

特 集 呼吸器

# 肺血栓塞栓症

昭和大学医学部内科学講座 (呼吸器アレルギー内科学部門)

横江 琢也 相良 博典

## はじめに

肺血栓塞栓症 (PE; Pulmonary Embolism) とは主に下肢や骨盤などの深部静脈血栓や塞栓により肺動脈が閉塞する疾患で, 急性から慢性の肺循環障害を起こす. PE 患者の 90% 以上に下肢深部静脈あるいは骨盤内静脈の深部静脈血栓症 (DVT; Deep Vein Thrombosis) の合併を認めており, DVT 患者の約半数に PE の合併を認め, この 2 つの疾患を合わせて静脈血栓塞栓症 (VTE; Venous Thromboembolism) という. PE は急激な肺動脈閉塞による急性 PE と, 器質化血栓が肺動脈を慢性的に閉塞する慢性 PE の 2 つに分類される. 治療は血栓溶解療法と抗凝固療法が基本であるが, 近年新規抗凝固薬が治療適応を得, 今後の効果が期待されている. 本稿では PE について述べる.

## 急性 PE 疫学

PE は欧米では虚血性疾患, 脳血管障害と合わせて三大血管疾患として捉えられていたが, 本邦では今まで比較的頻度の少ない疾患と考えられてきた. しかし高齢化, 食生活の欧米化, 診断精度の向上などにより本邦で PE 患者は増加しており, 発症患者数は 1996 年には約 3,500 例であったが, 2011 年には, 約 15,000 例と推計され, 15 年間で 4 倍以上増加している<sup>1)</sup>. 患者数の増加とともに死亡者数も増加し, 1980 年には約 200 例であったが, 2005 年には約 1,800 例と, 25 年で 9 倍に増加している. また, この疾患が他疾患の治療目的での投薬時や手術・カテーテル検査などを行った際に合併し, 発症するとその死亡率が高い. こうした増加に対して, 最近の本邦の入院患者に対する一次予防の普及が周術期の PE の発生頻度を減少させている. 手術 1 万件あたりの PE の発生率は, 2002 年から 2003 年にかけて

の増加傾向が, 日本での予防ガイドラインや予防管理料の診療報酬加算が認められた 2004 年を境に減少に転じていることが示された<sup>2)</sup> (図 1).

## 急性 PE 危険因子

血栓形成の要因として Virchow が提唱した 1) 血流の停滞, 2) 血管内皮障害, 3) 血液凝固能の亢進が Virchow の三要素 (Virchow's Triad) と呼ばれている重要な要因である. 1) 血流の停滞として, 足の筋肉が収縮・弛緩を繰り返すことで足の静脈の流れを促進する. しかし, 病気のために安静が必要となった場合や, エコノミークラス症候群のように, 長時間椅子に座って足を動かさない場合は, 足の静脈の流れが滞り, 血栓が形成されやすくなる. また, 大きな子宮筋腫や卵巣腫瘍, 妊娠などでは腹部の大きな静脈が圧迫されて血液の流れが悪くなる. このような場合も静脈血栓症の危険性が高くなる. 2) 血管内皮障害として, 血管が何らかの原因

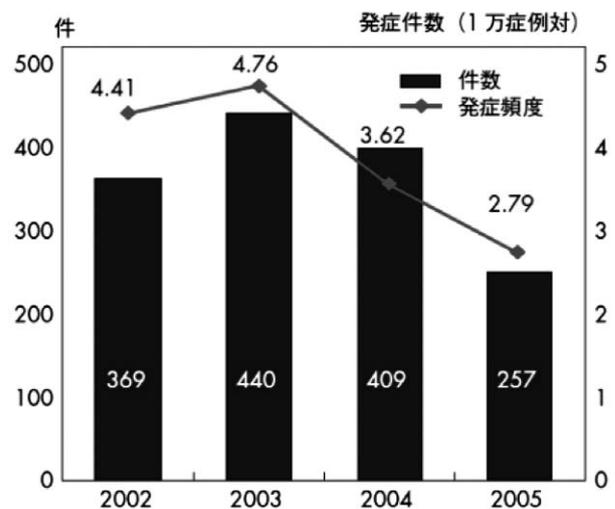


図 1 手術 1 万件当たりの PE 発症率

で傷つくと、血管内皮細胞が障害され、血液が異物と接触して血栓が形成される。骨折などで血管内皮細胞が障害を受けた場合や、カテーテル検査・手術により血管の中にカテーテルを留置すると、血栓が形成しやすくなる。3) 血液凝固能の亢進として、血液が健常者と比較して固まりやすい疾患がある。これには、先天性血栓性素因と後天性血栓性素因がある。先天性血栓性素因には、アンチトロンビン欠乏症、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症などの血液を固める仕組みに障害のある疾患がある。アンチトロンビン欠乏症の頻度は、全人口の0.2%、プロテインC欠乏症の頻度も0.2～0.5%である。後天性血栓性素因としては、手術、肥満、安静臥床、悪性腫瘍（Trousseau 症候群）、外傷、骨折、中心静脈カテーテル留置、うっ血性心不全、脳血管障害、抗リン脂質抗体症候群、薬剤（エストロゲン、経口避妊薬、ステロイドなど）、長距離旅行などが挙げられる。ある報告では急性PEと確定診断された患者のうち、院外発症49%、院内発症51%と院内での発症がわずかに多く、院内発症例のうち、69%が術後症例であった。特に、整形外科領域、産婦人科領域、消化器外科領域、腹部・骨盤・下肢に対する手術後が多かった。その他の危険因子としては、65歳以上の高齢、BMI > 25.3の肥満、長期臥床、悪性腫瘍、外傷、骨折後、血栓性素因であった<sup>3)</sup>。

### 急性PE 病態

急性PEは、下肢や骨盤内の深部静脈や心臓内で形成された血栓が遊離して、急激に肺動脈を閉塞することによって生じる疾患である。肺動脈を閉塞する血栓の大きさや、患者の心肺予備能、肺梗塞の有無などにより、発現する臨床症状も、無症状から突然死を来すものまでさまざまである。このように臨床像が多彩であるため、無症状や軽症の場合見過ごされる可能性があり、診断には注意を要する。急性PEの主たる病態は、急速に出現する低酸素血症および肺高血圧である。低酸素血症の主な原因は、肺血管床の減少による非閉塞部の代償性血流増加と気管支攣縮による換気血流不均衡が原因である。局所的な気管支攣縮は、気管支への血流低下の直接的な作用ばかりでなく、血流の低下した肺区域でのサーファクタントの産生低下、神経液性因子により引き起こされる。また、肺高血圧を来す主な原因は、血

