

Journal club

2016年7月5日

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院

神経内科 鹿島 悟

論文名

ORIGINAL ARTICLE

One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke

Pierre Amarenco, M.D., Philippa C. Lavallée, M.D., Julien Labreuche, B.S.T., Gregory W. Albers, M.D., Natan M. Bornstein, M.D., Patrícia Canhão, M.D., Louis R. Caplan, M.D., Geoffrey A. Donnan, M.D., José M. Ferro, M.D., Michael G. Hennerici, M.D., Carlos Molina, M.D., Peter M. Rothwell, M.D., Leila Sissani, B.S.T., David Školoudík, M.D., Ph.D., Philippe Gabriel Steg, M.D., Pierre-Jean Touboul, M.D., Shinichiro Uchiyama, M.D., Éric Vicaut, M.D., and Lawrence K.S. Wong, M.D., for the TIAregistry.org Investigators*

＜TIA、軽症脳梗塞発症後1年での脳梗塞リスクについて＞

背景 ①

TIAおよび軽症脳梗塞についての過去の研究

➤ 1997年から1998年にかけて行われたJohnstonらの研究¹⁾

① TIAと診断をうけた全患者(N=1707)の、3か月後までの結果

- ・ 脳梗塞発症: 10.5% (n=180)

- ・ 心血管系イベント(心筋梗塞、不安定狭心症、慢性心不全、心室性不整脈)による入院: 2.6% (n=44)

- ・ 死亡: 2.6% (n=45)

② TIA発症3か月後までに TIA再発: 12.7% (n=216)

➤ メタ解析の報告では、TIA発症後90日以内に脳卒中を発症する危険度は15-20%²⁾

1) JAMA 2000; 284: 2901-6

2) Arch Intern Med 2007; 167: 2417-2422.

背景 ②

➤ EXPRESS研究³⁾

- TIA発症平均1日後に治療を受けた場合、90日以内の大きな脳卒中発症率は**2.1%**。
- 平均20日後に治療を受けた場合に比べて90日以内の大きな脳卒中発症率が**80%軽減**され、入院期間の短縮や入院経費、さらに6か月後の後遺症が軽減

➤ SOS-TIA研究⁴⁾

24時間対応型のTIA専門病院において発症24時間以内にTIAあるいは軽症脳卒中と診断され直ちに治療が開始された場合、90日以内の大きな脳卒中発症率が**1.24%**となり、治療しなかった場合の予測値と比べ**79.2%軽減**

3) Lancet 2007;370:1432-1442

4) Lancet Neurol 2007;6:953-960

背景 ③

- 過去の研究報告より、TIA管理は早急な原因検索、治療薬の導入、再発予防という面で大幅に変化
- 近年のガイドラインにおいては、脳梗塞発症危険予測として
ABCD2スコアを用いて脳梗塞リスクのtriageを行う事が推奨
- 脳卒中治療ガイドライン2015(協和企画)
「TIAと診断すれば可及的速やかに発症機序を評価し、脳梗塞発症予防のための治療を直ちに開始することを強く推奨(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の使用が推奨(グレードB)」

