

表 題 急性期脳梗塞における大動脈弓部粥腫病変と心房細動の併存と,短期的再発と機能予後不良について

論文の区分 博士課程

著 者 名 阿南悠平

担当指導教員氏名 藤本茂
自治医科大学 内科学講座神経内科学部門 主任教授

所 属 自治医科大学大学院医学研究科
専攻 地域医療学系専攻
専攻分野 精神・神経・筋骨格疾患学
専攻科 臨床神経学

2022年1月7日申請の学位論文

目次

はじめに	1
目的	3
研究方法	4
結果	10
考察	20
おわりに	27
引用文献	28
謝辞	34

急性期脳梗塞における大動脈弓部粥腫病変と心房細動の併存と、短期的再発と機能予後不良について

阿南悠平



注：冊子にした時に下5センチ必ず空けてください。

はじめに

塞栓性脳梗塞の機能予後は、塞栓源に関連する。心房細動 (atrial fibrillation: AF) を主な原因とする心原性脳塞栓症はラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞などの非心原性脳梗塞に比べて機能予後が不良であること、脳卒中の再発が多いことが報告されている [1, 2]. 一般的な脳塞栓症の診断において、AF が確認されている場合は単純に心原性脳塞栓症と診断されることが多く、AF が確認されていない場合には塞栓源検索のスクリーニング法として、経胸壁心エコー、長時間心電モニター、磁気共鳴血管撮影 (magnetic resonance angiography: MRA)、頸部血管エコー検査に加えて経食道心エコー (transesophageal echocardiography: TEE) が有用である [3, 4]. TEE を用いた先行研究では、厚さ 4 mm 以上の大動脈弓部の粥腫 (aortic arch atheroma: AAA) が塞栓性脳梗塞の独立した危険因子であることが明らかにされている [5-7]. Amarenco らは虚血性脳血管障害の 14%, 原因不明の脳梗塞の 29%において、上行大動脈もしくは弓部に厚さ 4 mm 以上のプラークを認めたと報告した [7]. 剖検例での検討では、脳梗塞患者全体の 28%, 原因不明の脳梗塞患者の 61%に大動脈弓部の潰瘍性プラークを認めたといい [5]. その他、TEE を用いた塞栓源としての大動脈病変の重要性が相次いで報告された [6, 8-10].

さらに、厚さ 4 mm 以上の AAA を有する脳梗塞症例では、有さない症例よりも再発が多いことも明らかにされている [11-13]. 我々の過去の検討では、AAA を有する患者では、有さない患者に比べ脳卒中再発の危険度は 2.4 倍高か

った [12]. すなわち, AF はもちろん AAA も脳塞栓症の重要な原因のひとつであり, 抗凝固薬や抗血小板薬の開始などの治療方針の決定や再発および機能予後を予測する上で両者の診断は非常に重要である.

一方で, 病因が不明な脳梗塞は cryptogenic stroke (CS) と定義される. CS の多くは塞栓症 (embolic stroke of undetermined source: ESUS) であると考えられている [14]. ESUS の塞栓源として, 確認されていない発作性 AF や AAA の重要性は報告されているが [15, 16], これらの潜因性の原因は, TEE や長期間の心電モニター検査を用いて精査しなければ診断できず, 原因不明の意味は十分な精査を施行したか否かによって変化する. また, TEE を用いた我々の先行研究では, 塞栓性脳梗塞において複数の塞栓源が同時に観察されることも少なくないが [17, 18], 通常診療では AF が確認されたらそのまま心原性脳塞栓症と診断され, TEE まで施行されないことが多い. すなわち, 脳塞栓症全体を母集団とした場合の AAA の頻度, AF と AAA の合併の頻度についてはまだ十分に検討されていない. さらにこれまでの研究では, AF に 50% 以上の主幹脳動脈のアテローム血栓性狭窄が合併した場合 3 ヶ月以内の虚血性脳卒中再発が 1.5 倍に上昇することが報告されている [19]. 同様に AF とアテローム硬化性病変である AAA との合併は脳卒中再発や機能予後に大きく影響する可能性が考えられるが, 十分な検討はされていない.

目的

本研究では、脳塞栓症症例を対象に AF の有無にかかわらず TEE を施行し、AFと厚さ 4 mm 以上の AAA との合併頻度および合併の脳卒中の短期的再発および機能予後への影響を検討した。

研究方法

症例登録

2016 年 4 月から 2021 年 3 月にかけて，自治医科大学附属病院脳神経内科および新小山市民病院で急性塞栓性脳梗塞と診断され，Japan coma scale (JCS) で 3 桁の重度意識障害がなく，酸素投与または血圧維持のための治療が必要となる不安定なバイタルサインを伴わない連続 612 例のうち，同意を得られなかった 6 名を除く 606 例に TEE 検査を実施し，データベースに登録した．塞栓性脳梗塞は，突然発症し，頭部コンピュータ断層撮影 (computed tomography: CT) または磁気共鳴断層撮影 (magnetic resonance imaging: MRI) で大脳皮質や小脳を含む虚血性病変があること，または複数の血管領域や多発性の病変があることを基準に診断した．単一の穿通枝領域を責任病巣とする病変のみを呈した患者は除外した．これらの症例のうち，発症前の modified Rankin scale (mRS) スコアが 3~5 の症例，入院時の National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) スコアが 18 以上の症例，脳卒中症状発症後 24 時間以上経過して入院した症例，拡散強調像 (diffusion weighted image: DWI) を含む MRI 検査を受けられない症例，および頭蓋内または頭蓋外の脳動脈に有意な閉塞性病変 (直径 50% 以上) がある症例は，本研究から除外した．重度意識障害や NIHSS スコアが 18 以上の症例は積極的な精査，抗血栓治療，およびリハビリテーションが制限される可能性が少なくなく，対象外とした．脳血管病変は，磁気共鳴血管撮影 (MR

angiography: MRA) と頸部血管エコー検査の両方を用いて評価した。神経症状の持続期間は DWI で急性梗塞巣が確認されている限り脳梗塞の診断基準に考慮しなかった [20]。最終的にデータベースに登録されている塞栓性脳梗塞症例 606例のうち 395 例を本研究の解析対象とした (図 1)。

