

いかにうまく診断するか

中野 赳*, 山田 典一*, 藤岡 博文*

はじめに

肺血栓塞栓症は、生活様式の欧米化や臨床家の認識の向上と共に我が国でもその頻度が増加しつつあるが、確定診断が付けられ、治療が行われているのは、氷山の一角であり、低診断率はいまだに本疾患の臨床における問題点の一つである。低診断率が改善されにくい理由として以下のものが挙げられる。まずは肺血栓塞栓症の臨床像の多様性である。血栓塞栓による閉塞肺血管床の大きさによって全く無症状なものから突然死を来すものまで存在する。血栓が内因性 t-PA (tissue plasminogen activator) 等によって容易に溶解する。急性から反復性、ひいては肺高血圧を伴う慢性まで様々な病期が混在する。肺梗塞の有無や基礎疾患の有無によっても症状、所見が修飾されやすい。元来、基礎疾患を伴う症例が多いため基礎疾患による症状によってマスクされ気付かれにくい。症状、身体所見が非特異的であるため、確定診断には実際に肺動脈内の血栓を証明しなければならないことなどが診断を困難なものにしていると考えられる。こうした疾患の特徴を踏まえて、いかにうまく診断するか、著者らの施設での経験を交えて述べることにする (図1)。

疑うことが診断への第一歩

肺血栓塞栓症の診断への第一歩は、本疾患が稀な疾患ではないことをまず念頭に置き、疑ってみることである。本疾患は、米国では、年間60万人が罹患し、そのうちの6万人が死亡しているともいわれ¹⁻³⁾、虚血性心疾患、脳血管障害と並んで、3大心血管疾患に位置づけられている。以前は、

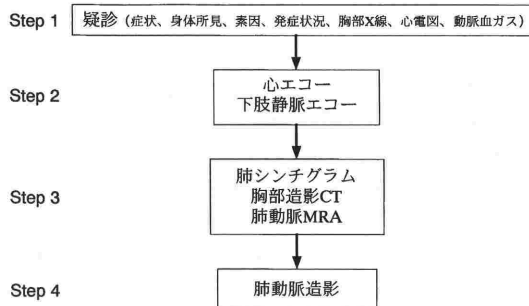


図1 著者らの施設での診断の手順

我が国においては、米国に比べ、頻度が低いと考えられてきたが、連続剖検例における病理学的な調査にて、米国での64%に対して、同様の検索方法での著者らの施設における検討にて24%と、本疾患はこれまでに考えられていたほど、稀な疾患では決してないことを示した。

(1) 症状、身体所見、素因、発症状況

肺血栓塞栓症の症状所見としては、その97%に、呼吸困難、頻呼吸、胸痛のいずれかがみられたとの報告もあるが⁴⁾、非特異的であるため、本疾患を実際に臨床の場で疑うためには、素因や発症状況を把握することが重要となる。素因には、Virchow が提唱した血栓形成の3大因子 (血液凝固能亢進、血流停滞、血管壁損傷) が基本になる。具体的には、悪性疾患、手術、血管造影、長期臥床、肥満、凝固能亢進 (プロテイン C, S 欠乏症、アンチトロンビン III 欠乏症、抗リン脂質抗体症候群、プラスミノノーゲン異常症、高ホモシステイン血症⁵⁾ など) などが挙げられる (表1)。また、発症状況としては長期臥床後、安静解除後の初めての歩行、排尿、排便、安静臥床中の体位変換、

*三重大学第一内科

表1 静脈血栓症の素因, 誘因

血液凝固能亢進	アンチトロンビンⅢ欠乏症 プロテインC欠乏症, プロテインS欠乏症 プラスミノーゲン異常症 抗リン脂質抗体症候群 悪性疾患, ネフローゼ症候群 経口避妊薬常用, エストロゲン製剤使用下 手術, 外傷, 妊娠, 多血症, 脱水など
血流停滞	長期臥床(脳血管障害, 悪性疾患, 術後など) うっ血性心不全, 急性心筋梗塞, 心房細動 妊娠, 肥満, 長時間の飛行機旅行など
血管壁損傷	静脈炎, 外傷・手術による血管損傷 各種カテーテル検査・治療, 悪性疾患など

