教育講演

脳梗塞の病態と治療

—— 臨床的観点から ——¹山 口 武 典²

画像診断法の著しい発展に伴い、脳卒中の鑑別診断、なかでも脳出血と脳梗塞の鑑別はかなり正確に行われるようになった。しかし、ひとくちに脳梗塞といってもその発症機序（血栓性、塞栓性、血行力学性）、臨床病型（アテローム血栓性梗塞、心原性塞栓症、ラクナ梗塞）、病巣の部位・広がり、はさまぎまで、重症度、予後も大きく異なってくる。したがって、実地臨床にあたっては、それぞれの病態を熟知し、それに応じた対策を講じなければならない。

I. 脳梗塞病型（カテゴリー）の概要とその動向

脳血管疾患の分類および診断基準に関しては、1958年の米国 NINDB の ad hoc Committee による分類と、その分類法をほぼ踏襲した文部省研究班（1961）の分類ならびに診断基準が、長年にわたって用いられてきた。1970年代になって、その後の診断技術の進歩と新たな病態生理学的な知見を盛り込んだ分類法と診断基準が検討され、1990年に NINDS の改訂第3版（Table 1）が報告された¹⁾。この分類は MRI を含めた画像診断法と予防・治療という観点からの検討を加えて作成されており、臨床的に適用し易くなっている。現在ではわが国を含めて世界各国でこの分類が広く用いられているので、ここではそれにしたがって脳梗塞の分類を述べ、その要点を解説する。

NINDS の改訂第3版では臨床病型（clinical disorders）を、まず A. 無症状性と B. 局所性脳機能障害、C. 血管性痴呆、D. 高血圧性脳症に大別し、B を更に 1. 一過性脳虚血発作（TIA）と 2. 脳卒中（stroke）に分けている。

脳卒中とは脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血などを指し、一

般に硬膜外血腫や硬膜下血腫は除外される。上記の3病型の鑑別は画像診断法を用いれば比較的簡単であるが、脳梗塞の亜病型に関しては、必ずしも明快に区別できないこともある。しかし、脳梗塞の発症機序による分類と亜病型（臨床カテゴリー）の診断は治療方針の設定に重要であるので、ここではその要点を述べる。

1) 脳梗塞の発症機序

(1) 血栓性：アテローム硬化による閉塞とその末梢部の血栓形成、あるいはアテローム硬化の強い部位（特に潰瘍性プラーク）に血栓での形成により動脈を閉塞するもので、プラークの破綻やプラーク内出血などが促進因子となる。凝固能異常も関与する。

(2) 塞栓性：動脈の中核側に形成された栓子の流入による動脈の閉塞である。栓子の大部分は血栓で、塞栓源は心臓にあることが多いが、大動脈弓部、頸動脈分岐部の十分な検索も必要である。心臓に右左シャント（心房中隔欠損、卵円孔開存など）がある場合、静脈血栓による逆行性塞栓（paradoxical embolism）もある。

(3) 血行力学性：高度の狭窄や閉塞がありながら、副血行路で代償されているところに、脳灌流圧の低下（血圧・心拍出量の低下）が起こった場合に生ずる。典型的なのは境界域梗塞（borderzone infarction）や終末領域梗塞（terminal zone infarction）である。

2) 臨床的カテゴリー

すべての脳梗塞を特定のカテゴリーに分類することは困難であるが、急性期、慢性期を問わず治療方針の設定には、できるかぎりタイプ分けすることが望ましい。国立循環器病センターにおける各病型別（脳出血を含む）の頻度は Fig. 1 のとおりで、最近脳出血の減少とラクナ梗塞の増加が目立っている。

(1) アテローム血栓性梗塞：このタイプの脳梗塞は 1) にあげたすべての発症機序で起こりうるものであるが（Fig. 1）、診断には脳動脈あるいはその中枢側の動脈にアテローム硬化が存在することが必要である。血栓性機序によ

¹ 1996年11月、平成8年度日本動脈硬化学会冬季大会（金沢）において発表。

² 国立循環器病センター 内科脳血管部門

Pathophysiology and treatment strategy of brain infarction—Clinical aspects—

Takenori Yamaguchi: National Cardiovascular Center, Osaka, Japan

原稿受取日：1997年4月10日

Table 1 NINDS による脳血管障害の分類第3版 (1990年).

