

研究報告



急性期脳梗塞症例に対する血栓回収療法及びt-PA静注療法後の 早期リハビリテーションと機能的予後との関連*

渡辺伸一¹⁾・細田明寛¹⁾・浅井琢美²⁾・岡田 久³⁾・森田恭成⁴⁾
鈴木秀一⁴⁾・安藤 諭⁵⁾・染矢富士子⁶⁾

【要 旨】

【目的】本研究では組織プラスミノゲン活性化因子静注療法 (intravenous tissue plasminogen activator ; IV-tPA) や器械的血栓回収療法 (mechanical thrombectomy ; MT) 後の早期リハビリテーションにおける適切な離床のタイミングや頻度について明らかにすることを目的とした。【方法】調査対象は急性期脳梗塞症例のうち、除外基準に相当する症例を除いた75例とした。解析は発症後90日時点のmodified Rankin Scale (mRS) を用い、それぞれmRS 0-2を転帰良好群、mRS 3-6を転帰不良群の2群として評価した。【結果】転帰良好群は転帰不良群と比較して、血管の再開通率が有意に多く、在院日数および離床までの日数が有意に短縮しており、高次脳機能障害の割合は有意に減少していた。90日後の転帰良好 (mRS 0-2) を従属変数としたロジスティック回帰分析の結果、関連する要因として抽出された項目は、高次脳機能障害の割合、1日あたりのリハビリテーションの介入時間、初回歩行訓練開始までの日数であった。【まとめ】IV-tPAやMT後のリハビリテーションでは高次脳機能障害を迅速に評価し、リスク管理を行った上で、1日あたりのリハビリテーション介入時間を増やし、できる限り早期からの離床を行う必要性が示唆された。

キーワード：血栓回収療法，脳梗塞，リハビリテーション

はじめに

組織プラスミノゲン活性化因子静注療法 (intravenous tissue plasminogen activator ; IV-tPA) は、The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Studyにおいて、発症3時間以内の超急性期脳梗塞患者への有効性

が示されている¹⁾。現在、本邦では発症4.5時間以内の脳梗塞患者にはIV-tPAを第一選択とすることが推奨されている。しかし、脳主幹動脈閉塞に対する再開通率や予後の改善率が低いことが報告されている²⁾。近年、主幹動脈閉塞による急性期脳梗塞に対する血管内治療 (endovascular therapy;

* Association between early rehabilitation and functional independence after mechanical thrombectomy and intravenous t-PA injection treatment in patients with acute cerebral infarction

- 1) 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター
リハビリテーション科
(〒454-0902 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1)
Shinichi Watanabe, PT, PhD, Akihiro Hosoda, PT:
Department of Rehabilitation Medicine, National Hospital Organization, Nagoya Medical Center
- 2) 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター
脳神経外科
Takumi Asai, MD: Department of neurosurgery, National Hospital Organization, Nagoya Medical Center
- 3) 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター
神経内科

Hisashi Okada, MD: Department of neurology, National Hospital Organization, Nagoya Medical Center

- 4) 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター
集中治療科
Yasunari Morita, MD, Shuichi Suzuki, MD: Emergency medicine intensive care unit, National Hospital Organization, Nagoya Medical Center
 - 5) 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター
総合内科
Satoshi Ando, MD: Department of general medicine, National Hospital Organization, Nagoya Medical Center
 - 6) 金沢大学大学院医薬保健研究域保健学系
Fujiko Someya, MD, PhD: Kanazawa University, College of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, School of Health Sciences
- # E-mail: billabonghonor@yahoo.co.jp

