

## 2. 高血圧性脳出血の非手術的治療

### 2-1. 呼吸の管理 (高圧酸素療法を含む)

#### 推奨

1. 急性期で意識障害が進行し、呼吸障害のある場合には気道確保や人工呼吸管理を考慮すべきである(グレードC1)。軽症から中等症の脳卒中の患者に対して、呼吸障害や低酸素状態がないのにルーチンに酸素投与することは推奨できない(グレードC2)。
2. 治療としての高圧酸素療法や、手術適応決定のための高圧酸素療法は推奨できない(グレードC2)。

#### ●エビデンス

軽症から中等症の脳卒中の呼吸器などの合併症のない患者に対して、酸素投与を行うことの有用性はない1)(1b)。治療としての高圧酸素療法や、手術適応決定のための高圧酸素療法の有用性は十分に検討されていない2, 3)(IV)。これらは脳卒中全般に対するエビデンスであるが、脳出血例にもあてはまると考えられる。

#### 引用文献

- 1) Ronning OM, Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1999;30:2033-2037
- 2) Lim J, Lim WK, Yeo TT, Sitoh YY, Low E. Management of haemorrhagic stroke with hyperbaric oxygen therapy—a case report. *Singapore Med J* 2001;42:220-223
- 3) Kanno T, Nonomura K. Hyperbaric oxygen therapy to determine the surgical indication of moderate hypertensive intracerebral hemorrhage. *Minim Invasive Neurosurg* 1996; 39:56-59

## 2. 高血圧性脳出血の非手術的治療

### 2-2. 血圧の管理

#### 推奨

1. 脳出血急性期の血圧に関しては、収縮期血圧>180mmHg、拡張期血圧>105mmHg、または平均血圧>130mmHgのいずれかの状態が20分以上続いたら降圧を開始すべきである(グレードC1)。収縮期血圧<180mmHgかつ拡張期血圧<105mmHgでは降圧薬をすぐに始める必要はない(グレードC1)。
2. 外科治療(後述)を考慮する際には、より積極的な降圧が推奨される(グレードC1)。
3. 降圧薬の種類としては特に推奨できるものはないが、脳血管を拡張する可能性のある薬剤は脳圧亢進を引き起こすため慎重な投与が望まれる(グレードC1)。

#### ●エビデンス

脳出血急性期の降圧についての randomized controlled trial (RCT)はない。後ろ向き検討法にて、降圧が良好な症例では予後が良いこと1)(IV)2)(IIa)、血腫の増大が少ないこと3)6)(IV)が報告されている。また降圧は術中、術後の再出血を有意に抑制する6)(IV)。脳卒中全般について降圧と予後についての後ろ向き検討報告をメタ分析した論文7)(Ia)があるが、相関は有意ではなかった。

降圧効果のある薬剤として、カルシウム(Ca)拮抗薬8)(Ia)、β遮断薬9)(Ib)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬8)(Ia)、硝酸薬8)(Ia)があげられる。硝酸薬は脳圧を亢進させることが予想されるが、臨床的に予後に影響したという報告はなく10)(Ib)、脳血流に及ぼす影響はカルシウム拮抗薬と同等であった11)(IIb)。

本邦ではニカルジピン、ニルバジピンなどのCa拮抗薬は「頭蓋内出血で止血が完成していない患者、脳卒中急性期で頭蓋内圧亢進」の患者には使用禁忌とされる。またヒドララジン、トトララジン、ブトララジン、カトトララジンは「頭蓋内出血急性期」の患者には禁忌であり、また、カリジナ/ゲナナゼは「脳出血直後などの新鮮出血時」は禁忌となっている。

#### 引用文献

- 1) Dandapani BK, Suzuki S, Kelley RE, Reyes-Iglesias Y, Duncan RC. Relation between blood pressure and outcome in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1995;26:21-24
- 2) Meyer JS, Bauer RB. Medical treatment of spontaneous intracranial hemorrhage by the use of hypotensive drugs. *Neurology* 1962;12:36-47
- 3) Maruishi M, Shima T, Okada Y, Nishida M, Yamane K. Involvement of fluctuating high blood pressure in the enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2001;41:300-305
- 4) 数井誠司. 脳出血の増大: 頻度, 時間的経過および関与する因子. 循環器病研究の進歩 1997;XⅧ:77-84
- 5) Iozumi K, Hori S, Tanahashi N, Shinozawa Y, Fujishima S, Aikawa N. Superacute phase blood pressure elevation may relate to massive hematoma in hypertensive putaminal hemorrhage. *Keio J Med* 1997;46:81-84
- 6) 本藤秀樹. 2. 脳血管障害と高血圧管理. 脳出血急性期(外科の立場から). 脳卒中 1997; 19:432-436
- 7) Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC). Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;4:1-15
- 8) The Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC). Vasoactive drugs for acute

stroke. Cochrane Database Syst Rev 2001; 4: 1-25

- 9) Barer DH, Cruickshank JM, Ebrahim SB, Mitchell JRA. Low dose beta blockade in acute stroke ("BEST" trial): an evaluation. Br Med J (Clin Res Ed) 1988; 296: 737-741
- 10) Broderick JP, Adams HP Jr, Barsan W, Feinberg W, Feldmann E, Grotta J, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke 1999; 30: 905-915
- 11) Kuroda K, Kuwata N, Sato N, Funayama M, Yabuta A, Taguchi S, et al. Changes in cerebral blood flow accompanied with reduction of blood pressure treatment in patients with hypertensive intracerebral hemorrhages. Neurol Res 1997; 19: 169-173

## 2. 高血圧性脳出血の非手術的治療 2-3. 脳浮腫・頭蓋内圧亢進の管理

### 推奨

1. 高張液グリセロール静脈内投与は、頭蓋内圧亢進を伴う大きな脳出血の急性期に推奨される(グレードB)。
2. マンニトール投与が脳出血の急性期に有効とする明確な根拠はない(グレードC2)が、進行性に頭蓋内圧が亢進した場合や mass effect に随伴して臨床所見が増悪した場合には、考慮してもよい(グレードC1)。
3. 副腎皮質ステロイド薬が脳出血急性期に有効とする明確な科学的根拠はない(グレードC2)。

### ●エビデンス

グリセロールの静脈内投与は脳浮腫を改善し、脳代謝を改善させる。グリセロールは頭蓋内圧亢進を伴う大きな脳出血での救命に有効であると本邦の報告 1, 2) (II a)があるが、小規模な研究ではあるが、欧米では randomized controlled trial (RCT)を用いて、脳出血急性期にはグリセロールにより有意な効果を確認できなかったとする報告もある 3) (I b)ので、グリセロールの脳出血症例に対する効果は必ずしも世界で一貫しているとは言えない。

脳出血急性期にマンニトールの有効性は認められていない 4, 5) (I b)。

脳出血急性期に副腎皮質ステロイド薬の有効性は認められていない 5-7) (I b)。

### 引用文献

- 1) 福内靖男, 平井秀幸, 伊藤圭史, 他. 高張グリセロール静脈内投与による神経疾患の治療. I. 10% (W/V) グリセロール加生理食塩液 (CGA2P) の臨床効果について. 臨床と研究 1978; 55: 929-937
- 2) 後藤文男, 田崎義昭, 福内靖男. 高張グリセロール静脈内投与による神経疾患の治療. II. 10% (W/V) グリセロール, 5% (W/V) フラクトース加生理食塩水 (CG-A30) の臨床効果について. 臨床と研究 1978; 55: 2327-2335
- 3) Yu YL, Kumana CR, Lauder IJ, Cheung YK, Chan FL, Kou M, et al. Treatment of acute cerebral hemorrhage with intravenous glycerol. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Stroke 1992; 23: 967-971
- 4) Bereczki D, Liu M, Prado GF, Fekete I. Cochrane report: A systematic review of mannitol therapy for acute ischemic stroke and cerebral parenchymal hemorrhage. Stroke 2000; 31: 2719-2722
- 5) Santambrogio S, Martinotti R, Sardella F, Porro F, Randazzo A. Is there a real treatment for stroke? Clinical and statistical comparison of different treatments in 300 patients. Stroke 1978; 9: 130-132
- 6) Tellez H, Bauer RB. Dexamethasone as treatment in cerebrovascular disease. I. A controlled study in intracerebral hemorrhage. Stroke 1973; 4: 541-546
- 7) Pongvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A, Rodprasert P, Buranasiri P, Sukondhabant S, et al. Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. N Engl J Med 1987; 316: 1229-1233

## 2. 高血圧性脳出血の非手術的治療 2-4. 抗凝固薬

### 推奨

脳出血急性期の経嚥発作には抗てんかん薬を使用する。その後は晩発性てんかんを起こす可能性も考慮しながら慎重に減量する(グレードC1)。

### ●エビデンス

急性期に経嚥を起こした症例の32%に晩発性てんかんを認めたという1)(IV)。脳出血急性期に経嚥を認める比率は脳梗塞のおよそ2倍である2,3)(IV)が、経嚥発作の有無は死亡率や機能予後に影響を及ぼさない4)(IV)。

### 引用文献

- 1) Kilpatrick CJ, Davis SM, Hopper JL, Rossiter SC. Early seizures after acute stroke. Risk of late seizures. Arch Neurol 1992;49:509-511
- 2) Berges S, Moulin T, Berger E, Tatu L, Sablot D, Chalhier B, et al. Seizures and epilepsy following strokes: recurrence factors. Eur Neurol 2000;43:3-8
- 3) Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. Arch Neurol 2000;57:1617-1622
- 4) Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM, Rossiter SC, Hopper JL, Vandendriessen ML. Epileptic seizures in acute stroke. Arch Neurol 1990;47:157-160

## 2. 高血圧性脳出血の非手術的治療 2-5. 上部消化管出血

### 推奨

重症脳出血例では消化管出血の合併に注意し、抗凝固薬の予防的投与が推奨される(グレードC1)。

### ●エビデンス

脳卒中後に胃潰瘍などの消化管出血は3%の患者に発症する。重症の脳卒中患者や高齢者ではより高率に起こる1)(IV)。抗凝固薬のうちファモチジン、ラニチジン、シメチジンの注射薬は「侵襲ストレス(集中治療を必要とする脳血管障害)による上部消化管出血の抑制」に適応とされている。

### 引用文献

- 1) Davenport RJ, Dennis MS, Warlow CP. Gastrointestinal hemorrhage after acute stroke. Stroke 1996;27:421-424

## 2. 高血圧性脳出血の非手術的治療

### 2-6. 低体温療法

#### 推奨

脳出血急性期の治療法として低体温療法を行う根拠は未だない(グレードC2)。

#### ●エビデンス

脳卒中一般に急性期の発熱は予後不良の徴候ではある1)(IV)2)(Ib)が、低体温療法の脳出血急性期の治療法としての有効性の検討は十分になされていない3)(IIa)。

#### 引用文献

- 1) Azzimondi G, Bassein L, Fiorani L, Vignatelli L, Re G, et al. Fever in acute stroke worsens prognosis. A prospective study. *Stroke* 1995;26:2040-2043
- 2) Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta analysis of studies in patients. *Stroke* 2000;31:410-414
- 3) Kammersgaard LP, Raasmussen BH, Jørgensen HS, Reith J, Weber U, Olsen TS. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: A case-control study: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 2000;31:2251-2256

