

Microbleeds による脳卒中再発予測：脳卒中タイプでの違い

今泉 俊雄¹⁾ 稲村 茂¹⁾

要旨：Cerebral microbleeds (MBs) は、脳卒中の再発マーカーとして重要である。しかし、MBs と脳卒中タイプ別の再発については明らかではない。今回ラクナ梗塞例、深部脳出血例の再発につき、deep MBs がどのように関連するか検討した。その結果ラクナ梗塞例の MBs 保有例は、全脳卒中タイプ、深部脳出血、ラクナ梗塞において、それぞれ非保有例に比較して有意に再発率が高かったが、深部脳出血例では deep MBs 保有の有無にて脳卒中タイプ別の再発に差はなかった。MBs と脳卒中再発の関連については、既往の脳卒中タイプと再発としてのタイプのそれぞれに違いがあることがわかった。MBs の関連因子なども含め、MBs と脳卒中の再発について述べる。

Key words: cerebral microbleeds, stroke, recurrence, intracerebral hemorrhage, lacunar infarction

はじめに

Cerebral microbleeds (MBs) は hypertensive microangiopathy (hypM), cerebral amyloid angiopathy (CAA) が主な原因であるが、剖検による病理学的証明に乏しく¹⁾、まだまだ解明すべき問題がある。MBs 保有者は脳卒中の発症率、再発率が非保有者に比較して有意に高く、脳卒中のマーカーとして重要である²⁻⁵⁾。しかし、脳出血発症率が非常に高い MBs 保有者への抗血栓療法についての指針がなく、臨床の場では迷うことも多い。脳卒中のタイプ別の発症、再発についてはいまだ明確ではない。ラクナ梗塞例、深部脳出血例の再発に、deep MBs が関連するかを検討し、2016 年の脳卒中学会シンポジウムで発表した。内容は英文機関誌に発表した⁶⁾、この論文を紹介し、新しい報告を加え、脳卒中再発と MBs との関連について述べる。

ラクナ梗塞例、 深部脳出血例における MBs と再発の検討

1. 方法

2004 年 4 月～2011 年 12 月に発症し、当科にて入院加療したラクナ梗塞、深部脳出血例を経過観察した。発症後 7 日以内の死亡例を除いた。1.5T-MRI T2*強調画像で

認められた deep MBs の有無にてグループ分けし、脳卒中再発について検討した。Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像で見られた大脳白質病変 (white matter lesion: WML) の程度 (Fazeka's grade 0～3) にてグループ分けした。Kaplan-Meier 法および log-rank test を用い、再発率を計算し、有意差を検定した。また、各因子につき多変量解析を行った。

2. 結果

(1) ラクナ梗塞例

ラクナ梗塞で入院した 337 例中、28 例 (Pacemaker 保有 6 例、T2*強調画像不鮮明 5 例、発症後 7 日以内の死亡 7 例、その他 10 例) を除き、309 例を検討した。女性 140 例、年齢 70.7 ± 11.7 歳、平均観察期間 50.8 ± 32.9 (0.25～114.25) カ月、抗血小板剤使用 285 例 (92%)、抗凝固剤使用 17 例であった。

Kaplan-Meier 法、log-rank test で deep MBs 保有 126 例のすべての脳卒中タイプ、深部脳出血、ラクナ梗塞での再発率はそれぞれ 4.4, 1.5, 2.1%/年で、これは deep MBs 非保有 183 例の再発率 2.1 ($p < 0.0001$), 0.01 ($p = 0.0001$), 0.08%/年 ($p = 0.0050$) に比較して有意に高かった (Fig. 1)。アテローム血栓性脳梗塞 ($p = 0.660$)、心原性脳梗塞 ($p = 0.174$) での再発に差はなかった。MBs 保有例で皮質-皮質下出血での再発がなく、このタイプでの検討はできなかった。

Table 1 は、女性、年齢 ≥ 65 歳、高血圧、糖尿病、LDL コレステロール ≥ 150 mg/dl、HDL コレステロール < 40 mg/dl、中性脂肪 ≥ 150 mg/dl、透析療法、喫煙、ス

¹⁾市立釧路総合病院脳神経外科
(2016 年 11 月 7 日受付, 2016 年 11 月 7 日受理)
doi: 10.3995/jstroke.10510

