

Title	脳卒中診療の最近の動向
Sub Title	
Author	菅, 貞郎(Suga, Sadao)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.1 (2007. 3) ,p.17- 23
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	講座
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070300-0017

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

講 座

脳卒中診療の最近の動向

東京歯科大学市川総合病院脳神経外科

菅 貞 郎

Key Words：脳卒中，脳梗塞，t-PA，脳出血，クモ膜下出血

はじめに

脳卒中は、長らくわが国における死亡原因の第一位であったが、神経救急医療の発達、高血圧への保健医療の取り組みなどによって1990年代には癌、心臓病に続く第三位となった。しかしながら、これは救命率の向上であって、片麻痺、失語症、高次脳機能障害など後遺症に悩む患者は多く、特に昨今の高齢化社会とあいまって、寝たきりの原因としては40%あまりを占めて第一位である(図1)。

脳卒中診療の問題点として、脳の脆弱性、治療可能時間の短さ、神経可塑性の低さ、が指摘されている。特に治療可能時間の短さから治療には緊急性が求められるが、一方でその脆弱性より、侵襲的な治療が困難で、治療適応外となることも多い。

本稿では、年間人口10万人あたり300人発症する脳卒中について、脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血の3病型の最近の話題¹⁾を、わが国の脳卒中治療ガイドライン²⁾を踏まえて紹介する。

脳 梗 塞

1. t-PAによる血栓溶解療法

脳梗塞はその病型によらず、基本的には血栓による血管閉塞が血流障害をもたらして脳梗塞を引き起こす。そのため、脳梗塞超急性期の治療の基本は、できるだけ早く脳血流を回復することにある。1994年に米国で脳梗塞急性期発症3時間以内にtissue plasminogen activator (tPA；アルテプラゼ)を静脈内投与することで、社会復帰率がプラセボ群の26%に対して、tPA投与群では39%に増えることが報告され³⁾、欧米で一気この治療法がgolden standardとなった。わが国におい

ても脳卒中学会を中心にtPA認可にむけた取り組みがはじまり、J-ACTという治験でtPA静脈投与によって米国での報告に匹敵する37%が社会復帰できたことが明らかになり(図2)、ようやく平成17年10月に発症3時間以内の脳梗塞に対して認可がおりた。しかしながら、tPAは非常に有効な薬剤ではあるが、使用法を間違えれば脳出血などの合併症を引き起こす。特に3時間を超えて投与された場合は出血性合併症の危険性が高まる。J-ACTでも症候性脳出血は5%であったが、無症候性脳出血は30%に認められている。そのため、欧米においても適応は限られ、脳梗塞急性期患者の5%前後に投与されているにすぎない。わが国でも認可後1年間で全国でおおよそ3200例にtPAが使用されているが、年間脳梗塞発生頻度から類推すれば全脳梗塞症例の1.4%の症例に用いられているに過ぎない。この点から考えると、100名の脳梗塞患者が発生した場合、今後わが国でも使用例が増加し、5%にtPAを使用したとしても、この5人のうちかろうじて1人がtPA投与によって転帰が改善されるのである。つまり1%社会復帰する人が増えるに過ぎないのである。tPAだけで脳梗塞が解決する訳ではない。

本療法の適応が少ない一番の理由は、発症3時間以内という制限のためである。そのため、3時間を超えた症例に対しての対応が求められている。以前、PROACT IIという試験で、発症6時間以内の中大脳動脈閉塞症例に対して経動脈的にpro UKを投与して血栓溶解を試みた研究がある。成績としては有意な転帰の改善をみた⁴⁾、FDAでは認可されなかった。

現在、我が国で認可されているtPAはAlteplaseだが、Desmoteplase⁵⁾による発症3-9時間の脳梗塞に対する試験が行われており、第2相試験で有効性が示されている。また、血管内治療として、血栓抽出をおこなう

