

**Fig. 1.** **a** Example from group A. A 71-year-old female presented with decreased consciousness and complete right hemiparesis. DWI performed 16 h after stroke onset shows a massive hyperintense lesion in the left hemisphere. Cerebral angiography reveals distal occlusion of the left ICA. She was diagnosed with CE because she had chronic atrial fibrillation and follow-up MR angiography at 21 days showed complete recanalization. **b** Example from group B. A 76-year-old male presented with disorientation and moderate left hemiparesis. DWI performed 5 h after stroke onset demonstrates large striatocapsular infarction with concomitant

#### Clinical Evaluation

We retrospectively investigated risk factors for carotid atherosclerosis which included hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and habitual cigarette smoking by reviewing the medical records of each patient. Hypertension was defined by a casual blood pressure  $\geq 140/90$  mm Hg or the current use of antihypertensive agents. Diabetes mellitus was defined by a fasting blood glucose value  $\geq 7.0$  mmol/l, nonfasting glucose value  $\geq 11.1$  mmol/l, or the use of hypoglycemic agents. Hyperlipidemia was defined by a fasting serum total cholesterol level  $\geq 5.7$  mmol/l, triglycerides  $\geq 1.7$  mmol/l, or the use of antihyperlipidemic agents. Smoking was judged to be positive if patients had been smoking cigarettes within 1 year prior to the ischemic event.

#### Statistical Analysis

We evaluated the association of DWI lesion patterns with risk factors using a  $\chi^2$  test for frequencies of categorical variables and 1-way ANOVA for continuous variables. The  $\chi^2$  test was also used to analyze the relationship between DWI lesion patterns and stroke subtypes. Fisher's exact test was used in place of the  $\chi^2$  test when the number of cells was  $< 5$ . A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Commercially available software (SPSS for Windows, version 11.0) was used for statistical analysis.

#### Results

A total of 120 consecutive patients with acute ischemic stroke who had ipsilateral ICA occlusive lesions were subjected to the analysis. There were 78 men and 42 women (mean age  $\pm$  SD,  $70.9 \pm 10.0$  years, range: 24–89). Eighty-eight patients (73.3%) had complete ICA occlusion, and the other 32 patients (26.7%) had significant ICA stenosis. Stroke subtype was CE in 27 patients, LAA in 47, O in 4 (carotid dissection in 3 and moyamoya disease in 1), and U in 42 (U-a in 40, U-b in 2).

small-to-moderate disseminated lesions in the right hemisphere. Cerebral angiography reveals complete proximal occlusion of the right ICA. He was diagnosed as LAA due to the observation of no other embolic sources except for ICA disease. **c** Example from group C (C3). A 75-year-old male presented with mild left hemiparesis and dysarthria. DWI performed 40 h after stroke onset shows multiple ischemic lesions in the cortical and subcortical areas of the right hemisphere. Cerebral angiography reveals severe stenosis of the right ICA (arrow head). He showed no other embolic source and was diagnosed as LAA. R indicates right.

**Table 1.** Clinical features of patients with each DWI lesion pattern

Values	Group A (n = 38)	Group B (n = 39)	Group C			p
			C1 (n = 13)	C2 (n = 14)	C3 (n = 16)	
Male, n (%)	23 (60.5)	25 (64.1)	7 (53.8)	12 (85.7)	11 (68.8)	NS*
Mean age, years	71.5	71.0	71.2	70.2	69.6	NS <sup>†</sup>
Risk factors, n (%)						
Hypertension	24 (63.2)	31 (79.5)	10 (76.9)	13 (92.9)	13 (81.3)	NS*
Diabetes	8 (21.1)	10 (25.6)	4 (30.8)	8 (71.4)	5 (31.3)	NS*
Hyperlipidemia	13 (34.2)	16 (41.0)	9 (69.2)	8 (71.4)	9 (56.3)	NS*
Smoking	9 (23.7)	10 (25.6)	4 (30.8)	5 (35.7)	6 (37.5)	NS*

\*  $\chi^2$  or Fisher's exact test for frequencies. <sup>†</sup> One-way ANOVA for means.

**Table 2.** Association of stroke etiology with DWI lesion patterns

Stroke etiology (TOAST classification)	Group A (n = 38)	Group B (n = 39)	Group C			Total
			C1 (n = 13)	C2 (n = 14)	C3 (n = 16)	
Cardioembolism (CE)	12 (31.6)	11 (28.2)	2 (15.4)	1 (7.1)	1 (6.3)	27
Large artery atherosclerosis (LAA)	0	17 (43.6)	7 (53.8)	11 (78.6)	12 (74.9)	47
Other cause (O)	1 (2.6)	2 (5.1)	0	0	1 (6.3)	4
Undetermined etiology (U)						
Two or more identified causes (U-a)	23 (60.5)	9 (23.1)	4 (30.8)	2 (14.3)	2 (12.5)	40
Cryptogenic (U-b)	2 (5.3)	0	0	0	0	2

Values are n (%).

#### Size Analysis of Ischemic Lesions on DWI

Massive ischemic lesions (group A:  $\geq 1/2$  of cerebral hemisphere) were observed in 38 patients, moderate-to-large ischemic lesions (group B:  $\geq 30$  mm and  $< 1/2$  of 1 cerebral hemisphere) in 39 patients, and small ischemic lesions (group C:  $< 30$  mm) in 43 patients. In group C, 13 patients had 1–3 lesions (group C1), 14 patients had 4–9 lesions (group C2), and the remaining 16 patients had 10 or more lesions (group C3). Among these groups, there were no significant differences in sex, age, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and habitual cigarette smoking (table 1).

The frequency of stroke subtypes in the 5 topographic lesion groups is summarized in table 2. CE was significantly more frequent in the moderate-to-massive ischemic lesion group (groups A and B) than in the small lesion group (group C; 23 of 77 patients, 29.9% vs. 4 of 43 patients, 9.3%;  $p = 0.01$ ), while LAA was more common in the small lesion group than in the larger lesion groups

(30 of 43 patients, 69.8% vs. 17 of 77 patients, 22.1%;  $p < 0.001$ ). In the massive DWI lesion group (group A), following undetermined etiology U, CE was observed in 12 of 38 cases (31.6%), whereas LAA was not observed.

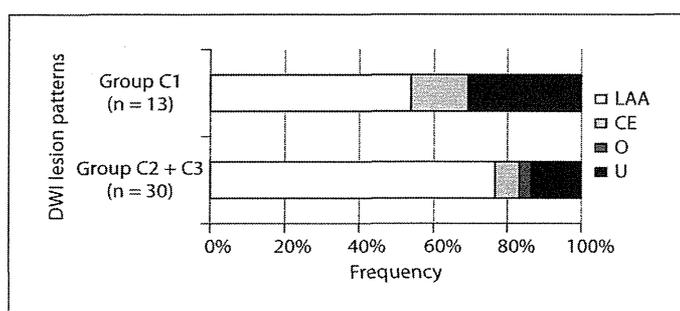
#### Number Analysis of Ischemic Lesions on DWI

In group C (n = 43), LAA (n = 30, 69.8%) was most frequently observed, and the other subtypes such as CE (n = 4, 9.3%), O (n = 1, 2.3%), and U (n = 8, 18.6%) were rarely encountered. In analysis of the number of lesions, the stroke subtype was LAA in 7 of 13 patients (53.8%) in group C1, 11 of 14 patients (78.6%) in group C2, and 12 of 16 patients (74.9%) in group C3. As shown in figure 2, there were weaker trends for higher LAA frequency in groups C2 and C3 than in group C1 (23 of 30 patients, 76.7% vs. 7 of 13 patients, 53.8%;  $p = 0.13$ ). On the other hand, CE was found in only 4 of 43 patients in group C. Among groups C1, C2, and C3, no significant difference in the frequencies of CE was noted.

**Table 3.** Cardiac causes with DWI lesion patterns in patients classified under stroke subtype U

Presence of cardiac causes	Group A (n = 25)	Group B (n = 9)	Group C			Total
			C1 (n = 4)	C2 (n = 2)	C3 (n = 2)	
Undetermined etiology						
With cardiac causes	22 (88.0)	9 (100.0)	1 (25.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	36
Without cardiac causes	3 (12.0)	0	3 (75.0)	0	0	6

Values are n (%).

