

でも解離の診断に最も有用な検査の1つであり、特にくも膜下出血例では必須の検査法である。しかし、脳血管造影では動脈解離にもっとも特異的な所見である intimal flap と double lumen (真腔と偽腔) が証明されることは少ない。Pearl and string sign は動脈瘤様の拡張と同時に、その近位部または遠位部の動脈に狭窄像を伴う所見(図1)、string sign はある一定の長さを持つ鋸歯状の狭窄像で、いずれも動脈解離に比較的特異性が高い⁷⁾。その他の所見 [動脈瘤様の局所的な血管拡張のみ (pearl sign)、先細り状の閉塞 (tapered occlusion) など] もしばしばみられるが、必ずしも動脈解離に特異的な所見とはいえない。

2. MRIおよびMRA

動脈解離の非侵襲的画像検査としては、現在のところMRIおよびMRAがもっとも優れ、動脈解離に特異的な所見が得られた場合は、診断に必ずしも脳血管造影を必要としない。

MRIおよびMRAでは、しばしば解離に特異的な所見である intimal flap と double lumen (真腔と偽腔) を検出できる。MRI水平断ではT2強調画像が特に有用である(図2)。また、MRAでは血管の走行と垂直な断面像が解離の検出に有用であることが多いので、血管像(投影像)と合わせて元データによる断面再構成画像も検討すべきである。

MRIにおいて解離に際して最も高頻度に見られる所見は、壁内血腫 (intramural hematoma) である(図3)。通常、動脈の水平断にて真腔による円形の flow void を取り囲むように、T1強調画像で三日月型の高信号として描出される (crescent sign)。壁内血腫は脳内

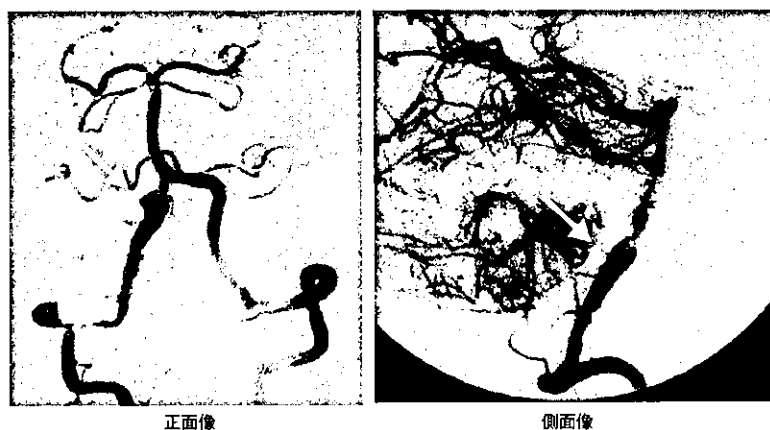


図1. Pearl and string sign(椎骨動脈造影, 33歳男性, くも膜下出血例) 頭蓋内の右椎骨動脈に動脈瘤様の拡張があり(→), その遠位に狭窄がみられる。

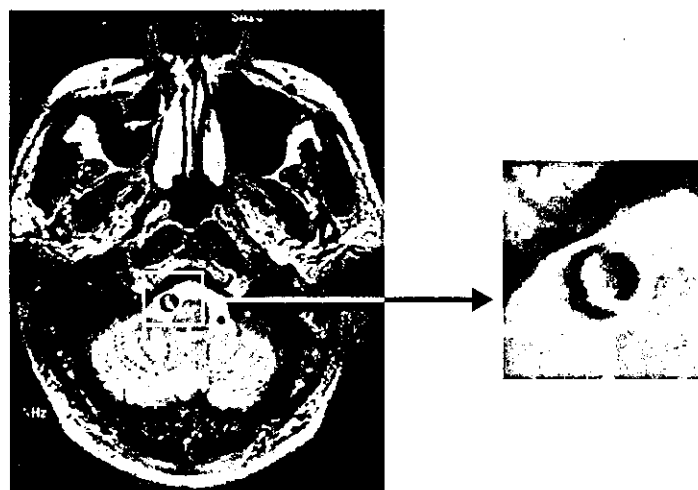


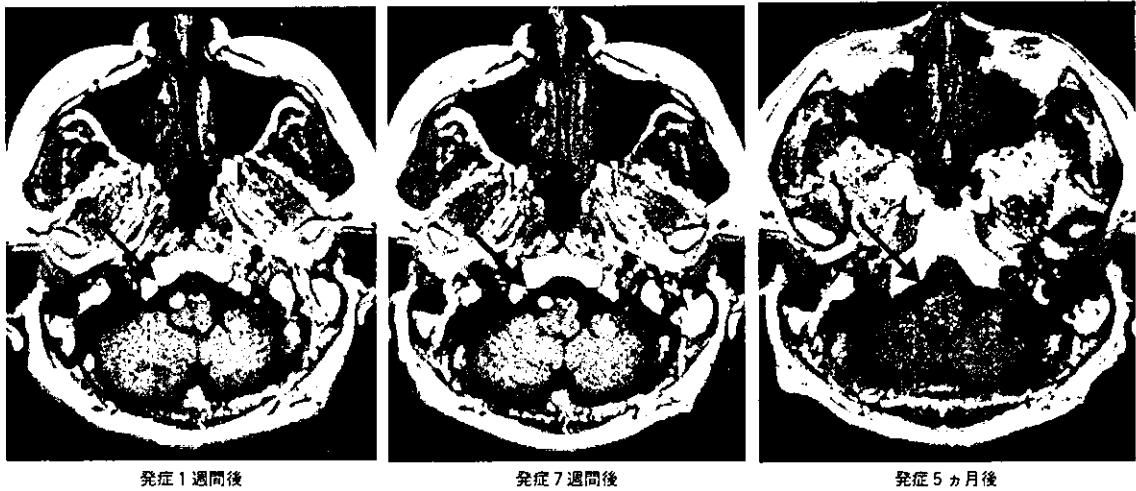
図2. Intimal flap and double lumen(MRI T2強調画像, 59歳男性, 頭痛例) 右椎骨動脈は拡張し, 内部にintimal flapがみられdouble lumenを形成している。

血腫と同様の信号強度の変化を示し、高信号は急性期から亜急性期(およそ発症7日~3ヵ月)にかけての血腫内のメトヘモグロビンの存在を反映する。ただし発症間もない急性期、また慢性期には解離であっても陽性所見が得られないことも多いので、検査時期に注意する必要がある⁷⁾。壁内血腫の形成は解離に特異的な所見であるが、T1

強調画像における動脈内の高信号は、解離以外にMRI上の種々のアーチファクト、血管内血栓などでもみられるため、単独では必ずしも特異度が高い所見とはいえない。

3. 画像所見の経時的変化

脳動脈解離では解離に伴う画像所見がしばしば経時的に変化することが特



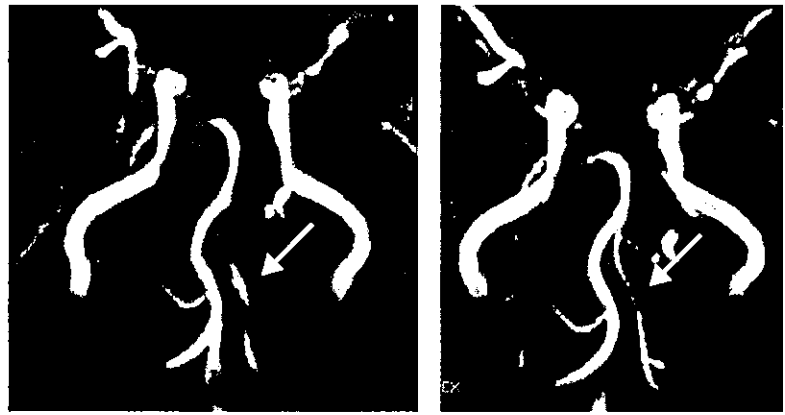
発症1週間後

発症7週間後

発症5ヵ月後

図3. 壁内血腫とその推移(MRI T1強調画像, 47歳男性, 脳梗塞例)
発症1週間後と7週間後には右椎骨動脈に壁内血腫による高信号がみられるが, 5ヵ月後には消失している。

徴である。これは解離の進展, 壁内血腫の吸収, 動脈瘤内の血栓形成, re-entryなどの局所病態のさまざまな変化により生じるものと考えられ, 経過とともに画像検査を繰り返すと, 約75%に所見の変化が捉えられる。急性期には狭窄度の悪化や狭窄から閉塞への進行, 新たな動脈瘤の形成など所見の悪化がみられることが多いが, 亜急性期から慢性期には急性期にみられた画像所見は改善または消失することが多い(図4)。解離の経時的変化の観察にはMRIやMRA, 超音波検査などの非侵襲的検査法が適している。



発症2週間後

発症3ヵ月後

図4. 解離による椎骨動脈閉塞とその再開通(MRA, 31歳男性, 脳梗塞例)
発症2週間後のMRAでは左椎骨動脈に閉塞がみられる。→部の高信号は壁内血腫を示す。発症3ヵ月後には椎骨動脈は再開通している。

IV. 脳動脈解離の予後

わが国の脳動脈解離に伴う脳卒中の死亡率は, 脳梗塞例の8%, くも膜下出血例の23%で, くも膜下出血例の予後が不良である¹⁾。これはくも膜下出血例の約30%が急性期に再出血を起こし, 再出血例の約半数が死亡するためである。脳梗塞例の急性期再発は少な

い(約5%)。再発病型は通常, 発症病型と同じであるが, ときにくも膜下出血例が脳梗塞で再発することや, 脳梗塞例がくも膜下出血で再発することがある。急性期を過ぎた慢性期の再発率は低い⁸⁾。