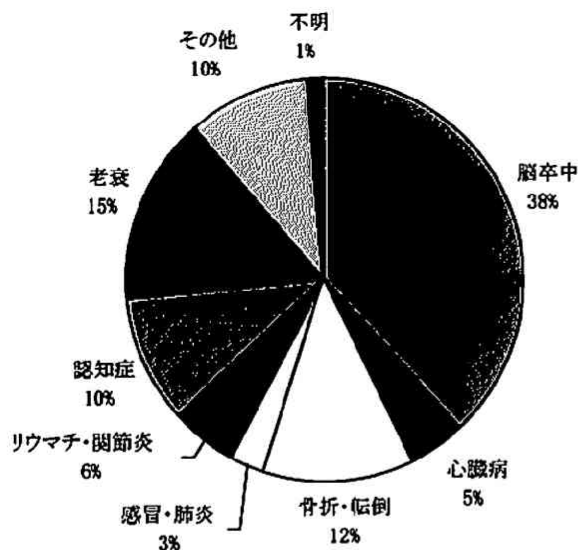


図1 65歳以上の寝たきりの原因
(厚生労働省：平成10年国民生活基礎調査より)

機器を用いた発症8時間以内の試験が行われており、有効性が示されている⁶⁾。

また、脳血流モニターを経頭蓋ドップラーが、血栓溶解を促進するという報告や、さらに超音波造影剤を使用することで、一層の再開通率が得られた⁷⁾、との報告もあり、興味深い。

2. 頸動脈狭窄性病変への対応—特に内膜剥離術とステント術の比較—

最近の頸動脈狭窄病変では不安定プラークが関心を呼んでいる。これは元来急性冠症候群の概念であるが、頸動脈病変でも、不安定プラークの症例で脳梗塞が起きやすいと言われている。このプラーク評価には頸動脈エコーの他にMRIのBlack Blood法が用いられる。

頸動脈狭窄病変では従来から感染との関係が示唆されてきた。実際に頸動脈プラークに肺炎クラミジア、ヘリコバクターピロリ、サイトメガロウイルスなどが検出されているが、その病的意義はまだはっきりしない。またスタチンによるプラーク退縮の報告や、高感度CRPの結果からスタチンの抗炎症作用がプラーク安定化に関与している可能性も指摘されている。

外科的治療は欧米の無作為比較試験の結果に基づき、狭窄度70%以上に対する外科治療(内膜剥離術:CEA)の有効性が証明されている。最近ではステント術(CAS)が進歩してきており、特に遠位側に保護バルーンを置くことで、末梢への塞栓の迷入を防ぎ、成績が向上してきており、CEAと比較試験が行われた。その結

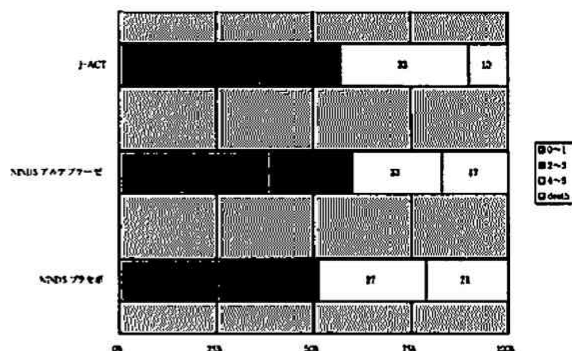


図2 3ヶ月後の転帰 (mRS: modified Rankin Scale)
mRS: 0-1: ほぼ正常, 2-3: 軽~中等度障害, 4-5: 重度障害
(日本脳卒中学会 rt-PA 静注療法実施講習会資料より)

第1表 CEAの主な high-risk⁸⁾

- 心不全 (NYHA class III/IV)
- 左心室駆出率<30%
- 不安定狭心症
- 対側頸動脈閉塞
- 最近の心筋梗塞
- CEA後の再狭窄
- 以前の頸部への放射線照射

