潜因性脳梗塞に対する
経皮的卵円孔開存閉鎖術の手引き

2019 年 5 月

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

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
潜因性脳梗塞に対する経皮的卵円孔開存閉鎖術の手引き
2019 年 5 月

三学会合同手引き作成委員会（アイウエオ順）

日本脳卒中学会

井口　保之　　東京慈恵会医科大学　神経内科

岩間　亨　　岐阜大学　脳神経外科（本委員会委員長）

大木　宏一　　東京都済生会中央病院　神経内科

片岡　大治　　京都大学　脳神経外科

河野　浩之　　杏林大学　脳卒中医学

山上　宏　　国立循環器病研究センター　脳卒中集中治療科

日本循環器学会

河村　朗夫　　国際医療福祉大学　循環器内科

福井　重文　　国立循環器病研究センター　肺循環科

日本心血管インターベンション治療学会

赤木　禎治　　岡山大学　循環器内科

金澤　英明　　慶應義塾大学　循環器内科

原　英彦　　東邦大学医療センター大橋病院　循環器内科

目　次

はじめに 1
1. 潜因性脳梗塞と卵円孔開存 1
2. 潜因性脳梗塞患者に対する経皮的卵円孔開存閉鎖術の適応基準 5
3. 卵円孔開存の診断基準 7
4. 経皮的卵円孔開存閉鎖機器 14
5. 周術期および長期管理 16
6. 治療実施体制 17
7. 本治療の位置づけ 19
参考文献 20
利益相反一覧 21

はじめに

脳梗塞の約 25%は原因不明とされるが、そのうち卵円孔開存等の右左シャントを介して右心系の血栓が左心系へ流入して発症すると考えられるものを、奇異性脳塞栓症という[1]。しかしながら、卵円孔開存を有する脳梗塞例で右心系の血栓が検出されないことも多く、このような症例に対する再発予防について、明確な有効性を示す治療法はこれまで確立していなかったため、一般的にアスピリンが用いられてきた。

2017 年に、卵円孔開存を有する潜因性脳梗塞の再発予防において、経皮的卵円孔開存閉鎖術（以下、本治療）の有効性と安全性が示された[2-4]。3 つの臨床研究における対象症例は、充分な原因検索を行った上でも原因が特定出来ない脳梗塞例であるが、卵円孔開存がその発症に関与したと考えられる症例であり、理論上は本治療の脳梗塞再発予防効果が最も期待されるのは奇異性脳塞栓症である。一方で、本治療の再発予防効果はアスピリンをはじめとする抗血小板療法に対して示されたものであり、抗凝固療法との比較では有効性は確立していない。したがって、個々の症例において脳梗塞発症機序を充分に評価し、卵円孔開存以外の原因とともに静脈血栓の有無を確認した上で、慎重に本治療の適応を決定しなければならない。

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の本治療に関連する三学会は、本治療に関する様々な知見が集積され、さらに新しい機器の導入も見込まれることから、「潜因性脳梗塞に対する経皮的卵円孔開存閉鎖術の手引き」を策定し、発表することとした。本治療の実施者は、本手引きの内容を十分に理解した上で、適切な適応と手技によって本治療を行っていただきたい。

1. 潜因性脳梗塞と卵円孔開存

1.1 潜因性脳梗塞（cryptogenic stroke）

潜因性脳梗塞とは、脳動脈硬化に起因する脳梗塞、もしくは心疾患に起因する塞栓症など既知の機序では説明がつかず、さらなる原因検索を進めた後にもその発症機序が明らかでない、あるいは原因が特定できない脳梗塞の分類である。1988 年に Mohr は、潜因性脳梗塞の一部に卵円孔開存が関与する可能性を示した[5]。National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III（NINDS III）分類[6]では、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞に続き「その他の脳梗塞」という新たな分類が作成された。「その他の脳梗塞」は発症機序を病理学的見地からさらに細分化しているが、原因不明の脳梗塞に関する記載はない。一方、脳梗塞の病型分類として広く用いられる Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment（TOAST）分類[7]では、その他の脳梗塞は、「Stroke of other determined etiology: 他の原因による脳梗塞」と「Stroke of undetermined etiology: 原因不明の脳梗塞」に分類され、後者が潜因性脳梗塞に該当する。TOAST 分類は、臨床知見の適応基準を明確にする目的で開発されたため、主要 3 病型の脳梗塞を厳密に分類することが可能となったが、診療を徹底するほどに潜因性脳梗塞を含む「その他原因の特定できた脳梗塞」および「原因が特定できない脳梗塞」の割合が増加する点が問題となる。Saver らは、潜因性脳梗塞における重要な塞栓源として、潜在性心房細動と卵円孔開存をあげている[8]。

1.2　卵円孔開存と潜因性脳梗塞

卵円孔開存は健常者の約 25%に存在し、さらに潜因性脳梗塞の約 50%に併存するといわれている。これまでの報告では卵円孔開存を含む右左シャント疾患と静脈血栓を併発する確実な奇異性脳塞栓症は急性期脳梗塞例の 5% [9]に過ぎず、卵円孔開存を有する潜因性脳梗塞例の多くは「奇異性脳塞栓症」と確診できていない。その原因として、卵円孔開存の診断精度が一定でないことや静脈血栓の検索が困難なことがあげられる。

RoPE スコアは、卵円孔開存が脳梗塞発症にどの程度寄与するかを予測するために開発され、動脈硬化のリスク、画像所見、年齢を項目とし 0-10 点の間で加点評価する（表 1） [10]。RoPE スコア 9-10 点の患者の 88%は、卵円孔開存が脳梗塞発症に寄与していた。また RoPE スコアが高い症例、すなわち卵円孔開存の脳梗塞発症寄与度が高い症例では、脳梗塞再発率は低いことが示されている（RoPE スコア 9-10、2%/年）。一方、卵円孔開存を有する潜因性脳梗塞例のうち、再発高リスク群は心房中隔瘤、胎生期の右房内遺残物などの併存、あるいは右左シャント量が大きい症例 [2] であり、これらの症例では本治療による恩恵をより多く享受できると推定される。

表 1. 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(stroke)・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

（文献 10 より出典）

1.3　潜因性脳梗塞に対する卵円孔開存閉鎖術のエビデンス

卵円孔開存を有する潜因性脳梗塞を対象とし、カテーテルによる本治療の有効性を検討した無作為化臨床試験（CLOSURE I 研究 [11]、PC Trial 研究 [12]、RESPECT 研究 [13]）では、各試験で設定したエンドポイントにおいて本治療の有効性を示すことはできなかった。2015 年に、継続して行われた RESPECT 研究の長期経過観察調査で本治療の有効性が示唆され、再度注目を集めることとなった。

2017 年に 3 つの無作為化臨床試験、RESPECT 研究 [2]、REDUCE 研究 [3]、CLOSE 研究 [4] の結果が公表された（表 2）。「卵円孔開存の関与が疑わしい」若年性脳梗塞例を対象とした場合、主に抗血小板療法による内科治療を実施した対照群と比較し、本治療施行群は脳梗塞再発を含めたエンドポイントで有効性を示した。本治療の技術的成功率は 99%で、卵円孔完全閉鎖率は 7 割を超えていた。

RESPECT 研究 [2] は、潜因性脳梗塞を発症した卵円孔開存を有する 18～60 歳の患者を、本治療施行群と薬物療法（アスピリン、ワルファリン、クロピドグレル、アスピリン＋ジピリダモール徐放剤）のみを行う群（対照群）に 1 対 1 で割り付けた。非致死的脳梗塞の再発、致死的脳梗塞、無作為化後の早期死亡の複合を有効性エンドポイントと

し、980 例（平均年齢 45.9 歳）を登録した。追跡期間中央値は 5.9 年であった。本治療施行群の 18 例と対照群の 28 例で脳梗塞が再発した。

REDUCE 研究[3]は、潜因性脳梗塞を発症した卵円孔開存を有する 18～59 歳の患者を、本治療施行群と薬物療法（アスピリン、クロピドグレル、アスピリン＋ジピリダモール徐放剤）のみを行う群（対照群）に、2 対 1 で割り付けた。無作為化後 24 ヵ月間の脳梗塞無再発を有効性エンドポイントとし、664 例（平均年齢 45.2 歳）を登録した。本治療施行群 441 例中 6 例（1.4%）、対照群 223 例中 12 例（5.4%）で臨床的脳梗塞の再発を認めた。

