

循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2002 - 2003年度合同研究班報告)

【ダイジェスト版】

肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン

Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Pulmonary Thromboembolism and Deep Vein Thrombosis (JCS 2004)

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本心臓病学会，日本胸部外科学会，日本心臓血管外科学会，日本静脈学会，日本呼吸器学会，日本血栓止血学会

班長 安藤 太三 藤田保健衛生大学胸部外科

班員 應儀 成二 鳥取大学器官再生外科学

小川 聡 慶應義塾大学呼吸循環器内科

栗山 喬之 千葉大学大学院加齢呼吸器病態制御学

小林 隆夫 信州大学保健学科

白土 邦男 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学

中西 宣文 国立循環器病センター心臓内科

中野 赳 三重大学循環器内科

丹羽 明博 武蔵野赤十字病院循環器科

増田 政久 国立千葉病院心臓血管外科

宮原 嘉之 長崎大学第二内科

協力員 金岡 保 鳥取大学器官再生外科学

川崎 富夫 大阪大学心臓血管外科

佐久間 聖仁 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学

佐藤 徹 慶應義塾大学呼吸循環器内科

田邊 信宏 千葉大学大学院加齢呼吸器病態制御学

中村 真潮 三重大学第一内科

西部 俊哉 藤田保健衛生大学胸部外科

山下 満 藤田保健衛生大学胸部外科

山田 典一 三重大学第一内科

外部評価委員

高本 眞一 東京大学大学院医学系研究科心臓外科呼吸器外科

菱田 仁 藤田保健衛生大学循環器内科

松原 純一 金沢医科大学胸部心臓血管外科

安田 慶秀 北海道大学大学院医学系研究科循環器外科

目次

序文

総論

1. 急性肺血栓塞栓症

2. 慢性肺血栓塞栓症

3. 深部静脈血栓症

各論

1. 急性肺血栓塞栓症

1. 診断

2. 治療

2-1. はじめに

2-2. 呼吸循環管理

2-3. 薬物療法

2-4. カテーテルの治療

2-5. 外科的治療

2-6. 下大静脈フィルター

2. 慢性肺動脈血栓塞栓症

1. 診断

2. 治療

2-1. 内科的治療

2-2. 外科治療：開胸法，超低温法

3. 深部静脈血栓症

1. 診断

2. 治療

4. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の予防

文献

(無断転載を禁ずる)

本ガイドラインで用いられる主な略語

ACT : activated clotting time
 ADL : activity of daily life
 APC : activated protein C
 APTT : activated partial thromboplastin time
 BMI : body mass index
 CT : computed tomography
 DIC : disseminated intravascular coagulopathy
 DVT : deep vein thrombosis
 ESC : European Society of Cardiology
 FDA : Food and Drug Administration
 HIT : heparin-induced thrombocytopenia
 HOT : home oxygen therapy
 ICOPER : International Cooperative Pulmonary Embolism Registry
 INR : international normalized ratio
 mt-PA : mutant tissue-type plasminogen activator
 PAIMS : Plasminogen Activator Italian Multicenter Study
 PCPS : Percutaneous Cardiopulmonary Support
 PH : pulmonary hypertension
 PIOPED : Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis
 PT : prothrombin time
 rt-PA : recombinant tissue-type plasminogen activator
 SK : streptokinase
 t-PA : tissue-type plasminogen activator
 MRI : magnetic resonance image
 MRV : magnetic resonance venography
 UK : urokinase
 UPET : Urokinase Pulmonary Embolism Trial

序 文

日本循環器学会は、主要疾患の診断および治療に関するガイドラインの作成に取り組んでいる。今回、肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン班が2002年4月に発足した。班員はおもに肺血栓塞栓症の診断、治療、予防の研究に関わってきた循環器内科医と心臓血管外科医により構成された。急性肺血栓塞栓症は最近増加している救急疾患であり、エコノミークラス症候群としてマスコミでも注目されているが、術後の安静臥床が長くなった患者では注意しな

くてはならない術後合併症の1つである。急性の本症では血栓溶解療法が有効な症例が多いが、血栓が多量で広範性であったり循環虚脱となった症例では、外科的手術が必要となる。肺高血圧を伴った慢性の肺血栓塞栓症は右心不全や呼吸不全をきたす重篤な疾患で、内科的治療に抵抗性であり、最近外科的治療の必要性が認識されるようになった。手術方法として超低体温間歇的循環停止法を用いた血栓内膜摘除術が施行される。これらの肺血栓塞栓症には深部静脈血栓症が大きく関与していると考えられるが、その成因や病態はまだ十分に解明されていない。本ガイドラインは臨床の循環器内科医や心臓血管外科医および手術に携わる外科系の医師が、肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症をどのように診断して治療していくかを示したものである。しかしながら、このガイドラインはあくまでも現時点までの情報を基に作成されたものであり、今後新しい診断法や治療法の開発により将来改定される可能性はある。

なお、検査および治療法の適応に関する推奨基準として以下を用いた。

Class : 検査・治療が有効、有用であることについて証明されているか、あるいは見解が広く一致している。

Class : 検査・治療の有効性、有用性に関するデータ—または見解が一致していない場合がある。

Class a : データ・見解から有用・有効である可能性が高い。

Class b : データ・見解により有用性・有効性がそれほど確立されていない。

Class : 検査・治療が有用でなく、ときに有害であるという可能性が証明されているか、あるいは有害との見解が広く一致している。

総 論

1 急性肺血栓塞栓症

1) 疫 学

肺血栓塞栓症は、日本では従来稀な疾患と考えられてきたが、最近、わが国においても増加してきており、決して稀な疾患とはいえなくなった。厚生労働省人口動態

表1 肺血栓塞栓症の危険因子

一次性	アンチトロンピン欠損症 プロテイン C 欠損症 プロテイン S 欠損症 高ホモシス테인血症 異常フィブリノゲン血症 異常プラスミノゲン血症 低プラスミノゲン血症 活性化プロテイン C 抵抗性(第 3 因子 Leiden 変異*) プロトロンビン遺伝子変異 (G20210A)*	等
二次性	手術 外傷, 骨折 脳血管障害 高齢 長期臥床 悪性疾患, 抗癌剤 肥満 抗リン脂質抗体症候群 妊娠, 出産 経口避妊薬, ホルモン補充療法 中心静脈カテーテル, カテーテル検査・治療 うっ血性心不全 長距離旅行(エコノミークラス症候群) 喫煙 脱水, 多血症 ネフローゼ症候群 炎症性腸疾患 下肢静脈瘤	等

*日本人では報告がない

統計の資料でも、わが国における肺血栓塞栓症による死亡者数が 10 年間で約 2.8 倍に急増したことが示された。1996 年のわが国における発症数は 1 年間で 3,492 人であり、人口 100 万人あたりに換算すると 28 人と推定され、米国における人口 100 万人あたり 500 人前後の発症数と比較すると、人口当たりの発症数は約 18 分の 1 ということになる。性別は男性より女性に多く、好発年齢は 60 歳代から 70 歳代にピークを有している。

2) 危険因子

肺血栓塞栓症の主な危険因子を表 1 に挙げる。Virchow の 3 徴:(1) 血流の停滞,(2) 血管内皮障害,(3) 血液凝固能の亢進が、血栓形成 3 大要因として重要である。

3) 発症状況

発症状況には安静解除後の起立、歩行や排便、排尿などが多く、本症の塞栓源の多くは下肢や骨盤内静脈の血栓であるため、下肢の筋肉が収縮し、筋肉ポンプの作用により静脈還流量が増加することで、血栓が遊離して発症することが推測される。

4) 病態

急性肺血栓塞栓症は、静脈、心臓内で形成された血栓が遊離して、急激に肺血管を閉塞することによって生じる疾患であり、その塞栓源の約 90% 以上は、下肢あるいは骨盤内静脈である。主たる病態は、急速に出現する肺高血圧および低酸素血症である。心肺疾患を有しない正常の右室が生じうる平均肺動脈圧は 40 mmHg であり、急性期にそれ以上の圧を呈する場合には、acute on chronic や慢性肺血栓塞栓症を疑う必要がある。肺梗塞は病理学的には出血性梗塞であり、急性肺血栓塞栓症の約 10~15% に合併し、末梢肺動脈の閉塞で生じやすい。

5) 重症度分類

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などが有意に異なることを受けて、表 2 にあがるような、主に臨床症状、臨床所見と心エコー所見を組み合わせた重症度分類が一般的となっている。

6) 予後と経過

わが国のデータでは、急性肺血栓塞栓症の死亡率は 14%、心原性ショックを呈した症例では 30% (うち血

表2 重症度分類

ESC	Goldhaber	血行動態	心エコー上の右心負荷
Massive (広汎型)	Massive	不安定 (新たに出現した不整脈, 脱水, 敗血症が原因でなく, 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)	あり
Submassive (亜広汎型)	Moderate to large	安定 (上記以外)	あり
Non-massive (非広汎型)	Small to moderate	安定 (上記以外)	なし

