総　説

Branch atheromatous disease の概念・病態・治療

山本　康正[1)]*

要旨：大径穿通枝の母動脈からの分岐部近傍のアテロームプラークを基盤とした血栓により穿通枝全域におよぶ梗塞は，branch atheromatous disease（BAD）という一病型として提起されている．放線冠を灌流するレンズ核線条体動脈，内包後脚を灌流する前脈絡叢動脈，橋底面を灌流する傍正中橋動脈に好発し，錐体路の傷害により急性期に進行性運動麻痺を示し，機能予後不良となるばあいが多い．tPA 治療は，BAD が緩徐進行の経過をとることや，投与後の再増悪がみられることがあり最適とはいえない．アルガトロバン，シロスタゾール，クロピドグレル，エダラボンの，カクテル・強化抗血小板療法が有用である可能性がある．

（臨床神経 2014;54:289-297）
Key words：分枝粥腫症，穿通枝梗塞，微小粥腫

歴史的な概念

従来，皮質下・脳幹梗塞は small deep infarcts として一括されてきたが，1989 年に Caplan は，個々の病態の分析を踏まえた分類を試みた[1)]．① lipohyalinosis など高血圧性の小血管病変による梗塞，いわゆる狭義のラクナ梗塞，②主幹動脈が狭窄することにより穿通枝領域が低灌流に陥る梗塞，③心原性塞栓または動脈原性塞栓，など従来からよく知られていた病型に加えて，④比較的大径の穿通枝が母動脈から分岐する近傍でアテローム性病変により狭窄・閉塞し，穿通枝全域の梗塞を示すものを branch atheromatous disease（BAD）という一病型としてとらえることを提唱した．

この概念の提唱の基盤となったのが，1971 年に Fisher とともに報告した，橋の底面に達する梗塞の 2 症例の剖検例である[2)]．連続切片による検索で，穿通枝自体には閉塞はみられず，約 500 μm の径を有する傍正中橋動脈（pontine paramedian artery; PPA）が脳底動脈壁から分岐する部位でアテローム性に閉塞していることをみいだした．このタイプの梗塞は，MR 画像上楔形に橋の底面に達するが，狭義のラクナ梗塞は橋の深部に留まるという点で病態がことなることを指摘した（Fig. 1）[1)]．このように，PPA が脳底動脈から分岐する部位のアテロームプラークにより閉塞して橋底部に達する梗塞が生じる病態は basilar artery branch disease として多くの報告がなされてきた．このような比較的大径の穿通枝の分岐部がアテローム性に閉塞する病型は PPA 以外の穿通枝においてもみられる．その代表的なものがレンズ核線条体動脈（lenticulostriate artery; LSA）であり，ほかにも，視床膝状体動脈，前脈絡叢動脈（anterior choroidal artery; AchA），Heubner 反回動脈，視床穿通動脈などで生じえるとし，Caplan はこのようなタイプの梗塞が一病型をなすことを指摘し，BAD の概念を導入した[1)]．

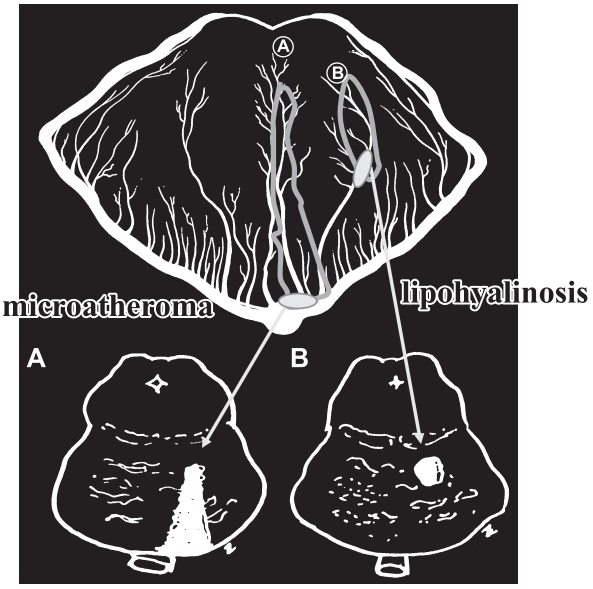

Fig. 1　Pontine paramedian arteries and two different types of infarcts[1)].
A type: branch atheromatous disease, B type: lacunar infarcts. With permission.

従来わが国では，主幹動脈病変が著明でないのに神経症状が進行し穿通枝領域の梗塞サイズが拡大するタイプが注目されていたが，その大半が BAD に相当することが明らかになってきたことから関心が高まっている[3)]．

*Corresponding author: 京都第二赤十字病院脳神経内科〔〒 602-8026　京都市上京区春帯町 355-5〕
[1)] 京都第二赤十字病院脳神経内科
（受付日：2013 年 6 月 14 日）

