

【第75回生涯教育講座】

無症候性脳梗塞の意義と対策

やま ぐち しゅう へい
山 口 修 平

キーワード：高血圧，ラクナ梗塞，認知機能，抗血小板薬

1. 無症候性脳梗塞とは

MRI を用いた脳画像検査の普及とともに，神経学的に全く健常な人にも脳血管病変に由来する脳内病変が発見される頻度が増加している。無症候性脳梗塞とは，米国 NINDS の脳血管障害の分類（1990）によれば，「画像または病理学的に梗塞病変が認められるが，血管障害による脳症状や網膜の症状を呈さないもの」とされる。一方，我が国の厚生省研究班の診断基準（1997）によれば，もう少し具体的に 1) 脳血管病変による神経症候を有さない（腱反射の左右差，脳血管性痴呆を含む），2) 一過性脳虚血発作を含む脳卒中の既往がない，3) 画像診断上（CT，MRI 等）で梗塞巣の存在が確認されるものとされる。

さて，その診断に際して問題になるのは，T2 強調画像で高信号を呈する小病変であるラクナ梗塞と血管周囲腔の拡大（*état criblé*）の鑑別である¹⁾。厚生省研究班による無症候性脳梗塞 MRI 画像診断基準によると，「原則として径が 3 mm を超える不整形，不均質の病変で，T2 強調画像で高信号域，T1 強調画像で低信号域，プロトン密度画像，FLAIR 画像で病巣中心部が低信号

（髄液と等信号）で，周囲に高信号域を伴うことが多い。*état criblé* の場合には，穿通枝動脈，髄質動脈の走行に沿い，大脳基底核の下 1/3 にしばしば見られ，左右対称性のことが多く，全体として髄液と同等の高または低信号域を示す」とされる。

脳梗塞は発症機序により，アテローム血栓性脳梗塞，ラクナ梗塞，心原性脳梗塞に分類されるが，無症候性脳梗塞の大部分は，図 1 に示すように基底核周辺や深部白質に生ずるラクナ梗塞と呼ばれるもので，多くは穿通枝動脈の病変に基づくものである。まれに，心房細動などを原因とする塞栓性のものや，比較的太い血管の狭窄や閉塞に基づく皮質枝動脈領域の梗塞を認める場合もある。したがって無症候性脳梗塞の対策を考える場合，まず個々の症例に応じてその成因や危険因子を正確に把握する必要がある。



図 1 無症候性脳梗塞（視床および放線冠）

Shuhei YAMAGUCHI

島根大学医学部内科学講座内科学第三
連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

2. 無症候性脳梗塞の頻度

無症候性脳梗塞の頻度については、*état criblé*の問題もあり、報告により若干のばらつきがある。剖検例の検討を行っている久山町コホート研究²⁾では、脳出血を除く全剖検例の12.9%に無症候性脳梗塞を認め、その内86.1%がラクナ梗塞であったと報告されている。また Longstreth³⁾のMRIによる検討では、65歳以上の対象者3,660例のうち841例(23%)に少なくとも1個以上のラクナ梗塞が認められ、そのうち66%が単一病変で、89%が無症候であったとされる。われわれが島根難病研究所で行っている脳ドックを受診した健常者3,070名での集計結果を図2に示す。無症候性脳梗塞は40歳代から出現し始め、50歳代では約10%、60歳代で約20%、70歳代で約30%と加齢に伴いほぼ直線的に増加する。80歳以上の初発脳梗塞例での検討では、実に76%に無症候性脳梗塞が認められたとの報告もある⁴⁾。ロッテルダム研究⁵⁾でも、我々のデータに比べその頻度はやや低い。無症候性脳梗塞の直線的な加齢性増加が示されている。これは加齢とともに、脳梗塞の

