

脳ドックのガイドライン 2014

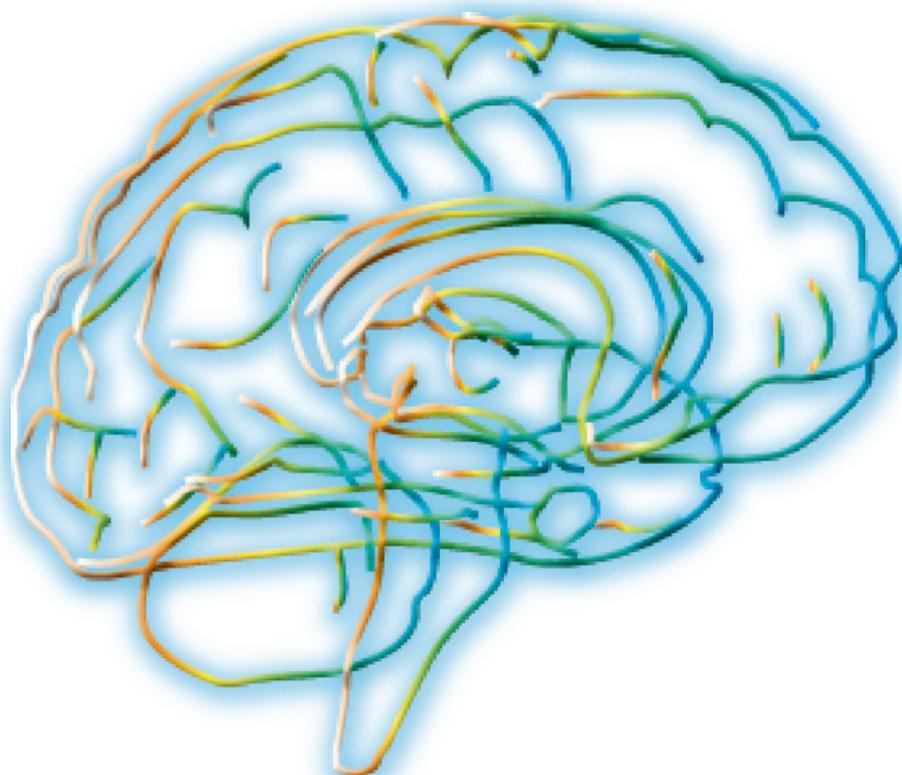
[改訂・第4版]



The Japan
Brain Dock Society

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



響文社

CONTENTS

「脳ドックのガイドライン2014」の発刊に当たって	3
1. 検査対象	4
2. 情報公開, インフォームド・コンセント	5
3. 整備すべき機器, 設備, 料金と費用	6
4. 検査項目	
1) 問診および診察	7
2) 血液・尿・生化学検査	10
3) 心電図検査	13
4) その他の検査	15
5) 認知機能検査	17
【認知機能関連参考資料】	
①認知機能障害への対応	20
②うつ状態, やる気低下への対応	21
③Vascular cognitive impairment (血管性認知障害) について	21
④iPad用認知機能スクーリング検査	23
⑤安静時functional MRI (fMRI)	25
⑥未破裂脳動脈瘤開頭術および 頸部頸動脈血行再建術前後の高次脳機能変化	29
⑦付録 Zungの自己記入式抑うつ度スケール	32
やる気スコア (Apathy scale)	33
Frontal Assessment Battery (FAB)	34
長谷川式簡易知能評価: Mini-mental State Examination ハイブリッド版 (HDS-R・MMSE hybrid scale)	35
Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	37
6) 頭部MRI検査	38
7) MRA検査	48
8) 頸部血管超音波検査	50
5. 発見される代表的な異常とその対策	
1) 無症候性脳病変	55
[1] 説明の際の注意点	55
[2] 無症候性脳梗塞, 大脳白質病変	56
[3] 無症候性脳出血	58
2) 無症候性頸部・脳主幹動脈狭窄・閉塞	64
3) 未破裂脳動脈瘤の対応	71
4) 無症候性脳動静脈奇形・海綿状血管腫・もやもや病	85
5) 無症候性脳腫瘍および腫瘍様病変	89
6. 脳ドック検査の説明指導, 報告書記載のポイント	92
7. 脳ドック標準データベースとミニマム必須項目	94
8. 日本脳ドック学会施設認定	105
9. 脳ドックのガイドライン2014改定委員名簿	116



「脳ドックのガイドライン2014」の発刊に当たって

予防治療で脳卒中死亡は激減しましたが、今なお脳卒中が医療介護費用のトップを占めています。このような背景から1988年3月に新さっぽろ脳神経外科病院で未破裂脳動脈瘤検診を主目的とするIADSAによる脳ドックが、同8月に島根難病研究所でMRIによる無症候性脳血管障害検診を主体とする日本独自の脳ドックが世界に先駆けて開設されました。その後、脳ドックは600以上に増加しましたが、2009年から開始した施設認定制度により認定された脳ドックは235施設です。当初は診断基準も漠然としていたので、1992年に脳ドック学会を創設された端和夫先生が1997年に初めて「脳ドックのガイドライン」を学会として作成されました。その後めざましい画像診断技術と予防治療の進歩、新たな臨床的エビデンスに対応するため、2003年に改訂第2版、斎藤勇理事長時代の2008年に改訂第3版を発行してきました。特に改訂第3版では無症候性脳梗塞、大脳白質病変のMRI画像診断の撮像法について検証実験を行いT1、T2、FLAIRの併用を施設認定の必須条件として精度の向上を図りました。この度前渡邊一夫理事長からの要請で1年以上かけて準備してきた改訂第4版の『脳ドックのガイドライン2014』を発行することができました。渡邊理事長のご支援、ガイドライン改訂委員会の皆さまのご尽力に感謝致します。

今回の改訂の主な点は無症候性脳梗塞、大脳白質病変（脳室周囲高信号域と深部皮質下白質病変）のエビデンスに加えて脳微小出血がさらに脳卒中のハイリスク因子であるというエビデンスが出たことから「脳小血管病」検査強化のためMRI T2*強調画像を必須とした点、頸部超音波検査の具体的な指針、画像を加えたこと、今後認知症を心配して受診される方が増える可能性が高いことから、簡便かつプライドを傷つけない新たなiPadによる認知機能スクリーニング検査を推奨した点、MRIによる簡便な次世代脳機能検査法の紹介、未破裂脳動脈瘤の新規エビデンスを加えた点などです。また、文科省科研費で作成した「脳ドック標準データベース」概要を掲載すると共に、すべての脳ドックでこれだけは入力して欲しいミニマム必須項目も作成してみました。さらに脳ドック施設認定委員会の認定基準、審査結果概要、認定施設一覧も掲載しています。

このガイドラインが脳ドックの質の向上と共に精度の高いエビデンス作りに貢献することを願っています。

2014年2月

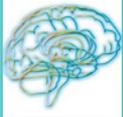
小林祥泰



1. 検査対象

(推奨)

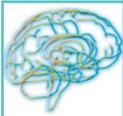
- (1) 脳ドックを積極的に勧める対象は中・高齢者が望ましい。
- (2) 脳卒中の家族歴，高血圧，糖尿病，脂質異常症，肥満，喫煙などの危険因子を有するハイリスク群に対して重点的に受診を勧める。
- (3) 健保組合や共済組合などの保険者や地方自治体との契約は，脳ドックについての十分な理解を得て行う。



2. 情報公開, インフォームド・コンセント

(推奨)

- (1) 各実施医療機関はホームページなどを公開して脳ドック内容を示すことが望まれる。
- (2) 公開項目としては, 検診システム, 検査項目, 料金, 医療機器, 担当スタッフ, 受診者数, 異常所見の発見率, 治療方針と治療成績, ガイドライン準拠の程度などである。
- (3) 受診時, 受診結果の説明時には対面による適切なインフォームド・コンセントが必要である。主な説明内容は,
 - ① 受診に際して
 - a. 脳ドックの目的と意義
 - b. 検査の内容とリスク
 - c. 発見され得る異常
 - ② 受診結果の説明に際して
 - a. 異常が検出されなかった場合
 - b. 異常が検出された場合
 - c. 再受診, フォローアップの必要性, など



3. 整備すべき機器, 設備, 料金と費用

(推奨)

整備すべき機器, 設備

- (1) 高性能MR装置
- (2) 認知機能検査のためのソフトと人材
- (3) 血液生化学検査システム
- (4) 心電図検査機器
- (5) 脳ドック専用診療録
- (6) インフォームド・コンセント用の部屋
- (7) 脳ドック受診者の専用控え室
- (8) 超音波検査機器

料金と費用

- (1) 自由診療である脳ドックの料金設定は各実施医療機関が独自に設定すべきものであるが, 脳ドックをより多くの受診者に実施し同時に医療機関の経営の負担にならないように設定すべきである. したがって原則的に一般診療における社会保険診療報酬と同じ程度に設定するのが妥当であろう.
- (2) 混合診療や違法診療にならないような注意が必要である.



4. 検査項目

1) 問診および診察

(推奨)

- (1) 既往歴，家族歴，生活歴，危険因子を含む問診を行う。(注1)
- (2) 神経学的診察を行う。(注2)
- (3) 身体計測として，身長，体重，腹囲，血圧，脈拍を測定する。(注3)
- (4) 頸部血管雑音と心雑音の有無を聴取する。(注4)

注1 ①既往歴としては，脳卒中・一過性脳虚血発作，認知症，危険因子の有無を尋ねる。脳卒中や一過性脳虚血発作の既往は脳卒中の強力な危険因子となり，血管性危険因子のより厳格な管理と抗血栓療法が必要となる^{1, 2)}。認知症や軽度認知機能障害 (mild cognitive impairment: MCI) の既往は画像所見の読影，認知機能検査，生活指導の参考となる。

②家族歴としては，脳卒中，認知症，その他の脳疾患の有無を尋ねる。脳卒中の家族歴は脳卒中発症の危険因子である³⁾。特に，くも膜下出血の家族歴はくも膜下出血の強力な危険因子である⁴⁾。認知機能障害を呈する疾患には家族性アルツハイマー病や前頭側頭型認知症などの家族内発症する疾患があるので家族歴の聴取は重要である⁵⁾。CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) はnotch 3遺伝子の変異により生じる常染色体性優性遺伝の脳小血管病であり，認知症に片頭痛やうつ症状を伴い，多発性皮質下梗塞と白質希薄化 (leukoaraiosis) を呈する⁶⁾。

③生活歴 (嗜好) としては，喫煙，飲酒，運動について聴取する。喫煙に関しては，喫煙期間，喫煙年数，喫煙本数 (／日) を尋ねる。喫煙は脳梗塞の危険因子であり，喫煙本数が多いほど脳梗塞のリスクは高まり，禁煙により数年で脳梗塞のリスクは徐々に低下する⁷⁾。喫煙はくも膜下出血の強力な危険因子でもある⁸⁾。飲酒に関しては，飲酒期間，アルコールの種類，飲酒量を尋ねる。飲酒量と脳梗塞の間にはU字型またはV字型の関係があり，適度な飲酒には脳梗塞の予防効果があるが，多量飲酒は脳梗塞のリスクを高める⁹⁾。これに対して，脳出血のリスクは飲酒量に比例するので，多量飲酒は脳梗塞と脳出血のどちらのリスクも高めるので避けるべきである⁹⁾。運動に関しては，運動の種類，頻度，時間数を尋ねる。歩行や体操などの有酸素運動は脳卒中のリスクを低下させ，運動をしないことは脳卒中のリスクを高める^{10, 11)}。運動は脳卒中の危険因子となる高血圧，糖尿病，脂質異常症，肥満の改善にも効果がある¹²⁾。

④危険因子としては，高血圧，糖尿病，脂質異常症の有無と治療歴を聴取する。血管性危険因子の有無と重複の調査は脳卒中のリスク評価に不可欠である^{1, 12)}。

注² 脳神経，運動系，反射，感覚系，協調運動，起立・歩行を含む神経学的診察を行う。脳卒中や一過性脳虚血発作の既往がない場合でも脳虚血病変を認める患者では神経学的所見に異常を認めることがある¹³⁾。

注³ 身長と体重からbody mass index (BMI) を計算することが望ましい。この他に，メタボリックシンドロームに関連して内臓脂肪蓄積の指標として腹囲を計測する¹⁴⁾。

注⁴ 聴診器を用いて頸部血管雑音と心雑音の有無を聴取することは危険因子としての頸動脈病変や心臓弁膜症のスクリーニングに有用であり，無症候性脳梗塞を認めた症例では脳梗塞の病因検索としても有用である¹⁵⁾。

◎文 献

- 1) 脳卒中合同ガイドライン委員会：脳卒中治療ガイドライン2009. 日本脳卒中学会／日本脳神経外科学会（脳卒中の外科学会）／日本神経学会／日本神経治療学会／日本リハビリテーション医学会，篠原幸人ほか編，協和企画，東京，2009
- 2) Sacco RL, et al: Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **42**: 227-276, 2011
- 3) Kobayashi S, et al: Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke* **28**: 1932-1939, 1997
- 4) Nakagawa T, et al: The incidence and treatment of asymptomatic, unruptured cerebral aneurysm. *J Neurosurg* **80**: 217-233, 1994
- 5) Devi G, et al: Familiar aggregation of Alzheimer disease among whites, African Americans, and Caribbean Hispanics in Northern Manhattan. *Arch Neurol* **57**: 28-29, 2000
- 6) Joutel A, et al: Notch 3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* **383**: 707-710, 1996
- 7) Wolf PA, et al: Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* **259**: 1025-1029, 1988
- 8) Mannami T, et al for Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Disease Group: Cigarette smoking and risk of stroke and its subtypes among middle-aged Japanese men and women. The JPHC Study Cohort I. *Stroke* **35**: 1248-1253, 2004
- 9) Iso H, et al: Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men: The JPHC Study Cohort I. *Stroke* **35**: 1124-1129, 2004
- 10) Gillum RF, et al: Physical activity and stroke in women and men. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* **143**: 86-869, 1996
- 11) Sacco RL, et al: Leisure-time physical activity and ischemic stroke risk: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* **29**: 380-387, 1998
- 12) Goldstein LB, et al: Guidelines for the priary prevention of stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Assosiation/American Stroke Association. *Stroke* **42**: 517-584, 2011
- 13) 澤田 徹ほか：無症候性血管障害の診断基準に関する研究. *脳卒中* **19**: 489-493, 1998

- 14) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日内会誌 94: 188-203, 2005
- 15) Wolf PAF, et al: Asymptomatic carotid bruit and risk of stroke. The Framingham Study. JAMA 245: 1442-1445, 1981

2) 血液・尿・生化学検査

(推奨)

- (1) 必須検査として、一般末梢血検査（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数）、尿一般検査（蛋白、糖、潜血）、血液生化学検査（空腹時の総蛋白、アルブミン、血糖、HbA1c、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪、尿酸、尿素窒素、クレアチニンを含む）を行う。^(注1)
- (2) 選択検査（オプション）として、フィブリノゲン、ホモシステイン、リポ蛋白 (LP) (a)、高感度CRP、レムナントリポ蛋白 (RLP)、plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1)、抗リン脂質抗体の測定が推奨される。^(注2)

注1 ①高コレステロール血症はLDLコレステロール値を指標とする。高コレステロール血症、特に高LDLコレステロール血症は脳梗塞の危険因子であり、食事や運動などの生活習慣の改善により是正する必要がある、生活習慣の改善のみで不十分な場合にはスタチンなどの薬物療法を行う必要がある¹⁻³⁾。これまでに行われた介入試験のメタ解析によれば、スタチンには20%以上の有意な脳卒中のリスク低減効果がある⁴⁾。

②クレアチニン値から換算式を用いて糸球体濾過率 (GFR) を計算 (eGFR) することが望ましい⁵⁾。eGFR 60 ml / 分未満と定義される慢性腎臓病 (CKD) は脳卒中の独立した強力な危険因子であり⁶⁻⁹⁾、CKD患者の脳卒中予防には食事・運動・禁煙を含む生活習慣の改善と、並存する危険因子（高血圧、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドローム）の管理を行う必要がある⁵⁾。血圧は130/80 mmHg未満に管理する必要がある、降圧薬は腎保護効果のあるレニン・アンジオテンシン系抑制薬が推奨される⁵⁾。

注2 ①フィブリノゲン、ホモシステイン、リポ蛋白 (LP) (a) の高値は脳梗塞の危険因子であることが多くのコホート研究により証明されている。高フィブリノゲン血症は脳梗塞の独立した危険因子であることが確立されている^{10, 11)}。高ホモシステイン血症は脳梗塞の独立した危険因子であり¹²⁾、高ホモシステイン血症を有する脳梗塞患者には安全性が高く安価なビタミン剤（ビタミンB6・B12および葉酸）の投与が推奨される¹³⁾が、ホモシステインの低下による脳梗塞の再発予防効果は証明されていない¹⁴⁾。高LP (a) 血症は冠動脈疾患の危険因子であるが、脳卒中に関しては横断研究や後ろ向きの研究では脳梗塞の危険因子になっていたとの報告は多くみられるものの、前向きのコホート研究では独立した危険因子であるとの一致した結果は得られていない^{15, 16)}。

②炎症のマーカーである高感度CRP¹⁷⁾ は脳卒中を含む心血管イベントのリスク評価に有用であり、レムナントリポ蛋白 (RLP) ¹⁸⁾ やplasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) ¹⁹⁾ は近年メタボリックシンドロームのバイオマーカーとしても注目されている。

③高感度CRP以外の炎症マーカーとしてIL-6, TNF α , MCP-1, CD40L, MPOなどがある.

④PAI-1以外の血液凝固マーカーには, 血小板活性化マーカーとして β トロンボグロブリンや血小板第4因子, 凝固活性化マーカーとしてトロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体, 線溶活性化マーカーとしてDダイマーがある²⁰⁾.

⑤抗リン脂質抗体症候群 (APS) は若年性脳梗塞や原因不明の脳梗塞・一過性脳虚血発作の原因としてもっとも頻度の高い後天性血液凝固異常症である^{20, 21)}. APSのスクリーニング検査としては抗カルジオリピン抗体 (IgGおよびIgM) やlupus anticoagulantを測定する. β 2GPI依存性の抗カルジオリピン抗体が特に血栓特異性が高いといわれている²⁰⁾.

◎文 献

- 1) Iso H, et al: Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,997 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* **320**: 904-910, 1989
- 2) 脳卒中合同ガイドライン委員会: 『脳卒中治療ガイドライン2009』. 日本脳卒中学会/日本脳神経外科学会 (脳卒中の外科学会)/日本神経学会/日本神経治療学会/日本リハビリテーション医学会, 篠原幸人ほか編, 協和企画, 東京, 2009
- 3) Goldstein LB, et al: Guidelines for the primary prevention of stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **42**: 517-584, 2011
- 4) Amarenco P, et al: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis. Systematic review and up-to-date. *Stroke* **35**: 2902-2909, 2004
- 5) 『CKD診療ガイド』. 日本腎臓学会編, 2007
- 6) Ninomiya T, et al: Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general population: the Hisayama Study. *Kidney Int* **68**: 228-236, 2005
- 7) Koren-Morag N, et al: Renal dysfunction and risk of ischemic stroke or TIA in patients with cardiovascular disease. *Neurology* **67**: 224-228, 2006
- 8) Irie F, et al: The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int* **69**: 1264-1271, 2006
- 9) Nakayama M, et al: Kidney dysfunction as a risk factor for first symptomatic stroke events in a general Japanese population-the Ohasama Study. *Nephrol Dial Transplant* **22**: 1910-1915, 2007
- 10) Maresca G, et al: Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* **19**: 1368-1377, 1999
- 11) Knuiman NW, et al: Association of hemostatic variables with MRI-detected cerebral abnormalities: The Atherosclerosis in Community Study. *Neuroepidemiology* **20**: 96-104, 2001
- 12) Clark R, et al: Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* **324**: 1149-1155, 1991
- 13) Sacco RL, et al: Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **42**: 227-276, 2011
- 14) Tool JF, et al: Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* **291**: 565-575, 2004

- 15) Ridker PM, et al: Plasma concentration of lipoprotein(a) and the risk of future stroke. *JAMA* **273**: 1269-1273, 1995
- 16) Ohira T, et al: Lipoprotein(a) and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* **37**: 1407-1412, 2006
- 17) Van Dijk EJ, et al: C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Circulation* **112**: 781-785, 2005
- 18) Nakamura T, et al: High serum levels of remnant lipoproteins predict ischemic stroke in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* **202**: 234-240, 2009
- 19) Kario K, et al: Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol* **37**: 871-877, 2001
- 20) 内山真一郎：血液凝固異常症による脳梗塞の診断と治療の手引き．矢坂正弘編，『若年者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内科脳血管部門，pp313-317, 2003
- 21) Terashi H, et al: Clinical characteristics of stroke patients with antiphospholipid antibodies. *Cerebrovasc Dis* **19**: 384-390, 2005

3) 心電図検査

(推奨)

安静時標準12誘導心電図検査を行う。(注)

注 心電図検査記録から、脳卒中のリスクに関係する虚血性変化や不整脈などの異常の有無を判定する。心電図の虚血性変化や左室肥大は冠動脈硬化や臓器障害を示唆する所見であり、脳病変との関連性が報告されており、心血管イベントのリスク評価に有用である¹⁾。心房細動は心原性脳塞栓症の原因の3分の2を占め、高齢になるほど発症頻度は高まる²⁾。心房細動が存在すると存在しない場合に比べ脳卒中のリスクは4-7倍に高まり、死亡率も2倍に増加する^{2,3)}。心房細動患者の治療指針としてCHADS₂スコア(図1)⁴⁾が用いられている。CHADS₂とは、うっ血性心不全、高血圧、年齢(75歳以上)、糖尿病、脳卒中または一過性脳虚血発作(TIA)の頭文字を示しており、危険因子として脳卒中またはTIAの既往は2点、その他は1点として合計点を計算する⁵⁾。ワルファリンの標準的な治療域はPT-INR(international normalized ratio)2.0-3.0であるが、日本のガイドラインでは高齢(70歳以上)の非弁膜症性心房細動(NVAF)患者の場合には重大な出血性合併症を回避するためINR 1.6-2.6を推奨している⁶⁾。

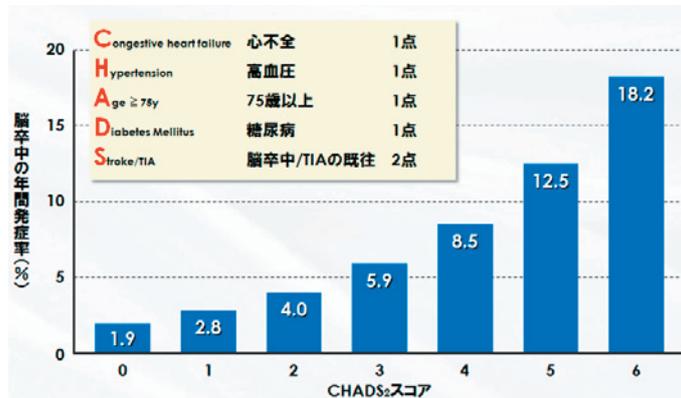


図1: CHADS₂スコア⁴⁾

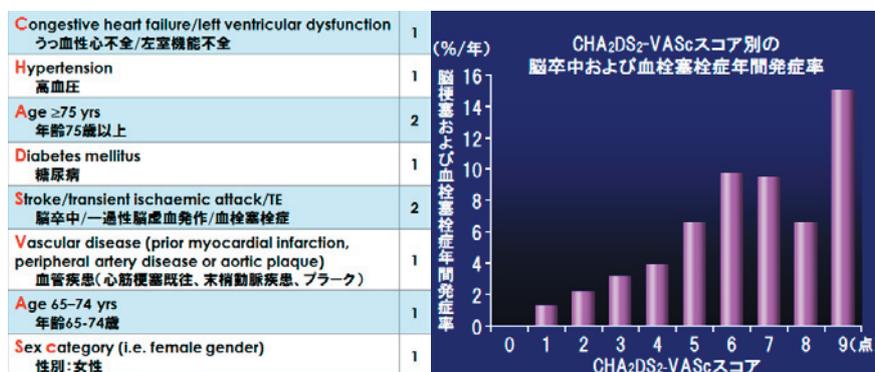


図2: CHA₂DS₂-VAScスコア⁸⁾

ワルファリンに代わりえる新規経口抗凝固薬 (novel oral anti coagulant: NOAC) としてダビガトラン, リバーロキサバン, アピキサバンが用いられるようになった⁷⁾. NOACはワルファリンより頭蓋内出血が少ないことが報告されている. また, CHADS₂スコアが0点でも脳卒中を発症することがあり, 低リスクの層別化のためにCHA₂DS₂-VAScスコア (図2)⁸⁾ も用いられるようになった⁹⁾. CHA₂DS₂-VAScスコアでは, 年齢が75歳以上の場合2点に増点され, 65-74歳が新たに1点となり, 血管性疾患と女性が新たな項目として追加され, いずれも1点とされている. 日本循環器学会の改定されたガイドラインによれば, CHADS₂スコアが1点の場合にはNOACが推奨され, ワルファリンは考慮可と位置付けられ, 2点以上の場合にはNOACとワルファリンの両剤が推奨されており, アスピリンの投与は推奨されていない¹⁰⁾. 欧州のガイドラインでもアスピリンの推奨がなくなり, ワルファリンがNOACの代替薬となり, CHA₂DS₂-VAScスコアが1点 (女性の1点のみは除く) の場合にも抗凝固薬が推奨されている¹¹⁾.

◎文 献

- 1) Verdecchia P, et al: Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* **104**: 2039-2044, 2001
- 2) Wolf PA, et al: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* **22**: 983-988, 1991
- 3) Benjamin EJ, et al: Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* **98**: 946-952, 1998
- 4) Gage BF, et al: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* **285**: 2864-2870, 2001
- 5) Goldstein LB, et al: Guidelines for the primary prevention of stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **42**: 517-584, 2011
- 6) 脳卒中合同ガイドライン委員会: 『脳卒中治療ガイドライン2009』. 日本脳卒中学会/日本脳神経外科学会 (脳卒中の外科学会)/日本神経学会/日本神経治療学会/日本リハビリテーション医学会, 篠原幸人ほか編, 協和企画, 東京, 2009
- 7) Uchiyama S, et al: Dabigatran and factor Xa inhibitors for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **20**: 68-74, 2011
- 8) Camm AJ, et al: Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* **31**: 2369-2429, 2010
- 9) Lip GY, et al: Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke* **41**: 2731-2738, 2010
- 10) Ogawa S, Hori M: Urgent statement on antithrombotic therapy of atrial fibrillation. *Circ J* **75**: 2719-272, 2011
- 11) Camm AJ, et al: 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* **33**: 2719-2747, 2012

4) その他の検査

(推奨)

選択検査（オプション）として、胸部X線写真、脳波、脳血流検査、ポジトロン断層撮影、ホルター心電図、心臓超音波検査が推奨される。(注)

注 ①胸部X線写真を撮像し、心拡大や大動脈弓の石灰化や拡大などの異常の有無を判定する。胸部X線写真の心拡大所見は心臓の高血圧性変化や塞栓源となる心疾患の発見に有用であり、大動脈弓の石灰化は大血管病変の所見として重要であり、大動脈の拡大は塞栓源となる大動脈解離の発見に有用である¹⁾。

②安静時の覚醒脳波を記録し、開眼による α 波の抑制、光刺激と過呼吸に対する反応を観察する²⁾。

③脳血流検査（SPECT）は放射性同位元素を標識したトレーサーを静脈投与して脳血流を測定する特殊な検査であり、脳ドックの一般検査としては推奨できないが、認知機能障害の鑑別や血行動態性脳虚血の評価に有用である³⁾。また、三次元定位脳表面投射画像（3-dimensional stereotactic surface projection: 3DSSP）は客観的に脳血流低下部位を描出するコンピューター制御自動解析法として今後脳ドックへの普及が期待される⁴⁾。

④近年、ポジトロン断層撮影（PET）によるアミロイドイメージングがアルツハイマー病の早期診断に有用であると報告されており、今後脳ドックでの普及が期待される⁵⁾。

⑤意識消失発作や原因不明の脳梗塞・一過性脳虚血発作がある場合には二次検査として、原因検索のためホルター心電図による24時間心電図記録が必要である^{6, 7)}。

⑥心原性脳塞栓症が疑われる場合には二次検査として、塞栓源心疾患を検索するため経胸壁心エコー検査や経食道心エコー検査が必要となる^{8, 9)}。

◎文 献

- 1) Witleman JC, et al: Aortic calcified plaques and cardiovascular disease (the Framingham Study). *Am J Cardiol* **66**: 1060-1064, 1990
- 2) Bonanni L, et al: EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain* **131**: 690-705, 2008
- 3) Ishii K, et al: Regional cerebral blood flow difference between dementia with Lewy bodies and AD. *Neurology* **53**: 413-416, 1999
- 4) Imabayashi E, et al: Superiority of 3-dimensional stereotactic surface projection analysis over visual inspection in discrimination of patients with very early Alzheimer's disease from controls using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* **45**: 1450-1457, 2004
- 5) Rowe CR, et al: Imaging of amyloid β in Alzheimer's disease with 18F-BAY94-9192, a novel PET tracer: proof of mechanism. *Lancet Neurol* **7**: 129-135, 2008
- 6) Sarasin FP, et al: Prospective evaluation of patients with syncope: a population-based study. *Am*

J Med **111**: 177-184, 2001

- 7) Yamada T, et al: Prediction of paroxysmal atrial fibrillation in patients with congestive heart failure: a prospective study. J Am Coll Cardiol **35**: 405-413, 2000
- 8) Flemming KD, et al: Evaluation and management of transient ischemic attack and minor cerebral infarction. Mayo Clin Proc **79**: 1071-1086, 2004
- 9) Hornig CR, et al: Specific cardiologic evaluation after focal cerebral ischemia. Acta Neurol Scand **93**: 297-302, 1996

5) 認知機能検査

(推奨)

- (1) 本人や家族が認知症を心配して受診した場合や、問診上あるいは画像診断上その疑いがある時には認知機能のスクリーニング検査（MMSE, HDS-R, iPad版CADiなど）を行うことが推奨される。^(注1)
- (2) 認知症や潜在性脳血管障害と関連してうつ症状やアパシーなどの症状が出現することがあるので、うつ状態やアパシーのスクリーニング検査（ZungのSDS, やる気スコアなど）も必要に応じて行う。^(注2)
- (3) スクリーニング検査の結果、認知症やうつ病が疑われた時には、専門の医療機関での精査を勧める。

注1 物忘れの自覚（主観的な物忘れの訴え）や主観的な認知機能の低下は、客観的な記憶力低下や海馬などの脳萎縮と関連があり、その後の認知機能低下やアルツハイマー病の発症へと進行する可能性がある¹⁻³。すなわち主観的な物忘れや認知機能低下は軽度認知機能障害（mild cognitive impairment: MCI）と密接な関連がある。MCIは、本人および第三者（家族等）から認知機能低下に関する訴えがあり、認知機能は正常ではないが認知症の診断基準を満たさない状態であり、日常生活動作は概して正常である状態である（後述）。物忘れを気にしすぎる人は強迫性格傾向やうつ状態と関係しているという成績もあるが、MCIの段階での早期治療・介入によりアルツハイマー病の予後を改善できる可能性があるため、“主観的”な訴えといえども軽視すべきではない。

脳ドックにおいてしばしば発見される無症候性もしくは潜在性病変、すなわち無症候脳梗塞、大脳白質病変、脳微小出血（cerebral microbleeds: CMBs）などの多くは脳小血管病（small vessel disease）が基盤となっている⁴。脳小血管病は細動脈レベル以降の脳小血管が障害される病態を指し、その大半を高血圧性脳小血管病が占め、次いでアミロイド血管症の頻度が高い。これら脳小血管病が認知機能にどのような影響を与えるかという点に関してメタ解析がある⁵。46の縦断的研究から、大脳白質病変は脳卒中発症、認知症発症・認知機能低下、死亡の増加に有意に関与していた。認知症との関連では、大脳白質病変は血管性認知症とアルツハイマー病の双方に関連し、その機序として大脳白質病変による皮質下神経ネットワークの障害や大脳白質病変とアルツハイマー関連病変との相互作用が推察されている。

また無症候性脳梗塞が認知機能に及ぼす影響として、ラクナ梗塞の数のみが遂行機能低下と有意な相関があった⁶。さらに、新たに出現したラクナ梗塞は遂行機能や精神運動速度の悪化と関連することが報告されている⁷。これまで無症候性脳梗塞は記憶以外の認知機能（特に遂行機能・前頭葉機能）を低下させ、記憶の障害はアルツハイマー病によることが多いとされてきたが、脳梗塞が独立して記憶障害に関与するという報告もある⁸。

T2*強調画像により検出されるCMBsは、ラクナ梗塞や大脳白質病変とともに脳小血管病のマーカーとされている。一般的に脳葉のCMBsはアミロイド血管症に関連し、大脳深部のCMBsは高血圧性細小血管障害によると考えられている。脳ドック受診者では7.7%にCMBsが認められたとされ、その認知機能に及ぼす影響については、特に大脳深部のCMBsが認知機能低下に関連していたとされる⁹⁾。同様にCMBsのある例では認知処理速度が遅く、遂行機能も不良で、血管性認知障害と関連があったとされる¹⁰⁾。一方、CMBsが記憶を除くすべての認知機能の低下に関与し、これらの結果は特に脳葉のCMBs例において顕著であったという報告もある¹¹⁾。

高血圧や脂質異常症、肥満、糖尿病など生活習慣病が認知機能低下や認知症の発症に関係していることが知られており、比較的新しい疾患概念であるメタボリックシンドロームと認知機能障害の関連も指摘されている¹²⁾。また、末期腎不全にはいたっていない時期の慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）における認知機能障害の存在も注目されている¹³⁾。メタボリックシンドロームやCKDにおける遂行機能（前頭葉機能）障害は、MRI上認められる潜在性脳病変とは独立しているという報告があるので、脳ドックにおいて認知機能と画像所見の関係を考えるうえで注意が必要である^{14, 15)}。

脳ドックにおける認知機能スクリーニング検査としては、全体を通じて30分ほどで施行可能なものが適切と考えられる。このようなセットで例えば、認知機能全般を評価するものとしてミニメンタルステートテスト（Mini-Mental State Examination: MMSE）、改訂版長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）、MMSEとHDS-Rのハイブリッド版（付録参照）が推奨される。それに加えて前頭葉機能検査として、Frontal Assessment Battery（FAB）（付録参照）、Stroop test、Trail making testなどから1つか2つを選択し、自己記入式のうつ状態自己評価尺度（ZungのSelf-rating depression scale: SDS）とやる気スコアを加えるといった組み合わせが考えられる。脳ドックでは検査の時間や認知機能検査のできる人材雇用に制約があり、脳ドック学会認定施設でも30%程度しか認知機能検査がなされていない。しかも受診者のほとんどが正常者でありスクリーニングで十分である。この点から専門知識がない職員でも簡単に説明でき、高齢の受診者でもプライドが傷つかないように人目をはばかることなくゲームのように自分で操作できるシステムが必要である。すでにコンピューターを利用した認知機能スクリーニング検査の使用の有用性が報告されており¹⁶⁾、次に述べるiPad用認知機能スクリーニング検査などが、今後の脳ドックの標準認知機能スクリーニング検査として普及する可能性がある。

