

加者であるにも関わらず、そういう方々ですらこれぐらいのレベルの診断なのかな、と少しびっくりした。非常に価値があるデータだと思う。

峰松：めまいと失神、こういった症状がTIAと診断されていた。

松本先生：改めて、きっちりみてみるというのは大事じゃないかなと思う。

峰松：今までの国内での研究でTIAの診断がどういうものであったのかということも調べないといけない。

松本先生：先ほど一般市民・救急隊・一般医を対象とあったが、非専門医とひとくくりにはせずに考えるのも重要だと思う。具体的には高血圧学会、糖尿病学会、循環器学会などに対して問いかけるのも大事である。高血圧、糖尿病、脂質の専門家の先生方がどれだけTIAに関して知っているか疑問があるし、インパクトを与える意味でも、問いかけるべきかもしれない。TIAの原因となりうる疾患・病態を扱っておられる先生方に対してアクションを起こすというのが非常に大事ではないか。

他方、転院先である回復期リハビリテーション病院で再発の形としてのTIAもあるので、その受け側がどこまで理解して知識をもっているのか、というのも非常に大事だと思う。リハビリテーション医にも是非知っておいてもらわねばならないことである。

更に、眼科医の先生方も重要である。これまでの話の中でもretinal TIAというのがあるが、我々と眼科医の先生方との連携というのは十分とは言えない。眼科医とのネットワークは脳血管外科医も含めて是非作らねばならないし、そういった患者さんが来られた際にはどうするのか、ということも極めて大事だと思う。

峰松：非専門医と一言で表さないで、特にリスクの高い人たちを扱っている医師、もしくは我々と同じアウトカムを扱っている医師、例えば眼科の先生方がどのような対応をされているのかを明確にしていくという調査も必要である。これは必ず実現させる。

鈴木先生：一般市民・救急隊というコンセプトは賛成である。方法論でもって、色々工夫が必要なのは一般市民・救急隊かなと感じる。

峰松：具体的にどうするかというのは大きな問題なので検討する。一般市民に対する調査というのは非常に難しい。日本脳卒中協会の中山先生がネットワークを持ってらっしゃるので相談したい。

鈴木先生：日本脳卒中協会の調査を行おうとした際に、秋田市と上手く折衝できず、ランダムな

抽出が結局できなかったということがあった。条例を変えないとどうしようもないところもあるようだ。講演会に集まってくれる一般市民を対象にアンケートを行う、というのは簡単にできるかと思うが、大掛かりに公式にやろうとすると結構厳しいかなと思う。

峰松：実際は集まってくれる市民が対象になるかもしれない。ただし、市民公開講座に来られる市民というのは非常に意識の高い市民なので、一般市民を対象にしていることにならないかもしれない。

木村先生：今年の4月に岡山と広島で市民2000人にアンケートを実施した。

松本先生：例えば脳ドック学会と連携すれば、脳ドックを受診する中でもリスクのある人とリスクはないけど受診している人、そういう受診理由とTIAについて知っているかというアンケートをやれば、非常に価値があるように思う。また、学会を巻き込んでサイエンスのレベルをあげて、同時にその学会に対して意見を申し上げるというのがいいのではないか。

(3) 後ろ向き研究

峰松：これは事務局で準備をはじめて、少なくとも班に参加されている施設に後ろ向きの登録をやっていただくと思う。関連施設の協力が可能であれば是非お願いしたい。より広く行うことは不可能ではないが時間にも限界があるので、前向き研究でやったほうがいだろうと思う。過去2年間のどういう症例をエントリーするかが問題で、これはTIAというキーワードでかなり広い範囲で拾い上げてひっかかる人を詳しく調べるという形で調査するのがいいのではないかという話になった。具体的なentry criteriaに関しては、事務局が中心になって叩き台を作り、先ほどの議論も含めて検討したいと思う。前回、高木先生から本当は入院させずに帰宅してしまったTIAが問題だという話を頂いたが、これは後ろ向きの研究としてやるのは非常に難しいだろうと思う。したがって、雑駁なアンケート調査で、どれくらいそういった症例がいるか、という程度の調査はできるだろうということで考えている。棚橋先生、entry criteriaに関してどのようにお考えになりますか？

棚橋先生：TIAの定義をどうするかといったことが問題で、将来的には全体に関わる問題である。この研究が新しい定義にも対応できるように、両方チェックできる形で調査をやったほうがいい。あと、後ろ向き研究で病院のデータベースを拾う段階で、TIAが脳梗塞になったものが漏れるといったような事は確かにあると思う。それを防ぐために、脳梗塞の中でTIAが先行していたものをしっかりチェックする、ということを明記して注意喚起をしていただければいいのではないか。

峰松：外科系の先生からのお話伺いたと思います。

飯原先生：症候性例の紹介を受ける場合、様々なタイミングで紹介されて治療を行うことになる。後ろ向き研究で ABCD2 スコアを調べようとしたことがあったが、相当難しく、まず不可能ではないかと感じた。あとは高感度 CRP などを前向きでやっていただきたい。後ろ向きの場合はそういったデータも様々な患者さんの状態で修飾されてしまうので、中々難しいかと思う。

小笠原先生：TIA で急性期に入院し継続して同じ病院でみたという症例と、1 か月前に TIA を発症しその後入院してきた例とでは全然違うと思う。外科治療例でも、TIA 発症後 1 週間や 1 か月の患者さんが入ってくる。

飯原先生：TIA でも初回発作をいつと考えるか、どれくらいの観察期間で見ていくかで大分違ってくる。複数回の発作だと、観察期間と発作の回数・間隔などかなりバラつきがある。それをどういう風に解析するのかというのは難しいことだと思う。また、発作が起きても、それをエンドポイントにするとその後の発作をどうするのか、そのあたりの解析をどうするのかというのは難しいだろう。ただ、外科の立場としては、介入するタイミングの問題となってくるので、非常に興味がある。

木村先生：特に TIA が先行した完成型脳卒中患者となると、脳梗塞患者の発症前に TIA があったのかどうか調べないといけない。そうすると、すべてカルテを出して調べないといけない。

棚橋先生：完成型脳卒中中に TIA が先行していた場合、それが 1 年前であった人もいる。逆に 1～2 週間の場合もある。それをどうするかを考えないといけない。病歴をとると、かつて TIA 発作があったということはよくある。そういうのは非常に不正確なので、期間をやっぱり決めておいたほうがいいのかと思う。

永廣先生：我々の急性期脳卒中センターで年間 300 人ほど入院すると考えると、その中で 200 人が脳梗塞である。脳梗塞のサマリーを全部見れば、TIA から完成型になったという例はひっかけられると思う。数が多ければ、例えば 1000 例見ないといけないとなると本当に大変である。数の問題もあると思う。

