

臨 床

合成抗トロンビン剤 MD-805 による脳血栓症急性期の治療 —多施設間の一般臨床試験—

京都大学脳神経外科¹⁾, 大津赤十字病院²⁾, 舞鶴市民病院³⁾, 京都第二赤十字病院⁴⁾, シミズ外科病院⁵⁾
医仁会武田病院⁶⁾, 洛和会音和病院⁷⁾, 蘇生会病院⁸⁾

米川 泰弘^{*1)}, 半田 肇^{**1)}, 岡本新一郎¹⁾, 上条 純成²⁾, 織田 祥史²⁾
石川純一郎³⁾, 津田 治巳⁴⁾, 清水 幸夫⁵⁾, 佐藤 学⁵⁾, 山上 達人⁶⁾
矢野 一郎⁷⁾, 堀川 義治⁷⁾, 津田 永明⁸⁾

〔原稿受付：昭和61年6月30日〕

Treatment of Cerebral Infarction in the Acute Stage with Synthetic Antithrombin MD-805: Clinical Study among Multiple Institutions

YASUHIRO YONEKAWA¹⁾, HAJIME HANDA¹⁾, SHIN-ICHIRO OKAMOTO¹⁾, YOSHINARI KAMIJO²⁾,
YOSHIFUMI ODA²⁾, JUN-ICHIRO ISHIKAWA³⁾, HARUMI TSUDA⁴⁾, YOSHIO SHIMIZU⁵⁾,
MANABU SATOH⁵⁾, TATSUTO YAMAGAMI⁶⁾, ICHIRO YANO⁷⁾,
YOSHIHARU HORIKAWA⁷⁾, EIMEI TSUDA⁸⁾

Department of Neurosurgery, Kyoto University¹⁾, Department of Neurosurgery, Ohtsu Red
Cross Hospital,²⁾ Department of Neurosurgery, Maizuru Municipal Hospital³⁾,
Department of Neurology, Kyoto II Red Cross Hospital⁴⁾, Department of
Neurosurgery, Shimizu Surgical Hospital⁵⁾, Department of Neurosurgery,
Ijinkai Takeda Hospital⁶⁾, Department of Neurosurgery and
Neurology, Rakuwakai Otowa Hospital⁷⁾, Department
of Neurosurgery, Soseikai Hospital⁸⁾

Synthetic antithrombin MD-805 was administered intravenously to 33 patients in the acute stage of cerebral thrombosis to assess its effectiveness in stopping the progress of ischemic symptomatology which influence upon the prognosis of the infarction. MD-805, one of arginine derivatives, has been reported to have a safe and potent antithrombin action and is

Key words: Cerebral Infarction in the acute stage, Anticoagulant therapy, Cerebral thrombosis, Antithrombin, MD-805.

索引語：脳血栓症急性期，抗凝固療法，脳血栓，アンチトロンビン，MD-805.

Present address: Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan.

*現籍：国立循環器病センター 脳神経外科

**：浜松労災病院

considered to prevent propagation and enlargement of a thrombus and to improve microcirculation. This was given 60 mg during the first 24 hours and then 10 mg two times daily for subsequent 6 days. The results were as follows;

- 1) Progression of clinical ischemic symptomatology was assessed and this could be and/or was considered to be stopped in 72.4% of cases in the whole series.
- 2) Degree of general improvement was assessed each day. Cases with improvement and remarkable improvement occupied 45.2% and 61.5% in the whole series on the 7th day and 28th day respectively.
- 3) Degree of general safety of this drug was assessed and its safety was confirmed.
- 4) General evaluation of the drug was assessed and cases with its usefulness and remarkable usefulness occupied 63.0% and 72.5% on the 7th day and 28th day respectively.

These evaluation corresponded well with or was superior to the results of the medication group in the double blind clinical study which was performed previously.

Effectiveness of the drug, however, could not be observed in the following symptomatology in this series; consciousness disturbance, general intelligence and cortical symptomatology. This was considered to be due to the fact that cases only with little degree of consciousness disturbance were included in the series and hence symptomatology was hardly influenced by the drug. By contrast, general neurological symptomatology, general subjective symptomatology and general daily behavior did improve remarkably. This was considered to reflect remarkable improvement of motor paresis in this series.

Analysis of various clinical items in this study displayed tendency of effectiveness ($P < 0.05$) as follows;

- 1) Cases without angiographical obstructive lesions of the cerebral artery superior to cases with obstructive lesions.
- 2) Cases without abnormal EKG signs superior to cases with these signs.
- 3) Cases without consciousness disturbance superior to cases with its disturbance.
- 4) Cases without progression of symptomatology superior to cases with progression.
- 5) Cases without ischemic heart disease superior to cases with the disease.

In conclusion, MD-805 has revealed to be useful and safe in the treatment of cerebral thrombosis in its acute stage and should be taken into consideration as an effective treatment to obtain better prognosis of ischemia.

は じ め に

脳梗塞急性期において予後不良例は全体の40%弱を占め梗塞による直接死亡は全体の10%弱をしめるとされている^{8,23,25)}。この数字は近年の脳梗塞に対する種々の治療の発達にも拘らず余り改善されていない。これは脳梗塞の初期治療がいかに難しいかを物語っている。

合成抗トロンビン剤 MD-805 はアルギニンの誘導体でトロンビンに対して選択的にかつ強力な阻害作用

を有し、トロンビンによるフィブリン形成作用と血小板凝集作用を極めて低濃度で阻害する²⁰⁾。

本製剤を脳梗塞急性期に使用することにより、血栓症発症過程において血小板凝集、フィブリン析出による血栓形成の拡大の進行をくい止め、microcirculationを良くすることが期待される。事実、実験的にも臨床的(オープン試験、二重盲検試験)にもこれを裏づける成績が報告されている^{10,11,22)}。今回は一般臨床試験として、これまでの臨床試験のごとくは細かい規定を

設けず、日常一般的な脳梗塞急性期の患者に本剤を投与して有効であることを確認したので報告する。

試験方法

本試験は昭和60年12月より、昭和61年3月までの期間に京都周辺8施設（表1）において実施された。

1. 対称および試験方法

1) 対象

対象は脳血栓症に限り、塞栓症は対象外とした。選択基準は以下の通りである。

- i) 発症後5日以内の症例
- ii) 意識障害の比較的軽度な症例（3-3-9度方式で grade II-1 まで）
- iii) 本人または家族の同意の得られた症例
- iv) 入院可能な症例

対象となった症例の一覧表は表2のごとくである。ただし、意識障害が II-2 以上のものも含まれている（症例 Nr. 2, 11, 19）が本試験の趣旨を考えて解析の対象とした。

また以下の項目に当てはまる症例は本試験から除外した。

- i) CT 検査により出血性病変を有する症例
- ii) 重篤な肝または腎障害の合併症のある症例
- iii) 消化管潰瘍その他の出血性疾患を有する症例
- iv) 妊婦および妊娠の疑わしい症例
- v) その他、医師が不適当と判断した症例

