

公開シンポジウム(平成27年3月14日、東京)

わが国におけるTIA研究とそのめざすもの

指定発言1

TIAの治療用指針; 特に初期対応について

日本脳卒中協会福岡県支部
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・神経内科
岡田 靖

National Hospital Organization Kyushu Medical Center

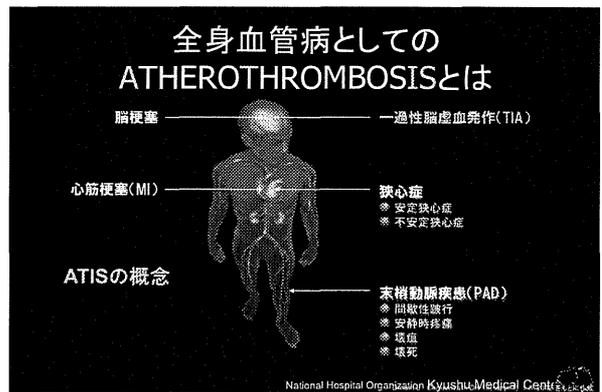
TIA symposium COI Disclosure

Name of Lead Presenter: Yasushi Okada M.D.

Companies, etc. in a relation of conflict of interest requiring disclosure in relation to the presentation:

- ①Advisor: None
- ②Stock ownership/capital gain: None
- ③Patent royalties: None
- ④Honoraria: Otsuka, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers, Sanofi, Takeda, Boehringer-Ingelheim, Astra Zeneca
- ⑤Writing fees: Bayer, Johnson&Johnson
- ⑥Grants for commissioned/joint research: None
- ⑦Scholarship grants: None
- ⑧Endowed chair: None
- ⑨Gifts or other forms of compensation: None

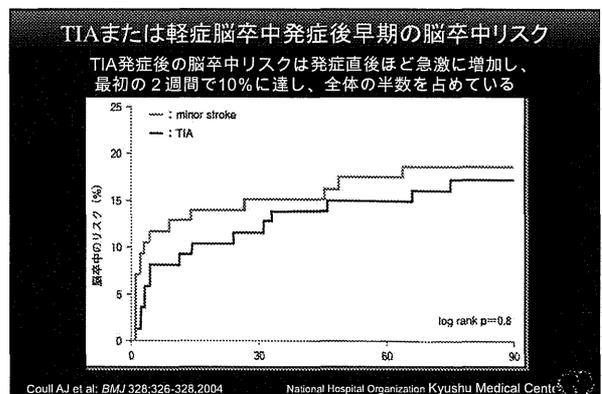
National Hospital Organization Kyushu Medical Center

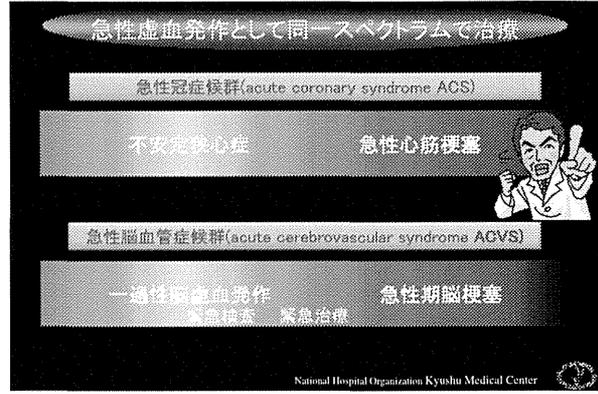
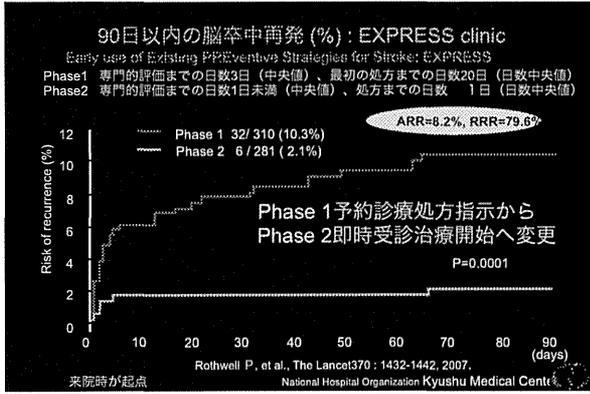


脳卒中リスクがある人にあるとき突然、次の症状が起こり、数分から数時間で消えたら脳梗塞の前兆かもしれません

- 片腕の力が「だらんと」ぬけた
- 顔がゆがんで、口元がしびれた
- 舌がもつれた、ろれつが回らない
- 歩きづらく、片側に倒れそうになった
- 片方の目が「すーっと」見えなくなった

Cerebrovascular Center, National Hospital Organization Kyushu Medical Center





TIAはTransient Ischemic Attackであり、かつ
 “T(Take), I(Immediate), A(Action)”
 「ただちに行動せよ」の対応が求められます

■ ABCD²スコアとTIA後2日以内の脳梗塞発症率 [海外データ]

項目	スコア	発症率
A (年齢)	80歳以上	1点
B (血圧)	SBP>160mmHgまたはDBP≧100mmHg	1点
C (臨床症状)	片側顔面脱力を伴わない言語障害	2点
	その他	0点
D (定時持続時間)	5分以下	2点
	10~59分	1点
	10分以上	0点
D (糖尿病)	糖尿病	1点

TIA後2日以内の脳梗塞発症率
 0~3点 1.0%
 4~5点 4.1%
 6~7点 8.1%

対象・方法：米国および英国のTIA患者4,809例のデータから、ABCD²スコアとTIA後の脳梗塞発症率との関連を後計スコアの合計点は、低リスク(0-3点)、中等リスク(4-5点)、高リスク(6-7点)の3つに分類

Johnston S C et al Lancet 369 : 283 2007より転載
 National Hospital Organization Kyushu Medical Center

3. TIAの急性期治療と脳梗塞発症防止

推奨

- 一過性脳虚血発作(TIA)を疑えば、可及的速やかに発症機序を確定し、脳梗塞発症予防のための治療を開始しなくてはならない(グレードA)。
- TIAの急性期(発症48時間以内)の再発防止には、アスピリン160~300mg/日の投与が推奨される(グレードA)。
- 非心原性TIAの脳梗塞再発防止には抗血小板療法が推奨され、本邦で使用可能なものは、アスピリン75~150mg/日、クロピドグレル75mg/日(以上、グレードA)、シロスタゾール200mg/日、チクロピジン200mg/日(以上、グレードB)である。必要に応じて降圧薬(アンジオテンシン変換酵素阻害薬など)、スタチンの投与も推奨される(グレードA)。

National Hospital Organization Kyushu Medical Center

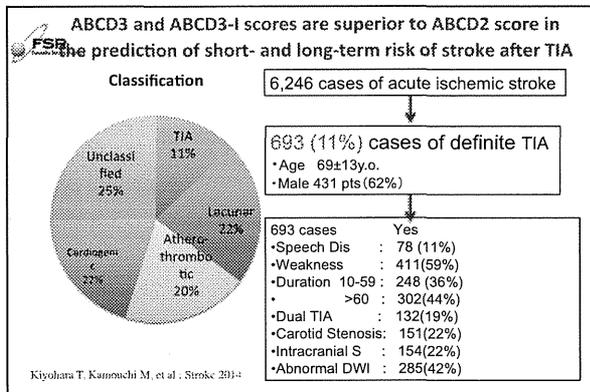


Table 1. Point score of ABCD², ABCD³, and ABCD³-I score

	ABCD ²	ABCD ³	ABCD ³ -I	ABCD ³ -I
1	1	1	1	1
2	2	2	2	2
3	3	3	3	3
4	4	4	4	4
5	5	5	5	5
6	6	6	6	6
7	7	7	7	7
8	8	8	8	8
9	9	9	9	9
10	10	10	10	10
11	11	11	11	11
12	12	12	12	12
13	13	13	13	13
14	14	14	14	14
15	15	15	15	15
16	16	16	16	16
17	17	17	17	17
18	18	18	18	18
19	19	19	19	19
20	20	20	20	20
21	21	21	21	21
22	22	22	22	22
23	23	23	23	23
24	24	24	24	24
25	25	25	25	25
26	26	26	26	26
27	27	27	27	27
28	28	28	28	28
29	29	29	29	29
30	30	30	30	30
31	31	31	31	31
32	32	32	32	32
33	33	33	33	33
34	34	34	34	34
35	35	35	35	35
36	36	36	36	36
37	37	37	37	37
38	38	38	38	38
39	39	39	39	39
40	40	40	40	40
41	41	41	41	41
42	42	42	42	42
43	43	43	43	43
44	44	44	44	44
45	45	45	45	45
46	46	46	46	46
47	47	47	47	47
48	48	48	48	48
49	49	49	49	49
50	50	50	50	50
51	51	51	51	51
52	52	52	52	52
53	53	53	53	53
54	54	54	54	54
55	55	55	55	55
56	56	56	56	56
57	57	57	57	57
58	58	58	58	58
59	59	59	59	59
60	60	60	60	60
61	61	61	61	61
62	62	62	62	62
63	63	63	63	63
64	64	64	64	64
65	65	65	65	65
66	66	66	66	66
67	67	67	67	67
68	68	68	68	68
69	69	69	69	69
70	70	70	70	70
71	71	71	71	71
72	72	72	72	72
73	73	73	73	73
74	74	74	74	74
75	75	75	75	75
76	76	76	76	76
77	77	77	77	77
78	78	78	78	78
79	79	79	79	79
80	80	80	80	80
81	81	81	81	81
82	82	82	82	82
83	83	83	83	83
84	84	84	84	84
85	85	85	85	85
86	86	86	86	86
87	87	87	87	87
88	88	88	88	88
89	89	89	89	89
90	90	90	90	90

NA, not applicable; (b) - diffusion weighted image; (c) - carotid stenosis; (f) - intracranial arterial stenosis
 Dual TIA was defined as TIA prompting medical attention plus at least one other TIA in the preceding 7 days
 Kiyohara T, Kamonouchi M, et al. Stroke 2014