注2 高齢者のうつ病の一型として提唱された血管性うつ病（vascular depression hypothesis）についてさまざまな角度から検討されている¹⁷⁾。血管性うつ病仮説が提唱された背景には、1）若年発症例に比し、高齢発症のうつ病患者はより高頻度にMRI上のT2強調画像高信号病変を有する、2）MRI上の病変を有する高齢発症のうつ病患者はより多大な神経心理学的障害を呈し、特に遂行機能の障害が目立つ、3）症状として精神運動制止、抑うつ思考（例えば罪業感）の乏しさ、病識の欠如などを特徴とする、4）このような症例は（抗うつ薬に対して）治療抵抗性が

ある点などが指摘されている。これらの特徴を考慮すると、従来血管性うつ病と考えられていた病態は血管性アパシーの要素を多く含んでいると考えられる。

アパシーは興味や意欲の減退、さらに自発的な行動の欠如で特徴づけられる症状で、抑うつ症状と臨床的特徴に重なり合うところがあるため時として区別が困難であるが、それぞれ独立して存在することが報告されている¹⁸⁾。そして前頭葉機能の障害はうつ状態よりアパシーとより関連することが明らかにされており^{19, 20)}、血管性認知障害の初期症状および促進因子としてのアパシーの評価は脳ドックにおいても重要と考えられる。動脈硬化性疾患を有する患者で脳小血管病とうつ症状の関連性が明らかにされているが、ラクナ梗塞と大脳白質病変は“気分”よりも“やる気”に関連していたとの報告もある²¹⁾。さらに健常高齢者においても、大脳白質病変はアパシー（やる気スコアの低下）と関連があり、大脳白質病変によりアパシー傾向となる可能性が示唆されている²²⁾。アパシーの評価には自己記入式検査である「やる気スコア」が簡便に行え、脳ドックにおいても有用である²³⁾。

文 献

- 1) Miranda B, et al: LADIS Study. Self-perceived memory impairment and cognitive performance in an elderly independent population with age-related white matter changes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **79**: 869-873, 2008
- 2) van Norden AG, et al: Subjective cognitive failures and hippocampal volume in elderly with white matter lesions. *Neurology* **71**: 1152-1159, 2008
- 3) Stewart R, et al: Longitudinal neuroimaging correlates of subjective memory impairment: 4-year prospective community study. *Br J Psychiatry* **198**: 199-205, 2011
- 4) Pantoni L: Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenge. *Lancet Neurol* **9**: 689-701, 2010
- 5) Debette S, et al: The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* **341**: c3666, 2010
- 6) Carey CL, et al: Subcortical lacunes are associated with executive dysfunction in cognitively normal elderly. *Stroke* **39**: 397-402, 2008
- 7) Jokinen H, et al: Incident lacunes influence cognitive decline: the LADIS study. *Neurology* **76**: 1872-1878, 2011
- 8) Blum S, et al: Memory after silent stroke: hippocampus and infarcts both matter. *Neurology* **78**: 38-46, 2012
- 9) Yakushiji Y, et al: Distributional impact of brain microbleeds on global cognitive function in adults without neurological disorder. *Stroke* **43**: 1800-1805, 2012
- 10) Qiu C, et al: Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: the AGES-Reykjavik Study. *Neurology* **75**: 2221-2228, 2010
- 11) Poels MM, et al: Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Neurology* **78**: 326-333, 2012
- 12) Yaffe K, et al: The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women. *Arch Neurol* **66**: 324-328, 2009
- 13) Davey A, et al: Decline in renal functioning is associated with longitudinal decline in global

- cognitive functioning, abstract reasoning and verbal memory. *Nephrol Dial Transplant* **28**: 1810-1819, 2012
- 14) Bokura H, et al: The association of metabolic syndrome with executive dysfunction independent of subclinical ischemic brain lesions in Japanese adults. *Dement Geriatr Cogn Disord* **30**: 479-485, 2010
 - 15) Yao H, et al: Chronic kidney disease and subclinical lacunar infarction are independently associated with frontal lobe dysfunction in community-dwelling elderly subjects: the Sefuri brain MRI study. *Hypertens Res* **34**: 1023-1028, 2011
 - 16) Wild K, et al: Status of computerized cognitive testing in aging: a systematic review. *Alzheimers Dement* **4**: 428-437, 2008
 - 17) Sneed JR, et al: The vascular depression hypothesis: an update. *Am J Geriatr Psychiatry* **19**: 99-103, 2011
 - 18) Starkstein SE, et al: Reliability, validation, and clinical correlates of apathy in Parkinson' disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **4**: 134-139, 1992
 - 19) 山口修平ほか：前頭葉実行機能に対する情動障害（うつ，アパシー）の影響－Frontal Assessment Batteryを用いた検討－. *認知神経科学* **7**: 256-260, 2005
 - 20) Kuzis G, et al: Neuropsychological correlates of apathy and depression in patients with dementia. *Neurology* **52**: 1403-1407, 1999
 - 20) Grool AM, et al: Lacunar infarcts in deep white matter are associated with higher and more fluctuating depressive symptoms during three years follow-up. *Biol Psychiatry* **73**: 169-176, 2013
 - 22) Yao H, et al: Hypertension and white matter lesions are independently associated with apathetic behavior in healthy elderly subjects: the Sefuri brain MRI study. *Hypertens Res* **32**: 586-590, 2009
 - 23) 岡田和悟ほか：やる気スコアを用いた脳卒中後の意欲低下の評価. *脳卒中* **20**: 318-323, 1998

【認知機能関連参考資料】

①認知機能障害への対応

●脳ドックで発見された認知機能障害は、その原因を精査し早期治療を行うために専門医のいる施設を速やかに紹介することが望ましい。軽度の記憶障害のみの時には1年毎の観察を行い、進行する場合には専門医に紹介する。

認知機能障害が疑われた時には、その原因を調べる必要がある。まず生理的物忘れ（加齢による良性記憶障害）とうつ病を認知症から鑑別する。次に治療可能な認知症疾患を除外し、アルツハイマー型認知症（dementia of Alzheimer type: DAT）を代表とする神経変性疾患と脳血管性認知症（vascular dementia: VD）を鑑別する。そのためには詳細な神経学的所見と神経心理検査に加え、脳血流シンチ、脳脊髄液検査、遺伝子マーカーなどが有用であり、専門医療機関での精査を要する。

軽度認知機能障害（mild cognitive impairment: MCI）は、本人および第三者（家族等）から認知機能低下に関する訴えがあり、認知機能は正常ではないが認知症の診断基準を満たさない

状態であり、日常生活動作は概して正常である状態を指す¹⁾。このうち1年に10%前後（専門機関では10-15%、地域調査では5-10%）がDATに移行するとされる。その予測手段に関しては、髄液中の総タウ、リン酸化タウ、Aβ42のいずれかに濃度の異常を認めた時は移行の可能性が高いという報告²⁾、脳画像における海馬と嗅内野の萎縮が有用とする報告³⁾、あるいはSPECTで両側の頭頂葉と楔前部の血流低下所見が有用であるなどの報告⁴⁾がある。MCI段階での早期治療がDATへの進行を遅らせるか否かについては明確なエビデンスはない^{5, 6)}。しかし軽度の認知機能障害を認めた時には、できれば1年毎の経過観察が望ましく、進行が認められる場合には専門医への紹介を行う。無症候性脳梗塞や大脳白質病変は認知機能障害に影響しており、VDに進展する可能性もあり、脳血管障害の危険因子の管理が重要となる。

②うつ状態、やる気低下への対応

●うつ状態・アパシーが明らかな場合は、その原因を精査し早期治療を行うために専門医のいる施設に速やかに紹介することが望ましい。無症候性脳梗塞や大脳白質病変を伴ったうつ状態は血管性うつ状態の可能性が強く、危険因子の治療を徹底する。

日常生活に支障が出るほどのうつ状態やアパシーが認められる時には、治療の対象となる可能性が高く、精神科医への紹介を行い、専門的な診断と治療を受けさせる必要がある。うつ状態の治療に比べアパシーの治療についてはまだ十分なエビデンスがない。アパシーの治療には、しばしば合併するうつ状態の除外あるいは治療が優先される。中脳辺縁系経路および中脳前頭葉皮質経路におけるドパミン、アセチルコリン、ノルアドレナリン、セロトニンなどの交互作用がアパシーと密接に関連しており、薬物治療としてドパミン作動薬、コリンエステラーゼ阻害薬、メマンチン、メチルフェニデート、ニセルゴリンなどの有効性が認知症や脳卒中後のアパシーに有効であることが報告されている⁷⁻⁹⁾。

無症候性脳梗塞や大脳白質病変がうつ状態やアパシーに関与することが報告されている¹⁰⁻¹²⁾。うつ状態、アパシーはともに前頭葉-基底核ネットワークの障害に起因するとされ、これらは認知機能低下、特に前頭葉機能（実行機能）低下とも関連している^{13, 14)}。このようにうつ状態、アパシーが無症候性脳梗塞や大脳白質病変と関連している場合には、症状の治療とともに危険因子の管理を重視した対策をとることが重要である。

③Vascular cognitive impairment（血管性認知障害）について

症候の有無にかかわらず脳血管障害により認知機能障害が生じることは多い。しかしながら血管性認知症に関しては診断基準のみならず、疾患概念についても未だ明解ではない。代表的な認知症の診断基準はアルツハイマー病を基準に作られており、血管性認知症の特徴を反映するとは限らない。側頭葉内側面が初期から障害されるアルツハイマー病では症状の中核は記憶障害であるが、脳血管障害ではむしろ前頭葉機能障害を特徴とするという報告も多い。認知症の存在を診断基準の必要条件とした場合、診断された時点でかなりの非可逆性脳障害があり、治療可能な

時期を逃してしまうなどといった不都合がある。そのような観点から、脳血管障害による認知機能障害をvascular cognitive impairment (VCI) と総称することが提案されている^{15, 16)}。血管危険因子は十分制御可能なのでVCIの予防もしくは進行の遅延、障害の緩和は可能である。ある程度以上の大きさをもった脳血管障害による認知症は脳卒中後遺症 (dementia due to major stroke) として別に扱ったほうがよいという意見もあり、VCIとしては主に多発性小梗塞と大脳白質病変によるものが予防や治療の標的として想定されている。VCIの分類としては、vascular dementia, vascular cognitive impairment no dementia (vascular CIND), Alzheimer's disease with vascular component (mixed AD) とされているが、未だ診断基準の形にはなっていない。現時点ではVCIの診断基準を作成するためのエビデンスは不十分であり、VCIをより十分に定義するために、今後の研究においてどのようなデータを集めるべきかという議論が重要であろう。そのための作業指針としての推奨項目が National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standardsとして出されている¹⁵⁾。この“Harmonization Standards”では神経心理検査に関して、60分、30分、5分の3つの検査セットが提示されているが、脳ドックにおける認知機能スクリーニング検査として組むとすれば、おそらく30分ほどで施行可能なものが便利ではないかと思われる。

◎ 文 献

- 1) Winblad B, et al: Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* **256**: 240-246, 2004
- 2) Diniz BS, et al: Do CSF total tau, phosphorylated tau, and beta-amyloid 42 help to predict progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease? A systematic review and meta-analysis of the literature. *World J Biol Psychiatry* **9**: 172-182, 2008
- 3) Ries ML, et al: Magnetic resonance imaging characterization of brain structure and function in mild cognitive impairment: a review. *J Am Geriatr Soc* **56**: 920-934, 2008
- 4) Hirao K, et al: The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuroimage* **28**: 1014-1021, 2005
- 5) Allain H, et al: Treatment of the mild cognitive impairment (MCI). *Hum Psychopharmacol* **22**: 189-197, 2007
- 6) Raschetti R, et al: Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Med* **4**: e338, 2007
- 7) Robert PH, et al: Apathy diagnosis, assessment, and treatment in Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther* **16**: 263-271, 2010
- 8) 岡田和悟ほか：うつ，アパシー．総合リハビリテーション **39**: 1165-1170, 2011
- 9) Berman K, et al: Pharmacologic treatment of apathy in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* **20**: 104-122, 2012
- 10) 卜蔵浩和：無症候性脳血管障害におけるアパシー（意欲障害）．『脳疾患によるアパシー（意欲障害）の臨床』，小林祥泰編，新興医学出版社，pp69-72, 2008
- 11) Yao H, et al: Hypertension and white matter lesions are independently associated with apathetic

- behavior in healthy elderly subjects: the Sefuri brain MRI study. *Hypertens Res* **32**: 586-590, 2009
- 12) Taylor WD, et al: The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry* doi: 10.1038/mp.2013.20, 2013
- 13) 山口修平：脳血管障害とアパシー. *老年精神医学雑誌* **22**: 1047-1053, 2011
- 14) Onoda K, et al: Post-stroke apathy and hypoperfusion in basal ganglia: SPECT study. *Cerebrovasc Dis* **31**: 6-11, 2011
- 15) Hachinski V, et al: National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards. *Stroke* **37**: 2220-2241, 2006
- 16) Gorelick PB, et al: Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* **42**: 2672-2713, 2011

④iPad用認知機能スクリーニング検査

タブレット型コンピューター (iPad) 上で、約5分間で検査できるスクリーニングアプリケーション (Cognitive Assessment for Dementia, iPad version [CADi]) が島根大学で開発され、妥当性と信頼性の検証も終了し、以下のサイトから無料でダウンロードおよび利用が可能である (<https://itunes.apple.com/us/app/cadi/id586052447>)¹⁾。CADiではヘッドホンからの音声とテキストの指示に従い、10個の項目に被験者が一人で回答する。したがって、複数の人が同時に検査を行っても周囲に聞かれないこと、専門の検者を必要としないこと、回答までの正確な時間が記録されることなどの利点を有している。検査項目には図に示すように記憶検査だけでなく前頭葉機能の遂行機能なども含まれており、前頭葉機能が早期に低下する血管性認知障害 (VCI) の早期検出にも有用な可能性がある。

前頭葉機能検査の精査用のWisconsin card sorting test (WCST) (島根大第3内科作成) もパソコン版として利用可能で、脳ドックでの平均所要時間10分と実用レベルである。脳卒中データベースホームページから無料ダウンロード可能である (<http://cvddb.med.shimane-u.ac.jp/>)。

◎文 献

- 1) Onoda K, et al: Validation of a new mass screening tool for cognitive impairment: Cognitive Assessment for Dementia, iPad version. *Clin Interv Aging* **8**: 353-360, 2013

Cognitive Assessment for Dementia, iPad version [CADi]



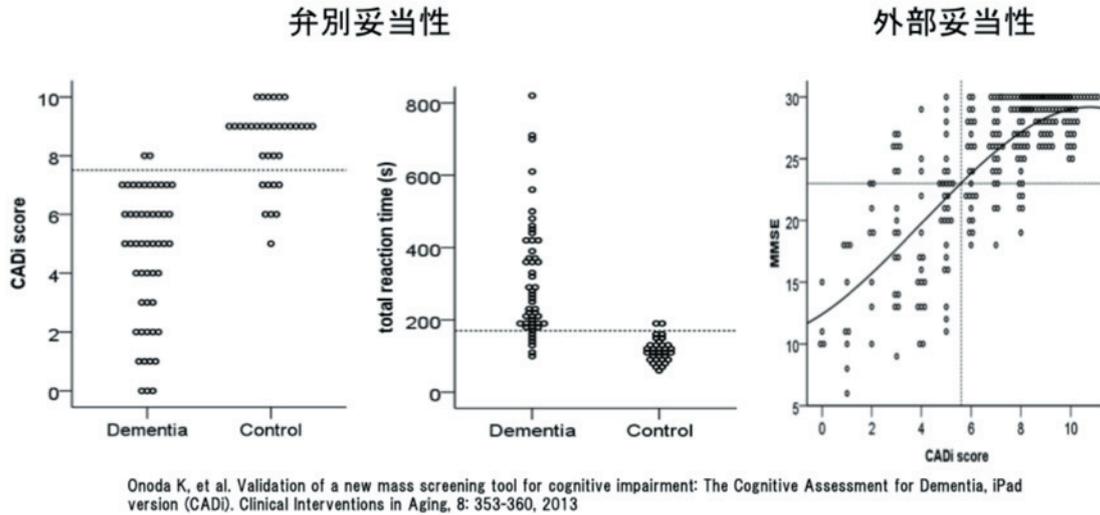
タブレット型コンピュータを用いる利点

- 高齢者にやさしいタッチパネル
- 並列運用が可能
- 専門の検査者を必要としない
- 正確な反応時間の測定ができる
- 結果がすぐにデータベース化できる

実際の画面

<p>トップ画面</p>	<p>即時再認</p>	<p>エピソード記憶</p>	<p>カテゴリー判断</p>	<p>計算</p>	<p>逆唱</p>
<p>直方体回転</p>	<p>四角錐回転</p>	<p>トレイルメイクA</p>	<p>トレイルメイクB</p>	<p>遅延再認</p>	<p>結果画面</p>

妥当性の検証結果



- ・ カットオフポイント：得点5点以下，所要時間300秒以上は認知症疑いあり

⑤安静時functional MRI (fMRI)

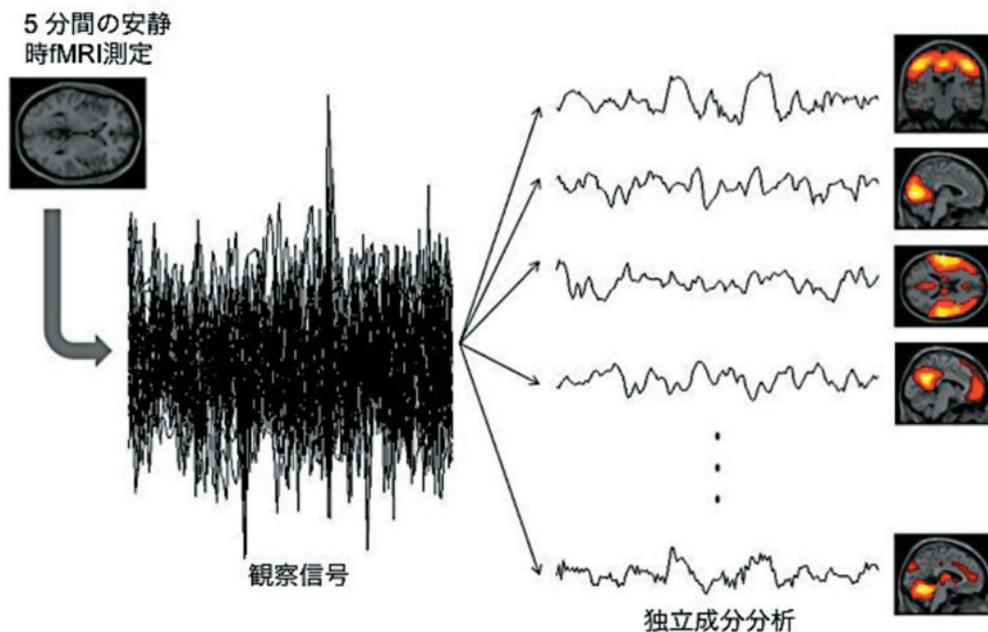
近年，安静時functional MRI (fMRI) 研究の進展により，脳領域間の機能的結合を評価することが可能となってきた。機能的結合は離れた領域間の神経活動の同調の程度を意味し，BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) 信号の経時的变化の相関関係を調べることにより評価できる。通常，被験者はMRI装置内において目を閉じ眠らないように，またなるべく何も考えないように教示され，測定時間は5-7分程度が目安となる。安静時においても機能的に関連した複数の脳領域は同調した活動を行っており，これは安静時ネットワークと呼ばれ，脳内領域の機能的結合性の強さの客観的指標となる。内側前頭前野，後帯状回／楔前部，外側頭頂葉，海馬などで構成されるデフォルトモードネットワーク (default mode network) や，前帯状回および島で構成される顕著性ネットワーク (salience network) における機能的結合は加齢により低下し，認知機能の減衰とも関連している¹⁾。アルツハイマー病²⁾ やMCI³⁾ ではデフォルトモードネットワークの機能的結合が，前頭側頭型認知症⁴⁾ では顕著性ネットワークの機能的結合が低下することが報告されており，認知症の早期発見や鑑別に有用である可能性が示唆されている⁵⁾。国際的にも，1000 Functional Connectomes Project (http://fcon_1000.projects.nitrc.org/) にてデータの蓄積と研究利用が進展している。この解析を脳ドックに取り入れるにあたっては，解析処理の複雑さやデータ量の大きさからくる解析速度などにまだ課題があり，これを解決するため簡易型解析ソフトの開発やクラウド型データ解析システムの開発が現在進行中である。世界中で日本のように1.5テスラMRIが多数の脳ドック施設で活用されている国はなく，安静時ネットワーク解析システムを無症候性脳血管障害や未破裂脳動脈瘤，脳萎縮などの診断支援システムに組み込み，脳ドックデータベースと組み合わせたクラウド型データベースを脳ドック学会が主導で構築することができれば圧倒的に多数の健常例での検討が可能になり，この分野で世界をリードする

ことができる可能性が考えられる。

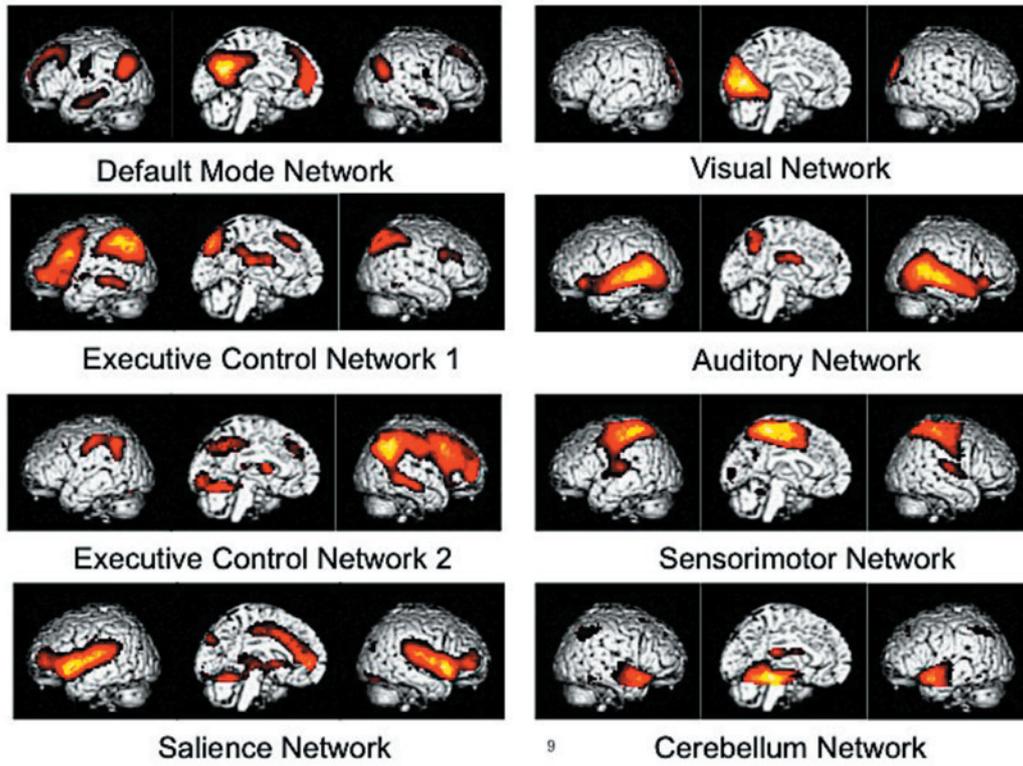
MRIを用いたさまざまな脳萎縮の定量的評価方法 (voxel-based morphometry: VBM) が開発され、認知機能悪化の予測や認知症の鑑別に有用とされている^{6, 7)}。関心領域としては海馬、嗅内野に加え、扁桃体、島皮質、帯状回後部、前頭葉眼窩面などが推奨されている⁸⁾。また近年、拡散テンソル画像 (diffusion-tensor imaging: DTI) による脳白質の構造評価も比較的容易に行うことが可能となった。DTIは脳内の水分子の拡散能を計測することで、組織の微細構造および結合性を評価する方法で、脳白質の構造的統合性の指標とされる。水分子拡散の上昇および異方性の低下が認知機能の低下と相関することが報告されており、DATやMCIの評価に用いられている⁹⁾。測定に適した白質部位として、側頭葉幹、脳梁膨大部、帯状束、各脳葉の深部白質などが報告されている¹⁰⁾。

また、認知症診断におけるPETやSPECTの有用性も報告されているが、費用や被曝の問題があり専門の医療機関での実施が望ましいと考えられる。さらにDATの診断目的で一部の施設で行われているアミロイドPETは、脳内に蓄積したβアミロイド蛋白の画像化手法として優れているが、まだ極めて限られた施設のみで可能であるのが現状である。

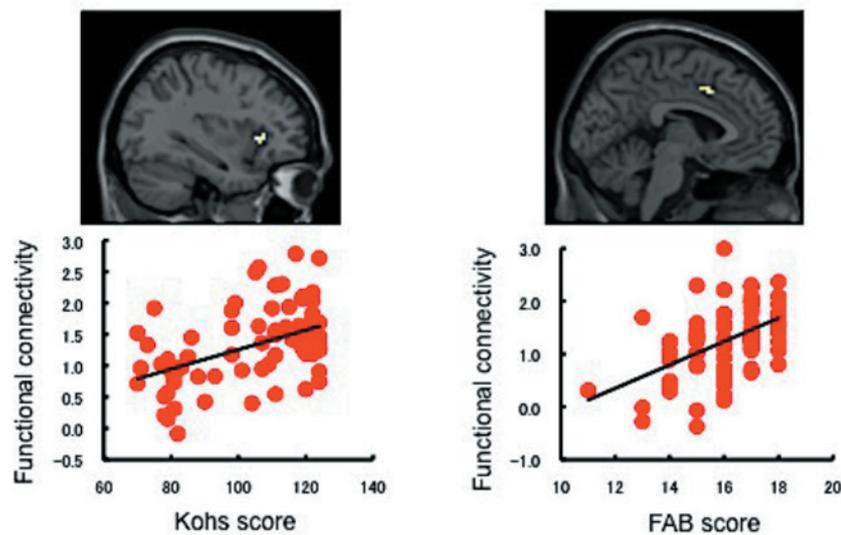
安静時fMRIの測定・解析



安静時fMRIによる脳内ネットワークの分離



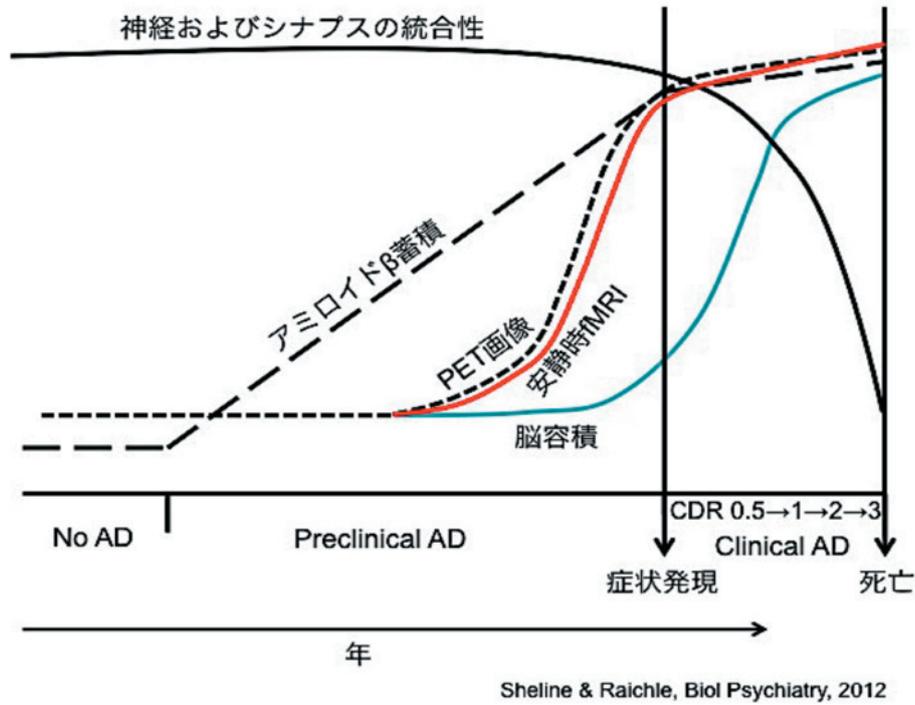
顕著性ネットワーク結合性と認知機能



Salience Networkの機能的結合の低下は認知機能の低下と関連している

Onoda et al. J Cogn Neurosci, 2012

アルツハイマー病(AD)の病態生理と神経画像の経年変化模式図



脳画像検査の比較

	得られる情報	撮像時間	解析手順	患者負荷	費用
安静時 fMRI	脳内結合性	5分	複雑	なし	安価
fMRI	課題依存型脳機能	15-20分	複雑	課題遂行	要刺激装置
VBM	脳容積・萎縮	6-7分	容易	なし	安価
DTI	脳白質構造	5-7分	複雑	なし	安価
SPECT	脳血流	30分	容易	被曝	高価
PET	脳代謝・血流	30分	容易	被曝	非常に高価

fMRI: functional MRI, VBM: voxel-based morphometry, DTI: diffusion tensor image

◎文 献

- 1) Onoda K, et al: Decreased functional connectivity by aging is associated with cognitive decline. J Cogn Neurosci 24: 2186-2198, 2012
- 2) Sheline YI, et al: Resting state functional connectivity in preclinical Alzheimer's disease. Biol Psychiatry 74: 340-347, 2013
- 3) Jin M, et al: Aberrant default mode network in subjects with amnesic mild cognitive impairment using resting-state functional MRI. Magn Reson Imaging 30: 48-61, 2012

- 4) Zhou J, et al: Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* **133**: 1352-1367, 2010
- 5) Sheline YI, et al: Resting state functional connectivity in preclinical Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* **74**: 340-347, 2013
- 6) Risacher SL, et al: Longitudinal MRI atrophy biomarkers: relationship to conversion in the ADNI cohort. *Neurobiol Aging* **31**: 1401-1418, 2010
- 7) Matsuda H, et al: Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated lie algebra improves the diagnosis of probable Alzheimer Disease. *AJNR Am J Neuroradiol* **33**: 1109-1114, 2012
- 8) Misra C, et al: Baseline and longitudinal patterns of brain atrophy in MCI patients, and their use in prediction of short-term conversion to AD: results from ADNI. *Neuroimage* **44**: 1415-1422, 2009
- 9) Sexton CE, et al: A meta-analysis of diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* **32**: 2322(e5-18), 2012
- 10) Mueller S, et al: Functional and structural MR imaging in neuropsychiatric disorders, Part 1: imaging techniques and their application in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Am J Neuroradiol* **33**: 1845-1850, 2012

⑥未破裂脳動脈瘤開頭術および頸部頸動脈血行再建術前後の高次脳機能変化

1. 未破裂脳動脈瘤開頭術前後の高次脳機能変化

未破裂脳動脈瘤開頭術においては術後にCTあるいはMRI上脳損傷の所見がなく、新たな神経脱落症候を来たしていない症例に関しては、高次脳機能障害は来たさない¹⁻⁴⁾。これは、70歳以上の高齢者においても同様である⁵⁾。ただし、実際に手術前後で高次脳機能を測定してみると、多くの症例では検査バッテリーの点数が術後によくなっていることを経験する。この理由は以下の2つによるとされている。1) 練習効果 (practice effect) : 正常者に3ヵ月以内に同じ検査バッテリーを用いて、検査を行うと以前の記憶と慣れにより後で施行した点数はよくなる⁶⁾。この練習効果は年齢にかかわらず、存在する⁶⁾。2) 不安の改善 : 不安は記憶、知能の障害を来たすが、術前は未破裂脳動脈瘤があるという事実と手術という不安があるが、この不安は術後に消失する⁴⁾。「未破裂脳動脈瘤では術後にtrait anxiety (性格に根ざした不安)は変わらないが、state anxiety (その時の状況による一過性の不安)は有意に改善する」という報告がある⁷⁾。これは、70歳以上の高齢者においても同様である⁵⁾。したがって、検査バッテリーの点数が術後によくなっていた時、「高次脳機能は悪化していなかった」としていいが「高次脳機能は改善していた」とはしてはならない。

2. 頸部頸動脈血行再建術前後の高次脳機能変化

頸部頸動脈狭窄症に対する血行再建術である内膜剥離術あるいはステント血管形成術後に高次脳機能がどう変化するかに関しては、多くの論争がある。内膜剥離術とステント血管形成術を比較した最近のヨーロッパの多施設研究では、内膜剥離術では術後に高次脳機能の変化はな

かったが、ステント血管形成術後には悪化したと報告している⁸⁾。この研究は、症例を1つの塊としてみたgroup-rate analysisであるが、高次脳機能の変化を1例ずつ判断する(event-rate analysis)という方法もある。すなわち、未破裂脳動脈瘤の項であったように、高次脳機能変化の客観的指標である神経心理検査バッテリーの点数の数的変化を、練習効果を考慮して1例ずつ「改善」、「不変」、「悪化」と定義する方法である。無症候性病変を含む頸動脈内膜剥離術前後の症例を対象にした医療者および患者家族の主観的評価と客観的指標である神経心理検査バッテリーの点数の数的変化を比較した研究では、主観的術後「改善」、「不変」、「悪化」症例間に神経心理検査バッテリーの術前後数値変化の明らかな違いがあることが証明されており、またreceiver operating characteristics解析上それらの3つを識別する至適神経心理検査バッテリーの点数変化値も示されている⁹⁾。

頸動脈内膜剥離術後の高次脳機能「改善」のメカニズムは、手術による脳血流の改善であり¹⁰⁾、逆にいうと術前の脳循環低下が術後高次脳機能「改善」の条件となる¹¹⁾。一方、高次脳機能の「悪化」の術前リスクとしては、高齢者、糖尿病、重度慢性虚血が挙げられており、症候性病変か無症候性病変かはリスクとはならない^{12,13)}。また、高次脳機能の「悪化」の原因として術中の微小塞栓の可能性が考えられていたが、上記のヨーロッパの多施設研究で否定された⁸⁾。現時点では、術後過灌流が原因と考えられている。すなわち、術後無症状性過灌流であっても術後数ヵ月続く一過性の高次脳機能障害を来とし、過灌流症候群を来すとたとえ脳内出血を合併しなくとも非可逆的な高次脳機能障害を来す¹³⁾。

◎文 献

- 1) Otawara Y, et al: Cognitive function before and after surgery in patients with unruptured intracranial aneurysm. *Stroke* **36**: 142-143, 2005
- 2) Tuffiash E, et al: Craniotomy for treatment of unruptured aneurysms is not associated with long-term cognitive dysfunction. *Stroke* **34**: 2195-2199, 2003
- 3) Pereira-Filho AA, et al: Microsurgical clipping in forty patients with unruptured anterior cerebral circulation aneurysms: an investigation into cognitive outcome. *Arq Neuropsiquiatr* **68**: 770-774, 2010
- 4) Haug T, et al: Surgical repair of unruptured and ruptured middle cerebral artery aneurysms: impact on cognitive functioning and health-related quality of life. *Neurosurgery* **64**: 412-420, 2009
- 5) Kubo Y, et al: Cognitive function and anxiety before and after surgery for asymptomatic unruptured intracranial aneurysms in elderly patients. *World Neurosurg* **74**: 350-353, 2010
- 6) Krenk L, et al: Short-term practice effects and variability in cognitive testing in a healthy elderly population. *Exp Gerontol* **47**: 432-436, 2012
- 7) Otawara Y, et al: Anxiety before and after surgical repair in patients with asymptomatic unruptured intracranial aneurysm. *Surg Neurol* **62**: 28-31, 2004
- 8) Altinbas A, et al: Cognition after carotid endarterectomy or stenting: a randomized comparison. *Neurology* **77**: 1084-1090, 2011
- 9) Yoshida K, et al: Improvement and impairment in cognitive function after carotid