入院時の年齢、性別に加え、NIHSS スコア、CHADS₂ スコア、ヘモグロビン (Hb) A1c (National Glycohemoglobin Standardization Program: NGSP) 値、低密度リポ蛋白 (low density lipoprotein: LDL) -コレステロール値、高密度リポ蛋白 (high density lipoprotein: HDL) -コレステロール値、トリグリセリド (triglyceride: TG) 値、D-ダイマー値、収縮期血圧と拡張期血圧値、冠動脈心疾患の治療歴、うっ血性心不全の治療歴、estimated Glomerular Filtration (eGFR) <60 ml/分/1.73m² の慢性腎臓病の既往について調査した。本研究では、高血圧症、糖尿病、脂質異常症の診断基準として、これらの疾患に対する薬剤の使用歴がある、または入院時の収縮期血圧 ≥140 mmHg または拡張期血圧 ≥90 mmHg、HbA1c (NGSP) ≥6.5%、LDL-コレステロール ≥120 mg/dL、HDL-コレステロール ≥40 mg/dL、またはトリグリセリド ≥150 mg/dL と定義した。eGFR は日本腎臓学会が提唱する $eGFR = 194 \times age^{-0.287} \times \text{血清クレアチニン値}^{-1.094}$ (女性は 0.739 倍) の推算式を用いて算出した [21]。血液サンプルは搬送または来院時に救急部または内科外来で採取した。

本研究は、自治医科大学附属病院の倫理委員会の承認を得た (臨大 19-099)。すべての患者からは、登録前に本研究に参加することに対しインフォームドコン

セントを得た。

経食道心エコー検査と塞栓源評価

塞栓源評価のため TEE を実施した。5.0 MHz オムニプレーン経食道トランスデューサを搭載したリアルタイム二次元心エコーシステム (EPIQ7; Philips, オランダ) を使用した。TEE に加えて、心電図検査 (72 時間以上の長時間モニタリングを含む) と経胸壁心エコー検査を行い、塞栓源となりうる心疾患と慢性または発作性の不整脈を評価した。塞栓源となる心疾患は、Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) の高リスクおよび中リスクの心臓塞栓源の分類に従って定義した [22]。大動脈弓部を横断図と矢状断図の両方で観察し、AAA の最大厚を評価した。TEE 検査はすべて熟練した日本脳神経超音波学会認定検査士が直接または指導の下で施行した。

拡散強調像

症状発症後 7 日以内に DWI を含む MRI 検査を全患者に実施した。MRI 装置は、エコープランナー法撮影が可能な 1.5 または 3.0 T の MR 装置 (MAGNETOM Avanto, MAGNETOM Skyra, MAGNETOM Symphony, Siemens, Munich, Germany) を使用した。DWI の撮像は、マルチスライスシングルショット、スピンエコープランナーイメージングのシーケンスを使用して同時に施行された。拡散勾配

は、2 つの b 値 (0 および 1000 s/mm²) で x 軸, y 軸, および z 軸のそれぞれに適用された。DWI 上の急性虚血性病変は局所的な高信号病変と定義した。DWI 所見は、臨床症状と TEE 所見を知らない脳神経内科医が評価した。

機能予後評価

発症後 3 ヶ月間の脳卒中の再発と全死亡を観察し、3 ヶ月後の機能予後は mRS を用いて評価した。脳卒中の再発は、新たな神経症状を呈し、CT または MRI で新規の虚血または出血性病変を認めるものとした。症状の持続時間は CT または MRI で新規の病変を認める限り考慮しなかった。3 ヶ月後の転帰については、歩行が自立できない mRS スコア 3 以上を機能予後不良と定義した [23]。

データ分析

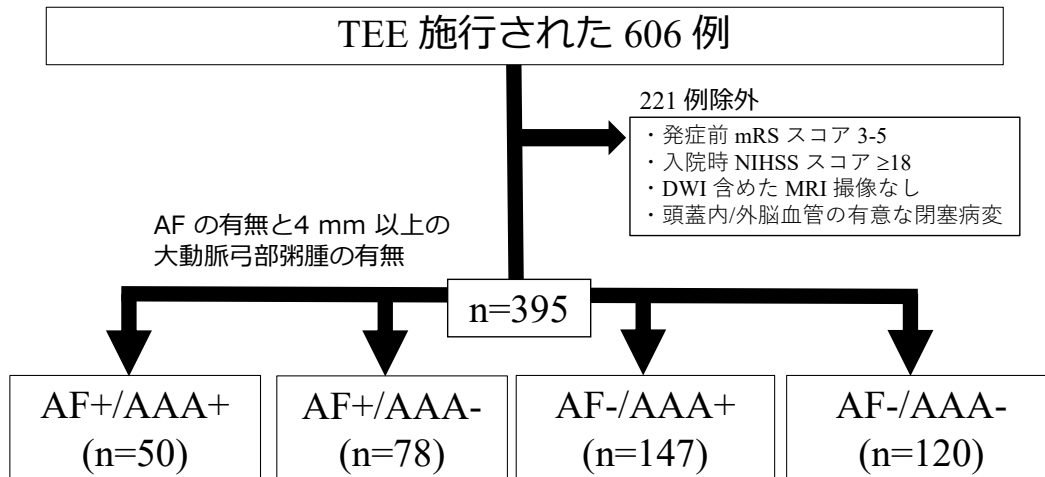
3 ヶ月後の追跡調査では、すべての患者を 4 つのグループに分類した (図 1)。AF+/AAA- 群は AF のみを有する群、AF-/AAA+ 群は厚さ 4 mm 以上の AAA のみを有する群、AF+/AAA+ 群は両方を有する群、AF-/AAA- 群は両方を有さない群とした。AF 以外の心原性塞栓源を有する患者は、AF- 群に分類された。これらの 4 群それぞれの発症後 3 ヶ月間の脳卒中の再発と全ての死亡、3 ヶ月後の機能予後を評価した。また、脳卒中再発または全死亡が観察された症例とされなかった症例、さらに機能予後不良な症例と良好な症例との背景を比較し

た.

単変量解析には χ^2 test , 対応のない t-test (平均 \pm 標準偏差), および適合度検定で正規分布に適合しないものは Wilcoxon 順位和検定 (4 群間の比較の場合は Kruskal-Wallis の検定) (interquartile range (IQR): 25% 値, 中央値, 75% 値) を用いた. $p < 0.05$ を統計的有意性と定義した. 単変量解析で有意差があった連続変数の因子は, Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線解析を用いて, 発症後 3 ヶ月間の脳卒中の再発と全死亡, 3 ヶ月後の機能予後不良を予測するための閾値および area under curve (AUC) を求めた. AUCが0.7以上のものを良好な予測因子とし, 多変量解析に投入した. 多変量解析では, ロジスティック回帰分析を行った. 統計解析は, JMP バージョン 14.2 ソフトウェア (SAS Institute, Cary, NC) を使用して実施した.

図 1: 心房細動 (AF) と厚さ 4 mm 以上の大動脈弓部粥腫 (AAA)

の有無により 4 群に分類.