**Fig. 2.** Frequency distribution of DWI lesion patterns in group C.

#### Clinical Features of Stroke Subtype U

Detailed clinical features of 42 patients classified into subtype U are shown in supplementary tables 1 and 2 (for all online supplement material, see [www.karger.com/doi/10.1159/000338479](http://www.karger.com/doi/10.1159/000338479)). Thirty-three patients had ICA occlusion; the remaining 9 patients had ICA stenosis. The lesion pattern was classified as group A in 25 patients, group B in 9 patients, group C1 in 4 patients, group C2 in 2 patients, and group C3 in 2 patients. In group C1, 3 of 4 patients had only 1 small lesion in the posterior limb of the internal capsule or corona radiata showing a clinical lacunar syndrome. Thirty-six of 42 patients had cardiac embolic sources, 4 had complicated lesions in the aortic arch, 1 was in a hypercoagulable state because of advanced cancer, and 2 had no cause of stroke despite extensive investigations. Eight of 28 patients with ICA occlusion and cardioembolic origins had terminal occlusion of the ICA, 6 had ischemic lesions in vascular territories other than the ICA, and 1 had significant recanalization. The DWI lesion pattern in each of these patients was classified into group A or B. As shown in table 3, cardiac causes were more frequently found in the large ischemic lesion groups (groups A and B) than in the

small lesion group (group C); however, the differences were not statistically significant (31 of 34 patients, 91.2% vs. 5 of 8 patients, 62.5%;  $p = 0.07$ ).

#### Discussion

The present study suggests that the etiological mechanisms of stroke in patients with ipsilateral ICA occlusive diseases can be roughly estimated from the size and number of DWI lesions. Massive infarction as observed in group A suggests CE, while the multiple disseminated small lesions like those observed in group C2 or C3 implies LAA.

In the size analysis, CE was frequently observed in the larger ischemic lesion group, whereas LAA was more common in the small lesion group. Several previous studies indicated that the frequency of CE was clearly high in the patients with the large cerebral infarction [4, 5, 7, 13, 14]. It was also reported that LAA was associated with the small ischemic lesions [5, 14–17]. However, few previous studies are available to explain the differences of the infarct size between LAA and CE. Timsit et al. [5] suggested two possible explanations for these differences: the degree of collateral circulation and the particle size of the embolus. Actually, it is known that good collateral circulation has been associated with decreased ischemic brain damage and favorable functional outcomes [18–20]. Sudden occlusion by an embolus might provide little time to develop the collateral pathway, and chronic carotid occlusive lesions could lead to the development of the collateral circulation. In particular, distal intracranial ICA occlusions (carotid T occlusions) were most frequently observed in the patients with cardiogenic embolism, and often exhibit larger clots and a poorer pattern of collateral blood supply [19, 21–23]. In stroke subtype U, 7 of 8 patients with terminal occlusion of the ICA and cardiac

causes, which suggested cardioembolism, presented with massive infarctions (group A). Our results may provide supportive evidence for the possible involvement of the collateral circulation and particle size in the infarct volume enlargement.

According to the number of small lesions, we divided group C into 3 subgroups (C1, C2, and C3). In groups C2 and C3, LAA was observed at a high frequency (76.7%). CE was also found in group C, although the frequency was low (4 of 43 patients, 9.3%). Several previous studies suggested that multiple small lesions may be caused by CE as well as LAA and that it is difficult to discriminate between LAA and CE from the number of lesions [17, 24–26]. However, Kang et al. [8] assessed lesion patterns on DWI in the patients with ICA occlusive diseases and without cardiac sources of embolism, and demonstrated that multiple ischemic lesions were found in 29 (82.9%) of the 35 patients. Another study showed that the majority of patients with ICA diseases had multiple DWI lesions and 4 patients with atrial fibrillation also had small cortical lesions ipsilateral to a high-grade carotid stenosis under well-controlled anticoagulant treatment [27]. It was also reported that the presence of a unilateral pearls sign, which was defined as 3 or more bright lesions 20 mm or less in diameter on DWI, could predict large vessel disease [28]. In the current study, we focused on the patients with ICA occlusive diseases. This might make it easier to disclose the etiology from the number of small DWI lesions.

In this study, 42 patients were classified into subtype U. Moderate-to-massive infarctions (groups A and B) were found in 34 patients and 31 of them (91.2%) had cardiac embolic sources. Also, infarctions in 15 patients with cardiac causes and terminal ICA occlusion, lesions in vascular territories other than the ICA, or significant recanalization may have been caused by CE despite the coexistence of 2 or more causes of stroke. Surprisingly, 14 of 15 patients (93.3%) had moderate-to-massive infarctions

(groups A and B). These findings in subtype U also support the hypothesis that larger infarctions are more closely associated with CE.

The present study has several limitations. Because repeated examinations of ICA occlusive diseases were not performed in all patients, we may have overlooked the recanalization of ICA occlusion in some patients. Particularly in patients with intracranial large artery occlusion, the absence of follow-up vascular imaging can lead to misdiagnosis because repeated examinations sometimes show significant recanalization [29]. Second, we performed DWI within 72 h after stroke. The possibility that recurrent ischemic events occurred during such a short interval cannot be excluded completely. Third, transthoracic and transesophageal echocardiography including microbubble testing were not performed in all patients; thus, the detection of embolic sources was not always perfect. However, previous studies have suggested a relatively low diagnostic yield of transthoracic echocardiography for evaluation of cardioembolic sources in elderly patients with normal clinical examinations and electrocardiograms [30–32].

## Conclusions

In stroke patients with ipsilateral ICA occlusive diseases, the presence of a relatively large lesion 30 mm or more in diameter, especially exceeding half of the cerebral hemisphere, suggests cardioembolic stroke, while the existence of 4 or more multiple small DWI lesions implies artery-to-artery embolism. The mechanisms of acute stroke accompanied with ICA disease can be speculated from the lesion size and number on DWI. Such an assessment may be useful in considering the appropriate therapeutic strategies in the acute phase of ischemic stroke.

## References

- 1 Lutsep HL, Albers GW, DeCrespigny A, Kamat GN, Marks MP, Moseley ME: Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke. *Ann Neurol* 1997;41:574–580.
- 2 Warach S, Chien D, Li W, Ronthal M, Edelman RR: Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology* 1992;42:1717–1723.
- 3 Lang EW, Daffertshofer M, Daffertshofer A, Wirth SB, Chesnut RM, Hennerici M: Variability of vascular territory in stroke. Pitfalls and failure of stroke pattern interpretation. *Stroke* 1995;26:942–945.
- 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 Timsit SG, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Tatemichi TK, Wolf PA, Price TR, Hier DB: Brain infarction severity differs according to cardiac or arterial embolic source. *Neurology* 1993;43:728–733.
- 6 Kim YD, Hong HJ, Cha MJ, Nam CM, Nam HS, Heo JH: Determinants of infarction patterns in cardioembolic stroke. *Eur Neurol* 2011;66:145–150.

- 7 Jung JM, Kwon SU, Lee JH, Kang DW: Difference in infarct volume and patterns between cardioembolism and internal carotid artery disease: focus on the degree of cardioembolic risk and carotid stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:490–496.
- 8 Kang DW, Chu K, Ko SB, Kwon SJ, Yoon BW, Roh JK: Lesion patterns and mechanism of ischemia in internal carotid artery disease: a diffusion-weighted imaging study. *Arch Neurol* 2002;59:1577–1582.
- 9 Lodder J, Hupperts R, Boreas A, Kessels F: The size of territorial brain infarction on CT relates to the degree of internal carotid artery obstruction. *J Neurol* 1996;243:345–349.
- 10 North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445–453.
- 11 Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, TOAST Investigators: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993;24:35–41.
- 12 Kimura K, Yonemura K, Terasaki T, Hashimoto Y, Uchino M: Duplex carotid sonography in distinguishing acute unilateral atherothrombotic from cardioembolic carotid artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:1447–1452.
- 13 Heinsius T, Bogousslavsky J, Van Melle G: Large infarcts in the middle cerebral artery territory. Etiology and outcome patterns. *Neurology* 1998;50:341–350.
- 14 Saito K, Moriwaki H, Oe H, Miyashita K, Nagatsuka K, Ueno S, Naritomi H: Mechanisms of bihemispheric brain infarctions in the anterior circulation on diffusion-weighted images. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:809–814.
- 15 Waterston JA, Brown MM, Butler P, Swash M: Small deep cerebral infarcts associated with occlusive internal carotid artery disease. A hemodynamic phenomenon? *Arch Neurol* 1990;47:953–957.
- 16 Matsumoto N, Yokota T, Hasegawa Y, Yamaguchi T, Minematsu K: Analysis of acute multiple brain infarction using diffusion-weighted MR imaging. *Jpn J Stroke* 2001;23:248–254.
- 17 Roh JK, Kang DW, Lee SH, Yoon BW, Chang KH: Significance of acute multiple brain infarction on diffusion-weighted imaging. *Stroke* 2000;31:688–694.
- 18 Mohammad YM, Christoforidis GA, Bourekas EC, Slivka AP: Qureshi grading scheme predicts subsequent volume of brain infarction following intra-arterial thrombolysis in patients with acute anterior circulation ischemic stroke. *J Neuroimaging* 2008;18:262–267.
- 19 Kucinski T, Koch C, Eckert B, Becker V, Kromer H, Heesen C, Grzyska U, Freitag HJ, Rother J, Zeumer H: Collateral circulation is an independent radiological predictor of outcome after thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Neuroradiology* 2003;45:11–18.
- 20 Lima FO, Furie KL, Silva GS, Lev MH, Camargo EC, Singhal AB, Harris GJ, Halpern EF, Koroshetz WJ, Smith WS, Yoo AJ, Nogueira RG: The pattern of leptomeningeal collaterals on CT angiography is a strong predictor of long-term functional outcome in stroke patients with large vessel intracranial occlusion. *Stroke* 2010;41:2316–2322.
- 21 Song JK, Cacayorin ED, Campbell MS, Fisher S, Malkoff MD, Alexandrov AV, Grotta JC: Intracranial balloon angioplasty of acute terminal internal carotid artery occlusions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1308–1312.
- 22 Jansen O, von Kummer R, Forsting M, Hacke W, Sartor K: Thrombolytic therapy in acute occlusion of the intracranial internal carotid artery bifurcation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1977–1986.
- 23 Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Delgado P, Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina CA: Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke* 2006;37:2301–2305.
- 24 Kang DW, Chalela JA, Ezzeddine MA, Warach S: Association of ischemic lesion patterns on early diffusion-weighted imaging with TOAST stroke subtypes. *Arch Neurol* 2003;60:1730–1734.
- 25 Wessels T, Wessels C, Ellsiepen A, Reuter I, Trittmacher S, Stolz E, Jauss M: Contribution of diffusion-weighted imaging in determination of stroke etiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:35–39.
- 26 Koennecke HC, Bernarding J, Braun J, Faustich A, Hofmeister C, Nohr R, Leistner S, Marx P: Scattered brain infarct pattern on diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:157–163.
- 27 Kastrup A, Schulz JB, Mader I, Dichgans J, Kuker W: Diffusion-weighted MRI in patients with symptomatic internal carotid artery disease. *J Neurol* 2002;249:1168–1174.
- 28 Turtzo LC, Gottesman RF, Llinas RH: Diffusion-weighted imaging showing ‘pearls’ predicts large-vessel disease as stroke etiology. *Cerebrovasc Dis* 2009;28:49–54.
- 29 Cho AH, Kwon SU, Kim JS, Kang DW: Evaluation of early dynamic changes of intracranial arterial occlusion is useful for stroke etiology diagnosis. *J Neurol Sci* 2012;312:127–130.
- 30 Wolber T, Maeder M, Atefy R, Bluzaitė I, Blank R, Rickli H, Ammann P: Should routine echocardiography be performed in all patients with stroke? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007;16:1–7.
- 31 Sansoy V, Abbott RD, Jayaweera AR, Kaul S: Low yield of transthoracic echocardiography for cardiac source of embolism. *Am J Cardiol* 1995;75:166–169.
- 32 Knopman DS, Anderson DC, Asinger RW, Greenland P, Mikell F, Good DC: Indications for echocardiography in patients with ischemic stroke. *Neurology* 1982;32:1005–1011.

