

(8) 高フィブリノゲン血症

勧告（ガイドライン）

- a 高フィブリノゲン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

高フィブリノゲン血症は、脳梗塞の危険因子であるとする肯定的な報告が多い。男性の血漿フィブリノゲン値は、非脳卒中群 330 mg/dl に比べて、脳卒中群 370 mg/dl と有意に高い¹⁾ (IV)。フィブリノゲンを 126-264 mg/dl、265-310 mg/dl、311-696 mg/dl の3群に分類した検討では、男性の脳卒中発症と正の相関がみられるが、女性では認めない²⁾ (IV)。フィブリノゲン 3.6 g/l 以上では、脳卒中発症のリスクは 1.78 倍である³⁾ (IV)。フィブリノゲンを低下させる代表的薬剤は、フィブラート系薬剤であるが、フィブリノゲン値を低下させることにより脳卒中の再発を予防しうるか否かを検討した報告はない。

- 1) Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtzen K, Larsson B, Welin L, Tibblin G: Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med.* 311 (8): 501-5, 1984
- 2) Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB: Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA.* 258 (9): 1183-6, 1987
- 3) Qizilbash N, Jones L, Warlow C, Mann J: Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *BMJ.* 303 (6803): 605-9, 1991

その他の参考文献

- Walzl M: Effect of heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation and bezafibrate on hemorheology and clinical symptoms in cerebral multiinfarct disease. *Haemostasis.* 23 (4): 192-202, 1993

(9) 抗リン脂質抗体症候群

勧告 (ガイドライン)

- a 抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞の二次予防に、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 抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞の二次予防において SLE 合併例では副腎皮質ステロイドが推奨される (グレード C)。

エビデンス

抗リン脂質抗体は、脳梗塞の危険因子であるとする肯定的な報告が多い。脳卒中患者の IgG 抗カルジオリピン抗体の陽性率は、8.2%~9.7%と高い^{1,2)} (IV)。高血圧、糖尿病、高脂血症などの危険因子を認めない症例では、抗体陰性群 15.4%に比べて、抗体陽性群 36.4%と有意に高い³⁾ (IV)。抗体陽性者は、脳梗塞の発症率が陰性者の 2.31 倍~4 倍である^{2,4,5)} (IV)。抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞再発率は、1.4 年間の経過観察で 9.4%⁶⁾ (IV)、1.1 年間の経過観察で 35%⁷⁾ (IV) と高い。

抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞の二次予防の検討では、抗凝固療法、抗血小板療法、副腎皮質ステロイド、血漿交換療法などがあるが抗凝固療法が行われることが多く、高用量ワルファリン (INR 3.0 以上) が低用量ワルファリン (INR 3.0 未満) およびアスピリンに比べて有効である^{8,9)} (IV)。一方、ワルファリン (INR 1.4-2.8、平均 2.0) とアスピリン (325mg/日) の効果に差がなく、ワルファリンを第一選択とする根拠はないとする報告がある¹⁰⁾ (付記 1 参照)。副腎皮質ステロイドは、一時的に抗体価を低下させるが脳梗塞の二次予防効果は明らかではないが、SLE 合併例では使用される^{11,12)} (V)。

付記 1 : Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) は、randomized controlled trial (RCT) で行われた Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS) の substudy であり、抗カルジオリピン抗体陽性者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、American Stroke Association (ASA) の Internal Stroke Conference (February, 2002) で報告された。

付記 2 : Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome (British Journal of Haematology 109: 704-715, 2000) では、抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞の二次予防に INR 2.0-3.0 (目標 2.5)、再発した症例においてはより高用量のワルファリンが推奨されている。

- 1) Hess DC, Krauss J, Adams RJ, Nichols FT, Zhang D, Rountree HA: Anticardiolipin antibodies: a study of frequency in TIA and stroke. *Neurology*. 41 (4): 525-8, 1991
- 2) The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group: Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. *Neurology*. 43 (10): 2069-73, 1993
- 3) 北川泰久, 岡安裕之, 松岡康夫, 他: 脳梗塞における抗カルジオリピン抗体に関する検討 *臨床神経学*. 31 (4): 391-395, 1991
- 4) The Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study Group (APASS): Anticardiolipin antibodies and the risk of recurrent thrombo-occlusive events and death *Neurology*. 48 (1): 91-94, 1997
- 5) Tuhim S, Rand JH, Wu XX, Weinberger J, Horowitz DR, Goldman ME, Godbold JH: Elevated anticardiolipin antibody titer is a stroke risk factor in a multiethnic population independent of isotype or degree of positivity *Stroke*. 30 (8): 1561-1565, 1999

