

Stroke Rehabilitationのトピックス

TIA クリニック

国立循環器病研究センター脳血管内科

UEHARA Toshiyuki 上原敏志

はじめに

一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA) は脳梗塞の前触れ発作として以前からよく知られていたが、最近の研究により、従来考えられていた以上に短期間に脳梗塞を発症するリスクが高い (TIA 発症後 90 日以内に 15 ~ 20%, うち約半数が 2 日以内) ことが明らかになってきた¹⁾。さらに、TIA や軽症脳卒中に特化した専門クリニック、24 時間体制で TIA を受け入れるシステムなどの新しい救急診療体制により TIA 後早期に診断・治療を行えば、脳卒中発症リスクが劇的に改善することが欧州より相次いで報告された²⁾³⁾。そして、海外では TIA の早期診断・治療の重要性が叫ばれるようになり、急性期の TIA を救急疾患の対象として脳梗塞を水際で予防しようというコンセプトが急速に浸透してきている⁴⁾。

急性脳血管症候群 (ACVS) の概念

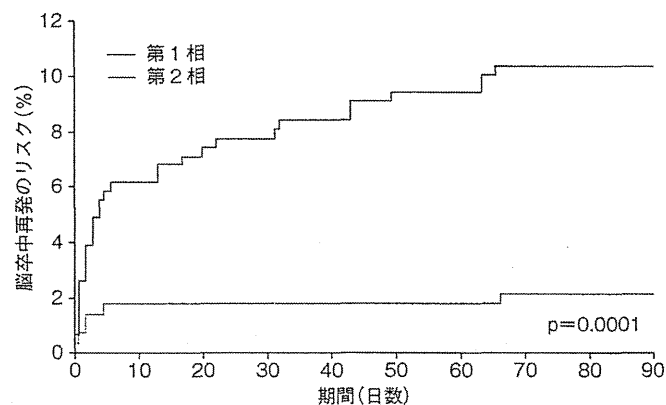
TIA と脳梗塞は連続的であり、同一のスペクトラム上にある病態であることから、両者を症状持続時間のみで区別するのは意味がないという考えが最近多く聞かれるようになった。そして、急性期

TIA と急性期脳梗塞を包括する新しい概念として急性脳血管症候群 (acute cerebrovascular syndrome: ACVS) という用語が提唱されている⁵⁾。この概念は、不安定狭心症と急性心筋梗塞を包括する急性冠症候群 (acute coronary syndrome : ACS) に対応する。

TIA の早期診断・治療の有効性を示すエビデンス

英国で行われた、TIA および軽症脳卒中患者を対象とした EX-

PRESS (effect of urgent treatment of transient ischemic attack and minor stroke on early recurrent stroke) 試験では、治療開始時期などのプロトコル改訂前後での比較によって、早期診断・治療が 90 日以内の脳卒中発症率に及ばず影響について検討された²⁾。第 1 相では、まず一般家庭医の診察を受け、その後に専門機関を予約受診するシステムをとり、専門医の診断までの期間が平均 3 日、治療開始までの期間が平均 20 日であった。一方、第 2 相では、ただちに TIA クリニックを受診するシステムをとり、専門医の診断、



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

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

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

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

(Rothwell PM et al, 2007²⁾ より引用)

治療開始までの期間はいずれも1日であった。その結果、90日目の脳卒中発症率は、第1相(10.3%)にくらべて第2相(2.1%)で有意に低く、早期診断・治療により脳卒中発症リスクを80%も低減することが示された(図①)。

また、フランスからの報告では、専門家がTIA患者を24時間体制で受け入れるシステム(SOS-TIA: a transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access)を構築して24時間以内にTIAの治療を開始すれば、その後の脳卒中発症を著しく減少できることが示された³⁾。

海外におけるTIAクリニックの概念

TIA後早期の脳卒中発症リスクは一律ではなく、したがって、脳卒中発症リスクが高いTIA患者を効率よく正確にトリアージし、入院の適応を判断することがTIAクリニックの重要な役割の一つである。現在、海外ではTIA後の脳卒中発症リスクを予測するスコアとして、ABCD²スコアが広く用いられている(表①)⁶⁾。これは、A (age), B (blood pressure), C (clinical features), D (duration), およびD (diabetes)の合計点で脳卒中の発症リスクを評価するものであり、その点数が高いほど脳卒中発症リスクは高い。2009年に出された米国心臓病協会(AHA)/米国脳卒中協会(ASA)の学術声明によると、72時間以内にTIAのイベントがあった場合は、① ABCD²スコアが3点以上、② ABCD²スコア0~2点で、2日以内に外来で診断的精密検査が完了できない、③ ABCD²スコア0~2点で、発作の原因が局在

表① ABCD²スコア

A (age)	60歳以上	1点
B (blood pressure)	収縮期血圧 140mmHg ≥ and/or 拡張期血圧 ≥ 90mmHg	1点
C (clinical features)	片側脱力	2点
	脱力を伴わない言語障害	1点
D (duration)	60分以上	2点
	10~59分	1点
D (diabetes)	糖尿病	1点

TIA発症後48時間以内の脳卒中発症リスク
0~3点 1.0%, 4~5点 4.1%, 6~7点 8.1%

(Johnston SC *et al*, 2007⁶⁾より引用)

性の虚血であるという証拠がある場合は入院させるのが妥当であるとしている⁴⁾。また、ABCD²スコアに加えて、MRI拡散強調画像(DWI)の虚血性病巣、頸動脈狭窄性病変や心房細動を認める例も脳卒中発症リスクが高いため、緊急入院させることが推奨されている。

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

おわりに

欧米ではTIAの救急診療体制が確立しつつあるが、欧米とわが国とでは医療環境が大きく異なるため、欧米のシステムをそのままわが国に適用することには慎重でなくてはならない。欧米のシステムを参考にしながら、わが国の医療環境に即した独自の診断・治療

システムを確立することが重要であるといえる。

文献

- 1) Giles MF *et al*: Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 6: 1063-1072, 2007
- 2) 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
- 3) Lavallée PC *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. *Stroke* 40: 2276-2293, 2009
- 5) 内山真一郎: TIAの新しい定義と概念. *臨床神経* 50: 904-906, 2010
- 6) Johnston SC *et al*: Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 369: 283-292, 2007

Estimation of Stroke Etiology from Lesion Patterns on Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Patients with Carotid Artery Occlusive Disease

Naoki Oyama^{a,b} Hiroshi Moriwaki^b Naoaki Yamada^c Kazuyuki Nagatsuka^b
Hiroaki Naritomi^{b,d}

^aStroke Center and Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, ^bDivision of Neurology, Department of Cerebrovascular Diseases, and ^cDepartment of Radiology, National Cerebral and Cardiovascular Center, and ^dDepartment of Neurology, Senri Chuo Hospital, Osaka, Japan

Key Words

Acute stroke · Carotid artery disease · Diffusion-weighted imaging · Stroke classification

Abstract

Background: Various mechanisms can be considered in ischemic stroke with internal carotid artery (ICA) occlusive diseases. We clarified the etiologic mechanisms from lesion patterns on diffusion-weighted imaging (DWI). **Methods:** One hundred and twenty consecutive ischemic stroke patients with ipsilateral ICA occlusive diseases were enrolled and classified into 3 groups according to the size of DWI lesions: group A, massive; group B, moderate-to-large; and group C, small. Group C was divided into 3 subgroups according to the number of lesions: C1, 1–3; C2, 4–9; and C3, 10 or more. The relationship between the DWI findings and stroke subtypes according to the TOAST classification was investigated. **Results:** Cardioembolism was significantly more common in groups A and B than in group C, while large-artery atherosclerosis (LAA) was more frequent in group C than in groups A and B. In group A, cardioembolism accounted for 32%, while LAA was not observed. Statistical analyses showed trends toward a higher frequency of LAA in

groups C2 and C3 than in group C1. **Conclusions:** Mechanisms of acute stroke in ICA diseases can be simply assessed from the lesion size and number, which may be useful in considering acute therapeutic strategies.

Copyright © 2012 S. Karger AG, Basel

Introduction

In acute ischemic stroke patients with internal carotid artery (ICA) diseases, various lesion patterns can be observed on computed tomography or magnetic resonance (MR) imaging. In particular, diffusion-weighted imaging (DWI) is more useful for the detection of acute ischemic stroke [1, 2]. However, the variability of ischemic lesion patterns on DWI [3] makes the judgement of stroke etiology more difficult. For example, in cases of ICA occlusive lesion accompanied by atrial fibrillation, diagnostic interpretation of topographic features on DWI is often difficult. Some studies have shown that infarcts caused by cardioembolism are generally larger than those caused by artery-to-artery embolism; however, cardioembolic stroke also causes multiple scattered lesions [4–7]. In another study, it was reported that acute ischemic lesions in

KARGER

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

© 2012 S. Karger AG, Basel
0014-3022/13/0693-0142\$38.00/0

Accessible online at:
www.karger.com/ene

Naoki Oyama, MD
Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine
2-2 Yamadaoka, Suita
Osaka 565-0871 (Japan)
Tel. +81 6 6879 3576, E-Mail oyama@osaka-njm.net

ICA occlusive disease without atrial fibrillation were mostly multiple on DWI [8]. However, Jung et al. [7] and Lodder et al. [9] suggested that the degree of ICA stenosis could contribute to infarct size. To the best of our knowledge, the etiology of acute stroke associated with ipsilateral ICA occlusive disease has not yet been precisely investigated from the viewpoints of lesion size and number on DWI in previous studies. In the daily clinical situation, the early diagnosis of ischemic stroke etiology is important since it is connected with the selection of acute stroke treatment which largely determines the long-term prognosis. The aim of the present study was to clarify whether the etiology can be estimated from DWI lesion patterns in acute stroke patients with ipsilateral ICA occlusive diseases.

