

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)

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欧米に多い疾患とされるが、我が国においても生活様式の欧米化、高齢者の増加、本疾患に対する認識および各種診断法の向上に伴い、最近増加

している救急疾患である。本性は最近エコノミークラス症候群としてマスコミで注目されているが、一般外科や産婦人科・整形外科などの術後に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つでもある。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、術後は臨床症状と呼吸循環動態が著明に改善して、生活の質の向上が得られるようになった。肺血栓塞栓症においては、とくに急性例では早期に診断して適切な治療を行わなければならない。慢性例における予後改善には、内科・外科・放射線科などの総合的治療戦略を要する。その成因や病態はまだ十分に解明されていないが、深部静脈血栓症が大きく関与している。しかし診断および治療に関しては確固たるエビデンスが極めて乏しい現状にある。

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。なお、ガイドライン作成に当たってはできる限りこれまで報告されたエビデンスを重視して、多くの班会議での検討を重ねた上に一般的なものとした。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、虚血性心疾患、脳血管障害と並んで3大血管疾患として捉えられている欧米と比較して、日本では従来稀な疾患と考えられてきた。しかし、高齢化社会の到来、食生活の欧米化、診断率の向上といった様々な原因により、肺血栓塞栓症はわが国においても確実に増加してきており、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1988年の591人から1998年の1655人へと約2.8倍に急増している(図1)。実際、臨床現場からも、最近の急性肺血栓塞栓症の増加傾向を指摘する声が多くなっている。しかし、残

念ながら、わが国における発症数に関する疫学的調査はほとんど行われていないのが実情である。Kumasakaらの疫学的調査によると1996年のわが国における発症数は1年間で3,492人(95%信頼区間3,280~3,703人)であり、人口100万人当たり換算すると28人と推定している¹⁾。米国における人口100万人当たり500人前後の発症数と比較すると、人口当たりの発症数は米国の約18分の1ということになり、アンケート調査を基にした発生頻度には日本と米国間で大きな隔たりが存在することになる。

剖検による発生頻度の調査では、固定肺の連続切片を用いた詳細な検討が行われている。米国のFreimanらは連続61例について64%に²⁾、英国のMorrellらは263例について51.7%に肺血栓塞栓症を認めた³⁾。日本では、中野らがFreimanの方法に準じ、約1年間の連続成人剖検225例の両肺を膨張固定し、約1cm間隔に前額断スライスを作成し、肺動脈末梢までの十分な観察を行った結果、54例(24%)に肺血栓塞栓症を認めた⁴⁾。また、中村らは、5年間の成人剖検315例に対し、約15mm間隔に縦切して検索したところ、57例(18%)に肺血栓塞栓症を認めている⁵⁾。

図1

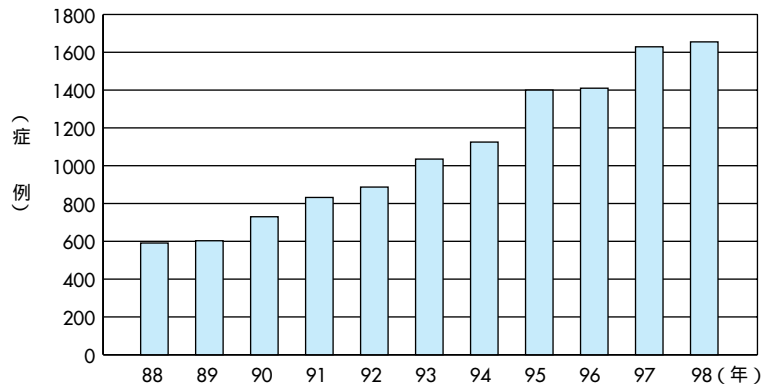
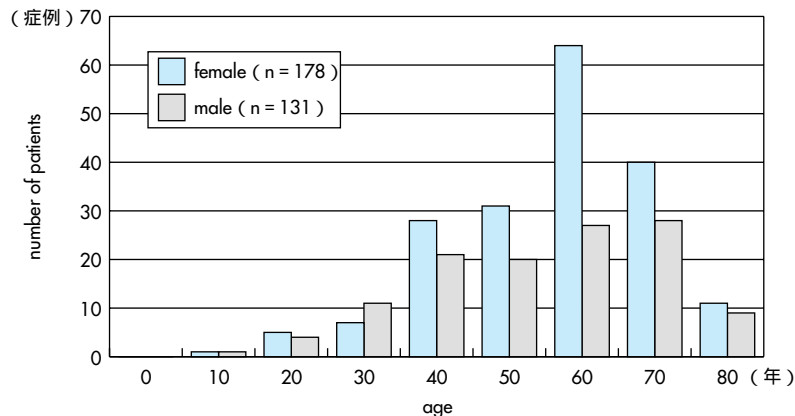


図2



一般的な検索方法での検討によると頻度は低くなるが、日本病理剖検輯報の集計結果から調査したわが国における肺梗塞を含む肺血栓塞栓症の頻度は、年を経るにつれ徐々に増加してきていることが示されている。三重野らの報告でも、1967年 0.92%、1977年 2.03%と増加傾向を示しており⁶⁾、引き続いて行った東北大学と三重大学での共同調査によると、1987年 2.97%、1997年 3.12% とさらに増加し、1967年と比べ3倍以上に増えてきている⁷⁾。肺血栓塞栓症が主病変あるいは死因 (A cause or contributing cause of death at autopsy) となった症例の頻度も 1965年の 0.16% から 1986年の 0.70% と同様に増加してきている。

性別や好発年齢は、日本人に関する調査では、肺塞栓症研究会共同作業部会調査 (図2)⁸⁾ においても、日本静脈学会調査⁹⁾ においても、男性より女性に多く、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。1856年に Rudolf C. 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、血栓形成3大要因としてきわめて重要である。具体的には、先天性危険因子として、プロテイン C 欠損症、プロテイン S 欠損症、アンチトロンピン欠損症、高ホモシステイン血症などが、後天性危険因子としては、手術、肥満、安静臥床、悪性疾患 (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、慢性肺疾患、脳血管障害、抗リン脂質抗体症候群、薬剤 (エストロゲン、ステロイド、クロルプロマイドなど)、長距離旅行 (traveller's thrombosis) などが挙げられる。欧米人の中では、静脈血栓の重要な先天性危険因子とされる活性化プロテイン C 抵抗性 (APC resistance) の原因のひとつである第 V 因子 Leiden 変異やプロトロンビン遺伝子変異 (prothrombin G20210A) は、日本人ではみつかっておらず、日本人と欧米人との間の発生頻度差に大きく影響していると考えられている。

肺塞栓症研究会共同作業部会調査の結果⁹⁾ によれば、急性肺血栓塞栓症と確定診断された 309 例中、院外発症 150 例 (49%)、院内発症 159 例 (51%) と院内での発症が多く、院内発症例のうち、110 例 (69%) が術後症例であった。特に、整形外科領域 34 例、産婦人科領域 25 例、消化器外科領域 20 例と腹部・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 44%、BMI > 26.4 の肥満 34%、長期臥床 23%、悪性腫瘍 23%、外傷、骨折後 9%、血栓性素因 6

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 高ホモシステイン血症 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 5 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

%で、さらにその他にも、妊娠出産、血管カテーテル検査、慢性心疾患、中心静脈カテーテル留置、慢性呼吸不全、脳血管障害といった危険因子を有する症例が含まれた。

エコノミークラス症候群は、航空機利用に伴って生じた静脈血栓塞栓症を指す名称である。長時間の同一姿勢や機内の低湿度、脱水傾向などが原因として考えられている。パリ、シャルルドゴール空港における調査では、飛行距離が 2500 km 未満での発症例はなかったのに対し、10,000 km 以上では 100 万人当たり 4.77 人が発症し、飛行距離が長くなるほど発症率が高いことが示された¹⁰⁾。日本における調査としては、(財)航空医学研究センターの三浦らによるアンケート調査があり、エコノミークラス症候群 44 例 (確定診断 42 例、強い疑診例 2 例) (男性 3 例、女性 41 例) で、平均年齢 61.0 ± 9.9 歳、平均搭乗時間 11.6 ± 1.6 時間、座席はエコノミークラス 31 例、ビジネスクラス 6 例、不明 7 例、うち死亡 4 例であった。座席位置は窓側 11 例、中側 8 例、通路側 6 例、離席回数 0.5 ± 0.8 回であったと報告している。日本

における発症頻度は 1999 年で 1,000,000 人当たり 0.18 人と極めて稀であった¹¹⁾。しかし、静脈血栓塞栓症は、エコノミークラスに限らず、ビジネスクラスでも生じること、更には、航空機に限らず長時間の移動の場合には、自動車、列車、船舶などでも、起こりうることより、本来は、旅行者血栓症 (traveller's thrombosis) と呼ぶのが適当である。

3) 発症状況

本症の塞栓源の多くは、下肢、骨盤内静脈の血栓であるため、起立、歩行、排便など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。

肺塞栓症研究会共同作業部会調査研究では、急性肺血栓塞栓症 309 例中、発症時の誘因が明らかな症例は 108 例であり、そのうちの 57% が起立や歩行、22% が排便あるいは排尿に伴って発症していた⁸⁾。Yamada らの報告においても、138 症例中、発症状況が明らかな 57 症例において、排便・排尿に伴った発症は 53% を占めていた¹²⁾。発症状況の明らかな症例には、安静解除後の起立、歩行や排便、排尿が多いことは特筆すべきことである。

4) 病態

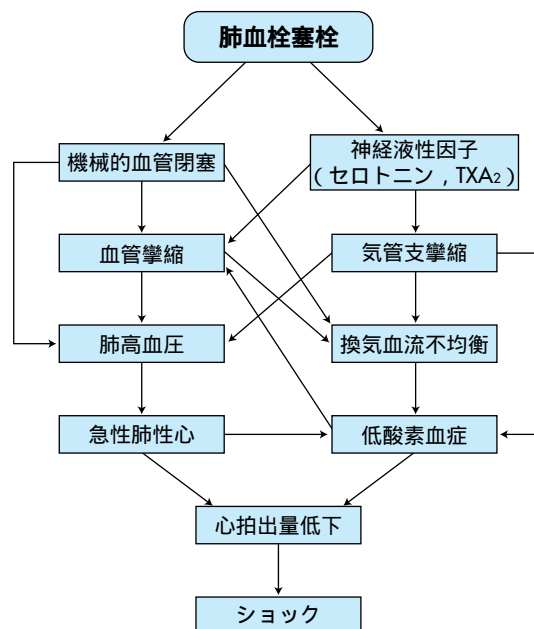
a. 急性肺血栓塞栓症の病態

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。肺血管床を閉塞する血栓の大きさ、患者の有する心肺予備能、肺梗塞の有無などにより、発現する臨床症状の程度も、無症状から突然死を来すものまでさまざまであり、そうした臨床像の多彩さや元々の基礎疾患による症状所見により、見過ごされる危険性が指摘されており、診断にあたって注意を要する点である。

急性肺血栓塞栓症の主たる病態は、急速に出現する肺高血圧および低酸素血症である(図3)。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^{13, 14)}。また、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、神経液性因子の関与により引き起こされる¹⁵⁾。

機械的閉塞による肺血管床の減少は肺血栓塞栓症にお

図3 急性肺血栓塞栓症の病態生理



ける肺血管抵抗増加の主たる原因である。急性肺血栓塞栓症では、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言われている。既往に心肺疾患を有しない場合には、肺血管床の減少程度と平均肺動脈圧の上昇程度は比例することが動物実験及び臨床検討にて示されている^{16, 17)}。元来、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 といわれている¹⁸⁾。従って、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。発症前の心肺疾患の有無は、肺血栓塞栓症の発症後の臨床症状や所見の程度に強く反映し、既往心肺疾患を有する症例では、より小さな塞栓でも重症化につながる。右室後負荷増大時の心拍量減少のメカニズムとしては、冠血流低下に伴う右室あるいは左室自身の心筋虚血^{19, 20)}、右室拡張により左室拡張末期容積が減少する reverse Bernheim effect²¹⁾などが考えられている。

しかし、解剖学的肺血管床閉塞だけで循環動態の変化を説明しきれない例も多く、次に述べる神経液性因子の関与が想定された。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。現在、液性因子としてセロトニン、トロンボキサン A₂ 等が知られており、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ピ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 thrombin 形成抑制²²⁾ や抗血小板剤投与によって阻害されることが実証されている^{23, 24)}。

急性肺血栓塞栓症患者にヘパリンの静脈内投与後、maximal expiratory flow rate の速やかな改善と肺抵抗の低下を認め、セロトニンが、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。

急性肺血栓塞栓症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²⁵⁾。

b. 肺梗塞症の病態

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% に合併する^{26, 27)}。肺組織は、他の組織と異なり、(1) 肺動脈、(2) 気道、(3) 気管支動脈の3つの酸素供給路を有すること、更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²⁸⁾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。臨床及び実験データにて、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。Dalen ら²⁹⁾は、気管支細動脈と肺細動脈の末梢側に交通チャンネルが存在し、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。末梢肺動脈での閉塞では、狭い範囲に高圧の側副血流が流入するため、毛細血管圧が上昇し、容易に肺

実質への出血が起こりやすいと述べている。また、左室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³⁰⁾。肺梗塞症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。

c. 奇異性塞栓

急性肺血栓塞栓症では、卵円孔開存症例において、右房圧の上昇に伴い、右左シャントの血流に乗って、奇異性塞栓が生じることがあり、急性肺血栓塞栓症において、卵円孔開存は予後増悪因子とされている³¹⁾。

5) 重症度分類

国外の学会によるガイドラインや研究者の定義によって、急性肺血栓塞栓症の重症度分類は少しずつ異なっているものの、最近の動向としては、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、以下にあげるような、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(表2)。European Society of Cardiology (ESC) の Task Force のなかでも次のような分類が用いられている³²⁾。

広汎型 (massive): 血行動態不安定症例 (新たに出現し

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

表3 Greenfield 分類

クラス(カテゴリー)	症状と所見	血液ガス (mmHg)	肺動脈閉塞(%)	血行動態
	なし	PaO ₂ 80~90 PaCO ₂ 35~40	< 20	正常
(minor)	不安 過換気	PaO ₂ < 80 PaCO ₂ < 35	20~30	頻脈
(major)	呼吸困難 循環虚脱	PaO ₂ < 65 PaCO ₂ < 30	30~50	右房圧上昇 mPAP > 20 mmHg
(massive)	呼吸困難 ショック	PaO ₂ < 50 PaCO ₂ < 30	> 50	mPAP > 25 mmHg
(chronic)	呼吸困難 失神	PaO ₂ < 70 PaCO ₂ 30~40	> 50	mPAP > 40 mmHg

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)

亜広汎型 (submassive): 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。

非広汎型 (non-massive): 血行動態安定 (上記以外) かつ心エコー上右心負荷ない症例。

Goldhaber は，ほぼ同様の病態を指して，それぞれ massive, moderate to large, small to moderate と称している。その他にも Greenfield らは，臨床症状所見，血液ガス所見，肺動脈閉塞率，血行動態を組み合わせ，表 3 のような重症度分類を提唱している³³⁾，一般的にはあまり用いられていない。

6) 予後と経過

a. 急性期予後

肺塞栓症研究会共同作業部会では，後ろ向き検討ではあるものの，日本におけるまとまった症例数についての予後調査を報告している。この中で，急性肺血栓塞栓症 309 例の死亡率は 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⁸⁾。また，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^{34, 35)}。

ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) の結果では，急性肺血栓塞栓症 2454 例のうち，致死性肺血栓塞栓症は 7.9% であり，すべての原因を含めると 2 週間での死亡率が 11.4%，3 ヶ月間での死亡率は 17.5% であった³⁶⁾。発症時の血行動態不安定例での死亡率は 58.3% であったのに対し，安定例では 15.1% であった。死亡原因は肺血栓塞栓症によるものが 45.1%，癌によるものが 17.6% であった。死亡の独立規定因子としては，心エコーの右室機能低下，70 歳以上の高齢，癌，うっ血性心不全，慢性閉塞性肺疾患，低血圧 (収縮期血圧 < 90 mmHg)，頻呼吸であった。

これ以外にも右心内浮遊血栓の存在³⁷⁾や卵円孔閉存³⁸⁾，さらに最近ではトロポニン値の上昇³⁹⁾は予後不良因子とされる。また，致死性肺血栓塞栓症では，75% は発症から 1 時間以内に死亡，残りの 25% は発症 48 時間以内に死亡するとの報告もある⁴⁰⁾。

b. 慢性期予後と経過

肺塞栓症研究会共同作業部会調査では，平成 6 年 1 月から平成 9 年 10 月までに登録された 533 例中，平成 13 年 3 月まで追跡調査可能であった急性肺血栓塞栓症 219 例について，追跡中の死亡例は 25 例で，死因としては，悪性疾患が 16 例と最も多く，肺血栓塞栓症は 1 例のみであった。生存率は，男性が 58.9%，女性が 79.1% と予後に有意差を認めた。再発例は，12 例 (5.5%) であり，急性期を除くと 5 例 (2.3%) であった。再発 5 例のうち，3 例では抗凝固療法が継続されていたが，2 例は中止されており，1 例は死亡した。追跡期間中の肺高血圧出現は 3.7% に認められたとしている⁴¹⁾。

欧米における治療後の残存血栓の追跡調査について UPET (Urokinase Pulmonary Embolism Trial) では，肺血流シンチグラムで血流欠損像の完全正常化が得られた症例は，5 日後に 36%，14 日後に 52%，3 ヶ月後に 73%，1 年後に 76% であり，1 年後にも 24% の症例で血栓残存が認められると報告している⁴²⁾。また，Paraskos らは 60 症例を平均 29 ヶ月間 (1~7 年間) 追跡し，12% で残存血栓を認めた⁴³⁾。米国においては，肺血栓塞栓症の生存例のうち慢性血栓塞栓性肺高血圧症に移行するのは 0.1~0.5% である^{44, 45)}。

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⁴⁶⁾。

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，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^{47, 48)}。近年，このような症例でも手術 (肺血栓塞栓内膜摘除術) 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^{44-46, 49-53)}，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、特発性慢性肺血栓性肺高血圧症 (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性肺高血圧症は、肺高血圧型と同義として用いられている。

2) 疫学

我が国において、急性例および慢性例を含めた肺血栓性肺高血圧症の発生頻度は、欧米に比べ少なく、少し古い報告ではあるが、日本病理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⁵⁴⁾。急性肺血栓性肺高血圧症の多くは、急性期をのりきれば自然寛解するといわれている。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 Paraskos らの報告では、血栓の残存が 12 % にみられ、うち慢性肺性心への移行例が 1 例であったとしている⁴³⁾。米国では、急性肺血栓性肺高血圧症の年間発生数が 50~60 万人と推定されており、急性期の生存症例の 0.1 % ~ 0.5 % が慢性肺血栓性肺高血圧症へ移行するものと考えられている^{44, 45)}。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⁵⁵⁾、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⁵⁶⁾。またこれらの調査により^{57, 58)}、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高いことから、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、急性肺血栓性肺高血圧症の既往は 29 %、深部静脈血栓の合併頻度は 28 % に過ぎなかった⁵⁷⁾。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。合併する血液凝固異常として、抗リン脂質抗体の他、アンチトロンピン、プロテイン C、プロテイン S などの欠損症も報告されているが、その頻度は多くない⁴⁵⁾。

慢性肺血栓性肺高血圧症では、急性肺血栓性肺高血圧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⁴⁴⁾、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の関与が考えられる。さらに、他の肺高血圧疾患でみられる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。

また、本邦では、女性に多く、米国 (男 1 : 女 1.6)、ドイツ (男 1.1 : 女 1) と明らかに異なる。やはり、女性に多く欧米に比して本邦に多い高安動脈炎において、HLA-B52 との相関が報告されているが、本邦の本症においてもそれとの関連が報告されている⁵⁹⁾。

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いってよい。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。

身体所見としては、低酸素血症の進行に伴いチアノーゼ、および過呼吸、頻脈がみられる。下肢の深部静脈血栓症を合併する症例では、下肢の腫脹や疼痛が認められる。また、右心不全症状を合併すると、肝腫大および季肋部の圧痛、下腿浮腫なども認められるようになる。

5) 診断

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

6) 予後

Riedel らの報告では、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が、平均肺動脈圧が 30 mmHg 以下の症例では、肺高血圧症の進展はみられなかった。5 年生存率は、平均肺動脈圧が 40 mmHg を超える症例で 30 %、50 mmHg を超える症例で 10 % であった⁴⁷⁾。本邦における慢性肺血栓性肺高血圧症の報告においても、安定期の平均肺動脈圧が 30 mmHg 以下で 5 年生存率は 100 % と良好、特に全肺血管抵抗を < 500 、 $500 \sim 1000$ 、 $1000 \sim 1500$ 、 $1500 < \text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ に分類すると、それぞれの 5 年生存率は、100 %、88.9 %、52.4 %、40.0 % で、予後判定に有用であったとしている⁴⁸⁾。重症内科治療例の予後は不良であることから、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。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ようになった。

3 深部静脈血栓症

1) 静脈血栓の成因と危険因子

静脈血栓の形成には、Virchowの3成因として、静脈壁障害、血液凝固能亢進、血流停滞が関与する。臨床的には、成因に関わるリスクを評価するため、多数の危険因子が指摘されている⁶⁰⁾(表4)。これらの成因や危険因子は、複合的に作用するため、総合的なリスクとして判断する必要がある。しかし、現段階では標準化されたものとして確立されていない^{61), 62), 63), 64)}。

表4 深部静脈血栓症の危険因子

事項	危険因子
背景	人種, 年齢, 性 肥満, 妊娠
疾患	外傷, 心不全 静脈瘤, 血管炎 血栓性素因 悪性腫瘍, 高脂血症
治療	長期臥床, 手術 カテーテル治療 避妊薬, 止血薬

2) 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から発生し、層状に肥厚して血栓性閉塞となる⁶⁰⁾。構成成分により、赤色血栓、白色血栓、混合血栓に区別できる。形成された静脈血栓は、初発部位で限局化することもあるが、通常、数時間から数日で中枢側や末梢側に進展する。同時に、静脈血栓は、数日で炎症性変化により内皮に固定され、以後器質化により退縮する⁶⁰⁾。こうした炎症性変化により、静脈弁が障害される。静脈血栓の血流再開は、早期は血栓の溶解や退縮が中心であるが、晩期には再疎通が重要となる。また、静脈血栓の塞栓化は、内皮への固定性と周囲組織からの圧迫の程度により、1週間前後に発生すると考えられている⁶⁵⁾。

3) 定義と疫学

静脈血栓症は、全身の静脈系に発生する。このうち、発生頻度の高い下肢の筋膜より深部の静脈に発生するものを深部静脈血栓症と呼ぶ⁶⁰⁾。しかし、我が国では、下

肢に限定せずに、上肢も含めて、一般に筋膜より深部の静脈に発生するものを深部静脈血栓症とする。

深部静脈血栓症の頻度は、採用した症候や検査により異なることから、正確な発生頻度は不明である。我が国では、厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班により年間650例の発生が報告され⁶⁶⁾、日本静脈学会静脈疾患サーベイ委員会からは年間506例との報告がある⁶⁷⁾。しかし、これらの発生頻度は欧米の報告より著しく少ない。欧米での発生頻度としては、1976年から2000年の論文の解析により、1万人あたり年間5人と報告されている⁶⁸⁾。

4) 病型と症候

深部静脈血栓症の病型は、血栓の範囲により、通常、膝窩静脈を含む中枢側にある中枢型と膝窩静脈より末梢側にある末梢型に分類する。さらに、治療法の選択のために、中枢型を腸骨型と大腿型に区別し、末梢型を下腿型とすることもある。

深部静脈血栓症の症状や所見には、血栓の進展する速度と範囲が関係する。中枢型では、急性期の静脈還流障害として、腫脹、疼痛、色調変化が出現する。急速に発生した場合には、静脈還流障害がさらに高度となり、時には動脈灌流障害による静脈性壊死が発生する。しかし、末梢型では、腫脹や疼痛などが多く、無症状も少なくない。所見としては、血栓化した大腿静脈や膝窩静脈の触知や圧痛などの直接的所見と共に、静脈還流障害による間接的な所見として下腿筋の硬化や圧痛がある⁶⁰⁾。

5) 予後と再発

急性期の静脈還流障害は、通常、数週間から数か月で消失する。しかし、一部では、慢性期の静脈還流障害である血栓後症候群に移行する。血栓後症候群では、静脈瘤、静脈性間歇性跛行、皮膚鬱血症状などが出現し、血栓化範囲との関係が指摘され、広範囲では約40%で発生する^{60), 69)}。慢性期に存在する深部静脈の閉塞や弁不全は、静脈高血圧の原因となるが、必ずしも血栓後症候群の発生と一致しない。臨床症状の出現には、患者の生活環境と共に交通枝や表在静脈の続発性変化が関与すると考えられる。

深部静脈血栓症は、抗凝固療法をしない場合には約30%で再発する⁷⁰⁾。抗凝固療法にも拘わらず再発する場合には、多くは先天性や後天性の凝固能亢進がある⁷¹⁾。再発は、単に下肢の静脈機能を障害するだけでなく、新たな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

診断に対する基本的考え方：本疾患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（急性肺血栓塞栓症 11.9%⁷²⁾、急性心筋梗塞 7.3%⁷³⁾）。心筋梗塞疑いの患者の診断・治療を次の日に引き延ばす医師はいないだろう。本疾患を疑った場合も、出来るだけ早急に診断するように心がけるべきである。

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。一方、肺疾患、心疾患を有する患者は本症のリスクが高いが、この様な例では特に肺血栓塞栓症の診断が難しい。呼吸困難が増悪し、原疾患によることが否定された場合には本症も思い浮かべる必要がある。

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。逆に急性肺血栓塞栓症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、症状の理解は重要である。誘因があり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

表 5 急性肺血栓塞栓症の自覚症状

症 状	長谷川ら(n = 224)	肺塞栓症研究会(n = 579)
呼吸困難	171 (76%)	399 (73%)
胸 痛	107 (48%)	233 (42%)
発 熱	50 (22%)	55 (10%)
失 神	43 (19%)	120 (22%)
咳 嗽	35 (16%)	59 (11%)
喘 鳴	32 (14%)	記載なし
冷 汗	19 (8%)	130 (24%)
血 痰	記載なし	30 (5%)
動 悸	記載なし	113 (21%)