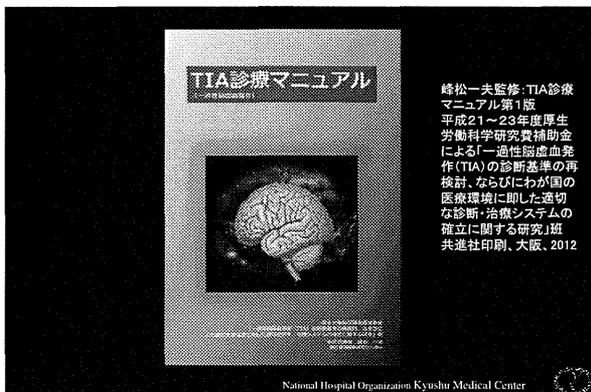
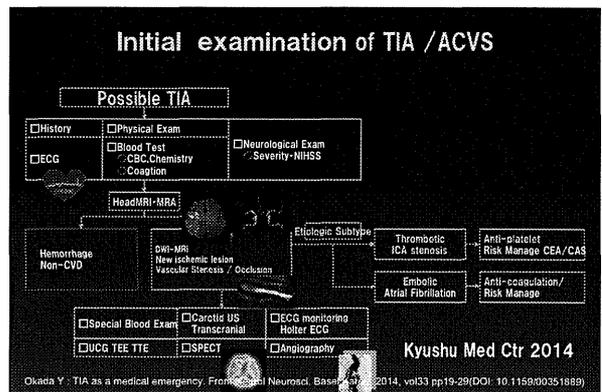
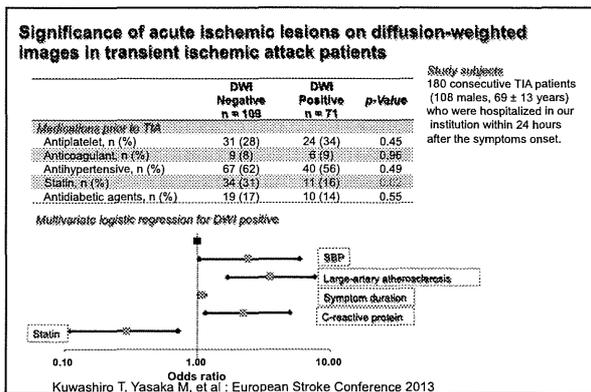
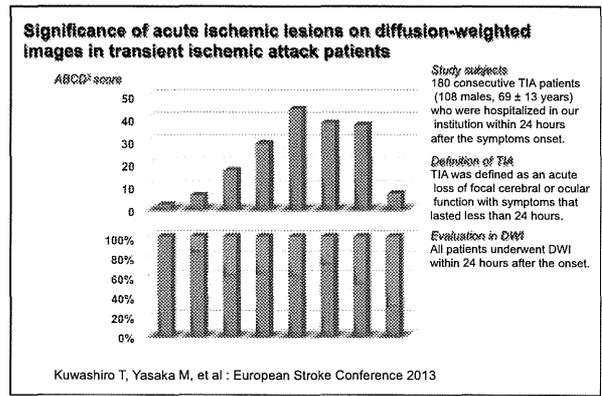
FSR Table 4. C-statistics and improvement of ABCD3, and ABCD3-I scores in comparison to ABCD2 score

	7 days		30 days		90 days	
	C-statistics (95%CI)	p	C-statistics (95%CI)	p	C-statistics (95%CI)	p
ABCD2	0.54 (0.46, 0.62)		0.57 (0.50, 0.63)		0.57 (0.51, 0.64)	
ABCD3	0.61 (0.54, 0.68)	0.02	0.60 (0.54, 0.66)	0.10	0.59 (0.53, 0.64)	0.26
ABCD3-I	0.66 (0.57, 0.74)	0.004	0.61 (0.54, 0.68)	0.26	0.61 (0.55, 0.67)	0.17
ABCD3-I(c/i)	0.67 (0.58, 0.75)	0.003	0.63 (0.56, 0.69)	0.12	0.61 (0.55, 0.67)	0.13
ABCD3-I(c)	0.67 (0.59, 0.74)	0.002	0.64 (0.58, 0.71)	0.02	0.62 (0.56, 0.67)	0.047

CI : confidence interval. (d) : diffusion weighted image, (c) : carotid stenosis, (i) : intracranial arterial stenosis. P values are calculated by the DeLong method, which compared each score with the ABCD2 score.

*C-statistics of ABCD3 and ABCD3-I scores were significantly higher than those of ABCD2 at 7days, but not 90days and 3yrs. C-statistics of ABCD3-I(c/i) showed significantly greater values at all points. Using Net Reclassification Improvement, ABCD3-I(d,c/i) was also significant at all points.

Kuwahiro T, Yasaka M, et al : Stroke 2014



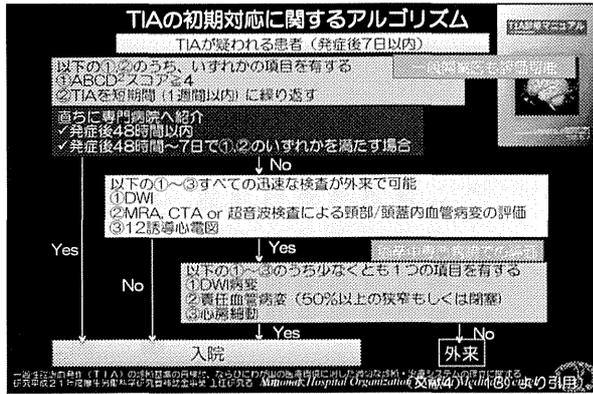
厚生労働科学研究費補助金によるTIA研究班(峰松班)によるTIAの診断規準

①臨床症状
24時間以内に消失する、脳または網膜の虚血による一過性の局所神経症状

②画像所見
画像上の梗塞巣の有無は問わない
※頭部MRI拡散強調画像で新鮮病巣を認める場合は「DWI陽性のTIA」とする。

急性期のTIAと脳梗塞とを包括して急性脳血管症候群 (acute cerebrovascular syndrome : ACVS) とよぶ

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即した適切な診断・治療システムの確立に関する研究費補助金
年度厚生労働科学研究費補助金第1次 主任研究員 峰松一夫 National Hospital Organization Kyushu Medical Center



3. TIAの急性期治療と脳梗塞発症防止

初期推奨案

- 一過性脳虚血発作（TIA）を疑えば、可及的速やかに発症機序を評価し、脳梗塞発症予防のための治療を直ちに開始しなくてはならない（グレードA）。TIA後の脳梗塞発症の危険度予測と治療方針の決定には、ABCD²スコアをはじめとした予測スコアが有用である（グレードB）。発症48時間以内でABCD²スコア4点以上、くり返すTIA、MRI拡散強調画像病変、有意な責任血管病変または心臓病併存併例は、速やかな病態評価と緊急入院による治療が推奨される（グレードB）。
- TIAの急性期（発症48時間以内）の再発防止には、アスピリン160～300mg/日の投与が推奨される（グレードA）。急性期に限定した抗血小板2剤併用療法（アスピリン+クロビドグレル）も推奨される（グレードA）。
- 非心臓性TIAの脳梗塞発症予防には抗血小板療法が推奨され、本邦で使用可能なものはアスピリン75～150mg/日、クロビドグレル75mg/日、シロスタゾール200mg/日（以上、グレードA）、チクロピジン200mg/日（以上、グレードB）である。必要に応じて降圧薬（アンジオテンジン変換酵素阻害薬（グレードA）、アンジオテンジンⅡ受容体拮抗薬（グレードB）など）、スタチン（グレードA）の投与も推奨される。

National Hospital Organization Kyushu Medical Center

Subject: Re:【脳卒中GL】「ガイドライン」「診療マニュアル」の引用につきまして
2014年5月9日金曜日、岡田 靖さんは書きました：
脳卒中ガイドライン2014夜学担当
EM先生ご侍史
岡田の九州医大です
TIA診療マニュアルの方は班会議員全体の機意として、わが国独自のアルゴリズムで「入院による急病搬送」が記載されており、このもとになるレベルのわが国の文献はないように思います。米国の入院推奨はAHAの緊急声明であり、日本版のこれにあたると思います。厚生労働科研究をもとにしたマニュアルに掲載されたアルゴリズムを根拠にしていますので 例外的なエビデンスレベルで、Expert Opinionとして取り扱っていただくことは可能でしょうか？

岡田先生
Expert opinionとするのは構いませんが、エビデンスレベルは最低の扱いで、推奨するということにはなりません、それでもいいですか。エビデンスがとても弱いということも明記してください。記述の仕方には十分に注意してください。むしろエビデンスがないので今後の研究を待つということでしょう。
E. M.
→ 推奨から「緊急入院が妥当」の文言を外し、エビデンスレベルとした

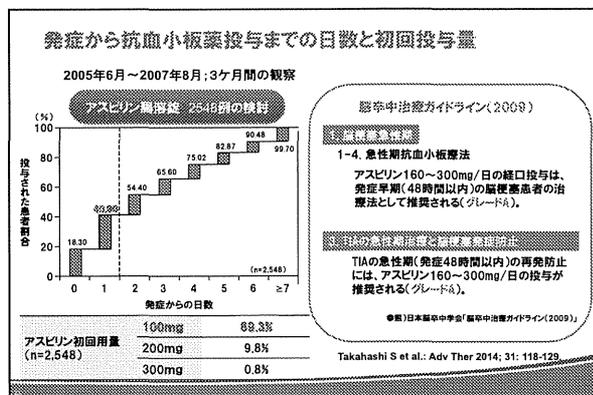
National Hospital Organization Kyushu Medical Center

3. TIAの急性期治療と脳梗塞発症防止

初期推奨案

- 一過性脳虚血発作（TIA）を疑えば、可及的速やかに発症機序を評価し、脳梗塞発症予防のための治療を直ちに開始しなくてはならない（グレードA）。TIA後の脳梗塞発症の危険度予測と治療方針の決定には、ABCD²スコアをはじめとした予測スコアが有用である（グレードB）。発症48時間以内でABCD²スコア4点以上、くり返すTIA、MRI拡散強調画像病変、有意な責任血管病変または心臓病併存併例は、速やかな病態評価と緊急入院による治療が推奨される（グレードB）。
- TIAの急性期（発症48時間以内）の再発防止には、アスピリン160～300mg/日の投与が推奨される（グレードA）。急性期に限定した抗血小板2剤併用療法（アスピリン+クロビドグレル）も推奨される（グレードA）。
- 非心臓性TIAの脳梗塞発症予防には抗血小板療法が推奨され、本邦で使用可能なものはアスピリン75～150mg/日、クロビドグレル75mg/日、シロスタゾール200mg/日（以上、グレードA）、チクロピジン200mg/日（以上、グレードB）である。必要に応じて降圧薬（アンジオテンジン変換酵素阻害薬（グレードA）、アンジオテンジンⅡ受容体拮抗薬（グレードB）など）、スタチン（グレードA）の投与も推奨される。

