

<特集「脳卒中診療の新たな変革」>

脳塞栓症へのアプローチ

尾 原 知 行*

京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学

Approach to Embolic Stroke

Tomoyuki Ohara

Department of Neurology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

脳塞栓症とは、主に心臓や近位部血管から塞栓子のはがれ、遠位部の脳動脈に流入し閉塞することによっておこる脳梗塞の総称である。脳塞栓症の主要な機序は、非弁膜症性心房細動を主因とする心原性脳塞栓症と頭蓋内外の主幹動脈狭窄病変が塞栓源となる動脈原性塞栓症である。しかし経胸壁心臓超音波検査、心電図モニター、頭蓋内外動脈の画像検査でこれらの異常が発見されない場合もあり、このような脳塞栓症はEmbolic stroke of undetermined source (ESUS)と定義される。ESUSの原因としては、潜在性発作性心房細動、卵円孔開存を介した奇異性脳塞栓症、大動脈原性塞栓症、悪性腫瘍関連の塞栓症などがあり、長時間心電図モニタリング、経食道心臓超音波検査、下肢静脈超音波検査などの詳細な検査が必要である。脳塞栓症の再発予防は、心原性脳塞栓症では抗凝固療法、動脈原性脳塞栓症では抗血小板療法、そのうち頸部頸動脈狭窄に関しては頸動脈内膜剥離術や頸動脈ステント留置術を考慮する。ESUSに関しては、まず原因を特定して適切な再発予防治療を選択することが重要である。ESUS患者にはこれまで抗血小板療法が推奨されてきたが、直接経口抗凝固薬の有効性・安全性を確認する臨床試験が行われている。

キーワード：脳塞栓症，心原性脳塞栓症，動脈原性脳塞栓症，原因不明の脳塞栓症。

Abstract

An embolic stroke is a type of ischemic stroke. It occurs when a blood clot that forms elsewhere in the body breaks loose and travels to the brain via the bloodstream. Causes of an embolic stroke are various, mainly from the heart and intracranial or extracranial atherosclerotic artery disease. It is critical to identify an embolic source by several investigations in embolic stroke patients for secondary stroke prevention. Embolic stroke of undetermined (ESUS) is defined as non-lacunar stroke without an identified cardioembolic source, due to occlusive atherosclerosis, or other specific cause. Patients with ESUS have several potential embolic sources, including covert paroxysmal atrial fibrillation, paradoxical embolism, non-occlusive atherosclerotic

平成30年4月25日受付 平成30年4月28日受理

*連絡先 尾原知行 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地
ohar21@gmail.com

ic plaques in the aortic arch, cervical, or cerebral arteries, minor risk cardioembolic sources or cancer associated. Aspirin has been recommended for secondary prevention in ESUS patients, especially without identified sources. Currently, some clinical trial investigating the effect of direct oral anticoagulants compared to aspirin in ESUS patients is in progress.

Key Words: Embolic stroke, Cardioembolism, Artery to artery embolism, Embolic stroke of undetermined source.

塞栓症へのアプローチ

脳塞栓症とは

脳梗塞は様々な病態で起こり、脳梗塞の発症予防を効率的に行うためには、その発症機序を同定して治療を行うことが重要である。1990年に米国のNINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) が発表した脳血管疾患の分類 (NINDS III) では、脳梗塞の発症機序から血栓性、塞栓性、血行力学に、臨床病型からラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、その他の脳梗塞に分類され、その組み合わせで病型診断を行い、診療をすすめることを提唱している。その中で脳塞栓症とは、主に心臓や近位部血管から塞栓子のはがれ、遠位部の脳動脈に流入し閉塞することによりおこる脳梗塞の総称である。

脳塞栓症の診断

どのような場合に脳塞栓症を疑うか。脳塞栓症の場合、その臨床症状は、栓子により正常な血管が急に閉塞するため、突発的に発症することが多い。頭部画像の特徴としては、急性期脳梗塞巣の分布が大脳皮質にある場合、同時に複数の脳梗塞を認める、特に多血管領域にわたる脳梗塞を認める場合に塞栓症を疑う。MRI拡散強調画像 (Diffusion Weighted Imaging: DWI) は急性期脳梗塞巣を鋭敏に検出するため、DWIが撮影されなかった時代と比較して、画像上塞栓症を疑う症例が増加している。また発症時の画像で認めた閉塞血管が、フォローアップの画像で再開通している場合、出血性梗塞を認める場合も塞栓症を疑う。

