

3. TIAの急性期治療と脳梗塞発症防止

推奨

1. 一過性脳虚血発作(TIA)を疑えば、可及的速やかに発症機序を確定し、脳梗塞発症予防のための治療を直ちに開始しなくてはならない(グレードA)。
2. TIAの急性期(発症48時間以内)の再発防止には、アスピリン160～300mg/日の投与が推奨される(グレードA)。
3. 非心原性TIAの脳梗塞発症予防には抗血小板療法が推奨され、本邦で使用可能なものはアスピリン75～150mg/日、クロピドグレル75mg/日(以上、グレードA)、シロスタゾール200mg/日、チクロピジン200mg/日(以上、グレードB)である。必要に応じて降圧薬(アンジオテンシン変換酵素阻害薬など)、スタチンの投与も推奨される(グレードA)。
4. 非弁膜症性心房細動(NVAF)を中心とする心原性TIAの再発防止には、第一選択薬はワルファリンによる抗凝固療法(目標INR：70歳未満では2.0～3.0、70歳以上では1.6～2.6)である(前者グレードA、後者グレードB)。
5. 狭窄率70%以上の頸動脈病変によるTIAに対しては、頸動脈内膜剥離術(CEA)が推奨される(グレードA)。狭窄率50～69%の場合は年齢、性、症候などを勘案しCEAを考慮する(グレードB)。狭窄率50%未満の場合は、積極的にCEAを勧める科学的根拠に乏しい(グレードC1)。CEA適応症例ではあるが、心臓疾患合併、高齢などCEAハイリスクの場合は、適切な術者による頸動脈ステント留置術(CAS)を行っても良い(グレードB)。
6. TIAおよび脳卒中発症予防に、禁煙(グレードA)、適切な体重維持と運動の励行が推奨される(グレードC1)。飲酒は適量であれば良い(グレードC1)。

●エビデンス

TIA発症後90日以内の脳梗塞発症例のうち約半数は、TIA発症後48時間以内に発症した^{1, 2)}。メタアナリシスによると、TIA発症後90日以内に脳卒中を発症する危険度は15～20%であった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が2.1%となり、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した(The Early use of eXisting PREventive Strategies for Stroke study : EXPRESS)^{4, 5)}。また1日24時間対応型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に比べて79.2%軽減した(SOS-TIA)⁶⁾。

TIA後の脳梗塞発症の危険度予測には、ABCD score[A=age、B=blood pressure、C=clinical features(weakness/speech disturbance/other symptoms)、D=duration of symptoms]⁷⁾、ABCD² score(ABCD scoreに糖尿病を追加)⁸⁾、diffusion-weighted MRIが有用⁹⁾という報告がある。脳梗塞発症予防には、TIAの発症機序を明らかにする必要がある。このためには、塞栓源となる心疾患の検索(長時間モニター心電図、検出などが重要である経胸壁心エコー図検査、経食道心エコー図検査)や頸動脈エコー図検査、経頭蓋超音波ドップラー法(transcranial doppler:TCD)による微小塞栓信号(microembolic signal:MES)検出などが重要である¹⁰⁻¹⁶⁾。

脳梗塞もしくはTIAの急性期再発防止には、アスピリン160~300mg/日、慢性期再発防止にはアスピリン75~150mg/日¹⁷⁾あるいは75~325mg/日¹⁸⁾が有効であった(Ia)。TIA後の脳梗塞発症予防に関しては、アスピリンよりもチクロピジンがやや優っている(Ia)^{19、20)}。但し、チクロピジンはクロピドグレルと同等の脳梗塞発症予防効果があったが安全性では劣っていた(Ia)^{21、22)}。日本人を対象として脳梗塞例にシロスタゾールとプラセボのランダム化比較試験を行った結果、プラセボに比較してシロスタゾールは脳梗塞再発を41.7%抑制した²³⁾(Ib)。3か月以内のTIAまたは脳梗塞例で、他の危険因子を合併したハイリスク例を対象としたクロピドグレル75mg単独もしくはクロピドグレル75mgとアスピリン75mgの併用療法との比較試験では、両群間で脳梗塞再発に有意差はなかった〔Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with recent TIA or ischemic Stroke (MATCH) trial]²⁴⁾(Ib)。本試験では、クロピドグレルとアスピリンの併用療法群では単独群に比べて、生命に関わる重篤な出血性合併症発症のリスクが2倍あった。