栓塞栓による肺血管の機械的閉塞、および血栓より放出される神経液性因子と低酸素血症による肺血管攣縮である<sup>4,5)</sup>。機械的閉塞による肺血管床の減少はPEにおける肺血管抵抗増加の主たる原因である。急性PEでは、肺血管床の30%以上が閉塞されると、肺血管抵抗が上昇し、肺高血圧を生じるといわれている。発症前の心肺疾患の有無は、PE発症後の臨床症状の程度に影響し、既往心肺疾患を有する症例では、小さな塞栓でも重症化につながることが多い。血小板と塞栓子である血栓との相互作用の結果、液性因子が血中へ放出される。液性因子としてセロトニン、トロンボキサンA2などが知られており、これらは肺血管収縮、気管支収縮を引き起こす。塞栓子である血栓に存在するトロンビンが血小板からセロトニンの放出を誘発するが、こうした液性因子の影響は、ヘパリン投与によるトロンビン形成抑制や抗血小板薬投与によって阻害されることが実証されている。急性PE患者にヘパリンを静脈内投与後、呼吸機能の速やかな改善を認めた。セロトニンは血液凝固過程に血小板から放出され、気管支攣縮を引き起こすことが示唆されている。急性PEにおける低酸素血症の主たる原因は換気血流不均衡であるが、急性期以降に持続する低酸素血症は、肺血流の供給が閉ざされ、肺サーファクタント産生低下により生じる無気肺に伴う右左シャントが原因として考えられている。肺梗塞は病理学的には出血性梗塞であり、急性PEの約10～15%に合併する。肺組織は、肺動脈、気管支動脈の2つの支配動脈を有すること、さらに閉塞した肺動脈より末梢へは肺静脈からの逆行性血流を受け得ることより、肺動脈の血栓閉塞のみでは必ずしも組織壊死には陥らない。臨床および実験データにて、肺梗塞は中枢肺動脈の閉塞よりむしろ末梢肺動脈の閉塞で生じやすいことが示されている。気管支細動脈と肺細動脈の末梢側に交通が存在し、肺細動脈レベルで血流が途絶えると、気管支動脈血流が肺毛細血管へ流入する。また、左心不全といった原因で肺胞血液のクリアランスの遅延が存在すれば、より肺梗塞を生じやすく、心不全の合併は、肺梗塞の発生と強い関連があると報告されている<sup>6)</sup>。肺梗塞では炎症を伴うことにより胸膜性胸痛、発熱、血痰といった症状が出現する。

## 急性 PE 症状

PE は致死性の疾患であり、本邦では心筋梗塞より死亡率が高い（急性 PE 11.9%，急性心筋梗塞 7.3%）<sup>7,8)</sup>。死亡は発症後早期に多いため、本疾患を疑った場合はできるだけ早急な診断と治療が必要である。PE の診断を難しくしているのは症状、理学所見、一般検査で PE に特異的なものが無いためである。このため、非特異的所見から PE の存在を疑うことが大変重要である。他疾患で説明できない呼吸困難や低酸素血症を認めた場合は PE を考慮すべきである。一方、肺疾患や心疾患を有する患者は本症のリスクが高く予備能が低いので重症化しやすい上、PE の診断が難しくなる。呼吸困難が増悪し、原疾患に対する治療への反応が不良の場合には、PE も鑑別する必要がある。急性 PE と診断できる特異的な症状は無く、診断を遅らせたり診断を見落とさせたりする理由の 1 つである。逆に急性 PE と診断された症例の 90% は症状より疑われており、診断の手がかりとして、症状は重要である。危険因子があり、PE が疑わしい症状が認められる場合には、過剰診断を恐れることなく検査を進める必要がある。呼吸困難、胸痛が主要症状であり、呼吸困難、胸痛、頻呼吸のいずれかが 97% の症例で認める報告もある<sup>9)</sup>。呼吸困難は最も高頻度に認められ、他に説明ができない呼吸困難、突然の呼吸困難で、危険因子がある場合には急性 PE を鑑別診断に挙げなくてはならない。胸痛は次に頻度の多いものである。胸膜痛を呈する場合と、胸骨後部痛のことがあり、前者が末梢肺動脈の閉塞による肺梗塞に起因するもの、後者は中枢肺動脈閉塞による右室の虚血によるものと考えられている。呼吸困難と胸痛を示す疾患として、急性心筋梗塞、大動脈解離、心筋炎、気胸、肺炎、胸膜炎、慢性閉塞性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患の悪化、肺癌を鑑別する必要がある。失神も重要な症候で中枢肺動脈閉塞による重症例に出現する。咳嗽、血痰も少なからず認められ、動悸、喘鳴、冷汗、不安感が認められることもある。血痰は末梢肺動脈の閉塞による肺梗塞によって起こる。このように症状単独では本症に結びつけることの困難なものばかりである。しかし、基礎疾患、危険因子に加え発症状況を判断材料に用いれば診断精度は向上する。特徴的発症状況としては安静解除直後の最

初の歩行時、排便・排尿時、体位変換時がある。他覚所見としては、頻呼吸、頻脈が高頻度に認められる。ショックで発症することもあり、低血圧を認めることもある。肺高血圧症に基づく所見としては IIp 音亢進を認めることがある。右心不全を来たすと頸静脈の怒張や右心性 III 音、IV 音を認める。肺梗塞を合併すると不連続性ラ音を聴取することがあり、胸水貯留により打診で濁音となる。DVT に基因する所見としては下腿浮腫、Homans 徴候などがある。

## 急性 PE 検査

一般血液検査では特異的な所見はない。胸部 X 線写真では 7 割に心拡大や右肺動脈下行枝の拡張が見られる。また、1/3 には肺野の透過性亢進が認められる。肺梗塞を起こすと肺炎様浸潤影や胸水が見られる。しかし、診断に直接結びつく特異的所見はない。心電図としては右側胸部誘導の陰性 T 波、洞性頻脈を高頻度に認め、SIQIII Ⅲ、右脚ブロック、ST 低下、肺性 P、時計方向回転も出現する。また、右軸偏位、ST 上昇が見られることもある。しかしながら、本症に特異的な心電図所見は存在しない。動脈血ガス分析では低酸素血症、低二酸化炭素血症、呼吸性アルカローシスが特徴的所見である。PaO<sub>2</sub> が 80 Torr 未満、肺胞気—動脈血酸素分圧較差 (AaDO<sub>2</sub>) も開大することが多いが、PaO<sub>2</sub> が 80 Torr 以上や AaDO<sub>2</sub> が 20 Torr 以下であっても本症は否定できない。酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) の測定は簡便であり、頻回にあるいは持続して非侵襲的に実施できる利点がある。D ダイマーや可用性フィブリンといったマーカーでは確定診断はできないものの、これらが高値であれば PE や VTE を疑い、画像診断をするべきである。また、D ダイマーがきわめて低値である場合は PE は否定される。経胸壁心エコーは、閉塞血管床が広範な場合には右室拡大、および心尖部の壁運動は保たれるが右室自由壁運動が障害される所見を認める。ドブラ法により推定される肺動脈圧も上昇する。右室機能不全が心エコー上認められる症例では予後が悪化する。本法により血栓自体を検出することはまれであるが、本疾患のスクリーニングだけでなく、右室負荷判定は重症度判定やその後の治療方針決定に際しても有用である。一方、心臓カテーテル検査時に得られる肺動脈圧と心拍出量は重症度判定に有用である。シンチ

グラフの所見は、換気シンチグラフィで異常所見がない部位に、血流シンチグラフィで楔形の欠損像を示す。しかし、換気シンチグラフィを緊急検査として施行できる施設は本邦では限定される。MDCTではPE所見を認める感度、特異度ともに優れており、PE診断への有力な画像解析法であり、近年は肺動脈造影に代わりPEの確定診断のゴールドスタンダードである。また、PEに対して実施された静脈相での下肢深部静脈のCTの所見も感度、特異度とも良好である。CTはPEを除外する方法として換気-血流シンチグラフィより優れている。MRAは区域枝までの検出精度は良好で、非侵襲的に実施できる。しかし、緊急検査としてできない施設が多いこと、息止め時間が長いこと、重症例では多くの治療機器が装着されており実施不可能なことが多い。

