

一過性脳虚血発作における 血小板機能と抗血小板薬

東海大学神経内科
高木繁治

2011年1月15日

対象

- 一過性脳虚血発作
- 2009年4月より2010年12月までに受診
- 血小板機能検査を発症直後と治療後に検査した症例
- 13例、男性8例、女性5例
- 平均年齢 60歳(35~79歳)

投薬内容

■ 発症時の投薬

- A単独 2例
- A+T 1例
- なし 10例

A:アスピリン
T:チクロビジン

■ 発症直後の血小板機能測定時の投薬

- A単独 2例
- A+T 1例
- オザグレル 2例
- アルガトロバン 1例
- なし 7例

発症直後の血小板機能

- ADP凝集亢進 5/13
- collagen凝集亢進 5/12
- アラキドン酸凝集亢進 1/10

-
- ADP+collagen 1
 - ADPのみ 4
 - collagen+AA 1
 - collagenのみ 3
 - 亢進なし 4

ADP凝集亢進5例に対して

- A+T ⇒ P 改善
- A ⇒ A+Ci 改善
- A ⇒ A+C 改善
- なし ⇒ A 不変
- なし ⇒ なし 改善

A:アスピリン
T:チクロビジン
C:クロビドグレル
Ci:シロスタゾール

collagen凝集亢進5例に対して

- なし ⇒ A 改善
- なし ⇒ A 改善
- なし ⇒ A+C 改善
- なし ⇒ A+T 改善
- なし ⇒ なし 改善

A:アスピリン
T:チクロビジン
C:クロビドグレル
Ci:シロスタゾール

凝集非亢進4例に対して

- なし ⇒ A 3例
- なし ⇒ A+T 1例
- 4例すべてにおいて、collagen凝集が、「正常」から「抑制」となった

A:アスピリン
T:チクビジン
C:クロビドグレル
Cl:シロスタゾール

PAC1

- 亢進 6例 ⇒ 正常化 3例
- 亢進のまま 3例
- 正常 7例 ⇒ 正常 7例

CD62P

- 亢進 6例 ⇒ 正常化 3例
- 亢進のまま 3例
- 正常 7例 ⇒ 正常 5例
- 亢進 2例

結語

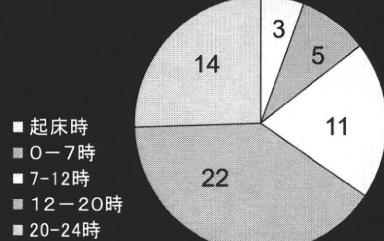
- 一過性脳虚血発作において、血小板のcollagen凝集がみられる例は非投薬例が多く、アスピリンの投与でcollagen凝集は正常化した
- ADP凝集がみられる例はアスピリンがすでに投与されている例が多く、他剤追加によりADP凝集は正常化した
- いずれの凝集も正常である例においてはアスピリンの投与により、collagen凝集が抑制された
- PAC1、CD62Pの亢進がみられる例では、約半数が正常化した。

対象・調査方法

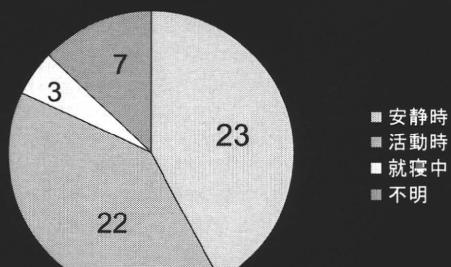
2008年1月1日から2010年11月30日までの間に、一過性脳虚血発作の最終発作後7日以内に当院に入院した連続55例(男性:37例、女性:18例、平均年齢:67.5±12.5歳)を対象に、発症時から入院までの状況、入院時の症状・各種検査所見、入院後の治療・経過・予後などにつき、retrospectiveに調査した。

