



潜因性脳梗塞に対する経皮的卵円孔開存閉鎖術後の 植込み型心電図記録計による二次性心房細動検出：症例報告

江頭 柁平¹⁾²⁾ 土井尻遼介^{1)*} 遠藤 秀晃³⁾ 木村 尚人⁴⁾
中島 祥文⁵⁾ 森野 禎浩⁵⁾ 菊池 貴彦¹⁾

要旨：61歳男性。一過性の構音障害と左上肢しびれで受診した。頭部MRIで左側頭葉の急性期梗塞と両側皮質の陳旧性梗塞があり、経食道心エコーでシャント量の大きな卵円孔開存を認めた。深部静脈血栓症はなかった。抗血小板薬投与下で脳梗塞再発があり41病日に植込み型心電図記録計(insertable cardiac monitor, 以下ICMと略記)を留置しワルファリンに変更した。57病日に一過性脳虚血発作が再発したが心房細動は認めず63病日に経皮的卵円孔開存閉鎖術を行った。術後18~25日に短時間の心房細動を検出しリバーロキサバンを3ヶ月間用いた。潜因性脳梗塞への経皮的卵円孔開存閉鎖術後二次性に心房細動が生じ得る。ICMは心房細動病態と抗血栓療法に有用であった。

Key words：潜因性脳梗塞, 経皮的卵円孔開存閉鎖術, 植込み型心電図記録計, 心房細動, 抗凝固療法

緒 言

卵円孔開存は潜因性脳梗塞(cryptogenic stroke, 以下CSと略記)の一因であり, 高リスク例に経皮的卵円孔開存閉鎖術が施行される¹⁾²⁾。経皮的卵円孔開存閉鎖術の適応決定における主要なジレンマに潜在性心房細動の可能性があるが, 近年, 経皮的卵円孔開存閉鎖術に関連して二次性に心房細動が生じ得ることが報告されており, CSの原因診断や抗血栓療法の決定において問題となる^{3)~6)}。二次性に生じた心房細動と潜在性心房細動の鑑別に, 植込み型心電図記録計(insertable cardiac monitor, 以下ICMと略記)が有用と報告されているが, 二次性心房細動をICMを用いてモニタリングした詳細な症例報告はない⁷⁾。我々は経皮的卵円孔開存閉鎖術後二次性に生じた心房細動をICMで検出したCSの1例を経験した。二次性心房細動の病態診断と最適な抗血栓療法の決定にICMが有用であったため, 報告する。

症 例

症例：61歳, 男性

主訴：呂律が回らない, 左腕がしびれる

既往歴：高血圧症, 高尿酸血症, 軽度認知障害に対してアマンタジン塩酸塩を内服していた。頭痛歴はなかった。

生活歴：喫煙なし, 飲酒はビール数杯を週に2回, 1年前に会社員を退職後, りんご農家を始め繁忙期にあった。日常生活動作は自立していた。左利き, 矯正後。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：第(X-2)日, 立ち上がり動作を伴う農作業中, 突然呂律が回らなくなったため近医を受診した。症状の持続は5分程度で受診時には症状は消失していた。頭部MRIで急性期脳梗塞はなかったが多発性の陳旧性脳梗塞を認めた。クロピドグレル75mg/日を処方され経過観察とされた。第X日, 特に誘因なく突然呂律が回らなくなり, 左上肢のしびれも伴った。10分で症状は改善したが, 発症から4時間で受診した。

来院時現症：身長165cm, 体重68kg, BMI25.0kg/m², 体

*Corresponding author: 岩手県立中央病院脳神経内科〔〒020-0066 岩手県盛岡市上田1丁目4号1番地〕

¹⁾ 岩手県立中央病院脳神経内科

²⁾ 国立循環器病研究センター脳血管内科・脳神経内科

³⁾ 岩手県立中央病院循環器内科

⁴⁾ 岩手県立中央病院脳神経外科

⁵⁾ 岩手医科大学循環器内科

(Received June 1, 2022; Accepted June 7, 2022; Published online in J-STAGE on September 30, 2022)

