

専門医トレーニング問題 I

問1 63歳，女性．排便後に呼吸困難，胸痛が出現し受診．動脈血ガス分析（room air）で PaO_2 61 mmHg と低酸素血症，血清 D ダイマー高値（ $10.55 \mu\text{g/dl}$ ）を認め入院した．入院時胸部造影 CT を図 1 に示す．本疾患の危険因子はどれか．すべて選べ．

- a．抗リン脂質抗体症候群
- b．炎症性腸疾患
- c．アンチトロンビン欠損症
- d．下肢静脈瘤
- e．エストロゲン製剤

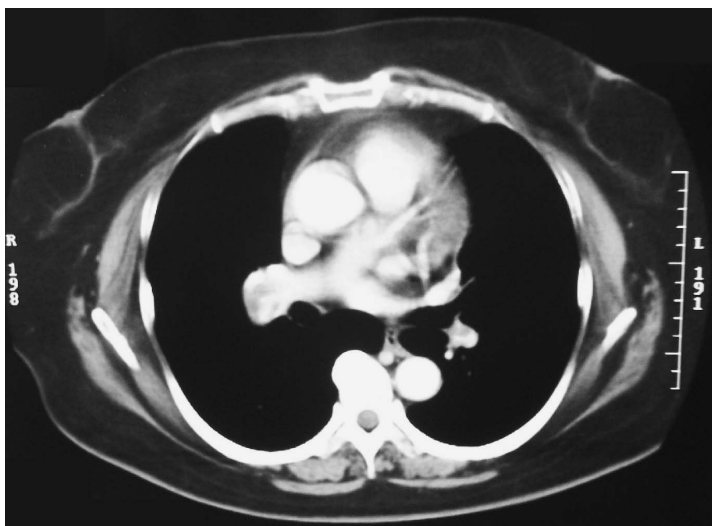


図1 入院時胸部造影 CT

問2 本症例で，未分画ヘパリンの持続静注を開始した．ヘパリン使用開始6日後に血小板数が $7.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ に減少（入院時 $23.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ ），血清 D ダイマーが上昇し（ $126.4 \mu\text{g/dl}$ ），静脈血栓の増加を認めた．この病態について正しいのはどれか．すべて選べ．

- a．未分画ヘパリンから低分子ヘパリンに変更する．
- b．未分画ヘパリンを中止しワルファリンを使用する．
- c．血小板第4因子-ヘパリン複合体抗体を測定する．
- d．血小板減少に対して血小板輸血を行う．
- e．未分画ヘパリンを中止し抗トロンビン薬を使用する．

問題 I 解答と解説

問 1 正解 a, b, c, d, e

解 説 排便後に呼吸困難、胸痛が出現し、低酸素血症、血清 D ダイマー高値がみられる。さらに胸部造影 CT において両側肺動脈に造影欠損像を認める。以上から急性肺血栓塞栓症と診断される。

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、肺血管を閉塞することによって生じる疾患である。その塞栓源の多くは、下肢あるいは骨盤内静脈であり、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。高齢者の増加、食生活の欧米化、診断率の向上などの要因により、わが国においても肺血栓塞栓症は確実に増加してきている¹⁾。

急性肺血栓塞栓症の代表的な自覚症状を表 1 に示

表 1 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%)	399/551 (72%)
胸 痛	107 (48%)	233/536 (43%)
発 熱	50 (22%)	55/531 (10%)
失 神	43 (19%)	120/538 (22%)
咳 嗽	35 (16%)	59/529 (11%)
喘 鳴	32 (14%)	記載なし
冷 汗	19 (8%)	130/527 (25%)
血 痰	記載なし	30/529 (6%)
動 悸	記載なし	113/525 (22%)

(文献 1 より引用)

