

厚生科学研究費補助金

医療技術評価総合研究事業

Evidence に基づく脳梗塞治療ガイドライン
策定に関する研究

平成 12 年度 総括研究報告書

主任研究者 福内 靖男

平成 13 (2001) 年 4 月

目 次

I. 研究組織	-----1
II. 総括研究報告	
Evidenceに基づく脳梗塞治療	
ガイドライン策定に関する研究	-----3
福内 靖男	
(資料) アブストラクトテーブル	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----79
IV. 研究成果の刊行物・別冊	-----81

研究組織

主任研究者

慶應義塾大学医学部 神経内科

福内 靖男

分担研究者

岩手医科大学医学部 脳神経外科

小川 彰

島根医科大学医学部 第3内科

小林 祥泰

東海大学医学部 神経内科

篠原 幸人

岩手医科大学医学部 神経内科

東儀 英夫

京都大学医学部 脳神経外科

橋本 信夫

北海道大学大学院医学研究科 リハビリテーション医学

眞野 行生

国立循環器病センター

山口 武典

分担研究協力者

慶應義塾大学医学部 神経内科

棚橋 紀夫

岩手医科大学医学部 脳神経外科

鈴木 豪

島根医科大学医学部 第3内科

卜蔵 浩和

東海大学医学部 神経内科

永山 正雄

岩手医科大学医学部 神経内科

紺野 衆

京都大学医学部 脳神経外科

宮本 享

北海道大学大学院医学研究科 リハビリテーション医学

松尾 雄一郎

国立循環器病センター 内科脳血管部門

大坪 亮一

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
総合研究報告書

Evidence に基づく脳梗塞治療ガイドライン策定に関する研究

主任研究者 福内 靖男（慶應義塾大学医学部神経内科）

研究要旨

脳梗塞の治療ガイドラインを策定するに当たり、脳梗塞治療に関する科学的情報（Evidence）を現時点で我々が収集しうる限り収集し、急性期治療、慢性期治療、リハビリテーションに大別した。さらに急性期の治療は、一般的治療として、呼吸管理、循環管理、対症療法、安静と早期離床、輸液・栄養補給、合併症対策、特殊治療として抗脳浮腫療法、血栓溶解療法（経静脈的投与）、局所線溶療法、抗凝固療法、抗血小板療法、血液希釈療法、フィブリノーゲン低下薬、ステロイド療法、脳保護薬、低体温療法、高圧酸素療法、開頭外減圧術、緊急頸動脈内膜剥離術（CEA）、angioplasty と stenting、慢性期の治療は、危険因子の発見と予防、抗血小板療法、抗凝固療法、脳代謝賦活薬、脳循環改善薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、筋弛緩薬、向精神薬、睡眠導入薬、抗パーキンソン病薬、CEA、angioplasty と stenting、外頸動脈-内頸動脈バイパス術（EC-IC bypass）などに細分化しアブストラクトテーブルを作成しデータベース化した。さらに、細項目についてアブストラクトテーブルの要約を行った。

分担研究者

小川彰（岩手医科大学医学部脳神経外科教授）、小林祥泰（島根医科大学医学部第3内科教授）、篠原幸人（東海大学医学部神経内科教授）、東儀英夫（岩手医科大学医学部神経内科教授）、橋本信夫（京都大学医学部脳神経外科教授）、眞野行生（北海道大学大学院医学研究科リハビリテーション医学教授）、山口武典（国立循環器病センター総長）

A. 研究目的

脳血管障害は人口の高齢化が急速に進みつつある日本の厚生・福祉・医療面の

みならず社会全般に大きな影響を与えつつある疾患の一つである。抗生物質の普及により感染症による死亡が減少した昭和30年代以降、日本人の死因の第1位はしばらく脳血管障害であった。その後、高血圧症対策などの普及により、脳血管障害による死亡は減少し、死因の第1位の座は悪性新生物に譲ったものの、現在も心疾患による死亡数とほぼ並び2位あるいは3位に留まっている。このように死亡数は減少したが、脳血管障害の発症は決して減少していない。脳卒中死亡数の減少は高血圧症を基盤とした重症脳出血患者の減少によるものであり、生活習

慣の欧米化に関連の深い脳梗塞、軽症脳出血の発症は減少していない。とくに高齢者の増加に伴い脳梗塞患者は増加傾向にあり、脳梗塞後遺症により介護を要する患者も急増している。この状況は緊急に対策を講じなければならない大きな社会問題である。脳梗塞を主体とした脳血管障害により医療を受けている患者数は高血圧症などに続いて第5位、これに費やされる医療費は第1位、さらに寝たきり老人の原因の40%を占め、第1位である。脳梗塞の診療は、発症予防、急性期および慢性期診療、リハビリテーション医学、さらにCTスキャン、MRIなどの画像技術の進歩にともなって変化しつつあるが、前述のごとくその成果はまだ十分とは云えない。又、後遺症に悩む患者、家族、介護人に関しても未解決の医療経済的、社会的問題も多く残されている。脳梗塞診療においては、これらのすべての要因を改善しより良い診療を可能にする必要がある。その目的実現手段の中核ともいえるものは、不幸にして発症した患者に対する診療の向上である。

本研究の目的は、現時点で我々が収集しうる限りの診療に関する科学的情報(Evidence)に基づいて、脳梗塞の診療ガイドラインを策定し、患者数が多く、社会的にも極めて関心度の高い脳梗塞の診療に従事するすべての人々を支援することである。本研究による成果は、脳梗塞診療における質のばらつきを減少させすべての患者の診療成績を向上させるのみではなく、医療資源の効率的配分、医療費、高齢者対策など国民の医療・保健・福祉の向上に極めて大きく貢献するもの

と期待される。

B. 研究方法

本年度は脳梗塞の治療に関するあらゆるデータを収集し、その根拠のレベルの分類を試みた。Evidenceのレベルは、Cookの分類に基づき Level I: Data from randomized trials with low false-positive (alpha) and low false-negative (beta) errors, Level II: Data from randomized trials with high false-positive (alpha) and high false-negative (beta) errors, Level III: Data from nonrandomized concurrent cohort studies, Level IV: Data from nonrandomized concurrent cohort studies using historical controls, Level V: Data from anecdotal case series. に分類した。

個々のデータについてはアブストラクトテーブルとしてデータベース化した。脳梗塞に関する治療は、急性期の治療、慢性期の治療、リハビリテーションに分類した。さらに急性期の治療は一般的治療として、呼吸管理、循環管理、対症療法、安静と早期離床、輸液・栄養補給、合併症対策、特殊治療として抗脳浮腫療法、血栓溶解療法(経静脈的投与)、局所線溶療法、抗凝固療法、抗血小板療法、血液希釈療法、フィブリノーゲン低下薬、ステロイド療法、脳保護薬、低体温療法、高圧酸素療法、開頭外減圧術、緊急頸動脈内膜剥離術(CEA)、angioplastyとstenting、慢性期の治療は、危険因子の発見と予防、抗血小板療法、抗凝固療法、脳代謝賦活薬、脳循環改善薬、抗不安薬、