CLOSE 研究[4]は、潜因性脳梗塞を発症し卵円孔開存以外に原因を特定できない 16～60 歳の患者を、本治療施行群、抗血小板薬群（アスピリン、クロピドグレル、アスピリン＋ジピリダモール徐放剤）、抗凝固薬群の 3 群に 1 対 1 対 1 で割り付けた。無作為化後 24 ヵ月間の脳卒中発症を有効性エンドポイントとし、663 例を登録した。そのうち、本治療施行群 238 例中 0 例と抗血小板薬単独群 235 例中 14 例で脳卒中の発症を認めた。

AMPLATZER PFO Occluder を用いた RESPECT 研究では，治療後の心房細動発生率は対象群と比較し増加しなかったものの，静脈血栓症が増加した。REDUCE 研究、CLOSE 研究では，治療後の心房細動発生率が対象群と比較し増加していた。2017 年に公表された 3 研究を含むメタ解析では、各研究成果と同様に本治療の有効性を明らかにする一方で、術後心房細動発生率のリスク増加が課題となった[14-16]。アメリカ食品医薬品局は、RESPECT 研究（長期経過観察調査）をもとに 2016 年 10 月に AMPLATZER PFO Occluder，REDUCE 試験をもとに 2018 年 3 月に Gore Cardioform Septal Occluder を認可し、潜因性脳梗塞に対する経皮的卵円孔開存閉鎖術を承認している。

表2　潜因性脳梗塞に対する卵円孔開存閉鎖術の無作為化臨床試験

	RESPECT[2]	REDUCE[3]	CLOSE[4]
症例数	980例	664例	663例
平均年齢	45.9歳	45.2歳	記載なし
おもな選択基準	PFOを有する潜因性脳梗塞 18～60歳、mRS 2以下	PFOを有する潜因性脳梗塞 18～59歳	PFO以外の原因のない脳梗塞 16～60歳、mRS 3以下
PFO特性	Substantioal shunt合併　49% 心房中隔瘤合併　36%	Large shunt合併　43% 心房中隔瘤合併　20%	Large shunt合併　91% 心房中隔瘤合併　34% 全例でLarge shunt合併または心房中隔瘤合併を認める
使用デバイス	AMPLATZER PFO Occluder: 100%	Gore Cardioform: 61% Gore HELEX: 39%	複数（11種類） Amplatzer PFO Occluder: 51%
技術的成功率	99.1%	98.8%	99.6%
PFO完全閉鎖率	71.3%（術後6ヶ月）	75.6%（術後12ヶ月）	99.6%
後療法	1ヶ月：ASA+CLO 2-6ヶ月：ASAのみ 6ヶ月以降：各施設判断	対照群と同じ薬剤を観察期間中継続	3ヶ月：ASA+CLO 3ヶ月以降：ASA，CLO，ASA+DIPのいずれかを観察期間中継続
対照群	ASA，CLO，ASA+DIP，WFのいずれか	ASA，CLO，ASA+DIPのいずれか	抗血小板群：ASA，CLO，ASA+DIP 抗凝固群：WF，DOACs
主要評価項目	脳梗塞再発＋早期死亡	症候性脳梗塞再発	脳卒中再発
観察期間	5.9年（中央値）	3.2年（中央値）	5.3年（平均値）
ハザード比（p値）	0.55（p=0.046）	0.23（p=0.002）	0.03（p<0.001）（対抗血小板群）
Number Need to Treat	42（5年間観察）	28（2年間観察）	20（5年間観察）
備考	脱落：手術群20.8%、対照群：33.3%	AF検出率：手術群6.6%、対象群0.4%	AF検出率：手術群4.6%、対象群0.9%

ASA：アスピリン、CLO：クロピドグレル、DIP：ジピリダモール、WF：ワルファリン、DOACs：直接型経口抗凝固薬、AF：心房細動

1.4 卵円孔開存の関与があり得る潜因性脳梗塞への経皮的卵円孔開存閉鎖術の検討

本手引きでは卵円孔開存閉鎖術を念頭におき、卵円孔開存の関与があり得る潜因性脳梗塞の診断基準を作成した（表 3 および 4）。この診断基準は、植込み型心電図記録計の適応となり得る潜因性脳梗塞患者の診断の手引き[17]の定義と、RESPECT 研究[2]、REDUCE 研究[3]、CLOSE 研究[4]の対象を元に作成した。ただし、卵円孔開存閉鎖術が理論上有効であるのは卵円孔開存を介した奇異性脳塞栓症であり、卵円孔開存を偶発的に有する潜因性脳梗塞を除外するための十分な検討が必要である。すなわち本治療は、脳卒中専門医と循環器専門医により慎重に診断された奇異性脳塞栓症の確診例、およびその疑い例（静脈血栓を認めないが、その発症機序が推測される卵円孔開存を有する潜因性脳梗塞例等）に対して施行が検討されるべきである。

表 3. 卵円孔開存の関与があり得る潜因性脳梗塞の診断基準

1. 卵円孔開存を有し、塞栓性機序が考えられる
2. 単一穿通枝領域脳梗塞（ラクナ梗塞など）でないことの MRI（または CT）での同定
3. 梗塞巣に関連する頚部動脈または脳動脈の閉塞ないし 50%以上の狭窄が存在しない
4. 高リスク塞栓源心疾患が存在しない（**表 4** 参照）
5. 大動脈原性脳塞栓症の確診例ではない
6. 脳梗塞を起こしうる特殊な原因（血管炎、動脈解離、可逆性脳血管攣縮症候群、薬剤不正使用、血栓性素因、悪性腫瘍など）が存在しない

付記 1：MRI 拡散強調画像陽性の一過性脳虚血発作（TIA）患者も対象となり得る（ICD-11 では MRI 拡散強調画像陽性の一過性脳虚血発作（TIA）は脳梗塞に分類される）。
付記 2：埋め込み型心電図記録計の適応となり得る潜因性脳梗塞では奇異性脳塞栓症の確診例は除外されているが、奇異性脳塞栓症は卵円孔開存閉鎖術の対象となり得るため、本手引きにおける診断基準では奇異性脳塞栓症を除外していない。
付記 3：片頭痛患者においては、可逆性脳血管攣縮症候群（RCVS）のような血管攣縮の機序を介して脳梗塞を発症することがあるが[18]、一方で前兆を有する片頭痛患者での卵円孔開存の有病率は一般人口よりも高い[19]。従って、片頭痛であること自体は除外項目とはならないが、血管攣縮の機序により脳梗塞が生じていると推測される場合には、本手引きにおける潜因性脳梗塞の診断から除外され、閉鎖術の対象とはならない。

表 4. 高リスク塞栓源心疾患

左房内血栓、左室内血栓、心房細動、発作性心房細動、洞不全症候群、持続性心房粗動、1 か月以内の心筋梗塞、リウマチ性僧帽弁・大動脈弁疾患、機械弁、28%未満の低駆出率を伴う陳旧性心筋梗塞、30%未満の低駆出率を伴う鬱血性心不全、拡張型心筋症、非感染性血栓性心内膜炎、感染性心内膜炎、乳頭状線維弾性腫、左房粘液腫

2. 潜因性脳梗塞患者に対する経皮的卵円孔開存閉鎖術の適応基準

2.1 適応基準について

脳梗塞再発予防を目的とした経皮的卵円孔開存閉鎖術の適応基準を**表 5** に示す。卵円孔開存の関与があり得る潜因性脳梗塞の診断基準（**表 3**）に合致することが必須条件である。そのほか、閉鎖術の科学的根拠を示した 3 つの臨床研究[2-4]における対象症例の条件を踏襲し、閉鎖術後の抗血栓療法施行、年齢制限、妊娠に関する項目を必須条件として設定した。また本閉鎖術は、脳梗塞を発症した症例での再発予防（二次予防）を目的として施行されるもので、一次予防には科学的根拠がないので勧められない。

先行研究[2-4、20]では、シャント量の多い卵円孔開存、心房中隔瘤、下大静脈弁、キアリ網を合併した卵円孔開存、安静時（非バルサルバ負荷）でも右左シャントを有する卵円孔開存、長いトンネルを有する卵円孔開存は解剖学的に

塞栓症の高リスクとされており[2-4、20-22]、閉鎖術施行による塞栓症予防効果がより期待されるため、推奨基準として列挙した。また、抗凝固療法を施行中に潜因性脳梗塞を発症した場合にも、本治療が推奨される。抗血小板療法中に潜因性脳梗塞を発症した場合には、抗凝固療法への変更または本治療施行の双方が検討される。