2) 試験薬剤

MD-805 を 10 mg 含有する 20 ml のアンプルを以下のごとく使用した。最初の24時間は、6アンプル（60 mg）を生理的食塩水あるいは補液にて希釈し、持続点滴投与した。その後の6日間は1アンプルを朝夕1日2回同様に希釈して2-3時間かけて点滴投与した。

表1 試験実施施設（順不同）

医 仁 会 武 田 病 院
京 都 第 二 赤 十 字 病 院
大 津 赤 十 字 病 院
舞 鶴 市 民 病 院
洛 和 会 音 羽 病 院
シ ミ ズ 外 科 病 院
蘇 生 会 病 院
京 都 大 学*

* 幹事施設

なお試験薬剤は第一製薬株式会社、三菱化成工業株式会社より提供を受けた。

3) 併用薬剤

本剤の作用効果をマスクし効果判定を不可能あるいは困難ならしめると考えられる表3に示す薬剤の併用を原則として禁止した。ただ、表記薬剤の併用の行なわれた若干例（症例 Nr. 12, 21, 22, 26）では本試験の趣旨を考え、これを除外することなく解析の対象とした。

4) 調査項目

おもな調査項目およびその時期は、以下の通りである。

1. 臨床症状の経過：入院後、本剤の投与開始時（投与前）、および投与開始1, 3, 7, 14, 28日後、中止時、必ず以下の項目について調査した。

1) 3-3-9度方式による意識レベル

2) 知的機能

計算力障害、数値逆唱の障害、見当識障害および知的機能全般についてその程度を4段階に分類して記した。すなわち0：症状なし、1：軽度、2：中等度、3：高度である（以下、種々の障害の4段階分類とは特に記さぬ限り、この分けかたとする）。

3) 神経症状

- i) 皮質症状（失語、半側視空間失認）、構音障害、嚥下障害、運動失調、知覚障害については、その程度を4段階に分けて記した。

ii) 同名性半盲の有無

- iii) 運動麻痺の筋力（上肢、下肢）の程度を以下の6段階に分けて記した。

0：正常、1：抵抗に抗して動く、2：重力に抗して動く、3：重力を除けば動く、4：筋収縮がみえる、5：筋収縮がみえない。

iv) 握力の障害の程度を4段階に分類した。

- v) 神経症状全般について、その程度を4段階に分けて記した。

4) 自覚症状

頭痛、頭重感、めまい（dizziness, vertigo）、四肢のしびれ感および自覚症状全般についてその程度を、4段階に分けて記した。

5) 日常生活動作

坐位保持、マットからの立ちあがり、歩行の各項目および、日常生活動作全般について次の様に分類し記した。0：正常、1：殆ど独力でできる、3：要介助、4：不能

なお、日常生活動作における調査可否をも記入した。

表2 症 例 一 覧

Nr.	性	年令	診 断 名	既 往 歴	初発症状	初回 CT 上 LDA 領域	血 管 写 閉塞病変	副 作 用 臨床検査値異常	備 考	総合評価 (7日目)			
										I	II	III	IV
1. TI	男	70	天幕上脳血栓	CVD	意識障害	左 MCA 皮質枝	+	—		2	2	4	2
2. RH	男	83	天幕上脳血栓	—	運動麻痺	左 MCA 皮質枝	+	—	意識レベル III-1	2	3	4	2
3. YM	男	48	RIND	HT	運動麻痺	なし	なし	—		2	1	4	2
4. MN	男	63	天幕上脳血栓	HT DM	運動麻痺	なし	なし	—	併用薬	2	1	4	1
5. TT	女	71	天幕下脳血栓	CVD HT CI	運動麻痺	左 MCA 穿通枝	なし	—	EKG 異常	2	2	4	2
6. TM	女	54	天幕上脳血栓	—	運動麻痺	右 MCA 穿通枝	なし	—		2	2	4	2
7. NY	男	58	天幕上脳血栓	HT	言語障害	左 MCA 穿通枝	なし	—		1	2	4	1
8. SI	男	67	天幕上脳血栓	—	運動麻痺	なし	なし	—		2	2	4	2
9. YA	男	67	天幕上脳血栓	HT	運動麻痺	右 ACA 皮質枝	+	—		2	2	4	2
10. KY	女	58	天幕上脳血栓	CVD DI	言語障害	左 MCA 皮質枝 穿通枝 VBA	なし	—	脳底動脈巨大脳動脈 瘤, 投薬中止後再発	2	4	4	2
11. KI	男	77	天幕上脳血栓	CVD CI HVD	運動麻痺	両 MCA 穿通枝 皮質枝		Na, Cl ↓ LDH ↑	EKG 異常, 併用薬 意識レベル II-3	0	4	4	4
12. TM	女	76	天幕上脳血栓	CVD CI HT	運動麻痺	右 MCA 穿通枝		—	EKG 異常, 併用薬	3	3	4	3
13. KY	男	61	天幕上脳血栓	HT	運動麻痺	両 MCA 穿通枝	なし	—	併用薬	3	3	4	2
14. SH	女	80	天幕上脳血栓	CVD HVD	意識障害	左 MCA 穿通枝		血小板 ↓ LDH ↑	併用薬, 投薬中止(症 状悪化) EKG 異常	4			
15. SM	男	78	TIA	—	運動麻痺	なし	+	—	EKG 異常	0	4	4	8
16. MO	男	83	天幕上脳血栓	CI HVD HT DM	運動麻痺	左 MCA 皮質枝		—	EKG 異常	0	4	4	8
17. KC	女	65	TIA	DM	言語障害	なし	+	Hb ↓	EKG 異常	0	8	4	8
18. MH	女	81	天幕上脳血栓	—	意識障害	なし		WBC, GOT, LDH ↑	EKG 異常, 併用薬	4	5	4	4
19. JG	男	59	天幕上脳血栓	CVD CI	意識障害	右 ACA, MCA 皮質枝 穿通枝	+	—	EKG 異常 意識レベル II-2	4		4	4
20. MN	男	63	RIND	—	言語障害	両 MCA 皮質枝 穿通枝	なし	—		2	2	4	3
21. IA	男	53	天幕上脳血栓	HT	運動麻痺	両 MCA 穿通枝	+	GOT, GPT ↑	併用薬	4	8	4	8
22. TS	男	72	天幕下脳血栓	CVD	言語障害	両 VBA 穿通枝		WBC ↑	併用薬	2	3	4	3
23. KY	女	62	天幕上脳血栓	HT DM	運動麻痺	なし		—	EKG 異常	2	2	4	2
24. KS	男	72	天幕下脳血栓	HT	運動麻痺	右 MCA 皮質枝 穿通枝		GPT ↑		2	3	4	2
25. TS	男	70	TIA	CVD HT	運動麻痺	右 MCA 穿通枝		—	EKG 異常	2	3	4	3
26. EK	女	53	天幕下脳血栓	—	複 視	なし		—		2	1	4	2
27. SN	男	67	天幕上脳血栓	—	運動麻痺	なし	+	—	未破裂脳動脈瘤	2		4	3
28. MK	男	58	天幕下脳血栓	CVD HT		右 ACA 穿通枝		—		3	3	4	3