抗うつ薬、抗てんかん薬、筋弛緩薬、向精神薬、睡眠導入薬、抗パーキンソン病薬、CEA、angioplasty と stenting、外頸動脈-内頸動脈バイパス術（EC-IC bypass）などに細分化しアブストラクトテーブルを作成した。アブストラクトテーブルの作成は、分担研究者に項目別に割り当てを行った。

国内文献は、1994年～2000年（8月号）までに医学中央雑誌基本データベースに収録された文献データを対象に、ディスクリプタに「脳梗塞」が付与されている文献ならびにタイトルおよび抄録中に「脳梗塞」の文字列が含まれる文献を網羅的に検索してヒットした6,861件から会議録を除外し、さらに原著論文に絞った2,896件（日本語および英語文献）を対象とした。海外文献は、The Cochrane Library 2000, Issue 2によりキーワード検索（別添検索式1参照）から得られたThe Cochrane Controlled Trials Register (CCTR)のReferences 952件。同じくThe Cochrane Library 2000, Issue 2を使用し、1の検索式にタイトルもしくは抄録中のフリータームを追加して検索（別添検索式2参照）してリストされたCCTRのReferences 5956件。さらに“Guidelines for the Management of Patients with Acute Ischemic Stroke – A Statement for Healthcare Professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association – Stroke 25(9):1901-14, 1994”の参考文献179件。以上の国内外の検索結果から各領域毎にエビデンスが高いと思われる日本語及び

英語文献を選択し、さらにThe Cochrane Library 2000, Issue 3のThe Cochrane Data Base of Systematic Reviews (CDSR)の中から共同レビューグループの1つであるStroke Groupが作成したシステマティックレビュー70件(Complete 44件、Protocol 26件)を参照した。なお、これらの情報源のみでは不十分と思われる領域においては、必要に応じて各分担研究者の指示により文献を補充した。

RCTの論文(Level I, II)は、アブストラクトテーブルに採用するのを原則としたが、RCTの論文の少ない項目に関してはLevel III以下の症例も採用した。

C. 研究結果

アブストラクトテーブルに採用した論文は、全部で596件であった。本年度は、各項目別にこれらのアブストラクトテーブルのまとめを作成し、次年度に完成される予定のガイドラインのrecommendationの参考資料とする。まとめの概要は、以下の如くである。

I. 急性期の治療

1) 呼吸管理（担当：小林）

脳卒中急性期で意識障害が進んでいる患者に対しては、気道確保や人工呼吸管理の必要性を考慮する(III-V)。

低酸素症の患者に対しては酸素の投与が必要である(III-V)。しかし軽症から中等症の脳卒中の患者に対して、ルーチンに酸素投与を行うことの有用性はない(I-II)。

2) 循環管理（小林）

脳卒中急性期の降圧療法は、解離性大動脈瘤、急性心筋梗塞、高血圧性脳症など

を合併していない限り原則的に不要であり、降圧療法による血圧の低下と脳血流は相関する (I-II)。ただしペリンドプリル (ACE 阻害薬) を急性期に使用した経験では血圧は有意に低下したが、脳血流の低下は起こらなかった (I-II)。しかし血栓溶解療法を予定する患者では、収縮期血圧 185mmHg 以上、拡張期血圧 110mmHg 以上の場合は降圧するように米国心臓病学会のガイドラインでは勧めている (III-V)。また、血栓溶解療法を予定しない患者では収縮期血圧 220mmHg 以上、または拡張期血圧 121mmHg 以上、または平均血圧 130mmHg 以上では降圧療法の適応であるとされているが、十分な資料はない。急性期の降圧療法に際して、ニフェジピンの舌下投与は好ましくない (I-II)。

3) 対症療法 (小林)

脳梗塞に伴う頭痛は約 1/4 の患者に認められ、後大脳動脈領域の梗塞の場合が多い (III)。通常は非ステロイド系消炎鎮痛薬の経口投与が有効であるが、中等度以上の頭痛ではジクロフェナク坐薬やペンタゾシンなども用いられる (IV-V)。

4) 安静と早期離床 (小林)

脳卒中急性期の治療とリハビリテーションなどを専門的に一体となって行う脳卒中ケアユニットでは、一般病院に入院した場合と比べて、退院時の機能予後や入院期間の短縮、長期的予後の改善に効果がある (I-II)。

5) 輸液、栄養補給 (小林)

急性期の高血糖は予後不良であり (I-II)、一般的に高血糖または低血糖は是正すべきである (III-V)。

6) 合併症対策 (小林)

脳梗塞発症から 1 週間以内のけいれん発症率は約 15% であり、内頸動脈系梗塞、皮質梗塞に多く、ラクナ梗塞ではまれである (I-II)。けいれん発作は一般に 48 時間以内に発症し易いが、死亡率や機能予後には影響を及ぼさない (I-II)。下肢の麻痺がある症例では深部静脈血栓症の合併を考慮する必要があるが、低用量ヘパリン療法、または低分子ヘパリン療法が予防に有用である (I-II)。脳卒中の死亡は 2 峰性のピークがあり、第 1 週目の最初のピークではほとんどが脳ヘルニアである。次のピークは第 2-3 週目にあり、死因は肺炎、肺梗塞、敗血症が中心である。心疾患による死亡は発症後 1 か月目まで平均して起こり、その中には脳卒中の機能障害が軽い症例も含まれているため注意が必要である (I-II)。嚥下障害による誤嚥性肺炎の予防には、急性期の検討ではないが、レボドパや (I-II) アマンタジン (I-II) が有効である。脳卒中後の急性期には、偽痛風を含めた無菌性関節炎が特に麻痺側に起こりやすい (III)。治療には非ステロイド系消炎鎮痛薬、またはステロイドの関節内投与やトリアムシノロンの筋注が用いられるが、後者の方が有用との報告がある (III-IV)。脳卒中後に胃潰瘍などの消化管出血は症例の 3% に発症する。重症の脳卒中患者や高齢者ではより高率におこるため、そのような症例では特に注意や対策が必要である (III)。脳梗塞に感染症が合併することはまれではなく、発熱があればその原因を確かめて治療する事が必要である (III)。

7) 抗脳浮腫療法 (福内)

グリセリンは頭蓋内圧亢進を伴う大きな脳梗塞での救命に有効である (I-II)。マンニトールの有効性については十分な検討がなされていない。

8) 血栓溶解療法 (静脈内投与) (山口)

