

一過性脳虚血発作(TIA)とは

TIA の概念および定義

国立循環器病研究センター脳血管内科 上原敏志
国立循環器病研究センター 峰松一夫

Point

TIA の定義として、1990 年に NINDS が発表した脳血管障害分類第 3 版による「24 時間以内に消失する脳虚血による一過性の局所神経症状で画像上の梗塞巣の有無は問わない」とする定義が広く用いられてきた。

近年の画像診断の進歩、特に MRI 拡散強調画像(DWI)の普及に伴い、「症状は一過性であるが画像検査で梗塞巣を認める症例」の取り扱いが問題となり、海外では TIA の定義の見直しがなされている。

2009 年に発表された AHA/ASA の学術声明で、「局所の脳、脊髄、網膜の虚血により生じる一過性の神経学的機能障害で、画像上新鮮梗塞巣を伴っていないもの」と定義された。

わが国の脳卒中専門病院を対象としたアンケート調査では、約 9 割の施設が、「症状持続時間が 24 時間以内」とする診断基準を用い、画像上の梗塞巣の有無を問う、問わないはほぼ半々に分かれていた。

TIA 研究峰松班では、従来の定義である「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で、画像上の梗塞巣の有無は問わない」を用い、頭部 DWI で新鮮病巣を認める場合は「DWI 陽性の TIA」とすることとした。

最近、急性期の TIA と脳梗塞を区別せず、救急疾患として包括した「急性脳血管症候群(ACVS)」という概念が提唱されている。



はじめに

一過性脳虚血発作(transient ischemic attack : TIA)の定義として、1990 年に米国立神経疾患・脳卒中研究所(National Institute of Neurological Disorders and Stroke : NINDS)が発表した脳血管障害分類第 3 版(CVD-III)による「24 時間以内に消失する脳虚血による一過性の局所神経症状で画像上の梗塞巣の有無は問わない」とする定義が広く用いられてきた¹⁾。しかし、近年の画像診断の進歩、特に MRI 拡散強調画像(diffusion-weighted image : DWI)の普及により、症状持続時

間では診断基準を満たしながら、画像検査で梗塞巣を認める症例の取り扱いが問題となり、海外ではTIAの定義が見直されている。また一方で、急性期のTIAと脳梗塞とを区別せず、急性期疾患として包括する「急性脳血管症候群(acute cerebrovascular syndrome: ACVS)」という概念が提唱されている。本項では、TIAの概念および定義の変遷について紹介する。

I TIAの定義の変遷

a TIAの用語の登場

TIAという用語は、1958年の第2回 Princeton Cerebrovascular Disease ConferenceにおいてC. Miller Fisher教授がはじめて用いたとされる²⁾。彼は、内頸動脈閉塞患者において脳梗塞発症に先駆する一過性単眼失明や脳虚血症状に関する研究をもとに、「数時間、典型的には数秒から5～10分持続する発作」を脳卒中発症前の警告発作として「TIA」と称して詳細に報告した。そして、同年に米国 National Institute of Neurological Disorders and Blindness が発表した脳血管障害分類(CVD-I)³⁾において、脳血管障害の主要病型のひとつとしてTIAが記載された。そこでは「脳梗塞を伴わない一過性脳虚血」と記載されたが、この当時はCT登場前の時代であり、脳梗塞巣の有無は剖検でしか判断できなかった。

b 海外におけるTIAの定義の変遷

1965年の第4回 Princeton Cerebrovascular Disease Conferenceにおいて、TIAは便宜上「症状持続時間が24時間以内の脳の機能障害」として再定義され、1975年に改訂された脳血管障害の分類(CVD-II)⁴⁾でも「症状持続時間が24時間以内」とする診断基準が採用された。1990年に発表されたNINDS CVD-IIIでもそれが受け継がれ、「24時間以内に消失する脳虚血による一過性の局所神経症状で、画像上の梗塞巣の有無は問わない」とした定義が広く用いられてきた¹⁾。しかし、近年のMRIを主とした画像診断の進歩、特にDWIの普及に伴い、症状が1時間以上持続する例では虚血病巣が高率に認められることが報告され、画像検査で梗塞巣を認める症例の取り扱いが問題となってきた。また、24時間以上待たないとTIAとの診断ができないことが、血栓溶解療法などの脳梗塞超急性期治療の足かせになるという問題も生じてきた。そこで2002年に、米国TIAワーキンググループは、「神経症状がより短期間、典型的には1時間以内に消失し、かつ画像上脳梗塞巣が認められないもの」とする新しい定義を提案し⁵⁾、2006年の米国心臓病協会(American Heart Association: AHA)/米国脳卒中協会(American Stroke Association: ASA)「脳梗塞およびTIA患者の再発防止のためのガイドライン」にもこの定義が記載された⁶⁾。

2009年に出されたAHA/ASAの学術声明では、さらにTIAの診断を症状持続時間で区切ることはあまり意味がないとして、「局所の脳、脊髄、網膜の虚血により生じる一過性の神経学的機能障害で、画像上新鮮梗塞巣を伴っていない」ことを基準とする立場を示した²⁾。画像検査ができずに脳梗塞かTIAかを確定診断できない場合は両者を区別せずに、acute neurovascular syndrome(ANVS)とよぶことも提唱した。このように、主として米国では、症状持続時間に基づく定義から、画像診断上の組織障害の有無に基づく定義に変わってきている。

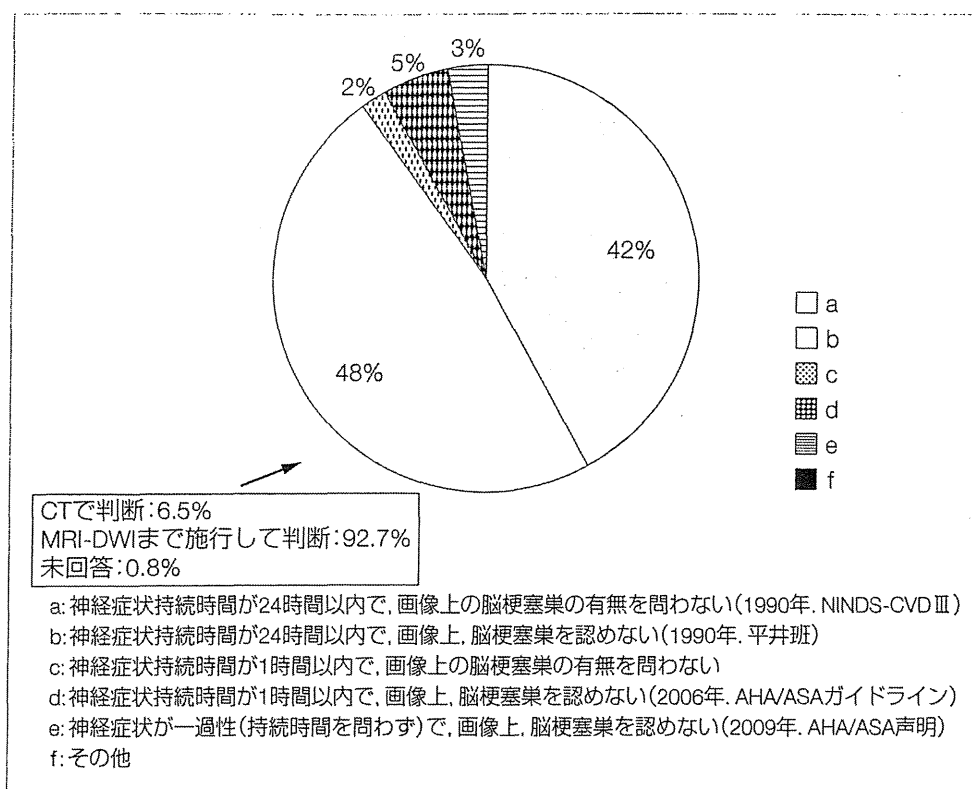


図1 わが国の脳卒中専門病院において日常診療で用いられている TIA の定義
—日本脳卒中学会認定研修教育病院を対象とした TIA の診療に関するアンケート調査
(2009 年)の結果より—

