



脳卒中再発予防 卵円孔開存閉鎖という選択肢

卵円孔開存：PFO (PATENT FORAMEN OVALE)

執筆・監修*

大木 宏一 先生 東京都済生会中央病院 脳神経内科・脳卒中センター

河野 浩之 先生 杏林大学医学部 脳卒中医学

金澤 英明 先生 慶應義塾大学医学部 循環器内科

* 2024年3月時点の所属情報です。

Together, improving life

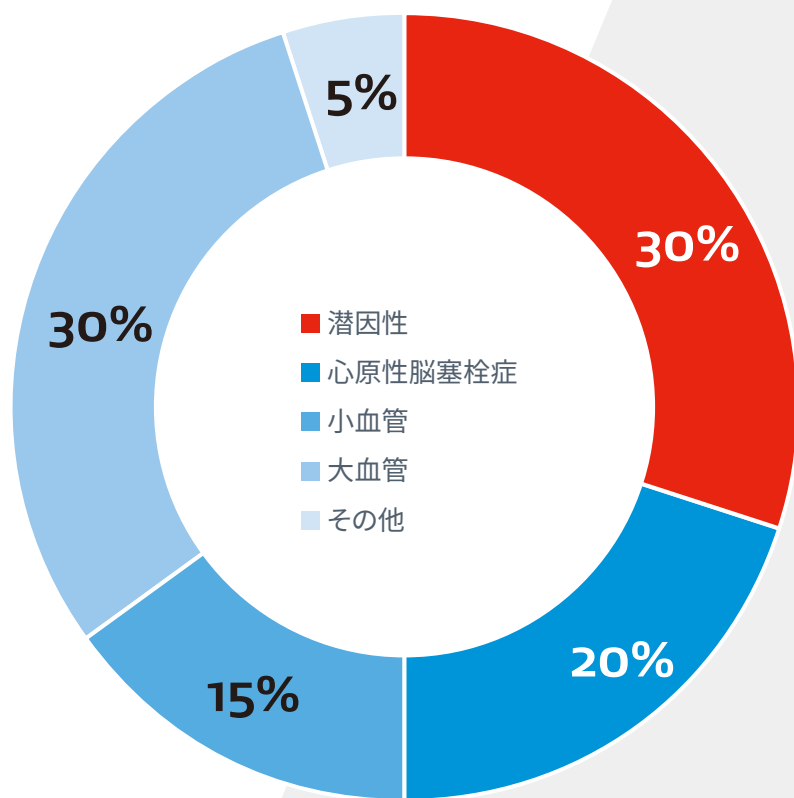


CONTENTS

潜因性脳梗塞：共通の問題は「明確な原因が不明」なこと	2
潜因性脳梗塞：卵円孔開存（PFO）との関連性	3
卵円孔開存（PFO）のリスク評価	4
卵円孔開存（PFO）が脳梗塞の発症に関連しているか RoPEスコア、PASCAL分類システム	5
卵円孔開存（PFO）の診断アルゴリズム	6
経皮的卵円孔開存（PFO）閉鎖術も視野に入れた 脳梗塞病型診断のフローチャートの一例①	8
経皮的卵円孔開存（PFO）閉鎖術も視野に入れた 脳梗塞病型診断のフローチャートの一例②	9
卵円孔開存（PFO）閉鎖術後抗血栓療法 of 目的	10
日本における脳卒中治療ガイドライン 脳卒中治療ガイドライン2021〔改訂2023〕	11
米国神経学会による実践要綱の更新内容： 卵円孔開存（PFO）および脳卒中の二次予防	12
卵円孔開存（PFO）閉鎖術	14
手技手順	15
REDUCE 試験	16
REDUCE 試験： 卵円孔開存（PFO）閉鎖術による再発性脳梗塞の発生リスク低減	18
REDUCE 試験：卵円孔開存（PFO）閉鎖術の安全性	20
術後の治療およびケア	22
卵円孔開存（PFO）閉鎖術と治療費用	24

潜在性脳梗塞： 共通の問題は「明確な原因が不明」なこと

潜在性脳梗塞の発症割合



約1/3が
潜在性脳梗塞¹

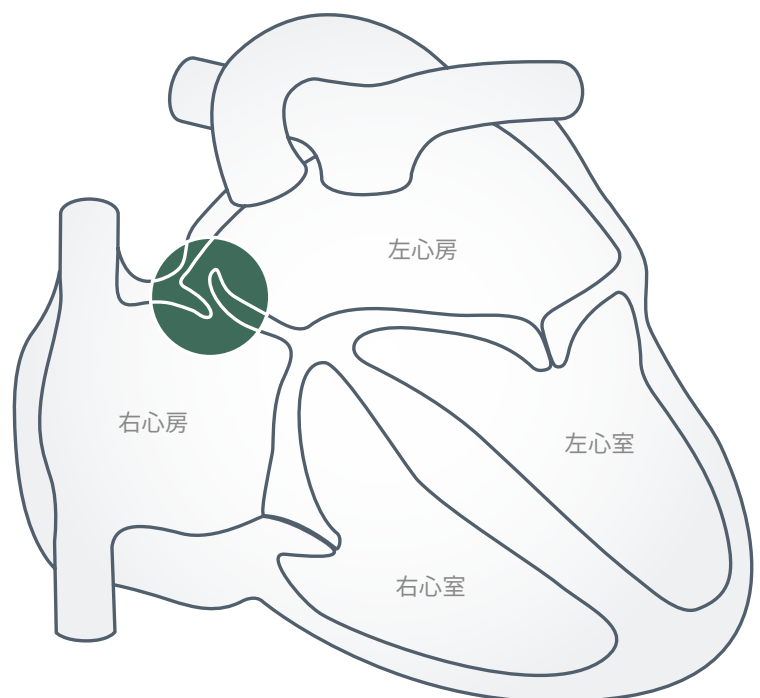
潜在性脳梗塞：卵円孔開存 (PFO) との関連性

アメリカ心臓協会 (American Heart Association) は、脳卒中発症後の精密検査にて潜在性脳梗塞の原因が確定しなかった場合、次の内容を考慮する必要があると述べています (以下に限定されません)¹。

- 潜在性発作性心房細動 (Occult paroxysmal atrial fibrillation)
- 卵円孔開存 (Patent Foramen Ovale)
- 悪性腫瘍 (Cancer related)
- 遺伝性血栓性素因 (Inherited thrombophilia)
- 大動脈弓アテローム (Aortic arch atheroma)

一般人口でも約25%に
PFOが認められますが、
潜在性脳梗塞の
既往を有する患者では
40%に認められます^{1,2}

PFOを経由して、右心房から左心房を通過した血栓が脳梗塞を引き起こす可能性があります。



卵円孔開存（PFO）のリスク評価²

高リスク PFO（ハイリスク PFO）を有する場合は、閉鎖術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ます^{3,4}。

高リスク卵円孔開存（ハイリスク PFO）

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（ハイリスク PFO）」と呼ばれており、次の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ます⁵。

- 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）を有する
- 下大静脈弁（Eustachian valve: EV）またはキアリ網（Chiari network）の合併がある
- 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°以下）である

