潜因性脳梗塞と塞栓源不明脳塞栓症： わが国における臨床的意義と潜在性心房細動検出の重要性

豊田 一則¹⁾ 奥村 謙²⁾ 橋本洋一郎³⁾ 池田 隆徳⁴⁾ 小松 隆⁵⁾
平野 照之⁶⁾ 福田 治久⁷⁾ 松本 万夫⁸⁾ 矢坂 正弘⁹⁾

要旨：発症原因を特定できない潜因性脳梗塞は、病型分類法によって診断基準が異なり、脳梗塞全体に占める頻度も16～39%と研究間で差が大きい。この中に塞栓症が多く含まれると考えられ、塞栓源不明脳塞栓症という概念も提唱された。とくに潜在性心房細動が注目され、植込み型心電図記録計を用いた長期間の観察では3割の患者に心房細動が同定された。次世代型植込み型心電図記録計は小型で遠隔監視が可能であり、海外では潜在性心房細動の検出目的に用いられている。心房細動を同定できれば、確立した再発予防法として抗凝固薬を使用でき、脳梗塞再発予防に利するであろう。次世代型植込み型記録計を国内で潜在性心房細動検出目的に用いることを日本脳卒中学会から厚生労働省に要望している。使用が承認された場合は、わが国の診療事情に合わせて頭部MRIを含めたより詳細な診断に基づいて、検査に相応しい患者を抽出すべきと考え、その基準を提案する。

Key words: acute stroke, atrial fibrillation, cerebral embolism, cryptogenic stroke, insertable cardiac monitor

はじめに

発症原因を特定できない潜因性脳梗塞(cryptogenic ischemic stroke)には塞栓性機序に基づくものが多く含まれると考えられ、最近では塞栓源不明脳塞栓症(embolic stroke of undetermined source: ESUS)という概念も提唱された。これは潜在性心房細動を診断する長期測定機器の開発や、近年の非ビタミンK阻害経口抗凝固薬の登場による心房細動治療の進歩と連動した流れといえる。ここでは潜因性脳梗塞、塞栓源不明脳塞栓症とその重要な原因である潜在性心房細動の臨床的意義と診断法を、わが国の診療事情に即して解説するとともに、潜在性心房

細動検出のための次世代型植込み型心電図記録計適応の抽出基準を提案する。

潜因性脳梗塞と塞栓源不明脳塞栓症の疾患概念

脳梗塞の主たる病因には、頸部および脳の主幹動脈、細小動脈の動脈硬化性病変、ないし心臓など異所からの塞栓症が考えられるが、このいずれとも診断できない脳梗塞が一定の割合で存在する。1990年に米国National Institutes of Health(NIH)の神経疾患・脳卒中部門であるNational Institute of Neurological Disorders and Stroke(NINDS)が発表したNINDS III分類では、脳梗塞の臨床病型をアテローム血栓性脳梗塞、心原性脳梗塞症、ラクナ梗塞に大別し、このいずれにも該当しないものを「その他の脳梗塞」と分類した¹⁾。また1993年にTrial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment(TOAST)試験の組入れ基準として定義されたTOAST分類では、脳梗塞をNINDS III分類におけるアテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞と概ね合致した3病型に加え、「他の確定された原因による脳梗塞」、「原因不明の脳梗塞」の併せて5つに分類している²⁾。原因不明の脳梗塞として、原著では十分な原因精査にもかかわらず原因が見つ

¹⁾ 国立循環器病研究センター脳血管内科

²⁾ 弘前大学大学院医学研究科循環器腎臓内科学

³⁾ 熊本市民病院神経内科

⁴⁾ 東邦大学医学部内科学講座循環器内科学分野

⁵⁾ 岩手医科大学内科学心血管・腎・内分泌内科

⁶⁾ 杏林大学医学部脳卒中医学

⁷⁾ 九州大学大学院医学研究院医療経営・管理学講座医療経営学分野

⁸⁾ 東松山医師会病院

⁹⁾ 国立病院機構九州医療センター脳血管・神経内科
(2015年12月8日受付, 2016年1月4日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10416