#1: 発症時から入院までの状況

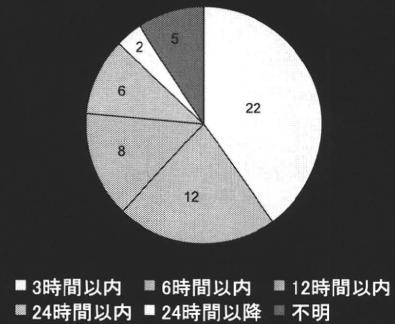
発症時間帯



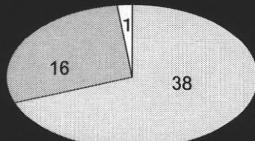
発症時の状態



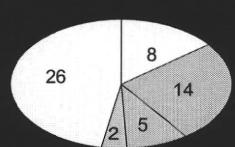
最終発作より来院までの時間



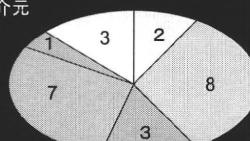
来院方法



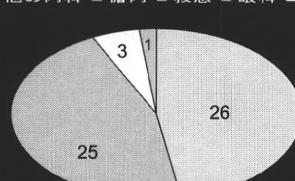
来院理由

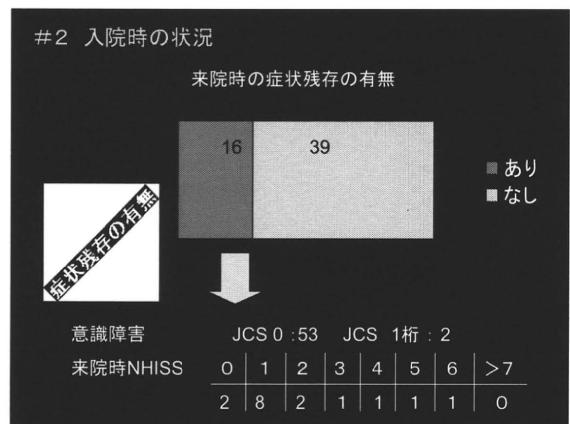
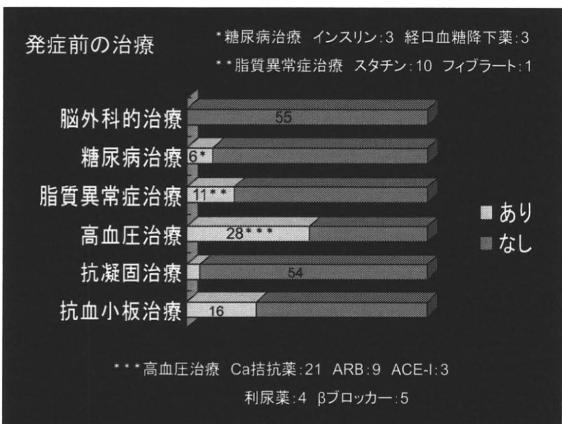
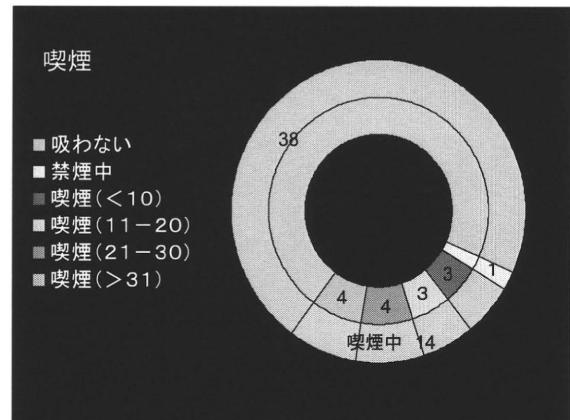
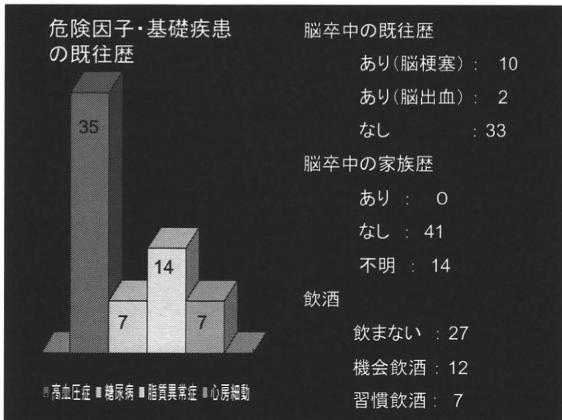
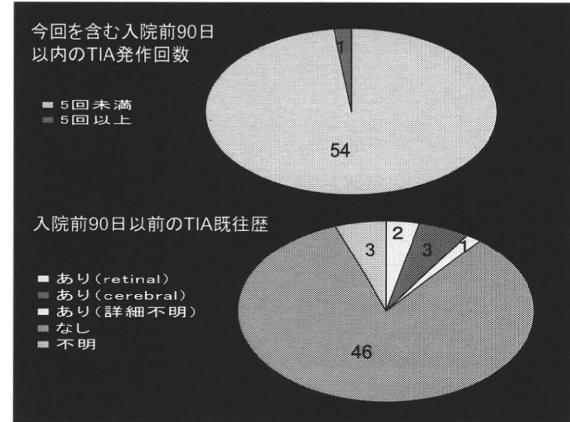
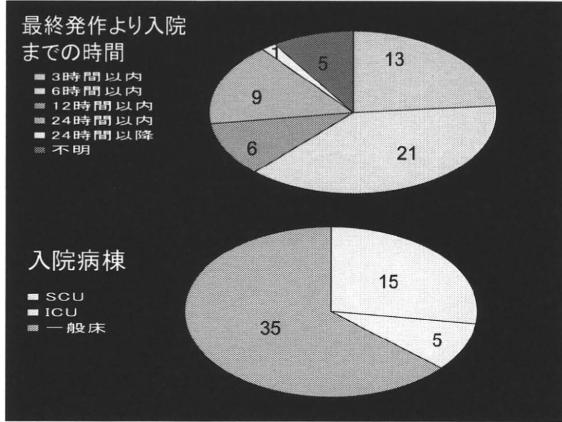


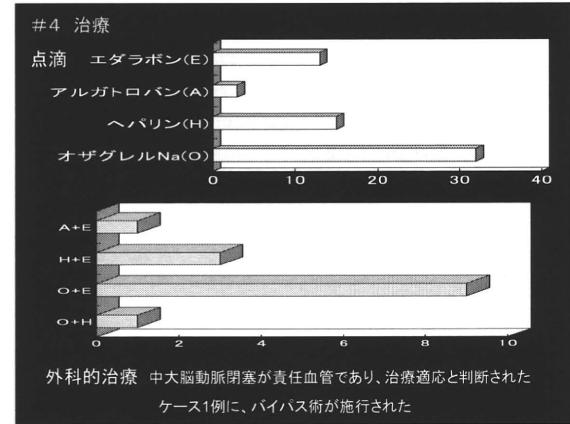
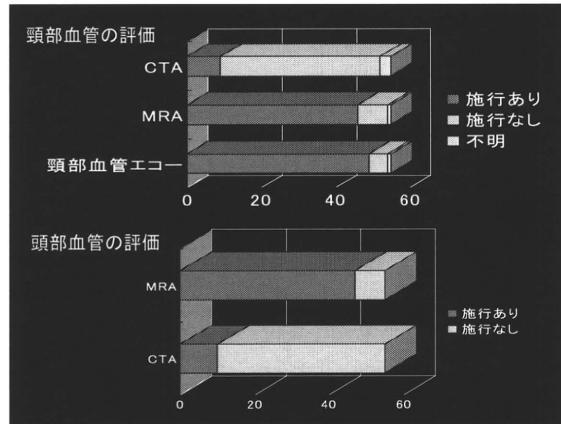
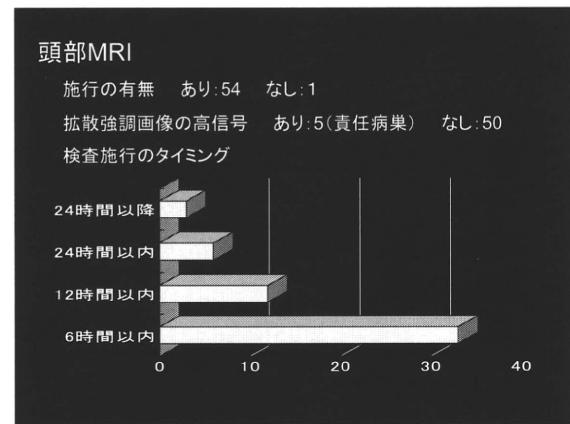
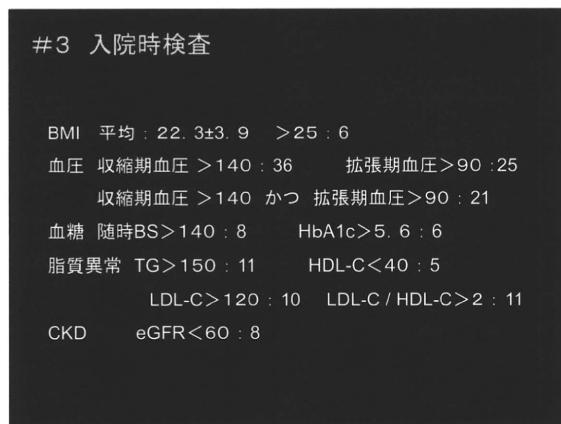
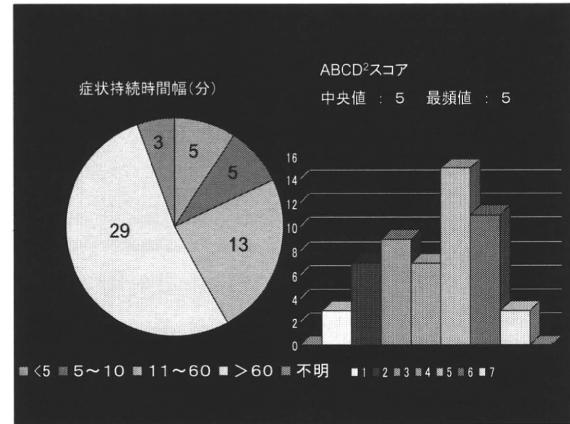
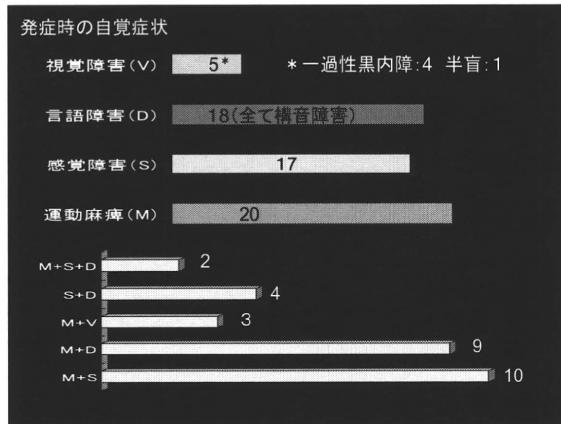
紹介の場合の紹介元



