

図5 ARCH: Study design  
Principal investigator: Donnan GA.  
ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/ct2/home>)

## 大動脈弓粥腫由来脳卒中を対象としたARCH

ARCH (Aortic Arch Related Cerebral Hazard) は、治療方針に議論のある大動脈弓粥腫由来脳卒中に対する、抗血小板療法と抗凝固療法の有効性と安全性を比較する試験である。対象は大動脈弓に可動性の粥腫、あるいは4mm以上のプラークを有し、虚血性脳卒中を発症した患者である。目標症例数は1,500例で、2群に無作為割り付けし、クロピドグレル・アスピリン併用療法群と、INR 2.0-3.0のワルファリン療法群として、2年間観察する。1次エンドポイントは、脳卒中の再発、心筋梗塞、末梢塞栓、血管死の複合エンドポイントである(図5)。

ARCHは開始からすでにかかなりの年月が経過しているが、現在も症例登録中である。そのため、目標症例数に達して、フォローアップし、結果が出るのはまだ先になりそうである。

教科書的には、大動脈弓粥腫由来脳卒中は抗凝固療法の適応と記載されているが、理論的には動脈プラーク由来血栓塞栓症の予防なので抗血小板療法が有効ではないかと考えられる。臨床的にどちらの治療法が有効で安全かを検討することは、今後のガイドライン作成に影響を与えるような意義ある臨床試験になり得るのではないだろうか。

## まとめ

またその他に、韓国を中心にアジア諸国で行われている国際共同研究TOSS2は、症候性頭蓋内動脈狭窄を対象に、アスピリンとシロスタゾールの併用療法と、クロピドグレルを比較する試験である。

今回紹介した現在進行中の試験に残念ながら日本人は参加していない。

すでに結果が出ているMATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in high-risk Patients),

第6回  
脳血管障害に関する  
現在進行中の試験と今後の展望

表 脳血管障害に対するエビデンス

対象		試験名	
TIA/minor stroke		FASTER I, II	
脳梗塞	亜急性期		MATCH
	慢性期	国内III相	PRoFESS
	ラクナ梗塞	SPS3	
	心原性	ACTIVE-W, A	
頸動脈狭窄 (MES)		CARESS	
大動脈弓部ブランク		ARCH	
アテローム血栓症		CAPRIE, CHARISMA	

PRoFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes), CARESS (Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis Trial), CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events), CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance)に加え、現在進行中ならびに計画中の試験の結果が出れば、脳血管障害に対するクロピドグレルのエビデンスが網羅されることになるだろう(表)。

Clopidogrel  
meta-analysis

クロピドグレルのトライアル&メタアナリシス

# 話題の キーワード 解説

## TIA Registry

内山真一郎 Shinichiro Uchiyama  
東京女子医科大学医学部神経内科学 主任教授

### 背景

一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA) は脳梗塞の前兆となる病態として重要であるが、治療しなくても短時間で症状が消失してしまうため軽視されがちである。また、発症直後のTIAと既往としてのTIAの危険性の相違は医師にさえ十分認識されていない、しかしながら、TIAへの初期対応の遅れは患者の転帰に重大な影響を及ぼす危険性がある。したがって、発症直後のTIAは救急疾患の対象となる病態として直ちに評価を行い、早急に治療を開始すべきである。

実際、英国で行われたEXPRESS Study (Effect of Urgent Treatment of Transient Ischaemic Attack and Minor Stroke on Early Recurrent Stroke)によれば、TIA患者を最初に一次診療医が診察し、TIAの可能性があると考えられた場合にファックスで専門医に相談していた2002-2004年にはTIA発症後3ヵ月以内の脳卒中の発症率は10%を超えていたが、一次診療医が直ちに専門施設 (TIA clinic) に直接送るよう改めた2004-2007年には4%前後に著減したという (図)<sup>1</sup>。

脳卒中が発症してからt-PAを含む高額な急性期治療と、その後の後遺症に対するリハビリテーションや慢性期治療に要する生涯にわたる膨大な医療費を考えると、TIA発症直後の迅速な診断・治療により脳卒中が予防できれば、はるかに医療経済効果が大きいと考えられる。

このような観点から、狭心症を急性心筋梗塞とともに acute coronary syndrome (ACS) と総称し、救急疾患の対象とすることにより救命率が飛躍的に向上した成功例を踏まえて、

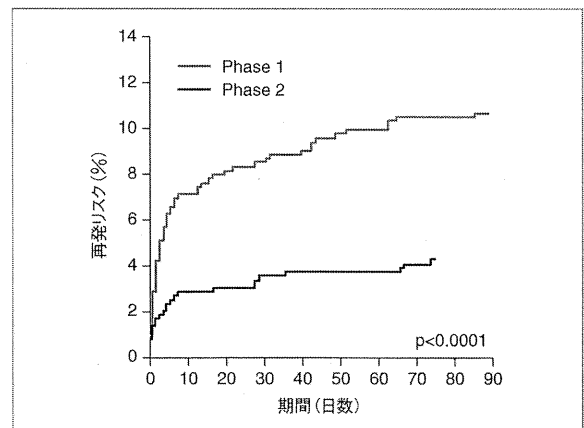


図 TIAまたは軽症脳卒中患者における発症後の脳卒中再発リスク  
Phase 1: 2002年4月1日～2004年10月20日、一次診療医はTIAまたは脳卒中が疑われた患者についてファックスで紹介していたが、TIA患者が入院を要するとは考えていなかった。  
Phase 2: 2004年10月1日～2007年3月31日、一次診療医はTIAクリニックへ直接患者を送るよう要請するようになった  
文献<sup>1</sup>より引用・改変

TIAを acute cerebrovascular syndrome (ACVS) という概念に包括して救急医療の対象にし、脳卒中を水際で予防しようとするコンセプトが海外では急速に浸透しつつある。これに対して、我が国では一部の専門医を除いて、このような認識に乏しく、TIAの議論は依然として診断基準や病因論にとどまっているのが現状である。一方、欧米ではTIA発症後早期の脳卒中リスクを評価するABCD<sup>2</sup>スコア (表1) などの尺度を用いてTIA診療の緊急度を一次診療医に教育する啓発活動が展開されるようになった<sup>2</sup>。

以上のような背景を踏まえ、大規模な国際共同研究により

TIA患者を多数登録し、長期間前向きに追跡調査して脳卒中などの心血管イベントの発症リスクを解析するとともに、診断と治療の実態を明らかにしようとする疾患コホート研究 (TIAregistry.org.) が計画された。

## プロトコール

### 1. 研究組織

研究代表者はパリのPierre Amarengo教授であり、共同研究者(運営委員)は著者を含む欧州、北米、アジア、オーストラリアの神経内科医を中心とした16名である(表2)。本研究は医師主導型の臨床試験であり、パリの中央事務局と各国の研究協力施設との直接連絡により研究を遂行することになっている。

### 2. 研究デザイン

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

表1 TIAのリスク層別化(ABCD<sup>2</sup> score)<sup>2</sup>

A: Age (年齢) > 60歳 (1点)
B: Blood pressure (血圧) > 140/90mmHg (1点)
C: Clinical feature (臨床像); 片麻痺 (2点)、運動麻痺のない言語障害 (1点)
D <sup>2</sup> : Diabetes (糖尿病) (1点) および Duration of symptoms (症状の持続時間) (10-59分は1点, 60分以上は2点)

表2 TIAregistry.orgの運営委員

<b>Albers GW</b> , Department of Neurology and Neurological Sciences and the Stanford Stroke Center, Stanford University Medical Center, Palo Alto, USA
<b>Amarengo P*</b> , Department of Neurology and Stroke Center, Bichat University Hospital and Medical School, Paris, France
<b>Donnan GA</b> , Stroke, Royal Melbourne Hospital, University of Melbourne, Parkville, Australia
<b>Ferro JM</b> , Department of Neurosciences, Hospital Santa Maria, University of Lisbon, Lisbon, Portugal
<b>Henerici MG</b> , Department of Neurology, Universitätsklinikum Mannheim, University of Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer, Mannheim, Germany
<b>Johnston C</b> , Department of Neurology, Neurovascular Sciences, University of California, California, USA
<b>Lavalée PC</b> , Department of Neurology, Stroke Centre, Bichat University Hospital, Denis Diderot University and Medical School, Paris, France
<b>Mas JL</b> , Department of Neurology, Hôpital Sainte-Anne, Cedex, France
<b>Rothwell PM</b> , University Department of Clinical Neurology, John Radcliffe Hospital, Headington, Oxford, UK
<b>Teal PA</b> , Division of Neurology, Department of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, Canada
<b>Touboul PL</b> , Department of Neurology, Stroke Centre, Bichat University Hospital, Denis Diderot University and Medical School, Paris, France
<b>Uchiyama S</b> , Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan
<b>Vicaut E</b> , Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Lariboisière Hospital, University Paris, Paris, France
<b>Wong KS</b> , Acute Stroke Unit, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China

\* Principle Investigator

### 3. 対象症例

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)で少なくとも50%は発症後24時間以内であり、登録前に承諾書に署名し、2年毎の受診が可能な症例。脳卒中の既往を有する症例は除外。登録目標数は10ヵ国以上の20-30施設から合計5,000例。

### 4. 評価項目

#### (1) 主要評価項目

- 心血管死、非致死性の脳卒中、非致死性的心筋梗塞

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

#### (3) 探索的評価項目

- 治療内容(ガイドラインと比較した脳卒中とTIAの管理)
- 臨床症状
- 原因
- インフルエンザワクチンの影響
- 社会経済(給与水準、雇用状態、医療保険の内容)
- 医療施設における時刻
- リスク予測スコア
- うつスコア(IQ8)

