

## 急性肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症に対する pharmacomechanical thrombolysisの有効性についての検討

山田 典一 中村 真潮 太田 覚史 石倉 健 太田 雅弘  
矢津 卓宏 佐藤芙美子\* 井阪 直樹 中野 昶

**要 旨**：急性肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症に対する血栓溶解療法において、pharmacomechanical thrombolysisは特殊なカテーテルを用いて直接薬剤を吹き付けることで、血栓を機械的にも柔軟化し、溶解しやすくする可能性を有しており、末梢静脈からの全身投与法より高い早期血栓溶解効果があることが示唆された。(J. Jpn. Coll. Angiol., 2003, 43: 201-206)

Key words: Acute pulmonary thromboembolism, Deep vein thrombosis, Pharmacomechanical thrombolysis, Inferior vena cava filter

### はじめに

深部静脈血栓症(DVT)や急性肺血栓塞栓症(APTE)に対する治療法として、最近、さまざまな新しい血管内治療法が試みられている。DVTに対する血栓溶解療法は、薬剤を血栓に局所投与するカテーテル血栓溶解療法が、従来の末梢静脈投与法と比較して、早期血栓溶解効果に優れることが示されてきている<sup>1-4)</sup>。しかし、APTEに対する血栓溶解療法は、現在のところ、カテーテルを用いた肺動脈内投与法と末梢静脈からの全身投与法との間には、治療効果の有意差は示されていない<sup>5)</sup>。そこで、同じカテーテル血栓溶解療法でも、これまでのカテーテル先端孔からのinfusion法よりも、血栓存在部位に留置した多数の側孔から勢い良く薬液を噴出させることで血栓を機械的に柔軟化させ、かつ血栓溶解効果を有する特殊なカテーテルを用いたpulse spray法、pharmacomechanical thrombolysis(PMT)について検討した。広汎型あるいは亜広汎型APTE症例に対してPMTを試みたpreliminary dataと、急性期中枢型DVTに対して施行した急性期治療効果を報告する。

### 対象と方法

#### 検討 1

対象は、広汎型あるいは亜広汎型APTE 7例(男性3例、女性4例、平均年齢 $57.7 \pm 15.0$ 歳)である。血栓溶

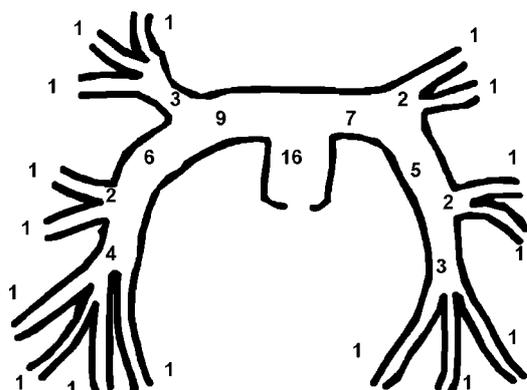
解療法禁忌例、80歳以上の高齢者は対象から除外した。血栓溶解剤の末梢静脈からの全身投与群(S群)とPMT群(P群)の2群に割振り、治療効果や合併症の頻度について比較検討した。使用した血栓溶解剤はmonteplaseで、27,500単位/kgを約2分間で投与した。治療前に、下肢静脈エコーあるいは上行性静脈造影にて、中枢型DVTを認める症例や、十分な塞栓源検索を行なう余裕のない症例には、非永久型下大静脈フィルターを留置した後に、血栓溶解療法を施行した。PMT群では肺動脈造影にて最も肺動脈内血栓量の多い部位にガイドワイヤを先行させ、そこへFountain infusion system(Merit Medical社製)のカテーテルを進めた。monteplaseの溶解液を生理食塩水にて希釈し、カテーテルを通じて1回当たり1mlずつ複数回に分けて約2分間で血栓へ勢い良く吹き付けた。投与前と投与後1時間での右心カテーテル検査及び肺動脈造影を行い、治療効果を判定した。肺動脈造影による血栓量評価はmodified Miller indexを用いて行った。治療前の肺動脈造影にて左右の閉塞度の高い方の肺動脈について、Fig. 1に示した肺動脈の各部位の数字に血管内血栓量の程度を示す数字(3:血栓により完全閉塞, 2:内腔の半分以上, 1:内腔の半分以下)を掛けた総合計により評価した。