急性PE 重症度分類

早期死亡に影響を与える因子の有無によって重症度が評価される。心エコー上の右心負荷所見の有無により本疾患の予後や再発率が有意に異なることを受けて、これまで主に患者の血行動態所見と心エコー所見を組み合わせた重症度分類が用いられてきた<sup>10)</sup>(表1)。広範囲型：血行動態不安定症例(新たに出現した不整脈、脱水、敗血症などが原因でなく、ショックあるいは収縮期血圧90 mmHg未満あるいは40 mmHg以上の血圧低下が15分以上継続するもの)、亜広範囲型：血行動態安定(上記以外)かつ心エコー上右心負荷がある症例、非広範囲型：血行動態安定(上記以外)かつ心エコー上右心負荷のない症例。2008年のEuropean Society of Cardiology(ESC)

表1 急性肺血栓塞栓症の重症度分類

	血行動態	心エコー上右心負荷
Cardiac arrest Collapse	心停止あるいは循環虚脱	あり
Massive (広範囲型)	不安定 ショックあるいは低血圧(定義:新たに出現した不整脈,脱水,敗血症によらず,15分以上継続する収縮期血圧<90mmHgあるいは≥40mmHgの血圧低下)	あり
Submassive (亜広範囲型)	安定(上記以外)	あり
Non-massive (非広範囲型)	安定(上記以外)	なし

のTask Forceでは、さらに早期死亡率に影響を与える因子として心筋マーカー上昇の有無などを加え、早期死亡の高リスク群、中リスク群、低リスク群という重症度分類を提唱している<sup>11)</sup>(表2)。

急性PE 治療

急性PEの治療は、肺血管床の減少により惹起される右心不全および呼吸不全に対する急性期の治療と、血栓源である深部静脈血栓からの急性PEの再発予防のための治療とに分けられる。一般に急性PEの死亡率は高率で、発症時にショックを呈する重症例の死亡率は18~33%に上る<sup>12,13)</sup>。しかし、重症例で診断が遅れた場合の死亡率は68%と非常に高率だが、早期に診断できた場合の死亡率は22%と有意に低いと報告された<sup>14)</sup>。また、急性期を過ぎたPEの再発は2.3%であり、PEによる死亡率は0.5%と低率であるとの報告もある<sup>3)</sup>。このように、急性PEは急性期を適切にコントロールできれば予後は比較的良好であるため、早期に診断して早期に治療を行うことが最も重要となる。突然死に至らず治療が開始された場合、最大の予後規定因子は深部静脈血栓が進展して再び肺に塞栓化する再発である。特に、循環動態が不安定な状態での再塞栓は、それほど大きい血栓塞栓でなくとも致命的となり得る。一方、循環動態が既に安定した症例や軽症のPEでも、残存する深部静脈血栓が広範だったり不十分な治療で深部静脈血栓が中枢進展した場合には、これらが再塞栓となって重篤化することもある。以上より肺塞栓症に対する治療の要点は、1)急性期を乗り切れば予後は良好であり、早期診断早期治療が最も重要。2)循環動態安定例では再発に注意。したがって、

表2 早期死亡率によるリスクの層別化

早期死亡率 リスク	リスク指標			治療法
	臨床的(ショックや低血圧)	右心機能不全	心筋損傷	
高リスク群(>15%)	+	(+)	(+)	血栓溶解療法あるいは血栓摘除術
中リスク群(3~15%)	-	+	+	入院加療
		-	+	
低リスク群(<1%)	-	-	-	早期退院あるいは外来治療

深部静脈血栓への迅速な対応が必要。急性 PE の治療の中心は薬物的抗血栓療法である。重症度により抗凝固療法と血栓溶解療法とを使い分ける。また、治療法の選択には、出血リスクも考慮される。出血リスクが高い場合には抗凝固療法が選択されるが、場合によっては非永久留置型下大静脈フィルターやカテーテル治療により薬物治療の効果を補う。重篤な症例では、カテーテル治療や外科的血栓摘除術を選択し、より積極的に肺動脈血流の再開を図る。また、経皮的心肺補助装置を準備しておき、循環動態が保てない場合には躊躇せずの使用を開始し心肺停止に陥るのを防ぐ。心肺停止のない状態では外科的血栓摘除術の成績は良好であり、内科的治療に固執することなく外科的治療も積極的に視野に入れて治療を進める。急性 PE は、急性呼吸不全・急性循環不全が病態であり、特に広範型 PE において発症 1 時間以内の死亡率が極めて高い<sup>15)</sup>ことを考慮すると、診断ならびに治療においてその管理は極めて重要である。言い換えれば呼吸循環管理、診断、治療を同時進行で進めていく必要がある。本症の血液ガスの特徴は、低炭酸ガス血症を伴う低酸素血症で、I 型呼吸不全を認める。換気血流不均衡が低酸素血症の主原因であり、重症例ではシャントの病態も加わる。酸素療法が基本であり、具体的には PaO<sub>2</sub> が 60 Torr 以下であれば酸素を投与し、安定した SpO<sub>2</sub> 90% 以上が得られるまで酸素流量を上昇させる。酸素吸入にて SpO<sub>2</sub> 90% 以上を維持できなければ、気管内挿管による人工呼吸療法を開始する。急性 PE の循環不全の特徴は、機械的肺血管床閉塞による肺血管床の減少や低酸素ならびにケミカルメディエーターによる肺血管攣縮の結果生じる肺血管抵抗の増加である。それらが肺高血圧ならびに右心室の後負荷増大を来す。臨床的には肺高血圧症、右室圧や右房圧の上昇、右心不全さらに左心不全、血圧の低下、ショックを示す。心肺停止で発症し心肺蘇生が困難な例、酸素療法や薬物療法にても低酸素血症や低血圧が進行し呼吸循環不全を安定化できない例などは内科治療の限界である。これらの症例は速やかに PCPS（経皮的な心肺補助装置）を導入して呼吸循環不全を安定化させる。その後、経食道心エコーやマルチスライス CT などで主肺動脈近傍の血栓を確認し、直視下血栓摘除術を考慮すべきである。薬物治療は、抗凝固療法ならびに血栓溶解療法が中心であ

る。これらの薬物的抗血栓療法の目的は、血栓塞栓の局所進展を抑制して溶解を促進し、血栓の再塞栓化を予防することである。急性 PE とその塞栓源となる DVT は、1 つの疾患が異なる形で現れたものであり、両疾患の治療法は基本的には同じである。最近では両疾患をあわせて VTE と総称し、治療も一体として行われる。

### 急性 PE 抗凝固療法

抗凝固療法は急性 PE の死亡率および再発率を減少させることが明らかにされ、治療の第一選択となっている。未分画ヘパリンによる抗凝固療法を行った 16 例には再発や死亡例がなかったのに対し、抗凝固療法を行わなかった 19 例には死亡が 5 例 (26.3%)、再発が 5 例に認められ、両群間の差は有意であった<sup>16)</sup>。したがって、未分画ヘパリンは禁忌でない限り重症度によらず、診断され次第なるべく早く投与を開始する。また、急性 PE が強く疑われる場合や確定診断までに時間が掛かる場合には、下記の初期治療を開始する。未分画ヘパリンの投与方法は、まず 80 単位/kg、あるいは 5,000 単位を単回静脈内投与する。以後、時間あたり 18 単位/kg、あるいは 1,300 単位の持続静注を開始する。活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) がコントロール値の 1.5～2.5 倍となるように調節する。APTT が 1.5 倍以上となった場合の再発率は 1.6% であるのに対し、下回った場合は 24.5% と有意に高いことが報告されている<sup>17)</sup>。未分画ヘパリンは 1 日 2 回の皮下注射で投与する方法もある。最近では、未分画ヘパリンとワルファリンを同時に開始して 5 日以上投与した後、プロトロンビン時間の国際標準化比 (PT-INR) が目標値に達してから 24 時間以上経過した時点で未分画ヘパリンを中止する方法が推奨されている。未分画ヘパリンの原則禁忌としては、出血性潰瘍、脳出血急性期、出血傾向、悪性腫瘍、動静脈奇形、重症かつコントロール不能の高血圧、慢性腎不全、慢性肝不全、出産直後、大手術・外傷・深部生検後の 2 週間以内などがある。低分子量ヘパリンやフォンダパリヌクスは、従来の未分画ヘパリンと比較して高価ではあるものの、作用に個人差が少なく 1 日 1～2 回の皮下投与が可能であり、モニタリングが必要ないため簡便に使用可能であり、副作用の頻度も低いため、外来治療も可能である。急性