表 5. 脳梗塞再発予防を目的とした経皮的卵円孔開存閉鎖術の適応基準

1. 必須条件：下記の条件をすべて満たす場合に本治療の施行が検討される
   - 卵円孔開存の関与があり得る潜因性脳梗塞の診断基準に合致した患者
   - 閉鎖術施行後一定期間の抗血栓療法施行が可能と判断される患者
   - 原則として、60 歳未満の患者
   - （女性の場合）妊娠していない、かつ 1 年以内の妊娠を希望しない患者

2. 推奨基準：上記を満たし、かつ下記のいずれかの条件に当てはまる場合には本治療の施行が推奨される
   - 下記のような機能的・解剖学的に高リスクの卵円孔開存を有する場合
     - ✓ シャント量が多い
     - ✓ 心房中隔瘤（atrial septal aneurysm：ASA）の合併
     - ✓ 下大静脈弁 （Eustachian valve：EV）の合併
     - ✓ キアリ網（Chiari network）の合併
     - ✓ 安静時（非バルサルバ負荷下）右左シャントを有する
     - ✓ 長いトンネルを有する卵円孔開存
   - 適切に施行された抗血栓療法中に上記潜因性脳梗塞を発症した場合

2.2 経皮的卵円孔開存閉鎖術を検討する際に必要な検査法

脳梗塞再発予防を目的とした経皮的卵円孔開存閉鎖術を検討する際に必要な検査法を**表 6** に示す。その多くは脳梗塞の病因・病型診断のためのものであるが、経食道心エコー図に関しては、卵円孔開存の有無の他、閉鎖術の術前検査として卵円孔の解剖学的評価を行うためにも必須である。一方経食道心エコー図を施行する前に、右左シャント検出のスクリーニング検査として、マイクロバブルを注入して行うコントラスト経頭蓋超音波ドプラ法またはコントラスト経胸壁心エコー図の施行を検討しても良い。前述のように、本治療の施行に際して静脈血栓の有無は問わないが、静脈血栓塞栓症が存在する場合には、閉鎖術の施行とは独立して抗凝固療法の施行も検討されるべきであり、その検出のための検査は重要である。静脈血栓塞栓症に関する詳細は、肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2017 年改訂版：2016-2017 年度合同研究班報告）を参照されたい。

表 6. 脳梗塞再発予防を目的とした経皮的卵円孔開存閉鎖術を検討する際に必要な検査法

1. 必須
   - 頭部 MRI　（MRI 撮像禁忌・困難例では頭部 CT）
   - 12 誘導心電図
   - ホルター心電図等による 24 時間以上の心電図モニター
   - 経胸壁心エコー図
   - 経食道心エコー図
   - 梗塞巣に関連する頚部動脈の画像検査：カテーテル血管造影、MRA、CTA、頚部超音波検査のいずれか
   - 梗塞巣に関連する頭蓋内動脈の画像検査：カテーテル血管造影、MRA、CTA のいずれか
     （これらが行えない場合は、経頭蓋超音波ドプラ法）
   - 脳梗塞を起こし得る特殊な原因（血管炎、血栓性素因、悪性腫瘍等）検索のための各種検査

2. 推奨
   - 静脈血栓塞栓症（肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症）に関する画像検査：造影体部下肢 CT、または下肢静脈超音波検査のいずれか
   - 右左シャント検出のための、経頭蓋超音波ドプラ法または経胸壁心エコー図を用いたマイクロバブルテスト
   - 大動脈 CTA または MRA
   - （60 歳より高齢の場合）1 週間以上の長期間心電図モニター、または植え込み型心電図記録計による観察*

付記：60 歳より高齢の症例における本治療の有効性・安全性は確立していない。60 歳より高齢の症例において本治療の施行を検討する場合は、1 週間以上の長期間心電図モニターや植え込み型心電図記録計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、本治療の有用性があるかを慎重に検討する必要がある。

3. 卵円孔開存の診断基準

3.1 診断基準について

潜因性脳梗塞患者に対し卵円孔開存の検出を行う場合、経胸壁心エコー図、経頭蓋超音波ドプラ法、経食道心エコー図によるコントラストエコー評価が重要である。心房中隔瘤を伴い安静時からカラードプラ法で右左、もしくは左右シャントが確認されるような大きな卵円孔開存の診断は比較的容易である。しかし、多くの卵円孔開存による右左シャントは安静時に確認されることは稀であり、十分なバルサルバ負荷をかけて検査する必要がある。通常左房圧は右房圧よりも数 mmHg 高いが、バルサルバ負荷中～解除時あるいは咳をすることにより一時的に右房圧が左房圧よりも高くなり右左シャントが検出されることになる。この点、鎮静をかけた経食道心エコー図ではバルサルバ負荷が十分にかからず、卵円孔開存を検出できない可能性がある。特に咽頭反射の強い若年者に対して深い鎮静をかけた経食道心エコー図では注意を要する。

ポイント：卵円孔開存の診断には以下のエコー診断を組み合わせて行う必要がある。

1. 経頭蓋超音波ドプラ法
2. 経胸壁心エコー図
3. 経食道心エコー図

一般的に、右左シャントを検出する上で、経頭蓋超音波ドプラ法がもっとも検出感度が高いといわれているが、シャント部位の特定はできない。経胸壁心エコー図は、外来で簡便に実施可能であり、十分なコントラストを用いたバルサルバ負荷が実施できればスクリーニングには有用である [23]。経食道心エコー図は卵円孔開存の形態診断も可能であるが、鎮静下の検査ではバルサルバ負荷が不十分なことがあり、右左シャントの検出力が低下する恐れがある。そのため、鎮静を行

わずに、十分な咽頭麻酔のみで経食道心エコー図を実施する場合がある。卵円孔開存の診断アルゴリズムを図 1 に、コントラスト剤の作成方法を表 7 に示す。なお診断アルゴリズムは、臨床的に右左シャントが関与する潜因性脳梗塞を疑った症例に対し、経頭蓋超音波ドプラ法、経胸壁心エコー図で右左シャント疾患が陰性の場合に、経食道心エコー図の実施を妨げるものではなく、各臨床現場の判断を優先されたい。

図 1. 卵円孔開存の診断アルゴリズム

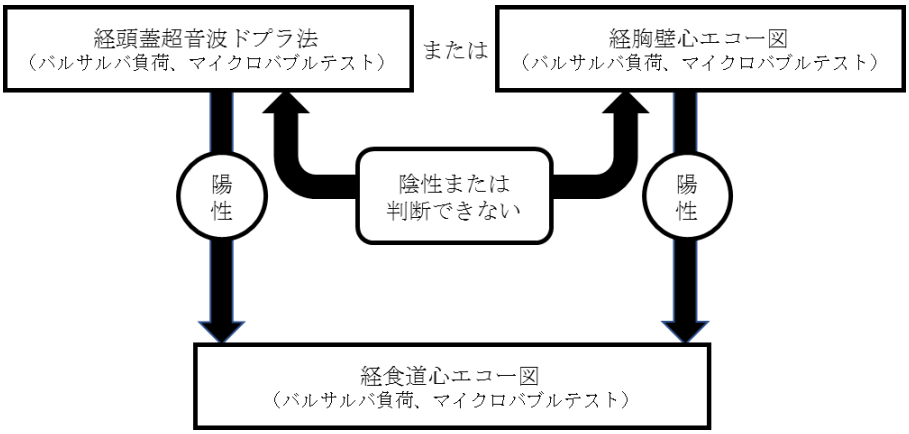


表 7. コントラスト剤の作成方法

コントラスト剤は三方活栓で連結した 2 つのシリンジによって生理食塩水（9ml）と空気（1ml）を用手的に撹拌することによって作成する。安定した気泡を多数含むコントラスト剤の作成のために、被験者血液（1ml）もしくはジアゼパム 1 滴（保険適用外）を加えて混濁させる方法を試みてもよい。

3.2 経頭蓋超音波ドプラ法でのマイクロバブルテストの施行と判定方法（表 8）

卵円孔開存を診断するためには経食道心エコー図は必須であるが、右左シャント検出のスクリーニング検査として侵襲性が低い経頭蓋超音波ドプラ法を検討する。中大脳動脈を描出し、コントラスト剤静注後に中大脳動脈で静脈投与したコントラスト剤による micro-embolic signal（MES）を検出する。本検査の欠点は、頭蓋内血管の描出が困難な症例があること、心房中隔瘤などの心臓内構造の評価ができないこと、右左シャントの部位が心臓内か心臓外（肺動静脈瘻など）か区別ができないことがある。中大脳動脈（MCA）の描出が困難な症例では、頭蓋内内頚動脈[24]、頭蓋外内頚動脈[25]、脳底動脈、椎骨動脈[26]のいずれかを観察し、MES 検出を試みる。

