

## 総 説

# 脳梗塞診療の進歩と再発予防

上 野 祐 司

山梨大学大学院総合研究部医学域内科学講座神経内科学教室

**要 旨：**脳梗塞の分類としてラクナ梗塞，アテローム血栓性脳梗塞，心原性脳塞栓症は知られているが，厳密には5つのサブタイプが存在する。潜因性脳梗塞（cryptogenic stroke: CS）は，何らかの原因が潜んでいる脳梗塞を示す。2014年には，CSに対して Embolic Stroke of Undetermined Source（ESUS）が提唱され，ESUS患者に対して，Direct oral anticoagulant（DOAC）と aspirin の有効性を比較した臨床試験がいくつか行われてきたが，DOACの有効性は示されなかった。ESUSにおける塞栓メカニズムが多様であると考えられる。経食道心エコー検査（transesophageal echocardiography: TEE）は，ESUS/CSにおける卵円孔開存，心房中隔瘤，弓部大動脈プラークなどの潜在的な塞栓性疾患を評価するために有用な検査である。筆者らは，国内8施設で TEE を施行した ESUS/CS 患者 677 人を登録した多施設レジストリーである CHALLENGE ESUS/CS を主導した。本稿では，TEE で検出された塞栓源の概説や及び CHALLENGE ESUS/CS で得られた知見を概説し，病態メカニズムについて考察する。

**キーワード** 潜因性脳梗塞，塞栓源不明脳塞栓症，卵円孔開存，弓部大動脈プラーク，ブレインハートチーム

## 1. はじめに

「脳卒中」という言葉の由来は，「脳が卒然として中（あた）る」とされている。古くは「突然，悪い風にあたり，手足が動かなくなる」ことから「中風」と呼ばれていた。英語では「Stroke（一撃）」と表現され，その症状の急激さを示している。

本邦の死亡原因において悪性新生物，心疾患，老衰が上位3位を占めるが，脳卒中はこれらに次いで第4位である。また，脳卒中の総患者数は300万人以上と推定されており，超高齢化が急速に加速している本邦では，脳卒中患者のさらなる増加が予測される。

脳卒中による後遺症も問題であり，介護を要

する疾患別では認知症に次いで第2位を占める。そして，重症度が高い要介護4，5に限ってみれば，脳卒中は第1位となっている。脳卒中は，脳血管の閉塞による脳組織が虚血性障害に陥る脳梗塞，脳実質内における脳血管が破裂する脳出血，主に脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血の3種類に分類される。脳梗塞は全脳卒中の約4分の3を占め，最も頻度が高い。

近年，rt-PA 静注療法や機械的血栓回収療法が普及し，脳梗塞急性期治療はこの15年で大きく変貌を遂げた。一方で，脳梗塞の病因を明らかにし，適切な抗血栓薬の選択やリスク管理を行うことも肝要である。つまり，急性期再開通療法から慢性期再発予防に至るまでシームレスな治療へとつなげ，患者の機能予後を改善し，安心を提供することは大切である。

