

stroke in a cohort of men born in 1913. *N Engl J Med* 1987;317:521-526

11) Walker SP, Rimm EB, Ascherio A, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC. Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men. *Am J Epidemiol* 1996;144:1143-1150

12) Folsom AR, Prineas RJ, Kaye SA, Munger RG. Incidence of hypertension and stroke in relation to body fat distribution and other risk factors in older women. *Stroke* 1990;21:701-706

## 2. 脳梗塞慢性期

### 2-1. 危険因子の管理と再発予防 (7) 心房細動

#### 推奨

1. 弁膜症を伴わない心房細動(NVAF)を伴う脳梗塞の再発予防にワルファリンが有効であり、一般に international normalized ratio(INR)2.0~3.0の範囲でコントロールすることが推奨される(グレードA)。
2. 70歳以上の NVAFのある脳梗塞または一過性脳虚血発作(TIA)患者では、やや低用量(INR 1.6~2.6)が推奨され(グレードB)、出血性合併症を防ぐため INR 2.6を超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は17.6倍と高い(1-3)(IIb)。本邦の剖検例の検討では、大梗塞および予後不良例にNVAFを高頻度に認める(4)(IIb)。

本邦の研究では、NVAFのある脳梗塞および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2.6)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。そのため、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ると報告された(5)(Ib)。その後の検討で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はINR 1.6~2.6であると再報告された(6)(IIb)。

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でワルファリンの再発予防効果が示されており(7,8)(Ia)、INR 2.0~3.0を目標にする(9)(Ib)。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)(Ia)。メタアナリシスによれば、INRの目標値は、初発予防ではINR 2.0~2.6であるが、再発予防ではINR 2.9であるという報告がある(10)(Ia)。

#### (附記)

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初発予防には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。

#### 引用文献

- 1) Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978;28:973-977
- 2) Flegal KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987;1:526-529
- 3) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988

- 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* 1989;20:1653-1656
- 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-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke* 2000;31:817-821
- 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* 2001;40:1183-1188
- 7) Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attacks. *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 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* 1996;348:633-638
- 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* 1999;131:492-501

その他の参考文献

- 1) 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* 1998;21:117-122
- 2) Caplan LR, Hier DB, D'Cruz I. Cerebral embolism in the Michael Reese Stroke Registry. *Stroke* 1983;14:530-536
- 3) 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* 2000;35:183-187
- 4) 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ーファリン治療前後での比較. *心臓* 1996;28:651-657
- 5) 杉薫, 野呂真人, 当間三弘, 他. 心房細動例における脳梗塞の発症頻度. *心電図* 1999;19:12-19
- 6) Takano K, Iino K, Ibayashi S, Tagawa K, Sadoshima S, Fujishima M. Hypercoagulable state under low-intensity warfarin anticoagulation assessed with hemostatic markers in cardiac disorders. *Am J Cardiol* 1994;74:935-939

2. 脳梗塞復性期  
2-1. 危険因子の管理と再発予防  
(8) 卵円孔閉存

推奨

1. 卵円孔閉存による奇異性脳塞栓症の再発予防には、ワルファリンが使用されるが、第一選択とする十分な科学的根拠はない(グレード C1)。
2. 卵円孔閉存による奇異性脳塞栓症には、卵円孔閉存の外科的閉鎖術が行われる(グレード C1)。
3. 本症による奇異性脳塞栓症のうち、深部静脈血栓症や肺塞栓症がなく、心房中隔瘤を合併しない症例では、アスピリンの使用も考慮される(グレード C1)。

●エビデンス

卵円孔閉存による奇異性脳塞栓症は、これまで原因不明の脳梗塞とされてきたもの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一過性脳虚血発作(TIA)群の卵円孔閉存率は26.8%~40%である1,2)(IIb)。  
卵円孔閉存による奇異性脳塞栓症の再発予防では、ワルファリン(international normalized ratio:INR 1.4~2.8)とアスピリン(325mg/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)。一方、ワルファリンは抗血小板療法より有効であり、卵円孔閉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)(IIb)。卵円孔閉存および心房中隔瘤の合併例の脳梗塞の再発予防では、アスピリン300mgは有効ではない5)(IIb)。

引用文献

- 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ヤント及び心房内隔瘤の意義. *コントラスト経食道心エコー図による検討. 臨床神経学* 1998;38:213-218
- 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* 1997;54:819-822
- 3) Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. for the PFO in Cryptogenic Stroke Study. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale. *Circulation* 2002;105:2625-2631
- 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* 2001;94:699-703
- 5) Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-1746

その他の参考文献

- 1) Luotoahhti 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* 1995;15:265-273
- 2) Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczak M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988;318:1148-1152
- 3) Devuyst G, Bogouslavsky J, Ruchat P, Jeanrenaud X, Despland PA, Regli F, et al. 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* 1996;47:1162-1166
- 4) Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Smith C, Mohr JP. Surgical closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke patients. *Stroke* 1997;28:2376-2381

2. 脳梗塞慢性期  
2-1. 危険因子の管理と再発予防  
(9) 高ヘマトクリット血症

推奨

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、再発予防を目的としてヘマトクリット低下療法を勧めるだけの十分な科学的根拠がない(グレードC1)。

●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、51%以上のものからの脳梗塞発症頻度は 2.5 倍であるという報告がある 1) (IIb)。一方、否定的な報告もある 2) (IIb)。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) (IIb)。  
慢性期の高ヘマトクリット血症の治療で再発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) (IIb)。

引用文献

- 1) Wannamethee G, Perry IJ, Shaper AG. Haematocrit, hypertension and risk of stroke. *J Intern Med* 1994;235:163-168
- 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* 1984;15:15-23
- 3) Tohgi H, Yamanouchi H, Murakami M, Kameyama M. Importance of the hematocrit as a risk factor in cerebral infarction. *Stroke* 1978;9:369-374
- 4) Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke recurrence: predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology* 1997;48:891-895

その他の参考文献

- 1) Kiyohara Y, Ueda K, Haasu Y, Fujii I, Yanai T, Wada J, et al. Hematocrit as a risk factor of cerebral infarction: long-term prospective population survey in a Japanese rural community. *Stroke* 1986;17:687-692
- 2) 佐藤清人, 津田能康, 高橋勝. 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* 1993;15:30-39

## 2. 脳梗塞慢性期

### 2-1. 危険因子の管理と再発予防 (10) 高フィブリノーゲン血症

#### 推奨

高フィブリノーゲン血症の治療を行うことを考慮してもよいが、再発予防を目的として本療法を勧めるだけの十分な科学的根拠がない(グレードC1)。

#### ●エビデンス

高フィブリノーゲン血症は、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ーゲン値は、非脳卒中群 330mg/dL に比べて、脳卒中群 370mg/dL と有意に高い1) (II b)。フィブリノーゲンを 126~264mg/dL, 265~310mg/dL, 311~696mg/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) (II b)。フィブリノーゲン 3.6g/L 以上では、脳卒中発症のリスクは 1.78 倍である3) (II b)。フィブリノー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、フィブリノーゲン値を低下させることにより脳卒中中の再発を予防しうるか否かを検討した報告はない。

#### 引用文献

- 1) Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtsson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311:501-505
- 2) Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987;258:1183-1186
- 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* 1991;303:605-609

#### その他の参考文献

- 1) Walzl M. Effect of heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation and bezafibrate on hemorheology and clinical symptoms in cerebral multiinfarct disease. *Haemostasis* 1998;23:192-202

## 2. 脳梗塞慢性期

### 2-1. 危険因子の管理と再発予防 (11) 抗リン脂質抗体症候群

#### 推奨

1. 抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞の再発予防に、第一選択としてワルファリンが使用されるが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。
2. 抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞の再発予防において全身性エリテマトーデス(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C1)。

#### ●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抗カルジオリン抗体の陽性率は、8.2%~9.7%と高い1, 2) (II b)。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) (II b)。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) (II b)。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) (II b)、1.1 年間の経過観察で 35%7) (II b)と高い。

抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞の再発予防の検討では、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 (international normalized ratio: 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(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)。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再発予防効果は明らかではない。ただし、SLE 合併例では使用される11, 12) (III)。

#### (附記)

Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome (Br J Haematol 2000;109:704-715) では、抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞の再発予防に INR 2.0~3.0(2.5 を目標)、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。

#### 引用文献

- 1) Hess DC, Krauss J, Adams RJ, Nichols FT, Zhang D, Rountree HA. Anticardiolipin antibodies: a study of frequency in TIA and stroke. *Neurology* 1991;41:525-528
- 2) The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. *Neurology* 1998;48:2069-2073
- 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ン抗体に関する検討. *臨床神経学* 1991;31:391-395
- 4) The Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study (APASS) Group. Anticardiolipin antibodies and the risk of recurrent thrombo-occlusive events and death. *Neurology* 1997;48:91-94
- 5) Tuhim S, Rand JH, Wu XX, Weinberger J, Horowitz DR, Goldman ME, et al. Elevated anticardiolipin antibody titer is a stroke risk factor in a multiethnic population independent of isotype or degree of positivity. *Stroke* 1999;30:1561-1565
- 6) The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group. Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia. *Stroke*