29. MN 女 81	天幕上脳血栓	CI	意識障害	右 MCA 穿通枝	投薬中止, EKG 異常	8
30. YM 女 50	天幕上脳血栓	HT	運動麻痺	右 PCA 穿通枝		3
31. MK 女 61	天幕上脳血栓	HT DM	言語障害	両 MCA 皮質枝 穿通枝	+	4
32. TU 女 68	天幕上脳血栓	—	運動麻痺	なし	—	2
33. SU 男 50	天幕上脳血栓	CVD HT DM	運動麻痺	右 MCA 穿通枝	—	4

LDA: 低吸収域, CVD: 脳血管障害, HT: 高血圧, DM: 糖尿病, CI: 心虚血, HVD: 心臓弁膜疾患, MCA: 中大脳動脈, ACA: 前大脳動脈, PCA: 後大脳動脈, VBA: 椎骨脳底動脈,

I 進行阻止度

1. 本剤投与により症状の進行が明らかに停止したもの。
2. 本剤投与により症状の進行が停止したと考えられるもの。
3. 本剤の投与により症状の進行を阻止し得たかどうか明らかなもの。
4. 本剤投与にもかかわらず症状が進行したもの。
0. 本剤投与前(48時間以上)より症状が固定し、全く進行のなかったもの。

II 全般改善度

- 投与開始時に比べて
1. 著明改善
 2. 改善
 3. やや改善
 4. 不変
 5. 悪化
 8. 判定不能

III 概括安全度

4. 全く安全
5. 副作用あるが、投薬継続可能
6. 投薬中止により副作用消失
7. 投薬中止後、副作用が必要

IV 有用度

1. 極めて有用
2. 有用
3. やや有用
4. 有用とは思われない
5. 好ましくない
8. 判定不能

6) 症状改善度

臨床症状の個別項目ごとに投与開始前の重症度と比較して、症状改善度を評価判定した。0: 症状なし(投与開始時, 判定時ともに), 1: 著明改善, 2: 改善, 3: やや改善, 4: 不変, 5: 悪化

7) 全般改善度

臨床症状の個別項目ごとの症状改善度を総合して全般改善度を評価判定した。0: 症状なし(投与開始時, 判定時ともに), 1: 著明改善, 2: 改善, 3: やや改善, 4: 不変, 5: 悪化

8) 脳血管写

可能な場合は入院中早期に検査しその所見を記した。

9) CT スキャン

薬剤投与開始前の CT は必須として梗塞存在の部位, 大きさなどについて記載した。

10) 一般臨床検査

投与開始時および投与終了時に理学的検査(血圧, 心拍数), 血液学的検査(赤血球数, 白血球数, Ht, Hb, 血小板数), 血液生化学検査(GOT, GPT, LDH, Al-P, 総ビリルビン, 総コレステロール, 総蛋白, BUN, クレアチニン, Na, K, Cl, Ca)尿検査(蛋白, 糖, 潜血)を行なった。異常変動が認められた場合は試験薬投与後も経過を観察し, 本試験剤との関連性について担当医のコメントを調査表に記載した。

11) 副作用

本剤に関連なしと断定できない随伴症状を副作用とし, その種類, 程度, 発現日, 処置, 経過および転帰について記録した。また, 本剤との因果関係については下記の4段階に分類した。

1. 関連あり, 2: 関連ないとはいえない, 3: 関連ないらしい, 4: 不明

12) 総合判定

i) 臨床症状進行阻止度

投与7日後または薬剤投与中止時に, 臨床症状の推移より脳血栓症急性期の症状(悪化)の進行に対する本剤の効果を後に記すような方法で判定した。

ii) 概括重症度

臨床症状の重症度を総合的に判定して概括重症度を4段階に評価判定した。

iii) 全般改善度, 概括安全度および有用度

投与7日後(または7日以内の投与中止時), 14日後, 28日後, または8日目以降の観察中止時に判定した。

a) 全般改善度

表3 併 用 禁 止 薬 剤

薬 効 分 類	成 分 名	商 品 名	
抗 凝 固 剤	ヘパリン		(各 社)
	ワルファリンカリウム	ワーファリン	(エーザイ)
	デキストラン硫酸	メチスロン	(興 和)
	デキストラン硫酸エステルナトリウム	MDS	(興 和)
血小板凝集阻害剤	アスピリン		(各 社)
	クロフィブレート	アモトリール	(I C I)
	チクロピジン	パナルジン	(第 一)
線 維 素 溶 解 剤	ウロキナーゼ	ウロキナーゼ	(持 田)
		ウロキナーゼ注	(各 社)
	組織培養ウロキナーゼ	アボキナーゼ	(大 日 本)
		カルトキナーゼ	(杏 林)
脳 血 管 拡 張 剤	ニコチン酸		(各 社)
	カリクレイン	カルナクリン	(三 和)
		カリクレイン	(バイエル)
	硫酸バメタン	バスクラート	(田 辺)
		バメサン	(東京田辺)
	ーコチン酸トコフェロール	ユベラニコチネート	(エーザイ)
脳末梢血流改善剤	シクランデレート	カピラン	(武 田)
	ペントキシフィリン	トレンタール	(ヘキスト)
	麦角アルカロイド	ヒデルギン	(サンドー三共)
	フマル酸ベンシクラン	ハリドール	(住 友)
	シンナリジン	アプラクタン	(エーザイ)
	酒石酸イフェンプロジル	セロクラール	(フ ナ イ)
	ビンボセチン	カラン	(武 田)
脳 代 謝 賦 活 剤	☆塩酸メクロフェノキサート	ルシドリール	(アンファ/大日本)
	☆シチコリン		(各 社)
	マイレン酸シネパジド	ブレンディール	(第 一)
	☆ホパンテン酸カルシウム	ホパテ	(田 辺)
ス テ ロ イ ド 剤	デキサメサゾン		(各 社)
	ハイドロコチゾン		(各 社)

☆：後治療に使用可，他剤は不可

各臨床症状の改善度の推移を総合して評価した。なお投与中止症例を含めた投与7日後全般改善度とした。28日後についても同様でありその判定には観察中止時のものも含めた。

b) 概括安全度

副作用および一般臨床検査値の変動より判定した。

c) 有用度

臨床症状進行阻止度，全般改善度および概括安全度を総合して判定した。

なお評価のスケジュールは表4に示すごとくである。

投与中止：24時間以上投与したにも拘らず極めて悪化を認めた場合，または調査中重篤な副作用あるいは合併症の出現，その他医師が必要と認めた場合は投与を中止し，中止時期，中止理由および中止後の経過を明記して，その時点で評価を行なった。