PE の治療における低分子量ヘパリンの効果に関しては、多くの臨床試験から、血栓塞栓の再発、合併症、死亡率に関して未分画ヘパリンより優れていることが示されている。一方、フォンダパリヌクスでも同様の効果が認められている。未分画ヘパリンと比較した場合の3か月後の再発率、出血性合併症率、死亡率は同等である<sup>18)</sup>。未分画ヘパリンの合併症として最も重要であるのは出血であり、その頻度は3～10%と報告されている<sup>17,19)</sup>。未分画ヘパリンは循環血中の半減期が60分と短いため、経静脈投与を中止すると効果は急速に減弱する。よってほとんどの出血は未分画ヘパリンの中止と局所圧迫および適当な輸血により治療可能である。しかし、生命を脅かす恐れがある出血の場合は、硫酸プロタミンにより未分画ヘパリンの効果を中和させる必要がある。未分画ヘパリンの出血以外の合併症としては、ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia: 以下, HIT)、骨粗鬆症などがある。HIT には、未分画ヘパリンの血小板直接刺激により一過性の血小板数減少が引き起こされる I 型と、ヘパリン依存性自己抗体 (HIT 抗体) が血小板を活性化するために血小板数減少を来す II 型に分類される。I 型は未分画ヘパリン投与患者の約 10% に見られ、未分画ヘパリン投与 2～3 日後に 10～30% の血小板減少が認められるが、臨床症状や血栓の合併は全くなく、未分画ヘパリンを中止しなくても血小板数は自然に回復する。これに対して II 型は、未分画ヘパリン投与患者の 0.5～5% に見られ、未分画ヘパリン投与 5～14 日後に発症し、未分画ヘパリンを継続する限り血小板減少は進行し、0.5～5 万 / $\mu\text{l}$  にまで低下することもある。血小板減少に伴い、出血ではなく重篤な動静脈血栓症を発症する。体内に投与された未分画ヘパリンはその中和物質である血小板第 4 因子と結合し複合体となる。この複合体に対する抗ヘパリン-血小板第 4 因子複合体抗体 (HIT 抗体) が産生され血小板凝集を引き起こす。ヘパリン投与中は血小板数を毎日測定し、その数が 10 万 / $\mu\text{l}$  を切るか、あるいは前値の 50% 以下に減少したら、HIT を疑い他の治療法を考慮する必要がある。HIT の診断は、ヘパリン惹起血小板凝集能の測定と ELISA による HIT 抗体の検出により行う。治療の原則はヘパリンの中止であり、代替の抗凝固薬の投与が必要となる。代替抗凝固薬

としては、本邦ではアルガトロバンが使用できる<sup>20)</sup>。

モニタリングの必要が無く、より簡便で安全性の高い治療薬として第 Xa 因子阻害薬が注目されている。直接経口抗凝固薬 (DOAC) と呼ばれる、エドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバンの PE と DVT への効果が認められており、3 つすべての薬剤に PE と DVT の適応が承認された。薬剤や重症度を選択すれば従来の治療法に代わる薬剤となりうる可能性がある。

### 急性 PE 血栓溶解療法

血栓溶解療法は、血栓塞栓の溶解による速やかな肺循環の改善を目的としたもので、血行動態的に不安定な、もしくは心臓超音波法にて右心系の拡大を認めるような広範な急性 PE に対し行われることが多い。現在、本邦で急性 PE の治療に保険適用があるのは、遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベータ (t-PA) であるモンテプララーゼだけである。しかし、急性 PE に対する血栓溶解療法の是非は、未だ議論のあるところである。ウロキナーゼに関しては、米国において多施設共同による大規模な無作為試験ではウロキナーゼ 4,400 単位 /kg の初期量を 10 分間で投与し、その後 4,400 単位 /kg/ 時で 12 時間持続投与されたウロキナーゼ投与群とヘパリン単独投与群が比較され、24 時間後の肺動脈造影による造影欠損の改善率が未分画ヘパリン単独投与群の 9% に対しウロキナーゼ投与群では 53% と有意な改善を認め、肺血行動態にも有意差が認められている。しかし 1 週間後の肺血流スキャンによる改善度には有意差がみられず、死亡率や再発率にも差は認められなかった。一方、出血の合併症は未分画ヘパリン単独群の 2% に対しウロキナーゼ投与群では 45% と有意に高率であった<sup>21)</sup>。t-PA はウロキナーゼよりも強力な線溶効果を有し、かつ安全性も高いとする実験成績をもとにして、1990 年前後からいくつかの臨床研究が行われてきた。t-PA 100 mg を 2 時間で末梢投与した場合の効果はウロキナーゼと比較し、投与開始 2 時間後の肺動脈造影における血栓溶解率はウロキナーゼ群の 45% に対し t-PA 群では 82% と有意に効果が高く出血の合併症も少なかったが、24 時間後の肺血流スキャンによる改善度に差は認めなかった<sup>22)</sup>。また、t-PA とウロキナーゼの 2 重盲験試験では、投与 2 時間後の血行動態の

改善度は t-PA が有意に優れていたが、投与 12 時間後では両者に有意差は認められず、副作用としての出血の頻度も同等であった<sup>23)</sup>。さらに t-PA 100 mg の 2 時間投与と未分画ヘパリン単独投与との無作為試験では、t-PA 投与群で 24 時間後の右室壁運動や肺血流スキャンなどの有意な改善効果を認めているが、予後に関する有意な差は得られていない<sup>24)</sup>。以上のように、血栓溶解療法は迅速な血栓溶解作用や血行動態改善作用には明らかに優れるものの、いずれの無作為試験においても予後改善効果は認めていない。メタ解析でも、有意差はないものの血栓溶解療法は死亡率を改善し PE の再発を防ぐが、出血性合併症も多くなる傾向を示している<sup>25-27)</sup>。しかし、重症例を対象とした検討はほとんど行われておらず、重症例においても抗凝固療法のみで十分であるか否かについては不明であるが、今後重症例の急性 PE における血栓溶解療法の予後改善効果が明らかにされるのを期待する。血栓溶解療法の重大な合併症は出血である。肺動脈造影を施行された患者では、血栓溶解療法により 14% に重症出血が認められており、これは未分画ヘパリンの 2 倍の頻度である<sup>28)</sup>。肺動脈造影における静脈穿刺部が最も多い出血部位である。頭蓋内出血の頻度は 1.9% と報告されており、頭蓋内動脈瘤、腫瘍、最近の脳出血・脳梗塞、最近の中枢神経系の外傷・手術の症例では頻度が高い<sup>29)</sup>。血栓溶解療法には出血に関する絶対および相対禁忌がある。相対的禁忌事項に含まれる多くは急性 PE の誘発因子でもあり、治療選択には注意を要する。禁忌事項により積極的な薬物的抗血栓療法を施行できない場合には、カテーテル治療や下大静脈フィルターを併用して合併症の少ない治療法で対処する。出血以外の副作用としては、発熱、アレルギー、悪心、嘔吐、筋肉痛、頭痛などがある。併用するヘパリンは、血栓溶解薬の投与と同時に開始する場合と投与終了後より開始する場合があるが、有効性や出血性合併症の頻度の差異は明らかではない。以上より、血栓溶解療法の血行動態改善作用は抗凝固療法と比較して明らかに優れており、エビデンスはないがショックを伴う重症例に血栓溶解療法が適応となる。ショック状態ではない場合にも血栓溶解療法が予後を改善するか否かは明らかではない。しかし、重症化リスクの高い患者において、ショック状態に陥ってから血栓溶解療法を開始して

