

6 急性肺血栓塞栓症の治療の進歩

布施 一郎

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

再生・移植医療部門

Management Strategies of Pulmonary Embolism

Ichiro FUSE, M.D.

*Regeneration, Transfusion and Transplantation Division,**Bioscience Medical Research Center,**Niigata University Medical Hospital*

Abstract

Anticoagulation by 5 ~ 10 days of heparin followed by warfarin is the foundation of therapy for acute pulmonary embolism (PE). Heparin should be guided by monitoring activated partial thromboplastin time (aPTT), with a prolongation of 1.5 ~ 2.0 times the upper limit of normal being appropriate. When warfarin is replaced by heparin, it should be started on the last five days of heparin treatment, since five days are required to appear an anti-thrombotic effect of warfarin. Warfarin should be used at least 6 months and the optimal INR range is 2.5 ~ 3.0.

Thrombolysis by urokinase is considered when encountered with patients, who show acute life-threatening PE such as cardiac arrest or cardiogenic shock.

Key words: Pulmonary embolism, Thrombolysis, Anticoagulation, 肺血栓塞栓症, 抗凝固療法

はじめに

これまで我が国では稀と考えられていた肺血栓塞栓症 (Pulmonary Embolism: PE) は, 近年急速に増加傾向を示しており, 厚生労働省の人口動態統計によると死亡者数はこの10年間で約3倍に増加している。これに対応して本年, 10学会合同の肺血栓塞栓症予防ガイドラインが公表されたが, PEに対する治療ガイドラインは未だ示されていない。

本稿では, PEの治療について, ①初期抗凝固療法 (Initial Anticoagulation) ②二次予防 (Secondary Prophylaxis) ③線溶療法 (Systemic Thrombolysis) の順番で, 最近の治療法の進歩を交えて概説する。

Initial Anticoagulation

PEの治療にヘパリン (未分画ヘパリン, Unfractionated Heparin: UFH) が有効であること

Reprint requests to: Ichiro FUSE, M.D.
Regeneration Transfusion and
Transplantation Division
Bioscience Medical Research Center
Niigata University Medical Hospital
1-754 Asahimachi-dori,
Niigata 951-8520 Japan

別刷請求先: 〒951-8520 新潟市旭町通り1-754
新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター
再生・移植医療部門 布施 一郎

表1 未分画ヘパリン（UFH）の急性PE治療に関するエビデンス

-
- 1) UFHはaPTTが正常対照の1.5～2.0倍になるように投与量を調整する²⁾.
 - 2) UFHの投与法はaPTTでモニターする場合、静注より皮下注の方が適当である³⁾.
 - 3) UFHは10日間以上投与する必要はなく、一般的には5日間で十分である⁴⁾.
 - 4) VKAが診断時から開始されていたとしても、最初の5日間はUFHを併用する⁵⁾.
-

UFH: Unfractionated Heparin, VKA: Vitamin K Antagonist

は1960年にBarrittらによって初めて明らかにされた¹⁾。彼らは当初、急性PEを治療群（ヘパリン治療とそれに続く2週間のビタミンK拮抗剤投与）と無治療群の2群に分けて検討することを考え、前者を16例、後者を19例実施した。ところが、この時点の解析で、無治療群では5例が死亡、5例が非致命的再発を起こしたのに対して、治療群では1例も再発を起こしていないことが判明したため、振り分けを中止し、その後は治療群のみで計54症例を行っている。その結果、1例で非致命的PEの再発がみられたのみで、懸念された致命的出血も1例に発症しただけという良好な成績であった。この臨床試験は無治療群を設定するなど、現在では倫理的に考えられない内容であるが、当時は手術後早期の抗凝固剤使用による出血のほうに恐れられていたためにこのような試験が生まれたものと思われる。

