

03	Perry IJ, et al. 1995	英人男性5,661例(40-59歳)の中で脳卒中発症群107例(平均年齢54.0歳)、対照群118例(平均年齢53.6歳)。The British Regional Heart Study。		血中ホモシステイン濃度は脳卒中発症群で13.7 $\mu\text{mol/L}$ 、対照群11.9 $\mu\text{mol/L}$ に比べて有意に高値を示し、脳卒中発症率は血中ホモシステイン濃度が高くなるほど上昇した。
03	甘利雅邦 1995	慢性期脳梗塞184例、健常者14例。	24時間血圧モニタリングを実施。	脳梗塞再発が最も少ない血圧値は拡張期血圧80-84mmHg、収縮期血圧130-139mmHgである。脳幹梗塞、穿通枝多発梗塞、ピンスワンガー型梗塞で睡眠時血圧が有意に上昇。血圧の大きな日内変動が、白質病変と痴呆に関与。
03	師田晴子, et al. 1995	明らかな痴呆を有さず、脳血管障害の既往のない糖尿病(DM群)50例、脳血管障害合併糖尿病(DMCVD群)18例、および健常対照(NC群)23例。		DM群と比較してDMCVD群では有意に無症候性脳梗塞の平均個数が多く、病巣数が多い群ほど白質T2値およびP300潜時の延長を認めた。
03	川畑信也, et al. 1995	40歳以上の健常者200例、無症候性脳梗塞66例、症候性脳梗塞60例。		症候性脳梗塞群では健常者群、無症候性脳梗塞群に比較して、高血圧と糖尿病の双方を有する頻度が高い。
03	大荷満生, et al. 1995	糖尿病を有さない慢性期動脈硬化性疾患21例(AMI10例、脳梗塞11例)、対照31例。		凝固第X因子、PAI-1が、initial IRIと有意の正相関を示し、高インスリン血症が凝固線溶系を血栓形成傾向に傾かせるものと考えられた。
03	池田寿雄, et al. 1995	脳卒中の既往がなく神経学的異常のない外来受診者318例(男129例、女189例、平均年齢69.9歳)で、未治療の本態性高血圧76例、降圧剤使用中の本態性高血圧173例、age-matchさせた健常対照69例(71.7歳)。		頭部CTでラクネの頻度は、未治療群27.6%、治療群17.3%、正常対照群7.2%だった。健常対照群、高血圧群ともにラクネの頻度は男に多かった。ラクネの存在に有意な影響をもつ変数は、年齢、高血圧罹病期間、喫煙歴、body mass index (BMI)、血圧、心胸廊比、ECGによる左室肥大、高血圧性ならびに動脈硬化性眼底変化、血清Cr、血清HDL-Cであった。うち最も強い寄与因子は平均血圧であった。
03	武澤信夫, et al. 1995	慢性期脳梗塞39例、急性期脳梗塞14例、対照23例。		慢性期脳梗塞のフィブリノーゲンは、血小板凝集能が抑制されている群に比べて亢進群で有意に高値で、さらに抗血小板薬非投与群に比べて投与群で有意に高値だった。
03	Alfthan G, et al. 1994	7,424例(40-64歳)の登録者の中でフォローできた134例の男性、131例の女性脳卒中および心筋梗塞のいずれかの既往あり。		血中ホモシステイン濃度は、男性9.99 $\mu\text{mol/L}$ および対照9.82 $\mu\text{mol/L}$ 、女性9.58 $\mu\text{mol/L}$ および対照9.24 $\mu\text{mol/L}$ であった。血中ホモシステイン濃度は脳卒中および心筋梗塞と関連がなかった。
03	Verhoef P, et al. 1994	脳梗塞109例(米人男性内科医)、対照427例。		脳梗塞群の血漿ホモシステイン値11.1 nmol/mLは対照群10.6 nmol/mLに比べてわずかに高いが、有意の変化ではなかった。しかし、脳卒中になる可能性が低い若年者群および正常血圧群などで検討すると有意な関連性があった。
03	井上徹, et al. 1994	脳梗塞の既往や神経巣症状を有さないインスリン非依存性糖尿病57例と健常者53例。		重回帰分析で検討すると、単変量的には無症候性脳梗塞群は有意に高齢で、ニューロパチー、高血圧も有意に高率であった。中年群では網膜症、腎症、ニューロパチー、高血圧が有意に高率で、多変量的には年齢は単独で無症候性脳梗塞と有意な関連があった。

03	堺堀和典 1994	脳出血48例、脳梗塞65例、虚血性心疾患40例、閉塞性動脈硬化症(ASO)10例、糖尿病144例、健常者51例。		全疾患群と健常者で大動脈脈波伝導速度(PWV)と年齢には正の相関がみられた。特に脳梗塞例、ASO例、糖尿病例では年齢によるPWVの増大が著明であった。糖尿病例では罹病期間の延長に伴いPWVは大となり、合併症を伴うと加齢に対するPWV増大率はさらに増大した。
03	大橋誠, et al. 1994	脳梗塞の既往や神経巣症状を有さないインスリン非依存性糖尿病93例および健常者73例。		MRIにおける無症候性脳梗塞は糖尿病患者で有意に高率だった。糖尿病患者で高度の脳梗塞を有する群では有さない群に比して有意に高齢で、糖尿病の罹病期間が長く、高血圧・糖尿病性腎症の合併も高率であった。
03	東強, et al. 1994	脳梗塞発症後1ヶ月以上経過した33例(アセプロロール13例、ニフェジピン持効錠10例、カプトプリル10例)。	アセプロロール100mg×2、ニフェジピン持効錠20mg×2、カプトプリル12.5mg×2。	アセプロロール群では朝に有意な血圧下降がみられなかった。ニフェジピン群ではほぼ各時間帯で有意な血圧下降がみられた。カプトプリル群では朝夕有意な血圧下降がみられなかった。ニフェジピン、カプトプリル群では投与前後で血圧変動係数は変化していないが、アセプロロール群では血圧の変動パターンが変わる(より大きく変動させる)。
03	南川光三 1994	深部静脈血栓症47例、肺梗塞症30例、急性心筋梗塞症12例、脳梗塞症32例、健常者20例。		活性化プロテインC-プロテインCインヒビター複合体値は、健常者に比べ血栓症患者で有意に高値であった。APC α 1アンチトリプシン複合体値は、血栓症例および健常者で測定感度以下であった。
03	鈴木一夫 1994	脳卒中の既往のない正常血圧101例と高血圧299例。		脳卒中の既往をもたない地域住民にCTを施行、経過観察し、無症候性脳梗塞の発現と年齢と高血圧の有無の関連を検討した。年齢と高血圧が関与し、正常血圧群に比べ高血圧群は3.6倍のオッズ比を示した。さらに、高血圧群の中でも無症候性脳梗塞あり群は、なし群に比し60歳代で脳卒中死亡、脳卒中発症、脳梗塞発症の相対リスクがそれぞれ4.7倍、2.7倍、3.1倍であった。
03	Irie K, et al. 1993	368例の高血圧を合併する脳卒中(平均年齢62歳)。		拡張期血圧と脳卒中再発との間に80-84mmHgを極小値とするJカーブ現象を認めた。臨床病型別検討では最も再発率が低い拡張期血圧はラクナ梗塞80-84mmHg、アテローム血栓性脳梗塞85-89mmHgであり、それ以下に降圧すると再発率が上昇した。
03	The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group 1993	脳梗塞248例(平均年齢66.4歳)、対照255例(平均年齢65.4歳)。Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS)。		脳梗塞248例および対照255例を対象として、抗カルジオリピン抗体が脳梗塞の危険因子になるか否かを検討した。結果は、抗カルジオリピン抗体陽性率は対照群4.3%に比べ、脳梗塞群9.7%と有意に高く、陽性者は陰性者に比べ2.31倍の危険率で脳梗塞を発症し、抗カルジオリピン抗体が独立した脳梗塞の危険因子である。
03	Walzl M 1993	慢性期の多発脳梗塞(6ヶ月以内のstroke既往を除く)。	ヘパリンを用いた体外LDL沈降法(HELP)のみ、またはHELP+ベザフィブラート(ベザフィブラートをランダムに投与)。	全例でHELP後に有意なフィブリノーゲンの低下とそれに伴う血液学的マーカーの変動を認めた。しかし、ベザフィブラートを併用しない群では一過性だった。HELP後にMathew scaleおよびMMSEは改善し、ベザフィブラート併用群ではさらに著明な改善を認めた。併用群ではADL scoreも有意に改善した。
03	佐藤清人, et al. 1993	急性期脳梗塞12例、慢性期脳梗塞30例、対照15例。		血液レオロジー因子の異常は虚血性脳血管障害の危険因子となることが知られているが、対照に比べて動脈硬化性疾患の危険因子である本態性高血圧患者ではHct値が有意に高く、高脂血症患者ではHct値およびフィブリノーゲン値が高い傾向を示した。また、急性期では対照に比べてフィブリノーゲン値が有意に高く、血清総蛋白濃度およびアルブミンは有意に低値だったが、両者の差は慢性期には減少傾向を示した。

03	斎藤昇, et al. 1993	片麻痺のある脳血管障害10例、対照。		脳出血や脳梗塞の比較的大きな脳血管障害例ではnon-dipperがみられた。
03	織部安裕, et al. 1993	脳卒中43例(脳梗塞26例、脳塞栓9例、脳出血8例)、対照12例。		脳卒中慢性期では耐糖能異常、血清脂質異常を示すものが多かった。
03	田代裕子, et al. 1993	脳梗塞20例、対照15例。		脳梗塞患者のTC値、LDLコレステロール値は正常範囲にあったが、oxidized LDLは対照に比べて明らかに高かった。
03	田中明, et al. 1993	脳梗塞84例、心筋梗塞76例、狭心症61例、対照419例。		血清RLP-コレステロールは対照に比べて脳梗塞を含めた動脈硬化性疾患で有意に高値であり、臨床的感度はTC、TGより高かった。
03	Friehs I, et al. 1992	A群:脳梗塞18例、B群:閉塞性動脈硬化症35例、C群:血管撮影上所見のある35例、D群:対照35例の計123例。		IgG-抗カルジオリピン抗体は対照に比べA群、B群、C群で有意に高かった。IgM-抗カルジオリピン抗体は4群間で有意の変化がなかった。
03	Rosove MH, et al. 1992	抗リン脂質抗体陽性の脳梗塞70例(男性22例、女性48例)。	無治療群、アスピリン群、低用量ワルファリン群、INR 2.0-2.9ワルファリン群、INR 3.0以上ワルファリン群。	抗リン脂質抗体陽性の脳梗塞患者の1年間の再発回数は無治療群で0.19回、アスピリン投与群0.36回、低用量ワルファリン群0.57回、INR 2.0-2.9のワルファリン群0.07回、INR 3.0以上のワルファリン群0回。高用量のワルファリン療法が再発予防において有効である。
03	Sivenius J, et al. 1992	脳梗塞で糖尿病合併群216例、対照は非合併群1,645例。	アスピリン990mgとジピリダモール225mg。	糖尿病のコントロールによる再発予防の検討ではないが、European stroke prevention studyにおいて脳梗塞で糖尿病合併群に対するアスピリンとジピリダモール投与による脳梗塞の再発予防効果を検討した結果、再発率はそれぞれ48%、32%低下した。
03	Hess DC, et al. 1991	脳血管障害110例(TIA 11例、脳卒中99例、平均年齢58歳)、対照群122例(平均年齢57歳)。		脳血管障害110例のIgG抗カルジオリピン抗体の陽性率は8.2%で、対照群1.6%に比べて有意に高かった。
03	北川泰久, et al. 1991	膠原病を基礎疾患としない脳梗塞250例(男性166例、女性84例、平均年齢64.1歳)。		膠原病を基礎疾患としない脳梗塞250例のIgG抗カルジオリピン抗体の陽性率は3.8%であり、抗体陽性群で高血圧、糖尿病、高脂血症、心疾患を認めない症例は36.4%で、抗体陰性群の15.4%に比べて有意に高く、IgG抗カルジオリピン抗体が脳梗塞の危険因子である。
03	The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group 1990	脳血管障害128例(平均年齢46歳)。APASS群。		抗リン脂質抗体陽性脳梗塞は、16ヵ月の経過観察中に96例中9例、9.4%に脳梗塞再発をおこし、6例、6.3%にTIAの再発をおこした。
03	Araki A, et al. 1989	脳梗塞45例。脳出血20例。正常血圧45例。高血圧45例。		日本人脳梗塞患者の血中ホモシステイン濃度は13.1nmol/mLで、対照群7.3nmol/mLに比べて有意に上昇している。
03	Lechat P, et al. 1988	若年者の虚血性脳血管障害60例、対照群100例。		コントラスト経胸壁心エコーを用いて若年者の虚血性脳血管障害60例を検討した結果、卵円孔閉存率は対照群10%に比べて54%と高かった。
03	Murai A, et al. 1981	脳梗塞およびTIA 103例、健常対照者51例。		脳梗塞およびTIA 103例と健常対照者51例との間で血清脂質レベルを比較し、アテローム血栓性脳梗塞ではHDLコレステロールおよびHDL/LDLコレステロール比が有意に低いが、ラクナ梗塞では有意な変化はなかった。脂質代謝異常が粥状動脈硬化を促進して脳梗塞の危険因子になることが推測された。