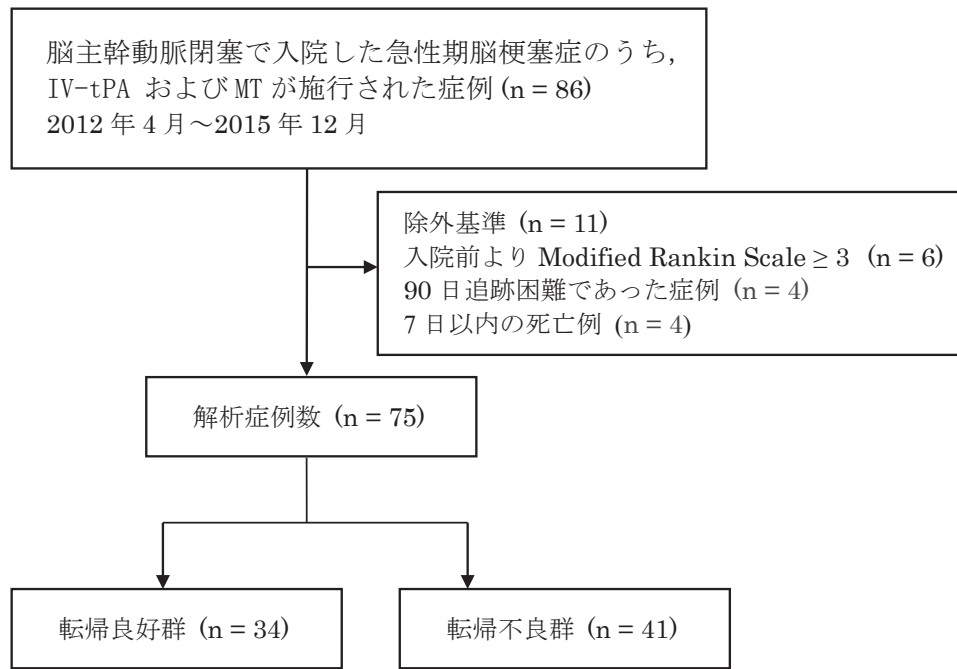


図1. 登録症例と解析症例のフローチャート

Abbreviations: IV-tPA, intravenous tissue plasminogen activator; MT, mechanical thrombectomy; mRS, modified Rankin Scale.

EVT)として、器械的血栓回収療法 (mechanical thrombectomy ; MT) が開発され、安全性と有効性が報告されている³⁾⁴⁾。

一方、脳卒中片麻痺患者に対するリハビリテーションは可及的に早期から開始していくことが重要であることは周知の事実である⁵⁻⁷⁾。しかしながら、Bernhardtら⁸⁾は、脳卒中の発症から24時間以内に離床を開始する超早期離床群に割り付けられた患者では、3カ月後に自立した生活を送れるレベルにまで回復した患者の割合が、通常ケア群の患者より有意に少なかったと報告されており、必ずしも早期離床が強いエビデンスによって支持されているわけではない。また、MT後のリハビリテーション早期介入についての報告は少なく、有効性や安全性についても明らかでない。

IV-tPAや血行再建療法による有効性について周知されているが、IV-tPAやMT後の早期リハビリテーションにおける適切な離床のタイミングや頻度については十分明らかでないため本研究で検討した。

対象および方法

1. 対象

研究デザインは後ろ向き観察研究とした。調査期間は2012年4月から2015年12月までの45カ月間で、対象は当施設に脳主幹動脈閉塞で入院した急性期脳梗塞症のうち、IV-tPAおよびMTが施

行された86例 (男性44例、年齢74.3 ± 10.5歳) を登録した。そのうち、発症前にmodified Rankin Scale⁹⁾ (mRS) 3以上の6例、3カ月後の転帰を追跡することができなかった5例を除外し、残りの75例を対象とした。脳主幹動脈閉塞は内頸動脈、中大脳動脈のM1、M2の閉塞とした。研究は発症後90日時点のmRSを用い、それぞれmRS 0-2を転帰良好群、mRS 3-6を転帰不良群の2群として評価した。

全期間を通しIV-tPAは適正治療指針¹⁰⁾に準拠して施行した。原則として85歳以下で発症4.5時間以内のIV-tPAの適応外や無効例、あるいは発症から4.5時間以上8時間以内に来院した患者に限定して適応を考慮するが、IV-tPAの適応があればIV-tPAを優先した。

MTの包含基準については、発症8時間以内に手技を施行可能な主幹動脈閉塞症例でAlberta Stroke Programme Early CT Score¹¹⁾ (ASPECTS) が6点以上、かつDiffusion/Perfusion mismatchを認めた症例を適応とした。

なお、本研究は当院倫理・利益相反委員会の承認 (承認番号: 2015-35) を受けるとともに、個人情報取り扱いには十分に留意し検討を行った。

2. リハビリテーション介入方法

リハビリテーション内容は、両群共通しており、Step 1) ベッド挙上 ≤ 45°、他動関節可動域運

動, Step 2) 頭部挙上 $\geq 60^\circ$, 自動関節可動域運動, 寝返り, Step 3) 起き上がり, 端座位, Step 4) 起立, 立位での足踏み, 車椅子への移乗, Step 5) 歩行の5段階に分けて介入した. 訓練の中止・継続の判断は表1の基準を基に理学療法士または作業療法士が判断した. 前述した訓練の中止基準に該当せず, 主治医の安静度で了承が得られた場合, 徐々に訓練を Step up して運動範囲を広げていった.