#### 検討 2

急性期中枢型DVT 23例(男性11例、女性12例、平均

三重大学医学部第一内科  
\*三重大学医学部看護学科

2003年5月28日受理



**Figure 1** Modified Miller index. The extent of thrombus in each part of the pulmonary arteries was assessed as follows: total occlusion (3 points), more than half of the involved part (2 points), less than half (1 point), or none (zero). The index score was obtained by total sum of multiplying these points by the number of each part of the pulmonary arteries in this figure.

年齢 $54.5 \pm 14.8$ 歳)に対してPMTを施行, 治療前後の静脈造影にてTable 1に示したvenographic severity(VS) scoreで各評価区域ごとのスコアの合計を用いて, 急性期血栓溶解効果を判定した。治療に伴って生じるAPTEの予防目的で, 治療前に全症例に対して非永久型下大静脈フィルターを留置した。ガイドワイヤにて血栓閉塞部位を通過させ, カテーテルの薬液噴出用の側孔が血栓存在部位にできるだけ一致するようにして留置部位を決めた。全例において, カテーテル挿入の向きは, 静脈弁損傷を避けるため, 順行性に行った。治療後の非永久型下大静脈フィルター抜去は, 下大静脈造影あるいは造影CTにて, フィルターへの血栓捕捉の有無を確認後に行った。

尚, 検討1, 2ともに未分画ヘパリンによる抗凝固療法を同時に行っており, APTT値がコントロールの2.0~2.5倍になるように投与量を調節した。

## 結 果

### 検討 1

割振りの結果, S群3例とP群4例であり, 患者背景(S群vs・P群)は, 平均年齢 $55.3 \pm 11.1$ 歳 vs  $59.5 \pm 19.0$ 歳, 発症時ショックは両群ともなかったが, 失神2例 vs 2例, 心エコー上の右心負荷所見は全例に認められた。使用した下大静脈フィルターはGunther tulip(Cook

**Table 1** Venographic severity score

評価区域	スコア
下大静脈 上部	0 血栓無し
下大静脈 中部	1 全長の1/3までの非閉塞型血栓
下大静脈 下部	2 全長の2/3までの非閉塞型血栓
総腸骨静脈	3 全長に及ぶ非閉塞型血栓
外腸骨静脈	4 全長の1/3までの閉塞型血栓
総大腿静脈	5 全長の2/3までの閉塞型血栓
浅大腿静脈 中枢側	6 全長に及ぶ閉塞型血栓
浅大腿静脈 遠位側	
膝窩静脈	

社製) 3例, Antheo(Boston Scientific社製) 1例の計4例であった。治療前後での平均肺動脈圧低下率(治療前値 - 治療後値/治療前値)は, S群で13%であったのに対してP群では29%とP群でより大きく(Fig. 2), また, 肺動脈造影上の血栓溶解の指標として用いたmodified Miller indexも, S群で $23.3 \pm 16.0$ から $11.0 \pm 14.2$ へと52.8%の改善率に対し, P群では $46.5 \pm 29.2$ から $17.8 \pm 13.9$ へと61.7%の改善率を認め, 症例数が少ないため, 統計学的有意差はなかったもののP群で高かった(Table 2, Fig. 3)。合併症としては, 発症時の失神のために転倒し頭部を殴打していたP群の76歳女性において, 治療開始翌日に急性硬膜下血腫を発症し, 外科的血腫除去術を必要とした。両群通じて, その他には重篤な合併症や死亡例はなかった。

### 検討 2

DVT発症から治療開始までの期間は平均 $10.4 \pm 7.1$ 日, DVTの患側は左側17例, 右側6例であった。血栓が存在した最も中枢側の静脈としては, 下大静脈3例, 総腸骨静脈10例, 外腸骨静脈2例, 総大腿静脈4例, 浅大腿静脈3例, 鎖骨下静脈1例であった。PMT用カテーテルとしては, 初期症例11例に対してPulse spray catheter(E-Z-EM社製)を, 最近の12例に対してはFountain infusion systemを使用した。また, 非永久型下大静脈フィルターは, Neuhaus Protec(Neuhaus Laboratories社製)を9例に, Antheoを5例に, Filtrethey(Prothis社製)を3例に, Gunther tulipを5例に使用し, 鎖骨下静脈血栓症1例では上大静脈に留置した。穿刺部位は, 膝窩静脈18例, 大腿静脈3例, 尺側皮静脈1