V. 急性期の治療

脳動脈解離の急性期治療には, 脳血管障害に対する一般的治療の他に, 解離に特有の病態に対する内科的治療と外科的治療(血管内治療を含む)がある。

解離に伴う脳梗塞急性期の病態には,

解離部に形成される血栓が重要であるとの考えから、虚血例には抗凝固療法または抗血小板療法が推奨されている。しかし、現在のところその有効性を裏づける明らかなevidenceはなく、特にくも膜下出血の合併が少ない頭蓋内解離における抗血栓療法の実施には、十分な注意が必要である⁹⁾。

くも膜下出血例は急性期の再出血により転帰不良となる例が多いので、早期に proximal occlusion (ligation), trapping, wrapping, clipping などの手術、または血管内治療が必要となる¹⁰⁾。しかし、各治療法の適応や有効性についてはいまだ議論が多いところである。

文 献

- 1) 高木 誠：脳動脈解離の診断と治療の手引き。若年脳卒中診療の手引き。循環器病研究委託費12指-2若年世代の脳卒中の診断、治療、予防戦略に関する全国多施設共同研究(主任研究者 峰松一夫)。大阪、国立循環器病センター、85-90, 2003
- 2) Mokri B : Cervicocephalic arterial dissections. in Uncommon causes of stroke. Cambridge, Cambridge Univ Press, 211-229, 2001
- 3) Tzourio C, Benlambia L, Guillon B, et al : Migraine and the risk of cervical artery dissection : A case-control study. Neurology 59 : 435-437, 2002
- 4) Brandt T, Orberk E, Weber R, et al : Pathogenesis of cervical artery dissections. Associations with connective tissue abnormalities. Neurology 57 : 24-30, 2001
- 5) 矢板正弘, 峰松一夫：若年脳卒中全国調査における脳動脈解離症例の検討。若年脳卒中診療の手引き。循環器病研究委託費12指-2若年世代の脳卒中の診断、治療、予防戦略に関する全国多施設共同研究(主任研究者 峰松一夫)。大阪、国立循環器病センター、91-95, 2003
- 6) 高木 誠：本邦における椎骨脳底動脈解離の特徴とその診断・治療の現状と問題点。脳神経 54 : 203-211, 2002
- 7) 細矢貴亮：頭蓋内動脈解離の画像診断。神経内科 59 : 369-379, 2003
- 8) Touze E, Gauvrit J-Y, Moulin T, et al : Risk of stroke and recurrent dissection after a cervical artery dissection. A multicenter study. Neurology 61 : 1347-1351, 2003
- 9) 山脇健盛：頭頸部動脈解離による虚血性脳血管障害-抗血栓療法への適応に関する議論を含めて-。神経内科 59 : 385-391, 2003
- 10) 水谷 徹：解離性動脈瘤によるくも膜下出血と外科的治療。神経内科 59 : 392-402, 2003

特集/脳卒中—診断と治療のめざましい進歩

脳卒中診断の進歩とその応用

脳梗塞急性期診断に 欠かせない Diffusion MRI

星野 晴彦 高木 誠

CTの出現は、脳出血を発症直後に診断できることから、脳卒中診療の大きな進歩であった。しかし、脳梗塞巣は発症当日には描出されないことが多く、発症翌日にCTを再検査して初めて梗塞巣の大きさや位置が確認されることが多かった。その後MRが出現し、CTで診断ができなかった後頭蓋窩や脳表の小さい脳梗塞の診断が可能となったが、Spin Echo法によるT2強調画像やproton密度画像は、脳卒中の超急性期の描出能力としては、CTよりもやや鋭敏ではあるが、まだまだ不十分であった。しかし、MRの撮像法と機器の進歩によるDiffusion MRの出現により、脳梗塞患者で来院時にほとんどの症例で梗塞巣の描出が可能となり、超急性期脳梗塞の診療に飛躍的な進歩をもたらすことになった。今回はCTで診断可能な脳出血、くも膜下出血は除いて、脳梗塞に絞って解説していくことにする。

I. Diffusion MRとは何を表しているのか？

現在、臨床で用いられているMRは水素原子の状態を画像化している。水素原子は、生体中では、水分子の中に最も多く存在することから、MRは生体の水の状態を画像化していることになる。水分子は、ブラウン運動によって常に動いており、その水分子の微細な運動状態を画像化することが、Diffusion MRである。

水の拡散状態を画像化することは、以前よりその臨床的な有用性が有望視されていたが、撮影に長時間を要することから臨床応用が遅れていた。撮像法としてEcho Planar法による超高速撮影が可能となって、一般の臨床で用いることができるようになった¹⁾。撮影の原理としては、ブラウン

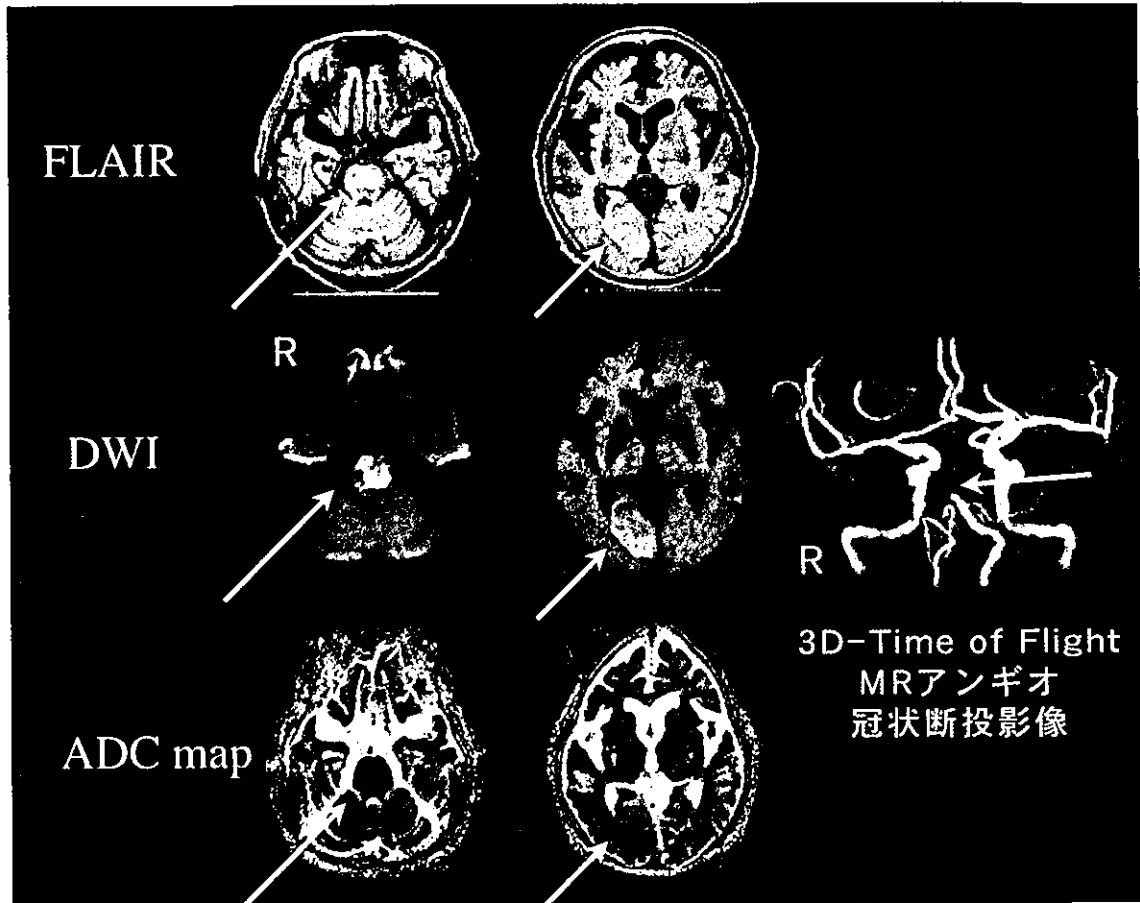
運動による拡散が増すと、スピンの拡散が起こるために見かけ上T2*の信号強度が低下することを利用して画像化する。拡散は3次元で起こるため、撮影は3次元の平均(x, y, z軸方向にそれぞれ撮影してその値の平方和の平均)を用いて表現するのが一般的である。また、実際に得られる画像は拡散強調画像であって、拡散だけの画像ではないため、特に、横緩和時間T2の影響を受けることに、読影上、注意が必要となる。拡散強調画像での信号強度の異常が拡散の異常であるのか横緩和時間の異常によるものかを検討するには、T2強調画像との比較と、拡散係数の画像(Apparent Diffusion Coefficient map: ADC map)を検討する必要がある(図1)。

II. 脳梗塞における拡散変化の病態

脳が梗塞になるとその超早期から拡散状態が変化するが、その病態は、脳梗塞の最初の時期であるcytotoxic edemaの時期に拡散係数が低下するためと考えられている。これは、脳虚血の結果、脳組織が細胞の代謝機能を保てないレベルまで脳血流が低下すると、細胞膜のNa⁺-K⁺-ATPaseが失活し、細胞外から細胞内への水の移動が起こり細胞内の拡散係数の低い水が増え、同時に細胞外領域の狭小化により拡散係数の高かった水が減少することによって拡散係数の低下が起こるためと考えられている。この拡散係数(ADC)の低下は、24時間後頃に最低となり²⁾、その後最初の3~4日以内は低下しているが、5~10日になるとほぼ正常値に戻ってくる³⁾。