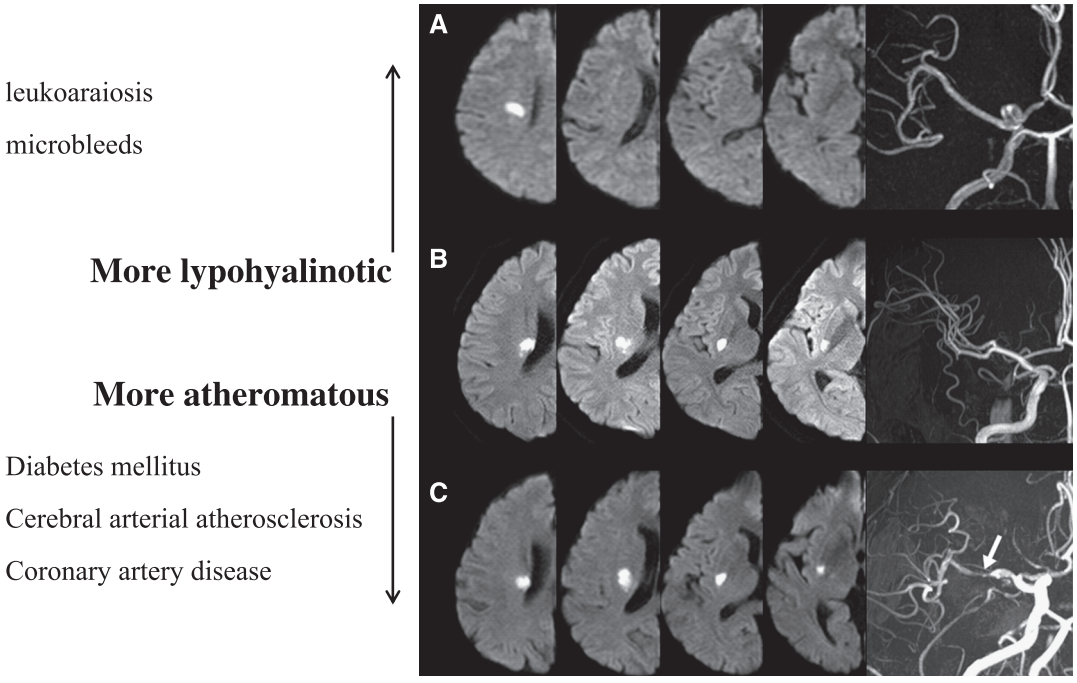

Fig. 2　Diversity of single small subcortical infarctions[6].
Category A had the lowest prevalence of atherosclerosis indicators and the highest prevalence of small vessel disease indicators, whereas Category C shows the highest prevalence of atherosclerosis indicators and the lowest prevalence of small vessel disease indicators. Category B showed intermediate features. With permission.

病理1．ラクナ梗塞との異同

ラクナ梗塞を病理学的裏付けから定義づけたFisherによれば，ラクナ梗塞は一本の穿通枝の梗塞で，病理学的検討では，径が2〜5 mmのラクナ梗塞では，筋層や弾性板はコラーゲンや硝子様物質に置き換えられ，脂肪を貪食したマクロファージがみられるlipohyalinosis（主に正常の口径が40〜200 μmの血管にみられる）がみられ，径が5 mm以上のラクナ梗塞では，microatheromaと呼ばれるマクロファージをともなうプラーク（主に300〜500 μmの血管系にみとめられる）がみとめられた．前者は大半が無症候性梗塞であったとしている．したがって，ラクナ梗塞はlipohyalinosisあるいはmicroatheromaなどの穿通枝自体の病変により梗塞が生じたものであるということができる[4]．

それに対し，BADは穿通枝自体には病変がみられず，穿通枝の母動脈からの分岐部近傍がアテロームプラークにより閉塞しているものと定義できる．分岐部近傍とは，母動脈のmural plaque，穿通枝への移行部junctional plaque，穿通枝近位部のplaqueがふくまれる．ただ，BAD型梗塞の穿通枝近位部のplaqueとはどこまでをふくむかという問題があり，穿通枝自体の病変としてのmicroatheromaとの間のどのレベルで線を引くか，どう定義するかという問題が残る．

われわれがおこなった穿通枝梗塞連続473症例を血管支配別にみたときの頻度の分布は，LSA-BAD型梗塞113例（25.8％），LSAラクナ型梗塞72例（16.4％），前脈絡叢動脈（AchA）梗塞66例（15.1％），視床外側梗塞35例（8.0％），視床内側梗塞3例（0.68％），中脳梗塞7例（1.6％），PPA-BAD型梗塞70例（16.0％），PPAラクナ型梗塞43例（9.8％），延髄梗塞20例（4.5％），髄質枝梗塞8例（1.8％）であった[5]．AchA梗塞は通常内包後脚に出現するラクナ型が多いが，より近位部のアテローム硬化による梗塞はBAD型といえ，進行性経過を示すばあいもあり注意が必要である．

病理2．主幹動脈病変との関連

Nahらは，穿通枝と母動脈病変の関連を検討し，穿通枝遠位部に限局するタイプは虚血性白質病変や微小出血などの高血圧性細小動脈硬化病変の合併が多く，母動脈病変を有するタイプは，心筋梗塞や頭蓋内動脈硬化などアテローム硬化を示唆する疾患の合併が多く，穿通枝梗塞の背景は一様でないことを示した（Fig. 2）[6]．われわれの検討では，PPA領域梗塞ではLSA領域梗塞より，頭蓋内アテローム硬化が内頸動脈系，椎骨脳底動脈系ともにより高度な傾向にあった[7]．

最近では，high-resolution MRIをもちいて動脈壁のアテロームプラークを評価する報告が相次いでいる．Kleinらは，MRAでプラークが明らかにみえないようなケースでも，high resolution MRIではプラークがみとめられること，さらに，これら脳底動脈のプラークは，橋のラクナ型，BAD型