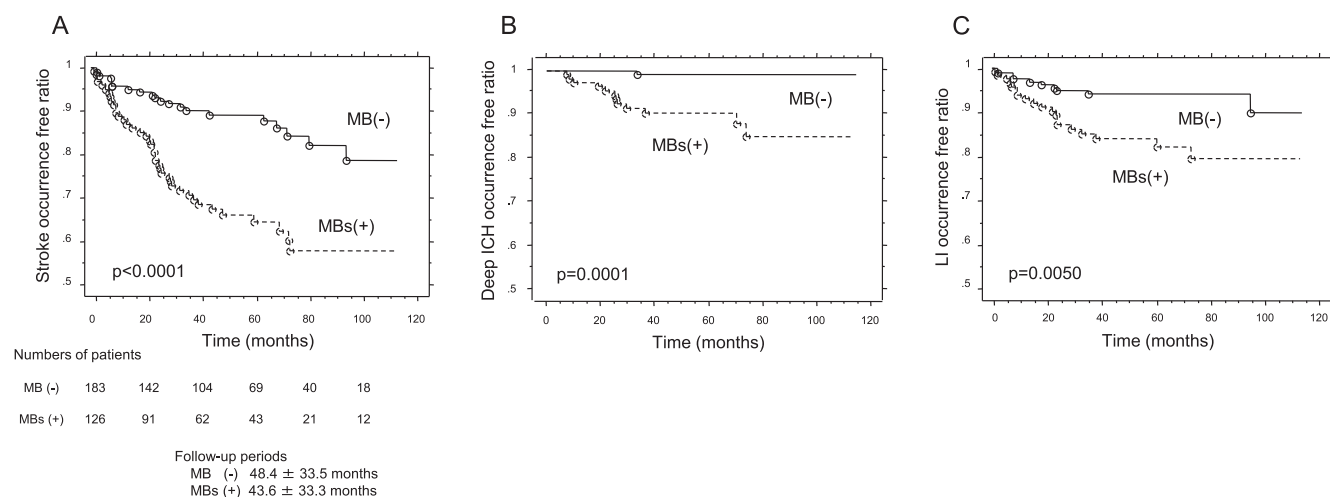


Fig. 1 ラクナ梗塞例における脳卒中再発

ICH: intracerebral hemorrhage, LI: lacunar infarction, MB: microbleed

Table 1 ラクナ梗塞例における深部脳出血としての再発

Variable	Model 1			Model 2			Model 3		
	OR	95% CI	p-Value	OR	95% CI	p-Value	OR	95% CI	p-Value
Deep MBs ≥ 1	19	2.28–159	0.007	17	1.83–157	0.013	14.6	1.68–126	0.015
Lobar MBs ≥ 1				1.26	0.34–4.71	0.728			
WML Gr 2–3							2.45	0.64–9.35	0.189

Table 2 ラクナ梗塞例におけるラクナ梗塞としての再発

Variable	Model 1			Model 2			Model 3		
	OR	95% CI	p-Value	OR	95% CI	p-Value	OR	95% CI	p-Value
Deep MBs ≥ 1	3.62	1.40–9.34	0.008	1.92	0.61–6.07	0.267	2.51	0.91–6.98	0.077
Lobar MBs ≥ 1				3.37	1.07–10.6	0.037			
WML Gr 2–3							2.92	1.05–8.10	0.04

タチン使用, 抗血小板剤使用, 抗凝固剤使用にて adjust し, 深部脳出血としての再発を従属変数とした多変量解析の結果である。モデル 1 では, deep MBs はこれらの因子に独立して, 有意に脳出血としての再発を増加させた。Lobar MBs (モデル 2) または進行した WML (Fazeka's Grade 2–3) (モデル 3) の存在下 (adjust) でも deep MBs は有意な因子であった。

Table 2 は, 同様の因子にて adjust し, ラクナ梗塞としての再発を従属変数とした多変量解析の結果である。モデル 1 では, deep MBs はこれらの因子に独立して, ラクナ梗塞としての再発を増加させる因子であった。しかしモデル 2, 3 では, Lobar MBs, または進行した WML 存在下で有意ではなかった。

