

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

鹿島 悟

専攻分野：内科学

コース：神経内科

指導教授：長谷川 泰弘

主論文の題目：

Magnetic Resonance Imaging White Matter Hyperintensity as a Predictor of Stroke Recurrence in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source

(塞栓源不明脳梗塞患者における再発予測因子としてのMRI白質高信号域について)

共著者：

Takahiro Shimizu, Hisanao Akiyama, Yasuhiro Hasegawa

緒言

適切な脳梗塞の臨床亜病型診断に基づいて行われる無作為化試験は、脳梗塞治療法確立に必須であり、その亜病型診断には Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)分類が用いられてきた。しかし同分類では、16-39%の脳梗塞が分類不能となり無視できない数に上る。これら分類不能脳梗塞の治療のエビデンスは得難く、二次予防としては抗血小板療法が選択されてきた。近年、分類不能の脳梗塞の中から塞栓性機序による可能性の高い一群を一定の診断基準のもとに抽出し、これを embolic stroke of undetermined sources (ESUS) と分類する試みが提唱されているが、未だ明確な臨床亜病型とはなりえていない。本研究の目的は、ESUS の診断基準を満たした脳梗塞患者の脳梗塞再発の危険因子、新規心房細動の発症の有無及び発症予測因子を明らかにす

ることにある。

方法・対象

2005年1月から2012年3月までに聖マリアンナ医科大学病院に入院した発症7日以内の急性期脳梗塞患者、連続1514症例からHartらの提唱するESUS診断基準を満たす症例を抽出し、対象患者とした。

対象患者の臨床情報として脳梗塞危険因子の有無、脳梗塞再発の有無とその病型、新規心房細動発症について診療録をもとに後方視的に調査した。脳MRI画像所見では、Shinoharaらの提唱した深部皮質下白質病巣の指標であるDeep and subcortical white matter hyperintensity (DSWMH)の重症度分類法を用いて評価した。再発病型はTOAST分類に基づいて行い、原因不明の脳梗塞についてはESUS分類を用いて診断を行った。以上のデータを用いて、脳梗塞再発と新規心房細動発症の予測因子を各々Cox比例ハザードモデルを用い、 $p < 0.05$ を有意として検討した。また因子別に Kaplan-Meier 曲線を作成し、Log rank 検定により比較した。なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認3794号）の承認を得て行ったものである。

結果

対象患者は236例（男141例、平均年齢 70.2 ± 12.1 歳）で、平均観察期間は12.9年であった。32例（13.6%）で脳梗塞再発があり、再発病型はESUSが19例（59.3%）で最多であった。44例（18.6%）で新規心房細動発症を認めたが、再発時に心房細動が判明していたのは2例のみであった。

Cox比例ハザードモデル解析では、DSWMHの重症度がGrade 3以上であることが、脳梗塞再発（HR 3.656, 95%CI 1.689–7.917, $p=0.001$ Log rank test: $p < 0.001$ ）及び新規心房細動発症（HR 2.004, 95%CI 1.030–3.900, $p=0.041$ Log rank test: $p=0.007$ ）の独立した予測因子

であった。また抗凝固薬を選択した患者においては脳梗塞の再発が有意に低い結果となった (HR 0.261, 95%CI 0.089-0.767, $p=0.015$ Log rank test: $p=0.006$)。

考察

ESUS の原因の大半は、潜在性心房細動など検出されない塞栓源心疾患に基づく脳塞栓症であろうと推定されてきた。しかし今回の研究では、ESUS 患者の再発は心原性脳塞栓症ではなく ESUS として再発することが多く、また深部皮質下白質病巣の存在が再発と有意に関連する因子であることが明らかとなった。さらに再発時までには新たな心房細動の出現があった症例は、わずか2例にとどまった。

大脳白質病変は全身の動脈硬化を反映した変化と考えられており、ESUS と大脳白質病変との関連を明らかにした報告は本研究が初めてである。近年、左房内血栓形成は左房の線維化などを基盤とする atrial cardiopathy が原因であり、心房細動はその増幅因子に過ぎないとする説が有力となりつつあるが、脳梗塞再発症例における新規心房細動発症率が極めて低かった我々の成績も、この atrial cardiopathy の概念を支持する結果と考えられる。すなわち加齢や全身の血管リスク因子のマーカーでもある大脳白質病変は、atrial cardiopathy と関連し ESUS 患者の再発と有意な関連を示したものと思われる。すでに ESUS に対するアスピリンと経口抗凝固薬リバーロキサバンの比較試験では、DOAC の有効性は示されなかった。ESUS は embolic の名が冠せられてはいるが、提唱者の Hart 自身も述べているように、血栓性梗塞も含まれる可能性があり、ESUS で DSWMH Grade ≥ 3 の症例に対する抗血栓療法の在り方を検討する必要がある。

結論

ESUS 症例の再発病型は心原性脳塞栓症ではなく、ESUS の病型で再発

し、新規心房細動発症も少ない。その再発予測因子は、大脳白質病変の重症度である。