

アスピリンの単剤では再発が予防 できなかった ESUS の 1 例

うち むら まさ ひろ あん の ゆう いち
内 村 昌 裕 阿 武 雄 一

キーワード：塞栓源不明の脳塞栓症，抗血小板療法，抗凝固療法

要 旨

塞栓源不明脳塞栓症 Embolic strokes of undetermined source (ESUS) は原因疾患が明らかでない潜因性脳梗塞 (cryptogenic stroke) のうち塞栓性脳梗塞であるものを指し，第一選択薬はアスピリンである。今回アスピリンでは再発を予防できず，その後の治療に難渋した本疾患例を経験した。77歳女性が両側性の多発性脳梗塞で入院となり，ESUS と診断しアスピリンの内服を開始したが，約1か月後に多発性脳梗塞の再発を認めた。その後も抗血栓療法の選択に難渋し，最終的には出血性合併症の懸念はあるものの，アスピリンとダビガトランを併用することで脳梗塞の再発を認めることなく経過している。

ESUS には，アスピリンでは再発を予防できない症例が含まれるため，アスピリンを始めることで安心して再発しないか慎重に観察し，再発を認めた場合はその機序を再度検討し，より適切な抗血栓療法を選択することが重要である。

はじめに

塞栓源不明の脳塞栓症 Embolic strokes of undetermined source (ESUS) は脳梗塞全体のおよそ15~20%を占める^{1,2)}。アスピリンと比較して直接作用型経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant: DOAC) の有用性は証明されておらず，現時点での第一選択薬はアスピリンである。今回，アスピリン単剤では脳梗塞が予防できず，その後

の抗血栓療法に難渋した ESUS の症例を経験した。

患者 77歳，女性

既往歴 糖尿病，高血圧症，甲状腺がんで摘出術後

生活歴 喫煙歴なし，飲酒歴なし

家族歴 特記事項なし

現病歴 同居の家族に倒れている所を発見され救急搬送となった。元々の ADL は自立であった。

入院時現症 身長 165 cm，体重 61.8 kg，血圧 179/117 mmHg，脈拍 100/min・整，体温 36.6

Masahiro UCHIMURA et al.

松江市立病院 脳神経外科

連絡先：〒690-0045 島根県松江市乃白町32番地1

松江市立病院 脳神経外科

°C, SpO₂ 94% (room air)。神経所見は Glasgow Coma Scale (GCS) E3V4M6 であり, 左不全片麻痺 manual muscle test (MMT) 2/5, 左側半側空間無視を認めた (NIH Stroke Scale 10)。
検査所見 WBC 14400/ μ l, 好酸球 5.2%, Hb 16.8g/dl, Plt 25.3×10^4 / μ l, PT-INR 0.85, APTT 27.5秒, アンチトロンビンIII 92%, D-dimer 1.68 μ g/ml, FDP 4.1 μ g/ml, プロテインS活性 92%, プロテインC活性 85%, CRP 0.48 mg/dl, HbA1c 7.7%, 可溶性IL2レセプター 957 U/ml, NT-proBNP 168 pg/ml。各種腫瘍マーカーは陰性であった。

画像所見 頭部MRI拡散強調画像で, 両側小脳半球, 小脳虫部, 両側大脳半球に急性期多発性脳梗塞を認めた (図1)。

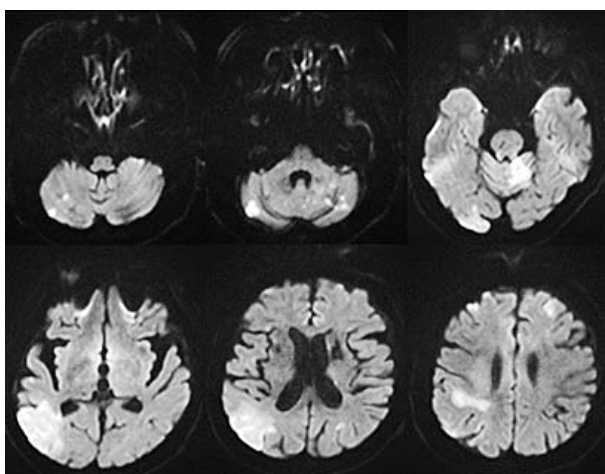


図1 初回頭部MRI画像 (第0病日)
 拡散強調画像で両側性に散在性脳梗塞を認める。

入院後経過 脳梗塞の分布から血栓塞栓症を考慮し, 第0病日から未分画ヘパリンの持続静注を開始した。頭部MRA, 頸動脈エコーで頭蓋内主幹動脈, 頸動脈に狭窄は認めなかった。D-dimerは1.17~2.72 μ g/ml, NT-proBNPは153~381 pg/mlと軽度上昇が持続したものの, ホルター