Methods

Study Population

We retrospectively studied consecutive ischemic stroke patients with ipsilateral ICA occlusive diseases who were admitted to our department within 72 h after stroke onset during the period from January 1998 to July 2005. ICA occlusive lesions [$\geq 50\%$; evaluated by the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) method [10]] were confirmed with carotid ultrasonography, MR angiography, or cerebral digital subtraction angiography within 24 h after admission, mostly within 3 h.

Magnetic Resonance Imaging

DWI was performed within 72 h of symptom onset using a 1.5T scanner with echo-planar imaging capability (Magnetom Vision, 1.5T; Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany). Transaxial DWI was obtained using a single-shot spin-echo echo-planar imaging sequence with an effective TE of 100 ms, slice thickness of 4.0 mm, interslice gap of 2.0 mm, with 20 slices, a matrix size of 128, field-of-view of 23 cm, and 20 s of data acquisition time. Diffusion sensitive gradients were applied to each of the x , y , and z directions with $b = 1,000$ s/mm², and the trace image was calculated to obtain a standard isotropic DWI. Acute ischemic lesions were determined on the trace image as high signal regions by consensus reading between a neurologist (N.O.) and a neuroradiologist (N.Y.) blinded to the clinical findings.

Ischemic Lesion Patterns on DWI

Based on the volume of high-intensity lesions on DWI, patients were classified into 3 groups: group A, massive lesions in which the size of the largest infarction is larger than or equal to half of the cerebral hemisphere (corresponding to almost complete middle cerebral artery infarction); group B, moderate-to-large lesions in which the maximum diameter of at least one lesion is 30 mm or more and the size is smaller than half of the cerebral hemisphere; and group C, small lesions in which the diameter of all lesions is less than 30 mm. Group C was further divided into 3 subgroups according to the number of lesions: group C1, 1–3 lesions; group C2, 4–9 lesions; and group C3, 10 or more lesions.

Stroke Subtype Classification

Routine evaluations for cardiac disease, carotid artery disease, intracranial artery disease, and cerebral ischemic lesions were performed in all patients using chest radiography, 12-lead electrocardiography, continuous telemetric electrocardiographic monitoring, carotid ultrasonography within 24 h after admission, conventional MR imaging, DWI, and MR angiography. Transthoracic ($n = 38$) or transesophageal echocardiography including microbubble testing ($n = 27$) was also performed in patients younger than 50 years and those with suspected heart disease or no definite cause of stroke after initial evaluation. Cardiac diseases that create a risk of potential cardiac embolic sources include intracardiac thrombus, atrial fibrillation, recent myocardial infarction (<4 weeks), sick sinus syndrome, a patent foramen ovale with an atrial septum aneurysm, mitral valve stenosis, prosthetic valves, and endocarditis [11]. Transcranial Doppler ultrasonography with bubble contrast ($n = 12$) was performed to detect a right-to-left shunt and to assess microembolic signals, intracranial arterial diseases, collateral flow, and recanalization after occlusion. Carotid MR angiography ($n = 7$) and digital subtraction angiography ($n = 68$) were performed to evaluate arterial diseases, collateral circulation, and the potential for endovascular or surgical treatment.

Stroke subtype was determined on the basis of the TOAST classification (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [11] as follows: (1) large-artery atherosclerosis (LAA), (2) cardioembolism (CE), (3) small-vessel occlusion (SVO), (4) stroke of other determined etiology (O), (5) stroke of undetermined etiology (U) due to 2 or more identified causes (U-a), negative evaluation (U-b), or incomplete evaluation (U-c). Because all subjects had carotid occlusive diseases, diagnoses of stroke subtype were made as follows: if a patient with a cardioembolic and no other embolic source had ICA occlusion followed by significant recanalization, the patient was classified as 'CE'; if a patient had atherosclerotic [12] nonrecanalized ICA occlusion and no other cause of stroke, the patient was classified as 'LAA'; other patients with ICA occlusion were classified as 'O' or 'U'. In stroke subtype U, if a patient had ICA occlusion followed by significant recanalization and no cause of stroke was found despite extensive investigations, the patient was classified as 'U-b'. Patients with ICA stenosis ($\geq 50\%$ evaluated by the NASCET method) were classified as 'LAA', 'O', or 'U'. None of the patients with an ICA occlusive lesion was classified as 'SVO'. Because of the differential diagnosis of ICA occlusive diseases such as cardiogenic embolus, atherosclerotic thrombus, arteritis, and dissection, the results of carotid ultrasound imaging, MR imaging, MR angiography, and digital subtraction angiography were interpreted by 4 expert stroke neurologists (N.O., H.M., K.N., and H.N.), an expert neurosonographer (K.N.), and an expert neuroradiologist (N.Y.). Examples of each DWI lesion pattern and stroke subtype diagnosis are provided in figure 1.

Analysis of Stroke Subtype U

In stroke subtype U, to make the estimation of stroke etiology easier, we assessed the location of the ICA occlusion and determined whether there were any cases of ischemic lesions in vascular territories other than the ICA. In addition, we investigated the relationship between the presence of cardioembolic sources and DWI lesion patterns.

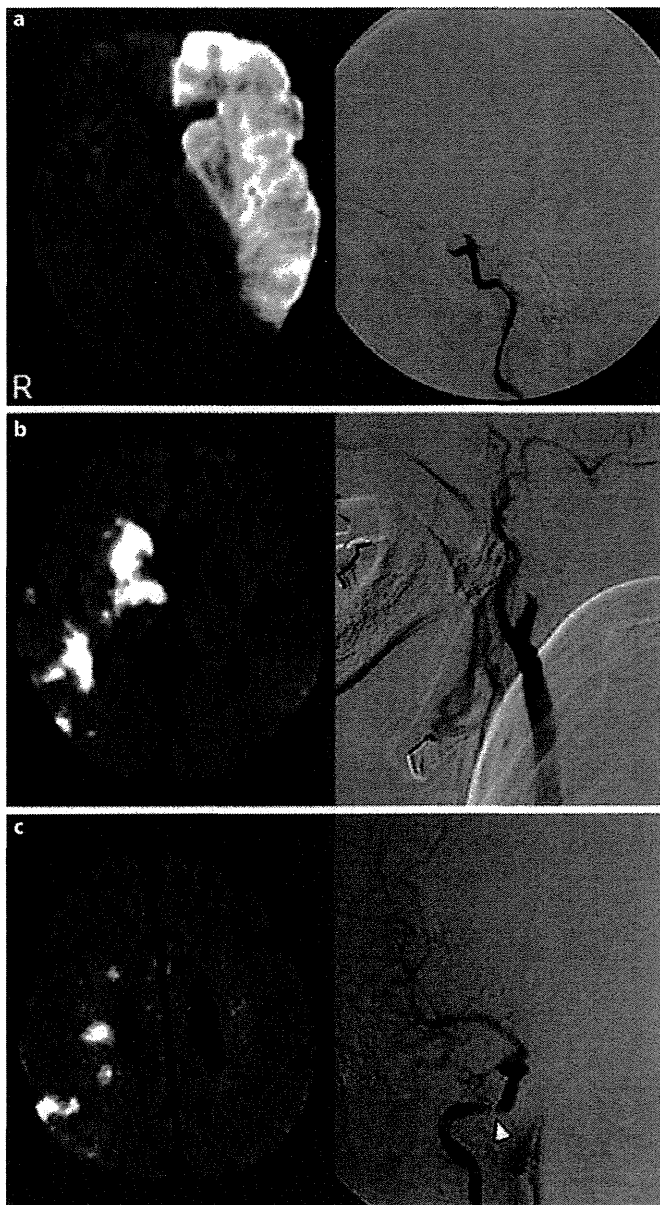


Fig. 1. **a** Example from group A. A 71-year-old female presented with decreased consciousness and complete right hemiparesis. DWI performed 16 h after stroke onset shows a massive hyperintense lesion in the left hemisphere. Cerebral angiography reveals distal occlusion of the left ICA. She was diagnosed with CE because she had chronic atrial fibrillation and follow-up MR angiography at 21 days showed complete recanalization. **b** Example from group B. A 76-year-old male presented with disorientation and moderate left hemiparesis. DWI performed 5 h after stroke onset demonstrates large striatocapsular infarction with concomitant

Clinical Evaluation

We retrospectively investigated risk factors for carotid atherosclerosis which included hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and habitual cigarette smoking by reviewing the medical records of each patient. Hypertension was defined by a casual blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg or the current use of antihypertensive agents. Diabetes mellitus was defined by a fasting blood glucose value ≥ 7.0 mmol/l, nonfasting glucose value ≥ 11.1 mmol/l, or the use of hypoglycemic agents. Hyperlipidemia was defined by a fasting serum total cholesterol level ≥ 5.7 mmol/l, triglycerides ≥ 1.7 mmol/l, or the use of antihyperlipidemic agents. Smoking was judged to be positive if patients had been smoking cigarettes within 1 year prior to the ischemic event.

Statistical Analysis

We evaluated the association of DWI lesion patterns with risk factors using a χ^2 test for frequencies of categorical variables and 1-way ANOVA for continuous variables. The χ^2 test was also used to analyze the relationship between DWI lesion patterns and stroke subtypes. Fisher's exact test was used in place of the χ^2 test when the number of cells was <5 . A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. Commercially available software (SPSS for Windows, version 11.0) was used for statistical analysis.

Results

A total of 120 consecutive patients with acute ischemic stroke who had ipsilateral ICA occlusive lesions were subjected to the analysis. There were 78 men and 42 women (mean age \pm SD, 70.9 ± 10.0 years, range: 24–89). Eighty-eight patients (73.3%) had complete ICA occlusion, and the other 32 patients (26.7%) had significant ICA stenosis. Stroke subtype was CE in 27 patients, LAA in 47, O in 4 (carotid dissection in 3 and moyamoya disease in 1), and U in 42 (U-a in 40, U-b in 2).

small-to-moderate disseminated lesions in the right hemisphere. Cerebral angiography reveals complete proximal occlusion of the right ICA. He was diagnosed as LAA due to the observation of no other embolic sources except for ICA disease. **c** Example from group C (C3). A 75-year-old male presented with mild left hemiparesis and dysarthria. DWI performed 40 h after stroke onset shows multiple ischemic lesions in the cortical and subcortical areas of the right hemisphere. Cerebral angiography reveals severe stenosis of the right ICA (arrow head). He showed no other embolic source and was diagnosed as LAA. R indicates right.