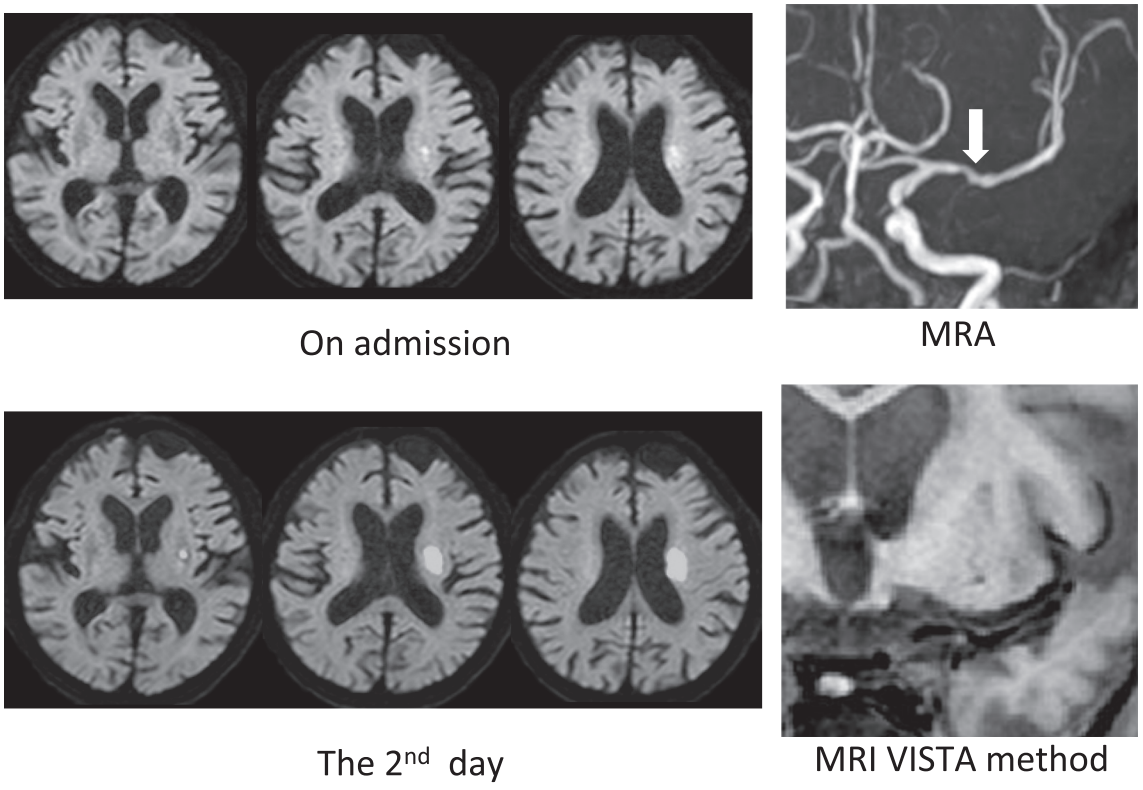

Fig. 3　A 71 year old man who suffered from lenticulostriate artery infarcts showed progressive motor deficits. Magnetic resonance image (DWI) shows small infarcts on admission that subsequently progressed into larger sized infarcts. Magnetic resonance angiography shows mild stenosis of middle cerebral artery (MCA). Especially, plaque image shows high density of upper wall of MCA trunk. (DWI: TE 89 msec, TR 1,327 msec).

を問わず，70％以上にみられたとしている[8]．Chung らは LSA，PPA の BAD 型ではともに，それぞれ，中大脳動脈，脳底動脈にプラークイメージで壁在アテロームプラークがみられることが少なくないことを報告した[9]．自験例では BAD 型梗塞で，プラークイメージが陽性のばあい症状の増悪や変動の頻度が有意に多かった（Fig. 3）．従来母動脈の狭窄性病変と BAD 型での穿通枝梗塞の関係が論じられてきたが，狭窄性病変は血管内腔側へのプラークの突出であり，BAD 型で問題となる穿通枝は母動脈の背側から分岐することを考えると，内腔側へのプラークの突出の有無より，壁内の不安定プラークを示唆するプラークイメージと BAD 型梗塞の関係の方がより密であることは当然かもしれない．

Tatsumi らは，PPA と回旋枝をふくむ領域の梗塞で梗塞病巣を灌流する穿通枝の分岐部閉塞を病理学的に証明した．MRA では明らかな狭窄をみとめなかったが，脳底動脈には中等度以上のアテローム硬化がみとめられた（Fig. 4）[10]．また，緒方らの PPA 領域の BAD タイプの梗塞の剖検例においても同様に，脳底動脈の中等度のアテローム硬化がみとめられている[11]．BAD 型梗塞はこのようにマイルドな母動脈病変との関連や，とくに LSA の BAD 型でみられるような大径穿通枝の分岐直後アテロームプラークに関連する[12]ケースが多く，動脈原性塞栓を来すような脂質に富んだ不安定プラークとの合併はむしろ少ない．高血圧性細小血管病変ともアテローム血栓性梗塞ともことなる，独自の位置づけを持つ可能性がある．

病理 3．穿通枝梗塞のサイズおよび数の問題

穿通枝梗塞のサイズは 15～20 mm 以下とされてきたが，穿通枝は径の大きいものではその灌流領域が 30～40 mm 以上におよぶことが知られており，とくに超急性期の画像では浮腫性変化をともない大径の梗塞になることもありうる[13]．とくに LSA では，分岐直後の血管系は 700～800 μm にもおよぶとされ，中大脳動脈から共通幹で分岐するものが少なくなく，中大脳動脈主幹部のアテローム硬化にかかわらず共通幹のレベルで閉塞がおこれば大径の穿通枝梗塞を呈しえる[12]．Cho らは，LSA 領域の梗塞でサイズが 15 mm 以上と未満で，中大脳動脈狭窄病変合併の有無に差はなかったことを示し，穿通枝梗塞が 15 mm 以下のサイズであるとの根拠はないとしている（Fig. 5）[14]．15 mm というサイズは，Fisher が剖検で穿通枝梗塞のサイズが 15（～20）mm 以下であったとしたことによっていると考えられ，拡散画像などで急性期に in vivo にとらえられる梗塞サイズにあてはめるのは妥当とはいえない．