も効果を発揮できない可能性が高いため、重篤化と出血のリスクを見極めて血栓溶解療法の適応を迅速に判断しなければならない。重篤化の危険因子は、著しい呼吸困難や低酸素血症、トロポニンの上昇、心エコーでの右心機能低下、胸部 CT での右室拡大などである。欧米のガイドラインは、血行動態が保たれていてもリスクの高い患者では、出血の危険性が低ければ血栓溶解療法を勧める方向にある。現在の急性 PE に対する薬物療法の選択基準は以下のとおりである。1) 正常血圧で右心機能障害も有さない場合は、抗凝固療法を第一選択とする。2) 正常血圧であるが右心機能障害を有する場合には、効果と出血のリスクを慎重に評価して、血栓溶解療法も選択肢に入れる。3) ショックや低血圧が遷延する場合には、禁忌例を除いて、血栓溶解療法を第一選択とする。また、血栓溶解療法の投与開始時期は、発症早期に投与した方が効果的ではあるものの、対象を発症から 14 日までにした研究においてもその効果は認められている。PE に対する長期治療の目的は、初期治療を完成させ、将来の再発を予防することである。通常は未分画ヘパリン投与に引き続きワルファリンが使用される。その有用性は、3 か月間のワルファリン投与が静脈血栓塞栓症の再発率を著明に低下させたという無作為試験に基づいている<sup>30)</sup>。ワルファリンの開始用量は、欧米では 2.5 mg から 10 mg とされているが、本邦ではこれに関する検討は行われておらず、3～5 mg で開始されることが多い。抗凝固療法は、PE の再発リスクが出血リスクを上回る場合に続けられる。ワルファリンの投与期間を 6 週間と 6 か月間に分けて追跡した検討では、再発率は 6 週間投与群で 18.1%、6 か月間投与群では 9.5% と有意な改善を認めている。しかし出血性の合併症に差はなく、また 6 か月目以降での両群の再発率はほぼ同等に低下している。さらにワルファリンを無期限に使用した群が検討され、再発率は 6 か月間群で 20.7%、無期限に使用した群で 2.6% と有意な差を認めたが、無期限に使用した群で出血の副作用が有意に多かった<sup>31)</sup>。一方、発症素因により再発のリスクが異なることも示されている。3 か月間ワルファリン投与を行った静脈血栓症患者の再発率は、可逆的危険因子を持つ群の 4.8% に対し、原因・誘因が確定できない特発性静脈血栓症群では 24% と報告された<sup>32)</sup>。また 712 例に対してワルファ

リンを投与した無作為試験での再発は、術後患者で116例中1例であるのに対し、506例の内科患者では12週間治療群4.0%、4週間治療群9.1%であった<sup>33)</sup>。以上より、可逆的な危険因子がある場合には3か月間の、先天性凝固異常症や特発性のPEでは少なくとも3か月間のワルファリン投与を行い、それ以後の抗凝固薬の継続はリスクとベネフィットを勘案して決定することが良いと考えられる。出血のリスクが小さくワルファリンのモニターも容易である場合には、長期投与のよい適応となる。また、癌などの発症素因が長期にわたって存在する患者、あるいは複数回の再発を来した患者でも長期の抗凝固療法を考慮する。抗凝固療法については、本邦では、出血への危惧からPT-INR 1.5～2.5でのコントロールが推奨されている。ワルファリンの最も重要な合併症は出血である。出血の頻度はワルファリンの用量や患者における危険因子に影響される。年齢(65歳以上)、脳卒中または消化管出血の既往、腎不全や貧血などの合併症の存在により大出血のリスクが増える。また、アスピリンの併用は、血小板機能障害と胃びらんの発生により出血率が増加することが示されており注意を要する。PT-INRが2.0～3.0でコントロールされた患者の出血の頻度は、対象群が0.5～1.0%であるのに対し、1.0～1.5%と報告されている<sup>34)</sup>。出血が発生した場合には、止血されるまでワルファリンを中止する。出血を認め、かつPT-INRが延長している場合には、ビタミンK 5～25 mgを投与する。

#### 急性PE カテーテル治療

カテーテル治療は急性広範囲型PEのうち、さまざまな治療を行ったにもかかわらず不安定な血行動態が持続する患者が適応である。

カテーテルを用いた肺動脈からの局所血栓溶解療法は、全身からの血栓溶解療法の治療成績を向上させるとともに、出血性副作用の発現を極力抑える目的で施行された。しかしながら、急性広範囲型PEを対象とした多施設前向きランダム試験によれば、肺動脈内へのt-PA投与は、末梢静脈投与群と治療効果に有意差は見られなかった。したがって、単にカテーテルを肺動脈に誘導し血栓溶解薬を局所投与する方法は現在では否定的で、治療効果を高めていくためにはパルス・スプレー法などの併用の工夫が不

可欠である。

血栓溶解療法以外のカテーテル治療は、血栓吸引術、血栓破碎術、流体力学的血栓除去術の3項目に分けるのが一般的で、これらのほとんどが血栓溶解療法を併用している。少数のコホート研究ではあるが、本法の臨床成果は外科的血栓摘除術に匹敵することが示唆されている。治療効果の評価に際しては血行動態や酸素化の改善を重視すべきである。一般的合併症として、血管壁損傷、末梢塞栓、血栓症再発、外傷性溶血、血液損失などが起こり得ることを熟知しておく必要があり、カテーテル挿入部位の大出血は2%、右室穿孔は0.3%との報告がある<sup>35)</sup>。

血栓吸引術については、PTCA用ガイディング・カテーテルを用いた血栓吸引療法に関するまとまった報告が本邦を中心として見られてきている。具体的には、カテーテルを直接血栓内に楔入させ、手元のディスプレイに陰圧をかけたままカテーテルを体外に取り出し、ビーカーに載せたガーゼ上に血栓を押し出す。その簡便性と良好な結果から注目を集めている。

血栓破碎術については、中枢側肺動脈内の塊状血栓を直接破碎し、末梢に微小血栓を再分布させる手技である。血栓は回収されないが、碎かれて小さくなれば総表面積は増えるため、血栓溶解薬の効果も増強する。ピッグテイル・カテーテルを回転させることにより塊状血栓を破碎し末梢に離散させる方法と、バルン・カテーテルにより塊状血栓を押しつぶす方法が用いられている。