## 3. 慢性期脳出血の管理

### 3-1. 高血圧対策

#### 推奨

高血圧性脳出血では血圧のコントロール不良例に再発が多く、再発予防のために拡張期血圧を75～90mmHg以下にコントロールするよう勧められる(グレードB)。

#### ●エビデンス

高血圧性脳出血では血圧のコントロール不良例で再発が多い1-4)(IIb)。特に拡張期血圧が90mmHgを越える症例での再発率が高く、75mmHg未満では起こりにくい1)(IIb)、3)(III)。慢性期脳出血のみを対象として降圧治療の効果をみた研究はないが、脳出血例を11%含んだ慢性期脳血管障害を対象としたPROGRESS研究では、降圧治療により脳出血の発症は半減しており5)(Ib)、今後のサブ解析が期待される。

脳出血の再発予知因子としては、脳葉出血が重要であり6-8)(IIb)、ApoEの遺伝子多型が関連している6)(IIb)。

#### 引用文献

- 1) Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, Omae T. The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 1993;24:1844-1849
- 2) Passero S, Burgalassi L, D'Andrea P, Battistini N. Recurrence of bleeding in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1995;26:1189-1192
- 3) Arakawa S, Saku Y, Ibayashi S, Nagao T, Fujishima M. Blood pressure control and recurrence of hypertensive brain hemorrhage. *Stroke* 1998;29:1806-1809
- 4) Bae H, Jeong D, Doh J, Lee K, Yun I, Byun B. Recurrence of bleeding in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:102-108
- 5) PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041
- 6) O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2000;342:240-245
- 7) Hill MD, Silver FL, Austin PC, Tu JV. Rate of stroke recurrence in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2000;31:123-127
- 8) Neau JP, Ingrand P, Couderq C, Rosier MP, Bailbe M, Dumas P, et al. Recurrent intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1997;49:106-113

### 3. 慢性期脳出血の管理

#### 3-2. 痙攣対策

##### 推奨

1. 脳出血に合併する痙攣は大脳皮質を含む出血例に多い。被殻や視床、テント下に限局する脳出血では痙攣の合併は少なく、手術例以外では抗てんかん薬の予防的使用は勧められない(グレード C2)。
2. 脳出血の遷延性痙攣(発症2週間以降)の出現例では、高率に痙攣の再発を生じるため、抗てんかん薬の投与が勧められる(グレード B)。

##### ●エビデンス

脳出血では7~15%に痙攣発作を合併するが、多くは皮質を含む出血である。皮質型(脳葉)出血での痙攣の合併は15~23%と高率であるが、テント下や深部基底核領域に限局するものでは少ない(1-3)(III)。

脳卒中の早期痙攣出現例では、32%に遷延性痙攣(発症2週間以降)に出現する痙攣を再発する(4)(IIb)。脳出血での遷延性痙攣の頻度は3%で、高率に再発(てんかん)を生じる(5)(IIb)。

##### 引用文献

- 1) Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM, Rossiter SC, Hopper JL, Vandendriessen ML. Epileptic seizures in acute stroke. *Arch Neurol* 1990;47:157-160
- 2) Giroud M, Gras P, Fayolle H, Andre N, Soichot P, Dumas R. Early seizures after acute stroke: a study of 1,640 cases. *Epilepsia* 1994;35:959-964
- 3) Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ* 1997;315:1582-1587
- 4) Kilpatrick CJ, Davis SM, Hopper JL, Rossiter SC. Early seizures after acute stroke. *Risk of late seizures*. *Arch Neurol* 1992;49:509-511
- 5) Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000;57:1617-1622

### 3. 慢性期脳出血の管理

#### 3-3. うつ状態に対して

##### 推奨

1. 脳卒中後に高率に出現するうつ状態は、認知機能や身体機能、ADLを障害する因子となるため、積極的に発見に努めるべきである(グレード B)。
2. 脳卒中後の薬物治療は、うつ症状や身体機能の改善が期待できるため、推奨される(グレード B)。

(脳梗塞慢性期 抗うつ薬およびリハビリテーション 抑うつ状態に対する対応の項を参照)

##### ●エビデンス

脳出血とは限らないが、一般に脳卒中では18~62%にうつ(うつ状態)を合併し、うつは23~34%、小うつは14~26%に認められる(1-7)(IIb)。

うつなどの精神疾患の既往例やADLの高度障害例ではうつを生じやすい(5)(IIb)。障害部位としては、左半球病変でうつを生じやすいと報告が多いが、8、9(IIb)、左右差はないと報告もある(7、10)(IIb-III)。うつを合併すると、認知機能が障害され、ADLの回復が悪く、死亡率も3倍高いとされる(11-13)(IIb)。うつが改善すると認知機能やADLも改善するとの報告もある(14)(IIb)。

抗うつ薬の効果を検討した研究では、うつや身体機能の改善効果が認められているが(15-18)(Ib)、ADLや認知機能の改善効果は認めないとの報告もある(17、18)(Ib)。また、発症予防効果は認められていない(19)(Ib)。

##### 引用文献

- 1) Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, Leiguarda R, Robinson RG. Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke* 1993;24:1625-1630
- 2) Schwartz JA, Speed NM, Brunberg JA, Brewer TL, Brown M, Greden JF. Depression in stroke rehabilitation. *Biol Psychiatry* 1993;33:694-699
- 3) Fuh JL, Liu HC, Wang SJ, Liu CY, Wang PN. Poststroke depression among the Chinese elderly in a rural community. *Stroke* 1997;28:1126-1129
- 4) Neau JP, Ingrand P, Mouille-Brachet C, Rosier MP, Couderq C, Alvarez A, et al. Functional recovery and social outcome after cerebral infarction in young adults. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:296-302
- 5) Pohjasvaara T, Leppavuori A, Siira I, Vataja R, Kaste M, Erkinjuntti T. Frequency and clinical determinants of poststroke depression. *Stroke* 1998;29:2311-2317
- 6) Kauhainen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Maatta R. Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke* 1999;30:1875-1880
- 7) Kim JS, Choi-Kwon S. Poststroke depression and emotional incontinence: correlation with lesion location. *Neurology* 2000;54:1805-1810
- 8) Robinson RG, Lipsey JR, Bolla-Wilson K, Bolduc PL, Pearlson GD, Rao K, et al. Mood disorders in left-handed stroke patients. *Am J Psychiatry* 1985;142:1424-1429
- 9) Shimoda K, Robinson RG. The relationship between poststroke depression and lesion location in long-term follow-up. *Biol Psychiatry* 1999;45:187-192

- 10) Singh A, Herrmann N, Black SE. The importance of lesion location in poststroke depression: a critical review. *Can J Psychiatry* 1998;43:921-927
- 11) Starkstein SE, Robinson RG, Price TR. Comparison of patients with and without poststroke major depression matched for size and location of lesion. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:247-252
- 12) Morris PL, Robinson RG, Andrzejewski P, Samuels J, Price TR. Association of depression with 10-year poststroke mortality. *Am J Psychiatry* 1993;150:124-129
- 13) Ramasubbu R, Robinson RG, Flint AJ, Kosier T, Price TR. Functional impairment associated with acute poststroke depression: the Stroke Data Bank Study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:26-33
- 14) Kimura M, Robinson RG, Kosier JT. Treatment of cognitive impairment after poststroke depression: a double-blind treatment trial. *Stroke* 2000;31:1482-1486
- 15) Anderson G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 1994;25:1099-1104
- 16) Dam M, Tonin P, De Boni A, Pizzolato G, Casson S, Ermani M, et al. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke* 1996;27:1211-1214
- 17) Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, Kopel T, Kosier JT, Newman RM, et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry* 2000;157:361-369
- 18) Wiart L, Petit H, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M, Fluoxetine in early poststroke depression: a double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 2000;31:1829-1832
- 19) Palomaki H, Kaste M, Berg A, Lonqvist R, Lonqvist J, Lehtihalmes M, et al. Prevention of poststroke depression: 1 year randomised placebo controlled double blind trial of mianserin with 6 month follow up after therapy. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:490-494

#### 4. 脳出血手術治療法の選択 4-1. 手術適応

##### 推奨

1. 一般論として、血腫量10mL未満の小出血または神経学的所見が軽度な症例では、部位の如何に關係なく手術の適応にならない(グレードD)。また意識レベルが昏睡の症例は、手術の適応にはならない(グレードD)。
2. 絞殺出血: 神経学的所見が中等症、血腫量が31mL以上でかつ血腫による圧迫所見が高度な被殺出血では手術を考慮してもよい(グレードC1)。
3. 視床出血: 急性期の治療として本症に血腫除去術を勧めるだけの根拠はない(グレードC2)。血腫の脳室内穿破を伴う場合、脳室拡大の強いものには脳室ドレナージ術を考慮してもよい(グレードC1)。
4. 皮質下出血: 60歳以下、血腫量50mL以上で意識レベル傾倒～昏迷の症例には手術適応がある。手術は内視鏡、定位脳手術などの、より非侵襲的なものが推奨される(グレードC1)。
5. 小脳出血: 最大径が3cm以上の小脳出血で神経学的に症候が増悪している場合、または小脳出血が脳幹を圧迫し水頭症を生じている場合には、手術が勧められる(グレードC1)。
6. 脳幹出血: 手術の適応はない(グレードD)。
7. 新生児の脳室内出血: 頭蓋内圧亢進の徴候を認める場合には髄液ドレナージが勧められる(グレードC1)。それ以外の場合には早期髄液ドレナージを行うことは勧められない(グレードD)。脳室・頭頂の過剰な増大が6週以上持続した場合にはシャント手術を考慮する(グレードC1)。
8. 成人の脳室内出血: 脳血管の異常による可能性が高く、血管造影などにて出血源を検索することが望ましい(グレードC1)。急性水頭症が疑われるものは脳室ドレナージを考慮してもよい(グレードC1)。

##### (附記)

特殊な脳出血(脳動脈瘤、動脈瘤奇形、海綿状血管腫)の手術適応については「高血圧以外の原因による脳出血の治療」を参照されたい。

##### ●エビデンス

脳出血の手術治療法についての十分吟味に耐えうる randomized controlled trial (RCT) は6報告しかない(1-6)(I b)。CT 開発以前の報告 1) は、他の報告と比較しにくい。3つの報告 2, 5, 6 (I b) では、テント上の脳出血一般について RCT を行っているが、手術による死亡率、有病率の改善は認められていない。また絞殺出血についてのみ RCT を施行したが、手術による予後の改善は認めなかった報告 3) もある。また、皮質下・被殻・視床について内視鏡的な血腫除去術と内科的治療を比較し、皮質下出血についてのみ手術治療による予後の改善を認めた RCT 4) が1つある。以上の RCT をメタアナリシスした報告 7-10 (I a・I b) のうち、まったく脳出血の手術治療に有効性を認めない報告 9) (I b)、対象とする RCT を適正に選択することで手術の有効性が認められるとした報告 8) (I b)、内視鏡的血腫除去術をした報告 4) を他の報告と区別すべきであるとし、内視鏡以外の血腫除去術は有効ではないが、内視鏡的な血腫除去術は科学的な根拠があるとした報告 9, 10 (I a・I b) などがあり、結果は必ずしも一致していない。AHA のガイドライン 11) (I b) では、RCT を踏まえた手術についての適応は未確定であるとしながらも、小脳出血、皮質下出血の一部に手術適応を考慮すべきであるとしている。

高血圧性基底核出血に対し、マッチングを用いた前向き検討法の報告がある 12) (II a) が、手術による予後改善は認められていない。

その他の報告は全て後ろ向き検討法でありエビデンスとしてのレベルは低い(III-IV)。

絞殺出血については本邦では1990年に全国的に施行された合計7,010例の集計 33) (III) があり、発症後3ヶ月後の死亡率、機能予後が比較され、絞殺出血の手術療法は、重症例の救命を目的