当院での初診医







#5 入院中のイベント

TIAの再発：一週間以内に1例に認められ、
初期治療はヘパリンのみだった

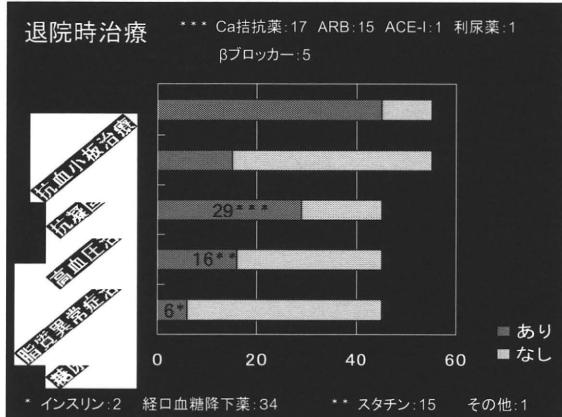
脳卒中以外の出血性疾患、脳卒中以外の塞栓症はなかったが、退院後の38PODに脳梗塞(ラクナ梗塞)の発症を1例に認めた。

#6 退院時の情報

在院日数 平均：9.8±6.5(日)
(バイパス術を施行した1例を除くと、
8.9±4.1(日))

退院時 NIHSSは前例 0

入院30日目mRSは入院前より1であった
1例を除き 0



国立循環器病センター 平成23年1月15日(土)13:00-15:30
平成22年度 第2回全体班(TIA)会議
研究代表者 峰松一夫

分担研究
名古屋第二赤十字病院神経内科
分担研究者:長谷川康博 協力者:安井敬三、ほか

1. 当院救急外来におけるTIA診断の確実性
2. TIAにおけるMRI(FLAIR像)でのintra-arterial signal(IAS)

1. 当院救急外来における TIA診断の確実性

目的
・非専門医が診断したTIAのうち、真のTIAの頻度を調べ、救急外来におけるTIA診断の確実性を検討
・非TIAについては、除外理由を検討

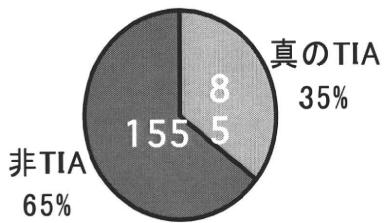
対象
2007年から2009年11月まで当院救急外来でTIAと診断された240例

方法
一過性の神経脱落所見があり、「NIHの分類によるTIA診断の留意点(1990年)*」に合致するものを真のTIAとする

*Stroke 1990;21:637-676

結果

救急外来での“TIA”患者は240例



TIAから除外された理由と例数(155例)

TIAとしては非典型的な症状		
椎骨動脈系の症状を伴わない意識障害	17(11%)	
強直あるいは間代性痙攣	1(0.6%)	
症状が身体の複数の部位に広がっていく場合	5(3.2%)	
閃輝性暗点	1(0.6%)	
単独ではTIAとみなされない症状		
構音障害のみ	21(13.5%)	浮動性めまいのみ
感覚障害	19(12.3%)	意識低下に伴う視力障害
drop attackのみ	15(9.7%)	健忘のみ
回転性めまいのみ	6(3.9%)	複視のみ
その他		
脳梗塞	13(8.3%)	血管障害以外の疾患
再診なく評価困難	12(7.7%)	19(12.3%)

血管障害以外の疾患19例の内訳

	当院症例(19例)	文献例*(392例)
脊髄疾患	4(21.1%)	14(3.6%)
血圧変動	3(15.8%)	14(3.6%)
頭痛	3(15.8%)	
末梢神経障害	2(10.5%)	17(4.3%)
認知症	2(10.5%)	11(2.8%)
感染症	2(10.5%)	
精神科疾患	1(5.3%)	1(0.3%)
脱水症	1(5.3%)	
飲酒後	1(5.3%)	

*Scotish Medical Journal 2006 52(1): 4-8

非専門医によるTIA正診率		
	眞のTIA/全体	TIA正診率
S.Andrew Josephson et. al.	642/ 713	90%
Orla C et. al.	292/ 594	49.1%
Terence J et. al.	1769/ 3649	48.5%
Stan Murray et. al.	217/ 811	26%
本研究	85/ 240	35.4%

S. Andrew Josephson et al. Stroke. 2008;49:3096-3098
Orla C. Sheehan et al. Stroke. 2009;40:3449-3454
Terence J. Quinn, Stroke. 2009;40:749-753
Stan Murray et al. Scottish Medical Journal 2006; 52(1): 4-8

結語

救急外来において

■非専門医によるTIA正診率 85/240例 (35.4%)