後療法中止：本剤7日間投与したにも拘らず，後療法期間中観察を中止した場合は，中止時期，中止理由および中止後の経過を明記して，その時点での評価を

表4 評価スケジュール

評価日	投与開始時 (投与前)	投与開始 1日後	投与開始 2日後	投与開始 3日後	投与開始 4日後	投与開始 5日後	投与開始 6日後	投与開始 7日後	投与開始 14日後	投与開始 28日後	中止時
患者背景	●										
CT所見	●										
臨床症状の経過	●	●		●				●	●	●	●
概括重症度	●	●		●				●	●	●	●
症状改善度		●		●				●	●	●	●
全般改善度		●		●				●	●	●	●
一般臨床検査	●							●			
副作用		●								●	●
臨床症状進行阻止度								●			
全般改善度								●	●	●	●
概括安全度								●	●	●	●
有用度								●	●	●	●

●：必須評価

行なった。

死亡例：調査中死亡した場合は死因に対する担当医のコメントを記すこととした。

試験結果

1. 症例の構成

1) 症例および解析対象例数

総投与症例は33例（表1）であった。この内4例は途中投薬中止例である。中止の理由は症状の悪化が3例（症例Nr. 14, 19, 29）および巨大脳動脈瘤1例（症例Nr. 27）であり後者では出血を恐れて投薬を中止したものである。従って7日間投薬完了したものは29例である。この内、転院により観察中止を余儀なくされたものが5例ある。最終的に28日観察終了例は24例となった。これらについて解析を行なった。

2. 対象の背景

解析対象例33例の背景を表5に示した。男性が6割を占め、年齢層では60歳代が最も多く、ついで50歳代であった。頸動脈系脳血栓が7割弱を占めた。治療開始までの時間では48時間以内が60%弱を占めた。投薬までに症状の進行を見たものは36%あった。意識障害の程度ではII-2以上のものが9%含まれているが概ね（58%）は意識障害が無いものである。薬剤投与前のCT所見では2/3が異常所見を示し、多くは脳梗塞巣の大きさが中等度以下であったが、10%弱に広範な梗塞巣を認めた。脳血管造影が行なわれたのは全症例の60%

である。明らかな閉塞性病変のあったのは血管造影施行例中40%であった。心電図異常は36.4%に認められ、このうち41.7%（12例中5例）が心房細動であった。グリセオール併用は10%強にあった。補液については一日1000 ml以下と以上はほぼ同数の症例数であった。

3. 薬効の評価

1) 総合評価

<臨床症状進行阻止度>

記載のなかった1例を除くと進行阻止度は表6のごとくであった。すなわち薬剤が有効で症状の進行が停止したもの、および停止したと考えられるものを合計すると72.4%となった。

<各日全般改善度>

判定日別に記しそれをグラフにしたものが表6である。改善以上を7日後、28日後で見ると、それぞれ45.2%、61.5%であった。

<概括安全度>

表6に示すごとく安全度については評価された全例において安全であった。

<総合評価>

すでに述べた前3者の評価を総合して有用度を評価したものが表6である。有用以上は7日後の63.0%、28日後の72.5%であった。

2) 症状の改善度

<意識障害>表7に示すごとく意識障害の改善度は7日後、28日後で改善以上が、それぞれ36.4%、71.4%

表5 解析対象例の背景

患者背景					
項目		例数	項目		例数
総投与症例		33	既往歴・合併症	なし	9 (27.3%)
性別	男性	20 (60.6%)	前C T 所見	正常	10 (30.3%)
	女性	13 (39.4%)		異常	22 (66.7%)
年齢	49才以下	1 (3.0%)	脳血管撮影	なし	13 (39.4%)
	50～59才	9 (27.3%)		あり	20 (60.6%)
	60～69才	10 (30.3%)	心電図所見	正常	20 (60.6%)
	70～79才	8 (24.2%)		異常	12 (36.4%)
	80才以上	5 (15.2%)		不明	1 (3.0%)
診断名	天幕上脳血栓	22 (66.7%)	グリセオール併用	なし	29 (87.9%)
	天幕下脳血栓	6 (18.2%)		あり	4 (12.1%)
	RIND	2 (6.1%)	補液の使用量	≤1000 ml	16 (48.5%)
	TIA	3 (9.1%)		>1000 ml	17 (51.5%)
発作から投与開始までの時間	12hr以内	5 (15.2%)	* CT 上明確な LD を示さない1例を含む。		
	13～24hr	2 (6.1%)			
	25～48hr	12 (36.4%)			
	49～72hr	4 (12.1%)			
	73hr～	5 (15.2%)			
症状の進行	不明	5 (15.2%)	意識障害の程度	0	19 (57.6%)
	なし	21 (63.6%)		I-1	4 (12.1%)
意識障害の程度	あり	12 (36.4%)		I-2	1 (3.0%)
				I-3	5 (15.2%)
				II-1	1 (3.0%)
				II-2～	3 (9.1%)

となっている。著明な改善例は認められていない。
<知的機能全般>表7に示すごとくである。7日後、28日後の改善以上の症例は9.1%、14.3%であった。すなわち明らかな改善例は少ない。
<皮質症状の改善>表7に示す通りである。皮質症状は評価のいずれの日時においても、改善以上の症例は認められなかった。また悪化もなかった。すなわち28日まで余り皮質症状は動かなかったことになる。
<神経症状全般>表7に示す通りである。7日後、28日後の改善以上の症例は53.6%、66.7%であった。
<自覚症状全般>表7に示す通りである。7日後、28

日後の改善以上の症例は53.9%、61.5%であった。
<日常生活動作全般>表7に示す通りである。7日後、28日後の改善以上の症例は、それぞれ43.5%、71.4%であった。
3) 層別解析
おもな層別解析は図1に示す通りである。性別では7日後の有用以上が男58.8%、女70.0%である。年齢では70才以上の梗塞(44.4%)に対してよりも、以下の方(72.2%)が28日後有用度が高い傾向が出ている。天幕上脳血栓と天幕下脳血栓の間では有用度に差を認めなかった(66.7%)。既往歴、合併症の有無からみ

表6 臨床症状進行阻止度
臨床症状進行阻止度

症 例 数	I	II	III	IV	0	II以上(%) (0の症例を除く)
33	3	18	3	5	4	72.4

I 本剤投与により症状の進行が明らかに停止したもの。

II 本剤投与により症状の進行が停止したと考えられるもの。

III 本剤の投与により症状の進行を阻止し得たかどうか明らかでないもの。

IV 本剤投与にもかかわらず症状が進行したもの。

0 本剤投与前(48時間以上)より症状が固定し、全く進行のなかったもの。

各日全般改善度

	症例数	著 明 善 改 善	改 善	や や 改 善	不 変	悪 化	改善以上 (%)	や や 改善以上 (%)
7日後 又は 投与中止時	31	4	10	9	4	4	45.2	74.2
28日後 又は 観察中止時	26	8	8	6	3	1	61.5	84.6

概 括 安 全 度

	症例数	全 く 安 全	副作用ある が投薬継続 可能	投与中止に より副作用 消失	投薬中止後 副作用の治 療が必要	全 く 安 全 (%)
7日後	31	31	0	0	0	100.0
28日後	27	27	0	0	0	100.0

有 用 度

	症例数	極めて 有 用	有 用	や や 有 用	有用とは 思われない	好ましく ない	有用以上 (%)	や や 有用以上 (%)
7日後	27	3	14	7	3	0	63.0	88.9
28日後	25	3	15	4	3	0	72.0	88.0

