

22. 慢性期—抗血小板療法

研究 design	著者・発行年	対象	治療法	結果
02	Gent M, et al. Lancet. 1 (8649): 1215-20, 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. N Engl J Med. 321 (8): 501-507, 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、やや効果的である。
01	Antiplatelet Trialists Collaboration Br Med J (Clin Res Ed). 296 (6618): 320-31, 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。
01	Sze PC, et al. Stroke. 19 (4): 436-42, 1988	TIA、stroke、またはRIND 総計1928人	aspirin 990~1500 mg/日、aspirin 800~990 mg/日と sulfinpyrazone(800 mg/日)またはdipyridamole(225 mg/日)の併用、またはdipyridamole 400~800 mg/日	Aspirin単独: placebo群に比してstroke再発が15%軽減(非有意)、Aspirinとsulfinpyrazoneまたはdipyridamoleの併用: placebo群に比してstroke再発が39%軽減(有意)。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。併用群でのみ男性におけるstroke再発軽減効果あり。その他の群: 有意な効果なし。
02	Bousser MG, et al. Stroke. 14 (1): 5-14, 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1 g/日 (A群)、アスピリン1 g/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1 g/日には有意な効果が認められた。

23. 慢性期—抗凝固療法

研究 design	著者・発行年	対象	治療法	結果
03	Yasaka M, et al. Intern Med. 40 (12): 1183-1188, 2001	The National Cardiovascular Center (NCVC) NVAF Secondary Prevention Study (n=88)とJapanese NVAF-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study (n=115)		重症脳梗塞および全身塞栓症は、INR 1.6未満で4例、軽症脳梗塞はINR 1.50-2.66で10例、大出血はINR 2.30-3.56で10例みられた。大梗塞および大出血の発症頻度は、67±7歳に比べて75±4歳の高齢者のほうが有意に高かった。INR≤1.59、1.60-1.99、2.00-2.59、≥2.6のイベントの年間発症率は、それぞれ8.6%、3.8%、4.9%、25.7%であった。高齢のNVAFを合併した脳梗塞患者では、再発予防および大出血を防ぐためにINR1.6-2.6が望ましい。
03	Evans A, et al. Stroke. 31 (9): 2106-11, 2000	INRを2.0~3.0に維持した抗凝固療法を受けている心房細動がある脳卒中患者288例(平均76歳、55%が女性)。EAFT 225例。		無作為試験でワルファリン投与群の再発性塞栓症は、14例中10例が心原性塞栓症の既往のある患者であった。再発性のラクナ梗塞は、11例中8例であり、以前に抗凝固療法を受けてはいたがラクナ梗塞の既往のある患者であった。適切な抗凝固療法を受けていても再発性は11人中8例であったが、心原性塞栓は14例中3例だけだった。脳卒中の約26%と再発例の40%は非塞栓であった。治療法を決定する時には脳卒中のサブタイプを考慮すべきである。
02	Yamaguchi T Stroke. 31 (4): 817-21, 2000	NVAFによる心原性脳塞栓症患者115例(平均年齢 66.7±6.5、常用量治療群55例、低用量治療群60例)において再発予防のためのワルファリンの至適用量を検討した。	ワルファリン常用量群の目標INRは2.5(2.2~3.5)、実施INRは2.3。ワルファリン低用量群の目標INRは1.9(1.5~2.1)、実施INRは1.9。	常用量治療群では、2年間で6例に出血性合併症が発症し、低用量群0例に比較して有意に高頻度であった。出血した6例は、全例とも平均74歳の高齢であり、出血前の平均INRは2.8であった。虚血性脳卒中の年間発症率は、常用量治療群1.1% 低用量治療群1.7%と有意差がなかった。NVAFの心原性脳塞栓症の二次予防、特に高齢者では低用量ワルファリン治療が常用量治療より安全であると考えられた。
02	Gullov AL, et al. Arch Intern Med. 159 (12): 1322-8, 1999	非弁膜症性心房細動677例(平均年齢74歳)、60歳以下のlone af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。
01	Hart RG, et al. Ann Intern Med. 131 (7): 492-501; 537-8, 1999	16試験の9,874例。心房細動患者の脳卒中予防に対する抗凝固薬と抗血小板薬の有効性と安全性を検討する。		用量調節ワルファリン(6試験、2,900例)は、62%脳卒中を減少させる。リスクの減少は、一次予防で年率2.7%で、二次予防で8.4%であった。用量調節ワルファリン(5試験、2,837例)は、リスクの減少が36%とアスピリンより有効であった。用量調節ワルファリンとアスピリンは、心房細動患者の脳卒中を減少させ、ワルファリンはアスピリンより有効である。
02	Hellemons BS, et al. BMJ. 319 (7215): 958-64, 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。

23. 慢性期－抗凝固療法

研究 design	著者・発行年	対象	治療法	結果
02	Gullov AL, et al. Arch Intern Med. 158 (14): 1513-21, 1998	非弁膜症性心房細動677例(平均年齢74歳)、60歳以下のlone a-fib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. Am J Cardiol. 82 (4): 433-7, 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でより高頻度(1% vs. 2.6%) (p=0.19)であった。
01	Green CJ, et al. Can J Cardiol. 13 (9): 811-5, 1997	1987年から1996年のメドラインのデータから5つのRCT(AFASAK, BAATAF, SPAF, CAFA, VASPNAF)からメタ解析した。		ワルファリン群は、大梗塞をコントロールに比べて有意に減少させるが、大出血の合併症を有意に増大させる。致死性脳卒中、致死性頭蓋内出血では、差がなかった。
00	Liu M, et al. Cochrane Database Syst Rev. :, 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。
02	Morocutti C, et al. Stroke. 28 (5): 1015-21, 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. Thromb Haemost. 77 (5): 839-44, 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 Ann Neurol. 42 (6): 857-65, 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)。
03	The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group Ann Neurol. 42 (6): 857-865, 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。

23. 慢性期一抗凝固療法

研究 design	著者・発行年	対象	治療法	結果
02	Azar AJ, et al. Ann Neurol. 39 (3): 301-7, 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。
03	Hylek EM, et al. N Engl J Med. 335 (8): 540-6, 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。
02	Laupacis A, et al. CMAJ. 154 (11): 1669-74, 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. Neurology. 46 (1): 238-40, 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 Lancet. 348 (9028): 633-8, 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。
04	Cannegieter SC, et al. N Engl J Med. 333 (1): 11-7, 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。
02	Klein KL, et al. South Med J. 88 (11): 1136-9, 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、低用量群はみられなかったが、適量群では1例みられた。
00	Koudstaal PJ Cochrane Database Syst Rev. :, 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 Cochrane Database Syst Rev. :, 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。

23. 慢性期－抗凝固療法

研究 design	著者・発行年	対象	治療法	結果
02	The European Atrial Fibrillation Trial Study Group N Engl J Med. 333 (1): 5-10, 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。
01	Anonymous Arch Intern Med. 154 (13): 1449-1457, 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	Chesebro JH, et al. Lancet. 343 (8899): 687-691, 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)。
04	Nakano K, et al. Ann Thorac Surg. 57 (3): 697-703, 1994	SJM弁置換術後調査の1,284例。425例が大動脈弁置換、636例が僧帽弁置換、223例は大動脈弁と僧帽弁の両弁置換。		抗凝固療法は、トロポテストで10~25%(INRで1.6~2.8)でコントロールされていた。大動脈弁置換、僧帽弁置換、大動脈弁と僧帽弁の両弁置換の血栓性合併症(患者・年)は、それぞれ1.40%、1.72%、0.79%と欧米のデータと比べても良好なデータであった。出血性合併症(患者・年)は、それぞれ0.10%、0.18%、0.10%と少なかった。
02	EAFIT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group Lancet. 342 (8882): 1255-62, 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症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%、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. N Engl J Med. 327 (20): 1406-12, 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. Am Heart J. 124 (6): 1567-1573, 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。

