

でのTIAよりはるかに危険である。TIAへの初期対応の遅れは患者の転帰に致命的な影響を及ぼす恐れがある。したがって、発症直後のTIAはacute cerebrovascular syndrome (ACVS)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TIAと軽症脳梗塞の観察研究(EXPRESS Study ; Effect of Urgent Treatment of Transient Ischaemic Attack and Minor Stroke on Early Recurrent Stroke)<sup>21)</sup>によれば、一次診療医がTIAまたは脳卒中を疑い、ファックスで専門医に相談していたが、TIA患者が入院を要するとは考えていなかった頃には発症後90日以内の脳卒中発症リスクが10%以上あったが、一次診療医が患者をTIAクリニックへ直接送ることを要請するようになってから脳卒中リスクは4%台に低下したという。演者らは、発症後7日以内のTIAまたは軽症脳梗塞患者を世界で5,000例登録し、5年間観察して血管イベントの発症リスクを解析するとともに、管理と治療の実態を調査する国際共同前向き観察研究(TIA Registry Org.)を開始した。

#### 文 献

- 1) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333: 1581-1587, 1995.
- 2) Yamaguchi T, et al: Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 37: 1810-1815, 2006.
- 3) 内山真一郎: 脳梗塞の予防と治療. 第33回内科学の展望. 日内会誌 95: 420-425, 2007.
- 4) MacMahon S, et al: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 335: 765-774, 1990.
- 5) PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358: 1033-1041, 2001.
- 6) Yusuf S, et al: Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 359: 1225-1237, 2008.
- 7) Amarenco P, et al: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis. Systematic review and up-to-date. *Stroke* 35: 2902-2909, 2004.
- 8) Nakamura H, et al: Primary prevention of cardiovascular disease in Japan. Results of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA). *Lancet* 368: 1155-1163, 2006.
- 9) Uchiyama S, et al: Risk factors for stroke and lipid-lowering effect of pravastatin on the risk of stroke in Japanese patients with hypercholesterolemia: Analysis of data from the MEGA study, a large randomized controlled trial. *J Neurol Sci* 284: 72-76, 2009.
- 10) The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 345: 549-559, 2006.
- 11) Antithrombotic Trialists' Collaboration: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by antiplatelet therapy: Collaborative meta-analysis of 266 trials involving 200,000 patients at high risk of occlusive vascular events. *Br Med J* 324: 71-96, 2001.
- 12) Fukuuchi Y, et al: A randomized, double-blind study comparing the safety and efficacy of clopidogrel versus ticlopidine in Japanese patients with noncardioembolic cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis* 25: 40-49, 2008.
- 13) Uchiyama S, et al: The safety and efficacy of clopidogrel versus ticlopidine in Japanese stroke patients: combined results of two phase III, multicenter, randomized clinical trials. *J Neurol* 256: 888-897, 2009.
- 14) Uchiyama S, et al: Stroke prevention by cilostazol in patients with cerebrovascular disease, peripheral artery disease, and coronary stenting: a meta-analysis of clinical trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009 in press.
- 15) Diener H-C, et al on behalf of the MATCH investigators: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 364: 331-337, 2004.
- 16) Bhatt DL, et al: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 354: 1706-1717, 2006.
- 17) Toyoda K, et al: Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective multi-center, observational study. *Stroke* 39: 1740-1745, 2008.
- 18) The ESPRIT Study Group: Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 367: 1665-1673, 2006.
- 19) Sacco RL, et al: Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 359: 1238-1251, 2008.
- 20) Uchiyama S, et al: Japanese Aggrenox Stroke Prevention

- vs. Aspirin Program (JASAP). Ongoing Clinical Trials. International Stroke Conference 2007, San Francisco, 2007.
- 21) Rothwell PM, 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.
-

## TIA の国際共同観察研究の 概要と意義

内山真一郎

UCHIYAMA Shinichiro

東京女子医科大学医学部神経内科学

一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA) 発症直後は脳卒中のリスクが非常に高いため、ただちに検査をおこない、速やかに治療を開始する必要がある。TIA Registry Org は TIA 患者の大規模な医師主導型の国際共同観察研究であり、発症後 1 週間以内の TIA または軽症脳梗塞患者 5,000 例をウェブ登録し、5 年間観察して脳卒中の発症率、危険因子、画像所見、診療体制、治療の現状などについて調査し、急性脳血管症候群 (ACVS) としての TIA に対する各国の診療実態を調査し、今後の診療向上に寄与することを目的としている。

### Key Words

観察研究, 脳卒中リスク, 危険因子, TIA クリニック, 早期診断

### はじめに

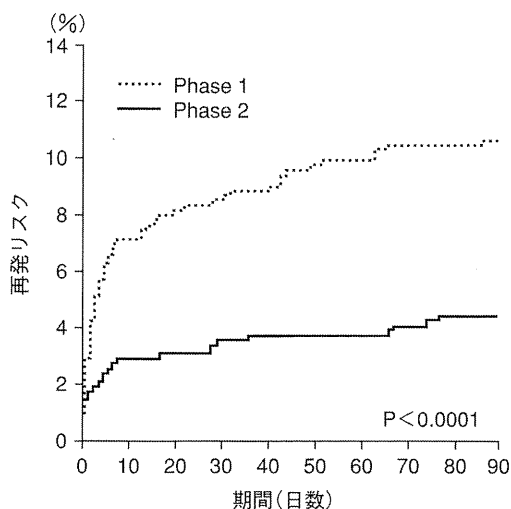
一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA) は脳梗塞の前兆となる病態として重要であるが、治療なくとも短時間で症状が消失してしまうため本人や家族に軽視または無視されがちである。また、発症直後の TIA と既往としての TIA の危険性の相違は医師にさえ十分認識されていない。しかしながら、TIA への初期対応の遅れは患者の転帰に重大な影響を及ぼす危険性がある。したがって、発症直後の TIA は救急疾患としてただちに評価をおこない、早急に治療を開始すべきである。

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のもとに早期評価と早期治療開始の重要性を調査することを目的とした大規模な医師主導型の国際共同観

察研究 (TIA Registry Org.) の概要を紹介し、その意義を述べてみたい。

### 1 研究の背景

英国でおこなわれた Effect of Urgent Treatment of Transient Ischaemic Attack and Minor Stroke on Early Recurrent Stroke (EXPRESS) 研究によれば、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 ヶ月以内の脳卒中の発症率は 10% を超えていたが、一次診療医がただちに専門施設 (TIA クリニック) 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 1)<sup>1)</sup>。また、



図① EXPRESS 研究における TIA 患者の早期再発リスク

(Rothwell PM *et al*, 2007<sup>1)</sup>より改変引用)