果は、CASはCEAに劣るものではないことが明らかにされたが、現状では、米国でのガイドラインでは、high risk患者(表1)についてはCEAかCASのうち、各施設で習熟した手技が勧められている。low riskの患者はCEAが勧められ、臨床試験の場合のみCASが可、となっている⁹⁾。また最近相次いでCEAの優位性を伝える論文がLancet⁹⁾とNew England J Med¹⁰⁾に掲載された。両研究ともCEA群がCAS群に比較して、術後の脳卒中発症率や死亡率が有意に低く、現時点での症候性頸動脈狭窄病変に対するCEAの優位が示された。米国のガイドラインとあわせて考えると、CASにはさらなる合併症予防のための改善が求められる。

3. 進行卒中への対応

進行卒中とは、初めは軽微な神経脱落症状であったものが、発症後24時間から場合によっては数日間にわたり症状が徐々に進行し、重い症状が残る脳梗塞である。治療抵抗性で、脳梗塞の20から40%にみられるとも言われ、入院して治療を行っているにもかかわらず症状が悪化するため、患者家族からのクレームも多い。穿通枝系脳梗塞ではBranch Atheromatous Diseaseとの関連が示唆されており、主幹動脈病変では、狭窄の進行に伴う血行力学的虚血の悪化によることが多いと考えられ

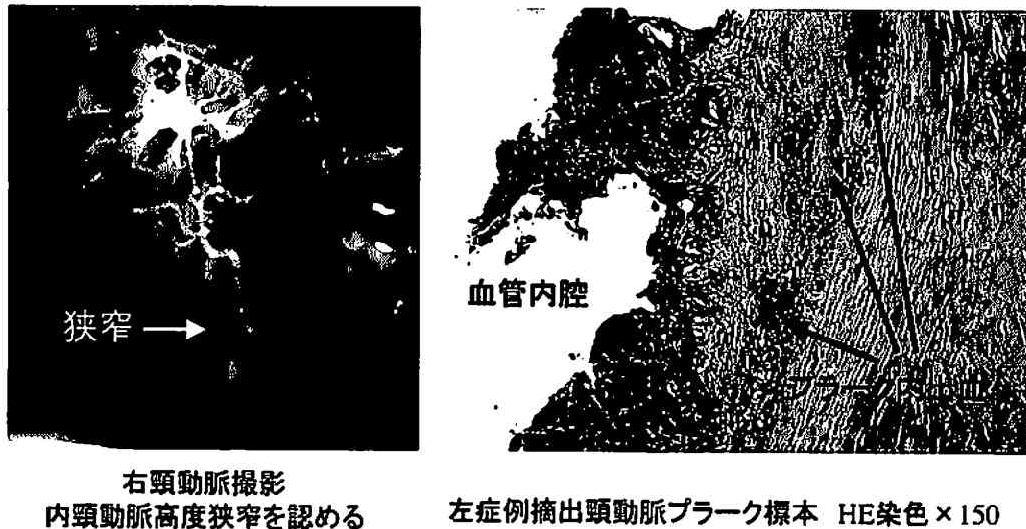


図3 頸動脈プラーク内出血

ている。前述の如く、治療抵抗性であるため、抗血小板療法、抗凝固療法を行っても症状の進行が止まらないことが多い。筆者は、頸動脈狭窄病変による進行卒中中で何例か亜急性期に内膜剥離術を施行し、その病理標本を検討した結果、プラーク内出血が認められ(図3)、主幹動脈病変では、プラーク内血腫の増大が狭窄病変の進行をもたらし、虚血の悪化につながっていると考えられた。すなわち、抗血小板療法、抗凝固療法ではかえってプラーク内出血が増悪される可能性があり、これが本病態において内科療法に治療抵抗性である理由ではないかと筆者は推察している。

さて、今後の急性期虚血性病変に対する治療の展望はどうか？その際、心臓の虚血性病変に対する治療法の変遷が参考になると思われる。急性心筋梗塞の血栓溶解療法でも、初めはtPAの全身投与が行われていたが、やはり適応症例の少なさ、再開通率の低さなどから、バルーンによる血管形成術が主流となり、さらにステント、そして現在は薬剤溶出ステントや機械的な血栓除去が行われるようになってきている。またCABGの適応も確立されており、棲み分けが進んでいる。脳卒中急性期においても血管内治療機器の進歩はめざましく、頭蓋内狭窄性病変へもステントが応用される日は近い。また脳虚血に対するバイパス術に関しては、脳血流検査を行い、血管予備能力の低下している症例での良い結果がわが国で報告されている。今後の脳虚血に対する外科治療は、内膜剥離術、バイパス術、ステント術がその適応を明確にして進んで行くに違いない。