からない場合、原因精査自体が不十分な場合、複数の原因が同定されたいずれが主因か判定できない場合を挙げている。

本編の主題とする潜因性脳卒中(cryptogenic stroke), より現実的に即していえば潜因性脳梗塞は, 1988 年に Mohr³⁾が記して後, 原因不明の脳梗塞を表す用語として用いられるようになったと思われる。この当時はコントラスト心エコー法による右左短絡の診断技術が報告され⁴⁾, また経食道超音波検査が臨床に用いられ始めた時期に当たり, 卵円孔開存, 心房中隔瘤や大動脈粥腫の脳梗塞原因疾患としての可能性が報告され始めた。たとえば大動脈原性脳塞栓症が病理学的に, あるいは超音波診断に基づいて提唱されたのは 1992 年である^{5, 6)}。潜因性脳梗塞は, 従来見逃されていたこれらの異常所見の塞栓源としての意義を喚起させる目的で, 使われ始めたように記憶する。基本的には確定的病因を有する脳梗塞を除外した後に残るゴミ箱診断であり, 診断技術の進歩や施設毎の診断能力の差に影響される分類といえる。潜因性脳梗塞を「病因の可能性のある異常を有するが, その所見が一定の診断基準を満たさないもの(たとえば狭窄率 50%未満の頸動脈プラーク)」, 「検査が不十分であったもの」, そして「十分な精査にもかかわらず原因が見つからないもの」に分け, 3 番目を真の潜因性脳梗塞とする概念も提唱されている⁷⁾。

潜因性脳梗塞の原因の多くは, 未検出の塞栓源疾患からの脳塞栓症と推測される。このような考えに基づき, 「病巣より近位側の動脈狭窄や塞栓源心疾患を持たない, 非ラクナ型脳梗塞」を「塞栓源不明脳塞栓症」と呼ぶ新たな疾患概念が, 2014 年に専門の作業部会から提唱された⁸⁾。再発予防を含めた治療法が定まらない潜因性脳梗塞患者の中から, 抗凝固療法に適した集団を抽出しようという意図が, 新概念の提唱に結びついている。

潜因性脳梗塞と塞栓源不明脳塞栓症の診断基準

潜因性脳梗塞は原因の確定した脳梗塞を除いた後に残る診断であるから, 原因を確定とみなす基準の差によって潜因性脳梗塞の診断基準も変わる。国際的に頻用される TOAST 分類の原法では「原因不明の脳梗塞」の頻度が比較的高くなるが²⁾, 2005 年に発表された Stop Stroke Study (SSS) での変法(SSS-TOAST 分類, Table 1)では原因確定の基準を広げており, この新たな基準に従うと「原因不明の脳梗塞」の頻度が減る⁹⁾。

塞栓源不明脳塞栓症は, 専門作業部会の総説において, 診断基準と診断に至るために推奨される検査法が明記されている (Table 2)⁸⁾。経食道心エコー検査所見を診

断に用いないなど, 基本的な検査のみで診断に至るように作られている。この診断基準を基に臨床試験を組むことを念頭に置いた, 現実的な基準であろう。

潜因性脳梗塞の臨床像

潜因性脳梗塞は診断基準に明確さを欠くため, 研究間で頻度の差が大きく, TOAST 分類原法での原因不明の脳梗塞に基づいた頻度は 16~39%と報告される⁸⁾。患者年齢によって頻度が異なり, 動脈硬化の危険因子や心房細動の保有率が低い若年脳梗塞患者ほど, 潜因性脳梗塞の割合が高い⁷⁾。塞栓源不明脳塞栓症は新しい概念であり, その頻度は明らかでないが, 潜因性脳梗塞患者の大半を占めると考えられる⁸⁾。潜因性脳梗塞が若年に多く, また若年性脳梗塞が高齢者脳梗塞に比べて概して軽症であるため, 潜因性脳梗塞全体で考えると概して軽症といえる。年齢で調整すると, その重症度が高まる。

国内の多施設および単施設登録研究における潜因性脳梗塞の特徴を, 他病型と比べる (Table 3)。脳卒中データベース研究は NINDS III 分類に近い概念で患者病型を分けているため, 「その他の脳梗塞」患者の入力情報内に何らかの確定した原因が記載されているか否かで, 「他の確定された原因による脳梗塞」と「原因不明の脳梗塞(潜因性脳梗塞)」に分け直した¹⁰⁾。NCVC Stroke Registry は TOAST 分類を用いた。潜因性脳梗塞の頻度は前者で 7.0%, 後者で 18.0%である。他病型も含めて両者の病型頻度が大きく異なるのは, 後者の施設特異性に加えて, 前者でなるべく 3 大病型を優先して選ぶ傾向があったと推察される。両登録研究とも, ラクナ梗塞が最も軽症, 心原性脳塞栓症が最も重症であり, 潜因性脳梗塞は他の 2 病型と同程度の入院時 NIH Stroke Scale (NIHSS) 値や退院時ないし 3 カ月後 modified Rankin Scale (mRS) 値を示した。入院時 NIHSS 四分位値のばらつきが概して大きく, 多様な病態の脳梗塞が混在していることを反映しているかもしれない。

潜因性脳梗塞の原因としての 潜在性心房細動の重要性

潜因性脳梗塞の大半は塞栓源不明脳塞栓症と考えられるが, その「潜んだ塞栓源疾患」として潜在性心房細動が注目される。その理由に, (1) 発作性心房細動はホルター心電図検査等でもしばしば同定されがたいこと, (2) 近年の診断技術の発達に伴って潜在性心房細動を同定する機会が増えてきたこと, (3) 心房細動が仮に存在すれば再発の危険が高く, かつ発症する脳梗塞が概して重症であること, (4) 心房細動を診断できれば, 抗凝固