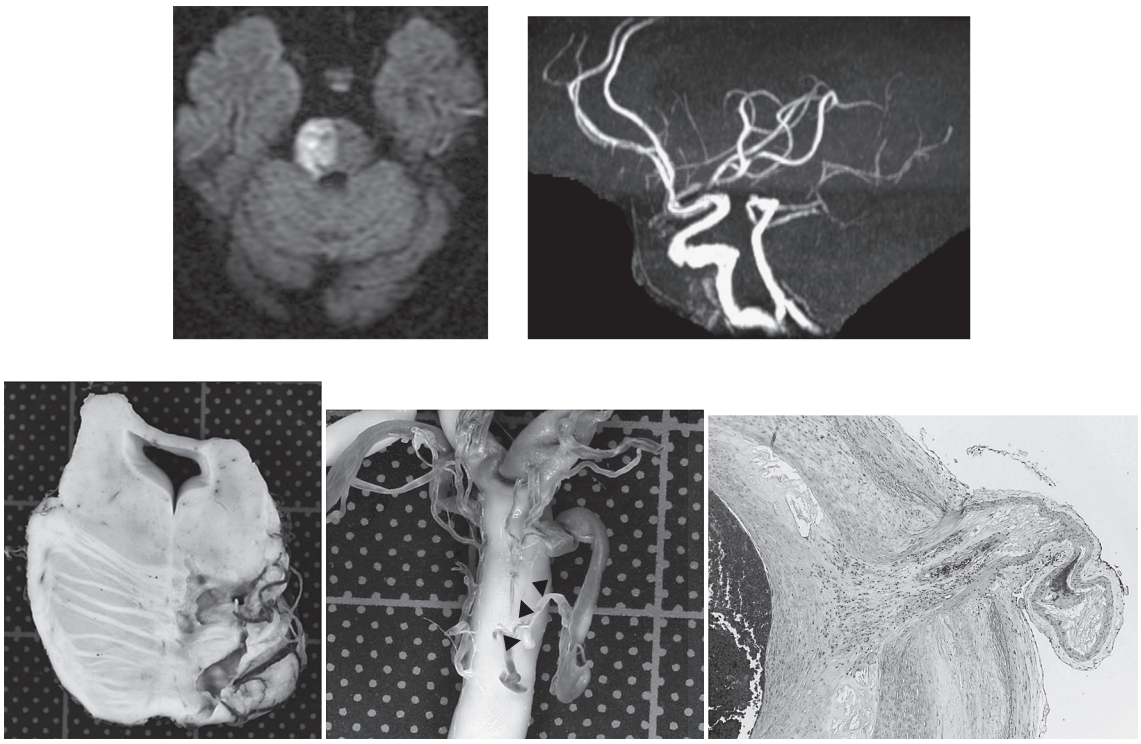

Fig. 4　MRI and neuropathology[10].
Upper: MRI and MRA showing a right-sided hemipontine infarct and unremarkable basilar artery. Lower: left; A cavitary infarction involves nearly the whole right pontine base middle. The posterior view of the basilar artery showing that one right-sided branch (arrowheads) lost transparency at its origin. Left; Marked atherosclerosis of the basilar artery and the branch with organized thrombosis and macrophage infiltration at its origin (HE). Presented personally from Drs. Tatsumi and Yamamoto, partially changed by author.

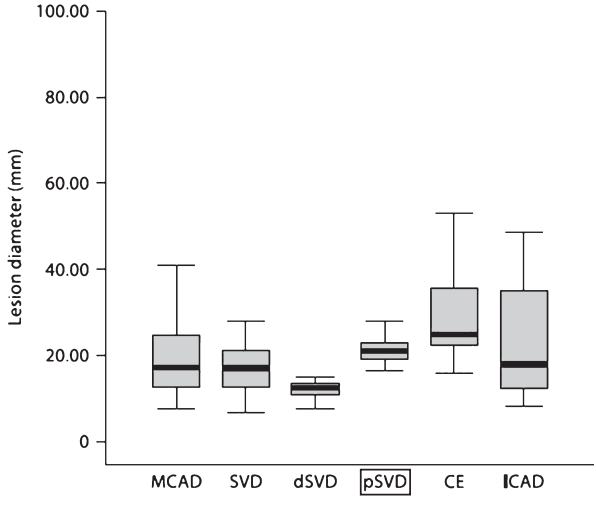

Fig. 5　Lesion diameter according to stroke etiology[14].
There was no difference in lesion diameter between MCAD and SVD. MCAD: a corresponding ipsilateral atherosclerotic MCA lesion, SVD: small vessel disease, ICAD: significant ipsilateral ICA stenosis (>50%), CE: emboligenic heart disease, dSVD: definite SVD (longest diameter <15 mm), pSVD: probable SVD (longest diameter > or = 15 mm). With permission.

一方，Boiten らは，穿通枝梗塞のなかでも，lipohyalinosis によるものは高血圧を合併し多発することが多く，虚血性白質病変をともなう傾向があるのに対し，microatheroma によるものは単発で生じるばあいが多いことを指摘した[15]．この考えは，“Two types of small vessel disease”として，多発ラクナ梗塞は縦断的にも再発が多いことが報告されている[16)17)]．BAD 型梗塞は単発でおこることが多く，急性期に症状の変動や増悪を呈するものが多いが，長期的に再発が少ないことが指摘されている[18]．

臨床像の特徴 1

BAD 型梗塞は，pure motor hemiparesis，ataxic hemiparesis，dysarthria-clumsy hand syndrome などのラクナ症候群を呈しえるが，BAD 型梗塞は進行性運動麻痺（progressive motor deficits; PMD）を呈することが最大の特徴である．危険因子としては，通常の脳梗塞の危険因子と大きな差はないが，LSA 領域梗塞と PPA 領域梗塞では，少し背景因子が異なっており，もっとも特徴的なことは，PPA 領域梗塞では糖尿病合併が有意に多いという点である．さらに，男性，頭蓋内アテローム硬化がより高度な傾向にある．一方，LSA 領域梗塞では多発

Table 1 Difference of baseline characteristics between 2 infarcts groups in the territories of lenticulostriate artery (LSA) and pontine paramedian artery (PPA).