脳出血

1. 出血増大予防のための内科治療

脳出血の予後に影響する因子として、急性期、特に発症6時間以内の再出血がある。これに関して急性期の止血剤投与の有効性は不明であったが、急性期のトラネキサム酸の大量投与によって再出血を減らす可能性が報告されている¹¹⁾。さらにFactor VIIaによる良好な再出血予防効果が外国で報告されている。この報告では、転帰不良を1例救うためのnumber needed to treatが6例と小さく、効果が期待される¹²⁾。

2. 脳出血の手術適応

脳出血の手術適応に関しては、以前より論議的であった。現時点でコンセンサスが得られているのは小脳出血と皮質下出血である。一方、被殻出血での手術適応は不明であった。特に中等症例では、手術により良好な転帰が期待できるとする脳外科医と、保存的治療でも転帰は変わらない、とする内科医との間で結論は出ていなかった。このため、世界的な多施設共同研究が行われたが¹³⁾、残念ながら被殻出血の外科的手術の優位性が証明できなかった。しかしながら、はじめに保存的に治療された症例の26%が、その後の神経症状の悪化で数日以内に手術を受けており、この共同研究の結果の解釈には慎重を要すると思われる。

3. 低侵襲手術

従来の脳出血の手術といえば開頭術が中心であった。

これは、出血源を直視下で処置でき、また頭蓋内圧亢進例では頭蓋骨をはずす減圧術を併用でき、確実な手技であった。しかしながら、開頭術は特に脳出血に多い高齢者では麻酔のリスクがあり、また脳への侵襲から考えて、救命には寄与できるものの、予後への影響を考えると侵襲の大きな治療法であった。そのため、開頭せずに局麻下で穿頭し、そこから血腫腔を穿刺、排液する定位的血腫除去術が行われるようになってきた。最近の封筒法による前向き比較試験の結果では、中等度の症例で手術群が予後良好であった¹⁴⁾。これは単施設研究ではあるが、唯一の前向き無作為試験であり、今後の指標となりうると考えられる。また、内視鏡を用いてより低侵襲な血腫除去術が試みられている。内視鏡下手術の利点は、直視下で血腫の全摘が可能であり、また止血が可能な点である。しかし筆者の考えとしては血腫はすべて除去する必要はなく、例えば直径5 cmの血腫が3 cmの血腫に減量されれば、血腫量は約60 mlから15 mlへと75%の血腫除去率であり、十分な減圧が得られる。勿論、脳室内血腫など内視鏡が有利なものもあるが、被殻出血などでは、定位的血腫除去術でかなりの部分に対応できるのではないかと考えている。

4. 無症候性脳梗塞に対する抗血小板剤投与と脳出血

脳ドックなどの広がりに伴い、無症候性脳梗塞が発見される機会が増えている。これに対して抗血小板剤投与が行われることがある。しかしながら脳卒中学会のガイドラインでも、無症候性脳梗塞から発症した脳卒中の2割が脳出血であり、無症候性脳梗塞に対する抗血小板剤の投与は慎重に、とされている。最近の研究でも、アスピリン使用者は入院後の脳出血増大が有意に多く、死亡率の相対危険度は非使用者の2.5倍であったと報告されている¹⁵⁾。もちろん、心・脳血管虚血性病変患者の二次予防には抗血小板剤が必要であるが、一次予防に関してはこれらの結果から抗血小板剤を使用すべきではない可能性が示唆された。特にMRI T2*で微小出血を検出した場合は抗血小板剤を使用すべきではないと考えられる。またアスピリンに比較してシロスタゾールは血管内皮の保護作用を有することから脳出血の頻度を押さえるという報告も中国の研究結果で明らかになってきており、今後の展開が期待される。

