原 著

くも膜下出血で発症した椎骨脳底動脈系の頭蓋内解離性動脈病変の検討

—病態および外科的治療成績—

小野 純一¹, 樋口 佳則¹, 町田 利生¹
芹澤 徹¹, 沖山 幸一¹, 小林 繁樹²
小林 英一³, 佐伯 直勝³

Subarachnoid Hemorrhage from Intracranial Arterial Dissection in the Vertebrobasilar System: Factors Related to Subsequent Rupture, and Surgical Results

Junichi ONO, M.D.,¹ Yoshinori HIGUCHI, M.D.,¹ Toshio MACHIDA, M.D.,¹
Toru SERIZAWA, M.D.,¹ Koichi OKIYAMA, M.D.,¹ Shigeki KOBAYASHI, M.D.,²
Eiichi KOBAYASHI, M.D.,³ and Naokatsu SAEKI, M.D.³

Department of Neurosurgery, ¹Chiba Cardiovascular Center, Ichihara, ²Chiba Emergency Medical Center, Chiba, and ³Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

Summary: In ruptured intracranial arterial dissection of the vertebrobasilar system, subsequent rupture is one of the poor prognostic factors. We analyzed the factors related to the subsequent rupture and compared the surgical results of craniotomy with those of intravascular surgery. Among 154 patients with vertebrobasilar arterial dissection, 92 presented with subarachnoid hemorrhage. Fifty-six patients were surgically treated: 35 had craniotomies (proximal occlusion or trapping), and 21 had intravascular surgery (internal trapping or proximal occlusion).

Subsequent rupture occurred in 29% (27/92), and was observed mostly on the day of onset. Among the various clinical and radiological factors, a history of arterial hypertension, a poor Hunt and Kosnik grade (3–5), and a pearl and string sign on the angiogram were significantly more frequent in the patients with subsequent rupture. The long-term outcomes in the craniotomy group were generally equal to those in the intravascular group. When the analysis was limited to acute stage, the results of the surgical treatment were unchanged between the 2 groups. In addition, the incidence of post-operative ischemic complication did not differ significantly between the 2 groups.

These results suggest that a history of arterial hypertension, a poor Hunt and Kosnik grade and the pearl and string sign are significant factors correlated with subsequent rupture. Surgical treatment may be indicated for patients with the above 3 factors, both craniotomy and intravascular surgery.

Key words:

- arterial dissection
- vertebrobasilar system
- subarachnoid hemorrhage
- subsequent rupture
- surgical results

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 35: 124–129, 2007

¹千葉県循環器病センター 脳神経外科, ²千葉県救急医療センター 脳神経外科, ³千葉大学大学院医学研究院 脳神経外科学(受稿日 2006. 7. 31) (脱稿日 2006. 10. 6) [連絡先: 〒290-0512 千葉県市原市鶴舞 575 千葉県循環器病センター 脳神経外科 小野純一] [Address correspondence: Junichi ONO, M.D., Department of Neurosurgery, Chiba Cardiovascular Center, 575 Tsurumai, Ichihara, Chiba 290-0512, Japan]

はじめに

くも膜下出血で発症した頭蓋内解離性動脈病変の自然歴、病態についてはいまだ不明な点があり、治療方針を決定するうえで苦慮することも少なくない。

再出血は最も重要な転帰決定因子⁵⁾¹⁰⁾¹²⁾の1つであるが、その頻度、発生時期および再出血に影響を及ぼす因子などは明らかにされていない。またくも膜下出血発症例の外科的治療は血管内手術の発展により変貌を遂げてようとしているが¹⁾⁷⁾¹⁷⁾、従来の開頭術と治療成績について比較検討した報告はきわめて少ない。

今回、くも膜下出血で発症した椎骨脳底動脈系の頭蓋内解離性動脈病変における病態、とくに再出血および外科的治療成績について分析したので、文献的考察を加え報告する。

対象・方法

1978年以降管理した椎骨脳底動脈系解離性動脈病変154例のうち、くも膜下出血発症例は92例(60%)であり、治療の内訳は外科的治療群56例(61%)、内科的治療群36例(39%)であった。さらに外科的治療群は開頭術群35例(62.5%)、血管内治療群21例(37.5%)の2群に分類した。分析項目は、病態としては動脈解離部位、再発の頻度・時期と再出血に影響を及ぼす因子、治療としては治療の時期、治療法および急性期治療に注目し、それぞれ外科的治療成績について分析した。なお、重症度はHunt and Kosnik (HK) grade, 転帰は最終追跡時にGlasgow Outcome Scaleで評価した。統計学的解析にはChi-square testを用い、5%未満を有意とした。

Fig. 1 Occurrence of subsequent rupture and infarction. Subsequent rupture occurred in 29% and mostly on the day of onset.