04	Jacques PF, et al. 1999	対象248例、対照群553例。	Framingham Offspring Studyのコホート研究では、葉酸強化食をとった例の血中葉酸濃度は4.6ng/mLから10.0ng/mLに上昇し、血中ホモシステイン濃度は10.1 μMから9.4 μMと有意に低下した。
04	杉薫, et al. 1999	心房細動301例(発作性180例、慢性121例)。	発作性心房細動例および慢性心房細動例の脳梗塞の発症頻度はいずれも高率であったが、有意差はなかった。
04	鈴木真, et al. 1999	高血圧200例。	高血圧200例中40例にCT上無症候性脳梗塞を認め、その頻度は加齢とともに増加する傾向があった。また、そのなかで糖尿病合併群は31.0%、糖尿病非合併群は18.1%に無症候性脳梗塞を認めた。
04	Schmal M, et al. 1998	脳卒中461例(small deep (lacunar)infarct(SDI)242例、non-cardio-embolic infarcts involving the cortex(CORTI)68例、primary intracerebral haemorrhage(PICH)151例)。	糖尿病、高脂血症はSDIに比し有意にCORTIに関連し、頸部血管の狭窄はPICHに比し有意にSDIに関連していた。糖尿病、頸部血管の狭窄、高脂血症はPICHに比し有意にCORTIに関連していた。高血圧はCORTIに比し有意にPICHに関連していた。
04	井林雪郎, et al. 1998	頭痛もしくはめまいを訴えて受診した患者のなかで、脳梗塞の既往のない104例。	対象における無症候性脳梗塞の有無と危険因子との関係では、年齢と高血圧が関連していた。
04	横井健治, et al. 1998	高齢虚血性脳血管障害112例。	高齢虚血性脳血管障害患者における抗リン脂質抗体陽性率は5.4%で、健常高齢者の0%に比べて有意に高値であり、抗リン脂質抗体陽性虚血性脳血管障害患者の臨床像の特徴は多発性、痴呆、寝たきりなどであった。
04	菊地典子, et al. 1998	脳血管障害の既往や神経学的症候、痴呆を認めない50歳以上の本態性高血圧172例(男性82例、女性90例、平均年齢64歳)。	単変量解析で高血圧は有意な危険因子であったが、多変量解析では独立した危険因子となり得なかった。他の危険因子は有意な危険因子にはならなかった。
04	山本康正 1998	ラクナ梗塞105例。	24時間血圧の夜間血圧が高値でnon-dipperのものにラクナ梗塞・白質病変進展例、症候性再発が多い傾向があり、過剰降圧による進展・悪化例はなかった。
04	清原裕, et al. 1998	降圧治療を受けていない群1,621例、降圧治療開始群2,053例。	降圧治療を受けていない群では、高血圧と耐糖能異常の合併が脳梗塞のリスクを相乗的に増加させた。開始群では高血圧とともに他のリスクも減り、脳卒中が大幅に減少した。
04	伏見尚子, et al. 1998	5年の間隔をおいてMRIを施行できた糖尿病47例。	観察開始時、無症候性ラクナは26例に認められた。5年間ラクナ不変群は25例で、うち13例はなし→なし、12例はあり→ありで数が不変であった。ラクナ増加群22例では、なし→ありが8例で、うち1例は症候性であった。あり→増加が14例で、うち8例は症候性であった。不変群と増加群の比較では増加群で収縮期血圧が有意に高値であった。観察開始時ラクナを認めた26例では、あり→ありで数が不変の群と、あり→増加の群とを比較すると、増加群の罹病歴が有意に長く、収縮期血圧、HbA1cが有意に高値だった。
04	木村頼雄, et al. 1998	脳卒中初発例2,857例(高血圧群2,021例、非高血圧群836例)。	高血圧群では脳出血と穿通枝領域脳梗塞の頻度が有意に高い。
04	寶學英隆, et al. 1998	脳ドック例237例。	6.8%に無症候性脳梗塞を認め、その発症には高血圧のみが独立して関与していた。

04	Jorgensen HS, et al. 1997	The Copenhagen Stroke Study. 1,138例。		1,138例中265例、23%が再発を起したが、脳梗塞再発とHct値の間に関連はなかった。
04	Nakayama T, et al. 1997	新潟県新発田市民2,302例(40歳以上)。		新潟県新発田市研究では喫煙が脳卒中の危険因子であり、20本/日以上男性喫煙者の脳梗塞のリスクは20本/日未満に比べて2.2倍であった。
04	篠川宣子, et al. 1997	心房細動85例(男性49例、平均年齢63歳)。内訳は、慢性心房細動60例、発作性心房細動25例。		左房内もやもやエコーは穿通枝梗塞合併例と非合併例では差がなかったが、皮質枝梗塞合併例では非合併例に比べて有意に高値だった。左心耳血流速度は両群間で差がなかった。大動脈壁肥厚度は穿通枝梗塞合併例 $3.3 \pm 0.6\text{mm}$ に比べて、非合併例では $1.5 \pm 0.1\text{mm}$ と有意に厚かった。脳梗塞の分類では85例中で穿通枝梗塞が14例(16%)、皮質枝梗塞36例(42%)だった。皮質枝梗塞では年齢および左房内もやもやエコー、穿通枝梗塞では高血圧および胸部下行大動脈壁肥厚度が独立した危険因子と考えられた。
04	清野富久江, et al. 1997	脳卒中の既往のない男性954例、女性1,329例。		75例が脳梗塞を発症した。食事の総脂質、飽和脂肪酸の最も高い群で脳梗塞の相対リスクが1.0以下であった。
04	比嘉真理子, et al. 1997	脳梗塞またはAMIを発症したNIDDM 55例、対照群:これらが発症しなかったNIDDM 37例。		脳梗塞群では血圧、中性脂肪、BMI、LDL、血清クレアチニンが高値であり、HDLが低値であった。
04	井上雄吉 1996	糖尿病を合併する脳血管障害54例。		病型では脳梗塞が大部分で穿通枝領域梗塞が多かった。高血圧を合併すると頻度が増加し予後も不良であった。
04	延原幸嗣, et al. 1996	頭部CTで症候性もしくは無症候性ラクナを認めた294例。		症候性もしくは無症候性ラクナ梗塞の特徴と危険因子を比較した。無症候性群ではラクナの大きさは小さく個数も少ないが、高齢者ほど多発していた。また、高血圧合併率や血圧測定値も低かった。多変量解析により高血圧、Ht値が両群間差の重要な因子と判断された。
04	延原幸嗣, et al. 1996	頭部CTでラクナ梗塞を認めた267例。		平均6年間追跡し、脳卒中の年間発症率は無症候性脳梗塞群で1.73%、症候性脳梗塞群2.53%に比べて低い傾向であった。しかし、無症候性脳梗塞群では脳卒中の危険因子をもたない群で脳卒中の発症はなく、高血圧などの危険因子をもつ群で脳卒中の年間発症率は2.78%と症候性脳梗塞群と同程度であった。
04	前田義裕, et al. 1996	脳ドック受診者185例。		脳ドック受診者の無症候性脳梗塞と、加齢、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙などの危険因子の関連を検討した。MRIの無症候性脳梗塞は、82例(44.3%)にみられた。脳ドック受診者中高血圧を有するものは100例(54.1%)、高脂血症は75例(40.5%)、脳卒中の家族歴が74例(40.0%)、喫煙46例(24.9%)、糖尿病24例(13.0%)だった。 χ^2 検定ではリスクは高血圧の有無のみが有意で、無症候性脳梗塞は60歳以上、男性に多かった。
04	中野由紀子, et al. 1996	経食道心エコー法を施行した心房細動87例。		左心耳血栓は心房細動例における有力な血栓源であるが、経食道心エコー法での検討からブリッジ状の像を呈するものは血栓と定義できた。
04	藤島正敏 1996	久山町研究。		久山町研究では、収縮期血圧10mmHg上昇にとまなう脳卒中の標準相対リスクは男性2.35倍、女性で2.62倍であった。