脳塞栓症の原因とその予防

塞栓症の原因 (塞栓源) は多岐にわたる。その中で原因として多いのは、心原性脳塞栓症と頸動脈あるいは頭蓋内主幹動脈の動脈硬化性狭窄病変からの動脈原性塞栓症である。塞栓源により再発予防の治療が異なるため、脳梗塞患者においては、塞栓源となりうる心疾患や主幹動脈の狭窄病変がないかを心電図、経胸壁心エコー、頸部血管エコー、頭部MR AngiographyまたはCT Angiographyで必ずチェックする。

心原性脳塞栓症: 心原性脳塞栓症は心臓内に形成された栓子や右左短絡を介して心臓を經由する栓子により脳動脈が閉塞して起こる脳梗塞である。原因となる心疾患は、心筋梗塞 (発症4週未満)、心室瘤、人工弁、洞不全症候群、拡張型心筋症など様々あるが、最大の基礎疾患は非弁膜症性心房細動 (Nonvalvular atrial fibrillation: NVAF) で、心原性脳塞栓症の約8割を占める。NVAFは加齢とともにその罹患率が増加するため、超高齢化社会を迎える本邦では今後さらに増加すると予測されている。心原性脳塞栓症は、原因となる栓子が大きく、大血管を閉塞することが多いため、他の脳梗塞病型と比較して、脳の広範な虚血をきたし、重症脳梗塞となりやすいことが問題である (図1A)。近年超急性期脳梗塞に対する経静脈的血栓溶解療法やカテーテルによる機械的血栓除去術の治療効果が示されているが、高齢化社会において要介護患者を増やさないためにも、NVAFを有する高齢者の脳梗塞発症予防が重要である。

NVAF患者における脳梗塞発症予防にはこれまで長年ワルファリンが使用されてきた。ワルファリンは、過去の臨床試験の結果からも脳卒

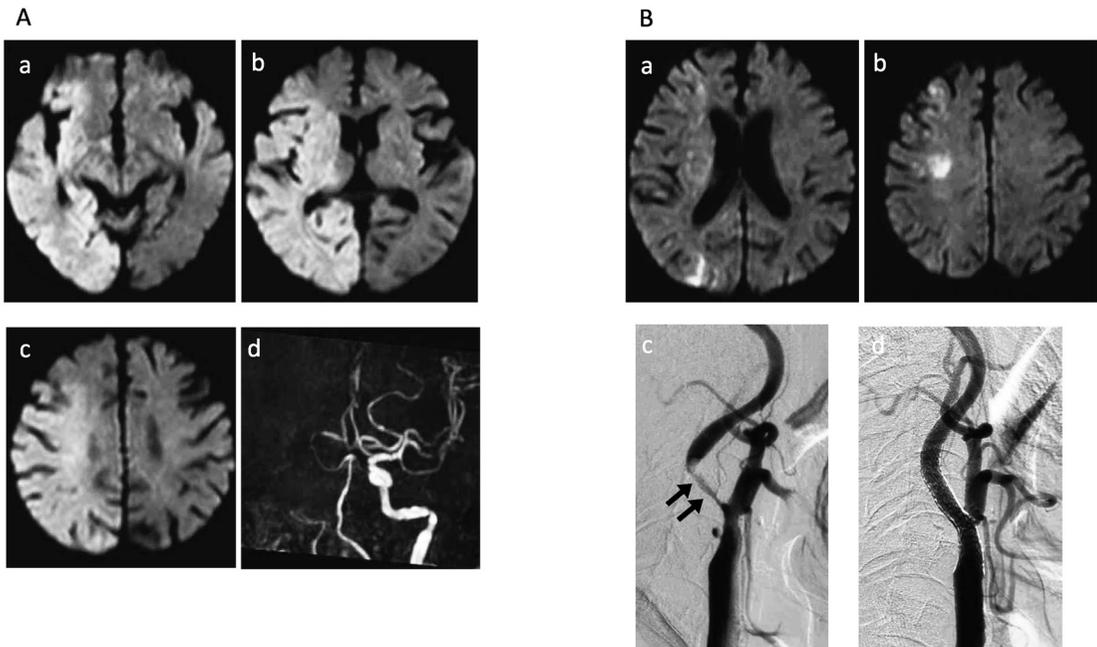


図1 A 心原性脳塞栓症の代表例：78歳男性 非弁膜症性心房細動に罹患していたが、抗凝固療法は行われていなかった。突然の意識障害，左眼球共同偏倚，右片麻痺で救急受診した。