栓溶解療法を施行された症例では 20 %、施行されなかった症例では 50 %)、心原性ショックを呈さなかった症例では 6 % であった。欧米のデータによれば、診断されず未治療の症例では、死亡率は約 30 % と高いが、十分に治療を行えば 2~8 % まで低下するとされ、早期診断、適切な治療が大きく死亡率を改善することが知られている。また、心エコーの右室機能低下、70 歳以上の高齢、癌、うつ血性心不全、慢性閉塞性肺疾患、低血圧、頻呼吸が死亡の独立規定因子とされる。

わが国の追跡調査では、肺高血圧出現は 3.7 % に認められた。米国においては、肺血栓塞栓症の生存例のうち 0.1~0.5 % が慢性血栓塞栓性肺高血圧症に移行するとされている。

2 慢性肺血栓塞栓症

1) 疾病の定義・概念

慢性肺血栓塞栓症は、器質化した血栓により肺動脈が慢性的に閉塞した疾患の総称である。ここで慢性とは、6 ヶ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、とする基準が用いられることが多い。なかでも、血栓により閉塞した肺動脈の範囲が広く、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慢性血栓塞栓性肺高血圧症が重要である。その臨床経過により、過去に急性肺血栓塞栓症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。慢性血栓塞栓性肺高血圧症は、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的治療が有効であるが、安定期の平均肺動脈圧が 30 mmHg を超える症例では、その後肺高血圧症の進展がみられたとされ、肺高血圧の程度が重症な例では内科的治療では限界があり、予後不良とされてきた。近年、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が存在するため、その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。なお、慢性血栓塞栓性肺高血圧症は、厚生労働省が指定する治療給付対象疾患としては、特発性慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）という名称が用いられる。また、本ガイドラインで用いられる慢性肺血栓塞栓症は、肺高血圧型と同義として用いられている。

2) 疫学的事項

我が国において、急性例および慢性例を含めた肺血栓塞栓症の発生頻度は、欧米に比べ少なく、少し古い報告

ではあるが、剖検報にみる病理解剖を基礎とした検討でも、その発生率は米国の約 1/10 とされている。米国では、急性肺血栓塞栓症の年間発生数が 50~60 万人と推定されており、急性期の生存症例の約 0.1~0.5 % が慢性血栓塞栓性肺高血圧症へ移行するものと考えられている。わが国では、1997 年厚生労働省（旧厚生省）特定疾患呼吸不全調査研究班による診断基準が示され、全国調査（1997 年）の結果、全国推計患者数は、450 人（95 % 信頼区間 360~530 人）と報告された。また、これらの調査により、本邦症例は女性に多く（1:1.7~3）、その平均年齢は 62±13（21~88）歳であることが判明した。1998 年、難病として公費による治療給付対象疾患に認定されている。

3) 成 因

本症の正確な発症機序はいまだ明らかとはいえず、前述のごとく欧米を中心に、急性例からの移行とする説があるものの、急性例に比して慢性例の好発年齢のピークがやや若いことから、急性例と別の疾患である可能性も示唆されている。塞栓源としては、下肢を中心とした静脈血栓が最も疑われるが、全国調査において、静脈血栓の合併頻度は 28 % に過ぎなかった。基礎疾患として、血液凝固異常（多くは抗リン脂質抗体、その他まれなものとして、アンチトロンピン、プロテイン C、プロテイン S などの欠損症）、心疾患、悪性腫瘍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。

慢性血栓塞栓性肺高血圧症では、急性肺血栓塞栓症を示唆する時期があった後数ヶ月から数年の無症状期間（honeymoon period）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が、血管閉塞の程度に加え、血栓反復、肺動脈内での血栓の進展、肺血管のリモデリングや高血圧性肺血管炎の関与も考えられている。

4) 臨床症状

自覚症状として本症に特異的なものはないが、労作時息切れは必発と見てよい。反復型では、突然の呼吸困難や胸痛を反復して認める。一方、反復の明らかでない潜伏型では、徐々に労作時の息切れが増強してくる。このほか、胸痛、乾性咳嗽、失神などもみられ、特に肺出血や肺梗塞を合併すると、血痰や発熱をきたすこともある。肺高血圧の合併により右心不全症状をきたすと、腹部膨満感や体重増加、下腿浮腫などがみられる。



5) 診断

後述する特発性慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）の診断の手引きをもとに診断する。

6) 予後

Riedel や本邦における慢性肺血栓塞栓症の報告においては、安定期の平均肺動脈圧が 30 mmHg 以上の症例では、予後不良とされることから、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後述する肺血栓内膜摘除術の適応を考慮する。

3 深部静脈血栓症

1) 静脈血栓の形成と経時的変化

静脈血栓は、多くは静脈弁洞部や下腿筋内静脈洞で形成される。初発部位から中枢側や末梢側に進展して、数日で内皮に固定されて、以後退縮する。静脈血栓は、周囲組織の圧迫により塞栓化すると考えられる。

2) 定義と症候

深部静脈血栓症とは、筋膜より深部にある静脈に発生する静脈血栓症とする。頻度は 1 万人あたり年間 5 人である。

血栓の範囲から、膝窩静脈より中枢側にある中枢型と末梢側にある末梢型を区別する。下肢の症状や所見は、急性期には中枢型では腫脹、疼痛、色調変化があるが、末梢型では無症状が多い。下腿筋の硬化や圧痛、また大腿静脈や膝窩静脈が触知される。

3) 予後と再発

急性期の静脈還流障害は、多くは消失するが、一部が慢性期に移行し、静脈瘤、静脈性間歇性跛行、鬱血性皮膚炎などの血栓後症候群となる。血栓後症候群は約 40% に発生するが、静脈の閉塞や弁不全との関係は不明である。

深部静脈血栓症は、抗凝固療法をしない場合には約 30% で再発し、肺血栓塞栓症の危険も伴う。

各論

1 急性肺血栓塞栓症

1 診断

本症の診断を難しくしているのは症状、理学所見、一般検査で本症に特異的なものがないことによる。それ故、これらの非特異的所見から本症の存在を疑う臨床的センスが要求される。他の疾患で説明できない呼吸困難では本症も鑑別すべきである。

1) 症状

急性肺血栓塞栓症と診断できる特異的な症状はなく、このことが診断を遅らせる、或いは診断を見落とさせる大きな理由の一つとなる。呼吸困難、胸痛が主要症状である。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。

2) 診察所見

頻呼吸、頻脈が高頻度に認められる。ショックや低血圧を認めることもある。深部静脈血栓症に基因する所見としては下腿浮腫、Homans 徴候などがある。

3) 検査

図 1 に診断手順を示すが、暫定的なものである。

【勧告の程度】

1. 肺動脈造影，肺シンチグラム，動脈血ガス分析，D-ダイマー： Class
2. 経胸壁心エコー，造影 CT，MRA： Class a
3. 経食道心エコー： Class b

2 治療

1) はじめに

急性肺血栓塞栓症の治療は重症度により分けて考える。一般的には、1) ショックが遷延する例、2) 血圧は正常であるが、心臓超音波検査所見上、右心機能不全を認める例、3) 血圧、右心機能とも正常である例に分けられる。ショックが遷延する例では血栓溶解療法が積極