National Hospital Organization Kyushu Medical Center



軽症脳梗塞およびTIAの急性期再発予防で、クロビドグレル+アスピリンの有効性が示された

■ 軽症脳梗塞とTIAに対する抗血小板療法(CHANCE) [海外データ]

発症リスクハザード比 (95%CI)

クロビドグレル+アスピリン併用療法	アスピリン単療法	(Cox proportional-hazards model) HR (95%CI)	p値
0.1	1.0		
2.0	3.0		
4.0			
脳卒中	●	0.68 (0.57-0.81)	<0.001
脳梗塞	●	0.67 (0.56-0.81)	<0.001
脳出血	○	1.01 (0.38-2.70)	0.98
出血イベント	○	0.94 (0.24-3.79)	0.94
重症	○	0.73 (0.16-3.26)	0.68
中等度	○		
軽度	○	1.57 (0.88-2.79)	0.12

Wang Y et al. Int J Angiol Med 2008; 11: 2013-2018

脳梗塞/TIA急性期における抗血小板薬併用法 -CHANCE試験とMATCH試験の差異-

■CHANCE試験およびMATCH試験の対象・方法の比較 [海外データ]

CHANCE (2013)
対象: 48時間以上の発症から14日以内の脳梗塞発症患者 (n=1709)
主要評価項目: 発症から14日以内の脳卒中(致死性、致死性)発症率
安全性評価項目: 発症から14日以内の脳卒中(致死性、致死性)発症率

21日 90日
1日目: 75~300mg/日 (アスピリン)
2~21日目: 75mg/日 (アスピリン)
1日目: 75~300mg/日 (アスピリン)
2~90日目: 75mg/日 (アスピリン)
*1~90日目: プラセボ併用

MATCH (2004)
対象: 48時間以上の発症から14日以内の脳梗塞患者 (n=1574)
主要評価項目: 発症から14日以内の脳卒中(致死性、致死性)発症率
安全性評価項目: 発症から14日以内の脳卒中(致死性、致死性)発症率

18か月
1日目: 75~300mg/日 (アスピリン)
2~18か月間: 75mg/日 (アスピリン)
1日目: 75~300mg/日 (アスピリン)
2~18か月間: 75mg/日 (アスピリン)
*1~18か月間: プラセボ併用

Wang Y, et al. N Engl J Med 369 11, 2013, 2014
Dexter HC, et al. Lancet 364, 331, 2004, 2014

3 TIAの急性期治療と脳梗塞発症防止

初期推奨案

- 1 一過性脳虚血発作 (TIA) を疑えば、可及的速やかに発症機序を評価し、脳梗塞発症防止のための治療を直ちに開始しなくてはならない (グレードA)。TIA後の脳梗塞発症の危険度予測と治療方針の決定には、ABCD²スコアをはじめとした予測スコアが有用である (グレードB)。発症48時間以内でABCD²スコア4点以上、くり返すTIA、MRI拡散強調画像病変、有意な責任血管病変または心臓動脈硬化併発例は、速やかな病態評価と治療が必要である (グレードC1)。
- 2 TIAの急性期 (発症48時間以内) の再発防止には、アスピリン160~300mg/日の投与が推奨される (グレードA)。急性期に限定した抗血小板薬2剤併用法 (アスピリン+クロピドグレル) も推奨される (グレードA)。
- 3 非心原性TIAの脳梗塞発症防止には抗血小板療法が推奨され、本邦で使用可能なものはアスピリン75~150mg/日、クロピドグレル75mg/日、シロスタゾール200mg/日 (以上、グレードA)、チクロピジン200mg/日 (以上、グレードB) である。必要に応じて降圧薬 (アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (グレードA)、アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (グレードB) など)、スタチン (グレードA) の投与も推奨される。

National Hospital Organization Kyushu Medical Center

TIAの急性期治療と再発予防

推奨 2014年10月29日改訂版

- 1 一過性脳虚血発作 (TIA) と診断すれば、可及的速やかに発症機序を評価し、脳梗塞発症防止のための治療を直ちに開始するべきである (グレードA)。TIA後の脳梗塞発症の危険度予測と治療方針の決定には、ABCD²スコアをはじめとした予測スコアが有用である (グレードB)。発症48時間以内でABCD²スコア4点以上、くり返すTIA、MRI拡散強調画像病変、有意な責任血管病変または心臓動脈硬化併発例は、速やかな病態評価と治療が必要である (グレードC1)。
- 2 TIAの急性期 (発症48時間以内) の再発防止には、アスピリン160~300mg/日の投与が推奨される (グレードA)。急性期に限定した抗血小板薬2剤併用法 (アスピリン+クロピドグレル) も推奨される (グレードB)。
- 3 急性期以後のTIAに対する治療は、脳梗塞の再発予防に準じて行う。

脳卒中治療ガイドライン2015 (Public Comment提示)

National Hospital Organization Kyushu Medical Center

再発予防のための抗血栓療法の適応

脳梗塞・TIA

非心原性脳梗塞 アテローム血栓性梗塞 ラクナ梗塞 原因不明の脳梗塞	心原性脳塞栓症 心房細動 左室血栓 急性心筋梗塞 人工弁置換
抗血小板療法 アスピリン クロピドグレル シロスタゾール	抗凝固療法 ワルファリン、NOAC

内山真一郎 脳卒中治療 19:5-7,2006を改定。 NOAC: Novel Oral Anticoagulant または New-Oral Anticoagulant

National Hospital Organization Kyushu Medical Center

Management of Acute Ischemic Stroke according to subtypes

Clinical Subtypes	Days after Onset	4~14*	4~14~Discharge, Outpatient
Thrombotic			
Lacunar	1~7	3~14*	
Atherothrombotic <within 48hrs>	1~7	3~14*	
<after 48hr from the onset>			
Embolic			
Cardioembolic <within 4.5hrs from the onset>	1~7	3~14*	
Unclassified			

Acute Ischemic Stroke within 24hrs. *Days can be altered by ADL, if needed.

National Hospital Organization Kyushu Medical Center

◎脳卒中予防に大切な5つのステップ

未治療の心房細動は1.5次予防から崖っぷちへ格上げ

- 0次予防: 若い頃からの禁煙、節酒など良い生活習慣を身につける
- 1次予防: 高血圧、糖尿病、高コレステロール血症など危険因子の適切な治療
- 1.5次予防: 脳や脳血管に病変がある場合、注意深く定期検診
- 崖っぷち 警報: 脳梗塞の前兆、TIAを生じた場合
重症高血圧 180/110mmHg超の放置
心房細動を諦めなく、認識した技能
- 2次予防: 脳卒中発作後の再発予防、心臓イベント予防
いつのまにかの認知症の予防

National Hospital Organization Kyushu Medical Center

初期対応のまとめ

TIAは血管の病気、脳梗塞の前触れ、リスクと確からしい症状で積極的な初動受療行動

時間が勝負 家族、地域住民、かかりつけ医
TIAゲートキーパーと専門医療機関の連携
専門医療機関：迅速評価、行動基準の均霏化
ハイリスク患者はACVS、原則入院
リスク・病態・経過に応じた治療法の確立

Paradigm Shift of TIA Concept

Traditional Concept
TIA→Outpatients

Headache, Dizziness, Numbness,
TIA mimic →
Transient Neurological Disorders
(Delayed Exam) and Treatment delay

Traditional Concept
Stroke →Admission

Acute Brain Infarction
Emergency Exam, Emergency Treatment

National Hospital Organization Kyushu Medical Center

Treat on the same spectrum as acute ischemic attack

Acute Coronary Syndrome ACS

Unstable Angina Acute Myocardial Infarction

Acute Cerebrovascular Syndrome ACVS

Transient Ischemic Attack Acute Ischemic Stroke
Emergency Exam Emergency Treatment

S. Uchiyama

National Hospital Organization Kyushu Medical Center

早期診断に有効なMRI 拡散強調画像法 Diffusion weighted imaging (DWI)



DWI 画像
・ 生体を構成する水分子のブラウン運動を画像化

・ 脳梗塞超急性期(30分～)の細胞毒性浮腫による水分子拡散障害を高信号病変として表す



T2WI 画像

←同時期に撮像されたT2WI画像ではまだ病変が明らかではない

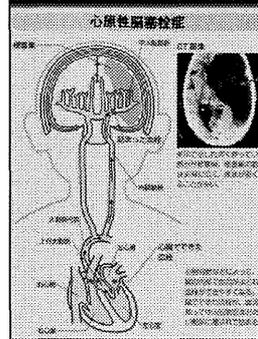
National Hospital Organization Kyushu Medical Center

頸部血管超音波検査

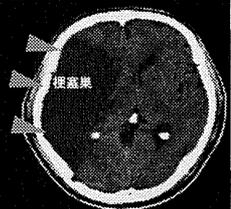


Cerebrovascular Center, National Hospital Organization Kyushu Medical Center

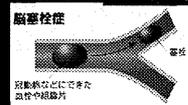
心原性脳塞栓症



心原性脳塞栓症
心臓内から発生した血栓が脳血管に到達し、脳梗塞を引き起こす。



梗塞巣



脳塞栓症
冠動脈などにできた血栓や脂肪片

別冊 NHK きょうの健康2010年9月発刊より
National Hospital Organization Kyushu Medical Center

不整脈(心房細動)が原因→ ノックアウト型脳梗塞と呼び、注意を喚起

前ぶれ発作がないことも多く、一度の発作(ストレートパンチ)で
マット(ベッド)に沈んでしまいます⇒現たきり状態

National Hospital Organization Kyushu Medical Center

虚血性脳卒中 急性期治療10年の進歩

急性期治療の進化により、
脳血管疾患死亡者数は減少傾向にある

1) 脳血管疾患急死率
2) 脳血管疾患死亡者数

※ 1995年代以前に日本が最初に先駆けてt-PAの有用性を確立し承認されたが、併用薬で死亡中止

National Hospital Organization Kyushu Medical Center

心房細動患者のCHADS2スコアが低くても 脳梗塞を引き起こすリスクは無視できません

■ CHADS2スコアと脳卒中発症率*

CHADS2スコア	脳卒中発症率 (%/年)
0	1.9
1	2.8
2	4.0
3	5.9
4	8.5
5	12.5
6	18.2

※ 1年生存率80% (CHADS2スコア0-2), 1年生存率50% (CHADS2スコア3-6)

