

tures of mobile plaques and the associated recurrence of stroke in patients with this type of plaque [3]. We conducted the current study to investigate the frequency and morphological characteristics of carotid mobile plaques in consecutive acute-stroke patients with extracranial carotid stenosis and compared the recurrence rate of stroke in patients with or without mobile plaques. We also studied differences between patients with and without mobile plaques.

Patients and Methods

A total of 1,430 consecutive patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack were admitted to our hospital within 7 days of stroke onset from January 2002 to December 2007. All patients underwent electrocardiograms, brain magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic resonance angiography, and carotid ultrasonography within 3 h of hospital admission. Trans-thoracic echocardiography and transesophageal echocardiography were performed in patients with any heart disease or cryptogenic stroke. Based on these examinations and stroke risk factors, the stroke subtypes of the study patients were categorized according to the TOAST classification system [6]. Patients with stroke due to anything other than large-artery atherosclerosis, including small-artery disease (n = 433), cardioembolic stroke (n = 347), stroke of other determined etiology and stroke of undetermined etiology (n = 311), were excluded. Of the 339 patients with ischemic stroke caused by large-artery atherosclerosis, patients with atherosclerosis of the intracranial carotid artery (n = 31), middle cerebral artery (n = 141) and anterior cerebral artery (n = 3) or with disease of the posterior circulation (n = 70) were excluded. Finally, we investigated 94 consecutive patients with ischemic stroke associated with atherosclerotic diseases of the common carotid artery or extracranial carotid artery. The mean age of patients was 70.8 ± 9.3 years; 76 were males and 18 were females. The median National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score was 3 (0–21), and the median hospital stay was 22 days.

Carotid ultrasound was performed using ultrasound equipments with a linear probe (Philips iU-22 or ATL HDI-5000; iU-22: 5–12 MHz and 256 elements of resolution, and HDI-5000: 5–12 MHz and 192 elements of resolution) by experienced sonographers in the Cerebrovascular Department of our Hospital. If one of the three ultrasonographic experts (T.O., M.Y. and Y.W.) suspected the existence of carotid mobile plaques, the finding was recorded by videotape or hard disk drive. Plaque mobility was defined as abnormal plaque motion in part or all of the plaque identified by ultrasonographic study [7]. The existence of mobility was confirmed with offline analysis by the other two. The degree of stenosis of the carotid artery was evaluated by diameter reduction; the presence or absence of ulcer formation was also noted. The existence of an ulcer on the plaque was defined as a plaque defect with a depth of 2 mm or more on the surface [8].

We obtained MRIs, including diffusion-weighted images (DWI), of all patients enrolled in the present study. We examined the presence of multiple ischemic lesions and measured the maximum diameter of ischemic lesions on DWI. Neurological severity was evaluated by NIHSS score on admission. All patients were

Table 1. Baseline characteristics and medications of mobile and non-mobile groups

Characteristics	Mobile (n = 12)	Non-mobile (n = 82)	p value
Age, years	71.1 \pm 7.8	70.7 \pm 9.4	0.91 ¹
Male gender	11 (91.7%)	65 (79.3%)	0.45
Smoking habit	3 (25%)	29 (35.3%)	0.75
Hypertension	12 (100%)	66 (80.5%)	0.21
Diabetes mellitus	3 (25%)	28 (34.1%)	0.75
Hypercholesterolemia	4 (33.3%)	29 (35.4%)	0.99
Atrial fibrillation	2 (16.7%)	6 (7.3%)	0.27
Ischemic heart disease	3 (25%)	16 (19.5%)	0.70
Antihypertensive agents	6 (50%)	34 (41.5%)	0.76
Statin	7 (58.3%)	34 (41.5%)	0.35
Baseline NIHSS (IQR)	1 (1–2)	4 (1–7)	0.004 ²

IQR = Interquartile range.

¹ Unpaired t test. ² Mann-Whitney U test.

treated with antithrombotic agents. Once neurological deterioration was suspected, DWI was repeated. Stroke recurrence was defined as new ischemic lesion on DWI during the hospital stay. Emergent carotid endarterectomy was not performed except in 1 patient whose ischemic stroke recurred again and again.

Patients enrolled were divided into two groups based on the presence or absence of carotid mobile plaques (the mobile group and the non-mobile group). Background characteristics and stroke risk factors, including age, gender, frequency of hypertension, diabetes, hyperlipidemia and smoking habits, were compared between groups. DWI findings on admission, the degree of carotid stenosis measured by ultrasonography, the rate of ulcer formation, neurological severity on admission and at discharge, and recurrence rate were compared between the groups. Then, we investigated the morphological features of the carotid mobile plaques including the site of mobility. We used SPSS (version 16.0) for statistical evaluation. We used the unpaired t test, Fisher exact test, and Mann-Whitney U test for univariate analysis. p values <0.05 were considered statistically significant.

Results

Of 94 patients with a stroke associated with external carotid atherosclerosis, 12 patients had carotid mobile plaques (12.8%, mobile group), and 82 did not (87.2%, non-mobile group). There were no significant differences in age, gender, atherosclerotic risk factors or medications between the mobile group and non-mobile group (table 1). The median degree of stenosis measured by ultrasonography was significantly decreased in the mobile group compared to the non-mobile group (74.5 vs.

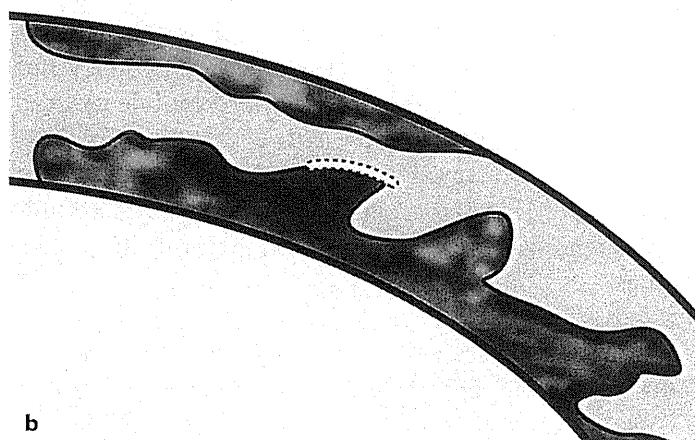
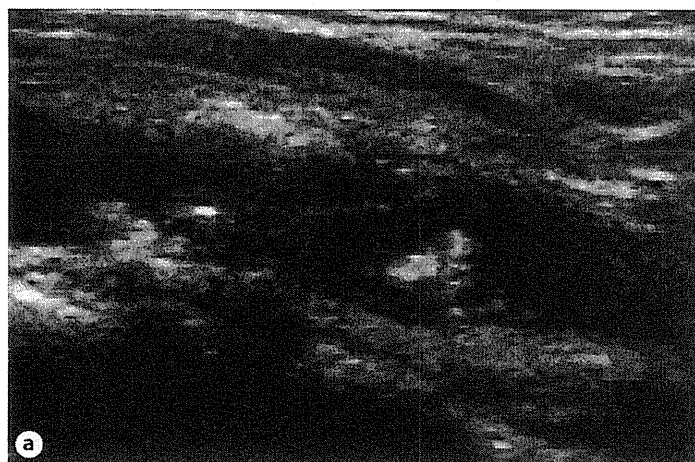


Fig. 1. a Jellyfish-type plaque (for online video, see www.karger.com/doi/10.1159/000319889): part of the fibrous cap is mobile. The region of the fibrous cap moves up and down with the heart beat, and mobility is slight. **b** Schema of **a**.

Table 2. Number and rate of ulcers and recurrence of stroke with each type of plaque

	Jelly-fish	Stream-ing band	Mobile thrombus	Fluctuat-ing ulcer	Not mobile
Cases, n	6	4	1	1	82
Cases with ulcer, n	3	2	1	1	9
Cases with recurrence	3 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	6 (1)

Patients with both recurrence and formation of ulcers are shown in parentheses.

84.5%, respectively; $p = 0.006$). The formation of ulcers on plaques occurred more frequently in the mobile group than in the non-mobile group (table 2; 58.3 vs. 11.0%, respectively; $p = 0.001$). There were no significant differences in the frequency of multiple lesions on DWI between the mobile group and non-mobile group (75.0 vs. 76.8%, respectively; $p = 0.99$). The maximum diameter on DWI lesions did not significantly differ between groups (median; 9.5 vs. 12.7 mm; $p = 0.10$). On admission, patients in the mobile group had significantly less severe neurological symptoms than those in the non-mobile group (median NIHSS score 1 vs. 4, respectively; $p = 0.004$). Recurrent stroke was seen more frequently in the mobile group (4/12, 33.3%) than in the non-mobile group (6/82, 7.3%; $p = 0.022$), even though anti-thrombotic agents were administered to all patients. As a result, the difference in NIHSS scores between groups

was nonsignificant at discharge (median; 0 vs. 1; $p = 0.056$).

Based on morphological characteristics, carotid mobile plaques were classified into four groups. The first type of mobile plaque was defined by mobility of the fibrous cap (fig. 1), which moved up and down with the heart beat. This type of plaque has previously been referred to as 'jellyfish'-type plaque [3]. Six of the 12 patients (50%) had this type of plaque, which occurred more frequently than any of the other types. Five of the six patients with jellyfish-type plaque had heterogeneous echogenicity. Recurrent stroke was seen in 3 patients (50%). In the 4 patients with carotid mobile plaques who experienced recurrent stroke, 3 (75%) had jellyfish-type plaques (table 2).

The second type of plaque had mobility at its edge (fig. 2), which appeared to be fluttering, like a 'streaming band' and seemed to represent the edge of the ruptured fibrous cap itself. This streaming-band type of plaque was found in 4 of the 12 patients (33.3%), but only 1 of them experienced recurrent stroke.

The third type of plaque showed mobility on all of parts of the plaque. This was likely due to the formation of a thrombus on the plaque (fig. 3). The thrombus seemed to be caused by plaque rupture. This plaque type has been reported previously [2, 9] and referred to as a 'mobile-thrombus'-type plaque. This plaque type occurred in 1 of the 12 patients (8.3%); this patient did not experience recurrent stroke.