表1. 有害事象およびリハビリテーション施行中の中止基準

有害事象
<ul style="list-style-type: none"> • ルート類などの事故抜去 • 転倒転落 • 脳神経症状の増悪
リハビリテーションの中止基準
<ul style="list-style-type: none"> • 心拍数 < 40 or > 130 拍 / 分 安静時より心拍数 $\geq 20\%$ の増加 • 呼吸数 < 5 or > 40 回 / 分 • 経皮的動脈血酸素飽和度 $< 88\%$ $> 4\%$ 低下 • 血圧 収縮期血圧 > 180 or < 90 mmHg 安静時より収縮期血圧 $> 20\%$ 低下 昇圧剤の投与 • 不整脈 抗不整脈薬の投与開始 新規の不整脈の出現

3. 調査項目

検討項目は, 背景・属性に関する項目として年齢, 性別, 体重, 治療直前 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) スコア¹²⁾, 優位半球障害の割合, 脳卒中および心房細動, 糖尿病の既往の割合, 入院前 mRS (0-2), 治療前 ASPECTS DWI, 閉塞血管 (内頸動脈 (Internal carotid artery; ICA), M1, M2), 治療内容 (IV-tPA, IV tPA + MT, MT), 有効再開通の割合を抽出した. 有効再開通については, MRA では modified Mori grade¹³⁾ を用い, DWI では Thrombolysis in Cerebral Infraction (TICI) grade¹⁴⁾ を用いた. modified Mori grade ≥ 2 , TICI grade $\geq 2b$ を再開通ありとした.

経過要因に関する項目として, 入院からリハビ

リテーション開始までの日数, 在院日数, 初回端座位, 立位, 歩行訓練開始までの日数, 症候性頭蓋内出血の割合, 神経症状増悪の有無, 合併症の割合 (呼吸器感染症, 尿路感染症, 心不全増悪), 高次脳機能障害の割合を抽出した.

発症 36 時間以内に頭部 CT で確認された頭蓋内出血の中で NIHSS 1 以上増悪を症候性頭蓋内出血と定義した.

高次脳機能障害の判定については, 失語, 半側空間無視, 失行, 失認について初回離床時に患者の臨床症状の観察や各種検査結果から, 神経内科および脳神経外科専門医が検査の成績や画像所見などを統合して判断された.

入院から 7 日目までのリハビリテーション介入に伴う有害事象および中止理由に関する項目として, 入院日から 7 日目までにおける患者一人あたりに対してのリハビリテーション介入日数, 1 日あたりのリハビリテーション介入時間, 総介入回数, リハビリテーションの介入内容 (Step 1-5), リハビリテーション介入中の有害事象 (転倒, ルート類の事故抜去, 現疾患の悪化) および中断 (心拍数, 呼吸数, 経皮的動脈血酸素飽和度, 血圧, 不整脈) について抽出した.

4. 統計処理

統計学的解析には SPSS Statistics 21.0 を使用した. 2 群の比較では, 正規分布する連続変数を t 検定, カテゴリー変数を χ^2 検定 (期待値 6 以下は Fisher の正確確率検定), 非連続変数を Mann-Whitney の U 検定で比較した. 有意水準はいずれの場合においても 5% 未満とした. 本研究においては, 90 日後の転帰良好 (mRS 0-2) が重要な検討項目であるため, 上記の患者背景・属性に関する項目および経過要因に関する項目, 入院から 7 日目までのリハビリテーション介入に伴う有害事象および中止理由に関する項目のうち有意水準 0.05 未満の項目を投入し, 90 日後の転帰良好 (mRS 0-2) を従属変数として尤度比による変数増加法を用いたロジスティック回帰分析を行った. この際, 多重共線性を考慮するため, Spearman の順位相関係数を用いた検討を行い, 相関係数の絶対値が 0.7 以上となった場合は, 臨床的に有意義と考えられる変数を採用して検討を行った.

結果

患者背景・属性要因に関する項目を表 2 に示す. 転帰良好群は転帰不良群と比較して, 血管の有効再開通の割合が有意に多かった ($p = 0.023$).

