

第6章

神経蘇生

Neuroresuscitation

■神経蘇生作業部会共同座長

- 奥寺 敬 富山大学大学院危機管理医学（救急・災害医学）教授
永山 正雄 国際医療福祉大学熱海病院神経内科教授

■神経蘇生作業部会委員

- 安心院康彦 帝京大学医学部救急医学講座准教授
阿部 康二 岡山大学大学院脳神経内科学教授
伊藤 勝博 弘前大学医学部附属病院高度救命救急センター講師
小黒 浩明 島根大学神経内科講師
亀井 聡 日本大学医学部内科学系神経内科学分野主任教授
木下 浩作 日本大学医学部救急医学系救急集中治療医学分野診療教授
後藤 淳 稲城市立病院神経内科部長
園生 雅弘 帝京大学神経内科主任教授
豊田 泉 岐阜大学大学院医学系研究科救急・災害医学分野准教授
豊田 一則 国立循環器病研究センター脳血管内科部長
長島 久 信州大学医学部附属病院脳血管内治療センター長・准教授
中村 丈洋 香川大学脳神経外科/脳神経生物学准教授
西山 和利 杏林大学医学部神経内科准教授・脳卒中センター外来医長
本多 満 東邦大学医療センター大森病院救命救急センター准教授
三宅 康史 昭和大学医学部救急医学講座准教授
梁 成勲 横浜市立脳血管医療センター神経内科医員
若杉 雅浩 富山大学医学部救急・災害医学診療准教授

■編集委員

- 太田 邦雄 金沢大学医薬保健研究域小児科准教授
坂本 哲也 帝京大学医学部救急医学講座教授
清水 直樹 東京都立小児総合医療センター救命・集中治療部集中治療科医長
野々木 宏 国立循環器病研究センター心臓血管内科部門長
畑中 哲生 救急振興財団救急救命九州研修所教授

■ 共同議長

岡田 和夫 日本蘇生協議会会長・アジア蘇生協議会会長
丸川征四郎 医療法人医誠会病院院長

■ 1 はじめに

2010CoSTR では神経蘇生に関する事項については心拍再開後集中治療 (post cardiac arrest care) で取り上げているのみである。この問題については「第2章 成人の二次救命処置 (ALS)」で詳細に記載したので、本章では心拍再開後以外の急性意識障害、非痙攣性てんかん重積状態、脳血管障害 (脳卒中) のプレホスピタルケア、大動脈解離による脳血管障害、急性脳症、悪性症候群、暑熱環境による中枢神経系障害、遷延性意識障害など、治療可能であるにもかかわらず、その機会を見逃されていた領域を対象とした。また、脳卒中については、すでに脳卒中合同ガイドライン委員会からわが国のガイドラインが公表されているが、主としてその内容は病院内の専門的治療に関するものであった。本章では、神経蘇生の観点で、発症から病院前救護、救急部門での対応までに主眼を置いた。

神経疾患の理解と管理は主に画像診断の進歩と新たな治療法の導入によって飛躍的に向上し、とくに超急性期脳梗塞に対する血栓溶解療法の導入により臨床医の脳血管障害への関心が高まった。脳血管障害は国民病といわれるほど高頻度であり、神経救急のもっとも重要な対象疾患であるが、意識障害、全身痙攣、頭痛、めまい、頭部外傷、急性脳症、中枢神経系感染症、急性中毒などの脳血管障害以外の救急病態を含めた神経救急の医療・医学の向上も求められている。また、神経系以外の疾患であっても疾患の重症度が高くなるほど、神経系合併症を生じる頻度と、そのマネジメントの重要性が高くなる。救急医療において神経救急の分野の占める割合は非常に大きくなっていると考えられる。

神経蘇生への単独の診療科での対応には限界があり、関連する各領域の連携が必要である。このような背景のもとに、2010 CoSTR では心拍再開後集中治療についてしか検討されていなかった神経系の問題について、本ガイドラインでは、より広い分野について新たなエビデンス評価を行い、神経蘇生に関する章を追加した。

■ 2 蘇生前後の神経症候 (成人)

1. 急性意識障害

意識障害には、清明度の障害である「意識レベル低下」と内容の障害である「意識変容」の2つの側面があり、上行性網様体賦活系 (視床～橋上部)、大脳皮質 (通常両側性)、心因、全身状態のいずれかの異常により生じる。

救急外来受診患者のうち、急性意識障害を呈するものは4~10%程度存在する。その原因が神経系疾患であるものは、その約30%にすぎず、中毒、外傷、精神疾患、感染、内分泌/代謝異常など多量の要因が関与している (J-LOE 3¹、J-LOE 4^{2, 3})。一過性の意識消失の原因もさまざまであり、ある研究では神経調節性が8~37%、心原性が4~38%であり、中枢神経系の異常は3~32%であった (J-LOE 1⁴)。

意識障害の重症度評価には Glasgow Coma Scale (GCS) が広く用いられており、外傷 (J-LOE 3⁵)、非外傷性昏睡 (J-LOE 3⁶)、脳卒中 (J-LOE 3⁷)、脳出血 (J-LOE 3⁸)、薬物による意識障害 (J-LOE 3⁹) などの多くの病態で、GCS によりその重症度を評価できるとされた。一方で、救急患者の評価に際しては GCS での評価者間一致率が 55~74% と高くないことが示されており (J-LOE 2¹⁰)、新たな試みとして Japan Coma Scale (JCS) に GCS の運動スコアを加味した Emergency Coma Scale (ECS) がわが国から提唱され、ECS は GCS に比して評価者間一致率が高いことが示された (J-LOE 2^{11, 12})。一方、GCS は脳幹機能の評価が不十分であり、とくに気管挿管例の評価が困難であることから、近年米国で Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) Score (Coma Scale) が提唱され急速に普及しつつある (J-LOE 1¹³、J-LOE 2¹⁴)。FOUR Score と GCS は救急患者の意識障害の程度に関しては同等の評価指標として用いることが可能であり (J-LOE 2¹⁵)、ICU 入室患者においては FOUR Score (Coma Scale) が GCS よりも評価者間一致率で優れていることが報告されている (J-LOE 2¹⁶)。

急性意識障害患者の病態鑑別においては病歴と身体所見が重要である。救急外来で、それぞれの所見が急性意識障害の診断につながった割合は、現病歴 51%、投薬歴 43%、身体所見 41% であったのに対し、画像所見は 16% にすぎなかった (J-LOE 3²)。来院時血圧に着目した検討では、収縮期血圧が 170mmHg 以上の意識障害患者では神経系の異常が原因である確率は 90% であるのに対して、収縮期血圧 90mmHg 未満の患者では 4% 以下であった (J-LOE 2¹⁷)。失神の場合は 50% の例において診断は病歴、身体所見、ECG により可能であり (J-LOE 2⁴)、失神患者の診断に頭部 CT が寄与したのは、頭部 CT 撮影例の約 2% にすぎなかった (J-LOE 3¹⁸)。

急性意識障害患者においては全身状態の安定化が優先されるが (J-LOE 5¹⁹)、酸素投与の是非 (J-LOE 2^{20, 21}) といった基本的な点も含めて良質なエビデンスは乏しい。急性意識障害患者への診断的治療目的で欧米においてしばしば用いられるいわゆる “Coma Cocktail” (ブドウ糖、チアミン、フルマゼニル、ナロキソン) の投与には異論もある (J-LOE 3²²)。意識障害患者のなかで、病院前でのブドウ糖の投与に反応し意識が改善した患者は 7.4% と少ない (J-LOE 3²³)。また、脳血管障害患者において高血糖は独立した予後不良因子である (J-LOE 2²⁴)。したがって、低血糖症に対する 50% ブドウ糖の投与は、血糖測定後に行われるべきである (J-LOE 3²⁵)。英国のガイドラインでは、Wernicke 脳症が疑われる例ではブドウ糖投与と同時にしくはブドウ糖投与前にチアミン投与を行うことが推奨された (J-LOE 3²⁶)。病歴などから急性薬物中毒が疑われる意識障害患者において、診断目的でのナロキソン投与が有効である可能性が示されたが (J-LOE 2²⁷)、実際にはナロキソン投与が有効な患者の割合は全意識障害患者の 3.4% にすぎなかった (J-LOE 2²⁸)。ベンゾジアセピン中毒が疑われる患者へのフルマゼニル投与は原因薬物の鑑別診断には有効であるが (J-LOE 1²⁹)、痙攣誘発のリスクがある (J-LOE 2³⁰)。

意識障害では GCS の低下に伴い咽頭反射 (J-LOE 3³¹)、咳反射 (J-LOE 3³²) の低下がみられ、肺炎のリスク (J-LOE 3³³) が増加することが示されている。外傷において GCS 合計点 8 以下の意識障害では気管挿管により死亡率が 57.4% から 35.6% に減少したという報告 (J-LOE 2³⁴) などから、気管挿管が必須とされているが (J-LOE 3³⁵)、薬物中毒では GCS のみによる気管挿

管の適応判断は困難である (J-LOE 2^{36, 37})。

急性意識障害の原因は頭蓋内病変によるとは限らず、全身状態の維持を最優先しつつ、全身にわたる原因を同時進行で検索することが推奨される (Class I)。

意識障害例の重症度評価の精度向上のために、JCS と GCS に加えて ECS および FOUR Score (Coma Scale) の有効性と課題を検証することは理にかなっているかもしれない (Class IIb)。

急性意識障害の病態鑑別上、病歴と身体所見は画像診断と同等あるいはそれ以上に有用なので評価すべきである (Class I)。来院時収縮期血圧が 170mmHg 以上の意識障害の原因は通常、神経系異常によるが、90mmHg 未満では通常、神経系異常以外の原因による、との判断は有益かもしれない (Class IIa)。

急性意識障害では、簡易血糖測定により低血糖が確認された場合、50%ブドウ糖の投与を行うべきである (Class I)。Wernicke 脳症が疑われる急性意識障害 (アルコール多飲、栄養障害、眼球運動障害が疑われる例) では、ブドウ糖投与と同時にもしくはブドウ糖投与前にチアミン投与を行うことは有益かもしれない (Class IIa)。

オピオイド中毒と診断された患者に対して投与するナロキソンは、オピオイド中毒が疑われる急性意識障害に対しても投与を考慮してよい (Class IIb)。原因不明の意識障害患者に対しフルマゼニルをルーチンで投与することは推奨されない (Class III)。

▲Knowledge gaps (今後の課題)

急性意識障害患者の診断、治療に関する高度のエビデンスは乏しく、今後の集積が待たれる。急性期における重症度評価、転帰に基づいた客観的な気管挿管の適応基準が求められる。急性期薬物中毒例に対する原因薬物スクリーニング法の向上、普及が望まれる。

2. てんかん重積状態

1) 全身痙攣重積状態

全身痙攣重積状態 (generalized convulsive status epilepticus ; GCSE) とその合併症による生命の危険は、抗てんかん薬の適切な使用により回避され得る。痙攣発作は 2 分以内に終わることが多く、多くの例で病院到着前に発作は止まっている (J-LOE 4³⁸) ので、痙攣が持続している場合は GCSE である可能性が高い。診断確定のためだけでなく、薬物治療効果や予後判定、非痙攣性てんかん重積状態合併の評価のために、脳波検査、とくに持続脳波モニタリングが有用であることが示されている (J-LOE 3³⁹、J-LOE 4⁴⁰)。

GCSE に関するシステマティックレビューでは、もっとも多い原因は脳血管障害と抗てんかん薬血中レベルの低下であり、原因が抗てんかん薬血中レベル低下あるいはアルコール依存症の場合の転帰は良好であったのに対し、脳血管障害、急性無酸素脳症、中枢神経系感染症の場合の予後は不良であった (J-LOE 1⁴¹)。生命予後不良因子は、人工呼吸器装着、低酸素性虚血性脳損傷、脳血管障害、60 歳以上の例であった (J-LOE 3⁴²)。GCSE の死亡率は 3.45~20% と報告されたが (J-LOE 3⁴²、J-LOE 4⁴³)、難治性 GCSE の死亡率は 48% に達する (J-LOE 1⁴⁴)。

GCSE に対する lorazepam (わが国では錠剤のみ) 4 mg とジアゼパム 10 mg の静脈内投与の比較では、有効率 (lorazepam 89%、ジアゼパム 76%) および副作用発現率に有意差はなかった (J-LOE 2⁴⁵)。GCSE に対するジアゼパム 0.15 mg/kg とフェニトイン 18 mg/kg の併用、

lorazepam 0.1 mg/kg、フェノバルビタール 15 mg/kg、フェニトイン 18 mg/kg（いずれも静脈内投与）の効果比較では、痙攣消失率は各々55.8%、64.9%、58.2%、43.6%で、lorazepamはフェニトインよりも有効であった（J-LOE 2⁴⁶）。GCSE に対するジアゼパムとフェニトインの併用、フェノバルビタール単独（半数例で投与開始 10 分後に痙攣持続ありフェニトイン追加）の静脈内投与の効果比較では、痙攣持続時間、治療開始から痙攣終結までの時間はともに、フェノバルビタール単独群がジアゼパム・フェニトイン併用群よりも有意に優れており、有害事象に差はなかった（J-LOE 1⁴⁷）。GCSE に対するジアゼパム、lorazepam、フェニトインの静脈内投与の比較では、lorazepam とジアゼパムはプラセボよりも有効、また lorazepam はジアゼパムよりも有効かつ副作用は同等であった（J-LOE 1⁴⁸、J-LOE 2⁴⁹）。

上記の治療で痙攣が終息しない難治性 GCSE に対するペントバルビタール、プロポフォール、ミダゾラムの持続点滴による静脈内投与の比較では、ペントバルビタールは短期的治療不成功例、breakthrough seizure（治療開始後 6 時間以内の臨床的または脳波上のてんかん）および他剤への変更率が他剤よりも有意に少なかったが、低血圧の合併を高率に認め、死亡率の低減には寄与しなかった（J-LOE 1⁴⁴）。ベンゾジアゼピンが無効な難治性 GCSE に対するフェニトイン 20 mg/kg 静脈内投与と valproate 20 mg/kg（わが国では錠剤のみ）静脈内投与の比較では、有効例（フェニトイン 84%、valproate 88%）および副作用発現率に有意差はみられず、使用しやすさと耐受性の点で valproate はフェニトインの代用となり得る（J-LOE 2⁵⁰）。近年、難治性 GCSE に対してプロポフォール（適応外薬）が用いられることがあるが、プロポフォールには催痙攣作用があるのみならず、メタアナリシスの結果からプロポフォールによる死亡リスク増加、安全性への懸念が指摘されており（J-LOE 1⁵¹）、高用量プロポフォール使用に伴う重篤な合併症である propofol infusion syndrome 例の報告も急増しつつある（J-LOE 3⁵²）。子癇による GCSE の治療と予防には、硫酸マグネシウム投与の有効性が示されている（J-LOE 1⁵³）。

GCSE には多彩な全身合併症が続発し得るが、とくに呼吸抑制がしばしばみられる。さらに抗てんかん薬による治療も呼吸抑制の原因となり得るため全身管理のなかでも、とくに呼吸管理が肝要である。GCSE 例に対する気管挿管の適応については、「肺泡低換気や気道閉塞による低酸素血症（ $\text{SaO}_2 < 90\%$ ）、適切な抗てんかん薬治療にもかかわらず 10 分以上持続する痙攣発作、原因疾患の治療や検査上の必要性、抗てんかん薬投与による鎮静後の気道確保」とする研究がある（J-LOE 4⁵⁴）。最近では気管挿管を行わずにマスクによる非侵襲的陽圧換気（NPPV）で呼吸管理を行うこともある。

GCSE に対するプレホスピタルケアに関しては、全身痙攣が 5 分以上持続あるいは反復した例に対してパラメディックによる lorazepam 2 mg 静脈内投与、ジアゼパム 5 mg 静脈内投与の有効性と安全性がプラセボと比較された。病院到着時の痙攣発作消失率は lorazepam 59.1%、ジアゼパム 42.6%で、プラセボ 21.1%に比して有意に勝っていた。呼吸・循環系合併症（血圧低下、不整脈、気管挿管）の頻度は lorazepam 10.6%、ジアゼパム 10.3%、プラセボ 22.5%であった（J-LOE 2⁵⁵）。

全身痙攣が持続あるいは反復している場合、最初に患者に接触する前から全身痙攣が続いている場合は、GCSE と考えてただちに呼吸管理と抗てんかん薬投与を行うべきである（Class I）。

GCSE に対する第一選択薬として、ジアゼパム静脈内投与（呼吸抑制・血圧低下に注意しつつ、通常 5～10 mg を 1 分以上かけて投与、3 分ごとに計 20mg まで反復可）が推奨される（Class

I)。静脈路確保困難な場合は、ジアゼパム初回投与時のみ筋肉内投与を考慮してもよい (Class IIb)。フェノバルビタール静脈内投与を GCSE に対する第一選択薬として用いることは有益かもしれない (Class IIa)。

ビタミンB₁欠乏や低血糖が疑われるGCSE患者では、採血後にチアミン 100 mg静脈内投与あるいはブドウ糖約 20 g (50%ブドウ糖の場合は 40 ml) 静脈内投与を行うことは理にかなっている (Class IIa)。

ジアゼパム投与5~10分後にフェニトイン静脈内投与 (通常、250 mgを ECG モニターを監視しつつ5分以上かけて投与、状況により総量 15~20 mg/kg まで緩徐に静脈内投与) あるいはフェノバルビタール静脈内投与 (15~20 mg/kg を 10 分以上かけて緩徐に静脈内投与) を併用することが推奨される (Class I)。ジアゼパム投与後にフェノバルビタールを併用する場合は、呼吸抑制の頻度が高まり得ることに注意する。

以上によっても痙攣が止まらない場合、ICU 管理下でミダゾラムの投与 (0.2 mg/kg をゆっくり静脈内投与したのちに 0.1~0.5 mg/kg/時を持続静脈内投与) を考慮してもよい (Class IIb)。難治性 GCSE に対する安易なプロポフォール投与は推奨されない (Class III)。子癇による GCSE 例に対しては、硫酸マグネシウム投与が適応となる (Class I)。

とくに難治性 GCSE 例では、診断確定のみならず薬物治療効果や予後判定、非痙攣性てんかん重積状態合併の評価のために持続脳波モニタリングが有用かもしれない (Class IIa)。

▲Knowledge gaps (今後の課題)

欧米で GCSE に対する第一選択薬である lorazepam 静脈内投与のわが国での認可、および GCSE に対する救急隊員によるベンゾジアゼピンの病院前使用に関して検証される必要がある。GCSE に対する NPPV の有効性、安全性の確立が必要である。

心拍再開後の痙攣予防と治療については、「第2章 成人の二次救命処置 (ALS)」を参照。

2) 非痙攣性てんかん重積状態

非痙攣性てんかん重積状態 (nonconvulsive status epilepticus ; NCSE) は、主に複雑部分発作あるいは小発作の重積状態であり、持続脳波モニタリングの普及とともに認識されるようになった病態である。NCSE 自体では明らかな痙攣発作はなく、とくに問題となる複雑部分発作重積状態は凝視、反復性の瞬目・咀嚼・嚥下運動、自動症のほか失語症、昏睡状態を呈し、治療可能な症候性てんかんの新たな表現型として認識される必要がある。出血性脳血管障害 (18~29%の例で非痙攣性てんかん) や中枢神経系の感染症、腫瘍、手術、外傷などが原因となるが、頭部画像上、責任病変がみられない例も多い。一方、てんかん発作時には、しばしば自律神経機能が障害されるが、その多くは消化器系や循環器系の軽微な自律神経障害である。症候として自律神経障害のみがめだつ場合、てんかんあるいは NCSE の診断はさらに見逃されやすい。

入院時に意識障害を伴ったてんかん重積状態患者連続 94 例を対象とした検討では、うち 24 例 (25.5%) が NCSE であり、入院後に NCSE となった例も含めると 32 例 (34.0%) であった (J-LOE 4⁵⁶)。

ICU に入室した痙攣を伴わない昏睡例に持続脳波モニタリングを行った報告では、対象例

236 例中 19 例 (8%) が NCSE であったが、昏睡の原因として十分に認識されていないことが指摘された (J-LOE 2⁵⁷)。1 か月以上にわたる GCS 合計点 7 以下の昏睡状態から覚醒した非外傷例 6 例の検討では、2 例で NCSE が認められ、1 例 (症候性てんかん例) ではフェニトイン投与開始後に覚醒 (NCSE 持続期間は推定約 2 週間)、他の 1 例 (ウイルス性脳炎例) ではカルバマゼピン投与開始後に覚醒 (NCSE 持続期間は推定数か月) した (J-LOE 3⁵⁸)。

ICU 入室例に持続脳波モニタリングを行った報告では、非痙攣性てんかんを呈した 49 例の死亡率は 33% (16 例) であり、とくに重積状態となり NCSE を呈した 23 例の死亡率は 57% (13 例) に及んだ (J-LOE 3⁵⁹)。多変量解析の結果、死亡率に有意に寄与する因子はてんかん発作持続時間および診断までの遅れであった。これらの臨床像の解析から ICU において進行性のてんかん活動を疑うべき状況として、①全身痙攣、手術または神経学的損傷後の遷延性脳症、②急性意識障害および覚醒状態が混じる意識障害の変動、③顔面のミオクローヌスや眼振を伴う意識の障害、④突発性の凝視、失語、自動症、⑤その他の原因不明の急性行動異常が指摘されている。

難治性全身痙攣重積状態 (難治性 GCSE) に至る頻度は NCSE 88%、GCSE 26% と NCSE で有意に高く、NCSE は GCSE よりもはるかに治療抵抗性であった (J-LOE 3⁶⁰)。

NCSE の臨床スペクトラムには近年広がりが見られ、脳梗塞後の NCSE に伴った Wernicke 失語が抗てんかん薬で改善した例 (J-LOE 4⁶¹) や、重症ウイルス性脳炎後の NCSE に伴い過換気後遷延性無呼吸発作を呈した例 (J-LOE 4⁶²) が報告された。

NCSE の治療は病型によっても異なる。神経蘇生において問題となる複雑部分発作重積状態の急性期治療に関する質の高いエビデンスはないが、GCSE の治療と同様にベンゾジアゼピン静脈内投与とこれに続くフェニトイン投与、難治性の場合は levetiracetam 静脈内投与、フェノバルビタール静脈内投与、あるいは valproate 静脈内投与 (わが国では錠剤のみ) を行うことをヨーロッパ神経学会ガイドラインは推奨している⁶³。

NCSE をできるだけ早く発見し治療するために、最低限の鎮静により昏睡状態や気管挿管の期間を短縮すべきことが指摘されている⁶⁴。

さまざまな意識障害 (原因不明、意識レベル変動、顔面ミオクローヌスや眼振合併など)、全身痙攣、遷延性脳症、突発性の凝視、失語、自動症、原因不明の急性行動異常を呈する例で意識障害の原因が明らかでない場合は、NCSE の存在を疑って専門医にコンサルテーションを行い、持続脳波モニタリングを含む評価を行うことが推奨される (Class I)。

NCSE 患者には専門医による基礎疾患の治療をできるだけ早期から行うべきである (Class I)。複雑部分発作重積状態に対して GCSE の治療に準じた急性期治療を行うことは理にかなっている (Class IIa)。

▲Knowledge gaps (今後の課題)

欧米では、NCSE は神経学、とくに critical care neurology の最重要な対象となっているが、わが国では症候性てんかん、とくに NCSE の認識はてんかん専門医であっても必ずしも十分ではない。

以下のことが望まれる。

- ・ 専門医へのコンサルテーションの機会の増加
- ・ 専門医が活用しやすい診断基準の作成
- ・ 急性期治療に関する良質なエビデンスの集積

3. 頭蓋内圧亢進

頭蓋内圧 (intracranial pressure ; ICP) 亢進は、致命的な脳ヘルニアを引き起こす可能性があるため、神経蘇生におけるもっとも重要な神経症候の1つである。

疼痛、頭位変換、咳などは ICP 亢進を悪化させるため、適切な鎮痛鎮静が必要であり、鎮静やベッドアップ 30° による頭位挙上が ICP を下げる効果が報告されている (J-LOE 3⁶⁵、J-LOE 4⁶⁶)。短時間の鎮静には、半減期が短く脳血流低下により ICP を減少させる効果もあるプロポフォールが有用である。

積極的治療を行う場合は、ICPモニタリングを含めた全身管理が必要である (J-LOE 3⁶⁷)。浸透圧利尿薬として、高張グリセロールは臨床試験で急性期の死亡を減少させた (J-LOE 1⁶⁸)。一方、マンニトールの反復投与はICPを下げるが (J-LOE 4⁶⁹)、転帰に関して有意な効果を認めなかった (J-LOE 2⁷⁰)。マンニトール投与によって、血漿浸透圧が320 mOsm/kgH₂Oを超えると腎不全を引き起こす (J-LOE 3⁷¹)。米国では脳浮腫に対する高張食塩液持続投与による効果が報告されている (J-LOE 4⁷²)。副腎皮質ホルモンに関しては、これまでに多く検討されたがメタアナリシスでは転帰に有意な差は生じなかった (J-LOE 2⁷³)。過換気療法はICPの低下に有効であるが、PCO₂が低値の場合は推奨されないとされた (J-LOE 4⁷⁴)。バルビツレート療法はICPを下げるが、神経学的機能転帰に有意な差はなかった (J-LOE 4⁷⁵)。ICP亢進に対する低体温療法および薬剤を用いた体温管理は、有効性が十分に示されていない (J-LOE 2^{76, 77})。中大脳動脈閉塞による進行性脳浮腫に対する減圧開頭術は、大規模試験で有効性が認められた (J-LOE 1⁷⁸)。

ICP亢進例では、頭位挙上、鎮静、高張グリセロールなどの浸透圧利尿薬投与を考慮し、増悪がみられる場合はICPモニタリングを含めた全身管理を行うことが推奨される (Class I)。脳ヘルニアの進行などでやむを得ない場合は、緊急避難的な軽度の過換気療法 (30 分以内、CO₂モニタリング下) や減圧開頭術などの侵襲的治療を行うことは理にかなっている (Class IIa)。マンニトール使用時は、腎不全などの副作用を避けるため、血漿浸透圧を 320 mOsm/kgH₂O以下に保持する (Class IIa)。副腎皮質ホルモンは、脳浮腫やICP亢進の治療には推奨されない (Class III)。ICP亢進例の治療が困難な場合、バルビツレート療法や低体温療法を考慮してもよい (Class IIb)。中大脳動脈閉塞による進行性脳浮腫に対して、適応 (60 歳以下、発症 48 時間以内、中大脳動脈領域梗塞が 50%以上など) を満たせば減圧開頭術が推奨される (Class I)。

▲Knowledge gaps (今後の課題)

低体温療法は、病院外心停止患者に対する RCT で有効性が示されているが、脳浮腫や ICP 亢進に対してはまだ科学的根拠がないため良質なエビデンスの集積が必要である。

■3 神経系の蘇生を要する疾患と病態（成人）

1. 脳血管障害（脳卒中）

1) 病院前救護

これまで脳卒中の治療成績向上のための病院前の関心は、どちらかといえば脳卒中スケールや搬送方法を含めた救急隊の活動にあった。しかし、今後は一般市民の脳卒中に対する認識や発作時の対応の向上にも同様な関心が払われなくてはならない。

(1) 警告サインと認識・一般市民教育

アイルランド共和国 1,033 人および北アイルランド 1,000 人の 65 歳以上の住民において、脳卒中の代表的危険因子および主な警告サインについて、住民の 50%以上が認識していたのは言語障害 54%のみであり、その他の症状については、めまい 44%、感覚障害 41%、脱力 38%、頭痛 29%、視機能障害 20%、理解困難 18%の順であった。危険因子の認識度については、全体で高血圧症が 75%で、その他はいずれも 50%未満であった (J-LOE 2⁷⁹)。

一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack ; TIA) または軽症脳卒中患者を対象とし、individualized multimedia computer program (IMCP) 教育による知識レベルと二次予防のための健診受け入れに対する効果を検討した COSTA study では、疾患に対する神経内科医からの情報提供の 3 か月後に、「脳は脳卒中と TIA の影響を受ける器官である」と正しく特定した例は 26%、「TIA または脳卒中について正しく説明することができた」例は 37%であった。一方、対象患者の 80~90%は高血圧症や肥満を危険因子と認識しており、高血圧症、脂質異常症と肥満の治療方法について知っていた患者は 40~91%であった (J-LOE 2⁸⁰)。

スイス住民 422 人を対象とした脳卒中の警告サイン、危険因子、TIA の知識についてのアンケート調査結果では、よく認識されていたのは脳卒中の警告サインが全体の 64.7%、危険因子が 6.4%であり、TIA がただちに医療を要する疾患と認識できたのは 2.8%であった。多変量解析の結果、女性、高齢者、親戚や友人に患者がいる者は、そうでない者に比べて脳卒中警告サインとは何かを認識していることが多かった。危険因子についての知識の有無は大学教育とだけ正の関連を認めた。ただちに医療を求めると答えたのは、脳卒中を示唆する症状があった場合は 64.4%、TIA では 34%であった。高齢者は緊急通報ではなく家庭医に連絡する傾向がより強かった (J-LOE 2⁸¹)。

Stroke Warning Information and Faster Treatment Study (SWIFT) では、虚血性脳卒中と TIA で、発症から来院までの時間が白人と黒人で長く、ヒスパニックで有意に短かった。全体で 32%が救急車で到着した (白人 16%、黒人 39%、ヒスパニック 38%)。脳卒中の基礎知識は白人で高く (77%)、黒人 (70%) とヒスパニック (69%) で有意に低かった。文章として記載されただけの情報提供が一般市民の行動改善に結びつく効果的方法であることは証明されなかった (J-LOE 2⁸²)。

軽症虚血性脳卒中または TIA 患者において、看護師主導の脳卒中予防のプログラムを加えた教育群 77 人と対照群 70 人とを教育前、1 週間後、3 か月後に比較した研究で、教育群では、脳卒中警告サインの認識、脳卒中時の治療を求める行動、医療の受け入れや健康管理行動、ダイエット習慣などの生活スタイルの改善が 3 か月間有意に継続した (J-LOE 2⁸³)。

