの速度で脳槽ドレーナージカテーテルより持続注入し、注入量を除いた髄液排出量が150-250 mlとなるように脳室ドレーナージ(脳室ドレーナージ未留置例では脳槽ドレーナージあるいは術後腰椎ドレーナージ)の圧を設定した。術後管理として、中心静脈圧を測定し normovolemia-normotension を基本とし、低栄養、貧血および脱水について嚴重監視し、必要に応じて高カロリー輸液、輸血を行い、全例に fasudil hydrochloride 120 mg/day を術後14日間投与し、血管撮影上血管攣縮の認められた例には頸部内頸動脈より fasudil hydrochloride の動脈投与を行った。術前およびくも膜下出血発症後約1週間の脳血管撮影から両側頭蓋内内頸動脈(ICA) C1 portion (C1), 中大脳動脈(MCA) M1 portion (M1), 前大脳動脈(ACA) A1 portion (A1)の血管径を計測し主幹動脈の血管拡張率%(後/前)を算出した。症候性攣縮はKassellらの基準に従い、水頭症はshunt術が必要であったものとし、最終的な予後評価は発症3カ月後のmodified Rankin Scale (mRS)にて判定した。

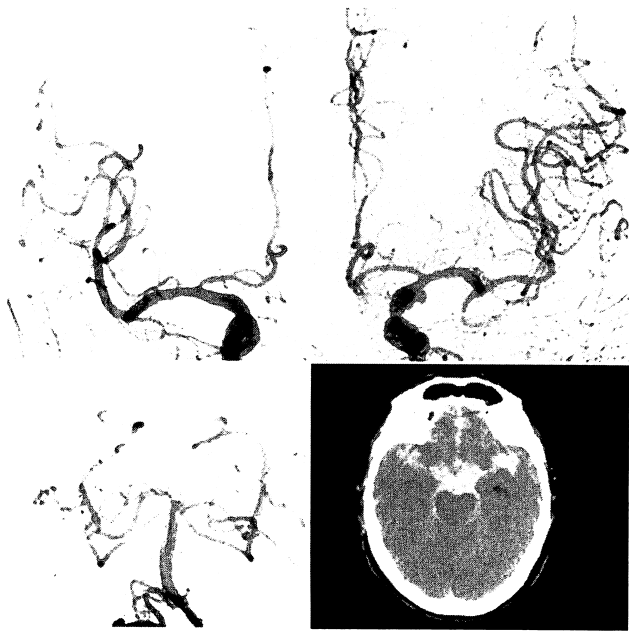
## 結 果

血管撮影上の軽度な限局した血管攣縮を31%(5/16)に認められたが(**Table 2**)、主幹動脈の拡張率はそれぞれC1;

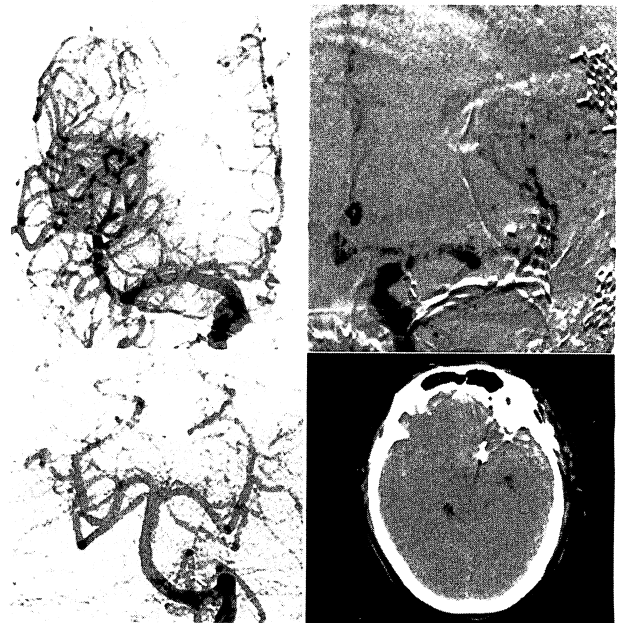
115±19%, M1; 113±23%, A1; 117±26%であった。症候性攣縮例はなかった。水頭症は31%(5/16)にみられた。予後はmRS grade 0 56%(9/16), grade 1 13%(2/16), grade 2 6%(1/16), grade 3 19%(3/16), grade 4 0%(0/16), grade 5 6%(1/16), grade 6 0%(0/16)であった。nicardipine持続脳槽灌流に伴う合併症は認めなかった。

