

- nogen activator : a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **40** : 2945-2948, 2009
- 7) 峰松一夫 : 治療の time window. *脳と循環* **2** : 303-308, 1997
 - 8) NINDS t-PA Stroke Trial Investigators *et al* : Reliability of the Barthel Index outcome measure selected for the NINDS t-PA Stroke Trial. In : *Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke III*, eds by Yamaguchi T *et al* : Springer Japan, Tokyo, 1995, pp327-334
 - 9) Brodt TG *et al* : Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke* **23** : 632-640, 1992
 - 10) Haley EC Jr *et al* : Urgent therapy for stroke. Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91-180 minutes from onset. *Stroke* **23** : 641-645, 1992
 - 11) Yamaguchi T *et al* : Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis* **3** : 269-272, 1993
 - 12) Hacke W *et al* : Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* **274** : 1017-1025, 1995
 - 13) Hacke W *et al* : Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* **352** : 1245-1251, 1998
 - 14) Hacke W *et al* : Association of outcome with early stroke treatment : pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* **363** : 768-774, 2004
 - 15) Nakashima T *et al* : Arterial occlusion sites on magnetic resonance angiography influence the efficacy of intravenous low-dose (0.6 mg/kg) alteplase therapy for ischaemic stroke. *Int J Stroke* **4** : 425-431, 2009
 - 16) Toyoda K *et al* : Routine use of intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator in Japanese patients : general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. *Stroke* **40** : 3591-3595, 2009
 - 17) Mori E *et al* : Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion : Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II). *Stroke* **41** : 461-465, 2010
 - 18) Nakagawara J *et al* : Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice : the Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS). *Stroke* **41** : 1984-1989, 2010
 - 19) Hirano T *et al* : Residual vessel length on magnetic resonance angiography identifies poor responders to alteplase in acute middle cerebral artery occlusion patients. Exploratory analysis of the Japan Alteplase Clinical Trial II. *Stroke* **41** : in press, 2010
 - 20) 日本脳卒中学会ホームページ : Merci リトリーバー適正治療指針について, <http://www.jsts.gr.jp/img/merc.pdf>

みねまつ・かずお

峰松一夫 国立循環器病研究センター副院長

1952年, 福岡県大牟田市生まれ。

1977年, 九州大学医学部卒業。1979年, 国立循環器病センター内科レジデント。1982年, 内科脳血管部門医師(山口武典部長)。1987年, 同センター研究所脳血管障害研究室, 1989年同室長。1990~1992年, 米国・マサチューセッツ大学医学部留学(Marc Fisher教授)。1995年, 内科脳血管部門部長。2010年より現職。専門は, 脳卒中学, 臨床神経学。研究テーマは, 脳卒中臨床医学, とくに脳梗塞急性期診断・治療。趣味は, 歴史研究(とくに日本古代史)。夢は, 「脳卒中医療向上」。

1. 一過性脳虚血発作の救急診療体制(TIA クリニック)

上原 敏志* 峰松 一夫**
うえはら としゆき みねまつ かずお

- 一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA) は、従来考えられていた以上に短期日で完成型脳梗塞を発症するリスクが高い。
- TIA や軽症脳卒中に特化した専門クリニック、24 時間体制で TIA を受け入れるシステムなどの新しい救急診療体制で TIA 後早期に診断・治療を行えば、脳卒中発症リスクが劇的に改善する可能性がある。
- TIA を救急疾患の対象とし、脳卒中発症を水際で予防しようというコンセプトが急速に浸透してきている。
- わが国の TIA 診療の現状は不明な点が多く、これに対する救急診療体制も確立されていない。
- わが国の医療環境に則した独自の診断・治療システムを提案したい。

Key Words

救急診療, ABCD²スコア, 拡散強調画像, 心房細動, 脳動脈狭窄症

最近の研究により、一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA) は、従来考えられていた以上に短期日で完成型脳梗塞を発症するリスクが高いことが明らかになってきた¹⁾。さらに、TIA や軽症脳卒中に特化した専門クリニック、24 時間体制で TIA を受け入れるシステムなどの新しい救急診療体制により TIA 後早期に診断・治療を行えば、脳卒中発症リスクが劇的に改善することが欧州より相次いで報告された^{2,3)}。これらの研究成果から、海外では TIA の早期診断・治療の重要性が叫ばれるようになり、TIA を脳梗塞と区別せずに包括して急性脳血管症候群とよび、救急疾患の対象として脳卒中を水際で予防しようというコンセプトが急速に浸透してきている⁴⁾。一方、わが国においては、このような認識に乏しく、TIA の適切な診断・治療システムも確立されていないのが現状である。本稿では、TIA の救急診療体制に関する最近の知見およびわが国の現状について述べる。

□ TIA の早期診断・治療の有効性を示す

エビデンス

英国で行われた、Oxford Vascular Study (OXVASC) 登録患者で即時入院にならなかった TIA および軽症脳卒中患者を対象とした EX-

PRESS (Effect of Urgent Treatment of Transient Ischemic Attack and Minor Stroke on Early Recurrent Stroke) 試験では、治療開始時期などのプロトコル改訂前後 (第 1 相 : 2002 年 4 月~2004 年 9 月, 第 2 相 : 2004 年 10 月~2007 年 3 月) で比較し、早期診断・治療が 90 日以内の脳卒中発症率に及ぼす影響について検討した²⁾。第 1 相では、まず一般家庭医の診察を受け、その後専門機関である TIA クリニックを予約受診するシステムをとり、専門医の診断までの期間が平均 3 日、治療開始までの期間が平均 20 日であった。一方、第 2 相では、ただちに TIA クリニックを受診するシステムをとり、専門医の診断、治療開始までの期間はいずれも 1 日であった。また、治療についても、第 2 相ではクロピドグレルやスタチン、2 剤以上の降圧薬の服用が第 1 相よりも有意に多かった。その結果、90 日目の脳卒中発症リスクは、第 1 相 (10.3%) に比べて第 2 相 (2.1%) で有意に低く、早期診断・治療により脳卒中発症リスクを 80% も低減することが示された (図 1)。

また、フランスからの報告では、専門家が TIA 患者を 24 時間体制で受け入れるシステム (SOS-TIA : A Transient Ischemic Attack Clinic with Round-the clock Access) を構築して 24

*国立循環器病研究センター 脳血管内科 **同センター 副院長

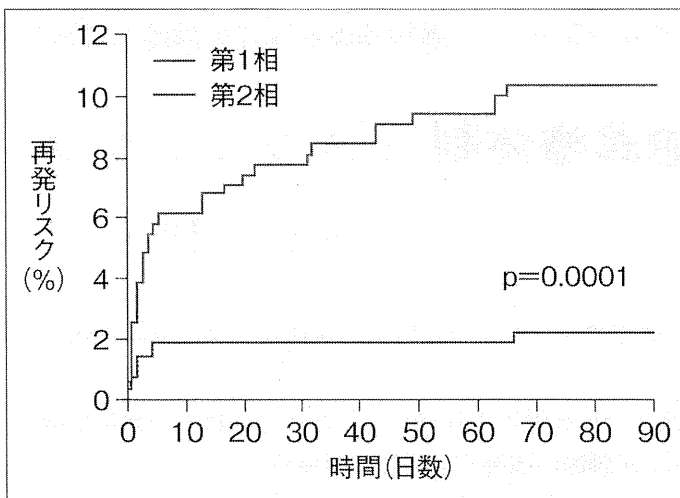


図1 EXPRESS試験のTIAまたは軽症脳卒中患者全体における最初の医療機関受診後の脳卒中再発リスク

90日目の脳卒中発症率は、第1相(10.3%)に比べて第2相(2.1%)で有意に低く、早期診断・治療により脳卒中発症リスクが80%低減された。

第1相：まず一般家庭医の診察を受け、その後に専門機関であるTIAクリニックを予約受診する(専門医の診断までの期間が3日、治療開始までの期間が20日)。

第2相：ただちにTIAクリニックを受診するシステム(専門医の診断、治療開始までの期間はいずれも1日)。

(Rothwell PM, et al : Lancet 370 : 1432-1442, 2007²⁾より引用)

時間以内にTIAの治療を開始すれば、その後の脳卒中発症をいちじるしく減少できることが明らかにされた³⁾。

□ 海外におけるTIAクリニックの概念

上述のとおり、TIAの迅速かつ体系的な外来診療がその後の脳卒中発症を大幅に抑制することが相次いで報告されたことから、欧米では、TIA患者を24時間、365日診療できるTIAクリニックという新しいコンセプトの救急診療体制が整備されつつある。

TIA後早期の脳卒中発症リスクは一律ではなく、したがって、脳卒中発症リスクが高いTIA患者を効率よく正確にトリアージし、入院の適応を判断することがTIAクリニックの重要な役割の一つである。現在、海外では、TIA後の脳卒中発症リスクを予測するスコアとして、ABCD²スコアが広く用いられている⁵⁾。これは、A

(Age), B (Blood pressure), C (Clinical features), D (Duration), およびD (Diabetes)の合計点で脳卒中の発症リスクを評価するものであり、その点数が高いほど脳卒中発症リスクは高い。2009年に発表された米国心臓協会と米国脳卒中協会(AHA/ASA)の共同声明によると、72時間以内にTIAのイベントがあった場合は、①ABCD²スコアが3点以上、②ABCD²スコア0~2点で、2日以内に外来で診断的精密検査が完了できない、③ABCD²スコア0~2点で、発作の原因が局在性の虚血であるという証拠がある場合は入院させるのが妥当であるとしている⁴⁾。また、ABCD²スコアに加えて、MRI拡散強調画像(DWI)の虚血性病巣、頸動脈狭窄性病変や心房細動を認める例も脳卒中発症リスクが高いため、緊急入院させることが推奨されている。