臨床神経 2022;00:000-000

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001781

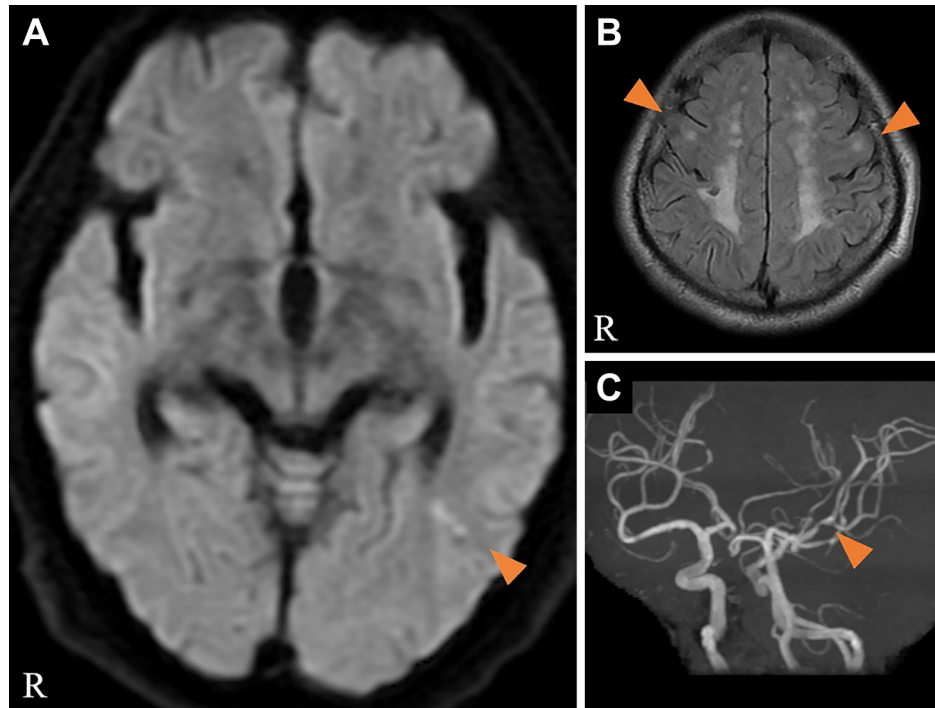


Fig. 1 MRI of the head.

Diffusion-weighted images show an acute infarct in the left temporal lobe though this lesion does not correspond to the patient's symptoms (A, arrowhead). Fluid attenuated inversion recovery images show old infarcts in the bilateral cortices (B, arrowheads). Head MRA shows stenosis in the left middle cerebral artery (C, arrowhead). Follow-up MRA showed no change and no suggestion of vasospasm.

温 36.6°C, 血圧 168/113 mmHg, 脈拍 89 回/分 (整), SpO₂ 98% (室内気). 理学所見では頸部血管雑音を認めず, 心音整で心雑音や過剰心音を聴取しなかった. 上下肢に腫脹や疼痛を認めなかった. 神経学的所見では意識清明で見当識も保たれており, 失語は認めなかった. 脳神経系, 運動系, 感覚系に異常所見を認めず, 四肢腱反射も正常であった. 高次脳機能検査では Mini-Mental State Examination は 27/30 点 (計算 -2, 遅延再生 -1), Frontal Assessment Battery は 15/18 点 (語の流暢性 -3) であった.