心電図で心房細動は検出せず, 経食道心臓エコーで心内血栓, 心内腫瘍, 右左シャント, 大動脈弓の粥腫病変は認めなかった。下肢静脈エコーでも深部静脈血栓は認めなかった。甲状腺がんは手術から5年以上経過し治癒しており, 造影CTで大動脈弓に塞栓源となり得る壁在病変や胸腹部に悪性腫瘍を示唆する所見は認めなかった。入院時高値であった白血球, Hbはその後正常化し, 好酸球上昇も認めなかった。以上よりESUSと診断し, 第14病日に未分画ヘパリンを終了しアスピリン100mgの内服を開始して, 第38病日にmodified Rankin Scale 4で回復期リハビリテーション病院に転院となった。

しかし転院2日後の第40病日に意識障害を来し当院に再搬送となった。当院到着時のGCSはE1V2M6で左不全片麻痺の悪化を認めた。頭部MRIで新規の多発性脳梗塞を認めたため (図2), 未分画ヘパリンの持続静注を再開した。初回入院時に可溶性IL2レセプターがわずかに上昇していたため, 血管内リンパ腫を鑑別するためランダム皮膚生検を施行したが結果は陰性であった。ホルター心電図を再度48時間継続し心房細動は検出しなかったものの, 未検出の発作性心房細動など抗凝固療法が有効な病態が潜在している可能性を考慮し, 第48病日に未分画ヘパリンを終了しダビガトラン220mg/日の内服を開始した。しかし第60病日の頭部MRIで多発性脳梗塞はさらに増加した (図3)。短期間での多発性脳梗塞の再発が顕著であったため, 出血性合併症の危険性を踏まえ十分相談した上で, ダビガトラン220mg/日とアスピリン100mg/日を併用し, 出血性合併症を予防するため収縮期血圧を130mmHg未満に管理した。第89病日の頭部MRIで新規脳梗塞と脳出血がないことを確認し, 第98病日に回復期リハ

