

塞栓源不明脳梗塞患者における 7 日間連続心電図記録器を用いた
発作性心房細動検出の有用性に関する多施設共同観察研究

宮崎雄一

九州医療センター 脳血管内治療科

【研究の背景】

脳梗塞のうち、約 4 分の 1 は適切な検索を行っても原因が特定できず、「潜因性脳卒中」(Cryptogenic stroke)と呼ばれてきた。近年、画像診断の進歩により病態の理解が深まり、潜因性脳卒中の多くは塞栓性機序であると考えられ、「塞栓源不明の脳梗塞」(Embolic Stroke of Undetermined Source : ESUS)という新たな疾患概念が提唱された¹⁾。塞栓源不明の脳塞栓症(embolic stroke of undetermined source: ESUS)の主要な塞栓リスクの一つとして潜在性の心房細動(atrial fibrillation: AF)がある。ESUS 患者の二次予防としてガイドラインでは抗血小板療法が推奨されているが、ESUS 患者に AF が検出されれば抗凝固療法の適応となる。特に、近年その有効性と安全性が注目されている直接作用型経口抗凝固薬(direct oral anticoagulant;DOAC)は、脳梗塞予防としての適応は非弁膜症性 AF にしか認められていない。したがって ESUS 患者において発作性心房細動を正確に検出することは適切な二次予防を受けるために重要である。しかしながら、その検出は必ずしも容易でない。既出研究によると、原因不明の脳梗塞患者に対して標準的に施行されている 24 時間ホルタ一心電図では AF を過小検出している可能性があり、より長時間の心電図モニタリングを行うことで AF の検出率が高くなる事が示されている²⁾。

我々は国内企業(パラマ・テック社)と共同で、7 日間(168 時間)の連続記録が可能な非侵襲的 心電図記録器(EV-201)を開発した。本機器は胸部ベルト巻きつけ式で、患者自身によって容易に着脱でき、長時間の使用に耐える。

【目的】

本研究の目的は、ESUS と診断されて間もない患者に EV-201 を用いた 7 日間連続心電図記録を行い、発作性心房細動検出の有用性を明らかにする事である。

【方法】

本研究は、多施設共同前向き観察研究である(UMIN ID: 000019170、[Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) ID: NCT02801708)。対象は、3 ヶ月以内に下記の診断基準に従い ESUS と診断された患者；(1) CT あるいは MRI による画像評価にて確認された発症後間もない虚血性脳卒中(神経学的画像所見に異常を認める TIA を含む)がラクナ梗塞でない、(2) CTA または MRA または血管造影または超音波検査にて、該当する脳虚血領域を供給している頭蓋内外の責任動脈に 50%以上のアテローム硬化性狭窄病変を有しない、(3) 12 誘導心電図で心房細動が確認されない、かつ 24 時間ホルタ一心電図で心房細動波形が認められない、(4) 経胸壁心エコーにて心腔内血栓を認めない。その他、心原性脳塞栓症の主要な危険因子(心房粗動、人工心臓弁、心房粘液腫又は他の心臓腫瘍、中等度または高度の僧房弁狭窄、4 週間以内の心筋梗塞、心臓弁疣贅若しくは感染性心内膜炎)を有しない。対象全例に EV-201 を用いた 7 日間ホルタ一心電図モニタリングを施行した。心電図記録は専門家により解析され、心電図に精通した医師のレビューにより評価した。主要評価項目は 7 日間ホルタ一心電図検査における、あらゆる AF の検出率とした。副次評価項目として、AF 検出の有無の 2 群間における患者基礎情報の特徴の違い、7 日間ホルタ一心電図検査前後の抗血栓療法について評価した。

【結 果】

2014 年 9 月から 2016 年 9 月に 94 例(年齢平均 68 ± 12 歳、女性 28 例)が登録され、全例が EV-201 による 7 日間ホルター心電図検査をうけた。脳梗塞発症から検査開始までの日数は中央値 13 日(四分範囲 9 – 18 日)であった。7 例で検査に関連する接触皮膚炎を認めたが自然軽快した。9 例で AF が検出され、AF 検出率は 9.8%(95%信頼区間 4.6 - 17.8%) であった。AF が検出された症例において、検査開始から最初の AF 検出までの時間は 9 例中全例で 24 時間を超えており、7 例で 72 時間を超えていた。AF の検査中最大持続時間は中央値 54 分(範囲 0.3~439 分)であった。AF 検出例(n=9) は非検出例(n=85)と比較して有意に年齢が高く(平均土標準偏差 78 ± 7 vs 67 ± 12 歳、 $p < 0.01$)、ESUS 入院時の脳性ナトリウム利尿ペプチドホルモン値が高く(中央値[四分範囲] 113.5[41.6 – 125.6] vs 35.6[13.0 – 89.8] pg/ml、 $p < 0.05$)、24 時間ホルター心電図における心房性期外収縮の総数が多かった(中央値[四分範囲] 345[83 – 662] vs 79[36 – 312]、 $p < 0.05$)。7 日間ホルター心電図検査前は、94 例中 60 例(63.8%)で脳梗塞二次予防として抗血小板療法が選択されていた。AF 非検出例では検査前後の抗血栓療法に変更はなかったが、AF が検出された 9 例中 8 例で検査後に DOAC の内服に切り替えられていた。

【考 察】

本研究では、24 時間ホルター心電図で AF を検出できなかった発症 3 ヶ月以内 ESUS 患者に対し、7 日間ホルター心電図を行う事で 9.8% に AF を検出した。これは、メタアナリシスにおいて報告されている脳梗塞後 1~7 日間のホルター心電図モニタリングによる AF の検出率 10.7%(95%信頼区間 5.6 – 17.2%) とほぼ同等である²⁾。脳梗塞発症から長時間経過して検出された心房細動の場合脳梗塞との因果関係が疑問視されているが、本研究では脳梗塞発症から 7 日間ホルター心電図検査開始までの日数の中央値が 13 日(四分範囲 9 – 18 日)と非常に早期に検査を行っており、検出された AF と脳梗塞との因果関係は強いと考えられる。AF が検出された 9 例全例が検査開始後 24 時間を超えてから初めて検出された事は、脳梗塞患者に標準的に行われている 24 時間心電図モニタリングは不十分である事を示唆する。AF が検出されなかつた症例では検査前後で抗血栓療法に変更がなかつた一方で、AF が検出された症例の大部分が検査後の脳梗塞二次予防薬として DOAC に切り替えが行われており、本検査による AF 検出の有無が治療薬の選択に大きく影響している事が示された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

EV-201 を用いた 7 日間ホルター心電図検査は、ESUS 患者に潜在する AF の検出に有用であり、抗血栓療法の選択に大きな影響を与えていた。

【参考・引用文献】

1. Hart RG, Diener H-C, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. Lancet Neurol. 2014 Apr;13 (4) :429–38.
2. 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 Apr;14 (4) :377–87.