- 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* 1992;23(2 Suppl):129-32
- 8) Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992;117:303-308
- 9) Khamasha MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-997
- 10) Brey RL. Preliminary concordance between antiphospholipid (aPL) assays in a subset of ischemic stroke patients enrolled in WARSS/ APASS collaboration. *27th Int Stroke Conf Am Stroke Assoc* 2002;(153)
- 11) Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ, Liggins GC. Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus anticoagulant. *Lancet* 1983;1:1361-1363
- 12) Branch DW, Scott JR, Kochenour NK, Hershgold E. Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *N Engl J Med* 1985;313:1322-1326

#### その他の参考文献

- 1) Friebs I, Eber B, Friebs G, Langsteger W, Koch G. IgG-anticardiolipin-antibodies are markers for cerebral and peripheral artery disease. *Vasa* 1992;21:158-162
- 2) Asherson RA, Mercey D, Phillips G, Sheehan N, Gharavi AE, Harris EN, et al. Recurrent stroke and multi-infarct dementia in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 1987;46:605-611
- 3) 北川泰久, 篠原幸人, 丹羽深. 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* 1994;34:799-804
- 4) 橋井健治, 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ン脂質抗体に関する検討. *臨床神経学* 1998;38:203-207

## 2. 脳梗塞寛解期

### 2-1. 危険因子の管理と再発予防 (12) 高ホモシステイン血症

#### 推奨

高ホモシステイン血症には、葉酸を使用することを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

#### ●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) (IIb)。一方、否定的な報告もある2) (IIb)。本邦の研究では、血中ホモシステイン濃度は対照群 7.3nmol/mL に比べて脳梗塞 13.1nmol/mL と高い3) (IIb)。  
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) (IIa)が、脳梗塞の再発予防につながるか否かは、今後の検討課題である。

#### 引用文献

- 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* 1995;346:1395-1398
- 2) Alfthan G, Pekkanen J, Jauhainen M, Pitkanemi J, Karvonen M, Tuomilehto J, et al. Relation of serum homocysteine and lipoprotein (a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994;106:9-19
- 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* 1989;79:139-146
- 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* 1999;340:1449-1454

#### その他の参考文献

- 1) Kittner SJ, Giles WH, Macko RF, Hebel JR, Wozniak MA, Wityk RJ, et al. Homocyst(e)ine and risk of cerebral infarction in a biracial population: the stroke prevention in young women study. *Stroke* 1999;30:1554-1560
- 2) 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* 1994;25:1924-1930
- 3) 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* 2001;55:91-96

## 2. 脳梗塞慢性期

### 2-1. 危険因子の管理と再発予防

#### (13) 無症候性脳梗塞

#### 推奨

無症候性脳梗塞の予防に、高血圧をはじめとする危険因子、関連病態(心房細動、内頸動脈高度狭窄など)の管理が推奨されるが、それにより症候性脳梗塞の発症が予防できるか否かには十分な科学的根拠が乏しい(グレードC1)。

#### ●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。実際に初発脳梗塞患者の2/3~3/4にすでに存在した無症候性脳梗塞や虚血性白質病変が見つかることとされており、その頻度は同年齢の健康人にみられる無症候性脳梗塞の頻度より明らかに多い。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として、久山町研究では、脳出血を除く全例の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3)(IIb)。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4)(IIb)。

無症候性脳梗塞から発症した脳卒中の約2割が脳出血であるので、抗血小板薬投与が有意に脳出血を起こすことを明確に示した文献はない。

#### 引用文献

- 1) 難波昭子, 浜野均, 北川泰久, 他. 脳卒中初発症例におけるMRI上の無症候性虚血性脳病変—虚血性脳血管障害事例における特徴と脳卒中危険因子との関連— 脳卒中 1997;19:389-396
- 2) Kase CS, Wolf PA, Chodosh EH, Zacker HB, Kelly-Hayes M, Kannel WB, et al. Prevalence of silent stroke in patients presenting with initial stroke: the Framingham Study. Stroke 1989;20:850-852
- 3) Shinkawa A, Ueda K, Kiyohara Y, Kato I, Sueishi K, Tsuneyoshi M, et al. Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan. The Hisayama Study. Stroke 1995;26:380-385
- 4) Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. Stroke 1997;28:1932-1939

#### その他の参考文献

- 1) Tohgi H, Chuba K, Takahashi H, Tamura K, Sasaki K, Suzuki H. Comparison of symptomatic and asymptomatic reinfarctions after small subcortical stroke. Eur Neurol 1994;34:140-146
- 2) 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 1995;16:344-346
- 3) 小林祥泰, 岡田和悟, 須山信夫, 他. 脳卒中と高血圧 無症候性脳梗塞と高血圧. 脳卒中 1998;20:545-549

## 2. 脳梗塞慢性期

### 2-1. 危険因子の管理と再発予防

#### (14) 動脈解離

#### 推奨

脳を灌流する動脈の動脈解離は脳梗塞だけでなく、動脈瘤形成やクモ膜下出血も来しうるため、治療は症例の特殊事情に応じて検討すべきである(グレードC1)。

#### ●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)(IIb)、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もある3、4)(IIb)。

治療としては、血圧管理や抗血栓薬の使用が考慮されるが、十分な資料はない。

#### 引用文献

- 1) 山浦島, 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 1998;26:79-86
- 2) 山浦島, 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 1998;26:87-95
- 3) Bogouslavsky J, Regli F. Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age. Cause and prognosis. Arch Neurol 1987;44:479-482
- 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 1995:125-130

## 2. 脳梗塞慢性期

### 2-1. 危険因子の管理と再発予防

#### (15) 先天性血栓性素因

#### 推奨

先天性血栓性素因に対する脳梗塞の再発予防では、international normalized ratio (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さまざまな治療法を行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない(グレード C1)。

#### ●エビデンス

先天性血栓性素因は、まれではあるが若年性脳梗塞の原因となる。凝固蛋白異常のため主に静脈血栓症が多いが、アンチトロンピンⅢ、プロテインC、プロテインS、およびプラスミノゲン異常症および欠乏症 1) (Ⅲ)などで動脈血栓がみられることがある。多くは症例報告であり、十分な資料はないが、本邦の研究では心血管障害患者 26,800 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) (Ⅱb)。また 45 歳以下の若年性虚血性脳血管障害 29 例における先天性プラスミノゲン異常症の頻度は 3 例(10.3%)で、非虚血性脳血管障害例(2.5%)と比べて有意に高いとの本邦からの報告 3)がある(Ⅱb)。先天性血栓性素因では、さまざま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。

#### 引用文献

- 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 1996;18:338-342
- 2) Sakata T, Kario K, Katayama Y, Matsumura T, Kato H, Miyata T. Analysis of 45 episodes of arterial occlusive disease in Japanese patients with congenital protein C deficiency. Thromb Res 1999;94:69-78
- 3) 永山富子, 津田道雄, 清ゆかり, 他. 先天性プラスミノゲン異常症の分子遺伝学的解析と臨床的意義に関する研究. 脳卒中 1992;14:395-401

## 2. 脳梗塞慢性期

### 2-2. 再発予防のための抗血小板療法

#### (1) 非心原性脳梗塞

(アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞など)

#### 推奨

1. 非心原性脳梗塞の再発予防には、抗血小板薬の投与が推奨される(グレード A)。
2. 現段階で非心原性脳梗塞の再発予防上、最も有効な抗血小板薬(本邦で使用可能なもの)はアスピリン 75～150mg/日、チクロピジン 200mg/日(以上グレード A)およびシロスタゾール 200mg/日、2 分服(グレード B)である。
3. 非心原性脳梗塞のうち、ラクナ梗塞の二次予防にも抗血小板薬の使用が奨められる(グレード B)。ただし十分な血圧のコントロールを行う必要がある。

#### (附記)

- 1) 出血性合併症の他にアスピリンには胃腸障害など、チクロピジンには好中球減少、血栓性血小板減少性紫斑病、肝障害などの副作用もある。チクロピジンに代わる薬剤として、より安全性の高い clopidogrel(本邦未承認)が欧米では使用されている。
- 2) ラクナ梗塞の再発予防に対してエビデンスを持つ抗血小板薬は現時点では本邦で開発されたシロスタゾールのみである。
- 3) アスピリン 50mg/日とジピリダモール 400mg/日の併用療法は、ESPS-21)では有効とされたが、ATT(後述)2)では否定的であり、本ガイドラインでは強い推奨には未だ値しないとされた。

#### ●エビデンス

#### 1. 抗血小板薬の有効性

抗血小板薬は脳梗塞の再発を有意に低減する 2, 3) (Ⅰa)。但し、アスピリンおよびチクロピジンの number needed to treat (NNT, 1人を予防するために必要な致害患者数)は約 3 年間の観察で 26～28 に過ぎない。

#### 2. アスピリン単独

アスピリンの脳梗塞再発予防効果は 50～1500mg/日いずれの用量であってもほぼ同等(15%リスク低減)であるが 4) (Ⅰa)、至適用量は 75～325mg/日と考えられる 3) (Ⅰa)。