移送, おむつ交換などが頻度が多く, こうした素因, 発症状況の存在下での発症は本疾患を強く疑わせる根拠になる⁶⁾。

胸部X線, 心電図, 動脈血ガス, 血液検査所見等も, 疑診を持つきっかけになることがある。

(2) 胸部X線

胸部X線では, 肺動脈近位部拡張, 局所性乏血所見, 横隔膜挙上, 心陰影の拡大, また, 肺梗塞を伴えば, 肺炎様浸潤影や胸水が認められることがある。しかし, いずれも非特異的であり, 他疾患でも認められる所見である。また, 実際に本疾患と診断されても胸部X線所見が正常であることはしばしば経験することである。但し, うっ血性心不全や気胸といった疾患を否定するには胸部X線は有効である。

(3) 心電図

心電図では, S1Q3T3, 右脚ブロック, 電気軸偏位(左右両方向ある)などの右心負荷所見がみられるが, これらは急性期の1~3日間で消失する。それに対して, 最も頻度の高いとされる右側胸部誘導での陰性T波は発症2~3病日に出現し2~3週間にわたって認められる⁷⁾。発症前の心電図と比べ, こうした所見が新たに出現していれば, 本疾患を疑うべきである。しかし, これらも多くは広汎型肺血栓塞栓症でのみ認められ, 非広汎型では正常のことが多い。

(4) 血液検査, 動脈血ガス検査

血液検査では, 最近, スクリーニング法として

D-dimer ELISA が注目されているが, 心筋梗塞, 心不全, 肺炎, 術後, 悪性疾患でも高値を示すため, 上昇していても診断にはつながらず, 特異性に欠ける⁸⁾。上昇していなければ否定材料になるといった意見もみられるが, 肺血栓塞栓症でも約10%に正常例が存在するという問題がある。

動脈血ガスも, 肺血栓塞栓症と診断された症例の約26%はPaO₂が正常であったと報告されており⁹⁾, 動脈血酸素分圧が正常であっても否定する根拠にはならない。

以上より, 極めて重要な点は, ここまで述べてきた所見の有無は全て肺血栓塞栓症を否定する根拠にはなり得ず, このうちの一つでも肺血栓塞栓症を疑う所見があれば, 速やかに次の確定診断へのステップへ進むべきである。

確定診断へ

(1) 心エコー

こうして疑診を持った場合の次の診断へのステップは簡便に施行可能なエコー検査である。心エコーにて, 新たな右室拡張, 右室壁運動低下を認めれば, 肺血栓塞栓症を示唆する所見であり, 更に, 頻度としてはまれであるが, もし, 右心内血栓, 肺動脈内血栓が捉えられれば, 診断を確定することができる。最近では, 右室拡張, 右室壁運動低下所見の有無が, 肺血栓塞栓症の死亡率, 再発率と関係があることが示され¹⁰⁾, 予後推定にも有用であり, まず第一に試みられるべき検査法の一つである。

(2) 下肢静脈エコー (図2)

下肢静脈エコー法は, 最近, 我が国でも下肢深部静脈血栓症の診断に用いられる様になった。静脈造影法と比べ, 非侵襲的で簡便であり, ベッドサイドで繰り返して施行可能であるため, 急性期における中枢側深部静脈血栓の有無の確認に有用である。診断能も大腿静脈や膝窩静脈といった中枢側の静脈に限れば非常に高く, 著者らの施設における検討でも, 欧米の報告^{11,12)}と同等の感度91%, 特異度95%と高い成績を報告している(表2)¹³⁾。心エコーと同時に下肢静脈エコーを施行して, 大腿静脈, 膝窩静脈の深部静脈血栓の有無を確認し, もし, 陽性所見が認められれば, これ