ABCD2スコア

➤ Rothwellら⁵⁾やJohnstonら⁶⁾により、TIA発症後48時間以内の脳梗塞発症のリスク評価として開発

➤ TIA発作後48時間以内の脳梗塞リスク⁶⁾

0-3点が1.0%

4-5点が4.1%

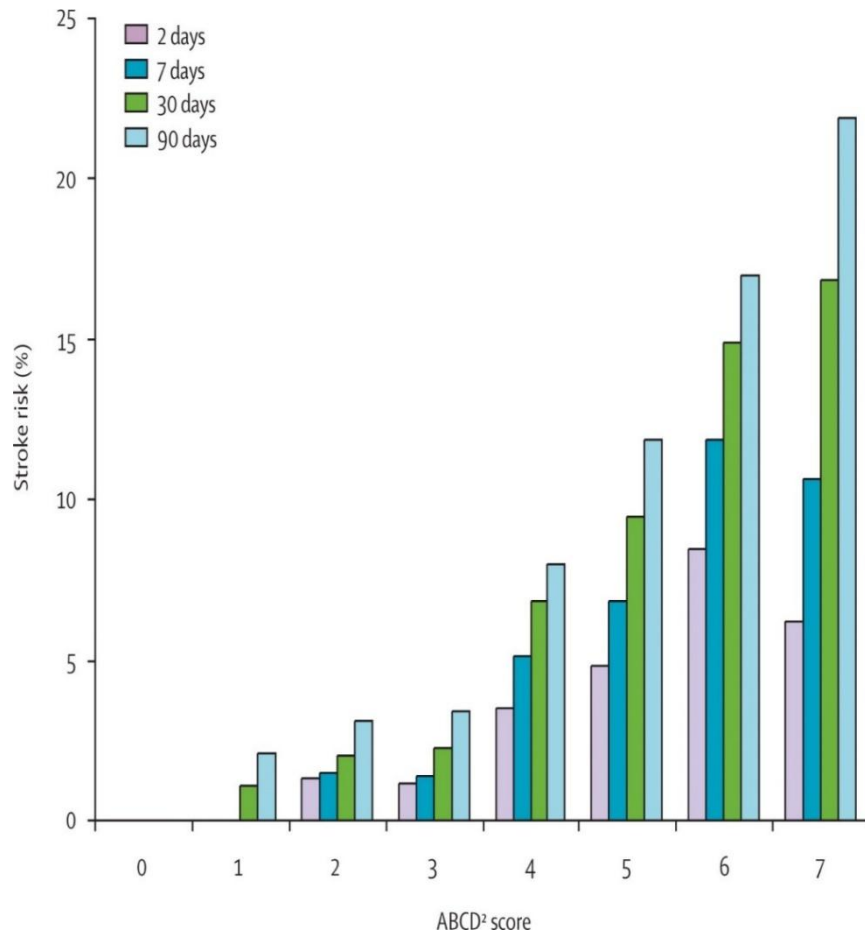
6-7点では8.1%

点数が高くなるほど、脳梗塞発症リスクが高くなる

5) Lancet 2005;366:29-36.

6) Lancet 2007; 369: 283-292

ABCD2スコア



6) Lancet 2007 ; 369 : 283-292より引用

A: Age ≥ 60 years (1 points)
B: Blood pressure $\geq 140/90$ mmHg (1 points)
C: Clinical features; unilateral weakness (2 points)
Speech disturbance without weakness (1 point)
D: Diabetes mellitus (1 point)
Duration of symptoms; 10-59 minutes (1 point)
 ≥ 60 minutes (2 points)



**発症24時間以内でABCD2スコア4点
以上の場合急性期加療を推奨⁷⁾、⁸⁾**

7) <http://www.nice.org.uk/guidance/cg68>

8) Cerebrovasc Dis 2008;25:457-507

背景 ④

- TIAもしくは軽症脳梗塞患者に対しての急性期治療が広く導入され、予後や発症危険予測に関して 再度見直す重要性が高まっていた
- TIA registry.org projectによるTIAもしくは軽症脳梗塞患者の5年間の追跡調査が開始されることとなった
- 今回は途中経過として1年間のfollow-upデータについての検討

方 法

- 前向き観察研究 (The TIA registry.org project)
- Sanofi社、Bristol-Myers Squibb社からの研究助成あり
- 参加施設
 - 21か国、61施設が参加
 - 日本も参加し345症例を登録。米国は不参加
 - スペイン、ドイツ、フランスから48%が登録
- 参加施設の条件
 - ・全て脳卒中専門医の治療を受けるシステムが構築
 - ・過去3年間に於いて年間100人以上のTIA患者を診ている施設

方法：症例群

- 期間：2009年6月～2011年12月
- 症例群：18歳以上、TIAまたは軽症脳梗塞で発症7日以内に脳卒中専門家に初期評価された症例
 - ※ TIA患者：一過性黒内障もしくは症状消失した脳虚血を発症した症例
 - ※ 軽症脳梗塞患者：mRS 0-1
- データ内容
 - web-based case report formを用い保管
 - 画像や治療薬、症状やリスク因子(喫煙、血圧、脂質)を記録
- 定期的なフォローアップ
 - 発症1、3、12か月目
 - 以後、1年おきに観察を行い、計5年間施行

方 法 : Outcome

Primary Outcome

➤ 心血管関連死

(致死的ACS、致死的脳卒中、PE、突然死、予期せぬ死亡)

➤ 非致死的脳卒中(脳出血、脳梗塞)

➤ 非致死的急性冠症候群

Secondary Outcome(個々のPrimary Outcomeについて)

➤ TIA再発、あらゆる死因での死亡、そして出血

Outcomeの定義

➤ 脳梗塞発症：①か②のいずれか

① 24時間以上持続する新規神経症状の脱落。
原因が虚血性病変以外は除外。

②画像において脳梗塞所見が認められた神経症状の脱落

➤ 脳出血発症：

急性期の脳実質への血液漏出。
重症度にはGUSTO基準を使用。

重度：治療を要する血行動態悪化

中等度：輸血が必要な場合

軽度：輸血不要

➤ 心血管関連死亡：

致死的ACS、致死的脳卒中、PE、
突然死、予期せぬ死亡。

致死的脳梗塞およびACSは発症
30日以内の死亡とする。

➤ TIA：

24時間以内に消失する新規神経症状。

画像検査において新規梗塞が認められない。

方法：解析方法 ①

- 年間の発症率を2.5%と推定。最大5年間のfollow-up期間でのPrimary outcomeの相対精度10%を満たすサンプルサイズを5000人と算出
- 5年間の追跡で25%の対象患者の減少率があると推定（Peto法を用いて標準誤差を計算）
- Endpoint発生率：1年間で18%、5年目では9%と推定
- 連続変数は、標準偏差や中央値、そして四分位範囲で表示
- カテゴリー変数は発症頻度や百分率で表示
- Primary outcomeおよびSecondary outcomeの一部の累積発症率については、Kaplan-Meier曲線を使用し比較