療法による有効な再発予防を行えることが挙げられる。とくに(3)に関して，米国 Framingham 研究において抗凝固療法が確立する以前の心房細動患者の脳梗塞相対危険比は 4.8 であり¹¹⁾，また前述した国内多施設および単施設研究でも，心房細動を有する脳梗塞患者の入院時 NIHSS 値や退院時ないし 3 カ月後 mRS 値が相当に高い

(Table 4)¹²⁾。

潜在性心房細動は測定時間を延ばすほど検出されやすい。心房細動の既往を有さない 149 例の脳梗塞ないし一過性脳虚血発作患者を対象とする単施設研究では，入院時 12 誘導心電図で 2.7% に心房細動を認め，その後 5 週間以内に繰り返された心電図で新たに 4.1% に，その後

Table 1 SSS-TOAST 分類に基づいた原因不明の脳梗塞(潜因性脳梗塞)の診断基準

- I. 以下の「アテローム血栓性脳梗塞」の明白な基準または疑診基準に該当しないこと
(明白な基準)以下の 1 かつ 2 をともに満たす
1. 梗塞巣に関連する頸部動脈または脳動脈の，粥状硬化によると考えられる閉塞ないし 50% 以上の狭窄
2. 上記閉塞・狭窄動脈の灌流域以外に急性梗塞巣がないこと
(疑診基準)梗塞巣に関連する頸部または脳動脈に狭窄率 50% 未満だが内腔に屹立する粥状硬化プラークを有し，かつその灌流域における複数回の脳梗塞，一過性脳虚血発作，あるいは一過性黒内障の既往(少なくとも 1 回は過去 1 カ月以内)
 - II. 以下の「心原性脳塞栓症」の明白な基準または疑診基準に該当しないこと
(明白な基準)高リスクの塞栓源心疾患の存在*
(疑診基準)低リスクの塞栓源心疾患の存在†
 - III. 以下の「ラクナ梗塞」の明白な基準または疑診基準に該当しないこと
(明白な基準)臨床症状と合致する大脳基底核ないし脳幹の穿通動脈領域の最大径 20 mm 未満の単一の梗塞巣の存在 ただし近位側の母動脈に動脈硬化，解離などの病変を有さないこと
(疑診基準)適切な画像診断法で梗塞巣を同定しない場合でも古典的ラクナ症候群を有すること
 - IV. 以下の「他の確定された原因による脳梗塞」の明白な基準に該当しないこと
(明白な基準)脳梗塞を起こし得る特殊な原因の存在
- 上記 I～IV のいずれの基準も満たさない場合に，さらに以下の 3 項目のいずれかを満たせば，とくに潜因性塞栓性脳梗塞と考える
1. 血管画像で塞栓子によると考えられる突然の閉塞を認め，他部位は正常
 2. 血管画像でいったんは閉塞していた脳動脈の再開通所見
 3. 同時期に起こったとみなされる多発梗塞巣の存在と，その灌流域動脈が正常所見であること

文献 9 より改変して作表

(附表：SSS-TOAST 分類における塞栓源心疾患の一覧)

*高リスクの塞栓源心疾患

左房血栓，左室血栓，心房細動，発作性心房細動，洞不全症候群，持続性心房粗動，1 カ月以内の心筋梗塞，リウマチ性僧帽弁・大動脈弁疾患，機械弁，28% 未満の低駆出率を伴う陳旧性心筋梗塞，30% 未満の低駆出率を伴う鬱血性心不全，拡張型心筋症，非感染性血栓性心内膜炎，感染性心内膜炎，乳頭上線維弾性腫，左房粘液腫

†低リスクの塞栓源心疾患

僧帽弁輪石灰化，卵円孔開存，心房中隔瘤，血栓を伴わない左室瘤，左房モヤモヤエコー，上行大動脈ないし大動脈弓の複合粥腫

Table 2 塞栓源不明脳塞栓症の診断基準と診断のための推奨検査法

診断基準

1. 非ラクナ梗塞巣の CT または MRI での同定
2. 梗塞巣に関連する頸部動脈または脳動脈の閉塞ないし 50% 以上の狭窄が存在しない
3. 高リスク塞栓源心疾患が存在しない
4. 脳梗塞を起こし得る特殊な原因(血管炎，動脈解離，片頭痛，血管攣縮，薬剤不正使用など)が存在しない