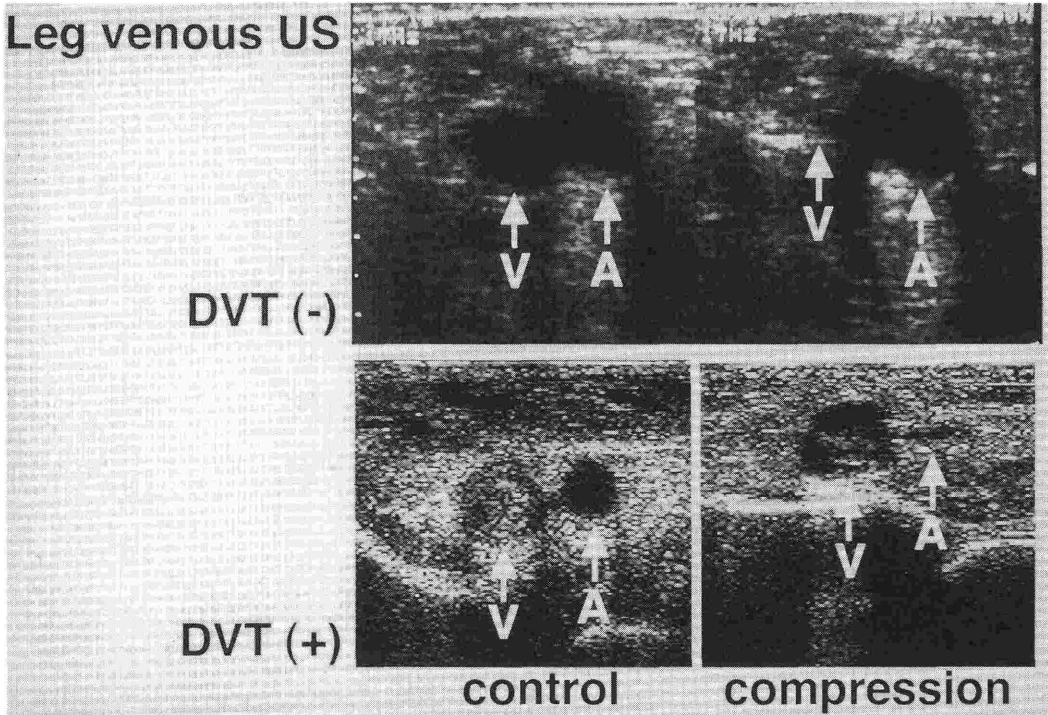


図2 下肢静脈エコー (浅大腿静脈レベルでの観察)

上：深部静脈血栓 (-) エコープローブによる軽い圧迫にて静脈内腔は完全に消失する。
 下：深部静脈血栓 (+) 静脈内腔に比較的高輝度の構造物を認め、エコープローブにて動脈が変形するほどの圧迫を加えても静脈内腔は消失しない。

表2 中枢側深部静脈血栓症に対する下肢静脈エコーの成績—下肢静脈造影との比較検討(文献¹³⁾より引用改変)

	大腿静脈	膝窩静脈	全体
感度	96% (25/26)	83% (15/18)	91% (40/44)
特異度	95% (73/77)	96% (70/73)	95% (143/150)

もまた肺血栓塞栓症の疑いを強める根拠になり、下大静脈フィルターといった再発予防措置を早期に講じることによって、急性期における肺血栓塞栓症の再発による死亡を防ぐことが可能となる。

(3) 肺シンチグラム (図3)

肺シンチグラムの肺血栓塞栓症診断における有用性に関する報告は1990年のPIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) 調査が有名である¹⁴⁾。このなかで、一肺区域の75%以上を占める換気血流ミスマッチを伴った血流欠損2個相当を認めた場合を high pro-

