

117-125.

15. 脳卒中合同ガイドライン委員会：脳梗塞再発予防（抗血小板療法、無症候性脳梗塞を含む）（3）脂質異常症．脳卒中治療ガイドライン2009，篠原幸人ら（編），協和企画，東京，p89-90，2009
16. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376: 1670-1681.
17. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd et al: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *New England Journal of Medicine*. 2006; 355: 549-559.
18. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M et al: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007; 369: 1090-1098.
19. Tanaka K, Ishikawa Y, Yokoyama M et al: Reduction in the recurrence of stroke by eicosapentaenoic acid for hypercholesterolemic patients: subanalysis of the JELIS trial. *Stroke*. 2008; 39: 2052-2058.

（細見 直永、大槻 俊輔、松本 昌泰）

iv) 生活習慣（禁煙、飲酒等）の改善/患者および家族への教育/その他

生活習慣の改善

推奨

米国心臓協会 (AHA)/米国脳卒中協会 (ASA) によるガイドラインで示された生活習慣の改善に関する推奨を示す¹⁾。

喫煙

- 医療従事者は、過去 1 年間に喫煙歴のあるすべての脳卒中または TIA 患者に強く禁煙を指導すべきである (クラス I; エビデンスレベル C)
- 環境的 (受動) 喫煙をさけることは妥当である (クラス IIa; エビデンスレベル C)
- カウンセリング、ニコチン製品や経口禁煙薬は、喫煙者の禁煙を手助けするのに有効である (クラス I; エビデンスレベル A)

飲酒

- 大量飲酒癖のある脳梗塞または TIA 患者は、アルコール摂取をやめるか、もしくは減らすべきである (クラス I; エビデンスレベル C)
- 軽度から中等度のアルコール摂取 (男性では、1 日 2 drink 未満、非妊娠女性では、1 drink 未満) は妥当である。非飲酒者には、飲酒を始めることを指導するべきではない (クラス IIb; エビデンスレベル B)

運動

- 運動が可能な虚血性脳卒中または TIA 患者では、脳卒中再発の可能性を増加させる危険因子や合併症を低減するために、少なくとも 30 分の中等度の運動、典型的には発汗や心拍増加に十分である活発な運動を週に 1~3 回 (例えば、早歩き、自転車運動) が考慮される (クラス IIb; エビデンスレベル C)
- 脳梗塞による身体障害を有する患者では、少なくとも運動療法の開始時に、理学療法士あるいは心臓リハビリ専門家などの医療専門家による監督指導が考慮されてもよい (クラス IIb; エビデンスレベル C)

メタボリック症候群

- 現時点で、脳卒中後のメタボリック症候群に関するスクリーニングの有用性は確立されていない（クラス IIb；エビデンスレベル C）
- スクリーニングを受けメタボリック症候群であると分類された患者では、血管危険因子の低減のために、生活習慣の改善に関するカウンセリング（食事療法、運動療法や減量）を含めた管理を行うべきである（クラス I；エビデンスレベル C）
- メタボリック症候群を有する患者に対する予防的ケアでは、脳卒中の危険因子でもある特に脂質異常や高血圧である症候群の個々の項目に対する適切な治療を行うべきである（クラス I；エビデンスレベル A）

1. 喫煙

喫煙が脳梗塞に関する主要な危険因子であることは一貫したエビデンスにより示されている²⁾。また、環境タバコ煙への曝露または受動喫煙によって脳梗塞を含む心血管疾患の危険が上昇することを示すエビデンスが増えている。TIA 患者では禁煙は必要である。タバコ依存症は慢性的な状態であり、これに対しては有効な行動療法や薬物療法がある。

2. 飲酒

慢性アルコール中毒と過度の飲酒がすべてのタイプの脳卒中の危険因子であるという明確なエビデンスがある³⁾。虚血性脳卒中との関連については J 字型の関係を示す報告が多く、適度の飲酒では保護効果があるが過度の飲酒は脳梗塞のリスクを高める。飲酒と脳梗塞再発の関係を評価した試験は少ない。少量―適量の飲酒による脳梗塞の危険度低下の機序には、HDL の上昇、血小板凝集の抑制、血漿フィブリノーゲン濃度の低下、が関与する可能性がある。大量飲酒者における危険の機序には、アルコール性高血圧、凝固亢進状態、脳血流量低下、心筋症が原因の心房細動または心原性脳塞栓症の関連が挙げられる。また飲酒はインスリン抵抗性やメタボリックシンドロームと関連することが示されている。