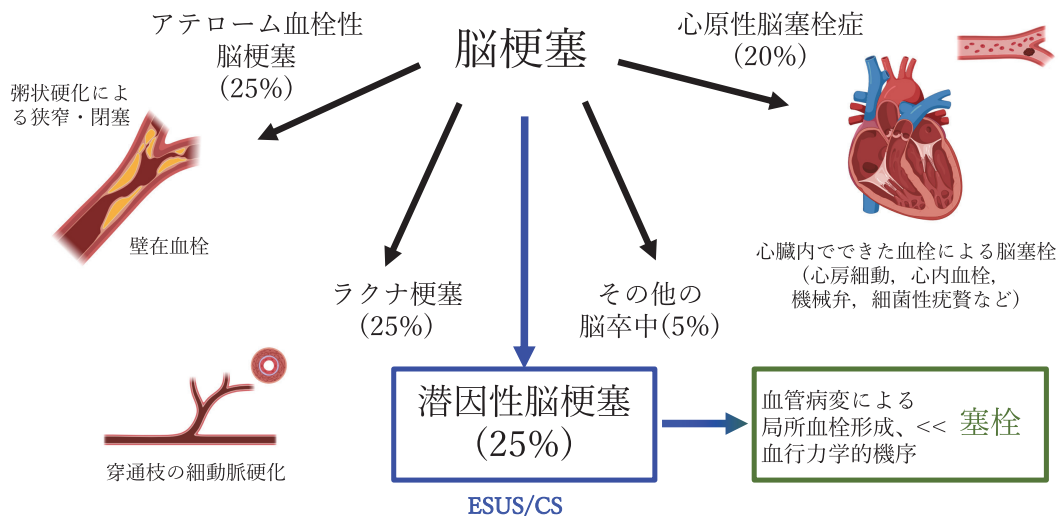


図1. 脳梗塞の発症メカニズム

潜因性脳梗塞は脳梗塞の約25%を占め、塞栓症が大多数を占める。

## II. 脳梗塞病型と潜因性脳梗塞

脳梗塞の発症機序は多岐にわたり、脳穿通枝動脈閉塞のラクナ梗塞、頭蓋内・外の主幹動脈の狭窄や閉塞によるアテローム血栓性脳梗塞、心房細動等により心臓で形成された血栓が脳血管を閉塞する心原性脳塞栓症の大きく3病型に分類される。さらに、Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) 分類ではこれら3病型以外にも、「stroke of other determined etiology」や「stroke of undetermined etiology」が存在し、合計5つの病型が存在する(図1)<sup>1)</sup>。Stroke of other determined etiologyは、凝固異常症、抗リン脂質抗体症候群等の明確な原因による脳梗塞であり、stroke of undetermined etiologyは、精査にもかかわらず原因が究明できない脳梗塞をいう。

潜因性脳梗塞 (cryptogenic stroke: CS) は、その文字通り何らかの原因が潜んでいる脳梗塞を示すが、TOAST分類における「stroke of undetermined etiology」を示すことが多い。脳梗塞では、救急外来で頭部MRIや頸動脈エ

コー、12誘導心電図、血液検査、胸部レントゲンを実施するが、一般的にCSはそれらのルーチン検査でも病型診断できない場合を示す。CSはMohrにより約40年も前に提起され、脳梗塞全体の約20～25%を占める。CSは、その多くは脳塞栓症と考えられているが、独自の診断基準を有さないため、臨床試験により特定の治療法が見出されなかった。そのためCSの再発予防に対して、従来のaspirinが一般的に選択されていた。2014年Hartらにより、従来のCSに対して明確な診断基準(①画像上ラクナ梗塞ではない、②虚血巣の責任血管に50%以上の血管狭窄がない、③明らかな塞栓源心疾患がない、④他の脳梗塞の原因が存在しない)を満たすEmbolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)が提唱された<sup>2)</sup>。当時、植え込み型心電計を用いてESUSやCSにおける発作性心房細動(paroxysmal atrial fibrillation: PAF)検出率が飛躍的に進歩したこともあり<sup>3)</sup>、ESUSの原因=PAFが隠れているという概念が大多数であった。Direct oral anticoagulant (DOAC)のESUSへの適応拡大が期待され、ESUS患者を

表 1. ESUS を対象とした臨床試験の概要

Clinical trial name	N	Cohort type	Intervention	Follow up	Age	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score
NAVIGATE ESUS	7,213	ESUS	Rivaroxaban	11, median	66.9 ± 9.8	≥ 2
RE-SPECT ESUS	5,390	ESUS	Dabigatran	19, median	64.2 ± 11.2	≥ 2
ARCADIA	1,015	ESUS + AC*	Apixaban	22, median	68.0 ± 10.9	≥ 2
ATTICUS	352	Enriched ESUS <sup>#</sup>	Apixaban	12, total	68.4 ± 10.5	5(4-6)

\* AC= atrial cardiopathy, <sup>#</sup> enriched ESUS = CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score ≥4, atrial high-rate episode, LA 径 >45 mm, spontaneous echo contrast など

対象とした大規模臨床試験が実施された (表 1)。まず, NAVIGATE ESUS 試験 (rivaroxaban vs. aspirin) と RE-SPECT ESUS 試験 (dabigatran vs. aspirin) が世界規模で行われ, 我々脳卒中に従事する臨床医は多いにその結果を期待した<sup>4,5)</sup>。しかしながら, 両試験において DOAC の再発予防効果は示されず (図 2), NAVIGATE ESUS 試験に至っては rivaroxaban による出血合併症が有意に増加し早期中止となった<sup>4,5)</sup>。近年, ESUS においても左房径 45 mm 以上の拡大や, 左房負荷所見等より心原性に近い患者を選択した臨床試験である ARCADIA 試験, ATTICUS 試験 (共に apixaban vs. aspirin) においても DOAC の有用性は示されていない<sup>6,7)</sup> (図 2)。