### Ⅲ. 血栓症を超音波画像で診断する

## 2. 頸動脈



国立循環器病研究センター脳神経内科部長 長東 一行 (Nagatsuka, Kazuyuki)

#### THROMBOSIS and Circulation



#### § 論文のポイント

- [1] 粥腫の表面に付着した血栓は可動性を示すことが多いので、比較的わかりやすい。
- [2] ほとんどのプラークの潰瘍内には血栓が付着しているとされているが、超音波画像ではっきり血栓であることを証明することはなかなか困難である。
- [3] 頻度は低いですが、ほぼ全体が血栓で構成されていると考えられるプラークも存在する。
- [4] 症候性の可動性プラークは進行性であったり、再発が多いリスクの高いプラークであるが、プラークの一部が破綻し血栓がしたり、内容物が流出することにより再発が起こるのではないかと考えている。
- [5] 無症候性でも可動性プラークを経過観察している途中で血栓の付着が捉えられた例もあるので注意深く観察していくことが必要である。

#### § キーワード

可動性プラーク / 潰瘍底

## はじめに

通常頸動脈に生じる血栓は、粥腫が破綻することにより生じる。超音波検査で粥腫を見つけることは容易であるが、直接それが血栓であるのかどうか、また破綻しているのかどうかを診断することは容易ではない。心原性脳塞栓症で内頸動脈が閉塞した場合には、急性期に柔らかい血栓の存在を超音波で観察できる。また稀ではあるが、頸動脈壁に血栓とし

か考えられないようなものが観察されることもある。これらの現象について、画像を示しながら説明を加える。

## 粥腫と血栓

粥腫の表面に付着した血栓は可動性を示すことが多いので、比較的わかりやすい。代表的な画像(図1)を提示するが、この症例は無症候性頸動脈病変にて定期的に外来でフォローしていたところ、プラーク上に

新たな可動性のある血栓の付着を呈したため、緊急入院し血栓内膜剥離術(CEA)を行った。図2は無症候性頸動脈狭窄で検査入院を行ったときの超音波画像であるが、狭窄は中等度で無症候であることから内科治療で外来フォローとなった。ところが3ヵ月後に脳梗塞を発症し、入院直後に施行した超音波検査でプラーク上に付着した可動性の血栓が見つかった(図3)。手術リスクが高いため内科的治療でフォローしたところ、血栓が変形していき(図4)、脳

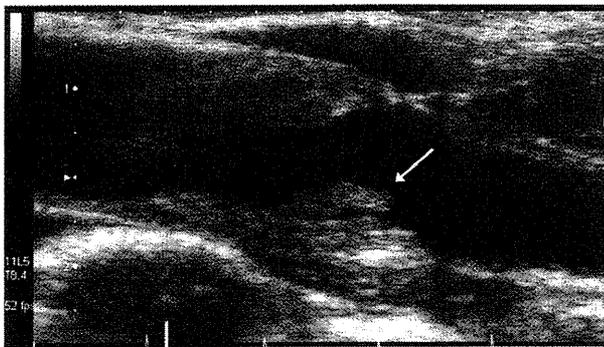


図1 有意狭窄ではないため、外来にて頸動脈エコーで定期的にフォローしていたところ、血栓と考えられる可動性の構造物(✓)が見つかり血栓内膜剥離術を行った。

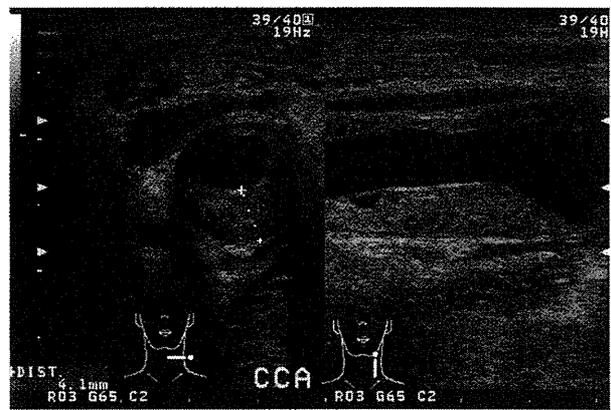


図2 検査入院で認められた無症候性プラーク。有意狭窄ではなく外来で経過観察となった。

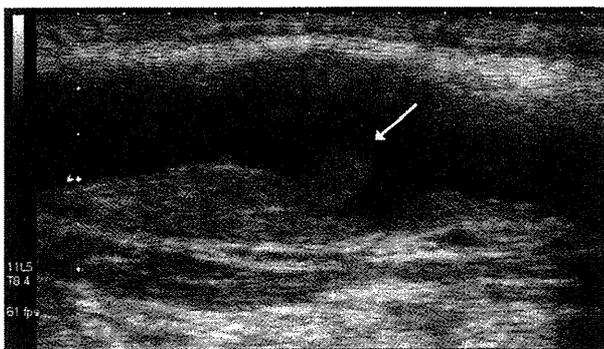


図3 3ヵ月後に minor stroke を発症し、入院時に頸部エコー検査を施行したところ、図2のプラークの遠位部に可動性血栓の付着(✓)が認められた。

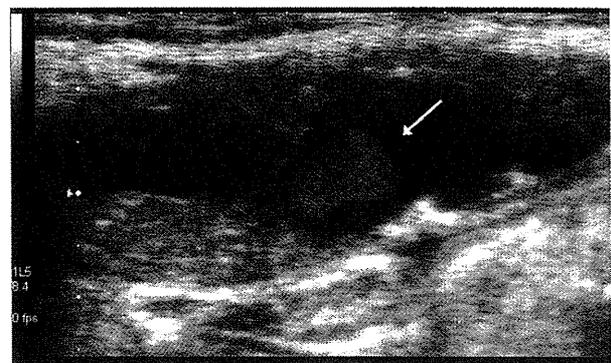


図4 手術リスクが高いため、内科治療でフォローした。入院4日目の血栓は今にもちぎれそうな形態に変化(✓)。

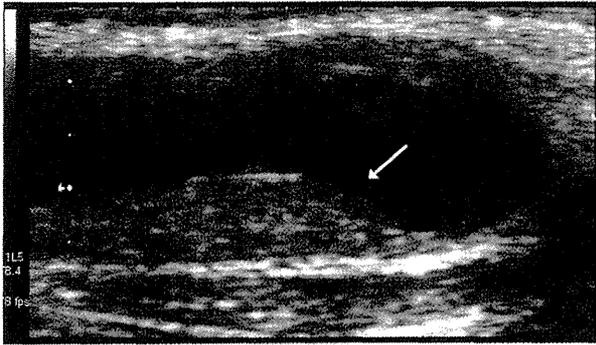


図5 入院11日目に minor stroke の再発を起こし、直後に頸部エコーを実施したところ、血栓は消失していた(✓).