結 果

1. 動脈解離部位

92例全体の動脈解離部位は片側病変が84例(91%)、両側病変が8例(9%)であった。片側病変の内訳は椎骨動脈病変が70例(83%)と圧倒的に多く、ついで後下小脳動脈病変が8例(10%)の順であった。

2. 再発の頻度および時期 (Fig. 1)

再出血は92例中27例(29%)にみられ、このうち4例(15%)に複数回の再出血が認められた。初回再出血の時期は発症当日が16例(59%)と最も多く、最終は発症後17日目であった。2回目以降の再出血も当日が多く、最終は発症後30日目であった。また脳梗塞発症は1例(1%)にみられ、くも膜下出血発症後10日目であった。

3. 再出血に影響を及ぼす因子 (Fig. 2)

再出血に影響を及ぼす因子として、種々の臨床的因子を検討した。そのうち高血圧の既往、HK grade 3-5の重症例、画像上のpearl and string sign (PSS)は再出血あり群でそれぞれ68%, 82%, 71%であり、なし群の41%, 48%, 44%と比較して有意差を認めた($p=0.0162$, $p=0.0025$, $p=0.0145$)。さらに有意差は認められなかったが、両側病変、後下小脳動脈分岐部を含む(PICA-involved)病変は再出血あり群でそれぞれ50%, 45%であり、なし群の29%, 28%と比較して多い傾向にあった。

Fig. 2 Factors related to subsequent rupture. History of arterial hypertension, poor Hunt and Kosnik grading and pearl and string sign on angiogram were the significant factors related to the subsequent rupture. Poor grade: Hunt and Kosnik grade 3-5, PSS: pearl and string sign, PICA: posterior inferior cerebellar artery

Table 1 Surgical treatment in acute and subacute stages

Treatment/Stage	Acute	Subacute~chronic
No. of patients	33	23
Craniotomy	13 (39%)	22 (96%)
Proximal occlusion	11 (33%)	14 (61%)
Trapping	2 (6%)	3 (13%)
Wrapping		5 (22%)
OA-PICA bypass		2 (9%)
Intravascular surgery	20 (61%)	1 (4%)

OA: occipital artery, PICA: posterior inferior cerebellar artery

Table 2 Comparison of clinical features, surgical treatment and long-term outcomes between acute and subacute stages

Features & Treatment/Stage	Acute	Subacute
No. of patients	33	23
Mean age [median](years)	50.8±9.4 [49]	47.5±7.4 [49]
Hunt and Kosnik grade		
I~II	10 (30%)	14 (61%)
III~V	23 (70%)	9 (39%)
Surgical treatment		
Craniotomy	13 (39%)	21 (96%)
Intravascular surgery	20 (61%)	1 (4%)
Mean follow-up period [median] (years)	3.3±3.8 [2]	13.9±6.0 [13]
Long-term outcome		
Good recovery	23 (70%)	18 (78%)
Moderate disability	2 (6%)	2 (9%)
Severe disability	3 (9%)	2 (9%)
Vegetative state	1 (3%)	1 (4%)
Death	4 (12%)	0

4. 外科的治療の内訳 (Table 1)

外科的治療は急性期(発症後1週間以内)で33例、亜急性期～慢性期(発症後1週間以降)で23例に施行された。急性期では血管内治療が20例(61%)、開頭術が13例(39%)で行われ、後者の内訳は proximal occlusion が11例、trapping が2例であった。一方、亜急性期～慢性期では開頭術が22例(96%)と圧倒的に多く、血管内治療はわずかに1例(4%)のみであった。前者の内訳は proximal occlusion が14例、trapping が3例、wrapping が5例であり、さらに後頭動脈・後下小脳動脈吻合術(OA-PICA bypass) が2例に併用された。

5. 外科的治療の時期別臨床的特徴と治療成績 (Table 2)

