

# 脳梗塞における卵円孔開存症 (PFO) の精査と治療

聖隷浜松病院 脳神経内科・脳卒中科 齊藤 喬  
監 修：聖隷浜松病院 総合診療内科 本田優希



分野：神経  
テーマ：診断検査，治療

**主 訴** 複視

**既往歴** 高血圧

**内服薬** アムロジピン5mg

**生活歴** 過去喫煙歴あり(10本×25年), 飲酒なし, ADL自立

**現病歴** 某日22時に複視が出現し, 翌日近医眼科を受診し  
左動眼神経麻痺を指摘され当院へ紹介された

**一般身体所見** 異常なし

## 神経学的所見

NIHSS 1（注視麻痺）

意識：GCS E4V5M6, JCS0

脳神経：左眼外転位，右方視で強い複視誘発あり

瞳孔3mm/3mm，対光反射両側迅速

左眼瞼下垂軽度あり，視野障害なし

半側空間無視なし，共同偏倚なし

運動：粗大な麻痺なし

感覚：触覚・温痛覚異常なし

反射：正常，病的反射なし

協調運動：異常なし

その他：特記事項なし

# 検査所見

**12誘導心電図** 心拍数72回/分, 洞調律, 整, ST変化なし

## 胸部単純X線検査

立位, 心胸郭比43%, 肺野透過性低下なし

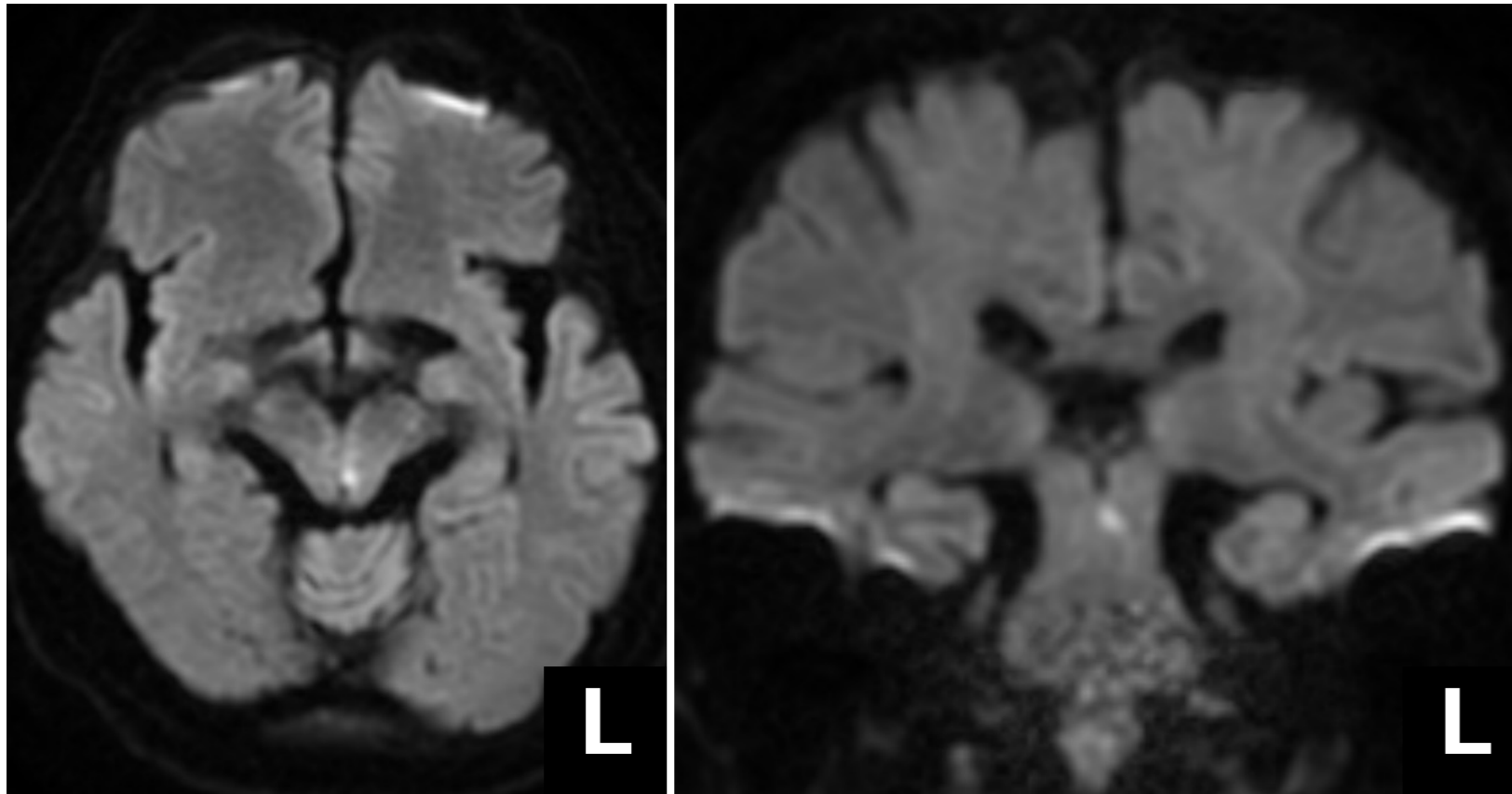
## 血液検査

総蛋白	7.1 g/dL
総ビリルビン	1.3 mg/dL
AST	17 U/L
ALT	17 U/L
γ-GTP	16 U/L
尿素窒素	9 mg/dL
クレアチニン	0.74 mg/dL
尿酸	4.7 mg/dL
LDL-コレステロール	78 mg/dL
アミラーゼ	62 U/L
Na	144 mEq/L
K	3.9 mEq/L
Cl	103 mEq/L
血糖	99 mg/dL
HbA1c	6.1 %
CRP	0.01 mg/dL <sup>4</sup>

