

特集

肺血栓塞栓症

黒岩政之*, 新井正康*, 岡本浩嗣*, 外 須美夫*

はじめに

肺血栓塞栓症(Pulmonary thromboembolism: PTE)は、本邦においては稀な疾患であるとされ、PTEに対する研究や診断、治療及び予防に対する取り組みは欧米に比べ大幅に遅れてきた。しかし、厚生省の人口動態統計¹⁾によるとPTEによる年間死亡数は最近10年間で約3倍もの増加が認められ、また北里大学病院における周術期PTEの11年間の調査でも明らかに増加傾向を示している(図1)。1994年から1997年に肺塞栓症研究会(Japanese Society of Pulmonary Embolism Research: JaSPER)が行ったPTEの調査²⁾では、急性PTEの発症素因として本邦で最も多かったのは「術後」であった。PTEは急性発症の場合、10-36%が心原性ショックとなり^{2,3)}、約10-18%が死亡すると言われている^{4,5)}。PTEは周術期の循環破綻の原因として、また致死性合併症として麻酔管理上もはや無視できない疾患である。

PTEの原因

PTEの原因の90%以上は深部静脈血栓症(Deep-vein thrombosis: DVT)であり、そのほとんどが下肢のDVTに由来する^{6,7)}。欧米における周術期のDVT発症率は一般外科領域で12-25%^{8,9)}、婦人科領域で18-22%^{10,11)}、整形外科領域で32-48%^{12,13)}、泌尿器科領域で10-20%^{14,15)}、脳神経外科領域で29-43%¹⁶⁾と報告されている。本邦では、一般外科領域で18%¹⁷⁾、整形外科領域で21-48%^{17,18)}、婦人科領域で11%¹⁷⁾にDVTを認めたとする報告がある。これらの報告は単純には比較出来ないが、本邦における周術期DVTの発症率が欧米に比して低いとは決して言えない。PTEはこれらDVTが静脈壁からはがれ右心系を通過して肺動脈を閉塞することによって発症する。周術期に形成されたDVTの内、約20-30%がPTEを発症する¹⁹⁾とされている。

周術期PTEの診断

PTEを発症すると肺血管抵抗は上昇し右心系に圧負荷として作用する。平均肺動脈圧が35 mmHgを超えると急激な右心不全から左心系の循環虚脱を起こす(massive pulmonary thromboembolism: massive PTE)。

よく言われることだが、PTEの診断で重要なことはまず本症を疑うことである。周術期PTEの発症時期は術前3%、術中14%、術後7日以内が56%で術後8日以降が11%である²⁰⁾。発症状況からみると、体位変換中が最も多く14.9%、ついで歩行開始時12.8%、排便時6.4%となっている²¹⁾。

ではPTEが発症した場合にまず病棟あるいは手術室で行える検査のうち、最も簡便で鋭敏度が

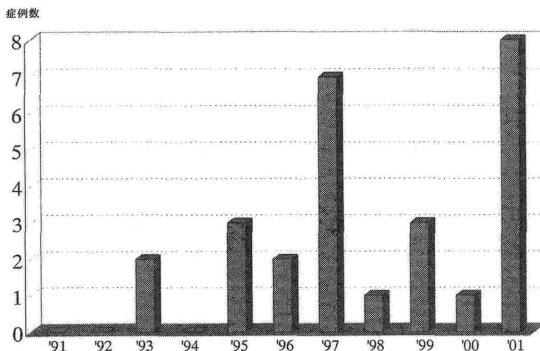


図1 北里大学病院における年間PTE発症数の推移

*北里大学医学部麻酔科学教室

高い検査は何か。まず心電図は右心負荷所見として特徴的な $S_I Q_{III}$ 陰性T波が出現すると言われている。しかしこれはPTE症例の11-23%に認められる程度^{5,22)}であり特異性が高いとは言えない。ただし心電図は急性心筋梗塞などを除外するうえで重要な検査である。

PTEでは胸部X線で80-90%に心拡大などの何らかの異常所見を認める^{23,24)}。しかしPTEに特異的な所見である“knuckle sign”や“hampton’s hump”といった肺野の無気肺、浸潤影はおよそ20-30%に認められる程度である^{5,24)}。

これに対して心臓超音波検査による断層像は右心負荷所見(右室拡大, 左室扁平化)を簡便に知ることができる。McConnellら²⁵⁾は急性PTEの場合、右室自由壁基部から中央部の壁運動障害がみられ、心尖部は正常であるのが特徴的で、その鋭敏度は77%、特異度は94%であるとしている。またMiniatiら²⁶⁾は急性PTEの診断基準として①右室拡張末期径27mm(右室肥大の場合を除く)以上②三尖弁逆流 $2.7\text{ m}\cdot\text{sec}^{-1}$ 以上③右室のhypokinesisの3つを提唱しており、その鋭敏度は56%で特異度は90%であるとしている。このことからPTE発症早期に簡便に行える検査として心臓超音波検査が最も適している。