(2) 深部脳内出血例

深部脳出血 (大脳深部および後頭蓋窩) で入院した 322 例中, 91 例 (Pacemaker 保有 2 例, T2* 強調画像不鮮明 4 例, 発症後 7 日以内の死亡 82 例, その他 3 例) を除き, 深部脳出血 231 例を検討した。女性 92 例, 年齢 68.0 ± 12.0 歳, 平均観察期間 37.5 ± 34.8 (0.25–113.5) カ月, 抗血小板剤使用 20 例 (9%), 抗凝固剤使用 10 例であった。

Kaplan-Meier 法, log-rank test で deep MBs 保有 149 例のすべての脳卒中タイプ, 深部脳出血, ラクナ梗塞での再発率はそれぞれ 3.9, 1.6, 0.9%/年で, これは deep MBs 非保有 82 例の再発率 2.6 ($p=0.188$), 1.1 ($p=0.437$), 1.6%/年 ($p=0.842$) と比較して有意差はなかった (Fig.

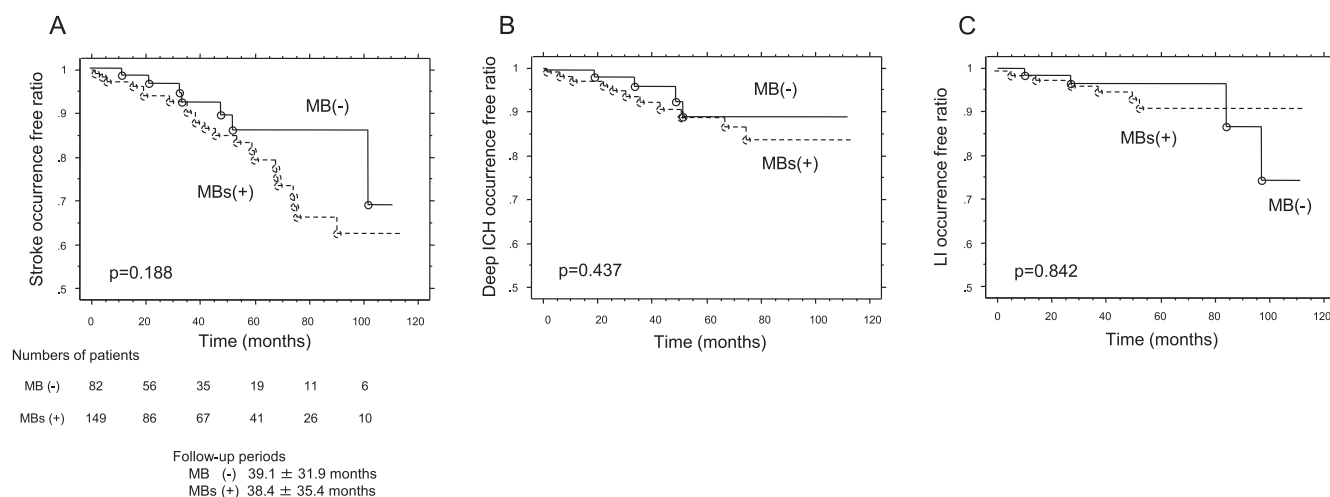


Fig. 2 深部脳出血例における脳卒中再発
 ICH: intracerebral hemorrhage, LI: lacunar infarction, MB: microbleed

2). アテローム血栓性脳梗塞($p=0.733$)での再発に差はなかった。MBs 非保有例で心原性脳塞栓症、皮質-皮質下出血での再発がなく、これらタイプでは検討できなかった。3 以上の MBs 保有例と非保有例の比較では、深部脳出血($p=0.505$)、ラクナ梗塞($p=0.095$)としての再発に有意差はなかったが、すべての脳卒中タイプの再発($p=0.019$)に有意差が認められた。

3. 考察

(1) 再発マーカーとしての MBs について

ラクナ梗塞例で deep MBs は再発のマーカーとなり、深部脳出血例では異なったのか以下の 1)~4) のように考察した。

1) ラクナ梗塞の診断について

Deep MBs は hypM が関与しており、ラクナ梗塞の原因と同様である。ラクナ梗塞の診断について、可能なかぎり他の脳卒中タイプと鑑別を行ったが、MBs 非保有のラクナ梗塞は 306 例中 180 例(58.8%)存在した。Deep MBs 非保有ラクナ梗塞には hypM 以外の原因が含まれ、それゆえラクナ梗塞、深部脳出血での再発が少なく、一方 deep MBs 保有ラクナ梗塞は真の microangiopathy を背景とする例が多く、再発もラクナ梗塞、深部脳出血で起きたと想像できる。