#### 急性PE 外科的治療

本症に対する基本的治療は抗凝固療法であり、外科的治療を要する症例はそれほど多くはない。しかしながら、広範囲肺塞栓症などで血行動態が不安定な例では、外科的治療は劇的な効果が得られ、外科治療の良好な成績を示す報告も多い。急性PE例で、心臓超音波検査において右室機能不全を合併する場合には、血栓溶解療法を考慮するが、出血のリスクが高い症例では、外科的治療の適応を考慮する必要がある。血栓溶解療法施行例でも、経過中に増悪する症例や心停止を来す症例があり、下大静脈フィルターの有用性が示されているが、大きな血栓が広範囲に肺動脈や心腔内に確認された場合には、常に外科治療の必要性を念頭に置いて治療する。

肺動脈幹あるいは左右主肺動脈が急速に閉塞する急性広範型 PE では、ほとんどが発症数時間以内に死亡することが知られている。また、急性 PE による死亡は発症早期の再発によるものも少なくない。一方、急性広範型 PE であっても、右室負荷が遷延して右心機能が障害を受ける前であれば、肺血栓摘除術によって速やかな血行動態の改善が得られる。したがって、ショックが持続する症例、血行動態が不安定な症例では、人工心肺を用いた直視下肺動脈血栓塞栓摘除術が適応となる。急性広範型肺血栓塞栓で非ショック例における一般的な肺動脈血栓摘除術の適応としては、1) 血圧低下がなくても、頻脈が持続し、内科的治療に反応しない症例、2) 血栓が肺動脈幹あるいは左右主肺動脈に存在し、急速に心不全や呼吸不全が進行する症例、3) 血栓溶解療法が禁忌である症例、4) 右房から右室にかけて浮遊血栓が存在する場合、などがある。術後や長期臥床の患者で、急に呼吸困難や胸痛を訴え、ショック状態に陥った例で、低酸素血症や心エコーで右室の拡大を認めたら本症を疑い、内科的治療に反応が乏しい場合には病棟でただちに PCPS（経皮的体外循環）を開始することが重要である。そして、致命的な脳合併症がなく、急性肺血栓塞栓によるショックと診断されたら肺血栓の外科的摘除術を行う。PCPS 使用中の肺動脈中枢部の血栓の存在は、経食道エコー、造影 CT などで確認可能である。術前に心肺停止に陥った例での外科的血栓摘除術の死亡率は 59% と高率との報告があるが、このような症例に対する内科治療の死亡率はさらに高率である。

#### 急性 PE 下大静脈フィルター

下大静脈フィルターは肺動脈内の血栓そのものに対する治療ではなく、また、深部静脈血栓を予防したりその進展を防止するものではないが、急性 PE の一次ないし二次予防法として、臨床上必要な医療器具として位置づけられている。しかし、EBM はまだまだ少なく、下大静脈フィルターの適応や有効性について十分に実証されたものではない。下大静脈フィルターには永久留置型と非永久留置型があり、前者は 1960 年代半ばから開発使用されているのに対し、後者は新しく開発されたものであり臨床経験の蓄積は十分とはいえない。近年、永久留置型として保険収載されているフィルターの中で、回収

可能オプション付きのものが臨床使用されるようになってきた。一時留置型と回収可能型フィルターは非永久留置型として分類する。下大静脈フィルターの適応に関しては、欧米においても十分なエビデンスがない。急性 PE 予防の原則は抗凝固療法であり、フィルターはそれを補完する医療器具である。非永久留置型フィルターの適応は、欧米でも未だ見いだされておらず、永久留置型フィルターの適応に準ずると考えられている。下大静脈フィルター適応の基本的な基準の中で、限られた期間のみ急性 PE の発症予防を行えばよい症例が、非永久留置型フィルターの適応となる。永久留置型下大静脈フィルターの適応と考えられる病態は、静脈血栓塞栓症を有する症例のうち、1) 抗凝固療法禁忌例、2) 抗凝固療法の合併症ないし副作用発現例、3) 十分な抗凝固療法にもかかわらず静脈血栓塞栓症が再発する例、4) 抗凝固療法を維持できない例、とされている。臨床の場合においては当初は抗凝固療法が禁忌であっても、また、合併症や副作用が発現していても、一定期間が過ぎれば抗凝固療法が可能となる病態は少なくない。数週間経過後フィルターが不要になると考えられる場合では、非永久留置型を使用することが望ましい。無作為割付試験から、2 年間の追跡でフィルター使用例の深部静脈血栓再発が 20.8% と対照の 11.6% に比して有意に高かったことから、永久留置は行わないほうが良い<sup>36)</sup>。現状では永久留置型下大静脈フィルターの適応の病態で、数週間急性 PE が予防できればよい病態が、非永久留置型下大静脈フィルターの適応とされる。フィルターには急性期の PE 予防効果が明らかである。留置後は速やかに ADL を拡大して離床を勧める。早期離床は静脈血栓形成の大きな要因である静脈うっ滞を防止する上でも重要である。挿入後の抗凝固療法は、挿入部血栓や静脈血栓症の予防、フィルター部血栓予防のため、使用した方がよいと考えられている。禁忌でなければフィルター挿入後は抗凝固療法を早期に開始する。抗凝固療法の継続期間については、中止すれば DVT 形成の予防効果は消失するとされ、出血性合併症に注意した長期の使用が勧められる。下大静脈フィルター挿入後の臨床成績については、急性 PE の予防効果と合併症から検討すべきである。永久留置型下大静脈フィルター挿入後では PE 発症は短期では有意に予防されるが、2 年経

過するとむしろ DVT が増加する<sup>36)</sup>。8 年追跡報告でも深部静脈血栓はフィルター使用例で増加している<sup>37)</sup>。急性 PE 2,392 例のうち広範型 108 例の検討では、フィルター使用群で死亡率低減効果が示されたが、結論を得るには症例数は十分ではない<sup>38)</sup>。挿入後の PE の発症は 0.5～6.0%といわれているが、7.5%や 14.3%に達するとの報告もある<sup>39-42)</sup>。致命的急性 PE の発症は 0.3～1.9%と報告されている<sup>39,43)</sup>。下大静脈閉塞率を見ると、抗凝固療法使用にもかかわらず 5 年後で約 22%、9 年後で約 33%と経年的に増加する報告がある<sup>11)</sup>。一方、20 年間で開存率は 96% (閉塞率 4%) とする報告もある<sup>44)</sup>。短期合併症には、穿刺部位に関しては、血腫、穿刺部血栓、空気塞栓、動静脈瘻形成など、フィルター自体については、下大静脈以外の分枝静脈への留置、心臓内や肺動脈への移動、不完全開大などがある。長期合併症では DVT 再発は 5.9～32%、下大静脈血栓形成は 1～11.2%といわれている<sup>41,43)</sup>。しかしながら、超音波を用いた前向き研究によると、穿刺部血栓は 16～30.2%、下大静脈血栓は 5.3～17.5%と比較的多い<sup>45)</sup>。その他、フィルターの移動や破損、下大静脈の穿孔なども指摘されている。回収可能型下大静脈フィルターは永久留置型フィルターに比して、本邦を含め世界的に留置数は増加している。フィルターが傾斜していたことと、フィルター内血栓が抜去不能の主な原因である。その他、フィルターの移動や静脈壁の穿通などが指摘されている。一時留置型下大静脈フィルター使用中の PE 発症については、症例数は少ないが 0%から 2.1%との報告があり<sup>46-48)</sup>、予防効果はあると考えられている。一時留置型下大静脈フィルターの合併症としては、穿刺部出血、発熱、穿刺部血栓、フィルター移動、空気塞栓などがある。特に注意すべきはフィルター内血栓形成であり、線溶療法や血栓吸引など抗血栓療法追加、フィルター追加などを要することがある。