方法：解析方法 ②

- 発症率の比較にはLog-rank検定を使用
- 1年時follow-up dataのない症例については最終follow時のdataが利用可能かを確認
- 脳梗塞発症リスク評価のSubgroup解析
cox比例ハザードモデルで、①-④に関するリスクの層別評価を施行
 - ① 症状発症から専門医診察までの時間 (≤ 24 時間 VS > 24 時間)
 - ② ABCD2スコア (≤ 3 VS 4-5 VS 6-7)
 - ③ 画像上指摘される新規脳梗塞の病変数 (0 VS 1 VS ≥ 1)
 - ④ TOAST分類: 急性期脳梗塞の病型分類
(大血管アテローム硬化、心原性、小血管閉塞、その他の因子、原因不明)
- 解析には、SAS Institute version 9.3を使用

結果: Study Participants

4789 Patients enrolled in the registry

206 Excluded :

- 173 Did not meet inclusion criteria
- 33 With no follow-up information after qualifying event

4583 Patients included in analysis

383 Incomplete 1-year follow-up

- 219 (n=14 withdrew consent) with 3-month visit as last follow-up
- 109 (n=14 withdrew consent) with 1-month visit as last follow-up
- 55 (n=2 withdrew consent) with discharge as last follow-up

4200 informative patients at 1-year
(attended 1-year or later visit or death
recorded by investigator)

Inclusion criteria

- 18歳以上でTIAもしくは軽症脳梗塞で7日以内に脳卒中専門家に評価された患者
- TIA患者は一過性黒内障もしくは脳虚血を起こしている者。軽症脳梗塞患者はmRS0-1であり、いずれも脳卒中専門医の初期評価により決定する

結果：患者背景

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Value (N=4583)
Evaluated by stroke specialist within 24 hr after symptom onset — no. (%)	3593 (78.4)
Age — yr	66.1±13.2
Male sex — no./total no. (%)	2755/4574 (60.2)
Medical history — no./total no. (%)	
Hypertension	3174/4533 (70.0)
Diabetes	879/4494 (19.6)
Dyslipidemia	3194/4571 (69.9)
Former smoker	1105/4498 (24.6)
Current smoker	984/4498 (21.9)
Regular alcohol consumption	913/4492 (20.3)
Regular physical activity	979/4381 (22.3)
Stroke or TIA	803/4567 (17.6)
Coronary artery disease	565/4562 (12.4)
Peripheral artery disease	129/4540 (2.8)
Atrial fibrillation or flutter	388/4565 (8.5)
Congestive heart failure	124/4562 (2.7)
Clinically significant valvular disease or prosthetic heart valve	123/4566 (2.7)
Modified Rankin score — no./total no. (%)†	
0	3122/4475 (69.8)
1	1353/4475 (30.2)
Body-mass index‡	26.5±4.6
Blood pressure — mm Hg	
Systolic	146±24
Diastolic	81±13
Glucose — mg/dl	
Median	105
Interquartile range	92–128
Cholesterol — mg/dl	
LDL	119±39
HDL	50±16
Living alone — no./total no. (%)	1516/4472 (33.9)
Living in rural area — no./total no. (%)	634/4485 (14.1)
Unemployed — no./total no. (%)§	234/4375 (5.3)
Educational level — no./total no. (%)	
No education	240/4193 (5.7)
Primary education	1389/4193 (33.1)
Secondary education	1890/4193 (45.1)
Tertiary education	674/4193 (16.1)

年齢66歳程度。BMIは26.5前後
男女比6:4
既往歴：
高血圧症(70%)
脂質異常症(70%)
喫煙は過去喫煙者も含めると約半数
mRSは約7割が0

* Plus-minus values are means ±SD. To convert the values for cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586. HDL denotes high-density lipoprotein, LDL low-density lipoprotein, and TIA transient ischemic attack.

† Scores on the modified Rankin scale range from 0 to 6, with 0 indicating no symptoms, 1 no disability, and 6 death.

‡ The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

§ Excluded were students, persons receiving a disability pension, and the elderly receiving a pension.

