

特集

いかにうまく治療するか (内科の立場から)

丹羽 明博*

はじめに

急性肺血栓塞栓症 (以下 PE) は診断困難な疾患の代表とされており, 30年間の剖検例に基づいた報告によると, 臨床診断ができずに剖検となった PE 例は減少していない¹⁾ことが指摘されている。しかも診断治療がなされなければ本疾患における病態の悪化は急速である。Tapson ら²⁾は発症から死亡に至る時間は1時間以内が11%, 2時間以内が43~80%, 6時間以内が85%と述べている。また, Dalen ら³⁾は診断例の死亡は約8%であるのに対して, 非診断例の死亡は約30%と高率であり, 救命のためには早期に診断治療を行うことが重要となる。また早期治療が適切に行われれば, 比較的速やかに本来の日常生活動作 (以下 ADL) に戻ることが通常である。

PE の内科治療について自験例の成績に基づいて検討を加える。

対 象

対象は1985年1月から1998年5月の間に当院に入院し心エコー図, 肺動脈造影, 肺血流シンチ, ないし, 剖検にて診断された PE 50例 (男21例, 女29例) である。年齢は28~93歳 (平均64.3歳) で, 観察期間は1日~123ヶ月 (平均26.6ヶ月) である。

基礎疾患は悪性腫瘍10例, 脳卒中6例, 心肺疾患10例, 子宮筋腫3例, 整形外科疾患6例, SLE 1例, 抗リン脂質抗体症候群1例, その他7例, 基礎疾患なし6例である。易血栓性の抗リン脂質抗体症候群と鎖骨下静脈血栓症の2例を除いた48例の PE の血栓源は骨盤腔ないし下肢の深部静脈血栓症 (以下 DVT) と考えられた。

早期治療の重要性

院内発症例について PE 発症時からの時間経過を検討した (表1)。救命例では発症から蘇生まで数分以内であることが多く, 103分の経過を要した例は PE 発症直後にヘパリン静注を行ったが, その後急速に呼吸停止を来たしたため心肺蘇生を施行し, PCPS と IABP および組織プラスミノゲンアクチベータ (tPA) の使用等で救命し得た症例である⁴⁾。院内発症10例中死亡は4例であり, PE の発症から蘇生不能となるまでの時間は33分~63分であった。経過時間不明の1例は病室で心肺停止していた症例であった。この4例については PE は疑われず, 線溶抗凝固薬の投与は行われていなかった。したがって重篤な症例に対しては発症30分以内に PE を疑いヘパリン静注を行うことが必要と考えられる。

急性期診断と急性期予後

50例のうち急性期に臨床診断がなし得なかった9例は全例急性期に死亡した。発症から死亡までの期間は1~22日 (平均6.1日) であった。診断し得た41例における死亡は全身の動静脈血栓症を発症し抗凝固療法が無効であった抗リン脂質抗体症候群の1例のみであった (図1)。図中の大量線溶療法とはウロキナーゼ総投与量が100万単位以上となったものとした。主症状が心肺停止, ショック, 失神, 呼吸困難などを呈した重症例の頻度は生前診断なしの9例では8例 (88.9%) と多くみられたが, 大量線溶療法を施行した29例における26例 (89.7%) と差を認めなかった。したがって臨床的に重篤な症状を示す例が必ずしも高い死亡率とはいえず, むしろ急性期診断の有無が治療と直結し, 線溶抗凝固療法が行われなければ治療群に

*武蔵野赤十字病院循環器科

表1 院内発症例の時間経過

A 救命例

氏名	基礎疾患	症状	発症-蘇生-安定化		発症-治療
1. 小○ 76M	なし	LOC	5分	50分	150分
2. 徳○ 52F	子宮筋腫	LOC	直後	90分	45分
3. 田○ 76F	なし	LOC	直後	直後	2週
4. 河○ 42F	子宮筋腫	LOC	数分	270分	60分
5. 菅○ 40F	切迫早産	LOC	直後	900分	780分
6. 金○ 62F	股関節症	呼吸停止	103分	388分	16分

B 剖検例

氏名	基礎疾患	症状	発症-死亡	治療	備考
1. 高○ 70F	内頸動脈狭窄	ショック	33分	なし	血管造影後
2. 園○ 61F	股関節症	ショック	56分	なし	手術後
3. 寺○ 81F	転倒後圧迫骨折	心肺停止	不明	なし	ベット上死亡
4. 榎○ 70M	腎癌	呼吸困難	63分	なし	脳肺転移

