TIAの新概念と脳卒中急性期治療の変化

峰松 一夫

要 旨

脳血管障害領域で話題となっている一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA) の新しい概念と診療システム, recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) 静注療法と関連技術について概説した.

従来, 局所性脳虚血による症候が24時間以内に消失すれば, TIAという診断がなされてきた. 最近, 拡散強調画像 (diffusion-weighted image : DWI) 上の病巣陽性例がかなり高率であることが報告され, 早期のイベント発生率が高いこと, そのリスク因子等が明らかにされた. 迅速かつ適切な診療介入でイベント発生を回避する目的で, TIAクリニックのシステム構築が提唱されている.

脳梗塞に対する超急性期rt-PA静注療法が国内承認されてから7年以上が経過し, 市販後調査や臨床研究により, 国内治療成績は欧米のそれと遜色がないことが示された. 2012年8月には治療可能時間が3時間から4.5時間へ延長され, 適正治療指針も改訂された. 今後の課題として, 治療可能時間のさらなる延長, 新しい製剤の開発, 超音波血栓溶解や脳血管内治療デバイスを論じた.

[日内会誌 102 : 731~737, 2013]

Key words penumbra, recombinant tissue-type plasminogen activator, therapeutic time window, transient ischemic attack

はじめに

虚血性脳血管障害の急性期診療に関する最近のトピックスとして, ①一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA) の定義とその急性期診療態勢の再検討, ②recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) 静注療法, その関連技術の新しい展開があげられる. TIAに関しては厚生労働科学研究費補助金研究班が組織され, 国際共同および国内多施設の前向き登録調

査も始まった. rt-PAの治療可能時間の延長, 脳血管内治療デバイス (Merci retriever, Penumbra system) の承認などが話題となっている.

1. TIAの定義と診療態勢の再検討

1) パラダイムシフト

TIAは, 脳梗塞発生の前触れ発作として知られている. すなわち, TIAとは「24時間以内に消失する局所性脳虚血による一過性の症候」であるが, ひとたびTIAが生じれば, 数年以内に2~

国立循環器病研究センター

The Cutting-edge of Medicine ; New concept of TIA and changes in management of acute ischemic stroke.

Kazuo Minematsu : National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan.

表. ABCD² スコア

略号	内容	点数
A (age)	60 歳以上	1 点
B (blood pressure)	140/90 mmHg 以上	1 点
C (clinical features)	片麻痺	2 点
	麻痺を伴わない言語障害	1 点
D (duration of symptoms)	60 分以上	2 点
D (diabetes)	10 ～ 59 分	1 点
	糖尿病あり	1 点

3 割の患者で本物の脳卒中が生じるというものである。最近 10 年余りの臨床研究により、①TIA 症例の脳梗塞・心血管系イベント早期発生率がこれまで考えられていた以上に高く (90 日以内で約 10%), 特に発症直後～数日間が最も危険であることが判明し (最初の 2 日間で約 5%)¹⁾, ②簡単な初期評価で早期脳卒中発症のハイリスク群の選別がある程度可能な「ABCD² スコア」が提唱された。一方で、③従来の基準では TIA と診断される患者の 3～5 割に、MRI 拡散強調画像 (diffusion-weighted image : DWI) 上の梗塞巣が発見されることが報告され、TIA の定義の変更が議論されている。さらに、脳梗塞発症予防に有効な内科的、外科的治療が充実してきたことから、④これまでは緊急治療の対象外と考えられがちであった「TIA や軽症脳卒中など」を対象にした 24 時間態勢の専門クリニック、すなわち TIA クリニックの整備により、脳卒中リスクが劇的に低下し (80% の低減)、入院期間の短縮、入院経費の削減、後遺症の軽減が実現可能であることが報告された。これらの知見により、TIA の定義とその診療態勢の再検討が喫緊の課題となっている。

2) ABCD² スコア

一般開業医、あるいは非専門医にとって、TIA の診断は必ずしも容易ではなく、また TIA を疑っても、その緊急度判断や紹介先を探すことに苦勞することが少なくない。TIA の簡便な診断、リスク層別化、緊急度判断を目的として、ABCD²