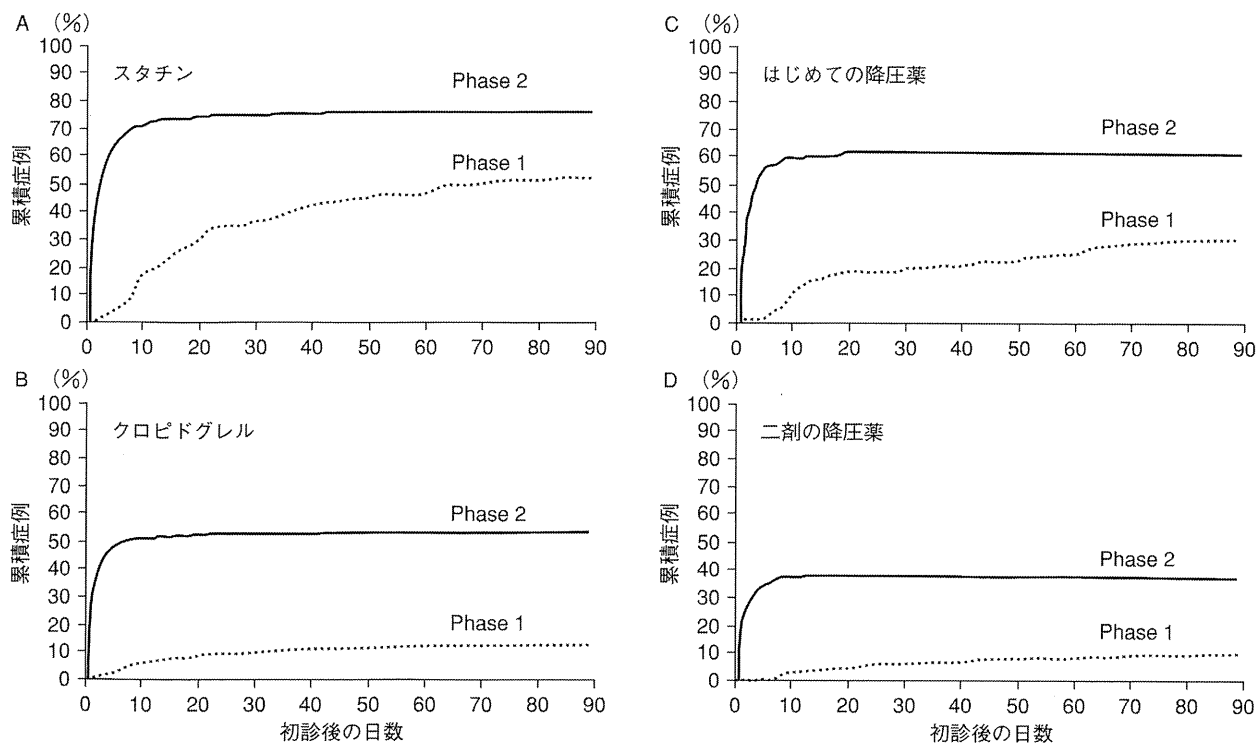
Phase 1: 2002 年 4 月 1 日～2004 年 10 月 20 日, 一次診療医は TIA または脳卒中が疑われた患者についてファックスで紹介していたが, TIA 患者が入院を要するとは考えていなかった. Phase 2: 2004 年 10 月 1 日～2007 年 3 月 31 日, 一次診療医は TIA クリニックへ直接患者を送るように要請するようになった.

このような脳卒中早期発症リスクの低減には, 早期からの, より多数例へのスタチン投与, アスピリンに併用したクロピドグレル投与, 降圧薬の新規投与または併用投与が貢献したと分析している (図②)<sup>1)</sup>.

脳卒中が発症してから組織プラスミノゲンアクチベータ (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, 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. 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>.

欧米の脳卒中センターでは, 発症直後の TIA 患者を 24 時間帰宅させずに收容し, すべてのスクリーニング検査をおこなって, ただちに治療方針を決定して治療を開始する「TIA クリニック」が普及しつつある<sup>3)</sup>. また,



図② 初診後新規処方例の比率

(Rothwell PM *et al*, 2007<sup>1)</sup>より改変引用)

A: 何らかのスタチン (スタチン未投与例). B: クロピドグレル (通常アスピリンに追加). C: はじめての降圧薬開始 (降圧薬未投与例). D: 2 剤の降圧薬開始 (降圧薬未投与例か 1 剤投与例).

表① TIA のリスク層別化 (ABCD<sup>2</sup>スコア)  
(Johnston SC *et al.*, 2007<sup>2)</sup>より引用)

A: Age (年齢) >60 歳 (1 点)
B: Blood pressure (血圧) ≥140/90 mmHg (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)

これらの患者のうち、臨床的スコア (ABCD<sup>2</sup>スコア高得点)、画像所見 (MRI 拡散強調画像の虚血病巣や頭蓋内外の動脈狭窄)、合併症 (心房細動や血液凝固異常症) といった脳卒中早期発症の高リスク要因がある場合は、そのまま入院させるというシステムの構築が推奨されている<sup>4)</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、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<sup>5)</sup>。

## 2 研究の概要

研究代表者はフランスの Pierre Amarengo 教授である。共同研究者 (運営委員) は筆者を含む欧州、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 名であり、医師主導型の臨床試験である (表②)<sup>5)</sup>。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もと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 ヶ国以上の 20~30 施設から合計 5,000 例であり、観察期間は 5 年である。日本では、東京女子医科大学以外に全国の中核的な脳卒中センター 5 施設の協力を予定している。

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、二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 (表②)<sup>5)</sup>。また、探索的研究として治療内容、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、附随研究として MRI の拡散強調画像、頸動脈エコー、24 時間血圧が予定されている (表②)<sup>5)</sup>。

## 3 症例数の設定根拠

Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (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<sup>6)</sup>。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<sup>3)</sup>。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。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 ±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。

## 4 本研究の意義

発症後 1 週間以内の TIA は救急疾患として対処すべきであり、2009 年に発表された米国のガイドライン<sup>4)</sup>によれば、脳卒中リスクの高い (ABCD<sup>2</sup>スコア 3 以上) 発症後 72 時間以内の TIA は専門施設に入院させることが推奨されている。本研究によりわが国における TIA 診療の実態の海外との比較が明らかにされ、海外で普及しつつある 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

表② TIA Registry Org. の研究計画概要  
(Amarenco P *et al*, 2009<sup>5)</sup>より引用)

---

1. 研究組織	研究代表者：Amarenco P (フランス) 運営委員：Albers GW (米国), Donnan GA (オーストラリア), Ferro JM (ポルトガル), Hennerici MG (ドイツ), Johnston C (米国), Lavallée PC (フランス), Mas JL (フランス), Rothwell PM (英国), Teal PA (カナダ), Touboul PJ (フランス), Uchiyama S (日本), Vicaut E (フランス), Wong KSL (香港)
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もとづく国際多施設共同研究による前向き観察研究
3. 対象症例と目標症例数	18歳(または各国の法定年齢)以上の、発症後7日以内のTIAまたは軽症虚血性脳卒中(Rankin 0または1)で、登録前に承諾書に署名し、2年毎の受診が可能な症例。脳卒中の既往を有する症例は除外。登録目標数は10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、非致命的脳卒中、非致命的心筋梗塞 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、CABG、頸動脈再建術、肢切断)、追跡期間中の血圧コントロール 3) 探索的評価項目 治療内容(ガイドラインと比較した脳卒中とTIAの管理)、臨床症状、原因、インフルエンザワクチンの影響、社会経済(所得水準、雇用状態、医療保険の内容)、発症から初診までの時間、リスク予測スコア、うつスコア(IQ8)
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. 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
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

---

きいと考えられる。

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り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」(研究代表者：峰松一夫) が 2009 年度から開始される。まさ

に「Time is TIA」である。

#### ●文 献●

- 1) Rothwell PM *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 *et al*: Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* **369**: 283-292, 2007
- 3) Lavallée P *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 *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. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* **40**: 2276-2293, 2009
- 5) Amarenco P *et al*: TIA Registry Org. Ongoing Clinical Trials. 18<sup>th</sup> European Stroke Conference, Stockholm, 2009
- 6) Steg PG *et al* for the REACH Registry Investigators: One-

year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* **297**: 1197-1206, 2007

---

うちやま・しんいちろう

内山真一郎 東京女子医科大学医学部神経内科学教授

1949, 埼玉県生まれ。

1974年, 北海道大学医学部卒業, 東京女子医科大学総合内科入局。1976年, 同大学神経内科助手。1981~1983年, 米国 Mayo Clinic 血栓症研究室留学。1987年, 東京女子医科大学神経内科講師。1995年, 同助教授。2001年より現職。専門は, 脳卒中学, 血栓止血学, 臨床神経学。研究テーマは, 虚血性脳卒中の血栓形成と抗血栓療法。趣味は, 映画・音楽鑑賞, スポーツ観戦, 愛犬。

---

&lt;原 著&gt;

## 一過性脳虚血発作急性期入院患者における 脳梗塞発症リスクに関する ABCD<sup>2</sup> スコアを用いた検討

森 真由美<sup>1)</sup> 岡田 靖<sup>1)</sup> 吉村 壮平<sup>1)</sup> 松下 知永<sup>1)</sup>  
宮崎 雄一<sup>1)</sup> 牧原 典子<sup>1)</sup> 湧川 佳幸<sup>1)</sup> 矢坂 正弘<sup>1)</sup>

