

## 第8回 循環器セラピューティック・フォーラム

## シンポジウム

## 「肺血栓塞栓症の診断と治療」

## 総合討論

**谷口 (司会)** それでは残された時間の中で幾つかポイントを拾って討論をしていただきたいと思います。PTEの場合に、私自身いつも思うことですが、とにかく診断率が低いということです。先ほど中野先生も述べられましたけれども、これは先生、見逃しが多いのでしょうか、誤診が多いのでしょうか、どちらなのでしょう。

**中野** やはり見逃しではないかと思えます。現在、まだ我々が診断をつけているのは、massiveというか、majorというか、大きなものを見るだけで、小さいものももっとあるはずだと、私自身は思っています。

**谷口** 見逃しが多いということは、症状にしても、検査にしても、非特異的であるということがあるかと思えますが、先生、その見逃しを最も少なくするにはどうしたら一番いいのでしょうか。

**中野** 私の感じでは、若い医者が自分で1例2例経験したら、常に頭に入っています。だから、我々が診断させるのではなくして、彼らが診断してくれるのが一番いいのです。それが一番早い方法だと思います。

**谷口** つまり、経験が最高の知識であるということなのでしょう。

もう一つ、先ほどお話しされた過凝固状態というのは、やはりmassiveの場合に見られるのでしょうか。それとも一般に、過凝固状態を見つけたら、まずPTEを考えるととってもいいくらいに普通にあることでしょうか。

**中野** 過凝固状態といいますと、先天的な凝固能の亢進の場合と後天的な場合とありますが、先天的な場合には、詳しい家族歴をとればかなり見当がついてくると思います。例えば、protein Sだとか、Cだとか、というようなもの、homocysteinemiaだとか、ということで、大体見当がついてくると思います。

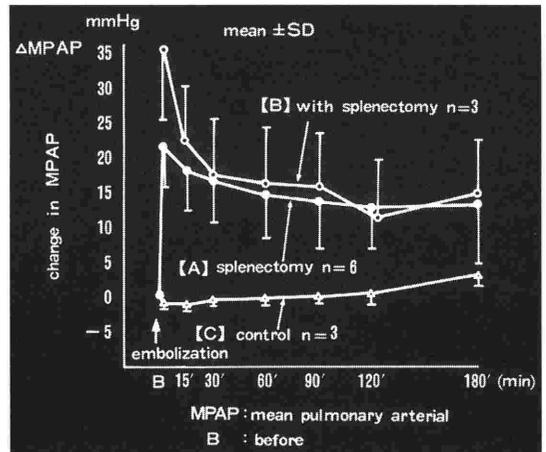
日本の場合は、APC resistance といましよう

か、factor V ライデンという、この欠損がありませんので、先ほど高本先生がおっしゃっていただきましたが、PTE発症自体が欧米と比べ日本の場合にはちょっと少ないのではないかとは思っておりますが、あと、先ほど申しましたsecondaryのhypercoagulabilityの時に見られるような血栓は、先生がおっしゃられるように、かなり大きいものが多いような感じがしております。

**谷口** そうですか。どうもありがとうございます。ありがとうございました。

実は私ごとで恐縮ですが、biorheology学会の会長をやっているという関係で、血液rheologyを検討しています。かつてヘマトクリットが上がって、hypercoagulabilityになって非常に苦労した経験がございます。その学会に出すために実験をやってみたのです。そのスライドをちょっとお見せしたいと思います。

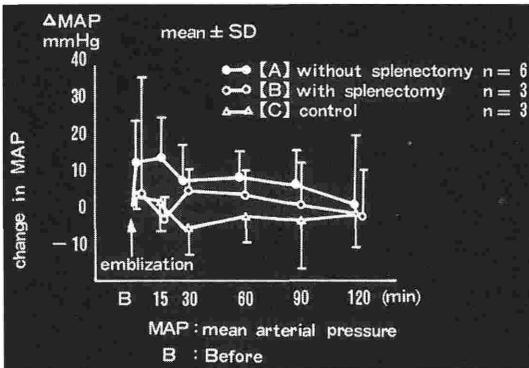
## (スライド1)