(文献 10 より改変引用)

㉓ わが国における TIA の定義(図 1)

わが国では、1962 年の文部省総合研究班(沖中班)による脳血管障害の分類⁷⁾で、「脳梗塞を伴わない一過性脳虚血」が脳血管障害の一病型として記載された。その後、1985 年の厚生省循環器病委託研究班(田崎班)の分類⁸⁾で、TIA は「局所神経徴候は 24 時間以内(多くは 1 時間以内)に完全に消失するもの」と定義され、1990 年の同研究班(平井班)⁹⁾の分類では、「脳虚血による局所症状が出現するが 24 時間以内(多くは 1 時間以内)に完全に消失し、頭部 CT 上、責任病巣に一致する器質的病変がみられないもの」とし、画像所見に関する定義が加えられた。それ以降、定義の見直しはなされていなかった。そこで、2009 年に、厚生労働科学研究費補助金による「一過性脳虚血発作(TIA)の診断基準の再検討、ならびにわが国の医療環境に則した適切な診断・治療システムの確立に関する研究」班(研究代表者 峰松一夫)(以下、TIA 研究峰松班)が結成された。

2 わが国の脳卒中専門施設で用いている TIA の定義の実態

TIA 研究峰松班では、わが国の脳卒中専門施設における TIA の診療実態を把握するために、2009 年 11 月に日本脳卒中学会認定研修教育病院 683 施設を対象としたアンケート調査を実施した(回収率:72.3%)¹⁰⁾。その結果、日常診療で用いている TIA の定義については、「神経症状持続時間が 24 時間以内で、画像上の梗塞巣の有無を問わない」と回答した施設が 48%、「神経

症状持続時間が24時間以内で、画像上、梗塞巣を認めない」と回答した施設が42%であった。「画像上梗塞を認めない」とする施設の92.7%は「DWIまで施行して判断する」と回答した。「神経症状持続時間が1時間以内で、画像上梗塞巣を認めない」と回答した施設は5%、「神経症状が一過性(持続時間を問わず)で、画像上の梗塞巣を認めない」と回答した施設は3%であった。本アンケート調査により、約9割の施設が「症状持続時間が24時間以内」とする診断基準を用い、画像上の梗塞巣の有無を問う、問わないは、ほぼ半々に分かれていることが明らかになった。

3 TIA 研究峰松班による TIA の定義とその解説

本研究班では、班員による討議に基づき、従来の定義である「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で、画像上の梗塞巣の有無は問わない」を用い、DWIで新鮮病巣を認める場合は「DWI陽性のTIA」とすることとした(表1)。症状持続時間を24時間以内とした理由は、①これまでのデータとの互換性を保つことと、②わが国の脳卒中専門施設の大部分が「持続時間は24時間以内」とする定義を用いているためである。画像上の脳梗塞巣の有無についても「画像上の梗塞巣の有無を問わない」とする従来の定義の立場をとった。これは、本研究分担者所属施設に入院した発症後7日以内のTIA患者464例を対象とした多施設共同後ろ向き研究によって、TIA発症からDWI施行までの時間が長いほどDWI陽性率が高くなることが示され(図2)、また本研究班の分担研究で、初回DWIで病変がなかった症例の38.5%に2回目のDWIで病変がみられたという報告がなされたことに基づいている。すなわち、画像上病巣を認める例を脳梗塞、認めない例をTIAとする米国の定義では、DWI施行の有無はもちろんのこと、DWIの施行時期が診断に大きく影響する可能性があるためである。

われわれは、DWI検査を脳梗塞かTIAかの診断のための手段ではなく、TIA例における脳卒中発症リスクを評価する最も重要な手段の一つと位置づけている。われわれの定義を用いれば、専門病院のみならず画像検査のできない一般開業医においてもTIAの診断が可能であり、また、頭部DWIで新鮮病巣を認める場合を「DWI陽性のTIA」と区別することにより、最近海外で用いられている組織障害の有無に基づく定義にも対応可能であると考ええる。

表1 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の診断基準

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。

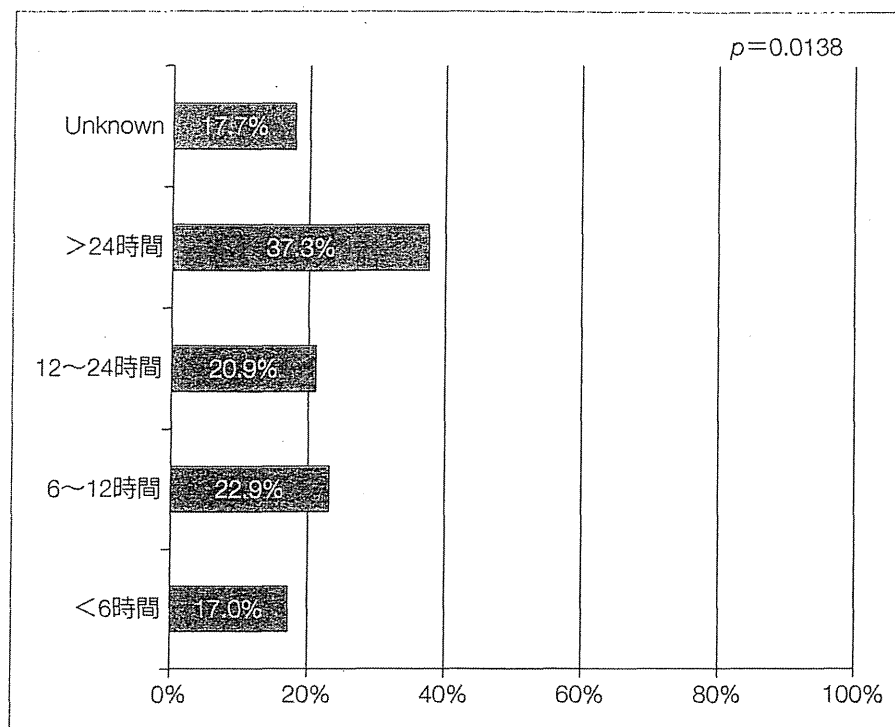


図2 TIA発症から頭部MRI拡散強調画像(DWI)検査までの時間とDWI陽性率との関係

TIA研究峰松班の研究分担者所属施設に入院した、発症後7日以内のTIA患者464例を対象とした多施設共同後ろ向き研究の結果である。TIA発症からDWI施行までの時間が長いほどDWI陽性率が高くなることが示された(6時間以内で17%、24時間以降では37%)。

4 急性脳血管症候群の概念

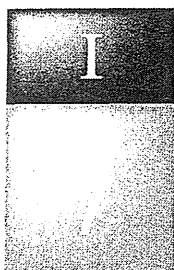
TIAと脳梗塞は、同一のスペクトラム上にある連続的な病態であるとの考えから、最近、急性期のTIAと脳梗塞とを包括した「急性脳血管症候群(acute cerebrovascular syndrome: ACVS)」という概念が提唱されている¹¹⁾。前述のANVSも類似の概念である(まったく同じではない)。これらの概念は、不安定狭心症と急性心筋梗塞を包括する「急性冠症候群(acute coronary syndrome: ACS)」という概念に対応する。TIAを救急疾患として捉え、脳梗塞と同様に早期診断・治療を行うことの重要性を表す用語といえる。

おわりに

TIAの定義は、今後も流動的である。世界標準の疾患分類であるICD(International Classification of Diseases of the World Health Organization)は、現在、第10版が用いられているが、その改訂作業が進行中である。新しい第11版では、24時間ルールと脳梗塞巣の有無とを組み合わせた新しいTIAの定義が検討されているという(World Stroke Organization 理事会での報告)。どのような定義に落ち着こうとも、症状持続時間(特に24時間以内か否か)、DWI病巣の有無は、重要な診断根拠となることが確実であり、その両者を記録しておくことが重要と思われる。

