

ST 上昇型心筋梗塞に対して経皮的冠動脈形成術を受けた患者における
急性脳梗塞及び一過性脳虚血発作の院内発症の危険因子の検討

論文博士

村上 司

所属 小川赤十字病院 内科

2023 年 4 月 15 日申請の学位論文

紹介教員 坂倉 建一 地域医療学系 専攻 内科系総合医学

目次

はじめに.....	2
方法	3
結果	6
考察.....	21
研究の限界.....	29
おわりに.....	31
謝辞.....	31
利益相反.....	31
参考文献.....	32

【はじめに】

急性虚血性脳卒中（acute ischemic stroke: AIS）は、急性心筋梗塞（acute myocardial infarction: AMI）後の稀ではあるが重大な合併症である[1-3]。年齢、性別、ST 上昇型心筋梗塞（ST-segment elevation myocardial infarction: STEMI）、心房細動、及び経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention: PCI）に関する特定の侵襲的手技等が AIS の危険因子として報告されている[1,4-7]。年齢や性別などの変更不可能な因子と比べて、PCI 手技に関する因子は、状況によっては修正可能であり AIS の発症を防ぐことにつながるため、より重要な因子である。また、PCI 手技と脳卒中との関連については、大腿動脈アプローチ、冠動脈内血栓吸引、機械的循環補助装置の使用等が危険因子であると報告されている [7-9]。しかし、STEMI 患者で PCI 治療を受けた患者に限定した場合の AIS 発症に関連する危険因子、特に PCI 手技の詳細については報告が乏しい。AIS 及び、一過性脳虚血発作（transient ischemic attack: TIA）の発生率は、非 ST 上昇型心筋梗塞（non-ST-segment elevation myocardial infarction: NSTEMI）患者と比べ、STEMI 患者でより高いことが報告されている [4,5]。また、STEMI 患者に対しての緊急冠動脈造影（coronary angiography: CAG）、及び緊急 PCI（primary PCI）はガイドラインで強く推奨されている [10,11]。そのため、STEMI 患者への primary PCI 時には、AIS/TIA のリスクとなり得る手技を認識し、可

能なら避けることは日常臨床において重要である。本研究は、STEMI 患者で primary PCI を受けた患者において、AIS 及び TIA の発症に関連する因子を検討することを目的とする [12]。

【方法】

本研究は、単施設での後方視的研究である。2015 年 1 月から 2022 年 3 月の期間で、自治医科大学附属さいたま医療センターに AMI で入院となった患者を対象とした。組み入れ基準は、STEMI 患者である。除外基準は、(1)来院、もしくは院内発症の 24 時間以内に STEMI の責任病変への primary PCI を受けなかった患者、(2) AIS または急性出血性脳卒中と診断された後に STEMI を発症した患者、(3)急性 A 型大動脈解離のために STEMI を発症した患者、および (4) CAG による冠動脈解離によって STEMI を発症した患者とした [13]。最終的な研究対象者は、AIS 及び TIA を院内で発症したかどうかによって、AIS/TIA 群と非 AIS/TIA 群に分けられた。AIS/TIA の診断には、臨床所見と頭部画像検査 (CT もしくは MRI) の両方を必要とした。AIS は急性発症の神経脱落所見で疑われ、頭部画像所見で新規の虚血性変化を認めるものと定義した。また、TIA は一過性の神経脱落所見で、頭部画像検査で新規の虚血性変化がないものと定義した [14]。発症日が不明な場合は、神経脱落所見を認知し画像で脳梗塞を確認し

た日を記録した。研究の主目的は新規発症の AIS/TIA の危険因子を検討することである。副次目的は、AIS/TIA 群と非 AIS/TIA 群とで臨床的な予後を比較することである。研究はヘルシンキ宣言に基づき行われた。

我々の施設では、複雑なものを除く大部分の PCI は上級医の監督のもとにシニアレジデントにより行われる[15]。CAG では、5Fr の診断カテーテルが用いられ、右冠動脈には Judkins right (JR)、左冠動脈には Judkins left (JL) が使用される。Primary PCI においては、右冠動脈に対しては Amplatz left (AL) や Judkins right (JR) がガイディングカテーテルとして用いられ、左冠動脈には contralateral left support (CLS) や JL が用いられる。結果として、カテーテルの変更などがない限り、primary PCI 時の使用カテーテルの本数は合計 3 本となる。治療機器の選択は上級医の判断に委ねられた。

AMI の定義は universal definition に従った [16]。心電図所見にて、少なくとも二つの連続する誘導において、V2、V3 誘導では 0.2mm (0.2mV) 以上、その他の誘導では 0.1mm (0.1mV) 以上の J 点の上昇を示すものを ST 部分の上昇と定義した。その他の場合、ST 部分は上昇していないものと判断した[17,18]。高血圧症、脂質異常症、糖尿病の定義は先行研究を参考にされたい [17]。新規発症の心房細動は、入院前に心房細動の病歴を認めず、来院後に新規で確認された心房細動と定義した。心原性ショックは、収縮期血圧が 90mmHg 以下、もしくは

は血圧を維持するために血管作動薬を必要とするものと定義した[19]。出血合併症は、bleeding academic research consortium (BARC) 基準によって定義した[20]。BARC type 3 及び type5 の出血を重大な出血合併症と定義した [21]。冠動脈血管造影の所見は cardiovascular angiography analysis system (QAngio XA 7.3, MEDIS Imaging Systems, Leiden, The Netherlands)によって定量評価した[17,22,23]。STEMI の責任病変の性状は、ACC/AHA の病変評価基準に基づき、type A, B1, B2, もしくは C に分類された [24]。冠動脈起始異常は、上行大動脈からの右冠動脈分岐、左バルサルバ洞からの右冠動脈分岐、右バルサルバ洞からの左冠動脈分岐、左前下行枝と左回旋枝の別開口、そして上行大動脈からの左冠動脈分岐が該当し、CAG 所見によって確認された [25]。

統計学的分析

データは、カテゴリー変数については数値 (%) で、正規分布の連続変数については平均±標準偏差 (SD) で、非正規分布の連続変数については中央値 (第一四分位値 - 第三四分位値) で示した。カテゴリー変数は Fisher の正確検定を用いて比較した。連続変数が正規分布か否かを判断するために Shapiro-Wilk 検定を行った。正規分布の連続変数は Student の t 検定で比較し、非正規分布の連続変数は Mann-Whitney の U 検定を用いて比較した。まず、臨床所見、手技所

見について、AIS/TIA 群と非 AIS/TIA 群で比較し、どのような特徴を有する患者が AIS/TIA を起こす可能性が高いかを推察した。続いて、変数減少法（尤度比）によるステップワイズ法を用いた多変量解析を行い、背景を調整したうえで、どの因子が独立して AIS/TIA と関連するかを調べた。多変量解析の独立変数に用いる因子は、AIS/TIA 群と非 AIS/TIA 群との比較において、統計的に有意な差 ($p<0.05$) を示したものとした。類似の項目が二つ以上ある場合には、多重共線性を避けるために、一項目のみを多変量解析に含めた。また、心原性ショックと、院外心停止については、それぞれを独立変数として用いた二通りの多変量解析を行った。モデル 1 では心原性ショックを含み、モデル 2 では院外心停止を含めた。P 値が 0.05 未満を統計的に有意であるとした。統計解析ソフトは、SPSS ver. 28 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) を使用した。

【結果】

組み入れ基準より、2015 年 1 月から 2022 年 3 月の間の 1068 人の STEMI 患者を組み入れた。127 人が除外基準によって除外された（10 例の AIS と 4 例の脳出血が含まれていた）。最終的な研究対象者は 941 人であった。4.1%にあたる 39 人が AIS/TIA を院内で発症した。最終研究対象者は 39 人の AIS/TIA 群と、902 人の非 AIS/TIA 群に分けられた（図 1）。39 人の AIS/TIA 群のうち、36 人