とする時にのみ有用であることが示された。また大開頭血腫除去術と定位脳手術では、救命に関して差がなかった。被殺出血についてのその他の本邦の報告 22, 24, 31, 34, 38) (III) によれば、血腫大きく(≥31mL)、圧迫症状がみられる患者では手術の効果を示唆するものが多い。

視床出血については、血腫の量によっては麻痺や意識障害の改善に有効との意見 39) (IV) もあるが、556例についての検討 35) (III) では、手術治療は重症例における救命効果しかなく機能予後は改善しなかった。この報告 35) (III) では脳室内に穿破した症例に対する脳室ドレナージの有効性については検討されているが、脳室ドレナージは重症例の生命予後を改善したが機能予後は改善しなかった。

小脳出血については血腫の大きいもの(最大径3cm以上)で進行性のもの、脳幹を圧迫し水頭症を合併しているものは、手術適応があるとすると一致している 15, 16, 18, 23, 30, 32, 36, 40-42) (II b-IV)。脳幹圧迫症状がなければ最大径4cmまでは保存療法でよいとの報告もある 41) (III)。

脳幹出血においては、手術治療の有効性が確認 37) (III) されている。

尾状核出血は極めて高率に脳室穿破し水頭症を起すため、脳室ドレナージの有効性が報告 44) (IV)、45) (III) されているが、保存的治療法と比較した上での有効性についてエビデンスはな

い。新生児の脳室内出血については、高いエビデンスの報告はないが、頭蓋内圧亢進の徴候を認める場合には髄液ドレナージをせざるを得ない 46) (I a)。早期髄液ドレナージに関する4つのRCTのメタアナリシスでは、早期髄液ドレナージは保存的治療と比較して脳腔シヤントが必要となる率、死亡率、機能障害の程度に変わりない点で一致している (I a)。脳室・頭位の過剰な増大が6週間以上持続した場合には、シヤント手術を考慮することを勧める報告がある (I a)。

成人の脳室内出血は大部分が高血圧性脳内出血、脳動脈瘤、脳動脈瘤、脳動脈瘤からの続発性脳室内出血であるが、稀ながら出血源の不明な原発性脳室内出血がある 47, 48) (IV)。脳室内出血で急性水頭症が疑われる症例には脳室ドレナージを考慮する 49) (IV)。

手術方法については、大開頭血腫除去術、CT誘導下定位脳手術 50) (IV)、脳室内へ穿破した手術に対する脳室ドレナージ術が基本である。これに加え、近年 minimally invasive surgery が広く普及してきた。神経内視鏡下血腫除去術 4) (I b)、51, 52) (IV)、CT fluoroscopy 下血腫除去術 53) (IV)、MRI-guided stereotactic aspiration 54) (III)、超音波誘導定位脳手術 55, 56) (IV)、頭蓋内圧モニタリングの併用 57) (IV) などである。まだエビデンスを確認できてはいない。

現在進行中の大規模RCTである、STICH Trial (Surgical Trial in ICH) 5, 58) (I b) の結果が2008年に出る予定である。

#### 引用文献

- 1) McKissock W, Richardson A, Taylor J. Primary intracerebral haemorrhage. A controlled trial of surgical and conservative treatment in 180 unselected cases. *Lancet* 1961;2: 222-226
- 2) Juvela S, Heiskanen O, Poranen A, Valtonen S, Kuurne T, Kaste M, et al. The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. A prospective randomized trial of surgical and conservative treatment. *J Neurosurg* 1989;70:755-758
- 3) Bajter HH, Reisch JS, Allen BC, Plaizier LJ, Su CJ. Failure of surgery to improve outcome in hypertensive putaminal hemorrhage. A prospective randomized trial. *Arch Neurol* 1990;47:1103-1106
- 4) Auer LM, Deinsberger W, Niederkorn K, Gell G, Kleinert R, Schneider G, et al. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. *J Neurosurg* 1989;70:530-535
- 5) Morgenstern LB, Frankowski RF, Shedden P, Pasteur W, Grotta JC. Surgical treatment

for intracerebral hemorrhage (STICH) : a single-center, randomized clinical trial. *Neurology* 1998;51:1359-1363

6) Zuccarello M, Brott T, Derex L, Kothari R, Sauerbeck L, Tew J, et al. Early surgical treatment for supratentorial intracerebral hemorrhage: a randomized feasibility study. *Stroke* 1999;30:1833-1839

7) Hankey GJ, Hon C. Surgery for primary intracerebral hemorrhage: Is it safe and effective? A systematic review of case series and randomized trials. *Stroke* 1997;28: 2126-2132

8) Fernandes HM, Gregson B, Siddique S, Mendelow AD. Surgery in intracerebral hemorrhage. The uncertainty continues. *Stroke* 2000;31:2511-2516

9) Prasad K, Browman G, Srivastava A, Menon G. Surgery in primary supratentorial intracerebral hematoma: a meta-analysis of randomized trials. *Acta Neurol Scand* 1997; 95:103-110

10) Prasad K, Shrivastava A. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3:1-11

11) Broderick JP, Adams HP Jr, Barsan W, Feldmann W, Feldmann E, Grotta J, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999;30:905-915

12) Tan SH, Ng PY, Yeo TT, Wong SH, Ong PL, Venkatasubramanian N. Hypertensive basal ganglia hemorrhage: A prospective study comparing surgical and nonsurgical management. *Surg Neurol* 2001;56:287-292

13) Broderick J, Brott T, Tomack T, Tew J, Duldner J, Huister G. Management of intracerebral hemorrhage in a large metropolitan population. *Neurosurgery* 1994;34: 882-887

14) Volpin L, Cervellini P, Colombo F, Zanusso M, Benedetti A. Spontaneous intracerebral hematomas: a new proposal about the usefulness and limits of surgical treatment. *Neurosurgery* 1994;15:663-666

16) Van Loon J, Van Calenbergh F, Goffin J, Plets C. Controversies in the management of spontaneous cerebellar haemorrhage. A consecutive series of 49 cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 1993;122:187-193

16) Da Pian R, Bazzan A, Pasqualin A. Surgical versus medical treatment of spontaneous posterior fossa haematomas: a cooperative study on 205 cases. *Neurol Res* 1984;6: 145-151

17) Kaneko M, Tanaka K, Shimada T, Sato K, Uemura K. Long-term evaluation of ultra-early operation for hypertensive intracerebral hemorrhage in 100 cases. *J Neurosurg* 1983;58:838-842

18) Firsching R, Huber M, Frowein RA. Cerebellar haemorrhage: management and prognosis. *Neurosurg Rev* 1991;14:191-194

19) Kalf R, Feldges A, Mehdorn HM, Grote W. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Rev* 1992;15:177-186

20) Zumkeller M, Hollerhage HG, Proschl M, Dietz H. The results of surgery for intracerebral hematomas. *Neurosurg Rev* 1992;15:33-36

21) Kaneko M, Koba T, Yokoyama T. Early surgical treatment for hypertensive intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 1977;46:579-583

22) Waga S, Yamamoto Y. Hypertensive putaminal hemorrhage: Treatment and results. Is surgical treatment superior to conservative one? *Stroke* 1983;14:480-485

23) Kozlarski A, Frankiewicz E. Medical and surgical treatment of intracerebellar haematomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1991;110:24-28

24) Fujitsu K, Muramoto M, Ikeda Y, Inada Y, Kim I, Kuwabara T. Indications for surgical treatment of putaminal hemorrhage. Comparative study based on serial CT and time course analysis. *J Neurosurg* 1990;73:518-525

25) Kanno T, Sano H, Shinomiya Y, Katada K, Nagata J, Hoshino M, et al. Role of surgery in hypertensive intracerebral hematoma. A comparative study of 305 nonsurgical and 154 surgical cases. *J Neurosurg* 1984;61:1091-1099

26) Coraddu M, Nurchi GC, Floris F, Meleddu V. Considerations about the surgical indication of the spontaneous cerebral haematomas. *J Neurosurg Sci* 1990;34:35-39

27) Brambilla GL, Rodriguez y Baena R, Sangiovanni G, Rainoldi F, Locatelli D. Spontaneous intracerebral hemorrhage: medical or surgical treatment. *J Neurosurg Sci* 1983;27:95-101

28) Nieuwkamp Dj, de Gans K, Rinke GJ, Algra A. Treatment and outcome of severe intraventricular extension in patients with subarachnoid or intracerebral hemorrhage: a systematic review of the literature. *J Neurol* 2000;247:117-121

29) Bolander HG, Kourtopoulos H, Liliequist B, Wittboldt S. Treatment of spontaneous intracerebral haemorrhage. A retrospective analysis of 74 consecutive cases with special reference to computer tomographic data. *Acta Neurochir (Wien)* 1983;67:19-28

30) Mathew P, Teasdale G, Bannan A, Oluoch-Olunya D. Neurosurgical management of cerebellar haematoma and infarct. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 1995;59:287-292

31) Niizuma H, Shimizu Y, Yonemitsu T, Nakasato N, Suzuki J. Results of stereotactic aspiration in 175 cases of putaminal hemorrhage. *Neurosurgery* 1989;24:814-819

32) 橋手英義, 駒井則彦, 中井易二, 他. 高血圧性小脳出血に対する定位的血腫溶解排除術の臨床効果. *脳神経外科* 1989;17:421-426

33) 金谷春之. 高血圧性脳出血の治療の現況 全国調査の成績より. *脳卒中* 1990;12:509-524

34) 後藤文男. 脳血管障害の治療と予後に関する多施設共同研究. 第1報 被殺出血. *脳卒中* 1990;12:493-500

35) 後藤文男, 福内靖男. 脳血管障害の治療と予後に関する多施設共同研究. 第2報 損傷出血. *脳卒中* 1992;14:72-78

36) 後藤文男, 福内靖男. 脳血管障害の治療と予後に関する多施設共同研究. 第3報 小脳出血. *脳卒中* 1992;14:487-494

37) 後藤文男, 福内靖男. 脳血管障害の治療と予後に関する多施設共同研究. 第4報 橋出血. *脳卒中* 1993;15:310-316

38) 福島廣行, 唐沢洲夫, 杉山尚武, 他. 高血圧性被殺出血に対するCT 定位血腫吸引術. 名古屋市立病院紀要 1999;21:133-136

39) 勇木清, 木矢克造, 川本仁志, 他. 視床出血に対する定位血腫吸引術の意義. 広島県立

病院医誌 1997;29:117-123

40) Yanaka K, Meguro K, Fujita K, Narushima K, Nose T. Immediate surgery reduces mortality in deeply comatose patients with spontaneous cerebellar hemorrhage. *Neuro Med Chir (Tokyo)* 2000;40:295-300

41) 熊坂明, 下田雅美, 小田真理, 他. 高血圧性小脳出血の手術適応と機能予後 多変量解析による検討. *脳神経外科ジャーナル* 1999;8:33-40

42) 村田高穂, 下竹克美, 宮川秀樹, 他. 高血圧性小脳出血の外科治療 stereotactic aspiration surgery の有用性. *日本救急医学会雑誌* 1999;10:356-361

43) Rabinstein AA, Atkinson JL, Wijdicks EFM. Emergency craniotomy in patients worsening due to expanded cerebral hematoma: To what purpose? *Neurology* 2002;58:1367-1372