- endarterectomy: comparison of objective and subjective assessments. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **52**: 154-160, 2012
- 10) Chida K, et al: Postcarotid endarterectomy improvement in cognition is associated with resolution of crossed cerebellar hypoperfusion and increase in 123I-iomazenil uptake in the cerebral cortex: a SPECT study. *Cerebrovasc Dis* **29**: 343-351, 2010
 - 11) Yamashita T, et al: Combination of preoperative cerebral blood flow and 123I-iomazenil SPECT imaging predicts postoperative cognitive improvement in patients undergoing uncomplicated endarterectomy for unilateral carotid stenosis. *Clin Nucl Med* **37**: 128-133, 2012
 - 12) Mocco J, et al: Predictors of neurocognitive decline after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* **58**: 844-850, 2006
 - 13) Ogasawara K, et al: Postoperative cerebral hyperperfusion associated with impaired cognitive function in patients undergoing carotid endarterectomy. *J Neurosurg* **102**: 38-44, 2005

⑦付録

Zungの自己記入式抑うつ度スケール (self-rating depression scale: SDS)

あてはまると思われるものに○印をつけて下さい。

	ほとんど そう思わ ない	まれにしか 思わない	時々は そう思う	いつも そう思う
1. 気分は憂うつで、打ちのめされたような思いがする。	1	2	3	4
2. 一日のうちで、朝が一番、気分がよい。	4	3	2	1
3. 泣きたいほど、悲しくなることがある。	1	2	3	4
4. 夜、なかなか、寝つけない。	1	2	3	4
5. いままで通り、よく食べるし、おいしい。	4	3	2	1
6. 異性に対する関心もなくなっていないし、また夫婦生活もうまくいっている。	4	3	2	1
7. 最近、体重が減ってきたように思う。	1	2	3	4
8. 便秘がちで、困る。	1	2	3	4
9. 胸の動悸が気になる。	1	2	3	4
10. これといった理由もないのに、よく疲れる。	1	2	3	4
11. 気分は、すっきりとさわやかで、いつもの調子と変わらない。	4	3	2	1
12. 一日のうちに、やらねばならぬことは、いつものようにさっさとできる。	4	3	2	1
13. 何となく、落ち着かず、じっとしておれない。	1	2	3	4
14. これから先、どうするかという将来の希望は色々楽しく考えている。	4	3	2	1
15. この頃、特にイライラしやすい。	1	2	3	4
16. 物事を決断するのに、それほど迷わずにできる。	4	3	2	1
17. 自分は家族にとってなくてはならない人間だし、社会にも役立っていると思う。	4	3	2	1
18. 現在の生活には満足しており、まず申し分ない。	4	3	2	1
19. 私は、まわりの人に迷惑をかけている。だから、私さえいなければ、皆が幸福になると思う。	1	2	3	4
20. 仕事も、趣味も、なんでも楽しくやれている。	4	3	2	1

(素点で40以上がうつ状態。正式には素点×5/4がSDSスコアで50以上をうつ状態と判定)

点

(Zung WWK: Arch Gen Psychiat 12:63-70,1965)

やる気スコア (Apathy scale)	全くない	少し	かなり	大いに
1) 新しいことを学びたいと思いますか？	3	2	1	0
2) 何か興味を持っていることがありますか？	3	2	1	0
3) 健康状態に関心がありますか？	3	2	1	0
4) 物事に打ち込めますか？	3	2	1	0
5) いつも何かしたいと思っていますか？	3	2	1	0
6) 将来のことについての計画や目標を 持っていますか？	3	2	1	0
7) 何かをやるようとする意欲はありますか？	3	2	1	0
8) 毎日張り切って過ごしていますか？	3	2	1	0
=====				
	全く違う	少し	かなり	まさに
9) 毎日何をしたらいいか誰かに言って もらわなければなりませんか？	0	1	2	3
10) 何事にも無関心ですか？	0	1	2	3
11) 関心を惹かれるものなど何もありませんか？	0	1	2	3
12) 誰かに言われないと何もしませんか？	0	1	2	3
13) 楽しくもなく、悲しくもなくその 中間位の気持ちですか？	0	1	2	3
14) 自分自身にやる気がないと思いますか？	0	1	2	3
	合計 _____			
(島根大学第3内科版：16点以上をやる気低下と判定)				
Starkstein SE, et al: Stroke 24: 1625-1630,1993から翻訳作成，標準化した。				

◎文 献

岡田和悟ほか：やる気スコアを用いた脳卒中後の意欲低下の評価. 脳卒中 20: 318-323, 1998

Frontal Assessment Battery (FAB) (簡易前頭葉機能検査)

【1.類似性 (概念化)】

2つの言葉の共通点は？

- ①バナナとミカン (正解:「果物」→誤り0点, 正解1点)
- ②机と椅子 (正解:「家具」→誤り0点, 正解1点)
- ③チューリップとバラと菊 (正解:「花」→誤り0点, 正解1点)

【2.語想起 (柔軟性)】

「し」から始まることばを1分間にいくつ言えるか？

得点 9個以上:3点, 6-8個:2点, 3-5個:1点, 3個未満:0点

【3.運動順序 (プログラム能力)】

被験者の前で手を使ってパー・刀・グーの連続動作を3回繰り返すのを見せた後, 同じ事を被験者自身で行わせる。

- ①1人で6回連続して正しく行える:3点
- ②1人で少なくとも3回連続して正しく行える:2点
- ③1人ではできないが検者と一緒に3回正しく連続できる:1点
- ④検者と一緒でも3回連続正しく行えない:0点

【4.闘争指示 (干渉に関する感受性)】

検者が1回机をたたいたら被験者は2回たたき, 2回たたいたら1回たたくというように, 反対の動作をさせる。(問題) 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2

- 得点①失敗なし:3点, ②1または2つの間違い:2点, ③3つ以上の間違い:1点
④少なくとも4回以上続けて検者と同じ行為をする:0点

【5.Go-Nogo (抑制性制御)】

検者が1回机をたたいたら被験者も1回たたき, 2回たたいた時には静止するという動作をさせる。(問題) 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2

- 得点①失敗なし:3点, ②1または2つの間違い:2点, ③3つ以上の間違い:1点
④少なくとも4回以上続けて検者と同じ行為をする:0点

【6.把握行為 (自動症)】

検者は何もいわずに被験者の両方の手のひらを触ってみる。このときに無意識に被験者の手が把握運動をしないか観察する。もし手をつかめば「それでは手をつかまないで下さい」と教示する。

- 得点①被験者は手をつかまない:3点, ②被験者は躊躇をして何をすべきか尋ねる:2点
③被験者は躊躇せずに手をつかむ:1点, ④被験者は命令した後も手をつかむ:0点

FABの判定

それぞれの項目について0, 1, 2, 3点の点数化がされ全体で18点が満点となる。正常域を平均-2SDとすると, 総得点の値として50歳台で14点, 60歳台で12点, 70歳台で10点以下が異常と判定される。(島根大学神経内科での正常データに基づく)

原典: Neurology 55: 1621-1625, 2000

長谷川式簡易知能評価：Mini-mental State Examinationハイブリッド版 (HDS-R・MMSE hybrid scale)

評価日時 年 月 日

受診者氏名： 年齢 歳 男・女 評価者

最終学歴：□尋常小、□高等小、□中学、□高校、□専門学校、□大学 教育歴 年

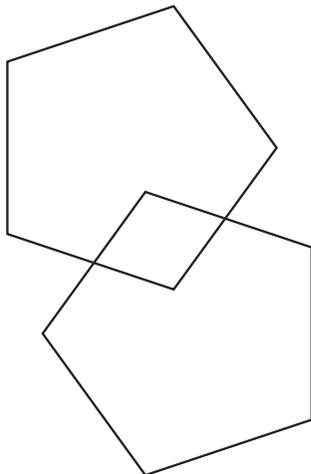
質問内容		MMSE	HDS-R
1	お歳はいくつですか？		0, 1
2	今年は何歳ですか？	年	0, 1
	今何月ですか？	月	0, 1
	今日は何日ですか？	日	0, 1
	今日は何曜日ですか？	曜日	0, 1
	ここはどこですか？(病院ですか、施設ですか？)		0, 1, 2
3	ここは、何県ですか？	県	0, 1
	ここは、何町ですか？	町	0, 1
	ここは、何地方ですか？(例：関東地方、四国地方など)	地方	0, 1
	ここは、何病院ですか？	病院	0, 1
	ここは、何階ですか？	階	0, 1
4	3つの物品の名前を1秒に1個ずつ言う。3つの名前を答えさせる。 (3つすべて答えるまで繰り返す、3回まで。点数は1回目の答えによる) 1) ①桜 ②猫 ③電車 2) ①梅 ②犬 ③自動車 (採用した系列に○印をつける)	0, 1, 2, 3	0, 1 0, 1
5	100から順に7を引いていって下さい。(5回まで)93、86、79、72、65	0, 1, 2, 3, 4, 5	0, 1, 2
6	(設問4の再復唱)先程覚えてもらった言葉をもう一度言って下さい。 (自発的に答えがなければヒントを与える:HDS-R) ①植物 ②動物 ③乗物	0, 1, 2, 3	0, 1, 2 0, 1, 2 0, 1, 2
7	(数字の逆唱)私がこれから言う数字を逆から言って下さい。 6→8→2 2→8→6 (成功したら) 3→5→2→9 9→2→5→3		0, 1 0, 1
8	(5つの物品テスト)これから5つの物品を見せます。あとで隠しますのでよく覚えておいて下さい。これは何ですか、これは何ですか、--- (この時始めの二つの品物の名前が言えるかチェックし、MMSEの得点にする)	0, 1, 2	0, 1, 2 3, 4, 5
9	知っている野菜の名前をできるだけ多く言って下さい。(途中で詰まり、約10秒間待っても答えられない場合はそこで打ち切る) 0～5個=0点、6個=1点、7個=2点 8個=3点、9個=4点、10個=5点		0, 1, 2 3, 4, 5
10	(文章反復)「みんなで力を合わせて綱を引きます」(1回のみで評価)	0, 1	
11	(3段階の指示)「右手にその紙を持って下さい。それを半分に折りたたんで下さい。床の上に置いて下さい」(各段階ごとに1点)	0, 1, 2, 3	
12	次の文章を読んで、その指示に従って下さい。「目を閉じなさい」	0, 1	
13	何か意味のある文章を書いて下さい。 (文法や読点は不正確でも意味のあるものであれば正解)	0, 1	
14	次の図形をまねをして書いてください。線は少し曲がってもかまいません。	0, 1	
得点合計		/ 30	/ 30

次の文章を読んで
その指示に従って下さい。

「目を閉じなれど」

何か文章を書いて下さい。

この図形をまねて書いて下さい。



Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Japanese Version of
The MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA-J)

氏名： _____
 教育年数： _____
 性別： _____

生年月日： _____
 検査実施日： _____

視空間／実行系		図形 模写		時計描画 (11時10分) (3点)					
						[] [] [] [] [] [] 輪郭 数字 針			
命名									
記憶		単語リストを読み上げ、対象者に復唱するよう求める。 2試行実施する。 5分後に遅延再生を行う。		顔 第1試行 [] 第2試行 []	網 第1試行 [] 第2試行 []	神社 第1試行 [] 第2試行 []	百合 第1試行 [] 第2試行 []	赤 第1試行 [] 第2試行 []	配点なし
注意		数唱課題 (数字を1秒につき1つのペースで読み上げる)		順唱 [] 2 1 8 5 4 逆唱 [] 7 4 2		順唱 [] 2 1 8 5 4 逆唱 [] 7 4 2			
ひらがなのリストを読み上げる。対象者には“あ”の時に手もしくは机を叩くよう求める。2回以上間違えた場合には得点なし。		[] きいあうしずあまぐけこいあきあけえああまあくあしきああい		[]					
対象者に100から7を順に引くよう求める。 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65		4問・5問正答：3点、2問・3問正答：2点、1問正答：1点、正答0問：0点		[]					
言語		復唱課題 太郎が今日手伝うことしか知りません。 [] 犬が毎朝いるときは、猫はいつもイスの下にかくれていました。 []		[]					
語想起課題 / 対象者に“か”で始まる言葉を1分間に出来るだけ多く挙げるよう求める。		[] _____ 11個以上で得点		[]					
抽象概念		類似課題 例：バナナ・ミカン=果物 [] 電車・自転車 [] ものさし・時計		[]					
遅延再生		自由再生 (手がかりなし)		顔 []	網 []	神社 []	百合 []	赤 []	自由再生のみ得点の対象
参考項目		手がかり (カテゴリ)		[]		[]		[]	
手がかり (多肢選択)		[]		[]		[]		[]	
見当識		[]年 []月 []日 []曜日 []市(区・町) []場所		[]					

© Z.Nasreddine MD www.mocatest.org 健常 ≥ 26/30 合計得点 _____/30

MoCA-J作成：鈴木宏幸 監修：藤原佳典
 version 2.2

検査実施者 _____

教育年数12年以下なら1点追加

・カットオフポイント：25点以下で認知機能低下あり

6) 頭部MRI検査

(推奨)

- (1) 撮像法はT1強調画像 (T1WI), T2強調画像 (T2WI), FLAIR画像またはプロトン密度強調画像 (PDWI), ならびにT2*強調画像 (T2*WI) の4種併用を必須とする。(注1, 2)
- (2) 読影に際しては, 「脳小血管病」と関連の深い以下の所見に留意し, その有無や程度を評価することが重要である。(注3)
- (3) ラクナ梗塞は, T2WIやPDWIで, 辺縁が不明瞭で不規則な形をした最大径3 mm以上15 mm未満の明瞭な高信号を呈し, T1WIで比較的明瞭な低信号を呈する。FLAIRでは等から高信号を呈する。FLAIRやPDWIでは時に中央部に低信号がみられる。(注4, 5)
- (4) 拡大血管周囲腔は, 辺縁明瞭, 整形で均質, 径3 mm未満の点状ないしは線状を呈し, T2WIで高信号, T1WIで等から低信号, FLAIRやPDWI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3 mmを超えることも少なくない。(注6)
- (5) 大脳白質病変は, T2WIやPDWIで脳室周囲白質や深部・皮質下白質にやや淡い高信号病変を呈し, FLAIRでは明瞭な高信号を呈する。T1WIでは等信号あるいは大脳灰白質と同程度の軽度低信号を示す。大きさや形状はさまざまで, 進行すると癒合してびまん性となる。大脳白質病変は脳室周囲病変 (periventricular hyperintensity: PVH) と深部皮質下白質病変 (deep and subcortical white matter hyperintensity: DSWMH) に分けられる。(注7)
- (6) 脳微小出血 (cerebral microbleeds: CMBs) はT2*WIにて10 mm未満の点状~小斑状の低信号を呈し, 周囲に浮腫を伴わない。血腫瘢痕の多くは線状ないし三日月状で, T2WIにて周辺部にヘモジデリン沈着による輪状の低信号がみられる。中心部はT1WIで低信号, T2WIで高信号である。(注8)

表 1 :

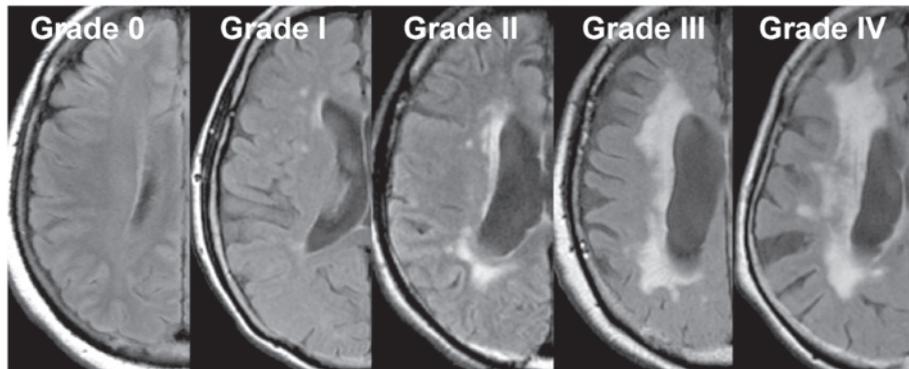
脳室周囲病変 (PVH)

Shinohara ら 2007 (一部改変)		Fazekas ら 1991 (参考)	
グレード 0	無し	0	Absence
グレード I	periventricular cap や periventricular rim	I	“cap” or pencil-thin lining
グレード II	脳室周囲全域にやや厚く広がる病変	II	Smooth “halo”
グレード III	深部白質にまでおよぶ不規則な病変	III	Irregular PVH extending into the deep white matter
グレード IV	皮質下白質にまでおよぶ広汎な病変		

深部皮質下白質病変 (DSWMH)

Shinohara ら 2007 (一部改変)		Fazekas ら 1991 (参考)	
グレード 0	無し	0	Absence
グレード 1	直径 3 mm 未満の点状病変	1	Punctate foci
グレード 2	3 mm 以上の斑状の病変	2	Beginning confluence of foci
グレード 3	境界不鮮明な融合傾向を示す病変	3	Large confluent areas
グレード 4	融合して白質の大部分に広く分布する病変		

PVH grading



DSWMH grading

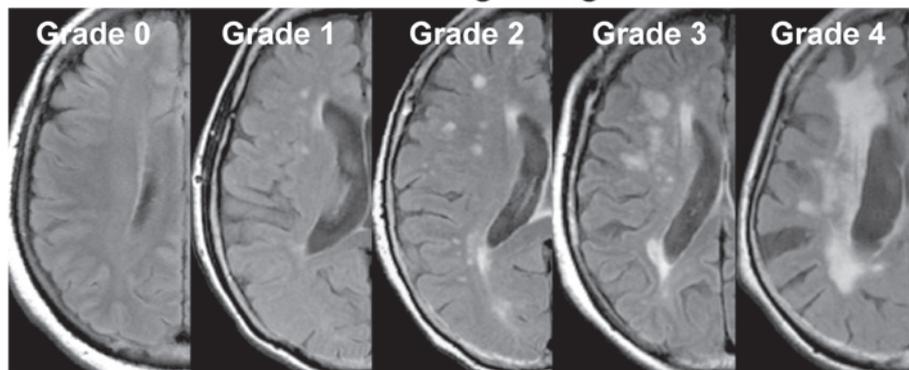


図 1 : 脳室周囲病変 (PVH) (上段) と深部皮質下白質病変 (DSWMH) (下段) のグレード分類

表2：ラクナ梗塞，血管周囲腔，大脳白質病変の鑑別基準

	ラクナ梗塞	血管周囲腔	大脳白質病変
T1WI	灰白質より低信号	等～低信号	等～灰白質程度
T2WI	明瞭な高信号	明瞭な高信号	淡い高信号
PDWI	明瞭な高信号 (時に中央部が低信号)	等～低信号	淡い高信号
FLAIR	等～高信号 (時に中央部が低信号)	等～低信号	明瞭な高信号
大きさ*	3mm 以上 15mm 未満	3mm 未満**	さまざま
形状	不整形	点状または線状	点状または斑状 進行すると融合
好発部位	基底核 (上 2/3) 白質，視床，脳幹	基底核 (下 1/3) 白質，島皮質下 海馬，中脳	大脳白質 橋底部

* T2WIで計測する. ** 基底核下1/3では1 cmを超えることがある.

(細矢貴亮, 佐々木真理 (編) : 『研修医必携救急で役立つ頭部CT・MRI』, 南江堂, 東京, 2006より一部改変して引用)

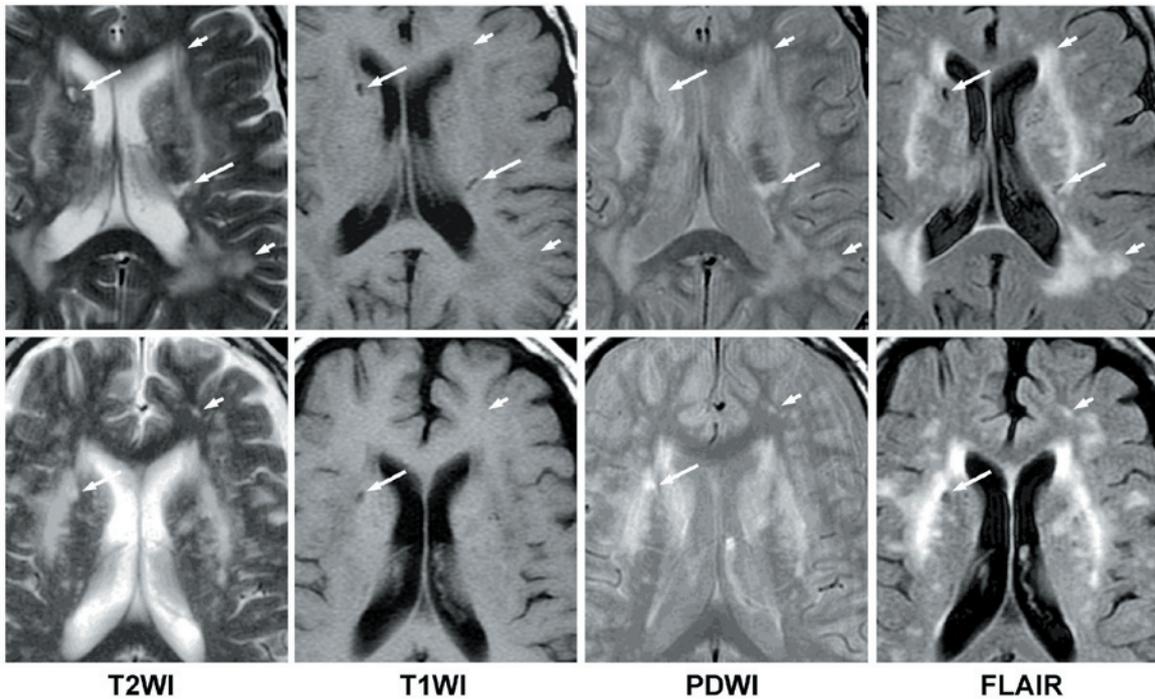


図2：ラクナ梗塞，大脳白質病変のMRI所見。ラクナ梗塞はT2WI，PDWIにて明瞭な高信号，T1WIにて明瞭な低信号を呈するが，FLAIRでは高信号は不明瞭で，空洞化した中央部が低信号となっている（矢印）。PvH，DSWMHは，T2WI，PDWIにて淡い高信号を呈し，T1WIでは不明瞭であるが，FLAIRでは明瞭な高信号を呈する（矢頭）。ラクナ梗塞と大脳白質病変との明瞭度がT2WI，PDWIとFLAIRで逆転する点に留意する。

注1 T1WI, T2WI, FLAIRの3種類の画像を用いることで、2種類の画像のみを用いた場合よりもラクナ梗塞や大脳白質病変の診断能が向上する¹⁾ (図3)。T1WIはspin-echo法, T2WI, PDWI, FLAIRは高速spin-echo法, T2*WIはgradient-echo法を用いる。

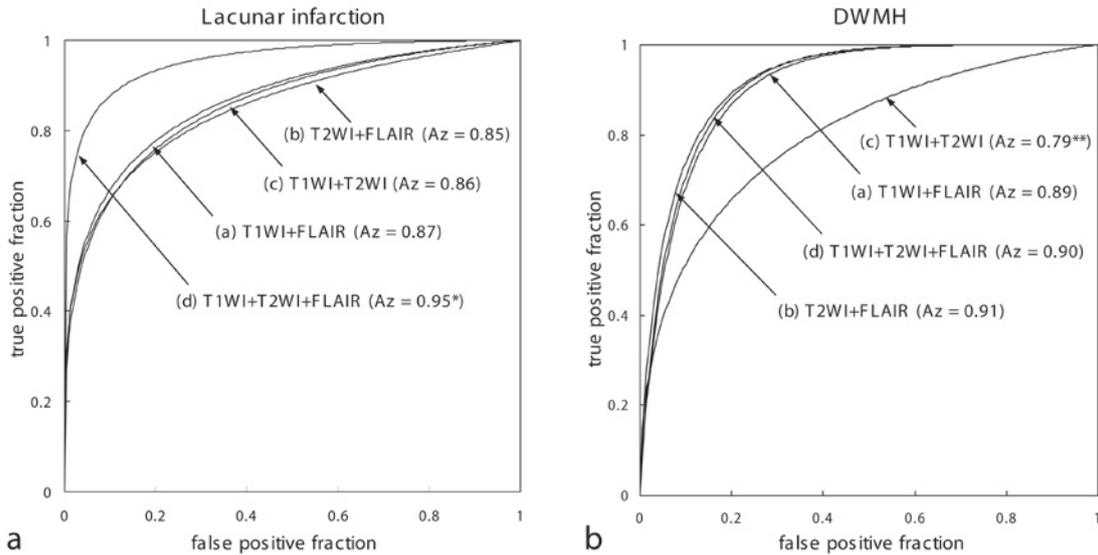


図3：T1強調画像，T2強調画像，FLAIR画像を用いたラクナ梗塞と大脳白質病変の診断能

◎文 献

- 1) Sasaki M, et al: Discriminating between silent cerebral infarction and deep white matter hyperintensity using combination of three types of magnetic resonance images: a multicenter observer performance study. *Neuroradiology* 50: 753-758, 2008

注2 経過観察時に画像の比較がしやすいよう、基準線を決めて撮像するのが望ましい。なかでもOM線（眼窩外耳孔線）とAC-PC線は多くの施設で使用されており汎用性が高い。OM線はMRIでは鼻根部と橋延髄移行部を結ぶ線（図4①）にほぼ相当する¹⁾。AC-PC線は前交連上縁と後交連下縁を結ぶ線を指す（図4②）。

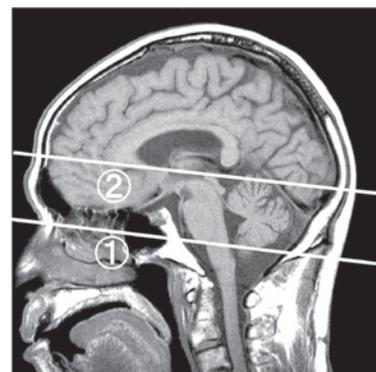


図4：頭部MRIの基準線

◎文 献

- 1) 岡本浩一郎：頭部画像診断における基準線の検討（後編）：磁気共鳴画像（MRI）での検討。日医放会誌 149: 264-269, 1989

注³ 中高年者にしばしば認められるMRI上の無症候性脳病変として、ラクナ梗塞、拡大血管周囲腔、大脳白質病変、脳微小出血 (cerebral microbleeds: CMBs) が挙げられる。これらのうち、ラクナ梗塞、大脳白質病変、CMBsは、脳深部の小血管病変に起因する脳小血管病 (small vessel disease) を反映する所見と考えられている¹⁻⁴⁾。拡大血管周囲腔も多発性で高度なものは、脳小血管病との関連性が指摘されている³⁾。脳小血管病は、脳卒中の発症や再発、認知機能障害、抑うつ状態などと関連することが知られている。

◎文 献

- 1) Wardlaw JM, et al: Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol* **12**: 483-497, 2013
- 2) Pantoni L: Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology* **9**: 689-701, 2010
- 3) Doubal FN, et al: Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. *Stroke* **41**: 450-454, 2010
- 4) Moran C, et al: Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes. *Int J Stroke* **7**: 36-46, 2011

注⁴ FLAIRでは大脳白質病変が陳旧性ラクナ梗塞より高信号を呈することが多いことに留意し、両者を混同しないよう注意する¹⁾。他の画像も注意深く観察して鑑別を進める。特にT1WIは両者の鑑別に役立つ。FLAIRの撮像条件が不適切な場合、梗塞の信号は特に不明瞭となる²⁾。1.5T装置では繰返時間 (TR) 10秒、反転時間 (TI) 2.3秒程度、低磁場装置ではTR 6秒以上、TI 1.8-2秒程度、3T装置ではTR 12秒、TI 2.4秒程度が望ましい。なお、一般に視床や脳幹の病変は不明瞭になる傾向がある (図5)³⁾。

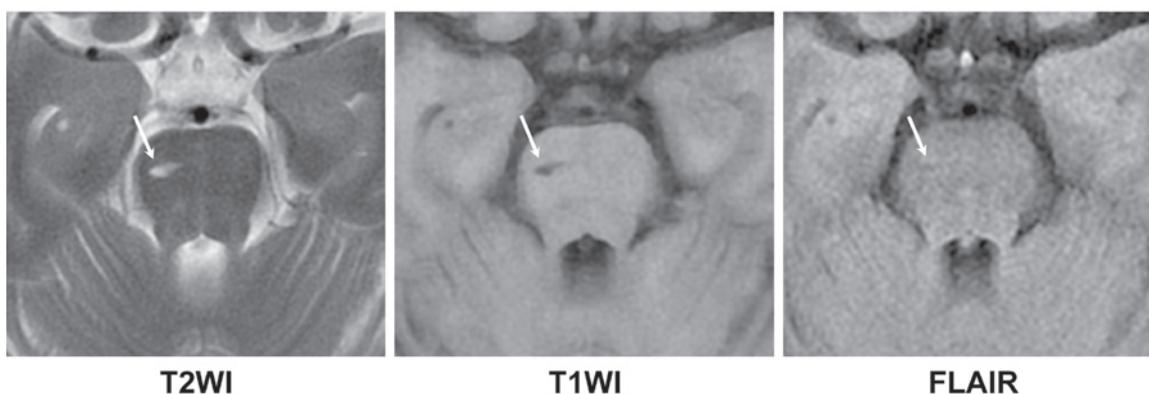


図5：橋底部のラクナ梗塞。T2WIで明瞭な高信号、T1WIで明瞭な低信号を呈するが、FLAIRでは脳実質とほぼ同信号を呈し、同定困難である。

◎文 献

- 1) Moreau F, et al: Cavitation after acute symptomatic lacunar stroke depends on time, location, and MRI sequence. *Stroke* **43**: 1837-1842, 2012
- 2) 佐々木真理：神経系のMR撮像法. *日磁医誌* **19**: 503-519, 1999
- 3) Okuda T, et al: Brain lesions: when should fluid-attenuated inversion-recovery sequences be used in MR evaluation? *Radiology* **212**: 793-798, 1999

注⁵ 無症候性脳梗塞は、画像上梗塞と思われる変化があり、かつ次の条件を満たすものをいう¹⁾。
 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認知症などを含む）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²⁾、稀に境界域（分水嶺）脳梗塞もある。

年齢^{3, 4)}、高血圧³⁾、内頸動脈狭窄³⁾、喫煙習慣^{4, 5)}、糖尿病⁶⁾、ワルファリン治療を受けていない心房細動⁷⁾、24時間血圧のextreme dipperとnon-dipper⁸⁾、高齢者のHDL-コレステロール低値³⁾、インスリン抵抗性⁹⁾、総ホモシステイン高値¹⁰⁾などが無症候性脳梗塞の危険因子とされている。

◎文 献

- 1) 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* **19**: 489-493, 1998
- 2) Longstreth WT, et al: Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* **55**: 1217-1225, 1998
- 3) 篠原幸人：Silent cerebrovascular disease：特にいわゆる無症候性虚血性脳血管障害について. 『Annal Review 神経1995』, 後藤文男ほか編, 中外医学社, 東京, pp98-104, 1995
- 4) 小林祥泰：無症候性脳梗塞の臨床的意義. *神経研究の進歩* **45**: 450-460, 2001
- 5) Randi MI, et al: Cerebral vascular accidents in young patients with essential thrombocythemia: relation with other known cardiovascular risk factors. *Angiology* **49**: 477-481, 1998
- 6) Iwase M, et al: Stroke topography in diabetic and nondiabetic patients by magnetic resonance imaging. *Diabetes Res Clin Pract* **42**: 109-116, 1998
- 7) Matsuo S, et al: Warfarin reduces silent cerebral infarction in elderly patients with atrial fibrillation. *Coron Artery Dis* **9**: 223-226, 1998
- 8) Kario K, et al: Autonomic nervous system dysfunction in elderly hypertensive patients with abnormal diurnal blood pressure variation: relation to silent cerebrovascular disease. *Hypertension* **30**: 1504-1510, 1997
- 9) Kamide K, et al: Insulin resistance is related to silent cerebral infarction in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* **11**: 1245-1249, 1997
- 10) Vermeer SE, et al: Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* **51**: 285-289, 2002

注⁶ 血管周囲腔（Virchow-Robin腔）拡大は加齢と共に増加し、特に高血圧例に多いことが知られており、小さなラクナ梗塞との鑑別上重要視されている¹⁻⁴⁾。多くは病的意義は無いと考え

られているが、多発性で高度なものは脳小血管病（small vessel disease）との関連が注目されている⁵⁾。一般に脳脊髄液と等信号を呈するが、T1WIやFLAIRでは部分容積効果の影響のため不明瞭なことが少なくない。好発部位は、基底核下部の前交連周囲、大脳白質、島皮質下、中脳、海馬などであり、鑑別に役立つ（図6）。なお、拡大血管周囲腔をétat cribléと呼ぶことがあるが、本来肉眼病理所見であり、基底核などの拡大血管周囲腔が無数に集まって篩のように見える状態を指す。

