

重症急性肺塞栓症に対する積極的カテーテル治療の効果

山本 剛* 高木 啓倫* 亀山 幹彦* 林 明聡* 坪 宏一*
佐藤 直樹* 田中 啓治* 高野 照夫** 田島 廣之*** 隈崎 達夫***

要 旨：重症急性肺塞栓症例を積極的カテーテル併用群(血栓溶解, 破碎, 吸引の併用: n=30)と, 肺動脈内血栓溶解療法単独群(n=19)に分け, 血行動態と予後を比較。肺動脈収縮期圧は両群とも有意に低下, 低下率は併用群で有意に高かった(29% vs 14%, p=0.02)。積極的カテーテル併用治療は血栓溶解療法単独に比し強力な肺動脈圧低下効果を有し, ショックや高度右心不全例に対し, より有効である可能性が示唆された。(J. Jpn. Coll. Angiol., 2004, 44: 1-5)

Key words: Acute pulmonary embolism, Catheter intervention, Prognosis

序 言

重症急性肺塞栓症は, 致死の疾患の一つであり, 迅速かつ強力な治療が必要とされる。これまで血栓溶解療法が第一選択とされてきたが, 血栓溶解療法に抵抗性を示す重症例もしばしば経験する¹⁾。近年, 血栓破碎, 吸引術など新しいカテーテル治療法が開発され^{2~8)}, 重症例への有用性が期待されている。当施設においても選択的肺動脈内血栓溶解療法³⁾に加え, 血栓破碎および吸引術^{4,5)}を併用する積極的カテーテル治療を導入し, 良好な結果を得ている。今回われわれは重症急性肺塞栓症に対する積極的カテーテル併用治療の効果を, 従来からの血栓溶解療法と比較し, その有用性について検討した。

対象と方法

対象は1992年1月より2002年3月まで当院集中治療室に収容された肺塞栓症患者連続56例のうち, 慢性5例, 右心負荷を伴わない2例を除いた49例(男性15例, 平均58±14歳)である。ショックあるいは心臓超音波にて右心負荷を認めた例¹⁾を重症急性肺塞栓症と定義した。右心負荷所見は心尖部アブローチからの四腔像にて右室内径>左室内径を認めるものとした。

急性期治療として, 未分画ヘパリン静注を開始後に

肺動脈造影を行い, 続けて肺動脈内カテーテル治療を施行した。1992年から1997年は原則として肺動脈内血栓溶解療法を行い(1例は血栓吸引併用), 1998年以降は積極的カテーテル併用治療を行った(2例は肺動脈内血栓溶解療法のみ)。

肺動脈内血栓溶解療法³⁾は, 肺動脈内カテーテル先端よりチソキナーゼ(t-PA)あるいはウロキナーゼを, 血栓塞栓の範囲と量に合わせて選択的に投与した。投与量の上限はチソキナーゼ640万単位, ウロキナーゼ96万単位とした。積極的カテーテル併用治療では前述の肺動脈内血栓溶解療法に加え, 血栓破碎および吸引術を組み合わせで行った^{4,5)}。血栓破碎術は回転用 6 Fr K-PAピッグテールカテーテル(メディキット)を主肺動脈から中間肺動脈幹レベルにて手動回転させ, 中枢の閉塞性血栓を破碎させる方法で, 血栓吸引術は主肺動脈にロングシースを留置し, その中に経皮的冠動脈形成術用の 8 Fr JR4ガイディングカテーテルを挿入し, シリンジにて血栓を手陰圧吸引する方法とした。

血栓溶解薬の量, 破碎, 吸引術の選択は, 血栓塞栓の範囲と量, ならびに術後などの患者背景を考慮し, 術者が判断した。肺動脈圧および造影所見の改善を確認後に終了した。後療法として一時型下大静脈フィルター(1998年以降のみ)を留置のうえ, ヘパリン250単位/kg/日, ウロキナーゼ48万単位/日(フィブリノーゲン値を指標に増減)の持続静注を行い, 2~7日後に下肢静脈造影およびフォローアップの肺動脈造影を行っ

2003年3月27日受付 2003年11月17日受理

* 日本医科大学付属病院集中治療室

** 日本医科大学第一内科

*** 日本医科大学放射線科

た。ヘパリンより切り替えたワーファリンは、INR 2.0～2.5を目標として原則的に6カ月以上継続した。

今回対象を積極的カテーテル併用治療群30例(併用群)と、肺動脈内血栓溶解療法単独群19例(単独群)に分け、臨床背景、急性期血行動態、出血性合併症(2単位以上の輸血)および6カ月予後を診療録をもとに調査し比較検討した。なお、肺動脈圧はカテーテル治療の前後に測定した。