ると、本試験では同程度の有用性60%台を示した。但し、既往歴合併症の内、虚血性心疾患無の群で有に比して有用度が大の傾向があった。CT 所見では異常所見有無ともに余り差はなかった。脳血管写で異常所見のないものの方が薬剤の効果を見ている。心電図所見では本試験では正常群に有用傾向有となっている。意識障害レベルに関しては0、Iレベル間で有用度に差

を認めていない。やや有用以上を検索すると意識障害レベル0で有意に本剤が有効であった。発作後投与開始時間の検索では48時間以内の投与と以後の投与とでは本試験では余り差を認めていない。投与前の症状の進行が有の梗塞に対しての方が無に比して有用性が大であった(90.0% vs 47.1%)。補液の多少では本試験では差はみられなかった。

表7 症 状 の 改 善 度

		症例数	著明改善	改 善	やや改善	不 変	悪 化	改善以上 (%)	やや 改善以上 (%)
意 識 障 害	7 日 後	11	0	4	2	4	1	36.4	54.5
	28 日 後	7	0	5	0	2	0	71.4	71.4
知 的 機 能 全 般	7 日 後	11	0	1	2	8	0	9.1	27.3
	28 日 後	7	0	1	4	2	0	14.3	71.4
皮 質 症 状 全 般	7 日 後	7	0	0	2	5	0	0.0	28.6
	28 日 後	4	0	0	2	2	0	0.0	50.0
神 経 症 状 全 般	7 日 後	28	5	10	5	8	0	53.6	71.4
	28 日 後	24	7	9	4	4	0	66.7	83.3
自 覚 症 状 全 般	7 日 後	13	2	5	5	1	0	53.9	92.3
	28 日 後	13	2	6	4	1	0	61.5	92.3
日 常 生 活 動 作 全 般	7 日 後	23	6	4	6	7	0	43.5	69.6
	28 日 後	21	8	7	2	4	0	71.4	81.0

4) 臨床検査値の変動
臨床検査については表8のごとくである。GPT, LDH, Na, Cl が投与終了後に有意に変動しているが、いずれも正常範囲内である。GOT, GPT 上昇例は全症例中の3例(Nr.18,21,24)であり、担当医のコメントでは薬剤との関係は不明であり、投薬中止後正常値に戻っているが留意すべきデータである。

考 察

死亡原因としての脳卒中が減少しつつあり特に高血圧の治療で脳出血予防効果が大きいとされている。しかし、死亡率の比較的少ない脳梗塞の占める割合は大きくなっているのは種々の報告により明らかである⁹⁾。脳梗塞の初期治療はその後の予後に大きな影響を与えると考えられている。しかし、脳梗塞急性期の死亡率は種々の診断機器の発達、薬剤の開発にも拘らず、直接死亡は10%前後となっていて余り変動し

ていない^{8,23,25)}。このことは脳梗塞急性期の病態が如何に薬剤で修飾され難いかを物語っている。急性期の抗凝固療法の有効性についてはすでに Fisher らによって20年以上もまえから報告されているところである^{4,16)}。しかし出血性合併症の故に有効性が相殺されたりして使用し難いのも事実である。また、血栓溶解療法についても最近の内外の種々の治験でもその効果は明らかにされていない^{1,2,5,16)}。アルギニン誘導体のMD-805 は安全な選択的かつ強力な抗トロンビン作用を有し血栓の進展拡大を阻止し microcirculation を良くすると考えられ、実験的にもまた臨床的にも第一相試験、血流再建術、血液透析、心臓血管手術後、DIC などでその有効性が報告されている^{6,7,12,13,14,15,17,18,19)}。さらに脳梗塞の初期治療に有効であることは、さきの pilot study、初期第二相臨床試験に引き続き placebo との二重盲検試験でも明らかにされた^{10,11,22)}。本試験はこれらを受けて施行された一般臨床試験で

有用以上(%)
やや有用(%)

評価項目		症例数	7 日 後 有 用 度				χ ² 検定 (Fisher)		28 日 後 有 用 度				χ ² 検定 (Fisher)	
			20	40	60	80 (%)			20	40	60	80 (%)		
性 別	男	17							16					
	女	10							9					
年 令	～ 69 才	18							16					
	70 才～	9							9					+
診 断 名	天幕上脳血栓	18							16					
	天幕下脳血栓	6							6					
	RIND・TIA	3							3					
既往歴・合併症		無							7					
		有							18					
既往歴・合併症	脳血管障害	無							9					
		有							9					
	虚血性心疾患	無						+	15					*
		有							3					
	心弁膜症	無							16					*
		有							2					
	高血圧	無							4					
		有							10					
	糖尿病	無							12					
		有							6					
C T 所見 (1)	正 常	8							7					
	異 常	18							17					
C T 所見 (2)	小 梗 塞	12							11					
	中・大梗塞	7							7					
C T 所見 (3)	皮 質	3						+	4					
	穿 通	10							9					
	皮質 穿通	6							5					
脳血管造影所見 (CAG)	正常・硬化・蛇行	15						*	15					
	狭窄・閉塞	7							4					
心電図所見 (1)	正 常	19						+	18					*
	異 常	7						*	6					*
心電図所見 (2)	A f なし	5							4					
	A f あり	2							2					
意識障害レベル	0	17						***	16					**
	I	7							7					
	II	2							1					
発作後投与開始までの時間	≤ 48 hr	14							13					
	> 48 hr	8							8					
投 与 前 の 症 状 の 進 行	無	17						+	16					*
	有	10							9					
クリセオール併用	無	25							24					
	有	2							1					
輸液の使用量	≤ 1000 ml	15							13					
	> 1000 ml	12							12					

+++ P < 0.001 ** P < 0.01 * P < 0.05 + P < 0.1

図 1 層 別 解 析

表8 臨床検査値の変動

	MEAN±SE (n)	
	投 与 前	投 与 終 了 時
血 圧 (最高) (mmHg)	139.6± 3.9 (31)	135.3± 2.7 (29)
血 圧 (最低) (mmHg)	80.3± 2.5 (31)	78.5±11.6 (29)
心 拍 数 (/min)	72.2± 1.9 (31)	72.4± 2.1 (26)
赤 血 球 数 (10 ⁴ /mm ³)	417.0± 9.6 (32)	413.0±11.4 (31)
白 血 球 数 (/mm ³)	80.8± 6.6 (32)	74.0± 4.3 (31)
ヘマトクリット値 (%)	39.8± 0.8 (32)	39.3± 1.1 (31)
ヘモグロビン量 (g/dl)	13.4± 0.3 (31)	13.2± 0.4 (31)
血 小 板 数 (10 ⁴ /mm ³)	20.1± 0.8 (32)	20.8± 0.9 (29)
S-GOT (U/ml)	26.6± 3.2 (32)	29.2± 3.4 (30)
S-GPT (U/ml)	17.4± 1.9 (32)	*25.1± 3.8 (30)
LDH (U/ml)	345.1±18.3 (32)	*412.0±37.0 (30)
Al-P (K-K 法) (KAU)	8.9± 1.7 (31)	8.9± 1.7 (30)
総ビリルビン (mg/dl)	0.6± 0.0 (30)	0.6± 0.1 (28)
総コレステロール (mg/dl)	201.3± 9.2 (32)	191.2± 9.7 (29)
総 蛋 白 (g/dl)	6.8± 0.1 (32)	6.6± 0.1 (29)
BUN (mg/dl)	20.4± 1.7 (32)	18.1± 1.1 (29)
クレアチニン (mg/dl)	1.2± 0.0 (28)	1.1± 0.0 (24)
Na (mEq/l)	141.5± 0.6 (31)	***139.3± 0.7 (29)
K (mEq/l)	4.1± 0.1 (31)	4.1± 0.1 (29)
Cl (mEq/l)	104.7± 0.6 (31)	***101.6± 0.7 (29)
Ca (mg/l)	7.4± 0.6 (19)	7.3± 0.7 (15)