拡散強調画像では、梗塞巣は当初はADCの低下に伴い、高信号な病巣として描出されるが、その後T2緩和時間の低下が生じて信号強度が高

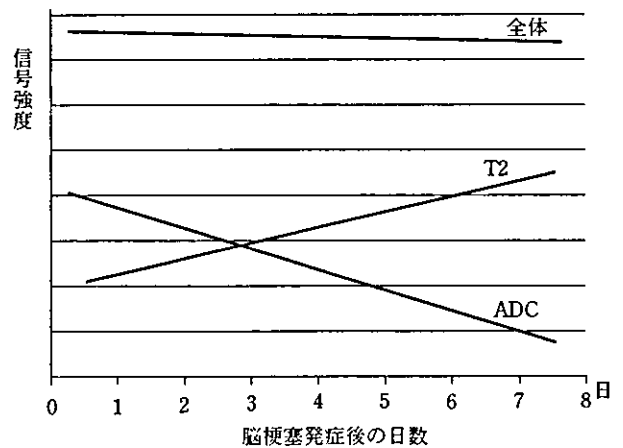
東京都済生会中央病院神経内科



MRアングリオ(MRA)で脳底動脈が閉塞し、FLAIRで右後頭葉と橋に梗塞巣を認める。両梗塞巣とも拡散強調画像(DWI)でも高信号であるが、ADC mapでは、橋は低信号であり、数日以内の梗塞であることがわかるが、後頭葉の病巣はほぼ等信号となっており、梗塞巣の発症時期が異なることがわかる(経過からは後頭葉症状は7日前の発症であった)。

図 1 血栓性脳底動脈閉塞症例

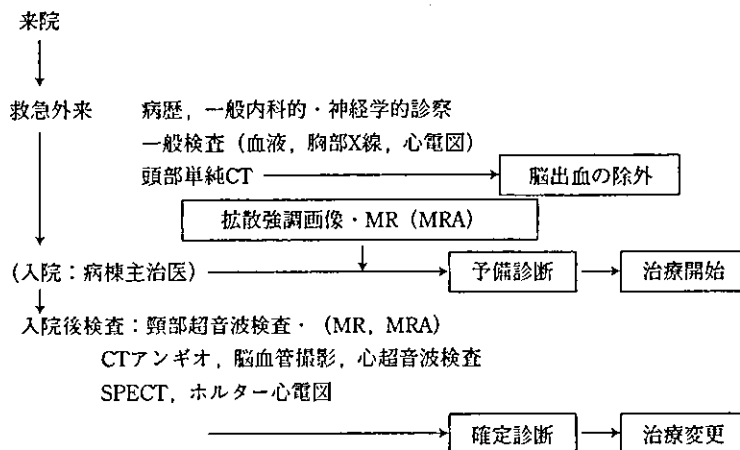
くなるため、ADCが正常化してもT2信号強度によって病巣は拡散強調画像ではしばらくの間は高信号として描出されることになる。脳梗塞巣の拡散強調画像での高信号の変化を定量的に調べた報告によると、拡散強調画像の信号が最も高くなるのは約40時間後であり、高信号が消失するのは平均57日目であった。ADCの値が正常な対側と同じになるのは発症後9.8日であり、ADCの信号が最も強くなるのは28.2時間後であった³⁾。拡散強調画像における信号強度に対するADCとT2の影響をまとめると、発症後3日目までは、ADCの低下によって信号強度が上がっているが、3日目以降はT2による信号強度の変化の影響が強くなり(T2 shine through)、10日以降はADCの低下は正常化してむしろ上昇するため、ADCの変化は信号を下げる方向に働くようになるが、T2の変化の方が優勢なために高信号のまま推移するということになる(図2)。ただし、これらの



T2とADCの経時変化と全体の信号に与える影響。発症3日目まではADCの変化によって高信号となっているが、3日目以降はT2の変化によって信号強度が増す(T2 shine through)。

図 2 拡散強調画像における信号強度の経時変化

定量的な変化は撮影のパラメーターが異なると変化することにも注意が必要である。拡散強調画像



救急外来でCTにより脳出血が除外され、脳梗塞と診断された段階で初期診療が開始され、種々の検査後に確定診断、治療の見直しが行われることが多かった。拡散強調画像をはじめとした multimodal MR の出現により、救急外来レベルで臨床病型まで含めた梗塞の病態の把握が容易となり、血栓溶解を含めた初期治療から最も有効な抗血栓療法が行えるようになった。

図 3 脳梗塞患者の診療の流れ

を撮影する際の b 値を通常の1,000よりも大きくすると、ADCの低下による信号強度の変化を強く反映した画像が得られる。b 値を3,000にするとADCの低下による信号強度は b=1,000の時の2倍以上の信号強度が得られ、信号強度がADCの変化からT2の変化が優勢となるT2 shine throughとなるのは、3日目から6日目になると計算されている⁴⁾。

Ⅲ. 拡散強調画像の脳卒中診療における位置づけ

拡散強調画像は拡散の低下を画像上で描出できる唯一の方法であり⁵⁾、そのためにCTよりも正確に早く梗塞巣を描出することが可能である⁶⁾。発症3時間以内のtPAによる血栓溶解療法の有用性が示されてから、脳梗塞はBrain Attackとして1分でも早く治療を開始すべき緊急疾患であり、そのためには発症直後より脳虚血の病態を診断する必要がある。拡散強調画像は、脳梗塞発症直後より病巣の描出が可能であるということ、心筋梗塞における心電図と同じような臨床的な意味を持っていることになる⁷⁾。つまり、心筋梗塞において心電図が発症直後より異常を示すように、拡散強調画像は脳梗塞巣を発症直後より描出できるという点で、脳梗塞診療においては画期的な診断法といえるわけである。

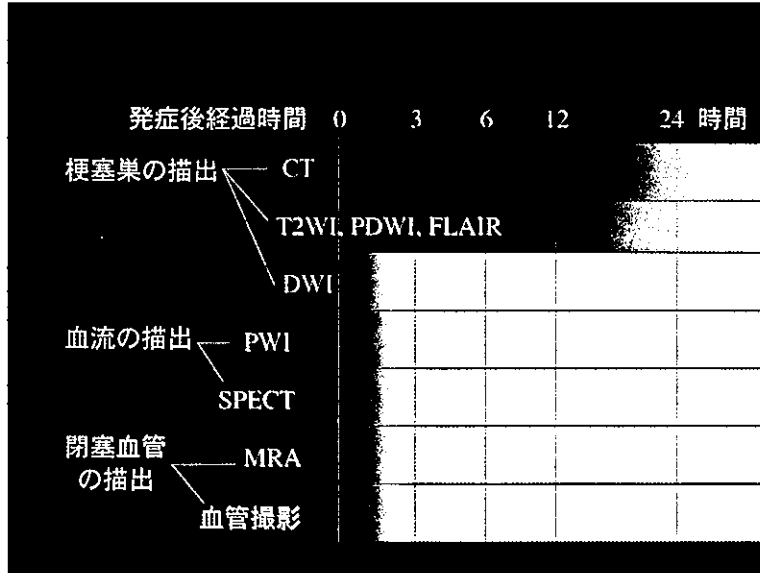
脳梗塞診療における拡散強調画像の位置づけを図3に示した。発症直後に来院した脳卒中患者の

場合には、まずCTによって脳出血・くも膜下出血や脳卒中以外の疾患（脳腫瘍や慢性硬膜下血腫など）が除外されると、脳梗塞と診断され初期治療が開始され、その後にCTの再検やMRによって脳梗塞巣の確認と梗塞の臨床病型の診断がなされるのが、それまでのプロセスであった。拡散強調画像の出現により、梗塞の確認が極く早期に行えるようになったことになる。さらに、MRの種々のパラメーターを用いた画像解析により、CTを使うことなく、出血性病変の診断も可能と考えられつつあり、拡散強調画像とMRアンギオ、灌流画像といったいくつかの撮影方法を用いるmultimodal MRにより、予備診断の段階で梗塞の病態が正確に診断できるようになり、血栓溶解療法を含めた臨床病型に応じた有効な抗血栓療法が行えるようになる（図4）。

また、拡散強調画像では新しい病巣の確認が容易であり、臨床的に無症状な病巣が描出される場合も多く、脳梗塞の病態把握と臨床病型診断に極めて有用である（図5）。

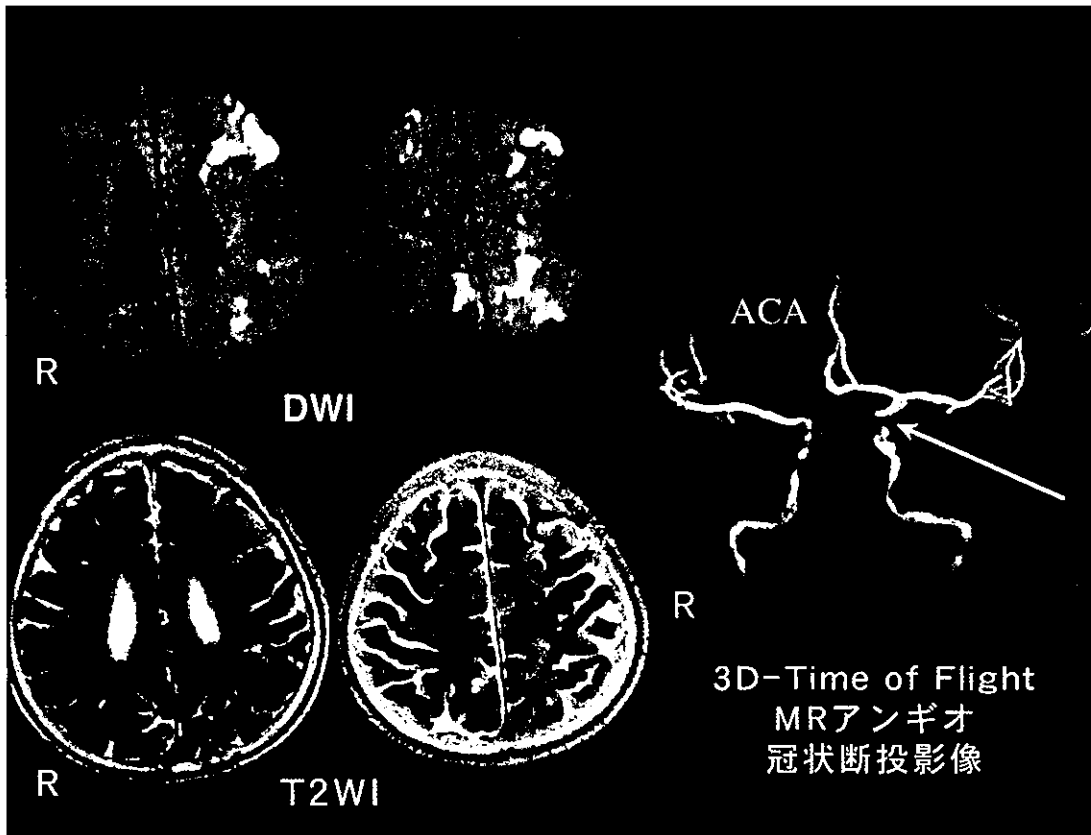
Ⅳ. 脳梗塞発症直後では拡散強調画像の異常領域は経時的に拡大する機会が多い

脳梗塞の病態を考えた場合、脳虚血の強い虚血の中心部位は、数分間で細胞死のレベルの虚血となり、その結果、拡散強調画像で異常領域として描出できるようになる。しかし、その中心部を取