結 果 : 入院中検査、治療

Table 2. Main Investigation Findings during Evaluation by Stroke Specialist and Key Urgent Treatment before Discharge.*

Investigation or Treatment	Value (N = 4583)
Main investigations	
Brain imaging: CT or DWI	
Evaluated — no. (%)	4422 (96.5)
Any acute infarction — no./total no. (%)	1476/4422 (33.4)
Extracranial imaging: CT, MRA, or Doppler	
Evaluated — no. (%)	4028 (87.9)
≥1 Stenosis of ≥50% or occlusion — no./total no. (%)†	618/3993 (15.5)
Intracranial imaging: CT, MRA, or Doppler	
Evaluated — no. (%)	3659 (79.8)
≥1 Stenosis of ≥50% or occlusion — no./total no. (%)†	491/3633 (13.5)
ECG or 24-hr Holter ECG — no./total no. (%)	
Evaluated	4013/4428 (90.6)
Atrial fibrillation or flutter	410/3960 (10.4)
New diagnosis of atrial fibrillation or flutter	199/3960 (5.0)
Cardiac echography: TTE or TEE — no./total no. (%)	
Evaluated	2538/4325 (58.7)
≥1 Clinically significant abnormality	112/2521 (4.4)
Key urgent treatments	
Carotid revascularization — no. (%)	166 (3.6)
Anticoagulant agent for any atrial fibrillation — no./total no. (%)‡	315/3913 (8.1)
≥1 Antiplatelet therapy — no./total no. (%)	4046/4486 (90.2)

CT,MRIは96.5%で施行
約1/3で急性期梗塞像が判明
頭蓋外血管評価は約87%で施行
頭蓋内血管評価は約80%で施行
ECGもしくはHolterECGは90%で施行
新規Afもしくはflutterを5%で認めた

入院中治療
血行再建術(3.6%)
抗凝固薬(8.1%)
抗血小板薬(90%)

* Data on specific findings were missing for some patients who were evaluated. For example, 4028 patients underwent extracranial imaging, but data with respect to stenosis were available for only 3993 patients. CT denotes computed tomography, DWI diffusion-weighted imaging, ECG electrocardiography, MRA magnetic resonance angiography, TEE transesophageal echocardiography, and TTE transthoracic echocardiography.

† A total of 23.2% of the patients had at least one extracranial or intracranial stenosis of 50% or more.

‡ Any atrial fibrillation includes previously and newly diagnosed atrial fibrillation.

結 果 : 治療薬 follow-up

Table 3. Medication Use.

Medication	Before Admission (N=4583)	At Discharge (N=4583)	At 3 Months (N=4086)	At 12 Months (N=3960)
	<i>number/total number (percent)</i>			
≥1 Antiplatelet agent	1225/4555 (26.9)	4046/4486 (90.2)	3293/4043 (81.4)	3052/3872 (78.8)
Aspirin	1069/4550 (23.5)	3015/4437 (68.0)	2445/3996 (61.2)	2239/3863 (58.0)
Other antiplatelet agent	272/4550 (6.0)	1542/4437 (34.8)	1274/3996 (31.9)	1141/3863 (29.5)
Aspirin and other antiplatelet agent	121/4550 (2.7)	593/4437 (13.4)	473/3996 (11.8)	336/3863 (8.7)
≥1 Anticoagulant agent	230/4552 (5.1)	791/4501 (17.6)	673/4035 (16.7)	672/3859 (17.4)
≥1 Antihypertensive agent	2495/4564 (54.7)	3075/4544 (67.7)	2779/4009 (69.3)	2739/3835 (71.4)
1	1048/4518 (23.2)	1416/4438 (31.9)	1210/3998 (30.3)	1147/3823 (30.0)
2	802/4518 (17.8)	904/4438 (20.4)	873/3998 (21.8)	920/3823 (24.1)
≥3	599/4518 (13.3)	609/4438 (13.7)	685/3998 (17.1)	662/3823 (17.3)
≥1 Lipid-lowering agent	1213/4559 (26.6)	3156/4521 (69.8)	2797/4006 (69.8)	2591/3838 (67.5)
Statin	1125/4551 (24.7)	3022/4490 (67.3)	2707/3995 (67.8)	2497/3829 (65.2)
Other lipid-lowering agent	125/4551 (2.7)	151/4490 (3.4)	127/3995 (3.2)	145/3829 (3.8)