- 6) The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group: Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia. *Stroke*. 21 (9): 1268-73, 1990
- 7) Levine SR, Brey RL, Joseph CL, Havstad S: Risk of recurrent thromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. *Stroke*. 23 (2 Suppl): I29-32, 1992
- 8) Rosove MH, Brewer PM: Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med*. 117 (4): 303-8, 1992
- 9) Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR: The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome *N Engl J Med*. 332 (15): 993-7, 1995
- 10) Brey RL: Preliminary concordance between antiphospholipid (aPL) assays in a subset of ischemic stroke patients enrolled in WARSS/APASS collaboration. Final Program 27th Int Stroke Conf Am Stroke Assoc. 153: 2002
- 11) Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ, Liggins GC: Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus-anticoagulant *Lancet*. 1 (8338): 1361-3, 1983
- 12) Branch DW, Scott JR, Kochenour NK, Hershegold E: Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant *N Engl J Med*. 313 (21): 1322-6, 1985

その他の参考文献

- Friehs I, Eber B, Friehs G, Langsteger W, Koch G: IgG-anticardiolipin-antibodies are markers for cerebral and peripheral artery disease. *Vasa*. 21 (2): 158-62, 1992
- Asherson RA, Mercey D, Phillips G, Sheehan N, Gharavi AE, Harris EN, Hughes GR: Recurrent stroke and multi-infarct dementia in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis*. 46 (8): 605-11, 1987
- 北川泰久, 篠原幸人, 丹羽潔: 本邦における抗カルジオリピン抗体陽性脳梗塞の再発および予後に関する検討 *臨床神経学*. 34 (8): 799-804, 1994
- 横井健治, 大倉敏裕, 田村隆一: 高齢者の虚血性脳血管障害患者における抗リリ脂質抗体に関する検討 *臨床神経学*. 38 (3): 203-207, 1998

(10) 高ホモシステイン血症

勧告（ガイドライン）

a 高ホモシステイン血症には、葉酸の使用が有用である（グレードC）。

エビデンス

高ホモシステイン血症は、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、血中ホモシステイン濃度は脳梗塞と有意な関連が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、血中ホモシステイン濃度は対照群7.3 nmol/mlに比べて脳梗塞13.1nmol/mlと高い³⁾(IV)。

血中ホモシステイン濃度は、葉酸の摂取で下げることができる⁴⁾(III)が、脳梗塞の二次予防につながるか否かは、今後の検討課題である。

- 1) Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG: Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet*. 346 (8987): 1395-8, 1995
- 2) Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, Pitkaniemi J, Karvonen M, Tuomilehto J, Salonen JT, Ehnholm C: Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis*. 106 (1): 9-19, 1994
- 3) Araki A, Sako Y, Fukushima Y, Matsumoto M, Asada T, Kita T: Plasma sulfhydryl-containing amino acids in patients with cerebral infarction and in hypertensive subjects. *Atherosclerosis*. 79 (2-3): 139-46, 1989
- 4) Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH: The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med*. 340 (19): 1449-54, 1999

その他の参考文献

- Kittner SJ, Giles WH, Macko RF, Hebel JR, Wozniak MA, Wityk RJ, Stolley PD, Stern BJ, Sloan MA, Sherwin R, Price TR, McCarter RJ, Johnson CJ, Earley CJ, Buchholz DW, Malinow MR: Homocyst(e)ine and risk of cerebral infarction in a biracial population: the stroke prevention in young women study. *Stroke*. 30 (8): 1554-60, 1999
- Verhoef P, Hennekens CH, Malinow MR, Kok FJ, Willett WC, Stampfer MJ: A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of ischemic stroke. *Stroke*. 25 (10): 1924-30, 1994
- Fallon UB, Elwood P, Ben-Shlomo Y, Ubbink JB, Greenwood R, Smith GD: Homocysteine and ischaemic stroke in men: the Caerphilly study. *J Epidemiol Community Health*. 55 (2): 91-6, 2001

(11) 無症候性脳梗塞

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C）。

エビデンス

無症候性脳梗塞は、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、頭部CTで脳卒中の10%に無症候性脳梗塞を認めるが、大きな皮質枝梗塞であり、無症候性脳梗塞の危険因子は糖尿病である¹⁾ (IV)。本邦の研究では、脳梗塞の12.9%に無症候性脳梗塞を認め、86.1%がラクナ梗塞であり、無症候性脳梗塞の危険因子は年齢、拡張期血圧、心房細動である²⁾ (IV)。脳ドック受診者の検討では、脳卒中の年間発症率は無症候性脳梗塞のない例0.28%に比べて、無症候性脳梗塞がある例では2.8%と高い³⁾ (IV)。