代表的な症例(Case 16)を提示する。

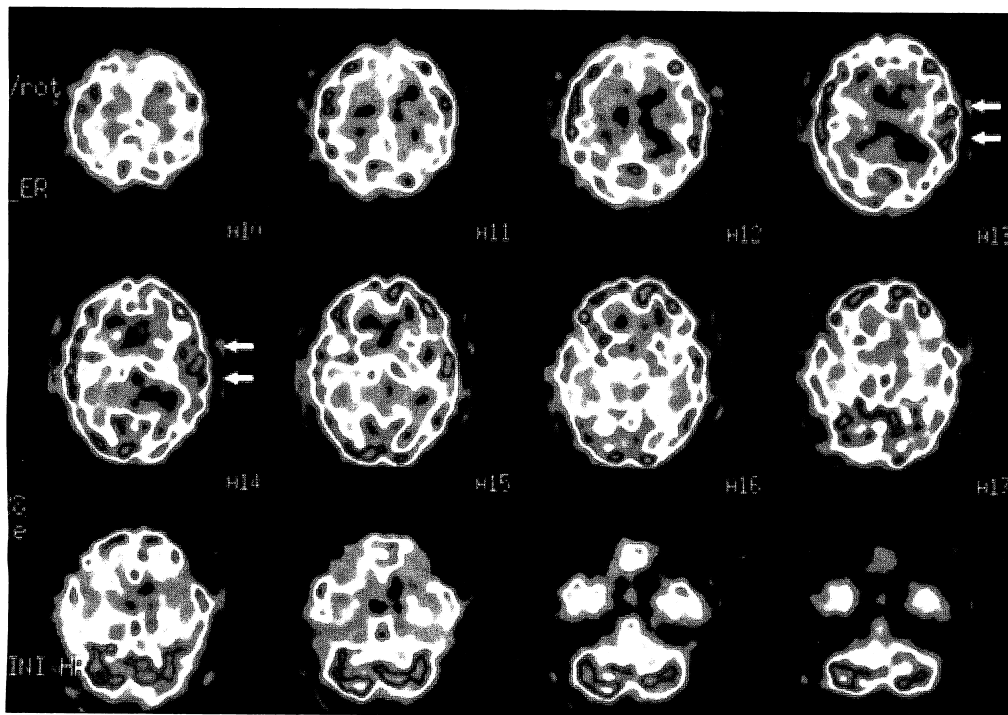
72歳 男性。来院時の状態はWFNS grade IV, Hunt and Kosnic grade IVであった。Fisher CT group 3のくも膜下出血で左内頸動脈前壁動脈瘤を認めた(**Fig. 1**)。頸部内頸動脈確保のため左頸部を含め消毒し、左前頭側頭開頭後、遠位 sylvian cistern を開放し左内頸動脈瘤に対してcoatingを併用したclippingを行い、術後Day 2からnicardipine持続脳槽灌流を開始した。Day 7に施行した<sup>123</sup>I-IMP SPECTではapproachである左sylvian cistern周囲脳における血流増加所見(**Fig. 3**)、Day 9の脳血管撮影では血管攣縮所見はなく、主幹動脈に加えapproachとは対側の右MCA末梢動脈、右後大脳動脈、左ACA A2 portionなどに血管拡張所見を認めた(**Fig. 2**)。検査の同意を得て施行した<sup>111</sup>In-DTPA cisternography (**Fig. 4**)において、注入用カテーテルから30 secかけて投与したradio-isotope (RI)は、10分後では右前頭葉表面および脳幹前面のみの分布に留まるが7時間後ではapproach側である左sylvian cistern以外の脳表への分布の広がりを認めた。Day 14までnicardipine持続脳槽灌流を行い症候性血管攣縮は認めず、



**Fig. 1** Pre-operative angiograms and CT scan. CT scan (lower right) showing diffuse subarachnoid hematoma. Left carotid angiogram (upper right) demonstrating the aneurysm on anterior wall of internal carotid artery.



**Fig. 2** Post-operative angiograms and CT scan during sustained intrathecal administration of nicardipine on the day 9 after subarachnoid hemorrhage onset. Angiograms showing no vasospasm and dilataion of right peripheral middle cerebral arteries (upper left), left anterior cerebral artery A2 portion (upper right) and left posterior cerebral artery (lower left).



**Fig. 3**  $^{123}\text{I}$ -HMP SPECT during sustained intrathecal administration of nicardipine on the day 7 after subarachnoid hemorrhage onset. Note an increasing of cerebral blood flow in the left cortical region around sylvian cistern (arrows).