本邦で行われた脳および心血管疾患例に対する抗血栓療法に関する大規模観察研究においても、抗血栓薬の2剤併用は出血性合併症の発症が多いことが明らかにされた²⁵⁾(IIa)。TIAを含む(10%)明らかな心血管疾患もしくは複数の危険因子を有するハイリスク患者を対象とした、低用量アスピリン(75~162mg/日)単独投与群もしくは低用量アスピリンとクロピドグレル75mgとの併用群の比較試験によると、心血管疾患発症率に有意な群間差はなかった〔Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial]²⁶⁾(Ib)。脳卒中もしくはTIAの患者のみを対象とした本研究のサブ解析でも、低用量アスピリンとクロピドグレルとの併用療法は、これを発症後30日以内に開始すれば、低用量アスピリン単独療法に比較して再発抑制効果傾向が見られたが、30日以降に開始した場合は、両群間に有意差はなかった^{27、28)}(IIa)。

塞栓性心疾患、侵襲的治療を要する頸動脈高度狭窄性病変例を除外した、発症6か月以内のTIAもしくは軽症虚血性脳卒中を対象としたアスピリン単独とアスピリンおよびジピリダモール併用とのランダム化比較試験において(the European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial:ESPRIT)、併用群は、一次エンドポイント(非致死性脳卒中・心筋梗塞血管死、重症出血性合併症)の発生率を有意に低減した(ハザード比0.80、95%CI 0.66~0.98)²⁹⁾(Ib)。日本を含む35か国の2万例を超える虚血性脳卒中患者を対象として、アスピリン・ジピリダモール併用群とクロピドグレル服用群に分け、さらに降圧薬テルミサルタン服用の有無を掛け合わせて脳卒中再発抑制効果を比べた、Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes(PRoFESS) Trialの結果、脳卒中

再発防止に対して、アスピリン・ジピリダモール併用群のクロピドグレル服用群に対する非劣性は証明されず、テルミサルタン服用の有無でも脳卒中を含めた血管事故に差がなかった³⁰⁾。

降圧療法に関しては、5年以内のTIA含む脳卒中例を対象とした、アンジオテンシン変換酵素阻害薬であるペリンドプリル投与(単独もしくはこれに利尿薬であるインダパミドを併用)と偽薬群(他の降圧薬を随時使用可)との二重盲検比較試験の結果、高血圧の有無に関わりなく、実薬群で脳卒中再発が有意に低かった(Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study : PROGRESS)³¹⁾ (Ib)。スタチン療法に関しては、過去6か月以内に脳卒中もしくはTIAを発症した、冠動脈疾患歴のない患者を対象として、極めて高用量(80mg/日)のアトルバスタチン群とプラセボ群とを比較した結果、アトルバスタチンは脳卒中再発リスクを有意に抑制した³²⁾ (Ib)。

心房細動を中心とする塞栓源となりうる心疾患合併例や脳外科的手術を要する頸動脈高度狭窄例を除外したTIAを含む虚血性脳卒中例に対して、ワルファリン治療群(INR 1.4～2.8)とアスピリン治療群(325mg/日)とを比較した結果、両者で虚血性脳卒中、死亡に有意差はなかった³³⁾ (Ib)。非弁膜性心房細動(NVAF)を合併した脳梗塞、TIA例に対する再発防止には、ワルファリンによる抗凝固療法(INR:2.0～3.0目標)が第一選択であり³⁴⁻³⁷⁾ (Ia)、アスピリンの再発防止効果は有意ではなかった³⁵⁾ (Ia)。