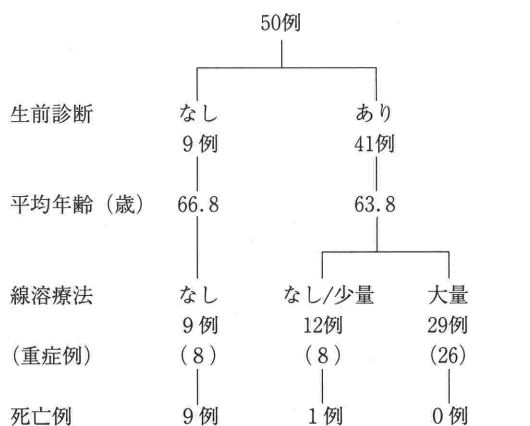


図1 急性期診断と急性期予後

重症例とは主症状が心肺停止，ショック，失神，呼吸困難を呈した症例。生前診断の有無は急性期予後に直結する。

比してPEの急性期予後は不良と考えられる。

線溶抗凝固療法

肺動脈内に栓塞した新鮮血栓は溶解しやすいため，PEの治療は早期の線溶抗凝固療法が有用と考えられる。近年，薬物を肺動脈内に直接注入するか，全身投与とするか議論されているが，肺動脈はすべての静脈血が集中する血管であり，局所投与と全身投与の比較した報告では局所投与の優位性はない⁵⁾といわれている。また，PEは基本

的にDVTから発生し肺動脈の一方のみを栓塞するとは考えがたい。したがって，当院では経静脈的に線溶抗凝固薬を投与している。

当院における基本的な線溶抗凝固療法の手順は，緊急を要する例にはPEが疑われた時点でヘパリン0.5～1万単位を静注し，引き続き急性心筋梗塞における線溶療法に準じて，tPA 240万単位を静注する。同時にtPA 1200～2400万単位を1時間で点滴し，その後1日量UK 48～96万単位とヘパリン1～2万単位を持続点滴する。比較的血行動態が安定している例に対してはUK 24～72万単位とヘパリン0.5～1万単位を静注し，引き続き1日量UK 48～72万単位とヘパリン1～2万単位を持続点滴を行う。約1週間で点滴は中止して経口抗凝固薬に切り替える。現在のところ血栓破砕術などの緊急インターベンションや緊急手術を必要とした症例は経験していない。

米国ではtPA 100 mg (1 mgは約60万単位に相当)を2時間かけて静脈内投与をする方法⁶⁾が推奨されている。

一時的下大静脈フィルター (IVC-F)

PE発症例では軽い息切れや一過性脳虚血様症状などの前駆症状に引き続き，重篤な症状が発現することが多い。すなわち，経過中どの時期までPEの原因となるDVTが存在しているか不明であり，この塞栓源が存在し続ければ次々と新たな

PEを起こす。また、抗凝固療法禁忌例にPEが発症した時の救急処置は臨床的に極めて困難である。このような時期にとりあえずPEの再発予防を行うことには大きな意義がある。

PEの急性期に①確実な血栓捕捉力を有し、②必要時のみ使用し抜去可能で、③挿入中も歩行可能で静脈損傷がなく、④挿入や抜去操作が容易で緊急時にも使用可能、また、⑤数週間の静脈内留置が可能、などの条件を満たすIVC-Fが使用できればPEの治療上有力な補助手段となりうる。

当院では1996年9月以降一時的IVC-Fの臨床応用を開始し、これまで8例のPEに対して使用した。用いた一時的IVC-F (Neuhaus Protect^{7,8)}, Neuhaus社製)はテフロン製であり、内部に5Fの子カテーテルを収納した8Fのコアキシャルカテーテルである。子カテーテルを引くことにより、フィルターの大きさを静脈径にあわせて調節できる(図2)構造である。

PEが疑われたら鎖骨下静脈を穿刺して、肺動脈圧を測定した後肺動脈造影を行う。ここで肺動脈に血栓が認められれば造影用カテーテルを一時的IVC-Fに交換して、左右総腸骨静脈合流部より近位にフィルターを設置する。静脈穿刺から肺動脈造影を施行し一時的IVC-Fを固定するまでの手技時間は25分から80分(平均42分)であり、

この過程におけるトラブルや合併症はみられなかった(表2)。また一時的IVC-F使用後は病態が安定化する例が多く、症状が悪化した症例はなく、8例全例において急性期慢性期を通じて死亡は認めなかった。IVC-Fの挿入期間は4~25日(平

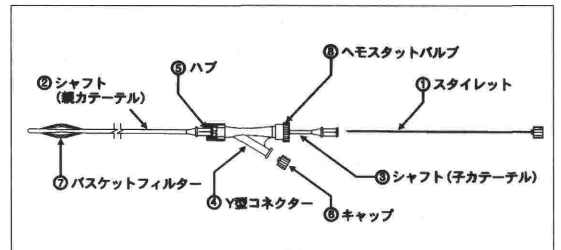
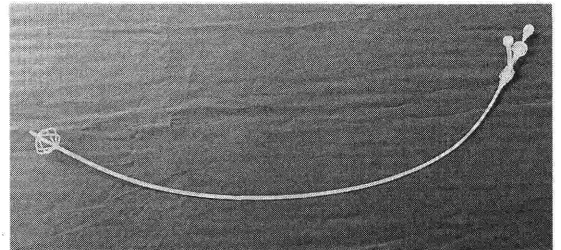