**要旨：**脳卒中急性期病院における TIA 入院例のリスクと転帰との関連を明らかにする目的で、発症 48 時間以内の TIA 入院例連続 160 例を解析した。TIA の定義は 24 時間以内の神経症状消失かつ画像上脳梗塞巣が認められないものとし、発症後 90 日以内の脳梗塞発症率およびリスク因子と転帰の関連を ABCD<sup>2</sup> スコアで検討した。脳梗塞発症を 8 例(5%)に認め(全例 7 日以内の発症, 中央値 2.5 日), 50%はラクナ梗塞であった。脳梗塞発症群で入院時血圧が有意に高かった。ABCD<sup>2</sup> スコアの各項目(年齢 $\geq$ 60 歳, 血圧 $\geq$ 140/90 mmHg, 臨床症候, 症状持続時間, 糖尿病)単独では有意な関連は認めないが, 脳梗塞発症群の ABCD<sup>2</sup> スコア中央値は 5.5(非発症群中央値 4,  $p=0.065$ )と高い傾向にあった。また, ABCD<sup>2</sup> スコア以外の要素では, 心房細動合併例と主幹動脈病変合併例ではそれぞれ有意差を認めなかったが, 両者の合併例では脳梗塞発症を高率(25%)に認めた。TIA では ABCD<sup>2</sup> スコア高値に加えて心房細動と主幹動脈合併例が急性期脳梗塞発症と関連すると考えられた。

**Key words :** transient ischemic attack (TIA), stroke recurrence, ABCD<sup>2</sup> score  
(脳卒中 33 : 25-30, 2011)

### 背景および目的

TIA に対する認識はここ数年で劇的に変化してきた。このほど, TIA の新しい定義として提唱された tissue-based TIA を是認する科学コメントが, 米国心臓協会(American Heart Association: AHA)/米国脳卒中協会(American Stroke Association: ASA)より発表された<sup>1)</sup>。新しい定義は, 「脳, 脊髄, 網膜の局所の虚血による短時間の神経学的な機能障害で, 画像診断で脳梗塞を認めないもの」とされ, 今後世界的なコンセンサスになっていくことが予想される。また, 短期間に続発する脳梗塞の前兆発作, 将来の心血管イベントのリスク因子としても重要視されており, 最近では TIA のリスク層別化を行い, 早期から時間軸に沿った診断と治療を行うことで, 再発予防ができることが強調されている<sup>2)3)</sup>。英国で行われた 4 つの大規模臨床試験の成績から, TIA に続発して 14 日以内に脳梗

塞を発症した例の 50%以上は, TIA 発症後 48 時間以内の発症であった<sup>4)</sup>。Rothwell らは, 英国において TIA 後に脳梗塞を早期に発症する危険因子を分析し, 年齢 60 歳以上, 高血圧, 発作時の臨床症状が半身の麻痺または言語障害, 症状の持続時間が 10 分以上の項目のオッズ比が高く, それらの総点数が増加するごとに, 7 日以内の早期の脳梗塞発症率が高くなることを報告した<sup>5)</sup>。これは Age(年齢), Blood pressure(血圧), Clinical feature(臨床的特徴), Duration of symptoms(症状持続時間)の頭文字をとって ABCD スコアと名付けられた。その後米国の Johnston らの検討からさらに Diabetes mellitus(糖尿病)を加えて, 最初の 48 時間以内の脳梗塞リスクを最もよく予測するスコアとして改良されたものが ABCD<sup>2</sup> スコアである<sup>6)7)</sup>。その頻度は ABCD<sup>2</sup> スコアの合計点数が 0-3 点であれば, 1.0%, 4-5 点で 4.1%, 6-7 点では 8.1%にも達する。さらにスコアに相関して 7, 30, 90 日以内の脳梗塞発症の危険も累積的に高くなる<sup>6)</sup>。また入院中の患者であっても, ABCD スコアの高い例において入院中の 30 日以内の脳梗塞再発リスクと相関する

<sup>1)</sup>独立行政法人国立病院機構九州医療センター脳血管内科  
(2010 年 6 月 24 日受付, 2010 年 7 月 26 日受理)



表 1 脳梗塞発症群 8 例の詳細 (年齢 73±11 歳, 男性が 50%, 全体の 5%)

	年齢, 性	ABCD <sup>2</sup> score	発症日 (day)	脳梗塞発症時 病型	退院時NIHSS score	退院時 mRS
症例 1	79M	6	2	ラクナ	1	1
症例 2	76M	5	3	ラクナ	0	0
症例 3	80F	6	6	ラクナ	0	1
症例 4	55F	6	4	ラクナ	3	2
症例 5	57M	4	1	心原性	1	1
症例 6	86F	6	1	分類不能 (前脈絡叢動脈領域)	19	5
症例 7	76F	5	3	分類不能 (Af + 主幹動脈病変)	0	1
症例 8	77M	3	2	分類不能 (Af + 主幹動脈病変)	0	1
中央値		5.5	2.5		0.5	1.0

脳梗塞発症日中央値は 2.5 日で, 全例 7 日以内だった. 退院時 NIHSS score 中央値は 0.5, 退院時 mRS 中央値は 1.0 で, 比較的転帰良好だった.

との報告<sup>8)</sup>や, たとえスコアが低くても 50%以上の頸動脈狭窄や心房細動例を含むハイリスク例では脳梗塞発症率が高いことなどが報告されている<sup>9)</sup>. TIA の病態を考える場合, その発症機序を推察し, その病態や臨床病型を確かめる検査を迅速に行うことが重要である. いわゆる large vessel disease に伴う TIA では脳卒中の再発リスクはそれぞれ 4%/7 日, 12.6%/30 日であるのに対し, ラクナ TIA ではそれぞれ 0%, 2%と低いという報告がある<sup>10)</sup>. しかし最良の治療を行いながらも院内で脳梗塞を発症する経験はまれではない. われわれは新たな診断基準やリスクスコアを考慮して, TIA 入院例を対象に, 発症後早期の脳梗塞発症のリスクを検討した.

## 方 法

対象は, 2003 年 4 月~2009 年 3 月の 6 年間に, 発症 48 時間以内に入院加療を開始した TIA 症例連続 160 例 (年齢 68±13 歳, 男性 57%) である. TIA の定義は神経症状が 24 時間以内に消失しかつ画像上 (MRI, DWI もしくは MRI 禁忌の場合は CT; 2 例) 脳梗塞巣が認められないものとした. 全例で入院直後より抗血小板療法, 抗凝固療法, もしくは両療法を行った. TIA 発症後 2 日, 7 日, 30 日, 90 日以内の脳梗塞発症率, 発症群と非発症群を ABCD<sup>2</sup> score と

それ以外の背景因子を用いて比較検討した. 統計処理は Fisher exact test, Mann-Whitney U test を用い,  $p < 0.05$  を有意と判断した. 脳梗塞の病型診断は TOAST 分類に従った.

## 結 果

脳梗塞の発症 (発症群) は 8 例 (年齢 73±11 歳, 男性 50%) で, 全体の 5% を占め, 症状の持続時間は 60 分未満のものが全体の約 60% であった (表 1, 表 2). 発症群と非発症群を ABCD<sup>2</sup> スコア項目毎に比較したが, それぞれ独立した有意な関連は認めなかった. 全症例の ABCD<sup>2</sup> score 中央値は 4 (IQR 3-5) であり, 発症群の中央値は 5.5 (IQR 4.25-6,  $p=0.065$ ) と非発症群 [中央値 4 (IQR 3-5)] より高い傾向を認めた (表 2). また ABCD<sup>2</sup> スコアが高値になるに従い, 発症率が上昇する傾向にあった (図 1).