推奨検査法

頭部 CT または MRI

12 誘導心電図

経胸壁心エコー

自動リズム検出可能な 24 時間以上の心電図モニタ

梗塞巣に関連する頸部動脈および頭蓋内動脈の画像診断：カテーテル血管造影，MRA，CTA，頸部および経頭蓋超音波のいずれか

※大動脈検査は不要。特殊な血栓止血学的血液検査は血栓学的異常の既往や家族歴がある場合のみ行う

文献 8 より改変して作表

Table 3 国内登録研究での潜因性脳梗塞患者の臨床像

(1) 脳卒中データバンク 2000～2012 年, 72,777 例

	アテローム血栓性 脳梗塞	心原性脳塞栓症	ラクナ梗塞	他の確定された 原因による脳梗塞	原因不明の脳梗塞 (潜因性脳梗塞)
患者数(例(%))	24,135 (33.2)	20,135 (27.7)	22,675 (31.2)	731 (1.0)	5,102 (7.0)
女性(%)	36.2	44.6	38.3	35.3	39.3
年齢(歳, 平均±SD)	72.4±11.3	75.6±11.3	70.4±11.5	59.7±17.5	67.6±15.2
入院時 NIHSS 値 中央値(四分位値)	4(2-8)	10(3-20)	3(1-5)	3(1-7)	4(2-8)
退院時 mRS 0-2(%)	54.9	40.6	73.4	65.1	60.2
退院時死亡(%)	3.8	11.7	0.6	6.3	5.4

(2) 国立循環器病研究センター(NCVC Stroke Registry) 2011～2014 年, 2,388 例

	アテローム血栓性 脳梗塞	心原性脳塞栓症	ラクナ梗塞	他の確定された 原因による脳梗塞	原因不明の脳梗塞 (潜因性脳梗塞)
患者数(例(%))	348(14.6)	824(34.5)	412(17.3)	375(15.7)	429(18.0)
女性(%)	27.0	48.1	34.5	37.9	37.3
年齢(歳, 平均±SD)	75.0±10.6	78.2±11.7	71.0±11.3	71.6±13.5	72.1±13.1
入院時 NIHSS 値 中央値(四分位値)	4(2-7)	12(4-21)	2(1-4)	4(2-7)	3(1-10)
3 カ月後 mRS 0-2(%)	62.3	48.9	84.7	65.2	66.9
3 カ月後死亡(%)	2.0	8.1	0.3	3.1	4.8

(1) は文献 10 をもとに再解析して作表. (2) は未発表データ. NCVC Stroke Registry: ClinicalTrials.gov, NCT02251665

の 24 時間ホルター心電図測定で新たに 5.0% に, さらにその後の 7 日間の体外装着式記録計での測定で新たに 5.7% に心房細動を同定できた¹³⁾. CHADS₂ スコアが 1 以上または年齢 65 歳以上の心臓ペースメーカーまたは植込み型除細動器の装着患者を対象に, 心房細動の検出頻度を検討した TRENDS 研究では, 平均 1.1 年間の観察期間中に 28% に潜在性心房細動を検出した¹⁴⁾.

近年では無作為化試験によって, 潜因性脳梗塞・一過性脳虚血発作患者に対する長時間心電図モニタリングの有用性が示されるようになった. 24 時間以上の心電図モニタリングにより心房細動が検出されなかった脳梗塞(一過性脳虚血発作を含む)発症後 90 日以内の 441 例を対象とした Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation (CRYSTAL AF) 試験では, 植込み型心電図記録計による心房細動の検出頻度が 6 カ月間の観察で 8.9%, 12 カ月間で 12.4%, 36 カ月間で 30.0% であり, 6 カ月時点の検出率が従来検査による対照群 1.4% と比べて有意に高かった(ハザード比 6.4, 95% 信頼区間 1.9-

21.7)¹⁵⁾. 発症後 6 カ月以内に心房細動が確認されない 572 例を対象に, 30 日間のイベント検出型体外装着型心電図記録計と通常の 24 時間ホルター心電図の測定頻度を比べた 30-Day Cardiac Event Monitor Belt for Recording Atrial Fibrillation after a Cerebral Ischemic Event (EM-BRACE) 試験では, 90 日以内の心房細動検出率が体外装着式記録計群で有意に高かった(16.1% 対 3.2%)¹⁶⁾. この 2 試験を含めた 3 つの無作為化試験を併せたメタ解析で, 潜因性脳梗塞発症後に長時間心電図モニタリング(7 日間以上)を行うことによる心房細動検出のオッズ比は 7.26(95% CI 3.99-12.83)であった¹⁷⁾. さらに, 脳梗塞・一過性脳虚血発作における潜在性心房細動診断を評価した 50 試験, 11,658 症例を対象としたメタ解析では, 「初療室における心電図」, 「入院中の心電図モニタリング/ホルター心電図」, 「外来での携帯式ホルター心電図」, 「外来テレメトリー/体外装着型記録計/植込み型記録計」の 4 期で順次測定することにより, 心房細動を各々新たに 7.7%, 5.1%, 10.7%, 16.9% に認め, 4 期