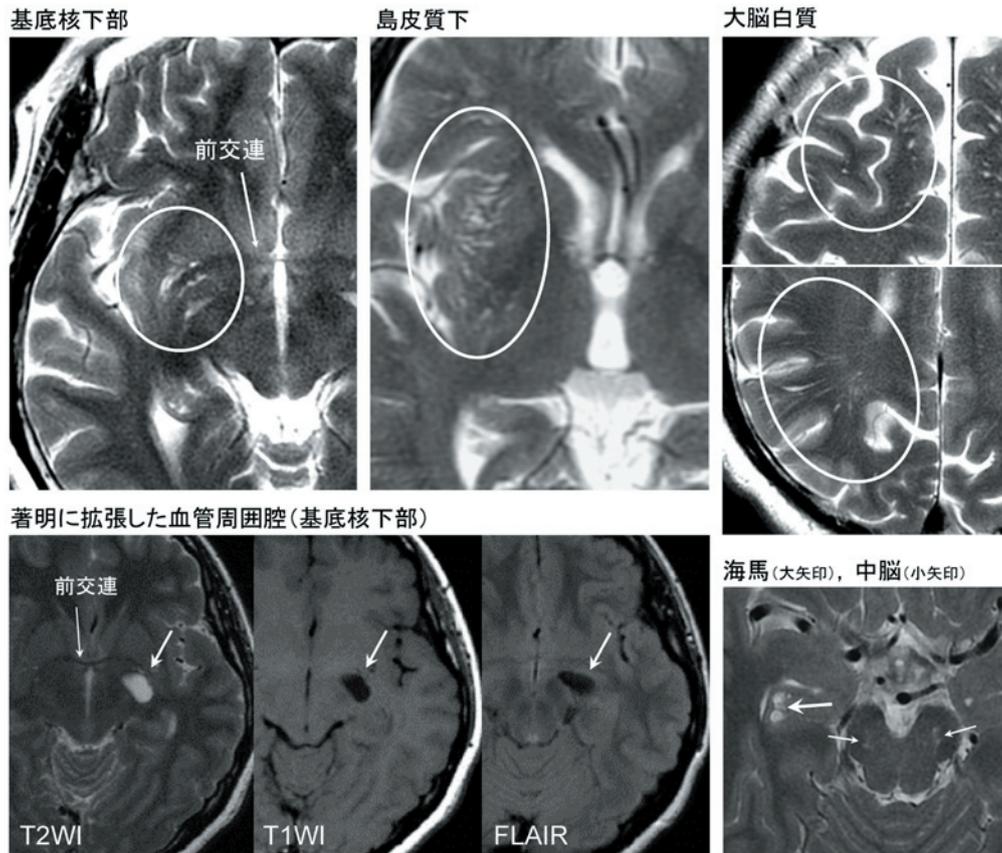


図6：拡大血管周囲腔の好発部位

◎文 献

- 1) Bokura H, et al: Discrimination of silent lacunar infarction from enlarged Virchow-Robin spaces on brain magnetic resonance imaging—clinicopathological study—. J Neurology 245: 116-122, 1998
- 2) 奥寺利男ほか：脳の血管周囲腔 II. 血管周囲腔映像上から. 脳と神経 52: 671-690, 2000
- 3) Takao M, et al: Pathologic findings of silent, small hyperintense foci in the basal ganglia and thalamus on MRI. Neurology 52: 666-668, 1999
- 4) 卜蔵浩和ほか：MRIにおける潜在性脳血管障害の分類とその危険因子に関する検討. 脳卒中 17: 292-297, 1995
- 5) Doubal FN, et al: Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. Stroke 41: 450-454, 2010

注7 大脳白質病変は脳小血管病や慢性脳虚血と関係があると考えられているが、その組織学的変化の程度はさまざまである¹⁾。PVHのうちperiventricular cap, rimは髄鞘の希薄化や細胞間隙の拡大を主体とした変化であり、病的変化ではない。軽度のDSWMHは、髄鞘の希薄化や血管周囲腔の拡大を主体とする変化である。高度なPVHやDSWMHでは不全脱髄、軸索変性、拡大血管周囲腔、微小梗塞が混在する。

危険因子として加齢^{2, 3)}・高血圧^{2, 4, 5)}・糖尿病⁶⁾・心房細動⁷⁾・心疾患の既往⁶⁾・頸動脈超音波検査によるpulsatile indexの異常⁶⁾、低トリプトファン血症²⁾などが報告されている。加齢を除くと高血圧が最大の危険因子である。

大脳白質病変に関しては13種類以上のさまざまな分類法が提唱されている^{8, 9)}。本ガイドラインにおける分類は、Fukudaら¹⁰⁾やShinoharaらによるPICA研究会¹¹⁾で作製されたものを一部改変したものである。国際的に普及しているFazekas分類⁹⁾とは若干異なる。なお、左右の大脳半球でグレードが異なる場合は、より高いほうを採用する。

なお、大脳白質病変をleukoaraiosisと呼ぶことがあるが、本来CTで大脳白質がびまん性に低吸収を呈する所見を指し、MRIでは高度な大脳白質病変のみを指す場合が多い。

◎文 献

- 1) Matsusue E, et al: White matter changes in elderly people: MR-pathologic correlations. *Magn Reson Med Sci* 5: 99-104, 2006
- 2) Yao H, et al: Decreased plasma tryptophan associated with deep white matter lesions in elderly subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 66: 100-103, 1999
- 3) de Leeuw FE, et al: Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a populationbased magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 70: 9-14, 2001
- 4) Chamorro A, et al: Periventricular white matter lucencies in patients with lacunar stroke. A marker of too high or too low blood pressure? *Arch Neurol* 10: 1284-1288, 1997
- 5) Longstreth WT Jr: Brain abnormalities in the elderly: frequency and predictors in the United States (the Cardiovascular Health Study). *J Neural Transm Suppl* 53: 9-16, 1998
- 6) Simplicini A, et al: Hypertension and cerebrovascular diseases: a specific role of vascular protection for the prevention of dementia. *J Cardiovasc Pharmacol* 38(suppl 2): S79-82, 2001
- 7) de Leeuw FE, et al: Atrial fibrillation and the risk of cerebral white matter lesions. *Neurology* 54: 1795-1801, 2000
- 8) Mntyl R, et al: Variable agreement between visual rating scales for white matter hyperintensities on MRI. Comparison of 13 rating scales in a poststroke cohort. *Stroke* 28: 1614-1623, 1997
- 9) Fazekas F, et al: The morphologic correlate of incidental punctate white matter hyperintensities on MR images. *AJNR* 12: 915-921, 1991
- 10) Fukuda, et al: Differences between treated and untreated hypertensive subjects in the extent of periventricular hyperintensities observed on brain MRI. *Stroke* 26: 1593-1597, 1995
- 11) Shinohara Y, 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. *Cerebrovascular Disease* 24:

202-209, 2007

参考：

通常の無症候性大脳白質病変のグレード分類のみでは、経時的な進行の程度を十分に評価できない可能性がある。進行度評価のためのスケールが複数提唱されているが、視覚的評価法の中で比較的信頼度の高いとされるRotterdam Progression Scaleを紹介する。

本スケールでは、3カ所の脳室周囲白質領域（側脳室周囲、側脳室体部外側、側脳室後部周囲）と4カ所の深部皮質下白質領域（前頭、頭頂、側頭、後頭）のそれぞれについて（軽減、変化なし、進行）をそれぞれ（-1, 0, 1）と点数化し、その合計点数を進行度とする¹⁾。

◎文 献

- 1) Gouw AA, et al: Reliability and sensitivity of visual scales versus volumetry for evaluating white matter hyperintensity progression. *Cerebrovasc Dis* **25**: 247-53, 2008

注8 脳微小出血は、高血圧を合併した症候性脳血管障害例の半数近くに認められ、健常者でも5%に認められたという報告がある¹⁾。T2*WIで基底核、視床、放線冠、皮質下、脳幹、小脳などにしばしば多発性に認める²⁾（図7）。T2*WIでは実際の病変サイズより大きく描出される（blooming effect）。時に微小な海綿状血管腫との鑑別が必要である。また皮質下や脳表に多発する場合はアミロイドアンギオパチーを疑う³⁾。

無症候性の陳旧性脳出血は稀であるが、被殻外側部や小脳に比較的小さな出血がみられることがある。

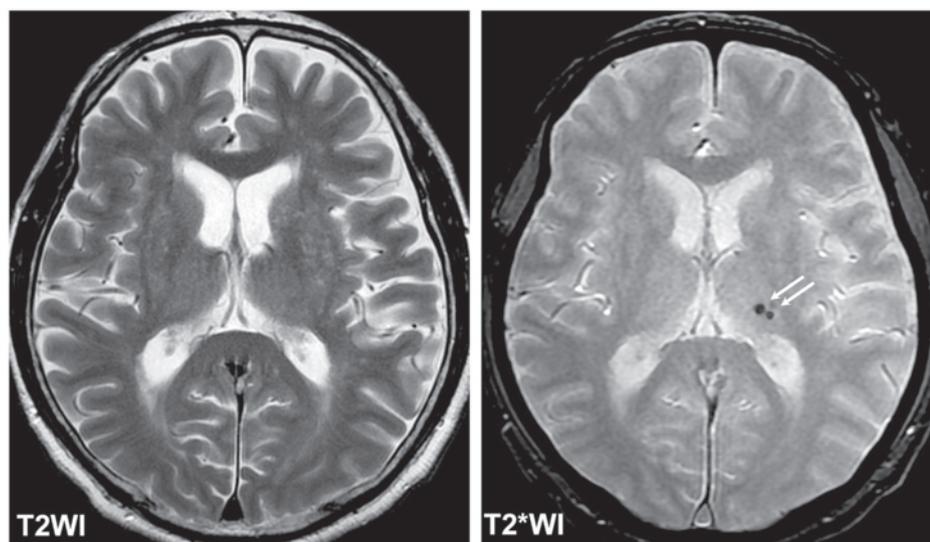


図7：脳微小出血の画像所見。T2WIでは指摘できないが、T2*WIでは明瞭に描出される。

◎文 献

- 1) Kinoshita T, et al: Assessment of lacunar hemorrhage associated with hypertensive stroke by echo-planar gradient-echo T2*-weighted MRI. *Stroke* **31**: 1646-1650, 2000
- 2) Chan S, et al: Multifocal hypointense cerebral lesions on gradient-echo MR are associated with chronic hypertension. *AJNR Am J Neuroradiol* **17**: 1821-1827, 1996
- 3) Moran C, et al: Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes. *Int J Stroke* **7**: 36-46, 2011

7) MRA検査

(推奨)

- (1) 未破裂脳動脈瘤ならびに頭部の主幹動脈の閉塞・狭窄病変の検出のためには3D-TOF (time of flight) 法での撮像を原則とする。最大値投影法 (MIP) 等を用い、ウイリス輪を中心にして (1) 左右方向に回転させた画像と (2) 前後方向に回転させた再構成画像を作成する。(注1, 2)
- (2) 頸部MRAを行う場合は2D-TOF法もしくは3D-TOF法で撮像する。撮像範囲は総頸動脈分岐部を中心に総頸動脈, 外頸動脈, 内頸動脈が含まれるようにし, 左右方向に回転させた再構成画像を作成する。(注3)

注1 撮像範囲には撮像時間や全体の画質を勘案のうえで椎骨脳底動脈系も可能な範囲を含めることが望ましい。必要に応じて元画像を観察することは動脈瘤の診断に有効である。MIP処理に際しては7-10°程度で回転させると立体視が可能となる。また, 内頸動脈系と椎骨・脳底動脈系を別々に再構成した画像や左右を別々に再構成した側面画像を追加するとよい。場合により疑われる病変の近傍に再構成領域を絞ったtarget (partial) MIP処理やvolume rendering (VR) 処理を追加する。

注2 後交通動脈起始部などの漏斗状拡張や動脈の屈曲部はしばしば動脈瘤と類似した所見を呈し, 誤診に繋がりやすい。乱流などの影響によって動脈瘤の信号が低下したり狭窄性変化が誇張されたりしうることに留意する。内頸動脈錐体骨部では, 病変がなくても狭窄のように見える可能性がある。磁場強度や装置性能の差などによって動脈瘤の描出能に違いが生じる場合がある^{1, 2)}。病変の2次スクリーニングの手段としてはCT angiography (CTA) などが有効である³⁾。

注3 頸部超音波検査を行うことが望ましいが, 行わない場合は頸部MRAを行う。撮像範囲は頭蓋内動脈の画像と連続していることが望ましい。同時に描出される椎骨動脈に関してもあわせて評価を行うことが望ましい。正常変異による動脈径の左右差に留意する。頸部頸動脈分岐部では病変がなくてもMRA上狭窄があるように見えることが少なくない。病変の2次スクリーニングの手段としては造影3D MRAやCTA^{4, 5)} などが有効である。

◎文 献

- 1) Korogi Y, et al: MR angiography of intracranial aneurysms: a comparison of 0.5 T and 1.5 T. Comput Med Imaging Graph **21**: 111-116, 1997
- 2) Gibbs GF, et al: Improved image quality of intracranial aneurysms: 3.0-T versus 1.5-T time-of-flight MR angiography. AJNR **25**: 84-87, 2004

- 3) White PM, et al: Can noninvasive imaging accurately depict intracranial aneurysms? Radiology **217**: 319-320, 2000
- 4) Willig DS, et al: Contrast-enhanced 3D MR DSA of the carotid artery bifurcation: preliminary study of comparison with unenhanced 2D and 3D time-of-flight MR angiography. Radiology **208**: 447-451, 1998
- 5) Leclerc X, et al: Internal carotid arterial stenosis: CT angiography with volume rendering. Radiology **210**: 673-682, 1999

8) 頸部血管超音波検査

(推奨)

- (1) 脳ドック受診者のもっとも多い受診動機が脳卒中発症への懸念である。そのため、脳卒中を含めた全身の動脈硬化とその危険因子をスクリーニングすることが重要である。したがって、脳ドック実施施設では、頸部血管超音波検査を標準検査として行うべきである。
- (2) 頸部血管超音波検査を行う目的の一つは全身の動脈硬化のsurrogate indexとしての内中膜複合体厚 (intima-media thickness: IMT) 測定であり、もう一つは脳卒中の直接的な予測因子である頸動脈狭窄症のスクリーニングである。
- (3) 頸部血管超音波検査はBモードの他、パルスドプラ (Bモード断層上でサンプリングポイントを設定し、ドプラ法により血流速度を測定する方法)、カラードプラを備えた装置を用いることが望ましい。
- (4) 総頸動脈遠位壁でのIMTを測定し、観察範囲内でのプラークの有無およびその厚さ、狭窄・閉塞病変の有無を評価するとともに、中等度以上 (NASCET法で50%以上) の狭窄のある症例では血流測定・解析により収縮期最大血流速度 (peak systolic velocity: PSV) を計測する。
- (5) 狭窄・閉塞病変の存在が示唆された場合は、動脈硬化性疾患ガイドラインに準拠した危険因子の管理を促すとともに、狭窄度が中等度以上の例ではMRIでのプラーク性状の診断や3D-CTAを追加するよう勧めるべきである。

わが国においても頸動脈病変を有する患者に虚血性脳血管障害の発症が多い^{1, 2)}。頸部血管超音波検査は頸動脈病変の動脈硬化診断法として汎用されており、我が国では平成13年4月に発足した二次健康診断給付事業の労災補償保険制度の中で、脳・心血管疾患発症予防のための動脈硬化判定法として取り上げられ、2006年には日本脳神経超音波学会から頸動脈エコーにおける動脈硬化病変評価のガイドラインが発表されている³⁾。超音波診断機器はBモード法に加えてパルスドプラ法およびカラードプラ法やパワードプラ法が可能なものを用い、プローブは中心周波数7 MHz以上のリニアプローブを用いる。日本脳神経超音波学会のガイドラインによると³⁾、短軸像は画像の左側に頸動脈の右、長軸像では画像の左側に心臓側を表示すると規定されている。カラードプラの色表示の設定は、プローブに近づく血流を赤、遠ざかる血流を青に設定する。

MR angiographyは1次スクリーニングとして頸部および頭蓋内の頸動脈病変の評価に用いられるが、狭窄が過大評価される傾向があり、頸動脈超音波検査ほど脳血管撮影所見との相関はよくない^{4, 5)}。

内中膜複合体厚 (intima-media thickness: IMT) の測定は大規模研究での結果から総頸動

脈の遠位壁 (far wall) の再現性がよく、血管イベントの予後や薬剤の効果判定にsurrogate markerとして用いられている⁶⁻¹⁰⁾ ので、far wallの3点計測での平均値を求める測定法がガイドラインに示されている (図1)。判定は $IMT \leq 1.0$ mmを正常と判断し、1.1 mm以上を異常肥厚と判断し動脈硬化の陽性判定とする³⁾。

プラークとは血管内腔に限局的に突出した病変を指し、IMTを含み1.1 mmを超える部分をプラークとしてもよいとガイドラインで定義された³⁾。プラークの表面性状は平滑 (smooth)、不規則 (irregular)、潰瘍形成 (ulcer) に分類し、潰瘍 (ulcer) とは2.0 mmを超える陥凹と定義される^{11, 12)}。プラークのエコー輝度から病理組織やプラークの脆弱性を推測できるとされており、低輝度は血栓 (プラーク内出血を含む) や粥腫、等輝度は線維性組織、高輝度は石灰化と対応すると考えられている。低輝度プラークや潰瘍形成²⁾、可動性プラーク (Jellyfish sign)¹³⁾ は脳梗塞発症の危険性が高い不安定プラークと判断され¹⁴⁾、また狭窄部位の頸部血管超音波検査による低輝度病変は脳血管障害の独立した危険因子であることが示されている¹⁵⁾。

頸部頸動脈の狭窄率の測定方法は、NASCET法¹⁶⁾、ECST法¹⁷⁾、area stenosisの3通りがある (図2)。狭窄率はNASCET法 < ECST法 < area stenosisの順に高くなる。一般的に脳神経領域ではNASCET法が多く用いられ、area stenosisで記載すると狭窄率が高めに表示されるため、誤解を招かないよう狭窄度の判定方法も同時に記載するべきである。狭窄部位では収縮期最大血流速度 (peak systolic velocity: PSV) は上昇するので、その値で狭窄率を推定できる。PSV ≥ 150 cm/secではNASCET法で50%以上の狭窄を、PSV ≥ 200 cm/secでは70%以上の狭窄を意味するとされる^{3, 15)}。高位病変の評価は拡張末期血流の左右比 (ED-ratio ≥ 1.3) で推測する^{18, 19)}。椎骨動脈は横突起による音響陰影が現れ、その間を走行する。そのためドプラ法による血流パターンを観察し閉塞の有無、ないしその部位を決定する^{20, 21)}。

潰瘍形成を伴う不安定プラークに対して頸動脈血栓内膜切除術 (carotid endarterectomy: CEA) を実施した症例の、MRA、頸動脈超音波画像、3D-CTAおよび摘出したプラークの組織所見を示す (図3)。



図1：IMT測定。遠位側の総頸動脈壁 (far wall) の3点 (D1, D3, D5) でのIMT測定値の平均をmean IMTとして算出する。この例ではmean IMTは $(0.7+0.7+0.9)/3=0.8$ mmとなる。

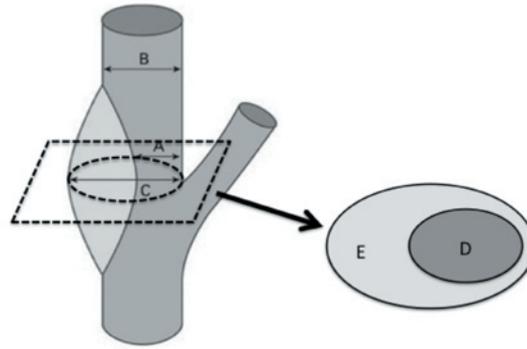


図2：狭窄率

NASCET(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial): $\{(B-A) / B\} \times 100\%$

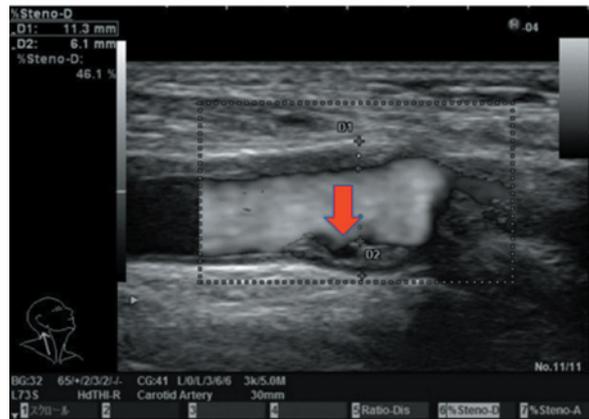
ECST(European Carotid Surgery trial): $\{(C-A) / C\} \times 100\%$

Area stenosis: $\{(E-D) / E\} \times 100\%$

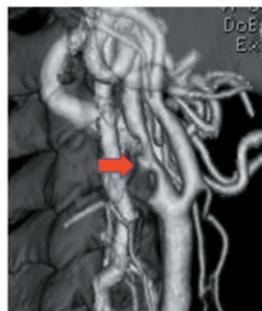
A：MRA (→が潰瘍形成部)



B：頸部血管超音波検査画像 (→が潰瘍形成部)



C：3D-CTA (→が潰瘍形成部)



D：コレステリン結晶に囲まれたプラーク内の出血巣 (H)

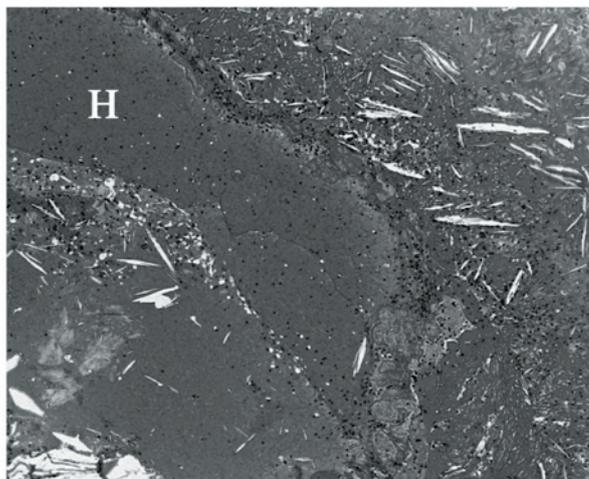
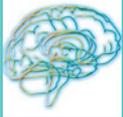


図3：頸動脈狭窄例。プラーク内出血を認めた不安定プラークで頸部MRA検査 (A) とともに頸部血管超音波検査画像 (B) で潰瘍形成 (プラーク破綻? : →) を伴った低輝度プラークと診断されている。3D-CTAでも潰瘍部分は超音波画像と同様に描出されている (C)。頸動脈血栓内膜剥離術 (carotid endarterectomy: CEA) が実施され、摘出標本の病理像でもコレステリン結晶、泡沫細胞、炎症細胞がプラークの主体をなし、その中に出血を認めた (D)。

◎文 献

- 1) Kitamura A, et al: Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke* **35**: 2788-2794, 2004
- 2) Handa N, et al: Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of the Osaka follow-up study for ultrasonographic assessment of carotid atherosclerosis (the OSACA study). *Stroke* **26**: 1781-1786, 1995
- 3) 松本昌泰ほか：ガイドライン 頸部血管超音波検査ガイドライン. *Neurosonology* **19**: 50-69, 2006
- 4) Howard G, et al: A multicenter validation study of Doppler ultrasound versus angiogram. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **1**: 1421-1428, 1991
- 5) Polak JF, et al: Detection of internal carotid artery stenosis: comparison of MR angiography, colour Doppler sonography and arteriography. *Radiology* **182**: 35-40, 1992
- 6) O'Leary DH, et al: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular health study collaborative research group. *N Engl J Med* **340**: 14-22, 1999
- 7) Amarenco P, et al: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: Systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* **35**: 2902-2909, 2004
- 8) Mazzone T, et al: Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: A randomized trial. *Jama* **296**: 2572-2581, 2006
- 9) Wang JG, et al: Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* **37**: 1933-1940, 2006
- 10) Kitagawa K, et al: Carotid Intima-Media Thickness and Risk of Cardiovascular Events in High-Risk Patients—Results of the Osaka Follow-up Study for Carotid Atherosclerosis 2(OSACA2 Study): *Cerebrovasc Dis* **24**: 35-42, 2007
- 11) de Bray JM, et al: Quantification of atheromatous stenosis in the extracranial internal carotid artery for the international consensus conference. *Cerebrovasc Dis* **5**: 414-453, 1995
- 12) de Bray JM, et al: Consensus concerning the morphology and risk of carotid plaques. *Cerebrovasc Dis* **7**: 289-296, 1997
- 13) Kume S, et al: Vulnerable carotid arterial plaque causing repeated ischemic stroke can be detected with B-mode ultrasonography as a mobile component: Jellyfish sign. *Neurosurg Rev* **33**: 419-430, 2010
- 14) 嶋田裕史ほか：Integrated backscatter解析を用いた頸動脈プラークの定量的超音波輝度測定. *Neurosonology(0917-074X)* **18**: 24-28, 2005
- 15) Gronholdt ML, et al: Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation* **104**: 68-73, 2001
- 16) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *New Engl J Med* **325**: 445-453, 1991
- 17) European Carotid Surgery Trialists Collaboration Group: MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis. *Lancet* **337**: 1235-1243, 1991
- 18) Koga M, et al: Diagnosis of internal carotid artery stenosis greater than 70% with power doppler duplex sonography. *AJNR Am J Neuroradiol* **22**: 413-417, 2001
- 19) Yasaka M, et al: Ultrasonic evaluation of the site of carotid axis occlusion in patients with acute cardioembolic stroke. *Stroke* **23**: 420-422, 1992

- 20) Kimura K, et al: Duplex carotid sonography in distinguishing acute unilateral atherothrombotic from cardioembolic carotid artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* **18**: 1447-1452, 1997
- 21) Saito K, et al: Vertebral artery occlusion in duplex color-coded ultrasonography. *Stroke* **35**: 1068-1072, 2004



5. 発見される代表的な異常とその対策

1) 無症候性脳病変

(推奨)

- (1) 病変の説明には十分に注意をはらい、いたずらに不安感をつのらせることで今後の生活にマイナスにならないように配慮する。
- (2) 脳小血管病（例えば無症候性脳梗塞や大脳白質病変）は脳卒中および認知機能低下の危険因子である。
- (3) 無症候性脳梗塞数の増加の予防、症候性脳梗塞発症の予防には、カルシウム拮抗薬などによる十分な降圧療法が推奨される。大脳白質病変の進行予防にも、ACE阻害薬、ARB、利尿薬などによる高血圧の管理が有効である。
- (4) 脳小血管病（例えば無症候性脳梗塞例や高度白質病変例）では出血性脳卒中を来すことも多いために、全例に抗血小板療法を行うことは必ずしも推奨できない。しかし頸動脈や頭蓋内動脈に有意な狭窄がある例については、出血リスクの低い抗血小板薬を投与することが推奨される。冠動脈疾患、糖尿病、脂質異常症のある例では、その危険因子の程度を考慮したうえでスタチンの投与が推奨される。
- (5) 非弁膜症性心房細動を有する例では無症候性脳梗塞の頻度が高い。このような例で、年齢（75歳以上）、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患などの危険因子を有する場合は、抗凝固薬の投与が推奨される。
- (6) MRIのT2*強調画像で発見される脳微小出血（cerebral microbleeds: CMBs）は脳小血管病の表れで、脳出血および脳梗塞の危険因子であり、このような例では血圧のコントロールが重要であり、抗血小板薬の投与は慎重に行うべきである。

[1] 説明の際の注意点

MRIなどで発見された無症候性脳病変を、脳ドック受診者に説明する場合には十分な注意が必要である。説明する側は、たいしたことはないと思っても、説明を受ける側は想像以上に深刻に受け止める場合があり、今後の生活によけいなストレスを与えてしまう場合がある。したがって説明をする際には、受診者の受け止め方をよく観察して、いたずらに不安感をつのらせるだけにならないように注意する。無症候性脳梗塞、大脳白質病変、CMBsなどは脳小血管病（small vessel disease）が共通の原因となっており、危険因子に対する対策が重要である事を説明する。

[2] 無症候性脳梗塞, 大脳白質病変

無症候性脳梗塞は, 大脳白質病変と共に脳小血管病が基盤となっており, 脳卒中発症の危険因子の一つであると認識されている。脳小血管病は細動脈レベル以降の脳小血管が障害される病態を指し, その大半を高血圧性脳小血管病が占め, 次いでアミロイド血管症の頻度が高い。

Rotterdam Scan Studyによると, 無症候性脳梗塞のある人が脳卒中を発症するリスクはない人の約4倍であった(ハザード比3.9)。また高度な脳室周囲白質障害(PVH)でも脳卒中のオッズ比は4.7, 深部皮質下白質病変ではオッズ比3.6であり, 年齢や高血圧など他の危険因子とは独立した脳卒中の危険因子である¹⁾。Cardiovascular Health Studyでは, 大脳白質病変がほとんどない群で脳卒中の年間発症率が0.6%であったのに対し, 高度な大脳白質病変群では年間発症率は2.8%であり, 年齢や血圧などを調整したハザード比は3.0であったとしている²⁾。日本の脳ドックによる検討でも, 無症候性脳梗塞(ハザード比3.7), 高度PVH(ハザード比2.1), 高度白質障害(ハザード比2.7)はそれぞれ独立した脳卒中の危険因子であると報告されている³⁾。また無症候性脳梗塞(ハザード比2.0)と高度PVH(ハザード比4.0)は死亡率も上昇させることが示されている³⁾。脳卒中発症の相対危険度を比較したところ, 無症候性脳梗塞, 頸動脈硬化, 大脳白質病変の順に危険度が高かった⁴⁾。さらに大脳白質病変が虚血性脳卒中発症患者のADL予後に影響することも報告されている⁵⁾。地域住民の検討で無症候性脳梗塞は歩行障害や姿勢の安定性と関連し⁶⁾, 高度PVHは転倒リスクを有意に上昇させることが報告されている(オッズ比2.3)⁷⁾。

脳小血管病は認知機能低下あるいは認知症の独立した危険因子である^{8, 9)}。Rotterdam Scan Studyでは, 無症候性脳梗塞があれば認知症の発症率が2倍以上になり, 認知機能テストも低下すると報告されている¹⁰⁾。認知機能の中でも特に実行機能の低下に影響するとされる^{11, 12)}。そして無症候性脳梗塞はうつ症状の増悪にも関与することが報告されている^{13, 14)}。また大脳白質病変もエピソード記憶と遂行機能に影響を及ぼす独立した因子であり¹⁵⁾, 前方に広がる大脳白質病変では複雑情報処理速度で低下がみられ, 後方へ広がる大脳白質病変では視覚構成能力の低下がみられる¹⁶⁾。大脳白質病変はアパシーとの関連も報告されている¹⁷⁾。

無症候性脳梗塞の最大の危険因子は高血圧である¹⁸⁾。日本人においてカルシウム拮抗薬による降圧治療により収縮期血圧が15–20 mmHg以上低下した群では, そうでなかった群に比べて無症候性脳梗塞の増加率が低かったと報告されている¹⁹⁾。したがって無症候性脳梗塞を発見した場合は, 高血圧の管理を徹底することが重要である。さらに, 飲酒と喫煙²⁰⁾, 血清コレステロール値異常²¹⁾, 血清ホモシステイン高値²²⁾, 炎症性マーカー上昇²³⁾, メタボリック症候群^{24, 25)}, 慢性腎臓病²⁶⁾などが危険因子として報告されているので, 高血圧管理と共に生活習慣病全般にわたる管理が重要である。

大脳白質病変の危険因子として, 無症候性脳梗塞と同様に高血圧, メタボリック症候群²⁴⁾, 慢性腎臓病²⁷⁾, 非弁膜症性心房細動²⁸⁾があり, さらに尿酸高値²⁹⁾, 炎症マーカー上昇³⁰⁾, 大動脈脈波速度高値³¹⁾なども関連することが報告されている。Rotterdam Scan Studyの縦断調査では

大脳白質病変の経時的な進展には、観察開始時の病変サイズ、年齢、高血圧、喫煙が関連し、大脳白質病変の進展と前頭葉機能低下との関連が示されている³²⁾。さらに、Fabry病、CADASIL、ホモシステイン尿症、MELASといった遺伝病との関連性も着目されている³³⁾。大脳白質病変は片頭痛とも関連し、罹患期間の長さや頭痛の頻度と有意な相関があったとされる³⁴⁾。また、大脳白質病変の周囲には正常な白質が存在し、それを“penumbra”と名付けたという報告がある³⁵⁾。すなわち、大脳白質病変も急性期脳梗塞と同じように、周囲の“penumbra”領域に拡大していく可能性を示すものである。一方、大脳白質病変が頸動脈ステント留置後に縮小したという報告もあり³⁶⁾、脳血流が改善することによって大脳白質病変が縮小する可能性があることが示唆される。

無症候性脳梗塞例に対する抗血小板薬の投与についてはエビデンスが十分でない。抗血小板薬であるアスピリンの心血管疾患、または脳卒中の1次予防において、5つの大規模研究をまとめたメタアナリシスによると、アスピリンの投与により総冠動脈疾患、非致死的心筋梗塞、総心血管疾患の発症は有意に低下したが、脳卒中の発症、心血管死、総死亡は減少しなかったとしている³⁷⁾。無症候性脳梗塞例に対して抗血小板薬を投与して、脳卒中の予防を検討した大規模な研究は現在のところ報告されていないが、脳ドックの追跡調査において、脳卒中発症102例のうち無症候性脳梗塞群では、発症した脳卒中のうち30.6%が脳出血またはくも膜下出血であり、無症候性脳梗塞群では出血性の脳卒中も高頻度に発症すると考えられる³⁾。このような結果から無症候性脳梗塞を発見した場合、安易に抗血小板薬は投与すべきではないと考えられる。非心原性の虚血性脳卒中患者を対象とした大規模臨床試験（CSPS2）で、シロスタゾールがアスピリンに比し脳卒中発症を有意に抑制し出血イベントも有意に少なかったことが報告され³⁸⁾、無症候性脳梗塞からの脳卒中予防に有用である可能性はある。大脳白質病変についても、抗血小板薬の投与はその有効性にエビデンスが不十分であり、やはり脳出血など出血性合併症の危険を考慮すると推奨されるとはいえない。大脳白質病変に対する高血圧の管理については、1次予防ではないがPROGRESS研究によるサブ解析で、ACE阻害薬（perindopril）と利尿薬（indapamide）の併用療法により、3年後の新たな大脳白質病変の総体積増加を防止したとする報告がある³⁹⁾。したがって無症候性脳梗塞、大脳白質病変を有する例に対しては、カルシウム拮抗薬やACE阻害薬、利尿薬などが有用と思われる。またアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）も他剤と同等の心血管病予防に対する有効性が示されていることから^{40, 41)}、ARBも治療選択の1つである。高血圧の治療は、大脳白質病変進展予防だけでなく、脳卒中予防の点からも必要と考えられる⁴²⁾。

非弁膜症性心房細動（NVAf）を有する例は、脳卒中既往がなくても有意に無症候性病変が多いことが指摘されており⁴³⁾、アスピリンを投与して無症候性脳梗塞の増加を有意に低下させたとする報告がある⁴⁴⁾。しかし、年齢（75歳以上）、高血圧、心不全、糖尿病、冠動脈疾患などの危険因子のある患者では、ワルファリンで症候性脳梗塞発症の抑制効果が証明されているので⁴⁵⁾、そのような例ではワルファリンを使用すべきと思われる。2011年以降、我が国でも新規経口抗凝固薬（ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン）の投与が可能となった。これら

新規薬剤は原則として投与量の調節が必要なく、頭蓋内出血の合併症がワルファリンよりも少ないという特徴があり、新規のNVAF患者には投与を考慮したほうがよいであろう。

脳内外の主幹動脈の有意な狭窄に対しては脳梗塞の高危険群として抗血小板薬が推奨されている⁴⁶⁾。そして内頸動脈の狭窄度やプラークの性状などによって、外科的治療も考慮する必要がある。また心血管疾患合併例⁴⁷⁾、糖尿病合併例^{48, 49)}、脂質異常症合併例⁵⁰⁾では多くの大規模試験でスタチンの有用性が指摘されている。したがって無症候性脳梗塞の有無にかかわらず、リスクが高いと判断される症例では、スタチンの投与を考慮すべきと考えられる。また運動習慣に無症候性脳梗塞の予防効果があるという報告がある⁵¹⁾。

