

植込み型心電図記録計の適応となり得る
潜在性脳梗塞患者の診断の手引き

2016年5月

日本脳卒中学会 脳卒中医療向上・社会保険委員会
潜在性脳梗塞患者診断手引き作成部会

潜因性脳梗塞患者診断の手引き作成部会

本手引きは、日本脳卒中学会「医学研究のCOI（利益相反）に関する指針」に従って脳卒中医療向上・社会保険委員会委員を中心に作成委員を選出して作成された。

部会長 長谷川泰弘 聖マリアンナ医科大学神経内科教授

手引き作成委員 (アイウエオ順)

小笠原邦昭	岩手医科大学脳神経外科教授
木村 和美	日本医科大学 神経・脳血管内科教授
塩川 芳昭	杏林大学医学部脳神経外科学教授
菅 貞郎	東京歯科大学市川総合病院脳神経外科教授
鈴木 倫保	山口大学医学部脳神経外科教授
豊田 一則	国立循環器病研究センター 脳血管部門長
中山 博文	中山クリニック院長
松丸 祐司	虎の門病院脳神経血管内治療科部長

以下の医学専門家は、本委員会の諮問に応じて専門的意見を述べた。

医学専門家 (アイウエオ順)

橋本 洋一郎	熊本市市民病院、首席診療部長・神経内科部長・リハビリテーション科部長・地域医療連携部長
峰松 一夫	国立循環器病研究センター病院長

目次

はじめに	-----	1
1. 潜因性脳梗塞とは	-----	1
2. 潜因性脳梗塞の原因としての心房細動の重要性	-----	2
3. 植込み型心電図記録計の適応となり得る潜因性脳梗塞の診断基準	-----	3
4. 植込み型心電図記録計の適応となり得る潜因性脳梗塞の検査手順	-----	4
5. 今後の課題	-----	5
参考文献	-----	7

はじめに

平成 28 年 3 月 22 日に、植込み型心電図記録計 Reveal LINQ®（日本メドトロニック社、承認番号：22800BZX00111000）が、「原因が特定できない、失神又は動悸等の不整脈の症状を有する患者への使用、および心房細動を検出するための、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ました。本機器の適応については、脳卒中の知識及び診療経験が豊富な医師並びに不整脈の知識及び診療経験が豊富な医師が協力して判断する必要があります。特に不適切な適応判断では、本機器の有用性が損なわれる可能性もあることから、潜因性脳梗塞の概念とその診断に必要な検査についてよく理解しておく必要があります。以下に潜因性脳梗塞の診断法につき記載しますので参考の上、本機器の適正かつ有効な使用にご留意ください。今回の診断の手引き作成委員の一部を含めた研究者らが、手引き作成に先立って潜因性脳梗塞を解説した総説を公表していますので、併せてご参照ください^{1,2)}。

1. 潜因性脳梗塞とは

潜因性脳卒中（cryptogenic stroke）、より正確に言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。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 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⁴⁾。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、心原性脳梗塞症、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⁵⁾。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、三番目を真の潜因性脳梗塞とする概念も提唱されている⁶⁾。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⁷⁾。

潜因性脳梗塞は診断基準に明確さを欠き、診断技術の進歩や施設毎の診断能力の差にも影響されるため、研究間で頻度の差が大きい。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⁷⁾。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⁶⁾。若年性脳梗塞は高齢者脳梗

塞に比べて概して軽症であるため、潜因性脳梗塞全体では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。

2. 潜因性脳梗塞の原因としての心房細動の重要性

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、その真の原因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難いこと、(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。

潜在性心房細動は測定時間を延ばすほど検出され易い。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⁸⁾。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 か月以内の長期（～30 日）リズムモニタリングを施行しても良い(class IIa、エビデンスレベル C)」と推奨されている⁹⁾。

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%) よりやや低かったが (ハザード比 0.92、95%信頼区間 0.6-1.4)¹⁰⁾、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)¹¹⁾。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^{9,12)}。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、直接経口抗凝固薬(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^{9,12)}。とくに直接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い¹³⁾。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は抗凝固療法に比べて再発予防効果が明らかに劣るため^{9,12)}、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。

3. 植込み型心電図記録計の適応となり得る潜因性脳梗塞の診断基準

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。潜在性心房細動を意識して植込み型心電図記録計を用いる場合は、塞栓性機序の脳梗塞を疑う患者が対象となる。したがって、その診断基準を考える場合は、海外の専門作業部会が提唱した塞栓源不明脳塞栓症の診断基準が、参考になる⁷⁾。以下の4項目全てを満たすものが、塞栓源不明脳塞栓症と診断される。