Table 4 国内登録研究での心房細動を有する脳梗塞患者の臨床像

(1)脳卒中データバンク 2000～2012 年，非弁膜症性心房細動を有し発症前 mRS 0-1 であった 11,362 例

	持続性心房細動 (7,772 例)	発作性心房細動 (3,590 例)	【参考】心房細動なし (55,862 例)
入院時 NIHSS 値 中央値(四分位値)	8(3-18)	5(2-15)	4(2-7)
退院時 mRS 0-2(%)	48.2	56.0	62.3
退院時死亡(%)	9.9	6.8	3.3

【参考】は発症前 mRS 2 以上の患者を含み，弁膜症性心房細動患者を除く

(2)国立循環器病研究センター(NCVC Stroke Registry) 2011～2014 年，2,386 例

	心房細動あり (830 例)	心房細動なし (1,556 例)
女性(%)	46.0	35.5
年齢(歳，平均±SD)	79.0±10.3	71.9±12.7
入院時 NIHSS 値 中央値(四分位値)	10(3-20)	3(2-7)
3 カ月後 mRS 0-2(%)	49.4	70.1
3 カ月後死亡(%)	7.7	2.7

(1)は文献 11 を改変引用。(2)は未発表データ。

を併せて 23.7%の患者で潜在性心房細動を同定できることが示された¹⁸⁾。米国心臓協会・米国脳卒中協会の脳卒中予防に関するガイドライン 2014 年版では，「明らかな原因を特定できない脳梗塞あるいは一過性脳虚血発作患者に対しては，発症 6 カ月以内の長期(～30 日)リズムモニタリングを施行してもよい(class IIa，エビデンスレベル C)」と推奨されている¹⁹⁾。

心房細動同定の有無による 脳梗塞再発予防治療の差異

潜因性脳梗塞患者を対象とした再発予防の無作為化試験は，ごく少ない。Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS)の部分集団解析として，TOAST 分類での「原因不明の脳梗塞」患者の 2 年間の脳梗塞または死亡の発現率は，ワルファリン群(15.0%)がアスピリン群(16.5%)よりわずかに低かったが(ハザード比 0.92，95%信頼区間 0.6-1.4)²⁰⁾，WARSS 全体での重大な出血事象の発現率はワルファリン群で高かった(2.22/100 人・年対 ASA 群：1.49/100 人・年)²¹⁾。国内外のガイドラインには，潜因性脳梗塞を特定した再発予防の治療推奨が載っていない。記載された範囲内では非心原性脳梗塞の再発予防法に準じることになるが，そこには再発予防を目的とした抗血栓療法として，抗凝固薬よりも抗血小板薬の投与を行うよう強く勧められている^{19, 22)}。この

推奨は，非心原性脳梗塞患者の再発予防のための抗血栓療法を検討した複数の臨床試験で，ワルファリンとアスピリンの効果が同等であった半面，ワルファリン群に出血性合併症が多かった結果に基づく^{21, 23)}。一方で，非弁膜症性心房細動を有する脳梗塞ないし一過性脳虚血発作患者の再発予防には，国内外のガイドラインで押し並べて非ビタミン K 阻害経口抗凝固薬ないしワルファリンによる抗凝固療法が勧められている^{19, 22)}。とくに非ビタミン K 阻害経口抗凝固薬は頭蓋内出血など重篤な出血合併症発症率がワルファリンより明らかに少なく²⁴⁾，従来の抗凝固療法が有していた治療困難感を払拭しつつある。このように潜因性脳梗塞患者に心房細動が同定されるか否かで，その後の抗血栓療法の方針は大きく変わる。心房細動患者への抗血小板療法が抗凝固療法に比べて再発予防効果が明らかに劣ることは自明であり^{19, 22)}，潜因性脳梗塞患者に対して診断技術の限りを尽くして心房細動の有無を突き止める臨床的意義は，ここにある。

なお，現在塞栓源不明脳塞栓症患者における非ビタミン K 阻害経口抗凝固薬とアスピリンの脳卒中再発予防効果を比べる，2つの国際無作為化試験[RE-SPECT ESUS (ClinicalTrials.gov: NCT02239120)，NAVIGATE ESUS (NCT02313909)]が，国内からも多くの被験者を登録して進行中である。

植込み型心電図記録計の 潜在性心房細動診断への応用

潜在性心房細動を長時間にわたって監視するために、貼付式やベルト巻付式などの体外装着型心電図記録計や皮下への植込み型心電図記録計など多様な機器が開発されてきた。現状でもっとも長時間にわたって安定して測定できるのは植込み型心電図記録計(心電用データレコーダ)であり、CRYSTAL AF 試験では Reveal XT[®] (Medtronic 社) が用いられた¹⁵⁾。しかし、本稿執筆中の 2015 年 12 月時点で、本機器は国内では「原因を特定できない失神」への使用のみを保険適用としている。