峰松：目的と手間とのバランスも考えて行いたい。

上原：いいデータを集めようと思うと対象も期間も広がってしまう。実際やるとなると限界があるので、手間とのバランスを考える必要があると思う。前向き研究があるので、後ろ向き研究では可能な範囲でやって、それで得られなかったものは前向き研究でやっていくということではないか。

岡田先生：TIA 入院例の中には血管内治療や CEA になった人もいる。そういった例については先行 TIA というのは 90 日というのが一つのポイントじゃないかなと思う。外国のメタ解析も 90 日までのところで ABCD2 スコアをとっている。完成型脳梗塞に関しては OXVASC の 2 週間以内のデータがあるが、完成型脳梗塞の前の TIA の調査はあまり詳しく書かれていないので 2 週間あたりが一つの期間になるのではないかな。

松本先生：賛成である。論文でこれまで出ている中で、リーズナブルなもの、ごく最近のインパクトのあるものをピックアップして、出来ればよりシンプルにして、可能であれば将来アジアのスタンダードになるようなデータベースになればと思う。

小笠原先生：どこで治療されたかによっても全然違うと思う。例えば、TIA を起こして 1 週間後に地域の基幹病院できちんと治療されて無症候であったが 4 ヶ月後に当院に紹介された例では、治療までは 1 週間であるが、当院にとっては 4 か月前になる。田舎はそれがすごく多い。そういうのをどうするのかという、地域の病院の治療法を調べないといけない。

永廣先生：TIA で外科的インターベンションを行われるのは主に CEA かステントかバイパスである。この 3 つに関しては外科サイドが調べるということであれば、それほど大変ではない。

峰松：外科バージョンの調査をやるということはよさそうなので、プロトコルを 2 種類作るなど検討させていただく。TIA がどういうインターベンションに至っているかという解析は、大変貴重なデータになるかと思う。

(4) 前向き登録調査

これは国際登録研究と連動して、世界のデータと照らし合わせるができるものを行ったほうがいいのではないかなということで、内山先生にこの前向き登録研究の調査内容に関するワーキンググループのチーフになっていただこうと考えている。相談した結果、登録期間と追跡期間に関しては、数を多くするためにそれぞれ 2 年間程度にしようと考えている。研究期間からはみ出すが、前半 1 年間に登録した人たちの 1 年後のデータを中間解析の形で出せばいいかなと思う。以降の継続に関しては、別途研究費をリクエストして追跡研究を行うことを考えている。これに関しては内山先生と相談しながらやっていく。

木村先生：今回登録される方に、「TIA を知っていたか」と「TIA だと思って来院したか」ということを聞いてもらえると、後で解析するときに非常に面白いと思う。

峰松：内山先生に提案させていただく。

(5) 診断基準見直しや診療ガイドライン作成に関するコンセンサス会議

コンセンサス会議について、ガイドラインとつけたからにはかなりの責任を伴う、その主体が3年たったら解散してしまうというのでは無責任である。最終的には、脳卒中学会、脳ドック学会、脳外科学会などから推薦してもらう人たちに入ってもらってまとめてみてはどうかという話になった。各学会レベルでの診断基準や脳卒中学会の脳卒中治療ガイドラインにも反映させてもらうという風にしたいと思う。

永廣先生：非常に必要なことだと思う。

峰松：その段階では皆さんに助言をいただきたいと思う。

3. 各分担研究の研究方針

峰松：各研究グループの特徴を生かしたことをやっていただければ全体の成果としていいのではないと思う。

飯原先生：以前から急性期のCEAに興味があり、DWI陽性の例で、CEAをするまでの待機期間にどれくらい再発するのかというデータを今解析中である。それとプラークの評価を組み合わせ、いかに再発を予知できるかというところに興味がある。それと今現在、京都府立医科大学の先生と共同研究でプロテオームの解析をしている。プラークの質量分析を今後進めていきたいと考えている。

木村先生：日本人のTIAというのは原因不明なものが多い。それを調べてみると右左シャントを持つ人が非常に多かったというレトロのデータがある。それを今回前向きで調べて、TIAと右左シャントについて一つやりたいと思っている。もう一つは、倉敷47万都市の急性期病院7つで脳卒中の前向き登録を始めている。その中にTIAも含んでいるので、そのデータから少なくとも急性期病院を受診されたTIAの患者がどれ位いるかがわかる。とりあえずはその二つをやりたい。

里見先生：後ろ向き研究で、TIAの既往があるかどうかという判断において、TIAと、昔でいうRINDやprogressive strokeとの区別があやふやなところがあるので、きっちり判定できるものとそうでないものは区別したほうがいいかもしれない。前向き研究の際に、DWIも含めてしっかり診断した施設にしぼって、TIAは非常に危ないという結果を出すように持って行っていただければと思う。あと、徳島大学としては、放射線科と協力して3Tのプロトコールを考えているので、その中でTIAを抽出してどういう経過をたどったのか、それ以外の疾患単位と比べてどうだったのか、といったことを報告できればと思う。

永廣先生：画像の点ではいろんな協力ができると思うし、外科のインターベンションのあった TIA に関しても協力できると思う。ほかに、徳島の南部地域は全く脳卒中専門医や脳外科医がいないし内科の先生もあまり脳卒中をみないといった大変な地域があるので、そこを調査しようと考えている。同時に、大学に入った脳卒中・心疾患とその地域の脳卒中・心疾患と比較した研究をしてみようと思っているので、それも TIA について何か結果を出していきたいと思う。

小笠原先生：独自の研究について、頸動脈病変に対する術前後に全例、SPECT と 3T-MRI で DWI、テンソルイメージをとっている。ニューロンの脱落あるいはニューロンが元に戻るといったことも全部データをとっている。それを使えば TIA と minor stroke との差などが分かるのではないかと思っている。

棚橋先生：二次解析で、例えば 24 時間以内に症状が消えているが、DWI 陽性になったものとなっていないものとでどういう違いがあるのかなど、ポイントをしばって解析できれば面白いかなと思う。ほかには、凝血学的バイオマーカーとの関係についても面白いのではないかと思っている。

松本先生：いくつかマーカー的なものも考えている。あと、広島県にも脳卒中診療の過疎地域がある。TIA の診断率とか認識を高めていき、予防的な意味でプレホスピタルのシステム構築を考えていくのは非常に大事かなと思う。

岡田先生：九州医療センターも内科と外科のフットワークがいい施設なので、内科に入った TIA 全体の中から外科に転科する例の割合とか病態などを個別のテーマとしてやっていきたいと思う。それから、これはまだ確約はとれていないが、先ほど紹介した FSR で、この班で決まった定義に従って分析するというのが可能であればここに持ち込んで見たいと思う。あと、啓発事業がこの班全体として大事であり、九州で一つの拠点を担うということで、何らかの形を出せればと思う。