### 慢性 PE

慢性 PE は、器質化血栓により肺動脈が慢性閉塞することにより発症する。慢性とは本邦では 6 か月以上にわたって肺血流分布ならびに肺循環動態の異常が大きく変化しない病態と定義されている。慢性 PE には肺動脈の多くが血栓性閉塞し、この結果肺高血圧症を合併し、労作時の息切れなどの臨床症状

が認められる症例が存在し、これを慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension : CTEPH) という。CTEPH はその臨床経過により、過去に急性 PE を示唆する症状が認められる反復型と明らかな症状のないまま病態の進行がみられる潜伏型に分けられる。CTEPH は、軽症では抗凝固療法を主体として病態の進行を防ぐ内科治療が有効な場合があるが、高度肺高血圧合併例では内科的治療に限界があり、予後不良とされてきた。近年、このような症例でも手術 (肺血栓内膜摘除術) により QOL や生命予後の改善が得られる症例の存在が明らかとなり、正確な診断と手術適応を考慮した重症度評価が重要である。

### 慢性 PE 疫学

本邦では急性例および慢性例を含めた PE の発生頻度は、欧米に比べ少ない。急性 PE の多くは、急性期を脱すれば自然寛解する。しかし抗凝固療法を主体とした治療で急性例 43 例の経過をみた報告では、血栓の残存が 12%にみられ、うち慢性例への移行が 1 例であった。米国では、急性 PE の年間発生数が 50～60 万人と推定されており、急性期の生存症例の 0.1%～0.5%が CTEPH へ移行するものと推定されていた<sup>49,50)</sup>。しかし、急性例の 3.8%が慢性化したと報告され、急性 PE 例では、常に本症への移行を念頭に置くことが重要である<sup>51)</sup>。本邦では、1997 年に厚生労働省特定疾患呼吸不全調査研究班が、本症の診断基準を定め、全国調査を行った。その結果、当時の本症の全国推計患者数は、450 人 (95%信頼区間 360～530 人) と報告された<sup>52,53)</sup>。またその後本症は難病に指定されたことから毎年疫学調査が行われており、2013 年度の治療給付対象者は 2,140 名であった。

### 慢性 PE 病態

本症の正確な発症機序は未だ明らかでなく、通常欧米では、急性 PE 例からの移行が考えられている。しかし、本邦では急性例に比して慢性例の発生頻度が高いこと、DVT の頻度が低いことなどから、急性例からの移行とは異なった発症機序の存在も考えられる。本邦の全国調査においては、急性 PE の既往は 29%、深部静脈血栓の合併頻度は 28%に過ぎなかった<sup>53)</sup>。CTEPH の基礎疾患として、血液凝固

異常 14.6% (そのうち抗リン脂質抗体症候群 75%), 心疾患 12.8%, 悪性腫瘍 9.8%などが認められたが, 43.9%の症例では明らかな基礎疾患が認められなかった. また DVT の危険因子として, 抗リン脂質抗体の他, アンチトロンビン・プロテイン C・プロテイン S などの欠乏症も報告されているが, その頻度も多くはなかった. CTEPH では, 急性 PE を示唆する時期があった後数か月から数年の無症状期間がみられる症例もあり, この期間の肺高血圧症の進展の機構は不明である. 肺血管床は線溶能が高く, ほとんどの新鮮血栓性塞栓を処理する能力があるが, 血栓反復, 肺動脈内での血栓の進展などに加え, 何らかの機序で血栓の処理ができない場合, 器質化が進行すると考えられる. これに関しては最近, (1) 肺動脈性肺高血圧症でみられる細いレベルでの血管病変, (2) 血栓を認めない部位の増加した血流に伴う血管病変, (3) 血栓によって閉塞した部位より遠位における気管支動脈系との吻合を伴う血管病変が考えられている. 特発性肺動脈性肺高血圧症では, BMPR2 遺伝子の変異が報告されているが, 本症の肺組織において, Angiopoetin-1 の mRNA の発現が亢進し, 肺血管抵抗と相関し, また BMPRI-A の発現が低下していることも報告されている<sup>54)</sup>. さらに本邦では, DVT の頻度が低い HLA-B\*5201 や HLA-DPB1\*0202 と関連する病型がみられるとの報告もある<sup>55)</sup>. 今後 CTEPH 発症機序の解明が進むことが期待される.

### 慢性 PE 診断

特発性慢性 PE (肺高血圧型) の診断の手引きをもとに診断するが, 造影 CT は本症において区域, 葉動脈, 主肺動脈の血栓性塞栓を検出し, 手術適応の判定や効果の予測に有用との報告がなされている. しかし亜区域レベルの評価など手術適応決定の際には, 肺動脈造影が必要とされる.

### 慢性 PE 治療

付着血栓が手術的に到達可能であり, 他の重要臓器に大きな障害がなければ外科的な肺動脈血栓内膜摘除術の適応を考慮する. 本邦の成績でも, 付着血栓の近位端が葉動脈, 本幹にある例での手術成功例では著明な肺血行動態, QOL, 予後の改善が得られている. また区域に限局する例においても, 手術

で肺血行動態や QOL が改善することが報告されている<sup>56, 57)</sup>.

外科的治療の適応がない場合, 内科的治療を行う. 手術非適応および術後残存, 再発肺高血圧本症において, 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるリオシグアトの大規模比較試験の結果, 6 分間歩行距離, 肺血管抵抗の有意な改善が示され, 適応承認された. リオシグアトは可用性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 阻害薬であり, PDE-5 阻害薬と同様に一酸化窒素 (NO) を介して肺血管を拡張する. NO によって活性化された sGC が cyclic GMP 産生を亢進し, 血管を拡張させる. リオシグアトは, NO-sGC 結合を安定化し, 内因性 NO の sGC に対する感受性を高める一方, sGC を直接 sGC を刺激する 2 つの機序により cGMP 産生を亢進させる<sup>58)</sup>. また, 投薬治療と併用または独立して, バルーン肺動脈拡張術 (BPA) を行うこともある. 他に, 肺動脈性肺高血圧症に準じた血管拡張薬のボセンタン, クエン酸シルデナフィル, PGI<sub>2</sub> 持続静注, ベラプロストナトリウムの投与を行い, 有効例の報告もみられるが, その有用性についての明確なエビデンスも適応もなく研究段階である. 一方, 血管拡張療法が使用されて以後, 本症の予後が改善したとする報告もみられる. 血管拡張療法の適応としては, WHO/NYHA-II 以上の症例で, 末梢血栓例や重症例で手術を施行しない例, 合併症を有したり本人が手術を希望しない例, 手術後に肺高血圧症が残存する例が挙げられる. また, 肺血管抵抗高値例において, 術前使用も試みられているが, その評価は定まっていない. 多くの症例では低酸素血症を呈するため, 在宅酸素療法を含めた長期酸素吸入療法が適応となる. この他, 右心不全に対して利尿薬等の投与も行われる.