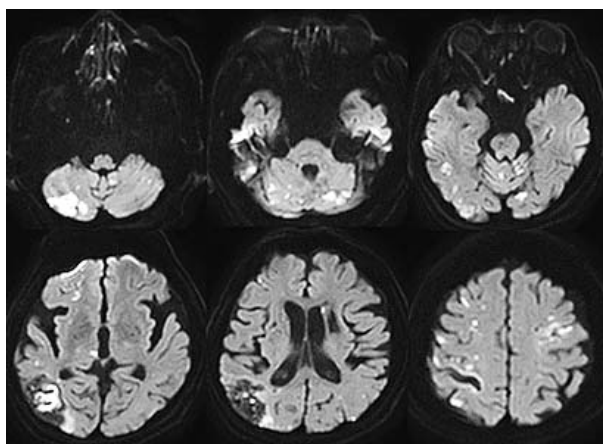


図2 アスピリン内服後の頭部 MRI 画像 (第40病日)
新規の両側性散在性脳梗塞を認める。

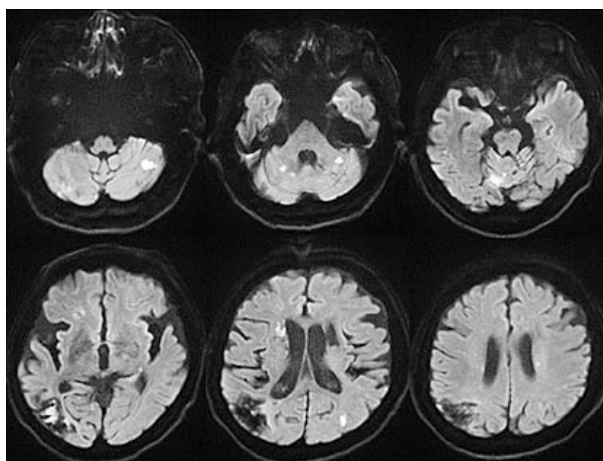


図3 ダビガトラン開始後の頭部 MRI 画像 (第60病日)
両側性散在性脳梗塞の増加を認める。

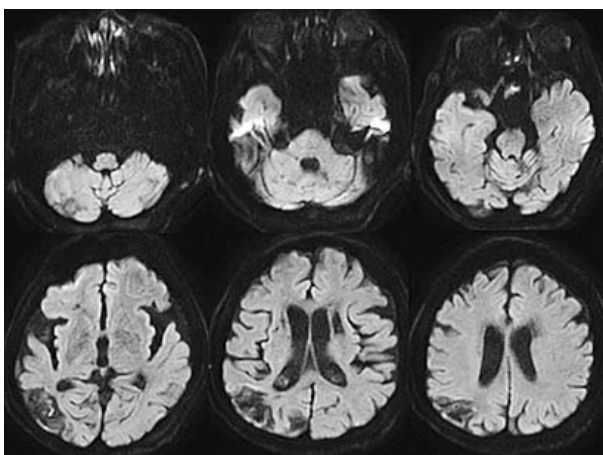


図4 アスピリンとダビガトラン併用後の
頭部 MRI 画像 (第205病日)
急性期脳梗塞は認めない。

ビリテーション病院に転院となった。第205病日の頭部 MRI において新規脳梗塞，脳出血とも認めず (図4)，第217病日に施設退院となった。

考 察

脳梗塞は TOAST 分類で，心原性脳塞栓症，大血管アテローム硬化症，小血管閉塞症，その他の原因による脳梗塞，原因不明の脳梗塞に大別される。原因疾患が明らかでない脳梗塞は潜因性脳梗塞 (cryptogenic stroke) と呼ばれ³⁾，2014年にはこれらのうち塞栓性脳梗塞を塞栓源不明脳塞栓症 (ESUS) と呼ぶことが提唱された¹⁾。ESUS は，症候性脳梗塞のうち CT・MRI 画像でラクナ梗塞ではないこと，脳梗塞範囲を灌流する血管の近位に50%以上の狭窄を認めないこと，心臓内塞栓源の危険性が低いこと，血管炎，血管解離，片頭痛，血管攣縮などのその他に特定された塞栓源がないこと，と定義されている¹⁾。

本症例は多発性脳梗塞であり，頭部 MRA，頸動脈エコーで責任血管に狭窄は認めなかった。心房細動や人工弁，拡張型心筋症などの高率で心臓内塞栓源となり得る既往はなく，経食道心臓エコー，2度の48時間ホルター心電図，造影 CT，下肢静脈エコーで塞栓源になり得る病態は確認できなかった。悪性腫瘍に関しては，各種腫瘍マーカーは陰性であり，甲状腺がんは手術から5年以上経過し治癒していた。また造影 CT，上部消化管内視鏡検査でその他の悪性腫瘍を示唆する所見は認めなかった。入院時の白血球，Hb は高値であったがその後正常値となったため，血液疾患を鑑別するための骨髄生検は施行しなかった。以上から本症例は ESUS と診断し妥当であったと考えるが，今回のように治療に難渋する場合は，血管炎に関連する自己抗体も検索するべきであり，

また血管内リンパ腫におけるランダム皮膚生検の感度は80%以上⁴⁾との報告はあるものの複数回施行することも考慮するべきであったと考える。

未検出の発作性心房細動の検索に24時間以上の長時間心電図モニタリングは現時点では必須とはされていないが、Sannaらの報告ではESUS患者に埋め込み型心臓モニターを用いることで、6カ月までに8.9% (対照群では1.4%)、12カ月までに12.4% (対照群では2.0%)で心房細動を検出した⁵⁾。さらにKatharinaらの報告では、CHA2DS2-VASc score 4点以上、NT-proBNP 125 pg/ml以上、心房径 45 mm以上の患者では、埋め込み型心臓モニターを付けた場合、脳梗塞発症1年後までの心房細動発見率は40%と高率であった⁶⁾。これらの報告からも、ESUSの塞栓源として未検出の発作性心房細動が多く潜んでいることが示唆され、その検出に埋め込み型心臓モニターは有用と言えるが、実臨床において疑わしい症例全てに埋め込み型心臓モニターを実施することは困難である。また心房細動を検出しない場合でも、心房性心臓病に罹患した左房で血栓が形成される可能性が複数報告されている⁷⁾。現在、心房性心臓病を有するESUS患者において、アスピリンとアピキサバンを比較するARCADIA (Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In Prevention After Cryptogenic Stroke) 試験が行われており⁸⁾、埋め込み型心臓モニターを施行することなく、抗血小板療法よりも抗凝固療法が有効な患者を見極められる可能性があり、結果が待たれる。なお、心電図のV1誘導におけるP-wave terminal force > 5000 μ V \times ms, 血清NT-proBNP > 250 pg/ml, left atrial diameter index \geq 3 cm/m²のいずれか一つを有する場合を心房性心臓病と判断する。