-
- A. 無症候性 (asymptomatic)
  - B. 局所性脳機能障害 (focal brain dysfunction)
    - 1. 一過性脳虚血発作 (TIAs)
      - a. 頸動脈系
      - b. 椎骨脳底動脈系
      - c. 両者
      - d. 部位不明
      - e. TIA の疑い
    - 2. 脳卒中 (stroke)
      - a. 経過
        - 1) 改善型
        - 2) 悪化型
        - 3) 安定型
      - b. 脳卒中のタイプ
        - 1) 脳出血 (brain hemorrhage)
        - 2) くも膜下出血
        - 3) 脳動静脈奇形に伴う頭蓋内出血
        - 4) 脳梗塞 (brain infarction)
      - a) 機序
        - ① 血栓性 (thrombotic)
        - ② 塞栓性 (embolic)
        - ③ 血行力学性 (hemodynamic)
      - b) 臨床的カテゴリー
        - ① アテローム血栓性 (atherothrombotic)
        - ② 心原性 (由来の) 塞栓性 (cardioembolic)
        - ③ ラクナ (lacunar)
        - ④ その他
      - c) 部位による症候
        - ① 内頸動脈
        - ② 中大脳動脈
        - ③ 前大脳動脈
        - ④ 椎骨脳底動脈系
          - (a) 椎骨動脈
          - (b) 脳底動脈
          - (c) 後大脳動脈
  - C. 血管性痴呆 (vascular dementia)
  - D. 高血圧性脳症
-

注) 重要な用語のみ原語を付記した。

るものは前述のとおりであるが、塞栓性機序 (artery-to-artery embolism) によるものは発症前に TIA の病歴や頸動脈の雑音 (bruit) があることが多い。心原性塞栓症に比べて、梗塞巣は小さく、皮質は含まないことが多い (副血行路が発達しているため)²⁾。

(2) 心原性塞栓症: 一般に発症が極めて急激なことが多いが (突発完成), まれに比較的緩徐なこともある。確実な診断には心臓内の血栓の証明 (経胸壁および経食道断層心エコー, 高速 CT, MRI など) が必要である。心原性塞栓症による梗塞巣は境界明瞭で、比較的大きく、皮質を含むものが多い。また、閉塞血管は数時間から数日の中に再開通し (約 70%)²⁾, それに伴って出血性梗塞となる (約 40%)³⁾。

(3) ラクナ梗塞: 本来は病理学的な用語で、嚢胞化した小梗塞巣 (lacune=小さな窪み) のことであるが、臨床的には穿通枝の血流障害による脳深部 (基底核, 内包, 深部白室, 視床, 橋) の小梗塞 (直径<15 mm) を指す。高血圧性血管病変 (angioneclerosis, lipohyalinosis) がその主な原因とされている。

症候は古典的ラクナ症候群⁴⁾を呈するものが大部分で、生命および機能予後も良好である。ラクナ症候群を呈し、病巣が上記の部位にあっても、直径約 15 mm を越えるような場合は脳主幹動脈やその分枝に病変があることがある⁵⁾。

(4) その他の脳梗塞: 分類不能の脳梗塞あるいは特殊な原因による梗塞が含まれる。

II. 血圧の対策

1) 急性期

まず、脳梗塞の患者には次のような病態生理学上の前提条件があることを知っておく必要がある。すなわち、脳梗塞は長い間高血圧が続いた人におこりやすいという事実がある。長期に亘る重篤な高血圧者では、脳循環の自動調節能 (一定範囲内の急速な血圧変動に対し、脳血流量は一定に保たれる働き) の作動する下限値が、高い方へ偏位している⁶⁾。したがって、正常範囲内の血圧下降でも、高血圧者では脳血流量が減少する可能性が高い。

脳卒中急性期には一般に血圧は上昇していることが多い。これは重症例における頭蓋内圧亢進にもよるが、脳卒中発作によるストレスや膀胱充満などによることも少なくない。この高血圧は数日から 10 日程度で大体発作前の値に戻ってくる。