23. 慢性期－抗凝固療法

研究 design	著者・発行年	対象	治療法	結果
02	Altman R, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 101 (3): 427-31, 1991	99例の人工心臓弁の移植患者。	抗凝固療法はA群:INR 2.0-2.99が51例。B群:INR 3.0-4.5が48例。	血栓塞栓症の発症頻度は、両群間で同じであり、A群で1例のTIAが発症し1.92/100人・年、Bで2例のTIAが発症し4.94/100人・年であった。しかし、出血の合併症は、両群間で有意さを認め、A群で3.9%で3.8/100人・年、Bで20.8%で24.7/100人・年であった。INRは、2.0-3.0のほうに3.0-4.5に比べて安全であると思われた。
02	Connolly SJ, et al. J Am Coll Cardiol. 18 (2): 349-55, 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. Arch Intern Med. 151 (10): 1944-1949, 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。
03	McBride R Circulation. 84 (2): 527-539, 933-5, 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。
02	Saour JN, et al. N Engl J Med. 323 (11): 756-7, 1990	258例の人工弁移植患者。	Moderate intensity(INR 2.65)群122例、high intensity (INR 9)群125例。	血栓塞栓症の頻度は、両群間でほぼ同様の頻度であったが、出血の頻度はmoderate intensity(INR 2.65)群が6.2/100人・年であるのに比べてhigh intensity (INR 9)群は12.1/100人・年と有意に多かった。小出血の頻度は、moderate intensity群が5.2/100人・年であるのに比べてhigh intensity 群は10.1/100人・年と有意に多かった。大出血の頻度は、moderate intensity群が0.95/100人・年であるのに比べてhigh intensity 群は2.1/100人・年と多かったが、有意の変化ではなかった。人工弁移植患者では、moderate intensity群とhigh intensity 群で同程度の有効性を示すが、moderate intensity群のほうがより安全性が高かった。
02	Singer DE, et al. N Engl J Med. 323 (22): 1505-1511, 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. Lancet. 1 (8631): 175-9, 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。

23. 慢性期－抗凝固療法

研究 design	著者・発行年	対象	治療法	結果
02	Turpie AG, et al. Lancet. 1 (8597): 1242-5, 1988	210例の心臓の弁移植患者。	Standard treatment (INR2.5-4.0)が108例。Less intensive treatment (INR2.0-2.25)が102例。	重篤な塞栓症は、standard treatment (INR2.5-4.0)群、less intensive treatment (INR2.0-2.25)群でそれぞれ2例であり、軽症の塞栓症はそれぞれ11例であった。出血の合併症は、standard treatment15例、less intensive treatment6例とstandard treatmentが有意に多く、重篤な出血患者5例はすべてstandard treatment群であった。Less intensive treatmentは、心臓の弁膜移植患者においてstandard treatmentと同程度の有効性を示し、より安全であった。
03	Eriksson SE, et al. Acta Neurol Scand. 68 (2): 96-106, 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。
02	Garde A, et al. Stroke. 14 (5): 677-81, 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 9.7.1%)、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. Lancet. 1 (8263): 64-8, 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。

24. 慢性期一脳代謝賦活薬、脳循環改善薬

研究 design	著者・発行年	対象	治療法	結果
01	篠原幸人, et al. 脳卒中. 19 (4): 308-17, 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、ベンシクラン、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、アマンタジン、ニルバジピン、アニラセタム、オキラセタム、塩酸ビンコナート、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。

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

研究 design	著者・発行年	対象	治療法	結果
03	Kimura M, et al. Stroke. 31 (7): 1482-6, 2000	Post-stroke major depression 33例、Post-stroke minor depression 14例。	Nortriptyline群、プラセボ群。	post-stroke depressionが改善した例(主に nortriptyline群)は、改善しなかった例(主にプラセボ群)に比べて、cognitive function (MMSEで評価)が有意に改善した。
02	Wiart L, et al. Stroke. 31 (8): 1829-32, 2000	重症うつ状態 (MADRS>19)を合併した発症後3ヶ月以内の片麻痺例31例。	Fluoxetine (FLX)群 20 mg/日、プラセボ群。	治療群では、明らかな副作用なくうつ状態 (MADRSスコア)が改善した。また反応率、MADRSスコア減少値も治療群が上回った。しかし運動・cognitive・機能的回復については両群に差がなかった。
03	大友英一, et al. 医学のあゆみ. 156 (2): 143-187, 1991	脳梗塞例、脳出血例。総計412例。	アニラセタム(A)群208例、プラセボ(P)群204例。	最終全般改善度、改善率(脳梗塞):A群がP群に比べて有意に優れていた。併存する症状群別改善度:情緒全般、問題行動、抑うつ気分、徘徊でA群がP群に比べて有意に優れていた。副作用発現率はA群5.8%、P群5.4%と同様であった。
02	Reding MJ, et al. Arch Neurol. 43 (8): 763-5, 1986	脳卒中後にうつ状態を呈した27例。	Nortriptyline群:200 mg/日、プラセボ群。投与開始:脳卒中発症後4474日から。	Barthel ADL scoreに関して、nortriptyline群で有意な改善あり。
03	Lipsey JR, et al. Lancet. 1 (8372): 297-300, 1984	Post-stroke depression 例34例。	Nortriptyline群、プラセボ群。	諸種スケール(Hamilton、Zungほか)で nortriptyline群が、post-stroke depressionの有意な改善をもたらした。

26. 慢性期一頸動脈内膜剥離術(CEA)

