

- Intravenous nimodipine West European stroke Trial (INWEST) of nimodipine in the treatment of acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 4: 204-210, 1994
- Wimalaratna HS, Capildeo R: Nimodipine in acute ischaemic cerebral hemisphere infarction. *Cerebrovasc Dis.* 4: 179-181, 1994
 - Kramer G, Tettenborn B, Schmutzhard E, Aichner F, Schwartz A, Busse O, Hornig CR, Ladurner G: Nimodipine in acute ischemic stroke. Results of the nimodipine German AUST Trial. *Cerebrovasc Dis.* 4: 182-188, 1994
 - Hennerici M, Kramer G, North PM, Schmitz H, Tettenborn D, Nimodipine European Stroke Trial Group: Nimodipine in the treatment of acute MCA ischemic stroke (NEST) *Cerebrovasc Dis.* 4: 189-193, 1994
 - Platt D, Horn J, Summa J-D, Schmitt-Ruth R, Kauntz J, Kronert E: On the efficacy of piracetam in geriatric patients with acute cerebral ischemia: A clinically controlled double-blind study *Arch Gerontol Geriatr.* 16 (2): 149-164, 1993
 - Czlonkowska A, Mendel T, Baranska-Gieruszczak M: A double-blind controlled trial of naloxone in early treatment of acute stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2: 40-43, 1992
 - Angeleri F, Scarpino O, Martinazzo C, Mauro A, Magi M, Pellicioni G, Rapex G, Bruno R: GM1 ganglioside therapy in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2: 163-168, 1992
 - Gray CS, French JM, Venables GS, Cartlidge NE, James OF, Bates D: A randomized double-blind controlled trial of naftidrofuryl in acute stroke. *Age Ageing.* 19 (6): 356-63, 1990
 - Bogousslavsky J, Regli F, Zumstein V, Kobberling W: Double-blind study of nimodipine in non-severe stroke. *Eur Neurol.* 30 (1): 23-6, 1990
 - Czlonkowska A, Cyrta B: Effect of naloxone on acute stroke. *Pharmacopsychiatry.* 21 (2): 98-100, 1988
 - 大友英一, 中島健二, 荒木五郎, 伊藤栄一, 宮崎学, 澤田徹, 小林祥泰, 藤島正敏: 脳梗塞および脳出血の急性期、亜急性期における LS-121 注射剤の臨床評価—プラセボを対照とした二重盲検法による検討— *臨床評価.* 15 (1): 107-142, 1987
 - Sherman DG, Easton JD, Hart RG, Sherman CP, Battye R: Nimodipine in acute cerebral infarction. A double-blind study of safety and efficacy. Battistini N, Fiorani P, Courbier R, Plum F, and Fieschi C (eds.), *Acute Brain Ischemia: Medical and Surgical Therapy*, Raven Press. Book Volume: 1: 257-261, 1986
 - Steiner TJ, Clifford Rose F: Randomized double-blind placebo-controlled clinical trial of naftidrofuryl in hemiparetic CT-proven acute cerebral hemisphere infarction. Clifford Rose F (ed.), *Stroke: Epidemiological, Therapeutic and Socio-Economic Aspects*. Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series No. 99, Royal Society of Medicine Services Limited. Book Volume: 1 (99): 85-98, 1986
 - Battistin L, Cesari A, Galligioni F, Marin G, Massarotti M, Paccagnella D, Pellegrini A, Testa G, Tonin P: Effects of GM1 ganglioside in cerebrovascular diseases: a double-blind trial in 40 cases. *Eur Neurol.* 24 (5): 343-51, 1985
 - Bassi S, Albizzati MG, Sbacchi M, Frattola L, Massarotti M: Double-blind evaluation of monosialoganglioside (GM1) therapy in stroke. *J Neurosci Res.* 12: 493-498, 1984