治療の時期により、臨床的特徴および長期的転帰を急性期(A)群33例と亜急性期～慢性期(SC)群23例の2群で比

Table 3 Comparison of clinical features and long-term outcomes between craniotomy and intravascular surgery groups

Features/Treatment	Craniotomy	Intravascular surgery
No. of patients	35	21
Mean age [median] (years)	49.4±9.1 [49]	49.6±8.1 [49]
Hunt and Kosnik grade		
I~II	16 (46%)	8 (38%)
III~V	19 (54%)	13 (62%)
Mean follow-up period [median] (years)	10.8±7.2 [10]	2.3±1.9 [2]
Long-term outcome		
Good recovery	25 (71%)	16 (76%)
Moderate disability	3 (9%)	1 (5%)
Severe disability	4 (11%)	1 (5%)
Vegetative state	2 (6%)	0
Death	1 (3%)	3 (14%)

較検討した。平均年齢は両群間で差がなかったが、重症度については、HK grade 3-5の占める割合がA群で70%、SC群で39%であり、前者で有意に高率であった($p=0.0230$)。外科的治療法はA群では血管内治療が61%であったのに対し、SC群では開頭術が96%と圧倒的に多く、両群間に差を認めた($p<0.0001$)。平均追跡期間(中央値)はA群、SC期群でそれぞれ3.3(2)年、13.9(13)年であった。長期的転帰はgood recovery (GR)がA群で70%、SC群で78%、死亡率はA群、SC群でそれぞれ12%、0%であり、両群間に差を認めなかった。

6. 外科的治療法別の臨床的特徴と治療成績 (Table 3)

治療法別の臨床的特徴と長期的転帰を開頭術(CR)群35例、血管内治療(IV)群21例で比較検討した。平均年齢は両群間で差を認めなかった。重症度については、重症例の占める割合がCR群、IV群でそれぞれ54%、62%であり、後者でやや多い傾向にあった。平均追跡期間(中央値)はCR群で10.8(10)年、IV群で2.3(2)年であった。長期的転帰ではGRがCR群、IV群でそれぞれ71%、76%、死亡率はCR群で3%、IV群で14%であり、両群間に差を認めなかった。

7. 急性期における外科的治療法別の臨床的特徴と治療成績 (Table 4)

急性期に外科的治療を施行した33例の臨床的特徴と長期的転帰をCR群13例、IV群20例で比較検討した。平均年齢(中央値)はCR群、IV群でそれぞれ52.8(52)歳、49.6(49)歳と前者でやや高い傾向を認めた。また重症度では重症例の占める割合がCR群で77%、IV群で65%であり、

Table 4 Comparison of clinical features and long-term outcomes between 2 groups: craniotomy vs. intravascular surgery in acute stage

Features/Treatment	Craniotomy	Intravascular surgery
No. of patients	13	20
Mean age [median] (years)	52.8 ± 10.8 [52]	49.6 ± 8.4 [49]
Hunt and Kosnik grade		
I ~ II	3 (23%)	7 (35%)
III ~ V	10 (77%)	13 (65%)
Mean follow-up period [median] (years)	5.1 ± 5.2 [4]	1.9 ± 1.4 [2]
Long-term outcome		
Good recovery	8 (61%)	15 (75%)
Moderate disability	1 (8%)	1 (5%)
Severe disability	2 (15%)	1 (5%)
Vegetative state	1 (8%)	0
Death	1 (8%)	3 (15%)

Table 5 Summary of 12 cases with PICA-involved dissection

Medical Treatment Group	cases (%)
No. of patients	5
Subsequent rupture	3 (60%)
Long-term outcome	
Good recovery	1 (20%)
Death	4 (80%)
Surgical Treatment Group	cases (%)
No. of patients	7
Surgical procedure	
Proximal occlusion	3
Trapping + OA-PICA bypass	2
Wrapping	1
Intravascular surgery	1
Postoperative subsequent rupture	1 (14%)
Long-term outcome	
Good recovery	4 (57%)
Moderate disability	1 (14%)
Severe disability	1 (14%)
Vegetative state	1 (14%)