研究 design	著者・発行年	対象	治療法	結果
02	AbuRahma AF, et al. Vasc Surg. 34 (4): 319-329, 2000	単一の大学病院で治療された357例(399手術)の解析、primary closure, PTFE patch closure, vein patch closureをrandomizeして再狭窄について評価	CEA (primary closure, PTFE patch closure, vein patch closure)	CEAの術式についてはrecurrent stenosisはprimary closure 37%, vein 13%, PTFE 3%と有意にprimary closureに多かった(p<0.01)。また、女性でprimary closureを行った群に(49%> 26% men, p=0.008)が有意に再狭窄が多かった。artery diameter, age, coronary artery diseaseやrisk factor (smoking, hyperlipidemia, hypertension, DM)等の因子は、有意に関連していなかった。(hypertension, diameterはprimary closureに限れば関連)
02	Baker WH, et al. Stroke. 31:2330-2334, 2000	ACASの二次解析。超音波検査にて対側頸動脈の閉塞が確認された163例(内科群77、外科治療群86)と、対側頸動脈の開存している1485例(内科群748、外科群737)	best medical treatment (aspirin325mg daily and risk factor reduction management)は共通でCEAの有無で比較を行った。	CEAは5年間で、対側頸動脈の開存している群では6.7%strokeの発生を減少(11.7%→5.0%)させたが、対側頸動脈の閉塞している群では逆に2.0%strokeの危険を増加(3.5%→5.5%)させた。両群間には有意差が認められた。つまり、対側頸動脈の閉塞している群では内科治療の方が優れていた。また、周術期合併症は2.2%(開存群)と2.3%(閉塞群)で両者に差は無かった。
02	Ballotta E, et al. Ann Surg. 232 (1): 119-25, 2000	両側共に頸動脈内膜剥離術を行った86例。内訳は男性64例平均70歳、女性22例平均72歳。	頸動脈内膜剥離術の術式として、patchを用いて閉じる方法(CEA with patch closure, CEAP)と内膜剥離した内頸動脈を総頸動脈に吻合する方法(carotid eversion endarterectomy, CEE)を行い、左右の病変で異なる術式を行う。どちらの術式を先に行うかをランダムに決定し、対側病変は先に施行した術式と異なる術式で手術を行った。	術中シャント使用となる症例の割合(34例対1例)、平均手術時間(53分対31分)、平均頸動脈血流遮断時間(carotid cross-clamping time)(21分対9分)、止血に要する時間(18分対6分)が有意差をもってCEEの方が少ないあるいは短かった。術後30日までの早期合併症は、卒中及び一過性脳虚血発作を呈した例が6対1(p=0.06)、脳神経障害をが見られた例が9対3(p=0.08)とCEEに合併症が少ない傾向が見られた。またエコー所見での残存角化血管(redidual angulation)の見られた例は9対0 (p=0.001)とCEAで有意に多かった。平均追跡期間40ヶ月における症候性閉塞は6対1 (p=0.06)、50%以上の再狭窄は5対0(p=0.02)、これらを加えた、症候性閉塞+50%以上の再狭窄でみると11対1 (p=0.004)とCEEの方が有意に合併症発生が低かった。結論として、1、CEEはCEAPと比較して周術期合併症が少ない傾向が見られた。2、再狭窄、閉塞の起こる割合は、有意にCEEの方が低かった。
02	Cao P, et al. J Vasc Surg. 31 (1 Pt 1): 19-30, 2000	外科治療の適応がある頸動脈狭窄症例1353例の無作為試験。解析対象はそのうちの1344例(外転頸動脈内膜剥離術:671例、通常頸動脈内膜剥離術:673例)	頸動脈を外転させる内膜剥離術もしくは通常頸動脈内膜剥離術	再狭窄率(50%以上)は56例(4.2%)であり、内訳は外転群:19例(2.8%)、通常群:37例(5.5%)であった。4年後の再狭窄率は外転群:3.6%、通常群:9.2%であり、有意に外転群の方が低かった。術側脳卒中危険率は外転群:3.9%、通常群:2.2%であり、死亡危険率は外転群:13.1%、通常群:12.7%で、これらは何れも両群間で有意な差を認めなかった。
02	Paciaroni M, et al. Stroke. 31 (9): 2037-42, 2000	NASCETエントリー患者659人(CEA群328人、Medical群331人)について3種類の検討を行った。Part1は659人すべてを対象とし、Part2はMedical群331人中231人において1991年2月以降(すなわちNASCET報告以降)6ヶ月以内にCEAを行った群116人(delayed endarterectomy群)と、そのままmedical careのみの群115人を比較し、Part3は331人のMedical群のうちAngioのfollow upを受けた81人を対象とした。	Part1についてはNASCETに準ずる。Part2については1991年2月以降6ヶ月以内にNASCET medical群の231人中、116人はCEA+medical care、115人はmedical careのみ継続。	Part1:3年後のすべての同側脳梗塞のriskはmedical careのみの群で28.3%、CEA群で8.9%(19.4% absolute risk reduction, P<0.001)、うちmajor strokeのriskはmedical careのみの群で14.0%、CEA群で3.4%(10.6% absolute risk reduction)であった。Part2:3年後のすべての同側脳梗塞のriskはdelayed endarterectomy群(116人)で7.9%、medical careのみを継続した群(115人)で15.0%(7.1% absolute risk reduction)であった。Part3:81人中狭窄の進行(10%以上)を認めたものが7人、変化がなかったものが39人、狭窄の軽減がみられたものが8人、閉塞を来たしたものが27人であった。

26. 慢性期一頸動脈内膜剥離術(CEA)

研究 design	著者・発行年	対象	治療法	結果
02	AbuRahma AF, et al. Stroke. 30 (6): 1185-9, 1999	両側CEAを行った74例について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した。CABG施行例とICA径4mm以下の例は除外。	patchingには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. Ann Surg. 229 (6): 767-72; discussion 772-3, 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。
00	Cina CS, et al. J Vasc Surg. 30 (4): 606-17, 1999	CEAと薬物治療群を比較した過去の症候性頸動脈狭窄性病変のRCTをデータベースより検索した。23文献、3RCT(NASCET, ECST, VACSP)が該当し6078例(3777例の外科治療群、2301例の内科治療群)が含まれる。	CEA vs 薬物治療(投薬内容には言及せず)	70%以上の狭窄の患者では、CEAによるRRR 48%、ARR 6.7%、NNT 15であった。それに対して50-69%狭窄の患者では、CEAによるRRR 27%、ARR 4.7%、NNT 21と手術の有効性は劣った。さらに、50%未満狭窄の患者では、有効性は全く証明されなかった(ARR -2.2%)。また、男性であること、高齢であること、狭窄度が高度な程、リスクファクターが多い程(70歳以上、男性、喫煙、高脂血症、高血圧、糖尿病、最近30日以内の脳卒中、心筋梗塞、うっ血性心不全、間欠性跛行、プラークの潰瘍化)、そして半球性の症状を認めた患者におけるCEAの有効性が高い。従って、50%以上の頸動脈狭窄病変の患者はCEAにより脳卒中による死亡、重度後遺障害を予防することができるが、その中でも狭窄度の低い患者(50-69%の中でもより50%に近い患者)においてはその他の因子を考慮する必要がある。
04	Ferguson GG, et al. Stroke. 30 (9): 1751-8, 1999	NASCETの手術群1415例。平均年齢65.4歳、男性70.5%。	頸動脈内膜剥離術+best medical treatment	30日以内の脳卒中および死亡率は6.5%。内訳は、死亡1.1%、重症脳卒中1.8%、軽症脳卒中3.7%、恒久的高度障害および死亡の割合は2%であった。この期間の創部合併症は9.3%。90日では死亡1.1%、重症脳卒中0.9%、軽症脳卒中4.5%、恒久的高度障害及び死亡の割合は2%であった。脳神経障害は8.6%。手術の危険性を上げる因子は、大脳半球の虚血症状による発症(眼症状での発症と比較して)、左側手術、対側頸動脈閉塞、CT上同側に脳梗塞を有する例、患側頸動脈の壁不整、高度の潰瘍形成であった。また冠動脈疾患に対し治療(バイパス術)を受けていると危険因子を減ずる。
02	Kappelle LJ, et al. Stroke. 30 (2): 282-6, 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。	頸動脈血栓内膜剥離術+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。

26. 慢性期—頸動脈内膜剥離術(CEA)