それに加えて脳に虚血がおこると、その領域では自動調節能が働かなくなり、脳血流量は血圧依存性となる⁷⁾。すなわち、不用意な降圧薬の投与は脳血流量をさらに減少させ、梗塞巣の増大につながる可能性がある。事実、われわれは主幹脳動脈に高度の狭窄または閉塞のあるアテローム血栓性梗塞急性期に降圧薬が使用された症例では、使用されなかったものに比べて梗塞巣の広がりが大きいことを報告している⁸⁾ (Fig. 2)。

これらの理由から、脳梗塞の急性期にはよほどの高血圧がないかぎり、降圧を図るべきでない。「余程の高血圧」の具体的な数値であるが、米国心臓学会のガイドラインによると、収縮期 220 mmHg, または平均血圧 130 mmHg がその目安とされている⁹⁾。ただし、急性心筋梗塞、解離性大動脈瘤、出血性梗塞 (塞栓性梗塞) 合併および血栓溶解療法施行中は例外であり、収縮期 180 mmHg 以上では降圧療法が勧められている。

Fig. 1 アテローム血栓性脳梗塞の発症機序。

2) 慢性期

一般的には、脳梗塞慢性期の血圧はコントロールしたほうがよいという考えが強く、非治療群に比べて治療群では再発率が低かったという報告もある。しかし、どの程度まで降圧を図るかという具体的な点については不明であった。心臓に関しては、虚血性心疾患を示唆する心電図所見を呈した群では、拡張期血圧 85~89 mmHg の群で心筋梗塞による死亡率がもっとも低く、それより高くても低くても死亡率は明らかに上昇したという成績が報告されている (J-curve 現象)¹⁰⁾。この J-curve 現象が脳梗塞にも存在するか否かについては検討されていなかった。

われわれは高血圧を伴う脳卒中患者 368 例を平均 36 カ月 (6 カ月~6 年) 追跡し、血圧値と再発率との関係を検討した¹¹⁾。「高血圧を伴う」とは、発症前に降圧薬を服用していたか、あるいは発症 1 カ月以降の血圧が 160/95 mmHg 以上のものと定義した。追跡中の降圧薬の投与の有無については外来担当医の裁量に任せた。まず、単純に降圧薬投与群と非投与群で再発率を比較すると、数値的には投与群での再発率がやや低いものの (6.9%/年: 8.8%/年)、有意差は得られなかった。

そこで、追跡中の外来血圧の平均値ごとに再発率を算出すると、脳出血では血圧が低いほど再発率が低かったが、脳梗塞では再発率がもっとも低かったのは平均収縮期血圧 140~149 mmHg、拡張期血圧 80~84 mmHg の患者群で、後者では 79 mmHg 未満および 85 mmHg 以上の群に比べ有意差が得られた (J-curve 現象, Fig. 3)。脳梗塞をさらにラクナ梗塞とアテローム血栓性梗塞に分けて検討すると、アテローム血栓性梗塞では J 点が約 5 mmHg 高いほうへ偏っていた。すなわち、大きな動脈に狭窄や閉塞がある症例では、血圧の下げすぎはより再発を招き易い可能性が示唆された。

Fig. 2 急性期の降圧薬使用群と非使用群における CT 上の病巣比較。内頸動脈および中大脳動脈主幹部の閉塞あるいは 75% 以上狭窄例での検討。(文献 8) より引用)

III. 急性期の治療

急性期の治療でもっとも大切なことは、全身の内科的治療と注意深い看護であることは現在でも変わりはない。すなわち、呼吸・血圧の管理、深部静脈血栓・肺塞栓症の予防、消化管出血や褥瘡の予防と管理、栄養・水・電解質バランスの保持および排泄の管理などである。これらを全うするには専門スタッフによる集中治療室での管理が最適であることはいうまでもなく、最近のデータでも一般病棟での管理に比べ明らかに生命・機能予後を改善させることが報告されている^{12,13)}。

ここでは虚血性脳血管障害という観点から、虚血領域の再灌流、すなわち血栓溶解療法の可否について触れる。わが国では以前から、脳血栓症に限ってウロキナーゼ (UK) 6 万単位の静注が有効であるとされ、保健診療でもその使用が認められている。しかし、少量の血栓溶解剤の効果に関しては疑問をもつものが多く、特に外国では効果を期待する理論的根拠に乏しいことから否定的な立場がとられている。また、大量の UK に関しては出血性合併症の発現頻度が高いことから、むしろ禁忌とされてきた。