図1 肺血栓塞栓症の診断手順

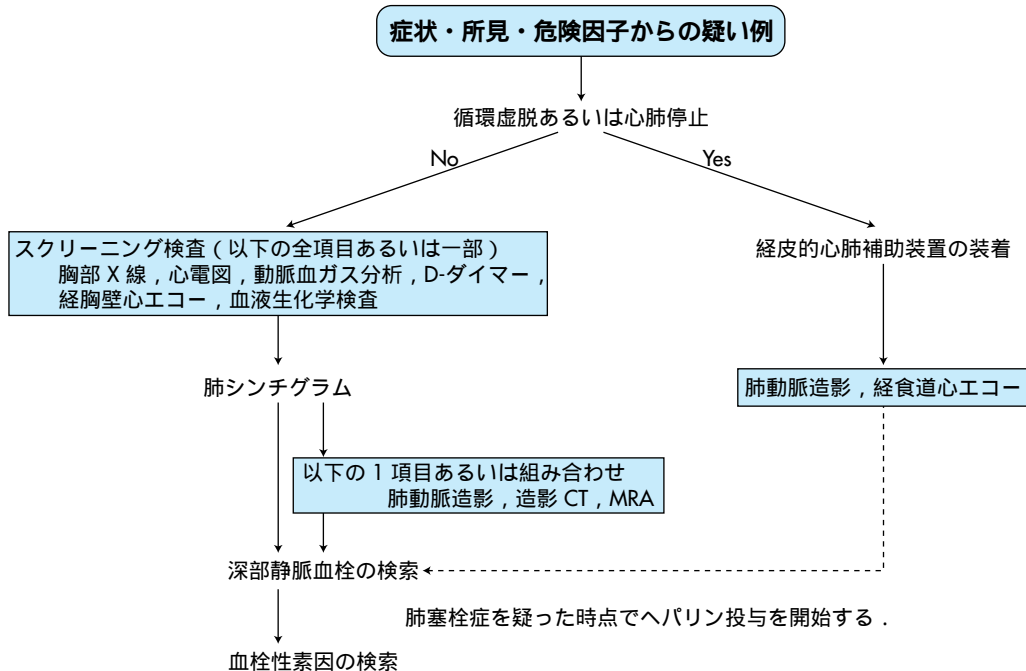
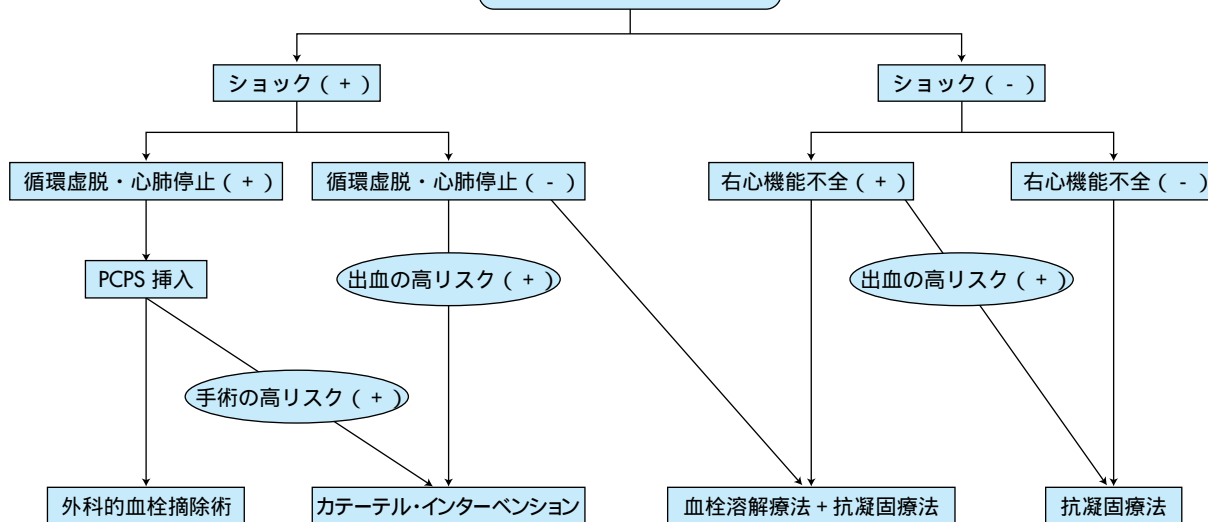


図2

急性肺血栓塞栓症の診断



的に用いられ、一方、血圧、右心機能とも正常である例では抗凝固療法のみで治療可能である場合が多い。血圧が正常であるが右心負荷が高度である場合には、抗凝固療法のみでは予後が悪い場合が少なくなく、症例により血栓溶解療法も考慮する。出血の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・インターベンションにより、薬物的治療法の効果を補う。循環虚脱に近い

より重症な例では、カテーテル・インターベンションや外科的血栓摘除術を選択してより積極的に肺動脈血流の再開を図る。また、経皮的な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。診断治療の流れの中で、状態が許す限り早急に残存する下肢深部静脈血栓症の状態を評価して、下大静脈フィルターの適応を判断する。

図2に治療アプローチの一例を示す。あくまでも基

本的な考え方であり、個々の症例の背景などに応じて、柔軟に治療法を選択すればよい。

2) 呼吸循環管理

急性肺血栓塞栓症の基本病態は、急性呼吸循環不全であり、発症早期の死亡率が高いため、その管理は極めて重要である。

呼吸管理

低炭酸ガス血症を伴った低酸素血症が本症の呼吸不全の特徴（型呼吸不全）。動脈血酸素分圧 PaO₂ 60 Torr (SpO₂ では 90%) 以下で酸素療法を開始する。

鼻カニューレ、酸素マスク、リザーバー付き酸素マスクなど。

安定した PaO₂ 60 Torr (SpO₂ 90%) 以上が得られなければ、挿管ならびに人工換気を導入する。その際一回換気量は 7 ml/Kg と低目に設定し胸腔内圧を上昇させないようにする。

循環管理

肺血管床の閉塞の程度によるが肺高血圧症、右心負荷、右心拍出量低下、左心拍出量低下、ショックを呈する。従って理論的には強心作用と肺動脈拡張作用を有する薬剤の使用が望まれる。

容量負荷、薬物療法（ドパミン、ドブタミン--第一選択、ノルエピネフリン--低血圧例に有効、フォスホジエステラーゼ 阻害薬--今後の臨床データの集積が必要）、NO 吸入など。

心肺停止で発症した例や薬物療法に反応が悪い例（進行性血圧低下例）は早めに経皮の心肺補助装置（PCPS）を導入し、直視下血栓摘除術などを考慮する。

【勧告の程度】

- | | |
|--------------|---------|
| 1. 呼吸管理： | Class |
| 2. 循環管理 | |
| 容量負荷： | Class |
| ドパミン： | Class a |
| ドブタミン： | Class a |
| ノルエピネフリン： | Class a |
| フォスホジエステラーゼ： | Class a |
| PCPS の導入： | Class |

3) 薬物療法

抗凝固療法

急性肺血栓塞栓症の薬物治療の第一選択は抗凝固療法であり、禁忌でない限り施行する。急性肺血栓塞栓症が疑われた段階で未分画ヘパリンを 5,000 単位静注し、以後時間当たり 1,400 単位の持続静注、あるいは約 17,500 単位の皮下注射 1 日 2 回を開始する。抗第 Xa 因子ヘパリン濃度が 0.3~0.7 U/ml に相当する治療域、即ち APTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）がコントロール値の 1.5~2.5 倍となるように調節する。未分画ヘパリンは後述するワルファリンによるコントロールが安定するまで投与する（表 3）。

未分画ヘパリン投与に引き続きワルファリンの内服を開始する。未分画ヘパリン投与初期から併用することが可能で、PT-INR（プロトロンビン時間の国際標準化比）が至適域 2.0~3.0 に達した段階で未分画ヘパリンを中止する。わが国においては PT-INR 値を 1.5~2.5 でコントロールされることが多い。ワルファリンの投与期間は表 4 に示す。

血栓溶解療法

血栓溶解療法は、血行動態的に不安定な、もしくは心

表 3 未分画ヘパリン持続静注用の用量調節表*

APTT (秒)	ボーナス再投与量 (単位)	持続静注停止時間 (分)	持続静注変化率 (ml/時間)**	持続静注変化量 (単位/24 時間)	次回 APTT 測定時間
< 50	5,000	0	+ 3	+ 2,880	6 時間後
50~59	0	0	+ 3	+ 2,880	6 時間後
60~85	0	0	0	0	翌朝
86~95	0	0	- 2	- 1,920	翌朝
96~120	0	30	- 2	- 1,920	6 時間後
> 120	0	60	- 4	- 3,840	6 時間後

APTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間。

未分画ヘパリンは初回投与量 5,000 単位静脈内ボーナス投与に引き続き、時間当たり 1,400 単位の持続静注を開始する。未分画ヘパリンの初回投与の 6 時間後に APTT の測定を行い、本表に従い用量を調節する。

*APTT 試薬のうち治療域がコントロールの 1.9~2.7 倍の場合に対応。

**未分画ヘパリンを 40 単位/ml の濃度で投与した場合。

表 4 静脈血栓塞栓症に対する抗凝固療法の継続期間

危険因子の種類	抗凝固療法の継続期間
危険因子が可逆的である場合	少なくとも 3 ヶ月間
特発性の静脈血栓塞栓症	少なくとも 6 ヶ月間
先天性凝固異常症 危険因子が長期にわたって存在する場合 複数回の再発を来したした場合	無期限

エコーにて右心系の拡大を認めるような広汎な急性肺血栓塞栓症に対し行われる。わが国では、血栓溶解薬として使用されるウロキナーゼと t-PA (組織型プラスミノゲン・アクチベータ) には急性肺血栓塞栓症に対する保険適用はないが、重篤な例にて止むを得ず使用される場合が多い。しかし、血栓溶解療法は迅速な血栓溶解作用

表 5 血栓溶解療法の禁忌

絶対禁忌
活動性の内部出血
最近の特発性頭蓋内出血
相対禁忌
大規模手術, 出産, 10 日以内の臓器細胞診・圧迫不能な血管穿刺
2 ヶ月以内の脳梗塞
10 日以内の消化管出血
15 日以内の重症外傷
1 ヶ月以内の脳神経外科的あるいは眼科的手術
コントロール不良の高血圧 (収縮期圧 > 180 mmHg ; 拡張期圧 > 110 mmHg)
最近の心肺蘇生術
血小板数 < 100,000/mm ³ , プロトロンビン時間 < 50%
妊娠
細菌性心内膜炎
糖尿病性出血性網膜症