この内容を踏まえ、経皮的卵円孔開存閉鎖術の適応基準は次の通りに設定されています（参考：『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』）

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）左右シャントを有する
 - 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

卵円孔開存が脳梗塞の発症に関連しているか RoPE スコア⁶、PASCAL 分類システム⁷

- まず、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
- 卵円孔開存が関与しているかどうかについて、RoPEスコアやPASCAL分類システムが提唱されている
- 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も参考になる

RoPE (Risk of Paradoxical Embolism) スコア⁶

- 動脈硬化リスク、画像所見、年齢を0-10点の間で加点評価
- 点数が高いほど卵円孔開存の関連性が高い
例えば9-10点は卵円孔開存の関連性が高いが、脳梗塞再発率は低い(2%/年)
- 各因子と点数を以下に示す

高血圧なし = 1点

糖尿病なし = 1点

脳梗塞 (stroke) ・一過性脳虚血発作の既往なし = 1点
〔当該(直近の)脳梗塞より以前の既往について判断〕

非喫煙者 = 1点

画像検査での皮質梗塞 = 1点

年齢(歳)

「18-29歳」= 5点、「30-39歳」= 4点、「40-49歳」= 3点、「50-59歳」= 2点、
「60-69歳」= 1点、「≥ 70歳」= 0点

合計/10点

PASCAL (PFO-Associated Stroke Causal Likelihood) 分類システム⁷

- RoPEスコアと卵円孔開存の解剖学的・機能的評価を組み合わせた分類方法。脳梗塞発症への卵円孔開存の関連性は、“Definite”、“Highly probable”、“Probable”、“Possible”、“Unlikely”の5段階で示される
- PFOの塞栓源リスクが中等度以上の場合、卵円孔開存の関与は“Possible”以上と判断される

Definite

「血栓が嵌頓したPFOを認める」(RoPEスコアを問わない)

Highly probable

「RoPEスコア ≥ 7」+「脳梗塞発症早期の肺塞栓症/深部静脈血栓症を認める」+「心房中隔瘤を伴うPFO、またはシャント量の多いPFOを認める」

Probable

「RoPEスコア ≤ 6」+「脳梗塞発症早期の肺塞栓症/深部静脈血栓症を認める」+「心房中隔瘤を伴うPFO、またはシャント量の多いPFOを認める」
「RoPEスコア ≥ 7」+「心房中隔瘤を伴うPFO、またはシャント量の多いPFOを認める」

Possible

「RoPEスコア ≤ 6」+「心房中隔瘤を伴うPFO、またはシャント量の多いPFOを認める」
「RoPEスコア ≥ 7」+「心房中隔瘤を伴わず、シャント量の少ないPFOを認める」

Unlikely

「RoPEスコア ≤ 6」+「心房中隔瘤を伴わず、シャント量の少ないPFOを認める」

卵円孔開存(PFO)の診断アルゴリズム²

『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』8-9ページを加工して記載

準備(経頭蓋超音波ドプラ法、経胸壁心エコー図、経食道心エコー図)

『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』9ページをご参照ください。

https://pfo-council.jp/docs/publications/guidance_02.pdf



経頭蓋超音波ドプラ法

専用装置を用いるTranscranial doppler(TCD)と既存装置を用いるTranscranial color flow image(TC-CFI)がある。

中大脳動脈に超音波を照射。椎骨動脈でも観察可能。バルサルバ負荷解除後のmicro-embolic signal(MES)を観察。

観察時間はコントラスト剤注入後少なくとも30秒間。

評価法 (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)のみ陽性→PFO
(1)でも(2)でも陽性
→肺動静脈瘻や大きいPFOを疑う

MESの数による分類

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)

経胸壁心エコー図

判定

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、PFOの可能性が高い。

左心系で確認されるマイクロバブルによる分類

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)

または

陽性

陰性または
判定できない

陽性

経食道心エコー図

観察すべきもの

1. 右左シャントおよびPFO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(PFO高、トンネル長)
6. 下大静脈とPFOのなす角度

判定

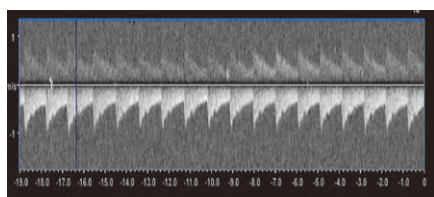
バルサルバ負荷解除後3心拍以内に左心系にマイクロバブルが確認される場合、PFOの可能性が高い

左心系で確認されるマイクロバブル数による分類

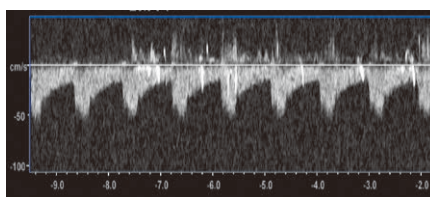
シャントなし:0個
Grade 1:1-5個
Grade 2:6-19個
Grade 3:20個以上

経頭蓋超音波ドプラ法でのmicro-embolic signal数による分類
(杏林大学医学部 脳卒中医学教室より提供)

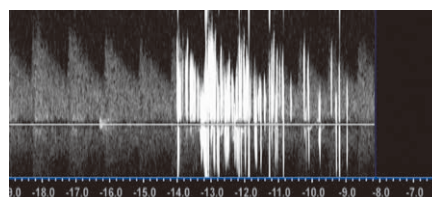
Grade I (1-10 MES)



Grade II (> 10 MES, no curtain)

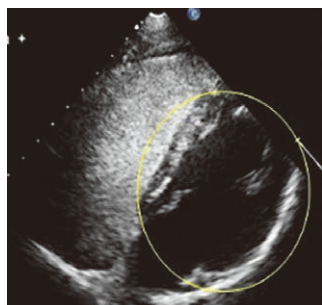


Grade III Curtain

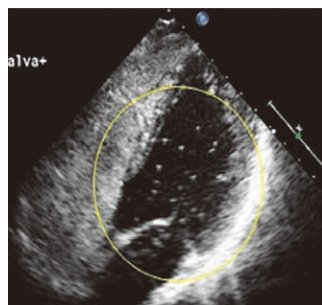


経胸壁心エコー図でのマイクロバブル数による分類²

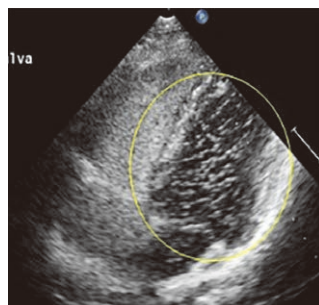
Grade 1 (1-5 bubbles)



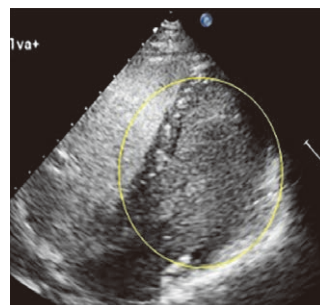
Grade 2 (6-19 bubbles)



Grade 3 (≥ 20 bubbles)

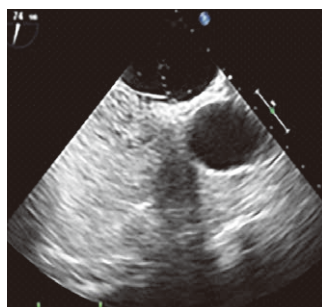


Grade 4 (opacification)