無症候性脳梗塞から発症した脳卒中では、約2割が脳出血であるので、抗血小板薬の投与は慎重を要し、二次予防では高血圧の管理が重要である³⁾ (IV)。

- 1) Kase CS, Wolf PA, Chodosh EH, Zacker HB, Kelly-Hayes M, Kannel WB, D'Agostino RB, Scampini L: Prevalence of silent stroke in patients presenting with initial stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 20 (7): 850-2, 1989
- 2) 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
- 3) Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S: Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke*. 28 (10): 1932-9, 1997

その他の参考文献

- Tohgi H, Chiba K, Takahashi H, Tamura K, Sasaki K, Suzuki H: Comparison of symptomatic and asymptomatic reinfarctions after small subcortical stroke. *Eur Neurol*. 34 (3): 140-6, 1994
- 松林公蔵: 無症候性脳梗塞と24時間血圧 地域在住老年者の5年間の縦断的研究 *Ther Res*. 16 (2): 344-346, 1995
- 小林祥泰, 岡田和悟, 須山信夫, 長井篤, 土谷治久, 山口修平: 脳卒中と高血圧 無症候性脳梗塞と高血圧 脳卒中. 20 (6): 545-549, 1998

(12) 動脈解離

勧告（ガイドライン）

- a 動脈解離に対する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

動脈解離は、椎骨脳底動脈系が内頸動脈系より多く^{1,2)}（IV）、一般の脳梗塞より若年者に多い Wallenberg 症候群の重要な原因である^{3,4)}（IV）。

治療では、血圧管理を主体に抗血栓薬を投与し、解離部が改善したら薬剤は中止するのが一般的であるが、十分な資料はない。

- 1) 山浦晶, 吉本高志, 橋本信夫, 小野純一: 非外傷性頭蓋内解離性動脈病変の全国調査(第1報) 脳卒中の外科. 26 (2): 79-86, 1998
- 2) 山浦晶, 吉本高志, 橋本信夫, 小野純一: 非外傷性頭蓋内解離性動脈病変の全国調査(第2報) 脳卒中の外科. 26 (2): 87-95, 1998
- 3) Bogousslavsky J, Regli F: Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age. Cause and prognosis. Arch Neurol. 44 (5): 479-482, 1987
- 4) 細矢貴亮, 長畑守雄, 山口昂一: Wallenberg 症候群における椎骨動脈解離の頻度 東北地区 Wallenberg 症候群第二次調査報告 東北脳血管障害懇話会 17 回学術集会記録集.: 125-130, 1995

(13) 先天性血栓性素因

勧告（ガイドライン）

- a 先天性血栓性素因に対する脳梗塞の二次予防では、INR 2.0-3.0 のワルファリン療法などそれぞれの素因に応じた様々な治療法を行うことを考慮してもよいが、勧めるだけの十分な科学的根拠がない（グレード C）。

エビデンス

先天性血栓性素因では、まれではあるが原因不明の若年性脳梗塞の原因であり、凝固蛋白異常により主に静脈血栓症が多いが、動脈血栓ではアンチトロンビン・III、プロテイン C、プロテイン S 異常症および欠乏症¹⁾ (V) などがある。いずれも症例報告であり、十分な資料はないが、本邦の研究では心血管障害患者 26800 例のなかで 43 例がプロテイン C 欠乏症と診断されている²⁾ (IV)。先天性血栓性素因では、様々な遺伝子変異が報告されており、将来遺伝子治療などの開発が進められるであろう。

- 1) 猪原匡史, 田中晴夫, 西村洋: 虚血性脳血管障害で発症した先天性 protein C 欠乏症の 2 症例 脳卒中. 18 (4): 338-342, 1996
- 2) Sakata T, Kario K, Katayama Y, Matsuyama T, Kato H, Miyata T: Analysis of 45 episodes of arterial occlusive disease in Japanese patients with congenital protein C deficiency Thromb Res. 94 (2): 69-78, 1999

22. 慢性期—抗血小板療法（篠原）

【アテローム血栓性脳梗塞およびラクナ梗塞】

勧告（ガイドライン）

- a 非心原性脳梗塞の再発予防のため、抗血小板薬の投与が推奨される（グレードA）。
- b 現段階でアテローム血栓性脳梗塞の二次予防上最も有効かつ出血性合併症などの副作用が少ない抗血小板療法（本邦で使用可能なもの）は、1) アスピリン 75~150 mg/日、2) アスピリン 50 mg/日とジピリダモール徐放剤（保険適応外）400 mg/日の併用、3) チクロピジン（副作用として好中球減少、血栓性血小板減少性紫斑病、肝機能障害など）、または4) クロピドグレル（本邦未承認）、である（グレードA）。
- c シロスタゾール（保険適応外）は、ラクナ梗塞の二次予防に対してevidenceを持つ初めての抗血小板薬である（グレードA）。