欧米や豪州では国内現存機器より小型かつ無線対応で遠隔モニタリングが可能となった新機器が潜因性脳梗塞患者にも用いられている。現存機より小型で通常の処置室で低侵襲的に植込むことができる。植込術直後からの 1.5 テスラおよび 3 テスラ MRI 撮像も可能である。心房細動などのイベント発生の有無に加え、心房細動の持続時間、心拍数、平均心室拍動数、心拍変動などを測定可能である。測定した情報を専用のモニタ装置に送信し、受信情報を最終的にウェブ上で確認できる。心房細動を検出した場合は、検出日の夜間に情報を受信可能である。これらの特徴から、新機器による心房細動の検出確度向上が期待される。わが国では今後新機器が承認される可能性があるが、この機器を「潜因性脳梗塞患者における心房細動検出」を目的に臨床使用できるよう、日本脳卒中学会からは厚生労働省に要望書を提出している。

国内で潜因性脳梗塞患者に植込み型心電図記録計を用いる場合、どのような診療・管理体制が構築されるべきか。現行の植込み型記録計は、心臓ペースメーカーなどの心臓用植込み型電子機器の施設基準届出がなされている施設でのみ、植込術、摘出術、検査を保険診療として行える。心臓ペースメーカーの施設基準は、循環器科または心臓血管外科を 5 年以上経験している医師が在勤している施設とされる。しかしながら、次世代機器は移植操作が簡便で侵襲性が低くなったので、検査目的などを考慮すればたとえば日本脳卒中学会専門医の在職する施設でも保険診療として扱えるよう考慮されてもよからう。

植込み型心電図記録計は 3 年間以上の計測が可能であるため、急性期診療施設で植え込んだ後、長期に及ぶ使用を回復期・維持期の施設や地域のかかりつけ医と連携して行う必要がある。また現在の検査料は対面を基本としており、遠隔モニタリングを考慮しておらず、アラートレポートなどの設定やレポートに含まれる心電図などの不整脈歴を遠隔的に解析する労務などに対する対価は

設定されていない。このような診療連携や遠隔医療に対応した保険診療の見直しが求められる。

植込み型心電図記録計を用いた潜在性心房細動検出の医療経済性についても、短く考察する。機器の植込みに一定の費用がかかる上に、心房細動が検出された後に非ビタミン K 阻害経口抗凝固薬を長期間にわたって服用することは、抗血小板薬、とくにアスピリンを長期間使うことに加えて、相当の薬剤費の増加に繋がる。しかし心房細動に因る心原性脳塞栓症は概して重症で (Table 4)¹²⁾、発症後の患者の経済活動を著しく損ねることを考えれば、総合的に医療費を抑制できる可能性がある。

潜在性心房細動検出を試みる上での 潜因性脳梗塞の診断手順

ここまで記したように、潜因性脳梗塞患者に一定の割合で心房細動が潜在し、これを同定することは再発予防の観点から重要である。潜在性心房細動の検出に、次世代型植込み型心電図記録計が有望である。検出の対象者は Table 1、2 で示した診断基準に沿って抽出することが、妥当であろう。しかしながら、Table 1 の疑診基準のうち低リスク塞栓源心疾患としての僧帽弁輪石灰化や心房中隔瘤を単独で有するのみの患者を潜因性脳梗塞から除外するのは、狭義に過ぎるように思える。一方で Table 2 の基準は、脳梗塞患者への原因検査を相当詳しく行うことが多いわが国の現状と照らし合わせると、やや広義であろう。植込み型心電図記録計を用いることが無侵襲ではなく、長期間の診療体制を要することも考え併せると、わが国の診療事情に合わせたこの検査の対象者の抽出基準を考え直すことが望ましい。

たとえば国内では MRI 装置が普及しており、CT で同定されがたい小梗塞を MRI でみつけることで病型診断が変わることを、よく経験する。また日本人は側頭骨窓からの超音波検査による脳動脈検出率が概して低いため、頭蓋内動脈評価は超音波だけでなく MRA などを用いるのがよからう²⁵⁾。潰瘍や可動性病変を有する大動脈の粥腫は脳塞栓源としての意義が高く^{26, 27)}、また国内では経食道心エコーが比較的によく普及しているので、可能な範囲で経食道心エコーや CT による大動脈評価を行うとよからう。経食道心エコーは右左短絡の検出にも有用であり、奇異性脳塞栓症の診断にも役に立つ。植込み型心電図記録計による長期計測で心房細動の有無を監視することが望ましいと筆者らが考えられる。潜因性脳梗塞患者の診断基準を、Table 5 に提案する。奇異性脳塞栓症や大動脈原性脳塞栓症の確診例と考えられる場合を検査適応例から外している点などが、Table 2 の基準より