04	Luotolahti M, et al. 1995	脳梗塞28例。		右左シャントの卵円孔開存は、脳梗塞の原因となる。カラードップラー経食道心エコーによるバルサルバ負荷後のsaline contrast TEEは、卵円孔開存を検索するうえで有効な検査である。
04	Shinkawa A, et al. 1995	久山町の966剖検例。		久山町の剖検例966例の生前TC値と脳卒中の病型(非脳梗塞群、無症候性脳梗塞群、症候性脳梗塞群)の間に有意な関係は認めなかった。
04	Shinkawa A, et al. 1995	久山町の剖検報告。脳梗塞966例。		脳梗塞966例の検討では無症候性脳梗塞の頻度は12.9%、その86.1%は直径1cm以下のラクナ梗塞であり、無症候性脳梗塞の危険因子は年齢、拡張期血圧、心房細動であった。年齢による無症候性脳梗塞の頻度は40歳代および50歳代4%、60歳代7%、70歳代15%、80歳代以上19%と、加齢とともに増加した。
04	松林公蔵 1995	一般スクリーニング検査で臓器障害を全く認めなかった健康老年者80例(男41例、女39例、平均年齢70歳)。		Non-dipperのうち特に覚醒時よりも睡眠時に血圧が上昇する老年者では、ラクネの個数が有意に多かった。夜間の過剰な血圧低下がラクネの発症や認知・行動機能に影響を及ぼす証拠は得られなかった。
04	比嘉真理子, et al. 1995	脳梗塞を発症したNIDDM 33例、対照群:脳梗塞の既往のないNIDDM 39例。		NIDDM患者においては、高血圧、肥満度、血清クレアチニン値、血糖コントロールが脳梗塞発症に関与する可能性が示唆された。
04	鈴木一, et al. 1995	虚血性脳血管障害107例。		症候性脳血管障害の既往のない例でも68%に無症候性脳梗塞の合併あり。その危険因子は高血圧である。
04	Bodenheimer MM, et al. 1994	心筋梗塞急性期2,466例を前壁梗塞(724例)とその他の部位(1742例)に分けて検討。		前壁梗塞群では724例中23例(3.2%)、その他の部位の梗塞群では1742例中68例(3.9%)にstrokeまたはTIAが発症し、有意差はみられなかった。前壁梗塞に心内血栓が多く、それに起因してstrokeが発症するという仮説は証明できなかった。
04	Robbins AS, et al. 1994	心筋梗塞、脳卒中、TIAの既往のない男性22,071例。		非致命的脳卒中発症の危険率は、非喫煙者群を1.00としたとき、過去の喫煙者群で1.20、1日20本未満の喫煙者群で2.02、1日20本以上の喫煙者群で2.52であった。致命的脳卒中発症の危険率は喫煙によっては増加しなかった。
04	Tohgi H, et al. 1994	皮質下の小梗塞を発症した207例。	アスピリン、チクロピジン、非投与。	症候性梗塞は多くは穿通枝領域の小梗塞で、血管造影での動脈硬化の所見、高Hct、フィブリノーゲンの上昇およびLp(a)上昇を伴っている例に多かった。また、抗血小板薬を投与されているにも関わらず、血小板凝集能が十分に抑制されていない例が多かった。一方、多くの無症候性脳梗塞再発例では穿通枝領域の小梗塞で大血管の病変や皮質梗塞を伴わず、血小板凝集能は十分に抑制されている例が多かった。
04	Wannamethee G, et al. 1994	7,735例の男性(40-59歳)。British Regional Heart Study。		脳梗塞の発症頻度はHct値51%以下に比べてHct値51%以上では2.5倍であった。
04	阿部憲男 1994	塩釜市立病院の心房細動154例、平均70.7歳と国立仙台病院の心房細動596例、平均62.1歳。	抗血小板薬投与、ワルファリン投与。	心房細動154例中58例(38%)に脳梗塞が合併していた。VAF26例中11例(42%)、NVAF68例中27例(40%)、虚血性心疾患に伴うAF52例中18例(35%)、不整脈に伴うAF8例中2例(25%)で、いずれの群でも高かった。脳梗塞発症前に未治療であった群45%。チクロピジン、アスピリン等の抗血小板薬投与群から脳梗塞の発症がみられた。全症例の22%、31例のワルファリン投与群、平均2.9mg(INR 1.4-2.4)、平均9ヶ月間の脳梗塞発症はみられない。

04	岡村智教 1994	高知県N町の平野部農村 13965例、I期(1969-73年)、II 期(1974-78年)、III期(1979- 83年)、IV期(1984-88年)。		脳卒中年齢調整発症率は男女とも減少した。40- 69歳の脳卒中発症率は減少し、特に脳梗塞発症 率の減少が著しかった。70歳以上の脳卒中発症 率も減少したが、女性ではI期からIII期まで減少 し、IV期にはIII期より増加する傾向を認めた。
04	下道正幸, et al. 1994	健康診断を受けた通常生活 中の60歳以上の老年者351 例。		MRI T2強調像による無症候性脳梗塞は63.5%に 認められ、危険因子としては加齢、高血圧、左心 肥大、心房細動が無症候性脳梗塞で多く認めら れたが、有意差はなかった。AHA脳卒中発症リス ク予測チャートを用いると脳卒中発症リスクは有 意に高かった。
04	金沢秀人 1994	ラクナ梗塞39例、対照12例。		Leukoaraiosisや血圧、動脈硬化指標とは有意な 関連があった。
04	古田雄彦, et al. 1994	糖尿病(DM群)106例、一般 (non-DM群)125例。		DM群106例中脳梗塞発症8例(7.5%)、non-DM 群125例中脳梗塞発症5例(4.0%)で2群間に有意 差はなかった。DM群ではII型DMが全体および男 性で脳梗塞発症が有意に高かった(p<0.01)。
04	高橋務, et al. 1994	本態性高血圧症を有する無 症候性脳梗塞35例。		高血圧症を有する無症候性脳梗塞の加齢と脳萎 縮、血液レオロジーの関係を検討した。本態性高 血圧症を有する無症候性脳梗塞において加齢と 脳萎縮の進行の程度は相関した。無症候性脳梗 塞の数と脳萎縮の程度も相関した。また、無症候 性脳梗塞の多い群、PVHの強い群ではフィブリ ノーゲン濃度が高値だった。
04	佐々木弥 1994	降圧剤を服用中の高血圧 1758例、心房細動95例、脳梗 塞の既往のない心房細動86 例。		高血圧例における心房細動は202例(11.5%)で あった。心房細動例における無症候性脳梗塞の 発生は発作性心房細動で52%、慢性心房細動で 34%、心房細動全体で40%にみられた。また、無症 候性脳梗塞の発生は心房細動のうち高血圧例で 49%、非高血圧例で27%にみられた。脳梗塞の既 往のない心房細動例のうち卒中発症は男性に多 く、高齢で多い傾向がみられた。
04	細矢貴亮, et al. 1994	Wallenberg症候群93例(男性 70例、女性21例、性別不明2 例、平均年齢58.1歳)。		Wallenberg症候群93例の頭部MRIおよび脳血管 撮影による検討で、46例が頭蓋内の椎骨動脈解 離であり、椎骨動脈解離がWallenberg症候群の 重要な原因であった。
04	山之内博, et al. 1994	70歳以上のリウマチ性弁膜疾 患以外の未治療心房細動剖 検例110例。		症候性脳梗塞67例(うち17例は有症状の複数の 脳梗塞)中、大梗塞31例、皮質の中梗塞20例、深 部白質の梗塞16例。無症状の脳梗塞63例(うち 40例は複数の無症候性の脳梗塞)中、最も多 かったのは皮質の中梗塞33例、次に小脳、前頭 葉、頭頂葉の順である。
04	大下恭弘, et al. 1994	CTにて責任病巣を確認でき た脳梗塞再発例65例(脳血栓 症43例、脳塞栓症22例)、(穿 通枝領域25例、皮質枝領域 25例、椎骨脳底動脈系18 例)。		初回発作から再発作までの期間は平均4.95年 であった。再発までの期間が10年以上の割合は年 齢とともに減少し、再発までの期間が1年以内、3 年以内の割合は年齢とともに増加していた。初回 と再発時の梗塞部位は、穿通枝領域で64%、皮質 枝領域で56%、椎骨脳底動脈系50%で同じ部位 であった。ADLは再発後悪化していた。
04	梅谷健, et al. 1994	非弁膜症性慢性心房細動 (NVAF)群38例、脳梗塞群13 例、非脳梗塞群25例。		経胸壁心エコーによる左房径は脳梗塞群と非脳 梗塞群で有意差を認めなかった。平均左心耳血 流速度は非脳梗塞群に比し脳梗塞群で有意に 低下(p<0.005)していた。また、心房細動歴5年以 上の群では5年未満の群に比し有意に低下 (p<0.005)していた。左房内モヤモヤエコーは非 脳梗塞群に比し脳梗塞群で有意に多かった。

04	北川泰久, et al. 1994	IgG抗カルジオリピン抗体陽性の脳梗塞20例、IgG抗カルジオリピン抗体陰性の脳梗塞120例。		脳梗塞の再発率は陽性群で50%と陰性群19.2%よりも有意に($p<0.01$)高かった。陽性群では、抗体価が正常コントロールの7 S.D.以上を持続する例83.3%と、3 S.D.以上7S.D.未満例25%であった。陽性群で死亡した症例は7例であった。
04	岩隈裕明 1993	慢性期脳血管障害319例。		心筋梗塞および心房細動を持つ主な脳血管障害は脳梗塞であり、大きな梗塞巣が多かった。
04	近藤清彦, et al. 1993	脳梗塞116例。		糖尿病を合併した脳梗塞患者では梗塞部位に特徴はみられなかったが、非糖尿病群に比べて発症年齢が若かった。
04	江口学 1993	慢性心房細動25例、正常洞調律31例。		慢性心房細動患者のhANP、PAI-1は正常洞調律の患者に比べて有意に高かった。このPAI-1高値による線溶系の抑制が血栓準備状態に関与している可能性が示唆される。
04	高橋弘明, et al. 1993	慢性期脳梗塞257例。		脳梗塞患者では抗カルジオリピン抗体IgG陽性者は11.7%であり、高血圧、糖尿病などの危険因子のない脳梗塞患者で陽性率が特に高かった。
04	高梨敦, et al. 1993	脳梗塞50例。		脳塞栓症では心房細動が86%と高率に合併し、NVAfが最も多かった。
04	三浦庸子 1993	脳血管障害161例(脳梗塞124例、脳出血37例)、対照25例。	降圧薬。	降圧薬非服用脳梗塞群と対照では24時間収縮期血圧、24時間拡張期血圧に差がなかった。降圧薬服用脳梗塞群では対照に比べて24時間収縮期血圧が高かった。
04	生井晴彦, et al. 1993	脳梗塞50例、交通事故50例。		TG値は脳梗塞群 166.6 ± 10.0 mg/dL、交通事故群 89.2 ± 4.76 mg/dLで脳梗塞群で有意に高かった($p<0.001$)。TC値は脳梗塞群 198.9 ± 4.76 mg/dL、交通事故群 171.6 ± 3.22 mg/dLで脳梗塞群で有意に高かった($p<0.001$)。
04	川西昌弘, et al. 1993	脳ドック受診者101例(男性69例)。		頭部MRIによるラクナ梗塞合併頻度は40歳未満では0%、40歳代3.9%、50歳代22.6%、60歳代48.5%、70歳以上80%と年齢とともに高かった。高血圧および糖尿病を持つ例ではラクナ梗塞の合併頻度が有意に高かった。ラクナ梗塞合併例では非合併例に比べて収縮期血圧、空腹時血糖が有意に高かった。ラクナ梗塞の数は年齢、収縮期血圧、空腹時血糖と正の相関を示した。
04	大村隆夫, et al. 1993	久山町の40歳以上男女1,621例。		耐糖能異常は、年齢、高血圧とともに脳梗塞発症の危険因子である。耐糖能異常の合併にともなう脳梗塞発症の相対危険は2.71倍であり、男性1.60倍、女性2.97倍と女性で有意に高かった。女性の高血圧患者において、耐糖能異常は脳梗塞の累積発症率を有意に増加させた。
04	田中平三, et al. 1993	50歳男性。		危険因子である血圧は5年毎の調査で低下傾向を示したが、TC値は年々上昇した。