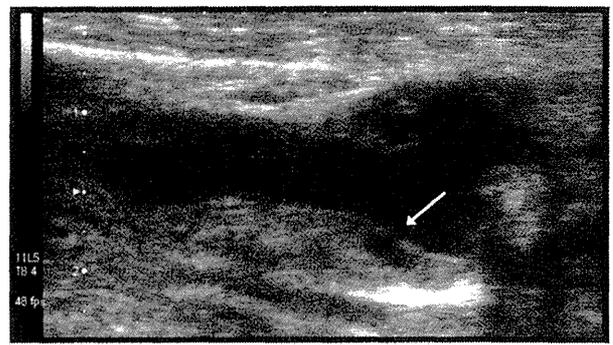


図6 退院後3ヵ月後の頸動脈エコーでフォローしたところ、血栓付着部位は潰瘍を形成していた(✓).

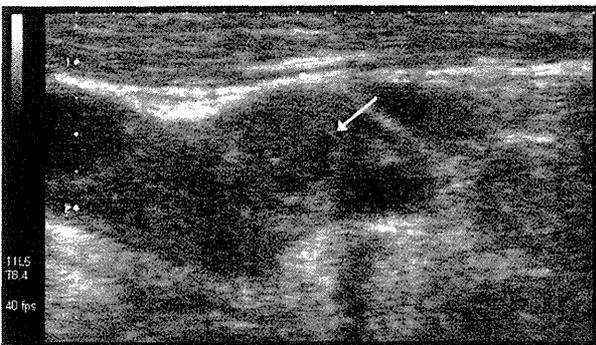


図7 わかりにくいですが矢印で示したところが、大きな潰瘍の底部で、周囲に可動性の血栓を認めた.

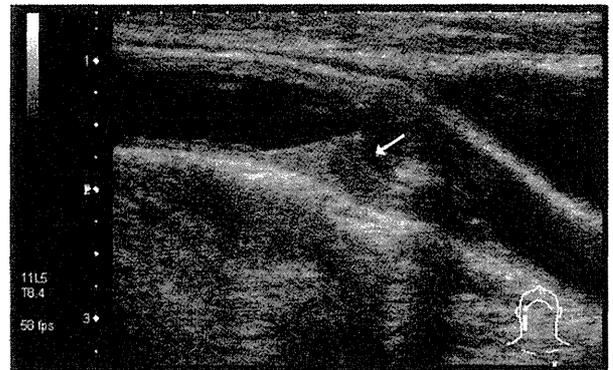


図8 潰瘍の大部分が血栓で満たされていると考えられるプラーク。矢印のところが潰瘍底で、可動性を示していた.

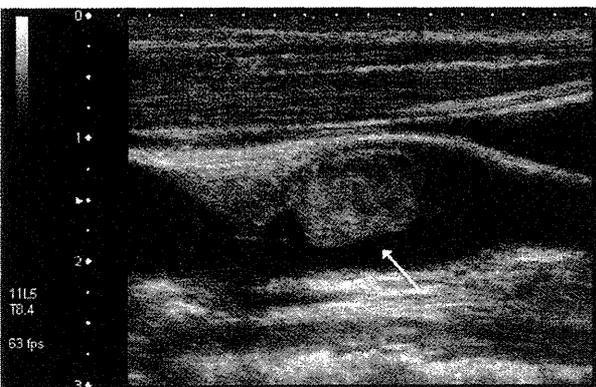


図9 minor stroke で入院時の頸動脈エコー所見。矢印のプラークには可動性はないが、形態的に通常のプラークと少し異なり、血栓が付着したように見える.

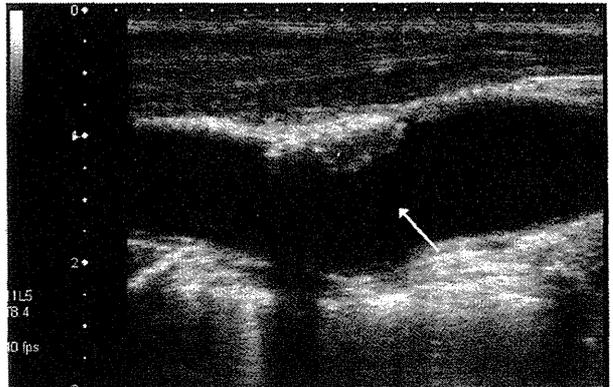


図10 内科的治療でフォローしたところ、入院8日目にプラークの大部分が消失し、症状は出現しなかった.

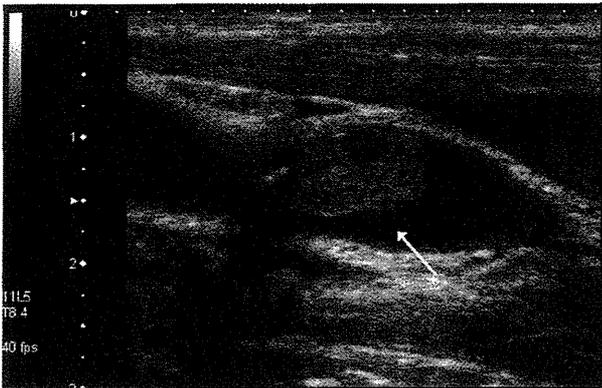


図 11 上記所見から6日後、再び大きなプラークが出現(↖)。その後のフォローで、このプラークは再び消失している。

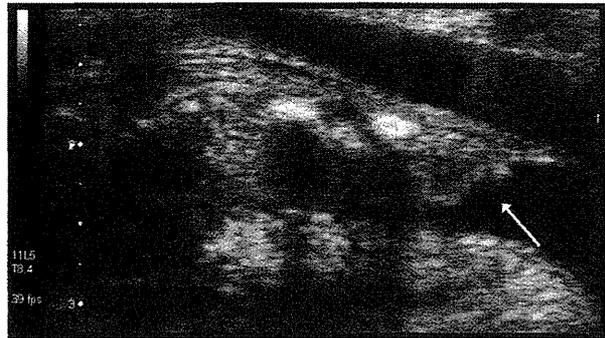


図 12 プラークの遠位端(↖)に可動性を認めている。

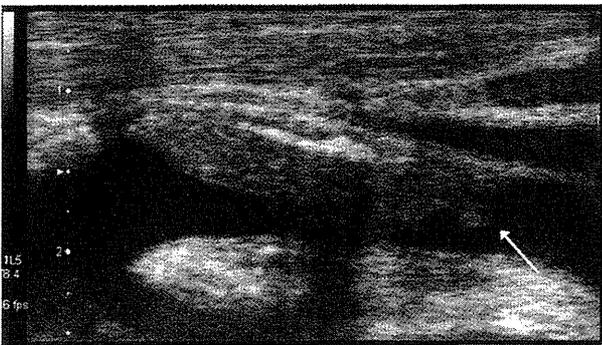


図 13 1週後、可動性のある部分がちぎれそうになっている(↖)。

梗塞が再発し、直後の超音波検査で血栓は消失していた(図5)。元のプラークはその後のフォローで血栓付着部が潰瘍形成し、潰瘍が徐々に拡大していったが無症候に経過している(図6)。このようなプラーク上に付着する血栓は、プラークの小さな破綻がきっかけとなっているのではないかと推測されるが、CEAで病理標本が得られても血栓は術中にはがれてしまい、なかなかきれいな所見が得られない。

ほとんどのプラークの潰瘍内には

血栓が付着しているとされているが、超音波画像ではっきり血栓であることを証明することはなかなか困難である。しかし時に潰瘍内に血栓が付着していることがはっきりわかるものもある。図7は巨大な潰瘍の中に血栓と思われる所見があり、この血栓に可動性を認めた。病理所見と比較すると、器質化した血栓とまだ器質化していない血栓が層状に付着していた。また病理所見はないが、潰瘍が血栓で埋まっているように見え、さらにこの部分は可動性があ

たため、まず血栓と考えてよいと思われる潰瘍も見つかることがある(図8)。

#### 血栓が主体と考えられるプラーク

これも頻度は低いが、ほぼ全体が血栓で構成されていると考えられるプラークも存在する。図9がその代表例であるが、症候性のもも無症候性のもも見つっている。ほぼ血栓で構成されていると考えられる根拠としては、短期間で消失し(図10)、また短期間で出現する(図11)という通常の粥腫では考えられないような経過を取ったからである。恐らく頸動脈壁の小プラークの表面がerosionを来し血栓が付着し急速に拡大したものと考えられる。血栓内膜剥離術を施行した例もあるが、手術操作でほとんど消失してしまい、きれいな病理所見が得られたものは残念ながらない。

## 可動性プラーク

症候性の可動性プラークは進行性であったり、再発が多いリスクの高いプラークであるが、プラークの一部が破綻し血栓がしたり、内容物が流出することにより再発が起こるのではないかと考えている(図 12.