3. 肥満

肥満指数 (BMI) が 30kg/m² 以上と規定される肥満は冠動脈疾患と若年死の独立

した危険因子として知られているが、肥満と脳卒中についての検討はほとんどが一次予防に関するもので、体重減少が脳卒中再発のリスクを低下させたとの報告はない。

4. 身体活動

身体活動は血圧と体重を低下させ、血管拡張を促し、耐糖能を改善させ、健全な心血管系を促す傾向があり、脳卒中の多くの危険因子のコントロールに良い結果をもたらす⁴⁾。

中等度の運動により脳卒中のリスクが20%低減し、より活発な運動により27%低減すると報告されている。

5. メタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームは、心血管系疾患の危険を高める生理的集団を指すが、定義の仕方が異なる⁴⁾。この症候群と初発脳卒中の関連についてはほとんどの報告で確認された。本症候群を構成する主な危険因子は体重の減量により改善するが、本症候群の患者が体重減少、食事療法、運動療法により発症予防、再発予防が可能かどうかについては無作為化試験が行われていない。

文献

1. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. :Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 42:227-276, 2011
2. Wolf PA, D' Agostino RB, Kannel WB, et al: Cigarette smoking as a risk factor for stroke: the Framingham study. JAMA. 1988; 259:1-25-1-29.
3. Gill JS, Zezulka AV, Shipley MJ, et al. Stroke and alcohol consumption. N Engl J Med. 1986; 315:1041-1046.
4. Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, et al: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. 2005; 112: 2735-2752.

(棚橋 紀夫)

v) 外科的治療 Carotid endarterectomy (CEA) / Carotid Artery Stenting (CAS)

推奨

- 最近 6 ヶ月以内の Transient ischemic Attack (TIA) または虚血性脳卒中を発症し、同側の高度 (70%から 99%) 頸動脈狭窄を有する患者では、周術期の合併症および死亡率が 6% 未満であると評価されていれば、Carotid endarterectomy (CEA) が推奨される
- 最近 6 ヶ月以内の TIA または虚血性脳卒中を発症し、同側の中等度 (50%から 69%) 頸動脈狭窄を有する患者では、周術期の合併症および死亡率が 6% 未満であると評価されていれば、年齢、性別や併存疾患などの患者の特異的因子に応じて CEA が推奨される
- 内頸動脈の内径が非侵襲的検査によって 70%以上、カテーテル検査によって 50%以上狭窄の場合、Carotid Artery Stenting (CAS) は血管内治療に関連する合併症のリスクが平均もしくは低い症候性患者に対して CEA に取って代わる治療と見なされている
- TIA または脳卒中患者に CEA が適応される場合には、もし早期血行再建術に対する禁忌事項がなければ、2 週間以内の手術が待機手術よりも妥当である

一過性脳虚血発作：Transient ischemic Attack (TIA) は、脳卒中発症リスクが高く早期診断および外科治療の介入において臨床上重要な病態である。TIA の原因となりうる病態として、頸動脈狭窄症は最も重視すべき病変の一つである。虚血性脳卒中を呈する症候性内頸動脈狭窄症の外科的治療には確立されたエビデンスがあり、Carotid endarterectomy (CEA) ¹⁻²⁾あるいは Carotid Artery Stenting (CAS) が推奨される ³⁻⁴⁾。

TIA が初発症状の場合、完成型脳梗塞発症を未然に防ぐよう早期の外科的治療介入が推奨されていることに留意しなければならない。CEA の施行に関しては、NASCET のサブグループ解析で、発症後 2 週間以内の CEA の施行が 12 週以上経過した症例の 25 倍有効であることが示されている ⁵⁾。発症時の症候を TIA に限れば、初回 TIA 発作の 48 時間以内に 5.5% の症例で同側脳梗塞を起こすとされ ⁶⁾、さらに TIA 後 30 日以内に脳梗塞を発症した例の半数近くが 24 時間以内に発症していると報告されており ⁷⁾、早期の外科的介入を支持するものである。MRI に