CK	40 U/L
NT-proBNP	19.5 pg/mL
TSH	0.87 μIU/mL
Free-T4	0.96 ng/dL
白血球数	4500 /μL
ヘモグロビン	14.8 g/dL
血小板数	17.8 10 <sup>4</sup> /μL
好中球	70.0 %
リンパ球	19.8 %
PT-INR	0.89
APTT	26.1 秒
D-dimer	<0.5 mg/dL

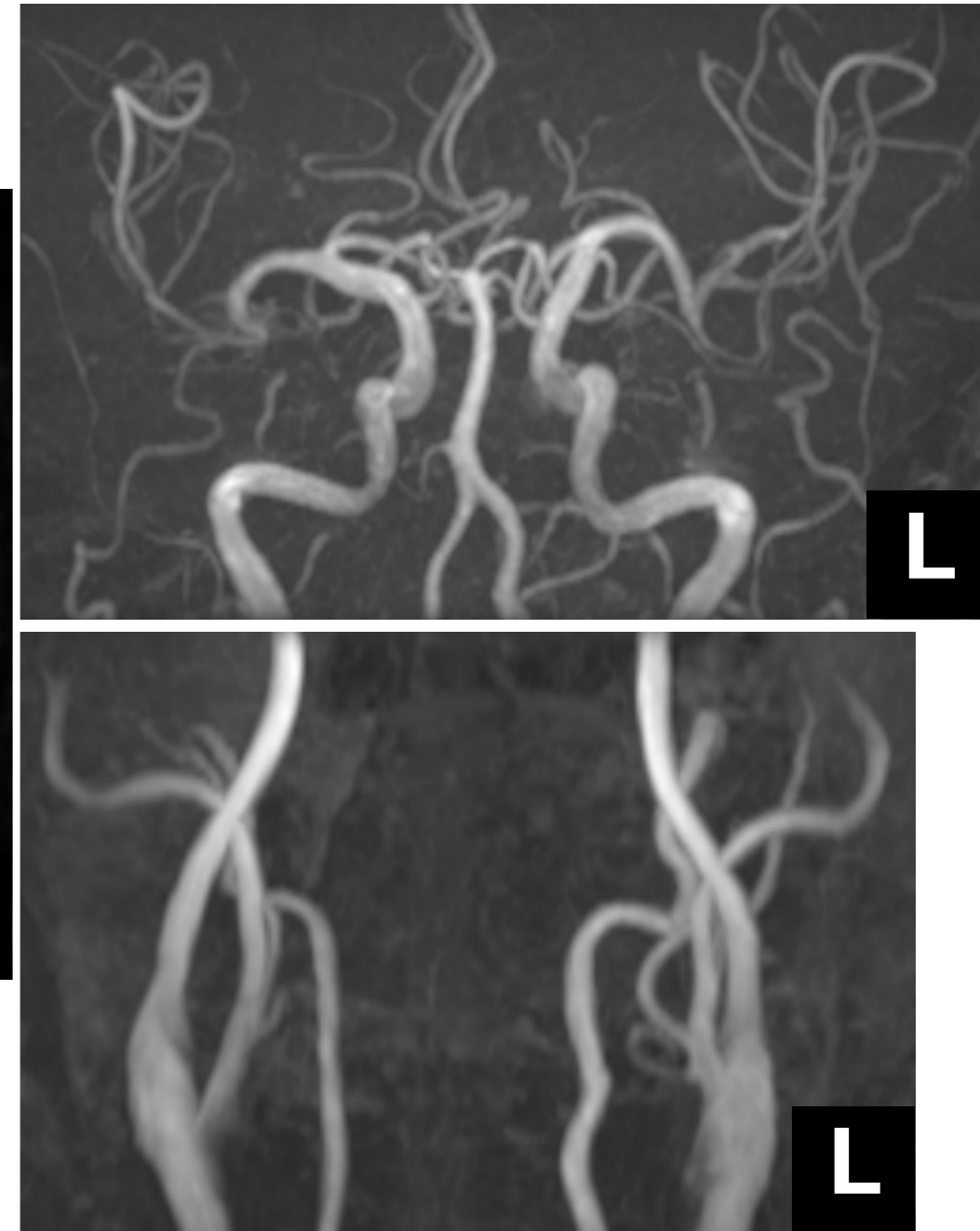
# 頭部MRI画像

拡散強調画像（左：中脳レベル，右：冠状断）



左中脳に高信号あり

MRA（正面像）



主幹動脈閉塞や広狭不整なし

**急性期脳梗塞と診断し，入院した**

# 入院後の各種検査

## ホルター心電図検査（24時間）

上室性期外収縮 27/84526拍(0.1%以下)  
心房細動や心房粗動なし

## 経胸壁心臓超音波検査

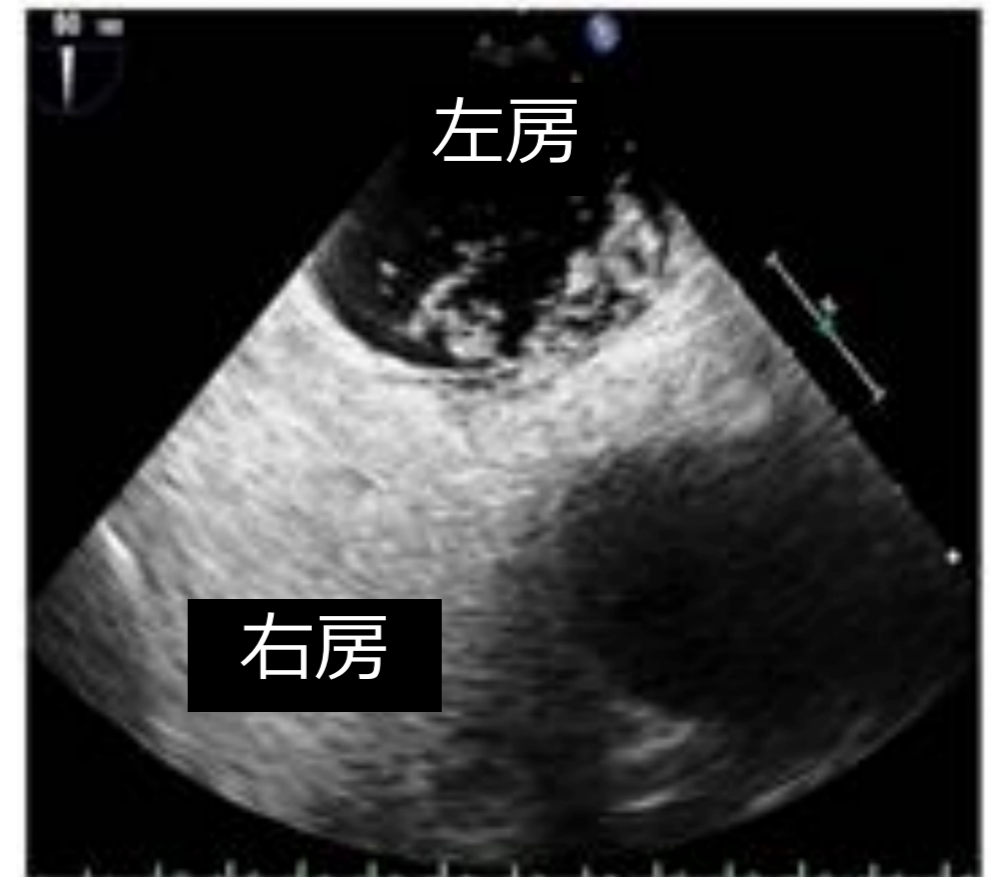
左房拡張径52.6mm, 左房拡張径34.0mm,  
左室駆出率64.4%, 中等度以上の弁膜症なし  
明らかな疣贅や心内血栓なし

## 経食道心臓超音波検査

左心耳血栓なし. **卵円孔開存 (PFO) あり.**  
**心房中隔瘤あり (7.2mm) .**  
左房もやもやエコーなし.  
大動脈複合粥腫性病変なし

下肢静脈超音波検査 深部静脈血栓症なし

静脈へ投与したマイクロバブルが  
右房から左房へ流れ込む様子



経食道心臓超音波検査図

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 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 より引用

# Clinical Question

**CQ1 ; 脳梗塞の病型分類は？**

**CQ2 ; PFOを有する脳梗塞患者に対する再発予防は？**

**CQ3 ; PFO閉鎖の有効性に関するエビデンスは？**

# CQ1 ; 脳梗塞の病型分類は？

・ 1993年にTrial of Org10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) 試験の組入れ基準として定義された**TOAST分類**で、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞、潜因性脳梗塞（十分な原因精査にも関わらず原因不明、検査不十分による原因不明、複数の原因が同定されたいずれが主因か判定できない場合）、その他の脳梗塞の併せて5病型に分類した。

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. 1993 Jan;24(1):35-41.