13). 無症候性でも可動性プラークを経過観察している途中で血栓の付着が捉えられた例もあるので注意深く観察していく必要がある。

## おわりに

血栓は超音波で捉えることが可能であるが、短時間で所見が変わって

しまうため、うまく捉えられる機会は少ない。しかし、リスクの高い場合には頻回に繰り返し、非侵襲的に行える超音波検査の役割は大きいと考えられる。

# 1 救急です！今朝、突然右の手足が動かなくなりました！

国立循環器病研究センター脳神経内科部長 長束一行

## はじめに

突然半身の麻痺が生じた場合には、まず脳卒中が疑われる。現状では first choice の検査は CT または MR である。これらの検査で脳出血か脳梗塞かの鑑別がほとんどの症例で可能である。脳出血ではすぐに血圧のコントロールを行い、手術適応の判断を行う。脳梗塞の場合、発症後 4.5 時間以内であれば t-PA の投与の適応があるかどうか重要になる。救急で脳神経超音波検査の出番は現時点では、MRA が撮れない場合に頭蓋内主要血管の閉塞の有無や、t-PA 投与後再開通しているかどうかを確認する場合などに限られ、残念ながら救急で必須の検査ではない。脳梗塞で頸動脈に狭窄がある場合には、塞栓源となっているかどうか、抗血栓薬の治療効果判定などに経頭蓋ドプラ検査 (trans-cranial Doppler : TCD) で検出される微小栓子信号 (micro-embolic signal : MES) が役立つ。

## 経頭蓋脳神経超音波検査とは

一般に骨は超音波が通過しないため、頭蓋内に対する超音波検査は検査の対象外であると考えられてきた。しかし 1982 年に Aaslid ら<sup>1)</sup> が側頭部の骨の薄い部分から低周波の超音波を用いればド

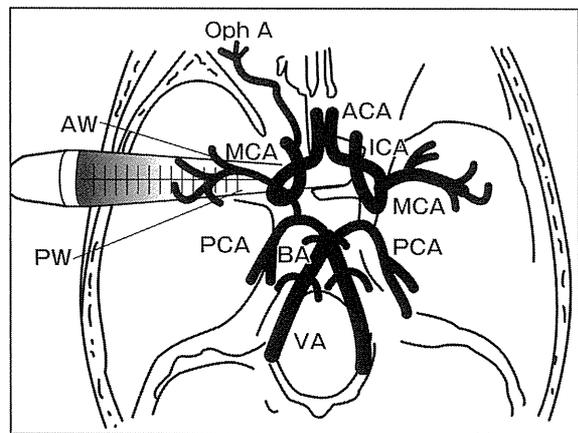


図 1 ● TCD の原理

プラ法により、頭蓋内の主幹動脈の血流を連続的にモニターできることを報告した (図 1)。この時開発された超音波プローブは小型・軽量でヘッドバンドにより長時間の連続モニターが可能であったということにより、応用範囲が広がり、経頭蓋ドプラ検査 (trans-cranial Doppler : TCD) として普及した。

TCD に続いて、超音波 B モードプローブを用いて経頭蓋で脳内の情報を得る方法が古幡ら<sup>2)</sup> により報告され、カラードプラによる頭蓋内主要動脈の描出が可能となったことから、経頭蓋カラーフローイメージ (trans-cranial color flow imaging : TCCFI) と呼ばれるようになった。

TCD と TCCFI は共に頭蓋内の情報を超音波



図2 ● TCDのプローブを頭に固定するためのヘッドバンド

で検査する方法であるが、役割が異なるので別々に記載する。

## TCD

TCDはヘッドバンドにより頭に固定して、脳血流信号の長時間の連続モニタリングが可能である(図2)。Spencerら<sup>3)</sup>はこの連続モニタリングにより、脳動脈内に流れ込む微小栓子信号(micro-embolic signal: MES)の検出が可能であることを報告した(図3)。Real timeに微小な栓子を頭蓋内でモニタリングできる方法は現在のところこれしかない。MESが検出された場合には再発リスクが高く、十分な再発予防策をとる必要があると考えられている。治療評価にも用いることが可能で、MESが検出された急性期脳梗塞・TIA症例を対象にした、アスピリンとアスピリン+クロピドグレル(初回は300mgのローディング)の比較試験が行われ、抗血小板剤2剤投与の効果が示されている<sup>4, 5)</sup>。

TCDの欠点は、ドプラ法のためのプローブであるため、脳血流信号を正確に捉えるためには熟練を要する。特に日本人の高齢女性は側頭部からの超音波信号が入りにくく、超音波が入るか否かを

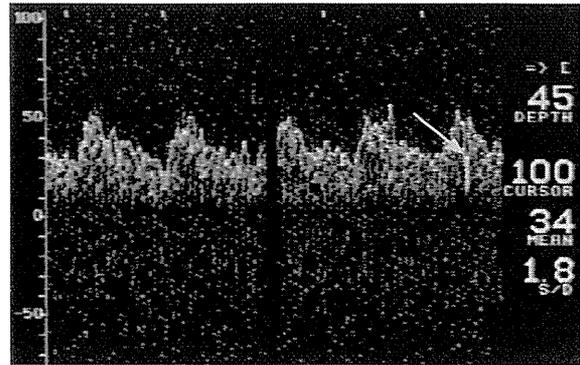


図3 ● 血流信号のなかに現れたMES(矢印)

予め確認しておかないと無駄に検査時間が長引くことになる。後で述べるTCCFIで予め超音波信号が入るのかどうか、どこからどの方向にプローブを向け、どの程度の深度でよく信号が捉えられるかを確認しておくほうがよい。

検査に用いられているTCD装置で脳動脈を超音波で照射しながらt-PAを用いると再開通率が上昇すると報告されたが<sup>6)</sup>、臨床的意義についてはまだ確立されていない。

## TCCFI

2MHz程度のセクタプローブで、側頭部や大後頭孔を通して頭蓋内の情報を得ることができる。側頭部からアプローチすると、超音波が通ればまず対側の頭蓋骨が確認でき、側脳室、中脳などの構造物をB-モード画像で確認し、カラードプラ画像で血管を描出する(図4)。血管が蛇行していると同一平面上に描出できないが、プローブの方向を変えながら血管を追うことで走行を把握することが可能である。よく見える症例であればウィルス輪や対側の中大脳動脈なども描出できる。また血管走行に合わせて角度補正が可能となるため、TCDより正確な血流速度の計測が可能と考

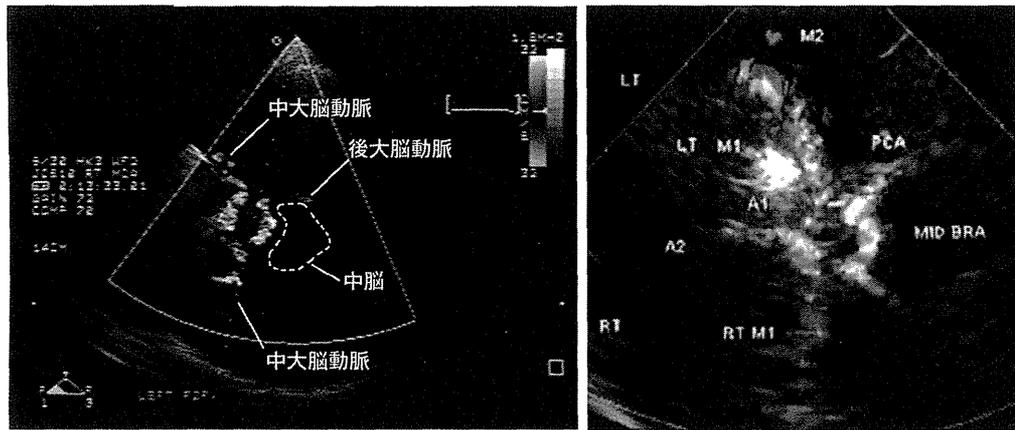


図4 ● TCCFIでの画像と血管の位置関係

えられている。

脳梗塞急性期の利用方法としては、脳主幹動脈の狭窄や閉塞の診断に用いることが可能である。中大脳動脈狭窄の診断基準は、狭窄直後の収縮期最大血流速度が180cm/sec以上だと50%以上の狭窄が存在し<sup>7)</sup>、拡張末期血流速度が25cm/sec以下であるとそれより遠位部の中大脳動脈閉塞が疑われるとされている<sup>8)</sup>。

### おわりに

救急現場で脳血管障害の診断を行う場合、現在ではMRIが非常に普及しているため最も情報量の多い重要な検査となっており、first choiceの検査である。頭蓋内の血管閉塞についてもより正確に診断できるので、経頭蓋超音波検査は血栓溶解療法による再開通の確認や、MESの検出など独自の長所を利用して診療に役立てることができる部分は大きいと考えている。

### 参考文献

- 1) Aaslid, R. et al. Noninvasive transcranial doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. J Neurosurg. 57, 1982, 769-74.
- 2) 古幡博. 経頭蓋超音波断層法の新展開. Neurosonology. 2, 1989, 5-15.
- 3) Spencer, MP. et al. Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial doppler ultrasonography. Stroke. 21, 1990, 415-23.
- 4) Markus, HS. et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection-the clopidogrel and aspirin for reduction of emboli in symptomatic carotid stenosis (caress) trial. Circulation. 111, 2005, 2233-40.
- 5) Wong, KSL. et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (clair study) : A randomised, open-label, blinded-endpoint trial. Lancet Neurol. 9, 2010, 489-97.
- 6) Alexandrov, AV. et al. Yield of transcranial doppler in acute cerebral ischemia. Stroke. 30, 1999, 1604-9.
- 7) Kimura, K. et al. Diagnosis of middle cerebral artery stenosis by transcranial color-coded real-time sonography. Am J Neuroradiol. 19, 1998, 1893-6.
- 8) Kimura, K. et al. Diagnosis of middle cerebral artery occlusion with transcranial color-coded real-time sonography. Am J Neuroradiol. 17, 1996, 895-9.