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

この基準を用いて、現在塞栓源不明脳塞栓症患者における直接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国際無作為化試験 [RE-SPECT ESUS (ClinicalTrials.gov: NCT02239120)、NAVIGATE ESUS (NCT02313909)]が、進行中である。臨床試験を企画する必要から提唱された、海外諸国の診療事情に沿った現実的な基準といえる。しかしながら、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、上記の基準はやや広義である。わが国では、潜因性脳梗塞患者における心房細動検出目的で植込み型心電図記録計を用いる場合は、脳卒中の知識及び診療経験が豊富な医師並びに不整脈の知識及び診療経験が豊富な医師が協力して適応を判断することが求められる。したがって、より専門的な診断基準を設けても、診療に堪えると考えられる。植込み型心電図記録計を用いることが無侵襲ではなく、植込み後も長期間のモニタリング体制を要し、医療費の総額も比較的高額であることも考え併せると、わが国の診療事情に合わせた植込み型心電図記録計の対象者の抽出基準を考え直すことが望ましい。

心房細動検出を目的とする植込み型心電図記録計検査の適応となり得る、わが国での潜因性脳梗塞患者の診断基準を、表1に表す。なお、高リスク塞栓源心疾患として、SSS-TOAST¹⁴⁾では表2に示す疾患を示しており、参考にしていきたい。

わが国ではMRI装置が普及しており、CTで同定され難い小梗塞をMRIで見つけることで病型診断が変わることを、よく経験する。梗塞巣の診断には、MRIを用いるべきであろう。ラクナ梗塞の診断基準を満たさない単一穿通枝領域梗塞巣も、非塞栓性機序と見なされることが多いため、原則として植込み型心電図記録計検査の適応とならない。ただし梗塞巣に関連する動脈に再開通現象を認めた場合は、梗塞巣の局在に関わらず塞栓性機序が疑われる。また奇異性脳塞栓症や大動脈原性脳塞栓症の鑑別診断を、脳卒中に精通した医師が行い、不要な植込み型心電図記録計の使用を避けるべきである。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、表1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。一過性脳虚血患者においても、MRI で病巣が同定され、塞栓源不明ながら塞栓性機序での発症が強く疑われる根拠がある場合は、植込み型心電図記録計での検査が許容される。

表 1. 心房細動検出を目的とする植込み型心電図記録計検査の適応となり得る潜因性脳梗塞の診断基準

<ol style="list-style-type: none"> 1. 単一穿通枝領域梗塞巣（ラクナ梗塞など）でないことの 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. 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、血栓性素因など）が存在しない

表 2. 高リスク塞栓源心疾患

<p>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</p>

4. 植込み型心電図記録計の適応となり得る潜因性脳梗塞の検査手順

海外の塞栓源不明脳塞栓症専門作業部会は、塞栓源不明脳塞栓症の診断に推奨される検査法として、「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として、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」を提唱している⁷⁾。また大動脈検査は不要で、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よう、提唱している。

わが国では、専門作業部会が提唱する診断基準よりも詳しい基準が求められるため、より専門的な検査が求められる。撮影禁忌・困難例を除いて頭部 MRI が不可欠であることは、既に述べた。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¹⁵⁾、頭蓋内動脈評価は超音波だけでなく MRA などを用いる。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^{16,17)}、また国内では経食道心エコーが比較的良好に普及しているため、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。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での検査が望ましいと考えられる、わが国での潜在性脳梗塞患者の診断のための推奨検査法を、表 3 に表す。また、この推奨検査を組み合わせた、潜在性脳梗塞患者の診断手順を、図 1 に示す。