- 3か月時点と12か月時点での内服比率は退院時点と大きく変化なし
- 血圧、脂質は3か月時点と12か月時点では増悪を認めなかった

結果 : Outcome

Table 4. One-Year Event Rates.*

Outcome	Patients (N=4583) no. (%)
Primary outcome	
Major cardiovascular events	274 (6.2)
Death from cardiovascular causes	25 (0.6)
Nonfatal stroke	210 (4.7)
Nonfatal acute coronary syndrome	39 (0.9)
Secondary outcomes	
Death from any cause	80 (1.8)
Stroke or TIA	533 (12.0)
Stroke	224 (5.1)
TIA	326 (7.4)
Intracerebral hemorrhage	16 (0.4)
Acute coronary syndrome	46 (1.1)
Myocardial infarction	16 (0.4)
Bleeding	87 (2.0)
Moderately severe bleeding†	16 (0.4)
Major bleeding‡	18 (0.4)

Primary Outcomeは6.2%で発症

心血管関連死 25例(0.6%)

非致死的脳卒中 210例(4.7%)

非致死的ACS 39例(0.9%)

* Percentages are Kaplan–Meier estimates.

† Moderately severe bleeding was defined according to the Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Factor for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) definition: bleeding that requires transfusion of blood but does not lead to hemodynamic compromise requiring intervention.

‡ Major bleeding was defined according to the GUSTO definition for severe bleeding: documented intracranial hemorrhage or bleeding that causes hemodynamic compromise requiring blood or fluid replacement, inotropic support, ventricular assistance devices, surgical intervention (other than vascular site repair), or cardiopulmonary resuscitation to maintain a sufficient cardiac output.

結果：Primary outcomeのKaplan-Meyer曲線

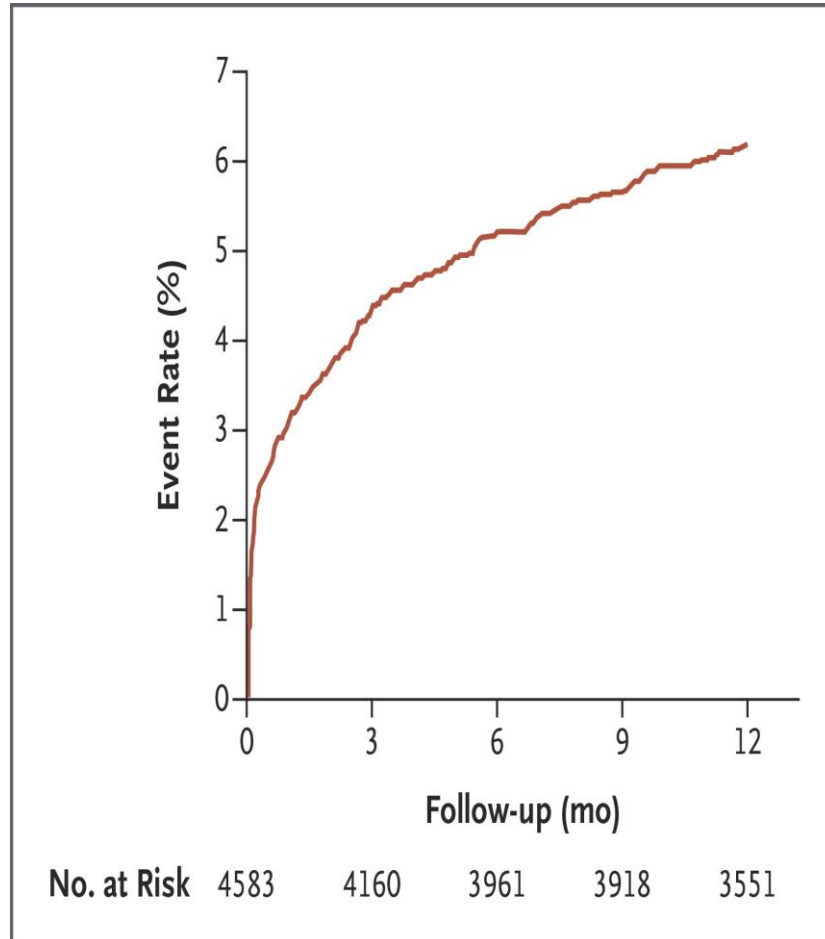


Figure 1. Cumulative Incidence of the Composite Outcome in the Overall Population.

The composite outcome included stroke, an acute coronary syndrome, and death from cardiovascular causes.

- 12か月時点での Primary Outcomeの総数は**274**
- 12ヶ月時点での Kaplan-Meier曲線での Primary Outcome累積発症率は **6.2%** (95%CI 5.5-7.0)
- 90日時点での累積発症率は **3.7%**