鈴木先生：基本的には、治療方針は病態生理に基づいて、というのはどこの施設でも共通していると思う。TIA と minor stroke というのは切っても切れない関係で、全く予後のいい TIA から始まって minor stroke まで段階を踏んで病態があるような気がするが、まだ解明されていない。幸い 320 列のマルチ CT が入り、今年度は 3T-MRI が入る。これからは病態を極めるということで TIA 全例と minor stroke のデータをとって、何らかの新しい知見を出せたらと考えている。もう一つ、秋田県では MC 協議会でもって、今年度中に救命士が現場でどう脳卒中と判断するか、というプロトコル作りをやる。それに関して全国の救急隊にアンケート調査をすることを考えている。その中に先ほどの TIA に関する色んな項目を盛り込んでやれば、MC 協議会から発するアンケートなので答えてくれやすいかなと思う。もちろんこれはワーキンググループと十分相談しながらやることになる。

中瀬先生:前向き研究で一般病院がどれくらい入ってくるかによってデータが変わってくると思う。そのあたりをどう解析するか。TIAが実態より予後が良いといった結果にならないようお願いしたい。

上原: SUMO study という完成型脳卒中を対象とした研究の項目にTIAの既往ありなしというのがあるので、まずはそれを用いて検討したいと思う。TIAの既往があるかどうかで、脳卒中発症から来院までの時間に違いがあるのかないのか。そのあたりを解析していきたい。

追加発言

松本先生:脳卒中データバンクとの連携も上手くできればいいなと思う。

峰松: TIAに特化した内容でやるので、組み込むのが難しいかなと思う。

松本先生:少しでもジョイント出来ればいいかなと思う。

峰松:これは脳卒中協会や小林先生に相談した上で検討してみるが、かなり大変だとは思う。

平成21年度 厚生労働省科学研究費補助金による「TIAの診断基準の再検討、ならびに我が国の医療機関に則した適切な診断・治療システムの確立に関する研究」班

平成21年度 第1回全体班会議

基調講演

TIAに関する最近の動向について

東京女子医科大学神経内科学講座主任教授
内山真一郎



平成21年6月27日、国立循環器病センター、大阪



救急疾患としてのTIA啓発の必要性

- 1) TIAは脳卒中症状が短時間で自然に消失するため本人および家族に無視または軽視されがちである。
- 2) TIAは単なる軽症の脳卒中として後回しにされやすい。
- 3) 発症直後のTIAと既往としてのTIAの危険性の違いは一般の医師に十分理解されていない。
- 4) TIAへの初期対応の遅れは患者の転帰に致命的な影響を及ぼす危険性がある。
- 5) TIAを生じたら直ちに評価を行い、早急に治療を開始すべきである。

Proposed 'Tissue-Based Definition

- Brief episode of neurological dysfunction caused by focal or retinal ischemia
- With symptoms typically* lasting <1 hr (*but exclusively)
- And without evidence* of acute infarction (*signs, imaging or other)

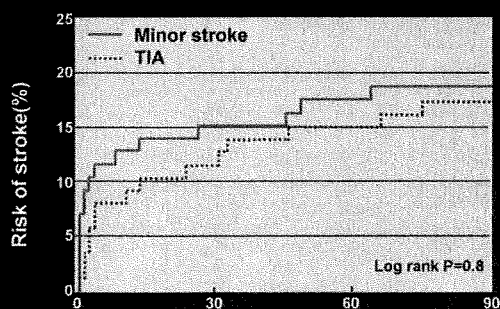
Albers G et al, NEJM, 2002

Clinical Definition of TIA

- A clinical definition of TIA is still useful in research and clinical practice, but we need new terms to refine existing definition.
- Need further research to define distinct syndromes of focal and non-focal symptoms with either a distinct etiology or distinct prognosis
- Studies to evaluate new 'tissue markers' must be founded on cohorts of patients in whom the clinical features are clearly defined.
- TIA treatments tested in trials which do not require complex technological assessment before entry will be of global relevance

Donnan J

TIAまたは軽症脳卒中発症後早期の脳卒中リスク



Coat AJ et al on behalf of the Oxford Vascular Study. BMJ 2004;328:326-8

Stroke Risk after TIA

	Year	N	Stroke risk
Johnston et al (Kaiser ED)	2000	1707	10.6%/90d
Ellasew et al (NASCET)	2004	603	20.1%/90d
Lovett et al (Oxfordshire)	2004	209	12%/30d
Gladstone et al (Toronto)	2004	371	5%/30d (readm)
Dafferlshofer et al (Grmy)	2004	1150	13%/180d
Hill et al (Alberta)	2004	2235	9.5%/90d
Isabeth et al (Texas)	2004	612	4.0%/90d
Kleindorfer et al (Cinc)	2005	927	14.6%/90d
Whitehead et al (Scotland)	2005	205	7%/30d
Correla et al (Portugal)	2006	141	13%/7d
Tsvigoulis et al (Greece)	2006	226	9.7%/30d
Arauz et al (Mexico)	2006	94	9.6%/30d
Purroy et al (Spain)	2007	345	4.9%/7d

Average: 12% stroke risk in 90 days after TIA
9% in first 2 days

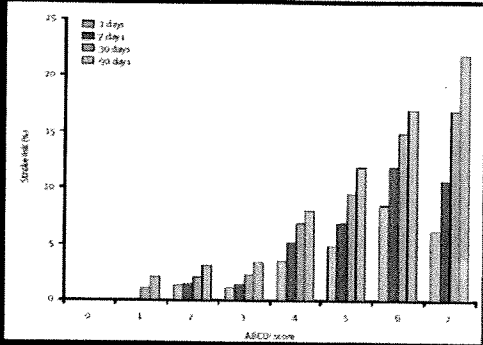
TIAのリスク層別化 (ABCD² score)

- A: Age >60 years (1 point)
- B: Blood pressure >140/90 mmHg (1 point)
- C: Clinical feature; unilateral weakness (2 points), speech disturbance without weakness (1 point)
- D: Diabetes (1 point) and Duration of symptoms (1 point for 10-59 min and 2 points for >60 min)

Johnston SC et al. *Lancet* 2007;369:283-40

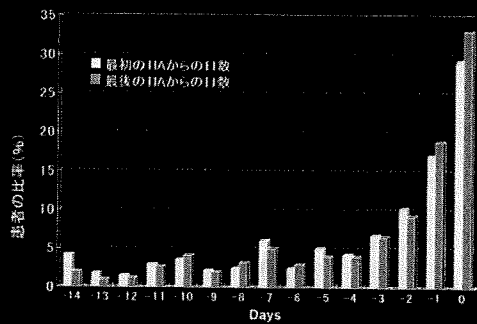
Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack

D. Osborne, M. Johnston, P. M. Rothwell, M. M. Nagge, H. J. Brown, M. H. Stone, I. Griffin, J. S. Lewis, S. Hillier, M. M. M. B. Dennis, C. G. S. S. Jones



Lancet 369:283-92, 2007

TIAを発症してから2週間以内の脳卒中のリスク



Neurology 2005;64:817-820

Risk for Stroke Early after Transient Ischaemic Attack: a Systematic Review and Meta-Analysis

Matthew F Giles, Peter M Rothwell

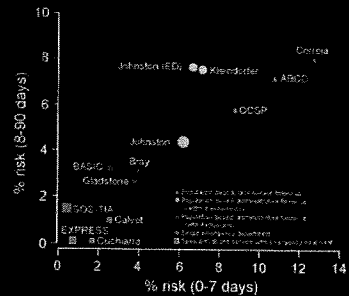


Figure 2 Percentage stroke risks at 0-7 days against percentage stroke risks 8-30 days studies reporting relevant data

Lancet Neurol, 2007;6:1063-72

Clinical Correlates of DWI in TIA (MRI in TIA Collaborative Group)

- 18 studies of DWI in TIA, 10 centers
- Individual patient pooled analysis - acute DWI in TIA (n=818)
- DWI lesion in 35.5% (95% CI 32.6-39.2)

Shah et al. *ISC* 2008

Univariate Predictors

	DWI+	DWI-	P value
Motor alone	69%	56%	<0.01
Motor or aphasia	82%	73%	0.01
Duration of TIA (median)	60 min	45 min	0.04
Aphasia	24%	27%	0.48
Age (mean)	69	68	0.38
Male	62%	56%	0.11
Time to MRI (median)	780 min	685 min	0.42

Shah et al. *ISC* 2008

DWI and TIA Clinical Characteristics

• SR/MA, 19 studies, TIA+DWI, n=774, focus on ABCD² items

	OR	95% CI	P
Focal weakness	2.2	1.58-3.10	<0.001
Dysphasia	2.25	1.57-3.22	<0.001
Dysarthria	1.73	1.11-2.68	0.03
Duration >= 60 min	1.5	1.19-1.96	0.004
Age >= 60	1.26	0.91-1.75	NS
Hx HTN	0.9	0.69-1.18	NS
BP >140/90	1.08	0.79-1.47	NS
DM	0.82	0.82-1.20	NS
AF	2.75	1.75-4.25	<0.001
>= 50% ICA stenosis	1.93	1.34-2.78	0.001

Redgrave et al. Stroke. 2007

Presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging is associated with clinical predictors of early risk of stroke after TIA

Clinical risk score in patients with and without acute ischemic lesions on DWI

Total score	DWI positive % (n=31)	DWI negative % (n=169)	Total
ABCD			
≤2	2 (6)	24 (92)	26
3	5 (11)	41 (89)	46
4	6 (12)	44 (98)	50
≥5	18 (25)	55 (75)	73
	Total=165 ^a p=0.02		
California			
≤1	3 (11)	25 (93)	28
2	6 (3)	59 (92)	61
3	12 (18)	54 (82)	66
≥4	11 (27)	30 (73)	41
	Total=166 ^b p=0.02		

^a P value adjusted for delay to scan=0.03 for both scores.
^b Total score not reliably determined for 9 patients due to missing data (all DWI negative).
 Total score not reliably determined for 4 patients (all DWI negative).

Cerebrovasc dis 2007;24:86-90

A Combined Clinical and MR Score

- Quantified value of MRI factors added to the ABCD² tool.
- A new tool, ABCD²+MRI, was created by adding DWI lesion and vessel occlusion status to the ABCD² tool.
- The predictive accuracy of both tools was quantified by the Area Under the Curve (AUC).

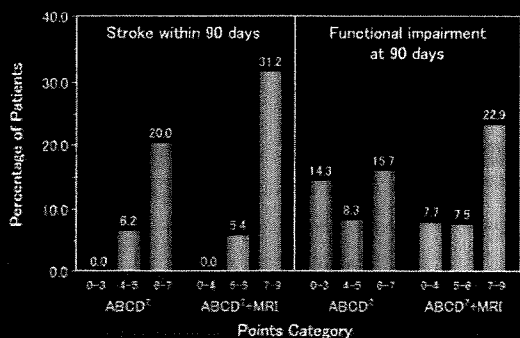
Coutts et al. Internat J Stroke 2008;3:3-10

Accuracy of Different Model Combination of Risk Factors

	ABCD ²	MRI	ABCD ² +MRI
	Age Blood pressure Clinical symptoms Diabetes	DWI lesion status Vessel occlusion	Age Blood pressure Clinical symptoms Diabetes DWI lesion status Vessel occlusion
Recurrent stroke Within 90 days	AUC = 0.78 95% CI (0.63-0.87)	AUC = 0.84 95% CI (0.72-0.92)	AUC = 0.88 95% CI (0.79-0.94)
Functional impairment at 90 days	AUC = 0.69 95% CI (0.55-0.81) ¹	AUC = 0.75 95% CI (0.64-0.88)	AUC = 0.79 95% CI (0.67-0.88)

Coutts et al. Internat J Stroke 2008;3:3-10

Percentage of Patients with Stroke within 90 Days and Functional Impairment at 90 Days



Coutts et al. Internat J Stroke 2008;3:3-10

DWI and In-Hospital Stroke Rate

- Assessed 146 classical TIA's who had MRI completed within 48 hours.
- 16% recurrent stroke rate in DWI positive patients.
- 0% recurrent stroke rate in DWI negative patients.
- 50% of DWI positive TIA patients had evidence of large artery disease (intra- or extra-cranial stenosis >50%).