実際、米国のスタンフォード大学病院では、数年前にTIAクリニックを開始し、ABCD²スコアの低い患者はTIAクリニックで評価を受け、ABCD²スコアの高い患者はStroke unitに入院する方針をとるようになった。さらに最近になって、MRI検査や超音波検査などの画像診断を緊急で行うclinical decision unitを加えることによって、ABCD²スコアや画像検査所見を迅速かつ総合的に評価して入院適応の有無を判断するシステムへと改良されている。

□ わが国のTIA救急診療体制の現状

最近発表されたわが国の「脳卒中治療ガイドライン2009」では、「TIAの急性期治療と脳梗塞発症防止」の項が設けられ、その項の最初に「TIAを疑えば、可及的速やかに発症機序を確定し、脳梗塞発症予防のための治療をただちに開始しなくてはならない」(グレードA:行うよう強く勧められる)と記載されている⁶⁾。しかしながら、その根拠となったエビデンスの大半は、これまでに紹介したように欧米での最近の研究である。そこで、TIA診療の実態を明らかにし、わが国の医療環境に則した適切な診断・治療システムを構築することを目的として、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（研究代表者：峰松一夫）が結成された。本研究班では、一般開業医や脳卒中専門施設を対象とした TIA 診療に関する実態調査を実施したので、そのなかで TIA の救急医療体制に関係すると思われる結果の一部を紹介する。

1. TIA 救急診療における一般開業医と脳卒中専門施設間の連携

TIA 診療における開業医と脳卒中専門施設間の医療連携の現状、および開業医の TIA に関する認識を把握する目的で、大阪北摂地区の開業医を対象とした TIA に関する意識調査を行った。内科・外科医 835 件、眼科医 107 件、耳鼻科医 86 件を対象にそれぞれ別のアンケート調査を郵送法で実施した（回収率は、各々 39.4%、30.8%、40.0%）。内科・外科医を対象としたアンケート調査では、脳卒中や TIA を疑う患者が受診した際の対応について、「1 時間前に発症し、診察時にも症状が持続している場合」は、「ただちに脳卒中専門病院に紹介する」との回答が 85.1% を占めていたが、「1 時間前に発症し、診察時には症状が消失している場合」は、「ただちに脳卒中専門病院に紹介する」との回答が 42.9% に減り、「ただちにはではないが脳卒中専門病院に紹介する」との回答が 36.8% にみられた。「TIA 患者を専門施設に紹介するにあたり困ることがありますか？」の質問に対して「困ることがある」との回答が 70% を占め、「TIA の診断に自信がない」「紹介する病院に困る」「紹介したが受け入れてもらえなかった」等の回答が多かった。眼科医、耳鼻科医を対象としたアンケート調査でも内科・外科医とほぼ同様の結果が得られた。本アンケート調査結果により、TIA 救急診療における一般開業医から脳卒中専門施設へのアクセスの難しさが明らかとなり、気軽に相談できるシステム構築の必要性が示された。

2. わが国の脳卒中専門施設における TIA 救急診療の特徴

わが国の脳卒中専門施設における TIA の診療実態を把握するために、日本脳卒中学会認定研修教育病院 683 施設を対象としたアンケート調査を実施した（回収率は 72.3%）⁷⁾。発症 24 時間以内

表 TIA 救急診療の実態に関するわが国と海外との比較
—脳卒中専門施設もしくは専門医を対象としたアンケート調査の結果—

	日本 ⁷⁾	豪州 ⁸⁾	カナダ ⁹⁾
実施する診断画像検査			
頭部 CT	86.8	90.5	95.3
頭部 MRI	97.5	3.2	15.5
頸部超音波	63.3	—	88.7
心電図	89.2	94.4	94.0
入院の適応方針			
原則として全例入院させる	66.2	14.9	13.4
risk score を用いて判断する	7.3	21.6	49.2
治療			
とりあえず抗血小板薬を投与する	13.4	—	100

回答率 (%)

の TIA 患者が来院した場合の入院の適応方針については、66.2% の施設が「原則として全例入院させる」と回答し、「ABCD² スコアなどの脳卒中発症予測スコアを用いて判断する」と回答したのは 7.3% のみであった。実施する検査のうち、頭部 CT、頭部 MRI、MR angiography (MRA)、12 誘導心電図、血液検査（血算、生化学および凝固系）については大部分の施設が「必ず行う」と回答した。抗血栓療法については、65% の施設が、「原因精査を行ったうえで、24 時間以内に抗血小板療法もしくは抗凝固療法を開始する」と回答した。最近、豪州⁸⁾ とカナダ⁹⁾ から、本研究と同様に専門施設あるいは専門医を対象とした TIA の診療実態に関する全国アンケート調査の結果が相次いで報告された。これらの海外のデータと比較することにより、わが国の専門施設における TIA 診療では、頭部 MRI の施行率がきわめて高いことや ABCD² スコアなどの脳卒中発症予測スコアの普及率が低いなどの特徴が明らかとなった（表）。

□ わが国における TIA の診断基準

および初期対応の提案

わが国における TIA の診断基準および初期対応に関する厚生労働科学研究「TIA 研究峰松班」試案を図 2 に示す。

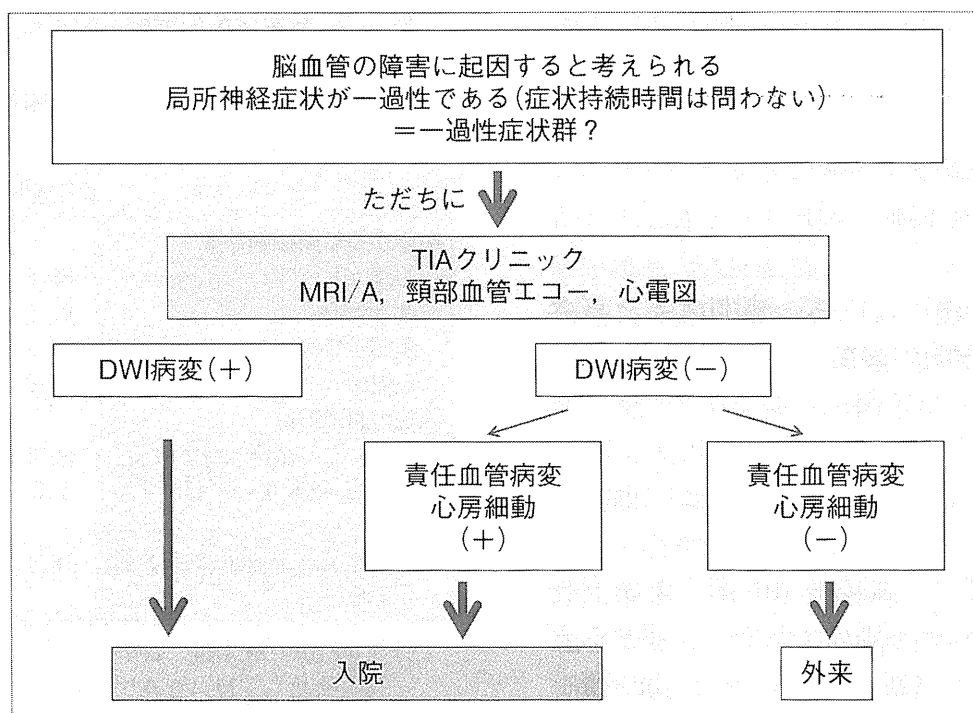


図2 わが国における TIA の診断基準および初期対応 (TIA 研究峰松班試案)

1. TIA の診断基準

2009 年に出された AHA/ASA の共同声明では、TIA を「局所の脳、脊髄、網膜の虚血により生じる一過性神経学的機能障害で、画像上脳梗塞巣を伴っていないもの」と定義している⁴⁾。一方、本試案では、「一過性神経学的機能障害で、画像上の脳梗塞巣の有無は問わない」ことを診断基準とする立場をとっている。これは、本研究分担者所属施設に入院した発症後 7 日以内の TIA 患者 464 例を対象とした多施設共同後ろ向き研究によって、TIA 発症から DWI 施行までの時間が長いほど DWI 陽性率が高くなる (6 時間以内では 17%、24 時間以降では 37%) ことが示され、また分担研究施設である徳島大学から、初回 DWI で病変がなかった症例の 38.5% に 2 回目の DWI で病変がみられたという報告がなされたことに基づいている。すなわち、画像上病巣を認める例を脳梗塞、認めない例を TIA とする海外の定義では、DWI 施行の有無はもちろんのこと、DWI の施行時期が診断に大きく影響する可能性がある。筆者らは、DWI 検査を、TIA の診断のための手段ではなく TIA 例における脳卒中発症リスクを評価するもっとも重要な手段と考えている。

2. わが国における TIA クリニックのあり方

まず、患者・家族・一般開業医が気軽に相談できる電話相談窓口を 24 時間 365 日体制で運用して一次トリアージをし、TIA の可能性が高い例を 24 時間体制の TIA クリニックでただちに評価 (MRI, MRA, 頸部血管エコー, 心電図など) をする。そして、脳卒中発症リスクが高く、また効果的な予防法が存在する DWI 病変、責任血管病変 (頸動脈および頭蓋内動脈狭窄性病変) や心房細動を有する症例は入院加療とする。脳卒中発症予測スコアについては、ABCD²スコアが 3 点以上を入院の適応とする欧米のデータがそのままわが国にも当てはまるかどうかは不明であるため、現在進行中の「外来受診した TIA 例の前向き登録研究」など今後の研究成果をもとにその活用法を検討する予定である。

まとめ

TIA 後短期日で発症するリスクの高い脳卒中を予防するという意味では脳卒中発症後の急性期治療および再発予防以上に critical な問題であり、TIA 後早期の診断・治療はきわめて重要である。すでに欧米では TIA の救急診療体制が確立しつつあるが、欧米とわが国とでは医療環境が大きく

