

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07874

研究課題名（和文）頸部貼付型超音波による PFOを伴う潜因性脳梗塞の診断とPFO閉鎖術の効果判定

研究課題名（英文）Diagnosis of cryptogenic ischemic stroke with PFO and evaluation of efficacy for PFO closure using ultrasound attache to the neck

研究代表者

三村 秀毅（Mitsumura, Hidetaka）

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30385364

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000 円

研究成果の概要（和文）：PFOが関与する潜因性脳梗塞（奇異性脳塞栓症）例に対し、PSUP、経胸壁心臓超音波、経頭蓋超音波を用いたシャント評価と診断精度について比較解析した。120例を登録し、各種検査の診断一致率はFleisの係数がバルサルバ負荷ありで0.70と高い一致率であった。検査間のばらつきを評価するCronbachの係数を用いた解析ではPSUPが最もばらつきが少なかった。

また、PSUPによるPFO閉鎖術中モニタリングは25例を登録し1例で翌日の頭部MRIDWIで陽性であった。陽性例の手術中のMES総数は陰性例と比較し多くはなかった。12ヶ月後の有意シャント残存率は、バルサルバ負荷時で23%であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳卒中高リスク症例が多数入院している病院では院内発症脳卒中は決して少なくないが、既存の疾患の状態などで発見が難しく対応が遅れることもしばしば経験する。特に周術期発症では手術手技や麻酔の影響も大きく、治療に制約があり重篤な後遺症を残すこともあり、対策が求められている。欧米では心臓血管系の術中にTCDを用いたモニタリングで脳梗塞リスクを評価し手技の調整や工夫をしているが、日本人ではTCDによる頭蓋内血管の検出率が低いことから術中モニタリングがなかなか普及していない状況である。本研究の成果で我々が開発した頸部貼付型プローブを使用する新たなモニタリング法として世界に提唱できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We compared the diagnostic accuracy of PSUP, transthoracic echocardiography, and transcranial ultrasound for shunt evaluation and diagnosis of cryptogenic ischemic stroke with PFO. 120 patients were enrolled, and the diagnostic concordance rate was high with a Fleis kappa coefficient of 0.70 with Valsalva maneuver. The analysis using Cronbach's alpha coefficient, which evaluates the variability between tests, showed that PSUP had the lowest variability. Intraoperative monitoring of PFO closure with PSUP was positive in 25 enrolled patients, with one positive head MRI DWI the following day. The total number of intraoperative MES in the positive cases was not greater than in the negative cases, and significant shunt survival at 12 months was 23% at Valsalva maneuver.

研究分野：脳卒中

キーワード：超音波 血流モニタリング 卵円孔開存 経皮的デバイス 微小栓子信号

## 1. 研究開始当初の背景

脳梗塞発症後速やかに発症機序を確定することは、脳梗塞再発を未然に防ぐために重要である。このうち、発症機序が同定困難な脳梗塞「潜因性脳梗塞」は、脳梗塞全体の実に 25% を占める。潜因性脳梗塞は様々な原因を含むため、その病態に沿った再発予防を立案しなければならない。とくに若年者で発症頻度が高い PF0 が関与する潜因性脳梗塞（奇異性脳塞栓症）は、深部静脈血栓症などの静脈系の血栓が PF0 を代表とする右左シャント（PF0、心房中隔欠損、肺動静脈瘻）を介して脳動脈に流入する機序で発症する。奇異性脳塞栓症に併発する PF0 に実施した PF0 閉鎖術は、脳梗塞再発抑制に有効であり（CLOSE 試験、REDUCE 試験、RESPECT 試験：N Engl J Med 2017、DEFENSE-PF0 試験：J Am Coll Cardiol 2018）本邦でも 2019 年度に PF0 閉鎖術は薬事承認予定である。「潜因性脳梗塞に対する PF0 閉鎖術の手引き(引用 脳卒中 2019)」が関連学会より作成され、実臨床での対応が始まりつつある。

空気と生食を攪拌して作成したマイクロバブルを用いた経頭蓋超音波（TCD）頭蓋内血流のモニタリングは、PF0、心房中隔欠損症、肺動静脈瘻などの右左シャント疾患診断のスクリーニングに有用である。しかし日本人/女性では頭蓋骨の超音波透過性が低下する欠点がある。つまり「経頭蓋的に脳血管をモニターする従来型 TCD では、脳血管内に飛来するマイクロバブル由来の微小栓子（MES）の評価が不十分」という大きな課題が存在する。この問題点を解決するために、申請者らは『経済産業省 課題解決型医療機器の開発・改良に向けた病院・企業間の連携支援事業』として、骨透過性を勘案する必要がない頸部血管をモニターする微小栓子検出が可能な頸部貼付型プローブと超音波ドプラ装置を東京慈恵会医科大学 ME 研究室、橋本電子工業株式会社と共同で開発した。また PSUP の特徴は従来型 TCD と比較し栓子検出操作をより簡便に実施できる点である。申請者らは、本装置の PF0 診断精度は経食道心臓エコー図法と同等であることを報告した（Mitsumura H et al. J Neurol Sci. 2018. 平成 27 年度～30 年度の基盤研究(C)「頸部貼付型プローブを用いた新しい微小栓子診断法の研究」）。さらに本装置は従来型 TCD と比較し PF0 診断においてより多くのマイクロバブル由来の MES を検出可能であることを示した（前記研究課題成果で報告）。