Table 1. Clinical features of patients with each DWI lesion pattern

Values	Group A (n = 38)	Group B (n = 39)	Group C			p
			C1 (n = 13)	C2 (n = 14)	C3 (n = 16)	
Male, n (%)	23 (60.5)	25 (64.1)	7 (53.8)	12 (85.7)	11 (68.8)	NS*
Mean age, years	71.5	71.0	71.2	70.2	69.6	NS†
Risk factors, n (%)						
Hypertension	24 (63.2)	31 (79.5)	10 (76.9)	13 (92.9)	13 (81.3)	NS*
Diabetes	8 (21.1)	10 (25.6)	4 (30.8)	8 (71.4)	5 (31.3)	NS*
Hyperlipidemia	13 (34.2)	16 (41.0)	9 (69.2)	8 (71.4)	9 (56.3)	NS*
Smoking	9 (23.7)	10 (25.6)	4 (30.8)	5 (35.7)	6 (37.5)	NS*

* χ^2 or Fisher's exact test for frequencies. † One-way ANOVA for means.

Table 2. Association of stroke etiology with DWI lesion patterns

Stroke etiology (TOAST classification)	Group A (n = 38)	Group B (n = 39)	Group C			Total
			C1 (n = 13)	C2 (n = 14)	C3 (n = 16)	
Cardioembolism (CE)	12 (31.6)	11 (28.2)	2 (15.4)	1 (7.1)	1 (6.3)	27
Large artery atherosclerosis (LAA)	0	17 (43.6)	7 (53.8)	11 (78.6)	12 (74.9)	47
Other cause (O)	1 (2.6)	2 (5.1)	0	0	1 (6.3)	4
Undetermined etiology (U)						
Two or more identified causes (U-a)	23 (60.5)	9 (23.1)	4 (30.8)	2 (14.3)	2 (12.5)	40
Cryptogenic (U-b)	2 (5.3)	0	0	0	0	2

Values are n (%).

Size Analysis of Ischemic Lesions on DWI

Massive ischemic lesions (group A: $\geq 1/2$ of cerebral hemisphere) were observed in 38 patients, moderate-to-large ischemic lesions (group B: ≥ 30 mm and $< 1/2$ of 1 cerebral hemisphere) in 39 patients, and small ischemic lesions (group C: < 30 mm) in 43 patients. In group C, 13 patients had 1–3 lesions (group C1), 14 patients had 4–9 lesions (group C2), and the remaining 16 patients had 10 or more lesions (group C3). Among these groups, there were no significant differences in sex, age, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and habitual cigarette smoking (table 1).

The frequency of stroke subtypes in the 5 topographic lesion groups is summarized in table 2. CE was significantly more frequent in the moderate-to-massive ischemic lesion group (groups A and B) than in the small lesion group (group C; 23 of 77 patients, 29.9% vs. 4 of 43 patients, 9.3%; $p = 0.01$), while LAA was more common in the small lesion group than in the larger lesion groups

(30 of 43 patients, 69.8% vs. 17 of 77 patients, 22.1%; $p < 0.001$). In the massive DWI lesion group (group A), following undetermined etiology U, CE was observed in 12 of 38 cases (31.6%), whereas LAA was not observed.

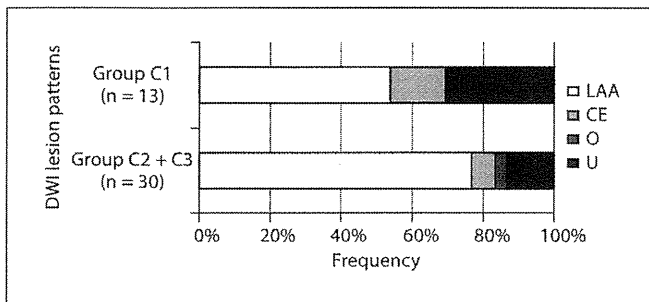
Number Analysis of Ischemic Lesions on DWI

In group C (n = 43), LAA (n = 30, 69.8%) was most frequently observed, and the other subtypes such as CE (n = 4, 9.3%), O (n = 1, 2.3%), and U (n = 8, 18.6%) were rarely encountered. In analysis of the number of lesions, the stroke subtype was LAA in 7 of 13 patients (53.8%) in group C1, 11 of 14 patients (78.6%) in group C2, and 12 of 16 patients (74.9%) in group C3. As shown in figure 2, there were weaker trends for higher LAA frequency in groups C2 and C3 than in group C1 (23 of 30 patients, 76.7% vs. 7 of 13 patients, 53.8%; $p = 0.13$). On the other hand, CE was found in only 4 of 43 patients in group C. Among groups C1, C2, and C3, no significant difference in the frequencies of CE was noted.

Table 3. Cardiac causes with DWI lesion patterns in patients classified under stroke subtype U

Presence of cardiac causes	Group A (n = 25)	Group B (n = 9)	Group C			Total
			C1 (n = 4)	C2 (n = 2)	C3 (n = 2)	
Undetermined etiology						
With cardiac causes	22 (88.0)	9 (100.0)	1 (25.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	36
Without cardiac causes	3 (12.0)	0	3 (75.0)	0	0	6

Values are n (%).

**Fig. 2.** Frequency distribution of DWI lesion patterns in group C.

Clinical Features of Stroke Subtype U

Detailed clinical features of 42 patients classified into subtype U are shown in supplementary tables 1 and 2 (for all online supplement material, see www.karger.com/doi/10.1159/000338479). Thirty-three patients had ICA occlusion; the remaining 9 patients had ICA stenosis. The lesion pattern was classified as group A in 25 patients, group B in 9 patients, group C1 in 4 patients, group C2 in 2 patients, and group C3 in 2 patients. In group C1, 3 of 4 patients had only 1 small lesion in the posterior limb of the internal capsule or corona radiata showing a clinical lacunar syndrome. Thirty-six of 42 patients had cardiac embolic sources, 4 had complicated lesions in the aortic arch, 1 was in a hypercoagulable state because of advanced cancer, and 2 had no cause of stroke despite extensive investigations. Eight of 28 patients with ICA occlusion and cardioembolic origins had terminal occlusion of the ICA, 6 had ischemic lesions in vascular territories other than the ICA, and 1 had significant recanalization. The DWI lesion pattern in each of these patients was classified into group A or B. As shown in table 3, cardiac causes were more frequently found in the large ischemic lesion groups (groups A and B) than in the

small lesion group (group C); however, the differences were not statistically significant (31 of 34 patients, 91.2% vs. 5 of 8 patients, 62.5%; $p = 0.07$).

Discussion

The present study suggests that the etiological mechanisms of stroke in patients with ipsilateral ICA occlusive diseases can be roughly estimated from the size and number of DWI lesions. Massive infarction as observed in group A suggests CE, while the multiple disseminated small lesions like those observed in group C2 or C3 implies LAA.

In the size analysis, CE was frequently observed in the larger ischemic lesion group, whereas LAA was more common in the small lesion group. Several previous studies indicated that the frequency of CE was clearly high in the patients with the large cerebral infarction [4, 5, 7, 13, 14]. It was also reported that LAA was associated with the small ischemic lesions [5, 14–17]. However, few previous studies are available to explain the differences of the infarct size between LAA and CE. Timsit et al. [5] suggested two possible explanations for these differences: the degree of collateral circulation and the particle size of the embolus. Actually, it is known that good collateral circulation has been associated with decreased ischemic brain damage and favorable functional outcomes [18–20]. Sudden occlusion by an embolus might provide little time to develop the collateral pathway, and chronic carotid occlusive lesions could lead to the development of the collateral circulation. In particular, distal intracranial ICA occlusions (carotid T occlusions) were most frequently observed in the patients with cardiogenic embolism, and often exhibit larger clots and a poorer pattern of collateral blood supply [19, 21–23]. In stroke subtype U, 7 of 8 patients with terminal occlusion of the ICA and cardiac

causes, which suggested cardioembolism, presented with massive infarctions (group A). Our results may provide supportive evidence for the possible involvement of the collateral circulation and particle size in the infarct volume enlargement.

According to the number of small lesions, we divided group C into 3 subgroups (C1, C2, and C3). In groups C2 and C3, LAA was observed at a high frequency (76.7%). CE was also found in group C, although the frequency was low (4 of 43 patients, 9.3%). Several previous studies suggested that multiple small lesions may be caused by CE as well as LAA and that it is difficult to discriminate between LAA and CE from the number of lesions [17, 24–26]. However, Kang et al. [8] assessed lesion patterns on DWI in the patients with ICA occlusive diseases and without cardiac sources of embolism, and demonstrated that multiple ischemic lesions were found in 29 (82.9%) of the 35 patients. Another study showed that the majority of patients with ICA diseases had multiple DWI lesions and 4 patients with atrial fibrillation also had small cortical lesions ipsilateral to a high-grade carotid stenosis under well-controlled anticoagulant treatment [27]. It was also reported that the presence of a unilateral pearls sign, which was defined as 3 or more bright lesions 20 mm or less in diameter on DWI, could predict large vessel disease [28]. In the current study, we focused on the patients with ICA occlusive diseases. This might make it easier to disclose the etiology from the number of small DWI lesions.