表 2. 患者背景・属性要因に関する項目の比較

	転帰良好群 (n = 34)	転帰不良群 (n = 41)	P 値
年齢 (歳)	71.6 ± 11.2	75.2 ± 9.3	0.137
性別 男性 (人)	23 (67.7)	19 (46.3)	0.063 †
体重 (kg)	58.9 ± 10.2	56.5 ± 12.1	0.374
治療直前の NIHSS score #	15 (10-25)	21 (16-28)	0.067
優位半球障害の割合 (人)	16 (47)	23 (56)	0.435 †
既往歴 (人)			
脳梗塞	4 (11.8)	11 (26.8)	0.149 †
心房細動	17 (50.0)	20 (48.8)	0.916 †
糖尿病	9 (26.5)	11 (26.8)	0.972 †
入院前 mRS (人)			
0	26 (76)	29 (71)	0.826 †
1	7 (21)	10 (24)	
2	1 (2.9)	2 (4.9)	
治療内容 (人)			
t-PA	11 (32)	12 (29)	0.092 †
MT	14 (41)	9 (22)	
t-PA + MT	9 (26)	20 (49)	
DWI-ASPECTS#	7 (6-9)	7 (4-8)	0.093 †
閉塞血管 (人)			
ICA ~ MCA (M1)	10 (29)	15 (37)	0.511 †
MCA (M1)	21 (62)	29 (71)	0.412 †
MCA (M2)	7 (21)	4 (9.7)	0.209 †
有効再開通の割合 (人)	26 (76)	21 (51)	0.023 †

平均値±標準偏差，または人数 (%) を記載．# 中央値 (25th-75th)．

†, χ^2 検定 (期待値 6 以下は Fisher の正確確率検定)

NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale score; mRS, modified Rankin Scale; IV-tPA, intravenous tissue plasminogen activator; MT, mechanical thrombectomy; DWI-ASPECTS, diffusion-weighted images-Alberta Stroke Program Early CT Score; ICA, internal carotid artery; MCA, middle cerebral artery.

表 3. 経過要因に関する項目の比較

	転帰良好群 (n = 34)	転帰不良群 (n = 41)	P 値
リハビリテーション開始までの日数 (日)	2.2 ± 0.8	2.2 ± 0.7	0.691
在院日数 (日)	23.3 ± 9.7	30.3 ± 14.2	0.016
初回座位訓練開始までの日数 (日)	4.6 ± 2.6	8.5 ± 8.1	0.008
初回立位訓練開始までの日数 (日)	5.3 ± 3.6	11.5 ± 10.5	0.004
初回歩行訓練開始までの日数 (日)	6.0 ± 3.8	13.6 ± 10.3	0.001
症候性頭蓋内出血の割合 (人)	6 (18)	12 (29.3)	0.085 †
神経症状の悪化の割合 (人)	3 (8.8)	5 (12.2)	0.466 †
入院中の合併症 (人)			
呼吸器感染所	5 (15)	9 (22)	0.419 †
尿路感染症	6 (18)	8 (20)	0.836 †
心不全	3 (8.8)	4 (9.8)	0.605 †
高次脳機能障害の割合 (人)	15 (44)	30 (73)	0.010 †

平均値±標準偏差，または人数 (%) を記載．

†, χ^2 検定 (期待値 6 以下は Fisher の正確確率検定)

経過要因に関する項目を表 3 に示す．転帰良好群は転帰不良群と比較して有意に在院日数 ($p = 0.016$)，座位訓練 ($p = 0.008$)，立位訓練 ($p = 0.004$)，歩行訓練 ($p = 0.001$) 開始までの日数が

有意に短縮していた．また，転帰良好群は転帰不良群と比較して有意に高次脳機能障害の割合が少なかった ($p = 0.010$)．

入院から 7 日目までのリハビリテーション介入

表4. 入院から7日目までのリハビリテーション介入に伴う有害事象および中止理由の比較

	転帰良好群 (n = 34)	転帰不良群 (n = 41)	P 値
総介入日数 (日)	4.8 ± 1.1	4.2 ± 0.9	0.089
1日あたりのリハビリテーション介入時間 (分)	124.7 ± 31.5	94.1 ± 23.0	0.001
総介入回数 (回)	188	166	0.104 †
リハビリテーション内容 (人)			
Step1	27 (14)	41 (25)	0.015 †
Step2	38 (20)	48 (29)	
Step3	32 (17)	27 (16)	
Step4	44 (24)	24 (14)	
Step5	47 (25)	26 (16)	
有害事象	0	0	—
中止理由 (人)			
心拍数	5 (2.6)	4 (2.4)	0.686 †
血圧	9 (4.8)	6 (3.6)	0.793 †
呼吸数	6 (3.2)	3 (1.8)	0.880 †
経皮的動脈血酸素飽和度	2 (1.1)	4 (2.4)	0.288 †
不整脈	5 (2.7)	3 (1.8)	0.816 †

平均値±標準偏差, または人数 (%) を記載.

