

下肢深部静脈血栓症に対するカテーテル血栓溶解療法

山本 尚人¹ 小谷野憲一²

要旨: 当院における下肢深部静脈血栓症(DVT)に対するカテーテル血栓溶解療法(CDT)について概略した。血栓溶解効果としては治療翌日までに, 最終溶解率の72%におよぶ速やかな血栓溶解が得られていた。今後phlegmasia cerulea dolensなどの重症DVTに対しても, 従来から行われてきた血栓除去術に代わりCDTの適応が期待される。(J Jpn Coll Angiol, 2005, 45: 1033-1040)

Key words: deep vein thrombosis, catheter directed thrombolysis, intermittent pneumatic compression, percutaneous transluminal angioplasty, inferior vena cava filter

はじめに

下肢深部静脈血栓症(deep vein thrombosis: DVT)の治療として, 近年カテーテル血栓溶解療法(catheter directed thrombolysis: CDT)が導入され, 早期の直接的な血栓溶解効果が得られることから, 遠隔期の静脈血栓後遺症の減少が期待され, 遠隔期のQOLの改善が認められている¹⁾。DVTの治療として, 全身的な抗凝固・線溶療法や, 局所的な抗凝固・線溶療法であるCDTのほかに, 観血的な静脈血栓除去術があり, 特にphlegmasia cerulea dolensなどの重症のDVT治療に用いられてきた。最近このような重症DVTに対してCDTを行い良好な結果を得たとする報告がなされており^{2,3)}, 今後CDTが重症DVT治療に広く用いられることが期待される。そこで本稿では, われわれが行っているCDTの結果に文献的な考察を含め報告する。

当院における治療の実際

(1) 治療適応

DVTに対する抗凝固・線溶療法にはCDTのような局所投与と, 全身投与がある。両者の効果を比較したrandomized studyはないが, 全身投与での血栓溶解率が61.5%, CDTでは83.3%とされており, CDTの高い血栓溶解効果が予想されるが, 今後の検討が必要である⁴⁾。

抗凝固療法単独と比較してCDTでは遠隔期でのQOLを改善すると報告されているが, CDT治療遠隔期での静脈血栓後遺症の発症頻度は明らかにされていない⁴⁾。しかし, CDT治療後は全身的な抗凝固・線溶療法後と比較して静脈弁機能がより保たれていると報告されている(CDT 44%, 全身投与81%)⁵⁾。

DVTに対するCDTの目的は, 血栓の速やかな溶解による急性期の患肢腫脹の軽減や肺血栓塞栓症の防止もさることながら, これまであまり重要視されてこなかった静脈逆流や静脈閉塞に起因する, 静脈血栓後遺症の発症予防にある。われわれは治療対象を有症状のDVTで, 歩行可能な症例に限定している。歩行不可能な症例に対しては, 抗凝固療法単独治療が抗凝固・線溶療法に比較して出血性副作用が少ないため, 抗凝固療法のみを行っている。一般的な抗凝固・線溶療法の禁忌である, 出血の可能性がある患者は除外し, 末期癌患者も除外している。症状の自覚からの経過が短いほど治療効果はよく⁶⁾, われわれは本人の症状の自覚から発症14日以内の症例を適応と考えているが, 段階的に症状が増悪してくる症例もあり, first episodeから28日以上経過した症例に対してもCDTを行うこともある。しかしながら, 発症後長期経過した症例でも血栓溶解効果が得られる症例もあり, 発症からの経過はCDTの適応には関係ないとする報告もある⁷⁾。血栓の存在部位では腸骨大腿静脈以下の症例を適応としてい