検査所見: 一般血算生化学検査は白血球数 4,820/ μ l, ヘモグロビン 14.3 g/dl, 血小板数 230 \times 10³/ μ l, Na 145 mEq/l, K 4.2 mEq/l, Cl 108 mEq/l, BUN 23 mg/dl, Cre 0.81 mg/dl, T-Bil 0.3 mg/dl, AST 29 U/l, ALT 52 U/l, LDH 224 IU/l であった. HbA1c は 5.9% で中性脂肪 126 mg/dl, LDL コレステロール 131 mg/dl, HDL コレステロール 62 mg/dl であった. Free T3, T4, 甲状腺刺激ホルモンは基準値内であった. 凝固系では D ダイマー 1.3 μ g/ml と軽度高値で, PT-INR, APTT は基準値内であった. プロテイン C 活性, プロテイン S 活性に低下はなく, ループスアンチコアグラント, 抗カルジオリピン抗体, ホモシス테인, ビタミン B 12, 葉酸値はいずれも基準値内であった. 12 誘導心電図は洞調律で, 胸部単純写真上心拡大はなかった. 頭部 MRI 拡散強調画像で左側頭葉後部に急性期脳梗塞を認め (Fig. 1A), Fluid attenuated inversion recovery

で両側皮質を含んだ多発陳旧性梗塞巣, 慢性虚血性変化を認めた (Fig. 1B). 頭部 MRA では左中大脳動脈水平部の遠位部に不整な狭窄が見られたが, MRA の再検で変化はなく血管攣縮は否定的であった (Fig. 1C). 頸部 MRA で頸部血管に異常はなかった. ホルター心電図で発作性心房細動を認めず, 経胸壁心エコーでは左房径 35 mm と軽度拡大している以外に特記すべき異常はなかった. 経食道心エコーのマイクロバブルによるコントラスト法で, パルサルバ負荷解除後 3 心拍以内に, 左房内バブルを 20 個以上認めるシャント量 grade 3 の卵円孔開存を認め, 安静時の右左シャントも認めた (Fig. 2)⁸⁾. 心房中隔瘤, 下大静脈弁, キアリ網は伴わず, 大動脈複合粥腫病変, 左房内血栓は認めなかった. 下肢静脈エコーで深部静脈血栓症は認めず. 体幹部造影 CT 検査で悪性腫瘍を疑う所見も認めなかった.

経過: 卵円孔開存の関与があり得る CS と診断した²⁾. Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) スコアは 4 点で脳梗塞発症への寄与を断定できないものの, シャント量が大きく経皮的卵円孔開存閉鎖術が有効である可能性があった⁹⁾. 経皮的卵円孔開存閉鎖術の適応を検討しつつ, 周術期の抗血小板療法管理に準じてクロピドグレル 75 mg/日にアスピリン 100 mg/日を加えた抗血小板 2 剤併用療法を開始し, 第 14 病日に自宅退院した. 退院後の第 36 病日に一過性の構音障害と右上肢しびれで再度受診し, 頭部 MRI で両側前頭葉に急性期脳梗塞の再発を認

めた (Fig. 3A, B). 下肢静脈エコーを再検したが深部静脈血栓症は認めなかった. 潜在性心房細動の関与が否定できないため第 41 病日に ICM (製品名: CONFIRM RX™, Abbott, Chicago, Illinois) を留置した. 抗血小板薬 2 剤併用療法を中止してワルファリンを開始し, 目標 PT-INR 値を 2.0 から 3.0 としたが, 第 57 病日に一過性の構音障害と右上肢しびれで

再受診した. MRI 上急性期脳梗塞の所見を伴わず, 一過性脳虚血発作の再発と診断した. 受診時 PT-INR は 2.12 と治療域内であり, ICM で発作性心房細動の検出はなかった. ワルファリンを中止し, アスピリン 100 mg/日とクロピドグレル 75 mg/日の抗血小板薬 2 剤併用療法に変更した上で, 第 63 病日にブレインハートチームで協議の上経皮的卵円孔開存閉鎖術を院外施設で施行した (製品名: Amplatzer PFO occluder, Abbott Vascular, Santa Clara, California). 術後に経食道心エコーで残存シャントがないことを確認した (Fig. 4). ワルファリンを中止したまま抗血小板薬 2 剤併用療法を継続したが, ICM で術後 18 日に発作性心房細動を初回検出し, 以降も術