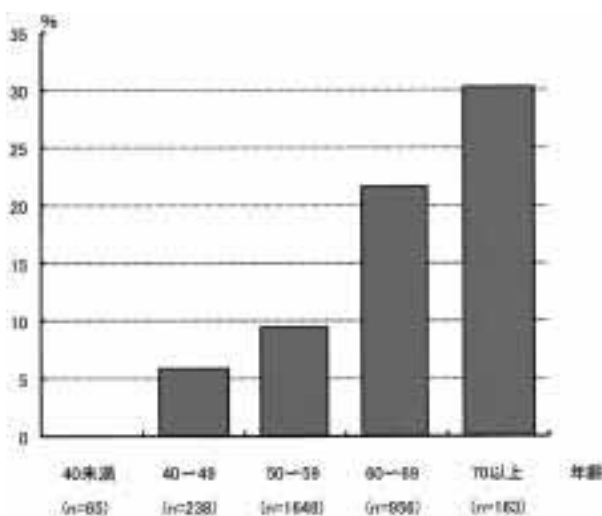


図2 無症候性脳梗塞の頻度

危険因子を持つ例が増加することに対応するものと推察される。

3. 無症候性脳梗塞の予後

無症候性脳梗塞が将来どの程度症候性の脳卒中に移行するか、われわれの脳ドックでの検討結果を図3に示す。これは脳ドック受診者を対象にしたアンケート追跡調査から得られた結果である。追跡できた例数は2,793例(初回受診時平均年齢58歳)で、追跡期間は最長14年、平均5.6年である。この間に脳卒中発症は96例に認められた。図3の生存曲線によると、症候性脳梗塞群からの脳卒中発症率は他の群に比し最も高率である。さらに無症候性脳梗塞を有する群は、有さない群に比し有意に脳卒中の発症率が高率である。年間の発症率を計算すると無症候性脳梗塞なし群が0.28%であるのに比し、無症候性脳梗塞あり群では2.8%と約10倍の発症率である。これは無症候性脳梗塞が症候性脳梗塞の最大の危険因子であるとする、これまでの報告を支持している^{5,6)}。発症した脳卒中の内訳を見ると、脳梗塞60例、脳出血14例、TIA 11例、くも膜下出血10例、不明の脳卒中1例であり、その多くは脳梗塞である。しかし約20%に脳出血の発症が認められ、その対策上注目すべき点と考えられる。すなわち、無症候性脳梗塞に対する脳梗塞予防目的の抗血小板薬や抗凝固薬の使用には慎重さが要求される。

延原ら⁷⁾はCTで認められたラクナ梗塞例の追跡調査を行っている。全体で267例を6年間フォローしたところ、無症候性脳梗塞群(143例)で脳梗塞9例、脳出血2例(年間脳卒中発症率1.73%)の発症があり、症候性脳梗塞群(124例)では脳梗塞10例、脳出血6例(年間脳卒中発症率2.53%)で、我々の結果と同様、症候性梗塞群か

らの脳卒中発症が最も多い。ロッテルダム研究⁵⁾によると、1,077例を平均4.2年追跡調査した結果、56例(6%)が脳卒中を発症し、無症候性脳梗塞がある群ではない群に比べて5倍の頻度であり、脳卒中発症の独立した因子であると報告している。さらに無症候性脳梗塞からの脳卒中の発症は、危険因子を有している症例で明らかに高率であることも報告されている。従って無症候性脳梗塞が見つかる場合には危険因子を含めた何らかの対応が必要である。

4. 無症候性脳梗塞の危険因子

次に無症候性脳梗塞の危険因子を多変量解析(ロジスティック解析)を用いて検討した。その説明因子として、年齢、性別、受検時血圧、高血圧既往、ヘマトクリット、血小板数、総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール、空腹時血糖、糖尿病既往、高脂血症既往、脳卒中家族歴、肥満度、喫煙歴を用いた。図4に示すように加齢と性別(男性)は無症候性脳梗塞の強い危険因子であるが、その対策を考える場合これらに対する介入はできない。これに対し介入が可能な危険因子として高血圧既往歴があり、そのオッズ比は3.2(95%CI=2.6-3.9)と最大の危険因子であ