・ 2005年に発表されたStop Stroke Study (SSS) で提唱されたTOAST分類の変法 (**SSS-TOAST分類**) は、脳梗塞の原因確定の基準を広げ、潜因性脳梗塞の頻度を減らすことに尽力されたが、やや分類上の複雑性が増したため、2024年現在は各分類の長所を与した上で分類されている。

アテローム血栓性脳梗塞	ラクナ梗塞	心原性脳塞栓症	潜因性脳梗塞	その他の脳梗塞
<ul style="list-style-type: none"> <li>梗塞巣の大きさが20mmを超える</li> <li>梗塞巣に関連する頭蓋内外動脈の粥状硬化での閉塞あるいは50%以上の狭窄</li> <li>50%には満たないものの、その還流域における複数回の脳梗塞や一過性脳虚血発作、一過性黒内障の既往がある</li> <li>高リスク塞栓源心疾患がない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床症状と合致する大脳基底核または脳幹の穿通枝領域における20mm以内の単一梗塞</li> <li>古典的ラクナ症候群（純粋な片側運動麻痺、純粋な片側感覚症状、失調性片麻痺、手口症候群のいずれか）の症状を呈する</li> <li>高リスク塞栓源心疾患がない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>高リスク塞栓源心疾患の存在</li> </ul> <p>例) 左房血栓, 左室血栓, 心房細動, 洞不全症候群, 1ヶ月以内の心筋梗塞, リウマチ性僧帽弁・大動脈弁疾患, 機械弁, 低心機能による心不全, 拡張型心筋症, 感染性心内膜炎, 乳頭状弾性線維腫, 左房粘液腫</p> <p>参考) 低リスク塞栓源心疾患 僧帽弁輪石灰化, 卵円孔開存, 心房中隔瘤, 血栓を伴わない左室瘤, 左房もやもやエコー, 大動脈弓の複合粥腫</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>左のいずれも満たさず, 原因を特定できない</li> <li>精査不十分で特定に至らない</li> <li>複数の原因が同定されたいずれが主因か判定できない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>原因は特定できたが左のいずれにも該当しない</li> </ul> <p>例)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>解離等の血管異常による脳梗塞</li> <li>腫瘍関連脳梗塞</li> <li>薬剤（エストロゲン製剤等）の内服に起因する脳梗塞</li> <li>自己免疫性疾患（抗リン脂質抗体症候群等）による脳梗塞</li> <li>血液疾患による凝固異常での脳梗塞</li> </ul>