文献(4-6)より改変引用

となく検査を進める必要がある。表 5 に代表的な自覚症状を示す^{8, 74-76)}。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% の症例で見られたとする報告もある⁷⁷⁾。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肺血栓塞栓症を鑑別診断に挙げなくてはならない。心肺疾患を有する患者では呼吸困難が以前より増強してくる。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、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、肺癌などの肺疾患、心不全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し労作性に起こり、急性肺血栓塞栓症は失神の鑑別疾患として忘れてはならない。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ポピュラーなものばかりである。しかし、総論で取り上げた基礎疾患、誘因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。

2) 診察所見

頻呼吸、頻脈が高頻度に認められる^{75, 78)}。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 p 音亢進が主な所見で右室拍動を認めることもある。右心不全をきたすと頸静脈の怒張や右心性 音、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り清音伝導が低下する。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

スクリーニング検査

一般血液検査では特異的な所見はない。D-ダイマー値は炎症をはじめ様々な病態で上昇し、肺血栓塞栓症の証明には不向きであるが、500 μg/L 未満の場合には本症は否定的である⁷⁹⁾。最近の報告によれば、トロポニン T の上昇が本症の一部で認められ、そのような症例では生

命予後が不良である^{80, 81)}。

a. 動脈血ガス分析: 低酸素血症, 低炭酸ガス血症, 呼吸性アルカローシスが特徴的所見である。PaO₂ が 80 Torr 未満, 肺泡気-動脈血酸素分圧較差 (AaDO₂) も開大することが多いが, PaO₂ が 80 Torr 以上や AaDO₂ が 20 Torr 以下であっても本症は否定できない。末梢酸素飽和度 (SpO₂) 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ため, 特に周術期管理でのスクリーニング法としては役立つ。

b. 胸部 X 線写真: 7 割に心拡大や右肺動脈下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⁸²⁾。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。

c. 心電図: 右側胸部誘導の陰性 T 波, 洞性頻脈を高頻度に認め, SIQ T, 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⁸²⁾。しかしながら, 本症に特異的な心電図所見は存在しない。

d. 経胸壁心エコー: 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, いわゆる McConnell 徴候を認める。ドップラー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例では短期予後が悪化する^{36, 83)}。本法により血栓自身を検出することは稀であるが, 本疾患のスクリーニング法としてのみならず, 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。

画像診断

スクリーニング検査に引き続き, より特異度の高い検査を施行する。これらの検査の目的は塞栓子の証明 (確定診断), 右心負荷の評価, 深部静脈血栓の検索である。

a. 肺動脈造影 (DSA を含む) と心臓カテーテル検査: 肺動脈造影は未だに急性肺血栓塞栓症確定診断の gold standard である。直接所見として造影欠損 (filling defect), 血流途絶 (cut off), 間接所見として血流減弱 (oligemia), 充満遅延 (filling delay) がある。選択的肺動脈注入のデジタル肺動脈造影はカット-フィルムと同等の診断能を有するが⁸⁴⁾, 右房注入ではその精度は低下する。バルーンによって閉塞した肺血管の遠位部に少量の造影剤を注入する wedged pulmonary angiography は末梢血栓の検出には有効である。PIOPED 研究に登録された症例での検討⁸⁵⁾では, 肺動脈造影の合併症として 1111 症例中死亡 0.5%, 致死的ではない重篤な合併症が 1%, 軽度の合併症が 5% に発生した。また, 死亡を含

む重篤な合併症は ICU 患者に多く, 肺動脈圧, 造影剤の量, 最終的に肺血栓塞栓症が存在するか否かとは関連がないことが示されている。また, 肺動脈造影によって決着がつかない例が 3%, また不完全な検査は 1% に認められたが, その多くは合併症に起因していた。低浸透圧非イオン性造影剤の使用により造影検査の安全性は向上したが, Hudson からも検査前の一般状態不良の例では検査後の重篤な合併症が増加することを報告している⁸⁶⁾。彼らの対象は 1434 例中, 肺高血圧が 28.0%, 肺血栓塞栓症が 24.9% であった。重篤な合併症は 0.3% におこりその半数は呼吸不全であった。また, 2 例では不整脈が誘発され, 検査が不完全であった。造影と関連する死亡例はなかったが, 検査後早期に 8 例で挿管を要し, 10 例が死亡した。ただし, これらの症例は検査前から重篤な状態にあった。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。

b. 肺シンチ (換気, 血流): 典型的には換気シンチで異常所見がない部位に, 血流シンチで楔形の欠損像を示す。しかしながら, 特異性が低いとの批判があり, スクリーニング法としての意義は認められるものの確定診断に際しての肺シンチの評価は一定していない。また, 換気シンチを緊急検査として試行できる施設は本邦では極めて限定される。PIOPED 研究⁸⁷⁾では肺換気/血流シンチの診断的意義を検討している。この研究では肺血栓塞栓症の可能性を 4 段階に区分している。2 区域以上に相当する換気/血流不均衡 (高可能性) は対象の 13% を占め, 感度 41%, 特異度 97% であった。高可能性に中可能性 (対象の 39%) を合わせた感度は 82%, 特異度は 52% であり, 低可能性 (対象の 34%) も加えた際には感度は 98%, 特異度は 10% であった。またほぼ正常/正常は対象の 14% であり, この群の陰性反応適中度は 91% であった。この結果は高可能性とほぼ正常/正常では本症の診断に役立つが, 肺血栓塞栓症疑い例でこれらの群は 27% に過ぎず, 他の 73% では診断が確定しないことを示している。一方, PISA-PED 研究⁸⁸⁾では血流シンチを正常 (血流欠損なし), ほぼ正常 (血流欠損は存在するが心臓, 大動脈など胸部 X 線から予想されるサイズと一致するかそれ以下である), 1 つあるいは多発性の楔形の血流欠損 (PE+), 楔形以外の血流欠損 (PE-) に分類した。この PE+ と PE- を用いた判定では, 肺動脈造影 (一部は剖検) との比較では感度 92%, 特異度 87% と計算されている。

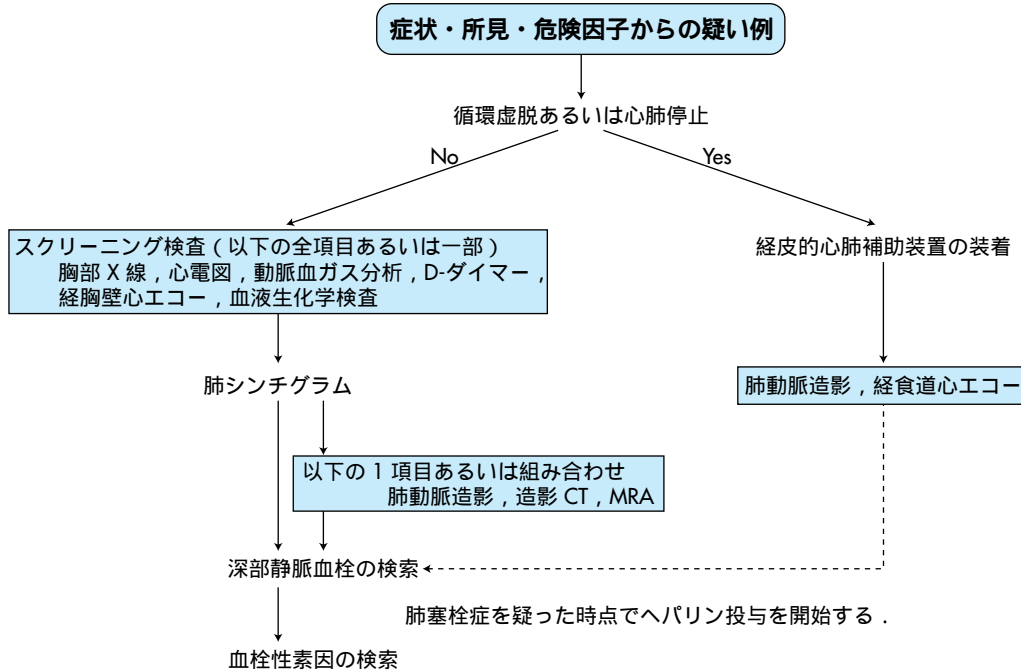
c. ヘリカル造影 CT, MRA: 最新のヘリカル造影 CT, MRA は区域枝までの検出精度は良好で^{89, 90)}, 非侵襲的に実施できるため, 日本での利用は増している⁷²⁾。両検

表 6 証拠レベル別診断法の感度と特異度

検査法 (論文数)	患者数	感度 (%) (95% 信頼区間)	特異度 (%) (95% 信頼区間)
D-ダイマー検査 (ELISA 法)	2069	97 (95.4 - 98.5)	42 (40.4 - 45.3)
AaDO ₂	2142	90 (88.0 - 92.5)	19 (16.9 - 21.0)
ヘリカル CT	935	86 (82.7 - 89.2)	93 (90.9 - 95.3)
MRA	150	77 (64.7 - 87.5)	87 (78.3 - 93.1)
心エコー法			
経胸壁	366	68 (61.8 - 75.9)	89 (85.5 - 93.9)
経食道	114	70 (59.2 - 80.0)	81 (64.5 - 93.0)

(文献 23 から改変引用)

図 4 肺血栓塞栓症の診断手順



査法とも亜区域枝病変に対する精度は低下するが、急性肺血栓塞栓症の診断で問題となることは少ない。

d. 経食道心エコー：経食道心エコーも右室負荷や肺動脈主幹部と右主肺動脈の血栓検出には役立つ。特に、血行動態が不安定な症例や心肺停止例での迅速診断には有効である。しかし左主肺動脈と末梢肺動脈での血栓検出は技術的に制限される。

手術中の早期診断には酸素飽和度の低下、終末呼気二酸化炭素分圧の突然の低下が用いられる⁹¹⁾。もちろん、Swan-Ganz カテーテルや経食道心エコーが術中に使用されている場合にはこれらの情報も重要である。

下肢深部静脈血栓症の診断：急性肺血栓塞栓症の多くは下肢静脈血栓症を血栓源としている。それ故、急性肺血栓塞栓症の診断時には、同時に下肢深部静脈血栓の有無も必ず検索する。詳細は深部静脈血栓症・診断の項目

を参照。

感度、特異度は各検査法特性に関する最低限の情報である。検査の感度、特異度を表 6 に示す⁹²⁾。この表に取り上げられている検査はどれも高い感度を有している。特異度は AaDO₂ や D-ダイマーでは低い、低侵襲性で、しかも安価であることからスクリーニング検査として有用である。一方、それ以外の検査は特異度も高く確定診断法として役立つ。

血栓性素因のスクリーニング

肺血栓塞栓症の誘因としての凝固線溶系の異常は多数知られている。日本人で一般的であるのは抗リン脂質抗体症候群、プロテイン C 欠損症、プロテイン S 欠損症、アンチトロンビン欠損症である。これらの基礎疾患は本症の誘因としてこれまで信じられてきた頻度より高い可能性があること、さらにこれらの凝固線溶系異常では抗



凝固療法の実施期間やコントロールの程度が異なるので、特に若年発症例、院外発症例ではスクリーニングする必要がある。一方、欧米で高頻度に認められる凝固因子 Leiden 変異⁹³⁾ やプロトロンビン G20210A 変異⁹⁴⁾ は日本での報告例がない。

検査成績を解釈するには以下の点に注意する：プロテイン C およびプロテイン S はワルファリン投与中には低下するので、投与中であれば中止し、ヘパリンに切り替えて1週間後に検査を行う。また、抗リン脂質抗体症候群の診断のためには2回陽性となる必要がある。

欧米の診断手順は症状、診察所見、一般スクリーニング検査で肺血栓塞栓症の疑われる症例に対し、D-ダイマー、肺シンチ（換気/血流あるいは血流単独）を基本的に侵襲的検査である肺動脈造影の利用を出来るだけ少なくするための努力（下肢静脈エコーやヘリカル CT の併用など）がなされている。しかし、日本では短時間で D-ダイマー結果が利用できる施設は未だ少なく、肺シンチを緊急で実施可能な施設も限定される。それ故、日本独自の診断手順が必要となる。

今回、図 4 に示した診断手順は暫定的なもので、検査法群としてそれぞれの検査法を配置している。今後実情に合わせて改訂が必要に成るであろうし、さらに詳細な診断手順の選定と、その診断アルゴリズムの有効性について客観的検証が求められるだろう。次に主な診断手技について、推奨基準の程度を示す。

【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に関しては、海外の学会からは 1996 年に American Heart Association から出された「深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症の管理ガイドライン」⁹⁵⁾、2000 年に European Society of Cardiology から出された「急性肺血栓塞栓症の診断と管理のガイドライン」⁹⁶⁾ など、いくつかのガイドラインが提唱されている。他疾患でも同様であるが、特に急性肺血栓塞栓症の治療に関しては、欧米人と日本人の間に発症頻度などの大きな違いが指摘されており^{1, 8, 97)}、また保険適用薬剤の違いもあるため、海外のガイドラインをそのまま用いるわけには行かない。しかしながら、わが国の学会や研究会におけるガイドラインの作成は、現在知り得る限り「循環器病の診断と治療に関するガイドライン」において「肺高血圧症治療ガイドライン」⁹⁸⁾ の各論部の 1 項目として取り上げられているのみであり、治療方針に一致した見解は確立されていない。従って、現時点では、海外のガイドラインに準拠しつつも、わが国の実情を考慮した急性肺血栓塞栓症の治療方法を推奨することになる。

表 7⁷²⁾ にわが国における急性肺血栓塞栓症の治療の現状を示す。血栓溶解療法は約 50 % と高率に施行されているのに対し、外科的血栓摘除術やカテーテル・インターベンションは低率である。一方、下大静脈フィルターの使用頻度の増加が顕著である。

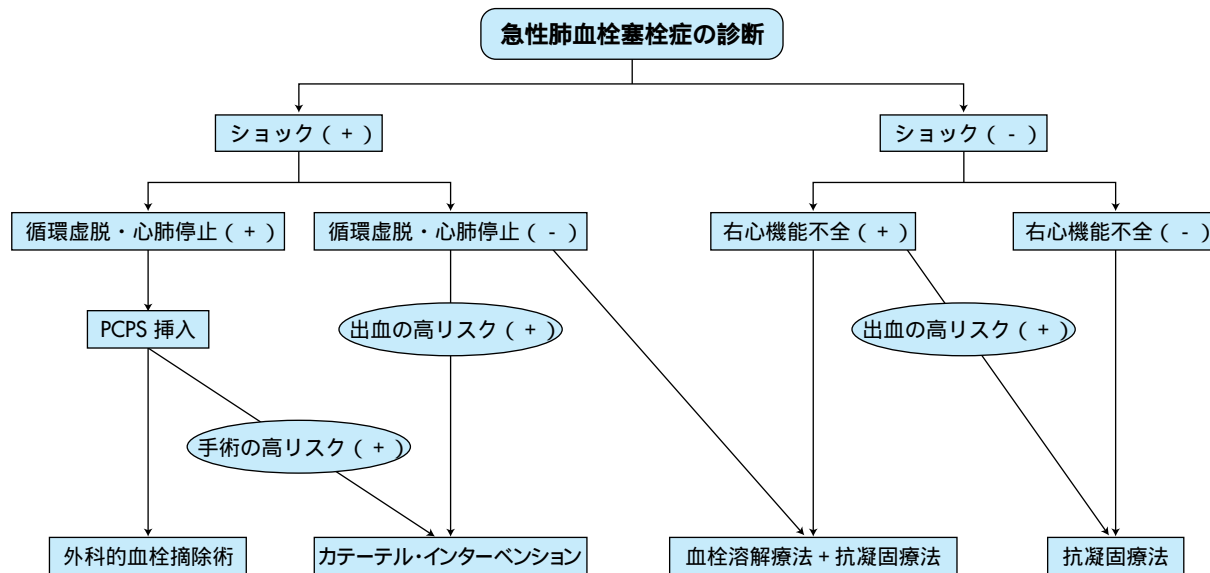
急性肺血栓塞栓症の治療は、肺血管床の減少により惹起される右心不全および呼吸不全に対する急性期の治療と、血栓源である深部静脈血栓症からの急性肺血栓塞栓症の再発予防のための治療とに大別される。このためには、塞栓子である血栓の溶解を促進し、血栓の局所進展を抑制し、血栓の塞栓化を予防することが必要である。一般に急性肺血栓塞栓症の死亡率は高率で、発症時にショックを呈する重症例の死亡率は 18~33 % に上ると報告される^{99, 100)}。しかしながら Ota らの検討では、重症の

表 7 わが国における急性肺血栓塞栓症の治療法の推移

	1994.1 ~ 1997.10 n = 309	1997.11 ~ 2000.1 n = 257
抗凝固療法	74 %	82 %
血栓溶解療法	50 %	48 %
カテーテル・インターベンション	6 %	6 %
外科的血栓摘除術	2 %	3 %
下大静脈フィルター	18 %	34 %

(文献 72 より改変)

図 5



肺血栓塞栓症において急性期に診断ができなかった場合の死亡率は 91 % と非常に高率だが、早期に診断された場合の死亡率は 19 % である¹⁰¹⁾。さらに肺血栓塞栓症研究会の共同研究によると、遠隔期の肺血栓塞栓症の再発は 2.8 % であり、肺血栓塞栓症による死亡率はわずか 0.5 % と非常に低率である⁸⁾。この様に、急性肺血栓塞栓症は急性期を適切にコントロールすれば予後は比較的良好であるため、早期に診断して治療に持ち込むことが最も重要となる。

急性肺血栓塞栓症の治療は、まずその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、心エコー検査所見上、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。また、これらの治療法の選択には、出血のリスクも考慮される。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。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¹⁰²⁾、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べきである。また、循環動態が保持できている状態での最大の予後規定因子は再発である¹⁰¹⁾。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、後述の適応に照らし合わせて下大静脈フィルターの適応を判断する。図 5 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

急性肺血栓塞栓症は、図 3 に示す如く急性呼吸循環不全が基本病態であり、発症 1 時間以内の死亡率が極めて高い¹⁰³⁾ ことを考慮すると、診断ならびに治療戦略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行く必要がある。もちろん塞栓子の大きさや量に応じた肺血管床の閉塞の程度により、自覚症状もない軽症例から心肺停止状態で発症する例まで重症度のスペクトラムは極めて広範囲である。

呼吸管理

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あり、Ⅱ型呼吸不全の形を呈する。換気血流不均衡が低酸素血症の主原因¹⁰⁴⁾ であり、一部の症例、特に重症例ではシャント (肺内) の役割も大きい。酸素吸入療法が基本であり、具体的には PaO₂ 60 Torr 以下

(SpO₂ では 90 % 以下)であれば鼻カニューレ、酸素マスク、リザーバー付き酸素マスクで投与する。鼻カニューレ 5 L/min で FiO₂ を 40 % , 酸素マスク 6 ~ 7 L/min で FiO₂ を 50 % , リザーバー付き酸素マスク 6 ~ 7 L/min で FiO₂ を 60 % 程度¹⁰⁵⁾に維持出来る。二酸化炭素が蓄積する呼吸不全ではないため頻回の動脈血液ガス再検は必要なく、SpO₂ によるモニタリングで十分で、安定した SpO₂ 90 % 以上が得られるまで酸素流量を上昇させる。またその後の治療において、血栓溶解療法を追加する場合、副作用としての穿刺部出血の原因部位ともなり得る為、血液ガス採血部にマーキングをつけることも重要である。酸素吸入にて SpO₂ 90 % 以上を安定して維持できなければ、挿管による人工換気¹⁰⁶⁾を開始する必要がある。人工換気を導入する場合、胸腔内圧の増加により、静脈還流が減少し右心不全をさらに悪化させる可能性があるため、7 ml/Kg と少ない一回換気量¹⁰⁷⁾の設定が推奨されている。

循環管理

急性肺血栓塞栓症の循環不全の特徴は、図 3 に示す病態の如く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、右心拍出量の低下(右心不全)さらに左心拍出量の低下、体血圧の低下、ショックを示す。理論的には陽性変力作用を有する強心剤の使用が右心拍出量を増加させ循環不全の改善が期待出来る。

a. 容量負荷

右心不全や低血圧に対する古典的な第一選択は、容量負荷である。しかしながら本症の場合、動物モデルにおいても賛否両論^{108, 109, 110)}の結果で、臨床的にも推奨すべきエビデンスはなく、Goldhaber¹¹¹⁾は右心室への容量負荷が心室相互干渉により左心室を圧排しさらに左心拍出量を低下させる可能性を指摘している。

b. 薬物療法

イソプロテレノールは、肺動脈拡張作用を有する受容体作動薬であるが自己血を凝固させた肺血栓塞栓症犬のショックモデルにおいて低血圧の回復が出来ていない¹¹²⁾。ノルエピネフィリンのみが同実験で血行動態の改善、維持が出来ている。しかしながらノルエピネフィリンも低心拍出量、正常血圧モデルでは効果が見られておらず、臨床的エビデンスもなく、低血圧例に限るべき¹¹²⁾であると思われる。エピネフィリンに関しては、動物実

験における肺塞栓モデルでの検討はなく、臨床例では、容量負荷、ドブタミン、血栓溶解療法、ノルエピネフィリンに不応性のショック症例に有効であったとの一例報告¹¹³⁾があるのみである。ドパミンやドブタミンは犬の肺塞栓モデルにおいて心拍出量の改善や肺血管抵抗の改善¹¹⁴⁾がみられ、臨床例においても心拍数、血圧、肺動脈圧の変化のないレベルで 35 % の心係数の改善¹¹⁵⁾が見られている。心拍数、肺動脈圧の増加を伴って心拍出量が 53 % 増加したとの報告¹¹⁵⁾も見られる。いくらかの例において心拍出量の改善とともに換気血流不均衡に起因する PaO₂ の低下をみるが心拍出量の増加にて酸素輸送は増えており組織酸素化は障害されていない¹¹⁶⁾。ドパミンを肺塞栓に起因する右心不全と心原性ショックの第一選択薬と推奨する報告¹¹⁷⁾も見られる。フォスフォジエステラーゼ 阻害作用による強心作用と肺血管拡張作用を有するオルプリノン、アムリノン、ミルリノンは、理論的には急性肺血栓塞栓症の循環不全の改善が期待出来る。しかしながらオルプリノンに関しては国内開発である故か、いまだ動物モデルや臨床例での報告がない。アムリノンは犬の低血圧、低心拍出量肺血栓塞栓モデルにおいて体血圧上昇、肺高血圧症改善、心拍出量増加と薬理作用通りの効果¹¹⁸⁾が認められている。臨床例においては有効であった一例報告¹¹⁹⁾のみで、多数例における検討はない。ミルリノンにおいても、肺血栓塞栓症犬モデルにおいて酸素化能は悪化させず、ドパミンやドブタミンと比較してより選択的な肺血管拡張作用¹²⁰⁾を示した。しかしながらフォスフォジエステラーゼ 阻害薬の臨床例における使用を推奨するには、今後の更なる検討が必要と思われる。

c. NO 吸入

動物モデルや少ない臨床例において NO 吸入による選択的な肺動脈圧ならびに肺血管抵抗の改善が報告^{121, 122)}されている。しかしながら NO プレンダーが普及していない本邦においては一部の特殊施設を除いては現実的な治療選択肢ではない。

d. 補助循環

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(進行性血圧低下例)などは内科治療(主に血栓溶解療法)の限界例である。これらの症例は(頻度は高くないが超重症症例)いたずらに診断手技にこだわったり、血栓溶解療法などで時間を浪費せずに速やかに PCPS (経皮的な心肺補助装置)を導入し¹²³⁾呼吸循環不全を安定化させ、PCPS を次の治療へのブリッジとして用いる。その後経食道心エコーやヘリカル(マル

チスライス) CT など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。その際血栓溶解薬が投与されていると開胸血栓除去術を施行した場合術後出血性合併症の誘因となり得るため、このような症例においては血栓溶解薬の投与に対して慎重な判断が求められる。

本邦においては樽木¹²⁴⁾、安藤¹²⁵⁾らがこれらの超重症例に対する PCPS を含めた人工心肺使用下の血栓摘除術の手術成績を発表し 25~28.6% の死亡率と報告している。しかしながら対象症例が超重症症例である事を考慮すれば良好な成績と思われる。

【勧告の程度】

1. PaO₂ 60 torr以下 (SpO₂ では 90% 以下) で酸素吸入, 改善なければ人工換気の導入。(一回換気量を 7ml/kg で): Class
2. 右心不全, 低血圧例に対する容量負荷: Class
3. 心拍出量低下, 低血圧例にノルエピネフリン: Class a
4. 心拍出量低下, 正常血圧例にドパミン, ドブタミン: Class a
5. 心肺蘇生困難例, 薬物療法にても呼吸循環不全を安定化できない例(進行性血圧低下例など)には PCPS の導入: Class

3) 薬物療法

はじめに

急性肺血栓塞栓症の治療は、上述のごとく、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症からの急性肺血栓塞栓症の再発予防のための治療とに大別される。このためには、塞栓子である血栓の溶解を促進し、血栓の局所進展を抑制し、血栓の塞栓化を予防することが必要である。薬物的抗血栓療法、すなわち抗凝固療法と血栓溶解療法が、急性肺血栓塞栓症の治療の中核をなす。欧米では急性肺血栓塞栓症の薬物的抗血栓療法に関する種々の検討が行なわれガイドラインも公開されているが、わが国においてはこれらに関する前向き試験は皆無である。よって、本ガイドラインでは欧米のエビデンスを紹介する以外に方法はない。しかし、日本人と欧米人との凝固線溶能の差異を否定できず、欧米の治療法が日本人においても効果および合併症の面で適切か否かが不明であることを、常に念頭に置く必要がある。

抗凝固療法

a. ヘパリン

抗凝固療法は急性肺血栓塞栓症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。唯一行われた無作為試験¹²⁶⁾では、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。この後、倫理的見地から同試験は中止となっている。わが国においては、Ota ら¹²⁷⁾の後ろ向き検討の結果において未分画ヘパリンを使用した群と使用しなかった群において死亡率の明らかな有意差が認められており、その効果は明らかであると言える。未分画ヘパリンは、禁忌でない限り、重症度によらず最初に必ず投与する。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。しかし、急性肺血栓塞栓症は原則禁忌の各疾患を基礎として発症することが多く、これらの状態では出血の高リスク群と認識したうえで、使用した際に得られる効果と出血の可能性及び出血に伴う害の程度を十分に考慮して本剤を使用するかどうかを決定すべきである。