表 8. 経頭蓋超音波ドプラ法

患者の準備

仰臥位で 18G または 20G のルートを右正中静脈に確保する。
中大脳動脈（できれば両側）に超音波を照射する。
検者の指示に従い、コントラスト剤静注 5 秒後に被験者に大きく息を吸うように指示する。
バルサルバ負荷の評価は脳血管収縮期血流速度が減少することで確認する。
少なくとも 5 秒以上（10 秒推奨）息こらえをして，その後速やかに息こらえを解除する。
バルサルバ負荷解除後の MES の有無、MES の数を観察する。
観察時間はコントラスト剤注入後少なくとも 30 秒間とする。

MES の数の評価と判定

(1)　コントラスト剤注入（1 回実施）
(2)　バルサルバ負荷＋コントラスト剤注入（3 回実施）
判定： MES が（2）のみで観察される場合は、卵円孔開存と診断し、（1）でも（2）でも観察される場合は肺動静脈瘻やシャント量の大きい卵円孔開存を疑う。
観察される MES の数により以下のように分類する。[27]
以下の分類は片側 MCA 検索の判定基準であり，両側 MCA 検索の場合はこの基準を 2 倍にした数で判定する。
陰性 = 0 個
Grade I = 1-10 個
Grade II = 10 個超で curtain なし
Grade III = curtain（多数）

3.3 経胸壁心エコー図によるマイクロバブルテストの施行と判定方法

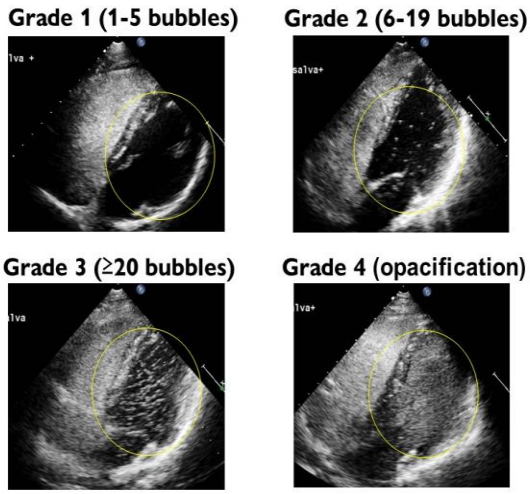
経胸壁心エコー図は外来で容易に実施可能であるが、一般に右左シャントの検出力が低いといわれている。しかしながら、コントラスト剤注入法や十分なバルサルバ負荷を行うことで、卵円孔開存検出のスクリーニングとしては有用である。バルサルバ負荷時に、被験者の上腹部の右側を用手的もしくはトランスデューサで圧迫することにより、確実なバルサルバ負荷をかけることができる。コントラスト剤は、用手的に一気に注入したあとに右心系全体が均一にコントラスト剤に染まる量を注入することが重要である。バルサルバ負荷時、あるいはバルサルバ負荷を解除した直後に左心系で確認されるマイクロバブル数でシャント量を判定する（図 2)。バルサルバ負荷解除後 3 心拍以内に左心系にマイクロバブルが確認される場合、卵円孔開存の可能性が高い。

〈経胸壁心エコー図によるシャント量の判定〉

左心系で確認されるマイクロバブル数により以下のように分類する。

シャントなし: 0 個
Grade 1: 1-5 個
Grade 2: 6-19 個
Grade 3: 20 個以上
Grade 4: opacification
（左心系全体が描出）

図 2. 経胸壁心エコー図でのマイクロバブル数による分類



3.4 経食道心エコー図によるマイクロバブルテストの施行と判定方法、観察すべき事項

卵円孔開存の診断は、経食道心エコー図が必須である。本治療の実施を考慮する場合は、卵円孔開存の有無のみではなく、卵円孔の形態や心臓内構造物の観察も必要である。

経食道心エコー図で観察すべきものとしては以下があげられる。

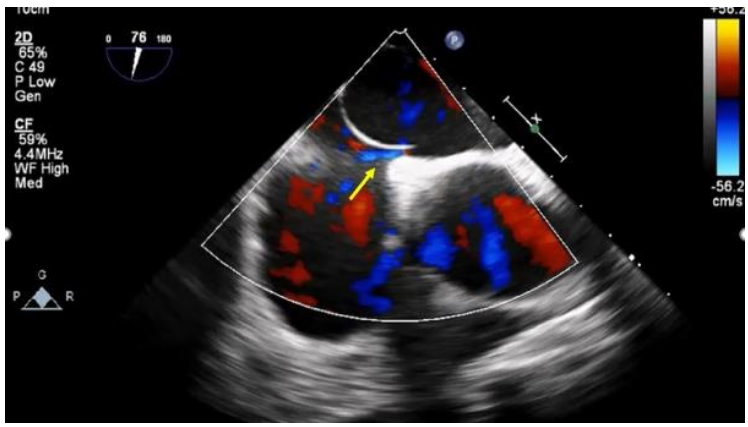
1. 右左シャントおよび卵円孔開存の有無
2. シャント量の評価
3. 卵円孔の形態（卵円孔開存高、トンネル長、心房中隔振幅幅）
4. 右心房内の構造物（下大静脈弁、キアリ網）

検査実施前には十分な咽頭麻酔を行う。バルサルバ負荷を適切に行うためには、できるだけ鎮静は行わない、または軽度とすることが望ましい。過度の鎮静では、十分なバルサルバ負荷がかからず、卵円孔開存の検出感度が低下するためである。

3.4.1　右左シャントおよび卵円孔開存の有無

カラードプラ法による診断（図 3）：経食道心エコー図で安静時にあきらかな卵円孔開存を認める、またはカラードプラ法で卵円孔開存のスリット内に、右左または左右シャント血流を確認できる場合は、コントラストエコー、マイクロバブルテストを行わずに卵円孔開存と診断する。卵円孔開存のスリット内の血流を確認する上で、低流速血流（35–40 cm/秒 [2] [4]）での信号強度を上げることがポイントである。カラードプラ法でシャント血流を確認できない場合はマイクロバブルテストを行う。

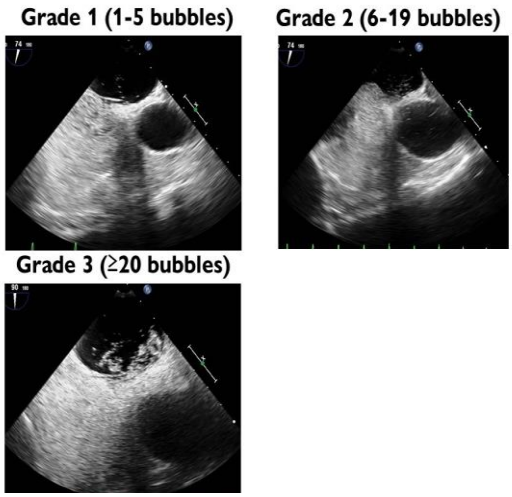
図 3　カラードプラ法による診断



3.4.2 シャント量の定義　（図 4）

バルサルバ負荷を用いたマイクロバブルテストを行う。あらかじめ、右正中静脈に点滴ラインを確保しておく。バルサルバ負荷をかけ、コントラスト剤静注後に右房内に粒状エコー（マイクロバブル）が充満したあとに、バルサルバ負荷解除後 3 心拍以内に左心系にマイクロバブルが確認される場合、卵円孔開存の可能性が高い[28、29]。4 心拍以降に連続してマイクロバブルが出現する場合は、肺動静脈瘻などの心臓外の右左シャントを疑う。

図 4. 経食道心エコー図でのマイクロバブル数による分類



〈経食道心エコー図によるシャント量の判定〉
左心系で確認されるマイクロバブル数により以下のように分類する。

シャントなし：0 個
Grade 1：1-5 個
Grade 2：6-19 個
Grade 3：20 個以上

卵円孔開存診断のための心エコー図評価のポイント

1．右心系全体が均一に染まるように十分なコントラスト剤を一気に注入する。
2．十分なバルサルバ負荷を実施する。経食道心エコー図で充分なバルサルバ負荷がかけられない場合は，経胸壁心エコー図評価を併用する。
3．マイクロバブルテストはさまざまな影響（呼吸状態，エコー断面，コントラスト量など）を受けやすいため，必ず複数回実施する。