Ay H, Furie KL, Singhal A, et al.; An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. Ann Neurol. 2005 Nov;58(5):688-97. で提唱されたSSS-TOAST分類をもとに著者改変作成



# 中脳梗塞の機序と臨床症候

・2005年に40例の中脳梗塞患者のみをまとめた症例集積研究では、梗塞部位の解剖から大きく4つに分類し、それぞれの臨床症候が検討された。

(A : anteromedial group, B : anterolateral group, C : lateral group, D : posterior group)

Kim JS, Kim J.; Pure midbrain infarction: clinical, radiologic, and pathophysiologic findings. Neurology. 2005 Apr 12;64(7):1227-32.

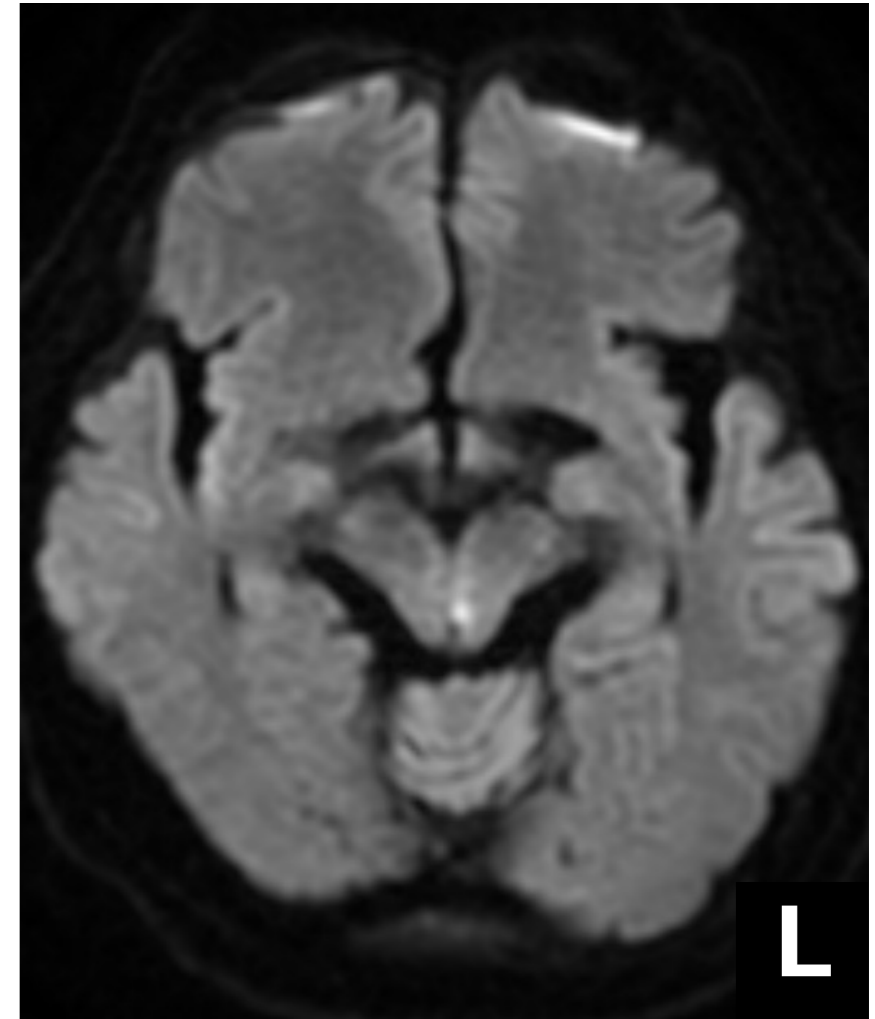
A	B	C	D
<p>眼球運動障害(89%) 失調(89%) 感覚障害(39%)</p> <p>※病変が皮質下に限局しているものはラクナ梗塞が多く、病変が内側表層を含むものはラクナ梗塞でないことが多い</p>	<p>片側失調(70%) 片側麻痺(30%)</p> <p>※機序はアテローム血栓性が多く(82%), PCA病変が8例 (P2狭窄6例, P1狭窄1例, 両側PCA近位部閉塞1例)</p> <p>※眼球運動障害を来した症例はなし</p>	<p>感覚障害(100%)</p> <p>※麻痺や眼球運動障害を来した症例はなし</p>	<p>症例なし</p>
<p>The diagram shows a cross-section of the midbrain. It is divided into four regions: A (anteromedial), B (anterolateral), C (lateral), and D (posterior). Various anatomical structures are labeled with lines pointing to them: crus cerebri, substantia nigra, red nucleus, ascending trigeminal tract, medial lemniscus, oculomotor nucleus, and aqueduct.</p>			

・本邦の症例集積研究では純粋な中脳梗塞のみの症例では塞栓性機序の梗塞が多かった。

金城よしの, 芝崎謙作, 木村和美. 中脳梗塞の発症機序に関する検討. 脳卒中. 2014 36:409-413.