PICA: posterior inferior cerebellar artery, OA: occipital artery

前者で多い傾向にあった。平均追跡期間(中央値)はCR群で5.1(4)年, IV群で1.9(2)年であった。長期的転帰は, GRの占める割合がCR群で61%, IV群で75%と前者で低く, 死亡率はCR群, IV群でそれぞれ8%, 15%と後者で高い傾向を認めた。

Table 6 Summary of 8 cases with bilateral dissections

Medical Treatment Group	cases (%)
No. of patients	2
Subsequent rupture	2 (100%)
Long-term outcome	
Good recovery	1 (50%)
Death	1 (50%)
Surgical Treatment Group	cases (%)
No. of patients	6
Surgical procedure	
Proximal occlusion	2
Trapping	2
Wrapping	1
Intravascular surgery	1
Postoperative subsequent rupture	1 (17%)
Long-term outcome	
Good recovery	4 (67%)
Moderate disability	1 (17%)
Severe disability	1 (17%)

8. 術後脳虚血合併症の頻度

術後の脳虚血合併症はMRIで梗塞巣が確認された例に加え, 確認されなくても術後神経症状が明らかに悪化し, Wallenberg症候群などを呈した例も合併症ありとした。脳虚血合併症の頻度をA群・SC群, CR群・IV群で分析すると, それぞれ12%, 13%, 14%, 10%であり, 治療の時期, 治療法による差は認められなかった。

9. 後下小脳動脈分岐部を含む椎骨動脈病変12例の検討 (Table 5)

PICA-involvedの片側椎骨動脈病変12例の治療法別再出血率および長期的転帰について分析した。内科的治療群5例では再出血は3例(60%)に発生し, 転帰はGRが1例, 死亡が4例であった。一方, 外科的治療群7例の内訳はproximal occlusionが3例, trapping + OA-PICA bypassが2例, wrappingが1例, 血管内治療が1例であった。このうち発症当日にproximal occlusionを行った1例(14%)で, 術後1日目に再出血が生じ, vegetative stateとなった。全体の転帰はGRが4例(57%)で, 死亡例はなかった。

10. 両側椎骨動脈病変8例の検討 (Table 6)

両側椎骨動脈病変8例の治療法別再出血率と長期的転帰について検討した。内科的治療群2例はいずれも再出血を生じ, 転帰はGRが1例, 死亡が1例であった。また, 外

科的治療6例の内訳は proximal occlusion 2例, trapping 2例, wrapping 1例, 血管内治療1例であった。このうち発症当日に proximal occlusion を施行した1例(17%)で、術後2日目に再出血が生じ、moderate disability となった。6例の転帰はGRが4例(67%)、死亡が1例(17%)であった。

考 察

くも膜下出血で発症した椎骨脳底動脈系の頭蓋内解離性動脈病変における転帰影響因子のうち、予防可能なものは再出血である。しかし再出血の頻度、時期および影響を及ぼす因子について検討した報告は多くない⁵⁾¹⁰⁾¹⁵⁾。再出血の頻度は14-71%と多岐にわたり報告されている⁵⁾⁸⁾¹⁰⁾¹⁵⁾。自験例では以前より分析しているが、症例数が増加しても30%前後で変化していない⁹⁾¹⁰⁾¹²⁾。しかしながら、プレホスピタルでの再出血は確認困難であるため、真の再出血率はかなり高いことが推定される。再出血の時期は発症当日に多いとされており、水谷らの報告では54%であり⁵⁾、自験例でも59%であった。再出血に影響を及ぼす因子については、ほとんど報告されていない。著者らは4年前より検討しており、高血圧の既往、重症例(HK grade 3-5)と血管撮影上のPSSを呈する例では、再出血が有意に多いという結果が示されている¹⁰⁾¹²⁾。また全国調査¹⁵⁾のサブ解析においても、重症例、PSSでは有意差が出ており、高血圧でも多い傾向が認められた。さらに今回の分析では、PICA-involvedの椎骨動脈病変および両側椎骨動脈病変では再出血が2倍弱多い傾向がみられた。これらの結果は外科的治療方針を決定するうえで、きわめて参考になるデータと思われる。

ここで、内科的治療群36例について言及する。内科的治療を選択した理由は、脳底動脈病変、優位側椎骨動脈病変が主であるが、意図的に内科的治療を選択した例もあり一定の傾向はなかった。また長期的転帰はGRが42%、死亡が52%であり、再出血による急性期死亡が多く、急性期を脱した例の転帰は比較的良好であった。

