原因不明とされる脳梗塞症例の塞栓源探索に対する 血管内視鏡を用いた大動脈破綻プラーク観察の 有効性に関して

樋口 義治¹⁾, 平山 篤志¹⁾, 児玉 和久²⁾

1) 大阪警察病院心臓センター循環器内科

2) 大阪暁明館病院心臓血管センター

はじめに

虚血性脳卒中の原因の多くが塞栓性機序による塞栓性脳梗塞とされている¹⁾。脳小血管を責任血管とするラクナ梗塞においても、微小塞栓子による塞栓性機序を示唆する報告がみられる^{2~4)}。塞栓源の多くは心原性とされているが、検索のための検査を尽くしても塞栓源が不明な虚血性脳卒中症例が25%程度あり、循環器内科および脳神経内科外科にとって大きな課題である^{1,5)}。

非顕在性の発作性心房細動による血栓塞栓はその有力候補とされている⁶⁾。長期間心臓モニタリングによる研究では、原因不明の虚血性脳卒中の12%の症例に非顕在性発作性心房細動が認められた⁷⁾。これを受けて、直接的経口抗凝固薬 (DOAC) が塞栓源不明の虚血性脳卒中 (ラクナ梗塞を除く) の再発を予防できるかどうかについて2つの大規模研究がなされた。しかしながら2種のDOAC (rivaroxaban と dabigatran) は、再発性脳梗塞の予防においてアスピリンに対して優越性を示すことができなかった^{8,9)}。このことは、塞栓性脳梗塞の原因として非顕在性発作性心房細動のみが主要な塞栓源ではないことを示唆している。心原性以外の塞栓源としては、大動脈プラークからの遊離塞栓子が原因候補であるとの報告が散見されている^{10,11)}。

本邦で開発された血流維持型血管内視鏡 (NOGA; Non-obstructive general angiography) は当初は冠動脈イメージングに供用され、冠動脈プラークラプチャーと血栓生成の動態を明らかにしてきた。近年、NOGAによる大動脈の観察が可能となり、大動脈自然破綻プラーク (SRAP; Spontaneously ruptured aortic plaque) の存在が明らかとなった¹²⁾。研究では虚血性心疾患を有する患者の20%以上において、近位大動脈領域にSRAPが存在することが示されている¹³⁾。SRAPからは間断なく血栓およびプラーク内容物 (デブリ) が放出されており、下肢末梢への血栓¹⁴⁾や、原因不明の脳梗塞の原因となることが報告されている¹⁵⁾。過去には、経食道心エコー検査を用いて大動脈プラークの検出を行っていた¹⁰⁾。NOGAは経食道心エコー検査に比べて、非常に高い空間分解能を持ち、微小塞栓子となり得る血栓やデブリの検出が可能である。このことは、今まで原因不明とされてきた塞栓源の究明にNOGAが有用である可能性を示唆している。

本研究においては、NOGAにより検出されるSRAPと、脳MRIによって確認された虚血性脳卒中病変について詳細な検討を行い、両者の関連性を調査することを目的とする。

[Key words] 脳梗塞, 血管内視鏡, 大動脈プラーク

対象と方法

1. 対象と研究デザイン

2018年1月から2019年12月までの間、冠動脈疾患に対する心臓カテーテル検査時に冠動脈造影に加えて冠動脈内視鏡検査を予定された患者を適格とした。

研究に同意の得られた患者に対して心臓カテーテル検査時にNOGAを用いて大動脈動脈硬化の進展を評価し、検査施行後3ヵ月以内に脳MRIおよびMRAを施行して脳虚血性病変を評価した。

研究対象の除外基準は以下の通り、①頭蓋内金属や閉所恐怖症などによりMRI検査が不適格な患者、②慢性心房細動患者、③心臓カテーテル検査後の経過中に（発作性を含む）心房細動が記録された患者、④頸動脈あるいは頭蓋内動脈に治療対象となる病変を認めた患者。

すべての研究対象患者より文書によるインフォームドコンセントを得た。本研究は大阪警察病院倫理委員会にて承認され、UMIN-CTRに登録された（STROKE-NOGA Study, UMIN000034588）。