一方、Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) の報告では、アスピリンは脳卒中や一過性脳虚血発作 (TIA) 例における血管イベント(心筋梗塞、脳卒中、あるいは致死性血管障害)の発生を 22%低減する。アスピリンの血管イベント低減効果には J カープ現象がみられ 1 日 75～150mg に最も大きな効果(32%リスク低減)があり、75mg 未満では有意な効果はないとされた 2) (Ⅰa)。

アスピリン(平均 273mg/日)により、虚血性脳卒中の絶対リスク(NNT)ではない)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ている 6) (Ⅰa)。

#### 3. アスピリン併用

ATT の報告では、ジピリダモールとアスピリンの血管イベント低減効果はほぼ同様であった。さらにアスピリン単独とアスピリン・ジピリダモールの併用あるいはアスピリン・チクロピジンの併用との間に有意な差はなかった 2) (Ⅰa)。

低用量のアスピリン(50mg/日、2 分服)およびジピリダモール徐放剤(400mg/日、2 分服。保険適応外。本邦ではジピリダモールは 150mg 錠しかなく、400mg/日の投与は非現実的である)、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示したが(それぞれ 18%、

16%)。両者の併用により脳卒中の低減効果は37%まで高まった1, 6) (1b)。この併用により脳卒中再発の時期は遅くなるが、その重症度の軽減効果はなかった7, 8) (1b)。

アスピリン(90~150mg/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)を示したが、アスピリン(800~990mg/日)とスルフィンピラジン(800mg/日)またはジビダモール(225mg/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%)を示したという報告がある9) (1a)。しかし併用群でのみ消化管出血または消化性潰瘍が350%増加した9) (1a)。

#### 4. チェノピロジン [チクロピジン, clopidogrel (本邦未承認)]

ATTの報告では、チクロピジンとclopidogrelはアスピリンと比べて血管イベント低減効果はそれぞれ12%、10%優っているが、ともに有意な差はなかった3) (1a)。ただしチクロピジンとclopidogrelを一括して解析すると、アスピリンとの差は有意となりアスピリンよりも優れた結果となる10) (1a)。

一方、他の報告ではclopidogrel(75mg/日, 1分服)はアスピリン(325mg/日, 1分服)を8.7%上回る有意な虚血性脳卒中の再発低減効果を示した11) (1b)。安全性についてもclopidogrelはアスピリンを有意に上回っていた12) (1b)。

#### 5. アスピリンとワルファリンの比較

心原性脳塞栓症を除く脳梗塞例を対象とした研究でも、アスピリン群(325mg/日)とワルファリン群(international normalized ratio: INR 1.4~2.8)でエンドポイント(非心原性脳梗塞再発またはあらゆる原因による死亡)に関して有意な差はなかった(16%、17.8%)13) (1b)。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(人・年)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]13) (1b)。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13) (1b)。

\*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。

#### 6. ラクナ梗塞

シロスタノール(200mg/日, 2分服)は、プラセボ群に比し有意な脳卒中中の再発低減効果を有し(プラセボ群に比し41.7%低減)、層別解析ではラクナ梗塞の再発予防に有効であった14) (1b)。計算されたNNTは約3年で20であった。

一方抗血小板薬[チクロピジン 200mg/日またはアスピリン(500mg/日未満)]により、ラクナ梗塞の再発は低減されなかったというretrospectiveな研究もある15) (1b)。この報告ではラクナ梗塞のみを対象として、抗血小板薬(アスピリン、チクロピジン)の効果のみをみると治療群・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。抗血小板作用のある脳循環改善薬の使用がこの結果に影響を与えた可能性もある。

#### 引用文献

- 1) Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamol and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13
- 2) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86
- 3) 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: 1540]. *BMJ* 1994;308:81-106

4) Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW. A meta-regression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999;159:1248-1253

5) He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998;280:1930-1935

6) Forbes CD. European stroke prevention study 2: dipyridamol and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *Int J Clin Pract* 1997;51:205-208

7) Sivenius J, Cunha L, Diener HC, Forbes C, Laakso M, Lowenthal A, et al. Second European Stroke Prevention Study: antiplatelet therapy is effective regardless of age. ESPS2 Working Group. *Acta Neurol Scand* 1999;99:54-60

8) Sivenius J, Cunha L, Diener HC, Forbes C, Laakso M, Lowenthal A, et al. Antiplatelet treatment does not reduce the severity of subsequent stroke. European Stroke Prevention Study 2 Working Group. *Neurology* 1999;53:825-829

9) 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* 1988;19:436-442

10) Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000;31:1779-1784

11) Gent M. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339

12) Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Vasc Med* 1998;3:257-260

13) Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A Comparison of Warfarin and Aspirin for the Prevention of Recurrent Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-1451

14) Gotch F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukunuchi Y, Otomo E, et al. Cilostazol stroke prevention study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000;9:147-157

15) Yamaguchi T, Nishimaru K, Minematsu K. Benefits and hazards of antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular diseases. *麻酔学* 1994;34:279-285



2. 脳梗塞慢性期  
2-2. 再発予防のための抗血小板療法  
(2) 心原性脳塞栓症

推奨

心原性脳塞栓症の再発予防は抗凝固薬ワルファリンが第1選択薬であり(グレードA)、ワルファリン禁忌の患者のみアスピリンなどの抗血小板薬を投与する(グレードB)。

●エビデンス

心原性脳塞栓症の再発は、ワルファリン(international normalized ratio : 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)(1b)。アスピリン(300mg/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)(1b)2)(1a)。

引用文献

- 1) EAFIT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. Lancet 1993;342:1255-1262
- 2) Hart RG, Sherman DG, Easton JD, Cairns JA. Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Neurology 1998;51:674-681

2. 脳梗塞慢性期  
2-3. 抗凝固療法

推奨

1. 弁膜症を伴わない心房細動(NVAF)のある脳梗塞または一過性脳虚血発作(TIA)の再発予防では、ワルファリンが第一であり、international normalized ratio (INR) 2.0~3.0 が推奨される(グレードA)。

2. リウマチ性心臓病、拡張型心筋症などの器質的心疾患を有する症例には、INR 2.0~3.0 が推奨される(グレードA)。70歳以上のNVAFのある脳梗塞またはTIA患者では、INR 1.6~2.6が推奨される(グレードB)。出血性合併症はINR 2.6を超えると急増する(グレードB)。

3. 人工弁を持つ患者では、INR 2.0~3.0以下にならぬようコントロールすることが推奨される(グレードA)。

●エビデンス

NVAFを伴う脳梗塞または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%と有意に少なく、ワルファリンの再発予防効果が示されている1)(1b)2)3)(1a)。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)(1b)。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)(1a)。

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)(1a)。

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)(1b)。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)(1b)。NVAFのある脳梗塞患者でワルファリン療法中の再発群と非再発群の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高く、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8)(IIa)6)7)(1b)。

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9)(1b)。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を超えないほうがよい10)(IIa)。

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)(1b)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)(IIb)。

(附記)

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初発予防には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。

引用文献

- 1) European Atrial Fibrillation Trial (EAFIT) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. Lancet 1993;342:1255-1262

- 2) Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attacks. *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 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* 1999;131:492-501
- 5) Liu M, Counsell C, Sandercock P. Anticoagulants for preventing recurrence following ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 1997
- 6) Klein KL, Berdeux DH, Milhollen JD, Hilden JT, Obernuefemann NJ, Koch MA, et al. Equal effectiveness of very-low-intensity anticoagulation and standard low-intensity anticoagulation: a pilot study. *South Med J* 1995;88:1136-1139
- 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 randomized clinical trial. *Lancet* 1996;348:633-638
- 8) Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335:540-546
- 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* 2000;31:817-821
- 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* 2001;40:1183-1188
- 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* 1988;1:1242-1245
- 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* 1990;323:756-757
- 13) Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E, D'Ortencio O, Manzanet R, de La Fuente L, et al. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:427-431
- 14) Nakano K, Koyanagi H, Hashimoto A, Kitamura M, Endo M, Nagashima M, et al. Twelve years' experience with the St. Jude Medical valve prosthesis. *Ann Thorac Surg* 1994;57:697-702

その他の参考文献

- 1) Pengo V, Zasso A, Barbero F, Banzato A, Nante G, Parisenti L, et al. Effectiveness of fixed minidose warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:433-437