# 虚血性心疾患と脳卒中：脳卒中医の立場から

Ishemic Heart Disease and Stroke ~from Stroke's Perspective

## KEY WORDS

ACS  
ACVS  
降圧薬  
抗血栓療法  
DAPT  
心房細動

## SUMMARY

近年、虚血性心疾患の急性冠症候群（ACS）に対峙するものとして、脳卒中分野では急性脳血管症候群（ACVS）が提唱されており、脳卒中における病初期での急性期治療が重要視されている。また、虚血性心疾患と脳卒中はお互いに密接な関係であり合併例も多い。双方の治療方針については共通点が多いが、一部異なった考え方の部分もあり、それらの相違点について理解し治療にあたることが重要と思われる。

国立循環器病研究センター脳神経内科，同 部長\*

田中 智貴 *Tomotaka TANAKA*

長束 一行\* *Kazuyuki NAGATSUKA\**

## はじめに

虚血性心疾患と脳卒中は同じ血管病であり、お互いに密接な関係となっている。脳梗塞の中でも、アテローム血栓性脳梗塞やラクナ梗塞は虚血性心疾患とリスク因子が共通するところが多く、また脳梗塞の中でも心原性脳塞栓症の多くは心房細動が原因であるなど、両者はお互いに切って離せない関係であるが、異なる部分も多くあり、治療の上で双方についての知識をもっておく必要がある。本稿では、脳卒中医からみた虚血性心疾患との関連、治療薬における相違点について述べる。

## 急性脳血管症候群と急性冠症候群

虚血性心疾患においては、不安定狭心症と急性心筋梗塞を急性冠症候群（acute coronary syndrome：ACS）と総称し、救命率が飛躍的に向上したのと同じく、近年脳卒中においても一過性脳虚血発作（transient ischemic attack：TIA）と急性期脳梗塞を包括する概念として急性脳血管症候群（acute cerebrovascular syndrome：ACVS）という用語が提唱されている（図1）<sup>1)</sup>。

その意味としては、救急疾患としてのTIAと急性期脳梗塞はいずれも、脳血管内において動脈硬化巣が破綻し、血小板が接着、活性化し、一部の血小板凝集塊が末梢において塞栓症を起こすという同様の機序に基づいて発症しており、両者を持続

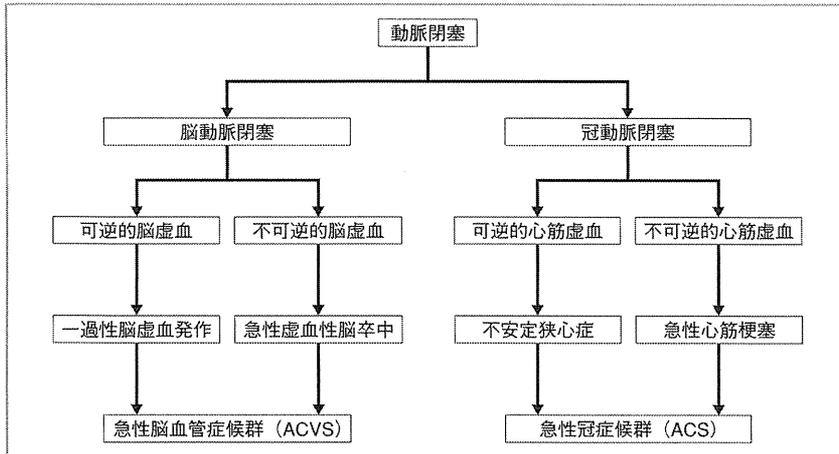


図1 急性脳血管症候群と急性冠症候群の概念図

(文献1より引用)

表 ABCD<sup>2</sup>スコア

項目	スコア
A : Age (年齢) ≥60歳	1
B : Blood pressure (血圧) ≥140/90mmHg	1
C : Clinical feature (臨床症候)	
脱力を伴わない言語障害	1
片麻痺	2
D : Duration of symptoms (症状の持続時間)	
10~59分	1
≥60分	2
D : Diabetes (糖尿病)	1
合計点の範囲	0~7

(文献2より引用)

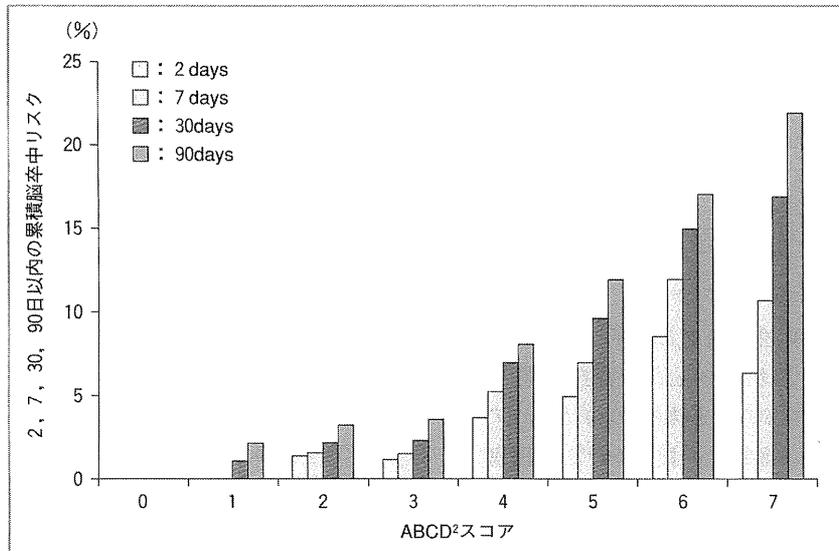


図2 ABCD<sup>2</sup>スコアとTIA発症後の累積脳卒中リスク

(文献2より引用)

時間のみで区別するのは意味がなく、TIAを軽視せず、より早期発見、治療する必要性が求められている。特に、TIAのリスク層別化のスコアとして2006年にABCD<sup>2</sup>スコア(表、図2)<sup>2)</sup>が報告され、広く用いられるようになってきている。しかし、ACSのようにトロポニンI、ト

ロポニンTなど感度、特異度ともに高い心筋逸脱酵素が簡便に検査できるようになっているのとは違い、ACVSの診断については脳組織の虚血障害を簡便に見出すマーカーは確立されていない。また、画像診断においても有用とされる頭部MRIが即時に24時間施行できる施

設が多いとはいえ、神経内科医や脳外科医の病歴聴取、診察に頼らなければ見逃すことも多いため、疑いをもったときは必ず早急に専門家に依頼すべきである。TIAの定義は現在の所、24時間以内に消失する一局的な脳または網膜の虚血症状であり、一過性の意識障害は除外されるが、現在でもよくTIAとして紹介される。いずれにしても、疑いがあれば一刻も早く専門医による診療を開始することにより、脳梗塞の発症率は劇的に改善することが明らかにされている(図3)<sup>3)</sup>。急性期脳血管障害は重症度にかかわらず、軽症からTIAまで同様に、早急に専門医が診療できる体制をそれぞれの地域で確立することが必要である。

## 治療薬の比較

### 1. 降圧薬

脳卒中の最大の危険因子は高血圧であり、これをいかにコントロールするかは、慢性期の脳卒中患者の診

療上重要なものである。脳卒中慢性期における降圧療法の国際共同研究としては Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) 試験<sup>4)</sup>が実施されており、世界7地域で9ヵ国、172施設が参加した。これによりペリンドプリル群ではプラセボ群に比較して28%の有意な脳卒中発症抑制および26%の心血管イベント発症抑制効果が観察され、慢性期の脳卒中患者における降圧の重要性を示した。さらには、サブ解析においては脳卒中、脳梗塞いずれも到達血圧値と脳卒中再発との間にはJカーブ現象を認めず、到達血圧値が低いほど再発抑制効果があることが証明された<sup>5)</sup>。また、これらの結果に基づき、高血圧治療ガイドライン (JSH2009) では両側頸動脈高度狭窄例や主幹動脈閉塞例を除き、脳血管障害慢性期の最終降圧目標は140/90mmHg未満が妥当とされている。虚血性心疾患においても、降圧療法は治療において重要なものとなっているが、脳卒中とは相違点が認められる。