スコアが提唱された (表)²⁾。すなわち、TIA が疑わしい患者が一般の医療機関を受診した場合には、年齢、血圧、症候の内容と持続時間、糖尿病の有無をチェックし、ABCD² スコアの点数を付ける。その合計点が高ければ高リスク群と判断し、可及的速やかに専門医へ転送する。点数が高い場合でも必ずしも TIA とは言えないが、脳卒中高リスク群との判断のもとに、予防・治療を開始する必要がある。本スコアが低得点であれば TIA の可能性は低い。ちなみに、TIA 発症後 2 日以内の脳卒中リスクは、ABCD² スコアが 0～3 点では 1.0%, 4～5 点では 4.1%, 6～7 点では 8.1% との報告がある。最近、本スコアが、非専門医の TIA 診断精度を上げるのに有効とする報告が散見される。

ABCD² スコアに加えて、DWI 陽性所見や脳血管病変 (頸動脈狭窄など) があると、早期脳卒中発症リスクはさらに高くなるという。

3) DWI の出現と TIA 定義の見直し

TIA は従来、虚血による局所神経症状が 24 時間以内に消失する病態と定義されてきた。画像上の病巣の有無を問わない米国 NINDS 分類第 III 版 (1990 年) の立場と、少なくとも CT 上で責任病巣に一致する器質的脳病変を認めないとする厚生省研究班平井班 (1990 年) の立場とがあったが、両者の立場の違いはほとんど問題にならなかった。

1995 年以降、超急性期脳虚血性病変の検出感度に優れる DWI が急速に普及し、TIA 症例でも

図 1. TIA例に検出されたDWI病変と頸動脈狭窄病変

数日間の経過でTIA発作を繰り返した後、最後に脳梗塞を発症して受診した患者の入院時のDWIとMRA検査。

- a. DWI：左中大脳動脈領域遠位部に点状の、かつ時期の異なる高信号病変が散在していた。本例では、TIA発作時に既にDWI病変を伴っていたと推定された。このような症例では、その後の脳虚血イベントのリスクが高い。
- b. 左頸動脈のMRA：左内頸動脈起始部に高度狭窄あり。脳血管病変を伴うTIAも脳虚血イベントのリスクが高いとされる。このような症例では、早期の（無症候時～TIA発症時の）抗血小板療法に加え、頸動脈内膜剥離術もしくは頸動脈ステント留置術の実施により、その後の脳虚血イベントを抑制できた可能性がある。

高率に（3～5割）虚血病巣が検出されるようになった（図1）。「病理学的な虚血病巣を残さないこと」というTIAの本来の概念に基づけば、DWI陽性例はTIAではなく、脳梗塞と診断しなくてはならない。この10年余り、TIAの定義について論争が続いているが、最新のAHA/ASAの声明（米国、2009年）では、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（明確な持続時間に言及せず）、「局所の脳、脊髄、網

膜の虚血により生じる一過性神経学的機能障害で、画像上脳梗塞巣を伴っていないもの」と定義した¹⁾。本定義は科学的には正しいかもしれないが、その診断にはDWI検査が必須となり、DWI検査未実施例の扱いに問題が残る。DWI高信号病変が必ずしも不可逆的な梗塞病変を意味しないこともあり、検査時期があまりに早いと陽性率が低下するという問題点もある（後述）。

世界で最も普及しているWHO疾患分類(ICD)

が、現在改定作業中である。筆者が入手した情報(世界脳卒中機構理事会における理事長報告)によると、2015年に発表予定のICD-11では、TIAは「症状持続時間が24時間以内で、かつ画像上の病巣が認められないもの」と定義され、それ以外のもの、すなわち「症状持続時間が24時間を超える」場合と、「症状持続時間は24時間以内だが、画像上で梗塞巣が検出される」場合とは、ともに脳梗塞とする案が有力である。いずれにせよ、TIAの定義、診断基準の見直しが行われている現時点では、症状持続時間と画像診断上の病巣の有無を記載しておくことが必要かもしれない。なお、TIAと脳梗塞との区別が不明確になりつつある一方、ともに早期診療が必要な病態であることから、冠疾患領域で用いられている「急性冠症候群(acute coronary syndrome)」に準じて、両者を一括して「急性脳血管症候群(acute cerebrovascular syndrome: ACVS)」と呼ぶ提案もなされている。