よるプラークイメージング、経頭蓋超音波ドプラ検査による High Intensity Transient Signals (HITS) の検出など総合的に判断して、TIA の中でも、特に再発の危険性が高く早期血行再建術を必要とする患者のスクリーニングを行うことが望まれる。

CAS に関しては、CEA ハイリスク群を対象とした SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) study³⁾、低リスク群を対象とした CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting) Trial⁴⁾において、いずれも CEA に対する非劣勢の治療効果および安全性が示された。症候頸動脈狭窄症に対する外科治療としては、CAS に関わるリスクが低い患者に関しては CEA の代替治療として認められてきている。医療器材・技術の目まぐるしい変化、進歩により、CEA と CAS のあり方については、適応に関して年単位で変化する可能性があり、今後も注意しておかなければならない。

文献

1. NASCET Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1991; 325: 445-453.
2. ECST Collaborators: Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet.* 1998; 351: 1379-1387.
3. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al : Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2004; 351:1493-1501.
4. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al : Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2010; 363: 11-23.
5. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al: Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet.* 2004; 363:915-924.
6. Eliasziw M, Kennedy J, Hill MD, et al : Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal carotid artery disease. *CMAJ.* 2004; 170: 1105-1109.

7. Chandratheva A, Mehta Z, Geraghty OC, et al : Population-based study of risk and predictors of stroke in the first few hours after a TIA. Neurology. 2009; 72:1941-1947.

(松重 俊憲、飯原 弘二)

vi) 外科的治療（その他、バイパス術等）

推奨

- 本邦で行われた JET study の結果では、TIA・急性脳血管症候群を生じた内頸動脈および中大脳動脈閉塞、狭窄症のうち以下の適応を満たした症例は、周術期合併症がない熟達した術者により施行される場合に限り、extracranial-intracranial (EC-IC) bypass 術を考慮してもよい（クラス II；エビデンスレベル B）。しかし最近の米国の研究（COSS study）でこれには異論も提出されている（クラス II；エビデンスレベル B）。

(EC-IC bypass 術の適応：JET study) 文献 13) 14) 15) より

- ① 内頸動脈系の閉塞性血管病変による TIA あるいは minor stroke を 3 か月以内に生じた 73 歳以下の modified Rankin Scale が 1 あるいは 2 の症例。
- ② CT あるいは MRI 上一血管支配領域に亘る広範な脳梗塞巣を認めず、脳血管撮影上、内頸動脈あるいは中大脳動脈本幹の閉塞あるいは高度狭窄例。
- ③ 最終発作から 3 週間以上経過した後に行った PET もしくは、SPECT (133Xe あるいは 123IMP)、cold Xe CT を用いた定量的脳循環測定にて、中大脳動脈領域の安静時血流量が正常値の 80%未満であり、かつアセタゾラミドに対する脳血管反応性が 10%未満と脳循環予備能が障害された例。

推奨

- TIA・急性脳血管症候群を生じた頭蓋外および頭蓋内動脈狭窄症（頸部内頸動脈狭窄症を除く）に対する経皮的血管形成術/ステント留置術はルーチンには推奨されない（クラス III；エビデンスレベル B）。

症候性内頸動脈および中大脳動脈閉塞もしくは狭窄症全体を対象とした無作為化比較試験では、脳梗塞、TIA 再発に関し、EC-IC バイパス術が薬物療法単独に比べて有効であるというエビデンスは示されなかった¹⁾⁻³⁾。しかし、側副血行路の発達の有無により虚血の程度は様々であり、脳循環代謝測定の発達・普及に伴い、アセタゾラミドに対する脳血管反応性が低下している例や PET において酸素摂取率が亢進している例では、虚血性脳卒中の再発の危険性が高いことも相次いで報告された⁴⁾⁻¹²⁾。アセタゾラミドに対する脳血管反応性が低下し