エビデンス

抗血小板薬の投与は脳梗塞の再発を有意に低減する（23%）¹⁾ (I)。

脳梗塞・心筋梗塞やその危険因子を有する症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（それぞれ25%、33%）¹⁾ (I)。

アスピリンの至適用量は75~325 mg/日と考えられる¹⁾ (I)。

アスピリン50~1500 mg/日では脳梗塞再発予防効果はいずれの用量であっても同等（15%リスク低減）である²⁾ (I)。

*: Antithrombotic Trialists' Collaboration の中間解析結果では、アスピリンの血管イベント低減効果にはJカーブ減少がみられ75~150 mgに最も大きな効果があり、75 mg未満では有意な効果はないという結果が示されている。

アスピリン（平均273 mg/日）により虚血性脳卒中の絶対リスクは1万人あたり39イベントまで低減し、再発は有意に減少する。同時に出血性脳卒中の絶対リスクは1万人あたり12イベントとなり有意に増加する。しかし、ほとんどの例でアスピリンによる有用性（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³⁾ (I)。

低用量のアスピリン（50 mg/日、2分服）およびジピリダモール徐放剤（400 mg/日、2分服、保険適用外）は、それぞれ単独でも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が（それぞれ18%、16%とやや低率）、両者の併用により脳卒中の低減効果は相加的に37%まで高まる^{4,5)} (II)。この併用効果は年齢を問わず認められかつ脳卒中再発の時期を遅らせるが、その重症度の軽減効果はない^{6,7)} (II)。

アスピリン（990~1500 mg/日）は単独でもプラセボ群に比し脳卒中再発低減効果（15%、非有意）を有するが、アスピリン（800~990 mg/日）とスルフィンピラゾン（800 mg/日）またはジピリダモール（225 mg/日）の併用によりプラセボ群に比し有意な脳卒中再発低減効果（39%）を示す⁸⁾ (I)。しかし併用群でのみ消化管出血または消化性潰瘍が350%増加する⁸⁾ (I)。

クロピドグレル（75 mg/日、1分服、未承認）はアスピリン（325 mg/日、1分服）を8.7%上回る有意の虚血性脳卒中の再発低減効果を有する⁹⁾ (II)。安全性についてもクロピドグレルはアスピリンを有意に上回る¹⁰⁾ (II)。

アスピリン群（325 mg/日）とワルファリン群（INR 1.4~2.8）でエンドポイント（脳梗塞再発またはあらゆる原因による死）に関して有意な差異なし（16%、17.8%）¹¹⁾ (II)。重篤な出血性合併症の頻度は両群ともに低かった（100 patient-years についてアスピリン群では1.49、ワルファリン群では2.22）¹¹⁾ (II)。エンドポイントまたは重篤な出血性合併症発現の頻度またはそれに至るまでの期間に関して両群で差異は無く、ワルファリンは非心原性脳梗塞に対してアスピリンの代用となり得る¹¹⁾ (II)。

*: 以上の報告は脳梗塞として明確な病型分類がなされていないが、アテローム血栓性脳梗塞

およびラクナ梗塞の両方が含まれると思われる。

シロスタゾール (200 mg/日、2 分服、保険適用外) 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) ¹²⁾ (II)。

抗血小板薬 [チクロピジン 200 mg/日またはアスピリン (500 mg/日未満)] により、ラクナ梗塞の再発は低減されない ¹³⁾ (II)。

*: Yamaguchi らの報告では、抗血小板薬 (アスピリン、チクロピジン) による治療群・対照群ともに再発率は低かった (それぞれ 3.4%、2.9%) が、対照群の多くの症例が抗血小板作用を有する脳循環改善薬を使用していた。

- 1) Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. [published erratum appears in BMJ 1994 Jun 11, 308(6943): 1540] Br Med J. 308 (6921): 81-106, 1994
- 2) Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW: A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. Arch Intern Med. 159 (11): 1248-53, 1999
- 3) He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ: Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 280 (22): 1930-5, 1998
- 4) Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A: European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci. 143 (1-2): 1-13, 1996
- 5) Forbes CD: European stroke prevention study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. Int J Clin Pract. 51 (4): 205-8, 1997
- 6) Sivenius J, Cunha L, Diener HC, Forbes C, Laakso M, Lowenthal A, Smets P, Riekkinen P Sr: Second European Stroke Prevention Study: antiplatelet therapy is effective regardless of age. ESPS2 Working Group. Acta Neurol Scand. 99 (1): 54-60, 1999
- 7) Sivenius J, Cunha L, Diener HC, Forbes C, Laakso M, Lowenthal A, Smets P, Riekkinen P Sr: Antiplatelet treatment does not reduce the severity of subsequent stroke. European Stroke Prevention Study 2 Working Group. Neurology. 53 (4): 825-9, 1999
- 8) Sze PC, Reitman D, Pincus MM, Sacks HS, Chalmers TC: Antiplatelet agents in the secondary prevention of stroke: meta-analysis of the randomized control trials. Stroke. 19 (4): 436-42, 1988
- 9) Gent M: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) Lancet. 348 (9038): 1329-1339, 1996
- 10) Creager MA: Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. [Review] [8 refs] Vasc Med. 3 (3): 257-60, 1998
- 11) Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP Jr, Jackson CM, Pullicino P, (Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group): A Comparison of Warfarin and Aspirin for the Prevention of Recurrent Ischemic Stroke N Engl J Med. 345 (20): 1444-1451, 2001
- 12) Gotoh F, et al.: Cilostazol stroke prevention study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction J Stroke