研究 design	著者・発行年	対象	治療法	結果
04	Paciaroni M, et al. Stroke. 30 (9): 1759-63, 1999	NASCETにおいてCEAを施した1415例と内科治療のみの1433例を対象として合併症の発生率を検討した。	NASCETに準ずる。	115例(8.1%)において142件の合併症が生じた。14件(1%)の心筋梗塞、101件(7.1%)の心血管障害、11件(0.8%)の呼吸器合併症、6件(0.4%)の過性昏迷、10件(0.7%)がその他であった。142件中69.7%は短期間のもので、退院を遅らせたものは26.8%に過ぎなかった。死亡5例中3例は心筋梗塞によるもの、2例は突然死であった。内科群でも同様の合併症がみられたが頻度は1/3であった。心筋梗塞、狭心症、高血圧の既往例ではCEA後の合併症出現率は1.5倍であった。
02	Sbarigia E, et al. J Vasc Surg. 30 (1): 131-8, 1999	1995年11月-1998年2月にローマ大学単一施設で行われた246頸動脈内膜剥離術中、鬱血性心不全、重症弁疾患、不安定狭心症、左脚ブロック症例を除外した107例。虚血性心疾患合併55例・非合併52例、全身麻酔52例・局所麻酔55例、全身麻酔は虚血性心疾患群55例中27例、虚血性心疾患のない群52例中24例に行った。	頸動脈内膜剥離術における周術期心筋虚血発生頻度を全身麻酔と局所麻酔と比較検討(prospective randomization)。	心筋虚血の頻度、時間は術中よりも術後大きい(p<0.001)。心筋虚血は虚血性心疾患のない群よりも虚血性心疾患合併群に多く発生する(p<0.02)。全身麻酔と局所麻酔の間には心筋虚血発生頻度には差がない(23% vs. 18%)。全身麻酔の心筋虚血発生はほとんど(83%)が虚血性心疾患合併例であり、局所麻酔では虚血性心疾患群、虚血性心疾患のない群の差がない。
02	Taylor DW, et al. Lancet. 353 (9171): 2179-84, 2172-3, 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. J Vasc Surg. 27 (2): 222-32; discussion 233-4, 1998	357症例(片側性症例315例、両側性症例42例)399例のCEAに対してarterial closureについて(1)パッチを使用しないCEAと(2)vein patchを使用したCEA、及び(3)PTFE graftを使用したCEAにrandomizationをおこなった。	全例、全身麻酔で内シャントを使用し、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。。	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. N Engl J Med. 339 (20): 1415-25, 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。

26. 慢性期一頸動脈内膜剥離術(CEA)

研究 design	著者・発行年	対象	治療法	結果
01	Benavente O, et al. BMJ. 317 (7171): 1477-80, 1998	1966年1月から1998年1月の間で検索を行い、CEAの効果に関してなされた五つのRCTを対象とした。具体的には、それらのRCTに登録された無症候性内頸動脈狭窄症(50%以上狭窄)2440例(Clagett et al 29例、MACE71例、VA444例、ACAS1659例、L'AURC237例)。内CEA施行例は1215例(Clagett et al 15例、MACE36例、VA211例、ACAS825例、L'AURC128例)。	VA, ACAS, L'AURCでは、CEAの施行の有無によらず、全例で抗血小板剤を使用していると記載。Clagett et al, MACEではCEA単独施行群と内服薬単独群とで比較。抗血小板剤はアスピリン(一日投与量はそれぞれClagett et al 300mg、MACE80mg、VA1300mg、ACAS325mg、L'AURC1000mg)。	結果はエンドポイント1および2の組み合わせで検討している。第一番目の結果として、三年の観察期間で内頸動脈狭窄側と同側の脳硬塞に加えて周術期の合併症(内頸動脈狭窄側と同側および対側の脳硬塞、もしくは死亡)が発生するリスクは五つのRCT全てにおいて、CEA施行群のほうが低かった(CEA群4.4%、内服群6.4%、Odds ratio 0.62)。第二番目として、周術期を含む全ての観察期間で、内頸動脈狭窄側と同側の脳硬塞が発生するリスクは五つのRCT全てにおいて、やはりCEA施行群のほうが低かった(CEA群3.2%、内服群6.2%、Odds ratio 0.46)。第三番目には、内頸動脈狭窄側と同側および対側の脳硬塞に加えて周術期の死亡が発生するリスクもやはりCEA施行群のほうが低かった(CEA群7.4%、内服群9.2%、Odds ratio 0.68)。ただし、無作為に治療法を決定した後30日間での脳硬塞および死亡が発生するリスクはCEA施行群が内服群に比べて四倍以上高かった(Odds ratio 4.51)。
02	Cao P, et al. J Vasc Surg. 27:595-605, 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 Lancet. 351 (9113): 1379-87, 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例を2群にランダム化した(ECST)。	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. Lancet. 351 (9113): 1379-1387, 1372-3, 1998	過去6ヶ月以内に内頸動脈領域のnon-disabling strokeあるいはTIAを生じた内頸動脈狭窄 3024例を手術群1811例と非手術群1213例にrandomizationを行った trial (ESCT)。	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end point(重症脳卒中、死亡)に至った。手術に関係したend pointは狭窄率と関連しなかった。非手術群では同側major strokeのriskはランダム化後2-3年の間、特に70-80%狭窄において狭窄の程度に比例した。狭窄が80%以上では3年後のend pointは非手術群で26.5%、手術群で14.9%、同側のmajor strokeは各々6.8,13.8%と両群間で有意差を認めた。
04	Moore WS, et al. Stroke. 29 (10): 2018-25, 1998	Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS)において無作為に手術に割り付けされた825例中、実際にCEAを受けた720例。	CEA。	狭窄の残存は4.1-6.5%の確率で起こった。早期再狭窄率(3-18ヶ月)は7.6-11.4%であった。長期再狭窄率(18-60ヶ月)は1.9-4.9%であった。糖尿病、高血圧などのいわゆる危険因子は再狭窄に対して統計的に有意な影響は示さなかった。パッチを用いた血管形成は再狭窄の危険性を減少させた。

26. 慢性期一頸動脈内膜剥離術(CEA)