- Woollard ML, Pearson RM, Dorf G, Griffith D, James IM: Controlled trial of ornithine alpha ketoglutarate (OAKG) in patients with stroke. *Stroke*. 9 (3): 218-22, 1978
- Gusev EI, Skvortsova VI, Dambinova SA, Raevskiy KS, Alekseev AA, Bashkatova VG, Kovalenko AV, Kudrin VS, Yakovleva EV: Neuroprotective effects of glycine for therapy of acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 10 (1): 49-60, 2000
- Lees KR, Dyker AG, Sharma A, Ford GA, Ardron ME, Grosset DG: Tolerability of the low-affinity, use-dependent NMDA antagonist AR-R15896AR in stroke patients. A dose ranging study *Stroke*. 32 (2): 466-472, 2001
- Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, Limburg M: Very Early Nimodipine Use in Stroke (VENUS). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Stroke*. 32 (2): 461-465, 2001
- Feigin VL, Boronin BM, Popova TF, Gribatcheva EV, Tchervov DV: Vinpocetine treatment in acute ischaemic stroke: a pilot single-blind randomized clinical trial *Eur J Neurol*. 8: 81-85, 2001
- Muir KW, Holzapfel L, Lees KR: Phase II clinical trial of sipatrigine (619C89) by continuous infusion in acute stroke *Cerebrovasc Dis*. 10: 431-436, 2000
- Grotta J: Combination therapy stroke trial. rt-PA +/- lubeluzole. *Ann N Y Acad Sci*. 939: 309-10, 2001
- Lees KR, Sharma AK, Barer D, Ford GA, Kostulas V, Cheng YF, Odergren T: Tolerability and pharmacokinetics of the nitron NXY-059 in patients with acute stroke. *Stroke*. 32 (3): 675-80, 2001
- Nag D, Garg RK, Varma M: A randomized double-blind controlled study of nimodipine in acute cerebral ischemic stroke. *Indian J Physiol Pharmacol*. 42 (4): 555-8, 1998
- Squire IB, Lees KR, Pryse-Phillips W, Kertesz A, Bamford J: Efficacy and tolerability of lifarizine in acute ischemic stroke. A pilot study. Lifarizine Study Group. *Ann N Y Acad Sci*. 765: 317-8, 1995
- Muir KW, Hamilton SJ, Lunnon MW, Hobbiger S, Lees KR: Safety and tolerability of 619C89 after acute stroke. *Cerebrovasc Dis*. 8 (1): 31-7, 1998
- MCI-186 脳梗塞急性期研究会: MCI-186 の脳梗塞急性期に対する後期第 II 相臨床試験 二重盲検法による用量検討試験 *医学のあゆみ*. 185 (11): 841-863, 1998

16. 急性期—低体温療法（山口）

勧告（ガイドライン）

- a 低体温療法は、脳梗塞急性期の治療法として行うよう勧めるだけの根拠が明確でない（グレードC）。
- b 解熱薬を用いた平温療法は、脳梗塞急性期の治療法として行うよう勧めるだけの根拠が明確でない（グレードC）。

エビデンス

低体温療法は、脳梗塞急性期の治療法として、有効性の検討が十分になされていない¹⁻⁴⁾ (III-V)。解熱薬を用いた平温療法は、脳梗塞急性期の治療法として、有効性の検討が十分になされていない⁵⁾ (II)。

- 1) Correia M, Silva M, Veloso M: Cooling therapy for acute stroke (Cochrane Review) Cochrane Database Syst Rev. 1999
- 2) Krieger DW, De Georgia MA, Abou-Chebl A, Andrefsky JC, Sila CA, Katzan IL, Mayberg MR, Furlan AJ: Cooling for acute ischemic brain damage (cool aid): an open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. Stroke. 32 (8): 1847-54, 2001
- 3) Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W: Moderate Hypothermia in the Treatment of Patients With Severe Middle Cerebral Artery Infarction. Stroke. 29 (12): 2461-6, 1998
- 4) Kammersgaard LP, Rasmussen BH, Jorgensen HS, Reith J, Weber U, Olsen TS: Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: A case-control study: the Copenhagen Stroke Study Stroke. 31 (9): 2251-6, 2000
- 5) Dippel DW, van Breda EJ, van Gemert HM, van der Worp HB, Meijer RJ, Kappelle LJ, Koudstaal PJ: Effect of paracetamol (acetaminophen) on body temperature in acute ischemic stroke: a double-blind, randomized phase II clinical trial. Stroke. 32 (7): 1607-12, 2001

17. 急性期－高圧酸素療法（福内）

勧告（ガイドライン）

a 虚血性脳卒中急性期患者に対して高圧酸素療法を勧めるだけの根拠がない（グレードC）。

エビデンス

虚血性脳卒中急性期患者に対して高圧酸素療法の有効性を検討した RCT はきわめて少なく、本療法に関しては十分な検討がなされていない^{1,2)} (II)。

- 1) Anderson DC, Bottini AG, Jagiella WM, Westphal B, Ford S, Rockswold GL, Loewenson RB: A pilot study of hyperbaric oxygen in the treatment of human stroke. *Stroke*. 22 (9): 1137-42, 1991
- 2) Nighoghossian N, Trouillas P, Adeleine P, Salord F: Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke. A double-blind pilot study. *Stroke*. 26 (8): 1369-72, 1995

18. 急性期—開頭外減圧術（小川）

勧告（ガイドライン）

◆小脳梗塞

- a 小脳梗塞においては意識が清明でかつ、CT 所見でも水頭症や脳幹部への圧迫所見がない症例では保存的治療が推奨される（グレード B）。これに対し CT 所見上、水頭症を認め、水頭症による混迷など中等度の意識障害を来している症例に対しては脳室ドレナージが推奨される（グレード B）。また、CT 所見上、脳幹部圧迫を認め、これにより昏睡など重度の意識障害を来している症例に対しては減圧開頭術が推奨される（グレード B）。