表 2 肺血栓塞栓症の危険因子

	後天性因子	先天性因子
血液停滞	長期臥床 肥満 妊娠 心肺疾患（うっ血性心不全、慢性肺性心など） 全身麻酔 下肢麻痺 下肢ギプス包帯固定 下肢静脈瘤	
血管内皮障害	各種手術 外傷、骨折 中心静脈カテーテル留置 カテーテル検査・治療 血管炎 抗リン脂質抗体症候群 高ホモシステイン血症	高ホモシステイン血症
血液凝固能亢進	悪性腫瘍 妊娠 各種手術、外傷、骨折 熱傷 薬物（経口避妊薬、エストロゲン製剤など） 感染症 ネフローゼ症候群 炎症性腸疾患 骨髄増殖性疾患、多血症 発作性夜間血色素尿症 抗リン脂質抗体症候群 脱水	アンチトロンビン欠乏症 プロテイン C 欠乏症 プロテイン S 欠乏症 プラスミノゲン異常症 異常フィブリノゲン血症 組織プラスミノゲン活性化因子インヒビター増加 トロンボモジュリン異常 活性化プロテイン C 抵抗性 (Factor V Leiden*) プロトロンビン遺伝子変異 (G20210A*) *日本人には認められていない

(文献 1 より引用)

す、本症の主要症状は、呼吸困難、胸痛であるが、本症に特異的な症状ではない。呼吸困難は最も高頻度で認められ、他に説明ができない突然の呼吸困難で、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あげなくてはならない^{1,2)}。また、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¹⁾。

肺血栓塞栓症では、血栓性素因のスクリーニングが必須である。肺血栓塞栓症の危険因子としては、①血流の停滞、②血管内皮障害、③血液凝固能の亢進が、血栓形成の3大要因として重要である。本邦のガイドラインに示されているごとく(表2)、先天性危険因子として、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、アンチトロンビン欠乏症、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、悪性腫瘍、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、経口避

妊薬、ステロイドなど)、長距離旅行(traveller's thrombosis)などがあげられる。これらの血栓性素因を検討する際、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ため、投与中であれば中止し、ヘパリンに切り替えて1ヵ月後に検査を行う。また、抗リン脂質抗体症候群の診断のためには、2回陽性となる必要とされている¹⁾。

●文 献

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン：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(2009年改訂版)。(http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf)
- 2) Nakamura M, Fujioka H, Yamada N et al: Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan: results of a multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. Clin Cardiol 2001; 24: 132-138.

問2 正解 c, e

解説 急性肺血栓塞栓症に対して、未分画ヘパリンの持続静注を使用開始してから6日後に血小板数が $7.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ に減少(入院時 $23.7 \times 10^4/\mu\text{l}$)、血清Dダイマーが上昇し($126.4 \mu\text{g/dl}$)、静脈血栓の増加を認めた。この病態に対しては、ヘパリン起因性血小板減少症(heparin-induced thrombocytopenia: HIT)を疑い対応せねばならない。

HITはヘパリン使用直後から一過性に軽度の血小板減少が生ずるI型と、ヘパリン投与数日後から血小板が低下し始めて高度の血小板減少をきたし、時に動脈血栓症を合併するII型とに分類される。HITの発症頻度は、I型が約10%、II型が2~30%であり¹⁾、発症機序はI型が免疫学的機序を介さないのに対して、II型はその大部分が血小板第4因子-ヘパリン複合体抗体(HIT抗体)による免疫学的機序を介して発症する。血小板第4因子-ヘパリン複合体抗体が、ヘパリン血小板-第4因子複合体と免疫複合体を形成し、これが血小板膜上に存在するFcγIIaレセプターを介して血小板凝集を引き起こす²⁾。また、HIT II型の30~80%に血栓症を合併することが知られており、特にHITTS(HIT with thrombosis syndrome)と呼ばれることがある^{1,2)}。

HITの診断には、まずヘパリン(未分画、低分子を問わない)使用開始後5~10日で血小板数が50%以上減少した場合にHITを強く疑うことが重要であ

り、以下の点が診断に有用である。①血小板数がヘパリン使用前の50%以下に減少(あるいは血小板が $10 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下)、②ヘパリン使用開始後5~10日で発症(過去にヘパリン使用歴のある場合は、すでに血小板第4因子-ヘパリン複合体抗体を保有し、24時間以内に発症する場合がある)、③新しい血栓症または皮膚壊死の発症、④血小板減少を引き起こす他の原因疾患の除外³⁾。また、HITにおける血小板第4因子-ヘパリン複合体抗体の陽性率は85~90%であり診断に有用である³⁾。しかし、この抗体はヘパリンを中止すると徐々に減少し消失する一過性抗体のため、HITを疑った場合には早期に抗体を測定する必要がある⁴⁾。