■ 文献

- 1) Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990 ; **21** : 637-676
- 2) Easton JD, *et al.* : Definition and evaluation of transient ischemic attack : a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council : Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia : Council on Cardiovascular Radiology and Intervention : Council on Cardiovascular Nursing : and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009 ; **40** : 2276-2293
- 3) Ad Hoc Committee on Cerebrovascular Diseases : A classification and outline of cerebrovascular disease. *Neurology* 1958 ; **8** : 395-434
- 4) Ad Hoc Committee on Cerebrovascular Diseases : A classification and outline of cerebrovascular disease II. *Stroke* 1975 ; **6** : 564-616
- 5) Albers GW, *et al.* : TIA Working Group. Transient ischemic attack : proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002 ; **347** : 1713-1716
- 6) Sacco RL, *et al.* : Guideline for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2006 ; **37** : 577-617
- 7) 沖中重雄, 他 : 脳卒中の疫学的研究—全国 17 カ市町村における過去 3 カ年間の追跡調査—. 日本医事新報 1966 ; **2221** : 19-28
- 8) 田崎義昭 : 脳卒中—新しい診断基準. 臨床と研究 1985 ; **62** : 3435-3442
- 9) 平井俊策 : 平成元年度厚生省循環器病研究委託費による研究報告集. 脳の動脈硬化性疾患および診断基準に関する研究. 主任研究者平井俊策, 平成 2 年(1990)3 月, pp80-89
- 10) 上原敏志, 峰松一夫 : 日本脳卒中学会認定研修教育病院を対象とした一過性脳虚血発作(TIA)の診療に関するアンケート調査. 脳卒中 2010 ; **32** : 710-718
- 11) 内山真一郎 : TIA の新しい定義と概念. 脳卒中 2010 ; **50** : 904-906



一過性脳虚血発作(TIA)とは

わが国における TIA の特徴

国立循環器病研究センター脳血管内科 尾原知行

Point

わが国の TIA の臨床データは欧米と比べてまだ少ないのが現状である。

わが国では 24 時間以内の TIA 症例に対して、欧米のガイドラインのように入院適応に ABCD² スコアなどのリスクスコアは用いられず、原則入院で治療を行っている施設が多い。

わが国では、TIA の発症機序が欧米と比較して、ラクナ TIA が多く、TIA 後の早期脳梗塞発症に関してもラクナ梗塞が多い可能性がある。



はじめに

近年一過性脳虚血発作(transient ischemic attack : TIA)が従来考えられていた以上に、発症早期に脳梗塞を発症するリスクが高いこと、TIA に対する早期治療介入による脳梗塞発症を低減できることが欧米の研究成果から明らかとなった。一方、わが国では TIA における独自の研究データ自体が多くないのが現状である。本稿ではわが国の急性期脳梗塞と TIA に関する全国調査(Japan Multicenter Stroke Investigator's Collaboration : J-MUSIC 研究)、平成 21~23 年度厚生労働科学研究費補助金による「一過性脳虚血発作(TIA)の診断基準の再検討、ならびにわが国の医療環境に則した適切な診断・治療システムの確立に関する研究」班(研究代表者 峰松一夫)(以下、TIA 研究峰松班)の多施設研究での結果を紹介し、最近のわが国での TIA に関する報告も交えて、わが国における TIA の特徴を概説する。



J-MUSIC 研究

J-MUSIC 研究は、1999 年 5 月から 1 年間、156 病院を対象に行われた急性期脳梗塞と TIA に関する全国調査である¹⁾。本研究によって多数例の検討で日本人の TIA の臨床的特徴の概要が示された。本研究では発症 7 日以内の虚血性脳血管障害 16,922 例が登録され、その中で TIA

表1 わが国の大規模研究における TIA の臨床的特徴

	J-MUSIC研究 (1999～2000年)	TIA研究 (2008～2009年)
	1,091 例	464 例
平均年齢	69.5 歳	69.0 歳
男性	61%	63%
危険因子		
高血圧	56.2%	74.1%
糖尿病	18.7%	24.6%
脂質異常症	19.2%*	56.3%
心房細動	17.0%	17.0%
喫煙	20.1%	26.2%
神経症候		
運動障害	64.7%	62.7%
言語障害	34.6%	41.6%
感覚障害	23.8%	29.7%
24 時間以内の来院	86.0%	86.2%
平均在院日数	14 日	13 日
ABCD ² スコア (中央値)	—	5
DWI 陽性所見	—	21.0%

* 高脂血症

(文献 1, 2 より引用)

の頻度は 1,091 例で 6.4% であった。TIA 1,091 例の臨床的特徴を表 1 に示す。TIA の平均年齢 69.5 歳、男性は 61.3%、心血管危険因子は、高血圧 56.2%、糖尿病 18.7%、高脂血症 19.2%、心房細動 17.0%、喫煙 20.1% であった。発症から 24 時間以内の来院は 86.0% であった。28 日以内の死亡率は 0.1% であった。本研究では TIA のその後の脳梗塞発症率は示されなかった。

2 TIA 研究峰松班

a TIA 研究峰松班概要

欧米では TIA を救急疾患としてとらえ、その診療体制を整備する動きが急速に広まっている一方で、遅れをとっているわが国の現状を背景に、わが国における TIA 診療の実態を明らかにし、適切な診断・治療システムの確立を目的として平成 21～23 年に TIA 研究峰松班による研究が行われた²⁾。以下にその研究成果のいくつかを紹介する。

b わが国の TIA 診療体制における特徴

脳卒中専門施設における TIA の診療実態を把握するために、2009 年 11 月に日本脳卒中学会認定研修教育病院 683 施設を対象にアンケート調査が行われた³⁾。本アンケート調査の結果と海外の TIA 診療の実態との比較したデータを表 2 に示す。海外と比較して、わが国では発症 24 時間以内の TIA 患者が来院した場合の対応として、原則全例入院にて治療を行う施設が多く (66.2%)、ABCD² スコアなどの脳卒中発症予測スコアの普及率が低いことがわかった。また診断的画像検査に関しては、頭部 MRI の施行率が極めて高い結果 (97.5%) であった。また治療

表2 TIA 診療の実態：海外との比較 (%)

	日本	豪州	カナダ
検査			
頭部 CT	86.8	90.5	95.3
頭部 MRI	97.5	3.2	15.5
頸部超音波	63.3		88.7
心電図	89.2	94.4	94.0
入院の適応			
全例入院	66.2	14.9	13.4
リスクスコアを用いる	7.3	21.6	49.2

(文献 3 より引用)

に関しては、65%の施設が、「原因精査を行った上で24時間以内に抗血小板療法もしくは抗凝固療法を開始する」と回答し、非弁膜症性心房細動を認めた場合、94%の施設が「ワルファリン内服を開始する」と回答した。これらの結果からわが国の多くの脳卒中専門施設では、発症早期のTIA患者に対して、原則入院にて頭部MRIを含めた原因精査を早期に行い、治療方針を決定するというおおむね妥当な診療が行われていることが明らかになった。

◎ TIA 入院例に関する多施設共同後ろ向き患者研究

① 概要

2008年1月～2009年12月の2年間にTIA研究峰松班の研究分担者所属の13施設に入院した発症7日以内のTIA例が登録対象として、TIA入院例の臨床的特徴、および入院中の脳心血管イベントの発症率などが調査された。本登録でのTIAの定義は「脳虚血による神経症状が24時間以内に消失、画像上の梗塞巣の有無は問わない」とした。その結果、登録症例は464例で、患者背景は男性292例(63%)、平均年齢 69 ± 13 歳、高血圧74.1%、糖尿病24.6%、脂質異常症56.3%、心房細動17.0%、ABCD²スコアの中央値は5であった。J-MUSIC研究と比較すると糖尿病と脂質異常症の頻度の上昇がみられるが、その他の特徴にはおおむね差がなかった(表1)。急性期抗血栓薬使用率は96.1%であった。