は AIS、3 人は TIA であった。脳梗塞を伴わずに脳出血を起こした患者はいなかった。

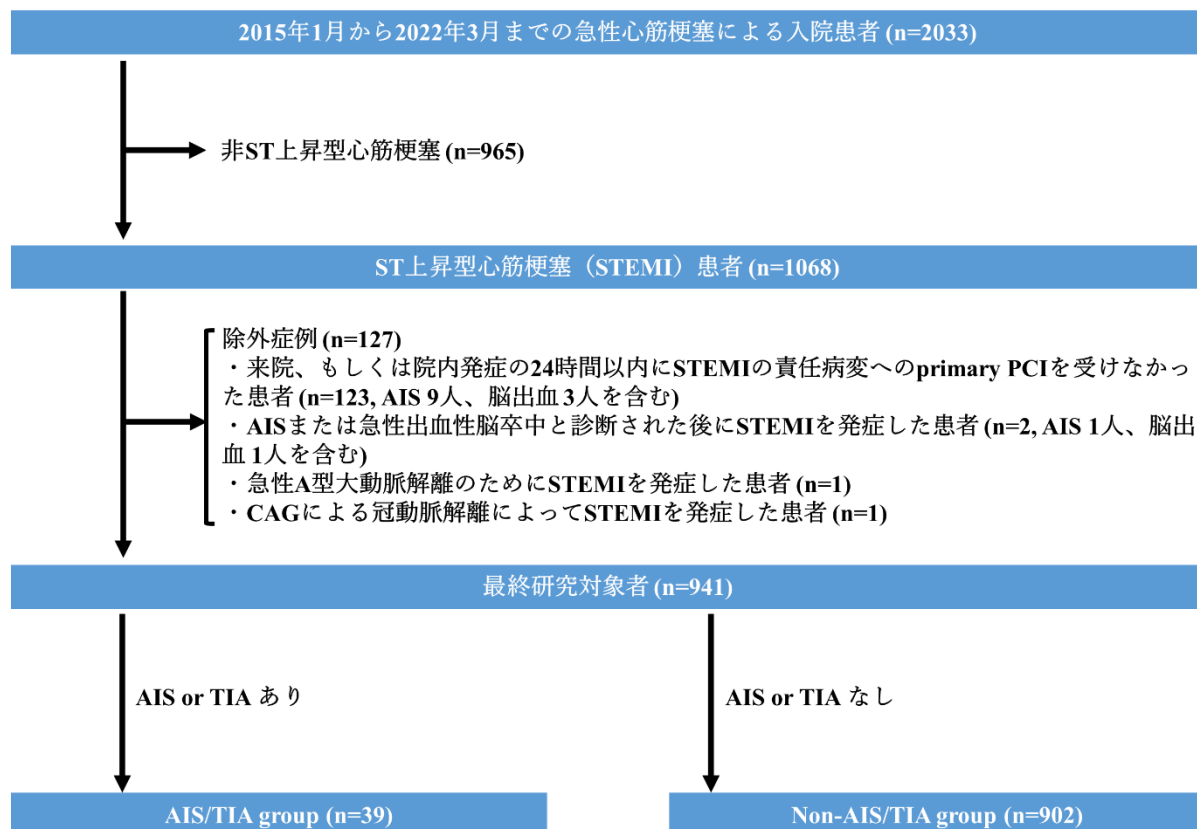


図 1. 研究のフローチャート

略語 : AIS = acute ischemic stroke, CAG = coronary angiography, PCI = percutaneous coronary intervention, STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction, TIA = transient ischemic attack.

表 1、及び表 2 に臨床所見、primary PCI 時の手技所見の AIS/TIA 群と非 AIS/TIA 群の比較を示す。心原性ショック、院外心停止、新規発症の心房細動の臨床所見は AIS/TIA 群で多く観察された。4 本以上のカテーテルの使用、3 枝病変、PCI 終了時の TIMI flow grade 2 以下、大腿動脈アプローチ、7Fr 以上のガイディングカテーテルの使用、PCI 中の経皮的心肺補助装置(veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: V-A ECMO)の使用、PCI 中の Impella (Abiomed) の使用、BARC type 3 及び type5 の出血の手技所見は AIS/TIA 群で多く観察された。

表 1. 患者の臨床所見の 2 群比較

	All (n = 941)	AIS/TIA Group (n = 39)	Non-AIS/TIA Group (n = 902)	p-Value
年齢 (年)	71 (61–79)	74 (68–77)	71 (61–79)	0.494
男性, n (%)	736 (78.2)	33 (84.6)	703 (77.9)	0.428
Body mass index >25 (kg/m ²)	319 (33.9)	9 (23.1)	310 (34.4)	0.169
背景疾患				
高血圧症, n (%)	712 (75.7)	30 (76.9)	682 (75.6)	1.000
糖尿病, n (%)	391 (41.6)	20 (51.3)	371 (41.1)	0.246
脂質異常症, n (%)	491 (52.2)	18 (46.2)	473 (52.4)	0.513
血液透析, n (%)	44 (4.7)	1 (2.6)	43 (4.8)	1.000
心房細動の既往, n (%)	40 (4.3)	1 (2.6)	39 (4.3)	1.000
虚血性脳卒中やTIAの既往, n (%)	88 (9.4)	7 (17.9)	81 (9)	0.083
抹消動脈疾患の既往, n (%)	31 (3.3)	2 (5.1)	29 (3.2)	0.371
PCI治療の既往, n (%)	120 (12.8)	5 (12.8)	115 (12.7)	1.000
CABGの既往, n (%)	13 (1.4)	0 (0)	13 (1.4)	1.000
心筋梗塞の既往, n (%)	95 (10.1)	5 (12.8)	90 (10)	0.583
入院時内服				
アスピリン, n (%)	156/925 (16.9)	5/34 (14.7)	151/891 (16.9)	1.000
チエノピリジン, n (%)	80/924 (8.7)	3/34 (8.8)	77/890 (8.7)	1.000
β遮断薬, n (%)	130/910 (14.3)	4/32 (12.5)	126/878 (14.4)	1.000
ACE阻害薬 or ARB, n (%)	291/910 (32)	9/32 (28.1)	282/878 (32.1)	0.704
スタチン, n (%)	229/915 (25)	6/33 (18.2)	223/882 (25.3)	0.419
血糖降下薬, n (%)	221/915 (24.2)	9/32 (28.1)	212/883 (24)	0.674
インスリン, n (%)	42/919 (4.6)	3/34 (8.8)	39/885 (4.4)	0.200
ワーファリン, n (%)	12/926 (1.3)	1/34 (2.9)	11/892 (1.2)	0.363
DOAC, n (%)	20/926 (2.2)	1/34 (2.9)	19/892 (2.1)	0.531
Killip分類				<0.001
1, n (%)	656 (69.7)	11 (28.2)	645 (71.5)	
2, n (%)	65 (6.9)	2 (5.1)	63 (7)	

3, n (%)	70 (7.4)	5 (12.8)	65 (7.2)	
4, n (%)	150 (15.9)	21 (53.8)	129 (14.3)	
心原性ショック, n (%)	150 (15.9)	21 (53.8)	129 (14.3)	<0.001
院外心停止, n (%)	62 (6.6)	13 (33.3)	49 (5.4)	<0.001
来院時血液検査所見				
Estimated GFR (mL/min/1.73 m ²)	65.1 (48.0–81.5)	47.6 (36.6–63.4)	65.9 (49.1–81.9)	<0.001
血色素量 (g/dL)	13.7 (12.2–15.0)	13.9 (12.2–15.2)	13.7 (12.2–15.0)	0.726
	103.2	177.9	101.9	
BNP (pg/mL)	(30.4–352.4)	(53.6–508.4)	(30.0–346.1)	0.095
	(n = 902)	(n = 34)	(n = 868)	
新規発症の心房細動, n (%)	120 (12.8)	11 (28.2)	109 (12.1)	0.011
左室内血栓, n (%)	27 (2.9)	2 (5.1)	25 (2.8)	0.309

略語 : ACE = angiotensin converting enzyme, ARB = angiotensin II receptor blocker, AIS = acute ischemic stroke, BNP = brain natriuretic peptide, CABG = coronary artery bypass grafting, DOAC = direct oral anticoagulant, GFR = glomerular filtration rate, PCI = percutaneous coronary intervention, TIA = transient ischemic attack.

