

原著

論文タイトル：

血栓回収療法後施行後の潜因性脳梗塞例に植込み型心電図記録計を施行した使用成績

著者全員の所属施設・部署：

土井尻遼介¹⁾、木村尚人²⁾、高橋賢¹⁾、遠藤秀晃³⁾、横沢路子²⁾、高橋弘明¹⁾、菅原孝行²⁾、菊池貴彦¹⁾

1)岩手県立中央病院 脳神経内科

2)岩手県立中央病院 脳神経外科

3)岩手県立中央病院 循環器内科

連絡著者の氏名・連絡先：

土井尻遼介

岩手県立中央病院 脳神経内科

〒020-0066

岩手県盛岡市上田 1-4-1

Tel: 019-653-1151 FAX: 019-653-8919

E-mail: doiijirir@gmail.com

Key word : insertable cardiac monitors, cryptogenic stroke, large vessel occlusion, paroxysmal atrial fibrillation

宣言

本論文を、日本脳神経血管内治療学会機関誌「JNET Journal of Neuroendovascular Therapy」に投稿するにあたり、筆頭著者、共著者によって、国内外の他雑誌に掲載ないし投稿されていないことを誓約致します。

和文要旨

【目的】血栓回収療法施行後に潜因性脳梗塞(Cryptogenic stroke: CS)と診断し、植込み型心電図記録計(Insertable cardiac monitoring: ICM)を導入した初期使用成績を報告する。

【方法】2016年12月～2018年6月までに血栓回収療法を施行した102例中CSと診断された20例(20%)を対象とした。ICMの挿入、結果の解析は全例脳卒中医が行った。

【結果】ICMはCS例のうち10例に施行した(50%)。患者背景は年齢68(59-76)歳、男性8名(80%)、BNP29(8.8-56)pg/ml、D-dimer 0.69(0.62-0.78)pg/ml、ホルター心電図上の上室性期外収縮6(2-129)拍/日であった。脳梗塞発症からICM挿入まで17(10-22)日であった。6名(60%)にPAFが検出され、検出されるまでの日数は52(12-344)日であった。

【結論】血栓回収療法を施行したCS例でのICMによるPAFの検出率は1年程度の観察期間で6割に認めた。血栓回収療法施行後のCS例はICMによるPAFの診断が有用である。

【 緒 言 】

潜因性脳梗塞 (cryptogenic stroke: CS) に対して植込み型心電図記録計 (insertable cardiac monitoring: ICM) が適応となった。

TOAST (trial Org 10172 in Acute Stroke Treatment) 分類に基づいた原因不明の脳梗塞 (潜因性脳梗塞: cryptogenic stroke: CS) の頻度は 16～39% と報告されている¹。CS の原因として潜在性心房細動が注目されており、その検索法としてホルター心電図等ではしばしば同定されないことも指摘されている²。CRYSTAL-AF 研究では ICM 群では 3 年間で 30% (paroxysmal atrial fibrillation: PAF) を検出していることからその有用性が報告されている²。血栓回収療法の有効性を示した HERMES Collaborators では心房細動の既往が 33% であり³、脳主幹動脈閉塞 (Large vessel occlusion: LVO) を呈する症例では心房細動を有する可能性が高い。しかしながら、LVO を伴う CS 例での ICM を施行した PAF の検出率は明らかではない。我々は LVO を呈する CS 例では PAF 検出率が高いと仮定し検討した。

【対象と方法】

対象期間である 2016 年 12 月から 2018 年 6 月に当院に入院して血栓回収療法を施行した急性脳梗塞例は 102 例、内訳は心原性脳塞栓症 67 例 (65%)、アテローム血栓性脳梗塞 11 例 (11%)、Trousseau 症候群 2 例 (2%)、大動脈原性脳塞栓症 1 例 (1%)、脳動脈解離 1 例 (1%)、潜因性脳梗塞 20 例 (20%)であった (Figure1)。潜因性脳梗塞例のうち「植込み型心電図記録計の適応となり得る潜因性脳梗塞患者の診断の手引き」に従い 10 例 (10%)に ICM を施行した。潜因性脳梗塞の診断は、植込み型心電図記録計の適応となり得る潜因性脳梗塞患者の診断の手引きに従った⁴。診断の手引きでの必須項目 (頭部 MRI、12 誘導心電図、24 時間以上の心電図モニタ、経胸壁心エコー、頸部動脈の画像診断、頭蓋内動脈の画像診断)は全例に行った。全例に経食道心エコー (Transesophageal echocardiography: TEE) を行い、右左短絡があった場合は下肢静脈エコーを行い、心原性脳塞栓症、大動脈原性脳塞栓症と奇異性脳塞栓症の確診例を除外した。除外基準は TOAST 分類⁵での large