¹市立御前崎総合病院外科

²社会保険浜松病院外科

2004年12月12日受付 2005年8月16日受理

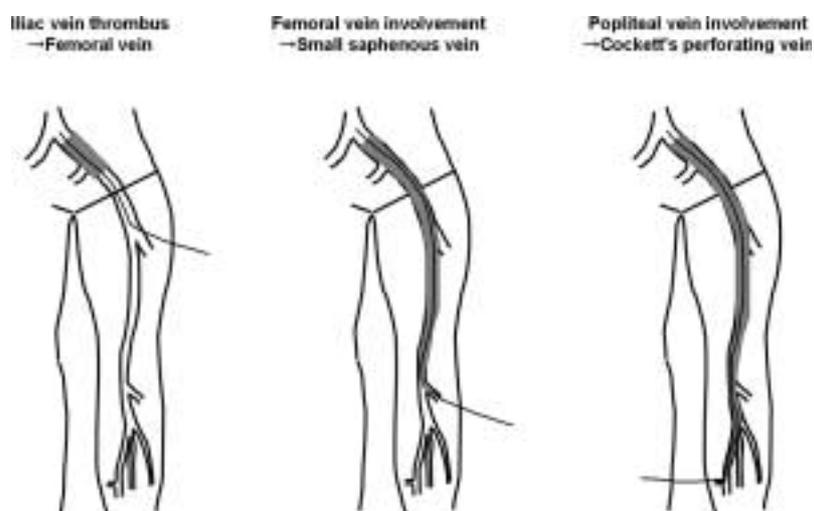


Figure 1 Scheme of catheter access site. Catheter was inserted according to the location of thrombus.

Table 1 Summary of catheter access site

Catheter access site	Number of limbs
Cockett's perforating vein	11
Posterior tibial vein	6
Femoral vein	5
Popliteal vein	2
Small saphenous vein	11



Figure 2 Catheter access from posterior tibial vein via Cockett perforating vein. Fixation of catheter is excellent and motion restriction is not needed.

ることが多いが⁶⁻⁹⁾、われわれは静脈血栓後遺症発症において、膝窩静脈の逆流が重要であるという考えに基づき^{10,11)}、膝窩静脈のみに血栓が限定している症例に対しても行っている。

(2)カテーテル挿入部位

われわれは、血栓の存在部位によりFig. 1 に示すようにカテーテルの挿入部位を変えている。遠位膝窩静脈以下に血栓を認める症例が多く、Table 1 に示すようにCockett領域の下腿穿通枝から後脛骨静脈を經由してのアプローチが最も多い。遠位膝窩静脈以下に血栓を認める症例に対してCockett領域の下腿穿通枝から後脛骨静脈を經由してカテーテル挿入する目的は、静脈血栓後遺症発症に重要とされている遠位膝窩静脈の直接的な血栓溶解を得ることと^{10,12)}、それによる血栓溶解

部位への良好なinflowを得るためである。一般的にカテーテルの留置は穿刺により膝窩静脈や大腿静脈、内頸静脈から行われることが多いが⁶⁾、われわれの方法は、約2cmの切開を要するデメリットはあるが、カテーテルの固定が良好で、安静・臥床の必要がなく歩行も可能である⁹⁾。また誤穿刺の心配はなく、出血性合併症も少ない有効なアプローチ方法である(Fig. 2)。

穿通枝が細かったり、筋膜下で蛇行していたりして、穿通枝からシースが挿入できない場合は、後脛骨静脈を露出して直接シースを挿入しており、全例後脛

骨静脈経路でカテーテルを挿入できている。穿通枝からのカテーテル挿入のtechnical successは64.7%であった。カテーテルを後脛骨静脈経路で挿入する方法として、われわれが行っている下腿穿通枝からのアプローチのほかに、ヒラメ筋静脈を超音波ガイド下で直接穿刺する方法も報告されている¹³⁾。

(3) 使用カテーテル

現在、主に使用しているカテーテルはMerit Medical Systems社製のFountain infusion systemである。4Frサイズであるが、0.035のガイドワイヤーが使用でき、最大50cmのインフュージョン長を持っている。下腿や遠位膝窩静脈から総長骨静脈までの広範囲血栓症例に対して1本のカテーテルで治療を行うには、さらに長いインフュージョン長を持つカテーテルが必要であるが、現在そのような製品はなく、必要に応じて複数本のカテーテルを使用しなければならないのが現状である。

(4) 薬剤投与量・投与方法

線溶療法剤としてウロキナーゼを用いている。カテーテル挿入時に24万単位をbolus injectionし、その後1日当たり48万単位を24時間持続で投与する。投与期間は血栓溶解の程度により決定する。最近では、短期間での治療を目的として、1日あたり72万単位を投与し、カテーテルのつまり防止および血栓への直接破砕効果を狙って、1日2回のヘパリン加生理食塩水のbolus injectionを追加している。山田ら⁹⁾は現在1日3回、計72万単位のウロキナーゼをbolus injectionしているが、これまでの欧米での報告では持続投与とされていることが多い^{2, 3, 6-8, 13-15)}。使用できる薬剤やその量に差があるため欧米の方法と本邦の方法とは一概に比較はできず、今後至適な投与方法の検討が必要である。