44) 朝倉健, 水野誠, 安井信之. 尾状核出血の臨床的検討. *Neuro Med Chir (Tokyo)* 1989;29:1107-1112

45) Liliang PC, Liang CL, Lu CH, Chang HW, Cheng CH, Lee TC, et al. Hypertensive caudate hemorrhage: Prognostic predictor, outcome, and role of external ventricular drainage. *Stroke* 2001;32:1195-1200

46) Whitlaw A. Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular hemorrhage. *The Cochrane Library* 2002

47) 山口佳昭, 中川晃, 渡邊英昭, 他. 原発性脳室内出血の臨床的検討. *脳外科* 2000;9:672-678

48) Roos YB, Hasan D, Vermeulen M. Outcome in patients with large intraventricular haemorrhages: a volumetric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:622-624

49) Naff NJ. Intraventricular hemorrhage in adults. *Curr Treat Options Neurol* 1999;1:173-178

50) 中井易二. 高血圧性脳出血に対する定位的血腫溶解排除術に関する研究. *和歌山医学* 1999;50:33-42

51) 東壮太郎, 上野恵, 岡田由恵, 他. 新しい神経内視鏡的血腫除去後の考察 エコーガイド, ビールオブシース, 硬性鏡-軟性鏡併用の導入. *脳卒中の外科* 2000;28:458-464

52) 黒田清司, 小川彰. 脳出血外科手術のバリエーション的方法 - 主として内視鏡下 CT 定位血腫除去術とエコーガイド吸引術について -. *脳外科* 1999;8:100-105

53) 神野哲夫, 野々村一彦, 片田和廣. 高圧酸素投与による手術適応決定とCT fluoroscopy を中心とした minimally invasive surgery による高血圧性脳出血の治療法の開発. *脳卒中* 1996;18:498-502

54) Tyler D, Mandybur G. Interventional MRI-guided stereotactic aspiration of acute/subacute intracerebral hematomas. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999;72:129-135

55) Iwamoto N, Kusaka M, Tsurutani T, Kameda H, Ito H. Ultrasound imaging for stereotactic evacuation of hypertension-associated intracerebral hematomas with aqua stream and aspiration. *Stereotact Funct Neurosurg* 1993;60:194-204

56) Auer LM. Ultrasound stereotactic endoscopy in neurosurgery. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1992;64:34-41

57) 杉山尚武, 大藏篤彦, 片野広之, 他. CT 定位血腫除去術中の頭蓋内圧測定. *脳腫瘍・頭*



5. 高血圧以外の原因による脳出血の治療  
5-1. 脳動静脈奇形

推奨

1. 脳動静脈奇形からの脳出血例は再出血が多いので、特に再発の危険の高い場合(出血、深部静脈への流出)は、外科的治療を考慮する(グレードB)。
2. Spetzler-Martin 分類(表1)の grade1 および 2 では外科的切除が勧められる(グレードC1)。Spetzler-Martin 分類 grade3 では外科的手術または血管造影後外科的手術の併用が勧められる(グレードC1)。Spetzler-Martin 分類 grade4 および 5 では、出血例、動脈瘤合併例、症状が進行性に悪化する例以外は保存療法が勧められる(グレードC1)。
3. 瘻巣部位や流入血管の状況により、外科的手術の危険が高い、瘻巣が小さい場合(10mL 以下または最大径 3cm 以下)は定位置射線治療が勧められる(グレードC1)。
4. 瘻巣をともなった脳動静脈奇形では、外科的摘出術に加えて、てんかん焦点切除が勧められる(グレードC1)

表1 脳動静脈奇形に関する Spetzler-Martin 分類 (1986)

特徴	点数
大きさ	
小 (<3cm)	1
中 (3~6cm)	2
大 (>6cm)	3
周囲脳の機能的重要性	
重要でない (non-eloquent)	0
重要である (eloquent)	1
導出静脈の型	
表在性のみ	0
深在性	1

大きさ、周囲脳の機能的重要性、導出静脈の型の点数の合計点数を grade とする。

重症度 (grade) = (大きさ) + (機能的重要性) + (導出静脈の型)

$$= (1, 2, 3) + (0, 1) + (0, 1)$$

●エビデンス

1. 自然歴

脳動静脈奇形の自然発生は 12.4 人/100 万人/年で、うち 58% は出血発症であった 1) (IIb)。脳動静脈奇形の未出血例の年間出血率は 1.7~2.2% に対し 2, 3) (III)。出血例では最初の 1 年は 6~17.8%、その後 20 年間は 2% であった 3) (III) 4) (IIb)。Spetzler-Martin 分類の grade 4, 5 の出血率は、1.1% と低い(全脳動静脈奇形の年間出血率: 2~4% 5) (III)。出血した場合の死亡率は 29%、重症後遺症は 27% であった 2) (III)。出血発症した脳動静脈奇形のうち、30% はくも膜下出血、23% は実質内出血、16% は脳室内出血で、47% は神経学的後遺症がなく、37% は自立した生活をおくり、13% は中等度の後遺症で、脳動静脈奇形からの出血は後遺症が少ない 6) (IIb)。脳動静脈奇形は自然閉塞する頻度は 1.3% と少ない 7) (III)。

2. 出血の危険因子

出血の危険因子として、出血の既往、男性、深部静脈への流出 4) (IIb)、脳深部局在 8) (III) 9) (IIb)、穿通枝領域 8) (III)、流出静脈狭窄 10) (III) などが報告されている。出血の少ない因子としては二つ以上の主幹動脈境界部の高在がある 11) (IIb)。

3. 動脈瘤の合併例

脳動脈瘤を伴った脳動静脈奇形は出血発症が多い、8) (III) 9) (IIb)。近位部動脈瘤は定位置射

線治療後の出血の危険を4~5倍高くするので、定位放射線治療前に処置すべきという報告 12) (Ⅲ)と、ナイダス内動脈瘤は出血の危険因子となるが、流入動脈近位部動脈瘤は出血の危険が少なく、ナイダス閉塞により自然消滅を30%に認めたとする報告 13) (Ⅲ)がある。

#### 4. 外科的切除術

外科的切除術による神経学的後遺症発生率は Spetzler-Martin 分類の grade1で0%、grade2で5%、grade3で16~21.9%、grade4で21.9~27%、grade5で16.7~31%、死亡率は0~3%とする報告が多く、grade の高いもの、機能的に重要な部位にあるもの、女性、大きい脳動脈瘤奇形、深部静脈への流出などで術後の麻痺や合併症が多い14,16) (Ⅲ)。機能的に重要な部位や脳深部局在例、Spetzler-Martin 分類の grade4ないし5の症例でも、出血例や症状悪化例には手術が勧められ、報告されている 17, 18) (Ⅲ)。Spetzler-Martin 分類の grade4, 5の動脈瘤合併例では手術成績が良好であり、Glasgow Coma Scale (GCS)5以下ないし、画像上ヘルニアの危険の高くない重症例でも出血急性期の積極的手術が勧められる 19) (Ⅲ)。術後脳動脈瘤奇形残存群と未治療群では、年間出血率に差はないとする報告 20) (Ⅲ)と、部分的治療を行った場合は未治療にくらべて成績不良という報告がある 5, 21) (Ⅲ)。

#### 5. 塞栓術

脳動脈瘤奇形の完全消失率は、手術単独群 82%、塞栓術単独群 6%、定位放射線治療単独群 83%、塞栓術+手術群 100%、塞栓術+定位放射線治療群 90%であった。塞栓術は消失率を向上させるが、死亡率3%は塞栓術に多い 22) (Ⅲ)。大きなものは Spetzler-Martin 分類 grade の高い脳動脈瘤奇形において、塞栓術は手術時間を短縮、出血量を軽減、手術合併症を減少、神経学的長期予後を改善した 23) (Ⅲ)。手術1週間後の神経学的脱落症候が無かった例は、塞栓術併用群では70%、手術単独では41%で ( $p < 0.05$ )であった 24) (Ⅱb)。

#### 6. 定位放射線治療

定位放射線治療での完全閉塞率は 65~84%(25-27) (Ⅲ)、治療後閉塞までの年間出血率は 1.8~6.0%で治療前と有意差はない 25, 27, 28) (Ⅲ)。定位放射線治療成績は、脳動脈瘤奇形の容積が小さいほど完全閉塞率が高く、4mL以下では85%、3mL以下で80%という報告がある 12, 26) (Ⅲ)。定位放射線治療後の副作用として、遅発性放射線障害が 2.5~22%に 25, 26) (Ⅲ)、遅発性脳形成が5年以上経過観察した例の23%に認められた 29) (Ⅲ)。

塞栓術併用での完全閉塞率は 65%であったが、塞栓術後に直径が2cm以下となった例に限ると79%であった。塞栓術による死亡率は1.6%、神経学的欠損症候は12.8%、塞栓部位の再開通は11.8%であった 30) (Ⅲ)。頭痛改善率は75.5%、てんかん発作改善率は69.4%、神経症候改善率は56.7%であった 25) (Ⅲ)。

#### 7. てんかん

痙攣を伴う27例の外科手術後の痙攣コントロールは良好であった 31) (Ⅲ)が、てんかん焦点切除を追加すると更に良好となるので、焦点切除の追加が有効で、特に30歳以上および痙攣発症1年以内の手術施行例は成績良好であった 32) (Ⅲ)とされる。

#### 引用文献

- Hillman J. Population-based analysis of arteriovenous malformation treatment. *J Neurosurg* 2001;95:633-637
- Crawford PM, West CR, Chadwick DW, Shaw MD. Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:1-10
- Brown RD Jr, Wiebers DO, Forbes G, O'Fallon WM, Piepgras DG, Marsh WR, et al. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1988;68:352-357
- Maest H, Young WL, Koennecke HC, Sciaccia RR, Osipov A, Pile-Spellman J, et al. Risk of spontaneous haemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. *Lancet* 1997;350:1065-1068
- Han PP, Ponce FA, Spetzler RF. Intention-to-treat analysis of Spetzler-Martin Grade IV and V arteriovenous malformations: natural history and treatment paradigm. *J Neurosurg* 2003;93:3-7
- Hartmann A, Maest H, Mohr JP, Koennecke HC, Osipov A, Pile-Spellman J, et al. Morbidity of intracranial hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformation. *Stroke* 1998;29:931-934
- Patel MC, Hodgson TJ, Kemeny AA, Forster DM. Spontaneous obliteration of pial arteriovenous malformations: a review of 27 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:531-536
- Turjman F, Massoud TF, Vinuela F, Sayre JW, Guglielmi G, Duckwiler G. Correlation of the angioarchitectural features of cerebral arteriovenous malformations with clinical presentation of hemorrhage. *Neurosurgery* 1995;37:856-860
- Stefani MA, Porter PJ, terBrugge KG, Montanera W, Willinsky RA, Wallace MC. Large and deep brain arteriovenous malformations are associated with risk of future hemorrhage. *Stroke* 2002;33:1220-1224
- Stapf C, Mohr JP, Sciaccia RR, Hartmann A, Aagaard BD, Pile-Spellman J, et al. Incident hemorrhage risk of brain arteriovenous malformations located in the arterial borderzones. *Stroke* 2000;31:2365-2368
- Mansmann U, Meisel J, Brock M, Rodesch G, Alvarez H, Lasjaunias P. Factors associated with intracranial hemorrhage in cases of cerebral arteriovenous malformation. *Neurosurgery* 2000;46:272-279
- Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Bissonette DJ, Kondziolka D. Hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1996;38:652-659
- Meisel HJ, Mansmann U, Alvarez H, Rodesch G, Brock M, Lasjaunias P. Cerebral arteriovenous malformations and associated aneurysms: analysis of 305 cases from a series of 662 patients. *Neurosurgery* 2000;46:793-800
- Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986;65:476-483
- Hamilton MG, Spetzler RF. The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1994;34:2-7
- Hartmann A, Stapf C, Hofmeister C, Mohr JP, Sciaccia RR, Stein BM, et al. Determinants of neurological outcome after surgery for brain arteriovenous malformation. *Stroke* 2000;31:2361-2364
- Nozaki K, Hashimoto N, Miyamoto S, Kikuchi H. Resectability of Spetzler-Martin grade IV and V cerebral arteriovenous malformations. *J Clin Neurosci* 2000;7(Suppl 1):78-81
- O'Loire SA. Microsurgical treatment of arteriovenous malformations in critical areas of the brain. *Br J Neurosurg* 1995;9:347-360
- Jafar JJ, Rezaei AR. Acute surgical management of intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1994;34:8-12