個々の発症群の検討では脳梗塞発症日の中央値は 2.5 日 (最短 1 日, 最長 6 日) で, 50% が 2 日以内, 全例 7 日以内に脳梗塞を発症していた (表 1). 30 日, 90 日と観察を継続したが, 新たな発症はなく, TIA からの脳梗塞発症が入院後早期であることが特徴づけられた. 発症した脳梗塞の臨床病型は, ラクナ梗塞が 4 例, 心原性が 1 例, 分類不能が 3 例 (前脈絡叢動脈領域 1 例, 心房細動 + 主幹動脈病変 2 例) で, 退院時

表 2 脳梗塞発症群・非発症群の ABCD<sup>2</sup> スコア項目別比較

	発症群 n=8	非発症群 n=152	P value
Age (≥60 years)	6 (75.0%)	120 (79.0%)	0.678
Blood pressure (≥140/90 mmHg)	7 (87.5%)	97 (63.8%)	0.263
Clinical features (unilateral weakness) (speech impairment without weakness)	7 (87.5%) 0 (0%)	100 (65.8%) 24 (15.8%)	0.378
Diabetes	3 (37.5%)	23 (15.1%)	0.122
Duration of symptoms (<60 min)	5 (62.5%)	93 (61.2%)	1.000
ABCD <sup>2</sup> score	5.5 (4.25-6)	4 (3-5)	0.065

n (%) または中央値 (四分位値), Fisher exact test, Mann-Whitney U test  
項目別にはそれぞれ有意な関連は認めなかったが, 全症例の ABCD<sup>2</sup> score 中央値は 4, 発症群の中央値は 5.5 と高い傾向を認めた。

### 【ABCD<sup>2</sup> scoreの分布と脳梗塞発症率】

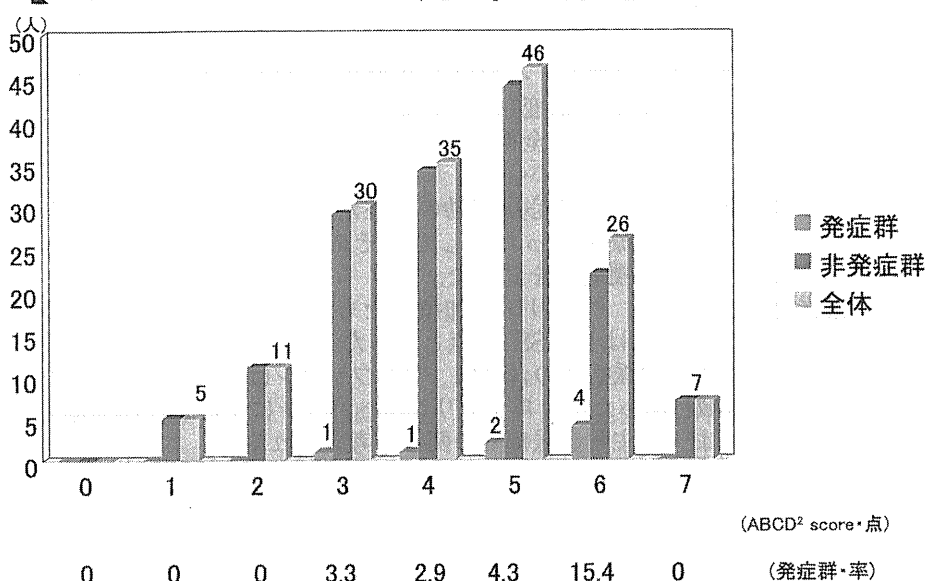


図 1 脳梗塞発症群・非発症群別の ABCD<sup>2</sup> スコアの分布と脳梗塞発症率  
ABCD<sup>2</sup> スコアが高値になるに従い, 発症率が上昇する傾向にあった。

NIHSS score 中央値は 0.5 (最小 0, 最高 19), 退院時 mRS 中央値は 1.0 (最小 0, 最高 5) で, 前脈絡叢動脈領域脳梗塞の 1 例以外は比較的転帰良好であった (表 1, 図 2)。

発症群と非発症群の背景因子を比較すると, 発症群では入院時収縮期血圧  $170 \pm 33$  mmHg (非発症群  $147 \pm 28$  mmHg,  $p=0.026$ ), 入院時拡張期血圧  $99 \pm 22$  mmHg (非発症群  $82 \pm 16$  mmHg,  $p=0.004$ ) と有意に高値を示し, 年齢, 性別, 入院時 NIHSS score, 大動脈

弓部複合粥腫病変, 血液生化学所見 (血糖, HbA1c, D ダイマー, ヘマトクリット, 血小板数, 血清クレアチニン) では差を認めなかった。また, 心房細動合併 (37.5% vs 非増悪群 13.2%,  $p=0.090$ ) と多い傾向にあった (表 3)。主幹動脈病変の有無では明らかな関連はないが, 心房細動と主幹動脈病変の両者を合併した場合は高率 (25.0% vs 非発症群 1.3%,  $p=0.013$ ) であった。

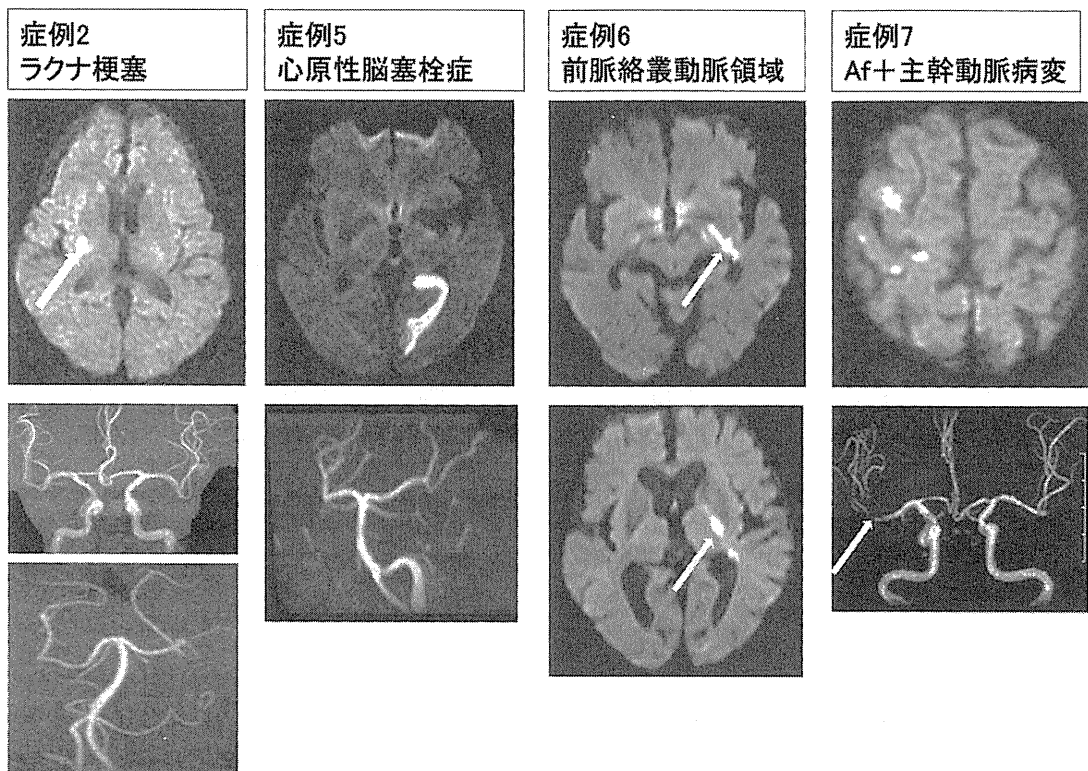


図2 脳梗塞発症群(ラクナ梗塞, 心原性脳塞栓症, 分類不能脳梗塞; 前脈絡叢動脈領域, 心房細動+主幹動脈病変)の代表例

症例2:ラクナ梗塞 入院時より全例で抗血栓療法を行っていたが, 3日目に完成型脳梗塞を発症した。

症例5:心原性脳塞栓症 一過性心房細動の既往があることからヘパリンとワルファリンによる急性期加療を行った。しかしその翌日右半盲が再発し, 頭部MRIで左PCA領域の新鮮梗塞巣を認めた。