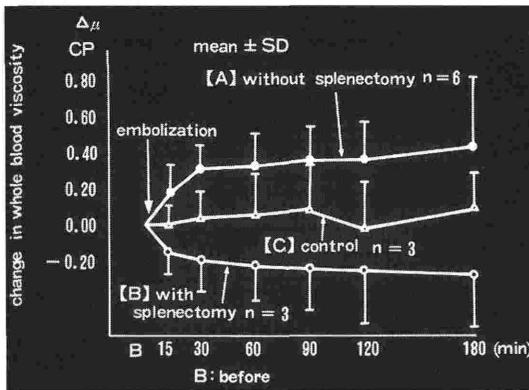
control というのは何もしてないのですが、180分間観察しています。イヌにビーズを静注してPTEを実験的に作ります。そうするとPA圧が非常に上がります。その場合に、非常にヘマトクリットが高くなるということに目をつけて、脾摘をやらせようかということを検討してみました。上が脾摘を行った例で、下が脾摘をしなかった例です。PA圧はほとんど同じように、両方とも上がっている。

それで動脈圧も測っていますが、脾摘を行った例と脾摘をしなかった例もともに下がってはおりません。脾摘をした症例が、圧下降はちょっと強いようですが、あまり差はないようです。

(スライド2)

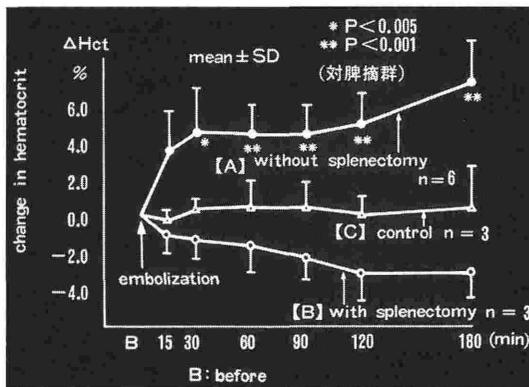


(スライド3)



ヘマトクリットにもものすごい差が出たんです。ですから、肺梗塞の massive に起きる場合には、spleen からの赤血球の動員があるのではないかと考えたわけです。

(スライド4)



そうすると、私どもが作った血液粘度計で測定しました血液粘度が非常に高くなって、これがそのまま過凝固状態とはいえませんが、viscosityが高くなると、血流が遅くなりますから、や

はり血栓ができやすくなるということがいえません。こういった意味で、ヘマトクリットが非常に増えるというような症例を経験されたことは、3人の先生方でございますでしょうか。

**中野** 多血症で見るとは時々ございますが、私自身はありません。

あと、脱水が関係しているような症例は確かにあるかと思えます。

**谷口** 丹羽先生はどうでしょうか。

**丹羽** ヘマトクリットの上昇は意識してはおりません。中野先生がいわれた脱水がかかっているのかと思われる患者さんは数例ございます。

**谷口** 高本先生はどうですか。

**高本** あまり気がついていないんですが、chronic でもヘマトクリットが上がっているというのはいらないんです。

**谷口** どうもありがとうございました。

もう1つ伺いたいのですが、PTEが起きますと、特徴的な肺機能の異常としては、V/Q ratioがまず変わることはご承知だと思います。健常人に22~23%に卵円孔開存があるといわれていますが、PA圧が上がり肺高血圧を生じると、それが開いて逆短絡を起こす。そのために実際のinfarctionの大きさ、広さよりも、それ以上にPO<sub>2</sub>が下がってしまうというような、そういう例がございますでしょうか。臨床的な経験としていかがでしょうか。

**中野** 私自身はございません。見たことないですね。

**谷口** そうですか。これはDr. Wassermanがそういうことを書いているのです。健常人の24%に卵円孔開存がある。肺血栓塞栓症が生ずると、卵円孔が開いて心房間で逆短絡が起きるから、病巣のわりにはPO<sub>2</sub>が下がるというようなことが書いてあったものですから、ちょっとお聞きしたのです。どうもありがとうございました。

次に治療に入らせていただこうかと思えますが、中野先生も当然、治療も十分にやっておられますから、ご一緒に討論していただきたいと思えます。

まず、先ほど丹羽先生がfilterを使うということも、もちろんあるけれども、基本はやはり線溶凝固療法だということなんですが、その方法はヘパリンが最初で、その次がt-PAであると、丹羽

先生はいわれましたですね。それから3番目にUKということでした。線溶凝固療法の場合の組み合わせというの、ヘパリンは多分、いろいろな意味で副作用も少ないし、まず使うでしょうが、t-PAかUKかというのどちらですか、t-PAにした理由というのとは何かあるでしょうか。

**丹羽** 血栓に対する特異性がUKより高く、UKよりt-PAが血栓に集まりやすいということで、まず第1に、t-PAを使用しております。ただし、消失が速いものですから、その後にはUKを数日続ける方法を取っております。

FDAの方はt-PAだけで終了としていますが、文献上経過観察中に再発があるともいわれています。UKを数日使用しますと、ほとんどの症例では数日でPAからの血栓はなくなります。中には1週間以上、肺動脈に血栓が存在する人もいますが、それらの症例をうまくピックアップできれば、薬物をいつまで使うべきかがもう少しはっきりすると思っています。