急性PTEの確定診断には近年CTスキャンが有用とされ²⁷⁾、主肺動脈から区域枝までの血栓に対する感度、特異度はともに90%前後である^{27,28)}。また磁気共鳴イメージング(MRI)²⁹⁾や肺シンチグラフィ^{30,31)}とも感度、特異度が高いとされているが、循環動態が不安定でPCPSが挿入されているmassivePTE症例などには必ずしも臨床上有用とは言えない。

動脈血液ガス分析, 呼気終末二酸化炭素分圧は どのようなのか

PTEは低酸素血症を起こすが、その機序として次の要因が挙げられる。①肺血管の血栓性閉塞により、換気はあるが血流の無い部分の増加による換気血流不均等分布②血小板や肺組織から放出されたセロトニンやサイトカインなどの化学物質が気管支攣縮や間質の浮腫などを生じることによる無気肺及びガス拡散能障害③心拍出量低下による混合静脈酸素分圧の低下④肺血管抵抗上昇に伴う卵円孔を介した心内右左シャントの発生などが

挙げられる³²⁾。内科診断学の成書では、PTE発症時の動脈血液ガス分析の所見として「 P_{aO_2} 及び P_{aCO_2} の低下を認める」としている。これは低酸素血症による化学受容器を介した情報や、肺内刺激受容器を介した情報が脳幹部の呼吸中枢を刺激し過換気が生じて P_{aCO_2} も低下するためである。しかし、患者が全身麻酔下に気管挿管され調節呼吸時にPTEを発症した場合は換気量は一定であり、単純に死腔増大と有効肺換気の減少による高炭酸ガス血症になる。つまり「 P_{aO_2} は低下 P_{aCO_2} は上昇し、呼気終末二酸化炭素分圧(End-tidal CO_2)は低下する」。この調節呼吸下にある患者のEnd-tidal CO_2 のモニタは極めて有用で、 P_{aCO_2} との解離がPTEの重症度や抗血栓療法の効果を反映する³³⁾。

PTEの治療

当施設ではmassivePTEを発症した場合、まずヘパリン $80\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$ 静脈内投与後 $18\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ を持続投与し、カテコラミン、PCPSなどで循環動態の安定化をはかる。その後、肺動脈造影下に経カテーテル的血栓破碎吸引術、血栓溶解療法を選択する機会が多い(図2)。その後はICUで肺動脈圧をモニタリングしながら後療法としてウロキナーゼ $48-72\text{ 万U}\cdot\text{d}^{-1}$ を投与している。また今までPTEに対して保険適応上使用の認められなかったtPA製剤のモンテプラーゼ(クリアクター®)も、現在phase IIIを終了し $27500\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$ の

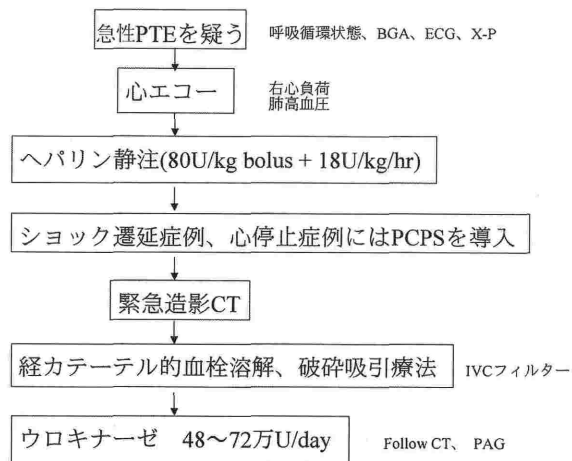


図2 PTE発症時の診断治療法

単回静脈内投与で有効性が証明され、早ければ2003年にも認可される見通しである。血栓薬物療法上問題となるのは術後の場合術創部や吻合部などからの出血で、動脈性の出血が続く場合には動脈塞栓術を考慮する。また開頭手術、脊椎手術後の場合、出血による神経障害そのものが予後に強く影響するため、血栓溶解療法導入は特に慎重に行うべきである。Kanterら³⁴⁾は抗血栓療法後の頭蓋内出血率は1.6-3%としている。