非TIAの中で多いのは

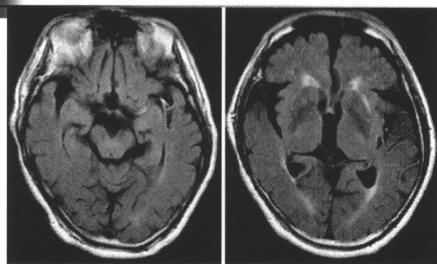
- 失神
 - 構音障害のみ
 - 感覚障害のみ
 - drop attackのみ
 - 脳梗塞
 - 脊髄疾患
- 本当にTIAでないのか
→ 見逃し

2. TIAにおける intra-arterial signalの検討

症例・方法

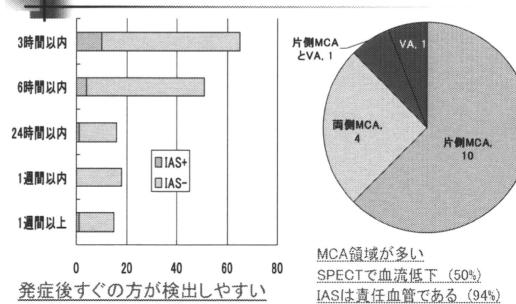
- 2007年1月～2009年11月までの約3年間
- TIA162例の166回の発作に対し、MRIを検討できた165回を検討
- intra-arterial signal(IAS)の有無で2群に分類

intra-arterial signal(IAS)



IASは、16/165 (9.7%)

IASの時期と部位

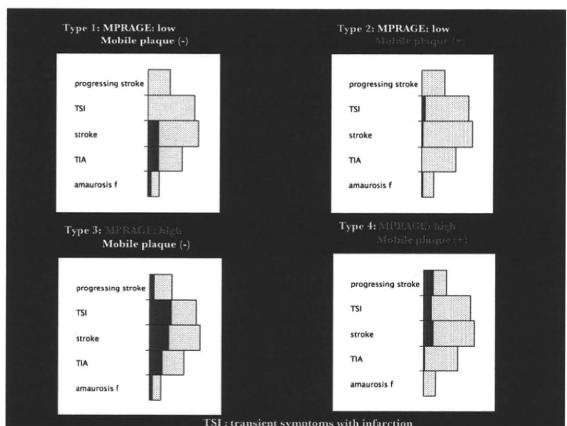
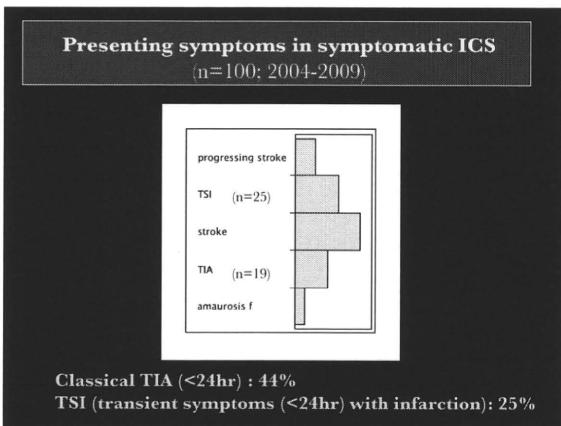
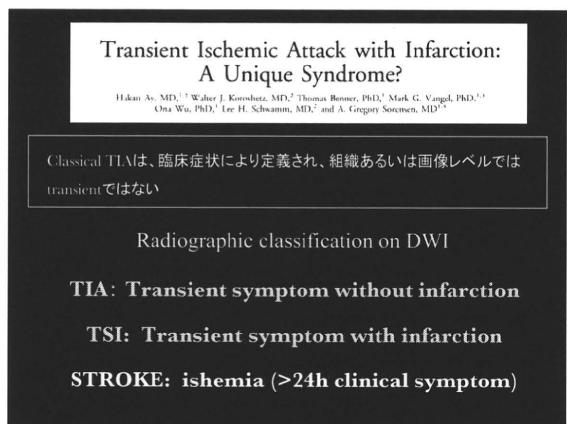
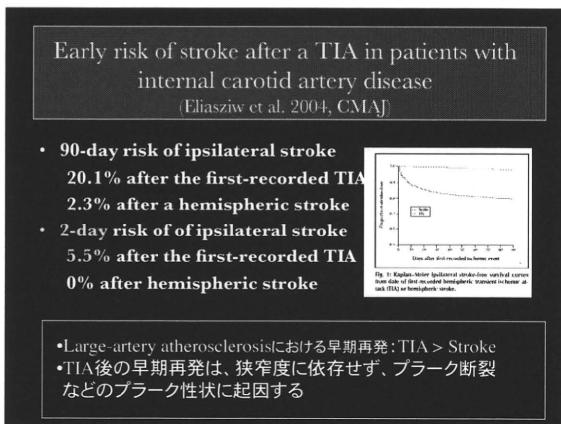
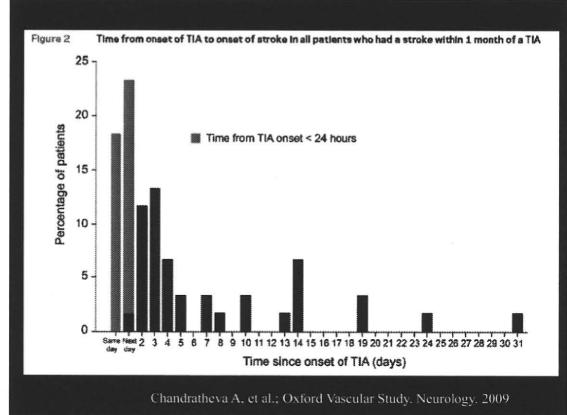
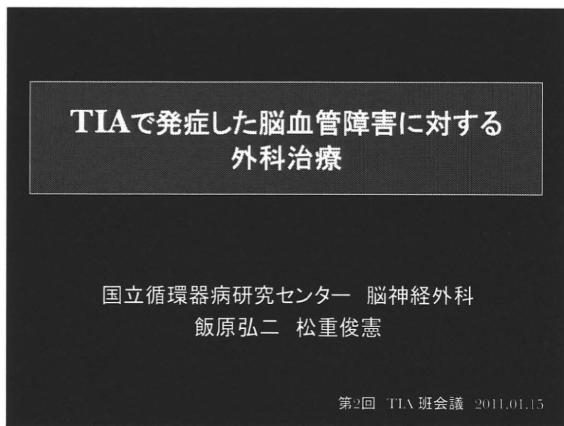