CTおよびT2WI・PDWI(プロトン密度画像)やFLAIRに比べてDWI(拡散強調画像)は極めて早期に梗塞巣の描出を可能とした。血流検査および閉塞血管の描出がMRの撮影法の選択によって可能であり、MR装置によるmultimodal MRがこれらの病態把握に必要な画像をすべて撮影できる。PWI:灌流画像, MRA:MRアンギオ

図 4 脳梗塞急性期の各画像診断で陽性となる時期



拡散強調画像では、左内頸動脈灌流領域の皮質に多発性に新しい梗塞巣を認める。臨床症状(右片麻痺)で予想されるよりも広汎に右前頭葉内側まで梗塞が広がっているが、MRアンギオでの狭窄病変と右前大脳動脈が左内頸動脈から灌流されているvariationから、その病態として左内頸動脈サイフォン部高度狭窄部からの動脈原性塞栓症と診断された。

図 5 内頸動脈サイフォン部高度狭窄症例

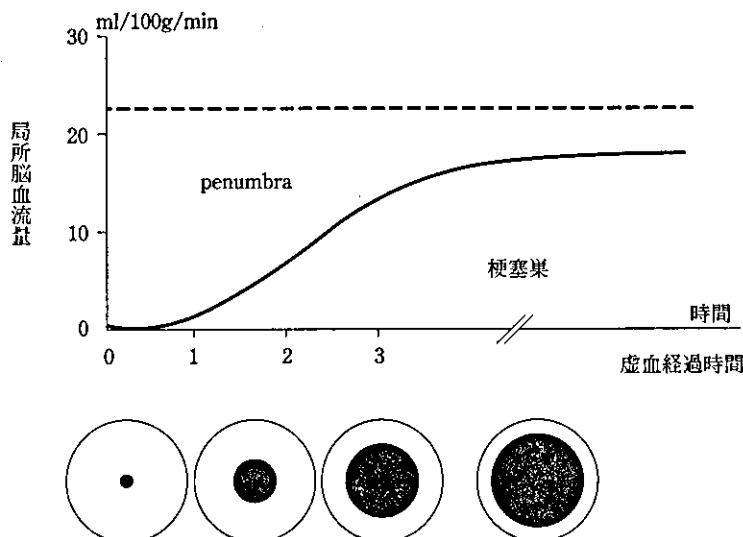


図 6 脳虚血による penumbra と梗塞巣の経時的な変化 (中大脳動脈閉塞モデルによる)。Penumbra 領域では時間が経過すると梗塞巣が拡大していく。拡散強調画像では梗塞巣を反映して異常領域は経時的に拡大する。

り巻く虚血領域は、細胞死には至らないものの神経電気活動ができないレベルの虚血である penumbra となっている⁸⁾。この penumbra の概念はもともとの定義が拡大解釈され、最近では、そのままの虚血であると細胞死、つまりは梗塞巣になってしまう領域とも解釈されている。この penumbra は発症当初は拡散強調画像では異常領域として描出することはできない。しかし、この penumbra 領域は、脳循環が再開されないかぎり、時間経過とともに梗塞巣の拡大となり、拡散強調画像を経時的に撮影してみると、徐々に梗塞巣が拡大することになる (図6)。実際、実地臨床でも、撮影時間が早い時期であると、拡散強調画像で予想される領域以上の広い領域の神経脱落症状があり、経時的に拡散強調画像で描出される梗塞巣が拡大していく症例も多い⁹⁾ (図7)。

従って、拡散強調画像は梗塞巣の描出には優れているものの、発症直後に撮影された場合の異常高信号領域が最終的な梗塞領域の大きさと一致しない場合が多い点には注意が必要ということになる。

さらに、血栓溶解療法が積極的に行われるようになり、超急性期に拡散強調画像が撮影されるようになると、血栓溶解療法で拡散強調画像の異常高信号領域が小さくなる症例があることが報告されるようになった。それまでは、拡散強調画像の高信号領域は永続的に梗塞になった非可逆性な領

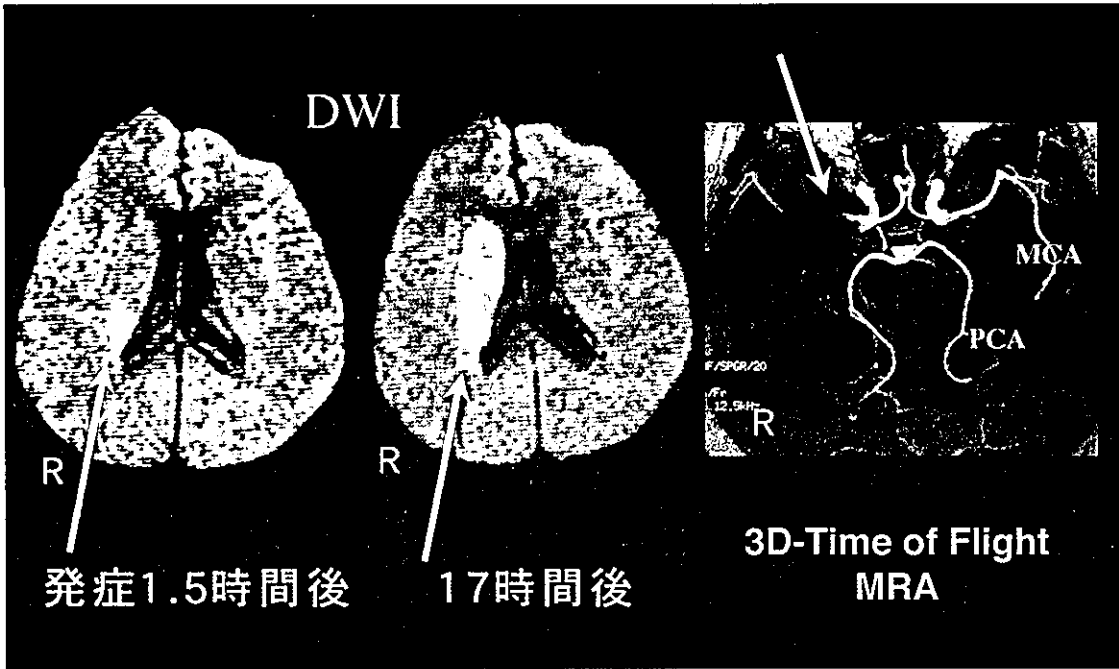
域と考えられていたわけであるが、penumbra が拡散強調画像で高信号な領域にも存在する¹⁰⁾ことが示されたことになる。

V. 拡散強調画像と灌流画像の mismatch

このような、penumbra を予測する一つの方法は、灌流画像により脳循環の虚血領域を脳血流低下領域として描出する方法である。これと、拡散強調画像との間に不一致な部分 (mismatch) があれば、これが penumbra を示していると考えられることができる (図8)。この領域すべてが将来脳梗塞になるとはかぎらないまでも、脳循環を再開させることができれば、この mismatch の領域を助けることができることになる。

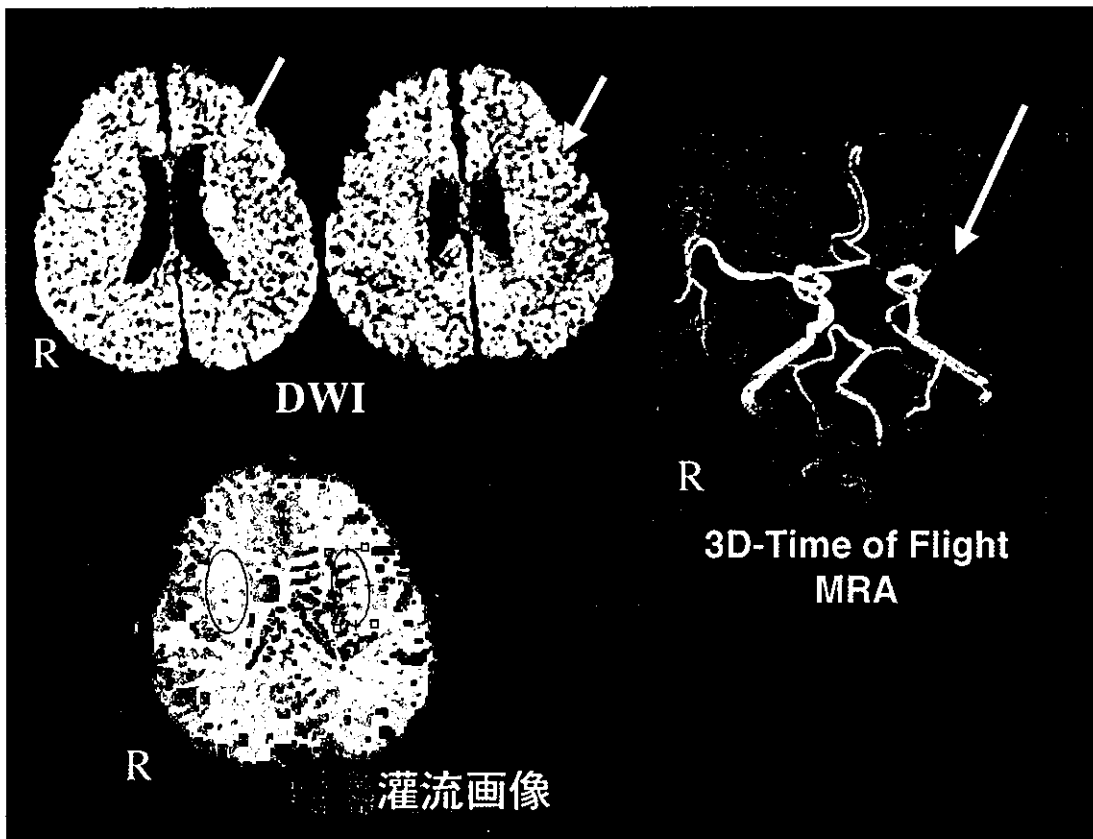
逆に、拡散強調画像と灌流画像が一致する場合には、脳梗塞としてかなり完成された状態であることを示しているし、さらに、拡散強調画像の方が広い領域である場合には、途絶していた血流が再開し、luxury perfusion となっていると考えられる。