Prabbakaran et al. Arch Neurol 2007;64:1105-9

Significant Risk Factors for Positive DWI Findings in TIA Patients

136 DWI-positive patients (40%) in 343 consecutive TIA patients

Risk factor	OR	95% CI
Unilateral weakness	2.2	1.3-3.7
Duration >60 min	2.6	1.3-5.2
ABCD ² >5	4.7	2.0-11.0
LAA	1.8	1.0-3.1
AF	3.5	1.5-8.0

Calvet D et al. Stroke 2008;Nov 6, Online

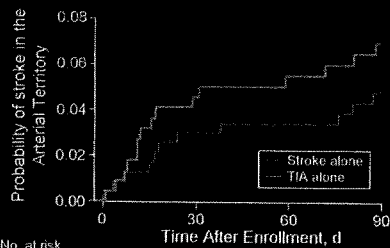
Independently Associated Risk Factors for Stroke at 3 Months

136 DWI-positive patients (40%) in 343 consecutive TIA patients

Risk factor	HR	95% CI
ABCD ² >5	10.1	1.1-93.4
Positive DWI	8.7	1.1-71.0
LAA	3.4	1.0-11.8

Calvet D et al. Stroke 2008;Nov 6, Online

Early Stroke Risk After Transient Ischemic Attack Among Individuals With Symptomatic Intracranial Artery Stenosis (WASID Sub-Study)

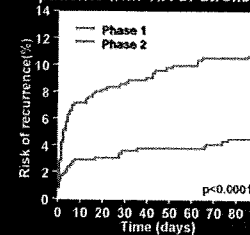


No. at risk				
TIA alone	222	209	200	193
Stroke alone	241	225	220	215

Ovbiagele B et al. Arch Neurol 2008;65:733-7

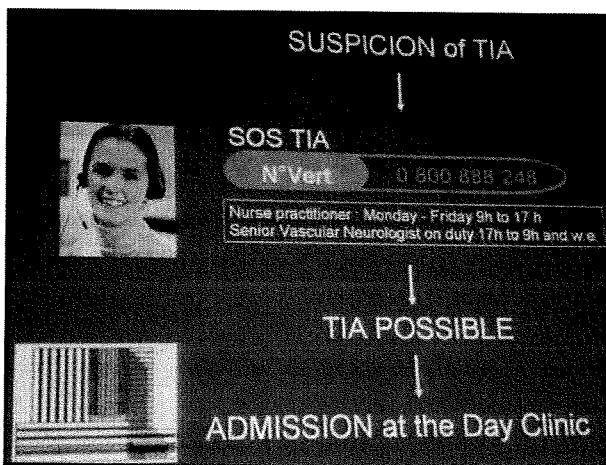
Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison

Risk of recurrent stroke after seeking medical attention in patients with TIA or stroke



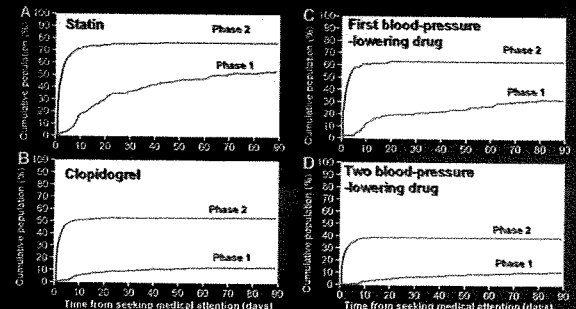
Phase 1: April 1, 2002 to October 20, 2004, primary-care physicians referred by fax concerning patients suspected TIA or stroke but did not consider to require hospitalization to the TIA clinic
Phase 2: Oct 1, 2004 to March 31, 2007, primary-care physicians requested to send patients directly to the TIA clinic

Rothwell PM et al on behalf of the EXPRESS Study. Lancet Neurol 2007;370:1432-42



Effect of Urgent Treatment of TIA and Minor Stroke on Early Recurrent Stroke (EXPRESS Study)

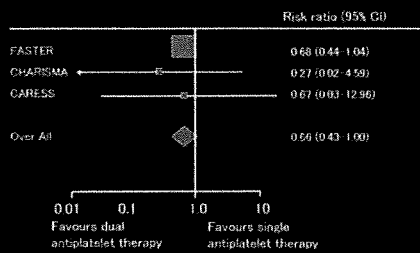
Cumulative proportions of patients prescribed new medication since first seeking medical attention



A Any statin (in patients not already on a statin) B Clopidogrel (usually in addition to aspirin)
C Initiation of a first blood-pressure-lowering drug (in patients not already on such medication)
D Initiation of two blood-pressure-lowering drugs (in patients previously on none or only one drug)

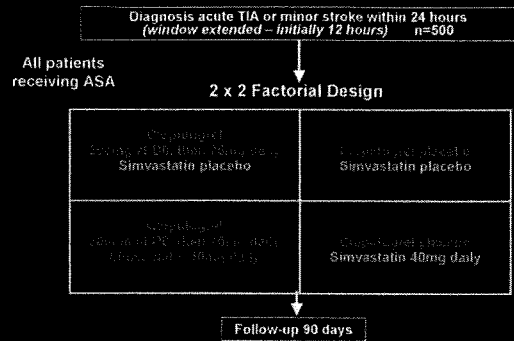
Lancet 2007;370:1432-1442

Meta-analysis of 90-day risk of tertiary efficacy outcome



Lancet Neurol 2007;6:961

FASTER



Lancet Neurology 2007;6:961-9

FASTER Results

Clopidogrel + ASA vs. Placebo (ASA): 3.7% ARR

Efficacy:

	Simvastatin	Placebo	
Clopidogrel	9 / 100 9.0%	5 / 98 5.1%	14 / 198 7.1%
	12 / 99 12.1%	9 / 95 9.5%	21 / 194 10.8%
Placebo	21 / 199 10.6%	14 / 193 7.3%	

Lancet Neurology 2007;6:961-9

米国脳卒中協会 (NSA) のTIA管理のためのガイドライン(抜粋)

入院の適応

・発症後24~48時間以内のTIAは血栓溶解療法や他の内科的治療の適応となる可能性があるため入院を考慮すべきである。多発性で頻度が増加する症状(クレンジンドTIA)も入院の必要がある。治療法が何であれ、スピードが鍵である。来まで治療される患者は症状が再発したら直ちに返るよう十分に教育されなければならない(カテゴリー4)。

・発症後1週間以内のTIAは強に注意を払う必要があり、クレンジンドTIAの場合、1時間以上持続する場合、50%以上の頸動脈狭窄を伴う場合、心臓ペースメーカーのような心臓ペースメーカーが存在する場合、器質性病変が存在する場合、カリフォルニアスコアやABC2スコアが高い場合は一般的に入院が推奨される(カテゴリー4)。

初期評価のタイミング

・最近生じたTIAを診察する医師と施設はCT・CTA、MRI/MRA、超音波などの画像検査を当日行うべきである(カテゴリー3)。

・TIAが疑われ、入院しなかった患者には迅速な(12時間以内)の評価を行うべきである(CTまたはMRI、心電図、頸動脈超音波)。初期評価は救急科で断層画像、心電図、頸動脈超音波が行われなかった場合、24~48時間以内に行うべきである。もしそれらが行われ、異常なかったら、より長期間(7日まで)が妥当であろう(カテゴリー4)。