ている例を対象とした本邦での無作為化比較試験（JET Study）の結果、症候性内頸動脈および中大脳動脈閉塞あるいは狭窄症に対し、CTあるいはMRI上一血管支配領域に渡る広範な脳梗塞巣を認めない例、脳血管撮影上、内頸動脈あるいは中大脳動脈本幹の閉塞あるいは高度狭窄例、再発発作から3週間以上経過後に行ったPETもしくは、SPECT（ ^{133}Xe あるいは ^{123}I IMP）、cold Xe CTを用いた定量的脳循環測定にて、中大脳動脈領域の安静時血流量が正常値の80%未満であり、かつアセタゾラミドに対する脳血管反応性が10%未満と脳循環予備能が障害された例では、周術期合併症のない施設で熟達した術者により施行された外科的治療群は薬物療法群に対して有意に同側の脳梗塞再発率を下げることを示された¹³⁾¹⁴⁾。これを受け、本邦の「脳卒中ガイドライン2009」においても、適応を満たした症例に限りEC-ICバイパス術の考慮が推奨されている¹⁵⁾。一方で、症候性内頸動脈閉塞のうち、PETで酸素摂取率の上昇を認めた例を対象とした米国からの無作為化比較試験（COSS study）では、EC-ICバイパス術が薬物療法単独に比べて有効であるというエビデンスは示されず、術後もしくは割り付け後30日以内の同側の虚血性脳卒中はEC-ICバイパス群で有意に多いという結果が最近報告され、本邦での研究結果とは異なる結果となっている¹⁶⁾。

頸部内頸動脈以外の頭蓋外および頭蓋内動脈狭窄症に対して、内科的治療、EC-IC bypass術による外科的治療に加え、血管形成術/ステント留置術も近年急速に普及しつつあるが、その有効性についての報告は症例集積研究のエビデンスレベルにとどまっている¹⁷⁾⁻²³⁾。「脳卒中ガイドライン2009」においても、「頸部内頸動脈以外の頭蓋外および頭蓋内動脈狭窄症に対して、血管形成術/ステント留置術を行うには、十分な科学的根拠はない」とされている²⁴⁾。本邦での実態は、内科的治療抵抗性の症候性病変を中心に、経皮的血管形成術/ステント留置術が考慮されているが、これらは他の脳血管内治療手技に比べて、合併症率は高くかつ重篤となる率が高い、と報告されている²⁵⁾。症候性頭蓋内血管高度狭窄に対する積極的内科治療単独群と経皮的血管形成術/ステント留置術併用群の成績を比較検討した無作為比較試験では、登録後30日以内の脳卒中または死亡は経皮的血管形成術/ステント留置術併用群で有意に多いことが示されている²⁶⁾。

文献

1. The International Cooperative Study of Extracranial/Intracranial Arterial Anastomosis (EC/IC Bypass Study) : methodology and entry characteristics. The EC/IC Bypass Study group. *Stroke*. 1985; 16: 397-406.
2. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. The EC/IC Bypass Study Group. *N Engl J Med*. 1985; 313: 1191-1200.
3. Haynes RB, Mukherjee J, Sackett DL, Taylor DW, Barnett HJ, Peerless SJ: Functional status changes following medical or surgical treatment for cerebral ischemia. Results of the extracranial-intracranial bypass study. *JAMA*. 1987; 257: 2043-2046.
4. Derdeyn CP, Grubb RL Jr, Powers WJ: Cerebral hemodynamic impairment: methods of measurement and association with stroke risk. *Neurology*. 1999; 53: 251-259
5. Grubb RL Jr, Derdeyn CP, Fritsch SM, et al: Importance of hemodynamic factors in prognosis of symptomatic carotid occlusion. *JAMA*. 1998; 280: 1055-1060.
6. Kleiser B, Widder B: Course of carotid artery occlusion with impaired cerebrovascular reactivity. *Stroke*. 1992; 23: 171-174.
7. Kuroda S, Houkin K, Kamiyama H, et al: Long-term prognosis of medically treated patients with internal carotid or middle cerebral artery occlusion: can acetazolamide test predict it? *Stroke*. 2001; 32: 2110-2116.
8. Ogasawara K, Ogawa A, Yoshimoto T: Cerebrovascular reactivity to acetazolamide and outcome in patients with symptomatic internal carotid or middle cerebral artery occlusion: a Xenon-133 single-photon emission computed tomography study. *Stroke*. 2002; 33: 1857-1862.
9. Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Nabatame H, Nakamura K, Yamamoto Y, et al. Evidence of misery perfusion and risk for recurrent stroke in major cerebral arterial occlusive diseases from PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996; 61: 18-25.