Cerebrovasc Dis. 9 (4): 147-57, 2000

- 13) Yamaguchi T, Nishimaru K, Minematsu K: Benefits and hazards of antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular diseases 脈管学. 34 (5): 279-285, 1994

その他の参考文献

- Grottemeyer KH, Evers S, Fischer M, Husstedt IW: Piracetam versus acetylsalicylic acid in secondary stroke prophylaxis. A double-blind, randomized, parallel group, 2 year follow-up study. J Neurol Sci. 181 (1-2): 65-72, 2000
- Antiplatelet Trialists Collaboration: Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. Br Med J (Clin Res Ed). 296 (6618): 320-31, 1988
- Puranen J, Laakso M, Riekkinen PJ Sr, Sivenius J: Efficacy of antiplatelet treatment in hypertensive patients with TIA or stroke. J Cardiovasc Pharmacol. 32 (2): 291-4, 1998
- Sivenius J, Riekkinen PJ Sr, Laakso M: Antiplatelet treatment in elderly people with transient ischaemic attacks or ischaemic strokes. BMJ. 310 (6971): 25-6, 1995
- Sivenius J, Riekkinen PJ, Laakso M, Smets P, Lowenthal A: European Stroke Prevention Study (ESPS): antithrombotic therapy is also effective in the elderly. Acta Neurol Scand. 87 (2): 111-4, 1993
- Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group: Ticlopidine versus aspirin for stroke prevention: On-treatment results from the Ticlopidine Aspirin Stroke Study J Stroke Cerebrovasc Dis. 3: 168-176, 1993
- Weisberg LA: The efficacy and safety of ticlopidine and aspirin in non-whites: analysis of a patient subgroup from the Ticlopidine Aspirin Stroke Study. Neurology. 43 (1): 27-31, 1993
- Harbison JW: Ticlopidine versus aspirin for the prevention of recurrent stroke. Analysis of patients with minor stroke from the Ticlopidine Aspirin Stroke Study. Stroke. 23 (12): 1723-7, 1992
- Elwin C-E, Peterson B, Bloomstrand C, Olsson J-E, Nilsson B, Von AM, Britton M, Helmers C, Norrving B, Rosen A, Samuelsson K, Strandberg K, Wahlgren NG, Garde A, Carlsson A, Svensson J, Huitfeldt B, Lundberg PO, Wilhelmsen L, et al: The SALT Collaborative Group: Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events Lancet. 338 (8779): 1345-1349, 1991
- Sivenius J, Laakso M, Penttila IM, Smets P, Lowenthal A, Riekkinen PJ: The European Stroke Prevention Study: results according to sex. Neurology. 41 (8): 1189-92, 1991
- Sivenius J, Riekkinen PJ, Kilpelainen H, Laakso M, Penttila I: Antiplatelet therapy is effective in the prevention of stroke or death in women: Subgroup analysis of the European Stroke Prevention Study (ESPS) Acta Neurol Scand. 84 (4): 286-290, 1991
- Sivenius J, Riekkinen PJ, Smets P, Laakso M, Lowenthal A: The European Stroke Prevention Study (ESPS): results by arterial distribution. Ann Neurol. 29 (6): 596-600, 1991
- ESPS Group: European Stroke Prevention Study. ESPS Group. Stroke. 21 (8): 1122-30, 1990
- Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, Panak E, Roberts

- RS, Sicurella J, Turpie AG: The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet*. 1 (8649): 1215-20, 1989
- Hass WK, Easton JD, Adams HPJr, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B: A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients *N Engl J Med*. 321 (8): 501-507, 1989
 - Bousser MG, Eschwege E, Haguenu M, Lefauconnier JM, Thibult N, Touboul D, Touboul PJ: "AICLA" controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of athero-thrombotic cerebral ischemia. *Stroke*. 14 (1): 5-14, 1983