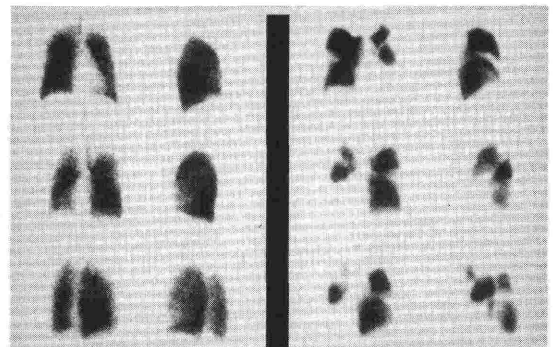


図3 肺換気血流シンチグラム

換気シンチグラム (左) はほぼ正常であるが、血流シンチグラム (右) に多発性血流欠損像を認める (換気血流ミスマッチ)。

bability scan と定めており、high probability と判断された116例中102例 (88%) に肺血栓塞栓症が認められた。しかしこのカテゴリーに分類されたのは、全対象症例の16%にしか過ぎなかったばかり

か、high probabilityと判断されても、そのうちの12%は肺血栓塞栓症が否定された。また、normal scanと判断された55例中50例(91%)には肺血栓塞栓症がなかったが、このカテゴリーは全対象の8%に過ぎなかった。それ以外の実に76%はintermediateあるいはlow probability scanと判断され、更なる診断手技が必要であり、多くの場合、肺シンチグラムのみで肺血栓塞栓症の確定診断を付けることが困難であることを示した。

(4) 胸部造影CT, MR アンギオグラフィー

(図4, 5)

胸部造影CT, 特にhelical CTや肺動脈MR (magnetic resonance) アンギオグラフィーは、近年の診断機器の急速な発達に従い、その診断能の向上は目を見張るものがある。区域枝動脈レベルの血栓までならば、感度、特異度共に高い成績が報告されている(表3)。胸部造影CTや肺動脈MR アンギオグラフィーは、肺シンチグラムと異

なり、実際に肺動脈内血栓を描出することによって確定診断できる点が優れている。

helical CTに関しては、中枢レベルで感度99%、特異度99%、区域枝レベルで感度96%、特異度99%¹⁵⁾と極めて高い診断能であることが示された。

MR アンギオグラフィーに関しては、著者らの施設における検討では、葉動脈レベルまでで感度100%、特異度85%、区域枝動脈レベルで感度94%、特異度78%¹⁶⁾、また、Meaneyらも、動脈レベル別には検討されていないが、感度100%、特異度95%¹⁷⁾と良好な成績をみている。但し、息止めを必要とするため、息止めができないような重症例には施行困難である。

(5) 肺動脈造影(図6)

肺血栓塞栓症の診断におけるgold standardは現在でも肺動脈造影である。しかし、どこの施設でも施行可能な検査ではなく、また、侵襲的診断方法であることより、最近では上記のような非侵襲