In this study, 42 patients were classified into subtype U. Moderate-to-massive infarctions (groups A and B) were found in 34 patients and 31 of them (91.2%) had cardiac embolic sources. Also, infarctions in 15 patients with cardiac causes and terminal ICA occlusion, lesions in vascular territories other than the ICA, or significant recanalization may have been caused by CE despite the coexistence of 2 or more causes of stroke. Surprisingly, 14 of 15 patients (93.3%) had moderate-to-massive infarctions

(groups A and B). These findings in subtype U also support the hypothesis that larger infarctions are more closely associated with CE.

The present study has several limitations. Because repeated examinations of ICA occlusive diseases were not performed in all patients, we may have overlooked the recanalization of ICA occlusion in some patients. Particularly in patients with intracranial large artery occlusion, the absence of follow-up vascular imaging can lead to misdiagnosis because repeated examinations sometimes show significant recanalization [29]. Second, we performed DWI within 72 h after stroke. The possibility that recurrent ischemic events occurred during such a short interval cannot be excluded completely. Third, transthoracic and transesophageal echocardiography including microbubble testing were not performed in all patients; thus, the detection of embolic sources was not always perfect. However, previous studies have suggested a relatively low diagnostic yield of transthoracic echocardiography for evaluation of cardioembolic sources in elderly patients with normal clinical examinations and electrocardiograms [30–32].

Conclusions

In stroke patients with ipsilateral ICA occlusive diseases, the presence of a relatively large lesion 30 mm or more in diameter, especially exceeding half of the cerebral hemisphere, suggests cardioembolic stroke, while the existence of 4 or more multiple small DWI lesions implies artery-to-artery embolism. The mechanisms of acute stroke accompanied with ICA disease can be speculated from the lesion size and number on DWI. Such an assessment may be useful in considering the appropriate therapeutic strategies in the acute phase of ischemic stroke.

References

- 1 Lutsep HL, Albers GW, DeCrespigny A, Kamat GN, Marks MP, Moseley ME: Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke. *Ann Neurol* 1997;41:574–580.
- 2 Warach S, Chien D, Li W, Ronthal M, Edelman RR: Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology* 1992;42:1717–1723.
- 3 Lang EW, Daffertshofer M, Daffertshofer A, Wirth SB, Chesnut RM, Hennerici M: Variability of vascular territory in stroke. Pitfalls and failure of stroke pattern interpretation. *Stroke* 1995;26:942–945.
- 4 Yamanouchi H, Tomonaga M, Shimada H, Matsushita S, Kuramoto K, Toyokura Y: Nonvalvular atrial fibrillation as a cause of fatal massive cerebral infarction in the elderly. *Stroke* 1989;20:1653–1656.
- 5 Timsit SG, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Tatemichi TK, Wolf PA, Price TR, Hier DB: Brain infarction severity differs according to cardiac or arterial embolic source. *Neurology* 1993;43:728–733.
- 6 Kim YD, Hong HJ, Cha MJ, Nam CM, Nam HS, Heo JH: Determinants of infarction patterns in cardioembolic stroke. *Eur Neurol* 2011;66:145–150.

- 7 Jung JM, Kwon SU, Lee JH, Kang DW: Difference in infarct volume and patterns between cardioembolism and internal carotid artery disease: focus on the degree of cardioembolic risk and carotid stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:490–496.
- 8 Kang DW, Chu K, Ko SB, Kwon SJ, Yoon BW, Roh JK: Lesion patterns and mechanism of ischemia in internal carotid artery disease: a diffusion-weighted imaging study. *Arch Neurol* 2002;59:1577–1582.
- 9 Lodder J, Hupperts R, Boreas A, Kessels F: The size of territorial brain infarction on CT relates to the degree of internal carotid artery obstruction. *J Neurol* 1996;243:345–349.
- 10 North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445–453.
- 11 Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, TOAST Investigators: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993;24:35–41.
- 12 Kimura K, Yonemura K, Terasaki T, Hashimoto Y, Uchino M: Duplex carotid sonography in distinguishing acute unilateral atherothrombotic from cardioembolic carotid artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:1447–1452.
- 13 Heinsius T, Bogousslavsky J, Van Melle G: Large infarcts in the middle cerebral artery territory. Etiology and outcome patterns. *Neurology* 1998;50:341–350.
- 14 Saito K, Moriwaki H, Oe H, Miyashita K, Nagatsuka K, Ueno S, Naritomi H: Mechanisms of bihemispheric brain infarctions in the anterior circulation on diffusion-weighted images. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:809–814.
- 15 Waterston JA, Brown MM, Butler P, Swash M: Small deep cerebral infarcts associated with occlusive internal carotid artery disease. A hemodynamic phenomenon? *Arch Neurol* 1990;47:953–957.
- 16 Matsumoto N, Yokota T, Hasegawa Y, Yamaguchi T, Minematsu K: Analysis of acute multiple brain infarction using diffusion-weighted MR imaging. *Jpn J Stroke* 2001;23:248–254.
- 17 Roh JK, Kang DW, Lee SH, Yoon BW, Chang KH: Significance of acute multiple brain infarction on diffusion-weighted imaging. *Stroke* 2000;31:688–694.
- 18 Mohammad YM, Christoforidis GA, Bourekas EC, Slivka AP: Qureshi grading scheme predicts subsequent volume of brain infarction following intra-arterial thrombolysis in patients with acute anterior circulation ischemic stroke. *J Neuroimaging* 2008;18:262–267.
- 19 Kucinski T, Koch C, Eckert B, Becker V, Kromer H, Heesen C, Grzyska U, Freitag HJ, Rother J, Zeumer H: Collateral circulation is an independent radiological predictor of outcome after thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Neuroradiology* 2003;45:11–18.
- 20 Lima FO, Furie KL, Silva GS, Lev MH, Camargo EC, Singhal AB, Harris GJ, Halpern EF, Koroshetz WJ, Smith WS, Yoo AJ, Nogueira RG: The pattern of leptomeningeal collaterals on CT angiography is a strong predictor of long-term functional outcome in stroke patients with large vessel intracranial occlusion. *Stroke* 2010;41:2316–2322.
- 21 Song JK, Cacayorin ED, Campbell MS, Fisher S, Malkoff MD, Alexandrov AV, Grotta JC: Intracranial balloon angioplasty of acute terminal internal carotid artery occlusions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1308–1312.
- 22 Jansen O, von Kummer R, Forsting M, Hacke W, Sartor K: Thrombolytic therapy in acute occlusion of the intracranial internal carotid artery bifurcation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1977–1986.
- 23 Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Delgado P, Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina CA: Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke* 2006;37:2301–2305.
- 24 Kang DW, Chalela JA, Ezzeddine MA, Warach S: Association of ischemic lesion patterns on early diffusion-weighted imaging with TOAST stroke subtypes. *Arch Neurol* 2003;60:1730–1734.
- 25 Wessels T, Wessels C, Ellsiepen A, Reuter I, Trittmacher S, Stolz E, Jauss M: Contribution of diffusion-weighted imaging in determination of stroke etiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:35–39.
- 26 Koennecke HC, Bernarding J, Braun J, Faulstich A, Hofmeister C, Nohr R, Leistner S, Marx P: Scattered brain infarct pattern on diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:157–163.
- 27 Kastrup A, Schulz JB, Mader I, Dichgans J, Kuker W: Diffusion-weighted MRI in patients with symptomatic internal carotid artery disease. *J Neurol* 2002;249:1168–1174.
- 28 Turtzo LC, Gottesman RF, Llinas RH: Diffusion-weighted imaging showing 'pearls' predicts large-vessel disease as stroke etiology. *Cerebrovasc Dis* 2009;28:49–54.
- 29 Cho AH, Kwon SU, Kim JS, Kang DW: Evaluation of early dynamic changes of intracranial arterial occlusion is useful for stroke etiology diagnosis. *J Neurol Sci* 2012;312:127–130.
- 30 Wolber T, Maeder M, Atefy R, Bluzaitė I, Blank R, Rickli H, Ammann P: Should routine echocardiography be performed in all patients with stroke? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007;16:1–7.
- 31 Sansoy V, Abbott RD, Jayaweera AR, Kaul S: Low yield of transthoracic echocardiography for cardiac source of embolism. *Am J Cardiol* 1995;75:166–169.
- 32 Knopman DS, Anderson DC, Asinger RW, Greenland P, Mikell F, Good DC: Indications for echocardiography in patients with ischemic stroke. *Neurology* 1982;32:1005–1011.

頸動脈超音波診断の進歩

Progress of the Diagnosis by Using Carotid Ultrasonography

KEY WORDS



頸動脈超音波
3D 超音波
他画像参照システム

SUMMARY



超音波装置が進歩することで多様な検査が可能となっており、脳卒中領域、特に頸動脈領域において超音波を用いた検査が重要になってきている。多様な検査の中で最近注目されている3D超音波検査を用いることで、より詳細なプラーク評価が可能となっており、また、他にも多様な検査が可能となっており、頸動脈領域への応用も検討されている。このように頸動脈領域における超音波検査は今後も更なる進歩が期待される。

国立循環器病研究センター脳血管部門脳神経内科，同 部長*

神吉 秀明 *Hideaki KANKI*

長東 一行* *Kazuyuki NAGATSUKA*

はじめに

超音波検査の特徴は、非侵襲的で簡易に行えること、ベッドサイドで繰り返し施行できること、血流方向が同定可能で血流速度が測定可能であること、リアルタイムに動きを観察できることなどがあり、その重要性はこれまでに多くの領域で多数報告されてきた。そもそも超音波検査の医療分野への応用は、実際には1940年代にDussikらの報告から始まり、以降Bモードが1970年代に、カラードプラが1980年代に導入され、経頭蓋超音波ドプラ法(TCD)が1982年に登場したことで、脳卒中領域でも超音波検査が臨床応用されはじめた¹⁾。