周術期 PTE の予防

周術期 PTE は手術を行う施設であればいかなる病院でも起こりうるが、それらすべてにおいてPCPSを挿入したり血栓除去術ができるとは限らない。またそれらを実施できたとしても莫大な医療費や人件費を考えれば、一次予防は対コスト効果も高い³⁵⁾。予防を行うにあたってはまず危険因子(表1)をよく知ることが重要³⁶⁾である。そして予防法には次の方法がある。

1) 下肢の自動運動

関節や膝関節の屈曲・伸展は下腿筋や大腿筋を収縮させ、筋ポンプ作用から深部静脈のうっ滞を防ぐ。術後はこれを促し早期に離床させることが予防につながる³⁷⁾。施設によっては万歩計を足につけたり、“bed bicycle”という特殊なデバイスを用いたりして下肢の運動を促している。

2) 弾性ストッキング

弾性ストッキングは下肢の静脈の面積を縮小させ血流速度を上昇させることから、深部静脈の血流うっ滞予防に効果がある。Nicolaidesら³⁸⁾の集計では、弾性ストッキングを周術期に使用した群のDVT発生率は11%だったのに対して、弾性ストッキングを使用しなかった群のDVTの発生率は29% (Relative risk 0.38) だった。

3) 間欠的空気マッサージ

自動運動が不可能な場合、下肢を外側から機械的に圧迫・解除をくり返すことで筋ポンプ作用を代償し、深部静脈のうっ滞を防ぐことができる。さらに弾性ストッキングと併用することでDVTの予防効果は上昇する³⁸⁾。

4) 抗凝固薬

低用量ヘパリン皮下投与(ヘパリンカルシウム5000単位、1日2回)は比較的安価で有効である。Collinsら³⁹⁾はこの方法で静脈血栓塞栓症のリスクを50-70%減らすことができるとしている。Sharrockら⁴⁰⁾は人工股関節手術で術中少量ヘパリン投与(20単位・kg⁻¹)が手術操作によるDVT形成の予防に有効としている。用量調節ヘパリン投与は手術2日前から3500単位を1日3回皮下注射し、その後用量を調節し活性化部分トロンボプラスチンテストを正常上限に維持するもので⁴¹⁾、頻回のモニタを行うなど不便さは否めない。

抗凝固薬の中で最も効果が期待できるのは中用量ワーファリン(international normalized ratio: INR=2.0)⁴²⁾である。ワーファリンの開始時期は術前、術後のいずれでもよいが、その抗血栓効果は投与開始から3-4日後から認められる。

低分子ヘパリンは第X a因子に選択的に作用し抗血栓作用を示すため、出血傾向を示さずに安全に予防を実施できる薬物で、脳神経外科手術、脊椎手術やヘパリン起因性血小板減少症を有する患者などの中～高リスク領域で有効である。また、ダナパロイドはより第X a因子選択性が高く作用半減期も長いことから1250単位の1日1回投与で予防が可能である⁴³⁾。しかし両者とも本邦においてDVT予防薬としての承認はされておらず、また高価な薬物であるため保険適応外での使用は経済的に困難である。

5) 一時型下大静脈フィルター

極めてPTEの危険性が高い患者(血栓性素因や発症後間もないDVTを有する場合)において、

表1 深部静脈血栓症の危険因子

血流うっ滞	長時間手術 旅行者血栓症 長期臥床、脊髄損傷 下肢ギプス固定、牽引 エアターニケット 下肢静脈瘤 腹腔内腫瘍、肥満 腹腔鏡の気腹操作 頭部高位
血液凝固亢進	手術侵襲、外傷 血栓性素因、妊娠 経口避妊薬 加齢、悪性腫瘍
血管壁障害	外傷、骨折 静脈カテーテル留置 手術操作

表2 術中PTE予防法 (北里式)

カテゴリー	対象症例	予防法	間欠的 空気 マッサージ	弾性 ストッキング
最高リスク群	肺塞栓, 深部静脈血栓症の3ヶ月以内の既往血栓性素因 (抗リン脂質抗体症候群など)	一時型下大静脈フィルター挿入を考慮 その他高リスクに準じる		
高リスク群	外傷 高度肥満 ^{注1} 長期臥床 ^{注1}	術中ヘパリン静注20~30 U/kg ACT 150-200		
中間リスク群	腹腔鏡下手術 人工関節置換術 帝王切開 悪性腫瘍 2時間以上の手術で危険因子 ^{注2} を有するもの	術中ヘパリン静注20 U/kg		
低リスク群	2時間以上の手術 (危険因子は無し) 危険因子を有するが ² 2時間以内の手術			

注1) 高度肥満 (BMI>28), 長期臥床 (>4日)