血栓溶解療法は、致死的頭蓋内出血および死亡を増加させる。その一方で、生存者では障害の程度を軽減させるため、全体としてみると死亡および要介助者の比率を減少させる。しかし、患者選択、薬剤の種類、投与量、投与方法については、明確な基準がない。現時点で最も多くのエビデンスが得られている、組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA、保険適用外) の静脈内投与では危険性が比較的 low、有効性が比較的高いことが示唆されている。t-PA の静脈内投与に関しては、経験を積んだ専門医師が適切な設備を有する施設で、適応条件 (脳梗塞発症 3 時間以内、CT で脳梗塞早期所見がない、など) を十分に遵守して行えば、有効であることが示されている (I-II) (ただし、血栓溶解療法を脳梗塞急性期の治療として、日常診療で一般的に広く使用するべきではない)。微小循環改善を目的として、発症早期 (5 日以内) の脳血栓症患者に対し、低用量 (60,000 単位/日) のウロキナーゼを 7 日間点滴投与することにより、臨床症候が改善するとされている (I-II)。

9) 局所線溶療法 (小川)

中大脳動脈灌流域の新たな神経脱落症状を有し、来院時の NIH stroke scale が 4-29 と軽症から中等症で、CT 上梗塞巣がなく、発症 6 時間以内に治療開始可能な中大脳動脈血栓性閉塞においては、経動脈的な選択的局所線溶療法が有効とす

る報告がある (I-II)。ただし、上記の条件下で総頸動脈あるいは内頸動脈からの線溶剤の動注は勧められない (III-IV)。

上記の条件で経動脈的に選択的局所線溶療法を行う際、SPECT 等で測定された相対的残存血流量が 35%未満の場合は、再開通後脳内出血を形成する可能性があるため、発症 6 時間以内であっても線溶療法は勧められない (IV)。

10) 抗凝固療法 (福内)

ヘパリンは、虚血性脳卒中中の再発は抑制するが同程度に脳出血も増加するため、急性期での使用は推奨できない (I-II)。選択的トロンビン阻害薬のアルガトロバンは、発症 48 時間以内のアテローム血栓性脳梗塞に有用である (I-II)。低分子ヘパリン、ヘパリノイドの有効性は十分に証明されていない (I-II)。

11) 抗血小板療法 (山口)

アスピリンを発症早期 (48 時間以内) の脳梗塞患者に対して 160~300mg/日、経口投与することにより、長期予後が改善することが示されている (I-II)。プロスタサイクリン (保険適用外) を脳梗塞急性期の治療として用いることを正当化するに足る十分な根拠は示されていない (I-II)。オザグレレルを、発症 5 日以内の脳血栓症患者に対して 160mg/日、14 日間点滴投与することにより、臨床症候が改善することが示されている (I-II)。

12) 血液希釈療法 (山口)

血漿増量剤 (デキストラン 40、ヒドロキシエチルデンプン [保険適用外]、アルブミン [保険適用外]、pentastarch [未承認]) を用いた血液希釈療法を、脳梗塞急性期の治療として用いることを正当化す

るに足る十分な根拠は示されていない (I-II)。体外循環 (heparin-induced extracorporeal LDL precipitation、rheopheresis) を用いた血液希釈療法を脳梗塞急性期の治療として用いることを正当化するに足る、十分な根拠は示されていない (I-II)。

13) フィブリノーゲン低下薬 (福内) ancrod (未承認) の有効性を示唆するデータがあるが、信頼できる結論を出すのに十分ではない (I-II)。

14) ステロイド療法 (福内) 副腎皮質ホルモンが、脳梗塞急性期に有用であるとする十分な根拠はない (I-II)。

15) 脳保護薬 (山口) カルシウム拮抗薬 (Nimodipine [未承認])、グルタミン酸受容体拮抗薬 (Selfotel [未承認])、ナトリウムチャンネル拮抗薬 (Lubeluzole [未承認])、GABA 作動薬 (Clomethiazole [未承認])、抗酸化薬 (Ebselen [未承認]、Edaravone、Nicaraven [未承認]、Tirilazad [未承認])、細胞膜保護薬 (ピラセタム [保険適用外]、シチコリン)、Monosialoganglioside GM1 (未承認) など、脳保護作用が期待される薬剤について、脳梗塞急性期の治療として用いることを正当化するに足る十分な根拠は、現在のところ示されていない (I-II)。

16) 低体温療法 (山口) 低体温療法の脳梗塞急性期に対する有効性については、十分な検討がなされていない (V)。

17) 高圧酸素療法 (福内) 本療法に関しては十分な検討がなされていない。

18) 開頭外減圧術 (小川)

小脳梗塞: CT 上水頭症も脳幹部圧迫もなく意識が清明な小脳梗塞は保存療法が勧められる (III-IV)。CT 上水頭症があり、これにより混迷を示す小脳梗塞は脳室ドレナージが勧められる (III-IV)。CT 上脳幹部圧迫があり、これによる昏睡を示す小脳梗塞は減圧開頭術が勧められる (III-IV)。中大脳動脈灌流域を含む一側大脳半球梗塞: 70 歳未満で浸透圧利尿薬および降圧薬を使用しても意識障害が進行しており、CT 上明らかな脳幹部への圧迫を示している症例では、発症 24 時間以内に硬膜形成をともなう外減圧が勧められる (III-IV)。

19) 緊急 CEA (橋本)

急性期頸動脈内膜剥離術の有効性については、十分な資料がない。

angioplasty と stenting (橋本)

transluminal angioplasty / stenting の有効性については、十分な資料がない。

II. 慢性期の治療

1) 危険因子の発見と予防 (東儀)

(1) 高血圧

欧米の研究では、高血圧は脳梗塞の最大の危険因子であり、収縮期血圧 160mmHg 以上が脳卒中の発症に最も関与している (IV)。本邦の研究では、収縮期血圧 160mmHg 以上の脳梗塞のリスクは 3.46 倍、拡張期血圧 95mmHg 以上では 3.18 倍である (IV)。脳卒中再発予防に対する降圧療法の有効性に肯定的な報告では、血管拡張性降圧薬インダパミド 2.5mg/日投与群の血圧は 5/2 mmHg 低下し、脳卒中の再発が 29%減少するという

報告がある (I) 一方、否定的な報告もある (I)。Jカーブ現象は、過度の降圧に伴い再発率が上昇する現象であり、最も再発率が低い拡張期血圧はラクナ梗塞 80-84mmHg、アテローム血栓性脳梗塞 85-89mmHg である (III)。TIA あるいは軽度の脳血管障害では、収縮期血圧 130mmHg および拡張期血圧 80mmHg までは血圧が低いほど再発のリスクは低下し、Jカーブ現象がないとする報告もある (III)。拡張期血圧の目標値は、ラクナ梗塞 80-84mmHg、アテローム血栓性脳梗塞 85-89mmHg である (III)。