- 2) Pengo V, Barbero F, Banzato A, Garelli E, Noventa F, Biasiolo A, et al. A comparison of a moderate with moderate-high intensity oral anticoagulant treatment in patients with mechanical heart valve prostheses. *Thromb Haemost* 1997;77:839-844
- 3) 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* 1997;42:867-866
- 4) 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* 1996;39:301-307
- 5) 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* 1995;333:5-10
- 6) Eriksson SE, Link H. Evaluation of anticoagulants in patients with cerebral infarction with slight to moderate neurological deficit. *Acta Neurol Scand* 1983;68:96-106
- 7) 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* 1983;14:677-681
- 8) Wintzen AR, Tijssen JGP, Devries WA, Loeiger EA, Roos J. Risks of long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. Second report of the Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. *Lancet* 1982;1:64-68
- 9) 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 Study Group*. *Arch Intern Med* 1999;159:1322-1328
- 10) Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, Vermeer F, Schouten HJ, Lemmens T, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ* 1999;319:958-964
- 11) Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, Pedersen TS, Andersen ED, Godtfredsen J, et al. 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* 1998;158:1513-1521
- 12) Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F, Nicolosi A, Matteoli S, Trappolini M, et al. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators. *Stroke* 1997;28:1015-1021
- 13) Laupacis A, Sullivan K. Canadian atrial fibrillation anticoagulation study: were the patients subsequently treated with warfarin? *Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study Group*. *CMAJ* 1996;154:1669-1674
- 14) 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* 1996;46:238-240
- 15) 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;154:2254]. Arch Intern Med 1994; 154:1449-1457
- 16) Chesebro JH, Wiebers DO, Holland AE, Linker S, Bardsley WT, Kopecky S, et al. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. Lancet 1994;343:687-691
  - 17) Singer DE, Hughes RA, Gress DR, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, et al. The effect of aspirin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: The BAATAF study. Am Heart J 1992;124:1567-1573
  - 18) Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KB, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, 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;328:148]. N Engl J Med 1992;327:1406-1412
  - 19) Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. J Am Coll Cardiol 1991;18:349-355
  - 20) McBride R. Stroke prevention in atrial fibrillation study: Final results. Circulation 1991;84:527-539
  - 21) Lancaster TR, Singer DE, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, Hughes RA, et al. 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 1991;151:1944-1949
  - 22) Singer DE, Hughes RA, Gress DR, Sheehan MA, Oertel LB, Ward MS, et al. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med 1990;323:1505-1511
  - 23) 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 1989;1:175-179
  - 24) Evans A, Perez I, Yu G, Kalra L. Secondary stroke prevention in atrial fibrillation: lessons from clinical practice. Stroke 2000;31:2106-2111
  - 25) Green CJ, Hadorn DC, Bassett K, Kazanjian A. Anticoagulation in chronic nonvalvular atrial fibrillation: a critical appraisal and meta-analysis. Can J Cardiol 1997;13:811-815
  - 26) Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenberghe JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med 1995;333:11-17

## 2. 脳梗塞予防薬、脳循環改善薬

### 2-4. 脳代謝改善薬、脳循環改善薬

#### 推奨

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、また適応症も一部変更となった。従って、適応を十分に考えて脳循環・代謝改善薬は使用する必要がある(グレードB)。

#### (附記)

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狭義の脳循環代謝改善薬は、イブuprofen、ニセルゴリン、酒石酸イブuprofenのみとなった。イブuprofenは脳梗塞後の広義のめまいに対して有効であり、ニセルゴリンは一般の認知障害 1)、酒石酸イブuprofenは脳梗塞後のめまいに対してそれぞれ有効である。

#### ●エビデンス

本邦で(1996年当時)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 2)。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・精神症状を改善したが、神経症候と日常生活動作(ADL)に対する有効性は相対的に低かった 2) (1 a)。しかし、その後行われた再評価試験により多くの薬剤は個々の検討では有用性を証明し得なかった。

その中で脳梗塞後遺症にみられる“めまい”に対してイブuprofenが有効であることが、プラセボ対照二重盲検比較試験による再評価試験で示されている 3) (1 b)。メタアナリシスの結果では、脳梗塞後の認知障害に対してニセルゴリンが有効である可能性が示された 1) (1 a)。

#### 引用文献

- 1) Fioravanti M, Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2001
- 2) 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 1997;19:308-317
- 3) 篠原幸人、楠正、中島光好. 脳梗塞後遺症としての“めまい”に対するibuprofenの有効性に關する研究—run in period法を用いたplacebo対照二重盲検比較試験—. 神経治療 2002;19:177-187

## 2. 脳梗塞慢性期 2-5. 抗うつ薬

### 推奨

脳卒中後うつ状態に対して、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

脳卒中後うつ状態は、三環系抗うつ薬ノルトラチリン 1) (II a)あるいは塩酸トラゾドン 2) (I b)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脳卒中後うつ状態は、SSRI であるフルオキサチン(保険適応外) 3)により、明らかな副作用も無く有意に改善される(I b)。脳卒中後うつ状態が治療(主にノルトラチリン)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)に比べて併存する認知機能の改善が有意に大きかった 4) (II a)。

### 引用文献

- 1) Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, Rao K, Price TR. Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study. *Lancet* 1984;1:297-300
- 2) Reding MJ, Orto LA, Winter SW, Fortuna IM, Di Ponte P, McDowell FH. Antidepressant therapy after stroke. A double-blind trial. *Arch Neurol* 1986;43:763-765
- 3) Wiart L, Petit H, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M. Fluoxetine in early poststroke depression: a double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 2000;31:1829-1832
- 4) Kimura M, Robinson RG, Kosier JT. Treatment of cognitive impairment after poststroke depression: a double-blind treatment trial. *Stroke* 2000;31:1482-1486

## 2. 脳梗塞慢性期 2-6. 頸動脈内膜剥離術 (CEA)

### 推奨

1. 症候性頸動脈高度狭窄では、抗血小板療法を含む最良の内科的治療に加えて、手術および同術期管理に熟達した施設において頸動脈内膜剥離術を行うことが推奨される(グレードA)。
2. 症候性頸動脈中等度狭窄では、抗血小板療法を含む最良の内科的治療に加えて、手術および同術期管理に熟達した施設において頸動脈内膜剥離術を行うことが推奨される(グレードB)。
3. 無症候性頸動脈高度狭窄では、抗血小板療法を含む最良の内科的治療に加えて、手術および同術期管理に熟達した施設において頸動脈内膜剥離術を行うことが推奨される(グレードB)。
4. 症候性頸動脈軽度狭窄あるいは無症候性中等度ないし軽度狭窄において頸動脈内膜剥離術を行うことは考慮してもよいが、それを行うことに十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

### ●エビデンス

狭窄率 50%以上すなわち高度ないし中等度の症候性頸動脈狭窄病変に対しては、内科的治療(抗血小板療法を含む optimal medical care) + 頸動脈内膜剥離術とに内科的治療単独とを比較すると前者のほうが脳卒中再発予防効果が優れている 1-11) (I b)。とりわけ 70%以上の症候性頸動脈狭窄病変では、双方の治療効果に関する差はより明らかである 1-3) (I a-I b)。なお、狭窄率の判定法については study により差異がある点の問題であり、ECST では NASCET で評価するより狭窄率が高く判定される傾向にある 12-16) (註 1)。

狭窄率 50%未満の症候性頸動脈軽度狭窄病変あるいは無症候性中等度ないし軽度狭窄病変に対して、頸動脈内膜剥離術を推奨する根拠は明らかではない 8, 10, 12, 16)。

狭窄率 60%以上 (ACAS) (註 1)の無症候性頸動脈狭窄病変に対しては、内科的治療(抗血小板療法を含む optimal medical care) + 頸動脈内膜剥離術と内科的治療単独とを比較すると前者のほうが脳卒中再発予防効果が優れている 15, 17-24) (I b)。ただし、無症候性狭窄に対する頸動脈内膜剥離術の施行には3%以下の低い合併症発生率で治療できるといふ高い水準を持つ施設が要求される 18)。

### 註 1 : NASCET: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

ECST: European Carotid Surgery Trial

ACAS: Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study

### 引用文献

- 1) Cina CS, Clase CM, Haynes BR. Refining the indications for carotid endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis: A systematic review. *J Vasc Surg* 1999;30:606-617
- 2) Gasecki AP, Eliasziw M, Ferguson GG, Hachinski V, Barnett HJ. Long-term prognosis and effect of endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis and contralateral carotid stenosis or occlusion: results from NASCET. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. J Neurosurg* 1995;83:778-782
- 3) Barnett HJ. Status report on the North American symptomatic carotid surgery trial. *J Mal Vasc* 1993;18:202-208
- 4) NASCET Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med* 1991;325:445-453