注2) 危険因子: 肥満 (BMI>26), 高齢者 (>70才), 妊娠, 経口避妊薬内服, 心不全, 片麻痺, ターニケット使用, 静脈瘤
作成協力: 八田, 美島 (手術部)

表3 術前術後PTE予防法 (北里式)

術前	対象症例	予防法
	深部静脈血栓が疑われる (自覚症状, 理学所見, 既往歴より)	検査 (下肢超音波, MRV, D-ダイマーなど) 術前に下大静脈フィルター挿入を考慮
	外傷後48時間以上 長期臥床, 下肢の骨折 腹腔内巨大腫瘍	ヘパリン5000-10000単位/日 (術前6時間前まで)
	妊婦 下肢静脈瘤 肥満	弾性ストッキング
術後	離床時まで予防が必要	
	術前高リスク群	ヘパリン5000-10000単位/日 (術後12時間後より) or ワーファリン 2mg/日~ 間欠的空気マッサージ
	術前中-低リスク群	弾性ストッキング

手術侵襲という一過性の危険因子に対してのPTE予防法として一時型下大静脈フィルターは有用である⁴⁴⁾。

予防法の実施に際して

以上をもとに北里大学病院では表2, 3を作成し, 2001年9月より臨床導入した。術中のヘパリン使用に関しては出血性合併症の危惧もあり, 20-30単位/kgの静脈内投与程度にとどめている。この投与量はいわゆる血栓予防に際して有効な血

液凝固系の延長は認められないが, このヘパリン少量投与法は抗凝固療法と言うより術中に血栓形成傾向に傾いたバランスをもとに戻す, いわゆる「中和剤」程度と考えて汎用している。また周術期PTE予防に際しての留意点としては, 術前や術後がDVT形成の時期の大半を占めていることから, 看護サイドも含めた術前から術後の予防ケアが大切である。また片側下肢の腫脹や疼痛などDVTを疑わせる症状を医療スタッフが十分に認識して早期発見に努めることも予防の重要な要