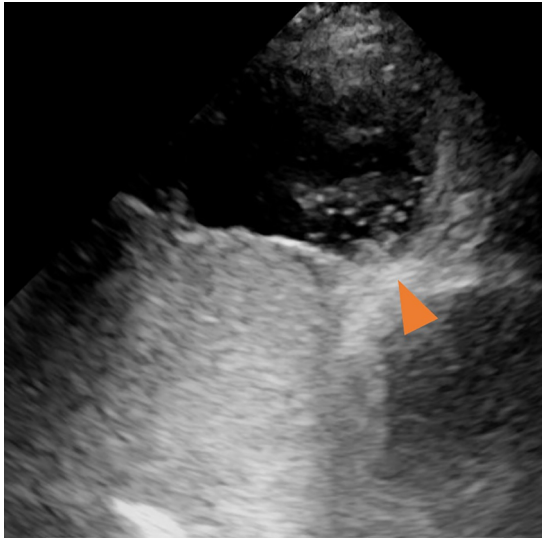


Fig. 2 Transesophageal echocardiography.

Transesophageal echocardiogram with microbubble contrast shows a patent foramen ovale with a large shunt volume. Within three heartbeats after the Valsalva maneuver, more than 20 bubbles flow into the left atrium from the right atrium through the patent foramen ovale (arrowhead). A right-left shunt is also observed at rest.

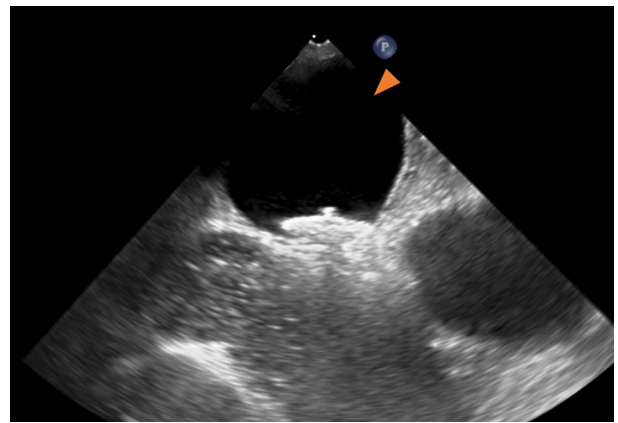


Fig. 4 Transesophageal echocardiogram.

Transesophageal echocardiogram confirms no residual shunt after the patient underwent percutaneous patent foramen ovale closure using Amplatzer PFO occluder (Amplatzer PFO occluder, Abbott Vascular, Santa Clara, California) (arrowhead).