vessel occlusion、small vessel occlusion、other determined cause と明確に診断された脳梗塞例とした。心電図モニタは3日以上行った。脳梗塞を起こしうる特殊な原因検索のための血液凝固検査などは家族歴がある症例や比較的若年の症例にのみ行った。ICMの植込みは循環器内科医の指導のもと脳神経内科医が全例行い血管撮影室で行った。植込みはICMである Reveal LINQ(Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA)の添付文書に掲載されている手順で行った。植込み後は血管撮影室の正面管球を利用し、透視でICMの位置を確認した。挿入後は遠隔モニタリングシステム CareLink (Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA) を使用して、適宜脳神経内科医と臨床工学技士がパソコンからインターネットを通じてデータを確認した。PAFを認めた場合、患者に電話連絡し来院してもらい、CareLink 2090 Programmer (Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA)もしくは CareLink Express (Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA)を使用して長時間波形のデータを取り出した。PAFの診断は原則不整脈医に確認を依頼した。PAFと診断した場合、原則

直接作用型経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulants: DOAC)へ二次
予防薬を変更し、PAFの際に動悸等の症状を認めた場合は薬物療
法やカテーテルアブレーションの適応について不整脈医へ紹介し
た。血栓回収療法の治療方法は Penumbra aspiration catheter
(Penumbra Inc, Alameda, California, USA)、ステント型血栓回収デ
バイス (Solitaire FR: Medtronic, Minneapolis, MN, USA; Trevo XP:
Stryker Neurovascular, Fremont, CA, USA; Revive: Codman, Johnson
& Johnson, Miami, FL, USA) を用いた手技を血栓回収療法と定義
した。臨床的な項目は中央値 [interquartile range (IQR)]、number
(%) で示した。デバイス挿入日を0日とし survival analysesを行
った。すべてのデータは JMP version 12.0.1(SAS Institute, Cary,
NC, USA)で解析した。

【結果】

Table1 に患者背景を示す。年齢は中央値 68 (59-76)歳、男性 8
名 (80%)、PAF と関連するパラメーターの中では、BNP の中央値
29(8.8-56)pg/ml、D-dimer の中央値 0.69(0.62-0.78)pg/ml、ホルタ

一心電図上の上室性期外収縮の中央値 6 (2-129)拍/日、TEE での左心耳内血流速度は流出 69 (57-96)cm/s、流入 63 (48-64cm)cm/s と BNP が軽度高値の他、有意な異常所見は認めなかった (Table1)。

CHADS2 スコアの中央値は 3 (2.75-3.25)点、NIHSS スコアは 15 (9-21)点であった。10 例の ICM 挿入例のうち脳梗塞発症から ICM の挿入までの日数は 17(10-22)日であり、全例急性期脳梗塞の入院中に施行した。閉塞血管は内頸動脈 2 名 (20%)、中大脳動脈近位部閉塞 2 名 (20%)、中大脳動脈遠位部閉塞 2 名 (20%)、中大脳動脈 M2 閉塞 3 名 (30%)、脳底動脈閉塞 1 名 (10%)と内頸動脈閉塞、中大脳動脈閉塞例が多かった。ステント型血栓回収デバイスの Pass 回数は 8 名 (80%)で 1 回であり、有効再開通 [thrombolysis in cerebral infarction (TICI)分類 2b と 3]は 10 名 (100%)であった。挿入から 1 年以内に 6 名 (60%)に PAF が検出され、うち 3 例が 1 ヶ月以内、1 例が 187 日目、1 例が 318 日目、1 例が 421 日目に検出されており、植込みから PAF が検出されるまでは中央値 52(12-344)日であった (Figure2)。PAF が検出された 6 例全例で脳梗塞二次予防薬は