04	Broderick JP, et al. 1992	脳梗塞初発1,382例。		318例(23%)が塞栓源となり得る心疾患を有していた。脳梗塞発症30日後の脳卒中再発率に心疾患合併群と非合併群では差はなかった。心疾患合併群の脳梗塞発症30日後、90日後の脳卒中再発率に、抗凝固療法の有無による差はなかった。脳梗塞発症30日以内に死亡する危険率は心疾患合併群で23%、心疾患非合併群で8%であった。死亡予測因子となり得るのは年齢、先行する心筋梗塞、脳卒中発症時の心房細動、脳卒中発症前のうっ血性心不全、年齢×うっ血性心不全であった。脳卒中再発の予測因子となるのは心弁膜症、うっ血性心不全であった。
04	Levine SR, et al. 1992	抗リン脂質抗体陽性の脳梗塞75例(平均年齢42.6歳)。		脳梗塞、TIAの再発は平均1.14年間の経過観察で75例中26例、35%であり、再発率が高かった。また、抗リン脂質抗体の抗体価が高い症例は再発までの期間が短かった。
04	宇根文穂, et al. 1992	一般健常人83例。		一般健常人83例における大脳白質の点状のT2異常と危険因子の関連を検討した。大脳白質に点状のT2異常が約80%にみられた。異常を認める例では高カルジオリビンIgM抗体陽性者が有意に多く、Lp(a)、ヘマトクリット値が高い。
04	Kuller, et al. 1991	米22臨床センターにおける361,662例の男性(年齢33-57歳)。		脳卒中の死因は、喫煙者は非喫煙者に対し、1万例の男性に対する10年間で年齢調整を加えた死亡率で相対的危険が2.5倍有意に高かった。
04	Iso H, et al. 1989	米国男性356,222例(35-57歳)。Multiple Risk Factor Intervention Trial(MRFIT) research group。		TC値と脳血管障害の関連では、TC値160mg/dL以下では出血性脳血管障害が多く、TC高値例ではTCが高くなるとともに脳梗塞の頻度、脳梗塞死亡率が上昇、正の相関を示した。若年者では高脂血症が脳梗塞の危険因子であった。
04	Kase CS, et al. 1989	Framingham研究。脳卒中124例。		脳卒中124例の頭部CTの検討では無症候性脳梗塞が10%確認されたが、大きな皮質梗塞であり、無症候性脳梗塞の危険因子は糖尿病であった。
04	Yamanouchi H, et al. 1989	大梗塞132例(60歳以上の3,408例の剖検例中)。		大脳半球の大梗塞132例の剖検例を検討して、心疾患の36%にNVAfを認め、急性期死亡例は45%であり、NVAfが大梗塞および予後不良例に高頻度に認められた。
04	Barrett-Connor E, et al. 1988	Rancho Bernardo研究。3,778例(50歳から79歳)。		Rancho Bernardo研究では糖尿病は脳梗塞の独立した危険因子であり、男性で1.8倍、女性で2.2倍であった。
04	Boysen G, et al. 1988	35歳以上の13,088例。Copenhagen City Heart Study。		5年間追跡し、多変量解析でTCは脳梗塞の有意な危険因子であった。
04	Medical Research Council Working Party 1988	拡張期血圧90-109の軽度高血圧17,354例。	bendrofluzide 4,297例、プロプラノロール4403例、プラセボ8,654例。	高血圧治療群では脳梗塞・心筋梗塞発症率が有意に低下。
04	Wolf PA, et al. 1988	Framingham研究の4,255例の男女(36-68歳)。		Framingham研究では男性喫煙者の脳梗塞のリスクは4.2倍、女性は1.9倍である。禁煙者の脳卒中リスクは禁煙後2年以内に急速に減少し、5年以内に非喫煙者と同じレベルになることを報告した。
04	Abbott RD, et al. 1987	糖尿病690例、非糖尿病6,908例。		Honolulu Heart Programでは、糖尿病における脳血管障害の相対リスクは男性で1.9倍であった。
04	Flegel KM, et al. 1987	Whitehall研究:男性19,018例(40-69歳)。British Regional Heart研究:男性7,727例(40-59歳)。		Whitehall研究およびBritish Regional Heart研究では心房細動が脳塞栓症の危険因子であり、それぞれ6.9倍、2.3倍と高かった。

04	Kannel WB, et al. 1987	Framingham研究。1,315例。		1,315例をフィブリノーゲン値から126-264mg/dL、265-310mg/dL、311-696mg/dLの3群に分類し、フィブリノーゲン値と脳卒中の発症率を12年間追跡した。男性では脳卒中の発症とフィブリノーゲン値は有意な正の相関がみられたが、女性では認めなかった。
04	Abbott RD, et al. 1986	Honolulu heart program研究の日系人8,006例(喫煙者3,435例、非喫煙者4,437例)。		ハワイ在住の日系米人を対象としたHonolulu heart program研究では喫煙者の171例、非喫煙者の117例が脳卒中を起した。男性喫煙者の脳梗塞のリスクは2.5倍だった。禁煙により脳血栓症および全体の脳卒中のリスクは日系人男性で約1/2に減少した。
04	Kiyohara Y, et al. 1986	久山町民1,220例。		久山町研究1220例の検討で、男性ではHct値が低いほど脳梗塞の発症頻度が減少するが、女性の場合はHct値30%未満で低すぎるとむしろ発症頻度が増加し、性差がみられた。
04	Kagan A, et al. 1985	Honolulu Heart Program. 7895例。		Honolulu Heart Programでは、収縮期血圧10mmHg上昇にともなう脳卒中の標準相対リスクは男性1.52倍であった。
04	Takeya Y, et al. 1984	日本人男性1,366例(45-69歳)、ハワイ日系米人男性7,895例(45-68歳)。Ni-Hon-San Study。		広島市・長崎市の研究では男性において喫煙と脳梗塞の関連は認めなかった。高Hct血症は脳梗塞の危険因子ではなかった。
04	Wilhelmsen L, et al. 1984	男性792例(平均54歳)。		男性792例を13.5年間追跡して脳卒中の発症と凝固因子との関係を検討した。脳卒中発症群37例の血漿フィブリノーゲン値は平均370mg/dLであり、脳卒中非発症群の平均330mg/dLに比べて有意に高かった。フィブリノーゲンは喫煙、血圧、コレステロールなどで上昇するため、これらの影響を補正した後もフィブリノーゲンは脳卒中の危険因子であった。
04	Caplan LR, et al. 1983	脳梗塞540例。		脳梗塞540例の23.5%が脳塞栓症であり、原因は冠動脈疾患、心房細動、弁膜症、僧帽弁の石灰化、心筋症である。既往のなかった7例にembolic sourceが確認された。
04	Tanaka H, et al. 1982	大正町の研究。男性772例、女性901例。		大正町の研究では収縮期血圧160mmHg以上の脳梗塞のリスクは3.46倍、拡張期血圧95mmHg以上では3.18倍であった。
04	Kannel WB, et al. 1981	Framingham研究。男性668例、女性835例。		男女とも収縮期血圧160mmHg以上の収縮期高血圧が脳卒中の発症に最も関与している。
04	Kannel WB, et al. 1979	Framingham研究。男性13,861例、女性18,929例。		Framingham研究では、糖尿病における脳血管障害の相対リスクは男性で2.18倍、女性で2.17倍であった。
04	Tohgi H, et al. 1978	剖検例432例(60-92歳、男性218例、女性214例)。		剖検例432例の検討では脳出血とHct値との関連は薄い。脳梗塞ではHct値が46%以上になると脳梗塞の出現頻度が著しく増加し、高Hct血症は脳梗塞の危険因子である。
04	Wolf PA, et al. 1978	Framingham研究。男性168例、女性177例。		慢性心房細動による脳梗塞の頻度は5.6倍、リウマチ性弁膜症が合併した場合には17.6倍高く、慢性心房細動が脳塞栓症の危険因子である。
05	本多英喜, et al. 1998	脳梗塞121例。		経食道エコーで心房中隔瘤を25%、卵円孔閉存を19%に認めた。原因不明の脳梗塞で心房中隔瘤を合併する頻度は、55%で臨床病型の明らかな例の14%より有意に高値であった。
05	Homma S, et al. 1997	原因不明の脳梗塞28例(平均年齢41歳)。	卵円孔の閉鎖術。	平均19ヶ月の追跡で脳梗塞およびTIAの再発を4例に認めたが、いずれも45歳以上であった。

05	Devuyt G, et al. 1996	原因不明の脳梗塞30例(平均年齢38歳)。	卵円孔の閉鎖術。	平均23ヶ月の追跡で脳卒中中の再発は認めなかった。
05	横田直人, et al. 1996	SLEに合併した抗リン脂質抗体症候群の3例。		3例はループスアンチコアグラントが持続陽性で、静脈系、動脈系、肺循環における大小の血管に血栓症を認め、多彩な症状を呈した。
05	荻家利承, et al. 1996	脳梗塞30例。		ループスアンチコアグラント陽性例は1例。抗カルジオリピン抗体陽性例はIgG6例(20%)、IgM3例(10%)である。
05	猪原匡史, et al. 1996	虚血性脳血管障害で発症した先天性protein C欠乏症の2例。		34歳と64歳で発症した。通常の危険因子を伴わない虚血性脳血管障害の場合は、先天性protein C欠乏症を疑い、protein C抗原、活性の測定が必要である。
05	松尾康史, et al. 1995	脳梗塞を呈した抗リン脂質抗体症候群の2女児。症例1:8歳、APTTの延長、抗カルジオリピン抗体の上昇、ループスアンチコアグラント陽性。症例2:SLEを合併し、APTTの延長、抗カルジオリピン抗体の上昇、ループスアンチコアグラント陽性。	症例1:プレドニゾン、チクロピジン、アスピリン投与。症例2:ワルファリン投与。	2例ともAPTTの正常化、LAの陰性化、症状の改善を認めた。脳梗塞でAPTTの延長があれば、抗リン脂質抗体症候群の存在に留意する。
05	清水明徳, et al. 1994	孤立性心房細動を合併した脳塞栓症20例(男性16例、平均年齢63歳)。内訳はTIA 9例、RIND 3例、完全型脳卒中8例。経食道心エコーによる心内血栓の検討。	左心房内に血栓を認めた症例12例に対してアスピリン+チクロピジン+ワルファリンの3剤併用療法。	経食道心エコー図法では心房内の血栓を80%と高率に認め、経胸壁心エコー図法では15%と低率だった。12例で左心房内に血栓を認め、血栓は15個であり、9例で右心房内に血栓を認め、血栓は12個だった。1ヵ月後にはアスピリン+チクロピジン+ワルファリンの3剤併用療法により、心房内に血栓を認めた12例中2例で血栓の消失、1例で血栓の縮小を認めた。
05	高橋典三, et al. 1993	脳梗塞後遺症28例および脳出血後遺症12例で高血圧の既往および高血圧を合併している症例で自覚症状を有するもの。	リセルギン(メシル酸ジヒドロエルゴトキシン3mg含有徐放性カプセル剤)を1回1カプセル1日2回投与。	降圧効果は投与前148.5±85.1mmHgに対して、4週目140.8±81.3mmHg、8週目141.7±81.6mmHg、12週目140.5±78.5mmHgで有意に低下。自覚症状は軽度改善以上で72.4%。有用度は、やや有用以上で68.6%。概括安全度は全く安全で90.0%。
05	山内照夫, et al. 1993	慢性期多発脳梗塞で未治療の本態性高血圧とコントロール不良の本態性高血圧10例。	ニルバジピン朝夕2回4mgずつ計8mg、8週間。	ニルバジピン投与で収縮期血圧、拡張期血圧は有意に低下した。また、昼間帯、夜間帯とも有意な低下を示した。認知機能は投与前後で変化がなかった。
05	山内照夫, et al. 1993	慢性期多発脳梗塞で未治療の本態性高血圧とコントロール不良の本態性高血圧8例。	ニカルジピン朝夕2回、4mgずつ計8mg、8週間。	ニカルジピン投与で収縮期血圧、拡張期血圧は8週間後有意に低下した。また、昼間帯、夜間帯とも有意な低下を示した。認知機能、P300、脳血流は、投与前後で変化がなかった。
05	植木彰 1993	慢性期多発脳梗塞10例。	パイロテンシン朝1回5-10mg、8-12週間。	パイロテンシン投与で収縮期血圧、拡張期血圧は8-12週間後有意に低下した。脳血流は投与後に有意な増加を認めた。
05	楠元和博, et al. 1993	脳血管障害85例(脳梗塞15例、脳出血17例、くも膜下出血2例、その他51例)。	ニルバジピン朝夕2回、4mgずつ計8mg、6ヶ月以上投与。	収縮期血圧、拡張期血圧とも1ヶ月後から有意に低下し、12ヶ月間安定したコントロールが得られた。
05	Asherson RA, et al. 1987	抗リン脂質抗体陽性の脳梗塞4例。		抗リン脂質抗体陽性の脳梗塞の再発率は5年間の経過観察で47.4%であった。