◆中大脳動脈灌流域を含む一側大脳半球梗塞

- a 中大脳動脈灌流域を含む一側大脳半球梗塞においては 70 歳未満でかつ、抗浸透圧利尿剤および降圧剤など保存的治療を施行しても進行性の意識障害を有し、CT 所見で明かな脳幹部への圧迫所見を認める症例に対しては、救命を目的とした時、発症 24 時間以内に硬膜形成をとまなう外減圧術が推奨される（グレード C）。

エビデンス

◆小脳梗塞

CT 上、水頭症も脳幹部圧迫もなく意識が清明な小脳梗塞は保存療法が勧められる^{1,2)} (IV-V)。CT 上、水頭症があり、これにより混迷を示す小脳梗塞は脳室ドレナージが勧められる¹⁾ (IV)。CT 上、脳幹部圧迫があり、これによる昏睡を示す小脳梗塞は減圧開頭術が勧められる¹⁻³⁾ (III-V)。

◆中大脳動脈灌流域を含む一側大脳半球梗塞

70 歳未満で抗浸透圧利尿剤および降圧剤を使用しても意識障害が進行しており、CT 上明らかな脳幹部への圧迫を示している症例では、救命を目的とした時、発症 24 時間以内に硬膜形成をとまなう外減圧術が勧められる⁴⁻⁹⁾ (III-V)。

- 1) Rieke K, Krieger D, Adams HP, Aschoff A, Meyding-Lamade U, Hacke W: Therapeutic strategies in space-occupying cerebellar infarction based on clinical, neuroradiological and neurophysiological data. *Cerebrovasc Dis.* 3: 45-55, 1993
- 2) 小笠原邦昭, 甲州啓二, 長嶺義秀: 重症小脳梗塞に対する外科的減圧術 *脳神経外科.* 23 (1): 43-48, 1995
- 3) Jauss M, Krieger D, Hornig C, Schramm J, Busse O: Surgical and medical management of patients with massive cerebellar infarctions: results of the German-Austrian Cerebellar Infarction Study. *J Neurol.* 246 (4): 257-64, 1999
- 4) Rieke K, Schwab S, Krieger D, von Kummer R, Aschoff A, Schuchardt V, Hacke W: Decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction: results of an open, prospective trial. [Review] [46 refs] *Crit Care Med.* 23 (9): 1576-87, 1995
- 5) Schwab S, Steiner T, Aschoff A, Schwarz S, Steiner HH, Jansen O, Hacke W: Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke.* 29 (9): 1888-93, 1998
- 6) Carter BS, Ogilvy CS, Candia GJ, Rosas HD, Buonanno F: One-year outcome after decompressive surgery for massive nondominant hemispheric infarction. *Neurosurgery.* 40 (6): 1168-75; discussion 1175-6, 1997
- 7) Delashaw JB, Broaddus WC, Kassell NF, Haley EC, Pendleton GA, Vollmer DG, Maggio WW, Grady MS: Treatment of right hemispheric cerebral infarction by hemicraniectomy *Stroke.* 21 (6): 874-81, 1990

- 8) Sakai K, Iwahashi K, Terada K, Gohda Y, Sakurai M, Matsumoto Y: Outcome after external decompression for massive cerebral infarction *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 38 (3): 131-136, 1998
- 9) 鶴野卓史, 竹田正之, 今泉俊雄: 広範脳梗塞に対する内減圧術(特に海馬回切除)の経験 外減圧術との比較 *脳神経外科*. 21 (9): 823-827, 1993

19. 急性期－緊急頸動脈内膜剥離術(CEA) (橋本)

勧告 (ガイドライン)

- a 急性期頸動脈内膜剥離術を推奨する根拠は明らかではなく、その適応は症例の特殊事情に応じて検討すべきである (グレードC)。

エビデンス

急性期頸動脈内膜剥離術についての報告は case series の evidence level にとどまっており、勧告を行うための十分な資料がない (V)。

参考文献

- Meyer FB, Sundt TM Jr, Piepgras DG, Sandok BA, Forbes G: Emergency carotid endarterectomy for patients with acute carotid occlusion and profound neurological deficits. *Ann Surg.* 203: 82-9, 1986
- Walters BB, Ojemann RG, Heros RC: Emergency carotid endarterectomy *J Neurosurg.* 66: 817-23, 1987

20. 急性期—angioplasty と stenting (橋本)

勧告 (ガイドライン)

a transluminal angioplasty / stenting を推奨する根拠は明らかではなく、その適応は症例の特殊事情に応じて検討すべきである (グレード C)。

