

トピックス

卵円孔開存と奇異性塞栓症



河村 朗 夫

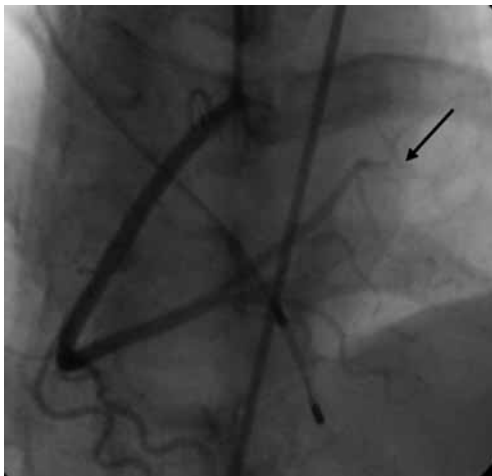
はじめに

奇異性塞栓症 (paradoxical embolism) とは静脈系で形成された血栓が右左シャントを介して動脈系へと流入し、動脈塞栓を生じる病態をいう。静脈系、とくに下肢静脈で形成された血栓が遊離して中心静脈に流出しても、右左シャントが存在しなければ豊富な肺の血管床により捕捉され臨床上一大きな問題になることは少ない。しかし右左シャントが存在すると、脳、冠動脈、腎臓など主要臓器への塞栓を生じ重篤な虚血症状をきたすことがある。本稿では奇異性塞栓の原因として最近注目を浴びている卵円孔開存の病的意義、治療法、関連する病態などにつき紹介する。

症例

40歳代後半の女性、主訴は胸部圧迫感。数年前より労作時息切れ (NYHA 2度) を自覚していたが、数月前より悪化傾向 (NYHA 3

①右冠動脈造影



右冠動脈遠位部に血管の途絶像を認める。

度)にあった。夜間、排尿後に数回咳込んだ直後より胸部圧迫感を自覚した。冠危険因子、既往歴は無し。身体所見上、頸静脈の怒張、II音肺動脈成分の亢進、下腿浮腫を認めた。心電図では下壁誘導にてST上昇を認めた。血液学的検査では血清D・ダイマー4・7 μg /mL、トコ

ポニンT0・82 ng/mLと軽度陽性である他、特記すべき異常を認めなかった。心エコー図では後壁の壁運動低下を認め、急性下壁心筋梗塞を疑い緊急冠動脈造影を行った。右冠動脈末梢に完全閉塞を認め、同部位に対してバルーンを用いて経皮的冠動脈形成術を行い再還流が得られた(図①)。右心カテーテルを行ったところ、肺動脈圧55/21(33)mmHg、肺動脈楔入圧8mmHg、肺血管抵抗7・6単位と肺高血圧を認めた。肺血流シンチにて多発性の欠損領域を、肺動脈造影では多発性の血管途絶像を認めた(図②)。経食道心エコー図では卵円孔開存を認め、卵円孔開存を介した冠動脈への奇異性塞栓症ならびに慢性肺塞栓症と診断された。

奇異性塞栓症

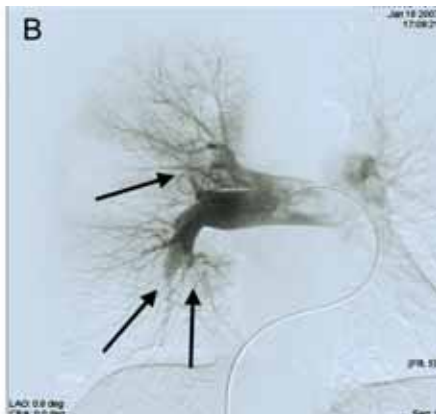
奇異性塞栓症の診断は1)右左シャントの存在
2)深部静脈血栓、あるいはその傍証としての肺塞栓の存在、3)動脈塞栓を示唆する臨床像およ

②肺血流シンチと肺動脈造影

A



B



(A) 肺血流シンチでは多発性の血流欠損を認め、(B) 肺動脈造影上も血管の途絶像が見られる。

び画像検査所見、4) 心房細動、心内血栓、感染性心内膜炎、左房粘液腫などの心臓腫瘍や、頸動脈や大動脈弓の粥腫といった塞栓源を認めないこと、上記を全て満たす場合に確定例とする。冒頭の症例でも見られたように、奇異性塞栓症の発症時には咳、排便、風船を膨らませている途中などバルサルバ負荷のかかる状況が多い。こうした状況下では一時的に右房圧が左房圧より上昇することにより右左シャントを生じやすくなり、シャントを介した血栓の通過が容易になるものと思われる。