(EurHeart J 2000; 21: 1301-1336 より改変)

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。

血栓溶解療法の禁忌を表 5 に、用量を表 6 に示す。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、その差異は明らかではない。また、血栓溶解療法の投与開始時期は、米国食品医薬品局の適用では発症から 14 日以内とされている。

急性肺血栓塞栓症に対する薬物療法の選択基準

- 1) 正常血圧で右心機能障害も有しない場合は、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。

【勧告の程度】

Class

1. 急性肺血栓塞栓症の急性期には、未分画ヘパリンを APTT が 1.5~2.5 となるように調節投与して、ワルファリンの効果が安定するまで継続する。
2. 急性肺血栓塞栓症の慢性期にはワルファリンを投与し、可逆的な危険因子がある場合には少なくとも 3 ヶ月間、特発性の静脈血栓塞栓症では少なくとも 6 ヶ月間、さらに先天性凝固異常症や発症要因が長期にわたって存在する患者、あるいは再発を経験した患者では、無期限に投与を継続する。
3. 急性肺血栓塞栓症の急性期で、ショックや低血圧が遷延する血行動態が不安定な例に対しては血栓溶解療法を施行する。

表 6 血栓溶解療法の使用量

薬 剤	投 与 方 法	承 認
【日本】		
urokinase	24~96 万単位/日, 数日間静脈内投与	保険未承認
rt-PA alteplase	2,400 万単位を 2 時間以上かけて持続静脈内投与	保険未承認
mt-PA monteplase	27,500 単位/kg を約 2 分で静脈内投与	開発中
【米国】		
streptokinase	25 万単位を 30 分以上でかけて持続静脈内投与後, 10 万単位/時間を 24 時間持続静脈投与	1977 年 FDA 承認
urokinase	4,400 単位/kg を 10 分間で静脈内投与後, 4,400 単位/kg/時間を 12~24 時間持続静脈投与	1978 年 FDA 承認
rt-PA alteplase	100 mg を 2 時間以上かけて持続静脈内投与	1990 年 FDA 承認

FDA = Food and Drug Administration, mt-PA = mutant tissue-type plasminogen activator, rt-PA = recombinant tissue-type plasminogen activator.



Class a

- 急性肺血栓塞栓症の急性期で、正常血圧であるが右心機能障害を有する例に対しては、血栓溶解療法を施行する。

Class b

- 急性肺血栓塞栓症の治療におけるワルファリンは、PT-INR が 1.5~2.5 となるように調節投与する。

4) カテーテル的治療

急性肺血栓塞栓症の治療は、呼吸循環管理、抗凝固療法、血栓溶解療法が基本である。しかしながら全身投与による血栓溶解療法禁忌(絶対的, 相対的)例や血栓溶解療法不成功例のその次の治療手段として、直接肺動脈内血栓に対して様々なカテーテル的治療が実施されている。

カテーテル的血栓溶解療法

血栓に対し、より直接的に肺動脈から血栓溶解薬を接触させ、副作用の発現(脳出血, 消化管出血, 穿刺部出血)を抑制、医療費の抑制を目的に行われている。肺動脈内投与 全身投与と差がない pulse-spray カテーテル、ファウンテンインフュージョンシステムを用いて血栓内で血栓溶解薬を投与する。

カテーテル的血栓破砕, 除去術

血栓溶解療法禁忌例や不成功例で、血行動態不安定例に様々なデバイスを用いた治療が行われている。

a. 血栓吸引除去術

8Fr の PTCA ガイディングカテーテルを用いた血栓吸引

b. 血栓破砕術 (+ 血栓溶解療法)

造影用 6Fr ピッグテールカテーテルや 12~16 mm 径の血管形成用バルーンカテーテルを用いて中枢部の血栓破砕, 末梢への分散, 血栓溶解療法の追加。5Fr pigtail rotation catheter を用い、ワイヤーを回転軸としたカテーテルの回転による血栓破砕, 血栓溶解療法の追加。

c. 流体力学的血栓除去術

血栓溶解薬全身投与が禁忌の症例に対し冠動脈, 静脈グラフト, シェント, 末梢動脈用が開発されたデバイスを肺動脈に応用したもの。

Angiojet Thrombectomy システム, Hydrolyser カテーテル, Oasis Thrombectomy システムなど。

種々のデバイスを使用するので、それに伴う血管壁, 心房や心室壁の損傷, 吸引による失血, 溶血性貧血などに注意が必要である。

【勧告の程度】

- | | |
|--------------------|---------|
| 1. カテーテル的血栓溶解療法: | Class b |
| 2. カテーテル的血栓破砕, 除去術 | |
| 血栓吸引除去術: | Class b |
| 血栓破砕術 (+ 血栓溶解療法): | Class b |
| 流体力学的血栓除去術: | Class b |

5) 外科的治療

外科的適応

a. 急性肺血栓塞栓の治療方針

本症と診断されたら、抗凝固療法や血栓溶解療法をまず開始する。しかし、血栓溶解療法の経過中に増悪する症例や心停止をきたす症例があるので、常に外科治療の必要性を念頭において慎重に内科治療する。術後の肺血栓塞栓症では手術内容と全身状態を考慮して治療方針を決定する。

b. 血栓の外科的除去の適応

両側の主肺動脈が急速に閉塞する急性広範性肺血栓塞栓で循環不全やショックを呈した症例では、閉塞肺動脈をいかに速く再開通させるかが治療上の重要点となり、人工心肺を用いた直視下肺動脈血栓摘除術が適応となる。非ショック例に対する一般的な肺動脈血栓除去術の適応としては、循環動態が高度に不安定で内科的治療に反応しない症例、血管造影や CT 検査所見で肺動脈の閉塞が広範囲な場合で、急速に心不全や呼吸不全が進行する症例、血栓溶解療法が禁忌である症例、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。

急性肺血栓塞栓症と診断される前に突然に循環虚脱となった症例では直ちに PCPS を開始する。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動脈の血栓除去を行う。

外科的治療法

本症に対する血栓除去の方法として、直視下血栓摘除術は人工心肺を用いた体外循環下に、肺動脈を切開して直視下に血栓摘除を行う方法である。術前の呼吸循環動態が不良な症例では、補助手段として大腿動静脈間の体外循環を速やかに開始する。また病棟などでショック状態を呈した場合には、PCPS に乗せてから手術室に搬送する。

手術手技としては、胸骨正中切開後に体外循環を開始して、左右の主肺動脈に切開を加えて直視下に血栓摘除を行う。本症では通常軟らかい棒状の比較的新しい赤色血栓が摘除可能である。血栓摘除は末梢まで可能なかぎり行うことが望ましいが、中枢側の血栓が大部分摘除さ

れば術後の血栓溶解療法で対処できる。血栓摘除は心拍動下でも可能であるが、小さな血栓が多数の区域動脈に存在したり、血栓が強固に壁に付着した症例では、心停止下に血栓摘除を行う。

外科的血栓摘除の手術成績

急性広範性肺血栓塞栓症に対する直視下血栓摘除術の手術成績は、Gray らは 71 症例で手術死亡率 29.6 %、Meyer らは 96 例で 37.5 %、樗木らは 8 例で 25 %、Gulba らは 23 %、安藤らは 16 例で 25 % と報告している。安藤らの直視下血栓摘除術の成績：2003 年 11 月までに国立循環器病センターと藤田保健衛生大学医学部胸部外科で急性広範性肺血栓塞栓症の 16 例に外科治療を施行した。年齢は 28～81 歳 (平均 56 歳)、男 7/女 9 であった。本症の誘因として脳梗塞と心筋梗塞と心不全にて入院臥床中 3 例、術後 4 例 (冠動脈バイパス後、胸部大動脈瘤術後、腹部大動脈瘤破裂術後、整形外科下肢術後)、不整脈カテーテル後 1 例、巨大卵巣腫瘍 1 例、妊娠 2 例があり、他の 5 例では不明であった。深部静脈血栓症は 10 例に認めた。12 例ではショック状態を呈し、8 例は心マッサージを要して、2 例では病棟で経皮的体外循環が用いられた。手術方法は、胸骨正中切開を行い、人工心肺を用いた体外循環下に、両側主肺動脈を切開して直視下に血栓摘除術を行った。6 例では心拍動下、10 例では心停止下に血栓摘除術を施行した。手術成績は 16 例中 11 例では術後経過順調で救命可能であった。1 例では術前の低血圧による軽度の脳障害を合併した。経皮的体外循環を術前に使用せざるを得なかった 2 例が脳障害と多臓器不全で死亡し、他の 2 例が多臓器不全と MRSA 縦隔炎で病院死亡した。