表 2. Primary PCI 時の手技所見の 2 群比較

	All (n = 941)	AIS/TIA Group (n = 39)	Non-AIS/TIA Group (n = 902)	p-Value
責任病変				0.152
左冠動脈主幹部-左前下行枝, n (%)	488 (51.9)	20 (51.3)	468 (51.9)	
右冠動脈, n (%)	361 (38.4)	13 (33.3)	348 (38.6)	
左冠動脈回旋枝, n (%)	89 (9.5)	5 (12.8)	84 (9.3)	
冠動脈バイパスグラフト, n (%)	3 (0.3)	1 (2.6)	2 (0.2)	
三枝病変, n (%)	198 (21)	16 (41)	182 (20.2)	0.004
冠動脈起始異常, n (%)	24 (2.6)	1 (2.6)	23 (2.5)	1.000
責任病変の治療前TIMI flow grade ≤2, n (%)	785 (83.4)	33 (84.6)	752 (83.4)	1.000
責任病変の最終TIMI flow grade ≤2, n (%)	65 (6.9)	6 (15.4)	59 (6.5)	0.046
病変長 (mm)	13.6 (9.4–19.8)	14.1 (7.1–21.8)	13.6 (9.5–19.6)	0.651
Reference diameter (mm)	2.4 (2.0–2.9)	2.4 (1.9–2.7)	2.4 (2.0–2.9)	0.540
病変の偏心性, n (%)	267 (28.4)	5 (12.8)	262 (29)	0.029
中等度以上の病変の屈曲, n (%)	92 (9.8)	7 (17.9)	85 (9.4)	0.094
粗造な病変の輪郭, n (%)	586 (62.3)	23 (59)	563 (62.4)	0.736
入口部病変, n (%)	20 (2.1)	1 (2.6)	19 (2.1)	0.575
分岐部病変, n (%)	182 (19.3)	4 (10.3)	178 (19.7)	0.211
著名な血管蛇行, n (%)	115 (12.2)	7 (17.9)	108 (12)	0.312
中等度以上の病変の石灰化, n (%)	160 (17)	8 (20.5)	152 (16.9)	0.517
冠動脈内血栓 (TIMI thrombus grade ≥3), n (%)	414 (44)	15 (38.5)	399 (44.2)	0.514
ACC/AHA分類: type B2もしくは type C, n (%)	794 (84.4)	29 (74.4)	765 (84.8)	0.110
PCIのアプローチ部位				0.001
橈骨動脈, n (%)	637 (67.7)	14 (35.9)	623 (69.1)	
大腿動脈, n (%)	292 (31)	25 (64.1)	267 (29.6)	

上腕動脈, n (%)	12 (1.3)	0 (0)	12 (1.3)	
使用したカテーテルの本数	3 (3-3)	3 (3-4)	3 (3-3)	<0.001
診断カテーテルの本数	2 (2-2)	2 (2-3)	2 (2-2)	0.001
ガイディングカテーテルの本数	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	0.001
4本以上のカテーテルの使用, n (%)	174 (18.5)	17 (43.6)	157 (17.4)	<0.001
ガイディングカテーテルのサイズ				0.001
6 Fr, n (%)	697 (74.1)	19 (48.7)	678 (75.2)	
7 Fr, n (%)	239 (25.4)	19 (48.7)	220 (24.4)	
8 Fr, n (%)	5 (0.5)	1 (0.6)	4 (0.4)	
多枝同時治療, n (%)	19 (2)	5 (12.8)	14 (1.6)	0.001
PCI治療内容				0.756
POBAのみ, n (%)	46 (4.9)	1 (2.6)	45 (5)	
血栓吸引のみ, n (%)	11 (1.2)	1 (2.6)	10 (1.1)	
血栓吸引とPOBA, n (%)	11 (1.2)	0 (0)	11 (1.2)	
金属ステント, n (%)	17 (1.8)	0 (0)	17 (1.9)	
薬剤溶出性ステント, n (%)	831 (88.4)	37 (94.9)	794 (88.1)	
薬剤コーティングバルーン, n (%)	24 (2.6)	0 (0)	24 (2.7)	
病変ブジーのみ, n (%)	1 (0.1)	0 (0)	1 (0.1)	
冠動脈内血栓吸引治療, n (%)	206 (21.9)	9 (23.1)	197 (21.8)	0.844
ガイド延長カテーテルの使用, n (%)	92 (9.8)	6 (15.4)	86 (9.5)	0.263
大動脈バルーンパンピング, n (%)	96 (10.2)	7 (17.9)	89 (9.9)	0.106
経皮的心肺補助装置 (V-A ECMO), n (%)	57 (6.1)	17 (43.6)	40 (4.4)	<0.001
Impella (Abiomed), n (%)	3 (0.3)	2 (5.1)	1 (0.1)	0.005
Door-to-balloon time (分)	72 (56-106)	97 (68-137)	71 (56-104)	0.006
手技時間 (分)	52 (40-73)	63 (49-96)	51 (40-72)	0.005
BARC type 3もしくはtype 5の出血合併症, n (%)	69 (7.3)	12 (30.8)	57 (6.3)	<0.001
抗血栓療法の中絶, n (%)	13 (1.4)	3 (7.7)	10 (1.1)	0.014

略語 : ACC = American college of cardiology, AHA = American heart association,

AIS = acute ischemic stroke, BARC= bleeding academic research consortium, PCI

= percutaneous coronary intervention, POBA = percutaneous old balloon angioplasty, TIA = transient ischemic attack, TIMI = thrombolysis in myocardial infarction, V-A ECMO= veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation.

図 2 に AIS/TIA の発症日の分布を示す。39 例中 30 例（76.9%）の AIS/TIA が入院後 7 日以内におこり、入院後 24 時間以内に発症のピークを認めた。

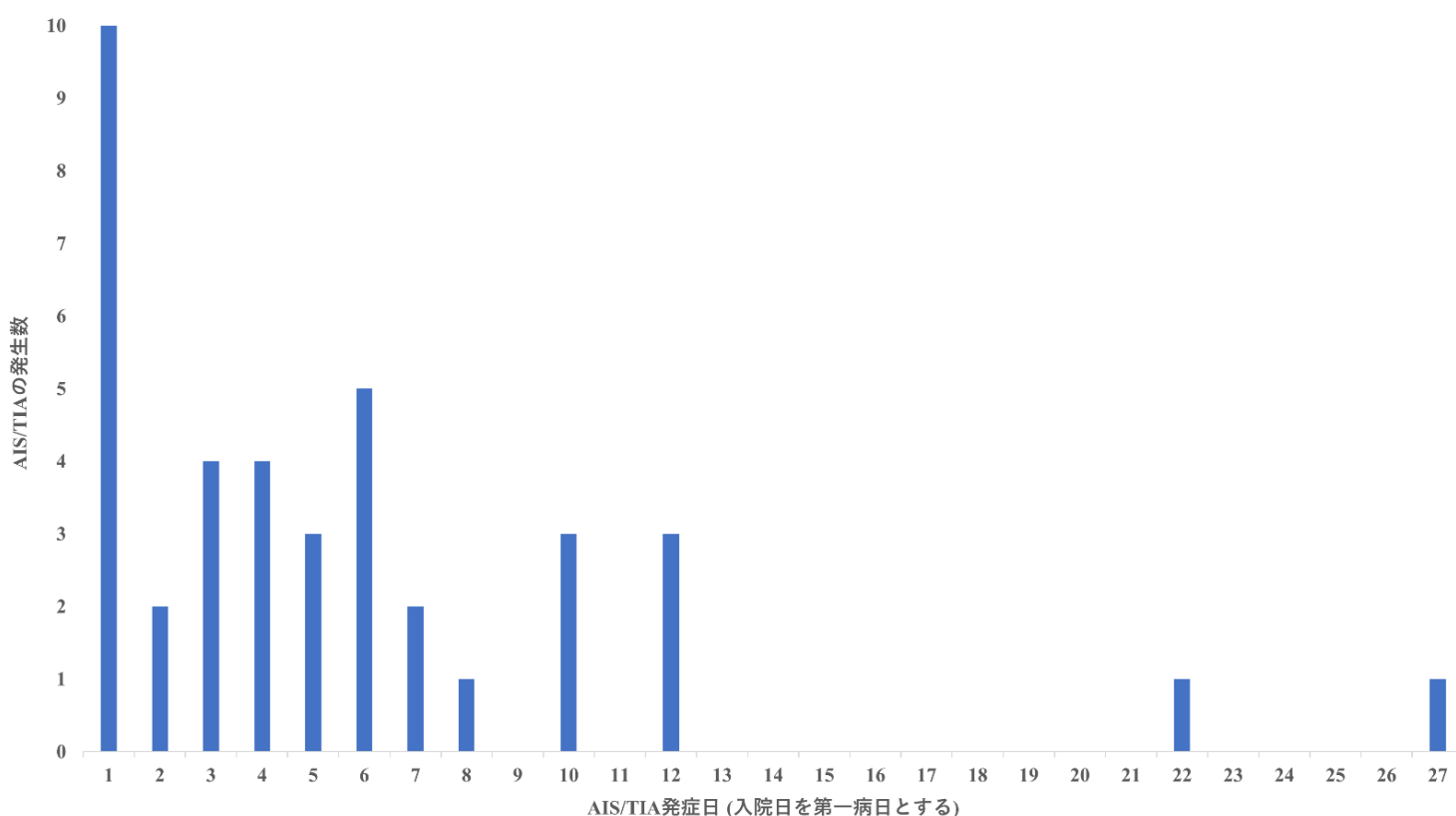


図 2. AIS/TIA 発症日の分布

略語 : AIS = acute ischemic stroke, TIA = transient ischemic attack.