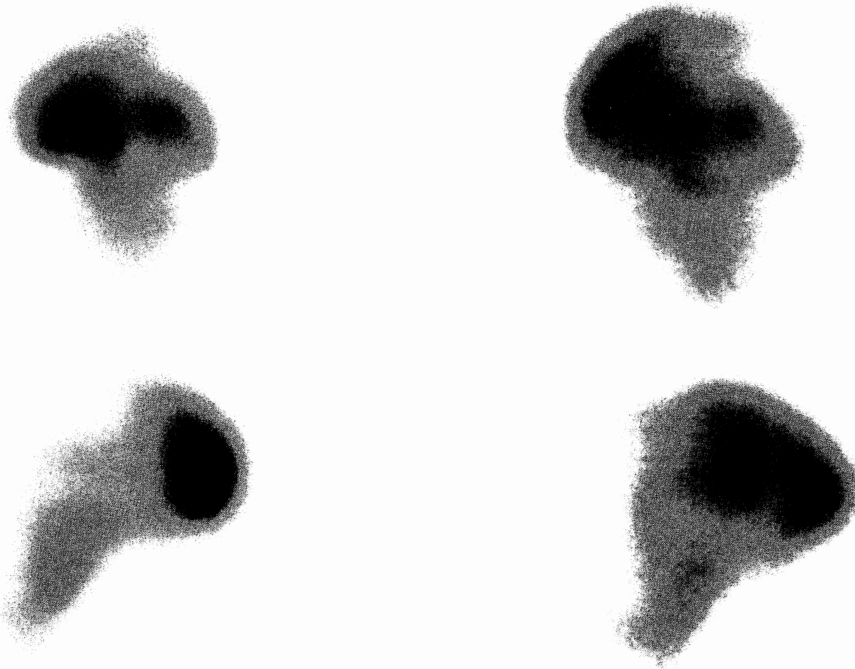


Fig. 4  $^{111}\text{In}$ -DTPA cisternograms 10 min (left) and 7 h (right) after radioisotope (RI) injection through cisternal catheter in right carotid cistern. Note a time dependent spread of RI distribution on the cortical surface except for the area around left sylvian cistern on the side of operation.

交通性水頭症に対して脳室腹腔 shunt 術を施行し、3カ月後の mRS は 0 で現在外来通院中である。

### 考 察

nicardipine は強力な血管拡張作用を有する  $\text{Ca}^{++}$ 拮抗剤であり、降圧剤として広く臨床で使用されている。しかし  $\text{Ca}^{++}$ 拮抗剤の経口投与や静脈内投与は、脳血管攣縮に対する予防における評価は一定していない<sup>6)16)</sup>。くも膜下出血後の nicardipine の髄液腔内投与による血管拡張効果が報告されており、Pasqualin らはウサギのくも膜下出血モデルにおいて、静脈内投与での nicardipine の血管拡張作用は軽度であるが髄液腔内投与では血管拡張作用が著明であることを示した<sup>13)</sup>。また Kawashima らはイヌのくも膜下出血モデルにおいて nicardipine 徐放製剤の髄液腔内留置による血管攣縮の改善を報告している<sup>8)</sup>。実際の臨床においては、後藤らが WFNS grade I-IV の早期手術 240 例において症候性血管攣縮の発生率を 34% と報告しているが<sup>5)</sup>、豊田らは nicardipine の髄液腔内投与 (4 mg every 12 h for 10 days) により脳血管撮影上 diffuse type の脳血管攣縮が減少することを<sup>21)</sup>、Suzuki らは nicardipine の髄液腔内投与 (4 mg every 12 h) を 177 例に行い、血管撮影上攣縮 11.3% 症候性攣縮 5.7% と良好な結果を認めたことを報