10. Yonas H, Smith HA, Durham SR, Pentheny SL, Johnson DW: Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. *J Neurosurg.* 1993; 79: 483-489.
11. Webster MW, Makaroun MS, Steed DL, et al: Compromised cerebral blood flow reactivity in patient with symptomatic carotid artery occlusive disease. *J Vasc Surg.* 1995; 21: 338-345.
12. Widder B, Kleiser B, Krapf H: Course of cerebrovascular reactivity in patients with carotid artery occlusions. *Stroke.* 1994; 25: 1963-1967
13. JET Study Group: Japanese EC-IC Bypass Trial (JET Study) —Study design と中間解析結果—. *脳卒中の外科.* 2002; 30: 97-100.
14. JET Study Group. Japanese EC-IC Bypass Trial (JET Study) 中間解析結果 (第二報). *脳卒中の外科* 2002 ; 30 : 434-437
15. *脳卒中ガイドライン* 2009: 126-127
16. Powers WP, Clarke WR, Grubb RL, Videen TO, Adams HP, Derdeyn CP; Carotid Occlusion Surgery Study (COSS) Investigators. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. *JAMA.* 2011; 306(18): 1983-1992.
17. Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, et al: A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke.* 2007; 38: 1531-1537.
18. Albuquerque FC, Fiorella D, Han P, Spetzler RF, McDougall CG: A reappraisal of angioplasty and stenting for the treatment of vertebral origin stenosis. *Neurosurgery.* 2003; 53: 607-616.
19. Fiorella D, Levy EI, Trunk AS, et al: US Multicenter Experience With the Wingspan Stent System for the Treatment of Intracranial Atheromatous Disease: Periprocedural Results. *Stroke.* 2007; 38: 881-887.
20. Yu W, Smith WS, Singh V, Ko NU, Cullen SP, Dowd CF, et al: Long-term outcome of endovascular stenting for symptomatic basilar artery stenosis. *Neurology.* 2005; 64: 1055-1057.

21. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVIA) : study results. Stroke. 2004; 35: 1388-1392.
22. Lee JH, Kwon SU, Lee JH, Suh DC, Kim JS: Percutaneous transluminal angioplasty for symptomatic middle cerebral artery stenosis: long-term follow-up. Cerebrovasc Dis. 2003; 15: 90-97.
23. Brontzos EN, Petersen B, Binkert C, Panagiotou I, Kaufman JA: Primary stenting of subclavian and innominate artery occlusive disease : a single center' s experience. Cardiovasc Intervent Radiol. 2004; 27: 616-623.
24. 脳卒中ガイドライン 2009: 125.
25. 脳血管内治療診療指針. 2009: JNET; 3 Suppl.1: 66-70.
26. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP et al: Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis: N Engl J Med. 2011; 365: 993-1003.

(小林 慎弥、石川 達哉、中瀬 泰然、鈴木 明文)

Ⅱ. 分担研究報告書

一過性脳虚血発作（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

分担研究者 有井 一正 東京都保健医療公社 荏原病院 神経内科医長

研究要旨

一過性脳虚血発作の診断治療は、虚血性脳卒中の診断治療と不可分と考えられる。このため虚血性脳卒中の病型および治療方法は重視される。都市部の脳卒中センターにおける、虚血性脳卒中の入院状況ならびに、二次予防薬の選択について調査を行った。

A. 研究目的

発症後 24 時間以内に症状が消失する一過性脳虚血発作(以下 TIA)では、診療時に病状の確認ができないために治療方針策定に難渋する場合がある。TIA の病型分類は、脳梗塞への移行を阻止する上で重要な情報となるが、最終完成型に相当する脳梗塞自体の病型分布も年を追って変化を続けている。分布の基礎データとすべく、都市部の脳卒中センターである当院における虚血性脳卒中の入院状況ならびに治療状況について検討した。

B. 研究方法

当院に 2011 年 4 月 1 日から 2011 年 9 月末日までに急性期脳卒中を受診した患者のうち、画像診断を経て虚血性脳卒中と診断された者を対象とした。これらの症例について、最終診断病型ならびに二次予防薬の選択について検討を行なった。

(倫理面への配慮)