## 5. 主要なデータの回収

ベースライン, 1ヵ月, 6ヵ月, 1年, 2年(初回の解析), 3年, 4年, 5年

## 6. 症例数の設定根拠

- ① REACH Registryでは, 脳卒中・TIA患者の一次エンドポイント(脳卒中, 心筋梗塞, 血管死)のリスクは1年間で6%, 2年間で9%であった。
- ② SOS-TIA (1,070例を1年間観察)では, 脳卒中, 心筋梗塞, 血管死のリスクは2.5%であった。
- ③ 症例数は最長5年間(4年間の登録期間と最短1年間の観察期間)のイベント(脳卒中, 心筋梗塞, 血管死)のない症例の割合を評価するのに十分な精度の症例数を計算した。
- ④ 複合エンドポイントの平均年間リスクを2.5%と考えると, 与えられた時間でのサバイバルの標準誤差を計算するPetoの方法を用いた場合, 95%信頼区間が $\pm 0.25\%$ (精度10%)の幅ではこの指標(複合エンドポイントの年間リスク)を評価するのに5,000例が必要と計算された。

## 7. 附随研究

- ① 登録時, 8日時, 3ヵ月時の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ヵ月時, 5年時の頸動脈プラーク

- ③ 登録時または登録時と1ヵ月時の24時間血圧モニター

## 8. 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

## おわりに

本研究により我が国におけるTIA診療の実態の海外との比較が明らかにされ, TIAクリニックのような救急診療体制が我が国でも整備される契機になれば, 本研究の意義は大きいと考えられる。

## REFERENCES

- 1) Rothwell PM, Chandratheva A, Marquardt L, 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* 2007; 370: 1432-42.
- 2) 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* 2007; 369: 283-92.





特集 ■ 脳血管障害治療の進歩

## 救急疾患としての TIA

Transient Ischemic Attack, a Medical Emergency

内山 真一郎\*

Shinichiro Uchiyama\*

## Abstract

Transient ischemic attack (TIA) is a medical emergency, which has been newly termed as “acute cerebrovascular syndrome” (ACVS). TIA is often ignored or unrecognized by patients or their families since its symptoms are naturally subsided without any treatment. TIA is also usually underestimated or nonprioritized by physicians because it is regarded merely as a minor stroke. However, stroke risk is very high in patients early after TIA. Therefore, rapid evaluation followed by immediate treatment is essential in TIA patients. TIA patients should be directly referred to stroke specialists in TIA clinics to consider hospitalization for specific emergent treatments.

Early stroke risk is especially high in TIA patients with a high ABCD<sup>2</sup> score of 4 or more (A age over 60 years [1 point]: B blood pressure >140/90 mmHg [1 point]: C Clinical features, including unilateral weakness [2 points] and speech disturbance without weakness [1 point] D<sup>2</sup>: Diabetes [1 point] and Duration of symptoms [1 point for <60 min and 2 points for >60 min]), acute ischemic lesions on diffusion weighted image, >50% carotid stenosis, severe intracranial artery stenosis, microembolic signals on transcranial Doppler, atrial fibrillation, or hypercoagulable states. It has been reported that immediate starting treatment with statins, antiplatelet agents, and antihypertensives substantially reduces the risk of stroke within 90 days after TIA.

US National Stroke Association guidelines recommend assessments using computed tomography (CT)/CT angiography (CTA), magnetic resonance imaging (MRI)/MR angiography (MRA), and carotid ultrasonography as well as immediate starting antiplatelet therapy in patients with non-cardioembolic TIA or oral anticoagulant therapy in patients with cardioembolic TIA within 24 hours during the first week after TIA. A large international, multicenter cooperative, observational study (TIA Registry. Org.) on 5,000 patients with TIA or minor stroke within 7 days of onset is being initiated. Now, we should say “Time is TIA”.

Key words : risk of stroke, ABCD<sup>2</sup> score, diffusion weighted image, guidelines, transient ischemic attack (TIA) clinic

## はじめに

一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA) は脳梗塞の前兆となる病態として重要であるが、治療しなくても短時間で症状が消失してしまうため本人や家族に軽視または無視されがちである。また、発症直後の TIA と既往としての TIA の危険性の相違は医師にさえ

十分認識されていない。しかしながら、TIA への初期対応の遅れは患者の転帰に重大な影響を及ぼす危険性がある。したがって、発症直後の TIA は救急疾患の対象となる病態として直ちに評価を行い、早急に治療を開始すべきである。

本稿では、TIA を救急疾患としてとらえる新たなコンセプトを提唱し、早期評価と早期治療開始の重要性を、それらの根拠となったエビデンスとともに解説し、最近

\* 東京女子医科大学医学部神経内科 (〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1) Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan

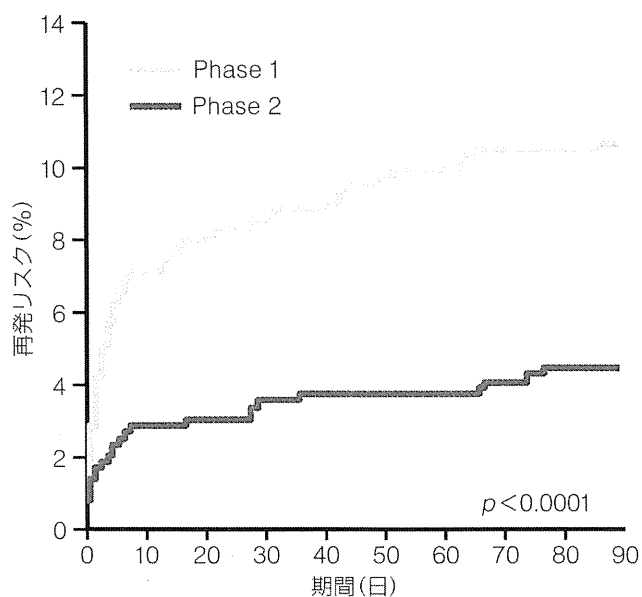


Fig. 1 TIAまたは軽症脳卒中患者における発症後の脳卒中再発リスク (文献1より改変)

Phase 1: 2002年4月1日～2004年10月20日, 1次診療医はTIAまたは脳卒中が疑われた患者についてファックスで紹介していたが, TIA患者が入院を要するとは考えていなかった。Phase 2: 2004年10月1日～2007年3月31日, 1次診療医はTIAクリニックへ直接患者を送るように要請するようになった。

発表されたガイドラインの推奨内容と, 筆者が関与している大規模な国際共同研究の概要を紹介する。

## I. 背景

英国で行われたEXPRESS (Effect of Urgent Treatment of Transient Ischaemic Attack and Minor Stroke on Early Recurrent Stroke)研究によれば, TIA患者を最初に1次診療医が診察し, TIAの可能性があると考えられた場合にファックスで専門医に相談していた2002～2004年にはTIA発症後3カ月以内の脳卒中の発症率は10%を超えていたが, 1次診療医が直ちに専門施設(TIA clinic)に直接送ることを要請するように改めた2004～2007年には4%前後に著減したという(Fig. 1)<sup>1)</sup>。

脳卒中が発症してからt-PA (tissue plasminogen activator)を含む高価な急性期治療と, その後の後遺症に対するリハビリテーションや長期にわたる慢性期治療に要する生涯の膨大な医療費を考えると, TIA発症直後の迅速な診断・治療によって脳卒中が予防できれば, はるかに医療経済効果が大きいと考えられる。

このような観点から, TIAを救急医療の対象にし, 脳卒中を水際で予防しようとするコンセプトが海外では急速に浸透しつつある。これに対して, わが国では一部の

Table 1 TIA発症後の脳卒中リスク評価スケール

〔California スコア〕

1. 年齢: 60歳以上
2. 糖尿病
3. 発作持続時間: 10分以上
4. 四肢の脱力
5. 構音障害

[それぞれ1点ずつで, 最低0点, 最高5点のスコア]

〔ABCD スコア〕

- Age (年齢): >60歳 (1点)  
 Blood pressure (血圧): >140/90 mmHg (1点)  
 Clinical feature (臨床像): 片麻痺 (2点), 構音障害 (1点)  
 Duration of symptoms (症状の持続時間): 60分以上 (2点), 10～59分 (1点), 10分未満 (0点)

〔ABCD<sup>2</sup> スコア〕

- Age (年齢): >60歳 (1点)  
 Blood pressure (血圧): >140/90 mmHg (1点)  
 Clinical feature (臨床像): 片麻痺 (2点), 構音障害 (1点)  
 Duration of symptoms (症状の持続時間): 60分以上 (2点), 10～59分 (1点)  
 Diabetes (糖尿病): (1点)

専門医を除いて, このような認識に乏しく, TIAの議論は依然として診断基準や病因論にとどまっているのが現状である。一方, 欧米ではTIA発症後早期の脳卒中リスクを評価するABCD<sup>2</sup>スコア (Table 1)などの尺度を用いてTIA診療の緊急度を1次診療医に教育する啓発活動が展開されるようになった<sup>2)</sup>。