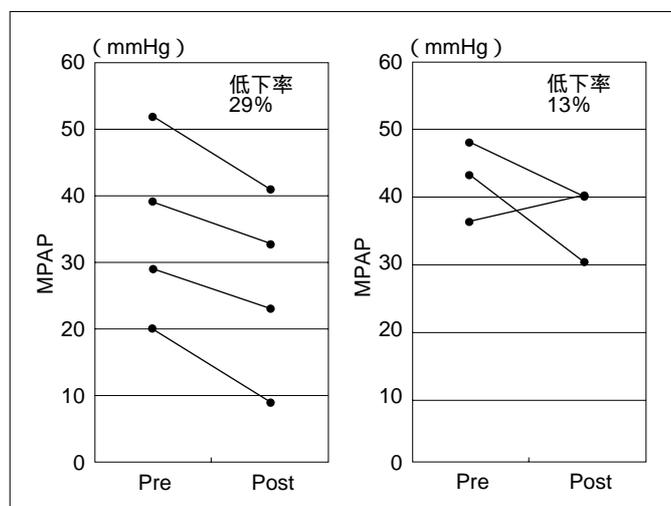


Figure 2 Rate of improvement in mean pulmonary arterial pressure after treatment. Left: P group, Right: S group

例, 内頸静脈 1 例であった。ウロキナーゼの平均総使用量は $180 \pm 127$ 単位, 平均治療期間は $4.5 \pm 2.4$ 日間であった。VS scoreは, 治療前 $20.0 \pm 9.5$ から治療後 $4.2 \pm 4.0$ に有意に低下し( $p < 0.0001$ ), 血栓溶解率は77.6%であった(Fig. 4)。下大静脈造影前後像にて, 3例に下大静脈フィルターへの $2 \times 1$  cm以上の大きさの血栓捕捉を認め, 3例とも末梢静脈からの血栓溶解療法の追加投与により捕捉血栓は溶解し, 有症状APTEを生じることなく抜去可能であった<sup>6,7)</sup>。

## 考 察

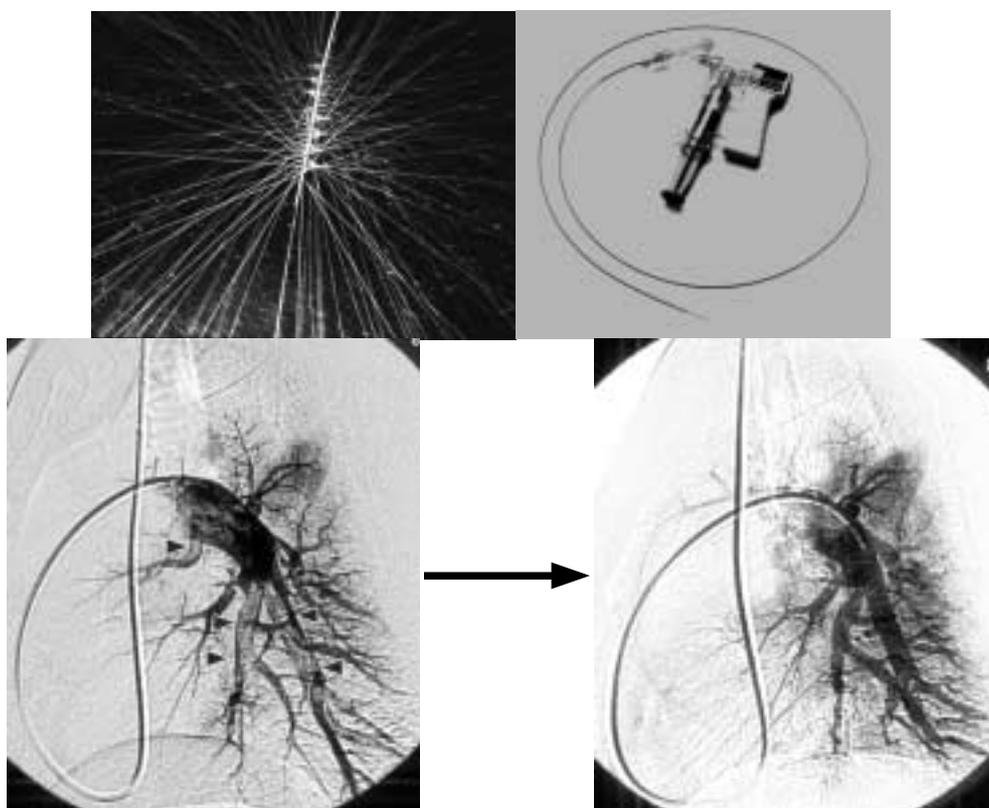
APTEに対する血管内治療としては, 現時点では, カテーテル血栓溶解療法よりもカテーテル血栓吸引破砕療法が用いられており, その有効性を示唆する結果も散見されている<sup>8-11)</sup>。カテーテル血栓吸引破砕療法は, 肺動脈中枢側での完全閉塞症例や, 血栓溶解療法禁忌かつ手術困難例に対しては, 選択を考慮すべき治療方法といえる。しかし, 有効性や安全性を示すデータとしては, 未だ十分とはいえず, 肺動脈内へのカテーテルの頻回の出し入れに伴う遠位部塞栓による血行動態増悪の危険性が, 特に重症例では問題となり, 実際にカテーテル操作中に急性増悪を認めた症例の報告もある<sup>12)</sup>。