症例6:前脈絡叢動脈領域 ヘパリンで加療したものの翌日に右上下肢麻痺, 構音障害が出現し, 最終的にはNIHSS 19点となった。

症例7:心房細動と主幹動脈病変の合併例 ワルファリンは入院前から内服しており, PT-INRも治療域にあった。ワルファリンとヘパリンによる急性期加療を行うも脳梗塞を発症しており, 主幹動脈病変の関与が考えられる。

## 考 察

ABCD<sup>2</sup>スコアのメタ解析において, TIAの10-15%が90日以内に脳梗塞を発症し, うち50%が2日以内に発症すると報告されている。今回の急性期病院入院例の検討でも脳梗塞発症群の半分は2日以内であり, 全体の5%で脳梗塞を発症した。脳梗塞発症率は従来の報告より低い, 本研究の解析結果には脳卒中治療ガイドラインに準拠し, 十分な加療を行っている脳卒中専門施設の特異性も影響しているであろう。過去の報告と比較して, ラクナTIAに続発するラクナ梗塞が比較的多いことも, 入院時のDWIの所見が陰性の厳格な条件のTIAを対象にしていることで動脈原性の微小梗塞は除外されていること, 最良の治療を行っており, アテローム血栓性, 心原性の虚血

発作が抑えられていることが影響しているかもしれない。実地臨床で新たなTIA診断基準の画像診断は今後の課題である。CTとMRI DWIでは診断精度に大きな差異があり, 基本的には混同できない。今回はTIA連続例の分析としてMRI禁忌例も含めたが, CT撮像例はごく少数例で影響は少なく, DWIの分析を反映している。

従来の診断基準のTIAでは症状持続時間が60分を超えるものは15%にも満たないとされるが, TIAの診断精度やどの臨床病型や発症機序の虚血によって生じるかで, この割合には変動がみられるものと思われる。ABCD<sup>2</sup>スコアでは, 合計点が高値であるほど脳梗塞発症リスクが上昇することや, 各項目それぞれで脳梗塞発症率と有意に相関することが示されている。今回の検討でも症例数は少ないものの, 合計点が

表3 脳梗塞発症群・非発症群の背景因子の比較

	発症群 n=8	非発症群 n=152	P value
年齢(歳)	67.3±1.13	73.3±4.92	0.239
男性	4(50.0%)	87(57.2%)	0.727
入院時 NIHSS score	0(0-1)	0(0-1)	0.575
入院時収縮期血圧(mmHg)	170±33	147±28	0.026
入院時拡張期血圧(mmHg)	99±22	82±16	0.004
血糖(mg/dl)	116±51	112±44	0.804
HbA1c(%)	5.8±0.9	5.6±1.0	0.524
D-dimer(μg/dl)	0.82±0.94	1.14±0.19	0.739
Hct(%)	39.9±1.65	39.8±0.38	0.940
Plt(×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	20.2±2.53	23.1±0.58	0.265
Cre(mg/dl)	0.80±0.12	0.82±0.03	0.888
心房細動	3(37.5%)	20(13.2%)	0.090
主幹動脈病変	3(37.5%)	44(29.0%)	0.693
心房細動かつ主幹動脈病変	2(25.0%)	2(1.3%)	0.013
大動脈弓部複合粥腫病変	0(0%)	20(13.2%)	0.597

n(%)または中央値(四分位値), unpaired t test, Fisher exact test, Mann-Whitney U test

脳梗塞発症群で入院時血圧が有意に高く, 心房細動が多い傾向にあった. 主幹動脈病変の有無では明らかな関連はないが, 心房細動と主幹動脈病変の両者を合併した場合は高率であった.

高いほど入院患者でも発症のリスクが高いことは示唆された. また, 心房細動や主幹動脈病変など, ABCD<sup>2</sup> スコア内には含まれないものの脳梗塞発症のリスクになりうる要因に対する重みづけははまだ定まっていない. 本検討では心房細動と主幹動脈病変の合併例で脳梗塞再発率が高値であった. その理由の一つに, 動脈硬化が存在すると凝固系が亢進し, 心内血栓や動脈硬化部位の局所的な血栓ができやすい可能性があるが, はっきりとはわかっていない. わが国における TIA 初期診療のリスクスコアを確立していくためには, より多数例を ABCD<sup>2</sup> score 等をはじめとした評価項目によって詳細に分析する必要があると考える. 現在, TIA 患者を長期間追跡調査する大規模国際多施設共同研究(TIA registry. Org. 国際運営委員: 東京女子医大 内山真一郎先生)や, 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」主任研究者: 国立循環器病研究センター 峰松

一夫先生」が進行中で, TIA の新たな診断基準づくりと実態を明らかにするための研究が進んでいる.

謝辞

本研究の一部は, 厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)「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」による援助を受けた.

## 参考文献

- 1) 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 in cardiovascular radiology and intervention; Council on cardiovascular Nursing; and interdisciplinary council on peripheral vascular disease. The American Academy of Neurology Affirms the value of this statement as an educational tool for neurolo-

- gists. Stroke 40: 2276-2293, 2009
- 2) 岡田 靖: 一過性脳虚血発作~診断と治療のパラダイムシフト~TIA 患者における頸動脈病変早期評価の意義. 分子脳血管病 8: 392-400, 2009
  - 3) Giles MF, Rothwell PM: Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systemic review and meta-analysis. Lancet Neurol 6: 1063-1072, 2007
  - 4) Rothwell PM, Warlow CP: Timing of TIAs preceding stroke: Time window for prevention is very short. Neurology 64: 817-820, 2005
  - 5) Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al: A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. Lancet 366: 29-36, 2005
  - 6) 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
  - 7) Rothwell PM, Buchan A, Johnston SC: Recent advances in management of transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. Lancet Neurol 5: 323-331, 2006
  - 8) Tsivgoulis G, Spengos K, Manta P, 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
  - 9) Cucchiara BL, Messe SR, Taylor RA, et al: Is the ABCD score useful for risk stratification of patients with acute transient ischemic attack? Stroke 37: 1710-1714, 2006
  - 10) 湧川佳幸, 齊藤正樹, 岡田 靖: マイナーストロークの重要性. J Clin Rehabil 16: 1110-1115, 2007

## Abstract

### ABCD<sup>2</sup> score to identify individuals on admission at high early risk of stroke after transient ischemic attack

Mayumi Mori, M.D.<sup>1)</sup>, Yasushi Okada, M.D.<sup>1)</sup>, Sohei Yoshimura, M.D.<sup>1)</sup>, Tomonaga Matsushita, M.D.<sup>1)</sup>,  
Yuichi Miyazaki, M.D.<sup>1)</sup>, Noriko Makihara, M.D.<sup>1)</sup>,  
Yoshiyuki Wakugawa, M.D.<sup>1)</sup> and Masahiro Yasaka, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Cerebrovascular Medicine, Clinical Research Institute,  
National Hospital Organization Kyushu Medical Center

We investigated transient ischemic attack (TIA) patients who were admitted to our hospital within 48 hours to clarify their risk of an acute stroke within 90 days using the ABCD<sup>2</sup> score. An acute ischemic stroke occurred in 8 patients (5%, stroke group) within 7 days of the onset of TIA (median, 2.5 days), and half of these were lacunar infarctions. The blood pressure (BP) on admission in the stroke group was significantly higher than that in the non-stroke group. Multivariate analysis revealed that the total but not the individual items (age, BP, clinical features, duration of symptoms, diabetes mellitus) of the ABCD<sup>2</sup> score tended to be a risk factor for ischemic stroke early after admission. The frequency of patients with both atrial fibrillation and arterial stenosis/occlusion was significantly higher in the stroke group than in the other group. It seems that a high BP, high ABCD<sup>2</sup> score, and a combination of atrial fibrillation and occlusive arterial disease are risk factors for acute strokes in TIA patients.

