

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 23 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591309

研究課題名(和文)一過性脳虚血発作(TIA)後の脳卒中発症抑制に関する研究

研究課題名(英文)Study for prevention of stroke after TIA

研究代表者

上原 敏志(Uehara, Toshiyuki)

独立行政法人国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号：60505098

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：一過性脳虚血発作(TIA)発症後早期診断・治療を行い、その後の脳梗塞発症を予防することが临床上極めて重要である。我々は、TIA発症から医療機関受診までの時間に関連する因子、TIAの診断、機序の同定、再発の予測に対する頭部MRI画像のFVHの有用性、頸動脈・頭蓋内動脈の閉塞性病変や心房細動を持たないTIA例の脳梗塞発症リスクと予測因子を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：First, we elucidated the factors associated with the time from symptom onset to arrival at a stroke center in patients with TIA using data from a multicenter, retrospective study. Second, we demonstrated that the presence of Fluid-attenuated inversion recovery hyperintensity (FVH) early after symptom onset may help to diagnosis TIA, to identify the potential mechanisms of TIA and to predict recurrence risk after a TIA. Finally, we reported that patients with TIA should be cautiously manage, even when neither large-artery disease or atrial fibrillation are identified by urgent workup, and that clinical findings as motor lacunar symptom or high admission blood pressure, besides diffusion-weighted imaging findings, may be helpful to predict early stroke in such patients.

研究分野：脳卒中

キーワード：一過性脳虚血発作 脳卒中 画像検査 救急 予後

## 1. 研究開始当初の背景

TIA は、脳梗塞の前触れ発作として知られているが、最近の研究により、従来考えられていた以上に短期日で完成型脳梗塞を発症するリスクが高い(発症後 90 日以内に 15~20%、そのうち約半数は 2 日以内)ことが明らかになってきた。また、TIA や軽症脳卒中に特化した専門クリニックや 24 時間体制で TIA 患者を受け入れる診療体制を構築し、TIA 発症後早期に診断・治療を行えば、その後の脳梗塞発症リスクが大幅に抑制される(抑制率 80%以上)という結果が欧州から相次いで報告された。これらの研究成果を基に、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、TIA を脳梗塞と区別せずに包括して急性脳血管症候群と呼び、救急疾患の対象として脳卒中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た。一方、わが国においては、このような認識に乏しく、TIA の適切な診断・治療システムも確立されていないのが現状であった。

## 2. 研究の目的

(1) TIA 発症から医療機関受診までの時間に関連する因子の検討

TIA 発症後早期に診断・治療を行うためには、まず TIA 患者が発症後できるだけ早く医療機関を受診することが必要である。そこで、TIA 発症から医療機関受診までの時間に関連する因子を明らかにするために、多施設後ろ向き登録研究のデータを用いた検討を行った。

(2) TIA 例における頭部 MRI の FVH 所見の臨床的有用性に関する検討

頭部 MRI の FVH 所見は頭頸部動脈の閉塞性病変に起因する急性期脳梗塞患者でしばしば見られ、停滞もしくは遅い血流を示唆する所見であると言われている。しかし、TIA 患者における FVH についての検討は少ない。そこで我々は、TIA 例における FVH 所見の臨床

的有用性を明らかにするために本研究を行った。

(3) 頸動脈・頭蓋内動脈の閉塞性病変や心房細動を持たない TIA 患者における早期脳梗塞発症リスクに関する検討

欧米では、頸動脈・頭蓋内動脈の閉塞性病変や心房細動 (AF) を持たない TIA 患者は脳梗塞発症リスクが低いと考えられているが、日本人におけるデータは少ない。本研究は、日本人における頸動脈・頭蓋内動脈の閉塞性病変や AF を持たない TIA 患者における早期脳梗塞の発症率および予測因子を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) TIA 発症から医療機関受診までの時間に関連する因子の検討

2008 年~2009 年の期間、わが国の 13 の脳卒中センターに発症 7 日以内に入院した TIA 連続 464 例(男性 268 例、平均年齢  $68.8 \pm 13.1$  歳)が登録された多施設後ろ向き研究のデータを用いた。発症から医療機関受診までの時間を、3 時間以内、3~6 時間、6~12 時間、12~24 時間、24 時間以上の 5 つのカテゴリーに分類し、関連する因子を検討した。

(2) TIA における頭部 MRI の FVH 所見の臨床的有用性に関する検討

対象は、2005 年 1 月~2011 年 12 月までに当センターに入院した TIA 例のうち、発症後 24 時間以内に頭部 MRI および MR angiography を施行した 202 例(女性 76 例、平均年齢 69 歳)であった。FVH の頻度、関連因子、および TIA 再発や脳梗塞発症の予測因子を検討した。

(3) 頸動脈・頭蓋内動脈の閉塞性病変や心房細動を持たない TIA 患者における早期脳梗塞発症リスクに関する検討

2008年4月～2013年3月の期間、発症48時間以内に当センターのStroke care unitに入院したTIA例のうち、頸動脈・頭蓋内動脈の閉塞性病変やAFを持たない210例について、入院後7日以内の脳梗塞発症の頻度および予測因子を検討した。