② 入院中の脳心血管イベント

入院中の脳心血管イベントを表3に示す。登録症例の平均在院日数(観察期間)は13日で、脳梗塞発症8例(1.7%)、TIA再発26例(5.8%)であり、これまでの欧米のデータと比較しても低い結果であった。脳梗塞発症8例(図1)の臨床病型は、ラクナ梗塞が3例と最も多かった。入院中の脳梗塞発症/TIA再発に寄与する独立した因子として、高血圧：オッズ比3.41(95%信頼区間1.23～12.3)、片麻痺：2.30(1.02～5.88)、拡散強調画像(DWI)陽性：2.49(1.15～5.25)が明らかとなった。

③ DWI 所見

先ほど示したようにわが国におけるTIA診療の特徴は、急性期の高いMRI施行率である。本研究でも急性期に464例中458例(98.7%)にDWIが撮影された。これらの患者におけるDWI陽性率は21.0%であった。発作からDWI撮影までの時間が6時間以内、24時間以上での陽性率はそれぞれ17%、37%であり、DWI撮影までの時間が長いほど有意にDWI陽性率は高くなった。一方、発作の持続時間とDWI陽性率には関連がなかった。これらのことからTIAにおけるDWI所見はDWIの施行時期に依存することが明らかになった。

表3 入院中の脳心血管イベント

登録症例数：464 例	例数(%)
脳梗塞	8(1.7)
TIA 再発	26(5.8)
出血性脳卒中	0(0)
虚血性心疾患	4(0.8)
脳卒中以外の塞栓症 (急性下肢動脈閉塞、肺塞栓症)	3(0.6)

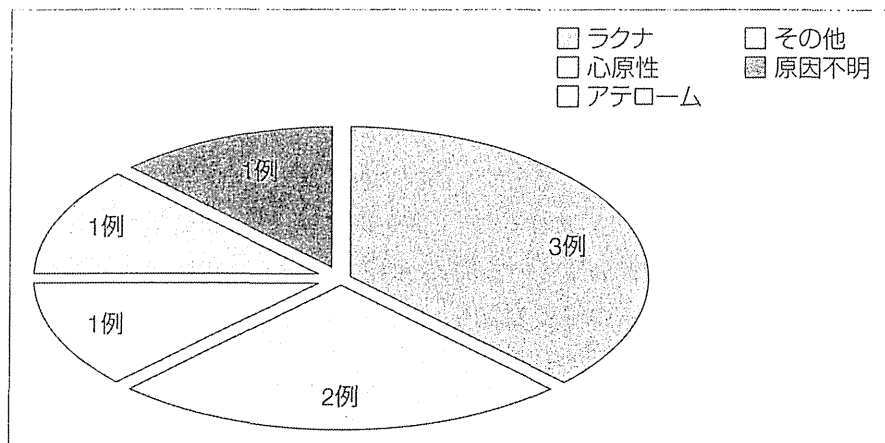


図1 脳梗塞発症 8 例の臨床病型

(文献 2 より引用)

今回の後ろ向き研究では、TIA 後の脳血管イベント発症率の調査が入院期間(平均 14 日間)に限られた。またその脳梗塞発症率は 1.7% と、海外での過去のデータと比較しても低く、後ろ向き研究がゆえにすべてのイベントを検出できていない可能性も考えられる。そのため、現在 TIA における短期的および長期的な脳心血管イベントの発症率とその予測因子を明らかにするため、発症 7 日以内に TIA で受診した連続症例を登録する前向き研究が進行中である。研究は 2011 年 6 月から開始され、2012 年 11 月末現在で全国約 50 施設から約 800 例が登録されており、2013 年 12 月の登録終了までに 2,000 例の症例登録を目指している。

3 TIA 発症機序、脳梗塞発症におけるわが国の TIA の特徴

日本人における脳梗塞の臨床病型は、ライフスタイルの変化に伴い欧米同様にアテローム血栓性脳梗塞が増える傾向にはあるが、ラクナ梗塞が多いのが特徴である¹⁾。同様に TIA においても、欧米と比べ内頸動脈狭窄による TIA が少なく、穿通枝領域の一過性脳虚血によるラクナ TIA が多いことが推測される。ラクナ TIA は MRI にて虚血病巣が確認されない場合、発症機序の確定診断は難しいが、心房細動などの塞栓源性心疾患や主幹動脈病変を有さない TIA 例で、神経症状としてラクナ症候群を呈する症例をラクナ TIA と考えた場合、ラクナ TIA が最も多い TIA の発症機序であったとする報告がある⁴⁾。一方で他の単施設の TIA 症例の検討では、原因不明の TIA が全体の 70% を占め、これらの症例の 57% が右左シャント陽性であり(多くは卵円孔開存)、右左シャントが TIA の原因としてまればないとする報告もある⁵⁾。

表4 TIA 入院症例の早期脳梗塞発症

	TIA 研究峰松班	尾原ら (2011)	森ら (2011)
対象	発症 7 日以内 464 例	発症 7 日以内 105 例	発症 48 時間以内 160 例
入院中脳梗塞発症	8 例 (1.7%)	6 例 (5.7%)	8 例 (5.0%)
脳梗塞臨床病型	ラクナ梗塞 3/8 例	ラクナ梗塞 3/6 例	ラクナ梗塞 4/8 例

(文献 2, 4, 6 より引用)

TIA 症例の入院中の脳梗塞発症を検討したわが国の報告では、先述の TIA 後ろ向き研究²⁾、その他の単施設研究⁴⁾⁶⁾のいずれにおいても、発症時の脳梗塞臨床病型の約半数がラクナ梗塞であった (表 4)。欧米では TIA 後の脳梗塞発症は主幹動脈病変を有するアテローム血栓性 TIA が多くと報告されており^{7)~9)}、わが国における TIA の特徴である可能性がある。この結果は、わが国においてラクナ TIA が軽視すべきでない病態であることを示唆するとともに、心房細動や脳主幹動脈病変を原因とする TIA に比べて、ラクナ TIA が脳梗塞早期発症予防における治療介入の難しい病態であることを示しているのかもしれない。

これらの TIA の発症機序や早期の脳梗塞発症に関するわが国の特徴に関しては、まだまだわが国独自のデータが少なく、現在行われている TIA 前向き登録研究などの大規模研究から明らかにしていく必要がある。

文献

1) Kimura K, et al. : Analysis of 16,922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. A hospital based prospective registration study. *Cerebrovasc Dis* 2004 ; **18** : 47-56.

2) TIA の診断基準の再検討, ならびにわが国の医療環境に則した適切な診断・治療システムの確立に関する研究 平成 21~23 年総合研究報告書 (研究代表者 峰松一夫)

3) 上原敏志, 他 : 日本脳卒中学会認定研修教育病院を対象とした一過性脳虚血発作 (TIA) の診療に関するアンケート調査. *脳卒中* 2010 ; **32** : 710-718.

4) 尾原知行, 他 : 一過性脳虚血発作 (TIA) の病型分類—ラクナ TIA の臨床的重要性— *臨床神経学* 2011 ; **51** : 406-411.

5) Tateishi Y, et al. : Right-to-left shunts may be not uncommon cause of TIA in Japan. *J Neurol Sci* 2009 ; **277** : 13-16.

6) 森真由美, 他 : 一過性脳虚血発作急性期脳梗塞患者における脳梗塞発症リスクに関する ABCD²スコアを用いた検討. *脳卒中* 2011 ; **33** : 25-30.

7) Purroy F, et al. : Patterns and predictors of early risk of recurrence after transient ischemic attack with respect to etiologic subtypes. *Stroke* 2007 ; **38** : 3225-3229.

8) Calvet D, et al. : DWI lesions and TIA etiology improve the prediction of stroke after TIA. *Stroke* 2009 ; **40** : 187-192.

9) Sheehan OC, et al. : Population-based study of ABCD2 score, carotid stenosis, and atrial fibrillation for early stroke prediction after transient ischemic attack : the North Dublin TIA study. *Stroke* 2010 ; **41** : 844-850.