APTEに対するカテーテルを用いた血栓溶解療法については, 1988年Verstraeteらのrandomized studyにおい

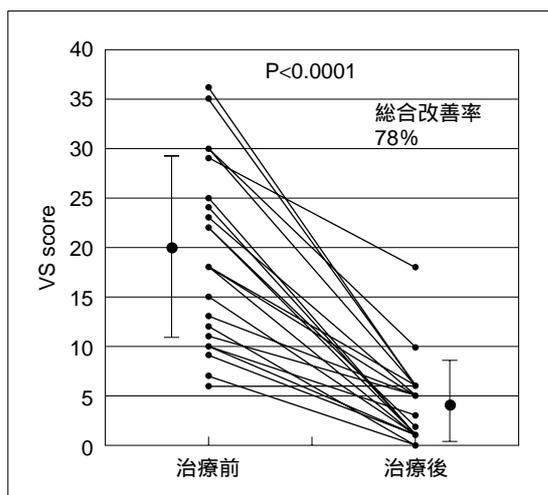
Table 2 Rates of improvement after treatment (modified Miller index)

	P群 (n=4)	S群 (n=3)
Pre	$46.5 \pm 29.2$	$23.3 \pm 16.0$
post	$17.8 \pm 13.9$	$11.0 \pm 14.2$
改善率	61.7%	52.8%

て, rt-PA 50mgを用いた末梢投与群と肺動脈内投与群の間に, rt-PA投与開始から2時間後の肺動脈圧や肺血流の改善に有意差はなく, 効果の差は認めなかったと報告しており<sup>5)</sup>, 投与方法による治療効果に差がないことを示すエビデンスとして用いられてきた。しかし, 血栓に薬剤を勢い良く吹き付けることで血栓を機械的にも柔軟化するPMTについては, APTEを対象とした検討はなく, 今回, 末梢静脈投与群とPMT群とで, その効果と合併症について調査し, PMT群でより早期の血栓溶解効果が得られた。また, 今回用いたPMT法では少なくとも血行動態の増悪例はなく, 血栓を柔らかくすると同時に溶解させることにより, カテーテル血栓吸引破砕療法に比較して, 急性増悪の頻度は低いことが予想される。今回PMTを行い, 特に血栓量が多く血流の乏しい部位に対して効果的である印象を受けた。本検討では症例数が極めて限られており, 今後, 更に症例数を蓄積した検討が必要なことはいうまでも



**Figure 3** Upper: Fountain infusion system. Lower: lateral view of left pulmonary arteriogram. Left: pre-treatment. Thromboemboli filled the lower lobe artery, middle lobe artery, A6, A9, and A10 (arrowhead). Right: 1 hour after treatment, thromboemboli were almost completely lysed.