# 本症例での検討

- ・本症例は、眼球運動障害を呈する動眼神経麻痺のみで発症し、頭部MRI検査では病変が内側表層を含んでいた  
→既報からは疫学的に塞栓性梗塞が疑われた
- ・穿通枝梗塞領域でもなく、古典的ラクナ症候群を有さない
- ・MRAで梗塞巣に関連する頸部または脳動脈の閉塞あるいは50%以上の狭窄なし
- ・ホルター心電図検査で心房細動や心房粗動はなく、経食道心臓超音波検査で卵円孔開存を認めた



MRI拡散強調画像  
(中脳レベル水平断)

入院当初は暫定的に**TOAST分類：潜因性脳梗塞（塞栓源不明脳塞栓症（ESUS））**としていたが、卵円孔開存の所見を元に**SSS-TOAST分類：心原性脳塞栓症（低リスク塞栓源あり・疑診）**とした

# CQ2 ; PFOを有する脳梗塞患者に対する再発予防は？

・ 2015年に行われた、薬物治療を受けた原因不明の脳卒中およびPFOの患者2385人を対象とした12の観察研究のメタアナリシスでは、再発性脳卒中、TIA、または死亡の複合アウトカムについて、経口抗凝固薬による治療と抗血小板療法による治療との間に有意差は認められなかった（調整ハザード比0.76, 95%信頼区間0.52-1.12）。また、再発性脳卒中単独のアウトカムについても差は認められなかった（調整ハザード比0.75, 95%信頼区間0.44-1.27）。

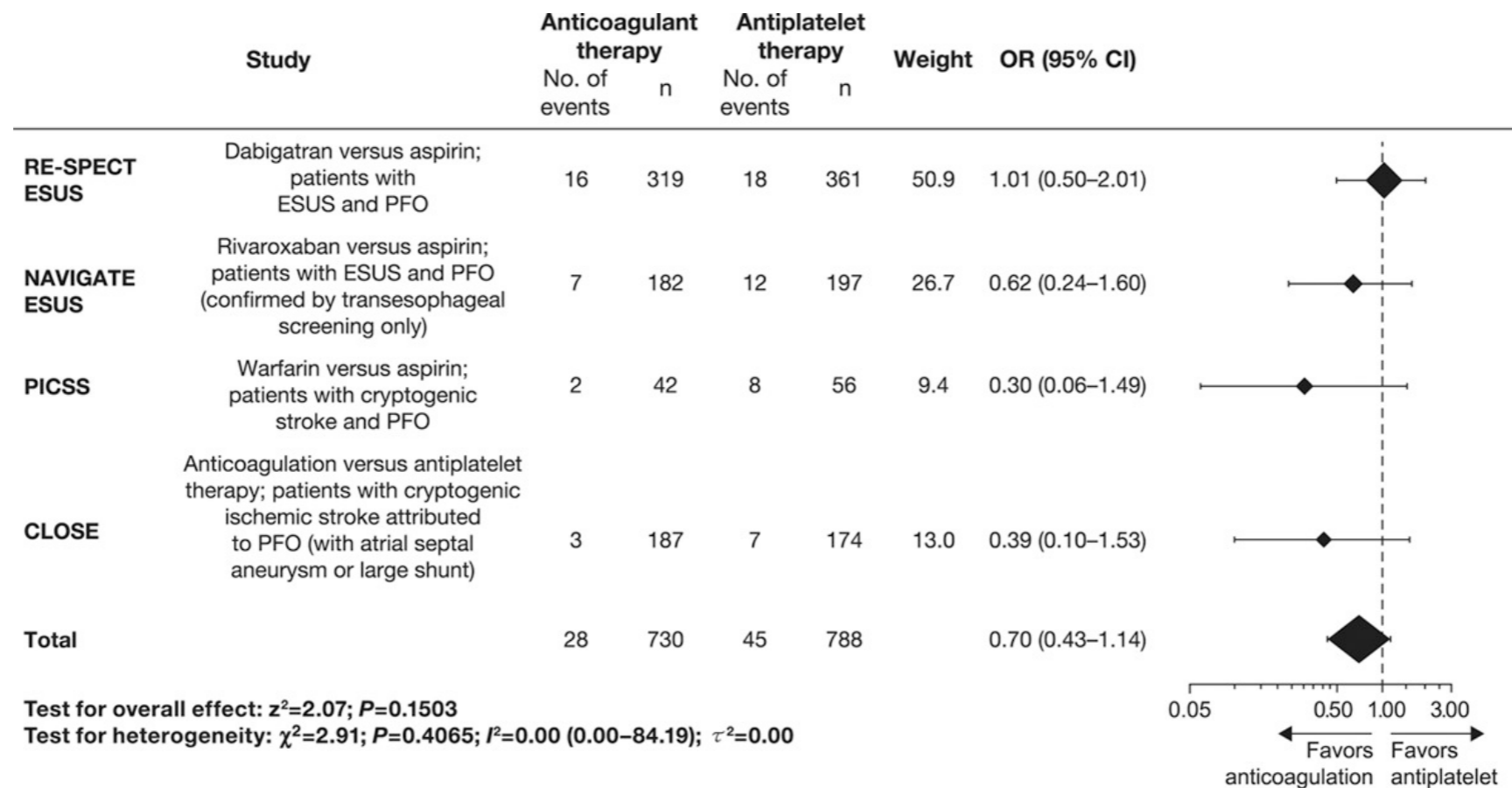
Weighting schemes	Stroke/TIA/death		Stroke alone	
	HR (95% CI)	P-index (%)	HR (95% CI)	P-index (%)
Main analysis				
Standardized to the overall population	0.76 (0.52–1.12)	0	0.75 (0.44–1.27)	0
Sensitivity analyses				
Standardized to the antiplatelet-treated	0.64 (0.42–0.99)	0	0.60 (0.33–1.10)	19
Standardized to the anticoagulant-treated	1.01 (0.60–1.69)	40	1.04 (0.47–2.30)	45
Standardized to the overall population, limited to RCTs	0.63 (0.23–1.71)	0	0.53 (0.14–2.04)	0
Standardized to the overall population, including data from published studies <sup>a</sup>	0.76 (0.54–1.07)	0	0.67 (0.42–1.08)	0