告している<sup>19)</sup>。また藤原らは携帯型注入ポンプを用いての nicardipine 持続脳槽内注入 (0.67 mg/ml, 0.33 mg/h) の有用性を報告している<sup>4)</sup>。今回のわれわれの比較的低濃度 (0.09 mg/ml) の nicardipine 溶液による持続脳槽灌流 (0.18 mg/h) でも血管撮影上軽度の攣縮を 31% (5/16) に認めたが症候性攣縮例はなく、血管攣縮の発生の予防に効果的であったと考える。久保田らはネコの nicardipine 溶液による脳室灌流での用量依存性の平均動脈圧低下と局所脳血流増加を報告しているが、同時に高濃度の nicardipine の髄液内での結晶の析出を指摘し少なくとも 10 倍以上の nicardipine の希釈 (0.1 mg/ml 以下) の必要性を述べている<sup>10)</sup>。今回のわれわれの結果では 0.09 mg/ml の濃度においても、くも膜下出血後の頭蓋内主幹動脈 (C1, M1, A1) に対して nicardipine が十分な血管拡張作用を有することが示された。しかし、軽度ではあったが 31% の例におもに末梢動脈において血管撮影上攣縮を認めた。Shibuya らはくも膜下出血後の nicardipine の髄液腔内投与例 (2 mg, three times/day for 10 days) に脳槽カテーテルから RI を注入した  $^{111}\text{In}$ -DTPA cisternography の検討で、RI が広く分布した basal cistern 部では血管拡張効果は認め RI が到達していない末梢動脈に脳血管攣縮を生じたことを報告している<sup>18)</sup>。われわれの症例における血管撮影上の血管攣縮も

残存する血腫などにより灌流液が血管に到達しないことに起因したと考えられる。言い換えれば nicardipine 灌流液が血管に到達すれば良好な血管拡張効果が得られ、くも膜下出血後の脳血管攣縮による虚血性脳損傷を克服できる可能性がある。

末梢動脈への delivery を考慮した持続脳槽灌流を考える際、手術手技には血腫除去による nicardipine 溶液の血管への到達と髄液循環経路の確保という相反することが要求される。つまり、血腫除去によりくも膜下腔が開放されるほど灌流液が開放部で貯留し開放が不可能な部位への灌流液の到達が困難となることである。また破裂脳動脈瘤直達手術の本来の目的である脳動脈瘤根治の面からは working space の確保も必要である。これらを踏まえると approach 側においては遠位 sylvian cistern から徹底的に ICA, M1, MCA 末梢周囲の血腫除去を行い sylvian cistern と carotid cistern との境界である lateral carotid membrane を十分切開し sylvian cistern と carotid cistern の交通性の確保することが肝要と考える。もちろん、血腫除去手技に伴う動静脈および軟膜損傷に留意しなければならない。灌流液注入用には open-end のカテーテルを用い対側 carotid cistern に留置する。対側の medial carotid membrane 切開は必要最小限とし対側 carotid cistern 血腫は洗浄により除去する。また chiasmatic cistern 血腫除去時に lamina terminalis cistern との交通性も確保する。注入用カテーテル周囲はゼルフォーム<sup>®</sup>で充填し灌流液の approach 側への流出を予防する。Liliequist's membrane の切開も最小限とし interpeduncular cistern の血腫除去も洗浄にて行いカテーテルから生理食塩水を注入し interpeduncular cistern から髄液がゆっくり湧き出ることを確認し灌流液排出用のカテーテルを approach 側 sylvian cistern に留置する。これらの手技のコンセプトは、灌流液を対側の carotid cistern から注入しまずは灌流液を対側くも膜下腔に広く分布させ、対側 carotid cistern から chiasmatic cistern, lamina terminalis cistern, interpeduncular cistern, その後 approach 側の carotid cistern 最終的に十分開放された sylvian cistern から灌流液を回収することで nicardipine を広範囲に脳動脈に到達させることにある。この手術手技を行った Case 16 で7時間後の cisternography では左 sylvian cistern の RI の分布は少なかったが、最終的には sylvian cistern から灌流液を回収していることを考えると7時間以降に approach 側 sylvian cistern に nicardipine が到達することが予想された。また SPECT 所見で左 sylvian cistern 周囲の脳血流の上昇を認めたことより血管拡張効果も十分得られていたものと考えられる。standard pterional approach においては上述の手技の併用により灌流液の広範囲の到達が可能となり nicardipine 持

続脳槽灌流療法が脳血管攣縮の予防としてさらに有効な治療法になりうると考える。nicardipine 以外に術後脳血管攣縮の予防のためにウロキナーゼ<sup>7)9)</sup>, t-PA<sup>11)</sup>, phosphodiesterase III 阻害剤である milrinone<sup>1)</sup>などが髄腔内投与に用いられている報告があり、各種薬剤の広範囲のくも膜下腔への到達にも、今回呈示した手技の併用が有効と思われる。今後手技および投与方法の改良を重ねるとともに、interhemispheric approach さらには血管内手術後においても効果的な nicardipine 持続髄腔内投与の検討を行いたい。