異なるため、欧米のシステムをそのままわが国に
適応することには慎重でなくてはならない。欧米
のシステムを参考にしながら、わが国の医療環境
に則した独自の診断・治療システムを確立するこ
とが重要であるといえる。

謝 辞

本論文の作成に当たっては、厚生労働科学研究
費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究
事業）H21—循環器（生習）—一般—017「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」の援助を得た。

文 献

- 1) Giles MF, Rothwell PM : Risk of stroke early after transient ischaemic attack : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 6 : 1063-1072, 2007
- 2) Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. : Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study) : a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 370 : 1432-1442, 2007
- 3) Lavalley PC, Meseguer E, Abboud H, et al. : A transient ischaemic attack clinic with round-the clock access (SOS-TIA) : feasibility and effects. *Lancet Neurol* 6 :

953-960, 2007

- 4) Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. : Definition and evaluation of transient ischemic attack. A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council ; Council on Cardiovascular surgery and Anesthesia ; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention ; Council on Cardiovascular Nursing ; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke* 40 : 2276-2293, 2009
- 5) Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. : Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 369 : 283-292, 2007
- 6) 阿部康二 : TIA の急性期治療と脳梗塞発症防止. 篠原幸人, 小川 彰, 鈴木則宏, 他 編 : 脳卒中治療ガイドライン 2009, 協和企画, 東京, 2009
- 7) 上原敏志, 峰松一夫 : 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 : 日本脳卒中学会認定研修教育病院を対象とした一過性脳虚血発作 (TIA) の診療に対するアンケート調査. *脳卒中* 32 : 710-718, 2010
- 8) Price CJ, Blacker DJ, Grimley RS, et al. : National survey of management of transient ischaemic attack in Australia : Take immediate action. *MJA* 191 : 17-20, 2009
- 9) Perry JJ, Mansour M, Sharma M, et al. : National survey of Canadian neurologists' current practice for transient ischemic attack and the need for a clinical decision rule. *Stroke* 41 : 987-991, 2010

神経疾患における公的研究費による大規模多施設共同試験実施システム構築の必要性：米国の cooperative group の仕組みより

山本 晴子^{1)*} 峰松 一夫²⁾

要旨：臨床研究の中でも、規模の大きな多施設共同臨床試験を効率よく実施するためには、十分な人材と資金をふくむ支援組織基盤の整備が必須である。現在、日本国内では支援体制の不備のために、多施設共同臨床試験の実施が困難な状況にある。一方、米国は1980年代より臨床試験実施のための基盤整備に公的資金を投入し続けており、世界的なモデルともいえる組織作りをおこなってきた。そのひとつが cooperative group の仕組みで、臨床現場からのアイデアをうまく取り込んで臨床試験を計画し、信頼性の高い試験を効率よく実施することができる。日本でも同様のグループはあるものの、一部の疾患領域にかぎられているため、普及の努力が必要と思われる。

(臨床神経 2011;51:612-616)

Key words：臨床研究、多施設共同試験、データマネジメント

1. はじめに

大規模多施設共同試験による新規治療法の開拓は、現在の医療を進歩させる大きな武器である。とくに、臨床現場で実感されている問題点を明らかにするためには、臨床医自らがアイデアを提案し、研究計画の作成や研究実施に関与し、その結果を公表するという一連の行為をおこなう必要がある。民間企業の協力をえた臨床試験は、比較的臨床医の負担が少なく済むため、歓迎されがちだが、反面、企業の意向がみえ隠れし、たとえ関係者の善意と科学的興味によっておこなわれたとしても、結果的に当該企業に利益を誘導するだけで終わることも少なくない。民間企業の経済力は医療を進歩させる大きな推進力ではあるが、それだけに依存しては、進歩の方向性がバランスを失いかねない。医療全体の健全な進歩のためには、公的資金による大規模臨床試験の実施は重要な意味をもつ。

しかし、我が国では、伝統的な基礎研究重視の影響からか、ライフサイエンスの振興が叫ばれる現在においてもなお、臨床研究に関する教育、人材、資材、資金のすべてが不足している。多くの臨床医にとって、大規模多施設共同試験の実施は、たとえ公的資金がえられたとしても、効果的な方法もわからず、どこに人材や資材があるのかもわからないといった状況であろう。厚生労働省は、治験と自主臨床研究の振興のために平成19年3月に「治験活性化5カ年計画」を策定し、全国10

カ所の中核病院と30カ所（平成23年度より20カ所に削減）の拠点医療機関を選定した¹⁾。これら40施設（平成23年度より30施設）と、文部科学省が策定した「橋渡し研究支援推進プログラム」²⁾で選定された7拠点（9施設）が、臨床研究やトランスレーショナル研究を円滑かつ効果的に実施するための支援基盤整備をおこなっているところである。しかし、これらの施設も人材育成や資材整備などを独自でおこなわざるをえず、実際にはうまく整備が進まない施設も多いと聞く。また計画終了後の組織の継続については運営経費もふくめて当該施設に一任されているため、今後長期的に維持できるかどうか不透明な状況が続いている。

大規模臨床試験の実施体制については、世界でも米国が抜きん出ている。米国国立保健研究所（NIH）が莫大な予算を様々な疾患領域の臨床研究に配分しているが、ただ研究者に配分するだけでなく、早くも1980年代から臨床研究の実施基盤たる人材育成や施設整備に注目し、膨大な資金と労力をつぎ込んできた。ライフサイエンスにおける米国の圧倒的地位は、単に世界中のエリートを集めたからだけではなく、長年にわたる支援基盤整備の地道な努力に負うところも大きいといえよう。日本における臨床研究の実施体制は、米国から20年以上遅れた状態に在るわけで、この遅れは簡単に取りもどせるものではない。しかし、逆にいえば、先頭に立つものの知恵を借用、いや活用することはできる。

筆者は、サウスカロライナ医科大学生物統計学講座の Yuko Y. Palesch 教授を介して、米国における急性期神経疾患

*Corresponding author: 国立循環器病研究センター研究開発基盤センター先進医療・治験推進部〔〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1〕

¹⁾国立循環器病研究センター研究開発基盤センター先進医療・治験推進部

²⁾国立循環器病研究センター病院

(受付日：2011年4月7日)

Table 1 NETT Network のハブ施設 (文献5より改変).

- ・ Emory University
- ・ Henry Ford Hospital
- ・ Medical College of Wisconsin
- ・ New York Presbyterian Hospital
- ・ Oregon Health and Science University
- ・ Stanford University Medical Center
- ・ Temple University
- ・ University of Arizona
- ・ University of California, San Francisco
- ・ University of Cincinnati
- ・ University of Kentucky
- ・ University of Maryland
- ・ University of Minnesota
- ・ University of Pennsylvania
- ・ University of Texas Medical School at Houston
- ・ Virginia Commonwealth University
- ・ Wayne State University

の大規模臨床試験を計画実施する研究グループのを知り、また Palesch 教授の主宰するデータセンターを訪問調査する機会をえた。そこから NIH からの公的研究費だけで維持されているアカデミックな研究グループで、急性期神経疾患領域における複数の臨床試験を効果的、効率的に実施する数々の仕組みの一端を知ることができた。今回、この仕組みを国内に紹介することで、我が国の神経内科領域における臨床研究実施体制の今後のあり方を考えるひとつのヒントになるのではないかと考えた。

2. 米国の cooperative group とは

あらかじめ複数の施設がグループを組み、そのグループの中で多施設共同臨床試験を実施する cooperative group は、がん領域を中心に発達した仕組みである。たとえば、米国最大の cooperative group である SWOG (Southeast Oncology Group) は日本の cooperative group の草分けの JCOG のお手本となった歴史あるグループである³⁾。また、婦人科がんに特化したグループである GOG (Gynecologic Oncology Group) は、米国生まれであるが、今では日本や韓国といったアジアの施設も参加する世界最大規模の国際的研究組織に成長している⁴⁾。Cooperative group の特徴は、臨床試験毎に参加施設を募るのではなく、あらかじめある疾患領域の専門性が高い複数の医療機関が参加し、さらに運営委員会やプロトコル審査委員会など各種組織を整備して、グループ内で臨床試験のアイデアを募り、研究実施計画を作成するところから自律的におこなうところである。臨床試験の準備から実施にかけての人材育成や組織作りをグループ内でおこない維持するため、グループを形成するまでは大変だが、いったん形成してしまえば当該疾患領域の臨床試験をより効率的に実施できる。また、グループ内に生物統計家が主宰するデータセンターが整備され、計画・準備段階から生物統計家やデータマネー

ジャーが関与するため、データの正確性、信頼性の高い研究が実施できる。また、疾患特異性を考慮した試験計画の立案も可能となる。これらの米国発の cooperative group のほとんどは、NIH 傘下の国立がん研究所 (National Cancer Institute : NCI) からの公的研究費を主要な資金源として活動している。NCI は単に研究実施資金を提供するだけではなく、cooperative group の構成にデータセンターなどの支援組織や独立データ安全性モニタリング委員会など、臨床試験の品質(データの正確性、信頼性など)の向上と被験者保護の仕掛けを組み込み、多施設共同試験の実施モデルを形成してきたといえよう。