[3] 無症候性脳出血

MRIのgradient-echo T2*-weighted image (T2*強調画像) はヘモジデリン沈着に対する感度が高く、CMBsの検出力が高いため、脳ドックに導入されるべきである。一般住民でのCMBsの頻度は加齢と共に増加し⁵²⁾、Rotterdam Scan Studyでは45-50歳の7%に、80歳以上では36%に認められた⁵³⁾。我が国からの報告では60歳以上の6%に認められている⁵⁴⁾。また脳梗塞患者で21-78%、脳出血患者では47-80%に認められたとされる⁵⁵⁾。CMBsの新規発生に関して、平均3.4年間のフォローでCMBsの発見率は24%から28%へと上昇し、10%に新たにCMBsが発見された⁵⁶⁾。別の報告では12%の患者に新たな出現が認められ、多発性CMBs、大脳白質病変、ラクナ梗塞、ApoEε2保有者等で出現頻度が高かった⁵⁷⁾。その他、炎症マーカー上昇⁵⁸⁾、蛋白尿⁵⁹⁾、尿中微量アルブミン⁶⁰⁾などがCMBsの出現と関連している。CMBsの出現部位との関連では、皮質、皮質下のCMBsは年齢やApoEε4アレルの存在と関連し、基底核のCMBsは年齢、高血圧などの心血管危険因子との関連が強いとされる⁶¹⁾。24時間自動血圧計を用いた検討では24時間平均血圧、日中血圧、夜間血圧はすべてCMBsと関連を示すことが報告されている⁶²⁾。

CMBsの存在は脳出血の極めて強い危険因子である。CMBsと初回脳出血との関連を検討したところ、CMBsは脳出血患者の69%、コントロール群の27%に認められ、CMBsは初回脳出血の独立したリスクファクターと考えられる⁶³⁾。島根脳ドックの縦断研究では、平均3.6年のフォローアップで、脳出血のリスクがCMBsにより約50倍に増加していた⁶⁴⁾。その脳出血はすべて、視床、基底核、小脳等の脳深部型であった。さらにCMBsの存在は脳梗塞の危険因子でもある。上記の縦断研究では、CMBsの脳梗塞発症に対するハザード比は無症候性脳梗塞のハザード比より

表 1：無症候性脳出血および無症候性脳梗塞が脳梗塞および脳出血発症に及ぼす影響

	脳梗塞		脳出血	
	ハザード比 (95% CI)	P	ハザード比 (95% CI)	P
無症候性脳出血	4.48 (2.20-12.2)	< 0.0001	50.2 (16.7-150.9)	< 0.0001
無症候性脳梗塞	2.94 (1.26-6.82)	0.012

年齢と性を調整した Cox 比例ハザードモデル解析 (文献 60 より)

大きく (表 1), CMBsの存在はより細小血管障害が進行した状態であることを示唆している。TIAを含む脳虚血の既往のあるCMBs保有患者は, 新たな脳出血よりも新たな脳虚血を起こす危険性のほうが高かったという報告もある⁶⁵⁾。脳出血・ラクナ梗塞の再発患者において, 事前に判明していたCMBsとの位置関係について調査したところ, ラクナは1例のみ一致 (5%) したのに対し, 脳出血は21例 (62%) が一致していた⁶⁶⁾。Framingham研究では, 皮質, 皮質下にあるCMBsはアミロイドアンギオパチーが関与するとされ⁶⁷⁾, 狭義の脳葉型CMBsは側頭葉に多く, 脳アミロイドアンギオパチーの画像上のマーカーになりうる^{68, 69)}。CMBsは抗血小板薬に関連した脳出血の原因となる可能性があり, 特に多発性の脳葉型CMBsの場合, 脳出血の危険性は抗血小板療法の利益より上回るであろう^{57, 70)}。

一般住民でCMBsの存在は, 全般的認知機能, 精神運動機能, 日常生活動作などの低下と関連し, 特に前頭葉, 側頭葉の脳葉型CMBsは認知機能と関連している^{54, 71-74)}。経年的検討でもCMBs有り群で新たに半数例にCMBsが増加し, 前頭葉遂行機能の低下に関連していた⁷⁵⁾。日本人のデータでは深部型CMBsの存在がMMSEの低下と関連しており, 脳葉型ではそれが認められず深部型CMBs例での認知機能低下の背景に高血圧性の脳小血管病の存在が示唆されている⁷⁶⁾。

まとめ

無症候性脳梗塞, 大脳白質病変, 無症候性脳出血などを発見した場合, アテローム硬化性病変 (頸部超音波などによる), MRAやT2*強調画像などの複数のMRI画像, 心房細動の有無, 脂質異常症や糖尿病などのチェックを行い, 必要に応じて降圧薬, 抗血小板療法, スタチンなどによる薬物療法を開始し, 食事・運動指導も行う。ただし抗血小板療法は, 脳出血の危険性を高める可能性があることから, 当該患者への適応を吟味したうえで, 慎重に投与したほうがよいであろう。

◎文 献

- 1) Vermeer SE, et al: Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* **34**: 1126-1129, 2003
- 2) Kuller LH, et al: White matter hyperintensity on cranial magnetic resonance imaging: a predictor of stroke. *Stroke* **35**: 1821-1825, 2004
- 3) Bokura H, 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* **15**: 57-63, 2006
- 4) Yoshida M, et al: Correlation between images of silent brain infarction, carotid atherosclerosis and white matter hyperintensity, and plasma levels of acrolein, IL-6 and CRP. *Atherosclerosis* **211**: 475-479, 2010
- 5) Liou LM, et al: Cerebral white matter hyperintensities predict functional stroke outcome. *Cerebrovasc Dis* **29**: 22-27, 2010
- 6) Choi P, et al: Silent infarcts and cerebral microbleeds modify the associations of white matter lesions with gait and postural stability: population-based study. *Stroke* **43**: 1505-1510, 2012
- 7) Srikanth V, et al: Cerebral white matter lesions, gait, and the risk of incident falls: a prospective population-based study. *Stroke* **40**: 175-180, 2009

- 8) Debette S, et al: Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study. *Stroke* **41**: 600-606, 2010
- 9) Debette S, et al: The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* **341**: c3666, 2010
- 10) Vermeer SE, et al: Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Eng J Med* **348**: 1215-1222, 2003
- 11) Carey CL, et al: Subcortical lacunes are associated with executive dysfunction in cognitively normal elderly. *Stroke* **39**: 397-402, 2008
- 12) Murray ME, et al: Functional impact of white matter hyperintensities in cognitively normal elderly subjects. *Arch Neurol* **67**: 1379-1385, 2010
- 13) Fujikawa T, et al: Background factors and clinical symptoms of major depression with silent cerebral infarction. *Stroke* **25**: 798-801, 1994
- 14) Fukunishi I, et al: Depressive symptoms in hemodialysis patients with silent cerebral infarction. *Psychosomatics* **44**: 352-353, 2003
- 15) Parks CM, et al: Executive function mediates effects of white matter hyperintensities on episodic memory. *Neuropsychologia* **49**: 2817-2824, 2011
- 16) Marquine MJ, et al: Differential patterns of cognitive decline in anterior and posterior white matter hyperintensity progression. *Stroke* **41**: 1946-1950, 2010
- 17) Yao H, et al: Hypertension and white matter lesions are independently associated with apathetic behavior in healthy elderly subjects: the Sefuri brain MRI study. *Hypertens Res* **32**: 586-590, 2009
- 18) Lim JS, et al: Risk of "silent stroke" in patients older than 60 years: risk assessment and clinical perspectives. *Clin Interv Aging* **5**: 239-251, 2010
- 19) 篠原幸人: 最近の大規模臨床試験の概要 降圧療法 PICA研究 (高血圧と無症候性脳梗塞). *日本臨床* **64**: 506-510, 2006
- 20) Takashima Y, et al: Sex differences in the risk profile and male predominance in silent brain infarction in community-dwelling elderly subjects: the Sefuri brain MRI study. *Hypertens Res* **33**: 748-752, 2010
- 21) Asumi M, et al: Are serum cholesterol levels associated with silent brain infarcts? The Seiryō Clinic Study. *Atherosclerosis* **210**: 674-677, 2010
- 22) Kim MH, et al: Different risk factor profiles between silent brain infarction and symptomatic lacunar infarction. *Eur Neurol* **65**: 250-256, 2011
- 23) Umemura T, et al: Endothelial and inflammatory markers in relation to progression of ischaemic cerebral small-vessel disease and cognitive impairment: a 6-year longitudinal study in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **82**: 1186-1194, 2011
- 24) Bokura H, et al: Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. *Stroke* **39**: 1607-1609, 2008
- 25) Park K, et al: Significant associations of metabolic syndrome and its components with silent lacunar infarction in middle aged subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **79**: 719-721, 2008
- 26) Wada M, et al: Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease (CKD): results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly. *J Neurol Sci* **272**: 36-42, 2008
- 27) Kuriyama N, et al: Intracranial deep white matter lesions (DWLs) are associated with chronic kidney disease (CKD) and cognitive impairment: a 5-year follow-up magnetic resonance

- imaging (MRI) study. *Arch Gerontol Geriatr* **56**: 55-60, 2013
- 28) Kobayashi A, et al: Silent cerebral infarcts and cerebral white matter lesions in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **21**: 310-317, 2012
 - 29) Shih CY, et al: Relationship between serum uric acid and cerebral white matter lesions in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **22**: 154-159, 2012
 - 30) Satizabal CL, et al: Circulating IL-6 and CRP are associated with MRI findings in the elderly: the 3C-Dijon Study. *Neurology* **78**: 720-727, 2012
 - 31) Poels MM, et al: Arterial stiffness and cerebral small vessel disease: the rotterdam scan study. *Stroke* **43**: 2637-2642, 2012
 - 32) van Dijk EJ, et al: Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke* **39**: 2712-2719, 2008
 - 33) Assareh A, et al: The genetics of white matter lesions. *CNS Neurosci Ther* **17**: 525-540, 2011
 - 34) Trauninger A, et al: Risk factors of migraine-related brain white matter hyperintensities: an investigation of 186 patients. *J Headache Pain* **12**: 97-103, 2011
 - 35) Maillard P, et al: White matter hyperintensity penumbra. *Stroke* **42**: 1917-1922, 2011
 - 36) Yamada K, et al: Cerebral white matter lesions may be partially reversible in patients with carotid artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* **31**: 1350-1352, 2010
 - 37) Bartolucci AA, et al: Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* **98**: 746-750, 2006
 - 38) Shinohara Y, et al: Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol* **9**: 959-968, 2010
 - 39) Dufouil C, et al: Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* **112**: 1644-1650, 2005
 - 40) Ogihara T, et al: Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension* **51**: 393-398, 2008
 - 41) Yusuf S, et al: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* **358**: 1547-1559, 2008
 - 42) Ovbiagele B, et al: Cerebral white matter hyperintensities on MRI: Current concepts and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis* **22**: 83-90, 2006
 - 43) Cullinane M, et al: Asymptomatic embolization in subjects with atrial fibrillation not taking anticoagulants: a prospective study. *Stroke* **29**: 1810-1815, 1998
 - 44) Sato H, et al: Aspirin attenuates the incidence of silent brain lesions in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circ J* **68**: 410-416, 2004
 - 45) Goldstein LB, et al: Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* **37**: 1583-1633, 2006
 - 46) Sacco RL, et al: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular

- Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* **37**: 577-617, 2006
- 47) Athyros VG, et al: Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* **18**: 220-228, 2002
 - 48) Colhoun HM, et al: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **364**: 685-696, 2004
 - 49) Kearney PM, et al: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* **371**: 117-125, 2008
 - 50) Nakamura H, et al: Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* **368**: 1155-1163, 2006
 - 51) Willey JZ, et al: Lower prevalence of silent brain infarcts in the physically active: the Northern Manhattan Study. *Neurology* **76**: 2112-2118, 2011
 - 52) Chowdhury MH, et al: Age-related changes in white matter lesions, hippocampal atrophy, and cerebral microbleeds in healthy subjects without major cerebrovascular risk factors. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **20**: 302-309, 2011
 - 53) Poels MM, et al: Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke* **41**: S103-106, 2010
 - 54) Takashima Y, et al: Clinical correlating factors and cognitive function in community-dwelling healthy subjects with cerebral microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **20**: 105-110, 2011
 - 55) Koennecke HC: Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology* **66**: 165-171, 2006
 - 56) Poels MM, et al: Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* **42**: 656-661, 2011
 - 57) Gregoire SM, et al: Brain microbleeds as a potential risk factor for antiplatelet-related intracerebral haemorrhage: hospital-based, case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **81**: 679-684, 2010
 - 58) Miwa K, et al: Relations of blood inflammatory marker 64levels with ebral Microbleeds. *Stroke* **42**: 3202-3206, 2011
 - 59) Ovbiagele B, et al: Strong independent correlation of proteinuria with cerebral microbleeds in patients with stroke and transient ischemic attack. *Arch Neurol* **67**: 45-50, 2010
 - 60) Umemura T, et al: Microalbuminuria is independently associated with deep or infratentorial brain microbleeds in hypertensive adults. *Am J Hypertens* **25**: 430-436, 2012
 - 61) Vernooij MW, et al: Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology* **70**: 1208-1214, 2008
 - 62) Henskens LH, et al: Brain microbleeds are associated with ambulatory blood pressure levels in a hypertensive population. *Hypertension* **51**: 62-68, 2008
 - 63) Sun S, et al: Association between cerebral microbleeds and the first onset of intracerebral hemorrhage - a 3.0 T MR study. *Acta Radiol* **53**: 203-207, 2012
 - 64) Bokura H, et al: Microbleeds are associated with subsequent hemorrhagic and ischemic stroke in healthy elderly individuals. *Stroke* **42**: 1867-1871, 2011
 - 65) Thijs V, et al: Microbleeds and the risk of recurrent stroke. *Stroke* **41**: 2005-2009, 2010

- 66) Sueda Y, et al: Positional relationship between recurrent intracerebral hemorrhage/lacunar infarction and previously detected microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol* **31**: 1498-1503, 2010
- 67) Jeerakathil T, et al: Cerebral microbleeds: prevalence and associations with cardiovascular risk factors in the Framingham Study. *Stroke* **35**: 1831-1835, 2004
- 68) Kato H, et al: Silent cerebral microbleeds on T2*-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. *Stroke* **33**: 1536-1540, 2002
- 69) Wong KS, et al: Asymptomatic microbleeds as a risk factor for aspirin-associated intracerebral hemorrhages. *Neurology* **60**: 511-513, 2003
- 70) Soo YO, et al: Risk vs benefit of anti-thrombotic therapy in ischaemic stroke patients with cerebral microbleeds. *J Neurol* **255**: 1679-1686, 2008
- 71) Yakushiji Y, et al: Brain microbleeds and global cognitive function in adults without neurological disorder. *Stroke* **39**: 3323-3328, 2008
- 72) de Laat KF, et al: Microbleeds are independently related to gait disturbances in elderly individuals with cerebral small vessel disease. *Stroke* **42**: 494-497, 2011
- 73) van Es AC, et al: Cerebral microbleeds and cognitive functioning in the PROSPER study. *Neurology* **77**: 1446-1452, 2011
- 74) van Norden AG, et al: Frontal and temporal microbleeds are related to cognitive function: the Radboud University Nijmegen Diffusion Tensor and Magnetic Resonance Cohort (RUN DMC) Study. *Stroke* **42**: 3382-3386, 2011
- 76) Gregoire SM, et al: Cerebral microbleeds and long-term cognitive outcome: longitudinal cohort study of stroke clinic patients. *Cerebrovasc Dis* **33**: 430-435, 2012
- 76) Yakushiji Y, et al: Distributional impact of brain microbleeds on global cognitive function in adults without neurological disorder. *Stroke* **43**: 1800-1805, 2012

2) 無症候性頸部・脳主幹動脈狭窄・閉塞

(推奨)

- (1) 無症候性頸部・脳主幹動脈狭窄・閉塞には専門医による注意深い評価が勧められる。禁煙、節酒を勧め、高血圧、脂質異常症、糖尿病等の危険因子の治療を行う。冠動脈疾患、閉塞性動脈硬化症など末梢動脈疾患を合併していることが多く、これら疾患との関連に注意して検査を進める。(注1)
- (2) 頸部頸動脈の高度狭窄(NASCET法で80%以上)で脳卒中発症リスクが高いと評価された場合には、抗血小板療法、スタチンを含む内科的加療に加え、頸動脈内膜剥離術(CEA)が推奨される。手術は、手技および周術期管理に熟達した施設で行う。(注2)
- (3) 頸動脈内膜剥離術の高リスク例では、ステント留置術(CAS)が安全に行えとみなされる場合は、ステント留置術(CAS)を考慮してもよい。(注3)
- (4) 頸部頸動脈の中等度(NASCET法で50%以上)ないし軽度狭窄(NASCET法で50%未満)では、厳格な危険因子管理を中心とした内科的加療を行い、超音波検査、MRA等による病変評価、経過観察を行う。(注4)
- (5) 頭蓋内主幹動脈閉塞・狭窄性病変に対しては、MRI・MRA・脳循環検査等を行い、専門医による評価のうえ、厳格な危険因子管理を行う。脳梗塞発症リスクが高いと判断される場合には抗血小板療法の投与を考慮してよい。(注5)
- (6) 頭蓋内主幹動脈閉塞・狭窄性病変の外科治療適応については、症例個々の状況に応じて慎重に検討する。(注6)

注1 無症候性内頸動脈高度狭窄は一般住民の0-3.1%に観察され、高齢になるに従いその頻度は増加する¹⁾。無症候性内頸動脈狭窄(50%以上)の同側脳梗塞発症リスクは、内科治療の進歩普及に伴い年々低下し、現在では0.34%/年との報告もあり²⁾、多くとも年間1%未満と見積もられる。無症候性内頸動脈狭窄では、脳卒中のみならず心筋梗塞、末梢動脈疾患発症のリスクが高く³⁾、アテローム血栓症の一つとして、厳格な内科的リスク管理を優先すべきである。米国での10,000例を超える調査でも、無症候性病変に対する外科治療は5年間では有意な脳卒中再発予防効果を認めないと報告されている⁴⁾。特に慢性呼吸器疾患、長期生存を期待できない状態、全身麻酔や手術リスクの高い症例での無症候性病変に対する外科治療の有用性は少ないと報告され⁵⁾、慎重に適応を決定する必要がある。また無症候性椎骨動脈起始部狭窄282例を前向きに追跡したSMART研究では、4.6年間の追跡で5例(年間発症率0.4%)しか椎骨脳底動脈領域の脳梗塞は発症しなかったことが報告され⁶⁾、内科的な保存治療が原則と考えられる。

注² 北米におけるThe Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) によると狭窄率60%以上の無症候性頸動脈狭窄症病変に対しては、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（CEA）と内科的治療単独を比較すると、前者の方が同側脳卒中再発予防効果に優れている⁷⁾。5年間の primary event rateは、CEA群で 5.1%，内科的治療群で 11.0%であり、CEAによるabsolute risk reduction 5.9%，relative risk reduction 53%と有意の有効性が報告された。ただし、無症候性狭窄に対するCEAでは3%以下の低い合併症発生率で治療できるという高い水準が要求される。

しかし、最近の内科治療の進歩普及により、無症候性内頸動脈狭窄からの同側脳梗塞発症リスクは注1の記載にあるように年間1%未満と報告されているので、無症候性内頸動脈狭窄では、厳格な内科的リスク管理が優先されるべきである。内科的管理として、スタチンによる脂質低下療法は頸動脈プラーク退縮効果が報告されているので積極的に行うべきである⁸⁾。また2型糖尿病患者ではピオグリタゾンによる血糖管理に伴う頸動脈プラーク退縮効果が報告されているので、糖尿病患者の血糖管理も低血糖発作に注意しつつ積極的に行うべきである⁹⁾。

無症候性内頸動脈狭窄で、脳卒中発症リスクが高いと判断されるのは、経頭蓋超音波ドプラ血流検査（TCD）で微小塞栓子（microembolic signal: MES）が検出される場合、頸動脈超音波検査で潰瘍が観察される場合、プラーク超音波輝度が低い場合、脳画像検査で無症候ではあるが塞栓性脳梗塞や低輝度プラークが観察される場合、経時的に狭窄度が進展する場合などで、高度狭窄病変にこれらの状態が観察される場合には、外科的な血行再建術の適応を考慮することは妥当と考えられる。

Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES) では、467例の無症候性内頸動脈狭窄患者のうち77例がTCD検査でMESが検出され、2年間追跡したところ、同側脳梗塞の年間発生率は、MESなし群で0.70%，MESあり群で3.62%と、MESあり群で同側脳卒中発症リスクが約6倍高まることが明らかになった¹⁰⁾。ACESでは、頸動脈超音波検査でのプラーク輝度の評価も行っており、低輝度プラークを有する病変では、等または高輝度プラークを有する例に比し、6倍同側脳卒中発症リスクが高く、MES陽性で低輝度プラークを有すると10倍以上同側脳卒中リスクが高まることが報告されている¹¹⁾。英国での研究では、253例の無症候性内頸動脈狭窄を3年間追跡しているが、脳卒中発症は6例にしか認めなかったが（年間脳卒中発症リスク0.8%）、11例（4%）に3次元頸動脈超音波で潰瘍を3個以上認め、これらでは脳卒中発症リスクが2倍以上高まることが報告されている¹²⁾。

頸動脈プラーク性状評価には近年MRI検査が普及しつつある。75例98血管の無症候性内頸動脈狭窄病変でMRI T1強調画像で高信号を示す粥腫内出血の存在を37%に認め、これら病変では同側脳血管イベントの発症が有意に多いことが報告された¹³⁾。

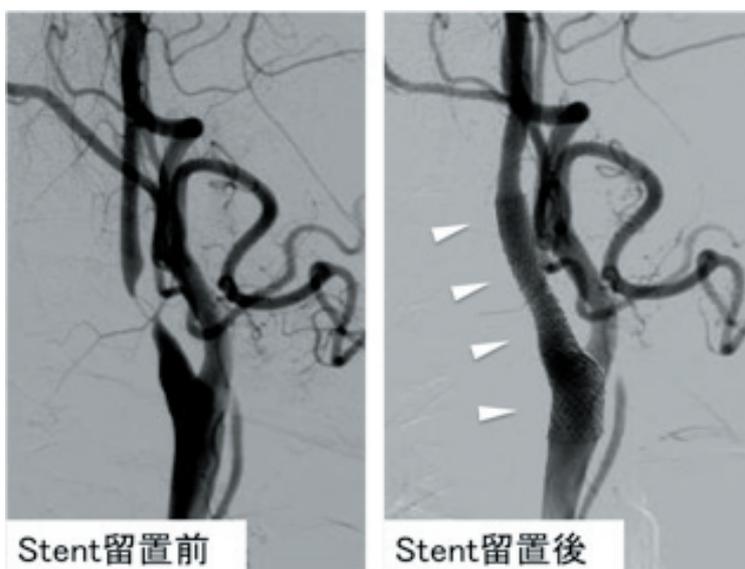
T1強調画像は撮像法によってプラーク内コントラストが大きく異なる¹⁴⁾。高いコントラストを有する手法では脂質コアの検出や定量解析も可能である¹⁵⁾。

Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk Stroke (ACSRS) 研究では、821例の無症候性内

頸動脈狭窄症患者に無症候性脳塞栓症の有無を確認した後、脳卒中発症率を平均約4年間追跡調査した。その結果、60%以上の狭窄を有する患者462例中、CTで無症候性脳塞栓症を認めた86例での年間脳卒中発症リスク3.6%に対し、無症候性脳塞栓症を認めなかった376例では1.3%であり、塞栓性病変の存在は脳卒中発症リスクを有意に高めていた¹⁶⁾。

症候性内頸動脈狭窄、頭蓋内主幹動脈狭窄患者でMESを検出する患者を対象として、アスピリン単独とアスピリン、クロピドグレル併用の有効性を比較検討したCARESS¹⁷⁾、CLAIR試験¹⁸⁾では、アスピリン、クロピドグレル併用群がアスピリン単独群に比し、MES抑制効果が有意に優れており、両試験を併せたメタ解析では急性期脳梗塞再発も併用群で有意に抑制されていた。無症候性頸動脈狭窄においても脳卒中高リスクと判断される場合には、短期間の抗血小板薬2剤併用を考慮してもよい。

注³ 頸動脈高度狭窄に対するステント留置術（CAS）は、手技・器材とも急速に進歩普及してきた。これまでのところ、CASの成績がCEAに優るとの明確なエビデンスはないが、CEA高危険群を対象としたCEAとCASのランダム化比較試験SAPPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) 研究により、CEA高危険群においてCASはCEAと遜色ない成績が得られるとのコンセンサスが定着してきている。SAPPHIRE研究では80%以上の無症候性病変と50%以上の症候性病変を対象とされている¹⁹⁾。2010年に公表されたCREST (Carotid Revascularization Endarterectomy vs Stenting Trial) 研究で、CEAのnormal/average risk群のCASとCEAの比較により、30日後の死亡、心筋梗塞、脳卒中の合計がCEA/CASそれぞれ4.5%/5.2% (p=0.38)、それに1ヵ月から4年の同側脳卒中を加えたprimary endpointがそれぞれ6.8%/7.2% (p=0.51) で、これは症候性でも (8.6%/8.4%, p=0.69)、無症候性でも (5.6%/4.9%, p=0.56) 変わりなく、CASとCEAに有意な差はないと結論された。ただしCASに有意差をもって脳卒中の発生が多く (4.1%/2.3%, p=0.009)、CEAに心筋梗塞が多かった (1.1%/2.3%, p=0.03)²⁰⁾。その他に、CEA高危険群に限らない75%以上の無症候性病変と50%以上の症候性病変を対象としたCaRESS (Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems) 試験の第1報で、CEAとCASの成績が同等であったと報告されているが、現在のところ無症候性頸動脈病変に対するCASに関してガイドライン



として勧告を行うための十分な資料は得られていない²¹⁾。これらを受けて、米国の多領域の専門家の勧告では、無症候性頸動脈狭窄症に対するCEAおよびCASは患者の全身状態、生命予後など個別の条件を勘案した血行再建の利点と欠点を患者が理解したうえで行うべきと勧告している²²⁾。

注4 症候性の中等度ないし軽度狭窄病変に対してCEAを推奨する根拠は明らかではなく、内科的治療が優先される。

中等度以上狭窄病変に対しては、抗血小板薬であるアスピリン、クロピドグレル、シロスタゾールなどの投与を考慮してよいが、出血リスクの増大に注意する。特に脳MRI検査で脳微小出血(cerebral microbleeds: CMBs)を多数認める場合には、血圧管理を行ったうえで抗血小板薬を投与する。

高血圧に対しては、140/90 mmHg未満、脂質異常症に対しては、LDLコレステロール120 mg/dl未満を目標に内科的管理を行う。降圧薬としては、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、利尿薬が推奨される。脂質異常症に対してはLDLコレステロール値を指標にしたスタチン製剤による治療が推奨される。

中等度以上の頸動脈狭窄病変を有する場合は、リスク管理や内科的治療を行いながら年に1回程度の頸動脈超音波検査またはMRA検査で経過観察することが望ましい。

注5 200例の無症候性中大脳動脈狭窄患者を約3年追跡した調査では、7例が脳梗塞または一過性脳虚血発作を発症し、うち同側イベントは3例であった。最初の1年間の脳イベント発症リスクは0.5%程度と低かった²³⁾。中国人糖尿病患者18,000例を前向きに約8年追跡した調査では、272例の無症候性中大脳動脈狭窄患者で血管死亡リスクが2倍以上有意に高いことが報告されている²⁴⁾。Regression of Cerebral Artery Stenosis研究では、無症候性中大脳動脈狭窄227症例を対象に、シンバスタチン投与群、プラセボ投与群に割り付け、2年間経過観察されたが、スタチン投与群では死亡リスクが有意に低かったものの、狭窄病変は両群とも約7割が不変、2割が改善、5-6%が進行し、両群間に有意な差を認めなかった²⁵⁾。無症候性中大脳動脈狭窄での抗血小板薬の有用性は証明されていない。

注6 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、脳虚血症状再発に関し、EC-IC bypass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。しかし、アセタゾラミドに対する脳血流増加率が著しく低下している症例、あるいはPET上、脳酸素摂取率が亢進している症例では、脳虚血症候が有意に再発しやすく、バイパス術はこれらの循環予備能を有意に改善する。本邦において行われた、アセタゾラミドに対する脳血流増加率の低下症例を対象にバイパス術の有効性を検討する共同研究(JET study)は症候性病変に対するものであった²⁶⁾。ほぼ同じデザインで行われたCOSS研究はEC-IC bypass術の優位性を示すことができなかつたため、現在無症候性の内頸動脈および中大脳動脈閉塞に対するバイパス術の適応は

乏しいと考えられる²⁷⁾。70%以上の症候性頭蓋内動脈狭窄症に対する、積極的内科療法と内科療法にステント（Wingspan）留置術を追加する治療の比較研究であるStenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis (SAMMPRIS) 研究は、30日以内の脳卒中および死亡、登録30日以後の脳卒中、いずれも内科療法単独が勝っているという結果が報告された²⁸⁾。無症候性頭蓋内狭窄症に対する血管内治療の適応は疑問視されている。

他疾患にて全身麻酔や血流遮断を要する手術が必要な症例、両側性病変などでは、個々の症例において考慮すべきである。脳主幹動脈閉塞病変を有する症例において、冠状動脈血行再建術や対側病変に対する血行再建術に先行、または同時にEC-IC bypassを施行することについてはエビデンスがなく、症例ごとの検討が必要である。

椎骨脳底動脈系の無症候性主幹動脈狭窄・閉塞病変の治療選択については、ガイドラインとして勧告を行うための十分な資料は得られていない²⁹⁾。

◎文 献

- 1) de Weerd M, et al: Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke* **41**: 1294–1297, 2010
- 2) Marquardt L, et al: Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke* **41**: e11–17, 2010
- 3) Aichner FT, et al: High cardiovascular event rates in patients with asymptomatic carotid stenosis: the REACH Registry. *Eur J Neurol* **16**: 902–908, 2009
- 4) Woo K, et al: Contemporary results of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* **41**: 975–979, 2010
- 5) Wallaert JB, et al: Carotid endarterectomy in asymptomatic patients with limited life expectancy. *Stroke* **43**: 1781–1787, 2012
- 6) Compter A, et al: Second Manifestations of ARterial disease (SMART) Study Group Prevalence and prognosis of asymptomatic vertebral artery origin stenosis in patients with clinically manifest arterial disease. *Stroke* **42**: 2795–2800, 2011
- 7) Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* **273**: 1421–1428, 1995
- 8) Amarenco P, et al: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* **35**: 2902–2909, 2004
- 9) Langenfeld MR, et al: Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a controlled randomized study. *Circulation* **111**: 2525–2531, 2005
- 10) Markus HS, et al: Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol* **9**: 663–671, 2010
- 11) Topakian R, et al: Ultrasonic plaque echolucency and emboli signals predict stroke in asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* **77**: 751–758, 2011
- 12) Madani A, et al: High-risk asymptomatic carotid stenosis: ulceration on 3D ultrasound vs TCD microemboli. *Neurology* **77**: 744–750, 2011
- 13) Singh N, et al: Moderate carotid artery stenosis: MR imaging-depicted intraplaque hemorrhage

- predicts risk of cerebrovascular ischemic events in asymptomatic men. *Radiology* **252**: 502–508, 2009
- 14) Saito A, et al: Carotid plaque signal differences among four kinds of T1-weighted magnetic resonance imaging techniques: a histopathological correlation study. *Neuroradiology* **54**: 1187-1194, 2012
 - 15) Narumi S, et al: Predicting carotid plaque characteristics using quantitative color-coded T1-weighted MR plaque imaging: correlation with carotid endarterectomy specimens. *AJNR* 2013 (epub)
 - 16) Kakkos SK, et al: Silent embolic infarcts on computed tomography brain scans and risk of ipsilateral hemispheric events in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* **49**: 902–909, 2009
 - 17) 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**: 2233–2240, 2005
 - 18) 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**: 489–497, 2010
 - 19) Yadav JS, et al: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* **351**: 1493–1501, 2004
 - 20) Brott TG, et al: Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* **363**: 11–23, 2010
 - 21) CaRESS Steering Committee Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems (CaRESS) phase I clinical trial: 1-year results. *J Vasc Surg* **42**: 213–219, 2005
 - 22) Brott TG, et al: 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery Developed in Collaboration With the American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* **57**: 1002–1044, 2011
 - 23) Ni J, et al: Stroke risk and prognostic factors of asymptomatic middle cerebral artery atherosclerotic stenosis. *J Neurol Sci* **301**: 63–65, 2011
 - 24) Thomas GN, et al: Middle cerebral artery stenosis increased the risk of vascular disease mortality among type 2 diabetic patients. *Cerebrovasc Dis* **25**: 261–267, 2008
 - 25) Mok VCT, et al: Statins for asymptomatic middle cerebral artery stenosis: The Regression of Cerebral Artery Stenosis study. *Cerebrovasc Dis* **28**: 18–25, 2009
 - 26) Ogasawara K, et al: [JET study (Japanese EC-IC Bypass Trial)]. *Nippon Rinsho* **64** (Suppl 7): 524–527, 2006
 - 27) Powers WJ, et al: Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic

cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. *JAMA* **306**: 1983–1992, 2011

28) Chimowitz MI, et al: Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* **365**: 993–1003, 2011

29) Coward LJ, et al: Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for vertebral artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* CD000516 (2005).doi:10.1002/14651858.CD000516.pub2

3) 未破裂脳動脈瘤の対応

(推奨)

- (1) 未破裂脳動脈瘤は30歳以上の成人に比較的高頻度（3%強）に発見される。特に高血圧患者、喫煙者、脳卒中の家族歴を有する患者では注意を要する。
- (2) 非侵襲的診断法（MRAや3D-CTA）による正診率は90%弱である。特に小型の瘤、前交通動脈、内頸動脈—後交通動脈部では正診率は低い傾向にある。治療を計画する場合には、カテーテル法の脳血管撮影を追加するなど慎重な画像評価を要する。
- (3) 未破裂脳動脈瘤診断により患者がうつ症状・不安を来すことがあるため、インフォームドコンセントに際してはこの点への配慮が重要である。うつ症状や不安が強度の場合はカウンセリングを推奨する。
- (4) 患者および医師のリスクコミュニケーションがうまく構築できない場合、他医師または他施設によるセカンドオピニオンが推奨される。
- (5) 未破裂脳動脈瘤の自然歴（破裂リスク）から考察すれば、下記の特徴を有する病変はより破裂の危険性の高い群に属し、治療等を含めた慎重な検討をすることが推奨される。
 - ① 大きさ5–7 mm以上の未破裂脳動脈瘤
 - ② 上記未満であっても、
 - a. 症候性の脳動脈瘤
 - b. 前交通動脈、内頸動脈—後交通動脈部などの部位に存在する脳動脈瘤
 - c. Aspect (dome/neck) 比が大きい・size比（母血管に対する動脈瘤サイズの比）の大きい瘤、不整形・ブレブを有するなどの形態的特徴をもつ脳動脈瘤
- (6) 開頭手術や血管内治療などの外科的治療を行わず経過観察する場合は、喫煙・多量の飲酒をさけ、高血圧を治療する。経過観察する場合は半年から1年毎の画像による経過観察を行うことが推奨される。
- (7) 脳動脈瘤の破裂率は発見から比較的早期に高いことが示されている。大型や多発瘤は増大することも多く、経過観察する場合には、早期に経過観察を一度行うことが推奨される。
- (8) 経過観察にて瘤の増大や変形、症状の変化が明らかとなった場合、治療に関して再度評価を行うことが推奨される。
- (9) 未破裂脳動脈瘤を有する患者はもともとさまざまな心血管リスクを有しており、死因もくも膜下出血よりも他疾患によるものが多い。まず全身の健