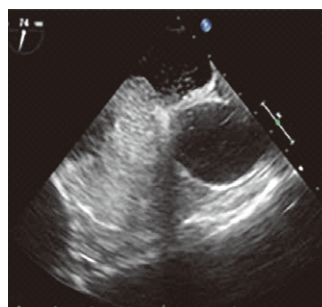


経食道心エコー図でのマイクロバブル数による分類²

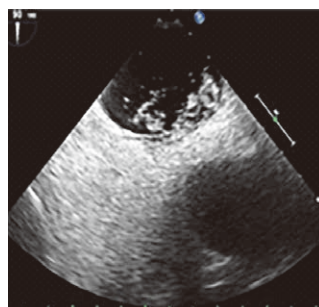
Grade 1 (1-5 bubbles)



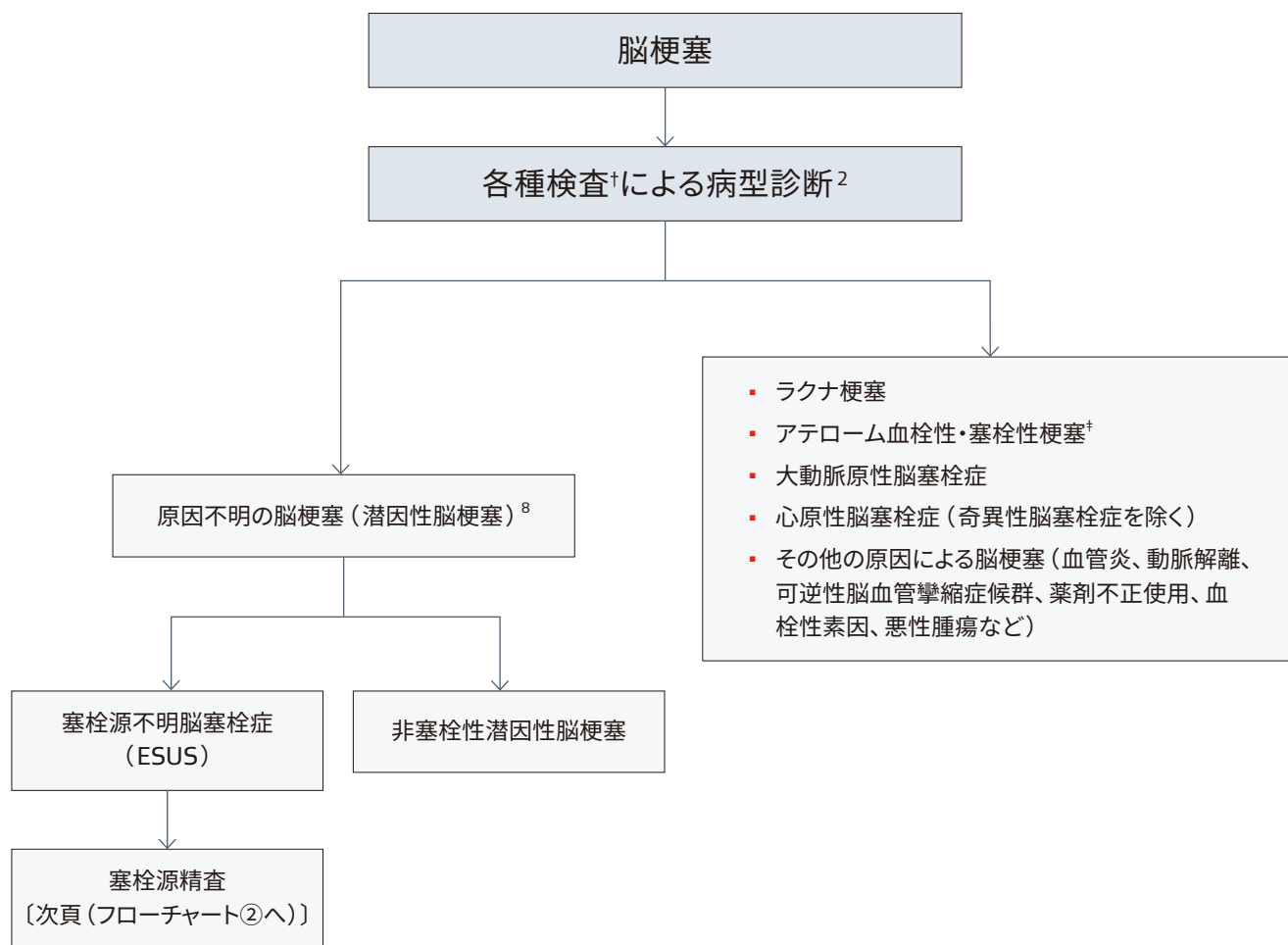
Grade 2 (6-19 bubbles)



Grade 3 (≥ 20 bubbles)