2. 血管内視鏡システムと大動脈の観察

血管内視鏡システムNOGAは、イメージングファイバースコープ（VISIBLE[®], Fiber Tech Co. Ltd., Tokyo）とコンソール（Intertec Medicals Co. Ltd., Osaka）から構成される。NOGAによる大動脈の観察方法は以前の報告の通りであり、6 Fr Ikari-left 3.5ガイドリングカテーテルを用いて左橈骨動脈アプローチで行った^{12,13)}。

NOGAによる大動脈病変の評価項目は自然破綻大動脈プラーク（SRAP; spontaneously ruptured aortic plaques）とした。近位下行大動脈における複雑病変（プラーク）は塞栓性脳梗塞の成因となり得るとの報告がみられる^{11,16)}。本研究の大動脈観察評価領域は上行大動脈から第5胸椎レベルの近位下行大動脈までとした。大動脈起始部から上行大動脈を経て大動脈弓部左鎖骨下動脈

までを近位大動脈（PAo; proximal aorta）、左鎖骨下動脈から第5胸椎レベル下行大動脈までを近位下行大動脈（DAo; descending aorta）と定義した。

3. 脳MRIによる梗塞病変の検出

1.5テスラ磁気共鳴画像（MRI）システムを用いて撮像を行った。同時にMR血管画像（MRA）を撮影して頸動脈および頭蓋内動脈を評価した。脳MRIによって検出された虚血性脳卒中病変は、その形態学的特徴からラクナ脳梗塞（LI; Lacunar infarct）と非ラクナ脳梗塞（NLI; Non-lacunar infarct）に分類した。LIは皮質下白質に存在する20 mm以下の大きさで円形あるいは卵形の形態をとる梗塞病変であり、脳MRIのFLAIR（Fluid-attenuated inversion-recovery）画像において空洞状の形態を認めるものとした。全虚血性脳卒中病変のうち、上記のラクナ脳梗塞の形態的特徴を呈さない脳梗塞病変をNLIとした。

結 果

1. 研究対象患者と患者背景

研究期間中に、冠動脈造影及び冠動脈内視鏡検査を施行された患者は199人。そのうち、123人から研究同意を得て、大動脈内視鏡検査と脳MRI検査を行った。入院病棟での心電図モニターや外来クリニックでの心電図検査により発作性の心房細動が認められた5人を除外した。さらに脳MRA検査により脳神経外科治療対象とされた頸動脈あるいは頭蓋内動脈疾患が認められた4人を除外した。以上より、総計114人に対してSRAPと虚血性脳卒中病変の関連について解析を行った。

患者背景を表1に示す。大動脈内視鏡検査から平均 1.5 ± 1.2 ヵ月後に脳MRI検査を行った。

2. 大動脈内視鏡検査結果

全症例において大動脈内膜面のNOGAによる観察が可能であった。NOGAで観察されるSRAP

表 1 患者背景 (N=114)

Age, yrs	70±9
Male	87(76.3)
Coronary Heart Disease	114(100)
Hypertension	86(74.8)
Dyslipidemia	109(94.8)
Diabetes	63(54.8)
Cr (mg/dL)	0.83±0.22
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	70.0±17.5
CKD (eGFR<60)	35(31)
HDL cholesterol (mg/dL)	49±13
Triglyceride (mg/dL)	129±29
LDL cholesterol (mg/dL)	66±24
HbA1c (%)	6.5±0.9
C-reactive protein (mg/dL)	0.25±0.91

Values are mean±SD or n (%)

の代表画像を図 1 に示す。PAo に SRAP がみられた症例は24例 (21%)。DAo に SRAP がみられた症例は43例 (38%)。PAo から DAo に至るまでの観察領域内に SRAP がみられた症例は49例 (43%) となった (図 2)。

3. 脳 MRI 検査結果

虚血性脳卒中病変は33症例 (29%) に認めた。そのうち11症例 (10%) は NLI のみであり、15症例 (13%) は LI のみであった。NLI と LI の混在は 7 例 (6%) に認めた (図 3)。

虚血性脳卒中全33例中で無症候性の症例が27例 (82%) と多数を占めた。症候性 6 例の内訳は、運動障害 2 例、構音障害 3 例、失語症 1 例であった。NLI の 4 例を大脳皮質に認め、NLI の 4 例を小脳に認めた。LI 症例は22例全てが大脳皮質下白質病変であり、NLI のみ認めた11症例中の 3 例が大脳皮質下白質病変であった。

無症候性虚血性脳卒中中の代表症例を図 4 に示す。

図 1 大動脈弓部にみられた SRAP (矢印)