2) MBs 上の出血について

脳出血は既存の MBs 上に起きやすいという報告がある⁷⁾。(a)既存の MBs から脳出血が起きた、(b)出血し既存の MBs を巻き込んだ場合がある。(a)(b)とも MBs が消失することを考慮すると、深部脳出血例では deep MBs の保有率、deep MBs の数が実際より低かったと想像できる。Deep MBs 保有で群分けをしたが、深部脳出血例では適切な群分けができていない可能性がある。ラ

クナ梗塞では MBs を巻き込んでも、MBs は画像上消失しない。またラクナ梗塞後に梗塞内に出血することは極めて稀である。

3) MBs と深部脳出血の相似

Deep MBs は、以下の(a)~(d)などから深部脳出血と大きさが違うだけの微小出血の痕跡と推察できる。(a)深部脳出血と deep MBs は危険因子が同様⁸⁻¹⁰⁾。(b)新しく出現した MBs、既存の MBs とともに脳出血発症と関連^{3, 11-13)}。(c)組織学的に脳出血と MBs は同様の microangiopathy に関与^{1, 14)}。(d)1 cm 未満の深部脳出血が症状を呈することもあり、MBs との境界が不明確¹⁵⁾。深部脳出血例で deep MBs を脳出血(の痕跡)とすれば、両群間に脳卒中再発に差が出ないことになる。なお、MBs の数が多いほど脳卒中のリスクが高くなるが、深部脳出血例において、deep MBs 非保有群と 3 以上の deep MBs を保有した例の群との比較では、すべての脳卒中タイプの再発には有意な差がみられた。MBs 数が多ければ microangiopathy がより進行しているとの考えに矛盾しない。

4) ラクナ梗塞、深部脳出血の違い

ラクナ梗塞、深部脳出血はともに hypM を背景とするが、予後、危険因子などに差がある。来院から 1 週間以内での死亡率は深部脳出血で 25%、ラクナ梗塞では 2%であった。当院には救命救急センターがあり重症例が多いが、深部脳出血例で観察期間が短いのは、予後が悪く、退院後外来受診できない例が多いためと考えられた。

ラクナ梗塞群では抗血小板剤使用率が高いがラクナ梗塞にて再発する例が最も多く、深部脳出血群では抗血小板剤の使用率が低いのに深部脳出血にて再発する例が最も多かった。再発する脳卒中タイプが異なるなど、両者

には相当違う背景がある。

(2) Deep MBs 以外の因子について

WML は、主に microangiopathy による慢性的な脳虚血にて生じるといわれており¹⁶⁾、lobar MBs、deep MBs ともに WML と関連する⁹⁻¹²⁾。それゆえ今回の多変量解析の検討 (Table 2) では deep MBs と lobar MBs、WML が競合したと考えられた。

1) 大脳白質病変 (WML)

WML、MBs、ラクナ梗塞は微小血管障害とともに small vessel disease と考えられている。WML と MBs 合併例は多く、両者ともに遺伝に関連し APOE4、CADA-SIL などとの関連はその代表である⁵⁾。ともに高血圧、加齢などの危険因子との関係があり、認知症、脳卒中の発症、再発の危険因子であるなど^{5, 16)}、類似点が多く、同様の microangiopathy に起因するためと考えられる。

しかし全く同じ病態ではない。WML は脳血流低下を示すのに対し、MBs は血管からの出血である。網膜の検討によると、WML では血管内皮細胞の透過性亢進が強くみられる¹⁷⁾。炎症のバイオマーカーを 15 種用いて、MBs、WML の体積、無症候性脳梗塞を検討した結果、MBs と WML の体積、無症候性脳梗塞では異なったバイオマーカーの異常値がみられ、それぞれ炎症の機序が異なっていた¹⁸⁾。血圧の変動による MBs と WML 進行を検討した結果、収縮期血圧、拡張期血圧の変動は deep MBs 関連したが¹⁹⁾、WML の進行には関連しなかった¹⁹⁾。両者に違う発生機序が考えられている。