ワルファリンを使用していたが、全例 DOAC へ変更した。カテーテルアブレーションは 6 例中 3 例 (50%) に施行した。1 例は挿入後に R 波高値 0.2mV 未満であり再挿入を要したが、それ以外に挿入時、挿入後の合併症はなかった。モニタリングは脳神経内科医が行い、遠隔モニタリングシステム「ケアリンク」を使用し、PAF が検出された場合は患者、家族に連絡し、DOAC への二次予防薬への変更を外来で行った。

【考察】

本検討では血栓回収施行後の CS 例での ICM の PAF 検出率は 6 割と高率であった。また TIC12b-3 の有効再開通率は 100% と高率であり、ステント型血栓回収デバイスでの pass 回数は 8 割の症例で 1 回であったことから、比較的血栓回収が容易な血栓であったと考えた。潜因性脳梗塞の原因として潜在性心房細動が注目されており、2016 年 3 月 22 日に ICM が潜因性脳梗塞患者への使用を適応範囲として薬事承認された。潜在性心房細動は測定時間を延ばすほど検出されやすく、「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/ICM」の4期で順次測定する事により、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ており⁶、長期間モニタリングすることが重要である。本検討では観察期間が最長で421日と1年程度であり、過去のICMを使用した研究よりも短期間での報告である。過去のCS例でのPAF検出率については、CRYSTAL AF studyでICMでの3ヶ月以内のPAFの検出率は12%²、REVEAL AF Studyで30日、6ヶ月で各々6.2%、20.4%⁷、Poliらは6か月で28%⁸、Cotterらはmean 229日で25.5%⁹、Ritterらは1年間で16.7%¹⁰、Etgenらは5か月で27.3%¹¹、Rojo-Martinezらはmean 281日で33.7%¹²、SURPRISE studyではmean 569日で16.1%¹³と報告されている。

日本では「植込み型心電図記録計の適応となり得る潜因性脳梗塞患者の診断の手引き」が日本脳卒中学会から作成されており、CS例の診断手順が詳細に掲載されている⁴。本手引きに沿って当院

で ICM を挿入した CS 例では 1 年間で 40% に PAF が検出された¹⁴。既報告と比較しても、本検討での PAF 検出率は高値である。

近年、ESUS 例での PAF 検出率に関する臨床研究は多数報告されているが、LVO を伴う ESUS における PAF の頻度、検出率の検討については報告が少ない。急性主幹動脈閉塞症例での血栓回収療法と内科治療を比較検討した 5 つの臨床試験 (MR CLEAN¹⁵、ESCAPE¹⁶、REVASCAT¹⁷、SWIFT PRIME¹⁸、EXTEND-IA¹⁹) のメタ解析である HERMES collaborators³ では心房細動の既往が全体の 33% を占めていたことから、急性主幹動脈閉塞を伴う脳卒中の場合は PAF を合併している可能性が高いと推測される。また、本検討では脳梗塞発症から ICM 植込みまで中央値 17(10-22) 日と比較的早期に植込みを行った。Claire Varrazco らは入院から ICM 植込みまで平均 4.2 ± 2.6 日で行った結果、PAF 検出まで中央値 34(0-514) 日であり、18 か月で 31% の PAF の検出率を認めた²⁰。脳梗塞発症から ICM 植込みまでの期間が早期であれば PAF 検出率も高くなる可能性が示唆される。本検討では既報告と同等に早

期に植込みを実施し、PAFの検出率は高かったが、これは植込みの時期とは関係なく、血栓回収を施行した群であったことが関係している可能性も考えられた。

本研究には4つのlimitationがある。一つ目は症例数が十分ではないこと、二つ目は後ろ向き研究であり少数例の検討であること、三つ目はフォローアップ期間が短いことであること、四つ目はICMを使用することによるコストの増加が挙げられる。今後、更なる症例数を増やして長期的なフォローアップ期間と考え、今後の検討が求められる。

【結語】当院でのCS例でのICMによるPAFの検出率は1年以内で6割程度と過去の報告より高率であった。血栓回収療法施行後のCS例はICMを積極的に使用しPAFの検出に努めることが有用と考えた。

