

静脈血栓塞栓症に対する診断と治療経験

佐戸川弘之¹ 猪狩 次雄¹ 佐藤 洋一¹ 高瀬 信弥¹ 渡辺 俊樹¹
若松 大樹¹ 佐藤 善之¹ 横山 齊¹ 矢尾板裕幸² 丸山 幸夫²

要 旨：深部静脈血栓症(DVT)では、カテーテル血栓溶解療法の早期血栓縮小効果は良好であり、教室では現在治療法の第一選択としている。下大静脈フィルターは、最近一時型、回収型の使用頻度が増加してきていたが、肺血栓塞栓(PE)の予防に有効で合併症もほとんど認められなかった。急性PEでも、血管内治療は有効であった。今後は発症後の治療の確立のみならず予防ガイドラインの妥当性の検証が必要と考えられた。(J Jpn Coll Angiol, 2007, 47: 105-110)

Key words: venous thrombosis, catheter-directed thrombolysis, inferior vena cava filter

はじめに

肺血栓塞栓症(pulmonary embolism: PE)およびその原因となる深部静脈血栓症(deep vein thrombosis: DVT)については本邦でも診断、治療、さらにその予防に関するガイドラインが作成され、ある程度診療体系が確立されてきたといえる。しかしそのエビデンスに関しては欧米の報告によるものが多く、必ずしも本邦の臨床に即していないこと、特に具体的な治療法等も各施設で異なっており問題点も少なくない。

急性DVTの治療として、従来教室では静脈うっ滞の強い重症例に対し、外科的血栓摘除術を施行していたが、1995年からはカテーテル血栓溶解療法(catheter-directed thrombolysis: CDT)を積極的に施行している。またPEに対しても血管内治療を主体に治療を施行してきた。1施設での経験で治療法に変遷があり、retrospectiveではあるが、現在の問題点を明らかにするために教室の静脈血栓症例の成績を検討し文献的考察を加え報告する。

対象および方法

1990年から教室で経験した発症後30日以内のDVT 331例。PEは32例を対象とした。DVTは男女比178：

153、年齢は25～89(平均 61 ± 19)歳。原因として明らかなものは外科手術63例、長期臥床51例、iliac compression 41例、悪性腫瘍45例、カテーテル留置35例、免疫疾患17例、血液凝固異常7例、血液疾患9例であった。慢性例の急性増悪、再発例は除外した。PE症例は男女比17：15、年齢は29～77(平均 58 ± 22)歳、危険因子として明らかなものは、悪性腫瘍7例、長期臥床6例、術後5例、外傷・骨折4例、血液凝固異常3例、肥満2例であった。PE例でDVTを合併した例は13例であったが、DVTの治療としてCDTや血栓摘除は行っていないため、DVT例の検討例からは除外した。DVTの診断は、初めはほぼ全例で静脈造影を施行していたが、最近は下肢の超音波と造影CTにより行っている。ただしカテーテル治療例では、治療時に静脈造影を施行し、カテーテル留置例では抜去時にも静脈造影を施行した。DVTでは、血栓摘除術、カテーテル血栓溶解療法(CDT群)、全身的な血栓溶解療法の群(iv-lysis群)に分け、下肢の静脈圧、下腿最大周径差の変化、さらに血栓の存在部位からvenographic severity scoreを算出し(VS score, Table 1)、その縮小効果について比較した。下肢静脈圧は足背静脈を穿刺し、安静仰臥位にて測定した。血栓の存在部位は下肢超音波および造影CTを治療前後に施行しスコアを判定した。さらに肺血流シンチでの変化、膝窩静脈の逆流について1年以上の

¹福島県立医科大学医学部心臓血管外科

²福島県立医科大学医学部第一内科

2006年2月27日受付 2006年9月5日受理

Table 1 Venographic severity score

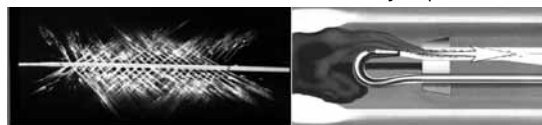
Lower extremity		Upper extremity	
IVC	10	Subclavian	8
Iliac	6	Axillary	4
Common femoral	4	Subtotal	12
Superficial femoral	10		
Popliteal	4		
Anterior tibials	4		
Posterior tibials	6		
Peroneals	6		
Subtotal	50		