表 3 に 39 例の AIS/TIA 患者の臨床的特徴を示す。39 例のうち、19 例（48.7%）

は多発性脳梗塞を呈した。

表 3. AIS/TIA 患者の臨床的特徴

Characteristics	Number of patients (%)
脳卒中の種類	
急性虚血性脳卒中（AIS）, n (%)	36 (92.3)
一過性脳虚血発作（TIA）, n (%)	3 (7.7)
臨床所見	
意識障害, n (%)	24 (61.5)
片麻痺, n (%)	17 (43.6)
失語症, n (%)	3 (7.7)
知覚過敏, n (%)	1 (2.6)
半側空間無視, n (%)	1 (2.6)
視野欠損, n (%)	1 (2.6)
頭痛, n (%)	1 (2.6)
病変の動脈支配領域	
前大脳動脈, n (%)	7 (17.9)
中大脳動脈, n (%)	27 (69.2)
後大脳動脈, n (%)	10 (25.6)
椎骨脳底動脈, n (%)	12 (30.8)
多発性脳梗塞, n (%)	19 (48.7)

略語 : AIS = acute ischemic stroke, TIA = transient ischemic attack.

また、院内死亡は AIS/TIA 群に多く観察された (46.2% vs. 6.3%。p<0.001)

(表 4)。この傾向は心原性ショックの有無とは関係がなかった。

表 4. 臨床的な予後の 2 群比較

	All (n = 941)	AIS/TIA Group (n = 39)	Non-AIS/TIA Group (n = 902)	p-Value
院内死亡, n (%)	75 (8)	18 (46.2)	57 (6.3)	<0.001
心原性ショックなし (n = 791)	20/791 (2.5)	5/18 (27.8)	15/773 (1.9)	<0.001
心原性ショックあり (n = 150)	55/150 (36.7)	13/21 (61.9)	42/129 (32.6)	0.014
良好な神経学的予後 (CPC 1 or 2), n (%)	835 (88.7)	14 (35.9)	821 (91)	<0.001
気管切開, n (%)	11 (1.2)	3 (7.7)	8 (0.9)	0.009
人工呼吸器の使用 (NPPVを含む), n (%)	223 (23.7)	30 (76.9)	193 (21.4)	<0.001
	52.2	42.5	52.5	
左室駆出分画 (%)	(41.8–60.6)	(26.6–58.4)	(42.0–60.7)	0.021
	(n = 877)	(n = 24)	(n = 853)	
入院中の心臓カテーテル手技の回数	1 (1–2)	1 (1–1)	1 (1–2)	0.298

略語 : AIS = acute ischemic stroke, CPC = cerebral performance category, NPPV

= non-invasive positive pressure ventilation, TIA = transient ischemic attack.

さらに、入院 72 時間以内に AIS/TIA を発症した群 (early-onset group) と、それ以降に発症した群 (late-onset group) に分け、primary PCI の手技所見が AIS/TIA の発症するタイミングに関連するかどうかを検討した (表 5)。Primary PCI 中に使用されたカテーテルの本数は early-onset AIS/TIA group では 4 (3-4) 本で、late-onset AIS/TIA group の 3 (3-4) 本よりも多かった ($p=0.048$)。

表 5. Primary PCI の手技所見と AIS/TIA の発症タイミングの関連

	All (n = 39)	Early-Onset AIS/TIA (n = 16)	Late-Onset AIS/TIA (n = 23)	p-Value
責任病変				0.761
左冠動脈主幹部-左前下行枝, n (%)	20 (51.3)	7 (43.8)	13 (56.5)	
右冠動脈, n (%)	13 (33.3)	6 (37.5)	7 (30.4)	
左冠動脈回旋枝, n (%)	5 (12.8)	2 (12.5)	3 (13)	
冠動脈バイパスグラフト, n (%)	1 (2.6)	1 (6.2)	0 (0)	
三枝病変, n (%)	16 (41)	6 (37.5)	10 (43.5)	0.752
冠動脈起始異常, n (%)	1 (2.6)	0 (0)	1 (4.3)	1.000
責任病変の治療前TIMI flow grade ≤ 2 , n (%)	33 (84.6)	13 (81.2)	20 (87)	0.674
責任病変の最終TIMI flow grade ≤ 2 , n (%)	6 (15.4)	3 (18.8)	3 (13)	0.674
病変長 (mm)	14.1 (7.4–21.4)	13.4 (6.6–22.4)	15.0 (7.8–20.9)	0.607
Reference diameter (mm)	2.4 (2.0–2.6)	2.5 (2.0–2.8)	2.3 (1.9–2.6)	0.466
病変の偏心性, n (%)	5 (12.8)	2 (12.5)	3 (13)	1.000
中等度以上の病変の屈曲, n (%)	7 (17.9)	4 (25)	3 (13)	0.415
粗造な病変の輪郭, n (%)	23 (59)	8 (50)	15 (65.2)	0.509
入口部病変, n (%)	1 (2.6)	1 (6.2)	0 (0)	0.410
分岐部病変, n (%)	4 (10.3)	2 (12.5)	2 (8.7)	1.000

著名な血管蛇行, n (%)	7 (17.9)	4 (25)	3 (13)	0.415
中等度以上の病変の石灰化, n (%)	8 (20.5)	4 (25)	4 (17.4)	0.694
冠動脈内血栓 (TIMI thrombus grade ≥ 3), n (%)	15 (38.5)	7 (43.8)	8 (34.8)	0.740
ACC/AHA分類: type B2もしくはtype C, n (%)	29 (74.4)	12 (75)	17 (73.9)	1.000
PCIのアプローチ部位				1.000
橈骨動脈, n (%)	14 (35.9)	6 (37.5)	8 (34.8)	
大腿動脈, n (%)	25 (64.1)	10 (62.5)	15 (65.2)	
上腕動脈, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
使用したカテーテルの本数	3 (3-4)	4 (3-4)	3 (3-4)	0.048
診断カテーテルの本数	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-2)	0.084
ガイディングカテーテルの本数	1 (1-1)	1 (1-2)	1 (1-1)	0.319
4本以上のカテーテルの使用, n (%)	17 (43.6)	10 (62.5)	7 (30.4)	0.059
ガイディングカテーテルのサイズ (Fr)				0.849
6 Fr, n (%)	19 (48.7)	7 (43.8)	12 (52.2)	
7 Fr, n (%)	19 (48.7)	9 (56.2)	10 (43.5)	
8 Fr, n (%)	1 (2.6)	0 (0)	1 (4.3)	
多枝同時治療, n (%)	5 (12.8)	2 (12.5)	3 (13)	1.000
PCI治療内容				0.659
POBAのみ, n (%)	1 (2.6)	0 (0)	1 (4.3)	
血栓吸引のみ, n (%)	1 (2.6)	1 (6.2)	0 (0)	
血栓吸引とPOBA, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
金属ステント, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
薬剤溶出性ステント, n (%)	37 (94.9)	15 (93.8)	22 (95.7)	
薬剤コーティングバルーン, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
病変ブジーのみ, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
冠動脈内血栓吸引治療, n (%)	9 (23.1)	3 (18.8)	6 (26.1)	0.711
ガイド延長カテーテルの使用, n (%)	6 (15.4)	3 (18.8)	3 (13)	0.674
大動脈バルーンパンピング, n (%)	7 (17.9)	4 (25)	3 (13)	0.415
経皮的心肺補助装置 (V-A ECMO), n (%)	17 (17.9)	6 (37.5)	11 (47.8)	0.743
Impella (Abiomed), n (%)	2 (5.1)	1 (6.2)	1 (4.3)	1.000

Door-to-balloon time (分)	97 (70–134)	106 (81–160)	91 (56–131)	0.170
手技時間 (分)	63 (50–94)	64 (50–101)	63 (39–85)	0.668
BARC type 3もしくはtype 5の出血合併症, n (%)	12 (30.8)	4 (25)	8 (34.8)	0.726
抗血栓療法の中断, n (%)	3 (7.7)	1 (6.3)	2 (8.7)	1.000

略語 : ACC = American college of cardiology, AHA = American heart association,

AIS = acute ischemic stroke, BARC= bleeding academic research consortium, PCI

= percutaneous coronary intervention, POBA = percutaneous old balloon

angioplasty, TIA = transient ischemic attack, TIMI = thrombolysis in myocardial

infarction, V-A ECMO= veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation.