「潜因性脳梗塞に対する PF0 閉鎖術の手引き」では、一般的に右左シャントを検出する上で従来型 TCD が最も検出感度が高いと記載されている。シャント部位の特定と PF0 の形態診断には経食道心臓エコー図法による検査も必要であるが、右左シャントの存在を非侵襲的に簡便にスクリーニングできる点が優れている。我々の施設では、側頭骨の厚さによる影響を考慮し、従来型 TCD を用いた中大脳動脈と頭蓋内椎骨動脈、PSUP を用いた頸部血管での検索を組み合わせで診断している。

## 2. 研究の目的

脳梗塞再発予防として用いる新しい PF0 閉鎖デバイスの適応患者の確実な診断と有用性について PSUP を用いて評価することが本研究の目的である。

## 3. 研究の方法

### 1) 超音波を用いた右左シャント疾患診断法の確立

「潜因性脳梗塞に対する PF0 閉鎖術の手引き(引用 脳卒中 2019)」に TCD を用いた診断法が詳細に記載されている。この診断プロトコルは、20 ゲージより太いルートを右正中静脈に

確保する。・中大脳動脈に超音波を照射し、描出困難な症例では頭蓋内内頸動脈、頭蓋外頸部血管、脳底動脈、椎骨動脈のいずれかに照射をする。 コントラスト剤は三方活栓で連結した2つのシリンジで生理食塩水 9ml と空気 1ml をよく攪拌して作成する。 コントラスト剤静注 5 秒後にバルサルバ負荷をかけ、少なくとも 5 秒以上息堪えをして、その後速やかに解除する。 バルサルバ負荷の評価は脳血管収縮期血流速度が減少することで確認する。 バルサルバ負荷なしを 1 回、負荷ありを 3 回施行し、観察時間はコントラスト剤注入後少なくとも 30 秒間とする、等である。これらのポイントを反映したチェックリストを作成し、実際の手技の際に遂行したプロトコールにチェックを付け、各項目の遵守状況を評価する。診断プロトコールの遵守率と右左シャント診断率、さらにチェックリスト運用前後での診断率を解析し、超音波を用いた PF0 診断の標準化が可能かを検討する。

## 2) PF0 閉鎖術適応例を対象とし PSUP を用いた 1) 術前 PF0 診断 2) 術中右左シャント量モニタリングと治療効果判定

PF0 が関与する潜因性脳梗塞（奇異性脳塞栓症）例に対し、PSUP を用いてシャント量を評価する。さらに PF0 閉鎖術を実施した患者に対し、術中に今回提唱した右左シャント診断プロトコールを用いたモニタリングを行う。閉鎖術成功は、手術終了後に右左シャント診断プロトコールで MES が出現しないこととし、術中手技と右左シャント診断プロトコールで検出した MES の関連を評価する。

## 4 . 研究成果

### 1) 超音波を用いた右左シャント疾患診断法の確立

2020 年 9 月から 2021 年 1 月のチェックリスト導入期間で 116 例( 男性 76 例、平均年齢 71 歳 ) に RLS 検索を施行した。チェックリスト回収率は 89 例( 77% )、全ての手技を遵守していたのは 59/89 例( 55% ) であった。遵守できなかった項目は、右肘静脈のルート確保( 19 例 )、20 ゲージ以上の留置針( 9 例 )、十分なバルサルバ負荷( 7 例 )、負荷時の収縮期血流速度低下の確認( 8 例 )、10cm 未満のルート部位からの静注( 3 例 )、検査回数( 1 例 ) であった。RLS 診断率は、チェックリスト導入前( 2020 年 4 月～8 月 ) に比し導入後の方が高い傾向であった( 13% vs. 21%、 $p=0.08$  )。RLS 検索チェックリストによる手技標準化は診断率改善に有用であった。