(2) 糖尿病

欧米の研究では、糖尿病における脳血管障害の相対リスクは男性 1.8 倍～2.18 倍、女性 2.17 倍～2.2 倍である (IV)。本邦の研究では、耐糖能異常における脳梗塞の相対リスクは男性 1.60 倍、女性 2.97 倍と女性で有意に高い (IV)。糖尿病のコントロールにより脳梗塞の再発予防を検討した報告はないが、血糖値のコントロールが比較的良好な群で HbA1c 値と脳梗塞の再発率の間には有意な相関は認められない (III)。

(3) 高脂血症

欧米の研究では、高脂血症は若年者の脳梗塞の危険因子である (IV)。本邦の研究では、剖検例の総コレステロール値と脳卒中の病型の間には関係はないが (IV)、アテローム血栓性脳梗塞では HDL・コレステロールおよび HDL/LDL 比が有意に低い (III)。高脂血症治療による脳梗塞再発予防を検討した大規模試験は今のところないが、心筋梗塞の 2 次予防試験では抗高脂血症薬プラバスタチン群で脳血管障

害の発生が 32%低下する (I)。

(4) 喫煙

欧米の研究では、男性喫煙者の脳梗塞発症リスクは非喫煙者の 2.5 倍～4.2 倍、女性では 1.9 倍である (IV)。本邦の研究では、男性の喫煙と脳梗塞発症との関連はないとする報告 (IV)、あるいは 20 本/日以上男性喫煙者の脳梗塞発症のリスクは 20 本/日未満に比べて 2.2 倍であるとする報告がある (IV)。禁煙は、脳卒中の罹患率および死亡率の低下に有用であり、脳卒中発症リスクは禁煙後 2 年以内に急速に減少し、5 年以内に非喫煙者と同じレベルになる (IV)。

(5) 心房細動

欧米の研究では、心房細動による脳梗塞の発症頻度は 2.3 倍～6.9 倍、リウマチ性弁膜症が合併した場合 17.6 倍と高い (IV)。本邦の剖検例の検討では、大梗塞および予後不良例に NVAf を高頻度に認める (IV)。除細動治療で脳塞栓症の再発予防を検討した報告はない。

(6) 卵円孔開存

経食道心エコーを用いた検討では、原因不明の脳塞栓症および発症機序不明の TIA 群の卵円孔開存率は 26.8%～40% である (III)。卵円孔開存による奇異性脳塞栓症の再発予防は、ワルファリンによる抗凝固療法が行われることが多いが、十分な資料はない。卵円孔開存の外科的閉鎖術の有効性に関する報告では、脳卒中の再発を認めなかったもの (V) と 14% 認めたものがある (V)。

(7) 高ヘマトクリット血症

欧米の研究では、ヘマトクリット値 51% 未満に比べて、ヘマトクリット値 51% 以

上の脳梗塞の発症頻度は 2.5 倍であるという報告がある (IV) 一方、否定的な報告もある (IV)。本邦の研究では、ヘマトクリット値 46%以上で脳梗塞の発症頻度が増加する (IV)。慢性期の高ヘマトクリット血症の治療で再発予防を検討した報告はないが、脳梗塞再発とヘマトクリット値の間に関連はないとする報告がある (IV)。

(8) 高フィブリノーゲン血症

男性の血漿フィブリノーゲン値は、非脳卒中群 330mg/dl に比べて、脳卒中群 370 mg/dl と有意に高い (IV)。フィブリノーゲンを 126-264mg/dl、265-310mg/dl、311-696 mg/dl の 3 群に分類した検討では、男性の脳卒中発症と正の相関がみられるが、女性では認めない (IV)。フィブリノーゲンを低下させる代表的薬剤は、フィブラート系薬剤であるが、フィブリノーゲン値を低下させることで脳卒中の再発予防を検討した報告はない。

(9) 抗リン脂質抗体症候群

脳血管障害患者の IgG 抗カルジオリピン抗体の陽性率は、8.2%~9.7%と高い (III)。高血圧、糖尿病、高脂血症などの危険因子を認めない症例は、抗体陰性群 15.4% に比べて、抗体陽性群 36.4%と有意に高い (III)。抗体陽性者は、脳梗塞の発症率が陰性者の 2.31 倍である (III)。抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞再発率は、1.4 年間の経過観察で 9.4% (III)、1.1 年間の経過観察で 35% (III) と高い。抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞の再発予防の検討では、高用量ワルファリンが低用量ワルファリンおよびアスピリンに比べて有効である (III)。

(10) 高ホモシステイン血症

欧米の研究では、血中ホモシステイン濃度は脳卒中と有意な関連があるという報告がある (III) 一方、否定的な報告もある (III)。本邦の研究では、血中ホモシステイン濃度は対照群 7.3 nmol/ml に比べて脳梗塞群 13.1 nmol/ml と高い (III)。血中ホモシステイン濃度は、葉酸の摂取で低下させることができる (IV) が、脳梗塞の再発予防につながるかは、今後の検討課題である。

(11) 無症候性脳梗塞

欧米の研究では、頭部 CT で脳卒中の 10% に無症候性脳梗塞を認めるが、大きな皮質枝梗塞であり、無症候性脳梗塞の危険因子は糖尿病である (IV)。本邦の研究では、脳梗塞の 12.9%に無症候性脳梗塞を認め、86.1%がラクナ梗塞であり、無症候性脳梗塞の危険因子は年齢、拡張期血圧、心房細動である (IV)。脳ドック受診者の検討では、脳卒中の年間発症率は対照群 0.28%に比べて、無症候性脳梗塞群 2.8%と高い (III)。無症候性脳梗塞から発症した脳卒中では、約 2 割が脳出血であるので、抗血小板薬の投与は慎重を要し、再発予防では高血圧の管理が重要となる (III)。

(12) 動脈解離

椎骨動脈解離は、Wallenberg 症候群の重要な原因である (IV)。慢性期では、血圧管理を主体に抗血栓薬を投与し、解離部が改善したら薬剤は中止するが、十分な資料はない。

(13) 先天性血栓性素因

先天性血栓性素因では、凝固蛋白異常により主に静脈血栓症が多いが、動脈血栓

ではアンチトロンビン-III、プロテイン C、プロテイン S 異常症および欠乏症などがある。しかし、いずれも症例報告であり、十分な資料はない。

2) 抗血小板療法 (篠原)