**谷口** 中野先生はどうでしょうか。

**中野** ほとんどが、特に出血性素因がなければt-PAから入っております。UKの方が半減期は短いですが、コントロールはしやすいのですが、やはり理論的に血栓親和性が強いということを優先しております。

**谷口** 例えば、咯血などがかなり強くてもかわらないわけですね。

**中野** それが肺塞栓症によるものであれば使ってもかまわないだろうとは思いますが、ですけれども、肺出血が本当に起こってしまうと、かなり大きな問題にはなってきます。というのは、当然のこととして、冠動脈狭窄がある時に、PTCAをやるように、こんなのはPTPAをやったらいけないのという事でPTPAを5例ぐらいやりました。そのうちに、肺動脈は壁が薄いので、破裂すると、かなり大きな出血になってしまいますので、この頃はちょっと控えています。

**谷口** どなたか、今の線溶凝固療法について質問したいという方はおられますか。

お2人の内科の先生は、いずれもまず使う場合は、ヘパリンはベースにしても、t-PAを先に使うということでした。それをどれくらい使うかということは、その病態を見ながら決めるわけですね。いつまで使うか、その時期に関してはどうで

しょうか。先生、どのへんで中止されますか。これだったら、もう中止してもいいというのはいかがでしょうか。

**丹羽** まずは血液ガスが早期に正常化しますので、それが第一の目安で、もう1つは、心電図で右心負荷の改善を重要な所見と考えています。

**谷口** 中野先生はどうですか。

**中野** 私のところは、カテーテルをずっと入れております。そうすると、造影がすぐできるんですね。t-PAをやっていると、効く症例は非常に早く効いてしまいます。1時間で止めてしまうような症例もかなりございます。それから、長く残ってしまっても、せいぜい4日間ぐらいいまでです。

**谷口** そうすると、先生のところでは、カテーテルを入れて、すぐ造影を行って、そして、t-PAの効果をその場で確認して、それによって判断するわけですね。

**中野** そうですね。もちろん、圧も一緒です。

**谷口** 内科的治療についてはそういうことでよろしいでしょうか。何か質問ございますか。

**早川 (日本医大)** 今はdeviceがよくなって、先生お示しになったテフロン加工とか、あるいはヘパリンコートドとか、何かずいぶん新しいものが出てきているようですが、そういうものを除く時期というのは、あくまでもhemodynamicを指標にしているのか、それとも末梢の残存血栓が完全になくなったことを確認してやっているのかわかるのか。

それから、ワーファリンをやり始めたらいままでやるのか。私自身は、ほとんど半永久的にやっているといっているのが現実なんです、本当にそれでいいのかということです。

その2点についてお伺いしたいと思います。

**丹羽** temporaryの期間は、大体1~2週間を1つの目安にしております。術前で入れる場合には、車椅子ないし歩行までADLが上がった時期と考えています。抜去時には、filterの先端から造影ができますので、そこでIVCや総腸骨静脈まで3Fのカテーテルを入れて、そこで大きな血栓がないことを確認して抜いております。

ワーファリンについては、大きな問題で、まだ結論は出ていないと思います。自分としては、少なくとも3年以上は続けて、その何回かD-dimer

が正常であるということを確認した上で中止することを考えております。

**谷口** ちょうど filter の話にいこうかと思っていたんですが、早川先生から適切なお質問があったので、続けて filter の話に進みたいと思います。filter を使う適応を、丹羽先生、中野先生、お2人はどういうふうに決めておられるかお教え願えますか。

**中野** filter は、現在のところ、世界的にまだ・・・私、今話をさせていただいているのは permanent ですが、permanent filter の場合は、世界的に controversial であり、どちらかというところ、使っても使わなくても変わらない。そうであれば、permanent は使わなくてもいいのではないかというような意見が強い様です。ですが、明らかにもう閉じそうだというものには、入れなきゃならないなという症例はございます。例えば、permanent に続くような出血傾向があったり、ということです。

それから temporary filter は、もうその場で考えて、これは temporary に使った方がいいのではないかと考えて気軽に使えますから。ですけど、あまり気軽に使っておりますと、保険の問題で、厚生省からお叱りをくらってしまいますから、そうやってもらえないのですが、問題は temporary の場合は、こういうことはまだないんですが、飛んできた血栓が temporary につかまったら、この temporary を抜く時に、そのつかまえた血栓が静脈から飛んでいくのではないか。この危険を、私自身は非常に持っております。その間にウロキナーゼなり、t-PA で溶けてしまえばいいんですが。