## II. TIA発症後の脳卒中リスク

TIA発症後の脳卒中リスクに関しては多くの報告があるが, これらを平均すると90日以内で12%, 最初の2日間で5%前後となる<sup>3-11)</sup>。Oxford Vascular Studyによれば, 特に発症後30日以内のリスクが高く, 軽症脳梗塞と同様に脳卒中のリスクは10%を超える(Fig. 2)<sup>4)</sup>。また, TIA発症後14日以内の脳卒中発症患者数を日ごとに調査した研究によれば, 発症後の日数が短いほど患者数が多く, 30%は1日目(24時間以内)に脳卒中を発症していた(Fig. 3)<sup>12)</sup>。

TIA発症後の脳卒中リスクを評価するさまざまな尺度が提唱されているが, 代表的な評価スケールにABCD<sup>2</sup>スコアがある (Table 1)<sup>2)</sup>。ABCD<sup>2</sup>スコアが高いほど発症後早期の脳卒中リスクが高いことが報告されている(Fig. 4)<sup>2)</sup>。特に, スコア4以上で急激にリスクが高まるため, ABCD<sup>2</sup>スコア4以上の場合には専門施設へ

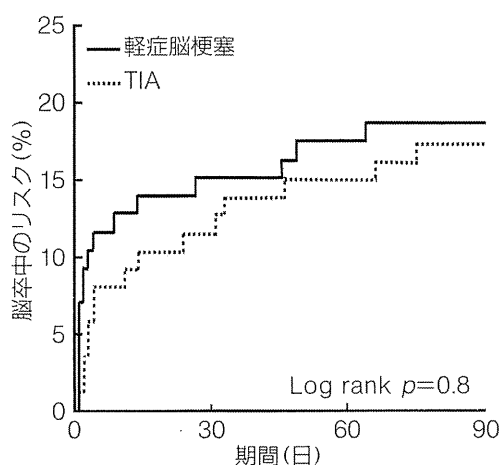


Fig. 2 TIA または軽症脳梗塞患者の早期脳卒中リスク (Oxford Vascular Study) (文献 4 より改変)

TIA 発症後の脳卒中リスクは発症直後ほど急激に増加し、最初の 2 週間で 10% に達している。

の緊急入院が必要であるとの一般医家への啓発教育が海外では行われている。

臨床的なスコア以外に、TIA 患者の脳卒中早期発症リスクの評価には画像検査も有用である。MRI 拡散強調画像 (diffusion weighted image : DWI) と TIA 症状との関係を解析した Calvet ら<sup>13)</sup> の報告によれば、343 例の TIA 連続症例において 134 例 (40%) に DWI で病変を認めたと、DWI 陽性所見の有意な危険因子は ABCD<sup>2</sup> スコア [オッズ比 (odds rate : OR) 4.7, 95% 信頼区間 (confidence interval : CI) 2.0~11.0], 心房細動 (OR 3.5, 95% CI 1.5~8.0), TIA の持続 60 分以上 (OR 2.6, 95% CI 1.3~5.2), 片麻痺 (OR 2.2, 95% CI 1.3~3.7), 大血管粥状硬化症 (OR 1.8, 95% CI 1.0~3.1) であったという。

心房細動は ABCD<sup>2</sup> スコアに含まれていないが、TIA 患者に心房細動が発見されれば専門医は直ちに抗凝固療法を開始するため、発症後早期の脳卒中の危険因子として見かけ上抽出されにくくなるのではないかと考えられる。頸動脈狭窄は TIA の直接原因として重要であり、高度狭窄 (>50%) 以外に潰瘍形成やエコー上の低輝度病変なども脳卒中の早期発症リスクとして重要であると考えられる。また、臨床的リスクスコアが高くなるほど、DWI の陽性率が高くなることも報告されている (Table 2)<sup>14)</sup>。

最近、ABCD<sup>2</sup> スコアと MRI を組み合わせたスコアが提唱された。これは、ABCD<sup>2</sup> スコアに MRI による DWI 病変と血管閉塞状態を加えたスコアであり、AUC (area

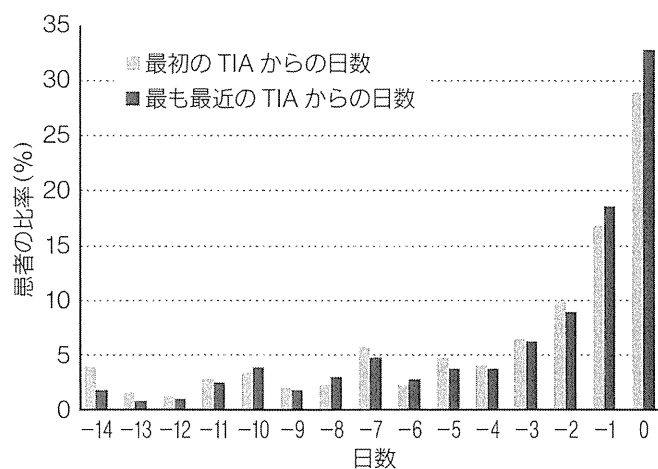


Fig. 3 脳梗塞発症前 14 日間に TIA を経験した患者の日数分布 (文献 12 より改変)

脳梗塞発症前 14 日以内に TIA の既往がある症例では、脳梗塞発症までの日数が短いほど症例が多く、全体の 3 割以上は 1 日 (24 時間) 以内に発症していた。

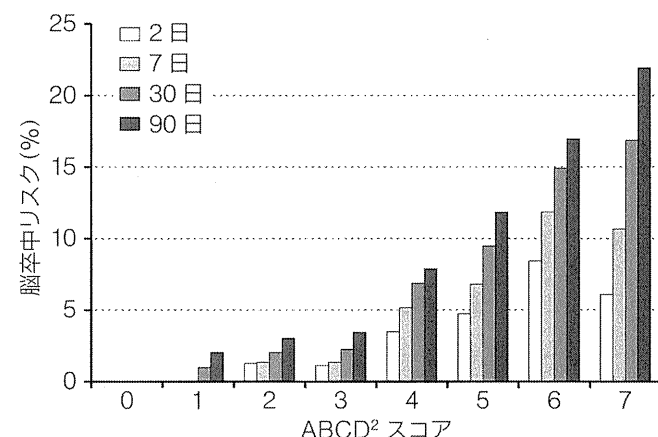


Fig. 4 TIA 発症後の脳卒中リスクと ABCD<sup>2</sup> スコア (文献 2 より改変)

TIA 発症後の脳卒中リスクは ABCD<sup>2</sup> スコアの増加と共に高まり、特にスコア 4 以上で急激に高まる。

under curve) によって予測精度を定量化している (Table 3)<sup>15)</sup>。90 日以内の脳卒中の再発と 90 日後の機能障害の予測精度は ABCD<sup>2</sup>+MRI スコアが ABCD<sup>2</sup> スコアのみや MRI スコアのみの場合より高いという結果が示されている (Fig. 5)<sup>16)</sup>。頭蓋内動脈狭窄に起因する TIA は脳卒中以上に危険であることを示唆しており、頭蓋内動脈狭窄が多い日本人では特に重要な知見であると思われる。

WASID (Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease) 試験のサブ解析によれば、症候性頭蓋内動脈狭窄患者では狭窄動脈の支配領域における脳卒中の再発率は脳卒中患者より TIA 患者のほうが高いという結果が示されている (Fig. 5)<sup>16)</sup>。頭蓋内動脈狭窄に起因する TIA は脳卒中以上に危険であることを示唆しており、頭蓋内動脈狭窄が多い日本人では特に重要な知見であると思われる。



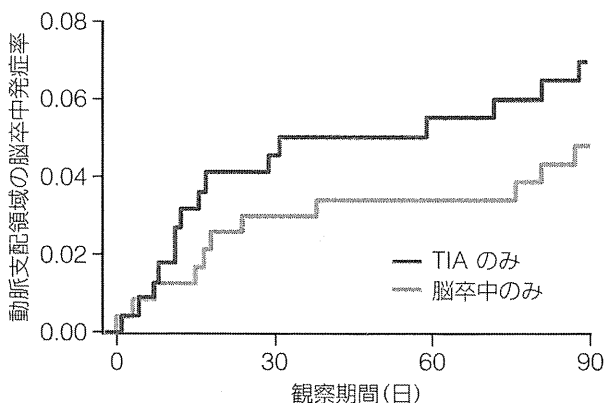
Table 2 DWI 上の急性虚血性病変陽性患者と陰性患者の臨床的リスクスコア (文献 14 より改変)

スコア合計	DWI 陽性 (%) (n=31)	DWI 陰性 (%) (n=169)	合計
ABCD			
≤ 2	2 (8)	24 (92)	26
3	5 (11)	41 (89)	46
4	6 (12)	44 (88)	50
≥ 5	18 (25)	55 (75)	73
			合計=195 p=0.02
California			
≤ 1	3 (11)	25 (89)	28
2	5 (8)	56 (92)	61
3	12 (18)	54 (82)	66
≥ 4	11 (27)	30 (73)	41
			合計=196 p=0.02

Table 3 TIA 患者の各種脳卒中リスク評価法の精度 (文献 15 より改変)

評価項目	ABCD <sup>2</sup>	MRI	ABCD <sup>2</sup> +MRI
	年齢 血圧 臨床症状 糖尿病		年齢 血圧 臨床症状 糖尿病
		DWI 病変 血管閉塞	DWI 病変 血管閉塞
90 日以内の脳卒中の再発	AUC=0.78 95%CI (0.68~0.87)	AUC=0.84 95%CI (0.72~0.92)	AUC=0.88 95%CI (0.79~0.94)
90 日後の機能障害	AUC=0.69 95%CI (0.55~0.81)	AUC=0.78 95%CI (0.64~0.88)	AUC=0.79 95%CI (0.67~0.88)