2) Lobar MBs の検討

今回は deep MBs について検討したが、既存の lobar MBs、新しく発生した lobar MBs はともに深部脳出血、ラクナ梗塞としての脳卒中再発関連する^{11, 12)}。それゆえ、多変量解析では deep MBs と競合した (Table 2) と考えられた。日本人を対象とした研究では、deep MBs と lobar MBs を合併する例は多い^{2, 20)}。著者らの過去の検討では、lobar MBs 数が多い場合ラクナ梗塞や深部脳出血の発症率が高く、lobar MBs の一部も hypM が背景であると推測された²⁾。また、deep MBs 数と lobar MBs 数は正相関した²⁾。脳卒中例において新生した deep MBs が、既存および新生した lobar MBs と関連していた。ただし、deep MBs がなく lobar MBs が多数ある場合は、lobar MBs の原因は CAA など、他の原因を考えるべきであろう。

MBs は易出血性のマーカーか？

MBs 保有例では脳出血としての脳卒中発症、脳出血としての脳卒中の再発が多く、1 次予防、2 次予防の観

点からともに重要なマーカーと考えられる⁵⁾。

アジア、欧米人との人種的な違いがあり、アジアでは脳梗塞および TIA 例で MBs は脳卒中再発としての脳出血との関連がみられるが、欧米では関連があるかどうか borderline 上にあった²¹⁾。一方、MBs はアジアでは脳梗塞の再発との関連が見られないが、欧米では関連があり、人種による違いが示唆された²¹⁾。今回の研究ではラクナ梗塞に限定して行ったが、MBs 保有例はラクナ梗塞、深部脳出血を起こしやすいかった。脳卒中タイプ別に詳細な検討を行えば、上記研究で違う結果が得られたかもしれない。

MBs 保有例は、tPA を用いた血栓溶解療法における hemorrhagic translation や症候性脳出血の出現率は非保有例に比較してやや高く^{22, 23)}、この療法下では MBs は脳内での易出血性のマーカーと考えられる。MBs が易出血性を表すのであれば、①脳出血する回数が多く、②脳出血が大きくなると思われる。今回、脳出血例で deep MBs 保有の有無で比較検討した結果、MBs は脳出血再発の危険因子ではなかった。しかしラクナ梗塞例では、易出血性のマーカーと考えられた。

MBs 保有例の出血が非保有例に比較して大きいかという点必ずしもそうではない。以下に過去の報告を紹介する。脳内出血で搬入直後に撮影した造影 CT にて血腫内、血腫周囲のエンハンス領域を spot sign と呼ぶが、これは血液が漏れている部位を表す。Spot sign 陽性は止血が完了していない状態と考えられ、来院時の血腫は大きく入院後の血腫の拡大がみられ、予後不良であった²⁴⁾。Spot sign 陽性の例では、deep MBs、lobar MBs ともに保有の頻度は低く、MBs 総数も少なかった²⁴⁾。MBs が易出血性を表すならば spot sign 陽性と関連するはずであるが、逆であった²⁴⁾。MBs 保有例では血腫は小さいと考えられた²⁴⁾。著者は、脳出血例で MBs 保有の場合最大径が 2 cm 以下の小さな血腫が多いと報告した²⁵⁾。また、MBs 数と脳出血の体積に負の相関があるとの報告もある²⁶⁾。後述のようにアスピリン服用例では MBs が増加しやすいが²⁷⁾、抗血小板剤服用中どうして微小な出血量で止血されるのか、出血しても増大しない何らかの機序があるのかもしれない。

CCA については、出血発症例ではアミロイド沈着血管の血管壁は薄く、MBs を有する場合血管壁は厚いという報告があるが²⁸⁾、血管壁が厚ければ出血量も少なくすぐに止血され、後に MBs になると説明できる。しかし CCA の進行を考えると薄い時期を経て厚くなるわけで、薄い時期に大きな出血をするように思うがどうか。アミロイドの沈着の病理学的な違いがあるのか

もしれない。

興味ある研究報告を紹介する。Lobar MBs が2つ以上あり lobar ICH がない群(MBs 単独群), lobar MBs が1つ以上あり1つの lobar ICH がある群(ICH 群)の2群に分けて検討すると, MBs 単独群ではMBs の数が平均10あり, その後の脳出血の発症はICH 群に比較して少ないがMBs が増えていくことが多く, 一方ICH 群ではMBs の数の平均が2であり, 脳出血発症リスクが高かった²⁹⁾。両群ともCCA との鑑別をせずに検討しているが, 多くのMBs がある場合(MBs 単独群)脳出血とMBs は関連があるものの, 出血しても微小出血にとどまる何らかの機序があり, その1つが前述の血管壁の厚さかもしれない。Lobar MBs はその後の脳出血発症と関連し, CAA のマーカーとして有用かもしれない²⁹⁾。MBs 単独群でWML の体積は有意に大きく, 基礎となっている血管障害に両群間での違いが想像できた²⁹⁾。