The last type of plaque was defined as having mobility at the bottom of an ulcer on the plaque (fig. 4). The mobile

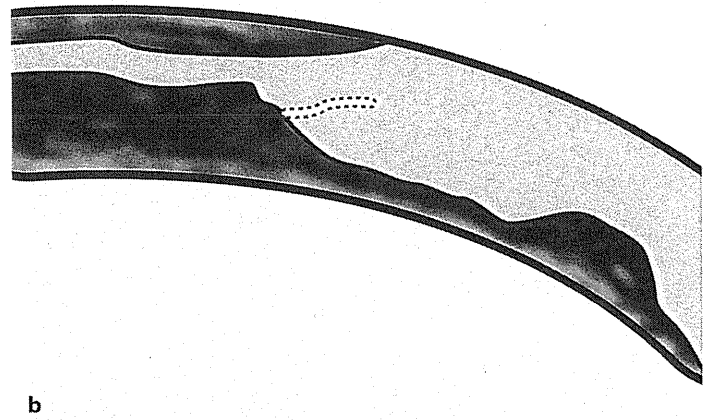
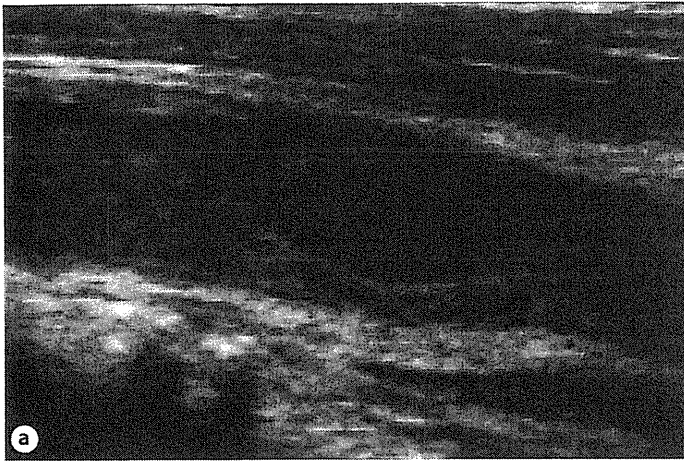


Fig. 2. a Streaming-band-type plaque (see also online video): the edge of the plaque looks like it is fluttering and represents the edge of the fibrous cap. **b** Schema of **a**.

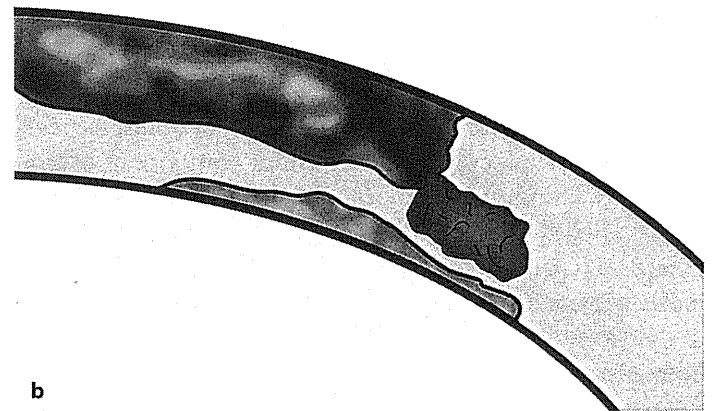
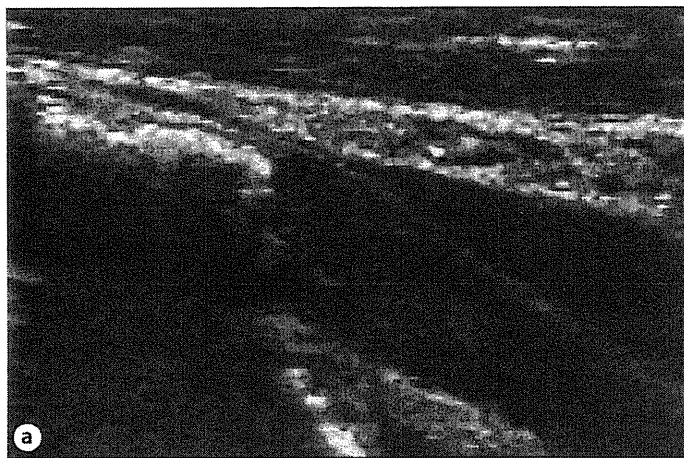


Fig. 3. a Mobile-thrombus plaque (see also online video): the thrombus that was attached to the plaque is mobile. The thrombus seemed to be caused by a rupture in the plaque. **b** Schema of **a**.

substance appeared as if it was going to exit the ulcer but returned back into the ulcer with each heart beat. The echogenicity of the mobile substance was lower than the site of the plaque. This type of plaque was named ‘fluctuating-ulcer’-type plaque. Only 1 of the 12 patients (8.3%) had this type of plaque; no recurrent stroke was seen.

Discussion

We have shown that mobile plaques which are often found in patients with acute ischemic stroke associated with carotid atherosclerosis are strongly related to the re-

currence of stroke. We also investigated the morphological characteristics of carotid mobile plaques and have categorized them into four types based on ultrasonographic findings.

It has been reported that once the thin fibrous cap tears, and the tear becomes large, the fibrous cap starts to become mobile [10]. We speculate that the mobile fibrous-cap plaque is the same as the previously defined jellyfish-type plaque. Simultaneously, part of the plaque is carried away by the blood flow, which results in the formation of an ulcer. The ulcer could become large due to shear stress [11], and the plaque can be transformed into one of several types. Plaques are thought to become the

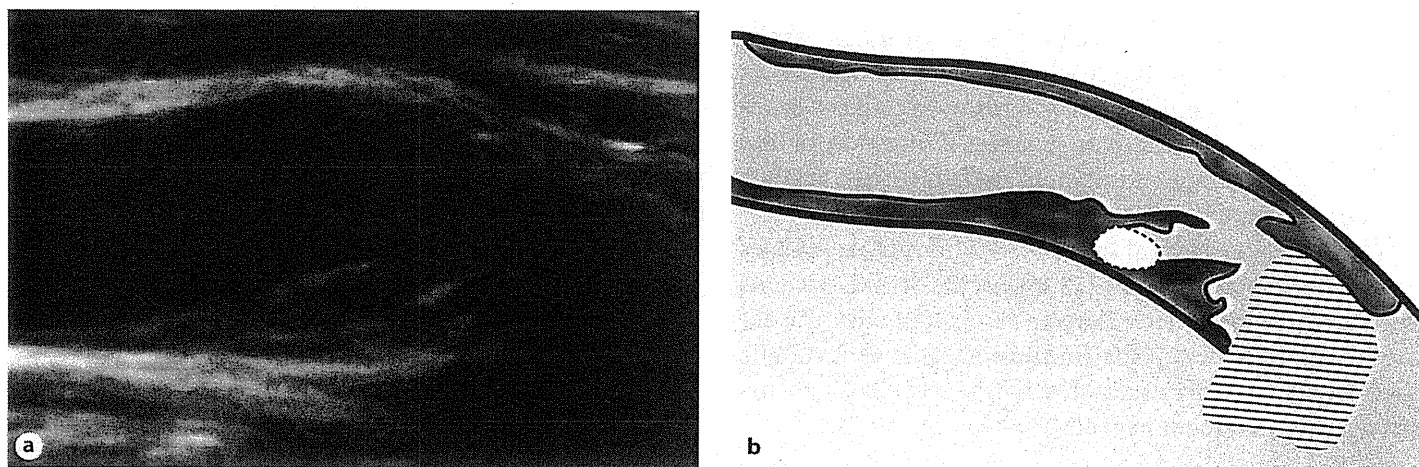


Fig. 4. **a** Fluctuating-ulcer-type plaque (see also online video): the part inside the ulcer appears to go out of and into the ulcer, again and again. **b** Schema of **a**.

streaming-band type when the fibrous cap of the plaque breaks off, but a part of the fibrous cap still exists. On plaque rupture, exposure of the necrotic core to the blood flow through a tear in the thin fibrous cap could lead to a mobile thrombus [12], i.e. a mobile-thrombus-type plaque. The fluctuating-ulcer-type plaque could appear when the fibrous cap ruptures, and a component of the plaque still remains. Therefore, we believe that the jellyfish-type plaque forms first, after the fibrous cap tears. Then, the remaining plaque types can form. We infer that because it has the largest plaque content, which is easily washed away, the jellyfish-type plaque is strongly associated with stroke recurrence. These findings might reveal one way in which carotid plaques transform from stable into unstable plaques.

A plaque that is prone to rupture is denoted an unstable or vulnerable plaque [13]. Previous histological studies indicate that plaques with intraplaque hemorrhage, necrotic core, macrophage infiltration or a thin fibrous cap are associated with the occurrence of ischemic stroke [12, 14–17]. Plaques associated with ulcer formation have also been reported to be related to the occurrence of ischemic strokes [18–20]. One of the important findings in the present study was that many of the carotid mobile plaques (7 of 12) also had ulcers. The fact that mobile plaques tend to have ulcers leads to the conjecture that mobile plaques may be formed as a result of the rupture of the fibrous cap of the plaque. Some studies have shown that mobile plaques are associated with fibrous cap tear [2, 21, 22].

On the other hand, we found that the incidence of mobile plaques is relatively high in patients with acute isch-

emic strokes. Reports about mobile plaques have been increasing, probably due to the improvement in the quality of ultrasonography images [23]. As a result, mobile plaques that could not be detected earlier can now be visualized. Although recent studies have shown that MRI scans could identify the vulnerability of plaques [24, 25], these scans cannot identify the mobility of plaques. Ultrasonography is the only method to provide information about mobility. The fact that 12.8% (12 of 94) of patients with acute stroke caused by carotid plaques had mobile plaques indicates that ultrasonography may be a necessary examination in clinical practice.