	LSA group	PPA group	
number	261	131	*p* values
progressive motor deficits	55 (21.0)	38 (29.0)	0.106
age	69.5 ± 10.8	70.6 ± 9.1	0.33
sex (male)	142 (54.4)	88 (67.1)	0.02
hypertension	213 (81.6)	111 (84.7)	0.52
diabetes mellitus	79 (30.2)	64 (48.8)	0.0005
dyslipidemia	140 (53.6)	59 (45.0)	0.13
smoking	100 (38.0)	42 (32.0)	0.29
initial systolic blood pressure (mmHg)	156.0 ± 23.5	159.3 ± 22.0	0.24
initial diastolic blood pressure (mmHg)	83.8 ± 15.2	82.9 ± 14.9	0.59
initial NIHSS	3.3 ± 1.72	3.5 ± 1.8	0.23
mRS ≧ 3 at 1 month after ictus	65 (24.9)	39 (29.7)	0.43
silent lacunar infarcts	123 (47.1)	41 (31.2)	0.0038
white matter lesions	196 (75.0)	79 (60.3)	0.0029
preceding lacunar TIAs	17 (6.5)	14 (10.6)	0.21
onset to MRI time (hours)	11.0 ± 4.3	11.7 ± 4.3	0.12
middle cerebral artery stenosis			
none	152 (58.2)	52 (39.6)	
mild (<50%) stenosis	89 (34.1)	58 (44.2)	0.008
severe (≧ 50%) stenosis	20 (7.6)	21 (16.0)	0.0018
vertebro-basilar artery stenosis			
none	178 (68.1)	61 (46.5)	
mild (<50%) stenosis	72 (27.5)	49 (37.4)	0.0055
severe (≧ 50%) stenosis	11 (4.2)	21 (16.0)	<0.0001

PMD: progressive motor deficits. Parenthesis (%). Age, blood pressure, NIHSS (National Institude of Health Stroke Scale) are expressed as Mean ± SD.

ラクナ梗塞や虚血性白質病変が高頻度であり，PPA 領域梗塞ではよりアテローム血栓性梗塞に近い性格を持つといえる．両群の背景因子を Table 1 に示す[7]．

臨床像の特徴 2

一過性脳虚血発作と BAD

一過性脳虚血発作（transient ischemic attack; TIA）は主幹動脈病変や心原性塞栓で生じることが多いとされているが，穿通枝領域でも生じうる．“capsular warning syndrome”は Donnan が提唱した概念で，内包領域の虚血により片麻痺などの症状がステレオタイプに何度もおこる TIA の特殊なパターンで，capsular warning syndrome 50 例中，42％が早期に梗塞に移行したとしている[19]．LSA 内での虚血がくり返しおこり，穿通枝梗塞に移行する機序が想定されている．われわれの検討でも，LSA 領域梗塞では TIA を先行した症例で症状の増悪や変動が有意に多かった[7]．すなわち，BAD 型梗塞に先行して穿通枝系 TIA が生じることがある．しばしば，TIA に MR 拡散強調画像で LSA 領域に一致した淡い高信号，apparent diffusion coefficient（ADC）の低下がみられ，BAD 型梗塞に移行する症例が経験される（Fig. 6）．PPA 領域においても同様の機序が生じえることが知られ“pontine warning syndrome”とも呼ばれている．

臨床像の特徴 3

神経症状の進行

全国 8 施設よりなる J-BAD registry の結果では，LSA 領域梗塞 BAD 型 113 例，非 BAD 型 172 例，PPA 領域 BAD 型 55 例，非 BAD 型 53 例であり，全脳梗塞に占める両群の BAD 型梗塞は約 1 割であった．PMD を急性期に NIHSS の 1 点以上の増加と定義すると，LSA 領域 BAD 型で 30.1％，PPA 領域 BAD 型では 43.6％であった．また，mRS 0-1 の予後良好例は LSA 領域 BAD 型で 40.5％，PPA 領域 BAD 型では 36.5％で，