素である。当施設では関連各科やコメディカルの協力もあり、予防法導入後現在までのところ（約1年間）周術期PTEは認めていない。

文 献

- 1) 佐久間聖仁, 高橋 徹, 北向 修ら: 肺動脈血栓症 人口動態統計を用いた肺血栓症の疫学的検討. 脈管学 41: 225-9, 2001
- 2) Nakamura M, Fujioka H, Yamada N, et al: Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan: results of a multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Thromboembolism Research. Clin Cardiol 24: 132-138, 2001
- 3) Stein PD, Willis PW 3rd, DeMets DL: History and physical examination in acute pulmonary embolism in patients without preexisting cardiac or pulmonary disease. Am J Cardiol 47: 218-223, 1981
- 4) Benotti JR, Dalen JE: The natural history of pulmonary embolism. Clin Chest Med 5: 403-410, 1984
- 5) 国枝武義: 肺塞栓の症状・所見・診断. 呼と循 48: 889-896, 2000
- 6) 由谷親夫: 肺塞栓症の臨床. 国枝武義ら編. 東京: 医学書院; 1999. p.10-21.
- 7) Moser KM: Pulmonary embolism. State of the art. Am Rev Resp dis 115: 829-852, 1977
- 8) Cina G, Marra R, Di SC, et al: Epidemiology, pathophysiology and natural history of venous thromboembolism. Rays 21: 315-327, 1996
- 9) Kakkar V: The diagnosis of deep vein thrombosis using 125I-fibrinogen test. Arch Surg 104: 152-159, 1972
- 10) Clarke-Pearson DL, DeLong ER, Synan IS, et al: A controlled trial of two low-dose heparin regimens for the prevention of postoperative deep vein thrombosis. Obstet Gynecol 75: 684-689, 1990
- 11) Taberner DA, Poller L, Berslem RW, et al: Oral anticoagulants controlled by the British comparative thromboplastin versus low-dose heparin in prophylaxis of deep vein thrombosis. Br Med J 272-274, 1978
- 12) Hull RD, Raskob GE, Gent M, et al: Effectiveness of intermittent pneumatic leg compression for preventing deep vein thrombosis after total hip replacement. JAMA 263: 2313-2317, 1990
- 13) Kim YH: The incidence of deep vein thrombosis after cementless and cemented knee replacement. J Bone Joint Surg 72-B: 779-783, 1990
- 14) J, Borgstrom S, Saltzman G-F: Occurrence and course of thrombosis following prostatectomy. A phlebographic investigation. Acta Radiol Diagn 10: 513-533, 1970
- 15) Hedlund PO: Postoperative venous thrombosis in benign prostatic disease. A study of 316 patients using the 125 I-fibrinogen uptake test. Scand J Nephrol 24(Suppl): 1-100s, 1975
- 16) Hamilton MG, Hull RD, Pineo GF: Venous thromboembolism in neurosurgery and neurology patients: a review. Neurosurgery 34: 280-296, 1996
- 17) 松本興治, 広瀬 一, 林 勝知ら: 術後静脈血栓症に関する研究. 静脈学 5: 163-170, 1994
- 18) 藤田 悟, 富士武史: 下肢人工関節置換術後の深部静脈血栓症の発症頻度と危険因子の検討. 血栓止血誌 9: 367-374, 1998
- 19) Weinmann EE, Salzman EW: Deep-vein thrombosis. N Engl J Med 331: 1630-1641, 1995
- 20) 謝 宗安, 池田みさ子, 谷藤泰正: 全国アンケート調査からみた周術期肺塞栓. 麻酔 48: 1144-1149, 1999
- 21) 應儀成二, 平井正文, 太田 敬ら: 肺塞栓症 第一報 症例解析-. 静脈学 11: 341-347, 2000
- 22) Massimo M, Renato P, Bruno F, et al: Accuracy of clinical assesment in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 159: 864-871, 1999
- 23) Stein PD, Athanasoulis C, Greenspan RH, et al: Relation of plain chest radiographic findings to pulmonary artery pressure and arterial blood oxygen levels in patients with acute pulmonary embolism. Am J Cardiol 69: 394-396, 1992
- 24) 佐藤 徹: 特集 肺動脈塞栓症: 急性肺塞栓症の胸部単純X線検査. 総合臨牀 51: 273-280, 2002
- 25) McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, et al: Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. Am J Cardiol 78: 469-473, 1996
- 26) Miniati M, Monti S: Transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism. Recent Prog Med 93: 166-168, 2002
- 27) Qanadil SD, Hajjam ME, Mesurolle B, et al: Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. Radiology 217: 447-455, 2000
- 28) Lehman KJ, Weisser G, Naser M, et al: The role of electron beam CT in the diagnosis of acute pulmonary embolism-presenting a new examination protocol. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neusen Bilgeb Verfahr 171: 364-371, 1999
- 29) Sostman HD: MRA for diagnosis of venous thromboembolism. Q J Nucl Med 45: 311-323, 2001
- 30) Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis(PIOPED). The PIOPED investigators. JAMA 263: 2753-2759, 1990
- 31) Invasive and noninvasive diagnosis of pulmonary embolism. Preliminary results of the prospective investigative study of acute pulmonary embolism diagnosis (PISA-PED). Chest 107(1 Suppl): 33S-38S, 1995
- 32) 岡野嘉明: 特集 肺動脈塞栓症: 動脈血液ガス測定. 総合臨牀 51: 281-286, 2002
- 33) Wiegand UK, Kurowski V, Giannitsis E, et al: Effectiveness of end-tidal carbon dioxide tension for monitoring thrombolytic therapy in acute pulmonary embolism. Crit Care Med 28: 3588-92, 2000
- 34) Kanter DS, Parker JA, Goldhaber SZ: Three hundred eighteen patients receiving thrombolysis for pulmonary embolism: rate of intracranial hemorrhage and association

- with age. *Circulation* 92(Suppl I) : 484(abstr), 1995
- 35) Heit JA : Prevention of venous thromboembolism. *Clin Geriatr Med* 17 : 71-92, 2001
- 36) Lee RW : Pulmonary embolism. *Chest Surg Clin N Am* 12 : 417-437, 2002
- 37) Muhe E : Physical possibilities for the prophylaxis of deep vein thrombosis (author's transl). *Langenbecks Arch Chir* 345 : 345-351, 1977
- 38) Nicolaidis AN, Breddin HK, Fareed J, et al : Prevention of venous thrombolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol* 20 : 1-37, 2001
- 39) Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, et al : Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 318 : 1162-1173, 1988
- 40) Sharrock NE, Go G, Sculco TP, et al : Dose response of intravenous heparin on markers of thrombosis during primary total hip replacement. *Anesthesiology* 90 : 981-987, 1999
- 41) Leyveraz PF, Richard J, Bachmann F, et al : Adjusted versus fix-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 309 : 954-958, 1983
- 42) Hirsh J, Hoak J: Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* 93 : 2212-2245, 1996
- 43) Acostamadiedo JM, Iyer UG, Owen J : Danaparoid sodium. *Expert Opin Pharmacother* 1 : 803-814, 2000
- 44) Lorch H, Welger D, Wagner V, et al : Current practice of temporary vena cava filter insertion : a multicenter registry. *JVIR* 11 : 83-88, 2000