結果

395 例の内訳は、AF+/AAA+ 群が 50 例、AF+/AAA- 群が 78 例、AF-/AAA+ 群が 147 例、AF-/AAA- 群が 120 例であった。12 例に TOAST 分類に準じた AF 以外の心原性塞栓源が認められ、心筋症 2 例、房室ブロック 1 例、心室内腫瘍 1 例、機械弁置換 1 例、重症心不全 4 例、感染性心内膜炎 1 例、左房内もやエコー 2 例であった。これら 12 例のうち、9 例が AF-/AAA- 群に分類された。

背景因子の比較では、正規分布適合度検定で $p < 0.05$ であった入院時 NIHSS スコア、CHADS₂スコア、HbA1c 値、LDL コレステロール値、HDL コレステロール値、トリグリセリド値、D-ダイマー値の比較は Wilcoxon 順位和検定 (4 群間の比較の場合は Kruskal-Wallis の検定)を用いた。平均年齢および 75 歳以上の後期高齢者の頻度で有意差がみられた。また、高血圧、糖尿病、虚血性心疾患の治療歴、うっ血性心不全の治療歴、慢性腎臓病の頻度に 4 群間で有意差が認められた (表 1)。入院時 NIHSS スコア、CHADS₂ スコア、HDL コレステロール値、トリグリセリド値、D ダイマー値にも群間で有意差が認められた (表 1)。

各群で投与された抗血栓薬についても表 1 に示す。急性期では AF+/AAA- 群と AF+/AAA+ 群で抗凝固薬の投与が最も多く、他の 2 群では抗凝固薬と抗血小板薬の併用投与が最も多かった。退院時の治療については、AF+ の 2 群では抗凝固薬の単独投与が最も多く、他の 2 群では抗血小板薬の単独投与が多かっ

た。

表 1: 4 群の背景および入院後治療の比較.

	AF-/AAA-	AF-/AAA+	AF+/AAA-	AF+/AAA+	p
	n=120	n=147	n=78	n=50	
年齢	64.0±12.2	75.0±8.7	73.3±9.9	73.3±10.3	<0.0001
75 歳以上	24 (20.0%)	75 (51.0%)	40 (51.3%)	24 (48.0%)	<0.0001
男性	69 (57.5%)	100 (68.0%)	51 (65.4%)	42 (84.0%)	0.0067
収縮期血圧 (mmHg)	151.3±24.4	155.6±27.0	147.5±27.5	152.3±24.2	0.16
拡張期血圧 (mmHg)	87.2±16.6	86.8±16.6	90.3±18.9	90.3±18.9	0.35
NIHSS スコア(IQR)	2 (1-4)	2 (0-4)	6 (1-13)	4 (2-11.25)	<0.0001
高血圧	89 (74.2%)	126 (85.7%)	52 (66.7%)	41 (82.0%)	0.0062
糖尿病	31 (25.8%)	59 (40.1%)	16 (20.5%)	18 (36.0%)	0.0077
脂質異常症	68 (56.7%)	83 (56.9%)	34 (44.2%)	22 (44.0%)	0.17
冠動脈疾患	7 (5.9%)	37 (25.2%)	5 (6.4%)	7 (14.0%)	<0.0001
うっ血性心不全	4 (3.3%)	8 (5.4%)	19 (24.3 %)	8 (16.0%)	<0.0001
慢性腎臓病	13 (10.8%)	38 (25.9%)	18 (23.1%)	13 (26.0%)	0.0090
LDL コレステロール (mg/dL) (IQR)	118 (94-146)	111 (89-129)	106 (81-134)	111 (85-128)	0.051
HDL コレステロール (mg/dL) (IQR)	58 (50-69)	51 (42-64)	57 (46-71.5)	50 (41.5-61)	0.0002
トリグリセリド (mg/dL) (IQR)	102 (75-156)	115 (84-150)	91 (60-129)	103 (76-145)	0.011
HbA1c (%) (IQR)	6 (5.5-6.6)	6 (5.5-6.6)	5.8 (5.6-6.2)	5.9 (5.5-6.5)	0.089
D-dimer (µg/mL) (IQR)	0.6 (0.2-1.5)	1.1 (0.5-2.5)	1.1 (0.4-2.8)	1 (0.5-1.8)	0.0006
CHADS ₂ スコア(IQR)	3 (3-4)	4 (3-4)	4 (3-4)	4 (3-5)	<0.0001
入院 7 日以内の抗血栓療法					
抗凝固薬	26 (21.7%)	18 (12.2%)	60 (76.9%)	32 (64.0%)	<0.0001
抗血小板薬	19 (15.8%)	20 (13.6%)	0 (0%)	1 (2.0%)	<0.0001
両方	74 (61.7%)	108 (73.5%)	18 (23.1%)	17 (34.0%)	<0.0001
退院時の抗血栓療法					
抗凝固薬	40 (33.3%)	27 (18.4%)	72 (92.3%)	42 (84.0%)	<0.0001
抗血小板薬	74 (61.7%)	112 (76.2%)	2 (2.6%)	1 (2.0%)	<0.0001
両方	5 (4.2%)	5 (3.4%)	4 (5.1%)	7 (14.0%)	0.077

発症後 3 ヶ月間の脳卒中の再発および死亡は 48 例 (12.5%) にみられた。脳梗塞の再発は 47 例にみられ、脳出血は 1 例でみられた。死因は、癌が 1 例、うっ血性心不全が 1 例 (AF-/AAA- 群) みられ、脳梗塞による死亡は 1 例 (AF+/AAA- 群) であった。AF+/AAA+ 群では、発症後 3 ヶ月間の脳卒中再発または全死亡の頻度が最も高く、3 ヶ月後の機能予後不良も最も高頻度であった (表 2-A)。AF+/AAA+ 群には死亡例はなかった。

単変量解析 (表 2-B) では、発症後 3 ヶ月間の脳卒中再発または全死亡において AF+/AAA+ 群では AF-/AAA- 群よりも危険度が高い傾向があった (オッズ比 (odds ratio: OR), 2.54; 95%信頼区間 (confidential interval: CI); 0.90-7.18; $p=0.080$)。AF+/AAA+ 群はAF-/AAA-群 (OR, 2.06; 95% CI. 0.84-5.07; $p=0.12$) と AF-/AAA+群 (OR, 1.79; 95% CI. 0.77-4.19; $p=0.18$) に比べ再発または全死亡の危険度が比較的高かったが、有意差はなかった。

3 ヶ月後の機能予後不良において、AF+/AAA+ 群では AF-/AAA- 群 (OR, 4.22; 95% CI, 2.068-6.64; $p<0.0001$) または AF-/AAA+ 群 (OR, 2.41; 95% CI. 1.25-4.67; $p=0.0086$) よりも有意に危険度が高く、AF+/AAA- 群 (OR, 1.85; 95% CI, 0.90–3.83; $p=0.096$)より危険度が高い傾向があった (表 2-C)。AF-/AAA- 群で 3 ヶ月後の機能予後不良が認められた 23 例のうち 5 例では AF 以外の心原性塞栓源が認められた。

表 2: 発症後 3 ヶ月間の脳卒中の再発と全死亡および 3 ヶ月後の機能予後不良の 4 群間比較.