抗血栓療法

1. 抗血小板療法

アスピリン服用例ではMBs の数に従って皮質-皮質下出血発症率が高くなる³⁰⁾。アスピリン非使用例でもMBs 保有例では脳出血発症率は高く³⁾, アスピリン服用とMBs 保有は単なる相加効果で同発症率が上昇している可能性がある。頭蓋内, 頭蓋外の動脈のステント後アスピリンとクロピドグレルを使用し12週間以内の症候性脳出血の発症を検討したが, MBs と症候性脳出血の発生に関連はなかったとの報告がある³¹⁾。Lovelock らのsystematic review では, MBs 保有例に抗血小板剤を使用しても, 脳出血発症リスクはごくわずかな上昇であると結論している³²⁾。

前向き研究ではないが, 脳出血例の入院時MBs 保有と服用している抗血小板剤の検討では²⁷⁾, 日本で使用される4つの抗血小板剤のうちアスピリンを服用している例でMBs 保有率が有意に高かった。また, deep MBs と抗血小板剤と関連するが, lobar MBs とは関連しなかった²⁷⁾。特にMBs 保有例に抗血小板剤使用の際は考慮すべきである。

2. 抗凝固剤について

抗凝固剤クマリン使用者は非使用者に比較してdeep MBs が多く存在し³³⁾, 特にinternational normalized ratios (INRs) の最高値が高い場合deep MBs との関連があった³³⁾。ワーファリン服用にてMBs が増えるという報告があるが³⁴⁾, MBs の頻度に差がないという報告もあり³⁵⁾, ワーファリン服用とMBs 増加との関連ははっきりしない³⁶⁾。検討例の背景の違いが結果に反映している

ものと考えられる。なお, Lovelock らのsystemic review では, 抗凝固剤使用とMBs 保有に, 脳出血発症の相乗効果があると報告している³²⁾。

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) ではMBs の増加はみられず³⁴⁾, NOAC 服用時に起きた脳出血はワーファリン服用中の脳出血に比較して, 血腫量が少なく, 増大する率も低く, 死亡率も低く, 予後が良いと報告されている³⁷⁾。MBs 保有例では, ワーファリンよりNOAC が適切であろう。

脳卒中のマーカーとしてのMBs

MBs は一次予防の観点, 二次予防の観点から脳卒中のマーカーであると多くの報告で認められてきた⁵⁾。最近のメタ解析では, 脳梗塞, TIA 後の脳卒中再発はMBs の数が多くなるに従って脳梗塞, 脳出血ともに増えた。また脳出血の方がMBs 数の増加に伴い発生頻度の急な上昇がみられ, 全体としては脳梗塞で再発することが多かった³⁸⁾。

人種間にMBs の再発マーカーとして微妙な違いがある²¹⁾。これは人種により脳卒中のタイプが異なることが一因であると考えられる。MBs の成因から理解できるように心原性脳塞栓症, アテローム血栓性脳梗塞とは関連しないが³⁹⁾, 今後欧米とアジアの比較検討が進んでいくであろう。

MBs の部位として, deep, lobar の2つに分けての検討が多いが, 今後MBs の部位をより詳細に検討する必要があるかもしれない。特に後頭蓋窩のMBs と大脳深部のMBs との違いなどが明らかになる可能性がある。

おわりに

MBs に関連するmicroangiopathy は, 遺伝や高血圧などの脳卒中危険因子だけにとどまらず, さまざまな因子が相乗的に, 相加的に関連していると考えられる。最も重要な危険因子として高血圧が挙げられる。容認性があれば十分な降圧が重要である。

以前より虫菌と脳卒中発症との関連が指摘されてきたが, 虫菌菌の *cnm*-positive *Streptococcus mutans* 保有者にMBs の頻度が高く⁴⁰⁾, この菌が血管壁で脆弱性を高めるためと考えられる。こうした危険因子を今後も解明していく必要がある。

MBs が1つみられても, すでに広い白質の障害があると報告されている⁴¹⁾。正確なMBs の診断が必要であり, 石灰化などの鑑別ができているか, 十分見極めねばならない。