診断にはWarkentinの提唱するclinical scoring system("4 T's")(Thrombocytopenia, Timing, Thrombosis, the absence of oTher explanations)(表3)が有用で、スコアの合計が6~8点であればHITの可能性が高い。4~5点であれば可能性は中程度、3点以下は可能性が低いとされる^{2,4)}。

II型HITの治療には、すべてのヘパリンの使用中止が必須である。さらに、他の抗凝固薬であるlepirudin, argatrobanなどの抗トロンビン薬や第X因子活性阻害薬であるdanaparoidを開始することが推奨されている^{2~5)}。これらの薬剤のうちで、わが国において使用できるのはargatrobanのみである。抗トロンビン薬を併用せずにワルファリンを使用すると、抗

表3 Clinical scoring system (“4 T’s”) によるヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) の診断

①thrombocytopenia (血小板減少症)
2点: 最低値が $2 \times 10^4 \sim 10 \times 10^4 / \mu\text{l}$ (少なくとも30%以上の低下) もしくは50%を超えた低下 (血小板最低値が $2 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 以上)
1点: 最低値が $1 \times 10^4 \sim 2 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 未満もしくは30~50%の減少 (あるいは心臓外科手術に伴う50%を超える減少)
0点: 最低値 1×10^4 未満もしくは30%未満の減少
②timing of platelet count fall, thrombosis, or other sequelae (血小板減少, 血栓症, その他の続発症の発症時期: ヘパリン投与開始時を0とする)
2点: 投与後5~10日の明確な発症, もしくは30日以内のヘパリン投与歴がある場の1日以内の発症
1点: 投与後5~10日の不明確な発症 (たとえば血小板数測定がなされていないための不明確さ), 10日以降の血小板減少, 過去31~100日以内のヘパリン投与歴がある場合の1日以内の発症
0点: 今回のヘパリン投与による4日以内の血小板減少
③thrombosis or other sequelae (血栓症や皮膚障害, 急性全身反応などの続発症)
2点: 新たな血栓症の発症, 皮膚の壊死, ヘパリン大量投与時の急性全身反応
1点: 血栓症の進行や再発, 皮膚の発赤, 血栓症の疑い (まだ証明されていない) 症状のない上肢の深部静脈血栓症
0点: なし
④other cause for thrombocytopenia not evident (他に血小板減少の原因が存在しない)
2点: 明らかに血小板減少の原因が他に存在しない
1点: 他に疑わしい血小板減少の原因がある
0点: 他に明確な血小板減少の原因がある
4つのカテゴリーにそれぞれ0, 1, 2の点数をつけてその総和で判断 (最大8点)
HITである確率は6~8点: 高い, 4~5点: 中間, 0~3: 低い

(文献6より引用)

凝固因子であるプロテインCが低下し, 血栓症の増悪や皮膚壊死が生じる場合があるため, 血小板数が回復するまでは使用を控えることが必要である^{4,6)}。また, 凝固能の活性化により血栓症が増悪する危険があるため血小板の補充は行ってはならない。

●文 献

- 1) Brieger DB, Mak KH, Kottke-Marchant K et al: Heparin-induced thrombocytopenia. J Am Coll Cardiol 1998; **31**: 1449-1459
- 2) Warkentin TE: Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. Circulation 2004; **110**: e454-458
- 3) Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD et al: Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Circulation 2001; **103**: 1838-1843
- 4) 下山 格, 古和田周吾, 石田陽治: ヘパリン起因性血小板減少症. 日臨2013; 別冊血液症候群II: 359-363
- 5) Harenberg J, Jorg I, Fenyvesi T: Heparin-induced thrombocytopenia: pathophysiology and new treatment options. Pathophysiol Haemost Thromb 2002; **32**: 289-294
- 6) Warkentin TE, Sikov WM, Lillicrap DP: Multicentric warfarin-induced skin necrosis complicating heparin-induced thrombocytopenia. Am J Hematol 1999; **62**: 44-48