最後に、多変量解析を行い、心原性ショックを含むモデル 1 と院外心停止を含むモデル 2 を作成した (表 6)。モデル 1 には、心原性ショック、新規発症の心房細動、病変の偏心性、大腿動脈アプローチ、4 本以上のカテーテルの使用、BARC type 3 もしくは type5 の出血、estimated GFR、三枝病変、最終 TIMI flow grade 2 以下、7Fr 以上のガイディングカテーテル径、及び、多枝同時 PCI 治療が独立因子として含まれた。モデル 2 は心原性ショックの代わりに院外心停止を含んだ。モデル 1 では、心原性ショック (オッズ比 3.228、95%信頼区間 1.492 – 6.986、 $p=0.003$)、新規発症の心房細動 (オッズ比 2.280、95%信頼区間 1.033 – 5.031、 $p=0.041$)、大腿動脈アプローチ (オッズ比 2.336、95%信頼区間 1.093 – 4.992、 $p=0.029$)、4 本以上のカテーテルの使用 (オッズ比 3.715、95%信頼区間 1.831 – 7.537、 $p<0.001$)、及び BARC type 3 もしくは type5 の出血 (オッズ比 2.932、95%信頼区間 1.256 – 6.846、 $p=0.013$) が AIS/TIA の発症に有意に関係していた。モデル 2 では、院外心停止は AIS/TIA と有意に関係しており、その他の因子はモデル 1 と同様であった。

表 6. AIS/TIA の危険因子を調査するための多変量解析（ステップワイズ法）

Independent Variables	Dependent Variable: AIS/TIA					
	Model 1			Model 2		
	Odds Ratio	95% CI	p-Value	Odds Ratio	95% CI	p-Value
院外心停止				5.126	2.169–12.113	<0.001
心原性ショック	3.228	1.492–6.986	0.003			
新規発症の心房細動	2.280	1.033–5.031	0.041	2.914	1.296–6.551	0.010
病変の偏心性	0.446	0.167–1.196	0.109	0.406	0.148–1.113	0.080
最終TIMI flow grade ≤2				2.490	0.911–6.811	0.075
三枝病変				2.036	0.976–4.248	0.058
大腿動脈アプローチ	2.336	1.093–4.992	0.029	2.502	1.186–5.277	0.016
4本以上のカテーテルの使用	3.715	1.831–7.537	<0.001	3.460	1.660–7.212	0.001
BARC type 3もしくはtype 5の出血合併症	2.932	1.256–6.846	0.013	2.958	1.254–6.975	0.013

略語 : AIS = acute ischemic stroke, BARC= bleeding academic research consortium, CI = confidence interval, TIA = transient ischemic attack, TIMI = thrombolysis in myocardial infarction.

【考察】

STEMI に対して primary PCI をうけた 941 人の患者のうち、39 人 (4.1%) が AIS/TIA を入院期間中に発症した。そのうち 76.9% は入院から 7 日以内に発症し、特に、入院後 24 時間以内に発症のピークを認めた。また、48.7% は多発脳梗塞であった。AIS/TIA は心原性ショックの合併の有無に関わらず、院内死亡と関連していた。72 時間以内に発症する AIS/TIA では、それ以降に発症するものと比較して、primary PCI 時に使用されるカテーテルの本数が多かった。多変量解析の結果、心原性ショック、院外心停止、新規発症の心房細動、大腿動脈アプローチ、4 本以上のカテーテルの使用、及び BARC type 3 もしくは type 5 の出血が有意に AIS/TIA の発症と関連していた。

まず AIS/TIA の発症頻度について述べる。本研究の AIS/TIA の発症率は 4.1% であり、先行研究よりも高い傾向であった。我々の研究では患者年齢の中央値が 71 歳であり、先行研究よりも高齢であることが理由の一つとして考えられる [3,7,26]。それに加え、我々の対象患者群には心原性ショックが 15.9% 含まれており、先行研究 (2-10%) よりも多かったことも影響していると考えられる [3,7,26]。日本の多施設レジストリーによると、STEMI に続発する心原性ショックは 16% であり、年々増加傾向である [27]。高齢者と、心原性ショックが多く含まれたことが、我々の研究における高い AIS/TIA の発症率と関連していた

と考えられる。Murai らは、急性冠症候群に対してカテーテルを施行された 75 人の患者に頭部 MRI を施行し、34.7%に無症候性脳梗塞を認めたと報告している [28]。症状の有無に関わらず、primary PCI は虚血性脳卒中を引き起こすということに注意が必要である。

Primary PCI 時の手技所見としては、大腿動脈アプローチ、4 本以上のカテーテルの使用、三枝病変、多枝同時 PCI、7Fr 以上の径のカテーテルの使用、そして V-A ECMO が AIS/TIA 群で多く観察された。これは、PCI 手技の煩雑さが AIS/TIA の発症と関連していることを示唆すると考えられる。加えて、責任病変の偏心性、最終 TIMI flow grade が 2 以下という冠動脈造影所見の特徴や、心原性ショック、院外心停止、新規発症の心房細動、BARC type 3 もしくは type 5 という臨床的な特徴が AIS/TIA 群で多く観察された。これらを多変量解析で調整し、最終的に心原性ショック、新規発症の心房細動、大腿動脈アプローチ、4 本以上のカテーテルの使用、そして BARC type 3 もしくは type 5 の出血が独立して AIS/TIA と関連していることが示された。先行研究では冠動脈造影所見として、三枝病変や冠動脈内の血栓が脳卒中と関連していると報告されている [29]。しかし、本研究では冠動脈造影所見と AIS/TIA 発症には独立した関連を認めなかった。これは、本研究の AIS/TIA の発生数が比較的少なかったことが一因かもしれない。

注目すべきは、primary PCI 時の 4 本以上のカテーテルの使用と、大腿動脈アプローチは独立して AIS/TIA の発症と関連しており、PCI 時に意識して避けることができれば、AIS/TIA の合併率が減る可能性があるということである。先行研究では、多くの PCI 手技関連の脳卒中は PCI 後 48 時間以内に起こることが示されている [30,31]。我々の結果も最初の 24 時間以内が AIS/TIA の好発期間であることを示しており、これは、カテーテル手技が STEMI 患者の AIS/TIA 発症に関連していることを裏付けるものである。さらに、入院後 72 時間以内に発症する AIS/TIA (early-onset AIS/TIA) は、それ以降に発症する AIS/TIA と比べ、primary PCI 時のカテーテルの使用本数が多かった。STEMI 患者の primary PCI においても、手技関連の AIS/TIA は手技後、早期に起こり、使用カテーテルが増えることは AIS/TIA の強いリスク因子であると推察される。Hoffman らはカテーテル使用本数が多いほど、PCI 手技に起因する虚血性脳卒中が増えることを示した [32]。患者背景は異なるが、我々の結果を支持するものと考えられる。

今回の研究では、脳梗塞の機序の同定は難しいが、PCI 手技に係る脳梗塞では、胸部大動脈の動脈硬化性病変が虚血性脳卒中の潜在的な原因となっている可能性がある [33,34]。大動脈内には順行性だけでなく、逆行性の血流が存在し、大動脈壁から剥がれたプラークは順行性だけでなく、逆行性にも飛散し、脳

梗塞を起こす可能性がある。造影 MRI シネにより上位胸部大動脈に位置する大動脈プラークは、逆行性血流により頸動脈まで飛散し得ることが示されている [34]。また、カテーテルの挿入の際、特に大口径のカテーテルの挿入は、先行するガイドワイヤーとカテーテル内腔との間のギャップによって、大動脈壁のプラークをひっかいて剥がしてしまう可能性がある [35,36]。加えて、STEMI 患者は大動脈プラークが非常に脆弱になるという報告がある [37]。Primary PCI で何本ものカテーテルが使用される場合、カテーテル交換の際に大動脈プラークは引きはがされ、プラークの順行性、及び逆行性飛散によって AIS/TIA 起こすと考えられる。

