

3. 奇異性脳塞栓症(卵円孔開存を含む)

推奨

1. 奇異性脳塞栓症の栓子となり得る深部静脈血栓症の再発予防に抗凝固療法が有効であり、INR 2.0~3.0の範囲でコントロールすることが推奨される(グレードA)。
2. 卵円孔開存を有する脳梗塞症例で深部静脈血栓症がある場合は、1. に準じ、抗凝固療法(INR2.0~3.0)の適応と考えられる(グレードA)。深部静脈血栓症がない場合は、抗血小板療法(アスピリン325mg/日)でも抗凝固療法と同等の再発予防効果が期待される(グレードB)。
3. 卵円孔開存例への脳梗塞一次予防としての抗血栓療法は勧められない(グレードC2)。
4. 卵円孔開存を介する奇異性脳塞栓症の再発予防に外科的閉鎖術や経皮的カテーテル卵円孔閉鎖術を考慮しても良い(グレードC1)。
5. 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考慮しても良い(グレードC1)。

●エビデンス

一般剖検の集計によれば卵円孔開存の有病率は26%と報告されている¹⁾。卵円孔開存があっても、静脈内血栓が形成され、かつ右左シャントが生じなければ奇異性脳塞栓症は生じ得ないことから、卵円孔開存が検出された脳梗塞の全てが奇異性脳塞栓症というわけではない。ラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞に卵円孔開存を合併している症例も少なくない。したがって奇異性脳塞栓は脳塞栓症を示唆する神経放射線学的特徴、深部静脈血栓症、他の塞栓源の有無、および腹圧のかかる動作との関連性を考慮に入れて診断されるべきである²⁾。

奇異性脳塞栓症の栓子と成り得る深部静脈血栓症の予防に抗凝固療法が有効であり、一般にINR2.0~3.0の範囲でコントロールすることが推奨される^{3,7)}(Ia)。本邦の心房細動を塞栓源とする心原性脳塞栓症の二次予防に関する観察研究で、高齢者(70歳以上)では、INRが2.6を超えると出血性合併症が急増すると報告されていることから(IIb)、高齢者では2.0~2.6でコントロールすることが安全と思われる⁸⁾。常用量ワルファリン療法(INR2.0~3.0)を半年間行った後、低用量ワルファリン療法(INR1.5~2.0)を長期間行うことの有効性も報告されている⁹⁾(Ib)。

卵円孔開存を伴う脳梗塞で深部静脈血栓症がある場合はワルファリン療法(INR2.0~3.0)の良い適応と考えられる^{3,7)}(Ia)。特に心房中隔瘤を有する場合は、少なくともINR1.7未満を避ける必要性が指摘されている¹⁰⁾(III)。心房中隔瘤は卵円孔開存に合併する

と脳梗塞再発のリスクが高くなるとの報告¹¹⁾ (IIb)や原因不明の脳梗塞の独立した危険因子であるとの報告がある¹²⁾ (III)が、心房中隔瘤のリスクを支持しない研究もある¹³⁾ (Ib)。卵円孔開存における脳梗塞再発の他のリスクとして、2回以上の脳梗塞の既往が指摘されている¹⁴⁾ (III)。

深部静脈血栓症や肺塞栓および他の塞栓源性心疾患がなく、脳梗塞の既往のみを有している卵円孔開存症例における抗血栓療法を研究したPatent Foramen Ovale (PFO) in Cryptogenic Stroke Study (PICSS)¹³⁾ (Ib)によれば、卵円孔のサイズや心房中隔瘤の有無に拘わらず、ワルファリン (INR1.4~2.8)でもアスピリン (325mg/日)でも治療効果は同等であったという。

卵円孔開存の有病率は26%にも達する一方で、卵円孔開存における奇異性脳塞栓症の発症頻度が著しく高いわけではないので、卵円孔開存に対する脳梗塞の一次予防は行われていない(IV)。

再発予防に卵円孔開存を外科的に閉鎖する手術や経皮的カテーテル卵円孔閉鎖術が開発されているが、有用性は確立していない¹⁵⁻¹⁹⁾ (IIb)。卵円孔開存と片頭痛の関連性が指摘され、経皮的カテーテル卵円孔閉鎖術が片頭痛の改善をもたらすとの報告がある¹⁷⁾ (IIb)。

肺動静脈瘻を介する奇異性脳塞栓症における肺動静脈瘻の経皮的カテーテル塞栓術の再発予防効果が指摘されているが、その有用性は確立していない²⁰⁾ (III)。

引用文献

- 1) Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005 ; 112 : 1063-1072
- 2) Yasaka M, Otsubo R, Oe H, Minematsu K. Is stroke a paradoxical embolism in patients with patent foramen ovale? *Intern Med* 2005 ; 44 : 434-438
- 3) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2002-2003年度合同研究班報告). 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. *Circulation Journal* 2004 ; 68 (Suppl IV) : 1079-1134
- 4) Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1661-1665
- 5) Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 393-398
- 6) Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 901-907, Erratum in : *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 298
- 7) Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 165-169
- 8) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 2001 ; 40 : 1183-1188
- 9) Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous

- thromboembolism. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 1425-1434
- 10) 永野恵子, 大坪亮一, 矢坂正弘, 他. 卵円孔開存を有する脳塞栓症患者の再発に関する研究. 超音波診断による深部静脈血栓との関連から. *臨床神経学* 2004 ; 44 : 7-13
 - 11) Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1740-1746
 - 12) 神田直昭, 矢坂正弘, 大坪亮一, 他. 虚血性脳血管障害における右左シャント及び心房中隔瘤の意義 コントラスト経食道心エコー図による検討. *臨床神経学* 1998 ; 38 : 213-218
 - 13) Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale : patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002 ; 105 : 2625-2631
 - 14) Nedeltchev K, Arnold M, Wahl A, Sturzenegger M, Vella EE, Windecker S, et al. Outcome of patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 ; 72 : 347-350
 - 15) Orgera MA, O'Malley PG, Taylor AJ. Secondary prevention of cerebral ischemia in patent foramen ovale : systematic review and meta-analysis. *South Med J* 2001 ; 94 : 699-703
 - 16) Klotz S, Tjan TD, Berendes E, Droste DW, Scheld HH, Schmid C. Surgical closure of combined symptomatic patent foramen ovale and atrial septum aneurysm for prevention of recurrent cerebral emboli. *J Card Surg* 2005 ; 20 : 370-374
 - 17) Morandi E, Anzola GP, Angeli S, Melzi G, Onorato E. Transcatheter closure of patent foramen ovale : a new migraine treatment? *J Interv Cardiol* 2003 ; 16 : 39-42
 - 18) Chatterjee T, Petzsch M, Ince H, Rehders TC, Korber T, Weber F, et al. Interventional closure with Amplatzer PFO occluder of patent foramen ovale in patients with paradoxical cerebral embolism. *J Interv Cardiol* 2005 ; 18 : 173-179
 - 19) Demkow M, Ruzylo W, Kepka C, Pruszczyk P, Opuchlik A, Szyluk B, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *Kardiol Pol* 2004 ; 61 : 101-109
 - 20) Kimura K, Minematsu K, Nakajima M. Isolated pulmonary arteriovenous fistula without Rendu-Osler-Weber disease as a cause of cryptogenic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 ; 75 : 311-313