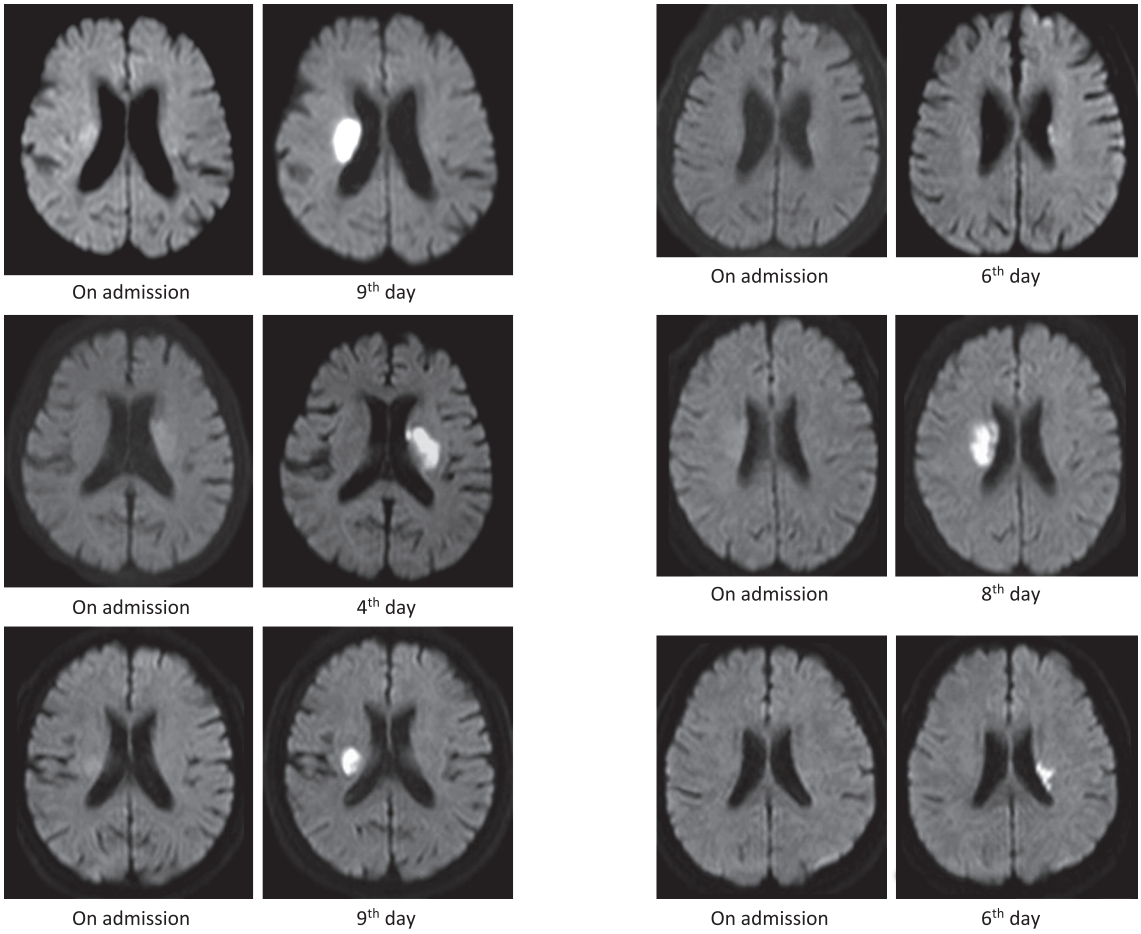

Fig. 6　Six patients with BAD who showed preceding TIA.
Diffusion weighted image (DWI) of 6 patients with BAD type infarcts in the territories of lenticulostriate arteries that are preceded by TIA and showed progressive motor deficits. Faint high signals are observed in DWI on admission that developed into BAD type infarcts. (DWI: TE 89 msec, TR 1,327 msec).

それぞれの非BAD型が60％と67.6％であることをみると明らかに機能予後不良であった[20]．

われわれの連続症例の検討では，LSA領域梗塞261例，およびPPA領域梗塞131例についてみると，多重ロジスティック解析で独立した予測因子となったものは，両群で共通するものは，女性，入院時NIHSS ≧5点であり，LSA領域梗塞では，無症候性多発ラクナ梗塞をともなわず単発で発症するもの，TIAであった．また，PPA領域梗塞では，糖尿病が独立した予測因子であった[7]．多発ラクナ梗塞症例でPMDが少ないのは，上記のBoitenらの考えにもあるように，lipohyalinosis病理を背景に小ラクナ梗塞で発症することが多いことが挙げられる[15]．一方，TIA先行例でPMDが多いのは，上記の“capsular warning syndrome”様の機序のためと考えられる[19]．

BAD型梗塞でPMDを呈するばあい，急性期拡散強調画像での梗塞病巣の拡大がともなう[21]．梗塞病巣の拡大の機序は不明であるが，比較的大径の穿通枝分岐部近傍のアテロームプラークを基盤に血栓生成が進み，穿通枝のより広範な領域の梗塞が段階的に形成されるのではなかろうか．さらに，脳血流画像で低下を示す例はPMDを呈するばあいが多いとの報告もある[22]．

近年，トラクトグラフィーをもちいたLSA領域梗塞と運動麻痺の程度が検討されており，皮質脊髄路はLSA領域のposterosuperior quadrantを通過する，すなわち，皮質脊髄路は放線冠の後方を走行することが示されている[23]．当然，皮質脊髄路の障害の程度で麻痺の強さが決定されるが，PMDでは梗塞巣がposterolateralに位置するばあいに多いとする報告もあるが，われわれも，LSA領域梗塞のうち放線冠後方に梗塞巣が位置するばあいにPMDが多いことを明らかにした[24]．

また，急性期の炎症マーカーや興奮性神経伝達物質[25]の上昇が神経細胞障害をきたしているとの考えもある．あるいは，脈波伝導速度で表される動脈の硬化度[26]がPMDと関連することも報告されている．

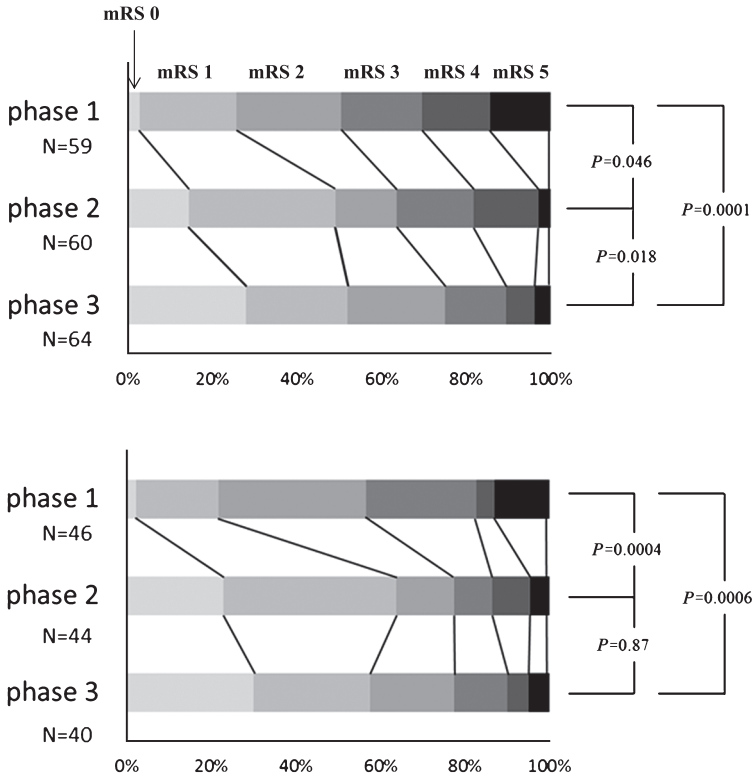

Fig. 7　Functional outcome represented by the mRS at one month after stroke onset for 3 different phases[29].