経皮的卵円孔開存(PFO)閉鎖術も視野に入れた 脳梗塞病型診断のフローチャートの一例①*

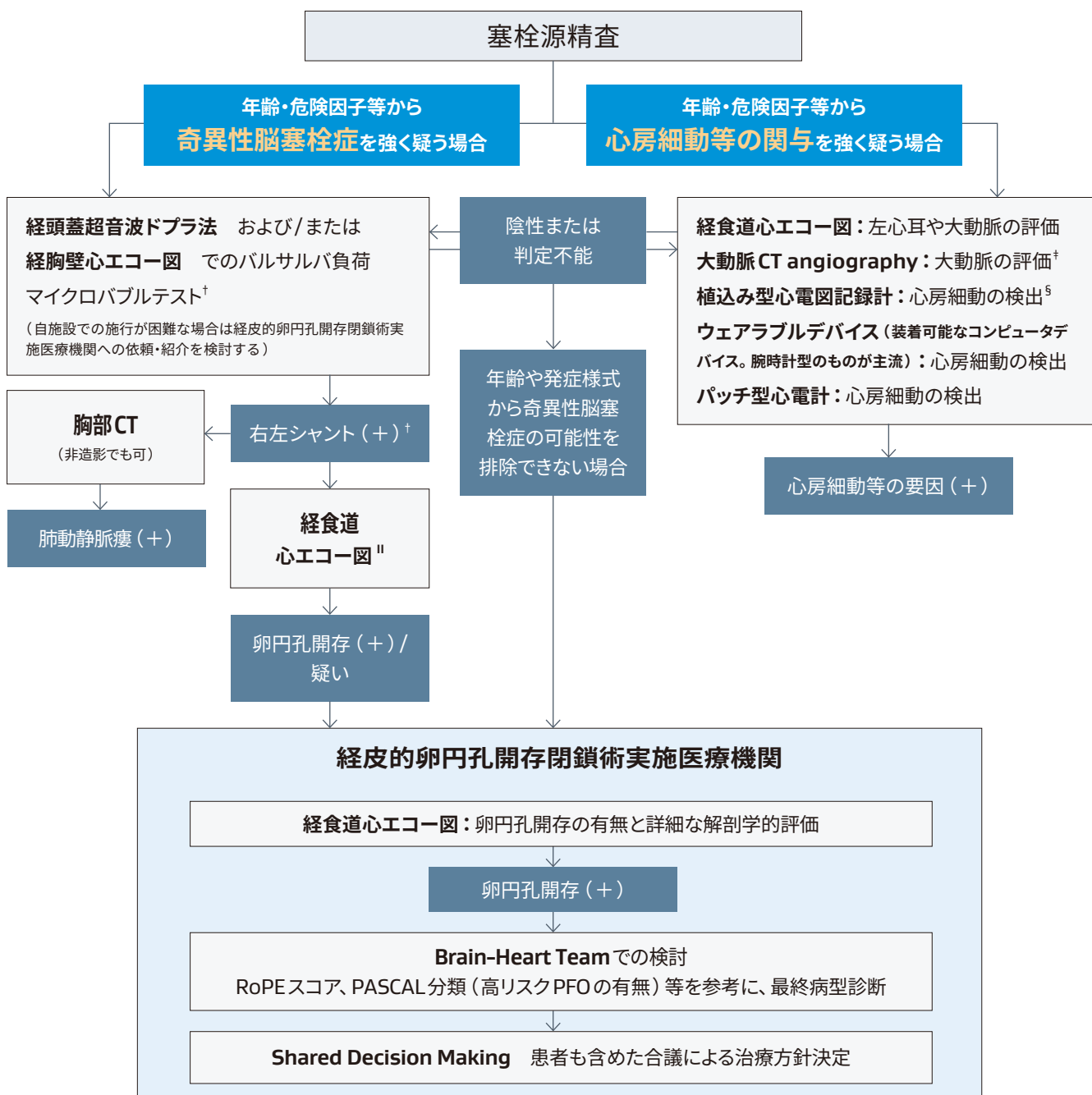


* 東京都済生会中央病院 脳神経内科・脳卒中センターにおける一例です。実際のフローは各施設に委ねられます。

† 頭部MRA（MR angiography）、頭部超音波検査、経胸壁心エコー図、12誘導心電図、ホルター心電図、病棟心電図モニター、頭部・頭部・大動脈CTA（CT angiography）、血栓性素因検索のための血液検査等。

‡ TOAST分類では責任血管の50%以上の狭窄をアテローム性と定義しており、アテローム素因の関与が疑わしくても定義を満たさないために分類上は潜因性脳梗塞に該当する場合もある。この場合は臨床的な総合判断の元に治療方針の決定が必要である。

経皮的卵円孔開存(PFO)閉鎖術も視野に入れた 脳梗塞病型診断のフローチャートの一例②^{*、2}



関連情報：PFO 閉鎖術実施施設一覧（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/facility/>



^{*} 東京都済生会中央病院 脳神経内科・脳卒中センターにおける一例です。実際のフローは各施設に委ねられます。

[†] 右左シャントが確認された場合、深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症の精査としての下肢静脈超音波検査・造影体部下肢CTを行う。

[‡] 既に施行済みであれば不要。

[§] 植込み型心電図記録計の適応となり得る潜在的脳梗塞患者の診断の手引き(2016年5月)も参照。

^{||} 自施設が経皮的卵円孔開存閉鎖術実施医療機関でない場合、経食道心エコー図未実施であっても、閉鎖術実施医療機関に相談・紹介することを考慮してもよい（複数回の経食道心エコー図の施行を避けるため）。また判定困難な場合でも閉鎖術実施医療機関への相談・紹介を行う。

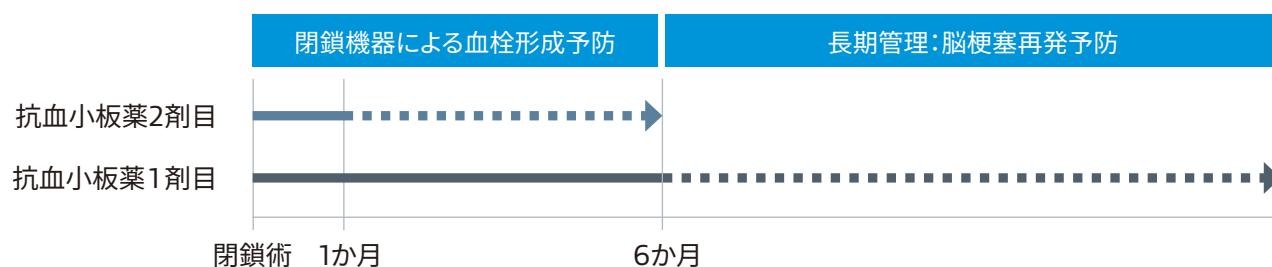
卵円孔開存(PFO)閉鎖術後抗血栓療法の目的^{*,2}

『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』18-19ページを加工して記載

- 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（6か月程度）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

抗凝固療法を必要としない場合

- アスピリン＋クロピドグレル硫酸塩等の抗血小板薬2剤併用療法（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（SAPT）に切り替える（アスピリンまたはクロピドグレル硫酸塩）
- DAPTの期間に関して明確な基準はないが、1-6か月間施行することが一般的である
- 閉鎖術施行6か月以降の抗血栓療法中止に関するエビデンスは現時点では確立されていない
- 抗血栓療法中止の可否は非常に重要な問題であり、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

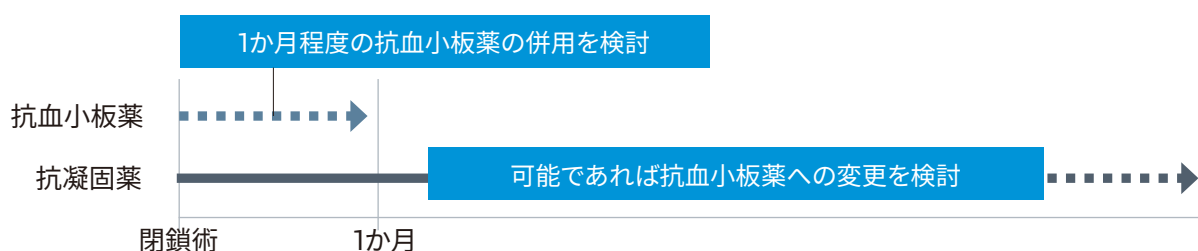


抗凝固療法が必要な場合

- 抗凝固療法が必要な症例では抗凝固療法の継続を基本とし、各施設の方針や施行医の判断のもと術後1か月程度までは抗血小板薬1剤の追加併用療法の施行を検討してもよい
- 抗凝固薬療法のみを用いることのエビデンスは現時点では示されていない

抗凝固療法の中止・抗血小板療法への変更

- 抗凝固療法が必要な症例では抗凝固療法の継続を基本とし、各施設の方針や施行医の判断のもと術後1か月程度までは抗血小板薬1剤の追加併用療法の施行を検討してもよい
- 抗凝固療法が施行されている場合、『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）』⁹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
- 静脈血栓塞栓症予防の観点からは、抗血小板薬への変更は慎重に判断する



* 『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』のプロトコールは全般的な経皮的卵円孔開存閉鎖術に対するものであり、ゴア® カーディオフォーム セプタルオクルーダーを使用したREDUCE試験のプロトコールとは異なります。実際の術後薬物治療の方針は、患者の状態を考慮した上で各施設の判断に委ねられます。