超音波検査の進歩

脳卒中領域における超音波検査としては、具体的には頸動脈超音波検査や経頭蓋超音波検査、TCD、経胸壁心臓超音波検査、経食道心臓超音波検査、下肢静脈超音波検査などがある。その中でも頸動脈超音波検査は、一般的な動脈硬化のスクリーニングから急性期脳卒中における病型診断にまで対象が幅広く、測定項目として内中膜肥厚(IMT)、プラーク性状、狭窄率、血流速度、血流のパターンなど多様であり、その検査結果は非常に重要である。さらに、近年は超音波装置を用いての診断だけではなく、血栓溶解療法と組み合わせるなど治療への応用もされてきており²⁾、より超音波への注目が集まってきている。

また、時代の経過とともに超音波装置が急速に進歩しており、超音波検査でさまざまな評価が可能となった。具体的には、Bモードを含めた画質の向上やパルスドブラ、パワードブラなどのドブラ計測の向上、3次元(3D)や4次元(4D)での超音波検査や超音波造影剤を用いての血流評価、CTやMRIなどの画像データをあらかじめ超音波装置に取り込んでおいてから、GPSシステムのように磁場装置を用いて画像データを参照しながら超音波検査を行う他画像参照システムの導入、組織の硬さをリアルタイムで画像描出するエラストグラフィの導入などがあげられる。

3D超音波検査

その中で3D超音波検査は、当初は産科や消化器の領域で用いられていたが、最近は頸動脈領域にも応用され、その有用性が報告されてきている。そもそもプラークは3次元の構造物であることから、従来の2次元(2D)の超音波検査では、プラーク変化、特に複雑な立体構造をもつ病変などを詳細に経時的にモニタリングするには、長軸像や短軸像を組み合わせても正確に再現性をもって描出することは困難である。そこで、正確性と再現性をもつと考えられる3D超音波検査による頸動脈プラークの評価が試されることとなった。

従来は2Dプローベを手動で走査することで3D画像を再構築していたが、心臓領域ではすでにリアルタイム3Dプローベが開発され実用化



図1 3D超音波検査の測定の実際、3D専用プローベであるRSP6-16-D(中心周波数14MHz)を使用

されており、さらに最近高周波数の3Dプローベが開発されたことにより、頸動脈にも応用可能となってきた。具体的な3D超音波検査の方法としては、プローベを対象者の一定部位に当てておき、機械的に一定の速さで走査して得られるX軸、Y軸、Z軸の3つの軸から各データを抽出し、その後オフラインで3D画像を構築することで目的とする画像が得られるものである。実際に当院では、超音波装置にはGE Healthcare製Logic E9と3D専用プローベであるRSP6-16-D(中心周波数14MHz)を使用している(図1)。プローベ内の探触子が高速に機械的に動き3D画像を得て、その後volume rendering法を用いてオフラインで3D画像の構築を行うことで、目的とする3D超音波画像が得られる(図2)。

実際に3D超音波検査を用いたAinsworthらによると、3D超音波の使用により動脈硬化の指標である頸動脈プラークの体積が経時的に評価可能となり、抗動脈硬化薬(この論文ではアトルバスタチン)の効果がより鋭敏に評価可能であり、プラークの進展方向(縦方向と円周方向)にそれぞれの評価が可能で、従来の

超音波検査での壁肥厚変化の測定のみに限局したものより、プラークの進展と退縮をより鋭敏に反映すると報告している³⁾。また、森らが、3D超音波装置を用いてフルバスタチン投与下でのプラーク体積の有意な縮小が計測可能であったこと、測定器本体のみでリアルタイムに頸動脈プラークの立体構造が把握可能であり、簡便性を損なうことなくプラーク体積が測定可能であったと報告し⁴⁾、大浦らは、シロスタゾール投与下で頸動脈プラークの体積とその形態学的変化を経時的に測定するとシロスタゾールの有効性(プラーク退縮)が評価可能であり、3D超音波検査が頸動脈プラークの評価・定量的測定において従来の超音波検査より有用であると報告している⁵⁾。その他、プラーク潰瘍を対象としたところ2D超音波検査より3D超音波検査を用いたほうがより高率に潰瘍を発見することができ、3D超音波検査で複雑な立体構造をもつプラークの性状評価がより実現可能になったとの報告⁶⁾や、内頸動脈狭窄症例で3D超音波を用いることでdigital subtraction angiography(DSA)とほぼ一致する評価が可能であったと

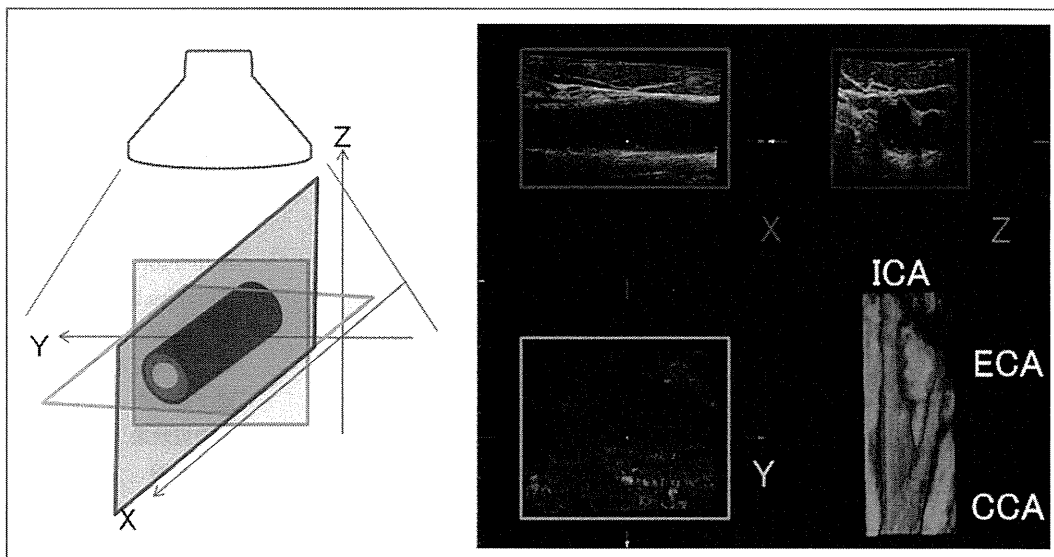


図2 プローブ内の探触子が高速に機械的に動き3D情報（X軸，Y軸，Z軸の画像）を得てから，オフラインで volume rendering 法を用いて3D画像を構築（右下図）

の報告があり⁷⁾，数多くの報告でその有用性が示されてきている。一方，現時点の問題点としては，機械が高額であり一般的な普及がまだまだであること，プローブのサイズが大きいこと，石灰化病変の評価が不十分であること，アーチファクトが大きいことなどがあげられる。

他画像参照システム

次に，MRIなどの画像検査をリアルタイムに参照しながら超音波検査を行うのが他画像参照システムであり，具体的には，GPSシステムのように磁場装置を用いて位置情報をもたせた上での超音波検査である。そのようにすることで，超音波検査の特徴である低侵襲でリアルタイムに繰り返し施行可能であることと，MRIの特徴である再現性に優れ術者の手技に依存しないことといった，両者の特徴を活かしながら

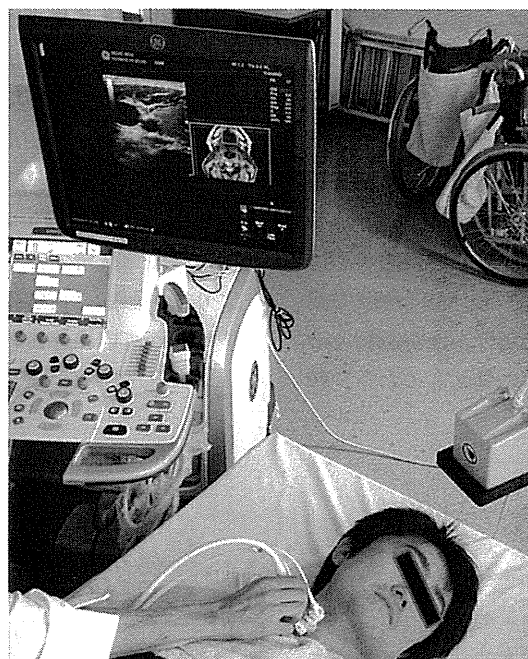


図3 他画像参照システムの測定の実際，Logic E9とリニアプローブを使用

検査可能であると考えられる。図3に当院における実際の施行の様子を示す。当院では超音波装置にGE Healthcare製Logic E9とリニアや

コンバックスプローブを用いて行っている。このシステムは当初は肝臓，腎臓，前立腺，乳腺などの超音波のみでは困難な深部病変の診断や

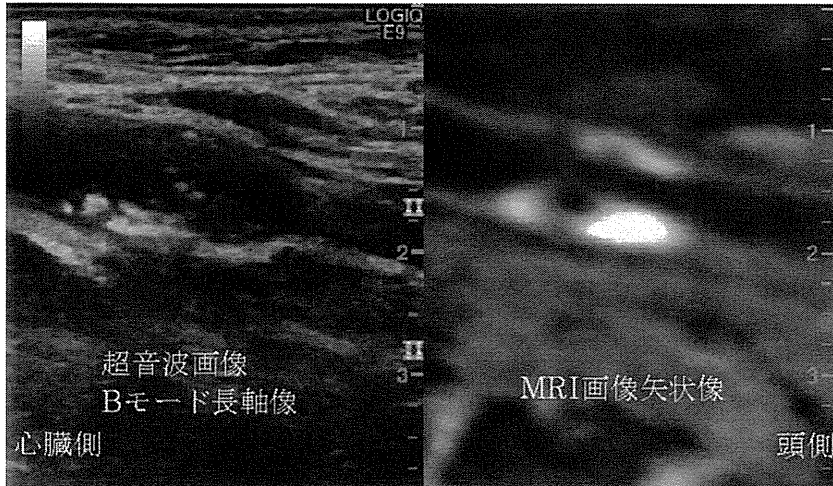


図4 内頸動脈狭窄症症例でMRI画像(MPRAGE)をリアルタイムに参照しながら超音波検査を施行している際の実際他画像参照システムの画像

治療に用いられてきたが³⁾、当院では頸動脈領域での詳細なプラークの観察などへ応用を開始している。図4は頸部MRI(MPRAGE画像)を参照画像として頸動脈超音波検査を行っている一場面であるが、プローベの走査に合わせて短軸画像から長軸画像に移行してもリアルタイムにMRI画像が連動し、MRI画像で粥腫と判断された部分が頸動脈超音波検査でどのように見えるのかを比較可能であった。