Another key finding of the present study is that patients with carotid mobile plaques tend to suffer from recurrent stroke. Thus far, no data have been published regarding the recurrence rate in patients with acute stroke caused by carotid mobile plaques. A recurrence rate of 33.3% (4 of 12 patients) in the acute phase seems relatively high, even though all enrolled patients were hospitalized and received anti-thrombotic agents. Furthermore, the present study showed that 3 of 4 patients with mobile plaques who suffered from stroke recurrence had jellyfish-type plaques. Although urgent carotid endarterectomy for patients with severe carotid stenosis is a subject of controversy, some patients with carotid mobile plaques – especially those with jellyfish-type plaques – may need to undergo carotid endarterectomy. Due to the sample size of our study, further studies should be performed to clarify the appropriate therapy for carotid mobile plaques.

One of the limitations of our study was that we did not examine the histology of the plaque. Therefore, we were

unable to compare ultrasonographic to histologic findings. In order to clarify this point, further studies in which both ultrasonographic and histologic analyses are conducted are also needed. Another limitation of the study was the small number of patients with mobile plaques and recurrence.

In conclusion, several types of carotid mobile plaques were detected in 12 of 94 (12.8%) acute-stroke patients with large-artery atherosclerosis associated with the external carotid artery. Our findings suggest that mobile plaques are strongly associated with early stroke recurrence and subsequent neurological deterioration.

References

- 1 Lenzi GL, Vicenzini E: The ruler is dead: an analysis of carotid plaque motion. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:121–125.
- 2 Nakajima M, Yasaka M, Minematsu K: Mobile thrombus from a ruptured plaque in the brachiocephalic artery. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17:423–425.
- 3 Kume S, Hibino S, Kobayashi M, Kanazawa J, Mihara C, Yamane K, Toyoda A, Onda H, Kurusu K: Jellyfish sign: deformation of plaque in the carotid artery due to pulsatile blood flow. *Neurosonology* 2007;20:21–24.
- 4 Arning C, Herrmann HD: Floating thrombus in the internal carotid artery disclosed by B-mode ultrasonography. *J Neurol* 1988; 235:425–427.
- 5 Hill SL, Brozyna W: Extensive mobile thrombus of the internal carotid artery: a case report, treatment options, and a review of the literature. *Am Surg* 2005;71:853–855.
- 6 Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35–41.
- 7 Hennerici MG: The unstable plaque. *Cerebrovasc Dis* 2004;17(suppl 3):17–22.
- 8 de Bray MJ, Baud JM, Dauzat M: Consensus concerning the morphology and the risk of carotid plaques. *Cerebrovasc Dis* 1997;7: 289–296.
- 9 Inatomi Y, Mori A, Yonehara T, Hashimoto Y, Hirano T, Uchino M: Mobile thrombi in the cervical carotid artery (in Japanese). *Rinsho Shinkeigaku* 2005;45:711–716.
- 10 Sugiyama Y, Shimode J, Konaka K, Nagatsuka K, Iihara K, Ishibashi Ueda H, Naritomi H: A case of atherothrombotic stroke with a carotid mobile lesion undergoing carotid endarterectomy in the acute phase. *Jpn J Stroke* 2006;28:403–407.
- 11 Groen HC, Gijzen FJ, van der Lugt A, Ferguson MS, Hatsukami TS, van der Steen AF, Yuan C, Wentzel JJ: Plaque rupture in the carotid artery is localized at the high shear stress region: a case report. *Stroke* 2007;38: 2379–2381.
- 12 Golledge J, Greenhalgh RM, Davies AH: The symptomatic carotid plaque. *Stroke* 2000;31: 774–781.
- 13 Devuyst G, Karapanayiotides T, Ruchat P, Pusztaszeri M, Loblirius JA, Jonasson L, Cuisinaire O, Kalangos A, Despland PA, Thiran JP, Bogousslavsky J: Ultrasound measurement of the fibrous cap in symptomatic and asymptomatic atheromatous carotid plaques. *Circulation* 2005;111:2776–2782.
- 14 Bassiouny HS, Sakaguchi Y, Mikucki SA, McKinsey JF, Piano G, Gewertz BL, Glagov S: Juxtalumenal location of plaque necrosis and neof ormation in symptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 1997;26:585–594.
- 15 Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O: Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the Tromsø study. *Circulation* 2001;103:2171–2175.
- 16 Carr S, Farb A, Pearce WH, Virmani R, Yao JS: Atherosclerotic plaque rupture in symptomatic carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 1996;23:755–765; discussion 765–756.
- 17 Suzue A, Uno M, Kitazato KT, Nishi K, Yagi K, Liu H, Tamura T, Nagahiro S: Comparison between early and late carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to oxidized low-density lipoprotein and plaque vulnerability. *J Vasc Surg* 2007; 46:870–875.
- 18 Fisher M, Paganini-Hill A, Martin A, Cosgrove M, Toole JF, Barnett HJ, Norris J: Carotid plaque pathology: thrombosis, ulceration, and stroke pathogenesis. *Stroke* 2005; 36:253–257.
- 19 Rothwell PM, Gibson R, Warlow CP: Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and the risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. On behalf of the European Carotid Surgery Trialists' collaborative group. *Stroke* 2000;31: 615–621.
- 20 Chalela JA: Evaluating the carotid plaque: going beyond stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(suppl 1):19–24.
- 21 Ko PT, Lin SK, Chang YJ, Ryu SJ, Chu CC: Carotid floating plaques associated with multiple cerebral embolic strokes. Case reports. *Angiology* 1997;48:255–261.
- 22 Szendro G, Sabetai MM, Tegos TJ, Dhanjil S, Lennox AF, Nicolaidis AN: Mobile carotid plaques: the natural history of two asymptomatic and non-operated cases. *J Vasc Surg* 1999;30:357–362.
- 23 Hennerici M, Baezner H, Daffertshofer M: Ultrasound and arterial wall disease. *Cerebrovasc Dis* 2004;17(suppl 1):19–33.
- 24 Schneiderman J, Wilensky RL, Weiss A, Samouha E, Muchnik L, Chen-Zion M, Ilovitch M, Golan E, Blank A, Flugelman M, Rozenman Y, Virmani R: Diagnosis of thin-cap fibroatheromas by a self-contained intravascular magnetic resonance imaging probe in ex vivo human aortas and in situ coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1961–1969.
- 25 Saam T, Hatsukami TS, Takaya N, Chu B, Underhill H, Kerwin WS, Cai J, Ferguson MS, Yuan C: The vulnerable, or high-risk, atherosclerotic plaque: noninvasive MR imaging for characterization and assessment. *Radiology* 2007;244:64–77.

Acknowledgments

This work was supported in part by research grants for cardiovascular disease (12C-4) from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan and a grant-in-aid for clinical research from the National Hospital Organization. We thank Ms. Masumi Inaba for her technical assistance.

Disclosure Statement

There are no conflicts of interest to disclose.

<原 著>

非弁膜性心房細動に伴う脳梗塞の重症度・転帰と CHADS₂ スコアとの関連に関する研究

姉川 敬裕¹⁾²⁾ 矢坂 正弘¹⁾ 中村 麻子¹⁾
湧川 佳幸¹⁾ 齊藤 正樹³⁾ 岡田 靖¹⁾

要旨：非弁膜性心房細動(NVAF)ではCHADS₂スコアが脳梗塞発症率と関連することが知られている。しかし、CHADS₂スコアと脳梗塞重症度の関連性はこれまで研究されていない。そこで、NVAFに伴う脳梗塞の重症度や転帰をCHADS₂スコアと対比研究した。対象はNVAFを伴う急性脳梗塞236例で、CHADS₂スコア0が10.6%、1が22.9%、2が21.6%、3が17.8%、4が22.9%、5以上が4.2%であった。入院時のNIH Stroke Scale score(NIHSSスコア)は4以下、5から22、および23以上がそれぞれ、41.1%、54.7%、および4.2%を占め、CHADS₂スコア間でのNIHSSスコアの差異は見られなかった。退院時のmodified Rankin Scale(mRS)は1以下、2から3、および4以上がそれぞれ、33.5%、25.0%、および41.5%で、CHADS₂スコア毎の差異はなかった。NVAFに伴う脳梗塞においてCHADS₂スコアは脳梗塞の重症度や転帰に関係しない。

Key words : non-valvular atrial fibrillation, anticoagulant therapy, CHADS₂ score, NIH Stroke Scale, modified Rankin Scale

(脳卒中 32 : 129-132, 2010)

はじめに

非弁膜性心房細動(NVAF)患者における脳梗塞発症のリスク評価にCHADS₂スコアが注目されている。これは、うっ血性心不全(cardiac failure)、高血圧(hypertension)、75歳以上の高齢(age ≥ 75y)、糖尿病(diabetes)をそれぞれ1点とし、脳卒中または一過性脳虚血発作の既往(stroke)を2点とした、リスクの合計点(0-6点)で評価される。合計点が高いほどリスクの集積を意味し、脳梗塞を発症しやすいと報告されている¹⁾。これを受けて、心房細動治療に関するACC/AHA/ESC合同ガイドラインの改訂版2006では、CHADS₂スコアが抗血栓療法選択の指標として採用されている²⁾。同ガイドラインでは、CHADS₂ス

コアが2点以上の際には積極的にワルファリン内服が勧められているが、CHADS₂スコアが1点の症例ではワルファリンもしくはアスピリンを選択すると記されている。一方、日本循環器学会のガイドラインではNVAF症例における脳梗塞発症のリスクとして、CHADS₂スコア2点以上でワルファリン療法が推奨され、1点以下ではワルファリン療法考慮可能と記されている³⁾。

両ガイドラインは類似しているが、高血圧だけを有する場合など、リスクが一つの場合の取り扱い方が異なる。一つだけのリスクの場合、前者によればアスピリンによる治療も勧められるが、後者によればワルファリンによる治療か無投薬が勧められることになる。これまで、CHADS₂スコアが1点の場合に、脳梗塞が軽症で、退院時転帰も良好であるか否かは検討されていない。そこで、今回我々はNVAFに伴う急性脳梗塞症例のCHADS₂スコア(0-6)と入院時NIHSS、および退院時mRSとの関連性を検討した。

¹⁾独立行政法人国立病院機構九州医療センター脳血管センター・臨床研究部脳血管神経内科

²⁾久留米大学病院心臓・血管内科

³⁾札幌医科大学付属病院脳神経外科学講座

(2009年5月21日受付, 2009年11月10日受理)