**谷口** 丹羽先生、どうですか。

**丹羽** permanent はできるだけ入れない方向で考えております。入れなければその後の処置や治療に支障を来すと考えられる場合に原則的に使っております。temporary の場合には、PE の90%以上が DVT 由来ですので、二次予防が重要と考えておりまして原則として使用しています。今までの8例のうちでは、再発は見えておりません。

それからもう1つの temporary の適応が腹部腫瘍の術前と考えています。日本では特に婦人科領域で大きな問題となっています。婦人科系の腹部腫瘍の場合には、片側性のむくみとか、術前に

D-dimer が上がっている場合には、temporary を使用し、手術施行後、歩行までリハが上がった段階で抜去する方法を考えております。

また、今、中野先生がおっしゃった心配な点が解決できなければ、この temporary というのは意味ありません。当院の状況としては、filter の内部に約1/4以上の血栓があれば、それを溶かし、1/4以下になれば、filter を閉じて抜去します。この方法で filter 内の残存血栓で PTE が発症した例は今のところございません。

**谷口** それでは残り少なくなりましたので、外科の方に入りたいと思います。

まず、内科のお2人の先生は、今まで外科に PTE のケースを送られたことがあれば、どういう症例を送られたか、中野先生からお願いしたいのですが。

**中野** 7例ほど送っております。急性の場合です。それで、死亡率は大体半分くらいです。3例亡くなっております。死亡の仕方は、見てみますと、ほとんど肺出血です。massive な肺出血で亡くなってしまうことが多いと思います。その原因が何であるか、1つは、送っている患者さんはほとんどショックになっているような患者さんですので、DIC の可能性が1つあるかと思っておりますし、それから reperfusion によって superoxide あたりが出てきて血管障害が起こっているのではないかと。これは証拠は何もございませんが、そんなようなことを考えております。

**谷口** それでは丹羽先生。

**丹羽** 私のところはまだございません。PCPS を使用した症例が第1例となるのかと思ったのですが、心臓マッサージなどの蘇生術施行したためか、経食道心エコーで肺動脈本幹に血栓がなかったため、そのまま内科治療とした症例はございました。

**谷口** それでは高本先生、手術をされた症例は、どういう形で、外科へ送られてきたかということが私からの質問です。先生が今手をお挙げになったので、先生の方の主張の方から先に述べられて結構ですが、その後で先生の症例はどういう理由で内科から送られてきたかということについて説明いただければと思います。

**高本** 術後の肺出血の問題ですが、幾つか中野先生がいわれたような理由もあると思います。あ

る本には、肺動脈から血栓を全部とると、その後、肺をスクイーズすると書いてありますよ。こうやって押し出す。ところが、多分そういう患者さんはウロキナーゼもヘパリンも使っているだろうと思います。それで肺をスクイーズすると、これは肺出血するのは当然なんです。ですから、私はあれは絶対やってはいけないだろうと思っているんです。

やはり中から、普通は大きい血栓だったら、メインのPA trunkから血栓摘除でいきますが、もうちょっと先をお見せします。

末梢のところで、右肺動脈、左肺動脈の根本のところから直接見れば、全部segmental arteryまで見えます。ついでに何か内視鏡を使えばもっとよくわかります。それで1つ1つの分枝動脈をサクションでぐっと引っ張ってやるということをやれば、かなりな程度とれると思います。

ですから、まずhemodynamicにおかしいというのは、先ほどもお示したように、肺の血管床の50%以上は詰まっているわけです。メインのPAでなくても詰まっているわけですから、それを確実に全部とってやる。

ただ、そこまで詰まっているものは、その奥にもちょっと残っているのがありますから、手術を終わって、hypoxiaがすぐ改善するのかなと思ったら、まだしばらくかかるんですね。

そういう意味では、大きいところは全部とってやって、あとは自然に融解するのを期待するというのがよからうと思います。確かに手術に伴うリスクというものはありますし、先ほど丹羽先生が見せられたデータは非常にすばらしいものですから、手術もそこまでいかないといけないのではないかと思います。ただ、手術に回ってくるのは、本当にマッサージしながらとか、非常に厳しい症例が多いものですから、そこでmortalityは30%ぐらいになると思いますが、同じレベルでやれば、手術もかなりいけるのではないかという気がしています。