A: 3 ヶ月間の脳卒中の再発または全死亡, 3 ヶ月後の機能予後不良の頻度.

	n	3 ヶ月間の脳卒中の再発 または全死亡 (%)	3 ヶ月後の機能予後不良 (%)
All	395	48 (12.5)	118 (29.9)
AF-/AAA-	120	13 (10.8)	23 (19.2)
AF-/AAA+	147	18 (12.2)	43 (29.3)
AF+/AAA-	78	7 (9.0)	27 (35.1)
AF+/AAA+	50	10 (20.0)	25 (50.0)

B: 発症後 3 ヶ月間の脳卒中再発と全死亡のオッズ比 (単変量解析).

	ALL	AF- /AAA-	AF- /AAA+	AF+ /AAA-	AF+ /AAA+
n	395	120	147	78	50
発症後 3 ヶ月間の脳卒中再発と全死亡	48 (12.5%)	13 (10.8%)	18 (12.2%)	7 (9.0%)	10 (20.0%)
OR (95%CI)	1	1.15 (0.54-2.45) P=0.72	0.81 (0.31-2.13) P=0.67	2.06 (0.84-5.07) P=0.12	0.87 (0.41-1.86) P=0.72
		1	0.71 (0.28-1.77) P=0.46	1.79 (0.77-4.19) P=0.18	1.23 (0.47-3.24) P=0.67
			1	2.54 (0.90-7.18) P=0.080	1.42 (0.56-3.55) P=0.46

C: 3 ヶ月後の機能予後不良のオッズ比 (単変量解析).

	ALL	AF- /AAA-	AF- /AAA+	AF+ /AAA-	AF+ /AAA+
n	395	120	147	78	50
3 ヶ月後の機能予後不良	118 (29.9%)	23 (19.2%)	43 (29.3%)	27 (35.1%)	25 (50.0%)
OR (95%CI)	1	1.74 (0.98-3.10) P=0.059	2.28 (1.19-4.37) P=0.013	4.22 (2.06-8.64) P<0.0001	0.57 (0.32-1.02) P=0.059
		1	1.31 (0.73-2.35) P=0.37	2.42 (1.25-4.67) P=0.0086	0.44 (0.23-0.84) P=0.013
		0.77 (0.43-1.37) P=0.37	1	1.85 (0.90-3.83) P=0.096	

臨床的背景の特徴には、3 ヶ月間の脳卒中再発または全死亡の有無、機能予後不良の有無により差が認められた (表 3, 4)。脳卒中再発または全死亡がみられた群では、みられなかった群に比して冠動脈疾患の治療歴の頻度が有意に高かった。3 ヶ月後の機能予後不良の群は良好の群に比して高齢で、75 歳以上が多く、入院時 NIHSS スコア、CHADS₂ スコア、HbA1c 値、D-ダイマー値が有意に高値であった。ROC曲線解析では、3 ヶ月後の機能予後不良を予測するための NIHSS スコア、CHADS₂ スコア、HbA1c 値、D-ダイマー値の閾値はそれぞれ、4 (AUC = 0.81)、4 (AUC = 0.59)、5.7% (AUC = 0.56)、1.2 μ g/mL (AUC = 0.70) であった。ROC解析では、NIHSS スコアとD-ダイマー値が良い予測因子であった。

表 3: 発症後 3 ヶ月間の脳卒中再発または全死亡の有無による比較.

	発症後 3 ヶ月間の脳卒中再発または全死亡 + (n=48)	- (n=347)	p
年齢	71.2±11.8	71.1±11.2	0.97
75 歳以上	20 (41.7%)	143 (41.2%)	0.95
男性	36 (75.0%)	226 (65.1%)	0.17
収縮期血圧 (mmHg)	153.3±24.8	152.1±26.3	0.77
拡張期血圧 (mmHg)	89.6±17.9	87.9±17.3	0.53
NIHSS スコア (IQR)	3.5 (1-11)	2 (1-6)	0.058
高血圧	34 (70.8%)	274 (79.0%)	0.20
糖尿病	12 (25.0%)	112 (32.3%)	0.29
脂質異常症	28 (58.3%)	179 (51.9%)	0.40
冠動脈疾患	13 (27.1%)	43 (12.4%)	0.012
うっ血性心不全	2 (4.17%)	37 (10.7%)	0.12
慢性腎臓病	8 (16.7%)	74 (21.3%)	0.45
4 mm 以上の大動脈弓部粥腫	28 (58.3%)	169 (48.7%)	0.21
心房細動	17 (35.4%)	112 (32.3%)	0.67
LDL コレステロール (mg/dL) (IQR)	111 (86-132)	111 (88-134)	0.73
HDL コレステロール (mg/dL) (IQR)	55 (47-65)	55 (45-67)	0.72
トリグリセリド (mg/dL) (IQR)	109 (73-143)	106 (76-147)	0.70
HbA1c (%) (IQR)	5.8 (5.5-6.4)	6 (5.6-6.5)	0.30
D-dimer (µg/mL) (IQR)	1.1 (0.5-3.25)	0.9 (0.4-2.1)	0.15
CHADS ₂ スコア (IQR)	3.5 (2-4)	4 (2-4)	0.14
入院 7 日以内の抗血栓療法			
抗凝固薬	13 (27.1%)	123 (35.5%)	0.25
抗血小板薬	2 (4.2%)	38 (11.0%)	0.11
両方	33 (68.8%)	184 (53.0%)	0.037
退院時の抗血栓療法			
抗凝固薬	20 (41.7%)	161 (46.4%)	0.54
抗血小板薬	22 (45.8%)	167 (48.1%)	0.51
両方	5 (10.4%)	16 (4.6%)	0.13

表 4: 発症 3 ヶ月後の機能予後不良の有無による比較.