卵円孔開存 (patent foramen ovale : PFO)

卵円孔は胎生期に形成される心房中隔の開口部で、肺循環が未成熟な胎生期には胎盤を經由して母体から供給される酸素濃度に富んだ血液を、右心房から左心房を経て主に脳へと導くための重要な構造である。出生後には呼吸の開始により卵円孔は自然に閉鎖する。しかし中には

成人に達しても自然閉鎖が見られない場合もあり、これを卵円孔開存（PFO）と呼んでいる。

剖検例や経食道心エコーによる検討ではPFOは成人の約10〜25%に見られる。一方、若年者や、他の塞栓源が明らかではなく原因が不明の脳梗塞患者では約50%にPFOを認めたと報告されている^{1,2}。これは健常者でのPFOの頻度がたかだか25%程度であることに比して極めて高率であり、両者の関連性が示唆される。本邦での最近の報告では急性期の脳梗塞患者連続240例に経食道心エコーなどを用いて右左シャントの精査を行ったところ、奇異性塞栓症の確率が全体の5%に及んだ³。わが国の脳梗塞の発症数は年間20万人以上とされており、このうち5%が奇異性塞栓症によるものと考えると、年間に1万人以上が該当する。とくに若年者の脳血管障害では、背景因子として高血圧、糖尿病の関与は少なくPFOを含めた奇異性塞栓症の精査が重要である。

検査法

奇異性塞栓症の診断においては心エコーによる右左シャントの検出が非常に重要である。PFOの検出に関しては経食道心エコーのほうが経胸壁心エコーよりもはるかに感度が高い。さらにコントラストエコーを併用すると、より感度が高くなる。コントラストエコーを行う際は上肢からコントラストを注入するよりも、下肢から注入したほうが感度が高いとの報告もある。これは下大静脈からの血流はより卵円孔へと向かいやすく、上大静脈からの血流は三尖弁方向へと流れやすいからであると考えられている。

この他に奇異性塞栓症に関連が深い解剖学的構造には心房中隔瘤（atrial septal aneurysm: ASA）が知られている。心房中隔瘤の定義は諸説あるが心房中隔（一次中隔）が左房あるいは右房側へ10mm以上突出する瘤状構造を有する場合をいう。両者はしばしば合併し心房中隔瘤の80%以上に何らかの右左シャントが存在する

といわれている。18歳から55歳の原因不明の若年者脳梗塞患者を4年にわたって追跡した研究によると、脳梗塞の再発率はPFOとASAの両者を合併する群ではPFO単独群よりも有意に高かった(15.2% vs. 2.3%)⁴⁾。PFOとASAの合併は右左シャントを生じ得るだけでなく、瘤内での血栓形成の要因となる可能性も考えられている。その他、アンチトロンピンⅢ活性、プロテインC、プロテインS、抗リン脂質抗体

などの凝固異常の検査も非常に重要である。健常者におけるPFOの頻度が高いこともあり、奇異性塞栓症の発症にはPFOだけではなく凝固異常などの因子も関与していると考えられる。

治療法

(1) 一次予防

PFOを有する健常者の5~6年間の追跡期間における虚血性脳血管障害の発生率は、PFOのない健常者と変わらず年間1%以下であ

つた。^{5,6)} このことはPFO単独では奇異性塞栓症の危険性は高くはなく、その他の付加的な因子の関与が重要であることを示唆する。成人におけるPFOの頻度は25%程度であり日本では数千万人がPFOを有すると見込まれる。費用対効果を考慮するとPFOを有する全ての健常者に一次予防を目的とした治療を行うのは現実的ではない。

(2) 二次予防

奇異性塞栓症の治療では再発予防が重要である。本邦の2004年脳卒中ガイドラインでは奇異性塞栓症の再発予防にはワルファリンあるいはアスピリンによる薬物治療、または卵円孔の外科的閉鎖術が推奨されている。しかし薬物治療を用いても再発率は決して低くはなく、外科的な卵円孔閉鎖術は脳梗塞急性期の患者には侵襲が大きいため、より安全かつ有効な治療法が望まれてきた。こうした中カテーテルによる

③ Cardioseal と Amplatzer PFO occluder

Cardioseal



Amplatzer



④ 心房中隔に留置された Cardioseal



左房側と右房側で開いたアンブレラにより心房中隔を挟み込むように留置されている。

卵円孔閉鎖術が開発された。いくつかの器具が用いられているが、代表的なものは Cardioseal と Amplatzer PFO occluder である (図③)。両者とも大腿静脈から挿入されたカテーテルを用いて卵円孔を介して左心房まで挿入され、引き