4) 厚生労働科学研究費補助金研究班によるTIA研究班

海外でのTIA診療の見直し機運を受けて、わが国でも平成21~23年度厚生労働科学研究費補助金による「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」班が、さらに平成24年度からは「脳卒中高リスク群の診断及び治療による循環器疾患制圧に関する研究」班が組織された。いずれも筆者(峰松)が研究代表者である。本研究班では、一般市民、一般診療医(非専門医)、専門医療機関(日本脳卒中学会認定研修教育施設)を対象にした各アンケート調査、研究班の分担研究施設での後ろ向き患者登録調査を実施し、さらに全国多施設前向き患者登録調査を実施中である。それらの概要は、以下のようになる。すなわち、①半身麻痺や言語障害が突然発症した場合、「すぐ医療機関を受診する」との回答は、症状持続例では約9割に達したが、

一過性例では約半数に低下した。②わが国の専門医の大半は、TIAの持続時間を24時間とし回答したが、病巣の有無についてはこれを重視するものと、無視するものがほぼ半数ずつであった。③24時間ルールで収集したTIA症例の約25%がDWI陽性であった。陽性率は症状持続時間とは無関係で、発症からDWI撮像までの時間と関係した(6時間未満17%, 24時間以降37%)³⁾。④TIA後の脳虚血イベント(TIA, 脳梗塞)発生は最初の24時間以内が最多で、次いで2日目、3日目の順であった。⑤TIA後早期の虚血イベント再発には、片麻痺、糖尿病、DWI陽性が有意に関連した。

5) TIAの診療システム

TIA例には、重篤な虚血イベントを生じうる高リスク群が含まれていることから、一定のスクリーニングを迅速に行う診療システム、すなわちTIAクリニックの必要性が叫ばれている。一般診療医との連携とトリアージ、TIAクリニックでの検査、治療アルゴリズムの構築は今後の課題である。少なくとも、問診と神経学的診察を迅速、かつシステムティックに行い、MRI(特にDWI)、MRA、頸部血管エコー、心電図検査等を実施する。DWI病変陽性例、主幹脳動脈狭窄~閉塞病変例、心房細動例は明らかな高リスク群ととらえ、緊急入院での加療(リスク管理、抗血栓療法、CEA、CASなど)を行う。欧米と異なり、わが国ではラクナ型、あるいはbranch atheromatous disease (BAD)タイプのTIAが、完成型脳梗塞を発症し易いとの報告もあり、こうした症例の診断方法も課題である。

2. rt-PA静注療法の現状と新たな動き

わが国におけるrt-PA静注療法の承認は、諸外国に比べかなり遅かった。すなわち、米国では1996年に承認され、カナダ、欧州、さらにアジア諸国等でもこれに続いた。わが国では独自の

国内治験の実施が求められたが、Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT)⁴⁾において海外治験や市販後調査とほぼ同等の有効性、安全性が確認され、2005年10月に国内承認となった。治療可能時間は諸外国と同様に「発症後3時間以内」に、rt-PA製剤のアルテプラゼの用量は諸外国の0.9 mg/kgより低い「0.6 mg/kg」に設定された。承認直後に、日本脳卒中学会は本療法の「適正治療指針」を発表し、これをテキストにした講習会が全都道府県で複数回開催され、受講者は1万人を突破した。既に国内承認後7年以上が経過し、脳梗塞超急性期の標準治療として定着した感がある一方で、深刻な地域差も存在している⁵⁾。

本療法の承認時に、厚生労働省から幾つかの条件が付された。前述の適正治療指針や講習会実施はその中の一つである。また、市販後全例調査や、0.6 mg/kgのrt-PA静注療法の血栓溶解効果を確認する臨床試験の実施も求められた。この間、海外では治療可能時間の延長に関する研究が盛んとなり、また用量の妥当性に関する議論も盛んである。