本研究では大腿動脈アプローチと AIS/TIA との関連について示したが、この結果はランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) の結果とは一致しない [38]。RCT では、脳卒中の発症数が少なく、そのため差がつかなかった可能性がある。一方、Shoji らは大腿動脈アプローチと PCI 手技関連脳卒中は、多変量解析によって背景調整をしても、有意に関連していたとしている [8]。Shoji らの研究では、急性冠症候群だけでなく、慢性的な安定冠動脈病変も含まれていたが、大腿動脈からのアプローチと脳卒中の関連を示したことは我々の結果を支持するものである。上行大動脈と比べ、大動脈弓や下行大動脈にはより多くの大動脈プラークが付着している [39,40]。Kojima らは、血管内視鏡を用い

て、冠動脈疾患を有する患者の大動脈を観察し、大動脈弓から総腸骨動脈まで不安定プラークが高頻度で存在することを示した [41]。橈骨動脈アプローチと比べ、大腿動脈アプローチは、カテーテルの挿入、交換の際により多くの大動脈プラークを障害すると考えられ、結果としてより多くのプラークの飛散、そして塞栓イベント発症につながると考えられる。我々は、48.7%の AIS/TIA は多発性脳梗塞であることを示したが、これはプラーク飛散による多発塞栓であったことを示唆すると考えられる。また、4 本以上のカテーテル使用や大腿動脈アプローチを必要とする症例では血管の蛇行や狭窄が強かった可能性があり、全身の動脈硬化病変の重症度を反映している可能性も考えられる。

その他の危険因子として、心原性ショック、新規発症の心房細動、そして BARC type3 もしくは type 5 の出血が本研究では AIS/TIA と関連していた。急性心筋梗塞に合併した心原性ショックや新規発症の心房細動は脳卒中の発症と関連すると報告されており、我々の結果と一致する [3,42]。心原性ショックの場合、脳血流が落ちることにより、AIS/TIA の発症につながる。また、STEMI にたいして primary PCI を受けて既に抗血小板薬を 2 種類内服している状態の患者では、新規発症の心房細動が入院中に観察されたとしても、新たに抗凝固薬を加えることは出血の観点から忌避されるかもしれない。表 2 において、抗血栓療法の中絶は AIS/TIA 群で多いことを示したが、出血合併症と AIS/TIA との

関連については、抗血栓療法の中断の影響が推察される。そもそも、出血合併症を起こしやすい患者背景は、血栓症をおこしやすい患者背景とも重なる部分が多い [43]。本研究においても、出血合併症を起こした患者は、同時に血栓症の高リスク患者であった可能性がある。本研究の AIS/TIA 発症には心原性ショックによる血行力学的機序、PCI 手技によるもの、心房細動による心原性脳塞栓など複数のメカニズムが関与していると考えられる。心原性ショックによる血行力学的機序についてであるが、冠動脈疾患の症例では脳血管にも狭窄を伴っていることも少なくなく、灌流障害による脳梗塞を発症するリスクは高い。本研究における AIS/TIA 症例 39 例のうち、心原性ショックを合併していた症例は 21 例であり、これらの症例は血行力学的機序が AIS/TIA の主要な原因であった可能性が高いと推察される。PCI 手技による機序としては、PCI に伴うカテーテル手技が大動脈の粥腫や付着した血栓を遊離させた可能性が考えられる。AIS/TIA のうち 10 例が入院後 24 時間以内に AIS/TIA を発症しており、これらの症例では PCI 手技が AIS/TIA の原因となった可能性が考えられる。新規発症の心房細動を合併していた症例は AIS/TIA のうち 11 例であり、これらの症例における AIS/TIA は心原性脳塞栓が機序であった可能性がある。しかし、本研究では対象患者は全員が PCI 手技を行っており、入院後 24 時間以内に AIS/TIA を発症した症例 10 例のうち、心原性ショックは 4 例、新規発症の心房細動症は

3 例含まれていた。この場合、AIS/TIA の発生機序が心原性ショックによる血行力学的機序なのか、心房細動による心原性脳塞栓なのか、PCI 手技に起因するものなのかの同定は困難である。一方、今回の研究では、心原性ショックや新規発症の心房細動という背景を多変量解析で調整したうえで、PCI 手技（4 本以上のカテーテルの使用、大腿動脈アプローチ）が独立して AIS/TIA と関連することが示された。STEMI 患者への PCI 手技は AIS/TIA の発症と強く関連しており、修正可能な要素であることを認識することは重要であると考ええる。

本研究結果を日常臨床に活用することができるかを考察する。心原性ショック患者は明らかに重症なので、集中治療室で慎重に観察されているだろうが、AIS/TIA の高リスク群でもあるという認識は必要である。また新規発症の心房細動は AIS/TIA の発症に関連するため、抗血小板薬内服中であっても、適切なタイミングで抗凝固療法を検討されるべきである。心原性ショックや新規発症の心房細動と比べると、primary PCI 時のカテーテル手技の内容（4 本以上のカテーテルの使用、大腿動脈アプローチ）や、出血合併症の存在は AIS/TIA の危険因子と認識されていないと思われる。AIS の早期発見、早期介入は患者の神経学的な予後と強く相関する [44]。これらの情報を患者に関わるスタッフ間で共有し、観察強化に努めることは重要であろう。

また、AIS/TIA の発症を減らすための工夫として、primary PCI 時に使用する

カテーテルの本数を減らすことがあげられる。STEMI への primary PCI 時に、Ikari left 型のような共用カテーテルを使用すれば、診断造影と PCI 治療が 1 本のカテーテル使用で済む可能性があり、手技時間の短縮のみならず、AIS/TIA の発症抑制にもつながり得る [45]。共用カテーテルを使用しない場合、まず予想される責任病変ではない方の冠動脈を診断カテーテルで造影し、続いて病変のある冠動脈を治療用ガイディングカテーテルで造影し、そのまま PCI 治療を行う方法が提案できる [46]。左右の冠動脈をそれぞれ別の診断カテーテルで造影してから、治療用ガイディングカテーテルで治療開始する方法に比べ、上記の方法なら、診断カテーテル一本分だけ使用するカテーテル本数を少なくすることができよう。PCI 時のアプローチ部位については、仮に患者が心原性ショックの状況であったとしても、可能であれば橈骨動脈アプローチを選択するべきだろう。心原性ショックの患者に対して、橈骨動脈アプローチは大腿動脈アプローチよりも院内死亡が少なく、出血合併症も少ないと報告されている [47]。橈骨動脈の穿刺が難しいときはエコーを用いた穿刺が有用であろう [48]。我々は出血合併症が AIS/TIA の発症に関連していることを示した。大腿動脈アプローチを避けることは、大動脈プラークの逆行性飛散を防ぐ観点と、穿刺部の出血合併症を減らす観点から、AIS/TIA の発症を抑制することにつながるだろう。もし、大腿動脈アプローチが選択された場合は、ガイドワイヤーとカテーテル内腔

とのギャップをなるべく小さくするべく、可能なら小口径のカテーテルを選択すべきであろう。それにより、大動脈プラークへの障害が軽減され、AIS/TIA の発症抑制につながるかもしれない。

【研究の限界】

本研究には以下の限界がある。まず、AIS/TIA の診断についてであるが、頭部画像所見を撮像した患者のみをイベントとしているため、何らかの理由で画像診断ができなかった AIS/TIA の症例は見落とされている可能性がある。また、無症候性の AIS/TIA についてはイベントとしていない。AIS/TIA の診断は全例が神経内科によってなされたものではない。次に、AIS/TIA の機序（血栓性、塞栓性、低還流による血行力学性など）については同定できていない。第三に、本研究は後ろ向きの単施設研究のため、症例の選択バイアスがあり得る。第四に、AIS/TIA の発症数が少ないため、ステップワイズ法を用いた多変量解析の最終モデルは十分な数の独立因子が含むことができなかった。第五に、脳卒中との関連が示されているインペラの症例数が少なかった [49]。第六に、primary PCI を橈骨動脈アプローチで開始したが、手技中に大腿動脈アプローチに変更した症例は、大腿動脈アプローチとしてカウントされているため、AIS/TIA が大腿動脈アプローチに多く観察された可能性がある。第七に、我々の心原性ショックの