残念ながら脳出血治療の進歩は遅々としており、治療成績の向上は明らかではない。それは一重に脳出血が破壊の疾患であり、一度錐体路が破壊されれば、その回復は困難なことによる。勿論、今回示した急性期の再出血

予防、低侵襲手術などによって少しずつではあるが成績の向上が望まれる。しかしながら一度破壊された錐体路が再生しなければ機能予後の向上は望めない。もし脊髄神経の再生が可能となれば、同様の神経線維の障害である脳出血にも、一筋の光明が見えてくるかもしれない。

クモ膜下出血

1. 急性期再出血予防の内科療法

クモ膜下出血発症直後の問題点は再出血である。これは発症6時間以内に多く、いったん再出血すればその予後は不良である。従来、再出血予防のために止血剤投与が行われていたが、研究の結果、急性期の再出血は減るものの、合併症の脳血管攣縮によって脳梗塞を起こす頻度が増え、転帰には影響を与えない、とのデータが出たため、急性期に止血剤を積極的に用いることはされなかった。しかしながら、近年は急性期にクリッピングなどの動脈瘤根治術を行うことが一般化し、それにあわせて、急性期のみトラネキサム酸を6時間毎に1 g投与することで、再出血率が11%から2.4%に減少した、との報告があり¹⁶⁾、急性期再出血予防に有用と考えられる。

2. 動脈瘤の手術法のクリッピング術とコイル塞栓術の優劣

従来は再出血予防のため、開頭して動脈瘤の茎部をクリップでとめるクリッピング術が一般的に行われてきた。しかしながら最近では血管内治療によって動脈瘤をコイルによって塞栓する治療法が行われるようになってきている。これは開頭する必要がないため、低侵襲の治療である。すでにヨーロッパでは動脈瘤治療の半数以上がコイル塞栓術になっている。先年、欧米でコイル塞栓術とクリッピング術の優劣を調べるための国際多施設共同研究が行われ、1年後の転帰不良例がコイル塞栓術では23.7%、クリッピング術では30.6%でコイル塞栓術の優位性が示された。その後、長期フォローの結果も発表され、再出血率は若干コイル塞栓術が高いものの、7年後までコイル塞栓術の優位性が示された¹⁷⁾。これに関してわが国では異論が唱えられている。すなわち、今回の対象となった患者では、重症度から判断すればわが国では予後良好8割以上であり、欧米のクリッピング術の成績がわが国に比して悪いのではないかと、というものである。筆者自身の経験もそれを裏付けるが、コイル塞栓術はやはり患者への侵襲は少なく、回復が早いのも事実である。そして、最近では、クリッピング術、コイル塞栓術の長所短所を生かした棲み分けが始まっている。基本

第2表 動脈瘤治療法の選択
(D/N ratio: 動脈瘤の dome と neck の幅の比)

カテゴリー	Coiling 適応	Coiling 相対適応	Coiling or Clipping	Clipping 適応
患者背景	出血性素因	高齢者 全身合併症		
瘤の部位	脳底動脈	paraclinoid	椎骨動脈 内頸動脈 前交通動脈	中大脳動脈
瘤のサイズ				2 mm <
瘤の形状				D/N ratio < 1
瘤の性状				血栓化

的には動脈瘤の大きさ、形、場所、全身状態がポイントと考えられる。現時点では別表の様に使い分けられる事が多い(表2)。

現状におけるコイル塞栓術の問題はその根治性にある。塞栓術後の再出血のリスクはクリッピング術より高く、また追加治療の必要度も高い。しかしながら低侵襲性は大きな利点であり、今後コイルの改良に伴ってその完成度が高まるものと期待される。まだ我が国ではクリッピング術が主流を占めているが、コイルの進歩は著しく、より血栓化しやすいコイルの開発や、コイルが親血管に離脱しやすい場合はステントを併用して行うなど、機器技術の進歩はめざましい。わが国においても動脈瘤の過半数がコイル塞栓術で治療される日も近い。