ただ、手術だけではだめだと。その末梢にまだ血栓があるということを入れたらやらないといけないだろうと思っています。

**谷口** 手術の血栓をとった後にスクイーズしようというのは、末梢にあるものを押し出そうというわけですか。

**高本** ええ。

**谷口** それをやると、ほとんど出血をするというわけですね。

**高本** ええ、例えば胸部の動脈瘤がありますね。その時にヘパリンを当然使っていますね。ウロキナーゼは使っていないですから、肺を触りまくると、肺に出血するんですね。ですから、手術の時の原則は肺を絶対触らない。ところが、肺のembolectomyでも、こうやってやれと書いてあります。だけど、あれをやると肺の出血を起こすだろうと思います。それぐらい中に詰まっているだろうと思いますから、丁寧に1つ1つsegmental arteryまで強力な吸引で引いてやる。それでもまだちょっとは残っていますから、手術だけで安心してはいけないと思います。

私が一番最初にやったのは胆摘の症例でした。胆摘の症例で、1週間ほど臥床していた症例で、急に胸が痛くなって、血圧が下がって、hypoxiaがきた。それはそういうような手術をいたしました。

だから、手術直後に起こったのは、先ほどもいいましたけれども、ウロキナーゼとか、t-PA、特にt-PAなどを使うとかなり出血しますので、肺の血栓がなくなっても、出血の方で亡くなってしまわないかと思います。そのへんは、手術直後の患者は、ある程度血行動態がおかしければ、早く手術に持って行った方がいいのではないかなと思います。

手術直後でも、ヘパリンだけですと、数時間なら何とか耐えられる。プロタミンでreverseして、いったん止まったら、少量のヘパリンをまた開始してやればいいのではないかと考えています。手術直後の患者はウロキナーゼを使うのは絶対よくないと思いますね。

**谷口** 先生が10例やっておられるのは、これは肺高血圧をとりたいということで送られてきたのでしょうか。

**高本** 急性のはまた別です。

**谷口** 急性は別ですね。慢性の場合は肺高血圧ですね。

**高本** そうです。

**谷口** 亡くなった方が2人おられましたですね。これはそのまま手術しないでいたら、多分亡くなっているという例でしょうか。

**高本** もう数カ月のうちに亡くなっただろうと思います。やはり肺の resistance は、1,200と1,900ですから非常に高い症例で、NYHA 4度、ベッドの上から動けないという状態でした。

どうしても何とかしてくれというものですから、やれるのではないかと思ってやったわけですが、あまりにも末梢病変がきつかった。

**谷口** いよいよ時間がなくなりましたが、3人の先生方、申し訳ございませんが、これだけはいつおきたいということを一言ずつ聞いていただけないでしょうか。

**中野** 今、内科的治療と外科的治療がございましたが、カテーテルによる治療というものが、最近非常に進んできつつあると思います。先ほどの IVC filter を含めて非常に進んできているような気がいたしております。1つは suction の問題、それから PTPA の問題、それからスプレーのカテーテルとあって、血栓を穿刺しにして、そこからウロキナーゼなり t-PA を入れて、t-PA に当たる面積を広げて溶かそうというものがございます。ですので、これからそういうような形でかなり発達してくるのではないかと思います。

**丹羽** 聴診と心電図、血液ガスから診断能力をぜひ高めていただきたいと思います。診断できなければ PTE は治療できない疾患だと思います。診断できれば、治療できて救命できる人はかなり多いと思います。

**高本** 慢性のお話をちょっとさせていただきましたが、慢性の肺 PTE というのは、まだあまりよく診断されていないと思います。PPH と診断されていたりすることが非常に多いと思いますので、これは PPH だから、あと検査は何もせず、しようがないやということになっていると思います。

その中にこういう PTE があって、手術でとれて、先ほどもお見せしましたが、肺の動脈圧が全く正常になって、quality も全くよくなって、スキーもできるようになるという方もおられます。肺の chronic の thromboembolism など病気の方は、日常生活の制限がありまして、本当に困っておられます。それがドラスティックによくなる。心臓だって弁を替えても、あんなによくはならない。きわめて quality がよくなります。そういう方の診断は、これは内科の先生に任されておりますので、ぜひともそういう方をよく診断していただきたいと思います。

**谷口** 時間がちょうどきたようですが、3人の先生方のご意見を簡単に一言でまとめますと、PTE に関しては、とにかく確定診断をできるだけ早くつけて、その上で適切な治療を行うということが一番大事であるという結論であったかと思えます。

先生方、どうもありがとうございました。