3. 急性期神経疾患の大規模臨床試験グループ：NETT Network

米国においても、がん以外の領域では cooperative group の活躍はあまり聞かれなかったが、最近、同じく NIH 傘下の国立神経疾患脳卒中研究所 (National Institute of Neurological Diseases and Stroke : NINDS) がスポンサーとなって、急性期神経疾患の臨床試験をおこなう Neurological Emergencies Treatment Trials (NETT) Network という cooperative group が活動している⁵⁾。主任研究者はミシガン大学救急医療科の Bill Barsan, 分担研究者として、同じミシガン大学やカリフォルニア大学サンフランシスコ校、シンシナティ大学の研究者が参加しているが、これらの施設をふくめた全米 17 施設が地域のハブ施設として登録され (Table 1), それぞれのハブ施設がさらに周辺の地域病院(スポーク)を数施設抱えるという、ハブアンドスポーク型と呼ばれるネットワークを形成している。また、ネットワーク内に臨床コーディネーティングセンター (clinical coordinating center ; CCC) と統計データマネジメントセンター (statistical & data management center ; SDMC) の 2 つのセンターがネットワークを支える支援基盤として機能している。NETT Network の組織図を Fig. 1 に示す。また、NETT Network が実施している臨床試験 (2011 年 2 月現在) を Table 2 に示すが、急性期脳血管障害や頭部外傷など、従来から臨床試験の実施が困難な疾患を対象としていることが伺える。

4. Cooperative group を支える組織体制と資金

4-1. 臨床コーディネーティングセンター (clinical coordinating center ; CCC)

Fig. 1 の組織図の中で、CCC と SDMC は日本の研究者にはあまりなじみがないと思われる。NETT Network のホームページ⁵⁾では、CCC の役割について次のように記載している。

- ・ 参加施設及びその施設のスタッフの募集と維持
- ・ 研究者、研究コーディネーターやその他のスタッフの教育と訓練
- ・ 臨床研究プロセスの質の向上
- ・ 重要な治療上の疑問を解決し NETT Network の能力を

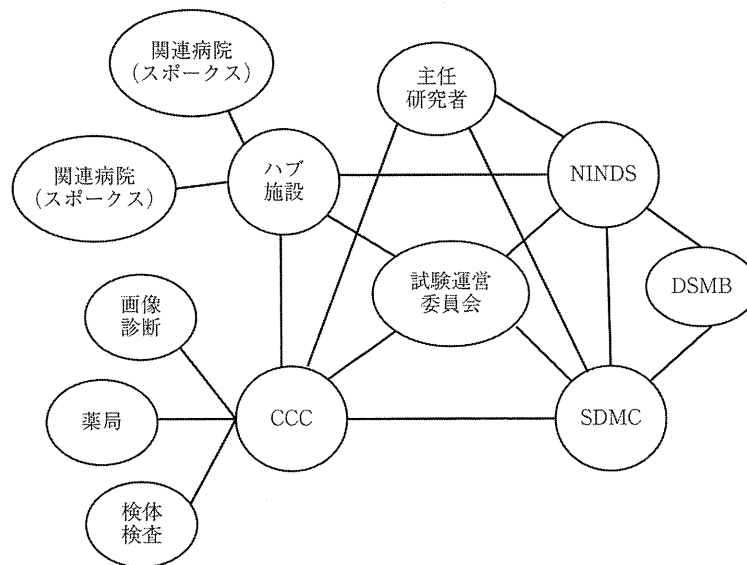


Fig. 1 NETT Network の組織図 (文献5より改変).

CCC : クリニカルコーディネーティングセンター
 DSMB : 独立データ安全性モニタリング委員会
 NINDS : 国立神経疾患脳卒中研究所
 SDMC : 統計データマネジメントセンター

Table 2 NETT Network が実施中の臨床試験の例

RAMPART (Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial)	
✓	痙攣重積状態の患者への抗痙攣剤の病院到着前投与におけるミダゾラム (筋肉内投与) のロラゼパム (静脈内投与) に対する非劣等性試験
✓	実薬対照二重盲検ランダム化比較試験
✓	予定症例数 800 例 (2011 年 1 月被験者登録完了)
ProTECT (Progesterone for Traumatic Brain Injury : Experimental Clinical Treatment)	
✓	中等度から重度の頭部外傷患者への受傷 4 時間以内のプロゲステロン静脈内投与開始および 96 時間投与の予後改善効果の検討
✓	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験
✓	予定症例数 1,140 例 (2011 年 7 月現在被験者登録期間中)
POINT (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke)	
✓	低用量アスピリン服用中の TIA または軽症脳梗塞患者における発症 12 時間以内のクロピドグレル 75mg/日の虚血性血管イベント低減効果の検討
✓	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験
✓	予定症例数 4,150 例 (2011 年 7 月現在被験者登録期間中)

示す第 III 相臨床試験 (注 : 検証的試験と同義) の準備と実行

具体的には, 参加施設候補の施設要件の確認 (施設の倫理審査委員会が米国保健省被験者保護局に登録されているか, 研究者は臨床研究の実施経験が豊富か, 各試験で規定されている治療や検査が実施可能かなど), 各施設の予定登録被験者数の確認, 各施設の研究責任医師の履歴書収集, 必要書類の NINDS への提出, さらに具体的な研究実施手順の確認と施設スタッフの教育, 試験薬の配布方法の決定と施設での試験薬の保管方法の確認や教育, 研究費の管理と経理など, 臨床試験の準備から実施における実務全般を担当する. 研究開始前のキックオフミーティングなど各種会合の開催準備や運営なども CCC が担当する. 研究実施中には, 各施設での被験者登録状況を把握し, 進まない施設についてその原因の検索と解決に向けた取り組みなどもおこなう. 実際には 1 名から 2 名の

プロジェクトマネージャーが, これらの実務をこなしているようである. 要約すると, CCC は臨床試験の準備から実施について, 主任研究者の補佐役であり, 主任研究者と参加施設のつなぎ役であると同時に, 研究の実務的主体である.

4.2. 統計データマネジメントセンター (statistical & data management center ; SDMC)

CCC が参加施設に関する様々な作業をおこなうのに対し, SDMC はデータに関するあらゆる作業をおこなう. SDMC は, その名前通り生物統計家とデータマネージャーが働く部門である. 計画立案の段階で生物統計家が参加するのはもちろんだが, 研究計画が作成されれば, 計画で決められたデータをもれなく正確に収集するための症例報告書を作成し, 症例報告書と合致した構造のデータベースを設計しなければならない. ほとんどの大規模多施設共同試験ではインターネット

上で症例報告書を入力する電子的症例報告書 (electric case report form : eCRF) が使用されるが, NETT Network の SDMC であるサウスカロライナ医科大学生物統計学講座データセンターの Data Coordinating Unit (DCU) では, 4 名のプログラマーが独自の臨床試験データシステムを構築しており, そのなかで eCRF や自動割付プログラムなどを提供している。さらに, eCRF の記載マニュアルを作成し, 参加施設で eCRF を入力するスタッフに入力方法を教育する。研究が開始されてからは, eCRF のデータのチェックをおこない, データに関する疑義の問い合わせや修正依頼, データ収集に関する施設からの問い合わせへの対応など, データの正確性と信頼性の向上に関する様々な活動(データマネジメント)をおこなう。研究終了後は, すべてのデータに関する疑義照会と修正(データクリーニングといわれる)を終了したのち, データを固定し, 統計解析のためのデータセットを出力する。研究計画段階から終了にいたる全経過においてこのようなデータマネジメント活動をおこなうことは, 日本では治験に特有と思われがちだが, 世界的には, 治験であってもなくても臨床試験ではおこなわれるのが当然である。

4.3. 研究資金について

NETT Network は NINDS の研究費によって運営されている。NINDS は cooperative group に対して U01 というカテゴリーの研究費を提供している。U01 では, CCC と SDMC の両方を主任研究者 (primary investigator : PI) として, 個別に研究費を提供する。R01 というカテゴリーの研究費も臨床試験に使われるが, CCC のみが PI となり, SDMC は CCC からデータマネジメントを委託される形になるため, 単施設試験や小規模の多施設共同試験で利用されることが多いようである。研究費は概ね 5 年単位で提供され, cooperative group 内の運営委員会がグループ内で実施する研究計画を決定する。また, 各試験に参加する施設は, R01 カテゴリーの研究費を NINDS から受け取って研究実施費用にあてる。Pal-esch 教授によれば, NETT Network の SDMC として NINDS から直接研究費として年間約 30 万ドルが提供され, さらに間接経費として直接研究費の 47.5% をサウスカロライナ医科大学が NINDS から受け取っているとのことであった。サウスカロライナ医科大学の DCU は, NETT Network だけでなく, 他のいくつかの大規模臨床試験の SDMC としても活動している。DCU には, 生物統計家 5 名, データマネージャー 5 名, プログラマー 4 名, プロジェクトマネージャー 2 名の合計 16 名で構成されている (2010 年 10 月訪問当時)。このうちいわゆる大学の常勤職員は 2 名のみで, 他の 14 名は日本ではいうところの非常勤職員であり, 彼らの人件費や DCU の運営経費はすべて NINDS からの研究費でまかなわれている。Pal-esch 教授によれば, サウスカロライナ医科大学の DCU のように公的研究費で運営されるデータセンターは, 全米に 8 カ所あるとのことであった。循環器系の臨床研究で名高いデューク大学のデータセンターは, 企業とも提携して企業主体の臨床試験も多く実施しているが, 彼女によれば, アカデミックなデータセンターとしては, デューク大学はむしろ特

殊な例であるようである。NETT Network の臨床試験でも, 企業に試験薬を提供してもらうなどの協力関係はもつもの, 研究の運営に企業の意向が入れないというところで一線を画しているようであった。また, cooperative group の CCC と SDMC がことなる大学に設置されている理由については, NINDS の意向であり, PI とデータセンターを分離することでデータの信頼性を保つ意味が大きいとのことであった。