†, χ^2 検定 (期待値 6 以下は Fisher の正確確率検定)

表5. 転帰良好 (無 = 0, 有 = 1) に対するロジスティック回帰 (n = 75)

	オッズ比	95% 信頼区間	P 値
高次脳機能障害の割合 (%)	0.249	0.072-0.086	0.028
歩行訓練開始までの日数 (日)	0.890	0.765-0.999	0.007
1日あたりのリハビリテーション介入時間 (分)	1.036	1.001-1.310	0.003

Hosmer & Lemeshow, goodness-of-fit $\chi^2 < 0.01$, $p = 0.49$.

に伴う有害事象および中止理由に関する項目を表4に示す. 転帰良好群は転帰不良群と比較して有意に1日あたりのリハビリテーション介入時間が多かった ($p = 0.001$). またリハビリテーション内容にて両群間に有意差を認めた ($p = 0.015$). リハビリテーション介入中の有害事象では, 両群とも全354回介入にて有害事象は認めなかった. リハビリテーション介入中の中止理由においては, 合計354回介入中47件認め, 理由の内訳は心拍数 (9件), 血圧 (15件), 呼吸数 (9件), 経皮的動脈血酸素飽和度 (6件), 不整脈 (8件) であり, すべての項目にて両群間に有意な差を認めなかった.

多重ロジスティック回帰分析の結果を表5に示す. 有効再開通の割合, 在院日数, 初回歩行訓練開始までの日数, 高次脳機能障害の割合, 1日あたりのリハビリテーション介入時間, リハビリテーション内容の6項目を説明変数として投入した. 座位訓練, 立位訓練, 歩行訓練開始までの日数については共線性が存在したため, 歩行訓練開始までの日数を投入した. 90日後の転帰良好 (mRS

0-2) を従属変数としたロジスティック回帰分析の結果, 関連する要因として抽出された項目は, 高次脳機能障害の割合, 歩行訓練までの日数, 1日あたりのリハビリテーション介入時間であった.

考察

IV-tPA や MT 後の早期リハビリテーションによる離床のタイミングや頻度についてはどの程度が適切で安全かは明らかでないため本研究で検討した. 転帰良好に関連する因子として高次脳機能障害の有無および初回歩行訓練開始まで日数, 1日あたりのリハビリテーション介入時間が関連していた.

IV-tPA は, 有効性が証明された唯一の再開通療法である¹⁵⁾. しかし, 発症4.5時間以内という時間制限や, 最近の手術および脳出血の既往などの禁忌項目があり, 近位主幹動脈閉塞には有効性が低いことが知られている²⁾. 近年, MR CLEAN study¹⁶⁾ などの試験結果を踏まえ, AHA/ASA より急性期脳梗塞に対するガイドライン¹⁷⁾ が発表され

た。まず、適応のある患者ではIV-tPAを行うことを強く推奨した上で、発症前の日常生活が自立しており、発症4.5時間以内にIV-tPAが施行され、閉塞血管、年齢、NIHSS、ASPECTSなどの基準を満たした症例についてはMTを行うべきと新たに推奨されている。ICA終末部の閉塞の場合、IV-tPAによる早期再開通は約1/3と少なく、再開通が得られなかった症例の予後は悪い。先行研究でも脳主幹動脈に対するMTは、再開通率が高く機能的予後を改善すると報告されており¹⁶⁾¹⁸⁾、本研究でも先行研究を追従する結果となった。

主幹動脈病変では、側副血行により重篤なものから無症候まで種々であり、血行再建が遅延することで重篤で広範囲の脳梗塞のリスクになりうる。また、内頸動脈病変を伴う脳梗塞患者で注意機能や記憶力低下といった前頭葉機能障害が高頻度に認められると報告¹⁹⁾²⁰⁾されている。半側空間無視や失語症などの高次脳機能障害は、高齢者の在宅復帰に関連する因子としてのみならず、機能的予後にも影響を及ぼす因子として報告されている²¹⁾。ロジスティック回帰分析での90日後の転帰良好への関連因子として、高次脳機能障害の割合が抽出されたことを考慮すると、急性期病院におけるMT後の脳梗塞患者に関しても同様のことが認められるものと考えられた。