図2 一時的下大静脈フィルター (Neuhaus Protect)
上段は実物、下段は模式図。子カテーテルを出し入れて、下大静脈の径にあわせてフィルターの大きさを調整する。

表2 一時的下大静脈フィルターを使用したPE 8例のまとめ

	年齢	性別	基礎疾患	主症状	一時的IVC-F挿入手技時間(分)	ヘパリン使用量(万単位)	ウロキナーゼ使用量(万単位)	薬物使用期間(日)	一時的IVC-F抜去時のADL	一時的IVC-F挿入期間(日)	埋込式IVC-F使用有無と理由	合併症
症例1 S. M.	40	F	切迫早産	失神	27	16.0	900 *	13	ベッド安静	14	あり IVC血栓	なし
症例2 S. N.	66	F	大腿骨頸部骨折	呼吸困難	25	2.5	86	2	車椅子	24	なし	手術部血腫
症例3 T. Y.	93	F	大腿骨頸部骨折	チアノーゼ	35	0	0	0	車椅子	25	なし	なし
症例4 H. T.	72	F	脳梗塞	意識障害	35	18.0	336	7	ベッド安静	6	あり 低ADL	なし
症例5 T. H.	72	F	なし	呼吸困難	55	6.0	406	7	歩行	12	なし	なし
症例6 K. M.	62	F	変形性股関節術後	呼吸停止	40	2.5	48 *	1	ベッド安静	21	あり 低ADL	手術部血腫
症例7 S. N.	60	M	前立腺癌	呼吸困難	80	5.0	168	4	歩行	5	なし	穿刺部血腫
症例8 K. S.	41	M	分裂病	心肺停止	40	8.5	201	3	ベッド安静	4	あり 低ADL	なし

※ tPA 2400万単位併用

均13.9日)であり, その間PEの再発はみられなかった。また全例において退院後もPE再発は認めていない。退院までの経過中線溶抗凝固療法によるIVC-F挿入部や手術部位の血腫をそれぞれ1例と2例認め, 輸血を1例に施行した。ADLについては2例で歩行まで, 他の2例では車椅子まで拡大して一時的IVC-Fを抜去した。下大静脈血栓残存の1例とADLの早期拡大が見込めない3例の計4例に埋込式IVC-Fを使用した。したがって今回使用したNeuhaus Protectは上述の①~⑤までの条件を満たす一時的IVC-Fと考えられる。

現在のところ, 一時的IVC-Fの適応は④PEの急性期, ⑥下大静脈や腹腔内静脈を圧迫し静脈還流を障害している腹部腫瘍の摘出術前, ⑦腹腔内静脈や大腿静脈近位部のDVTに対する線溶抗凝固療法施行時, を考えている。その他, 術後のリハビリ時期の急死例が散見される股関節手術例に対する使用も考慮される。また, 出血傾向や出血性病変, 高齢など線溶抗凝固療法非適応の例においても一時的IVC-Fを使用することにより, その後の対策を検討する時間的余裕が得られるという利点がある。

右心内血栓に対する内科治療

断層心エコー図で右心内血栓を認めた111例の報告例(自験2例^{9,10)}を含む)について治療法と予後を文献的に検討した。

111例を無治療群(N群)15例, ヘパリンのみの内科治療群(H群)27例, ヘパリン使用の有無に関わらず線溶療法を施行した内科治療群(T群)28例, 手術治療を計画ないし施行した外科治療群(O群)41例の4群に分類した(表3)。死亡例はN群で66.7%と極めて高率であるが, 治療3

表3 右心内血栓に対する治療法と予後

治療法	死亡例(死亡率)	血栓消失例	血栓消失例の死亡
N群 15例	10例(66.7%)	7例(46.7%)	4例(57.1%)
H群 27例	5例(18.5%)	20例(74.1%)	3例(15.0%)
T群 28例	6例(21.4%)	22例(78.6%)	1例(4.5%)
O群 41例	13例(31.7%)	17例(41.5%)	6例(35.3%)

N群:無治療群, H群:ヘパリン治療群,

T群:線溶療法群, O群:手術治療群

群では差はみられなかった。O群については手術待機中に5例が死亡し, 17例で右心内血栓の消失(7例が手術待機中, 10例が術中)がみられた。右心内ないし肺動脈内血栓摘出手術を施行した32例では死亡は8例(25%, うち術中死6例)であった。