Upper: lenticulostriate artery territory infarcts. Lower: pontine paramedian artery territory infarcts. phase 1: 2001～2005, best medical treatment; phase 2: 2005～2009, a combined treatment of cilostazol and edarabone; phase 3: 2009～2012, phase 2 plus clopidogrel.

画像診断

BAD は病理概念であり，画像診断は病理概念を画像に置き換えて表現しているものである．LSA や PPA の母動脈からの分岐部近傍での閉塞を示すような画像という点で，高木らは，LSA 領域梗塞は水平断で 3 スライス以上におよぶ，PPA 領域梗塞では橋の底面に達するような梗塞を示すとしている[27]．さらに，50％以上の主幹動脈病変をともなわないとされる．最近では，冠状断により LSA 領域梗塞をより正確に診断しえる．AchA 梗塞においては母動脈からの分岐部などが捉えにくく，BAD 型梗塞の診断は難しい．

治　　療

急性期 BAD 型梗塞は PMD を示し機能障害を残すものが多く，超急性期より積極的な治療介入が望まれる．tPA 治療は有効な例もあるが，再増悪を示すものが少なくなく[28]，microatheroma プラークが高度であると推察される BAD 型梗塞では最適でないと考えられる．そこで，われわれは抗血小板療法の組み合わせによる強化抗血小板療法を試みている[29]．LSA 領域梗塞と PPA 領域の BAD 型梗塞連続 313 例について，phase 1：2001 年～2005 年，phase 2：2005 年～2009 年，phase 3：2009 年～2012 年の 3 期間においてことなる治療の成績を比較した．phase 1 は個々のケースについて best medical treatment を選択，phase 2 は，アルガトロバン，シロスタゾール・エダラボン併用療法，phase 3 は phase 2 にクロピドグレルの loading dose をふくむ投与を追加した．phase 1 に対し phase 2 では，とくに PPA 領域梗塞で著明改善がえられた．phase 2 に対し phase 3 では LSA 領域梗塞で有意な改善がみられた（Fig. 7）．すなわち，エダラボン投与下で，シロスタゾールはとくに PPA 領域梗塞に有効で，クロピドグレルは LSA 領域梗塞に有効であったといえる．この理由は不明であるが，ほぼ均等に 200～400 μm と口径の細い穿通枝が脳底動脈から分岐する PPA には，血管拡張作用や内皮機能維持作用を有するシロスタゾールが有効で，分岐直後の口径が 700～800 μm と大きく逆行性に走行している LSA では，shear stress 下での血小板凝集抑制効果が大きいと考えられているクロピドグレルがより奏功したと推測することもできる[30]．強化抗血小板療法は長くても一ヵ月以内とし，以降は単剤に変更している．

TOAST分類の問題点

脳梗塞の臨床分類について，TOAST分類[31]は診断基準を示しており，ラクナ梗塞は，15 mm以下の皮質下や脳幹の小梗塞で，50％以上の主幹動脈の狭窄を示さないばあいとされる．穿通枝梗塞でもとくにLSA梗塞など30～40 mmの径を有する例があり，BAD型梗塞の多くは分類不能となってしまう．また，A-S-C-O分類[32]は脳梗塞の表現型（phenotype）の頭文字をとったもので，A：atherosclerosis，S：small vessel disease，C：cardiac source，O：otherの各々の項目について，診断の確からしさによって1，2，3の3段階グレードをつけるというものであるが，BAD型梗塞はやはり的確には表現されない．10％以上の頻度を占め，急性期に積極的介入が考慮されるべきBAD型梗塞は，脳梗塞の一病型として分類し位置づけられるべきではなかろうか．

