

本資料は、アボットメディカルジャパン合同会社 / (公社)日本脳卒中協会によるウェブセミナーの内容を要約・再編したものです

脳卒中治療ガイドライン2021徹底解説！

～ PFO関連の脳梗塞への再発予防ストラテジー～

日時：2021年7月30日（金） 19:00 - 20:00



座長：

木村 和美 先生
日本医科大学 脳神経内科



演者：

大木 宏一 先生
東京都済生会中央病院 脳神経内科



演者：

金澤 英明 先生
慶應義塾大学医学部 循環器内科

講演 I

卵円孔開存を合併した塞栓源不明脳塞栓症に対する治療戦略 ～脳卒中治療ガイドライン2021を徹底解説～



東京都済生会中央病院
脳神経内科 大木 宏一 先生

薬物治療

脳卒中治療ガイドライン2015では、卵円孔開存 (PFO) を有する脳梗塞症例で深部静脈血栓症がある場合は抗凝固療法、ない場合は抗血小板療法が推奨されていた¹⁾。その後の試験やメタアナリシスでは、有意差はなかったものの抗凝固療法群で脳卒中再発率は低く、出血性イベントは多い傾向にあり、サブ解析ではあるがRoPEスコアの高い群および心房中隔瘤のある群では脳卒中再発は抗凝固療法群で有意に少なかったという結果も報告されている²⁻⁴⁾。これらの結果を受け、ガイドライン2021ではPFOの関与が疑われる脳梗塞の場合、抗血小板療法、抗凝固療法いずれかの実施が妥当とされ、静脈血栓塞栓症 (VTE) を認める場合の抗凝固療法の推奨に加え、VTEを認めない場合も抗血小板療法より抗凝固療法を考慮してもよいとされた⁶⁾。よって、抗凝固療法と抗血小板療法は双方とも治療選択肢となるが、奇異性脳塞栓症機序がより疑わしい症例の選択が重要であり、若年者では長期間の観点からの再発予防の検討が必要である (図1)。

経皮的PFO閉鎖術

ガイドライン2015では、奇異性脳塞栓症に対し経皮的PFO閉鎖術は考慮してもよいとされたが、60歳未満以下のハイリスクPFOを含む患者群を対象としたLong-term RESPECT, REDUCE, CLOSE trialsでは薬物治療 (主に抗血小板薬) に比べ閉鎖術で脳梗塞再発率は有意に低い結果だった^{4,7,8)}。これによりガイドライン2021では60歳未満に対する閉鎖術は基本的に妥当とされ、ハイリスクPFO (シャント量が多い、心房中隔瘤合併など) のある場合は閉鎖術が推奨された⁶⁾。ただ、上述の3試験は主に閉鎖術と抗血小板療法の比較である。抗凝固療法と閉鎖術を比較したメタアナリシスでは有効性に有意差はなかったが、出血性イベントは抗凝固療法 (ワルファリン) 群で有意に多い結果であり⁹⁾、抗凝固療法と閉鎖術との住み分けは今後の課題である。

また、ガイドライン2021では60歳以上への経皮的PFO閉鎖術の有効性は未確立としているが⁶⁾、60歳以上の症例を対象としたDEFENSE-PFO trialでは閉鎖術の再発率は薬物療法に比べ有意に低かった¹⁰⁾。これに関しては本邦での今後の市販後調査の結果に注目したい。

閉鎖術の利点は、抗血小板療法に比べ脳梗塞再発率が低く、抗凝固療法に比べ出血リスクが低いことであり、比較する薬物治療により利点が異なる。現在、閉鎖術とDOACの比較や、ハイリスクPFOにおける閉鎖術と抗凝固療法の比較についてはエビデンスが乏しく、今後の検討が期待される (図2)。

PFO閉鎖術後の抗血栓療法

ガイドライン2021では閉鎖術施行後も抗血栓療法の継続は妥当と記されている⁶⁾。閉鎖術後の抗血栓療法の目的は、①閉鎖デバイスの内皮化が起こるまでの血栓形成予防 (6ヵ月) と、②上記期間後の長期管理における脳梗塞再発予防である。①は必須だが、②がいつまで必要なのかについては議論が待たれる。また、長期抗血栓療法では他の病型再発の可能性や、年齢別のアドヒアランス、出血リスクなどのエビデンスが不足しており、市販後調査の長期経過観察 (5年) を行いたい。

Shared decision-making

ガイドライン2021では、shared decision-making (SDM) を介した治療方針決定が推奨された⁶⁾。閉鎖術の場合、インターベンション施行循環器医、エコー検査施行医、病型診断を行う脳卒中医の連携が必要で、不確定要素も盛り込んだ上で、患者や家族を交え皆が納得する治療方針の検討が重要である。

1) 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会.

脳卒中治療ガイドライン2015 [追補2017対応]. 東京, 協和企画, 2017.