- 6) NASCET investigators. Clinical alert: benefit of carotid endarterectomy for patients with high-grade stenosis of the internal carotid artery. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Stroke and Trauma Division. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) investigators. *Stroke* 1991;22:816-817
- 6) Morgenstern LB, Fox AJ, Sharpe BL, Eliasziw M, Barnett HJ, Grotta JC. The risks and benefits of carotid endarterectomy in patients with near occlusion of the carotid artery. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Neurology* 1997;48:911-916
- 7) ECST Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-1387
- 8) ECST Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Lancet* 1991;337:1235-1243
- 9) Farrell B, Fraser A, Sanderoock P, Slattery J, Warlow CP. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: Final results of the MRC RM and Hollier LH(eds.). *Lancet* 1998;351:1379-1387
- 10) Rothwell PM, Warlow CP. The European Carotid Surgery Trial (ECST). In: Greenhalgh RM and Hollier LH(eds.), *Surgery for Stroke*, WB Saunders 1993;1:369-381
- 11) Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. *Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. JAMA* 1991;266:3289-3294
- 12) Slattery J. Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: Interim results from the MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet* 1986;347:1591-1593
- 13) NASCET Investigators. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics, and progress. *Stroke* 1991;22:711-720
- 14) ACAS Group. Study design for randomized prospective trial of carotid endarterectomy for asymptomatic atherosclerosis. *The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Group. Stroke* 1989;20:844-849
- 15) Rothwell PM, Gibson RJ, Slattery J, Warlow CP. Prognostic value and reproducibility of European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Stroke* 1994;25:2440-2444
- 16) Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med* 1998;339:1416-1425
- 17) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-1428
- 18) Young B, Moore WS, Robertson JT, Toole JF, Ernst CB, Cohen SN, et al. An analysis of peroperative surgical mortality and morbidity in the asymptomatic carotid atherosclerosis study. *Stroke* 1996;27:2216-2224
- 19) Baker WH, Howard VJ, Howard G, Toole JF, for the ACAS Investigators. Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS). *Stroke* 2000;31:2330-2334
- 20) Hobson RW 2d, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *The Veterans Affairs Cooperative Study Group. N Engl J Med* 1993;328:221-227
- 21) Cohen SN, Hobson RW 2d, Weiss DG, Chimowitz M. Death associated with asymptomatic carotid artery stenosis: long-term clinical evaluation. *VA Cooperative Study 167 Group. J Vasc Surg* 1993;18:1002-1009
- 22) Hobson II RW, The VA Cooperative Asymptomatic Carotid Artery Stenosis Study Veterans Administration Cooperative Clinical Trial. In: Greenhalgh RM and Hollier LH (eds.), *Surgery for Stroke*, WB Saunders 1993;1:339-349
- 23) National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Carotid endarterectomy for patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *J Neurol Sci* 1996;129:76-77
- 24) ECST Collaborative Group. Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. Lancet* 1995;345:209-212
- その他の参考文献
- 1) Gasecki AP, Ferguson GG, Eliasziw M, Clagett GP, Fox AJ, Hachinski V, et al. Early endarterectomy for severe carotid artery stenosis after a nondisabling stroke: Results from the North American symptomatic carotid endarterectomy trial. *J Vasc Surg* 1994;20:288-295
- 2) Paciaroni M, Eliasziw M, Sharpe BL, Kappelle LJ, Chaturvedi S, Meldrum H, et al. Long-term clinical and angiographic outcomes in asymptomatic patients with 70% to 99% carotid artery stenosis. *Stroke* 2000;31:2037-2042
- 3) Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: surgical results in 1415 patients. *Stroke* 1999;30:1751-1758
- 4) Paciaroni M, Eliasziw M, Kappelle LJ, Finan JW, Ferguson GG, Barnett HJ. Medical complications associated with carotid endarterectomy. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET). Stroke* 1999;30:1759-1763
- 5) Towne JB, Weiss DG, Hobson RW 2d. First phase report of cooperative Veterans Administration asymptomatic carotid stenosis study-operative morbidity and mortality. *J Vasc Surg* 1990;11:252-258
- 6) Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Harbison JW, Hachinski VC, Barnett HJ, et al. The risk of stroke in patients with first-ever retinal vs hemispheric transient ischemic attacks and high-grade carotid stenosis. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Arch Neurol* 1995;52:246-249
- 7) Sauve JS, Thorpe KE, Sackett DL, Taylor W, Barnett HJ, Haynes RB, et al. Can bruits distinguish high-grade from moderate symptomatic carotid stenosis? *The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Ann Intern Med* 1994;120:633-637
- 8) Kappelle LJ, Eliasziw M, Fox AJ, Sharpe BL, Barnett HJ. Importance of intracranial

- atherosclerotic disease in patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Stroke 1999; 30:282-286
- 9) Anonymous. Role of carotid endarterectomy in asymptomatic carotid stenosis. A Veterans Administration Cooperative Study. Stroke 1986;17:534-539
  - 10) Halliday AW, Thomas DJ, Mansfield AO. The asymptomatic carotid surgery trial (ACST). Int Angiol 1995;14:18-20
  - 11) Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Mayo Clin Proc 1992;67:513-518
  - 12) The CASANOVA Study Group. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. Stroke 1991;22:1229-1235
  - 13) Marcinczyk MJ, Nicholas GG, Reed JF 3rd, Nastase SA. Asymptomatic carotid endarterectomy. Patient and surgeon selection. Stroke 1997;28:291-296
  - 14) Moore WS, Kempczinski RF, Nelson JJ, Toole JF. Recurrent carotid stenosis: results of the asymptomatic carotid atherosclerosis study. Stroke 1998;29:2018-2025
  - 15) Brott T, Tomsick T, Feinberg W, Johnson C, Biller J, Broderick J, et al. Baseline silent cerebral infarction in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Stroke 1994;25:1122-1129
  - 16) Counsell CE, Salinas R, Naylor R, Warlow CP. A systematic review of the randomized trials of carotid patch angioplasty in carotid endarterectomy. Eur J Vasc Endovasc Surg 1997;13:345-354
  - 17) Myers SI, Valentine RJ, Chervu A, Bowers BL, Claggett GP. Saphenous vein patch versus primary closure for carotid endarterectomy: long-term assessment of a randomized prospective study. J Vasc Surg 1994;19:15-22
  - 18) Ranaboldo CJ, Barros D'Sa AA, Bell PR, Chant AD, Perry PM. Randomized controlled trial of patch angioplasty for carotid endarterectomy. The Joint Vascular Research Group. Br J Surg 1993;80:1528-1530
  - 19) Lord RS, Raj TB, Stary DL, Nash PA, Graham AR, Goh KH. Comparison of saphenous vein patch, polytetrafluoroethylene patch, and direct arteriotomy closure after carotid endarterectomy. Part I. Perioperative results. J Vasc Surg 1989;9:521-529
  - 20) AbuRahma AF, Robinson PA, Stickler DL. Analysis of regression of postoperative carotid stenosis from prospective randomized trial of carotid endarterectomy comparing primary closure versus patching. Ann Surg 1999;229:767-772
  - 21) AbuRahma AF, Robinson PA, Saiedy S, Richmond BK, Khan J. Prospective randomized trial of bilateral carotid endarterectomies: primary closure versus patching. Stroke 1999;30:1185-1189
  - 22) AbuRahma AF, Robinson PA, Saiedy S, Kahn JH, Boland JP. Prospective randomized trial of carotid endarterectomy with primary closure and patch angioplasty with saphenous vein, jugular vein, and polytetrafluoroethylene: long-term follow-up. J Vasc Surg 1998;27:222-232
  - 23) AbuRahma AF, Khan JH, Robinson PA, Saiedy S, Short YS, Boland JP, et al. Prospective randomized trial of carotid endarterectomy with primary closure and patch

- angioplasty with saphenous vein, jugular vein, and polytetrafluoroethylene: perioperative (30-day) results. J Vasc Surg 1996;24:998-1006
- 24) De Letter JA, Moll FL, Welten RJ, Eikelboom BC, Akerstaff RG, Vermeulen FE, et al. Benefits of carotid patching: a prospective randomized study with long-term follow-up. Ann Vasc Surg 1994;8:54-58
  - 25) Gonzalez-Fajardo JA, Perez JL, Mateo AM. Saphenous vein patch versus polytetrafluoroethylene patch after carotid endarterectomy. J Cardiovasc Surg (Torino) 1994;35:523-528
  - 26) Katz D, Snyder SO, Gaudhi RH, Wheeler JR, Gregory RT, Gayle RC, et al. Long-term follow-up for recurrent stenosis: a prospective randomized study of expanded polytetrafluoroethylene patch angioplasty versus primary closure after carotid endarterectomy. J Vasc Surg 1994;19:198-203
  - 27) Cao P, Giordano G, De Rango P, Zannetti S, Chiesa R, Coppi G, et al. A randomized study on eversion versus standard carotid endarterectomy: Study design and preliminary results. The Everest Trial. J Vasc Surg 1998;27:595-605
  - 28) Fearn SJ, Parry AD, Picton AJ, Mortimer AJ, McCollum CN. Should heparin be reversed after carotid endarterectomy? A randomized prospective trial. Eur J Vasc Endovasc Surg 1997;13:394-397
  - 29) Sandmann W, Kolvenbach R, Willeke F. Risks and benefits of shunting in carotid endarterectomy. Stroke 1993;24:1098-1099
  - 30) Cao P, Giordano G, De Rango P, Zannetti S, Chiesa R, Coppi G, et al. Eversion versus conventional carotid endarterectomy: late results of a prospective multicenter randomized trial. J Vasc Surg 2000;31(1 Pt 1):19-30
  - 31) Ballotta E, Renon L, Da Giau G, Toniato A, Baracchini C, Abbruzzese E, et al. A prospective randomized study on bilateral carotid endarterectomy: patching versus eversion. Ann Surg 2000;232:119-125
  - 32) AbuRahma AF, Robinson PA, Richmond BK. Reanalysis of factors predicting recurrent stenosis in a prospective randomized trial of carotid endarterectomy comparing primary closure and patch closure. Vasc Surg 2000;34:319-329
  - 33) Benavente O, Moher D, Pham B. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. BMJ 1998;317:1477-1480
  - 34) Hertzner NR, Loop FD, Beven EG, O'Hara PJ, Krajewski LP. Surgical staging for simultaneous coronary and carotid disease: a study including prospective randomization. J Vasc Surg 1989;9:455-463
  - 35) Yamamoto I, Kanno H, Fujii S. Indication for carotid endarterectomy. Neurol Med Chir (Tokyo) 1998;38(Suppl):275-278
  - 36) Streifler JY, Eliasziw M, Fox AJ, Benavente OR, Hachinski VC, Ferguson GG, et al. Angiographic detection of carotid plaque ulceration. Comparison with surgical observations in a multicenter study. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Stroke 1994;25:1130-1132
  - 37) Hansen F, Lindblad B, Persson NH, Bergqvist D. Can recurrent stenosis after carotid endarterectomy be prevented by low-dose acetylsalicylic acid? A double-blind, randomized and placebo-controlled study. Eur J Vasc Surg 1993;7:380-385