(5) 併用療法

1) 一時的下大静脈フィルター

カテーテル挿入による肺塞栓症発症の防止を目的として一時的下大静脈フィルターが挿入されることがあるが、現時点ではCDTにおける一時的下大静脈フィルター挿入に関してはcontroversialである^{9, 16-18)}。CDT施行中の有症状の肺血栓塞栓症の発症率は0.9%程度と報告されており、致死的な状態に陥る頻度はさらに少ない。出血や感染などのフィルターによる合併症との兼

ね合いから欧米では予防的なIVCフィルター挿入がなされることは少ないが^{16, 19)}、本邦では、治療中の肺血栓塞栓症誘発の懸念から、一時的IVCフィルターが用いられることが多い^{9, 20)}。われわれは、下大静脈に血栓が進展している症例、右側血栓症例やiliac compressionがない左側血栓症例で、中枢に浮遊血栓を認める症例、iliac compressionに対してPTAやステント挿入を行う症例などの、肺血栓塞栓症を起こしやすいと考えられる症例や、起こした場合重篤となる、低心肺機能症例のみに一時的下大静脈フィルターを挿入している。現在4例に挿入しているのみであるが、経過中フィルターに血栓が捕捉された症例は経験していないが、山田らは19例中2例と高率にIVCフィルターへの血栓を認めたと報告している²¹⁾。

下大静脈フィルター挿入自体が下大静脈血栓形成のリスクであり¹⁸⁾、また小さな血栓は当然ながら捕捉しない。下大静脈フィルター挿入の意義は、治療中の致死となるmassiveな肺血栓塞栓症発症の防止のみであり、今後、一時的下大静脈フィルターの有効性と危険性・安全性、費用対予防効果、DVTに対するCDT施行中の致死的な肺血栓塞栓症発症の危険性などを検討し、適切な肺血栓塞栓症予防法を考えていく必要がある。

2) 間歇的空気圧迫療法(intermittent pneumatic compression: IPC)

従来DVTに対してIPCを使用することは肺血栓塞栓症誘発の危惧から禁忌とされているが、小川ら²⁰⁾より、その有効性も報告されている。われわれはCDT開始翌日の静脈造影で浮遊血栓がない症例に対して、メドマーを1回1時間で、1日3回行っている。

Partschら²²⁾は低分子ヘパリン治療症例で、歩行・下肢圧迫療法とベッド上安静のみを比較しており、治療後の肺塞栓症発生頻度に差がないことを報告している。Schellengら²³⁾の報告は、抗凝固療法を行ったDVT患者のrandomized studyで肺換気・血流シンチを用いて検討した結果、ベッド上安静をした群で10/59、歩行と下肢圧迫療法を行った群で14/63の新たな肺塞栓があり、ベッド上安静は肺塞栓症の予防にはならないことを報告している。歩行により生じる下腿筋静脈内圧は、IPCにより生じるそれに比べ低いため、小川ら²⁰⁾は歩行よりもIPCのほうが肺血栓塞栓症誘発の危険が少な

いのではないかと報告しており、IPCを併用したCDT患者5例でIVCフィルターを挿入したものの、血栓の捕捉や有症状の肺血栓塞栓症は経験しなかったとしている。

全28肢のCDTのうち20肢に対してIPCを併用しているが、前述のごとく有症状の肺血栓塞栓症は経験していない。CDT開始翌日以降にIPCを開始しているため、この時点で抗凝固が効いており、さらに血栓量が先に述べたごとく減少しているため、肺血栓塞栓症発症の危険が少なくなっていると推察される。弾力包帯による下肢の圧迫療法も併用するが、時間とともに下肢の腫脹が目に見えて軽減するので、頻回の巻き直しが必要である。