50歳以上のベルリン住民のうち75,720人が脳卒中症状と救急コール電話番号を書いたしおりとステッカーによる教育を受けた。その後、脳卒中またはTIAで入院した患者についてみると、病院前時間の中央値は対照群741人が8時間34分、教育群647人が6時間39分であった。病院前期間が2時間あるいは3時間以内の例は、対照群が各々22%と28%、教育群が26%と34%であった。教育群の女性で有意(27%)に病院前期間が短縮した。対照群の2.3%、教育群の2.9%が血栓溶解療法を受け、入院中に対照群の3.2%、教育群の2.6%が死亡した(J-LOE 2⁸⁴)。

182件の研究を分析した結果、教育などの脳卒中の知識向上や、年齢、性別、人種などの要因は治療開始までの時間短縮とは関係がなかった。治療開始までの時間を短縮する要因は脳卒中の重症度の高さあるいは症状の重篤さであり、半身麻痺、言語障害などのもっとも頻度の高い症状についての知識向上ではなかった。患者の25~56%が自身の症状を脳卒中と認識した(J-LOE 1⁸⁵)。

(2) 電話による CPSS 指導

一般市民が電話指導によって Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS) を評価することができるかについて検討した結果では、顔面麻痺と言語障害については100%、上肢麻痺については99%で正確に理解できていた。所見の正確な解釈については、顔面麻痺と上肢麻痺が93%、言語障害は97%であった。総じて脳卒中症状は94%の感度と83%の特異度で検出されていた(J-LOE 2⁸⁶)。

訓練を受けていない疑似通報者に対するCPSSの電話での指導について、模擬的に検討した結果、98%の疑似通報者がCPSSの検査を正確に実行できた。このCPSS検査では顔面麻痺について感度74%、特異度94%、上肢麻痺について感度97%、特異度72%、言語障害について感度96%、特異度96%で検出できた(J-LOE 4⁸⁷)。

(3) 病院前脳卒中スケール

オーストラリアにおけるFaster Access to Stroke Therapies Studyで、感度においてMelbourne Ambulance Stroke Screen (MASS)はCPSSと同等で、Los Angeles Prehospital Stroke Screen (LAPSS)より優れ、特異度においてLAPSSと同等でCPSSより優れていた(J-LOE 4⁸⁸)。MASSを用いて脳卒中教育を受けた救急隊では、脳卒中同定の感度が78%から94%に改善した(J-LOE 3⁸⁹)。

メルボルンのパラメディックによる2008年のMASSによる脳卒中診断の感度は93%で2002年のMASS導入直後の83%より高く、CPSSの88%と同等であった。2008年の特異度は87%で、2002年のMASSの86%と同等で、CPSSの79%より高かった(J-LOE 3⁹⁰)。

ノースカロライナ州ダラム群救急隊によるCPSSトレーニングの効果を評価した結果では、トレーニングの前後において、救急隊によるCPSSの使用頻度または脳卒中/TIA同定の精度に差はなかった。CPSSトレーニングによる現場時間短縮効果もなかった(J-LOE 4⁹¹)。

登録されたすべての虚血性もしくは出血性脳卒中患者でKurashiki Prehospital Stroke Scale (KPSS)とNIH Stroke Scale (NIHSS)は高い正の相関($R=0.827$; $p<0.0001$)を示した。また遺伝子組換え型組織プラスミノゲンアクチベータ(rt-PA)の適応となるNIHSS 5~22点の患者に対してKPSS 3~9点は感度84%、特異度93%であった(J-LOE 3⁹²)。

トロント市全域においてトリアージプロトコルを使用したところ、施行前に比べて虚血性脳卒中に対するrt-PAの使用率が9.5%から23.4%に増加した。また発症から治療までの

時間の中央値は有意に短縮した (J-LOE 3⁹³)。

ノースカロライナの救急隊機関において、脳卒中診断スケールを用いていた機関は 54% (LAPSS 20%, CPSS 20%, 地域スケール 14%) であった。病院前救護のための脳卒中教育時間は胸痛教育時間の半分であった (J-LOE 3⁹⁴)。

サンディエゴにおける Medical Priority Dispatch Systems (MPDS) の脳卒中プロトコルを用いた通信指令員 (EMD) と CPSS を用いた救急隊員の脳卒中同定の精度を比較した後ろ向き観察研究結果で、MPDS 脳卒中プロトコルの感度は 83%、CPSS の感度は 44% であり、MPDS 脳卒中プロトコルを用いた EMD のほうが高値を示した (J-LOE 4⁹⁵)。

ベルギーでの病院前における脳卒中患者の同定について CPSS、Face Arm Speech Test、LAPSS、MASS を比較した結果では、Face Arm Speech Test と CPSS は感度が高く (95%)、特異度は低かった (33%)。LAPSS と MASS の感度は低く (74%)、特異度は高かった (83, 67%)。すべての組み合わせにより感度が 95%、特異度が 83% となった (J-LOE 3⁹⁶)。

南西オンタリオ rt-PA 登録とカナディアン脳卒中ネットワーク登録において、大脳左半球の脳卒中と右半球の脳卒中のそれぞれに対する rt-PA 治療の投与例の割合を比較した結果、rt-PA 投与を減少させる陰性独立予測因子は右半球の脳卒中、発症から救急外来までの時間、Canadian Neurologic Scale score であった。空間無視は rt-PA 投与の陽性予測因子であり rt-PA 投与を 2 倍に増加させた (J-LOE 4⁹⁷)。

(4) 搬送

南テキサスの BASIC プロジェクトにおいて、2000 年から 7 年間で 1,134 人が虚血性脳卒中と診断された。メキシコ系アメリカ人は非ヒスパニック系白人と比べて救急隊を利用する割合が低く (オッズ比 0.6, 95%CI 0.4-0.8)、また、男性は女性に比べて発症後 3 時間以内に来院しやすかった (オッズ比 0.7, 95%CI 0.5-0.9)。言語は 3 時間以内到着との関連はなく ($p=0.4$; オッズ比 0.8, 95%CI 0.5-1.3)、救急車での到着とも関連はなかった ($p=0.7$; オッズ比 1.1, 95%CI 0.7-1.7) (J-LOE 2⁹⁸)。

Genentech Stroke Presentation Survey (GSPS) による大規模前向き臨床研究によると、721 人の脳卒中または TIA の患者 (13% が黒人、50% が女性、67% が 65 歳超) について、発症から救急部門到着までの時間の中央値は 2.6 時間、救急部門到着から CT 完了までの時間の中央値は 1.1 時間、発症から CT 完了までの時間の中央値は 4 時間であった。救急車で来院する患者は他の方法で来院する患者に比べて、発症から救急部門到着までの時間 (中央値 2 時間) と救急部門到着から CT 完了までの時間 (中央値 1 時間) が有意に短かった (J-LOE 2⁹⁹)。

Get With the Guidelines (GWTG) -Stroke によると、虚血性脳卒中にて救急外来 (ER) に来院し正確な記録を有する 106,924 人のうち、発症から来院までの時間は 60 分以内が 28.3%、61~180 分が 31.7%、180 分以上が 40.1% であった。60 分以内、180 分以内、180 分以上の各々の患者をもっとも強く区別する特徴は脳卒中の重症度 (median NIHSS 点数 8.0 vs 6.0 vs 4.0, $p<0.0001$) であり、次いで救急車利用の割合 (79.0% vs 72.2% vs 55.0%, $p<0.0001$) であった。発症後 61~180 分で来院する患者に比べ “golden hour” で来院する患者はより高頻度で血栓溶解療法が可能であった (27.1% vs 12.9%; オッズ比 2.51, 95%CI 2.41-2.61; $p<0.0001$) が、来院から血栓溶解療法までの時間 (door-to-needle time) は延びていた (平均 90.6 分 vs 76.7 分, $p<0.0001$)。発症から 1 時間以内に来院した患者の 18.3% が来院後 1 時間以内に rt-PA 投与を受けた (J-LOE 3¹⁰⁰)。

1981~2007 年に出版された 123 件の研究より得られた 65 の異なる人口集団についての検

討の結果、脳卒中、TIAまたは脳卒中様症状を認めた傷病者に対して、病院前では年率6%の遅延の減少（重み付きポアソン回帰 $p < 0.001$ ）を認め、救急外来到着から評価までについては遅延時間の有意な変化はなかった。病院前遅延が依然として治療遅延の最大の要因となっている（J-LOE 1¹⁰¹）。

脳卒中急性期患者に対するドクターヘリの有用性に関するわが国の報告では、医師の現場派遣により、①クモ膜下出血例で降圧薬、鎮静薬、鎮痛薬の使用により早期に血圧安定化と安静を図れたこと、②虚血性脳血管障害例で血栓溶解薬が可能となる早期の搬送例数が増加したことが報告されている（J-LOE 3^{102, 103}）。また、Austrian Stroke Unit Registry 登録例の検討では、医師同乗のドクターヘリ搬送群（直送群 24%、非直送群 29%）の血栓溶解療法施行率は、医師同乗の救急車搬送群（直送群 18%、非直送群 15%）と比べても有意に優れていることが報告されている（J-LOE 2¹⁰⁴）。

(5) 脳卒中患者の管理

発症 24 時間以内の虚血性脳卒中急性期患者の患側の中大脳動脈における平均脳血流速度を経頭蓋ドップラーにて測定した結果では、頭位を低くすることにより中大脳動脈平均血流速度は 20 人すべての患者で平均血圧の変化なしに有意に増加した（平均 20%）（J-LOE 4¹⁰⁵）。

ノルウェーの報告では、脳卒中急性期患者において 1 年生存率は酸素投与群（100% 3L/分）と酸素非投与群で有意差はなく、7 か月後の Scandinavian Stroke Scale スコアと Barthel Index についても両者で有意差はなかった。また軽症・中等症例では、1 年生存率は酸素投与群より酸素非投与群で有意に高く、重症例では両者に有意差はなかった（J-LOE 2²¹）。

脳卒中による死亡と障害を減らすため、警告サインと危険因子について、市民の社会的状況に応じた認識改善に取り組むべきである（Class I）。TIA は脳卒中に比べて緊急の対応が必要であるという認識が低く、認識を高めることが理にかなっている（Class IIa）。脳卒中の知識や発作時の行動に関するして、看護師主導の患者教育を考慮してもよい（Class IIb）。

電話による一般市民への CPSS の口頭指導は脳卒中の早期判断に有用かもしれない（Class IIa）。救急隊による病院前脳卒中評価において、CPSS、LAPSS、MASS または KPSS などの病院前脳卒中スケールの使用が有益かもしれない（Class IIa）。

救急搬送先の決定にあたっては、発症現場からの距離的要素のみならず、脳血管障害の急性期治療を専門的に行うことが可能な施設であることは有益かもしれない（Class IIa）。長距離搬送を必要とする脳卒中患者に対してドクターヘリの利用を考慮する（Class IIa）。

虚血性脳卒中急性期が疑われる患者に対して、頭部を挙上しないことは理にかなっているかもしれない（Class IIb）。

脳卒中患者で、低酸素血症や意識障害がある場合には酸素投与を行うが、その可能性がなければ、ルーチンの酸素投与を控えることは理にかなっているかもしれない（Class IIb）。

軽症・中等症の脳卒中患者についても、病院前および ER での対応の迅速化を図るべきである（Class I）。

▲Knowledge gaps（今後の課題）

市民の脳卒中危険因子と警告サインの認識改善のための具体的な対策が不足している。病院前救護における脳卒中プロトコールの充実と地域を越えた標準化が課題である。半側空間無視などを考慮したより適切な病院前脳卒中スケールを決定するための研究が必要である。

ドクターヘリなどによる脳卒中急性期患者搬送の有用性についての研究が不足している。ICP 亢進が疑われる場合の搬送時の至適体位についての検討が望まれる。救急隊による病院前脳卒中評価についてはより感度、特異度の高いスケールを開発するべきである。脳卒中の治療遅延要因を調査するためのシステムを構築するべきである。

2) 病型確定前の初療

脳卒中の多くは、とくに超急性期～急性期の治療が転帰に及ぼす影響が大きい疾患である。脳卒中は症状だけからは病型鑑別が困難なことが多く、病型により特異的治療は異なることが多い。そのため、病型確定前に行うべき初期治療は何なのか、またより早く病型確定を行えるようにするためにはどのような初期診療体制を構築すべきか、を知ることは重要である。

国際的に stroke unit (SU) あるいは stroke care unit (SCU) の概念をめぐる用語の混乱がある。SU は主に欧州で普及していて、多職種で構成する脳卒中専門チームが脳卒中急性期からリハビリテーションを含めた治療を一貫して行う病棟をさす。一方、SCU は、脳卒中急性期に集中治療を行う病棟、すなわち脳卒中専用の集中治療室を意味するが、とくにわが国では SU の意味としても用いられる。いずれにしても脳血管障害に対して 24 時間態勢で対応可能な複数のチームからなる専門医療体制が必要であるとともに、広範な全身合併症や stroke mimics にも対応可能な体制が求められる。

(1) 初療における医療体制

超急性期では治療可能な時間が限られているため、可及的すみやかな診断と治療開始が可能な体制の構築が求められる¹⁰⁶。National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) は救急外来において脳卒中患者の評価と診断を行うための時間設定を示しており¹⁰⁷、脳卒中急性期患者を受け入れる医療機関は脳卒中の可能性のある患者を同定し評価するための適切なプロトコルを策定するべきであるとしている¹⁰⁸。

メタアナリシスによれば、クモ膜下出血、ラクナ梗塞、深昏睡、発症前の日常生活動作が不良な場合を除いて、脳卒中急性期患者の治療における Stroke Unit (SU) の有用性が示されている (J-LOE1¹⁰⁹⁻¹¹⁵、J-LOE 2^{116, 117})。

(2) 初療における診察と検査

初療での神経診察は簡便かつ網羅的であるべきであり、NIHSS のような標準化されたスケールを用いることで脳卒中患者の同定が容易になる¹¹⁸⁻¹²¹ (J-LOE 2)。

英国の prospective OXVASC (Oxford Vascular) study に登録された NIHSS 3 点以下の軽症脳卒中の臨床像の解析から、軽症脳出血診断予測モデル “SCAN tool” が最近考案された。

“SCAN tool” は、①発症時血圧 $\geq 180/110$ mmHg、②発症時錯乱状態、③抗凝固薬使用の既往、④発症時嘔気または嘔吐の 4 項目からなり、その病型鑑別上の有用性が脳出血例で検証された。この結果、脳出血例の全例が少なくとも 1 つの項目を満たし、2 つ以上の項目を有する例の 42% は脳出血例であり、どの項目も有さない例では脳出血の可能性はほぼ除外できた (該当例の 0.2% のみが脳出血例であった) (J-LOE 2¹²²)。

初療で最初に行うことは、気道確保、呼吸状態、循環状態の評価と安定化であり、脳卒中以外の重篤な疾患と同様の手順である。呼吸と循環が安定してから神経学的評価をすみやかに行う。初療時の検査では脳卒中様の症状を呈する疾患、脳卒中の生じる病態、脳卒中の治

療に影響し得る病態を調べるために血糖、血算、電解質、凝固機能、生化学検査などを遅滞なく検討する¹²³。

心疾患は脳卒中に合併する頻度が高く、心筋マーカーの測定や12誘導 ECG はすべての脳卒中急性期患者で実施する¹²⁴⁻¹²⁶。また不整脈の合併、とくに心房細動は急性期に検出されることが多く、ECG モニターは脳卒中急性期患者でルーチンに実施する (J-LOE 3¹²⁷、J-LOE 5^{125, 126})。

胸部 X線検査は、急性心疾患や呼吸器疾患の合併の評価のために、またとくに rt-PA 療法の対象患者では大動脈解離の除外診断のために、rt-PA 投与前にルーチンに行う¹²⁸。(「大動脈解離に伴う脳血管障害」を参照)。

急性期脳卒中患者の治療開始を決めるためには非造影 CT だけでも十分な情報が得られる (J-LOE 2^{123, 129})。MRI などの検査を実施することで rt-PA 療法実施に遅延が生じる可能性があるが (J-LOE 2¹³⁰)、脳梗塞の検出や病型診断、発症機序の推定に MRI (J-LOE 1¹³¹、J-LOE 2¹³²) やマルチモード CT (J-LOE 2^{133, 134}) はより多くの情報をもたらすという点で CT よりも優れていることが示されている。

(3) 初療における身体管理

患者が救急外来などに来院した段階では病型診断がついていないことがほとんどであり、多くの脳卒中では画像検査を経なければ病型診断をつけることは困難である。そのため病型確定前の脳卒中急性期患者の初期治療をどのように行うかは救急医療の大きな課題である。しかしながら脳卒中急性期の初療に関して、呼吸管理や合併症管理などについては比較対照試験が行われにくいことから、国際的にも新たなエビデンスは少なく、過去のガイドラインが踏襲される部分が多い¹²³。

発症後 24 時間以内の脳卒中患者に酸素をルーチンに入院後 24 時間投与しても、1 年後の生存率および機能障害スコアの改善度は酸素非投与群に比して差がなかった²¹ (J-LOE 2)。しかし低酸素血症があれば酸素投与を行う^{123, 135}。脳卒中により脳ヘルニアを起こすような例では、人工呼吸器の装着を必要とした場合の転帰は不良であるが (J-LOE 4¹³⁶)、意識障害や脳幹障害の患者では、気道閉塞の危険が大きいため、気管挿管を考慮する (J-LOE 2¹³⁷、J-LOE 4¹³⁸)。

脳卒中急性期では血圧の上昇も低下も死亡率の増加と関連する (J-LOE 2¹³⁹、J-LOE 3¹⁴⁰)。脳卒中発症初期の高血圧は転帰不良と関連する (J-LOE 3¹⁴¹)。脳卒中急性期の血圧上昇は、脳卒中そのものに対するストレス、膀胱の充満、嘔気、痛み、以前から存在する高血圧症、低酸素血症、ICP 亢進などによる二次的な影響で起こる可能性がある (J-LOE 3¹⁴²、J-LOE 4¹⁴³)。血圧降下療法は、脳浮腫の軽減、出血性梗塞の減少、血管障害の進展防止や早期再発防止に有効である可能性がある¹⁴³。一方で、過度の血圧降下は脳虚血部位での灌流低下を招き、神経所見の悪化につながる可能性もあるので、脳卒中の病型確定前に降圧を図るべきではないとの報告もあるが¹⁴³⁻¹⁴⁵、降圧による有意な副作用はなかったとする報告もある¹⁴⁶。脳梗塞および脳出血を含んだ脳卒中急性期に降圧を図った RCT では、降圧群での 3 か月後死亡率の有意な低下がみられた (J-LOE 2¹⁴⁶)。反対に、脳卒中急性期の低血圧症も神経学的悪化や死亡などの不良転帰と関連する^{140, 147}。低血圧症の原因を追及し、輸液、抗不整脈薬、昇圧薬などにより是正するべきである¹²³。

高血糖は血栓溶解療法施行患者を含む虚血性脳卒中患者の転帰不良因子である (J-LOE 3^{148, 149})。血糖値が 200mg/dl 以上の場合には治療を開始するべきであり、高血糖の管理は死亡や合併症の低下につながる^{150, 151}。一方で、低血糖は脳卒中類似の神経所見を呈することがあり、

脳障害を残し得るので、迅速な是正が重要である¹²³。

脳卒中急性期では呼吸器感染症、尿路感染症、皮膚損傷、転倒外傷などの合併症頻度が高い (J-LOE 2¹⁵²、J-LOE 3¹⁵³)。合併症があると死亡率のみならず機能的転帰も悪くなるので (J-LOE 3¹⁵³)、合併症の認識と対策は脳卒中治療に有用である (J-LOE 2¹⁵²)。

(1) 初療における医療体制

脳卒中急性期患者の初期治療においては、来院から 60 分以内に初期評価を完了し治療を開始できるような系統立ったプロトコール策定が推奨される (Class I)。脳卒中初期診療チームには医師、看護師、検査部門、放射線部門などが含まれるべきであり、かつ神経学的評価を適切に行える医師が含まれる体制が望ましい (Class I)。多くの脳卒中急性期の患者については SU で治療をすることが有益であるため、脳卒中急性期患者の搬入に SU を検討することは有益かもしれない (Class IIa)。

(2) 初療における診察と検査

神経学的所見を含めた身体評価にあたっては、NIHSS などの脳卒中評価スケールを使用することが推奨される (Class I)。初期の検体検査としては、血算、血液生化学、凝固系検査などが実施されるべきである (Class I)。脳卒中患者は心疾患合併率が高いことから、初療段階で ECG 検査を行う (Class I)。大動脈解離や急性心疾患などの鑑別のために、脳卒中急性期患者では胸部 X 線検査を実施するべきである (Class I)。また上肢の血圧、動脈触知あるいは四肢表在温に左右差が認められる場合は、大動脈解離の可能性があるため、循環器医と連携して、可能な限り心エコー検査、頸動脈エコー検査、あるいは胸部造影 CT 検査を行う (Class I)。脳卒中急性期患者に対して、何らかの特異的治療を開始する前に画像診断を実施するべきであり、神経画像評価は神経画像診断に習熟した医師が行う (Class I)。多くの場合は CT のみで脳卒中急性期治療を開始するための情報を得ることができるが、MRI やマルチモード CT は虚血性脳卒中の診断精度を向上させるので、rt-PA 投与の遅延が治療に不利益とならない範囲で、こうした検査を実施することは理にかなっている (Class IIa)。

(3) 初療における身体管理

低酸素血症を呈する脳卒中急性期患者には酸素投与が適応となる (Class I)。一方、低酸素血症が明らかでない軽症から中等症の脳卒中患者に対して、ルーチンに酸素を投与することが有用であるというエビデンスはない。気道閉塞を生じるような意識障害や球麻痺を呈する脳卒中急性期患者に対しては、気管挿管や人工呼吸管理を行う (Class I)。脳卒中の初療における高血圧の治療は、高血圧性脳症、クモ膜下出血、高血圧性脳出血が強く疑われる場合以外は、病型が確定してから行うことは理にかなっているかもしれない (Class IIb)。また降圧薬を使用する前に、痛み、嘔気、膀胱の充満などにより血圧が上昇している可能性を検討することは有用かもしれない (Class IIa)。著しい低血圧やショック状態は、輸液、昇圧薬などですみやかに是正するべきである (Class I)。不整脈監視のための ECG モニタリングを行うことは望ましく、低血圧の原因となる不整脈があれば治療するべきである (Class I)。高血糖または低血糖を是正することは理にかなっている (Class IIa)。脳卒中患者では、一般に呼吸器感染、尿路感染、褥瘡、転落・転倒など急性期合併症の頻度が高く、合併症があると死亡率のみならず機能的転帰も悪くなるので、合併症予防と治療に取り組むことは有益かもしれない (Class IIa)。

▲Knowledge gaps (今後の課題)

病型確定前の初期検査に関しては、検査技術や治療の進歩とともに、実施すべき内容は変化する可能性がある。病型確定前の初期治療に関しては RCT などの実施が容易ではない分野ではあるが、今後の良質なエビデンスの集積が待たれる。

3) 脳梗塞

日本人の死因第3位である脳卒中の死亡者数は年間約13万人であり、その60%は脳梗塞によるものであるため、脳梗塞は神経蘇生においては重要な疾患の1つである。脳梗塞はNINDS分類によれば、脳実質内小動脈病変が原因のラクナ梗塞と、頸部～頭蓋内の比較的大きな動脈のアテローム硬化が原因のアテローム血栓性脳梗塞、心疾患による心原性脳塞栓症、およびその他の4つに大別される¹⁵⁴。最近の大規模国内登録調査 Japan Multicenter Stroke Investigators' collaboration (J-MUSIC) によれば、ラクナ梗塞が38.8%、アテローム血栓性脳梗塞33.3%、心原性脳塞栓症21.8%、その他6.1%となっている¹⁵⁵。

入院時の重症度スコアであるNIHSSの中央値は、心原性脳塞栓症がもっとも重症で高く14点、次いでアテローム血栓性脳梗塞6点、その他5点、ラクナ梗塞4点の順に軽症となっていく。また発症から来院に至る時間も日中活動期に発症しやすい心原性脳塞栓症がもっとも短く、ラクナ梗塞は軽症のため翌日受診や数日を経て受診することもある。重症例が多いこと、超急性期症例が多いことから、救急部門では心原性脳塞栓症の治療が問題となることが多い。

(1) 内科的治療

①脳梗塞

発症3時間以内の脳梗塞患者に対するrt-PA（アルテプラゼ）0.9 mg/kgの点滴静脈内投与（1時間）の臨床試験では、転帰良好群が有意に増加したが、一方では症候性頭蓋内出血の頻度が有意に増加した（J-LOE 1^{156, 157}）。わが国では発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対するrt-PA静脈内投与療法の第Ⅲ相オープン試験が0.6 mg/kgで行われ、海外の臨床試験と同等の有効性と安全性が確認されたため（J-LOE 2¹⁵⁸）、2005年10月からわが国でもrt-PAの脳梗塞への適応がこの用量で承認された。

発症48時間以内の脳梗塞にはアスピリン160～300mg/日の内服投与が患者の転帰改善に有効であった（J-LOE 1¹⁵⁹）。

わが国ではアルガトロバン（選択的抗トロンビン薬）、オザグレール（抗血小板薬）、エダラボン（脳保護薬）が繁用されている。これら薬剤に関しては、「脳卒中治療ガイドライン2009」¹⁶⁰を参照のこと。

②一過性脳虚血発作（TIA）

TIA発症後90日以内の脳梗塞発症例のうち、約半数はTIA発症後48時間以内に発症し、TIA発症後90日以内に脳卒中を発症する危険度は15～20%であった（J-LOE 1¹⁶¹）。また、TIA発症平均1日後に治療を受けた場合の90日以内の脳卒中発症率が2.1%と平均20日後に治療を受けた場合に比べて90日以内の脳卒中発症率が80%軽減され、入院期間の短縮や入院経費、さらに6か月後の後遺症軽減にも役立った（EXPRESS: The Early use of eXisting

PREventive Strategies for Stroke study) (J-LOE 1¹⁶²)。これらのことから、TIA への対処の重要性が高まっている。

TIA に 24 時間体制で対応できる専門病院において発症 24 時間以内に TIA あるいは軽症脳卒中と診断されただちに治療が開始された場合、90 日以内の脳卒中発症率が 1.24%と治療しなかった場合の予測値に比べて 79.2%軽減された (SOS-TIA) (J-LOE 1¹⁶³)。さらに TIA 発症後平均 24 時間目に入院した患者の 72%に抗血小板療法と 28%に抗凝固療法を心房細動の有無などに応じて使い分けたところ、脳梗塞の続発例は 1 週間後に 2.5%、3 か月後では 3.5%と低く抑えられていた。このような最近の臨床試験の結果を受けて、TIA も脳卒中の重要な病態の 1 つであるとの認識が深まった。TIA の発症を脳梗塞の続発を効果的に抑制できる機会であるとして、積極的な治療への関心を高めるために TIA と脳梗塞急性期を総称して ACVS (acute cerebrovascular syndrome) と呼ばれるようになってきている。

わが国では、非心原性 TIA に対しては脳梗塞急性期に準じて、アルガトロバン (選択的抗トロンビン薬)、オザグレル (抗血小板薬) が、脳梗塞の続発予防のための抗血小板療法としてはアスピリン、クロピドグレル、シロスタゾール、チクロピジンが繁用されている。これら薬剤に関しては、「脳卒中治療ガイドライン 2009」¹⁶⁰を参照のこと。

①脳梗塞

a) 血栓溶解療法

発症 3 時間以内であれば、rt-PA (アルテプラゼ) の静脈内投与による血栓溶解療法が推奨される (Class I)。

b) 抗凝固療法と抗血小板療法

発症 48 時間以内の脳梗塞には抗血小板薬アスピリン 160~300mg の内服投与が推奨される (Class I)。

②一過性脳虚血発作 (TIA)

TIA を疑えば、可及的すみやかに発症機序を推定し、脳梗塞発症予防のための治療をただちに開始しなければならない (Class I)。

非心原性 TIA 急性期例には抗血小板薬が推奨されるが、脳梗塞との治療的区別は事実上困難なため、非心原性脳梗塞急性期に準じた治療が必要となる。

非弁膜症性心房細動 (NVAF) を中心とする心原性 TIA の再発防止には、第一選択薬はワルファリンによる抗凝固療法 [目標プロトロンビン時間 (PT) -INR : 70 歳未満では 2.0~3.0、70 歳以上では 1.6~2.6] である (前者 Class I、後者 Class IIa)。なお進行性の心原性 TIA 例の一部では、早期からのヘパリンを使用することを考慮してもよいが、その有用性は十分確立されていない (Class IIb)。

▲Knowledge gaps (今後の課題)

ヨーロッパでは発症 3~4.5 時間の脳梗塞患者に対する rt-PA 静注療法の有効性と安全性が認められた [ECASS III (J-LOE 1¹⁶⁴) および SITS-ISTR (J-LOE 1¹⁶⁵)]。わが国では 2011 年 6 月時点で発症後 3 時間以内の患者にしか治療を認められていないが、厚生労働省を中心に発症後 4.5 時間以内の患者に適応を拡大するための見直し作業が始まっている。

脳梗塞に対するアルガトロバン、オザグレール、エダラボン、ヘパリン、高張グリセロール（10%）、マンニトール（20%）、低体温療法や解熱薬を用いた積極的な体温管理に関する質の高い臨床研究のさらなる集積が望まれる。

また TIA に関するガイドラインの充実のためには、TIA に対象を絞った臨床研究の増加が求められる。

(2) 外科的治療

脳梗塞の急性期においては内科的治療が優先されることが多く、外科的治療が明らかに有効であるという病態は少ない。血行再建の観点から、緊急の頸部内頸動脈狭窄に対する頸動脈内膜剥離術¹⁶⁶⁻¹⁶⁸や、内頸動脈・中大脳動脈閉塞に対する頭蓋外-頭蓋内バイパス手術が有効とする報告はあるが^{169, 170}、治療を推奨する十分な根拠はない（J-LOE 4）。

すでに脳梗塞を生じている場合は、血行再建の適応外となり、その後の脳腫脹とそれに続く脳ヘルニアに対する減圧開頭術が検討される。中大脳動脈領域を含む一側大脳半球梗塞において、3件の大規模試験の結果（French DECIMAL⁷⁸、German DECIMAL¹⁷¹、Dutch trial HAMLET¹⁷²）から、減圧開頭術の有効性が証明されている（J-LOE 1）。減圧開頭術により、1年後の生存率と modified Rankin Scale の改善を認める（J-LOE 1¹⁷³）。