未分画ヘパリンの投与法は、急性肺血栓塞栓症が疑われた段階で 5,000 単位を静注し、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、即ち活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time: 以下、APTT) がコントロール値の 1.5~2.5 倍となるように調節していく。APTT 試薬には多様性があり、個々の凝固因子に対する反応性が異なるため、注意を要する。未分画ヘパリンの持続静注においては、初回投与の 6 時間後に APTT の測定を行い、変更があればさらに 6 時間後に APTT を測定する。連続 2 回の APTT が治療域となれば、1 日 1 回の APTT 測定に変更する。APTT 試薬のうち治療域がコントロールの 1.9~2.7 倍の場合に対するヘパリン用量調節表¹²⁸⁾が作成されており、参考とできる(表 8)。未分画ヘパリンの皮下注射の場合の APTT 測定は、次回注射時間とのちょうど中間に行う。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¹²⁹⁾。

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。投与期間に関しては、

表 8 未分画ヘパリン持続静注用の用量調節表*

APTT (秒)	ボラス再投与量 (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 単位静脈内ボラス投与に引き続き、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。

(文献129より改変)

4~5 日間未分画ヘパリンを投与した場合の効果は 7~10 日間投与した場合と同等であることが示されている¹³⁰⁾。しかし、重症の急性肺血栓塞栓症においても 4~5 日間の未分画ヘパリン投与が適切であるかの検討は不十分である。

低分子量ヘパリンは、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 回の皮下投与で済み、モニタリングが必要ないため簡便に使用可能である。また、血小板減少や骨減少といった副作用の頻度も低いいため、欧米では新しい抗凝固として注目されている。急性肺血栓塞栓症の治療における低分子量ヘパリンの皮下注射に関しては、少なくとも未分画ヘパリンと同程度に有効かつ安全であることが示されている。フランスでの多施設共同研究¹³¹⁾では低分子量ヘパリン 175 国際単位 (抗 Xa 因子活性)/kg を 1 日 1 回皮下注射する方法が通常の未分画ヘパリンによる治療法と比較され、再発率や死亡率および出血等の合併症について両群間に差は認められていない。

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^{129, 130)}。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。よって殆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解決される。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。未分画ヘパリン静注後数分以内に用いる場合には、未分画ヘパリン 100 単位当たりの硫酸プロタミンの必要量は 1 mg である。以後は未分画ヘパリンの半減期が 60 分であることから必要量を換算する。例えば、未分画ヘパリン静注 1 時間後に投与する場合には、未分画ヘパリン 100 単位当たりの硫酸プロタミンの必要量は 0.5 mg となる。硫酸プロタ

ミン投与の直前、直後および 2 時間後に APTT を測定し、中和効果を判定する。硫酸プロタミンは未分画ヘパリンより早く消失するので、繰り返し投与が必要となることがある。また、硫酸プロタミンの急速投与は血圧低下を招くので、10 分以上かけて静脈投与する。

出血のために抗凝固療法の続行が困難となった場合には、他の方法で静脈血栓塞栓症の再発を管理する必要がある。右心負荷が著明な重症の急性肺血栓塞栓症で近位部の深部静脈血栓症を合併する場合などでは、非永久留置型下大静脈フィルターの挿入を考慮する¹³²⁾。しかし、下腿に限局する静脈血栓症の場合には下肢静脈エコー法により経過を観察し¹³³⁾、静脈血栓が進展した場合に下大静脈フィルターなどを考慮する。

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)¹³⁴⁾、骨粗鬆症¹³⁵⁾ 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 型と、ヘパリン依存性自己抗体 (抗ヘパリン-血小板第 4 因子複合体抗体: HIT 抗体) が血小板を活性化するために血小板数減少を来たす 型に分類される。型は未分画ヘパリン投与患者の約 10% にみられ、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することなく血小板数は自然に回復する。これに対して 型は、未分画ヘパリン投与患者の 0.5~5% にみられ、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、ついに 0.5~5 万/μL 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が合併する。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

第 4 因子複合体抗体 (HIT 抗体) が産生されヘパリン-血小板第 4 因子複合体に反応して免疫複合体を形成し、これが血小板膜上に存在する Fc α レセプターを介して血小板凝集を引き起こす。欧米では、 α 型は未分画ヘパリンの投与開始 7 日目で約 1%、14 日目で約 3% と報告されている^{136, 137)}。わが国での頻度は少ないとされてきたが、最近ではそれほど少なくないとする報告が増えており注意を要する。ヘパリン投与中は血小板数を毎日測定し、その数が 10 万/ μ l を切るか、あるいは前値の 50% 以下に減少したら、HIT を疑い他の管理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なう。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、わが国では保険適用はないがアルガトロパン¹³⁷⁾ が使用できる。低分子量ヘパリンは HIT の発症頻度は低いが、血小板活性化作用を持ち、また HIT 抗体と 80~100% の交叉反応を示すとされており、代替薬剤としては不向きである。

b. ワルファリン

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。ワルファリンの必要性は、ヘパリンに続く 3 ヶ月間のワルファリン投与が静脈血栓塞栓症の院外再発率を著明に低下させたという無作為試験¹³⁸⁾ に基づいている。ワルファリンは未分画ヘパリン投与初期から併用することが可能で、プロトロンビン時間の国際標準化比 (prothrombin time - international normalized ratio: 以下, PT-INR) が至適域に達した段階で未分画ヘパリンを中止する。ワルファリンの効果は、第 4 因子濃度を低下させる能力の反映である。よって、第 4 因子の半減期は約 60 時間であるため、少なくとも 4 日間の未分画ヘパリンとワルファリンの重複投与が必要である。静脈血栓症患者を高用量 (PT-INR 3.0~4.5) と中用量 (PT-INR 2.0~3.0) のワルファリンに割り付けた無作為試験¹³⁹⁾ によると、再発率は両群とも同様に低いが出血は高用量群で 4 倍も高率であった。これらの検討より、至適治療域は PT-INR 値 2.0~3.0 とされている。わが国においては出血への危惧から PT-INR 値を 1.5~2.5 でコントロールされることが多いが、これに関するエビデンスは全くない。しかし 2003 年に Ridker らは、通常量の抗凝固療法を 6 ヶ月行った後に PT-INR 1.5~2.0 の低用量ワルファリンによる長期抗凝固療法とプラセボとの無作為試験を行い報告している。その結果、プラセボに比して低用量ワルファリンは、出血の頻度に差はなく、静脈血栓塞栓症の再発率を著明に低下させており、その有用性が示されて

いる¹⁴⁰⁾。一方、投与期間は一般に 3~6 ヶ月間とされている。静脈血栓塞栓症患者 897 名を対象にワルファリンの投与期間を 6 週間と 6 ヶ月間に分けて追跡した検討¹⁴¹⁾ では、再発率は 6 週間投与群で 18.1%、6 ヶ月間投与群では 9.5% と有意な差を認めている。しかし出血性の合併症に差はなく、また 6 ヶ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 6 ヶ月間継続した群と無期限に使用した群が比較され¹⁴²⁾、再発率は 6 ヶ月間群で 20.7%、無期限に使用した群で 2.6% と有意な差を認めたが、出血の合併症が無期限に使用した群で有意に多く、無期限に使用する効果は相殺されている。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。Parandoni らの報告¹⁴³⁾ では、3 ヶ月間ワルファリン投与を行った静脈血栓塞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、特発性静脈血栓塞栓症群では 24% であった。また静脈血栓塞栓症患者 712 例に対してワルファリンを投与した無作為試験¹⁴⁴⁾ では、再発は術後患者で 116 例中 1 例のみだったのに対し 506 例の内科的疾患患者では 12 週間治療群の 4.0%、4 週間治療群の 9.1% に再発がみられている。

以上より、未だ議論があるところであるが、可逆的な危険因子がある場合には少なくとも 3 ヶ月間の、特発性の静脈血栓塞栓症では少なくとも 6 ヶ月間のワルファリン投与が勧められる。また、先天性凝固異常症や発症素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、さらに長期の抗凝固療法を考慮する必要がある (表 9)。

表 9 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

ワルファリンの最も重要な合併症も、やはり出血である。出血の頻度はワルファリンの強度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¹⁴⁵⁾。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。生命に関わる出血で、かつ PT-INR が延長している場合には血漿輸血により凝固欠損を直ちに補正し、ビタミン K 10~25 mg を投与する。出血は生命に関わるものではないが PT-INR が著明に延長している場合には、ビタミン K 5mg を皮下注射する。

ワルファリンの出血以外の合併症で重要なものに、頻度は低いですが皮膚壊死がある¹⁴⁶⁾。治療開始 3~8 日目に認められ、皮下脂肪内の細静脈と毛細管の広範な血栓症により生じる。プロテイン C およびプロテイン S 欠乏症との関連が示唆されており、これらの患者の管理には注意を要する。しかし、これらの欠乏症を有する患者に対して適切な対処法は明らかにされていない。

また、ワルファリンには催奇形性があり、妊娠中には投与しない。

ワルファリン治療中の患者の待機的手術においては、いくつかの方法が考えられる。一つはワルファリンを中止して PT-INR が正常域に戻ったときに手術を行なう方法である。PT-INR が 2.0~3.0 では、ワルファリン中止後約 4~5 日で正常域に戻るとされる¹⁴⁷⁾。手術後ヘパリンから開始するが、その用量は術後出血のリスクによって決定する。2~3 日間のみ抗凝固療法を行わないときの血栓塞栓症のリスクは非常に低い。さらにリスクを下げる方法は、ワルファリンを手術 2 日前まで服用し続け、ビタミン K の 1~2 mg の皮下注で抗凝固効果を低下させるものである¹⁴⁸⁾。術後静脈血栓塞栓症のリスクがより高い患者にはワルファリンの量を減らして PT-INR が 1.5 の時点で手術を行なうか、あるいは術前にヘパリンに切り替えて手術 6 時間前に中止する方法が考えられる¹⁴⁹⁾。

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ことが多い。現在、わが国で急性肺血栓塞栓症の治療に使用される薬剤は、ウロキナーゼと組織型プラスミノゲン・アクチベータ (tissue-type plasminogen activator: 以下、t-PA) である。両者とも血清中のプラスミノゲンを活性型蛋白分解酵素であるプラスミンに変換し、プラスミンによりフィブリンを分解して血栓を溶解する。

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 The Urokinase Pulmonary Embolism Trial (UPET) が行われている⁴²⁾。この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 週間後の肺血流シンチ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。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。Goldhaber らは、t-PA 100 mg を 2 時間で末梢投与した場合の効果を UK と比較し¹⁵⁰⁾、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 時間後の肺血流シンチによる改善度に差は認めなかったとしている。また Plasminogen Activator Italian Multicenter Study (PAIMS) 2 における 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ず、副作用としての出血の頻度も同等であったとされる¹⁵¹⁾。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¹⁵²⁾では、t-PA 投与群で 24 時間後の右室壁運動や肺血流シンチ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。

以上のごとく、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 (表 10)。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のか否かについては、意見の集約をみていない。少数例ではあるが、ショックを呈した急性肺血栓塞栓症での唯一の無作為試験において Jerjes-Sanchez ら¹⁵³⁾は、血栓溶解療法施行 4 例は全て生存したのに対し未分画ヘパリン単独投与 4 例は全て 1~3 時間以内に死亡したと報告している。一方、近年では、急性肺血栓塞栓症の発症時の右心機能不全の有無が予後に関する因子であるとして重要視されている。Goldhaber ら¹⁵⁴⁾は血圧が正常でも右心機能不全所見を有する例では正常右心機能例に比べ再発や死亡の危険が高く、血栓溶解療法を施行すべきだと報告している。これに対し、2001 年に Hammel ら¹⁵⁵⁾は右心機能不全を有する正常血圧例における症例対照研究で、血栓溶解療法と抗凝固療法では予後に有意差はないが、出血性合併症が血栓溶解療法で有意に多いことを報

表 10 血栓溶解療法と抗凝固療法との無作為比較試験

報告 (年)	症例数(例)	薬剤および投与方法	死亡(%)	再発(%)	重篤な出血(%)
UPET (1970)	78	未分画ヘパリン	7(8.9)	15(19.2)	21(26.9)
	82	UK 4,400 単位/kg 静注後, 4,400 単位/kg/時間で 12 時間静注	6(7.3)	12(14.6)	37(45.1)
Tibbutt et al (1974)	17	肺動脈内未分画ヘパリン	1(5.8)	1(5.8)	1(5.9)
	13	SK 60 万単位静注後, 10 万単位/時間で 72 時間持続肺動脈内投与	0	0	1(7.7)
Ly et al (1978)	11	未分画ヘパリン	2(18.2)	-	2(1.28)
	14	SK 25 万単位静注後, 10 万単位/時間で 72 時間持続静注	1(7.1)	-	4(28.6)
Marini et al (1988)	10	未分画ヘパリン	0	0	0
	20	UK 80 万単位/日の 12 時間以上かけた静注を 3 日間施行	0	0	0
PIOPED (1990)	4	未分画ヘパリン	0	-	0
	9	rt-PA 40~80mg を 40~90 分かけて静注	1(11.1)	-	1(11.1)
Levine et al (1990)	25	未分画ヘパリン	0	0	0
	33	rt-PA 0.6mg/kg を 2 分以上かけて静注	1(3.0)	0	0
PAIMS 2 (1992)	16	未分画ヘパリン	1(6.3)	3(18.8)	2(12.5)
	20	rt-PA 100mg を 2 時間以上かけて静注	2(10.0)	1(5.0)	3(15.0)
Goldhaber et al (1993)	55	未分画ヘパリン	2(3.6)	5(9.1)	0
	46	rt-PA 100mg を 2 時間以上かけて静注	0	0	0
Jerjes-Sanchez et al (1995)	4	未分画ヘパリン	4(10.0)	-	0
	4	SK 150 万単位を 1 時間以上かけて静注	0	-	0
Konstantinides et al (2002)	118	未分画ヘパリン	3(2.2)	4(2.9)	5(3.6)
	138	rt-PA 100mg を 2 時間以上かけて静注	4(3.4)	4(3.4)	1(0.8)

PAIMS = Plasminogen Activator Italian Multicenter Study, PIOPED = Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis, SK = streptokinase, UK = urokinase, UPET = The Urokinase Pulmonary Embolism Trial.

告した。しかしながら, 2002 年には Konstantinides ら¹⁵⁶⁾ が同様の症例群における無作為試験において, 血栓溶解療法と抗凝固療法に予後に関する有意差はなかったものの, 抗凝固療法においては有意に追加療法を施行する頻度が高く, 血栓溶解療法の有効性を報告している。このように, 右心機能に基づいた治療法の研究は未だ不十分であるが, 重症例の急性肺血栓塞栓症における血栓溶解療法の予後改善効果が徐々に明らかにされつつある。2003 年には血栓溶解療法と未分画ヘパリンとのメタ解析¹⁵⁷⁾ が出されている。これによると, 死亡率, 再発率, 出血の合併症率には両者に有意差はないものの, 死亡率は未分画ヘパリンで高く, 出血の合併症率は血栓溶解療法で高かった。死亡と再発を併せた頻度は, 血栓溶解療法 10.4% に対し未分画ヘパリン 17.3% で, 有意に血栓溶解療法において低率であり (RR, 0.55; 95% CI, 0.33-0.96; P=0.03), その有用性が報告されている。

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倍の頻度にあたる¹⁵⁸⁾。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。より重篤である頭蓋内出血の頻度は 1.9% と報告されており¹⁵⁹⁾, 頭蓋内動脈瘤, 腫瘍, 最近の脳出血・脳梗塞, 最近の中樞神経系の外傷・手術の症例では頻度が高い。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り, 表 11⁹⁶⁾ に示した。相対的禁忌事項に含まれる多くは急性肺血栓塞栓症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, カテーテル的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。

わが国では上述の血栓溶解療法薬は, いずれも急性肺血栓塞栓症には保険適用がないが, 重篤な例では止むを得ず使用される場合もある (表 12)。ウロキナーゼでは 1 日 24~96 万単位を数日間, また t-PA ではアルテプラゼ 2,400 万単位を 2 時間で投与する人が多い。併用

表 11 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

(文献96より改変)

するヘパリンは，血栓溶解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。ウロキナーゼおよび t-PA と同量の用量に比して遥かに少ない。その効果に関する前向きな研究報告はなく，肺塞栓症研究会による後ろ向き調査ではヘパリンと比較した血栓溶解療法の予後改善効果は明らかではない¹⁶⁰⁾。しかし，出血の合併症に関してはヘパリンでは 100 例中 6 例に対し血栓溶解療法では 121 例中 16 例であり，本邦で用いられる用量での有意差は認められていない。一方，わが国では mutant t-PA であるモンテプラゼがオーファンドラッグの指定を受けて開発中であり，近い将来使用可能となる可能性がある。

これまでの報告を総合すると，現在の急性肺血栓塞栓

症に対する薬物療法の選択基準は以下のごとくである。

- 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おり，米国食品医薬品局の適用も発症から 14 日以内とされている。

【勧告の程度】

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。 : Class
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素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。 : Class
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。 : Class
4. 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 a

表 12 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.

5. 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。 :
Class b

4) カテーテル的治療

急性肺血栓塞栓症の治療は、前述した如く呼吸循環管理、抗凝固療法、血栓溶解療法が主体であることは言うまでもない。しかしながら臨床の現場においては、血行動態の早期安定化、血栓溶解療法禁忌(絶対的, 相対的)例、血栓溶解療法不成功例において様々なカテーテル的治療が試みられているのが現状である。しかしながら一例報告や少ない症例での検討が中心で、Randomized controlled trial や大規模臨床試験は行われていない。尚カテーテル的治療法は、2000 年に出されたヨーロッパ心臓病学会の急性肺血栓塞栓症の診断と治療に関するガイドライン¹⁰⁷⁾の中で、治療方法としての記載はなされていない。

カテーテル的血栓溶解療法

本治療法は、血栓溶解薬をより直接的に血栓に接触させる為に肺動脈内で局所投与を行なって治療効果を上げるとともに、その副作用(脳出血、穿刺部出血、消化管出血など)の発現を極力抑え、さらに血栓溶解薬の使用量を少なくすることで医療費の抑制も目的にしたものである。しかしながら 1988 年多施設共同研究¹⁶¹⁾で行われた 34 例の急性広汎性肺血栓塞栓症を対象とした同じ量の rt-PA の静脈内投与と肺動脈内投与の造影所見、肺動脈圧に対する効果は全く有意差が認められず、単なる肺動脈内投与ではメリットがないことを示している。現在わが国においては、学会や研究会における発表でバルーンアンギオカテーテル、pulse-spray カテーテル (Angio Dynamics 社)、ファウンテンインフュージョンシステム (Merit Medical 社) などの先端を血栓内に楔入し血栓溶解薬をより直接血栓に接触させる方法が試みられその有効性が報告されているが、静脈内投与とのコントロールスタディーがなく推奨すべきエビデンスとは言えない。

カテーテル的血栓破砕, 除去術

血栓溶解療法が禁忌例や不成功例で血行動態が不安定な例に対し、様々な手技や末梢動脈血栓除去用のデバイスを応用した血栓破砕, 吸引が試みられている。しかしながら我が国においては Greenfield 5 embolectomy device¹⁶²⁾ (本カテーテルは、経皮的挿入は不可能で外科的手技を必要とする) のような専用のカテーテルは認可されていないのが現状である。また機械的血栓除去術の

一般的合併症¹⁶³⁾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うる事を熟知しておく必要がある。

a. 血栓吸引除去術

今日わが国において一般的に用いられている手技¹⁶⁴⁾は、まずウェッジプレッシャーカテーテルなどを使って肺動脈内に 3 m ワイヤーを挿入、ついで 8 Fr の PTCA 用ガイディングカテーテル (JR4 やマルチパーパスカテーテル) を肺動脈内の血栓部位まで挿入、血栓内に楔入し 30 cc 程度のディスポシリンジでカテーテル内に血栓を吸引し体外にカテーテルごと除去し、数 mm から数 cm 長程度の血栓を一回の手技で吸引出来る。この手技を数回から十数回程度造影所見、SpO₂ や肺動脈圧が改善するまで繰り返し行う。特別な材料や機器を必要としないが、ウェッジプレッシャーカテ挿入、ガイドワイヤー挿入、ウェッジプレッシャーカテ除去、ガイドカテ挿入、ガイドワイヤー除去、シリンジ吸引、ガイドカテ除去を何回も繰り返し行う必要があり単純ではあるが煩雑である。しかしながらガイドワイヤーや PTCA 用ガイディングカテーテルの単体での肺動脈内への挿入は大血管損傷による大出血、心房や心室壁の損傷による心タンポナーデの危険性(特に血栓溶解薬使用後)があるため避けるべきである。

b. 血栓破砕術 (+ 血栓溶解療法)

造影用 6Fr の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、肺動脈中枢部の血栓を破砕し末梢肺動脈へ分散させ、その後血栓溶解療法を追加する試みもなされ、後ろ向き研究ではあるが肺動脈圧や血液ガスの良好な改善を認めた報告¹⁶⁵⁾もある。わが国においても急性広汎性肺血栓塞栓症に対し血栓吸引、血栓破砕を行い急性期予後が良好であったとの報告¹⁶⁴⁾が見られる。最近 pigtail rotation catheter (William Cook Europe A/S 社) を用いた機械的血栓破砕術が試みられている。5Fr のピッグテールカテーテルループの開始部外側に円形の側孔があり、ガイドワイヤーを遠位端より挿入するとその側孔より抜け出しカテーテルごと血栓内に楔入し、ワイヤーを回転軸としてピッグテールカテーテルを低速のモーターや手で回転させ血栓を機械的に破砕する方法である。専用のピッグテールカテーテルがなくても、造影用のピッグテールカテーテルを自分で形成すれば同等の性能をもつカテーテルを作成可能である。Schmitz-Rode ら¹⁶⁶⁾は、10 例の急性広汎性肺血栓塞栓症の患者に試み、7 例に血栓破砕に成功し循環動態の改善が得られ、さらに半量程度の t-PA を追加し 48 時間後には、著名な肺動脈圧の改善も認めて

いる。さらにカテーテル操作に伴う合併症も皆無であったと報告している。

c. 流体力学的血栓除去術

本手技は血栓溶解薬の全身等与が禁忌の患者の治療手段として冠動脈、大伏在静脈グラフト、末梢動脈、内シヤント用の血栓吸引カテーテルとして開発されたデバイス¹⁶⁷⁾を肺動脈に応用したものである。原理は造影剤注入器やディポーザブルポンプを用いてカテーテル先端から逆行性に生理食塩水を数 cc/秒の速度で噴射しながらカテーテルを血栓内に押し進めてベンチュリー効果で生じる陰圧を利用して血栓を吸引する方法で、血栓内を五回～十回程度前後させる。特に本法では血管内での吸引が手技の基本である為、施行時間に比例して血液も吸引し輸血を必要とする場合や高速のジェット流を生じるので外傷性溶血を引き起こす可能性も考慮にいれる必要¹⁶³⁾がある。また先端の金属の部分は、いずれのカテーテルも硬くフレキシビリティを有さず、単体での肺動脈への導入は大血管損傷や心房、心室壁の損傷の恐れがあり控えるべきである。Angiojet Thrombectomy システム (Possis Medical 社)、Hydrolyser カテーテル (Johnson and Johnson 社)、Oasis Thrombectomy システム (Boston Scientific 社) などを用いて急性広汎性肺血栓塞栓症に有効であったとの一例^{168, 169)}や数例報告¹⁷⁰⁾が散見される。

【勧告の程度】

1. カテーテル的血栓溶解療法: Class b
(単なる肺動脈内投与は、全身投与と差がない)
2. カテーテル的血栓破砕、除去術: Class b
血栓吸引除去術
血栓破砕術 (+ 血栓溶解療法)
流体力学的血栓除去術

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。本症に対しては内科的治療として血栓溶解療法が有効な症例が多く、塞栓血栓の溶解や縮小がみられるため、外科的治療を要する症例はそれほど多くはない。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、CT 検査や心エコーで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が、術創部出血が心配され

る術直後では外科的治療を考慮する。

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はほとんどが発症数時間以内に死亡するといわれている。また、急性肺塞栓症による死亡例の多くは発症早期の循環虚脱と早期再発による。そのため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。非ショック例におけ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^{102, 171)}。

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外科的治療まで持って行くのが困難な場合が多い。術後や長期臥床の患者で急に呼吸困難を訴えたり、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、病棟で直ちに PCPS (経皮的体外循環) を開始する¹²⁴⁾。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。また、本症のなかには 2 週間以上経過した塞栓血栓 (亜急性肺血栓塞栓症) が混在している症例もあり、この場合には通常血栓摘除が困難であるので、病態を慎重に診断して手術適応を決定する必要がある。

外科的治療法

本症に対する外科的治療としての血栓除去の方法として、経静脈的血栓摘除術と直視下血栓摘除術がある。経静脈的血栓摘除術はカテーテルを用いて経静脈的に肺動脈内の塞栓血栓を吸引摘除する方法¹⁷²⁾であるが、本症では常に循環虚脱となる危険性があるため、直視下血栓摘除術や PCPS が準備できる状態で行うのが望ましい。

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¹²⁵⁾。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で体外循環を速やかに開始する必要がある。病棟などでショック状態を呈して循環動態が保てない場合には、PCPS に乗せてから手術室に搬送する。本症による循環虚脱例では、いかに速やかに体外循環を開始できるかが救命のキーポイントとなる。

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。本症では慢性肺血栓塞栓症における器質化血栓

と異なり、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れば術後の血栓溶解療法で対処できる。2 週間以上経過した塞栓血栓 (亜急性肺血栓塞栓症) が混在している症例では、血栓が強固に肺動脈壁に付着しているため、肺動脈壁を損傷しないように血栓摘除を行う必要がある。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。そして血管内視鏡などを用いて区域動脈の末梢まで残存血栓がないことを確認する。

外科的血栓摘除の手術成績

a. 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¹⁰²⁾ は 71 症例で手術死亡率 29.6 % , Meyer ら¹⁷¹⁾ は 96 例で 37.5 % , 榑木ら¹²⁴⁾ は 8 例で 25 % , Gulba ら¹⁰⁰⁾ は 23 % , 安藤ら¹⁷³⁾ は 16 例で 25 % と報告しているが、術前に心停止となった症例ではさらに不良である。

b. 安藤らの直視下血栓摘除術の成績

1) 症例と手術方法: 安藤らは 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 (表 13)。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。術前に内科的治療は 9 例に行われたが, 15 例が術前に急速な呼吸循環不全を呈して手術の適応となった。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。術前にショック状態を呈した 12 例では, 速やかに大腿動静脈間で体外循環を開始してから胸骨正中切開を行った。また, 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。