表 CHADS₂ スコア毎の脳梗塞軽症例や転帰良好例の占める割合

CHADS ₂ score	N (%)	NIHSS on admission (%)			mRS on discharge (%)		
		≤4	5-22	≥23	≤1	2-3	4-6
0	25 (10.6)	10 (40.0)	15 (60.0)	0 (0.0)	12 (48.0)	7 (28.0)	6 (24.0)
1	54 (22.9)	23 (42.6)	28 (51.9)	3 (5.6)	21 (38.9)	16 (29.6)	17 (31.5)
2	51 (21.6)	14 (27.5)	36 (70.6)	1 (2.0)	12 (23.5)	14 (27.5)	25 (49.0)
3	42 (17.8)	21 (50.0)	20 (47.6)	1 (2.4)	15 (35.7)	6 (14.3)	21 (50.0)
4	54 (22.9)	26 (48.1)	23 (42.6)	5 (9.3)	19 (35.2)	15 (27.8)	20 (37.0)
5	9 (3.8)	3 (33.3)	6 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	8 (88.9)
6	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)
Total	236	97 (41.1)	129 (54.7)	10 (4.2)	79 (33.5)	59 (25.0)	98 (41.5)

縦軸に CHADS₂ スコア, 横軸に全症例数, 入院時 NIHSS がそれぞれ 4 点以下, 5-22 点, 23 点以上, 退院時 mRS がそれぞれ 1 点以下, 2-3 点, 4-6 点の症例数を記載する. CHADS₂ スコア 0-1 点の症例は 79 人 (33.5%) で, 全体の 1/3 以上を占める.

対象と方法

対象は 2001 年 8 月から 2006 年 6 月までに当院に入院した, NVAf を伴う発症 7 日以内の急性脳梗塞連続 236 例 (男性 152 例, 女性 84 例, 74.3 ± 10.6 歳) である. 各症例の CHADS₂ スコアを算出するとともに, 入院時の NIH Stroke Scale (NIHSS) と, 退院時 (中央値 22 日) の modified Rankin Scale (mRS) を診療録から調べ, CHADS₂ スコアと NIHSS や mRS との関連性を調べた. また, 脳梗塞発症前にワルファリンを投与されていなかった症例のみに対しても同様の検討を行った. 統計処理には χ^2 検定を用い, $p < 0.05$ を有意と判断した. 脳梗塞の病型診断は TOAST 分類にしたがった⁴⁾.

結 果

対象症例の退院時診断に基づく臨床病型は, 心原性脳塞栓症が 204 例 (86.4%), 原因が特定できない脳梗塞 32 例 (13.6%) であった. 入院時の NIHSS と退院時の mRS の中央値は, それぞれ 6.5 (範囲 0-32), および 2 (範囲 0-6) であった. うっ血性心不全は 35 例 (14.8%) で, 高血圧は 168 例 (71.2%), 75 歳以上の高齢者は 127 例 (53.8%), 糖尿病は 59 例 (25.0%), 脳梗塞や一過性脳虚血発作の既往は 92 例 (39.0%) であった. また, 持続性心房細動が 137 例 (58.1%) で残る 99 例 (41.9%) が発作性心房細動であった.

対象の入院時 NIHSS を 4 点以下, 5-22 点, 23 点以

上の群に, 退院時 mRS を 1 以下, 2-3, 4 以上の群にそれぞれ分けて算出した, CHADS₂ スコア毎の該当人数を表に記す. CHADS₂ スコア 0-1 の低リスク群は 79 例 (33.5%) を占めた. CHADS₂ スコア 0-1 の低リスク群は心原性が 66 例, その他が 13 例で, スコア 2 点以上の高リスク群は心原性が 138 例, その他が 19 例であった. スコアと臨床病型の割合に明らかな差はなかった ($p = 0.36$). 入院時 NIHSS が 4 点以下, 5-22 点, 23 点以上の割合はそれぞれ 41.1%, 54.7%, および 4.2% で, 退院時 mRS が 1 以下, 2-3, 4-6 の割合はそれぞれ, 33.5%, 25.0% および 41.5% であった.

症例数の多い CHADS₂ スコア 0 から 4 点の群間で CHADS₂ スコアと入院時 NIHSS や退院時 mRS との関連性を検討したところ, CHADS₂ スコアが 0-4 点で入院時 NIHSS 4 以下の軽症例の割合はそれぞれ, 40.0%, 42.6%, 27.5%, 50.0%, 48.1% となり, 入院時軽症例の割合は CHADS₂ スコアと関連がなかった (図) ($p = 0.17$). また, CHADS₂ スコアが 0-4 点で退院時 mRS 0-1 の社会復帰可能な症例の割合はそれぞれ, 48.0%, 38.9%, 23.5%, 35.7%, 35.2% であり, 退院時社会復帰可能な症例の割合と CHADS₂ スコア間に有意な関連性はなかった ($p = 0.27$). 脳梗塞発症前にワルファリンを内服していなかった 165 症例に限っても同様の検討を行ったが, CHADS₂ スコアが 0 から 4 点の群間で入院時軽症例 ($p = 0.31$) および退院時社会復帰可能な症例 ($p = 0.22$) は CHADS₂ スコアと有意な関連性を示さなかった.

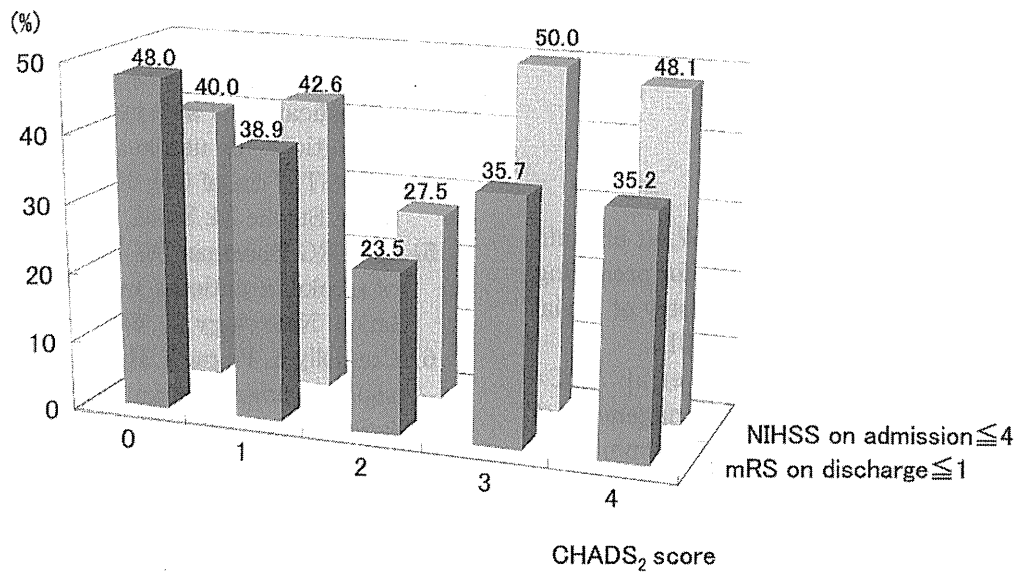


図 CHADS₂ スコア毎の NIHSS と mRS
 奥が入院時 NIHSS 4 点以下の軽症脳梗塞症例数，手前が退院時 mRS 1 点以下の社会復帰可能症例数である。CHADS₂ スコアが 0-1 点と低リスク症例であるからといって，軽症・予後良好であるとはいえない。

考 察

本研究から CHADS₂ スコア 1 点以下と 2 点以上の NVAF 症例間で，脳梗塞病型に差異はなく，重症度や転帰にも明らかな差異がなかった。またワルファリン療法の重症度や転帰への影響の可能性を考慮し，脳梗塞発症前におけるワルファリン非内服者に限った検討を行ったが，CHADS₂ スコアと重症度や転帰との間に関連性はなかった。したがって，CHADS₂ スコアが 1 点以下だからといって発症した脳梗塞が軽症とはいえず，転帰も良好とはいえない。

NVAF におけるワルファリンの脳梗塞予防効果は明らかであるが，抗血小板薬の効果は弱く，ワルファリンにははるかに及ばない⁵⁾⁶⁾。加えて，本邦で行われた NVAF 症例におけるアスピリン 150～200mg/日の脳梗塞予防効果を調べたランダム化比較試験によると，アスピリン投与による脳梗塞予防効果は認められず，重篤な出血性合併症が 4 倍増えたという⁷⁾。本研究結果にこれらの報告を加味すると，CHADS₂ スコア 1 点以下における抗血小板薬投与は勧められないと考える。

抗凝固療法を受けていない心房細動患者 1,733 例の経過を観察した研究によれば，CHADS₂ スコア 0, 1, 2 点における年間脳梗塞発症率はそれぞれ 1.9%，

2.8% および 4.0% であった¹⁾。NVAF 症例での脳梗塞発症の関連を調べたメタ解析によると，脳梗塞発症率は抗血栓療法非施行下で 4.5%/年であるのに対し，ワルファリン投与により 1.4% に減ると報告されている。これと比較して，スコア 0 における脳梗塞発症率は 1.4% に近いが，スコア 1 におけるそれは 2.8% と 1.4% よりはるかに高い⁵⁾。日本循環器学会の心房細動(薬物)治療ガイドラインでは，脳梗塞発症率の観点から CHADS₂ スコア 2 点以上でワルファリン療法が推奨され，1 点の場合はワルファリン療法を考慮してよいと記されている。しかし，本研究から CHADS₂ スコアが 1 点でも半数以上が mRS 2 以上を示し，CHADS₂ スコア 2-4 点と転帰に差異が見られないことが示され，脳梗塞を発症すれば中等から重症となる可能性が 50% 以上であることが判明した。したがって，脳梗塞の重症度や転帰の観点からは，CHADS₂ スコアが 1 点であってもワルファリン療法を選択することが望ましいと思われる。

非弁膜性心房細動症例において抗血栓療法の適否を判断する場合，CHADS₂ スコアごとの脳梗塞発症率のみならず，CHADS₂ スコアが脳梗塞の重症度や転帰に関連せず，CHADS₂ スコアが 1 点でも一度脳梗塞を発症すると軽症とは限らない点も考慮に入れるべきであろう。