National Hospital Organization Kyushu Medical Center

脳卒中の発症・再発予防のためには 生活習慣の修正とともに薬物療法を行います

禁煙 減塩 減量(適正体重) 高血圧 糖尿病 脂質異常症

National Hospital Organization Kyushu Medical Center

脳卒中を未然に防ぐ

- 1) 家族で若いころから良い生活習慣を
- 2) 危険因子の治療は予防に有効、継続する
- 3) 血管、心臓が傷んでいたら定期的に評価
- 4) TIAは急いで評価、半身マヒなら救急車
- 5) 脳梗塞後は再発予防 生活習慣改善、薬物療法とリハビリテーションを継続する

National Hospital Organization Kyushu Medical Center

Stroke Recurrence after TIA and Etiologic Subtypes

Survival from of recurrent stroke

Days after TIA

Stroke, 2007;38:3225-9

National Hospital Organization Kyushu Medical Center

一過性脳虚血発作が疑われる方へ

診察の上からは、現在脳卒中中の発症を思わせる明らかな症状はありません。しかし、今回経験された症状は一過性脳虚血発作の可能性が高いと思われます。

もし一過性脳虚血発作であれば、90日以内に脳梗塞を発症する頻度は15~20%との報告があります。できるだけ早めに神経内科や脳神経外科専門医の診察を受けられるようお勧めします。万が一脳梗塞を発症したら、救急車を呼ぶなどの緊急対応が必要です。

神奈川脳神経科医会
日本脳卒中協会神奈川支部

National Hospital Organization, Kyushu Medical Center

一過性脳虚血発作が疑われる方へ

診察の上からは、現在脳卒中中の発症を思わせる明らかな症状はありません。しかし、今回経験された症状は一過性脳虚血発作の可能性が高いです。

早めに神経内科や脳神経外科専門医の診察を受けられるようお勧めします。症状が再度出現する場合は、至急ご連絡ください。夜間の場合、救急車を呼ぶなどの緊急対応が必要です。

神奈川脳神経科医会
日本脳卒中協会神奈川支部

National Hospital Organization, Kyushu Medical Center

ABCD3 and ABCD3-I scores are superior to ABCD2 score in the prediction of short- and long-term risk of stroke after TIA

Kiyohara T, Kamouchi M, Kumai Y, Ninomiya T, Hata J, Yoshimura S, Ago T, Okada Y, Kitazono K for the FSR investigators

Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Aizawa University, Department of Health Care Administration and Management, Graduate School of Medical Sciences, Fukuoka University, Department of Pathology, Hyogo Prefecture, and Social Laboratory, Fukuoka University Hospital, Department of Cardiovascular Disease and Neurology, Hamanaka Hospital, Department of Environmental Medicine, Graduate School of Health Sciences, Fukuoka University, Department of Geriatrics and Neurology, Shizuoka Prefecture Hospital, Department of Cardiovascular Medicine and Neurology, Cardiovascular Center and Clinical Research Institute, National Kyushu Medical Center

Kiyohara T, Kamouchi M, et al.: Stroke 2014

Treatment policy for TIA

Immediate hospitalization
Treatment given as acute brain infarct

Outpatient examinations
Anti platelet therapy*

ABCD2 score ≥ 3 points
Initial attack within 3Days
Frequent or Multiple TIA
Cardioembolic TIA
Advanced carotid stenosis
Long sustained symptoms
Cerebral cortical symptoms

For a single attack, hospital visits at 1-2 weeks later
Elective hospitalization for detailed examination*

Cardiogenic or main artery lesion or high risk for TIA is found on an outpatient basis

NHO Kyushu Medical Center 2013

Okada Y.: TIA as a medical emergency. Front Neurol Neurosci. Basel Karger 2014;NatlBla ep Ryas[600110114500361880]



公開シンポジウム 我が国におけるTIA研究とその目指すもの

TIA に対する脳血管内治療

坂井信幸 n.sakai@siren.ocn.ne.jp

神戸市立医療センター中央市民病院
脳神経外科、総合脳卒中センター
Department of Neurosurgery, Comprehensive Stroke Center
Kobe City Medical Center General Hospital

先端医療センター 脳血管内治療科
Division of NeuroEndovascular Therapy
Institute of Biomedical Research and Innovation

2015.3.14、東京

公開シンポジウム 我が国におけるTIA研究とその目指すもの

TIA に対する脳血管内治療

日本脳神経外科学会利益相反の開示
発表者：坂井信幸

演題発表に関連し開示すべき利益相反関係

- ①役員・顧問：なし
- ②株保有・利益：なし
- ③特許使用料：なし
- ④講演料など：大塚製薬、ジョンソンエンドジョンソン、ストライカー、テルモ、コヴィディエン、メドトロニック、センチュリーメディカル、富士システムズ、メディコスヒラタ
- ⑤原稿料など：なし
- ⑥受託研究・共同研究費：大塚製薬、サノフィベンティス、ジョンソンエンドジョンソン、テルモ
- ⑦奨学金寄付金：朝日インテック、テルモ
- ⑧寄附講座所属：なし
- ⑨その他報酬：なし

脳血管内治療の対象と術式

脳動脈瘤	塞栓術（+ステント支援）、BOT
SAH後血管攣縮	PTA、塩酸/リバリン（塩酸ファスジル）動注
脳動脈静脈奇形	塞栓術、誘発試験
脊髄動脈静脈奇形	塞栓術、誘発試験
硬膜動静脈瘻	塞栓術、誘発試験
頸動脈海綿静脈洞瘻	塞栓術
頭頸部血管腫、血管奇形	塞栓術
脳腫瘍（頭頸部腫瘍）	塞栓術、BOT、超選択的動注、選択的試料採取
鼻出血	塞栓術
急性脳主幹動脈閉塞	局所線溶療法、PTA、ステント留置術、血栓回収療法
脳主幹動脈狭窄	PTA、ステント留置術
てんかん	血管内脳波

TIA に対する脳血管内治療

脳動脈瘤	塞栓術（+ステント支援）、BOT
SAH後血管攣縮	PTA、塩酸/リバリン（塩酸ファスジル）動注
脳動脈静脈奇形	塞栓術、誘発試験
脊髄動脈静脈奇形	塞栓術、誘発試験
硬膜動静脈瘻	塞栓術、誘発試験
頸動脈海綿静脈洞瘻	塞栓術
頭頸部血管腫、血管奇形	塞栓術
脳腫瘍（頭頸部腫瘍）	塞栓術、BOT、超選択的動注、選択的試料採取
鼻出血	塞栓術
急性脳主幹動脈閉塞	局所線溶療法、PTA、ステント留置術、血栓回収療法
脳主幹動脈狭窄	PTA、ステント留置術
てんかん	血管内脳波

脳血管障害の分類
NINDS (National Institutes of Neurological Disorders and Stroke)
Stroke 21:637-670, 1990

A. 無症状性 asymptomatic

B. 局所性脳機能障害 focal brain dysfunction

-1- 一過性脳虚血発作 transient ischemic attacks

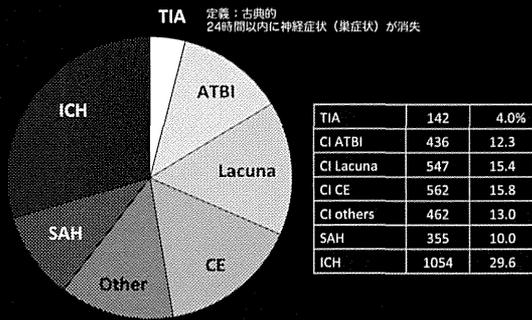
-2- 脳卒中 stroke

a. 時間経過 temporal profile	
1. 改善型 improving	
2. 増悪型 worsening (progressing)	1) acute onset of severe stroke
3. 安定型 stable stroke	2) progressing stroke
b. 病態 type of stroke	3) crescendo TIA
1. 脳出血 brain hemorrhage	
2. クモ膜下出血 subarachnoid hemorrhage	
3. 脳動脈静脈奇形からの硬膜内出血 hemorrhage from AVM	
4. 脳梗塞 cerebral infarction	
a. 発症機序 mechanism	
1. 血栓性 thrombotic	
2. 塞栓性 embolic	
3. 血行力学性 hemodynamic	
b. 臨床病型 clinical category	
1. 大血管性 atherothrombotic	
2. 心原塞栓性 cardioembolic	
3. ラクナ lacunar	
4. その他 other	
c. 病巣分布 distribution (略)	

C. 血管性痴呆 vascular dementia

D. 高血圧性脳症 hypertensive encephalopathy

神戸市立医療センター中央市民病院 脳卒中データベース
発症から7日以内の脳卒中 (2010-2014), n=3558



神戸市立医療センター中央市民病院 総合脳卒中センター
先週末から7日間の入院

年齢	性別	病型、病名	経過	
1	62	M	ICH, 左視床	3ヶ月前lacuna CI (放線冠)、ASA+CLP開始していた、DM腎症
2	72	M	TIA, 右M1狭窄	1ヶ月前から3回目のTIA、MRI (側頭葉に梗塞)、AZD6140治療
3	84	F	ESUS, 右小脳梗塞	意識障害、以前も悪化症、ワルファリン内服していたが管理不十分
4	84	F	TIA, 右M1狭窄	上下肢麻痺、アルゴトロロパン + DAPT (ASA, CLP)
5	79	F	Lacuna, 左基底核	NHSS+3, もともとCI2内服、ASA+CLPからCLPの予定
6	96	M	CE, 心房細動	左前頭頭頂にDWI (+), もともとワルファリン内服、ダビガトランに変更
7	46	F	ESUS, 左M1閉塞	NHSS+14, ivrt-PA -> Solitaire TIC 2b, 改善、また悪化症不明
8	65	M	ATBI/CE, 多発性狭窄	進行性に悪化、DWIで小脳、前頭頭頂に散在性梗塞、アルゴトロロパン + DAPT
9	66	M	ATBI, 左M1狭窄	JCS200, BS+800 (DM性グロアジド-シス)、CRTN+3.0, 保存的治療
10	76	M	ATBI?, 右M1閉塞	すでに散在性に広範囲梗塞、以前から認知症
11	86	F	ICH, 皮質下	JCS100, 閉鎖血腫除去
12	77	F	SAH, Acom	Grade V, コイル塞栓術
13	72	M	ATBI, 左M1閉塞	NHSS+20, Solitaire -> PTA/Stenting, TIC 2b, 僅かに改善
14	83	F	Lacuna	冠動脈疾患ですでにDAPT内服