3 経皮的血管形成術(percutaneous transluminal angioplasty: PTA), 静脈ステント挿入

DVTにおいては、iliac compressionの存在がその発症に深く関与している。特に腸骨静脈領域のDVTにおいては、CDT後のiliac compressionの残存からDVTの再発が懸念されるため、PTAが必要とされる^{15, 16, 24}。われわれもiliac compressionにより、静脈のoutflowが障害される症例に対して、これまで10例PTAを行ってきた。またPTA施行後も狭窄が残存する症例に対してはステントを挿入している。現時点では静脈ステントの開存率については、十分確立されていないため、ステント挿入は症例を限定して行っている。ステントを挿入した4症例に対しては、全例長期的なワーファリン投与を行っているが、全例開存している。

(6) 合併症

カテーテル刺入部の血腫を2例で経験した。1例は、CDT導入初期の症例で、膝窩静脈を直接穿刺した部位に形成したもので、手術による血腫除去を必要とした。もう1例は、下腿穿通枝からカテーテルを挿入した症例で、創部からの血腫ドレナージのみで軽快した。輸血を必要とするような大量出血や頭蓋内出血などの重篤な出血はCDTのみならず、抗凝固・線溶療法重要な合併症である。CDTにおける出血性合併症の頻度は、使用薬剤や試用期間(総使用量)などにより0~25%とさまざまであるが¹⁶、Grossmanら¹⁹による263例のreviewでは輸血を必要とした症例は13例(4.9%)であった。静脈血栓塞栓症に対する全身的な抗凝固・線溶

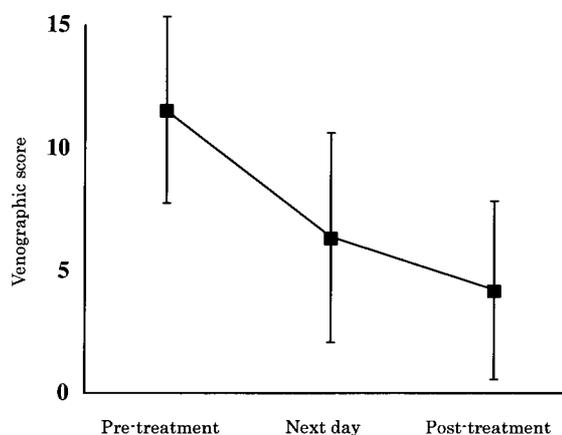


Figure 3 Time course of venographic severity score. Nearly 50% of thrombolysis was archived on the next day (12 to 18 hours post-CDT) of CDT. Results are expressed as the mean \pm standard deviation.

療法におけるいくつかのrandomized studyでのmajor bleeding complicationが16.8%であることを考えると、CDTの出血性合併症は多くなく、むしろ少ないものと思われる²⁵。われわれは幸いにもこれまで消化管出血や頭蓋内出血、輸血を必要とするカテーテル刺入部出血などのmajor bleedingは経験していない。

カテーテル血栓溶解療法での経時的血栓溶解率

当院でCDTを行った25人28肢(男性12人、女性13人、年齢29~84歳、平均66歳)における、治療開始から治療終了までの血栓溶解率を経時的に検討した。治療前、治療開始翌日(治療開始後12~18時間後)、治療終了時の静脈造影によるスコアから、血栓の溶解率を算出した²⁶。算出方法は以下のごとくである。

$$\text{溶解率(\%)} = 100 \times \frac{\text{治療前スコア} - \text{治療後スコア}}{\text{治療前スコア}}$$

治療前 11.5 ± 3.8 であったスコアが、治療開始翌日には 6.3 ± 4.2 、治療終了時には 4.1 ± 3.6 と推移しており、治療翌日までに47.6%、治療終了時を100とすると、72%におよぶ血栓溶解が得られていた(Fig. 3)。部位別でも治療開始翌日までに、腸骨静脈で約30%、大腿静脈で約50%、膝窩静脈で約60%と良好な血栓溶解効果が得られていた(Fig. 4)。