慢性期—抗血小板療法

Design	著者・発行年	対象	治療法	結果
01	Hart RG, et al. 1998	脳卒中、TIA既往例を含む非弁膜症性心房細動例(一次、二次予防の双方)。	ワルファリン、アスピリン。	strokeの年間リスク:脳卒中・TIAの既往ある非弁膜症性Af例で最高(約12%)。ワルファリン(INR 2-3):約70%リスクを低減し、患者を選択すれば安全である。アスピリン:約20%のリスク低減に留まる。
01	He J, et al. 1998	脳梗塞55462例。	アスピリン(平均273mg/日)または対照。	アスピリン投与により虚血性脳卒中の絶対リスクは1万例に39イベントとなり、再発は有意に減少する(p<0.001)。同時に出血性脳卒中の絶対リスクは1万例に12イベントと、有意に増加する(p<0.001)が、ほとんどの症例でアスピリンによる再発予防効果は出血性脳卒中のリスクを上回るものと考えられる。
01	篠原幸人, et al. 1997	脳梗塞、TIA、脳出血、くも膜下出血、脳動脈硬化症。4722例。	14種の脳循環代謝改善薬:シンナリジン、ペンシクラン、酒石酸イフェンプロジル、塩酸ピリチオキシン、マレイン酸シネバジド、GABA、ホパテン酸Ca、アマンダジン、ニルバジピン、アニラセタム、オキラセタム、塩酸ピニコナート、ネブラセタム、プラセボ。	実薬群はプラセボ群に比し有意に脳梗塞後の全般改善度を改善し、脳梗塞・脳出血後の自覚症状・精神症候も改善したが、神経症候とADLに対する有効性は相対的に低かった。
01	Antiplatelet Trialists' Collaboration 1994	高リスク例:ある種の血管障害または閉塞性血管障害のリスクを高める他の状態70000例。一般集団からの低リスク被験者30000例。		エンドポイントの低減:以下の4カテゴリー(acute & past MI, past stroke/TIA, others)1/4。有意差あり:中vs.高齢者、男vs.女性、高血圧vs.正常血圧、糖尿病vs.非糖尿病。高用量アスピリンまたは他の抗血小板薬が中等用量アスピリンより有効という根拠はなし。高リスク例ではアスピリン75-325mg/日または他の抗血小板薬が価値ある予防効果を発揮し得る。低リスク例では抗血小板薬のリスクと効果のバランスに関する証拠はなし。抗血小板薬は脳梗塞の再発を有意に低減する(23%)。脳梗塞・心筋梗塞や他の危険因子を有する例の虚血性脳血管障害の再発は、アスピリンやチクロピジンにより有意に低減される(各25%、33%)。
01	Antiplatelet Trialists' Collaboration 1988	TIA, occlusive stroke, 不安定狭心症または心筋梗塞 29000例。	アスピリン300-325mg/日、高用量アスピリン、スルフィンピラゾン、高用量アスピリンとジピリダモールの併用。	抗血小板薬は血管死を15%、非致死性の血管性イベント(脳卒中または心筋梗塞)を30%低減した。抗血小板薬の種類による有意差はみられなかった。抗血小板薬による治療は重篤な血管性イベントを約4分の1に低減する。
02	Gotoh F, et al. 2000	発症後1-6ヶ月の脳梗塞1095例(多くはラクナ梗塞)。	シロスタゾール200mg/日、プラセボ。	シロスタゾールは、プラセボ群に比し有意な脳卒中の再発低減効果を有する(プラセボ群に比し41.7%低減)。臨床的に有意な副作用はなし。
02	Sivenius J, et al. 1999	TIA, Completed ischemic stroke(ともに発症後3ヶ月以内)6602例。	アスピリン50mg/日、徐放型ジピリダモール400mg/日、両者の併用、プラセボ。	アスピリン50mg/日および徐放型ジピリダモール400mg/日は虚血性脳卒中とTIAの二次予防上、同等に有効である。両者の併用による効果は相加的であり、これは年齢に関わりなく認められた。
02	Sivenius J, et al. 1999	ともに発症後3ヶ月以内のTIA, Completed ischemic stroke 6602例。	アスピリン50mg/日、徐放型ジピリダモール400mg/日、両者の併用、プラセボ。	抗血小板薬は、再発した脳卒中の重症度には影響しないが、再発までの期間を延ばす。
02	Creager MA 1998	最近の虚血性脳卒中(発症後1週間-6ヶ月)、最近の心筋梗塞、症候性末梢動脈疾患。19185例。	clopidogrel 75mg/日、アスピリン325mg/日。	エンドポイントの年間リスク:clopidogrel群5.32%、アスピリン群5.83%(すなわちclopidogrelは8.7%リスクを低減する)。clopidogrelはアスピリンよりも有効であり、かつその安全性は少なくとも中等量アスピリンと同程度である。
02	Puranen J, et al. 1998	TIA, RIND, Completed stroke(発症後90日以内)2500例。	アスピリン990mg/日とジピリダモール225mg/日の併用vs.プラセボ。	エンドポイントの低減効果:収縮期高血圧群で55.2-68.2%、拡張期高血圧群で7.3-82.1%。リスク低減効果は、拡張期血圧が最も高い群で最大であった。

02	Forbes CD 1997	TIA, Completed ischemic stroke(ともに発症後3ヶ月以内)6602例。	アスピリン50mg/日、徐放型ジピリダモール400mg/日、両者の併用、プラセボ。	アスピリン50mg/日と徐放型ジピリダモール400mg/日の虚血性脳卒中、TIAの二次予防における効果は同等である。また両者の併用により効果は相加される。
02	Diener HC, et al. 1996	TIA, Completed ischemic stroke(ともに発症後3ヶ月以内)6602例。	アスピリン50mg/日、徐放型ジピリダモール400mg/日、両者の併用、プラセボ。	アスピリン50mg/日および徐放型ジピリダモール400mg/日は虚血性脳卒中とTIAの二次予防上、同等に有効である。両者の併用による効果は相加的である。
02	Gent M 1996	最近の虚血性脳卒中、最近の心筋梗塞、症候性末梢動脈疾患。19185例。	clopidogrel 75mg/日、アスピリン325mg/日。	エンドポイントの年間リスク: clopidogrel群5.32%、アスピリン群5.83%(clopidogrelは8.7%リスクを低減)。clopidogrelはアスピリンよりも有効であり、かつその安全性は少なくとも中等量アスピリンと同程度である。
02	Sivenius J, et al. 1995	TIA, RIND, Completed stroke(発症後90日以内)2500例。	アスピリン990mg/日とジピリダモール225mg/日の併用 vs. プラセボ。	リスク低減効果は年齢により異なり、30-66.7%であった(80歳以上の例で最も低減効果大)。
02	Yamaguchi Takenori, et al. 1994	発症後4週間以内のラクナ梗塞610例。	抗血小板投与群:アスピリン500mg/日未満/日あるいはチクロピジン200mg/日。	抗血小板薬(チクロピジン200mg/日またはアスピリン500mg/日未満)により、ラクナ梗塞の再発は低減されない。抗血小板薬群は有意ではないが、脳出血の頻度が2倍であった。
02	EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group 1993	発症後3ヶ月以内のTIAもしくはminor ischaemic strokeを有する非リウマチ性心房細動1007例。	抗凝固薬(INR 2.5-4.0)、アスピリン300mg/日、プラセボ。	Annual rate of outcome events: 抗凝固薬 8%、プラセボ17%。stroke 単独のリスク: 年間12%から4%に低減。非リウマチ性心房細動に伴った最近のTIA例またはminor ischaemic stroke例の再発リスク低減には、抗凝固薬はアスピリンよりも有意に効果的であった。
02	Sivenius J, et al. 1993	TIA, RIND, Completed stroke(発症後90日以内)2500例。	アスピリン990mg/日とジピリダモール225mg/日の併用 vs. プラセボ。	リスク低減効果は性別・年齢に関らず40-50%。リスク低減効果は65歳以上のTIA例で最も大きかった。
02	Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group 1993	TIA, RIND, minor stroke with minimal permanent deficit(発症後3ヶ月以内)3034例。	塩酸チクロピジン500mg/日、アスピリン1300mg/日。	strokeイベントの年間発生率: チクロピジン3.4%、アスピリン6.4%(48%リスク低減)。総合リスク低減(secondary outcome events)27%。
02	Weisberg LA 1993	TIA, RIND, minor stroke with minimal permanent deficit(発症後3ヶ月以内)603例。	塩酸チクロピジン500mg/日、アスピリン1300mg/日。	非白人でもチクロピジンの脳卒中予防効果はアスピリンに優る。
02	Harbison JW 1992	recent minor completed stroke(発症後3ヶ月以内)927例。	塩酸チクロピジン500mg/日、アスピリン1300mg/日。	primary outcome events年間発生率: チクロピジン6.3%、アスピリン10.8%(42%リスク低減)。secondary outcome events年間発生率: チクロピジン4.8%、アスピリン7.5%(36%リスク低減)。総合リスク低減: 22.1%(primary outcome events)、19.9%(secondary outcome events)。チクロピジンはアスピリンよりもやや効果的である。
02	Elwin C-E, et al. 1991	TIA, minor stroke(発症後1-4ヶ月以内)1360例。	アスピリン75mg/日、プラセボ。	アスピリンは、primary outcome eventsを18%低減し、secondary outcome eventsを16-20%低減した。アスピリン75mg/日は有意にリスクを低減した。
02	Sivenius J, et al. 1991	TIA, RIND, Completed stroke(発症後90日以内)2500例。	アスピリン990mg/日とジピリダモール225mg/日の併用 vs. プラセボ。	アスピリン990mg/日とジピリダモール225mg/日の併用: Strokeの低減効果: 男性約49%、女性約41%とほぼ同様。
02	Sivenius J, et al. 1991	TIA, RIND, Completed stroke(発症後90日以内)2500例。	アスピリン990mg/日とジピリダモール225mg/日の併用 vs. プラセボ。	アスピリン990mg/日とジピリダモール225mg/日の併用: エンドポイントの低減効果: 女性で約50%、男性で約40%とほぼ同様。
02	Sivenius J, et al. 1991	TIA, RIND, Completed stroke(発症後90日以内)2500例。	アスピリン990mg/日とジピリダモール225mg/日の併用 vs. プラセボ。	エンドポイントの発生率: 内頸動脈系で24%、椎骨脳底動脈系で14%。エンドポイントの低減効果: 内頸動脈系で30%、椎骨脳底動脈系で51%。

02	ESPS Group 1990	TIA, RIND, Completed stroke(発症後90日以内) 2500例。	アスピリン990mg/日とジピリダモール225mg/日の併用vs. プラセボ。	アスピリン990mg/日とジピリダモール225mg/日の併用: エンドポイントを33.5%低減(p<0.0001)。年齢・脳卒中の病型・責任動脈・拡張期血圧に関らず有効。
02	Gent M, et al. 1989	最近のthromboembolic stroke(発症後1週-4ヶ月) 1072例。	チクロピジン500mg/日、プラセボ。	Annual incidence of primary outcome events: プラセボ15.3%、チクロピジン10.8%(30.2%リスク低減)。チクロピジンは性別に関らず有効である。
02	Hass WK, et al. 1989	最近の一過性または軽度持続性の局所脳虚血または網膜虚血(発症後3ヶ月以内) 3069例。	塩酸チクロピジン500mg/日、アスピリン1300mg/日。	primary outcome eventsの3年発生率: チクロピジン17%、アスピリン19%(12%リスク低減)。secondary outcome eventsの3年発生率: チクロピジン10%、アスピリン13%(21%リスク低減)。チクロピジンはアスピリンよりも副作用発現リスクが大きいが、やや効果的である。
02	Bousser MG, et al. 1983	Atherothrombotic cerebral ischemic events(transient, completed)(table 4からは1年以内と読める)604例。	アスピリン1g/日(A群)、アスピリン1g/日とジピリダモール225mg/日の併用(AD群)、プラセボ(P群)。	エンドポイントの発生率: A群10.5%、AD群10.5%、P群18%。Mantel Methodによる解析も施行。アスピリン1g/日には有意な効果が認められた。