康を保つことが重要である。

エビデンス：

1. 未破裂脳動脈瘤の頻度と発生に関与する因子について

未破裂脳動脈瘤は2011年に発行されたVlak, Rinkelらによる21カ国94,912人患者の1,450動脈瘤から算定したメタ解析によると、50歳成人で男性が50%を占める人口においては3.2% [95%信頼区間 (CI) 1.9–5.2%] に未破裂脳動脈瘤が発見された¹⁾。多発性嚢胞腎症では発症比は6.9 (95% CI: 3.5–14)、くも膜下出血を来たした脳動脈瘤の家族歴は3.4倍 (95% CI: 1.9–5.9) であった。女性は男性の1.6倍 (95% CI: 1.02–2.54) であり、50歳以上ではその比は2.2倍であった。年齢別では30歳未満は0.01倍と有意に発症率が低いが、その他の年齢では差がなかった。また国別では日本やフィンランドでも米国に比し有意差はなかった。

また同グループは未破裂動脈瘤を有する患者ともたない患者のcase-control 研究を行い、現在の喫煙 [Odds Ratio OR: 3.0 (95% CI: 2.0–4.5)], 高血圧 [OR: 2.9 (95% CI: 1.9–4.6)], くも膜下出血以外の脳卒中の家族歴 [OR: 1.6 (95% CI: 1.0–2.5)] が有意に動脈瘤保有者に高く、特に喫煙と高血圧の合併は極めて高い [OR: 8.3 (95% CI: 4.5–15.2)] ことを示した。一方で脂質異常症と週3回以上の運動をしている患者で発症が低いこと [それぞれOR: 0.5 (95% CI: 0.3–0.9), 0.6 (95% CI: 0.3–0.9)] を示した。すなわち喫煙を避け、高血圧を治療し、適度な運動をすることにより脳動脈瘤の発生を低くできる可能性がある。脂質異常症で発症が低い原因として、影響はスタチンの服用による可能性もある (スタチン服用の有無は未決)。上記のリスクをもつ患者では未破裂脳動脈瘤の頻度が高いことに留意して画像精査する必要がある。

2. 未破裂脳動脈瘤の診断精度および新しい診断法について

未破裂脳動脈瘤の診断のgold standardはカテーテル法による脳血管撮影である。しかし同法には脳虚血や刺入部の血腫形成などの合併症が起こりうる。近年は非侵襲的なmagnetic resonance angiography(MRA)や3 dimensional computed tomographic angiography(3D-CTA)などで診断・治療まで行われることも多い。

2000年に出版されたsystemic review²⁾ によるとMRAの精度は90% (95% CI: 87–92)、3D-CTAの精度は89% (95% CI: 87–91) である。しかしサイズが5 mm以下では正診率は低下し特に3 mm以下でMRAの精度は38%、3D-CTAでは61%である。

最近の報告でも3D-CTAのfalse positive rateが20%であったとする報告もある³⁾。特に診断精度で問題となるのは5 mm以下の瘤、前交通動脈と内頸動脈—後交通動脈部の瘤である。

一方で3D-CTAのみで脳動脈瘤治療を遂行するプロトコルの妥当性を検証する研究では、未破裂群で78%で妥当に行われたと報告されている⁴⁾。少なくとも20%の症例では脳血管撮影が必要と判断された。

現時点では上記留意点と踏まえて脳血管治療グループで検討のうえ、治療を行うまたは治療適応を決定する際にカテーテル脳血管撮影を追加するか否かは判断されるべきであろう。

近年脳動脈瘤の血流動態解析 (computational flow dynamics: CFD) による安定、非安定動脈瘤の評価の試み⁵⁻⁸⁾、動脈瘤壁の厚さの評価⁹⁾、フェルムキシトールにより不安定な動脈瘤壁 (マクロファージの浸潤) を造影増強する方法¹⁰⁾、時間情報を加えた4次元CTAにて血管や脳動脈瘤の拍動性を検証した研究^{11, 12)} も発表されている。今後これらの方法の進歩により、個々の脳動脈瘤の破裂の危険度を検証できるようになる可能性もある。現時点では実験的検証の段階であり、その所見の解釈には諸説がある^{8, 11)}。今後の研究の成果が待たれる。

3. インフォームドコンセント

未破裂脳動脈瘤の自然経過や治療適応、治療法の選択については未だ確定できないものも多く、患者は医師から伝えられた情報を正確に理解することが容易ではない。破裂リスク、治療のリスクは患者には非常に高く捉えられる傾向があり¹³⁾、未破裂脳動脈瘤が診断されることにより不安が高まるという報告^{14, 15)}、一方否定的な報告がある¹⁶⁾。ビデオなどによる動脈瘤のリスクの説明が患者の疾患に関する理解を深める上で有用であることが示されている¹⁷⁾。

インフォームドコンセントを得るうえで各施設の治療成績を提示することが望ましいが、本邦において脳神経外科診療施設でWEBページに脳動脈瘤の治療数や治療成績を開示しているものは非常に少ない¹⁸⁾。日本脳神経外科学会認定1225施設のうち治療数の提示は22.4%、破裂動脈瘤の治療成績は8.5%、未破裂脳動脈瘤の治療成績は2.6%の施設が公表しているに過ぎなかった。今後治療結果の公表方法、クリニカルインディケータのあり方に関する統一基準が構築されることが望ましい。

また未破裂脳動脈瘤全体の年間破裂率や治療に伴う合併症の発生率、患者の年齢などの諸条件を入力することにより、治療に関する費用効果について複数の分析がなされている。入力条件によりその分析結果は異なり、個々の動脈瘤のリスクが明らかでないと、これらの費用効果分析や治療の有用性の分析を個々の症例の治療推奨を与える根拠とはできない。今後さらに詳細な個々の動脈瘤の自然歴や治療の予後予測が可能となることが期待される¹⁹⁻²⁴⁾。

4. 未破裂脳動脈瘤の自然歴

未破裂脳動脈瘤の自然歴は大きさ、部位によって異なる。複視や脳梗塞、急激な頭痛の悪化など動脈瘤に起因する症候を来した症候性の未破裂脳動脈瘤は破裂しやすいとされている。その他、年齢、女性、多発性、くも膜下出血の既往、喫煙、高血圧、片頭痛の既往、不規則な瘤の形状・ブレブの存在、dome-neck aspect比、サイズ比 (母血管に対する動脈瘤サイズの比) の高いものなどが破裂しやすい因子として報告されている²⁵⁻³⁶⁾。また脂質異常症を有する患者は破裂率が低い傾向があるが、これは同病に対して処方されているスタチンの影響による可能性もある。糖尿病は特に破裂リスクに関与しないと報告されている。

欧米の61施設で行われた国際未破裂脳動脈瘤研究 (ISUIA) では2003年に前向き (prospective) データの報告がなされている³⁴⁾。破裂率に関して前向き経過観察 (1,692症例, 2,686瘤・平均4.1年, 6,544人・年) では, くも膜下出血の既往のない7 mm以下の未破裂脳動脈瘤のうち, 内頸動脈-後交通動脈瘤を除くWillis輪前方の動脈瘤はほとんど破裂しないことが示された。後方の動脈瘤では年間0.5%であった。サイズがより大きな脳動脈瘤では7-12 mmでは前方の動脈瘤は年間0.5%, 後方は年間2.9%, 13-24 mmでは前方年間2.9%, 後方は年間3.7%, 25 mm以上では前方年間8%, 後方年間10%であった。5年間死亡率は12.7%で破裂を認めた51例中33例 (65%) が死亡した。

未破裂脳動脈瘤の頻度に関して人種別の差はほぼないとされる¹⁾。しかしくも膜下出血発症率はフィンランドと日本において他の地域よりも高いとされているため³⁷⁾、未破裂脳動脈瘤の破裂率が人種別で異なる可能性もある。オランダグループのメタ解析 (19論文より4,795患者, 26,122人年) では, 未破裂脳動脈瘤の年間破裂率は5年以下の観察で1.2%, 10年で0.6%, 10年以上で1.3%と経過観察年数で破裂率がやや異なり, サイズによっても異なり5 mm以下でも0.5%, 5-10 mmで1.2%, 10 mm以上で1.5%であった。有意差をもつ因子は, 5 mm以上の大きさ, 後方循環, 症候性, また日本およびフィンランドの研究であった³³⁾。

日本では未破裂脳動脈瘤に関して, これまでの後ろ向き研究によると瘤全体の年間破裂率については1.9%-2.7%となっており, サイズが大きいもの, 後方循環, 症候性, 多発性および多房性の形状などが破裂のリスクが高い因子であるという報告がある一方で, 合併疾患や瘤の部位による破裂率の差は認めないとする報告もある²⁶⁻²⁹⁾。

一方, 近年日本から数件の前向きデータの報告がなされた。Ishibashiらは単独施設において前向きに経過観察された419人529個の未破裂脳動脈瘤の自然歴を報告した³⁸⁾。破裂は平均905日の観察期間で年1.4%に発生した。関与する因子はサイズ (5 mm未満年0.8%, 5-10 mm年1.2%, 10-24 mm年7.1% 25 mm以上年43%), くも膜下出血を合併 (ハザード比7.3, 95% CI: 2.5-21.2), 後方循環の動脈瘤 (ハザード比2.9, 95% CI: 1.1-8) であった。特に小型の瘤ではくも膜下出血合併例の破裂率はないものに比し5.5倍であった。本報告では2013年603例741個の動脈瘤の1,405人・年の新データが追加されたが, ほぼ結果は同様であった³⁹⁾。Sonobeらは5 mm未満の小型未破裂脳動脈瘤を治療介入せず全例 (374例・448病変) 前向きに観察するSUAVE研究を行った⁴⁰⁾。1,306人・年の経過観察で7人に破裂 (0.54%/年 95% CI: 0.2-3%), 25症例30病変 (6.7%) に2 mm以上の拡大が認められた。破裂に関与する因子として多発性, 高血圧, 4 mm以上のサイズ, 50歳未満の年齢が有意に破裂率が高かった。また拡大に関しては4 mm以上のサイズ, 女性, 多発, 喫煙者が有意に高かった。本研究は治療介入の加わらないバイアスの少ない研究として極めて重要である。

UCAS Japanの自然歴の解析は2012年に報告された⁴¹⁾。本研究は日本の脳神経外科施設283施設から2001年から2004年4月までに前向きに登録された未破裂脳動脈瘤患者を対象としている。くも膜下腔に位置する嚢状の動脈瘤で初期の患者状況がmodified Rankin Scaleで0-2の患

者を対象とした。治療された患者（全体で3,050個の瘤）は治療までを観察期間とした。5,720例6,697個の瘤の11,660動脈瘤・年の観察経過をまとめた。瘤毎に破裂危険因子の解析を行っている。破裂は111個に発生し、年間破裂率は0.95%であった。破裂に関与する因子は大きさ [5 mm未満に対しての多変量ハザード比 (HR) 5-6 mm: 1.13, 7-9 mm: 3.35, 10-24 mm: 9.09, 25 mm～: 76.26], 部位（特に前交通動脈, 後交通動脈, それぞれ中大脳動脈瘤に対してHR 2.02, 1.90), 形状（ブレブを有するもの: 不整な突出のあるもの, HR 1.63) であった。本研究からは日本人の脳動脈瘤のサイズ・部位別の破裂リスクが細かく示された（表1）⁴¹⁾。後方循環の脳動脈瘤では椎骨動脈瘤の破裂リスクは低く、脳底動脈瘤の破裂リスクは大きな瘤では高いことが明らかとなった。本研究の対象では高齢者では動脈瘤が大きいものが多いことが示された。また最終確認のできた状況下で111個の破裂した瘤を有した患者のうち39例は死亡(35%), 32例(29%)はmodified Rankin Scaleが3以上の自立不可能な状況にあり、これまでのくも膜下出血の予後とほぼ同等であった。また一方でこの観察期間中に131人の患者がくも膜下出血以

表1：日本人未破裂脳動脈瘤の部位・サイズ別破裂リスク（UCAS Japan より）

Location	Annual rupture rate (95% CI of rupture rate)				
	Size				
	3-4 mm	5-6 mm	7-9 mm	10-24 mm	25 mm-
MCA	0.23 (0.09-0.54)	0.31 (0.10-0.96)	1.56 (0.74-3.26)	4.11 (2.22-7.66)	16.87 (2.38-119.77)
AComA	0.90 (0.45-1.80)	0.75 (0.28-2.02)	1.97 (0.82-4.76)	5.24 (1.97-13.95)	39.77 (9.95-159.00)
ICA	0.14 (0.04-0.57)	0.00 (-)	1.19 (0.30-4.77)	1.07 (0.27-4.28)	10.61 (1.49-75.3)
PComA	0.41 (0.15-1.10)	1.00 (0.37-2.66)	3.19 (1.66-6.12)	6.12 (1.66-6.13)	126.97 (40.95-393.68)
BA	0.23 (0.03-1.61)	0.46 (0.06-3.27)	0.97 (0.24-3.89)	6.94 (3.74-12.90)	117.82 (16.60-836.43)
VA	- (-)	- (-)	- (-)	3.49 (0.87-13.94)	- (-)
Other	0.78 (0.25-2.43)	1.37 (0.34-5.50)	- (-)	2.81 (0.40-19.99)	- (-)
Total	0.36 (0.23-0.54)	0.50 (0.29-0.84)	1.69 (1.13-5.93)	4.37 (3.22-5.93)	33.40 (16.60-66.79)

CI: confidence interval; Locations classified into specific sites: MCA: middle cerebral artery; AComA: anterior communicating artery; ICA: internal carotid artery excluding posterior communicating and cavernous portions, including internal carotid artery paraclinoid location, so-called internal carotid artery dorsal curvature location, internal carotid artery bifurcation and internal carotid-anterior choroidal artery; PComA: internal carotid-posterior communicating artery; BA: basilar tip and basilar-superior cerebellar artery; VA: vertebral artery-posterior inferior cerebellar artery and vertebro-basilar junction; Others include aneurysms at the anterior cerebral artery A1 portion, distal anterior cerebral artery, and other supra-tentorial or infra-tentorial locations not categorized above.

外の原因で死亡している。未破裂脳動脈瘤を有する患者は、高齢者が多く、また他の疾患リスクファクターも有することから全身的な健康管理も重要であると考えられる。

2014年にはオランダのGrevingらのグループがISUIAと日本のUCAS Japan, SUAVcを含む6つの前向き研究のメタ解析を行い、脳動脈瘤の5年間での破裂リスクを予測するPHASESスコアシステムを構築した。この解析では人種（日本人とフィンランド人）、高血圧、年齢、サイズ、くも膜下出血の既往、部位（前大脳、後交通、後方）がリスク因子として抽出された。日本人の瘤は欧米人の2.8倍破裂しやすいことを明らかにした。また破裂リスクは発見後年々減少することを示した⁴²⁾。

経過観察期間と破裂率の推移については、特定の動脈瘤（大型、多発例）などでは発見当初は高く、その後一定の率となることがいくつかの観察研究で示されている^{40, 43)}。Satoらも動脈瘤の発生、頻度、観察される破裂率、くも膜下出血の頻度など数学的近似から、脳動脈瘤は発生当初破裂率が高く、その後低い状況で安定すると報告している⁴⁴⁾。韓国の診療情報から得た未破裂脳動脈瘤非治療例の破裂は1年以内に高率であった⁴⁵⁾。

動脈瘤の拡大に関して、MRAや3D-CTAを用いた観察研究では、7%前後で瘤の拡大が認められたとの報告があり、Kaplan Meierでみた拡大率推移は1年目2.5%、2年目8%、3年目17.6%と年月を経過するごとに拡大するリスクが高まることが示されている^{46, 47)}。Sonobeら⁴⁰⁾はSUAVc研究において5 mm未満の脳動脈瘤においても約3年半の観察期間で30個（25例）（6.7%）の動脈瘤で2 mm以上の拡大またはブレブの出現を認めた。拡大に関与する因子として、大きさと多発性、喫煙、女性、病変部位としては脳底動脈瘤や前交通動脈瘤などが挙げられている^{26, 46, 47)}。またInoueらは1,002例1,325個の瘤を少なくとも年2回以上のMRAによる経過観察において、年1.8%に拡大を認め、拡大した動脈瘤の年間破裂率は年18.5%と極めて高いことを報告している。動脈瘤拡大は小型の瘤においても発生頻度は高いことに留意し経過観察する必要がある⁴⁸⁾。

動脈瘤の新生については、すでに動脈瘤が発見されている症例における新たな瘤の発生率を検討したものが多く、瘤の新生は年齢に比例し、女性、喫煙者、高血圧患者、多発動脈瘤のある患者に多いと報告されている。年間0.2–1.8%程度の率で新生すると報告されている^{47), 49, 50), 51–53)}。

5. 未破裂脳動脈瘤と合併疾患・合併身体状況による破裂リスク

1) 未破裂脳動脈瘤と脳梗塞

脳梗塞発症と脳動脈瘤は双方とも頻度の高い疾患であり、合併することが多い。脳血流動態の変化が脳動脈瘤の破裂因子となる可能性もある。以下に脳動脈瘤症例における脳梗塞関連治療の検証をまとめる。

未破裂脳動脈瘤患者におけるt-PA（tissue plasminogen activator）静注血栓溶解治療については多くの報告があり、脳動脈瘤の破裂リスクを高めるということは現時点では証明されていな

い⁵⁴⁻⁵⁷。ただし破裂率の高い脳動脈瘤が治療前に発見された場合、個々の状況に応じて慎重に対応することが推奨される。

また心原性脳塞栓症予防のための抗凝固療法についても、現時点では抗凝固薬使用により動脈瘤破裂リスクが上昇するという証拠はない⁵⁸。

抗血小板療法については、特にアスピリンは週3回以上服用した未破裂脳動脈瘤患者の破裂はむしろ低かった⁵⁹。アスピリンの抗炎症作用が脳動脈瘤の破裂に影響する炎症を改善している可能性がある⁶⁰。

頸動脈血栓内膜剝離手術（CEA）を未破裂脳動脈瘤を有する患者に行う場合、過灌流や脳血流の大きな変化が来される可能性がある。Kahnらは頸動脈狭窄の治療を要する症例の同血管流域に脳動脈瘤を有する患者のリスクに関するsystemic reviewを行い、140手技において5例（4%）の脳動脈瘤が手技の30日以内に破裂したと報告し、CEA術後の同領域の未破裂脳動脈瘤の破裂率は特に高くはないとしている⁶¹。しかし症例も少なく、破裂例も報告されているので、術後の過灌流や高血圧には注意を要する。

未破裂脳動脈瘤の流域末梢に脳梗塞が発生している場合には、脳動脈瘤が症候性であり破裂の危険性も高いとする報告もある⁶²。

2) 未破裂脳動脈瘤と妊娠出産

妊娠中・出産後数週間の期間も体液循環や脳血流の変化が指摘されており、脳動静脈奇形については相反する報告はあるものの留意を促されている^{63, 64}。未破裂脳動脈瘤に関しては韓国の保険診療データからの解析では未破裂脳動脈瘤を有する患者の予想値に関して妊娠中の破裂は1.4%、出産時の破裂は0.05%であった⁶⁵。他の状況下の破裂に比し特に高くはないと報告されている。未破裂脳動脈瘤を有する妊婦の帝王切開による出産率は70%と高いが、帝王切開を行う妥当性が疑問視されている。一方で妊娠出産後の動脈瘤破裂も報告があり⁶⁶、大型の瘤や症候性の瘤等では注意が必要である。今後さらなるデータの集積が求められる。

6. 未破裂脳動脈瘤の治療

治療に伴う合併症の発生率も未破裂脳動脈瘤の治療適応を決定するうえで、大きな因子である。治療による合併症の発生率は1.9–12%と報告されている^{34, 67}。現在未破裂脳動脈瘤の確立された治療として開頭による脳動脈瘤クリッピング、脳血管内コイル塞栓等の方法がある。近年は血管内治療の普及および進歩によって徐々に血管内治療の治療数および割合が増大している⁶⁸。欧米では医療費や治療成績の比較において血管内治療が優れていることが報告されている⁶⁹。また近年はflow diverter stent等の治療機器も開発され、その治療成績も報告され始めている⁷⁰。しかし巨大動脈瘤では治療をきっかけに破裂した例も報告されており⁷¹、慎重な技術の適応基準を設ける必要がある。未だ未破裂脳動脈瘤においては開頭、血管内治療の無作為比較試験はなされておらず、治療方針に関しては、脳血管治療グループで十分検討のうえで決定されるこ

とが望ましい。

2003年に報告されたISUIAの前向き研究では開頭術後1ヵ月の時点における重篤合併症(modified Rankin Scale 3以上, MMSE 24未満となったもの)の発生率は12%, 死亡率は1.5%, 血管内治療ではそれぞれ7.3%, 1.8%であった³⁴⁾(IIa)。治療成績を悪化させる因子として開頭手術例では動脈瘤の大きさ(12 mm以上), 部位(後方循環), 症候性脳虚血の既往, 症候性動脈瘤の関与が, 血管内治療でも動脈瘤の大きさ(12 mm以上), 部位(後方循環)の関与が報告されている。

この他, 開頭クリッピング手術のリスクに関する因子としては, 前交通動脈瘤や内頸動脈分岐部動脈瘤という部位を挙げている報告, 巨大ではない前方循環の脳動脈瘤に限定すると死亡率は0.8%, 合併症発生率は1.9%と治療に関するリスクは低いとする報告⁷²⁾, 症例数や調査報告年度, 年齢, 性, 動脈瘤サイズ, 部位に関して有意差は検出できなかったとする報告もある⁷³⁾。

日本における31施設の前向き研究であるUCAS IIの中間解析においても, 治療成績を検証している⁷⁴⁾。558例の治療成績では, modified Rankin Scaleが2ポイント以上悪化する例は4.5%, 高次脳機能低下(MMSE 24点以下)も加えると機能低下は全体で5.3%であった。多変量解析は実施していないが, 大型の瘤, 後方循環, くも膜下出血発症の瘤が有意に治療成績が悪かった。治療法の比較では, 血管内治療のほうがクリッピングよりも重篤合併症が多く, 医療費もより高額であった。SF (Short Form)-8, EQ5Dを用いたQOL(生活の質, Quality of life)評価では術前後で有意な差は認めなかった。

未破裂脳動脈瘤に対する開頭手術が脳高次機能へ与える影響について, ISUIAでは高次機能低下が特に高齢者では高率に発生していることを報告している³⁴⁾。

一方, 未破裂脳動脈瘤開頭手術の術後に高次機能はむしろ向上し, 他の数値の変化には差が認められなかったことを術前後の知能・記憶検査, 血流等の詳細な検討により示した研究もある⁷⁵⁾。丁寧な手術手技により脳高次機能面での合併症の発生は極力低く抑えることができることが示されている。

未破裂脳動脈瘤の発見や治療がQOLに与える影響についても報告されている⁷⁶⁻⁷⁸⁾。SF-36およびうつスケールを用いた解析では, 未破裂脳動脈瘤を有する術前患者においてSF-36値が一般人に比較して低下しており, 治療直後には一時的に低下することもあるが, 3年の経過によって, すべての患者でQOLは一般人のものと同等となっていたという報告がある。本研究は未破裂脳動脈瘤が発見されたことによるQOLが低下することと, それが治療によって改善されることを示している⁷⁸⁾。一方, 未破裂脳動脈瘤の術後短期的にQOLが低下し, 術後1年間で回復するものの, QOLの低下を長期に訴えることもあることが報告されている⁷⁶⁾。

未破裂脳動脈瘤治療後の長期成績に関する報告は少ない。未破裂脳動脈瘤に対する血管内治

療の根治性については、Guglielmi detachable coil (GDC) を用いて91%の病変を完全あるいは準完全に閉塞することができたという報告もあれば、完全閉塞率は54%であったという46報告の集計もあり^{79, 80)}、明らかにはされていない。治療後も不完全閉塞や再発などに注意して経過観察することが推奨される。

一方、開頭手術により治療された未破裂脳動脈瘤例の長期経過観察において、治療した脳動脈瘤の再発や新生した動脈瘤の破裂などによるくも膜下出血の発生率は10年で1.4%、20年で12.4%であったという報告があり⁸¹⁾、たとえクリッピングが完全でも、長期の経過観察が必要である。Hokariらも未破裂脳動脈瘤クリッピング治療後の長期経過を報告し、くも膜下出血の発症率は年0.085%と低いが、他の脳卒中発症が年1.06%と高率であり注意深い経過観察が必要であるとしている⁸²⁾。

7. 未破裂脳動脈瘤の内科的治療の可能性

近年実験的脳動脈瘤ではスタチンの服用により動脈瘤の拡大が抑制されるという報告もあり、今後未破裂脳動脈瘤に対する拡大・破裂防止のための内服治療が開発される可能性がある⁸³⁾。またテトラサイクリン系の抗生物質が実験脳動脈瘤の破裂率を低下させたという報告もある⁸⁴⁾。またNozakiらのグループはくも膜下出血例と未破裂脳動脈瘤保有例のケースコントロール研究により前者は未破裂群に比して有意にスタチンの服用率が少ない [9.4%と26.0%, Adjusted odds: 0.3 (95% CI: 0.14–0.66)] ことを示した⁸⁵⁾。その他先に記したアスピリンの服用など内在性の炎症を抑制することが脳動脈瘤の破裂を低下させる可能性がある^{59, 60)}。またNakanoらのグループは特殊な変異株の連鎖球菌の歯周病感染がくも膜下出血と有意に関連があることを示した⁸⁶⁾。将来歯周病の制御によりくも膜下出血を低下させることができる可能性がある。

またUCAS Japanの症例コホートにおいて死因はくも膜下出血よりも他の原因によるものが多い⁴¹⁾。未破裂脳動脈瘤を有する患者は元来さまざまな血管リスクファクターを有しており、全身の健康管理に留意することが重要と考えられる。

◎文 献

- 1) Vlak MH, et al: Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* **10**: 626-636, 2011
- 2) White PM, et al: Can noninvasive imaging accurately depict intracranial aneurysms? A systematic review. *Radiology* **217**: 361-370, 2000
- 3) Pradilla G, et al: Accuracy of computed tomography angiography in the diagnosis of intracranial aneurysms. *World Neurosurg* **80**: 845-852, 2013
- 4) Hoh BL, et al: Results of a prospective protocol of computed tomographic angiography in place of catheter angiography as the only diagnostic and pretreatment planning study for cerebral aneurysms by a combined neurovascular team. *Neurosurgery* **54**: 1329-1340; discussion 1340-1342, 2004

- 5) Shojima M, et al: Magnitude and role of wall shear stress on cerebral aneurysm: computational fluid dynamic study of 20 middle cerebral artery aneurysms. *Stroke* **35**: 2500-2505, 2004
- 6) Miura Y, et al: Low wall shear stress is independently associated with the rupture status of middle cerebral artery aneurysms. *Stroke* **44**: 519-521, 2013
- 7) Cebal JR, et al: Association of hemodynamic characteristics and cerebral aneurysm rupture. *AJNR Am J Neuroradiol* **32**: 264-270, 2011
- 8) Meng H, et al: High WSS or Low WSS? Complex Interactions of Hemodynamics with Intracranial Aneurysm Initiation, Growth, and Rupture: Toward a Unifying Hypothesis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013. Epub 2013/04/20.
- 9) Tenjin H, et al: Relationship between preoperative magnetic resonance imaging and surgical findings: aneurysm wall thickness on high-resolution t1-weighted imaging and contact with surrounding tissue on steady-state free precession imaging. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **53**: 336-342, 2013
- 10) Hasan D, et al: Early change in ferumoxytol-enhanced magnetic resonance imaging signal suggests unstable human cerebral aneurysm: a pilot study. *Stroke* **43**: 3258-3265, 2012
- 11) Kuroda J, et al: Cardiac cycle-related volume change in unruptured cerebral aneurysms: a detailed volume quantification study using 4-dimensional CT angiography. *Stroke* **43**: 61-66, 2012
- 12) Hayakawa M, et al: Detection of pulsation in ruptured and unruptured cerebral aneurysms by electrocardiographically gated 3-dimensional computed tomographic angiography with a 320-row area detector computed tomography and evaluation of its clinical usefulness. *Neurosurgery* **69**: 843-851; discussion 851, 2011
- 13) King JT Jr, et al: A failure to communicate: patients with cerebral aneurysms and vascular neurosurgeons. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **76**: 550-554, 2005
- 14) Otawara Y, et al: Anxiety before and after surgical repair in patients with asymptomatic unruptured intracranial aneurysm. *Surg Neurol* **62**: 28-31; discussion 31, 2004
- 15) van der Schaaf IC, et al: Quality of life, anxiety, and depression in patients with an untreated intracranial aneurysm or arteriovenous malformation. *Stroke* **33**: 440-443, 2002
- 16) van der Schaaf IC, et al: Psychosocial impact of finding small aneurysms that are left untreated in patients previously operated on for ruptured aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **77**: 748-752, 2006
- 17) Nozaki K, et al: Examination of the effectiveness of DVD decision support tools for patients with unruptured cerebral aneurysms. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2007; **47**: 531-536; discussion 536, 2005
- 18) Houkin K, et al: Inadequate website disclosure of surgical outcome of intracranial aneurysms. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2005; **45**: 448-453, 2005
- 19) Yoshimoto Y: A mathematical model of the natural history of intracranial aneurysms: quantification of the benefit of prophylactic treatment. *J Neurosurg* **104**: 195-200, 2006
- 20) Aoki N, et al: Management of unruptured intracranial aneurysm in Japan: a Markovian decision analysis with utility measurements based on the Glasgow Outcome Scale. *Med Decis Making* **18**: 357-364, 1998
- 21) Aoki N, et al: Reanalysis of unruptured intracranial aneurysm management: effect of a new international study on the threshold probabilities. *Med Decis Making* **21**: 87-96, 2001
- 22) Chang HS, et al: Quantification of operative benefit for unruptured cerebral aneurysms: a

- theoretical approach. *J Neurosurg* **83**: 413-420, 1995
- 23) Johnston SC, et al: Which unruptured cerebral aneurysms should be treated? A cost-utility analysis. *Neurology* **52**: 1806-1815, 1999
 - 24) Vindlacheruvu RR, et al: Risk-benefit analysis of the treatment of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **76**: 234-239, 2005
 - 25) Rinkel GJ, et al: Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* **29**: 251-256, 1998
 - 26) Asari S, et al: Natural history and risk factors of unruptured cerebral aneurysms. *Clin Neurol Neurosurg* **95**: 205-214, 1993
 - 27) Yasui N, et al: Long-term follow-up study of unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* **40**: 1155-1159; discussion 1159-1160, 1997
 - 28) Tsutsumi K, et al: Risk of rupture from incidental cerebral aneurysms. *J Neurosurg* **93**: 550-553, 2000
 - 29) Morita A, et al: Risk of rupture associated with intact cerebral aneurysms in the Japanese population: a systematic review of the literature from Japan. *J Neurosurg* **102**: 601-606, 2005
 - 30) Juvela S, et al: Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg* **93**: 379-387, 2000
 - 31) Ujiie H, et al: Is the aspect ratio a reliable index for predicting the rupture of a saccular aneurysm? *Neurosurgery* **48**: 495-502; discussion 3, 2001
 - 32) Raghavan ML, et al: Quantified aneurysm shape and rupture risk. *J Neurosurg* **102**: 355-362, 2005
 - 33) Wermer MJ, et al: Algra A, Rinkel GJ. Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke* **38**: 1404-1410, 2007
 - 34) Wiebers DO, et al: Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* **362**: 103-110, 2003
 - 35) Vlak MH, et al: Risk of rupture of an intracranial aneurysm based on patient characteristics: a case-control study. *Stroke* **44**: 1256-1259, 2013
 - 36) Tremmel M, et al: Influence of intracranial aneurysm-to-parent vessel size ratio on hemodynamics and implication for rupture: results from a virtual experimental study. *Neurosurgery* **64**: 622-630; discussion 630-631, 2009
 - 37) Ingall T, et al: A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke* **31**: 1054-1061, 2000
 - 38) Ishibashi T, et al: Unruptured intracranial aneurysms: incidence of rupture and risk factors. *Stroke* **40**: 313-316, 2009
 - 39) Ishibashi T, et al: Justification of Unruptured Intracranial Aneurysm Repair: A Single-Center Experience. *AJNR Am J Neuroradiol* **34**: 1600-1605, 2013
 - 40) Sonobe M, et al: Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVE study, Japan. *Stroke* **41**: 1969-1977, 2010
 - 41) Morita A, et al: The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* **366**: 2474-2482, 2012
 - 42) Greving JP, et al: Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial: aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol* **13**: 59-66, 2014

- 43) Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. *N Engl J Med* **339**: 1725-1733, 1998
- 44) Sato K, et al: Risk profile of intracranial aneurysms: rupture rate is not constant after formation. *Stroke*. 2011; **42**: 3376-81.
- 45) Lee EJ, et al: Rupture rate for patients with untreated unruptured intracranial aneurysms in South Korea during 2006-2009. *J Neurosurg* **117**: 53-59, 2012
- 46) Matsubara S, et al: Incidence and risk factors for the growth of unruptured cerebral aneurysms: observation using serial computerized tomography angiography. *J Neurosurg* **101**: 908-914, 2004
- 47) Juvela S, et al: Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke* **32**: 485-491, 2001
- 48) Inoue T, et al: Annual re-rupture risk of growing unruptured cerebral aneurysms detected by magnetic resonance angiography. *J Neurosurg* **117**: 20-25, 2012
- 49) Chang HS: Simulation of the natural history of cerebral aneurysms based on data from the International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms. *J Neurosurg* **104**: 188-194, 2006
- 50) Cheong JJ, et al: Estimating the annual rate of de novo multiple aneurysms: three statistical approaches. *Neurosurg Focus* **17**: E8, 2004
- 51) Wermer MJ, et al: Follow-up screening after subarachnoid haemorrhage: frequency and determinants of new aneurysms and enlargement of existing aneurysms. *Brain* **128** (Pt 10): 2421-2429, 2005
- 52) Horikoshi T, et al: Retrospective analysis of the prevalence of asymptomatic cerebral aneurysm in 4518 patients undergoing magnetic resonance angiography--when does cerebral aneurysm develop? *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2002; **42**: 105-112; discussion 13, 2002
- 53) Tsutsumi K, et al: Risk of aneurysm recurrence in patients with clipped cerebral aneurysms: results of long-term follow-up angiography. *Stroke* **32**: 1191-1194, 2001
- 54) Edwards NJ, et al: The safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients with pre-existing cerebral aneurysms: a case series and review of the literature. *Stroke* **43**: 412-416, 2012
- 55) Kim JT, et al: Detection and significance of incidental unruptured cerebral aneurysms in patients undergoing intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Neuroimaging* **22**: 197-200, 2012
- 56) Sheth KN, et al: Intravenous rt-PA is not associated with increased risk of hemorrhage in patients with intracranial aneurysms. *Neurocrit Care* **17**: 199-203, 2012
- 57) Mittal MK, et al: Safety of intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients with saccular intracranial aneurysms. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **22**: 639-643, 2013
- 58) Tarlov N, et al: The safety of anticoagulation in patients with intracranial aneurysms. *J Neurointerv Surg* **5**: 405-409, 2013
- 59) Hasan DM, et al: Aspirin as a promising agent for decreasing incidence of cerebral aneurysm rupture. *Stroke* **42**: 3156-62, 2011
- 60) Hasan DM, et al: Evidence that acetylsalicylic acid attenuates inflammation in the walls of human cerebral aneurysms: preliminary results. *J Am Heart Assoc* **2**: e000019, 2013
- 61) Khan UA, et al: Risk of intracerebral aneurysm rupture during carotid revascularization. *J Vasc Surg* **56**: 1739-1747, 2012