II

TIA 診療の実際

TIA 診療における
心臓と全身血管の評価の意義

国立循環器病研究センター脳血管内科 小林潤平，豊田一則

Point

TIA 診療では，塞栓源，そして合併する冠動脈疾患，末梢動脈疾患を検索するために心臓，大血管を評価する。

塞栓源検索には，病歴聴取と身体所見に加えて，心電図，心臓超音波（経胸壁/経食道），下肢静脈超音波が検査の基本となる。

心電図検査は，心房細動の検出率を高めるため，標準十二誘導だけでなく長時間心電図モニタやホルター心電図も行う。

心臓超音波検査は，経胸壁法と経食道法の各々の検査特性を踏まえた上で，心腔内血栓，右左シャント，大動脈の動脈硬化性病変を観察する。

右左シャントのある症例では，深部静脈血栓症のスクリーニングを追加する。

1 塞栓源検索としての心臓，大血管の評価

一過性脳虚血発作(transient ischemic attack : TIA)の最多の原因である頸部・脳動脈の閉塞性病変がない場合，あるいは塞栓性機序での閉塞が疑われる場合には，脳梗塞に準じて塞栓源となりうる基礎疾患を検討する。背景疾患にあわせた再発予防対策を速やかに行うことが，TIA 後の脳梗塞の発症を防ぐために重要である。

心原性塞栓機序の TIA を引き起こす原因(表 1)は多々あるが，心房細動，発症から 4 週間未満の心筋梗塞，左室内血栓，心筋症，弁膜疾患，機械弁などが代表的である^{1,2)}。その診断には詳細な病歴と身体診察に加えて，心電図検査や経胸壁心臓超音波(transsthoracic echocardiogram : TTE)，経食道心臓超音波(transesophageal echocardiogram : TEE)が有用である。右左シャントを介した奇異性塞栓症の原因となる深部静脈血栓や，大動脈原性の塞栓子となりうる大動脈複合粥腫病変の診断には，下肢静脈超音波や TEE が重要な役割を果たす。

① 心電図検査

心電図検査は，心房細動の検出，急性心筋梗塞や心筋症のスクリーニングのために行われる。

表1 TOAST 分類における塞栓源心疾患

高リスク塞栓源

人工弁, 心房細動を伴う僧帽弁狭窄症, 心房細動(孤立性を除く), 左房・左心耳血栓, 洞不全症候群, 心筋梗塞(4週未満), 左室血栓, 拡張型心筋症, 左室壁運動消失, 左房粘液腫, 感染性心内膜炎

中等度リスク塞栓源

僧帽弁逸脱, 僧帽弁輪石灰化, 心房細動を伴わない僧帽弁狭窄症, 左房もやもやエコー, 心房中隔瘤, 卵円孔開存, 心房粗動, 孤立性心房細動, 生体弁, 非細菌性心内膜炎, うっ血性心不全, 左室壁運動障害, 心筋梗塞(4週以上6カ月未満)

(文献2より引用)

わが国における心房細動の有病率は, 全体では約1%, 年齢別には60歳代が1.0%, 70歳代が2.1%, 80歳以上が3.2%となり, 加齢とともに増加することが知られている³⁾。

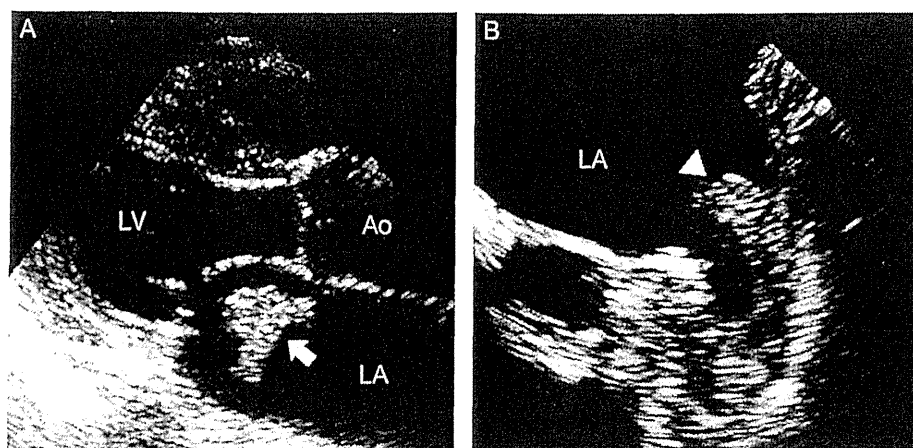
TIAでは1~3割に心房細動が検出され⁴⁾, 心房細動の分類別では発作性が持続性よりも多くみられたとする報告がある⁵⁾。発作性心房細動は, 短時間で発作が自然停止することもあり, 来院時に行われる標準十二誘導心電図のみでは十分な検出力を期待できない。脈拍触診による心房細動の評価は簡便で低コストであるが, システマティックレビューでは感度94%, 特異度72%と正診率が比較的低いことが指摘されている⁶⁾。24時間ホルター心電図, 長時間心電図モニタなどを追加することで, 心房細動の検出率が向上する⁵⁾。これら検査による診断率や, コストを含めた検査間の優劣はついていない。臨床現場に即した形で, 24時間ホルター心電図, 長時間心電図モニタのいずれかを追加するのが望ましい。

⑤ 心臓超音波検査

TTEは, 心臓を対象とした超音波診断の基本となる評価法である。しかし, 心臓と探触子との間にある肺や骨が障害となるため, 体表から遠くに位置する左心房, 左心耳, 心房中隔の評価は困難である。一方, TEEは, 食道に近接する上記の構造や弁の形態を詳細に観察できる。塞栓源検索を行う際には, 経胸壁, 経食道の2つの検査を組み合わせ, 各々の短所を補完し合うことが重要である。なお, 肥満, 慢性閉塞性肺疾患や食道疾患の既往があるためにTTE, TEEによる評価が困難な場合, 心臓CTやMRIによる心腔内血栓の評価も考慮する。

TTEにより確認すべき主要所見は, 左室内血栓とその発生母地となりやすい左室収縮機能低下(左室駆出率 $\leq 40\%$), 心室瘤である⁷⁾。左室収縮機能低下の基礎疾患としては, 心筋梗塞や心筋症が, 心室瘤の原因としても心筋梗塞があげられる。心筋梗塞に合併する左室内血栓は, 虚血巣が広く左室収縮機能低下をきたしやすい前壁中隔梗塞に生じることが多く, その多くの例で心尖部に壁運動異常がみられる⁸⁾。心室瘤切除術例を対象とした報告では, 多くの心室瘤が前壁から心尖部に位置し, その半数に血栓が確認されている⁹⁾。

一般的には, TTEの結果を踏まえ, TEEを施行する。TEEは, 探触子を盲目的に食道へ挿入する点において侵襲的であり, 頻度は少ないが咽頭および食道の損傷, 気管支攣縮, 完全房室ブロックをはじめとした合併症が報告されている。原則禁忌と考えられるのが, 食道狭窄, 食道静脈瘤, 食道裂孔ヘルニア, 食道の手術後, 頸部への放射線治療後, 検査に協力が得られない状態などである。以上を踏まえ, 検査前には病歴聴取と十分な説明と同意が必要である。検査中には心電図, パルスオキシメーターによりバイタルサインを適宜モニタリングする。その他の注意点としては, 検査中の誤嚥のリスクを減らすために検査前3時間は経口摂取を中止し, 十分な咽頭麻酔を行うこと, 検査後2時間は絶飲食とし, 麻酔の効果が減弱するのを待った後



【図1】 心腔内血栓

A : TTE, 左心房内血栓(矢印)

B : TTE, 左心耳内血栓(矢頭)

LA : 左房, LV : 左室, Ao : 大動脈

に、少量の水を嚥下できることを確認してから経口摂取を再開することがあげられる。塞栓源検索を目的とする場合は、左心房や左心耳の血栓エコー、右左シャント、大動脈弓部複合粥腫病変を観察する。心臓腫瘍および腫瘍は、心臓超音波検査が早期検出のための数少ない評価手段であることから、診断頻度は少ないが注意を払う必要がある。