2) 手術成績: 16 例中 11 例では術後経過順調で救命可能であった。症例 2 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, 症例 1 と症例 14 が多臓器不全と MRSA 縦隔炎で病院死亡した。下大静脈フィルターは耐術例に術後に挿入した。

【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

表 13 急性肺血栓塞栓症に対する手術症例と成績

症例	年齢	性	術前状態	DVT	内科治療	ショック	手術	術後合併症	転帰
1	72	M	脳梗塞加療中*	(+)	(+)	(-)	CPB 下血栓摘除	多臓器不全	死亡
2	34	M	呼吸困難にて入院	(-)	(+)	(+)**	CPB 下血栓摘除	脳障害(軽度)	生存
3	37	M	心筋梗塞加療中*	(-)	(-)	(+)**	CPB 下血栓摘除		生存
4	60	M	呼吸困難にて入院	(-)	(+)	(-)	CPB 下血栓摘除	腎・肝障害	生存
5	81	F	冠動脈バイパス後*	(+)	(-)	(+)**	PCPS 下血栓摘除	脳障害, LOS	死亡
6	49	F	不整脈カテーテル後*	(+)	(+)	(-)	CPB 下血栓摘除		生存
7	41	F	巨大卵巣腫瘍, 入院	(+)	(+)	(+)**	CPB 下血栓摘除		生存
8	58	F	呼吸困難にて入院	(+)	(+)	(+)	CPB 下血栓摘除	気道出血	生存
9	53	M	呼吸困難にて入院	(-)	(+)	(+)	CPB 下血栓摘除		生存
10	79	F	呼吸困難にて入院	(+)	(+)	(+)**	CPB 下血栓摘除	脳障害	生存
11	76	M	腹部大動脈瘤術後*	(+)	(-)	(+)**	PCPS 下血栓摘除	多臓器不全	死亡
12	38	F	帝王切開後*	(+)	(-)	(+)**	CPB 下血栓摘除		生存
13	28	F	妊娠 24 週, 帝切後手術	(+)	(+)	(+)	CPB 下血栓摘除		生存
14	53	M	整形外科(下肢)術後	(+)	(-)	(+)	CPB 下血栓摘除	MRSA 縦隔炎	死亡
15	67	F	胸部大動脈瘤術後*	(-)	(-)	(+)**	CPB 下血栓摘除		生存
16	63	F	弁膜症, 心不全入院中	(-)	(-)	(-)	CPB 下血栓摘除, MVR		生存

DVT: 深部静脈血栓症, CPB: 人工心肺, PCPS: 経皮的体外循環, MVR: 僧帽弁置換, *: 入院中発症, **: 要心マッサージ

6) 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¹⁷⁴⁾が、急性肺血栓塞栓症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つつある。

1975年から2000年までに出版された下大静脈フィルターに関する論文は568編¹⁷⁵⁾であるが、100例を越すprospectiveな研究は16編のみであり、その中でも十分に計画された無作為割付の成績は1998年に発表された400例の報告¹⁷⁶⁾のみである。したがって、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とは言い難い。

下大静脈フィルターには永久留置型と一時留置型があり、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10年弱の臨床経験しか蓄積されていない。

種類 (2003年9月現在, 表14)

保険収載されている永久留置型下大静脈フィルターは、Greenfield, Celsa LGM, Simon Nitinol, Guenther Tulip, Bird's Nest, TrapEaseの6種類である。各下大静脈フィルターが適合する血管径には差があり、下大静脈径が28~30mmを越える場合にはBird's Nestのみが適応となる。またGuenther Tulipは保険分類上永久留置型であるが、挿入後10日以内であれば、抜去が可能なretrievableフィルターである。

一時留置型下大静脈フィルターについてはFiltrethey, Neuhaus Protect, Antheor, Celsa LGT, Guenther

temporary, Tempofilterの6種類がある。国内では一時留置型はいずれも血管内異物除去用カテーテルとしての保険認可である。留置期間はTempofilterのみ4週間留置可能であるが、他は全て2週間以内とされている。

適応 (表15, 16)

下大静脈フィルターの適応に関して十分なエビデンスはないが、基本的には抗凝固療法との関連の上で判断されている¹⁷⁷⁻¹⁸⁰⁾。

永久留置型下大静脈フィルターの適応でClassと考えられている病態は、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、脳出血や消化管出血などの出血性疾患、重症高血圧、眼・脳神経疾患術後、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、とされている^{174, 178-182)}。臨床場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¹⁷⁹⁾。以下に示す臨床成績や合併症などを考慮すると、診断時点ではClassの適応であっても、病態のその後の経過を慎重に検討した上で、必要な症例にのみ永久留置型下大静脈フィルターを使用することが望ましい。

Class aの病態には、浮遊血栓を有する急性肺血栓塞栓症例¹⁷⁷⁻¹⁷⁹⁾、重症急性肺血栓塞栓症例¹⁷⁴⁾、急性肺血栓塞栓症発症後肺高血圧が持続する例¹⁷⁴⁾、心肺機能が低下した深部静脈血栓症例^{174, 176)}、悪性疾患、脳神経疾患、多発外傷などの血栓形成のハイリスク疾患で、

表14 下大静脈フィルターの種類と材質 (2003年9月現在)

	フィルター名	取扱業者	フィルター部材質	MRI 検査	適合血管径
永久留置型	Greenfield*	ポストン	チタニウム&ステンレスチール	可能	28 mm
	Celsa LGM	シーマン	コバルトクロム合金	可能	15~28 mm
	Simon Nitinol	メディコン	Ni-ti 系形状記憶合金	可能 (1.5T)	28 mm
	Guenther Tulip	メディコスヒラタ	Co, Cr, Ni 系合金	可能 (1.5T)	18~30 mm
	Bird's Nest	メディコスヒラタ	ステンレスチール	可能**	40 mm
	TrapEase	J&J コーディス	Ni-ti 系形状記憶合金	可能	18~30 mm
一時留置型	Filtrethey	テイエスエム	ステンレスチール	不可	35 mm
	Neuhaus Protect	東レ	テフロン系樹脂	可能	35 mm
	Antheor	ポストン	コバルトクロム合金	可能	10~32 mm
	Celsa LGT	シーマン	コバルトクロム合金	可能	15~28 mm
	Guenther temporary	メディコスヒラタ	ステンレスチール	不可	30 mm
	Tempofilter	シーマン	コバルトクロム合金	可能	28 mm

* : Greenfield には2種類の材質がある

** : 埋め込み5週間以降なら可能

: filter 部の最大開大径

: 留置期間はTempofilter のみ4週間、他の一時留置型下大静脈フィルターは全て2週間とされている。

表 15 永久留置型下大静脈フィルターの適応

<p>Class</p> <p>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。</p> <p>Class a</p> <p>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**</p>
--

*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。

日常生活動作 (ADL) の向上が期待できない例^{177, 180, 183}、などがあげられる。および については数週間以内に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使用も考慮される。 については今後一次二次予防法が確立されれば Class b となることも考えられる。

永久留置型下大静脈フィルターの禁忌^{181, 182}については、下大静脈の完全閉塞例、下大静脈に access 出来ない例、妊婦などがあげられている。また、若年者¹⁸²や DIC などの高度な凝固異常例や感染症例¹⁸³に対しては極力使用を避けるべきとの指摘がある。

一時留置型下大静脈フィルターの適応は確立されていない¹⁸⁴。規定された留置期間のみ肺血栓塞栓症の発症が予防できればよい病態が適応の原則^{178, 185}である。現在報告されている適応¹⁸⁴⁻¹⁸⁹は、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、手術などにより一時的に抗凝固療法が禁忌となる急性肺血栓塞栓症や深部静脈血栓症例などであるが、いずれもエビデンスの少ない現時点では Class b に分類される。

手 技

永久留置型下大静脈フィルターの使用方法¹⁹⁰は内頸静脈ないし大腿静脈を穿刺して、イントロデューサーを挿入し造影用カテーテルにて下大静脈造影を行い、腎静脈の位置、下大静脈径、奇形の有無などを確認した上で、下大静脈フィルターを内蔵したカテーテルを下大静脈まで進める。透視下でカテーテルの位置決めを行い、下大

表 16 一時留置型下大静脈フィルターの適応

<p>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。</p> <p>Class</p> <p>なし</p> <p>Class a</p> <p>なし</p> <p>Class b</p> <p>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クラス a となる可能性もある。</p>

静脈フィルターを腎静脈の直下に留置すべく、hook を静脈壁に固定する。残存血栓の位置や病態により腎静脈直下ではなく、腎静脈より中枢部に留置せざるを得ない症例¹⁸³もみられる。基本的には問題は生じないとする報告^{181, 182}が多いが、腎静脈血栓症を起こしやすいとの報告¹⁹¹もある。

一時留置型下大静脈フィルターの使用法¹⁹⁰は、肘静脈、内頸静脈ないし大腿静脈アプローチで行うことが多い¹⁸⁴が、本フィルター挿入後の早期 ADL の拡大を重視して、鎖骨下静脈アプローチを推奨する報告¹⁹²も見られる。穿刺後の手技は永久型下大静脈フィルターと同様に、左右総腸骨静脈合流部より近位、すなわち、左右腎静脈の直下にフィルターを留置する。一時留置型下大静脈フィルターではシャフトがフィルター本体と連結しているため、刺入部に関する無菌的管理と固定が必要となる。なお、Tempofilter ではシャフトはあるが、皮下埋め込み型となっている。

挿入後の管理

下大静脈フィルター使用中の MRI 検査の適否は表 14 にまとめた。

永久留置型下大静脈フィルターについては、フィルター自体の特別な管理は必要としない。挿入後の抗凝固療法は、挿入部血栓や深部静脈血栓症の予防、フィルター部血栓予防のため、使用した方がよい^{32, 174, 193}と考えられている。病態にもよるがフィルター挿入後は抗凝固療法を早期に開始することが勧められる。抗凝固療法の継続期間については、中止すれば深部静脈血栓症形成の予防効果は消失する¹⁹⁴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。どのような症例が中止可能か、また長期継続が必要かに関する報告はみられない。

一時留置型下大静脈フィルターについては、発熱とフィルター部血栓の管理に配慮し¹⁹²⁾、原因不明の発熱に対しては抜去を考慮する。フィルター内ないし下大静脈に大きな血栓を認めた場合には、血栓溶解や血栓吸引により縮小化した上で抜去する。縮小化しなかったり、ADL が拡大できないときには、永久留置型下大静脈フィルターへの置換も必要となるが、その方法は血栓の位置、刺入部位、一時留置型下大静脈フィルターの形状により異なり、個々の症例毎に考慮する。

臨床成績

下大静脈フィルター挿入後の臨床成績については、急性肺血栓塞栓症の予防効果と合併症から議論される。永久留置型下大静脈フィルター挿入後では肺血栓塞栓症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深部静脈血栓症が増加する¹⁷⁶⁾。挿入後の肺血栓塞栓症の発症は0.5~6.0%^{174, 179, 183, 193)}、致命的急性肺血栓塞栓症の発症は0.3~1.9%^{174, 179)}、と報告されている。下大静脈開存率を見ると、2年後で92%、4年後で80%、6年後で70%と経年的に低下する報告¹⁹⁵⁾がある一方、20年間で96%とする報告¹⁹⁶⁾もある。各フィルターを比較したcontrol studyは報告されていない。

短期合併症^{179, 193)}には、穿刺部位に関しては、血腫、血栓形成、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、留置部位からの移動、傾斜した状態での留置、不完全開大などがある。長期合併症^{179, 193)}では深部静脈血栓症再発は5.9~32%¹⁷⁹⁾、下大静脈血栓形成は1~11.2%^{179, 197)}といわれている。しかしながら、エコーを用いた前向き研究¹⁹⁸⁾によると、穿刺部血栓は16~30.2%、下大静脈血栓は5.3~17.5%と比較的多く、フィルターの種類による差は見られない。その他、フィルターの移動、破損、下大静脈の穿孔など^{174, 179, 193)}も指摘されている。

一時留置型下大静脈フィルター使用中の肺血栓塞栓症発症については、症例数は少ないが0%¹⁹⁹⁻²⁰¹⁾から2%¹⁸⁸⁾、また、急性肺血栓塞栓症による死亡は1.5%から2.2%^{184, 202, 203)}との報告があり、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¹⁹⁹⁾としては、穿刺部出血、感染、鎖骨下静脈血栓、フィルター移動、空気塞栓、フィルター部破損などがある。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¹⁸⁴⁾ことがある。また、肘静脈アプローチではフィルターの移動が生じやすい¹⁸⁴⁾。

【勧告の程度】

表15, 16 参照



慢性肺血栓塞栓症

1

診断

1) 診断へのアプローチ

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17）。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、まず疑い症例を選別する方法として、表17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とも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・血流スキャン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, (b) webs and bands, (c) intimal irregularities, (d) abrupt narrowing, (e) complete obstructionの5つの少なくとも1つ以上が証明されること²⁰⁴⁾、加えて右心カテーテル検査にて肺動脈楔入圧正常で肺動脈平均圧が25 mmHg以上であること、を確認する必要がある。後述する予後判定の上で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。

2) 臨床症状

自覚症状として本症に特異的なものはないが、労作時息切れは最も高頻度にみられ、反復型では、突然の呼吸困難や胸痛といった症状を反復して認める。一方潜伏型では、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。

身体所見としては、低酸素血症の進行に伴いチアノーゼ、および過呼吸、頻脈がみられる。下肢の深部静脈血栓症を合併する症例では、下肢の腫脹や疼痛が認められる。また、右心不全症状を合併すると、肝腫大および季

表 17 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 3 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 ($\text{PaCO}_2 < 35 \text{ Torr}$, $\text{PaO}_2 < 70 \text{ Torr}$)

(b) AaDO_2 の開大 ($\text{AaDO}_2 > 30 \text{ Torr}$)

胸部 X 線写真

(a) 肺門部肺動脈陰影の拡大 (左第 3 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 $< 5 \text{ mm}$ または $R/S > 1$, V5 での S $> 7 \text{ mm}$ 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) 心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 カ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。



肋部の圧痛、下腿浮腫なども認められるようになる。深部静脈血栓症と肺高血圧症による右心不全で観察される浮腫との鑑別点としては、立位で患肢のみ赤みがかった変色が見られる点や、Homans 徴候、Lowenberg 徴候がある。

比較的中枢側の肺動脈が、付着血栓により狭窄をきたすと、同部の肺野で収縮期肺血管雑音を聴取することがあり、原発性肺高血圧症との鑑別に有用とされる。また、肺高血圧の進展に伴い、音肺動脈成分の亢進および三尖弁逆流による収縮期心雑音が聴取されることが多い。

3) 診断のための臨床検査

a. 血液・生化学所見

特異的所見はなく、診断的価値は乏しい。右心不全から肝うっ血をきたすと、GOT、GPT 総ビリルビン値上昇などの肝機能障害を示す。Fibrinogen 増加、FDP および D-ダイマー増加をきたす場合もある。血液凝固系の異常として、抗リン脂質抗体陽性を約 11% に認めると報告されている²⁰⁵。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・欠乏症を合併することもあるが、その頻度としては多くない。

b. 動脈血液ガス・肺機能検査所見

動脈血液ガス分析では、PaO₂、PaCO₂ ともに低下し、AaDO₂ が開大することが特徴である²⁰⁶。一方、肺機能検査所見では、多くの場合正常値を示すが、約 20% の症例では、続発する肺梗塞や胸膜病変のため拘束性換気障害を示すとされる²⁰⁷。また肺拡散能も、血栓の閉塞により肺血管床が大きく低下しない限り正常のことが多い²⁰⁶。

c. 胸部 X 線写真

閉塞領域の肺血管陰影の減弱 (Westermarck sign)、および対側への血流増加などといった肺血管陰影に局所差が認められることが特徴とされるが、ほとんど異常の認められないことも多く注意が必要である。また、肺出血や肺梗塞を合併すると、肺野に浸潤影・索状影に加え、胸水の貯留も認められる。肺高血圧を合併すると、肺門部肺血管陰影の拡大や左第 弓の突出、心陰影拡大がみられる。

d. 心電図

肺高血圧の進展に伴い、右軸偏位や肺性 P 波、胸部誘導 V1 から V3 にかけての陰性 T 波出現、V1 誘導での R/S > 1、V5 誘導での R/S < 1 などといった、右室肥大および右心負荷所見が観察される。

e. 心エコー

右室拡大や肥大に加え、心室中隔の左室側への圧排や奇異性運動などが認められる。さらに、ドップラー法を

用いることで肺動脈圧の推定が可能であり、重症度の判定に有用とされる。

f. 肺換気・血流シンチ

本検査は、侵襲も少なく、繰り返し検査が可能であり、スクリーニング検査として必須の検査である。慢性肺疾患などの換気障害に伴う血流減少を鑑別する意味でも、肺換気・血流シンチの診断的価値は高い。一般に、換気は正常で、肺区域枝以上のレベルの大きさの血流欠損領域が、単発または多発して認められる。スクリーニング検査としては極めて有用であるが、壁在器質化血栓や再疎通した血栓性塞栓では、血流欠損像としては検出できず、したがって、必ずしも肺循環障害としての重症度を反映しないことから、手術適応などの決定の際には、肺動脈造影による正確な血栓部位の把握や右心カテーテル検査による肺循環動態の評価が必要である。

g. 胸部 CT

近年、造影ヘリカル CT が、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た^{208, 209}。さらに肺動脈腫瘍や肺動脈炎との鑑別にも有用なため、必須な検査となってきた²¹⁰。しかしながら、亜区域レベルの血栓性塞栓の確認には、肺動脈造影が必要とされる²¹¹。また CT では、肺出血や肺梗塞巣の性状や、肺野濃度の比較による血流分布の把握がある程度可能である^{209, 210}。

h. 肺動脈造影

肺動脈造影は、急性例・慢性例を問わず肺血栓塞栓症の診断において最も信頼のおける検査法といえる。従来のカットフィルムを用いた撮影法に加え、最近では X 線撮影装置の進歩もあり、DSA (digital subtraction angiography) による評価も行われている。

一般に慢性肺血栓塞栓症では、急性例に認められる cut-off sign や filling defects とは異なり、1. 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)、2. 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)、3. intimal irregularities (血管壁の不整)、4. abrupt narrowing (急激な先細り)、5. complete obstruction (完全閉塞) といった所見が特徴的とされる²⁰⁴。右室拡張末期圧が 20 mmHg を超える症例での危険性が指摘されていたが²¹²、左右選択的に非イオン性造影剤を使用することで、死亡例や重篤な副作用は出現しなかったとされ、手術適応を決定する際には、必須の検査である^{45, 204}。

i. 右心カテーテル検査

前毛細血管性肺高血圧症の確認のため、平均肺動脈圧が 25 mmHg 以上であり、かつ肺毛細血管楔入圧が 12

mmHg 以下の正常値を示すことを確認する。また、低酸素血症をきたすシャント性心疾患との鑑別にも有用といえる。肺動脈圧、心拍出量の測定や混合静脈血酸素分圧の測定などから、病態の正確な把握および重症度の評価が可能であり、治療法を決定する上でも必須の検査といえる。

j. 血管内視鏡，血管内エコー

先端バルーン付き血管内視鏡使用が、肺動脈造影上本症が疑われた症例から原発性肺高血圧症や肺動脈原発腫瘍等、他疾患を鑑別するのに有用であることが報告され^{45, 213}，さらに本症の手術適応を考える上で、血栓存在の有無と手術的に血栓に到達可能かどうかを確認するため、血管造影で判断に迷う症例におけるその有用性が報告されてきた²¹⁴。また、本症に血管内エコーを使用し、器質化血栓では壁肥厚や半月状の層として認められること、急性血栓がエコー輝度が低いのに対して慢性血栓が高輝度に描出されることなど、本症診断における有用性の報告もみられつつある^{215, 216}。

【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

はじめに

慢性の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大きく変化しない症例と定義される²¹⁷。本症には肺高血圧症を合併する症例と合併しない例が存在し、肺高血圧症を合併しない例が臨床的に問題となることは多くはない。そこで、肺高血圧症合併例にたいしてのみ「慢性肺血栓塞栓症」の語が使用される場合もある。また肺高血圧症を合併する慢性肺血栓塞栓症は、厚生労働省が指定する難病（特定疾患）では特発性慢性肺血栓塞栓症（肺高血圧型）と呼称され、米国 San Diego グループの Moser らは慢性血栓塞栓性肺高血圧症（Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: CTEPH）を用いており⁴⁴，名称は統一されていない。本項で用いた慢性肺血栓塞栓症は、肺高血圧症を合併する慢性例を意味するものとする。

慢性肺血栓塞栓症はその定義上、基本的には有効な内科的治療法がなく、現時点で根治的な治療法は外科的に器質化血栓を除去する方法（肺動脈血栓内膜摘除術）が肺移植法しかないと考えられる。慢性肺血栓塞栓症に對

する手術適応基準は外科治療の項を参照されたい。慢性肺血栓塞栓症で手術適応となる例の頻度は明らかでないが、国立循環器病センター例では本症と診断された例の約 50 % が手術適応、25 % が肺血行動態が比較的軽症で手術適応なしと判定され、残る 25 % は解剖学的に末梢型慢性肺血栓塞栓症または肺血行動態が重篤で手術が困難な例であった。

治療法

a. 再発予防：

慢性肺血栓塞栓症に対する内科治療の目的は肺血栓塞栓症の再発予防と PH の進行防止にある。深部静脈血栓症（DVT）に対する治療と併に、先天性・後天性の血栓性素因を有する例ではワルファリンによる終生の抗凝固療法を、また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な下大静脈フィルター植込み術を考慮する。慢性例に対する至適ワルファリン投与量に関する検討はないが、急性肺血栓塞栓症に対するワルファリン投与量（INR 1.5~2.5）に準じる方法が流用されている。

b. 肺高血圧・右心不全対策：

末梢型の慢性肺血栓塞栓症や肺血行動態が重症で手術が困難な慢性肺血栓塞栓症では、高度の肺高血圧症に起因する右心不全による低心拍出量状態と下腿浮腫、胸水や肝腫大・肝機能異常などの所見が順次出現し、病状は徐々に悪化して死に至る場合が多い。肺高血圧症に対する肺血管拡張療法は、若干の肺動脈圧の低下が得られる場合も存在するが、長期的には臨床症状を改善し生命予後を延長させる点に関して十分なエビデンスが得られていない。現時点での内科的治療法としては、安静と水分摂取の制限、利尿薬で臨床症状の改善を計る方法が主で、左心不全で用いられるジギタリスの評価は定まっていない。他の処方可能な強心薬としてはデノパミンやピモベンダンがあり、高度右心不全例に対して用いられる場合がある。最近、原発性肺高血圧症に対しては経口プロスタサイクリン誘導体のベラプロストナトリウムやエンドセリン受容体拮抗薬のボセンタン²¹⁸，さらにホスホジエステラーゼ 5 型阻害薬シルデナフィル²¹⁹ の効果が注目され、慢性肺血栓塞栓症による PH に対しても有効か否かに関心があつまっている。さらに重症例ではドーパミン・ドブタミン等の経静脈的投与が必要となる場合もある。また近年、プロスタサイクリン持続静注療法が重症慢性肺血栓塞栓症に対する肺動脈血栓内膜摘除術の術前短期療法として有効である報告が行われた²²⁰。しかしながら、本治療法の本症に対する長期効果については未だ

検討されていない。なお、本項に記載したペラプロスト、ボセンタン、プロスタサイクリン持続静注療法は慢性肺血栓塞栓症に対して保険適応は認められていないことを付記する。

c. 低酸素血症対策：

本症における低酸素血症の原因は、肺血管床の広範な閉塞により肺ガス交換能障害が生じることに加え、右心不全による低心拍出量状態の結果と考えられる。さらに低酸素血症は低酸素性肺血管攣縮（hypoxic pulmonary vasoconstriction, HPV）なる機序を介してさらに肺高血圧の悪化をもたらす可能性がある。酸素の投与は HPV を解除することによりある程度の降圧が期待でき、さらに体末梢組織への酸素供給量が増加することにより全身状態の改善が計られる可能性は存在する。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、慢性呼吸器疾患を原因とする肺高血圧症例では在宅酸素療法は予後改善が得られることが確認されている²¹⁾。しかしながら慢性肺血栓塞栓症の長期予後にたいする在宅酸素療法の効果については十分な検討が行われていない。

d. 肺移植

慢性肺血栓塞栓症の内科的治療の項には属さないが、本症の根治療法として肺動脈血栓内膜摘除術とともに肺移植をあげることができる。極めて重篤な肺血行動態例や形態学的に末梢型の慢性肺血栓塞栓症で肺動脈血栓内膜摘除術が困難な場合、他の選択肢として肺移植を検討することは可能である。肺移植には死体肺移植と生体肺移植があり、脳死ドナーが極端に少ない本邦では生体肺移植が主となりつつある。しかし慢性肺血栓塞栓症に対しては、現時点でいずれの方法も実施されていない。

まとめ

現時点では慢性肺血栓塞栓症に対する有効な内科的治療法は存在せず、対症的に治療を行っているが治療効果には限界がある。手術適応がある症例については適切な時期に専門施設に紹介することが望ましいと考える。

【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) 外科治療

側方開胸法による血栓内膜摘除術

慢性肺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。歴史的に側方開胸法は、超低体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^{45, 222-227)}。

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。人工心肺は用いずに、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める。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、末梢側の taping を解除し、血液の back flow を確認した後、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。なお術中、重篤な不整脈の出現や右心不全、低酸素血症を呈した場合、人工心肺による補助手段を講ずる。

b. 成績

側方開胸法による血栓内膜摘除術は1960年代から試みられ、報告されている^{223, 224)}。

(増田らの手術成績)

1986年以降、55例の慢性肺血栓塞栓症に対して血栓内膜摘除術を施行した。うち16例に対し側方開胸法を用いた。16例の男女比は4:12、平均年齢は44.0(22~68)歳であった。術前呼吸循環動態諸量は著明な肺高血圧と低酸素血症を呈していた(表19)。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。また2例において剥離層の同定が困難であったり、血栓内膜が脆弱なため十分な摘除ができなかった。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、

表 18 呼吸循環動態諸量の術前後の比較

	術 前	術 後
平均肺動脈圧	44.6 ± 7.4	28.0 ± 8.4 (mmHg)
心係数	2.51 ± 0.53	3.22 ± 0.57 (l/min/m ²)
肺血管抵抗	861.5 ± 311.8	403.9 ± 219.6 (dyne · sec · cm ⁻⁵)
PaO ₂ (FiO ₂ : 0.21)	58.2 ± 8.0	64.2 ± 11 (1M 後) (torr) 73.7 ± 18.6 (6M 後)