[出題と解説 日本医科大学多摩永山病院

内科・循環器内科 草間芳樹, 新 博次]

専門医トレーニング問題Ⅱ

問1 主訴：意識消失発作

現病歴：高血圧，心房細動，糖尿病を有する75歳の女性。2年前に他院で大動脈弁狭窄症に対する機械弁大動脈弁置換術を施行された。最近服薬を怠ることがあった。20xx年11月11日友人を見舞うため当院病棟を訪問し，椅子に座った直後に卒倒した。看護師が到着した際にはいびき様の呼吸で呼びかけに反応なし。その後数分で意識は回復し呼びかけに応答した。ただちに当院救急外来に搬送したが，担当医の目前で再び卒倒した。

身体所見：意識レベル，JCS II-20。血圧，112/62。脈拍，90/分。眼瞼結膜，貧血なし。四肢，浮腫なし。心音，closing clickを聴取せず。第2肋間胸骨右縁に粗い収縮期駆出性雑音を認め頸部に放散した。Erb領域には拡張期漸減性雑音を聴取した。

診断を進めるのに有用でない検査はどれか。

- a. 心電図
 - b. 弁透視
 - c. 心エコー
 - d. 頭部CT
 - e. 左室造影
-

問2 大動脈弁置換術後の抗凝固・抗血小板療法で適切なのはどれか。

- a. 必要なし
 - b. アスピリン
 - c. ワルファリンにてPT-INR 1.0～2.0にコントロール
 - d. ワルファリンにてPT-INR 2.0～3.0にコントロール
 - e. ダビガトラン
-

問題Ⅱ 解答と解説

問1 正解 e

問2 正解 d

解説 [経過・治療] 大動脈弁位の機械弁の血栓形成により閉塞および逆流をきたしたいわゆる「血栓弁 (valvular thrombosis)」の症例である。本症例では、機械弁へ血栓が付着し高度狭窄～閉塞をきたしたために Adam-Stokes 発作を起こしたものと思われる。急激に生じた呼吸困難、機械弁独特の closing click の鈍化、これまで聴取されなかった心雑音などが生じた際には、血栓弁を疑う必要がある。本症例の場合も、突然の失神、心音、心雑音などから、機械弁を植込み既往の情報を得てからは、血栓弁を疑うのにさほど時間は要しなかった。

血栓弁の診断には、心エコー (弁の可動性、血栓の付着、狭窄、逆流の有無などのチェック)、弁透視 (機械弁の可動性のチェック) が有用である。左室造影は大動脈置換弁の患者には行わない。

心不全を合併したり血栓が大量であったりする場合は、緊急手術を考慮する。血栓量が少なく、症状も軽微であれば、血栓溶解療法で経過観察を行ってもよい¹⁾。本症は、症状が重篤であり緊急手術の準備をただちに開始した。しかしながら、その最中に心肺停止状態に陥り蘇生の甲斐なく永眠された。病理解剖の結果、機械弁二葉の中央にはまり込むように最大径 2.5 cm の血栓を認めた。血栓は器質化したものと新鮮血栓が混在していた (図1)。慢性的に血栓が形成され、その上に今回新鮮血栓が多量に付着し、劇的な経過をたどったものと推察された。

[予防] 機械弁植込み患者においては、全例生涯にわたりワルファリンの投与が必要である。ワルファリン投与下においても年間 1～3% 血栓塞栓症が発生する。その発生率は大動脈弁位よりも僧帽弁位のほうが高い。

ACC/AHA の 2006 年の弁膜疾患に関するガイドラインでは、血栓塞栓症の危険因子 (心房細動、左室機能不全、血栓塞栓症の既往、凝固亢進状態) がなく、第二世代の機械弁 (二葉弁あるいは Medtronic Hall 弁) で大動脈弁置換された患者に対しては、INR 2.0～3.0 の範囲でコントロールされることが推奨されている。第一世代の機械弁 (他のディスク弁あるいは Starr-Edwards 弁) で大動脈弁置換された患者、血栓塞栓症の危険因子を有する患者、あるいは機械弁で僧帽弁置換をされた患者に対しては INR 2.5～3.5 における調節が推奨されている¹⁾。