血栓消失と予後についてみると, N群とO群での血栓消失率は50%以下と低率であるが, H群とT群ではともに70%以上と高率であった。しかも, 消失例の死亡率はH群15.0%, T群4.5%と少数であるのに比し, O群では35.3%, N群では57.1%と高率であった。

過去の報告例からの検討ではあるが, 内科治療成績は手術治療に比して同等以上であった。したがって心内血栓を認めたPE例においても無治療時間をできるだけ短縮すべく血栓消失を目指した早期の内科治療¹¹⁾は有用と考えられる。右心内血栓の手術については, 手術待機中は無治療とほぼ同義であること, 術中所見で右心内血栓が消失していることが比較的多いこと, などより何らかの薬物治療をしながら手術室へ搬送し, 手術台の上で心エコー図にて心内血栓を確認する配慮が必要と考えられる。

急性期診断および治療の手順

これまで述べてきた内容を基に, 血行動態が不安定な症例に対する診療手順を図3に示す。心肺

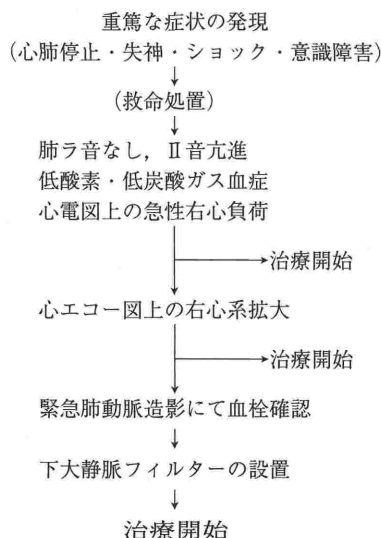


図3 血行動態が不安定な例の診療手順

停止, 失神, ショック, 意識障害などの症状が見られた場合, まず救急蘇生を行う. 平行して聴診, 血液ガス, 心電図により PE が疑われたら, すぐにヘパリンを静注する. 血行動態が比較的安定していたら心エコー図にて右心負荷を確認した上でヘパリンを使用する. 血管造影室に移動しうる病態であれば, 緊急肺動脈造影による確定診断に引き続いて一時的 IVC-F を挿入する. その後病態に合わせて線溶抗凝固薬の使用量を調整する. 最重症例に対しては PCPS を使用することもある.

ま と め

自験例50例および右心内血栓症の報告例に基づいて急性肺血栓塞栓症の内科治療を解説した.

1. 早期診断を行い, 早期に治療を開始することが急性期予後に重要である.
2. 治療には線溶抗凝固療法が有用である.
3. 急性期に一時的下大静脈フィルターを使用することにより, 急性肺血栓塞栓症の管理が容易になることが期待される.
4. 右心内血栓例においても血栓消失を目指す線溶抗凝固療法の早期開始が勧められる.

文 献

- 1) Stein PD, Henry JW : Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and autopsy. *Chest* 108 : 978-981, 1995

- 2) Tapson VF, Witty LA : Massive pulmonary embolism: Diagnostic and therapeutic strategies. *Clin Chest Med* 16 : 329-340, 1995
- 3) Dalen JE, Alpert JD : Natural history of pulmonary embolism. *Prog, Cardiovasc. Dis* 17 : 259-270, 1975
- 4) 佐藤康弘, 丹羽明博, 萩元宣彦ら: 院内発症の重症肺塞栓症 (PE) に対する一時的下大静脈フィルター (Neuhaus Protect) の使用経験. *Ther Res* 19(5) : 1469-1471, 1998
- 5) Verstraete M, Miller GAH, Bounameaux H, et al : Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute pulmonary embolism. *Circulation* 77 : 353-360, 1988
- 6) Goldhaber SZ : Thrombolytic therapy in various thromboembolism: Clinical trials and current indication. *Clin Chest med* 16 : 307-320, 1995
- 7) 丹羽明博: 肺血栓塞栓症の治療. 一下大静脈フィルター, *循環制御* 18 : 121-125, 1997
- 8) 丹羽明博, 佐藤康弘, 新田順一ら: 新しい一時的下大静脈フィルター (Neuhaus Protect™) の臨床的有用性について. *基礎と臨床* 31(11) : 3241-3248, 1997
- 9) 矢島隆司, 丹羽明博, 土肥まゆみら: 超急性期に短時間で右房内血栓が消失した重症肺塞栓症の1例. *心臓* 24 : 1408-1413, 1992
- 10) 萩元宣彦, 丹羽明博: 失神・呼吸停止をきたし, 右房内血栓を認めた肺塞栓症の1例. *日救急医関東誌* 16 : 736-737, 1995
- 11) Goldhaber SZ : Optimal strategy for diagnosis and treatment of pulmonary embolism due to right atrial thrombus. *Mayo Clin Proc* 63 : 1261-1264, 1988