アテローム血栓性脳梗塞では抗血小板薬の投与は脳梗塞の再発を有意に低減する (23%) (I-II)。脳梗塞・心筋梗塞やその危険因子を有する症例の虚血性血管障害の再発は、アスピリンやチクロピジンにより有意に低減される (それぞれ 25%、33%) (I-II)。アスピリンの至適用量は 75~325 mg/日と考えられる (I-II)。低用量のアスピリン (50 mg/日、2 分服) およびジピリダモール徐放剤 (400 mg/日、2 分服、保険適用外) は、それぞれ単独でもプラセボ群に比し有意な脳卒中の再発低減効果を有するが (それぞれ 18%、16% とやや低率)、両者の併用により脳卒中の低減効果は相加的に 37%まで高まる (I-II)。この併用効果は年齢を問わず認められ、かつ脳卒中再発の時期を遅らせるが、その重症度の軽減効果はない (I-II)。クロピドグレル (75 mg/日、1 分服、未承認) はアスピリン (325 mg/日、1 分服) を 8.7%上回る有意の虚血性脳卒中の再発低減効果を有する (I-II)。安全性についてもクロピドグレルはアスピリンを有意に上回る (I-II)。アスピリン (平均 273 mg/日) により虚血性脳卒中の絶対リスクは 1 万人あたり 39 イベントまで低減し、再発は有意に減少する。同時に出血性脳卒中の絶対リスクは 1 万人あたり 12 イベントとなり有意に増加する。しかし、ほとんどの例でアスピリンによる有用性 (再発予防効果) は出血性脳卒中のリスクを上

回るものと考えられる (I-II)。以上の高いエビデンスを有する報告は、正確にはアテローム血栓性脳梗塞のみならずラクナ梗塞を含めたデータである。心原性脳塞栓症の再発は、ワルファリン (INR 2.5-4.0) により有意に低減される (プラセボ群に比し 66%低減) とされているが、アスピリン (300mg/日) も心原性脳塞栓症の再発を 15%低減するが、有意ではない (I-II)。ラクナ梗塞に対し、シロスタゾール (200 mg/日、2 分服、保険適用外) は、プラセボ群に比し有意な脳卒中の再発低減効果を有する (プラセボ群に比し 41.7%低減) (I-II)。抗血小板薬 (チクロピジン 200 mg/日またはアスピリン 500mg/日未満) によりラクナ梗塞の再発は低減されない (I-II)。抗血小板薬 (アスピリン、チクロピジン) による治療群・対照群ともに再発率は低かった (それぞれ 3.4%、2.9%) と報告されているが、対照群の多くが抗血小板作用を有する脳循環改善薬を使用していた。

3) 抗凝固療法 (東儀)

NVAF のある脳梗塞または TIA では、年間脳梗塞発症率は対照群 12%に比べてワルファリン群 (INR 2.5-4.0) 4%と有意に低下し、ワルファリンの再発予防効果が示されている (I)。非塞栓性の脳梗塞または TIA では、抗凝固療法の有効性は明らかではない。低用量ワルファリン群 (INR 1.4-2.0) の検討では、NVAF のある脳梗塞の再発は 3.9%であるが、常用量群 (INR 2.0-3.0) では再発がない (III)。本邦の研究では、NVAF の脳梗塞患者において低用量ワルファリン群 (INR 1.5-2.1) と常用量群 (INR 2.2-3.5) では

脳梗塞の再発率に差がなかったが、常用量群の高齢者で出血の副作用を認めた (I)。NVAF の脳梗塞患者でワルファリン療法中の再発群の INR と非再発群の INR を比較した場合、INR 2 未満では脳梗塞の再発率が有意に増加し、INR 4.0-5.0 では出血性イベントが多いので、脳梗塞再発予防の INR は 2.0-3.0 を目標にする (III)。人工弁のある患者は、INR 3.0-4.0 を目標に抗凝固療法を実施する (III)。

4) 脳代謝賦活薬、脳循環改善薬 (篠原)
本邦で (当時) 発売中ないし発売が予定されていた諸種の脳循環代謝薬に関する 14 のランダム化比較試験に対するメタアナリシスの結果、実薬群はプラセボ群に比し有意に脳梗塞後の全般改善度を改善した。また実薬群はプラセボ群に比し有意に脳梗塞・脳出血後の自覚症状・精神症候を改善したが、神経症候と ADL に対する有効性は相対的に低かった (I-II)。

5) 抗不安薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、筋弛緩薬、向精神薬、睡眠導入薬、抗パーキンソン病薬 (篠原)
現在のところ、該当する高度のエビデンスを持った報告は無い。

6) angioplasty と stenting (橋本)
transluminal angioplasty / stenting については、十分な資料がない。

7) CEA (橋本)
50%以上の症候性頸動脈狭窄では、内科的治療と頸動脈内膜剥離術の併用と内科的治療単独とを比較すると前者の方が脳卒中再発予防効果が優れている (I-II)。とりわけ 70%以上の症候性頸動脈狭窄では、双方の治療効果に関する差はより明

らかである (I)。50-69%の症候性頸動脈狭窄についても、脳卒中再発予防効果に関して内科的治療単独と比較して、内科的治療と頸動脈内膜剥離術併用の優越性が立証されている (I-II)。しかしながら、これに関する結果は研究によって必ずしも一致していない。50%未満の症候性頸動脈狭窄については、脳卒中再発予防効果に関して内科的治療単独と比較して、内科的治療と頸動脈内膜剥離術併用の優越性は立証されていない (I-II)。60%以上の無症候性頸動脈狭窄では、内科的治療と頸動脈内膜剥離術併用と内科的治療単独とを比較すると前者の方が脳卒中再発予防効果が優れている (I)。

8) EC-IC bypass (小川)

症候性内頸動脈あるいは中大脳動脈閉塞あるいは狭窄症を全般にわたってみると、脳虚血症状再発に関し、バイパス術は薬物療法単独と比べ有効であるというエビデンスはない (II)。しかし、アセタゾラミドに対する脳血流量増加率が低下している症例、あるいは PET 上脳酸素摂取率が亢進している症例では、脳虚血症状が有意に再発しやすい (IV)。またバイパス術はこれらの脳循環代謝量を有意に改善する (IV)。

9) リハビリテーション (眞野)

(1) 急性期リハビリテーション

脳卒中急性期に対して早期からの集中的な訓練は、歩行・上肢機能・ADL を改善し早期離床を促進する (I-II)。脳卒中急性期へ神経筋電気刺激を行うと、筋萎縮を防ぎ機能回復を促進する (I-II)。