神戸市立医療センター中央市民病院 総合脳卒中センター
先週末から7日間の入院

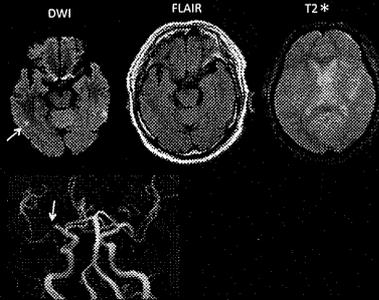
年齢	性別	病型、病名	経過	
1	62	M	ICH, 左視床	3ヶ月前lacuna CI (放線冠)、ASA+CLP開始していた、DM腎症
2	72	M	TIA, 右M1狭窄	1ヶ月前から3回目のTIA、MRI (側頭葉に梗塞)、AZD6140治療
3	84	F	ESUS, 右小脳梗塞	意識障害、以前も悪化症、ワルファリン内服していたが管理不十分
4	84	F	TIA, 右M1狭窄	上下肢麻痺、アルゴトロロパン + DAPT (ASA, CLP)
5	79	F	Lacuna, 左基底核	NHSS+3, もともとCI2内服、ASA+CLPからCLPの予定
6	96	M	CE, 心房細動	左前頭頭頂にDWI (+), もともとワルファリン内服、ダビガトランに変更
7	46	F	ESUS, 左M1閉塞	NHSS+14, ivrt-PA -> Solitaire TIC 2b, 改善、また悪化症不明
8	65	M	ATBI/CE, 多発性狭窄	進行性に悪化、DWIで小脳、前頭頭頂に散在性梗塞、アルゴトロロパン + DAPT
9	66	M	ATBI, 左M1狭窄	JCS200, BS+800 (DM性グロアジド-シス)、CRTN+3.0, 保存的治療
10	76	M	ATBI?, 右M1閉塞	すでに散在性に広範囲梗塞、以前から認知症
11	86	F	ICH, 皮質下	JCS100, 閉鎖血腫除去
12	77	F	SAH, Acom	Grade V, コイル塞栓術
13	72	M	ATBI, 左M1閉塞	NHSS+20, Solitaire -> PTA/Stenting, TIC 2b, 僅かに改善
14	83	F	Lacuna	冠動脈疾患ですでにDAPT内服

神戸市立医療センター中央市民病院 総合脳卒中センター
先週末から7日間の入院

年齢	性別	病型、病名	経過	
1	62	M	ICH, 左視床	3ヶ月前lacuna CI (放線冠)、ASA+CLP開始していた、DM腎症
2	72	M	TIA, 右M1狭窄	1ヶ月前から3回目のTIA、MRI (側頭葉に梗塞)、AZD6140治療
3	84	F	ESUS, 右小脳梗塞	意識障害、以前も悪化症、ワルファリン内服していたが管理不十分
4	84	F	TIA, 右M1狭窄	上下肢麻痺、アルゴトロロパン + DAPT (ASA, CLP)
5	79	F	Lacuna, 左基底核	NHSS+3, もともとCI2内服、ASA+CLPからCLPの予定
6	96	M	CE, 心房細動	左前頭頭頂にDWI (+), もともとワルファリン内服、ダビガトランに変更
7	46	F	ESUS, 左M1閉塞	NHSS+14, ivrt-PA -> Solitaire TIC 2b, 改善、また悪化症不明
8	65	M	ATBI/CE, 多発性狭窄	進行性に悪化、DWIで小脳、前頭頭頂に散在性梗塞、アルゴトロロパン + DAPT
9	66	M	ATBI, 左M1狭窄	JCS200, BS+800 (DM性グロアジド-シス)、CRTN+3.0, 保存的治療
10	76	M	ATBI?, 右M1閉塞	すでに散在性に広範囲梗塞、以前から認知症
11	86	F	ICH, 皮質下	JCS100, 閉鎖血腫除去
12	77	F	SAH, Acom	Grade V, コイル塞栓術
13	72	M	ATBI, 左M1閉塞	NHSS+20, Solitaire -> PTA/Stenting, TIC 2b, 僅かに改善
14	83	F	Lacuna	冠動脈疾患ですでにDAPT内服

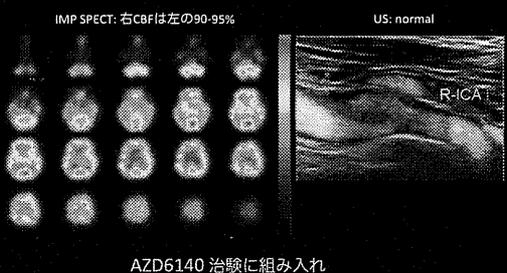
Case 72y, Male

2015.2 (1カ月前) TIA: 左上肢脱力
2015.2 (2週前) TIA: 左上肢脱力 (まったく同じ)
2015.3.9 TIA: 朝、左上下肢の筋力低下あり、来院時正常



Case 72y, Male

2015.2 (1カ月前) TIA: 左上肢脱力
2015.2 (2週前) TIA: 左上肢脱力 (まったく同じ)
2015.3.9 TIA: 朝、左上下肢の筋力低下あり、来院時正常



AZD6140 治療に組み入れ

Case 84y, Female

2015.3.9 夕食後、構音障害、左上肢脱力が出現。長男（外科医）に電話し、長男が呼んだ救急車で来院。来院時は症状消失（TIA）、これまでに脳卒中はないが近医でCLZを処方

Argatroban div, ASA100+CLP75に変更

Case 84y, Female

2015.3.9 夕食後、構音障害、左上肢脱力が出現。長男（外科医）に電話し、長男が呼んだ救急車で来院。来院時は症状消失（TIA）、これまでに脳卒中はないが近医でCLZを処方

Argatroban div, ASA100+CLP75に変更

2015.3.11 その後、神経症状の出現なし

Case 84y, Female

2015.3.9 夕食後、構音障害、左上肢脱力が出現。長男（外科医）に電話し、長男が呼んだ救急車で来院。来院時は症状消失（TIA）、これまでに脳卒中はないが近医でCLZを処方

- R-M1のsevere stenosis
- 発症時CLZ内服

↓

Q. PTA/Stentingの適応は？

疑問

- M1（水平部）の穿通枝梗塞で、狭窄を治療する意義は少ない

	Gateway™ PTA Balloon	Wingspan™ Stent
Profile	2.4Fr to 3.2Fr	3.5Fr Fully Sheathed
System design	Semi-Compliant, Over the Wire Balloon	Over the Wire delivery, Self-expanding deployment Nitinol, Tubular Mesh, Zig-Zag Struts stent
Profile	2.4Fr to 3.2Fr	3.5Fr Fully Sheathed
Guide catheter/wire	6Fr(0.664") guiding catheter / 0.014" guidewire compatible	
Diameters	1.5mm-4.0mm(25" increments) Pre-Dilate <80% of Target Vessel Diameter (Nominally 12atm(raised burst pressure))	2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 mm
Lengths	9, 12, 15, 20 mm	9, 15, 20 mm
Cost	\$995.00 USD (¥209,000 JPY)	\$5995.00 USD

Aggressive medical management
 ASA 325mg/d
 CLP 75mg/d x90days
 BPs <140mmHg (<130mmHg; DM)
 LDL-Chol <70mg/dL

	PTAS	Medical	p
stroke/death ≤30d	14.7	5.3	0.002
+ stroke in territory >30d	20.0	12.2	0.009

CONCLUSIONS: In patients with intracranial arterial stenosis, aggressive medical management was superior to PTAS with the use of the Wingspan stent system, both because the risk of early stroke after PTAS was high and because the risk of stroke with aggressive medical therapy alone was lower than expected.

NIH News

SAMMPRIS studyの結果、Wingspanの継続に異議が出た

2012.8.8にFDAは、以下の条件を付けて継続を認めた

- ✓ 22-80歳
- ✓ mRS 3以下
- ✓ 70-99%狭窄
- ✓ 7日以上前の症候（内科治療抵抗性＝抗血栓療法中の症候）

我が国の承認時には、承認条件の付加および学会のコンセンサス形成が必要

AHA/ASA Guideline

Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack
A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

AHA/ASA Guideline for the Prevention of Stroke (2014)

推奨度	症候	条件	介入	E	G	
1	50-99	脳梗塞又はTIA	ASA325mg/dの投与はWarfarinより勧められる (revised)	I	B	
4			血圧管理 (sBP 140mmHg以下)、高用量スタチンの投与は勧められる (revised)	I	B	
5			PTA/Stentingの実施は勧められない (new)	III	B	
10			脳梗塞又はTIAの原因となる50-99%の頸蓋内主幹動脈狭窄症へのEC-IC bypassは勧められない	III	B	
3			CLP単独投与、ASA+dipyridamole、CLZ単独投与を勧めるデータは不十分 (new)	IIb	C	
7	70-99	脳梗塞又はTIA	PTA単独または他のstent/stentingの有効性は不明 (revised)	IIb	C	
8			抗血栓療法	Wingspan Stentingの初期実施は勧められる (new)	III	B
8		脳梗塞又はTIA再発	ASA/CLP、単在、高用量スタチン	PTA単独またはWingspanおよび他のstent/stentingの有効性は不明 (new)	IIb	C
2		脳梗塞又はTIA	30日以内	CLP75mg/dの90日間の追加投与は勧められる (new)	IIb	B
9		Progressing stroke	ASA/CLP	PTA単独またはWingspanおよび他のstent/stentingの有効性は不明 (new)	IIb	C

- SAMMPRIS studyの結果、Wingspanの継続に異議が出た
- 2012.8.8にFDAは、以下の条件を付けて継続を認めた
 - ✓ 22-80歳
 - ✓ mRS 3以下
 - ✓ 70-99%狭窄
 - ✓ 7日以上前の症候 (内科治療抵抗性=抗血栓療法中の症候)



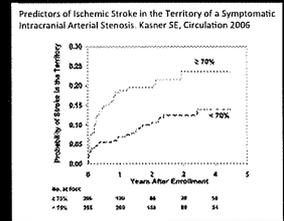
積極的内科治療を行っても、脳卒中再発を防ぎきれない症例を見つける

Clinical predictors of increased risk in the medical arm of SAMMPRIS

- Who are the high risk patients?
 - Biomarkers
 - Imaging
 - Angiographic collaterals
 - Quantitative MRA
 - Fractional flow with MRA
 - High resolution MRI
 - Clinical feature
- Statistical analysis of medical arm (n=227)
 - Univariate and multivariate analysis

Clinical predictors of increased risk in the medical arm of SAMMPRIS

- A subgroup of patients with ICAD failed aggressive medical therapy in SAMMPRIS.
- Important to: identify clinical, biomarker and imaging predictors of increased risk
- Same approach taken after WASID to define entrance criteria for SAMMPRIS
- % stenosis; ≥70% vs <70%