も進歩が著しく、3D超音波や他画像参照システムを含めて脳卒中領域においても超音波による診断や治療は急速に進歩を遂げている。今後も超音波装置の進歩が予測され、ますます超音波が重要になってくると考えられる。検者側も十分に原理や目的、手法を理解することで、さらによりよい診断や治療につながる超音波検査が可能になると考えられる。

文献

- 1) 日本脳神経超音波学会機関紙 Neurosonology 編集委員会 編：脳神経超音波マニュアル Manual of Neurosonology. 島根，報光社，2006
- 2) Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al; the CLOBUST Investigators: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* **351**: 2170-2178, 2004
- 3) Ainsworth CD, Blake CC, Tamayo A, et al: 3D ultrasound measurement of change in carotid plaque volume: A tool for rapid evaluation of new therapies. *Stroke* **36**: 1904-1909, 2005
- 4) 森 潔史, 大庭英樹, 水野昌宣, 他: 3次元超音波装置を用いた頸動脈プラークに対するフルバスタチンの治療効果. *Neurosonology* **22**: 74-78, 2009
- 5) 大浦一雅, 大庭英樹, 森 潔史, 他: 3D超音波装置を用いたシロスタゾールによる頸動脈プラーク退縮効果および脂質代謝の検討. *脳卒中* **33**: 106-113, 2011
- 6) Heliopoulos J, Vadikolias K, Piperidou C, et al: Detection of carotid artery plaque ulceration using 3-Dimensional ultrasound. *J Neuroimaging* **21**: 126-131, 2011
- 7) Pfister K, Rennert J, Greiner B, et al: Pre-surgical evaluation of ICA-stenosis using 3D power Doppler, 3D color coded Doppler sonography, 3D B-flow and contrast enhanced B-flow in correlation to CTA/MRA: First clinical results. *Cli Hemorheol Microcirc* **41**: 103-116, 2009
- 8) Lamby P, Prantl L, Schreml S, et al: Improvements in high resolution ultrasound for postoperative investigation of capillary microperfusion after free tissue transfer. *Cli Hemorheol Microcirc* **43**: 35-49, 2009

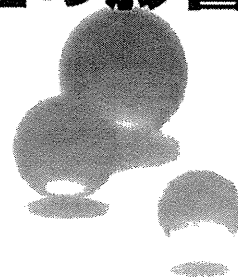
おわりに

このように近年の超音波装置の進歩に伴って、超音波は頸動脈領域で

抗血栓薬に対する遺伝子多型の影響

宮田 敏行*, 長東 一行**

MIYATA Toshiyuki, NAGATSUKA Kazuyuki



抗凝固薬ワルファリンと抗血小板薬クロピドグレルの個別化医療を目指す研究が盛んに行われている。ワルファリンは治療域が狭く、患者により維持量が大きく異なる場合があるため、ファーマコゲノミクスのアルゴリズムを投与量に取り入れ、有害事象を回避する戦略の開発が待たれている。ワルファリンでは、遺伝子多型情報を取り入れたアルゴリズムが開発され、これを用いて投薬開始後の有害事象の軽減を評価する研究が発表されている。一方、クロピドグレルはCYP2C19遺伝子多型により血小板凝集抑制能に個人差がみられるものの、イベントとの関連に関して一致した結果が得られていないのが現状である。

Key word ワルファリン, クロピドグレル, ファーマコゲノミクス, 個別化医療, 遺伝子多型

はじめに

ヒトゲノム約31億の塩基配列の解明に続き、ゲノムの多様性に関する研究が進み、ゲノム情報を医療分野に用いるための研究が行われ、その成果を臨床に応用する研究が進んでいる。薬物の選択に先立ち、薬物に対する毒性や治療に対する反応性のリスクを遺伝子多型に基づいて解明するファーマコゲノミクスもその一つである。抗凝固薬であるワルファリンは、白人に比べて日本人は少量でコントロールされるといわれてきたが、これは日本人と白人の間にみられる遺伝子多型頻度の違いで説明されるようになった。また、抗血小板薬であるクロピドグレルは、活性化体へ変換する酵素の遺伝子多型により血小板凝集抑制能に違いがみられ、日本人と白人ではこの遺伝子多型の頻度も異なる。このように多型頻度には人種差がみられるため、それぞれの民族（人種）で研究する必要性が指摘されている。本稿では、日本人を対象にした研究を含めつつ、抗血栓薬の薬効に関わる遺伝子多型について紹介する。

抗凝固薬ワルファリン量の個人差に関わる遺伝子多型

ワルファリンは臨床に用いられてから約60年が経った抗凝固薬で、これまでに極めて多くの患者に処方されている。ワルファリンの血栓発症抑制効果の有効性は広く認められているものの、出血リスクを抑えて望ましい抗凝固効果を得るための治療域が狭いことが指摘されている。適切な抗凝固の治療域を維持するため、プロトロンビン時間を測定しInternational Normalized Ratio (INR)を求めて、患者の抗凝固能をモニターする必要がある。また、標的INRを達成するために必要とされるワルファリンの投与量は、患者により10~20倍の違いがみられることがある。したがって、適切な投与量を決定するため、ワルファリン治療開始直後には頻繁なINRのモニタリングを行い、複数回にわたる投与量の調節が必要である。適切な投与量が決まったにもかかわらず、患者は過度のもしくは不足した抗凝固療法を経験することがある。これがワルファリンの有害事象の原因となったり、患者本

* 国立循環器病研究センター 分子病態部部長

** 同 脳神経内科部長

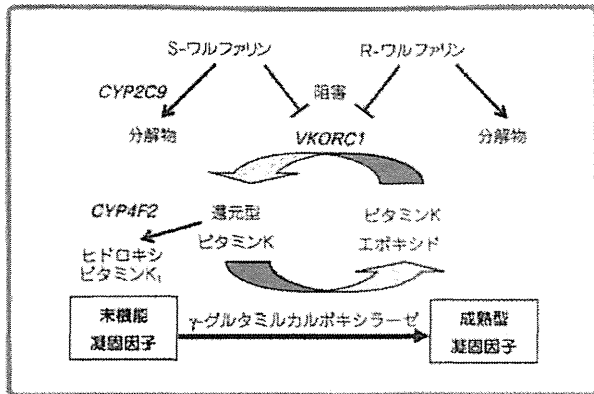


図1 ワルファリンの作用機序
 (Yin T, et al; Thromb Res, 120 (1) : 1-10, 2007より引用)

来の使用量より減らした投与につながる事が指摘されている。こうした臨床上の課題の克服を目指して、ファーマコゲノミクスを取り入れたワルファリンの個別化医療の確立が待たれている。

ワルファリンの作用機序を図1に示す。ワルファリンはS-型とR-型のラセミ体の混合物であり、S-ワルファリンは主にCYP2C9で代謝される。S-ワルファリンはR-ワルファリンより3~5倍その作用が強い。日本人では活性が低下するCYP2C9*3多型がアレル頻度3.2%で存在する。すなわち、100人中約6人がCYP2C9*3のヘテロ接合体である。この多型の保有者はCYP2C9活性が低いので、少量のワルファリンでコントロールされる。白人ではCYP2C9多型はワルファリン量の個人差の10%程度を説明するが、日本人では1~5%しか説明しない¹⁾。これは、白人にはCYP2C9*2とCYP2C9*3の両多型が存在するが、日本人にはCYP2C9*3だけがみられCYP2C9*2は存在しないことで説明されている。CYP2C9*3のホモ接合体の頻度は低いものの日本人にもみられ、この遺伝型をもつ患者はワルファリンのオーバーロードになりやすいことが指摘されている²⁾。

ワルファリンはビタミンKエポキシド還元酵素VKORC1を標的酵素とし、本酵素の活性を阻害することにより、エポキシド型ビタミンKの還元型への変換を阻害する(図1)³⁾。ビタミンKはビタミンKサイクルをめぐり、酸化・還元され再利用されている。

ワルファリンがVKORC1活性を阻害すると、プロト

ロンビンなどのビタミンK依存性凝固因子のγ-グルタミルカルボキシル化が阻害され、活性を示す成熟型へと変換されず、凝固能が抑制されることとなる(図1)。VKORC1遺伝子には-1639G>A多型があり、-1639G保有者はワルファリンを多く必要とし、-1639A保有者のワルファリンは少なくてよい。日本人の80%以上は低用量のワルファリンでコントロールされる遺伝型AAの保有者であり、高用量のワルファリンを要求する遺伝型GGの保有者は1%に満たない。

ワルファリン投与量の個人差の35%程度が遺伝子多型で説明でき、臨床情報(体つき、年齢、併用薬など)を取り入れると50%以上が説明できるという。抗不整脈薬アミオダロンはCYP2C9を阻害するため、アミオダロン併用患者はワルファリンの分解が低下することとなり、少ないワルファリン量でコントロールされる。遺伝型と臨床情報などを用いて、ワルファリンの適切な維持量を予測するいくつかのアルゴリズムが開発されている。国際ワルファリンファーマコジェネティクス共同研究体(International Warfarin Pharmacogenetics Consortium; IWPC)ではIWPC PGアルゴリズムを公開しており⁴⁾、必要な項目を入力すると患者のワルファリン予測量を計算できる(<http://www.warfarindosing.org>)。

