

論文の内容の要旨

論文題目「Features of Patients Aged 80 Years or Older with Embolic Stroke of Undetermined Source」

(80歳以上の塞栓源不明脳塞栓症患者の特徴)

学位申請者 岩田 智則

キーワード：塞栓源不明脳塞栓症：Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)、D-dimer、brain natriuretic peptide (BNP)、premature atrial complexes (PAC)、内膜中膜複合体：intima media thickness (IMT)

背景

Cryptogenic Stroke：潜因性脳梗塞は1988年より提唱され始め、原因不明の脳梗塞を表す用語として使用されるようになった。心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞ではない潜因性脳梗塞患者における疾患概念の中で大部分を占めていると推察されている塞栓源不明脳塞栓症：Embolic stroke of undetermined source (ESUS)の概念が、2014年の専門の国際的作業部会：Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Groupより提唱されるようになった。ESUS の頻度、特徴、予後を調べたSystematic literature reviewでは、ESUSは脳梗塞全体の約6分の1を占め、ESUS 患者の発症年齢は他の病型より若い傾向があり、多くの一般的な抗血小板剤による2次予防では脳梗塞の再発率が高いとされている。

目的

現在、世界に例を見ない速度で、日本の高齢化社会が進行していて社会的な問題として取り上げられている。ESUSに関して、高齢発症患者の特徴を十分に調査したデータが少ない。本研究は、80歳以上のESUS患者の特徴を調査する目的で行われた。

方法

東海大学医学部付属病院に2016年から2018年の期間に、脳梗塞急性期で緊急入院した患者を対象とした。拡散強調画像とMRAとT2強調画像とFLuid-Attenuated Inversion Recovery：FLAIR像の撮影を全症例で行なった。2014年の専門の国際的作業部会：Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Groupより提唱された診断基準に基づき、拡散強調画像でラクナ梗塞のないこと、脳梗塞の梗塞巣の近位部責任血管に50%以上の狭窄または閉塞をMRAで認めないこと、脳塞栓症の原因となる高リスク心疾患が存在しないこと、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）が存在しないことよりESUSの診断を行なった。我々は後方視的に東海大学医学部付属病院に脳梗塞で入院し、ESUSの診断に至った連続症例の臨床的、生理学的、画像的な特徴を調べた。

結果

調査期間に122名の患者が東海大学医学部付属病院に入院した。年齢の中央値は73で、男性は49名で女性は73名であった。入院時の年齢により、80歳以上の群で80歳未満の群の2群に分けた。採血所見では、D-dimer

と brain natriuretic peptide (BNP)が80歳以上の群で80歳未満の群より高かった ($p<0.05$, Mann-Whitney's U test)。生理学的検査では、80歳以上の群で80歳未満の群より24時間ホルター心電図での1日あたりの premature atrial complexes (PAC)数が多く ($p<0.05$, Mann-Whitney's, U test)、頸動脈エコーでの内膜中膜複合体: intima media thickness (IMT)が厚かった ($p<0.05$, Mann-Whitney's, U test)。

考察

原因が特定できない病因不明の脳梗塞を表す潜在性脳梗塞の大半は、ESUS と考えられている。そして、その原因のひとつとして潜在する心房細動が注目されている。年齢とともに心房細動の有病率は高くなる。一方、わが国においては2016年9月から植込み型心電図記録計である Reveal LINQ™が臨床使用されるようになり、潜在性脳梗塞患者に対する潜在性心房細動を低侵襲な診断により検出が可能となっている。さらに、Reveal LINQ™による潜在性脳梗塞患者の3年間長期間にわたるモニタリングは、脳梗塞の再発予防にも役立つことが期待されている。また、心房細動を検出することで、カテーテルアブレーション治療による根治治療も可能となり、心不全による死亡も減少させることが期待できる。現在、ESUS に対するエビデンスのある抗血栓療法は存在しない。高齢者では、脳梗塞再発が寝たきりに直結するので、非常に重要な問題である。アスピリンに対する Direct Oral Anticoagulants (DOAC)の優越性を検証した Randomized control trial の結果が近年発表された。2つの Randomized control trial (NAVIGATE ESUS 試験と RE-SPECT ESUS 試験)に関して、ともに DOAC の優越性を示すことができなかった。現時点では、脳血管障害領域での DOAC の適応は、非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制であり、心房細動の検出できていない患者への投与は慎むべきである。ESUS 患者には、可能な限り植込み型心電図記録計である Reveal LINQ™を使用し、潜在性心房細動を見つけることが重要である。医療経済的な側面からも、ESUS 全症例に植込み型心電図記録計の植え込み術を施行するのは不可能であり、今後は心房細動の検出率が高くなるように、患者を選ぶための何らかの指標が必要になると考える。

結論

我々の研究では、高齢のESUS患者では非高齢のESUS患者と比較し、D-dimerとBNPが高値であり、24時間ホルター心電図での1日あたりのPAC数が多く、頸動脈エコーでのIMTの肥厚がみられた。