感度の高い画像診断法の進歩と、組織親和性が高いとき

Fig. 3 脳卒中慢性期の拡張期血圧と再発。ATBI, アテローム血栓性梗塞: LBI ラクナ梗塞: mDBP, 平均拡張期血圧 * $p < 0.005$, ** $p < 0.01$ vs. 80-84 mmHg, † $p < 0.05$ vs. 85-89 mmHg (文献 11) より引用)

れる tissue plasminogen activator (t-PA) の開発により, 組織障害をきたす以前の超急性期における血栓溶解療法がふたたび注目された。米国, ヨーロッパおよび日本でほぼ時を同じくして静脈内投与による臨床試験が開始され, 1993 年~1995 年にかけてにその結果が報告された。なかでも米国 NINDS による研究では, 発症 3 時間以内の全てのタイプの脳梗塞に使用され, t-PA 群での改善が明らかにプラセボ群より良好であった¹⁴⁾。

ヨーロッパでは発症 6 時間以内の大梗塞を対象として検討されたが, 試験のプロトコールに合致する症例 (target population) だけで分析すると t-PA の有用性が認められるが, 登録全例 (intent-to-treat) で分析すると悪化例が増加して, 両群間で有意差が得られなかった¹⁵⁾。欧米の二つの研究ともに, 出血性合併症の頻度は t-PA 群で明らかに高かった。

発症 6 時間以内の脳塞栓症のみを対象としたわが国の多施設共同研究では¹⁶⁾, 閉塞血管の再開通を明らかに促進し, 臨床症候の改善にも有効であることが強く示唆された。出血性梗塞の頻度に関しても, 対象が塞栓症のみに限られたためか両群間で差はなかった。

このように, t-PA による超急性期の治療は, きわめて有効なこともある反面, 症例の選択を誤ると悪影響をおよぼす危険性があり, 今後の一般的普及に関しては極めて慎重でなければならない。ちなみに, わが国では現在のところ脳梗塞への使用は認可されていない。

IV. 慢性期の再発予防

——抗血小板療法を中心に——

再発予防に関しては, 種々の危険因子 (高血圧, 糖尿病, 高脂血症, 肥満, 喫煙) を十分にコントロールすることがもっとも重要であることは確立されている。

抗血小板薬の脳梗塞再発予防に対する有効性に関しては, 議論の多いところであったが, 1980 年代後半に相次いで行われた欧米での大規模臨床試験によって, ほぼ確実なものとして認められている^{17,18)}。現在では脳梗塞患者のほとんどで抗血小板薬が使われているものと思われる。虚血性脳疾患障害全体としてみると, イギリスでのメタアナリシス結果にも示されるように, ハイリスク群からの脳梗塞発症を平均 24% 減少させている¹⁹⁾。

しかし, 日本人の虚血性脳血管障害での検討は, わずかに TIA に対するチクロピジンとアスピリンの二重盲検群間比較試験のみで²⁰⁾, 脳梗塞に関する検討は行われていない。ここでは, われわれの行った多施設共同研究の成績を中心に, 日本人の脳梗塞における抗血小板薬の役割についての私見を述べる。

高血圧管理の徹底と治療薬の開発, 食餌の欧米化などにもかかわらず, わが国では脳主幹動脈の閉塞・狭窄を伴う“アテローム血栓性梗塞”よりも, 穿通枝の循環障害による“ラクナ梗塞”の頻度がいまだに高い。そして, 近年の脳出血の減少分だけラクナ梗塞が増加しており, 欧米なみのアテローム血栓性梗塞の増加にはつながっていない。ちなみに, CATS (Canadian American Ticlopidine Study) におけ

