

1. 無症候性脳梗塞(大脳白質病変を含む)

1-1. 無症候性脳梗塞

推奨

1. 無症候性脳梗塞を有する例は、症候性脳梗塞、および認知機能障害発症の高リスク群であるので、MRIおよび頸部エコーを含めた経過観察が必要である(グレードB)。
2. しかし、無症候性ラクナ梗塞に対する抗血小板療法は慎重に行うべきである(グレードC1)。無症候性脳梗塞の最大の危険因子は高血圧症であり、高血圧症例には適切かつ十分な降圧治療が必要である(グレードB)。降圧治療は、無症候性脳梗塞の数の増加を抑制する(グレードB)。
3. 無症候性ラクナ梗塞を有する患者への説明には十分な注意を払い、いたずらに不安感をつのらせないようにするべきである(グレードC1)。
4. 無症候の境界域(分水嶺)脳梗塞例では、その心臓側の脳主幹動脈の狭窄・閉塞を十分に検討する必要がある(グレードC1)。

(附記)

ラクナ梗塞、拡大血管周囲腔、無症候性脳梗塞について日本脳ドック学会は以下のように規定している¹⁾。

ラクナ梗塞は、T2強調画像やプロトン密度強調画像で、辺縁が不明瞭で不規則な形をした最大径3mm以上の明瞭な高信号を呈し、T1強調画像で低信号を呈する。FLAIR画像では高信号を呈する。プロトン密度強調画像やFLAIR画像では時に中央部に低信号がみられる。

拡大血管周囲腔は、辺縁明瞭、整形で均質、大きさが3mm未満、T2強調画像で高信号、T1強調画像で等から低信号、プロトン密度強調画像やFLAIR画像で等から低信号で辺縁に高信号を伴わず、穿通動脈や髄質動静脈の走行に沿ってみられる。ただし、大脳基底核下3分の1の部位の拡大血管周囲腔では径3mmを超えることも少なくない。

無症候性脳梗塞は、画像上梗塞と思われる変化があり、かつ次の条件をみたすものをいう²⁾。
A) その病巣に該当する神経症候(深部腱反射の左右差、脳血管性と思われる痴呆などを含む)がない。
B) 病巣に該当する自覚症状(一過性脳虚血発作も含む)を過去にも現在にも本人ないし家族が気付いていない。無症候性脳梗塞の多くは脳深部のラクナ梗塞であるが³⁾、稀に境界域(分水嶺)脳梗塞もある。

●エビデンス

明らかな脳卒中の既往がない65歳以上の高齢者のMRIを追跡した大規模なコホート研究 Cardiovascular Health Studyでは、平均4年の追跡で脳卒中発症のリスクを検討し、脳卒中の発症率は無症候性脳梗塞群で1.87%/年であり、無症候性脳梗塞がない群の0.95%/年よりも有意に高頻度であることを示した⁴⁾(IIb)。したがって、無症候性脳梗塞は高齢者における脳卒中発症の独立した予知因子であるとされた。明らかな脳卒中の既往がない高齢者のMRIを追跡したRotterdam Scan Studyでは、無症候性脳梗塞を有する例では2回目のMRIで新たな脳梗塞(無症候性脳梗塞81例、症候性12例)の出現率が、無症候性脳梗

塞を欠く例と比べて有意に高い(オッズ比2.9)ことが示された⁵⁾(IIb)。さらに同研究は、平均4.2年の追跡で症候性脳卒中発症との関係を検討し、脳卒中発症に関する比例ハザード比(他因子補正後)は、無症候性脳梗塞を有する群で3.9(95%CI:2.3~6.8)と高く、無症候性脳梗塞を有する例は、脳卒中発症の高リスク群であると結論している。またRotterdam Scan Studyは、平均3.6年の追跡で認知障害発症との関係を検討し、認知症発症に関するハザード比は、無症候性脳梗塞を有する群で2.26(95%CI:1.09~4.70)と高く、無症候性脳梗塞を有する例は、認知機能障害発症の高リスク群であることも示した^{6, 7)}(IIb)。

無症候性脳梗塞に対する抗血小板療法の脳梗塞予防作用に関する高度のエビデンスはまだないが、無症候性脳梗塞例では血小板機能が対照に比し亢進し、血小板活性化がみられる^{8, 9)}。しかし抗血小板薬の投与は、現時点では個々の症例に対する十分な検討後に考慮される必要がある。なぜならば、特にわが国では、脳ドックにおける追跡調査で無症候性脳梗塞からの脳卒中発症例の21%に高血圧性脳出血がみられたという報告¹⁰⁾があり、抗血小板薬を投与する際には十分な血圧コントロールが前提となる。これは無症候性脳梗塞の最大の危険因子は高血圧症であるからである^{10, 11)}(IIb)。なお最近、本邦の多施設共同研究であるPICA studyは、Ca拮抗薬ニルバジピン4~8mg/日による降圧治療は無症候性脳梗塞の数の増加を抑制することを示した¹¹⁾(IIb)。