① 左心房/左心耳血栓

左心房、左心耳内の血栓は、おもに心房細動に関連して発生する(図1)。心耳に存在する瓣状筋と鑑別に苦慮する場合があります。探触子の操作(深さ、軸の回転、超音波発信角度)を行い多断面を描出しながらBモード断層法、カラードプラを組み合わせることで評価を行う。左心耳の血流速度やサイズ、左心房内のもやもやエコーは、血栓の存在を示唆する間接所見として有用である¹⁰⁾。

② 右左シャント

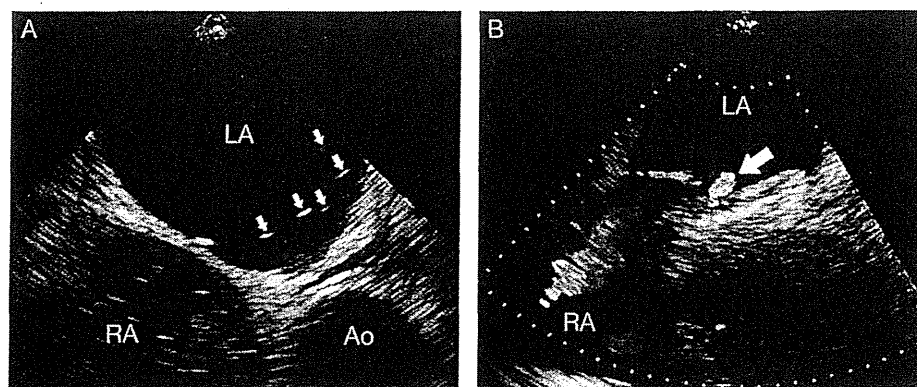
奇異性塞栓症を引き起こす原因となりえる右左シャントの検出(卵円孔開存、肺動静脈瘻)にも、TEEは有用である。生理食塩水と空気を攪拌して作成したコントラスト剤とバルサルバ負荷を組み合わせることで検出を試み、左房内にコントラスト剤が出現すれば右左シャントの傍証となる(図2A)。卵円孔開存や心房中隔瘤を確認するために、Bモード断層法やカラードプラで心房中隔の観察を行う(図2B)。心房中隔瘤が卵円孔開存に合併した場合に、脳梗塞再発のリスクが高まるかは意見の分かれるところである¹¹⁾。なお、右左シャント単独では塞栓症を生じないため、奇異性塞栓機序を推定するためには塞栓源となる下肢静脈血栓症のスクリーニングが必要である。

③ 大動脈弓部複合粥腫病変

大動脈弓部に存在する動脈硬化性病変は、プラーク厚が4 mm 以上の場合、可動性を有する場合、潰瘍を伴う場合には複合粥腫病変とよばれ、脳梗塞との関連が深い¹²⁻¹⁴⁾(図3)。TEEは、動脈硬化性病変を正確に描出できることに加え、CTやMRIといった他のモダリティよりも時間分解能にも優れており、可動性プラーク病変の評価に有用である。

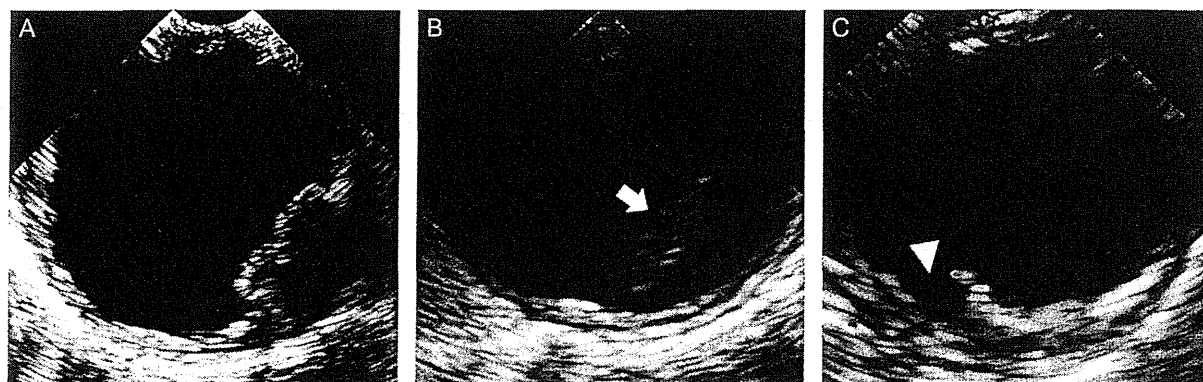
④ 心臓腫瘍および腫瘍

原発性心臓腫瘍の多くが良性であり、成人では粘液腫、脂肪腫、乳頭状線維弾性腫が代表的である。中でも粘液腫はもっとも頻度が高く、女性に多くみられる。心房、特に左心房に発生



【図2】 右左シャント

A : TEE, コントラスト法による右左シャントの診断, 左房内にコントラストを認める.
B : TEE, 卵円孔開存を介した右左シャントをカラー Doppler で確認できる.
RA : 右房, LA : 左房, Ao : 大動脈



【図3】 大動脈複合粥腫病変

A : TEE, 8 mm 厚のプラーク病変
B : TEE, 可動性プラーク病変(矢印)
C : TEE, 潰瘍を伴うプラーク病変(矢頭)

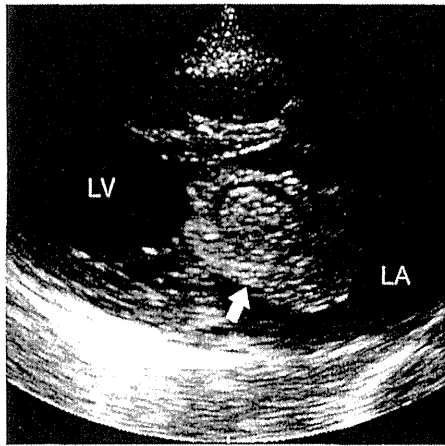
しやすく、僧房弁流出路の障害による心血管系症状、全身症状(発熱、体重減少)、塞栓症を引き起こす(図4)。TTE で診断がつかない場合でも、TEE によって検出されることがある。

弁尖または壁心内膜に付着した可動性腫瘍は、疣腫とよばれ、細菌性心内膜炎の診断根拠の1つとされる。大きさが10 mm 以上の場合、僧房弁のとくに前尖に付着している場合、原因菌がブドウ球菌や真菌の場合には、塞栓症のリスクがより高くなる。TTE による疣腫の検出感度が低いため、細菌性心内膜炎を疑う場合にはTEE により繰り返し評価する必要がある。

◎ 下肢静脈超音波検査

右左シャント疾患を有する症例で、塞栓性機序が疑われる場合には、深部静脈血栓症のスクリーニングを行う。深部静脈血栓症の診断におけるゴールドスタンダードは、造影CT または下肢静脈超音波検査である。造影CT は深部静脈血栓症に加えて肺塞栓症の評価も同時に行えるが、造影剤の使用、放射線被曝、ヒラメ静脈血栓の描出が困難であるといった欠点がある。一方、下肢静脈超音波検査は低侵襲でベッドサイドでも可能であり、塞栓源となりうるヒラメ静脈血栓の描出にも優れていることから、今や不可欠の検査となりつつある。

下肢静脈超音波検査は、7.5 MHz のリニア型探触子を主に用いるが、血管が深部にある場合



【図4】心臓腫瘍

TTE. 腫瘍内部に低エコーな部分が混在した左房粘液腫(矢印)
LA: 左房, LV: 左室



【図5】下肢深部静脈血栓

下肢静脈超音波検査. 左大腿静脈(矢頭)内の血栓(矢印)