(2) 慢性期リハビリテーション

運動障害、訓練・脳卒中慢性期の上肢の

訓練では、通常の訓練に加えて道具を用いた訓練 (I-II)、指スプリントを用いた訓練 (I-II) やリーチング訓練 (I-II) などを行うことは運動能力や平衡能力をより回復させる。重度障害患者への体を動かす感覚運動刺激は運動障害や注意力の向上に効果がある (I-II)。機能的電気刺激・筋電図バイオフィードバック (I-II) あるいは角度バイオフィードバック (I-II) を訓練に用いると効果がある。従来の訓練に加えて機能的電気刺激を行うと、運動能力の改善を増強させる (I-II)。ボツリヌス毒素 (保険適応外) 治療は痙縮に対してテーピングなどで補助すると副作用が少ない低用量で使用できる。空間無視へは視覚的訓練が機能的予後を改善させる (I-II)。脳卒中後の失語に対する言語療法は明確な効果があるという報告がある (I-II) 一方明確な効果がないという報告もある (I-II)。嚥下障害に対して患者や家族に食事の工夫や代償的嚥下技術を教育・指導することは有効である (I-II)。肩の疼痛に対して経皮的電気刺激(3倍の感覚閾値)が有効である (I-II)。上肢の浮腫に対して間欠的圧迫治療は現在のところ効果はない (I-II)。脳卒中リハビリテーション病棟での入院治療は死亡率・全身性合併症を減少させる (I-II)。また訓練の開始時期が早くなり、入院期間を短縮させ早期在宅につながる (I-II)。在宅での運動訓練プログラムが可能である場合は、病院での外来訓練治療あるいはデイホスピタル治療と同等の効果がある (I-II)。退院時に脳卒中に関する情報の提供は介護者に有用である (I-II)。

D. 考察

今回、アブストラクトテーブルの作成のための文献検索は、The Cochrane Library 2000, Issue 2、医学中央雑誌を用いてエビデンスレベルの高い論文を収集した。Cook の分類によれば、RCT の論文の中でも Level I と Level II に分けられるが、今回は、一括して Level I-II とした。今後、Level I と Level II を分ける作業は次年度必要に応じて進めることとした。さらに、Cochrane Systematic Review は、最も信頼できるエビデンスでありこの結果もアブストラクトテーブルに加えた。

上述した、アブストラクトテーブルの要約から、脳梗塞の急性期治療、慢性期治療、リハビリテーションについて、脳梗塞の診療にあたる医師が各治療法の位置づけが十分理解できる資料となった。今後、この資料をもとに、脳梗塞治療ガイドライン、recommendation の作成を次年度進める予定である。

E. 結論

脳梗塞の治療に関する報告を、各項目別に広く検索し、エビデンスレベルの高い論文を中心にアブストラクトテーブルを作成した。項目によっては、エビデンスレベルの高い論文が少ないことも判明した。今後、このアブストラクトテーブルを参考にガイドライン作りを目指す予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito D, Murata M, Tanahashi N, Sato H, Sonoda A, Saito I, Watanabe K, Fukuuchi Y: Polymorphism in the promotor of lipopolysaccharide receptor CD14 and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 31:2661-2664, 2000
- 2) Ito D, Murata M, Watanabe K, Yoshida T, Saito I, Tanahashi N, Fukuuchi Y: C242T polymorphism of NADPH oxidase p22 PHOX gene and ischemic cerebrovascular disease in the Japanese population. *Stroke* 31:936-939, 2000
- 3) Sonoda A, Murata M, Ito D, Tanahashi N, Ohta A, Tada Y, Takeshita E, Yoshida T, Saito I, Yamamoto M, Ikeda Y, Fukuuchi Y, Watanabe K: Association between platelet glycoprotein Iba and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 31:493-497, 2000
- 4) Suzuki S, Tanaka K, Nogawa S, Ito D, Dembo T, Kosakai A, Fukuuchi Y: Immunohistochemical detection of leukemia inhibitory factor after focal cerebral ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 20:661-668, 2000
- 5) Suzuki S, Tanaka K, Nogawa S, Dembo T, Kosakai A, Fukuuchi Y: Expression of interleukin-6 is suppressed by inhibition of voltage-sensitive $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ channels after cerebral ischemia. *Neuroreport* 11:2565-2569, 2000
- 6) Tohgi H, Konno S, Takahashi S, Koizumi D, Kondo R, Takahashi H: Activated coagulation/fibrinolysis system and platelet function in acute thrombotic stroke patients with increased C-reactive protein levels. *Thrombosis Research* 100:373-379, 2000
- 7) 宮本亨、永田泉、唐澤淳、菊池晴彦、秋山義典、野崎和彦、橋本信夫：もやもや病に対する直接バイパスの長期予後。脳卒中の外科 28:111-114, 2000
- 8) 秋山義則、橋本信夫：冠動脈疾患を合併した頸動脈病変の外科手術。脳と循環 5:255-259, 2000
- 9) Ogasawara K, Ogawa A, Doi M, Konno H, Suzuki M, Yoshimoto T: Prediction of acute embolic stroke outcome after intraarterial thrombolysis: Value of pretreatment and posttreatment $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ethyl cysteinate dimmer single photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 20: 1579-1586, 2000
- 10) Takahashi W, Takagi S, Ide M, Shohtsu A, Shinohara Y: Reduced cerebral glucose metabolism in subjects with incidental hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci* 176:21-27, 2000
- 11) Adachi T, Kobayashi S, Yamaguchi S, Okada K: MRI findings of small subcortical "lacunar-like" infarction resulting from large vessel disease. *J Neurol* 247 (4):280-285, 2000

12) Yamaguchi T for Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. Optical intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. A multicenter, prospective, randomized trial. *Stroke* 31:817-821, 2000

2. 学会発表

1) Yamaguchi K, Amano T, Sasaki T, Momoshima S, Fukuuchi Y: Application of virtual CT endoscopic imaging in the carotid artery by the shaded surface display method. The 4th World Stroke Congress. November 25-29, 2000, Melbourne

2) Ito D, Tanahashi N, Murata M, Watanabe K, Yoshida T, Fukuuchi Y: C1019T polymorphism in Connexin37 gene and ischemic cerebrovascular

disease in the Japanese population. The 4th World Stroke Congress. November 25-29, 2000, Melbourne

3) Tanaka K, Nogawa S, Suzuki S, Dembo T, Kosakai A, Fukuuchi Y: Effect of a novel voltage-sensitive Na⁺/Ca²⁺ channel blocker, NS-7, on CREB phosphorylation in cerebral ischemia. The 4th World Stroke Congress November 25-29, 2000, Melbourne

4) Kobayashi S, Suyama N, Yamaguchi S: Clinical characteristics of vascular dementia. The 3rd International Congress of Neuropsychiatry. April 10, 2000, Kyoto

5) Minematsu K, Kimura K, Yamaguchi T, for Japanese Acute Brain Infarction Survey Group: Status of acute ischemic treatment in Japan. International Satellite Symposium on Acute Stroke and Thrombolysis. June 24, 2000, Hamamatsu

資料：アブストラクトテーブル

凡例：研究デザイン (Design カラム番号)