A : 胸部 CT 血管造影。B : 矢印部位の NOGA による血管内視鏡像。

図 2 SRAP の分布

PAo 領域に SRAP がみられた症例は24例。DAo 領域に SRAP がみられた症例は43例。両領域に SRAP がみられた症例は18例。

図3 虚血性脳卒中の形態的分類

NLI病変がみられた症例は18例、LI病変がみられた症例は22例、両方の病変が併存した症例は7例。

4. 虚血性脳卒中と大動脈内視鏡検査で認めたSRAPの関連

虚血性脳卒中症例では69%の症例において、大動脈起始部から近位下行大動脈の範囲にSRAPを認めた(図5)。虚血性脳卒中病変を認めた症例では、認めなかった症例に比較してSRAPの出現頻度は有意に高かった(69% vs. 33%, $P < 0.01$)。SRAPはPAo領域とDAo領域の両方の範囲に認める症例が多く、全虚血性脳卒中症例の41%であった。病変別にNLIとLIに分けても、それぞれの病態における、SRAPの出現頻度に差はみられなかった(71% vs. 73%, N.S. 図示な

図4 無症候性虚血性脳卒中症例, 82歳男性

A: 脳MRI. 左基底核に陳旧性脳梗塞病変を認める。

B: 大動脈弓部にみられたSRAP. プラーククラブチャー像および赤色血栓の付着と、白色血栓を認める。

図5 虚血性脳卒中の病変ごとのSRAPの分布

A: 虚血性脳卒中症例33例中でPAo領域にSRAPを認めた症例は18例(55%), DAo領域にSRAPを認めた症例は19例(58%) 両方の領域にSRAPを認めた症例は14例(42%)。

B: 虚血性脳卒中を認めなかった症例81例中でPAo領域にSRAPを認めた症例は6例(7%), DAo領域にSRAPを認めた症例は24例(30%) 両方の領域にSRAPを認めた症例は4例(5%)。

図6 SRAPの領域ごとにみた虚血性脳卒中病変

- A：SRAPを認めた症例49例中でNLI病変を認めた症例は13例（27%）、LI病変を認めた症例は10例（20%）両病変の併存を認めた症例は6例（12%）。
 B：SRAPを認めなかった症例65例中でNLI病変を認めた症例は5例（8%）、LI病変を認めた症例は6例（9%）両病変の併存を認めた症例は1例（2%）。
 C：PAo領域にSRAPを認めた症例24例中でNLI病変を認めた症例は9例（38%）、LI病変を認めた症例は12例（50%）両病変の併存を認めた症例は3例（13%）。

し）。

次にSRAPの有無と虚血性脳卒中病変の検討を行った（図6）。

SRAPがみられた症例49例において、虚血性脳卒中病変は23例に認められ、陽性的中率は47%であった。SRAPが全く検出されなかった症例65例において、虚血性脳卒中病変を認めた症例は10例であり、陰性的中率は85%であった。SRAPの有無による虚血性脳卒中病変検出の感度は70%であり、特異度は68%であった。PAo領域に限るとSRAPを認めた群では、全虚血性脳卒中中の陽性的中率は75%であった。

ロジスティック回帰分析の結果、PAoにおけるSRAPの存在は、オッズ比14.3をもって虚血性脳卒中との有意な相関が認められた（表2）。有症候性の虚血性脳卒中症例6例を除いた108例のロジスティック回帰分析の結果でも同様であり、PAoにおけるSRAPの存在は、オッズ比17.3を

表2 虚血性脳卒中病変のロジスティック回帰分析

	オッズ比	95%信頼区間	p値
性別（男性）	0.903	0.276～2.957	0.867
年齢70歳以上	0.838	0.285～2.466	0.749
高血圧	0.785	0.255～2.414	0.673
脂質異常症	0.616	0.054～7.021	0.697
糖尿病	3.012	1.015～8.935	0.047
CKD	0.697	0.237～2.053	0.513
SRAP (in PAo)	14.342	4.168～49.346	<0.001
SRAP (in DAo)	1.661	0.543～5.082	0.374

