

【背景】心房細動（Atrial Fibrillation：AF）患者に生じた脳梗塞は重症であり、予後不良である。ビタミン K 拮抗薬（Vitamin K antagonist：VKA）による抗凝固療法は AF 患者における脳梗塞を予防するだけでなく、実際に脳梗塞が生じた際にも、抗凝固療法を受けていない AF 患者と比較して脳梗塞を軽症化させることが知られている。

直接経口抗凝固薬（Direct Oral Anticoagulant：DOAC）は非弁膜症性心房細動（Non-Valvular AF：NVAF）患者において VKA と同様に脳梗塞を予防することが知られている。DOAC による抗凝固作用は VKA と比較してより安定しており、そのため DOAC も、その内服中に生じた脳梗塞を軽症化させる可能性がある。しかしながら、脳梗塞発症前の DOAC 内服と梗塞体積や主幹動脈閉塞の関連は知られていない。本研究の目的は、NVAF 患者に生じた脳梗塞における病前 DOAC 内服と梗塞体積・血管閉塞部位との関連を明らかにすることである。

【方法】

・対象患者

2011 年 3 月から 2016 年 11 月に日本医科大学脳神経内科 Stroke Unit に入院した NVAF 患者のうち、以下の基準を満たす連続例：1) 入院時に拡散強調画像（Diffusion-weighted Imaging：DWI）と MR angiography（MRA）を含む MRI 検査を施行、2) 中大脳動脈（Middle Cerebral Artery：MCA）領域に DWI 高信号域を認め、同部位の障害と矛盾しない症状を有する患者。MRI 禁忌例、弁膜症性心房細動例は除外した。

患者背景を入院時に聴取した。入院時に脳梗塞の神経学的重症度を National Institutes of Health Stroke Scale（NIHSS）スコアで、生活機能を modified Rankin Scale（mRS）スコアで評価した。

・画像評価

DWI、MRA を含む MRI 検査を入院時に施行した。梗塞体積は、3D slicer（<http://www.slicer.org>）を用いて半自動的に計測した。3D slicer 上で半自動的に DWI 高信号部位を囲み、その面積を算出した。各スライスの高信号域の面積の和にスライス厚とスライス間隔を掛け合わせて、梗塞体積を算出した。血管閉塞部位は、入院時の MRA を用いて、内頸動脈閉塞、MCA 水平部（M1）閉塞、MCA 島部（M2）閉塞、それ以遠の閉塞または明らかな閉塞なし、のいずれかに分類した。

・統計解析

患者は病前の抗凝固療法の状況により、以下の 4 群に分類した：1) 抗凝固なし、2) 不十分 VKA（VKA を内服しており、入院時プロトロンビン時間国際標準化比 [Prothrombin time-international normalized ratio：PT-INR] が 70 歳未満患者で 2.0 未満、70 歳以上患者で 1.6 未満）、3) 有効 VKA（VKA を内服しており、入院時 PT-INR が 70 歳未満患者で 2.0 以上、70 歳以上患者で 1.6 以上）、4) DOAC。単変量解析にはカイ二乗検定、Fisher の正確確率検定、Kruskal-Wallis テストを適宜用いた。その後、病前 DOAC 内服と血管閉塞部位との関連を明らかにするため、順序ロジスティック解析を行った。年齢・性と、単変量解析において $p < 0.1$ である因子を交絡可能性因子として用いた。

【結果】

研究期間中に、481 名の AF を有する脳梗塞患者が入院した。そのうち、105 名が MCA 領域外の脳梗塞、33 名が入院時 MRI なし、8 名が入院時 DWI 評価不能、5 名が弁膜症性 AF のために除外された。その

結果、330名（女性149名、年齢中央値79歳〔四分位値71-86歳〕、NIHSS中央値11〔4-21〕）が本研究に参加した。そのうち、239名（72%）が病前抗凝固なし、40名（12%）が不十分VKA、22名（7%）が有効VKA、29（9%）が病前DOAC内服であった。

表1に病前抗凝固療法別の患者背景を示す。抗凝固なし群と比較して、DOAC群は塞栓症の既往が多く、CHADS₂スコアやCHA₂DS₂-VAScスコアが高値だが、NIHSSスコアやD-dimer値が低い傾向にあった。梗塞体積は、抗凝固なし群で中央値14.5〔2.0-59.8〕cm³、不十分VKA群で24.8〔2.1-63.0〕cm³、有効VKA群で1.3〔0.3-13.5〕cm³、DOAC群で2.3〔0.5-21.0〕cm³であった（p<0.001）。血管閉塞部位も4群で有意差をもって異なっていた（p=0.012、図）。閉塞血管別の患者背景を表2に示す。順序ロジスティック解析を行うと、病前DOAC内服はより近位の血管閉塞を起こしにくいことの独立した関連因子であった（オッズ比0.34、95%信頼区間0.14-0.81、p=0.015、表3）。

【考察】

本研究で、NVAFを合併した脳梗塞患者において、病前DOAC内服群では梗塞巣が小さく、また病前DOAC内服はより近位の血管閉塞を起こしにくいことと独立して関連していた。

AFを有する患者において、病前VKA内服と梗塞体積の縮小、主幹動脈閉塞がないこととの関連は知られているが、NVAF患者における病前DOAC内服と梗塞体積、血管閉塞部位との関連は知られていない。しかしながら、薬理的にはDOACによる抗凝固療法は一定で十分であるため、血栓が形成された場合でも小さく、崩れやすい血栓が形成されることにより大梗塞を来すような近位主幹動脈閉塞を来しにくいと考えた。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、病前抗凝固療法に関して、病前の抗凝固薬処方歴を基に判断していることである。抗凝固療法の期間やアドヒアランスは、本研究では不明である。第二に、本研究は後方視的検討であるため、AF検出のための手順に関して元々定めていない。特に発作性心房細動を見逃している可能性はあり、そのことによって病前DOAC内服による梗塞体積や閉塞血管部位への影響が過大もしくは過小評価された可能性がある。第三に、対象患者数が比較的少なく、高齢者や超急性期症例を多く含んでおり、本研究から得られた結果を、そのままNVAFを有する脳梗塞患者全体に外挿可能かどうかは不明である。