(Jpn J Stroke 33: 25-30, 2011)

# TIA の新展開

吉村 壮平<sup>1)</sup>, 岡田 靖<sup>1)</sup>

Sohei YOSHIMURA, Yasushi OKADA

1) 独立行政法人国立病院機構九州医療センター脳卒中センター脳血管内科  
〒 810-8563 福岡市中央区地行浜 1-8-1

近年、一過性脳虚血発作 (TIA) の定義として tissue-based TIA が提示され、臨床的には急性脳血管症候群 (ACVS) として脳梗塞と区別なく取り扱う必要がある。ABCD<sup>2</sup> スコア、頸動脈狭窄の有無、MRI、DWI の結果などを用いて危険度を評価し、TIA クリニックなどの専門機関で、早期の検査、病態に沿った治療を行うことで完成型脳梗塞発症の危険性を低下させることができる。社会全体での TIA 診療体制づくりと、一般住民、医療従事者への TIA に関する認識の啓発が必要である。

**Key Words:** 一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack: TIA), tissue-based TIA, 急性脳血管症候群 (acute cerebrovascular syndrome: ACVS), ABCD<sup>2</sup> スコア, TIA クリニック, TIA キャンペーン

## I. はじめに

一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack: TIA) とは、半身麻痺や構音障害などの神経症状が突然に発症し、短時間で完全に消失してしまう発作で、脳の一部の血流障害により機能的な神経障害をきたすが、比較的速やかに血流状態が改善するために、脳組織の器質的損傷、すなわち完成型脳梗塞に至ることなく回復してしまう病態と考えられている<sup>1, 2)</sup>。古くからよく知られた概念であるが、ここ数年 TIA に関する大規模研究の結果が多数報告され、その臨床的特徴が明らかになるにつれて、治療法や取り扱いの変化のみならず、その定義自体がダイナミックに変化しつつある。

本稿では、近年の TIA 概念の変遷、臨床的特徴・治療方法について概説し、今後の研究や啓発の重要性について述べる。

## II. TIA 概念の変遷

TIA の定義については、1990 年の National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) による Classification of Cerebrovascular Disease III (CVD-III) 分類、「虚血が原因と考えられる短時間の局在性脳機能障害による発作。通常持続時間が 24 時間以内のもの。画像上の病変の有無は不問」というものが現在まで最も広く用いられてきた<sup>3)</sup>。しかし、24 時間という枠は、CT 普及前の時代に、臨床的に診断可能な基準として定められた便宜上の基準 (1975 年 CVD-I<sup>4)</sup>) を引き継いだものであり、MRI が普及し、脳梗塞発症超急性期の血栓溶解薬 (recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA) 静注療法や、血管内治療が行われている現在、臨床現場にそぐわないものとなった。

2002 年に米国 TIA ワーキンググループより「症

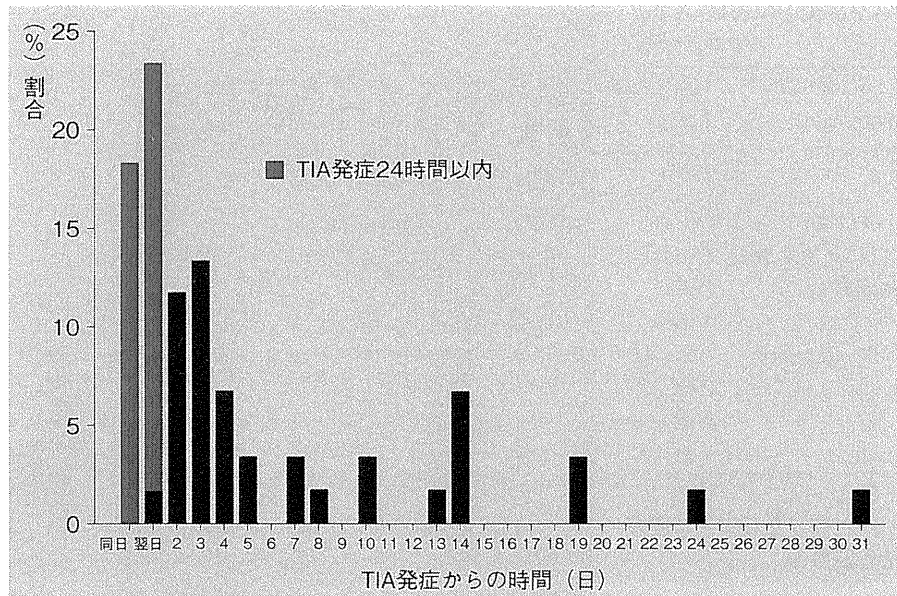


図1 TIA発症1カ月以内に脳卒中を発症した患者における脳卒中発症までの時間 (文献11より改変)

TIA発症後24時間以内に5.1%が脳梗塞を発症し、これは1カ月以内の発症のうち42%を占めていた。

状持続1時間以内の画像上脳梗塞巣を認めないもの」に限定する提案がなされ<sup>5)</sup>、この定義が2006年、米国心臓協会 (American Heart Association: AHA) / 米国脳卒中協会 (American Stroke Association: ASA) ガイドラインにも記載された<sup>6)</sup>。しかし、「1時間以内」に明確な根拠はなく、2009年にAHA/ASAより「脳、脊髄、網膜の局所の虚血による短時間の神経学的な機能異常で、画像診断で脳梗塞を認めないもの」<sup>7)</sup>と持続時間を設定せずに、画像診断に委ねる、いわゆる tissue-based TIAの定義が提示された。また同時に、TIAと脳梗塞は同一の病態と考え、救急現場では両者を区別せず、急性脳血管症候群 (acute neurovascular syndrome: ANVS<sup>7)</sup>、ないし acute

cerebrovascular syndrome: ACVS<sup>8)</sup>)として対処すべきとの提案もなされた。

### Ⅲ. TIAの危険性とその層別化

TIAは従来考えられていたよりもはるかに高率、短期間のうちに脳梗塞を発症することが明らかになってきた。TIA発症後90日以内の脳卒中発症危険度は15～20%にのぼり<sup>9)</sup>、その約半数は、TIA発作からわずか48時間以内に発症する<sup>10)</sup>。一般住民を対象とした前向き観察研究では、TIA発症後24時間以内に5.1%が脳梗塞を発症し、これは1カ月以内の発症のうち42%を占めていた<sup>11)</sup> (図1)。

しかし、一口にTIAといっても、その発症機序



表1 TIA のリスク評価：ABCD<sup>2</sup> スコア  
(文献10より改変)

A	年齢 (age) : 60 歳以上	1 点
B	血圧 (blood pressure) 収縮期 ≥ 140 mmHg and/or 拡張期 ≥ 90 mmHg	1 点
C	神経症候 (clinical features)	
	・片側の運動麻痺	2 点
	・言語障害	1 点
D	症状の持続時間 (duration)	
	・60 分以上	2 点
	・10 ~ 59 分	1 点
D	糖尿病 (diabetes)	1 点

合計点数が 0 ~ 3 点 : 1.0%, 4 ~ 5 点 : 4.1%, 6 ~ 7 点 : 8.1% が 2 日以内に脳梗塞を発症する危険性がある。

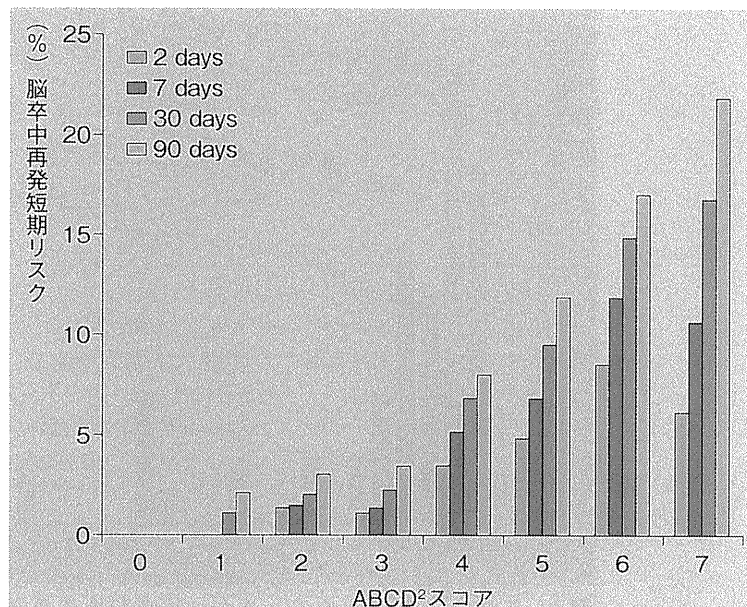


図2 ABCD<sup>2</sup>スコアから見た6つの臨床研究におけるTIA患者の脳梗塞再発短期リスク (文献12より改変)