【勧告の程度】

1. 循環虚脱を伴う急性広範性肺血栓塞栓症における直視下肺動脈血栓摘除術 (人工心肺使用) : Class
2. 非ショック例における直視下肺動脈血栓摘除術 : Class a

6) 下大静脈フィルター

下大静脈フィルターの適応や有効性については十分に実証されたものではないが、肺塞栓の予防効果や合併症の観点からは臨床的に有用であるとの報告が多い。

永久留置型下大静脈フィルターの適応

Class : 急性肺血栓塞栓症や深部静脈血栓症を有する症例のうち、

出血性疾患や重症外傷受傷後などの抗凝固療法禁忌例
抗凝固療法の合併症ないし副作用発現例
十分な抗凝固療法にもかかわらず肺血栓塞栓症再発や深部静脈血栓症の拡大を認める例
一定期間が過ぎれば、抗凝固療法が可能となる病態に対しては、適応を慎重にする。

Class a : 浮遊血栓を有する急性肺血栓塞栓症例*
重症急性肺血栓塞栓症例*
急性肺血栓塞栓症発症後肺高血圧が持続する例**
心肺機能が低下した深部静脈血栓症例**
血栓形成のハイリスク疾患で、日常生活動作の向上が期待できない例**
*数週間以内で病態の回復が見込まれる際は、一時留置型下大静脈フィルターの適応も考慮される。
**予防法が確立された後には、クラス b となる可能性もある。

一時留置型下大静脈フィルターの適応

数週間の間、急性肺血栓塞栓症が予防できればよい病態が適応の原則である。

Class : なし

Class a : なし

Class b :

抗凝固療法中の急性肺血栓塞栓症例
深部静脈血栓症のカテーテル治療時
一時的に抗凝固療法禁忌状態となる肺血栓塞栓症や深部静脈血栓症例
肺血栓塞栓症や深部静脈血栓症例に対する肺動脈血栓摘除術、血栓溶解術などを施行する際の予防使用
エビデンスの集積により Class a となる可能性もある。

【勧告の程度】

永久留置型下大静脈フィルターと一時留置型下大静脈フィルターの適応基準を前記した。

2 慢性肺血栓塞栓症

1 診断

治療対象疾患としての特発性慢性肺血栓塞栓症 (肺高血圧型) の診断は、厚生労働省特定疾患呼吸不全調査研究班の作成した診断基準に準拠してすすめる (表 7)。労作時息切れを呈する患者を診た場合、本症を疑うことが重要である。診断の手順としては、まず疑い症例を選

表7 特発性慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）の診断の手引き

器質化した血栓により、肺動脈が慢性的に閉塞を起こした疾患である慢性肺血栓塞栓症のうち、肺高血圧型とはその中でも肺高血圧症を合併し、臨床症状として労作時の息切れなどを強く認めるものをいう。

(1) 主要症状および臨床所見

Hugh-Jones 度以上の労作時呼吸困難または易疲労感が3ヶ月以上持続する。

急性例にみられる臨床症状（突然の呼吸困難、胸痛、失神など）が、以前に少なくとも1回以上認められている。

下肢深部静脈血栓症を疑わせる臨床症状（下肢の腫脹および疼痛）が以前認められている。

肺野にて肺血管性雑音が聴取される。

胸部聴診上、肺高血圧症を示唆する聴診所見の異常（音肺動脈成分の亢進、第 音、肺動脈弁弁口部の拡張期雑音、三尖弁弁口部の収縮期雑音のうち少なくとも1つ）がある。

(2) 検査所見

動脈血液ガス所見

(a) 低炭酸ガス血症を伴う低酸素血症 (PaCO_2 35 Torr, PaO_2 70 Torr)

(b) AaDO_2 の開大 (AaDO_2 30 Torr)

胸部 X 線写真

(a) 肺門部肺動脈陰影の拡大（左第 弓の突出、または右肺動脈下行枝の拡大；最大径 18 mm 以上）

(b) 心陰影の拡大 (CTR 50%)

(c) 肺野血管陰影の局所的な差（左右または上下肺野）

心電図

(a) 右軸偏位および肺性 P

(b) V1 での R 5 mm または $R/S > 1$, V5 での S 7 mm または $R/S < 1$

心エコー

(a) 右室肥大、右房および右室の拡大、左室の圧排像

(b) ホドプラ法にて肺高血圧に特徴的なパターンまたは高い右室収縮期圧の所見

肺換気・血流スキャン

換気分布に異常のない区域性血流分布欠損 (segmental defects) が、血栓溶解療法または抗凝固療法施行後も6ヶ月以上不変あるいは不変と推測できる。推測の場合には、6ヶ月後に不変の確認が必要である。

肺動脈造影

慢性化した血栓による変化として (a) pouch defects, (b) webs and bands, (c) intimal irregularities, (d) abrupt narrowing, (e) complete obstruction の5つの少なくとも1つが証明される。

右心カテーテル検査

(a) 慢性安定期の肺動脈平均圧が 25 mmHg 以上を示すこと。

(b) 肺動脈楔入圧が正常 (12 mmHg 以下)

(3) 除外すべき疾患

以下のような疾患は、肺高血圧症ないしは肺血流分布異常を示すことがあるので、これらを除外すること。

左心障害性心疾患

先天性心疾患

換気障害による肺性心

原発性肺高血圧症

膠原病性肺高血圧症

大動脈炎症候群

肺血管の先天性異常

肝硬変に伴う肺高血圧症

肺静脈閉塞性疾患

(4) 診断基準

以下の項目をすべて満たすこと。

新規申請時

(a)(1) 主要症状および臨床所見の ~ の項目の を含む少なくとも1項目以上の所見を有すること

(b)(2) 検査所見の ~ の項目のうち2項目以上の所見を有し、肺換気・血流スキャン、又は肺動脈造影の所見があり、右心カテーテル検査の所見が確認されること。

(c)(3) 除外すべき疾患のすべてを鑑別できること。

更新時

(a)(1) 主要症状および臨床所見の ~ の項目の を含む少なくとも1項目以上の所見を有すること

(b)(2) 検査所見の ~ の項目の を含む少なくとも1項目以上の所見を有すること。

(c)(3) 除外すべき疾患のすべてを鑑別できること。

別する方法として、表 7 に示した症状および臨床所見を参考にしながら、胸部 X 線写真上異常所見のみられる患者のみならず肺野に所見が乏しい患者では、積極的に動脈血液ガス分析を施行する必要がある。低炭酸ガス血症をとまなう低酸素血症をみた場合、心電図、心エコー検査、肺機能検査で他の心肺疾患の鑑別を行うと同時に右室拡大や右室肥大など右心負荷の存在を確認する。さらに診断を確定するには、肺換気・血流シンチにて換気分布の異常を伴わない肺血流分布異常が6ヶ月以上不変であること、もしくは肺動脈造影にて特徴的な所見である、a) pouch defects (血栓の辺縁がなめらかに削られることにより造影上丸く膨らんで小袋状に見える変化)、b) webs and bands (血栓の器質化にともない肺動脈再疎通を示す帯状狭窄)、c) intimal irregularities (血管壁の不整)、d) abrupt narrowing (急激な先細り)、e) complete obstruction (完全閉塞)の5つの少なくとも1つ以上が証明されること、加えて右心カテーテル検査にて肺動脈楔入圧正常で平均肺動脈圧が 25 mmHg 以上であること、を確認する必要がある。予後判定のために肺血管抵抗を測定するためにも心臓カテーテル検査は有用である。

【勧告の程度】

- | | |
|---------------|-------|
| 1. 肺動脈造影： | Class |
| 2. 造影ヘリカル CT： | Class |

2 | 治療

1) 内科的治療

慢性肺血栓塞栓症は半年間以上にわたって肺血流分布ならびに肺循環動態が変化しない症例と定義される。本症の治療は適応があれば肺動脈血栓内膜摘除術が行われるが、手術適応がない場合には対症的な内科治療を選択せざるを得ず、またその有効性には限界がある。

治療法

再発予防：

先天性・後天性の血栓性素因を有する慢性肺血栓塞栓症に対しては終生のワルファリン治療が必要と考えられる。ワルファリンは INR 1.5~2.5 を目標に投与量を決定する。抗凝固療法の施行にも関わらず肺血栓塞栓症を反復する例は恒久的下大静脈フィルター植え込み術を考慮する。

肺高血圧・右心不全対策：

- (a) 安静と水分摂取の制限
- (b) 利尿薬
フロセミド、スピロノラクトン
- (c) 強心薬
いずれも右心機能低下例、右心不全悪化時に経験的に使用されている。
ジギタリス、ピモベンダン、デノパミン、ドーパミン、ドブタミン
- (d) 肺血管拡張薬
ベラプロストナトリウム、ボセンタン、シルデナフィル