### 1) Ca拮抗薬

虚血性心疾患においては、多くの研究においてβ遮断薬が長期予後を改善し、二次予防に有用であることが証明されているが、Ca拮抗薬については冠動脈攣縮性狭心症を除き、多くのエビデンスはみられない。近年では2008年に発表された Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) 試験<sup>6)</sup>においてアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE阻害薬) と長時間作用型ジヒ

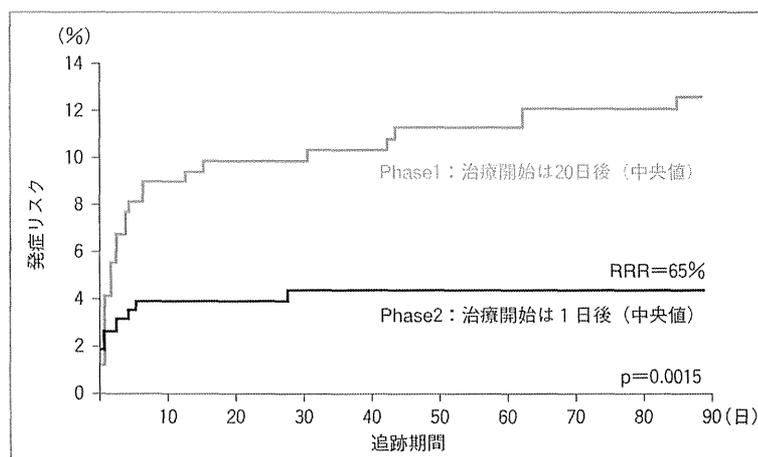


図3 軽症脳卒中またはTIA患者に対する二次予防効果-EXPRESS研究専門医 (EXPRESS研究クリニック) の処置を受けてから90日以内のTIA患者の脳卒中発症リスク

(文献3より引用)

ドロピリジン系Ca拮抗薬の併用が、ヒドロクロロチアジドの併用に比し優位性を示したことから、日本循環器病学会ガイドライン (2011年改訂) ではクラスⅡbからⅡaに格上げされたが、エビデンスレベルとしては十分でないことからエビデンスレベルBとされている。脳卒中についてはLancet誌に2003年に掲載された、29研究によるメタ解析<sup>7)</sup>において、Ca拮抗薬の脳卒中の発症率低下はプラセボと比較した場合は38%、旧降圧薬群 (利尿薬もしくはβ遮断薬) と比較した場合に7%、ACE阻害薬と比較した場合は12%と、いずれとの比較においても優位性が示されている。また、Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) 試験<sup>8)</sup>は高リスク高血圧患者に対してPROBE法にて、アムロジピン (Ca拮抗薬) 治療群、アテノロール (β遮断薬) 治療群に割り付けたものだが、アムロジピン治療群では二次エンドポイントにおいて脳卒中発症を23%も低

下させ、長時間作用型Ca拮抗薬の脳卒中一次予防効果を示している。また、頸動脈硬化病変の指標として内膜中膜厚 (intima-media thickness: IMT) があるが、降圧療法によるIMT値の変化を観察した8研究からのメタ解析によると、Ca拮抗薬はACE阻害薬やβ遮断薬と比較して優位なIMT抑制効果が示されている<sup>9)</sup>。しかし、脳卒中二次予防についてはCa拮抗薬の大規模臨床試験からのエビデンスが十分ではないのが現状である。

### 2) ACE阻害薬かARBか

ACE阻害薬 (ACEI) やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) は作用メカニズムが異なるものの、最終的にはアンジオテンシンの産生や作用に拮抗し、同様の効果をもたらす。血管疾患、糖尿病、腎症などの治療・予防における主要な降圧剤となっている。日本高血圧学会が作成しているガイドライン (JSH2009) によると、ACEIとARBは合併症

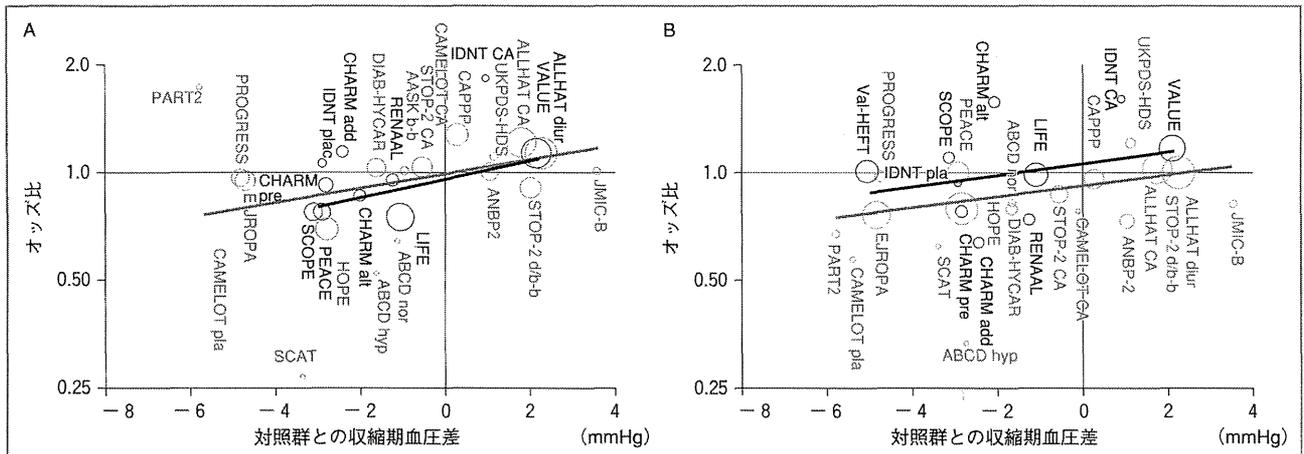


図4 BPLTTC (A:脳卒中イベント, B:冠動脈イベント)  
 ○: ARB 比較試験, —: ARB の回帰直線, ○: ACEI 比較試験, —: ACEI の回帰直線

(文献10より引用)

のある高血圧治療における推奨度が全く同じ位置付けとなっている。一方、日本循環器病学会が公開しているガイドラインでは慢性心不全や急性心筋梗塞の二次予防においてはACEIをARBより先に使うべきとされている。このことは米国心臓協会 (American Heart Association: AHA) や欧州心臓病学会 (European Society of Cardiology: ESC) でも同様で、ACEI 優位の立場を明確にしている。これらの決定は大規模臨床研究の結果に基づいているが、最も影響があったのは2007年に発表された Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC)<sup>10)</sup> である。この結果をみると、脳卒中予防効果についてはACEIとARBに差はない (図4 A) が、心筋梗塞予防については達成された降圧レベルが同等であればACEIの方が有意に優っており (図4 B)、降圧を超えた効果 (pleiotropic effects) が証明されている。しかし、メタ解析では試験デザイン

の違いによって異なる結果もあり、そのなかでARBとACEIを直接比較する試験として Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) 試験が行われた。本研究ではラミプリル (ACEI) 10mgを対照薬としてテルミサルタン (ARB) 80mg 単独投与、ラミプリル+テルミサルタン80mgの併用投与の心血管イベントの発症抑制について検討された。結果としては、ラミプリル10mg 単独とテルミサルタン80mg 単独の比較の非劣性試験では、主要評価項目である心血管死、心筋梗塞、脳卒中、心不全による入院の複合イベントは統計的な有意差はないことが証明された。また、テルミサルタンについて正常血圧のウイスターラットを用い、中大脳動脈の90分間閉塞・再灌流に伴う脳血管に対する影響を観察した研究において、術前5日間のテルミサルタン0.5mg/kg/日投与により、中大脳動脈閉塞による脳梗塞の大きさが有意

に減少することが認められている (図5)<sup>11)</sup>。さらに、ddYマウスの脳室内にアミロイドβを投与し作成した認知症モデルに対する検討では、脳血流を有意に上昇させ、アミロイドβによる逃避時間の遅延を有意に抑制したことが証明 (図6)<sup>12)</sup> されており、脳卒中領域においてARBは注目されている。

## 2. 抗血栓療法

### 1) 抗血小板療法

虚血性心疾患では急性期治療において経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 治療の有効性が確立されており、特に薬剤溶出性ステント (drug eluting stent: DES) においては治療後のステント血栓症の予防に抗血小板薬2剤併用療法 (dual antiplatelet therapy: DAPT) が推奨されている。脳梗塞治療においては、Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients (MATCH) 試験<sup>13)</sup> において、追跡期間18ヵ月においてアスピ