3.4.3 卵円孔開存の形態（卵円孔開存高、トンネル長、心房中隔振幅幅）

経食道心エコー図では、卵円孔の形態（卵円孔開存高、トンネル長、中隔振幅幅）を評価することも重要である（図 5)。一般にトンネル長が 10mm 以上の場合、ロングトンネルと評価する。また、中隔振幅幅(septal excursion distance、SED）が左房側または右房側に 10mm 以上もしくは、両心房側に合計 15mm 以上ある場合、心房中隔瘤と診断する[30]。

3.4.4 右心房内の構造物（下大静脈弁、キアリ網）

下大静脈弁、キアリ網と呼ばれる、右心房内の弁状の組織が描出されていることがある（図 6)。この組織をもつ卵円孔開存では脳梗塞の発生頻度が高いといわれている。多くの場合、これら 2 つの構造物の明確な区別は困難である。

- 下大静脈弁（Eustachian valve ： EV）とは、右下大静脈洞弁に由来し、下大静脈口の前縁に位置する弁状の突

起物で、胎生期の遺残構造物である。卵円孔開存を合併していると右左シャントを助長することが示唆されている[31]。エコー検査による具体的な診断基準は示されていない。

- キアリ網（Chiari network）とは、出生後、下大静脈弁や冠静脈洞弁は退縮するが、その過程で多数の孔が開き網目状に遺残したものである。右房内で下大静脈弁に付着または右房の壁に付着した可動性のある線状で線維状の構造物とされる[32]。

図 5. 経食道心エコー図での卵円孔の形態評価

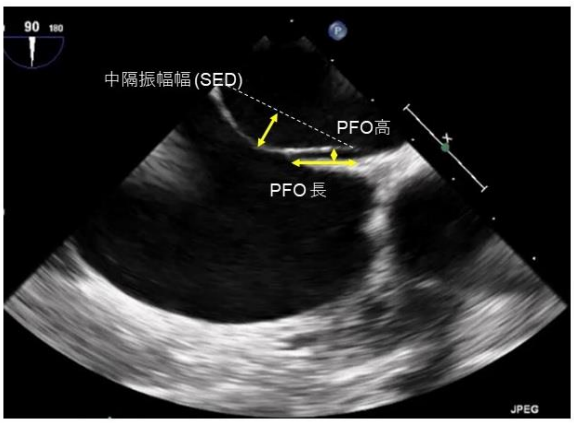
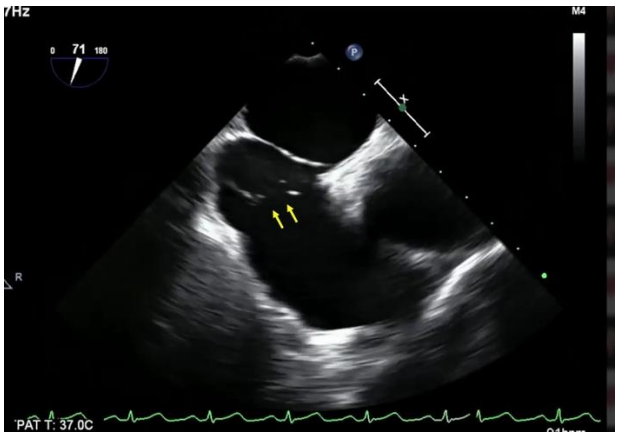


図 6. 経食道心エコー図によって描出された下大静脈弁



3.4.5 卵円孔開存診断のための超音波検査の報告書

脳梗塞再発予防を目的とした経皮的卵円孔開存閉鎖術を検討する際には、脳卒中専門医、循環器内科医およびカテーテル手技担当医が正確な超音波検査結果を共有する必要があり、報告書を共通化することが望ましい。報告書の例を下記に示す。

卵円孔開存診断のための超音波検査の結果報告書（例）

潜因性脳梗塞で卵円孔開存の関与を疑う場合は，経頭蓋超音波ドプラ法または経胸壁心エコー図で右左シャントを確認し，最終的な確定診断には経食道心エコーを用いる。

経頭蓋超音波ドプラ（コントラスト	〈検査の実施の有無〉	□　実施　□　未実施　□　試みるも観察できず
検査実施の場合は下記を記載		
検査日	20　　年　　月　　日	
実施者		
使用機材		
観察血管	□ 右MCA　□ 左MCA　□ 右ICA　□ 左ICA　□ 右VA　□ 左VA　□ BA	
バルサルバ負荷の程度	□　良　□　不良　□　非実施	
右左シャントの有無	□　有　□　無（＝ MES 0個）　□　判定困難	
コントラスト剤注入後の観察時間	□　20秒間　□　30秒間　□　40秒間　□　50秒間　□　60秒間　□　時間の記録なし	
〈右左シャント有の場合は下記を記		
右左シャントの判定	□ グレード I （1-10個）□ グレード II（10個超でcurtainなし）□ グレード III（curtain，多数）	
MESの個数	コントラスト剤注入のみ　　個*，コントラスト剤注入＋バルサルバ負荷時　　個**	

*「コントラスト剤注入のみ」は1回実施時のMES数を記載する。

**「コントラスト剤注入＋バルサルバ負荷」は3回実施し，MESが最も多く出現した検査の個数を記載する。

経胸壁心エコー（コントラスト）	〈検査の実施の有無〉	□　実施　□　未実施
検査実施の場合は下記を記載		
検査日	20　　年　　月　　日	
実施者		
使用機材		
バルサルバ負荷の程度	□　良　□　不良　□　非実施	
右左シャントの有無	□　有　□　無　□　判定困難	
〈右左シャント有の場合は下記を記		
右左シャントの判定	□　グレード 1（1-5個）　□　グレード2　（6-19個）　□　グレード3　（20個以上，または多数）	
MESの個数	安静時　　個，バルサルバ負荷時　　個	

経食道心エコー（コントラスト）	〈検査の実施の有無〉	□　実施　□　未実施
検査実施の場合は下記を記載		
検査日	20　　年　　月　　日	
実施者		
使用機材		
バルサルバ負荷の程度	□　良　□　不良　□　非実施	
右左シャントの有無	□　有　□　無　□　判定困難	
〈右左シャント有の場合は下記を記載〉		
カラードプラ法による卵円孔開存	□　有　□　無　□　判定困難	
MES検出のタイミング	□　安静時　□　3心拍以内　□　4心拍以降	
右左シャントの判定	□　グレード 1（1-5個）　□　グレード2　（6-19個）　□　グレード3　（20個以上，または多数）	
MESの個数	安静時　　個，バルサルバ負荷時　　個	
〈卵円孔開存が有と判定した場合、形態について下記を記載〉		
卵円孔開存高	mm，□　計測困難	
トンネル長	mm，□　計測困難	
心房中隔瘤	□　有　□　無　□　判定困難	
心房中隔振幅幅	左房側　　mm，右房側　　mm，両心房合計側　　mm，□　計測困難	
〈右心房内の構造物〉		
Eustachian弁/キアリ網	□　有　□　無　□　判定困難	

4. 経皮的卵円孔開存閉鎖機器

4.1 機器概要

本手引きでは、本邦において使用可能な経皮的卵円孔開存閉鎖機器である AMPLATZER PFO Occluder（以下 PFO オクルーダー）について概要を述べる。 PFO オクルーダーは形状記憶合金のワイヤーを編み込んだ自己展開式の閉鎖機器であり、左心房側と右心房側の 2 枚のディスクで構成される（**図 7**）。左心房側ディスクは 18～30mm、右心房側ディスクは 18～35mm であり、卵円孔開存部に合わせてサイズを選択する。また、PFO オクルーダーは X 線透視下で位置を確認するための X 線不透過マーカーを有し、ディスク内には閉鎖性を高めるための繊維布が縫付けられている。

PFO オクルーダーは 8～9Fr のデリバリーカテーテルを用いて大腿静脈より経皮的に心腔内に挿入し（**図 8**）、卵円孔開存部を通過させて左心房側で一方のディスクを展開する（**図 9**）。続いてデリバリーカテーテルを右心房側に移動させて、もう一方のディスクを展開することにより閉鎖する（図 10）。なお、展開後に位置の調節が必要な場合は PFO オクルーダーをデリバリーカテーテル内に引き戻してから再展開することが可能である。