	発症 3 ヶ月後の機能予後不良		
	+(n=118)	-(n=276)	p
年齢	75.0±11.9	69.5±10.7	<0.0001
75 歳以上	67 (56.8%)	95 (34.4%)	<0.0001
男性	70 (59.3%)	191 (69.2%)	0.059
収縮期血圧 (mmHg)	154.9±25.8	151.0±26.1	0.17
拡張期血圧 (mmHg)	88.1±18.5	87.9±16.8	0.92
NIHSS スコア (IQR)	7 (3-13)	2 (0-3)	<0.0001
高血圧	93 (78.8%)	214 (77.5%)	0.78
糖尿病	36 (30.5%)	88 (31.9%)	0.79
脂質異常症	59 (50.0%)	148 (54.0%)	0.47
冠動脈疾患	20 (17.0%)	36 (13.1%)	0.32
うっ血性心不全	17 (14.4%)	22 (7.97%)	0.057
慢性腎臓病	25 (30.9%)	56 (20.3%)	0.84
4 mm 以上の大動脈弓部粥腫	68 (57.6%)	129 (46.7%)	0.047
心房細動	53 (44.9%)	75 (27.2%)	0.0007
LDL コレステロール (mg/dL) (IQR)	113 (87-135)	111 (86-133)	0.58
HDL コレステロール (mg/dL) (IQR)	53.5 (46-65)	55 (45-67)	0.58
トリグリセリド (mg/dL) (IQR)	102 (72-131.8)	110 (76.3-153.8)	0.077
HbA1c (%) (IQR)	5.8 (5.5-6.35)	6 (5.5-6.35)	0.047
D-dimer (µg/mL) (IQR)	1.6 (0.8-3.43)	0.7 (0.3-1.5)	<0.0001
CHADS ₂ スコア (IQR)	4 (3-4)	4 (3-4)	0.0032
入院 7 日以内の抗血栓療法			
抗凝固薬	52 (44.1%)	83 (30.1%)	0.0079
抗血小板薬	1 (0.9%)	39 (14.1%)	<0.0001
両方	64 (54.2%)	153 (55.4%)	0.83
退院時の抗血栓療法			
抗凝固薬	68 (57.6%)	112 (40.6%)	0.0019
抗血小板薬	36 (30.5%)	153 (55.4%)	<0.0001
両方	13 (11.0%)	8 (2.9%)	0.0018

冠動脈疾患の治療歴を含む多変量ロジスティック回帰分析 (表 5-A) では、AF+/AAA+ 群では AF-/AAA- 群(OR, 1.86; 95%CI, 0.75-4.64; p=0.18), AF-/AAA+ 群 (OR, 2.08; 95%CI, 0.87-4.98; p=0.10), そして AF+/AAA- 群 (OR, 2.34; 95%CI, 0.82-6.69; p=0.11) よりも発症後 3 ヶ月間の脳卒中再発または全死亡の危険度が比較的高かったが、有意差はなかった。また、冠動脈疾患の治療歴は発症後 3 ヶ月間の脳卒中再発または全死亡に有意に関連していた (OR, 2.62; 95% CI, 1.28-5.33; p=0.0081)。75 歳以上の高齢者、NIHSS スコアが 4 以上、D-ダイマー値が 1.2 μ g/mL 以上を含む多変量ロジスティック回帰分析では、AF+/AAA+ 群は AF+/AAA- 群 (OR, 2.59; 95% CI, 1.08-6.24; p=0.034; 表 5-B) よりも有意に 3 ヶ月後の機能予後不良の危険度が高かった。AF+/AAA+ 群では AF-/AAA- 群 (OR, 2.04; 95% CI, 0.86-4.83; p=0.10), AF-/AAA+ 群 (OR, 1.45; 95% CI, 0.64-3.28; p=0.37) に比べて 3 ヶ月後の機能予後不良の危険度が比較的高かったが、有意差はなかった。また、NIHSS スコアが 4 以上(OR, 9.03; 95% CI, 5.48-14.9; p<0.0001), D-ダイマー値が 1.2 μ g/mL 以上(OR, 4.53; 95% CI, 2.86-7.18; p<0.0001) は 3 ヶ月後の機能予後不良に有意に関連していた。

表 5: 4 群間の 3 ヶ月間の脳卒中の再発または全死亡, 3 ヶ月後の機能予後不良に関する多変量ロジスティック回帰分析.

A: 3 ヶ月間の脳卒中再発または全死亡に対する冠動脈疾患の治療歴を含めた

多変量解析.

	AF- /AAA-	AF- /AAA+	AF+ /AAA-	AF+ /AAA+
n	120	147	78	50
3 ヶ月間の脳卒中再発または全死亡				
OR (95%CI)	1	0.90 (0.40-1.99) p=0.79	0.80 (0.30-2.10) p=0.65	1.86 (0.75-4.64) p=0.18
	1.12 (0.50-2.47) p=0.79	1	0.89 (0.34-2.30) p=0.81	2.08 (0.87-4.98) p=0.10
	1.26 (0.48-3.32) p=0.65	1.12 (0.44-2.91) p=0.81	1	2.34 (0.82-6.69) p=0.11

B: 3 ヶ月後の機能予後不良に対する 75 歳以上の高齢者, NIHSS スコア 4 以

上, D-ダイマー値 1.2 µg/mL 以上を含めた多変量解析.

	AF- /AAA-	AF- /AAA+	AF+ /AAA-	AF+ /AAA+
n	120	147	78	50
3 ヶ月後の機能予後不良				
OR (95%CI)	1	1.41 (0.69-2.87) p=0.35	0.79 (0.35-1.79) p=0.57	2.04 (0.86-4.83) p=0.10
	0.71 (0.35-1.45) p=0.35	1	0.56 (0.26-1.19) p=0.13	1.45 (0.64-3.28) p=0.37
	1.27 (0.56-2.87) p=0.57	1.78 (0.84-3.80) p=0.13	1	2.59 (1.08-6.24) p=0.034

考察

今回の研究では、AF と厚さ 4 mm 以上の AAA の両方を有する患者では、発症後 3 ヶ月間に脳卒中の再発または全死亡が最も高頻度に認められた。3 ヶ月後の機能予後不良は、AF または AAA のみを有する群よりも両者を合併している群で危険度が高かった。

AAA は TEE で評価できる重要な塞栓源として知られている。しかし、TEE の検査適応基準は一般的には ESUS または若年性脳卒中とされていることが多い。CS における Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study では、CS 患者の 19.6% に AAA が認められると報告されている [24]。またいくつかの先行研究では、心原性脳塞栓症患者において AF と AAA が共存していることも示されている [17, 18, 25]。著者らの過去の研究では、塞栓性脳梗塞患者の 29% が複数の塞栓源を有していた [17]。また著者らの別の研究では、非弁膜症性 AF 患者の 38.7% が AAA を合併しており、糖尿病と低 HDL-コレステロールがこのような共存の予測因子であった [26]。一方で先行研究では、血栓塞栓症のリスクが高い非弁膜症性心房細動患者の 16-25% が重度の大動脈のアテローム病変を有していることが示されている [18, 25]。すなわち著者らの研究での AF と AAA の併発率は先行研究のそれよりも頻度が高い [26]。AF を認めた患者は単純に心原性脳塞栓症と診断され、一般的には TEE による塞栓源精査を受けない傾向がある。これは、TEE データベース研究における患者の選択バイアスの大きな要因となっている可能性が高い。本研究では、重度の意識障害または重度の神経症

状を伴わない塞栓性脳梗塞患者を対象に AF の有無にかかわらず TEE を実施したため、塞栓性脳梗塞の実際に近い形で塞栓源を評価することができた (AF 患者の 39.1%に AAA が認められた). 塞栓性脳梗塞では AF を有する症例においても AAA が存在していることは稀ではないと思われた.