は、より低い周波数帯のコンベックス型探触子も使用する。検査手順は、仰臥位にて大腿静脈と膝窩静脈を観察し、その後大腿から下腿へと血栓の検索をすすめる。膝下から下腿の観察には、静脈が拡張しやすいように座位として、3分枝(前脛骨、後脛骨、腓骨)、筋肉枝(ヒラメ静脈、腓腹静脈)を評価する。血栓の確認には、Bモード断層法による静脈内腔の血栓エコーや、探触子による圧迫で静脈の内腔が消失しないこと(圧迫法)などの直接所見をもちいる。古くなった血栓は、壁在血栓となり高輝度となりやすいが、新鮮な血栓は、輝度が低いことが多く視認が困難であり、圧迫法の併用が不可欠である(図5)。標的血管よりも遠位側の静脈を圧迫して血流を促し、カラードプラーで血流変化を捉えるミルキング法や、パルスドプラーで血流の呼吸性変動の有無を確認する方法などの間接所見も参考となる。血栓の頻度は下腿に多く、とくに単独でも塞栓源となるヒラメ静脈の評価が重要である¹⁵⁾。なお、ヒラメ静脈を観察する場合、筋肉枝である同血管はミルキング法で還流が生じず、直接所見を丁寧にひろう必要がある。

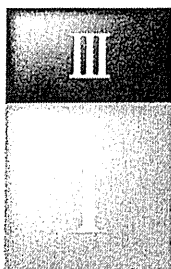
2 全身血管、特に冠動脈疾患、末梢動脈疾患の検索の必要性

TIAを全身血管病のひとつの顕われとして捉え、冠動脈疾患、末梢動脈疾患などのスクリーニングを併せて行う必要がある。TIA症例において、末梢動脈疾患の既往は4~7%と報告されている^{4,16)}。しかし、末梢動脈疾患をもつ症例では、脳梗塞またはTIAの発症率が2倍ほど高いこともあり¹⁷⁾、下肢冷感や蒼白、間欠的跛行の有無などの問診や下肢動脈の触診を用いたスクリーニングを行う。

TIA発症後の心血管イベント、死亡に関する報告では、90日以内の心血管イベント(心不全、急性冠症候群、心室性不整脈)は2.6%、総死亡についても2.6%といわれている¹⁸⁾。メタ解析の結果では、心筋梗塞の年間発症率は2.2%、脳卒中を除外した血管死は2.1%の年間発症率であった¹⁹⁾。TIAの原因検索として行う十二誘導心電図、TTEに加えて、多数の血管リスクを抱えている場合には、運動、または薬剤負荷下の心電図、心筋シンチ、心臓超音波検査などを追加することが望ましい。

■ 文献

- 1) Furie KL, *et al.* : Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack : a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2011 ; **42** : 227-276
- 2) Adams HP, Jr., *et al.* : Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993 ; **24** : 35-41
- 3) Inoue H, *et al.* : Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan : an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009 ; **137** : 102-107
- 4) Calvet D, *et al.* : DWI lesions and TIA etiology improve the prediction of stroke after TIA. *Stroke* 2009 ; **40** : 187-192
- 5) Rizos T, *et al.* : Detection of paroxysmal atrial fibrillation in acute stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2010 ; **30** : 410-417
- 6) Cooke G, *et al.* : Is pulse palpation helpful in detecting atrial fibrillation? A systematic review. *J Fam Pract* 2006 ; **55** : 130-134
- 7) Keeley EC, *et al.* : Left ventricular mural thrombus after acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1996 ; **19** : 83-86
- 8) Weinreich DJ, *et al.* : Left ventricular mural thrombi complicating acute myocardial infarction. Long-term follow-up with serial echocardiography. *Ann Intern Med* 1984 ; **100** : 789-794
- 9) Reeder GS, *et al.* : Mural thrombus in left ventricular aneurysm : incidence, role of angiography, and relation between anticoagulation and embolization. *Mayo Clinic Proc* 1981 ; **56** : 77-81
- 10) Handke M, *et al.* : Predictors of left atrial spontaneous echocardiographic contrast or thrombus formation in stroke patients with sinus rhythm and reduced left ventricular function. *Am J Cardiol* 2005 ; **96** : 1342-1344
- 11) Mas JL, *et al.* : Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001 ; **345** : 1740-1746
- 12) Toyoda K, *et al.* : Aortogenic embolic stroke : a transesophageal echocardiographic approach. *Stroke* 1992 ; **23** : 1056-1061
- 13) Amarenco P, *et al.* : Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994 ; **331** : 1474-1479
- 14) Amarenco P, *et al.* : The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 1992 ; **326** : 221-225
- 15) Labropoulos N, *et al.* : Patterns and distribution of isolated calf deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1999 ; **30** : 787-791
- 16) Weimar C, *et al.* : Etiology, duration, and prognosis of transient ischemic attacks : an analysis from the German Stroke Data Bank. *Arch Neurol* 2002 ; **59** : 1584-1588
- 17) MacMahon S, *et al.* : Blood pressure, antihypertensive treatment and stroke risk. *J Hypertens* 1994 ; **12** : S5-14
- 18) Johnston SC, *et al.* : Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000 ; **284** : 2901-2906
- 19) Touze E, *et al.* : Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke : a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2005 ; **36** : 2748-2755



TIA 診療における医療連携

一般開業医と脳卒中専門病院との連携

国立循環器病研究センター脳血管内科 鈴木理恵子

Point

一過性脳虚血発作(TIA)は緊急疾患であり、早期治療開始により脳梗塞の発症を抑え予後を改善する。

患者を最初に診察する開業医と脳卒中専門病院との医療連携が重要である。

わが国のアンケートでは、TIA を緊急疾患とみなしている開業医は約 50% であった。

わが国の開業医の 70% は TIA 診療に関し、何らかの問題を感じていた。

TIA クリニックにより、開業医と専門病院の医療連携が改善する可能性がある。



はじめに

一過性脳虚血発作(transient ischemic attack : TIA)患者は、早期に完成型脳梗塞を発症するリスクが高いため、迅速かつ適切な診断・治療が必要である。患者は最初に開業医を受診するケースが多く、開業医と専門施設との医療連携が重要である。

本稿では、TIA 診療における開業医と脳卒中専門病院の連携に関し、過去の報告、わが国で行った開業医対象のアンケート調査を基に現状を明らかにし、今後望まれる TIA 診療について概説する。



I TIA 診療の難しさや医療連携の必要性

TIA は麻痺などの神経症状が一時的に出現した後、自然に症状が消失する病態である。症状が消失するため、患者が重篤感を自覚することが少なく、病院を受診しなかったり、症状が出現して数日してから主治医に症状を報告することがある。主治医は、患者の症状が消失しているため、病歴のみから病名を診断する必要があるが、診断に難渋することが少なくない。TIA と似たような症状をきたす疾患として、頸椎症や末梢性めまいなどがあり、非脳卒中専門医の TIA の正診率は 10~49% であり、非脳血管性の一過性症候を TIA とする誤診率が 31~55% と

いわれている¹⁻⁴⁾。

開業医は、頭部 CT、MRI、頸動脈エコーといった特殊な検査は施行困難であり、TIA の確定診断をつけ治療を開始するには、ただちに専門病院へ紹介する必要がある。残念ながら、最初に関業医を受診してから専門病院へ紹介された患者は、最初から直接緊急外来を受診した患者より、治療開始が遅くなるという報告がある⁵⁾。患者が症状を自覚し、開業医を受診しているのであるから、医療機関の連携不十分が原因で患者の治療開始の時間が遅くなってしまいうような事態は避けるべきである。TIA 患者の診療における、開業医、脳卒中専門病院の役割は異なっており、両者が良好な連携を保つことが重要なのである。

2 大阪北摂地区開業医の TIA に関する認識と、脳卒中専門病院との連携の現状

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金による「一過性脳虚血発作(TIA)の診断基準の再検討、ならびにわが国の医療環境に則した適切な診断・治療システムの確立に関する研究」班(研究代表者 峰松一夫)では、開業医の TIA に対する認識および TIA 診療における開業医と脳卒中専門施設間の医療連携の現状を把握することを目的に、大阪北部の開業医を対象とした TIA に関する意識調査を行った。対象地域は総人口約 180 万人の医療圏であり、内科・外科 835 施設にアンケートを郵送で送り、329 施設(39.4%)から回答を得た。