止血能、凝固能に関しては人種差が存在することが



図1 多量の血栓が付着した機械弁 (病理解剖)

示唆されている。本邦での機械弁置換患者の抗凝固療法に関する大規模な前向き研究はいまだなされていないが、いくつかの研究から欧米よりも低い INR 値で血栓塞栓症の予防効果が得られていることが報告されている^{2~4)}。これらに基づいて、わが国の「弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン (2012年改訂版)」「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (2009年改訂版)」では機械弁置換患者の抗凝固療法に関して以下のことが推奨されている^{5,6)}。

1. 人工弁置換術後 (3 ヶ月未満) の症例に対する INR 2.0～3.0 でのワルファリン療法 (クラス I)
 2. 以下の症例 (術後 3 ヶ月以降) に対するワルファリン療法 (クラス I)
 - 大動脈弁置換 (血栓塞栓症: 低リスク)
 - 二葉弁あるいは Medtronic Hall 弁 INR 2.0～2.5
 - 他のディスク弁あるいは Starr-Edwards 弁 INR 2.0～3.0
 - 大動脈弁置換 (血栓塞栓症: 高リスク) INR 2.0～3.0
 - 僧帽弁置換 INR 2.0～3.0
- * 血栓塞栓症の危険因子とは心房細動、左室機能不全、血栓塞栓症の既往、凝固亢進状態で、高リスクとは上記のいずれかを有する場合、低リ

スクはいずれも有さない場合を意味する。

抗血小板薬の単独投与は機械弁に対する血栓塞栓症の予防には十分ではない（クラスⅢ）。適切なワルファリン療法中にもかかわらず血栓塞栓症を発症した場合には、アスピリンの併用も考慮する（クラスⅡb）。心房細動患者において新規抗凝固薬の有用性が注目されているが、機械弁植込み患者に対するダビガトランの容量検証のための第Ⅱ相試験の結果によると、ダビガトラン群はワルファリン群に比して血栓塞栓症、出血いずれの発症率も高かったことが最近報告された⁷⁾。したがって機械弁植込み患者に対しては、ワルファリンに代わる抗凝固薬は現段階では存在しない。

本症例は心房細動も合併しており高リスクであるため、PT-INR 2.0～3.0の範囲内でコントロールされるべきであった。本症例の救急外来でのPT-INRは1.05であった。

〔機械弁植込み患者のフォローアップ〕月1回のPT-INRのチェックはもちろん必須であるが、身体診察、特に聴診によるclosing clickの確認はきわめて重要である。その他、定期的に全血球検査、LDHの測定による溶血の有無のチェックも行う。その他、必要に応じ、心電図、胸部X線検査、心エコーなどを行う。

人工弁に伴う合併症には他に、構造的弁劣化、非構造的弁劣化、出血性合併症、人工弁心内膜炎などがあるが、誌面の都合上割愛する。

●文 献

- 1) Bonow RO, Carabello BA, Kanu C: ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American

College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): Developed in Collaboration With the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: Endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006; **114**: e84-e231

- 2) Kobayashi Y, Eishi K, Nagata S et al: Choice of replacement valve in the elderly. *J Heart Valve Dis* 1997; **6**: 404-409
- 3) Soga Y, Okabayashi H, Nishina T et al: Up to 8-year follow-up of valve replacement with carbomedics valve. *Ann Thorac Surg* 2002; **73**: 474-479
- 4) Matsuyama K, Matsumoto M, Sugita T et al: Anticoagulant therapy in Japanese patients with mechanical mitral valves. *Circ J* 2002; **66**: 668-670
- 5) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2011年度合同研究班報告）、弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン（2012年改訂版）。〈http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_ookita_h.pdf〉
- 6) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008年度合同研究班報告）、循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2009年改訂版）。〈http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_hori_h.pdf〉
- 7) Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M et al: Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; **369**: 1206-1214

〔出題と解説〕 広島大学大学院医歯薬保健学研究院

循環器内科学 石田隆史，木原康樹