

質疑応答

(質問) 肺血栓塞栓症の治療法についてご教示下さい
(佐賀県：A. Y.)

(回答) 国枝武義*

急性肺塞栓症は従来から本邦では少ないとされてきたが近年増加の傾向にあり、日常臨床でも無視できない疾患となってきた。ここでは、急性肺塞栓症の治療に焦点を絞ってお答えする。急性肺塞栓症は臨床的には、広範性肺塞栓症と亜広範性肺塞栓症に分かれるが、適切な治療ならびに予防措置がなされないと経過中に再発を起して致死性急性肺塞栓症に伸展する場合があります恐れられている。早期診断と早期治療が特に要望される臨床救急である。急性肺塞栓症の治療の具体的な方法について述べてみたい。種々ある治療法を単に羅列するのではなくて、急性肺塞栓症と診断したならば、実際にとるべき治療法を順を追って記述する。なお、治療法を記載するだけでは分かりにくいので、それぞれの箇所解説を加えて見出しをつけて読み易くするように心がけた。

まず、ヘパリンによる抗凝固療法を！

1) 第一選択薬としてのヘパリン

急性肺塞栓症は、新鮮血栓が肺動脈を閉塞する疾患であり、主に下肢の深部静脈にできた血栓が遊離して体静脈系の血流路に乗って運ばれ肺動脈を閉塞する疾患である。再発を繰り返して増悪することから、早期診断、早期治療が原則である。診断と同時にまず真っ先にとるべき治療は、第一選択薬としてのヘパリンの持続静脈内注入療法である。ヘパリンは新たな肺塞栓の発症の最も有効な予防措置となる。あと1日様子をみようという安易な考え方が死を招くので注意が必要である。

2) 肺塞栓増悪の機序とヘパリンの作用

多くは下肢の同一部位にできた血栓が繰り返して

肺に飛ぶことによって増悪する。ヘパリンは下肢・骨盤腔内の深部静脈血栓の発生を防ぐことを目的に用いられるが、肺動脈内における血栓の増大を防ぐ作用もある。

次に、血栓溶解療法の併用

1) 肺動脈内の血栓の溶解と再発予防

ヘパリンだけでは不足の場合には、肺動脈内の血栓の溶解を目的に、血栓溶解療法が行われる。急性肺塞栓症の場合には、再発の予防が大切で、この2次予防は既存の血栓を溶かす血栓溶解療法と不可分のものであり、肺塞栓症の発症後にできるだけ早期に血栓溶解療法を行うことが推奨される。同時に、静脈側の血栓の溶解と再発を抑える作用がある。

2) 循環動態の改善と血液ガスの改善

肺における血栓塞栓子の溶解により循環動態の改善と血液ガスの改善がみられ、たとえ急性肺塞栓症の再発が起こっても致死性急性肺塞栓症をきたす危険性を低下させる方向に働く。血栓溶解薬としてはウロキナーゼ (UK)、組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) が用いられる。UKは血栓溶解効果がt-PAよりはやや遅いものの、極めて有効な血栓溶解効果が確認されている(図1, 2)。

3) 抗凝固と血栓溶解療法の安全性の問題

抗凝固療法や血栓溶解療法は、出血等の不測の事態も予測されるが、ヘパリンやUKを点滴静注で与える時には、尿中の赤血球数の増加や、皮下出血などが出現すれば減量ないし中止が可能であるので、安全性は高く大多数の症例で良好な結果が得られる。