a-c：MRI拡散強調画像にて右中大脳動脈，後大脳動脈領域に広範な急性期脳梗塞を認める。

d：頭部MRA 右内頸動脈が描出されず，心原性脳塞栓による右内頸動脈閉塞と診断された。

B 動脈原性脳塞栓症の代表例：70歳男性 高血圧，糖尿病の罹患歴あり。2日前からの左不全麻痺で救急受診した。

a-b：MRI拡散強調画像にて右中大脳動脈領域に散在性に急性期脳梗塞を認める。

c：脳血管撮影（右総頸動脈撮影側面像）総頸動脈分岐部から内頸動脈にかけて潰瘍病変を伴う高度狭窄を認め（→部分），右内頸動脈狭窄からの動脈原性脳塞栓症と診断された。

d：脳血管撮影（右総頸動脈撮影側面像）脳梗塞再発予防目的に内頸動脈狭窄に対して頸動脈ステント留置術を行った。頸動脈狭窄の改善を認める。

中および全身性塞栓症を約70%抑制する治療効果の高い薬剤である。しかし定期的な血液凝固モニタリングによるINRの調節が必要であること，ビタミンKを含む食物や多くの薬剤との相互作用，重篤な頭蓋内出血のリスク上昇などから，UnderuseやUnderdoseが問題となっていた¹⁾。本邦からの報告でも心原性脳塞栓症で入院するNVAF患者の半数以下にしかワルファリンが投与されておらず，ワルファリン投与中の患者でも，発症時にINRが治療域にあるのは半数以下であった²⁾。これらのワルファリンの問題点

を解消すべく，本邦でも2011年以降直接経口抗凝固薬（Direct oral anticoagulant: DOAC）と称される，抗トロンビン薬のダビガトラン（プラザキサ），活性化第X因子阻害薬のリバーロキサバン，アピキサバン，エドキサバンがNVAF患者の脳梗塞予防に順次使用可能となった。これらの薬剤はワルファリンのような薬物相互作用が少なく，INRを指標とした用量調節が不要な点など使用が簡便であるばかりでなく，各薬剤で違いはあるものの総じてワルファリンと比較して，脳卒中および全身性脳塞栓症の予防効果

が高く、頭蓋内出血が半減する特徴を持っている³⁾。これらのことからNVAF患者への心原性脳塞栓症の予防の切り札として急速に使用が増加している⁴⁾。ただし高度腎機能障害には使用できない点、現在のところ心原性脳塞栓症の予防に関しては、NVAF患者にしか使用できない点には注意が必要である。また最近抗凝固療法だけでなく、NVAFに対するカテーテルアブレーションも発達し、NVAFの根治による脳梗塞予防効果が期待されている。

動脈原性脳塞栓症：脳や頸部の主幹動脈の動脈硬化性プラークの破綻やそこに生じた血栓が血管壁から剥離し、末梢の動脈を閉塞することによって生じる。従来アテローム血栓性脳梗塞においては、血管狭窄による灌流圧低下が脳梗塞の主な発症機序と考えられていたが、現在は動脈原性塞栓症が、アテローム血栓性脳梗塞の主要な機序と考えられている。原因血管としては、頸部内頸動脈起始部、頭蓋内内頸動脈・中大脳動脈などが多い(図1B)。動脈原性脳塞栓症の再発予防としては、アスピリン、クロピドグレル、シロスタゾールなどの抗血小板療法や高血圧・脂質異常症・糖尿病などの血管危険因

子の管理のような内科的治療が基本となる。症候性の50%以上の頸部内頸動脈狭窄(特に70%以上)に関しては、周術期合併症が低い(6%以下)施設で行うのであれば、内科治療群に対する頸動脈内膜剥離術(carotid endarterectomy: CEA)の脳梗塞予防効果が証明されている⁵⁾⁶⁾。頸動脈ステント留置術(carotid artery stenting: CAS)に関しては、症候性内頸動脈狭窄に対する再発予防を内科的治療と比較した試験はないが、CEAとの比較試験では非劣性が証明されており、症候性内頸動脈狭窄に対する有効な再発予防治療となっている⁷⁾⁸⁾。CASの利点のひとつは非侵襲性であり、機器の進歩もあいまって、本邦では実際CASの手術件数がCEAを上回っている。一方中大脳動脈狭窄などの頭蓋内血管狭窄に関しては、脳梗塞再発予防におけるステント治療などの内科的治療に対する有効性は証明されていない。基本的には前述のような内科的治療が優先される。