このように灌流画像を同時にとることと、MR アンギオを同時に行うことで主幹動脈に閉塞があるかどうかを見ることができれば、血栓溶解をはじめとした血流再開治療を早急に行うべきかの治療方針決定に重要な情報を提供できることになる¹¹⁾。



発症1.5時間後にはDWIでは右放線冠に異常を認めるのみであるが、臨床症状は左片麻痺に加えて意識障害と半側無視もあり広汎な虚血が考えられた。MRAにて右中大脳動脈は閉塞し、17時間後にはDWI上、梗塞巣は明らかに拡大していた。

図 7 右中大脳動脈塞栓性閉塞症例



DWIで描出された梗塞巣に比べて灌流画像では左中大脳動脈灌流領域全域の血流低下が認められ、mismatchが存在しており、広汎なpenumbraの存在が示された。

図 8 左中大脳動脈閉塞症例

VI. Therapeutic Time Window から みた拡散強調画像の意義

血栓溶解薬である tPA の有用性が1995年米国で発表¹²⁾されて以来、脳梗塞の発症後、できるだけ早い時期に治療を開始すべきであるという超急性期治療が注目されるようになった。NINDS の治験からは、発症3時間以内であれば tPA が有用であるが、3時間を超えるとその有用性が認められなくなることから、tPA の経静脈投与による血栓溶解療法の Therapeutic Time Windowは3時間であると考えられている。そこで、この Therapeutic Time Window からみた拡散強調画像の意義を考えてみたい。

1. 発症3時間以内の脳梗塞

tPA の治験では、24時間いつでも検査できる利便性から CT による脳出血の除外と、Early CT sign が画像上の検討項目となった。経静脈投与による血栓溶解療法では CT で中大脳動脈の灌流領域の1/3以上に梗塞の所見が認められる場合には、血栓溶解後の予後が不良となる可能性が高いことが報告されている¹³⁾。拡散強調画像を使えば、高信号領域として梗塞巣が明瞭に描出できることから、拡散強調画像で中大脳動脈灌流領域1/3以上の異常を認めるかどうかの診断を容易に行うことができる⁶⁾。また、MR アンギオにより血管閉塞部位の確認が可能であり、さらに灌流画像をとれば、虚血領域と梗塞領域の mismatch もみることができる。これまでの治験では、発症3時間以内であれば血管閉塞と血流検査は行わなくても、脳出血と広汎な脳梗塞が除外できれば、血栓溶解療法は有用であることが報告されている¹²⁾。

2. 発症3～6時間以内の脳梗塞

発症3時間以降の脳梗塞例の中に、血栓溶解をはじめとした血行再開術が有用な症例があるはずであることが指摘されている。中大脳動脈閉塞に限って経動脈性に prourokinase を用いた血栓溶解療法の有用性が示された¹⁴⁾ように、症例を選択すれば、血栓溶解療法の適応症例が存在する。実験的な完全虚血モデルとは異なり、臨床では、側副血行や閉塞パターンから、penumbra はかなり長期に渡り存在すること¹¹⁾、そのために血行再開することで脳梗塞の進展を押さえられる症例がある可能性が高い。この場合に最も MR の有用性が高いと考えられている。先に述べたごとく、拡散強調画像、灌流画像、MR アンギオを組み合わせ

せれば、閉塞部位と虚血領域と梗塞領域、その mismatch としての penumbra を描出できる可能性があり、血栓溶解の Therapeutic Time Window を3時間以上に広げられる可能性がある。そのために multimodal MR による臨床試験が進行中である (DIAS: Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke)。

3. 発症6時間以後の脳梗塞

発症6時間を超えると、塞栓性閉塞例での penumbra はかなり限られた領域となっている可能性が高い。しかし、血栓性閉塞例では、側副血行の発達が期待できるため、血栓溶解をはじめとした血行再開術の可能性は残っていると思われる。特に椎骨脳底動脈血栓性閉塞に関しては、かなり長い Therapeutic Time Window を期待できる可能性がある¹⁵⁾。発症6時間以後でも拡散強調画像と灌流画像の mismatch と MR アンギオによる閉塞部位の確認により、血栓溶解を含めた積極的治療のための適応を決定することができると考えられる。

ま と め

拡散強調画像は脳梗塞の超早期における梗塞巣を描出する画像として極めて有用であるが、脳梗塞の臨床病型までにいたる診断においては、これに MR アンギオと灌流画像を組み合わせた MR 検査 (multimodal MR) が必要である。特に血栓溶解療法における有用性が海外では盛んに検討されているが、早期の的確な臨床病型診断は、血栓溶解薬以外の抗血栓療法の選択や予後の推定、リハビリを含めた ADL の拡大の大きな指標となる。しかし、実際の臨床病院においては、MR が緊急検査として行いにくい実態があり、今後、脳卒中のセンター化に伴い24時間稼働可能な MR の必要性がますます増していくものと思われる。

文 献

- 1) Warach, S., Gaa, J., Siewert, B. et al.: Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 37: 231-241, 1995.
- 2) Warach, S., Chien, D., Li, W. et al.: Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology*, 42: 1717-1723, 1992.
- 3) Eastwood, J. D., Engelter, S. T., MacFall, J. F. et al.: Quantitative assessment of the time course of infarct signal intensity on diffusion-weighted images. *AJNR Am J Neuroradiol*, 24: 680-687, 2003.
- 4) Burdette, J. H., Elster, A. D., Ricci, P. E.: Acute cerebral infarction: quantification of spin-density and

- T2 shine-through phenomena on diffusion-weighted MR images. *Radiology*, 212: 333-339, 1999.
- 5) Saur, D., Kucinski, T., Grzyska, U. et al.: Sensitivity and interrater agreement of CT and diffusion-weighted MR imaging in hyperacute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 24: 878-885, 2003.
 - 6) Barber, P. A., Darby, D. G., Desmond, P. M. et al.: Identification of major ischemic change. Diffusion-weighted imaging versus computed tomography. *Stroke*, 30: 2059-2065, 1999.
 - 7) Koroshetz, W. J., Gonzalez, G.: Diffusion-weighted MRI: an ECG for "brain attack"? *Ann Neurol*, 41: 565-566, 1997.
 - 8) Astrup, J., Siesjo, B. K., Symon, L.: Thresholds in cerebral ischemia—the ischemic penumbra. *Stroke*, 12: 723-725, 1981.
 - 9) Baird, A. E., Benfield, A., Schlaug, G. et al.: Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 41: 581-589, 1997.
 - 10) Barber, P. A., Darby, D. G., Desmond, P. M. et al.: Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI. *Neurology*, 51: 418-426, 1998.
 - 11) Parsons, M. W., Barber, P. A., Chalk, J. et al.: Diffusion- and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Ann Neurol*, 51: 28-37, 2002.
 - 12) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*, 333: 1581-1587, 1995.
 - 13) von Kummer, R., Allen, K. L., Holle, R. et al.: Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology*, 205: 327-333, 1997.
 - 14) Furlan, A., Higashida, R., Wechsler, L. et al.: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. Jama*, 282: 2003-2011, 1999.
 - 15) Eckert, B., Koch, C., Thomalla, G. et al.: Acute basilar artery occlusion treated with combined intravenous Abciximab and intra-arterial tissue plasminogen activator: report of 3 cases. *Stroke*, 33: 1424-1427, 2002.
-

2. 病態別の血栓検出法および制御法の進歩

④ 頸動脈系アテローム血栓性病変に起因する脳梗塞

1) 病態診断と内科的治療法

星野 晴彦
高木 誠

東京都済生会中央病院神経内科医長
同神経内科部長

Hoshino, Haruhiko
Takagi, Makoto

論文のポイント

1. 塞栓性、血栓性、血流不全の3つの病態が狭窄の進行とともにダイナミックに相互に関連して起こる。
2. 血管病変の診断には、超音波検査とMRアンギオが最も有用である。
3. 梗塞巣の評価には拡散強調画像とFLAIRが有用である。
4. 高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙、大量飲酒、肥満の管理が重要である。
5. 病態にそった抗血小板薬と抗凝固薬の使い分けが必要である。
6. BADはアテローム血栓性脳梗塞に準じた治療によっても症状進行例があり、治療法の確立が望まれる。

キーワード

内頸動脈狭窄／動脈原性塞栓／不安定 plaque／IMT (Intima Media Thickness)／BAD (Branch Atheromatous Disease)

アテローム血栓性脳梗塞の定義

1990年に発表されたNINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke)によって定義されたアテローム血栓性脳梗塞とは、主幹動脈のアテローム硬化による動脈の狭窄および閉塞によって起こる脳梗塞と定義されている¹⁾。アテローム硬化の起こりやすい部位は、頸動脈領域では、内頸動脈起始部、内頸動脈サイフォン部、