3. 脳血管攣縮の治療

脳血管攣縮はクモ膜下出血発症後2週間以内に、血管が攣縮を起し、3割前後に脳梗塞を来す病態であり、クモ膜下出血の予後を不良にする。わが国においてはTX A2阻害薬であるオザグレル Na や、ミオシン軽鎖阻害薬である塩酸フェスジルが開発され、脳血管攣縮の頻度は減っている。最近の欧米の報告では、マグネシウム投与¹⁸⁾やスタチン投与¹⁹⁾によって脳血管攣縮発生頻度が抑えられた、との報告もあるが、現在、臨床試験中であり、結果が待たれる。

4. 重症クモ膜下出血の治療

軽症から中等症のクモ膜下出血の予後は改善傾向にあるものの、重症クモ膜下出血に関してはいまだ有効な治療法がないのが現状であり、これが overall のクモ膜下出血の治療成績が改善しない原因である。脳低温療法、コイル塞栓術などが期待されたが、良好な転帰を得る evidence は示されていない²⁰⁾。

5. 未破裂脳動脈瘤への対応

未破裂脳動脈瘤に関しては、一時の混沌から大分方向性が見えてきた気がする。未破裂脳動脈瘤の自然歴に関しては、わが国の UCAS Japan のデータがまとまってきたが、全体では年間破裂率は0.5から1.0%前後となっている。しかしながら脳ドックで見つかることの多い5mm未満の小さいものの破裂率はもっと低い。70歳前半まで、動脈瘤の大きさが5mm以上、治療の合併症率が3%以下と考えられる動脈瘤が治療適応であろう。治療に関しては十分なセカンドオピニオンを受け、納得した上での治療が強く望まれる。また、未破裂脳動脈瘤を指摘された場合、まず注意すべきは厳重な降圧治療、禁煙、大量のアルコール摂取を避ける、などが肝要である。

おわりに

脳卒中診療における治療の流れは、一次予防、急性期治療、リハビリ、(介護)、二次予防である。今回、主に紹介した急性期治療だけでは脳卒中患者を家庭や社会に復帰させることはできない。一次予防、二次予防、またリハビリ・介護との連携が重要である。特に急性期治療においては、世間への啓蒙活動を通じていかに早く患者に来院してもらうか、そして脳保護法の開発、血管内治療を中心とする低侵襲医療の進歩、急性期からシームレスで行われるリハビリ、が喫緊の課題であろう。一方でこれらの臨床的課題のほかに、基礎的研究の重要性も論を待たない。筆者は米国立衛生研究所に留学し、脳虚血におけるストレス反応と体温の研究を行ってから²¹⁾、慶応義塾大学脳神経外科研究室の仲間たちと脳虚血における脳低温療法の保護作用の検討を様々な角度から行ってきた²²⁻²⁵⁾。その成果の上で、脳低温療法の有効な臨床

応用の基礎実験を重ねた²⁶⁾。今まで数多くの脳保護物質が基礎研究で有効性を示しながら臨床試験で有効性をしめすことが出来ずに消えていったが、脳低温療法は急性期の脳保護法として有効な治療法である。今後もその臨床応用に展望を見いだしていきたいと考えている。そして将来的には急性期に救うことができなかった損傷脳が再生医療で回復し、脳卒中患者に福音をもたらすことを夢想している。