研究 design	著者・発行年	対象	治療法	結果
05	Yamamoto I, et al. Neurol Med Chir (Tokyo). 38 (Suppl): 275-8, 1998	CEAを施行した57例(男41例、女16例、平均63歳)から得られた動脈硬化性プラーク63検体を組織学的に検討。症候性群51例(狭窄26例、潰瘍18例、狭窄と潰瘍7例)、無症候性群12例(70%以上狭窄5例、潰瘍7例)。	すべてCEA。	プラーク内出血は、症候性群51例中38例(75%)で、無症候性群12例中4例(33%)で認めた。プラーク破綻は症候性群で76%、無症候性群で42%に認めた。無症候性でも潰瘍性病変がMooreの分類でBまたはC型と高度のものは、プラーク内出血、プラーク破綻がそれぞれ6例中3例、6例中5例と高頻度で認められた。無症候性の頸動脈病変でも、高度の潰瘍性病変がある場合、エコー等でプラーク内出血があれば脳卒中予防にCEAの適応があると考えられる。
00	Counsell CE, et al. Eur J Vasc Endovasc Surg. 13 (4): 345-54, 1997	6 trialから抽出した794人、882手術例に関して、patchの有無による手術成績を比較。3 trial中の326手術例に関して、patch法の差による成績を比較。	CEA.patch vs primary closure. また、patch群では、venous patch vs PTFE	1) Patch vs Primary closure;術後30日以内、及び約3年の長期経過のどちらもpatch群の方が成績が良かった。patch群では、30日以内の同側のstroke、あらゆるstrokeもしくは死亡を66% (relative odds)減少。閉塞の危険性はpatch群1/377(0.3%)、primary closure群15/381(3.9%)と83%減少。Patchによって防げる同側のstrokeは、両時期とも28/1000手術症例(95% confidence interval)と予測され、長期での75/1000患者の死亡やあらゆるstrokeを防ぐことが出来ると予測される。しかし、術後に発生したepisodeの数が少なく、また特に長期経過では失われた症例も多い(53arteries)ことから、十分に信頼できる結果とはいえない。2) Synthetic vs venous patches;eventの数が少なすぎて信頼できる解析出来ず。
02	Fearn SJ, et al. Eur J Vasc Endovasc Surg. 13 (4): 394-7, 1997	単一施設における63例64件の頸動脈内膜剥離術中に硫酸プロタミンによるヘパリン中和を行うか否かについてprospective randomizationした(ヘパリン中和群31件、中和無しとの対照群33件)。	ヘパリン中和群と非中和群を比較した。	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、創部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。
05	Marcinczyk MJ, et al. Stroke. 28 (2): 291-6, 1997	1987-1993年にかけて単一施設において無症候性の頸動脈狭窄に対し頸動脈内膜剥離術を施行された277例を、ACASに登録され手術を受けた群54例、ACASの基準を満たしながら登録されず、ACAS参加医師によって手術を受けた75例、ACASの基準を満たしながら登録されずACAS不参加医師により手術された29例、ACASの基準を満たさないがACAS参加医師によって手術を受けた72例、ACASの基準を満たさずACAS不参加医師によって手術を受けた47例の5群に分けた。	頸動脈内膜剥離術	ACAS基準を満たす患者は満たさない患者に比べ統計学的有意差をもって、年齢が若く、頸動脈狭窄の程度が高度であり、肺、腎の合併疾患が少なかった。ACAS基準で患者を選ぶことにより死亡率、心筋梗塞の率が明らかに低くなり、入院期間も短かった。ACAS参加医師は不参加医師に比べてより高度狭窄のある患者を手術しており、また冠動脈疾患のある患者を手術する機会が少なかった。ACAS参加医師と不参加医師の間で手術の結果に有意差はなかった。

26. 慢性期一頸動脈内膜剥離術(CEA)

研究 design	著者・発行年	対象	治療法	結果
02	Morgenstern LB, et al. Neurology. 48:911-915, 1997	NASCETで登録された高度狭窄659症例。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なし、ほぼ完全閉塞で糸状の血管腔ありの5群に分類。それぞれ130/141、127/110、23/22、33/44、15/14例(各々CEA群/非手術群)。	CEA+best medical treatment vs best medical treatment	手術例中ほぼ完全閉塞の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日後の脳卒中発生の危険性は各群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い(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、脳卒中発生の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年後の脳卒中発生の危険性は70-79、80-89、90-94%狭窄、ほぼ完全閉塞で糸状の血管腔なし、ほぼ完全閉塞で糸状の血管腔ありの5群で各々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. J Vasc Surg. 24 (6): 998-1006; discussion 1006-7, 1996	357例399回の頸動脈内膜剥離術を対象として、arterial closure methodについてprimary closure 135例、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)グラフト134例、vein patch 130例にrandomizeした。	頸動脈内膜剥離術。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%(primary closure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、primary closure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%、頸静脈使用群は10.3%と明らかに少なかった。
02	Slattery J Lancet. 347 (9015): 1591-3, 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。計測法の違いでESCT 50、70.82%狭窄はNASCETではそれぞれ16.50、70%狭窄に相当する。(ESCT狭窄率=0.6×NASCET狭窄率+40)	外科群 vs 内科群 (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%狭窄群では非手術群が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くて手術群で重度脳卒中、死亡が多いが、それ以降の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。
04	Young B, et al. Stroke. 27 (12): 2216-2224, 1996	ACASに登録された1662例中、外科治療群に振り分けられた825例(104例は実際には手術を受けず)。	アスピリン325mg/日、リスクファクターの積極的軽減に加えて外科治療(頸動脈内膜剥離術)を受けた。	頸動脈内膜剥離術を受けた721例中、1例死亡、10例が術後30日以内の脳卒中を認めた(1.5%)。また、415例がランダム化後頸動脈内膜剥離術前に血管撮影を受けたが、5例(1.2%)に一過性脳虚血発作あるいは脳梗塞を認めたので、頸動脈内膜剥離術と血管撮影はほぼ同程度のリスクであると考えられた。また、頸動脈内膜剥離術に関連して6例の一過性脳虚血発作、3例の心筋梗塞が認められ、トータルで頸動脈内膜剥離術に関連した症候は2.6%であった。したがって、60%以上の狭窄を示す無症候性の内頸動脈狭窄病変は、施設の血管撮影と手術を合わせたリスクが3%以下ならば頸動脈内膜剥離術の適応としてよい。
04	ECST Collaborative Group Lancet. 345 (8944): 209-12, 1995	ECST studyに登録された2295例の無症候性頸動脈狭窄症。	非外科的治療(内科治療)。	3年間脳卒中発生率(Kaplan-Meier法)は、2.1%(死亡群および非死亡群)および0.3%(死亡群)であった。この低い数字を考慮すると、無症候性頸動脈狭窄症に対する頸動脈内膜切除術の有効性は少ない。
02	Executive Committee for the ACAS JAMA. 273 (18): 1421-8, 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stroke&deathは手術群19例(2.3%):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%。

26. 慢性期一頸動脈内膜剥離術(CEA)