原因不明の脳塞栓症

原因不明の脳梗塞、潜因性脳梗塞(Cryptogenic stroke)は、脳梗塞の25%を占めるといわれて

表1 ESUSの診断基準

以下の4つを満たす場合にESUSと診断される

1) CTまたはMRIでラクナ梗塞でない病巣の検出

ラクナ梗塞: 頭部CTで15 mm以下(MRI拡散強調画像で20 mm以下)の皮質下梗塞

2) 虚血病巣を灌流する頭蓋内外血管に50%以上の狭窄性病変がない

3) 高リスク塞栓源心疾患がない

高リスク塞栓源心疾患: 永続性あるいは発作性心房細動、持続性心房粗動、心内血栓、人工弁、心房粘液腫あるいは他の心臓腫瘍、僧帽弁狭窄症、発症4週間未満の心筋梗塞、30%未満の左室駆出率、弁疣贅または感染性心内膜炎

4) 脳梗塞を来す他の特異的な疾患がない

血管炎、動脈解離、片頭痛/血管攣縮、薬物不正使用など

必要な検査: 頭部CTまたはMRI、12誘導心電図、経胸壁心エコー、

自動リズム検出可能な24時間以上の心臓モニタリング、

虚血領域を灌流する頭蓋内と頭蓋外の画像

(脳血管撮影, MR Angiography, CT Angiography, 頸部血管エコー, 経頭蓋ドブラ)

いる⁹⁾。潜在性脳梗塞の多くは、脳塞栓症が疑われても、塞栓源心疾患や主幹動脈の動脈硬化性狭窄病変を認めず、原因の特定できない塞栓症と想定されている。2014年にHartらは、潜在性脳梗塞のうちのこの原因の特定できない塞栓症を Embolic stroke of undetermined source : ESUSと称することを提唱した⁹⁾。すなわち頭部CTまたはMRI, 12誘導心電図, 経胸壁心エコー, 心電図モニター (24時間以上), 頭蓋内外動脈の画像検査などを用いて, ①ラクナ梗塞でない病巣の検出, ②虚血病巣を灌流する頭蓋内外の血管に50%以上の狭窄性病変がない, ③高リスク塞栓源心疾患がない, ④脳梗塞を来す他の特異的な疾患 (血管炎, 動脈解離など) がない, の4項目全てに該当する場合をESUSと定義する (表1)。ESUSの原因としては, 潜在性発作性心房細動, 奇異性脳塞栓症, 大動脈プラークや有意狭窄のない動脈硬化病変からの脳塞栓症, 悪性腫瘍に伴う脳塞栓症, 塞栓源としての関与が明らかでない心疾患などが想定されている。誌面の都合上潜在性心房細動, 奇異性脳塞栓症についてコメントする。

潜在性発作性心房細動：ESUSの原因として最も頻度が高く重要と考えられるのが潜在性発作性心房細動である。脳塞栓症患者においては, 発作性心房細動に由来する心原性脳塞栓症であっても, 入院時から心房細動が検出できないことがある。近年長期間持続心電図モニタリングが可能な患者負担の少ない潜在性発作性心房細動検出のための機器の開発がすすんでいる。潜在性脳梗塞患者に1ヶ月以上モニタリングを行うと, 10-20%の患者に心房細動が検出されると報告されている¹⁰⁾。2014年に発表されたCRYSTAL AF試験では, 潜在性脳梗塞患者に対して小型の植込み型心電図記録計を装着することにより, 6ヶ月で8.9% (通常のホルター心電図では1.4%), 3年で約30%の患者に心房細動が検出された¹¹⁾。本機器の有効性が証明され, 本邦でも潜在性脳梗塞の心房細動検出に対して, 植込み型デバイス (Reveal LINQ[®]) が保険承認されている。一方で, 医療経済的にも侵襲性からも不適切な使用を防ぐため, 本機器使用につ

