医共様式１

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	循環病態科学領域循環病態内科学教育研究分野 氏名　北山　和敬

（論文題目）

Frequent supraventricular premature contractions are an independent predictor for detection of atrial fibrillation in patients with embolic stroke undetermined source

（頻発する上室期外収縮は塞栓源不明脳塞栓症患者における心房細動検出の独立した予測因子である）

【背景】

塞栓源不明脳塞栓症（ESUS: embolic stroke undetermined sources）の二次予防として通常抗血小板療法が実施される。しかし ESUS と診断された症例の中には、その原因として潜在性の心房細動（AF ： atrial fibrillation）を背景としている場合がある。AF を原因とする心原性脳塞栓症は脳梗塞の中でも予後不良であり、AF を早期に見つけ再発防止のための適切な二次予防（抗凝固療法）を行うことは ESUS 患者にとって重要である。植込み型心臓モニター（ICM : Implantable cardiac monitor）は、ESUS 患者において AF を検出する有効な手段として知られており、機器の小型化に伴って一般臨床で使用される機会が増加している。本研究の目的は、ICM を植込んだ ESUS 患者における AF 検出の予測因子を明らかにすることである。

【方法】

2018 年 9 月 1 日～2021 年 2 月 28 日までに弘前脳卒中・リハビリテーションセンターに入院した脳梗塞患者 1675 例のうち、90 例が ESUS と診断された。主治医の判断ならびに患者の同意が得られた 30 例に ICM 植込みが実施された。ESUS 発症から 1 年以上経過して ICM 植込み術が施行された 1 例を除外し、最終的に 29 例（中央値 71［66-84］歳，男性 18 例）を中央値 253［44-570］日間追跡し、AF 発症の有無を検討した。

患者を AF が検出された群と AF が検出されなかった群に分け、ICM 植込み前の血液検査、心臓超音波検査、24 時間ホルター心電図検査等を比較検討し、AF 検出の予測因子について統計解析ソフト JMP（version 16）を用いて解析した。

【結果】

ICM 植込みが施行された患者の入院時 NIHSS スコアは中央値 2[1-14]、$CHADS_2$ スコアと CHA_2DS_2-VASc スコアはそれぞれ 3［3-4］と 5［3-6］であった。入院時の脳性ナトリウム利尿ペプチド値（BNP ： brain natriuretic peptide）は 46.3 [15.0-136.7] pg/mL、入院中に実施した 24 時間ホルター心電図で検出された上室期外収縮(SVPC: supraventricular premature contractions)の割合は 0.13 [0.03-0.75] %であった。

追跡期間中に AF は 10 例（34.5%）に検出された。ICM 植込みから AF 検出までの期間の中央値は 41.5［33.25-59.25］日、脳梗塞の発症から AF 検出までは 62.5［52.25-71.75］日であった。ICM 植込み後 60 日以内に 8 例（80%）、90 日以内に 9 例(90%)の AF が検出された。またすべての AF は植込み後 1 年以内に検出された。

AF が検出された群では AF が検出されなかった群と比較して、BNP 値と SVPC の頻度が有意に増加していた（各々 125［49.8-550.8］versus 18.2［14.1-60.0］pg/mL，p=0.007，1.81 [0.40-4.80] versus 0.04 [0.02-0.13] %，p＜0.001）。

Cox 比例ハザードモデルでは頻発する SVPC が有意な因子であることが示された。ま

たSVPCが1%増加することでハザード比1.68, 95%信頼区間; 1.20-2.46, p=0.003となることが示された。SVPCのカットオフ値0.204%を用いた場合、ESUS患者におけるAF検出に対する感度と特異度は、それぞれ100%と84%となった。

AFが検出された患者10例のうち7例(70%)は中央値1［1-10］日以内に抗血小板療法が抗凝固療法に切り替えられた。一方、AFが検出されなかった19例では抗血小板療法が継続された。

【考察】

本研究では観察期間中央値253日において、34.5%（10/29人）という比較的高い確率でAFが捕捉された。これはSanna Tらが報告した12ヶ月で12.4%のAF捕捉割合と比較すると高率で、Todoらが近年報告した日本人を対象とした中央値約8ヶ月で28.8%のAF捕捉割合とほぼ同等であった。これは本研究の対象患者の年齢（中央値71歳）が比較的高かったことが、AF検出率の高さに関連している可能性があると考えられた。またAF検出までの期間の中央値は41.5日とICM植込み後比較的早期にAFが見つかっており、これらのデータは今後ICMが適応されない症例に対するフォローアップ方法を検討する上で有用な情報になりうるものと考えられた。

これまで急性期脳梗塞患者では、BNP値と入院早期のAF捕捉との関連性の報告があり、本研究でも単変量解析ではBNP値は有意性を示していた。しかし多変量解析では有意性は示されず、これは本研究の対象患者数が少ないことや、研究間の患者特性の違いに起因する可能性があり、今後さらなる検討が必要であると考えられた。

SVPCの頻度について、これまで一般集団を対象にした研究においてもSVPCの頻度増加により、長期的な観察でAFが検出されることが報告されてきた。近年ESUS患者においても高頻度のSVPCがAF検出と関連があることが報告されており、本研究で明らかとなったSVPC0.204%というカットオフ値も、これまでの報告を支持する結果となった。以上のことから、高頻度のSVPCがESUS患者のAF検出に有用であり、特にSVPCの約0.2%/dayがAF検出の予測因子となる可能性が示された。

【結論】

ESUS患者において、24時間ホルター心電図で検出された頻発するSVPCは、ICMによるAF検出の独立した予測因子であった。