Table 2 抗血小板薬の再発予防効果に関する retrospective および prospective study の成績 (%/人・年)。

	抗血小板薬 (+)	抗血小板薬 (-)
Retrospective Study (心原性を除く脳梗塞, 約 40 カ月追跡)		
症例数	490	652
脳梗塞	3.1%*	5.4%
TIA	0.9	1.0
心筋梗塞	0.5	0.7
脳出血	0.5	0.6
Prospective Study (ラクナ梗塞のみ, 約 30 カ月追跡)		
症例数	332	278
脳梗塞	3.4%	2.9%
脳梗塞+TIA	4.7	4.1
脳梗塞+TIA+心筋梗塞	5.1	4.7
脳出血	0.8	0.4

*p<0.01 vs 抗血小板薬 (-), %/人・年

る症例の内訳では、ラクナ梗塞は 26% に過ぎないが¹⁷⁾、われわれの統計では心原性脳塞栓症を除く脳梗塞のうちラクナ梗塞が 65% を占めている²¹⁾。

ラクナ梗塞の責任血管である穿通動脈は同時に脳出血の責任血管でもあり、ラクナ梗塞の多くは脳出血の責任病変である血管壊死が修復されて生じる血管結節瘤や線維性肥厚がその原因と考えられている。このことから、穿通枝病変の強い症例で、十分な血圧管理なしに抗血小板薬を使用し続けると、脳出血の危険性が高くなることも推測される。また、ラクナ梗塞の発症に血栓形成が直接関与するという事実は示されていない。

そこで、日本人においても抗血小板薬は明らかに脳梗塞の再発予防に有効であるか、また脳出血の発症を助長していないかを大まかに把握する目的で、心原性脳塞栓症を除く脳梗塞を対象として retrospective な共同研究を行った²²⁾。その結果、抗血小板薬服用中の再発 (3.1%/人・年) は非服用期間中 (5.4%/人・年) に比べて明らかに少なく、脳出血の頻度はそれぞれ 0.6%, 0.5% で両群間に差がないというデータが得られた (Table 2)。しかし、ここで患者の背景因子をくわしく見ると、服用群では非服用群に比べて、脳主幹動脈に 50% 以上の狭窄を有する割合が明らかに多かった。つまり、retrospective であるため、効果の期待されるような症例に投与され、初めから対象にバイアスがかかっていた可能性が否定できない。

これらの点をさらに明らかにするため、対象をラクナ梗塞だけに絞って prospective な検討を行った²³⁾。抗血小板薬投与群 332 例、非投与群 278 例について平均 30 カ月追跡し、脳梗塞の再発、およびその他の虚血性事故の有無を検討した。また、脳出血の発症については別個に算出した。なお、抗血小板薬はアスピリンまたはチクロピジンのみとし、アスピリンの量については規定しなかった (至適投与

量が明確にされていないため)。

その結果、脳梗塞の年間発症率は、投与群 3.4%、非投与群 2.9% で全く差がみられず、一過性脳虚血発作を含む虚血性脳卒中と比較しても、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症、すべての血管死を加えても両群間で差はなかった (Table 2)。また、脳出血の発症率は前者 6 例、0.8%、後者 3 例、0.4% で、数値的には投与群で多かったが、有意差は得られなかった。抗血小板薬服用群の脳出血は 6 例中 5 例が 60 歳以上であった。

このように対象をラクナ梗塞に限った場合、抗血小板薬使用の有無による再発率の差がなく、使用群で脳出血の発症数がやや多かったことを考えると、すべての脳梗塞に対して一律に自動的に抗血小板薬を投与するということには疑問がもたれる。ただし、臨床症候や画像上はラクナ梗塞でも、すべてが穿通枝病変のみによるものではなく、主幹動脈のアテローム硬化による穿通枝起始部の狭窄や塞栓性閉塞が原因となることもある。

したがって、脳梗塞の再発予防方針を立てる場合、まず脳梗塞の亜病型を考慮し、必ず血管病変の有無、性状と部位を明らかにしておくべきである。明らかなアテローム血栓性梗塞であればまず抗血小板薬 (内頸動脈の 70% 以上の狭窄では血栓内膜除去術を考慮)、心原性脳塞栓症では抗凝血薬がもっともよい適応となる。ラクナ梗塞では、超音波断層・ドプラ検査、経頭蓋ドプラ検査 (TCD) あるいは磁気共鳴血管像 (MRA) などの非侵襲的血管検査を行い、明らかな血管病変がなければ、高血圧を主体とする危険因子のコントロールを十分に行うべきであろう。しかし、臨床的および画像的にはラクナ梗塞でも、主幹動脈に血管病変が存在する場合、あるいは明らかな血小板機能の亢進がある場合には、血圧のコントロールを十分行ったうえで、抗血小板薬を投与するべきであることはいままでもない。