### III. 潜因性脳梗塞の多様性と塞栓源検索

経食道心エコー検査 (transesophageal echocardiography: TEE) は潜因性脳梗塞における塞栓源検索に有用な検査である。特に, 卵円孔開存 (patent foramen ovale: PFO) や弓部大動脈プラークの診断の精度が高い<sup>8-10)</sup>。筆者らは国内 8 施設において TEE を実施した ESUS/CS 患者を対象とした CHALLENGE ESUS/CS レジストリーを構築し, 脳梗塞 (ESUS/CS) に潜む塞栓源疾患に関する研究成果を報告した。677 例が登録され, 平均年齢は 69 ± 13 歳, 男

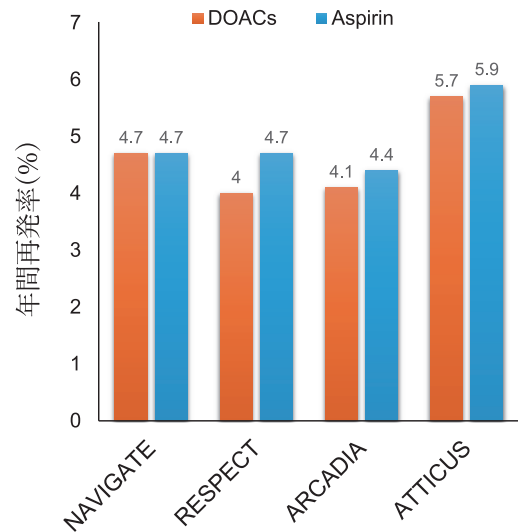


図 2. ESUS を対象とした臨床試験の脳梗塞再発率  
4 試験 (NAVIGATE ESUS, RE-SPECT ESUS, ARCADIA, ATTICUS) において, DOAC の有効性は示されなかった。

性 455 例であった。PFO を含む右左シャントは 48%, 4 mm 以上のサイズ, 潰瘍性や可動性を含む弓部大動脈プラークは 38%, 心房中隔瘤は 14%, PAF は 9% にみられた<sup>11)</sup>。興味深い点としては, これらの塞栓源が 2 つ, 3 つ以上存在する患者が多数存在することであり<sup>12)</sup>, ESUS/CS の病態の複雑性を示している。手前味噌であるが, ESUS に対する臨床試験において DOAC が奏功しなかった理由の一助になる

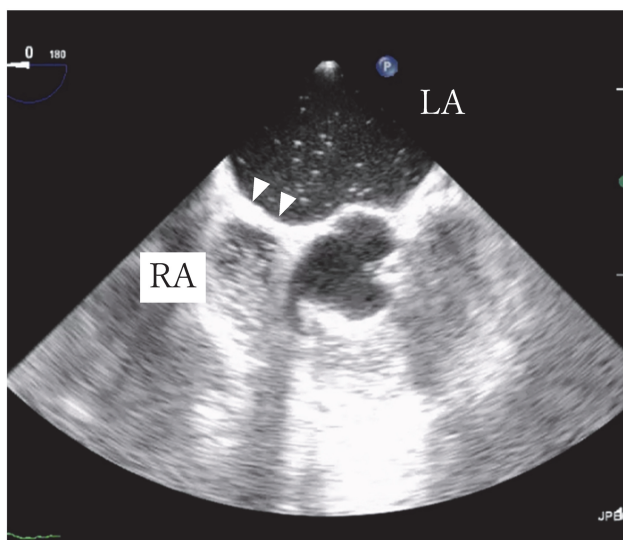


図 3. 卵円孔開存

マイクロバブルテストにおいて、右心房（RA）から卵円孔開存を介して左心房（LA）へマイクロバブルの流入を認める。マイクロバブルテスト：右肘静脈にルート確保し、攪拌した生理食塩水を静駐し、経食道心エコー検査中にバルサルバ負荷を行う。矢印：心房中隔

成果であったと考えている。

#### i) PFO

PFO は健常人においても 17～24% の頻度で認められるが、ESUS/CS 患者での頻度は約 40% と上昇する<sup>13, 14)</sup>。筆者らは PFO が原因となる奇異性脳塞栓症の診断基準（1. 右左シャントの存在, 2. 脳画像による塞栓性脳梗塞所見, 3. 深部静脈血栓症または肺梗塞の存在, 4. 他の脳梗塞の原因がない）を提唱し、奇異性脳塞栓症は全脳梗塞の 5% と決して稀ではないことや女性に多い傾向があることを報告した<sup>8)</sup>。また、ラクナ梗塞や脳白質病変の古典的危険因子である高血圧や糖尿病を有しない症例において、PFO がこれら白質障害の発症機序となることも報告した<sup>10, 15)</sup>。