遠隔期に計測評価を行った。

DVTに対する教室の治療方針としては、下肢腫脹が軽度で疼痛などを伴わない例にはウロキナーゼの全身的投与による血栓溶解療法(24万単位/日を漸減し1週間投与)、未分画ヘパリンの持続点滴、経口によるワーファリン投与を開始しPTINR1.5前後を目標とし投与した。流出路型で静脈うっ滞が高度のため症状が強い例で、発症10日以内の例、一般状態が良好な例には、以前は外科的血栓摘除術を選択し施行した。発症時期は原則として症状の発現時期からの日時としたが、超音波上で血栓の輝度が増強しすでに退縮しているものは除外した。1995年からはCDTを導入し、重症DVT例に対して治療を行った。CDTの方法は、多孔式のカテーテルをガイドワイヤー下に血栓範囲の静脈に挿入、ウロキナーゼ24万～48万単位をフラッシュで注入。その後カテーテルを留置し、連日ウロキナーゼの間歇的投与を行い続行した。さらに最近の6例では、血栓除去用カテーテル(Oasis, Boston Scientific社製)を用いてまず血栓除去を可及的に行い、そのうえでカテーテルを交換しCDTを行うようにした(Table 2)。CDTの継続は症状および周径差の改善を指標とし判断し、カテーテル留置3～7日目に静脈造影または造影CTを施行し血栓溶解の程度を評価した。CDTが1週間未満の例では、CDTのカテーテル抜去後引き続き末梢静脈からのウロキナーゼの全身投与を継続し、計1週間はウロキナーゼを投与するようにした。

PEの診断は、主に肺血流シンチや造影CT、カテーテル検査にて施行した。呼吸困難や胸痛などの症状が初発であり、経過を参考としたうえで、肺血流シンチでの血流欠損、体表面または経食道心エコー、肺動脈造

Table 2 Catheter-directed thrombolysis protocol



Catheter: multi-side hole (Pulse-spray / Fountain) plus rheolytic aspiration thrombectomy (- 2003)

Approach: puncture of femoral vein or direct insertion via saphenous vein

Drugs: ・ initial; pulse injection of Urokinase 240,000 - 480,000 U/100 ml saline over than 30 min.

・ 2nd; Urokinase 120,000 U × 2/day
Unfractionated heparin 10,000 - 20,000 U/day

Warfarin p.o.

Monitor: by duplex scanning and venography

影、造影CTにて肺動脈に血栓像を認めた例をPE例と診断した。急性PEで呼吸や循環症状の強いものには、治療を目的としたカテーテル検査を第一選択としている。カテーテルによる血栓吸引は7Frの右冠動脈用カテーテル(Judkins type)を用いて行い、血栓溶解療法として、術中にはウロキナーゼ48万～96万単位またはモンテプラゼ(Cleactor)80万～160万単位をカテーテルから血栓内へ注入し、その後肺動脈内へカテーテルを留置し数日間ウロキナーゼの48万単位/日の投与を継続した。

下大静脈フィルター(Vena Cava filter: VCF)は、症例ごとの適応の選択が必要であるが、原則として永久型では抗凝固療法禁忌、出血性合併症の危険性の高い例、肺血栓塞栓摘除術例、血栓量の多い浮遊血栓、再発を繰り返すPE例を挿入適応としている。さらに一時型は2001年から応用し、静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism: VTE)急性期のPE予防が必要な症例に使用している¹⁾。

統計学的検討はWilcoxon法および、カイ二乗検定を用い、 $p < 0.05$ 以下を有意とした。

結 果

(1) DVTの治療

1 治療方法

DVT例を部位別にみると(Table 3)、下大静脈から腸骨静脈型が60例(18%)、腸骨 - 大腿、腸骨 - 大

Table 3 Portions and treatments of deep vein thrombosis

Portions	No. of cases (%)	Treatments			
		iv-lysis*	CDT**	Thrombectomy	IVC filter***
SVC/IVC/IVC-iliac	60 (18)	53	5	2	22/5
Iliac/-femoral/-popliteal	185 (56)	140	24	21	26/11
Iliac/-popliteal	29 (9)	27	2	0	0
Iliac/-femoral	20 (6)	20	0	0	0
Tibials	20 (6)	20	0	0	0
Subclavian/Jugular	13 (4)	9	4	0	1/4

*: iv-lysis: peripherally intravenous thrombolysis, **: CDT: catheter-directed thrombolysis, ***: permanent type/temporary type

腿 - 膝窩型が185例(56%)とDVT全体でいわゆる中枢型が約3/4を占めていた。血栓除去手術は腸骨 - 下大静脈型で2例、腸骨 - 膝窩静脈型で21例に施行されていたが、CDTの導入がなされた1995年以降は施行されていなかった。CDT施行35例中31例は腸骨静脈領域であった。CDTのアプローチは、内頸静脈から逆行性にカテーテルが挿入されたのは2例のみで、大腿静脈直接穿刺6例、大伏在静脈経由が21肢、小伏在静脈2肢、上肢での上腕静脈が4肢であった。同時にVCFは23例に挿入されたが、そのうち最近の14例では一時型のものを挿入した。CDTは3~8(平均5.5)日施行されており、iv-lysis群とウロキナーゼ投与量および投与期間において差はみられなかった。