著者は日本脳卒中学会への COI 自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべき COI はない。

参考文献

- 1) Shoamanesh A, Kwok CS, Benavente O: Cerebral microbleeds: histopathological correlation of neuroimaging. *Cerebrovasc Dis* 32: 528–534, 2011
- 2) Imaizumi T, Horita Y, Hashimoto Y, et al: Dotlike hemosiderin spots on T2*-weighted magnetic resonance imaging as a predictor of stroke recurrence: a prospective study. *J Neurosurg* 101: 915–920, 2004
- 3) Bokura H, Saika R, Yamaguchi T, et al: Microbleeds are associated with subsequent hemorrhagic and ischemic stroke in healthy elderly individuals. *Stroke* 42: 1867–1871, 2011
- 4) Altmann-Schneider I, Trompet S, de Craen AJ, et al: Cerebral microbleeds are predictive of mortality in the elderly. *Stroke* 42: 638–644, 2011
- 5) 今泉俊雄 : Cerebral microbleeds の成因と臨床. *脳卒中* 35: 397–405, 2013
- 6) Imaizumi T, Inamura S, Nomura T: Contribution of Deep Microbleeds to Stroke Recurrence: Differences between Patients with Past Deep Intracerebral Hemorrhages and Lacunar Infarctions. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 24: 1855–1864, 2015
- 7) Sueda Y, Naka H, Ohtsuki T, et al: Positional relationship between recurrent intracerebral hemorrhage/lacunar infarction and previously detected microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol* 31: 1498–1503, 2010
- 8) Koennecke HC: Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology* 66: 165–171, 2006
- 9) Poels MMF, Vernooij MW, Ikram MA, et al: Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds. An update of the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 41: suppl: S103–S106, 2010
- 10) Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, et al: Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 42: 656–661, 2011
- 11) Imaizumi T, Inamura S, Kohama I, et al: Nascent deep microbleeds and stroke recurrences. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23: 520–528, 2014
- 12) Imaizumi T, Inamura S, Kohama I, et al: Nascent lobar microbleeds and stroke recurrences. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23: 610–617, 2014
- 13) Greenberg SM, Eng JA, Ning M, et al: Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke* 35: 1415–1420, 2004
- 14) Fazekas F, Kleinert R, Roob G, et al: Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol* 20: 637–642, 1999
- 15) Watanabe A, Kobashi T: Lateral gaze disturbance due to cerebral microbleed in the medial lemniscus in the mid-pontine region: a case report. *Neuroradiology* 47: 908–911, 2005
- 16) 今泉俊雄 : 大脳白質病変の成因と臨床. *脳卒中* 38: 69–76, 2016
- 17) Liew G, Baker ML, Wong TY, et al: Differing associations of white matter lesions and lacunar infarction with retinal microvascular signs. *Int J Stroke* 9: 921–925, 2014
- 18) Shoamanesh A, Preis SR, Beiser AS, et al: Inflammatory biomarkers, cerebral microbleeds, and small vessel disease: Framingham Heart Study. *Neurology* 84: 825–832, 2015
- 19) Liu W, Liu R, Sun W, et al: Different impacts of blood pressure variability on the progression of cerebral microbleeds and white matter lesions. *Stroke* 43: 2916–2922, 2012
- 20) Yakushiji Y, Noguchi T, Hara M, et al: Distributional impact of brain microbleeds on global cognitive function in adults without neurological disorder. *Stroke* 43: 1800–1805, 2012
- 21) Charidimou A, Kakar P, Fox Z, et al: Cerebral microbleeds and recurrent stroke risk: systematic review and meta-analysis of prospective ischemic stroke and transient ischemic attack cohorts. *Stroke* 44: 995–1001, 2013
- 22) Dannenberg S, Scheitz JF, Rozanski M, et al: Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke* 45: 2900–2905, 2014
- 23) Pantoni L, Fierini F, Poggesi A: Thrombolysis in acute stroke patients with cerebral small vessel disease. *Cerebrovasc Dis* 37: 5–13, 2014
- 24) Evans A, Demchuk A, Symons SP, et al: The spot sign is more common in the absence of multiple prior microbleeds. *Stroke* 41: 2210–2217, 2010
- 25) Imaizumi T, Honma T, Horita Y, et al: Hematoma size in deep intracerebral hemorrhage and its correlation with dot-like hemosiderin spots on gradient echo T2*-weighted MRI. *J Neuroimaging* 16: 236–242, 2006
- 26) Sun S, Gao P, Sui B, 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
- 27) Naka H, Nomura E, Kitamura J, et al: Antiplatelet therapy as a risk factor for microbleeds in intracerebral hemorrhage patients: analysis using specific antiplatelet agents. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 22: 834–840, 2013
- 28) Greenberg SM, Nandigam RN, Delgado P, et al: Microbleeds versus macrobleeds: evidence for distinct entities. *Stroke* 40: 2382–2386, 2009
- 29) van Etten ES, Auriel E, Haley KE, et al: Incidence of symptomatic hemorrhage in patients with lobar microbleeds. *Stroke* 45: 2280–2285, 2014
- 30) Biffi A, Halpin A, Towfighi A, et al: Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 75: 693–698, 2010
- 31) Soo YO, Siu DY, Abrigo J, et al: Risk of intracerebral hemorrhage in patients with cerebral microbleeds undergoing endovascular intervention. *Stroke* 43: 1532–1536, 2012
- 32) Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, et al: Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke* 41: 1222–1228, 2010
- 33) Akoudad S, Darweesh SK, Leening MJ, et al: Use of coumarin anticoagulants and cerebral microbleeds in the general population. *Stroke* 45: 3436–3439, 2014
- 34) Saito T, Kawamura Y, Sato N, et al: Non-vitamin k antagonist oral anticoagulants do not increase cerebral microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 24: 1373–1377, 2015
- 35) Vernooij MW, Haag MD, van der Lugt A, et al: Use of anti-thrombotic drugs and the presence of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Arch Neurol* 66: 714–720, 2009
- 36) Orken DN, Kenangil G, Uysal E, et al: Cerebral microbleeds in