21. 慢性期—危険因子の発見と予防（東儀）

(1) 高血圧

勧告（ガイドライン）

a 脳梗塞の二次予防では、降圧療法が推奨される（グレードA）。

エビデンス

高血圧は、脳梗塞の最大の危険因子である。欧米の研究では、収縮期血圧 160mmHg 以上が脳卒中の発症に最も関与している¹⁾ (IV)。本邦の研究では、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 倍である²⁾ (IV)。

脳卒中の二次予防に対する降圧療法の有効性に肯定的な報告では、約 30%の相対危険度の減少がみられる³⁾ (I)。ACE 阻害薬ペリンドプリル 4mg/日単独または利尿薬インダパミド併用群では、プラセボに比べて血圧が 9/4 mmHg 低下し、脳卒中の再発が 28%減少する⁴⁾ (II)。利尿薬インダパミド 2.5mg/日投与群では、血圧が 5/2 mmHg 低下して脳卒中の再発が 29%減少する⁵⁾ (II)。一方、否定的な古い報告もある⁶⁾ (II)。

Jカーブ現象、すなわち過度の降圧に伴い再発率が上昇するか否かは、報告により一定しない⁷⁾ (II)。TIA あるいは軽度の脳卒中において収縮期血圧 130mmHg および拡張期血圧 80mmHg までは血圧が低いほど再発のリスクは低下し、Jカーブ現象はないとする報告がある⁸⁾ (IV)。一方、Jカーブ現象があるとする報告では、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 である⁹⁾ (IV)。

付記：至適降圧レベルは、日本高血圧学会ガイドライン 2000 年版では治療開始 2~3 ヶ月後の一次目標として血圧 150~170/95mmHg 未満、最終目標として血圧 140~150/90mmHg 未満が推奨されている。

- 1) Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP: Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke. The Framingham study. JAMA. 245 (12): 1225-9, 1981
- 2) Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, Shoji H, Tanaka Y, Owada K, Detels R: Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. Stroke. 13 (1): 62-73, 1982
- 3) Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekblom T, Fagard R, Friedman L, Kerlikowske K, Perry M, Prineas R, Schron E: Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (Individual Data Analysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. Stroke. 28 (12): 2557-62, 1997
- 4) PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack Lancet. 358 (9287): 1033-41, 2001
- 5) PATS Collaborating Group: Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. Chin Med J. 108 (9): 710-7, 1995
- 6) Hypertension-Stroke Cooperative Study Group: Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence. JAMA. 229 (4): 409-18, 1974
- 7) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal

- Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 351 (9118): 1755-62, 1998
- 8) Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C: Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ*. 313 (7050): 147, 1996
- 9) Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, Omae T: The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke*. 24 (12): 1844-9, 1993

その他の参考文献

- Davis BR, Vogt T, Frost PH, Burlando A, Cohen J, Wilson A, Brass LM, Frishman W, Price T, Stamler J: Risk factors for stroke and type of stroke in persons with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *Stroke*. 29 (7): 1333-40, 1998
- Medical Research Council Working Party: Stroke and coronary heart disease in mild hypertension: risk factors and the value of treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 296 (6636): 1565-70, 1988
- 斎藤勇, 高倉公朋: 高血圧を伴った脳血管障害患者におけるCa拮抗薬(塩酸ニジピン)とACE阻害薬(塩酸テラプリル)の脳卒中再発に及ぼす影響-多施設共同研究- 臨床と研究. 72 (9): 2317-2333, 1995
- Simons-Morton DG, Cutler JA, Allender PS: Hypertension treatment trials and stroke occurrence revisited. A quantitative overview. *Ann Epidemiol*. 3 (5): 555-62, 1993
- He J, Klag MJ, Wu Z, Whelton PK: Stroke in the People's Republic of China. II. Meta-analysis of hypertension and risk of stroke. *Stroke*. 26 (12): 2228-32, 1995
- Nakamura K, Oita J, Yamaguchi T: Nocturnal blood pressure dip in stroke survivors. A pilot study. *Stroke*. 26 (8): 1373-8, 1995
- Kagan A, Popper JS, Rhoads GG, Yano K: Dietary and other risk factors for stroke in Hawaiian Japanese men. *Stroke*. 16 (3): 390-6, 1985
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPE): Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 342 (3): 145-53, 2000
- Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group (HDFP): Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. III. Reduction in stroke incidence among persons with high blood pressure. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *JAMA*. 247 (5): 633-8, 1982

(2) 糖尿病

勧告（ガイドライン）

- a 脳卒中の一次予防では血糖値のコントロールよりも高血圧のコントロールが有効であるが、二次予防では報告はないが糖尿病のコントロールが推奨される（グレード C）。

エビデンス

糖尿病は、脳梗塞発症のリスクを 2～3 倍高くする確立した危険因子である。欧米の研究では、糖尿病における脳卒中の相対危険度は男性 1.8 倍～2.18 倍、女性 2.17 倍～2.2 倍である¹⁻³⁾