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; reference category is APT; TIA, transient ischaemic attack.  
<sup>a</sup>These analyses include data from published studies that did not contribute IPD to the RoPE database (for stroke/death/TIA: Harrer,<sup>39</sup> Hausmann,<sup>40</sup> and Cerrato<sup>41</sup>; for stroke alone: Hausmann,<sup>40</sup> Cerrato,<sup>41</sup> and Lee.<sup>42</sup>)

Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, et al.; Anticoagulant vs. antiplatelet therapy in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an individual participant data meta-analysis. Eur Heart J. 2015 Sep 14;36(35):2381-9.

# CQ2 ; PFOを有する脳梗塞患者に対する再発予防は？

・抗凝固療法または抗血小板療法による治療に無作為に割り当てられたPFOおよび原因不明の脳卒中の患者を含む4つの試験（PICSS, CLOSE, NAVIGATE ESUS, RESPECT ESUS）を統合解析したメタアナリシスでは、再発性虚血性脳卒中のリスクは抗凝固療法と抗血小板療法で同様であった（オッズ比0.70, 95%信頼区間 0.43-1.14）。ただし、アウトカム数が少なく信頼区間が広く、解釈には注意が必要と考えられた。



Diener HC, Chutinet A, Easton JD, et al.; Dabigatran or Aspirin After Embolic Stroke of Undetermined Source in Patients With Patent Foramen Ovale: Results From RE-SPECT ESUS. Stroke. 2021 Mar;52(3):1065-1068.

# CQ2 ; PFOを有する脳梗塞患者に対する再発予防は？

・ 5300人以上のESUS及びPFO併存脳卒中患者を対象としたRE-SPECT ESUS試験では、19か月の追跡期間中に全ての病型の脳卒中再発率はダビガトランまたはアスピリンに割り当てられたグループで同様であった。しかし重大な出血に有意差はなかったものの、臨床的に重要な非重大出血はダビガトラン群で有意に多かった（ハザード比1.73, 95%信頼区間1.12-1.85）。

Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al.; RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. N Engl J Med. 2019 May 16;380(20):1906-1917.

・ NAVIGATE-ESUS試験では、7200人以上のESUS患者をリバーロキサバンまたはアスピリンによる治療に無作為に割り付けたところ、リバーロキサバン群で重大出血が増加したため早期に中止された（ハザード比2.72, 95%信頼区間1.68-4.39）。

Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al.; NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. N Engl J Med. 2018 Jun 7;378(23):2191-2201.

# CQ2 ; PFOを有する脳梗塞患者に対する再発予防は？

- ・ PFOに関連する潜因性脳梗塞の再発予防として抗血小板薬と抗凝固薬の間に有意差はみられなかった。
- ・ 潜因性脳梗塞患者全般を対象とした試験で、DOACは抗血小板薬と比較して出血が多かった。



- ・ 2024年現在のコンセンサスとしては患者の塞栓症リスクが高くなければ抗血小板薬（特にバイアスピリン単剤）が勧められる。
- ・ 肺血栓塞栓症や深部静脈血栓症の併存、過凝固状態など塞栓症リスクが高い場合には抗凝固薬を用いる。

# PFOを有する患者の、脳梗塞発症との関連性評価指標

## • RoPE (Risk of Paradoxical Embolism) スコア (→患者因子による評価)

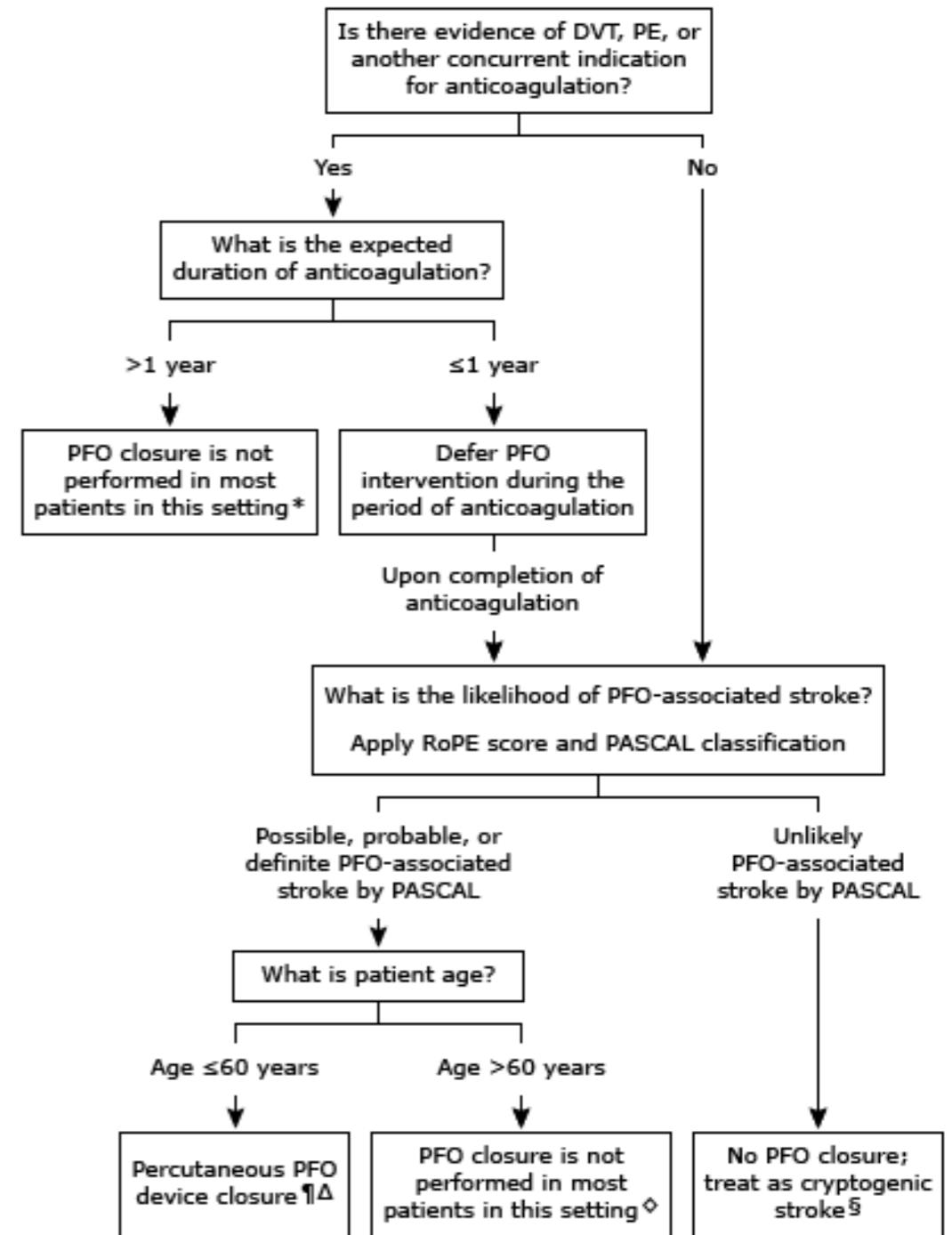
各因子	点数
高血圧なし	1
糖尿病なし	1
脳梗塞 (stroke) ・一過性脳虚血発作の既往なし*	1
非喫煙者	1
画像検査での皮質梗塞	1
年齢 (歳)	
18-29	5
30-39	4
40-49	3
50-59	2
60-69	1
≥70	0

## • PFO-Associated Stroke Causal Likelihood (PASCAL) classification system (→RoPE+検査所見による評価)

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

潜在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 より引用

## 脳梗塞を発症したPFOを有する患者の マネジメントフローチャート



UpToDate. Stroke associated with patent foramen ovale (PFO): Management  
より引用

# CQ3 ; PFO閉鎖の有効性に関するエビデンスは？

	Device		Medical therapy			Adjusted relative risk <sup>b</sup>		
	Overall outcome rate events per 100 person-years (95% CI)	Events/ No. of patients	Overall outcome rate events per 100 person-years (95% CI)	Events/ No. of patients	2-y Absolute difference, ARR, % (95% CI) <sup>a</sup>	Unadjusted relative risk, HR (95% CI)	HR (95% CI)	P value
<b>Primary efficacy outcome</b>								
Recurrent ischemic stroke	0.47 (0.35 to 0.65)	39/1889	1.09 (0.88 to 1.36)	82/1851	1.72 (0.73 to 2.72)	0.42 (0.29 to 0.62)	0.41 (0.28 to 0.60)	<.001
<b>Secondary efficacy outcomes (in hierarchical order)</b>								
1. PFO-associated recurrent ischemic stroke <sup>c</sup>	0.24 (0.15 to 0.40)	16/1238	0.90 (0.69 to 1.18)	53/1179	2.21 (1.08 to 3.34)	0.25 (0.14 to 0.45)	0.24 (0.14 to 0.43)	<.001
2. Recurrent ischemic stroke or early all-cause mortality	0.47 (0.35 to 0.65)	39/1889	1.09 (0.88 to 1.36)	82/1851	1.72 (0.73 to 2.72)	0.42 (0.29 to 0.62)	0.41 (0.28 to 0.60)	<.001
3. Recurrent ischemic stroke, early all-cause mortality, or vascular death	0.55 (0.41 to 0.73)	45/1889	1.15 (0.93 to 1.42)	86/1851	1.62 (0.60 to 2.64)	0.45 (0.32 to 0.65)	0.44 (0.31 to 0.64)	<.001
4. Recurrent ischemic stroke, TIA, or vascular death	1.08 (0.88 to 1.34)	88/1889	1.72 (1.44 to 2.04)	127/1851	1.61 (0.27 to 2.96)	0.61 (0.46 to 0.80)	0.60 (0.45 to 0.79)	<.001
5. Disability-worsening recurrent ischemic stroke <sup>d</sup>	0.16 (0.09 to 0.27)	13/1685	0.27 (0.17 to 0.41)	20/1641	0.18 (-0.39 to 0.75)	0.62 (0.31 to 1.25)	0.59 (0.37 to 1.22)	.14

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. 2021 Dec 14;326(22):2277-2286.