もって無症候性虚血性脳卒中との有意な相関が認められた（ $p<0.001$ ）。

考 察

従来、塞栓性虚血性脳卒中の原因として、心房

細動が多くを占めるとされてきた¹⁾。脳梗塞後あるいは一過性脳虚血発作後の心房細動検出率をみたメタ解析では、約1/4の症例に心房細動を認めている¹⁷⁾。今回の研究においては、虚血性脳卒中病変を持つ症例の約70%にSRAPが存在し、PAo領域に限っても約50%にSRAPを認めた。虚血性脳卒中においては心房細動症例よりもSRAPを持つ症例の頻度が高いと思われる。また、無治療の心房細動症例は年間約5%の率で虚血性脳卒中を発症するとされており¹⁸⁾、経口抗凝固薬を用いた場合でも年間1~2%が虚血性脳卒中を発症する¹⁹⁾。今回の研究対象は冠動脈疾患を有する患者群であり、患者背景が異なる。しかしながらSRAPの存在は、虚血性脳卒中病変と非常に強い関連がみられた。塞栓性脳卒中の原因として、心房細動だけではなく、それ以上に大動脈原性脳梗塞に注意を払い治療対象としていくことの重要性を示している。

今回の研究対象においては、28%の症例に虚血性脳梗塞病変が認められた。病変部位では大脳皮質下白質梗塞が多く(78%)、梗塞範囲としては比較的小さな病変が多くみられた。今までの研究により、脳梗塞の原因の多くを塞栓性機序が占めるとされている¹⁾。今回の研究対象においては、比較的小さな塞栓子の関与が強く示唆される。NOGAにより検出されるSRAPからは、血栓やプラーク内容物が飛散して大動脈内へ流出してゆく様子が動的に観察される¹⁵⁾。NOGAの空間分解能は非常に優れており、微小な塞栓子の存在が観察可能である。今回認められた虚血性脳梗塞病変の原因としてSRAPからの微小塞栓子が有力な候補であると推察できる。一般には、ラクナ梗塞を代表とする比較的小さな脳梗塞やいわゆる脳小血管病変と言われるものには、塞栓性機序以外に高血圧の関与が大きいとされている^{2,4)}。しかし今回の解析では、高血圧は虚血性脳梗塞の有力な関連因子とは判断できなかった。本研究の症例は冠動脈疾患を有する患者群であったので降圧薬を含めて既に複数の薬剤を服用しており、動脈硬化危険因子としての影響がSRAPに比べて相対

的に低下したと思われる。

今回の研究対象においてみられた虚血性脳梗塞の多くが無症候(81%)であったことは特徴的である。研究対象114名中27人(24%)が無症候性虚血性脳卒中病変を有していた。一般には全人口の10~20%に無症候性脳梗塞がみられるとされている²⁰⁾。今回の研究対象ではその割合が24%と若干高いのは、研究対象全員が冠動脈疾患を有する患者群であり動脈硬化性疾患ハイリスク患者群であったことに起因する。無症候性脳梗塞は将来の認知症発症や、顕在性脳梗塞の発症、生命予後の悪化などと強い相関関係があるとされている^{20,21)}。無症候性虚血性脳卒中の発症にも心房細動が寄与するとの報告²²⁾や、経食道心エコーで検出される大動脈弓部プラークが関連するとの報告²³⁾がある。今回のわれわれの報告ではPAoにおけるSRAPが他の動脈硬化惹起因子よりも強い関連因子であることが証明された。無症候性虚血性脳卒中においても、従来言われてきた高血圧や心房細動といった危険因子と同等以上に近位大動脈粥状動脈硬化を原因とする大動脈原性脳梗塞について注意を払うべきであると考えられる。

研究の限界について

本研究は単一施設で行われたものであり、症例数には限界がある。そのために偏った評価がなされる可能性が指摘される。同意を得て研究に参加した123症例のうち、脳MRI撮像までの間に(発作性)心房細動が発見された症例が5例であった。通常的心電図検査では潜在性の発作性心房細動の検出は困難とされている。塞栓源の可能性として、上記の潜在性発作性心房細動やPFO(卵円孔開存症)による奇異性塞栓症が挙げられる¹⁾。これらの可能性を排除するためには、植え込み型心臓モニター⁷⁾や経食道心エコー検査が必要となる。この2つの機序は心房内あるいは静脈系血栓によるものであるが、DOACによる脳梗塞再発予防に限界がみられたこと^{8,9)}を勘案すると、本研究の結論が大きく変化することはないと考え

