

＜シンポジウム 10—1＞TIA の新しい概念と対策

TIA の新しい定義と概念

内山真一郎

(臨床神経 2010;50:904-906)

Key words : 新定義, 急性脳血管症候群, TIAクリニック, 救急医療, 国際登録観察研究

はじめに

一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack ; TIA) は脳梗塞の前兆として重要な病態であるが, 最近米国で診断基準が見直され, 日本でもその妥当性について盛んに議論されている。また, TIA 発症直後ほど脳梗塞発症リスクが高いため, TIA を救急疾患としてとらえ, 早期診断と早期治療の重要性が強調されるようになった。

本シンポジウムでは, TIA の新しい定義を紹介するとともに, TIA を包括する新しいコンセプトを提唱し, 現在進行中の大規模な国際共同観察研究の概要と意義についても述べてみたい。

1. TIA の新しい診断基準

TIA は, 米国の National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) の分類第 III 版 (NINDS-III) をはじめとする各国の診断基準において, 24 時間以内に消失する局所的な脳または網膜の虚血症状と定義されてきたが, 米国の研究作業部会 (TIA Working Group) が 2002 年に TIA の新しい診断基準を提唱した¹⁾。そのときの定義によれば, 「TIA は局所的な脳または網膜の虚血によって生じる神経機能障害の一過性エピソードであり, 臨床徴候の典型的な持続時間は 1 時間以内であり, 急性脳梗塞の証拠がないもの」と定義している。この定義はその後おこなわれた多くの大規模な臨床試験の試験計画に採用された。

しかしながら, 同作業部会員達は, 2009 年に米国心臓協会 (American Heart Association ; AHA) と米国脳卒中協会 (American Stroke Association ; ASA) による科学的声明 (Scientific Statement) として, 再度新たな診断基準を発表した²⁾。この診断基準では, 「TIA は, 急性脳梗塞をともなわない, 局所的な脳, 脊髄, または網膜の虚血によって生じる神経機能障害の一過性エピソードである」と定義している。すなわち, 2002 年からの変更点としては, 局所虚血症状を生じる部位として脊髄が加えられたことと, 1 時間以内という持続時間の記載がなくなったことが挙げられる。

新定義を支持する根拠として以下の見解が述べられている²⁾。

(1) 24 時間以内に症状が消失する患者の多くが脳梗塞を生じているので, 古典的な 24 時間以内という定義はまちがっている。(2) 従来の定義は急性期脳卒中治療の抵抗要因となる。(3) TIA の持続時間の分布は連続的であり, 24 時間で区切る根拠がない。(4) 臨床医学における疾患の定義は組織診断に基づくべきである。

これに対して, 新定義に反対する以下の意見も紹介されている²⁾。(1) TIA の診断は画像検査ができるかどうか依存してしまう。(2) TIA の定義が変わると, これまでのデータとの互換性がなくなる。(3) 24 時間という定義をなくしてしまうと, TIA を呈した脳梗塞, あるいは脳梗塞をともなう TIA という表現が使えなくなる。

このように, 米国から提唱された TIA の新定義には多くのこととなった意見があり, まだ国際的なコンセンサスはえられていないのが現状である。

2. 新たな疾患概念の提唱

前述したように, TIA の新定義が盛んに議論されているが, 救急疾患としての TIA と虚血性脳卒中(急性期脳梗塞)は同一スペクトラム上にあり, 両者を持続時間のみで区別するのは意味がないと考える。不安定狭心症と急性心筋梗塞を急性冠症候群 (acute coronary syndrome ; ACS) と総称して救急診療体制を整備することにより救命率が飛躍的に向上したという前例がある。そこで, 急性期の TIA と虚血性脳卒中を包括する新しい臨床概念として急性脳血管症候群 (acute cerebrovascular syndrome ; ACVS) という用語を提唱したい (Fig. 1)。発症直後の TIA は急性虚血性脳卒中とともに ACVS として TIA クリニックのような 24 時間・365 日をカバーする救急診療体制の下で診療されるべきである^{3,4)}。