*社会福祉法人隅田秋光園内科

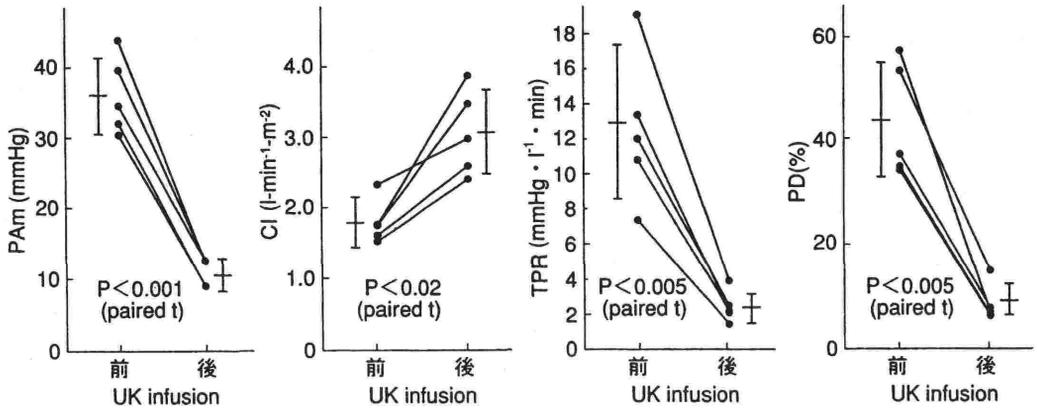


図1 急性広範性肺血栓塞栓症におけるウロキナーゼ (UK) 療法の前後における肺血行動態の変化
 PAm: 肺動脈平均圧, CI: 心係数, TPR: 全肺血管抵抗, PD (%) : 肺血流分布欠損 (%)

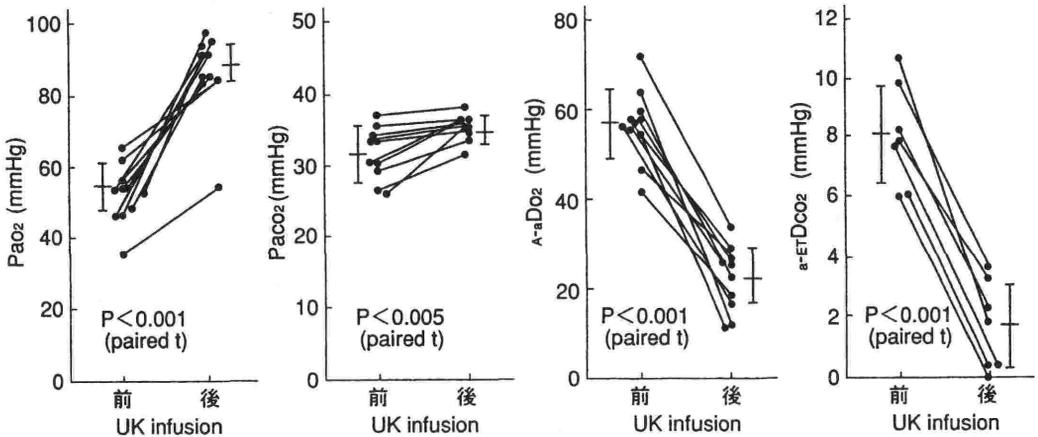


図2 急性広範性肺血栓塞栓症におけるウロキナーゼ (UK) 療法の前後における動脈血ガスおよび肺ガス交換諸量
 A-aDO₂: 肺胞気動脈血 O₂ 分圧較差, a-ETDco₂: 動脈血安静呼吸気終末気 CO₂分圧較差

治療の具体的方法

1) 全身状態の把握

①. どんな呼吸循環障害が起こるか

急性肺塞栓症が起こると自覚症状としては頻呼吸, 頻脈を始めとした呼吸循環の症状が真っ先にみられる. 他覚所見としては, 肺動脈圧の上昇を主とした血行動態の変化が起こり, 同時にまた動脈血低 O₂ 血症を主とした肺ガス交換障害が現れる. 肺血栓塞栓症の臨床病態としては, この2つが最も特徴的な所見である.

②. 正常右室の収縮期圧の限界

急性肺塞栓症では, 発症に伴い失神を起こすよ

うな症例でも, 通常は一過性でショックに発展することは希である. しかしときに低血圧からショックに陥る症例もある. 急激に肺動脈が閉塞した場合に正常な右室が作り得る圧には限界があり, その限界は肺動脈平均圧にして40 mmHgといわれる. これを越えるような肺動脈の閉塞では循環虚脱, ショックとなり急性死の危険がある.