研究 design	著者・発行年	対象	治療法	結果
02	Gasecki AP, et al. J Neurosurg. 83 (5): 778-82, 1995	NASCETに登録された症候性内頸動脈高度狭窄(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を比較検討した。	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)。	登録30日以内のperioperative stroke&deathは対側閉塞群で14.3%,70-99%狭窄で4.0%、70%以下狭窄で5.1%。登録後2年間の病側stroke, any stroke & deathはいずれの群においても内科群では手術群の2倍以上であった。2年後における内科群・手術群双方のany stroke & deathは対側閉塞群で80.6%・35.7%,70-99%狭窄で36.5%・16.2%,70%以下狭窄で34.9%・15.4%であった。対側閉塞例では周術期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成績がよい。
02	Halliday AW, et al. Int Angiol. 14 (1): 18-20, 1995	6ヶ月以内に症状を来していない無症候性頸動脈狭窄症であり、頸動脈内膜切除術の明白な適応や禁忌がない症例。the asymptomatic carotid surgery trial (ACST)	頸動脈内膜切除術+最良薬物治療または最良薬物治療のみ。	ACSTの研究デザインのみを記載したもので、調査は行われていない
02	National Institute of Neurological Disorders and Stroke J Neurol Sci. 129 (1): 76-7, 1995	40-79歳で余命が5年以上あり、無症候性の60%以上の狭窄病変が脳血管撮影、ドップラー超音波で確認できた1662例(外科治療群828例、内科治療群834例)。1987年12月-1993年12月にエントリー。	外科治療群は頸動脈内膜切除術、全例でアスピリン325mg/日内服。	周術期の合併症発生率は2.3%であった。最初の5年の危険性に関しては、外科治療群4.8%、内科治療群10.6%であった。手術による相対リスク減少率は55%であった。また、頸動脈内膜切除術における相対リスク減少率は男性69%、女性16%と男性が高かった。頸動脈内膜切除術の周術期における発病率、死亡率が3%以下の施設で行われ、かつ適応を的確に決めれば、無症候性だが血管撮影で60%以上の狭窄を示す症例には有効である。
04	Streifler JY, et al. Arch Neurol. 52 (3): 246-9, 1995	1988年1月1日から1991年2月21日まで追跡されたNASCET登録患者のうち、70-99%の狭窄を認めかつ内科治療群に割り付けられた129症例を対象。一過性黒内障発症59例の予後を、70例の大脳半球症状の一過性脳虚血発作発症例の予後と比較。	NASCET内科治療(アスピリン1300mg/日)。	一過性黒内障発症例:大脳半球系脳卒中16.6% 評価危険率:75% 11.2, 85% 17.8, 95% 28.9 大脳半球症状の一過性脳虚血発作発症例:大脳半球系脳卒中43.5% 評価危険率:75% 37.4, 85% 60.0, 95% 96.3 一過性黒内障発症例では大脳半球症状の一過性脳虚血発作発症例と比較すると有意に大脳半球系脳卒中発生の可能性および狭窄率進行の危険性を持っている。
04	Brott T, et al. Stroke. 25 (6): 1122-9, 1994	40-79歳の片側もしくは両側内頸動脈に60%以上の狭窄を認め、かつ脳卒中もしくは一過性脳虚血発作の既往のない無症候性狭窄848例(ACAS)のCT所見。	アスピリン使用中。	124例(15%)に無症候性脳梗塞を認めた。脳梗塞の数は1つ95例、2つ24例、それ以上が7例。梗塞の大きさおよび場所は小さく深部にあるもの117例、大きい半球以下のもの45例、それ以上1例であった。梗塞は右側に多く(p<.05)、歩行異常(p<.001)、深部腱反射の異常(p=.038)と相関があったが、狭窄の程度とは相関は見いだせなかった。
02	De Letter JA, et al. Ann Vasc Surg. 8 (1): 54-8, 1994	126例に対する頸動脈内膜切除術129件のarterial closureについて randomizationを行った(静脈移植片非使用(primary closure)60例62件、伏在静脈使用66例67件)。	頸動脈内膜切除術における伏在静脈使用群と非使用群との比較研究。再狭窄はエコーで評価した。	術後30日間で梗塞/死亡は非使用群1例/3例、使用群2例/1例。観察期間中の死亡例は非使用群17例(27%)、使用群22例(32%)。死亡に関しては両群で有意差なし。再狭窄に関しては、両群をさらに性別に分類して男性非使用群が5/45例(11%)、女性非使用群が12/17例(70%)、男性使用群が7/49例(14%)、女性使用群が1/18例(5.5%)であり、非使用群全体と使用群全体との間、そして女性で非使用群と使用群との間に有意差がみられた。

26. 慢性期一頸動脈内膜剥離術(CEA)

研究 design	著者・発行年	対象	治療法	結果
04	Gasecki AP, et al. J Vasc Surg. 20:288-295, 1994	NASCETエントリー患者中、70-99%の高度狭窄をきたした頸動脈内膜剥離術施行例100例。	早期手術群(軽症脳梗塞発症後3-30日に頸動脈内膜剥離術施行)42例、慢性期手術群(軽症脳梗塞発症後33-117日に頸動脈内膜剥離術施行)58例。	術後30日以内の脳卒中発生率は早期手術群で4.8%、慢性期手術群で5.2%で、両群とも死亡率は0であった。18ヶ月後の時点で脳卒中あるいは死亡の率は早期手術群で11.9%、慢性期手術群で10.3%と両群間で有意差がなかった。発症がnon-disabling strokeの場合は、早期手術であっても術後経過は慢性期手術と遜色が無く、慢性期まで30日間待機する間にstrokeを再発するriskを早期手術は減じる。
02	Gonzalez-Fajardo JA, et al. J Cardiovasc Surg (Torino). 35 (6): 523-8, 1994	patch併用の頸動脈内膜切除術を行った84例95件についてpatch materialについて prospective randomizationを行った(40例45件における伏在静脈使用群、44例50件における PTFEグラフト(人工血管)使用群)。	頸動脈内膜切除術において:伏在静脈patch使用群とPTFE patch使用群を比較した。	静脈使用群では手術時間が112.8±3.5分、周術期(術後30日以内)の合併症は外頸動脈血栓化1例、狭窄残存1例、動脈瘤用拡張7例(15.5%)、脳神経損傷1例、観察期間中の合併症は脳卒中と無関係の死亡2例であった。人工血管使用群では手術時間が128.0±4.1分、周術期合併症は脳卒中1例、死亡1例、外頸動脈血栓化1例、動脈瘤用拡張1例(2%)、脳神経損傷1例、観察期間中の合併症は頸動脈狭窄再発2例、脳卒中以外の死亡1例。両群間で手術時間のみに有意差が認められた。
02	Katz D, et al. J Vasc Surg. 19 (2): 198-203; discussion 204-5, 1994	単一施設医において行われた頸動脈内膜切除術87例100件をarterial closureについて randomizationした(人工グラフト非使用群44例51件、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)グラフト使用群43例49件)。	頸動脈内膜切除術のうち人工グラフト非使用群(primary closure)と使用群を比較検討。	周術期合併症として死亡は両群とも無し、大梗塞は非使用群0、使用群1(2%)、小梗塞が非使用群2(4%)、使用群0、一過性脳虚血発作は非使用群2(4%)、使用群1(2%)、出血が非使用群1(2%)、使用群0、感染が非使用群0、使用群1(2%)であった。有意差は全項目で無し。追跡期間中には再狭窄が非使用群2(4%)、使用群0、脳卒中と無関係の死亡が非使用群10(23%)、使用群7(16%)であった。これに関しても両群に有意差無し。結論として、頸動脈内膜切除術を施行するに際し両群で有意差は無し。
02	Myers SI, et al. J Vasc Surg. 19 (1): 15-22, 1994	ダラスのVeterans医療センターで46ヶ月間に行われた136例163件の頸動脈血栓内膜剥離術において、伏在静脈パッチを用いたVP群と、一次的縫合を行ったprimary群との長期予後の前向き比較。	3cm以上の動脈切開を行ったものや、動脈がループを形成したり折れ曲がっているものはobligatory vein patch OVP群(38/163件)とし、残りを無作為化した。また、両側頸動脈血栓内膜剥離術例では左右で違う方法で行った。全例アスピリンを服用。	5年での累積再狭窄率はprimary群7.8%、VP群14.3%、OVP群5.3%で有意差はなかった。84ヶ月での脳卒中なく生存する確率はprimary群60%、VP群71%、OVP74%で有意差はなかった。
04	Rothwell PM, et al. Stroke. 25 (12): 2440-4, 1994	ECST内科群に無作為化された1001例の頸動脈狭窄率をECST法、NASCET法、CC法(総頸動脈を基準)の3種の評価方法で検者2名が比較。いずれも(1-最大狭窄部/正常血管径)×100で狭窄率を表示するが、正常血管径としてECSTでは狭窄部における本来予測される正常血管径を、NASCETでは遠位部の正常血管径を、CC法では総頸動脈の正常血管径を用いている。		虚血性脳卒中の予見という観点からは3種類いずれもほぼ同様であった。50-90%の範囲の狭窄率ではCC法が最も再現性が高かった。

26. 慢性期一頸動脈内膜剥離術(CEA)