利益相反開示

筆頭著者および共著者全員に利益相反はない。

文献

1. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: The case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014;13:429-438
2. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2014;370:2478-2486
3. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016;387:1723-1731
4. Toyoda K, Okumura K, Hashimoto Y, et al. Identification of covert atrial fibrillation in cryptogenic ischemic stroke:current clinical practice in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:1829-1837.
5. Ay H, Furie KL, Singhal A, et al. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2005;58:688-697
6. 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
7. Reiffel JA, Verma A, Kowey PR, et al. Incidence of previously

- undiagnosed atrial fibrillation using insertable cardiac monitors in a high-risk population: The reveal af study. *JAMA Cardiol.* 2017;2:1120-1127
8. Poli S, Diedler J, Hartig F, et al. Insertable cardiac monitors after cryptogenic stroke--a risk factor based approach to enhance the detection rate for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur J Neurol.* 2016;23:375-381
 9. Cotter PE, Martin PJ, Ring L, et al. Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke. *Neurology.* 2013;80:1546-1550
 10. Ritter MA, Kochhauser S, Duning T, Reinke F, et al. Occult atrial fibrillation in cryptogenic stroke: Detection by 7-day electrocardiogram versus implantable cardiac monitors. *Stroke.* 2013;44:1449-1452
 11. Etgen T, Hochreiter M, Mundel M, et al. Insertable cardiac event recorder in detection of atrial fibrillation after cryptogenic stroke: An audit report. *Stroke.* 2013;44:2007-2009
 12. Rojo-Martinez E, Sandin-Fuentes M, Calleja-Sanz AI, et al. [high performance of an implantable holter monitor in the detection of concealed paroxysmal atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke and a suspected embolic mechanism]. *Rev Neurol.* 2013;57:251-257
 13. Christensen LM, Krieger DW, Hojberg S, et al. Paroxysmal

- atrial fibrillation occurs often in cryptogenic ischaemic stroke. Final results from the surprise study. *Eur J Neurol.* 2014;21:884-889
14. R Doijiri, N Kimura, E Yamaguchi, et al. Initial treatment outcome using insertable cardiac monitors in cryptogenic stroke. *Jpn J Stroke* 41: 159-163, 2019
 15. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:11-20
 16. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:1019-1030
 17. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:2296-2306
 18. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. T-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:2285-2295
 19. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015;372:1009-1018
 20. Carrasco C, Golyan D, Kahen M, et al. Prevalence and risk factors for paroxysmal atrial fibrillation and flutter detection after cryptogenic ischemic stroke. *J Stroke*

図表の説明

Table1 :

本検討での基礎的背景を示す。

TICI 分類 : thrombolysis in cerebral infarction 分類

Figure1 :

本検討の study flow。血栓回収療法を施行した急性脳梗塞例は 102 例中、心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、Trousseau 症候群、大動脈原性脳塞栓症、脳動脈解離を除外した潜因性脳梗塞 15 例を対象とした。

ICM : Insertable cardiac monitoring

Figure2 :

ICM 挿入から PAF 検出までの時期を示す。

ICM : Insertable cardiac monitoring

PAF : paroxysmal atrial fibrillation

Table1

年齢, median (IQR)	68 (59-76)
男性, n (%)	8 (80)
BNP, median (IQR), pg/ml	29 (8.8-56)
D-dimer, median (IQR), $\mu\text{g/ml}$	0.69 (0.62-0.78)
上室性期外収縮, median (IQR), /day	6 (2-129)
CHADS ₂ スコア, median (IQR)	3 (2.75-3.25)
NIHSS, median (IQR)	15 (9-21)
経食道心エコー施行, n (%)	9 (90)
発症～挿入, mean (IQR), /day	17 (10-22)
左房径, median (IQR), mm	31 (30-35)
左心耳内血流速度(流出), median (IQR), cm/s	69 (57-96)
左心耳内血流速度(流入), median (IQR), cm/s	63 (48-64)
閉塞血管	
内頸動脈, n (%)	2 (20)
中大脳動脈M1 proximal, n (%)	2 (20)
中大脳動脈M1 distal, n (%)	2 (20)
中大脳動脈M2, n (%)	3 (30)
脳底動脈, n (%)	1 (10)
ステントリトリーバーのPass回数	
1, n (%)	8 (80)
2, n (%)	1 (10)
3, n (%)	1 (10)
TICI 2b-3, n(%)	10 (100)