【心原性脳塞栓症】

勧告（ガイドライン）

- a 心原性脳塞栓症の再発予防は、特に禁忌が無い限り原則として抗凝固薬（ワーファリン）が第1選択となる（グレードA）。
- b 本邦の心臓弁膜症を伴わない心房細動を有する脳梗塞例、特に高齢者では INR 1.5-2.1 を目標としたワルファリン投与が推奨される。ただし特に高齢者では、INR 2.6 を越えるべきではない（グレードA）。

エビデンス

心原性脳塞栓症の再発は、ワルファリン（INR 2.5-4.0）により有意に低減される（プラセボ群に比し66%低減）¹⁾ (II)。アスピリン（300 mg/日）も心原性脳塞栓症の再発を15%低減するが、この効果は有意ではない^{1,2)} (I-II)。本邦からの報告では、心臓弁膜症を伴わない心房細動を有する脳梗塞例において、低用量ワルファリン群（INR 1.5-2.1）と常用量ワルファリン群（INR 2.2-3.5）では脳梗塞の再発率に差が無かったが、常用量群、特に高齢者で有意に高頻度に出血性副作用を認めた³⁾ (II)。重篤な脳塞栓症および出血性合併症の予防のために、高齢者ではワルファリンの至適治療域が INR 1.6-2.6 であるとの報告がある⁴⁾ (III)。

- 1) EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group: Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet*. 342 (8882): 1255-62, 1993
- 2) Hart RG, Sherman DG, Easton JD, Cairns JA: Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation *Neurology*. 51 (3): 674-81, 1998
- 3) 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-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke*. 31 (4): 817-21, 2000
- 4) 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

その他の参考文献

- 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
- Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijs HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC Jr, Klein WW, Alonso-Garcia A, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines., European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation)., North American Society of Pacing and Electrophysiology: ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management

of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology Circulation. 104 (17): 2118-50, 2001

23. 慢性期—抗凝固療法（東儀）

勧告（ガイドライン）

- a NVAFのある脳梗塞またはTIA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INR2.6を越えないことが推奨される（グレードB）。
- c 人工弁のある患者では、INR 2.5-3.5が推奨される（グレードA）。

エビデンス

NVAFのある脳梗塞またはTIAでは、年間脳梗塞発症率は対照群12%に比べてワルファリン群（INR 2.5-4.0）4%と有意に低下し、ワルファリンの再発予防効果が示されている¹⁻³⁾（I-II）。出血性合併症は、対照群に比べてワルファリン群で有意に多い¹⁾（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アスピリン群22%に比べてワルファリン群62%、年間脳梗塞再発のリスク低下率はアスピリン群2.5%に比べてワルファリン群8.4%であり、ワルファリンの有効性が示されている⁴⁾（I）。

非塞栓性の脳梗塞またはTIAでは、抗凝固療法の有効性は明らかではない⁵⁾（I）。

低用量ワルファリン群（INR 1.4-2.0）の検討では、NVAFのある脳梗塞の再発は3.9%であるが、常用量群（INR 2.0-3.0）では再発がない⁶⁾（II）。固定ワルファリン群（INR 1.2-1.5に調整後、投与量を固定し、アスピリン325mg/日を併用）では、NVAFのある脳梗塞の再発は11.9%であるが、常用量群（INR 2.0-3.0）は3.4%と有意に低く、重篤な出血性合併症では差がない⁷⁾（II）。NVAFの脳梗塞患者でワルファリン療法中の再発群のINRと非再発群のINRを比較した場合、INR 2.0未満では脳梗塞の再発率が有意に増加し、INR 4.0-5.0では出血性イベントが多いので、脳梗塞再発予防のINRは2.0-3.0を目標にする⁶⁻⁸⁾（II-III）。

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⁹⁾（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¹⁰⁾（III）。

人工弁のある患者は、INR 2.5-3.5を目標に抗凝固療法を実施する¹¹⁻¹³⁾（II）が、本邦では欧米に比べてINR 1.6-2.8と緩和な治療域で行われている施設もある¹⁴⁾（IV）。

付記：ACC/AHA/ESC Practice Guidelines (Circulation 2001; 104: 2118-2150) 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 1.6-2.5（目標2.0）、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、左室のejection fractionが0.35以下、高血圧症合併患者ではINR 2.0-3.0、リウマチ性弁膜症および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) EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group: Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. Lancet. 342 (8882): 1255-62, 1993
- 2) 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
- 3) 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