- 38) Harker LA, Bernstein EF, Dilley RB, Scala TE, Sise MJ, Hye RJ, et al. Failure of aspirin plus dipyridamole to prevent restenosis after carotid endarterectomy. *Ann Intern Med* 1992; 116:731-736
- 39) Sbartigia E, DarioVizza C, Antonini M, Speziale F, Maritti M, Fiorani B, et al. Locoregional versus general anesthesia in carotid surgery: is there an impact on perioperative myocardial ischemia? Results of a prospective monocentric randomized trial. *J Vasc Surg* 1999; 30:131-138
- 40) Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE, et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Lancet* 1999; 353:2179-2184
- 41) Findlay JM, Loughheed WM, Gentili F, Walker PM, Glynn MFX, Houle S. Effect of perioperative platelet inhibition on postcarotid endarterectomy mural thrombus formation. Results of a prospective randomised controlled trial using aspirin and dipyridamole in humans. *J Neurosurg* 1985; 63:693-698

## 2. 脳梗塞寛解性期

### 2-7. 経皮的血管形成術とステント留置術

#### 推奨

内頸動脈狭窄に対し経皮的血管形成術／ステント留置術を行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない(グレード C1)。

#### ●エビデンス

経皮的血管形成術／ステント留置術についての報告は現在進行中の randomized controlled trial (RCT)もあるものの、結果が未発表で1-3)、その他は症例集積研究のエビデンスレベルにとどまっており、推奨を行うための十分な資料がない。

#### 引用文献

- 1) Hobson RW. CREST(Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial): background, design, and current status. *Semin Vasc Surg* 2000; 13:139-143
- 2) Sivaguru A, Venables GS, Beard JD, Gaines PA. European carotid angioplasty trial. *J Endovasc Surg* 1996; 3: 16-20
- 3) Hobson RW 2nd, Brott T, Ferguson R, Roubin G, Moore W, Kuntz R, et al. CREST: carotid revascularization endarterectomy versus stent trial. *Cardiovasc Surg* 1997; 5: 457-458

#### その他の参考文献

- 1) Roubin GS, New G, Iyer SS, Vitek JJ, Al-Mubarak N, Liu MW, et al. Immediate and late clinical outcomes of carotid artery stenting in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis: a 5-year prospective analysis. *Circulation* 2001; 103:532-537
- 2) Henry M, Amor M, Klonaris C, Henry I, Masson I, Chati Z, et al. Angioplasty and stenting of the extracranial carotid arteries. *Tex Heart Inst J* 2000; 27: 150-158
- 3) Malek AM, Higashida RT, Phatouros CC, Lempert TE, Meyers PM, Smith WS, et al. Stent angioplasty for cervical carotid artery stenosis in high-risk symptomatic NASCET-ineligible patients. *Stroke* 2000; 31:3029-3033
- 4) Crawley F, Clifton A, Buckenham T, Loosemore T, Taylor RS, Brown MM. Comparison of hemodynamic cerebral ischemia and microembolic signals detected during carotid endarterectomy and carotid angioplasty. *Stroke* 1997; 28:2460-2464
- 5) Markus HS, Clifton A, Buckenham T, Brown MM. Carotid angioplasty. Detection of embolic signals during and after the procedure. *Stroke* 1994; 25:2403-2406
- 6) Schooser BG, Becker VU, Eckert B, Zeumer H, Thie A. Clinical and ultrasonic long-term results of percutaneous transluminal carotid angioplasty. A prospective follow-up of 30 carotid angioplasties. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8:38-41
- 7) Mathur A, Roubin GS, Iyer SS, Piamsonboon C, Liu MW, Gomez CR, et al. Predictors of stroke complicating carotid artery stenting. *Circulation* 1998; 97: 1239-1245

## 2. 脳梗塞慢性期 2-8. EC-IC bypass

### 推 奨

1. 脳梗塞、一過性脳虚血発作(TIA)再発予防の面からは、症候性内頸動脈および中大脳動脈閉塞あるいは狭帯症など広い疾患範囲を対象とした場合、extracranial-intracranial (EC-IC) bypass 術は推奨できない(グレードD)。
2. しかし、上記疾患でもアセタゾラミドに対する脳血流増加率が低下している症例や positron emission tomography (PET) 上、脳酸素摂取率が亢進している症例では、脳梗塞、TIA 再発が有意に多いとの報告がある(グレードC1)。EC-IC bypass 術は上記疾患における脳循環代謝量を有意に改善する可能性も否定できないため、行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

### ●エビデンス

症候性内頸動脈および中大脳動脈閉塞あるいは狭窄症を全般にわたってみると、脳梗塞、TIA 再発に関し、バイパス術は薬物療法単独と比べ有効であるというエビデンスはない(1-3) (1b)。

しかし、アセタゾラミドに対する脳血流増加率が低下している症例、あるいは PET 上、脳酸素摂取率が亢進している症例では、脳虚血症状が有意に再発しやすい(4, 5) (III)。またバイパス術はこれらの脳循環代謝量を有意に改善する(6) (III)。現在、アセタゾラミドに対する脳血流増加率が低下している症例でバイパス術の有効性を検討する共同研究が進行中である(7) (1b)。

### 引用文献

- 1) EC/IC Bypass Study Group. The International Cooperative Study of Extracranial/Intracranial Arterial Anastomosis (EC/IC Bypass Study) : Methodology and entry characteristics. *Stroke* 1985;16:397-406
- 2) The EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *The EC/IC Bypass Study Group. N Engl J Med* 1985;313:1191-1200
- 3) Haynes RB, Mukherjee J, Sackett DL, Taylor DW, Barnett HJ, Peerless SJ. Functional status changes following medical or surgical treatment for cerebral ischemia. Results of the extracranial-intracranial bypass study. *JAMA* 1987;257:2043-2046
- 4) Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Nabatame H, Nakamura K, Yamamoto Y, et al. Evidence of misery perfusion and risk for recurrent stroke in major cerebral arterial occlusive diseases from PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:18-25
- 5) Yonas H, Smith HA, Durham SR, Pentheny SL, Johnson DW. Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. *J Neurosurg* 1993;79:483-489
- 6) Takagi Y, Hashimoto N, Iwama T, Hayashida K. Improvement of oxygen metabolic reserve after extracranial-intracranial bypass surgery in patients with severe haemodynamic insufficiency. *Acta Neurochir (Wien)* 1997;139:52-56
- 7) 小川彰, JET Study Group. 脳卒中の外科における EBM—JET study を中心に—。 *脳神経外科ジャーナル* 2001;110:596-603



### III. 脳出血

#### 〈III. 脳出血〉

##### 概 説

脳卒中による死亡率は 1965～70 年から低下し始めている。その最も大きな要因は 1960 年頃より始まる脳出血による死亡率の低下である 1)。国際的にみると、我が国の特徴は脳卒中死亡率が 1965 年の時点で世界一高く、なおかつその中で脳出血死亡率が非常に高いことが特徴であった 2)。その後、高血圧治療の普及や食生活の改善により、脳出血死亡率は劇的な低下を来し、1975 年には脳出血死亡率が脳梗塞死亡率よりも低くなった。脳出血死亡率の低下は 1980 年代まで続いたが、その後は大きな変化なく横ばいの状態で現在に至っている。脳卒中発症率は福岡県久山町の罹患率の研究で明らかとなり、我が国においても脳出血発症が脳梗塞よりも少ないことが示された 3)。全県を対象とした秋田県の発症登録と国際的な比較のまとめから、我が国の脳卒中の特徴は発症頻度は欧米諸外国と比較すると同じか低いにもかかわらず、脳出血が占める頻度が 2～3 倍高いことである 4、5) (表 1)。また、最近の 10 年間では脳出血の発症頻度に大きな変動がみられていないが、脳卒中患者の 48% は高血圧の治療中に発症しており 6)、高血圧治療ガイドライン 7) を参考にした厳格な高血圧の治療を行うことが脳出血の予防にも重要である。