アスピリン75~650mg/日の効果に関して、健常人を含む52,251名のメタアナリシスでは、心筋梗塞のみで相対危険度0.74(CI:0.68~0.82)と有意な予防効果を認めたが、脳卒中に関しては有意な効果は認められなかった(平均追跡4.6年で、全体の脳卒中発症は0.3%/年)¹²⁾(Ia)。リスク層別解析では、アスピリンは明らかな心血管疾患を有する高リスク群では脳卒中を有意に抑制したが、逆に低リスク群ではむしろ脳卒中を増加させる傾向にあった。一方、脳出血に対しては、一次予防、二次予防ともに軽度ながら有意に増加させた(相対危険度1.35)。したがって、脳卒中発症予防を目的とするアスピリン投与は、基盤にあるアテローム硬化症などの危険因子を十分勘案した上で行うべきであり、アスピリンを投与する場合でも75~81mg/日が望ましいと結論している。なお、主幹脳動脈狭窄例や頸動脈狭窄が存在する例は、抗血小板薬の適応となるが、降圧には慎重であるべきであり、また心房細動があり心原性脳塞栓症が疑われる例では、抗凝固治療を考慮する必要がある。

1,588例の神経学的に異常がない健常者を対象とした症例対照研究では、メタボリックシンドローム例は有意に無症候性脳梗塞を伴っていた(オッズ比2.18、95%CI:1.38~3.44)¹³⁾(III)。

無症候性脳梗塞があると症候性脳梗塞を発症し易く^{14, 15)}、死亡のリスクを高めること¹⁵⁾、肺炎を合併し易いこと¹⁶⁾、大うつ病例では無症候性脳梗塞があると譫妄・認知症を発現し易いこと¹⁷⁾が示されている。また無症候性脳梗塞は、頸動脈硬化の重症度¹⁵⁾、冠動脈・頸動脈狭窄¹⁸⁾と関連する。

引用文献

- 1) 日本脳ドック学会 脳ドックの新ガイドライン作成委員会編. 脳ドックのガイドライン2008 改訂・第3版. 札幌:響文社;2008
- 2) 沢田徹. 無症候性脳血管障害の診断基準に関する研究. 脳卒中 1998;19:489-493
- 3) Longstreth WT Jr, Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR. Lacunar

- infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people : the Cardiovascular Health Study. Arch Neurol 1998 ; 55 : 1217-1225
- 4) Bernick C, Kuller L, Dulberg C, Longstreth WT Jr, Manolio T, Beauchamp N, et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke : the cardiovascular health study. Neurology 2001 ; 57 : 1222-1229
 - 5) Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population : the Rotterdam Scan Study. Stroke 2003 ; 34 : 1126-1129
 - 6) Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Engl J Med 2003 ; 348 : 1215-1222
 - 7) Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts ; a systematic review. Lancet Neurol 2007 ; 6 : 611-619
 - 8) 篠原幸人. 脳血管障害の治療戦略と治療の将来展望 病態生理研究とEBM. 神経治療学 1999 ; 16 : 575-582
 - 9) 内山真一郎, 原由紀子, 丸山勝一, 他. 無症候性脳梗塞における血小板機能と血管病変. 脳卒中 1994 ; 16 : 456-461
 - 10) 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
 - 11) Shinohara Y, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, Yamaguchi T, et al. Effect of the Ca antagonist nilvadipine on stroke occurrence or recurrence and extension of asymptomatic cerebral infarction in hypertensive patients with or without history of stroke (PICA Study). 1. Design and results at enrollment. Cerebrovasc Dis 2007 ; 24 : 202-209
 - 12) Hart RG, Halperin JL, McBride R, Benavente O, Man-Son-Hing M, Kronmal RA. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events : meta-analysis and hypotheses. Arch Neurol 2000 ; 57 : 326-332
 - 13) Kwon HM, Kim BJ, Lee SH, Choi SH, Oh BH, Yoon BW. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. Stroke 2006 ; 37 : 466-470
 - 14) Inoue T, Fushimi H, Yamada Y, Kubo M, Udaka F, Kameyama M. The changes of lacunar state during a 5-year period in NIDDM. Diabetes Res Clin Pract 1998 ; 42 : 155-160
 - 15) Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Toyoda G, et al. Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality : a prospective cohort study. J Stroke Cerebrovasc Dis 2006 ; 15 : 57-63
 - 16) Nakagawa T, Sekizawa K, Nakajoh K, Tanji H, Arai H, Sasaki H. Silent cerebral infarction : a potential risk for pneumonia in the elderly. J Intern Med 2000 ; 247 : 255-259
 - 17) Yanai I, Fujikawa T, Horiguchi J, Yamawaki S, Touhouda Y. The 3-year course and outcome of patients with major depression and silent cerebral infarction. J Affect Disord 1998 ; 47 : 25-30
 - 18) Ito S, Kono M, Komatsu K, 他. 頸動脈粥状硬化は全身の粥状硬化の指標になるか. Therapeutic Research 1998 ; 19 : 379-392