- 4) 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
- 5) Liu M, Counsell C, Sandercock P: Anticoagulants for preventing recurrence following ischaemic stroke or transient ischaemic attack (Cochrane Review) Cochrane Database Syst Rev. 1997
- 6) Klein KL, Berdeaux DH, Milhollen JD, Hilden JT, Obernuefemann NJ, Koch MA, LoCicero RJ, Brehm WT: Equal effectiveness of very-low-intensity anticoagulation and standard low-intensity anticoagulation: a pilot study. *South Med J.* 88 (11): 1136-9, 1995
- 7) 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
- 8) Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE: An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 335 (8): 540-6, 1996
- 9) 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-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke.* 31 (4): 817-21, 2000
- 10) 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
- 11) Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, Nelson H, Gent M: Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet.* 1 (8597): 1242-5, 1988
- 12) Saour JN, Sieck JO, Mamo LA, Gallus AS: Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves *N Engl J Med.* 323 (11): 756-7, 1990
- 13) Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E, D'Ortencio O, Manzanel R, de La Fuente L, Favalaro RG: Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves *J Thorac Cardiovasc Surg.* 101 (3): 427-31, 1991
- 14) Nakano K, Koyanagi H, Hashimoto A, Kitamura M, Endo M, Nagashima M, Tokunaga H: Twelve years' experience with the St. Jude Medical valve prosthesis. *Ann Thorac Surg.* 57 (3): 697-703, 1994

その他の参考文献

- Pengo V, Zasso A, Barbero F, Banzato A, Nante G, Parissenti L, John N, Noventa F, Dalla Volta S: Effectiveness of fixed minidose warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 82 (4): 433-7, 1998
- Pengo V, Barbero F, Banzato A, Garelli E, Noventa F, Biasiolo A, Zasso A, Dalla Volta

- S: A comparison of a moderate with moderate-high intensity oral anticoagulant treatment in patients with mechanical heart valve prostheses. *Thromb Haemost.* 77 (5): 839-44, 1997
- The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group: A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol.* 42 (6): 857-65, 1997
 - Azar AJ, Koudstaal PJ, Wintzen AR, van Bergen PF, Jonker JJ, Deckers JW: Risk of stroke during long-term anticoagulant therapy in patients after myocardial infarction. *Ann Neurol.* 39 (3): 301-7, 1996
 - The European Atrial Fibrillation Trial Study Group: Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med.* 333 (1): 5-10, 1995
 - Eriksson SE, Link H: Evaluation of anticoagulants in patients with cerebral infarction with slight to moderate neurological deficit. *Acta Neurol Scand.* 68 (2): 96-106, 1983
 - Garde A, Samuelsson K, Fahlgren H, Hedberg E, Hjerne LG, Ostman J: Treatment after transient ischemic attacks: a comparison between anticoagulant drug and inhibition of platelet aggregation. *Stroke.* 14 (5): 677-81, 1983
 - Wintzen AR, et al.: Risks of long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. Second report of the Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. *Lancet.* 1 (8263): 64-8, 1982
 - Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P: Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. *Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation.* *Arch Intern Med.* 159 (12): 1322-8, 1999
 - Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, Vermeer F, Schouten HJ, Lemmens T, van Ree JW, Knottnerus JA: Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ.* 319 (7215): 958-64, 1999
 - Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, Pedersen TS, Andersen ED, Godtfredsen J, Boysen G: Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med.* 158 (14): 1513-21, 1998
 - The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group: A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol.* 42 (6): 857-865, 1997
 - Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F, Nicolosi A, Matteoli S, Trappolini M, Cataldo G, Milanese G, Lavezzari M, Pamparana F, Coccheri S: Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators. *Stroke.* 28 (5): 1015-21, 1997
 - Laupacis A, Sullivan K: Canadian atrial fibrillation anticoagulation study: were the patients subsequently treated with warfarin? Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study Group. *CMAJ.* 154 (11): 1669-74, 1996