本研究における定量的項目は平均±標準偏差で表し、統計学的検討において2群間の比較にはStudentのt検定および χ^2 検定を用いた。危険率5%以下で有意差ありと判定した。

結 果

Table 1に示すごとく、背景因子の比較において、単独群では併用群に比し有意に年齢が高く(63±13歳 vs 50±12歳; $p=0.001$)、血栓性素因保有例が多かった(42% vs 13%; $p=0.04$)。性別、発症からの日数、院内発症、術後発症、悪性疾患、深部静脈血栓症、ショックの頻度は2群間において差を認めなかった。

Table 2に収容時血行動態と治療効果の比較を示した。収容時収縮期血圧、心拍数、動脈血酸素分圧(PaO_2)は2群間で差を認めなかった。治療前の肺動脈収縮期圧は両群とも平均55mmHgと高値を示していたが、急性期治療により肺動脈収縮期圧は併用群で平均38mmHgに、単独群で平均46mmHgまで有意に低下した($p<0.0001$)。その低下率は併用群で単独群に比し有意に高かった(29% vs 14%; $p=0.02$)。

Table 3に合併症、予後の比較を示した。輸血例は両

群とも約40%に認められ、恒久型フィルターは併用群で33%、単独群で16%に留置された。院内死亡率は併用群7%、単独群11%。また、6カ月以内の再発および死亡は併用群で3例、単独群で4例であったが、再発と肺塞栓症による死亡に限ると、併用群2例、単独群4例であり、有意差はないが併用群にて低頻度であった(7% vs 21%; $p=0.19$)。

考 察

近年、急性肺塞栓症に対する新しいカテーテル治療法が開発され、重症例への有効性が期待されている²⁻⁸⁾。今回の選択的血栓溶解、破碎および吸引術を組み合わせた積極的カテーテル併用治療の検討では、肺動脈内血栓溶解療法単独治療よりも強力な肺動脈圧低下作用を示していた。

新しいカテーテル治療はそれぞれ有効性が認められつつあるも、欠点も有している。肺動脈内血栓溶解療法^{3,6)}は血栓の分布と量に応じて用量調節できるため、全身投与法よりも良好な再開通率が得られるが、血栓溶解薬の禁忌例や無効例がしばしば存在する。血栓破碎術⁴⁻⁶⁾では、肺動脈中枢部の塊状血栓が破碎され、末梢部に再分布し循環動態が改善する。また、血栓溶解薬との接触面積が増大する利点をもつが、まれに遠位部塞栓が問題になる。血栓吸引術^{4,5,7,8)}は中枢部血栓を吸引除去できるだけでなく、破碎術後の遠位部塞栓も吸引できる。しかし、頻回の吸引を要した場合に貧血をまねく可能性がある。そこでわれわれは相加的および相補的な効果を期待し、血栓溶解、破碎および吸引術を併用する積極的カテーテル治療法を開発し

Table 1 Clinical characteristics

	併用群(n=30)	単独群(n=19)	p
年齢(歳)	50±12	63±13	0.001
男性	7(23%)	8(42%)	0.11
発症からの日数(日)	6±10	3.6±6.4	0.31
院内発症	14(47%)	11(58%)	0.44
術後発症	11(37%)	6(32%)	0.72
悪性疾患	5(17%)	2(11%)	0.55
血栓性素因	4(13%)	8(42%)	0.04
深部静脈血栓症	24(80%)	12(63%)	0.19
ショック	5(16%)	5(26%)	0.48

Table 2 Hemodynamics

	併用群(n=30)	単独群(n=19)	p
収容時収縮期血圧(mmHg)	118±30	101±34	0.08
収容時心拍数(回/分)	98±15	105±23	0.26
収容時PaO ₂ (mmHg)	57±8.4	61±12	0.37
治療前PAsP(mmHg)	55±15	55±23	0.96
治療後PAsP(mmHg)	38±11	46±19	0.21
PAsP(治療前-後)(mmHg)	17±9.0	8.6±10	0.03
PAsP低下率(%)	29±13	14±18	0.02

PaO₂ show the date of only patients inhaled room air (aggressive group; n=9, intra-pulmonary thrombolysis group; n=10).

PAsP : pulmonary artery systolic pressure

Table 3 Complication and prognosis

	併用群(n=30)	単独群(n=19)	p
輸血	12(40%)	8(42%)	0.88
恒久型下大静脈フィルター	10(33%)	3(16%)	0.21
院内再発	1(3%)	0	0.42
院内死亡	2(7%)	2(11%)	0.64
肺塞栓症による院内死亡	1(3%)	2(11%)	0.55
6 カ月再発	0	2	
6 カ月死亡	0	0	
肺塞栓症による死亡, 再発	2(7%)	4(21%)	0.19

た⁵⁾。

これまでもカテーテル併用治療の報告は認められるが^{6~8)}, 回転式ピッグテールカテーテルによる破碎術を含めた3者併用治療の検討はない。さらに併用治療による強力な肺動脈圧低下効果は, 発症から42日経過していた例にも認められたことや, 吸引術施行例のうち22%に器質化傾向の血栓⁹⁾が認められたことなどは, 血栓溶解薬に抵抗性を示す例に対して, 併用治療がより有効である可能性が示唆された。ただし, 治療効果の判定にカテーテル手技終了時の肺動脈圧を用いたため, 単独群での効果が十分に発揮される前に評価された可能性がある。さらに器質化傾向の血栓が認められたことに関して, 慢性肺塞栓症の急性増悪例が含まれていたことも考えられるが, 症状の推移が3カ月以内であること, 急性期治療に反応し十分な肺動脈圧の低下が得られていること, 完全に器質化した血栓で

はなかったことなどから, 慢性例は含まれていないと判断した。最近, 急性広範性肺塞栓症の突然死14例中, 13例に新鮮血栓と器質化血栓の両方が認められたとする報告がなされており興味深い¹⁰⁾。

当施設におけるカテーテル治療は, 血栓溶解療法の適応に準じ行ってきた。血行動態の保たれた右心負荷例に対する血栓溶解療法の適応についてはコンセンサスが得られていないが, 右心負荷例において高い死亡率および再発率が認められることから^{1,11)}, 当施設では右心負荷例を血栓溶解療法の適応と考えている。最近の右心負荷例に対するアルテプラーゼ・ヘパリン併用とヘパリン単独の無作為化二重盲検試験¹²⁾では, 30日以内の死亡率や再発率に差はなかったものの, 併用群では出血性合併症の増加なく, 血栓溶解薬による早期効果が認められたと報告されている。なお, 血栓溶解薬の投与経路に関して, 従来のt-PAよりも半減期の長

いmutant t-PAが近年開発されたため¹³⁾、血栓溶解療法単独の場合には経静脈的全身投与が選択されつつある。しかし、術後や脳血管障害後など出血性合併症が懸念される場合、血栓溶解療法の適応や投与量の決定に苦慮する。この点、血栓破碎、吸引術と併用し選択的投与を行う場合には、血栓溶解薬の用量調節が可能な利点を有する⁸⁾。

一時型下大静脈フィルターは、重症急性肺塞栓症の再発予防に有効性が期待されているデバイスである。今回、併用群の24例に使用され、1例のみフィルター抜去中に再発を生じたが、直ちに吸引術を行い改善した。しかし、フィルター非使用例でも入院中の再発はなく、一時型フィルターによる再発予防効果についてはさらなる検討が必要である。

カテーテル治療に伴う合併症について、併用群、単独群ともに輸血例が高頻度に認められた。術後発症など出血性合併症が懸念される症例も多かったが、血栓溶解薬の減量などカテーテル治療の利点が十分生かされておらず、留意が必要と考えられた。なお、血栓吸引術に伴う貧血は、徹底的な吸引をさけ、血栓溶解および破碎術をうまく組み合わせることにより回避可能である。経皮的心肺補助使用例を除いた最近の連続11例においては輸血例を認めていない。

今回、積極的カテーテル併用治療による予後改善効果は認められなかったが、併用群における6カ月死亡率は7%であり、対象の16%にショック例が含まれていたことを考慮すると比較的良好な成績と考えられた。最近の報告では¹⁴⁾、ショック例4%を含めた重症例の院内死亡率は8.8%とされている。なお、高度な肺高血圧が残存した場合の長期予後は不良とされるため^{11, 15)}、肺高血圧の遷延が危惧される著明な肺高血圧合併例や血栓溶解薬に抵抗性を示す症例には、カテーテル併用治療による積極的な降圧が有効である可能性が示唆される。今後これらを対象とした検討も必要と考えられた。

本研究の限界として、単独施設内の後向き研究であること、症例数が少ないことがあげられる。また、肺循環障害の指標には平均肺動脈圧を使用すべきであるが、今回欠損値の影響を除くため肺動脈収縮期圧で代用した。今後、臨床的有用性の評価として、生命予後の改善、入院期間や医療コストの比較などについても検討が必要である。

結 論

重症急性肺塞栓症に対する積極的カテーテル併用治療は、血栓溶解療法単独よりも強力な肺動脈圧低下効果があり、ショックや高度右心不全を合併した例に対しより有効である可能性が示唆された。