2) Romili M, et al. Neuro Sci. 2020;41:2819-2824.

3) Kasner SE, et al. Lancet Neurol. 2018;17(12):1053-60.

4) Mas JL, et al. N Engl J Med. 2017;377:1011-1021.

5) Diener HC, et al. Stroke. 2021;52(3):1065-8.

6) 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン2021.

東京, 協和企画, 2021.

7) Saver JL, et al. N Engl J Med. 2017;377:1022-1032.

8) Søndergaard L, et al. N Engl J Med. 2017;377:1033-1042.

9) Pan X, et al. Medicine (Baltimore). 2021;100:e26473.

10) Lee PH, et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71:2335-2342.

PFOの関与が疑われる潜因性脳梗塞 薬物治療 (抗凝固療法 vs 抗血小板療法) まとめ

- ・静脈血栓を認めれば、抗凝固療法を行う
- ・抗凝固療法の方が脳卒中再発率が低い傾向があるが、統計学的有意差はない
- ・抗凝固療法の方が出血性イベントが多い傾向 (研究により有意差あり、なしがある)
- ・奇異性脳塞栓症機序がより疑わしい症例 (RoPEスコアが高値やハイリスクPFOを有する症例) では、抗凝固療法の方が脳卒中再発率が有意に低い

抗凝固療法と抗血小板療法の比較において、その有効性については統計学的有意差は認められておらず双方とも治療の選択肢となるが、

- 1, 奇異性脳塞栓症機序がより疑わしい症例の選択が重要
- 2, 若年者では (臨床試験より長い) 長期間の観点からの検討が必要

PFOの関与が疑われる潜因性脳梗塞 経皮的卵円孔開存閉鎖術 (閉鎖術 vs 抗血栓療法) まとめ

- ・閉鎖術は抗血小板薬を中心とした薬物療法と比べて有意に脳卒中再発率が低いが、抗凝固療法と比べると有意差は認めない。
- ・閉鎖術を抗凝固療法と比べると、抗凝固療法 (Warfarin) の方が出血性イベントが有意に多い。
- ・閉鎖術の有効性はハイリスクPFOを有している症例で明らかに高い。

経皮的卵円孔開存閉鎖術の利点は

- 1, 抗血小板療法と比べ脳梗塞再発率が低い
- 2, 抗凝固療法と比べると出血リスクが低い
→ 比較対象とする薬物治療が違えば、利点が異なる。
* DOACとの比較は? (有効性と出血リスク)
* ハイリスクPFOでの、閉鎖術と抗凝固療法の比較は?

講演 II

PFO関連脳梗塞に対する経カテーテル的PFO閉鎖術 ～最新のevidenceとreal-world practice～



慶應義塾大学医学部
循環器内科 金澤 英明 先生

PFO閉鎖術の実際

本邦では2019年5月、PFOの関与が疑われる潜因性脳梗塞に対するAmplatzer™ PFO Occluderが薬事承認され、2019年12月から保険診療が開始されている。当院では主に、血管造影室にて局所麻酔下に心腔内エコー（ICE）を用いた低侵襲なPFO閉鎖術を施行している。ICEでモニタリングしながら閉鎖栓デバイスの左房、右房ディスクを順次展開し、PFOを挟み込んだ後、ICEにてデバイスの留置形態を評価し、確認後にデバイスをリリースする。手技時間は約30分、入室～退室時間は約45分であり、低侵襲で手技成功率および安全性の高い治療である。Amplatzer™ PFO Occluderは形状記憶合金であるニッケル・チタン合金（ニチノール）のワイヤーをメッシュ状に編み込んだ傘のような構造をしており、4サイズが展開されているが、右房側ディスク径25mmが最も多く使用されている（図3）。

本邦におけるreal-world practice

ガイドライン2021では60歳以上に対する閉鎖術の推奨度はCである¹⁾。2019年12月～2021年7月に当院で閉鎖術を施行した連続50例の平均年齢は46.7歳だったが、60歳以上の患者も24.0%含まれていた。市販後調査においても402例のうち30.1%は60歳以上であり²⁾、この患者群へのPFO閉鎖術適応をどう考えるかが課題である。

当院で閉鎖術を施行した50例のうち、grade 3以上の右左シャントを有する症例の割合は92%、心房中隔瘤を有する患者の割合は28%で、市販後調査ではTEE grade 3は70.8%、TTE grade 3/4は82.6%、心房中隔瘤を有する患者の割合は24.8%だった²⁾。RESPECT、REDUCE、CLOSEの対象におけるlarge shuntを有する患者の割合は43～91%、心房中隔瘤を有する患者の割合は20～36%であり³⁻⁵⁾、本邦ではRCTと同等、またはそれ以上にハイリスクPFOに対し閉鎖術を実施していることがわかった。これは、ブレインハートチームによる至適な患者選択が行われている可能性が示唆され、それによる高い有効性も期待できる（図4）。