[略語] AUC : area under curve, CI : confidence interval, DWI : diffusion weighted image



症例数	TIA のみ	脳卒中のみ
222	209	200
241	225	220
	200	215

Fig. 5 症候性頭蓋内動脈狭窄患者における TIA 後の早期脳卒中リスク (WASID 附随研究) (文献 16 より改変)  
症候性頭蓋内動脈狭窄患者において発症後の動脈支配領域の早期脳卒中リスクは TIA 症例で脳梗塞症例よりむしろ高い。

### III. TIA 患者の初期治療

EXPRESS 研究によると、TIA 患者が発症したら直接 TIA クリニックに収容し、24 時間以内に評価を終了し、速やかに治療を開始すれば、発症後早期の脳卒中リスクは著しく低下させることができる。そのような効果に貢献した治療内容として、スタチン、アスピリンに加えたクロピドグレル、降圧薬未投与例への降圧薬、降圧薬 2 剤のおおのこの、より早期からの、より多数例への投与開始を挙げている (Fig. 6)<sup>1)</sup>。

CARESS (Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis) 研究によれば、同側に 50%以上の頸動脈狭窄を有する TIA または虚血性脳卒中で、経頭蓋ドップラー (transcranial Doppler : TCD) によって微小塞栓信号 (microembolic signal : MES) が検出された 230 例全例にアスピリンを投与したうえで、クロピドグレル投与群かプラセボ投与群

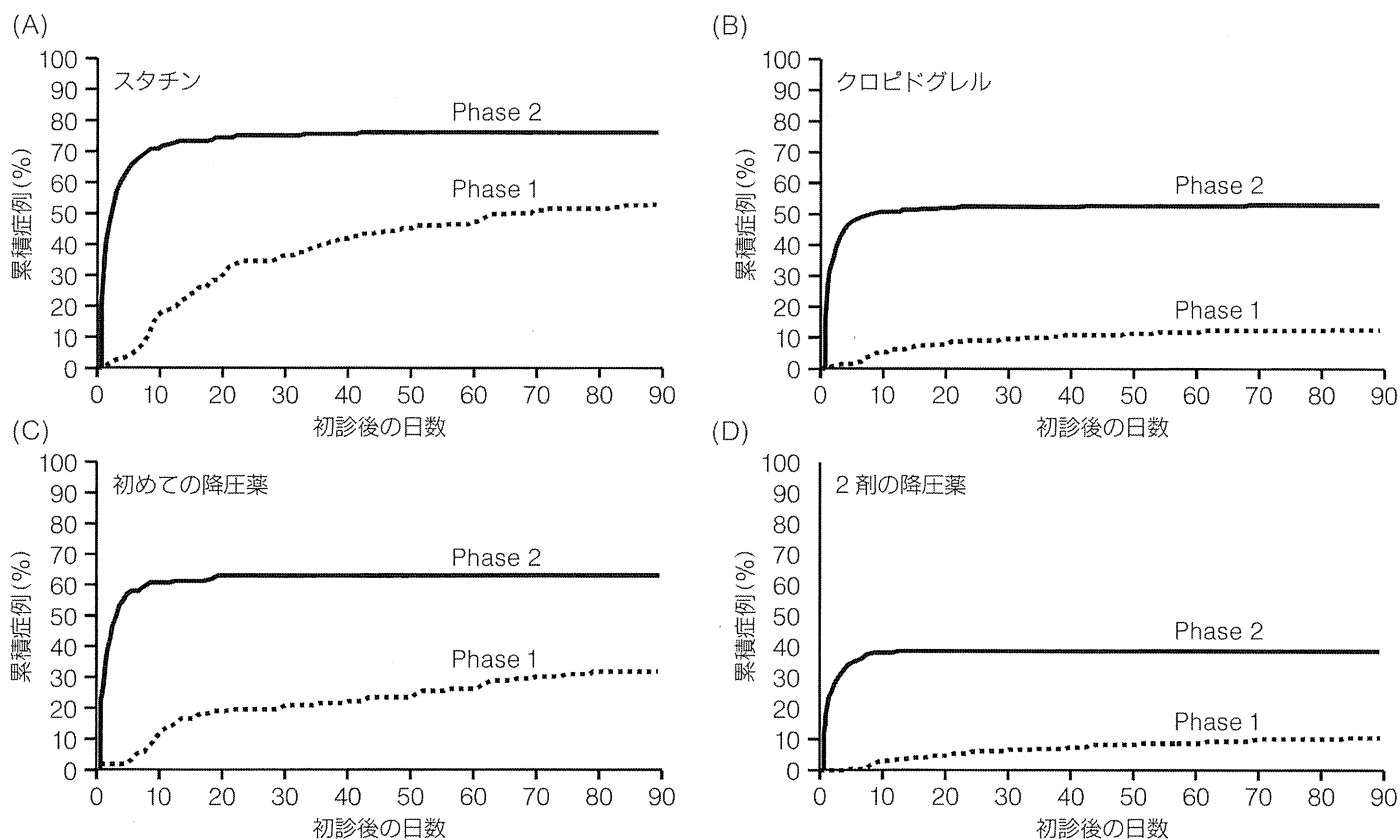


Fig. 6 早期脳卒中再発に及ぼす TIA・軽症脳梗塞の緊急治療効果 (EXPRESS 研究) (文献 1 より改変)

初診後新規処方例の比率。A：なんらかのスタチン投与開始 (スタチン未投与例に対して)。B：クロピドグレル投与開始 (通常アスピリンに追加)。C：初めての降圧薬投与開始 (降圧薬未投与例に対して)。D：2剤の降圧薬投与開始 (降圧薬未投与例か1剤投与例に対して)。

に無作為割り付けし、クロピドグレル投与群では初日に 300 mg の負荷量を投与した後 2 日目から 75 mg を投与したところ、7 日目の MES 検出例はプラセボ投与群よりクロピドグレル投与群で有意に少なかったという (Fig. 7)<sup>17)</sup>。動脈原性塞栓による TIA や脳梗塞では、抗血栓療法によって MES が消失した群で消失しなかった群より再発が少なかったという報告もみられる (Fig. 8)<sup>18)</sup>。

これらの背景を踏まえ、FASTER (Fast Assessment of Stroke and Transient Ischaemic Attack to Prevent Early Recurrence) 研究が行われた。発症後 24 時間以内の TIA または軽症脳梗塞 500 例を対象として、すべての症例にアスピリンを投与し、2×2 の要因デザインによって、クロピドグレルとシンバスタチンの実薬かプラセボを組み合わせ、4 群のいずれかに無作為割り付けし、90 日間観察した。クロピドグレルは初日 300 mg、翌日から 75 mg、シンバスタチンは 40 mg が投与された。脳卒中の再発はクロピドグレル投与群 7.1%、プラセボ投与群 10.8% で有意差はなかったが、クロピドグレル投与群で少ない傾向がみられた (Table 4)<sup>19)</sup>。シンバスタチンの効果はまったくみられなかった。しかしながら、出血性

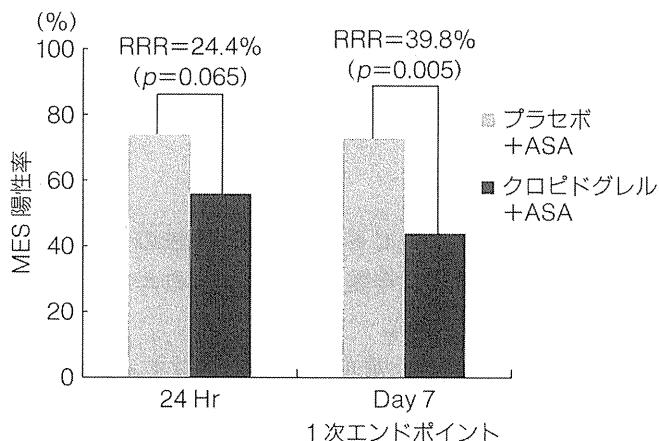


Fig. 7 CARESS 研究における 1 次エンドポイント (文献 17 より改変)

第 7 病日における微小塞栓信号の陽性率 (ITT 解析)。〔略語〕 CARESS: Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis, ASA: アスピリン, MES: 微小塞栓信号, RRR: 相対リスク減少率, ITT: intention to treat

合併症もクロピドグレル投与群でプラセボ投与群より多くみられた〔症候性 6% 対 0% ( $p=0.03$ ), 無症候性 13.9% 対 30.8% ( $p=0.0001$ )] ことから、TIA 発症後早

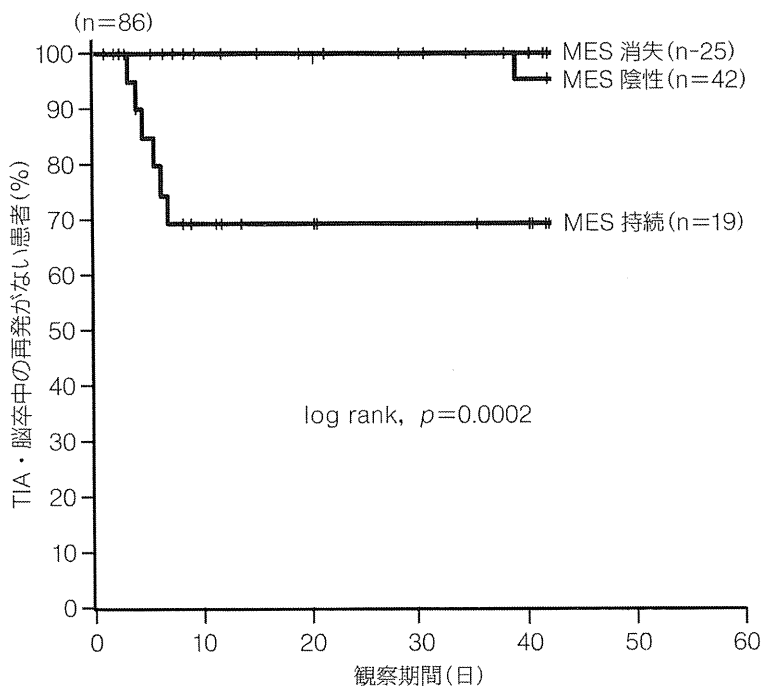


Fig. 8 抗血栓療法後の微小塞栓信号 (MES) の消失と動脈原性 TIA・脳卒中の再発リスクとの関連 (文献 18 より改変)