安全性において、MT後の脳梗塞患者の早期離床に伴うリスクとして、ルート類の事故除去、頭部挙上による脳血流減少や活動に伴う血圧上昇による現疾患の悪化、転倒・転落などの悪影響が考えられた。しかし、リハビリテーション介入中の有害事象においては、両群とも合計354セッションにおいて有害事象は認めず、中止理由においてはすべての項目にて両群間に有意な差を認めなかった。本研究のリハビリテーション介入中の中止理由においては、運動生理学的指標が大半を占めており、理学療法に伴う変化として予測しうるものであった。また、このような変化は休息により短時間で回復しうるものであり、臨床的にも許容できるものと考えられる。また、早期離床の安全性を調査した先行研究⁸⁾²²⁾²³⁾においても理学療法の早期介入は除外基準を満たした条件下であれば安全に実施可能であると報告されており、背景因子や評価項目が異なるため、単純比較はできないが、本研究は先行研究の結果を追従すると考えられた。

ロジスティック回帰分析での90日後の転帰良好への関連因子として、歩行訓練開始までの日数および1日あたりのリハビリテーション介入時間が

抽出されていた。歩行訓練を中心とした早期離床の実施は機能的予後に好影響を与える因子であり、本邦の脳卒中治療ガイドラインにおいても発症後早期からリハビリテーションを行うことが強く推奨されている²⁴⁾。先行研究では脳梗塞発症後24時間以内に行う早期離床は機能的予後を悪化させるが⁸⁾、発症後3日以内実施する早期離床は発症後4日以降に実施する離床に比べ機能的予後が改善すると述べている²⁵⁾。本研究の対象は主幹動脈閉塞後の血栓回収療法及びt-PA静注療法が施行された患者であり、先行研究と比較して離床までに要する時間が延長している傾向にあったが、血栓回収療法及びt-PA静注療法後の患者では、離床開始は早ければ早いほどよいというわけではないが、中止基準等を明確にした状態で実施する早期離床は機能的予後の改善に有効な可能性が示唆された。

アメリカ心臓協会が推奨する脳卒中リハビリテーションガイドラインでは、急性期からのリハビリテーションの介入時間を増加させることがよりよい帰結をもたらすとしている²⁶⁾。また、2008年のヨーロッパ脳卒中機構のガイドラインでは、リハビリテーション実施の期間を延長し頻度を増加することを推奨している²⁷⁾。急性期では頭部挙上による脳血流減少によるペナンプラの虚血などのリスクも報告されており²⁸⁾、リスク面への配慮は必要であるが血栓回収療法及びt-PA静注療法が施行された患者に対しても、先行研究で述べられているように²⁹⁾介入の頻度とともに1日あたりのリハビリテーション介入時間を増加することで90日後の転帰を改善に寄与できる可能性も考えられる。

本研究にはいくつかの限界が含まれ、結果の解釈には注意すべき点がある。本研究は1施設における調査であり、症例数も少なく、調査期間も限定されていることが挙げられる。今後は前向きデータによる的中率や、多施設による症例数を増やした検討が必要であると考えられる。さらに、本研究は発症前より寝たきりであった症例を除外しているため、本研究を脳卒中患者全般に一般化するためには限界がある。また、本研究では高次脳機能障害の内容についても検討できていない点も挙げられる。高次脳機能障害は、半側空間無視や失語症、注意障害など様々な特徴を有しており、今後の課題としても高次脳機能障害の内容の違いが機能的予後に与える影響について調査する必要性が示唆された。

結論

急性期脳梗塞患者の高次脳機能障害や離床までの日数、リハビリテーションの介入時間は、機能的予後に大きく影響することが示唆された。そのため、IV-tPAやMT後のリハビリテーションでは高次脳機能障害を迅速に評価し、リスク管理を行った上で、1日あたりのリハビリテーション介入時間を増やし、できる限り早期からの離床を行う必要性が示唆された。