## 結 語

nicardipine 持続脳槽灌流療法は、灌流液の delivery を考慮した手術時の工夫との併用によりくも膜下出血後の脳血管攣縮の予防として有効な治療法となりうると考えられる。

本論文の要旨は第35回日本脳卒中の外科総会にて発表した。

## 文 献

- 1) Arakawa Y, Kikuta K, Hojo M, *et al*: Milrinone reduces cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage of WFNS grade IV or V. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 44: 393-400; discussion 401, 2004
- 2) Bejjani GK, Bank WO, Olan WJ, *et al*: The efficacy and safety of angioplasty for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 42: 979-986; discussion 986-977, 1998
- 3) Findlay JM, Kassell NF, Weir BK, *et al*: A randomized trial of intraoperative, intracisternal tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm. *Neurosurgery* 37: 168-176; discussion 177-178, 1995
- 4) 藤原和則, 三河茂喜, 蛭名 勉: くも膜下出血後の脳血管攣縮に対する携帯型注入ポンプシステムによるニカルジピン持続髄注療法. *No Shinkei Geka* 29: 23-30, 2001
- 5) 後藤 修, 田村 晃, 仁瓶博史, ほか: 破裂脳動脈瘤早期手術後の血管攣縮と6ヵ月転帰—Glasgow Coma Scale による術前重症度との関連—. *No Shinkei Geka* 21: 221-226, 1993
- 6) Haley EC Jr, Kassell NF, Torner JC: A randomized trial of nicardipine in subarachnoid hemorrhage: angiographic and transcranial Doppler ultrasound results. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg* 78: 548-553, 1993
- 7) Kawamoto S, Tsutsumi K, Yoshikawa G, *et al*: Effectiveness of the head-shaking method combined with cisternal irrigation with urokinase in preventing cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 100: 236-243, 2004
- 8) Kawashima A, Kasuya H, Sasahara A, *et al*: Prevention of cerebral vasospasm by nicardipine prolonged-release implants in dogs. *Neurol Res* 22: 634-641, 2000
- 9) Kodama N, Sasaki T, Kawakami M, *et al*: Cisternal irri-

- gation therapy with urokinase and ascorbic acid for prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Outcome in 217 patients. *Surg Neurol* 53: 110-117; discussion 117-118, 2000
- 10) 久保田基夫, 小澤義典, 角南兼朗, ほか: 脳血管攣縮の治療に関する基礎実験—Nicardipine 髄腔内投与の効果と安全性について—. *基礎と臨床* 23(6): 179-181, 1989
  - 11) Mizoi K, Yoshimoto T, Takahashi A, *et al*: Prospective study on the prevention of cerebral vasospasm by intrathecal fibrinolytic therapy with tissue-type plasminogen activator. *J Neurosurg* 78: 430-437, 1993
  - 12) Origitano TC, Wascher TM, Reichman OH, *et al*: Sustained increased cerebral blood flow with prophylactic hypertensive hypervolemic hemodilution (“triple-H” therapy) after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 27: 729-739; discussion 739-740, 1990
  - 13) Pasqualin A, Vollmer DG, Marron JA, *et al*: The effect of nicardipine on vasospasm in rabbit basilar artery after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 29: 183-188, 1991
  - 14) Polin RS, Hansen CA, German P, *et al*: Intra-arterially administered papaverine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 42: 1256-1264; discussion 1264-1257, 1998
  - 15) Rabinstein AA, Pichelmann MA, Friedman JA, *et al*: Symptomatic vasospasm and outcomes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a comparison between surgical repair and endovascular coil occlusion. *J Neurosurg* 98: 319-325, 2003
  - 16) Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, *et al*: Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000277, 2005
  - 17) Shibuya M, Suzuki Y, Sugita K, *et al*: 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
  - 18) Shibuya M, Suzuki Y, Enomoto H, *et al*: Effects of prophylactic intrathecal administrations of nicardipine on vasospasm in patients with severe aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 131: 19-25, 1994
  - 19) Suzuki M, Doi M, Otawara Y, *et al*: Intrathecal administration of nicardipine hydrochloride to prevent vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev* 24: 180-184, 2001
  - 20) Tokiyoshi K, Ohnishi T, Nii Y: Efficacy and toxicity of thromboxane synthetase inhibitor for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 36: 112-118, 1991
  - 21) 豊田章宏, 西澤義彦: Transcranial Doppler Ultrasonographyによる脳血管攣縮の診断とCa拮抗剤の抑制効果. *No Shinkei Geka* 19: 1143-1150, 1991