PFO オクルーダーは MR Conditional であることが確認されており、1.5/3.0T で MRI 撮影することが可能である。

図 7. PFO オクルーダーの外観

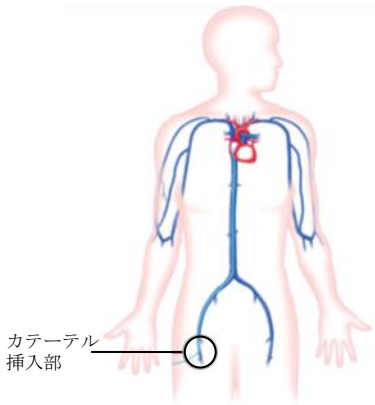


図 8. 挿入部

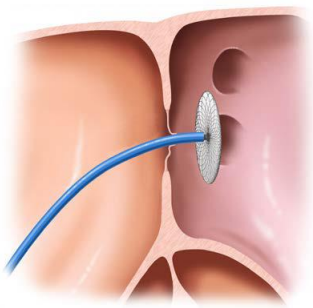


図 9. 左房側で展開

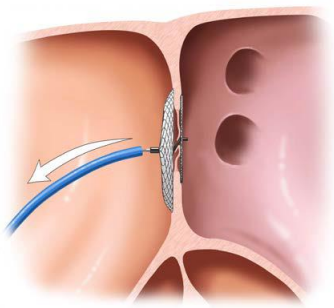


図 10. 右房側で展開後に留置

4.2　適応

「**2. 潜因性脳梗塞患者に対する経皮的卵円孔開存閉鎖術の適応基準**」および添付文書を参照のこと

4.3　手技手順

一般的な手順は以下の通りである。（添付文書を参照）

1. 大腿静脈への経皮的穿刺後、標準的な右心カテーテル操作を行う。
2. 右心造影を行い、PFO を同定し、左心房へカテーテルを挿入する。
3. PFO の形態評価に基づき、PFO オクルーダーのサイズを選択する。
4. デリバリーシステムを、ガイドワイヤーを介して PFO を通過させて左心房内に送達する。
5. 血管造影及び心エコー図をガイダンスとして、位置決めを行い、適切な部位に左心房ディスク、右心房ディスクを展開する。
6. 血管造影及び心エコー図を用いて、デバイスが展開された位置が適切であることを確認後、デリバリーシステムから離脱させる。

4.4　禁忌

1. 心臓内に腫瘤・疣贅または腫瘍が認められる患者
2. 留置部位及びアクセス経路に血栓を認める患者
3. 心臓内または血管内の構造が、デバイス留置の操作に適さない形状やサイズの患者
4. 術前に活動性心内膜炎を発症した患者、感染症が完治していない患者
5. 抗血栓療法が実施できない患者
6. 既知の凝固促進状態がある患者
7. ニッケルアレルギーがある患者

4.5　臨床成績

「**1.3 潜因性脳梗塞に対する卵円孔閉鎖術のエビデンス**」参照

4.6　有害事象

RESPECT 研究では、本治療を行った 499 例中、手技関連の重篤な有害事象が 12 例（2.4%）、デバイス関連の重篤な有害事象が 13 例（2.6%）にみられた。[2、13]

手技関連の有害事象：　薬剤アレルギー1、心房細動 1、心臓穿孔 1、心内血栓 1、下肢静脈血栓症 1、心嚢水貯留 1、心タンポナーデ 2、血管穿孔 1、穿刺部血腫 2、迷走神経反射 1

デバイス関連の有害事象：心房細動 1、心房粗動 1、心内血栓 1、胸部圧迫感 1、感染性心内膜炎 1、虚血性脳卒中 2、肺塞栓症 2、再治療を必要とする残存シャント 2、敗血症 1、一過性の心室細動 1

5. 周術期および長期管理

5.1 周術期管理

当該潜因性脳梗塞発症後から行われている抗血栓療法を継続しながら、術中は全身ヘパリン化して手技を施行する。以下、術前抗血栓療法が抗血小板療法の場合と抗凝固療法の場合に分け、述べる。

5.1.1 術前に抗血小板療法を施行されている症例の場合

抗血小板薬 1 剤投与中であれば、本治療施行の周術期は抗血小板薬 2 剤併用療法（例えばアスピリン＋クロピドグレル）に変更、抗血小板薬 2 剤投与中であればそれを継続し、本治療施行後最低 1 か月間は 2 剤で加療を継続する。それ以降は、抗血小板薬 1 剤（アスピリン等）に減量する。

5.1.2 術前に抗凝固療法を施行されている症例の場合

抗凝固療法のみを継続している症例で本治療の施行が可能かどうかを判断できる科学的根拠は、現時点では示されていない。しかしながら、本邦において心房中隔欠損症例に対する経皮的閉鎖術が施行される場合、抗凝固療法をそのまま継続して、あるいはさらに 1 剤の抗血小板薬を追加して行われているのが実状である。本手引きではこの実状を鑑み、抗凝固療法が施行されている症例で本治療を施行する場合、各施設の方針や施行医の判断のもと、抗凝固療法のみを継続して、あるいは抗凝固療法に加え抗血小板薬 1 剤を 1 ヶ月程度併用して施行することを推奨する。術後 1 ヶ月以降は、個々の症例に応じて抗凝固療法あるいは抗血小板療法を継続する(次項の術後長期管理も参照されたい)。

5.2 術後長期管理

閉鎖機器留置後に抗血栓療法を中止することに対する安全性は確認されていないため、抗血栓療法を中止する必要がある場合は慎重に検討する必要がある。また、本治療施行後は、閉鎖機器による血栓形成の予防のために一定期間の抗血栓療法を行う必要がある。

5.2.1 抗血栓療法の期間

REDUCE 試験 [3] ・CLOSE 試験 [4] においては、本治療施行後の観察期間中（すなわち数年間）は、抗血小板薬の投与が継続された。RESPECT 研究 [2] においては、本治療施行 6 か月後の時点で各施設の判断により抗血小板薬の中止が可能となっているが、6 か月経過後も継続されている症例が多かった。従って、本治療施行後の抗血小板療法の中止の可否についての科学的根拠はない状況である。閉鎖機器による血栓形成の予防に関しては、本邦において心房中隔欠損症例に対する本治療施行が施行される場合、抗血小板療法は 6 ヵ月程度継続の後、中止されることが多い。一方で、本閉鎖機器の対象となる潜因性脳梗塞の原因は、卵円孔開存症のみとは限らない。従って本治療の対象となる患者の脳梗塞二次予防の観点からは、現時点のエビデンスを鑑み抗血栓療法を長期継続することを考慮する必要がある。

5.2.2 抗凝固療法施行症例での抗血小板療法への変更

肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2017 年改訂版：2016-2017 年度合同研究班報告）に準じて、抗凝固療法の中止が可能となれば、抗血小板薬への変更を行うことを検討してもよい。ただ

し、本治療施行後は大半の症例で抗血小板療法が実施された RESPECT 試験においては、本治療施行群で肺塞栓症を含めた静脈血栓塞栓イベント発症率が高かった。従って本治療の対象となる患者の静脈血栓塞栓イベント予防の観点からは、本治療施行後における抗凝固療法から抗血小板薬への変更は慎重に判断する必要がある。

5.3 術後経過観察

1. 経胸壁心エコー図による留置デバイスの観察

   デバイス留置後、1、3、6、12、24、36 ヵ月後に経胸壁心エコー図を用いてデバイスの留置状態を確認し、必要であれば適切な処置を講じる。その後は 1 年毎の観察が推奨されるが、個々の症例に応じてブレインハートチームで判断を行う。

2. 臨床症状・徴候の観察

   本治療後は、一過性の心房細動や頭痛が発生しうることが報告されているが，2017 年に公表された 3 研究を含むメタ解析ではこれら合併症が本治療法の有効性に影響を及ぼすことはなかった。[14-16]。治療後はこれらの観察を適宜行い、特に 60 歳以上の患者における心房細動と脳梗塞の発生率は未だ明らかではないため、慎重な経過観察を行う必要がある。

3. MRI 検査の可否

   MRI 検査に関しては、本デバイスを留置した直後から施行可能である。

6. 治療実施体制

6.1 実施医療機関

潜因性脳梗塞に対する卵円孔開存閉鎖術を施行するためには、充分な脳梗塞の原因検索を行うと同時に、安全に機器の留置を行う必要がある。したがって、本治療を実施する医療機関には、日本脳卒中学会専門医、日本循環器学会専門医、および日本心血管インターベンション治療学会専門医または認定医が在籍していることが必須であり、これらの医師から構成されるブレインハートチームにおいて情報を共有し、脳梗塞病型診断の確認、「内科的治療（抗血栓療法)」のみと「閉鎖術（＋抗血栓療法)」の比較、アプローチの難易度、併存疾患の有無等を多角的に検討した上で、患者（および家族）に本治療の有効性と安全性を説明し、施行の最終決定を行う。患者は脳卒中専門医とカテーテル治療施行医の双方の診察を外来または入院中に受けること。