20) 島本佳憲, 茂田英樹, 小野塚聡, 他. 脳動脈瘤奇形残存例の自然経過一保存的治療例との比較から—: 脳神経外科 1992;20:931-936

21) Miyamoto S, Hashimoto N, Nagata I, Nozaki K, Morimoto M, Taki W, et al. Posttreatment sequelae of palliatively treated cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2000;46:589-594

22) Deruty R, Pellissou-Cuyotat I, Morel C, Bascoulergue Y, Turjman F. Reflections on the management of cerebral arteriovenous malformations. *Surg Neurol* 1998;50:245-255

23) Spetzler RF, Martin NA, Carter LP, Flom RA, Raudzens PA, Wilkinson E. Surgical management of large AVM's by staged embolization and operative excision. *J Neurosurg* 1987;67:17-28

24) DeMerit JS, Pile-Spellman J, Mast H, Mochan N, Lu DC, Young WL, et al. Outcome analysis of preoperative embolization with N-butyl cyanoacrylate in cerebral arteriovenous malformations. *AJNR*. *Am J Neuroradiol* 1995;16:1801-1807

25) Steiner L, Lindquist C, Adler JR, Torner JC, Alves W, Steiner M. Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1992;77:1-8

26) Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Jungreis CA, Maitz AH, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg* 1991;75:512-524

27) Friedman WA, Bova FJ. Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1992;77:832-841

28) Karlsson B, Lax I, Soderman M. Risk for hemorrhage during the 2-year latency period following gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49:1045-1051

29) Yamamoto M, Jimbo M, Hara M, Saito I, Mori K. Gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations: long-term follow-up results focusing on complications occurring more than 5 years after irradiation. *Neurosurgery*. 1996;38:906-914

30) Gobin YP, Laurent A, Merienne L, Schlienger M, Aymard A, Houdart E, et al. Treatment of brain arteriovenous malformations by embolization and radiosurgery. *J Neurosurg* 1996;85:19-28

31) Yeh HS, Kashiwagi S, Tew JM Jr, Berger TS. Surgical management of epilepsy associated with cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1990;72:216-223

32) Yeh HS, Tew JM Jr, Gartner M. Seizure control after surgery on cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1993;78:12-18

5. 高血圧以外の原因による脳出血の治療  
5-2. 硬膜動脈瘤奇形

推奨

1. 無症状で脳血管造影にて皮質静脈への逆流を認めない硬膜動脈瘤奇形では経過観察が第一選択で、MRIやMR-アンギオグラフィー(MRA)による経時的検査を勧める(グレードC1)。
2. 症状性もしくは脳血管造影にて皮質静脈への逆流を認める症例では外科的治療または塞栓術も考慮する(グレードC1)。
3. 手術は、海綿状静脈洞部は塞栓術、前頭蓋窩は外科的閉塞が推奨される(グレードC1)。
4. 横静脈洞～S状静脈洞部やテント切痕部では塞栓術、外科的切除、定位放射線治療を組み合わせた治療も行われる(グレードC1)。

●エビデンス

頭蓋内硬膜動脈瘤の年間出血率は1.8%で、硬膜静脈洞と直静脈洞の病変および静脈瘤の合併例は出血する危険が高い1) (III)。

硬膜動脈瘤は血管内治療および外科的治療により良好な予後が期待できる2) (III)。

再出血を来した硬膜動脈瘤 20例に対し、手術のみ(10例)、手術と塞栓術(8例)、塞栓術のみ(1例)、定位放射線治療(1例)を施行したところ、3例死亡、1例悪化、16例は症状の改善が見られた。血管造影上皮質静脈への逆流を認めると再出血の危険が高く、外科治療もしくは塞栓術の治療を早期に行ったほうが良い3) (III)。

テント硬膜動脈瘤奇形は塞栓術、外科治療、定位放射線治療の組み合わせにより、比較的良好的な予後が得られる4) (III)。

硬膜動脈瘤奇形のうち、横静脈洞、S状静脈洞やテント切痕部に局在する例、軟膜静脈灌流、静脈竇血管拡張、ガレン大静脈への灌流を認める例では臨床的悪化例が多く、反対側からの血流や流速は予後に影響しなかった5) (III)。

横静脈洞～S状静脈洞部では塞栓術および外科的切除の併用療法がその他の単独療法より有効である。テント切痕部は塞栓術および外科的切除の併用療法と外科的治療が塞栓術単独より有効である。

海綿状静脈洞部は塞栓術が第一選択で、成功率は経動脈的が62%、経静脈的が78%。前頭蓋窩では外科的治療が95%の成功率であるのに対し、流入血管結紮術だけではいずれの部位でも成功率は0～8%である6) (III)。

引用文献

- 1) Brown RD Jr, Wiebers DO, Nichols DA. Intracranial dural arteriovenous fistulae: angiographic predictors of intracranial hemorrhage and clinical outcome in nonsurgical patients. *J Neurosurg* 1994;81:531-538
- 2) Bavatzki G, Richling B, Killer M, Gruber A, Levy D. Evolution of different therapeutic strategies in the treatment of cranial dural arteriovenous fistulas: report of 30 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1996;138:132-138
- 3) Duffau H, Lopes M, Janosevic V, Sichez JP, Faillot T, Capelle L, et al. Early rebleeding from intracranial dural arteriovenous fistulas: report of 20 cases and review of the literature. *J Neurosurg* 1999;90:78-84
- 4) Lewis AI, Tomsick TA, Tew JM, Jr. Management of tentorial dural arteriovenous malformations: transarterial embolization combined with stereotactic radiation or surgery. *J Neurosurg* 1994;81:851-859
- 5) Awad IA, Little JR, Akarawi WP, Ahl J. Intracranial dural arteriovenous malformations:

- factors predisposing to an aggressive neurological course. *J Neurosurg* 1990; 72: 839-850
- 6) Lucas CP, Zabramski JM, Spetzler RF, Jacobowitz R. Treatment for intracranial dural arteriovenous malformations: a meta-analysis from the English language literature. *Neurosurgery* 1997; 40: 1119-1132

### 5. 高血圧以外の原因による脳出血の治療 5-3. 海綿状血管腫

#### 推奨

1. 無症候性海綿状血管腫は保存的治療が勧められる(グレードC1)。
2. 症候性海綿状血管腫(出血、痙攣ほか)のうち、摘出可能な部位(テント上脳表付近)に存在する症例では外科的切除術を考慮する(グレードC1)。
3. 脳幹部海綿状血管腫で、出血を繰り返す例では、第四脳室近傍もしくは脳槽近傍などに存在する例に外科的治療が勧められる(グレードC1)。
4. 定位放射線治療は出血防止効果はあるが、合併症の危険が高く、外科的治療が困難な例にのみ考慮すべきである(グレードC2)。

#### ●エビデンス

- 海綿状血管腫は 30 歳代に多く、出血前に何らかの神経学的症状を呈していることが多い(Ⅰ) (Ⅲ)。
- 頭蓋内海綿状血管腫において、出血発症例は女性に多い。症候性出血は出血の既往のない群より出血の既往例で頻度が高い(0.39% vs 22.9%/人・年)2) (Ⅲ)。
- 頭蓋内海綿状血管腫の発生頻度は 0.47% で、経過観察中(26 ヶ月)の年間出血率は 0.7% であった3) (Ⅲ)。
- 出血発症海綿状血管腫では、出血後初期の再出血率(月2%)が高いが、2～3年経過すると危険が減少する(月1%以下)4) (Ⅲ)。
- 痙攣発作を呈する海綿状血管腫において、外科的切除による痙攣のコントロールは良好である5) (Ⅲ)。
- 海綿状血管腫の自然経過は、出血発症例における年間出血率は 4.5%、非出血発症例では 0.6% であった。出血発症例では再出血の危険が高く、治療の適応となる6) (Ⅲ)。
- 18 歳以下の海綿状血管腫 19 例の手術成績の検討では完全切除は 14 例で、不完全切除の5例中2例は1年以内に再出血を認めた7) (Ⅲ)。
- 小児海綿状血管腫は年齢の低いほうが出血の頻度が高い傾向にある。外科的治療により良好な予後が期待でき、痙攣発作のコントロールも期待できる8) (Ⅲ)。
- 脳幹部の海綿状血管腫 24 例において、外科治療を施行した 16 例中 15 例は予後良好で、経過観察とした8例中1例が出血により死亡した。症候性脳幹部海綿状血管腫に対し、手術可能な部位であれば外科治療を考慮する9) (Ⅲ)。
- 脳幹部の海綿状血管腫では出血発症が多く、最小出血率(誕生より病変が存在すると仮定した場合)は 2.7%/病変数・年、平均再出血率は 21%/病変数・年であった。サイズの増大は 21%に見られた。保存的治療群における 25～32 年後の治療成績は、正常または軽度障害のみが 66.6%、死亡は 20% で、外科的治療群ではそれぞれ 88.9%、0% であった10) (Ⅲ)。
- 脳幹部海綿状血管腫は、他の部位の病変より予後が悪い。脳幹部の表面に近い病変で、症候性出血を呈する例では外科的治療を考慮すべきである。同病変に静脈奇形の合併した場合は手術の際温存すべきである11) (Ⅲ)。
- ガンマナイフによる定位放射線治療により、治療前出血率(40.1%)が2年間は 8.8%に、治療後2年以降は 2.9%に減少するが、放射線障害が高率(41%)に生じる12) (Ⅲ)。
- ガンマナイフによる定位放射線治療前の年間出血率は初回出血を含めると 56.5%、2回目以降でも 32%だったものが治療後2年間で年間出血率は 8.8%に、治療後2年～6年では年間出血率は 1.1%に低下する。治療による合併症発現は 26%だったが、永続的神経症候の悪化は4%のみである13) (Ⅲ)。
- 脳幹部海綿状血管腫に対するガンマナイフによる定位放射線治療は、治療後の年間出血率は 8%で、放射線壊死等の合併症発症率は約 27%であった14) (Ⅲ)。

脳幹部や出血を繰り返す危険度の高い海綿状血管腫に対するガンマナイフによる定位放射線治療は、治療後2年以降において年間出血率を減少させる15) (Ⅲ)。  
 脳子線を用いた定位放射線治療により年間出血率は17.3%から4.5%に減少し、合併症は16%、死亡率は3%であった。出血率は低下させるものの合併症の危険が高く、適応決定には注意が必要である16) (Ⅲ)。  
 家族性海綿状血管腫6家系の検討では、53%に病変を認め、うち61%は症候性であった。症候性出血の発症率は1.1%/病変/年で、5年半の経過観察中33%に新病変(*de novo lesion*)を認めた17) (Ⅲ)。  
 静脈畸形合併の海綿状血管腫例は女性、後頭蓋窩に多く、症候性出血や再出血を来しやすい18) (Ⅲ)。