シャント量の多い PFO（図 3）や心房中隔瘤（ASA）を伴う PFO は、いわゆる high-risk PFO といわれ脳梗塞のリスクが高い。我々の CHALLENGE ESUS/CS レジストリーにおいて

high-risk PFO は約 14% に認められた。High-risk PFO は男性に多く、高血圧を有さず、単発の病巣、そして、他の塞栓源を有しない傾向にあった。つまり、ESUS/CS に TEE を実施し、high-risk PFO が検出されれば、脳梗塞の原因として考えても良いと示唆される。Kent らが提唱した Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) スコアは、ESUS/CS 患者において PFO が関連している層別化できる指標である<sup>16)</sup>。表 2 に示すように、若年や動脈硬化リスクが少ない患者が RoPE スコア高値となり、PFO が関連する奇異性脳塞栓症と診断できる。PFO は一般成人の 1/4 に存在することから、真に脳梗塞の原因かを判断するために RoPE スコアは有用と考えられる。RoPE スコア 9-10 点の ESUS/CS 患者の 88% は PFO が脳梗塞発症に関与していると報告されている<sup>16)</sup>。我々の検討でも、ESUS/CS で PFO 陽性でも、RoPE スコア低値（6 点をカットオフ）以下の低値であれば、左房径拡大や BNP 高値など PFO 以外の心原性

リスクがある可能性が示唆された<sup>17)</sup>。

今日では、ESUS/CS に対して PFO が脳梗塞の原因であると診断し、カテーテルによる経皮的 PFO 閉塞術を施行することができる。60 歳未満の PFO 陽性の脳梗塞患者に対して、経皮的 PFO 閉塞術は再発予防を有意に減少させ、特に high-risk PFO や RoPE スコア高値の患者で治療効果が高いことがこれまでの臨床試験で

示されている<sup>18)</sup>。

## ii) ASA

ASA は PFO と同様に心房中隔の異常であり、左房側、または右房側に 10 mm 以上もしくは合計 15 mm 以上偏倚する場合をいう (図 4)。ASA は、一般的に経胸壁心エコー検査で 0.2 ~ 4%、TEE では 2 ~ 8% に検出され、診断できる場合は稀といつてよい<sup>19, 20)</sup>。ESUS/CS では、ASA の頻度が 6.4 ~ 39.1% に増加するとされる<sup>21)</sup>。ASA は PFO と併存することで、high-risk PFO として脳卒中再発のリスクが高まると認識されているが、今日まで ASA のみに焦点をあてた研究はほとんどない。CHALLENGE ESUS/CS レジストリーでは、ASA は全体の 92 例 (14%) で検出され、ASA を有する患者は高齢、糖尿病が低頻度、右左シャントが高頻度であった。さらに、ASA を有する CS 患者では、入院中の脳卒中再発の頻度が 8% と高かった<sup>22)</sup>。ASA が入院中の脳卒中再発のリスクとなったことに関して、いくつかの原因が考えられる。剖検や外科的に切除された ASA の瘤内で血栓が確認された報告があり<sup>23)</sup>、脳梗塞発症後、左房側の ASA 嚢内に新たに血栓が形成される、

表 2. RoPE (Risk of Paradoxical Embolism) スコア

各因子	点数
高血圧なし	1
糖尿病なし	1
脳梗塞・TIA の既往なし	1
非喫煙者	1
画像検査での皮質梗塞	1
年齢 (歳)	
18-29	5
30-39	4
40-49	3
50-59	2
60-69	1
≥70	0