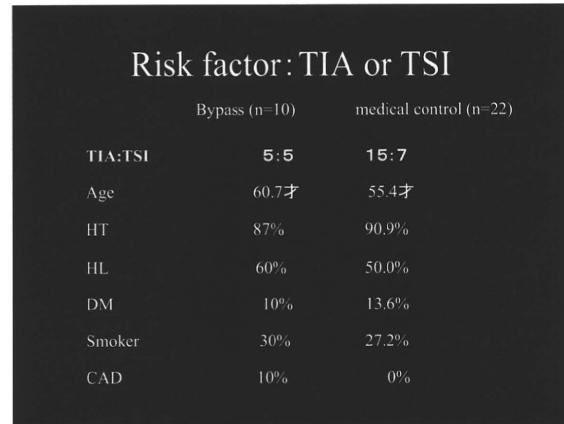
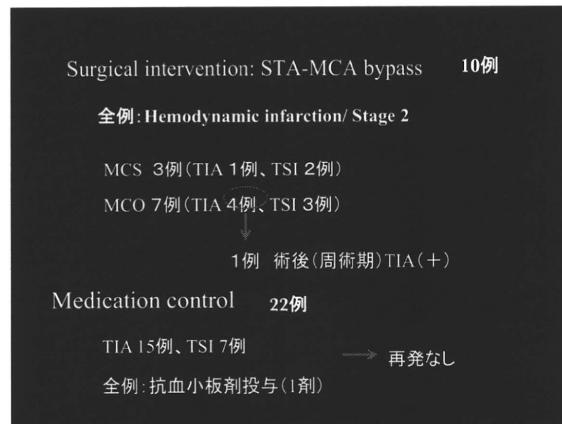
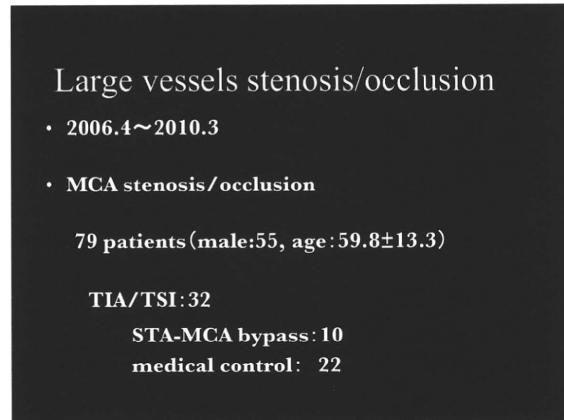
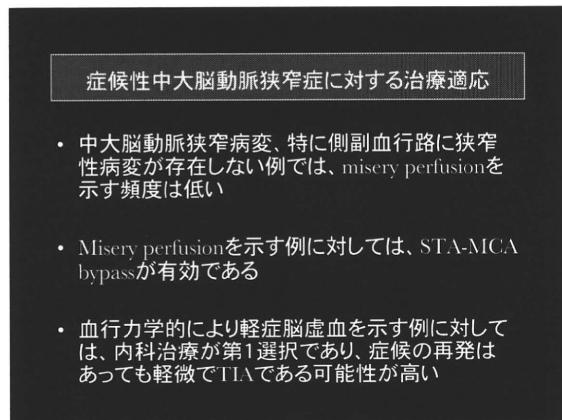
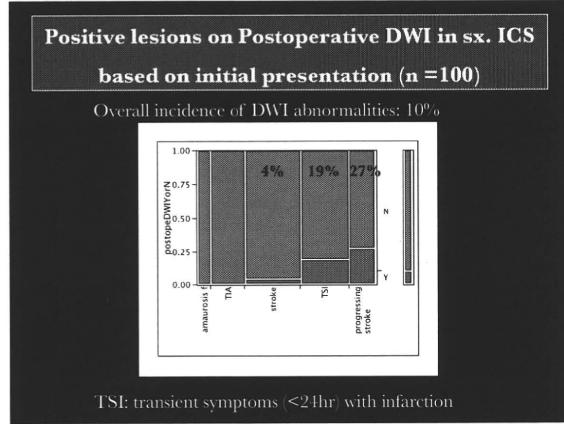
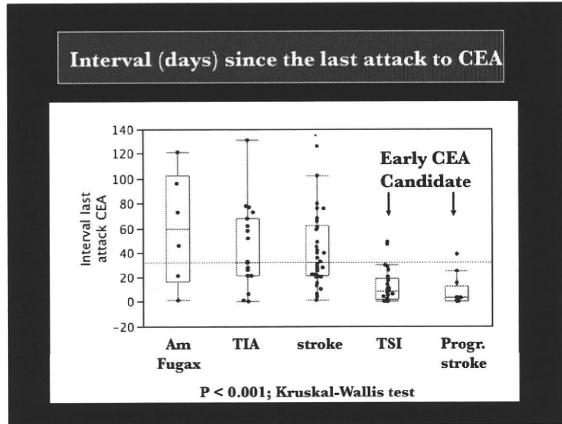
IAS+群の特徴・予後(n=16)

- 背景因子、臨床症状、ABCD²スコア、DWI所見とは無関係
- 症候性梗塞 2例(0日後, 10日後)
- TIA再発 1例(7ヵ月後)
- 脳血管障害の再発なし 13例
- STA-MCA 2例
- IASの半数は1週以内に消失

結語

- IASはTIAの存在を示す画像的マーカーになりうる





現在～今後の検討項目

1. 臨床症状
2. 危険因子
3. 受診経路
4. 発症から来院までの時間
5. 症状持続時間
6. ABCD2 score
7. 画像上の特徴
8. 治療内容
9. 入院中の脳・心血管イベント
10. 短期～中期転帰 など

現在までの結論

- Classical TIAをTIAとTSI (transient symptoms with infarction)に明確に区別することは至適な血行再建のタイミングを計る上でも必要。
- MR、エコーなどのmultimodalityを用いたプラークイメージングが治療選択に必要

川崎医科大学におけるTIA患者の調査結果

川崎医科大学 脳卒中医学
岩永 健、木村 和美

目的

- 当院に入院したTIA患者における脳梗塞発症にかかる因子とその特徴を調査する。

方法

- 対象: 発症1週間以内に入院し、24時間以内に消失する一過性神経症状を呈し、退院時にTIAまたはTIA疑いと診断した患者
- 期間: 2007年4月-2010年11月
- 項目: 年齢、性別、危険因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症、心房細動、慢性腎機能障害)、既往歴(脳梗塞、脳出血、TIA、虚血性心疾患)、生活歴(喫煙、飲酒)、TIAの性状(症状、持続時間)、ABCD²score、TOASTに準じたTIAの病型分類
- 入院中並びに退院3か月、6か月、1年後に電話による脳梗塞の発症の有無を調査する