#### 引用文献

- 1) Simard JM, Garcia-Bengochea F, Ballinger WE Jr, Mickle JP, Quising RG. Cavernous angioma: a review of 126 collected and 12 new clinical cases. *Neurosurgery* 1986;18:162-172
- 2) Aiba T, Tanaka R, Koike T, Kameyama S, Takeda N, Komata T. Natural history of intracranial cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995;83:56-59
- 3) Robinson JR, Awad IA, Little JR. Natural history of the cavernous angioma. *J Neurosurg* 1991;75:709-714
- 4) Barker FG et al. Temporal clustering of hemorrhage from untreated cavernous malformations of the central nervous system. *Neurosurgery* 2001;49:15-24
- 5) Farmer JP, Cosgrove GR, Villemure JG, Meagher-Villemure K, Tampieri D, Melanson D. Intracerebral cavernous angiomas. *Neurology* 1988;38:1699-1704
- 6) Kondziolka D, Lunsford LD, Kestle JR. The natural history of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995;83:820-824
- 7) Scott RM, Barnes P, Kupsky W, Adelman LS. Cavernous angiomas of the central nervous system in children. *J Neurosurg* 1992;76:38-46
- 8) Di Rocco C, Iannelli A, Tamburrini G. Surgical management of paediatric cerebral cavernomas. *J Neurosurg Sci* 1997;41:343-347
- 9) Zimmerman RS, Spetzler RF, Lee KS, Zabramski JM, Hargraves RW. Cavernous malformations of the brain stem. *J Neurosurg* 1991;75:32-39
- 10) Fritsch JA, Reulen HJ, Spetzler RF, Zabramski JM. Cavernous malformations of the brain stem. A review of 139 cases. *Acta Neurochir(Wien)* 1994;130:35-46
- 11) Porter RW, Detwiler PW, Spetzler RF, Lawton MT, Baskin JJ, Derksen FT, et al. Cavernous malformations of the brainstem: experience with 100 patients. *J Neurosurg* 1999;90:50-58
- 12) Pollock BE, Garces YI, Stafford SL, Foote RL, Schomberg PJ, Link MJ. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 2000;93:987-991
- 13) Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC, Kestle JR. Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995;83:825-831
- 14) Karlsson B, Kihlstrom L, Lindquist C, Ericson K, Steiner L. Radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 1998;88:293-297

- 15) Hasagawa T, McInerney J, Kondziolka D, Lee JY, Flickinger JC, Lunsford LD. Long-term results after stereotactic radiosurgery for patients with cavernous malformations. *Neurosurgery* 2002;50:1190-1197
- 16) Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Candia GJ, Lyons S, Chapman PH. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations: Kjellberg's experience with proton beam therapy in 98 cases at the Harvard Cyclotron. *Neurosurgery* 1998;42:1229-1236
- 17) Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, Johnson B, Golfinos J, Drayer BP, et al. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J Neurosurg* 1994;80:422-432
- 18) Abdulrauf SI, Kaynar MY, Awad IA. A comparison of the clinical profile of cavernous malformations with and without associated venous malformations. *Neurosurgery* 1999;44:41-46

5. 高血圧以外の原因による脳出血の治療  
5-4. 静脈性血管腫

推 奨

1. 静脈性血管腫は予後が良好であり、無症候性では経過観察が推奨される(グレードB)。
2. 出血例で必要ならば血腫除去術を行う(グレードC1)が、症候性でも自然経過で改善する可能性があり、原則として経過観察が推奨される症候が進行性の場合は外科的治療を考慮する(グレードC1)。
3. 定位放射線治療は効果が低い割に合併症が多く勧められない(グレードC2)。

●エビデンス

静脈性血管腫の自然経過は、頭痛および痙攣が未治療例であっても時間経過とともに軽快し、出血危険率は 0.15%/年であった。本疾患の自然経過は良性で、出血の危険率は極めて低い。たとえ症候性であっても保存的治療が第一選択となりうる 1) (III)。他の報告でも、症候性静脈性血管腫の出血率は後向き研究で 0.61%/年、前向き研究で 0.68%/年と低く、比較的良性疾患である 2) (IIb)。静脈性血管腫 100 例の初発症候は頭痛 36 例、痙攣 23 例、集症候 41 例、出血 6 例であったが、静脈性血管腫からの出血は 1 例だけであった。2.46 年の経過観察では静脈性血管腫に関連した死亡や神経脱髄症候は認めず、39 例が 68 回の妊娠分娩を経験したが、全例無事に出産した 3) (III)。30 例の静脈性血管腫のうち、5 例が症候性、2 例は海綿状血管腫の合併だったが、出血例はなし 4) (III)。静脈性血管腫と海綿状血管腫の合併例 15 例のうち、9 例は症候性(痙攣、運動麻痺、髄液刺激症候、脳神経症候)であった。静脈性血管腫の診断は CT では 60%、MRI では 100%可能で、合併例も常に検討する必要がある 5) (III)。静脈性血管腫 21 例中、9 例(43%)は出血にて発症し、そのうち 2 例は再出血を認めた。出血例に対し外科的治療を施行し良好な予後を得た 6) (III)。出血や痙攣発作などを呈する症候性静脈性血管腫では外科的治療も考慮すべきである 7) (III)。定位放射線治療した 13 例の静脈性血管腫のうち、完全閉塞 1 例、部分閉塞 4 例、不変 4 例、結果不明 2 例で、4 例にこの治療による合併症を呈し、効果が低い割に合併症が多かった 8) (III)。

引用文献

- 1) Lindquist C, Guo WY, Karlsson B, Steiner L. Radiosurgery for venous angiomas. J Neurosurg 1993;78:531-536.
- 2) Naff NJ, Wemmer J, Hoernig-Rigamonti K, Rigamonti DR. A longitudinal study of patients with venous malformations: documentation of a negligible hemorrhage risk and benign natural history. Neurology 1998 ;50 :1709-1714.
- 3) McLaughlin MR, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford S, Lunsford LD. The prospective natural history of cerebral venous malformations. Neurosurgery 1998;43:195-201
- 4) Garner TB, Del Curing O Jr, Kelly DL-Jr, Laster DW. The natural history of intracranial venous angiomas. J Neurosurg 1991;75:715-722
- 5) Rigamonti D, Spetzler RF, Medina M, Rigamonti K, Geckle DS, Pappas C. Cerebral venous malformations. J Neurosurg 1990;73:560-564
- 6) Wilms C, Bleus E, Demareel P, Marchal G, Plets C, Goffin J, et al. Simultaneous occurrence of developmental venous anomalies and cavernous angiomas. AJNR Am J Neuroradiol 1994;15:1247-1254
- 7) Malik GM, Morgan JK, Boulos RS, Ausman JI. Venous angiomas: an underestimated cause of intracranial hemorrhage. Surg Neurol 1988;30:350-358
- 8) Lupret V, Negovetic L, Smiljanic D, Klantfar Z, Lambasa S. Cerebral venous angiomas:

## 5. 高血圧以外の原因による脳出血の治療

### 5-5. 脳静脈閉塞症における出血

#### 推奨

1. 血栓などによる脳静脈閉塞急性期では出血性梗塞を来しても、発症数日以内に明らかな出血の拡大傾向がなければ、抗凝固療法を考慮してもよい。しかしその投与は慎重を要する(グレードC1)。
2. 出血性梗塞を伴わず脳静脈閉塞の原因が血栓と思われる症例では積極的な抗凝固療法[活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)値が約2倍程度になるよう調節し、約2週間のヘパリン持続静注後、経口投与に切り替える(グレードB)]が推奨される。
3. 脳静脈および静脈閉塞症において抗凝固療法等の効果が見られず、出血性梗塞により脳ヘルニアを来した例に限り緊急外科減圧術を考慮する(グレードC2)。

#### ●エビデンス

血栓などによる脳静脈および脳静脈閉塞の予後良好因子は、入院時に多発巣症状や意識障害といった脳症状がないこと、45歳未満、抗凝固療法を行うことである1) (III)。

産婦に起因する脳静脈血栓症では後遺症および死亡は低用量ヘパリン治療群において有意に少なかった2) (III)。

脳静脈血栓症急性期のヘパリンによる抗凝固療法は有効で、ヘパリンは約2週間持続静注後、経口投与とする。APTT値が2倍となるように調節する3) (III)。

出血性梗塞を伴った脳静脈血栓症では、たとえ出血性梗塞を合併していても、発症数日以内、側頭葉出血のない例、急性期に出血の拡大がない例では、抗凝固療法を行うと出血性合併症も少なく予後が良い4) という(III)。

深昏睡および瞳孔散大を来した脳静脈および脳静脈閉塞症による出血性梗塞の3例に対し、緊急外科減圧術を施行し、3例とも救命し得たとの報告がある。2例は社会復帰可能で、1例は植物状態となった5) (IV)。

#### 引用文献

- 1) Ferro JM, Correia M, Pontes C, Baptista MV, Pita F. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in Portugal: 1980-1998. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:177-182
- 2) Nagaraja D, Taly AB, Haridas VT, Veerendrakumar M, Subbakrishna DK. Heparin in haemorrhagic infarction in cerebral venous sinus thrombosis. *J Assoc Physicians India* 1998;46:706-707
- 3) Brucker AB, Vollert-Rogenhofer H, Wagner M, Stieglbauer K, Heparin treatment in acute cerebral sinus thrombosis: a prospective clinical and MR analysis of 42 cases. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:331-337
- 4) Wingerchuk DM, Wijiticks EF, Fulgham JR. Cerebral venous thrombosis complicated by hemorrhagic infarction: factors affecting the initiation and safety of anticoagulation. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:25-30
- 5) Stefani R, Latronico N, Cornali C, Rasulo F, Bollati A. Emergency decompressive craniectomy in patients with fixed dilated pupils due to cerebral venous and dural sinus thrombosis: Report of three cases. *Neurosurgery* 1999;45:626-630

## 5. 高血圧以外の原因による脳出血の治療

### 5-6. Willis動脈輪閉塞症(もやもや病)における脳出血

#### 推奨

1. 再出血の予防には、血圧コントロールが必要である(グレードC1)。
2. もやもや病による出血後の脳梗塞の予防のためには、適切な水分補給が重要である(グレードC1)。

#### (附記)

出血性もやもや病の再出血予防のための外科治療には、間接的血管再建術(脳硬膜動脈血管吻合術、encephalo-duro-arterio-synagiosis: EDAS)、直接的血管再建術(浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術: STA-MCA ないし STA-MCA+脳動脈血管吻合術、encephalo-myo-synagiosis: EMS)があるが、外科的治療と保存的治療で予防効果があるという報告とないという報告があり、結果は一定していない。もやもや病に対する血管再建術の再出血予防効果については、現在我が国で共同研究(JAM trial)が進行中である。