研究 design	著者・発行年	対象	治療法	結果
04	Sauve JS, et al. Ann Intern Med. 120 (8): 633-7, 1994	NASCET登録患者1268例の解析 ITT:1268、PC:1268。	NASCET登録患者にて血管雑音と内頸動脈高度狭窄は相関しているかを検証。	頸部局所での雑音は頸動脈高度狭窄検出に際し感受性は63%、特異性61%であった。頸部雑音がない場合でも高度狭窄の確率は52%から40%に低下するに過ぎなかった。CT上の病側の梗塞巣、頸部エコーでの頸動脈90%以上の狭窄、一過性脳虚血発作を組み合わせると高度狭窄の予想確率は、いずれもない場合は8%で、すべてそろった場合94%となる。頸部雑音はそれだけでは高度狭窄の予想因子とするには不十分であり他の因子と組み合わせる必要がある
05	Streifler JY, et al. Stroke. 25 (6): 1130-2, 1994	内頸動脈狭窄(30-99%)で頸動脈内膜切除術を行った500例を血管撮影上、内膜肥厚病変を潰瘍の有無で分類。	頸動脈内膜切除の術中所見での潰瘍の有無を確認した。	血管撮影での潰瘍検出の感度45.9%、特異度74.1%。内膜肥厚部の潰瘍は血管撮影では充分に診断できない
02	Barnett HJ J Mal Vasc. 18 (3): 202-8, 1993	120日以内に一過性脳虚血発作または後遺症のない脳梗塞を来した狭窄率70%以上の症候性頸動脈狭窄症659例(NASCET)。	頸動脈内膜切除術+内科治療群:328例、内科治療群:331例(内科治療はアスピリン1300mg/日)。	対象側における全脳梗塞危険率:内科群26%、外科群9%(減少率17±3.5%)(p<0.001) 対象側における重度脳梗塞または死亡危険率:内科群13.1%、外科群2.5%(減少率10.6±2.6%)(p<0.001)
02	Cohen SN, et al. J Vasc Surg. 18 (6): 1002-9; discussion 1009-11, 1993	Veterans Affairs(VA) medical center11施設でVA Cooperative Study 167に参加した50%以上狭窄を示す無症候性頸動脈狭窄症の男性444例をrandomizeした(211例:頸動脈内膜切除術+アスピリン、233例:アスピリンのみ)。	頸動脈内膜切除術+アスピリン投与またはアスピリン投与のみ。アスピリンは650mg分2/日が原則。	4年間で全体の死亡率は37%(9%/年)。内科的治療群38%、外科的治療群35%。単変量解析によると、有意に死亡率を上げる危険因子は冠動脈疾患、狭心症の既往、うっ血性心不全、末梢血管障害、高血圧の既往、糖尿病、登録時の心電図異常、間歇性跛行であった。多変量解析によると、有意に死亡率を上げる危険因子は、糖尿病、登録時の心電図異常、間歇性跛行であった。両側頸動脈狭窄や頭蓋内血管病変を持つ者は有意に死亡率が高かった。
02	Hansen F, et al. Eur J Vasc Surg. 7 (4): 380-5, 1993	頸動脈内膜切除術施行した232例。二重盲検ランダム化調査。	低用量アスピリン75mgを1日1回6ヶ月投与112例、プラセボ投与108例。	2ヶ月後30%以上の再狭窄を来したものは、低用量アスピリン群40例、プラセボ群45例で有意差無し、6ヶ月後の再狭窄率も有意差なしであった。50%以上の再狭窄に関しても、2、6ヶ月後いずれも2群に差はなかった。再狭窄の危険因子に関しては、女性では有意に危険率が高かったが(p<0.001)、年齢、血中中性脂肪、コレステロール、高血圧、DM、喫煙の有無は危険因子とはならなかった。また2群間でこれら危険因子と考えられるものの危険率に差はなかった。また反対側血管の狭窄進展度に関しても群間差はなかった。神経症状発症に関して再狭窄の有無は関係がなかった(再狭窄有で10例、無で21例)。
02	Hobson II RW, et al. Greenhalgh RM and Hollier LH (eds.), Surgery for Stroke, W B Saunders Company LTD. Book Volume: 1:339-349, 1993	Veterans Affairs Medical Centersの11施設で狭窄率50%以上の無症候性頸動脈狭窄を認めた男性444症例。211例はCEA+アスピリン、233例はアスピリンのみ。脳梗塞の既往、頭蓋内外バイパス術や頸動脈内膜剥離術の既往、全身状態不良例などは除外。	頸動脈内膜剥離術+アスピリン投与またはアスピリン投与のみの2群。アスピリンは650mg/日が原則で不耐容な患者に腸溶型アスピリンに変更し、それでも不耐容なら325mg/日に減量。CEAはランダム化後10日以内に施行。	術後30日間の死亡率は1.9%。術後脳卒中は5例(2.4%)。追跡期間中の脳卒中、脳卒中による死亡、その他の死亡については両群間で有意差なし。神経症状の発症回数は手術群で有意に少なく(p<0.002)、同側のstroke発生率は手術群で有意に少なかった(手術群4.7% 非手術群9.4%)。

26. 慢性期—頸動脈内膜剥離術(CEA)