謝辞

本研究の一部は厚生労働省循環器病研究委託費による研究(18 公-2 と 19 指-2)によってなされた。

文 献

- 1) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 285: 2864-2870, 2001
- 2) Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 27: 1979-2030, 2006
- 3) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン研究班:

心房細動治療(薬物)ガイドライン. *Circ J* 72 (Suppl IV): 1581-1638, 2008

- 4) HP Adams, Jr, BH Bendixen, LJ Kappelle, et al: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24: 35-41, 1993
- 5) Hart RG, Sherman DG, Easton JD, et al: Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 51: 674-681, 1998
- 6) Connolly S, Pogue J, Hart R, et al: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (active w): A randomised controlled trial. *Lancet* 367: 1903-1912, 2006
- 7) Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, et al: Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan atrial fibrillation stroke trial. *Stroke* 37: 447-451, 2006

Abstract

CHADS₂ score is not related to neurological severity or outcome of stroke in patients with NVAf

Takahiro Anegawa, M.D.¹⁾²⁾, Masahiro Yasaka, M.D.¹⁾, Asako Nakamura, M.D.¹⁾, Yoshiyuki Wakugawa, M.D.¹⁾, Masaki Saitoh, M.D.³⁾ and Yasushi Okada, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Cerebrovascular Disease, Cerebrovascular Center and Clinical Research Institute, Kyushu Medical Center, National Hospital Organization

²⁾Division of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine

³⁾Department of Neurological Surgery, Sapporo Medical University Hospital

The purpose of this study was to investigate whether severity and outcome of acute cerebral infarction with non-valvular atrial fibrillation (NVAf) are related to CHADS₂ score or not. We reviewed medical records of 236 consecutive patients with acute brain infarction with NVAf. We investigated the relationship between CHADS₂ score and NIH stroke scale (NIHSS) at admission, and modified Rankin Scale (mRS) at discharge. The NIHSS was less than 5 in 41.1%, 5-22 in 54.7%, and more than 22 in 4.2%, and the mRS was 0 or 1 in 33.5%, 2-3 in 25.0%, 4-6 in 41.5%. There was no relationship between CHADS₂ score and NIHSS or between CHADS₂ score and mRS. The score of CHADS₂ is not related to neurological severity or outcome of brain infarction with NVAf. Even if CHADS₂ score is low, warfarin treatment may be recommended to avoid stroke.

(*Jpn J Stroke* 32: 129-132, 2010)

< 事例報告 >

イントロダクション：TIA のパラダイムシフト

岡田 靖¹⁾ 森 真由美¹⁾ 矢坂 正弘¹⁾ 詠田 眞治²⁾

要旨：一過性脳虚血発作(TIA)は発症後短期間に高率に脳梗塞を続発し，早期の検査・治療開始が脳梗塞発症の危険性を低下させる．ABCD² スコアは TIA 発症後早期の脳梗塞発症危険度を簡便に予測できる．さらに頸動脈狭窄の有無，MRI の結果などを加味して危険度を評価し，包括的な内科治療および外科的治療を含めた，病態に沿った治療選択が重要である．TIA は脳梗塞に至る直前，崖っぷち段階の予防期と認識し，急性脳血管症候群として急性期脳梗塞と区別せずに診療する．これからの TIA 診療は，脳卒中医療の新たなパラダイムシフトと捉え，医療従事者，市民への啓発をいっそう推進していく．

Key words : transient ischemic attack: TIA, acute cerebrovascular syndrome: ACVS, ABCD² score, carotid stenosis
(脳卒中 32 : 704-709, 2010)

はじめに

一過性脳虚血発作(transient ischemic attack: TIA)は，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が，不可逆性の脳梗塞に至る前の「崖っぷち」段階とも呼ぶべき危険な状態であることを医療従事者，そして市民へも啓発することが肝要である¹⁾²⁾．近年，特定の危険因子を複数もつ TIA 患者は，脳梗塞を再発しやすいことが明らかとなり²⁾，その危険性を迅速に評価し，早期から適切な診断と治療を行うことで，予防可能なことが強調されている³⁾⁴⁾．

一過性脳虚血発作の概念の歴史的変遷

TIA は 1950 年代頃から注目され，その概念は大きく変化してきた．1958 年米国 National Institute of Neurological Disease and Blindness による脳血管障害分類(CVD-I)には，「脳梗塞を伴わない一過性脳虚血」と記載されたが，CT 普及前の時代で，患者が脳梗塞巣を有するかどうかは剖検でしか判断できなかった．

そこで，より臨床に則した診断基準として，1975 年の改訂(CVD-II)で，便宜上「症状の持続は 24 時間以内」という枠が設けられた．1990 年 National Institute of Neurological Disorders and Stroke(NINDS)による Classification of Cerebrovascular Disease III(CVD-III)分類でもそれが受け継がれ，「虚血が原因と考えられる局在性脳機能障害を呈する短時間の発作で，通常持続時間は 24 時間以内，画像上の病変の有無は問わない」という定義で，現在最も広く用いられている⁵⁾．

しかし TIA の多くは症状継続が 1 時間以内であること，MRI の普及により症状が 1 時間以上継続するものは画像検査で高率に虚血病巣を認め(1 時間以内でも 1/3 が DWI 陽性⁶⁾)，24 時間以上待たないと TIA と診断できないことは臨床現場にそぐわなくないことなどから，2002 年米国 TIA ワーキンググループより「症状持続 1 時間以内の画像上脳梗塞巣を認めないもの」に限定する案が提唱され⁷⁾，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⁸⁾．しかし，「1 時間以内」という枠に明確な根拠はなく，臨床現場で混乱を呼び，2009 年 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

¹⁾ 国立病院機構九州医療センター臨床研究センター脳血管内科

²⁾ 同 脳神経外科

(2010 年 8 月 18 日受付，2010 年 8 月 18 日受理)

認めないもの⁶⁾と持続時間の枠を設定せずに、画像診断に基づいた、いわゆる tissue-based TIA の定義が提示された。この定義は、画像技術に依存する問題点があるものの、今後広く受け入れられていくことが予想される。また同時に、TIA と急性期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: ANVS⁶⁾、ないし acute cerebrovascular syndrome: ACVS²⁾) として対処すべきとの提案もなされた。このように TIA の概念は、その病態の理解向上、診断・治療法の進歩に伴い変遷し、未だ臨床現場の混乱を招いているが、今後はその概念や急性期治療体制の確立が望まれている。

一過性脳虚血発作の危険性

TIA は発症後 90 日以内の脳卒中発症危険度は 15~20% にのぼり、脳梗塞発症例の約半数は、TIA 発作からわずか 48 時間以内に発症するなど、従来考えられていたよりもはるかに高率に、しかも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⁶⁾。また、TIA 患者は全身の血管病変が進行した状態にあると考えられ、脳卒中以外の心血管イベントの高リスク群でもある。TIA 発症後 90 日以内に 2.6% が心筋梗塞、不安定狭心症、心室性不整脈などの重大な心血管イベントで入院したとの報告があり⁹⁾、TIA 患者には心疾患のスクリーニング検査も考慮すべきである。脳梗塞の一次予防が高血圧、糖尿病の治療なら、血管病変・臓器病変が現れてからの予防は 1.5 次予防であり、さらに完成型に至る手前で、TIA が生じた段階は「崖っぷち」予防と呼ぶべきである。後遺症や続発心血管イベントを未然に防ぐ最後のチャンスであることを認識し、危機感と緊迫感をもって直ちに診療にあたることが肝要である。

一過性脳虚血発作早期治療効果

TIA 発症後、かかりつけ医から専門クリニックへその日のうちに紹介し、迅速に診断・治療を行うよう医療システムを変更することで、同一地区の 90 日以内の脳梗塞発症率は相対危険率で 80% 低下した¹⁰⁾。また、専門家が TIA 患者を 24 時間体制で受け入れるシステムで発症 24 時間以内に診断、治療を行った場合の、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¹¹⁾。TIA 患者に対しては、早期に精査と治療を開始することが高いエビデンスで

脳梗塞再発予防に有効であることが明らかになっている。

一過性脳虚血発作の層別化

TIA の発症機序や病態は様々であり、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。ABCD² スコアは 2 日以内の脳梗塞発症リスクとよく相関し²⁾⁶⁾、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¹²⁾。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、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⁶⁾。また、ABCD² スコアが高いほど、失神、痙攣、片頭痛などの Stroke Mimic ではなく、真の TIA の可能性が高いとされ、より TIA らしい症例を抽出するという点で、非専門医や救急隊にとってもこのスコアは有用である¹³⁾。

一方、ABCD² スコアは簡便である反面、発症機序、画像所見など、他の重要なリスク因子が考慮されていない。実際、ABCD 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が含まれることが報告されている¹⁴⁾。大血管病変 (large vessel disease) に伴う TIA に比べて、ラクナ TIA では低率であり¹⁵⁾、発症病型毎の危険性の違いも示唆される。頸動脈狭窄は最も重要な予測因子の一つで¹⁶⁾、TIA 既往のある頸動脈高度狭窄 (70~99%) に対しては、アスピリン投与下でも高率に同側の脳梗塞を生じる。地域住民対象の TIA 研究でも 50% 以上の頸動脈狭窄を有する場合、頸動脈の血管評価や手術が遅れることで 14 日以内の脳梗塞発症頻度が 20% に達すると報告されている¹⁴⁾¹⁷⁾。TIA 発症後の脳梗塞発症危険度予測に MRI 拡散強調画像 (diffusion weighted image: DWI) が有用と考えられており、ABCD² 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いわれている¹⁸⁾。このように TIA を疑えば、まず ABCD² スコアでリスク評価を行い、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^{1)~4)6)}。

一過性脳虚血発作の検査と治療の実際

脳卒中治療ガイドライン 2009¹⁹⁾ では、TIA の項目が新設され、「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