#### ●エビデンス

もやもや病の出血は43%に見られ、うち成人例は62.4%であった。もやもや病の予後不良因子は出血である1) (III)。

出血性もやもや病患者の48%が再出血を起こした。10年以上経過してから出血する頻度は35.7%、年間再出血率7.09%で、うち再出血と年齢が予後不良の危険因子である2) (III)。動脈瘤を有する本症患者においては、89%が頭蓋内出血で発症した。動脈瘤の存在部位は、56%がWillis動脈輪近傍、18%が基底核、22%が対側、4%が別の血管に見られた3) (III)。16歳以上の本症患者の初発症候は、52.6%が出血であった。出血例では、脈絡叢動脈と後脳梁周囲動脈からの側副出血が発症していた4) (III)。

頭蓋内出血を起こした本症患者において、初回出血での死亡率は17.9%、再出血率は28.6%で、再出血までの期間は平均7.3年(2~20年)であった。ただし血管再建術を受けた者と受けなかった者との間に有意差は見られなかった5) (III)。

出血性本症患者に対する外科治療の再出血予防効果については、効果ありとする報告と、効果認めない5, 6) (III)とするものがある。効果ありとする報告にも、EDASのみで効果ありとする報告7) (III)と、EDASのみでは効果はなくSTA-MCA単独8)やSTA-MCA+EMSを組み合わせた効果があるとする報告9) (III)、これらの何れを行っても再出血には差がなく、予後は発症時の重症度によるとする報告もある5) (III)。

血管再建術を施行した20歳以上の本症患者の検討で68.6%が出血を発生し、うち12.5%が再出血を来し、虚血発症31.4%のうち18.1%が出血を来した。血管再建術は出血を必ずしも予防できないが、STA-MCAによりもやもや血管が25%の患者で減少しており、直接血管再建術の重要性が指摘されている10) (III)。

間接的血管再建術を行った出血性本症患者において、85.7%で血流の再開通やもやもや血管の減少は見られなかった。虚血に対する手術効果に比べて、出血に対する手術効果は劣っていた11) (III)。

出血性本症患者の35%で再出血を起こした。再出血、経過不良の危険因子は、性別、大きな脳出血、早期の再出血である。再出血と高血圧との関連は確定されていないが、血圧のコントロールが重要である12) (III)。出血性もやもや病後の脳梗塞予防のためには適切な水分補給が重要である13) (III)。

#### 引用文献

- 1) Han DH, Kwon OK, Byun BJ, Choi BY, Choi CW, Choi JU, et al. A cooperative study:

- clinical characteristics of 334 Korean patients with moyamoya disease treated at neurosurgical institutes(1976-1994). The Korean Society for Cerebrovascular Disease. Acta Neurochir(Wien) 2000;142:1263-1273
- 2) Kobayashi E, Saeki N, Oishi H, Hirai S, Yamaura A. Long-term natural history of hemorrhagic moyamoya disease in 42 patients. J Neurosurg 2000;93:976-980
  - 3) Kawaguchi S, Sakaki T, Morimoto T, Kakizaki T, Kamada K. Characteristics of intracranial aneurysms associated with moyamoya disease. A review of 111 cases. Acta Neurochir(Wien) 1996;138:1287-1294
  - 4) Irikura K, Miyasaka Y, Kurata A, Tanaka R, Fujii K, Yada K, et al. A source of haemorrhage in adult patients with moyamoya disease: the significance of tributaries from the choroidal artery. Acta Neurochir(Wien) 1996;138:1282-1286
  - 5) Yoshida Y, Yoshimoto T, Shirane R, Sakurai Y. Clinical course, surgical management, and long-term outcome of moyamoya patients with rebleeding after an episode of intracerebral hemorrhage: An extensive follow-Up study. Stroke 1999;30:2272-2276
  - 6) Ikezaki K, Fukui M, Inamura T, Kinukawa N, Wakai K, Ono Y. The current status of the treatment for hemorrhagic type moyamoya disease based on a 1995 nationwide survey in Japan. Clin Neurol Neurosurg 1997;99 Suppl 2:S183-S186
  - 7) Chiu D, Shedden P, Bratina P, Grotta JC. Clinical features of moyamoya disease in the United States. Stroke 1998;29:1347-1351
  - 8) Kawaguchi S, Okuno S, Sakaki T. Effect of direct arterial bypass on the prevention of future stroke in patients with the hemorrhagic variety of moyamoya disease. J Neurosurg 2000;93:397-401
  - 9) Kawaguchi S, Sakaki T, Kakizaki T, Kamada K, Shimomura T, Iwanaga H. Clinical features of the haemorrhage type moyamoya disease based on 31 cases. Acta Neurochir(Wien) 1996;138:1200-1210
  - 10) Houkin K, Kamiyama H, Abe H, Takahashi A, Kuroda S. Surgical therapy for adult moyamoya disease. Can surgical revascularization prevent the recurrence of intracranial hemorrhage. Stroke 1996;27:1342-1346
  - 11) Aoki N. Cerebrovascular bypass surgery for the treatment of Moyamoya disease: unsatisfactory outcome in the patients presenting with intracranial hemorrhage. Surg Neurol 1993;40:372-377
  - 12) Saeki N, Nakazaki S, Kubota M, Yamaura A, Hoshi S, Sunada S, et al. Hemorrhagic type moyamoya disease. Clin Neurol Neurosurg 1997;99 Suppl 2:S196-S201
  - 13) Iwama T, Kotani Y, Yamakawa H, Nagata I, Hashimoto N, Sakai N. Cerebral ischemic complications following intracranial bleeding in patients with moyamoya disease-three case reports. Neurol Med Chir(Tokyo) 2001;41:450-453

## 5. 高血圧以外の原因による脳出血の治療

### 5-7. 脳腫瘍に合併した脳出血

#### 推 奨

1. 転移性脳腫瘍のほうが原発性脳腫瘍に比べ脳出血を伴いやすく、mass effect を伴う大出血では手術が勧められる(グレードC1)。
2. 下垂体卒中により急激に視力、視野障害が悪化する場合は緊急手術の適応がある(グレードC1)。

#### ●エビデンス

転移性脳腫瘍のほうが原発性脳腫瘍に比べ脳出血を伴いやすい。原発性脳腫瘍では膠芽腫が最も出血しやすく、転移性では肺癌、悪性黒色腫、絨毛上皮腫、hypernephroma が脳出血で発症しやすい(IV)。緊急血腫除去術の適応は mass effect を伴う大出血の場合である I(IV)。下垂体卒中により急激な視力、視野障害が悪化する場合は、直ちに経蝶鞍骨洞接近法で減圧する 2)(III)。

#### 引用文献

- 1) Nutt SH, Patchell RA. Intracranial hemorrhage associated with primary and secondary tumors. Neurosurg Clin N Am 1992;3:591-599
- 2) Bills DC, Meyer FB, Laws ER Jr, Davis DH, Ebersold MJ, Scheithauer BW, et al. A Retrospective analysis of pituitary apoplexy. Neurosurgery 1993;33:602-608



## 5. 高血圧以外の原因による脳出血の治療

### 5-8. 抗凝固・抗血小板・血栓溶解療法に伴う脳出血（急性期）

#### 推奨

1. 抗凝固療法（ワルファリン）中に発症した脳出血では、抗凝固療法を直ちに中止すべきであり、さらにビタミン K および血液製剤を用いて速やかにプロトロンビン時間（PT）の international normalized ratio (INR) を 1.35 以下に正常化することが勧められる（グレード C1）。この場合、新鮮凍結血漿よりもプロトロンビン複合体（第IX因子複合体）の使用が推奨される（グレード B）。脳塞栓再発の可能性の高い抗凝固療法施行例での脳出血では、INR の正常化後にヘパリンで活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）を 1.5～2 倍にコントロールする（グレード C1）。
2. 血栓溶解療法などに合併した脳出血に対しては、血栓溶解薬や抗血栓薬を速やかに中止し、フィブリノーゲンなどの凝固因子の低下や PT、APTT の延長に対して血液製剤やプロタミンなどで補正をすることが勧められる（グレード C1）。外科的な血腫除去については、出血傾向の補正後に、機能予後を考慮して慎重に検討する（グレード C1）。
3. 心筋梗塞に対する血栓溶解療法に伴う脳出血の予防に β 遮断薬の使用が勧められる（グレード B）。

#### ●エビデンス

抗血栓薬使用による頭蓋内出血の危険性は、抗血小板薬〔アスピリン、チクロピジン、clopidogrel（未承認）〕では 0.2～0.3%/年であり<sup>1)</sup>、抗凝固療法（ワルファリン）では 0.3～1.1%/年であるが<sup>2)</sup>（I a）、3)（I b）、非心原性脳塞栓症の再発予防に対する抗凝固療法では、心筋梗塞由来の心原性脳塞栓症に比較して脳出血の危険性が 19 倍高い<sup>3)</sup>（I b）。

脳塞栓症の早期再発（2週間以内）予防としてアスピリンを用いると無症候性を含む脳出血が 14.2%に生じ、低分子ヘパリンを用いると 11.6%に起こるが、症候性脳出血の合併はそれぞれ 1.8%、2.7%である<sup>4)</sup>（I b）。

血栓溶解療法に伴う脳出血の頻度は、心筋梗塞で 0.5～1.1%、肺塞栓では 1.6～1.9%<sup>5-8)</sup>（II b）だが、脳梗塞での頻度は症候性脳出血が 3.3～13%、無症候性出血を含めると 12～58%と高率である<sup>9-13)</sup>（I b-III）。

抗凝固療法中および血栓溶解療法に合併した脳出血の急性期死亡率はそれぞれ 43～54%、33～60%と高率である<sup>6, 8, 10, 14, 15)</sup>（II b）。

抗凝固薬療法中の脳出血発症に対する危険因子は、高血圧、抗凝固療法導入早期、INR 高値<sup>16)</sup>（II b）、アミロイドゲンギオパチーの存在<sup>17)</sup>（II b）である。75 歳以上の高齢心房細動患者でも 60 歳代と比較して抗凝固療法による脳出血の発症率に差はないが<sup>18)</sup>（II b）、日本人の心房細動患者の脳塞栓二次予防においては、抗凝固療法の治療目標が低い群（INR: 1.5～2.1）に比し、従来の設定群（2.2～3.5）では高齢者の脳出血の合併が有意に多かった<sup>19)</sup>（I b）。抗凝固療法中の脳出血に際し<sup>2-2)</sup>（3.5）では高齢者の脳出血の合併が有意に多かった<sup>19)</sup>（I b）。抗凝固療法中の脳出血のヘパリン治療が不十分（部分トロンボプラスチン時間（PTT）< 1.5 倍）な場合に脳塞栓症を補正後のヘパリン治療が不十分（部分トロンボプラスチン時間（PTT）< 1.5 倍）な場合に脳塞栓症を生じやすいとの報告がある<sup>21)</sup>（III）。なお、INR の迅速な補正には新鮮凍結血漿よりもプロトロンビン複合体（乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体）が有用である<sup>22, 23)</sup>（II a）。

血栓溶解療法に伴う脳出血の危険因子は、高齢（65～75 歳以上）、高血圧、糖尿病、低体重、脳血管障害の既往、MRI（拡散強調像）での広範囲脳虚血、アミロイドゲンギオパチーの存在<sup>5, 7, 9, 11, 24)</sup>（I b-III）である。

心筋梗塞への血栓溶解療法では β 遮断薬の使用例は脳出血の合併が有意に少ない<sup>25)</sup>（II b）。心筋梗塞への血栓溶解療法に合併した脳出血に対して外科的血腫除去を出血傾向の補正前に行うと、止血困難となる例が報告されている<sup>26)</sup>（III）、非手術例と比較して機能的予後の改善は有意ではないものの 30 日後の生存率が高いとの報告もある<sup>14)</sup>（III）。