TIAの診断

- Definite TIA: NINDSIIIにおける臨床症状を認めるもの
- Possible TIA: 上記を満たさないが退院時にTIAが否定できなかつたもの

内頸動脈系TIA	椎骨脳底動脈系TIA
運動障害	運動障害
感覺障害	感覺障害
構音障害または失語	視力障害
視力障害	同名半盲
同名半盲	平衡障害
	複視、嚥下障害、構音障害、回転性めまい

症状によるTIA分類

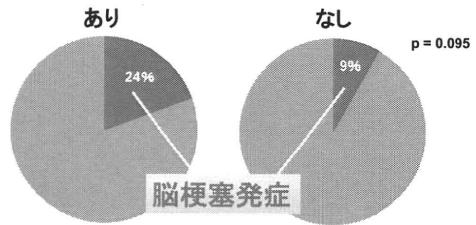
- Cortical TIA: 失語、半側空間無視、同名半盲などの皮質症状を認めるものまたは顔面、上肢、下肢などのうち一つのみの運動あるいは感覚障害を認めるもの
- Lacunar TIA: 皮質症状を認めず顔面、上肢、下肢などのうち二つ以上の運動あるいは感覚障害を認めるもの

TOASTに準じたTIA分類

- Large-artery atherosclerosis (LAA): 主幹動脈の50%以上の狭窄または閉塞を認めるもの。
- Cardioembolism (CE): 心源性塞栓源を有するもの。
- Small vessel occlusion (SVO): ラクナ症候群を呈し皮質症状をきたさず、1.5cm以下の梗塞巣を脳幹または皮質化に認めるもの。
- Other determined etiology: 上記以外で原因が判明しており脳梗塞をみとめるもの。
- Undetermined etiology: 上記のいずれにも該当しないもの。

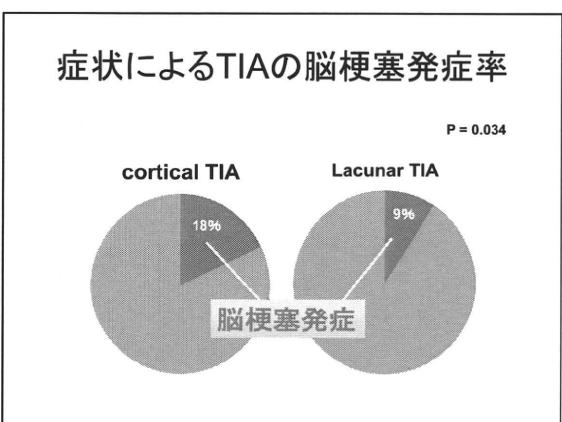
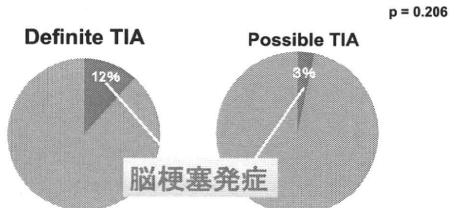
患者背景			
	脳梗塞再発 あり: n = 19	なし: n = 169	P
年齢: median(1 st , 3 rd IQR)	67(59, 76)	70(61, 78)	0.764
男性:n (%)	15 (79)	106 (63)	0.210
高血圧:n (%)	15 (79)	142 (84)	0.525
脂質異常症:n (%)	14 (74)	99 (59)	0.228
糖尿病:n (%)	10 (53)	58 (34)	0.134
喫煙:n (%)	15 (79)	80 (47)	0.014
心房細動:n (%)	3 (16)	32 (19)	1.0
脳梗塞既往:n (%)	3 (16)	32 (19)	1.0
脳出血既往:n (%)	0	4 (2)	1.0
TIA既往:n (%)	7(37)	36 (21)	0.150
14日以内のTIAの既往:n (%)	6(32)	25 (15)	0.095

14日以内のTIAの既往



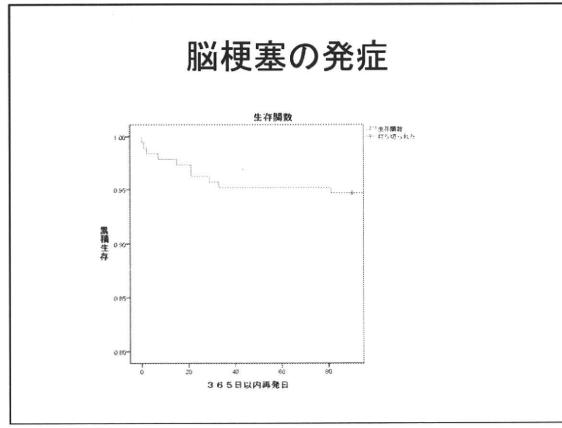
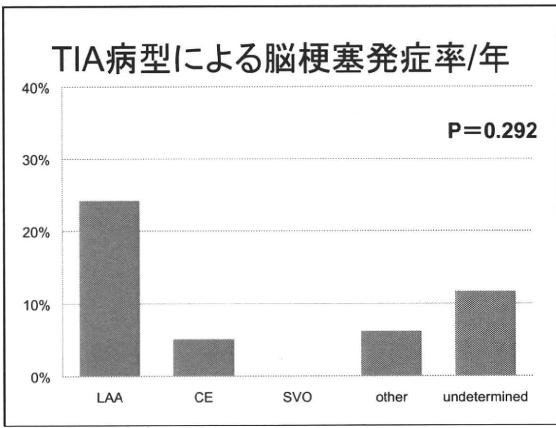
TIAの性状			
	脳梗塞再発		
	あり: n = 19	なし: n = 169	P
症状持続時間: median(1 st , 3 rd IQR)	20.5, 120	32.5(10, 120)	0.783
			0.317
10分未満:n (%)	5 (26)	38 (22)	
10~59分:n (%)	8 (42)	53 (31)	
60分~24時間:n (%)	6(31)	77(46)	
ABCD ² score: median (1 st ~3 rd IQR)	4 (3~5)	4 (3~5)	0.667
			0.452
0~3 :n (%)	7 (37)	61 (36)	
4~5 :n (%)	11 (58)	75 (44)	
6~7 :n (%)	1 (5)	33 (20)	
Definite TIA:n (%)	18 (95)	138 (82)	0.206
Possible TIA:n (%)	1 (5)	31 (18)	0.206
Cortical TIA:n (%)	10 (53)	46 (27)	0.032
Lacunar TIA:n (%)	8 (42)	81 (48)	0.636
DWI陽性:n (%)	8 (42)	52 (31)	0.437