Johnston C et al. Ann Neurol 2006;60:301-313

TIARegistry.org

Inclusion criteria: TIA or minor stroke within 7 days of onset
Endpoints: CV death, non-fatal stroke, non-fatal MI
Number of patients: 5,000/20 centers worldwide
Study period: start 2008 1Q, F/U 5 years

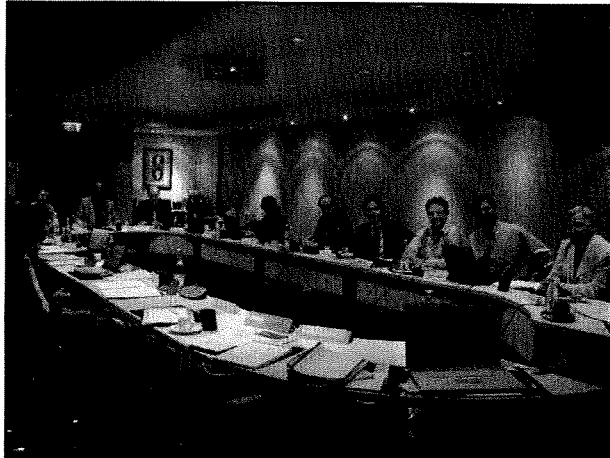
Steering committee:

GW Albers (US)	J-L Mas (France)
P Amarenco (France)*	PM Rothwell (UK)
GA Donnan (Australia)	PA Teal (Canada)
J Ferro (Portugal)	P-J Touboul (France)
MG Henericci (Germany)	S Uchiyama (Japan)
C Johnston (US)	E Vicant (France)
PC Lavalee (France)	KSL Wong (Hong Kong)

*Principal investigator

TIA Registry Org. の背景

- 1) 最近生じたTIAは非常に危険であり、脳梗塞の既往患者より脳卒中リスクが高い(EXPRESS研究やSOS-TIA)。
- 2) 発症直後のTIAはacute cerebrovascular syndrome (ACVS) のコンセプトの下にmedical emergencyとして対処すべきである。
- 3) TIA患者の検査はTIA clinicにおいて24時間以内に終了し、速やかに治療を開始する必要がある。
- 4) TIA clinicによる迅速な診断と治療は脳卒中の予防と予後の改善に大きな効果が期待できる。



TIA Registry Org.の研究計画概要(1)

1. 研究組織

研究代表者: P Amarenco(France)

運営委員: GW Albers (US) , GA Donnan (Australia) , J Ferro (Portugal) , MG Henericci (Germany) , C Johnston (US) , PC Lavalee (France) , J-L Mas (France) , PM Rothwell (UK) , PA Teal (Canada) , P-J Touboul (France) , S Uchiyama (Japan) , E Vicant (France) , KSL Wong (Hong Kong)

2. 研究デザイン

TIAクリニックを基盤としたウェブ登録に基づく国際多施設共同研究による前向き観察研究。

3. 対象症例と目標症例数

18歳(または各国の法定年齢)以上の、発症後7日以内のTIAまたは軽症虚血性脳卒中(Rankin 0または1)で、登録前に承諾書に署名し、2年毎の受診が可能な症例。脳卒中の既往を有する症例は除外。登録目標数は10カ国以上の20~30施設から合計5,000例。

Amarenco P et al. 18th European Stroke Conference, Stockholm, 2009

TIA Registry Org.の研究計画概要(2)

4. 評価項目

1) 主要評価項目

心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞

2) 二次評価項目

脳卒中、脳卒中・TIA、あらゆる心血管イベント(致死性および非致死性心筋梗塞または血管内治療・血管形成術、バイパス手術、アテローム血栓性イベントによる入院)、あらゆる血管内治療(血管形成術・ステント、CABG、頸動脈再建術、肢切断)、追跡期間中の血圧コントロール

3) 探索的評価項目

治療内容(ガイドラインと比較した脳卒中とTIAの管理)、臨床症状、原因、インフルエンザワクチンの影響、社会経済(所得水準、雇用状態、医療保険の内容)、発症から初診までの時間、リスク予測スコア、うつスコア(IQ8)

Amarenco P et al. 18th European Stroke Conference, Stockholm, 2009

TIA Registry Org.の研究計画概要(3)

5. 主要なデータの回収

ベースライン、1ヶ月、6ヶ月、1年、2年(初回の解析)、3年、4年、5年

6. 附随研究

- 1) 登録時、8日時、3ヶ月時のMRIと24時間以内の拡散強調画像(DWI)
- 2) 総頸動脈の内腹中膜複合体厚(IMT)と新たなプラークを検索するための登録時、3ヶ月時、5年時の頸動脈プラーク
- 3) 登録時または登録時と1ヶ月時の24時間血圧モニター

7. 背景因子

- 1) 症状、徴候、時刻
- 2) CT・MRI、MRA、経胸壁心エコー、経食道心エコー、心電図、BMI、腹圍
- 3) 主な危険因子、血管疾患の既往
- 4) 血液検査:ヘマトクリット、血小板数、LDL・HDLコレステロール、収縮期・拡張期血圧、血糖

Amarenco P et al. 18th European Stroke Conference, Stockholm, 2009

まとめ

- ・TIAは救急疾患である。TIA発症後早期の脳卒中リスクは非常に高いので、TIA患者は直ちに評価し、管理するべきである。
- ・TIA発症後早期のリスク層別化が重要である。ABCD²スコア高得点、DWI病変陽性、頭蓋内外狭窄病変、心房細動は脳卒中早期高リスクの指標となりうる。
- ・TIAが疑われる患者は直接専門施設を受診し、直ちに評価を行い、治療を開始するシステムを構築すれば、大きな脳卒中予防効果と医療経済効果が期待できる。
- ・TIA患者5,000例をウェブ登録し、5年間観察して血管イベントの発症率を調査するとともに、危険因子のプロフィール、血管イベントの予測因子、日常診療の現状を評価する大規模な医師主導型の国際共同観察研究が開始されようとしている。
- ・今、まさに時代はTIAである。TIAはAcute Cerebrovascular Syndrome (ACVS) (急性脳血管症候群)というコンセプトの下に対処すべきであることを一般医家、患者、家族、メディアに専門医は啓発する必要がある。

(資料 2)