#### 引用文献

- 1) Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000; 31: 1779-1784
- 2) Butler AC, Tait RC. Management of oral anticoagulant-induced intracranial haemorrhage. *Blood Rev* 1998; 12: 35-44
- 3) Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. *Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT)*. *European Atrial Fibrillation Trial (EAFIT)* study groups. *Neurology* 1999; 53: 1319-1327
- 4) Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. *HAEST Study Group*. *Heparin in Acute Embolic Stroke Trial*. *Lancet* 2000; 355: 1205-1210
- 5) Turi ZG, Goldberg S, Littlejohn JK, Vander Ark C, Shadoff N, Karlberg R, et al. Dose-related efficacy and bleeding complications of double chain tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *The Wellcome Tissue Plasminogen Activator Study Group*. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1009-1014
- 6) Gore JM, Granger CB, Simoons ML, Sloan MA, Weaver WD, White HD, et al. *Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-1 trial*. *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries*. *Circulation* 1995; 92: 2811-2818
- 7) Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodzstein F, Goldhaber SZ. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J* 1997; 134: 69-72
- 8) Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, Barron HV, Breen T, Rundel AC, et al. Risk for intracranial hemorrhage after tissue plasminogen activator treatment for acute myocardial infarction. Participants in the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Ann Intern Med* 1998; 129: 597-604
- 9) Ueda T, Hatakeyama T, Kumon Y, Sakaki S, Uraoka T. Evaluation of risk of hemorrhagic transformation in local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke by initial SPECT. *Stroke* 1994; 25: 298-303
- 10) Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000; 283: 1145-1150
- 11) Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, Higashida RT, Rowley HA, Hart RG, et al. *Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: the PROACT II trial*. *Neurology* 2001; 57: 1603-1610
- 12) Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, et al. *Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey*. *Circulation* 2002; 105: 1679-1685
- 13) Selim M, Fink JN, Kumar S, Caplan LR, Horkan C, Chen Y, et al. *Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator: prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and*

diffusion weighted lesion volume. *Stroke* 2002;33:2047-2052

- 14) Mahaffey KW, Granger CB, Sloan MA, Green CL, Gore JM, Weaver WD, et al. Neurosurgical evacuation of intracranial hemorrhage after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: experience from the GUSTO-1 trial. *Global Utilization of Streptokinase and tissue plasminogen activator (tPA) for Occluded Coronary Arteries. Am Heart J* 1999;138:493-499
- 15) Sjoblom L, Hardemark HG, Lindgren A, Norrving B, Fahlen M, Samuelsson M, et al. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. *Stroke* 2001;32:2567-2574
- 16) Berwaerts J, Webster J. Analysis of risk factors involved in oral anticoagulant-related intracranial haemorrhages. *QJM* 2000;93:513-521
- 17) Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, Greenberg SM. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology* 2000;55:947-951
- 18) Copland M, Walker ID, Tait RC. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2001;161:2125-2128
- 19) Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a multicenter, prospective, randomized trial. *Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation: Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. Stroke* 2000;31:817-821
- 20) Phan TG, Koh M, Wijidicks EF. Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thromboembolic risk. *Arch Neurol* 2000;57:1710-1713
- 21) Bertram M, Bonsanto M, Hacke W, Schwab S. Managing the therapeutic dilemma: patients with spontaneous intracerebral hemorrhage and urgent need for anticoagulation. *J Neurol* 2000;247:209-214
- 22) Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1992;23:972-977
- 23) Makris M, Greaves M, Phillips WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston EF. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemostasis* 1997;77:477-480
- 24) Simoons ML, Maggioni AP, Knatterud G, Leimberger JD, de Jaegere P, van Domburg R, et al. Individual risk assessment for intracranial haemorrhage during thrombolytic therapy. *Lancet* 1993;342:1523-1528
- 25) Barron HV, Rundle AC, Gore JM, Gurwitz JH, Penney J. Intracranial hemorrhage rates and effect of immediate beta-blocker use in patients with acute myocardial infarction treated with tissue plasminogen activator. Participants in the National Registry of Myocardial Infarction-2. *Am J Cardiol* 2000;85:294-298
- 26) Kaufman HH, McAllister P, Taylor H, Schmidt S. Intracerebral hematoma related to thrombolysis for myocardial infarction. *Neurosurgery* 1993;33:898-900

## 5. 高血圧以外の原因による脳出血の治療

### 5-9. 腎不全患者の脳出血

#### 推奨

1. 腎不全患者に起こった脳出血における透析方法は血液透析よりも持続膜透析が望ましいが、非ヘパリン製剤の使用や血液透析濾過も代替手段となりうる。特に脳浮腫の強い例では、持続的血液透析濾過が勧められる(グレードC1)。
2. 透析中の腎不全患者に起こった脳出血では、中等量までの血腫量では保存的治療が勧められる(グレードC1)。
3. 血腫量が30~50mLの被殻出血における定位的血腫除去術の適応は、非透析例と同様に考えてもよい(グレードC1)。

#### ●エビデンス

慢性透析の患者では、年間0.6~1.0%に脳出血を発生し、健常人に比し5~10倍の危険性がある(1-4)(IIb)。通常の脳出血に比較して、血腫はより大きく、死亡率も2倍高い(5,6)(IIb)。

持続膜透析や持続的血液透析濾過では血液透析より頭蓋内圧への変化が少ない(6-8)(IIb-III)。

メシル酸ナファモスタットは、ヘパリンに比較して半減期が短いため、全身の凝固時間に及ぼす影響が小さく、出血合併症が少ない(9)(III)。同薬を用いた血液透析濾過により合併症無く定位的血液透析濾過を行なったとする報告もあるが(10)(III)、手術例での術後出血の危険性も指摘されている(11)(III)。

開頭手術の成績は不良である(11)(III)。被殻出血に対する定位的血腫吸引術では、血腫量が50mL以上での救命は困難であるが、30~50mLでは非透析例に対する外科手術と比較して死亡率や機能予後に差はないとする報告もある(8)(III)。

#### 引用文献

- 1) Onoyama K, Kumagai H, Miishima T, Tsuruda H, Tomooka S, Motomura K, et al. Incidence of strokes and its prognosis in patients on maintenance hemodialysis. *Jpn Heart J* 1986;27:685-691
- 2) Iseki K, Kinjo K, Kimura Y, Osawa A, Fukiyama K. Evidence for high risk of cerebral hemorrhage in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1993;44:1086-1090
- 3) Kawamura M, Fijimoto S, Hisanaga S, Yamamoto Y, Eto T. Incidence, outcome, and risk factors of cerebrovascular events in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998;31:991-996
- 4) Iseki K, Fukiyama K. The Okawa Dialysis Study (OKIDS) Group. Clinical demographics and long-term prognosis after stroke in patients on chronic haemodialysis. *The Okinawa Dialysis Study (OKIDS) Group. Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1808-1813
- 5) Onoyama K, Ibayashi S, Nanishi F, Okuda S, Oh Y, Hirakata H, et al. Cerebral hemorrhage in patients on maintenance hemodialysis. CT analysis of 25 cases. *Eur Neurol* 1987;26:171-175
- 6) Krane NK. Intracranial pressure measurement in a patient undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1989;13:336-339
- 7) 北村伸哉, 平澤博之. 腎不全を伴う脳神経外科疾患急性期に対する血液浄化法. *救急医学* 1993;17:207-209
- 8) 鶴崎英夫, 亀崎高夫, 山部日出子. 他. 慢性腎不全患者における被殻出血の検討. *脳神*

経外科 1988;26:897-901

- 9) Akizawa T, Koshikawa S, Ota K, Kazama M, Mimura N, Hirasawa Y, Nafamostat mesilate: a regional anticoagulant for hemodialysis in patients at high risk for bleeding. *Nephron* 1993;64:376-381
- 10) 安森貞吉, 渡部純郎, 明石光伸, 他. 維持血液透析患者の脳出血に対し CT 定位的血腫吸引術を施行した2症例. *透析会誌* 1994;27:123-128
- 11) 権藤学司, 山中祐路, 藤井聡, 他. 腎不全を合併した脳卒中患者の治療戦略. *脳卒中の外科* 2000;28:248-253

# IV. クモ膜下出血

## (IV. クモ膜下出血)

### 概説

クモ膜下出血の年齢標準化した発生頻度には明確な国別地域格差が存在し、1)、報告では人口10万対1.04人/年から(中東地域 2))、約20人/年までに(フィンランド 1)や日本 3-5))及んでいる。我が国の調査では女性に多い傾向を認める(男女比 1:2) 4)。また、脳血管障害全体に占めるクモ膜下出血の割合は、1950年代に比し1980年代後半の時点で我が国では増加しており、年齢調整死亡率は男性でやや傾はいい傾向を示しているのに比べ、女性では倍増している 6)。

現在の医療水準でもクモ膜下出血患者には、Glasgow outcome scale で重度障害以上の予後不良例が約40%存在しており 7)、その発症予防ならびに治療は重要な問題である。クモ膜下出血患者の約20%は専門病院での治療を受けるにいたっていないとされ、医療体制の改善も望まれる 8)。クモ膜下出血全体での死亡率は約10~67%と報告されている 9-11)。予後によく相関するのは、発症時の意識障害の程度であり 12)、これを正確に評価することも重要である。発症後に予後を悪化させる因子としては再出血と遅発性脳血管攣縮が重要であり 13)、特に再出血は高率に予後を悪化させる 7)。

クモ膜下出血患者の治療方針を決定するにあたってはその重症度の判定が重要である 13)。クモ膜下出血の重症度分類には Hunt and Hess 分類(表1)、Hunt and Kosmik 分類、世界脳神経外科連合(WFNS)による分類などがあり、いずれも国際的に活用されている。

表1 Hunt and Hess 分類 (1968)

Grade I	無症状か、最小限の頭痛および軽度の項部硬直をみる
Grade II	中等度から強度の頭痛、項部硬直をみるが、脳神経障害以外の神経学的失調はみられない
Grade III	傾眠状態、錯乱状態、または軽度の単症状を示すもの
Grade IV	昏迷状態で、中等度から重篤な片麻痺があり、早期除脳硬直および自律神経障害を伴うこともある
Grade V	深昏睡状態で除脳硬直を示し、瀕死の徴相を示すもの

### 引用文献

- 1) Ingall T. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke* 2000;31:1054-1061
- 2) Nogueira GJ. Spontaneous subarachnoid haemorrhage and ruptured aneurysms in the Middle East. A myth revisited. *Acta Neurochirurgica* 1992;114:20-25
- 3) 中山正基, 朝倉哲彦, 平原一穂, 亜熱帯地域(奄美大島)におけるクモ膜下出血の疫学的検討. *鹿児島大学医学雑誌* 1993;45:179-186
- 4) Inagawa T, Tokuda Y, Ohbayashi N, Takaya M, Moritake K. Study of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan. *Stroke* 1995;26:761-766
- 5) Kita Y, Okayama A, Ueshima H, Wada M, Nozaki A, Choudhury SR, et al. Stroke incidence and case fatality in Shiga, Japan 1989-1993. *Int J Epidemiol* 1999;28:1059-1065
- 6) 岡本和士, 大野良之, 加藤孝之. わが国におけるくも膜下出血死亡の記述疫学特性. *厚生* の指標 1992;39:34-43
- 7) Roos YB, de Haan RJ, Beenen LF, Groen RJ, Albrecht KW, Vermeulen M. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective