

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 第2版

2023年6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 第2版

2023年6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 内科学講座 脳神経内科
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 脳神経内科
片岡 大治	国立循環器病研究センター 脳神経外科
河野 浩之	杏林大学 脳卒中医学
山上 宏	国立病院機構大阪医療センター 脳神経内科

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	藤田医科大学 循環器内科

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	----- 4
1. 潜因性脳梗塞と卵円孔開存	----- 4
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	----- 8
3. 卵円孔開存の診断基準	----- 10
4. 経皮的卵円孔開存閉鎖機器	----- 17
5. 周術期および長期管理	----- 19
6. 治療実施体制	----- 21
7. 本治療の位置づけ	----- 23
参考文献	----- 24
付録	----- 26
利益相反一覧	----- 27

はじめに

2019年5月に初版「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（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編）」は上梓された。2022年初頭には経皮的卵円孔開存閉鎖術（以下，本治療）の実施可能施設数は100を超え，本治療は脳梗塞再発予防の重要な選択肢の一つとして広く認識されつつある。重要な点は，卵円孔開存の関与があり得る潜因性脳梗塞（十分な原因検索を行った上でも卵円孔開存以外に脳梗塞の原因が特定できない例）の再発予防を目的とした本治療の適応を遵守することである。脳梗塞の基本三病型（アテローム血栓性脳梗塞，心原性脳塞栓症，ラクナ梗塞）とその他の脳梗塞（特殊な疾患が原因となる脳梗塞）以外に約25%を占める潜因性脳梗塞に対し，脳梗塞発症機序と原因疾患を評価し，卵円孔開存を有する場合には本治療の適否を十分に検討することが肝要である。

この基本方針に従い，脳卒中治療ガイドライン2021（日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会編集）は本治療に関連する推奨を掲載し，周知を図っている⁽¹⁾。さらに3学会が中心となり，経カテーテル的心臓短絡疾患治療基準管理委員会（<https://pfo-council.jp/>）を設立し，施設認定，実施症例登録，有害事象報告と安全性確認を進めている。本邦における経験例が増加するに従い，1) Brain-Heart Teamの病院内および病院間での連携，2) 本治療実施後の抗血栓療法，3) 長期的な再発予防と安全性の確認，4) 新規デバイスの登場など課題が明らかになり，初版作成時から本治療をとりまく環境は大きく変化しつつある。この現状を鑑み，2023年6月「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」を改訂することとした。本手引きに従った適応と手技が周知され，本治療による脳梗塞再発予防の恩恵を享受できる患者が増えることを願いたい。

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，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である。1988年にすでに「どこまで原因検索を進めればよいか」具体的な指針がない中，潜因性脳梗塞の一部に卵円孔開存 (patent foramen ovale: PFO) が関与する可能性が示唆されていた⁽²⁾。1990年のNational Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III (NINDS III) 分類⁽³⁾では，基本三病型（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。1993年に提唱されたTOAST分類では，基本三病型の診断基準を厳密に定義し，高リスク塞栓源心疾患と中リスク塞栓源心疾患を提示したが，分類不能が増加するという欠点が生じた⁽⁴⁾。その欠点を補うために2005年に登場したSSS-TOAST分類では，1) 後述する「塞栓源となり得る高リスク塞栓源心疾患（基準の明確化）と低リスク塞栓源心疾患」の提示，2) 「other causes および undetermined causes」に該当する具体的な診断名，3) 各病型の診断確度 (evident, probable, possible, unknown, and unclassified) を列記し，著しく進歩した脳梗塞の診断技術に即した基準を提唱した⁽⁵⁾。なおSSS-TOAST分類ではラクナ梗塞の長径は1.5–2.0 cm未満と幅を持たせている。2016年に保険収載された潜因性脳梗塞に対する植込み型心電計の臨床応用により，潜因性脳梗塞の病態精査の重要性が広く認識されるようになった。まず卵円孔開存を含む発症機序（低リスク塞栓源心疾患，atrial cardiopathy，無症候性心筋梗塞，悪性腫瘍，潜在性心房細動，凝固線溶異常，膠原病，非狭窄性プラーク，大動脈弓部粥腫病変，非動脈硬化性血管病等）を検索する。特に高齢者では潜在性心房細動，悪性腫瘍，若年者は卵円孔開存，膠原病を含む内科疾患の合併に留意し，急性期入院後の精査で病型診断に応じた適切な再発予防戦略を立案することが重要である⁽⁶⁾。

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。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%⁽⁷⁾にすぎず，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」の確定診断例ではない。その原因は，卵円孔開存の診断精度が一定でないこと，卵円孔開存の解剖学的リスク評価が不十分であること，さらに静脈血栓の検索が困難なことがあげられる。すなわち，卵円孔開存が脳梗塞発症に対し，どの程度寄与しているかを評価することが重要である。

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⁽⁸⁾、PC Trial 研究⁽⁹⁾、RESPECT 研究⁽¹⁰⁾）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。しかし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た。

2017年に3つの無作為化臨床試験、RESPECT 研究⁽¹¹⁾、REDUCE 研究⁽¹²⁾、CLOSE 研究⁽¹³⁾、さらに2018年に DEFENSE-PFO 研究⁽¹⁴⁾の結果が公表された（表1）。「卵円孔開存の関与が疑わしい」若年性脳梗塞例（主に60歳未満）を対象とした場合、主に抗血小板療法による内科的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。また解剖学的高リスク PFO を有する潜因性脳梗塞例を対象とした場合、2年間の観察期間で本治療施行群に脳梗塞再発は認めなかった⁽¹⁵⁾。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⁽¹⁶⁻¹⁸⁾。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 研究をもとに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。これらを含む6つの無作為化臨床試験に対する sequential analysis の結果からは、特に CLOSE 研究と DEFENSE-PFO 研究の結果が後押しとなり、内科的治療に対する本治療の優越性を示し得た。特に解剖学的高リスク PFO を有する場合は本治療による脳梗塞再発予防効果が上昇することが示されている^(19,20)。

表 1. 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	REDUCE	CLOSE	DEFENSE-PFO
症例数 (平均年齢)	980 例 (45.9 歳)	664 例 (45.2 歳)	663 例 (記載なし)	120 例 (記載なし)
症例選択基準 (主要なもの)	PFO(+)の潜因性脳梗塞 18～60 歳, mRS 2 以下	PFO(+)の潜因性脳梗塞 18～59 歳	PFO 以外の原因のない脳梗塞 16～60 歳 mRS 3 以下	解剖学的高リスク PFO(+)の 潜因性脳梗塞
PFO 特性	心房中隔瘤合併 36% Substantial shunt 合併 49%	Large shunt 合併 43% 心房中隔瘤合併 20%	Large shunt 91% 心房中隔瘤合併 34% 全例心房中隔瘤合併か Large shunt を認める	全例に心房中隔瘤, 2 mm 以上開存する PFO, 心房中隔の高可動のいずれ か, もしくはすべてを認める
使用デバイス	Amplatzer: 100%	Cardioform: 61% HELEX: 43%	複数 (11 種類) Amplatzer: 51%	Amplatzer: 100%
技術的成功率	99.1%	98.8%	99.6%	100%
PFO 完全閉鎖率	71.3% (術後 6 カ月)	75.6% (術後 12 カ月)	記載なし	98.3% (1 例に術後シャント開存を認めたが, 術後 2 カ月で消失)
後療法	1 カ月: ASA+CLO 2～6 カ月: ASA のみ 以降: 各施設判断	対照群と同じ薬剤を観察期間中継続	3 カ月: ASA+CLO それ以降: ASA, CLO, ASA+DIP の いずれかを観察期間中継続	6 カ月: ASA+CLO (推奨) それ以降: ASA, CLO, ASA+CLO, WF 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 or DOACs	ASA, ASA+CLO, ASA+CLZ, WF の いずれか
エンドポイント	脳梗塞再発+早期死亡	症候性脳梗塞再発	脳卒中発症	脳卒中発症+心血管死亡+ 重篤な出血事象
観察期間	5.9 年 (中央値)	3.2 年 (中央値)	5.3 年 (平均値)	2.8 年 (中央値)
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)	記載なし
NNT	42 (5 年間観察)	28 (2 年間観察)	20 (5 年間観察)	10 (2 年間観察)
備考	脱落: 20.8% 手術群 vs 33.3% 対照群	心房細動検出率: 6.6% 手術群 vs 0.4% 対照群	心房細動検出率: 4.6% 手術群 vs 0.9% 対照群	6 カ月後 MRI での脳虚血: 8.8% 手術群 vs 18.4% 対照群

PFO: 卵円孔開存, mRS: modified Rankin Scale, ASA: アスピリン, CLO: クロピドグレル, DIP: 徐放性ジピリダモール, WF: ワルファリン, DOACs: 直接作用型経口抗凝固薬, CLZ: シロスタゾール, NNT: number needed to treat

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、初版と同様に「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2および表3）。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⁽²¹⁾の定義と、RE-SPECT 研究⁽¹¹⁾、REDUCE 研究⁽¹²⁾、CLOSE 研究⁽¹³⁾、DEFENSE-PFO 研究⁽¹⁴⁾の対象をもとに作成した。ただし、本治療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必要がある。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、卵円孔開存を有し、それを介する塞栓症が発症機序と推測される潜因性脳梗塞例等）である脳梗塞*に対して施行が検討されるべきである。

*一過性の神経症候を認め、CTあるいはMRIで責任病巣として急性梗塞の所見がある場合は脳梗塞と診断する。

表2. 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. 梗塞巣に関連する頸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3参照）
5. 大動脈原性脳塞栓症の確診例ではない
6. 脳梗塞を起こし得る特殊な原因（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：CTあるいはMRIで急性梗塞巣が認められれば、症状が24時間以内に消失しても卵円孔開存閉鎖術の対象となり得る（CQ1参照）。

付記2：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⁽²²⁾、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⁽²³⁾。したがって、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。

付記3：バルサルバ負荷が加わるエピソードと関連する脳梗塞発症の病歴であることも診断の参考になる。

表3. 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カ月以内の心筋梗塞、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うっ血性心不全、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

CQ 1. 一過性脳虚血（transient ischemic attack: TIA）は卵円孔開存閉鎖術の治療対象となるのか。

A. ICD-11 および日本脳卒中学会の定義に基づく TIA は本治療の有効性が証明されていないので、対象とならない。TIA の定義は ICD-11 で「局所脳または網膜の虚血に起因する神経機能障害の一過性のエピソードであり、急性梗塞の所見がないもの。神経機能障害のエピソードは、長くとも 24 時間以内に消失すること」と修正された⁽²⁴⁾。日本脳卒中学会もこの定義を取り入れた（2019 年 10 月）。したがって、頭部 CT または MRI で責任病巣が確認された一過性の神経機能障害例は脳梗塞と診断され、本治療の対象となる。現行の定義に基づく TIA（画像変化を認めない一過性神経機能障害）に対する本治療の有効性は証明されていないため、治療対象とはならない。定義の変更に対応して第2版では表2付記1を修正した。

CQ 2. 卵円孔開存が確認された場合、それが脳梗塞の発症にどの程度寄与しているか、どのように判断するのか。

A. 脳卒中専門医による詳細な検討により脳梗塞発症の他の原因がないことを確認することが大前提である。この点を踏まえた上で動脈硬化のリスク、画像所見、年齢を項目として0～10点の間で加点評価する Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) スコアが提唱されている（表4）⁽²⁵⁾。RoPE スコアが高値の患者は卵円孔開存の脳梗塞発症寄与度が高いが、脳梗塞再発率は低い（RoPE スコア9～10、2%/年）。解剖学的高リスク PFO（2.1で後述）を有し RoPE スコアが高い場合の脳梗塞再発率は明らかになっていない。また、卵円孔開存が関与する脳梗塞（PFO-associated stroke）について、RoPE スコアと卵円孔開存の解剖学的リスク評価等を組み合わせた診断アプローチも提唱されている（表5）^(15, 26)。バルサルバ負荷が加わるエピソードと関連する脳梗塞発症の病歴であることも診断の参考になる。

表 4. 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) ・ 一過性脳虚血発作の既往なし*	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 25 より出典) *当該(直近の)脳梗塞より前の脳梗塞・一過性脳虚血発作の既往について判断

表 5. 他の原因がない塞栓性脳梗塞における卵円孔開存の関連性についての診断アプローチ
PFO-Associated Stroke Causal Likelihood (PASCAL) classification system

PFO の塞栓源リスク	検査所見	RoPE スコア ≤ 6	RoPE スコア ≥ 7
極めて高い	血栓が嵌頓した PFO	Definite	Definite
高い	(1) 脳梗塞発症早期に肺塞栓症/深部静脈血栓症が確認され、かつ (2a) 心房中隔瘤を伴う PFO (2b) シヤント量の多い PFO のいずれかがある	Probable	Highly probable
中等度	(1) 心房中隔瘤を伴う PFO (2) シヤント量の多い PFO のいずれかがある	Possible	Probable
低い	心房中隔瘤を伴わず、シヤント量の少ない PFO	Unlikely	Possible

(文献 15 より出典) PFO：卵円孔開存

CQ 3. 卵円孔開存が関与する脳梗塞の可能性はあるが、その他にも脳梗塞発症の原因がある場合に本治療は治療対象となるのか。

A. 卵円孔開存を有し、かつ複数の原因が発症に関与する潜因性脳梗塞と診断した場合は、脳卒中専門医および循環器専門医による診療チーム (Brain-Heart Team) で脳梗塞発症機序を十分に検討し、本治療の適否を慎重に判断する。

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 6 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 2) 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⁽¹¹⁻¹³⁾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。先行研究^(11-13, 27)では、シヤ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) でも右左シヤ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、下大静脈と卵円孔開存のなす角度が 10 度以下の Low-angle PFO は解剖学的に塞栓症の高リスクとされており^(11-13, 27-30)、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 (詳細は 3.4 参照)。

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。

2021年に改訂発刊された「脳卒中治療ガイドライン2021（日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会編集）」⁽¹⁾では、卵円孔開存の関与が疑われる潜因性脳梗塞例（奇異性脳塞栓症確診例を含む）に対する経皮的卵円孔開存閉鎖術の推奨が明確化された（表7）。

60歳以上の高齢者を含む潜因性脳梗塞患者を対象としたDEFENSE-PFO研究⁽¹⁴⁾、およびそのサブ解析⁽³¹⁾の結果が報告され、薬物治療群に対する経皮的卵円孔開存閉鎖術の優越性が示された。しかし、60歳以上のみを対象とした無作為化臨床試験の報告はなく、本手引きでは原則60歳未満が閉鎖術の適応となることを初版から踏襲する。

なお、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。

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を施行することは妥当である
 - ・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：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勧められる
 - ・下記のような機能的・解剖学的に高リスクの卵円孔開存（ハイリスク PFO）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
 - ✓Low-angle PFO $\leq 10^\circ$
 - ・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

付記1：高リスクのPFOの診断については「3. 卵円孔開存の診断基準」参照。

表7. 脳卒中治療ガイドライン2021における経皮的卵円孔開存閉鎖術の推奨度

- ・60歳未満の卵円孔開存の関与が疑われる潜因性脳梗塞例（奇異性脳塞栓症確診例を含む）に対して、経皮的卵円孔開存閉鎖術を行うことは妥当である（推奨度Bエビデンスレベル高）
- ・特に再発リスクの高い卵円孔開存（シャント量が多い、心房中隔瘤合併など）を有する場合、経皮的卵円孔開存閉鎖術が勧められる（推奨度Aエビデンスレベル高）
- ・60歳以上の卵円孔開存の関与が疑われる潜因性脳梗塞例（奇異性脳塞栓症確診例を含む）に対する経皮的卵円孔開存閉鎖術の有効性は確立していない（推奨度Cエビデンスレベル低）

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8に示す。検査の目的は、脳梗塞病型診断、右左シャント検出・奇異性脳塞栓症診断、および卵円孔開存の評価に大別される。

経食道心エコー図は、マイクロバブルテストによる右左シャント検出の他に、左心房（特に左心耳）や大動脈の観察による心原性・大動脈原性塞栓症の病型診断と、閉鎖術施行を念頭にした卵円孔開存の詳細な解剖学的評価という目的も併せ持つ。一方、経頭蓋超音波ドプラ法や経胸壁心エコー図は、経食道心エコー図よりもバルサルバ負荷がかかりやすいので右左シャントの検出感度が高く、侵襲も少ないため、スクリーニング検査として有用である。右左シャントが関与する潜因性脳梗塞を疑う場合、患者への負担・侵襲軽減の観点から、まずは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をスクリーニング検査として行い、卵円孔開存の可能性がある場合には、その詳細な評価と他病型除外の目的も併せて経食道心エコー図を行うことが推奨される（詳細は3章を参照）。

また右左シャントが疑われる場合、肺動静脈瘻を鑑別するために胸部CT（非造影にて診断可能）を考慮する。経皮的卵円孔開存閉鎖術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、静脈血栓塞栓症検出のための検査も重要である。

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 8. 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. 脳梗塞病型診断のための基本検査	
・	塞栓性脳梗塞であることを示す脳画像検査：頭部 MRI（MRI 撮像禁忌・困難例では頭部 CT）
・	頭蓋内・外動脈評価のための画像検査：MRA, CTA（CT angiography）、頸部超音波検査、カテーテル脳血管造影検査
・	心房細動等の不整脈を検出する検査：12 誘導心電図、24 時間以上の心電図モニター（60 歳より高齢の場合は、1 週間以上の長期間心電図モニター、または植込み型心電図記録計による観察が推奨 ^{付記 1} される。ウェアラブルデバイス（スマートウォッチ等）による心房細動のスクリーニングも有用である）
・	心原性脳塞栓症鑑別のための心臓形態学的検査：経胸壁心エコー図、経食道心エコー図
・	大動脈原性塞栓症を評価する画像検査：大動脈 CTA、経食道心エコー図
・	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、脳動脈解離等）の検索のための各種検査
2. 右左シャント・奇異性脳塞栓症の可能性を検討するための検査	
・	右左シャント検出のためのスクリーニング検査：経頭蓋超音波ドブラ法または経胸壁心エコー図を用いたバルサルバ負荷マイクロバブルテスト
・	肺動静脈瘻を評価する画像検査：胸部 CT（非造影にて診断可能）
・	静脈血栓塞栓症（肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症）に関する画像検査：下肢静脈超音波検査、造影体部下肢 CT 等
3. 卵円孔開存を詳細に評価するための検査	
・	卵円孔開存閉鎖術を念頭に置いた卵円孔開存の計測・評価：経食道心エコー図（バルサルバ負荷マイクロバブルテストを含む）
・	高リスク卵円孔開存の評価：経胸壁心エコー図、経食道心エコー図

付記 1：60 歳より高齢の症例における経皮的卵円孔開存閉鎖術の有効性・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

潜在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、経頭蓋超音波ドブラ法、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（図 1）。心房中隔瘤を伴い安静時においてもカラードブラ法で右左、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、多くの場合、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。経食道心エコー図は卵円孔開存の確定診断に有用だが、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ことに注意する必要がある。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。そのため、十分なバルサルバ負荷をかけやすい経頭蓋超音波ドブラ法や経胸壁心エコー図検査を用いたスクリーニングを行うことが重要である（図 1）。

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る必要がある。

1. 経頭蓋超音波ドブラ法
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、経頭蓋超音波ドブラ法は検出感度が高く、スクリーニングに有用である。ただし、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検出感度も高いことから⁽³²⁾、スクリーニングに有用である⁽³³⁾。経食道心エコー図は卵円孔開存の形態診断が可能であるが、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9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

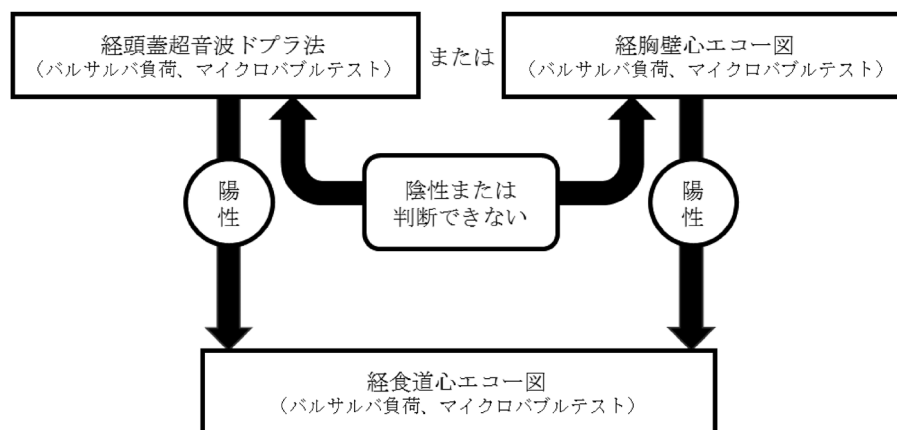


表9. コントラスト剤の作成方法

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(9 ml)と空気(1 ml)を手動的に10回以上攪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(1 ml)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10)

卵円孔開存の詳細な評価には経食道心エコー図は必須であるが、経頭蓋超音波ドプラ法は侵襲性が低く、右左シャント検出のスクリーニング検査として検出感度が高いため、本検査の実施を検討する。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micro-embolic signal (MES)を検出する。十分なバルサルバ負荷がかかっているかどうかは血流速度の低下で評価できる⁽³⁴⁾。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。中大脳動脈の描出が困難な症例では、頭蓋内内頸動脈⁽³⁵⁾、頭蓋外内頸動脈⁽³⁶⁾、脳底動脈、椎骨動脈⁽³⁷⁾のいずれかを観察し、MES検出を試みる。経頭蓋超音波ドプラ法は、専用装置、または既存のエコー装置に経頭蓋の設定を追加することにより実施可能である。

表 10. 経頭蓋超音波ドプラ法

患者の準備

仰臥位で 18G または 20G の注射針で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 micro-embolic signal (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⁾。

以下の分類は片側中大脳動脈検索の判定基準であり、両側中大脳動脈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（短時間に多数の MES が出現し、数え切れない）

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。かつては右左シャントの検出力が低いといわれていたが、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、量の多い右左シャントの検出感度は経食道心エコーよりも高く⁽³⁸⁾、卵円孔開存検出のスクリーニング検査として有用である。さらに、バルサルバ負荷時に、被験者の上腹部の右側を用手的に圧迫することにより、バルサルバ負荷を十分にかけることができ、右左シャントの検出感度が上昇する⁽³²⁾。バルサルバ負荷が十分かどうかは心房中隔の左房側への偏位で評価できるが、バルサルバ負荷時の画像のぶれなどにより描出が難しい場合もある。しかし、腹部圧迫法では十分なバルサルバ負荷がかかっていることを確認できる。コントラスト剤は、用手的に一気に注入した後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。

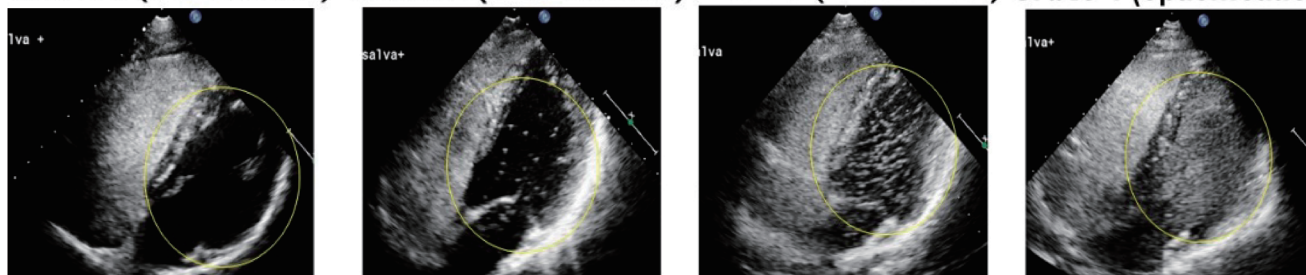
〈経胸壁心エコー図によるシャント量の判定〉

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

Grade 1 (1-5 bubbles) Grade 2 (6-19 bubbles) Grade 3 (≥ 20 bubbles) Grade 4 (opacification)



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

卵円孔開存の詳細な評価には、経食道心エコー図が必須である。経皮的卵円孔開存閉鎖術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。なお、自施設が経皮的卵円孔開存閉鎖術の実施医療機関ではない場合は、コントラスト経頭蓋超音波またはコントラスト経胸壁心エコー図により右左シャントの存在が疑われた段階で、経食道心エコー図未実施であっても、実施医療機関に相談することを考慮してもよい。自施設で経食道心エコー図を実施しても、閉鎖術実施医療機関で再度の経食道心エコー図を行う場合は患者負担が大きくなるからである。

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。

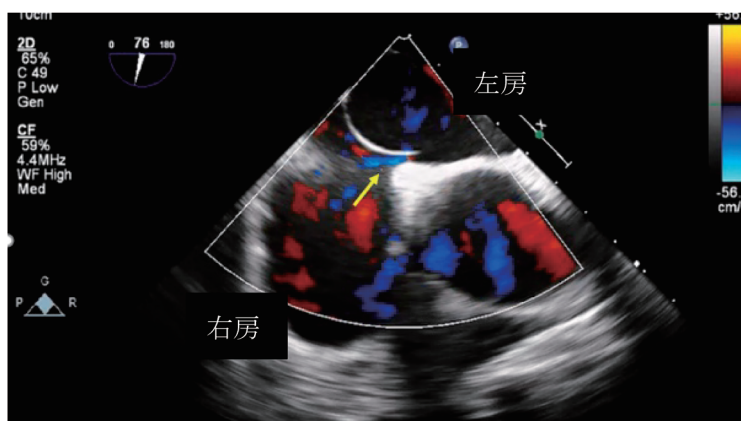
1. 右左シャントおよび卵円孔開存の有無
2. シャント量の評価
3. 心房中隔の形態（心房中隔瘤, hypermobile atrial septum）
4. 右心房内の構造物（下大静脈弁, キアリ網）
5. 卵円孔の形態（卵円孔開存高, トンネル長）
6. 下大静脈と卵円孔開存のなす角度

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

カラードブラ法による診断（図3）：経食道心エコー図で安静時に明らかな卵円孔開存を認める、またはカラードブ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）^(11, 13)での信号強度を上げることがポイントである。カラードブ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 経食道心エコー図でのカラードブラ法による診断



3.4.2 シャント量の評価 (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）が充満した後に、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^(39, 40)。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。

〈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

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



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十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様々な影響（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 心房中隔の形態（心房中隔振幅幅）

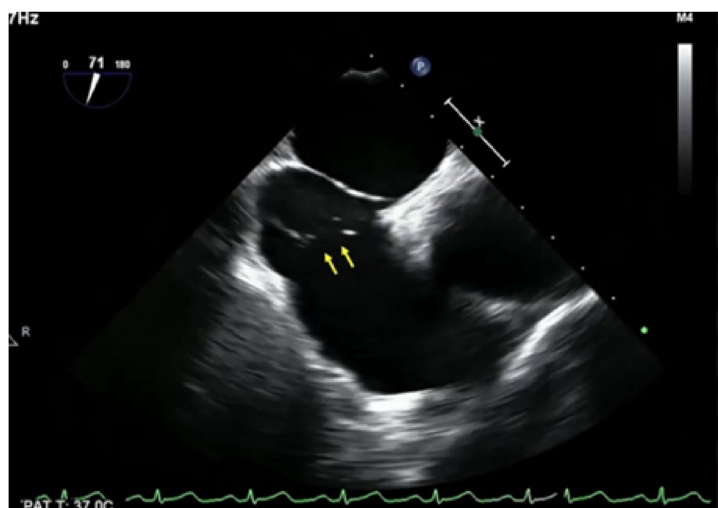
中隔振幅幅（septal excursion distance: SED）が左房側または右房側に 10 mm 以上もしくは、両心房側に合計 15 mm 以上ある場合、心房中隔瘤と診断する⁽⁴¹⁾。心房中隔瘤の基準を満たさないが、高い振幅（SED 5 mm 以上）の心房中隔は hypermobile atrial septum と呼ばれる⁽²⁹⁾。

3.4.4 右心房内の構造物（下大静脈弁、キアリ網）

下大静脈弁やキアリ網と呼ばれる右心房内の弁状の組織が描出されることがある（図 5）。この組織を持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⁽⁴²⁾。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⁽⁴³⁾。

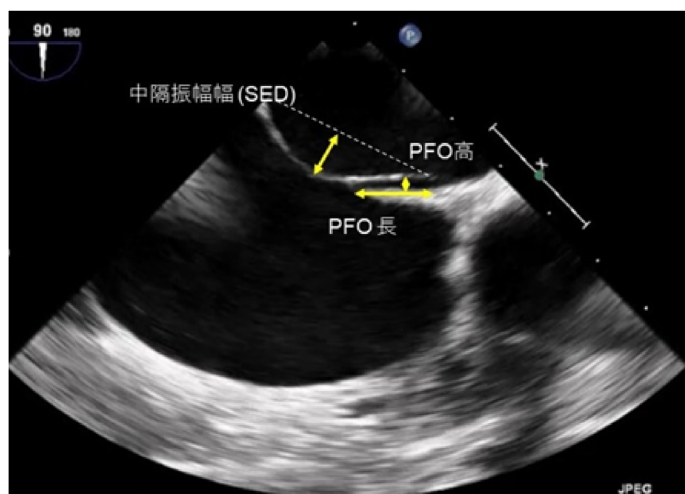
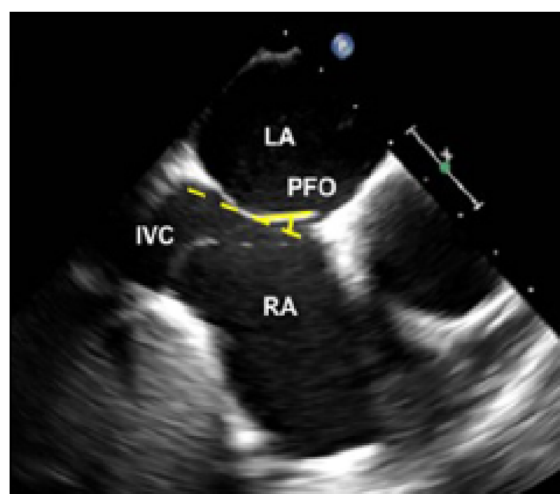
図5 経食道心エコー図によって描出された下大静脈弁



3.4.5 卵円孔開存の形態（卵円孔開存高，トンネル長），下大静脈と卵円孔開存の角度

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（図6）。一般にトンネル長が10 mm 以上の場合，ロングトンネルと評価する。また，下大静脈と卵円孔開存のなす角度が低い（10 度以下）場合は，Low-angle PFO と呼ばれる（図7）⁽²⁹⁾。

図6 経食道心エコー図での卵円孔の形態評価

図7 経食道心エコー図での下大静脈と卵円孔開存の角度⁽²⁹⁾

3.4.6 機能的・解剖学的高リスク卵円孔開存

機能的・解剖学的に潜因性脳梗塞との関連性が高いと考えられる卵円孔開存は，高リスク卵円孔開存と呼ばれる。高リスク卵円孔開存は，シャント量が多いこと（Grade 3 以上），心房中隔瘤または hypermobile atrial septum を指すことが多い^(19, 20, 26)。また，下記の5 項目のうち2 つ以上合併する卵円孔開存は，潜因性脳梗塞と関連すると報告されている⁽²⁹⁾。

- ・シャント量が多い（Grade 3 以上）
- ・心房中隔瘤または高い振幅心房中隔（hypermobile atrial septum）
- ・下大静脈弁（Eustachian valve: EV）またはキアリ網（Chiari network）の合併
- ・10 mm 以上の長いトンネルを有する
- ・Low-angle PFO（下大静脈から卵円孔開存部の角度が10 度以下）

3.4.7 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るため、検査報告書の書式を共通化することが望ましい。報告書の例を次に示す。

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載>	
右左シャントの判定	☐ Grade I (1-10個) ☐ Grade II (10個超でcurtainなし) ☐ Grade 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載>	
右左シャントの判定	☐ Grade 1 (1-5個) ☐ Grade 2 (6-19個) ☐ Grade 3 (20個以上) ☐ Grade 4: opacification
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	☐ Grade 1 (1-5個) ☐ Grade 2 (6-19個) ☐ Grade 3 (20個以上)
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	左房側 mm, 右房側 mm, 両心房合計側 mm, ☐ 計測困難
Low Angle PFO	☐ 有 ☐ 無 ☐ 判定困難
<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

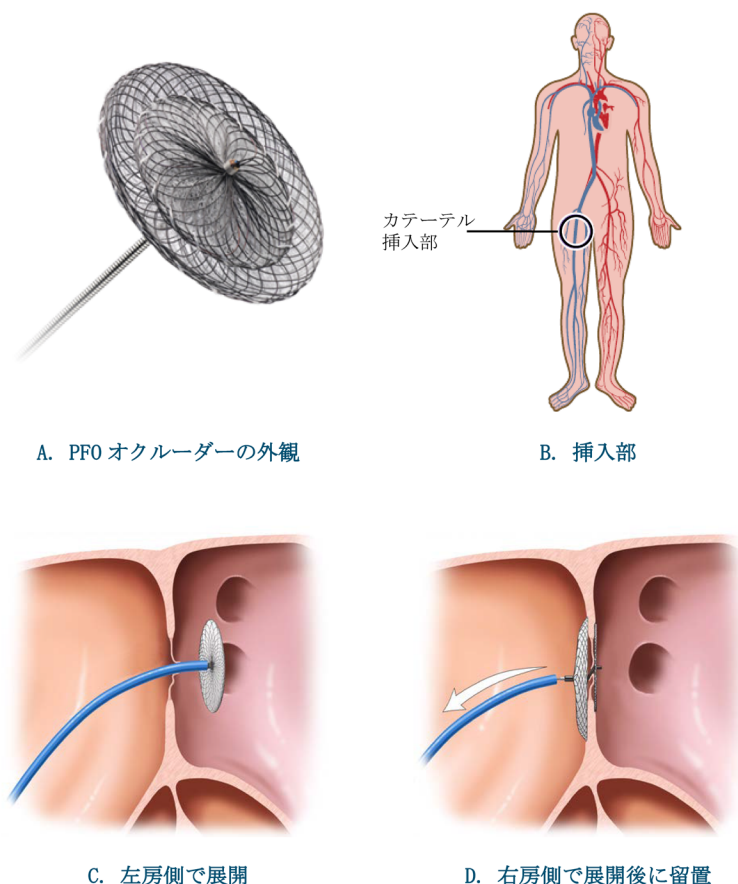
4.1 機器概要

現在、国内で使用可能な経皮的卵円孔開存閉鎖機器は AMPLATZER PFO Occluder (以下、APO) と Gore Cardioform Septal Occluder (以下、GSO) の2種類がある。APO は 2023 年 1 月時点で国内におけるすべての PFO 閉鎖術実施施設で使用可能である。GSO は 2022 年に国内に導入され、初期導入施設での閉鎖術が開始された。2023 年 4 月より定められた教育プログラムのもと、実施施設ならびに術者が順次広がる予定である。

APO 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 8A)。左心房側ディスクは 18–30 mm、右心房側ディスクは 18–35 mm であり、卵円孔開存部に合わせてサイズを選択する。また、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い付けられている。

APO は 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 8B)、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 8C)。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 8D)。なお、展開後に位置の調節が必要な場合は、閉鎖栓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。

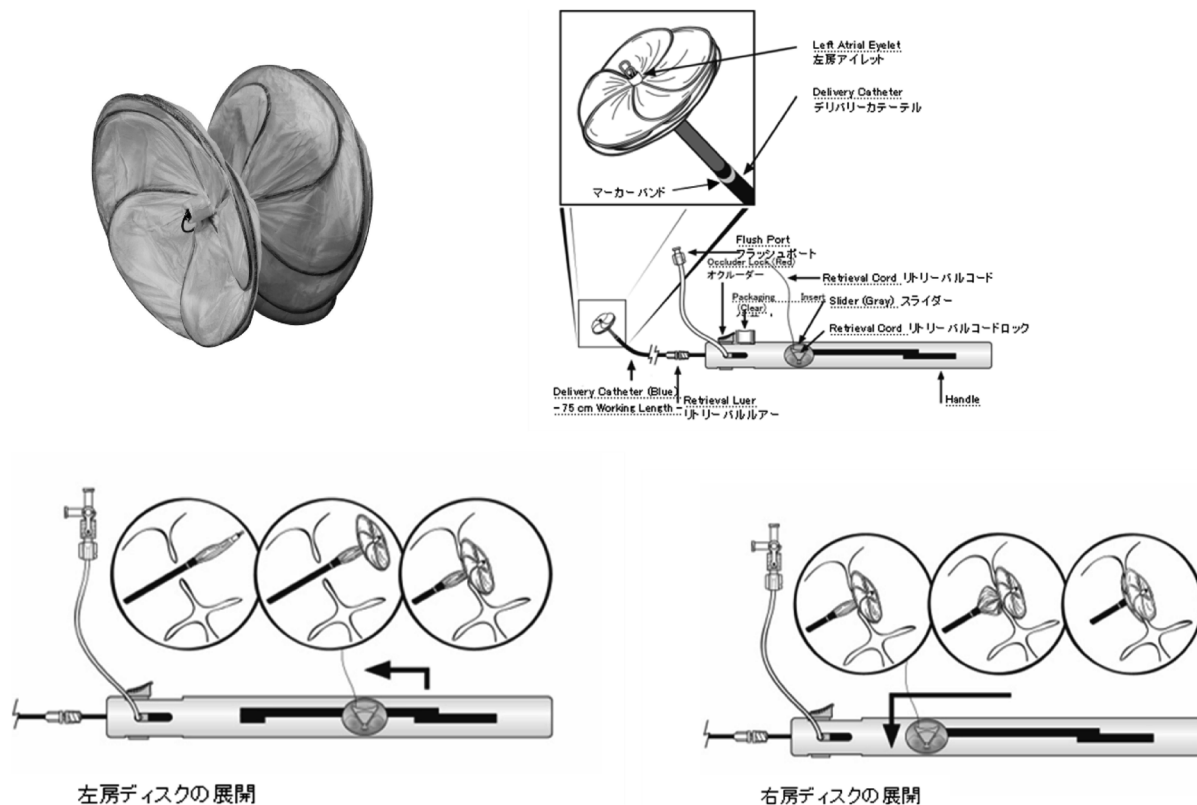
図 8 AMPLATZER PFO Occluder の外観と留置イメージ



GSO は植込み型オクローダーおよびデリバリーシステムで構成される(図 9)。オクローダーは、プラチナを芯材に用いたニッケルチタン合金(ニチノール)製ワイヤーフレームが、延伸ポリテトラフルオロエチレン(ePTFE)で覆われた構造を持つ。ePTFE には、留置中のオクローダーおよび周辺組織の心エコー画像検査を容易にするための親水性表面処理が施されている。完全展開時、オクローダーは、二重ディスクの形態をとり、血液の右房左房間での短絡血流を防ぐ。デリバリーシステムは、有効長 75 cm、外径 10Fr のデリバリーカテーテルがハンドルに連結している。ハンドルは、オクローダーの装填、展開およびロックを容易にする。必要な場合、ハンドル操作によりオクローダーを

再配置すること、およびリトリバルコードを介してオクルーダーを回収することが可能である。オクルーダーは通常のデリバリーカテーテルと同様に送達できるが、必要に応じて、0.035 インチ（またはより小径）ガイドワイヤーを用いて送達することもできる。

図9 Gore Cardioform Septal Occluder の外観と留置イメージ



いずれの PFO オクルーダーとも MR Conditional であることが確認されており、留置後でも MRI 撮影することが可能である。

4.2 適応

「2. 潜在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（いずれの閉鎖栓においても添付文書を参照）。

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. 経食道心エコーもしくは心腔内エコーを併用し、卵円孔を通過させて左心房へカテーテルを挿入する。
3. 卵円孔開存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卵円孔を通過させて左心房内に送達する。
5. 経食道心エコー図もしくは心腔内エコーをガイダンスとして、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. 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. 心臓内に腫瘍・疣贅または腫瘍が認められる患者
2. 留置部位およ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（APO の場合）

4.5 臨床成績

「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」参照。

4.6 有害事象

APO を用いた RESPECT 研究^(10, 11) 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（下表）。

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

本邦における APO の使用成績調査（500 例）の手技成功率と閉鎖術後 30 日までの有害事象に関しては、巻末の付録に示す。術後 1 日までの重篤な有害事象（5 件）のうち空気塞栓を起こした 1 件では、血圧低下と痙攣重積発作が出現し、入院期間の延長に至った。本治療は左心低圧系の手技であり（特に局所麻酔下で行う場合には）、睡眠時無呼吸症候群（SAS）の存在（いびき）や予期せぬ深吸気、咳嗽などで容易に空気塞栓を生じ得るため、十分な注意が必要である。

GSO を用いた REDUCE 研究⁽¹²⁾ では、本治療を行った 441 例中、手技関連の重篤な有害事象が 11 例 (2.5%)、機器関連の重篤な有害事象が 6 例 (1.4%) にみられた。また、心房細動または心房粗動の発生率は、薬物治療群よりもデバイス群で高かった（6.6% vs 0.4%, $p < 0.001$ ）。デバイス群における 33 件の心房細動または心房粗動事象のうち、33% が重篤、66% が非重篤に分類された。心房細動のみられたデバイス群の 1 人の被験者（0.2%）で再発性虚血性脳卒中が認められた。

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、術後の抗血栓療法について述べる。

5.2 術後抗血栓療法の目的とその期間

卵円孔開存閉鎖術後も抗血栓療法の継続が必要であるが、その目的は下記の 2 つである。

- ①閉鎖機器による血栓形成予防のための抗血栓療法（閉鎖術直後から一定期間行う）
 - ②上記の期間が経過した後の、長期的な管理における脳梗塞再発予防（二次予防）のための抗血栓療法
- 実際の投薬内容とその期間は抗凝固療法の要否により異なるが、以下各々について述べていく。

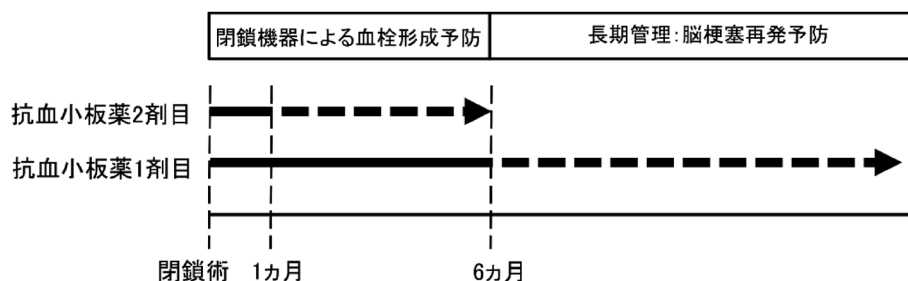
5.2.1 抗凝固療法を必要としない症例での術後抗血栓療法

閉鎖機器による血栓形成の予防のために、抗凝固療法を必要とする要因がなければアスピリン＋クロピドグレル等の抗血小板薬 2 剤併用療法（dual antiplatelet therapy: DAPT）を閉鎖術直後から一定期間行い、その後は抗血小板薬単剤療法（single antiplatelet therapy: SAPT）に切り替える（アスピリンまたはクロピドグレル等）。DAPT の期間に関して明確な基準はないが、RESPECT 研究⁽¹¹⁾ では 1 カ月、CLOSE 研究⁽¹³⁾ では 3 カ月、DEFENSE-PFO 研究⁽¹⁴⁾ では 6 カ月とされており、1～6 カ月間施行することが一般的である。一方 REDUCE 研究⁽¹²⁾ では、閉鎖術後 3 日間はクロピドグレル

単剤投与、その後は各施設の判断における抗血小板療法（主に SAPT）を継続とされている。本邦の AMPLATZER PFO Occluder (APO) の市販後調査では、全閉鎖術施行症例（499 例）のうち、閉鎖術施行後の退院時に抗血小板療法のみを施行されていた症例は 38.5% (DAPT: 31.3%, SAPT: 7.2%) であった。

長期的管理に関して、RESPECT 研究⁽¹¹⁾では術後 6 カ月以降の抗血栓薬の投与に関しては各施設の判断に委ねられており、プロトコル上は 6 カ月以降の抗血栓薬の中止も可能であったが、実際には閉鎖術施行 5 年後で 93.3%、10 年後で 83.3% の症例において何らかの抗血栓療法が継続されていた（医薬品医療機器総合機構、審議結果報告書、https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2019/M20190530001/381005000_30100BZX00024000_A100_1.pdf）。また REDUCE 研究⁽¹²⁾・CLOSE 研究⁽¹³⁾では、試験期間中（中央値：3～5 年間）は抗血栓薬を継続するプロトコルであった。これらの卵円孔開存閉鎖術の有効性を示した研究では、閉鎖術後に何らかの抗血栓療法を継続した場合における脳梗塞（全病型）の再発予防効果に関する結果を示しており、閉鎖術施行 6 カ月以降に抗血栓療法を中止した場合でのエビデンス・安全性は現時点では確立されていない。頭蓋内出血が多いアジア人において、また閉経前の女性も治療対象となることが多い本治療において、抗血栓薬中止の可否は非常に重要な問題であるが、もし抗血栓療法を中止する場合には、個々の症例において他病型の脳梗塞再発リスクを Brain-Heart Team で慎重に検討した上で判断する必要がある（図 10）。

図 10 卵円孔開存閉鎖術後の抗血栓療法（抗凝固療法を必要としない場合）



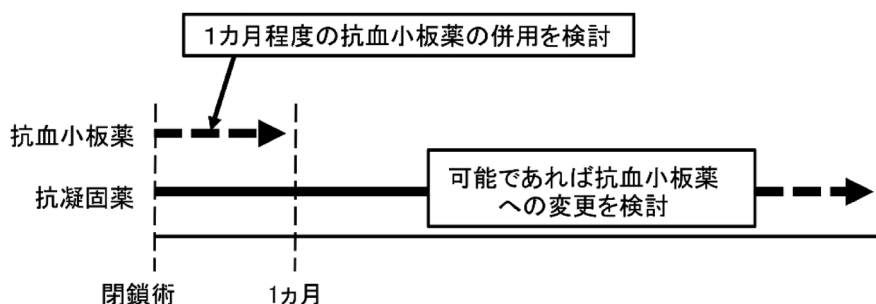
5.2.2 抗凝固療法が必要な症例での術後抗血栓療法

閉鎖術施行後の閉鎖機器による血栓形成予防のために抗凝固薬療法のみを用いることの科学的根拠は、現時点では示されていない。しかしながら、本邦における心房中隔欠損症例に対する経皮的閉鎖術施行後では、抗凝固療法をそのまま継続して、あるいは抗血小板薬を 1 剤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、抗凝固療法が必要な症例で本治療を施行する場合、抗凝固療法の継続を基本として、各施設の方針や施行医の判断のもと術後 1 カ月程度までは抗血小板薬 1 剤の追加併用療法を施行することを検討してもよい（図 11）。本邦の APO の市販後調査では、全閉鎖術施行症例（499 例）のうち、閉鎖術施行後の退院時に抗凝固療法を含んだ抗血栓療法を施行されていた症例は 60.9% であり、その内訳は抗凝固療法と抗血小板療法の併用が 39.5%、抗凝固療法のみが 21.4% であった。

5.2.3 抗凝固療法の中止・抗血小板療法への変更

抗凝固療法が施行されている症例において、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）等の基準に則り抗凝固療法の中止が可能となれば、抗血小板療法への変更を行うことを検討してもよい。しかしながら、閉鎖術施行後に抗血小板療法が選択された症例が多かった RESPECT 研究では、術後の静脈血栓塞栓イベントの発症率が高かった。したがって、卵円孔開存閉鎖術の対象となる症例での静脈血栓塞栓症予防の観点からは、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（図 11）。

図 11 卵円孔開存閉鎖術後の抗血栓療法（抗凝固療法を必要とする場合）



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 カ月後に経胸壁心エコー図を用いてデバイスの留置状態や合併症の有無を確認し、必要であれば適切な処置を講じる。その後は1年ごとの観察が推奨されるが、個々の症例に応じて Brain-Heart Team で判断を行う。

2. 臨床症状・徴候の観察

本治療後、一過性の心房細動や頭痛が発生し得ることが報告されているが、2017年に公表された3つの無作為化臨床試験⁽¹¹⁻¹³⁾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⁽¹⁶⁻¹⁸⁾。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いま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、十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 Brain-Heart Team 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得る症例の選択を行う。
- ・循環器内科医は、卵円孔開存の診断、およ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な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 Brain-Heart Team による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（オフポンプ冠動脈バイパス術を含まない）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な心疾患に対し、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。なお、本治療は全身麻酔下でなくとも施行可能ではあるが、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を用いた卵円孔開存の閉鎖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、安静時より有意な右左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。

6.5 小児患者への実施治療体制について (図 12)

小児においても、奇異性塞栓症が発症することが本邦の関連学会において発表され、小児患者への PFO 専用デバイスでの治療の必要性が問われてきた。世界中の RCT にて小児症例は除外されてきたため、エビデンスが存在しない領域であるが、成人症例よりも長期間にわたり二次予防が必要であること、本邦での先天性心疾患における心房中隔へのデバイス治療の安全性を鑑み、以下の基準にて治療が実施できるように関連学会にて決定した。

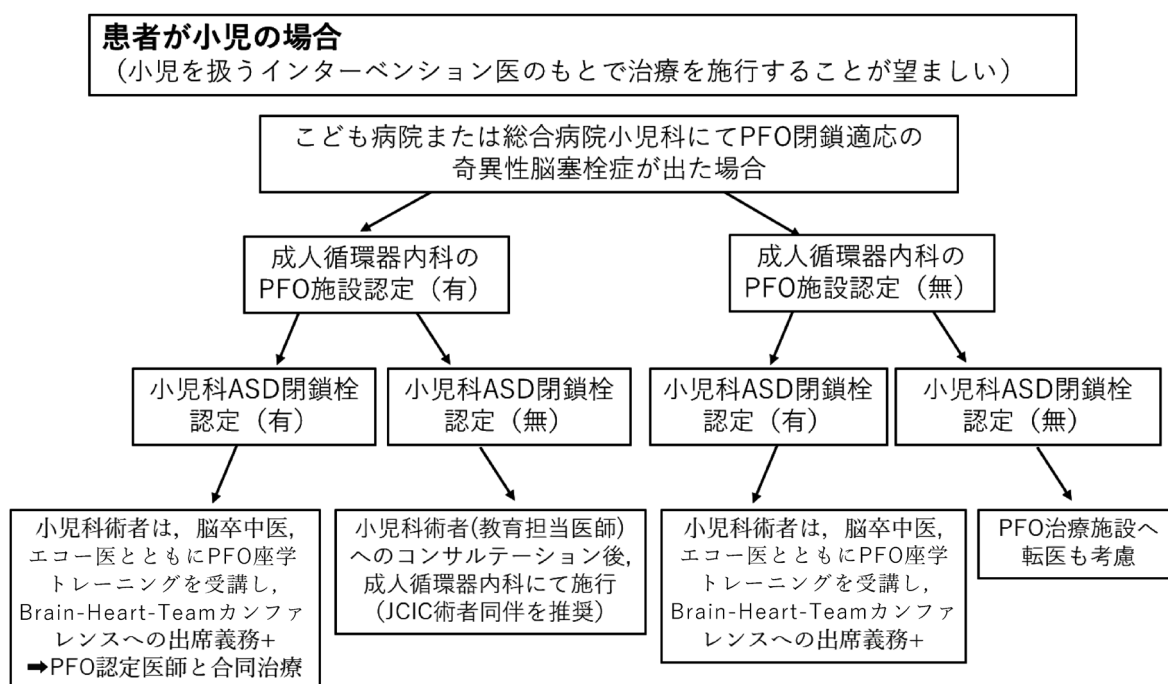
こども病院もしくは小児科のみが心房中隔治療を行う総合病院 (卵円孔開存閉鎖術治療未導入) の場合

- ・患者が小児の場合には、小児を扱うインターベンション医のもとで治療が施行されることが望ましい。
- ・ASD 治療認定施設かつ少なくとも 25 症例以上の経皮的 ASD 治療実績があること。
- ・脳卒中専門医 1 名 + 循環器専門医 1 名以上を含む院内 Brain-Heart Team (もしくは当該地域で脳卒中連携した病院の脳卒中専門医をメンバーとする) がある。
- ・卵円孔開存診断を目的としたバブルスタディーが 3 例/年以上実施されている。

循環器内科が卵円孔開存閉鎖術を実施している総合病院の小児例の場合

- ・小児科が ASD 治療を行っている場合は、小児科術者に卵円孔開存閉鎖術座学トレーニング受講と Brain-Heart Team カンファレンス出席を義務づけ、卵円孔開存閉鎖術認定医師と合同治療を行う。
- ・小児科が ASD 治療を行っていない場合は JCIC (日本先天性心疾患インターベンション学会: Japanese Society of Congenital Interventional Cardiology) 術者、特に教育担当医師へのコンサルテーション後に治療を行う (JCIC 術者同伴が望ましい)。

図 12 小児患者への実施治療体制



7. 本治療の位置づけ

潜因性脳梗塞に対する本治療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、本治療は、シャント量の多い卵円孔開存や心房中隔瘤を伴う卵円孔開存などのいわゆるハイリスク PFO 症例で有効性が高い。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 Brain-Heart Team を確立し、そのチームによって診断された卵円孔開存の関与があり得る潜因性脳梗塞に対して、これらの高リスク因子を十分に考慮し、本治療を検討する必要がある。

奇異性脳塞栓症に対する薬物治療としては、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、抗凝固薬と卵円孔開存閉鎖術の比較を目的とした試験はなく、特に直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）に対する本治療の優越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、潜在性心房細動を十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。