Figure.1

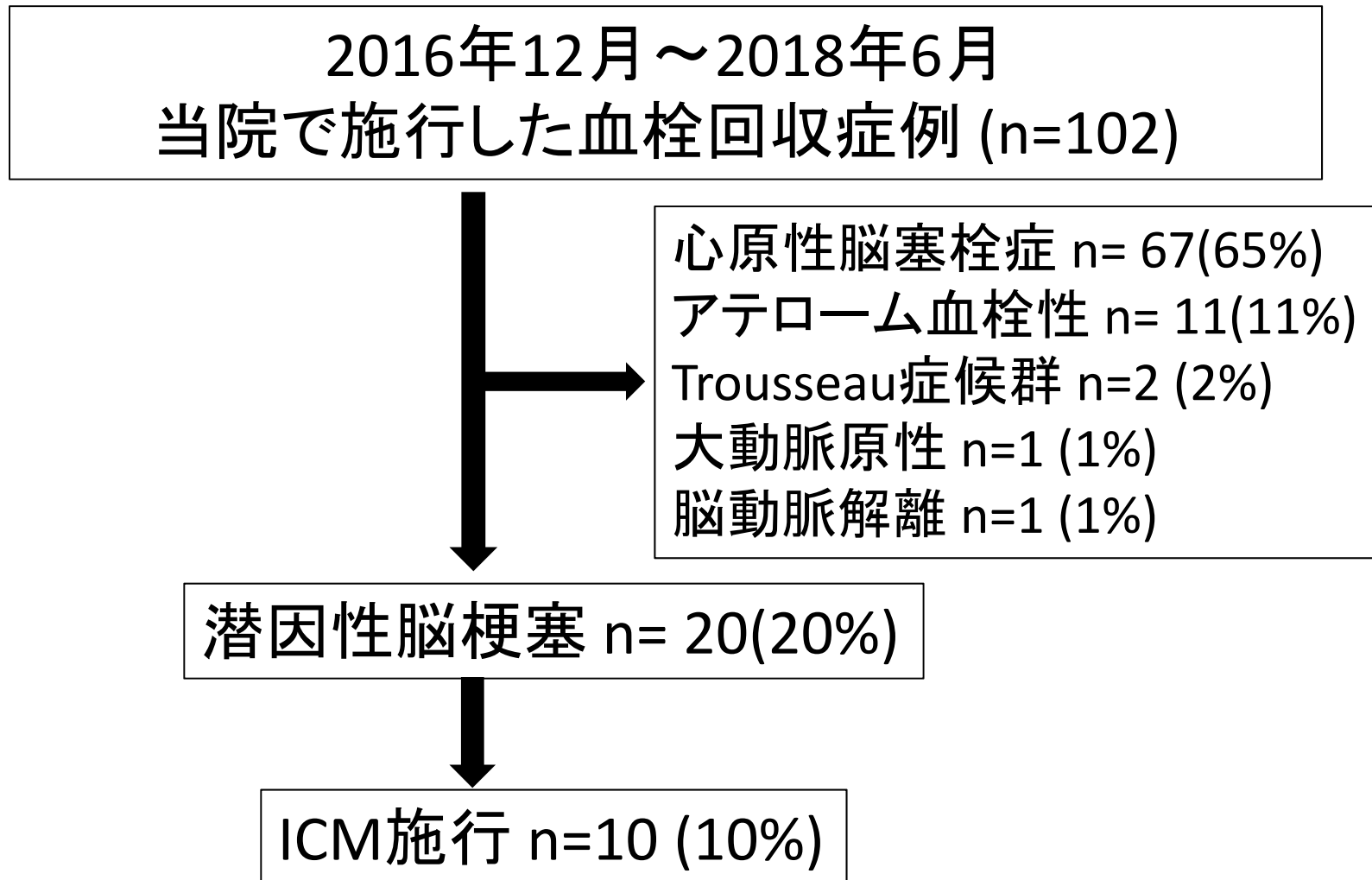
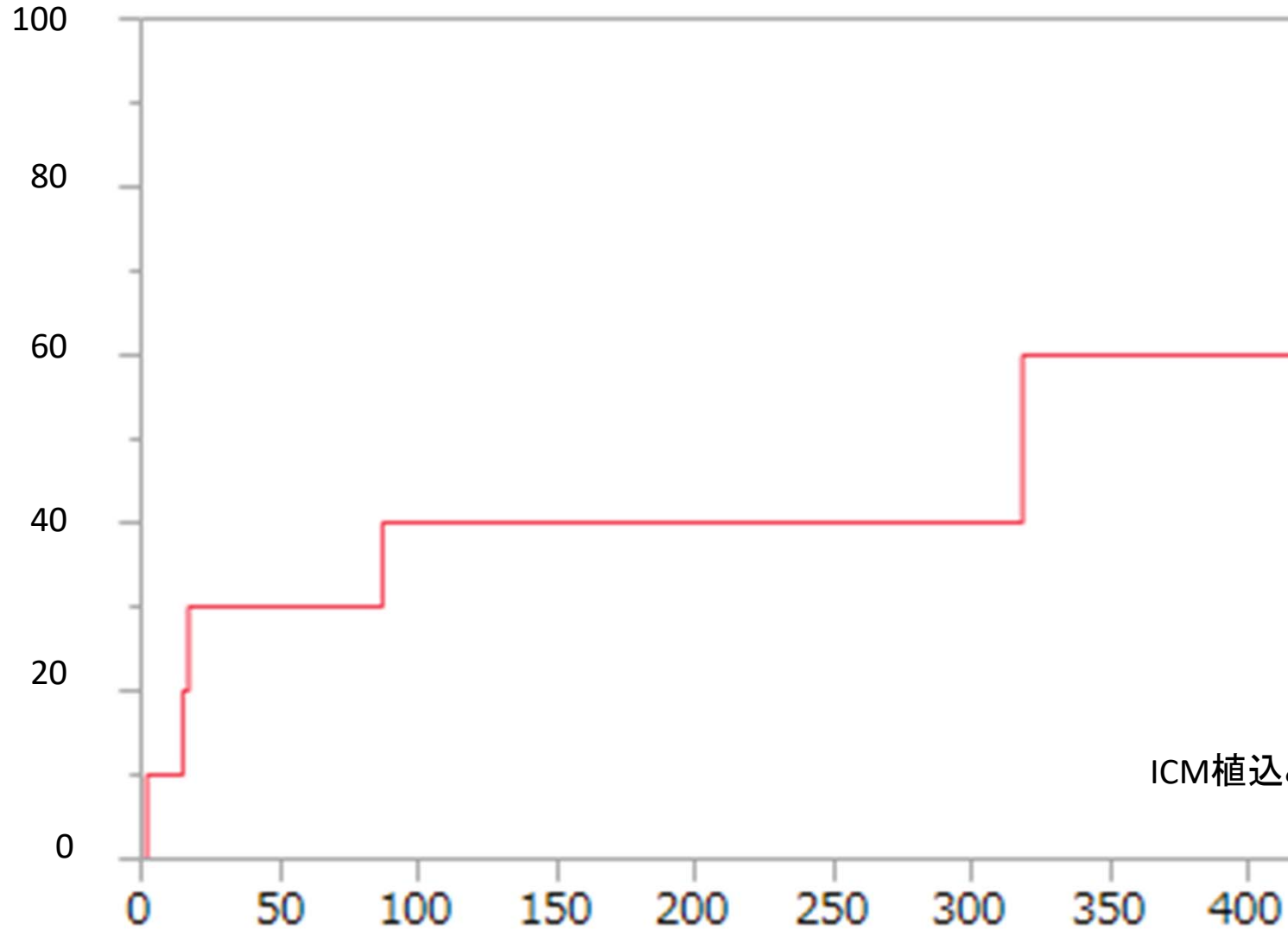


Figure2

PAF検出率(%)



ICM植込み～PAF検出
(日)

No. at risk 10 7 6 6 6 6 6 4