Table 5 心房細動検出のために植込み型心電図記録計での検査が望ましい潜因性脳梗塞患者の診断基準【筆者らの提唱】

【診断基準】

1. 非ラクナ梗塞巣の MRI での同定(MRI 撮影禁忌・困難例は CT で代替する)
2. 梗塞巣に関連する頸部動脈または脳動脈の閉塞ないし 50%以上の狭窄が存在しない
3. 高リスク塞栓源心疾患が存在しない
4. 奇異性脳塞栓症の確診例でない
5. 大動脈原性脳塞栓症の確診例でない
6. 脳梗塞を起こし得る特殊な原因(血管炎，動脈解離，片頭痛，血管攣縮，薬剤不正使用など)や脳静脈血栓症が存在しない

【推奨検査法】

1. 強く推奨される
 - 頭部 MRI
 - 12誘導心電図
 - 自動リズム検出可能な 24 時間以上の心電図モニタ
 - 経胸壁心エコー
 - 梗塞巣に関連する頸部動脈および頭蓋内動脈の画像診断：カテーテル血管造影，MRA，CTA，頸部超音波のいずれか
 - 一般的な血液検査
2. 推奨される(施行することが望ましい)
 - 頭部 CT(MRI 撮影禁忌・困難な場合に)
 - 経食道心エコーないし大動脈 CT
 - 奇異性脳塞栓症を疑う患者への右左短絡検査(経食道心エコーないし経頭蓋ドブラ)と下肢静脈エコー
 - 梗塞巣に関連する頭蓋内動脈の経頭蓋超音波による画像診断(カテーテル血管造影，MRA，または CTA を行えない場合に)
 - 特殊な血栓止血学的血液検査，脳梗塞に関連する特殊な血液検査

厳しい。しかしながら奇異性脳塞栓症や大動脈原性脳塞栓症の確定診断も容易でないことが多く，たとえば大動脈粥腫を有しても担当医師が「塞栓源として確定できないバイスタンダーとしての存在であろう」と疑う場合など，Table 5 の基準から外れても担当医師が植込み型心電図記録計での精査を要すると判断する場合は，その医学的判断を尊重する。また特殊な原因で発症する脳卒中として，脳静脈血栓症も注意深く鑑別すべきであろう。この疾患も抗凝固療法が第一選択となる²²⁾。現在国内では 3 種類の活性化血液凝固第 X 因子阻害薬が深部静脈血栓症，肺血栓塞栓症に対して使用可能であるが，脳静脈血栓症に対する同薬の適否は添付文書に明言されていない。

著者は日本脳卒中学会への COI 自己申告を完了しており，本論文の発表に関して，著者が開示すべき COI は，以下のとおりである。

筆頭著者，福田治久：開示すべき COI はなし

・奥村 謙

日当(講演料)：日本メドトロニック株式会社，第一三共株式会社，ブリストル・マイヤーズ株式会社，バイエル薬品株式会社，日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社，ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
研究費：第一三共株式会社，ブリストル・マイヤーズ株式会社，バイエル薬品株式会社，日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

・橋本洋一郎

日当(講演料)：ブリストル・マイヤーズ株式会社，ファイザー株式会社，バイエル薬品株式会社，エーザイ株式会社

・池田隆徳

日当(講演料)：バイエル薬品株式会社，ブリストル・マイヤーズ株式会社，第一三共株式会社
研究費：第一三共株式会社，ブリストル・マイヤーズ株式会社

・小松 隆

日当(講演料)：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社，ブリストル・マイヤーズ株式会社，第一三共株式会社

・平野照之

日当(講演料)：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社，ブリストル・マイヤーズ株式会社，サノフィ株式会社

・松本万夫

日当(講演料)：日本メドトロニック株式会社

・矢坂正弘

日当(講演料)：バイエル薬品株式会社，日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社，ブリストル・マイヤーズ株式会社，第一三共株式会社，大塚製薬株式会社
研究費：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