や病態はさまざまである。そこで、背景因子や臨床症状によりTIA患者の脳梗塞発症危険性を評価、層別化し、危険性の高い患者を洗い出し、より嚴重な治療を早期に開始しようとの試みがある。

ABCD<sup>2</sup>スコア(表1)は2日以内の脳梗塞発症リスクとよく相関し<sup>7,8,12)</sup>、スコアに相関して7, 30, 90日以内の脳梗塞発症の危険性も累積的に高くなる<sup>12)</sup>(図2)。合計点数が高い例は嚴重な管理と治療が必要と考えられ<sup>13)</sup>、2009年のAHAの声明書では3点以上で発症72時間以内のTIAは緊急入院が妥当とされている<sup>7)</sup>。また、ABCD<sup>2</sup>スコアが高いほど、失神、痙攣、片頭痛などでなく、真のTIAの可能性が高いとされ、非専門医や救急隊にとってもこのスコアは有用である<sup>14,15)</sup>。その他、発症機序、頸動脈狭窄病変<sup>16,17)</sup>、画像所

見なども重要な因子である。

大血管病変 (large vessel disease) に伴うTIAの脳卒中再発リスクは7日後、30日後がそれぞれ4%、12.6%であったが、ラクナTIAは0%、2%と低率であった<sup>18)</sup>。TIA既往のある頸動脈高度狭窄(70~99%)に対しては、アスピリン投与の内科治療群で7日以内に8.5%、90日以内に20%と高率に同側の脳梗塞を生じ<sup>19)</sup>、これらの症例に対しては早期の外科的治療も考慮される。画像検査ではMRI拡散強調画像(diffusion weighted image: DWI)が有用と考えられており<sup>20)</sup>、ABCD<sup>2</sup>スコアに加えてDWI陽性、大血管動脈硬化病変有無を評価すると、脳卒中発症危険度予測精度をより高めることができると言われている<sup>21)</sup>。



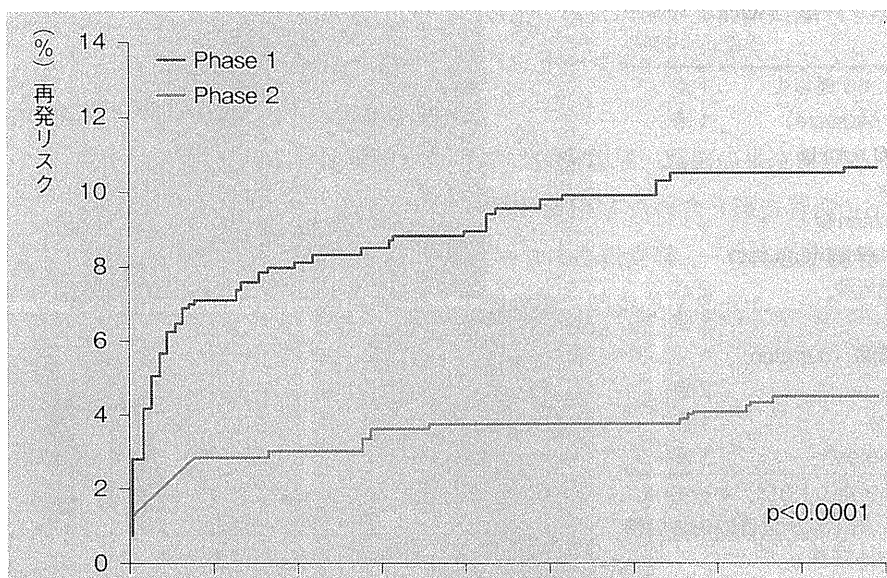


図3 EXPRESS試験のTIAまたは軽症脳梗塞患者における脳梗塞再発リスク  
(文献22より改変)

Phase 1：専門医の診断まで3日、治療開始まで20日。

Phase 2：専門医の診断、治療開始まで1日。

90日後までの脳梗塞発症率はPhase 1（10.3%）に比べ、Phase 2（2.1%）で有意に低く、80%低下させることができた。

#### IV. TIA 早期治療効果

TIA発症後、専門機関であるTIAクリニックで迅速に診断・治療を行うことで、その後の脳梗塞発症率が大幅に下げられるとの複数の大規模臨床試験の結果がある。英国で、TIAまたは軽症の脳梗塞患者を発症1日以内にTIAクリニックで評価、治療開始したところ、発症から20日後に治療開始した場合に比べ、90日以内の脳梗塞発症リスクが80%減少し（図3）、入院期間短縮、入院経費削減、6カ月後の後遺症軽減にも効果があった<sup>22, 23)</sup>。この研究の内科治療薬はアスピリンと90日間のクロピドグレル、スタチン、ACE

阻害薬などの降圧薬であった。フランスにおいても、専門医がTIA患者を24時間体制で受け入れるシステムを構築し、発症24時間以内に診断、治療を行った場合、90日以内の脳梗塞発症率は1.24%で、予測される発症率より80%低かった<sup>24)</sup>。

わが国においても、脳卒中基幹病院のTIAクリニックの整備、診療所と基幹病院の循環型診療体制の確立など、社会全体としてTIA診療体制作りが急がれる。

#### V. TIA 検査・治療法

脳卒中治療ガイドライン2009<sup>25)</sup>では、TIAが独立した項目として新設され、「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直ちに開始しなくてはならない（グレード A）」と記載されている。

他疾患の鑑別、脳梗塞巣の確認、原因検索のためには DWI、MR 血管造影を含めた MRI が有用である。また、経胸壁心エコー、経食道心エコー、長時間心電図モニター、ホルター心電図、頸動脈エコー、経頭蓋超音波検査などにより、塞栓源検索、主幹動脈病変の検索を行い、脳梗塞再発危険性の高い症例を認識し、また発症機序により治療薬の選択を行う。

心原性 TIA の再発予防にはワルファリンが第一選択であり、日本では投与初期にヘパリンを併用することが多い。非心原性 TIA の場合、早期の抗血小板療法が必要である。TIA 急性期（発症 48 時間以内）の再発予防には、アスピリン 160～300 mg/日の投与が奨励される（グレード A）<sup>25)</sup>。主幹動脈狭窄など、再発危険性が高い症例については、他の抗血小板薬や抗凝固薬の選択、短期併用が考慮される。

頸動脈狭窄による TIA に対しては、比較的早期（2 週間以内）に頸動脈内膜剥離術を行うことが勧められる<sup>26)</sup>。頸動脈内膜剥離術適応ではあるが、手術のハイリスク症例には、頸動脈ステント留置術が考慮される。

その他、生活習慣改善や生活習慣病のコントロールも重要であり、急性期病院から積極的な介入、コントロールが重要である。禁煙、適正体重維持、運動の励行が奨励され、必要に応じアンジオテンシン変換酵素阻害薬などの降圧薬、スタチンの投与が奨励される。

以上、TIA を疑えば、ABCD<sup>2</sup> スコアで早期にリスク評価を行い、さらに時間軸にそった速やかな画像検査を行い、適切な治療方針を決定することが重要である<sup>8, 27-30)</sup>。