中大脳動脈水平部である。

実際の臨床でのアテローム血栓性脳梗塞の診断基準としては、TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)で用いられた基準がわかりやすい²⁾。TOASTによれば、アテローム血栓性脳梗塞 (Large-artery atherosclerosis) とは、脳梗塞の責任血管としての脳の主幹動脈および主要枝に50%を越える狭窄あるいは閉塞が臨床的あるいは画像上認められ、失語、無視などの大脳

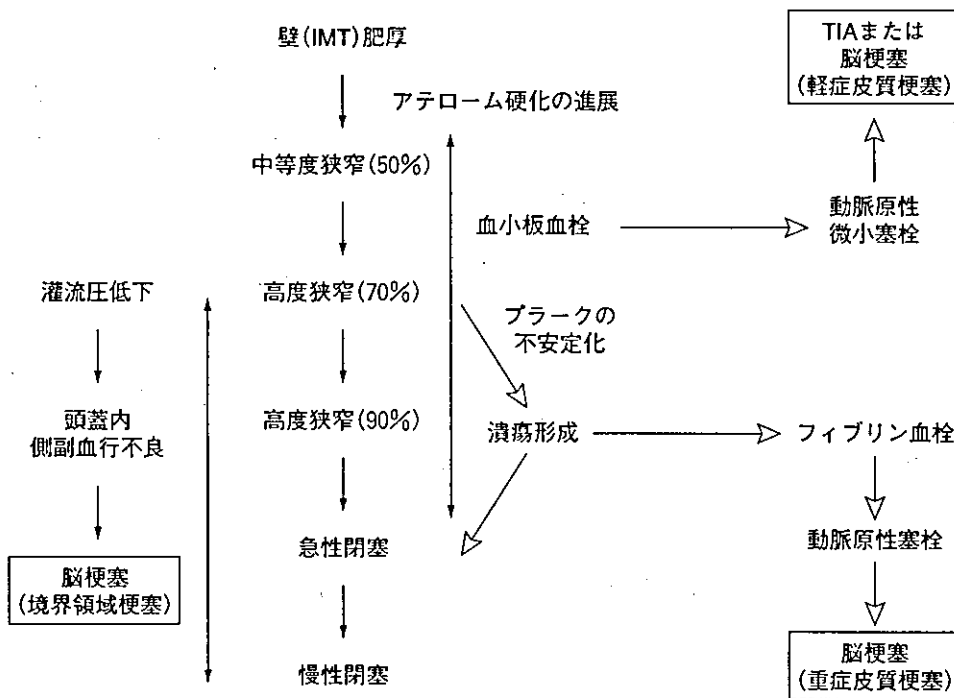


図1 頸動脈病変の進展と脳梗塞の発症機序

脳梗塞発症機序として、(1)アテローム硬化の進展と plaque の不安定化、(2)血栓形成と動脈原性塞栓、(3)灌流圧の低下の3つの病態が重要である。

(文献4より改変、引用)

皮質障害、脳幹および小脳症状が臨床的に認められること。画像上、大脳皮質、脳幹、小脳、あるいは大脳皮質下に1.5 cmを越える大きさの梗塞巣が認められることとされている。

アテローム血栓性脳梗塞の病態

NINDSでは、脳梗塞の機序として、塞栓性、血流不全、血栓性の3つに分類している³⁾が、アテローム血栓性脳梗塞においては、すべての機序が起こりうる。つまり、アテローム硬化の結果、動脈内腔の狭小化による血栓性閉塞による脳梗塞、狭窄部位からの血栓が遊離することによる動脈原性の脳塞栓(artery to artery embolism)、血管狭小化による末梢灌流圧低下による血流不全である。このうち、血栓性と血流不全は同時に起こることが多く、厳密に区別できない場合も多い。

また、アテローム硬化により生じる動脈原性の

栓子は、心原性の栓子と比べると小さい場合が多いが、この栓子は低灌流の部位、つまり灌流領域の末梢にトラップされることが多い。その機序として、狭窄による血流低下により、栓子が末梢で流れ去ることができなくなるためであるという説明がなされている³⁾。血流不全が動脈原性塞栓の起こりやすい部位と関連しているということで、これら3種類の梗塞機序は相互に関連している。

アテローム硬化による経時的な病態変化⁴⁾(図1)

アテローム硬化による最初の動脈の変化はIMT(Intima Media Thickness)の肥厚化である。そして、IMTの肥厚からplaqueが形成される。Capがうすく脂質に富むplaqueは、表面に潰瘍を形成し、付着した血小板血栓は、血流にのり、末梢に微小塞栓性の脳塞栓あるいはTIAを起

拡散強調画像

FLAIR

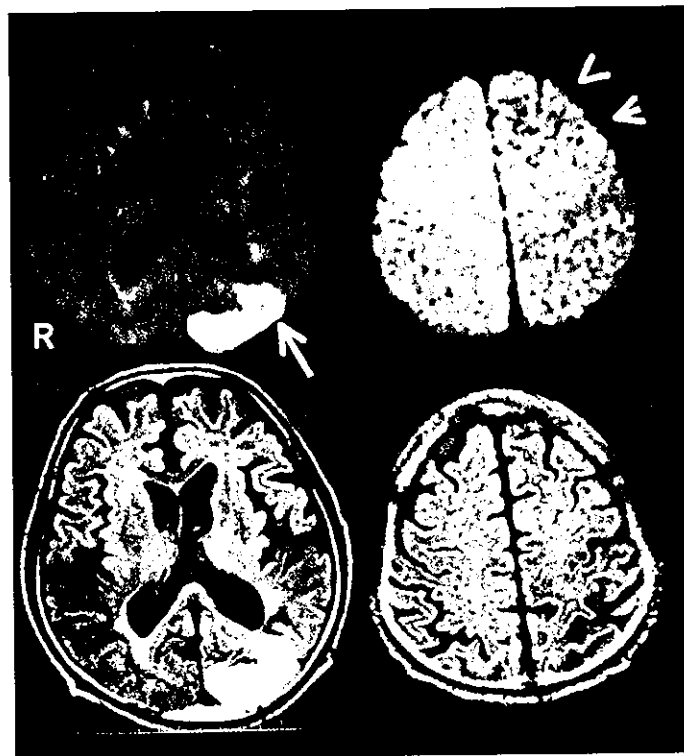


図2 左内頸動脈起始部高度狭窄症例

左後頭葉皮質に比較的大型の皮質梗塞を認める(矢印)。前頭葉皮質にも散在性に多数の小さい皮質梗塞(矢頭、小さい矢印)が認められる。

こす。

さらに、内腔の狭小化が進み高度狭窄になると、末梢灌流圧の低下を来し、血流不全による脳梗塞の原因となる。特に閉塞直前の高度狭窄になると、血流が低下し、フィブリンを主体とした血栓形成が促進され、これが末梢に動脈原性の塞栓を起こすと、比較的大きな皮質梗塞を来すことになる(図2)。

また、内腔閉塞の機序としては、狭小化が徐々に進行することにより高度狭窄から閉塞するとは限らず、急性冠症候群と同様に、不安定な plaque が、plaque 内出血や plaque の破綻等により、中等度狭窄から、突然高度狭窄あるいは閉塞となることが推測されている⁹⁾。

アテローム硬化の診断

病態の経時的な時期に合わせ、各種画像検査により、アテローム血栓性脳梗塞は診断される。ア

テローム硬化による血管病変の診断と、脳実質の梗塞巣の診断が必要である。

1. 血管病変の診断

頸部内頸動脈起始部病変を中心に述べていく。

アテローム硬化の最初の変化である IMT の測定は、頸部超音波検査による方法が確立されている。頸部超音波検査は高周波を用いることにより、十分な高い解像度が得られ、IMT の計測が可能である(図3)。内頸動脈の起始部の IMT 測定法として様々な計測結果と臨床応用がなされているが、客観的に再現性を持って行えるようなシステムを構築することが必要である。臨床的に狭窄が問題になるのは内頸動脈起始部ではあるが、総頸動脈の後壁が最も計測しやすく再現性も高い⁶⁾。

Plaque の検討も、現在までのところ、超音波検査が最も有用である。特に、plaque の性状をみるために、plaque の輝度に注目した超音波検



図3 頸部超音波検査. 総頸動脈縦断像
後壁の内膜中膜肥厚が明瞭に描出されている。

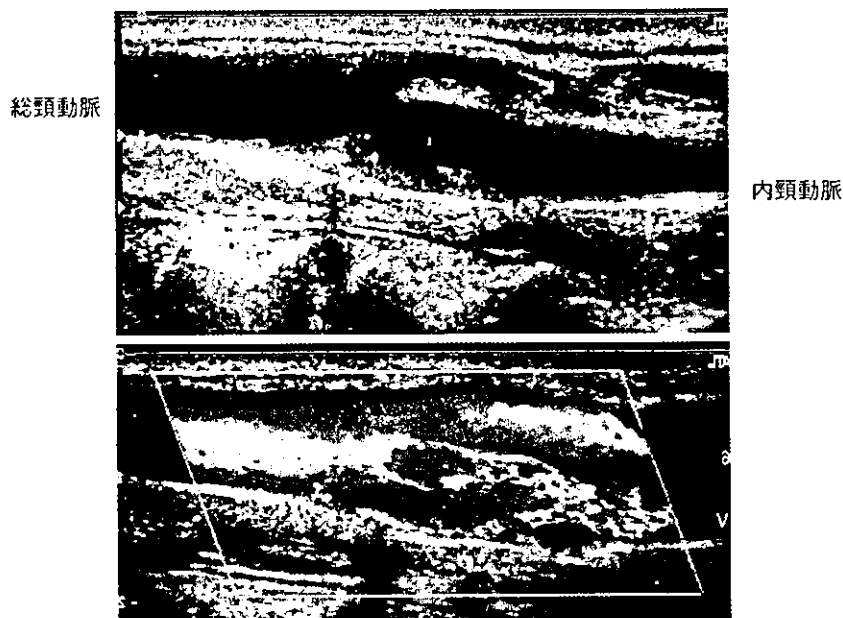


図4 内頸動脈起始部に潰瘍を伴う中等度狭窄症例
超音波検査では、plaqueの輝度が低く、その中に潰瘍形成している様子が明瞭に描出されている。

査を行うことが重要である(図4)。低輝度な plaque は脂質に富み不安定 plaque であり、脳梗塞発症が明らかに多いことが示されている²⁾。最近では、MRを用いた plaque の性状の検討がなされるようになってきている³⁾が、手軽にポータ