これまでの研究では、ESUS または CS と診断された患者の転帰は決して良好ではないことが示されている [27, 28]. 本研究では、AF-/AAA- 群および AF-/AAA+ 群の脳卒中再発または全死亡、3 ヶ月後の機能予後不良の危険度は AF+/AAA- 群のそれと有意差はなかった. この AF-の 2 群は TEE を施行しなければ ESUS と診断され、それらの研究とも矛盾しない. AF-/AAA- 群では、がん関連血栓症 (cancer associated thrombosis: CAT), 血液凝固障害, 潜在性発作性 AF などの病態が関与している可能性がある [29]. 本研究では、これらの病因で高値を呈し予後とも密接に関連しうる D-ダイマー値は [30], AF-/AAA- 群では他の 3 群と比較して決して低くなかった. AF+/AAA+ 群は TEE を行わないと心原性脳塞栓症と診断されるが、AF+/AAA+ 群は AF+/AAA- 群と比較し、脳卒中再発または全死亡の危険度が有意差はないものの比較的高く、機能予後不良の危険度が有意に高かった. TEE を施行することで、最適な治療法の選択や、より危険度が高い群の選別が可能になると考えられた.

ESUS 患者の二次予防における標準的な抗血栓薬はアスピリンであるが、潜在性発作性 AF による心原性脳塞栓症, 大動脈原性脳塞栓症, 奇異性脳塞栓症,

CAT, 心臓内腫瘍, 軽度の動脈硬化による血栓症などの病因が ESUS に含まれる可能性があり, それぞれの塞栓源に適した抗血栓薬を選択する必要がある [29]. このことが直接作用型経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulants: DOACs) を用いた臨床試験である NAVIGATE ESUS 試験または RE-SPECT ESUS 試験で, ESUS 患者に対する治療として DOACs がアスピリンに比べ優れた有効性を示せなかった理由の一つかもしれない [31, 32]. ESUS に対する最善の治療法はまだ確立していない. 特に, AAA を有する患者に対する適切な抗血栓療法については未解決である [33, 34]. 本研究では AAA を伴う塞栓性脳梗塞に対する最適な抗血栓療法を評価することはできないが, AF-/AAA+ 群で最も一般的な抗血栓薬は, 急性期では抗血小板薬と抗凝固薬の併用であり, 退院後は抗血小板薬の単独投与であった. AF+/AAA+ 群でも急性期には 30% 以上で併用療法が施行されていた. AF+/AAA+ 群では AF-/AAA+ 群および AF-/AAA- 群に比べ発症後 3 ヶ月間の脳卒中の再発または全死亡や 3 ヶ月後の機能予後不良の危険度に有意差を認めなかった. 症例数が十分でないこと, AF-/AAA- 群に AF 以外が原因の心原性脳塞栓症や悪性腫瘍などを含め多彩な原因の脳梗塞例が含まれていること以外に, 4 mm 以上の AAA を有する患者に対する最適な急性期抗血栓療法の種類や組み合わせが決まっていないことも影響した可能性がある. AAA を有する群や AF と AAA が合併している群への最適な急性期治療については, 今後さらなる検討が必要である. 現時点では, AF を有する症例であっても, 少なくとも AAA の存在に気づくことが塞栓性脳梗塞の病態を理解する上で重要であると考

える。

AAA と AF とはいずれも脳卒中再発と有意に関連している [1,11-13,24]. しかし AF と AAA の併存が臨床的にどのような意味を持つのかを検討した研究は少ない. ESUS を対象とした先行研究では, 厚さ 4 mm 以上の AAA の存在は CHADS₂ スコア 2 以上と関連していることが報告されている [35], AF と AAA はいずれも高齢者で頻度が高く, さらに CHADS₂ スコアで評価される心原性脳塞栓症の高危険度状態の症例では, 同時に AAA を併発しやすいといえる [25, 35, 36]. 塞栓症のリスクが高い AF 患者においては AAA が併存していることが報告されており, 結果的にそのような患者における塞栓症の発症率は AAA の併存率と相関すると推察される [16]. 本研究では, AF 患者の 39.1% が AAA を併発していた. 確かに高齢者は AAA と AF のそれぞれを少なからず有し, さらに様々な危険因子を抱えているため, 再発率が高く機能予後が悪いのは自然な結果かもしれない. しかし, AAA と AF の両方を有する群は, AF のみの群と比較して, 年齢, 入院時の神経学的重症度, CHADS₂ スコアが高くないにも関わらず, 脳卒中中の再発の危険度が有意差はないものの比較的高く, 機能予後不良の危険度が有意に高いことが示された. さらに AF と AAA の両方を有する群では, AAA のみの群に比べ, 入院時 NIHSS スコアが高く, 脳卒中再発または全死亡および機能予後不良の危険度が有意差はないものの比較的高いことが示された. AF はそれだけでも機能予後不良の重症脳梗塞と関連するが [2], AAA と合併することにより脳卒中再発や機能予後不良の危険度がさらに増すことが示された. Di Tullio

らは、大動脈プラークが血液凝固能の亢進と関連していることを示した [13].

AF に AAA が加わると、さらに凝固亢進状態が惹起され、血栓形成や血栓増大を促進させる可能性、さらには AF 患者でも心原性のみならず大動脈原性脳塞栓症を発症しうる可能性も考えられる。過去の研究では、50-99% の狭窄を有する同側の動脈狭窄は、心房細動を有する脳卒中患者の早期虚血イベントの有意な予測因子であることが示された [19]. 本研究の結果を合わせると、AF 患者においてもアテローム硬化病変として脳動脈狭窄だけでなく AAA を評価することが、再発や機能予後を予測するうえで重要であると考えられる。さらに、冠動脈疾患の治療歴が発症後 3 ヶ月間の脳卒中の再発または全死亡に、D-ダイマー値も 3 ヶ月の機能予後不良に有意に関連していた。冠動脈疾患もアテローム硬化性疾患のひとつであり AAA と同様に AF 患者における脳塞栓症の危険度を高める要因のひとつであることが報告されている [30]. また、D-ダイマー値は過凝固や炎症などを背景に上昇し、脳梗塞の予後に影響しうることも報告されている [37]. 今回の結果はこれらの報告とも合致する。

本研究では、3 ヶ月間の出血性脳卒中の発症は 1 例のみであった。AF を有する脳卒中患者の症候性頭蓋内出血の予測因子として、早期出血性変化が報告されている [19]. 本研究では早期出血性変化を認める可能性が高い重度の意識障害や入院時 NIHSS スコア 18 以上の患者を除外したことが出血性脳卒中の発症が少なかった結果に関係しているのかもしれない。塞栓症脳梗塞では、虚血・出血イベント予測因子を層別化し、急性期における最適な治療とリハビリテーションを計画する必要がある。