- ischemic stroke patients on warfarin treatment. *Stroke* 40: 3638–3640, 2009
- 37) Takahashi H, Jimbo Y, Takano H, et al: Intracerebral Hematoma Occurring During Warfarin Versus Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy. *Am J Cardiol* 118: 222–225, 2016
- 38) Wilson D, Charidimou A, Ambler G, et al: Recurrent stroke risk and cerebral microbleed burden in ischemic stroke and TIA: a meta-analysis. *Neurology* 87: 1501–1510, 2016
- 39) Charidimou A, Inamura S, Nomura T, et al: Cerebral microbleeds and white matter hyperintensities in cardioembolic stroke patients due to atrial fibrillation: single-centre longitudinal study. *J Neurol Sci* 369: 263–267, 2016
- 40) Miyatani F, Kuriyama N, Watanabe I, et al: Relationship between Cnm-positive *Streptococcus mutans* and cerebral microbleeds in humans. *Oral Dis* 21: 886–893, 2015
- 41) Akoudad S, de Groot M, Koudstaal PJ, et al: Cerebral microbleeds are related to loss of white matter structural integrity. *Neurology* 81: 1930–1937, 2013

Abstract

Contribution of microbleeds to predicting stroke recurrences: differences among stroke types

Toshio Imaizumi, M.D., Ph.D.¹⁾ and Shigeru Inamura, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurosurgery, Kushiro City General Hospital

Cerebral microbleeds (MBs) are the surrogate markers of recurrent strokes. However, the types of recurrent strokes associated with deep MBs are still unknown. We investigated the contribution of deep MBs to stroke recurrences in patients with the past histories of deep intracerebral hemorrhages (deep-ICHs) or lacunar infarctions (LIs). As a result, the incidences of all types of strokes, deep-ICHs and LIs presenting as stroke recurrences were significantly larger in LI patients with deep MBs than in those without. However, there was no significant difference between deep-ICH patients with and without MBs in terms of incidences of stroke recurrences. The investigations revealed no significant relationship between deep MBs and athero-thrombotic infarctions, cardio-embolic infarctions or lobar-ICHs presenting stroke recurrences. There are differences among patients with the past histories of strokes in the contributions of MBs to stroke recurrences. And there are differences among recurrent stroke types. In this review article, we discuss the stroke recurrence associated with MBs, with recent reports demonstrating several risk factors associated with MBs.

Key words: cerebral microbleeds, stroke, recurrence, intracerebral hemorrhage, lacunar infarction

(Jpn J Stroke 40: 105–111, 2018)