る。これは多変量解析の結果であることから、年齢や性の影響を除いても高血圧が強い危険因子であることを示している。高血圧症治療には現在多くの降圧薬が存在し、十分に介入が可能である。またこの検討からは、空腹時の高血糖も危険因子と考えられる。Longstrethら³⁾の検討でも、加齢、拡張期血圧が有意な危険因子であり、さらにクレアチニン、喫煙量、50%以上の頸動脈狭窄、糖尿病の既往が危険因子であったと報告されている。文献的にはこれら以外に、心房細動、24時間血圧変動での extreme dipper と non-dipper、インスリン抵抗性、血清ホモシステイン高値などが無症候性脳梗塞の危険因子としてあげられている^{5,8,9,10)}。最近注目されているメタボリックシンドロームについても、独立した危険因子である(オッズ比=2.18)ことが指摘されている¹¹⁾。したがって無症候性脳梗塞を見た際には、これらの因子の有無をまず検討する必要がある。

5. 無症候性脳梗塞の管理

無症候性脳梗塞が見つかった場合の対策でまず重要な点は、個々の症例での危険因子の把握である。以下にいくつかの危険因子に対する対応について述べる。

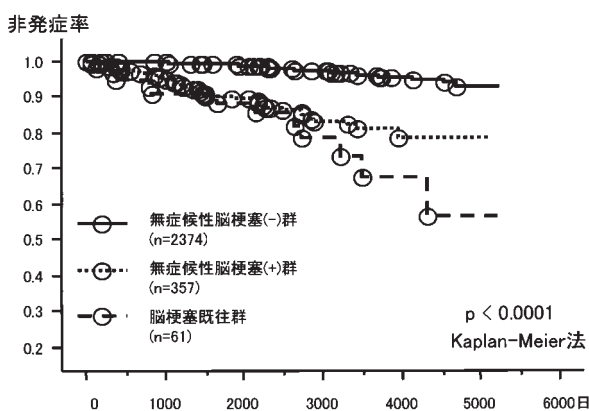


図3 無症候性脳梗塞と脳卒中発症

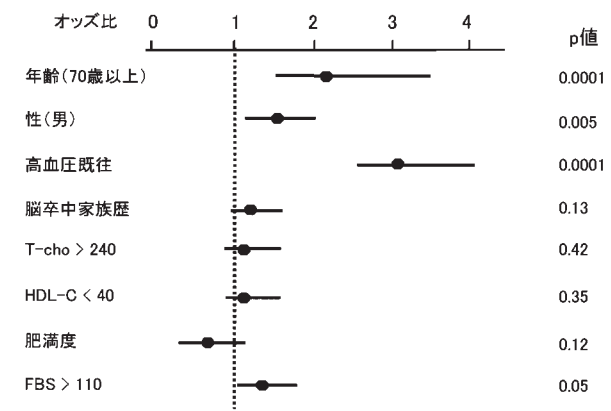


図4 無症候性脳梗塞の危険因子

1) 高血圧治療

無症候性脳梗塞に対する最も強い危険因子としては高血圧症があげられ、血圧の高い症例ではまず十分な降圧治療を行う必要がある。しかし、無症候性脳梗塞のみを対象とした前向き試験はほとんどなく、脳卒中一般の一次予防に関する報告を以下に述べる。欧米での高血圧症患者を対象としたCa拮抗薬、ACE阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬などの降圧薬による臨床試験では、降圧により脳卒中の発症が平均約30%抑制されることが報告されている。さらに、より積極的に降圧を行った群は、そうではなかった群に比較して約20%のリスクが低下することも報告されている。降圧の程度と脳卒中発症のオッズ比の関係、これまでの大規模臨床試験の結果からメタ解析したところ、降圧の程度が大きいほど脳卒中が抑制されることが示されている¹²⁾(図5)。薬剤間の差異に関しては、ASCOT試験¹³⁾ではβ遮断薬および利尿薬を併用した群と比較して、Ca拮抗薬およびACE阻害薬を併用した群で、致死性的および非致死性的脳卒中が23%低下したことが報告された。しかし実際には合併症などを考慮し個々の症例に応じた薬剤を決定することも重要と考える。