**Figure 4** Improvement in venographic severity score after pharmacomechanical thrombolysis for proximal deep vein thrombosis.

ない。

一方、DVTに対する薬物療法の治療成績としては、抗凝固療法のみにて治療した場合に、血栓の完全溶解は4%、部分溶解が14%にすぎず、残りの82%は改善なしもしくは悪化したことが報告されている<sup>1)</sup>。また、血栓溶解療法でも、閉塞型DVTに対しては、末梢静脈からの全身投与法では、完全溶解が得られたのは14%と効果が乏しい。最近、使用されるようになったカテーテル血栓溶解療法では、完全溶解が72%、部分溶解が20%に認められ、81%で下肢の腫脹や疼痛が消失したと報告され<sup>2)</sup>、早期血栓溶解にはカテーテル血栓溶解療法が有効であることが示されている<sup>1-4)</sup>。Mewissenらは、287例303肢 71%が腸骨大腿静脈、25%が大腿膝窩静脈、66%が発症から10日以内の急性期血栓を対象としたカテーテル血栓溶解療法の効果についての多施設共同検討を報告しており、完全溶解

(Grade III)が31%, 部分溶解(50~99%)(Grade II)が52%, 50%未満の溶解(Grade I)が17%であった。使用された血栓溶解剤はウロキナーゼで、平均総使用量は780万単位、平均投与期間は53.4時間であった。また、1年後の開存率は、急性期の血栓溶解度が高いほど高率であり、Grade III 79%, Grade II 58%, Grade I 32%であった<sup>3)</sup>。更に、カテーテル血栓溶解療法を施行された症例では、抗凝固療法のみで治療された症例に比べて、慢性期のQOLが良好であることを示唆する報告もある<sup>4)</sup>。血栓溶解療法にて血栓溶解に成功した症例は、追跡調査にて血栓後症候群の発生頻度は低く、静脈弁機能も保たれていることも示されている<sup>13, 14)</sup>。また、カテーテル血栓溶解療法の血栓の新旧による反応性の差は、4週間以内の血栓については88%(160/181)であったのに対し、4週間以降の血栓では60%(15/25)との報告もある。欧米で用いられているカテーテル血栓溶解療法の多くは、カテーテルから持続で薬液を投与するInfusion法であり、今回使用したPMT法では高濃度の薬液を血栓に直接投与できるだけでなく、勢い良く拭きつけることで血栓に対する機械的効果も期待できる。今回の検討におけるウロキナーゼの平均使用量が、欧米の検討で使用されている使用量より随分少量で同程度の治療効果が得られたのは、そうした効果が原因である可能性も考えられる。

また、今回のDVTに対するPMT施行例のうち3例にフィルターへの巨大血栓捕捉を認めており、欧米では、下大静脈フィルターの使用は必要ないとする報告もある<sup>3)</sup>が、われわれは、急性期中枢型DVTの存在下に血栓溶解療法を行う際、特にDVTに対してインターベンションを行う際には、APTE予防目的で、非永久型下大静脈フィルターの留置が必須と考えている<sup>15-17)</sup>。

### おわりに

今回の検討では、症例が少ないため、結論付けることはできないが、APTEに対するPMTは、末梢静脈投与に比べ、より早期の血栓溶解が得られる可能性が示唆された。今後、更に症例を蓄積して検討していく必要がある。

中枢型DVTに対するPMTは、早期血栓溶解に有効であり、非永久型フィルターを併用することでインターベンションに伴う重篤な合併症であるAPTE発症を防ぐことが可能であった。