- 62) Guillon B, et al: Cerebral ischemia complicating intracranial aneurysm: a warning sign of imminent rupture? *AJNR Am J Neuroradiol* **32**: 1862-1865, 2011
- 63) Witiw CD, et al: Cerebral cavernous malformations and pregnancy: hemorrhage risk and influence on obstetrical management. *Neurosurgery* **71**: 626-630; discussion 31, 2012
- 64) Gross BA, et al: Hemorrhage from arteriovenous malformations during pregnancy. *Neurosurgery* **71**: 349-55; discussion 55-56, 2012
- 65) Kim YW, et al: Cerebral aneurysms in pregnancy and delivery: pregnancy and delivery do not increase the risk of aneurysm rupture. *Neurosurgery* **72**: 143-149; discussion 150, 2013
- 66) Kanani N, et al: Postpartum rupture of an intracranial aneurysm. *Obstet Gynecol* **109** (2 Pt2): 572-574, 2007
- 67) Raaymakers TW, et al: Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Stroke* **29**: 1531-1538, 1998
- 68) Huang MC, et al: Paradoxical trends in the management of unruptured cerebral aneurysms in the United States: analysis of nationwide database over a 10-year period. *Stroke* **42**: 1730-1735, 2011
- 69) Brinjikji W, et al: Patient outcomes are better for unruptured cerebral aneurysms treated at centers that preferentially treat with endovascular coiling: a study of the national inpatient sample 2001-2007. *AJNR Am J Neuroradiol* **32**: 1065-1070, 2011
- 70) Lylyk P, et al: Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: the Buenos Aires experience. *Neurosurgery* **64**: 632-642; discussion 42-43; quiz N6, 2009
- 71) Cebal JR, et al: Aneurysm rupture following treatment with flow-diverting stents: computational hemodynamics analysis of treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* **32**: 27-33, 2011
- 72) Wirth FP, et al: Surgical treatment of incidental intracranial aneurysms. *Neurosurgery* **12**: 507-511, 1983
- 73) King JT Jr, et al: Morbidity and mortality from elective surgery for asymptomatic, unruptured, intracranial aneurysms: a meta-analysis. *J Neurosurg* **81**: 837-842, 1994
- 74) 森田明夫, UCAS II研究者グループ: UCAS IIにおける未破裂脳動脈瘤治療成績: 中間報告—日本における未破裂脳動脈瘤治療の現況とスタンダードの追求—. *脳神経外科ジャーナル* **20**: 489-490, 2011
- 75) Otawara Y, et al: Cognitive function before and after surgery in patients with unruptured intracranial aneurysm. *Stroke* **36**: 142-143, 2005
- 76) Raaymakers TW: Functional outcome and quality of life after angiography and operation for unruptured intracranial aneurysms. On behalf of the MARS Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **68**: 571-576, 2000
- 77) Brilstra EH, et al: Quality of life after treatment of unruptured intracranial aneurysms by neurosurgical clipping or by embolisation with coils. A prospective, observational study. *Cerebrovasc Dis* **17**: 44-52, 2004
- 78) Yamashiro S, et al: Improvement of quality of life in patients surgically treated for asymptomatic unruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **78**: 497-500, 2007
- 79) Murayama Y, et al: Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg* **98**: 959-966, 2003
- 80) Brilstra EH, et al: Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke* **30**: 470-476, 1999
- 81) Tsutsumi K, et al: Risk of subarachnoid hemorrhage after surgical treatment of unruptured

- cerebral aneurysms. *Stroke* **30**: 1181-1184, 1999
- 82) Hokari M, et al: Long-term prognosis in patients with clipped unruptured cerebral aneurysms —increased cerebrovascular events in patients with surgically treated unruptured aneurysms. *Neurosurg Rev* **36**: 567-571; discussion 571-572, 2013
- 83) Aoki T, et al: Simvastatin suppresses the progression of experimentally induced cerebral aneurysms in rats. *Stroke* **39**: 1276-1285, 2008
- 84) Makino H, et al: Pharmacological stabilization of intracranial aneurysms in mice: a feasibility study. *Stroke* **43**: 2450-2456, 2012
- 85) Yoshimura Y, et al: Statin Use and Risk of Cerebral Aneurysm Rupture: A Hospital-Based Case-Control Study in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013. Epub 2013/05/24.
- 86) Nakano K, et al: The collagen-binding protein of *Streptococcus mutans* is involved in haemorrhagic stroke. *Nat Commun* **2**: 485, 2011

4) 無症候性脳動静脈奇形・海綿状血管腫・もやもや病

(推奨)

- (1) 無症候性脳動静脈奇形に対する開頭手術治療または定位放射線治療の予後改善効果は、現時点では明らかでない。無症候性脳動静脈奇形の治療方針決定においては、脳動静脈奇形一般における自然経過のリスクと治療のリスクを考慮したうえで個々の症例について判断する必要がある。(注1)
- (2) 無症候性海綿状血管腫に対しては保存的治療が勧められる。(注2)
- (3) 無症候性もやもや病に対しては、専門医による評価のうえ、個々の事情に応じて治療法を検討する。(注3)

注1 無症候性脳動静脈奇形において、手術的治療と保存的加療を比べたエビデンスは存在しない^{1, 2)}。population-based analysisによると脳動静脈奇形の自然発生率は12.4人/100万人/年で、うち58%が出血発症であった³⁾。自然経過の中での脳動静脈奇形からの出血率は年間2-3%であり、出血後しばらく出血率は上昇し(6-17.9%)、それ以降は年間2%と報告されており^{4, 5)}、初回出血による死亡率は10%と報告されている⁵⁾。また脳動静脈奇形の非出血例での出血率は年間2.2%であった^{6, 7)}。症候性脳動静脈奇形の長期間の追跡調査では出血の可能性は年間4%、死亡率は年間1%、重症合併症、死亡率合計では年間2.7%であった⁸⁾。未治療の脳動静脈奇形からの出血は、他の原因による出血よりも予後がよかったとする報告もある⁹⁾。以上の疫学データを参考にして治療方針が検討されるが、American Heart Association (AHA) の勧告によると、Spetzler and Martin分類のGrade I-IIについては手術的摘出、小さい病変でも手術のリスクが高い場合はγナイフ等の定位放射線療法が考慮されるべきであるとしている¹⁾。脳動静脈奇形治療に関するメタアナリシスでは、Spetzler-Martin Grade I, IIに対する外科治療の成績は良好であり²⁾、男性、小型、深部病変で治療合併症が少ないとされている²⁾。10 cm³以下、直径3 cm以下の病変に部位を考慮してradiosurgeryが用いられることも可能であり¹⁾、完全閉塞率は70-80%程度とされ、小さいものほど閉塞率が高く、治療後閉塞までの出血率は治療前と有意には変わらないとされているが²⁾、遅発性放射線障害の発生に注意する必要がある¹⁰⁾。Spetzler-Martin Grade IIIについては場合により塞栓術を組み合わせる外科的摘出を考慮する¹⁾。Spetzler-Martin Grade IV, Vについては外科治療に伴う危険性が高く¹¹⁾、治療の適応も限られる^{1, 2)}。手術後の神経学的後遺症の予測に病変部の機能的な重要性、まばらなナイダス、深部静脈への灌流を指摘するものもある¹²⁾。

◎文 献

- 1) Ogilvy CS, et al: AHA Scientific Statement: Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. *Stroke* 32: 1458-1471, 2001

- 2) van Beijnum J, et al: Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* **306**: 2011-2019, 2011
- 3) Hillman J: Population-based analysis of arteriovenous malformation treatment. *J Neurosurg* **95**: 633-637, 2001
- 4) Graf CJ, et al: Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *J Neurosurg* **58**: 331-337, 1983
- 5) Fults D, et al: Natural history of arteriovenous malformations of the brain: a clinical study. *Neurosurgery* **15**: 658-662, 1984
- 6) Brown RD Jr, et al: The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg* **68**: 352-357, 1988
- 7) Mast H, et al: Risk of spontaneous haemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. *Lancet* **350**: 1065-1068, 1997
- 8) Ondra SL, et al: The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment. *J Neurosurg* **73**: 387-391, 1990
- 9) Choi JH, et al: Clinical outcome after first and recurrent hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Stroke* **37**: 1243-1247, 2006
- 10) Yamamoto M, et al: Gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations: long-term follow-up results focusing on complications occurring more than 5 years after irradiation. *Neurosurgery* **38**: 906-914, 1996
- 11) Han PP, et al: Intention-to-treat analysis of Spetzler-Martin grade IV and V arteriovenous malformations: natural history and treatment paradigm. *J Neurosurg* **98**: 3-7, 2003
- 12) Spears J, et al: A discriminative prediction model of neurological outcome for patients undergoing surgery of brain arteriovenous malformations. *Stroke* **37**: 1457-1464, 2006

注² 海綿状血管腫において手術的治療と保存的加療を比べたエビデンスは存在しない。海綿状血管腫の一般人を対象とした画像診断上の頻度は0.4%¹⁾、出血率は、既知診断例で年間0.7%²⁾、出血発症例では年間4.5%、非出血発症例では年間0.6%と報告されており³⁾、初回出血後2年半の間は再出血しやすい⁴⁾。特に脳幹部に存在する場合は出血率が高く、自然経過中に出血を繰り返して予後不良となるため、出血所見が明らかであり、部位的に摘出術の危険が非常に低いと判断される場合は専門医による外科的摘出の可能性を考慮する^{5, 6)}。海綿状血管腫に対する定位放射線治療については、出血防止効果は認められるものの放射線障害の危険が高く⁷⁻⁹⁾、適応は慎重にすべきである。無症候性海綿状血管腫については家族性発生の報告があり、平均2.1年の経過観察期間においては6.1%で症状の発現があり、30.3%で画像上の新たな病変が発見され、9.1%で画像上の出血が認められている¹⁰⁾。海綿状血管腫の約10%に合併することが知られている静脈性血管腫（奇形）は、最近のpopulation-based studyでも98%は偶然の発見であり、経過観察中の出血も稀な良性疾患である¹¹⁾。

◎文 献

- 1) Vernooij MW, et al: Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* **357**: 1821-1828, 2007

- 2) Robinson JR, et al: Natural history of the cavernous angioma. J Neurosurg 75: 709-714, 1991
- 3) Kondziolka D, et al: The natural history of cerebral cavernous malformations. J Neurosurg 83: 820-824, 1995
- 4) Barker FG, et al: Temporal clustering of hemorrhages from untreated cavernous malformations of the central nervous system. Neurosurgery 49: 15-24, 2001
- 5) Samii M, et al: Surgical management of brainstem cavernomas. J Neurosurg 95: 825-832, 2001
- 6) Porter RW, et al: Cavernous malformations of the brainstem: experience with 100 patients. J Neurosurg 90: 50-58, 1999
- 7) Kondziolka D, et al: Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. J Neurosurg 83: 825-831, 1995
- 8) Karlsson B, et al: Radiosurgery for cavernous malformations. J Neurosurg 88: 293-297, 1998
- 9) Pollock BE, et al: Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. J Neurosurg 93: 987-991, 2000
- 10) Labauge P, et al: Prospective follow-up of 33 asymptomatic patients with familial cerebral cavernous malformations. Neurology 57: 1825-1828, 2001
- 11) Hon JM, et al: The presentation and clinical course of intracranial developmental venous anomalies in adults: a systematic review and prospective, population-based study. Stroke 40: 1980-1985, 2009

注³ 本邦における症候性もやもや病の発生率は0.35-0.94人/10万人/年、男女比は1:1.8で家系内発生が6-12%とされている¹⁻⁴⁾。血行再建術により症候は改善し¹⁻³⁾、さらにアセタゾラミドに対する脳循環予備能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血行再建術により循環代謝は改善することが示されている^{1, 5)}。無症候性もやもや病の頻度についての報告は少ないが、脳ドック受診者の0.07%とする報告がある⁷⁾。班研究では、頭痛型、無症候性型がおおの7.3%、4.3%であったが、頭痛型や抗血小板治療施行症例で脳卒中発生頻度が高い傾向にあることが示されている¹⁾。

無症候性であってももやもや病と診断された症例は、経過観察中に虚血性、出血性を問わず脳血管イベントを発生しやすい^{1, 6)}。無症候性もやもや病において、内科的治療や血行再建術により自然経過と比較して将来の虚血症候や出血症候が有意に予防されるという明らかなエビデンスはないが、基礎疾患（動脈硬化、血管炎など）を有する類もやもや病と異なり、原因不明のもやもや病では血管病変を阻止する有効な手段がないため、無症候性とはいえ将来の脳卒中発症予防のため外科治療を考慮してよい¹⁾。内科的には慢性期の再発予防に準じて危険因子の管理、生活指導を行う。抗血小板薬は、米国では無症候例の約半数で使用されているが^{8, 9)}、成人では出血発症が半数近くを占めるため無症候例に対しては使用を考慮しない¹⁾。

◎文 献

- 1) ウイリス動脈輪閉塞症における病態治療に関する研究班：もやもや病（ウイリス動脈輪閉塞症）診断・治療ガイドライン。脳卒中の外科 37: 321-337, 2009
- 2) Houkin K, et al: Surgical therapy for adult moyamoya disease: Can surgical revascularization

- prevent the recurrence of intracerebral hemorrhage? Stroke **27**: 1342-1346, 1996
- 3) Scott RM, et al: Moyamoya disease and moyamoya syndrome. N Engl J Med **360**: 1226-1237, 2009
 - 4) Kleinloog R, et al: Regional differences in incidence and patient characteristics of moyamoya disease: a systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry **83**: 531-536, 2012
 - 5) Kuriyama S, et al: Prevalence and clinicoepidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. Stroke **39**: 42-47, 2008
 - 6) Kuroda S, et al: Research Committee on Moyamoya Disease in Japan: Radiological findings, clinical course, and outcome in asymptomatic moyamoya disease: results of multicenter survey in Japan. Stroke **38**: 1430-1435, 2007
 - 7) Ikeda K, et al: Adult moyamoya disease in the asymptomatic Japanese population. J Clin Neurosci **13**: 334-338, 2006
 - 8) Andaluz N, et al: Trends in the management of adult moyamoya disease in the United States: results of a nationwide survey. World Neurosurg **73**: 361-364, 2010
 - 9) Roach ES, et al: Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Stroke **39**: 2644-2491, 2008

5) 無症候性脳腫瘍および腫瘍様病変

(推奨)

- (1) 下垂体部腫瘍が発見された場合、充実性でかつ鞍上進展（視神経に接触または軽度挙上）がみられれば手術（おもに経蝶形骨手術）が勧められる。嚢胞性病変およびより小さな充実性病変に対しては、当初6ヵ月毎2回、以後年1回のMRIによる経過観察を行う^(注1)。この際同時に下垂体前葉機能を検査する^(注2)。
- (2) 髄膜腫とみられる病変が発見された場合、蝶形骨縁内側型の腫瘍以外は、MRIで経過観察する。MRI検査の間隔は(1)と同様である^(注3)。蝶形骨縁内側型の髄膜腫は、視力障害発症後はその回復が困難な場合があり、予防的な摘出手術が勧められる。
- (3) 頭蓋内のさまざまな嚢胞性腫瘍（くも膜嚢胞、コロイド嚢胞、松果体嚢胞等）が発見された場合、CTあるいはMRIで経過観察する。MRI検査の間隔は(1)と同様である。
- (4) (1) (2) (3) 共、経過観察中に腫瘍の増大傾向あるいは個々の特殊な事情があれば、年齢、局在、手術リスク等を考慮したうえで患者に説明し、十分な理解を得て治療を行う。治療とは主として手術療法を指すが、(2)については定位的放射線療法（ガンマナイフ等）の適応も考慮する。
- (5) グリオーマを疑わせる病変が発見された場合、診断をある程度確定するための追加検査を行う^(注4)。グリオーマが強く疑われる場合は手術により組織診断を確定させるが^(注5)、摘出程度は発生部位によって異なる。疑診例にはGd造影MRIを行う。さらに2, 3ヵ月後再度検査を行い、主に梗塞性病変と鑑別する。

注1 無症候性下垂体腺腫248例のうち、平均45.5ヵ月の間に33例（13.3%）で増大を認め、そのうち115例の機能性下垂体腺腫では平均50.7ヵ月の経過で23例（20%）が増大した。下垂体卒中を合併したのは1例（0.4%）のみである。一方、無症候性ラトケ嚢胞の場合、94例中5例（5.3%）で増大したにすぎない。そのため、充実性で特に視神経に接触する程度の鞍上進展を示す腫瘍に対しては経蝶形骨手術が勧められる。その他の場合は、最初の2年間は半年おきに、そしてその後は1年おきにMRI検査を行うことが望ましい。一方、嚢胞性病変の場合は経過観察でよいと思われる¹⁾。

注2 下垂体前葉機能検査としては、GH, IGF-1, PRL, ACTH, cortisol, TSH, free T3, free

T4, FSH, LHの基礎値を測定する。PRLの上昇は腫瘤の増大を示唆する。副腎や甲状腺の機能低下に対してはホルモン補償療法を行うことが望ましい。

注³ 腫瘍の石灰化, T2強調画像での低信号, 60歳以上の高齢, 頭蓋底に発生等は腫瘍の増大が遅いことを示唆する^{2,3)}。稀に悪性髄膜腫があるため6ヵ月後のMRIが必要である。

計675例の髄膜腫を経過観察した22論文のメタアナリシスの結果, 長径が2 cm以下の髄膜腫の場合は, 平均4.6年の経過観察でもほとんど発症していない。一方で2–2.5 cmのサイズで腫瘍の増大率が年間10%以上の場合, 症候性となる可能性が高い⁴⁾。

注⁴ 追加検査としては, PETがある⁵⁾。

注⁵ 無症候性の低悪性度神経膠腫72例のsystematic reviewによると, 56例(78%)が平均21.4ヵ月で増大ないし症候性への進行等の理由により外科治療を受けていることから, 比較的短期間で進行が予想され, 早期の診断確定と治療の適否の検討が望ましい⁶⁾。

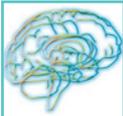
◎文 献

- 1) Sanno N, et al: A survey of pituitary incidentaloma in Japan. *Eur J Endocrinol* **149**: 123-127, 2003
- 2) Yano S, et al: Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J Neurosurg* **105**: 538-543, 2006
- 3) Oya S, et al: The natural history of intracranial meningiomas. *J Neurosurg* **114**: 1250-1256, 2011
- 4) Sughrue ME, et al: Treatment decision making based on the published natural history and growth rate of small meningiomas. *J Neurosurg* **113**: 1036-1042, 2010
- 5) Singhal T, et al: 11C-methionine PET for grading and prognostication in gliomas: a comparison study with 18F-FDG PET and contrast enhancement. *J Nucl Med* **53**: 1709-1715, 2012
- 6) Shah AH, et al: The management of incidental low-grade gliomas using magnetic resonance imaging: systemic review and optional treatment paradigm. *Neurosurgical Focus* **31**: E12, 2011

◎その他の参考文献

- Fernandez-Balsells MM, et al: Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* **96**: 905-912, 2011
- Freda PU, et al: Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **96**: 894-904, 2011
- Carsote M, et al: Pituitary incidentalomas—how often is too often? *J Med Life* **2**: 92-97, 2009
- Bancos I, et al: Evidence-based endocrinology: illustrating its principles in the management of patients with pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **26**: 9-19, 2012
- Hashiba T, et al: Serial volumetric assessment of the natural history and growth pattern of incidentally discovered meningiomas. *J Neurosurg* **110**: 675-684, 2009
- Hashimoto N, et al: Slower growth of skull base meningiomas compared with non-skull base

- meningiomas based on volumetric and biological studies. J Neurosurg **116**: 574-580, 2012
- Kuratsu J, et al: Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. J Neurosurg **92**: 766-770, 2000
 - Al-Holou WN, et al: The natural history of pineal cysts in children and young adults. J Neurosurg Pediatr **5**: 162-166, 2010
 - Nakamura M, et al: The natural history of incidental meningiomas. Neurosurgery **53**: 62-70, 2003



6. 脳ドック検査の説明指導，報告書記載のポイント

脳ドック検査の説明指導

(1) 脳の健康診断であるという視点：

受診者は、脳および脳血管病変の存在を心配して受診している場合もあるが、多くは自身の脳および脳血管が健康であることを求めて受診しているということを常に念頭に入れて対応する。無症候性病変が見つかった場合には、受診者の不安を助長することなく、「安心」が得られるように説明する。

(2) 疾病予防のリスクマネジメントであるという視点：

無症候性脳梗塞や無症候性脳出血については、「危険因子の管理により将来の脳卒中の発症を予防できる」といった一次予防の考え方、未破裂動脈瘤については、「特定の条件が整った場合に限り、開頭クリッピング術や脳血管内治療により将来のくも膜下出血の発症を予防できる」といった厳密な発症予防の考え方を受診者に説明し、危険因子の管理方法についてアドバイスする。必要に応じて、かかりつけ医や専門医による適切な医療介入を推奨する。

(3) 画像検査の精度には限界があるという視点：

受診者には、画像検査の精度には限界があることを理解してもらうとともに、余計な不安を与えないように配慮すべきであり、疑い病変や軽微な病変については追跡の必要性を説明し、その方法についても納得を得て進める。

(4) 認知機能検査の説明には精神的影響を配慮するという視点：

受診者の認知機能の低下について説明する場合には、その後の精神的影響を配慮すべきであり、精密検査や追跡の必要性を説明し、その方法についても納得を得て進める。

(5) 症候性病変とは対処方法が異なるという視点：

無症候性病変への対処方法としては、その自然歴についての説明を基本とし、症候性病変とは対処方法が異なることや治療介入が必要な場合にはその利益と不利益をエビデンスに基づき受診者に説明する。

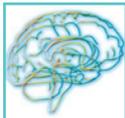
(6) 専門性の高い医師による説明指導であるという視点：

説明指導を担当する医師は、脳ドックの意義を理解し、予防医学の観点から適切な指導ができる専門性の高い医師として説明指導に責任を果たす。

- (7) 診療記録の保存と二次利用に了解を得るという視点：
診療記録の保存を適切に行い、将来の疾病防止のための研究や疫学データなどに診療記録が二次利用される場合があることについて、受診者からの了解を得る。
- (8) セカンドオピニオンへの情報提供を行うという視点：
開示に堪える報告書を作成し、受診者からのセカンドオピニオンの要望に対しては、積極的に診療情報の提供を行う姿勢を示す。

脳ドック報告書に記載すべき内容

- (1) 受診者の基本情報、既往歴や家族歴などの背景情報、通常健康診断などですでに指摘されている危険因子、服薬情報
- (2) 脳ドック検査の日時と行われた全検査項目の結果および所見（数値データについては報告結果のコピー、画像検査については病変が確認できる画像を提供する）
- (3) 検査の結果および所見に対する「総合判定」（高齢者では加齢性変化を加味した判定）
- (4) 脳ドックで確認された危険因子の重症度評価と、管理可能な危険因子については公表されている診療ガイドラインに準拠した管理方法（生活習慣に関する注意を含む）
- (5) 画像検査で確認または疑われた脳および脳血管病変に関する追跡の必要性和追跡予定日の指定（受診勧奨）
- (6) 画像検査や認知機能検査で確認された脳および脳血管病変に関する治療介入の必要性和公表されている治療ガイドラインに準拠した対処方法（医療介入の具体的方法）
- (7) 説明指導の日時と担当医の署名



7. 脳ドック標準データベースとミニмум必須項目

脳ドックは、無症候性あるいは未発症の脳血管疾患あるいはその危険因子を発見し、それらの発症あるいは進行を予防することを目的とした、わが国独自の脳の検診システムです。日本脳ドック学会は、脳ドックが新しい予防医学の分野として正しい進歩を遂げることを目的として、1997年に『脳ドックのガイドライン第1版』を発表し、その後、画像診断技術の進歩や疫学研究等に対応して改訂を行っています。しかし、無症候性脳梗塞一つとっても、その経年変化や予後に関する疫学研究はまだ不十分であり、エビデンスの蓄積が急務であります。脳ドックで得られるデータセットを標準化し、追跡調査を継続できれば、世界に向けて、多くのエビデンスを発信することが出来ます。

脳ドックガイドライン2008でエビデンスに基づいて無症候性脳梗塞の診断にはT1, T2, FLAIRの3撮像法が必須であることを明記しました。また、基礎疾患などの問診項目や検査項目などについても推奨項目が明記され、脳ドックで行われる検査項目の種類やデータ取得条件、および診断基準に関する標準化が整いつつあります。このガイドラインを遵守して標準的なデータを蓄積していくために作成したのが、この日本脳ドック学会公認『脳ドック標準データベース』です。

脳ドックのデータベースについては、すでに各施設で個別に作成されていると思いますが、検査項目や、診断基準が異なっている場合は施設間比較や共同研究を進めることはできません。各施設のデータベースを完全に詳細な「脳ドック標準データベース」に切り替えるのは実際には困難ですので、今回、ミニмум必須項目を設定してみました。この必須項目があれば共同研究に参加して頂き、脳ドック先進国の日本から多くのエビデンスを世界に発信することが可能となります。できれば「脳ドック標準データベース」に参加頂きたいですが、すでにデータベースを作成されている場合はまずはミニмум必須項目を組み込んで頂き、共同研究に参加して頂ければ幸いです。

日本脳ドック学会・脳ドックデータバンク委員会
委員長 小林祥泰

A) 脳ドックミニマム必須項目

脳ドックデータベースに組み込むべき必須項目と評価基準（2013年，小林祥泰）

(1) 脳ドック問診・検査ミニマム必須項目

既往歴・危険因子	入力値	血液・尿検査	入力値	MRI所見	入力値	頸部超音波検査	入力値
高血圧	有無	WBC	数値	加齢以上の脳萎縮	有無	最大IMT	数値
糖尿病	有無	RBC	数値	脳梗塞	有無	プラーク	有無
脂質異常症	有無	Hb	数値	脳室周囲高信号域	grade	不安定プラーク	有無
心房細動(PAF含む)	有無	Ht	数値	深部皮質下白質病変	grade	面積狭窄率(最大)	数値
脳卒中既往	有無	Platelet	数値	血管周囲腔拡大	grade		
現在喫煙中	有無	TC	数値	脳微小出血	grade	認知機能(推奨)	数値
3合/日以上飲酒	有無	TG	数値	脳病変詳細	記述		
明かな認知症	有無	HDL	数値				
		LDL	数値	MRA所見	入力値	身体計測	入力値
家族歴	入力値	BUN	数値	未破裂脳動脈瘤	有無	身長	数値
脳卒中	有無	Cr	数値	動脈瘤詳細	記述	体重	数値
くも膜下出血	有無	UA	数値	50%以上頭蓋内血管狭窄	有無	腹囲	数値
明かな認知症	有無	BS	数値	50%以上頸部血管狭窄	有無		
		HbA1C	数値	血管病変詳細	記述	心電図(12誘導)	記述
		尿蛋白	有無				

(2) 画像診断：脳梗塞診断基準と大脳白質病変，血管周囲腔拡大のGrading一覧

1) MRI 脳梗塞：完全梗塞（T2 high, T1 low, ≥ 3 mm）

2) MRI 大脳白質病変

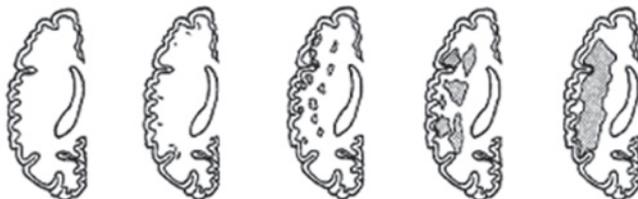
2a) 脳室周囲高信号域（PVH）

2b) 深部皮質下白質病変（DSWMH）



脳室周囲高信号域（PVH）

○Grade 0 ○Grade I ○Grade II ○Grade III ○Grade IV



深部皮質下白質病変（DSWMH）

○Grade 0 ○Grade 1 ○Grade 2 ○Grade 3 ○Grade 4

3) MRI 脳微小出血（T₂* low）

Grade 0: なし Grade 1: 1個 Grade 2: 2-5個 Grade 3: 6-10個 Grade 4: 11個以上

(3) 認知機能 (推奨) (将来的には施設認定の必須項目)

- 長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) and, or MMSE (検査時間 5 – 10分)

(質問者と対面式検査, 個室必要, プライドを傷つけない配慮必要)

- タブレット端末による認知機能スクリーニング検査 (5分)

Cognitive Assessment for Dementia, iPad version [CADi]

(担当者は操作説明のみ, ヘッドホン装着し音声指示に従って自己検査, タッチパネル操作でゲーム感覚なので検査への抵抗感少ない, 並列検査可能)

(4) アパシー, 気分障害 (うつ状態) (推奨)

- やる気スコア (apathy scale) (島根大第3内科版)

- Zungのうつ状態自己評価尺度 (SDS)

3) 頸部超音波入力

4) MR所見入力

5) 認知機能入力

脳ドック標準DBv2

脳ドック台帳入力

ID 00004 - 1 (性別) 男性 年齢 60 受診年月日 2010/06/28

氏名 川上 太郎

検査データ 認知機能

言語性記憶主体検査

Mini-Mental State Examination (MMSE) MMSE HDS-R - MMSE ハイブリッド

長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) HDS-R

動作性認知機能検査

Kohs Block Design Test IQ

心理検査

Zungの自己記入式抑うつ度尺度 (self-rating depression scale: SDS) SDS

やる気スコア (Apathy Scale) やる気スコア

日本脳卒中学会・脳卒中感情障害(うつ・情動障害)スケール同時評価表 (JSS-DE) JSS-DE

前設業務検査

【WCST】 CA数 CA2 反応時間1 所要時間(分) WCST備考

FEN FEN2 反応時間2 所要時間(秒)

DMS DMS2

【FAB】 1. 類似性(概念化) 4. 競争指示(干渉に関する感受性) FAB備考

2. 語想起(柔軟性) 5. GO-NO GO(抑制性制御)

3. 運動順序(プログラム能力) 6. 把握行為(自覚性)

FAB合計点数

【Stroop test】 Part1 所要時間(秒) 【かなひろいテスト】 正解数 かなひろいテスト備考

Stroop test Part2 所要時間(秒) かなひろいテスト

Part1 - Part2 (秒)

脳ドック標準DB

Brain dock Standard Database

脳ドック受付入力

脳ドック台帳入力

所見・判定入力

報告書確認画面

受診者一覧

受診日 2010/06/28

ID	受診者
00001	鈴木 コウイチ
00004	川上 太郎
00005	ヤマダ シンイチ

受診履歴

受診日	Entry No.
2010/06/28	2

(CADi ; 追加予定)

6) 経過観察入力

脳ドック標準DBv2

経過観察

ID 00001 - 1 (性別) 男性 年齢 46 受診年月日 2010/06/28

氏名 木村 浩一

経過観察予約の有無 0:なし 1:あり 次回検査予約年月日 再検査を勧めた

最終受診日 2010/06/28 現在までの日数 -20 死亡 0:なし 1:あり 死亡年月日

備考

年度	消息	消息内容	確認方法
2009年			
2010年			
2011年			
2012年			
2013年			
2014年			
2015年			
2016年			
2017年			
2018年			
2019年			
2020年			

予後

参考事項

脳ドック標準DB

Brain dock Standard Database

脳ドック受付入力

脳ドック台帳入力

所見・判定入力

報告書確認画面

受診者一覧

受診日 2010/06/28

ID	受診者
00001	鈴木 コウイチ
00004	川上 太郎
00005	ヤマダ シンイチ

受診履歴

受診日	Entry No.
2010/06/28	1

C) 脳ドック標準データベースのダウンロードの方法

- ① 日本脳ドック学会のホームページから、脳ドック標準データベース (DB) のホームページに入る。
- ② 参加をご希望される方は、下記の『脳ドックデータバンク規約』(ホームページの運営細則・組織にも記載)をお読み頂き、同意の上、『参加申し込み』ボタンから参加申込書(以下に表示)をダウンロード後、必要事項を入力し、下記メールアドレスに添付してご返送ください。

メールアドレス: s-kobaya@jn.shimane-u.ac.jp (小林祥泰宛)

内容を確認し、脳ドックのガイドラインの条件を満たしていれば、データベースソフト担当のサンフュージョンズ渋谷幸弘から手続きについてメールで連絡が行きます。

- ③ 参加が認められ、ID等が送られて来たら、日本脳ドック学会のホームページから、『参加施設専用』ボタンから、脳ドック標準データベース (DB) をダウンロードできます。また、データのアップロードについても、このボタンから行ってください。

脳ドック標準DB

[トップ](#) [はじめに](#) [運営細則・組織](#) [事業報告](#) [データベース紹介](#)



脳ドック標準DB v2.0
脳ドック標準データベース
の画面紹介

参加施設専用

データのアップロード等は、上記ボタンより行ってください。

参加申し込み

参加申し込みは、上記ボタンより行ってください。また、ご意見等も上記のボタンよりお願いします。



このたび日本で初めての日本脳ドック学会公認の脳ドックガイドライン2008に準拠した脳ドック標準データベースを脳ドック実施施設で広く使って頂きたいと考え、「脳ドック標準データベースホームページ」を立ち上げました。

日本脳ドック学会・脳ドックデータバンク委員会
委員長 小林祥泰

:: News & Topix

- 脳ドック標準データベースホームページを立ち上げました。
- 脳ドック標準DB Ver.2.0をアップしました。

【問い合わせ先】 島根大学
学長 小林祥泰
E-mail: s-kobaya@jn.shimane-u.ac.jp

日本脳ドック学会データベース参加申込書
(このままメールに添付して返送してください)

日本脳ドック学会データベース委員長 殿

日本脳ドック学会データベースの趣旨に賛同し、参加します。

施設名

施設住所 〒

電話番号：

FAX番号：

施設事務連絡担当者 職名・氏名

施設事務連絡担当者 E-mail address

脳ドック責任者 職名・氏名

脳ドック担当医 職名・氏名

(実際に関与していれば責任者でも可)

脳ドック担当医 E-mail address

脳ドック担当医専門分野

() 脳神経外科, () 神経内科, () 放射線科, () その他 ()

脳ドック開設年(西暦)

年間平均脳ドック受診人数 名

MRI装置 () T () 社製

撮像画像 T1 (), T2 (), FLAIR (), T2* (), その他 ()

MRA: 頭蓋内 (), 頸動脈 (), 頭蓋内と頸動脈 ()

記載年月日 年 月 日

D) 脳ドックデータバンク規約

(名称)