## 2) PF0 閉鎖術適応例を対象とし PSUP を用いた 1) 術前 PF0 診断 2) 術中右左シャント量モニタリングと治療効果判定

PF0 の術前診断では 120 例を登録した。各種検査の診断一致率は Fleis の 係数がバルサルバ負荷なしで 0.66、負荷ありで 0.70 と高い一致率であった。検査間のばらつきを評価する Cronbach の 係数を用いた解析では、経胸壁心臓超音波、経頭蓋超音波と比較して PSUP が最もばらつきが少なかった。

PF0 閉鎖術中モニタリングと治療効果判定では 25 例を登録し 1 例で翌日の頭部 MRI で拡散強調画像で陽性であった。陽性例の手術中の MES 総数は DWI 陰 性例と比較し多くはなかった(DWI 陽性例;46、DWI 陰性例の中央値、四分位範囲;65、31.5-200.5)。また、24 時間以内、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後、12 ヶ月 後の有意シャント残存率は、それぞれ安静時で 23%、38%、31%、31%、0%、バルサルバ負荷時で 92%、69%、46%、38%、23%であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 三村秀毅，幕昴大，北川友通，田邊真希，佐藤健朗，高津宏樹，小松鉄平，坂井健一郎，梅原淳，窪田純，水間啓太，望月泰秀，村上秀友，新家俊郎，井口保之。
2. 発表標題 頸部貼付型超音波による経皮的卵円孔開存閉鎖術中モニタリング。
3. 学会等名 第41回日本脳神経超音波学会/第25回日本栓子検出と治療学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三村秀毅。
2. 発表標題 超音波による右左シャント検索。
3. 学会等名 第41回日本脳神経超音波学会/第25回日本栓子検出と治療学会。（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三村秀毅。
2. 発表標題 経頭蓋・頸動脈の微小栓子シグナルの計測と病態。
3. 学会等名 日本超音波医学会第34回関東甲信越地方会学術集会。（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三村秀毅，高橋潤一郎，田邊真希，佐藤健朗，恩田亜沙子，小松鉄平，坂井健一郎，梅原淳，窪田純，水間啓太，村上秀友，井口保之。
2. 発表標題 頸部貼付型超音波を用いた右左シャント検索法の信頼性は高い。
3. 学会等名 第48回日本脳卒中学会学術集会。
4. 発表年 2023年

1．発表者名 三村秀毅
2．発表標題 経頭蓋超音波による右左シャント検索手順の実態調査
3．学会等名 第40回日本脳神経超音波学会総会
4．発表年 2021年

1．発表者名 Mitsumura H
2．発表標題 Diagnostic utility of transcranial color flow imaging identifying high risk patent foramen ovale
3．学会等名 International Stroke Conference 2022 (国際学会)
4．発表年 2022年

1．発表者名 三村秀毅
2．発表標題 右左シャント検索チェックリストは検査手技の標準化に有用である
3．学会等名 第39回日本脳神経超音波学会総会
4．発表年 2020年

1．発表者名 三村秀毅，高橋潤一郎，田邊真希，佐藤健朗，恩田亜沙子，小松鉄平，坂井健一郎，梅原淳，窪田純，水間啓太，望月泰秀，村上秀友，新家俊郎，井口保之．
2．発表標題 頸部貼付型超音波による経皮的卵円孔開存閉鎖術の効果・安全性評価．
3．学会等名 第64回日本神経学会学術大会
4．発表年 2023年

1．発表者名 三村秀毅，高橋潤一郎，田邊真希，佐藤健朗，恩田亜沙子，小松鉄平，坂井健一郎，梅原淳，窪田純，水間啓太，望月泰秀，村上秀友，新家俊郎，井口保之．
2．発表標題 頸部貼付型超音波による経皮的卵円孔開存閉鎖術中モニタリング．
3．学会等名 第42回日本脳神経超音波学会/第26回日本栓子検出と治療学会．
4．発表年 2023年

1．発表者名 三村秀毅，佐藤健朗，小松鉄平，坂井健一郎，窪田純，三木綾子，野原哲人，水間啓太，望月泰秀，村上秀友，新家俊郎，井口保之．
2．発表標題 部貼付型超音波を用いた経皮的卵円孔開存閉鎖術の早期効果評価．
3．学会等名 第49回日本脳卒中学会学術集会．
4．発表年 2024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
研究協力者	水間 啓太  (Mizuma Keita)	昭和大学・脳神経内科・講師  (32622)	
研究協力者	村上 秀友  (Murakami Hidetomo)	昭和大学・脳神経内科・教授  (32622)	
研究協力者	望月 泰秀  (Mochizuki Yasuhide)	昭和大学・循環器内科・講師  (32622)	

6．研究組織（つづき）

	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
研究 協力 者	新家 俊郎	昭和大学・循環器内科・教授	
	(Shinke Toshiro)	(32622)	

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
---------	---------