定義は乳酸値などの臓器低還流を示唆する採血所見を考慮しておらず、結果として心原性ショックの頻度が高くなった可能性がある。しかし、STEMI で血圧が低い症例では、緊急の侵襲的処置や経皮的補助循環装置の挿入が救命に必要なこともあり、採血所見を確認する猶予がないことも多い。最後に、院内発症の AIS/TIA をイベントとしているが、入院期間は症例によって異なるため観察期間にばらつきが存在する。入院期間が短い症例の院内発症 AIS/TIA と入院期間が長い症例の院内発症 AIS/TIA では意義が異なる可能性がある。

【おわりに】

Primary PCI を受けた STEMI 患者では、心原性ショック、新規発症の心房細動、大腿動脈アプローチ、4 本以上のカテーテルの使用、そして BARC type 3 もしくは type 5 の出血合併症が AIS/TIA の発症と関連していた。STEMI 患者の予後改善のために、これらが AIS/TIA の発症に関連することを認識し、修正可能な要素は積極的に介入すべきである。

【謝辞】

自治医科大学附属さいたま医療センターの循環器内科病棟、カテーテル検査室のスタッフが本研究をサポートしてくれたことに感謝を述べたい。

【利益相反】

紹介教員の坂倉医師は Abbott Vascular、Boston Scientific、Medtronic Cardiovascular、Terumo、OrbusNeich、Japan Lifeline、Kaneka、そして NIPRO から講演に対して謝礼金を受け取っている。また、Boston Scientific で、Rotablator のプロクターを行っている。また、Abbott Vascular や Boston Scientific にコンサルタントを務めている。藤田医師は、Mehergen Group Holdings, Inc.のコンサルタントを務めている。

【参考文献】

1. Hachet O, Guenancia C, Stamboul K, Daubail B, Richard C, Bejot Y, Yameogo V, Gudjoncik A, Cottin Y, Giroud M and Lorgis L. Frequency and predictors of stroke after acute myocardial infarction: specific aspects of in-hospital and postdischarge events. *Stroke*. 2014;45:3514-20.
2. Aggarwal G, Patlolla SH, Aggarwal S, Cheungpasitporn W, Doshi R, Sundaragiri PR, Rabinstein AA, Jaffe AS, Barsness GW, Cohen M and Vallabhajosyula S. Temporal Trends, Predictors, and Outcomes of Acute Ischemic Stroke in Acute Myocardial Infarction in the United States. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e017693.
3. Alkhouli M, Alqahtani F, Tarabishy A, Sandhu G and Rihal CS. Incidence, Predictors, and Outcomes of Acute Ischemic Stroke Following Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:1497-1506.
4. Kajermo U, Ulvenstam A, Modica A, Jernberg T and Moos T. Incidence, trends, and predictors of ischemic stroke 30 days after an acute myocardial infarction. *Stroke*. 2014;45:1324-30.
5. Al Suwaidi J, Al Habib K, Asaad N, Singh R, Hersi A, Al Falaeh H, Al Saif S, Al-Motarreb A, Almahmeed W, Sulaiman K, Amin H, Al-Lawati J, Al-Sagheer

NQ, Alsheikh-Ali AA and Salam AM. Immediate and one-year outcome of patients presenting with acute coronary syndrome complicated by stroke: findings from the 2nd Gulf Registry of Acute Coronary Events (Gulf RACE-2). *BMC Cardiovasc Disord.* 2012;12:64.

6. Patil S, Gonuguntla K, Rojulpote C, Kumar M, Nadadur S, Nardino RJ and Pickett C. Prevalence and Determinants of Atrial Fibrillation-Associated In-Hospital Ischemic Stroke in Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 2021;144:1-7.

7. Sotomi Y, Ueda Y, Hikoso S, Nakatani D, Suna S, Dohi T, Mizuno H, Okada K, Kida H, Oeun B, Sunaga A, Sato T, Kitamura T, Sakata Y, Sato H, Hori M, Komuro I, Sakata Y and Osaka Acute Coronary Insufficiency Study G. Manual Thrombus Aspiration and its Procedural Stroke Risk in Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e022258.

8. Shoji S, Kohsaka S, Kumamaru H, Sawano M, Shiraishi Y, Ueda I, Noma S, Suzuki M, Numasawa Y, Hayashida K, Yuasa S, Miyata H and Fukuda K. Stroke After Percutaneous Coronary Intervention in the Era of Transradial Intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018;11:e006761.

9. Fuchs S, Stabile E, Kinnaird TD, Mintz GS, Gruberg L, Canos DA,

Pinnow EE, Kornowski R, Suddath WO, Satler LF, Pichard AD, Kent KM and Weissman NJ. Stroke complicating percutaneous coronary interventions: incidence, predictors, and prognostic implications. *Circulation*. 2002;106:86-91.

10. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P and Widimský P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119-177.

11. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX, Anderson JL, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Brindis RG, Creager MA, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson WG and Yancy CW. 2013 ACCF/AHA guideline for the management

of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:e362-425.

12. Murakami T, Sakakura K, Jinnouchi H, Taniguchi Y, Tsukui T, Watanabe Y, Yamamoto K, Seguchi M, Wada H and Fujita H. Acute Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Who Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Clin Med*. 2023;12(3):840.

13. Taguchi Y, Kubo S, Ikuta A, Osakada K, Takamatsu M, Takahashi K, Ohya M, Shimada T, Miura K, Murai R, Tada T, Tanaka H, Fuku Y, Goto T, Komiya T and Kadota K. Percutaneous coronary intervention for left main coronary artery malperfusion in acute type A aortic dissection. *Cardiovasc Interv Ther*. 2022;37:333-342.

14. Mendelson SJ and Prabhakaran S. Diagnosis and Management of Transient Ischemic Attack and Acute Ischemic Stroke: A Review. *Jama*. 2021;325:1088-1098.

15. Ishibashi S, Sakakura K, Asada S, Taniguchi Y, Jinnouchi H, Tsukui T, Yamamoto K, Seguchi M, Wada H and Fujita H. Factors associated with difficulty

in crossing the culprit lesion of acute myocardial infarction. *Sci Rep.* 2021;11:21403.

16. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA and White HD. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2231-2264.

17. Murakami T, Sakakura K, Taniguchi Y, Yamamoto K, Tsukui T, Seguchi M, Jinnouchi H, Wada H and Fujita H. Comparison of the cost in percutaneous coronary intervention between ST-segment elevation myocardial infarction vs. non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Interv Ther.* 2022;37:293-303.

18. Kobayashi S, Sakakura K, Jinnouchi H, Taniguchi Y, Tsukui T, Watanabe Y, Yamamoto K, Seguchi M, Wada H and Fujita H. Comparison of door-to-balloon time and in-hospital outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction between before versus after COVID-19 pandemic. *Cardiovasc Interv Ther.* 2022:1-10.

19. Taniguchi Y, Sakakura K, Adachi Y, Akashi N, Watanabe Y, Noguchi M, Yamamoto K, Ugata Y, Wada H, Momomura SI and Fujita H. In-hospital outcomes of acute myocardial infarction with cardiogenic shock caused by right

coronary artery occlusion vs. left coronary artery occlusion. *Cardiovasc Interv Ther.* 2018;33:338-344.

20. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG and White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011;123:2736-47.

21. Yasuda S, Honda S, Takegami M, Nishihira K, Kojima S, Asaumi Y, Suzuki M, Kosuge M, Takahashi J, Sakata Y, Takayama M, Sumiyoshi T, Ogawa H and Kimura K. Contemporary Antiplatelet Therapy and Clinical Outcomes of Japanese Patients With Acute Myocardial Infarction - Results From the Prospective Japan Acute Myocardial Infarction Registry (JAMIR). *Circ J.* 2019;83:1633-1643.

22. Murakami T, Sakakura K, Jinnouchi H, Taniguchi Y, Tsukui T, Watanabe Y, Yamamoto K, Seguchi M, Wada H and Fujita H. Comparison of medical resource use and total admission cost in patients with acute myocardial infarction between on-hours visit versus off-hours visit. *Cardiovasc Interv Ther.*

2022;37:651-659.

23. Watanabe Y, Sakakura K, Taniguchi Y, Yamamoto K, Seguchi M, Tsukui T, Jinnouchi H, Wada H and Fujita H. Long-term outcomes of the modest stent expansion strategy for the culprit lesion of acute myocardial infarction. *Cardiovasc Interv Ther.* 2022;37:660-669.