慢性期-抗凝固療法

Design	著者・発行年	対象	治療法	結果
00	Liu M, et al. 1997	非塞栓性脳梗塞、TIA患者 1,214例(9試験): Cochrane Systematic Review.	抗凝固療法。	長期抗凝固療法は非塞栓性脳梗塞、TIAの治療として有効とはいえず、出血のリスクは有意に増加する。
00	Koudstaal PJ 1995	NVAF485例、脳梗塞およびTIA(2試験): Cochrane Systematic Review.	抗凝固療法(INR2.5-4.0)。	抗凝固療法はNVAF患者、脳梗塞およびTIA患者において再発を2/3、血管事故を1/2減少し、頭蓋内出血を認めない。
00	Koudstaal PJ 1995	NVAF、脳梗塞およびTIA 455例(1試験): Cochrane Systematic Review.	抗凝固療法(INR2.5-4.0)。抗血小板療法アスピリン300mg。	抗凝固療法(INR2.5-4.0)はNVAF患者、脳梗塞およびTIA患者において血管事故を半減し、再発を2/3減少するので有効である。しかし、頭蓋外の大出血の年間発症率では抗凝固療法2.8%、抗血小板療法0.9%である。
01	Anonymous 1994	非リウマチ性心房細動(ワルファリン群1225例、正常対照群1236例、アスピリン群888例、プラセボ群904例)。	ワルファリン(PTT ratio 1.2-1.5、INR 4.2-2.8)、アスピリン75mg/日、アスピリン325mg/日、プラセボ。	虚血性脳卒中の年間発症率はワルファリン投与群で1.4%と正常対照群4.5%よりも有意に少なく、68%の減少であった。ワルファリン投与群の女性において、虚血性脳卒中のリスク減少率は84%と男性60%よりも有意に減少していた。アスピリン投与群で虚血性脳卒中のリスク減少率は36%であった。出血の年間発症率はワルファリン投与群、アスピリン投与群、プラセボ投与群でそれぞれ1.3%、1.0%、1.0%であった。
02	Yamaguchi T 2000	80歳未満のNVAF合併の脳梗塞およびTIA 115例(平均年齢66.7歳)。	ワルファリン常用量群(INR 2.2-3.5)55例。ワルファリン低用量群(INR 1.5-2.1)60例。	ワルファリン常用量群と低用量群では脳梗塞再発率に差がない。出血の副作用は常用量群の高齢者だけである。
02	Gullov AL, et al. 1999	非弁膜症性心房細動677例(平均年齢74歳)、60歳以下の lone affは除外。	ワルファリン1.25mg単独167例(W群)、ワルファリン1.25mg+アスピリン300mg171例(WA群)、アスピリン300mg単独169例(A群)、INR 2.0-3.0にコントロールしたワルファリン群170例(INR群)の4群。	130例(平均年齢77歳)で大または小出血を認めた。致死的な大出血例の年間発症率はW群0.8%、WA群0.3%、A群1.4%、INR群1.1%で群間に有意差はなかった。治療3年後の累積出血率(小・大出血合計)はW群24.7%、WA群24.4%、A群30.0%と比較してINR群41.1%で有意に高かったが、小出血発症率には群間で有意差はなかった。INRの増加と心筋梗塞の既往が出血の危険因子であった。INR群の年間出血率は1.1%で、低量W群0.8%、WA群0.3%と比較して高いが、加齢に影響を受けなかった。注意深いモニタリングを行えば、INRコントロールによるワルファリン投与は高齢者の心房細動予防法として耐容できる。

02	Hellemons BS, et al. 1999	60歳以上の非リウマチ性心房細動729例。	78歳未満ではクマリン標準量群131例(INR 2.5-3.5)、クマリン超低量群122例(INR 1.1-1.6)、アスピリン150mg群141例。78歳以上ではクマリン標準量投与はせず、クマリン超低量群157例、アスピリン150mg群178例。	729例中108例(年間発症率5.5%)で心脳血管障害などが発症した。クマリン標準量群131例とアスピリン群319例との間のハザード比は0.78で、クマリン超低量群179例とアスピリン150mg群319例とのハザード比は0.91であった。心血管性、非心血管性死亡率のハザード比には差がなかった。出血の頻度も群間で有意差はなかった。クマリン標準量とクマリン超低量とのいずれもアスピリンより有効であることは示せなかった。
02	Gullov AL, et al. 1998	非弁膜症性心房細動677例(平均年齢74歳)、60歳以下の lone afibは除外。	ワルファリン1.25mg単独167例、ワルファリン1.25mg+アスピリン300mg 171例、アスピリン300mg単独169例、INR 2.0-3.0にコントロールしたワルファリン群170例の4群。	脱落は170症例。1年後の脳卒中発症率はワルファリン少量単独5.8%、ワルファリン+アスピリン併用7.2%、アスピリン単独3.6%、INR 2.0-3.0にコントロールしたワルファリン群2.8%であった。3年後の蓄積発症率はワルファリン単独11.9%、ワルファリン+アスピリン併用12.8%、アスピリン単独8.4%、INR 2.0-3.0にコントロールしたワルファリン群8.3%であった。いずれも群間で有意差はなかった。INR 2.0-3.0にコントロールしたワルファリン群で虚血性脳卒中や出血性合併症を起こした例で、INRは治療域であったことが確かめられている。INR 2.0-3.0にコントロールしたワルファリン群が脳卒中の予防に有用であることは証明できなかった。
02	Pengo V, et al. 1998	60歳以上の慢性心房細動1,209例から303例を無作為抽出。	ワルファリン少量(1.25mg/日、INR<1.5)投与150例、ワルファリン基準量(INR2.0-3.0)投与153例。	累積発症率は少量投与群11.1%、基準投与群6.1%であった(p=0.29)。年間虚血性梗塞発症率は少量投与群3.7% vs. 0%(p=0.025)であった。年間大出血発症率は基準投与群より高頻度(1% vs. 2.6%)(p=0.19)であった。
02	Morocutti C, et al. 1997	非リウマチ性心房細動を伴う発症15日以内の脳梗塞916例。	Indobufen 100mgまたは200mg 462例、ワルファリン454例(INR2.0-3.0)。	脳梗塞の発症率はIndobufen群10.6%、ワルファリン群9.0%で有意差はなかった。
02	Pengo V, et al. 1997	機械弁置換205例。	抗凝固療法低濃度(INR=3)療法、高濃度(INR=4)療法。	低濃度療法群は、ワルファリン5.2±2.2mg、高濃度療法群はワルファリン6.2±2.4mgであった(p<0.01)。大出血15例(低濃度群4例(1.2%)、高濃度群11例(3.8%)(p=0.019))。血栓塞栓症、血管死、冠動脈疾患に2群間で有意差はなかった。
02	The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group 1997	TIAあるいはminor ischemic stroke(Rankin grade≤3)。	抗凝固薬投与群(INR3.0-4.5)651例、アスピリン30mg/日投与群665例。	Hazard ratio(HR)は全例で2.3。脳梗塞の発症は抗凝固薬投与群651例中81例、アスピリン投与群665例中36例。出血の併発は、抗凝固薬投与群53例(8.1%)、アスピリン投与群6例(0.9%)(致死性の頭蓋内出血は、抗凝固薬投与群14例、アスピリン投与群1例)。
02	Azar AJ, et al. 1996	心筋梗塞後の3,403例。抗凝固療法群、プラセボ投与群に無作為割付。	抗凝固療法(INR:2.8-4.8)。	抗凝固療法群において、脳卒中全体のリスクが減少した(hazard ratio:0.6)が、脳卒中の内訳は脳内出血の比率が高かった。
02	Laupacis A, et al. 1996	CAFA studyの対象254例。	ワルファリン、アスピリン、無投薬。	153例(60%)はワルファリンを引き続き内服、14例(6%)はワルファリンを中止、59例(23%)はアセチルサリチル酸(ASA)を内服、5例(2%)はASAを中止、23例(9%)は無投薬であった。CAFA studyの際にワルファリンを投与されていた75%、プラセボ投与の56%がワルファリンを内服していた。
02	Miller VT, et al. 1996	AF 1100例。	アスピリン325mg/日投与、ワルファリン(INR 2.0-4.5)投与。	年間心原性塞栓発症率はアスピリン群1.1%、ワルファリン群0.2%。非心原性塞栓発症率はアスピリン群0.5%、ワルファリン群0.9%。病型不明の梗塞発症率はアスピリン群2.6%、ワルファリン群1.3%。ワルファリン治療はアスピリン治療に比し心原性塞栓発症を有意に予防した(p=0.005)。しかし、非心原性塞栓症の予防効果に有意差は認めなかった。