脳出血に対する外科治療の取り組みも我が国で早くから行われており、多数の症例を対象とした研究が 1970 年代から始まっている 8-10)。なかでも脳卒中中の外科研究会は共同研究により高血圧性脳出血の神経学的重症度と CT 分類 11) をまとめたことで、これにより脳出血を一定に基準に従って治療法、治療成績を論じることが可能となり、金谷らの大規模研究へと発展する基礎となった。その後、定位的血腫吸引除去術が普及し治療の新しい流れが出来たが、治療法の選択について組織立った研究は行われていない。脳出血の外科治療の救命効果は確認され、機能回復については randomized controlled trial (RCT) に基づいた研究は殆どなく、脳出血の手術適応は明らかにされていない。現在、国際共同研究 12) が行われているが、病態が我が国とは異なっており、その結果をそのまま適用するには無理がある。また米国 American Heart Association (AHA) より脳出血治療のガイドラインが発行されているが、我が国の研究は RCT が無いこともあり、全く引用されていないのが現状である。我が国において、出血部位別に機能回復に主眼をおいた非手術的治療と手術的治療の比較研究が行われることが望まれる。

表 1 脳卒中病型別発症率の国際比較(ヨーロッパ人口で年齢調整、45-84 歳)より引用改変

病型	日本	フランス	オーストリア	イタリア	アメリカ	イギリス	デンマーク	スウェーデン
脳梗塞	195 (58%)	183 (77%)	262 (73%)	294 (79%)	318 (83%)	312 (83%)	339 (82%)	349 (72%)
脳出血	96 (21)	26 (11)	38 (11)	40 (11)	35 (9)	39 (10)	33 (8)	49 (10)
クモ膜下出血	47 (14)	4 (1)	19 (5)	17 (5)	17 (5)	17 (5)	6 (1)	12 (2)
その他	-	25 (11)	42 (11)	23 (5)	-	9 (2)	35 (9)	74 (16)
	338	238	361	374	370	377	413	484

##### 引用文献

- 1) 厚生統計協会. 国民衛生の動向. 厚生指標(臨時増刊) 48, 2001
- 2) 上島弘嗣. 脳卒中の国際比較. わが国の脳卒中死亡率・罹患率とその特徴. 老年病予防 2002;1:10-15
- 3) 藤島正敏. 高齢者の心血管病 久山町研究から. 日老医誌 1999;36:16-21.

- 4) Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types. *Stroke* 1997;28:491-499
- 5) 鈴木一夫. 日本の脳卒中の特徴. 老年病予防 2002;1:16-22,
- 6) 鈴木一夫. 脳卒中予防における高血圧治療の位置づけ. 血圧 2002;9:19-25,
- 7) 高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン2002年版. 日本高血圧学会, 東京 2000
- 8) Kanaya H, Saiki I, Ohuchi T, Kamata K, Endo H, Mizukami M, et al. Hypertensive Intracerebral Hemorrhage in Japan: Update on Surgical Treatment. *Hypertensive Intracerebral Hemorrhage*, Raven Press, New York 1983;pp147-163
- 9) 金谷春之. 高血圧性脳出血の治療の現況 全国調査の成績より, 脳卒中 1990;12:509-524
- 10) Kanaya H, Kuroda K. Development in Neurosurgical Approaches to Hypertensive Intracerebral Hemorrhage in Japan. *Intracerebral Hematomas* 1992;Chap.18:197-209
- 11) 金谷春之, 湯川英機, 伊藤善太郎, 他. 高血圧性脳出血における新しい Neurological Grading および CT による血腫分類とその予後について. 高血圧性脳出血の外科Ⅲ. 第7回脳卒中の外科研究会 1978;pp265-270
- 12) Mendelow AD. Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (S.T.I.C.H). *Acta Neurochir Suppl*(Wien)2000; 76:521-522

## 1. 脳出血の予防

### 推奨

1. 過度の食塩摂取、肥満、運動不足を解消し、バランスの取れた食事習慣を維持することが脳出血の予防に重要で、多量の飲酒を控えることが推奨される(グレードB)。
2. 脳出血の発症および再発予防として、高血圧症に対する降圧薬治療が強く推奨される(グレードA)。
3. 低総コレステロール血症を呈している症例には、栄養状態を改善し血清総コレステロール値を正常域に保つことが推奨される(グレードB)。
4. 定期的な運動は、脳出血の予防に有効である可能性がある(グレードC1)。

### ●エビデンス

脳出血は数十年前まで我が国の死因の主要な地位を占めていた。1960年代、1970年代に開始された40歳以上の一般本邦住民を対象としたコホート研究では、脳出血の発症率は年間千人あたり男性で2.8~3.1人(1960年代)、1.2~1.3人(1970年代)、女性では0.6~1.5人(1960年代)、0.6~0.7人(1970年代)と著明に減少している1-3)(IIb)。また死亡率が著明に減少したことは前述の通りである。脳出血の発症の危険因子として幾つかのコホート研究で確立されているものは、年齢、性別を除けば、高血圧、適量飲酒、血清総コレステロール低値である。また抗血小板薬・抗凝固薬のみならず、その他の薬物(塩酸フェニトイン・アルブミンなど)(註1)による脳出血も知られる。このうち高血圧、飲酒習慣、血清総コレステロール値には生活習慣が強く関連するため、脳出血を予防する上で生活習慣改善を主とした予防(集団的アプローチ)、高血圧症などの危険因子となる疾病を是正し初発脳出血を予防する発症予防(高リスクアプローチ)、脳出血を一旦発症した患者における脳出血再発を予防する再発予防がある。以下、各要因ごとに脳出血への関与についてまとめ

#### 1. 高血圧症

高血圧に關しては、正常血圧者に比べ拡張期血圧が95mmHg以上の例では、脳出血の相対危険度が、40~59歳で9.0倍、60歳以上で3.4倍高まることが報告されている4)(IIb)。久山町研究で、1961年から追跡調査が開始された集団と1974年から追跡調査が開始された集団を比較した検討では、追跡調査開始時には同等の高血圧を呈した群が、前者では数%程度しか降圧薬治療を受けなかったのに対し、後者では半数近くが降圧薬治療を受けた結果、血圧値が低下するとともに、脳出血発症率が激減した5)(IIb)。降圧薬治療による介入試験の成績の中で脳出血にはつきり言及しているものにSHEP研究6)とPROGRESS研究7)がある。60歳以上の収縮期性高血圧4,736例を利尿薬、β遮断薬またはプラセボで4.5年間フォローしたSHEP研究で、脳出血の発症頻度が実薬治療群でほぼ半減しているが、発症数が少ないため有意ではなかった。しかし、脳卒中、一過性脳虚血発作を過去5年以内に発症した7,121例を対象としたPROGRESS研究では、アンジオテンジン変換酵素(ACE)阻害薬(ペリントプリル)、および利尿薬(インダパミド)による実薬治療群で、プラセボ群に比し脳出血の発症頻度が50%低下した(IIb)。70~89歳の高齢者で軽症ないし中等症高血圧患者4,964例に対してアンジオテンジンII受容体拮抗薬であるカンデサルタンの有効性を検討したSCOPE試験では、カンデサルタン群で非致死性脳卒中の発症が28%減少することが報告されているが、脳卒中の病型別にみた解析は行われておらず、脳出血発症に対する有効性は未だ不明である。

#### 2. 飲酒

飲酒と脳出血の関与については、randomized controlled trial(RCT)はないものの、本邦・海外のコホート研究、ケースコントロール研究で多量の飲酒が脳出血の危険因子になることが報告されている。The Honolulu Heart Programに登録された7,878例を12年間フォローした研究では、脳出血発症頻度は、飲酒量に比例して増大すること8)(IIb)、脳卒中入院621例と年齢、性別をマッチした573例を比較したケースコントロール研究では、1週間に400g以上飲酒する多量飲酒者では、

非飲酒者に比し他の危険因子で補正しても約2倍脳卒中中の発症頻度が高いこと)9)(IIb)が判明している。初回脳出血を起した331例と、社会経済的側面が同一であることまで考慮した対照331例を対比させたケースコントロール研究でも、男性では60g以上、女性では40g以上のアルコール摂取量において、脳出血のオッズ比は3.4(1.4~8.4)と大量飲酒者で脳出血例の頻度が高かった(10)。本邦でも久山町研究では、男性ではアルコール摂取量とともに有意に脳出血発症率が増加すること、高血圧患者の多量飲酒者は、非飲酒者に比べ約3倍脳出血の発症率が高いことが報告されている(11)(IIb)。40歳以上の四国在住民1,673例を対象としたコホート研究でも、多量飲酒者からの脳出血発症が有意に多いことが報告されている(12)(IIb)。最近のメタアナリシスによれば、多量飲酒で脳出血のリスクが上がる(1日60g以上で2.18倍)12)(Ia)。