血圧をどの程度まで下げるかに関しては、“Jカーブ現象”仮説が問題を複雑にしている。すなわち、血圧の過度の低下により脳血流灌流障害をきたし、脳梗塞を増加させる可能性があると考えられる。この仮説を支持する報告もいくつかあるが¹⁴⁾、HOT study¹⁵⁾では明らかなJカーブ現象はなく、少なくとも130/80 mmHgくらいまでは血圧を下げて脳卒中の増加は認めていない。またKarioら¹⁶⁾は夜間に20%以上の過度降圧を示す高血圧症患者グループをextreme-dipperと命名

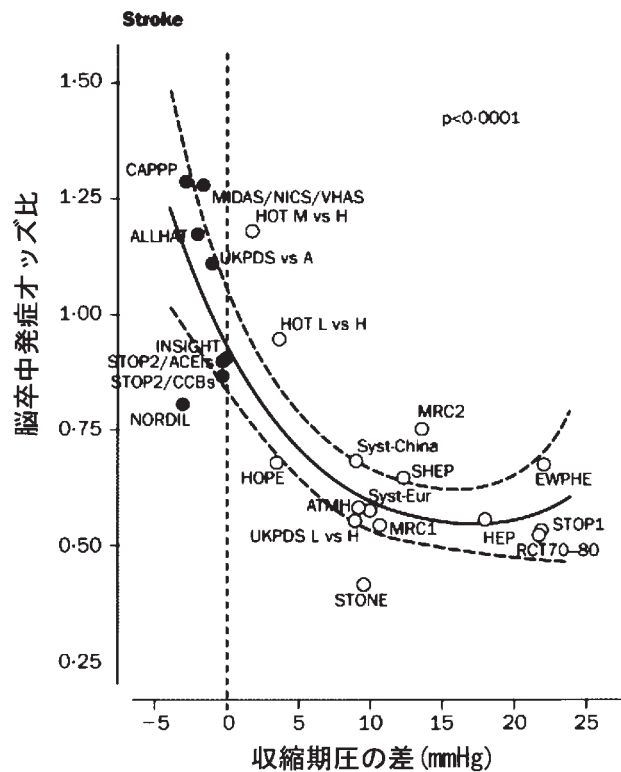


図5 降圧療法による血圧低下と脳卒中発症の関連 (文献12)

し、このグループで無症候性脳梗塞が多く、症候性脳卒中の危険因子でもあることを指摘している。そしてextreme-dipperは早朝高血圧とも関連している可能性がある。このことから降圧目標は朝夕共に135/85 mmHg以下であるが、それに加え朝夕の血圧差を15–20 mmHg以下にすることも必要と考えられる。

2) 抗血小板薬治療

次に脳梗塞予防目的での抗血小板薬の投与に関してであるが、無症候性脳梗塞例で血小板機能が亢進している場合のあることは知られている。こういった例では抗血小板薬の投与を考慮すべきであろう。このためにも一度は血小板機能を測定することが望ましい。また主幹脳動脈の狭窄のある例や頸動脈プラークが認められる例などでは抗血小板薬の適応がある。したがってMRIの撮像の

際に、MRAによる頭蓋内動脈の評価も行い、さらに頸動脈エコー検査を行うべきである。しかし実際には主幹動脈病変を認めない例が多く、一律に抗血小板薬は投与されるべきではない。無症候性脳梗塞はその多くがラクナ梗塞であり、それに対するアスピリンの再発予防効果は証明されていない。現時点ではシロスタゾールが唯一ラクナ梗塞の再発予防に有効性が報告されている¹⁷⁾。しかし先にも述べたように、無症候性脳梗塞から発症する脳卒中のうち20%は脳出血であることから、高血圧の管理をまず優先した上で抗血小板薬の投与は慎重に判断すべきであると考え。特に無症候性脳梗塞とともに次に述べる microbleeds を認める例では、抗血小板薬の投与は控えることが望ましい。