1) 全例調査J-MARS

承認後2年間に渡り、市販後全例調査、Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS)が実施された。この間、全国1,100施設で8,313例にアルテプラゼが投与され(推定)、うち7,492例のデータが安全性解析の、また発症前と発症後3カ月目のADLがmodified Rankin Scale (mRS)を用いて調査された4,944例が有効性評価の対象となった。安全性指標としての治療後36時間以内の症候性頭蓋内出血の発現率、有効性指標としての発症後3カ月目のmRSのいずれも、これまでの治験や海外の代表的な市販後調査と比べても遜色のないものであった(図2)⁶⁾。

2) 市販後臨床試験J-ACT 2

もう一つの承認時条件の市販後臨床試験は、

治療の前後でDWIやMR angiography (MRA)を比較するJ-ACT 2として実施された。全国15施設が参加し、患者は中大脳動脈主幹部(M1)または分枝(M2)閉塞の58例であった。中大脳動脈の完全～部分再開通率は、発症6時間目で52%、24時間後で69%と高率で、再開通例の転帰は良好であった⁷⁾。閉塞部位別に再開通率や転帰の違いを調べたサブ解析では、M1起始部から5 mm未満での近位部閉塞はそれ以降の遠位部閉塞に比べ再開通率が有意に低く、転帰も不良であった⁸⁾。アルテプラゼ0.6 mg/kgの有効性と限界とを端的に示していた。

3) 治療可能時間の延長

これまでのアルテプラゼ投与可能時間は3時間以内であった。これは、発症3時間以内の症例を対象とした米国の臨床試験で本薬の有効性が証明されたが、6時間以内を対象とした他の複数のランダム化比較試験で確実な有効性が認められなかったためである。しかしながら、過去のランダム化比較試験成績のメタ解析により、4.5時間目までの有効性が示唆された。発症後3～4.5時間の症例を対象としたEuropean Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS III)では、発症後3カ月目の転帰良好例が偽薬群よりもアルテプラゼ群で有意に多く、死亡率には群間差が見られなかった⁹⁾。アルテプラゼ群の症候性頭蓋内出血の頻度も2.4%に止まった。この成績を受け、海外では、脳梗塞治療ガイドラインでのアルテプラゼ治療可能時間が従来の3時間以内から4.5時間以内に改訂された。添付文書の変更も順次行われている。わが国では、2012年8月31日に発症4.5時間以内までの保険適用が認められた。日本脳卒中学会は、その直後に緊急声明を発表し、10月には適正治療指針第二版を公表した(<http://www.jsts.gr.jp/jss19.html>)¹⁰⁾。

一方、虚血性ペナンプラ、すなわち可逆性脳虚血損傷部位を示唆するdiffusion-perfusion mis-

図 2. rt-PA静注療法の治療成績の比較

(左のグラフ) 3 カ月後のmodified Rankin Scale

NINDSは 1995 年に発表された北米のランダム化比較試験。SITS-MOSTは欧州の市販後登録調査で、高齢者、超重症例などを除外している。mRS 0-1 が転帰良好例に相当する。わが国の登録調査J-MARS、SAMURAIのデータは、ここでは比較のために欧州の適応基準に合う患者のみの成績を表しているが、全患者を対象とした 3 カ月後のmRS 0-1 の割合は、ともに 33% であった。なお、SAMURAIは、国内脳卒中専門施設 10 施設による詳細な登録調査である（症例数は 600 例）。

(右のグラフ) 36 時間以内の症候性頭蓋内出血

原則として、脳卒中重症度スケールであるNIHSSスコアの 4 以上の悪化を伴っていれば、症候性頭蓋内出血としている。ただしNINDSのデータは軽度の増悪も症候性とみなされているため、頻度が高くなっている。

match (DPM) がある一定レベル存在すれば、発症 4.5 時間以降でもアルテプラゼの治療効果が期待できるとの仮説のもとに、発症後 9 時間以内の症例、及び覚醒時発見例(wake-up stroke)を対象とした国際多施設共同ランダム化比較試験EXTEND Clinical Trial実施中である（日本は不参加）。