- 脳梗塞の病型診断は脳卒中専門医が行う。各種検査の結果を「卵円孔開存の関与があり得る潜因性脳梗塞の診断基準」に当てはめ、本治療の対象となりうる症例の選択を行う。
- 循環器内科医は、卵円孔開存の診断、及び解剖学的リスクの評価を行う。
- カテーテル手技担当医は、当該症例におけるカテーテルアプローチの難易度等の判断を行う。

6.2 治療実施施設基準

- 日本循環器学会認定循環器専門医が３名以上在籍する循環器専門医研修施設であること
- 日本心血管インターベンション治療学会専門医もしくは認定医が３名以上在籍する心血管インターベンション治

療学会認定研修施設で，２年間の先天性心疾患もしくは構造的心疾患に対するカテーテルインターベンションの症例数が 80 例以上の施設。

- 日本脳卒中学会専門医が 1 名以上在籍する脳卒中学会認定研修教育施設であること。脳卒中の診療科を有さない循環器専門施設の場合は，近隣の脳卒中学会認定研修教育施設と文書による診療連携を確立し，定期的なブレインハートチーム協議が行われていること
- 心臓血管外科専門医が１名以上在籍する心臓血管外科専門医認定修練施設で、開心術（OPCAB を含まない）の症例が年間 50 例以上あり，緊急開心術が実施可能であること
- 日本超音波医学会認定超音波専門医、日本周術期経食道心エコー（JB-POT）認定試験合格者、ないし 日本心エコー図学会が認証している「SHD 心エコー図認証医」が 1 名以上在籍し，先天性心疾患あるいは構造的心疾患に対し年間 100 例以上の経食道心エコー図を実施していること，そのうち 10 例以上は卵円孔開存診断を目的としたバブルスタディーが実施されていること
- 日本心血管インターベンション治療学会が実施する「経皮的卵円孔開存閉鎖術研修プログラム」を受講し，本手技の目的と内容を習熟した担当医が２名以上在籍すること
- 全身麻酔ができ経食道心エコー図もしくは心腔内心エコー図が実施可能なカテーテル室を有すること。ただし本手技に十分習熟するまでは，全身麻酔を用いた経食道心エコー図による手技を推奨する。
- 医療安全研修が行われていること
- 実施症例の全例登録を確約すること

6.3 治療実施医基準

- 本治療を実施する術者は、日本心血管インターベンション治療学会専門医もしくは認定医、あるいは経皮的心房中隔欠損閉鎖術の術者資格を有する日本循環器学会専門医であること。
- 経皮的心房中隔欠損閉鎖術の術者認定を受け過去 3 年間に 25 症例以上実施した医師で，日本心血管インターベンション治療学会が主催する「経皮的卵円孔開存閉鎖術研修プログラム」を受講し認定を受けていること
- 経皮的心房中隔欠損閉鎖術の術者認定を受けたが過去 3 年間に 25 症例に満たない医師は日本心血管インターベンション治療学会が主催する「経皮的卵円孔開存閉鎖術研修プログラム」を受講し認定を受け，日本心血管インターベンション治療学会が認定した指導医のもと，2 例以上の閉鎖術を実施し単独施行の認定を得ること
- 経皮的心房中隔欠損閉鎖術の術者認定をもたない医師は，日本心血管インターベンション治療学会が主催する「経皮的卵円孔開存閉鎖術研修プログラム」を受講し認定を受けること。さらに日本心血管インターベンション治療学会が認定した指導医の施設で 2 例以上の閉鎖術を見学し，その後指導医の補助のもと 3 例以上の閉鎖術を実施し単独施行の認定を得ること

6.4 留意事項

- 卵円孔開存は形態が多様であり，場合によっては心房中隔欠損閉鎖栓の選択が望ましい症例が存在する。特に注意を要する卵円孔開存形態（大きな心房中隔瘤を有する症例，安静時より有意な左右短絡を認める症例など）に本治療を実施する場合には，日本心血管インターベンション治療学会が認定した指導医と緊密に連携を取り治療計画を立てる必要がある。このため本治療を国内に導入するにあたっては，安全性担保のため一定期間（導入後

1 年）は手技が最も類似する心房中隔欠損閉鎖術を 25 例以上実施した医師が在籍する施設のみでの実施とする。この期間を用いて，実施数 25 例未満の医師が在籍する施設やこれまで経皮的心房中隔欠損閉鎖術の実施経験のない医師が在籍する施設は「経皮的卵円孔開存閉鎖術研修プログラム」を受講し，本治療の目的・内容を理解する。

- 日本心血管インターベンション治療学会に設置される専門委員会は，本治療に関する安全性，有効性，新たな知見に関し調査を行い，その評価と情報公開を行う。また安全性に問題があると判断される施設、実施症例の登録を怠っている施設等に対して該当施設の治療チームの再教育や閉鎖栓の供給停止等、本治療が適切に実施されるための対応を求めることができる。
- 施設認定の申請書類には、本治療研修プログラム受講修了者全員の氏名を明記すること。
- 今後、関連学会などで本治療法施行に関連する適応基準や認定医制度が設けられた場合には、日本脳卒中学会，日本心血管インターベンション治療学会，日本循環器学会などの機関で構成される委員会で協議する。

7. 本治療の位置づけ

潜因性脳梗塞に対する卵円孔閉鎖デバイス留置による閉鎖術の有効性について検討したランダム化比較試験の多くは、抗血小板薬単独療法と卵円孔閉鎖術の併用療法とを比較し、対象患者は 18 歳から 60 歳まで、観察期間は 2 年から 6 年程度であった。また、本治療の有効性は、シャント量の多い PFO や心房中隔瘤を伴う PFO などのいわゆる high risk PFO 症例で確認されているのが実状である。したがって、本治療を施行する場合には、脳卒中専門医と循環器専門医によるブレインハートチームを確立し、そのチームによって診断された奇異性脳塞栓症例およびその疑い例に対して、これらの条件を充分に考慮し治療を検討する必要がある。

本来の目的である、奇異性脳塞栓症に対する治療としては、深部静脈血栓症の存在が確認されれば抗凝固療法が行われるが、抗凝固薬と卵円孔閉鎖術の併用療法との比較試験はなく、特に新規抗凝固薬と本治療の有効性は示されていないことに留意する。

卵円孔開存閉鎖術中および留置後の合併症として、心房細動、心タンポナーデ、肺塞栓などが報告されているが、これら合併症が本治療法の有効性に影響を及ぼすことはない。ただし、60 歳を超える潜因性脳梗塞例では、潜在性心房細動を有する可能性が高く、潜在性心房細動を充分に否定した上で本療法の適応を検討しなければならない。

我が国では卵円孔開存閉鎖術の有効性に関する知見が集積されていないこと、本治療の適応は原則として 60 歳までの患者であることに十分留意すべきである。潜因性脳梗塞に対する卵円孔開存閉鎖デバイスを用いた閉鎖術の有効性と安全性を確認するため、これを行う医師は市販後調査や各種の臨床研究に積極的に協力する責務がある。

謝辞：本手引きの作成にあたっては、赤阪隆史先生（和歌山医科大学　循環器内科）、金子英弘先生（東京大学　循環器内科）、中村正人先生（東邦大学大橋病院　循環器内科）、橋本洋一郎先生（熊本市民病院　神経内科）の 4 人から医学専門家としての意見をいただいた。