日本における脳卒中治療ガイドライン

脳卒中治療ガイドライン2021〔改訂2023〕¹⁰

『脳卒中治療ガイドライン2021〔改訂2023〕』では、60歳未満のPFO関与が疑われる潜因性脳梗塞にPFO閉鎖術を実施することは妥当であり、再発リスクの高い場合は実施が推奨されています。

『脳卒中治療ガイドライン2021〔改訂2023〕』における推奨

	定義	推奨度	エビデンスレベル
1	奇異性脳塞栓症（確診および疑い）は、脳卒中医による病型診断が確実に行われた上で、再発予防治療の検討がなされるべきである。	A	低
	また治療方針は、脳卒中医、循環器医、患者における共有意思決定（shared decision-making）のプロセスを介して決定されるよう勧められる。	A	低
2	卵円孔開存の関与が疑われる塞栓源不明の脳塞栓症の再発予防のための薬物療法として、抗血小板療法あるいは抗凝固療法のいずれかを実施することが妥当である。	B	中
	静脈血栓塞栓症を認める場合は抗凝固療法を行うよう勧められる。	A	低
3	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。	B	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。	A	高
4	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されていない。	C	低
5	経皮的卵円孔開存閉鎖術施行後も抗血栓療法を継続することは妥当である。	B	低
6	肺動静脈瘻による奇異性脳塞栓症の再発予防に経皮的カテーテル塞栓術を行うことは妥当である。	B	低

推奨度とエビデンスレベル

推奨度	定義	内容	エビデンスレベル	定義
A	強い推奨	行うよう勧められる / 行うべきである	高	良質な複数RCTによる一貫したエビデンス、もしくは観察研究などによる圧倒的なエビデンスがある。今後の研究により評価が変わることはまずない。
B	中等度の推奨	行うことは妥当である		
C	弱い推奨	考慮しても良い / 有効性が確立していない	中	重要なlimitationのある（結果に一貫性がない、方法論に欠陥、非直接的である、不精確である）複数RCTによるエビデンス、もしくは観察研究などによる非常に強いエビデンスがある。もしさらなる研究が実施された場合、評価が変わる可能性が高い。
D	利益がない	勧められない / 有効ではない		
E	有害	行わないよう勧められる / 行うべきではない	低	観察研究、体系化されていない臨床経験、もしくは重大な欠陥をもつ複数RCTによるエビデンス。あらゆる効果の推定値は不確実である。

米国神経学会による実践要綱の更新内容： 卵円孔開存（PFO）および脳梗塞の二次予防

米国神経学会（AAN）の新たなガイダンスでは、脳梗塞の既往を有する人の一部にPFOの閉鎖を推奨できるとしています。

2020年の実践要綱では「脳梗塞の再発予防を目的とするPFO閉鎖術の標準的な実施を支持するための十分なエビデンスがない」と判断された2016年勧告が更新されています¹¹。その後も新たな研究によって、PFO起因の脳梗塞既往を有する人々が血栓予防のために薬物療法に加えて閉鎖術を受けることは、薬物療法単体よりも将来的な脳梗塞リスクをさらに低減することが報告されています⁷。

AAN 実践要綱（2016年と2020年の違い）

2016年のAAN実践要綱¹²

- PFO閉鎖術の有効性を示す十分なエビデンスはなく、研究目的以外でPFO閉鎖術を習慣的に実施すべきではない
 - Clinicians should not routinely offer PFO closure outside of a research setting due to insufficient evidence to ascertain the effectiveness of PFO closure.
-
- 抗凝固療法の適応がない患者に対し、医師は抗血小板療法を実施できる
 - Clinicians may offer patients with no indication for anticoagulation, antiplatelet medications.

2020年のAAN実践要綱¹³

- 60歳未満でPFOを有し、塞栓性梗塞と思われる脳梗塞があり、他の脳梗塞発症機序が特定されない患者では、臨床医は潜在的な利益とリスクについて議論した後、閉鎖を推奨することができる
 - In patients younger than 60 years with a PFO and embolic-appearing infarct and no other mechanism of stroke identified, clinicians may recommend closure following a discussion of potential benefits and risks.
-
- PFO閉鎖を行わず内科的治療のみを選択した患者には、臨床医はアスピリンなどの抗血小板薬や抗凝固薬を推奨することができる
 - In patients who opt to receive medical therapy alone without PFO closure, clinicians may recommend an antiplatelet medication such as aspirin or anticoagulation.

卵円孔開存（PFO）閉鎖術

手技の基本

PFO閉鎖術は低侵襲な経カテーテル手術で、通常はカテーテル室にて全身麻酔または意識下鎮静で実施されます。

30分-1時間程度

シース挿入からデバイス留置
シース抜去までの手技時間

※全身麻酔または意識下鎮静で異なります。

おおよそ2-3日

入院から退院までの期間

※入院期間は施設によって異なります。

PFO閉鎖デバイス

ゴア® カーディオフォーム セブタルオクレーダーは、PFOを介した奇異性塞栓によるものと推定される潜因性脳梗塞の既往のある患者に対して、右心房から左心房への短絡血流（シャント）を防ぐ永久体内留置デバイスです。



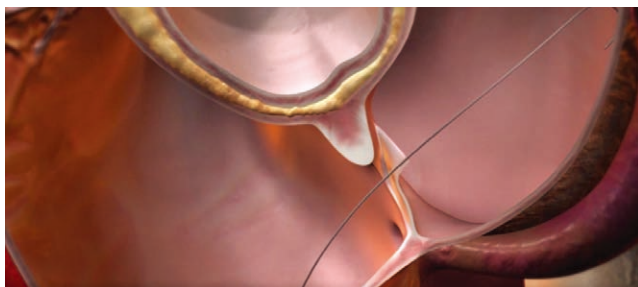
この留置デバイスは、心臓の解剖学的構造に適合するように設計されています。内皮化によってデバイスが組織に覆われていくことでPFOが閉鎖されます。

99%

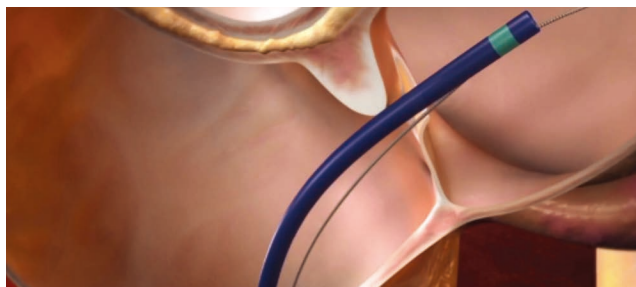
24か月後における
有効閉鎖率^{*,14}

* 試験デバイスを留置したデバイス群の被験者における、ゴア® カーディオフォーム セブタルオクレーダーの有効な閉鎖率の結果です。有効な閉鎖とは、エコーコアラボによる評価で経胸壁心エコー検査で検知される大きなシャント（25個超のバブル数）がないことと定義。