3) 心房細動対策

心房細動は人口の高齢化と共に増加する傾向がある。その大きな合併症としてサイズの大きな脳梗塞をきたす頻度が高く、その場合の予後は悪いとされる。皮質領域に無症候性脳梗塞が見つかり心房細動を伴っている例では、脳塞栓症が原因と考えられ必ず治療を開始する必要がある。また発作性心房細動が脳塞栓の原因になることもあり、他に危険因子のない例で皮質領域の無症候性脳梗塞例では注意を要する。こういった例では、まず心エコー検査を行い塞栓源の検索を行う。特に心房細動では左心耳に血栓が形成されやすく、心房内のモヤモヤエコーの検出率が上昇する。急性の心房細動では徐細動を行うが、通常は持続性の心房細動であるため抗凝固療法を行う。

抗凝固療法の主体はワルファリン治療である。2 mg/日程度の少量から漸増する方法が一般的である。そのコントロールはINRで2.0-3.0になるように行う。70歳以上の高齢者では、出血性

合併症が多くなるためINR 1.5-2.1を目標に調整することが望ましい。コンプライアンスの悪い例やワーファリンによる出血リスクの高い例では、抗血小板療法が考慮される。しかし、心房細動に起因する脳塞栓の予防に対する抗血小板薬の有効性のエビデンスはまだ乏しい。

4) 糖尿病

高血圧に糖尿病を合併する例と非合併例では、合併例で明らかに無症候性脳梗塞の率が高いと報告されている(オッズ比=3)¹⁸⁾。一般には糖尿病は無症候性脳梗塞の独立した危険因子とは見なされていないが、高血圧合併例では重要な危険因子となる可能性がある。一般に糖尿病ではmacroangiopathy(大血管症)とmicroangiopathy(細小血管症)の両者が血管病変として重要であり、アテローム血栓性梗塞もラクナ梗塞も起こしうる。糖尿病のコントロールがこれら血管病変の発症、進展を抑制できるかに関して、いくつか大規模試験がある。1型糖尿病に対する介入試験であるDiabetes Control and Complication Trial(DCCT)¹⁹⁾では、細小血管症の進展抑制が示された。またUnited Kingdom Prospective Diabetes Study(UKPDS 33)²⁰⁾では、2型糖尿病で強化療法による細小血管症の抑制が報告された。しかしいずれの介入試験でも血糖コントロールによる大血管症の抑制は示されなかった。脳卒中の抑制との関連ではUKPDS 35²¹⁾において、HbA1cが1%低下することで脳卒中発症が12%減少することが報告された。それではどのレベルまで血糖を下げるかであるが、多くの介入試験が示す結論は、HbA1cの閾値は認められず血糖は低ければ低いほどよいというものである。

6. 無症候性脳出血との関連

最近, MRI で T2*(スター) 画像が撮像されるようになり, 脳内微小出血 (microbleeds) の存在が注目されている (図6 a)。これは血管外に漏出した微量のヘモグロビンの存在を示している。図6 b は本大学附属病院に入院した脳梗塞症例の中で, ラクナタイプの無症候性脳梗塞の数と microbleeds の数に関連があるかどうかを調べたものである²²⁾。図に示すようにその両者には相関関係が認められ, 無症候性脳梗塞の多い例では microbleeds も多く出現していた。最近の報告でも, microbleeds はラクナ梗塞と関連が深いことが示されている²³⁾。そして microbleeds が将来の症候性脳出血の重要な危険因子であることも示されている^{24, 25)}。また microbleeds は深部白質病変と合わせて, 脳アミロイドアンギオパチーの重要な放射線学的所見であるとされる²⁶⁾。この microbleeds と血圧との関連を見ると, 血圧が高い例で microbleeds も増加する傾向にあった。予後との関連では, 無症候性脳梗塞と microbleeds はともに細動脈壊死がその原因として推察されることから, 高血圧が持続すればいずれも