これらの経口薬は理論的には肺血管を拡張し右心負荷を減じる可能性が期待されるが、本症に対する有効性を示すエビデンスは得られていない。

プロスタサイクリン持続静注療法

肺動脈血栓内膜摘除術前に短期投与され、肺血行動態が改善する報告はなされているが、長期投与の有効性を示すエビデンスは得られていない。

低酸素血症対策：

肺高血圧症に対する在宅酸素療法の保険適応は認められており、慢性肺血栓塞栓症で肺高血圧症合併例、低酸素血症を伴い呼吸不全の定義に合致する症例は在宅酸素療法を導入する。

肺移植

肺動脈血栓内膜摘除術の適応でない重症の末梢型慢性肺血栓塞栓症で肺移植の可能性を検討する場合がある。

【勧告の程度】

- | | |
|---------------------|---------|
| 1. 抗凝固療法： | Class a |
| 2. 酸素療法/在宅酸素療法： | Class b |
| 3. 肺高血圧症に対する血管拡張療法： | Class b |
| 4. 右心不全に対する強心薬： | Class b |
| 5. 肺移植： | Class b |

2) 外科的治療

側方開胸法による血栓内膜摘除術

慢性肺動脈血栓塞栓症に対する治療として血栓内膜摘除術はほぼ確立された術式といえる。側方開胸法は、超低温下間歇的循環停止法を用いた正中切開法が行われるようになる以前に報告されていた術式で、手術適応は

正中切開法と同様であるが、現在は限られた症例、すなわち病変が片肺に優位でしかも末梢性であるような場合に適応があると考えられる。

a. 手術

全例、第4ないしは第5肋間開胸で肺動脈に到達する。葉間溝から剥離をすすめ、各区域動脈を露出し、末梢からの血液の back flow をコントロールするために taping をおこなう。この際、肺実質を傷つけ出血を来さないように十分注意しながら丁寧に剥離をすすめる必要がある。人工心肺は用いず、ヘパリン投与後、左右いずれかの主肺動脈を遮断、肺動脈圧の推移を約5分間観察し、肺動脈圧が体血圧を凌駕しないことを確認した後、葉動脈に切開を加え、血栓内膜摘除をはじめ。血栓内膜摘除の剥離面の同定は正中切開法と同様であり、器質化血栓を把持しながら、各区域動脈へむかって剥離をすすめ、鑄型状にちぎれないように引き抜き、摘除する。摘除後、葉動脈の切開線を直接あるいは自己心膜パッチを用いて閉鎖する。

b. 増田らの手術成績

1986年以降、16例に対し側方開胸法を用いた。手術は全例右側方開胸で肺動脈に到達した。なお重篤な不整脈の出現や右心不全、低酸素血症で緊急に人工心肺が必要になった例はなかった。のちに2例に左開胸を追加し、二期的に手術を施行した。手術死は2例(12.5%)で死因は術後肺炎と術後肺水腫であった。術後生存例では平均肺動脈圧、心係数、肺血管抵抗はいずれもすみやかに改善したが、 PaO_2 は術後経過とともに徐々に改善し、6ヵ月後には有意に改善を示した。遠隔期死亡は3例で術後4220日目、1891日目、1173日目にそれぞれ死亡した。うち突然死が2名、心不全死が1名でいずれも本症との関連を疑わせた。

c. まとめ

側方開胸法による手術ならびに成績を述べた。本術式は両側肺動脈に一次的に到達できない反面、病変が片肺に優位でしかも末梢性であるような場合に適応があると考えられる。

【勧告の程度】

側方開胸法による血栓内膜摘除術： Class a

超低体温法

a. 外科的適応

本症の治療方針を決定するには肺動脈造影、胸部CT、血管内超音波法、右心カテーテル検査などの所見が重要である。本症に対する手術適応として、Dailyらは肺血

管抵抗 $300 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 以上、肺動脈造影で閉塞性病変を肺葉動脈まで認めること、Jamiesonらは、1) 平均肺動脈圧 30 mmHg 以上、肺血管抵抗 $300 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 以上、2) 血栓の中枢端が手術的に到達しうる部位にあること、3) 重篤な合併症がないことなどをあげている。手術適応の決定には肺動脈の閉塞形態と臨床症状(NYHA 度以上で非ショック例)が重要である。肺動脈の閉塞形態ではマクロ型が良い手術適応であり、閉塞が末梢性であるミクロ型は現在では手術困難である。このため手術適応の決定には、肺葉動脈から区域動脈に閉塞や狭窄性病変が存在して、肺動脈壁が肥厚していることを正しく診断することが重要である。

b. 手術術式

急性肺血栓塞栓症と異なり、本症で見られる血栓は淡白色を呈していて、器質化した血栓が肺動脈壁に固く付着しているため、手術ではこの器質化血栓を肺動脈内膜とともに摘除する必要がある。胸骨正中切開、超低体温間歇的循環停止法による両側肺の血栓内膜摘除術はDailyら、Jamiesonら San Diego グループによって確立された方法である。本症は通常両側病変であり、両側肺へ同時にアプローチできること、合併する他の心病変にも対応可能なこと、開胸による肺出血の危険が少ないことなどにより、現在では慢性の本症に対する標準術式となっている。

1) 本法による血栓内膜摘除術の要点

慢性例では内膜摘除を伴わない血栓塞栓摘除は全く有効ではない。このため血栓内膜摘除を行うに際して剥離面の決定が第一に重要となる。内弾性板と中膜の間が理想的な剥離面である。第二に重要な点は器質化血栓は強固でちぎれにくいので、血栓内膜を少しずつ剥離して引っ張りながら末梢側に剥離を進めて行き、区域動脈まで樹枝状に器質化血栓を内膜とともに摘除することである。第三に無血術野を得ることが重要である。このためにJamieson剥離子は有用であるし、適宜間歇的に循環停止を行う。一回の循環停止時間は15分までとして、必要なら静脈酸素飽和度が90%になるか、10分間は必ず再灌流を行って再度循環停止とする。本術式の問題点としては閉塞性病変が末梢性であって、正中到達法では手術的に血栓内膜摘除が施行できない症例をどうするか、また壁在血栓が脆くて引っ張りながらの剥離ができない症例をどう対処するかにある。

2) 血栓内膜摘除の手術手順

(1) 術前準備：貧血のない症例では自己血採血を施行する。深部静脈血栓症を認める症例や、明らかに既往のある症例では下大静脈フィルターを挿入しておく。術

中のモニターとして中枢温 (咽頭温)・動脈圧・パルスオキシメーター, 経食道エコー, Swan-Gantz カテーテルを準備する。肺出血に備えた分離気管内挿管と頭部を包む氷嚢を用意する。

(2) 胸骨正中切開後, 上行大動脈送血, 上大静脈 (直接) と下大静脈 (右房より) の 2 本脱血にて体外循環を開始する。冷却を始めて心室細動となったら右上肺静脈から左房ベントを挿入する。

(3) 冷却中に上大静脈を右房から無名静脈まで全周性に剥離する。左右の肺動脈前面を右は右上肺静脈下まで, 左は心膜翻転部まで剥離する。

(4) 右肺動脈血栓内膜摘除: 上大静脈と上行大動脈の間に開創器をかけ, 右肺動脈の前面中央を上行大動脈の下より右上肺静脈下まで切開する。後壁で剥離層をみつめて血栓内膜摘除を開始するが, 中枢温が 18 で間歇的循環停止として, Jamieson 剥離子を用いて区域動脈に向かい血栓内膜摘除を続行する。一回の循環停止時間は 15 分までとし, 10 分間または SVO_2 が 90% 以上に回復するまで全身灌流を再開する。

(5) 左肺動脈血栓内膜摘除: 心ネットで右側下方に心臓を引き, 左肺動脈をベント挿入部より心膜翻転部まで切開する。ベントチューブを右肺動脈内に挿入, 同様に剥離層を決定して間歇的循環停止下に血栓内膜摘除を区域動脈に向けて行う。

(6) 復温が完了してから人工心肺の離脱を試みる。平均肺動脈圧が 30 mmHg 以下に低下していると順調に離脱可能であるが, 肺動脈圧が体血圧と等圧となったり, 気道出血を多量に認める症例では, PCPS を装着してから体外循環を終了してプロタミンを投与する。

(7) 術後数週して心嚢液貯留による心タンポナーデを合併することがあるため, 予防のために, 左側心膜を大きく切徐して開窓して, 左胸腔内にもドレーンを挿入する。