る。一方で、SRAPを検出するにあたりNOGAの限界も考慮しなければならない。NOGAは大動脈全域を高い確率で観察可能であるが、特に弓部の解剖学的構造の問題で十分な観察ができずにSRAPを見逃している症例が考え得る。これに関しては継続した技術の向上が必要である。

結 語

冠動脈疾患患者に合併する虚血性脳卒中において、近位大動脈に存在するSRAPとの有意な関連が証明された。NOGAによる大動脈の観察はSRAPの検出に有用であり、将来の認知症の発症や顕在性脳卒中の発症などの神経学的予後を推定して治療介入を考えるうえで重要と思われる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：樋口義治：本論文発表内容に関連して特に申告なし
平山篤志：Honoraria：第一三共株式会社、バイエル薬品株式会社
児玉和久：Employment/Leadership position/Advisory role：President of Inter-tec Medicals Co., Ltd.

文 献

- 1) Hart RG, Diener HC, Coutts SB et al: Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neuro* 2014; **13**: 429-438
- 2) Regenhardt RW, Das AS, Lo EH et al: Advances in Understanding the Pathophysiology of Lacunar Stroke: A Review. *JAMA Neurol* 2018; **75**: 1273-1281
- 3) Macdonald RL, Kowalczyk A, Johns L: Emboli enter penetrating arteries of monkey brain in relation to their size. *Stroke* 1995; **26**: 1247-1250; discussion 1250-1
- 4) Wardlaw JM: What causes lacunar stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; **76**: 617-619
- 5) Doufekias E, Segal AZ, Kizer JR: Cardiogenic and aortogenic brain embolism. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 1049-1059
- 6) Ntaios G, Hart RG: Embolic Stroke. *Circulation* 2017; **136**: 2403-2405
- 7) Sanna T, Diener HC, Passman RS et al: Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014; **370**: 2478-2486
- 8) Hart RG, Sharma M, Mundt H et al: Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018; **378**: 2191-2201
- 9) Diener HC, Sacco RL, Easton JD et al: Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2019; **380**: 1906-1917
- 10) Amarenco P, Cohen A, Tzourio C et al: Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994; **331**: 1474-1479
- 11) Katsanos AH, Giannopoulos S, Kosmidou M et al: Complex atheromatous plaques in the descending aorta and the risk of stroke: asystematic review and meta-analysis. *Stroke* 2014; **45**: 1764-1770
- 12) Komatsu S, Ohara T, Takahashi S et al: Early detection of vulnerable atherosclerotic plaque for risk reduction of acute aortic rupture and thromboemboli and atheroemboli using non-obstructive angioscopy. *Circ J* 2015; **79**: 742-750
- 13) Komatsu S, Yutani C, Ohara T et al: Angioscopic Evaluation of Spontaneously Ruptured Aortic Plaques. *J Am Coll Cardiol* 2018; **71**: 2893-2902
- 14) Narula N, Dannenberg Andrew J, Olin Jeffrey W et al: Pathology of Peripheral Artery Disease in Patients With Critical Limb Ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2018; **72**: 2152-2163
- 15) Higuchi Y, Hirayama A, Komatsu S et al: Embolic Stroke Caused by Aortic Ruptured Plaque and Thrombus Visualized by Angioscopy. *JACC: Case Reports* 2020; **2**: 705-706
- 16) Harloff A, Simon J, Brendecke S et al: Complex plaques in the proximal descending aorta: an underestimated embolic source of stroke. *Stroke* 2010; **41**: 1145-1150
- 17) Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G et al: Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; **14**: 377-387
- 18) Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI: Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; **146**: 857-867
- 19) Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J et al: Incidence of Stroke in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation in Patients Taking Oral Anticoagulation or Combined Antiplatelet Therapy: An ACTIVEW Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2007; **50**: 2156-2161
- 20) Fanning JP, Wesley AJ, Wong AA et al: Emerging spectra of silent brain infarction. *Stroke* 2014; **45**: 3461-3471

- 21) Lei C, Deng Q, Li H et al: Association Between Silent Brain Infarcts and Cognitive Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019; **28**: 2376-2387
- 22) Vermeer SE, Longstreth WT, Jr., Koudstaal PJ: Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007; **6**: 611-619
- 23) Sugioka K, Takagi M, Sakamoto S et al: Predictors of silent brain infarction on magnetic resonance imaging in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J* 2015; **169**: 783-790

*

*

*