ブルでも検査可能という意味では超音波検査による検討の方が今のところ、実地臨床には有用性が高い。

NASCET 式の狭窄度の測定⁴⁾のためには、現在でもカテーテルによる脳血管撮影法が最もスタン

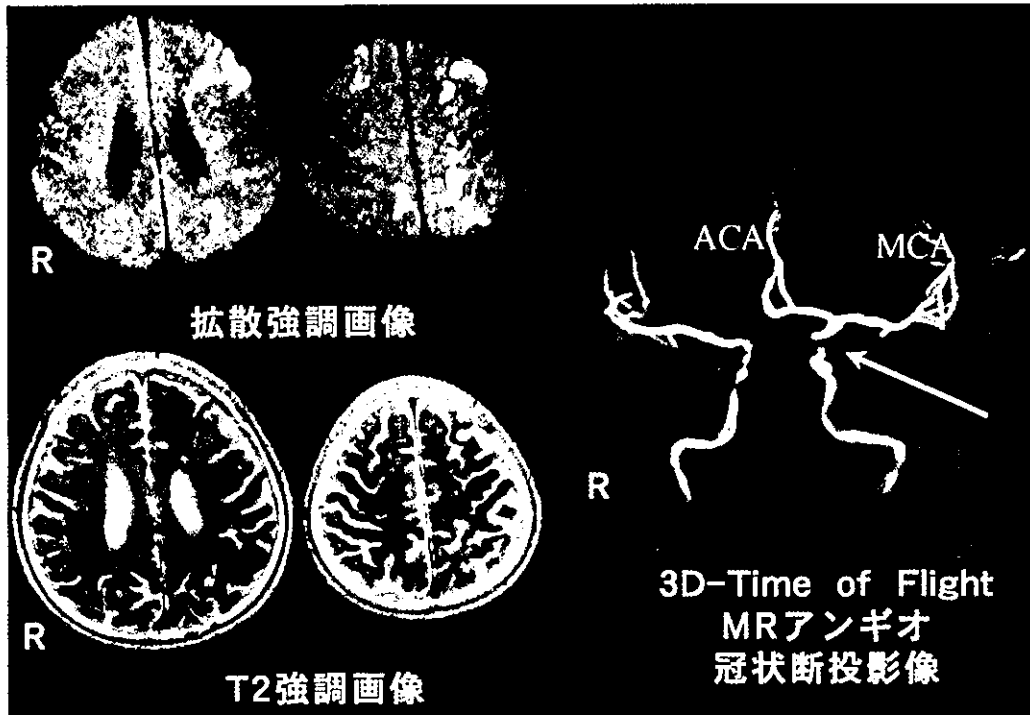


図5 左内頸動脈サイフォン部高度狭窄症例

拡散強調画像では両側の的大脑半球に皮質梗塞が散在している。MR アンギオで左内頸動脈サイフォン部に高度狭窄が認められる(矢印)。前大脳動脈は左右両側とも左側の内頸動脈から灌流されている Willis 動脈輪の variation があることから、梗塞が狭窄病変からの動脈原性塞栓症であることがわかる。

ダートな方法ではあるが、侵襲度が高いために、MR アンギオによるスクリーニングが適している。しかし、MR アンギオでは狭窄が誇張されてみえてしまうという問題があり、通常の血管撮影や超音波検査での狭窄度よりは、細く描出されやすい点を考慮に入れる必要がある。

頭蓋内の内頸動脈や中大脳動脈のアテローム硬化による狭窄病変の診断には、MR アンギオが無侵襲で最も適している。TCD (経頭蓋ドプラ音波検査法)、CT アンギオという方法もあるが、客観性と造影剤を使わないスクリーニング法としてはMR アンギオが優れている。TCD に関しては、中大脳動脈を一定時間モニターし、HITS (High Intensity Transient Signal)を計測することでアテローム栓子の検出を行うことができ、動脈原性塞栓の起こりやすさ、治療効果を判定するうえで有用な方法である¹⁰⁾。

2. 梗塞巣の診断

病態の違いによる梗塞巣の分布を知るためには、MR が最も有用である。特に急性期の拡散強調画像により、アテローム血栓性脳梗塞では、これまでは考えられないほど、広汎に梗塞巣が散布していることが明らかとなっている¹¹⁾。小さい栓子による梗塞巣は皮質に限局した小梗塞を多発する傾向があり、通常のT2強調画像では描出が難しい例も多い。発症数日以内の急性期には拡散強調画像、数日後以降ではFLAIRによる梗塞巣の検討が必要である(図5)。

頸動脈系のアテローム血栓性脳梗塞の診断には、超音波検査とMR アンギオ、拡散強調画像とFLAIRを含むMRが基本である。また、直接の診断ではないが、MR灌流画像、SPECTやPETによる血流状態の把握は、血流不全による灌流不全領域の範囲の同定に有用であり、急性期の梗塞周囲のpenumbraの診断には必要な検査法である(図6)。

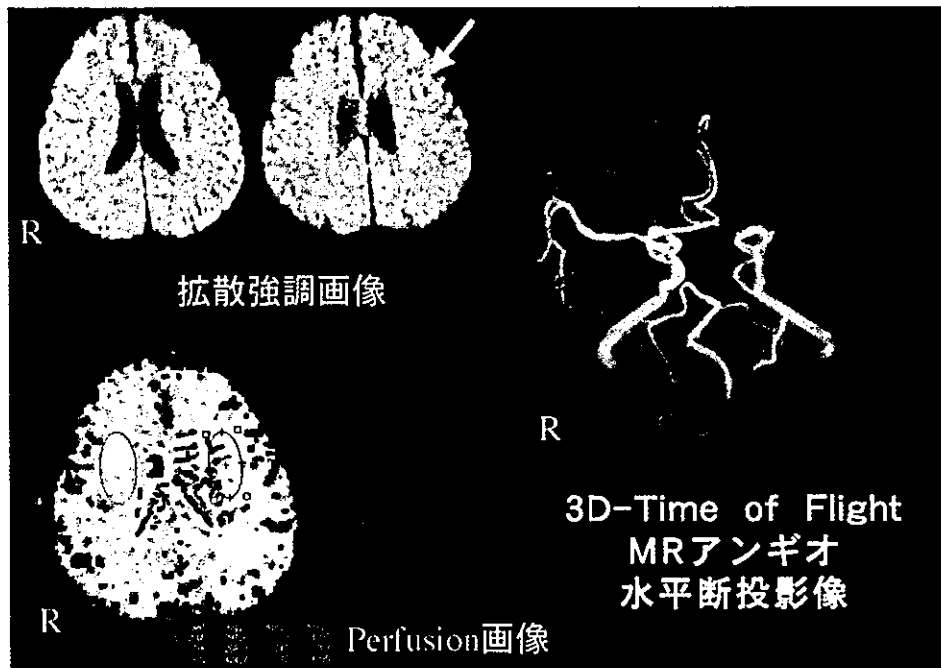


図6 左中大脳動脈起始部閉塞症例

拡散強調画像で左放線冠の梗塞に加えて、皮質にも梗塞が認められる(矢印)。Perfusion画像では、拡散強調画像の高信号領域よりも広汎に、中大脳動脈領域全域にわたって灌流が悪く、広汎なpenumbraが存在することがわかる。

内科的な治療法

1. 危険因子の管理

アテローム硬化の危険因子は、年齢、性別、人種、家族歴といった変えることのできないものと、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙、大量飲酒、肥満といった主に生活習慣に関連した因子とがある。アテローム血栓性脳梗塞の最初の治療は、アテローム硬化を予防することであるから、これら生活習慣を改善し、コントロールすることが必要である(1次予防)¹²⁾。アテローム硬化がある程度進行した状態、あるいはアテローム硬化による脳梗塞を起こした後にも再発予防を目的としたアテローム硬化の進行を可能な限り遅くする必要がある(2次予防)。

高血圧に関しては、大規模な臨床治験から1次予防でも2次予防でも血圧を下げるのが重要である。1次予防ではLower Betterということで、以前に考えられていたよりもかなり低い血圧を維持することが重要と考えられており¹³⁾、JNC7では降圧目標血圧として140/90 mmHg以下、特に

糖尿病と慢性腎疾患では130/80 mmHg以下を推奨している¹⁴⁾。2次予防に関してはPROGRESSで脳梗塞の再発予防には降圧が重要であることが示された¹⁵⁾が、特にアテローム硬化による血管狭窄症例に対して、どこまで血圧を下げるべきかに関しては結論が出ていない。アテローム硬化の進行を抑えるためには血圧は低いほど良いことになるが、狭窄が強い場合に末梢の灌流圧が保てなくなることが予想され、降圧目標をあまり低くすべきではないとする考えがある(Jカーブ現象)¹⁶⁾。NASCETのデータからは、症候性高度頸動脈狭窄例で、特に両側に病変がある場合には、血圧が低いと再発率が上がるという報告¹⁷⁾がなされており、降圧の下限に関しては、今後の検討が必要である。