第2回全体班会議

プログラム

議事録

発表スライド・資料

「TIA の診断基準の再検討、ならびにわが国の医療環境に則した適切な診断・治療システムの確立に関する研究」班

平成 21 年度 第 2 回全体班会議

日時：平成 22 年 1 月 23 日（土）

12:30～15:30（12:30～13:00 昼食および個別ディスカッション）

場所：国立循環器病センター 新館講堂

～ プログラム ～

13:00～13:10 挨拶 研究代表者 峰松一夫

13:10～14:20

1. 専門施設向けアンケート調査結果の報告
2. 後ろ向き調査研究について
3. 前向き登録研究について

14:20～14:30 休憩

14:30～15:25

4 各分担研究の進捗状況（各発表 5 分）

中川原謙二 先生	医療法人医仁会中村記念病院
小笠原邦昭 先生	岩手医科大学
吉岡正太郎 先生	秋田県立脳血管研究センター
内山真一郎 先生	東京女子医科大学医学部
高木繁治 先生	東海大学医学部
棚橋紀夫 先生	埼玉医科大学国際医療センター（欠席のため、事務局が代行）
長谷川康博 先生	名古屋第二赤十字病院
飯原弘二 先生	国立循環器病センター
岩永健 先生	川崎医科大学
大槻俊輔 先生	広島大学病院
永廣信治 先生	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
岡田靖 先生	国立病院機構九州医療センター
上原敏志	国立循環器病センター
長尾毅彦 先生	東京都保健医療公社荏原病院（欠席のため、事務局が代行）

5, 今後の予定

15:25～15:30 事務連絡

平成 21 年度 厚生労働科学研究費補助金による
「TIA の診断基準の再検討、ならびにわが国の医療環境に則した
適切な診断・治療システムの確立に関する研究」班

平成 21 年度 第 2 回全体班会議 議事録

日時：平成 22 年 1 月 23 日

場所：国立循環器病センター研究所 新館講堂

出席者(敬称略、順不同)：内山真一郎（東京女子医科大学）、水野聡子（東京女子医科大学）、星野岳郎（東京女子医科大学）、高木繁治（東海大学）、中川原譲二（中村記念病院）、上山憲司（中村記念病院）、長谷川康博（名古屋第二赤十字病院）、安井敬三（名古屋第二赤十字病院）、小笠原邦昭（岩手医科大学）、飯原弘二（国立循環器病センター）、岡田靖（国立病院機構九州医療センター）、森真由美（国立病院機構九州医療センター）、岩永健（川崎医科大学）、永廣信治（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部）、里見淳一郎（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部）、大槻俊輔（広島大学）、吉岡正太郎（秋田県立脳血管研究センター）、峰松一夫（国立循環器病センター）、上原敏志（国立循環器病センター）、中島隆宏（国立循環器病センター）、宮城哲哉（国立循環器病センター）、藤並潤（国立循環器病センター）金井治香（国立循環器病センター）、神吉章子（国立循環器病センター）

1. 専門施設向けアンケート調査結果の報告

スライド：脳卒中専門施設を対象とした TIA 診療に関するアンケート調査の中間解析結果

中央事務局 上原敏志

峰松：TIA 診断の時間の定義に関しては日本では公式のアナウンスメントはなく、今回のアンケート調査でも従来通りの 24 時間というのが多かった。どのような診療をしているのか、リスクスコアを付けた場合にどのくらい後々効いてくるのかとか、今後の後ろ向き調査で明らかにしていくことかと思えます。今回の結果は学会内部での調査ということになりますので回答率は出来るだけ 100%が望ましい。アンケート協力をもう 1 回送ってせめて 7 割は越す、出来れば 8 割を目指します。このアンケートの結果は脳卒中学会総会のシンポジウムの中で発表させて頂く予定です。

2. 後ろ向き調査研究について

上原:本研究班は後ろ向き調査研究と前向き調査研究の2つの調査研究を計画しています。まず後ろ向き調査研究というのは研究分担者協力施設にて、TIA 入院患者について詳細に調査してわが国における TIA の特徴、発症時の対応、診断、治療に関して様々な観点から、分担研究者で分担し解析して頂こうと考えています。対して前向き研究は出来るだけ多くの施設に参加して頂くということで内容は出来るだけ簡単にします。TIA の追跡調査を1年間行い、TIA 再発、完成型脳卒中発症、心大血管疾患発症、全死亡の頻度、及びその予測因子をみます。TIA 診断精度を検討することも考えています。

上原: 後ろ向き研究の概要ですが、多施設共同の後ろ向き患者登録調査で TIA 入院例の臨床的特徴、診断、治療、等を明らかにすることです。対象は2008年1月1日~2009年12月31日の2年間で TIA 最終発作後7日以内の入院例です。目標は500例です。登録方法はインターネットを介した Web によるデータ登録で、依頼業者によりサーバー入力画面を構築、管理して、各分担研究者の登録責任者に専用 ID とパスワードを配布してデータを入力して頂こうと考えています。登録内容は本日配布した資料に記載しております。登録期間は4月から6月末の予定です。現在 Web 画面構築をしている途中で、3月末に出来る予定ですのでこの期間を設定しています。それまでの期間に、各施設での倫理委員会の申請をお願いします。当院はすでに倫理委員会に承認されました。後ほど倫理委員会申請の際のひな型を配布いたしますので参考にしてください。Web 入力が始まるまで紙ベースで後ろ向き調査対象患者の登録を始めて頂ければと考えています。データ解析は今年末までにと予定しています。実際の調査票は手元に配布してあります。かなりの量となっており、後ろ向き調査ですので不明な点も出てくるかと思いますが、その際には不明という選択肢も用意していますので御利用下さい。

* 質疑応答

峰松:後ろ向き調査研究ですが、試行的に当院で登録したところ1症例30分位要しました。目標は500例で、2年間の症例を出来るだけむらがないように連続で登録して頂ければと思います。14施設ありますので500例という目標は決して高くないかと。内容が濃いので分析していろんなことが見えてくるだろうと思います。質問は御座いますか。

小笠原先生: この登録の際に同意は要らないのですか? 循環器病センターの倫理委員会ではどうですか?

峰松: 同意は要らないです。研究の内容・情報、断るときには申し出て下さいというお願いなどを施設内に掲示しています。この様式は定着しています。こういうこともあり、本審査ではなく迅速審査という形で倫理委員会は通りました。施設ごとの方法でして頂ければと思います。

3. 前向き登録研究について

上原：前向き登録研究です。デザインは多施設共同前向き登録研究で、目的の1つ目がTIAの追跡調査を1年間行い、TIA再発、完成型脳卒中発症、心大血管疾患発症、全死亡の頻度、及びその予測因子を検討する事で、2つ目がTIA診断精度を検討する事となっています。対象患者は現在のところ2010年9月から一年間と考えています。目標症例数は、参加施設数も決まっていないのですが、希望としましては5000例と考えています。登録方法は後ろ向き研究と同じ方法です。登録内容は配布している内容です。

(前向き研究スライド提示)