本稿のすべての著者には、規定された利益相反(COI)はない。

【文 献】

- 1) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995; 333:1581-1587.
- 2) Derex L, Hermier M, et al.: Influence of the site of arterial occlusion on multiple baseline hemodynamic MRI parameters and post-thrombolytic recanalization in acute stroke. *Neuroradiology.* 2004; 46: 883-887.
- 3) Saver JL, Jahan R, et al.: Solitaire flow restoration device versus the Merci retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): A randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet.* 2012; 380: 1241-1249.
- 4) Nogueira RG, Lutsep HL, et al.: Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO) A randomised trial. *Lancet.* 2012; 380: 1231-1240.
- 5) 渡辺伸一：どう進める？脳卒中患者のリハビリテーション。重症集中ケア。2016；15：73-81.
- 6) 渡辺伸一，水野晋利・他：急性期病院での脳卒中リハビリテーション患者における土曜訓練の効果。医療。2014；68：109-115.
- 7) Watanabe S, Mizuno A, et al.: A patient with anterior cerebral artery dissection-induced juvenile cerebral infarction manifesting as dysbasia : Gait acquisition process for impaired supplementary motor area. *PNF res.* 2015; 16: 32-39.
- 8) Bernhardt J, Langhorne P, et al.: Efficacy and safety of very early mobilization within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 386: 46-55.
- 9) Haan R, Limburg M, et al.: The clinical meaning of Rankin 'handicap' grades after stroke. *Stroke.* 1995; 26: 2027-2030.
- 10) Yamaguchi T, Mori E, et al.: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) Group. 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.
- 11) Barber PA, Demchuk AM, et al.: Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. *Alberta Stroke Programme Early CT Score.* *Lancet.* 2000; 355: 1670-1674.
- 12) Phillips AM, Jardine DL, et al.: Brain stem stroke causing baroreflex failure and paroxysmal hypertension. *Stroke.* 2000; 31: 1997-2001.
- 13) Mori E, Minematsu K, et al.: 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.
- 14) Tomsick T, Broderick J, et al.: Revascularization results in the interventional management of stroke II trial. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008; 29: 582-587.
- 15) Kirkman MA, Citerio G, et al.: The intensive care management of acute ischemic stroke: an overview. *Intensive Care Med.* 2014; 40: 640-653.
- 16) Berkhemer OA, Fransen PS, et al.: A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372: 11-20.
- 17) Powers WJ, Derdeyn CP, et al.: 2015 American Heart association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015; 46: 3020-3035.
- 18) Goyal M, Demchuk AM, et al.: Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1019-1030.
- 19) Kim JE, Lee BR, et al.: Cognitive Dysfunction in 16 Patients with Carotid Stenosis Detailed Neuropsychological Findings. *J Clin Neurol.* 2007; 3: 9-17.

- 20) 渡辺伸一, 水野晋利・他：脳卒中急性期の初回座位保持練習に伴う体位性低血圧がリハビリテーション経過および在院日数に及ぼす影響. 愛知県理学療法学会誌. 2014 ; 26 : 14-20.
- 21) Gialanella B, Mattioli F: Anosognosia and extrapersonal neglect as predictors of functional recovery following right hemisphere stroke. *Neuropsychol Rehabil.* 1992; 2: 169-178.
- 22) 渡辺伸一, 大野美香・他：ICUにおける運動療法の訓練時間に関連する因子の検討. 医療. 2015 ; 69 : 69-75
- 23) 渡辺伸一, 水野晋利：ICUにおける運動療法の訓練時間の増加が臨床効果に及ぼす影響について専従理学療法士の増員前後における検討. 理学療法学. 2015 ; 42 : 125-130.
- 24) 脳卒中合同ガイドライン委員会(編). 脳卒中治療ガイドライン2015. 協和企画, 東京, 2015.
- 25) Matsui H, Hashimoto H, et al.: An exploration of the association between very early rehabilitation and outcome for the patients with acute ischemic stroke in Japan : a nationwide retrospective cohort survey. *BMC Health Serv Res.* 2010; 10: 213.
- 26) Duncan PW, Zorowitz R, et al.: Management of adult stroke rehabilitation care. A clinical practice guideline. *Stroke.* 2005; 36: 100-143.
- 27) The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008; 25: 457-507.
- 28) Olavarria VV, Arima HH, et al.: Head position and cerebral blood flow velocity in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2014; 37: 401-408.
- 29) Bernhardt J, Churilov L, et al.: Prespecified dose-response analysis for A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT) . *Neurology.* 2016; 86: 2138-2145.