本研究は後ろ向き研究であり、倫理的な問題は無い。

C. 研究結果

上記期間における虚血性脳卒中及び TIA で入院した患者は 92 名、うち男性 61 名であった。病型の内訳はアテローム血栓性 41 例、心原性 22 例、ラクナ 12 例、その他 15 例、一過性脳虚血発作 2 例であった。選択された二次予防の抗血栓療法は、ワーファリン 22 例、ダビガトラン 3 例、クロピドグレル単剤 20 例、シロスタゾール単剤 10 例、アスピリン単剤 17 例、クロピドグレル+シロスタゾール併用 10 例、アスピリン+シロスタゾール 1 例、抗血栓薬無し 9 例であった。非心原性脳梗塞に対し二次予防でアスピリンを選択する割合を主治医の年代別で層別化したところ、担当医が 50 代では 53.3%であったのに対し、40 代では 25.0%、30 代では 22.7%、20 代では 11.1%と、年代

による処方傾向の違いが見られた。また担当医のサブスペシャリティーが脳卒中である場合には 17.2%でアスピリンを選択しているのに対し、脳卒中以外のサブスペシャリティーを持つ担当医では44.8%であった。

D. 考察

従来の報告に比べ、今回の研究ではアテローム血栓性脳梗塞の頻度が上昇しており、これは日本人における糖尿病、高脂血症、肥満といった危険因子有病率の上昇を反映していると考えられた。また担当医の年代やサブスペシャリティーに応じ、処方動向に違いがあることから、薬物療法に関し情報の普及、徹底の必要性が示唆された。

E. 結論

従来の報告に比べ、当院ではアテローム血栓性脳梗塞の頻度が高かった。担当医の年代やサブスペシャリティーは二次予防薬の選択に影響を及ぼす。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

一過性脳虚血発作（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

分担研究者 飯原 弘二 国立循環器病研究センター 脳神経外科部長

研究要旨

当施設において、一過性脳虚血発作（TIA）で発症した症候性頸動脈狭窄症患者の画像および病理学的特徴、周術期合併症について検証し、外科治療の至適条件、タイミングを検討した。TIA の中でも新規虚血巣を伴う TSI（Transient symptom with infarction）は、よりプラーク性状が不安定で、術後脳虚血巣の陽性率も高かった。複数の画像診断を元に脳卒中再発の高危険群を選別することが重要と考えられる。

A. 研究目的

症候性頸動脈狭窄症に対する頸部内膜剥離術をもとに、一過性脳虚血発作（TIA）における外科的インターベンションの選択と時期について検討を行う。

B. 研究方法

当施設で 2004 年～2010 年に頸動脈内膜剥離術（CEA）を行った症候性頸動脈狭窄症 100 例について、発症時の症候より①完成型脳梗塞、②進行性脳卒中、③黒内障、さらに一過性脳虚血発作を画像上の新規虚血巣の有無で④classical TIA、⑤TSI（Transient Symptoms associated Infarction）に分類した。これらと、プラークイメージングや手術時期および術後脳虚血巣の有無について後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

本研究では患者本人が特定できるような

情報は含まない。

C. 研究結果

発症形式は完成型脳梗塞が最も多く、次いで TSI は 25%、Classical TIA は 19%であった。発症形式とプラークイメージングの関連を検討したところ、MRI : MPRAGE 法におけるプラークの高信号は進行性脳卒中および TSI と有意に関連していた(P=.05)。逆に classical TIA と一過性黒内障が低信号を呈するプラークイメージと関連していた。また、超音波検査では、進行性脳卒中と可動性プラークに関連が認められた(P=.01)。当施設では進行性脳卒中と TSI で発症した症候性頸動脈狭窄症に対して早期に頸動脈内膜剥離術を施行していた。治療に伴う虚血性合併症は、早期、慢性期 CEA とともに 3% 以下で有意差を認めなかった。しかしながら、無症候性脳虚血病変の発生頻度は、黒

内障および classical TIA で 0%であったが、完成型脳卒中では 4%、TSI では 19%、進行性脳卒中では 27%であった。

D. 考察

一過性脳虚血発作の中にも、画像上、新規脳虚血巣を有する TSI は、プラークイメージングからも不安定プラークを有する再発の高危険群と考えられる。MRI, 拡散強調画像をもとに、臨床症候から診断する広義の TIA の中で区別して捉え、内科的および外科的治療を行う事が望ましい。加えて、複数のプラークイメージングを用いて、再発の危険性を評価し、的確な治療計画を立てる必要がある。適切な診断と治療計画を行う事で、急性期 CEA においても、慢性期と同様に安全に手術を遂行することができる。