## VI. 症例提示

脂質異常症のある 55 歳男性が、突然の左上肢脱力を自覚し近医を受診した。左上下肢不全麻痺は数時間で消失し、臨床的には TIA と判断された。血圧 154 / 91 mmHg。頭部 MRI DWI で右中大脳動脈領域に急性期多発性脳梗塞を認め（図 4A）、アスピリン、エダラボンを投与され、発症 11 日目に当院へ転院。右内頸動脈起始部に、頸動脈エコーで低輝度で可動性を有するプラークがあり（図 4B）、同部位は MRI MPRAGE で高信号を呈していた（図 4C）ことから、不安定プラークを塞栓源とするアテローム血栓性脳梗塞と診断した。ABCD<sup>2</sup> スコア 5 点と高得点で、DWI 陽性、さらに不安定な頸動脈病変を有し、完成型脳梗塞再発の高リスク群と考えられた。抗凝固・抗血小板・脳保護療法で強力に内科治療を行い、発症 24 日目に頸動脈内膜剥離術を施行した。摘出された標本でプラーク内出血と被膜の破綻を認めた（図 4D）。

## VII. TIA 啓発・大規模研究

市民や医療従事者が TIA の危険性を十分に認識せず、医療機関受診や治療開始が遅れることにより完成型脳梗塞を発症し、障害を残してしまう症例は依然として少なくない。「TIA は外来で診ていく安易な良性疾患から、脳梗塞発症ハイリス

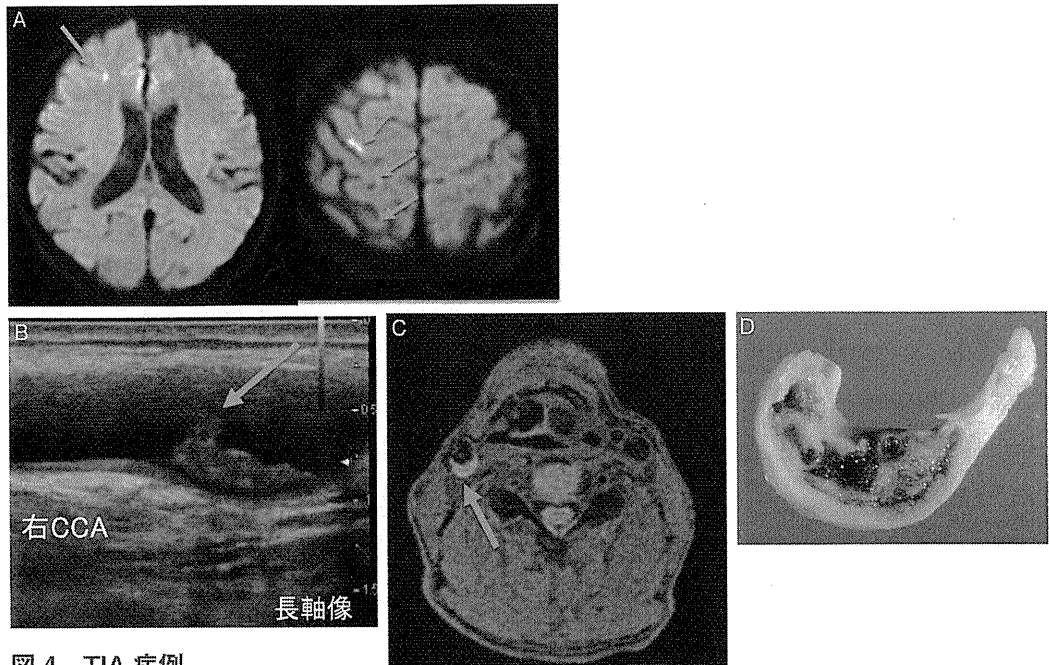


図4 TIA 症例

狭窄度は軽度であったが、不安定プラークからのTIAを発症し、強力な内科治療と早期の頸動脈内膜剥離術を施行し、良好な予後を得た症例。

A：MRI DWI で右中大脳動脈領域に散在性に高信号を認める。

B：頸動脈エコーで右頸動脈分岐部に可動性のあるプラークあり。

C：同部位はMPRAGE（magnetization prepared rapid acquisition with gradient echo）で高信号であり、不安定な出血を含む脂質コアと考えられた。

D：病理所見で、プラーク内出血と被膜の破綻を認めた。

クで即日入院を考慮する重大な緊急疾患」へパラダイムシフトしたことを周知していくことから始めなくてはならない<sup>31)</sup>。現在われわれの施設では、マスコミ、インターネット、啓発ポスター、街頭イベントなどを利用したTIAの意識向上、受診促進を目的としたキャンペーンを実施しており、キャンペーン前後で一般住民のTIAに関する認識に変化があるかどうかを調査・研究中である（TIA Awareness Campaign Pilot Study In Fukuoka）。また、日本脳卒中協会では、2010年

より一般住民に対してTIAキャンペーンを行っている<sup>32)</sup>。

臨床研究の分野では、TIA患者の長期間追跡調査により心血管イベント発症リスクを解析し、診断治療の実態を明らかにしようとする医師主導型の大規模国際共同研究（TIA registry.org）が進行中で、わが国からも当施設を含めた複数施設（代表：内山真一郎教授）が参加している。また、TIAに関する厚生労働省研究班「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」が開始され、わが国でもTIAの新たな診断基準づくりと実態を明らかにするための研究が進んでいる。

われわれは、福岡県地区の脳卒中基幹病院が参加しているThe Fukuoka Stroke Registry (FSR研究)に登録された発症7日以内の虚血性脳卒中患者連続例(平均年齢72歳)を対象とし、TIA入院例と脳梗塞入院例との比較、ABCD<sup>2</sup>スコアを用いた検討を行っている。これまでの分析ではTIA患者は約13%で、その他の脳梗塞病型と比較し、入院後2日以内の再発率はTIAのほうが高い傾向が見られ、ABCD<sup>2</sup>スコア4以上のほうが再発率が高い点も確認された。ABCD<sup>2</sup>スコアによる層別化の有用性と、早期入院治療の必要性が示唆される結果でさらに検討を続けている。

## VIII. 終わりに

TIA概念はいまだ確立されておらず、少なからず臨床現場の混乱を招いている。今後はその病態のさらなる解明と日本人のエビデンスに基づく臨床研究により、病気の本質に基づいた概念の確立、急性期治療および脳卒中再発予防体制の確立が望まれる。専門医として、日々の診療ではTIA研究の最新の知見を踏まえた治療を行い、患者家族および社会に対して一層の情熱をもって啓発を心掛けることが重要である。

## 文 献

- 1) 岡田 靖: TIA患者における頸動脈病変早期評価の意義. 分子脳血管病 10: 392-400, 2009
- 2) 吉村壮平, 岡田 靖: 一過性脳虚血発作からの発症予防とその意義. 動脈硬化予防 9: 17-24, 2010
- 3) Special report from the national institute of neurological disorders and stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 21: 637-76, 1990
- 4) Ad Hoc Committee established by the Advisory Council for the National Institute of Neurological Disease and Blindness. A classification and outline of cerebrovascular disease. Neurology 8: 395, 1958
- 5) Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al: Transient ischemic attack—proposal for a new definition. N Engl J Med 347: 1713-6, 2002
- 6) Sacco RL, Adams R, Albers G, et al: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke 37: 577-617, 2006
- 7) 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. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. Stroke 40: 2276-2293, 2009
- 8) Uchiyama S, Johnston SC, Okada Y: New concepts of treatment for TIA as a medical emergency (Round table discussion). International Review of Thrombosis 4: 5-21, 2009
- 9) Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL, et al: Early risk of stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 167: 2417-22, 2007
- 10) Lisabeth LD, Ireland JK, Risser JM, et al: Stroke risk after transient ischemic attack in a population-based setting. Stroke. 35: 1842-6, 2004
- 11) Chandratheva A, Mehta Z, Geraghty OC, et al: Population-based study of risk and predictors of stroke in the first few hours after a TIA. Neurology. 72: 1941-7, 2009