我々の研究にはいくつかの限界がある。第一に、この研究は 2 施設のみの解析であり、症例数、特に AF+/AAA+ 群が少ない。しかし、再発や機能予後不良のリスクが高い大まかなグループの中で、特にリスクの高いサブグループを抽出することは重要なことである。特に、AF だけでなく AAA の有無も検索することが、塞栓性脳卒中の病態を理解する上で重要であると考えられた。AF と AAA の合併は多変量解析において機能予後不良と有意に関連したものの 95% CI の幅が比較的広く、再発そのものとの有意な関連は示せなかった。多施設による多数例での検討が必要である。第二に、観察研究であり AF と AAA の両方を有する患者における抗血栓療法を選択と脳卒中の再発または機能予後との関連性は評価できなかった。このような患者に対する適切な抗血栓療法に関するエビデンスは十分に蓄積されていないため、抗血栓薬の選択は主治医の判断に依存している。第三に、今回は 4 mm 最大厚以上の病変を高リスクの AAA と定義し、潰瘍、可動性病変、病変の分布や広がりなど脳梗塞の発症に関連する [8-10] 詳細なプラークの性状までは検討できなかった。また、CHADS₂ スコア別の AAA 合併による再発や機能予後の評価ができていない。これらの評価詳細な検討はさらに多数例で長期成績も含めての解析が必要である。第四に、NIHSS スコア 18 以上または重度の意識障害を有する患者を除外したため、特に心原性脳塞栓症の一部の症例を除外しており、すべての塞栓性脳梗塞患者に TEE を実施できていない。しかし、積極的な抗血栓療法やリハビリテーションの対象となる症例は大多数が含まれている。TEE の操作者間バイアスも想定されるが、本研究ではすべての TEE を熟練した日本

脳神経超音波学会認定検査士が直接施行するか厳密な指導下で施行しており、バイアスは極めて限られていると思われる。今後、多施設共同研究による急性期および長期的な抗血栓療法の内容までも含めた詳細な解析を予定している。

おわりに

塞栓性脳梗塞患者において、AAA と AF を併発することは稀ではなく、両者の併存は脳卒中の再発および死亡や機能予後不良と関連している可能性がある。急性期の塞栓性脳梗塞患者において、TEE による AAA の評価は、特に AF を有する例の転帰を予測するうえで意義があると思われる。複数の塞栓源を有することの臨床的意義や急性期治療法については十分に検討されていない。今後はより多数例で、複数の塞栓源の組み合わせ別の予後や治療の実態を明らかにし、特に AF と AAA 両者を有する患者に対する最適な急性期治療法について検討したい。

引用文献

1. Yokota C, Minematsu K, Hasegawa Y, Yamaguchi T. ▪ Long-term prognosis, by stroke subtypes, after a first-ever stroke: a hospital-based study over a 20- year period. ▪ *Cerebrovasc Dis* ▪ 18: 111-116, 2004.
2. Matsuzono K, Mashiko T, Ozawa T, Miura K, Suzuki M, Furuya K, Ozawa M, Anan Y, Shimazaki H, Koide R, Tanaka R, Kameda T, Fujimoto S. ▪ Characteristics of aged ischemic stroke patients indicative of cardioembolism ▪ *J Thromb Thrombolysis*. ▪ 51: 522-529, 2021.
3. Pop G, Sutherland GR, Koudstaal PJ, Sit TW, de Jong G, Toelandt JRTC. ▪ Transesophageal echocardiography in the detection of intracardiac embolic sources in patients with transient ischemic attacks. ▪ *Stroke* ▪ 21: 560-565, 1990.
4. Cujec B, Polasek P, Voll C, Shuaib A. ▪ Transesophageal echocardiography in the detection of potential cardiac sources of embolism in stroke patients. ▪ *Stroke* ▪ 22: 727-733, 1991.
5. Toyoda K, Yasaka M, Nagata S, Yamaguchi T. ▪ Aortogenic embolic stroke: a transesophageal echocardiographic approach. ▪ *Stroke* ▪ 23: 1056-1061, 1992.
6. Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, Henin D, Bousser M-G, Hauw J-J. ▪ The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. ▪ *N Engl J Med* ▪ 326: 221-225, 1992.
7. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, Chauvel C, Touboul P-J, Bousser M-G. ▪ Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. ▪ *N Engl J Med* ▪ 331: 1474-1479, 1994.
8. Mitusch R, Doherty C, Wucherpfenning H, Memmesheimer C, Tepe C, Stierle

- U, Kessler C, Sheikhzadeh A. ▪ Vascular events during follow-up in patients with aortic arch atherosclerosis. ▪ *Stroke* ▪ 28: 36-39, 1997.
9. Jones EF, Kalman JM, Calafiore P, Tonkin AM, Donnan GA. ▪ Proximal aortic atheroma. An independent risk factor for cerebral ischemia. ▪ *Stroke* ▪ 26: 218-224, 1995.
10. Stones DA, Hawke MW, LaMonte M, Kittner SJ, Acosta J, Corretti M, Sample C, Prince TR, Plotnick GD. ▪ Ulcerated atherosclerotic plaques in the thoracic aorta are associated with cryptogenic stroke: a multiplane transesophageal echocardiographic study. ▪ *Am Heart J* ▪ 130: 105-108, 1995.
11. The French Study Of Aortic Plaques In Stroke Group. ▪ Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. ▪ *New Eng J Med* ▪ 334: 1216-1221, 1996.
12. Fujimoto S, Yasaka M, Otsubo R, Oe H, Nagatsuka K, Minematsu K. ▪ Aortic arch atherosclerotic lesions and the recurrence of ischemic stroke. ▪ *Stroke* ▪ 35: 1426-1429, 2004.
13. Di Tullio MR, Hommas S, Jin Z, Sacco RL. ▪ Aortic atherosclerosis, hypercoagulability, and stroke: the APRIS (Aortic Plaque and Risk of Ischemic Stroke) study. ▪ *J Am Coll Cardiol* ▪ 52: 855-861, 2008.
14. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ; Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. ▪ *Lancet Neurol* ▪ 13:429-438, 2014.