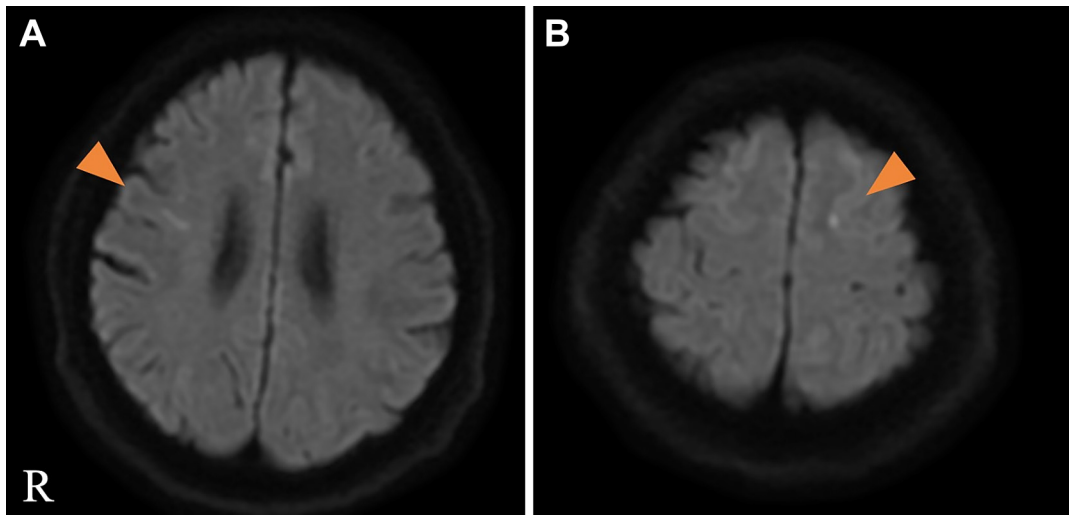


Fig. 3 MRI of the head.

Diffusion-weighted images on the 36th day, when the patient presented with transient dysarthria and numbness in the right upper limb, shows recurrent acute infarctions in the bilateral frontal lobes (A, B, arrowheads).

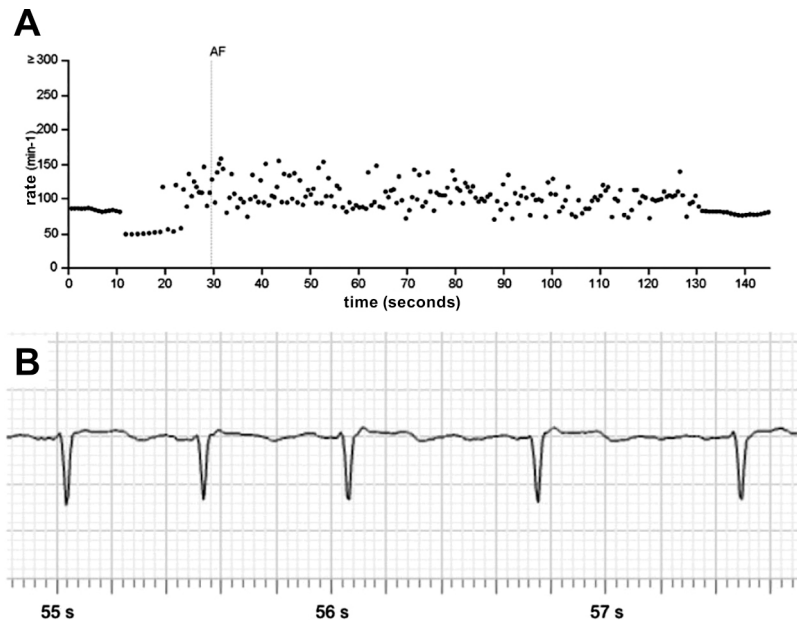


Fig. 5 Pulse trend diagram and waveform of the insertable cardiac monitor when atrial fibrillation was detected after percutaneous patent foramen ovale closure.

The pulse rate becomes irregular and inconsistent, indicating paroxysmal atrial fibrillation. The duration of postoperative atrial fibrillation is a minimum of 37 seconds, a maximum of 90 seconds, and a mean of 53 seconds (A). During the irregular pulse, the actual ECG waveform shows irregularity in the RR interval and irregular fine amplitude in the baseline (B).

後 25 日までに発作性心房細動を合計 5 回検出した (Fig. 5A, B)。心房細動はいずれも無症状で、持続時間は最小 37 秒、最大 90 秒、平均 53 秒であった。Elgendy らの報告に基づき、経皮的卵円孔開存閉鎖術に伴い二次性に生じた心房細動と診断した。抗凝固療法を短期間用いることとし、リバーロキサパン 15 mg/日を開始した。アスピリン 100 mg/日を中止し、クロピドグレル 75 mg/日と併用した⁷⁾。術後 25 日以降発作性心房細動の検出を認めないことを ICM で確認し、リバーロキサパンは術後 3 ヶ月で中止した。リバーロキサパンの開始、中止には院内倫理委員会の承認を得た (中病第 468 号)。リバーロキサパン中止後も発作性心房細動の検出を認めず、脳梗塞の再発も認めなかった。