いての手引きが日本脳卒中学会により作成されている (日本脳卒中学会ホームページで閲覧可能)。脳梗塞の原因になりうるその他の原因をしっかりと除外したのちの使用を推奨しており, 詳細は参照されたい。

奇異性脳塞栓症：卵円孔開存などの右左シャントを介して, 静脈系の血栓が動脈系に流入することにより起こる脳梗塞である。卵円孔開存の診断のためには, 経食道心臓超音波検査を必要とする。ただし卵円孔開存は正常人でも20-30%に存在するため, 卵円孔開存の診断のみでは奇異性脳塞栓症の診断には不十分で, 下肢静脈などの静脈血栓の存在を同定する必要がある。静脈血栓が同定された場合には再発予防として抗凝固療法が行われる。2017年に卵円孔開存が原因として強く疑われる60歳以下の脳梗塞患者の再発予防において, カテーテル治療による卵円孔閉鎖術が内科的治療 (主に抗血小板療法) に比べて有効であることを示す臨床試験が相次いで報告された^{12,14)}。抗凝固療法との比較が明らかにされていない点, 卵円孔閉鎖による心房細動の新規発生などの問題もあるが, 一つの治療オプションとして考慮する必要がある。

ESUSの再発予防に関しては, 前述のような詳細な検査を実施して原因を特定して治療方針を決定することが重要である。しかしながら原因が特定できないことも多く, そのような場合には, 2006年に発表された非心原性脳梗塞の脳梗塞再発予防効果をアスピリンとワルファリンで比較したWARSS試験の潜在性脳梗塞患者に関するサブ解析で, 両者の効果に差がなく, ワルファリンの重大な出血性合併症が多かった結果をもとに, アスピリンが推奨されてきた¹⁵⁾。しかしながらESUSのなかには, 潜在性発作性心房細動や奇異性脳塞栓症のように抗凝固薬の再発予防効果が抗血小板薬を上回る病態が多く含まれているため, 抗凝固療法, 特にワルファリンと比較して出血性合併症の少ないDOACがアスピリン以上の効果, 安全性を有する可能性がある。現在国際共同試験としてESUSに対するDOACとアスピリンの脳梗塞再発予防効果を比較する試験NAVIGATE ESUS (リバーロキサパンVS

アスピリン), RE-SPECT ESUS (ダビガトラン VS アスピリン) が開始されているが, NAVI-GATE ESUS に関しては中間解析で両群の効果に差がなかったため, 試験が中止になっている. RE-SPECT ESUS の試験結果が待たれる.

おわりに

脳塞栓症の原因は多岐にわたり, 脳塞栓症を疑う場合には, 詳細な検査を行って原因を同定し, 適切な再発予防治療を選択することが重要

である. 原因が特定できない脳塞栓症には, 現時点では抗血小板薬が再発予防として推奨されているが, 現在ESUSに対するDOACの有効性, 安全性を検証する試験が行われている. 脳塞栓症の原因同定のための検査や再発予防治療は現在も進歩しており, 更なる知見の集積と治療の発展が望まれる.

開示すべき潜在的利益相反状態はない.

文 献

1. Akao M, Chun Y-H, Esato M, Abe M, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K. Inappropriate use of oral anticoagulants for patients with atrial fibrillation. *Circ J* 2014; 78: 2166-2172.
2. Nakamura A, Ago T, Kamouchi M, Hata J, Matsuo R, Kuroda J, Kuwashiro T, Sugimori H, Kitazono T. Intensity of anticoagulation and clinical outcomes in acute cardioembolic stroke: The fukuoka stroke registry. *Stroke* 2013; 44: 3239-3242.
3. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014; 383: 955-962.
4. Toyoda K, Arihiro S, Todo K, Yamagami H, Kimura K, Furui E, Terasaki T, Shiokawa Y, Kamiyama K, Takizawa S, Okuda S, Okada Y, Kameda T, Nagakane Y, Hasegawa Y, Mochizuki H, Ito Y, Nakashima T, Takamatsu K, Nishiyama K, Kario K, Sato S, Koga M, Investigators SS. Trends in oral anticoagulant choice for acute stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation in Japan: The SAMURAI-NVAF study. *Int J Stroke* 2015; 10: 836-842.
5. Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, Sackett DL, Peerless SJ, Ferguson GG, Fox AJ, Rankin RN, Hachinski VC, Wiebers DO, Eliasziw M. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *NEJM*. 1991; 325: 445-453.
6. MRC European carotid surgery trial: Interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European carotid surgery trialists' collaborative group. *Lancet*. 1991; 337: 1235-1243.
7. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *NEJM*. 2004; 351: 1493-1501.
8. Brott TG, Hobson RW, 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *NEJM*. 2010; 363: 11-23.
9. Hart RG, Diener H-C, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ. Embolic strokes of undetermined source: The case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014; 13: 429-438.
10. Rabinstein AA. Prolonged cardiac monitoring for detection of paroxysmal atrial fibrillation after cerebral ischemia. *Stroke*. 2014; 45: 1208-1214.
11. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, Lindborg K, Brachmann J. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *NEJM*. 2014; 370: 2478-2486.
12. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL, Investigators R. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *NEJM*.