最近、CYP4F2遺伝子のV433M多型がワルファリン維持量の個人差に関連すると報告され、日本人を対象にした研究でも確認された⁵⁾。CYP4F2はビタミンK1酸化酵素活性を有し、V433Mアレル保有者はビタミンK酸化酵素活性が低下するため、ビタミンKが代謝されず高用量のワルファリンが必要になるらしい。しかし、CYP4F2遺伝子多型のワルファリン量の個人差に与える影響はCYP2C9とVKORC1に比べて小さい。

■ワルファリンのファーマコゲノミクスアルゴリズム

1. 治療域への導入

ワルファリン治療開始1~3カ月の間は出血リスクが高いので、初期のワルファリン投与量を選択するため、遺伝的・臨床的な情報の使用が期待されている。206名

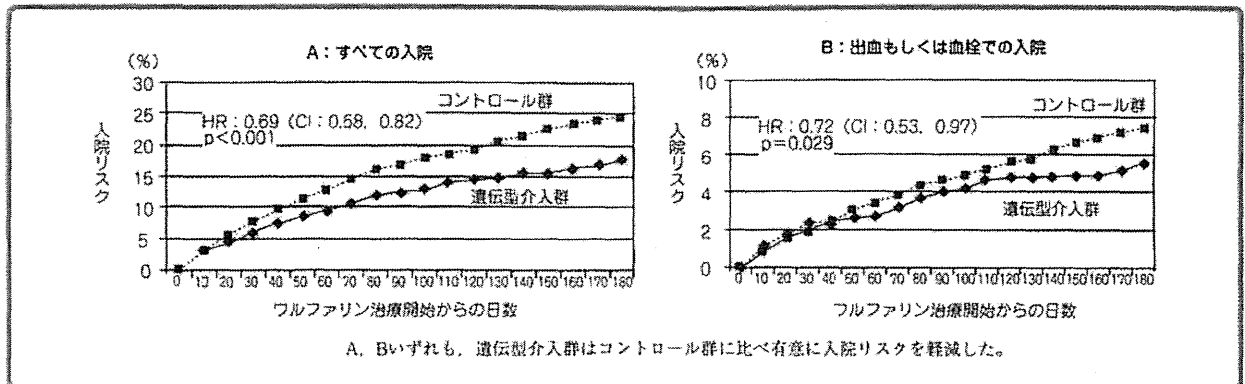


図2 ファーマコゲノミクスアルゴリズムをワルファリン治療に用いた患者群（遺伝型介入群）と用いなかった患者群（コントロール群）のワルファリン治療開始6カ月間の入院リスク (Epstein RS, et al: J Am Coll Cardiol, 55 (25) : 2804-2812, 2010より引用)

のワルファリン投薬開始患者を3カ月間追跡した CoumaGen研究では、従来の経験的手法と遺伝型を取り入れたファーマコゲノミクスアルゴリズム法を比較した⁶⁾。その結果、ファーマコゲノミクスアルゴリズム法の方が維持量に近い値を示し、投与量を調節する回数も少なく、その有効性が示された。しかし、治療域を外れる INRを示す患者の比率には差がみられなかった。

IWPC PGアルゴリズムを評価する研究も発表されている。このアルゴリズムを用いると、経験的投与に比べ、維持量の20%以内に入る割合が高く、特に週に21mg以下および週に49mg以上を服用する患者には有用であるという⁴⁾。日本人の約78%は同一の遺伝子型、すなわち *CYP2C9*は野生型、*VKORC1*は-1639AA型を保有している。多くの日本人は同じ遺伝型をもつので、同じ遺伝型をもつ人のワルファリン維持量は大きく変わらないと考えられるが、少ないながらも別の遺伝型を保有する人もおり、そういった人のワルファリンのコントロールにはIWPC PGアルゴリズムが有用かもしれない。

IWPC PGアルゴリズムが日本人にも適応できる研究が発表された⁷⁾。まず、日本人のアルゴリズムを考えるうえで日本人のワルファリン服用患者200名の実際のワルファリン維持量を求め、次いで年齢、身長、体重、併用薬を用いるアルゴリズム（遺伝型情報を用いない）、および、これらに加えて *CYP2C9*と *VKORC1*の遺伝型を取り入れたIWPC PGアルゴリズムからそれぞれワルファリン量を計算し、これらのワルファリン量と実際の

ワルファリン量との間の違いが1mg/日以内に入るかどうかを検討した。その結果、IWPC PGアルゴリズムが低用量および高用量のワルファリンを必要とする患者に対してより有効であることが示された⁷⁾。

2. 有害事象

ファーマコゲノミクスアルゴリズムはワルファリンの維持量に近い値を予測するが、ワルファリンの有害事象の低減に寄与するかどうかは明らかではなかった。最近、このアルゴリズムを取り入れるとワルファリンの有害事象が減るという研究が発表された^{8),9)}。MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness Study) は、遺伝子情報の有効性を、ワルファリン治療開始後から6カ月間の患者の入院で評価した研究である⁸⁾。遺伝型介入群ではワルファリン導入患者896名の *VKORC1*と *CYP2C9*の遺伝型をタイピングし、遺伝型とそれから予想される表現型を医師に報告した。コントロール群は、研究に先立って集められていた遺伝情報をもたないワルファリン治療群（年齢と性別がマッチした2,688名）のデータである。主要エンドポイントは、ワルファリン治療の開始後から6カ月間の入院であり、イベントフリーの期間を日数で求めた。図2に示すように、遺伝型介入群はコントロール群と比べて「すべての入院」が31%減少し、「出血もしくは血栓での入院」が28%減少した⁸⁾。しかしこの研究では、医師に遺伝型を伝えるのに約1カ月（中央値：32日、最速：11日）かかったため、この間に

表1 CoumaGen-II研究での主要エンドポイントの結果

エンドポイント	PG-1群 (n=245)	PG-2群 (n=232)	p値	連結したPG群 (n=477)	コントロール群 (n=1,866)	p値
30日間で治療域のINRから外れていた期間(%) [平均値(CI)]	30.6 (27.6~33.7)	31.8 (28.8~34.8)	0.59	31.2 (29.2~33.5)	41.5 (39.9~43.2)	<0.001
3か月間で治療域のINRから外れていた期間(%) [平均値(CI)]	30.3 (27.3~33.2)	30.3 (27.5~33.1)	0.99	30.3 (28.5~32.6)	42.3 (40.8~43.8)	<0.001
30日間で治療域に入っていた期間(%) [平均値(CI)]	70.2 (67.2~73.3)	67.5 (64.5~70.6)	0.22	68.9 (67.2~70.6)	58.4 (56.8~60.0)	<0.001
3か月間で治療域に入っていた期間(%) [平均値(CI)]	71.7 (68.7~74.6)	70.8 (67.9~73.6)	0.68	71.2 (69.2~73.3)	58.6 (57.0~60.2)	<0.001

PG: ファーマコゲノミクス, CI: 95%信頼区間

[Anderson JL, et al: Circulation, 125 (16): 1997-2005, 2012より引用]

INRに基づいてワルファリンの用量を調節した可能性が指摘された。

CoumaGen-II研究では、*CYP2C9*と*VKORC1*の遺伝型に基づく投与量の決定は登録6時間(最長24時間)以内に行った⁹⁾。ファーマコゲノミクスに基づき初回投与量だけを調整したPG-1アルゴリズム群と3回調整したPG-2アルゴリズム群を、従来法での投与群と比較した(無作為ランダム化試験)。エンドポイントは、治療開始30日間および3か月間の治療域を外れたINRおよび治療域内の時間とした。いずれのエンドポイントも、PG-1群とPG-2群に差はみられなかったため、より簡単な1段階PGアルゴリズムでよいと考えられた(表1)。ファーマコゲノミクスガイド投与法は、従来法よりすべての主要エンドポイントで恩恵を示した(表1)。また、重篤な有害事象も少なかった(4.5% vs 9.4%, 調整相対リスク:0.44 [CI:0.28~0.70], $p<0.001$)。このようにファーマコゲノミクス投与法は良い成績を示したので、臨床に適用されるべきだと報告した。

ワルファリン治療開始時におけるファーマコゲノミクスアルゴリズムの有効性を評価するため、これらの研究に加えて、対象登録者や研究デザインなどが異なる3つのランダム化試験が進行中であり、2013年に終了する。これらの試験により、ファーマコゲノミクスアルゴリズムがワルファリン治療の初期の有害事象の抑制に真につながるかどうか明らかとなるだろう。

抗血小板薬クロピドグレルの効き目に関する遺伝子

心筋梗塞や脳梗塞の再発抑制には抗血小板薬クロピドグレルが有効であるとのエビデンスが報告されている。クロピドグレルはプロドラッグである。クロピドグレルは酵素により2段階の活性化を経て、約15%のみが活性化体へ変換され、血小板のADP受容体であるP2Y₁₂のCys97を修飾し、P2Y₁₂が膜脂質ラフトから離れることにより血小板のADP凝集を抑制する(図3)¹⁰⁾。活性化体への変換はいくつかの酵素が関与するが、なかでも*CYP2C19*は両段階に関わり、活性が消失する遺伝子多型(*CYP2C19**2および*CYP2C19**3)保有者のADP惹起血小板凝集抑制は低いことが広く認められている。*CYP2C19*の両変異は日本人に広くみられ、*2のアレル頻度は0.27、*3のアレル頻度は0.13である。このことから、約40%の日本人のみが野生型*CYP2C19*をもち、残り60%の日本人はいずれかの変異をもつと予想され、そのためクロピドグレルによる血小板凝集抑制が低い可能性がある。

この変異とイベントとの関連はどうであろうか。急性心筋梗塞患者の再発予防のためのクロピドグレル投与において、*CYP2C19*変異保有者は心血管イベントの発症率が高いという関連解析の成績が報告された¹¹⁾。また、*CYP2C19*の機能喪失多型保有者は、クロピドグレルの活性化体の血中濃度が低く、血小板凝集抑制が悪く、ステント血栓を含むイベントが多いという成績が報告され