表 1 九州医療センター TIA 入院連続例における入院中の脳梗塞発症群

	年齢, 性	ABCD ² 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

8 例(5%)に脳梗塞発症。ラクナ梗塞, 主幹動脈病変+心房細動合併例が多い。ABCD² スコア合計は発症群 5.5, 非発症群 4.0(p=0.065)。 (文献 20 より引用)

らない(グレード A)」と記載されている。虚血性脳血管障害以外の疾患との鑑別, 脳梗塞巣の有無の確認, TIA の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, 脳梗塞再発危険性を評価し, 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, 本邦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, 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/ 日の投与が推奨される(グレード A)¹⁹⁾。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, 比較的早期に頸動脈内膜剝離術を行うことが勧められ, 手術のハイリスク症例には, 頸動脈ステント留置術も考慮される。その他, 生活習慣の改善や生活習慣病のコントロールも重要であり, 急性期から積極的な介入, コントロール, 再発予防教育が重要である。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。

自験症例の検討²⁰⁾

脳卒中急性期専門医療施設における 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, 九州医療センターに発症 48 時間以内に入院した TIA 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 DWI で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 ABCD² 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。ABCD² スコアの各項目単独では有意な関連は認めなかったが, 脳梗塞発症群の ABCD² 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(表 1)。また, 心房細動と主幹動脈病変の両者の合併例では脳梗塞発症を高率(25%)に認めた。TIA では ABCD² スコア高値に加え, 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。このように急性期入院例の転帰の分析にも ABCD² スコアは危険度評価に有用である。本検討では脳梗塞発症率が従来の報告より低く, ラクナ TIA からの発症例が多いが, 専門病院としての特殊性や治療ガイドラインに準拠して積極的に治療したことが影響しているものと推察される。

TIA のパラダイムシフト

これまでの脳卒中医療で, パラダイムシフトと呼ばれるほどの医療への考え方や行動の変化を伴ったものとして, 1)「脳卒中は動かさない」が岩手医大を中心とする救急救命活動の成果から「一刻も早い専門病院への搬送で救命率向上」, 2)「脳卒中急性期は起こさない, 寝かせておく」が北欧を始めとするストロークユニットでの集学的チーム医療から「早期治療・早期リハに

従来の考え方

急性虚血発作として同一スペクトラムで治療

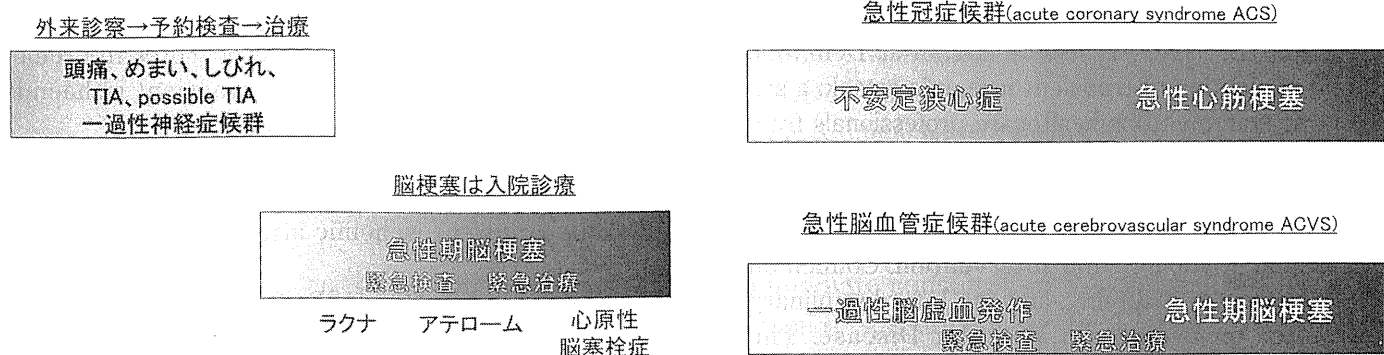


図1 TIAと急性期脳梗塞を同一スペクトラムで捉える急性脳血管症候群(acute cerebrovascular syndrome: ACVS)従来、TIAは外来で予約検査、良性の一過性神経症候群として扱われてきた(左)。これからは急性脳血管症候群として急性期脳梗塞と同様、緊急検査・緊急治療で対応する(右)。

より転帰や生活の質が改善」に、3)「脳梗塞急性期に治療なし」がrt-PA 静注血栓溶解療法の登場で「脳梗塞超急性期に有効な治療法とその医療体制の確立」に、4)「脳卒中慢性期の血圧は下げすぎない」が大規模国際試験 PROGRESS の結果から「積極的降圧療法による再発予防効果」へと変化したことなどが挙げられる。今、新たなパラダイムシフトとしてTIA診療の変革に真剣に取り組む時代となった。TIAの危険性を十分に認識せず、医療機関への受診や治療開始が遅れることで完成型脳梗塞を発症し、障害を残してしまう症例は依然少なくない。「TIAは外来で予約検査を行い、良性の一過性神経症候群として観察する」から大規模観察研究とABCD²スコアから、「ハイリスク例は即日入院を考慮する緊急疾患であり、早期治療が有効な疾患」へとパラダイムシフトした。冠動脈疾患では不安定狭心症と急性心筋梗塞は同一のスペクトラムとして「急性冠症候群: acute coronary syndrome」として区別なく緊急対応されている。TIAも急性期脳梗塞と同一スペクトラムで、「急性脳血管症候群: acute cerebrovascular syndrome」として脳梗塞と区別せずに治療する態勢づくりを推進すべきである²⁾(図1)。TIAや脳梗塞は、全身血管病であり、症状の重症度にかかわらず早期診断、治療が重要である。現在、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、わが国からも東京女子医大、九州医療センターを含めた6施設(国際運営委員 東京女子

医大 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(主任研究者 国立循環器病研究センター 峰松一夫 副院長)が開始され、わが国の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。TIA概念の確立、検査・治療法の開発、急性期脳卒中の診療体制整備、一般市民・医療従事者へのいっそこの啓発が今後の課題である。

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) 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) Uchiyama S, Johnston SC, Okada Y: New concepts of treatment for TIA as a medical emergency (Round table discussion). Int Rev Thromb 4: 5-21, 2009
- 3) Giles MF, Rothwell PM: Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 6: 1063-1072, 2007
- 4) Johnston SC, Nguyen-Huynh MN, Schwarz ME, et al: National stroke association guidelines for the

- management of transient ischemic attacks. *Ann Neurol* 60: 301–313, 2006
- 5) Special report from the national institute of neurological disorders and stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 21: 637–676, 1990
 - 6) 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
 - 7) Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al: Transient ischemic attack—proposal for a new definition. *N Engl J Med* 347: 1713–1716, 2002
 - 8) 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
 - 9) Elkins JS, Sidney S, Gress DR, et al: Electrocardiographic findings predict short-term cardiac morbidity after transient ischemic attack. *Arch Neurol* 59: 1437–1441, 2002
 - 10) 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
 - 11) 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
 - 12) 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
 - 13) Josephson SA, Sidney S, Pham TN, et al: Higher ABCD² score predicts patients most likely to have true transient ischemic attack. *Stroke* 39: 3096–3098, 2008
 - 14) 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
 - 15) Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM: Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 62: 569–573, 2004
 - 16) Sheehan OC, Kyne L, Kelly LA, et al: Population-based study of ABCD² score, carotid stenosis, and atrial fibrillation for early stroke prediction after transient ischemic attack: The North Dublin TIA study. *Stroke* 41: 844–850, 2010
 - 17) Fairhead JF, Mehta Z, Rothwell PM: Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. *Neurology* 65: 371–375, 2005
 - 18) Calvet D, Touze E, Oppenheim C, et al: DWI lesions and TIA etiology improve the prediction of stroke after TIA. *Stroke* 40: 187–192, 2009
 - 19) 脳卒中合同ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン 2009. 2009
 - 20) 森真由美, 岡田 靖, 吉村壮平ら: 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 ABCD² スコアを用いた検討. *脳卒中* 33: 2011 (印刷中)

Abstract**Introduction: New concepts of management of TIA as a medical emergency**

Yasushi Okada, M.D., Ph.D.¹⁾, Mayumi Mori, M.D.¹⁾, Masahiro Yasaka, M.D., Ph.D.¹⁾
and Shinji Nagata, M.D., Ph.D.²⁾

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

²⁾Department of Neurosurgery, Clinical Research Institute, National Hospital Organization Kyushu Medical Center

In patients with transient ischemic attacks (TIA), immediate consultation to a specialized institution, examination and treatment have made the marked reduction of subsequent stroke. Early risk stratification by ABCD² score has been useful to predict the risk of subsequent ischemic stroke early after TIA. High quality examinations, involving carotid ultrasonography, MRI diffusion weighted imaging, and MR angiography are also valuable for management of TIA. To prevent recurrent stroke from the high risk TIA, life-style, and comprehensive management of hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, heart disease and peripheral arterial disease, as well as anti-thrombotic therapy and surgical intervention are quite important.

We need to spread the awareness that TIA is viewed as acute cerebrovascular syndrome (ACVS) and its importance as the last chance before completed irreversible stroke. Large Japanese multi-center cooperative study is ongoing to evaluate the short-term and long-term vascular event rates as well as risk factor profiles, predictors of vascular events, and current medical practice. Nationwide educational campaigns should be done, focusing on the awareness of high risk TIA using ABCD² score and reducing stroke recurrence.

(Jpn J Stroke 32: 704–709, 2010)



一過性脳虚血発作の 早期再発リスクの評価*

● 森 真由美** / 岡田 靖**

Key Words : transient ischemic attack (TIA), stroke recurrence, ABCD score, ABCD² score

はじめに

一過性脳虚血発作(TIA)とは一般的に、脳局所の血管の灌流が急激に悪化することにより半身の麻痺や構音障害などの症状が短期間生じるが、脳組織に損傷をきたすことなく完全に回復する脳虚血発作である。TIAは脳梗塞の前兆、警告発作として重要であるが専門外医師にとっては診断が難しく、外来で経過をみる一時的で良性的の神経症候群の総称と認識されている。また、専門家であっても重大な警告発作(緊急症)と認識しつつも、初期評価を十分行って迅速に治療するものは多くはないのが現状である。

しかし、TIAに対する認識はここ数年で劇的に変化してきた。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¹⁾²⁾。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³⁾。新しい定義として、

「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。

本稿では、TIAに関する最新の知見と早期再発リスクの評価について解説する。

一過性脳虚血発作と 脳梗塞再発リスク

TIAは放置すると、その後20~30%の患者に完成型脳梗塞が続発することが知られており、最近ではTIAのリスク層別分析が行われている。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⁴⁾。このことはTIA治療の開始を24~48時間以内に迅速にスタートすべきという勧告の根拠になっている。Johnstonらは、米国において救急部門でTIAと診断された1,707例のうち11%もの患者が脳梗塞の診断で救急室に再受診しており、しかもその半分が最初の2日以内であったと報告⁵⁾し、注意を喚起した。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

* Early risk of stroke after transient ischemic attack.