matched pair T-test

* P<0.05, *** P<0.001

ある。

以下、二重盲検試験の成績との対比あるいは種々の報告と対比して考察を進める。本試験の症例の背景は二重盲検試験の症例の背景とほぼ一致するものであった。しかし脳血管写が施行された症例は今回の試験において多く、グリセオール併用例は今回の調査では少ないといった特徴があった。

臨床症状進行阻止度72.4%は二重盲検試験の placebo 群 (P 群) の39.5%, 薬剤投与群 (T 群) 50%に比較すると勝る数字である。

7日後、28日後の全般改善度はP 群31.9%, 57.1%に勝り、T 群47.7%, 72.5%にほぼ匹敵する値である。

7日後、28日後の有用度ではP 群の27.7%, 42.9%, T 群の47.7%, 57.5%に勝るものであった (図2)。

症状の改善度 (図3) においては意識障害、知的機能全般、皮質症状の3項目においては本試験単独でみても、二重盲検試験と比較しても余り改善が見られない一ないしは症状が動かないことが認められた。これ

は、本試験の対象を意識レベルⅡ-1までの比較的軽症に限ったことによると思われる。

しかし、神経症状全般、自覚症状全般、日常生活動作全般の3項目ではP 群、T 群いずれにも勝っていた。これは本臨床試験で明らかな傾向であった運動麻痺の改善を反映してこのような結果となったと考えられる。

層別解析 (表9) の男女別では二重盲検試験P 群の27.6%, 27.8%に勝り、T 群58.6%, 26.7%に男性では比肩し女性では勝る。二重盲検試験では男性のみ有用の傾向がでていたが 本試験では特にそのような傾向を認めず一様に有用である傾向があつた。年齢別では69才以下と70才以上の群の比較では二重盲検試験 (69才以下P 群21.4%, T 群48.1%, 70才以上P 群36.8%, T 群47.1%) ではとくに前者後者の間に差は無かったが、本試験では前者により有効の傾向がでた。既往歴合併症の有無では本試験ではその有用度 (63.5%, 62.5%) において差を認めなかった。これらは二重盲検試験のP 群 (30.6%, 18.2%) に勝り、T 群 (58.6

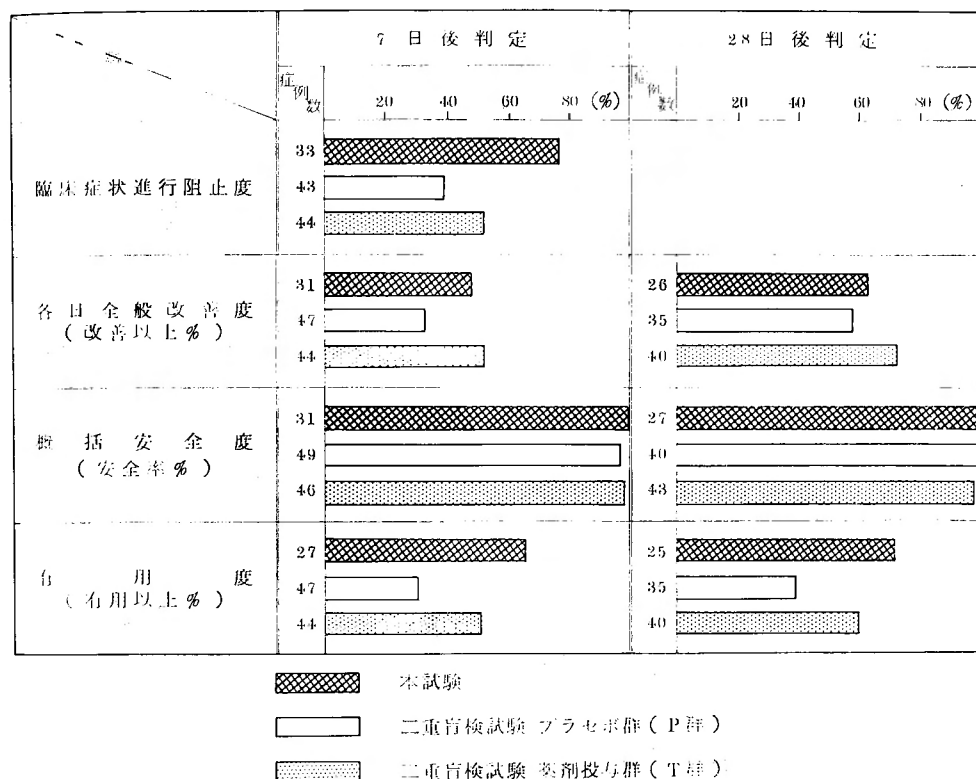


図2 総合評価の検討：二重盲検試験との比較

%, 28.6%) に匹敵する成績である。既往歴合併症有の内では虚血性心疾患無の群で有に比して有用度が大の傾向があった。CT 所見で異常所見の有無、異常所見有の場合その大小、またその所在に拘らず本試験ではその層別で有用度に差がでていない。二重盲検試験では CT 上異常所見有で薬剤投与群に有用傾向有の成績であった (43.2%) が本試験では 61.1% とこれに勝る傾向を示した。また、二重盲検試験で中大の梗塞のある場合には有用傾向があり、皮質の梗塞に有用であった。その有用度にも本試験では比肩した。心電図所見では二重盲検試験では正常異常に差はなかったが本試験では異常無に有用性が高かった。意識障害レベルでは二重盲検試験で I レベルで薬剤投与群 63.2% に有用以上であった。本試験では 71.4% と比肩する成績であった。

発作後投与開始までの時間では 48 時間以内と以後では差を認めなかったが、二重盲検試験の最も良い成績である 48 時間以後投与の 50% に勝る結果がでている。

症状の進行有の群に有用 (90%) の傾向のでた本試験の成績は二重盲検試験で T 群 56.7% に勝る成績であった。グリセオール投与無群では有用以上が 68% と二重盲検試験の T 群に匹敵し、P 群の 33.3% に勝った。輸液使用量 1000 ml 以上と以下での比較では本試験ではいずれの群とも二重盲検試験で有用であった 1000 ml 以下の T 群の 53.6% に匹敵する 60% 台であった。