③. 循環管理の実際的方法

循環ショックのある場合には, 循環管理は塩酸ドパミンないし塩酸ドブタミンを用い, それぞれ 1 ~ 5 μg/kg/分 で持続点滴する. 最大20 μg/kg/分まで増量できる. 自発呼吸のない場合には, 挿管して人工呼吸器を装着する. 速効性ジギタリス

やループ利尿薬を併用する。動脈血低O₂血症がみられるが、Paco₂は過換気を反映して低下を示し、100%O₂は十分与えてよい。

2) 抗凝固療法の開始の実際

①. ヘパリンの投与量

ヘパリン5000単位を生食20 mlに混ぜて単回静注で与え、続いて維持療法としてヘパリン1~2万単位を生食500~1000 mlに溶かして、これを1日量として静脈内に持続点滴する。3~7日間行い、その後ワーファリンに切り替える。ヘパリン投与時には、PTT (partial thromboplastin time, 部分トロンボプラスチン時間) あるいは、APTT (activated partial thromboplastin time, 活性化部分トロンボプラスチン時間) を測定して対照値の1.5~2倍になるよう投与量を調節する。

②. ワーファリンの投与量

経口薬としてワーファリンは維持療法として用いられ、この場合にはプロトロンビン時間を20~35%にして維持管理する。INR (international normalized ratio, 国際標準率) では、2.0~2.5の範囲になるように服薬量を調節する。ワーファリンの多量(1日4 mg以上)を必要とする症例では、パラミジン(ブコローム) 1 C (1 C = 300mg) の1日1回を追加するとワーファリンの量を減らすことができる。下肢における無症状性の静脈血栓の再発が肺塞栓症の原因となるので、その予防のためワーファリンはほとんど生涯にわたり長期内服するのが原則である。

3) 血栓溶解療法の開始の実際

UK 50~60万単位を1日量として、生食500~1000 mlに溶かして持続点滴する。5~7日間行いその後2日間で漸減して中止とする。t-PAにはアルテプラゼやモンテプラゼなどがあり、より速い血栓溶解効果が期待できる。t-PAは、アクチバシン注(アルテプラゼ)、1200万IUを2時間で点滴静注、1回/日で2~3日間行う。最近では、血中半減期の長いクリアクター注(モンテプラゼ)、27500 IU/kg体重で、体重60 kgのヒトで、160万 IUを2分間かけて、ゆっくり単回静注する。モンテプラゼは速効性といってもその1回量で溶解する程度は極めて少なく、続けてUKを持続点滴で追加投与を行ない初期の目標の血栓溶解が得られることが多い。

4) 一時的な大静脈フィルターの適応

UKやt-PAで血栓溶解療法を施行する場合で、下肢の深部静脈内の血栓を溶解することから血栓の遊離を助長して、静脈内の血栓が肺に流入し易くなることがある。そのようなことが危惧されるときには超音波法で下肢の深部静脈を精査して血栓が検出される場合には、一時的な大静脈フィルターの留置を行なってから血栓溶解療法を行うこともある。

遷延するショック例の治療

1) 緊急治療法の概要

①. 内科的に行くか外科的かの選択

このように致死性急性肺塞栓症に近い重症病態の治療には、血栓溶解薬の大量投与方法である所謂「内科的塞栓除去術」といわれる方法か、外科的塞栓除去術以外に救命できる方策はない。外科的塞栓除去術は危険度も高いので、内科的には、「内科的塞栓除去術」が行われる。

②. 内科的塞栓除去術

即ちショックを伴うような例では強力な循環管理の下で、通常量の5倍量のUKの大量持続点滴静注(24時間で200~300万単位)、あるいは通常のt-PA、アルテプラゼ2400万IU/2時間の点滴静注を1クールとして、効果がなければ1時間後にさらにもう1クール追加を行い、24時間は経過をみるのが推奨される。ときに著明な血栓溶解がみられ、内科的塞栓除去術といわれる。

③. 外科的塞栓除去術

しかし、内科的血栓溶解療法を最大限に行なっても、遷延するショック例は外科的塞栓除去術の対象となる。肺動脈主幹部から左右主肺動脈に跨がるいわゆる急性の鞍状血栓には外科的塞栓除去術が奏効することがあるが、一般には、肺動脈内の血栓の除去は両側の肺動脈の分岐部を含めた極めて広い範囲に及ぶため、手術の危険性は極めて高いと考えられる。

2) 致死性急性肺塞栓症の対策

①. 急性広範性肺塞栓症の最重症例

致死性急性肺塞栓症は急性広範性肺塞栓症の最重症例であり、「発症即死亡する症例、および発症とともに循環虚脱・意識不明となりそのまま数日間生存するが回復の兆を認めず死亡する症例」と定義される。発症から診断までの時間が十分与えられず、そのため多くは診断名不明のまま剖検