発症後 30 日以内に、前方循環の、介助を要しない、50%以上の頸動脈狭窄を有する動脈原性の脳虚血イベントを生じた 86 例において、入院時 44 例で経頭蓋ドップラーで MES を認め、抗血栓療法開始後 25 例は 7 日目に MES が消失したが、19 例は MES が持続し、42 例は入院時 MES を認めなかったが、6 週間の追跡期間中脳虚血イベントは MES が持続した 6 例で生じたが、MES が消失した症例では 1 例にも発症せず、入院時 MES を認めなかった 1 例で発症した。

Table 4 FASTER 試験の成績：90 日間の脳卒中再発率 (文献 19 より改変)

	シンバスタチン		プラセボ
	クロピドグレル	9/100 9.0%	5/98 5.1%
プラセボ	12/99 12.1%	9/95 9.5%	21/194 10.8%
合計	21/199 10.6%	14/193 7.3%	

\*Risk ratio 0.7 (95%CI 0.3~1.2)

期のアスピリン・クロピドグレル併用療法のリスク・ベネフィットに関しては今後より多数例でのエビデンスが必要のように思われる。

これまでに行われた虚血性脳卒中に対するアスピリン・クロピドグレル併用療法をアスピリン単独療法と比較した 3 試験をメタ解析すると、発症後 90 日間の脳卒中再発リスクは併用療法群が単独療法群より低いという結果が示されている (Fig. 9)<sup>19)</sup>。現在、FASTER は大規模な第 III 相の国際共同研究が本試験として計画され、日本の参加も打診されており、まもなく開始されようとしている。

#### IV. TIA 診療のガイドライン

米国脳卒中協会 (National Stroke Association) (American Stroke Association とは別組織) は TIA の

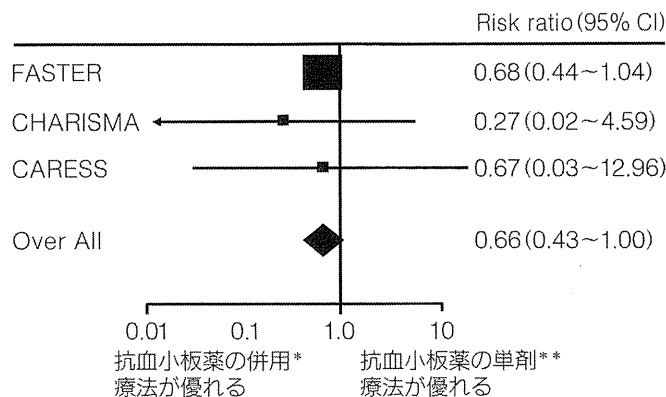


Fig. 9 発症後 24 時間以内の TIA または脳卒中の 90 日間の複合イベント (脳卒中, TIA, 急性冠症候群, 全死亡) のリスクに関するメタ解析 (文献 19 より改変)

[略語] FASTER: Fast Assessment of Stroke and Transient Ischaemic Attack to Prevent Early Recurrence, CHARISMA: Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance, CARESS: Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis. \*アスピリンとクロピドグレル併用, \*\*アスピリン単剤。

管理に関するガイドラインを 2006 年に発表している (Table 5)<sup>20)</sup>。入院に関しては、発症後 24~48 時間以内の TIA は血栓溶解療法などの急性期治療を積極的に行う可能性があるため入院を考慮すべきであるとしており、特にクレッシエンド TIA では入院が必須であり、50%以上の頸動脈狭窄、心房細動、過凝固状態も入院を推奨しており、治療がなんであれ、“スピードが鍵である”と強調している。

検査の時期に関しては、CT・CTA, MRI・MRA, 頸

Table 5 米国脳卒中協会 (NSA) の TIA 管理のためのガイドライン (抜粋)

入院の適応

- ・発症後 24～48 時間以内の TIA は血栓溶解療法や他の内科的治療の適応となる可能性があるため入院を考慮すべきである。多発性で頻度が増加する症状 (クレッシェンド TIA) も入院の必要がある。治療法がなんであれ、スピードが鍵である。外来患者は症状が再発したら直ちに再受診するように十分教育されなければならない (カテゴリー 4)。
- ・発症後 1 週間以内の TIA は常に注意を払う必要があり、クレッシェンド TIA の場合、1 時間以上持続する場合、50%以上の頸動脈狭窄を伴う場合、心房細動のような心内塞栓源が存在する場合、過凝固状態が存在する場合、カリフォルニアスコアや ABCD スコアが高い場合は一般的に入院が推奨される (カテゴリー 4)。

初期評価のタイミング

- ・最近生じた TIA を診療する医師と施設は CT・CTA, MRI・MRA, 超音波などの画像検査を当日行うべきである (カテゴリー 3)。
- ・TIA が疑われ、入院しなかった患者には迅速な (12 時間以内の) 評価を行うべきである (CT または MRI, 心電図, 頸動脈超音波)。初期評価は救急科で断層画像, 心電図, 頸動脈超音波が行われなかった場合、24～48 時間以内に行うべきである。それらが行われ、異常がない場合は、より長期間 (7 日まで) の評価が妥当であろう (カテゴリー 4)。

非心原性 TIA

- ・発症直後の非心原性 TIA は脳卒中や他の血管イベントの 2 次予防のため直ちに長期の抗血小板療法を開始すべきである (カテゴリー 1)。
- ・TIA 患者には脳卒中のリスクを低下させるためアスピリン (50 mg) と徐放型ジピリダモール (200 mg, 1 日 2 回) の併用が第 1 選択の 1 つである (カテゴリー 1)。
- ・クロピドグレルはアスピリンより血管イベントの予防にやや有効である (カテゴリー 1)。
- ・非心原性 TIA 後に INR 2～3 の経口抗凝固療法は抗血小板療法より有効であるとのエビデンスがなく、INR 3 以上では出血性合併症のリスクがより高いので推奨できない (カテゴリー 1)。
- ・徐放型ジピリダモールとアスピリンの併用療法は脳虚血イベントの高リスク患者の予防手段の 1 つである (カテゴリー 3)。
- ・アスピリン服用中にアテローム血栓性 TIA を生じた患者にはクロピドグレル単独かアスピリンと徐放型ジピリダモールの併用が推奨される (カテゴリー 3)。
- ・チエノピリジン誘導体による治療を開始しようとしている TIA 患者はチクロピジンではなく、クロピドグレルを服用すべきである。なぜならば、クロピドグレルは副作用が少なく、モニターの必要性が少ないからである (カテゴリー 4)。
- ・非心原性 TIA 患者には、アスピリン単独やアスピリンとジピリダモールの併用に耐性がない場合、クロピドグレルが推奨される (カテゴリー 4)。

心原性 TIA

- ・持続性または発作性心房細動 (弁膜症性または非弁膜症性) がある患者には、長期の経口抗凝固療法が推奨される (カテゴリー 1)。これらの患者には、目標 INR 2.5 (治療域 2.0～3.0) が推奨される。経口抗凝固薬が禁忌の場合にはアスピリンが推奨される。
- ・アスピリン (325 mg/日)、またはアスピリン不耐性の場合にはクロピドグレル (75 mg/日) が、経口抗凝固薬を投与できない場合に限り、非弁膜症性心房細動を伴った心原性 TIA に推奨される (カテゴリー 1)。
- ・発作性心房細動または粗動、最近生じた心筋梗塞、機械弁置換、僧帽弁狭窄、心内血栓、高度の拡張型心筋症 (EF < 20%) がない限り (カテゴリー 4)、洞調律の TIA 患者に抗凝固薬を使用すべきではない (カテゴリー 1)。
- ・TIA の既往を有する僧帽弁逸脱や僧帽弁ストランドでは、抗血小板療法が推奨される (カテゴリー 3)。
- ・卵円孔開存に伴った TIA には、抗凝固療法の適応がないと思われる場合、抗血小板療法が推奨される (カテゴリー 1)。

[略語] INR: international normalized ratio, EF: ejection fraction

動脈エコーはその日のうちに施行すべきであるとしている。また、TIA 発症後は直ちに抗血小板薬を投与することを推奨しており、心原性 TIA には長期の経口抗凝固療法 (INR 2～3, 目標値 2.5) を推奨している。