5. おわりに

新しい医療技術が生まれてから臨床現場で一般に使用されるようになるまでには, 長い年月と様々な人の努力と貢献が必要である。このプロセスの前半部分は基礎研究が担っているが, 中盤を過ぎてゴールにいたるためには臨床研究をおこなわなければならない。医療技術の最終提供者は通常民間企業であるため, 開発には営利性評価が常につきまとう。とくに昨今は臨床研究の実施にかかる経費が膨大であるため, 市場性の低い医療技術の開発が進みにくいという問題がある。また, 臨床研究の実施主体である医師・医療機関は, 医療技術の開発者で同時に提供者でもある民間企業に対して潜在的に利益相反の関係である。このことは, お互いの役割から考えて当然でもあるが, 新規医療技術の開発段階において, 時として問題となる。

市場性の高い技術はほうっておいても民間の資金が流入し, 様々な研究者が先を争って開発を進めるが, 難病や稀少疾患, 救急医療分野は, 華やかな開発の狭間に取り残されがちである。これらの領域では従来から治療手段が少ないため, 新規治療の必要性はむしろ高い。こういった医療技術開発にかかわる事情を考えると, 公的研究費による臨床研究は重要な意味合いを有する。民間の活力を阻害するのではなく, 民間任せでは開発が進まない分野に対して, 公的機関が重点的に後押しすることが必要である。米国は 20 年以上前からこのような臨床研究の特性を認識し, 様々な推進方法を編み出し, 体制を整備し, さらに医学の進歩に合わせて改良してきた。その結果, 民間資本を活用した世界規模の多施設共同臨床試験を実施する一方で, cooperative group の枠組みを始めとした公的資金主体の臨床研究を進めている。現在, 医薬品をはじめとした様々な新規医療技術がアメリカにおいて発展し, 製品化されるのは, これまでの歴史を考えれば当然の結果であるといえよう。本稿で紹介した NETT Network が実施中の臨床試験は, 痙攣重積, 頭部外傷, 脳卒中急性期など, いずれも民間企業による実施が困難で, 営利性に乏しい分野でもあるため, 米国でも臨床開発が困難な領域であろう。むしろ, 医療現場の状況を熟知している医療の専門家がチームを組んで, 良質で実施可能な研究計画を立てて自律的におこなう方が実際的なのではないか。しかし, 臨床研究を実施するためには医療の専門家だけではできず, 統計家, データマネージャー, CRC など臨床研究の専門家と支援チームが必要である。医学専門家のチームと臨床研究専門家のチームとをうまくマッチングし, 双方に研究費を充てるというやり方は, 実際的かつ効率的

である。さらに、NIHはcooperative groupの活動状況をつぶさに評価し、うまく機能しているという条件の下ではあるが、グループを長期にわたって維持しているようである。実際、先に紹介したSWOGは40年以上にわたって活動を続けている³⁾。神経内科領域は、難病、希少疾病、救急対応の必要な疾患など、治療の選択肢が非常にかぎられた疾病を多く抱えていることから、民間資金に頼らず医療者が自力で医療技術を開発する方策を持つことは重要である。国内の神経内科領域にcooperative groupの仕組みを取り入れるための重要なポイントとしては、1)良質で実行可能性の高い研究計画の作成、2)アカデミックデータセンターの確保と育成、3)研究資金の確保の3点を挙げたい。一部の研究者の興味ではなく、関係者以外の専門家がみても意義深く、肯定的であれ否定的であれ、研究結果が現状の医療に一定のインパクトを与えるような研究をおこなうことがもっとも重要である。また、実施可能性が高く完遂できる計画でなければならない。そのためには、たとえば、神経学会内に、医学専門家、生物統計家、臨床研究の専門家などから構成される研究計画審査委員会を（必要であれば専門領域毎に）設置することが考えられる。審査においては、単に計画の良否を決めるだけでなく、計画をより精緻化したり、実行性を高めるためのアドバイスをこなうことも重要であろう。アカデミックデータセンターは、平成19年度から厚生労働省が文部科学省と協力して実施してきた「治験活性化5カ年計画」の中で、いくつかの主要大学や研究機関などに設置されてきているため、それらを活用していくことが考

えられる。さらに、研究資金の確保については、審査委員会で採択された研究計画の主任研究者と関連学会が協力して、競争的資金を獲得していく必要があるが、cooperative groupの活動が軌道に乗れば行政に対して継続性のある公的研究費の枠組みを提案していくことも視野に入れるべきであろう。最後に、cooperative groupの活動が当初は限定された参加者により小さく始まったとしても、排他的な活動にならないよう十分な注意が必要である。多くの研究者、医療者に大きく開かれた公的な性格の活動に育てていくことが重要であろう。

本研究は、第18回ファイザーヘルスリサーチ振興財団助成金により実施された。

文 献

- 1) 厚生労働省「治験」ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/index.html>
- 2) 文部科学省橋渡し研究支援推進プログラム <http://www.tr.mext.go.jp/>
- 3) 福田治彦, 新美三由紀, 石塚直樹, 訳. 米国SWOGに学ぶがん臨床試験の実践—臨床医と統計家の協調をめざして. 東京: 医学書院; 2004.
- 4) Gynecologic Oncology Group. <http://www.gog.org/index.html>
- 5) Neurological Emergencies Treatment Trials. <http://www.nett.umich.edu/nett/welcome>

Abstract

A system to enforce multicenter clinical trials with public funds: Introduction of a neurological cooperative group in the United States

Haruko Yamamoto, M.D.¹⁾ and Kazuo Minematsu, M.D.²⁾

¹⁾Department of Advanced Medical Technology Development, Research and Development Initiative Center, National Cerebral and Cardiovascular Center

²⁾National Cerebral and Cardiovascular Center Hospital

Success of a multicenter clinical trial relies on the good and stable support system including a number of experienced people and sufficient funds. In Japan, lack of the experienced and well-funded support system makes conducting of the multicenter clinical trials very difficult. In the US, substantial amount of governmental funds have been injected to develop the clinical trial infrastructure. The cooperative group system is a model of the US governmental-funded clinical trial support system, in which the researchers can plan and conduct the clinical trials effectively and reliably, cooperating with other clinical research professionals including biostatisticians. Although there are some active oncology cooperative groups in Japan, this system remains unfamiliar to the researchers in neurology. It should be more noticed and utilized widely.

(Clin Neurol 2011;51:612-616)

Key words: Clinical research, Multicenter trial, Data management

Symptom Progression or Fluctuation in Transient Ischemic Attack Patients Predicts Subsequent Stroke

Makoto Nakajima^a Teruyuki Hirano^b Hiroaki Naritomi^a Kazuo Minematsu^a

^aCerebrovascular Division, Department of Medicine, National Cardiovascular Center, Suita, and

^bDepartment of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

Key Words

Transient ischemic attack · Predictors of subsequent stroke · Patient interview

Abstract

Background: The aim of this study was to investigate whether progression or fluctuation of transient ischemic attack (TIA) symptoms is a predictor of subsequent stroke. **Methods:** We prospectively analyzed 113 consecutive patients admitted with a diagnosis of classical TIA with symptom duration of less than 24 h. We assessed the background characteristics, TIA symptoms, attack characteristics, results of in-hospital examinations, and prescription of antithrombotic agents on discharge for each patient. We then analyzed the factors related to progression or fluctuation of TIA symptoms. **Results:** Of the 113 patients, 35 (31.0%) exhibited symptom progression or fluctuation. Subsequent stroke occurred in 12 (10.6%) patients within 180 days. Symptom progression or fluctuation was significantly related to the TIA symptoms of speech disturbance, hemiparesis, and monoparesis, and were also related to subsequent stroke occurrence within 90 days (29 vs. 3%, $p = 0.004$) and 180 days (23 vs. 5%, $p = 0.008$). In a logistic regression model analysis,

symptom progression or fluctuation was a significant predictor of subsequent stroke within 90 days (odds ratio = 7.65, 95% CI 1.27–46.06) and 180 days (odds ratio = 4.44, 95% CI 1.08–18.13), independently of other predictors demonstrated in previous studies. **Conclusions:** Progression or fluctuation of TIA symptoms may be an important predictor of subsequent stroke. A detailed interview about the characteristics of each attack is also indispensable for the provision of appropriate care to TIA patients.

Copyright © 2009 S. Karger AG, Basel

Introduction

Transient ischemic attack (TIA), a common subtype of cerebrovascular disease, predicts subsequent vascular events in the near future [1–10]. Several studies have demonstrated that the duration of an attack, the presence of symptoms upon hospital arrival, neuroimaging results, and the presence of vascular diseases are factors that indicate early stroke in TIA patients [1–4]. In recent years, ABCD score (age, blood pressure on admission, speech disturbance, hemiparesis, and duration of TIA) [8] or ABCD² score (diabetes with the ABCD score compo-

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2009 S. Karger AG, Basel
1015–9770/10/0293–0221\$26.00/0

Accessible online at:
www.karger.com/ced

Makoto Nakajima, MD
Department of Neurology, Stroke Center, Saiseikai Kumamoto Hospital
5-3-1, Chikami, Kumamoto, 861-4193 (Japan)
Tel. +81 96 351 8000, Fax +81 96 326 3045
E-Mail nakajima@fc.kuh.kumamoto-u.ac.jp

nents) [9] have also been used to predict early stroke after TIA. However, detailed characteristics of each attack and results of close in-hospital investigations have not been noted as markers of subsequent stroke.

Progression and fluctuation of stroke symptoms are considered to be signs of unsteadiness of focal circulation around the ischemic core, presumably resulting from severe arterial stenosis or recurrent microembolism [11, 12]. Matsumoto et al. [13] have reported that symptom progression in early phases of acute stroke is associated with an increase in lesions visualized by diffusion-weighted imaging (DWI). We hypothesize, therefore, that progression or fluctuation of TIA symptoms may predict subsequent stroke after TIA.