参考文献

1. Thompson T, Evans W. Paradoxical Embolism. QJM: An International Journal of Medicine, Volume os-23, Issue 90, 1 January 1930, Pages 135-150.
2. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. N Engl J Med. 2017;377(11):1022-32.
3. Sondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. N Engl J Med. 2017;377(11):1033-42.
4. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. N Engl J Med. 2017;377(11):1011-21.
5. Mohr JP. Cryptogenic stroke. N Engl J Med 318: 1197-1198, 1988.
6. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III, 1990.
7. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, 1993.
8. Saver JL. CLINICAL PRACTICE. Cryptogenic Stroke. N Engl J Med. 2016 May 26;374(21):2065-74.
9. Ueno Y, Iguchi Y, Inoue T, Shibazaki K, Urabe T, Kimura K. Paradoxical brain embolism may not be uncommon-prospective study in acute ischemic stroke. J Neurol. 2007 Jun;254(6):763-6.
10. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, Di Angelantonio E, Di Tullio MR, Lutz JS, Elkind MS, Griffith J, Jaigobin C, Mattle HP, Michel P, Mono ML, Nedeltchev K, Papetti F, Thaler DE. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. Neurology. 2013 Aug 13;81(7):619-25, 2013.
11. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, Felberg R, Herrmann H, Kar S, Landzberg M, Raizner A, Wechsler L. CLOSURE I Investigators. Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale. N Engl J Med. 2012 Mar 15;366(11):991-9
12. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. N Engl J Med. 2013;368(12):1083-91.
13. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. N Engl J Med. 2013;368(12):1092-100.
14. Ando T, Holmes AA, Pahuja M, Javed A, Briasoulis A, Telila T, Takagi H, Schreiber T, Afonso L, Grines CL, Bangalore S. Meta-Analysis Comparing Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy to Prevent Recurrent Cryptogenic Stroke. Am J Cardiol. 2018 Mar 1;121(5):649-655.
15. Vaduganathan M1, Qamar A1, Gupta A1, Bajaj N1, Golwala HB1, Pandey A2, Bhatt DL. Patent Foramen Ovale Closure for Secondary Prevention of Cryptogenic Stroke: Updated Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Am J Med. 2018 May;131(5):575-577.
16. Mojadidi MK, Elgendy AY, Elgendy IY, Mahmoud AN, Elbadawi A, Eshtehardi P, Patel NK, Wayangankar S, Tobis JM, Meier B. Transcatheter Patent Foramen Ovale Closure After Cryptogenic Stroke: An Updated Meta-Analysis of Randomized Trials. JACC Cardiovasc Interv. 2017 Nov 13;10(21):2228-2230.
17. Toyoda K, Okumura K, Hashimoto Y, Ikeda T, Komatsu T, Hirano T, Fukuda H, Matsumoto K, Yasaka M. Cryptogenic ischemic stroke and embolic stroke of undetermined source: clinical implications and importance for detection of covert atrial fibrillation in Japan. 脳卒中 38: 77-85, 2016.
18. 北川泰久. 頭痛診療における Missing Link 片頭痛と脳梗塞. 臨床神経学. 2014;54(12):1000-2.
19. 片頭痛に対する経皮的卵円孔閉鎖術に関するステートメント委員会. 片頭痛に対する経皮的卵円孔閉鎖術に関するステートメント. 2017.
20. Pristipino C, Bedogni F, Cremonesi A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke. N Engl J Med. 2013;369(1):89-90.
21. Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Cardaioli P, Giordan M, Braggion G, Aggio S, et al. Permanent right-to-left shunt is the key factor in managing patent foramen ovale. J Am Coll Cardiol. 2011;58(21):2257-61.
22. Goel SS, Tuzcu EM, Shishehbor MH, de Oliveira EI, Borek PP, Krasuski RA. Morphology of the patent foramen ovale in asymptomatic versus symptomatic (stroke or transient ischemic attack) patients. Am J Cardiol. 2009;103(1):124-9.
23. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, Louis Mas J, Meier B, Scacciatella P, Hildick-Smith D, Gaita F, Toni D, Kyrle P, Thomson J, Derumeaux G, Onorato E, Sibbing D, Germonpre P, Berti S, Chessa M, Bedogni F, Dudek D, Hornung M, Zamorano J, Evidence Synthesis T, Eapci Scientific D. Initiatives C and International E. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. Eur Heart J. 2018.
24. Kobayashi K, Kimura K, Iguchi Y, Sakai K, Aoki J, Iwanaga T and Shibazaki K. Right-to-left-shunt detected by c-TCD using the orbital window in comparison with temporal bone windows. J Neuroimaging. 2012;22:80-84.
25. Mitsumura H, Arai A, Sato T, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, Terasawa Y, Kubota J and Iguchi Y. A novel probe attached to the neck can accurately detect a large patent foramen ovale. J Neurol Sci. 2018;392:122-125.
26. Komatsu T, Terasawa Y, Arai A, Sakuta K, Mitsumura H and Iguchi Y. Transcranial color-coded sonography of vertebral artery for diagnosis of right-to-left shunts. J Neurol Sci. 2017;376:97-101.
27. Jauss M, Zanette EJauss M. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. Cerebrovasc Dis. 2000 Nov-Dec;10(6):490-6.
28. Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, Gomez CR, Labovitz AJ. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. J Am Coll Cardiol. 18:1223-1229, 1991.
29. Wessler BS, Thaler DE, Ruthazer R, Weimar C, Di Tullio MR, Elkind MS, Homma S, Lutz JS, Mas JL, Mattle HP, Meier B, Nedeltchev K, Papetti F, Di Angelantonio E, Reisman M, Serena J, Kent DM. Transesophageal echocardiography in cryptogenic stroke and patent foramen ovale: analysis of putative high-risk features from the risk of paradoxical embolism database. Circ Cardiovasc Imaging. 7:125-131. 2014.
30. Hahn RT, Abraham T, Adams MS, Bruce CJ, Glas KE, Lang RM, Reeves ST, Shanewise JS, Siu SC, Stewart W and Picard MH. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. J Am Soc Echocardiogr. 2013;26:921-64.
31. Vale TA, Newton JD, Orchard E, Bhindi R, Wilson N and Ormerod OJ. Prominence of the Eustachian valve in paradoxical embolism. Eur J Echocardiogr. 2011;12:33-6.
32. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR and Mohr JP. Atrial anatomy in non-cardioembolic stroke patients. Journal of the American College of Cardiology. 2003;42:1066-1072.

利益相反一覧

	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫
井口　保之	/	/	/	B	/	/	A	/	/	/	/	/
岩間　亨	/	/	/	A	/	A	A	/	/	/	/	/
大木　宏一	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
片岡　大治	/	/	/	/	/	/	/	B	/	/	/	/
河野　浩之	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
山上　宏	/	/	/	B	/	A	/	/	/	/	/	/
河村　朗夫	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
福井　重文	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
赤木　禎治	A	/	/	A	/	A	/	/	/	/	/	/
金澤　英明	/	/	/	B	/	/	/	/	/	/	/	/
原　英彦	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

申告者

① 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額
1 つの企業・団体からの報酬額が年間 100 万円以上のものを記載
A:100 万円以上、B：500 万円以上、C：1,000 万円以上

② 株の保有と、その株式から得られる利益（1 年間の本株式による利益）
1 つの企業の 1 年間の利益が 100 万円以上のもの、あるいは当該株式の 5%以上保有のものを記載
A:100 万円以上、B：500 万円以上、C：1,000 万円以上、D：当該全株式の 5%以上を保有

③ 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬
1 つの特許使用料が年間 100 万円以上のものを記載
A:100 万円以上、B：500 万円以上、C：1,000 万円以上

④ 企業や営利を目的とした団体より、会議の出席（発表、助言など）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料などの報酬
1 つの企業・団体からの講演料が年間合計 50 万円以上のものを記載
A:50 万円以上、B：100 万円以上、C：200 万円以上

⑤ 企業や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料
1 つの企業・団体からの原稿料が年間合計 50 万円以上のものを記載
A:50 万円以上、B：100 万円以上、C：200 万円以上

⑥ 企業や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費
1 つの企業・団体から、医学系研究（共同研究、受託研究、治験など）に対して、申告者が実質的に使途を決定し得る研究契約金で実際に割り当てられた年間 100 万円以上のものを記載
A:100 万円以上、B：1,000 万円以上、C：2,000 万円以上

⑦ 企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金
1 つの企業・団体から、申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して、申告者が実質的に使途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた 100 万円以上のものを記載
A:100 万円以上、B：500 万円以上、C：1,000 万円以上

⑧ 企業などが提供する寄附講座
企業などからの寄附講座に所属している場合に記載
A:あり、B：なし

⑨ その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行、贈答品など）
１つの企業・団体から受けた報酬が年間５万円以上のものを記載
A:5 万円以上、B：20 万円以上、C：50 万円以上

申告者の配偶者、一親等内の親族、または収入・財産的利益を共有する者の申告事項

① 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額
1 つの企業・団体からの報酬額が年間 100 万円以上のものを記載
A:100 万円以上、B：500 万円以上、C：1,000 万円以上

② 株の保有と、その株式から得られる利益（1 年間の本株式による利益）
1 つの企業の 1 年間の利益が 100 万円以上のもの、あるいは当該株式の 5%以上保有のものを記載
A:100 万円以上、B：500 万円以上、C：1,000 万円以上、D：当該全株式の 5%以上を保有

③ 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬
1 つの特許使用料が年間 100 万円以上のものを記載
A:100 万円以上、B：500 万円以上、C：1,000 万円以上