以下に述べるような TIA は脳卒中発症リスクが高く, 危険なので帰宅させることなく緊急入院させ, 早急に治療方針を決定し, 治療を開始する必要がある⁵⁾。(1) ABCD² スコア⁶⁾のような脳卒中リスクスコアが高い。(2) MRI 拡散強調画像で虚血病巣をみとめる⁷⁾。(3) MRA, CTA, 超音波検査などで頭蓋内外の主幹動脈に 50% 以上の狭窄をみとめる⁷⁾。(4) 心房細動を合併している⁵⁾。(5) 血液凝固異常症を合併している⁵⁾。(6) 2 回以上の TIA 発作 (dual TIA および crescendo TIA) があ

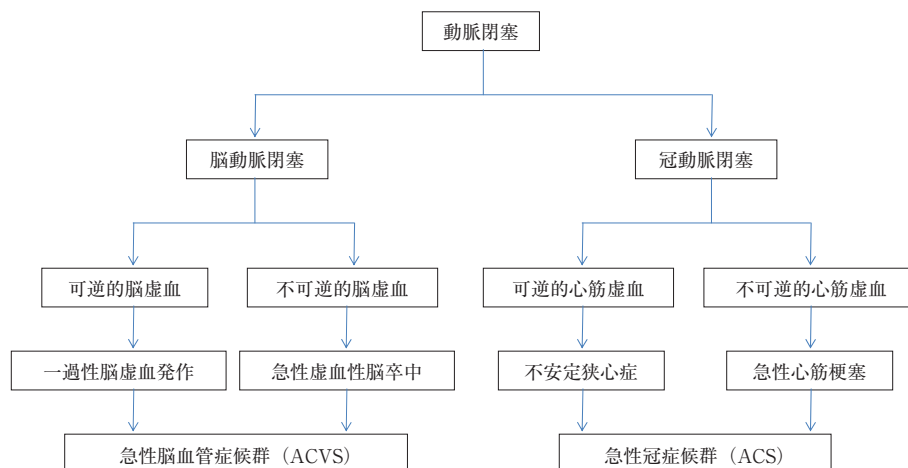


Fig. 1 急性脳血管症候群の概念図.

Table 1 TIA registry.org の研究計画概要.

1. 研究組織
研究代表者：P Amarenco (France)
運営委員：GW Albers (US), GA Donnan (Australia), J Ferro (Portugal), MG Henericci (Germany), C Johnston (US), PC Lavalee (France), J-L Mas (France), PM Rothwell (UK), PA Teal (Canada), P-J Touboul (France), S Uchiyama (Japan), E Vicant (France), KSL Wong (Hong Kong)
2. 研究デザイン
TIA クリニックを基盤としたウェブ登録に基づく国際多施設共同研究による医師主導型の前向き観察研究.
3. 対象症例と目標症例数
18歳（または各国の法定年齢）以上の、発症後7日以内のTIAまたは軽症虚血性脳卒中（Rankin 0または1）で、登録前に承諾書に署名し、2年毎の受診が可能な症例。登録目標数は合計5,000例。
4. 評価項目
1) 主要評価項目
心血管死、非致命的脳卒中、非致命的心筋梗塞
2) 二次評価項目
脳卒中、脳卒中・TIA、あらゆる心血管イベント（致死のおよび非致死的心筋梗塞または血管内治療・血管形成術、バイパス手術、アテローム血栓性イベントによる入院）、あらゆる血管内治療（血管形成術・ステント、CABG、頸動脈再建術、肢切断）、追跡期間中の血圧コントロール
3) 探索的評価項目
治療内容（ガイドラインと比較した脳卒中とTIAの管理）、臨床症状、原因、発症から初診までの時間、リスク予測スコアなど
5. 主要なデータの回収
ベースライン、1カ月、3カ月、1年、2年（初回の解析）、3年、4年、5年
6. 附随研究
1) 登録時、8日時、3カ月時のMRIと24時間以内の拡散強調画像（DWI）
2) 総頸動脈の内膜中膜複合体厚（IMT）と新たなプラークを検索するための登録時、3カ月時、5年時の頸動脈プラーク
3) 登録時または登録時と1カ月時の24時間血圧モニター
7. 背景因子
1) 症状、徴候、時刻 2) CT・MRI、MRA、経胸壁心エコー、経食道心エコー、心電図、BMI、腹囲
3) 主な危険因子、血管疾患の既往 4) 血液検査：ヘマトクリット、血小板数、LDL・HDLコレステロール、収縮期・拡張期血圧、血糖