過去 1 年間に診察した急性期脳卒中または TIA 疑い患者数に関する設問では、77% の施設が、発症 7 日以内の脳卒中または TIA 疑い患者を診察しており、患者数については「1~5 人」の回答が 58% と最も多く、次いで「0 人」22%、「6~10 人」14%、「11~20 人」4%、「21 人以上」1%、「回答なし」1%であった。

一過性に出現した症状で TIA をどの程度疑うかの質問に対して(図 1)、「強く疑う」もしくは

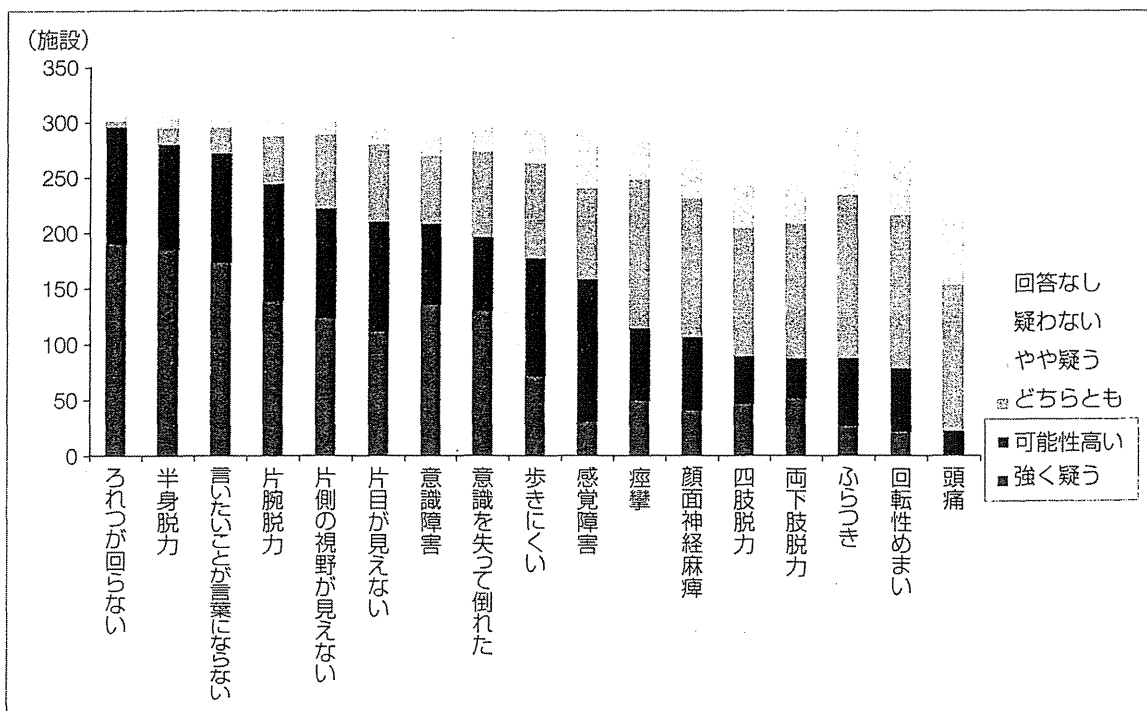


図1 TIA を疑う症状

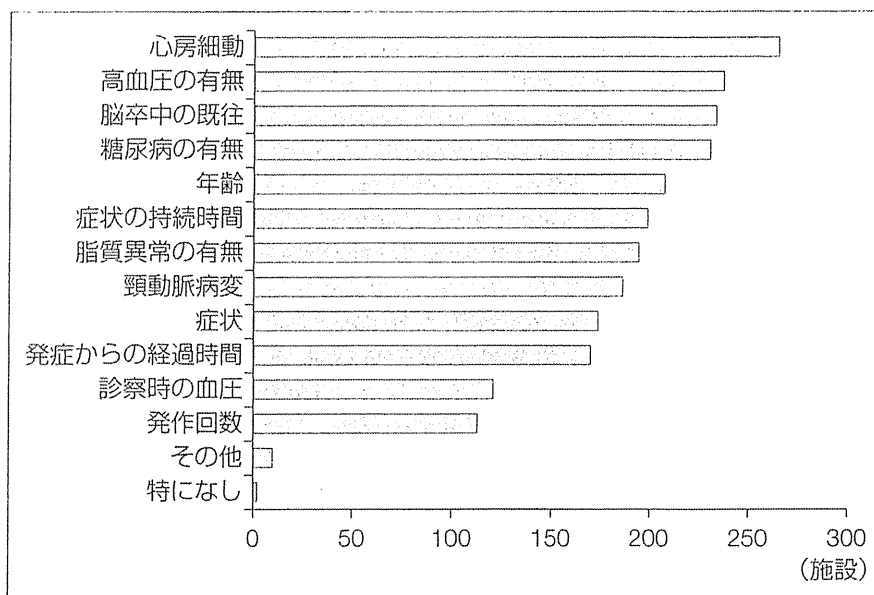


図2 TIA を疑う患者を診断するときに重視する点

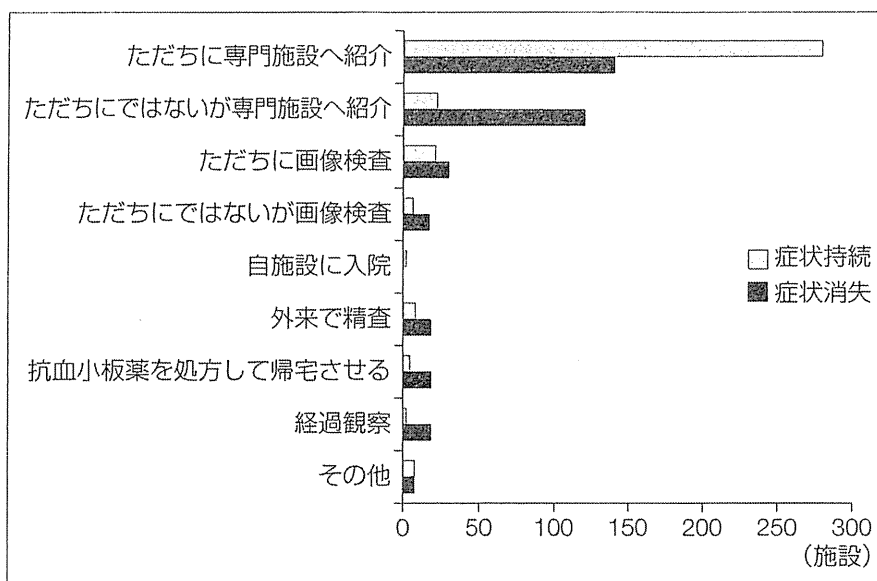


図3 患者の神経症状が持続しているとき、消失しているときの対応(1時間前に半身の軽度脱力が出現した場合)

「可能性が高いと考える」を選択した割合が高い症状は、ろれつが回らない、半身脱力、言いたいことが言葉にならない、片腕脱力、片側の視野が見えない、片目が見えない、意識障害、意識を失って倒れたであった。逆に、低い症状は、頭痛、回転性めまい、ふらつき、両下肢の脱力、四肢脱力などであった。

TIA の診断において、判断に重視する点に関する設問では(図2)、心房細動、高血圧の有無、脳卒中の既往、糖尿病の有無、年齢、持続時間、脂質異常の有無、頸動脈病変であった。診察時の血圧は TIA 後の脳卒中発症リスクを予測する ABCD²スコアの1項目であるが、重視する施設は37%であり、開業医の間に ABCD²スコアの利用が広まっていないことが示唆された。

1時間前から軽度片麻痺症状が出現し、診察時にも症状が持続している場合には、「ただちに専門施設へ紹介する」と回答した施設は85.1%であった(図3)。一方、1時間前に発症した症