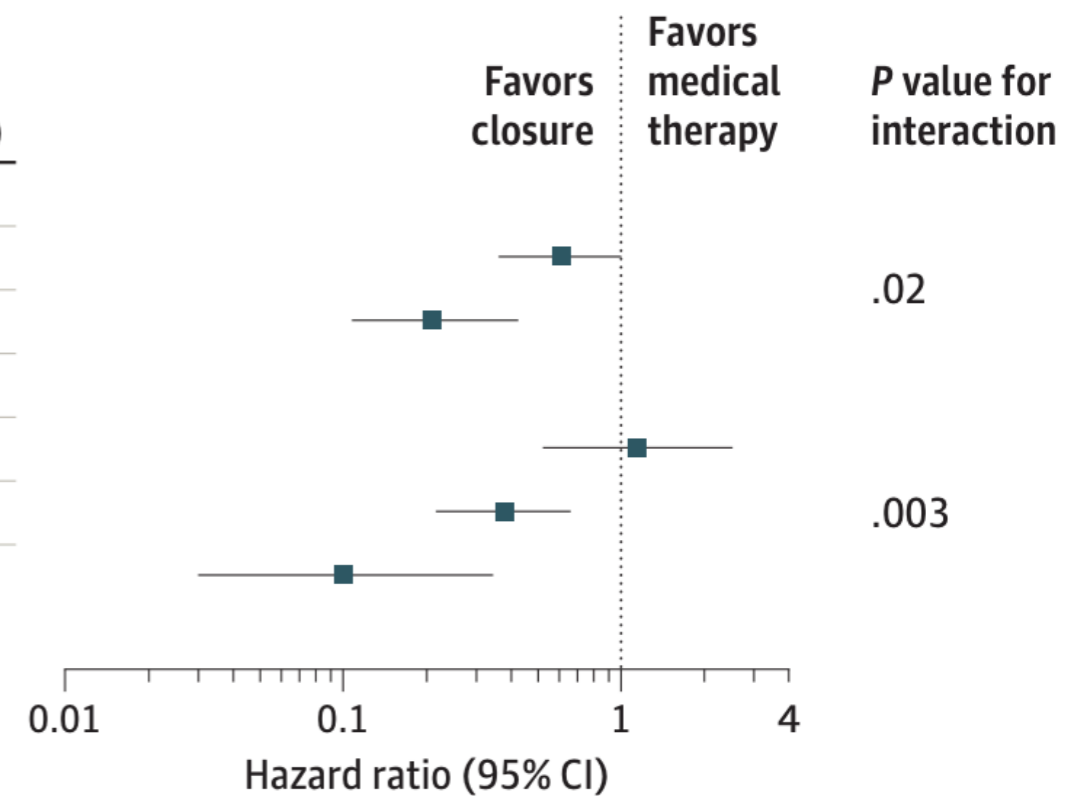
- ・ PFO関連脳卒中患者を対象にPFO閉鎖と薬物療法の併用と薬物療法単独を比較した6件のRCTを統合したシステマティックレビューでは、薬物療法による脳卒中の年間発生率は1.09%(95%CI;0.88%-1.36%)、PFO閉鎖による脳卒中の年間発生率は0.47% (95%CI;0.35%-0.65%)だった。



# CQ3 ; PFO閉鎖の有効性に関するエビデンスは？

**A** Hazard ratios of the primary outcome of recurrent ischemic stroke

	Device, overall events/No. of patients	Medical therapy, overall events/No. of patients	Hazard ratio (95% CI)
<b>RoPE categories</b>			
<7	29/700	41/704	0.61 (0.37 to 1.00)
≥7	11/1189	41/1147	0.21 (0.11 to 0.42)
<b>PASCAL categories</b>			
Unlikely	17/293	11/254	1.14 (0.53 to 2.46)
Possible	19/897	46/914	0.38 (0.22 to 0.65)
Probable	3/700	25/683	0.10 (0.03 to 0.35)



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. 2021 Dec 14;326(22):2277-2286.

サブグループ解析では、RoPE スコアの低い患者と高い患者を比較した場合のHRは、それぞれ0.61(95%CI;0.37-1.00)と0.21(95%CI;0.11-0.42)だった。PASCAL classification systemを使用してUnlikely, Possible, Probableと分類された患者のHRは、それぞれ1.14(95%CI;0.53-2.46), 0.38(95%CI;0.22-0.65), 0.10(95%CI;0.03-0.35)だった。

# 本症例での検討

- ・ 本症例は、糖尿病なし、脳梗塞・一過性脳虚血発作の既往なし（直近の脳梗塞より前の既往で評価）で**RoPEスコア 2点**だった。
- ・ PASCAL classification systemでは、肺血栓塞栓症や深部静脈血栓症はなく、心房中隔瘤を伴うPFOでRoPEスコア $\leq 6$ 点より**Risk sourceはmedium**で、**関連性としてはpossible**と判定された。



Brain-Heart Teamでのカンファレンスを経て  
循環器内科へコンサルテーションとなった

# Take Home Message

- 脳梗塞の病型を分類することは治療方針を決定する上で重要である。特に塞栓性機序が疑われる場合は、塞栓源の検索を慎重に行う
- PFOを有する脳梗塞患者の抗血栓療法は、2024年現在、患者の塞栓症リスクが高くなければ抗血小板薬が勧められる。
- PFOの関与が疑わしい脳梗塞患者は、PFO閉鎖が抗血栓療法よりも脳梗塞再発予防効果が高い。