** Mayumi MORI, M.D. & Yasushi OKADA, M.D., Ph.D.: 国立病院機構九州医療センター, 臨床研究センター脳血管内科[☎810-8563 福岡県福岡市中央区地行浜1-8-1]; Department of Cerebrovascular Medicine, Clinical Research Institute, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka 810-8563, Japan.

表1 TIAのリスク評価—ABCD²スコア

A. 年齢(age) : 60歳以上	1点
B. 血圧(blood pressure)	1点
収縮期 ≥ 140 mmHg and/or 拡張期 ≥ 90 mmHg	
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4~5点で4.1%, 6~7点では8.1%が2日以内に脳梗塞を発症する危険があるとされ, 要注意である。(文献⁷⁾より引用改変)

梗塞発症率が高くなることを報告した⁶⁾. これは Age(年齢), Blood pressure(血圧), Clinical feature(臨床的特徴), Duration(持続時間)の頭文字をとってABCDスコアと名づけられた. 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もっともよく予測するスコアとして改良されたものがABCD²スコアである^{7,8)}(表

1). その頻度はABCD²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⁷⁾(図1). 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との報告⁹⁾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が含まれていることなどが報告されている¹⁰⁾. Oxford Vascular StudyのTIA患者285例のうち29例(10.2%)に50%以上の頸動脈狭窄を認め, これらの中で7日以内に脳梗塞を生じた例ではABCDスコア, ABCD²スコアが高い傾向にあった¹¹⁾. また, NASCET StudyのTIAの既往を有する頸動脈高度狭窄(70~99%)に対しては, アスピリン投与の内科治療群では7日以内に8.5%, 90日以内に20%に同側の脳梗塞を生じており, 頸動脈高度狭窄病変を伴うTIAはとくに注意を要する¹²⁾. 最近の地域住民を対象としたTIA研究では50%以上の頸動脈狭窄

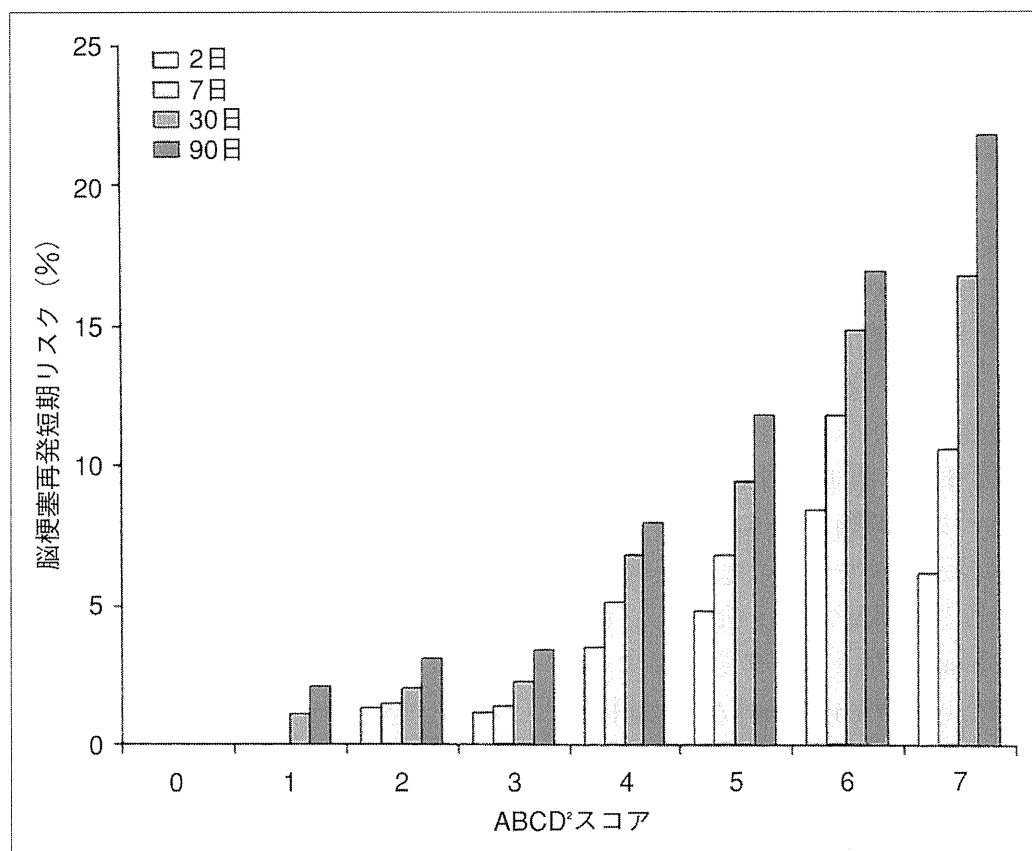


図1 ABCD²スコアからみた6つの臨床研究4,799例におけるTIA患者の脳梗塞再発短期リスク

□, □, ■, ■ はそれぞれTIA後2日, 7日, 30日, 90日以内の再発の累計リスク(%)を示している。(文献⁷⁾より引用)

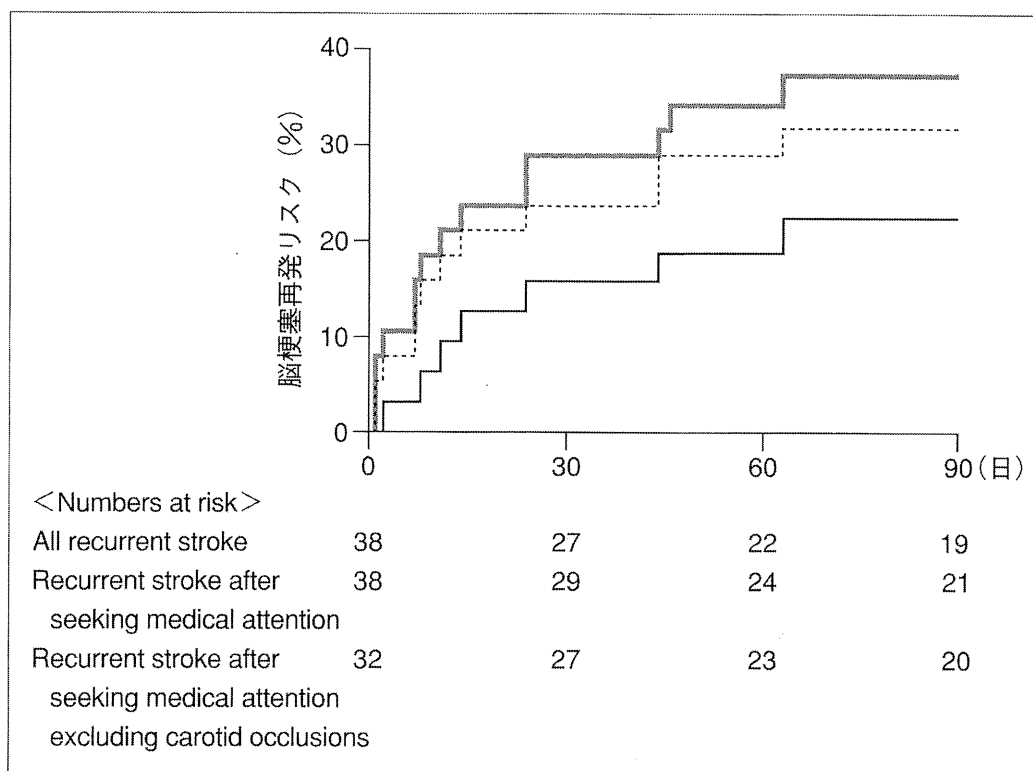


図2 地域住民を対象としたOxford Vascular StudyにおけるTIAおよびマイナーストローク患者の脳梗塞再発リスク

網線(—)は症候性頸動脈狭窄(≥50%)を伴うCEA待機患者, 点線(---)はTIAマイナーストローク患者が内科治療を開始前に脳梗塞を再発するリスク, 実線(·)は頸動脈の評価前に脳梗塞を再発し, その時点で頸動脈閉塞が明らかになった患者のリスク。(文献⁷⁾¹³⁾より引用改変)

を有する場合, 頸動脈の血管評価や手術が遅れることで14日以内の脳梗塞発症頻度が約20%にも達することが明らかになっている¹³⁾(図2)。メタ解析から頸動脈内膜剥離術(carotid endarterectomy: CEA)の手術時期は症状が軽症の場合には発症後2週間以内など, 比較的早期に手術を行うことがもっともメリットが大きく, 勧められている¹⁴⁾。いかに早く専門医を受診し, 頸動脈を含む早期評価を行い, 内科治療か外科治療かの適応を判断し, 速やかに治療が開始されるかが, TIA患者の転帰を左右する重要なポイントである。

一過性脳虚血発作入院患者の脳梗塞発症とABCD²スコア

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¹⁵⁾。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稀ではない。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てみた。

ここではTIAの定義を神経症状が24時間以内に消失し, かつ画像上(MRI DWIもしくはMRI施行できない場合はCT)で脳梗塞巣が認められないものとし, 2003年4月~2009年3月の6年間に九州医療センターで, 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%)について分析した。全例で入院直後から抗血小板療法, 抗凝固療法, もしくは両療法を行った。TIA発症後30日以内の脳梗塞発症率, 発症群と非発症群をABCD²スコアを用いて比較検討した(図3)。