In recent years, a new definition of TIA (symptom duration of less than 1 h, without evidence of new infarction) has been discussed [14]. In previous studies, subsequent stroke risk after TIA has usually been analyzed in patients with classical TIA, not in those with TIA as presently defined. In the present study, we analyzed patients who exhibited TIA according to the new definition as well as those who exhibited classical TIA.

An interviewer used a systematic questionnaire to obtain detailed medical histories. All TIA patients underwent intense in-hospital examinations. We then analyzed the predictors of subsequent stroke after TIA, including changes in symptoms during an attack and other possible factors indicated by previous studies.

Methods

Selection of Patients

We prospectively enrolled a total of 126 consecutive patients exhibiting classical TIA who were admitted to the National Cardiovascular Center of Japan between July 2002 and April 2004. We define classical TIA as a temporary, focal neurological deficit presumably related to brain ischemia and lasting less than 24 h [15]. The new definition of TIA is an attack with symptom duration of less than 1 h and with no evidence of acute infarction on DWI [14]. We excluded from the study 3 patients who had pacemakers, 1 patient with a metallic clip on a cerebral artery, and 1 patient whose magnetic resonance imaging (MRI) was taken at another hospital. We were unable to complete the follow-up observations for 8 patients. The remaining 113 patients formed the study group.

Interview Methods

One of the authors (M.N.) interviewed each subject to obtain a detailed history of the index attack using a check sheet. First, patients were encouraged to freely describe their present history. Second, the interviewer asked about the presence or absence of each symptom, progression (whether symptoms worsened with time), fluctuation (whether symptoms were alternately strong and

weak after onset), duration of the attack (if there had been multiple attacks, the duration of the longest attack was recorded) and number of attacks. Progression and fluctuation were considered to be present if the patient had been aware of their occurrence during an attack. We considered 'symptom progression or fluctuation' as a single factor in this study. Attacks that had occurred 7 or more days previously were excluded from the index episode, but were recorded as 'previous stroke or TIA'. Clinical symptoms included speech disturbance, gait disturbance, hemiparesis, monoparesis, sensory disturbance, cognitive impairment, disturbance of consciousness, visual disturbance, dizziness, vertigo, and ataxia. Amnesia and double vision were included in visual disturbance; transient monocular blindness was not. Neurological deficits found by physicians were also included, even if the patient did not recognize them.

Clinical Data Collection

The following clinical data were collected from each participant: (1) age and gender; (2) presence of vascular risk factors, including hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, current smoking habit, and alcohol consumption; (3) previous history of ischemic stroke or TIA; (4) ischemic heart diseases; (5) prescription of antithrombotic agents on admission; (6) prescription of antihypertensive agents on admission; (7) acute ischemic lesions on DWI; (8) emboligenic heart diseases, such as atrial fibrillation, sick sinus syndrome, patent foramen ovale, mitral valve stenosis, prosthetic valves, cardiomyopathy, left ventricular aneurysm, atrial septal defect, pulmonary arteriovenous fistula, or infected endocarditis; (9) presence of complicated lesions in the aortic arch detected by transesophageal echocardiography (a complicated lesion was defined as an atherosclerotic plaque larger than 4 mm or a plaque with an irregular surface or ulceration) [16, 17]; and (10) arterial diseases confirmed by carotid ultrasonography, MR angiography or cerebral angiography (stenosis greater than 50% that was suspected to correspond with the symptoms). Antithrombotic agents (antiplatelet agents and/or anticoagulants) prescribed at the time of discharge and surgical interventions (carotid endarterectomy or carotid artery stenting) during the hospital stay were also analyzed.

Brain Imaging

Each patient underwent both brain CT (on the day of admission) and MRI (within 14 days of the last attack). MRI was performed using a 1.5-tesla system equipped with single-shot echo planar imaging to obtain rapid diffusion images. MRI studies included axial T₁-weighted, axial T₂-weighted, and DWI sequences. The imaging parameters were 4,000/103 (TR/TE), 128 × 128 matrix, 230-mm field of view, and 4-mm slice thickness with a 2-mm gap between slices. Two b values were used: 0 and 1,000 s/mm². In successive scans, diffusion gradients were applied in each of the x-, y-, and z-axes; DWI images were formed from the average of these values. The criterion for the diagnosis of acute infarcts on DWI was the presence of focal hyperintensity that was not due to normal anisotropic diffusion or magnetic susceptibility artifacts. A neurologist and a neuroradiologist assessed each MRI; only those lesions that both assessors identified as new ischemic lesions were accepted as such. Ischemic lesions were classified as cortical, subcortical, perforator territory, brain stem, or cerebellum.

Follow-Up

Each patient was followed for up to 180 days after admission. Information about clinical outcome was obtained from hospital records of outpatients and inpatients or by telephone interview. Subsequent strokes within 180 days were recorded. Diagnoses of subsequent strokes were confirmed by discharge summaries. We did not select recurrent TIA as an endpoint. Asymptomatic brain infarction incidentally detected on brain imaging was not classified as a stroke.

Association between Symptom Progression or Fluctuation and Subsequent Stroke

First, to test our hypothesis, we divided the patients into two groups based on the presence or absence of symptom progression or fluctuation. Clinical characteristics, results of examinations, and subsequent stroke within 90 or 180 days were compared between the two groups.

Second, the patients were divided into two groups based on the occurrence or nonoccurrence of subsequent stroke. Clinical characteristics, features of TIA, and results of examinations were compared between the two groups. Then, we performed logistic regression model analyses in which the independent variables included the factors found to have significant relationships in the univariate analysis. Other factors that have been shown to predict subsequent stroke in previous studies were also included as independent variables: arterial stenosis and each component of the ABCD² score (systolic blood pressure on admission >140 mm Hg and/or diastolic blood pressure ≥90 mm Hg, speech disturbance, hemiparesis, duration of TIA ≥60 min, and diabetes) [18]. ABCD² scores were calculated for all patients. We examined two models: one in which subsequent stroke within 90 days was the dependent variable and one in which subsequent stroke within 180 days was the dependent variable. We also investigated predictors of subsequent stroke in patients who exhibited TIA according to the new definition (symptom duration of less than 1 h without any corresponding lesions on DWI).

Statistical Analysis

The Mann-Whitney U test was used to compare metric variables, and all other variables were assessed using the χ^2 test or Fisher's exact test. Probability of subsequent stroke was compared using Kaplan-Meier analysis and the log-rank statistic. A p value less than 0.05 was considered to be statistically significant. We used a commercially available software package (Dr. SPSS II for Windows, version 11.0.1 J, SPSS Japan Inc.) for all statistical analyses.

Results

The mean age of the patients was 65 ± 12 years, and 81 patients (71.7%) were male. The median duration of symptoms was 65 min. Each patient underwent an electrocardiogram, brain CT scan, MRI, and transthoracic echocardiography. We performed a 24-hour electrocardiogram in 82% of the patients, transesophageal echocardiography in 80%, cerebral angiography in 32%, and ve-

nous ultrasonography of the legs in 17%. The median time interval between the last TIA and the MRI examination was 993 min. Thirty-five of 113 patients (31.0%) experienced progression or fluctuation of TIA symptoms. Subsequent strokes occurred in 9 patients (8.0%) within 90 days and in 12 patients (10.6%) within 180 days.

Factors Related to Progression or Fluctuation of Symptoms

The clinical characteristics of patients with and without symptom progression or fluctuation are shown in table 1. There were no significant differences in background characteristics or findings of in-hospital examinations between patients with and without progression or fluctuation of symptoms. Among TIA symptoms, speech disturbance, hemiparesis, and monoparesis were more frequently seen in patients with progression or fluctuation of symptoms than in those without. Subsequent strokes occurred more frequently in patients with symptom progression or fluctuation than in those without, both within 90 days and within 180 days. A significant difference between the two groups was seen when the entire follow-up period was compared using a Kaplan-Meier analysis and log-rank test ($p = 0.004$, fig. 1).

DWI demonstrated ischemic lesions in 10 patients with progression or fluctuation of symptoms and in 29 patients without ($p = 0.373$). Among the 10 patients with progression or fluctuation of symptoms, 4 patients showed multiple lesions in cortical, subcortical, or perforator territory; 3 patients showed multiple cerebellar lesions; 2 patients showed a single perforator territory lesion; and 1 patient showed a unilateral striatal lesion. All the lesions were smaller than 15 mm, except for the striatal infarction in the last patient.

Predictors of Subsequent Stroke

Patients who developed subsequent strokes within 90 days had arterial stenosis more frequently than those who did not develop subsequent strokes (78 vs. 37%, $p = 0.028$); however, no significant difference was seen for the 180-day period (58 vs. 38%, $p = 0.216$). In the analysis of the ABCD² score components, patients with speech disturbance were more likely to experience a subsequent stroke (83 vs. 48%, $p = 0.019$). When patients were divided into three groups according to ABCD² score ['low risk' (0–3), 'moderate risk' (4–6), and 'high risk' (6–7)], group membership did not predict subsequent stroke within either 90 days ($p = 0.301$) or 180 days ($p = 0.146$ by the log-rank statistic). Patients who experienced multiple attacks were more likely to develop subsequent strokes within 90 days

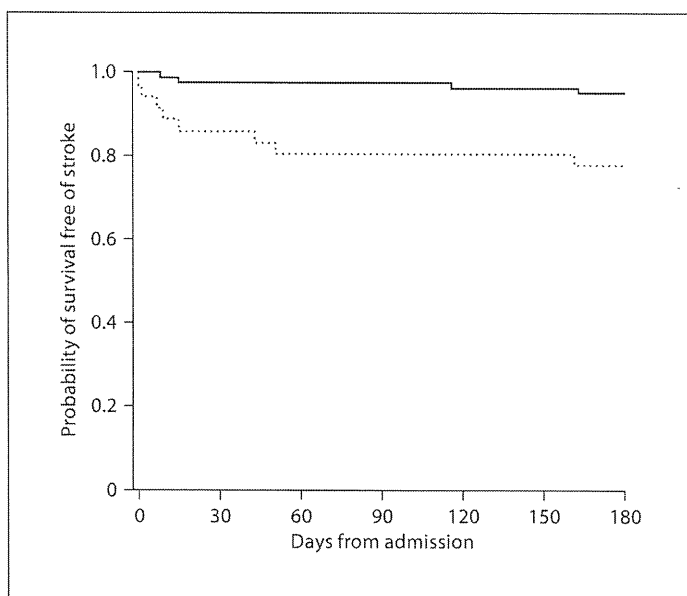


Fig. 1. Stroke-free survival rate for patients with (dotted line) and without (solid line) fluctuation or progression of symptoms during follow-up period. Log-rank test for equality of survivor functions, $p = 0.004$.

and within 180 days, but the difference was not statistically significant (33 vs. 12%, $p = 0.098$; 33 vs. 11%, $p = 0.053$, respectively). There were no significant differences in other clinical characteristics or in TIA symptoms between patients who developed subsequent strokes and those who did not.