小脳梗塞では、CT 上で脳幹部圧迫を認め、脳幹部圧迫により重症の意識障害を呈する場合は、減圧開頭術が推奨されている（J-LOE 4¹⁷⁴⁻¹⁷⁶）。CT 上で水頭症を認め、水頭症により中等度異常の意識障害を呈する場合には、脳室ドレナージ術が推奨されている（J-LOE 4¹⁷⁴）。

中大脳動脈領域を含む一側大脳半球梗塞による進行性脳浮腫に対して、年齢が 60 歳以下で、進行性の意識障害を伴い、NIHSS が 15 以上で、脳梗塞が中大脳動脈領域の 50% 以上か MRI 拡散強調像で 145cm³ 以上の容積がある場合は、発症 48 時間以内の硬膜形成を伴う減圧開頭術が推奨される（Class I）。

小脳梗塞においては、CT 上で脳幹部圧迫を認め、脳幹部圧迫により重症の意識障害を呈する場合は、減圧開頭術を考慮してもよい（Class IIb）。CT 上で水頭症を認め、水頭症により中等度異常の意識障害を呈する場合には、脳室ドレナージ術を考慮してもよい（Class IIb）。

▲Knowledge gaps（今後の課題）

脳梗塞の急性期治療は、経静脈的な血栓溶解療法や脳血管内治療による再開通療法が中心となり、外科的治療による血行再建の適応は少ないが、その有効性に関してはさらなる検討が必要である。

(3) 脳血管内治療

頭蓋内血管閉塞による虚血性脳卒中に対する治療は、発症後 3 時間以内の患者に対する rt-PA の静脈内投与療法の有効性が早期から確立され（J-LOE 1¹⁵⁶）、わが国においてはアルテプラゼ 0.6 mg/kg 投与による有効性も確立された（J-LOE 1¹⁵⁸）。一方、脳血管内治療による再開通療法は、プロウロキナーゼ（proUK）（わが国では未承認）による比較試験（J-LOE 1¹⁷⁷）において局所線溶群において再開通率が有意に高く 90 日後の転帰もよい傾向を認めたものの、神経症候の悪化を伴う 24 時間以内の頭蓋内出血が多く、その有効性の確立には至らなかった。その後、わが国で実施されたウロキナーゼ（UK）を用いた比較試験において、発症 6 時間以内の患者における 90 日後の転帰が良好であった（J-LOE 1¹⁷⁸）が、3 時間以内の rt-PA

静脈内投与ほどの有効性を確立するには至らなかった。近年、rt-PA 静脈内投与における非再開通例を含む発症 8 時間以内の頭蓋内動脈閉塞患者に対する、塞栓除去デバイスによる機械的血栓除去の有効性が報告され (J-LOE 2^{179, 180})、その臨床応用が始まっている。一方、rt-PA の静脈内投与後 24 時間は、時間の経過とともに再開通率が上昇する傾向が報告されている (J-LOE 2¹⁸¹)。

頸部主幹動脈の狭窄に伴う脳梗塞に対する脳血管内治療に関しては、慢性期症例に対するステント留置術の有効性は確立されているが (J-LOE 1^{182, 183})、急性期脳梗塞に対する有効性を示すエビデンスは十分でない (J-LOE 4¹⁸⁴)。

発症時刻が明確であり、発症より 3 時間以内に治療の開始が可能な虚血性脳卒中に対しては、アルテプラゼの静脈内投与を行うことが推奨される (Class I)。アルテプラゼの投与においては、日本脳卒中学会より公表されている「rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針」を遵守する。

発症時刻が明確であり、発症より 6 時間以内に治療の開始が可能で、画像診断上の早期虚血所見が軽微な中大脳動脈閉塞症に対しては、UK を用いた局所線溶療法を行うことは理にかなっている (Class II a)。ただし、発症後 3 時間以内に治療開始が可能な患者に対しては rt-PA 静脈内投与が第一選択であること、ならびに UK は動脈内投与には薬事認可されていないことに留意する。

発症時刻が不明な虚血性脳卒中に対する画像評価を利用した局所線溶療法、内頸動脈閉塞症や椎骨脳底動脈系の閉塞症に対する局所線溶療法の有効性は十分には確立されていない (Class II b)。

rt-PA 静脈内投与や UK による局所線溶療法の非適応症例に対して血栓除去・吸引デバイスによる血栓除去を考慮してもよいが (Class II b)、rt-PA 静脈内投与後に血管内治療を行うさいは、ヘパリンの総使用量が 5,000 単位を超えないように留意する。

▲Knowledge gaps (今後の課題)

欧米では、いくつかの血栓除去・吸引デバイスがすでに使用されている。また、発症時刻が不明確であるなどの理由で rt-PA の静脈内投与の適応外となったり、rt-PA を投与しても再開通が得られない症例が少なくなく、また閉塞部位によっても再開通率に差がある。このような症例に対して血管内治療を加える効果に関しては、さらなる検討が必要である。

4) 脳出血

脳出血は救急疾患であり、とくに発症直後の数時間に起こりやすい血腫拡大や再出血が転帰に大きく影響するため、迅速な診断確定と治療開始が望まれる。とくに脳出血の治療法は脳梗塞と大きく異なるため、CT あるいは MRI を迅速に行って脳出血と脳梗塞とを鑑別する必要がある。

(1) 内科的治療

急性期の危険因子管理として、血圧の管理が勧められる。脳出血急性期に血圧は概して上昇し、急性期高血圧の患者は概して転帰不良である。収縮期血圧が 150~220 mmHg を呈する発症 6 時間以内の脳出血患者を収縮期血圧 180 mmHg と 140 mmHg の異なる降圧目標値に割り

振った臨床試験では、140 mmHg を目標とする群で急性期血腫拡大率が低い傾向にあり安全性に差を認めなかった (J-LOE 1¹⁸⁵)。収縮期血圧が 170 mmHg 以上を呈する発症 3 時間以内の脳出血患者を 3 段階の降圧目標 (収縮期血圧 170~200 mmHg, 140~170 mmHg, 110~140 mmHg) に割り振った臨床試験では、いずれの群も予想された程度以上の安全性を示した (J-LOE 2¹⁸⁶)。血圧が 170mmHg を超える 60 人の脳内出血患者に、ニカルジピンの静脈内投与を行い、140mmHg 以下、140~170mmHg、170mmHg 以上の 3 群の目標を設定して血圧を管理した臨床研究では、血腫の増大、血腫周囲の浮腫、3 か月後の転帰に有意な差を認めなかった (J-LOE 2¹⁸⁷)。244 例の降圧薬の静脈内投与を必要とした症例集積研究で最初の 24 時間に収縮期血圧が 138mmHg 未満であった脳内出血患者は、それより高い群に比べて転帰良好であった (J-LOE 4¹⁸⁸)。

急性期の ICP 亢進は望ましくないが、脳内出血に対するグリセロール、マンニトールの使用が転帰を改善するという良質なエビデンスはない。

ワルファリンなどの抗凝固薬を服用中の患者の脳出血は、わが国の多施設共同観察研究でも脳出血患者全体の 7% を占める (J-LOE 4¹⁸⁹)。PT-INR の是正手段のうち、ビタミン K は効果発現に数時間を要し、即効性に欠けるが、プロトロンビン複合体 (保険適応外) などの血液製剤と併用すると、迅速に PT-INR を是正しその効果が持続する (J-LOE 4¹⁹⁰)。

急性期の合併症対策のうち深部静脈血栓症や肺血栓塞栓症への予防として、弾性ストッキングのみでの効果は不十分であり (J-LOE 1¹⁹¹)、間欠的空気圧迫法と併用することでストッキング単独よりも深部静脈血栓の発現率を有意に抑えた (J-LOE 1¹⁹²)。

脳卒中急性期を疑う患者に対して CT あるいは MRI を迅速に行い、すみやかな診断確定、とくに脳梗塞との鑑別を行うべきである (Class I)。急性期脳出血患者は、脳卒中専門病棟 (Stroke Care Unit, Stroke Unit) で専門医療スタッフによる治療を受けることが勧められる (Class I)。

急性期脳出血患者に、収縮期血圧が 180 mmHg 未満または平均血圧が 130 mmHg 未満を維持することを目標とした降圧を考慮してよい (Class IIb)。収縮期血圧 140mmHg 未満を目標とした降圧治療は、おそらく安全で有益かもしれない (Class IIa)。

脳出血患者の ICP 亢進に対し、高張グリセロールもしくはマンニトールの静脈内投与を考慮してもよい (Class IIb)。

高度の凝固因子欠乏や血小板減少を有する急性期脳出血患者で、出血傾向を是正するためには血液製剤や血小板輸血が理にかなっている (Class IIa)。PT-INR が高値の場合は、抗凝固療法を中止し、血液製剤 (新鮮凍結血漿またはプロトロンビン複合体) とビタミン K を投与することが合理的である (Class IIa)。

運動麻痺を伴う急性期脳出血患者の深部静脈血栓症を予防するために、弾性ストッキングに加えて間欠的空気圧迫法が勧められる (Class I)。

▲Knowledge gaps (今後の課題)

脳出血急性期の内科的治療の具体的手段について良質なエビデンスが必要である。とくに脳出血最大の危険因子である血圧の管理について降圧目標や降圧薬の選択に明確な指標が乏しく、今後の臨床研究の成果が待たれる。

(2) 外科的治療

脳出血の手術適応、手術時期などについては一致した見解がない。多施設大規模試験 the

International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH) の結果においても、テント上脳出血に対する 72 時間以内の手術療法と保存的療法の成績に差は認められなかったが、脳表から 1cm 以内の血腫に関するサブ解析では、96 時間以内に手術をすることにより保存的治療に比べて、統計学的有意差はないものの転帰良好である傾向を示した。その一方、脳表から 1cm を超えた深さの血腫、あるいは GCS 合計点が 8 以下の患者は保存的治療に比べて外科的治療において転帰が悪い傾向がみられた (J-LOE 1¹⁹³)。また、30ml を超えるテント上皮質下出血あるいは被殻出血の手術療法と保存的療法の比較では手術療法群の転帰良好例が有意に多かったが、生存率では差を認めなかった (J-LOE 1¹⁹⁴)。

小脳出血に関しては RCT はないものの、以前より、最大径が 3cm 以上の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との報告が欧米とわが国に多数ある。

視床出血および脳幹出血に関しての手術報告は限られている (J-LOE 4^{195, 196})。

手術時期に関しては 4 時間以内に治療を開始する症例に再出血の危険性が增大すると指摘されており (J-LOE 2¹⁹⁷)、7~24 時間以内の早期手術が時期としては最適であると報告されている (J-LOE 1¹⁹⁸)。

水頭症に関しては STICH trial の全症例の 23%、脳室内出血症例の 55% に水頭症を認め、水頭症は転帰不良の予測因子であった (J-LOE 1¹⁹⁹)。

脳室内出血に対する脳室ドレナージからの、ストレプトキナーゼ、UK、rt-PA の投与は血腫を溶かし脳室から消去することにより死亡率を下げ、転帰を改善するかもしれない (J-LOE 2²⁰⁰、J-LOE 3²⁰¹)。

内視鏡手術や皮質下出血に対する吸引術などの低侵襲手術は血腫を多く除去できて死亡率を下げるが、機能的転帰の改善は示されていない (J-LOE 1²⁰²、J-LOE 2²⁰³、J-LOE 3²⁰⁴)。

脳出血のほとんどの症例では外科治療の有用性は不確実である (Class IIb)。

神経症候の悪化した小脳出血、脳室圧迫による水頭症を伴うか、たとえ伴わなくとも脳幹を圧迫する小脳出血は、可及的すみやかに血腫除去を考慮する (Class IIa)。小脳出血による水頭症に対して脳室ドレナージのみを行うことは推奨されない (Class III)。また、30ml を超えるあるいは脳表から 1cm 以内のテント上脳出血に対しては、開頭血腫除去術を考慮してよい (Class IIb)。テント上脳出血の発症 4 時間以内の血腫除去術により機能的転帰および生命転帰を改善する根拠は不十分で、再出血の危険性が增大するので注意する。

定位的あるいは内視鏡的な低侵襲の血腫除去の効果は、血栓溶解の有無にかかわらずその効果は不確実である (Class IIb)。

意識レベルの低下を伴う水頭症の治療として、脳室ドレナージ術は理にかなっている (Class IIa)。

脳室内出血への rt-PA 脳室内投与が合併症をきたすことは多くないが、この治療法の効果と安全性に関するエビデンスは十分でない (Class IIb)。

▲Knowledge gaps (今後の課題)

脳出血の外科的治療は、現在に至るまでその有効性は確立してはいない。定位的手術あるいは内視鏡手術で脳への侵襲を最小限にして血腫を溶解したり脳室内血腫を排出する治療の研究が現在行われており、その結果が待たれる。

5) クモ膜下出血

破裂脳動脈瘤によるクモ膜下出血は、院外心停止や突然死の原因としても割合が高く、新しい治療法や知見が報告されているが、いまだ致死率が高く、神経学的後遺症も高率に存在する。

クモ膜下出血の再出血は、発症24時間以内に多く発生し、とくに発症早期に多い(J-LOE 3^{205, 206})。このため発症直後はできるだけ安静を保ち、侵襲的な検査や処置は避けたほうがよいと指摘されている(J-LOE 3^{207, 208})。再出血予防のためには、十分な鎮痛と鎮静が必要であり、積極的に降圧薬を投与する(J-LOE 4^{209, 210})。

破裂脳動脈瘤は、診断の遅れが転帰の悪化につながるため、迅速で的確な診断と専門医による治療が必要であり、入院時に状態のよい患者においては早期手術がよい結果となるが、もっともよい手術のタイミングについては、今後の検証を要すると考えられる(J-LOE 1²¹¹)。

破裂脳動脈瘤に対する再出血予防処置としては、外科的治療(開頭クリッピング術)あるいは脳血管内治療(コイル塞栓術)を行う。いずれの治療を選択するかは個々の施設における環境と症例によって判断するべきであるが、開頭クリッピング術とコイル塞栓術のいずれも可能と判断された破裂脳動脈瘤患者に対する多施設ランダム化比較試験(ISAT)の結果、術後1年の治療法別の要介助・死亡率が、コイル塞栓群で23.7%、開頭クリッピング群で30.6%とコイル塞栓群において有意に良好な結果であった(相対リスク0.774 [0.658-0.911]、 $p=0.0019$) (J-LOE 1²¹²)。また、本研究の追跡調査ならびにサブ解析において、治療1年後における高次脳機能低下やてんかんを呈する患者がコイル塞栓術群にて有意に少ない(J-LOE 1^{213, 214})、あるいは、5年後における生存者の要介助率に差はなく、死亡率もコイル塞栓群で有意に低いとの結果が報告されている(J-LOE 1²¹⁵)。ただし、本研究の判断に際しては、「開頭クリッピング術とコイル塞栓術のいずれも可能」と判断されて研究に登録された症例は全症例のうちの23%程度(9559例中2143例)であったことを念頭におく必要がある。

入院後の高血糖は転帰を悪くする因子であり、その適切なコントロール値については、今後の検討を要する(J-LOE 1²¹⁶)。インスリン強化療法は術後の感染率を下げるが、遅発性脳血管攣縮、神経学的転帰、生命転帰の改善にはつながらないとされた(J-LOE 1²¹⁷)。心合併症の転帰不良には血中トロポニン高値、CK-MB高値とST低下が関連し、遅発性脳血管攣縮にはさらに心臓壁運動異常とBNP高値が関与する(J-LOE 1²¹⁸)。

遅発性脳血管攣縮に対するhypervolemia・hemodilution・hypertension(いわゆるtriple H)は、その予防効果は低いが、脳循環を改善するとの報告がある(J-LOE 1²¹⁹)。そのさい、晶質液輸液、膠質液輸液、輸血を用いた場合、6か月後のGlasgow Outcome Scale (GOS)は、晶質液輸液はその効果が期待され、膠質液輸液・輸血においては好ましくない結果となった(J-LOE 1²²⁰)。スタチン薬投与は遅発性脳血管攣縮を抑え、虚血による神経障害や死亡率を低下させる(J-LOE 1²²¹)との報告がある一方で、神経転帰を改善するには至らなかったとの報告もあり(J-LOE 1²²²)、今後の検証を要する。同様に、硫酸マグネシウムの静脈内投与が遅発性脳血管攣縮の発生を減少させ、虚血による神経障害を軽減する(J-LOE 1²²³)一方で、転帰を悪くするとの報告もなされている(J-LOE 1²²⁴)。

クモ膜下出血の発症直後は、再出血を予防するために安静を保ち、侵襲的な検査や処置は避け、十分な鎮痛、鎮静、降圧を行うことが望ましい(Class IIa)。破裂脳動脈瘤の治療に

においては再出血の予防が重要であり、開頭クリッピング術あるいはコイル塞栓術を行うべきである (Class I)。

治療方針は個々の症例における重症度や年齢、全身合併症の有無ならびに動脈瘤の局在や形状などによって判断を行うが、コイル塞栓術によって効果的に治療が可能と判断される症例においては、積極的にコイル塞栓術を選択することは理にかなっている (Class IIa)。

▲Knowledge gaps (今後の課題)

破裂脳動脈瘤によるクモ膜下出血は、転帰を悪化させる因子として、再出血と遅発性脳血管攣縮が重要である。再出血の予防として、開頭クリッピング術と血管内治療の選択などについては、今後の医療の発達により大きく変化していく可能性が高く、遅発性脳血管攣縮については確立した治療法がなく、今後の課題である。

6) その他の脳血管障害

(1) 脳動脈解離

脳主幹動脈壁に動脈解離が生じ、TIA や脳梗塞などの虚血性脳卒中を生じるのみならず、解離性脳動脈瘤の破綻によりクモ膜下出血の原因にもなる注意すべき脳血管障害である。単独で発症する場合と大動脈解離が進展した結果として発症する場合がある。わが国の非外傷性脳動脈解離に関する指針として、SASSY-JAPAN 脳動脈解離ワーキンググループによる「脳動脈解離の診断と治療の手引き」²²⁵、SCAD-Japan による「脳動脈解離診療の手引き」²²⁶があるが、質の高いエビデンスは十分でない。

若年発症脳卒中や頭痛、頸部痛を伴う脳梗塞や TIA では、まず脳動脈解離を疑う。とくに Wallenberg 症候群や前大脳動脈領域の脳梗塞などでは、脳動脈解離の可能性を早急に除外するべきである。

頭頸部の動脈解離に関しては、欧米からの報告では頭蓋内血管ではまれであり、頭蓋外血管に多く、とくに頸部内頸動脈の動脈解離が 76% を占めると報告されている (J-LOE 2²²⁷)。一方、わが国における頭頸部動脈解離の現状は異なり、頭蓋内椎骨動脈解離が全体の 63% と多くを占め、出血発症例が多い傾向が報告されている (J-LOE 2²²⁸)。

脳動脈解離に対する治療はその病態ごとに異なるので、病態ごとに整理する必要がある。虚血発症の頸部の内頸動脈や椎骨動脈の解離においては、抗凝固療法あるいは抗血小板療法を中心とした保存的治療を行う (J-LOE 2²²⁹、J-LOE 3²³⁰、J-LOE 4^{231, 232}) が、抗凝固療法と抗血小板療法との間に有意差は認めない (J-LOE 3²³³)。Dreier らは急性期のヘパリン治療により狭窄が閉塞に進展した 5 例を報告し、抗凝固療法は壁内血腫を拡大させて脳虚血を悪化させる可能性を指摘している (J-LOE 4²³⁴)。現在、頸部の動脈解離 (頸動脈もしくは椎骨動脈) に対する RCT として CADISP study が進行中である。十分な保存的治療に対して抵抗性に進行する例や何らかの理由で抗凝固療法などが行えない頸部の動脈解離症例に対して、ステント留置による解離の修復の報告があるが、その有効性は明らかでない (J-LOE 3^{233, 235})。

頭蓋内内頸動脈の解離は、クモ膜下出血で発症し予後不良であることが多い (J-LOE 2²²⁷)。クモ膜下出血で発症する場合には「チマメ状動脈瘤 (blood blister-like aneurysm)」と呼ばれる形態をとることが多く、本病変の特徴とされる (J-LOE 4²³⁶)。このような動脈瘤に対しては開頭クリッピング術は非常に困難であり (J-LOE 4²³⁷)、脳血管内治療による治療も試

みられているが、その有効性は確立されていない (J-LOE 4^{236, 238})。

頭蓋内椎骨動脈の解離は、クモ膜下出血で発症する症例と非出血性に頭痛や虚血症状で発症する症例がある。出血発症例においては再出血率が高く予後不良であり、24時間以内に再出血を生じることが多いため (J-LOE 4^{227, 239})、早期の治療が必要である。開頭手術または血管内治療によって罹患血管を母血管ごと閉塞することが望ましいとされる (J-LOE 4²⁴⁰)。病変の解剖学的特性や側副血行などを考慮して治療法を選択するが、母血管を閉塞せずに頭蓋内ステントを利用して破裂部のみを閉塞、あるいはステントのみを留置する方法^{238, 241, 242}については、その有効性は確立されていない (J-LOE 4) クモ膜下出血で発症し、画像検査で解離部に瘤を形成する例では、抗血栓療法は禁忌とされる (J-LOE 4^{225, 243})。

虚血発症の頭蓋内脳動脈解離では、頻度は低いが、解離性脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血のリスクから急性期抗凝固療法は控えるべきとされる (J-LOE 4^{244, 245})。経過中に脳動脈瘤が増大する症例に対しては外科的治療を考慮する場合がある (J-LOE 4²⁴⁶)。

脳動脈解離によると考えられる脳梗塞では、血管狭窄の程度や動脈瘤形成など個々の症例に応じて治療法を選択する。虚血症状で発症した頭蓋外の頸部動脈解離では、急性期に抗血栓療法 (抗凝固療法または抗血小板療法) を考慮する (Class IIa)。十分な保存的治療に対して抵抗性に進行する症例や保存的治療が行えない症例などに対して、ステント留置による解離の修復を行うことを考慮してもよい (Class IIb)。

虚血発症の頭蓋内動脈解離でも急性期に抗血栓療法を考慮してもよい (Class IIb) が、解離性脳動脈瘤が疑われれば抗血栓療法は控えるべきである (Class III)。動脈瘤が経過中に増大する症例に対する外科的治療の有効性は十分確立されていない (Class IIb)。

出血性脳動脈解離では、発症後の再出血リスクが高く、早期診断と治療が望ましい (Class IIb)。非出血性脳動脈解離では、自然歴が不明であり保存的治療が選択されることが多いが、その場合 MRI もしくは血管撮影などによる経時的観察を行うことが望ましい (Class IIb)。

クモ膜下出血で発症した脳動脈解離では、発症後再出血をきたすことが多く早期の診断および治療が望ましい。外科的治療が選択された場合には、出血後24時間以内の早期施行が望ましい (Class IIb)。頭蓋内内頸動脈の解離による「チマメ状動脈瘤 (blood blister-like aneurysm)」に対する脳血管内治療の効果は限定的であり、推奨されない (Class III)。直達手術と血管内治療はそれぞれ利点および欠点があり、その適応は症例によって検討する。

▲Knowledge gaps (今後の課題)

頭蓋内脳動脈解離はわが国において特徴的に多くみられるが、その自然歴や有効な治療法に関するエビデンスに乏しく、その集積が待たれる。

(2) 大動脈解離による脳血管障害

一般的に、大動脈解離による脳血管障害は突然発症し、頭部 CT 上有意な所見を示さない。そのため、脳梗塞急性期の治療として rt-PA の適応を考える場合に、鑑別し除外しなければならない見逃されやすい病態の1つである。「脳血管障害—病型確定前の初療」を参照。

大動脈解離に伴って生じる脳神経症候は、意識障害と局所的神経障害に分けることができ

る。いずれも弓部分枝への解離の波及によって起こるが、意識障害は心筋虚血や大量出血による循環不全によって生じることもある。

脳梗塞は上行大動脈や大動脈弓部の急性大動脈解離の6～20%に合併する（J-LOE 3²⁴⁷、J-LOE 2^{248, 249}）。脳梗塞はほとんどの場合、腕頭動脈や左総頸動脈の狭窄や閉塞により生じるが、とくに右側の動脈の閉塞によるものが多いとされている。急性大動脈解離症例の10～55%には胸痛や背部痛がない（J-LOE 4²⁵⁰）ことや12%で意識障害（J-LOE 3²⁴⁷）を有するため、大動脈解離によらない脳卒中との鑑別が困難な場合がある。近年、脳梗塞急性期の患者へのrt-PA使用により急性大動脈解離が悪化し、死亡に至った症例の報告が散見される。報告例は少ないが、これらの症例では低血圧に加えて意識障害と左片麻痺をきたしている場合が多い。rt-PA投与前に四肢の脈拍を確認すること（J-LOE 4²⁵¹）や胸部X線写真の撮影を施行すること（J-LOE 4²⁵²）により大動脈解離を疑うことができる。

脳梗塞、TIAの症候で発症する大動脈解離、とくに無痛性大動脈解離の存在を認識し、早期発見することが治療の第一歩である。急性大動脈解離では胸部単純X線上、上縦隔陰影拡大や大動脈外縁と石灰化との幅の開大（6mm以上）がみられるが、これらの所見は非特異的であり、循環器医と連携して心エコー検査、頸動脈エコー検査、あるいは胸部造影CT検査を行うことが推奨される（Class I）。急性大動脈解離超急性期治療で重要なことは降圧と鎮静である（Class I）。降圧の目標は収縮期血圧100～120mmHgとされるが、目標血圧に関するエビデンスは十分ではない（Class IIb）。大動脈解離に伴う急性期脳血管障害例に対しては、rt-PA投与は避けるべき（Class III）であり、ただちに心臓血管外科的管理が必要である（Class I）。

▲Knowledge gaps（今後の課題）

大動脈解離による脳卒中は、症例数が少ないために研究は症例報告と症例集積にとどまり、いまだその実態が明らかでなく、病態や急性期治療に関するエビデンスの集積が待たれる。

脳動脈解離（内科的治療・外科的治療・脳血管内治療）の項目参照。

（3）脳静脈・静脈洞閉塞症

脳静脈・静脈洞閉塞症は比較的まれな病態と考えられてきたが、いくつかの病因が明らかになってきている。脳静脈・静脈洞閉塞症の症候は多彩であるため、その診断は難しいが、早期に診断し、治療を開始することが重要である。

脳静脈・静脈洞閉塞症の原因として、脳器質的疾患だけでなく、遺伝性素因や後天的凝血的異常、悪性腫瘍、血管炎、妊娠・産褥、感染症、内頸静脈へのカテーテル留置や経口避妊薬などが知られている（J-LOE 1²⁵³）。とくに経口避妊薬と脳静脈・静脈洞閉塞症との関連性は高い（オッズ比 5.59、95%CI 3.95-7.91）。その他、第V因子遺伝子の変異（遺伝子多型であるFactor V Leidenは欧米で高頻度に見られ、ヘテロ接合体例でも深部静脈血栓症などの血栓性素因になるがわが国ではまれ）（オッズ比 3.38、95%CI 2.27-5.05）、プロトロンビン20210A突然変異（オッズ比 9.27、95%CI 5.85-14.67）、高ホモシステイン血症（オッズ比 4.07、95%CI 2.54-6.52）などの関与が報告されている（J-LOE 1²⁵⁴）。

脳静脈・静脈洞閉塞症の症状は多彩であるが、頭痛は成人脳静脈・静脈洞閉塞症患者の75

～90%に認められる症状であり、数日の経過で増悪する (J-LOE 1²⁵³、J-LOE 2²⁵⁵)。全身痙攣も一般的な症状であり、大脳半球や上矢状洞、脳表静脈の閉塞により発生する (J-LOE 2²⁵⁶)。

若年者の頭痛、危険因子がない患者に発生した脳卒中様症候、脳静脈・静脈洞閉塞症に関する危険因子を有する患者の ICP 亢進症候、および CT 上の血管支配領域とは無関係の出血性梗塞では、脳静脈・静脈洞閉塞症を疑うべきである。頭痛を主訴に来院した患者で、臨床的に脳静脈・静脈洞閉塞症を疑う患者では、D ダイマーを用いた診断法は有用であり、D ダイマーが正常であれば脳静脈・静脈洞閉塞症は考えにくい (J-LOE 1²⁵⁷)。一方、本症の 6%に D ダイマーが正常な症例があり、完全には否定できないとする意見もある (J-LOE 4²⁵⁸)。画像検査として、頭部 CT はもっとも一般的な検査であるが、脳浮腫や脳内出血などの間接的な変化しかとらえられないことも多い。CT 上、empty delta sign や cord sign のような直接的な所見が得られるのは約 1/3 の例で、その他の 30%は異常所見がみられない (J-LOE 4^{259, 260})。そのため MRI や MR 静脈撮影などを組み合わせて診断する (J-LOE 5²⁶¹)。

脳静脈・静脈洞閉塞症の治療に関しては、抗凝固薬 (ヘパリン) の効果を検討した 2 報告がある (J-LOE 1^{262, 263})。少ない症例数ながら、ヘパリン (未分画ヘパリン) 静脈内投与がプラセボに比し有意に機能転帰ならびに生命転帰を改善し、頭蓋内出血を伴う症例でもヘパリンを使用したほうが転帰は良好であった。発症数日以内の急性期の症例で、側頭葉出血がなく、少なくとも 24 時間血腫の増大がない例では、抗凝固療法は安全に施行できた (J-LOE 3²⁶⁴)。一方、de Bruijn らの低分子ヘパリンとプラセボの二重盲検試験の結果では、3 週間後の転帰不良は低分子ヘパリンで 20%、プラセボで 24% であり両者間に有意差を認めなかった。

血栓溶解療法については、全身的あるいはカテーテルを用いて局所的に UK、rt-PA などを投与し良好な結果を得たとする報告があるが、RCT による検討はなく、その有効性、安全性は確立されていない。上矢状静脈洞血栓症例 40 例に対して局所血栓溶解療法を行った結果、重篤な出血性合併症は 10%であった (J-LOE 3²⁶⁵)。一方、UK を用いた局所血栓溶解療法は、重症脳静脈・静脈洞閉塞症に対して有効例があるとされたものの、出血性合併症が増加したとの報告 (J-LOE 2²⁶⁶) もあり、現段階では、抗凝固薬の使用によっても症候が増悪する場合や入院時に昏睡を呈し予後不良と思われる場合などに、血栓溶解療法が選択肢の 1 つになる (J-LOE 4²⁶⁷)。