文 献

- 1) *Advances in Stroke* 2005. *Stroke* 37 : 286-328, 2006
- 2) 脳卒中治療ガイドライン2004. 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 石神重信 編, 協和企画, 東京, 2004
- 3) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 333 : 1581-7, 1995
- 4) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F : Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study : a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 282 : 2003-11, 1999
- 5) Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W ; DEDAS Investigators : Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS) : evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 37 : 1227-31, 2006
- 6) Smith WS : Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Results of the multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) trial, part I. *Am J Neuroradiol* 27 : 1177-82, 2006
- 7) Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Huertas R, Purroy F, Delgado P, Alvarez-Sabin J : Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 37 : 425-9, 2006
- 8) Roffi M, Yadav JS : Carotid Stenting. *Circulation* 114 : e1-e4, 2006
- 9) SPACE Collaborative Group ; Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingele R, Zeumer H, Hacke W : 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients : a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 368 : 1239-47, 2006
- 10) Mas JL, Chatellier G, Beysse B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, Larrue V, Lievre M, Leys D, Bonneville JF, Watelet J, Pruvo JP, Albucher JF, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touze E, Giroud M, Hosseini H, Pillet JC, Favrole P, Neau JP, Ducrocq X ; EVA-3S Investigators : Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 355 : 1660-71, 2006
- 11) Sorimachi T, Fujii Y, Morita K, Tanaka R : Rapid administration of antifibrinolytics and strict blood pressure control for intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery* 57 : 837-44, 2005
- 12) Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T : Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators : Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 352 : 777-85, 2005
- 13) Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, Karimi A, Shaw MD, Barer DH ; STICH investigators : Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH) : a randomised trial. *Lancet* 365 : 387-97, 2005
- 14) Hattori N, Katayama Y, Maya Y, Gatherer A. : Impact of stereotactic hematoma evacuation on activities of daily living during the chronic period following spontaneous putaminal hemorrhage : a randomized study. *J Neurosurg* 101 : 417-20, 2004
- 15) Saloheimo P, Ahonen M, Juvela S, Pyhtinen J, Savolainen ER, Hillbom M : Regular aspirin-use preceding the onset of primary intracerebral hemorrhage is an independent predictor for death. *Stroke* 37 : 129-33, 2006
- 16) Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Saveland H, Jakobsson KE : Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage : a prospective randomized study. *J Neurosurg* 97 : 771-8, 2002
- 17) Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P ; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group : International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms : a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 366 : 809-17, 2005
- 18) van den Bergh WM, Algra A, van Kooten F, Dirven CM, van Gijn J, Vermeulen M, Rinkel GJ ; MASH

- Study Group : Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage : a randomized controlled trial. *Stroke* 36 : 1011-5, 2005
- 19) Tseng MY, Czosnyka M, Richards H, Pickard JD, Kirkpatrick PJ : Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage : a phase II randomized placebo-controlled trial. *Stroke* 36 : 1627-32, 2005
- 20) Inamasu J, Nakamura Y, Saito R, Kuroshima Y, Mayanagi K, Ichikizaki K : Endovascular treatment for poorest-grade subarachnoid hemorrhage in the acute stage : has the outcome been improved? *Neurosurgery* 50 : 1199-205, 2002
- 21) Suga S, Nowak TS, Jr : Postischemic hyperthermia increases expression of hsp72 mRNA after brief ischemia in the gerbil. *Neuroscience Letters* 243 : 57-60, 1998
- 22) 荻野雅宏 : 虚血後の遺伝子発現に対する低体温の影響 - c-Fos, c-Jun, および 70-kDa Heat Shock Protein を指標とした低体温の脳保護作用機序に関する検討 -. *慶應医学* 72 : 441-453, 1995
- 23) Horiguchi T, Shimizu K, Ogino M, Suga S, Inamasu J, Kawase T : Postischemic hypothermia inhibits the generation of hydroxyl radical following transient forebrain ischemia in rats. *Journal of Neurotrauma* 20 : 511-520, 2003
- 24) Inamasu J, Suga S, Sato S, Horiguchi T, Akaji K, Mayanagi K, Kawase T : Post-ischemic hypothermia delayed neutrophil accumulation and microglial activation following transient focal ischemia in rats. *Journal of Neuroimmunology* 109 : 66-74, 2000
- 25) Akaji K, Suga S, Fujino T, Mayanagi K, Inamasu J, Horiguchi T, Sato S, Kawase T : Effect of intra-ischemic hypothermia on the expression of c-Fos and c-Jun, and DNA binding activity of AP-1 after focal cerebral ischemia in rat brain. *Brain Research* 975 : 149-157, 2003
- 26) 真柳圭太, 菅 貞郎, 黒川 龍, 赤路和則, 稲樹丈司, 堀口 崇, 河瀬 斌 : 脳分離体外循環による選択的脳低温療法の実験的検討. *脳循環代謝* 11 : 428-429, 2000