考 察

本例では卵円孔開存が繰り返す脳梗塞の原因であり、経皮的卵円孔開存閉鎖術が必要であると判断した。61 歳とやや高齢で RoPE スコアも高値でなく、深部静脈血栓症も指摘できなかったが、機能的に高リスクの卵円孔開存であったこと、適切に施行された抗血栓療法中に潜因性脳梗塞を再発したことが閉鎖術の適応決定の根拠となった²⁾。また術前には長期間心電図モニターや ICM による観察を用いて潜在性心房細動が検出されないことを十分に確認し、閉鎖術の有用性を慎重に判断した²⁾。

経皮的卵円孔開存閉鎖術後、新規に心房細動を発症し得る

ことが知られている³⁾⁻⁶⁾¹⁰⁾。2017 年に CS に対する経皮的卵円孔開存閉鎖術の三つの無作為化臨床試験が報告されたが、うち CLOSE 研究、REDUCE 研究では卵円孔開存閉鎖術施行患者のそれぞれ 4.6%、6.6%の割合で術後心房細動が検出され、対照群と比較して心房細動の発生率は有意に増加していた⁵⁾⁶⁾。RESPECT 研究では術後の心房細動発生率は対照群と比較して増加しなかった¹¹⁾。2019 年に報告された八つの無作為化臨床試験のメタ解析では、卵円孔開存閉鎖術を受けた患者では対照群と比較して術後心房細動の新規発症リスクが約 4 倍高いことが示されたが、同時に術後に発生する二次性の心房細動のうち 4 分の 3 以上は、術後早期に生じ、一過性で再発がなく、脳卒中を起こすリスクが低いとされた⁷⁾。機序としてはカテーテル操作による左心房の刺激や、閉鎖器具による展開中もしくは展開後の局所的な伸縮や中隔の刺激が関与していることが想定されており、近年使用されている Double-disk device では、過去に用いられていた Umbrella-clamshell device と比較して術後心房細動の検出率が少ないことも示唆されている¹⁰⁾¹²⁾。

卵円孔開存閉鎖術後の心房細動検出に関して、ICM を用いた詳細な症例報告はない。Scacciatella らの 55 歳以上の卵円孔開存を有する CS 患者に対して ICM を用いて発作性心房細動の検出を後ろ向きに検討した報告では、卵円孔開存閉鎖術を施行された患者の 14.3%に心房細動が検出され、上述の無作為化臨床試験での心房細動検出率と比べて高率であった¹³⁾。また本症例の術後心房細動は無症状であり、ICM を装着して

いない場合検出できていなかった可能性が高い。ICMを用いることで術後心房細動を、無症状のものを含めてより高頻度に検出できる可能性が示唆された。

CSに対する卵円孔開存閉鎖術後二次性に生じた心房細動の管理に関して、統一された見解はない。CLOSE試験では、術後二次性に心房細動を起こした患者のうち70%で抗凝固療法が最終的に中止された⁵⁾。上述のメタ解析の結果を受けて、ICMで経皮的卵円孔開存閉鎖術前後に長期的な心電図モニタリングを行い、45日以内に生じた心房細動を早期発症、術後45日以降に生じた心房細動を晩期発症と分類し、前者を二次性心房細動と考えること、早期発症のうち48時間未満で洞調律に復帰した場合は短期間の、48時間以上持続し再発の多い場合は長期間の抗凝固療法を行うことなどが推奨された⁷⁾。本症例の心房細動は、ICMにより早期発症で一過性であったことが示され、潜在性心房細動ではなく二次性心房細動と診断した。持続時間が短く洞調律に復帰し、再発がないことから抗凝固療法は3ヶ月間で中止し、ICMにより抗凝固療法中止後も長期的な心電図モニタリングを行うことが可能であった。