わが国では、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（済生会熊本病院 脳卒中センター）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) 日本脳卒中学会・脳卒中ガイドライン委員会：II 脳梗塞・TIA 3 脳梗塞慢性期 3-5 奇異性脳塞栓症（卵円孔開存が合併した塞栓源不明の脳塞栓症を含む）。脳卒中治療ガイドライン 2021。東京，協和企画，pp109-111, 2021
- 2) Mohr JP: Cryptogenic stroke. N Engl J Med 318: 1197-1198, 1988
- 3) Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 21: 637-676, 1990
- 4) Adams HP Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, 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
- 5) Ay H, Furie KL, Singhal A, et al.: An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. Ann Neurol 58: 688-697, 2005
- 6) 日本脳卒中学会・脳卒中ガイドライン委員会：II 脳梗塞・TIA 3 脳梗塞慢性期 3-4 塞栓源不明の脳塞栓症（ESUS, Cryptogenic stroke）。脳卒中治療ガイドライン 2021。東京，協和企画，pp107-108, 2021
- 7) Ueno Y, Iguchi Y, Inoue T, et al.: Paradoxical brain embolism may not be uncommon-prospective study in acute ischemic stroke. J Neurol 254: 763-766, 2007
- 8) Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al.: Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. N Engl J Med 366: 991-999, 2012
- 9) Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al.: Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. N Engl J Med 368: 1083-1091, 2013
- 10) Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al.: Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. N Engl J Med 368: 1092-1100, 2013
- 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 377: 1022-1032, 2017
- 12) Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al.: Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. N Engl J Med 377: 1033-1042, 2017
- 13) Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al.: Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. N Engl J Med 377: 1011-1021, 2017
- 14) Lee PH, Song JK, Kim JS, et al.: Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial. J Am Coll Cardiol 71: 2335-2342, 2018
- 15) Elgendy AY, Saver JL, Amin Z, et al.: Proposal for Updated Nomenclature and Classification of Potential Causative Mechanism in Patent Foramen Ovale-Associated Stroke. JAMA Neurol 77: 878-886, 2020
- 16) Ando T, Holmes AA, Pahuja M, et al.: Meta-Analysis Comparing Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy to Prevent Recurrent Cryptogenic Stroke. Am J Cardiol 121: 649-655, 2018
- 17) 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 10: 2228-2230, 2017
- 18) Vaduganathan M, Qamar A, Gupta A, et al.: Patent Foramen Ovale Closure for Secondary Prevention of Cryptogenic Stroke: Updated Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Am J Med 131: 575-577, 2018
- 19) Mas JL, Saver JL, Kasner SE, et al.: Association of Atrial Septal Aneurysm and Shunt Size With Stroke Recurrence and Benefit From Patent Foramen Ovale Closure. JAMA Neurol 79: 1175-1179, 2022

- 20) Turc G, Calvet D, Guérin P, et al.: Closure, Anticoagulation, or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke With Patent Foramen Ovale: Systematic Review of Randomized Trials, Sequential Meta-Analysis, and New Insights From the CLOSE Study. *J Am Heart Assoc* 7: e008356, 2018
- 21) 豊田一則, 奥村謙, 橋本洋一郎ら: 潜因性脳梗塞と塞栓源不明脳塞栓症: わが国における臨床的意義と潜在性心房細動検出の重要性. *脳卒中* 38: 77–85, 2016
- 22) 北川泰久: 頭痛診療における Missing Link 片頭痛と脳梗塞. *臨神経* 54: 1000–1002, 2014
- 23) 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
- 24) ICD-11: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/826335789>.
- 25) Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al.: An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 81: 619–625, 2013
- 26) Kent DM, Saver JL, Kasner SE, 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
- 27) Pristipino C, Bedogni F, Cremonesi A: Patent foramen ovale and cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 369: 89–90, 2013
- 28) Goel SS, Tuzcu EM, Shishehbor MH, et al.: Morphology of the patent foramen ovale in asymptomatic versus symptomatic (stroke or transient ischemic attack) patients. *Am J Cardiol* 103: 124–129, 2009
- 29) Nakayama R, Takaya Y, Akagi T, et al.: Identification of High-Risk Patent Foramen Ovale Associated With Cryptogenic Stroke: Development of a Scoring System. *J Am Soc Echocardiogr* 32: 811–816, 2019
- 30) Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Cardaioli P, et al.: Permanent right-to-left shunt is the key factor in managing patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 58: 2257–2261, 2011
- 31) Kwon H, Lee PH, Song JK, et al.: Patent Foramen Ovale Closure in Old Stroke Patients: A Subgroup Analysis of the DEFENSE-PFO Trial. *J Stroke* 23: 289–292, 2021
- 32) Takaya Y, Nakayama R, Akagi T, et al.: Importance of saline contrast transthoracic echocardiography for evaluating large right-to-left shunt in patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. *Int J Cardiovasc Imaging* 38: 515–520, 2022
- 33) Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al.: European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J* 40: 3182–3195, 2019
- 34) Zetola VF, Lange MC, Scavasine VC, et al.: Latin American Consensus Statement for the Use of Contrast-Enhanced Transcranial Ultrasound as a Diagnostic Test for Detection of Right-to-Left Shunt. *Cerebrovasc Dis* 48: 99–108, 2019
- 35) Kobayashi K, Kimura K, Iguchi Y, et al.: Right-to-left-shunt detected by c-TCD using the orbital window in comparison with temporal bone windows. *J Neuroimaging* 22: 80–84, 2012
- 36) Mitsumura H, Arai A, Sato T, et al.: A novel probe attached to the neck can accurately detect a large patent foramen ovale. *J Neurol Sci* 392: 122–125, 2018
- 37) Komatsu T, Terasawa Y, Arai A, et al.: Transcranial color-coded sonography of vertebral artery for diagnosis of right-to-left shunts. *J Neurol Sci* 376: 97–101, 2017
- 38) Takaya Y, Watanabe N, Ikeda M, et al.: Importance of Abdominal Compression Valsalva Maneuver and Microbubble Grading in Contrast Transthoracic Echocardiography for Detecting Patent Foramen Ovale. *J Am Soc Echocardiogr* 33: 201–206, 2020
- 39) Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, et al.: Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 18: 1223–1229, 1991
- 40) Wessler BS, Thaler DE, Ruthazer R, et al.: 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
- 41) Hahn RT, Abraham T, Adams MS, et al.: 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* 26: 921–964, 2013
- 42) Vale TA, Newton JD, Orchard E, et al.: Prominence of the Eustachian valve in paradoxical embolism. *Eur J Echocardiogr* 12: 33–36, 2011
- 43) Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al.: Atrial anatomy in non-cardioembolic stroke patients: effect of medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 42: 1066–1072, 2003

付録

本邦 AMPLATZER PFO オクリューダー使用成績調査 (500 例) の手技成功率と有害事象 (閉鎖術後 30 日まで)

・手技成功率

デバイス留置成功率	99.8% (499/500 例)
周術期成功率 (留置成功 + 術後 1 日までの重篤な有害事象* なし)	98.8% (494/500 例)

*術後 1 日までの重篤な有害事象 (5 件): 空気塞栓 1 件, 下咽頭穿孔 1 件, 血尿・排尿障害 1 件, 心房細動 1 件, 穿刺部動静脈瘻 1 件

・閉鎖術後 30 日までの有害事象 (件)

手技にのみ関連した有害事象	心房細動 1, 空気塞栓 1*, 穿刺部動静脈瘻 1*, 穿刺部合併症 1*, 下咽頭穿孔 1*
デバイスにのみ関連した有害事象	心房細動 3 (2+1*), 心房粗動 1*
手技およびデバイスに関連した有害事象	心房細動 2
手技・デバイスに関連しない有害事象	心房細動 2*, 心房粗動 1*, 一過性脳虚血発作 1*, 頭蓋内硬膜外血腫 1*, 虚血性腸炎 1*, 根尖性歯周炎 1*, 歯根嚢胞 1*, 皮下血腫 1*, 血尿・排尿障害 1*

*重篤な有害事象

注 1) 8 件の心房細動のうち, 3 件は術中に検出 (手技関連または手技およびデバイス関連有害事象), 1 件は術翌日の心電図モニターにて検出 (以前の健診でも指摘されていたため, 手技・デバイスに関連しない有害事象と判断), 4 件は術後 8 日以降に植込み型心電図記録計にて検出された (3 件はデバイス関連, 1 件は手技・デバイスに関連しない有害事象と判断). 術中に検出された 1 件は電氣的除細動を施行され, 他 7 件は自然に洞調律に復帰した一過性心房細動であった.

注 2) 2 件の心房粗動のうち, 1 件は以前から指摘されていた心房粗動の再発のため手技・デバイスに関連しない有害事象と判断, 電氣的除細動にて洞調律に復帰した. もう 1 件は術後 9 日目に有症候の上室性頻拍にて受診, ベラパミルを処方され心房粗動に移行, 2 日後までに洞調律に復帰, デバイス関連有害事象と判断された.

潜性脳梗塞に対する経皮的卵円孔開存閉鎖術の手引き 第2版

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
- ⑩ 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
- ⑪ 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
- ⑫ 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