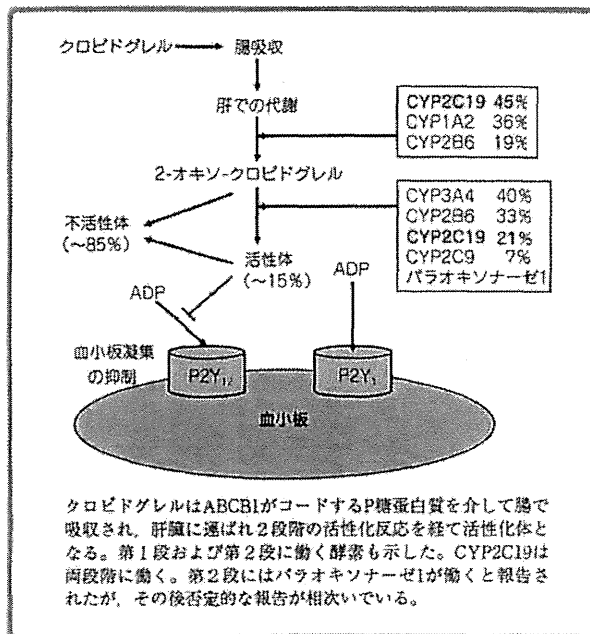


図3 2段階によるクロピドグレルの活性化 (Yin T, et al: Thromb Res, 128 (4) : 307-316, 2011より引用)

た¹²⁾。しかし、その後、*CYP2C19*遺伝子多型と心血管イベントは関連を示さないという報告がなされ¹³⁾。メタ解析の結果は、小規模の研究を含めると関連を示すが、イベントが200以上みられる大規模研究に絞ると関連がみられないと報告した¹⁴⁾。このように、*CYP2C19*遺伝子多型と心血管イベントの関連はまだまだ議論がある。

おわりに

抗血栓薬に関わる遺伝子多型の研究を紹介した。2011年7月、米国国立心肺血液研究所 (NHLBI) はワシントンDCに、心血管疾患のファーマコゲノミクス分野での研究の方向性を示すガイド作成のためのワーキンググループを招集した¹⁵⁾。その報告では、現時点でのファーマコゲノミクスを臨床に用いるための障壁があげられている。こういった問題を克服したうえで、抗血栓薬を含めたファーマコゲノミクス遺伝子多型情報が実臨床に用いられることになると考えられる。

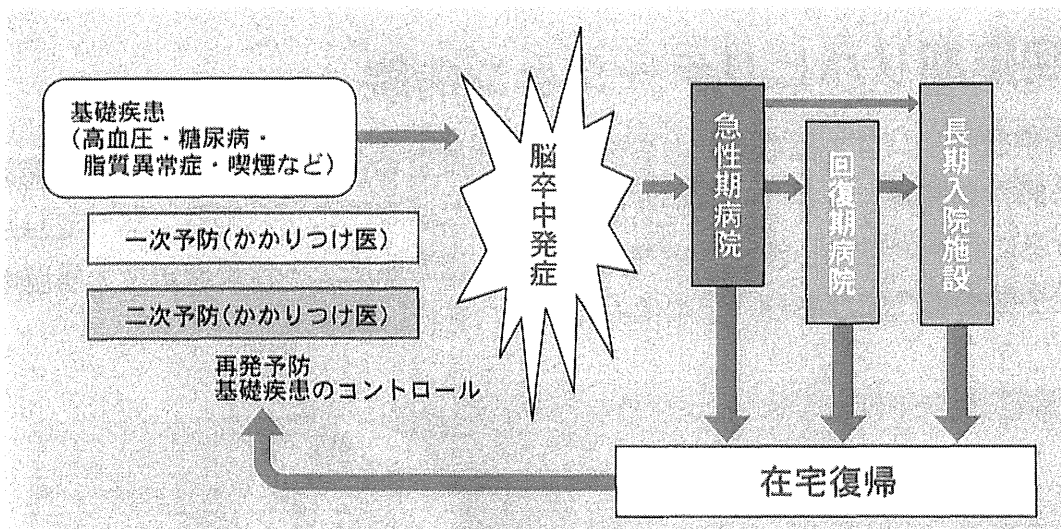
●引用文献

- 1) Kimura R, et al: Genotypes of vitamin K epoxide reductase, g-glutamyl carboxylase, and cytochrome P450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients. *Thromb Res*, 120 (2) : 181-186, 2007
- 2) Goto T, et al: Standard warfarin dose in a patient with the *CYP2C9**3/*3 genotype leads to hematuria. *Clin Chim Acta*, 411 (17-18) : 1375-1377, 2010
- 3) Yin T, et al: Warfarin dose and the pharmacogenomics of *CYP2C9* and *VKORC1* - rationale and perspectives. *Thromb Res*, 120 (1) : 1-10, 2007
- 4) Klein TE, et al: Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*, 360 (8) : 753-764, 2009
- 5) Cha PC, et al: Genome-wide association study identifies genetic determinants of warfarin responsiveness for Japanese. *Hum Mol Genet*, 19 (23) : 4735-4744, 2010
- 6) Anderson JL, et al: Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation*, 116 (22) : 2563-2570, 2007
- 7) Takeuchi F, et al: Evaluation of pharmacogenetic algorithm for warfarin dose requirements in Japanese patients. *Circ J*, 74 (5) : 977-982, 2010
- 8) Epstein RS, et al: Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol*, 55 (25) : 2804-2812, 2010
- 9) Anderson JL, et al: A randomized and clinical effectiveness trial comparing two pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (CoumaGen-II). *Circulation*, 125 (16) : 1997-2005, 2012
- 10) Yin T, et al: Pharmacogenomics of clopidogrel: evidence and perspectives. *Thromb Res*, 128 (4) : 307-316, 2011
- 11) Simon T, et al: Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 360 (4) : 363-375, 2009
- 12) Mega JL, et al: Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*, 360 (4) : 354-362, 2009
- 13) Pare G, et al: Effects of *CYP2C19* genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med*, 363 (18) : 1704-1714, 2010
- 14) Holmes MV, et al: *CYP2C19* genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 306 (24) : 2704-2714, 2011
- 15) Musunuru K, et al: Cardiovascular pharmacogenomics: Current status and future directions-Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. *J Am Heart Assoc*, e000554, 2012

12. 医療連携

医療連携とは

医療連携とは、地域のなかで、様々な機能を持つ医療機関が役割分担をしながら患者さんの診断・治療を行っていくことです。脳卒中は特に、予防、発症したときの治療、リハビリテーション(以下、リハ)、在宅復帰と、様々な時期に応じて役割分担が必要で、医療連携、地域連携が重要となってきました。



地域医療連携のしくみ

かかりつけ医

「かかりつけ医」は患者さんの日常的な診療や健康管理等を行ってくれる、身近なお医者さんです。風邪などのちょっとした病気や体のことについて、気軽に相談できます。たくさんの病院の専門医と連携しているので、必要に応じて紹介してもらえます。できれば、家族単位で「かかりつけ医」を決めておくことをお勧めします。

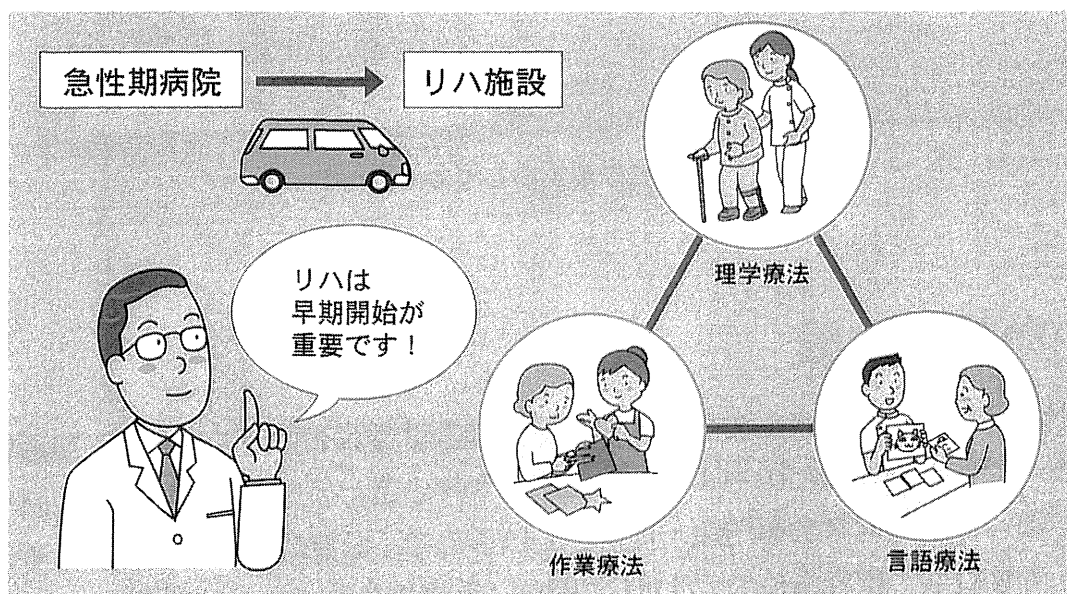
急性期病院

脳卒中が疑われる症状が急に出た時には、ためらわずに急性期病院を受診しましょう。脳卒中に24時間対応できる病院は限られています。脳卒中の治療は一刻も早く始めることが大事ですので、救急車の要請時に脳卒中疑いの旨を伝えることにより、短時間で適切な病院に搬送してもらえます。



回復期リハビリテーション病院

脳卒中後のリハは、発症後できる限り早く開始することが大事です。急性期病院にいる時から開始しますが、体の状態が安定すれば専門のリハ施設に移ってリハに専念することをお勧めします。専門施設では、理学療法士・作業療法士・言語聴覚士など多数の専門家がおり、年中休みなくリハを行います。



リハの早期開始