脳出血を発症する可能性が考えられる。したがって無症候性脳梗塞と microbleeds が並存するような症例では特に高血圧の管理が重要となる。

7. 無症候性脳梗塞と認知機能

無症候性脳梗塞は神経学的症状が認められないことが診断上の条件であり, 大脳皮質症状や記憶障害など認知症に関連する症状を有する例は除外される。しかし, 軽度の認知機能障害や情動障害を有する例に関しては, 除外することが困難である。認知機能障害は脳血管障害だけでなく, アルツハイマー型認知症などを代表とする変性疾患によっても生じ, かつその両者には白質変化や危険因子の点で共通点も多い。したがって, 無症候性脳梗塞と認知機能障害の関連については慎重な検討が必要である。今回この両者の関連についての検討を行った。一般的認知機能として, 岡部式簡易知能スケール, コース立方体検査, 情動機能として Zung のうつ状態自己評価スケール (SDS), やる気スコア, さらに物忘れの自覚に関して, 無症候性脳梗塞との関連を検討した。認知機能は当然のことながら, 教育歴や年齢の影響を強く受けることから, これらを共変数として多変量解析

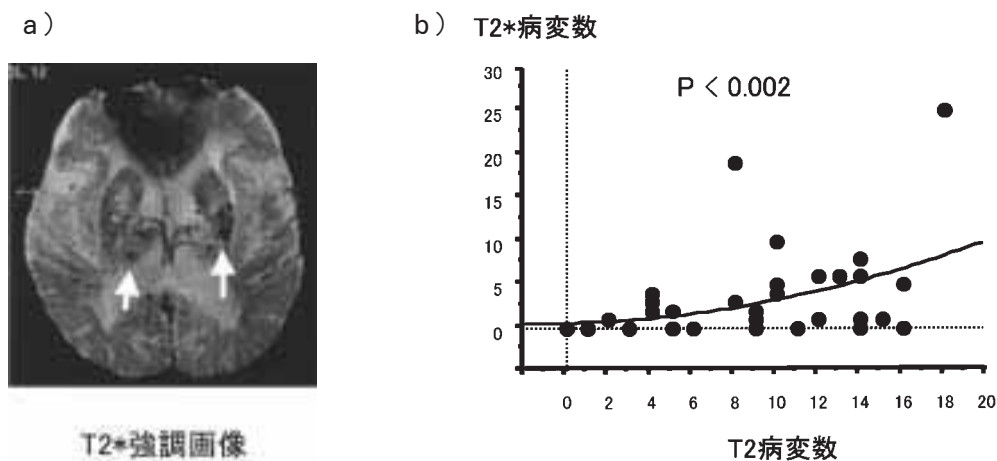


図6 a T.K. 72歳, 男性, 高血圧あり

図6 b 無症候性脳梗塞と microbleeds の関連

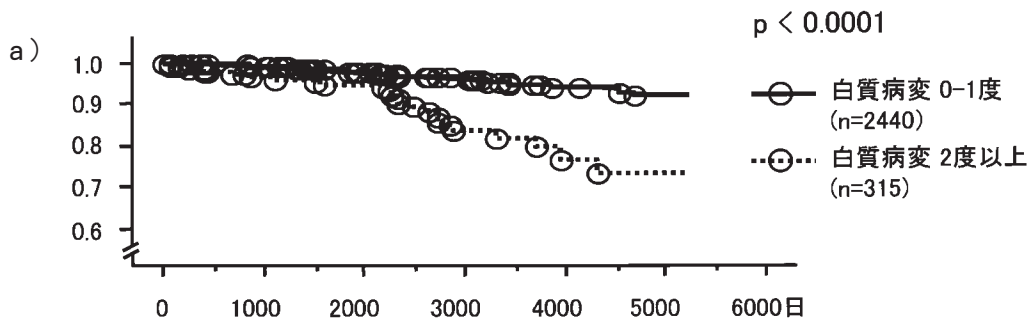


図7 a 大脳白質病変と脳卒中発症

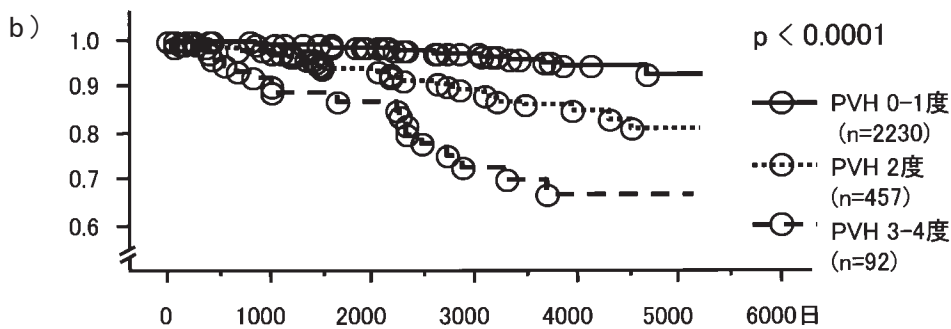


図7 b 脳室周囲高信号域と脳卒中発症

を行った。その結果、無症候性脳梗塞の有無のみでは、一般認知機能や情動機能に差は認められなかった。物忘れの自覚は無症候性脳梗塞を有する例で有意に多かった ($P < 0.02$)。そこで2回以上脳ドックを受検した者において、無症候性脳梗塞の数の変化と認知機能の関連について、同様の検討を行った。対象者の数は360名で、平均フォローアップ間隔は6.2年である。その結果、無症候性脳梗塞の増加した例では、岡部式簡易知能スケール、コース立方体検査の両者ともに成績が有意に低下した ($P < 0.01$)。最近のロッテルダム研究²⁷⁾でも同様の結果が報告されており、無症候性脳梗塞に対する対策は、認知機能の低下を阻止する上でも重要であると考えられる。