- Miller VT, Pearce LA, Feinberg WM, Rothrock JF, Anderson DC, Hart RG: Differential effect of aspirin versus warfarin on clinical stroke types in patients with atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Neurology*. 46 (1): 238-40, 1996
- Anonymous: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials [published erratum appears in *Arch Intern Med* 1994 Oct 10;154(19): 2254] *Arch Intern Med*. 154 (13): 1449-1457, 1994
- Chesebro JH, Wiebers DO, Holland AE, Linker S, Bardsley WT, Kopecky S, Litin SC, Meissner I, Zerbe DM, Flaker GC, Webel R, Nolte B, Stevenson P, Byer J, Jenkins JS, Wright W, Anderson DC, Asinger RW, Newburg SM, et al: Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke prevention in atrial fibrillation II study. *Lancet*. 343 (8899): 687-691, 1994
- Singer DE, Hughes RA, Gress DR, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, Blewett DR, Rosner B, Kistler JP: The effect of aspirin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: The BAATAF study *Am Heart J*. 124 (6): 1567-1573, 1992
- Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, Krause-Steinrauf H, Kurtzke JF, Nazarian SM, Radford MJ, et al: Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators [published erratum appears in *N Engl J Med* 1993 Jan 14;328(2): 148]. *N Engl J Med*. 327 (20): 1406-12, 1992
- Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C: Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol*. 18 (2): 349-55, 1991
- McBride R: Stroke prevention in atrial fibrillation study: Final results *Circulation*. 84 (2): 527-539, 933-5, 1991
- Lancaster TR, Singer DE, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, Hughes RA, Kistler JP: The impact of long-term warfarin therapy on quality of life. Evidence from a randomised trial. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators *Arch Intern Med*. 151 (10): 1944-1949, 1921-4, 1991
- Singer DE, Hughes RA, Gress DR, Sheehan MA, Oertel LB, Ward MS, Ryan BD, Rosner B, Kistler JP, Call GK, Anderson JL, Caine TH, Bray B, Lyver S, Falk RH, Battinelli N, Gargas G, Venna N, Hewett S, et al: The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators: The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation *N Engl J Med*. 323 (22): 1505-1511, 1990
- Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B: Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet*. 1 (8631): 175-9, 1989
- Evans A, Perez I, Yu G, Kalra L: Secondary stroke prevention in atrial fibrillation: lessons from clinical practice. *Stroke*. 31 (9): 2106-11, 2000
- Green CJ, Hadorn DC, Bassett K, Kazanjian A: Anticoagulation in chronic nonvalvular atrial fibrillation: a critical appraisal and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 13 (9):

811-5, 1997

- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E: Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 333 (1): 11-7, 1995

24. 慢性期一脳代謝賦活薬、脳循環改善薬（篠原）

勧告（ガイドライン）

- a 従来脳梗塞後遺症の軽減に頻用された脳循環代謝改善薬は、再評価により適応薬剤が大幅に減少しました適応症も一部変更となった。従来の薬剤でもmeta-analysisを行えば有効との結論は出ているが、今後は症例や薬剤を十分選択する必要がある。

付記：再評価の結果、脳梗塞後遺症の諸症状に対して保険適応を有する脳循環代謝改善薬は、ニセルゴリン、イブジラスト、酒石酸イフェンプロジルのみとなった。

エビデンス

本邦で（当時）発売中ないし発売が予定されていた諸種の脳循環代謝薬に関する14のランダム化比較試験に対するメタアナリシスの結果、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た¹⁾。また実薬群はプラセボ群に比し有意に脳梗塞・脳出血後の自覚症状・精神症候を改善したが、神経症候とADLに対する有効性は相対的に低かった¹⁾ (I)。

- 1) 篠原幸人，折笠秀樹：メタアナリシスを用いた脳循環代謝改善薬臨床効果の再検討 脳卒中. 19 (4)：308-17, 1997

25. 慢性期—抗不安薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、筋弛緩薬、向精神薬、睡眠導入薬（篠原）

勧告（ガイドライン）

- a Post-stroke depression に対して、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）を含む抗うつ薬の投与が推奨される（グレード B）。

エビデンス

Post-stroke depression は、三環系抗うつ薬ノルトリプチリン¹⁾（III）あるいは塩酸トラゾドン²⁾（II）により有意に改善される。脳卒中発症後3ヶ月未満の例にみられる post-stroke depression は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）フルオキセチン（保険適応外）³⁾により、明らかな副作用無く有意に改善される（II）。Post-stroke depression が治療（主にノルトリプチリン）により改善した例では、改善しなかった例（主にプラセボ群）に比べて併存する cognitive function の改善が有意に大きかった⁴⁾（III）。

本邦からの報告では、アニラセタム（本邦承認取り消し）は脳梗塞に伴う精神症状（抑うつ気分）を有意に改善する⁵⁾（III）。

*: しかしアニラセタムは、その後行われた再検討では明確な有効性を確認されていない。

- 1) Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, Rao K, Price TR: Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study. *Lancet*. 1 (8372): 297-300, 1984
- 2) Reding MJ, Orto LA, Winter SW, Fortuna IM, Di Ponte P, McDowell FH: Antidepressant therapy after stroke. A double-blind trial. *Arch Neurol*. 43 (8): 763-5, 1986
- 3) Wiart L, Petit H, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M: Fluoxetine in early poststroke depression: a double-blind placebo-controlled study. *Stroke*. 31 (8): 1829-32, 2000
- 4) Kimura M, Robinson RG, Kosier JT: Treatment of cognitive impairment after poststroke depression: a double-blind treatment trial. *Stroke*. 31 (7): 1482-6, 2000
- 5) 大友英一, 平井俊策, 赫彰郎, 他: 脳血管障害に伴う精神症状に対する Aniracetam の臨床的有用性 プラセボを対照とした二重盲検比較試験の成績 *医学のあゆみ*. 156 (2): 143-187, 1991