重症例に対する治療

従来、phlegmasia cerulea dolensなどの重症DVTに対

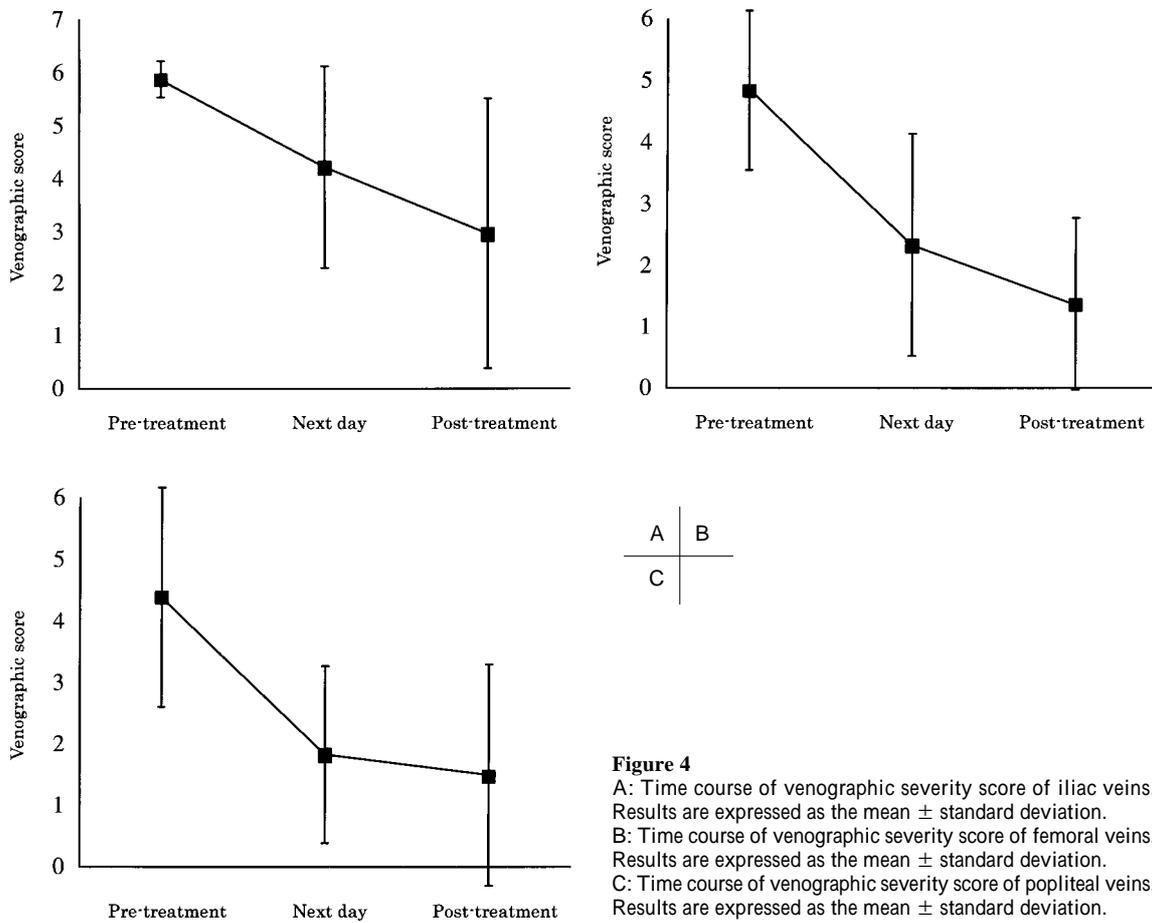


Figure 4
 A: Time course of venographic severity score of iliac veins. Results are expressed as the mean \pm standard deviation.
 B: Time course of venographic severity score of femoral veins. Results are expressed as the mean \pm standard deviation.
 C: Time course of venographic severity score of popliteal veins. Results are expressed as the mean \pm standard deviation.

しては、血栓除去術が主に施行されてきた。最近重症例に対してもCDTを試行し、良好な結果を得たとする報告が散見される^{2,3,6)}。血栓除去術は治療効果発現が速やかである一方で、早期に再閉塞を来しやすく²⁷⁾、また手術操作により、皮下の細かな側副血行路は遮断される。CDTは血栓除去ほど劇的な治療効果は得られないと思われるが、血栓除去術より血管内皮損傷が少なく²⁸⁾、側副血行を遮断することもない。今回のわれわれの検討から、CDTでも治療翌日までにかかなりの血栓溶解効果が得られていることから、今後、phlegmasia cerulea dolensなどの重症DVTに対しても、CDTを適用可能であると考えられる。Fig. 5にわれわれが経験した重症DVT患者を示す。phlegmasia cerulea dolensの範疇には入らないものの、下腿の腫脹は著明で、比較的強い痛みを伴っていた。CDTを行い良好な結果を得ている。