8. その他の無症候性脳病変

無症候性脳梗塞と並んで、大脳白質のびまん性

病変や脳質周囲高信号域 (PVH) が高齢者でしばしば認められる。以前はこれらの異常は脳血管性病変との関連が明らかでないとされていたが、最近の報告では無症候性脳梗塞と同様、脳卒中の重要な危険因子であると認識されるようになってきた。われわれの検討でも図7に示すように、白質病変も PVH も共にその程度が強くなるほど、脳卒中の発症頻度が有意に増加する。すなわちこれらも脳卒中の危険因子であることを示している。さらに高血圧症のコントロールが良好な例ではこれら脳病変の程度が軽度であったと報告されており、ここでも高血圧の早期治療の重要性が明らかである。

白質病変は認知機能障害あるいは認知症との関連からも注目されている。我々のデータでは無症候性脳梗塞の存在よりもむしろ白質病変の程度の方がより認知機能に影響を及ぼしていた²⁸⁾。

Mungas ら²⁹⁾は、さまざまな認知症患者で白質病変およびラクナ梗塞に加え海馬や皮質の容積を認知機能との関連で検討している。その結果、認知機能に最も影響が強いのは海馬や皮質の萎縮であるが、白質病変も遂行機能に影響を及ぼす事を見いだしている。日常生活の自立した高齢者でも、白質病変の進展が認知機能、特に遂行機能の低下と関連していることが報告されている³⁰⁾。このことは、血圧など危険因子のコントロールにより白質病変の進行を抑えることで、認知機能の悪化を防ぐことができる可能性を示している。

8. 最後に

健常者に無症候性脳梗塞を認めた場合、それを軽視することがあってはならないが、逆にその発見が本人にとって大きな心理的負担になることもあり得る。確かに無症候性脳梗塞は脳卒中発症の重要な危険因子であるが、血圧をはじめリスクをコントロールすることで脳卒中の予防がある程度可能であることを繰り返し説明し、不安を取り除く必要がある。そして長期にわたる予防治療の動機付けに用いることも有用ではないかと考える。