### 3. コレステロール

血清コレステロール値と脳出血の関連については、本邦、海外のコホート研究で血清コレステロール低値が脳出血の危険因子であることが報告されている。35~57歳の男性35万人を6年間おおよび12年間フォローしたMRFIT研究(13,14)では、血清コレステロール値が160mg/dL未満の例では、それ以上の例に比べ2~3倍脳出血による死亡率が高く、また血清コレステロール低値は拡張期血圧90mmHg以上の例でのみ脳出血の危険度を高めていることが報告されている(IIb)。我が国の四国在住民1,673人(3)、秋田農村住民1,814人(16)、心血管合併症の既往のない40~69歳男性1,237人(16)を対象としたコホート研究で、血清コレステロールの低値は脳出血の有意な危険因子であることが報告されている(IIb)。しかし、血清コレステロールを上昇させることにより脳出血を減じたという臨床成績はなく、血清コレステロール低値そのものが危険因子というより、血清コレステロール低値に反映される全身の不良な栄養状態が脳出血の危険因子と考えられるほうが妥当と思われる。実際、虚血性心疾患の予防にコレステロール低下作用を有するスタチン系薬剤による治療が有効であることが明らかとなっているが、スタチンによる治療でコレステロールが低下しても脳出血の危険性を高める根拠はない(17,18)(Ib)。

### 4. 運動

定期的な運動を行うことが、脳出血の危険性を減じることが示唆されるコホート研究とケースコントロール研究の成績がある。米国のPhysician's Health Studyに参加した21,823人を11年間追跡調査したコホート研究では、脳出血が84人発症したが、週に2回以上積極的に運動を行う人では、運動しない人に比べ脳出血の発症頻度は約半分であった(19)(IIb)。またオーストラリアで、331例の脳内出血例と年齢、性別を一致させたコントロール331例を比較検討したケースコントロール研究では、定期的な運動は脳出血の危険度を約50%低下させていることが報告されている(20)(III)。しかしどちらの研究結果でも、血圧、コレステロールなどの危険因子で補正すると運動の脳出血に対する寄与は有意ではなくなる。

### 5. 食習慣

食習慣と脳出血との関連については、50歳から69歳の喫煙男性29,246例を6年間追跡した研究で、βカロチンの摂取は脳出血の危険性を62%増大させていた(21)(Ib)。Framingham研究では心血管疾患を有さない男性882人を20年間追跡し、1日3種類の果物や野菜を摂取することに脳出血の危険性が51%減少することが示された(22)(IIb)。

### 6. ホルモン補充療法

閉経後女性におけるホルモン補充療法が脳出血の頻度を上げるかどうかについての検討では、70,553例の女性を約20年経過観察したNurses' Health Studyの成績が存在する。エストロゲン0.625mg/日以上の使用により全脳卒中発症率は約1.5倍増加したが、脳出血における差は明らかでなかった(23)(IIb)。

### 7. 遺伝子多型

脳出血と遺伝子多型との関連では、アミロイドアングリオパチーを基礎として高齢者に発症する脳葉型出血とApoE遺伝子多型との関連が調べられている。米国Greater Cincinnati地域住民約125万人を対象とした調査では、1年間に183例の脳出血が発症し、そのうち約4割が脳葉型出血であった(24)(IIb)。1997年から前向き調査を施行し、脳出血連続188症例(うち脳葉型67例)と866

例のコントロールを比較したケースコントロール研究では、脳葉型出血にアルコール、脳卒中既往、脳卒中家族歴とならんでApoEε2,またはε4アレルの存在が独立して関与していた(25)(IIb)。さらに脳葉型出血患者71例を2年間前向きに追跡調査した結果では、脳出血再発の危険要因として、脳出血の既往とともにApoEε2,またはε4アレルの存在が着与していることが明らかになった(26)(IIb)。

脳出血の既往を有する患者の脳卒中中の再発に関しては、約半数が脳出血だが、残り半数が脳梗塞であり、その頻度はともに年間2~3%であることが本邦から報告されている(27,28)(III)。脳出血の再発予防を考える上では、脳出血のみならず、脳梗塞発症の危険性も同等に高いことを念頭に置いて管理すべきである。

註1:平成12年、大規模疫学調査の結果、医療用医薬品として総合感冒薬に含有される塩酸ブフェニプロパノールアミン(PPA)を女性が食欲抑制薬として服用すると、出血性脳卒中中の発症が有意に高いとの結果が得られた。その後、脳出血などの副作用例4例を含めて、一般用医薬品で5例、医療用医薬品で2例の副作用例が発生した。その多くが、用法・用量の範囲を超えた服用、または禁忌とされる高血圧症例への使用などの不適正使用例であった(いずれも回復または軽快)。これを受けて厚生労働省は、より安全と考えられる塩酸ブノイドエフェドリンまたは塩酸ブノイドエフェドリンを含有する医薬品等への速やかな切替え、などの指示を通達している(以上、2003年8月8日付け厚生労働省報道発表資料を改変)。

### 引用文献

- 1) Komachi Y, Tanaka H, Shimamoto T, Handa K, Iida M, Isomura K, et al. A collaborative study of stroke incidence in Japan:1975-1979. *Stroke* 1984;15:28-36
- 2) Ueda K, Hasuo Y, Kiyohara Y, Wada J, Kawano H, Kato I, et al. Intracerebral hemorrhage in a Japanese community, Hisayama: incidence, changing pattern during long-term follow-up, and related factors. *Stroke* 1988;19:48-52
- 3) Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, et al. Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* 1982;13:62-73
- 4) Ueda K, Omae T, Hasuo Y, Kiyohara Y, Fujii I, Wada J, et al. Prognosis and outcome of elderly hypertensives in a Japanese community: results from a long-term prospective study. *J Hypertens* 1988;6:991-997
- 5) Ueda K, Omae T, Hasuo Y, Kiyohara Y, Toshiro Y, Kato I, et al. Prevalence and long-term prognosis of mild hypertensives and hypertensives in a Japanese community, Hisayama. *J Hypertens* 1988;6:981-989
- 6) Perry HM Jr, Davis BR, Price TR, Applegate WB, Fields WS, Guralnik JM, et al. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 2000;284:465-471
- 7) PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041
- 8) Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Alcohol and hemorrhagic stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA* 1986;255:2311-2314
- 9) Gill JS, Shipley MJ, Tsementzis SA, Hornby RS, Gill SK, Hitchcock ER, et al. Alcohol consumption: a risk factor for hemorrhagic and non-hemorrhagic stroke. *Am J Med*

- 1991;90:489-497
- 10) Thrift AG, Donnan GA, McNeil JJ. Heavy drinking, but not moderate or intermediate drinking, increases the risk of intracerebral hemorrhage. *Epidemiology* 1999;10:307-312
  - 11) Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Fujishima M. The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population. *The Hisayama Study*. *Stroke* 1995;3:368-372
  - 12) Reynolds K, Lewis LB, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:579-588
  - 13) 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* 1989;320:904-910
  - 14) Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992 Jul;152:1490-1500
  - 15) Ueshima H, Iida M, Shimamoto T, Konishi M, Tsujioka K, Tanigaki M, et al. Multivariate analysis of risk factors for stroke. Eight-year follow-up study of farming villages in Akita, Japan. *Prev Med* 1980;9:722-740
  - 16) 小西正光, 飯田徳, 内藤義彦, 他. 地域・職域別にみた血清総コレステロール値の動向と循環器疾患との関連—望ましい血清総コレステロール値について—. *動脈硬化* 1987;15:1115-1123
  - 17) Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, et al. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001;103:387-392
  - 18) White HD, Simes RJ, Anderson NE, Hankey GJ, Watson JD, Hunt D, et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000;343:317-326
  - 19) Lee IM, Hennekens CH, Berger K, Buring JE, Manson JE. Exercise and risk of stroke in male physicians. *Stroke* 1999;30:1-6
  - 20) Thrift AG, Donnan GA, McNeil JJ. Reduced risk of intracerebral hemorrhage with dynamic recreational exercise but not with heavy work activity. *Stroke* 2002;33:559-564
  - 21) Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Huttunen JK, Albanes D, Taylor PR, et al. Controlled trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on stroke incidence and mortality in male smokers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:230-235
  - 22) Gillman MW, Cupples LA, Gagnon D, Posner BM, Ellison RC, Castelli WP, et al. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. *JAMA* 1995;273:1113-1117
  - 23) Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-941
  - 24) Broderick J, Brott T, Tomnick T, Leach A. Lobar hemorrhage in the elderly. The undiminishing importance of hypertension. *Stroke* 1993;24:49-51
  - 25) Woo D, Sauerbeck LR, Kissela BM, Khoury JC, Szaflarski JP, Gebel J, et al. Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage: preliminary results of a population-based study. *Stroke* 2002;33:1190-1196
  - 26) O' Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2000;342:240-245
  - 27) 橋本洋一郎, 森安秀樹, 宮下孟士, 他. 高血圧性脳出血の再発に関する検討. *脳卒中* 1992;14:172-178
  - 28) 富山誠彦, 渡引康公, 長田乾, 他. 脳卒中再発例の検討. *脳卒中* 1992;14:115-121