## V. TIA の国際共同研究

以上のような背景を踏まえ、大規模な国際共同研究によって TIA 患者を多数登録し、長期間前向きに追跡調査

Table 6 TIA Registry, Org. の研究計画概要<sup>21)</sup>

- 
1. 研究組織  
 研究代表者：P Amarenco (France)  
 運営委員：GW Albers (US), GA Donnan (Australia), J Ferro (Portugal), MG Henericci (Germany), C Johnston (US), PC Lavalee (France), J-L Mas (France), PM Rothwell (UK), PA Teal (Canada), P-J Touboul (France), S Uchiyama (Japan), E Vicant (France), KSL Wong (Hong Kong)
  2. 研究デザイン  
 TIA クリニックを基盤としたウェブ登録に基づく国際多施設共同研究による前向き観察研究。
  3. 対象症例と目標症例数  
 18歳（または各国の法定年齢）以上の、発症後7日以内のTIAまたは軽症虚血性脳卒中（Rankin 0または1）で、登録前に承諾書に署名し、2年ごとの受診が可能な症例。脳卒中の既往を有する症例は除外。登録目標数は10カ国以上の20～30施設から合計5,000例。
  4. 評価項目
    - 1) 主要評価項目  
 心血管死、非致命的脳卒中、非致命的心筋梗塞。
    - 2) 2次評価項目  
 脳卒中、脳卒中・TIA、あらゆる心血管イベント（致死性的および非致死的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、冠動脈バイパス移植術（CABG）、頸動脈再建術、肢切断〕、追跡期間中の血圧コントロール。
    - 3) 探索的評価項目  
 治療内容（ガイドラインと比較した脳卒中とTIAの管理）、臨床症状、原因、インフルエンザワクチンの影響、社会経済（所得水準、雇用状態、医療保険の内容）、発症から初診までの時間、リスク予測スコア、うつスコア（IQ 8）。
  5. 主要なデータの回収  
 ベースライン、1カ月、6カ月、1年、2年（初回の解析）、3年、4年、5年。
  6. 付随研究
    - 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。
- 

して脳卒中などの心血管イベントの発症リスクを解析するとともに、各国における診断と治療の実態を明らかにしようとする疾患コホート研究（TIA Registry, Org.）が計画された（Table 6）<sup>21)</sup>。

フランスのPierre Amarenco教授を研究代表者として、筆者を含む欧州、北米、アジア、オーストラリアの神経内科医を中心とした16名の共同研究者（運営委員）からなる、医師主導型の臨床試験である。研究デザインは、介入試験ではなく、TIAクリニックを基盤としたウェブ登録に基づく国際多施設共同研究による前向き観察研究である。対象は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）であり、登録目標数は10カ国以上の20～30施設から合計5,000例であり、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、非致命的

心筋梗塞であり、2次評価項目は脳卒中、脳卒中・TIA、全心血管イベント、全血管内治療、血圧管理である。また、探索的評価項目として治療内容、臨床症状、原因、インフルエンザワクチンの影響、社会経済、医療施設収容時間、リスク予測スコア、うつスコアが予定され、付随研究としてDWI、頸動脈エコー、24時間血圧が予定されている。

本研究によってわが国におけるTIA診療の実態が海外と比較されることで明らかとなり、TIAクリニックやそれに準じた救急診療体制がわが国でも整備される契機になれば、本研究の意義は大きいと考えられる。

## おわりに

発症後1週間以内のTIAは救急疾患として扱い、特に臨床的リスクスコアの高いTIA、DWI陽性のTIA、頸動

脈狭窄や頭蓋内動脈狭窄を認める TIA, 心房細動や血液凝固異常を合併した TIA, TCD で MES を認める TIA は, TIA クリニックのような専門施設に収容し, 24 時間以内に頭頸部のスクリーニング検査を終了し, 直ちに抗血栓療法と危険因子のコントロールを開始すべきである。このような TIA 発症直後の早期管理による脳卒中の発症予防は極めて大きな医療経済効果があると考えられるので, わが国でも TIA クリニックのような初期診療システムを早急に構築することが望まれる。

本稿で紹介した国際共同研究グループでは, 狭心症を急性心筋梗塞とともに acute coronary syndrome (ACS) と総称し, 救急疾患の対象とし, 救急診療体制を整備することによって救命率が飛躍的に向上した成功例を踏まえて, TIA を acute cerebrovascular syndrome (ACVS) という概念に包括して早期診断・早期治療の重要性をアピールしたいと考えている。本研究と並行し, わが国でも厚生労働科学研究費補助金による「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」が今年度から開始される。まさに“Time is TIA”である。

## 文 献

- 1) Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, 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
- 2) Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, et al: Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* **369**: 283-292, 2007
- 3) Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S: Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* **284**: 2901-2906, 2000
- 4) Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM (Oxford Vascular Study): Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organization of services. *BMJ* **328**: 326, 2004
- 5) Gladstone DJ, Kapral MK, Fang J, Laupacis A, Tu JV: Management and outcomes of transient ischemic attacks in Ontario. *CMAJ* **170**: 1099-1104, 2004
- 6) Hill MD, Yiannakoulias N, Jeerakathil T, Tu JV, Svenson LW, et al: The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population-based study. *Neurology* **62**: 2015-2020, 2004
- 7) Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, Khoury J, Kissela B, et al: Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke* **36**: 720-723, 2005
- 8) Correia M, Silva MR, Magalhães R, Guimarães L, Silva MC: Transient ischemic attacks in rural and urban northern Portugal: incidence and short-term prognosis. *Stroke* **37**: 50-55, 2006
- 9) Tsvigoulis G, Spengos K, Manta P, Karandreas N, Zambelis T, et al: Validation of the ABCD score in identifying individuals at high early risk of stroke after a transient ischemic attack: a hospital-based case series study. *Stroke* **37**: 2892-2897, 2006
- 10) Arauz A, Cantú C, Ruiz-Sandoval JL, Villarreal-Careaga J, Barinagarrementeria F, et al: Short-term prognosis of transient ischemic attacks. Mexican multicenter stroke registry. *Rev Invest Clin* **58**: 530-539, 2006
- 11) Purroy F, Montaner J, Molina CA, Delgado P, Ribo M, et al: Patterns and predictors of early risk of recurrence after transient ischemic attack with respect to etiologic subtypes. *Stroke* **38**: 3225-3229, 2007
- 12) Rothwell PM, Warlow CP: Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology* **64**: 817-820, 2005
- 13) Calvet D, Touzé E, Oppenheim C, Turc G, Meder JF, et al: DWI lesions and TIA etiology improve the prediction of stroke after TIA. *Stroke* **40**: 187-192, 2009
- 14) Redgrave JN, Schulz UG, Briley D, Meagher T, Rothwell PM: Presence of acute ischaemic lesions on diffusion-weighted imaging is associated with clinical predictors of early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* **24**: 86-90, 2007
- 15) Coutts SB, Eliasziw M, Hill MD, Scott JN, Subramaniam S, et al: An improved scoring system for identifying patients at high early risk of stroke and functional impairment after an acute transient ischemic attack or minor stroke. *Int J Stroke* **3**: 3-10, 2008
- 16) Ovbiagele B, Cruz-Flores S, Lynn MJ, Chimowitz MI (Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Study Group): Early stroke risk after transient ischemic attack among individuals with symptomatic intracranial artery stenosis. *Arch Neurol* **65**: 733-737, 2008
- 17) Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, et al: Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation*



- 111: 2233-2240, 2005
- 18) Goertler M, Blaser T, Krueger S, Hofmann K, Baeumer M, et al: Cessation of embolic signals after antithrombotic prevention is related to reduced risk of recurrent arterioembolic transient ischaemic attack and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **72**: 338-342, 2002
- 19) Kennedy J, Hill MD, Ryckborst K, Eliasziw M, Demchuk AM, et al (FASTER Investigators): Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomized controlled pilot trial. *Lancet Neurol* **6**: 961-969, 2007
- 20) Johnston SC, Nguyen-Huynh MN, Schwarz ME, Fuller K, Williams CE, et al: National Stroke Association guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Ann Neurol* **60**: 301-313, 2006
- 21) Amarenco P, Albers GW, Buchan A, Donnan GA, Ferro J, et al: TIA Registry Org. Ongoing Clinical Trials. 18<sup>th</sup> European Stroke Conference, Stockholm, 2009

---

— <お知らせ> —

転倒予防医学研究会 第6回研究集会

会 期 2009年10月4日(日) 9時~17時(予定)

会 場 ニッショーホール(日本消防会館) [〒105-0001 東京都港区虎ノ門2-9-16]

主 催 転倒予防医学研究会世話人会(世話人代表 武藤芳照)

主な内容 シンポジウム: 転倒予防 — これまでのエビデンスとこれからの発展/特別講演: 語りは心の絵画(仮題) 平野啓子氏(語り部)/ワークショップ: 転倒予防センサーの現状と予防の可能性/そのほか: 一般演題(口演, ポスター) など

参加費 会員: 5,000円\*1, 非会員: 6,000円\*1, 学生: 2,000円\*2

\*1昼食お弁当付

\*2当日受付のみ。お弁当なし。受付にて学生証をご提示ください。

定 員 700名

参加申込 参加には、事前の申込みが必要です。

以下の①~④の内容を明記のうえ、事務局宛に、E-mail, FAX, ハガキのいずれかにてお申込みください。

①参加者氏名(フリガナ), ②所属先/職種(資格など), ③2009年度会員/非会員の明記, ④参加票送付先の郵便番号・住所・TEL(所属先か自宅かを明記)

\*お申込み後、事務局から参加費の振込用紙を送付します。参加票は振込手続き完了後にお送りします。

連絡先 転倒予防医学研究会事務局 [〒104-0045 東京都中央区築地1-9-4 ちとせビル3F]