以後、PE治療の基本は抗凝固療法であることが確立されたが、その後の25年間にUFHを使用したPE治療に関する幾つかのエビデンスが明らかとなった（表1）。

1990年代に入ると、抗トロンビン作用よりも抗Xa作用が強力で、そのために出血性副作用が少ないとされる低分子ヘパリン（Low Molecular Weight Heparin: LMWH）が開発され、LMWHとUFHの間で多くの無作為臨床試験が行われた。1997年に報告された2つのトライアル（COLUMBUS trial⁶⁾、THESEE study⁷⁾）では死亡率、再発率、出血性副作用とも両者の間に有意差を認めなかったが、最近の14のmeta-analysisの結果では、カテコラミンやCPR（Cardiopulmonary resuscitation）等を必要としない血行動態の安定している患者で

はLMWH使用群で有意に出血性副作用が少ないという結果が報告されている⁸⁾。LMWHのメリットは半減期が長く、1日1～2回の皮下注でよいこと、抗Xa作用/抗IIa作用比が高く、モニタリングが不要なことであり、欧米では好んで使用されているが、腎機能低下例ではoverdoseになる可能性があるので注意が必要である。ただし、日本でのLMWHの適応は血液透析時、及びDICのみであり、適応の拡大が望まれる。

二次予防

PEの治療は当初UFHで行い、その後ワーファリン治療へ切り替えていくが、ワーファリンの効果発現には二段階あること、及びワーファリンの使い方に関する注意点を表2に示す。

ワーファリン治療によるPT-INRの目標域は2.0～3.0が国際的には推奨されており、強い血栓傾向を示す抗リン脂質抗体症候群においても3.0以上に上げる必要はないとされているが⁹⁾、1.5～2.0に下げると出血リスクは同等で、再発率が多くなると報告されている¹⁰⁾。ただし、これは欧米人でのデータであり、日本人ではINR 2.0～2.5が妥当との見解が多い¹¹⁾。

一方、ワーファリンの使用期間については種々の報告があり一定の結論が得られていない。ワーファリン治療を6週間で中止した群と6ヶ月使用した群では、前者で有意に再発率が高いと報告されており¹²⁾、早期の中止はover shoot relapseを増やすといわれている。現在のコンセンサスは外傷、手術、長期の臥床や座位などの誘因があって発症した大部分の患者は6ヶ月で十分とされている

表2 ワーファリンの2段階の効果発現とその使いかた

-
1. ワーファリンの効果
 - a) Anticoagulant effect
開始後48時間以内に出現。ビタミンK依存性凝固因子の中で第Ⅶ因子が最短の半減期(約6時間)のため、第Ⅶ因子の早期低下に伴う見かけ上のINRないしはTTOの変化。血栓の増大や新たな血栓の形成を抑えるには至らない。
 - b) Antithrombotic effect
治療開始後5日目頃より出現する主として第Ⅱ因子の低下に基づく本来の抗血栓効果。第Ⅱ因子(prothrombin)の半減期が正常肝機能の場合には約60時間であることによる。
 2. ワーファリンの使用法
 - a) 上記b)がヘパリン終了時に出現するようにするため、ヘパリン投与終了4~5日前より開始する(4~5日間はヘパリンとの重複投与を行う)。
 - b) TTOが10~25%、ないしはPT-INRが1.5~2.0になった時点でヘパリン投与を中止する。
 - c) PT-INRが2.0~2.5となるように維持し、少なくとも6ヶ月は継続する。
-

が、全く誘因がなく特発性に発症した患者は長期投与が必要とされている。欧米のデータではワーファリン治療を3~6ヶ月で中止した場合の再発率は5%/年程度¹³⁾、INRを2.0~3.0に維持した場合の致死性出血の出現率は3%/年程度と言われており¹⁰⁾¹⁴⁾、48ヶ月以上の長期投与は出血事象が増加するため、リスクとベネフィットが逆転すると報告されている¹⁵⁾。

しかし、一方で再発性の深部静脈血栓塞栓症(Venous Thromboembolism: VTE)に関しては中央値4年の長期投与が有効であったとの報告があり¹⁵⁾、再発を繰り返す症例では長期投与を考えるべきである。6ヶ月以上長期投与する場合のINRに関しては、出血のリスクを減少させる目的で1.5~2.0に下げた群と2.0~3.0で行った群で比較検討した臨床試験が報告されているが¹⁰⁾¹⁶⁾、その結果は相反しており、INR1.5~2.0で長期投与を行うベネフィットは確立されていない。