TIA診断確度による脳梗塞発症率



TIA病型分類(TOASTに準じて)

分類	脳梗塞再発		
	あり	なし	P
Cardioembolic TIA:n (%)	3 (16)	55 (33)	0.191
Large atherosclerotic TIA:n (%)	7 (37)	22 (13)	0.014
Small occlusive disease TIA:n (%)	0	9 (5)	0.602
Other determined etiology TIA:n (%)	2 (11)	30 (18)	0.747
Undetermined etiology TIA:n (%)	7 (37)	53 (31)	0.613
計	19	169	



まとめ

- Cortical TIA,LAAに分類されるTIA、喫煙者において脳梗塞発症が多く、possible TIAの発症は少ない傾向にあった。
- TIA発症から早期の脳梗塞の発症率が高かった。

軽症脳卒中・TIA後 ロコモティブ症候群

広島大学病院
脳神経内科
松本昌泰、大槻俊輔

ロコモティブ・シンドローム (運動器症候群)



Locomotive:
1. 運動の
2. 機関車

- 定義: 主に加齢による運動器の障害のために、移動能力の低下をきたし、要介護になっていたり、要介護になる危険の高い状態。
- 意義: 高齢者の運動器障害は、複数の病態が複合・連鎖するので、運動器の障害を移動能力に注目して総合的に考えよう!

社団法人 日本整形外科学会

ロコモの三大要因プラスα

- 骨粗鬆症、骨粗鬆症による骨脆弱性骨折
- 変形性関節症や関節炎による下肢の関節機能障害
- 脊柱管狭窄による脊髓・馬尾・神経根障害
- 加齢による運動機能低下(筋力・持久力・巧緻性・バランス低下等)

【目的】

- 片麻痺や感覚障害等により運動機能が全般的に低下、またはリハビリ・回復過程中に運動器に負荷がかかり、ロコモティブ症候群を発症させるのではないかという仮説を立てた。
- 軽症脳卒中・TIA後3ヶ月以内に機能的に回復した在宅症例において、運動器疾患により移動能力が低下し、要支援・介護に近づくロコモティブ症候群に至る頻度および患者背景を調査した。
- 高齢、肥満症例が、軽症脳卒中後ロコモティブ症候群を発症しやすいか否か検討した。

【対象】

広島大学病院脳神経内科に脳卒中発症7日以内の急性期入院し、退院後外来受診・治療を定期的に継続し、平成22年1-3月に受診した患者全例に問診・診察により調査した。

脳卒中発症後3ヶ月前後のmodified Rankin scale が0-1(無症候またはわずかな異常のみで介助不要の自立)であり、かつ脳卒中発症前にロコモティブ症候群を呈していない77例中、定期診察を受け、発症後1年以内の脳卒中再発がない患者71例を対象とした。

【方法】

- 脳卒中発症3ヶ月以降1年内にロコモティブ症候群を発症の判断は、1)ロコチェックによる問診、かつ2)整形外科医等の診療記録から疼痛等歩行障害をきたす運動器疾患の存在により行った。
- 年齢・性別、脳卒中の病型分類、ロコモの原因、発症3ヶ月前後における身長・体重・BMI、高血圧、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症、慢性腎疾患の有無について検討した。

【結果】

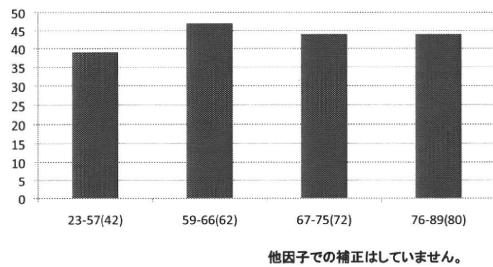
	症例(N=71)	ロコモ群(N=30)
年齢(中央値)	23-88(64)	膝関節:15
性別(男性)	47	股関節:7
肥満	21	腰椎・骨粗鬆症:19
高血圧	46	重複:12
糖尿病	18	
脂質異常症	43	
高尿酸血症	7	
慢性腎疾患	19	

【年齢・性別・病型】

	対照群 (N=41)	ロコモ群 (N=30)
年齢(中央値、分布)	64 (23-85)	65 (37-88)
性別(男性)	29	18
病型分類		
ラクナ梗塞	7	6
アテローム血栓性	12	10
心原性脳塞栓症	12	6
その他の脳梗塞	8	2
脳内出血	2	6

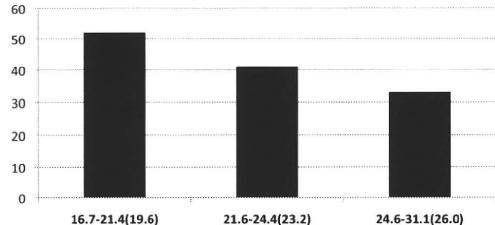
高齢者ほどロコモが多いわけではない

年齢4分位 ロコモ率



BMI値とロコモ

BMI 3分位・ロコモ率(%)



【まとめ】

- 軽症脳卒中後3カ月以内に機能的に回復したにもかかわらず、41%の患者にロコモティブ症候群が発症、腰椎・骨粗鬆症・脆弱骨折がその6割、膝股関節疾患が7割、重複例が4割を占めた。
- ロコモティブ症候群を発症した群では、「やせ」が多い傾向があった。しかし、高齢者や肥満症例に多い傾向はなかった。

Tokushima University Hospital

「TIAの診断基準の再検討、ならびに我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22年度 第2回班会議

1) TIA後ろ向き研究
— 徳島大学病院 2008-2009 登録14症例

2) Diffusion positive TIA 症例の検討(森田)

徳島大学病院 脳神経外科 永廣信治、里見淳一郎 松下展久
放射線科 森田奈緒美 原田雅史
神経内科 寺澤由佳 梶 龍兒

平成23年1月15日
国立循環器病センター

Tokushima University Hospital

TIA登録症例のまとめ

- '08-'09年の2年間のDBから15症例を登録
- 2症例は厳密には症状残存しており13症例
うち同一患者で2回入院したものを2症例としている
- TIA診断
 - 患者申告 probable TIA 7例
 - 医師症状確認 true TIA 6例
- 外科治療介入
 - 左房粘液腫に対する心臓血管外科手術 1例のみ