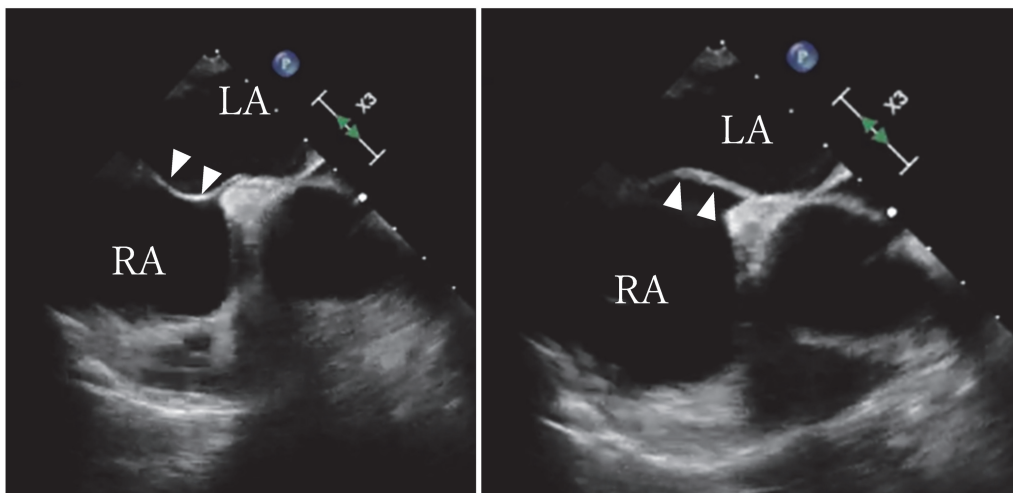


図 4. 心房中隔瘤  
右心房 (RA)、左心房 (LA) 間の心房中隔の可動性、偏倚を認める (矢印)。



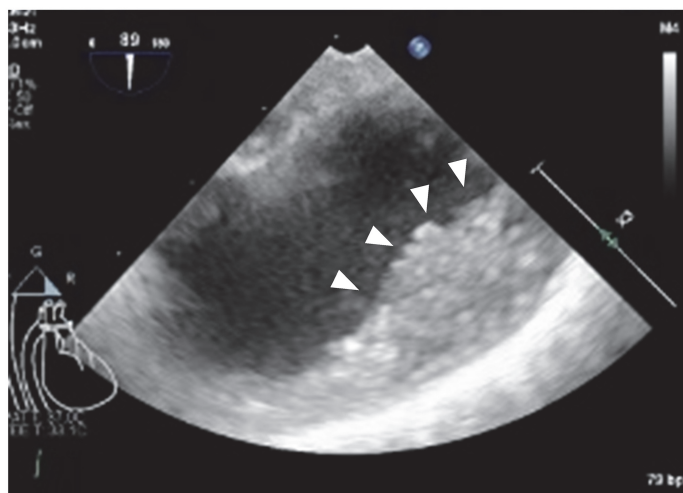


図5. 弓部大動脈プラーク  
弓部大動脈にプラークを認める（矢印）。

もしくはTEEでも検出できなかった血栓が再発の原因となった可能性が考えられる。また、ASAを有する患者は高齢であり、他の塞栓源疾患や全身性アテローム硬化が併存していた可能性、ASAは左心房の電気生理学的基質の変化と生理学的機能不全を誘発し、心房の脆弱性につながった可能性などが考えられる。今後のさらなる知見に期待したい。

### iii) 弓部大動脈プラーク

大動脈弓部は血流のシェアストレスを受けやすく、動脈硬化が起こりやすい部位である。脳を灌流する腕頭動脈、左総頸動脈、左鎖骨下動脈の分枝付近の大動脈プラーク破綻により脳梗塞をきたすことを大動脈原性脳塞栓症という。弓部大動脈プラークは、頸動脈エコーや経胸壁心エコーではアプローチが難しく、TEEはリアルタイムにプラークの性状を診断できるうえで重要である（図5）。Amarencoらは脳梗塞で死亡した剖検500検体の弓部大動脈病変を解析し、潰瘍性病変を有する弓部大動脈プラークの割合は26%であり、CSでは61%と非常に頻度が高いことを報告した<sup>24)</sup>。また、TEEを

用いた症例対照研究において4 mm以上の弓部大動脈プラークの頻度は14.4%であり、特に、病型不明の脳梗塞においてその頻度は28.8%であり対照群の2%に比較して非常に高い割合であった<sup>25)</sup>。大動脈原性脳塞栓症は病理学的には、プラークの破綻によりコレステリン結晶や二次的に形成された血栓が栓子となり脳梗塞や全身の塞栓症を引き起こす<sup>26)</sup>。

CHALLENGE ESUS/CSレジストリーより最初に英文報告した成果では、弓部大動脈プラークと慣用性の高いCHADS<sub>2</sub>、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコア（脳梗塞発症前）の関連性に着目した。CHALLENGE ESUS/CSレジストリーに登録された患者で4 mm以上、潰瘍もしくは可動性病変を有する弓部大動脈プラークの頻度は、CHADS<sub>2</sub>、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアの増加とともに上昇した<sup>11)</sup>。そして、両スコア2点以上で、ESUS/CSにおける高度な弓部大動脈プラークが関連した。つまり、ESUS/CS患者へCHADS<sub>2</sub>スコア、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアを計算し、2点以上あれば大動脈原性脳塞栓症と診断できる可能性がある。