WASID univariate association of baseline characteristics with stroke

	HR (95% CI)	p
Age: ≥64 vs <64y	0.72 (0.46-1.14)	0.16
Gender: female vs male	1.57 (1.01-2.46)	0.047
Race: other vs white	1.23 (0.78-1.92)	0.37
Height: ≥67 vs <67 in	0.87 (0.55-1.37)	0.54
Weight: ≥180 vs <180 lbs	1.05 (0.67-1.65)	0.84
BMI: ≥25 vs <25 kg/m ²	1.82 (0.96-3.45)	0.068
Drinks alcohol	0.91 (0.57-1.43)	0.67
Ever smoked	0.88 (0.56-1.40)	0.59
Activity level (sedentary vs others)	0.93 (0.56-1.57)	0.79
History of ischemic stroke	0.87 (0.50-1.51)	0.62
History of TIA	0.80 (0.46-1.39)	0.43
History of coronary artery disease	1.05 (0.64-1.74)	0.85
History of hypertension	1.08 (0.58-2.00)	0.81
History of diabetes	1.58 (1.01-2.47)	0.045
History of lipid disease	0.90 (0.55-1.46)	0.66
NIH Stroke Score (>1 vs ≤1)	2.13 (1.36-3.35)	0.001
Qualifying event (stroke vs TIA)	1.42 (0.88-2.28)	0.15
Symptomatic vessel (post. Circ vs ant.circ)	0.97 (0.61-1.53)	0.89
Percent stenosis (≥70% vs <70%)	2.11 (1.34-3.31)	0.0013
On antithrombotic medication at qualifying event	0.89 (0.57-1.39)	0.61
Time from qualifying event to enrollment (≤17vs >17 days)	1.80 (1.14-2.86)	0.012
Treatment assignment (ASA vs Warfarin)	1.26 (0.81-1.97)	0.31

WASID univariate association of baseline characteristics with stroke

	HR (95% CI)	p
Age: ≥64 vs <64y	0.72 (0.46-1.14)	0.16
Gender: female vs male	1.57 (1.01-2.46)	0.047
Race: other vs white	1.23 (0.78-1.92)	0.37
Height: ≥67 vs <67 in	0.87 (0.55-1.37)	0.54
Weight: ≥180 vs <180 lbs	1.05 (0.67-1.65)	0.84
BMI: ≥25 vs <25 kg/m ²	1.82 (0.96-3.45)	0.068
Drinks alcohol	0.91 (0.57-1.43)	0.67
Ever smoked	0.88 (0.56-1.40)	0.59
Activity level (sedentary vs others)	0.93 (0.56-1.57)	0.79
History of ischemic stroke	0.87 (0.50-1.51)	0.62
History of TIA	0.80 (0.46-1.39)	0.43
History of coronary artery disease	1.05 (0.64-1.74)	0.85
History of hypertension	1.08 (0.58-2.00)	0.81
History of diabetes	1.58 (1.01-2.47)	0.045
History of lipid disease	0.90 (0.55-1.46)	0.66
NIH Stroke Score (>1 vs ≤1)	2.13 (1.36-3.35)	0.001
Qualifying event (stroke vs TIA)	1.42 (0.88-2.28)	0.15
Symptomatic vessel (post. Circ vs ant.circ)	0.97 (0.61-1.53)	0.89
Percent stenosis (≥70% vs <70%)	2.11 (1.34-3.31)	0.0013
On antithrombotic medication at qualifying event	0.89 (0.57-1.39)	0.61
Time from qualifying event to enrollment (≤17vs >17 days)	1.80 (1.14-2.86)	0.012
Treatment assignment (ASA vs Warfarin)	1.26 (0.81-1.97)	0.31

WASID multivariate model of characteristics hypothesized to be associated with subsequent risk of stroke

	HR (95% CI)	p
Age: ≥64 vs <64y	0.77 (0.48-1.23)	0.27
Gender: female vs male	1.59 (0.99-2.56)	0.054
History of diabetes	1.18 (0.65-2.12)	0.81
NIH Stroke Score (>1 vs ≤1)	2.15 (1.26-3.70)	0.0051
Qualifying event (stroke vs TIA)	0.93 (0.52-1.68)	0.82
Symptomatic vessel (post. Circ vs ant.circ)	1.17 (0.72-1.88)	0.53
Percent stenosis (≥70% vs <70%)	2.00 (1.25-3.19)	0.0036
On antithrombotic medication at qualifying event	0.94 (0.58-1.50)	0.78
Time from qualifying event to enrollment (≤17vs >17 days)	1.72 (1.07-2.78)	0.026

		Stroke in territory: 70-99% stenosis	
		@1 year	@2 year
Time from qualifying event	≤30days	22.9% (15.4-30.4%)	25.0% (17.2-32.9%)
	>30days	9.0% (2.1-16.0%)	9.0% (2.1-16.0%)

High risk features in the medical arm of SAMMPRIS

	HR (95% CI)	p
Age: ≥60 vs <60y	1.4 (0.7-2.7)	0.37
Gender: males female	1.9 (0.96-3.7)	0.064
Race: white vs non-white	1.2 (0.6-2.5)	0.61
Height: ≥67 vs <67 in	0.87 (0.55-1.37)	0.54
Weight: >180 vs ≤180 lbs	1.05 (0.67-1.65)	0.84
BMI ≥29 vs <29 kg/m ²	1.4 (0.7-2.7)	0.37
BMI ≥25 vs <25 kg/m ²	0.9 (0.4-2.0)	0.89
Drinks alcohol	0.81 (0.57-1.13)	0.67
Ever smoked	0.88 (0.56-1.40)	0.59
Activity level (sedentary vs others)	0.83 (0.56-1.21)	0.79
History of ischemic stroke	0.87 (0.50-1.51)	0.62
History of TIA	0.80 (0.46-1.39)	0.43
History of coronary artery disease	1.05 (0.64-1.74)	0.85
History of hypertension	1.08 (0.58-2.00)	0.81
History of diabetes	1.58 (1.01-2.47)	0.045
History of lipid disease	0.90 (0.55-1.46)	0.66
NIH Stroke Score (>1 vs ≤1)	2.13 (1.36-3.35)	0.002
Qualifying event (stroke vs TIA)	1.42 (0.88-2.28)	0.15
Symptomatic vessel (ant. circ vs post.circ)	0.7 (0.3-1.6)	0.45
Percent stenosis (≥80% vs <80%)	1.9 (0.9-3.7)	0.071
On antithrombotic medication at qualifying event	0.89 (0.57-1.39)	0.61
Time from qualifying event to enrollment (≤17vs >17 days)	1.80 (1.16-2.86)	0.012
Treatment assignment (ASA vs Warfarin)	1.26 (0.81-1.97)	0.31

**Multivariate analysis
Proportional hazards regression, p<0.05
in the medical arm of SAMMPRIS**

Factors in the model

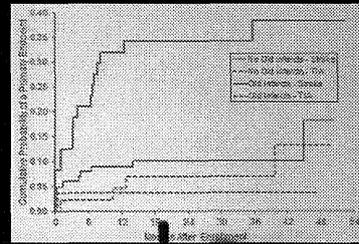
	HR (95% CI)	p
History of ischemic stroke	2.7 (1.4-5.4)	0.0044
Qualifying event (stroke vs TIA)	3.3 (1.3-8.5)	0.0153

Factors not in the model

	p
History of ischemic stroke	0.0044
Qualifying event (stroke vs TIA)	0.0153

**Primary endpoint according to the combination of
qualifying events and old infarcts
in the medical arm of SAMMPRIS**

Old infarct	QE	n	with primary endpoint	Probability of primary endpoint by 2 years
-	TIA	46	4 (8.7%)	6.5 (2.3-20.0) %
	Stroke	101	11 (10.9%)	10.0 (6.5-17.9) %
+	TIA	27	1 (3.7%)	3.7 (0.5-23.5) %
	Stroke	48	17 (35.4%)	34.4 (22.6-49.8) %



High risk features of ICAD in SAMMPRIS and WASID

	SAMMPRIS	WASID
Age:	-	-
Gender: female	+	+
Race:	-	-
Ever smoked	-	-

ただし、これら内科治療抵抗性の頭蓋内動脈狭窄に対する PTA/Stentingの安全性と有効性は示されていない

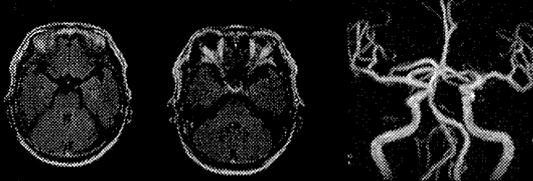
	+	++
Severity of stenosis	+	++
On antithrombotic medication at qualifying event	-	-
Time from qualifying event to enrollment (≤7vs >7 days)	-	N/E

WS-01医師主導治験 実施計画概要 ver 2.0.0.0 (2009.7.9)

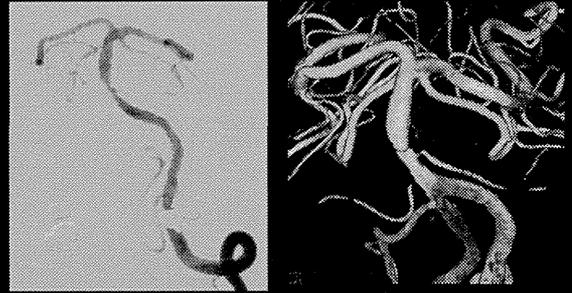
治験課題名	頭蓋内動脈狭窄症性疾患に起因する一過性脳虚血発作又は脳卒中患者における脳動脈ステントシステムの安全性と性能を評価する多施設共同一相併群
治験機材	ニックル・チタン合金製の自己拡張型ステントシステム (WS-01) 径: 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5mm、長さ: 9, 15, 20mm
目的	本治験の目的は、薬物療法に治療抵抗性を示し、本システムが到達可能な狭窄度50%以上の頭蓋内動脈狭窄症性疾患に起因する一過性脳虚血発作又は脳卒中患者を対象とした脳動脈ステントシステムの安全性と性能を評価することである。
対象患者	多施設共同一相併群 (非併群、密地、液)
主要評価項目	1. 手術6ヵ月までの同側脳卒中または死亡の発生
副次評価項目	1. 技術的成功 (手術終了時の狭窄率が50%未満に改善) 2. 手術的成功 (ステント留置が技術的に成功し、3日以内に脳卒中又は死亡が生じなかったこと) 3. 手術6ヵ月後までの構造的病変の再狭窄 (50%以上の狭窄) 4. 手術6ヵ月後までの構造的病変の再狭窄 (50%以上の狭窄) による再治療手術の実施 5. 手術6ヵ月後までの同側脳卒中又は死亡の発生 6. 手術30日後までの同側脳卒中又は死亡の発生 7. 手術6ヵ月後までの全脳卒中又は死亡の発生 8. 有害事象及び不具合 9. 神経学的評価 (modified Rankin Scale, Barthel Index: 手術前、手術30日後、手術6ヵ月後の時点で評価、NIH Stroke Scale: 手術前、手術30日後、手術6ヵ月後の時点で評価)
選取基準	1. 同意取得時の年齢が20歳以上80歳以下である。 2. 薬物療法に抵抗性 ¹⁾ を示す、頭蓋内動脈狭窄症性疾患に起因する虚血性脳血管障害 ²⁾ を有している。 3. modified Rankin Scaleが3以下である。 4. 構造的病変の脳血管造影が血液造影にて2.6mm以上4.5mm以下である。 5. 構造的病変が、一過性脳虚血発作又は脳梗塞の原因であり、血管造影にて50%以上100%未満の狭窄性疾患を有する頭蓋内動脈 (内頸動脈、中脳動脈、椎骨動脈、総頸動脈) である。 6. 構造的病変が血管造影にて1mm以下である。 7. 構造的病変が本治験用ステントのデリバリーが可能である。 8. 文書による同意を得ている。