2) 治療成績

同時期のiv-lysis群36例と下肢のCDT群との治療効果を比較した。静脈の閉塞範囲をVS scoreでみると、全身投与群に比べ、CDT群では治療前平均17.8に比し治療後8.1と有意に改善していた。また、血栓吸引とCDTを行った群との比較で、CDT群との差は明らかではなかったが、血栓吸引併用では治療開始当日のscoreの改善が著明であった(Fig. 1)。下肢静脈圧および下腿周径差は治療後に両群間に明らかな差は認められず、1年以降の遠隔期のデータにも差は認められなかった。CDT施行における合併症としては、輸血等が必要となる重症の出血や出血性合併症は認められず、穿刺部位の血腫形成3例(9%)、発熱のために早期のカテーテル抜去が必要な3例(9%)が存在した。

治療後1年以上を経過した例でみると(Table 4)、肺血流シンチ上で遠隔期に陰影欠損の増加が認め

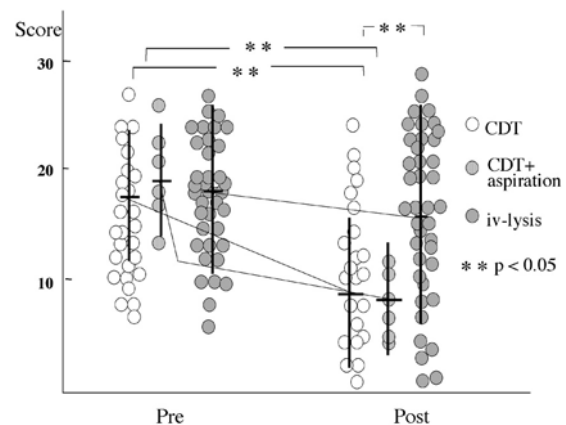


Figure 1 Changes of venographic severity score.

られたのは、CDT群では治療後1年で30例中3例(10%)、5年で12例中2例(17%)、iv-lysis群では1年で86例中9例(10%)、5年42例中5例(12%)であり両群間に有意差は認められなかった。また、膝窩静脈の逆流(立位での下腿ミルキングによる0.5秒以上の逆流波が存在したもの)を検討してみると、CDT群においては治療後1年で30例中5例(17%)、5年12例中2例(17%)、iv-lysis群において、1年で86例中17例(20%)、5年42中11例(26%)とCDT群で少ない傾向が認められたが有意差は認められなかった。

(2) PEの治療およびVCF

1) 治療方法と成績

急性PE 31例中ショックを伴った例は4例で2例は緊急血栓摘除術、1例はPCPS下のカテーテル治療で救命可能であった。しかしすでに心肺停止状態の1例

Table 4 Pulmonary perfusion defects and deep vein reflux

	Post-1 year	5 year	
New defects by pulmonary perfusion scintigraphy			
CDT	3/30 (10%)	2/12 (17%)	] ns**
iv-lysis	9/86 (10%)	5/42 (12%)	
Popliteal vein reflux by duplex scanning*			
CDT	5/30 (17%)	2/12 (17%)	] ns
iv-lysis	17/86 (20%)	11/42 (26%)	

iv-lysis: peripherally intravenous thrombolysis, CDT: catheter-directed thrombolysis, *: over than 0.5 second reflux time, **: ns: not significant

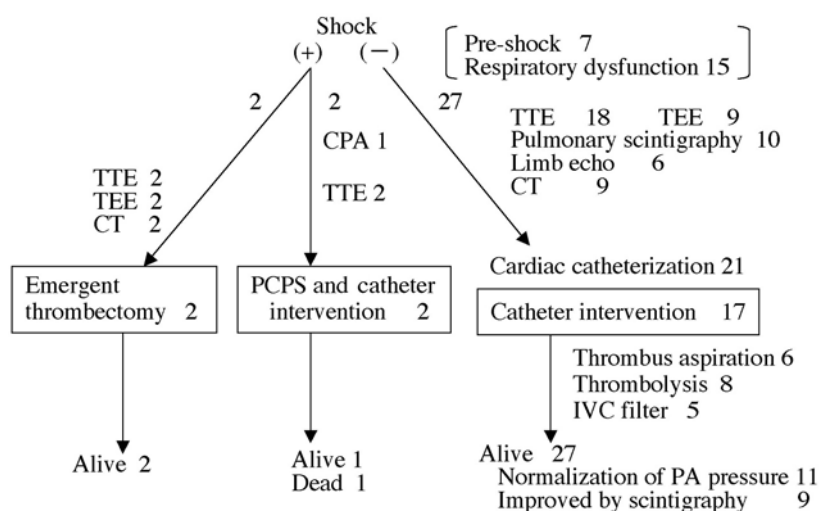


Figure 2 Diagnosis and treatments for acute pulmonary thromboembolism. TTE: trans-thoracic cardiac ultrasound, TEE: trans-esophageal cardiac ultrasound, CPA: cardiopulmonary arrest