3) 術後管理

PCPS を装着して ICU に入室した症例では, 2~3 日時間をかけて離脱を試みる。輸血はできる限り自己の貯血血液を用いる。術後の再灌流障害による肺浮腫や気管内出血は最も注意すべき合併症である。呼吸不全が遷延化したら長期に PEEP をかけながら人工呼吸管理を慎重に行う。気道出血やドレーンからの出血が心配なくなったらヘパリンを開始し, ワーファリンの経口投与に変更して行く。肺高血圧が持続する症例では血管拡張薬 (PGE_1 , PGE_2 など) と, カテコラミン投与により長期にわたる右心不全管理を要する。

c. 外科治療の成績

本症に対する超低体温循環停止下の血栓内膜摘除術の手術成績は, Daily らは 11.7% (12/103), 12.6% (16/127), Jamieson らは 8.7% (13/150), 1990 年からの 357 例では 5.1%, 最近の報告では Tscholl らは 10.1% (7/69), Thistlethwaite らは 6% (66/1100), 安藤らの待機手術 55 例では 3 例 (5.5%) の手術死亡であった。安藤らの本症の手術成績: 2003 年 4 月までに国立循環器病センターと藤田保健衛生大学医学部胸部外科で本症の 75 例に上記の方法で外科治療を施行した。年齢は 21~75 歳 (平均 54 歳) で, 女性が男性の 2 倍多く, 若年者は男性の比率が多かった。全症例で低酸素血症, 高度の肺高血圧, 低心拍出を有して NYHA3 度以上であった。血栓性素因は 17 例 (23%), 深部静脈血栓症は 41 例 (55%) に認められた。手術の種類として待機手術が 71 例, 心不全と呼吸不全が増悪して施行した緊急手術が 4 例あった。手術成績は緊急例では手術死亡 3 例と不良であったが, 待機手術 71 例では手術死亡 5 例 (7.0%) と良好であった。耐術 67 例では 4 例が術後も 1 度に留まったが, 他の 63 例では著明な臨床症状と呼吸循環動態の改善が得られた。

【勧告の程度】

超低体温循環停止法による肺動脈血栓内膜摘除術:
Class



3 深部静脈血栓症

1 診断

1) 基本的アプローチ

深部静脈血栓症では, 問診や診察からの疑診患者に対して, 定量検査による客観診断で選別し, 画像検査により確定診断する (図 3)。定量検査は省略してもよい。

2) 問診と診察

問診では, 深部静脈血栓症や肺血栓塞栓症の症状や所見と共に, 静脈血栓の成因に関係する危険因子を確認する。現病歴では, 腫脹, 疼痛, 色調変化がある場合には可能性が高い。

既往歴の外傷や手術, また家族歴の深部静脈血栓症に留意する。診察では, 下腿筋の硬化や圧痛があれば可能性が高い。

図3 診断のダイアグラム

問診・診察

危険因子，症状，所見

疑 診

定量検査

エコー検査：非侵襲

脈波計：非侵襲

D-ダイマー：低侵襲

血栓シンチ：低侵襲

客観診断

画像検査

静脈エコー：非侵襲

造影 CT：低侵襲

静脈造影：侵襲

確定診断

3) 定量検査

非侵襲的検査では、エコー検査や脈波計により血流変化から選別する。低侵襲的検査では、D-ダイマーによる深部静脈血栓症の有無、そして血栓シンチグラムにより深部静脈血栓症の再発を判定する。

4) 画像検査

静脈造影は、最も信頼性が高い検査ではあるが、侵襲性が高いので低侵襲的検査を優先する。非侵襲的な静脈エコーが第一選択である。静脈エコーは、高い感度と特異度があるが、部位や経験で信頼性が異なる。低侵襲的な造影 CT は、静脈エコーが難しい部位で使用するが、診断精度の根拠が乏しい。

確定診断の根拠として、静脈エコーでは、血栓エコー所見、静脈非圧縮所見がある。静脈造影や造影 CT では、血栓輪郭造影所見、静脈充填欠損所見がある。

【勧告の程度】

1. 定量検査	エコー検査，脈波計，D-ダイマー	Class a
	血栓シンチ	Class b
2. 画像検査	静脈造影	Class
	静脈エコー	Class a
	造影 CT，MRV	Class b

2 | 治療

治療目的は急性期の静脈血栓症再発と肺血栓塞栓症発症の予防、および晩期の血栓後症候群発症の予防である。ヘパリンとワルファリンは最も有用である。血栓溶解療法については、日本における保険適応上の許容投与量が低いので、有効性が確立しているとは言えない。血栓除去術は静脈血栓症が広範に存在し症状が強く発症後早期である場合に有効である。抗血栓療法の効果は D-ダイマーによるモニタリングが有効である。治療における日本のエビデンスは限られており、放射線被曝量、再発率、肺血栓塞栓症の発症率、静脈弁の温存、患者の満足度、医療費等を含めて今後検討する必要がある。

1) 抗凝固療法

a. ヘパリン

出血、ヘパリン依存性血小板減少症、骨粗鬆症に注意する。未分画ヘパリンの半減期は約 60 分である。緊急の場合、1 mg の硫酸プロタミンで 100 単位のヘパリンを中和できる。APTT 値をコントロール値の 1.5 倍から 2.0 倍になるようにヘパリン投与量を調節 [Class] して 5~10 日間持続する [Class a]。低分子量ヘパリンは出血しにくいとされているが日本では深部静脈血栓症に適用がない。

b. ワルファリン

出血と催奇性に注意する。急速飽和を行う場合には皮膚壊死と血栓症再発に注意する。一般に最初の 3 日間はヘパリンを併用する [Class]。初期は PT-INR で 2.0 から 3.0 に調節する [Class a]。PT が 3.0 を超えると出血する可能性が高くなる [Class]。長期投与する場合には PT-INR = 1.5~2.0 に調節する [Class]。外科手術など一過性の危険因子のみの場合は 3 ヶ月間、危険因子なしあるいは先天性の凝固異常症が存在する場合には 6 ヶ月以上投与が目安となる。特にループス・アンチコアグラントあるいは抗カルディオリピン抗体陽性の患者ではさらに長期投与が必要である [Class]。また、プロテイン C 欠乏症やプロテイン S 欠乏症ではワルファリン投与中でも深部静脈血栓症を発症する可能性があるため注意が必要である。さらに、2 回以上再発を認めた場合、あるいは 1 回目でも血栓症とともに進行癌が存在する場合には抗凝固療法を続ける必要がある [Class]。

2) 線溶療法

一般に出血および出血の危険性が高い患者には投与しない。発症後 7 日以内(3 日以内が最も有効)が有効であ

る [Class]。短期間に高濃度の治療を行う。一例として、未分画ヘパリン投与下に初回ウロキナーゼ 4800 単位/kg を 1 時間で点滴静注して、その後 6 時間毎にウロキナーゼ 1200 単位/kg を 1 時間で点滴静注を繰り返す、計 96 万単位でウロキナーゼを中止する [Class a]。

3) 外科的血栓除去術

急性で広範な深部静脈血栓症で発症後 10 日未満の患者が対象となる [Class a]。一時留置下大静脈フィルターを挿入して陽圧呼吸下に血栓除去を行う。腸骨静脈はフォガティーカーテテル、末梢はエスマルヒ駆血帯または用手圧迫により血栓除去を行う。開存性を担保する目的で一時的な動脈 静脈瘻を併設する場合がある [Class a]。

4) カテーテル血栓溶解療法

カテーテル先端を血栓内あるいは近傍に入れて血栓溶解薬をゆっくり注入し血栓溶解をはかる方法が一部の施設で行われている。血栓溶解薬の使用量を節約できる [Class b]。

5) 弾力ストッキング

疼痛が消失した後に下肢弾力ストッキングを着用し、下肢腫脹の軽減と二次性静脈瘤の発症を予防する [Class]。

【勧告の程度】

- | | | |
|-------------|-------|-----|
| 1. ヘパリン | Class | , a |
| 2. ワルファリン | Class | , a |
| 3. ウロキナーゼ | Class | , a |
| 4. 外科的血栓除去術 | Class | a |
| 5. 弾力ストッキング | Class | |

4 静脈血栓塞栓症の予防

静脈血栓塞栓症は、手術後や出産後、あるいは急性内科疾患での入院中などに多く発症し、時に不幸な転帰をとることから、その発症予防が非常に重要となる。また本性は臨床診断率の向上だけでは予後の改善は達成できず、本症の発症予防が不可欠となる。

1) 静脈血栓塞栓症のリスクレベルの評価法と対応する予防法

予防の対象は主に入院患者とし、静脈血栓塞栓症の一次予防を目的とした。リスクレベルは、低リスク、中リスク、高リスク、最高リスクの 4 段階に分類した(表 8)。各々の手術や疾患のリスクレベルは、付加的な危険因子(表 9)を加味して総合的に評価する。対応する予防法は、抗凝固療法による薬物的予防法より理学的予防法の比重を高めて推奨した。最高リスクでは抗凝固療法を積極的に推奨しているが、出血のリスクが高い場合には理学的予防法のみも施行も考慮する。

2) 静脈血栓塞栓症の予防方法

a. 早期歩行および積極的な運動

静脈血栓塞栓症の予防の基本である。早期離床が困難な患者では、下肢の挙上やマッサージ、自動的および他動的な足関節運動を実施する。

b. 弾力ストッキング

出血などの合併症がなく、簡易で値段も比較的安いという利点がある。入院中は、術前術後を問わず、リスクが続く限り終日装着する。

c. 間欠的空気圧迫法

高リスクでも有意に静脈血栓塞栓症の発生頻度を低下させ、特に出血の危険が高い場合に有用となる。原則として、手術前、あるいは手術中より装着を開始し、少なくとも十分な歩行が可能となるまで装着する。止むを得

表 8 リスクの階層化と静脈塞栓血栓症の発生率、および推奨される予防法

リスクレベル	下腿 DVT (%)	中枢型 DVT (%)	症候性 PE (%)	致死性 PE (%)	推奨される予防方法
低リスク	2	0.4	0.2	0.002	早期離床および積極的な運動
中リスク	10~20	2~4	1~2	0.1~0.4	弾力ストッキングあるいは間欠的空気圧迫法
高リスク	20~40	4~8	2~4	0.4~1.0	間欠的空気圧迫法あるいは低用量未分画ヘパリン
最高リスク	40~80	10~20	4~10	0.2~5	(低用量未分画ヘパリンと間欠的空気圧迫法の併用)あるいは(低用量未分画ヘパリンと弾力ストッキングの併用)

最高リスクにおいては、必要ならば、用量調節未分画ヘパリン(単独)、用量調節ワルファリン(単独)を選択する。DVT = deep vein thrombosis; PE = pulmonary thromboembolism.