狭窄率70%以上の頸動脈狭窄病変を合併したTIA、軽症脳梗塞に対しては、内科的治療単独よりも内科的治療と頸動脈内膜剥離術(CEA)併用のほうが脳卒中再発防止効果に優れていた³⁸⁻⁴²⁾ (Ia-Ib)。狭窄率50～69%では、狭窄率70%以上に比べて内科的治療単独と内科治療にCEA併用の再発防止効果の差が減じるため、年齢(<75歳)、性(男)、症候(半球症状)などを考慮に入れてCEAを実施の可否を検討する³⁸⁾ (Ib)、⁴³⁾ (IIa)。ECST³⁹⁾とNASCET⁴²⁾のデータを合わせて解析した結果、CEAの施行は発症後2週間以内に行うのが望ましいことが判明した⁴⁴⁾ (IIa)。狭窄率50%未満の頸動脈狭窄病変を合併したTIA、軽症脳梗塞に対して、頸動脈内膜剥離術を推奨する根拠は明らかでない³⁸⁻⁴²⁾ (Ia-Ib)。一方、CEA適応例であっても、CEAの治療成績を不良にするハイリスク因子(心臓疾患、重篤な呼吸器疾患、対側頸動脈閉塞、対側喉頭神経麻痺、頸部直達手術または頸部放射線治療の既往、CEA再狭窄例、80歳以上)の合併例に対して、遠位塞栓症を予防する装置つきのカテーテルを使用した頸動脈ステント留置術(CAS)が、適切な術者により行われた場合、CEAに劣らない治療効果および安全性が認められた⁴⁵⁾ (Ib)。

喫煙は、受動喫煙を含め⁴⁶⁾、年齢、人種、性別に関わりなく、脳卒中再発に悪影響を及ぼすが^{47, 48)} (IIa)、禁煙後5年間で危険度が消えた⁴⁸⁾ (IIa)。しかし、非喫煙群と同じになるには10～15年かかるとの報告もある。過量な飲酒は、脳卒中再発の危険度を上げたが(I)、適量の飲酒はむしろ脳卒中の危険度を下げた^{49, 50)} (IIb)。肥満⁵¹⁾や活動性の低下⁵²⁾は脳卒中リスクを上げた(IIb)。しかしこれらの喫煙、飲酒などの検討はいずれも脳梗塞に関するものであり、TIAに限ったものではない。

引用文献

- 1) Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. JAMA 2000 ; 284 : 2901-2906
- 2) Lisabeth LD, Ireland JK, Rissler JM, Brown DL, Smith MA, Garcia NM, et al. Stroke risk after transient ischemic attack in a population-based setting. Stroke 2004 ; 35 : 1842-1846

- 3) Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL, Hill MD, Manns BJ, Ghali WA. Early risk of stroke after transient ischemic attack : a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007 ; 167 : 2417-2422
- 4) Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, 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
- 5) Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. Effect of urgent treatment for transient ischaemic attack and minor stroke on disability and hospital costs (EXPRESS study) : a prospective population-based sequential comparison. *Lancet Neurol* 2009 ; 8 : 235-243
- 6) Lavalley PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot JM, Simon O, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA) : feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007 ; 6 : 953-960
- 7) Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, Redgrave JN, Warlow CP, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet* 2005 ; 366 : 29-36
- 8) Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007 ; 369 : 283-292
- 9) Purroy F, Montaner J, Rovira A, Delgado P, Quintana M, Alvarez-Sabin J. Higher risk of further vascular events among transient ischemic attack patients with diffusion-weighted imaging acute ischemic lesions. *Stroke* 2004 ; 35 : 2313-2319
- 10) Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack : a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke : co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention : the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006 ; 37 : 577-617
- 11) Telman G, Yalonetsky S, Kouperberg E, Sprecher E, Lorber A, Yarnitsky D. Size of PFO and amount of microembolic signals in patients with ischaemic stroke or TIA. *Eur J Neurol* 2008 ; 15 : 969-972
- 12) Ritter MA, Dittrich R, Thoenissen N, Ringelstein EB, Nabavi DG. Prevalence and prognostic impact of microembolic signals in arterial sources of embolism. A systematic review of the literature. *J Neurol* 2008 ; 255 : 953-961
- 13) Telman G, Kouperberg E, Sprecher E, Yarnitsky D. Countable and non-countable microembolic signals by TCD in first-ever stroke or TIA patients with PFO. *J Neurol Sci* 2008 ; 268 : 83-86
- 14) Gao S, Wong KS, Hansberg T, Lam WW, Droste DW, Ringelstein EB. Microembolic signal predicts recurrent cerebral ischemic events in acute stroke patients with middle cerebral artery stenosis. *Stroke* 2004 ; 35 : 2832-2836
- 15) Mayor I, Comelli M, Vassileva E, Burkhard P, Sztajzel R. Microembolic signals and carotid plaque morphology : a study of 71 patients with moderate or high grade carotid stenosis. *Acta Neurol Scand* 2003 ; 108 : 114-117
- 16) Serena J, Segura T, Castellanos M, Davalos A. Microembolic signal monitoring in hemispheric acute ischaemic stroke : a prospective study. *Cerebrovasc Dis* 2000 ; 10 : 278-282
- 17) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002 ; 324 : 71-86
- 18) Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I : Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories

- of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994 ; 308 : 81-106
- 19) Tohgi H, Murakami M. [Pathophysiology and treatment of thrombosis. (2) The effect of ticlopidine on TIA compared with aspirin. A double-blind, 12-month and open 24-month follow-up study]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1987 ; 76 : 49-52
 - 20) Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000 ; 31 : 1779-1784
 - 21) Fukuuchi Y, Tohgi H, Okudera T, Ikeda Y, Miyanaga Y, Uchiyama S, et al. A randomized, double-blind study comparing the safety and efficacy of clopidogrel versus ticlopidine in Japanese patients with noncardioembolic cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis* 2008 ; 25 : 40-49
 - 22) Uchiyama S, Fukuuchi Y, Yamaguchi T. The safety and efficacy of clopidogrel versus ticlopidine in Japanese stroke patients : combined results of two Phase III, multicenter, randomized clinical trials. *J Neurol* 2009 ; 256(6) : 888-897
 - 23) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, Otomo E, et al : Cilostazol stroke prevention study : A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000 ; 9 : 147-157
 - 24) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH) : randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 ; 364 : 331-337
 - 25) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease : a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 2008 ; 39 : 1740-1745
 - 26) Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1706-1717
 - 27) The CHARISMA Investigators. The main result of the CHARISMA trial. *Cerebrovasc Dis* 2006 ; 21(suppl 4) : 1. abstract 2
 - 28) Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER) : a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007 ; 6 : 961-969
 - 29) Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT) : randomised controlled trial. *Lancet* 2006 ; 367 : 1665-1673
 - 30) Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1238-1251
 - 31) Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001 ; 358 : 1033-1041
 - 32) Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 549-559
 - 33) Coull BM, Williams LS, Goldstein LB, Meschia JF, Heitzman D, Chaturvedi S, et al. Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke : report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a division of the American Heart Association). *Stroke* 2002 ; 33 : 1934-1942

- 34) Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993 ; 342 : 1255-1262
- 35) Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999 ; 131 : 492-501
- 36) Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation : a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolic Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke* 2000 ; 31 : 817-821
- 37) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 2001 ; 40 : 1183-1188
- 38) Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1415-1425
- 39) Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis : final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998 ; 351 : 1379-1387
- 40) Hobson RW 2nd, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 221-227
- 41) Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA* 1991 ; 266 : 3289-3294
- 42) Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 445-453
- 43) Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Harbison JW, Hachinski VC, Barnett HJ, et al. The risk of stroke in patients with first-ever retinal vs hemispheric transient ischemic attacks and high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Arch Neurol* 1995 ; 52 : 246-249
- 44) Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004 ; 363 : 915-924
- 45) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1493-1501
- 46) You RX, Thrift AG, McNeil JJ, Davis SM, Donnan GA. Ischemic stroke risk and passive exposure to spouses' cigarette smoking. Melbourne Stroke Risk Factor Study (MERFS) Group. *Am J Public Health* 1999 ; 89 : 572-575
- 47) Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989 ; 298 : 789-794
- 48) Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995 ; 274 : 155-160
- 49) Iso H, Baba S, Mannami T, Sasaki S, Okada K, Konishi M, et al. Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men : the JPHC Study Cohort I. *Stroke* 2004 ; 35 : 1124-1129
- 50) Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke : a meta-analysis. *JAMA* 2003 ; 289 : 579-588

- 51) Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. Arch Intern Med 2002 ; 162 : 2557-2562
- 52) Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk : a meta-analysis. Stroke 2003 ; 34 : 2475-2481