CSに対する経皮的卵円孔開存閉鎖術後、二次性心房細動が生じることがある。二次性に生じた心房細動の病態診断や最適な抗血栓療法の決定にはICMが有用かもしれない。

謝辞：本症例の考察にご助言いただきました国立循環器病研究センター 脳血管内科 高下純平先生に深謝いたします。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Saver JL. Clinical Practice. Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 2016;374:2065-2074.
- 2) 日本脳卒中学会. CSに対する経皮的卵円孔開存閉鎖術の手引き [Internet]. 東京：日本脳卒中学会, 日本循環器学会, 日本心血管インターベンション治療学会；2019 Oct. [cited 2022 Mar 2]. Available from: https://www.jsts.gr.jp/img/tebiki_seninsei_noukousoku.pdf. Japanese.
- 3) Mojadidi MK, Elgendy AY, Elgendy IY, et al. Transcatheter patent foramen ovale closure after cryptogenic stroke: an updated meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:2228-2230.
- 4) Mojadidi MK, Zaman MO, Elgendy IY, et al. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1035-1043.
- 5) Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1011-1021.
- 6) Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1033-1042.
- 7) Elgendy AY, Elgendy IY, Mojadidi MK, et al. New-onset atrial fibrillation following percutaneous patent foramen ovale closure: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention* 2019;14:1788-1790.
- 8) Olivares-Reyes A, Chan S, Lazar EJ, et al. Atrial septal aneurysm: a new classification in two hundred five adults. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:644-656.
- 9) Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013;81:619-625.
- 10) Stortecy S, da Costa BR, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic embolism: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 2015;36:120-128.
- 11) Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1022-1032.
- 12) Saver JL, Mattle HP, Thaler D. Patent foramen ovale closure versus medical therapy for cryptogenic ischemic stroke: a topical review. *Stroke* 2018;49:1541-1548.
- 13) Scacciatella P, Jorfida M, Biava LM, et al. Insertable cardiac monitor detection of silent atrial fibrillation in candidates for percutaneous patent foramen ovale closure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2019;20:290-296.

Abstract

Detection of secondary atrial fibrillation following percutaneous foramen ovale closure for cryptogenic stroke using an insertable cardiac monitor: a case report

Shuheï Egashira, M.D.¹⁾²⁾, Ryosuke Dojjiri, M.D.¹⁾, Hideaki Endo, M.D., Ph.D.³⁾, Naoto Kimura, M.D., Ph.D.⁴⁾, Yoshifumi Nakajima, M.D.⁵⁾, Yoshihiro Morino, M.D., Ph.D.⁵⁾ and Takahiko Kikuchi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Iwate Prefectural Central Hospital

²⁾ Department of Cerebrovascular Medicine and Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center

³⁾ Department of Cardiology, Iwate Prefectural Central Hospital

⁴⁾ Department of Neurosurgery, Iwate Prefectural Central Hospital

⁵⁾ Department of Cardiology, Iwate Medical University

A 61-year-old man presented with transient dysarthria and left upper extremity numbness. Head MRI showed an acute infarct in the left temporal lobe and multiple old infarcts in the bilateral cortices. A transesophageal echocardiogram revealed a patent foramen ovale with a large shunt. No deep vein thrombosis was found. He suffered a recurrent cerebral infarction while taking antiplatelet therapy. An insertable cardiac monitor was implanted on the 41st day, and the antiplatelet treatment was changed to warfarin. The insertable cardiac monitor did not detect atrial fibrillation, even when the patient had a recurrent transient ischemic attack on the 57th day under warfarin therapy. The patient underwent percutaneous foramen ovale closure on the 63rd day. On postoperative days 18–25, an insertable cardiac monitor detected brief atrial fibrillation, and he took rivaroxaban for three months. Atrial fibrillation may occur secondary to percutaneous patent foramen ovale closure for cryptogenic stroke. The insertable cardiac monitor may help diagnose the pathogenesis of secondary atrial fibrillation and determine the optimal antithrombotic therapy.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2022;00:000-000)

Key words: cryptogenic stroke, percutaneous patent foramen ovale closure, insertable cardiac monitor, atrial fibrillation, anticoagulation