糖尿病に関しては、血糖コントロールを行うこととともに高血圧の治療がアテローム硬化に伴う血管疾患の治療に重要であることが示されている¹⁸⁾。

高脂血症に関しては、1次予防にスタチンによる高コレステロール血症の治療が脳梗塞予防に有

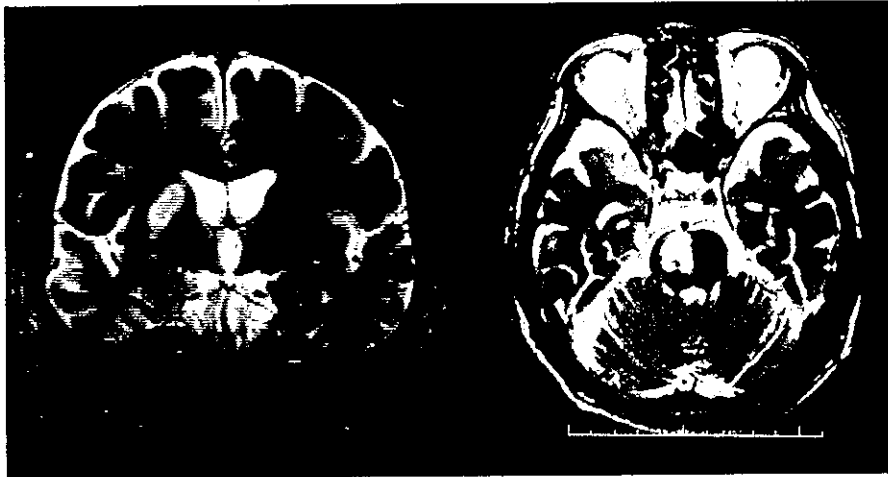


図7 Branch Atheromatous Disease の症例

中大脳動脈穿通枝の場合には冠状断で穿通枝に沿った長い病巣が描出される(左)。橋病変では橋の腹側に至る梗塞巣を呈する(右)のが特徴である。

効であることが示されており¹⁹⁾、IMTの進行を抑え²⁰⁾、不安定な plaque を安定化させることに寄与していると考えられる。2次予防に関しては十分なデータがないが、頸動脈狭窄例に対しては、強力な高脂血症の治療が必要であると考えられる。

2. 脳梗塞急性期の治療と抗血栓薬

アテローム血栓性脳梗塞を起こした場合の治療としては、まだ本邦では保険適応が認められていないが、最初に血栓溶解の適応を考える必要がある。NINDSでは脳梗塞の臨床病型にかかわらずに発症3時間以内の脳梗塞に対してtPAが有用であることが示されている²¹⁾が、アテローム血栓性脳梗塞においても、動脈原性塞栓では発症が突発するために超急性期に治療を開始できる可能性がある。アテローム硬化による栓子が心由来の栓子と同様に血栓溶解できるかどうかという問題はあるが、早期に血流再開できる可能性を検討する必要がある。また、狭窄が長期にわたって徐々に進行してきた梗塞では、周囲のpenumbraへの側副血行が期待できる可能性がある。アテローム血栓性脳梗塞に関しては、3時間を越えたTherapeutic Time Windowが存在し、血栓溶解の適応がある可能性がある²²⁾が、どのような患者を選択すべきかに関しては、まだ結論が得られていない。

血栓溶解を行わない場合には、抗血小板薬と抗凝固薬を早期より投与する。まず、発症早期に抗血小板薬であるアスピリンを投与することが、急性期の再発予防に有効であることが国際的な臨床試験で示されているが、わずか1%弱程度の低下にすぎない²³⁾。抗凝固薬であるヘパリンの有効性についての有用性は示されていない²⁴⁾が、ヘパリンノイドのDanaparoidを用いたTOASTではアテローム血栓性脳梗塞に関して有効性が示されている²⁵⁾。しかし、アテローム血栓性脳梗塞においては図1に示したような病態別に、狭窄が軽度の場合には抗血小板療法が、高度狭窄以降は抗凝固療法が主に有効であると考えられる。わが国ではアテローム血栓性脳梗塞急性期に対しては、経静脈投与できるものとして、抗血小板薬であるオザグレネルナトリウムと抗トロンビン薬であるアルガトロバンがあるが、50%以上の狭窄によるアテローム血栓性脳梗塞に対してはアルガトロバンを用いた治療が必要であると考えている。ただし、アルガトロバンの保険投与適応として投与3日目以降に用量を減量しなければならないが、この際に臨床症状が悪化する症例が少なからず存在する。このため、われわれとしては、早期より抗血小板薬を併用して減量するか、3日目以降はヘパリンに移行して抗凝固療法を継続する治療を行っている。

急性期を過ぎた後に、再発予防として長期的に抗血小板薬と抗凝固薬のどちらを用いるべきかは、抗凝固薬の方が再発が少ないものの出血性の合併症が多かったという結果が報告されている²⁶⁾。抗凝固薬の投与の場合にはどの程度のINRを目標とするかによって出血性合併症の頻度が変わってくる可能性がある。わが国では心房細動からの心原性脳塞栓症の再発予防でも欧米よりも低いINR 2前後が推奨されており²⁷⁾、アテローム血栓性脳梗塞においても、頭蓋内高度狭窄あるいは閉塞症例に関してはINR 2前後が、抗血小板薬よりも有用である可能性がある。また、高度狭窄例に対しては内頸動脈内膜切除術を考慮すべきであるが、脳梗塞発症後どの時期に行うかは症例ごとによく検討する必要がある。

一般に、梗塞急性期に降圧は行うべきではないが、急性期にアンジオテンシン受容体阻害薬を投与した場合に長期予後が良いということが最近報告された²⁸⁾。降圧はpenumbraが梗塞へ以降することを助長する可能性が高く、今のところ、急性期の投与に関しては慎重であるべきであると考えられる。病状安定化とともに血圧を徐々に下げ、可能な限り早期よりスタチンによる高脂血症の治療を開始すべきである。

BAD (Branch Atheromatous Disease)をどうとらえるか?

最後に、画像診断の進歩に伴い、穿通枝領域の梗塞ではあるが、穿通枝の起始部から閉塞するBADが注目されている。BADの病態としては、穿通枝起始部のアテローム硬化病変が原因と考えられ²⁹⁾、臨床的に、神経症候が入院後も進行する症例が多く、治療上問題となる。BADは入院当初の神経症候からはラクナ梗塞との鑑別は困難であり、MRの拡散強調画像とMRアンギオの両者が今のところ最も有効な診断法であり、MRアンギオにより主幹動脈に有意な狭窄がないが、穿通枝に沿った長い梗塞を認めることが特徴である(図7)。このBADはTOAST分類ではアテローム血栓性脳梗塞とは診断できないが、病態からは

アテローム血栓性脳梗塞に準ずるものと考えられる。早期よりアテローム血栓性脳梗塞と同様の治療を行うことが必要と考えられるが、それでも神経症候の進行する症例が多く、今後、治療法の確立が望まれる³⁰⁾。

References

- 1) Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 21 : 637-676, 1990
- 2) Adams HP Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, et al : Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24 : 35-41, 1993
- 3) Caplan LR, Hennerici M : Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol* 55 : 1475-1482, 1998
- 4) 高木 誠 : アテローム血栓性脳梗塞に対する治療戦略. *医薬ジャーナル* 39 : 130-139, 2003
- 5) Lammie GA, Sandercock PA, Dennis MS : Recently occluded intracranial and extracranial carotid arteries. Relevance of the unstable atherosclerotic plaque. *Stroke* 30 : 1319-1325, 1999
- 6) Bots ML, Evans GW, Grobbee DE, et al : Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies : design options, progression rates, and sample size considerations : a point of view. *Stroke* 34 : 2985-2994, 2003
- 7) Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, et al : Hypochoic plaque at US of the carotid artery : an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. *Cardiovascular Health Study. Radiology* 208 : 649-654, 1998
- 8) Cai JM, Hatsukami TS, Ferguson MS, et al : Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. *Circulation* 106 : 1368-1373, 2002
- 9) Alexandrov AV, Bladin CF, Norris JW, et al : Measuring carotid stenosis. Time for a reappraisal. *Stroke* 24 : 1292-1296, 1993
- 10) Siebler M, Kleinschmidt A, Sitzer M, et al :

- Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Neurology* 44 : 615-618, 1994
- 11) Szabo K, Kern R, Gass A, et al : Acute stroke patterns in patients with internal carotid artery disease : a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Stroke* 32 : 1323-1329, 2001
 - 12) Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al : Primary prevention of ischemic stroke : A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 32 : 280-299, 2001
 - 13) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al : Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342 : 145-153, 2000
 - 14) Chobanian AV, Bakris GL, Roccella EJ, et al : The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : the JNC 7 report. *Jama* 289 : 2560-2572, 2003
 - 15) Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358 : 1033-1041, 2001
 - 16) Irie K, Yamaguchi T, Omae T, et al : The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 24 : 1844-1849, 1993
 - 17) Rothwell PM, Howard SC, Spence JD : Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke* 34 : 2583-2590, 2003
 - 18) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *Bmj* 317 : 703-713, 1998
 - 19) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360 : 7-22, 2002
 - 20) Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al : Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy : a randomized controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 124 : 548-556, 1996
 - 21) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 333 : 1581-1587, 1995
 - 22) Parsons MW, Barber PA, Chalk J, et al : Diffusion- and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Ann Neurol* 51 : 28-37, 2002
 - 23) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj* 324 : 71-86, 2002
 - 24) The International Stroke Trial (IST) : a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 349 : 1569-1581, 1997
 - 25) Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke : a randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *Jama* 279 : 1265-1272, 1998
 - 26) Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, et al : The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study. *Neurology* 45 : 1488-1493, 1995
 - 27) Yamaguchi T : Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation : a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolic Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke* 31 : 817-821, 2000
 - 28) Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al : The ACCESS Study : evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 34 : 1699-1703, 2003
 - 29) Caplan LR : Intracranial branch atheromatous disease : a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology* 39 : 1246-1250, 1989
 - 30) 星野晴彦 : Branch Atheromatous Disease (BAD). In 脳卒中ナビゲーター. 小林祥泰(編) : 東京, メディカルレビュー社 2002, pp 152-153