TEL/FAX: 03-3544-6112(兼用) E-mail: tentou@ellesnet.co.jp

ホームページ: <http://www.tentouyobou.jp>

## シンポジウム

### 2. 循環器疾患のEBM 5) 脳血管障害

内山真一郎

**Key words** : 血栓溶解療法, 再発予防, 抗血小板療法, 一過性脳虚血発作

#### はじめに

脳血管障害のエビデンスとしては, 一次・二次予防, 急性期治療, 合併症・後遺症対策ときわめて多岐にわたり, 膨大な数に及ぶが, 本講演では虚血性脳血管障害の急性期治療と再発予防における最近の重要なエビデンスを中心に述べてみたい。

#### 1. 急性期治療

脳梗塞急性期の治療法のうち, 世界中でもっとも有効であるとのコンセンサスが得られているのは遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) であるアルテプラゼの静注療法である。

しかしながら, t-PA静注療法は発症後3時間以内という, きわめて狭い治療可能時間枠(therapeutic time window)しかなく, 多くの禁忌事項が存在し, 脳卒中専門医を中心とするチーム医療が可能な施設に限定されているため急性虚血性脳卒中患者のわずか数%にしか施行されていない。また, 本治療法の効果は限定的であり, 3カ月後の転帰良好例が30%増加するにすぎない。

うちやま しんいちろう : 東京女子医科大学神経内科学

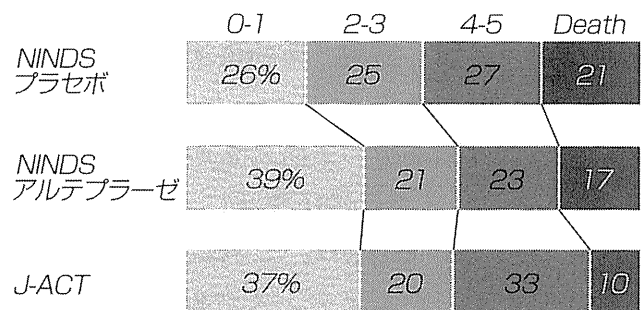


図 1. t-PA 静注療法3カ月後の機能予後 (mRS)<sup>1, 2)</sup>

mRS : modified Rankin Scale, NINDS ; National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA study, J-ACT ; Japan alteplase Clinical Trial.

い (図 1)<sup>1, 2)</sup>. さらに, 本治療法は, 治療後 36 時間以内の症候性頭蓋内出血の頻度が 10 倍に増加する両刃の剣でもある (表 1)<sup>1, 2)</sup>. とはいえ, これほどの長期転帰改善効果を示した他の治療法はこれまでになく, 適応を遵守すれば重篤な頭蓋内出血を回避でき, 劇的な治療効果を期待できる症例があるのは事実であり, 今後は国民への啓発とともに脳卒中患者の救急搬送体制を整備し, 施行率を向上させる必要がある。

#### 2. 危険因子の薬物治療

脳梗塞の再発予防には危険因子の管理と抗血

表 1. t-PA 静注療法後 36 時間以内の頭蓋内出血<sup>1,2)</sup>

	J-ACT n=103	NINDS study	
		アルテプラゼ群 n=311	プラセボ群 n=312
全ての頭蓋内出血	31.1%	10.6%	3.2%
症候性	5.8%	6.4%	0.6%
致死性	0.9%	2.9%	0.3%
3ヶ月目までの全死亡	9.7%	17.0%	21.0%

栓療法の二本柱がある<sup>3)</sup>。脳卒中の確立された危険因子としては、高血圧、糖尿病、脂質異常、喫煙、大量飲酒、メタボリックシンドローム、慢性腎臓病 (CKD) が知られている。脳卒中の再発予防には、これらの危険因子を食事療法、運動療法、禁煙、節酒、薬物療法により厳格に管理する必要がある。

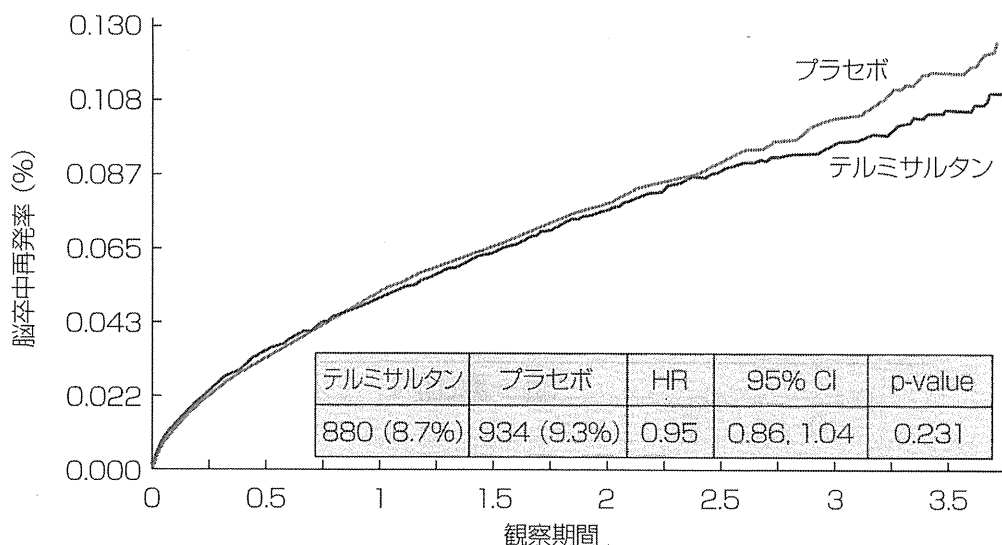
降圧療法は脳卒中の予防にきわめて有効であり、脳卒中のリスクは降圧療法により 40% 以上減少する<sup>4)</sup>。しかしながら、これは脳卒中の一次予防効果を示したエビデンスであり、再発予防効果を示したエビデンスは PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study)<sup>5)</sup> のみであった。PROGRESS では、日本人を含む脳卒中患者においてアンジオテンシン変換酵素阻害薬ペリンドプリルの単独または利尿薬インダパミドとの併用による降圧治療により 28% の有意な再発予防効果が示された。

最近、日本人を含む脳梗塞患者 2 万例以上を対象にして降圧療法の再発予防効果を 2 種類の抗血小板薬の再発予防効果とともに検討する大規模臨床試験 PROGRESS (Prevention Regimen for Effective Avoiding Second Strokes) が行われた。本試験で用いられた降圧薬はアンジオテンシン受容体拮抗薬テルミサルタンであったが、テルミサルタンの有意な脳卒中再発予防効果は示されなかった (図 2)<sup>6)</sup>。しかしながら、事後解析によれば、6 カ月以後の再発予防効果は有意であったことから、平均 2.5 年の観察期間が短すぎた可能性が議論されている。また、6 カ月までは有意

差がなかったことに関しては、発症後 10 日以内の脳梗塞が 40% も含まれており、最初からテルミサルタン 80 mg が投与されており、実際テルミサルタン投与群で低血圧症状の発現が多かったことから、脳循環の自動調節能が障害されやすい脳梗塞発症後早期の降圧が悪影響を及ぼした可能性も議論されている。

HMGCoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) の脳卒中予防効果に関しては多くのエビデンスがあり、それらのメタ解析によれば、脳卒中の発症リスクはスタチンにより 20% 以上低下することが示されている<sup>7)</sup>。日本人のもっともレベルの高いエビデンスとしては、軽症から中等症の高コレステロール血症患者を対象にプラバスタチンの効果を検討した MEGA (Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese) study<sup>8)</sup> が挙げられる。MEGA study のサブ解析によれば、最初の 5 年間の観察期間において脳卒中の発症は 35% 減少したが、このリスク低減効果に対する LDL コレステロール (LDL-C) 低下度の寄与度を proportion of treatment effect (PTE) という統計学的指標で計算すると、PTE はマイナスとなり、脳卒中の予防効果は LDL-C の低下では説明できないという結果となった (表 2)<sup>9)</sup>。冠動脈疾患の PTE を計算するとプラス 59% となり、約 6 割は LDL-C 低下により説明できるので、スタチンによる脳卒中予防効果は冠動脈疾患予防効果より pleiotropic effects (多面的効果) の影響が大きいことが示唆される。

これまでにスタチンの脳梗塞再発予防効果の



症例数

テルミサルタン	10146	9667	9400	9135	6947	4457	2337	1052
プラセボ	10186	9725	9402	9148	6957	4404	2326	1045

図2. PROFESSの成績：テルミサルタンの脳卒中再発予防効果<sup>6)</sup>

平均2.5年間の観察期間においてテルミサルタンの有意な脳卒中再発予防効果は証明されなかった。

表2. LDL-C低下度の心血管イベントリスク低下度への寄与度<sup>9)</sup>

イベント	ハザード比		PTE * (%)
	LDL-C 調整なし	LDL-C 調整あり	
脳卒中	0.59	0.48	-38.6
脳梗塞	0.53	0.42	-33.8
冠動脈疾患	0.71	0.87	59.0
冠動脈疾患+脳梗塞	0.65	0.70	14.8
全心血管系疾患	0.68	0.71	10.4

$$* \text{ PTE (proportion of treatment effect)} = \left[ 1 - \frac{\log(\text{追跡期間中 LDL-C 調整後ハザード比})}{\log(\text{LDL-C 調整なしハザード比})} \right] \times 100\%$$

エビデンスはSPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)<sup>10)</sup>のみである。しかしながら、SPARCLには日本人患者が含まれておらず、試験薬のアトルバスタチンは80 mgという日本では承認されていない高用量が使用されたことから、現在我が国ではJ-STARS (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke) という、プラバスタチン(10~20 mg)の脳梗塞再発予防効果を検討する臨床試験が進行中である。