Tokushima University Hospital

ABCD²score

- 3~6点
- 半数以上である7例で6点
 - 初回DWI(+) 1例
 - 経過中DWI(+) 1例
 - TIA入院後90日以内の脳梗塞発症 2例

Tokushima University Hospital

DWI MRI

- DWI (+) TIA 2例
 - 初回DWI(+) 1例 : IC閉塞
 - 再DWI(+) 1例 : 脳幹梗塞
- 90日以内の脳梗塞発症 2例
 - 入院時～経過中DWI(-)

Tokushima University Hospital

原因

- 主幹血管異常 4例
 - 頸部ICA狭窄1例、MCA狭窄2例、ICA閉塞1例
- 心原性 1例
 - 左房粘液腫1例
- 原因不明(穿通枝病変) 10例

Tokushima University Hospital

Diffusion positive TIA 症例の検討

目的

初回DWIで明らかな異常信号を認めず、follow検査で高信号を呈した一過性脳虚血発作(TIA)症例について、原因や他のrisk factorとの関連を検討する。

放射線科 森田奈緒美 原田雅史

Tokushima University Hospital

対象と方法(1)

- 2009.8—2010.6にTIAと診断され、DWIを含めた頭部MRIが撮像された症例のうち、初回DWIにて明らかな異常信号域を認めなかった症例26例
- 24時間前後で再検査：虚血巣の有無を確認した。
- 男性15例、女性11例
- 平均年齢 66.2歳(40-83歳)
- 発症からMRI撮像までの時間 2.8時間(1-7)
- 2回目MRI撮像するまでの時間 26.6時間(12-76)
- 発症時NIHSS 1.6(0-6)
- 症状持続時間 2分～24時間
- TIA既往歴 3例
- インプラント 2例
- ICA,MCA狭窄症 2例

Tokushima University Hospital

対象と方法

- 2回目MRIでのDWI所見
DWI (+) 10例
DWI (-) 16例
- 年齢、性差
- TIA発症から初回MRI撮像までの時間
- 2回目follow up MRI撮像までの時間
- NIHSS
- 症状持続時間
- 来院時血圧(収縮期／拡張期)
- 既往歴(高血圧、糖尿病、脳血管疾患)
- ABCD² score
- MBs (T2*WI)

Tokushima University Hospital

装置と撮像法

- 装置 GE社製 SignaHDx 3T
- (DWI)
TR/TE 10000/71.8 ms
FOV 28x28
slice thickness/gap 5/1.0 mm
matrix 128x128
NEX 1
b factor 1000 s/mm²
- (T2*WI)
TR/TE 400/28 ms
flip angle 25°
slice thickness/gap 6/1.5 mm

Tokushima University Hospital

結果：DWI (+) 10 cases

- DWI高信号域の部位
基底核 1例、放線冠 3例、皮質(皮質下白質) 5例、小脳 1例
- DWI高信号域の体積
平均 4.6cc (0.7-14.2cc)

Tokushima University Hospital

結果： DWI(+)/DWI(-)の比較

	DWI (+)	DWI (-)
n=10	n=16	
age	65.4	67.1
gender	8M 2F	7M 9F
Time to initial MRI(hr)	2.7	2.8
Time to 2nd MRI(hr)	32.5	23
NIHSS	1.3	1.8
duration time	5.4	5.5
Systolic BP (mmHg)	162	160
Diastolic BP (mmHg)	91	87
Af	1	1
HT	5	13
DM	1	5
CVAs (stroke, TIA)	1	4
ABCD score*	4.8	3.7
MBs	0.5	0.2

ABCD scoreのみがDWI(+)と(-)群で統計的に有意差がみられた。 P<0.03, unpaired t-test

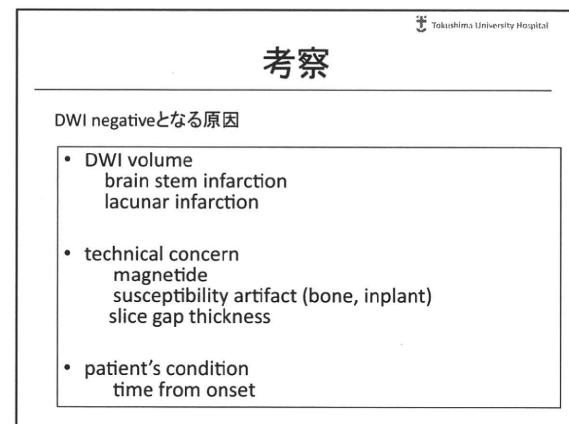
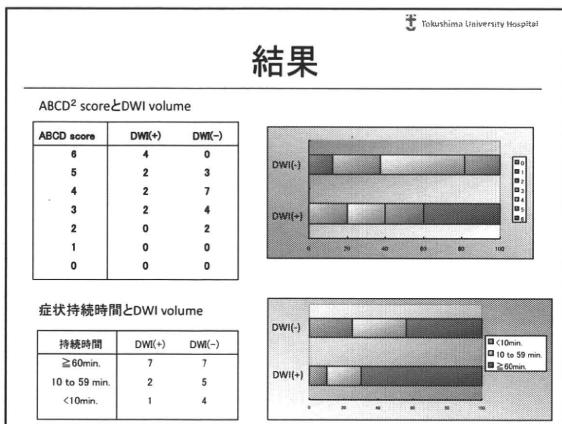
Tokushima University Hospital

結果

スピアマンの順位相関行列
DWI所見とABCD² scoreに有意な相関関係があった。
ABCD² scoreは症状持続時間にも相関を認めた

ABCD² scoreとDWI volume

症状持続時間とDWI volume



Tokushima University Hospital

考察

- 今回の結果では初回DWI(-)で経過観察にて高信号域を認める症例は26例中10例(38%)と、従来の報告(約10%)よりも高かった。従来の報告は1.5T-MRI装置での報告が多いことも原因であると思われる。ただし高磁場になればアーチファクトも増えるため検出率が下がる可能性もある。
- Bertrand A.らはTIA患者において、DWI撮像シークエンスをstandard DWI (2NEX, 3 diffusion directions, no slice gap; 51sec.)とoptimized DWI (3NEX, 9 diffusion directions, slice gap 0.3mm; 6min.)で比較した結果、DWI高信号を認める患者数が16→19人に増加し、検出率も42→56%に有意に増加したと報告しており(AJNR Am J Neuroradiol 29:363-365, 2008)。撮像条件により検出できる可能性もある。
- 今回の結果からは、翌日以降にDWIを撮像しても異常信号が指摘できるかどうかについて予測することは難しかったが、ABCD² scoreは指標となる可能性がある。

Tokushima University Hospital

結論

- 初回DWIで異常信号がみられなくても、再検査で高信号域を指摘できる場合があり、ABCD² scoreは、その予測に有用である可能性がある。