

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08107

研究課題名（和文）高齢者のPlatypnea-orthodeoxia症候群に関する包括的研究

研究課題名（英文）A Comprehensive study on platypnea-orthodeoxia syndrome in the elderly

研究代表者

中川 晃志（NAKAGAWA, Koji）

岡山大学・大学病院・講師

研究者番号：70726132

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、POS疑いのある患者を医療施設や通所リハビリテーション施設にて検出することとしていたが、コロナパンデミックの影響で有病率を評価することはできなかった。POS患者には上行大動脈の偏位や延長に加えて胸腰椎圧迫骨折が高率に認められ、胸腔内の構造変化がPFOを介した右左短絡の原因となることが示唆された。またPFO閉鎖術により低酸素血症の著明な改善が認められた。PFOを介したPOS患者において、経皮的PFO閉鎖術は有用な治療であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Platypnea-orthodeoxia症候群は高齢者の健康寿命に大きく影響を及ぼす疾患であるが、一般的に認知度は低い。本研究により胸腰椎圧迫骨折や亀背を有する高齢者で原因不明の低酸素血症を認めた場合には本症が積極的に疑われるべきであることが示唆された。また卵円孔開存（PFO）を介したplatypnea-orthodeoxia症候群に対しては経皮的PFO閉鎖術が低酸素血症の改善に極めて有用な治療であることが示唆された。今後保険適応の取得に向けて取り組む必要が考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, patients with suspected platypnea-orthodeoxia syndrome were detected in medical facilities and outpatient rehabilitation facilities, but the prevalence could not be evaluated due to the influence of the corona pandemic. In addition to the deviation and extension of the ascending aorta, thoracic-lumbar compression fractures were frequently observed in platypnea-orthodeoxia syndrome patients, suggesting that structural changes in the thoracic cavity cause right-left shunt via PFO. In addition, PFO closure showed a marked improvement in hypoxemia. Percutaneous PFO closure has been suggested to be a useful treatment in PFO-mediated platypnea-orthodeoxia syndrome patients.

研究分野：循環器内科学

キーワード：Platypnea-orthodeoxia症候群 卵円孔開存

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

座位や立位、軽労作でしんどさを訴えるにもかかわらず一般的な検査では何らかの特異的な機能障害を指摘できないケースや、自覚症状は乏しいが座位や立位あるいは軽労作にて低酸素血症を来すことから十分なりハビリが受けられないケースが認められる。このような状況の高齢者においては、卵円孔開存に起因した platypnea-orthodeoxia 症候群が関連している可能性がある。

卵円孔は左右の心房間隔壁である心房中隔に空いているトンネル状の穴であり、通常は胎生期にのみ存在する。胎生期は肺循環がないため、胎児には母体から酸素化された血液が臍帯を介して供給される。その血液は下大静脈 右心房 (卵円孔) 左心房 左心室、そして体循環へと環流しており、卵円孔は心房内における血液の右左短絡確立のために必須の構造となっている。出生後、肺循環が始まると卵円孔は通常 2-3 日で閉鎖するが、閉鎖しないままに残存した状態を卵円孔開症(Patent foramen ovale、以下 PFO とする)と称する。この PFO の頻度は成人の剖検において約 20%と非常に高頻度であることが知られている。PFO の存在により心房間での右左短絡が生じ得る。すなわち酸素化されていない静脈血、あるいは静脈血内の血栓が PFO を介して体循環に流入する可能性があるということである。実際に PFO は奇異性塞栓症、片頭痛、そして次に述べる platypnea-orthodeoxia 症候群等との関連が知られている。また PFO は経皮的にカテーテルを用いて非侵襲的に閉鎖が可能であり、欧米での大規模臨床試験により奇異性脳塞栓症に対する再発予防としての経皮的 PFO 閉鎖の有用性が示されている。

Platypnea-orthodeoxia 症候群は、仰臥位から座位や立位に体位が変化した際に呼吸困難と低酸素血症を生じることを特徴とする症候群である。Platypnea-orthodeoxia 症候群の発症には PFO や心房中隔欠損症による心房間短絡の存在という解剖学的要因と、立位時などに右左短絡を増長させる(下大静脈からの血流を PFO へ流れやすくする)機能的要因の両方が関与する。典型的な機能的要因は大動脈過延長や脊柱後弯症・亀背といった加齢に関連した変化である。このため platypnea-orthodeoxia 症候群は若年より高齢者に多い疾患である。大動脈過延長や脊柱後弯症・亀背は大動脈を偏位させ、右房や心房中隔を圧排するため、立位時などに下大静脈から右心房へ環流した静脈血が心房中隔へと向かいやすくする要因となる。PFO や心房中隔欠損が存在した場合には、心房間での右左短絡血流が生じ、platypnea-orthodeoxia 症候群の発症に至る。本疾患は現状では稀な疾患とされ認知度も低いため、実際の有病率は過小評価されている可能性が考えられる。PFO を閉鎖することにより低酸素血症が改善するため、本疾患は根治が可能である。