弓部大動脈プラークに対する治療であるが、

これまで DOAC を含めた抗凝固薬の有用性に関するエビデンスが乏しい。筆者らは強度 statin による弓部大動脈プラークの形態変化をエンドポイントとした EPISTEME 試験を行った。Rosuvastatin 5 mg による LDL コレステロール <70 mg/dL を目指した積極的な脂質管理で、弓部大動脈プラークの安定化がみられた<sup>27)</sup>。

#### iv) がん関連血栓症

脳梗塞や肺梗塞などの血栓症は、がん患者の死因の 9% で第 2 位を占める。つまり、がん患者にとっても脳梗塞は重要な疾患である。Navi らは、米国保険診療データベースからがん患者とマッチさせた対照患者 27 万 9,719 ペアを同定した。がん患者は対照患者に比して、6 ヶ月間の累積イベント数は血栓塞栓症 (4.2% vs. 2.2%)、心筋梗塞 (2.0% vs. 0.7%)、虚血性脳卒中 (3.0% vs. 1.6%) と約 2～3 倍高いことが示された<sup>28)</sup>。がんが脳梗塞を発症するメカニズムとして、特に腺癌で産生されるムチン、癌細胞表面に発現する組織因子等により血液凝固亢進が引き起こされる。腫瘍細胞の直接浸潤のみならず、非細菌性血栓性心内膜炎による心原性脳塞栓症、深部静脈血栓を併発し PFO を介して奇異性脳塞栓症を呈する場合も少なくない。

筆者らは活動性のがんのみならず、がんの既往歴と脳梗塞の関連性に着目した。CHALLENGE ESUS/CS において 41 人 (6.1%) が活動性がん (active cancer) に罹患しており、51 人 (7.5%) にはがんの既往歴 (inactive cancer) があった。非がん患者群と比べて、active cancer 群で多血管領域の多発病変および CRP が独立して関連し、inactive cancer 群で年齢、対側頸動脈狭窄、弓部大動脈プラークおよび大動脈弁石灰化が有意に関連した<sup>29)</sup>。Active cancer 群では従来の知見と矛盾しない臨床所見が示された。一方で、inactive cancer 群では高度の動脈硬化性病変や弁石灰化を呈する特徴が見られたが、これはがんと動脈硬化が糖尿病や喫煙などのリスク因子や環境因子、分子レベルで共通の病態が存

在する可能性や、過去の化学療法や放射線療法による血管内皮 (膜) 障害が動脈硬化や弁硬化に関与している可能性が示唆される。

#### v) PAF

PAF は、ESUS/CS において最も重要な塞栓源であり、多彩な塞栓源において最も脳梗塞再発リスクが高いとされている。入院中テレメトリやホルター心電図等の短期的なモニタリングでは、原因不明の脳卒中患者の約 8% に潜在的な AF が検出され<sup>30)</sup>、入院中に検出される AF に関する関連因子としては D-dimer 値や BNP 値が報告されている<sup>31)</sup>。CHALLENGE ESUS/CS レジストリーでは PAF が 64 人 (9%) で検出され、入院後 2 日で最も多かった。一方で、入院 1 週間以降にも AF が検出される症例も散在しており、我々は入院後 4 日以内の早期 PAF 検出群と 5 日以降に検出される後期 PAF 検出群では、臨床的特徴が異なるのではないかという仮説をたてた。4 日以内の早期 PAF 検出群では、TEE で検出される左房内もややエコーが PAF 検出と関連し、5 日以降の後期 PAF 検出群では長径 3 cm 以上の大きな梗塞が関連した<sup>32)</sup>。植え込み型心電計を用いて ESUS/CS における PAF 検出が増加し、実臨床においても植え込み型心電計が普及している。我々は、TEE で検出する左心耳の血流速度低下が植え込み型心電計と関連し、37.5 cm/s がカットオフであることを明らかにした<sup>33)</sup>。

### IV. ブレインハートチーム

近年、ブレインハートチームの重要性が周知され、脳神経内科医と循環器内科医が協力して脳梗塞の発症機序解明や治療する時代となった。脳梗塞再発予防を目的として、2017 年に PFO を有する潜因性脳梗塞に対する経皮的卵円孔開存閉鎖術の有用性と安全性が報告された。本邦でもすでに多くの施設で閉鎖術が実施されている。また、AF に対するカテーテルアブレーション治療、出血リスクが高い AF 患者