抜きながら心房中隔を挟み込むように留置される(図④)。局所麻酔下で行うことが可能であり、手技時間も短く1時間程度である。あるメタアナリシスによると、一年間の追跡期間で薬物治療に比してカテーテル閉鎖術後の再発率は低かった(12.0% vs. 3.8%)。

筆者が所属した米国の施設での治療成績を紹介する。原因不明の虚血性脳血管障害を発症し経食道心エコーにてPFOを認めた108名の患者にカテーテル閉鎖術を行い、2年間の追跡調査を行った。手技成功率は99%(107/108)であり、2年間で脳梗塞の再発率は4.6%(5/108)と低率であった。卵円孔のカテーテル閉鎖術は適応を選んで行えば薬物治療に比してより有効な二次予防的手段になると思われる。

PFOに関連する病態

(1) 偏頭痛

最近、偏頭痛とPFOとの関連が注目されている。とくに前兆を伴う偏頭痛患者では、PFOの頻度が48%と健康人に比して高率である。2006年の米国心臓病学会で発表されたMIST-I試験では、卵円孔閉鎖術の偏頭痛症状の軽減に対する効果が示唆された。PFOの閉鎖により、本来は肺循環中で代謝されるべき血管作動性物質の動脈系への流出が減少することなどが仮説として挙げられているが、その機序は未だ明らかではない。

(2) Platypnea-orthodeoxia

未だ適当な日本語がないが、体位変換性低酸素血症とも呼べる病態である。仰臥位では低酸素血症を認めないが、立位など体位変換により著明な低酸素血症を生じる。一般的に胃、肺、食道などの手術後や大動脈の拡大などを有する

患者では心臓の位置が変位することがある。こうした状況下で立位などの姿勢の変換により心臓の変位が強調され、PFOを介した右左シャントが増悪することが原因と考えられている。⁸⁾

③減圧症

PFOはダイバーの減圧症にも関連があることが指摘されている。減圧症は高圧環境である水中において組織に溶解され取り込まれた窒素などが、急激に浮上した場合に血管内で気泡を形成し血流を障害することにより生じる。ある研究では、減圧症を経験したことのあるダイバーと減圧症の経験がないダイバーを比較すると前者において有意にPFOの頻度が高かった(59.5% vs. 36.1%)⁹⁾。静脈系で形成された気泡がPFOを介して空気塞栓を生じることが、減圧症の一因として示唆される。近年ではプロフエッシュナルダイバーに関してはPFOのスクリーニングを行うべきであるとの意見もある。

まとめ

本邦の50歳未満の若年者脳卒中患者の調査によると、退院時に26%が介助を要し、死亡率も8・8%と高率であった。患者の多くが働き盛りであることを考えてもその社会的影響は甚大である。原因不明の若年者の脳梗塞においては神経科医と循環器科医が協力し、経食道心エコーを用いて積極的に奇異性塞栓症のスクリーニングを行い再発予防に努める必要がある。奇異性塞栓症の二次予防におけるPFOのカテーテル閉鎖術の有効性に関しては現在米国で進行中の多施設試験の結果が待たれる。

(慶應義塾大学医学部 講師 循環器内科)
文獻

1) Hagen, PT., Scholz, DG., Edwards, WD.: Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin. Proc.*, 59, 17~20(1984)

2) Lechat, P., et al.: Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N. Engl. J. Med.*, 318, 1148~1152

- (1988)
 ⓃUeno, Y., et al. : Paradoxical brain embolism may not be uncommon. Prospective study in acute ischemic stroke. *J. Neurol.*, 254, 763~766(2007)
- ↻Mas, JL., et al. : Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N. Engl. J. Med.*, 345, 1740~1746 (2001)
- ⓃMeissner, I., et al. : Patent foramen ovale : Innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 47, 440~445(2006)
- ⓄDi Tullio, MR., et al. : Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 49, 797~802(2007)
- ↵Khairy, P., O'Donnell, CP., Landzberg, MJ. : Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli. A systematic review. *Ann. Intern. Med.*, 139, 753~760(2003)
- ⓄHegland, DD., et al. : A hole in the argument. *N. Engl. J. Med.*, 353, 2385~2390(2005)
- ⓃGermontpre, P., et al. : Patent foramen ovale and decompression sickness in sports divers. *J. Appl.*