(本論文の一部は厚生省循環器病委託費「6 指-1 心血管病再発における抗血小板薬、抗凝血薬の効果に関する研究」の援助により作成された)

文 献

- 1) National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad hoc Committee: Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke*, 21: 637-676, 1990
- 2) Yamaguchi T, Minematsu K, Choki J, *et al.*: Clinical and neuroradiological analysis of thrombotic and embolic cerebral infarction. *Jpn Circ J*, 48: 50-58, 1984
- 3) Okada Y, Yamaguchi T, Minematsu K, *et al.*: Hemorrhagic transformation of cerebral embolism. *Stroke*, 20: 598-603, 1989
- 4) Fisher CM: Lacunes: Small, deep cerebral infarcts. *Neurology*, 15: 774-784, 1965
- 5) 木村和美, 山口武典, 矢坂正弘: 中大脳動脈穿通枝領域梗塞の発生機序に関する神経放射線学的検討. *臨床神経*, 31: 494-499, 1991
- 6) Strandgaard S, Olesen J, Skinhøj E, *et al.*: Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Brit Med J*, 1: 507-510, 1973
- 7) Fieschi C, Agnoli A, Battistini N, *et al.*: Derangement of the regional cerebral blood flow and of its regulatory mechanisms in acute cerebrovascular lesions. *Neurology*, 18: 1166-1179, 1968
- 8) 木村和美, 矢坂正弘, 山口武典: アテローム血栓性脳梗塞急性期における降圧薬投与の梗塞巣と予後に及ぼす影響. *臨床神経*, 34: 114-117, 1994
- 9) Adams HPJr, Brott TG, Growell RM, *et al.*: Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 25: 1901-1914, 1994
- 10) Cruickshank JM, Thorp JM, and Zacharias FJ: Benefits and potential harm of lowering blood pressure. *Lancet*, 1: 581-583, 1987
- 11) Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, *et al.*: The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke*, 24: 1844-1849, 1993
- 12) Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, *et al.*: A formal overview of stroke unit trials. *Rev Neurol*, 23: 394-398, 1995
- 13) Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou O, *et al.*: The effect of a stroke unit: Reduction in mortality, discharge rate to nursing home, length of hospital stay, and cost. A community based-study. *Stroke*, 26: 1178-1182, 1995
- 14) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, *et al.*: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European cooperative Acute Stroke Study (ECASS): *JAMA*, 274: 1017-1025, 1995
- 15) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 333: 1581-1587, 1995
- 16) Yamaguchi T, Hayakawa T, Kikuchi H, for Japanese Thrombolysis Study Group: Intravenous plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 3: 269-272, 1993
- 17) Gent M, Blakely JA, Easton JD, *et al.*: The Canadian American ticlopidine study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet*, 1: 1215-1220, 1989
- 18) Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, *et al.*: A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. *N Engl J Med*, 321: 501-507, 1989
- 19) 村上元孝, 豊倉康夫, 尾前照雄ほか: 一過性脳虚血発作 (TIA) に対するチクロピジン及びアスピリンの効果. 12 カ月投与, 二重盲検による比較検討. *医学の歩み*, 127: 950-971, 1983
- 20) Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J*, 308: 81-106, 1994
- 21) 平野照之, 種田二郎, 山口武典: 脳梗塞の分類と分類別頻度の統計. *日本臨床*, 51(増刊): 337-342, 1993
- 22) 西丸雄也, 山口武典: 抗血小板薬の功罪に関する共同研究—Retrospective Study—. *脳卒中*, 14: 9-17, 1992
- 23) Yamaguchi T, Nishimaru K, Minematsu K, *et al.* for the Japanese Antiplatelet Stroke Prevention Study Group: Benefits and hazards of antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular diseases. *J Jpn Coll Angiol*, 34: 279-285, 1994