表 3. 植込み型心電図記録計の検査適応となり得る潜在性脳梗塞患者の診断に必要な検査法

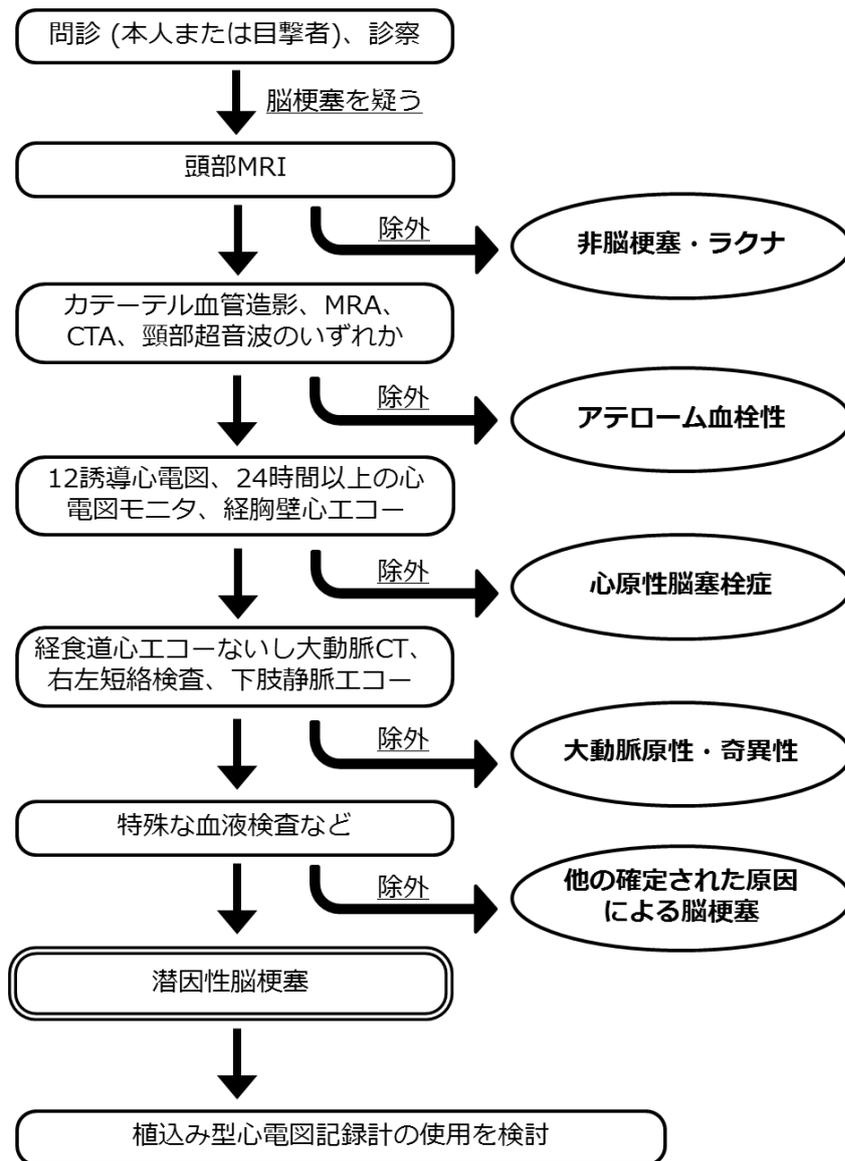
<p>1. 必須</p> <ul style="list-style-type: none">● 頭部 MRI（MRI 撮影禁忌・困難例では頭部 CT）● 12 誘導心電図● 自動リズム検出可能な 24 時間以上の心電図モニタ● 経胸壁心エコー● 梗塞巣に関連する頸部動脈の画像診断：カテーテル血管造影、MRA、CTA、頸部超音波のいずれか● 梗塞巣に関連する頭蓋内動脈の画像診断：カテーテル血管造影、MRA、CTA のいずれか（これらが行えない場合は、経頭蓋超音波検査） <p>2. 強く推奨</p> <ul style="list-style-type: none">● 経食道心エコーまたは大動脈 CT● 奇異性脳塞栓症を疑う患者への右左短絡検査（経食道心エコーまたは経頭蓋超音波検査）と下肢静脈エコー● 脳梗塞を起こしうる特殊な原因（表 1 の 6 参照）検索のための血液検査

5. 今後の課題

植込み型心電図記録計を用いた長期間の不整脈監視によって、潜在性心房細動の検出率が確実に高まり、より適切な脳梗塞再発予防に寄与することが期待される。今回の手引きは植込み型心電図記録計の検査適応となり得る脳梗塞患者を抽出するために作成されたが、診断後に機器の植え込み、3 年間以上の計測、摘出が必要であるため、機器の使用にあたっては不整脈の知識及び診療経験が豊富な医師や、回復期・維持期の施設、地域のかかりつけ医と連携した診療体制を、構築する必要がある。Reveal LINQ®が適切に検査技術料や指導管理料を算定できるよう、現在日本脳卒中学会と日本不整脈心電学会の連名で、規制当局に要望書を提出している。

植込み型心電図記録計を潜在性脳梗塞患者に用いることの安全性、有効性、医療経済性についても、市販後の検証が必要である。脳梗塞診療における本機器の特性を検討するために、国際的な前向き、非無作為化、多施設共同、観察研究が計画されている。

図 1. 植込み型心電図記録計での検査の適応となり得る潜因性脳梗塞患者の診断手順



参考文献

1. 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*, in press.
2. 豊田一則、奥村 謙、橋本洋一郎ら： 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。 *脳卒中* 38: 77-85, 2016
3. Mohr JP: Cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 318: 1197-1198, 1988
4. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 21: 637-676, 1990
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. Sacco RL, Prabhakaran S, Thompson JLP, 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
11. 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
12. 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*. 協和企画, 2015
13. 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: 955-62, 2014
14. Ay H, Furie KL, Singhal A, et al. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005;58:688-97
15. Itoh T, Matsumoto M, Handa N, et al. Rate of successful recording of blood flow signals in the middle cerebral artery using transcranial Doppler sonography. *Stroke* 24: 1192-1195, 1993
16. Yoshimura S, Toyoda K, Kuwashiro T, et al: Ulcerated plaques in the aortic arch contribute to symptomatic multiple brain infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81: 1306-11, 2010

17. 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: 2470-6, 2007