た⁵⁾。

3. TIA の国際共同観察研究

現在、TIAの大規模な国際多施設共同研究による前向き観察研究（TIAregistry.org）が進行中である。研究計画の概要をTable 1に示す⁵⁾。研究代表者はパリのPierre Amarenco教授であり、運営委員は著者をふくむ欧州、北米、アジアの医師12名である。本研究はTIAクリニックをベースとした医

師主導型の前向き登録観察研究である。

一次エンドポイントは脳卒中、心筋梗塞、心血管死であり、二次エンドポイントはこれらの心血管イベントと脳卒中・TIA、血管内治療、血行再建術、出血性合併症、血圧管理である。探索的エンドポイントとして治療の質（脳卒中とTIAの管理、ガイドラインとの比較）、臨床症状、病因、受診のタイミング、リスク予測スコア、画像所見などを調査する。調査は登録時、1カ月後、3カ月後、1～5年後の8回おこなわれ、ウェブによる調査表の記載は臨床治験コーディネーター

(CRC)が担当し、グローバルによる厳格な査察と管理がおこなわれる。

本研究により、救急疾患としてのTIAの診療実態に関する海外との比較、リスクスコアの検証、心血管イベントのリスク、危険因子や画像所見の重要性、TIAの診断基準の妥当性などに関して、多くの有益な情報がえられることが期待されるとともに、TIAクリニックのようなTIA患者の救急診療体制の整備にも寄与することが期待される。

日本からは6施設(東京女子医大、中村記念病院、秋田脳血管研究センター、国立循環器病研究センター、神戸医療センター、九州医療センター)が参加し、300症例の登録を目標としており、海外でも日本でも症例登録は順調に推移し、2011年7月にはいずれも目標症例数の登録を終了できるものと思われる。2010年内に中間解析がおこなわれ、2011年の欧州脳卒中学会で結果が発表される予定である。

文 献

- 1) Albers GW, et al. New definition of TIA. *N Engl J Med* 2002;347:1713-1716.
- 2) Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack. A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke* 2009;40:2276-2293.
- 3) Rothwell PM, Matthew FG, Chandratheva A, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study); a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432-1442.
- 4) Lavallee PC, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA); feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007;6:953-960.
- 5) Johnston C, Nguyen-Huynh MN, Schwarz ME, et al. National Stroke Association Guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Ann Neurol* 2006;60:301-313.
- 6) Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007; 369:283-292.
- 7) Merwick A, Albers GW, Amarenco P, et al. Addition of brain and carotid imaging to the ABCD (2) score to identify patients at early risk of stroke after transient ischaemic attack; a multicenter observational study. *Lancet Neurol* 2010;9:1060-1069.
- 8) 内山真一郎. TIAの国際共同観察研究の概要と意義. 一過性脳虚血発作—診断と治療のパラダイムシフト. *分子脳血管病* 2009;8:422-426.

Abstract

New Definition and Concept of TIA

Shinichiro Uchiyama, M.D.

Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University

A new definition of transient ischemic attack (TIA) was proposed by the working group of the American Heart Association and the American Stroke Association in 2009. In this definition, TIA is defined as a transient episode of neurological dysfunction caused by focal brain, spinal cord, or retinal ischemia, without acute infarction. This definition is currently much argued, and has not yet been globally accepted. There would be no meaning to differentiate TIA from ischemic stroke only by the duration of symptoms. Because, TIA in acute setting and acute ischemic stroke share the same spectrum. Therefore, we proposed a new clinical concept termed acute cerebrovascular syndrome (ACVS), which includes acute TIA and acute ischemic stroke. Patients early after TIA are at high risk of stroke and thus should be immediately evaluated and treated as a medical emergency, that is, ACVS. An international multicenter cooperative registry study is ongoing in 5,000 patients with TIA or minor stroke within 7 days after the onset, who will be followed up for 5 years, involving Japanese patients.

(*Clin Neurol* 2010;50:904-906)

Key words: new definition, acute cerebrovascular syndrome, TIA clinic, medical emergency, international cooperative registry