表 19 慢性肺血栓塞栓症に対して超低体温循環停止法を用いた手術症例と成績

例 数	75 例	
年 齢	21 ~ 75 歳 (平均 54 ± 13 歳)	
性 別	男性: 25, 女性: 50	
臨床症状	NYHA 度: 56, 度: 19	
血栓性素因	抗リン脂質抗体症候群	10
	プロテイン C 欠損症	4
	アンチトロンピン欠損症	3
深部静脈血栓症	41 例	
手術の種類	緊急手術: 4, 待期手術: 71	
成 績	生存 67 (NYHA 度: 32, 度: 31, 度: 4 - 脳障害 1) 手術死亡 8 (緊急 3, 待期 5)	

PaO₂ は術後経過とともに徐々に改善し, 6 カ月後には有意に改善を示した (表 18). 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

慢性肺血栓塞栓症に対する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

本症の診断は症状や血液検査, 肺血流シンチグラムや心エコー法などの画像診断法などでなされるが, 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^{228, 229)} は肺血管抵抗 300 dyne · sec · 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^{49, 230)} は, 1) 平均肺動脈圧 30 mmHg 以上, 肺血管抵抗 300 dyne ·

sec · cm⁻⁵ 以上, 2) 血栓の中樞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^{51, 231, 232)}。慢性の本症では形態的に, 肺葉動脈から区域動脈に閉塞が認められるマクロ型と, それより末梢の小動脈の閉塞が主体で原発性肺高血圧症と同義的なマイクロ型に分類することができる²³³⁾。肺動脈の閉塞形態ではこのマクロ型が良い手術適応であり, 閉塞が末梢性であるマイ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。また, 術前の病態として, 心不全や呼吸不全が急速に増悪してショックとなった症例では成績不良である。上記の手術適応内にあり, 心肺の予備能力がまだ温存されているうちに外科治療を決定するか, 呼吸循環動態が増悪した症例では内科的治療を行って状態を改善してから手術を行うことが望ましい。

b. 手術術式

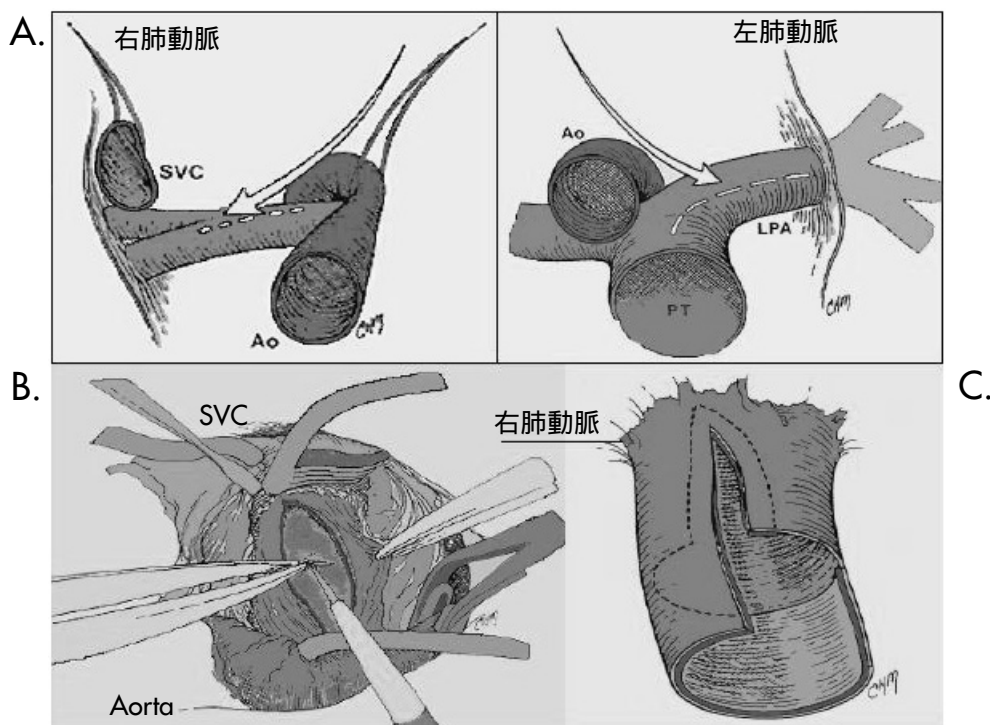
急性肺血栓塞栓症と異なり, 慢性の本症で見られる血栓は淡白色を呈していて, 器質化した血栓が肺動脈壁に固く付着しているため, 手術ではこの器質化血栓を肺動脈内膜とともに摘除する必要がある。本症では筋性動脈より末梢は開存していることが判明したことから, 肺動脈の血栓内膜摘除術が確立されるようになった。

肺動脈の血栓内膜摘除術には開胸にて一側肺を行う方法と, 胸骨正中切開にて人工心肺下に両側肺を行う方法とがある。後者は超低体温間歇的循環停止法を用いて両側肺の血栓内膜摘除を行う方法で, Daily ら²²⁸⁾, Jamieson ら⁴⁹⁾ San Diego グループによって確立された方法である (図 6)。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^{234 - 236)}。

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

図6 慢性肺血栓塞栓症に対する手術方法



Jamieson et al. (JTCS,1993)

面の決定が第一に重要となる。図7に正しい剥離層を示した。内弾性板と中膜の間が理想的な剥離面であり、中膜の深い層に入ると薄いピンク色の外膜が見えてきて、外へ出る危険がある⁴⁹⁾。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、必用なら静脈酸素飽和度が90%になるが、10分間は必ず再灌流を行って再度循環停止とする。循環停止時間が長いと術後脳障害の原因となる。

摘除血栓内膜は症例によってとれ方が異なる。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

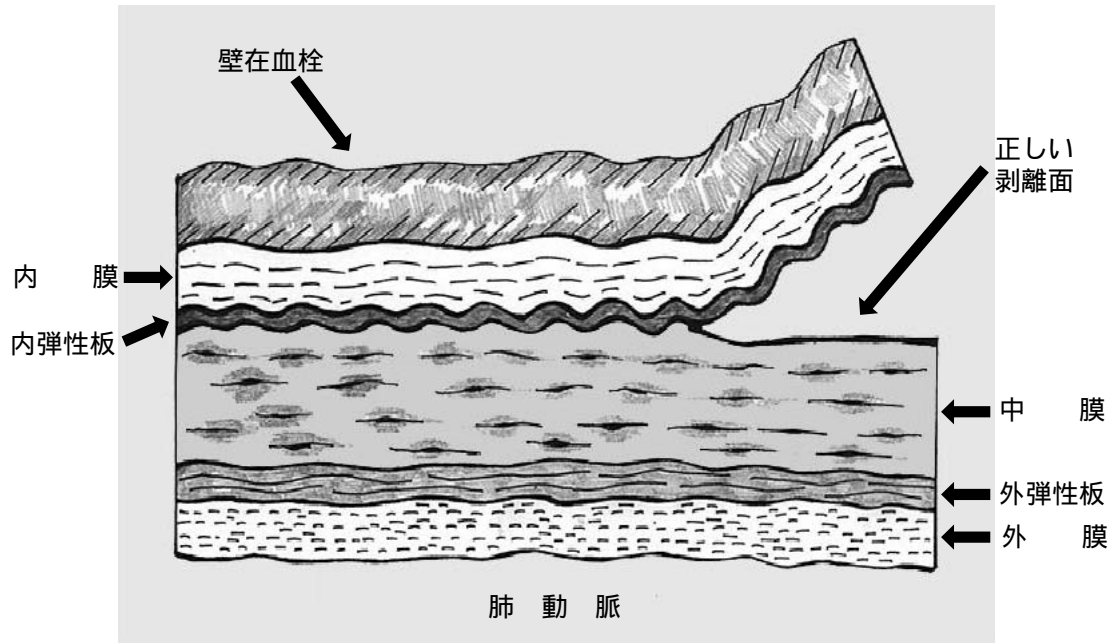
Jamieson らの方法に準じた血栓内膜摘除の実際を述べる。

- (1) 術前準備：一週間前までに貧血のない症例では自己血採血を施行する。また、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術前に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、術前後の検査用に経食道エコーと Swan-Gantz カテーテルを準備する。肺出血に備えて分離気管内挿管を行う。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挿入，肺動脈本幹へ一時的ベントを挿入する。
- (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。この際右横隔膜神経の損傷に注意する。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。肺動脈内に大きな器質化血栓や二次血栓があればこれを取り除き，後壁で剥離層をみつけて血栓内膜摘除を開始する。剥離層が同定できたら開創器を外して，上行大動脈を遮断して順行性

図7 血栓内膜摘除術における肺動脈壁の剥離層



と逆行性に心筋保護液を注入する．開創器をかけ直して中枢温が 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．右肺動脈の血栓内膜摘除が終了したら体循環を再開して右肺動脈を縫合閉鎖する．

- (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．終了したら循環再開して復温しながら左肺動脈を閉鎖する．
- (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，平均肺動脈圧があまり低下せず 30 mmHg 以上を呈する症例では，カテコラミンや血管拡張剤を投与して時間をかけて慎重に離脱を計る．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

側心膜を大きく切除して開窓して，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 時間をかけて離脱を試みる．輸血は自己の貯血血液を用い，術中術後の他家血輸血はできる限り行わないようにする．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²³⁷．術後の気管内出血は手術時の肺動脈壁損傷によることも多い．このために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．血栓内膜摘除が有効に施行されれば術直後から肺動脈圧は低下するが，肺高血圧が持続する症例では血管拡張薬（ PGE_1 ， PGI_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

1) 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% (123/103)²³⁸，12.6% (16/127)²³⁹，Jamieson らは 8.7% (12/150)⁹⁹，1990 年からの 357 例では 5.1%²³⁰，最近の報告では Tscholl らは 10.1% (7/69)³⁸，Thistlethwaite らは 6% (66/1100)³⁹，安藤らの待機手術 55 例では 3 例 (5.5%⁴⁰) の手術死亡であった．各施設とも最近になって手術成績の向上が得られている．

2) 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。症例と手術成績を表19に示した。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、低心拍出量を有して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期手術が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。手術死亡5例の死因は、閉塞が末梢的で十分に血栓内膜摘除ができずに心不全と呼吸不全で2例死亡、1例は術後の抗凝固療法の効き過ぎと思われる気道出血、他の2例は長期集中治療中の肺膿瘍と敗血症であった。耐術67例では4例が術後も一度に留まったが、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

深部静脈血栓症の診断では、肺血栓塞栓症を合併しないか、あるいは軽症の場合には、深部静脈血栓症の検査を優先する。しかし、重症の肺血栓塞栓症を合併する場合には、肺血栓塞栓症の治療と平衡して、あるいは治療後に塞栓源として診断を確定する。

深部静脈血栓症は、中枢型では症状や所見から診断できる場合が多いが、末梢型では症状や所見からの診断は困難である。従って、問診や診察から疑診した場合、一般的には、先ず定量検査で客観診断して選別し、次に画像検査で確定診断する(図8)。しかし、定量検査は省略して、そのまま画像検査を選択してもよい。

図8 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

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だけでなく、静脈血栓の成因や危険因子を具体的にかつ詳細に聴取することが重要である。

現病歴では、特徴的な腫脹、疼痛、色調変化がある場合には、中枢型の可能性が高い。中枢型では、歩行時の疼痛として、静脈性の間歇性跛行を呈することもある。末梢型では下腿部痛だけのものが多く、外傷、出血、感染、囊腫破裂との鑑別が重要である。腫脹や浮腫だけの場合には特異性が乏しい。下肢の臨床症状と共に、頻度の高い危険因子として、静脈内カテーテル留置、2日以上の絶対安静、治療中の悪性腫瘍や心不全の有無を確認する。無症候性の深部静脈血栓症が少なくないことから、肺血栓塞栓症で頻度が高い呼吸困難や胸痛に注意する。既往歴の外傷や手術、家族歴の深部静脈血栓症、また生活歴の止血剤や女性ホルモン剤にも留意する。

診察では、腫脹と色調変化と共に、下腿筋の硬化や圧痛があれば、中枢型の可能性が高い⁶⁰⁾。Homans 徴候(膝を軽く押さえ足関節を背屈させると、腓腹部に疼痛が生じる)やLowenberg 徴候(下腿に血圧測定用のカフを巻き加圧すると、100~150 mmHgの圧迫で痛みが生じる)は陽性であれば参考になるが、疑陽性の鑑別が必要である。色調変化は、ピンクから青まで個人差があるが、立位で増強する。表在静脈の怒張も参考になる。

しかし、下肢の周囲径差や浮腫は特異性に乏しい。足部の変色や壊死は、動脈灌流障害を疑う所見である。また、色素沈着や皮膚硬化などの鬱血性皮膚炎の所見では、血栓後症候群を考慮する。

3) 定量検査

疑診患者から深部静脈血栓症の有無を、短時間に、あるいは簡単に選別するために行う検査である。血流変化など、静脈血栓により発生する二次的变化を定量的に測定する検査であり、深部静脈血栓症の客観診断となる。各検査法により、特徴を生かした臨床応用が可能である。

非侵襲的検査として、エコー検査と脈波計が使用されている。エコー検査には、ドップラー法、断層法、duplex 法、カラードップラー法などがあるが、ドップラー法を血流評価として使用する場合とする。脈波計には、インピーダンス式、ストレーンゲージ式、空気式があり、空気式が普及している。最大静脈還流量を測定するが、末梢型の診断では信頼度が低い²⁴¹⁾。

低侵襲的検査として、採血による D-ダイマーの測定は、深部静脈血栓症の有無の判定に信頼性が高く、広く普及している^{242, 243)}。また、放射性同位元素の静脈内投与が必要な血栓シンチは、深部静脈血栓症の部位診断に有用であり、特に再発性血栓の診断に応用されている²⁴⁴⁾。

4) 画像検査

深部静脈血栓症の治療、特に抗凝固療法を開始するための検査である。静脈血栓の有無を形態的に判定する検査であり、深部静脈血栓症の確定診断となる。

画像検査において、静脈造影は、現在でも最も信頼性が高い検査法ではあるが、造影剤の静脈内投与を行うため侵襲性が高く、低侵襲的検査で診断できない場合に使用する²⁴⁵⁾。通常、非侵襲的な静脈エコーが第一選択である。静脈エコーとは、断層法やカラードップラー法を併用した断層法を使用する場合とする。静脈エコーは、どこでも施行できる利点があり、高い感度と特異度がある^{246, 247)}。しかし、部位や経験により信頼性が異なることに留意する⁶⁰⁾。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。しかし、現在、造影 CT の診断精度に関する十分な根拠が乏しい^{248, 249)}。低侵襲的な MRV は、静脈エコーと造影 CT の弱点を克服できる可能性があり、今後、期待される検査法である^{250, 251)}。

確定診断の根拠として、最も汎用される静脈エコーでは、血栓エコー所見は確実な診断根拠であり、また静脈非圧縮所見も信頼性が高い^{246, 251, 252)}。しかし、血流欠損

所見は信頼性が乏しい。静脈造影や造影 CT では、血栓輪郭造影所見、静脈充填欠損所見は確実な診断根拠となるが、静脈非造影所見は信頼性が乏しい²⁴⁵⁾。

【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

1) はじめに

深部静脈血栓症の治療目的は、急性期における下肢腫脹症状の改善以外に深部静脈血栓症再発と肺血栓塞栓症の発症を防ぐこと、および晩期における静脈血栓後症候群の発症を防ぐことにある。適切な治療法の選択と治療期間を設定するためには、静脈血栓の進展度以外に、血栓症の危険因子と予想される自然経過を考慮することが重要となる。中枢側への血栓の進展の程度は治療に対する反応性および重篤な肺血栓塞栓症の発症や静脈血栓後症候群の発症と密接に関係する。血栓症危険因子の存在は抗凝固療法の治療期間に大きな影響を与え、血栓形成から治療開始までの経過時間は肺血栓塞栓症の合併率と血栓除去術や抗血栓療法の有効性を左右する。急性期の深部静脈血栓症では、これらを考慮して治療法を選択することが必要となる。

2) 自然経過

血栓形成のマーカーである D-ダイマーと TAT (Thrombin-Antithrombin complex) の関係を深部静脈血栓症と下肢静脈瘤で比較した大阪大学の結果では、下肢静脈瘤と異なり深部静脈血栓症では D-ダイマーと TAT とともに明らかに高値を示していた (図 9)²⁵³⁾。さらに、深部静脈血栓症の診断がついた未治療の外来患者を対象に、発症からの推定経過時間と D-ダイマーの関係をみると、発症後 6 ヶ月までは異常値を示していた (図 10)²⁵³⁾。経口抗凝固薬の投与後は約 2 週間で正常値レベルに復していた (図 11)²⁵³⁾。この結果から、深部静脈血栓症の診断が遅れ放置された場合には、D-ダイマー高値が持続すること、つまり新鮮血栓の形成と二次線溶が持続することが理解できる。静脈血栓により深部静脈が完全閉塞した場合でも、時間経過とともに血栓が溶解して再疎通す

図9 深部静脈血栓症 (DVT) と下肢静脈瘤 (VV) における止血マーカーの値

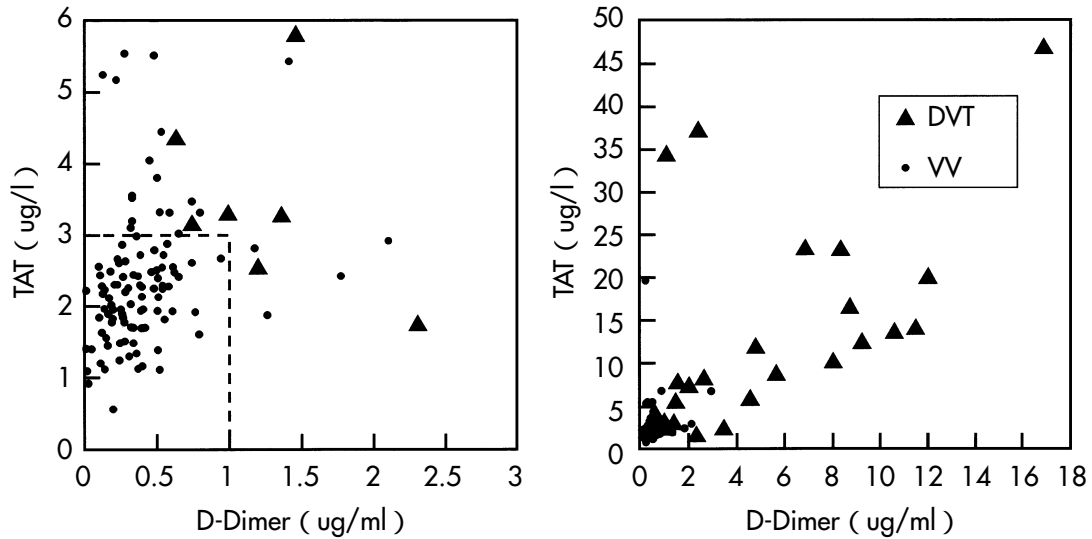
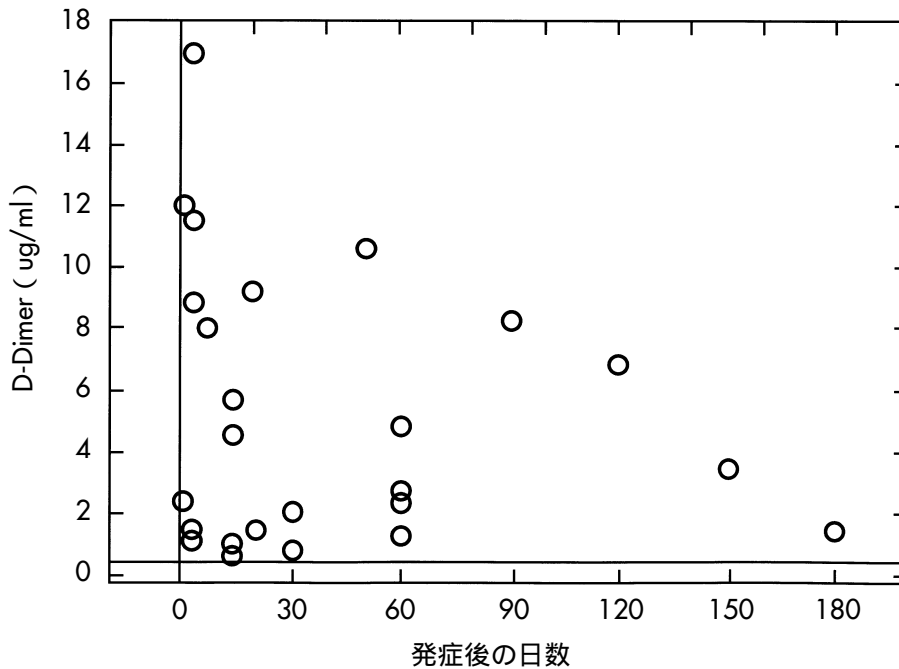


図10 深部静脈血栓症発症後の日数と D-Dimer 値

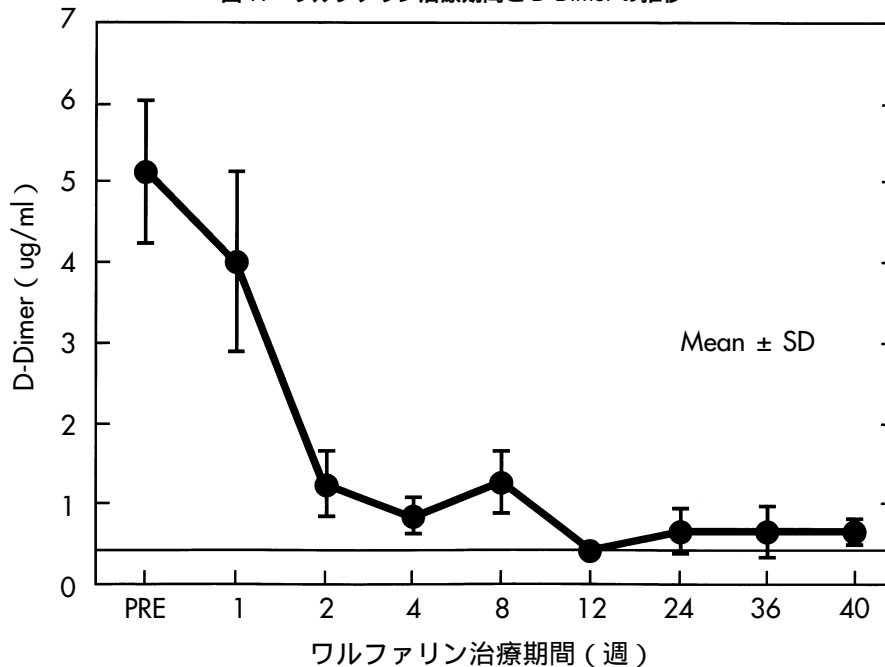


ることが観察される。以下欧米の結果であるが、発症後7日で44%に、発症後90日で100%観察されるとの報告²⁵⁴⁾、血栓による完全閉塞例で発症後6週間以内に87%に再疎通がみられたとの報告がある²⁵⁵⁾。また、深部静脈血栓症の治療中に26~38%に再発があり、それらは2週間以内に起こっていたと報告されている^{256), 257)}。177例を9ヶ月間経過観察した結果52%が再発し、再発部位は血栓再疎通部位31%、血栓が認められていなかった部位30%、対側下肢6%であったと報告されている²⁵⁸⁾。急性深部静脈血栓症患者が治療を受けた場合、

入院中の死亡率5%、3~5年死亡率30~39%であり、死因は悪性疾患や心血管病変など合併病変によるものであったと報告されている^{259), 260)}。日本の報告では、1ヶ月以内に治療を開始した群および血栓が下腿に局限した群で明らかに血栓後症候群の発生が少ないこと、止血機構異常症を有する群では高頻度に肺血栓塞栓症が生じることが示されている²⁶¹⁾。

下腿局限型の深部静脈血栓症の中枢側進展について、多くの研究結果が全て同じ結論に達しており、不十分な治療を受けた場合には20~30%の症例で中枢側に進展

図 11 ワルファリン治療期間と D-Dimer の推移



する^{70, 138, 262-265}。さらに有症状の下腿限局型の深部静脈血栓症は 5 日以内に中枢側に進展するが, 1 週間以後は進展がない^{139, 264, 265}。

血栓が形成されるかどうか, および形成された血栓が成長するか消退するかについては, 外的要因以外に血栓形成の引き金となった内因系あるいは外因系凝固活性化と, 凝固系を制御する制御系の活性化, および血栓自体が有する線溶系活性化のバランスにより決定される。従って, 血栓症の効果的治療を目指す上で考慮すべき危険因子として, 手術等静脈の機械的圧迫あるいは癌などの組織因子による凝固系活性化機構のみでなく, プロテイン C, プロテイン S, そしてアンチトロンピンといった制御系蛋白質の異常や欠乏状態を把握することが重要であり, これらに対応して適切な治療法を選択する必要がある。

合併症の有無とその程度は, 血栓が下腿限局型かあるいは大腿静脈または腸骨静脈にまで及ぶ中枢型か, 治療内容, 血栓溶解までの期間等により大きく異なる。一般に静脈血栓症は, 下腿, 膝窩 大腿 (深大腿静脈合流部より末梢) 領域, 膝窩 大腿 (深大腿静脈合流部より中枢) 領域, さらに腸骨静脈領域というように, 血栓症の存在する部位が中枢側に広がるとともに, 臨床的により重大な合併症をもたらすことが知られている。深部静脈血栓症がさらに進むと, 静脈圧上昇により筋肉コンパートメント圧が上昇して静脈だけでなく動脈灌流も阻害されて有痛性白股症・有痛性青股症・静脈壊疽と進み, 最

終的には下肢切断に至ることがあるとされている。晩期の合併症である静脈血栓後症候群は静脈血栓による静脈閉塞と静脈弁の破壊による弁機能不全により, 立位時に下肢静脈圧が上昇することが原因であり, 二次性静脈瘤や下腿静脈うっ滞性潰瘍病変が出現しやすい。二次性静脈瘤はいわゆる一般の静脈瘤 (一次性静脈瘤) と見かけ上は区別しにくい, 両者の発生機序は全く異なり, 治療法も異なるので注意が必要である。静脈弁の逆流は, 急性深部静脈血栓症発症後 1 週間で 17%, 1 ヶ月で 40%, 1 年で 66% に観察され, 急性深部静脈血栓症の発症後 1 ヶ月以内に完全に血栓溶解が達成できた場合には, 長期に渡って正常な静脈弁機能が維持される^{266, 267}。