4) 用量問題

アルテプラゼ 0.6 mg/kg の治療効果を示す論文発表がわが国から相次いだため、日本以外で用いられている 0.9 mg/kg の用量との優劣が議論され始めている。最近、2 つの用量を直接比較するランダム化比較試験も始まった。

3. 超急性期治療の新展開：新しいrt-PA製剤、超音波血栓溶解、脳血管内治療デバイス

これまで 17 年間にわたり「唯一の脳卒中治療薬」とされてきたアルテプラゼであるが、治療可能時間や適応の面で、大きな限界がある。最近、その限界を克服すべく、様々な新しい急性期治療戦略が提案され、臨床研究が進められている。

まず、アルテプラゼの薬理学上の欠点を克服した新たなrt-PA製剤、desmoteplaseについて、現在国内外で治験が進行中である。治療可能時間は 3～9 時間に設定され、血管閉塞部位と急性虚血病巣の広がりとの間に乖離があるdiffusion-

angiography mismatch (DAM) 症例を対象とした試験薬の投与が行われている (DIAS-III, IV, Japan).

アルテプラゼ投与中に頭蓋外から超音波照射を行うと、血栓溶解が加速されることが示されている。わが国でも、慈恵医科大学グループが独自の超音波血栓溶解装置を開発し、国立循環器病研究センターグループと共同で臨床応用を目指している。

rt-PA静注療法にもかかわらず臨床症候の改善が見られない無効例、あるいは本療法禁忌例への超急性期血行再開療法として、2010年に経皮経管的脳血栓回収機器であるMERC Retrieverが、また2011年にはPenumbra Systemが相次いで国内承認された（治療可能時間は原則として発症後8時間以内）。いずれも国内治験抜きで国内承認されたため、3年間の市販後全例調査が義務づけられたが、今のところ、欧米でのデータと概ね一致する安全性、有効性データとなっている。これらのデバイスはしかし、ランダム化比較試験が行われていないことから、有効性、安全性のエビデンスは決定的に不足している。一方で、これら既承認デバイスを上回る効果が示唆される新しいデバイスも続々と発表され、国内でも治験等が計画されている。新しい治療戦略の時代は、目前に迫っている。

本論文の一部は、公益信託美原脳血管障害研究振興基金による研究助成金、ならびに厚生労働科学研究費補助金H21—循環器（生習）—一般—017「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」、H24—循環器等（生習）—一般—011「脳卒中高リスク群の診断及び治療による循環器疾患制圧に関する研究」の援助による。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：峰松一夫：講演料（大塚製薬、田辺三菱製薬）

文 献

- 1) 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 Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke* 40: 2276-2293, 2009.
- 2) Johnston SC, et al: Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischemic attack. *Lancet* 369: 283-292, 2007.
- 3) Miyagi T, et al: Examination timing and lesion patterns in diffusion-weighted magnetic resonance imaging of patients with classically defined transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis* (in press).
- 4) Yamaguchi T, et al: Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 37: 1810-1815, 2006.
- 5) 岡田 靖, 他: rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法の承認後4年間の全国における実施状況調査～地域格差の克服に向けて～. *脳卒中* 32: 365-372, 2010.
- 6) Nakagawara J, et al: Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice. The Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS). *Stroke* 41: 1984-1989, 2010.
- 7) Mori E, et al: Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion: Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II). *Stroke* 41: 461-465, 2010.
- 8) Hirano T, et al: Residual vessel length on magnetic resonance angiography identifies poor responders to alteplase in acute middle cerebral artery occlusion patients: Exploratory analysis of the Japan Alteplase Clinical Trial II. *Stroke* 41: 2828-2833, 2010.
- 9) Hacke W, et al: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359: 1317-1329, 2008.
- 10) 日本脳卒中学会脳卒中医療向上・社会保険委員会rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法指針改訂部会: rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針第二版. *脳卒中* 34: 443-480, 2012.