In the logistic regression model analysis, arterial stenosis, progression or fluctuation of symptoms, and each component of the ABCD² score were assigned as independent variables. Progression or fluctuation of symptoms was found to be an independent predictor of stroke both within 90 days (odds ratio = 7.65, 95% CI 1.27–46.06) and within 180 days (odds ratio = 4.44, 95% CI 1.08–18.13). The other factors were not found to be significant independent predictors of subsequent stroke (tables 2, 3). We performed another analysis in which the occurrence of multiple attacks was included as an independent variable in the model; similar results were obtained.

TIA According to the New Definition

Of the total 113 participants, 40 (35%) fulfilled the new definition of TIA. Of these, 4 patients experienced subsequent stroke within 90 days and 1 patient between 90 and 180 days. In this subset, patients with diabetes developed subsequent stroke more frequently than patients without

Table 1. Clinical characteristics in patients with and without symptom progression or fluctuation

	Symptom progression or fluctuation		p
	yes (n = 35)	no (n = 78)	
Age, years	66 (22–82)	68 (22–83)	0.211
Age >60 years	23 (66)	59 (76)	0.274
Male sex	27 (77)	54 (69)	0.388
Hypertension	29 (83)	60 (77)	0.476
Diabetes	11 (31)	22 (28)	0.728
Hypercholesterolemia	18 (51)	43 (55)	0.715
Current smoking	11 (31)	16 (21)	0.208
Current alcohol consumption	17 (49)	33 (42)	0.535
Previous stroke or TIA	10 (29)	27 (77)	0.527
Ischemic heart diseases	9 (26)	18 (23)	0.761
Anti-thrombotic agents	18 (51)	49 (63)	0.254
Antihypertensive agents	24 (69)	56 (72)	0.728
SBP >140 mm Hg and/or DBP ≥90 mm Hg on admission	22 (63)	47 (60)	0.793
Symptoms			
Speech disturbance	24 (69)	34 (44)	0.014
Gait disturbance	25 (71)	41 (53)	0.060
Hemiparesis	23 (66)	32 (41)	0.015
Monoparesis	3 (9)	21 (27)	0.027
Sensory disturbance	8 (23)	17(22)	0.900
Cognitive impairment	10 (29)	17(22)	0.435
Consciousness disturbance	6 (17)	7 (9)	0.218*
Visual disturbance	2 (6)	7 (9)	0.718*
Dizziness	3 (9)	3 (4)	0.372*
Vertigo	1 (3)	5 (6)	0.664*
Ataxia	3 (9)	6 (8)	1.000*
Duration, min	169 (0–1,260)	257 (1–1,440)	0.170
Duration >60 min	15 (43)	45 (58)	0.144
Multiple attack	29 (83)	76 (97)	0.241*
Embolic heart diseases	18 (51)	43 (55)	0.953
Arterial stenosis	15 (43)	30 (39)	0.659
Complicated lesions on aortic arch	7 (20)	19 (24)	0.611
Presence of lesions on DWI	10 (29)	29 (37)	0.373
Numbers of lesions on DWI			
Cortical lesions	4	10	1.000*
Subcortical lesions	4	13	0.471
Perforator territory lesions	3	9	0.752*
Brainstem lesions	0	3	1.000*
Cerebellar lesions	3	2	0.171*
TIA of new definition	16 (46)	24 (31)	0.125
Subsequent stroke within			
90 days	7 (29)	2 (3)	0.004*
180 days	8 (23)	4 (5)	0.008*

SBP = Systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; AF = atrial fibrillation. p values were assessed by Mann-Whitney U test, χ^2 test, or Fisher's exact test (asterisk). Figures in parentheses indicate percentages, except for age and duration where values are expressed as median (range).

Table 2. Multivariate analysis of the predictors of subsequent stroke within 90 days

	Odds ratio	95% CI	p
Diabetes	1.82	0.32–10.37	0.50
Age >60 years	0.84	0.15–4.72	0.84
SBP >140 mm Hg and/or DBP ≥90 mm Hg on admission	3.56	0.33–38.68	0.30
Duration >60 min	2.37	0.39–14.22	0.35
Speech disturbance	0.30	0.04–2.18	0.23
Hemiparesis	0.60	0.10–3.81	0.59
Arterial stenosis	5.68	0.91–35.34	0.06
Progression or fluctuation of symptoms	7.65	1.27–46.06	0.03

Table 3. Multivariate analysis of the predictors of subsequent stroke within 180 days

	Odds ratio	95% CI	p
Diabetes	1.72	0.41–7.19	0.46
Age >60 years	1.36	0.29–6.37	0.69
SBP >140 mm Hg and/or DBP ≥90 mm Hg on admission	1.32	0.28–6.32	0.72
Duration >60 min	1.90	0.44–8.13	0.39
Speech disturbance	0.22	0.04–1.22	0.08
Hemiparesis	0.70	0.16–3.13	0.64
Arterial stenosis	2.37	0.59–9.47	0.22
Progression or fluctuation of symptoms	4.44	1.08–18.13	0.04

diabetes both within 90 days (75 vs. 14%; $p = 0.020$) and within 180 days (60 vs. 14%, $p = 0.046$). Multiple attacks were significantly related to subsequent stroke within 180 days (60 vs. 11%, $p = 0.030$). Symptom progression or fluctuation was not significantly related to subsequent stroke within either 90 days (75 vs. 36%, $p = 0.283$) or 180 days (60 vs. 37%, $p = 0.373$). Patients with arterial stenosis tended to frequently experience subsequent strokes, but this was not statistically significant (100 vs. 44%, $p = 0.106$ within 90 days; 80 vs. 46%, $p = 0.342$ within 180 days).

Treatment

All but 2 patients were prescribed antithrombotics on discharge (warfarin: 39, antiplatelet agents: 60, both: 12). Prescription of antithrombotic agents was not associated with subsequent stroke. Five patients underwent carotid endarterectomy (4 patients) or carotid artery stenting (1 patient) due to the presence of severe extracranial carotid stenosis. Three of these 5 patients experienced minor stroke before these interventions.

Discussion

In the questionnaire administered to patients, we obtained particular information about the patients' experience of their symptoms. Our study clarifies that progression or fluctuation of transient symptoms is an independent predictor of subsequent stroke. These unstable symptoms may reflect recurrence of microemboli from the heart or stenotic arteries, the presence of collateral failure, brain edema [19], or hemostatic activation [20].

However, we found no relationships of symptom progression or fluctuation to any patient characteristics or findings of hospital examinations. Notably, instability of symptoms is related to subsequent stroke independent of various types of pathogenesis. In a recent study, Chatzikonstantinou et al. [21] have reported that TIA patients with symptom fluctuations have a high risk for early stroke within 24 h.

Arterial stenosis, in particular extracranial carotid stenosis, has been considered to be a high risk factor for early recurrent stroke after TIA [4, 22, 23]. In a previous study, arterial stenosis or emboligenic heart disease was also related to TIA symptoms with long duration [24], which may be related to higher risk for subsequent stroke. In this study, arterial stenosis was associated with subsequent stroke within 90 days; however, the relationship was not statistically significant in the logistic regression analysis.

Recently, several tools have been proposed for predicting early stroke risk after TIA, such as the ABCD score [8] and the ABCD² score [9]. In the present study, the factors included in the ABCD² score were not significantly different between patients with and without subsequent stroke. This may be explained by the fact that all of our TIA patients were admitted to the hospital, where they were extensively investigated and treated. In previous studies, TIA patients have often been evaluated as outpatients, and the analyses have mainly focused on clinical factors observed in the emergency room on the patients' first visit [9, 18, 25].

The necessity of hospital admission for patients with suspected TIA is controversial. However, in our unit, we urge all TIA patients to be admitted and to be treated,

based on the possibility that they could develop a stroke within a few days [1, 3, 4, 26]. The low incidence of stroke during the 90-day follow-up period in the present study (7.9%) compared with previous studies (10.5–10.9%) [1–3] supports our approach. In other words, symptom progression or fluctuation is important for predicting stroke progression, since the relationship was found to be statistically significant after intensive investigation and treatment.

In patients with TIA defined by the new criteria, progression or fluctuation of symptoms was not significantly associated with the occurrence of subsequent stroke, while diabetes and multiple attacks were related to the occurrence of subsequent stroke. These results may be explained by the small sample size and by the difference in background pathogenesis between patients with TIA based on the new definition and those with classical TIA.