その結果, 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。発症群と非発症群をABCD²スコア項目ごとに比較したが, それぞれ有意な関連は認めなかった。全症例(160例)のABCD²スコア中央

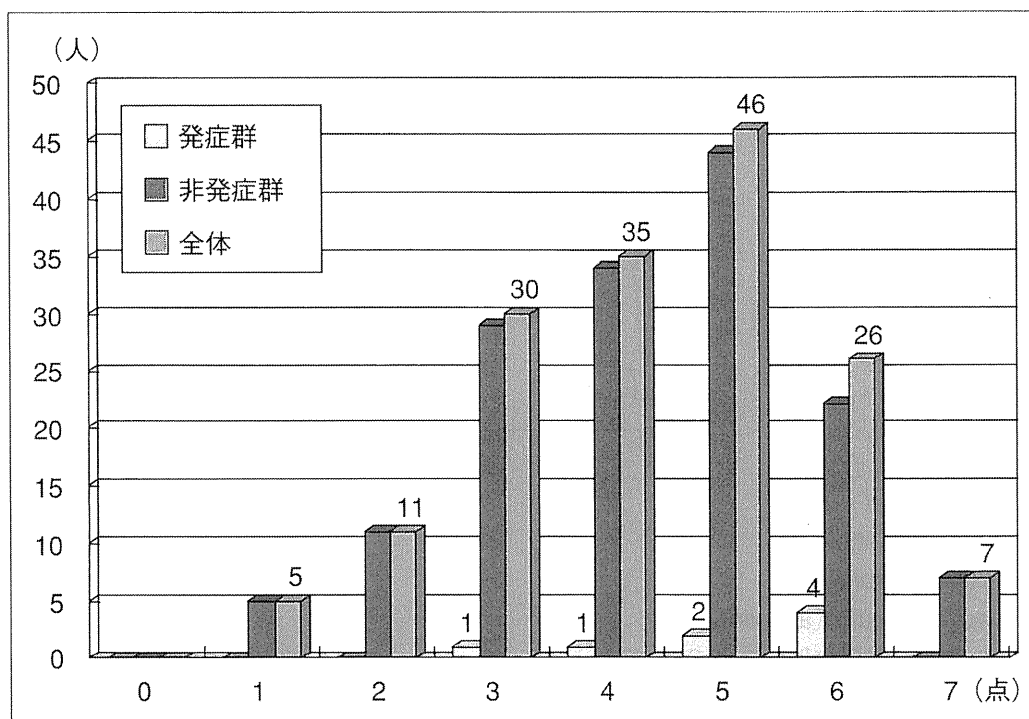


図3 九州医療センターTIA入院例での脳梗塞発症・非発症群別のABCD²スコアの分布

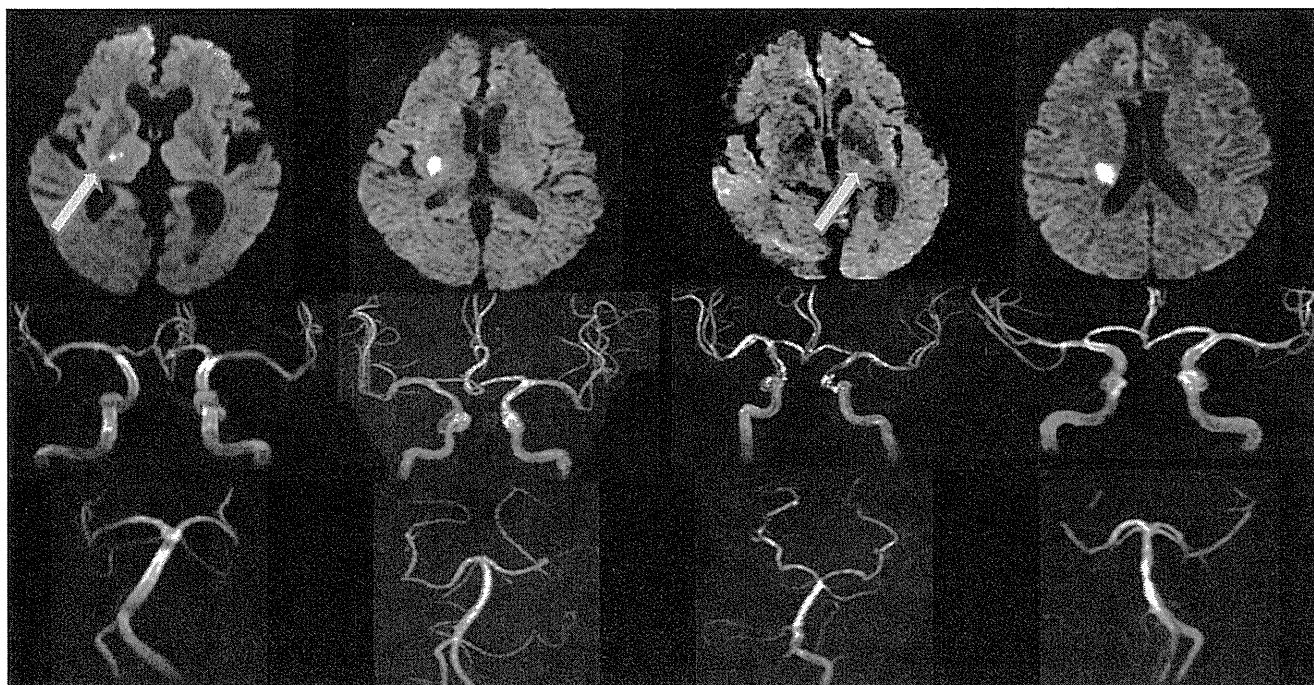


図4 ラクナTIAと考えられた4例

入院時から全例でアスピリン、オザグレル、ヘパリンのいずれかを組み合わせて加療していたが、2～6日で完成型脳卒中を発症した。左図より症例1, 症例2, 症例3, 症例4の順。

値は4 (IQR 3-5) であり、発症群の中央値は5.5 (IQR 4.25-6, $p=0.065$) と高い傾向を認めた (図3)。また、ABCD²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。

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。

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 (図4)、心原性が1例、分類不能が3例 (前脈絡叢動脈領域1例、主幹動脈病変+Af 2例) (図5) で、退院時のNational Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) スコア

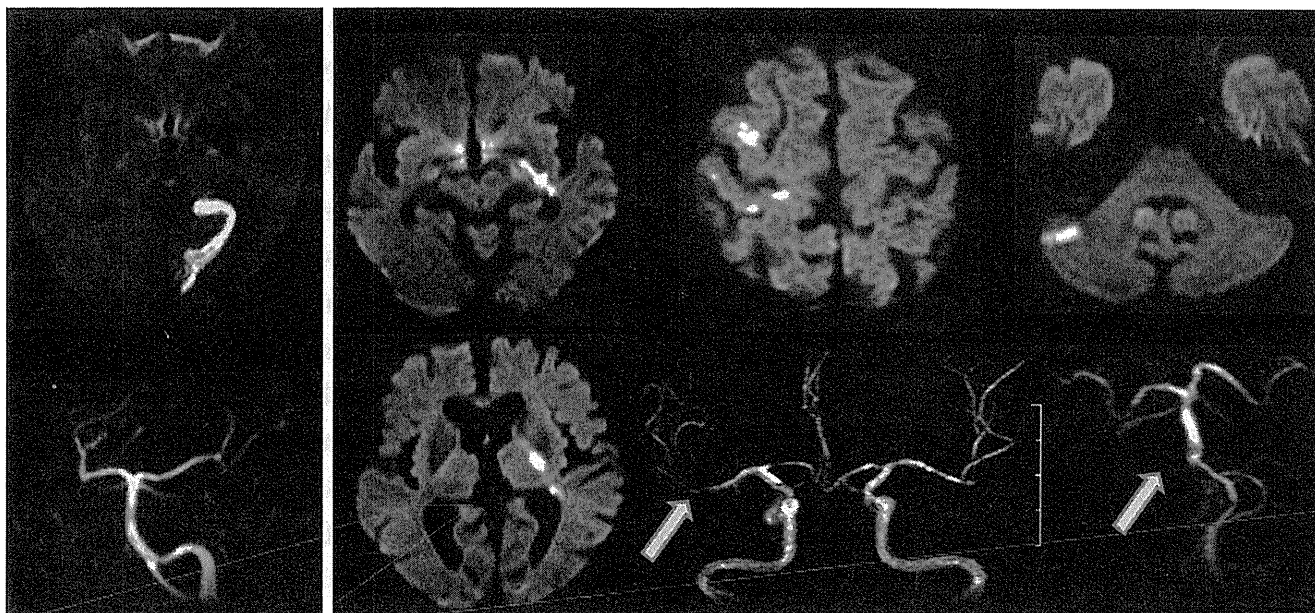


図5 心原性の1例(A)ならびに分類不能の3例(B~D)

症例5(A). 心原性TIA: 初期症状は右上肢脱力と右半盲であったが入院時には消失. Paf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, その翌日に右半盲が再発し, 頭部MRIで左PCA領域の新鮮梗塞巣を認めた. 症例6(B). 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NIHSS19点となった. 症例7, 8(C, D). Afと主幹動脈病変の合併例: どちらも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ったが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.

中央値は0.5(最小0, 最高19), 退院時改訂Rankinスケール(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.

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 ± 33 mmHg(非発症群 147 ± 28 mmHg, $p=0.026$), 入院時拡張期血圧 99 ± 22 mmHg(非発症群 82 ± 16 mmHg, $p=0.004$)と有意に高値を示し, 年齢, 性別, 入院時NIHSSスコア, 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 非発症群13.2%, $p=0.090$)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(25.0% vs 非発症群1.3%, $p=0.013$)であり, さらに多数例で検討を加えていく必要があると考えられた.

ABCD²スコアのメタ解析において, TIAの4~20%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報告より低いが, 脳卒中専門病院入院例を対象として十分な加療を行っていることも一因であろう. 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.

従来診断基準の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が生じるかによって, この割合には変動がみられるものと思われる. ABCD²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, 合計点が高いほど発症のリスクが高いことが示唆された. ABCD²スコアを今後, わが国でも多数例で詳細に分析し, TIA初期診療のリスクスコアを確立していく必要がある.