経口抗凝固薬の開始時期や継続期間についてのコンセンサスはないが、発症早期から経口抗凝固薬を開始して、3～12 か月の使用 [目標 PT-INR 2.5 (2.0～3.0)] を継続することが推奨されている (J-LOE 1²⁶⁸⁻²⁷⁰)。de Bruijn らは、ヘパリンを 3 週間投与後に経口抗凝固薬を 10 週間使用することを奨めている (J-LOE 1²⁶³)。アンチトロンビン III 欠乏症や 2 回以上のエピソードがあって再発のリスクが高いと考えられる例では、経口抗凝固薬の内服を永続的に継続することが推奨されている (J-LOE 4²⁶⁹)。一方で 3～6 か月間の経口抗凝固薬に引き続き、抗血小板薬の内服を推奨する意見もあるが、エビデンスは十分でない²⁷⁰。

最近の報告では、脳静脈・静脈洞閉塞症による死亡率は、急性期で 5.6% (0～15.2%) であり、経過観察期間での死亡率は 9.4% (0～39%) であった (J-LOE 2²⁷¹)。死亡に影響する因子は、発症時の頭蓋内出血とてんかん発作の有無と関係する。ISCVT 研究によると、てんかんは、頭蓋内出血を有する脳静脈・静脈洞閉塞症で 55%の頻度で発症し、頭蓋内出血がない例 (29%) と比較し有意に増加した。小規模ながら本症を短期間経過観察した研究 (J-LOE 2^{272, 273}) によると、6 か月の経過観察で一部もしくは完全に再開通した症例が報告されている。しかし、再開通と転帰の関連は不明である。一方、再発率は 2.8% (J-LOE 2²⁷¹) であるが、いずれも症例数が十分ではなく、大規模な研究はない。

脳静脈・静脈洞閉塞症の治療は、抗凝固薬が第一選択となる (Class IIa)。頭蓋内出血を伴う症例でもヘパリンの使用を考慮してもよい (Class IIb)。血栓溶解療法の有効性、安全性は確立されていないが、重症例あるいは抗凝固療法によって改善のみられない症例に UK、rt-PA による局所血栓溶解療法を試みてもよい (Class IIb)。頭蓋内出血を伴う例では、ヘパリンと rt-PA の併用は出血を助長する危険があるので併用するべきでない (Class III)。

▲Knowledge gaps (今後の課題)

抗凝固薬の使用上の問題点は出血性合併症の増大であり、これらの治療による脳内出血合併例の増悪や新たな出血の出現に関する大規模研究が待たれる。

2. 急性脳症

急性脳症に関する公式の定義はないが、中枢神経系に炎症、血管障害などの明確な病態が存在しない、あるいは疑われないにもかかわらず、広範な脳機能障害により意識障害、痙攣などが急激に出現した場合、急性脳症と呼ばれている。意識障害 [意識レベルの障害、意識変容 (精神症状)]、てんかん発作重積状態 (痙攣性、非痙攣性) など重篤な神経症候がみられるにもかかわらず、頭部画像上、明らかな責任病変がみられずしばしば原因不明とされる症例が、実際には急性脳症に起因することが多い。

1) 糖尿病関連脳症

(1) 低血糖関連

強化インスリン療法による低血糖 (<40mg/dl) に関する研究では、強化インスリン療法施行 523 例中 84 例に低血糖が発症した。強化インスリン療法は低血糖発症の独立の危険因子であったが、死亡率の独立の危険因子ではなかった (J-LOE 1²⁷⁴)。発症 24 時間以内の低血糖症例に対する 10%ブドウ糖 5 g (50 ml) 静脈内投与と 50%ブドウ糖 5 g (10 ml) 静脈内投与の効果比較では、転帰に有意差は認めなかった (J-LOE 1²⁷⁵)。重症低血糖症に対するブドウ糖とグルカゴンの投与から回復するまでの時間を検討した報告では、回復時間はブドウ糖静脈内投与で 1~3 分、グルカゴン筋肉内投与で 8~11 分と有意にブドウ糖静脈内投与が短い (J-LOE 2²⁷⁶)。

(2) 高血糖関連

糖尿病ケトアシドーシス (DKA) に対するレギュラーインスリン (n=34) と超速効型インスリン (インスリングルリジン) (n=34) の比較では、平均血糖値に有意差はなく同等の効果であったが、レギュラーインスリン (41%) が超速効型インスリン (インスリングルリジン) (15%) よりも低血糖症 (血糖<70mg/dl) のリスクが高かった (J-LOE 1²⁷⁷)。DKA に対して超速効型インスリン (インスリンアスパルト) を 1 時間ごとあるいは 2 時間ごとに皮下投与した検討では、死亡率、全インスリン投与量、低血糖症発現率に有意差を認めなかった (J-LOE 1²⁷⁸)。

2) 肝性脳症

肝性脳症の治療には、肝性脳症そのものに対する治療と肝硬変症による合併症の治療がある。

(1) 非吸収性二糖類

ラクツロースは、プラセボと比較して有意に肝硬変症例に伴う肝性脳症の再発予防効果があり (46.6%, n=300)²⁷⁹、有意に認知機能の改善にも寄与し (J-LOE 2²⁸⁰)、心理テストに改善が認められた (2.9±0.9 点、0.8±1.3 点) (J-LOE 2²⁸¹)。しかし、肝性脳症に対するラクツロースとネオマイシン併用療法は、多くの例に耐受性がなく勧められないとした (J-LOE 2²⁸²)。肝性脳症に対するビフィズス菌/フラクトオリゴ糖併用療法とラクツロース単独投与の比較では、ビフィズス菌/フラクトオリゴ糖併用療法は有意に血中アンモニアレベルを低下し心理テスト結果を改善させ、ラクツロースの代替療法として有用であった (J-LOE 2²⁸³)。

(2) 低吸収性抗生物質

rifaximin 550 mg (2回/日) は、プラセボ群と比較し肝性脳症発症のリスクを有意に低下した (ハザード比 rifaximin 0.42, $p < 0.001$) (J-LOE 1²⁸⁴)。rifaximin と非吸収性二糖類との比較では、肝性脳症改善効果は同等であった (J-LOE 1²⁸⁵)。肝性脳症に対する rifaximin とラクツロースの比較では、rifaximin に入院期間短縮、入院費用節減、臨床症候改善の効果が認められた (J-LOE 2²⁸⁶)。また rifaximin とラクツロースを比較した別の報告では、血中アンモニアレベル、精神症状、心理テストに対する効果は同等であった (J-LOE 2²⁸⁷)。肝性脳症に対するネオマイシンとプラセボの比較では、ネオマイシンに臨床症候改善効果は認めなかった (J-LOE 1²⁸⁸)。

(3) オルニチン・アスパラギン酸塩

肝性脳症に対する L-アスパラギン酸-L-オルニチン とプラセボの比較では、平衡機能や心理テストに有意差はないが、L-アスパラギン酸-L-オルニチン投与群では血中アンモニアレベルは低下傾向 ($-15 \mu\text{mol/l}$) にあった (J-LOE 1²⁸⁹)。急性肝不全に対する L-アスパラギン酸-L-オルニチン (30 g/日、3日間静脈内投与) は、血中アンモニアレベルと死亡率に関してプラセボと有意差を認めなかった (J-LOE 1²⁹⁰)。L-アスパラギン酸-L-オルニチン (20 g/日、5日間静脈内投与) が、プラセボと比較して肝性脳症に効果的であった (J-LOE 2²⁹¹)。

(4) 安息香酸ナトリウム

安息香酸ナトリウム (10 g/日) は肝性脳症に対してラクツロースと同等の効果があり、ラクツロースの代替療法として安全かつ有用であるとされた (J-LOE 2²⁹²)。肝硬変症例に対して安息香酸ナトリウム (10g/日) は血中アンモニアレベルと glutamine-induced ammonia を増加させた (J-LOE 4²⁹³)。

(5) 分岐鎖アミノ酸

肝性脳症に対する分岐鎖アミノ酸は、他の肝性脳症の治療と比較して有効性は認められなかった (J-LOE 1²⁹⁴)。肝性昏睡に対する分岐鎖アミノ酸・アセチル-L-カルニチン併用投与は、分岐鎖アミノ酸単独投与と比べて GCS 合計点を 3.60 から 1.50 に改善させ、血中アンモニア

レベルも 63.30mEq/l から 27.00 mEq/l に低下させた (J-LOE 1²⁹⁵)。

(6) アセチル-L-カルニチン

肝性脳症に対するアセチル-L-カルニチンとプラセボの比較では、アセチル-L-カルニチンによりプロトロンビン時間、血清ビリルビン値、肝酵素 AST 値、血中アンモニアレベルが低下し、血清アルブミン値と神経精神テスト結果の改善が認められた (J-LOE 2²⁹⁶)。

(7) フルマゼニル

肝硬変に伴う肝性脳症に対して、フルマゼニル静脈内投与はプラセボ投与と比較して神経症候と脳波を有意に改善した (フルマゼニル 27%、プラセボ 3%) (J-LOE 1²⁹⁷)。

(8) その他

血管作動薬投与と内視鏡治療を受けた肝硬変に伴う食道静脈瘤に対する、早期経頸静脈肝内門脈大循環シャント (TIPS) と薬物療法 (プロプラノロールまたはナドロール)・長期内視鏡的結紮術 (EBL) 併用の比較では、再出血および出血管理失敗例は、薬物療法+EBL 併用群で 14 例、早期 TIPS 群で 1 例であった ($p=0.001$)。1 年生存率は、薬物療法+EBL 併用群で 50%、早期 TIPS 群で 96%であった ($p<0.001$) (J-LOE 2²⁹⁸)。肝硬変に伴う肝性脳症に対する上部消化管内視鏡処置時の鎮静に関するプロポフォールとミダゾラムの比較では、プロポフォールは肝性脳症を増悪させることなく有意に早い覚醒を得た (J-LOE 1²⁹⁹)。

3) 尿毒症性脳症

尿毒症性脳症の診断や治療に特異的な良質のエビデンスはない。

4) 肺性脳症

Acute hypercapnic respiratory failureに対する非侵襲的人工呼吸においてcephalic mask と oronasal mask を比較した研究では、両群とも pH、PaCO₂、脳症スコア、呼吸数が有意に改善したが、両群間に有意差は認められなかった (J-LOE 2³⁰⁰)。

5) 敗血症性脳症・敗血症関連脳症

敗血症はしばしば急性で可逆性の精神症状に関連し、せん妄や昏睡が起こりやすい (敗血症 1,333 例中 307 例) (J-LOE 4³⁰¹)。GCS 合計点 15 で死亡率 16%、GCS 合計点 13~14 で死亡率 20%に対して、GCS 合計点 9~12 で死亡率 50%、GCS 合計点 3~8 で死亡率 63%に増加した (J-LOE 3³⁰²)。敗血症性脳症に関する明確な定義はないが ICU 入室例の 8~70%の例で見られ、ICU でもっとも多い脳症である (J-LOE 3^{303, 304})。細菌感染が脳へ直接波及した例を除外して、sepsis-associated encephalopathy と呼ばれる。敗血症性脳症に対する治療は、感染症のコントロールであり、外科的ドレナージと適切な抗菌薬投与、臓器障害や代謝異常の管理などの支持的な治療にとどまる (J-LOE 3³⁰⁵)。敗血症性脳症に対する特異的な治療に関して有効性が示された報告はない (J-LOE 4³⁰⁶)。血漿濾過吸着透析 (coupled plasma filtration adsorption) は、敗血症関連の神経学的合併症の軽減に寄与する可能性が前向き臨床研究により示唆された (J-LOE 3³⁰⁷)。

6) 腭性脳症

急性腭炎において腭性脳症は重篤な合併症である。その病態は十分に解明されておらず、リスク因子は多岐にわたるが、急性呼吸窮迫症候群や高血糖を伴う例は本症発症に関して高リスクであった (J-LOE 3³⁰⁸)。低分子ヘパリンは、腭性脳症の予防や重症腭炎の生存率改善に有効であった (J-LOE 2³⁰⁹)。急性重症腭炎に対するアラニルグルタミン (100ml/dl、静脈内投与) の早期投与 (入院当日) と第5病日からの投与の比較では、早期投与群で脳症の期間が短縮し (2.3±1.9日、9.5±11.0日、 $p<0.01$)、死亡率も低下した (5.3%、21.1%) (J-LOE 2³¹⁰)。

7) Wernicke 脳症

Wernicke 脳症の頻度は、臨床研究では0.04~0.13%と推測されたが、剖検例で0.8~2.8%とより多く、見逃されている例が多いことが指摘された (J-LOE 3³¹¹)。塩酸チアミン 100~250 mg/日による初期治療を行っても、臨床症候や死亡率を改善できず (J-LOE 4³¹²)、不可逆的な脳機能障害を残す可能性があり、またチアミン欠乏例に対するブドウ糖単独投与はその代謝異常を増悪させることがある (J-LOE 3²⁶)。

8) 低ナトリウム血症関連脳症

近年、バソプレシンV₂受容体拮抗薬 (モザパプタン) が抗利尿ホルモン不適合分泌症候群による慢性低ナトリウム血症の治療薬として注目されている。Euvolemic and hypervolemic hyponatremiaに対するモザパプタンとプラセボの比較では、VRAは血清ナトリウム濃度を急速に補正したが、高ナトリウム血症に陥ることなく浸透圧性脱髄などの副作用を認めなかった (J-LOE 1³¹³)。Conivaptan 40 mgと80 mgの経口投与とプラセボの比較では、治療終了までの期間に血清ナトリウム濃度はconivaptan 40 mgで6.8 mEq/l、80 mgで8.8 mEq/l上昇、プラセボで1.2 mEq/l上昇し、その上昇率は許容範囲内であった (J-LOE 1³¹⁴)。Tolvaptan 15 mg (必要に応じて60 mgまで増量) 経口投与は、day 4 ($p<0.001$) とday 30 ($p<0.001$) の時点で効果的に血清ナトリウム濃度を上昇させた (J-LOE 1³¹⁵)。

9) 橋中心髄鞘崩壊症・橋外髄鞘崩壊症

病理学的に病巣の拡がり、橋中心髄鞘崩壊症 (CPM) 単独 50%、橋外髄鞘崩壊症 (EPM) 単独 40%、CPM・EPM 両者合併 60%であった (J-LOE 3³¹⁶)。特異的治療に関する大規模臨床試験はなく、副腎皮質ホルモン薬、免疫グロブリン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH)、浸透圧再低下療法などによる少数例での報告にとどまる。近年の症例報告は、CPM 発症直後の例に対する浸透圧を再び低下させる治療により、不可逆的な脳障害を防ぎ病態を改善し得ることが示されている (経鼻デスモプレシンと5%ブドウ糖 2Lを投与し12時間で血清ナトリウム濃度を132mEq/Lから120mEq/Lにした) (J-LOE 4³¹⁷)。CPM・EPMの最善の治療は予防である (J-LOE 4³¹⁸)。低ナトリウム血症の補正速度に関しては、1~2 mEq/l/時を超えず8 mEq/l/日以下³¹⁹、毎日8 mEq/l/日以下³²⁰などが示されている³²¹ (J-LOE 5)。

10) 腫瘍随伴症候群

腫瘍随伴症候群の治療は、腫瘍自体に対する治療と自己免疫に対する治療が検討されているが、症例報告やケースシリーズ研究に限られている。抗 CD20 抗体であるリツキシマブ (375mg/m²) に関しては、腫瘍随伴症候群例のうち抗 Hu 抗体、抗 Yo 抗体陽性例の一部で有効性が示されている (J-LOE 4³²²)。

11) 薬剤関連脳症

抗癌薬治療としてイホスファミド治療を受けている例で、イホスファミドによる脳症は 16% (n=237) に認められ、それらの例では有意に血清アルブミン値が低下していた (J-LOE 3³²³)。イホスファミドによる脳症の治療は、メチレンブルー 50 mg を 4 時間ごとに静脈内投与する。その後再度イホスファミドを投与する場合は、前投与としてメチレンブルー 50mg を 6 時間ごとに静脈内投与する (J-LOE 4³²⁴)。急性リンパ球性白血病 (ALL) の治療に際して、高用量のメトトレキサート点滴静脈内投与 (1.5g/m² を 2 週間投与、6 クール) による副作用として脳症が 1.4% の例に認められた (n=1, 395) (J-LOE 1³²⁵)。バルプロ酸による脳症では、カルニチンは血中アンモニアレベルを低下させた (J-LOE 4³²⁶)。

12) 可逆性後白質脳症症候群

可逆性後白質脳症症候群 (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome ; RPLS) の原因に関する検討では、高血圧症 61%、細胞毒性薬物 19%、敗血症 7%、子癇 6%、多臓器不全 1% であり、主な症候は痙攣 74%、脳症 28%、頭痛 26%、視野障害 20% であった (J-LOE 3³²⁷)。

13) 心臓手術後の脳症

せん妄を呈する脳症は、冠動脈バイパス手術 (CABG) 後の神経系合併症として、脳血管障害について多いが、その病態は明らかにされていない。5, 034 例の CABG 手術例について検討した最近の報告では、脳症は 304 例 (6%) の例でみられた (J-LOE 3³²⁸)。脳症例の術後 10.8 年間における死亡リスクは高く、ハザード比は 1.65 であった。

意識障害 [意識レベルの障害、意識変容 (精神症状)]、てんかん発作重積状態 (痙攣性、非痙攣性) など重篤な神経症候がみられるにもかかわらず、頭部画像上、明らかな責任病変がみられない例では、急性脳症を鑑別診断に加える (Class I)。

低血糖による意識障害の初期治療として、50%ブドウ糖 5 g (10 ml) の静脈内投与は有用である (Class I)。ブドウ糖の静脈内投与ができない場合にはグルカゴン 1mg の筋肉内投与を考慮してもよい (Class IIb)。糖尿病ケトアシドーシスにおける高血糖を速効型インスリンもしくは超速効型インスリンにより是正することは有用である (Class I)。

肝性脳症に対してアンモニアなどの腸管内有毒物質の産生・吸収を抑制できるラクツロースは第一選択薬として推奨される (Class I)。ネオマイシン、L-アスパラギン酸-L-オルニチン、安息香酸ナトリウム、分岐酸アミノ酸、アセチル-L-カルニチン、フルマゼニル投与を支持または否定するためのエビデンスは十分でない。

Acute hypercapnic respiratory failure に対して cephalic mask や oronasal mask を用いた非侵襲的人工呼吸は有用である (Class IIa)。

Wernicke 脳症の初期治療としてチアミンの静脈内投与が推奨される (Class I)。Wernicke 脳症が疑われる場合にチアミンをブドウ糖投与と同時にもしくはブドウ糖投与前に投与することは理にかなっている (Class IIa)。

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群による低ナトリウム血症の治療薬としてバソプレシンV₂ 受容体拮抗薬 (モザパブタン) 投与が推奨される (Class I)。

CPM/EPM の治療は予防である (Class I)。低ナトリウム血症の補正速度は、1~2 mEq/l/時を超えず 8 mEq/l/日以下にすることが有用かもしれない (Class IIa)。

▲Knowledge gaps (今後の課題)

低血糖症が疑われた場合に病院到着前の救急隊員による血糖測定やブドウ糖静脈内投与の効果を検証する必要がある。急性脳症の多くについていまだ病態、診断基準、特異的治療が確立されていないため、質の高いエビデンスが求められる。

3. 中枢神経系感染症

救急対応を要する神経系疾患として、中枢神経系感染症がある。その代表である、単純ヘルペス脳炎、細菌性髄膜炎、結核性髄膜炎、および、これらの疾患との鑑別上重要であり、かつ重症化し救急対応を要する場合も多い抗 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体脳炎について、その病態と治療の概略を示す。なお、中枢神経系感染症は発症頻度が少ないため、質の高いエビデンスは少なく、その治療はしばしば empiric にならざるを得ない。

1) 単純ヘルペス脳炎

単純ヘルペス脳炎 (herpes simplex virus encephalitis ; HSVE) の病態は、新生児では産道感染に基づく全身のウイルス血症の一部として発症する。一方、小児や成人では、三叉神経節などに潜伏するウイルスが再活性化し、逆行性に神経を上行し脳炎を起こすと考えられている。本症は世界中で起こり、地域性はない。わが国では年間約 350 人が発症する³²⁹が、散発性に起こる脳炎の中でもっとも頻度が高く、かつ急速に重症化することも多い。

本症の転帰に影響する因子として、前向き臨床研究では発症年齢、発症から治療開始時までの期間、および治療開始時の意識障害の程度などが報告され (J-LOE 2³³⁰)、多変量解析では治療開始時の意識障害の程度と発症年齢があげられている (J-LOE 1³³¹)。したがって、意識障害が高度になる前の治療が重要で、本症を疑った段階で抗ウイルス薬を開始する。本症の第一選択薬は、アシクロビルである^{330, 332} (J-LOE 1)。アシクロビルの開発により、死亡率は未治療での約 6~7 割から 19~28%に低下したが、死亡と高度後遺症を含めた転帰不良率は 33~53%といまだ高く、社会復帰できる率も 38~56%である^{330, 332}。

本症は病因確定診断を待たずに臨床的に本症を疑った段階で抗ウイルス療法を開始する (Class I)。第一選択であるアシクロビルは、少なくとも 10mg/kg/8 時間で 2 週間の投与が推奨される (Class I)。

▲Knowledge gaps (今後の課題)

最近の欧米のガイドライン^{333, 334}は、アシクロビルの投与期間が従来の2週間投与から2～3週間へと延長している。しかし、投与期間が2週間より3週間投与が転帰がよいとのエビデンスが十分にあるわけではない。アシクロビルの2週間投与終了時点で神経所見の改善を認めなかった遷延経過を呈した症例の検討³³⁵が最近報告されている。抗ウイルス薬の追加延長を行っても、この遷延経過を呈した症例の半数は転帰不良であったとあり、初回アシクロビル用量の再検討、例えば、本症の転帰不良要因である高齢者や意識障害が高度な症例におけるアシクロビルの増量も今後検討すべき課題と考える。また本症の転帰の点から、急性期の副腎皮質ホルモン薬併用が有用であるとの報告(J-LOE 3³³¹)がある。現在、欧州において、この副腎皮質ホルモン薬併用の有用性の確認が二重盲検比較試験にて進行中である³³⁶。今後の結果が待たれる。一方、副腎皮質ホルモン薬併用の有用性の機序は従来明らかにされていなかった。髄液サイトカインの検討を行いその機序を報告³³⁷では、急性期の髄液中のインターロイキン-6濃度が副腎皮質ホルモン薬の併用で急速に減衰した。以上より、副腎皮質ホルモン薬の有用性の機序として pro-inflammatory cytokine の産生抑制が考えられる。

2) 細菌性髄膜炎

わが国における細菌性髄膜炎 (bacterial meningitis ; BM) の年間発症者数は約 1,500 人程度であり、約 7 割が小児で、成人例は約 400～500 人と推定されている³²⁹。本症の転帰は、死亡率 15～35%、後遺症率 10～30%であり、抗菌薬の進歩にもかかわらずいまだ満足すべき成績ではない³³⁸⁻³⁴¹。

本症の転帰を決定するもっとも重要な要因は、早期の診断と適切な抗菌薬の開始であり、時間単位の対応が求められる。BM はきわめて重篤な疾患であり、激症型の場合には、数時間で亡くなることもあり、まさに分刻みの対応が求められる。本症を疑った場合には、躊躇せずに抗菌薬による治療を開始すべきである。

BM の抗菌薬選択は、患者のもっているリスクと年齢階層別の起炎菌頻度、予想される起炎菌の抗菌薬に対する耐性化率を考慮して選択される。しかし、起炎菌の頻度や耐性菌の頻度は、地域により大きく異なるため、国により菌未確定時の抗菌薬選択は異なる。耐性菌の場合、感受性のない抗菌薬は無効である。わが国では、本症の耐性化率や起炎菌の発症頻度を踏まえた治療指針として、2007 年に日本神経学会・日本神経治療学会・神経感染症学会の 3 学会合同による本症の診療ガイドラインが公表されている³⁴²。

一方、BM の病態から、サイトカインストームを抑制するために、抗菌薬を開始する直前に副腎皮質ホルモンを投与することの有用性が確立している^{340, 343-345} (J-LOE 1)。

わが国における市中感染の年齢階層別の起炎菌は、成人例でもっとも頻度の高いのは肺炎球菌である (院内感染ではブドウ球菌が多い)。一方、小児例の市中感染ではインフルエンザ菌の頻度が、ワクチンが広く実施されて発症頻度が激減した欧米と比較して著しく高く、しかも抗菌薬に耐性化している場合が多い。また、リステリア菌は新生児における主要起炎菌の 1 つであるが、高齢者でも主要起炎菌の 1 つとして考慮すべきである。このリステリア菌は、頻度は低いものの、第 3 世代セフェム系抗菌薬が無効であり、初期抗菌薬の選択の点

からは重要である。抗菌薬の選択は、菌種と薬剤感受性が決定されるまでは、図1（「細菌性髄膜炎の診療ガイドライン」より引用）³⁴²に示したフローチャートに従い治療を行うことがおそらく推奨される（Class IIa）。起炎菌確定後は、表1（「細菌性髄膜炎の診療ガイドライン」より引用）³⁴²に従い抗菌薬を変更する。

抗菌薬の初回開始の10～20分前にデキサメタゾン 0.15 mg/kg を投与し、以後、6時間ごとに同量投与を2～4日間繰り返すことが推奨される（Class I）。

▲Knowledge gaps（今後の課題）

わが国では、2008年12月にインフルエンザ菌ワクチンが、また、2009年10月には7価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV-7）が承認された。両ワクチンがすでに広く実施された国において、患者数の激減が報告されている^{346, 347}。しかし、ワクチンの実施率がわが国においてははまだ十分に高くなく、今後広範囲な実施が課題である。

3) 結核性髄膜炎

わが国における結核性髄膜炎の発症頻度は年間約250例で、小児例はその15%を占める³²⁹。本症は肺外結核の約15%、全結核の0.5～1.0%である。抗結核薬の治療が行われている現在でも、死亡率は軽症例で約25%、HIV感染例では約61%といまだ転帰不良な疾患である³⁴⁸。

転帰影響要因として、治療開始までの期間、意識障害の程度があげられる^{348, 349}。すなわち、早期に本症を疑い、さらに疑った場合には確定診断を待たずに治療を開始することが重要である。治療では、結核菌に感受性があり、かつ髄液への移行が良好なイソニアジド（INH）とリファンピシン（RFP）の併用を中心とした多剤併用療法が主体となる。

英国感染症学会より本症の新たなガイドライン³⁵⁰も公表された。従来の英国の治療指針ではINH、RFP、ピラジナミド（PZA）の3剤で開始し、必要であればエタンブトール（EB）またはストレプトマイシン（SM）を追加するとしていたが、今回のガイドラインでは、最初の2か月間はINH、RFP、PZA、EBの4剤で治療し、その後10か月間INHとRFPの2剤の継続治療に変更されている。これらガイドラインがEBを第一選択に加えた理由は、EBによる視神経障害の出現率が、通常投与量では3%未満と比較的少数であることが明らかになったこと³⁵¹、およびSMに対する耐性が世界的に広がっていること³⁵²があげられている。

本症の副腎皮質ホルモン薬の併用は長い間議論されてきたが、最近、無作為比較試験のメタアナリシスが報告（J-LOE 1³⁵³）された。その結果、HIV（human immunodeficiency virus）陰性の小児と成人では、副腎皮質ホルモン薬併用群が未併用群より有意に転帰が良好であった。

結核性髄膜炎に対しては、INH、RFP、PZA、およびEBの4剤併用療法で2か月、その後INHとRFPの併用で7か月～10か月間の投与が推奨される（Class I）。

重症度にかかわらずHIV非感染者は全例で副腎皮質ホルモン薬の併用がおそらく推奨される（Class IIa）。

▲Knowledge gaps（今後の課題）

欧米において新しい結核性髄膜炎のガイドラインが公表されているが、INHの投与量が1

日当たり 5mg/kg、体重 60kg において 300mg/日と従来の治療指針に比べ比較的低用量が推奨されている。この量ではたして十分なのかについては、今後の検証が必要である。

副腎皮質ホルモン薬の併用は前述のようにメタアナリシス (J-LOE 1³⁵³) で HIV 非感染者において有用との結果が得られた。しかし、留意点として、この解析データのうち、545 例がベトナム人の成人例であることがあげられる。つまり、解析対象の約半数がこの論文の症例 (J-LOE 1³⁵⁴) に依存している。なお、投与方法の実際については、前述の 14 歳以上を対象としたもっとも多数例の検討 (J-LOE 1³⁵⁴) では、デキサメタゾン重症度に基づき 1 日当たり 0.3~0.4mg/kg、1 週間投与し、その後 0.3~0.2 mg/kg、0.2~0.1mg/kg と 1 週間ずつゆっくと漸減している。今後、この投与方法が 1 つの参考になると考えるが、投与方法についてはさらなる検討が必要と考える。

4) 抗 NMDA 受容体脳炎

本症は、卵巣奇形腫に起因した抗 NMDA 型グルタメート受容体 (GluR) 抗体による傍腫瘍性神経症候群として発症する脳炎³⁵⁵である。

本症は近年になり新たに確立した疾患であり、いまだその治療についてのエビデンスの高い治療指針はない。本症は、臨床的には若年女性に好発する非ヘルペス性脳炎として報告されており、わが国の全国調査によれば、その発症率は人口 100 万当たり 0.33 と推定されており、きわめてまれな疾患である³⁵⁶。したがって、本症例に関する報告は retrospective な多数例の解析^{356, 357}や症例報告³⁵⁸⁻³⁶⁰が主体である。

本症の臨床像は、感冒前駆、精神症状で発症し、痙攣重積や口舌ジスキネジアなどの多彩な不随意運動を呈し、中枢性肺泡低換気から人工呼吸器装着に至る頻度が高く、その特異な臨床像から本症を疑うことは比較的容易である。本症では、急性期に全身麻酔薬によるコントロールを要する痙攣重積、中枢性呼吸障害、自律神経障害を基盤とした急激な血圧変動、さらに併発症として深部静脈血栓症や重篤な肺炎および DIC (disseminated intravascular coagulation) などを呈する場合もあり、きめの細かい全身管理が求められる。