### 3. 抗血小板療法

Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT)<sup>11)</sup>のメタ解析によれば、脳梗塞または一過性脳虚血発作(TIA)の既往を有する患者ではアスピリンを中心とする抗血小板療法により血管イベント(脳卒中, 心筋梗塞, 血管死)は有意に22%減少することが示されている。血管イベントの高リスク患者においてチエノピリジン(チクロピジンまたはクロピドグレル)とアスピ

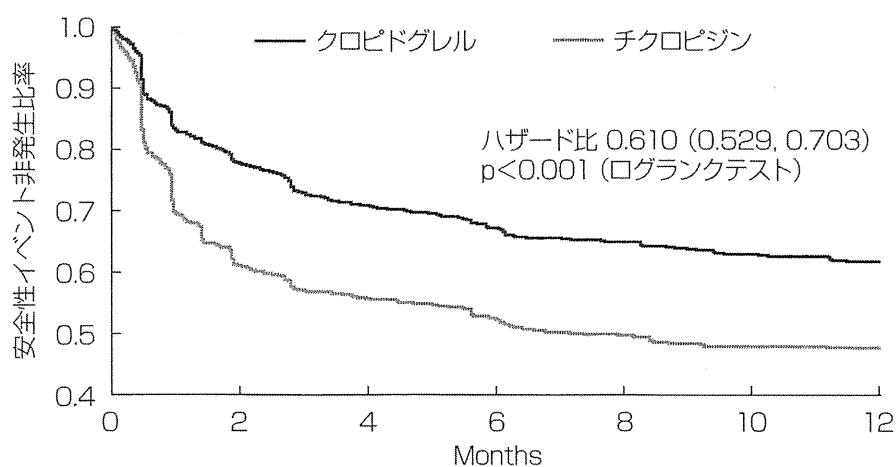


図3. クロピドグレル投与群とチクロピジン投与群の安全性イベント非発生比率<sup>13)</sup>  
副作用と検査値異常はチクロピジン投与群 (48.7%) よりクロピドグレル投与群 (35.0%) で有意に少なかった。

リンによる血管イベント（脳卒中，心筋梗塞，血管死）の予防効果を直接比較したランダム化比較試験のメタ解析によれば，チエノピリジンはわずかながら有意にアスピリンより血管イベント予防効果に優れていると報告されている。しかしながら，チクロピジンとクロピドグレルを直接比較した試験は行われたことがなかった。

演者らは，脳梗塞患者を対象に日本で行われたチクロピジンとクロピドグレルの安全性を有効性ととも比較する2件(1件の成績は発表済み<sup>12)</sup>)のプラセボ対照ランダム化比較試験の統合解析を行った。肝機能障害と血液障害（白血球減少，好中球減少，血小板減少）を含む有害事象はクロピドグレルでチクロピジンより約40%少なかった(図3)<sup>13)</sup>。一方，血管イベントは両群間で差がなかったことから(ハザード比0.918, 95%信頼区間0.518~1.626,  $p=0.769$ )，クロピドグレルはチクロピジンより安全性に優れ，有効性は同等なので，有用性により優れていると考えられる。

我が国では脳梗塞の再発予防に適応のある抗血小板薬としてシロスタゾールも用いられている。演者らは，これまでに世界中で行われたシロスタゾールのプラセボ対照ランダム化比較試験をメタ解析し，アテローム血栓症におけるシ

ロスタゾールの有効性と安全性を検討した。解析対象となったのは末梢動脈疾患(PAD)(閉塞性動脈硬化症)10試験，脳血管障害(CVD)2試験，冠動脈疾患(CAD)1試験の合計13試験に登録された6,194例であった。全血管イベントはシロスタゾールにより有意に14%(相対リスク0.86, 95%信頼区間0.75~1.00,  $p=0.047$ )減少したが，脳血管イベントは40%(相対リスク0.60, 95%信頼区間0.45~0.81,  $p<0.001$ )も減少したのに対し，心イベントは1%(相対リスク0.99, 95%信頼区間0.84~1.17,  $p=0.909$ )しか減少せず，重大な出血性合併症は増加しなかった(相対リスク1.01, 95%信頼区間0.66~1.52,  $p=0.980$ )<sup>14)</sup>。したがって，シロスタゾールは，特に脳血管障害の予防に有効であり，出血リスクが少ない抗血小板薬であるといえる。

脳卒中やTIAの既往患者を対象にしたMATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients)<sup>15)</sup>やアテローム血栓症(CVD, CAD, PAD)や3つ以上の血管性危険因子を有するアテローム血栓症予備軍を対象にしたCHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance)<sup>16)</sup>の成績によれば，クロピドグレルとアスピリンの併

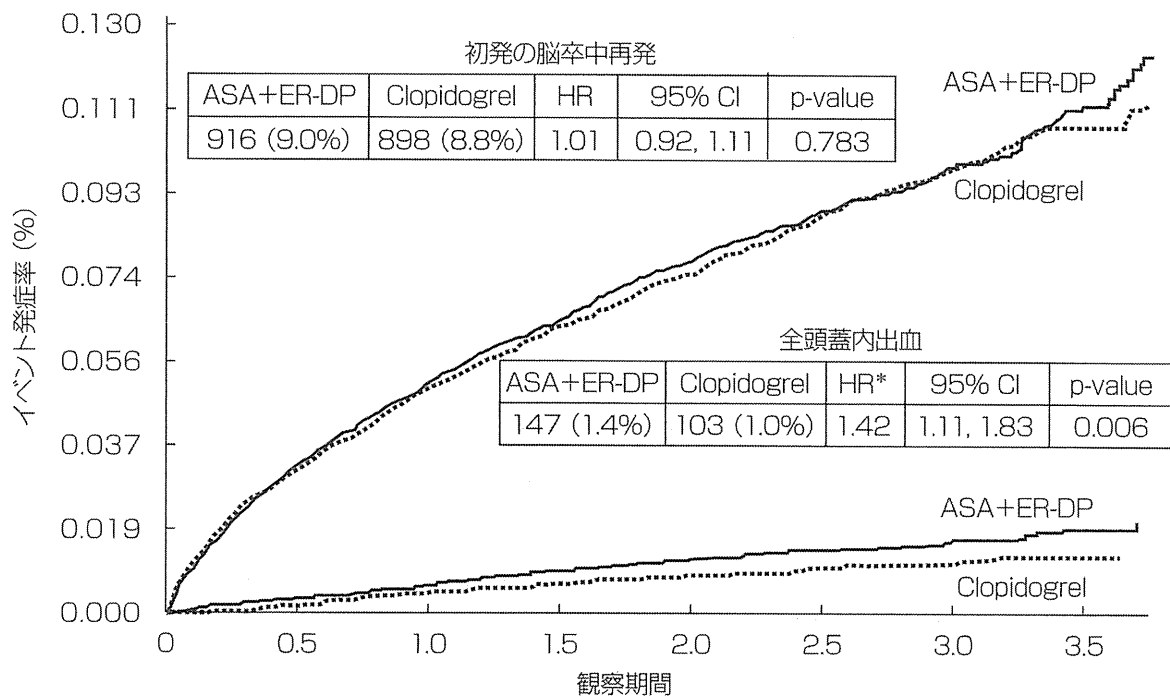


図 4. ProFESS の成績：脳卒中の再発と頭蓋内出血<sup>19)</sup>

脳卒中の再発率はアスピリン・徐放型ジピリダモール併用群とクロピドグレル群で有意差がなかったが、頭蓋内出血発現率はクロピドグレル群よりアスピリン・徐放型ジピリダモール併用群で有意に多かった。

用は各々の単独投与に比べて上乗せ効果に乏しく、出血リスクが高まるという結果が示されている。また、抗血栓薬を投与されている4,000例の血栓性疾患患者を対象に我が国で行われた前向き観察研究 (BAT; Bleeding with Antithrombotic Therapy) によれば、欧米人に比べて日本人で出血性合併症が起こりやすいという事実はなかったが、欧米人と同様に日本人でもチクロピジンとアスピリンの併用はアスピリン単独より40%出血リスクを高めることが判明した<sup>17)</sup>。したがって、チエノピリジンとアスピリンの併用は、長期の脳梗塞再発予防には推奨できない。

抗血小板薬併用療法の唯一の例外はジピリダモールとアスピリンの併用のように思われた。脳卒中・TIA患者を対象にしたESPRIT (European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial)<sup>18)</sup>によれば、ジピリダモールとアスピリンの併用はアスピリン単独よりむしろ出血リスクが低下する傾向が示されていた。

しかしながら、PRoFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes)の成績によれば、ジピリダモールとアスピリンの合剤 (Aggrenox<sup>TM</sup>) の脳梗塞再発予防効果はクロピドグレルと同等であり、頭蓋内出血はAggrenoxがクロピドグレルより42%多かった(図4)<sup>19)</sup>。我が国では非心原性脳梗塞患者を対象としてAggrenoxとアスピリンの再発予防効果を比較する二重盲検比較試験 (JSAP; Japanese Aggrenox Stroke Prevention vs Aspirin Program)<sup>20)</sup>が行われ、昨年末で全症例の観察期間 (52週) が終了し、本年前半には解析結果が発表される予定である。

#### 4. 一過性脳虚血発作の救急管理

TIAは脳卒中症状が短時間で自然に消失するため本人や家族に無視または軽視されがちである。また、TIAは単なる軽症の脳卒中として後回しにされやすい。しかし、発症直後のTIAは既往とし