本報告では脳梗塞による直接死は 2 例 (6%)、間接死が 1 例 (3%) となっている。とくに急性期の死亡、あるいは morbidity を予測する大きな指標として高年齢、重度の意識障害、片麻痺、進行性の神経脱落症状、既往歴合併症の存在、心疾患の存在、CT 上の 10 mm 以上の正中偏位、2 領域以上にまたがる梗塞巣の存在などが挙げられている^{3,8,23,25)}。本試験では比較的軽症を対象にしているが二重盲検試験の成績も考慮に入ると、これらの殆どの項目において有用である傾向があった。とくに注目すべきは本試験で投薬前に症状の進行をみたものが 36% あったことである。

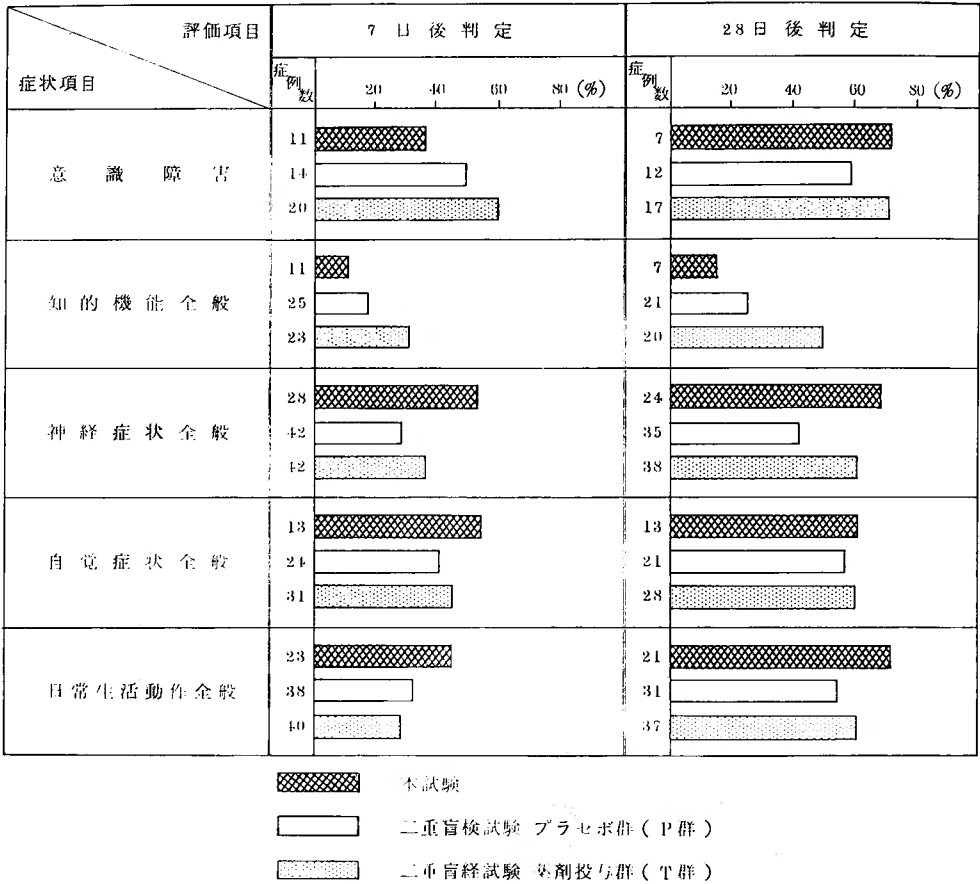


図3 症状の改善度：二重盲検試験との比較

Britton らの報告でも402例の連続 stroke 症例で病院到着後43%に症状の進行悪化を認め、その半数は到着後24時間以内に起こったとしている。またこのような例では進行の無い例に比して入院期間が長くなったり、ADLが悪かったと報告している²³。このような観点からも症状の進行阻止効果のある本剤は重要な意味を持つと考えられる。なお 血管写し明らかな閉塞性病変の無い方が効果は顕著である傾向があった。すなわち本薬剤が microcirculation の改善に役立っているのであろうことは注目し値する。

安全性の評価については二重盲検試験と同様高い評価を受けた。本試験では一例の出血性梗塞も経験していない。出血性梗塞の成因に抗線溶剤、抗凝固剤、抗血小板剤のいずれもが報告されていることを考えると特筆すべきことである^{16,21}。脳梗塞急性期には AT-

III の活性の低下、濃度の低下が報告されている²⁴が、MD-805 はその活性に AT-III を必要としないので、ヘパリンに比しこの点でも有利である。以上を総合すると抗トロンビン剤 MD-805 は 血栓の進展を阻止し microcirculation をよくするという薬理作用から、脳梗塞急性期に使用して予後の改善に繋る神経症状改善の効果がみられた。今後積極的に試みられるべき薬剤であると考ええる。

ま と め

MD-805 を急性期脳梗塞症例33例に投与し、臨床症状進展阻止効果を認め、脳梗塞の予後に大きな影響をもつ種々の臨床徴候が改善することが分った。

- i) 臨床症状阻止度は症状の進行が停止したもの、あるいは停止したと考えられるものを合計すると72.4

表9 層別解析：二重盲検試験との比較

評価項目 層別項目			7日後有用度（有用以上％）			評価項目 層別項目			7日後有用度（有用以上％）		
			本試験	二重盲検試験					本試験	二重盲検試験	
P 群	T 群	P 群		T 群							
性別	男	58.8 (17)	27.6 (29)	58.6 (29)	脳血管造影所見 (CAG)	正常・拡張・蛇行	100.0 (15)	28.9 (45)	46.2 (39)		
	女	70.0 (10)	27.8 (18)	26.7 (15)		狭窄・閉塞	57.1 (7)	0.0 (2)	60.0 (5)		
年齢	～69才	72.2 (18)	21.4 (28)	48.1 (27)	心電図所見	正 常	79.0 (19)	31.8 (22)	45.5 (22)		
	70才～	44.4 (9)	36.8 (19)	47.1 (17)		異 常	28.6 (7)	19.0 (21)	45.0 (20)		
診断名	天幕上脳血栓	66.7 (18)	25.6 (43)	45.9 (37)	意識障害レベル	0	64.7 (17)	28.1 (32)	36.0 (25)		
	天幕下脳血栓	66.7 (6)	50.0 (4)	57.1 (7)		I	71.4 (7)	26.7 (15)	63.2 (19)		
	TIA・RIND	33.3 (3)	—	—		II	0.0 (2)	—	—		
既往・合併症	無	62.5 (8)	18.2 (11)	28.6 (14)	発作後投与開始までの時間	≦48 hr	71.4 (14)	35.3 (34)	46.4 (28)		
	有	63.2 (19)	30.6 (36)	58.6 (29)		>48 hr	62.5 (8)	8.3 (12)	50.0 (16)		
CT所見 (1)	正常	75.0 (8)	50.0 (12)	71.4 (7)	投与前の症状の進行	無	47.1 (17)	7.7 (13)	33.3 (12)		
	異常	61.1 (18)	21.9 (32)	43.2 (37)		有	90.0 (10)	36.4 (33)	56.7 (30)		
CT所見 (2)	小	66.7 (12)	27.3 (22)	39.1 (23)	グリセロール併用	無	68.0 (25)	33.3 (9)	58.3 (12)		
	中・大	57.1 (7)	11.1 (9)	53.2 (13)		有	0.0 (2)	26.3 (38)	43.7 (32)		
CT所見 (3)	皮質	100.0 (3)	8.3 (12)	41.7 (12)	輸液の使用量	≦1000 ml	60.0 (15)	21.9 (32)	53.6 (28)		
	穿通	60.0 (10)	26.1 (23)	40.9 (22)		>1000 ml	66.7 (12)	45.5 (11)	35.7 (14)		
	皮質穿通	50.0 (6)	—	—		()内は症例数					