研究 design	著者・発行年	対象	治療法	結果
02	Hobson RW 2d, et al. N Engl J Med. 328 (4): 221-7, 1993	50%以上の狭窄を認めた無症候性頸動脈狭窄症の男性444例(Veterans Affairs study)。	アスピリン+CEA 211例および最善の内科的治療233例。	全観察期間内に同側の神経学的異常を伴う発作は、手術群8%、非手術群20.6% (p<0.01)と手術群で少なかった。同側の脳卒中の発症は手術群4.7%、非手術群9.4%。術後30日以内(非手術群では登録から30日)に発症する脳卒中は手術群2.4%、非手術群0.45%。この時期の死亡は手術群1.9%、非手術群0.4%。stroke&deathの発生率に関しては手術群41.2%、非手術群44.2%と有意差がなかった。死因は、術後の死亡も含めて冠動脈硬化病変によるものが最多であった。
02	Ranaboldo CJ, et al. Br J Surg. 80 (12): 1528-30, 1993	199症例に施行した頸動脈血栓内膜剥離術213例(症候性196例、無症候性狭窄17例)の対象の中で、109例の頸動脈血栓内膜剥離術ではパッチ形成術を併用し、残る104例の頸動脈血栓内膜剥離術では単純血管縫合を行った。	術前にアスピリン(用量不明)。	パッチ形成術を施行した症例で単純血管縫合と比較して30日以内の内頸動脈閉塞を認めず、術後3ヶ月および12ヶ月後での閉塞あるいは再狭窄例が有意に減少し、さらに一過性脳虚血発作および死亡の発生率も有意ではないものの減少した。
02	Rothwell PM, et al. Greenhalgh RM and Hollier LH (eds.), Surgery for Stroke, W B Saunders Company LTD. Book Volume: 1:369-381, 1993	1981-1997年にヨーロッパ12か国97施設(ECST study)において、過去6ヶ月以内に頸動脈領域の一過性脳虚血発作、網膜梗塞または軽症脳卒中を呈した患者で、頸動脈狭窄ないし潰瘍を持つ2833例(手術群60%、非手術群40%にランダム割付)。	両群ともアスピリン投与、高血圧治療、禁煙指導を施行。手術群では脳梗塞発症後4週おいてから頸動脈内膜剥離術を施行。	手術群で術後30日間に死亡ないし重度脳卒中に達したのは22例(3.3%)。これを除けば、死亡率に両群間で有意差なし(8.3%と8.6%)。追跡期間中の片側性脳虚血性卒中ないし7日間以上続く卒中の頻度は、高度狭窄群(70-99%)においては手術群で有意に少なかった。軽度狭窄群(0-29%)では有意差なし。軽度狭窄群においては、重度もしくは致命的な卒中ないし7日間以上続く卒中の頻度が手術群で有意に多く認められた。
02	Sandmann W, et al. Stroke. 24:1098-1099, 1993	単一施設における頸動脈狭窄症503例をprospective randomizationした(手術時シャント使用250例、シャント不使用253例)。	頸動脈内膜剥離術(術中シャント使用もしくは不使用)。	シャント群に割り付けられた14%がtechnical reasonでシャント使用不可・非シャント群に割り付けられた4%がクランプ中のEEG/SEP変化のためシャント使用。周術期神経学的合併症についてはシャント群4.2%、非シャント群3.3%で有意差なし
02	Harker LA, et al. Ann Intern Med. 116 (9): 731-6, 1992	頸動脈内膜切除術を施行された163例175件。	83例90件が経口のアスピリン(325mg)とジピリダモール(75mg)を術前12時間より内服を開始し、術後12時間以内に1日3回のアスピリンとジピリダモールの内服を1年間継続。80例85件にプラセボ投与。	有効性解析の結果は、50%以上の再狭窄が内服治療群で11件(16%)の手術血管で起こり、プラセボ群で10件(14%)の手術血管に発生した。また、Intension-to-Treat解析の結果では50%以上の再狭窄が内服治療群で16例(26%)の手術血管で発生し、プラセボ群で10件(12%)の手術血管に発生した。この結果、頸動脈内膜切除術の再狭窄に対する、アスピリンとジピリダモールの内服治療は有用であるとはいえない。
02	Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group Mayo Clin Proc. 67 (6): 513-8, 1992	無症候性の高度頸動脈狭窄病変を有する158症例。ランダム化されのは71例(アスピリン群35例、手術群36例)であり、それ以外でeligible nonrandomizedの87例(アスピリン群55例、手術群32例)を加えて対象としている。	頸動脈内膜剥離術のみ、またはアスピリン(80mg/日)のみ。	手術群で心筋梗塞と一過性脳虚血発作が頻発したため中止。心筋梗塞に至ったのはアスピリン群90例で8例に対し、外科治療群68例では18例と有意に多かった(p=0.0023)。これらのほとんどは手術に関係せず、外科群でアスピリンを内服していなかったことに起因すると考えられた

26. 慢性期一頸動脈内膜剥離術(CEA)

研究 design	著者・発行年	対象	治療法	結果
02	ECST Collaborative Group Lancet. 337 (8752): 1235-43, 1991	過去6ヶ月にnon-disabling stroke、TIA、retinal strokeを呈した頸動脈狭窄症で担当医がCEAの適応あり、なしと確信した症例を除いた2518例を対象とし、immediate surgeryとno immediate surgeryにrandomizationした。この中で1991年1月の登録時データで血管撮影があり、1回以上経過観察されている2200例を検討の対象とした。血管撮影所見に関しては、軽度(0-29%) (手術219、非手術155)と高度(70-99%) (手術455、非手術323)狭窄の合計1152例を比較検討。	両群ともbest medical treatmentをうけ、immediate surgery (手術)群は3%は手術追加あり(同側5例・対側38例)。no immediate surgery (非手術)群888例中40例(4%) (同側31例・対側6例・両側3例)はその後手術を受けた。	高度狭窄例では、術後30日以内のstroke & deathは7.5%であるが、その後3年の同側の梗塞の発生率が手術群で2.8%、非手術群で16.8% (p<0.0001)と手術が有効であった。fatal (or disabling) stroke & deathについては、術後30日以内は3.7%であったが、その後3年においては手術群で1.1%、非手術群で8.4%(p<0.0001)であった。軽度狭窄の374例では患側の梗塞を起す確率は少なく、手術の有効性は証明されなかった。
02	Mayberg MR, et al. JAMA. 266 (23): 3289-94, 1991	120日以内に一過性脳虚血発作、片側黒内障、軽微卒中症状を経験し、狭窄率50%以上の頸動脈狭窄を有するVeterans studyに登録された男性患者189例(35-82歳)。	CEA+最適内科治療90例と、最適内科治療のみの非手術群95例。	一過性脳虚血発作または脳卒中は手術群7.7%に対し非手術群19.4%にみられ、CEAの絶対危険減少率11.7%(p=0.011)。70%以上の狭窄病変ではさらに有意で、7.9%に対し25.6%、絶対危険減少率17.7%(p=0.011)。症候性の頸動脈狭窄(50%以上)病変に対してCEAは脳虚血の予防に有効である。
02	NASCET Stroke. 22 (6): 711-20, 1991	120日以内にTIAあるいはnon-disabling strokeを来し、選択的頸動脈造影を施行され、患側に30%以上の頸動脈狭窄を認め、tandem lesionや完全閉塞を認めない79歳以下の症例(NASCET)。狭窄率は血管造影の最も狭窄を強く示すprojectionで(1-(狭窄部 lumen/bulb遠位正常部 lumen))×100%と判定。	最良の内科的治療(アスピリン 1,300mg/日 など)もしくは最良の内科的治療+手術(頸動脈内膜剥離術)。	サンプルサイズを1,990例に設定しており(報告時点で1,212例)本文献はstudy designの公表で、結果は掲載されていない。
02	NASCET Collaborators N Engl J Med. 325 (7): 445-53, 1991	120日以内にhemispheric TIA,24時間以上続くnon-disabling stroke,24時間未満のmonocular blindnessを来し、同側頸動脈に高度狭窄(70-99%)を示した659例のNASCET登録症例(80歳未満)。	内科治療331例、外科治療(頸動脈内膜剥離術)328例にランダム化。内科治療群中21例が途中で外科治療施行。外科治療群328例中1例は手術施行せず。	周術期の脳卒中は内科治療群、外科治療群それぞれ3.3%、5.5%、大梗塞は各0.9%、2.1%、致死例が各0.3%、0.6%であったものの、2年間で狭窄側の脳卒中を来す率は内科治療群26%、外科群9%でリスク低減率(±SE)17±3.5%(p<0.001)。狭窄側の大梗塞または死にいたる梗塞を来す率は内科治療群13.1%、外科群2.5%で危険低減率10.6±2.6%(p<0.001)であった。頸動脈内膜切除術が有意差をもって有効である。
02	NASCET investigators Stroke. 22 (6): 816-7, 1991	120日以内にhemispheric TIA (68%)又はnon-disabling stroke (32%)を来し、同側頸動脈に高度狭窄(70-99%)を示したNASCET登録症例595例(80歳未満)。平均年齢66(35-80)歳。	抗血小板療法を含むoptimal medical careを全例に行い、手術群(300例)・非手術群(295例)にrandomization。非手術群予定の295例中16例(5.4%)は手術に移行、手術予定の300例中299例で手術施行。	手術群のperioperative stroke and deathは5%、同期間中非手術群では3%であった。18ヶ月の追跡で、死亡あるいは同側の脳卒中は非手術群24%に対し手術群剥離術群7%(p<0.001)、重度あるいは致命的な脳卒中、あるいは死亡は非手術群12%に対し手術群では5%であった(p<0.01)。頸動脈内膜剥離術の有効性が示された。