00 : Cochrane Systematic Review

01 : Meta-Analysis

02 : Randomized-Controlled Trial

03 : Controlled Clinical Trial

04 : Cohort Study

05 : Case Series

急性期－呼吸管理

Design	著者・発行年	対象	治療法	結果
02	Ronning OM, et al. 1999	発症後24時間以内に入院した550例。	100%酸素3L/minを入院後24時間投与。	1年間の生存率は対照と差がなかった。また機能障害スコアなどの改善でも差がなかった。軽症から中等症の脳卒中では酸素投与は不要と思われる。しかし、有意ではないが重症の脳卒中では酸素投与群の方が生存率がややよかった。
02	Lisk DR, et al. 1993	発症72時間以内の初発脳梗塞(中大脳動脈領域)で高血圧のある16例。	ニカルジピン20mg、カプトプリル12.5mg(クロニジンも初期に使用)、プラセボ。	全群で平均血圧は低下したが、ニカルジピンではより確実に血圧が低下した。血圧の最大低下と脳血流の改善は負相関した。観察期間のどの24時間でも血圧が16%以上低下した例は脳血流が低下した。脳卒中の急性期の高血圧は降圧療法は不要で、ニカルジピンなどのCa ブロッカーは過度の降圧をおこす危険があり脳血流を低下させるおそれがある。

急性期－循環管理

Design	著者・発行年	対象	治療法	結果
02	Gemici K, et al. 1999	合併症のない高血圧緊急症80例(拡張期血圧 \geq 120mmHgまたは収縮期血圧 \geq 180mmHg)。	ニフェジピン10mg舌下投与34例、カプトプリル25mg舌下投与46例。	降圧作用はニフェジピンとカプトプリルの間にはなかった。心拍数は5分後から60分後にかけてカプトプリルで有意に低下した。ニフェジピン投与の34例中23例で頭痛、紅潮などの好ましくない副作用が出現し、カプトプリル群の46例中3例に比して有意に多かった。
02	Dyker AG, et al. 1997	発症2-7日の脳梗塞34例。	ペリンドプリル4mg、プラセボ。	ペリンドプリル群は服用後2-24時間の血圧を19/11mmHg有意($p<0.004$)に低下させた。血圧の低下は2週間後も続いていた。超音波ドップラーで測定した脳血流はプラセボとの間に差はなかった。

急性期－対症療法

Design	著者・発行年	対象	治療法	結果
02	Bouletreau P, et al. 1987	急性期脳梗塞4例、術後呼吸不全6例。発症8日以内にICU入院例。	下肢の間欠的電気刺激療法。	電気刺激期間の3メチルヒスチジン、クレアチニンは非刺激期間に比して有意に減少した。下肢の電気刺激は完全な無動による筋蛋白の崩壊を抑制した。
04	Vestergaard K, et al. 1993	発症7日以内の急性期脳卒中238例(脳梗塞214例、うちラクナ梗塞78例。脳出血16例)。		238例中65例(27%)が脳卒中発症前後3日間に頭痛を経験した。頭痛は後大脳動脈領域の病変に多かった($p<0.02$)。頭痛の33%は片側性におこり、それらは片側の病変がほとんどであった。頭痛の強さと病変の大きさには相関はなかった。
05	村田加代子, et al. 1995	後大脳動脈領域に梗塞を認めた5例。	鎮痛剤、ジクロフェナク、ペンタゾシン。	5例中4例で頭痛を認め、鎮痛剤で経過をみていたが、中等度以上の頭痛ではジクロフェナクナトリウム坐薬、ブプレノルフィン坐薬、ペンタゾシン筋注が有効であった。

急性期－安静と早期離床

Design	著者・発行年	対象	治療法	結果
02	Indredavik B, et al. 1998	脳卒中ユニットに入った110例と一般病院に入った110例を比較(くも膜下出血は除く)。	Nottingham Health Profile (NHP)、Frenchay Activities Index (FAI)、Visual analogue scale (VAS)で評価。	5年後生存は、脳卒中ユニット治療群45例、一般病院群32例。脳卒中ユニット群は有意に($p=0.0142$)FAIやNHP、VASが優れており、長期的なQOLの改善に役立つものと考えられた。
02	Ronning OM, et al. 1998	60歳以上の急性期(発症24時間以内)脳卒中550例。	ランダムに脳卒中ユニットと一般病院に振り分けて治療。	7ヶ月後の予後は脳卒中ユニット群がよく、特に神経所見の改善は有意($p=0.036$)によかった。また入院中の脳卒中再発は脳卒中ユニットで有意($p=0.03$)に少なかった。
02	Kalra L. 1994	脳卒中146例。	発症2週間後にランダムに脳卒中ユニット治療群とそのまま一般病院治療群に分けて検討。	退院時のBarthel scoreは脳卒中ユニット群が有意($p=0.001$)に改善した。またBarthel scoreは、脳卒中ユニット群では2週間で急速に上昇し6週間でプラトーに達したのに対し、一般病院では上昇は緩やかで、12週間でプラトーに達した。退院までの期間も脳卒中ユニット群が6週間で、一般病院20週間と比べ有意に短かった。

急性期-輸液、栄養補給

Design	著者・発行年	対象	治療法	結果
02	Bruno A, et al. 1999	発症24時間以内の脳梗塞1259例。	低分子ヘパリンまたはプラセボで治療。	急性期のラクナ以外の脳梗塞では高血糖は臨床症状を悪くするが、ラクナでは無関係であった。出血性病変の出現と高血糖は無関係であった。
04	Candelise L, et al. 1985	発症48時間以内の脳の梗塞または出血72例。		死亡率は、糖尿病の既往はないが高血糖を呈した群(78%)が正常血糖群(29%)、糖尿病群(45%)に比して高かった。非糖尿病群では血糖値が神経スコアやCTによる病変の大きさと関連していた。