以上より、現時点では主治医が個々の患者における危険因子を把握し、予想される再発リスクの程度を判定したうえで、最終的に投与期間を決定するしかないのが実情である。

線 溶 療 法

全身的な線溶療法は速やかに thrombus mass を減少させ、PEにおいては発症後24時間以内に治療すれば肺血流シンチや肺動脈圧、右心室機能が改善する¹⁶⁾。しかし、例え短期的な改善効果があっても、出血性副作用のリスクや長期的な予後改善効果を考えると、病態に応じた適応を考慮すべきである。

1. Acute life-threatening PE

ショック(収縮期血圧<100 mmHg, 心拍数>100/min)、心停止などの症状を伴いCPRが必要なPEは、その短期的な予後が肺動脈圧上昇に伴う右心不全の程度によって左右される。このようなタイプのPEは線溶療法を行わない場合、死亡率が約70%に達するので、例え手術後早期で出血の危惧があっても線溶療法を行うメリットの方が大きい。線溶療法に伴う出血性副作用に対する治療の方が悪化した右心不全の治療よりコントロールが容易であるという報告もなされていることから¹⁷⁾¹⁸⁾、欧米ではTissue-type Plasminogen Activator (t-PA) ないしはUrokinase (UK) が使用されている。ただし、日本ではPEに対して

表3 臨床像に応じたPEの基本的治療方針（文献²⁴より引用）

PEの臨床像	基本的治療
CPRを必要とする心停止状態	緊急線溶療法
カテコラミン等を必要とするようなショック状態	全身的な線溶療法, ないしは機械的な血栓粉碎. 後者では局所的な線溶療法を併用しても良い.
血行動態が安定しているが心エコー上右心室機能不全を呈するもの	抗凝固療法. 出血のリスクが低ければ全身的な線溶療法も考慮に入れる.
血行動態が安定しており, 心エコー上右心室機能不全を認めないもの	抗凝固療法

t-PAもUKも保険適応にはなっておらず, DVTに対してのみUK24万単位/日, 7日間が認められているに過ぎない.

2. 血行動態が安定しているPE

血行動態が安定しているPE患者に対する線溶療法に関しては現在もなお, 一定の結論が得られていない. 1997年のメタアナリシスの結果では, 線溶療法施行群とそうでない群との間で死亡率(発症後30日及び1年後)に有意差は認められず, むしろ頭蓋内出血の発症頻度を約2%増加させたと報告しており¹⁵⁾, 線溶療法施行に伴う長期的な予後改善効果については否定的な報告が多い.

一方, 国際的なPE症例の登録機構であるICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) は, 心エコーによるRight Ventricular Dysfunction (RVD) の診断 (RVESP>30mm, Paradoxical septum movement, Right ventricular akinesia or dyskinesia など) は死亡を予見する独立した危険因子 (hazard ratio 2.0) であると報告しており¹⁹⁾, 実際PEにおける死亡例の84%がRVDを呈していたのに対して, 生存例では16%に過ぎなかったことが他のグループから報告されている²⁰⁾. これらのことは, 血行動態が安定していてもRVDを有する患者では線溶療法の適応があるのではないかという考えが生まれる. Konstantinidesらは²¹⁾, RVDを有するが血行動態の安定しているPE患者256例をt-PA+

heparin投与群とheparin投与群の二群にわけて検討した結果を報告している. 彼らはprimary endpointを死亡ないしは追加治療が必要となった場合(カテコラミン, 気管内挿管, CPR, 外科的な血栓粉碎術など)として判定し, t-PA+ヘパリン投与群はヘパリン単独治療群よりも相対危険率を55%減少させ, 致死性の出血の出現率は2.3%と極めて低く, 頭蓋内出血は1例もなかったとしている. しかし, 死亡率には有意差がなく, 現在も線溶療法の適応に関しては賛否両論がある²²⁾²³⁾.

一方, RVDもなく血行動態が安定しているPE患者に関しては抗凝固療法だけで十分であり, 線溶療法の適応はない.