(IV)。本邦の研究では、耐糖能異常における脳梗塞の相対危険度は男性 1.60 倍、女性 2.97 倍と女性で有意に高い⁴⁾ (IV)。

糖尿病のコントロールにより脳梗塞の二次予防を検討した報告はないが、血糖値のコントロールが比較的良好な群で HbA1c 値と脳梗塞の再発率の間には有意な相関は認められない⁵⁾ (IV)。厳密な血糖値のコントロールが脳卒中の発症率を高くするという報告がある⁶⁾ (II)。脳梗塞の発症を減少させるには、血糖値のコントロールよりも高血圧のコントロールが重要であるという報告がある⁷⁾ (II)。

付記： American Heart Association (AHA) Scientific Statement (Stroke 1999; 30: 1991-1994)では、脳梗塞の二次予防の至適血糖値は 126mg/dl 未満である。

- 1) Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA. 241 (19): 2035-8, 1979
- 2) Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM, Yano K: Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. JAMA. 257 (7): 949-52, 1987
- 3) Barrett-Connor E, Khaw KT: Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? Am J Epidemiol. 128 (1): 116-23, 1988
- 4) 大村隆夫, 上田一雄, 清原裕: 一般住民の 22 年間追跡調査における耐糖能異常と脳卒中発症の関連 久山町研究 糖尿病. 36 (1): 17-24, 1993
- 5) Alter M, Lai SM, Friday G, Singh V, Kumar VM, Sobel E: Stroke recurrence in diabetics. Does control of blood glucose reduce risk? Stroke. 28 (6): 1153-7, 1997
- 6) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 352 (9131): 837-53, 1998
- 7) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ. 317 (7160): 703-713, 1998

その他の参考文献

- Schmal M, Marini C, Carolei A, Di Napoli M, Kessels F, Lodder J: Different vascular risk factor profiles among cortical infarcts, small deep infarcts, and primary intracerebral haemorrhage point to different types of underlying vasculopathy. A study from the L'Aquila Stroke Registry. Cerebrovasc Dis. 8 (1): 14-9, 1998
- Sivenius J, Laakso M, Riekkinen P Sr, Smets P, Lowenthal A: European stroke prevention study: effectiveness of antiplatelet therapy in diabetic patients in secondary prevention of stroke. Stroke. 23 (6): 851-4, 1992
- 比嘉真理子, 磯薫, 小杉栄二郎: 糖尿病患者における脳梗塞と心筋梗塞の危険因子の検討

3年間の Retrospective Study Ther Res. 18 (1): 207-211, 1997

(3) 高脂血症

勧告（ガイドライン）

- a 脳卒中の一次予防ではプラバスタチン、シンバスタチン、ゲムフィブロジルが有効であるが、二次予防では報告はないが高脂血症のコントロールが推奨される（グレード C）。

エビデンス

欧米の研究では、高脂血症は若年者の脳梗塞の危険因子である^{1,2)} (IV)。本邦の研究では、剖検例の総コレステロール値と脳卒中の病型の間に関係はないが³⁾ (IV)、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比が有意に低い⁴⁾ (IV)。一方、総コレステロール値と脳卒中は関係がないという報告もある^{5,6)} (I, IV)。高脂血症は、脳卒中の危険因子として虚血性心疾患ほど確立したものではない。

脳卒中の一次予防ではスタチン系薬剤であるプラバスタチン、シンバスタチンで脳卒中の発症が約30%低下し⁷⁻¹¹⁾ (I-II)、ゲムフィブロジルでは非致死的心筋梗塞、冠動脈病変による死亡および脳卒中を合わせたイベント発生率は24%低下し、TIAは59%低下した¹²⁾ (II)。

付記：高脂血症治療による脳梗塞二次予防を検討した大規模試験では、現在 Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels (SPARCL) 研究が進行中である。

- 1) Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD: Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med.* 320 (14): 904-10, 1989
- 2) Boysen G, Nyboe J, Appleyard M, Sorensen PS, Boas J, Somnier F, Jensen G, Schnohr P: Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. *Stroke.* 19 (11): 1345-53, 1988
- 3) Shinkawa A, Ueda K, Kiyohara Y, Kato I, Sueishi K, Tsuneyoshi M, Fujishima M: Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan. The Hisayama Study. *Stroke.* 26 (3): 380-5, 1995
- 4) Murai A, Tanaka T, Miyahara T, Kameyama M: Lipoprotein abnormalities in the pathogenesis of cerebral infarction and transient ischemic attack. *Stroke.* 12 (2): 167-72, 1981
- 5) Prospective Studies Collaboration: Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke, 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts *Lancet.* 346 (8991-8992): 1647-53, 1995
- 6) Atkins D, Psaty BM, Koepsell TD, Longstreth WT, Larson EB: Cholesterol reduction and the risk for stroke in men. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 119 (2): 136-45, 1993
- 7) Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, Cuddy TE, Moye LA, Piller LB, Rutherford J, Simpson LM, Braunwald E: Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation.* 99 (2): 216-23, 1999
- 8) Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AH, Westendorp RG: Stroke, statins, and cholesterol. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke.* 28 (5): 946-50, 1997
- 9) Crouse JR 3rd, Byington RP, Hoen HM, Furberg CD: Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med.* 157 (12): 1305-10, 1997