#### 4. 研究成果

(1) TIA発症から医療機関受診までの時間に関連する因子の検討

233例(55.3%)が発症後3時間以内に医療機関を受診していた。多変量解析の結果、運動麻痺、言語障害、および症状持続時間10分以上が発症後早期受診と関連があり、TIAの既往、高血圧の既往および他施設からの紹介が受診遅延と関連があった。

(2) TIAにおける頭部MRIのFVH所見の臨床的有用性に関する検討

41例(20%)にFVHを認めた。多変量解析の結果、AF、頸動脈・頭蓋内動脈の閉塞性病変、および片麻痺がFVHとの有意な関連因子であった。FVH陽性であった患者のうち23例に中央値7日後のMRIを再検したところ、15例(65%)ではFVHが消失していた。FVHが一過性であった例では持続して見られた例に比べて、AFが有意に多く、頸動脈・頭蓋内動脈の閉塞性病変が有意に少なかった。90日以内のTIA再発もしくは脳梗塞発症が13例にみられ、FVH、頭頸部動脈の閉塞性病変、特にFVHと頸動脈・頭蓋内動脈の閉塞性病変の併存とイベント発症との間に有意な関連性が見られた。

(3) 頸動脈・頭蓋内動脈の閉塞性病変や心房細動を持たないTIA患者における早期脳梗塞発症リスクに関する検討

15例(7.1%)が入院後7日以内に脳梗塞を発症した(脳主幹動脈閉塞性病変やAFを持つ例と脳梗塞発症リスクに有意差はなかつ

た)。男性、motor lacunar symptom、入院時収縮期血圧183mmHg、および拡散強調画像病変陽性が独立した有意な予測因子であった。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計17件)

(1) Suzuki R, Uehara T, Ohara T, Kawabata K, Yasui K, Hasegawa Y, Minematsu K, Transient ischemic attack clinic in an urban area of Japan, Int J Stroke, 査読有り, in press

(2) Ohara T, Uehara T, Toyoda K, Suzuki R, Sato S, Nagatsuka K, Minematsu K, Early stroke risk after transient ischemic attack in patients without large-artery disease or atrial fibrillation, J Stroke Cerebrovasc Dis, 査読有り, 2015, Epub ahead of print

DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.039.

(3) Uehara T, Minematsu K, Guidelines for management of patients with transient ischemic attack, Uchiyama S, Amarenco P, Minematsu K, Wong KSL (eds): TIA as Acute cerebrovascular syndrome. Front Neurol Neurosci. Basel, Karger, 査読なし, 2014, vol 33, pp103-114

(4) Uehara T, Kimura K, Okada Y, Hasegawa Y, Tanahashi N, Suzuki A, Takagi S, Nakagawara J, MD; Ariei K, Nagahiro S, Ogasawara K, Nagao T, Uchiyama S, Matsumoto M, Iihara K, Minematsu K, Factors associated with onset-to-door time in TIA patients admitted to stroke centers, Stroke, 査読有り, 45, 2014, 611-613

DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003367.

(5) Uehara T, Yasui N, Okada Y, Hasegawa Y, Nagatsuka K, Minematsu K, What should be the essential components of stroke centers in Japan? Questionnaire survey to directors of facilities certified by the Japan Stroke Society, *Cerebrovasc Dis*, 査読有り, 37, 2014,409-416

DOI: 10.1159/000362641.

(6) Tanaka K, Uehara T, Matsushima H, Suzuki R, Fujinami J, Miyagi T, Kimura K, Okada Y, Hasegawa Y, Tanahashi N, Suzuki A, Takagi S, Nakagawara J, Arie K, Nagao T, Nagahiro S, Ogasawara K, Uchiyama S, Matsumoto M, Iihara K, Toyoda K, Minematsu K, Features of patients with amaurosis fugax as transient ischemic attack: Analyses of data from a multicenter retrospective study in Japan, *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 査読有り,2014,e151-155  
DOI:10.1016/j.strokecerebrovasdis.2013.09.017.

(7) Nishimura Y, Uehara T, Toyoda K, Early-onset dystonia after supplementary motor area infarction, *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 査読有り, 23, 2014, 1267-1268

DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.09.028.

(8) Fujinami J, Uehara T, Kimura K, Okada Y, Hasegawa Y, Tanahashi N, Suzuki A, Takagi S, Nakagawara J, Arie K, Nagahiro S, Ogasawara K, Nagao T, Uchiyama S, Matsumoto M, Iihara K, Minematsu K, Incidence and Predictors of Ischemic Stroke Events during Hospitalization in Patients with Transient Ischemic Attack, *Cerebrovasc Dis*, 査読有り,37, 2014, 330-335

DOI: 10.1159/000360757.

(9) Sato S, Uehara T, Ohara T, Suzuki R,

Toyoda K, Minematsu K, Factors associated with unfavorable outcome in minor ischemic stroke, *Neurology*, 査読有り,

83,2014,174-181

DOI: 10.1212/WNL.0000000000000572.