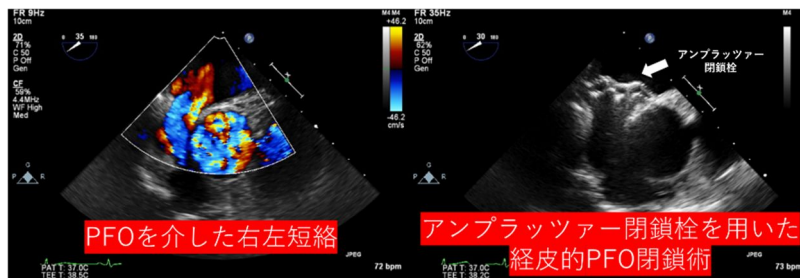
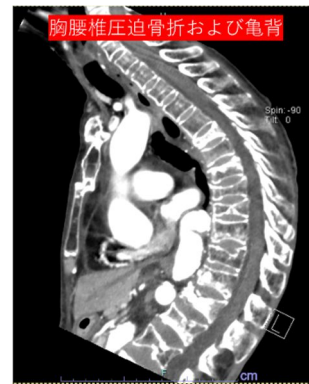
### 2. 研究の目的

第一に高齢者において PFO に関連した platypnea-orthodeoxia 症候群の有病率、疾患背景を明らかにすることである。また PFO は高齢者でも低侵襲な経皮的治療が可能であることから、platypnea-orthodeoxia 症候群は根治しうる疾患である。本研究の第二の目的は PFO 閉鎖による platypnea-orthodeoxia 症候群治療がもたらす自覚症状ならびに日常生活動作(ADL)の改善効果を明らかにすることである。

### 3. 研究の方法

本研究は岡山大学病院及びその関連病院(計 249 病院) 岡山県内の通所リハビリテーション施設(計 177 施設)に通う 75 才以上の後期高齢者を対象として行う予定である。まず各施設にて仰臥位、立位あるいは軽労作(リハビリ)にて低酸素血症を呈する患者をピックアップする。

これは各施設に常設されているパルスオキシメーターで、スクリーニングが容易に可能である。低酸素血症を呈した患者は platypnea-orthodeoxia 症候群疑いとして岡山大学循環器内科外来を受診し、経胸壁心エコーにて PFO のスクリーニング検査を施行する。経胸壁心エコーでの PFO 検出法としてはマイクロバブルを経静脈的に投与し心房内の右左短絡を検出する方法が一般的であり、これを用いる。PFO が認められた場合は platypnea-orthodeoxia 症候群の確定診断とする。母集団の数から platypnea-orthodeoxia 症候群の有病率を算出する。また既往疾患の同定（特に胸椎または腰椎圧迫骨折の有



無、高血圧、脳梗塞、慢性心不全、心房細動、慢性呼吸器疾患、片頭痛)、大動脈過延長の有無を胸部レントゲン検査または胸部 CT にて評価する。これらは PFO を有した場合の platypnea-orthodeoxia 症候群発症リスク評価のために用いる。なお、経胸壁心エコー、胸部レントゲン、胸部 CT は、低酸素血症を有する患者に対する通常の診療行為内の検査である。さらに自覚症状・ADL に関して客観的に評価する。PFO 閉鎖を希望した platypnea-orthodeoxia 症候群患者に対しては PFO カテーテル閉鎖術を施行する。PFO 閉鎖を施行した群は治療後に自覚症状・ADL に関して評価を行い、治療の効果を検討する。