- 10) Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH: Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. JAMA. 278 (4): 313-21, 1997
- 11) Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH: Effect of HMGcoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med. 128 (2): 89-95, 1998
- 12) Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. N Engl J Med. 341 (6): 410-418, 1999

その他の参考文献

- MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H, Scott J, Simes J, White H: Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group [published erratum appears in Circulation 1996 Jun 23;97(24): 2479]. Circulation. 97 (18): 1784-90, 1998
- 川畑信也, 田中友二: 無症候性脳梗塞と症候性脳梗塞における危険因子の比較検討 血清脂質異常について 脳卒中. 18 (4): 274-281, 1996
- Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J: Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. BMJ. 309 (6946): 11-5, 1994

(4) 喫煙

勧告（ガイドライン）

a 禁煙は、脳卒中の罹患率および死亡率の低下に有効である（グレードC）。

エビデンス

喫煙は、脳梗塞発症のリスクを2～4倍高くする確立した危険因子である。欧米の研究では、男性喫煙者の脳梗塞発症リスクは非喫煙者の2.5倍～4.2倍、女性は1.9倍であり、若年および喫煙量が多いほどリスクが大きい¹⁻³⁾ (I, IV)。本邦の研究では、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倍であるとする報告⁴⁾ (IV)、あるいは男性の喫煙と脳梗塞の関連はないとする報告がある⁵⁾ (IV)。

禁煙は、脳卒中の罹患率および死亡率の低下に有用であり、脳卒中発症リスクは禁煙後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^{1,6)} (IV)。

- 1) Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ: Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. JAMA. 259 (7): 1025-9, 1988
- 2) Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K: Risk of stroke in male cigarette smokers. N Engl J Med. 315 (12): 717-20, 1986
- 3) Shinton R, Beevers G: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. BMJ. 298 (6676): 789-94, 1989
- 4) Nakayama T, Date C, Yokoyama T, Yoshiike N, Yamaguchi M, Tanaka H: A 15.5-year follow-up study of stroke in a Japanese provincial city. The Shibata Study. Stroke. 28 (1): 45-52, 1997
- 5) Takeya Y, Popper JS, Shimizu Y, Kato H, Rhoads GG, Kagan A: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: incidence of stroke in Japan and Hawaii. Stroke. 15 (1): 15-23, 1984
- 6) Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M: Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men JAMA. 274 (2): 155-160, 1995

その他の参考文献

- Robbins AS, Manson JE, Lee IM, Satterfield S, Hennekens CH: Cigarette smoking and stroke in a cohort of U.S. male physicians. Ann Intern Med. 120 (6): 458-62, 1994
- Kuller LH, Ockene JK, Meilahn E, Wentworth DN, Svendsen KH, Neaton JD: Cigarette smoking and mortality. MRFIT Research Group Prev Med. 20 (5): 638-654, 1991
- 川畑信也, 田中友二: 無症候性脳梗塞と症候性脳梗塞における危険因子の比較検討 喫煙の意義について 神経内科. 49 (1): 53-58, 1998

(5) 心房細動

勧告（ガイドライン）

- a NVAFのある脳梗塞の二次予防では、ワルファリンが有効であり、INR 2.0-3.0が推奨される（グレードA）。
- b わが国の70歳以上のNVAFのある脳梗塞またはTIAでは、INR 1.5-2.1が推奨されるが（グレードA）、出血性合併症を防ぐためINR 2.6を越えないことが推奨される（グレードB）。

エビデンス

心房細動は、脳梗塞発症のリスクを2~7倍高くする確立した危険因子である。欧米の研究では、心房細動の頻度は60歳以下では1%以下であるが80歳以上では6%以上と加齢とともに増加し、心房細動による脳梗塞の発症頻度は2.3倍~6.9倍、リウマチ性弁膜症が合併した場合17.6倍と高い¹⁻³⁾ (IV)。本邦の剖検例の検討では、大梗塞および予後不良例に非弁膜性心房細動（non-valvular atrial fibrillation: NVAF）を高頻度に認める⁴⁾ (IV)。

本邦の研究では、NVAFの脳梗塞およびTIA患者において低用量ワルファリン群（INR 1.5-2.1、目標1.9）と常用量群（INR 2.2-3.5、目標2.5）では脳梗塞の再発率に差がなかったが、常用量群の高齢者で出血の副作用を認めたため、高齢者においてはINR 1.5-2.1の低用量群のほうが常用量群より安全であり⁵⁾ (II)、また重篤な脳塞栓症および出血性合併症の予防のためには高齢者ではワルファリンの至適治療域がINR 1.6-2.6であり、2.6を越えないほうがよい⁶⁾ (III)。