静脈弁機能

静脈血栓後の静脈弁機能不全は、静脈血栓後遺症発症において重要である。CDTでは、速やかな血栓溶解により、静脈弁機能の温存が期待される。Elsharawyら²⁹⁾はCDTと抗凝固療法が、抗凝固療法単独に比べ静脈弁逆流の出現頻度が有意に低いことをrandomized trialで証明している(抗凝固療法単独41%、CDT+抗凝固療法11%)。Laihoら⁵⁾は腸骨大腿静脈領域のDVTにおいて、全身的な抗凝固線溶療法に比べCDTでは有意に静脈弁機能が温存され(全身13%、CDT44%)、表在静脈逆流の頻度も低かったと報告している(全身63%、CDT25%)。Singhら³⁰⁾はCDTを多くの症例において施行した腸骨大腿静脈血栓症例において、約2年の観察で64%の深部静脈逆流が生じたと報告している。全身的な抗凝固・



Figure 5 A case of severe deep venous thrombosis.
 A: Obvious edema of the left leg was seen with severe pain. Arterial flow was not disturbed.
 B: Ascending phlebography revealed thrombus from inferior vena cava to lower extremity, and pelvic collateral was poor.
 C: Computed tomography revealed thrombus extension to inferior vena cava.
 D: Catheter-directed thrombolysis was performed with insertion of temporarily inferior vena cava filter, and 66.7% of thrombolysis was archived after 5 days.

線溶療法とCDTをrandomizeしてprospectiveに検討した報告はまだなく、上に記したいずれの報告も症例数が少ないが、CDTは抗凝固療法単独や全身的な線溶療法併用例に比べ、弁機能が維持されているものと思われるが、長期的にみると静脈逆流が生じてくる症例もあり、短期成績とともに中長期にわたる今後の報告が期待される。

まとめ

当院におけるCDTの概要と、その経時的な血栓溶解効果を緒家の報告とともに示した。従来、血栓除去術が主に行われてきた重症DVTに対しても、今後CDTの適応が期待される。

文献

- 1) Comerota AJ: Quality-of-life improvement using thrombolytic therapy for iliofemoral deep venous thrombosis. *Rev Cardiovasc Med*, 2002, 3 (Suppl 2): S61–67.
- 2) Patel NH, Plorde JJ, Meissner M: Catheter-directed thrombolysis in the treatment of phlegmasia cerulea dolens. *Ann Vasc Surg*, 1998, 12: 471–475.
- 3) Centeno RF, Nguyen AH, Ketterer C et al: An alternative approach: antegrade catheter-directed thrombolysis in a case of phlegmasia cerulea dolens. *Am Surg*, 1999, 65: 229–231.
- 4) Wells PS, Forster AJ: Thrombolysis in deep vein thrombosis: is there still an indication? *Thromb Haemost*, 2001, 86: 499–508.
- 5) Laiho MK, Oinonen A, Sugano N et al: Preservation of venous valve function after catheter-directed and systemic