### まとめ

以上のように, 近年患者数が増加の一途をたどっている肺血栓症, 深部静脈血栓症, 静脈血栓症は, どんな疾患でもそうであるが, 特に早期の診断治療が大変重要であり, 診断治療の遅れは患者の死亡に直結する可能性が高い重要な疾患である. 血栓症を発症しやすい合併症を持つ患者だけでなく, 健康な人にも発症する可能性があり, 症状や検査所見からこの疾患を鑑別疾患として挙げ, 疑うことがとても重要である. 本邦は CT の普及が進んでおり, 診断

のための造影CTを施行することはそれほど困難ではないと思われる。また、ここ数年で治療薬の適応拡大や新薬の開発、手術技術や周術期管理の向上も進んでおり内科と外科の連携を進め、患者の治療にあたるのが望ましい。

## 文 献

- 1) Nakamura M, Yamada N, Ito M. Current management of venous thromboembolism in Japan: current epidemiology and advances in anticoagulant therapy. *J Cardiol*. 2015;66:451-459.
- 2) 古家 仁, 瀬尾憲正, 北口勝康, ほか. 社団法人日本麻酔科学会周術期肺塞栓症調査 2005 年結果 (短報). *Ther Res*. 2008;29:659-661.
- 3) 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 Embolism Research. *Clin Cardiol*. 2001;24:132-138.
- 4) Elliott CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest*. 1992;101:163S-171S.
- 5) Ansari A. Acute and chronic pulmonary thromboembolism: current perspectives. Part II: etiology, pathology, pathogenesis, and pathophysiology. *Clin Cardiol*. 1986;9:449-456.
- 6) Schraufnagel DE, Tsao MS, Yas YT, *et al*. Factors associated with pulmonary infarction: a discriminant analysis study. *Am J Clin Pathol*. 1985;84:15-18.
- 7) Sakuma M, Okada O, Nakamura M, *et al*. Recent developments in diagnostic imaging techniques and management for acute pulmonary embolism: multicenter registry by the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. *Intern Med*. 2003;42:470-476.
- 8) Watanabe J, Iwabuchi K, Koseki Y, *et al*. Declining trend in the in-hospital case-fatality rate from acute myocardial infarction in Miyagi prefecture from 1980 to 1999. *Jpn Circ J*. 2001;65:941-946.
- 9) Palla A, Petruzzelli S, Donnamaria V, *et al*. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest*. 1995;107:21S-24S.
- 10) Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task force on pulmonary embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000;21:1301-1336.
- 11) Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:2276-2315.
- 12) Hall RJ, Sutton GC, Kerr IH. Long-term prognosis of treated acute massive pulmonary embolism. *Br Heart J*. 1977;39:1128-1134.
- 13) Gulba DC, Schmid C, Borst HG, *et al*. Medical compared with surgical treatment for massive pulmonary embolism. *Lancet*. 1994;343:576-577.
- 14) Ota M, Nakamura M, Yamada N, *et al*. Prognostic significance of early diagnosis in acute pulmonary thromboembolism with circulatory failure. *Heart Vessels*. 2002;17:7-11.
- 15) Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis*. 1975;17:259-270.
- 16) Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet*. 1960;1:1309-1312.
- 17) Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, *et al*. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1986;315:1109-1114.
- 18) Buller HR, Davidson BL, Decousus H, *et al*. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003;349:1695-1702.
- 19) Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, *et al*. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med*. 1990;322:1260-1264.
- 20) Kondo LM, Wittkowsky AK, Wiggins BS. Argatroban for prevention and treatment of thromboembolism in heparin induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother*. 2001;35:440-451.
- 21) The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation*. 1973;47 (Suppl): II-1-II-108.
- 22) Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, *et al*. Randomized controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet*. 1988;2:293-298.
- 23) Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, *et al*. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:520-526.
- 24) Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, *et al*.

- Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993;341:507-511.
- 25) Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2002;162:2537-2541.
- 26) Dong B, Jirong Y, Wang Q, *et al*. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD004437.
- 27) Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, *et al*. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*. 2004;110:744-749.
- 28) Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, *et al*. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest*. 1997;111:1241-1245.
- 29) 杉本恒明, 白土邦男, 栗山喬之, ほか. 急性肺塞栓症に対する E6010 (t-PA 誘導体) の臨床的有用性に関する検討 プラセボを対照とした多施設二重盲検比較試験. 薬理と治療. 2005;33:653-683.
- 30) Hull R, Delmore T, Genton E, *et al*. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 1979;301:855-858.
- 31) Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, *et al*. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1997;336:393-398.
- 32) Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, *et al*. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med*. 1992;327:1128-1133.
- 33) Levine MN, Hirsh J, Gent M, *et al*. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 1995;74:606-611.
- 34) Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, *et al*. Placebocontrolled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet*. 1989; 8631:175-179.
- 35) Skaf E, Beemath A, Siddiqui T, *et al*. Catheter-tip embolectomy in the management of acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2007;99:415-420.
- 36) Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, *et al*. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis: Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med*. 1998;338:409-415.
- 37) The PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism. The PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*. 2005;112:416-422.
- 38) Kucher N, Rossi E, De Rosa M, *et al*. Massive pulmonary embolism *Circulation*. 2006;113:577-582.
- 39) Girard P, Tardy B, Decousus H. Inferior vena cava interruption: how and when. *Annu Rev Med*. 2000;51:1-15.
- 40) Kalva SP, Chlapoutaki C, Wicky S, *et al*. Suprarenal inferior vena cava filters: a 20-year single-center experience. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19:1041-1047.
- 41) Mills TD, Chan O, Matson M. The use of vena caval filters. *Hosp Med*. 2001;62:327-331.
- 42) Kalva SP, Wicky S, Waltman AC, *et al*. TrapEase vena cava filter: experience in 751 patients. *J Endovasc Ther*. 2006;13:365-372.
- 43) Streiff MB. Vena caval filters: a comprehensive review. *Blood*. 2000;95:3669-3677.
- 44) Greenfield LJ, Proctor MC. Twenty-year clinical experience with the Greenfield filter. *Cardiovasc Surg*. 1995;3:199-205.
- 45) Aswad MA, Sandager GP, Pais SO, *et al*. Early duplex scan evaluation of four vena caval interruption devices. *J Vasc Surg*. 1996;24:809-818.
- 46) 猿渡 力, 野澤直樹, 邑山美奈子, ほか. 急性肺血栓塞栓症における一時的下大静脈フィルターの有効性と合併症. *Ther Res*. 2007;28:1036-1037.
- 47) Miyahara T, Miyata T, Shigematsu K, *et al*. Clinical outcome and complications of temporary inferior vena cava filter placement. *J Vasc Surg*. 2006;44:620-624.
- 48) 尾林 徹, 丹羽明博, 宮本貴庸, ほか. 下大静脈フィルター 急性肺塞栓症に対する一時留置型下大静脈フィルター連続 97 例の検討. *Ther Res*. 2007;28:1152-1155.
- 49) Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 1990;81:1735-1743.
- 50) Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg*. 2000;37:165-

- 252.
- 51) Pengo V, Lensing AW, Prins MH, *et al.* Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004; **350**:2257-2264.
- 52) 橋本修二, 巽浩一郎, 岡田 修, ほか. 呼吸不全における特定疾患の全国推計患者数. 日呼吸会誌. 1998;**36**:1006-1010.
- 53) 田辺信宏, 岡田 修, 巽浩一郎, ほか. 呼吸不全6疾患の全国疫学調査. わが国における慢性血栓塞栓性肺高血圧症の検討. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班. 平成9年度研究報告書. 1998. pp129-131.
- 54) Du L, Sullivan CC, Chu D, *et al.* Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2003;**348**:500-509.
- 55) Tanabe N, Kimura A, Amano S, *et al.* Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J.* 2005;**25**:131-138.
- 56) Ogino H, Ando M, Matsuda H, *et al.* Japanese single-center experience of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg.* 2006;**82**:630-636.
- 57) Yoshimi S, Tanabe N, Masuda M, *et al.* Survival and quality of life for patients with peripheral type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 2008;**72**:958-965.
- 58) Schermuly RT, Stasch JP, Pullamsetti SS, *et al.* Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2008;**32**:881-891.