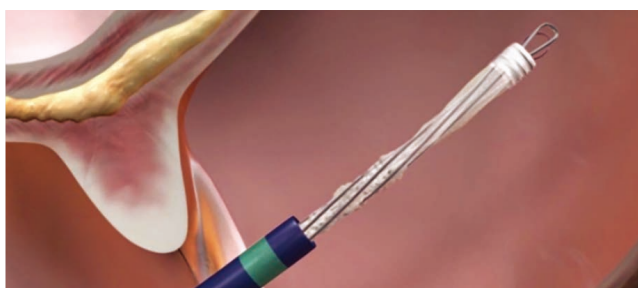
手技手順



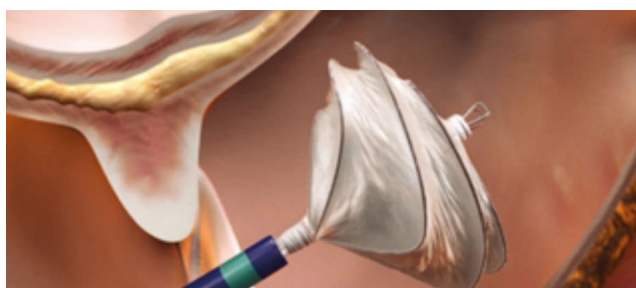
1 右大腿静脈からガイドワイヤーを挿入しPFOを通過させ、右心房から左心房まで進めます。



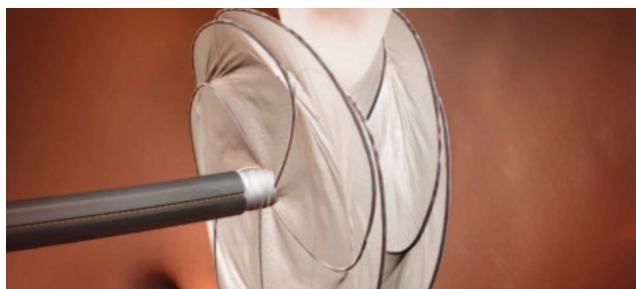
2 ガイドワイヤーに沿ってデバイスを装填したカテーテルを進め、PFOを通過させます。



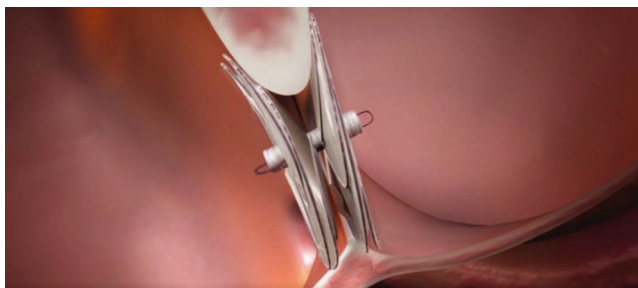
3 左心房内でPFO閉鎖デバイスの左房ディスクを開きます。



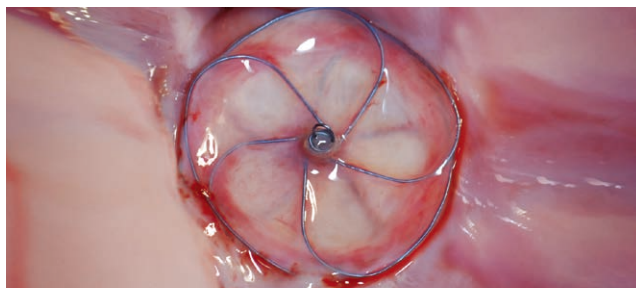
4 左房ディスクを中隔に引き寄せます。



5 右房ディスクを開き、左房ディスクと並列になるように留置しPFOを閉鎖します。



6 両ディスクを最終的な位置でロックした後、デバイスをカテーテルからリリースします。



7 内皮化によってデバイスが組織に覆われていきます。
(留置30日後のイヌモデルでの内皮化の様子)

REDUCE 試験^{14,15}

前向き、無作為化、多施設共同、国際共同臨床試験

REDUCE 試験の結果、潜在性脳梗塞の既往を有する卵円孔開存 (PFO) 患者に対するゴア® カーディオフォーム セプタルオクレーダーまたは GORE® HELEX Septal Occluder (本邦未承認品) による PFO 閉鎖と抗血小板療法の併用 (デバイス群) は、抗血小板療法のみ群 (薬物療法群) と比較し、安全性および有効性が示されました。



評価項目

- 少なくとも24か月間、臨床的脳梗塞の再発がないこと
- 24か月にわたる (臨床的脳梗塞または無症候性脳梗塞[‡]と定義される) 新規脳梗塞の発症率

* バブル試験を用いた経食道心エコー (TEE) により、安静時またはバルサルバ法実施時に右から左へのシャントが確認された PFO です。シャントサイズの大きさや心房中隔瘤の有無にかかわらず、PFO を有する患者を対象としました。

† REDUCE 試験の結果、潜在性脳梗塞の既往を有する PFO 患者に対するゴア® カーディオフォーム セプタルオクレーダーまたは GORE® HELEX Septal Occluder (本邦未承認品) による PFO 閉鎖と抗血小板療法の併用 (デバイス群) は、抗血小板療法のみ (薬物療法群) と比較し、安全性および有効性が示されました。本試験では、電子化された添付文書に記載されている欠損孔の推奨範囲内の解剖学的構造を持つあらゆる PFO が登録されました。

‡ MRI コアラボが判定した、MRI の2強調像での径3 mm 以上の新規病変

主な選択基準および除外基準

主な選択基準

- 年齢：18–59歳
- 180日以内に潜因性脳梗塞を発症している患者で次のいずれかを満たすこと
 - 虚血性脳卒中と診断されており、臨床症状の持続時間が24時間以上またはMRI（MRIを使えない場合はCT）にて脳梗塞を確認した
 - 一過性脳虚血発作（TIA）* が確認された24時間を超えない臨床症状を呈し、かつMRI（MRIを使えない場合はCT）にて脳梗塞を確認した
- PFOを有している
安静時またはバルサルバ法施行時に経食道心エコー（TEE）もしくはバブルスタディにより右左シャントが確認されたもの

主な除外基準

- 頭蓋内外の関連血管に50%を超える狭窄または潰瘍形成を伴うプラークがある
- 心房細動や他の心原性塞栓源がある
- 体循環に同定できる血栓塞栓源がある
- ラクナ型である（症候群および/またはサイズに基づく）
- 抗凝固療法を必要とする凝固能亢進状態が認められる
- 他の既知の脳梗塞の原因を有する
- 抗凝固療法の適応がある
- 心筋梗塞、コントロールされていない糖尿病、肺高血圧症、自己免疫疾患、活動性感染症、アルコールや薬物の乱用がある

* 患者登録開始時期が2008年12月であるため、2009年の米国をはじめWHO（世界保健機構）の国際疾病分類（ICD-11, 2018年）によるTIAの定義と差異が発生しています。