2018年にESUS患者を対象として2件の大規模臨床試験 (NAVIGATE-ESUS, RE-SPECT-ESUS) が施行されたが、アスピリンを上回るDOACの有用性は証明されなかった。従って、ESUSに対する第一選択薬はアスピリンと言えるが、アスピリンを内服した場合でも再発率は両試験で4.8%/年と低くはない⁹⁾。本症例においても、当初アスピリンの内服を開始したが、約1か月後に再発を来した。RE-SPECT-ESUS試験に参加した日本人患者594例のサブグループ解析において、ダビガトラン群で再発リスクが有意に低く大出血のリスクはアスピリン群と同等であったことや、本症例ではCHA2DS2-VASc score 7点、NT-proBNP 153~381 pg/ml, D-dimer 1.17~2.72 μ g/mlと未検出の発作性心房細動を示唆する所見が散見されたことから、抗血栓療法をアスピリンからダビガトランに変更したが、2週間後の頭部MRIで脳梗塞の再発を確認した。短期間の脳梗塞の再発が顕著であったため、出血性合併症の懸念はあるものの、ご家族と十分相談した上でアスピリンとダビガトランを併用し、出血性合併症を予防するため収縮期血圧を130 mmHg未満に管理することで、脳梗塞の再発や出血性合併症を認めずに経過している。しかし、ESUSに対する抗血小板療法と抗凝固療法の併用に関する報告はなく、また一般的にこれらの長期併用は出血性合併症の危険性が増すことが知られているため、慎重な判断と経過観察を行う必要がある。Soniaら⁹⁾は下肢末梢の動脈閉塞性疾患、頸動脈狭窄症、あるいはAnkle Brachial Indexが0.9以上の患者に対するリバロキサバンとアスピリンを併用した場合の心血管疾患による死亡率と出血性合併症について報告しており、併用群ではアスピリン単剤群より心血管疾患による死亡率を減少さ

せたものの、胃腸からの出血が増えた。さらにこの試験で併用されたリバロキサバンは低用量（1回2.5 mgを1日2回）であることに留意する必要がある。

Ntaios¹⁰⁾は、ESUSにおいて抗凝固療法が抗血小板療法に比べて有効でない理由として、塞栓源となる血栓が一種類ではないことを挙げている。つまり、抗凝固療法が有効と考えられる心房性心臓病、左室機能不全、卵円孔開存、悪性腫瘍などによる赤色血栓と、抗血小板療法が有効と考えられる大動脈弓～頸動脈、頭蓋内血管などのアテローム性血栓である白色血栓が混在している場合、抗凝固療法では赤色血栓が白色血栓に変わるだけであり、脳梗塞の再発を十分に予防することができないというものである。この報告からも、ESUSには本症例のように抗血小板療法または抗凝固療法の単独では脳梗塞を十分に予防できない症例が含まれると考えて矛盾しない。ただし、

Mohrらはワルファリンが抗血小板療法を必要とする病態の血栓塞栓症も抑制しうる可能性を報告しており¹¹⁾、本症例においてもアスピリンとダビガトランを併用する前に、ワルファリン単剤による治療を検討するべきであったと考える。

結 語

アスピリンの内服では再発を予防できないESUSの症例を経験した。ESUSに対する第一選択はアスピリンであるが、未だに不明な部分も多く、ESUSだからアスピリンと安易に決めずに、アスピリン開始後も脳梗塞の再発がないか注意し、再発を認めた場合は、個々の患者において発症機序を再度検討し、より適切な抗血栓療法を選択することが重要である。

利益相反

本研究に開示すべき利益相反状態はありません。

引 用 文 献

- 1) 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
- 2) 内山真一郎. 脳塞栓症に対する抗血栓療法 NAVI-GATE ESUS と RE-SPECT ESUS 試験の結果をどう解釈するか? *血栓止血誌* 30: 828-836, 2019
- 3) H P Adams Jr, B H Bendixen, L J Kappelle, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definition for use in a multicenter clinical trial. TOAST. *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke* 24: 35-41, 1993
- 4) Matsue K, Asada N, Odawara J, et al. Random skin biopsy and bone marrow biopsy for diagnosis of intravascular large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 90: 417-421, 2011
- 5) Tommaso Sanna, Hans-Christoph Diener, Rod S Passman, et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 370: 2478-2486, 2014
- 6) Katharina Feil, Johanna Heinrich, Clemens Küpper, et al. Catch-up-ESUS-follow-up in embolic stroke of undetermined source (ESUS) in a prospective, open-label, observational study: study protocol and initial baseline data. *BMJ Open* 9: e 031716, 2019.
- 7) Robert G Hart, Hans-Christoph Diener, Shelagh B Coutts, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 13: 429-438, 2014
- 8) Hooman Kamel, W T Longstreth Jr, David L Tirschwell, et al. The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke* 14: 207-214, 2019

- 9) Sonia S Anand, Jackie Bosch, John W Eikelboom, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 391: 219-229, 2018
- 10) George Ntaios. Embolic Stroke of Undetermined Source JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 75: 333-340, 2020
- 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