Case 75y, Female (K06)
 2009.4 1st TIA (dysarthria), start ASA100mg/day
 2009.10 dizziness and diagnosed BA stenosis on DSA, add CLZ200mg/day
 2010.2 consulted to my hospital for candidate to Wingspan trial
 2010.3 Wingspan treatment

At admission,
 neurological; normal
 medication; ASA 100mg, Cilostazol 200mg/day
 HT +, DM +, HL -, SM -



Case 75y, Female (K06)



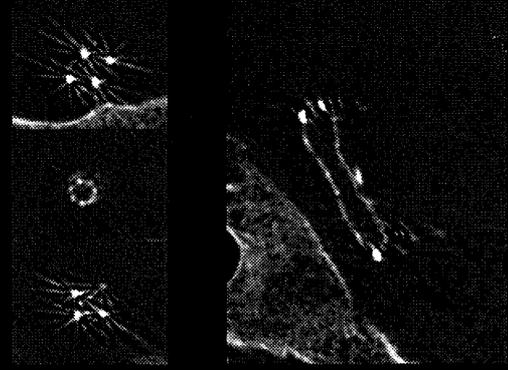
Case 75y, Female (K06)



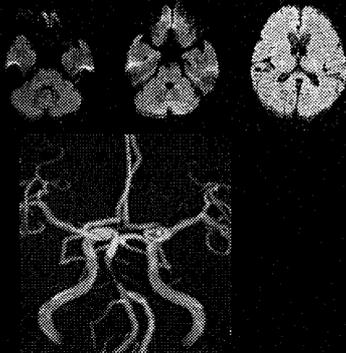
1. 局麻、Trans-femoral approach, 8F sheath
2. 全身へバリン化
3. Guiding: BriteTip8F80STRをL-VAIに
4. Lesion cross: Excelsior SL10STR/SilverSpeed10をL-P2へ
5. Transend floopy14(300cm)に exchange
6. PrePTA: Gateway:2.5mm×12mm, 5alm×10秒
7. Stenting/Wingspan:4mm×15mm
8. PostPTA: Gateway:2.5mm×9mm, 10alm×30秒
9. 後拡張時にrestlessとなった (subtolerance状態)
10. 狭窄病変の拡張は良好で終了した

Case 75y, Female (K06)

XperCT@PTAS



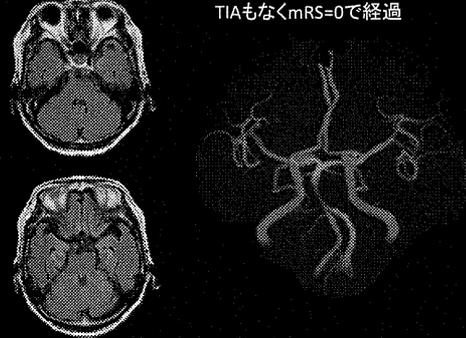
Case 75y, Female (K06) 2day after PTAS



Case 75y, Female (K06)

4y after PTAS

TIAもなくmRS=0で経過



WS-01医師主導治験 実施計画概要 ver 2010.7(2009.7.9)	
治験課題名	頭蓋内動脈狭窄性病変に起因する一過性脳虚血発作又は脳卒中患者における脳動脈ステントシステムの安全性及び性能を評価する多施設共同単一盲検試験
治験機材	ウィングスパン・ステントシステム (WS-01)
目的	WS-01(Wingspan) 医師主導治験
治験デザイン	1 症候性 (minor stroke, TIA) 2 症候出現時に抗血栓療法を受けている
対象症	3 ICA (頸蓋底部を含む)、M1、VA、BA 4 50%以上 (WASID法) の狭窄
主要評価項目	1 発症
副次評価項目	2 一過性
選取基準	2010.10 20例の登録を完了 2011.04 6ヶ月の経過観察を終了 2012.9.14 承認申請 2013.11.26 薬事承認 2014.7.1 保険償還、市販後調査開始
	3 発症
	4 発症
	5 発症
	6 発症
	7 発症
	8 発症

脳蓋内動脈ステント (脳動脈硬化症) 臨床試験計画
2010年12月

日本脳神経学会、日本神経学会、日本脳血管病学会

推奨

- 目的
- 治験デザイン
- 対象症
- 主要評価項目
- 副次評価項目
- 選取基準
- 除外基準
- 治験機材
- 実施計画
- 承認申請
- 薬事承認
- 保険償還
- 市販後調査

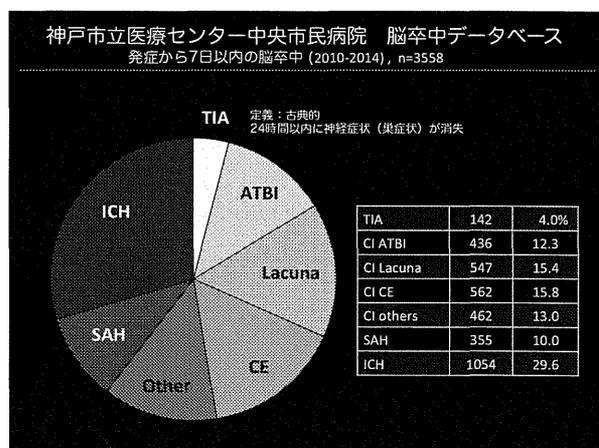
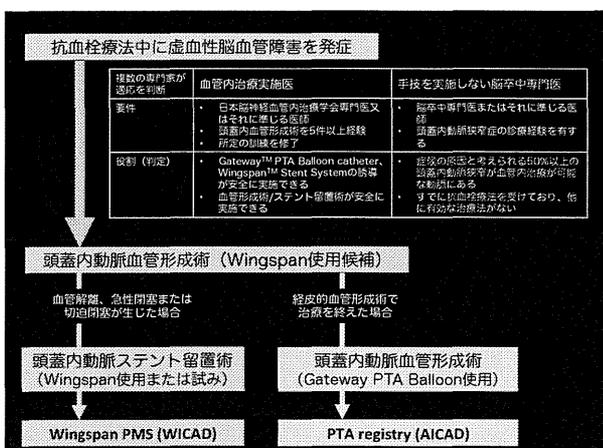
項目	内容
【使用目的、機能又は効果】	本品は、頸蓋内動脈狭窄症に対するバルーン拡張式血管形成術用カテーテルを用いた経皮的血管形成術において、以下の場合に使用する。 □血管形成術時に生じた血管閉塞、急性閉塞又は切迫閉塞に対する緊急処置 ・他に有効な治療法がないと判断される血管形成術後の再治療

脳蓋内動脈ステント (脳動脈硬化症) 臨床試験計画
2010年12月

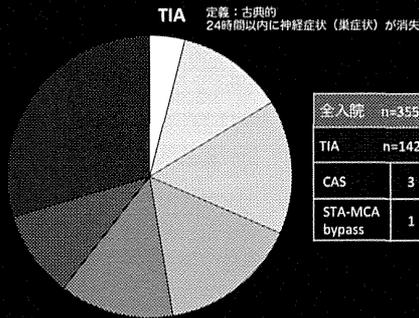
日本脳神経学会、日本神経学会、日本脳血管病学会

推奨

- 目的
- 治験デザイン
- 対象症
- 主要評価項目
- 副次評価項目
- 選取基準
- 除外基準
- 治験機材
- 実施計画
- 承認申請
- 薬事承認
- 保険償還
- 市販後調査



神戸市立医療センター中央市民病院 脳卒中データベース
発症から7日以内の脳卒中 (2010-2014), n=3558



全入院 n=3558

Stroke Type	n	%	0.001
TIA	142	4.0	0.001
CAS	3	2.1	0.001
STA-MCA bypass	1	0.7	0.001

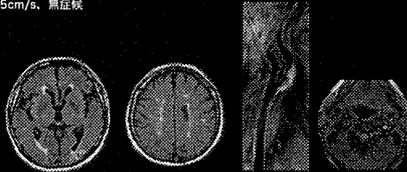
神戸市立医療センター中央市民病院 脳卒中データベース
発症から7日以内の脳卒中 (2010-2014), n=3558

TIA入院で、血行再建を行った4例のサマリー

年齢	性別	症候	初期治療	血行再建	病日	入院期間	退院時 mRS
79	M	右上下肢脱力、1時間	輸液、低分子ヘパリン、アルカトロパン、DAPT (ASA, CLP)	CAS	9	19	0
81	M	3年前無症候で診断、右手のしびれと脱力、2時間 あり	輸液、低分子ヘパリン、ワルファリン、DAPT (ASA, CLP) → CLP (退院後)	CAS	7	14	0
63	M	右足脱力5分、右上下肢麻痺5分、右顔面にbruit	輸液、アルカトロパン、DAPT (ASA, CLP)	CAS	15	23	0
72	M	AMIA発症に、英語・右上下肢麻痺あり、L-ICA閉塞が疑ったが、入院前のBPが180-200を120前後にコントロールしたため、TIAが発症した	輸液、ヘパリン、DAPT (ASA, CLP)	Bypass STA-MCA	7	31	0