※本論文に関連し，開示すべきCOI状態にある企業，組織，団体はいずれも有りません．

文　献

1）Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. Neurology 1989;39:1246-1250.
2）Fisher CM, Caplan LR. Basilar artery branch occlusion: a cause of pontine infarction. Neurology 1971;21:900-905.
3）Yamamoto Y, Ohara T, Hamanaka M, et al. Characteristics of intracranial branch atheromatous disease and its association with progressive motor deficits. J Neurol Sci 2011;304:78-82.
4）Fisher CM. Lacunar infarcts- A review. Cerebrovasc Dis 1991;1:311-320.
5）山本康正．ラクナ梗塞とアテローム血栓性梗塞．Medicina 2013;50:246-251.
6）Nah HW, Kang DW, Kwon SU, et al. Diversity of single small subcortical infarctions according to infarct location and parent artery disease: analysis of indicators for small vessel disease and atherosclerosis. Stroke 2011;41:2822-2827.
7）Yamamoto Y, Ohara T, Hamanaka M, et al. Predictive factors for progressive motor deficits in penetrating artery infarctions in two different arterial territories. J Neurol Sci 2010;288:170-174.
8）Klein IF, Lavallée PC, Mazighi M, et al. Basilar artery atherosclerotic plaques in paramedian and lacunar pontine infarctions: a high-resolution MRI study. Stroke 2010;41:1405-1409.
9）Chung JW, Kim BJ, Sohn CH, et al. Branch atheromatous plaque: a major cause of lacunar infarction (high-resolution MRI study). Cerebrovasc Dis Extra 2012;2:36-44.
10）Tatsumi S, Yamamoto T. An autopsied case of an apparent pontine branch atheromatous disease. Eur Neurol 2010;6:184-185.
11）緒方　絢，伊原都夫，山西博道．脳循環障害と病理 Intracranial branch atheromatous disease．脳と循環 2005;10:5-8.
12）Fisher CM. Capsular infarcts: the underlying vascular lesions. Arch Neurol 1979;36:65-73.
13）Marinkovic SV, Milisavljevic MM, Kovacevic MS, et al. Perforating branches of the middle cerebral artery. Microanatomy and clinical significance of their intracerebral segments. Stroke 1985;16:1022-1029.
14）Cho AH, Kang DW, Kwon SU, et al. Is 15 mm size criterion for lacunar infarction still valid? A study on strictly subcortical middle cerebral artery territory infarction using diffusion-Weighted MRI. Cerebrovasc Dis 2007;23:14-19.
15）Boiten J, Lodder J, Kessels F. Two clinically distinct lacunar infarct entities? A hypothesis. Stroke 1993;24:652-656.
16）de Jong G, Kessels F, Lodder J. Two types of lacunar infarcts: further arguments from a study on prognosis. Stroke 2002;33:2072-2076.
17）Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, et al. Twenty-four-hour blood pressure and MRI as predictive factors for different outcomes in patients with lacunar infarct. Stroke 2002;33:297-305.
18）Suto Y, Nakayasu H, Maeda M, et al. Long-term prognosis of patients with large subcortical infarctions. Eur Neurol 2009;62:304-310.
19）Donnan GA, O'Malley HM, Quang L, et al. The capsular warning syndrome: pathogenesis and clinical features. Neurology 1993;43:957-962.
20）星野晴彦，高木　誠，山本康正ら．Branch atheromatous diseaseにおける進行性脳梗塞の頻度と急性期転帰．脳卒中 2011;33:37-44.
21）Terasawa Y, Iguchi Y, Kimura K, et al. Neurological deterioration in small vessel disease may be associated with increase of infarct volume. J Neurol Sci 2008;269:35-40.
22）Poppe AY, Coutts SB, Kosior J, et al. Normal magnetic resonance perfusion-weighted imaging in lacunar infarcts predicts a low risk of early deterioration. Cerebrovasc Dis 2009;28:151-156.
23）Konishi J, Yamada K, Kizu O, et al. MR tractography for the evaluation of functional recovery from lenticulostriate infarcts. Neurology 2005;64:108-113.
24）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 2010;293:87-91.
25）Castellanos M, Castillo J, García MM, et al. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions: a potential therapeutic target. Stroke 2002;33:982-987.
26）Saji N, Kimura K, Kawarai T, et al. Arterial stiffness and progressive neurological deficit in patients with acute deep subcortical infarction. Stroke 2012;43:3088-3090.
27）高木　誠．Branch atheromatous disease．柳澤信夫，編．Annual Review 神経 2006．東京：中外医学社；2006. p. 119-128.
28）Deguchi I, Hayashi T, Kato Y, et al. Treatment outcomes of tissue plasminogen activator infusion for branch atheromatous disease. J Stroke Cerebrovasc Dis 2013;22:e168-172.
29）Yamamoto Y, Nagakane Y, Makino M, et al. Aggressive antiplatelet treatment for acute branch atheromatous disease type infarcts: A 12year prospective study. Int J Stroke, Letter, in press
30）Uchiyama S, Yamazaki M, Maruyama S, et al. Shear-induced platelet aggregation in cerebral ischemia. Stroke 1994;25:

1547-1551.
31) Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993;24:35-41.
32) Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et al. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. Cerebrovasc Dis 2009;27:502-508.

Abstract

The concept, pathophysiology and treatment for branch atheromatous disease

Yasumasa Yamamoto, M.D., Ph.D.[1)]

[1)]Department of Neurology, Kyoto Second Red Cross Hospial

Small deep brain infarcts are often caused by two different vascular pathologies: 1. atheromatous occlusion at the orifice of large caliber penetrating arteries termed branch atheromatous disease (BAD) and 2. lipohyallinotic degenerative changes within the course of penetrating arteries termed lipohyalinitic degeneration. Representative vascular territories of BAD type infarcts are lenticulostriate artery (LSA), pontine paremedian artery (PPA) and less frequently anterior choroidal artery. BAD type infarcts are strongly associated with progressive motor deficits (PMD) leading to a worse functional outcome, because they affect pyramidal tract at corona radiata, pontine base or internal capsule. In our study, female sex and initial severity of motor deficits were common predictors for PMD in both groups with LSA and PPA. Single infarcts without concomitant silent lacunar infarcts and preceding lacunar transient ischemic attack (TIA) in the LSA group, and diabetes mellitus in the PPA group were independent predictors for PMD in penetrating artery infarctions. There were different characteristics between the groups of LSA and PPA. Prevalence of male gender, diabetes mellitus and intracranial atherosclerosis were significantly higher in the PPA group than in the LSA group. The combined treatment of cilostazol and edarabone significantly improved functional outcome especially in the PPA infarct group. Adjoining clopidgrel on aforementioned combined treatment further improved functional outcome in the LSA group. The actions of vasodilatation and endothelial protection in cilostazol and inhibition of shear-induced platelet activation in clopidogrel , as well as scavenging free radicals in edaravone might work effectively.

(Clin Neurol 2014;54:289-297)

Key words: branch atheromatous disease, penetrating artery disease, microatheroma