参考文献

- 1) Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 21: 637–676, 1990
- 2) Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24: 35–41, 1993
- 3) Mohr JP: Cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 318: 1197–1198, 1988
- 4) Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al: Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 318: 1148–1152, 1988
- 5) Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, et al: The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 326: 221–225, 1992
- 6) Toyoda K, Yasaka M, Nagata S, et al: Aortogenic embolic stroke: a transesophageal echocardiographic approach. *Stroke* 23: 1056–1061, 1992
- 7) O'Donnell M, Kasner SE: Cryptogenic stroke. In Grotta JC, Albers GW, Broderick JP, et al (eds): *Stroke, pathophysiology, diagnosis, and management*, sixth edition, Elsevier, 2016, pp707–715
- 8) Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al: Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 13: 429–438, 2014
- 9) Ay H, Furie KL, Singhal A, et al: An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 58: 688–697, 2005
- 10) 橋本哲也, 横田千晶, 豊田一則ら: その他の脳梗塞の解析. 小林祥泰監修: 脳卒中データバンク 2015. 東京, 中山書店, 2015, pp 118–119
- 11) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22: 983–988, 1991
- 12) 出口一郎, 棚橋紀夫, 小林祥泰: 心房細動(発作性と持続性)における重症度, 予測等の相違. 小林祥泰監修: 脳卒中データバンク 2015. 東京, 中山書店, 2015, pp 58–59
- 13) Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, et al: Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 35: 1647–1651, 2004
- 14) Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, et al: Incidence of newly detected atrial arrhythmias via implantable devices in patients with a history of thromboembolic events. *Stroke* 41: 256–260, 2010
- 15) Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al: Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 370: 2478–2486, 2014
- 16) Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al: Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 370: 2467–2477, 2014
- 17) Dussault C, Toeg H, Nathan M, et al: Electrocardiographic monitoring for detecting atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 8: 263–269, 2015
- 18) 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* 14: 377–387, 2015
- 19) Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al: Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 45: 2160–2236, 2014
- 20) Sacco RL, Prabhakaran S, Thompson JL, et al: Comparison of warfarin versus aspirin for the prevention of recurrent stroke or death: subgroup analyses from the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 22: 4–12, 2006
- 21) Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 345: 1444–1451, 2001
- 22) 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会: 脳卒中治療ガイドライン 2015. 東京, 協和企画, 2015
- 23) Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 352: 1305–1316, 2005
- 24) Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al: Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 383: 955–962, 2014
- 25) Yoshimura S, Koga M, Toyoda K, et al: Frontal bone window improves the ability of transcranial color-coded sonography to visualize the anterior cerebral artery of Asian patients with stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 30: 1268–1269, 2009
- 26) Yoshimura S, Toyoda K, Kuwashiro T, et al: Ulcerated plaques in the aortic arch contribute to symptomatic multiple brain infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 81: 1306–1311, 2010
- 27) Ueno Y, Kimura K, Iguchi Y, et al: Mobile aortic plaques are a cause of multiple brain infarcts seen on diffusion-weighted imaging. *Stroke* 38: 2470–2476, 2007

Abstract

Cryptogenic ischemic stroke and embolic stroke of undetermined source: clinical implications and importance for detection of covert atrial fibrillation in Japan

Kazunori Toyoda, M.D., Ph.D.,¹⁾ Ken Okumura, M.D., Ph.D.,²⁾ Yoichiro Hashimoto, M.D.,³⁾
Takanori Ikeda, M.D., Ph.D.,⁴⁾ Takashi Komatsu, M.D., Ph.D.,⁵⁾ Teruyuki Hirano, M.D., Ph.D.,⁶⁾
Haruhisa Fukuda, MPH., Ph.D.,⁷⁾ Kazuo Matsumoto, M.D., Ph.D.,⁸⁾ and Masahiro Yasaka, M.D., Ph.D.⁹⁾

¹⁾Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

²⁾Department of Cardiology and Nephrology, Hirosaki University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Neurology, Kumamoto City Hospital

⁴⁾Department of Cardiovascular Medicine, Toho University Faculty of Medicine

⁵⁾Division of Cardio-angiology, Nephrology and Endocrinology, Department of Internal Medicine, Iwate Medical University

⁶⁾Department of Stroke and Cerebrovascular Medicine, Kyorin University Faculty of Medicine

⁷⁾Department of Health Care Administration & Management, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

⁸⁾Higashimatsuyama Medical Association Hospital

⁹⁾Department of Cerebrovascular Medicine and Neurology, National Hospital Organization Kyushu Medical Center

Cryptogenic ischemic stroke, stroke with no clear definable cause even after extensive workup, does not have fixed diagnostic criteria. Proportion of this type of stroke among overall ischemic stroke varies much, ranging from 16% to 39%. Majority of cryptogenic ischemic stroke is considered as embolism, and the concept of embolic stroke of undetermined source has been recently proposed. In particular, covert atrial fibrillation is drawing attention, and it was identified in 30% of patients in long-term observation using an insertable cardiac monitor. A next-generation insertable cardiac monitor is small and has the capability of remote monitoring. Thus, it has been in clinical use to detect atrial fibrillation in patients with cryptogenic ischemic stroke in the United States, Europe, and Australia. If atrial fibrillation would be identified, anticoagulants can be legally used for prevention of stroke recurrence, and could reduce its recurrence in patients with cryptogenic ischemic stroke. A request has been submitted by the Japan Stroke Society to the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan, indicating the high medical needs of the next-generation insertable cardiac monitor to detect covert atrial fibrillation after cryptogenic ischemic stroke. If the use of the device is approved, patients appropriate for the use should be selected based on detailed examination including head MRI in accordance with the current situation of medical practice in Japan.

Key words: acute stroke, atrial fibrillation, cerebral embolism, cryptogenic stroke, insertable cardiac monitor

(Jpn J Stroke 38: 77–85, 2016)