E. 結論

画像上の新規虚血巣の有無で区別される TIA と TSI (Transient Symptoms associated Infarction) を異なる病態ととらえ、複数のプラークイメージングの活用により至適な外科的治療を選択することが重要である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- Mori M, Yamamoto H, Koga M, Okatsu H, Shono Y, Toyoda K, Fukuda K, Iihara K, Yamada N, Minematsu K. Hyoid bone

compression-induced repetitive occlusion and recanalization of the internal carotid artery in a patient with ipsilateral brain and retinal ischemia. Arch Neurol. 2011 Feb;68(2):258-9.

2. 学会発表

- 飯原弘二、中畠教夫、片岡大治：内頸動脈狭窄症に対する急性期 CEA-急性神経血管症候群としての観点か STROKE2011、2011年3月24日-26日、東京
- 飯原弘二、中畠教夫、片岡大治、佐藤徹、永田 泉、坂井信幸、宮本 享、村尾健一：頸部頸動脈狭窄症 600 例の治療選択の変遷と成績、社団法人日本脳神経外科学会第 70 回学術総会、2011年10月14日、横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

一過性脳虚血発作（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

分担研究者 内山 真一郎 東京女子医科大学 神経内科 主任教授

研究協力者 水野 聡子 東京女子医科大学 神経内科

研究協力者 星野 岳郎 東京女子医科大学 神経内科

研究要旨

一過性脳虚血発作後後期に発症する脳梗塞は心原性脳塞栓症が多い

A. 研究目的

一過性脳虚血発作(TIA)患者は早期の脳梗塞発症リスクが極めて高いことが知られるが、実臨床においては、TIA 後時間が経過してから脳梗塞を再発する患者も少なくない。そこで本研究では、TIA 後に発症した脳梗塞に関して、発症時期による脳梗塞病型の差異を検討した。

B. 研究方法

当科に入院した TIA の既往を有する急性期脳梗塞患者連続 133 例を対象とした。TIA 発症から脳梗塞発症までの期間を、(1)48 時間以内、(2) 48 時間～7 日、(3)7 日～1 ヶ月、(4)1 ヶ月～3 ヶ月、(5)3 ヶ月以上、の 5 群に分類した。さらに(1)、(2)に属する患者を早期再発群、(3)～(5)に属する患者を後期再発群と定義し、群間比較を行った。カテゴリー変数については χ^2 検定を、連続変数については Student の t 検定または Mann-Whitney U 検定を用い、 $P < 0.05$ を統計学的有意と定義した。

C. 研究結果

全 133 例(平均年齢 69.9 歳、男性 66.9%)のうち、46 例(34.9%)が (1) 群、28 例(21.2%)が(2)群、23 例 (17.4%) が(3)群、18 例(13.6%)が 4 群、17 例(12.9%)が(5)群に分類された。発症した脳梗塞の病型については、非心原性脳梗塞の割合は発症後早期に高く、時間経過とともに低下するのに対して、心原性脳塞栓症の割合は後期になっても減少しない傾向があった。群間比較においては、NIHSS の中央値が後期発症群で高かった (10 vs. 8、 $P=0.05$)。さらに、後期発症群では心房細動を有する患者が多く (41.4% vs. 24.0%、 $P=0.033$)、心原性脳塞栓症の比率が高かった(41.4% vs. 25.3%、 $P=0.05$)。その一方で、早期再発群には脂質異常症患者が多く (41.4% vs. 64.0%、 $P=0.014$)、アテローム血栓性脳梗塞の比率が高い傾向があった (45.3% vs. 32.8%、 $P=0.16$)。高血圧症、糖尿病、ABCD²スコア高値(≥ 3 または ≥ 5)の患者の比率は 2 群間で差はなかった。脳梗塞発症後 3 ヶ月における転帰不