市販後調査399例に留置されたデバイスサイズは25mmが83.8%で、手技成功率は99.8%（398/399例）であった。これまで心浸食、デバイス脱落、心血管穿孔などのデバイス関連の重大合併症および死亡はゼロであったが、手技に関連した空気塞栓が1例（0.3%）報告されている。周術期の心房細動・粗動は11例（2.8%）発現したが10例は洞調律に回復しており臨床的に問題となる事象は報告されていない。また脳梗塞再発もゼロであり²⁾、今後長期的な観察が必要だが、安全性は十分許容できると考える。

今後の課題とブレインハートチーム

実臨床におけるPFO閉鎖術の課題としては、①60歳以上に対するPFO閉鎖術の適応、②抗凝固療法とPFO閉鎖術の比較、③PFO閉鎖術後の抗血栓療法は何をいつまで行うべきか、などがある。これらエビデンスの乏しい不確定要素の解決に関しては、SDMのプロセスが重要であり、ガイドライン2021でも強く推奨されている¹⁾。本治療は脳卒中の二次予防のため、脳卒中、心エコー、不整脈、カテーテルの各専門医によるブレインハートチームの構築が不可欠であり、患者を含めて個々の症例に対しチームでの治療方針の検討が必要である。また、長期的な経過観察によるエビデンスの構築も重要であり、現在行われている市販後調査は500例を3年追跡する予定だが、これを2年延長し、CVITによるJ-SHDに引き継ぎ、5年間観察する予定である。

1) 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン2021. 東京, 協和企画, 2021.

2) 「アポットメディカルジャパン合同会社 市販後調査」

3) Saver JL, et al. N Engl J Med. 2017;377:1022-1032.

4) Søndergaard L, et al. N Engl J Med. 2017;377:1033-1042.

5) Mas JL, et al. N Engl J Med. 2017;377:1011-1021.

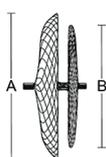
6) Apostolos S, et al. Front Neurol. 2020;11:434.

形状記憶合金であるニッケル・チタン合金（ニチノール）のワイヤーをメッシュ状に編み込んだ傘のような構造

サイズおよびデバイスの選択

AMPLATZER™ PFOオクレーダー

型番	右心房 ディスク径[A]	左心房 ディスク径[B]
9-PFO-018	18 mm	18 mm
9-PFO-025	25 mm	18 mm
9-PFO-030	30 mm	30 mm
9-PFO-035	35 mm	25 mm



RCTs⁶⁾とReal-world practiceの比較

	RCTs			Real-world	
	RESPECT	REDUCE	CLOSE	Keio University	Japan-PMS
年齢	45.9	45.2	43.7	46.7	NA
Large shunt (%)	49	43	91	92	TEE 71 TTE 83
心房中隔瘤 (%)	36	20	34	28	25

本邦の実臨床では、RCTsと比較してRCTsと同等か、それ以上に「ハイリスクPFO」に対してPFO閉鎖術を実施している

- ・ブレインハートチームによる至適な患者選択が行われている可能性が示唆される。
- ・治療の有効性についても高い効果が期待できる可能性がある。

図 3

図 4

3-5 奇異性脳塞栓症（卵円孔開存を合併した塞栓源不明の脳塞栓症を含む）

推奨

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（推奨度A エビデンスレベル低）。また治療方針は、脳卒中医、循環器医、患者による共有意思決定（shared decision-making）のプロセスを介して決定されるよう勧められる（推奨度A エビデンスレベル低）。
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（推奨度B エビデンスレベル中）。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（推奨度A エビデンスレベル低）。静脈血栓塞栓症を認めない場合においても抗血小板療法より抗凝固療法を考慮しても良い（推奨度C エビデンスレベル中）。
3. 60歳未満の卵円孔開存の関与が疑われる潜在性脳梗塞例（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）。
4. 60歳以上の卵円孔開存の関与が疑われる潜在性脳梗塞例（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）。
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（推奨度B エビデンスレベル低）。
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（推奨度B エビデンスレベル低）。

推奨度	定義	内容
A	強い推奨	行うよう勧められる 行うべきである
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
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

日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン2021. 東京, 協和企画, 2021.

※本内容は執筆者の評価によるものです。

アボットメディカルジャパン合同会社

〒105-7115 東京都港区東新橋一丁目5番2号 汐留シティセンター
Tel:03-6255-5980 Fax:03-6255-5981

販売名：AMPLATZER PFOオクレーダー 承認番号：30100BZX00024000

※本品のご使用に際しては、添付文書を必ずお読みください。

©2021 Abbott. All rights reserved. MAT-2111029 v1.0 | Item approved for Japan use only.



公益社団法人
日本脳卒中協会
The Japan Stroke Association