除細動治療で脳塞栓症の再発予防を検討した報告はないが、NVAFのある脳梗塞またはTIAではワルファリンの二次予防効果が示されており^{7,8)} (I)、INR 2.0-3.0を目標にする⁹⁾ (II)。ワルファリン群とアスピリン群の比較試験では、NVAF患者の脳卒中発症のリスク低下率は対照群に比べてアスピリン群22%、ワルファリン群62%、年間脳卒中再発のリスク低下率はアスピリン群2.5%、ワルファリン群8.4%であり、ワルファリンの有効性が示されている¹⁰⁾ (I)。INRの目標値は、一次予防ではINR 2.0-2.6だが、二次予防ではINR 2.9であった¹⁰⁾ (I)。

付記：ACC/AHA/ESC Practice Guidelines (Circulation 104: 2118-2150, 2001)では、75歳以上の高齢者の脳梗塞と全身性塞栓症の一次予防にはINR 2.0未満、60歳以上の糖尿病または冠動脈疾患合併患者ではINR 2.0-3.0、心不全、高血圧症、左室のejection fractionが0.35以下の患者ではINR 2.0-3.0、リウマチ性弁膜症または人工弁置換患者ではINR 2.5-3.5にコントロールすることが推奨されている。

- 1) Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB: Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology*. 28 (10): 973-7, 1978
- 2) Flegel KM, Shipley MJ, Rose G: Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet*. 1 (8532): 526-9, 1987
- 3) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke*. 22 (8): 983-988, 1991
- 4) Yamanouchi H, Tomonaga M, Shimada H, Matsushita S, Kuramoto K, Toyokura Y: Nonvalvular atrial fibrillation as a cause of fatal massive cerebral infarction in the elderly. *Stroke*. 20 (12): 1653-6, 1989
- 5) Yamaguchi T: Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a multicenter, prospective, randomized trial. *Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolic Secondary*

- Prevention Cooperative Study Group. Stroke. 31 (4): 817-21, 2000
- 6) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T: Optimal intensity of international normalized ratio in Warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation Intern Med. 40 (12): 1183-1188, 2001
 - 7) Koudstaal PJ: Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attacks (Cochrane Review) Cochrane Database Syst Rev. 1995
 - 8) Koudstaal PJ: Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attacks (Cochrane Review) Cochrane Database Syst Rev. 1995
 - 9) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. Lancet. 348 (9028): 633-8, 1996
 - 10) Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Ann Intern Med. 131 (7): 492-501, 537-8, 1999

その他の参考文献

- Mattioli AV, Castellani ET, Vivoli D, Sgura FA, Mattioli G: Prevalence of atrial fibrillation and stroke in paced patients without prior atrial fibrillation: a prospective study. Clin Cardiol. 21 (2): 117-22, 1998
- Caplan LR, Hier DB, D' Cruz I: Cerebral embolism in the Michael Reese Stroke Registry. Stroke. 14 (4): 530-6, 1983
- Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL: Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol. 35 (1): 183-7, 2000
- 中野由紀子, 土手慶五, 佐々木正太: 左心耳血栓の形態学的診断について 経食道エコー法によるワファリン治療前後での比較 心臓. 28 (8): 651-657, 1996
- 杉薫, 野呂真人, 当間三弘, 池田隆徳, 坂田隆夫, 高見光央, 円城寺由久, 山口徹: 心房細動例における脳梗塞の発症頻度 心電図. 19 (1): 12-19, 1999

(6) 卵円孔開存

勧告 (ガイドライン)

- a 卵円孔開存による奇異性脳塞栓症には、ワルファリンを第一選択とする根拠はない (グレード B)。
- b 卵円孔開存による奇異性脳塞栓症には、卵円孔開存の外科的閉鎖術が推奨される (グレード C)。

エビデンス

卵円孔開存による奇異性脳塞栓症は、原因不明の脳梗塞の大きな原因である。経食道心エコーを用いた検討では、原因不明の脳塞栓症および発症機序不明の TIA 群の卵円孔開存率は 26.8%~40%である^{1,2)} (IV)。

卵円孔開存による奇異性脳塞栓症の二次予防では、ワルファリン (INR 1.4~2.8) とアスピリン (325 mg/日) の効果および安全性に差がなく、ワルファリンを第一選択とする根拠はない³⁾ (付記参照)。一方、ワルファリンは抗血小板療法より有効であり、卵円孔開存の外科的閉鎖術はワルファリン治療と同等であるという報告もある⁴⁾ (IV)。卵円孔開存および心房中隔瘤の合併例の脳梗塞の二次予防では、アスピリン 300mg は有効ではない⁵⁾ (IV)。