- thrombolysis for deep venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2004, **28**: 391–396.
- 6)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.
- 7)Semba CP, Dake MD: Iliofemoral deep venous thrombosis: aggressive therapy with catheter-directed thrombolysis. *Radiology*, 1994, **191**: 487–494.
- 8)Comerota AJ, Kagan SA: Catheter-directed thrombolysis for the treatment of acute iliofemoral deep venous thrombosis. *Phlebology*, 2001, **15**: 149–155.
- 9)山田典一, 中村真潮, 太田寛史 他: 下肢血栓性静脈炎に対する私の工夫: 下肢血栓性静脈炎に対する血管内治療についての工夫. *脈管学*, 2004, **44**: 11–16.
- 10)Saarinen JP, Domonyi K, Zeitlin R et al: Postthrombotic syndrome after isolated calf deep venous thrombosis: the role of popliteal reflux. *J Vasc Surg*, 2002, **36**: 959–964.
- 11)Moore DJ, Himmel PD, Sumner DS: Distribution of venous valvular incompetence in patients with the postphlebotic syndrome. *J Vasc Surg*, 1986, **3**: 49–57.
- 12)Shull KC, Nicolaidis AN, Fernandes e Fernandes J et al: Significance of popliteal reflux in relation to ambulatory venous pressure and ulceration. *Arch Surg*, 1979, **114**: 1304–1306.
- 13)Armon MP, Whitaker SC, Tennant WG: Catheter-directed thrombolysis of iliofemoral deep vein thrombosis. A new approach via the posterior tibial vein. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1997, **13**: 413–416.
- 14)Grunwald MR, Hofmann LV: Catheter-directed thrombolysis for the treatment of symptomatic deep vein thrombosis. *Circulation*, 2004, **109**: e10; author reply e10.
- 15)Fearon WF, Semba CP: Iliofemoral venous thrombosis treated by catheter-directed thrombolysis, angioplasty, and endoluminal stenting. *West J Med*, 1998, **168**: 277–279.
- 16)Sharafuddin MJ, Sun S, Hoballah JJ et al: Endovascular management of venous thrombotic and occlusive diseases of the lower extremities. *J Vasc Interv Radiol*, 2003, **14**: 405–423.
- 17)Bjarnason H, Kruse JR, Asinger DA et al: Iliofemoral deep venous thrombosis: safety and efficacy outcome during 5 years of catheter-directed thrombolytic therapy. *J Vasc Interv Radiol*, 1997, **8**: 405–418.
- 18)Kinney TB: Update on inferior vena cava filters. *J Vasc Interv Radiol*, 2003, **14**: 425–440.
- 19)Grossman C, McPherson S: Safety and efficacy of catheter-directed thrombolysis for iliofemoral venous thrombosis. *AJR Am J Roentgenol*, 1999, **172**: 667–672.
- 20)小川智弘, 星野俊一, 緑川博文 他: 下肢血栓性静脈炎に対する私の工夫: 深部静脈血栓症に対する間欠的機械マッサージ併用カテーテル血栓溶解療法の試み. *脈管学*, 2004, **44**: 17–20.
- 21)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.
- 22)Parsch H, Blattler W: Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *J Vasc Surg*, 2000, **32**: 861–869.
- 23)Schellong SM, Schwarz T, Kropp J et al: Bed rest in deep vein thrombosis and the incidence of scintigraphic pulmonary embolism. *Thromb Haemost*, 1999, **82** (Suppl 1): 127–129.
- 24)O’Sullivan GJ, Semba CP, Bittner CA et al: Endovascular management of iliac vein compression (May-Thurner) syndrome. *J Vasc Interv Radiol*, 2000, **11**: 823–836.
- 25)Arcasoy SM, Vachani A: Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med*, 2003, **24**: 73–91.
- 26)Porter JM, Moneta GL: Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. *J Vasc Surg*, 1995, **21**: 635–645.
- 27)佐戸川弘之, 星野俊一, 岩谷文夫 他: 血栓性静脈疾患の治療の進歩: 下肢深部静脈血栓症における外科治療 vs. 保存的治療法. *脈管学*, 1998, **38**: 631–635.
- 28)Cho JS, Martelli E, Mozes G et al: Effects of thrombolysis and venous thrombectomy on valvular competence, thrombogenicity, venous wall morphology, and function. *J Vasc Surg*, 1998, **28**: 787–799.
- 29)Elsharawy M, Elzayat E: Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomised clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2002, **24**: 209–214.
- 30)Singh H, Masuda EM: Comparing short-term outcomes of femoral-popliteal and iliofemoral deep venous thrombosis: early lysis and development of reflux. *Ann Vasc Surg*, 2005, **19**: 74–79.

Thrombolytic Effect of Catheter-directed Thrombolysis for Deep Vein Thrombosis

Naoto Yamamoto¹ and Kenichi Koyano²

¹Department of Surgery, Omaezaki Municipal Hospital, Shizuoka, Japan

²Department of Surgery, Social Insurance Hospital Hamamatsu, Shizuoka, Japan

Key words: deep vein thrombosis, catheter directed thrombolysis, intermittent pneumatic compression, percutaneous transluminal angioplasty, inferior vena cava filter

We herein describe the catheter-directed thrombolysis (CDT) treatment for deep vein thrombosis (DVT). Compared with the last venographic score, up to 72% lysis was archived on the next day of CDT. For a severe DVT like phlegmasia cerulea dolens, CDT may be indicated instead of conventional venous thrombectomy.

(J Jpn Coll Angiol, 2005, **45**: 1033–1040)