外来受診のTIA疑い例を登録し、登録は3段階で考えています。非専門医も含めたTIAの診断精度を調べたいということで、第1段階として外来受診したTIA疑い例を全例仮登録(この目標が5000例)し、最終的にTIAでないとなればここで登録は終了となります。ここでTIAと診断されたら、全例入院の有無を問わず第二段階の本登録に進みます。第3段階は追跡調査で3カ月後と1年後を考えています。来院または電話InterviewでmRSとイベント(TIAの再発、脳卒中、虚血性心疾患、末梢動脈疾患、脳卒中以外の出血性疾患、死亡)の有無の確認をします。出来るだけ簡単にという事もあり、仮登録が2画面程度、本登録が4画面程度、追跡調査が1画面程度を予定しています。紙面ではボリュームがあるようにみえますが、実際には設問で答えると画面が展開していく形式であり見た目ほど多くないと思います。改訂や検討の余地がありますので、今後分担研究者からのご意見頂きたいと思っています。

(スライド：今後の予定)

上原：登録期間ですが、2010年9月から2011年8月の1年間で追跡は1年間です。

今後の予定は、調査票作成、研究プロトコル作成、Web画面作成、参加施設のリクルート、倫理委員会の申請を考えています。調査票作成とプロトコル作成は今年3月迄にと考えています。

* 質疑応答

峰松：前向きの話はまだ詳しい話はしてなくて確定したものでなくまだまだ改訂の余地がありますので御意見頂ければと思います。時期が重なりますが、国際共同試験(TIA org.)も計画されていますが、これと全く同じことを前向き研究とするのは困難であり、我々のする(前向き研究)1年間のデータと、本格的な大きな国際研究(TIA org.)という形ですみ分ける事が出来ると考えています。

小笠原先生：仮登録する時のTIA疑いというのはだれが疑ったものでしょうか。開業医から疑いとして紹介された例ですか？外来担当医が疑いとした例ですか？

上原：今のところ他院、他科からTIA疑いとして紹介された例を対象と考えています。

峰松：まず調査票のアウトラインを決めてから先程のような研究計画書を作っていく。そ

の中で1つ1つの用語の定義を決めていこうと考えています。言われる通り、入口をどうするかによって大きく変わってきます。基本方針は今日示した通りでこれから皆さんと相談しながら決定していきたい。出来るだけ多くの施設でなるべく負担なく登録して頂いてと考えている。予後に関しては症状の軽い人をフォローアップすることは大変で、3か月、特に1年後に関しての登録が難しいと思うがフォローアップをして頂かないと本当の意味のTIAがどういったものか分からないという事になるかと思えます。

上原：目標症例数5000例とかなり多いのですが、先生方の施設で実際にTIA疑いということで紹介されてくる患者は1カ月でどれ位いらっしゃるのでしょうか。

安井先生：名古屋第二赤十字病院では非専門医からTIA疑いということで紹介受診したのは35カ月間(約3年間)で約478例でした。

峰松：内山先生、この前向き登録調査案の内容はどうでしょうか？

内山先生：後ろ向きに比べ大分簡略化されており入力にあまり難渋することにならないかと思えます。

里見先生：最近、症状が消失しているけれども画像でも陰性で、本当にTIAだったのか分からないといったことがあった。こういった場合に確診と疑いとどっちに入れたらいいのか分からず疑問点が残る。

峰松：その点は国際共同研究で定義されていると思いますが、どうでしょうか。グレーの症例をどう扱うかで負担も大きく変わってくると思うのですが。

内山先生：TIA Registry. orgの方はTIAだけじゃなくて発症7日以内のMinor strokeも含まれています。具体的に特定の診断基準でふるいにかける事はしていません。幅広く登録しています。本研究班で考えるとすれば、間口をなるべく広くとるということで、原則として症候群として診断するなら、従来の内頸動脈系、椎骨脳底動脈系の診断基準を満たすということになるのではないのでしょうか。最終的にはそれが最大公約数的なコンセンサスじゃないかと思えます。

峰松：来年度の一回目の班会議がこの件のメインのディスカッションの場となると思いますが、細かいところを含めてFixしていかなければならない。

4. 各分担研究の進捗状況

配布資料：TIA患者における脳病変早期評価の意義(分子血管病)

中村記念病院 脳神経外科 中川原譲二

* 質疑応答

峰松：死亡例が出たのが2例でラクナ型のみで、また、ラクナ型でmRS 4が3例(15例中)であったということでもよろしいでしょうか。

中川原先生：亡くなった理由は合併症です。椎骨脳底動脈系のラクナというか BAD が 3 例ありますのでそれで結果が引張られた。TIA 発症して後に Giant Lacuna に至った。BAD type として別の分類に充てればまた別の結果になるのかもしれない。

内山先生：ラクナ型というからには症状がラクナ症候群を呈していると思います。画像上の虚血病変陽性例のなかで皮質下であるものは皮質下小梗塞で一致しているのか、それともラクナ症候群だけど皮質小梗塞なのか、その一致性はどうでしょうか。

中川原先生：全例 MRI で虚血(脳梗塞)病変があります。ラクナ型の TIA は画像上虚血病変陰性なら診断できません。その他の脳梗塞に含まれる症例には、画像上で皮質下に小さな病変が出て多発でなかったというものが判別不能に含まれており、それが今回の様な形で出てきたと思う。

永廣先生：画像上の脳梗塞病変の有無の判定に関してですが、判定は TIA 発症時ですか？ TIA が先行し脳梗塞を起こした後ですか？

中川原先生：画像は Final のものです。

永廣先生：Final という事は TIA を発症しながら脳梗塞に至ったのか、TIA 発症時に脳梗塞に至っていたのか区別がつかないということですか？

中川原先生：そうです。その意味では TIA というよりは切迫梗塞という方がいいかもしれない。全例入院患者であって救急対応した症例です。

峰松：Retrospective Study でそういったバイアスがかかったスタディとして解析しなければならない。

スライド：

TIA で発症した内頸動脈狭窄、閉塞症に対する MRA を用いた脳循環低下のスクリーニング法

岩手医科大学 脳神経外科 小笠原邦明

* 質疑応答

峰松：Grade A の 7% が漏れてしまうのが後で問題になる可能性あるのでしょうか？

小笠原先生：実はこの 7% は明らかに左右差があります。しかし、左右差がどこまであるかという事まで踏み込むと普遍性がなくなってしまうので、あくまでどこまで追えるかという事で行っている。主観的に左右差が明らかに有る事を確認すれば、スクリーニングから漏れることはないと思います。

中川原先生：1.5T と 3.0T とでどれだけ違いが出ますか？

小笠原先生：1.5T では Grade B、C、D が増え疑陽性が増えます。今述べた事も含めれば 1.5T で Grade A だったらまず大丈夫です。スクリーニングとしては 1.5T がいいと思います。

峰松：TIA を疑って非常に短期間で評価しなければならないときこのデータとして役に立つと思います。