(10) Suzuki R, Uehara T, Ohara T, Kawabata K, Yasui K, Hasegawa Y, Minematsu K, A questionnaire survey of general practitioners in Japan in relation to management ischemic attack, *Int J Stroke*, 査読有り, 9,2014,e16-e17

DOI: 10.1111/ij.s.12266.

(11) Miyagi T, Uehara T, Kimura K, Okada Y, Hasegawa Y, Tanahashi N, Suzuki A, Takagi S, Nakagawara J, Arie K, Nagahiro S, Ogasawara K, Nagao T, Uchiyama S, Matsumoto M, Iihara K, Toyoda K, Minematsu K, Examination Timing and Lesion Patterns in Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging of Patients with classically defined Transient Ischemic Attack, *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 査読有り,22: 2013, e310-e316

DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.12.007.

(12) Tanaka K, Uehara T, Miyoshi M, Miyashita F, Matsuyama T, Ishibashi-Ueda H, Toyoda K, Oscillating thrombus within bilateral extracranial internal carotid arteries demonstrated by ultrasonography: 2 autopsy cases of cardioembolic stroke, *Intern Med*, 査読有り,52, 2013, 1243-1247

(13) Kobayashi J, Uehara T, Toyoda K, Endo K, Ohara T, Fujinami J, Nagatsuka K, Minematsu K,Clinical significance of fluid-attenuated inversion recovery vascular hyperintensities in TIA, *Stroke*, 査読有り,44,2013,1635-1640

DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000787.

(14) Sato S, Uehara T, Hayakawa M,

Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K, Intra- and extracranial atherosclerotic disease in acute spontaneous intracranial hemorrhage, J Neurol Sci, 査読有り, 332, 2013,116-120

DOI: 10.1016/j.jns.2013.06.031.

(15) 上原敏志, 峰松一夫, TIA クリニック, Modern Physician, 査読なし, 35, 2015, 647-651

(16) 上原敏志, 一過性脳虚血発作 (TIA) の発症機序と症候, Prog.Med, 査読なし, 33, 2013, 1705-1708

(17) 上原敏志, 一過性脳虚血発作の概念, 日本臨床 (増刊号), 72, 2014, 266-269

(18) 上原敏志, TIA クリニック, Stroke Care, 査読なし, 4, 2102, 8-

[学会発表](計 7 件)

Uehara T, Incidence and predictors of subsequent ischemic stroke within 90 days of transient ischemic attack onset, using data of a multicenter prospective study, International Stroke Conference 2015, 2015. 2. 12, Nashville, (Moderate poster presentation)

Uehara T, Factors associated with lesions on diffusion-weighted imaging in patients with transient ischemic attack: results of an interim analysis of a multicenter prospective TIA registry, World Stroke Congress, 2014. 10. 25, Istanbul, (oral presentation)

Uehara T, Factors associated with recurrent TIA: an interim analysis of a multicenter prospective TIA registry, Asia Pacific Stroke Conference 2014, 2014. 09. 14, Taipei, (Poster)

Uehara T, Incidence and predictors of subsequent ischemic stroke within 90 days of transient ischemic attack

onset-Results of an interim analysis of a multicenter study-, International TIA/ACVS Conference, 2013. 11.16, Tokyo, (Symposium)

Uehara T, Surveillance and guide of TIA in Japan, Asia Pacific Stroke Conference 2012, 2012.09.11, Tokyo, (Symposium)

上原敏志, TIA の診断のポイント (TIA mimics との鑑別も含めて), 第 40 回日本脳卒中学会総会, 2015.3. 27, 広島, (教育講演) 上原敏志, わが国における TIA レジストリの現況, 第 39 回日本脳卒中学会総会, 2014. 3. 14, 大阪, (シンポジウム)

[図書](計 5 件)

(1) 上原敏志, 中外医学社, 脳梗塞診療読本, 豊田一則, 編, 一過性脳虚血発作, 2014, pp294-309

(2) 上原敏志, 文光堂, 脳血管障害の急性期マネジメント, 橋本信夫, 監修, 清水宏明, 編, 一過性脳虚血発作と急性脳血管症候群, 2014, pp127-131

(3) 上原敏志, 日本医事新報社, あなたも名医! 脳卒中と一過性脳虚血発作を見逃すな!, 内山真一郎, 編, 一過性脳虚血発作は救急疾患か?, 2013, pp96-101

(4) 上原敏志, 中外医学社, 脳卒中レジデントマニュアル 峰松一夫 監修, 横田千晶 編, 急性期脳卒中の診断と治療 脳梗塞・TIA の臨床病型診断・治療 B 一過性脳虚血発作 (TIA), 2013, pp54-57

(5) 上原敏志, 峰松一夫, 診断と治療社, 急性期医療の実際, 峰松一夫, 上原敏志, 編, TIA の概念および定義, 2013, pp2-7

[産業財産権]  
出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

[その他]  
ホームページ等  
なし

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

上原 敏志 (UEHARA Toshiyuki)

国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号 : 60505098

(2) 研究分担者

豊田 一則 (TOYODA Kazunori)

国立循環器病研究センター・病院・部長

研究者番号 : 50275450

峰松 一夫 (MINEMATSU Kazuo)

国立循環器病研究センター・病院・副院長

研究者番号 : 60200094