02	Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators 1996	心房細動と少なくとも1つの血栓塞栓症のリスクを持つ1044例(適量ワルファリン群523例、低用量ワルファリンおよびアスピリン混合群521例)。	適量ワルファリン(INR 2.0-3.0)、低用量ワルファリン(INR 1.2-1.5)、アスピリン325mg/日。	虚血性脳卒中の年間発症率は適量群で1.9%と混合投与群7.9%よりも有意に低く、リスク減少率は77%であった。混合投与群で虚血性脳卒中の年間発症率は血栓塞栓症の既往11.9%、収縮期血圧高値12.4%、左室機能不全4.2%、75歳以上の女性11.5%であった。大出血の年間発症率はワルファリン投与群2.4%、混合投与群2.1%で有意差はなかった。
02	The European Atrial Fibrillation Trial Study Group 1995	非リウマチ性心房細動を伴う軽度の虚血性脳血管障害で抗凝固療法を受けていた669例。	無作為に割り付けた225例(最終解析214例)では抗凝固療法としてワルファリンを投与し、INR目標値を3.0、range 2.5-3.9とした。それ以外の症例にはアスピリン300mgかプラセボを投与した。	INRが2.0-3.9で血栓塞栓症の発症率は低く、最も出血性合併症が起きやすいのはINRが5.0以上であった。したがって、心房細動を伴う虚血性脳血管障害に対する抗凝固療法はINRの目標値3.0とすべきである。
02	Chesebro JH, et al. 1994	1987-1992年までの非リウマチ性心房細動1110例(75歳未満715例、75歳以上385例)。	ワルファリン4.9mg/日(PTT ratio 1.3-1.8、INR 2.0-4.5)とアスピリン325mg。	脳梗塞年間発症率は、ワルファリン群1.3%、アスピリン群1.9%(相対リスク(RR)0.67、p=0.24)75歳未満例はワルファリン群0.7%であった。75歳以上例の脳梗塞年間発症率は、ワルファリン群3.6%、アスピリン群4.8%(RR 0.73、p=0.39)。頭蓋内出血は、75歳未満例はワルファリン内服例年間0.9% vs. アスピリン併用例1.7%(p=0.17)。75歳以上例は同じく1.6% vs. 4.2%(p=0.008)。
02	EAFIT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group 1993	TIAまたは小虚血性脳卒中を起こした非リウマチ性心房細動1007例。	抗凝固薬が禁忌でなかった669例(グループ1)を抗凝固薬225例、アスピリン300mg 230例、プラセボ214例の3群に無作為に割り付けた。抗凝固薬が禁忌の338例(グループ2)についてはアスピリン300mg 174例とプラセボ164例に割り付けた。	血管障害の年間発症率は抗凝固薬群8%で、プラセボ群17%と比較して低かった。脳卒中の年間発症率は抗凝固薬群4%で、プラセボ群12%と比較して低かった。アスピリン群全404例(グループ1+2)では血管障害の年間発症率は15%で、プラセボ群19%と同様であった。抗凝固療法はアスピリンより有意に効果的であった(HR 0.60)。出血性障害の発症率は抗凝固療法(2.8%/年)とアスピリン群(0.9%/年)と有意差はなかった。
02	Ezekowitz MD, et al. 1992	非リウマチ性心房細動525例(ワルファリン群260例、プラセボ群265例)。	ワルファリン平均4.6mg/日(INR平均2.4)、プラセボ。	脳梗塞の発症数はワルファリン群で4例(年間発症率0.9%)と、プラセボ群19例(4.3%)よりも有意に(p=0.001)少なかった。70歳以上では脳梗塞の年間発症率はワルファリン群0.9%と、プラセボ群4.8%よりも有意に(p=0.02)低かった。ワルファリン群1例に脳出血がみられ、大出血の発症数はワルファリン群6例(年間発症率1.3%)、プラセボ群4例(0.9%)で有意差はみられなかった。
02	Singer DE, et al. 1992	非リウマチ性心房細動420例(Boston Area Anticoagulation Trial in Atrial Fibrillation (BAATF) Study)。	プロトロンビン時間が1.2-1.5の低用量ワルファリンと、小児用80mgまたは成人用325mgのアスピリン、および何も服用しない3群。	ワルファリンの血管障害発生は、446人年で2例(年間比0.45%)、アスピリンではほとんどが325mgの使用で、206人年で8例(3.9%)、いずれも服用していない群は271人年で5例(1.8%)であった。ワルファリンが最も有効でアスピリンは効果がなかった。
02	Connolly SJ, et al. 1991	非リウマチ性心房細動378例(ワルファリン群187例、プラセボ群191例)。	ワルファリン平均4.6mg/日(INR平均2.4)、プラセボ。	脳卒中の発症はワルファリン群で7例(年間発症率3.5%)、プラセボ群11例(5.2%)で有意差を認めず(p=0.17)、相対的リスク減少率は37%であった。
02	Lancaster TR, et al. 1991	非リウマチ性心房細動333例(ワルファリン群177例、ワルファリン非投与群156例)。	ワルファリン(PTT ratio 1.2-1.5)。	Health Perceptionは投与群で68.8、非投与群で66.6で有意差を認めなかった。

02	Singer DE, et al. 1990	非リウマチ性心房細動420例(低用量ワルファリン群212例、ワルファリン非投与群208例)。	ワルファリン平均29.7mg/週(PTT ratio 1.2-1.5、INR 1.5-2.7)。	脳卒中の発症は低用量ワルファリン群で2例(年間発症率0.41%)と非投与群13例(2.98%)よりも有意に(p=0.0022)少なかった。死亡の年間発症率は低用量ワルファリン群で2.25%と、非投与群5.97%よりも有意に(p=0.005)低かった。出血は低用量ワルファリン群で38例、非投与群で21例みられた。
02	Petersen P, et al. 1989	非リウマチ性心房細動1007例(ワルファリン群335例、アスピリン群336例、プラセボ群336例)。	ワルファリン(INR 4.2-2.8)、アスピリン75mg/日、プラセボ。	塞栓血栓症および血管障害の発症数はワルファリン群5例と、アスピリン群20例、プラセボ群21例よりも有意に(p<0.05)少なかった。ワルファリン群では23例に副作用がみられ、21例で出血がみられた。アスピリン群で2例では出血がみられ、プラセボ群では全くみられなかった。
02	Garde A, et al. 1983	内頸動脈系TIA 241例(平均年齢60.0歳)、うちTIA 104例、不完全な回復TIA(TIA-IR)137例。抗凝固薬(AC)投与はTIA 50、TIA-IR 64の計114例、抗血小板薬アスピリン(ASA)投与はTIA 54例とTIA-IR 73例の計127例。	抗凝固薬(AC)としてワルファリン、抗血小板薬としてアスピリン(ASA)。	脳梗塞は両群各4例(AC 3.5%、ASA 3.1%)、再びTIAを起こした例は20例(AC 11例9.7%、ASA 97.1%)、TIA-IR(AC 3例2.6%、ASA 2例1.6%)、死亡例(AC 3例2.6%、ASA 3例2.4%)の頻度も有意差はなかった。脳出血例はASAで1例。重症な消化管出血例はAC 8例(7.0%)でASA 3例(2.4%)より高かった。TIAの発症率は両群で変わらない。
02	Wintzen AR, et al. 1982	心筋梗塞後の878例。	抗凝固療法。	脳卒中発症は抗凝固薬投与群12例、プラセボ群20例であった。神経症状の期間は抗凝固薬投与群120日、プラセボ群1204日で、抗凝固薬投与群で有意に短かった(p<0.01)。出血合併発症率は抗凝固薬投与群8例、プラセボ群1例で有意に高かった(p=0.04)。小出血発症は抗凝固薬投与群56例中78回、プラセボ群5例中6回であった。
03	The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group 1997	非心原性(動脈原性)と考えられるTIAまたはminor stroke (Rankin scale 3以下)。	アスピリン30mg 665例、抗凝固薬(コントロール目標値3.0-4.5)651例。	アスピリン30mg群665例中36例、抗凝固薬群651例中81例で心血管系の死亡や脳卒中、心筋梗塞、出血性合併症を起こした。ハザード比は2.3であった。出血性合併症の頻度はアスピリン群665例53例で、抗凝固薬群651例中6例で生じた。INRが0.5単位ごとに増加するほど発症率/100人年とは低下するが、出血性合併症は増大し、INRを3.0-4.5で維持するのは動脈原性の脳虚血障害では安全ではない。
03	Hylek EM, et al. 1996	NVAFの脳梗塞でワルファリン療法中に再発した74例。非再発222例。	ワルファリン療法。	INRが2.0のときの脳梗塞の発症率のオッズ比を1とすると、INR 2未満では脳梗塞の再発発症率が有意に増加し、INR 1.5では3.3倍になった。また、INR 4.0-5.0では出血性事故の発症率が高くなったことから、脳梗塞再発予防のINRは2-3を推奨している。
03	Cannegieter SC, et al. 1995	心臓人工弁患者1,608例。	抗凝固療法(INR 2.5-4.9)。	抗凝固療法(INR 2.5-4.9)では、心臓人工弁患者において脳塞栓症は0.68例/100人年、末梢性塞栓症は0.03例/100人年、頭蓋内および脊髄出血は0.57例/100人年、頭蓋外出血は2.1例/100人年発症する。人工弁患者のINRの目標値はINR 3.0-4.0が望ましい。
03	Klein KL, et al. 1995	脳血栓塞栓症 101例(適量ワルファリン群50例、低用量ワルファリンおよびアスピリン混合群51例)。	適量ワルファリン(INR 2.0-3.0)、低用量ワルファリン(INR 1.4-2.0)。	脳血栓塞栓症の再発は低用量群で2例みられたが、適量群ではみられなかった。脳出血は、低用量群ではみられなかったが、適量群では1例みられた。

03	McBride R 1991	非リウマチ性心房細動1330例、ワルファリン投与適応群627例(ワルファリン群210例、アスピリン群206例、プラセボ群211例)、ワルファリン投与非適応群703例(アスピリン群346例、プラセボ群357例)。	ワルファリン平均4.8mg/日(PTT ratio 1.3-1.8、INR 2.0-4.5)、アスピリン325mg/日、プラセボ。	虚血性脳卒中の年間発症率はワルファリン群で2.3%と、プラセボ群7.4%よりも有意に(p<0.01)低く、67%の減少であった。虚血性脳卒中の年間発症率はアスピリン群3.6%と、プラセボ群6.3%よりも有意に(p<0.02)低く、42%の減少であった。出血の年間発症率はワルファリン群、アスピリン群、プラセボ群で各1.5%、1.4%、1.6%であった。
03	Eriksson SE, et al. 1983	脳梗塞238例。	抗凝固療法(AC群)137例、対照101例。	TIAの発症率はAC群では10.2%、対照例では5.9%、脳梗塞の発症率はAC群では10%、対照例では11.9%、全脳卒中の発症率はAC群では14.6%、対照例では12.9%で有意差を認めなかった。小出血の発症頻度はAC群(18%)で対照例(5%)より有意に高かった。重症な出血例の頻度には有意差はなかった。抗凝固療法は動脈原性の血栓性塞栓症の予防には必ずしも推奨できない。
04	中島一夫, et al. 1997	非弁膜症性心房細動380例(抗凝固薬のみ服用313例、抗凝固薬をまったく服用しない例9例、抗凝固薬服用3ヶ月未満の服用と非服用の両方にいれた58例)、一次予防検討例中、脳塞栓症を発症した53例について二次予防を検討。	一次予防効果の検討の対象例は抗凝固服用(ワルファリン67例)、抗凝固非服用371例、二次予防の対象例は抗凝固服用群(ワルファリン29例)、抗凝固非服用42例であった。抗凝固薬を連続3ヶ月以上服用した例を抗凝固薬服用群と非服用群の両方に入れている。	脳塞栓症の発症率は一次予防効果の検討では抗凝固服用(4.12%)が、抗凝固非服用群(0.74%)より有意に低かった(p<0.05)。二次予防の検討では脳塞栓症の発症率は抗凝固薬服用群(12.1%)が、抗凝固非服用群(1.6%)より有意に低かった(p<0.01)。

慢性期-頸動脈内膜剝離術(CEA)

Design	著者・発行年	対象	治療法	結果
01	Gasecki AP, et al. 1995	症候性内頸動脈狭窄(70-99%)659例を、対側病変の程度により閉塞43例、70-99%狭窄57例、70%以下狭窄559例の3群に分類。各群につき手術群と内科治療群にランダム化。	手術群: 症候側の頸動脈内膜切除術+最良内科治療。内科治療群: 最良内科治療(抗血小板剤、降圧薬、抗高脂血症剤)。	2年後の脳卒中危険性は内科群では手術群の2倍以上。対側閉塞例では脳卒中及び死亡危険率が2倍以上。対側閉塞例では術後の脳卒中及び死亡危険率も高いが2年後の脳卒中及び死亡の危険率を比較すると手術群の方がまだ成績が良い。(内科群80.6%、手術群35.7%)
02	AbuRahma AF, et al. 1999	両側CEAを行った74例。CABG施行例とICA径4mm以下の例は除外。	CEA with primary closure(PC)/CEA with patch closure (patching)の順で手術するか、patching/PCの順で行うかをランダム化。PC: 血管壁をprimaryに縫合。patching: saphenous vein又はPTFE(GORE-TEX)patchを使用。	パッチに比べPCは神経学的合併症の頻度が有意に高く(12% vs. 1%, p=0.02)、再狭窄率も有意に高かった(22% vs. 1%, p<0.003)。
02	AbuRahma AF, et al. 1999	CEAを受ける399例を3種の手術手技にランダム化。1)パッチなし(PC)135例、2)ポリテトラフルオエチレン(PTFE)134例、3)静脈パッチ使用(VPC)130例。	CEA(血管縫合は3種の手技使用)。全症例に対して術後24時間以内に325mg/日のアスピリン投与開始。	全体で105例(26%)の術後再狭窄が認められた。そのうちPCでは6/64(9%)、PTFEでは6/13(46%)、VPCでは10/28(36%)の再狭窄の改善が認められた。全22例において19例では元のサイズに、3例では50-80%狭窄が20-50%狭窄に改善した。改善までの平均期間は383日であった。VPC及びPTFEを用いた方がPCの場合よりも明らかに改善が認められた。他の因子に関しては関連が認められなかった。
02	Kappelle LJ, et al. 1999	NASCETに登録された症候性頸動脈狭窄症において頭蓋内動脈硬化病変の合併が予後に与える影響を調査。	頸動脈血栓内膜剝離術+内科治療(アスピリン1300mg/d)と内科治療(アスピリン1300mg/d)単独の比較。	頭蓋内動脈硬化病変を認めたものはNASCET 2855例中33.2%であった。内科治療群では頭蓋内動脈硬化病変があると脳卒中の危険性が増加する(NASCET狭窄率が50%未満では1.3%であるのに対して85-90%では1.8%)のに対して、外科治療群では頭蓋内動脈硬化病変は治療成績と無関係であった。