()内は症例数

％であった。

ii) 各日全般改善度は改善以上の症例についての7日後、28日後の成績では45.2％、61.5％であった。

iii) 概括安全度では全例に安全との評価がなされた。

iv) 総合評価で有用以上の症例は7日後、28日後で63.0％、72.5％であった。

これらは先に行なわれた二重盲検試験の placebo 群の値に勝り薬剤投与群に比肩するか勝るものであった。

個々の症状の改善度で本試験で本剤の効果が余り明らかでなかった項目に、意識障害、知的機能全般、皮質症状全般があった。これらは本試験の対象が意識障害の程度の少ない軽症に限ったことで余り変化なかったと考える。これに対し明らかであった改善項目に神経症状全般、自覚症状全般、日常動作全般があった。

これは運動麻痺の改善を反映したと考えられる。

本試験の層別解析では以下の項目の2群間の比較で

は後者の群においてより有効以上の傾向 ($p < 0.05$) がでた：i) 脳血管写で狭窄閉塞有りの群に対して狭窄閉塞の無い群、ii) 心電図に異常の有る群に対してない群、iii) 意識障害のある群にたいして無い群、iv) 症状の進行の無い群に対して有る群、虚血性心疾患の有る群にたいして無い群。

以上 MD-805 は脳梗塞の急性期に使用して安全かつ有効との結果がでたので今後、積極的に試みられるべき薬剤であると考える。

文 献

- 1) 新城之介, 大友英一, 荒木五郎, 他：脳梗塞(脳血栓症)急性期における Urokinase の有効性について(6万単位, 24万単位, Placebo, 3群比較). 臨床評価 13: 659-709, 1985.
- 2) 荒木五郎：急性期脳梗塞に対する線溶療法. 脳卒中 6: 135-137, 1984.

- 3) Britton M, Roeden A: Progression of stroke after arrival at hospital. *Stroke* : **6** : 629-632, 1985.
- 4) Fisher CM: Anticoagulant therapy in cerebral thrombosis and cerebral embolism. *Neurology* **11** : 119-131, 1961.
- 5) Fletcher AP, Alkjaersig N, Lewis M, et al: A pilot study of urokinase therapy in cerebral infarction. *Stroke* **7** : 135-142, 1976.
- 6) 樋口光宏, 国富 修, 西田恭治, 他: 血液疾患に合併した播種性血管内凝固症候群に対する合成抗トロンビン剤 MD-805 の治療効果. *臨床血液* **26** : 1754-1762, 1985.
- 7) 生駒英信, 大津国幹, 玉尾嘉邦, 他: 新しい実験的動脈血栓症に対する強力な抗トロンビン剤 MCI-9038 の作用. *血液と脈管* **13** : 72-77, 1982.
- 8) Jones HR, Millikan CH: Temporal profile (clinical course) of acute carotid system infarction. *Stroke* **7** : 64-71, 1976.
- 9) 亀山正邦, 秋口一郎, 福山秀直: 脳梗塞に対する考え方—最近の動向—. *臨床科学* **22** : 397-403, 1986.
- 10) 木谷光博, 小林祥泰, 山口修平, 他: 進行性脳血栓に対する選択的抗トロンビン剤 MD-805 の治療効果. *臨床と研究* **63** : 3039-3046, 1986.
- 11) 神田 直, 田崎義昭, 他: 脳血栓急性期に対する抗トロンビン剤 MD-805 の治療効果 (準備中).
- 12) 公文啓二, 田中一彦, 菅原 啓, 他: 心臓・大血管手術前後の DIC に対する合成抗トロンビン剤 MD-805 の効果. *診断と治療* **71** : 180-184, 1983.
- 13) 前川 勲, 三宅高義, 川村詔導: 合成抗トロンビン剤による DIC の治療経験. *診療と新薬* **22** : 159-164, 1985.
- 14) 松井則名, 中川成之輔, 越川正三, 他: 合成抗トロンビン薬 MD 805 の多施設臨床成績. *人工臓器* **12** : 71-74, 1983.
- 15) Matsuo T, Nakao K, Yamada T, et al: Effect of a new anticoagulant (MD 805) on platelet activation in the hemodialysis circuit. *Thromb. Res.* **41** : 33-41, 1986.
- 16) Millikan CH, McDowell FH: Treatment of progressing stroke. *Stroke* **12** : 397-409, 1981.
- 17) 長沢 洋, 福武勝幸, 羽田雅夫, 他: 合成抗トロンビン剤 MD-805 の第一相試験. *臨床薬理* **12** : 359-375, 1981.
- 18) 丹羽知登世, 丹羽正弘, 前田美雪, 他: 新合成抗トロンビン剤 (MD 805) の凝血系へ及ぼす影響. *最新医学* **40** : 2678-2683, 1985.
- 19) 大城 孟, 上林純一, 高橋 顕, 他: 血行再建術後の抗血栓療法. *外科診療* **26** : 133-140, 1984.
- 20) Okamoto S, Hijikata A, Ikezawa K: A new series of synthetic thrombin-inhibitors (OM-inhibitors) having extremely potent and selective action. *Thromb Res Suppl* **11** : 77-82, 1972.
- 21) 田川皓一, 平田 温, 吉本高志: 虚血性脳血管障害に関する共同調査—n. 脳梗塞の治療の現況—. *脳卒中* **8** : 131-132, 1984.
- 22) 田崎義昭, 小林祥泰, 東儀英夫, 他: 抗トロンビン剤 MD-805 の脳血栓症急性期に対する治療効果—二重盲検による第Ⅱ相臨床試験—臨床と研究 **63** : 3047-3057, 1986.
- 23) 山口武典, 宮下孟士, 小川 彰: 虚血性脳血管障害に関する共同調査—b. 虚血性脳血管障害の経過と予後—. *脳卒中* **6** : 116-119, 1984.
- 24) 山口修平, 小林祥泰, 恒松徳五郎: 虚血性脳血管障害における antithrombin III の意義. *脳卒中* **5** : 111-116, 1983.
- 25) 米川泰弘, 半田 肇, 小暮哲夫: 虚血性脳血管障害に関する共同調査—g. 予後不良例の検討—. *脳卒中* **6** : 128-130, 1984.