REDUCE試験^{14,15}：卵円孔開存(PFO)閉鎖術による再発性脳梗塞の発生リスク低減

2017年のNew England Journal of Medicineにて
フォローアップ期間：中央値3.2年の結果を報告¹⁴

対象：潜因性脳梗塞の既往がありPFOを有する患者

再発性脳梗塞の相対リスクが

77% 減少

デバイス群と薬物療法群との比較^{*,14}

デバイス群の再発性脳梗塞の相対リスクは薬物療法群と比較して1/4に^{*,14}

再発性脳梗塞のリスク低下^{*,14}

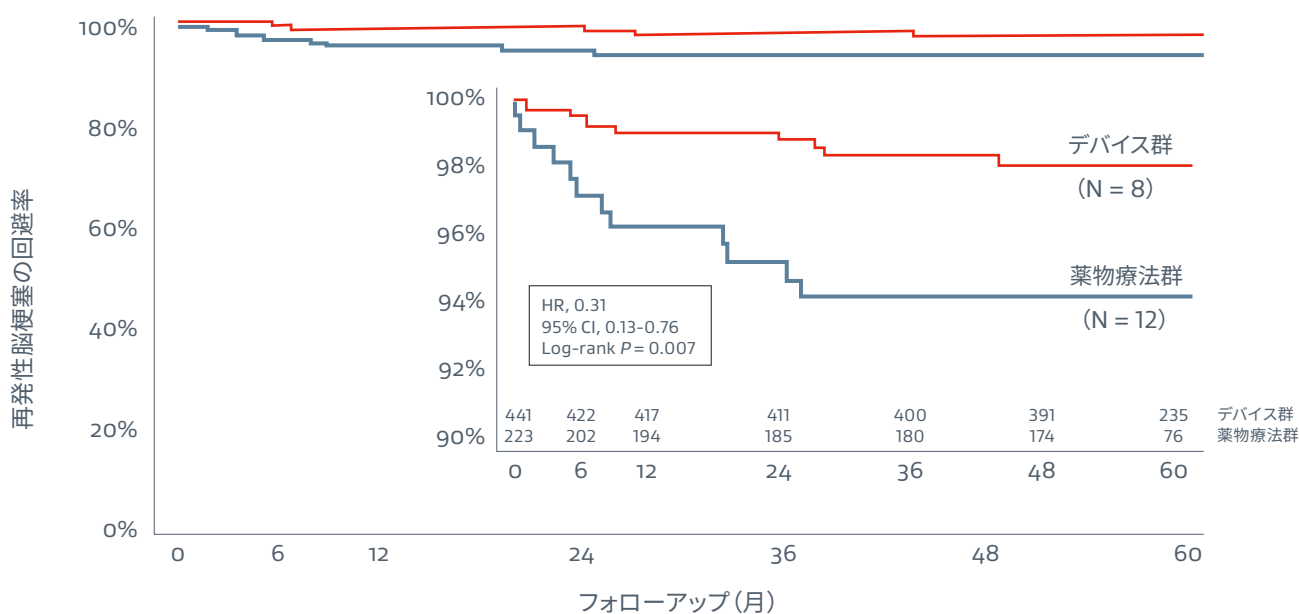
デバイス群	薬物療法群	再発性脳梗塞の絶対リスク減少率 [†]
1.4% (6例 / 441例)	5.4% (12例 / 223例)	4%

* REDUCE試験の結果、潜因性脳梗塞の既往を有するPFO患者に対するゴア® カーディオフォーム セプタルオクcluderまたはGORE® HELEX Septal Occluder（本邦未承認品）によるPFO閉鎖と抗血小板療法の併用（デバイス群）は、抗血小板療法のみ（薬物療法群）と比較し、安全性および有効性が示されました。本試験では、電子化された添付文書に記載されている欠損孔の推奨範囲内の解剖学的構造を持つあらゆるPFOが登録されました。

† 4%は、5.4%と1.4%の差を示しています。

2021年のNew England Journal of Medicineにて
フォローアップ期間：中央値5年の結果を報告¹⁵

再発性脳梗塞の相対リスクが
69% 減少
デバイス群と薬物療法群との比較^{*,15}



Adapted with permission from New England Journal of Medicine, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Gore REDUCE Clinical Study Investigators.
Five-year outcomes of PFO closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke, 384(10)., 970-971. Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society.

再発性脳梗塞のリスク低下^{*,14}

デバイス群	薬物療法群	再発性脳梗塞の絶対リスク減少率 [†]
1.8% (8例/441例)	5.4% (12例/223例)	3.6%

REDUCE試験のサブ解析

- 18-45歳の患者群と46-59歳の患者群の両群において有効性が示されました^{*,14}。
- 17 mm以下のPFOシャントサイズおよび多様な解剖構造を持つ患者においてPFO閉鎖術は有効でした^{*,14,15}。

* REDUCE試験の結果、潜性脳梗塞の既往を有するPFO患者に対するゴア® カーディオフォーム セプタルオクローダーまたはGORE® HELEX Septal Occluder (本邦未承認品) によるPFO閉鎖と抗血小板療法の併用(デバイス群)は、抗血小板療法のみ(薬物療法群)と比較し、安全性および有効性が示されました。本試験では、電子化された添付文書に記載されている欠損孔の推奨範囲内の解剖学的構造を持つあらゆるPFOが登録されました。

† 3.6%は、5.4%と1.8%の差を示しています。

REDUCE 試験^{14,15}： 卵円孔開存（PFO）閉鎖術の安全性

（フォローアップ期間：中央値5年）

デバイス群は薬物療法群と同等の安全性が示されています^{*,14,15}。

REDUCE 試験において、デバイス群と薬物療法群間における重篤な有害事象発生率に有意差は認められていません^{*,14,15}。

重篤な有害事象 (全件)¹⁴

デバイス群 (N = 441)	薬物療法群 (N = 223)	P 値 [†]
126 (28.6%)	69 (30.9%)	0.53

重篤な心房細動、出血、深部静脈血栓症または肺塞栓症のリスクについて、両群における有意差は認められていません^{*,14,15}。

重篤な有害事象 (主な事象の発生率)¹⁴

	デバイス群 (N = 441)	薬物療法群 (N = 223)	P 値 [†]
発生した重篤な有害事象 (全件)	126 (28.6%)	69 (30.9%)	0.53
心房細動または心房粗動	10 (2.3%)	1 (0.4%)	0.11
出血	12 (2.7%)	6 (2.7%)	1.00
深部静脈血栓症または肺塞栓症	5 (1.1%)	2 (0.9%)	1.00

デバイスまたは手技に関連した重篤な有害事象の発生リスクは高くありませんでした^{*,14,15}。

デバイスまたは手技に関連した重篤な有害事象[‡]

デバイスまたは手技に関連した重篤な有害事象の発生率^{*,15}

6件 (1.4%)

デバイス関連

11件 (2.5%)

手技関連

* REDUCE試験の結果、潜在的脳梗塞の既往を有するPFO患者に対するゴア® カーディオフォーム セプタロクローダーまたはGORE® HELEX Septal Occluder (本邦未承認品) によるPFO閉鎖と抗血小板療法の併用 (デバイス群) は、抗血小板療法のみ (薬物療法群) と比較し、安全性および有効性が示されました。本試験では、電子化された添付文書に記載されている欠損孔の推奨範囲内の解剖学的構造を持つあらゆるPFOが登録されました。