表9 静脈塞栓症の付加的な危険因子の強度

危険因子の強度	危険因子
弱い	肥満 エストロゲン治療 下肢静脈瘤
中等度	高齢 長期臥床 うっ血性心不全 呼吸不全 悪性疾患 中心静脈カテーテル留置 癌化学療法 重症感染症
強い	静脈塞栓症の既往 血栓性素因 下肢麻痺 ギプスによる下肢固定

ず手術後から装着する場合などで、使用開始時に深部静脈血栓症の存在を否定できない場合には、十分なインフォームド・コンセントを取得して使用し、肺血栓塞栓症の発生に注意を払う。安静臥床中は終日装着し、離床してからも十分な歩行が可能となるまでは、臥床時には装着を続ける。

d. 低用量未分画ヘパリン

8時間もしくは12時間ごとに未分画ヘパリン 5,000 単位を皮下注射する方法である。少なくとも十分な歩行が可能となるまで続ける。血栓形成の危険性が継続し長期

予防が必要な場合には、ワルファリンに切り替えることを考慮する。出血のリスクを十分評価して使用する。特に、脊椎麻酔や硬膜外麻酔の前後では、出血の危険性を十分に評価し、抗凝固療法の減量も考慮する。

e. 用量調節未分画ヘパリン

APTT を正常値上限に調節してより効果を確実にする方法である。最初に約 3,500 単位の未分画ヘパリンを皮下注射し、投与 4 時間後の APTT が目標値となるように、8 時間毎に未分画ヘパリンを前回投与量 ± 500 単位で皮下注射する。未分画ヘパリンは APTT や ACT をモニターしながら静注による投与も可能である。

f. 用量調節ワルファリン

ワルファリンを内服し、PT-INR が目標値となるように調節する方法である。欧米では PT-INR 2.0~2.5 が推奨されているが、わが国では PT-INR 1.5~2.5 が妥当と考えられる。

3) 各領域における予防法の選択

表 10 に主な領域における具体的なリスク分類を提示する。以下に各々の補足事項を付記する。

a. 一般外科手術

厳密な定義はないが、大手術とは全ての腹部手術あるいはその他の 45 分以上要する手術を基本とし、麻酔法、出血量、輸血量、手術時間などを参考として総合的に評価する。抗凝固療法の開始時期は、個々の症例の状況により裁量の範囲が広い。手術前日の夕方、手術開始後、

表 10 各領域の静脈塞栓症のリスクの階層化

リスクレベル	一般外科・泌尿器科・婦人科手術	整形外科手術	産科領域
低リスク	60 歳未満の非大手術 40 歳未満の大手術	上肢の手術	正常分娩
中リスク	60 歳以上、あるいは危険因子のある非大手術 40 歳以上、あるいは危険因子がある大手術	脊椎手術 骨盤・下肢手術 (股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術を除く)	帝王切開術(高リスク以外)
高リスク	40 歳以上の癌の大手術	股関節全置換術 膝関節全置換術 股関節骨折手術	高齢肥満妊婦の帝王切開術 静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因の経膈分娩
最高リスク	静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因のある大手術	「高」リスクの手術を受ける患者に、静脈血栓塞栓症の既往、血栓性素因が存在する場合	静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因の帝王切開術

総合的なリスクレベルは、予防の対象となる処置や疾患のリスクに、付加的な危険因子を加味して決定される。例えば、強い付加的な危険因子を持つ場合にはリスクレベルを一段階上げるべきであり、弱い付加的な危険因子の場合でも複数個重なればリスクレベルを上げることが考慮される。

リスクを高める付加的な危険因子 = 血栓性素因、静脈血栓塞栓症の既往、悪性疾患、癌化学療法、重症感染症、中心静脈カテーテル留置、長期臥床、下肢麻痺、下肢ギプス固定、ホルモン療法、肥満、静脈瘤など。(血栓性素因 = 主にアンチトロンビン欠損症、プロテイン C 欠損症、プロテイン S 欠損症、抗リン脂質抗体症候群を示す)

大手術の厳密な定義はないが、全ての腹部手術あるいはその他の 45 分以上要する手術を大手術の基本とし、麻酔法、出血量、輸血量、手術時間などを参考として総合的に評価する。

あるいは手術終了後から開始する場合があるが、静脈血栓塞栓症のリスクと出血のリスクを勘案して決定する。

b. 泌尿器科手術

経尿道的手術は低リスク、癌以外の疾患に対する骨盤手術は中リスク、前立腺全摘術や膀胱全摘術は高リスクとみなす。腎手術などの腹部泌尿器科手術では、骨盤泌尿器科手術に準じた予防法を選択する。厳密な定義はないが、腹部以外の手術(陰囊、陰茎等)や経尿道的手術などは、付加的にリスクがない場合に非大手術と考える。

c. 婦人科手術

良性疾患手術(開腹、経膈、腹腔鏡)、悪性疾患でも良性疾患に準じる手術、ホルモン療法中患者は中リスク、骨盤内悪性腫瘍根治術は高リスクとみなす。

d. 産科領域

合併症その他で長期にわたり安静臥床する妊婦に対しては、ベッド上で下肢の運動を積極的に勧めるが、絶対安静で極力運動を制限せざるを得ない場合は弾性ストッキング着用あるいは間欠的空気圧迫法を行う。長期安静臥床後に帝王切開を行う場合には、術前に静脈血栓塞栓症のスクリーニングを考慮する。静脈血栓塞栓症の既往および血栓性素因を有する妊婦に対しては、妊娠初期からの予防的薬物療法が望ましい。

e. 整形外科手術

股関節骨折は受傷直後より深部静脈血栓症が発生する可能性があり、早期手術早期離床が重要である。理学的予防法施行が困難である下腿骨折は、早期手術ができなかった場合に抗凝固療法を施行してもよい。キアリ骨盤骨切り術や寛骨臼回転骨切り術は、人工股関節全置換術に準じて抗凝固療法を施行してもよい。脊椎手術は血腫による神経麻痺が発生する可能性があり、予防的な抗凝固療法は施行すべきでない。

f. 脳神経外科手術

脳腫瘍以外の開頭術は中リスク、脳腫瘍の開頭術は高リスクとみなす。大量のステロイドを併用する場合には、さらにリスクが高くなるものとする。抗凝固療法による予防は、手術後出血性合併症の危険がなるべく低くなってから開始する。

g. 重度外傷

多くの重度外傷患者は、複数の静脈血栓塞栓症の危険因子を有しており、高リスクとみなす。抗凝固療法の禁忌となる出血がない場合、高リスク群では受傷部位の一次止血が確認されれば低用量未分画ヘパリンを開始する。

h. 脊髄損傷

急性期の脊髄損傷は高リスクとみなし、慢性期も可能な限り予防を続けるべきである。

i. 熱傷

エビデンスは乏しいが、リスクが高い場合にはその予防を検討すべきである。

j. 内科領域

心筋梗塞、呼吸不全、重症感染症患者、炎症性腸疾患は中リスクとみなし、脳卒中で麻痺を有する場合やうつ血性心不全患者は高リスクと見なす。また、内科集中治療症例では危険因子が重複することが多く、リスクの程度に応じた静脈血栓塞栓症の予防を徹底する。

【勧告の程度】

1. 低リスクにおける早期離床および積極的な運動: Class
2. 中リスクにおける弾性ストッキング: Class
3. 中リスクにおける間欠的空気圧迫法: Class a
4. 高リスクにおける間欠的空気圧迫法および低用量未分画ヘパリン: Class a
5. 最高リスクにおける(低用量未分画ヘパリンと間欠的空気圧迫法の併用)および(低用量未分画ヘパリンと弾性ストッキングの併用): Class a