ではじめて発見されることが多い。

②. 再発型と1回発症型

臨床的にみて、ただ1回で致死性となる1回発症型と再発を繰り返して致死性になる再発型の2つの型がある。再発型は既に肺塞栓症を発症しており前兆となるものがあるので、その時点で正しく診断し適切な治療を行えば致死性肺塞栓症の発症を未然に防ぐことが可能である。しかし、1回発症型はなんら前兆となるものではなく、突然の発症で、診断のための時間的余裕はなく治療の手だてはない。基礎疾患からの1次予防に頼るしか方法はない。再発型の予後は如何に早期に肺塞栓症の診断ができるかに懸かっており、日時が経過する毎に重篤となってくる。早期に診断する以外によい治療法はない。

③. 長期予後

急性肺塞栓症は、この急性期の突然死を乗りきればワーファリンなどの抗凝固薬の長期の服用を必要とするが、肺塞栓症としての予後は良好であり、長期予後は基礎疾患の予後に依存することになる。基礎疾患には、脳卒中による片麻痺、心臓病による循環障害、癌などの悪性腫瘍、手術、凝固線溶系異常をきたす疾患などがある。1回発症型と再発型の発生頻度の割合については、筆者らが病理剖検で確認した14症例の致死性急性肺塞栓症を対象にした臨床経験では1回発症型が64% (9/14) と多く、再発型は36% (5/14) と少なかった。

特殊な治療法と予防的措置の評価

1) 予防的措置の評価

なお、通常の肺塞栓症の予防的措置とされる、弾性ストッキングの着用、間歇的下腿圧迫法、低用量ヘパリン療法、低分子ヘパリン療法、低用量ワーファリン療法などは、肺塞栓の1次予防の実際的方法であり、肺塞栓症の徴候のない場合に適応となるが、すでに、肺塞栓を発症した後の治療対策には該当しない。

2) 下大静脈フィルター遮断法の評価

恒久的フィルターとして、古くは Mobin-Uddin 型があり、続いて Greenfield 型、Günther 型、Bird's nest 型のものがある。そして、最近、MRI

の撮像が可能なフィルターの開発が進められてきた。これには、Titanium 合金製 Greenfield フィルター、Elgiloy 合金製 VenaTech LGM フィルター、Nitinol 合金製 Simon フィルターがあり、抗凝固療法との禁忌例に適応がある。この他、一時的下大静脈フィルターとして、Günther チューリップ下大静脈フィルターがワイヤレスで留置できるようになり、10日以内なら頸静脈からのアプローチで回収が可能である。急性肺塞栓症の治療としては、これらの予防的方法は必ずしも必要ではなく、抗凝固血栓溶解療法などの内科的治療を優先させるべきものである。

3) カテーテル肺血栓除去術

最近のカテーテルによるインターベンション技術の一環として、急性肺血栓塞栓症の治療として行なわれるようになった。腸管出血、脳出血、術後などの基礎疾患を有する急性肺塞栓症であって、血栓溶解薬の使用が制限される症例あるいは禁忌例で治療的価値が高い。致死性になりやすいハイリスク患者を対象に行われることが多いが、中には興味本位のものもあり、なお研究段階であり決定的治療法とはいえない。カテーテルそのもので血栓を破碎するもの、カテーテルから生食の高速のジェット水流を噴出して血栓を溶かすもの、カテーテルで吸引して血栓の除去を行うものなど、種々の方法がある。

4) 経皮的人工心肺 (PCPS) の評価

致死性急性肺塞栓症が発症すると、数時間で死亡する場合あるいは数日間生存する場合でも、発症後早期に脳死に近い状態になるので、その予防対策が必要になることがある。今日、取り得る措置としては、まず、発症早期に経皮的人工心肺 (PCPS) を装着して心肺機能の維持を行い、その後外科的塞栓除去術を行なう方法である。慎重かつ迅速に症例を選択して施行する。

文 献

- 1) 国枝武義：急性肺血栓塞栓症。検査と技術 26：930-938, 1998
- 2) 国枝武義：肺塞栓症を診る。Heart View 6：1263-1269, 2002
- 3) 国枝武義著：肺塞栓症診療のポイント、どんなとき疑い、予防、初期治療はどう行なうか。医学書院、東京、2002、pp.1～132