卵巣奇形腫は一般に良性であることが多く、幼小児期よりきわめて緩徐に発育すると考えられている。従来、婦人科的には、腫瘍が大きくなり占拠性病変になり機能障害が想定された場合や捻転などを呈したさいに外科的処置の適応となっていた。したがって、小さな良性腫瘍に対しては、外科的処置は行われていなかった。しかし、本症の発症は腫瘍の大きさには関係がなく、1cm に満たない卵巣奇形腫でも報告されているし、再発例もある³⁵⁷。事実、脳炎発症から 10 年を経て卵巣奇形腫を確認し摘出した症例³⁵⁶もある。

卵巣奇形腫以外に、縦隔奇形腫、肺小細胞癌、精巣セミノーマを有する例でも本症を発症することがある^{357, 361}なのでその存在について十分に精査する。

卵巣奇形腫が確認された場合にはできるだけすみやかに切除することが、より早く軽快する点から重要である。

副腎皮質ホルモン薬や血漿交換療法、さらには免疫抑制薬の使用を考慮するが、本症は必ずしも、急性散在性脳脊髄炎のように副腎皮質ホルモン薬で劇的に軽快するわけではない (Class IIb)。

単純ヘルペス脳炎と異なり、急性期にきわめて重篤であるのにもかかわらず、治療と併せ

十分な全身管理を行うと、長期に緩徐ながら軽快し、社会生活に復帰する可能性が高いので、主治医がこの認識をもって治療にあたるべきである。

▲Knowledge gaps (今後の課題)

本症はいまだ不明の点も多い。例えば、良性の卵巣奇形腫は幼少期から高齢まで広く分布しているにもかかわらず、本症の発症は若年成人に好発しており、その理由がいまだに不明である。また、抗原提示が継続している状況（手術で削除しなかった症例）において、急性期を脱却すると、なぜ緩徐に軽快するのかとの問題など多くの課題が残されている。

表1 起炎菌確定後の抗菌薬の標準的選択

グラム染色	想定される起炎菌	治療
グラム陽性球菌	肺炎球菌 (PISP や PRSP 含む)	カルバペネム系抗生物質 (パニペネム・ベタミプロン合剤またはメロペネム) または 第3世代セフェム系抗生物質+バンコマイシン (セフォタキシムまたはセフトリアキソン)
	B群連鎖球菌	第3世代セフェム系抗生物質 (セフォタキシムまたはセフトリアキソン) またはアンピシリン
	ブドウ球菌 (MRSA 含む)	バンコマイシン または 第3・4世代セフェム系抗生物質 (セフトラジジム、セフォゾプラン) または カルバペネム系抗生物質 ただし、MRSA が想定される状況の場合には、 バンコマイシンを選択し、感受性結果が確定したら、それに従い変更する
グラム陰性球菌	髄膜炎菌	第3世代セフェム系抗生物質 (セフォタキシムまたはセフトリアキソン)
グラム陽性桿菌	リステリア菌	アンピシリン
グラム陰性桿菌	インフルエンザ菌 (BLNAR、BLPAR、BLPACR を含む)	第3世代セフェム系抗生物質 (セフォタキシムまたはセフトリアキソン) または メロペネム または 両者の併用
	緑膿菌*	第3・4世代セフェム系抗生物質 (セフトラジジム、セフォゾプラン) または カルバペネム系抗生物質 (パニペネム・ベタミプロン合剤またはメロペネム)
	大腸菌群*	第3・4世代セフェム系抗生物質 (セフトラジジム、セフォゾプラン) または カルバペネム系抗生物質

註) PISP=ペニシリン中間型肺炎球菌、PRSP=ペニシリン耐性肺炎球菌、MRSA=メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、BLNAR= β ラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性インフルエンザ菌、BLPAR= β ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌、BLPACR= β ラクタマーゼ産生アモキシシリン/クラブラン酸耐性インフルエンザ菌

*耐性菌もあり、必ず抗生物質の感受性結果を確認後、最適な薬剤に変更することが重要である。

4. 急性神経・筋疾患

生命を脅かし、救急処置の対象となり得る代表的な神経筋疾患としては以下のものがあげられる。

Guillain-Barré 症候群 (GBS)、重症筋無力症 (MG)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、筋ジストロフィー症、先天性ミオパチー、ボツリヌス中毒、その他の中毒。

このうち本ガイドラインでは、GBS と MG について主に記述する。ALS および筋ジストロフィー症などのミオパチーは通常は神経筋症候が先行・進行した後に、生命を脅かす病態に至るので、救急場面の問題とはなりにくい。しかしまれに、呼吸不全で初発する ALS³⁶²、呼吸不全で初発する筋強直性ジストロフィー・ネマリンミオパチーなどのミオパチー、心筋障害で初発する Becker 型筋ジストロフィー症などの例があることは救急現場で念頭に置くべきである。

とくに ALS においては、呼吸器装着の是非は大きな問題である。既知の ALS 患者が急変時に救急受診することが頻繁にあるが、多くの患者で事前に急変時の方針が決められているのでそれを必ず確認する必要がある。これを怠って気管挿管などの救命蘇生処置を型どおり行くと、非常に難しい事態を招くことになる。ALS の診断がついていない場合も病歴や所見から ALS が強く疑われる場合には、同様に慎重な対応が必要であり、可能な限り非侵襲的人工換気から試みるのが望ましい。

救急対象の神経筋疾患は、しばしば診断がつく前に診療が開始されることとなる。必要な救命救急処置と並行して診断への努力が行われるべきであり、診断確定後に初めて特異的治療を開始できる。したがって GBS、MG、あるいはその他の疾患それぞれについてどのように診断を行うかが診断未確定の患者ではもっとも大きな問題であり³⁶³、神経内科医へのコンサルテーションが必要である。すなわち適切な初期治療を早期に開始するためには、電気生理学的手法も含めてこれらの疾患を正しく診断する能力をもつ神経内科医の、救急場面への適切な配置がもっとも重要である。

1) Guillain-Barré 症候群

Guillain-Barré 症候群 (GBS) は、自己免疫性機序によると考えられている、急性発症の炎症性多発根ニューロパチーであり、筋力低下と腱反射低下で特徴づけられる。気管挿管を必要とする呼吸不全が約 25%の患者で発症する^{364, 365}。また、まれに自律神経障害のために重篤な心血管系の障害をきたすことがあり、GBS の死因としてもっとも重要なものである。日本神経治療学会と日本神経免疫学会合同の治療ガイドラインが出版されている³⁶⁶。

GBS患者でまれに不整脈、徐脈と心停止、著明な低血圧症と高血圧症の頻繁な交代などの自律神経障害の症状が急性に生じる^{365, 367}。どのような患者においてこれらがみられるかを予測することは難しく、運動障害が高度な患者にみられることが多いが、歩行可能患者に生じることもある (J-LOE 4³⁶⁸)。収縮期血圧の高度な日内変動 (85 mmHg以上) がみられた患者がとくに危険な不整脈を続発しやすいことが示されている (J-LOE 3³⁶⁹)。GBSにおいて気管挿管が必要となる危険因子としては、発症から入院まで1週間以内、両側顔面麻痺・立位不能・頭部挙上不能などの運動障害、咳不能などがあげられている (J-LOE 3^{370, 371})。肺活量 (VC) 20

ml/kg以下、陰性吸気圧（NIF）30 cmH₂O以下の患者で人工呼吸器管理が必要となる確率が高くなる（J-LOE 3³⁷⁰）。

免疫グロブリン静脈内投与療法（IVIg）と単純血漿交換療法（PE）はGBSの回復を早め後遺症の頻度を下げる同等の効果があることが示されている（J-LOE 1³⁷²）。両者を併用しても単独療法以上の効果はみられない（J-LOE 1³⁷²）。副作用発生率も同等であるが、IVIgのほうが治療を完遂できる率が高かった。実際には使用が簡便であることなどより、最近では多くの施設でIVIgが第一選択として用いられている。副腎皮質ホルモンの単独投与は経口投与でも静脈内投与でも効果はなく、回復を遅らせる可能性がある（J-LOE 1³⁷³）。IVIgにメチルプレドニゾロンパルス療法を併用してもIVIg単独療法以上の効果は示されなかったが（J-LOE 1³⁷⁴）、*Campylobacter jejuni*感染例ないし抗GM₁抗体陽性例ではメチルプレドニゾロンの併用が回復を早めることを示唆する報告がある（J-LOE 3³⁷⁵）。

すべてのGBS患者の急性期、および呼吸器が装着された重症GBS患者においては、脈拍と血圧のモニタリングを行って、生命にかかわる自律神経障害の出現がないかを監視する（Class I）。著明な徐脈と心停止をきたす患者ではアトロピン投与やペースメーカー装着を考慮する（Class IIa）。発作性高血圧に対しての降圧は慎重に行うべきであり、用量調節可能な短時間作用型の薬物を用いる（Class IIa）。

GBS急性期患者では酸素飽和度のモニターに加えて、ベッドサイドでVC、NIFなどの呼吸機能を頻回に測定する（Class I）。VC 20 ml/kg以下、NIF 30 cmH₂O以下では、人工呼吸器管理が必要となる確率が高くなるのでICU管理が望ましい（Class IIa）。VC 10～15 ml/kg以下、NIF 25 cmH₂O以下となったら気管挿管、人工呼吸器管理が推奨される（Class I）。

発症2週以内で歩行不能ないし呼吸不全を呈する重症GBS患者では、IVIgないしPEを行うべきである（Class I）。PEに代えて、二重膜濾過血漿交換、免疫吸着を用いてもよい（Class IIb）。軸索型GBS症例、あるいは抗GM₁抗体陽性例ではIVIgにメチルプレドニゾロンパルス療法の併用を考慮してもよい（Class IIb）。

▲Knowledge gaps（今後の課題）

より軽症のGBSにおいて治療を行うべきかには十分なエビデンスがない。IVIgなどの治療はより早期に行うほど治療効果は高いと考えられるため、とくに進行が急速な例では、歩行不能などとなるのを待たずに治療開始するべきというのは理にかなっており、多くの施設では実際にはそのような方法が選択されている可能性がある。この点についてのエビデンスの確立が望まれている。

軸索型GBSでパルス療法を併用するべきかについては、エビデンスはまだ十分ではない。電気生理学的、あるいは免疫血清学的分類に基づいた最適な治療法の確立が望まれる。

2) 重症筋無力症

重症筋無力症（MG）は、骨格筋の神経筋接合部が抗体を介して破壊される自己免疫疾患であり、日内変動・易疲労性を伴う筋力低下を主症状とする。およそ7割の患者で、アセチルコリン受容体（AChR）に対する自己抗体が証明され、抗AChR抗体陰性患者の約1/3が筋特異性チロシンキナーゼ（MuSK）に対する自己抗体が陽性である。筋無力症クリーゼは、呼吸筋麻痺ないし球麻痺のために気道確保が必要となった状況で、わが国ではMG患者の10～15%

が生涯に一度はクリーゼを経験する³⁷⁶。抗 MuSK 抗体陽性 MG はとくに球症状が強く重症な傾向があり、クリーゼに陥る率も高いので注意が必要である³⁷⁷。MG についても日本神経治療学会の治療ガイドラインが出版されている³⁷⁶。

筋無力症クリーゼ治療において十分なエビデンスレベルをもった質の高いエビデンスの臨床研究はなされていない。一般には早期の気管挿管と人工呼吸が推奨されるが (J-LOE 4³⁶³)、BIPAP などの非侵襲的換気法が挿管を避け換気が必要な期間を短くできる可能性も示されている (J-LOE 3³⁷⁸)。

クリーゼが疑われる、あるいは補助呼吸中の患者では、抗コリンエステラーゼ薬を一時的に中止することが一般に推奨されている (J-LOE 4^{363, 379})。クリーゼ時の診断手段としてテンシロン® (エドロフォニウム) を用いるべきではない (J-LOE 4³⁶³)。これは過剰投与により“コリン性クリーゼ”をきたす可能性を除くためと、コリン作動性の気道分泌刺激を避けるためである。ただしこのような一般的な見解に対し、クリーゼ患者への治療法で、抗コリンエステラーゼ薬、副腎皮質ホルモン、PEの三者の間で差がなかったとする比較試験がなされている (J-LOE 2³⁸⁰)。しかし近年判明した抗MuSK抗体陽性MGでは、抗コリンエステラーゼ薬で増悪する頻度が高いことが示されておりとくに注意が必要である (J-LOE 4³⁸¹)。

PE はクリーゼ時に短期的改善をもたらす治療法として推奨されている (J-LOE 4³⁸²)。IVIg も RCT でプラセボに比べて重症例ほど有効であることが示されている (J-LOE 1³⁸³)。PE と IVIg との比較では両者同等 (J-LOE 2³⁸⁴、J-LOE 3³⁸⁵)、ないし PE がやや優れているとするものもあるが (J-LOE 3³⁸⁶)、いずれの研究でも副作用は IVIg のほうが少ない。これらをもとに IVIg を第一選択として推奨する意見が近年では有力である (J-LOE 4³⁶³)。PE や IVIg の効果は短期的なので、これらの開始後すみやかに大用量の副腎皮質ホルモン (プレドニゾン 1mg/kg/日) を開始することが推奨されている (J-LOE 4³⁶³)。

筋無力症クリーゼは早期に認識し積極的な治療を行う必要があり、ICU管理が望ましい (Class IIa)。感染症対策、電解質バランスの補正、MGを増悪させる薬物使用の中止など、誘因の除去と補正が推奨される (Class I)。気道の状態、痰の喀出や呼吸努力の状態などの臨床徴候を注意深く評価する。血液ガスや酸素飽和量のモニターだけでは不十分であり、ベッドサイドで肺活量 (VC)、陰性吸気圧 (NIF) などの呼吸機能を頻回に評価し、VC < 20 ml/kg、もしくは、NIF < 30cmH₂Oとなれば待機的気管挿管を考慮する (Class IIa)。非侵襲的人工呼吸に十分な経験がある施設ではこれを試みてもよい (Class IIb)。抗コリンエステラーゼ薬は中止する (Class I)。特異的治療としてIVIg あるいはPEの施行が推奨される (Class I)。ただし、IVIgはわが国ではまだ保険適応となっていない。同時に大用量プレドニゾン投与を開始することが有益かもしれない (Class IIa)。

▲Knowledge gaps (今後の課題)

わが国では MG への IVIg が保険適応とされることが急務である。非侵襲的人工呼吸の有用性は今後確かめられるべきであろう。

5. 悪性症候群

悪性症候群は、抗精神病薬をはじめとするドパミンD₂受容体遮断薬の投与、あるいは抗パーキンソン病薬を代表とするドパミン作動薬の急激な減量・中止に伴って生じる、発熱、意

識障害、筋強剛、振戦、自律神経症候（頻脈、血圧上昇ないし変動、発汗過多）を呈する症候群である。検査所見では白血球増多、CK（クレアチンキナーゼ）上昇、ミオグロビン尿などの横紋筋融解の所見がみられる。放置すると急性腎不全、DICなどによって急速に死の転帰をとる可能性もある。原因薬剤として、通常の抗精神病薬以外にも、スルピリド、塩酸チアプリド、制吐薬のほか、近年広く使われるようになった非定型抗精神病薬でも発症し得る³⁸⁷。また、抗パーキンソン病薬の投与量に変化がなくとも、脱水、感染、著明なwearing off 現象などが誘因となって発症することもあり注意が必要である。

悪性症候群の治療における十分なエビデンスは存在しない。無治療のヒストリカルコントロールとの比較では、ダントロレン静脈内投与、ブロモクリプチン、アマンタジンなどの有用性が示されているが（J-LOE 3^{388, 389}）、最新のメタアナリシスでは、ダントロレンの有効性は証明されていない（J-LOE 3³⁹⁰）。RCTでステロイドパルス療法の有用性を示した研究があり注目される（J-LOE 1³⁹¹）。その他ベンゾジアゼピン系薬物や電気痙攣療法の有用性が示唆されている（J-LOE 4³⁹²）。

薬物誘発性の場合には原因薬剤の中止、抗パーキンソン病薬中止に伴う例では、レボドパなどの抗パーキンソン病薬の再開をまず行うべきである（Class I）。十分量の輸液により急性腎不全への移行を未然に防ぐことがもっとも重要であり、支持療法として脱水・電解質異常の補正、高熱を呈する症例では全身の冷却、腎不全・循環不全などへの適切な対処を行う（Class I）。ブロモクリプチン（Class IIa）、ダントロレンナトリウム（Class IIb）の投与が考慮される。軽症例では支持療法のみ、あるいはベンゾジアゼピン系薬物のみでのコントロールを考慮してもよい（Class IIb）。その他、電気痙攣療法、ステロイドパルス療法なども有用かもしれない（Class IIb）。

▲Knowledge gaps（今後の課題）

各種薬物の効果は十分なエビデンスをもって証明されていない。とくに広く用いられているダントロレンナトリウムについては、無効もしくは有害を示唆する報告もあり、対照試験による効果の確認が待たれる。

6. 暑熱環境による中枢神経系障害

地球温暖化が問題となる中、わが国では熱中症の頻度が増加しつつある。暑熱環境によりICUに入室した例では神経障害がもっとも多く全例でみられ、とくに昏睡状態、嗜眠、筋弛緩、痙攣、失見当識、筋トーン亢進、せん妄を呈するので、十分な輸液による急性腎不全の回避とともに、中枢神経系の後遺症の予防が肝要である。

熱中症を含む高体温に関するガイドラインとして2005年のEuropean Resuscitation Council（ERC）によるものがあり、診断、重症度分類、老人における危険因子、鑑別すべき疾患などが記されている³⁹³。高体温を呈する心停止患者の転帰は、通常体温の場合と比べ不良である。

1995年のシカゴでの熱波における58人のICU入室重症患者では、昏睡（57%）、嗜眠（14%）、見当識障害（10%）、痙攣（16%）、反射や筋トーンの異常など、100%に何らかの中枢神経

の異常を認めたが、退院時に正常化したのは24%にすぎなかった (J-LOE 3³⁹⁴)。2003年のフランスでの熱波における転帰調査から、高齢者では1か月死亡が58%にのぼり、来院時の高体温、臓器障害数が死亡率と関連した。また施設入所、長期降圧薬の使用、来院時の無尿、昏睡、心不全が予後に影響した (J-LOE 3³⁹⁵)。

急性期のCTでは少数に脳浮腫が認められる程度 (J-LOE 1³⁹³) であるが、急性期MRIで小脳歯状核と脳梁膨大部に細胞障害性浮腫を認めた例 (J-LOE 4³⁹⁶) や1週間後のMRI拡散強調像で小脳・視床に対称性に限局性高信号域を認めた例 (J-LOE 4³⁹⁷) など多くの報告がある。急性期を過ぎると小脳の萎縮がみられ、四肢の運動失調、構音障害、眼振などの小脳症候と精神症状を含む高次脳機能障害、錐体路・錐体外路症候、脊髄障害などが後遺症の主体となる (J-LOE 3³⁹⁸)。

数少ない剖検報告では、小脳における神経細胞脱落と白質のグリオシス、細胞浸潤などがみられた (J-LOE 4³⁹⁹)。

治療は、血管内留置カテーテルに付属したバルーンの中に冷水を循環させることで直接血液を冷却する体内冷却法 (J-LOE 5⁴⁰⁰) や活性化プロテインCの早期投与で炎症性サイトカインの産生を抑える実験データ (J-LOE 5⁴⁰¹) が新たに報告されている。

死亡例において、その原因が熱中症であることを正確に診断するためには、暑熱環境下での高体温となった事実の存在とともに、発症時の体温が40.6°C以上であること、高体温を呈する他の疾患が否定される必要がある (J-LOE 1⁴⁰²)。血清プロカルシトニンが高値である非労作性熱中症患者の死亡率が高い (45%) ことは、先行する感染症が重症化に寄与していることを示唆する (J-LOE 3⁴⁰³)。

熱中症の危険因子として、日常生活動作の低下、社会との接点が少ないこと、精神疾患、心血管疾患、呼吸器疾患の存在などがあげられている (J-LOE 1⁴⁰⁴)。

暑熱環境下あるいはその曝露後に起こった体調不良は、熱中症も考慮して診療にあたるべきである。意識があれば飲水させ、冷所で安静にし監視する必要がある。改善がない場合、または意識障害が出現する場合には医療機関へ搬送すべきである。医療機関において、意識障害のない頭痛、嘔吐・下痢などの消化器症状、四肢筋肉の痙攣や硬直などの症候には、安静と細胞外液による水分と電解質の補充が推奨される (Class I)。意識障害を認める場合には、肝機能、腎機能、脱水、DIC、感染症の有無を確認するとともに、深部体温が38°C以下になるまでは可及的すみやかな体外冷却を行う。深部体温が40°Cを超える高体温、意識障害、ショック (代謝性アシドーシス)、DICを認める重症例では、呼吸・循環を含む全身管理とともに体内冷却を併用し、ICU管理を行うことが望ましい (Class IIa)。

▲Knowledge gaps (今後の課題)

死因に関して熱中症そのものを原因とするか原疾患の悪化とするかという問題と同様に、中枢神経系後遺症が高体温によるものなのか、脱水やショックに伴う脳虚血によるものか、高サイトカイン血症に伴う脳症によるものかに関しては結論が出ていない。さらに治療に関して、重症熱中症に対する活性化型プロテインC、心停止に近い重症患者へのPCPS (経皮的心肺補助装置) の導入、脳障害に対する低体温療法の適応に関しては、今後検証される必要がある。また血管内冷却のためのカテーテルは現在、保険適応となっていない。

7. 遷延性意識障害と脳死

1) 遷延性意識障害

遷延する意識障害としては、遷延性植物状態 (persistent vegetative state : PVS) が通常想起されるが、実際には、minimally conscious state (MCS)、閉じ込め症候群 (locked-in syndrome)、非痙攣性てんかん重積状態、無動無言、精神的無反応状態 (狭義 pseudo-coma) などが鑑別の対象となる。1994年、米国神経学会を含む5学会は合同で、PVSを睡眠覚醒周期があるが自分自身や周囲を認識している根拠がなく、刺激に対して合目的な反応がなく、脳幹と視床下部の自律神経機能は十分保持された状態などと規定した (J-LOE 1⁴⁰⁵)。また外傷例では通常、PVSが12か月以上持続すると恒久的、非外傷例では3か月以上持続すると恒久的と判断できるとした (J-LOE 1⁴⁰⁶)。MCSは、遷延する意識障害があるが、自己または周囲に対する認識を示す限定的ながら明瞭な根拠があり、PVSの基準を満たさない状態である (J-LOE 2⁴⁰⁷)。以下、主に非外傷性の遷延性意識障害について記載する。

ICUに入室した痙攣を伴わない昏睡例に持続脳波モニタリングを行った報告では、対象例236例中19例(8%)が非痙攣性てんかん重積状態であったとされ、昏睡の原因として非痙攣性てんかん重積状態が十分に認識されていないことが指摘された (J-LOE 2⁵⁷)。

PVS 49例の脳病理解剖所見に関する報告では、35例が外傷性、14例が非外傷性の脳障害であり、いずれも皮質下白質および視床に著明な障害がみられた (J-LOE 3⁴⁰⁸)。急性脳障害から死亡までの期間は1か月～8年であった。非外傷例では9例(64%)で皮質のびまん性虚血を認め、全例で視床障害を認めた。PETを用いたPVS 10例と正常対照10例の比較検討では、PVSでは上行性網様体賦活系が代償的に機能亢進していることが示された (J-LOE 2⁴⁰⁹)。MRI拡散テンソル画像を用いた検討では、PVS例で異方性 (fractional anisotropy : FA) が大脳皮質と脳梁で低下しており、その程度は聴覚刺激による機能的MRIを用いた機能評価と関連していた (J-LOE 2⁴¹⁰)。

PVSの成人例603例の解析では、生活自立まで回復する率は、PVSとなって1か月経過した場合は18%、3か月経過では12%、6か月経過では3%と低下していく (J-LOE 1⁴¹¹)。発症1年後に意識回復が得られる率は、1か月経過で42%、3か月経過で27%、6か月経過で12%と低下していく。発症1年後に引き続きPVSが継続している割合は、1か月経過で19%、3か月経過で35%、6か月経過で57%と増加していく。視床障害をきたすと中枢性高体温、発汗過剰、ナトリウム代謝と水代謝の障害が出現し、呼吸器易感染性などを介して転帰は不良であった。一方、1年後の死亡率は脳外傷例33%、非脳外傷例53%であった。長期転帰では、3年後の死亡率82%、5年後95%であった。

PVS 12例とMCS 39例の5年の追跡調査では、PVSからの回復例はなかったが、MCSでは13例(33%)が覚醒した (J-LOE 3⁴¹²)。12か月以上のPVSから意識を取り戻した5例に関しては、頭部外傷、クモ膜下出血、無酸素脳症などが原因で、最長36か月後、最高齢61歳であった (J-LOE 1⁴¹¹)。一方、PVS 50例の追跡 (平均2年) 調査では、2例が12か月以内に覚醒し、10例が1年以上経過してから覚醒したことから、長期PVSからの回復は例外的ではないとする指摘もある (J-LOE 2⁴¹³)。

電気生理学的検査による検討では、昏睡に陥った早期の段階で体性感覚誘発電位によるPVSの予後判定がある程度可能と報告されている。1983年から2000年の文献41編のシステムマテ

ックレビューでは、体性感覚誘発電位が正常であった例で、その後覚醒したのは無酸素脳症で52%、脳内出血で38%、外傷性脳損傷で89%であった（J-LOE 1⁴¹⁴）。346例の昏睡例（非外傷性または外傷性）を12か月以上追跡した報告では、覚醒を予測する因子としては対光反射（estimated probability 79.7%）が最良で、遅発性聴覚誘発電位（N100）、認知誘発電位（mismatch negativity : MMN）がこれに続いた。

近年、遷延性意識障害例の意思疎通性に関する報告がみられる。PVS 5例、MCS 6例、閉じ込め症候群 4例に対して聴性脳幹誘発電位を評価した報告では、MCS と閉じ込め症候群の全例、および PVS の3例でⅢ波が認められた（J-LOE 2⁴¹⁵）。ただし PVS でⅢ波を認めた1例は、PVS 発症後1か月以内の時点における評価であった。機能的 MRI による最近の検討では、PVS 23例と MCS 31例を対象に運動を想起させる課題を命じたところ、PVS 1例と MCS 3例で覚醒や認知を反映する結果が得られた（J-LOE 2⁴¹⁶）。

治療については、バクロフェン持続髄腔内投与で投与開始2週間後から意識の回復をみたとする5例の報告（J-LOE 2⁴¹⁷）がある。1か月以上持続する PVS あるいは MCS 例 15例に対し、催眠鎮静薬としてわが国でも頻用される酒石酸ゾルピデム 10mg を投与して Coma Recovery Scale-Revised にて評価した結果、1例の PVS 例（6.7%）で臨床的に有意な改善がみられ、MCS まで改善したという報告（J-LOE 1⁴¹⁸）がある。また外傷性脳損傷例での検討ではあるが、受傷後平均104日経過した PVS 8例に対してレボドパ・カルビドパを投与した結果、7例で平均31日後に覚醒したという報告（J-LOE 2⁴¹⁹）や、apomorphine を8例の PVS または MCS 例に持続皮下投与した結果、投与開始24時間以降に7例で意識が完全に回復したという報告（J-LOE 2⁴²⁰）がある。一方、発症後3か月を経過した PVS 例 20例に脳深部刺激術（DBS）を行った報告では、7例が PVS から離脱し従命に反応するようになり、聴性脳幹反応や体性感覚誘発電位の波形改善が認められた（J-LOE 2⁴²¹）。

PVS の鑑別対象として、非痙攣性てんかん重積状態を含めた治療可能な可逆的病態の鑑別を行うべきである（Class I）。遷延性意識障害例の生命転帰と機能転帰はともに不良であるが、まれに回復例もあるので、きめ細やかな全身管理が勧められる。遷延性意識障害例の一部は潜在的な意思疎通性を有するため、心理的な配慮を行うべきである（Class I）。現時点では、遷延性意識障害からの回復に効果のある十分に確立した治療法はない。

▲Knowledge gaps（今後の課題）

遷延性意識障害の治療について質の高いエビデンスが求められる。エビデンスが確立されるまでは、さまざまな治療を試みる際に、十分な経験がある専門家の助言が勧められる。

非痙攣性てんかん重積状態については、「非痙攣性てんかん重積状態」を参照
心停止後の機能転帰については、「第2章 [8] 心拍再開後の集中治療」を参照。

2) 脳死

脳死（全脳死）は、「脳幹を含む脳全体のすべての機能が不可逆的に停止した状態」と定義される。これは器質的脳障害により深昏睡および無呼吸をきたした症例の一部で起こり、それに対し行い得るすべての適切な治療をもってしても、回復の可能性がまったくないと判断されるような例である⁴²²。1995年 American Academy of Neurology (AAN) statement は、脳死の臨床的な基準を、脳死と類似した状態になり得る症例（急性薬物中毒、低体温、代謝・

内分泌障害)が除外されていることを前提条件として、①昏睡であり、②脳幹反射が消失し、③無呼吸であることとした⁴²³。わが国では、1985年に厚生省の脳死に関する研究班による脳死判定基準、いわゆる竹内基準が提出された。これは脳死の概念としては全脳死を採用し、同じく全脳死の立場に立つ米国の基準に準拠するものであるが、脳死判定基準(竹内基準)における判定のための諸検査は後述のようにより厳密であり、上記に加えていわゆる平坦脳波が必須とされている⁴²⁴。1997年の臓器移植法成立に伴い、法的脳死判定においては前記の脳死判定基準(竹内基準)に従うことと定められ、臨床現場での対応の指針として役立つような詳細が補足された「法的脳死判定マニュアル」も公表されている⁴²⁵。

AAN statement以来、この報告をもとにした数多くの研究がなされている。脳死患者を対象とした大規模な研究ではないが、9件の研究(J-LOE 4⁴²⁶⁻⁴³⁴)によると、これらの基準を満たした後に神経学的改善を認めた症例はないとしている。

脳死基準を満たした患者でも、脳機能が残存しているかのような身体の動きがみられることがある。これらには、顔面のミオキミア⁴³⁵や自然開眼⁴³⁶、一過性の手指振戦⁴³⁷、手指のjerkや足趾のうねるような屈曲運動、ラザロ徴候⁴³⁵、下肢の反復性運動⁴³⁸、その他さまざまな脊髄レベルの反射と考えられる運動が記載されている⁴³⁹。対光反射がないにもかかわらず周期的に瞳孔が収縮・散大を繰り返すことがあるという報告もある⁴⁴⁰。足底反射(J-LOE 3⁴⁴¹)は55%に認められ、32時間持続した報告⁴⁴²もある。一方、自発呼吸がないにもかかわらず人工呼吸器が高感度であるために自発呼吸があるかのように誤作動することがある。そのため無呼吸の確認は、人工呼吸器を外して行う必要がある(J-LOE 3^{442, 443})。