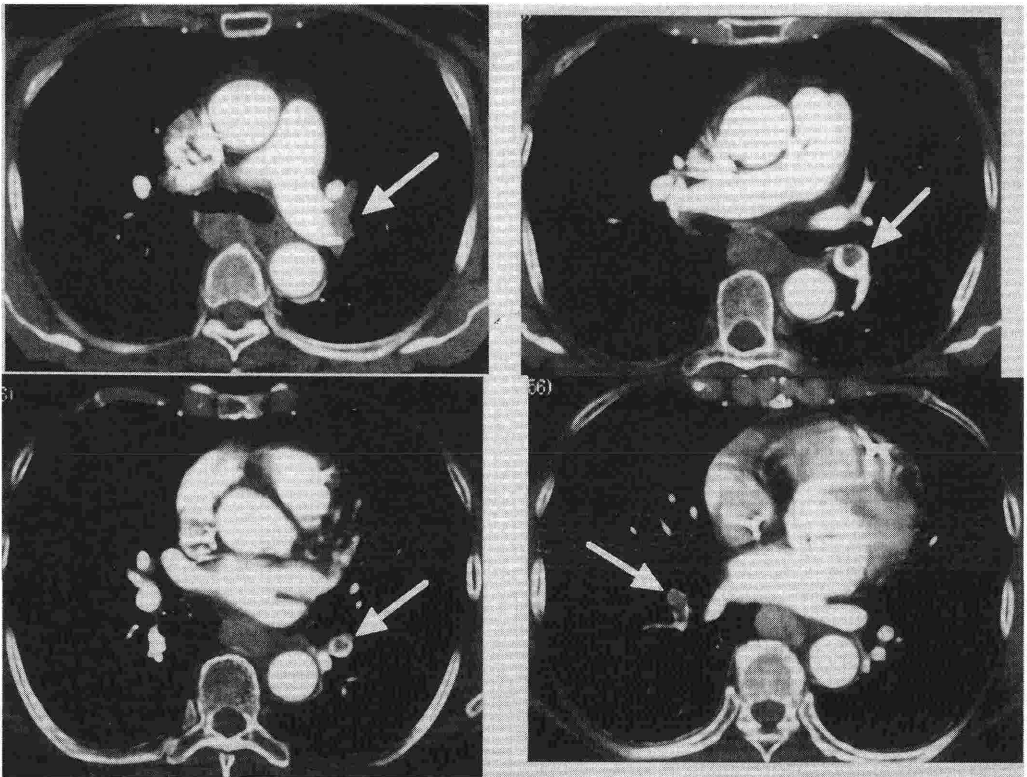


図4 胸部 helical CT

矢印で示す如く、左主肺動脈から末梢 A 9+10にかけてと、右肺動脈 A 10に血栓像を認める。

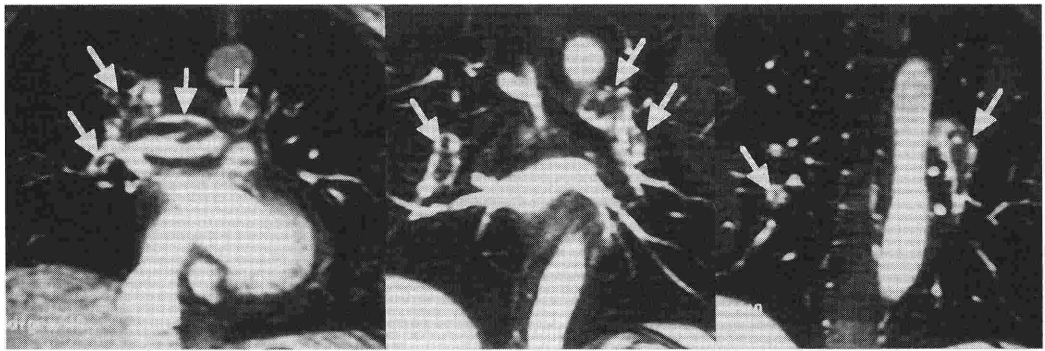


図5 肺動脈 MR アンギオグラフィー
両側肺動脈内の filling defect (矢印) を認める。

表3 Helical CT と MR アンギオグラフィーの成績—肺動脈造影との比較検討 (文献¹⁵⁻¹⁷)より引用改変)
PPV : positive predictive value, NPV : negative predictive value

	Helical CT		MR angiography		
	Remy-Jardin		Meaney	Yamada	
	proximal periperal		proximal-segmental		
sensitivity (%)	99	96	100	100	94
specificity (%)	99	99	95	85	78
PPV (%)	99	93	87	89	86
NPV (%)	99	99	100	100	90