結果： 脳卒中再発リスクの Subgroup解析

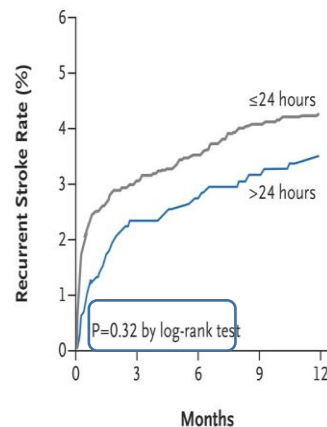
有意差を認めたのは3項目

ABCD2score 6-7点

Multiple acute infarction

Large-artery atherosclerosis

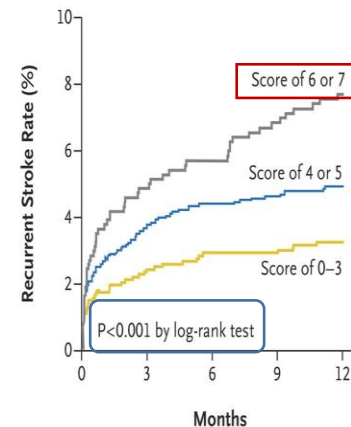
A Rate of Recurrent Stroke According to Time from Symptom Onset to Evaluation by Stroke Specialist



No. at Risk

≤24 hours	3593	3289	3101	3067	2965
>24 hours	990	926	888	881	850

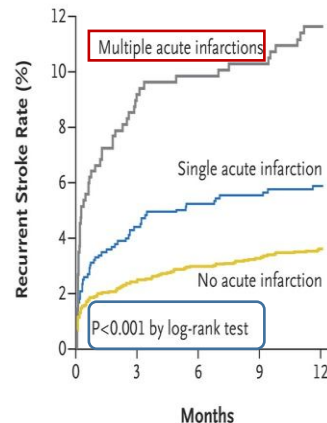
B Rate of Recurrent Stroke According to ABCD² Stroke Risk Score



No. at Risk

Score of 0-3	1294	1221	1175	1166	1063
Score of 4 or 5	1851	1701	1633	1625	1484
Score of 6 or 7	745	684	657	642	596

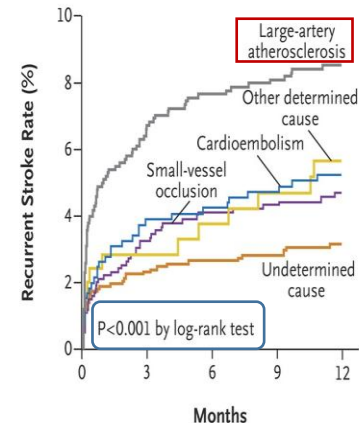
C Rate of Recurrent Stroke According to Finding on Brain Imaging



No. at Risk

No acute infarction	2946	2699	2570	2542	2289
Single acute infarction	995	926	894	885	821
Multiple acute infarctions	481	414	397	394	357

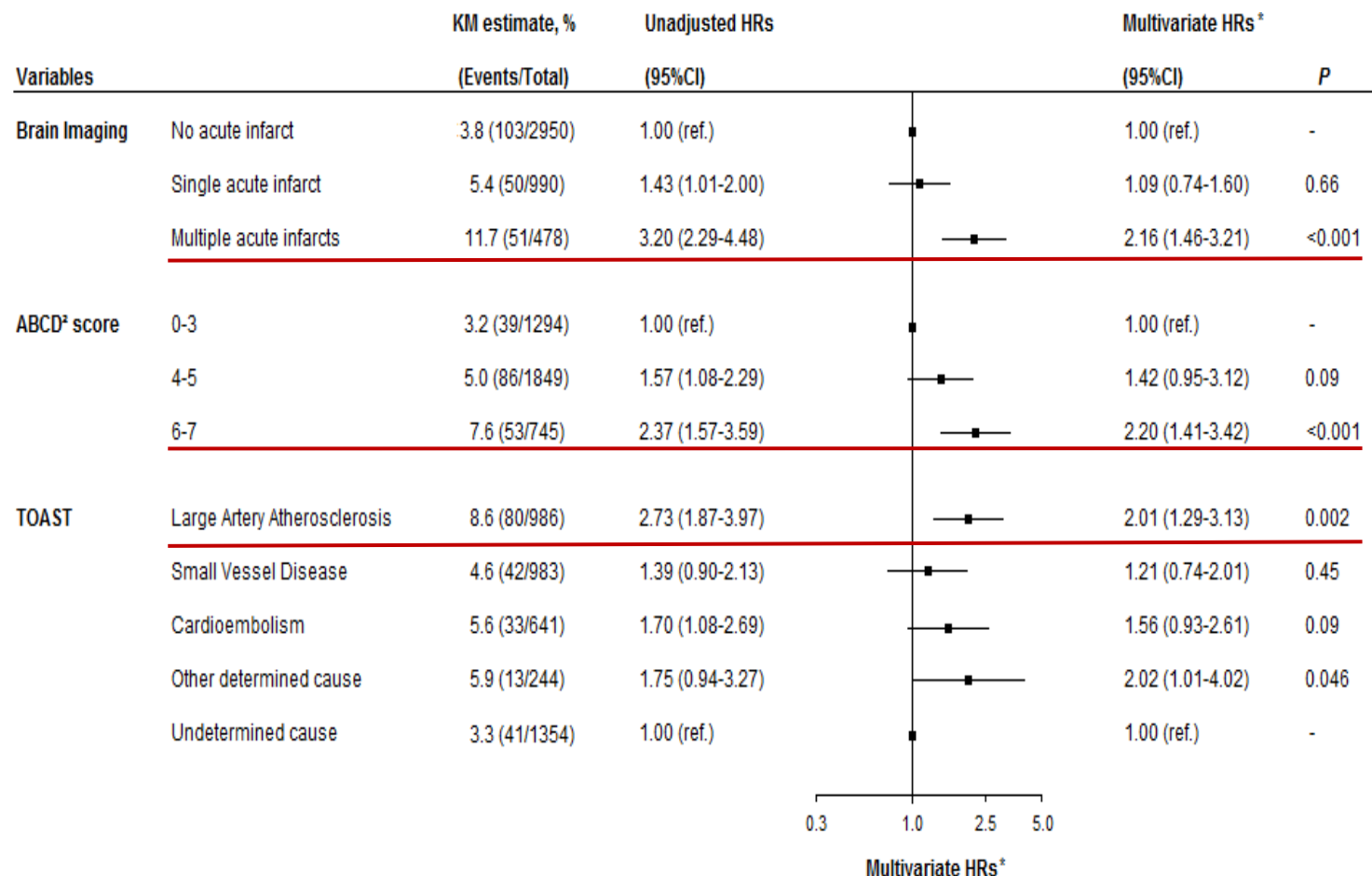
D Rate of Recurrent Stroke According to Cause of TIA or Minor Stroke (TOAST Classification)