228例の脳死患者を対象にした研究(J-LOE 4⁴⁴⁴)によると、対象症例の30%が発症から24時間以内に、62%が3日以内に脳死の臨床的基準を満たした。無呼吸テストに関しては次の4件の研究がある。ある研究では10分間の100%酸素投与後に無呼吸テストを行った場合、7%が循環動態や酸素化障害のため、最後まで無呼吸テストを行うことができず、3%が低酸素状態や低血圧となり中断した(J-LOE 3⁴⁴⁴)。一方、脳死基準を満たした20例に対して人工呼吸器を用いてCPAPモード(CPAP: continuous positive airway pressure, 10cm, 酸素投与12L/分)を併用することで、すべての患者に無呼吸テストを行うことができた(J-LOE 1⁴⁴⁵)。経皮的CO₂モニターは、PaCO₂>60mmHgをよく反映する(J-LOE 4⁴⁴⁶)だが、無呼吸テストの有効性と安全性については十分なデータがない。また、動脈内にセンサーを留置する方法はコストが高く、経皮的CO₂モニターと比較しても利点がない(J-LOE 4⁴⁴⁷)。

脳死判定の補助検査のなかでは、脳波は特別な位置づけにある。これはわが国の基準において必須であることに加えて、全脳死を脳死とするという定義からも実施が要求されるからである。脳波が残っていることは、脳のもっとも重要な機能である意識の座として大脳皮質活動が残存していることを意味する⁴⁴⁸ので、そのような状態を、「脳全体のすべての機能が停止した」と呼ぶことはできない^{449, 450}。平坦脳波は脳死の十分条件ではないが、米国脳波学会の平坦脳波を示した1665例中、回復がみられたのは薬物中毒の3例のみであり、脳死診断における特異性は十分に高いことが示された(J-LOE 3⁴⁵¹)。

聴性脳幹反応(ABR)は橋から中脳にかけて存在する脳幹の聴覚伝導路の機能をみるものであり、脳幹機能の評価方法として有用である。わが国の脳死判定基準においてもその施行は必須ではないが、強く推奨されている。また体性感覚誘発電位(SEP)において、延髄楔状束核や内側毛帯起始部起源であることが示されたN18成分、P13/14成分(耳朶基準)は、延髄機能の客観的な評価方法として有用である(J-LOE 3⁴⁵²)。ABRとSEPの脳死診断における高い

特異性が、130例のイタリアの脳死基準を満たした症例において示されている (J-LOE 3⁴⁵³)。

その他の補助検査では、脳死診断におけるMRIの有用性を検討した研究 (J-LOE 2⁴⁵⁴、J-LOE 4⁴⁵⁵⁻⁴⁵⁷)がある。それによると、臨床症状と平坦脳波で脳死と判断した患者は、MRI画像で海綿静脈洞部における内頸動脈 flow void が消失し (J-LOE 4^{455, 456})、MRAでも頭蓋内動脈の血流が消失していた (感度 100%、95%CI 84-100; 特異度 100%、95%CI 72.2-100) (J-LOE 2⁴⁵⁴)。

経頭蓋的ドップラー (TCD) が、脳死診断の補助検査になるか否かを検討した研究 (J-LOE 1⁴⁵⁸) では、脳死診断としての感度が 95% (95%CI 92-97) で、特異度が 99% (95%CI 97-100) であった。しかし脳死診断に用いるためには、特異度は 100% でなければならず、現時点では TCD での脳血流停止所見は、脳血管撮影施行時期の決定に利用できるにとどまる。一方、脳血管撮影に代わる脳血流測定法として ^{99m}Tc -HMPAO SPECT がある。Munari らは、脳死患者に対して、脳血管撮影と SPECT 検査を同時に行い、20 例中 19 例で両方の検査で脳血流の停止を確認した (J-LOE 3⁴⁵⁹)。しかし、1 例で SPECT では血流停止が確認できたが、脳血管撮影では一部に残存血流が存在していた。この症例では、48 時間後の脳血管撮影で、頭蓋内血流の消失が確認できた。臨床的に脳死と診断された患者に対して CT 血管撮影 (CTA) を行った研究がある (J-LOE 3⁴⁶⁰、J-LOE 4⁴⁶¹⁻⁴⁶⁵)。Quesnel らの研究 (J-LOE 4) では、平坦脳波の患者 21 例中頭蓋内血管が造影されなかったのは 11 例であった (感度 52.4%)。一方、脳血管撮影と CTA を比較した 30 例中 13 例で脳血管撮影上、脳死と診断されたが、CT 血管撮影 (CTA) で頭蓋内血流を認めた (J-LOE 4⁴⁶²)。このような不一致があることから、CTA は脳死の補助診断としてしか位置づけられていない。

脳死判定にあたっては器質的脳障害の原疾患を確実に診断した上で、薬物の影響がないことを確認し、体温を正常に管理して行うべきである (Class I)。全脳死の立場を取る脳死判定基準では、脳波による平坦脳波 (脳電氣的無活動: ECI) の確認は必須であり (Class I)、ABR の施行も推奨される (Class I)。それ以外の SEP、脳血管撮影、TCD、CTA、MRI については脳死判定時に補助検査として用いることを考慮してもよい (Class IIb) が、脳死判定基準として採用することを支持または否定するためのエビデンスは十分でない。無呼吸テストを開始する前に 100% 酸素を 10 分以上投与し PaO₂ > 200 mmHg としておくことは理にかなっており (Class IIa)、無呼吸テスト実施中も適正な収縮期血圧 (> 90 mmHg) を保つ必要がある (Class I)。

▲Knowledge gaps (今後の課題)

脳死診断での補助検査の有用性と必要性について、今後のエビデンスの集積が待たれる。

●利益相反 (conflict of interest ; COI) リスト

■共同議長	
岡田 和夫	なし
丸川征四郎	厚労 H21- 心筋- 一般- 001 「循環器疾患等の救命率向上に資する効果的な救急蘇生法の普及啓発に関する研究」、厚労 H22- 心筋- 一般- 001 「循環器疾患等の救命率向上に資する効果的な救急蘇生法の普及啓発に関する研究」
■編集委員	
太田 邦雄	厚労 H22- 心筋- 一般- 001 「循環器疾患等の救命率向上に資する効果的な救急蘇生法の普及啓発に関する研究」 文科基盤研究 C「小児救急医療におけるシミュレーション教育の効果検証と遠隔教育への応用」
坂本 哲也	厚労 H19-心筋-一般-001「心肺停止患者に対する心肺補助装置等を用いた高度救命処置の効果と費用に関する多施設共同研究」、厚労 H20-医療-一般-009「救急医療体制の推進に関する研究」、厚労 H21- 心筋- 一般- 001 「循環器疾患等の救命率向上に資する効果的な救急蘇生法の普及啓発に関する研究」、H21-特別-指定-007「救急患者の搬送・受入実態と救急医療体制の評価に関する研究」、厚労 H19-トランス-一般-005「咽頭冷却による選択的脳冷却法の臨床応用を目的とした研究」、講演料：東日本旅客鉄道、原稿料：へるす出版、大日本住友製薬、報酬：日本救急医療財団
清水 直樹	厚労 H22- 心筋- 一般- 001 「循環器疾患等の救命率向上に資する効果的な救急蘇生法の普及啓発に関する研究」、黒澤, 日本集中治療医学会雑誌:2010;173-17. 黒澤, 日本集中治療医学会雑誌:2009;27-31. 武弁健吉, 日本救急医学会雑誌:2008;201-207, .
野々木 宏	厚労 H19-心筋-一般-003「急性心筋梗塞症と脳卒中に対する超急性期診療体制の構築に関する研究」、循環器病委託研究費 19 公-4 「循環器急性期医療におけるモバイル・テレメディシン実用化とその評価」、厚労 H22-心筋-一般-002「急性心筋梗塞に対する病院前救護や遠隔医療等を含めた超急性期診療体制の構築に関する研究」、循環器病研究開発費 22-4-6 「循環器急性期診療体制構築と評価に関する研究」、Nishiyama, Resuscitation:2009;1164-8. Iwami, Circulation:2007;2900-7. Iwami, Circulation:2009;728-34.
畑中 哲生	厚労 H21- 心筋- 一般- 001 「循環器疾患等の救命率向上に資する効果的な救急蘇生法の普及啓発に関する研究」、厚労 H22- 心筋- 一般- 001 「循環器疾患等の救命率向上に資する効果的な救急蘇生法の普及啓発に関する研究」、厚労 H22- 特別- 指定- 001 「救急救命士の処置範囲に係る実証研究のための基盤的研究」
■神経蘇生作業部会共同座長	
奥寺 敬	Takahashi, Am J Emerg Med:2009;240-3.
永山 正雄	なし
■神経蘇生作業部会委員	
安心院康彦	なし
阿部 康二	講演料：田辺三菱製薬、大塚製薬、ノバルティス、サノフィ・アベンティス

伊藤 勝博	なし
小黒 浩明	なし
亀井 聡	文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 S0803002「脳卒中後遺症の分析と制御」、文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「インフルエンザウイルスと口腔・気道細菌との相互作用の機序と呼吸器疾患重症化の病態の解明」、Kamei, <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> :2005;1544-9. Kamei, <i>Cytokine</i> :2009;187-93. Kamei, <i>Intern Med</i> :2009;673-9. Taira, <i>Intern Med</i> :2009;89-94.
木下 浩作	なし
後藤 淳	なし
園生 雅弘	園生, <i>臨床神経生理学</i> :2008;47-55. Sonoo, <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> :1999;374-8.
豊田 泉	なし
豊田 一則	厚労 H20-循環器等(生習)一般-019「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」、Koga, <i>Hypertens Res</i> :2009;759-64. Toyoda, <i>Cerebrovasc Dis</i> :2009;151-9.
長島 久	なし
中村 丈洋	なし
西山 和利	講演料：サノフィ・アベンティス、大塚製薬、研究助成：ロート製薬「制御性 B 細胞による皮膚疾患の抑制メカニズムの解明」、日本ペーリンガーインゲルハイム「脳卒中患者における超音波診断の新規評価方法の検討」、サノフィ・アベンティス「高度な画像診断を用いた脳卒中研究」、大塚製薬「進行性脳梗塞に関する研究」及び「脳梗塞急性期に関する検討」
本多 満	なし
三宅 康史	講演報酬：大塚製薬工場 研究助成：H22 救急振興財団「三次救急医療施設と二次救急医療施設の転送に関する研究」、H22 交通科学協議会「JTDB を用いた自転車外傷の実態」、H22 厚労省「心の科学研究」分担研究、
梁 成勲	なし
若杉 雅浩	なし

※厚労：厚生労働科学研究費補助金、文科：文部科学省科学研究費補助金

●文 献

1. Sathirapanya P, Smitasin N, Limapichart K, Setthawatcharawanich S, Phabphal K. A survey study of etiology of altered consciousness in the emergency department. *J Med Assoc Thai*. 2009;92:1131-1135
2. Kanich W, Brady WJ, Huff JS, Perron AD, Holstege C, Lindbeck G, Carter CT. Altered mental status: evaluation and etiology in the ED. *Am J Emerg Med*. 2002;20:613-617
3. Leong LB, Jian KH, Vasu A, Seow E. Prospective study of patients with altered mental status: clinical features and outcome. *Int J Emerg Med*. 2008;1:179-182
4. Linzer M, Yang EH, Estes NA, 3rd, Wang P, Vorperian VR, Kapoor WN. Diagnosing syncope. Part 1: Value of history, physical examination, and electrocardiography. Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 1997;126:989-996

第6章 神經蘇生

5. Baxt WG, Moody P. The impact of advanced prehospital emergency care on the mortality of severely brain-injured patients. *J Trauma*. 1987;27:365-369
6. Sacco RL, VanGool R, Mohr JP, Hauser WA. Nontraumatic coma. Glasgow coma score and coma etiology as predictors of 2-week outcome. *Arch Neurol*. 1990;47:1181-1184
7. Rordorf G, Koroshetz W, Efrid JT, Cramer SC. Predictors of mortality in stroke patients admitted to an intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000;28:1301-1305
8. Tuhim S, Dambrosia JM, Price TR, Mohr JP, Wolf PA, Hier DB, Kase CS. Intracerebral hemorrhage: external validation and extension of a model for prediction of 30-day survival. *Ann Neurol*. 1991;29:658-663
9. Heard K, Bebartta VS. Reliability of the Glasgow Coma Scale for the emergency department evaluation of poisoned patients. *Hum Exp Toxicol*. 2004;23:197-200
10. Gill MR, Reiley DG, Green SM. Interrater reliability of Glasgow Coma Scale scores in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2004;43:215-223
11. Takahashi C, Okudera H, Sakamoto T, Aruga T, Ohta T. The Emergency Coma Scale for patients in the ED: concept, validity and simplicity. *Am J Emerg Med*. 2009;27:240-243
12. Takahashi C, Okudera H, Origasa H, Takeuchi E, Nakamura K, Fukuda O, Date I, Tokutomi T, Aruga T, Sakamoto T, Kobata H, Ohta T. A simple and useful coma scale for patients with neurologic emergencies: the Emergency Coma Scale. *Am J Emerg Med*. 2011;29:196-202
13. Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol*. 2005;58:585-593
14. Kornbluth J, Bhardwaj A. Evaluation of coma: a critical appraisal of popular scoring systems. *Neurocrit Care*. 2011;14:134-143
15. Eken C, Kartal M, Bacanlı A, Eray O. Comparison of the Full Outline of Unresponsiveness Score Coma Scale and the Glasgow Coma Scale in an emergency setting population. *Eur J Emerg Med*. 2009;16:29-36
16. Iyer VN, Mandrekar JN, Danielson RD, Zubkov AY, Elmer JL, Wijdicks EF. Validity of the FOUR score coma scale in the medical intensive care unit. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:694-701
17. Ikeda M, Matsunaga T, Irabu N, Yoshida S. Using vital signs to diagnose impaired consciousness: cross sectional observational study. *BMJ*. 2002;325:800
18. Pires LA, Ganji JR, Jarandila R, Steele R. Diagnostic patterns and temporal trends in the evaluation of adult patients hospitalized with syncope. *Arch Intern Med*. 2001;161:1889-1895
19. Stevens RD, Bhardwaj A. Approach to the comatose patient. *Crit Care Med*. 2006;34:31-41
20. Singhal AB, Benner T, Roccatagliata L, Koroshetz WJ, Schaefer PW, Lo EH, Buonanno FS, Gonzalez RG, Sorensen AG. A pilot study of normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36:797-802
21. Ronning OM, Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke*. 1999;30:2033-2037
22. Bartlett D. The coma cocktail: indications, contraindications, adverse effects, proper dose, and proper route. *J Emerg Nurs*. 2004;30:572-574
23. Hoffman JR, Schriger DL, Votey SR, Luo JS. The empiric use of hypertonic dextrose in patients with altered mental status: a reappraisal. *Ann Emerg Med*. 1992;21:20-24
24. Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Chambers BR, Davis SM. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke*. 2003;34:2208-2214
25. Browning RG, Olson DW, Stueven HA, Mateer JR. 50% dextrose: antidote or toxin? *Ann Emerg Med*.

- 1990;19:683-687
26. Thomson AD, Cook CC, Touquet R, Henry JA. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and Emergency Department. *Alcohol Alcohol*. 2002;37:513-521
 27. Yealy DM, Paris PM, Kaplan RM, Heller MB, Marini SE. The safety of prehospital naloxone administration by paramedics. *Ann Emerg Med*. 1990;19:902-905
 28. Hoffman JR, Schriger DL, Luo JS. The empiric use of naloxone in patients with altered mental status: a reappraisal. *Ann Emerg Med*. 1991;20:246-252
 29. Weinbroum A, Rudick V, Sorkine P, Nevo Y, Halpern P, Geller E, Niv D. Use of flumazenil in the treatment of drug overdose: a double-blind and open clinical study in 110 patients. *Crit Care Med*. 1996;24:199-206
 30. Gueye PN, Hoffman JR, Taboulet P, Vicaut E, Baud FJ. Empiric use of flumazenil in comatose patients: limited applicability of criteria to define low risk. *Ann Emerg Med*. 1996;27:730-735
 31. Moulton C, Pennycook A, Makower R. Relation between Glasgow coma scale and the gag reflex. *BMJ*. 1991;303:1240-1241
 32. Moulton C, Pennycook AG. Relation between Glasgow coma score and cough reflex. *Lancet*. 1994;343:1261-1262
 33. Adnet F, Baud F. Relation between Glasgow Coma Scale and aspiration pneumonia. *Lancet*. 1996;348:123-124
 34. Winchell RJ, Hoyt DB. Endotracheal intubation in the field improves survival in patients with severe head injury. Trauma Research and Education Foundation of San Diego. *Arch Surg*. 1997;132:592-597
 35. Dunham CM, Barraco RD, Clark DE, Daley BJ, Davis FE, 3rd, Gibbs MA, Knuth T, Letarte PB, Luchette FA, Omert L, Weireter LJ, Wiles CE, 3rd. Guidelines for emergency tracheal intubation immediately after traumatic injury. *J Trauma*. 2003;55:162-179
 36. Duncan R, Thakore S. Decreased Glasgow Coma Scale score does not mandate endotracheal intubation in the emergency department. *J Emerg Med*. 2009;37:451-455
 37. Donald C, Duncan R, Thakore S. Predictors of the need for rapid sequence intubation in the poisoned patient with reduced Glasgow coma score. *Emerg Med J*. 2009;26:510-512
 38. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA*. 1993;270:854-859
 39. Jaitly R, Sgro JA, Towne AR, Ko D, DeLorenzo RJ. Prognostic value of EEG monitoring after status epilepticus: a prospective adult study. *J Clin Neurophysiol*. 1997;14:326-334
 40. Gelisse P, Thomas P, Engrand N, Navarro V, Crespel A. [Electroencephalography in status epilepticus: Glossary, protocol and interpretation]. *Rev Neurol (Paris)*. 2009;165:398-403
 41. Neligan A, Shorvon SD. Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: a systematic review. *Arch Neurol*. 2010;67:931-940
 42. Koubeissi M, Alsheklee A. In-hospital mortality of generalized convulsive status epilepticus: a large US sample. *Neurology*. 2007;69:886-893
 43. Fountain NB. Status epilepticus: risk factors and complications. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 2:S23-30
 44. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia*. 2002;43:146-153
 45. Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, Walker J, Ramsay RE, Patrick B. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA*. 1983;249:1452-1454
 46. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay RE, Mamdani MB. A comparison of four treatments for generalized convulsive status

- epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339:792-798
47. Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, Gabor AJ. Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology.* 1988;38:202-207
 48. Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD003723
 49. Prasad K, Krishnan PR, Al-Roomi K, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63:640-647
 50. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, Gupta G, Antony AR, Garg N. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure.* 2007;16:527-532
 51. Niermeijer JM, Uiterwaal CS, Van Donselaar CA. Propofol in status epilepticus: little evidence, many dangers? *J Neurol.* 2003;250:1237-1240
 52. Roberts RJ, Barletta JF, Fong JJ, Schumaker G, Kuper PJ, Papadopoulos S, Yogaratnam D, Kendall E, Xamplas R, Gerlach AT, Szumita PM, Anger KE, Arpino PA, Voils SA, Grgurich P, Ruthazer R, Devlin JW. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. *Crit Care.* 2009;13:R169
 53. Chien PF, Khan KS, Arnott N. Magnesium sulphate in the treatment of eclampsia and pre-eclampsia: an overview of the evidence from randomised trials. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103:1085-1091
 54. Vissers R. In: Walls RM, ed. *Manual of Emergency Airway Management.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:183-186.
 55. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, Gottwald MD, O'Neil N, Neuhaus JM, Segal MR, Lowenstein DH. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med.* 2001;345:631-637
 56. 吉村元, 高野真, 川本未知, 別府美奈子, 尾原信行, 小林潤也, 葛谷聡, 山上宏, 幸原伸夫. 救急現場におけるてんかん重積状態の臨床的特徴 非痙攣性てんかん重積状態 nonconvulsive status epilepticus の重要性について. *臨床神経学.* 2008;48:242-248
 57. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Garnett LK, Brown AJ, Smith JR, Jr., DeLorenzo RJ. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology.* 2000;54:340-345
 58. Nagayama M, Matsushima K, Nagayama T, Shinohara Y. Persistent but reversible coma in encephalitis. *Neurocrit Care.* 2005;2:252-257
 59. Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology.* 1996;47:83-89
 60. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol.* 2002;59:205-210
 61. 植木美乃, 寺田清人, 大塚晃, 神田益太郎, 秋口一郎. Wernicke 失語を可逆的に増悪させた非けいれん性てんかん重積状態(Non-convulsive status epilepticus)の1例. *臨床神経学.* 2000;40:339-343
 62. 永山正雄. 【神経内科疾患と自律神経】「過換気後遷延性無呼吸」と自律神経発作 非痙攣性てんかん重積状態の新たな表現型. *神経内科.* 2009;71:232-236
 63. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Gocke K, Shorvon S, Tinuper P, Holtkamp M. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol.* 2010;17:348-355
 64. Jirsch J, Hirsch L. Nonconvulsive status epilepticus in critically ill and comatose patients in the intensive care unit. In: Kaplan P, Drislane F, eds. *Nonconvulsive status epilepticus.* New York: Demos Medical; 2008:175-186.
 65. Ng I, Lim J, Wong HB. Effects of head posture on cerebral hemodynamics: its influences on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral oxygenation. *Neurosurgery.* 2004;54:593-597; discussion 598

66. Adembri C, Venturi L, Pellegrini-Giampietro DE. Neuroprotective effects of propofol in acute cerebral injury. *CNS Drug Rev.* 2007;13:333-351
67. Bullock R, Chesnut RM, Clifton G, Ghajar J, Marion DW, Narayan RK, Newell DW, Pitts LH, Rosner MJ, Wilberger JW. Guidelines for the management of severe head injury. Brain Trauma Foundation. *Eur J Emerg Med.* 1996;3:109-127
68. Righetti E, Celani MG, Cantisani T, Sterzi R, Boysen G, Ricci S. Glycerol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000:CD000096
69. Manno EM, Adams RE, Derdeyn CP, Powers WJ, Diringner MN. The effects of mannitol on cerebral edema after large hemispheric cerebral infarct. *Neurology.* 1999;52:583-587
70. Bereczki D, Fekete I, Prado GF, Liu M. Mannitol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD001153
71. Becker D, Vries J. The alleviation of increased intracranial pressure by the chronic administration of osmotic agents. In: Brock M, Dietz H, eds. *Intracranial pressure.* Berlin: Springer; 1972:309-315.
72. Georgiadis AL, Suarez JL. Hypertonic saline for cerebral edema. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2003;3:524-530
73. Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002:CD000064
74. Stocchetti N, Maas AI, Chieregato A, van der Plas AA. Hyperventilation in head injury: a review. *Chest.* 2005;127:1812-1827
75. Schwab S, Spranger M, Schwarz S, Hacke W. Barbiturate coma in severe hemispheric stroke: useful or obsolete? *Neurology.* 1997;48:1608-1613
76. Den Hertog HM, van der Worp HB, Tseng MC, Dippel DW. Cooling therapy for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009:CD001247
77. Shiozaki T, Hayakata T, Taneda M, Nakajima Y, Hashiguchi N, Fujimi S, Nakamori Y, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H. A multicenter prospective randomized controlled trial of the efficacy of mild hypothermia for severely head injured patients with low intracranial pressure. Mild Hypothermia Study Group in Japan. *J Neurosurg.* 2001;94:50-54
78. Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, Kurtz A, Orabi M, Guichard JP, Boutron C, Couvreur G, Rouanet F, Touze E, Guillon B, Carpentier A, Yelnik A, George B, Payen D, Bousser MG. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke.* 2007;38:2506-2517
79. Hickey A, O'Hanlon A, McGee H, Donnellan C, Shelley E, Horgan F, O'Neill D. Stroke awareness in the general population: knowledge of stroke risk factors and warning signs in older adults. *BMC Geriatr.* 2009;9:35
80. Maasland L, Koudstaal PJ, Habbema JD, Dippel DW. Knowledge and understanding of disease process, risk factors and treatment modalities in patients with a recent TIA or minor ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23:435-440
81. Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, Kappeler L, Mattle HP. Low awareness of transient ischemic attacks and risk factors of stroke in a Swiss urban community. *J Neurol.* 2007;254:179-184
82. Boden-Albala B, Stillman J, Perez T, Evensen L, Moats H, Wright C, Moon-Howard J, Doyle M, Paik MC. A stroke preparedness RCT in a multi-ethnic cohort: design and methods. *Contemp Clin Trials.* 2010;31:235-241
83. Sit JW, Yip VY, Ko SK, Gun AP, Lee JS. A quasi-experimental study on a community-based stroke prevention programme for clients with minor stroke. *J Clin Nurs.* 2007;16:272-281
84. Muller-Nordhorn J, Wegscheider K, Nolte CH, Jungehulsing GJ, Rossnagel K, Reich A, Roll S, Villringer A, Willich SN. Population-based intervention to reduce prehospital delays in patients with cerebrovascular events. *Arch Intern Med.* 2009;169:1484-1490

第6章 神経蘇生

85. Teuschl Y, Brainin M. Stroke education: discrepancies among factors influencing prehospital delay and stroke knowledge. *Int J Stroke*. 2010;5:187-208
86. Liferidge AT, Brice JH, Overby BA, Evenson KR. Ability of laypersons to use the Cincinnati Prehospital Stroke Scale. *Prehosp Emerg Care*. 2004;8:384-387
87. Hurwitz AS, Brice JH, Overby BA, Evenson KR. Directed use of the Cincinnati Prehospital Stroke Scale by laypersons. *Prehosp Emerg Care*. 2005;9:292-296
88. Bray JE, Martin J, Cooper G, Barger B, Bernard S, Bladin C. Paramedic identification of stroke: community validation of the Melbourne ambulance stroke screen. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20:28-33
89. Bray JE, Martin J, Cooper G, Barger B, Bernard S, Bladin C. An interventional study to improve paramedic diagnosis of stroke. *Prehosp Emerg Care*. 2005;9:297-302
90. Bray JE, Coughlan K, Barger B, Bladin C. Paramedic diagnosis of stroke: examining long-term use of the Melbourne Ambulance Stroke Screen (MASS) in the field. *Stroke*. 2010;41:1363-1366
91. Frenkl DM, Strauss DG, Underhill BK, Goldstein LB. Lack of impact of paramedic training and use of the Cincinnati prehospital stroke scale on stroke patient identification and on-scene time. *Stroke*. 2009;40:754-756
92. Kimura K, Inoue T, Iguchi Y, Shibasaki K. Kurashiki prehospital stroke scale. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:189-191
93. Gladstone DJ, Rodan LH, Sahlas DJ, Lee L, Murray BJ, Ween JE, Perry JR, Chenkin J, Morrison LJ, Beck S, Black SE. A citywide prehospital protocol increases access to stroke thrombolysis in Toronto. *Stroke*. 2009;40:3841-3844
94. Brice JH, Evenson KR, Lellis JC, Rosamond WD, Aytur SA, Christian JB, Morris DL. Emergency medical services education, community outreach, and protocols for stroke and chest pain in North Carolina. *Prehosp Emerg Care*. 2008;12:366-371
95. Ramanujam P, Guluma KZ, Castillo EM, Chacon M, Jensen MB, Patel E, Linnick W, Dunford JV. Accuracy of stroke recognition by emergency medical dispatchers and paramedics—San Diego experience. *Prehosp Emerg Care*. 2008;12:307-313
96. Bergs J, Sabbe M, Moons P. Prehospital stroke scales in a Belgian prehospital setting: a pilot study. *Eur J Emerg Med*. 2010;17:2-6
97. Di Legge S, Fang J, Saposnik G, Hachinski V. The impact of lesion side on acute stroke treatment. *Neurology*. 2005;65:81-86
98. Smith MA, Lisabeth LD, Bonikowski F, Morgenstern LB. The role of ethnicity, sex, and language on delay to hospital arrival for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2010;41:905-909
99. Morris DL, Rosamond W, Madden K, Schultz C, Hamilton S. Prehospital and emergency department delays after acute stroke: the Genentech Stroke Presentation Survey. *Stroke*. 2000;31:2585-2590
100. Saver JL, Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, Zhao X, Olson DM, Schwamm LH. The “golden hour” and acute brain ischemia: presenting features and lytic therapy in >30,000 patients arriving within 60 minutes of stroke onset. *Stroke*. 2010;41:1431-1439
101. Evenson KR, Foraker RE, Morris DL, Rosamond WD. A comprehensive review of prehospital and in-hospital delay times in acute stroke care. *Int J Stroke*. 2009;4:187-199
102. 猪口貞樹. 脳卒中のドクターヘリ搬送(陸上搬送との比較検討). 平成16年度厚生労働科学研究費補助金(医療技術評価総合研究事業)「新たな救急医療施設のあり方と病院前救護体制の評価に関する研究」(主任研究者 小濱啓次)分担研究「ドクターヘリの実態と評価に関する研究」(分担研究者 益子邦洋)報告書. 2005:27-40.
103. 山本拓史 中, 前川武男, 奥村徹, 前田稔. 脳卒中症例におけるドクターヘリの効果評価. 平成16年度厚生労働科学研究費補助金(医療技術評価総合研究事業)「新たな救急医療施設のあり方と病院前救護体制の評価に関する研究」(主任研究者 小濱啓次)分担研究「ドクターヘリの実態と評価に関する研究」(分担研究者 益子邦洋)