02	Taylor DW, et al. 1999	頸動脈内膜剥離術を施行される2849例(平均年齢69歳、男性68%)。人種や狭窄度、症状、反対側の閉塞、基礎疾患、手術の既往、参加以前の内服の種類や量、血圧に関して各群で差なし。	アセチルサリチル酸1日内服量 81mg(709例)、325mg(708例)、650mg(715例)、1300mg(717例)の4群に割付(プラセボの錠剤使用)。内服は術前から3ヶ月継続。うち45例が手術せず(各群11-12例ずつ)。ほとんどがランダム化後2日以内に手術。	観察期間内に起こった脳卒中、心筋梗塞、死亡の頻度を少量投与群(81、325mg)と高用量群(650、1300mg)群とで比較。イベント発生率は30日間で少量投与群5.4%、高用量群7.0%、3ヶ月では6.2% vs. 8.4%であった。ランダム化の前から650mg以上服用していたものと手術の1日以内にランダム化されたものを除外すると、これらの発生率は30日で3.7% vs. 8.2%、3ヶ月で4.2% vs. 10%といずれも少量投与群の方が危険性が低かった。
02	AbuRahma AF, et al. 1998	399例のCEA、357患者(片側性症例315例、両側性症例42例)。	パッチを使用しないCEA(1)とvein patchを使用したCEA(2)、及びPTFE graftを使用したCEA(3)、vein graftはjuglarまたはsaphenous veinを使用。全症例で術後24時間以内に325mg アスピリン投与を開始。全例、全身麻酔で内シヤントを使用。	Patch(vein and PTFE)を使用したCEAは周術期脳卒中及び再狭窄が有意に少ない。術後48ヶ月の累積脳卒中回避率は、1群82%、2群88%、3群84%(p<0.01)であった。術後48ヶ月後の再狭窄回避率は1群47%、2群84%、3群96%(p<0.001)であった。
02	Barnett HJ, et al. 1998	狭窄率が軽度(50%未満)ないし中等度(50-69%)の症候性内頸動脈狭窄を手術群(1108例)と内科治療群(1118例)にランダム化(NASCET)。	手術群: 頸動脈血栓内膜剥離術+最善の内科的治療、内科治療群: 最善の内科的治療(抗血小板剤、降圧薬、抗高脂血症剤)。	50-69%狭窄では5年間で手術群15.7%、内科群22.2%の脳卒中発生率(p=0.045)、50%未満狭窄では手術群14.9%、内科群18.7%の脳卒中発生率(p=0.16)であった。以上の結果から狭窄率50%未満の症候性内頸動脈狭窄では手術適応はなく、狭窄率70%未満では危険性と利益の多寡を考慮して手術適応を決定すべきである。
02	Cao P, et al. 1998	頸動脈内膜剥離術を必要とする1353例。平均年齢69.3±7.3歳(38歳-92歳)、男性73%。基礎疾患について群間差なし。狭窄0-29%を軽度、30-69%を中等度、70-99%を高度と定義。これらを2種類の手術法にランダム化。症状の有無には無関係で、適応に関して群間差なし。除外対象は緊急の症例、再手術例、生命予後の悪い症例とした。	外翻法による頸動脈内膜剥離術 675例と従来の頸動脈内膜剥離術 678例。麻酔法は問わない。	周術期の重症脳卒中および死亡の率は両群とも1.3%であり 早期の頸動脈閉塞に関しては外翻法は0.6%で従来法は0.4%であった。二次エンドポイントに関しては差がなかった。外翻法では術中の頸動脈閉塞時間が短く、31.7±15.9分(パッチを用いた従来法では34.5±14.4分)であった。再狭窄は外翻法で2.4%、従来法で4.1%であった。
02	ECST Collaborative Group 1998	年齢、性別を問わず、6ヶ月以内に1回以上の一過性もしくは軽度脳虚血症状を頸動脈領域に呈した頸動脈狭窄症 3024例(ECST)を2群にランダム化。	手術群: 頸動脈血栓内膜剥離術+最善の内科的治療、対照群: 最善の内科的治療。	狭窄が80%以上に達する場合、周術期の危険性よりも手術しないことによる長期予後の危険性の方が上回る。3年間における症状の残る脳卒中や死亡は対照群で26.5%、手術群で14.9%であった。頸動脈内膜剥離術は、重篤な障害を残しておらずかつ頸動脈領域の虚血症状を呈して間もない80%以上の狭窄を有する症例に最もよい適応がある。手術を行うかどうかの決定には、さらに年齢や性別といった因子の考慮が必要となる。
02	Farrell B, et al. 1998	過去6ヶ月以内に内頸動脈領域の虚血発作を生じた内頸動脈狭窄 3024例を手術群 1811例と内科群1213例にランダム化。	ランダム化の後 1年以内に頸動脈内膜剥離術(ECST)に準ずる)。	手術群では669例(37.0%)、内科群では442例(36.5%)がエンドポイントを迎えた。手術に伴う重症脳卒中、死亡は狭窄の度合によらなかった。内科群では重症脳梗塞の危険性はランダム化後2-3年の間だけであるが、特に70-80%狭窄において狭窄の程度に比例した。狭窄が80%以上の場合は術後早期の危険は内科群の長期の危険に比して無視できるものであった。Kaplan-Meier法では3年後の重症脳卒中、死亡率は内科群で26.5%、手術群で14.9%であった。
02	Robless P, et al. 1998	ACSTに参加している86施設の設定、検者、経験が妥当であるかどうかを評価。		92%の施設がcolour duplexを持ち、全検者の62%が頸動脈エコー評価に3年以上の経験を持っていた。ランダム化された1657例の1/3が echolucent plaqueをもち、平均狭窄率は80%であった。ACST参加施設はリスクの高い患者をエコー評価する上で十分な経験があると思われた。

02	Fearn SJ, et al. 1997	63例64件の頸動脈内膜剥離術。硫酸プロタミンによるヘパリン中和群31件、中和無しの対照群33件。	ヘパリン中和群と非中和群。	クランプ開放後のACTは、非中和群で有意に延長した(数値の記載無し)。中和群において、ドレナージ量は平均35mL、頸部腫脹は平均73mmであった。非中和群においてドレナージ量は平均68.5mL、頸部腫脹は平均72mmであった。両群間ではドレナージ量に有意差があった。しかし、中和群では2例で術後12時間以内に内頸動脈の血栓化を経て死亡に至っている。再狭窄、晩発性の閉塞は両群間で有意差なし。
02	Morgenstern LB, et al. 1997	NASCETで登録された症例の内高度狭窄に含まれる659例。これを更に、70-79、80-89、90-94%狭窄、ほぼ完全閉塞で糸状の血管腔あり、ほぼ完全閉塞で糸状の血管腔なしへ分類。それぞれ130/141、127/110、23/22、33/44、15/14例(頸動脈内膜剥離術/抗血小板薬投与のみ)。	頸動脈内膜剥離術 vs. 内科的治療。	手術中ほぼ完全閉塞の2群とそれ以外の3群とでは手術による危険性に有意差なし(術後30日後の脳卒中発生危険性は各群3.9、6.3、8.7、6.1、6.7%)。ほぼ完全閉塞の症例に対する緊急頸動脈内膜剥離術は必要なし(ほぼ完全閉塞の2群で内科的治療を受けた58例中脳卒中発生は1例のみ)。1年後の比較では、手術群各5群が非手術群各5群に対し、脳卒中発生危険性は概して約半分となる(有意差あり)。特に90-94%狭窄群で手術群の成績が良好であった(1年後の脳卒中発生危険性は各群4.6/12.8、8.7/18.5、8.7/35.1、9.1/18.3、6.7/11.1%)。
02	AbuRahma AF, et al. 1996	357例に対して399回の頸動脈内膜剥離術を施行した。	頸動脈内膜剥離術(対照群、静脈移植片使用群、ポリテトラフルオロエチレングラフト使用群)。静脈移植片は内頸静脈または伏在静脈を使用。	静脈移植片または人工血管を使用した群は対照群に比べて、周術期脳卒中、可逆性虚血性神経脱落症候、早期再狭窄が有意に少なかった。周術期脳卒中発生率は4.4%(対照群)、0.8%(人工血管使用群)、0%(静脈移植片使用群)であった。術後1ヶ月後、対照群では11.9%が再狭窄(>50%)を認めたが、人工血管使用群は2.3%、伏在静脈使用群は3.1%、頸静脈使用分は10.3%と明らかに少なかった。
02	ECST Collaborative Group 1996	過去6ヶ月以内に重症でない卒中、一過性脳虚血発作、網膜梗塞のいずれかを発症し血管造影上中等度狭窄(30-69%)を認めた頸動脈狭窄症1159例。	手術群(CEA)および非手術群。	中等度狭窄を30-49%、50-69%狭窄の2カテゴリーに分け、各々で手術群、非手術群をKaplan-Meier法で比較評価している。各カテゴリーでランダム化後、それぞれ3.4、2.3年間は非手術群がエンドポイントは有意に高い。その後は両群に有意差は無い。また、術後30日間で重症卒中、死亡となったのは各カテゴリーで8.0%、7.9%であった。
02	Slattery J 1996	過去6ヶ月に軽症脳梗塞、一過性脳虚血発作、網膜の梗塞を起こし中等度狭窄(30-69%)と診断されECSTに登録された1590例。30-49%狭窄(手術389例、非手術259例)、50-69%狭窄(手術570例、非手術372例)に分類。	具体的には示されていない。	脳卒中に罹患しない場合の平均余命は非手術群より手術群が短かった(30-49%狭窄群では非手術群が6.63年に対して6.16年。50-69%狭窄では非手術群が6.14年に対して5.93年)。また、50-69%狭窄群では術後2.3年まで、30-49%狭窄群では術後3.4年までは手術合併症による影響が強出ているが、それ以降は手術群と非手術群との生存曲線には有意差は認めなかった。頸動脈内膜剥離術後30日以内の重度脳卒中、死亡の割合は7.9%であった。50-69%狭窄例では術後4-5年以内に、30-49%狭窄例では術後6-7年以内に手術による利益はなくなり、中等度狭窄例では手術適応はない。
02	Executive Committee for the ACAS 1995	ACASで登録された狭窄率60%以上の無症候性頸動脈狭窄症(40-79歳)1662例を無作為化。	頸動脈血栓内膜剥離術+アスピリン群825例とアスピリン内服のみの群834例。	周術期の比較では手術群19例(2.3%)が死亡もしくは脳卒中。内服群では3例(0.4%)。術前血管造影で5例(1.2%)が脳梗塞。2.7年の観察期間をKaplan-Meier法で計算した5年危険率では病側脳卒中および全周術期脳卒中および死亡が手術群5.1%に対し内服群11%。手術によって5年間に起こる同側の脳卒中の危険性を低下させる確率は95%信頼区間で53%。