リン+クロピドグレルの併用療法はクロピドグレル単独と比較して主要な血管イベントの抑制には統計的な有意差は認められず、むしろ重篤な出血が増加するとの否定的な結果であった。わが国の多施設共同前向き研究 (Bleeding with Antithrombotic Therapy : BAT)<sup>10</sup>においても、慢性期患者では抗血小板薬単独群に比べ、抗血小板薬併用群、ワルファリン+抗血小板薬群では有意に出血合併症が増大する結果となっている。一方、急性期治療においては、2013年2月、International Stroke Conference (ISC) にて報告された Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) 試験では、高リスクのTIAとマイナー梗塞において3ヵ月間の虚血性脳卒中の再発がクロピドグレルとアスピリンの併用群 (発症から21日目まで併用) において有意に低下し、出血リスク

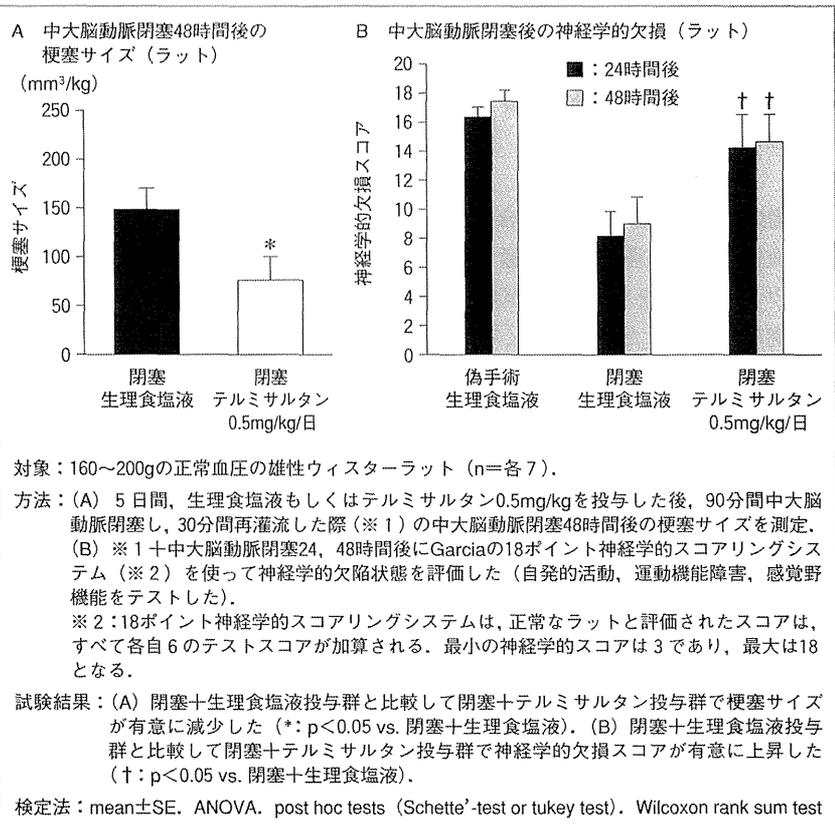


図5 中大脳動脈閉塞後における梗塞サイズと神経学的欠損

(文献11より引用)

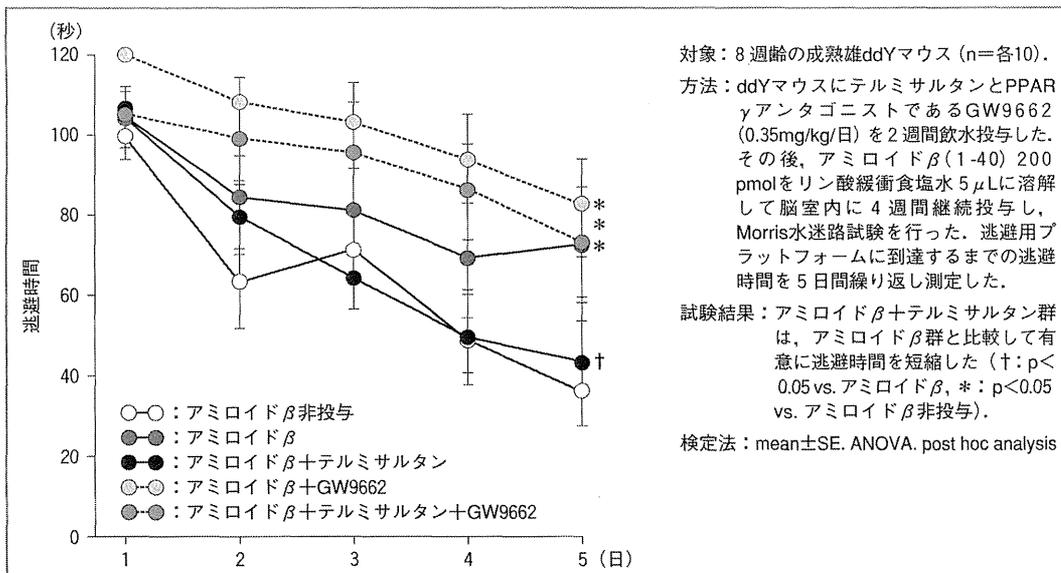


図6 アミロイド $\beta$ による空間認知機能の低下とテルミサルタンの認知機能抑制作用

(文献12より引用)

は同等であったという報告がされ、急性期虚血性脳卒中においては抗血小板薬の併用療法が効果を発揮する可能性が示されている。

## 2) 虚血性心疾患と心房細動の合併例

虚血性心疾患と脳卒中は共通するリスク因子などを多くもつがゆえに、両者の併発した症例は多く存在する。動脈硬化性病変に対する治療としては抗血小板薬であり、両者において大きな違いはないが、問題となるのは心房細動に虚血性心疾患やアテローム血栓性脳梗塞を合併した場合である。一般的に心房細動や機械弁置換術施行例の3割以上に虚血性心疾患が発症するといわれており、発作性心房細動患者の前向き臨床研究 (J-RHYTHM)<sup>15)</sup> では対象となった心房細動患者の7.4%に冠動脈疾患の合併を認めていた。そのため心房細動と虚血性心疾患の合併例に対しては、心房細動による血栓症予防にはワルファリンをはじめとした抗凝固療法が、虚血性心疾患にはクロピドグレルやアスピリンなどの抗血栓療法が必要と考えられ、2剤併用もしくは3剤併用療法が行われている。結果、必然的に出血合併症の頻度が増加し、これが問題となっている。欧州のガイドラインによると、心房細動患者のPCI後の抗血小板薬は出血リスクが高い場合はDESでなくベアメタルステントを使用し、PCI後1ヵ月後ではワルファリン単独療法を行うことが推奨されている。近年行われたWhat is the Optimal Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Oral Anticoagulation and Coronary Stenting (WOEST) 試験<sup>16)</sup> では、

抗凝固療法中の患者でPCIが予定されている例においてランダムに経口抗凝固薬とクロピドグレル2剤併用群と、さらにアスピリンを加えた3剤併用群に割り付け、その有用性と安全性を検討し、3剤併用群に比べ2剤併用群では有意に出血リスクが少なく、また、血栓症イベントの増加を来さないことを証明している。また、新規抗凝固薬における、ダビガトランに対するメタ解析<sup>17)</sup> では、ワルファリン群における心筋梗塞の発症率がダビガトラン群に比べて低いとの可能性が示されており、虚血性心疾患の心房細動合併例に対してどのように治療していくかは今後の課題となっている。

## 文献

- 1) 内山真一郎: Modern Physician **31**: 1155-1159, 2011
- 2) Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al: Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. Lancet **369**: 283-292, 2007
- 3) Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al: Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. Lancet **370**: 1432-1442, 2007
- 4) 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 **358**: 1033-1041, 2001
- 5) Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al: Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. J Hypertens **24**: 1201-1208, 2006
- 6) Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al: Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med **359**: 2417-2428, 2008
- 7) Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet **362**: 1527-1535, 2003
- 8) Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multi-centre randomised controlled trial. Lancet **366**: 895-906, 2005
- 9) Wang JG, Staessen JA, Li Y, et al: Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke **37**: 1933-1934, 2006
- 10) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, et al: Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. J Hypertens **25**: 951-958, 2007
- 11) Thoene-Reineke C, Rumschüssel K, Schmerbach K, et al: Prevention and intervention studies with telmisartan, ramipril and their combination in different rat stroke models. PLoS One **6**: e23646, 2011
- 12) Tsukuda K, Mogi M, Iwanami J, et al: Cognitive deficit in amyloid-beta-injected mice was improved by pre-

- treatment with a low dose of telmisartan partly because of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation. *Hypertension* **54**: 782-787, 2009
- 13) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH) : randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **364**: 331-337, 2004
- 14) Toyoda K, Yasaka M, Iwada K, et al: Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease : a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* **39**: 1740-1745, 2008
- 15) Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, et al: Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation : J-RHYTHM Study. *Circ J* **73**: 242-248, 2009
- 16) Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al: Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention : an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* **381**: 1107-1115, 2013
- 17) Uchino K, Hernandez AV: Dabigatran association with higher risk of acute coronary events : meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* **172**: 397-402, 2012