文 献

- 1) Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S. Distinguishing silent lacunar infarction from enlarged Virchow-Robin spaces: a magnetic resonance imaging and pathological study. *J Neurol* 245: 116-122, 1998
- 2) Shinkawa A, Ueda K, Kiyohara Y, et al. Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan. The Hisayama Study. *Stroke* 26: 380-385, 1995
- 3) Longstreth WT, Jr., Bernick C, Manolio TA, et al. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 55: 1217-1225, 1998
- 4) Minn YK, Cho SJ, Lee JH, et al. Significance of silent infarcts in acute ischemic stroke patients aged 80 years and older. *Cerebrovasc Dis* 20: 92-95, 2005
- 5) Vermeer SE, Den Heijer T, Koudstaal PJ, et al. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 34: 392-396, 2003
- 6) Kobayashi S, Okada K, Koide H, et al. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke* 28: 1932-1939, 1997
- 7) 延原幸嗣, 西丸雄也. 無症候性脳梗塞患者の長期予後. *脳卒中* 18: 302-309, 1996
- 8) Watanabe N, Imai Y, Nagai K, et al. Nocturnal blood pressure and silent cerebrovascular lesions in elderly Japanese. *Stroke* 27: 1319-1327, 1996
- 9) Silent brain infarction in nonrheumatic atrial fibrillation. EAFT Study Group. European Atrial Fibrillation Trial. *Neurology* 46: 159-165, 1996
- 10) Kim NK, Choi BO, Jung WS, et al. Hyperhomocysteinemia as an independent risk factor for silent brain infarction. *Neurology* 61: 1595-1599, 2003
- 11) Kwon HM, Kim BJ, Lee SH, et al. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke* 37: 466-470, 2006
- 12) Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 358: 1305-1315, 2001
- 13) Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 366: 895-906, 2005
- 14) Voko Z, Bots ML, Hofman A, et al. J-shaped relation between blood pressure and stroke in treated hypertensives. *Hypertension* 34: 1181-1185, 1999
- 15) Kaplan N. J-curve not burned off by HOT study.

- Hypertension Optimal Treatment. *Lancet* 351: 1748-1749, 1998
- 16) Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 27: 130-135, 1996
- 17) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, et al. Cilostazol stroke prevention study: A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 9: 147-157, 2000
- 18) Eguchi K, Kario K, Shimada K. Greater impact of coexistence of hypertension and diabetes on silent cerebral infarcts. *Stroke* 34: 2471-2474, 2003
- 19) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. the Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993
- 20) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 837-853, 1998
- 21) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj* 321: 405-412, 2000
- 22) 門脇秀和, 山口修平, 卜蔵浩和 et al. 脳梗塞患者における微小脳出血の経時的変化の検討. *脳卒中* 27: 311-316, 2005
- 23) Wardlaw JM, Lewis SC, Keir SL, et al. Cerebral microbleeds are associated with lacunar stroke defined clinically and radiologically, independently of white matter lesions. *Stroke* 37: 2633-2636, 2006
- 24) Lee SH, Bee HJ, Kwon SJ, et al. Cerebral microbleeds are regionally associated with intracerebral hemorrhage. *Neurology* 62: 72-76, 2004
- 25) Naka H, Nomura E, Takahashi T, et al. Combinations of the presence or absence of cerebral microbleeds and advanced white matter hyperintensity as predictors of subsequent stroke types. *AJNR Am J Neuroradiol* 27: 830-835, 2006
- 26) Maia LF, Vasconcelos C, Seixas S, et al. Lobar brain hemorrhages and white matter changes: Clinical, radiological and laboratorial profiles. *Cerebrovasc Dis* 22: 155-161, 2006
- 27) Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 348: 1215-1222, 2003
- 28) Yamaguchi S, Kobayashi S, Okada K. Cognitive decline associated with worsening of white matter lesion: a 6-year follow up study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 6: 106-109, 1996
- 29) Mungas D, Jagust WJ, Reed BR, et al. MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease. *Neurology* 57: 2229-2235, 2001
- 30) Pantoni L, Poggesi A, Basile AM, et al. Leukoaraiosis predicts hidden global functioning impairment in nondisabled older people: the LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study. *J Am Geriatr Soc* 54: 1095-1101, 2006