また、本研究は、財団法人循環器病研究振興財団の研究助成により行った。

### 文 献

- Comerota AJ, Aldridge SC, Cohen G et al: A strategy of aggressive regional therapy for acute iliofemoral venous thrombosis with contemporary venous thrombectomy or catheter-directed thrombolysis. *J Vasc Surg*, 1994, **20**: 244-254.
- Semba CP, Dake MD: Iliofemoral deep venous thrombosis: Aggressive therapy with catheter-directed thrombolysis. *Radiology*, 1994, **191**: 487-494.
- Mewissen MW, Seabrook GR, Meissner MH et al: Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registry. *Radiology*, 1999, **211**: 39-49.
- Comerota AJ, Throm RC, Mathias SD et al: Catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep venous thrombosis improves health-related quality of life. *J Vasc Surg*, 2000, **32**: 130-137.
- Verstraete M, Miller GAH, Bounameaux H et al: Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 1988, **77**: 353-360.
- 山田典一, 藤岡博文, 太田雅弘他: 中枢型深部静脈血栓症に対する一時留置型下大静脈フィルターを併用したcatheter-directed thrombolysisの有用性についての検討. *静脈学*, 1999, **10**: 307-315.
- 山田典一, 中野 昶: カテーテル血栓溶解療法. *静脈学*, 2001, **12**: 95-105.
- Sors H, Meyer G, Reynaud P: Surgical and transvenous catheter embolectomy for acute pulmonary embolism: a review. In "Pulmonary Embolism"(Nakano T, Goldhaber SZ, eds), Springer-Verlag Tokyo, 1999, p93-107.
- Sharafuddin MJ, Hicks ME: Current status of percutaneous mechanical thrombectomy. Part I. General principles. *J Vasc Interv Radiol* 1997, **8**: 911-921.
- Greenfield LJ, Proctor MC, Williams DM et al: Long-term experience with transverse catheter pulmonary embolectomy. *J Vasc Surg* 1993, **18**: 450-457.
- Schmitz-Rode T, Janssens U, Schild HH et al: Fragmentation of massive pulmonary embolism using a pigtail rotation catheter. *Chest* 1998, **114**: 1427-1236.
- Schmitz-Rode T, Janssens U, Hanrath P et al: Fragmentation of massive pulmonary embolism by pigtail rotation catheter: possible complication. *Eur Radiol* 2001, **11**: 2047-2049.

- 13) Arnesen H, Hoiseth A, Ly B: Streptokinase or heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Acta Med Scand*, 1982, **211**: 65-68.
- 14) Watz R, Savidge GF: Rapid thrombolysis and preservation of valvular venous function in high deep vein thrombosis. *Acta Med Scand*, 1979, **205**: 293-298.
- 15) 山田典一, 藤岡博文, 矢津卓宏他: 一時留置型下大静脈フィルターの使用経験. *先端医療*, 1998, **4**: 86-88.
- 16) 山田典一, 丹羽明博, 佐久間聖仁他: わが国における一時型下大静脈フィルターの使用状況. *Therapeutic research*, 2001, **22**: 1439-1441.
- 17) Shikura K, Yamada N, Oota M et al: Clinical experience with retrievable vena cava filters for prevention of pulmonary thromboembolism. *J Cardiol* 2002, **40**: 267-273.

## Efficacy of Pharmacomechanical Thrombolysis for Acute Pulmonary Thromboembolism and Proximal Deep Vein Thrombosis

Norikazu Yamada, Mashio Nakamura, Satoshi Ota, Ken Ishikura, Masahiro Ota, Takahiro Yazu, Fumiko Sato\*, Naoki Isaka, and Takeshi Nakano

First Department of Internal Medicine, \*Department of Nursing, Mie University

**Key words:** Acute pulmonary thromboembolism, Deep vein thrombosis, Pharmacomechanical thrombolysis, Inferior vena cava filter

Pharmacomechanical thrombolysis (PMT) consists of brief, high-pressure pulsed injections of a concentrated fibrinolytic agent to thrombus via a multi-sidehole catheter. We evaluated the effect of the PMT technique in comparison with conventional peripheral intravenous infusion of thrombolytic agents in patients with acute massive or submassive pulmonary thromboembolism. Thromboemboli in the pulmonary artery were lysed more rapidly by PMT than by peripheral infusion. We also evaluated the efficacy and safety of PMT for acute proximal deep vein thrombosis. PMT was safe and effective for the rapid resolution of large thrombi in patients with acute massive or submassive pulmonary thromboembolism and acute proximal deep vein thrombosis. (*J. Jpn. Coll. Angiol.*, 2003, **43**: 201-206)