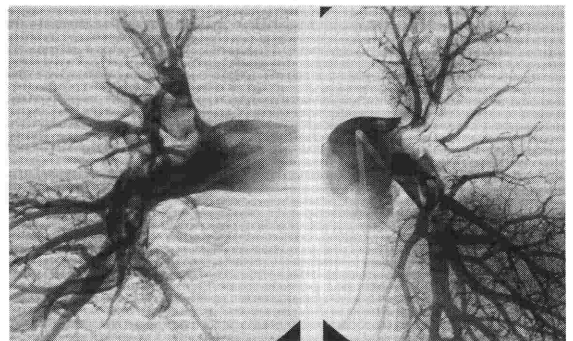


図6 肺動脈造影
両側肺動脈内の filling defect を認める。

的検査方法を用いて診断する努力がなされている。こうした非侵襲的診断方法の発達に伴い、肺血栓塞栓症の診断における肺動脈造影施行の必要性については議論の分かれるところであるが、上記のCTやMRアンギオグラフィーは現時点では、亜区域枝レベルより末梢の診断能は低く、もし区域枝レベルで血栓が証明できなくとも、臨床的に強く肺血栓塞栓症が疑われる場合には、肺動脈造影を施行し、血栓の有無の確認が必要である。バルーンにて末梢肺動脈を閉塞して行う wedged arteriography を用いれば、血管径が約0.5~1.0 mm の末梢血管の微小血栓まで描出可能である¹⁸⁾。亜区域枝に局限した肺血栓塞栓症は臨床的に問題になる事はないが、再発が致命的になることもあるため、再発の予防を講じる目的でも確実な診断が必要になると考えられる。

ま と め

肺血栓塞栓症は、決して稀な疾患ではないことを認識し、臨床病像(症状、所見、素因、発症状況、など)を理解し、とにかく本疾患を疑ってみることが極めて重要である。また、疑ったなら、できる限り、速やかに上に述べたような確定診断手技を施行するべきである。

今後は、helical CTやMRアンギオグラフィーといった非侵襲的診断方法が確定診断の中心になると考えられる。

文 献

- 1) Rubenstein I, Murray D, Hoffstein V : Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients: an autopsy study. Arch Intern Med 148 : 1425-1426, 1988
- 2) Dalen JE, Alpert JS : Natural history of pulmonary embolism. Prog Cardiovasc Dis 17 : 259-270, 1975
- 3) Bell WR, Simon TL : Current status of pulmonary throm-

- boembolic disease: pathophysiology, diagnosis, prevention, and treatment. *Am Heart J* 103 : 239-262, 1982
- 4) Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al : Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 100 : 598-603, 1991
 - 5) Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, et al : Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 95 : 1777-1782, 1997
 - 6) 藤岡博文, 中野 赳 : 安静臥床後のトイレでの突然の呼吸困難, ショックは急性肺塞栓症を疑え. *Medical Practice* 11 : 383, 1994
 - 7) 藤岡博文, 矢津卓宏, 中野 赳 : 急性肺塞栓症の心電図所見. *臨床医* 23 : 496-499, 1997
 - 8) Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, et al : D-dimer testing in suspected venous thromboembolism: An update. *Q J Med* 90 : 437-442, 1997
 - 9) Hoellerich VL, Wigton RS: Diagnosing pulmonary embolism using clinical findings. *Arch Intern Med* 146 : 1699-1704, 1986
 - 10) Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al : Echocardiography doppler in pulmonary embolism: Right ventricular dysfunction as predictor of mortality. *Am Heart J* 134 : 479-487, 1997
 - 11) Lensing AWA, Prandoni P, Buller HR, et al : Detection of deep vein thrombosis by realtime B-mode ultrasonography. *N Engl J Med* 320 : 324-345, 1989
 - 12) Pedersen OOM, Aslaksen A, Vik-Mo H, et al : Compression ultrasonography in hospitalized patients with suspected deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 151 : 2217-2220, 1991
 - 13) 山田典一, 藤岡博文, 矢津卓宏ら : 肺血栓塞栓症の原因としての下肢深部静脈血栓症の診断—下肢静脈造影法と静脈エコー法との比較— *静脈学* 7 : 23-27, 1996
 - 14) The PIOPED Investigators: Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 263 : 2753-2759, 1990
 - 15) Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, et al : Diagnosis of pulmonary embolism: diagnosis with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology* 200 : 699-706, 1996
 - 16) 山田典一, 関岡清次, 矢津卓宏ら : 肺血栓塞栓症に対する3 D-Fast SPGR 法 MR アンギオグラフィーの有用性の検討. *Therapeutic Research* 18 : 1194-1195, 1997
 - 17) Meaney JFM, Weg JG, Chenevert TL, et al : Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N Engl J Med* 336 : 1422-1427, 1997
 - 18) Benotti JR, Ockene IS, Alpert JS, et al : Balloon occlusion pulmonary cineangiography for diagnosing pulmonary embolism. *Cathet Cardiovasc Diagn* 10 : 519-527, 1984