No. at Risk

Large-artery atherosclerosis	987	892	863	853	799
Small-vessel occlusion	983	905	862	857	790
Cardioembolism	641	584	570	561	494
Other determined cause	244	214	205	198	184
Undetermined cause	1354	1263	1206	1199	1085

結 果 : 1年時点での脳梗塞再発リスク



多変量解析においてMultiple acute infarcts, ABCD2score 6-7点, Large Artery Atherosclerosisがbaselineと比較し2倍以上の脳卒中発症リスクがあることが判明

考察 ①

- 過去の報告と比較して脳梗塞再発リスクは半数以下であった
理由として早期からの脳卒中治療の介入（抗血小板薬、抗凝固薬、血管内治療、降圧薬、スタチン）が影響していると考えられた
- 早期からの強固な抗血小板薬による治療の有効性については
CHANCE trial⁹⁾で示されている

P: NIHSS3点以下の軽症脳梗塞もしくはABCD2スコア4点以上のTIA

I: 急性期21日間にアスピリン+クロピドグレル

C: アスピリン単独治療

O: 90日間の脳卒中発症が有意に低く、出血性脳卒中の有意差なし

考 察 ②

- 多発脳梗塞、ABCD2スコア6-7点、大血管のアテローム動脈硬化は脳梗塞発症リスクを2倍以上にしていることが判明
- ABCD2スコアは点数でリスクを層別化するのにはいまだに効果的
- 脳梗塞再発患者のうち22%がABCD2スコアが4点未満の患者
その原因としてはAfや50%以上の頸動脈狭窄が存在していると考えられた

考 察 : LIMITATION

① 施設の選択がランダムではなかった

- ・ 今回の研究での各施設の参加人数の平均は54人。
- ・ 年間100人以上のTIA患者を診ていることを前提としている施設と考えると低い値。見積もりの時点で過度の推定値を出していた、もしくは全ての患者を登録に組み込んでいない可能性がある

② データの裏付けを正確にとったのは10%程度であった

Outcomeは明らかなものであり、登録を行う段階で間違いは起こりにくい

③ 1年のフォローアップの段階で380人以上がフォローアップされておらずデータが失われている

恣意性の有無に関しては記載なし

結 語

- TIAもしくは軽症脳卒中患者に対してABCD2スコアはいまだに有能なリスク因子であるが、4点以上の患者のみに治療を行う場合は約20%の早期脳梗塞再発を見逃すこととなる
- ABCD2スコア 6-7点,多発脳梗塞所見、大血管のアテローム動脈硬化は脳梗塞の再発リスク因子として強く関与していると考えられる

本論文のEditorial

本研究の臨床的意義

- ① 脳卒中専門医の診察を早期に行い適切な治療を行う事が効果的であった
- ② 3か月から12か月Follow-upにかけての内服アドヒアランスが良好であった
- ③ 脳梗塞再発の22%はABCD2スコア4点未満であり、脳梗塞再発予測因子の確立が望まれる