- 2017; 377: 1022-1032.
13. Sondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, Settergren M, Sjostrand C, Roine RO, Hildick-Smith D, Spence JD, Thomassen L, Gore RCSI. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *NEJM*. 2017; 377: 1033-1042.
 14. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, Arquizan C, Bejot Y, Vuillier F, Detante O, Guidoux C, Canaple S, Vaduva C, Dequatre-Ponchelle N, Sibon I, Garnier P, Ferrier A, Timsit S, Robinet-Borgomano E, Sablot D, Lacour JC, Zuber M, Favrole P, Pinel JF, Apoil M, Reiner P, Lefebvre C, Guerin P, Piot C, Rossi R, Dubois-Rande JL, Eicher JC, Meneveau N, Lussou JR, Bertrand B, Schleich JM, Godart F, Thambo JB, Leborgne L, Michel P, Pierard L, Turc G, Barthelet M, Charles-Nelson A, Weimar C, Moulin T, Juliard JM, Chatellier G, Investigators C. Patent foramen ovale closure or anti-coagulation vs. antiplatelets after stroke. *NEJM*. 2017; 377: 1011-1021.
 15. Sacco RL, Prabhakaran S, Thompson JL, Murphy A, Sciacca RR, Levin B, Mohr JP. Comparison of warfarin versus aspirin for the prevention of recurrent stroke or death: Subgroup analyses from the warfarin-aspirin recurrent stroke study. *Cerebrovasc Dis*. 2006; 22: 4-12.

著者プロフィール



尾原 知行 Tomoyuki Ohara

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学・学内講師

略歴：1999年3月 京都府立医科大学卒業

1999年4月 京都府立医科大学神経内科研修医

2001年4月 京都第二赤十字病院脳神経内科専攻医

2002年4月 京都第一赤十字病院救急部医師

2004年4月 京都府立医科大学神経内科専攻医

2005年5月 国立循環器病センター内科脳血管部門専門修練医

2007年4月 京都第二赤十字病院脳神経内科医師

2011年4月 国立循環器病研究センター脳血管内科医師

2013年4月 国立循環器病研究センター脳血管内科医長

2014年4月 現職

2018年4月 Calgary Stroke Program, University of Calgary

Visiting Researcher

専門分野：脳卒中

- 主な業績：1. [Ohara T](#), Koga M, Tokuda N, et al. Rapid identification of Type A aortic dissection as a cause of acute ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, **25**: 1901-1906, 2016.
2. [Ohara T](#), Uehara T, Toyoda K, et al. Early stroke risk after transient ischemic attack in patients without large artery disease or atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, **24**: 1656-1661, 2015.
3. [Ohara T](#), Kokubo Y, Toyoda K, et al. Impact of chronic kidney disease on carotid atherosclerosis according to blood pressure: The Suita Study. *Stroke*, **44**: 3537-3579, 2013.
4. [Ohara T](#), Nagakane Y, Tanaka E, et al. Clinical and radiological features of stroke patients with poor outcomes who do not receive intravenous thrombolysis because of mild symptoms. *Eur Neurol*, **69**: 4-7, 2013.
5. [Ohara T](#), Yamamoto Y, Tamura A, et al. The infarct location predicts progressive motor deficits in patients with acute lacunar infarction in the lenticulostriate artery territory. *J Neurol Sci*, **293**: 87-91, 2010.
6. [Ohara T](#), Toyoda K, Otsubo R, et al. Eccentric stenosis of the carotid artery is associated with ipsilateral cerebrovascular events. *Am J Neuroradiol*, **29**: 1200-1203, 2008.