15. Tommaso S, Hans-Christoph D, Rod S. P, Vincenzo DL, Richard A. B, Carlos A. M, Marilyn M R, Vincent T, Tyson R, Frank B, Kate L, Johannes B. for the CRYSTAL AF Investigators. ▪ Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. ▪ *N Eng J Med.* ▪ 370: 2478-86, 2014.
16. Kanjana SP, Thomas V, Jackie B, Mohana G, Balakumar S, Katie RM, Scott DB, Antonio A, Martin JO, Sebastian FA, Graeme JH, Byung-Woo Y, Philippa L, Luis C, Nikolay S, Raf B, Rubens JG, Scott EK, Alessio P, Philipp V, Kazuo K, Yongjun W, Keith M, Jonathan C, Ildiko V, Stuart JC, Robert GH, ESUS Global Registry Investigators. ▪ Embolic strokes of undetermined source: Prevalence and patient features in the ESUS Global Registry ▪ *Int J Stroke.* ▪ 11: 526-533, 2016.
17. Fujimoto S, Toyoda K, Jinnouchi J, Yasaka M, Kitazono T, Okada Y. ▪ Difference in diffusion-weighted image and transesophageal echocardiographical findings in cardiogenic, paradoxical and aortogenic brain embolism. ▪ *Cerebrovasc Dis* ▪ 32: 148-154, 2011.
18. Blackshear JL, Pearce LA, Hart RG, Zabalgoitia M, Labovitz A, Asinger RW, Halperin JL, for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. ▪ Aortic plaque in atrial fibrillation: prevalence, predictors, and thromboembolic implications. ▪ *Stroke* ▪ 30 : 834-840, 1999.
19. Shadi Y, Nils H, Erica S James G, Angela L, Muhammad N, Ashutosh K, Idrees A, Brian MG, Hiba F, Kiersten BE, Syed DA, Hemanth P, Heather M, Jose T, Manivannan V, Ava LL, Charles E, Natalie C, Khadean M Iman M-N, Mithilesh S, Tushar T, Christopher RLG, Muhib K, Amre N, Eva M, Salah K, Karen F. ▪ Early ischaemic and haemorrhagic complications after atrial fibrillation-related ischaemic stroke: analysis of the IAC study ▪ *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ▪ 91: 750-755,

2020.

20. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG. ▪ Transient ischemic attack – proposal for a new definition. ▪ *N Eng J Med* ▪ 347: 1713-1716, 2002.
21. Seiichi M, Enyu I, Masaru H, Yoshinari Y, Kimio T, Kosaku N, Kunihiro Y, Yasuhiko T, Hitoshi Y, Akira H. ▪ Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan ▪ *Am J Kidney Dis* ▪ 53: 982-992, 2009.
22. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd and the TOAST investigators. ▪ Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definition for use in a multicenter clinical trial. ▪ *Stroke* ▪ 24: 35-41, 1993.
23. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. ▪ Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. ▪ *Stroke* ▪ 19: 604-607, 1988.
24. Di Tullio MR, Russo C, Jin Z, Sacco RL, Mohr JP, Homma S, Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study Investigators. ▪ Aortic arch plaques and risk of recurrent stroke and death. ▪ *Stroke* ▪ 119: 2376-2382, 2009.
25. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. ▪ Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. ▪ *Ann Intern Med* ▪ 128: 639-647, 1998.
26. Suzuki M, Furuya K, Ozawa M, Miura K, Ozawa T, Matsuzono K, Mashiko T, Koide R, Fujimoto S, Tanaka R. ▪ Complex aortic arch atherosclerosis in acute ischemic stroke patients with non-valvular atrial fibrillation. ▪ *J Atheroscler Thromb* ▪ 2020

Sep 10. doi: 10.5551/jat.58339. Online ahead of print.

27. Ntaios G, Papavasileiou V, Milionis H, Makaritsis K, Vemmou A, Koroboki E, Manios E, Spebgos K, Michel P, Vemmos K. ▪ Embolic strokes of undetermined source in the Athens stroke registry: an outcome analysis. ▪ *Stroke* ▪ 46: 2087-2093, 2015.
28. Li L, Yiin GS, Geraghty OC, Schulz UG, Kuker W, Mehta Z, Rothwell PM, on behalf of the Oxford Vascular Study. ▪ Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. ▪ *Lancet Neurol* ▪ 14: 903-913, 2015.
29. Kamel H, Merkler AE, Iadecola C, Gupta A, Navi BB. ▪ Tailoring the approach to embolic stroke of undetermined source: a review. ▪ *JAMA Neurol* ▪ 76: 855- 861, 2019.
30. Gregory Y H Lip, Robby N, Ron P, Deirdre AL, Harry J G M Crijns. ▪ Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation ▪ *Chest* ▪ 137: 263-272, 2010.
31. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. ▪ Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. ▪ *N Engl J Med* ▪ 380: 1906-1917, 2019.
32. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, NAVIGATE ESUS Investigators. ▪ Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. ▪ *N Engl J Med* ▪ 378: 2191-2201, 2018.
33. Amarenco P, Davis S, Jones EF, Cohen AA, Heiss WD, Kaste M, Laouenan C,

- Young D, Macleod M, Donnan GA, Aortic Arch Related Cerebral Hazard Trial Investigators. ▪ Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. ▪ *Stroke* ▪ 45: 1248-1257, 2014.
34. Ntaios G, Pearce LA, Meseguer E, Endres M, Amarenco P, Ozturk S, Lang W, Bornstein NM, Molina CA, Pagola J, Mundl H, Berkowitz SD, Liu YY, Sen S, Connolly S, Hart RG, NAVIGATE ESUS Investigators. ▪ Aortic arch atherosclerosis in patients with embolic stroke of undetermined source. An exploratory analysis of the NAVIGATE ESUS Trial. ▪ *Stroke* ▪ 50: 3184-3190, 2019.
35. Yuji U, Kazunori T, Yasuhiro H, Nobutaka H, Takao U. ▪ Large aortic arch plaques correlate with CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores in cryptogenic stroke. ▪ *Atherosclerosis* ▪ 284: 181-186, 2019.
36. Atarashi H, Inoue H, Okumura K, Yamashita T, Kumagai N, Origasa H, J-RHYTHM Registry Investigators. ▪ Present status of anticoagulation treatment in Japanese patients with atrial fibrillation: a report from the J-RHYTHM Registry. ▪ *Circ J* ▪ 75: 1328-1333, 2011.
37. Tao Y, Bo-Lin T, Gang L, Qin C, Cui-Fang W, Qi Z, Bo P, Yan G, Yan-Qiang Z, Dan H, Lu X, Gao-Hua W. ▪ Elevated plasma D-dimer levels are associated with short-term poor outcome in patients with acute ischemic stroke: a prospective, observational study ▪ *BMC Neurol* ▪ 19: 175, 2019.

謝辞

本研究を行うにあたり終始ご指導頂きました自治医科大学内科学講座神経内科学部門藤本茂教授に厚く御礼申し上げます。また、本研究対象者登録と経食道心エコー検査に御協力頂いた自治医科大学附属病院脳神経内科の諸先生方、新小山市民病院神経内科亀田知明先生に厚く御礼申し上げます。