本論文の要旨は第43回日本脈管学会総会において発表した。

文 献

- 1) Kasper W, Konstantinides S, Geibel A et al: Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*, 1997, **30**: 1165-1171.
- 2) Uflacker R: Interventional therapy for pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol*, 2001, **12**: 147-164.
- 3) 田島廣之, 隈崎達夫, 川俣博志他: 急性肺動脈血栓塞栓症に対するt-PA動注血栓溶解療法—特に超選択的動注法について—. *脈管学*, 1998, **38**: 649-652.
- 4) 田島廣之, 隈崎達夫, 村田 智他: カテーテルの回転による急性塊状肺血栓の破碎治療—初期臨床経験—. *脈管学*, 2001, **41**: 217-219.
- 5) 田島廣之, 隈崎達夫, 村田 智他: 急性肺血栓塞栓症に対する新しい治療法の開発と臨床評価. *J Nippon Med Sch*, 2002, **69**: 463-467.
- 6) Fava M, Loyola S, Flores P et al: Mechanical fragmentation and pharmacologic thrombolysis in massive pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol*, 1997, **8**: 261-266.
- 7) 平松慎右, 荻原 篤, 北野義和他: 急性肺塞栓症に対するカテーテルによる破碎吸引療法. *J Cardiol*, 1999, **34**: 71-78.
- 8) 高梨 敦, 井上一郎, 井上敏明他: 急性肺動脈塞栓症に対するカテーテルを用いた血栓吸引療法の有効性と問題点. *脈管学*, 1996, **36**: 387-394.
- 9) 山本 剛, 笠神康平, 高山英男他: 血栓の色調からみた急性肺血栓塞栓症の臨床的特徴. *脈管学*, 2001, **41**: 207-211.
- 10) Ro A, Kageyama N, Tanifuji T et al: Histopathological study of pulmonary arteries in 14 autopsy cases with massive pulmonary thromboembolism. *Legal Med*, 2003, **5**: S315-S317.
- 11) Riedel M, Stanek V, Widimsky J et al: Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. *Chest*, 1982, **81**: 151-158.
- 12) Konstantinides S, Geibel A, Heusel G et al: Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with

- submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2002, **347**: 1143-1150.
- 13) 鈴木陽一, 多部田弘士, 大滝雅之他: E6010 (tissue plasminogen activator 誘導体) 単回静注が奏効した急性肺血栓塞栓症の 1 例. *日胸疾会誌*, 1997, **35**: 402-407.
- 14) Meneveau N, Ming LP, Séronde MF et al: In-hospital and long-term outcome after sub-massive and massive pulmonary embolism submitted to thrombolytic therapy. *Eur Heart J*, 2003, **24**: 1447-1454.
- 15) Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H et al: Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation*, 1999, **99**: 1325-1330.

Aggressive Interventional Therapy for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism

Takeshi Yamamoto*, Hiromichi Takagi*, Mikihiro Kameyama*, Meiso Hayashi*, Koichi Akutsu*, Naoki Sato*, Keiji Tanaka*, Teruo Takano**, Hiroyuki Tajima***, and Tatsuo Kumazaki***

* The Intensive and Coronary Care Unit, Nippon Medical School

** The First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

*** The Department of Radiology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

Key words: Acute pulmonary embolism, Catheter intervention, Prognosis

We assessed the potential benefit of aggressive interventional therapy compared with traditional thrombolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism. Acute hemodynamic changes and six-month clinical outcomes were estimated in consecutive 49 patients with angiographically confirmed acute massive and submassive pulmonary embolism (shock and/or right ventricular stress): 30 patients (Group A) who were treated by aggressive interventional therapy, i.e. percutaneous thrombectomy and fragmentation with local thrombolysis, and 19 patients (Group T) who were treated by intra-pulmonary thrombolysis. There were no differences between the two groups in gender, duration of symptoms, predisposing factors, shock and deep venous thrombosis. Pulmonary artery systolic pressure (PAsP) decreased significantly by treatment in both Group A and Group T (from 55 ± 15 to 38 ± 11 and from 55 ± 23 to 46 ± 19 mmHg, respectively, $p < 0.0001$). Reduction rate of PAsP showed greater in Group A than in Group T (29 vs. 14%, $p = 0.02$). During six-month follow-up period, event (recurrence or death due to pulmonary embolism) rate was 7% in Group A and 21% in Group T. These findings suggest that aggressive interventional therapy provides more powerful improvement of the hemodynamic situation, especially in high-risk patients threatened by right ventricular failure.

(*J. Jpn. Coll. Angiol.*, 2004, **44**: 1-5)