最も理想的な治療法とは, 肺血栓塞栓症の合併を防ぎ, 速やかに静脈血栓を除去ないし溶解させ, 再発を防ぐことにより, 静脈の開存性を確保して静脈弁機能を温存できる方法ということができる。この目標に近づくためには, 患者の状態に応じた治療法と継続期間について検討が必要である。

3) 抗凝固療法 (未分画ヘパリン: UFH: Un-Fractionated Heparin)

臨床的に使用されているヘパリンは分子量が 3000 から 30000 の酸性ムコ多糖類である。アンチトロンピンがヘパリンと結合し凝固第 X 因子ならびにトロンピンと結合して凝固系を抑制する。投与されたヘパリンの約半分以下がアンチトロンピンと結合して抗凝固活性を示す

表 20 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) に基づいた未分画ヘパリン持続静注用の用量調節表

aPTT (秒)	持続静注速度の追加変更 (ml/時間)	持続静注変化量 (ml/24 時間)	処置および検査
< 45	+ 6	+ 5760	4~6 時間以内に aPTT 測定
46~54	+ 3	+ 2880	4~6 時間以内に aPTT 測定
55~85	0	0	なし
86~110	- 3	- 2880	ヘパリン静注を 1 時間中止, その後 ヘパリン再開後 4~6 時間以内に aPTT 測定
> 110	- 6	- 5760	ヘパリン静注を 1 時間中止, その後 ヘパリン再開後 4~6 時間以内に aPTT 測定

未分画ヘパリン濃度: 20,000 単位/500 ml = 40 単位/ml

aPTT 測定キット: Actin-FS トロンボプラスチン反応液 (Dade, Mississauga, Ontario, Canada)

aPTT 測定は最初の 24 時間は 4~6 時間以内に行い, その後は 1 日に 1 回行う。

(文献269より改変)

とされている。先天的アンチトロンピン欠損症患者は人口の 1/2000 に存在するとされており頻度は少ないが、消費による後天性アンチトロンピンの低下を含めたアンチトロンピン欠乏症患者数は決して少なくない。アンチトロンピンが 70 % 以下に低下するとヘパリンの効果を期待できないのでアンチトロンピンの補充が必要となる点は重要である。ヘパリンの第二の作用は、ヘパリン・コファクター を介してのトロンピン抑制作用である。この作用の発現には高濃度のヘパリン量が必要である。さらに第三の作用として、ヘパリンには血小板機能の抑制作用があり、出血時間の延長作用を有する。ヘパリンの投与量を高めに設定する場合は、これらの機序が重なり出血の危険性が高まる。

ヘパリン投与方法には、高濃度ヘパリン・カルシウムを使用した皮下投与と、ヘパリン・ナトリウムを使用した静脈内投与がある。急性期の治療目的では一般に後者の静脈内投与が用いられる。予防投与に比して投与量が多くなるので、半減期が短く調節が容易でさらに緊急時に硫酸プロタミンにより中和可能な経静脈投与の方が安全性が高いためである。急性期を過ぎれば経口投与可能なワルファリンまたは高濃度ヘパリン・カルシウムの皮下投与にて引き続き治療を行う。静脈投与時のヘパリンの半減期について、25 U/kg では 30 分、75 U/kg では 60 分、100 U/kg では 56 分、400 U/kg では 152 分のように、一回投与量が多くなると、半減期も長くなるが、一般の 1 回静脈注射の使用量では半減期は約 1 時間と言える^{268, 269}。ヘパリンの静脈投与時の投与量に関しては、個々の患者において、投与前の APTT 値をコントロールとして投与後の APTT 値がその 1.5 倍未満になるように調節されて 24 時間以上経過した場合には 24.5 % に静脈血栓症の再発が認められたのに対して、APTT 値をコントロール値の 1.5 倍以上に調節した場合の再発は 1.6 % であったと報告されていることから、APTT 値をコント

ロール値の 1.5 倍以上に保つことが必要である²⁶⁹。欧米では APTT 値がコントロールの 1.5 倍~2.5 倍に延長するようにヘパリンの投与量を調節することが望ましいとされている^{270, 271}(表20)。我が国において詳細な検討はなされていないが、出血の可能性を考慮して一般に APTT 値がコントロール値の 1.5 倍~2.0 倍延長する程度にヘパリンの静脈投与量が調節されることが望ましいと考えられる [Class]。出血の危険性が高い症例ではヘパリン投与量が多いと出血量も増加すると一般に信じられている²⁷²。しかし、出血の危険性が少ない場合には投与量と出血の因果関係は明らかでない。出血のリスクがない症例とある症例で APTT 値の設定を変えることが必要であると考えられる¹²⁹[Class a]。ヘパリンは 5~10 日間投与される必要がある^{139, 264, 265}[Class a]。

ワルファリン投与後の効果出現まで最低でも 48~72 時間を要するので、その間はヘパリンをワルファリンと併用することが必要となる。中枢型深部静脈血栓症患者の治療において、ワルファリン単独群とヘパリンとワルファリン同時投与群で比較した結果では、ワルファリン単独群では 20 % に再発があったのに対して、ヘパリンとワルファリン同時投与群では 6.7 % であったと報告されている²⁷³。さらに、ワルファリン単独群では深部静脈血栓症が無症状に進展する症例が 39.6 % に認められたのに対して、ヘパリンとワルファリン同時投与群では、8.2 % であったと報告されている。しかし、急性期中枢型深部静脈血栓症患者に対して、ヘパリン治療を先に開始してその後ワルファリンと併用してプロトロンビン時間が設定値に達した後にヘパリンを中止する方法と、最初からヘパリンとワルファリン同時投与する方法との比較については、論理的には差がないと考えられるが詳細な報告はない。

通院治療を容易にするヘパリン自己皮下注射は日本では認められておらず、そのため、原則的にヘパリン治療

は入院に限られている。プロテイン S 欠損症の一部では永続的に自己皮下注射が必要である症例が存在するので早急な対策が望まれる。

4) 抗凝固療法 (低分子ヘパリン : LMWH : Low Molecular Weight Heparin)

低分子ヘパリンは未分画ヘパリンを化学的あるいは特異酵素により分解された分子量 4000~6000 の酸性ムコ多糖類である。未分画ヘパリンと比較して、アンチトロンピンが低分子ヘパリンと結合するとトロンピンよりも凝固第 Ⅱ 因子を特異的に抑制し、さらに血小板膜表面の凝固第 Ⅱ 因子をも抑制し、血小板機能の抑制作用も無いことから、出血しにくいとされている。最適な投与量は製品毎に異なる。

低分子ヘパリンを血液検査でモニターせずに一定量を皮下投与した場合と、体重あたり投与量を設定して未分画ヘパリンを持続静脈投与して比較した研究では、低分子ヘパリンは未分画ヘパリンと同様の安全性と有効性を示すので使用しやすい薬剤である²⁷⁵⁾。2003 年時点では、日本において低分子ヘパリンは深部静脈血栓症の適応をとっておらず、また皮下投与可能な高濃度製剤も手に入らない。今後低分子ヘパリンが使用可能となり、さらに自己皮下投与が可能になれば、深部静脈血栓症患者が自宅で治療できるようになるであろう。

5) 抗凝固療法 (ワルファリン : warfarin)

ワルファリンは PT-INR (prothrombin time-INR) をモニターしながら投与量を調節する。凝固第 Ⅱ, Ⅶ, Ⅹ 因子および凝固の制御系蛋白であるプロテイン C とプロテイン S は、ビタミン K 依存性の蛋白で肝臓において合成される。これらの蛋白は合成の最終段階で還元型ビタミン K 依存性に γ -carboxylation を受けるが、ワルファリンによりビタミンの還元が進まずその結果 γ -carboxylation を受けていない前駆体 PIVKA (Protein Induced by Vitamin K absence) が血中に放出される。ワルファリンを投与すると凝固系と制御系の両者が阻害されることになるが、投与後 2~3 日間の PT の延長 (INR の上昇) は半減期が 6 時間と短い凝固第 Ⅱ 因子の活性が阻害されたことによるものであり、実質的に抗凝固作用が出現するのは半減期が約 30 時間と長く凝固に最も関与する凝固第 Ⅱ 因子が阻害される 4 日以降になる。プロテイン C の半減期は凝固第 Ⅱ 因子とほぼ同じ 6 時間程度であることから、ワルファリン投与後 PT-INR が上昇してさらに実際に抗凝固作用が出現する 4 日以降までの間は相対的に凝固亢進状態となっている。ワルファ

リン単独の大量投与により急速に治療域にもっていく際に血栓症の再発²⁷⁵⁾や皮膚壊死が出現するのはこの相対的過凝固状態が原因とされている。従って、少なくとも急性期症例の治療では一般にワルファリン投与開始後 2~3 日間はヘパリンを併用する必要がある [Class]。

経口抗凝固薬の投与期間は 3~6 ヶ月とされており、より短い期間の投与でよいかどうかについては一定の結論は得られていない²⁷⁴⁻²⁷⁶⁾ [Class a]。これらの結果では、経口抗凝固薬投与下において、下腿限局型の深部静脈血栓症が肺血栓症を併発させる頻度は少ないこと、深部静脈血栓症の再発の危険性は一時的な危険因子 (外科手術、外傷等) のみの場合では稀であり、危険因子が持続して存在する場合 (止血機構異常症、悪性腫瘍等) や、はっきりとした原因が不明の深部静脈血栓症において再発の危険性が高いとされている [Class a]。下腿限局型の深部静脈血栓症では、中枢側への進展を予防するために 6 週間~12 週間抗凝固療法を持続することが推奨される^{70, 138)} [Class a]。

深部静脈血栓症または肺血栓症の初発患者 897 人に 5 日間未分画ヘパリンまたは低分子ヘパリンを投与してその後 6 週間または 6 ヶ月ワルファリン (INR = 2.0~2.85) 投与を行い 2 年間経過観察して比較した結果では、再発は 6 週間投与では 18.1% に 6 ヶ月投与では 9.5% にみられたと報告されている¹⁴¹⁾。さらに、両群で、外科手術や外傷など一時的な危険因子だけが存在する場合の方が血栓症の再発率が明らかに低いと報告されている。アメリカ心臓病学会から、ワルファリン投与期間については、周術期の深部静脈血栓症など危険因子が一時的に存在するのみである場合には短い投与期間でよいが、原因が全く不明または止血機構の分子異常症など危険因子が持続する場合には長期投与が必要と報告されているおり、日本でも同様と考えられる [Class]。さらに、2 回以上再発を認めた場合、あるいは 1 回目でも進行している癌が存在する場合には抗凝固療法を続けるべきとされており、日本でも同様と考えられる [Class]。

ワルファリン投与量としては、一般に INR を 2.0 から 3.0 の間に調整される。3.0 以上では出血の可能性が高くなる [Class]。ワルファリン治療中は D-ダイマーによるモニタリングを行い、D-ダイマーが低値で安定しており投与が長期にわたる場合には、INR = 1.5~2.0 の低用量ワルファリンが有効とされており、日本でも同様と考えられる¹⁴¹⁾ [Class]。癌患者の中にはワルファリンに抵抗性を示し、ヘパリンの皮下注射が必要な症例が存在する。また、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特に注意が必要であり、抗体がPT-INR測定系に影響を与えてINRが延長するためPTがワルファリンの効果を反映していない場合や、INRを2.0~3.0の間に調整しても再発するとされているので、これらの患者では、長期間の投与が必要となる[Class]。日本の報告では、低用量ワルファリン治療中に約2%に血栓症の再発が認められ、プロテインC欠損症とプロテインS欠損症であったとされている²⁶¹⁾。

6) 血栓溶解療法

血栓溶解療法にはプラスミノゲン・アクチベーターが使用され、我が国ではウロキナーゼ型と組織型(t-PA)が使用されている。プラスミノゲン・アクチベーターはプラスミノゲンをプラスミンに活性化させ、プラスミンがフィブリンを分解する。プラスミノゲンは血中および血栓内に存在していることから、プラスミノゲン・アクチベーターがフィブリン血栓内に到達できるかどうかでその血栓溶解療効果の発現が異なる。t-PAはフィブリンに対する親和性が高くその線溶効果は強い。これに対してウロキナーゼはフィブリン親和性が弱いため、投与されたウロキナーゼは血中のプラスミノゲンをプラスミンに活性化させることにより血栓の溶解が進むと考えられる。血中には多量のプラスミン・インヒビター(2-PI)が存在しているため、ウロキナーゼが血栓溶解効果を発現するのは、多量のプラスミンがプラスミン・インヒビターを消費させた後になる。従って、血栓溶解効果を目的に全身的にウロキナーゼを使用する場合には、理論的に大量負荷投与が必要となる。投与方法として、まずウロキナーゼの大量投与を行ってプラスミン・インヒビターを消費後に、ウロキナーゼを投与することが論理的には望ましい。しかし、日本で認可された投与量は欧米の数分の一であるため、その用量で有効かどうかについて十分な検討はなされていない。

中枢型深部静脈血栓症においてヘパリン単独治療を受けた場合、静脈造影検査上の血栓の完全消失は10%以下、部分溶解は20~25%とされている²⁷⁷⁻²⁸⁵⁾。これに対して血栓溶解療法単独では完全および部分溶解は70%に上るとされている²⁷⁷⁻²⁸⁷⁾。発症後7日以内に治療を開始された8論文をまとめて解析した結果では、血栓溶解療法単独ではヘパリン単独療法の2.9倍血栓溶解効果が得られる結果であった(62.2% vs 21.5%, 95% confidence interval, 1.9~4.5)。この治療の恩恵を最も得られるのは発症後3日以内に線溶療法が開始された症例とされている[Class]。

欧米では日本で認可されていないストレプトキナーゼが使用されており、ウロキナーゼを使用した報告は少ない。未分画ヘパリン単独療法とヘパリンとウロキナーゼ併用の比較で長期観察後の血栓後症候群の出現率を比較した小規模の報告では、治療後12ヶ月における血栓後症候群の発症率は未分画ヘパリン単独療法では82%、未分画ヘパリンとウロキナーゼ併用では54%と報告されている²⁸⁸⁾。血栓溶解療法は深部静脈血栓症の再発と血栓後症候群の頻度を下げ、未分画ヘパリン単独よりも長期における静脈弁機能が温存されると期待できる[Class a]。

血栓溶解療法における出血の頻度は24.2%であり、未分画ヘパリン治療の11.0%より2.2倍高い。従って、頭蓋内疾患、手術直後あるいは外傷直後等出血が予想される場合には、線溶療法は選択されない[Class]。(我が国では使用されないストレプトキナーゼを使用した結果ではあるが)血栓溶解療法による頭蓋内出血の頻度は1.6~3%であり、投与期間が長いほど出血の危険性が高まるとされ、血栓溶解療法は短期間に高濃度の治療が行われる[Class a]。

t-PAは非常に高価であるとともに全身投与では脳出血等の出血を伴う可能性が高いため、カテーテルによる局所投与の報告があるが一般的とは言えない。少なくともt-PAの全身投与は危険と考えられる[Class]。深部静脈血栓症における血栓溶解療法としては日本ではウロキナーゼが広く使用される。欧米では、未分画ヘパリンを中止した上でウロキナーゼ4800 IU/kgを初期投与後し続いて、4800 IU/kg/時間で持続投与され、線溶療法終了後はヘパリン投与を開始し持続する方法がとられている[Class a]。しかし、日本ではウロキナーゼ計100万単位以上の投与では保険が通らない可能性が高い。大阪大学では、ヘパリン投与下にウロキナーゼを併用し、初回にウロキナーゼ4800 IU/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 IU/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終了し未分画ヘパリンのみを持続静脈注射する方法をとっており、この投与方法では少なくともウロキナーゼ投与開始時点で出血がない患者ではウロキナーゼ投与中および投与後に出血を認めていない[Class a]。日本においてウロキナーゼの保険適応は総投与量で欧米の3分の1程度に抑えられており、そのため投与方法を様々に工夫されているのが現状である。今後、エンドポイントを設定してウロキナーゼの再評価を行い、総投与量と投与方法を確立させることが必要である。

7) 外科的血栓除去術

外科的血栓除去術の目的は、肺血栓塞栓症を予防し、下肢の疼痛や腫脹を急速に改善させ、血栓後症候群を防ぐことにある。有痛性白股症、有痛性青股症、あるいは静脈壊疽のように、急性で広範な深部静脈血栓症が対象となる。深部静脈血栓症発症後 10 日未満の患者が対象となる²⁸⁹⁾ [Class a]。

血栓除去術中に肺血栓塞栓症とならないように、一時留置静脈フィルターを挿入して陽圧呼吸下に下大静脈圧を上昇させながら血栓除去を行う。腸骨静脈領域の血栓除去にはフォガティーカーテールによる血栓除去術を、下肢末梢の深部静脈血栓症では末梢からエスマルヒ駆血帯を使用してあるいは用手圧迫により血栓除去を行う。血栓除去後は静脈内皮が脱落しているので再度血栓閉塞がおこりやすい状態となっている。抗凝固療法を施行しえない場合等では開存性を担保する目的で一時的な動静脈瘻を併設する。

外科的血栓除去術の開存性について、初期開存率が 86%、長期開存率は 79% と報告されている²⁹⁰⁾。またスカンジナビアン・トライアルでは、中枢型深部静脈血栓症の開存性において、抗凝固療法では 35% に対して外科的血栓除去術では 76%、末梢の静脈弁が温存については、前者で 26% に対して後者で 52%、症状についても外科的血栓除去術が勝る結果であった²⁹¹⁾。長期における血栓後症候群の発症は前者で 73% に対して後者は 45% であった²⁹²⁾。外科的血栓除去術は抗凝固療法単独よりも腸骨静脈の長期開存成績が明らかによい [Class a]。また、発症早期にこの治療を行うことにより下腿筋肉ポンプ機能に關する静脈弁を温存することが可能で、血栓後症候群を回避できる。短期成績では良好な開存性と弁機能温存が得られ、長期成績ではこの静脈機能が保たれていることが確認されている [Class a]。最終的な判断は患者の満足度、侵襲度を含めて総合的な検討が必要である。

8) カテーテル血栓溶解療法

血栓溶解剤の局所投与についてはデータが限られており、全身投与に対する局所的投与の優位性明らかになっていない。最近のカテーテル血栓溶解療法に関しては、473 人の患者にウロキナーゼを経カテーテル的に投与した結果では、50% 以上の血栓溶解を認めた症例が 83% で、完全溶解が 31% であったと報告されており、1 年での一次開存率は 60% と報告されている。血栓溶解剤の全身投与との比較において、症状消失、治療中の肺塞

栓症の発症の有無、出血の頻度、治療期間を含めた治療費等の比較において今後検討が必要である [Class b]。

9) 抗凝固療法の副作用等

「急性肺血栓塞栓症の抗凝固療法の合併症の項を参照」

10) 補助的治療

「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の予防の項を参照」

深部静脈血栓症の疼痛が消失した後に、下肢腫脹の軽減と二次性静脈瘤の発症を予防する目的で弾力ストッキングを着用する [Class]。

11) 最後に

1991 年ヨーロッパ²⁹³⁾、1996 年米国心臓病学会⁹⁵⁾、2001 年米国静脈学会²⁹⁴⁾ のガイドラインが示されている。日本においては、人種や生活習慣といった背景因子が欧米とは全く異なり、欧米のガイドライン通りの薬剤使用量を適応できるかどうかについて明らかにでない。さらに、欧米では一般的治療薬剤となっている低分子ヘパリンは日本では適応がとれておらず、さらにその最大の利点である自己皮下投与自体が日本では許可されていない。米国静脈学会は、適切な検査法の選択と、血栓症および症状の分類と階級を厳密にしたうえでさらに検討を加える行うことが必要であるとしている。

1960 年代に行われた日米の剖検結果では、肺塞栓症と深部静脈血栓症ともその頻度が日本で明らかに低かった²⁹⁵⁾。20 世紀末から 21 世紀に至り日本で静脈血栓症の頻度が急激に増加した真の原因を明らかにすることが、今後の治療戦略を立てる上での鍵であると考えられる。

【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. 弾性ストッキング | Class |

4 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓塞栓症の予防

1) はじめに

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

表 21 リスクの階層化と静脈血栓塞栓症の発生率、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	弾性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性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.

とることから、その発症予防が非常に重要となる。わが国の肺血栓塞栓症が発症した場合の死亡率は 14 % と報告されているが⁸³⁾、死亡例の 40 % 以上が発症 1 時間以内の突然死例であるとされる¹⁰¹⁾。従って、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。また、欧米においては、発症予防は費用対効果にも優れることが示されている^{296, 297)}。このため、欧米では豊富なエビデンスに基づいて、American College of Chest Physicians (ACCP) Consensus Conference on Antithrombotic Therapy⁶⁴⁾ や International Union of Angiology が中心となる International Consensus Statement⁶³⁾ などのいくつかの予防ガイドラインが公開されている。一方、日本人と欧米人との間の静脈血栓塞栓症の発生頻度の差が明らかでなく、また承認薬剤が欧米と異なることなどより、わが国独自の予防ガイドラインが必要であると考えられる。わが国における予防に関するエビデンスは未だ極めて乏しいが、日本人の臨床データを多く集めた本症予防ガイドラインが肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会により策定されており²⁹⁸⁾、参考とすることができる。

従って、本項では上述の予防ガイドラインを十分に参考にして、静脈血栓塞栓症の予防法を推奨した。なお、抗凝固療法は保険適用薬剤のみを推奨予防法に含めた。

2) 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静脈血栓塞栓症のリスクレベルは、第 6 回 ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy の予防ガイドライン (ACCP ガイドライン) に準拠して、リスクレベルを低リスク、中リスク、高リスク、最高リスクの 4 段階に分類し、各々のリスクレベルの静脈血栓塞栓症の発生率も一致させた (表 21)。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 22) を加味して総合的に評価する。対応する予防法は、

表 22 静脈血栓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	静脈血栓塞栓症の既往 血栓性素因 下肢麻痺 ギプスによる下肢固定

エビデンスに乏しいわが国の現状を鑑み、出血の合併症の頻度が明らかでない抗凝固療法による薬物的予防法よりは、理学的予防法の比重を高めた推奨とした。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を施行も考慮する。

3) 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歩行は下肢を積極的に動かすことにより下腿のポンプ機能を活性化させ、下肢への静脈うっ滞を減少させる²⁹⁹⁾。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³⁰⁰⁻³⁰²⁾。

b. 弾性ストッキング

下肢を圧迫して静脈の総断面積を減少させることにより静脈の血流速度を増加させ、下肢への静脈うっ滞を減少させる^{303, 304)}。他の予防法と比較して、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。中リスクの患者では静脈血栓塞栓症の有意な予防効果を認める一方、高リスク以上では単独使用での効果は弱い³⁰⁵⁾。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

下肢に巻いたカフに機器を用いて空気を間欠的に送入して下肢をマッサージし、弾性ストッキングと同様に下肢静脈うっ滞を減少させる。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^{306, 307)}。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施行する。止むを得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³⁰⁸⁾。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。高リスクでは単独でも有効であるが、最高リスクでは理学的予防法と併用して使用する^{309, 310)}。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。施行開始時期はリスクによって異なる。モニタリングを必要とせず、簡便で安く安全な方法だが、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た後その施行を決定すべきである。脊椎麻酔や硬膜外麻酔患者に未分画ヘパリン 2,500 単位を 12 時間毎に皮下注射して、合併症なく静脈血栓塞栓症の予防が可能であったとする報告もある³¹¹⁾。

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。煩雑な方法ではあるが、最高リスクでは単独使用でも効果がある³¹²⁾。また、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。ワルファリン内服開始から効果の発現までに 3~5 日間を要するため、術前から投与を

開始したり、投与開始初期には他の予防法を併用したりする。欧米では PT-INR 2.0~2.5 が推奨されているが、わが国の現状からは PT-INR 1.5~2.5 が妥当と考えられる。モニタリングを必要とする欠点はあるが、最高リスクにも単独で効果があり、安価で経口薬という利点を有する³¹³⁾。

g. その他の予防法

アスピリンやデキストランの静脈血栓塞栓症に対する予防効果は高くはなく、本ガイドラインでは積極的に推奨しない。

一方、低分子量ヘパリンは、欧米では既に静脈血栓塞栓症の予防を目的として承認を得ており、より安全で且つ有効であるとして頻用されている^{63, 64)}。しかし、わが国では静脈血栓塞栓症の予防を適用とする低分子量ヘパリンがないため、推奨薬には含めない。現在、わが国においても静脈血栓塞栓症の予防に対する低分子量ヘパリンの有用性が検討されており、近い将来使用可能となることが期待される。

4) 各領域における予防法の選択

わが国における各々の手術や疾患における静脈血栓塞栓症のリスクと推奨予防法は、現在までのわが国での報告を総合すると、表 23 のようになる。以下に各々の領域での補足事項を付記する。これらの基本的なリスクレベルに表 22 の様な個々の症例の付加的な危険因子や合併症の危険性を加味して、最終的な予防方法を決定する。

a. 一般外科手術

- 1) 一般外科周術期における静脈血栓塞栓症に対する予防は、手術の大きさ、年齢、強い危険因子(癌、静脈血栓塞栓症の既往、血栓性素因)の有無、その他の付加的な危険因子などをもとに、総合的にリスクレベルを決定する。
- 2) 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、輸血用、手術時間などを参考として総合的に評価する³¹⁴⁾。
- 3) 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、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

1. 原則としては、一般外科手術のリスク分類および予防法に準ずる。
2. 経尿道的手術は低リスク、癌以外の疾患に対する

表 23 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、下肢キプス固定、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。

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。

3. 厳密な定義はないが、大手術とは一般外科手術と同様に、全ての腹部、骨盤部の手術、あるいは45分以上の腹部以外(陰囊、陰茎など)の手術(経尿道的手術を含む)を基準として、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。

c. 婦人科手術

1. 原則としては、一般外科手術のリスク分類および予防法に準ずる。
2. 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。
3. 経口避妊薬服用者は非服用者に比べ静脈血栓塞栓症発症の危険性が高いので、手術予定患者で静脈血栓塞栓症発症のリスクの高い場合には、経口避妊薬の投与を避けることを考慮する。

d. 産科領域

1. 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、ベッド上での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。