外科的治療法には開頭術と血管内治療とがある。それぞれの特徴として、開頭術では細かな分枝、穿通枝を直接観察でき、これらを避けるように処置が可能である反面、脳の操作が加わる⁶⁾¹¹⁾¹⁴⁾。一方、血管内治療では脳の操作がない利点があるが、血管閉塞にはクリップのように点でとらえられないため、穿通枝や分枝の温存が難しいという欠点があるといわれている⁷⁾¹⁷⁾。そこで、今回は開頭術と血管内治療における治療成績および術後の虚血合併症を比較検討した。なお、開頭術では解離部が盲端となるように proximal occlusion, trapping を、優位側椎骨動脈病変では wrapping を施行した。一方、血管内治療では internal (endovascular) trapping¹⁷⁾を基本とし、また解離部位に

よって椎骨動脈の種々の部位で proximal occlusion を行った。その結果として、急性期外科的治療の有効性が示唆され、また外科的治療成績は全般的には開頭術と血管内治療の間に差がないことが示された。

術後の頭蓋内合併症として、脳虚血と proximal occlusion 後の再出血などがある。術後の脳虚血は比較的少ないとされている¹⁾⁶⁾¹⁴⁾が、trapping 術後に脳幹梗塞、小脳梗塞が発生したという報告もある⁴⁾¹⁸⁾。今回の分析では、術後の脳虚血は開頭術で14%、血管内治療で10%にみられ、また全国調査でも全体として出血群の13%に認められている¹⁶⁾。

一方、proximal occlusion 後の再出血に関しても種々の報告がなされている。外科的治療法は血管内治療も含めて、椎骨脳底動脈系の解剖¹³⁾を十分に評価したうえで選択される¹⁸⁾¹⁹⁾。術式として、proximal occlusion でよいのか、trapping が必要かの議論がある。水谷⁶⁾、著者ら¹¹⁾は解離部が盲端になるように proximal occlusion, trapping を選択し再出血の予防が可能であったが、安井らは文献報告例も含めて、盲端を作成する治療を行ったにもかかわらず、術後早期(多くは4時間以内)に再出血をきたした例を報告している¹⁸⁾¹⁹⁾。対策としては proximal occlusion を施行した場合は、術中長時間解離部を観察することや術後早期に血管撮影検査を行うことなどが考えられる。また解離部位がPICAの遠位部に存在する場合やPICA-involved 病変に対して、急性期に取りあえずPICA分岐部の近位部で、血管内治療も含めて proximal occlusion を行い、再出血を予防しようという試みがなされているが、この方法では椎骨動脈の逆行性の血流が解離部に入り、再出血が生じる可能性があり注意を要する¹⁻³⁾。安井らは上記の治療を行った場合には比較的時間が経過(平均15.2日)してから再出血が発生する場合があると報告しており¹⁹⁾、長期間の画像観察が必要と思われる。しかしながら、いずれの報告も絶対的な症例数が少なく、説得性のあるデータには至っていない。今後さらに検討すべき問題と思われる。

最後に椎骨動脈のPICA-involved 病変および両側性病変の治療について考察する。両病変ともに今回の分析では再出血が多く発生しており、早期の外科的治療が必要と思われるが、その解剖学的問題から急性期に治療方針を決定することが困難である。

まずPICA-involved 病変に対しては前述のようにPICA近位部での proximal occlusion はリスクがあり、trapping + OA-PICA bypass が確実な治療法と思われる。もし急性期にOA-PICA bypassを行うことが困難であっても、この病態に対しては確実にtrappingを行うべきと考えている。その理由としてはこの治療が基本的には救命的なものであり、術後Wallenberg症候群などの虚血症状が出現し

ても、多くの例が社会復帰可能なためである¹⁰⁻¹²⁾。一方、大石らは血管内治療の立場から、flow control occlusionを施行し、良好な成績であったと報告している⁷⁾。理論的には有効な治療法と思われるが、汎用できるわけではなく、さらなる症例の蓄積が必要と思われる。

次に両側性病変であるが、病変側椎骨動脈を閉塞した場合、対側病変が変化する可能性がある。この場合、後交通動脈の発達程度により、対側椎骨動脈も閉塞できる可能性はあるが確実ではなく、なんらかの血行再建を併用する必要があると思われる。また解離腔のうち真腔の血流を生かしたステント留置+コイル塞栓術が有効であるかもしれないが、長期的な成績が明らかでない。