24. Naito R, Sakakura K, Wada H, Funayama H, Sugawara Y, Kubo N, Ako J and Momomura S. Comparison of long-term clinical outcomes between sirolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents following rotational atherectomy. *Int Heart J.* 2012;53:149-53.

25. Yildiz A, Okcun B, Peker T, Arslan C, Olcay A and Bulent Vatan M. Prevalence of coronary artery anomalies in 12,457 adult patients who underwent coronary angiography. *Clin Cardiol.* 2010;33:E60-4.

26. Guptill JT, Mehta RH, Armstrong PW, Horton J, Laskowitz D, James S, Granger CB and Lopes RD. Stroke after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: timing, characteristics, and clinical outcomes. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6:176-83.

27. Takeji Y, Shiomi H, Morimoto T, Yoshikawa Y, Taniguchi R, Mutsumura-Nakano Y, Yamamoto K, Yamaji K, Tazaki J, Kato ET, Watanabe H, Yamamoto E,

Yamashita Y, Fuki M, Suwa S, Inoko M, Takeda T, Shirotani M, Ehara N, Ishii K, Inada T, Tamura T, Onodera T, Shinoda E, Yamamoto T, Watanabe H, Yaku H, Nakatsuma K, Sakamoto H, Ando K, Soga Y, Furukawa Y, Sato Y, Nakagawa Y, Kadota K, Komiya T, Minatoya K, Kimura T, Wave CR-KAR and the C-KAMIRW-I. Changes in demographics, clinical practices and long-term outcomes of patients with ST segment-elevation myocardial infarction who underwent coronary revascularisation in the past two decades: cohort study. *BMJ Open*. 2021;11:e043683.

28. Murai M, Hazui H, Sugie A, Hoshiga M, Negoro N, Muraoka H, Miyamoto H, Kobata H, Fukumoto H, Ishihara T, Morita H and Hanafusa T. Asymptomatic acute ischemic stroke after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome might be caused mainly by manipulating catheters or devices in the ascending aorta, regardless of the approach to the coronary artery. *Circ J*. 2008;72:51-5.

29. Korn-Lubetzki I, Farkash R, Pachino RM, Almagor Y, Tzivoni D and Meerkin D. Incidence and risk factors of cerebrovascular events following cardiac catheterization. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000413.

30. Varmdal T, Janszky I, Bakken IJ, Ellekjaer H, Fjaertoft H, Haberg SE and

Bonaa KH. Percutaneous Coronary Intervention as a Trigger for Stroke. *Am J Cardiol.* 2017;119:35-39.

31. Chandiramani R, Chen H, Aoi S, Giustino G, Claessen B, Sartori S, Aquino M, Sorrentino S, Cao D, Goel R, Kini A, Rao S, Weintraub W, Henry TD, Kapadia S, DeFranco A, Muhlestein JB, Toma C, Effron MB, Keller S, Baker BA, Pocock S, Baber U and Mehran R. Incidence, predictors and impact of stroke on mortality among patients with acute coronary syndromes following percutaneous coronary intervention-Results from the PROMETHEUS registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;95:885-892.

32. Hoffman SJ, Routledge HC, Lennon RJ, Mustafa MZ, Rihal CS, Gersh BJ, Holmes DR, Jr. and Gulati R. Procedural factors associated with percutaneous coronary intervention-related ischemic stroke. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:200-6.

33. Sharma U and Tak T. Aortic atheromas: current knowledge and controversies: a brief review of the literature. *Echocardiography.* 2011;28:1157-63.

34. Harloff A, Simon J, Brendecke S, Assefa D, Helbing T, Frydrychowicz A, Weber J, Olschewski M, Strecker C, Hennig J, Weiller C and Markl M. Complex

plaques in the proximal descending aorta: an underestimated embolic source of stroke. *Stroke*. 2010;41:1145-50.

35. Keeley E and Grines CL. Scraping of aortic debris by coronary guiding catheters. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32:1861-1865.

36. Eggebrecht H, Oldenburg O, Dirsch O, Haude M, Baumgart D, Welge D, Herrmann J, Arnold G, Schmid KW and Erbel R. Potential embolization by atherosclerotic debris dislodged from aortic wall during cardiac catheterization:: histological and clinical findings in 7,621 patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2000;49:389-94.

37. Joshi NV, Toor I, Shah AS, Carruthers K, Vesey AT, Alam SR, Sills A, Hoo TY, Melville AJ, Langlands SP, Jenkins WS, Uren NG, Mills NL, Fletcher AM, van Beek EJ, Rudd JH, Fox KA, Dweck MR and Newby DE. Systemic Atherosclerotic Inflammation Following Acute Myocardial Infarction: Myocardial Infarction Begets Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001956.

38. Le May M, Wells G, So D, Chong AY, Dick A, Froeschl M, Glover C, Hibbert B, Marquis JF, Blondeau M, Osborne C, MacDougall A, Kass M, Paddock V, Quraishi A and Labinaz M. Safety and Efficacy of Femoral Access vs Radial Access in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The SAFARI-STEMI

Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2020;5:126-134.

39. Blackshear JL, Pearce LA, Hart RG, Zabalgoitia M, Labovitz A, Asinger RW and Halperin JL. Aortic plaque in atrial fibrillation: prevalence, predictors, and thromboembolic implications. *Stroke.* 1999;30:834-40.

40. Craiem D, Chironi G, Casciaro ME, Graf S and Simon A. Calcifications of the thoracic aorta on extended non-contrast-enhanced cardiac CT. *PLoS One.* 2014;9:e109584.

41. Kojima K, Kimura S, Hayasaka K, Mizusawa M, Misawa T, Yamakami Y, Sagawa Y, Ohtani H, Hishikari K, Sugiyama T, Hikita H and Takahashi A. Aortic Plaque Distribution, and Association between Aortic Plaque and Atherosclerotic Risk Factors: An Aortic Angioscopy Study. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26:997-1006.

42. Kundu A, O'Day K, Shaikh AY, Lessard DM, Saczynski JS, Yarzebski J, Darling CE, Thabet R, Akhter MW, Floyd KC, Goldberg RJ and McManus DD. Relation of Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction to In-Hospital Complications and Early Hospital Readmission. *Am J Cardiol.* 2016;117:1213-8.

43. Natsuaki M, Morimoto T, Yamaji K, Watanabe H, Yoshikawa Y, Shiomi H, Nakagawa Y, Furukawa Y, Kadota K, Ando K, Akasaka T, Hanaoka KI, Kozuma

K, Tanabe K, Morino Y, Muramatsu T, Kimura T, Credo-Kyoto Pci/Cabg Registry Cohort R and investigators Nt. Prediction of Thrombotic and Bleeding Events After Percutaneous Coronary Intervention: CREDO-Kyoto Thrombotic and Bleeding Risk Scores. *J Am Heart Assoc.* 2018;7.

44. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV and Tirschwell DL. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49:e46-e110.

45. Lee KH, Torii S, Oguri M, Miyaji T, Kiyooka T, Ono Y, Asada K, Adachi T, Takahashi A and Ikari Y. Reduction of door-to-balloon time in patients with ST-elevation myocardial infarction by single-catheter primary percutaneous coronary intervention method. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2022;99:314-321.

46. Akashi N, Sakakura K, Yamamoto K, Taniguchi Y, Wada H, Momomura SI and Fujita H. Minimization of door-to-balloon time for ST-elevation acute myocardial infarction: a case report. *Clin Case Rep.* 2017;5:787-791.

47. Ahsan MJ, Ahmad S, Latif A, Lateef N, Ahsan MZ, Abusnina W, Nathan S, Altin SE, Kolte DS, Messenger JC, Tannenbaum M and Goldsweig AM. Transradial versus transfemoral approach for percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022;8:640-650.
48. Kashiwagi M, Tanimoto T, Kitabata H, Arita Y, Yamamoto Y, Mori K, Terada K, Nishiguchi T, Taruya A, Kubo T, Tanaka A and Akasaka T. Usefulness of rescue ultrasound guidance for transradial cardiac catheterization. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019;20:311-315.
49. Wernly B, Seelmaier C, Leistner D, Stahli BE, Pretsch I, Lichtenauer M, Jung C, Hoppe UC, Landmesser U, Thiele H and Lauten A. Mechanical circulatory support with Impella versus intra-aortic balloon pump or medical treatment in cardiogenic shock-a critical appraisal of current data. *Clin Res Cardiol*. 2019;108:1249-1257.