本研究を踏まえた今後の方針

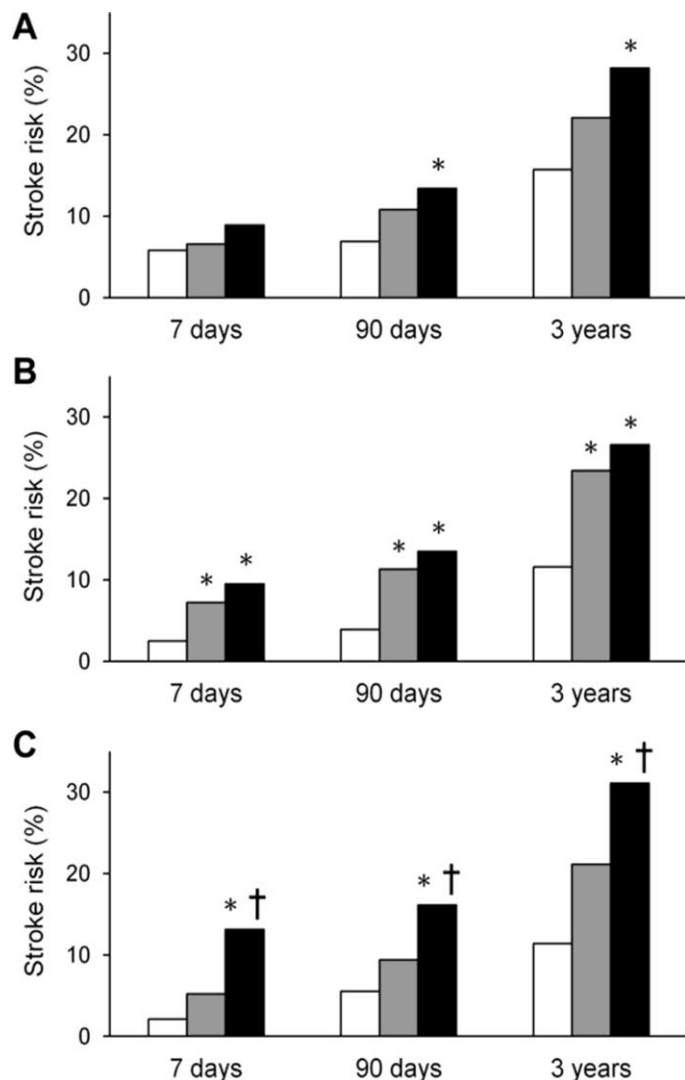
- 現状では、TIA症例に対してABCD2スコアは簡便であり、発症予測因子として非常に有能
- 神経内科外来現場においても入院適応についての一助
- ABCD2スコアの欠点：画像所見や不整脈評価がされていないこと
- 本邦TIA研究班¹⁰⁾の報告
発症48時間以内、ABCD2スコア4点以上、短期間に繰り返すTIAを基準にMRI拡散強調画像病変、有意な頸動脈病変・頭蓋内血管病変、心房細動合併例は緊急入院の検討を行うべき(レベル5)
- ABCD2スコアに画像所見を加えたものとしてABCD3-Iがある

	ABCD2	ABCD3	ABCD3-I
年齢 $\geq$ 60歳	1	1	1
BP $\geq$ 140/90mmHg	1	1	1
構音障害 麻痺	1	1	1
	2	2	2
持続時間:10-59分 $\geq$ 60分	1	1	1
	2	2	2
DM	1	1	1
7日以内のTIAの既往	NA	2	2
同側頸動脈 $\geq$ 50%狭窄	NA	NA	2
DWIで高信号	NA	NA	2
Total	0-7	0-9	0-13

点数	ABCD2	ABCD3	ABCD3-I
Low	0-3	0-3	0-3
Moderate	4-5	4-5	4-7
High	6-7	6-9	8-13

ABCD2スコアでの評価項目に
「7日以内のTIAの既往」を
加えたものを**ABCD3score (0-9)**
さらに
「同側頸動脈 $\geq$ 50%狭窄」
「急性期DWIでHigh」の
画像項目を追加したものを
ABCD3-I (0-13) とする¹¹⁾

Stroke incidence after transient ischemic attack (TIA).¹²⁾



A: ABCD2スコア
B: ABCD3スコア
C: ABCD3-Iスコア

□ : low-risk
 □ : moderate-risk
 ■ : high-risk

➤ ABCD3スコア, ABCD3-Iスコアは
 ABCD2スコアに比べTIA発症後の脳梗塞
 再発予測に優れている

➤ 頭蓋内画像所見を加えることにより
 長期(3年)の危険度予測ができるという
 報告がある¹²⁾

* $P < 0.05$ vs low-risk patients;
 † $P < 0.05$ vs moderate-risk patients.