に対する Watchman<sup>TM</sup> を用いた左心耳閉鎖治療が普及している。山梨大学医学部附属病院では脳神経外科、循環器内科、神経内科で月2回の頻度でブレインハートチームカンファレンスを実施している。当院に入院した脳卒中患者の治療法に関して、各エキスパートからの専門的な視点で高度な医療を脳梗塞患者さんへ提供することをモットーとしている。同時に医学生や研修医にも積極的に参加を促し、教育にも注力している。筆者自身は、毎週火曜日午後に脳卒中予防外来を開設し、他院で急性期加療された脳卒中患者の TEE をも含めた専門診療を行っている。気軽な相談から、塞栓源検索に至るまでご紹介患者さんをお待ちしている。

## V. おわりに

脳梗塞発症の多様なメカニズムについて概説した。原因が明らかにされていない脳梗塞に対して TEE 等で積極的な塞栓源検索を行い、最適な治療法へつなげることは肝要である。ブレインハートチームの重要性も認識されている昨今では、多診療科が連携して脳梗塞患者の治療にあたるのが重要である。今後も山梨県の脳卒中診療の発展に尽力したい。

## 利益相反

本論文について他者との利益相反はない。

## 参考文献

- 1) Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, *et al.*: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 24: 35–41, 1993.
- 2) Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, *et al.*: Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*, 13: 429–438, 2014.
- 3) Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, *et al.*: Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 370: 2478–2486, 2014.
- 4) Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, *et al.*: Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*, 378: 2191–2201, 2018.
- 5) Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, *et al.*: Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*, 380: 1906–1917, 2019.
- 6) Geisler T, Keller T, Martus P, Poli K, Serna-Higuera LM, *et al.*: Apixaban versus Aspirin for Embolic Stroke of Undetermined Source. *NEJM Evid*. 2024.
- 7) Kamel H, Longstreth WT, Jr., Tirschwell DL, Kronmal RA, Marshall RS, *et al.*: Apixaban to Prevent Recurrence After Cryptogenic Stroke in Patients With Atrial Cardiopathy: The ARCADIA Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 331: 573–581, 2024.
- 8) Ueno Y, Iguchi Y, Inoue T, Shibasaki K, Urabe T, *et al.*: Paradoxical brain embolism may not be uncommon-prospective study in acute ischemic stroke. *J Neurol*, 254: 763–766, 2007.
- 9) Ueno Y, Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Inoue T, *et al.*: Mobile aortic plaques are a cause of multiple brain infarcts seen on diffusion-weighted imaging. *Stroke*, 38: 2470–2476, 2007.
- 10) Ueno Y, Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Inoue T, *et al.*: Right-to-left shunt and lacunar stroke in patients without hypertension and diabetes. *Neurology*, 68: 528–531, 2007.
- 11) Ueno Y, Tateishi Y, Doijiri R, Kuriki A, Shimizu T, *et al.*: Large aortic arch plaques correlate with CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores in cryptogenic stroke. *Atherosclerosis*, 284: 181–186, 2019.
- 12) Shimizu T, Ueno Y, Tateishi Y, Doijiri R, Kuriki A, *et al.*: Evaluating the Potential Pathology and Short-Term Outcomes of Cryptogenic Stroke Using the Etiological Classification System. *J Atheroscler Thromb*, 30: 377–389, 2023.
- 13) Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD: Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc*, 59: 17–20, 1984.
- 14) Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, *et al.*: Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med*, 318: 1148–1152, 1988.
- 15) Ueno Y, Shimada Y, Tanaka R, Miyamoto N, Tanaka Y, *et al.*: Patent foramen ovale with atrial septal aneurysm may contribute to white matter lesions in stroke patients. *Cerebrovasc Dis*, 30: 15–22, 2010.
- 16) Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, *et al.*: An index to identify stroke-related vs



- incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*, 81: 619–625, 2013.
- 17) Tateishi Y, Ueno Y, Tsujino A, Kuriki A, Kamiya Y, *et al.*: Cardiac and Echocardiographic Markers in Cryptogenic Stroke with Incidental Patent Foramen Ovale. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 30: 105892, 2021.
  - 18) Kent DM, Saver JL, Kasner SE, Nelson J, Carroll JD, *et al.*: Heterogeneity of Treatment Effects in an Analysis of Pooled Individual Patient Data From Randomized Trials of Device Closure of Patent Foramen Ovale After Stroke. *JAMA*, 326: 2277–2286, 2021.
  - 19) Belkin RN, Waugh RA, Kisslo J: Interatrial shunting in atrial septal aneurysm. *Am J Cardiol*, 57: 310–312, 1986.
  - 20) Mugge A, Daniel WG, Angermann C, Spes C, Khandheria BK, *et al.*: Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation*, 91: 2785–2792, 1995.
  - 21) McGrath ER, Paikin JS, Motlagh B, Salehian O, Kapral MK, *et al.*: Transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic ischemic stroke: a systematic review. *Am Heart J*, 168: 706–712, 2014.
  - 22) Kuriki A, Ueno Y, Kamiya Y, Shimizu T, Doijiri R, *et al.*: Atrial Septal Aneurysm may Cause In-Hospital Recurrence of Cryptogenic Stroke. *J Atheroscler Thromb*, 28: 514–523, 2021.
  - 23) Silver MD, Dorsey JS: Aneurysms of the septum primum in adults. *Arch Pathol Lab Med*, 102: 62–65, 1978.
  - 24) Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, Henin D, Bousser MG, *et al.*: The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med*, 326: 221–225, 1992.
  - 25) Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, *et al.*: Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med*, 331: 1474–1479, 1994.
  - 26) Bansal RC, Pauls GL, Shankel SW: Blue digit syndrome: transesophageal echocardiographic identification of thoracic aortic plaque-related thrombi and successful outcome with warfarin. *J Am Soc Echocardiogr*, 6: 319–323, 1993.
  - 27) Ueno Y, Yamashiro K, Tanaka Y, Watanabe M, Miyamoto N, *et al.*: Rosuvastatin may stabilize atherosclerotic aortic plaque: transesophageal echocardiographic study in the EPISTEME trial. *Atherosclerosis*, 239: 476–482, 2015.
  - 28) Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, *et al.*: Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *J Am Coll Cardiol*, 70: 926–938, 2017.
  - 29) Kikuno M, Ueno Y, Takekawa H, Kanemaru K, Shimizu T, *et al.*: Distinction in Prevalence of Atherosclerotic Embolic Sources in Cryptogenic Stroke With Cancer Status. *J Am Heart Assoc*, 10: e021375, 2021.
  - 30) Rizos T, Guntner J, Jenetzky E, Marquardt L, Reichardt C, *et al.*: Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke*, 43: 2689–2694, 2012.
  - 31) Rodriguez-Yanez M, Arias-Rivas S, Santamaria-Cadavid M, Sobrino T, Castillo J, *et al.*: High pro-BNP levels predict the occurrence of atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Neurology*, 81: 444–447, 2013.
  - 32) Doijiri R, Ueno Y, Kikuno M, Shimizu T, Tateishi Y, *et al.*: Different aspects of early and late development of atrial fibrillation during hospitalization in cryptogenic stroke. *Sci Rep*, 11: 7127, 2021.
  - 33) Ueno Y, Miyamoto N, Hira K, Doijiri R, Yamazaki H, *et al.*: Left atrial appendage flow velocity predicts occult atrial fibrillation in cryptogenic stroke: a CRYPTON-ICM registry. *J Neurol*, 270: 5878–5888, 2023.

**Advance in Stroke Management and Prevention of Recurrence****Yuji UENO***Department of Neurology, University of Yamanashi*

**Abstract:** Stroke is the leading cause of severe disability worldwide. Ischemic stroke is the most common type of stroke, accounting for approximately three-quarters of all strokes. Cryptogenic stroke (CS) is not uncommon. In 2014, embolic stroke of undetermined source (ESUS) was advocated. So far, several clinical trials for ESUS comparing the efficacy of direct oral anticoagulants (DOACs) and aspirin have failed to show any benefits of DOACs over aspirin, possibly due to heterogeneous embolic mechanisms in ESUS. Paroxysmal atrial fibrillation is the most common embolic source in ESUS/CS. Transesophageal echocardiography (TEE) is useful to evaluate for potential embologenic diseases such as patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, and aortic arch plaques in ESUS/CS. We conducted the Mechanisms of Embolic Stroke Clarified by Transesophageal Echocardiography for Embolic Stroke of Undetermined Source/Cryptogenic Stroke (CHALLENGE ESUS/CS) registry is a multicenter registry enrolling 677 patients with ESUS/CS who underwent TEE among 8 hospitals in Japan between April 2014 and December 2016. In this paper, overview of ESUS/CS and embolic sources detected by TEE and results from CHALLENGE ESUS/CS are addressed, and pathomechanisms of ESUS/CS are discussed.

**Key words:** cryptogenic stroke, embolic stroke of undetermined source, patent foramen ovale, aortic arch plaques, brain heart team