The present study has some limitations. First, this study was carried out in a single center. The generality of the result should be confirmed by large, multicenter trials. Second, only one investigator interviewed all of the

patients in this study, although all of the interviews about TIA were performed using a formalized check sheet to minimize bias. Third, patients who were admitted with a diagnosis of ischemic stroke just after TIA or who had trivial symptoms might have been overlooked and excluded. Fourth, 20% of the participants did not have a transesophageal echocardiographic examination; thus, emboligenic diseases, such as small right-to-left shunts or aortic arch lesions, might have been missed in some patients.

In conclusion, we have shown that progression or fluctuation of TIA symptoms is a positive predictor of early stroke occurrence. Detailed patient interviews about changes in symptoms during TIA episodes are important in providing appropriate care and follow-up treatment.

Acknowledgement

This study was supported by Grant in Aid (H21-Junkanki-Ipan-017) from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

References

- Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S: Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000;284:2901–2906.
- Douglas VC, Johnston CM, Elkins J, Sidney S, Gress DR, Johnston SC: Head computed tomography findings predict short-term stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2003;34:2894–2898.
- Johnston SC, Sidney S, Bernstein AL, Gress DR: A comparison of risk factors for recurrent TIA and stroke in patients diagnosed with TIA. *Neurology* 2003;60:280–285.
- Purroy F, Montaner J, Rovira A, Delgado P, Quintana M, Alvarez-Sabín J: Higher risk of further vascular events among transient ischemic attack patients with diffusion-weighted imaging acute ischemic lesions. *Stroke* 2004;35:2313–2319.
- Rothwell PM, Warlow CP: Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology* 2005;64:817–820.
- Hill MD, Yiannakoulis N, Jeerakathil T, Tu JV, Svenson LW, Schopflocher DP: The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population-based study. *Neurology* 2004;62:2015–2020.
- Redgrave JN, Coutts SB, Schulz UG, Briley D, Rothwell PM: Systematic review of associations between the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging and clinical predictors of early stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2007;38:1482–1488.
- Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, Redgrave JN, Warlow CP, Mehta Z: A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet* 2005;366:29–36.
- Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Carasco-Alexander F, Silver LE, Gutnikov SA, Mehta Z: Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;20:1432–1442.
- Pendlebury ST, Rothwell PM: Risk of recurrent stroke, other vascular events and dementia after transient ischaemic attack and stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(suppl 3):1–11.
- Alexandrov AV, Felberg RA, Demchuk AM, Christou I, Burgin WS, Malkoff M, Wojner AW, Grotta JC: Deterioration following spontaneous improvement: sonographic findings in patients with acutely resolving symptoms of cerebral ischemia. *Stroke* 2000;31:915–919.
- Coutts SB, Hill MD, Simon JE, Sohn CH, Scott JN, Demchuk AM: Silent ischemia in minor stroke and TIA patients identified on MR imaging. *Neurology* 2005;65:513–517.
- Matsumoto N, Kimura K, Yokota C, Yonemura K, Wada K, Uchino M, Minematsu K: Early neurological deterioration represents recurrent attack in acute small non-lacunar stroke. *J Neurol Sci* 2004;217:151–155.
- Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG: Transient ischemic attack – proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002;347:1713–1716.
- Genton E, Barnett HJ, Fields WS, Gent M, Hoak JC: XIV. Cerebral ischemia: the role of thrombosis and of antithrombotic therapy. Study group on antithrombotic therapy. *Stroke* 1977;8:150–175.
- The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group: Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;334:1216–1221.

- 17 Fujimoto S, Yasaka M, Otsubo R, Oe H, Nagatsuka K, Minematsu K: Aortic arch atherosclerotic lesions and the recurrence of ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:1426–1429.
- 18 Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, Sidney S: Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007;369:283–292.
- 19 Ali LK, Saver JL: The ischemic stroke patient who worsens: new assessment and management approaches. *Rev Neurol Dis* 2007;4: 85–91.
- 20 Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ: Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression. *Stroke* 2004;35: 1421–1425.
- 21 Chatzikonstantinou A, Willmann O, Jäger T, Szabo K, Hennerici MG: Transient ischemic attack patients with fluctuations are at highest risk for early stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:594–598.
- 22 Gasecki AP, Ferguson GG, Eliasziw M, Claggett GP, Fox AJ, Hachinski V, Barnett HJ: Early endarterectomy for severe carotid artery stenosis after a nondisabling stroke: results from the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *J Vasc Surg* 1994;20:288–295.
- 23 Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Harbison JW, Hachinski VC, Barnett HJ, Simard D: The risk of stroke in patients with first-ever retinal vs hemispheric transient ischemic attacks and high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Arch Neurol* 1995;52: 246–249.
- 24 Kimura K, Minematsu K, Yasaka M, Wada K, Yamaguchi T: The duration of symptoms in transient ischemic attack. *Neurology* 1999;52:976–980.
- 25 Hankey GJ, Slattery JM, Warlow CP: Transient ischaemic attacks: which patients are at high (and low) risk of serious vascular events? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55: 640–652.
- 26 Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM: Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007;6:961–969.

<短 報>

国際多施設共同登録調査

内山真一郎¹⁾ 中川原譲二²⁾ 長田 乾³⁾
 峰松 一夫⁴⁾ 山上 宏⁵⁾ 岡田 靖⁶⁾

Key words : transient ischemic attack, TIA registry, observational study
 (脳卒中 32 : 731-734, 2010)

国際多施設共同観察研究(TIA registry.org)の背景

一過性脳虚血発作(TIA)は患者や家族に無視または軽視されがちであり、医師にさえ後回しにされやすいが、発症直後のTIAは脳卒中発症リスクが非常に高く、危険であることから救急疾患として対処する必要がある。TIAの早期診断・早期治療はTIA発症直後の脳卒中リスクを著しく軽減することがEXPRESS研究¹⁾などの観察研究により明らかにされている。また、発症直後のTIAを24時間・365日診療するTIAクリニックの有効性がSOS-TIA研究²⁾により報告されている。

このような背景を踏まえ、発症直後のTIA患者を虚血性脳卒中患者とともに登録し、長期間観察して、脳卒中を含む血管イベントのリスクを評価するとともに、血管イベントの予測因子、TIA診療の実態、危険因子の管理目標値の達成度、TIA治療の費用対効果などを評価する大規模な国際多施設共同研究(TIA registry.org)を行うこととなった³⁾。

TIA registry.orgの研究計画概要

研究計画の概要を表1に示す。研究代表者はパリのPierre Amarenco教授であり、運営委員は著者を含む欧州、北米、アジアの医師12名である。研究デザインは、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医師主導型の前向き観察研究である。対象症例は18歳(日本では20歳)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、2年毎の受診が可能な症例である。登録目標数は世界全体で5,000例であり、追跡観察期間は5年である。

主要評価項目は、心血管死、非致命的脳卒中、非致死的心筋梗塞である。二次評価項目は、脳卒中、脳卒中・TIA、すべての心血管イベント、すべての血管内治療、血圧管理状況である。探索的評価項目には治療内容、臨床症状、原因、発症から診察までの時間、リスク予測スコアなどが含まれている。データは、ベースライン、1カ月、3カ月、1~5年の1年毎に回収される。

附随研究の中で日本が参加を表明しているのはMRIである。背景因子の調査項目には、神経症状、頭部MRI・MRA、頸動脈超音波検査、心エコー、血圧、血算、脂質、血糖などが含まれる。

急性脳血管症候群登録観察研究
(ACVS Registry Study)

日本での目標登録症例数(300例)を達成するため、東京女子医科大学の他に、中村記念病院、秋田県立脳血管研究センター、国立循環器病センター、神戸市立医療センター、九州医療センターに協力を求め、国内での研究組織を立ち上げ、急性脳血管症候群登録観察研究(ACVS Registry Study)と命名し、日本固有のデータを収集し、解析できる契約をパリの中央事務局と締結した。研究資金管理は循環器病研究振興財団(山口武典理事長)に委託した。データの登録と管理は各施設内の治験コーディネーター(CRC)が行ってい

¹⁾東京女子医科大学神経内科

²⁾中村記念病院

³⁾秋田県立脳血管研究センター

⁴⁾国立循環器病研究センター

⁵⁾神戸市立医療センター中央市民病院

⁶⁾九州医療センター

(2010年10月29日受付, 2010年10月29日受理)

表 1 TIA registry org の研究計画概要

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医師主導型の前向き観察研究。

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。登録目標数は合計 5,000 例。

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、発症から初診までの時間、リスク予測スコアなど

5. 主要なデータの回収

ベースライン、1 カ月、3 カ月、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 カ月時の MRI と 24 時間以内の拡散強調画像(DWI)

2) 総頸動脈の内膜中膜複合体厚(IMT)と新たなプラークを検索するための登録時、3 カ月時、5 年時の頸動脈プラーク

3) 登録時または登録時と 1 カ月時の 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, 腹囲

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

る。ACVS Registry Study で作成した検査・調査スケジュールを図 1 に示す。

国内外全体の研究組織図

グローバルの TIAregistry.org と国内の ACVS Registry Study の関係を含めた全体の組織図を図 2 に示す。グローバルの研究本部は研究代表者である Amarenco 教授が所属するパリの Bichart 病院内にある NPO 団体 SOS Attaque Cerebrale である。症例登

録に関する事務連絡は臨床プロジェクトマネージャーを務める International Clinical Research Center Consultant(Clireco)(ベルギー)の Genevieve Petre E と国立循環器病センター内にある ACVS Registry Study 事務局の島山千恵氏を通じて行われ、ウェブ登録とデータ記載のための eCRF の運営作業は Clea WEB Telemedicine(フランス)の Patric Blandin 氏が担当している。これらの組織を通じて、すべての業務連絡事項は国内 6 施設の CRC に伝達されている。