Case 81y, Male

2007.4 PAFと左ICA狭窄で紹介受診、PSV 121cm/s、無症候、CLZ+Warfarin内服開始
2009.11 (80y) PSV 265cm/s、無症候



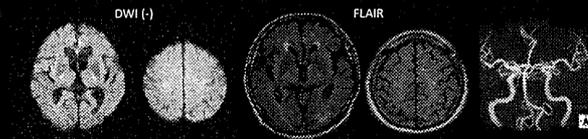
- 2.5年で頸動脈狭窄症は著しく進行し、Plaqueは不安定
- ただし、無症候で80歳・男性
- 待期的CASを提示したが、強く勧めることは控えた

Case 81y, Male

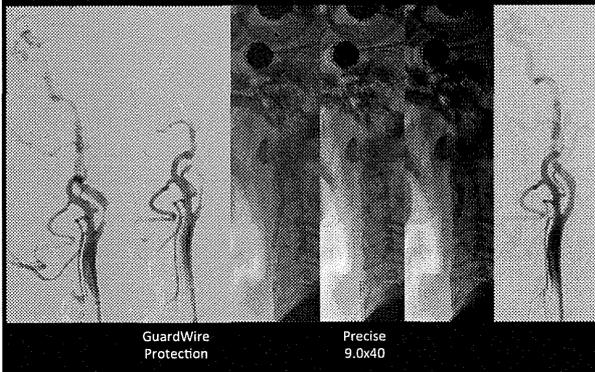
2007.4 PAFと左ICA狭窄で紹介受診、PSV 121cm/s、無症候、CLZ+Warfarin内服開始
2009.11 (80y) PSV 265cm/s、無症候、内科治療継続



2010.6.4 (81y) 右手のしびれ、脱力、構音障害 (2時間で消失)

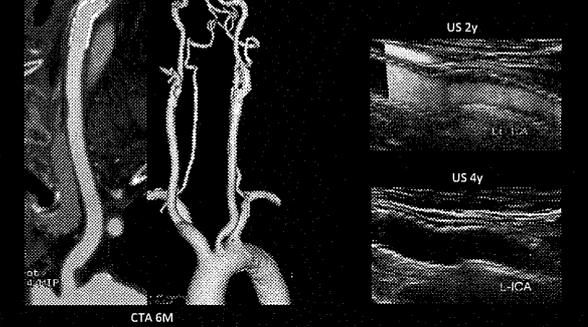


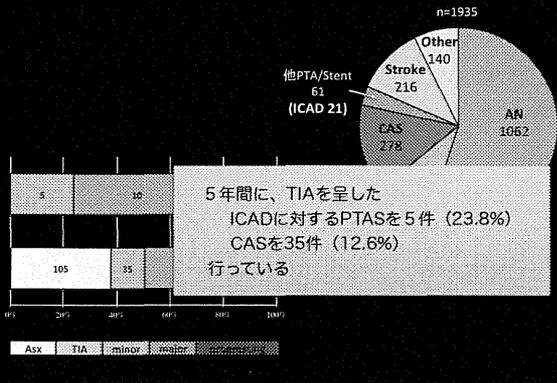
Case 81y, Male CAS on day7 of TIA



Case 85y, Male

術前: Warfarin+DAPT(ASA,CLP)
術後: Warfarin+CLP
4.5年間stroke free、間質性肺炎 (+/-)





年齢	性別	病型、病名	経過	
1	62	M	ICH, 左視床	3ヶ月前lacuna C (脳橋部)、ASA-CLP開始していた。DM腎症
2	72	M	TIA, 左M1狭窄	1ヶ月前から3回回のTIA, MRI (側頭葉に梗塞)、AZD6140治療
3	84	F	ESUS, 右小脳梗塞	慢性腎臓病、以前も発症歴、フルファンロン内服していたが管理不十分
4	84	F	TIA, 左M1狭窄	上下肢麻痺、アルゴトロロン + DAPT (ASA, CLP)
5	79	F	Lacuna, 左基底核	NIHSS-3, もともとCL2内服, ASA+CLPからCLPの予定
6	95	M	CFE, 心臓転動	左前頭葉にDWI(+), もともとワルファリン内服、ダビガトランに変更
7	46	F	ESUS, 左M1閉塞	NIHSS-14, 左M1-PA → Solitaire TIC 2b, 改善, また塞栓源不明
8	55	M	ATBI/CFE, 多発性狭窄	進行性に悪化, DWIで小脳, 前頭葉に散在性梗塞, アルゴトロロン + DAPT
9	66	M	ATBI, 左M1狭窄	JCS200, 85-800 (DM性グロアトードニス)、CRTN=3.0, 保存的治療
10	76	M	ATBI?, 右M1閉塞	すでに散在性に広範な梗塞, 以前から認知症
11	85	F	ICH, 皮質下	JCS100, 閉鎖血腫除去
12	77	F	SAH, Acom	Grade V, コイル塞栓術
13	72	M	ATBI, 左M1閉塞	NIHSS-20, Solitaire → PTA/Stenting, TIC 2b, 僅かに改善
14	83	F	Lacuna	冠動脈疾患ですでにDAPT内服
★	26	M	TIA, 左内頸動脈狭窄	CAS目的の予定入院

Case 58y, Male

2014.12 人間ドックで左頸動脈狭窄症と診断 (無症状)
既往歴: PCI/AMI (7年前) PCI/AP (1.5年前), ASA100内服,
HT(+), DM(+), HL(+), SM(++)
2015.2.9の当科初診を予約

Case 58y, Male

2014.12 人間ドックで左頸動脈狭窄症と診断 (無症状)
既往歴: PCI/AMI (7年前) PCI/AP (1.5年前), ASA100内服,
HT(+), DM(+), HL(+), SM(++)
2015.2.9の当科初診を予約

2015.2.1 右上下肢の麻痺出現, 当院救急受診し入院, 約3時間で症状消失

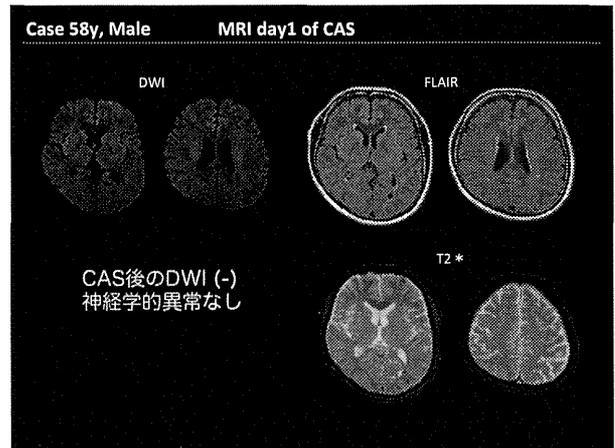
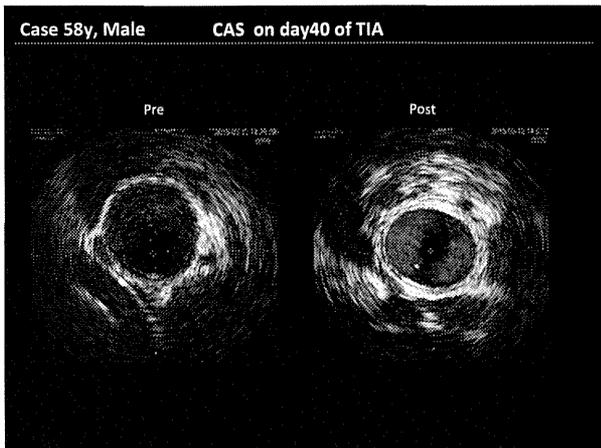
Case 58y, Male

2014.12 人間ドックで左頸動脈狭窄症と診断 (無症状)
既往歴: PCI/AMI (7年前) PCI/AP (1.5年前), ASA100内服,
HT(+), DM(+), HL(+), SM(++)
2015.2.9の当科初診を予約

2015.2.1 右上下肢の麻痺出現, 当院救急受診し入院, 約3時間で症状消失

CLP 75mgを追加、定期的CASの方針で10日後に退院

Case 58y, Male CAS on day40 of TIA



Asai K, Imamura H, Mineharu Y, Tani S, Adachi H, Narumi O, Todo K, Hoshi T, Sato S, Kono T, Sakai C, Sakai N: Triple balloon protection technique using the mo.ma ultra with the carotid GuardWire for carotid stenting: technical note. J Stroke Cerebrovasc Dis 23:1871-6, 2014

Combined protection using Mo.Ma + Carotid GW

Advantage

- Lower profile than PAES
- Reduce the risk of distal embolism to the intracerebral artery through the ECA to the retinal artery
- Ability of capturing smaller-sized debris

Disadvantage

- Ischemic intolerance

Cerebral Protection Strategies in CAS

GORE Flow Reversal

MO.MA Ultra

Flow reversal by proximal CCA and ECA Occlusion, blood shunting into the vein

Flow arrest by proximal CCA and ECA Occlusion

The PROFIT Study
(Prevention of Cerebral Embolization by Proximal Balloon Occlusion Compared to Filter Protection During Carotid Artery Stenting)
JACC Vol. 59, No. 15, 2012

The incidence of new cerebral ischemic lesions per patients in DW-MRI was significantly higher in the filter group compared with the balloon occlusion group (87.1% vs. 45.2%, p 0.001).

Subgroup	Filter (%)	Proximal Balloon Occlusion (%)	p-value
all pts	87.1	45.2	p<0.001
symptomatic	87.1	45.2	p<0.04
asymptomatic	87.1	45.2	p<0.02
>80 y	87.1	45.2	n.s.

In addition, symptomatic patients, asymptomatic patients, and patients >80

A Meta-Analysis of Proximal Occlusion Device Outcomes in Carotid Artery Stenting
Bersin R. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2012

- **Study purpose**
 - Determine risk predictors of adverse events in patients undergoing CAS with Proximal Protection (MO.MATM and GORE[®]) across multiple Trials
- **Primary Endpoints**
 - 30-d Stroke / 30-d MI / 30-d Death / 30-d MACCE
- **Data Source**
 - Raw data from 6 published prospective studies
 - Data must be intact to assess 30 day outcomes

Study and First Author	Year Published	Device	N=
ERCAS Registry (Stabile et al) ¹	2012	MO.MA	N=233
ARMOUR (Ansel et al) ²	2010	MO.MA	N=262
Multi-center registry (Reimers et al) ³	2005	MO.MA	N=157
Single-center registry in Italy (Stabile et al) ⁴	2010	MO.MA	N=1270
EMPRE (Clair et al) ⁵ + European Registry (Nikas et al) ⁶	2011 / 2012	GORE	N=475

Analysis performed by Harvard Clinical Research Institute (Boston, MA)