良患者(modified Rankin Scale ≥ 3)は、早期再発群では 29 例(38.7%)であったのに対し、後期再発群では 37 例(63.8%)と有意に多かった($P=0.005$)。また、研究期間中に 42 例が心房細動と診断されているが、そのうち 14 例(33.3%)は TIA 発症以前に、16 例(38.1%)は TIA 発症時に、残りの 12 例(28.6%)は脳梗塞発症時に発見されたものであった。

D. 考察

TIA 後早期にはアテローム血栓性脳梗塞の再発が多いことが知られている。実際に、TIA 後の早期脳梗塞リスクの層別化に用いられる ABCD² スコアには、高血圧や糖尿病といった動脈硬化危険因子の項目が含まれている。心房細動は確立した脳梗塞危険因子のひとつではあるが、ABCD² スコアの項目には含まれていない。これは、ハイリスクの心房細動患者では既に抗凝固療法が開始されているケースが多く、リスク因子として抽出されづらい傾向があることが一因と考えられる。TIA の既往のある心房細動患者の脳梗塞発症予防においては、抗血小板薬では不十分であり、抗凝固療法が推奨される。しかしながら、本研究で示された通り、TIA 発症時には心房細動が発見されない場合も多く、脳梗塞を発症するまで抗血小板薬を投与されていたケースが少なくないと考えられる。心原性脳塞栓症は重症脳梗塞となることが多いことから、後期再発群に転帰不良例が多かったと推測された。

E. 結論

TIA 後時間が経過して発症する脳梗塞は心原性脳塞栓症が多かった。4 分の 1 以上の心房細動患者は脳梗塞再発まで発見されていなかったことから、発症機序不明の TIA 症例では、心房細動の検索を繰り返し行う必要性が示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Hoshino T, et al. Clinical features and functional outcome of stroke subsequent to transient ischemic attack. J Stroke Cerebrovasc Dis 2011, doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.08.0190.

2. 学会発表

- 星野岳郎、他. 一過性脳虚血発作の既往を有する脳梗塞患者の臨床的特徴. 日本脳卒中学会 Aug 2011. 京都.
- Hoshino T, et al. Cardioembolic stroke is frequent in the late recurrence after transient ischemic attack. International Stroke Conference Feb 2012. New Orleans, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

一過性脳虚血発作（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

発症機序不明な一過性脳虚血発作の退院時治療および2年後転帰に関する検討

分担研究者 岡田 靖 国立病院機構九州医療センター 臨床研究センター長

研究協力者 上床 武史 国立病院機構九州医療センター 脳血管神経内科 医師

嶋打正浩、北園孝成* 九州大学病院 腎・高血圧・脳血管内科 教授*

研究要旨

Fukuoka stroke registry(FSR)に前向き登録された脳卒中入院患者 4287 例中、TIA と診断され、入院中再発例を除き、2年間の予後追跡調査が完了した 196 例（男性 112 例,女性 84 例,年齢 19-96 歳,68±12）を対象として、TIA 機序明瞭、不明瞭群に群別した上で退院時治療と再発について比較した。TIA 入院患者の 56.2%は発症機序未確定で、発症機序未確定例は抗血小板薬が治療の中心であり、発症機序未確定と確定例の間で脳血管障害再発率は差がなかった。

A. 研究目的

一過性脳虚血発作(TIA)は脳梗塞発症の前兆となる重要な病態であるが、塞栓源となりうる心疾患や脳主幹動脈狭窄・閉塞が除外された、発症機序が不明な一過性脳虚血発作(mechanism unknown TIA)は少なくない。これらの症例の再発予防薬の使用状況および再発の有無を検討する。

と定義した。そのうち入院中再発例を除き、2年間の予後追跡調査が完了した 196 例（男性 112 例,女性 84 例,年齢 19-96 歳,68±12）を対象とした。発症機序が心原性(CE)、アテローム血栓性(ATBI)、ラクナ(LAC)による TIA を機序明瞭群、機序不明瞭なものを機序不明群として退院時治療と再発について比較した。

（倫理面への配慮）

B. 研究方法

Fukuoka stroke registry(FSR)に前向き登録された脳卒中入院患者 4287 例中、退院時に 514 例が TIA と診断された。TIA は画像所見の有無は問わず 24 時間以内の症状消失

FSR 研究は観察研究であり、インフォームドコンセントに基づいた患者の同意により行われ個人情報の秘密は守られる。