#### 4. 研究成果

本研究では PFO に関連した platypnea-orthodeoxia 症候群の有病率を明らかにすることを目的の一つとしていたが、platypnea-orthodeoxia 症候群疑いのある患者（立位や軽労作での低酸素血症）を医療施設や通所リハビリテーション施設にてピックアップすることとしていたため、コロナ禍の影響で通所リハビリテーション施設が稼働していない、医療施設等から当院への紹介の制限ならびに PFO 診断のための心エコー図検査が制限を余儀なくされたことからこちらについての評価は行えなかった。Platypnea-orthodeoxia 症候群を有する 60 歳以上の高齢患者は 12 名認め、うち 10 名が PFO に関連していた。PFO に関連した platypnea-orthodeoxia 症候群患者の年齢の中央値は 79 才であった。特筆すべき患者背景として、上行大動脈の延長、胸腰椎圧迫骨折、亀背をそれぞれ 8 名（80%）、7 名（70%）、3 名（30%）に認められており、胸腔内の構造変化が PFO を介した右左短絡の出現に寄与していることが示唆された。PFO は 10 名中 9 名において閉鎖され、そのうち 8 名が経カテーテル的に、残る 1 名が外科的に閉鎖された。座位または立位での経皮的動脈血酸素飽和度は PFO 閉鎖前が中央値で 87% であったが、PFO 閉鎖後は同 96% と著明に改善しており、本疾患において PFO 閉鎖術は極めて有用な治療であることが示唆された。

今後さらに高齢者における Platypnea-orthodeoxia 症候群の周知が求められる。また経皮的 PFO 閉鎖術は PFO に起因する POS に対する低侵襲かつ有用な治療選択肢であることから、今後保険適応の取得に向けて取り組む必要が考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ogura S, Nakamura K, Morita H, Toh N, Nakagawa K, Yoshida M, Watanabe A, Nishii N, Miyoshi T, Ito H	4. 巻 84(3)
2. 論文標題 New Appearance of Fragmented QRS as a Predictor of Ventricular Arrhythmic Events in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 487-494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0968	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Takaya Y, Akagi T, Nakagawa K, Nakayama R, Miki T, Watanabe N, Toh N, Ito H	4. 巻 2020
2. 論文標題 Clinical Significance of Septal Malalignment for Transcatheter Closure of Atrial Septal Defect	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Interv Cardiol	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/6090612	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Asada S, Morita H, Watanabe A, Nakagawa K, Nagase S, Miyamoto M, Morimoto Y, Kawada S, Nishii N, Ito H	4. 巻 22(6)
2. 論文標題 Indication and prognostic significance of programmed ventricular stimulation in asymptomatic patients with Brugada syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Europace	6. 最初と最後の頁 972-979
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/europace/euaa003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Nakagawa K, Akagi T, Nagase S, Takaya Y, Kijima Y, Toh N, Watanabe A, Nishii N, Nakamura K, Morita H, Kusano K, Ito H	4. 巻 21
2. 論文標題 Efficacy of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation in patients with atrial septal defect: a comparison with transcatheter closure alone	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Europace	6. 最初と最後の頁 1663-1669
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/europace/euz207	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakagawa K, Nagase S, Morita H, Wada T, Tanaka M, Murakami M, Watanabe A,	4. 巻 29
2. 論文標題 Impact of premature activation of the right ventricle with programmed stimulation in Brugada syndrome.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Cardiovasc Electrophysiol	6. 最初と最後の頁 71-78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.13336.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 中川晃志
2. 発表標題 実際の手技を学ぶ
3. 学会等名 第 84 回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Koji Nakagawa
2. 発表標題 Thrombotic and Bleeding Risks in AF Patients
3. 学会等名 第 84 回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashi Miki, Teiji Akagi, Rie Nakayama, Yoichi Takaya, Koji Nakagawa, Hiroshi Ito
2. 発表標題 Morphological Features of Patent Foramen Ovale Requiring Larger Occlusion Devices for Transcatheter Closure
3. 学会等名 第 84 回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水野智文, 渡辺敦之, 木村朋生, 森本芳正, 宮本真和, 中川晃志, 西井伸洋, 中村一文, 森田 宏, 伊藤 浩
2. 発表標題 Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients with Both Critical Left Ventricular Dysfunction and Serious Heart Failure
3. 学会等名 第 84 回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Koji Nakagawa, Satoshi Nagase, Atsuyuki Watanabe, Saori Tsukuda, Yoshimasa Morimoto, Masakazu Miyamoto, Nobuhiro Nishii, Kazufumi Nakamura, Hiroshi Morita, Hiroshi Ito
2. 発表標題 Mapping of Atrial Premature Complexes Triggering Onset of Atrial Fibrillation in Patients
3. 学会等名 Heart Rhythm 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koji Nakagawa
2. 発表標題 Mapping of Atrial Premature Complexes Triggering Onset of Atrial Fibrillation in Patients
3. 学会等名 第65回日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------