付記: PFO (patent foramen ovale) in Cryptogenic Stroke Study (PICSS)は、randomized controlled trial (RCT) で行われた Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS)の substudy であり、原因不明の脳梗塞に対するワルファリン (INR 1.4~2.8) とアスピリン (325 mg/日) の二次予防効果を検討した (Circulation 掲載予定)。

- 1) 神田直昭, 矢坂正弘, 大坪亮一, 他: 虚血性脳血管障害における右左シャント及び心房中隔瘤の意義 コントラスト経食道心エコー図による検討 臨床神経学. 38 (3): 213-8, 1998
- 2) Petty GW, Khandheria BK, Chu CP, Sicks JD, Whisnant JP: Patent foramen ovale in patients with cerebral infarction. A transesophageal echocardiographic study. Arch Neurol. 54 (7): 819-22, 1997
- 3) Homma S: Antiplatelet versus anticoagulant therapy in patients with cerebral infarction - Latest information on Warfarin Aspirin in Recurrent Stroke Study (WARSS) and its substudies - Program and Proceeding of the Fourth Meeting of the Japan Society of Embolus Detection and Treatment. 15-16, 2001
- 4) Orgera MA, O'Malley PG, Taylor AJ: Secondary prevention of cerebral ischemia in patent foramen ovale: systematic review and meta-analysis. South Med J. 94 (7): 699-703, 2001
- 5) Mas JL, Arquizán C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J: Recurrent Cerebrovascular Events Associated with Patent Foramen Ovale, Atrial Septal Aneurysm, or Both N Engl J Med. 345 (24): 1740-1746, 2001

その他の参考文献

- Luotolahti M, Saraste M, Hartiala J: Saline contrast and colour Doppler transoesophageal echocardiography in detecting a patent foramen ovale and right-to-left shunts in stroke patients. Clin Physiol. 15 (3): 265-73, 1995
- Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczak M, Drobinski G, Thomas D, Grosgeat Y: Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. N Engl J Med. 318 (18): 1148-52, 1988
- Devuyst G, Bogousslavsky J, Ruchat P, Jeanrenaud X, Despland PA, Regli F, Aebischer

N, Karpuz HM, Castillo V, Guffi M, Sadeghi H: Prognosis after stroke followed by surgical closure of patent foramen ovale: a prospective follow-up study with brain MRI and simultaneous transesophageal and transcranial Doppler ultrasound. *Neurology*. 47 (5): 1162-6, 1996

Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Smith C, Mohr JP: Surgical closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke patients *Stroke*. 28 (12): 2376-81, 1997

(7) 高ヘマトクリット血症

勧告（ガイドライン）

- a 高ヘマトクリット血症の治療を行うことを考慮してもよいが、勧めるだけの十分な再発予防の科学的根拠がない（グレードC）。

エビデンス

高ヘマトクリット血症は、脳梗塞の危険因子であるとする肯定的な報告が多い。欧米の研究では、ヘマトクリット値51%未満に比べて、ヘマトクリット値51%以上の脳梗塞の発症頻度は2.5倍であるという報告がある¹⁾ (IV)。一方、否定的な報告もある²⁾ (IV)。本邦の研究では、ヘマトクリット値46%以上で脳梗塞の出現頻度が増加する³⁾ (IV)。

慢性期の高ヘマトクリット血症の治療で二次予防を検討した報告はないが、脳梗塞再発とヘマトクリット値の間に関連はないとする報告がある⁴⁾ (IV)。

- 1) Wannamethee G, Perry IJ, Shaper AG: Haematocrit, hypertension and risk of stroke. *J Intern Med.* 235 (2): 163-8, 1994
- 2) Takeya Y, Popper JS, Shimizu Y, Kato H, Rhoads GG, Kagan A: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: incidence of stroke in Japan and Hawaii. *Stroke.* 15 (1): 15-23, 1984
- 3) Tohgi H, Yamanouchi H, Murakami M, Kameyama M: Importance of the hematocrit as a risk factor in cerebral infarction. *Stroke.* 9 (4): 369-74, 1978
- 4) Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS: Stroke recurrence: predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology.* 48 (4): 891-5, 1997

その他の参考文献

- Kiyohara Y, Ueda K, Hasuo Y, Fujii I, Yanai T, Wada J, Kawano H, Shikata T, Omae T, Fujishima M: Hematocrit as a risk factor of cerebral infarction: long-term prospective population survey in a Japanese rural community. *Stroke.* 17 (4): 687-92, 1986
- 佐藤清人, 津田能康, 高橋務: 脳梗塞患者における急性期から慢性期にかけての血液レオロジー因子の変化に関する検討 *脳卒中.* 15 (1): 30-39, 1993