† P値はFisherの正確確率検定を用いて算出しました。

‡ 被験者はデバイスと手技の両方に関連する有害事象を発現する場合があります。

PFO 閉鎖術後の心房細動リスクに関する考察

発生した心房細動または心房粗動^{*,15}

	デバイス群 (N = 441)	薬物療法群 (N = 223)	P値†
発生した心房細動または心房粗動 (全件)	30 (6.8%)	1 (0.4%)	< 0.001
重篤な心房細動または心房粗動	10 (2.3%)	1 (0.4%)	0.11
デバイス関連の重篤な心房細動 または心房粗動	2 (0.5%)	-	-
手技関連の重篤な心房細動 または心房粗動	0	-	-

REDUCE 試験では、留置後の心房細動が長期的に不整脈合併症に至る患者はいませんでした。また、抗凝固療法を生涯にわたって継続する必要がある患者もいませんでした^{*,14,15}。

- 心房細動および心房粗動の多くは重篤ではありませんでした^{14,15}。
- 心房細動および心房粗動のほとんどは2週間以内に消失しました^{14,15}。

* REDUCE試験の結果、潜在性脳梗塞の既往を有するPFO患者に対するゴア® カーディオフォーム セプタロクローダーまたはGORE® HELEX Septal Occluder (本邦未承認品) によるPFO閉鎖と抗血小板療法の併用 (デバイス群) は、抗血小板療法のみ (薬物療法群) と比較し、安全性および有効性が示されました。本試験では、電子化された添付文書に記載されている欠損孔の推奨範囲内の解剖学的構造を持つあらゆるPFOが登録されました。

† P値はFisherの正確確率検定を用いて算出しました。

術後の治療およびケア

REDUCE試験に基づく術後の薬物療法プロトコル

術後のフォローアップ来院プロトコル

退院

診察/経胸壁心エコー検査（TTE）*

1か月後

診察/TTE

6か月後

診察/TTE

12か月後

診察/TTE[†]

* 方針は施設によって異なります。以下はREDUCE試験にて実施した内容です。患者ケアに関する詳細情報については電子化された添付文書をご参照ください。

† デバイスの安定性に疑いがある場合は、造影剤を使用しないX線透視検査が推奨されます。

術後の薬物療法プロトコル^{14,15}

REDUCE試験に基づく術後の薬物療法プロトコル*

術後1日目以降

■ 次の抗血小板療法オプションのうち、いずれか1つを選択します

単剤療法[†]

アスピリン
75–325 mg

単剤療法

クロピドグレル硫酸塩
75 mg

併用療法

アスピリン 50–100 mg
ジピリダモール 225–400 mg

■ 抗血小板療法は継続的に実施します

術後の患者活動レベル

術後1日目以降から歩行可能になります

※患者個人の状態によって異なります

入院期間はおおよそ2–3日前後

※施設によって異なります

少なくとも術後2週間は激しい身体活動を控えます

* デバイス群の患者はクロピドグレル硫酸塩の投与歴がなかった場合には、手技前もしくは手技直後にクロピドグレル硫酸塩300 mgを1回投与、続いて1日75 mgを3日間投与した後に、選択した抗血小板療法オプションを再開または開始。

† 単剤療法は1日1回の投与量、併用療法は1日の総投与量。

卵円孔開存(PFO)閉鎖術と治療費用¹⁶ (参考)

高額療養費制度を使用した場合の治療費用¹⁶ (概算)

※令和6年(2024年)5月時点
※別途入院費用(ベッド代、食事代など)が発生します

年間の収入	治療費用概算
約1,160万円～	約26万円
約770万～1,160万円	約18万円
約370万～770万円	約10万円
～約370万円	57,600円
住民税非課税者 69歳以下	35,400円
住民税非課税者 70歳以上	24,600円

ゴアが提供するPFO閉鎖デバイスの詳細は以下をご参照ください。

<https://www.goremedical.com/jp/products/gore-cardioform-septal-occluder>

日本ゴア合同会社 メディカル製品専用サイトが オープンしました

製品やイベント、関連疾患などについての
情報へは、こちらの二次元コードから!!



References

1. Understanding Diagnosis and Treatment of Cryptogenic Stroke. An Updated Health Care Professional Guide. American Stroke Association / American Heart Association. ASA-CRYO046B. 2021. Accessed May 10, 2024.
<https://www.stroke.org/-/media/Stroke-Files/Cryptogenic-Professional-Resource-Files/Cryptogenic-Professional-Guide-ucm-477051>
2. 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, 三学会合同手引き作成委員会. 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. 発行 2023年6月. アクセス 2024年5月10日.
https://pfo-council.jp/docs/publications/guidance_02_240328.pdf
3. 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 Neurology* 2022;79(11):1175-1179.
4. Turc G, Calvet D, Guérin P, et al; CLOSE Investigators. 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. *Journal of the American Heart Association* 2018;7(12):e008356.
5. Nakayama R, Takaya Y, Akagi T, et al. Identification of high-risk patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke: development of a scoring system. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2019;32(7):811-816.
6. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013;81(7):619-625.
7. 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 Neurology* 2020;77(7):878-886.
8. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al; Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurology* 2014;13(4):429-438.
9. 日本循環器学会, 日本医学放射線学会, 日本胸部外科学会, 日本血管外科学会, 日本血栓止血学会, 日本呼吸器学会, 日本静脈学会, 日本心臓血管外科学会, 日本心臓病学会, 日本肺高血圧・肺循環学会. 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). アクセス 2024年7月11日.
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/09/JCS2017_ito_h.pdf
10. 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会 編集. 脳卒中治療ガイドライン 2021 (改訂2023). 東京: 協和企画; 2023.
11. AAN Updates recommendation of closure of common hear defect after stroke. Press Release. American Academy of Neurology. April 29, 2020. Accessed November 5, 2023. <https://www.aan.com/PressRoom/Home/PressRelease/3790>
12. Messé SR, Gronseth G, Kent DM, et al. Practice advisory: recurrent stroke with patent foramen ovale (update of practice parameter): Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016;87(8):815-821.
13. Messé SR, Gronseth GS, Kent DM, et al. Practice advisory update summary: patent foramen ovale and secondary stroke prevention: Report of the Guideline Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2020;94(20):876-885.
14. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al; Gore REDUCE Study Investigators. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *New England Journal of Medicine* 2017;377(11):1033-1042.
15. Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G; Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Five-year outcomes of PFO closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *New England Journal of Medicine* 2021;384(10):970-971.
16. 厚生労働省. 高額療養費制度を利用される皆様へ. アクセス 2024年5月10日.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuhoken/juuyou/kougakuiryuu/index.html



販売名: ゴア® カーディオフォーム セプタルオクルーダー 承認番号: 30400BZX00110000 一般的名称: 人工心臓用補綴材
ゴア、GORE、Together, improving life、カーディオフォーム、CARDIOFORMおよび記載のデザイン(ロゴ)は、W. L. Gore & Associatesの商標です。
© 2024 W. L. Gore & Associates, Inc. / 日本ゴア合同会社 231181728-JA JULY 2024

製造元 W. L. Gore & Associates, Inc.

製造販売元 **日本ゴア合同会社**
メディカル・プロダクツ・ディビジョン

〒108-0075 東京都港区港南1-8-15 Wビル
T 03 6746 2560 F 03 6746 2561 goremedical.com/jp