急性期-合併症対策

Design	著者・発行年	対象	治療法	結果
02	Nakagawa T, et al. 1999	脳卒中163例。	アマンタジン100mg/日、無治療対照。	無治療群では80例中22例(28%)が肺炎を起こしたが、アマンタジン群では83例中5例(6%)であった。脳卒中既往例にアマンタジンを投与すると肺炎を起こすリスクが約20%低下する。
02	Prins MH, et al. 1989	急性期(72時間以内)の虚血性脳卒中の60例。	低分子ヘパリン(Kabi2165)2×2500anti-Xa unit 皮下注。プラセボ(生食)の皮下注。	低分子ヘパリン群では6例に深部静脈血栓症(DVT)が発症したが、プラセボでは15例(p=0.05)であった。脳出血の合併は低分子ヘパリン群4例、プラセボ群2例(NS)。低分子ヘパリンはDVTの予防に有用であった。
03	Kobayashi H, et al. 1996	27例の基底核多発性脳梗塞で、少なくとも1回は誤嚥性肺炎を起こした27例と20例の対照。	レボドローパ50mg(20mL)静注と生食20mL。	対照群ではレボドローパと生食の投与により嚥下反射の潜時に差はみられなかったが、患者群ではレボドローパで潜時の有意な改善を認めた。
03	Mellbring G, et al. 1986	48時間以内に入院した脳梗塞で下肢の麻痺がある50例。	治療群ではデキストラン40の点滴を当日、1日目、2日目に500mL、4日目と6日目に250mL施行。瀉血が必要な例は1日目に施行。	深部静脈血栓の発症率は治療群54%、対照群50%で差はなかった。致死的な肺塞栓は治療群で1例、対照群で3例あった。デキストランは従来の少量ヘパリン療法などと比べると有用とはいえない。
04	Roane DW, et al. 1997	偽痛風14例。	トリアムシロン60mg筋注。	トリアムシロンは安全かつ有用であった。
04	Davenport RJ, et al. 1996	くも膜下出血を除く脳卒中急性期607例。		18例(3%)が消化管出血を起こし、その半数は重症であった。高齢者、重症の脳卒中では多い傾向であった。抗血栓塞栓剤の使用は有意な危険因子ではなかった。出血源が判明したのは5例で、胃潰瘍2例、十二指腸潰瘍2例、食道と十二指腸潰瘍が1例であった。消化管出血を起こした例の予後は不良であり18例中10例が死亡した。
04	Chakravarty K, et al. 1993	初回急性期脳卒中のうち関節炎の既往のない111例。	関節内ステロイド注射、非ステロイド性抗炎症剤。	平均8.34日で19例の麻痺側に関節炎が起こり、非麻痺側では4例に関節炎が発症した。偽痛風は1例で両側に発症した。治療はステロイドの関節内投与群の方が有意に(p<0.05)早く回復した。
04	Ameriso SF, et al. 1991	発症7日以内の脳梗塞50例。		50例中17例が発症1ヶ月以内に感染症状を示していた。感染群では有意にFibrin D-dimerやカルジオリピン免疫反応性IgGが高く、また発作後2日以内のフィブリノーゲン値が有意に高値であった。
04	Kilpatrick CJ, et al. 1990	急性期脳血管障害1000例。		脳卒中後のけいれんは44例(4.4%)に発症。脳葉に広範な出血を有する例では65例中10例(15.4%)、くも膜下出血では71例中6例(8.5%)、皮質梗塞では370例中24例(6.5%)、半球のTIAで109例中4例(3.7%)であった。ラクナと深部の出血例ではけいれんを起こさなかった。けいれんは一般に48時間以内に発症、死亡率や機能面での予後に影響は及ぼさなかった。

04	Shinton RA, et al. 1988	脳卒中230例。		13例(5.7%)に脳卒中発症時にけいれんがみられた。けいれん群は、全部の脳卒中群に比して48時間以内の死亡率が有意に高かったが、27ヶ月後は両群に差はなかった。初回発作の7例中5例が生存したが、5例全例とも30ヶ月のフォローアップ中にはけいれんを起こさなかった。
04	Hauser WA, et al. 1984	急性期の脳梗塞で入院した206例。		脳梗塞発症から1週間以内のけいれんの発症率は15%であった。過去にけいれんの既往のない例では6年で19%のけいれんの発症があり、脳梗塞の既往例では20%であった。けいれんの既往例では2年間に56%の発症率であった。
04	Silver FL, et al. 1984	脳卒中1073例のうち発症30日以内の死亡例212例の死因を調査。		初期の死亡は2峰性を示した。第1のピークは第1週で、第2は2-3週にあった。第1週の死亡は大部分がテント上ヘルニアで、脳出血は通常発症後3日以内、脳梗塞は発症後3-6日で死亡していた。1週間以後の死因は、肺炎、肺梗塞、敗血症がほとんどで、2週目の終わりまでにピークがあった。心疾患は1ヶ月まで平均して起こり、その中に脳卒中による機能障害が軽い例も多く含まれていた。
04	Cocita L, et al. 1982	脳血管造影にて診断した内頸動脈閉塞性病変104例と中大脳動脈閉塞性病変37例。		内頸動脈病変例では17.3%、中大脳動脈病変例では10.8%にけいれんを認めた。内頸動脈病変例中6.7%でけいれんが発症したが、中大脳動脈例では症状にさきがけてけいれんを起こした例はなかった。

急性期-抗浮腫療法

Design	著者・発行年	対象	治療法	結果
00	a' Rogvi-Hansen B, et al. 1994	Cochrane Systematic Review: 発症4日以内の虚血性脳卒中649例(8試験)。	グリセロール静脈内投与。	グリセロールは発症14日以内の死亡を減少させた。機能予後に及ぼす影響は明らかでなかった。
02	De Reuck J, et al. 1994	発症24時間以内の脳梗塞109例。	Neurotropin 3.6mg×6をボラス投与し、36mgを5%グルコースに溶解して10日間投与61例、グルコースのみ投与48例。	死亡率・神経学的所見の程度・CT上の梗塞巣+浮腫の面積は治療群で有意に改善。
02	Yu YL, et al. 1993	発症48時間以内の虚血性脳卒中113例。	10%グリセロール含有生食水500mL 56例、生食水のみ57例。	2群間で臨床的に統計的有意差なし。ただし、グリセロール群の生存者では機能回復の程度が良好である傾向あり
02	Bayer AJ, et al. 1987	発症48時間以内の急性期脳梗塞173例。	10%グリセオール500mLを14時間かけて6日間投与85例、対照(生食のみ)88例。	死亡率に関しては最初の1週間はグリセオール投与群で有意に良好だったが、12ヶ月後には両群間で有意差なし。生存者においては神経学的所見や機能的改善度に両群間で有意差なし。
02	Frei A, et al. 1987	急性期脳梗塞61例。	18例には10%グリセロール(生食中)を4時間かけて持続点滴し、プラセボ(2.5%グルコースと0.45% NaCl)500mLを3時間かけて点滴静注。23例には10%グリセロール(生食中)を4時間かけて持続点滴し、10%デキストランと5%デキストロース500mLを3時間かけて点滴静注。20例にはプラセボ(2.5%グルコースと0.45% NaCl)500mLをそれぞれ投与。	プラセボ群に対して、グリセロール群とグリセロール+デキストラン投与群の間で有意差なし。
02	Dekoninck WJ, et al. 1978	急性期脳卒中患者20例。梗塞か出血か不明の患者あり。	全例15%グリセロール(5%グルコース中)500mLを8時間で投与。うち11例にはVincamine 15mgを点滴投与。	神経学的所見改善度はVincamine併用群で有意に良好。
02	Fawer R, et al. 1978	MCA領域の急性期脳梗塞51例(グリセロール群26例、対照25例)。	10%グリセロール液250mLを1日2回6日間連日静注投与。対照群には5%グルコースを同様に投与。	死亡率は改善しなかったが、中等症例に対しては運動・感覚機能に関して改善作用が認められた。しかし、その効果は一時的なものであった。重症例においては明らかな効果は認めなかった。