文 献

- 1) Iihara K, Sakai N, Murao K, *et al*: Dissecting aneurysms of the vertebral artery. A management strategy. *J Neurosurg* 97: 259-267, 2002
- 2) Kawamata T, Tanikawa T, Takeshita M, *et al*: Rebleeding of intracranial dissecting aneurysm in the vertebral artery. *Neurol Res* 16: 141-144, 1994
- 3) Kitanaka C, Morimoto T, Sasaki T, *et al*: Rebleeding from vertebral artery dissection after proximal clipping. *J Neurosurg* 77: 466-468, 1992
- 4) Kitanaka C, Sasaki T, Eguchi T, *et al*: Intracranial vertebral artery dissection: Clinical, radiological features, and surgical consideration. *Neurosurgery* 34: 620-627, 1994
- 5) 水谷 徹, 有賀 徹: クモ膜下出血で発症した椎骨脳底動脈解離性動脈瘤における再出血の時期, 頻度と転帰: 自験20例および文献48例の検討. *脳卒中の外科* 22: 389-393, 1994
- 6) 水谷 徹: 解離性脳動脈瘤に対する手術適応と術式. *脳卒中の外科* 30: 424-428, 2002
- 7) 大石博通, 古口徳雄, 小林繁樹, ほか: 出血発症PICA involving dissecting aneurysm の治療—順行性血行を生かした近位部母動脈閉塞術—. *脳卒中の外科* 33: 155-159, 2005
- 8) 恩田英明, 谷川達也, 竹下幹彦, ほか: 椎骨動脈解離性動脈瘤の治療. *脳卒中の外科* 22: 293-299, 1994
- 9) 小野純一, 山浦 晶, 小林繁樹, ほか: 頭蓋内解離性動脈病変出血例の長期的転帰—椎骨脳底動脈系の保存的治療例25例の検討—. *脳卒中の外科* 29: 183-188, 2001
- 10) 小野純一, 平井伸治, 芹澤 徹, ほか: 椎骨脳底動脈系解離性動脈病変の転帰決定因子—再出血に影響を及ぼす因子の検討—. *脳外誌* 11: 265-270, 2002
- 11) 小野純一: 椎骨動脈解離性動脈瘤の手術. *脳神経外科速報* 12: 199-208, 2002
- 12) 小野純一, 平井伸治, 小林英一, ほか: くも膜下出血で発症した椎骨脳底動脈系解離性動脈病変の急性期管理—再出血例の検討—. *Neurosurg Emerg* 8: 30-34, 2003
- 13) 佐伯直勝, 山浦 晶, 牧野博安: 椎骨動脈閉塞術の施行部位の検討—正常脳の穿通枝の観察結果より—. *脳卒中の外科* 19: 423-428, 1991
- 14) 田辺英紀, 田村陽史, 住岡真也, ほか: PICA 分岐部解離性椎骨動脈瘤に対する直達手術. *脳卒中の外科* 33: 147-154, 2005
- 15) 山浦 晶, 吉本高志, 橋本信夫: ほか: 非外傷性頭蓋内解離性動脈病変の全国調査(第1報). *脳卒中の外科* 26: 79-86, 1998
- 16) 山浦 晶, 吉本高志, 橋本信夫: ほか: 非外傷性頭蓋内解離性動脈病変の全国調査(第2報). *脳卒中の外科* 26: 87-95, 1998
- 17) Yamaura I, Tani E, Yokota M, *et al*: Endovascular treatment of ruptured dissecting aneurysms aimed at occlusion of the dissected site by using Guglielmi detachable coils. *J Neurosurg* 90: 853-856, 1999
- 18) 安井敏裕, 矢倉久嗣, 小宮山雅樹, ほか: クモ膜下出血で発症した解離性椎骨動脈瘤の手術—Proximal occlusion と trapping の比較—. *脳外* 21: 395-401, 1993
- 19) 安井敏裕, 岸 廣成, 小宮山雅樹, ほか: 破裂解離性椎骨動脈瘤に対する近位側閉塞後の再破裂機序. *脳外* 28: 345-349, 2000