2. 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。
3. 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。未分画ヘパリン 5,000 単位皮下注射を1日2回行う。分娩に際しては、陣痛が来したら一旦未分画ヘパリンを中止し、分娩後止血を確認後できるだけ早期に未分画ヘパリンを再開する。

e. 整形外科手術

1. 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非常に重要である。
2. 間欠的空気圧迫法を手術後に使用する場合は深部静脈血栓症の有無を事前に確認すべきであるが、それが困難である場合にはインフォームド・コンセントを取得してから施行し、また肺血栓塞栓症の発生に十分注意を払うべきである。
3. 弾性ストッキングや間欠的空気圧迫法が装着困難な下腿骨折は、早期手術早期離床が血栓予防の原則であるが、早期手術ができなかった場合は抗凝固療法を施行してもよい。
4. 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。

5. 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。脊椎手術は術中から間歇的空気圧迫法を使用できるため、間歇的空気圧迫法のよい適応である。
6. 上肢手術は遅くとも翌日には離床できるため、特別な血栓予防は必要ない。
- f. 脳神経外科手術
 1. 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。
 2. 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考える。
 3. 抗凝固療法による予防は、手術後に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。
 4. 高リスクの手術で出血の危険が高い症例では、間欠的空気圧迫法を用いることが出来ない場合に弾性ストッキング単独での予防も許容される。
 5. 最高リスクにおいては抗凝固療法が基本となるが、出血の危険が高い場合には、止むを得ず間欠的空気圧迫法で代替することを考慮する。
- g. 重度外傷
 1. 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。
 2. 多発外傷、鈍的外傷、頭部外傷、脊椎骨折や脊髄損傷、骨盤骨折、下肢骨折、高齢、肥満、静脈損傷や大腿静脈内留置カテーテル、長期臥床、手術実施や輸血量などの危険因子を総合的に評価してリスクを決定する。
 3. 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。一次止血が確認されるまでの期間、および抗凝固療法が禁忌の場合には、弾性ストッキング装着や間欠的空気圧迫法を施行する。
- h. 脊髄損傷
 1. 急性期の脊髄損傷は高リスクとみなすが、外傷性くも膜下出血などの合併損傷や脊椎周囲の血腫などの出血性病変があれば、短期的には抗凝固療法は禁忌となる。
 2. 脊髄損傷患者は知覚障害があるため、長期的間欠的空気圧迫法の使用は潰瘍などの皮膚障害を引き起こす可能性があり、避けるべきである。
 3. 静脈血栓塞栓症の予防は、慢性期も可能な限り続けるべきである。
- i. 熱傷
 1. 熱傷患者の静脈血栓塞栓症の予防に関するエビデ

ンスは乏しいが、下肢外傷、高齢、広範囲の熱傷、肥満、長期臥床、中心静脈カテーテル留置などの危険因子が存在する場合には、その予防を検討すべきである。

j. 内科領域

1. 脳卒中中で麻痺を有する場合は高リスクとみなす。出血性脳血管障害患者などの抗凝固療法禁忌例に対しては、理学的予防法を選択する。
2. 心筋梗塞は中リスクとみなし、十分に歩行可能となるまで治療的抗凝固療法が継続されない場合には、弾性ストッキングあるいは間欠的空気圧迫法を施行する。
3. 呼吸不全や重症感染症患者は中リスクと見なし、長期臥床を要する場合には、弾性ストッキングや間欠的空気圧迫法を施行する。
4. うっ血性心不全患者は高リスクと見なすが、間欠的空気圧迫法の使用は静脈還流量が増加し病態増悪が危惧されるため、低用量未分画ヘパリンを選択する。
5. カテーテル検査・治療後は、穿刺部位の止血のための必要以上に長時間の圧迫は避け、安静時間の短縮を図る。
6. 潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患は中リスクと見なし、長期臥床を要する場合には、弾性ストッキングや間欠的空気圧迫法を施行する。
7. 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。

5) おわりに

静脈血栓塞栓症の予防に関しては、日本人に関するデータは未だランダム化された試験がほとんどなく、データの信頼性も自ずと低いものとなる。従って、上述の予防法は欧米のガイドラインのように十分なエビデンスに基づいたものではなく、静脈血栓塞栓症の予防を考慮する際の一つの指針に過ぎないことを念頭に置く必要がある。また、静脈血栓塞栓症の危険因子においては未解明な部分があり、元来、静脈血栓塞栓症の完全な予防は不可能である。従って、個々の症例に対するリスク評価や予防法は、本稿を参考にしつつも、最終的には主治医がその責任において決定しなければならない。合併症の危険を伴う予防法の施行においては、患者と十分に協議を行い、インフォームド・コンセントを取得することも考慮する。わが国においてもエビデンスを集積して、より理想的な本症予防ガイドラインの確立を目指す必要がある。

【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 | 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 |
| 2. 中リスクにおける弾性ストッキング : | Class | 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 |
| 3. 中リスクにおける間欠的空気圧迫法 : | | | |

文 献

- Kumasaka N, Sakuma M, Shirato K: Incidence of pulmonary thromboembolism in Japan. *Jpn Circ J* 1999; 63: 439-441
- Freiman DG, Suyemoto J, Wessler S, et al: Frequency of pulmonary thromboembolism in man. *N Engl J Med*. 1965; 272: 1278-80
- Morrell MT, Dunnill MS: The post-mortem incidence of pulmonary embolism in a hospital population. *Br J Surg* 1968; 55: 347-52
- 中野 起, 伊藤早苗, 竹沢英郎: 肺塞栓症の疫学. *日本医事新報* 1980; 2949: 43-7
- 中村陽一, 由谷親夫, 今北正美, 植田初江, 関野孝史, 飯田一樹, 久木良平: 肺梗塞発生に至る静脈血栓症および肺血栓塞栓症の病理組織学的研究. *静脈学* 1996; 7: 17-22
- 三重野龍彦, 北村 諭: わが国の実態. *呼吸と循環* 1989; 37: 923-927
- 佐久間聖仁, 高橋 徹, 北向 修, 他: 日本病理剖検報による肺塞栓症症例頻度の推移. *日呼吸会誌* 2001; 39 (増刊号): 133
- Nakamura M, Fujioka H, Yamada N, Sakuma M, Okada O, Nakanishi N, Miyahara Y, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T: 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
- 應儀成二, 平井正文, 太田 敬, 松尾 汎, 小谷野憲一: 肺塞栓症 第一報 本邦における静脈疾患に関する SurveyIV. *静脈学* 2000; 11: 59-65
- Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizieres M, Sordelet D, Lapandry C, Cupa M, Adnet F: Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001; 345: 779-783
- 三浦靖彦, 森尾比呂志, 畑典武ほか: 第 47 回日本宇宙航空環境医学会総会予稿集 2001; 33
- Yamada N, Nakamura M, Ishikura K, et al: Triggers of acute pulmonary thromboembolism developed in hospital, with focusing on toilet activities as triggering acts. *J Thromb Thrombolys*, 2003 (in press)
- Elliott CG: Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 1992; 101 (Supplement): 163S-171S
- Ansari A: Acute and chronic pulmonary thromboembolism: current perspectives. Part II: etiology, pathology, pathogenesis, and pathophysiology. *Clin Cardiol* 1986; 9: 449-456
- Moser KM: Pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 115: 829, 1977
- Hyland JW, Smith GT, Dexter L, et al: Effect of selective embolization of various sized pulmonary arteries in dogs. *Am J Physiol* 1963; 204: 619
- McIntyre KM, Sasahara AA, Sharma GV: Pulmonary thromboembolism; Current concepts. *Adv Intern Med* 1972; 18: 199-218
- Sharma G, McIntyre KM, Sharma S, et al: Clinical and hemodynamic correlates in pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 1984; 5: 421-428
- Sekioka K, Tanaka T, Nakano T, et al: Right ventricular function under acute cor pulmonale. *Japanese Circulation J* 1989; 53: 1269-1277
- Sharma GV, Sasahara AA: Regional and transmural myocardial blood flow studies in experimental pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1974; 17: 191-198
- Visner M, Arentzen CE, Anderson RW, et al: Alteration in left ventricular three-dimensional dynamic geometry and systolic function during acute right ventricular hypertension in the conscious dog. *Circulation* 1983; 67: 353-365
- Stein M, Thomas D, Tanabe G, et al: Humoral factors in experimental pulmonary embolism. *J Clin Invest* 1963; 42: 982
- Rosoff CB, Salzman EM, Gruewich V: Reduction of the platelet serotonin and response of pulmonary emboli. *Surgery* 1971; 70: 12-19
- Vaage J: Vagal reflexes in the bronchoconstriction occurring after induced intravascular platelet aggregation. *Acta Physiol Scand* 1976; 97: 94-103
- Morgan TE, Edmunds LH Jr: Pulmonary artery occlusion. III Biochemical alterations. *J Appl Physiol* 1967; 22: 1012-1016
- Parker BM, Smith JR: Pulmonary embolism and infarction. *Am J Med* 1958; 24: 402-427
- Tsao MS, Schraufnagel D, Wong NS: Pathogenesis of pulmonary infarction. *Am J Med* 1982; 72: 599-608
- Butler J, Kowalski TF, Willoughly S, et al: Preventing infarctions after pulmonary artery occlusion [abstract] . *Clin Res* 1989; 37: 163A
- Dalen JE, Heffakee CI, Alpert JS, et al: Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage, and pulmonary infarction. *N Engl J Med* 1977; 296: 1431-1435
- 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
- Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blümel L, Just H: Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism.

- Circulation 1998; 97: 1946-1951
32. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology: Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur heart J, 2000; 21: 1301-1336
 33. Greenfield LJ, Langham MR: Surgical approaches to thromboembolism. Br J Surg 1984; 71: 968-970
 34. Goldhaber SZ, Morpurgo M: Diagnosis, treatment and prevention of pulmonary embolism. Report of the WHO/ISFC Task Force. JAMA 1992; 268: 1727-1733
 35. Barritt DW, Jordan SC: Clinical features of pulmonary embolism. Lancet 1961; 1: 729-732
 36. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M: Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet 1999; 9162: 1386-9
 37. Chartier L, Bera J, Delomez M, et al: Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. Circulation 1999; 99: 2779-2783
 38. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, et al: Patient foramen ovale in an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. Circulation 1998; 97: 1946-1951
 39. Giannitsis E, Muller-bardorff M, Kurowski, et al: Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. Circulation 2000; 102: 211-217
 40. Poe ND, Dore EK, Swanson LA, Taplin GV: Fatal pulmonary embolism. J Nucl Med 1969; 10 (1) : 28-33
 41. 児島正純, 池田聡司, 宮原嘉之, 河野 茂, 中村真潮, 佐久間聖仁, 岡田 修, 中西宣文: 本邦における肺血栓塞栓症の予後について. Therapeutic research 2002; 23: 635-637
 42. The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. Circulation 1973; 47 (Suppl) : I11-108
 43. Paraskos JA, Adelstein SJ, Smith RE, Rickman FD, Grossman W, Dexter L, Dalen JE: Late prognosis of acute pulmonary embolism. N Engl J Med 1973; 289: 55-58
 44. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF: Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 1990; 81: 1735-1743
 45. Jamieson SW, Kapelanski DP: Pulmonary endarterectomy. Curr Probl Surg 2000; 37: 165-252
 46. Daily PO, Dembitsky WP, Peterson KL, Moser KM. Modifications of techniques and early results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. J Thorac Cardiovasc Surg 1987; 93: 221-233
 47. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. Chest 1982; 81: 151-58
 48. 中西宣文, 京谷晋吾, 佐藤 徹, 他: 慢性肺血栓塞栓症例の肺血行動態と長期予後に関する検討. 日胸疾会誌 1997; 35: 589-595, 1997
 49. Jamieson SW, Auger WR, Fedullo PF, et al: Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29 month period. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106: 116-27
 50. Tanabe N, Nakagawa Y, Masuda M, et al: The efficacy of pulmonary thromboendarterectomy on lon; -erm gas exchange. Eur Respir J 1997; 10: 2066-2072
 51. Andou M, Okita Y, Tagusari O, et al. Surgical treatment for chronic thromboembolic pulmonary hypertension under profound hypothermia and circulatory arrest in 24 patients J card Surg 1999; 14: 377-385
 52. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, et al. Lon-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 523-528
 53. 田辺信宏, 岡田修, 吉見誠至, 他: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における外科的および内科的治療指針. 厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班呼吸不全調査研究班平成 11 年度呼吸不全調査研究報告書 2000; 196-199
 54. 三重野龍彦, 青木茂行, 管間康夫, 他: 肺血栓塞栓症1.本邦における肺血栓塞栓症の疫学的検討 (日本病理剖検報に基づいて). 日胸疾会誌 1988; 26: 448-56
 55. 栗山喬之: 総括報告 慢性血栓塞栓性肺高血圧症診断基準. 厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班平成 8 年度研究報告書. 1997; 1-9
 56. 橋本修二, 巽浩一郎, 岡田修, 他: 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
 57. 田辺信宏, 岡田 修, 巽 浩一郎, 他: 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器系疾患調査研究班呼吸不全調査研究班平成 9 年度研究報告書 1998: 129-131
 58. 田辺信宏, 岡田修, 栗山喬之: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症臨床調査個人票による解析. 平成 12 年度厚生省呼吸不全調査研究報告書 2001; 193-195
 59. 岡田修, 田辺信宏, 安田順一, 他: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における遺伝的素因に関する検討. 厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班呼吸不全調査研究班平成 9 年度研究報告書 1998: 140-145, 1998
 60. Browse NL, Burnand KG, Irvine AT, et al: Deep vein thrombosis, pathology, diagnosis. Browse NL, et al (eds) , Diseases of the veins, London, Arnold, 249-291, 1999
 61. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al: Accuracy of clinical assessment of deep vein thrombosis. Lancet 1995; 345: 1326-1330
 62. Gallus AS, Salzman EW, Hirsh J: Prevention of venous thromboembolism. Venous thrombosis. Br J Surg 1985; 72: 912-915
 63. Nicolaidis AN, Breddin HK, Fareed J, et al: Prevention of venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. Int Angiol 2001; 20: 1-37
 64. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al: Prevention of venous thromboembolism-six ACCP consensus conference on antithrombotic therapy. Chest 2001; 119: 132S-175S
 65. Ohgi S, Tachibana M, Ikebuchi M, et al: Pulmonary embolism in patients with isolated soleal vein thrombosis. Angiology 1998; 49: 759-764
 66. 三島好雄, 他: 厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班 1988 年調査報告書
 67. 星野俊一, 佐戸川弘之: 深部静脈血栓症. 静脈学 1997; 8: 307-311
 68. Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG: Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systemic review. Eur J Vasc Surg 2003; 25: 1-5

- 69 . Mudge M, Hughes LE: The long term sequelae of deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1978; 65: 692-694
- 70 . Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, et al: Need for long term anticoagulant treatment in symptomatic calf vein thrombosis. *Lancet* 1985; 2: 515-518
- 71 . 応儀成二, 池淵正彦, 橘球, 他: 下肢深部静脈血栓症における肺塞栓源の治療. *日血外会誌* 1996; 5: 143-150
- 72 . Sakuma M, Okada O, Nakamura M, et al: Recent developments in diagnostic imaging techniques and management for acute pulmonary embolism: multicenter registry by Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. *Intern Med* 42: 470-476, 2003
- 73 . 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 1980-1999. *Jpn Circ J* 65: 941-946, 2001
- 74 . Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allescia G, Pistolesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 159 (3) : 864-71, 1999
- 75 . 長谷川浩一, 沢山俊民, 伊吹山千晴, 他: 急性肺塞栓症の早期診断と治療対策 多施設 225 例の臨床的解析. *呼と循* 41: 773-777, 1993
- 76 . 岡田修, 佐久間聖仁, 中村真潮, 他: 肺血栓栓症急性型と慢性肺高血圧型の診断手技と臨床病態: 肺塞栓症研究会共同作業部会報告. *Therapeutic Res* 22: 1481-1486, 2001
- 77 . Palla A, Petruzzelli S, Donnamaria V, Giuntini C. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest.* 107 (1 Suppl) : 21S-24S, 1995
- 78 . National Cooperative Study: Urokinase-pulmonary embolism trial; clinical and electrocardiographic observations. *Circulation* 47 (suppl) : II-70-II-65, 1973. Stein PD, Gottschalk A, Saltzman HA et al: Diagnosis of acute pulmonary embolism in the elderly. *JACC* 18: 1452-1457, 1991
- 79 . Dunn KL, Wolf JP, Dorfman DM, et al: Normal D-dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 40: 1475-1478, 2002
- 80 . Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, et al: Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 102: 211-217, 2000
- 81 . Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al: Importance of cardiac troponin I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 106: 1263-1268, 2002
- 82 . Kumasaka N, Sakuma M, Shirato K: Clinical features and predictors of in-hospital mortality inpatients with acute and chronic pulmonary thromboembolism. *Intern Med* 39: 1038-1043, 2000
- 83 . Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al: Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 134: 479-487, 1997
- 84 . Hagspiel KD, et al: Pulmonary embolism: comparison of cut-film and digital angiography. *Radiology* 207: 139-145, 1998
- 85 . Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al: Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 85: 462-468, 1992
- 86 . Hudson ER, et al: Pulmonary angiography performed with iopamidol: complications in 1434 patients. *Radiology* 198: 61-65, 1996
- 87 . The PIOPED Investigators: Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 263: 2753-2759, 1990
- 88 . Miniati M, Pistolesi M, Marini C, et al: Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the prospective investigative study of acute pulmonary embolism diagnosis (PISA-PDE). *Am J Respir Crit Care Med* 154: 1387-1393, 1996
- 89 . Bates SM, Ginsberg JS: Helical computed tomography and the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 132: 240-242, 2000
- 90 . Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, et al: Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. *Radiology* 210: 353-359, 1999
- 91 . Capan LM, Miller SM: Monitoring for suspected pulmonary embolism. *Anesthesiol Clin North America* 19: 673-703, 2001
- 92 . Kline JA, Johns KL, Colucciello SA, et al: New diagnostic tests for pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 35: 168-180, 2000
- 93 . Seki T, Okayama H, Kumagai T, et al: Arg506Gln mutation of the coagulation factor V gene not detected in Japanese pulmonary thromboembolism. *Heart Vessel* 13: 195-198, 1998
- 94 . Isshiki I, Murata M, Watanabe R, et al: Frequencies of prothrombin 20210 G A mutation may be different among races: studies on Japanese populations with various forms of thrombotic disorders and healthy subjects. *Blood Coag Fibrinolysis* 9: 105-106, 1998
- 95 . Hirsh J, Hoak J. Management of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. A Statement for Healthcare Professionals From the Council on Thrombosis (in Consultation With the Council on Cardiovascular Radiology). American Heart Association. *Circulation* 1996; 93: 2212-2245
- 96 . 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
- 97 . Yamada N, Nakamura M, Ishikura K, et al. Epidemiological characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan. *Int Angiol* 2003; 22: 50-54
- 98 . 肺高血圧症治療ガイドライン (班長 : 中野 起) : 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (1999-2000 年度合同研究班報告) *Jap Circ J* 2001; 65: 1077-1126
- 99 . Hall RJC, Sutton GC, Kerr IH: Long-term prognosis of treated acute massive pulmonary embolism. *Br Heart J* 1977; 39: 1128-1134
- 100 . Gulba DC, Schmid C, Borst HG, et al: Medical compared with surgical treatment for massive pulmonary embolism. *Lancet* 1994; 343: 576-577
- 101 . 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
- 102 . Gray HH, Morgan JM, Paneth M, et al: Pulmonary embolectomy for acute massive embolism: an analysis of 71

- cases. *Br Heart J* 1988; 60: 196-200
- 103 . Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 17: 259-270
- 104 . D'Alonzo GE, Bower JS, DeHart P, Dantzker DR. The mechanism of abnormal gas exchange in acute massive pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 170-172
- 105 . Shapiro BA, Harrison RA, Trout CA. Clinical application of respiratory care. Chicago: Year book med publ; 1975: 127-146
- 106 . Pontoppidan H, Geffin B, Lowenstein E. Acute respiratory failure in the adult (second of three parts). *N Engl J* 1972; 287: 743-751
- 107 . Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, Meyer G, Morpurgo M, Palla A, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-1326
- 108 . Mathru M, Venus B, Smith RA, Shirakawa Y, Sugiura A. Treatment of low cardiac output complicating acute pulmonary hypertension in normovolemic goats. *Crit Care Med* 1986; 14: 120-124
- 109 . Molloy DW, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 870-874
- 110 . Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology* 1984; 60: 132-135
- 111 . Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editor. *Heart disease*, 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2001: 1886-1907
- 112 . Molloy DW, Lee KY, Jones D, Penner B, Prewitt RM. Effects of noradrenaline and Isoproterenol on cardiopulmonary function in a canine model of acute pulmonary hypertension. *Chest* 1985; 88: 432-435
- 113 . Boulain T, Lanotte R, Legras A, Perrotin D. Efficacy of epinephrine therapy in shock complicating pulmonary embolism. *Chest* 1993; 104: 300-302
- 114 . Ducas J, Stutz M, Gu S, Schick U, Prewitt RM. Effects of dopamine before and after pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992; 148: 307-312
- 115 . Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, Margairaz A. Dobutamine: a hemodynamic Evaluation in pulmonary embolism shock. *Crit Care Med* 1985; 13: 1009-1012
- 116 . Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 130-136
- 117 . Layish DT, Tapson VF. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Chest* 1997; 111: 218-224
- 118 . Wolfe MW, Saad RM, Spence TH. Hemodynamic effects of amrinone in a canine model of massive pulmonary embolism. *Chest* 1992; 102: 274-278
- 119 . Spence TH, Newton WD. Pulmonary embolism: Improvement in hemodynamic function with amrinone therapy. *South Med J* 1989; 82: 1267-1268
- 120 . Tanaka H, Tajimi K, Matsumoto A, Kobayashi K. Vasodilatory effects of Milrinone on pulmonary vasculature in dogs with pulmonary hypertension due to pulmonary embolism: a comparison with those of dopamine and dobutamine. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1990; 17: 681-690
- 121 . Bottiger BW, Motsch J, Dorsam J, Mieck U, Gries A, Weimann J, Martin E. Inhaled nitric oxide selectively decreases pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance following acute massive pulmonary microembolism in piglets. *Chest* 1997; 112: 1041-1047
- 122 . Capellier G, Jacques T, Balvay P, Blasco G, Belle E, Barale F. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1997; 23: 1089-1092
- 123 . Ohteki H, Norita H, Sakai M, Narita Y. Emergency pulmonary embolectomy with percutaneous cardiopulmonary bypass. *Ann thorac surg* 1997; 63: 1584-1586
- 124 . 樽木等, 堺正仁, 赤塚裕, 吉武清伸, 林田 潔, 目野宏ほか. 急性肺塞栓症に対する診断の工夫と治療方針. *静脈学* 1995; 6: 307-313
- 125 . 安藤大三, 田鎖治, 花房雄治, 北村惣一郎, 中西宣文, 京谷晋吾. 急性肺血栓塞栓症に対する人工心肺使用下血栓摘除術症例の検討. *Therapeutic Research* 2000; 21: 1131-1133
- 126 . Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960; 1: 1309-1312
- 127 . Ota M, Nakamura M, Yamada N, et al. Association between antithrombotic treatments and prognosis of patients with acute pulmonary thromboembolism in Japan. *Circ J* 2003; 67: 612-616
- 128 . Cruickshank MK, Levine MN, Hirsh J, et al. A standard heparin nomogram for the management of heparin therapy. *Arch Intern Med*. 1991; 151: 333-337
- 129 . 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
- 130 . 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
- 131 . Simonneau G, Sors H, Charbonnier B et al: A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 663-669
- 132 . 山田典一, 丹羽明博, 佐久間聖仁, 井上一郎, 應儀成二: わが国における一時型下大静脈フィルターの使用状況. *Ther Res* 2001; 22: 1439-1441
- 133 . 山田典一, 中村真潮, 中野 昶, 他: 肺血栓塞栓症の原因と しての下肢深部静脈血栓症の診断 - 下肢静脈造影法と静脈エコー法との比較 - . *静脈学* 1996; 7: 23-27
- 134 . Warkentin TE, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med* 1989; 40: 31-44
- 135 . Dahlman T, Lindvall N, Hellgren M. Osteopenia in pregnancy during long-term heparin treatment: a radiological study post partum. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 221-228
- 136 . Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-1335
- 137 . Kondo LM, Wittkowsky AK, Wiggins BS. Argatroban for prevention and treatment of thromboembolism in heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother*. 2001; 35: 440-451
- 138 . 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
- 139 . Hull R, Hirsh J, Jay R et al: Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1676-1681
- 140 . Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, Cushman M, Moll S, Kessler CM, Elliott CG, Paulson R, Wong T, Bauer KA, Schwartz BA, Miletich JP, Bounameaux H, Glynn RJ. Long-Term, Low-Intensity Warfarin Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; [epub ahead of print]
- 141 . Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P et al: A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 332: 161-1665, 1995
- 142 . 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
- 143 . Prandoni P, Mannucci PM et al: Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1128-1133
- 144 . Levine MV, Hirsh J, Gent J 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
- 145 . Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet*. 1989; 8631: 175-179
- 146 . Weinberg AC, Lieskovsky G, McGehee WG, Skinner DG. Warfarin necrosis of the skin and subcutaneous tissue of the male external genitalia. *J Urol* 1983; 130: 352-354
- 147 . White RH, McKittrick T, Hutchinson R, Twitchell J. Temporary discontinuation of warfarin therapy: changes in the international normalized ratio. *Ann Intern Med* 1995; 122: 40-42
- 148 . Shetty HG, Backhouse G, Bentley DP, Routledge PA. Effective reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with low dose vitamin K1. *Thromb Haemost* 1992; 67: 13-15
- 149 . Francis CW, Marder VJ, Everts CM, Yaukoolbodi S. Two-step warfarin therapy. Prevention of postoperative venous thrombosis without excessive bleeding. *JAMA* 1983; 249: 374-378
- 150 . 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
- 151 . Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, Zonzin P, Zanuttini D, Barbaresi F, Agnelli G, 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
- 152 . 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*, 341: 507-511, 1993
- 153 . Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Garcia M de L et al: Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995; 2: 227-229
- 154 . Lualdi JC, Goldhaber SZ: Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *Am Heart J* 1995; 130: 1276-1282
- 155 . Hammel E, Pacouret G, Vincentelli D, Forissier JF, Peycher P, Potter JM. Thrombolysis on heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilation. Results from a 128-patients monocenter registry. *Chest* 2001; 120: 120-125
- 156 . Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1143-1150
- 157 . 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
- 158 . Stein PD, Hull RD, Raskob G. Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism. Consideration of noninvasive management. *Ann Intern Med* 1994; 121: 313-317
- 159 . Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest*. 1997; 111: 1241-1245
- 160 . 中村真潮, 山田典一, 佐久間聖仁, 宮原嘉之, 田邊信宏, 栗山喬之, 国枝武義, 白土邦男, 杉本恒明, 中野 昶. わが国における急性肺血栓栓症の治療の現状とその評価. *静脈学* 2002; 5: 335-342
- 161 . Verstraete M, Miller GAH, Bounameaux H, Charbonnier B, Colle JP, Lecorf G, et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 1988; 77: 353-360
- 162 . Greenfield LJ, Proctor MC, Williams DM, Wakefield TW. Long-term experience with transvenous catheter pulmonary embolectomy. *J Vasc Surg* 1993; 18: 450-458
- 163 . Sharafuddin MJ, Hicks ME. Current status of percutaneous mechanical thrombectomy. Part 1. General principles. *JVIR* 1997 ; 8: 911-921
- 164 . 井上一郎, 平岡明人, 上田健太郎, 日城大輔. 急性肺塞栓症に対するカテーテルインターベンションの急性期予後と慢性期予後. *静脈学* 2000; 11: 103-108
- 165 . Fava M, Loyola S, Flores P, Hute I. Mechanical fragmentation and Pharmacologic thrombolysis in massive pulmonary embolism. *JVIR* 1997; 8: 261-266
- 166 . Schmitz-Rode T, Janssens U, Schild HH, Basche S, Hanrath P, Gunther RW. Fragmentation of massive pulmonary embolism using a pigtail rotation catheter. *Chest* 1998; 114: 1427-1436
- 167 . Sharafuddin MJA, Hicks ME. Current status of percutaneous mechanical thrombectomy. Part . Devices and mechanisms of action. *JVIR* 1998; 9: 15-31
- 168 . Koning R, Cribier A, Gerber L, Eltchaninoff H, Tron C, Gupta V, et al. A new treatment for severe pulmonary embolism percutaneous rheolytic thrombectomy. *Circulation* 1997; 96: 2498-2500