第1条 日本脳ドック学会の理事会の決議を経て、同学会の下部組織として「脳ドックデータバンク委員会（以下「本委員会」という）」を置く。

2 本委員会の正式名称は「日本脳ドックデータバンク」(Japanese Brain-Dock Databank Committee [JBDDC]) とする。

(目的)

第2条 本委員会は脳ドック受診者の実態を継続的に把握するとともに、自然経過等を分析し、日本における無症候性脳血管障害・脳血管病変を主とする無症候性（潜在性）脳病変の診断・対応ガイドラインを検証・改訂する資料を提供すること、並びに最適な予防法の研究及びエビデンス作成等を目的とする。

(事業)

第3条 本委員会は、前条の目的を達成するために次の事業を行う。

- 一 脳ドック受診者の実態調査（脳ドックデータバンクへの登録）、データマネジメント及び統計解析
- 二 年1回の報告（日本脳ドック学会総会時）及び集計結果の公開
- 三 ホームページ等によるデータ公開
- 四 公的・民間機関からの学術的依頼に基づくデータ解析
- 五 その他本委員会の目的を達成するために必要な一切の事業

(構成員)

第4条 本委員会は、本委員会の目的に賛同し、日本脳ドック学会会員の内データバンク登録事業の達成に協力することを表明している医師及び研究者をもって構成する。本委員会の構成員は本委員会のデータベースソフトの無償供与を受けることが出来る。本委員会構成員は所属施設における脳ドックデータベースを構築すると共に、年1回の本委員会への脳卒中患者データ登録を行うことを原則とする。

2 委員長は、本委員会への新規加入申込があったときは、本委員会役員会に諮り、その学識経験等を考慮して、随時加入を認めることが出来る。

(守秘義務)

第5条 本委員会の構成員及びその補助者等として本委員会の事業に関与した者は、本委員会の事業に関して収集、解析、調査等した本委員会の情報を、第三者に開示してはならない。なお、提出ファイル作成段階で本委員会に集積されるデータから個人を特定出来る情報は消去（連結可能匿名化）されなければならない。

2 本委員会の構成員は前項の情報を、学会発表等の学術研究目的に使用する場合に限り、末尾附則1記載の手続により本委員会役員会の了承を得て利用できるものとする。

3 本委員会の構成員が、本条第1項の情報を、学術研究目的のために第三者（研究委託機関等）に開示しようとする時は、末尾附則2記載の手続きにより予め本委員会の役員会の承諾を得なければならない。

(役員)

第6条 本委員会には、次の役員をおき、これら役員により役員会を構成する。

- 一 委員長 1名
- 二 副委員長 1名
- 三 運営委員 若干名
- 四 倫理担当運営委員 1名

2 役員は、次により選任する。

- 一 委員長、副委員長は、日本脳ドック学会の理事の中から理事会が選任する。
- 二 運営委員、倫理担当運営委員は、委員長が脳ドック学会の構成員の中から推薦し、日本脳ドック学会の理事会が選任する。

3 役員の任期は、2年とし、再任を妨げない。

(役員職務)

第7条 役員は、次の職務を行う。

- 一 委員長は、本委員会の情報の守秘義務を含めた本委員会の管理運営を統括し、本委員会の事業について全責任を負う。
- 二 副委員長は委員長を補佐し、委員長に事故あるときは職務を代行する。
- 三 運営委員は、本委員会の事業の運営に関与し、事業計画、事業の倫理性・妥当性、データ公表方法等について審議する。
- 四 倫理担当運営委員は、本委員会の事業の運営に関して生じた倫理問題を検討し、委員長に答申する。

(役員会)

第8条 委員長は、円滑な部門の運営を図るため、役員会を随時開催する。

- 2 委員長は、役員会を招集し、その議長を務める。
- 3 役員会の定足数は、委任状も含めて役員総数の過半数とする。
- 4 役員会は、出席者の過半数により議決する。

(顧問)

第9条 本委員会に若干名の顧問を置く。

2 顧問は委員長が推薦し日本脳ドック学会の理事会の承認を得て本委員会役員会が決定する。

3 顧問は、必要と認められる場合に役員会に出席するほか、本委員会の研究・運営全般に亘り意見を述べ、また役員会の諮問に応ずるものとする。

(運営費)

第10条 本委員会の運営費は、日本脳ドック学会の会計の中で賄うものとするが、必要に応じて本委員会への寄付金及び各種研究補助金を活用する。

(解散)

第11条 本委員会は、日本脳ドック学会の理事会の決議により解散する。

(事務局)

第12条 本委員会の事務局は、日本脳ドック学会内に置く。

2 本委員会の研究・情報収集等に関する日常業務の窓口は、当面末尾附則3に設置する。

第13条 細則の追加、修正については本委員会役員会で審議し、日本脳ドック学会の理事会で決定する。

<附則>

1 本委員会の構成員が本委員会の情報を、学会発表等の学術研究目的に使用する場合には、使用目的、使用データ項目・範囲等を記載した申請書を委員長宛に提出するものとする。本委員会役員会はこれを審議して使用の諾否を決定する。

2 本委員会の構成員が本委員会の情報を、製薬企業等の第三者からの依頼による学術研究等に使用する場合には、具体的な使用目的、使用データ項目、対象等を記載した第三者の申請書および本委員会構成員の申請書を委員長宛に提出するものとする。本委員会役員会はこれを審議して解析データ提供の諾否及び条件を決定する。

3 〒690-8503 島根県松江市西川津町 1060

島根大学学長 小林 祥泰

電話 0852-32-6008

第6条記載本委員会役員

■委員長

島根大学 学長 小林 祥泰

■副委員長

国立循環器病研究センター 脳卒中統合イメージングセンター 部長 中川原 譲二

■運営委員：(五十音順)

熊本市立市民病院神経内科 部長 橋本 洋一郎

国際医療福祉大学(山王病院)教授 天野 隆弘

広島市立広島市民病院脳神経外科 部長 西野 繁樹

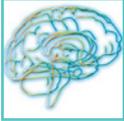
■倫理担当運営委員

大阪医科大学 名誉教授 太田 富雄

顧問

医療法人新さっぽろ脳神経外科病院 名誉院長 端 和夫

富士脳障害研究所附属病院 理事長 齋藤 勇



8. 日本脳ドック学会施設認定

日本脳ドック学会は、その設立当初より、脳ドックが単に正常人の検査データの収集や医療機関の経営の助けになる検査法ということではなく、確実に脳疾患の予防に役立つ健康診断である事を目指してきた。その目的で1997年に脳ドックのガイドラインが初めて発表され、2003年には詳細な第2版が発表されたが、その当時、現実にどれ程の施設がガイドラインに準拠した体制で脳ドックを実施しているかは明らかではなかった。

そこで齋藤 勇 2代目理事長の発案により、学会による施設認定を実施することとなり、2006年、準備のための委員会が発足した。施設認定の主旨は、当然のことながら、ガイドラインに準拠した施設を学会として認定する事で脳ドックの質の向上を計り、受診する人が、適切な施設を選択でき、脳疾患予防に役立つ情報を獲得する助けとなるのが目的である。

施設認定は日本脳ドック学会に設置された施設認定委員会による審査で行われ、2010年より認定されている。対象は日本脳ドック学会員が実施している脳ドックで、施設単位で、必要な検査が信頼できる精度で実施され、その結果が正しく判断されて受診者に通知されているかが審査される。

認定基準の基本は、行われている脳ドックが現時点で発表されている脳ドックのガイドラインに準拠していることであるが、具体的には以下の基準で審査されている。

必須検査項目として問診、診察、血液検査、生化学検査、心電図検査、頭部MRI検査 (T1,T2,FLAIR)、頭部MRA検査、頸部血管超音波検査 (または頸部MRA検査) が実施されていること、また望ましい検査項目として、尿検査、頭部MRI、T2*、認知機能検査が含まれること。画像検査の精度、読影の適否、受診者への結果報告書の適否の判定などが行われる。認定された施設名は公表され、日本脳ドック学会のホームページ (<http://jbds.jp/>) に記載される。参考資料として詳細な認定要綱を下記に示す。

日本脳ドック学会施設認定要綱 (第5回：2013-2014年版)

【施設認定審査対象】

わが国で「脳ドック」という名称で健診を行っており、脳ドックの質の向上を目的に日本脳ドック学会による施設認定を希望し、所定の申請書等資料を提出した施設とする。

【施設認定申請受付期間】

2013年8月1日～10月31日（必着）とする。

【提出資料】

1. 施設認定申請書（用紙は日本脳ドック学会ホームページ<http://jbds.jp/sinsei.html>からダウンロード）
2. 施設責任者の略歴
3. 脳ドックで発見された異常所見のMR画像と、その例の脳ドック結果報告書
 - ① 無症候性脳梗塞例のMRI（T1・T2・FLAIRを各々10画像程度）と、その例に対する脳ドックの結果報告書。
 - ② 5mm程度の未破裂脳動脈瘤例のMRA（画像数は制限しないが元画像は省くこと）と、その例に対する脳ドックの結果報告書。
 - ③ 画像は全てDICOMデータで、専用ビューワを入れずCD-R 1枚に記録する。また、CD-R中のデータは無症候性脳梗塞と未破裂脳動脈瘤を別のフォルダに分ける。さらに無症候性脳梗塞例はT1・T2・FLAIRにフォルダ分けし、フォルダ名やファイル名は内容がわかりやすいようにする。なお、異常の発現箇所を→や○で示すとなお良い。
 - ④ 脳ドックの結果報告書は、画像所見の抜粋ではなく、他の検査結果を含む脳ドック全体の結果報告書であること。また、人間ドックや他の健診のオプションとして実施している場合は、その結果を含む健診結果報告書一式を提出する。

【審査・認定方法】

1. 提出資料の不備などを確認後、予備審査、本審査（認定審査会）を行い認定の可否を判定する。「認定」とした施設にはその旨通知する。
2. 審査の過程で確認が必要な事項がある場合は、該当施設にEメールあるいは電話で問合せを行う。また、訪問調査を追加する場合がある。
3. 認定の可否に直接関係はないものの、改善が必要な点があるとした施設で、画像と結果報告書に問題がない場合は、要改善・推奨事項を指摘した上で「認定」とする。しかし、画像あるいは結果報告書において問題がある場合は「非認定」とし、認定の有無にかかわる理由（指摘事項、要改善事項）を添えて通知をし、問題改善後に次回以降の再度申請をすすめる。
4. 比較的大きな問題があり「非認定」とした施設には、認定の有無にかかわる理由（指摘事項、要改善事項）を添えて通知をし、問題改善後に次回以降の再度申請をすすめる。

【認定における主な条件】

1. 最新の「脳ドックのガイドライン」に準拠していることを原則とする。

2. 脳ドック実施に関する責任医師が常任していること。
3. 施設責任者および脳ドック実施に関する責任医師が日本脳ドック学会会員であること。
4. 検査項目を省略した簡易コースを併施している場合は、その内容が明らかにされ、分かりやすく区別されていること（簡易コースだけを実施している施設は認定しない）。
5. 画像診断設備については、血流のアーチファクトが受けづらく、直径3mm以上の未破裂脳動脈瘤が確実に検出でき、かつ脳主幹動脈狭窄病変の評価のための高精細な画像を作成できるなど、無症候性の微小病変を検出するために十分な性能を持つMR機器、およびソフトウェアを使用できること。
6. 画像読影医は、脳神経外科、神経内科、脳卒中、放射線科いずれかの専門医であること。
7. 脳ドックの結果通知は、所見の有無にかかわらず担当医から面談により行われるのが望ましく、少なくとも有所見者には必ず面談により担当医から結果通知され、検査結果票等書類送付のみの通知は行わないこと。
8. 受診者に発行する脳ドック結果報告書は、検査結果の羅列のみではなく脳ドックとしての総合評価が記載されていること。
9. 年間の受診者数は50例以上が望ましい。
10. 今後、日本脳ドック学会が行う各種調査に協力すること。

【認定スケジュール】

1. 施設認定申請募集（2013年8～10月）
2. 申請受取通知，認定審査料の請求（2013年11～12月）
3. 予備審査（2013年11月～2014年1月）
4. 施設認定審査会（2014年2～3月）
5. 審査結果通知，認定施設への認定料請求（2014年3～4月）
6. 認定証の発行，ホームページでの施設名の公開（2014年5～6月）
7. 日本脳ドック学会総会での施設名の掲示（2014年6月）

【審査料・認定料】

認定審査料3万円，施設認定料7万円とする。

【認定期間・認定資格の維持・更新】

1. 認定期間を5年とする。更新手続きの方法については別に定める。
2. 認定施設は、施設認定委員会が定める定期報告書（用紙は日本脳ドック学会ホームページ <http://jbds.jp/sinsei.html> からダウンロード）を提出する。
3. 施設の情報に変更が生じた時は、施設認定委員会へ速やかに報告する。
4. 認定条件が満たされなくなった、定期報告書が提出されなかったなど、施設認定委員会が不

適当と判断した場合、施設認定委員会は施設認定を取消することができる。

【申請書等資料提出先・お問い合わせ】

〒004-0031 札幌市厚別区上野幌1条2丁目1-10

医療法人 新さっぽろ脳神経外科病院内

日本脳ドック学会施設認定委員会

電話 (011) 891-2500 FAX (011) 891-5100

以上

2013年5月

日本脳ドック学会認定施設一覧

認定No.	所在地	施設名
10001	沖縄県島尻郡	財団法人 沖縄県総合保健協会
10002	大阪府豊中市	財団法人 大阪脳神経外科病院
10003	香川県高松市	医療法人社団新進会 おさか脳神経外科病院
10004	宮城県大崎市	財団法人 片倉病院
10005	茨城県常陸太田市	脳神経外科 ブレインピア南太田
10006	群馬県高崎市	医療法人社団美心会黒沢病院附属ヘルスパーククリニック高崎健康管理センター
10007	栃木県宇都宮市	星脳神経外科
10008	静岡県掛川市	中東遠総合医療センター
10009	岩手県盛岡市	たぐち脳神経外科クリニック
10010	熊本県八代市	独立行政法人 労働者健康福祉機構 熊本労災病院
10011	京都府京都市	医療法人社団蘇生会 蘇生会総合病院
10012	熊本県熊本市	医療法人 熊愛会 熊本脳神経外科病院
10013	岐阜県岐阜市	朝日大学歯学部附属村上記念病院 総合健診センター
10014	長野県飯田市	医療法人(社団) 健和会 健和会病院
10015	神奈川県相模原市	医療法人社団相和会 相模原総合健診センター
10016	北海道札幌市	医療法人医仁会 中村記念南病院
10017	大阪府大阪市	医療法人 寿楽会 大野記念病院
10018	山梨県南都留郡	医療法人社団 山中湖クリニック
10019	北海道札幌市	医療法人 新さっぽろ脳神経外科病院
10020	佐賀県唐津市	医療法人松籟会 河畔病院
10021	三重県鈴鹿市	医療法人誠仁会 塩川病院
10022	北海道帯広市	社会医療法人北斗 北斗病院
10023	石川県金沢市	医療法人社団博洋会 藤井脳神経外科病院
10024	長野県岡谷市	諏訪湖畔病院 健診センター
10025	広島県広島市	医療法人社団 清風会 五日市記念病院
10026	群馬県高崎市	医療法人 中央群馬脳神経外科病院
10027	静岡県伊豆の国市	順天堂大学医学部附属静岡病院
10028	岡山県岡山市	財団法人 操風会 岡山旭東病院
10029	北海道北見市	社会医療法人 明生会 道東脳神経外科病院
10030	静岡県磐田市	磐田市立総合病院 健診センター
10031	埼玉県川越市	医療法人 千清會 鈴木脳神経外科
10032	東京都目黒区	国家公務員共済組合連合会 東京共済病院
10033	東京都大田区	東邦大学医療センター大森病院
10034	長崎県佐世保市	医療法人社団 石坂脳神経外科
10035	島根県出雲市	公益財団法人 ヘルスサイエンスセンター島根
10036	大阪府大阪市	医療法人 穂翔会 村田病院
10037	山形県酒田市	くろき脳神経クリニック

認定No.	所在地	施設名
10038	熊本県熊本市	日本赤十字社熊本健康管理センター
10039	愛知県豊田市	公益財団法人 豊田地域医療センター
10040	神奈川県横浜市	社会保険 横浜中央病院
10041	三重県桑名市	地方独立行政法人桑名市総合医療センター 桑名西医療センター
10042	宮崎県児湯郡	医療法人 宏仁会 海老原総合病院
10043	栃木県那須塩原市	医療法人 社団 萌彰会 那須脳神経外科病院
10044	宮城県仙台市	社会医療法人康陽会 中嶋病院
10045	広島県呉市	医療法人社団薫風会 横山病院
10046	神奈川県川崎市	さぎぬま脳神経クリニック
10047	熊本県水俣市	国保水俣市立総合医療センター
10048	兵庫県姫路市	医療法人松藤会 入江病院
10049	静岡県熱海市	学校法人 国際医療福祉大学 熱海病院
10050	三重県鈴鹿市	三重県厚生農業協同組合連合会 鈴鹿中央総合病院 健診センター オリーブ
10051	宮城県仙台市	財団法人広南会 広南病院
10052	熊本県熊本市	社会福祉法人 恩賜財団済生会熊本病院 予防医療センター
10053	広島県福山市	公立学校共済組合 中国中央病院
10054	三重県桑名市	ヨナハ総合病院
10055	大分県大分市	医療法人健裕会 永富脳神経外科病院
10056	愛媛県今治市	社会福祉法人 恩賜財団 済生会今治病院
10057	愛知県長久手市	医療法人 名古屋脳神経外科クリニック・名古屋脳ドック
10058	大阪府堺市	ヒキタ鳳健診クリニック 鳳総合健診センター
10059	秋田県秋田市	秋田県立脳血管研究センター
10060	栃木県宇都宮市	医療法人卓和会 藤井脳神経外科病院
10061	栃木県真岡市	医療法人 真岡脳神経クリニック
10062	広島県広島市	医療法人信愛会 日比野病院
10063	鹿児島県出水市	出水総合医療センター
10064	東京都千代田区	一般財団法人 健康医学協会 東都クリニック
10065	愛知県名古屋市	名古屋第一赤十字病院
10066	茨城県つくば市	医療法人社団筑波記念会 筑波記念病院 つくばトータルヘルスプラザ
10067	宮崎県都城市	社団法人八日会 藤元早鈴病院
10068	岡山県岡山市	総合病院岡山赤十字病院
10069	熊本県熊本市	医療法人 堀尾会 熊本託麻台リハビリテーション病院
10070	千葉県千葉市	千葉脳神経外科病院
10071	福井県福井市	社会福祉法人 恩賜財団 済生会支部 福井県済生会病院 健診センター
10072	兵庫県加古郡	医療法人社団奉志会 コスモクリニック 脳神経外科
10073	岡山県倉敷市	医療法人 全仁会 倉敷平成病院 平成脳ドックセンター
10074	大阪府豊中市	一般財団法人 関西労働保健協会附属 千里LC健診センター
10075	大阪府大阪市	医療法人医誠会 医誠会病院 人間ドック SOPHIA

認定No.	所在地	施設名
10076	茨城県古河市	友愛記念病院 総合健診センター
10077	神奈川県川崎市	医療法人社団亮正会 高津中央クリニック
10078	東京都小平市	ながしま脳神経・頭痛クリニック
10079	石川県加賀市	加賀市民病院
10080	東京都小平市	医療法人社団拓明会 エム・クリニック
10081	岐阜県高山市	岐阜県厚生農業協同組合連合会 久美愛厚生病院
10082	東京都町田市	医療法人社団 幸隆会 多摩丘陵病院
10083	大阪府大阪市	医療法人 脳神経外科 日本橋病院
10084	石川県金沢市	金沢西病院
10085	鳥取県倉吉市	社会医療法人 仁厚会 藤井政雄記念病院 ヘルスケアセンター
10086	秋田県大館市	石田脳神経外科クリニック
10087	東京都大田区	社会医療法人財団 仁医会 牧田総合病院健診センター
10088	北海道札幌市	医療法人秀友会 札幌秀友会病院
10089	富山県富山市	社団法人 富山市医師会 健康管理センター
10090	石川県七尾市	社会医療法人財団董仙会 恵寿健康管理センター
10091	東京都新宿区	医療法人社団成山会 楠樹記念クリニック
10092	福岡県福津市	医療法人社団水光会 宗像水光会総合病院
10093	北海道室蘭市	市立室蘭総合病院
10094	北海道札幌市	医療法人医仁会 中村記念病院
10095	大分県別府市	大分県厚生連 健康管理センター
10096	長野県上田市	医療法人 健和会 小林脳神経外科・神経内科病院
10097	東京都狛江市	東京慈恵会医科大学附属第三病院
10098	埼玉県さいたま市	自治医科大学附属さいたま医療センター
10099	長野県松本市	医療法人 青樹会 一之瀬脳神経外科病院 PET/CT 健診センター
10100	千葉県千葉市	医療法人社団 創進会 みつわ台総合病院
10101	香川県綾歌郡	香川県厚生農業協同組合連合会 滝宮総合病院
10102	岩手県盛岡市	盛岡ながの脳神経・歯科クリニック
10103	茨城県水戸市	脳神経外科 山田醫院
10104	長崎県佐世保市	独立行政法人 労働者健康福祉機構 長崎労災病院
10105	群馬県藤岡市	公立藤岡総合病院附属外来センター
10106	静岡県静岡市	静岡済生会総合病院
10107	福岡県春日市	医療法人 陣の内脳神経外科クリニック
10108	三重県四日市市	市立四日市病院
10109	茨城県つくば市	公益財団法人筑波メディカルセンター つくば総合健診センター
10110	兵庫県洲本市	医療法人 いちえ会 洲本伊月病院
10111	福岡県福岡市	医療法人社団高邦会 福岡山王病院
10112	高知県高知市	医療法人 健会 高知検診クリニック 脳ドックセンター
10113	富山県富山市	医療法人社団 桜仁会 さくら内科・神経内科クリニック

認定No.	所在地	施設名
10114	鹿児島県鹿児島市	鹿児島赤十字病院
10115	神奈川県横須賀市	医療法人社団 北久里浜脳神経外科
10116	北海道北見市	北見赤十字病院
10117	北海道札幌市	社会医療法人 禎心会病院
10118	東京都板橋区	一般財団法人 精神医学研究所 附属 東京武蔵野病院
10119	神奈川県横浜市	医療法人 横浜宮崎脳神経外科病院
10120	静岡県富士宮市	財団法人 富士脳障害研究所附属病院
10121	静岡県富士宮市	さとうクリニック
10122	愛知県名古屋市	医療法人 充生会 野々村クリニック
10123	東京都世田谷区	社会福祉法人 康和会 久我山病院
10124	福井県小浜市	杉田玄白記念 公立小浜病院
10125	神奈川県川崎市	独立行政法人 労働者健康福祉機構 関東労災病院
10126	東京都中央区	医療法人社団 高恵会 築地神経科クリニック 築地脳ドックセンター
10127	香川県高松市	香川県立中央病院
10128	東京都港区	学校法人 東京女子医科大学附属 青山病院
10129	愛知県蒲郡市	蒲郡市民病院
10130	静岡県藤枝市	医療法人社団 平成会 藤枝平成記念病院 脳ドックセンター
10131	福島県郡山市	財団法人 脳神経疾患研究所附属 総合南東北病院
10132	栃木県宇都宮市	医療法人 中山会 宇都宮記念病院 総合健診センター
10133	北海道釧路市	社会医療法人 孝仁会 釧路孝仁会記念病院
10134	新潟県新潟市	医療法人社団 このの脳神経クリニック
11135	大阪府河内長野市	医療法人生登会 寺元記念病院 総合健診センター
11136	埼玉県深谷市	医療法人社団 磯部クリニック
11137	愛知県名古屋市	中日新聞社健康保険組合 中日病院
11138	鳥取県倉吉市	医療法人 十字会 野島病院
11139	東京都中央区	聖路加国際病院
11140	静岡県浜松市	社会福祉法人 聖隷福祉事業団 聖隷健康診断センター
11141	宮城県仙台市	財団法人 宮城厚生協会 泉病院
11142	愛知県瀬戸市	公立陶生病院
11143	広島県福山市	さとう脳外科クリニック
11144	神奈川県横浜市	横浜市立脳血管医療センター
11145	茨城県水戸市	医療法人 桜丘会 水戸ブレインハートセンター
11146	山形県山形市	社会福祉法人 恩賜財団済生会 山形済生病院
11147	山梨県甲府市	医療法人 慈光会 甲府城南病院
11148	京都府京都市	一般財団法人 京都工場保健会 総合健診センター
11149	茨城県日立市	医療法人 聖麗会 聖麗メモリアル病院
11150	山口県山口市	医療法人 協愛会 阿知須共立病院
11151	東京都港区	社会福祉法人 恩賜財団済生会 支部 東京都済生会 東京都済生会中央病院 総合健診センター

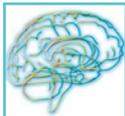
認定No.	所在地	施設名
11152	茨城県日立市	医療法人聖麗会 聖麗メモリアル高鈴
11153	神奈川県横浜市	独立行政法人 労働者健康福祉機構 横浜労災病院
11154	群馬県前橋市	公益財団法人 老年病研究所附属病院
11155	福岡県福岡市	医療法人財団 池友会 福岡和白総合健診クリニック
11156	埼玉県さいたま市	医療法人社団 田澤クリニック 新都心たざわクリニック
11157	長野県佐久市	長野県厚生農業協同組合連合会 佐久総合病院
11158	愛知県名古屋市中	独立行政法人 労働者健康福祉機構 中部労災病院 健康診断部
11159	宮城県仙台市	医療法人星陵会 仙台星陵クリニック
11160	長野県飯田市	医療法人 円会 瀬口脳神経外科病院
11161	広島県広島市	医療法人翠清会 翠清会梶川病院
11162	東京都杉並区	社会福祉法人 浴風会 浴風会病院
11163	岩手県盛岡市	岩手医科大学附属病院
11164	北海道札幌市	医療法人 明日佳 札幌宮の沢脳神経外科病院
11165	神奈川県川崎市	医療法人 明徳会 総合新川橋病院
11166	神奈川県横浜市	医療法人社団明芳会 横浜新都市脳神経外科病院
11167	東京都港区	医療法人社団 赤坂パークビル脳神経外科
11168	京都府京田辺市	医療法人社団 石鎚会 田辺中央病院
11169	東京都世田谷区	公立学校共済組合 関東中央病院
11170	山形県山形市	山形市立病院済生館
11171	静岡県富士市	医療法人社団紫苑会 田中クリニック
11172	鹿児島県鹿屋市	医療法人秋津会 徳田脳神経外科病院
11173	広島県呉市	国家公務員共済組合連合会 呉共済病院
11174	大阪府大阪市	医療法人讃和会 友愛会病院
11175	神奈川県横浜市	横浜市立みさと赤十字病院
11176	大阪府大阪市	医療法人寿会 富永病院
11177	静岡県磐田市	医療法人 弘遠会 すずかけヘルスケアホスピタル
11178	山梨県甲府市	医療法人社団 篠原会 甲府脳神経外科病院
11179	兵庫県神戸市	医療法人社団王子会 王子会神戸循環器クリニック
11180	高知県高知市	医療法人治久会 もみのき病院
11181	宮城県岩沼市	医療法人 将道会 総合南東北病院
12182	茨城県鹿嶋市	医療法人社団善仁会 小山記念病院
12183	徳島県阿南市	徳島県厚生農業協同組合連合会 阿南共栄病院
12184	兵庫県養父市	公立八鹿病院
12185	三重県松阪市	済生会松阪総合病院 健診センターあさひ
12186	栃木県小山市	医療法人健寿会小山整形外科内科クリニック 脳ドックセンター
12187	岐阜県多治見市	岐阜県立多治見病院
12188	大阪府大阪市	医療法人弘善会 矢木脳神経外科病院
12189	兵庫県高砂市	医療法人社団祥正会 森脇神経内科

認定No.	所在地	施設名
12190	新潟県新潟市	医療法人社団友愛会 ペイシアガーデンクリニック
12191	青森県十和田市	十和田市立中央病院
12192	岐阜県中津川市	総合病院中津川市民病院
12193	東京都三鷹市	医療法人財団慈生会 野村病院予防医学センター
12194	北海道函館市	脳神経セントラルクリニック
12195	愛知県名古屋市	名古屋鉄道健康保険組合 名鉄病院
12196	愛知県一宮市	社会医療法人杏嶺会 一宮西病院
12197	北海道江別市	医療法人溪和会 江別病院
12198	埼玉県久喜市	JA 埼玉県厚生農業協同組合連合会久喜総合病院
12199	東京都千代田区	医療法人財団健貢会 東京クリニック
12200	宮城県仙台市	医療法人 社団 脳健会 仙台東脳神経外科病院
12201	福島県いわき市	石井脳神経外科・眼科病院
12202	山形県山形市	医療法人篠田好生会 篠田総合病院
12203	広島県広島市	医療法人光臨会 荒木脳神経外科病院
12204	鹿児島県鹿児島市	医療法人慈風会 厚地脳神経外科病院 脳ドック室
12205	宮城県仙台市	東北薬科大学病院
12206	長野県長野市	JA 長野厚生連 篠ノ井総合病院 健康管理センター
12207	長野県中野市	長野県厚生農業協同組合連合会 北信総合病院
12208	静岡県静岡市	水谷脳神経外科クリニック
12209	愛媛県西条市	社会医療法人 社団更生会 村上記念病院
12210	京都府宇治市	社会医療法人岡本病院(財団) 第二岡本総合病院
12211	京都府京都市	医療法人社団 洛和会 洛和会音羽病院 健診センター
12212	愛知県知多市	西知多医療厚生組合 知多市民病院
12213	静岡県静岡市	社会福祉法人聖隷福祉事業団聖隷健康サポートセンター Shizuoka
12214	福岡県久留米市	医療法人天神会 新古賀クリニック 脳ドック施設
12215	愛知県名古屋市	医療法人 コジマ会 ジャパン藤脳クリニック
12216	大阪府大阪市	社会医療法人きつこう会多根クリニック
12217	埼玉県久喜市	医療法人 堀中脳神経外科クリニック
12218	大阪府泉佐野市	地方独立行政法人 りんくう総合医療センター
13219	香川県高松市	こくぶ脳外科・内科クリニック
13220	埼玉県東松山市	むさし松山脳神経外科クリニック
13221	岐阜県揖斐郡	岐阜県厚生農業協同組合連合会 揖斐厚生病院 健診センター
13222	東京都杉並区	医療法人社団 靖和会 林脳神経外科内科クリニック
13223	静岡県島田市	医療法人社団 生駒会 生駒脳神経クリニック
13224	北海道札幌市	医療法人 札幌麻生脳神経外科病院
13225	栃木県佐野市	佐野厚生総合病院
13226	静岡県富士市	ふじの町クリニック 健診センター
13227	福島県南相馬市	南相馬市立総合病院

認定No.	所在地	施設名
13228	兵庫県明石市	医療法人社団英明会 大西脳神経外科病院
13229	北海道札幌市	医療法人新産健会 LSI 札幌クリニック
13230	東京都立川市	国家公務員共済組合連合会 立川病院 健康医学センター
13231	兵庫県神戸市	医療法人社団公佑会 北村クリニック
13232	山口県宇部市	宇部興産株式会社中央病院 健診センター
13233	長野県長野区	長野県厚生農業協同組合連合会 長野松代総合病院
13234	神奈川県横浜市	医療法人社団恵生会 上白根病院
13235	愛知県丹羽郡	医療法人 全医会 伊藤整形・内科 あいち腰痛オペクリニック

※認定番号順に掲載(平成25年8月現在)

※ホームページにマップ掲載



9. 脳ドックのガイドライン2014改定委員名簿

新ガイドライン作成委員会（2013年6月改訂）

統括委員会	委員長 小林 祥泰	
①危険因子等検査項目検討小委員会	委員長	内山真一郎（東京女子医科大学脳神経センター 神経内科）
	委員	橋本洋一郎（熊本市立熊本市市民病院 神経内科）
②高次機能検査（機能画像含む） 検討小委員会	委員長	山口修平（島根大学医学部 内科学講座 内科学第三）
	委員	八尾博史（国立病院機構肥前精神医療センター 臨床研究部）
		小笠原邦昭（岩手医科大学医学部 脳神経外科）
③無症候性脳梗塞，白質病変の MRI 診断の標準化小委員会	委員長	佐々木真理（岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場 MRI 診断・病態研究部門）
	委員	日向野修一（医療法人秀放会 仙台総合放射線クリニック）
④無症候性脳梗塞（脳出血），白質病 変の MRI 診断と対応小委員会	委員長	山口修平（島根大学医学部 内科学講座 内科学第三）
	委員	北川一夫（大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学）
		ト蔵浩和（島根県立中央病院 神経内科）
福永篤志（国家公務員共済組合連合会 立川病院 脳神経外科）		
⑤無症候性脳腫瘍の対応小委員会	委員長	倉津純一（熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経外科学）
	委員	川原信隆（横浜市立大学大学院医学研究科 脳神経外科学）
⑥脳動静脈奇形，海綿状血管腫， もやもや病対応小委員会	委員長	塩川芳昭（杏林大学医学部脳神経外科・脳卒中センター）
	委員	佐々木真理（岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場 MRI 診断・病態研究部門）
⑦未破裂脳動脈瘤の MRA 診断と 対応小委員会	委員長	森田明夫（日本医科大学 脳神経外科）
	委員	藤原 悟（財団法人広南会 広南病院）
		塩川芳昭（杏林大学医学部 脳神経外科・脳卒中センター）
協力委員	木村利運（NTT 東日本関東病院 脳神経外科） 西村健吾（慈恵医科大学 脳神経外科） 村井保夫（日本医科大学 脳神経外科）	
⑧頸部・脳主幹動脈狭窄・閉塞 （FMD 含む）診断と対応小委員会	委員長	吉峰俊樹（大阪大学医学部 脳神経外科）
	委員	北川一夫（大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学）
		坂井信幸（神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科）
⑨頸部超音波検査小委員会	委員長	松本昌泰（広島大学大学院 脳神経内科学）
	委員	西野繁樹（広島市立広島市民病院 脳神経外科）
	協力委員	細見直永（広島大学大学院 脳神経内科学）
⑩脳ドック検査の説明指導・報告書作成 および標準データベース小委員会	委員長	中川原譲二（国立循環器病研究センター 脳卒中統合イメージングセンター）
	委員	山口修平（島根大学医学部 内科学講座 内科学第三）
		福永篤志（国家公務員共済組合連合会 立川病院 脳神経外科）
西野繁樹（広島市立広島市民病院 脳神経外科）		
⑪脳ドック施設認定基準と認定状況	委員長	端 和夫（新さっぽろ脳神経外科病院）

脳ドックのガイドライン2014

2014年4月20日 改訂・第4版発行

編集 脳ドックの新ガイドライン作成委員会
日本脳ドック学会
URL:<http://jbds.jp/>

発行所 株式会社 響文社
〒062-0011
札幌市豊平区美園11条4丁目2-20
TEL(011)831-7146 FAX(011)824-7366

印刷所 有限会社 浜塚総合印刷

製本所 有限会社 中里製本

ISBN978-4-87799-103-6 C3047 ¥3000E

Printed in Japan

©本書の内容を無断で複製・転載する事を禁ずる。