- 報告書. 2005;41.
104. Reiner-Deitemyer V, Teuschl Y, Matz K, Reiter M, Eckhardt R, Seyfang L, Tatschl C, Brainin M. Helicopter transport of stroke patients and its influence on thrombolysis rates: data from the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke*. 2011;42:1295-1300
 105. Wojner-Alexander AW, Garami Z, Chernyshev OY, Alexandrov AV. Heads down: flat positioning improves blood flow velocity in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2005;64:1354-1357
 106. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, Broderick JP, Levine SR, Frankel MP, Horowitz SH, Haley EC, Jr., Lewandowski CA, Kwiatkowski TP. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology*. 2000;55:1649-1655
 107. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2005;112:IV-1-IV-203
 108. Asimos AW, Norton HJ, Price MF, Cheek WM. Therapeutic yield and outcomes of a community teaching hospital code stroke protocol. *Acad Emerg Med*. 2004;11:361-370
 109. Sulter G, Elting JW, Langedijk M, Maurits NM, De Keyser J. Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit: a randomized pilot study. *Stroke*. 2003;34:101-104
 110. Evans A, Harraf F, Donaldson N, Kalra L. Randomized controlled study of stroke unit care versus stroke team care in different stroke subtypes. *Stroke*. 2002;33:449-455
 111. Ronning OM, Guldvog B, Stavem K. The benefit of an acute stroke unit in patients with intracranial haemorrhage: a controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70:631-634
 112. Fagerberg B, Claesson L, Gosman-Hedstrom G, Blomstrand C. Effect of acute stroke unit care integrated with care continuum versus conventional treatment: A randomized 1-year study of elderly patients: the Goteborg 70+ Stroke Study. *Stroke*. 2000;31:2578-2584
 113. Kalra L, Evans A, Perez I, Knapp M, Donaldson N, Swift CG. Alternative strategies for stroke care: a prospective randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;356:894-899
 114. Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA, Rokseth R, Haheim LL. Stroke unit treatment improves long-term quality of life: a randomized controlled trial. *Stroke*. 1998;29:895-899
 115. Ronning OM, Guldvog B. Stroke units versus general medical wards, I: twelve- and eighteen-month survival: a randomized, controlled trial. *Stroke*. 1998;29:58-62
 116. Ronning OM, Guldvog B. Stroke unit versus general medical wards, II: neurological deficits and activities of daily living: a quasi-randomized controlled trial. *Stroke*. 1998;29:586-590
 117. Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R, Morabito A. Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *Lancet*. 2007;369:299-305
 118. Kothari R, Barsan W, Brott T, Broderick J, Ashbrock S. Frequency and accuracy of prehospital diagnosis of acute stroke. *Stroke*. 1995;26:937-941
 119. Goldstein LB, Samsa GP. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke*. 1997;28:307-310
 120. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Hamilton CA. Emergency physicians. Accuracy in the diagnosis of stroke. *Stroke*. 1995;26:2238-2241
 121. Morgenstern LB, Lisabeth LD, Meocozzi AC, Smith MA, Longwell PJ, McFarling DA, Risser JM. A population-based study of acute stroke and TIA diagnosis. *Neurology*. 2004;62:895-900
 122. Lovelock CE, Redgrave JN, Briley D, Rothwell PM. The SCAN rule: a clinical rule to reduce CT misdiagnosis of intracerebral haemorrhage in minor stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:271-275

123. Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijndicks EF. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38:1655-1711
124. Christensen H, Fogh Christensen A, Boysen G. Abnormalities on ECG and telemetry predict stroke outcome at 3 months. *J Neurol Sci*. 2005;234:99-103
125. Oppenheimer SM, Hachinski VC. The cardiac consequences of stroke. *Neurol Clin*. 1992;10:167-176
126. Oppenheimer SM. Neurogenic cardiac effects of cerebrovascular disease. *Curr Opin Neurol*. 1994;7:20-24
127. Vingerhoets F, Bogousslavsky J, Regli F, Van Melle G. Atrial fibrillation after acute stroke. *Stroke*. 1993;24:26-30
128. Adams HP, Jr., Brott TG, Crowell RM, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM, Marler JR, Woolson RF, Zivin JA, et al. 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. *Circulation*. 1994;90:1588-1601
129. Adams HP, Jr., Brott TG, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM, Kwiatkowski T, Lyden PD, Marler JR, Torner J, Feinberg W, Mayberg M, Thies W. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the 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. *Circulation*. 1996;94:1167-1174
130. Kang DW, Chalela JA, Dunn W, Warach S. MRI screening before standard tissue plasminogen activator therapy is feasible and safe. *Stroke*. 2005;36:1939-1943
131. Keir SL, Wardlaw JM. Systematic review of diffusion and perfusion imaging in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2000;31:2723-2731
132. Mullins ME, Schaefer PW, Sorensen AG, Halpern EF, Ay H, He J, Koroshetz WJ, Gonzalez RG. CT and conventional and diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: study in 691 patients at presentation to the emergency department. *Radiology*. 2002;224:353-360
133. Kloska SP, Nabavi DG, Gaus C, Nam EM, Klotz E, Ringelstein EB, Heindel W. Acute stroke assessment with CT: do we need multimodal evaluation? *Radiology*. 2004;233:79-86
134. Wintermark M, Reichhart M, Thiran JP, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, Bogousslavsky J, Meuli R. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol*. 2002;51:417-432
135. Treib J, Grauer MT, Woessner R, Morgenthaler M. Treatment of stroke on an intensive stroke unit: a novel concept. *Intensive Care Med*. 2000;26:1598-1611
136. Berrouschot J, Rosler A, Koster J, Schneider D. Mechanical ventilation in patients with hemispheric ischemic stroke. *Crit Care Med*. 2000;28:2956-2961
137. Milhaud D, Popp J, Thouvenot E, Heroum C, Bonafe A. Mechanical ventilation in ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2004;13:183-188
138. Hacke W, Krieger D, Hirschberg M. General principles in the treatment of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1991;1:93-99
139. Vemmos KN, Spengos K, Tsivgoulis G, Zakopoulos N, Manios E, Kotsis V, Daffertshofer M, Vassilopoulos D. Factors influencing acute blood pressure values in stroke subtypes. *J Hum Hypertens*. 2004;18:253-259

140. Castillo J, Leira R, Garcia MM, Serena J, Blanco M, Davalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke*. 2004;35:520-526
141. Ahmed N, Wahlgren N. High initial blood pressure after acute stroke: factors influencing and implication to outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10:93
142. Phillips SJ. Pathophysiology and management of hypertension in acute ischemic stroke. *Hypertension*. 1994;23:131-136
143. Johnston KC, Mayer SA. Blood pressure reduction in ischemic stroke: a two-edged sword? *Neurology*. 2003;61:1030-1031
144. Powers WJ. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. *Neurology*. 1993;43:461-467
145. Goldstein LB. Blood pressure management in patients with acute ischemic stroke. *Hypertension*. 2004;43:137-141
146. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, Mistri A, James M, Chernova J, Jagger C. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:48-56
147. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke*. 2002;33:1315-1320
148. Alvarez-Sabin J, Molina CA, Ribo M, Arenillas JF, Montaner J, Huertas R, Santamarina E, Rubiera M. Impact of admission hyperglycemia on stroke outcome after thrombolysis: risk stratification in relation to time to reperfusion. *Stroke*. 2004;35:2493-2498
149. Leigh R, Zaidat OO, Suri MF, Lynch G, Sundararajan S, Sunshine JL, Tarr R, Selman W, Landis DM, Suarez JI. Predictors of hyperacute clinical worsening in ischemic stroke patients receiving thrombolytic therapy. *Stroke*. 2004;35:1903-1907
150. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2004;164:2005-2011
151. Levetan CS. Effect of hyperglycemia on stroke outcomes. *Endocr Pract*. 2004;10 Suppl 2:34-39
152. Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, Warlow CP. Complications after acute stroke. *Stroke*. 1996;27:415-420
153. Johnston KC, Li JY, Lyden PD, Hanson SK, Feasby TE, Adams RJ, Faught RE, Jr., Haley EC, Jr. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. RANTTAS Investigators. *Stroke*. 1998;29:447-453
154. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke*. 1990;21:637-676
155. Kimura K, Kazui S, Minematsu K, Yamaguchi T. Hospital-based prospective registration of acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2004;13:1-11
156. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-1587
157. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Stroke*. 1998;29:4-11
158. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito I, Shinohara Y. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke*. 2006;37:1810-1815
159. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86

160. 日本脳卒中合同ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン 2009. 2009;2011
161. Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL, Hill MD, Manns BJ, Ghali WA. Early risk of stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167:2417-2422
162. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Alexander FC, Silver LE, Gutnikov SA, Mehta Z. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet.* 2007;370:1432-1442
163. Lavalley PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot JM, Simon O, Mazighi M, Nifle C, Niclot P, Lapergue B, Klein IF, Brochet E, Steg PG, Leseche G, Labreuche J, Touboul PJ, Amarenco P. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol.* 2007;6:953-960
164. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1317-1329
165. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, Parsons M, Roine RO, Toni D, Ringleb P. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol.* 2010;9:866-874
166. Meyer FB, Sundt TM, Jr., Piepgras DG, Sandok BA, Forbes G. Emergency carotid endarterectomy for patients with acute carotid occlusion and profound neurological deficits. *Ann Surg.* 1986;203:82-89
167. Walters BB, Ojemann RG, Heros RC. Emergency carotid endarterectomy. *J Neurosurg.* 1987;66:817-823
168. Aleksic M, Rueger MA, Lehnhardt FG, Sobesky J, Matoussevitch V, Neveling M, Heiss WD, Brunkwall J, Jacobs AH. Primary stroke unit treatment followed by very early carotid endarterectomy for carotid artery stenosis after acute stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22:276-281
169. Yoshimoto Y, Kwak S. Superficial temporal artery--middle cerebral artery anastomosis for acute cerebral ischemia: the effect of small augmentation of blood flow. *Acta Neurochir (Wien).* 1995;137:128-137, discussion 137
170. Nussbaum ES, Janjua TM, Defillo A, Lowary JL, Nussbaum LA. Emergency extracranial-intracranial bypass surgery for acute ischemic stroke. *J Neurosurg.* 2010;112:666-673
171. Juttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, Witte S, Jenetzky E, Hacke W. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke.* 2007;38:2518-2525
172. Hofmeijer J, Amelink GJ, Algra A, van Gijn J, Macleod MR, Kappelle LJ, van der Worp HB. Hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial (HAMLET). Protocol for a randomised controlled trial of decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction. *Trials.* 2006;7:29
173. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedek P, Schwab S, Rothwell PM, Boussier MG, van der Worp HB, Hacke W. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol.* 2007;6:215-222
174. Rieke K, Krieger D, Adams H, Aschoff A, Meyding-Lamade U, Hacke W. Therapeutic strategies space-occupying cerebellar infarction based on clinical, neuroradiological and neurophysiological data. *Cerebrovasc Dis.* 1993;3:45-55
175. Jauss M, Krieger D, Hornig C, Schramm J, Busse O. Surgical and medical management of patients with massive cerebellar infarctions: results of the German-Austrian Cerebellar Infarction Study. *J Neurol.* 1999;246:257-264
176. Hornig CR, Rust DS, Busse O, Jauss M, Laun A. Space-occupying cerebellar infarction. Clinical course and prognosis. *Stroke.* 1994;25:372-374

177. 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*. 1999;282:2003-2011
178. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, Miyamoto S, Sasaki M, Inoue T. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke*. 2007;38:2633-2639
179. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Budzik RF, Marks MP. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005;36:1432-1438
180. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, Lutsep HL, Rymer MM, Higashida RT, Starkman S, Gobin YP, Frei D, Grobelny T, Hellinger F, Huddle D, Kidwell C, Koroshetz W, Marks M, Nesbit G, Silverman IE. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*. 2008;39:1205-1212
181. Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Yamaguchi T, Sasaki M, Hirano T. Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion: Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II). *Stroke*. 2010;41:461-465
182. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2004;351:1493-1501
183. Brott TG, Hobson RW, 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffert AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010;363:11-23
184. Mocco J, Tawk RG, Jahromi BS, Samuelson RM, Siddiqui AH, Hopkins LN, Levy EI. Endovascular intervention for acute thromboembolic stroke in young patients: an ideal population for aggressive intervention? *J Neurosurg*. 2009;110:30-34
185. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, Kim JS, Tao QL, Li YC, Jiang JD, Tai LW, Zhang JL, Xu E, Cheng Y, Heritier S, Morgenstern LB, Chalmers J. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:391-399
186. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage. *Crit Care Med*. 2010;38:637-648
187. Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, Novitzke J, Cruz-Flores S, Ehtisham A, Ezzeddine MA, Goldstein JN, Hussein HM, Suri MF, Tariq N. Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage: results from the antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage study. *Arch Neurol*. 2010;67:570-576
188. Itabashi R, Toyoda K, Yasaka M, Kuwashiro T, Nakagaki H, Miyashita F, Okada Y, Naritomi H, Minematsu K. The impact of hyperacute blood pressure lowering on the early clinical outcome following intracerebral hemorrhage. *J Hypertens*. 2008;26:2016-2021
189. Toyoda K, Yasaka M, Nagata K, Nagao T, Gotoh J, Sakamoto T, Uchiyama S, Minematsu K. Antithrombotic therapy influences location, enlargement, and mortality from intracerebral hemorrhage. The Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Retrospective Study. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:151-159
190. Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Naritomi H. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin

- K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res.* 2002;108:25-30
191. Dennis M, Sandercock PA, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, Rudd A, Bowler G. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373:1958-1965
 192. Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, Etienne E, De Tinteniach A, Renault A, Rouhart F, Besson G, Garcia JF, Mottier D, Oger E. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2005;65:865-869
 193. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, Karimi A, Shaw MD, Barer DH. 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.* 2005;365:387-397
 194. Pantazis G, Tsitsopoulos P, Mihos C, Katsiva V, Stavrianos V, Zymaris S. Early surgical treatment vs conservative management for spontaneous supratentorial intracerebral hematomas: A prospective randomized study. *Surg Neurol.* 2006;66:492-501; discussion 501-492
 195. Morioka J, Fujii M, Kato S, Fujisawa H, Akimura T, Suzuki M, Kobayashi S. Surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage has greater remedial value than conservative therapy. *Surg Neurol.* 2006;65:67-72; discussion 72-63
 196. Kanno T, Sano H, Shinomiya Y, Katada K, Nagata J, Hoshino M, Mitsuyama F. Role of surgery in hypertensive intracerebral hematoma. A comparative study of 305 nonsurgical and 154 surgical cases. *J Neurosurg.* 1984;61:1091-1099
 197. Morgenstern LB, Demchuk AM, Kim DH, Frankowski RF, Grotta JC. Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2001;56:1294-1299
 198. Wang YF, Wu JS, Mao Y, Chen XC, Zhou LF, Zhang Y. The optimal time-window for surgical treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: result of prospective randomized controlled trial of 500 cases. *Acta Neurochir Suppl.* 2008;105:141-145
 199. Bhattathiri PS, Gregson B, Prasad KS, Mendelow AD. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus after spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the STICH trial. *Acta Neurochir Suppl.* 2006;96:65-68
 200. Naff NJ, Hanley DF, Keyl PM, Tuhim S, Kraut M, Bederson J, Bullock R, Mayer SA, Schmutzhard E. Intraventricular thrombolysis speeds blood clot resolution: results of a pilot, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurosurgery.* 2004;54:577-583; discussion 583-574
 201. Fountas KN, Kapsalaki EZ, Parish DC, Smith B, Smisson HF, Johnston KW, Robinson JS. Intraventricular administration of rt-PA in patients with intraventricular hemorrhage. *South Med J.* 2005;98:767-773
 202. Wang WZ, Jiang B, Liu HM, Li D, Lu CZ, Zhao YD, Sander JW. Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in China. *Int J Stroke.* 2009;4:11-16
 203. Morgan T, Zuccarello M, Narayan R, Keyl P, Lane K, Hanley D. Preliminary findings of the minimally-invasive surgery plus rtPA for intracerebral hemorrhage evacuation (MISTIE) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl.* 2008;105:147-151
 204. Nishihara T, Morita A, Teraoka A, Kirino T. Endoscopy-guided removal of spontaneous intracerebral hemorrhage: comparison with computer tomography-guided stereotactic evacuation. *Childs Nerv Syst.* 2007;23:677-683
 205. Aoyagi N, Hayakawa I. Study on early re-rupture of intracranial aneurysms. *Acta Neurochir (Wien).* 1996;138:12-18
 206. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Koike T, Tanaka R. Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1996;84:35-42

207. Komiyama M, Tamura K, Nagata Y, Fu Y, Yagura H, Yasui T. Aneurysmal rupture during angiography. *Neurosurgery*. 1993;33:798-803
208. Saitoh H, Hayakawa K, Nishimura K, Okuno Y, Teraura T, Yumitori K, Okumura A. Rerupture of cerebral aneurysms during angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16:539-542
209. Findlay JM. Current management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage guidelines from the Canadian Neurosurgical Society. *Can J Neurol Sci*. 1997;24:161-170
210. 佐藤光夫, 遠藤雄司, 佐藤正憲, 他. Brain Attack 最前線 急性期管理 破裂脳動脈瘤急性期の術前管理 3D-CTA による診断と徹底的な降圧. *The Mt. Fuji Workshop on CVD*. 2000;18:196-198
211. de Gans K, Nieuwkamp DJ, Rinkel GJ, Algra A. Timing of aneurysm surgery in subarachnoid hemorrhage: a systematic review of the literature. *Neurosurgery*. 2002;50:336-340; discussion 340-332
212. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*. 2002;360:1267-1274
213. Scott RB, Eccles F, Molyneux AJ, Kerr RS, Rothwell PM, Carpenter K. Improved cognitive outcomes with endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms: neuropsychological outcomes from the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke*. 2010;41:1743-1747
214. Ryttefjors M, Enblad P, Kerr RS, Molyneux AJ. International subarachnoid aneurysm trial of neurosurgical clipping versus endovascular coiling: subgroup analysis of 278 elderly patients. *Stroke*. 2008;39:2720-2726
215. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, Rischmiller J. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol*. 2009;8:427-433
216. Kruyt ND, Biessels GJ, de Haan RJ, Vermeulen M, Rinkel GJ, Coert B, Roos YB. Hyperglycemia and clinical outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke*. 2009;40:e424-430
217. Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, Doronzio A, Delfini R, Rosa G. The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a randomized prospective pilot trial. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2007;19:156-160
218. van der Bilt IA, Hasan D, Vandertop WP, Wilde AA, Algra A, Visser FC, Rinkel GJ. Impact of cardiac complications on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*. 2009;72:635-642
219. Egge A, Waterloo K, Sjöholm H, Solberg T, Ingebrigtsen T, Romner B. Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study. *Neurosurgery*. 2001;49:593-605; discussion 605-596
220. Tseng MY, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Effects of fluid therapy following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective clinical study. *Br J Neurosurg*. 2008;22:257-268
221. Sillberg VA, Wells GA, Perry JJ. Do statins improve outcomes and reduce the incidence of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke*. 2008;39:2622-2626
222. Kramer AH, Fletcher JJ. Statins in the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurocrit Care*. 2010;12:285-296
223. Westermaier T, Stetter C, Vince GH, Pham M, Tejon JP, Eriskat J, Kunze E, Matthies C, Ernestus RI, Solymosi L, Roosen K. Prophylactic intravenous magnesium sulfate for treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, placebo-controlled, clinical study. *Crit Care Med*. 2010;38:1284-1290

第6章 神経蘇生

224. Wong GK, Poon WS, Chan MT, Boet R, Gin T, Ng SC, Zee BC. Plasma magnesium concentrations and clinical outcomes in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients: post hoc analysis of intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage trial. *Stroke*. 2010;41:1841-1844
225. 高木誠. 脳動脈解離(Cerebral artery dissection)の診断と治療の手引き. 若年者脳卒中診療の手引き. 循環器病研究委託費 12 指-2 若年世代の脳卒中の診断, 治療, 予防戦略に関する全国多施設共同研究. 大阪: 国立循環器病センター内科脳血管部門; 2003:85-90.
226. 松岡秀樹. 治療の現状と指針 1. 内科的治療 本邦の実態(後ろ向き登録研究などから). 脳動脈解離診療の手引き. 循環器病研究委託費 18 公-5(SCADS-Japan)脳血管解離の病態と治療法の開発(主任研究者 峰松一夫). 大阪: 国立循環器病センター内科脳血管部門; 2007:36-42.
227. Flis CM, Jager HR, Sidhu PS. Carotid and vertebral artery dissections: clinical aspects, imaging features and endovascular treatment. *Eur Radiol*. 2007;17:820-834
228. Tsukahara T, Minematsu K. Overview of spontaneous cervicocephalic arterial dissection in Japan. *Acta Neurochir Suppl*. 2010;107:35-40
229. Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003:CD000255
230. Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med*. 2001;344:898-906
231. Norris JW. Extracranial arterial dissection: anticoagulation is the treatment of choice: for. *Stroke*. 2005;36:2041-2042
232. Bassi P, Lattuada P, Gomitoni A. Cervical cerebral artery dissection: a multicenter prospective study (preliminary report). *Neurol Sci*. 2003;24 Suppl 1:S4-7
233. Menon R, Kerry S, Norris JW, Markus HS. Treatment of cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:1122-1127
234. Dreier JP, Lurtzing F, Kappmeier M, Bohner G, Klingebiel R, Leistner S, Einhaupl KM, Schielke E, Valdueza JM. Delayed occlusion after internal carotid artery dissection under heparin. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18:296-303
235. Donas KP, Mayer D, Guber I, Baumgartner R, Genoni M, Lachat M. Endovascular repair of extracranial carotid artery dissection: current status and level of evidence. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19:1693-1698
236. Meling TR, Sorteberg A, Bakke SJ, Slettebo H, Hernesniemi J, Sorteberg W. Blood blister-like aneurysms of the internal carotid artery trunk causing subarachnoid hemorrhage: treatment and outcome. *J Neurosurg*. 2008;108:662-671
237. Sim SY, Shin YS, Cho KG, Kim SY, Kim SH, Ahn YH, Yoon SH, Cho KH. Blood blister-like aneurysms at nonbranching sites of the internal carotid artery. *J Neurosurg*. 2006;105:400-405
238. Fiorella D, Albuquerque FC, Deshmukh VR, Woo HH, Rasmussen PA, Masaryk TJ, McDougall CG. Endovascular reconstruction with the Neuroform stent as monotherapy for the treatment of uncoilable intradural pseudoaneurysms. *Neurosurgery*. 2006;59:291-300; discussion 291-300
239. Anxionnat R, de Melo Neto JF, Bracard S, Lacour JC, Pinelli C, Civit T, Picard L. Treatment of hemorrhagic intracranial dissections. *Neurosurgery*. 2003;53:289-300; discussion 300-281
240. Rabinov JD, Hellinger FR, Morris PP, Ogilvy CS, Putman CM. Endovascular management of vertebrobasilar dissecting aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24:1421-1428
241. Ahn JY, Han IB, Kim TG, Yoon PH, Lee YJ, Lee BH, Seo SH, Kim DI, Hong CK, Joo JY. Endovascular treatment of intracranial vertebral artery dissections with stent placement or stent-assisted coiling. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:1514-1520
242. He M, Zhang H, Lei D, Mao BY, You C, Xie XD, Sun H, Ju Y, Zhang JM. Application of covered stent grafts for

- intracranial vertebral artery dissecting aneurysms. *J Neurosurg.* 2009;110:418-426
243. Georgiadis D, Caso V, Baumgartner RW. Acute therapy and prevention of stroke in spontaneous carotid dissection. *Clin Exp Hypertens.* 2006;28:365-370
244. Chen M, Caplan L. Intracranial dissections. *Front Neurol Neurosci.* 2005;20:160-173
245. Engelter ST, Brandt T, Debette S, Caso V, Lichy C, Pezzini A, Abboud S, Bersano A, Dittrich R, Grond-Ginsbach C, Hausser I, Kloss M, Grau AJ, Tatlisumak T, Leys D, Lyrer PA. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke.* 2007;38:2605-2611
246. 内藤功, 高玉真, 宮本直子, 嶋口英俊, 岩井丈幸. 【非出血性解離性脳動脈瘤の治療方針】 非出血性解離性椎骨動脈瘤の治療指針. *脳卒中の外科.* 2005;33:406-413
247. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, Evangelista A, Fattori R, Suzuki T, Oh JK, Moore AG, Malouf JF, Pape LA, Gaca C, Sechtem U, Lenferink S, Deutsch HJ, Diederichs H, Marcos y Robles J, Llovet A, Gilon D, Das SK, Armstrong WF, Deeb GM, Eagle KA. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA.* 2000;283:897-903
248. Cambria RP, Brewster DC, Gertler J, Moncure AC, Gusberg R, Tilson MD, Darling RC, Hammond G, Mergerman J, Abbott WM. Vascular complications associated with spontaneous aortic dissection. *J Vasc Surg.* 1988;7:199-209
249. DeBaakey ME, McCollum CH, Crawford ES, Morris GC, Jr., Howell J, Noon GP, Lawrie G. Dissection and dissecting aneurysms of the aorta: twenty-year follow-up of five hundred twenty-seven patients treated surgically. *Surgery.* 1982;92:1118-1134
250. Fessler AJ, Alberts MJ. Stroke treatment with tissue plasminogen activator in the setting of aortic dissection. *Neurology.* 2000;54:1010
251. Wright V, Horvath R, Baird AE. Aortic dissection presenting as acute ischemic stroke. *Neurology.* 2003;61:581-582
252. Flemming KD, Brown RD, Jr. Acute cerebral infarction caused by aortic dissection: caution in the thrombolytic era. *Stroke.* 1999;30:477-478
253. Ferro JM, Canhao P, Stam J, Boussier MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke.* 2004;35:664-670
254. Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood.* 2006;107:2766-2773
255. Wasay M, Bakshi R, Bobustuc G, Kojan S, Sheikh Z, Dai A, Cheema Z. Cerebral venous thrombosis: analysis of a multicenter cohort from the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2008;17:49-54
256. Ferro JM, Correia M, Rosas MJ, Pinto AN, Neves G. Seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15:78-83
257. Kosinski CM, Mull M, Schwarz M, Koch B, Biniek R, Schlafer J, Milkereit E, Willmes K, Schiefer J. Do normal D-dimer levels reliably exclude cerebral sinus thrombosis? *Stroke.* 2004;35:2820-2825
258. Crassard I, Soria C, Tzourio C, Woimant F, Drouet L, Ducros A, Boussier MG. A negative D-dimer assay does not rule out cerebral venous thrombosis: a series of seventy-three patients. *Stroke.* 2005;36:1716-1719
259. Ameri A, Boussier MG. Cerebral venous thrombosis. *Neurol Clin.* 1992;10:87-111
260. Casey SO, Alberico RA, Patel M, Jimenez JM, Ozsvath RR, Maguire WM, Taylor ML. Cerebral CT venography. *Radiology.* 1996;198:163-170
261. Boussier MG. Cerebral venous thrombosis: diagnosis and management. *J Neurol.* 2000;247:252-258
262. Einhaupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, Haberl RL, Pfister HW, Schmiedek P.

- Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet*. 1991;338:597-600
263. de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke*. 1999;30:484-488
264. Wingerchuk DM, Wijdicks EF, Fulgham JR. Cerebral venous thrombosis complicated by hemorrhagic infarction: factors affecting the initiation and safety of anticoagulation. *Cerebrovasc Dis*. 1998;8:25-30
265. Wasay M, Bakshi R, Kojan S, Bobustuc G, Dubey N, Unwin DH. Nonrandomized comparison of local urokinase thrombolysis versus systemic heparin anticoagulation for superior sagittal sinus thrombosis. *Stroke*. 2001;32:2310-2317
266. Stam J, Majoie CB, van Delden OM, van Lienden KP, Reekers JA. Endovascular thrombectomy and thrombolysis for severe cerebral sinus thrombosis: a prospective study. *Stroke*. 2008;39:1487-1490
267. Canhao P, Falcao F, Ferro JM. Thrombolytics for cerebral sinus thrombosis: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15:159-166
268. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:630S-669S
269. Einhaupl K, Bousser MG, de Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I, Masuhr F, Stam J. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol*. 2006;13:553-559
270. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37:577-617
271. Dentali F, Gianni M, Crowther MA, Ageno W. Natural history of cerebral vein thrombosis: a systematic review. *Blood*. 2006;108:1129-1134
272. Stolz E, Trittmacher S, Rahimi A, Gerriets T, Rottger C, Siekmann R, Kaps M. Influence of recanalization on outcome in dural sinus thrombosis: a prospective study. *Stroke*. 2004;35:544-547
273. Strupp M, Covi M, Seelos K, Dichgans M, Brandt T. Cerebral venous thrombosis: correlation between recanalization and clinical outcome--a long-term follow-up of 40 patients. *J Neurol*. 2002;249:1123-1124
274. Arabi YM, Tamim HM, Rishu AH. Hypoglycemia with intensive insulin therapy in critically ill patients: predisposing factors and association with mortality. *Crit Care Med*. 2009;37:2536-2544
275. Moore C, Woollard M. Dextrose 10% or 50% in the treatment of hypoglycaemia out of hospital? A randomised controlled trial. *Emerg Med J*. 2005;22:512-515
276. Carstens S, Sprehn M. Prehospital treatment of severe hypoglycaemia: a comparison of intramuscular glucagon and intravenous glucose. *Prehosp Disaster Med*. 1998;13:44-50
277. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, Mulligan P, Keyler T, Temponi A, Semakula C, Umpierrez D, Peng L, Ceron M, Robalino G. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2009;32:1164-1169
278. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care*. 2004;27:1873-1878
279. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology*. 2009;137:885-891, 891 e881

280. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2007;45:549-559
281. Dhiman RK, Sawhney MS, Chawla YK, Das G, Ram S, Dilawari JB. Efficacy of lactulose in cirrhotic patients with subclinical hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci*. 2000;45:1549-1552
282. Blanc P, Daures JP, Liautard J, Buttigieg R, Desprez D, Pageaux G, Allaz JL, Parelton G, Larrey D, Michel H. [Lactulose-neomycin combination versus placebo in the treatment of acute hepatic encephalopathy. Results of a randomized controlled trial]. *Gastroenterol Clin Biol*. 1994;18:1063-1068
283. Malaguarnera M, Gargante MP, Malaguarnera G, Salmeri M, Mastrojeni S, Rampello L, Pennisi G, Li Volti G, Galvano F. Bifidobacterium combined with fructo-oligosaccharide versus lactulose in the treatment of patients with hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:199-206
284. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010;362:1071-1081
285. Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Jiang LM, Chen YP, Wang L. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:1064-1070
286. Leevy CB, Phillips JA. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci*. 2007;52:737-741
287. Paik YH, Lee KS, Han KH, Song KH, Kim MH, Moon BS, Ahn SH, Lee SJ, Park HJ, Lee DK, Chon CY, Lee SI, Moon YM. Comparison of rifaximin and lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy: a prospective randomized study. *Yonsei Med J*. 2005;46:399-407
288. Strauss E, Tramote R, Silva EP, Caly WR, Honain NZ, Maffei RA, de Sa MF. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology*. 1992;39:542-545
289. Schmid M, Peck-Radosavljevic M, Konig F, Mittermaier C, Gangl A, Ferenci P. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of intravenous L-ornithine-L-aspartate on postural control in patients with cirrhosis. *Liver Int*. 2010;30:574-582
290. Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, Khanal S, Panda SK. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2009;136:2159-2168
291. Ahmad I, Khan AA, Alam A, Dilshad A, Butt AK, Shafqat F, Malik K, Sarwar S. L-ornithine-L-aspartate infusion efficacy in hepatic encephalopathy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008;18:684-687
292. Sushma S, Dasarathy S, Tandon RK, Jain S, Gupta S, Bhist MS. Sodium benzoate in the treatment of acute hepatic encephalopathy: a double-blind randomized trial. *Hepatology*. 1992;16:138-144
293. Efrati C, Masini A, Merli M, Valeriano V, Riggio O. Effect of sodium benzoate on blood ammonia response to oral glutamine challenge in cirrhotic patients: a note of caution. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3574-3578
294. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, Gluud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003:CD001939
295. Malaguarnera M, Risino C, Cammalleri L, Malaguarnera L, Astuto M, Vecchio I, Rampello L. Branched chain amino acids supplemented with L-acetylcarnitine versus BCAA treatment in hepatic coma: a randomized and controlled double blind study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:762-770
296. Malaguarnera M, Gargante MP, Cristaldi E, Vacante M, Risino C, Cammalleri L, Pennisi G, Rampello L. Acetyl-L-carnitine treatment in minimal hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci*. 2008;53:3018-3025

297. Goulenok C, Bernard B, Cadranel JF, Thabut D, Di Martino V, Opolon P, Poynard T. Flumazenil vs. placebo in hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:361-372
298. Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, Abraldes JG, Nevens F, Vinel JP, Mossner J, Bosch J. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med.* 2010;362:2370-2379
299. Riphaut A, Lechowicz I, Frenz MB, Wehrmann T. Propofol sedation for upper gastrointestinal endoscopy in patients with liver cirrhosis as an alternative to midazolam to avoid acute deterioration of minimal encephalopathy: a randomized, controlled study. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44:1244-1251
300. Cuvelier A, Pujol W, Pramil S, Molano LC, Viacroze C, Muir JF. Cephalic versus oronasal mask for noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2009;35:519-526
301. Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH, Schein RM, Wilson MF, Sheagren JN, Hinshaw LB. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *Crit Care Med.* 1990;18:801-806
302. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA.* 1996;275:470-473
303. Streck EL, Comim CM, Barichello T, Quevedo J. The septic brain. *Neurochem Res.* 2008;33:2171-2177
304. Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, Tighe D, Bennett ED. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit Care Med.* 2000;28:3019-3024
305. Maramattom BV. Sepsis associated encephalopathy. *Neurol Res.* 2007;29:643-646
306. Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, Friedman D, Stevens RD, Sharshar T. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med.* 2009;37:S331-336
307. Wratten ML. Therapeutic approaches to reduce systemic inflammation in septic-associated neurologic complications. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 2008;42:1-7
308. Guo J, Huang ZW, Fan JY, Chen Y, He FQ. [Risk factor analysis of severe acute pancreatitis complicated by pancreatic encephalopathy]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* 2008;6:352-354
309. Lu XS, Qiu F, Li YX, Li JQ, Fan QQ, Zhou RG. Effect of lower-molecular weight heparin in the prevention of pancreatic encephalopathy in the patient with severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 2010;39:516-519
310. Xue P, Deng LH, Xia Q, Zhang ZD, Hu WM, Yang XN, Song B, Huang ZW. Impact of alanyl-glutamine dipeptide on severe acute pancreatitis in early stage. *World J Gastroenterol.* 2008;14:474-478
311. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2007;6:442-455
312. Cook CC. Prevention and treatment of Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol Suppl.* 2000;35:19-20
313. Rozen-Zvi B, Yahav D, Gheorghide M, Korzets A, Leibovici L, Gafer U. Vasopressin receptor antagonists for the treatment of hyponatremia: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:325-337
314. Annane D, Decaux G, Smith N. Efficacy and safety of oral conivaptan, a vasopressin-receptor antagonist, evaluated in a randomized, controlled trial in patients with euvolemic or hypovolemic hyponatremia. *Am J Med Sci.* 2009;337:28-36
315. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med.* 2006;355:2099-2112
316. Gocht A, Colmant HJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a report of 58 cases. *Clin Neuropathol.* 1987;6:262-270
317. Oya S, Tsutsumi K, Ueki K, Kirino T. Reinduction of hyponatremia to treat central pontine myelinolysis. *Neurology.* 2001;57:1931-1932

318. Kumar S, Fowler M, Gonzalez-Toledo E, Jaffe SL. Central pontine myelinolysis, an update. *Neurol Res.* 2006;28:360-366
319. Brown WD. Osmotic demyelination disorders: central pontine and extrapontine myelinolysis. *Curr Opin Neurol.* 2000;13:691-697
320. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med.* 2000;342:1581-1589
321. Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75 Suppl 3:iii22-28
322. Shams'ili S, de Beukelaar J, Gratama JW, Hooijkaas H, van den Bent M, van 't Veer M, Sillevius Smitt P. An uncontrolled trial of rituximab for antibody associated paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol.* 2006;253:16-20
323. David KA, Picus J. Evaluating risk factors for the development of ifosfamide encephalopathy. *Am J Clin Oncol.* 2005;28:277-280
324. Dufour C, Grill J, Sabouraud P, Behar C, Munzer M, Motte J, Oberlin O, Paci A, Hartmann O. [Ifosfamide induced encephalopathy: 15 observations]. *Arch Pediatr.* 2006;13:140-145
325. Dufourg MN, Landman-Parker J, Auclerc MF, Schmitt C, Perel Y, Michel G, Levy P, Couillault G, Gandemer V, Tabone MD, Demeocq F, Vannier JP, Leblanc T, Leverger G, Baruchel A. Age and high-dose methotrexate are associated to clinical acute encephalopathy in FRALLE 93 trial for acute lymphoblastic leukemia in children. *Leukemia.* 2007;21:238-247
326. Lheureux PE, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol (Phila).* 2009;47:101-111
327. Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, Kallmes DF, Kozak OS, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:427-432
328. Gottesman RF, Grega MA, Bailey MM, Pham LD, Zeger SL, Baumgartner WA, Selnes OA, McKhann GM. Delirium after coronary artery bypass graft surgery and late mortality. *Ann Neurol.* 2010;67:338-344
329. Kamei S, Takasu T. Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. *Intern Med.* 2000;39:894-900
330. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, Schooley RT, Luby JP, Aoki FY, Hanley D, Nahmias AJ, Soong SJ. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med.* 1986;314:144-149
331. Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, Mizutani T, Itoyama Y, Takasu T, Morishima T, Hirayanagi K. Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:1544-1549
332. Skoldenberg B, Forsgren M, Alestig K, Bergstrom T, Burman L, Dahlqvist E, Forkman A, Fryden A, Lovgren K, Norlin K, et al. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. *Lancet.* 1984;2:707-711
333. Solomon T, Hart IJ, Beeching NJ. Viral encephalitis: a clinician's guide. *Pract Neurol.* 2007;7:288-305
334. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, Hartman BJ, Kaplan SL, Scheld WM, Whitley RJ. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;47:303-327
335. Taira N, Kamei S, Morita A, Ishihara M, Miki K, Shiota H, Mizutani T. Predictors of a prolonged clinical course in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *Intern Med.* 2009;48:89-94
336. Martinez-Torres F, Menon S, Pritsch M, Victor N, Jenetzky E, Jensen K, Schielke E, Schmutzhard E, de Gans J, Chung CH, Luntz S, Hacke W, Meyding-Lamade U. Protocol for German trial of Acyclovir and corticosteroids in

第6章 神経蘇生

- Herpes-simplex-virus-encephalitis (GACHE): a multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled German, Austrian and Dutch trial [ISRCTN45122933]. *BMC Neurol.* 2008;8:40
337. Kamei S, Taira N, Ishihara M, Sekizawa T, Morita A, Miki K, Shiota H, Kanno A, Suzuki Y, Mizutani T, Itoyama Y, Morishima T, Hirayanagi K. Prognostic value of cerebrospinal fluid cytokine changes in herpes simplex virus encephalitis. *Cytokine.* 2009;46:187-193
338. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS, Jr., Swartz MN. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med.* 1993;328:21-28
339. Saez-Llorens X, McCracken GH, Jr. Bacterial meningitis in children. *Lancet.* 2003;361:2139-2148
340. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2002;347:1549-1556
341. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004;351:1849-1859
342. 糸山泰人, 亀井聡, 細矢光亮, 志賀裕正, 佐藤滋, 石川晴美, 市山高志, 岩田敏, 生方公子, 賀来満夫, 岸田修二, 楠原浩一, 佐藤吉壮, 砂川慶介, 高野真, 辻省次, 春田恒和, 三木健司, 山本知孝, 渡邊治雄, 倉田毅, 高須俊明, 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会. 日本神経治療学会治療ガイドライン 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン. *神経治療学.* 2007;24:69,71-132
343. Girgis NI, Farid Z, Mikhail IA, Farrag I, Sultan Y, Kilpatrick ME. Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults. *Pediatr Infect Dis J.* 1989;8:848-851
344. Thomas R, Le Tulzo Y, Bouget J, Camus C, Michelet C, Le Corre P, Bellissant E. Trial of dexamethasone treatment for severe bacterial meningitis in adults. Adult Meningitis Steroid Group. *Intensive Care Med.* 1999;25:475-480
345. Gijwani D, Kumhar MR, Singh VB, Chadda VS, Soni PK, Nayak KC, Gupta BK. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in adults: a double blind placebo control study. *Neurol India.* 2002;50:63-67
346. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, Lefkowitz L, Perkins BA. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med.* 1997;337:970-976
347. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS, Farley MM, Jorgensen JH, Lexau CA, Petit S, Reingold A, Schaffner W, Thomas A, Whitney CG, Harrison LH. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2009;360:244-256
348. Misra UK, Kalita J, Roy AK, Mandal SK, Srivastava M. Role of clinical, radiological, and neurophysiological changes in predicting the outcome of tuberculous meningitis: a multivariable analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68:300-303
349. Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA.* 1979;241:264-268
350. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect.* 2009;59:167-187
351. Donald PR, Maher D, Maritz JS, Qazi S. Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:1318-1330
352. *Anti-tuberculosis drug resistance in the World: Fourth Global Report.* Geneva: World Health Organization; 2008.
353. Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD002244
354. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, Nguyen QH, Nguyen TT, Nguyen NH, Nguyen TN, Nguyen NL, Vu NT, Cao HH, Tran TH, Pham PM, Nguyen TD, Stepniwska K, White NJ, Farrar JJ. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2004;351:1741-1751

355. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 2007;61:25-36
356. Kamei S, Kuzuhara S, Ishihara M, Morita A, Taira N, Togo M, Matsui M, Ogawa M, Hisanaga K, Mizutani T, Kuno S. Nationwide survey of acute juvenile female non-herpetic encephalitis in Japan: relationship to anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Intern Med.* 2009;48:673-679
357. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Lynch DR. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008;7:1091-1098
358. Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, Suzuki K, Lynch DR, Suzuki N, Hata T, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology.* 2008;70:504-511
359. Seki M, Suzuki S, Iizuka T, Shimizu T, Nihei Y, Suzuki N, Dalmau J. Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:324-326
360. Ishiura H, Matsuda S, Higashihara M, Hasegawa M, Hida A, Hanajima R, Yamamoto T, Shimizu J, Dalmau J, Tsuji S. Response of anti-NMDA receptor encephalitis without tumor to immunotherapy including rituximab. *Neurology.* 2008;71:1921-1923
361. Berger JR, Bensalem M, Dalmau J. A brainstem paraneoplastic syndrome associated with prostate cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:934-935
362. Gautier G, Verschueren A, Monnier A, Attarian S, Salort-Campana E, Pouget J. ALS with respiratory onset: clinical features and effects of non-invasive ventilation on the prognosis. *Amyotroph Lateral Scler.* 2010;11:379-382
363. Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis. *QJM.* 2009;102:97-107
364. Ropper AH, Kehne SM. Guillain-Barre syndrome: management of respiratory failure. *Neurology.* 1985;35:1662-1665
365. van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barre syndrome. *Lancet Neurol.* 2008;7:939-950
366. 日本神経治療学会・日本神経免疫合同神経免疫疾患治療ガイドライン委員会. 神経免疫疾患治療ガイドラインギラン・バレー症候群(GBS)/慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)治療ガイドライン. *神経治療学.* 2003;20:193-210
367. Hughes RA, Wijdicks EF, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, Meythaler JM, Sladky JT, Barohn RJ, Stevens JC. Supportive care for patients with Guillain-Barre syndrome. *Arch Neurol.* 2005;62:1194-1198
368. Flachenecker P, Lem K, Mullges W, Reiners K. Detection of serious bradyarrhythmias in Guillain-Barre syndrome: sensitivity and specificity of the 24-hour heart rate power spectrum. *Clin Auton Res.* 2000;10:185-191
369. Pfeiffer G, Schiller B, Kruse J, Netzer J. Indicators of dysautonomia in severe Guillain-Barre syndrome. *J Neurol.* 1999;246:1015-1022
370. Lawn ND, Fletcher DD, Henderson RD, Wolter TD, Wijdicks EF. Anticipating mechanical ventilation in Guillain-Barre syndrome. *Arch Neurol.* 2001;58:893-898
371. Sharshar T, Chevret S, Bourdain F, Raphael JC. Early predictors of mechanical ventilation in Guillain-Barre syndrome. *Crit Care Med.* 2003;31:278-283
372. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD002063
373. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.*

第6章 神経蘇生

- 2010:CD001446
374. van Koningsveld R, Schmitz PI, Meche FG, Visser LH, Meulstee J, van Doorn PA. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome: randomised trial. *Lancet*. 2004;363:192-196
375. Jacobs BC, van Doorn PA, Schmitz PI, Tio-Gillen AP, Herbrink P, Visser LH, Hooijkass H, van der Meche FG. Campylobacter jejuni infections and anti-GM1 antibodies in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol*. 1996;40:181-187
376. 日本神経治療学会治療指針作成委員会. 日本神経治療学会治療ガイドライン 神経免疫疾患治療ガイドライン 重症筋無力症(Myasthenia gravis:MG)治療ガイドライン. *神経治療学*. 2003;20:479,481,483-501
377. Guptill JT, Sanders DB. Update on muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol*. 2010;23:530-535
378. Seneviratne J, Mandrekar J, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Noninvasive ventilation in myasthenic crisis. *Arch Neurol*. 2008;65:54-58
379. Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci*. 2007;261:127-133
380. Berrouschot J, Baumann I, Kalischewski P, Sterker M, Schneider D. Therapy of myasthenic crisis. *Crit Care Med*. 1997;25:1228-1235
381. Hatanaka Y, Hemmi S, Morgan MB, Scheufele ML, Claussen GC, Wolfe GI, Oh SJ. Nonresponsiveness to anticholinesterase agents in patients with MuSK-antibody-positive MG. *Neurology*. 2005;65:1508-1509
382. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002:CD002275
383. Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2007;68:837-841
384. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol*. 1997;41:789-796
385. Murthy JM, Meena AK, Chowdary GV, Naryanan JT. Myasthenic crisis: clinical features, complications and mortality. *Neurol India*. 2005;53:37-40; discussion 40
386. Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, Mohammad Y, Chua HC, Yahia AM, Ulatowski JA, Krendel DA, Leshner RT. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology*. 1999;52:629-632
387. Trollor JN, Chen X, Sachdev PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. *CNS Drugs*. 2009;23:477-492
388. Sakkas P, Davis JM, Janicak PG, Wang ZY. Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull*. 1991;27:381-384
389. Rosenberg MR, Green M. Neuroleptic malignant syndrome. Review of response to therapy. *Arch Intern Med*. 1989;149:1927-1931
390. Reulbach U, Dutsch C, Biermann T, Sperling W, Thuerauf N, Kornhuber J, Bleich S. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome. *Crit Care*. 2007;11:R4
391. Sato Y, Asoh T, Metoki N, Satoh K. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy on neuroleptic malignant syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:574-576
392. Strawn JR, Keck PE, Jr., Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 2007;164:870-876
393. Soar J, Deakin CD, Nolan JP, Abbas G, Alfonzo A, Handley AJ, Lockey D, Perkins GD, Thies K. European

- Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 7. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*. 2005;67 Suppl 1:S135-170
394. Dematte JE, O'Mara K, Buescher J, Whitney CG, Forsythe S, McNamee T, Adiga RB, Ndukwu IM. Near-fatal heat stroke during the 1995 heat wave in Chicago. *Ann Intern Med*. 1998;129:173-181
 395. Argaud L, Ferry T, Le QH, Marfisi A, Ciorba D, Achache P, Ducluzeau R, Robert D. Short- and long-term outcomes of heatstroke following the 2003 heat wave in Lyon, France. *Arch Intern Med*. 2007;167:2177-2183
 396. Lee JS, Choi JC, Kang SY, Kang JH, Park JK. Heat stroke: increased signal intensity in the bilateral cerebellar dentate nuclei and splenium on diffusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30:E58
 397. Ookura R, Shiro Y, Takai T, Okamoto M, Ogata M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of a severe heat stroke patient complicated with severe cerebellar ataxia. *Intern Med*. 2009;48:1105-1108
 398. Yaqub B, Al Deeb S. Heat strokes: aetiopathogenesis, neurological characteristics, treatment and outcome. *J Neurol Sci*. 1998;156:144-151
 399. Bazille C, Megarbane B, Bensimhon D, Lavergne-Slove A, Baglin AC, Loirat P, Woimant F, Mikol J, Gray F. Brain damage after heat stroke. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64:970-975
 400. Diringner MN. Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter-based heat exchange system. *Crit Care Med*. 2004;32:559-564
 401. Chen CC, Chen ZC, Lin MT, Hsu CC. Activated protein C improves heatstroke outcomes through restoration of normal hypothalamic and thermoregulatory function. *Am J Med Sci*. 2009;338:382-387
 402. Donoghue ER, Graham MA, Jentzen JM, Lifschultz BD, Luke JL, Mirchandani HG. Criteria for the diagnosis of heat-related deaths: National Association of Medical Examiners. Position paper. National Association of Medical Examiners Ad Hoc Committee on the Definition of Heat-Related Fatalities. *Am J Forensic Med Pathol*. 1997;18:11-14
 403. Hausfater P, Hurtado M, Pease S, Juillien G, Lvovschi VE, Salehabadi S, Lidove O, Wolff M, Bernard M, Chollet-Martin S, Riou B. Is procalcitonin a marker of critical illness in heatstroke? *Intensive Care Med*. 2008;34:1377-1383
 404. Bouchama A, Dehbi M, Mohamed G, Matthies F, Shoukri M, Menne B. Prognostic factors in heat wave related deaths: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167:2170-2176
 405. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). The Multi-Society Task Force on PVS. *N Engl J Med*. 1994;330:1499-1508
 406. Practice parameters: assessment and management of patients in the persistent vegetative state (summary statement). The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1995;45:1015-1018
 407. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, Kelly JP, Rosenberg JH, Whyte J, Zafonte RD, Zasler ND. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology*. 2002;58:349-353
 408. Adams JH, Graham DI, Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain*. 2000;123 (Pt 7):1327-1338
 409. Silva S, Alacoque X, Fourcade O, Samii K, Marque P, Woods R, Mazziotta J, Chollet F, Loubinoux I. Wakefulness and loss of awareness: brain and brainstem interaction in the vegetative state. *Neurology*. 2010;74:313-320
 410. Newcombe VF, Williams GB, Scoffings D, Cross J, Carpenter TA, Pickard JD, Menon DK. Aetiological differences in neuroanatomy of the vegetative state: insights from diffusion tensor imaging and functional implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:552-561
 411. Medical aspects of the persistent vegetative state (2). The Multi-Society Task Force on PVS. *N Engl J Med*.

- 1994;330:1572-1579
412. Luaute J, Maucourt-Boulch D, Tell L, Quelard F, Sarraf T, Iwaz J, Boisson D, Fischer C. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology*. 2010;75:246-252
 413. Estraneo A, Moretta P, Loreto V, Lanzillo B, Santoro L, Trojano L. Late recovery after traumatic, anoxic, or hemorrhagic long-lasting vegetative state. *Neurology*. 2010;75:239-245
 414. Robinson LR, Micklesen PJ, Tirschwell DL, Lew HL. Predictive value of somatosensory evoked potentials for awakening from coma. *Crit Care Med*. 2003;31:960-967
 415. Perrin F, Schnakers C, Schabus M, Degueldre C, Goldman S, Bredart S, Faymonville ME, Lamy M, Moonen G, Luxen A, Maquet P, Laureys S. Brain response to one's own name in vegetative state, minimally conscious state, and locked-in syndrome. *Arch Neurol*. 2006;63:562-569
 416. Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, Boly M, Pickard JD, Tshibanda L, Owen AM, Laureys S. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med*. 2010;362:579-589
 417. Sara M, Pistoia F, Mura E, Onorati P, Govoni S. Intrathecal baclofen in patients with persistent vegetative state: 2 hypotheses. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90:1245-1249
 418. Whyte J, Myers R. Incidence of clinically significant responses to zolpidem among patients with disorders of consciousness: a preliminary placebo controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2009;88:410-418
 419. Krimchansky BZ, Keren O, Sazbon L, Groswasser Z. Differential time and related appearance of signs, indicating improvement in the state of consciousness in vegetative state traumatic brain injury (VS-TBI) patients after initiation of dopamine treatment. *Brain Inj*. 2004;18:1099-1105
 420. Fridman EA, Krimchansky BZ, Bonetto M, Galperin T, Gamzu ER, Leiguarda RC, Zafonte R. Continuous subcutaneous apomorphine for severe disorders of consciousness after traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2010;24:636-641
 421. Yamamoto T, Katayama Y, Oshima H, Fukaya C, Kawamata T, Tsubokawa T. Deep brain stimulation therapy for a persistent vegetative state. *Acta Neurochir Suppl*. 2002;79:79-82
 422. Guidelines for the determination of death. Report of the medical consultants on the diagnosis of death to the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. *JAMA*. 1981;246:2184-2186
 423. Practice parameters for determining brain death in adults (summary statement). The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1995;45:1012-1014
 424. 厚生科学研究費特別研究事業 脳死に関する研究班 昭和 60 年度研究報告書: 脳死の判定指針および判定基準. *日医雑誌*. 1985;94:1949-1972
 425. 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業「脳死判定基準のマニュアル化に関する研究班」. *法的脳死判定マニュアル*. 2011.
 426. Ostermann ME, Young B, Sibbald WJ, Nicolle MW. Coma mimicking brain death following baclofen overdose. *Intensive Care Med*. 2000;26:1144-1146
 427. Richard IH, LaPointe M, Wax P, Risher W. Non-barbiturate, drug-induced reversible loss of brainstem reflexes. *Neurology*. 1998;51:639-640
 428. Waters CE, French G, Burt M. Difficulty in brainstem death testing in the presence of high spinal cord injury. *Br J Anaesth*. 2004;92:760-764
 429. Peter JV, Prabhakar AT, Pichamuthu K. In-laws, insecticide--and a mimic of brain death. *Lancet*. 2008;371:622
 430. Stojkovic T, Verdin M, Hurtevent JF, Laureau E, Krivosic-Horber R, Vermersch P. Guillain-Barre syndrome resembling brainstem death in a patient with brain injury. *J Neurol*. 2001;248:430-432

431. Rivas S, Douds GL, Ostdahl RH, Harbaugh KS. Fulminant Guillain-Barre syndrome after closed head injury: a potentially reversible cause of an ominous examination. Case report. *J Neurosurg.* 2008;108:595-600
432. Friedman Y, Lee L, Wherrett JR, Ashby P, Carpenter S. Simulation of brain death from fulminant de-efferentation. *Can J Neurol Sci.* 2003;30:397-404
433. Joshi MC, Azim A, Gupta GL, Poddar BP, Baronia AK, Singh RK. Guillain-Barre syndrome with absent brainstem reflexes—a report of two cases. *Anaesth Intensive Care.* 2008;36:867-869
434. Kainuma M, Miyake T, Kanno T. Extremely prolonged vecuronium clearance in a brain death case. *Anesthesiology.* 2001;95:1023-1024
435. Saposnik G, Bueri JA, Maurino J, Saizar R, Garretto NS. Spontaneous and reflex movements in brain death. *Neurology.* 2000;54:221-223
436. Santamaria J, Orteu N, Iranzo A, Tolosa E. Eye opening in brain death. *J Neurol.* 1999;246:720-722
437. Araullo ML, Frank JI, Goldenberg FD, Rosengart AJ. Transient bilateral finger tremor after brain death. *Neurology.* 2007;68:E22
438. Jung KY, Han SG, Lee KH, Chung CS. Repetitive leg movements mimicking periodic leg movement during sleep in a brain-dead patient. *Eur J Neurol.* 2006;13:e3-4
439. Spittler JF, Wortmann D, von Düring M, Gehlen W. Phenomenological diversity of spinal reflexes in brain death. *Eur J Neurol.* 2000;7:315-321
440. Shlugman D, Parulekar M, Elston JS, Farmery A. Abnormal pupillary activity in a brainstem-dead patient. *Br J Anaesth.* 2001;86:717-720
441. Zubkov AY, Wijdicks EF. Plantar flexion and flexion synergy in brain death. *Neurology.* 2008;70:e74
442. Wijdicks EF, Manno EM, Holets SR. Ventilator self-cycling may falsely suggest patient effort during brain death determination. *Neurology.* 2005;65:774
443. Willatts SM, Drummond G. Brainstem death and ventilator trigger settings. *Anaesthesia.* 2000;55:676-677
444. Wijdicks EF, Rabinstein AA, Manno EM, Atkinson JD. Pronouncing brain death: Contemporary practice and safety of the apnea test. *Neurology.* 2008;71:1240-1244
445. Levesque S, Lessard MR, Nicole PC, Langevin S, LeBlanc F, Lauzier F, Brochu JG. Efficacy of a T-piece system and a continuous positive airway pressure system for apnea testing in the diagnosis of brain death. *Crit Care Med.* 2006;34:2213-2216
446. Vivien B, Marmion F, Roche S, Devilliers C, Langeron O, Coriat P, Riou B. An evaluation of transcutaneous carbon dioxide partial pressure monitoring during apnea testing in brain-dead patients. *Anesthesiology.* 2006;104:701-707
447. Lang CJ, Heckmann JG, Erbguth F, Druschky A, Haslbeck M, Reinhardt F, Winterholler M. Transcutaneous and intra-arterial blood gas monitoring—a comparison during apnoea testing for the determination of brain death. *Eur J Emerg Med.* 2002;9:51-56
448. Bernat JL. A defense of the whole-brain concept of death. *Hastings Cent Rep.* 1998;28:14-23
449. Bennett DR. The EEG in determination of brain death. *Ann N Y Acad Sci.* 1978;315:110-120
450. 園生雅弘. 脳死. *臨床神経生理学.* 2008;36:47-55
451. Silverman D, Saunders MG, Schwab RS, Masland RL. Cerebral death and the electroencephalogram. Report of the ad hoc committee of the American Electroencephalographic Society on EEG Criteria for determination of cerebral death. *JAMA.* 1969;209:1505-1510
452. Sonoo M, Tsai-Shozawa Y, Aoki M, Nakatani T, Hatanaka Y, Mochizuki A, Sawada M, Kobayashi K, Shimizu T. N18 in median somatosensory evoked potentials: a new indicator of medullary function useful for the diagnosis of brain death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67:374-378

第6章 神経蘇生

453. Facco E, Munari M, Gallo F, Volpin SM, Behr AU, Baratto F, Giron GP. Role of short latency evoked potentials in the diagnosis of brain death. *Clin Neurophysiol.* 2002;113:1855-1866
454. Karantanas AH, Hadjigeorgiou GM, Paterakis K, Sfiras D, Komnos A. Contribution of MRI and MR angiography in early diagnosis of brain death. *Eur Radiol.* 2002;12:2710-2716
455. Ishii K, Onuma T, Kinoshita T, Shiina G, Kameyama M, Shimosegawa Y. Brain death: MR and MR angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17:731-735
456. Matsumura A, Meguro K, Tsurushima H, Komatsu Y, Kikuchi Y, Wada M, Nakata Y, Ohashi N, Nose T. Magnetic resonance imaging of brain death. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1996;36:166-171
457. Lovblad KO, Bassetti C. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in brain death. *Stroke.* 2000;31:539-542
458. Monteiro LM, Bollen CW, van Huffelen AC, Ackerstaff RG, Jansen NJ, van Vught AJ. Transcranial Doppler ultrasonography to confirm brain death: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2006;32:1937-1944
459. Munari M, Zucchetta P, Carollo C, Gallo F, De Nardin M, Marzola MC, Ferretti S, Facco E. Confirmatory tests in the diagnosis of brain death: comparison between SPECT and contrast angiography. *Crit Care Med.* 2005;33:2068-2073
460. Dupas B, Gayet-Delacroix M, Villers D, Antonioli D, Veccherini MF, Soullillou JP. Diagnosis of brain death using two-phase spiral CT. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19:641-647
461. Quesnel C, Fulgencio JP, Adrie C, Marro B, Payen L, Lember N, El Metaoua S, Bonnet F. Limitations of computed tomographic angiography in the diagnosis of brain death. *Intensive Care Med.* 2007;33:2129-2135
462. Combes JC, Chomel A, Ricolfi F, d'Athis P, Freysz M. Reliability of computed tomographic angiography in the diagnosis of brain death. *Transplant Proc.* 2007;39:16-20
463. Frampas E, Videcoq M, de Kerviler E, Ricolfi F, Kuoch V, Mourey F, Tenaillon A, Dupas B. CT angiography for brain death diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30:1566-1570
464. Escudero D, Otero J, Marques L, Parra D, Gonzalo JA, Albaiceta GM, Cofino L, Blanco A, Vega P, Murias E, Meilan A, Roger RL, Taboada F. Diagnosing brain death by CT perfusion and multislice CT angiography. *Neurocrit Care.* 2009;11:261-271
465. Greer DM, Strozyk D, Schwamm LH. False positive CT angiography in brain death. *Neurocrit Care.* 2009;11:272-275