- 169 . Michalis LK, Tsetis DK, Rees MR. Case report : Percutaneous removal of pulmonary artery thrombus in a patient with massive pulmonary embolism using the Hydrolyser catheter: The first human experience. *Clinical radiology* 1997; 52: 158-161
- 170 . Voigtlander T, Rupprecht HJ, Nowak B, Post F, Mayer E, Staha P, et al. Clinical Application of a new rheolytic thrombectomy catheter system for massive pulmonary embolism. *Catheterization and cardiovascular intervention* 1999; 47: 91-96
- 171 . Meyer G, Tamisier D, Sors H, et al: Pulmonary embolectomy. A 20-year experience at one center. *Ann Thorac Surg* 51: 232-236, 1991
- 172 . 井上一郎, 高梨 敦, 井上敏明, 他: 血栓溶解療法禁忌例の急性広範性肺動脈血栓症に対する治療戦略. *脈管学*: 34, 875-879, 1994
- 173 . 安藤太三: 急性肺血栓症 治療法の進歩 - 外科的治療 *日本臨床* 61: 1769-1774, 2003
- 174 . Girard P, Tardy B, Decousus H: Inferior vena cava interruption: How and when. *Annu Rev* 2000; 51: 1-15
- 175 . Girard P, Stern J-B, Parent F: Medical literature and vena cava filters. So far so weak. *Chest* 2002; 122: 963-967
- 176 . 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
- 177 . Lin PH, Kulbaski MJ, Terramani TT, et al: The regained referral ground and clinical practice of vena cava filter placement in vascular surgery. *Am Surg* 2002; 68: 865-870
- 178 . Mills TD, Chan O, Matson M: The use of vena caval filters. *Hosp Med* 2001; 62: 327-331
- 179 . Streiff MB: Vena caval filters; a comprehensive review. *Bood* 2000; 95: 3669-3677
- 180 . Lau KY, Sniderman KW, Roebuck DJ: Inferior vena cava filters-Percutaneous insertion? *Singapore Med J* 2000; 41: 41-44
- 181 . Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al: Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; 119 (suppl) : 176S-193S
- 182 . Kaufman JA, DeSanctis JT, Fan CT, et al: Inferior vena cava filters (Hands-on) . *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11 (Suppl.1) : 236-246
- 183 . Grassi CJ, Swan TL, Cardella JF, et al: Quality improvement guidelines for percutaneous permanent inferior vena cava filter placement for the prevention of pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 137-141
- 184 . Lorch H, Welger D, Wagner V, et al: Current practice of temporary vena cava filter insertion: A multicenter registry. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11: 83-88
- 185 . Millward S: Temporary and retrievable inferior vena cava filters: Current status. *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9: 381-387
- 186 . Chavan A, Gulba D, Schaefer C, et al: The Filcard temporary, removable vena cava filter: use in local thrombolytic therapy. *Z Kardiol* 1993, 82 (suppl 2) : 191-193
- 187 . 山田典一, 中野赳: カテーテル血栓溶解療法. *静脈学* 2001; 12: 95-105
- 188 . Linsenmaier U, Rieger J, Schenk F, et al: Indications, management, and complications of temporary inferior vena cava filters. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998; 21: 464-469
- 189 . Cooper JM, Silberzweig J, Mitty HA: Vena cava filters: available devices and current practices. *Mt Sinai J Med* 1996; 63: 273-281
- 190 . 小林和郎, 丹羽明博: 肺血栓症における下大静脈フィルターの適応とその技術. *Heart View* 2001; 5: 113-120
- 191 . Marcy PY, Magne N, Frenay M, et al: Renal failure secondary to thrombotic complications of suprarenal inferior vena cava filter in cancer patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2001; 24: 257-259
- 192 . 丹羽明博: 肺血栓症の治療: 適応と実際. *下大静脈フィルター*. *Heart View* 2002; 6: 1768-1774
- 193 . Becker DM, Philbrick JT, Selby JB: Inferior vena cava filters: indications, safety, effectiveness. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1985-1994
- 194 . Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al: Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 165-169
- 195 . Crochet DP, Stora O, Ferry D, et al: . Vena Tech-LGM filter: Long-term results of a prospective stud. *Radiology* 1993; 188: 857-860
- 196 . Greenfield LJ, Proctor MC: Twenty-year clinical experience with the Greenfield filter. *Cardiovasc Surg* 1995; 3: 199-205
- 197 . Athanasoulis CA, Kaufman JA, Halpern EF, et al: Inferior vena caval filters: Review of a 26-year single-center clinical experience. *Radiology* 2000; 216: 54-66
- 198 . Aswad MA, Sandager GP, Pais SO, et al: Early duplex scan of four vena caval interruption devices. *J Vasc Surg* 1996; 24: 809-818
- 199 . Zwaan VM, Kagel C, Marienhoff N, et al: Erste Erfahrungen mit temporären Vena-cava-Filtern. *Fortschr Roentgenstr* 1995; 163: 171-176
- 200 . Thery C, Asseman P, Amrouni N, et al: Use of a new removable vena cava filter in order to prevent pulmonary embolism in patients submitted to thrombolysis. *Eur Heart J* 1990; 11: 334-341
- 201 . Bovyn G, Gory P, Reynaud P, Ricco J-B: The tempofilter: A multicenter study of a new temporary caval filter implantable for up to six weeks. *Ann Vasc Surg* 1997; 11: 520-528
- 202 . Kunisch M, Rauber K, Bachman G, et al: Temporary cava filter: Effective prophylaxis of pulmonary embolism in venous thromboses in the region of the pelvic vascular system and of the vena cava inferior? *Fortschr Roentgenstr* 1995; 163: 523-526
- 203 . Zwaan M, Lorch H, Kulke C, et al: Clinical experience with temporary vena caval filters. *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9: 594-601
- 204 . Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, Buchbinder M, Peterson KL. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology* 1992; 182: 393-398
- 205 . Auger WR, Permpikul P, Moser KM. Lupus anticoagulant, heparin use, and thrombocytopenia in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A preliminary report *Am J Med*. 1995; 99: 392-396
- 206 . Kapitan KS, Buchbinder M, Wagner PD, et al. Mechanisms of hypoxemia in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1989; 138: 1149
- 207 . Morris Ta, Auger WR, Ysrael MZ et al. Parenchymal scarring

- is associated with restrictive spirometric defects in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1996; 110: 399-403.
- 208 . Bergin CJ, Sirlin CB, Hauschildt JP, et al. Chronic thromboembolism: diagnosis with helical CT and MR imaging with angiographic and surgical correlation. *Radiology* 1997; 204: 695-702
- 209 . Bergin CJ, Cirlin C, Deutsch R, et al. Predictors of patient response to pulmonary thromboendarterectomy. *AJR* 2000; 174: 509-515
- 210 . Roberts HC, Kauczor H-R, Schweden F, et al. Spiral CT of pulmonary hypertension and chronic thromboembolism. *J Thoracic Imaging* 1997; 12: 118-127
- 211 . Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, et al. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 293-298
- 212 . Mills SR, Jackson DC, Sullivan DC, et al. Angiographic evaluation of chronic pulmonary embolism. *Radiology* 1980; 136: 301-308
- 213 . Shure D, Gregoratos G, Moser KM. Fiberoptic angioscopy: role in the diagnosis of chronic pulmonary arterial obstruction. *Ann Intern Med* 1985; 103: 844-50
- 214 . 岡野嘉明, 川口 章, 吉岡公夫, 他: 慢性肺血栓栓症における先端バルーン装着型血管内視鏡の臨床使用経験. *静脈学* 1995; 6: 315-22
- 215 . Ricou F, Nicol PH, Moser KM, et al. Catheter-based intravascular ultrasound imaging of chronic thromboembolic pulmonary disease. *Am J Cardiol* 1991; 67: 749-52
- 216 . 松山裕宇, 岩瀬正嗣, 武田京子, 他: 血管内エコーによる肺動脈内血栓の観察-急性および慢性肺血栓栓症例について- *Jpn J Interv Cardiol* 1994; 9 (Suppl) : 95-100
- 217 . 厚生省保健医療局疾病対策課監修: 難病の診断と治療指針 1. 六法出版社, 東京 1997
- 218 . Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346 : 896-903
- 219 . Michelakis E, Tymchak W, Lien D, et al. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002; 105: 2398-403
- 220 . Nagaya N, Sasaki N, Ando M, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2003; 123: 319-20
- 221 . 宮本顕二: 慢性肺性心への影響. *日胸疾会誌* 30: 175-179, 1992
- 222 . Allison PR, Dunnill MS, Marshall R. Pulmonary embolism. *Thorax* 1960; 15: 273-283
- 223 . Houk VN, Hufnagel CA, Moser KM, et al. Chronic thrombosis obstruction of major pulmonary arteries: report of a case successfully treated by thromboendarterectomy and review of the literature. *Am J Med* 1963; 35: 269-282
- 224 . Cabrol C, Cabrol A, Acar J, et al. Surgical correction of chronic postembolic obstructions of the pulmonary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76: 620-628
- 225 . 中島伸之, 川副浩平, 安藤 太: 慢性肺塞栓症に対する外科治療の経験. *日胸外会誌*. 1986; 34: 524-531
- 226 . 中川康次, 増田政久. 慢性肺塞栓症に対する手術治療. *静脈学* 1995; 6: 21-30
- 227 . 増田政久, 林田直樹, 中島伸之, 他: 開胸到達法による慢性肺動脈血栓栓症の1手術例. 1996; 7: 307-311
- 228 . Daily PO, Dembitsky WP, Iversen S : Technique of pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. *J Cardiac Surg* 1989; 4: 10-24
- 229 . Daily PO, Dembitsky WP, Iversen S, et al: Risk factors for pulmonary thromboendarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 670-8
- 230 . Jamieson SW: Treatment of pulmonary hypertension due to chronic pulmonary thromboembolism. *静脈学* 1995; 6 : 1-12
- 231 . 安藤太三, 高本真一, 川口 章, 他: 肺動脈塞栓症に対する外科治療成績の検討. *日胸外会誌* 1996; 44: 505-10
- 232 . Ando M, Takamoto S, Okita Y, et al: Surgery for chronic pulmonary thrombo-embolism accompanied by thrombophilia in eight patients. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1919-24
- 233 . 由谷親夫, 今北正美, 植田初江, 他: 肺血栓栓症の病理. *病理と臨床* 1991; 9: 990-6
- 234 . 茂木健司, 増田政久, 林田直樹, 他: 胸骨正中切開到達法による慢性肺動脈血栓栓症の手術. *脈管学* 1996; 36: 443-6
- 235 . Kramm T, Mayer E, Dahm M, et al. Long-term results after thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15, 579-83
- 236 . Zoia MC, D'Armini AM, Beccaria M, et al. Mid term effects of pulmonary thromboendarterectomy on clinical and cardiopulmonary function status. *Thorax* 2002; 57: 608-12
- 237 . Lee KC, Cho YL, Lee SY. Reperfusion pulmonary edema after pulmonary endarterectomy. *Acta Anaesthesiol Sin* 2001, 39, 97-101
- 238 . Tscholl D, Langer F, Wendler O, et al. Pulmonary thromboendarterectomy --risk factors for early survival and hemodynamic improvement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 771-6
- 239 . Thistlethwaite PA, Auger WR, Madani MM, et al. Pulmonary thromboendarterectomy combined with other cardiac operations: indications, surgical approach, and outcome. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 13-7
- 240 . 安藤太三. 肺動脈血栓栓症に対する最近の外科治療. *現代医学* 2002; 49: 101-7
- 241 . Maskell NA, Cooke S, Meecham Jones DJ, et al: The use of automated strain gauge plethysmography in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Br J Radiol* 2002; 75: 648-651
- 242 . Bozic M, Blinc A, Stegnar M: D-dimer, other markers of haemostasis activation and soluble adhesion molecules in patients with different clinical probabilities of deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2002; 108: 107-114
- 243 . Schutgens RE, Ackermans P, Haas FJ, et al: Combination of a normal D-dimer concentration and a non-high pretest clinical probability score is a safe strategy to exclude deep vein thrombosis. *Circulation* 2003; 107: 593-597
- 244 . Bates SM, Lister-James J, Julian JA: Imaging characteristics of a novel technetium Tc99m-labeled platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist in patients with acute deep vein thrombosis or a history of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 452-456
- 245 . Neiman HL: Venography in acute and chronic venous disease.

- Bergan JJ & Yao JST (eds), Surgery of the veins. Orland, Grune&Stratton, 73-87, 1985
- 246 . Ohgi S, Ito K, Tanaka K, et al: Echogenic types of venous thrombi in the common femoral vein by ultrasonic B-mode imaging. *Vasc Surg* 1991; 25: 253-258
- 247 . Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K, et al: Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2003; 89: 228-234
- 248 . Katz DS, Loud PA, Bruce D, et al: Combined CT venography and pulmonary angiography: a comprehensive review. *Radiographics* 2002; 22: 3-24
- 249 . Stover MD, Morgan SJ, Bosse MJ, et al: Prospective comparison of contrast-enhanced computed tomography versus magnetic resonance venography in the detection of occult deep pelvic vein thrombosis in patients with pelvic and acetabular fractures. *J Orthop Trauma* 2002; 16: 613-621
- 250 . Larsson EM, Sundén P, Olsson CG, et al: MR venography using an intravascular contrast agent: results from a multicenter phase 2 study of dosage. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 227-232
- 251 . 應儀成二: 超音波: 末梢静脈, 血管無侵襲診断法研究会将来構想委員会編, 血管無侵襲診断の実際. 文光堂, 東京, 146-152, 2001
- 252 . 応儀成二: 下肢深部静脈血栓症の診断と治療. *静脈学* 1998; 9: 263-270
- 253 . Kawasaki T, Shinoki N, Iwamoto S, Fujimura H, Yoshikawa N, Ohta Y, Ikeda M, Ariyoshi H, Shibuya T, Monden M. Diagnostic value of plasma thrombin-antithrombin III complex and D-dimer concentration in patients with varicose veins for exclusion of deep-vein thrombosis. *Thromb Res*. 1998; 91: 101-4
- 254 . Killewich LA, Macko RF, Cox K, Franklin DR, Benjamin ME, Lilly MP, Flinn WR. Regression of proximal deep venous thrombosis is associated with fibrinolytic enhancement. *J Vasc Surg*. 1997; 26: 861-8
- 255 . van Ramshorst B, van Bemmelen PS, Hoeneveld H, Faber JA, Eikelboom BC. Thrombus regression in deep venous thrombosis. Quantification of spontaneous thrombolysis with duplex scanning. *Circulation*. 1992; 86: 414-9
- 256 . Krupski WC, Bass A, Dilley RB, Bernstein EF, Otis SM. Propagation of deep venous thrombosis identified by duplex ultrasonography. *J Vasc Surg*. 1990; 12: 467-75
- 257 . Caps MT, Meissner MH, Tullis MJ, Polissar NL, Manzo RA, Zierler BK, Chandler WL, Strandness DE Jr. Venous thrombus stability during acute phase of therapy. *Vasc Med*. 1999; 4: 9-14
- 258 . Meissner MH, Caps MT, Bergelin RO, Manzo RA, Strandness DE Jr. Propagation, rethrombosis and new thrombus formation after acute deep venous thrombosis. *J Vasc Surg*. 1995; 22: 558-67
- 259 . Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 1991; 151: 933-8
- 260 . Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 1995; 155: 1031-7
- 261 . 川崎富夫, 上林純一, 有吉秀男, 他: 静脈疾患診療の Strategy 血栓止血学的アプローチによる深部静脈血栓症の診療指針 *静脈学* 1996; 7: 223-226
- 262 . Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1969; 2: 230-2
- 263 . Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Ockelford PA, Buller HR, Turpie AG, Powers P, Kinch D, Dodd PE, et al. Diagnostic efficacy of impedance plethysmography for clinically suspected DVT. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 1985; 102: 21-8
- 264 . Wheeler HB, Anderson FA Jr. Can noninvasive tests be used as the basis for treatment of DVT? In: Bernstein EF. *Noninvasive Diagnostic Techniques in Vascular Disease*. St. Louis, CV: Mosby; 1982
- 265 . Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW, Vreeken J. Serial impedance plethysmography for suspected DVT in outpatients. *N Engl J Med*. 1986; 314: 823-8
- 266 . Markel A, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE. Valvular reflux after deep vein thrombosis: incidence and time of occurrence. *J Vasc Surg*. 1992; 15: 377-82
- 267 . Killewich LA, Bedford GR, Beach KW, Strandness DE. Spontaneous lysis of deep venous thrombi: rate and outcome. *Vasc Surg*. 1989; 9: 89-97
- 268 . Olsson P, Lagergren H, Ek S. The elimination from plasma of intravenous heparin: An experimental study on dogs and humans. *Acta Med Scand*. 1963; 173: 619-630
- 269 . Björnsson TD, Wolfram KM, Kitchell BB. Heparin kinetics determined by three assay methods. *Clin Pharmacol Ther*. 1982; 31: 104-13
- 270 . Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Lemaire J, Pineo GF, Baylis B, Ginsberg JS, Panju AA, Brill-Edwards P, Brant R. Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 1992; 152: 1589-95
- 271 . Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1993; 119: 874-81
- 272 . Landefeld CS, Cook EF, Flatley M, Weisberg M, Goldman L. Identification and preliminary validation of predictors of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am J Med*. 1987; 82: 703-13
- 273 . Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1992; 327: 1485-9
- 274 . O'Sullivan EF. Duration of anticoagulant therapy in venous thrombo-embolism. *Med J Aust*. 1972; 2: 1104-7
- 275 . Schulman S, Lockner D, Juhlin-Dannfelt A. The duration of oral anticoagulation after deep vein thrombosis. A randomized study. *Acta Med Scand*. 1985; 217: 547-52
- 276 . Holmgren K, Andersson G, Fagrell B, Johnsson H, Ljungberg B, Nilsson E, Wilhelmsson S, Zetterquist S. One-month versus six-month therapy with oral anticoagulants after symptomatic deep vein thrombosis. *Acta Med Scand*. 1985; 218: 279-84
- 277 . Porter JM, Seaman AJ, Common HH, Rosch J, Eidemiller LR, Calhoun AD. Comparison of heparin and streptokinase in the treatment of venous thrombosis. *Am Surg*. 1975; 41: 511-19
- 278 . Hirsh J, Levine MN. LMW heparin. *Blood*. 1992; 79: 1-17

- 279 . Robertson BR, Nilsson IM, Nylander G. Value of streptokinase and heparin in treatment of acute DVT. *Acta Chir Scand.* 1968; 134: 203-8
- 280 . Kakkar VV, Flanc C, Howe CT, O'Shea M, Flute PT. Treatment of DVT. A trial of heparin, streptokinase, and arvin. *Br Med J.* 1969; 1: 806-10
- 281 . Robertson BR, Nilsson IM, Nylander G. Thrombolytic effect of streptokinase as evaluated by phlebography of deep venous thrombi of the leg. *Acta Chir Scand.* 1970; 136: 173-80
- 282 . Tsapogas MJ, Peabody RA, Wu KT, Karmody AM, Devaraj KT, Eckert C. Controlled study of thrombolytic therapy in DVT. *Surgery.* 1973; 74: 973-84
- 283 . Elliot MS, Immelman EJ, Jeffery P, Benatar SR, Funston MR, Smith JA, Shepstone BJ, Ferguson AD, Jacobs P, Walker W, Louw JH. A comparative randomized trial of heparin versus streptokinase in the treatment of acute proximal venous thrombosis: an interim report of a prospective trial. *Br J Surg.* 1979; 66: 838-43
- 284 . Goldhaber SZ, Meyerovitz MF, Green D, Vogelzang RL, Citrin P, Heit J, Sobel M, Wheeler HB, Plante D, Kim H, et al. Randomized controlled trial of tissue plasminogen activator in proximal DVT. *Am J Med.* 1990; 88: 235-40
- 285 . Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Ginsberg JS, Cruickshank M, Jay R, Gent M. Tissue plasminogen activator vs heparin in DVT. *Chest.* 1990; 97: 172S-175S
- 286 . Rogers LQ, Lutcher CL. Streptokinase therapy for DVT : a comprehensive review of the English literature. *Am J Med.* 1990; 88: 389-95
- 287 . Marder VJ, Sherry S. Thrombolytic therapy: current status . *N Engl J Med.* 1988; 318: 1512-20
- 288 . Schweizer J, Elix H, Altmann E, Hellner G, Forkmann L. Comparative results of thrombolysis treatment with rt-PA and urokinase: a pilot study. *Vasa.* 1998; 27: 167-71
- 289 . Eklof B, Kistner RL. Is there a role for thrombectomy in iliofemoral venous thrombosis? *Semin Vasc Surg.* 1996; 9: 34-45
- 290 . Eklof B, Juhan C. Revival of thrombectomy in the management of acute iliofemoral venous thrombosis. *Contemp Surg.* 1992; 40 (5) : 21-30
- 291 . Plate G, Einarsson E, Ohlin P, Jensen R, Qvarfordt P, Eklof B. Thrombectomy with temporary arteriovenous fistula: the treatment of choice in acute iliofemoral venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 1984; 6: 867-76
- 292 . Plate G, Akesson H, Einarsson E, Ohlin P, Eklof B. Long-term results of venous thrombectomy combined with a temporary arteriovenous fistula. *Eur J Vasc Surg.* 1990; 4: 483-9
- 293 . Bick RL, Haas SK. International consensus recommendations. Summary statement and additional suggested guidelines. *Med Clin North Am.* 1998; 82: 613-33
- 294 . Gloviczki P, Yao JST. Handbook of venous disorders 2nd edition. Guidelines of the American venous forum
- 295 . 川崎富夫: 深部静脈血栓症・肺塞栓症. 2. 疫学. 血栓と循環 1995; 3: 18-23
- 296 . Salzman EW, Davies GC: Prophylaxis of VTE: analysis of cost-effectiveness. *Ann Surg* 1980; 191: 207-218
- 297 . Oster G, Tuden RL, Colditz GA A: cost-effectiveness analysis of prophylaxis against deep-vein thrombosis in major orthopedic surgery. *JAMA* 1987; 257: 203-208
- 298 . 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会. 血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン . Medical Front International Limited, 東京, 2004. (in press)
- 299 . Zorowitz RD, Tietjen GE: Medical complications after stroke. *Stroke Cerebrovasc Dis* 1999; 8: 192-196
- 300 . Hartman JT, Altner PC, Freark RJ. The effect of limb elevation in preventing venous thrombosis. A venographic study. *J Bone Joint Surg Am* 1970; 52: 1618-22
- 301 . 石井政次, 川路博之, 浜崎 允, 他: DVT 予防のための大腿静脈流速からみた血流改善の比較. *Hip Joint* 2001; 27: 557-559
- 302 . McNally MA, Cooke EA, Mollan RAB, et al: The effect of active movement of the foot on venous blood flow after total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 1997; 79-A: 1198-1201
- 303 . Agu O, Hamilton G, Baker D: Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. *Br J Surg* 1999; 86: 992-1004
- 304 . Hirai M, Iwata H, Hayakawa N: Effect of elastic compression stockings in patients with varicose veins and healthy controls measured by strain gauge plethysmography. *Skin Res Technol* 2002; 8: 236-239
- 305 . Wells PS, Lensing AW, Hirsh J: Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 67-72
- 306 . Nicolaides AN, Miles C, Hoare M, Jury P, Helms E, Venniker R: Intermittent sequential pneumatic compression of the legs and thromboembolism-deterrent stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Surgery* 1983; 94: 21-25
- 307 . Warwick D, Harrison J, Glew D, Mitchelmore A, Peters TJ, Donovan J: Comparison of the use of a foot pump with the use of low-molecular-weight heparin for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80: 1158-1166
- 308 . Siddiqui, A. U., Buchman, T. G. and Hotchkiss, R. S.: Pulmonary embolism as a consequence of applying sequential compression device on legs in a patient asymptomatic of deep vein thrombosis. *Anesthesiology* 2000; 92: 880-882
- 309 . Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R: 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* 1988; 318: 1162-1173
- 310 . Clagett GP, Reisch JS: Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988; 208: 227-240
- 311 . 砂川浩, 二神信夫, 崎尾浩由, 他: 当センターにおける術後肺血栓塞栓症に対する予防措置と施行前後での術後肺血栓塞栓症の発症例数の変化と発症例の検討 (1996 ~ 2002) . *J Anesthesia* 2003; 17 suppl: 359
- 312 . Leyvraz PF, Richard J, Bachmann F, et al: Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 1983; 309: 954-958

- 313 . Hull, R, Raskob, G, Pineo, G, et al: A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Engl J Med* 1993; 329, 1370-1376
- 314 . Nicolaides AN, Bergqvist D, Hull J et al: Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence) . *Int Angiol* 1997; 16: 3-38