PE治療に関するまとめ

表3に, PEの治療法をまとめた²⁴⁾. PEはその重傷度やステージに応じて治療法を選択する必要があり, 特に術後発症のPEに関しては院内全体の共通ガイドラインを設定しておくことが医療安全管理上の観点からも重要である. 本稿がその一助となれば幸いである.

参考文献

- 1) Barritt DW and Jordan SC: Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. Lancet i: 1309-1312, 1960.

- 2) Basu D, Gallus A, Hirsh J and Cade J: A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Engl J Med* 287: 324 - 327, 1972.
- 3) Kearon C: Drug trials that have influenced our practice in the treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 78: 553 - 557, 1997.
- 4) Gallus A, Jackaman J, Tillett J, Millis W and Wycherley A: Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* ii: 1293 - 1296, 1986.
- 5) Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, de Rijk M, Jagt J and ten Cate JW: Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal - vein thrombosis. *N Engl J Med* 327: 1485 - 1489, 1992.
- 6) Low - molecular - weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. The Columbus Investigators. *N Engl J Med* 337: 657 - 662, 1997.
- 7) Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, Laurent M, Hirsch JL, Ferrari E, Bosson JL, Mottier D and Beau B: A comparison of low - molecular - weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. the THESEE Study Group. *Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire*. *N Engl J Med* 337: 663 - 669, 1997.
- 8) Van Den Belt AG, Prins MH and Lensing AW: Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD001100, 2000.
- 9) Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, Laskin C, Fortin P, Anderson D, Kearon C, Clarke A, Geerts W, Forgie M, Green D, Costantini L, Yacura W, Wilson S, Gent M and Kovacs MJ: A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 349: 1133 - 1138, 2003.
- 10) Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, MacKinnon B, Weitz JI, Crowther MA, Dolan S, Turpie AG, Geerts W, Solymoss S, van Nguyen P, Demers C, Kahn SR, Kassis J, Rodger M, Hambleton J and Gent M: Extended Low - Intensity Anticoagulation for Thrombo - Embolism Investigators: Comparison of low - intensity warfarin therapy with conventional - intensity warfarin therapy for long - term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 349: 631 - 639, 2003.
- 11) 国枝武義: 急性肺動脈血栓症 Ⅲ. 治療へのアプローチ. *日本内科学会誌* 90: 282 - 288, 2001.
- 12) Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, Loogna E, Svensson E, Ljungberg B and Walter H: A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 332: 1661 - 1665, 1995.
- 13) Hull R, Hirsh J, Jay R, Carter C, England C, Gent M, Turpie AG, McLoughlin D, Dodd P, Thomas M, Raskob G and Ockelford P: Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal - vein thrombosis. *N Engl J Med* 307: 1676 - 1681, 1982.
- 14) Schulman S, Garnqvist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, Eklund SG, Nordlander S, Larfars G, Leijd B, Linder O and Loogna E: The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 336: 393 - 398, 1997.
- 15) 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 and Glynn RJ; PREVENT Investigators: Long - term, low - intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent

- venous thromboembolism. *N Engl J Med* 348: 1425 - 1434, 2003.
- 16) Dalen JE, Alpert JS and Hirsch J: Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: Is it effective? Is it safe? When is it indicated? *Arch Intern Med* 157: 2550 - 2556, 1997.
- 17) Arcasoy SM and Vachani A: Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 24: 73 - 91, 2003.
- 18) Wood KE: Major pulmonary embolism: Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 121: 877 - 905, 2002.
- 19) Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M: Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) *Lancet* 353: 1386 - 1389, 1999.
- 20) Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, Rauber K, Iversen S, Redecker M and Kienast J: Management strategies and determinations of outcome in acute major pulmonary embolism: Results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 30: 1165 - 1171, 1997.
- 21) Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F and Kasper W: the Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism - 3 Trial Investigators: Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 347: 1143 - 1150, 2002.
- 22) Konstantinides S: Thrombolysis in submassive pulmonary embolism? Yes. *J Thromb Haemost* 1: 1127 - 1129, 2003.
- 23) Dalen JE: Thrombolysis in submassive pulmonary embolism? No. *J Thromb Haemost* 1: 1130 - 1132, 2003.
- 24) Schellong SM and Schmidt BA: New therapeutic approaches in pulmonary embolism. *Respiration* 70: 559 - 568, 2003.