は、PCPS挿入後カテーテル治療を施行したが救命できなかった。ショックを伴わない27例では、心臓エコーならびに造影CTを中心に診断を行うことが可能で、カテーテル検査を21例に施行できた(Fig. 2)。17例中カテーテル抜去時に肺動脈圧の正常化が認められたものは11例(65%)であった。

VCFは67例に69個挿入されていた。DVTの部位別では腸骨静脈領域以上の中枢型がほとんどであった(Table 3)。VCFの内訳は永久型が49個(Greenfield titanium 12, Vena Tech 18, Günther Tulip 19)で、腎静脈分岐より中枢側に挿入した例は11例(22%)であった。挿入の理由としては浮遊性血栓23例、PEの既往7例、

PEに対する手術またはカテーテル治療6例、抗凝固療法禁忌5例、周術期のDVT合併5例、肺高血圧1例、一時型挿入後で遺残血栓のため永久型に移行した例が2例であった。一時型では20例に20個挿入され、Antheor 12, Neuhaus Protect 7, Tempofilter II 1例であった。挿入理由はDVTの血管内治療12例、DVT合併骨盤内手術4例、DVT合併の出産2例、PE合併胸郭出口症候群の手術1例、二次PEの予防1例であった。

2) VCFの成績

永久型VCF挿入時の合併症としては軸変位が2例、1例に腎静脈への楔入がみられたのみであった。永久型は最長14年2カ月(平均4年5カ月)、追跡率は89%

で、遠隔期の合併症は7年後に後腹膜血腫を生じ開腹止血術を施行した1例が存在した。遠隔死亡は悪性疾患による14例、脳出血1例、大動脈解離1例、心不全1例を認めた。major PEの再発はなかったが、protein C欠損症の1例で肺血流シンチ上血流低下を認めた。

一時型VCFにおいては、留置期間は4~10(平均6)日で、フィルターに大きな血栓が捕捉された例はなく、挿入時の合併症は穿刺部の血腫形成1例、発熱2例を認めたのみであった。挿入中のPE再発は明らかな例はなかった。一時型VCF挿入例の遠隔追跡は1~7年(平均3年1カ月)で死亡例はなく、新たなPE再発、DVTの再発増悪例は認められていない。

考 察

急性PEやDVTは最近日本でもその発生頻度の増加が指摘されており²⁾、特に急性PEの重症例は致死になることもある。そのため、その治療、特に予防の重要性が認識され、静脈血栓塞栓症に対する予防ガイドラインがいくつかの学会が中心となり2004年に作成された³⁾。さらに同年4月には肺血栓塞栓症予防管理料が医療保険適用とされ全国的な取り組みが始まっている。

DVTが発症してしまった場合、その治療目標は下肢の静脈うっ滞の改善とPE予防である。DVTには従来血栓摘除術が施行されてきたが、1990年代初めにカテーテル血栓溶解療法が施行されその有用性が強調されてきた⁴⁾。実際、本邦のサーベイでも外科手術は2002年で4%にしか行われておらず、カテーテル治療の頻度が増加してきている⁵⁾。外科的血栓摘除術は、早期に確実に血栓除去が可能で、静脈うっ滞症状を軽減できる手段として必要な手技である。しかし侵襲も少なくなく、症状が軽減しても、病変部位の再閉塞も少なくない。以上の理由からカテーテル治療が行われてきていると考えられる。CDTは発症後亜急性期から慢性期でも積極的に施行している報告も認められるが⁶⁾、教室の検討では発症2週間以降は血栓が硬化器質化してくるため、できるだけ早期(7~10日以内)の症例を適応としている。CDTにおいては本邦ではウロキナーゼが使用されるが、薬剤による血栓溶解効果と薬液のジェット状フラッシュによる機械的效果を狙っている。しかし、欧米での報告量に比べ⁷⁾、本邦では保険上使用量がかなり限定されており、最近PEに適用となったt-PA製剤もDVTには使用できない。教室ではウロキ

ナーゼの薬理作用を考慮し、1日に2回朝夕の間欠的投与としている。Ogawaら⁸⁾は、CDTにさらに空気マッサージを併用することで、より良好な血栓溶解効果が得られることを報告している。このようにCDTは、DVT発症早期の血栓溶解に極めて有効と考えられるが、自験例では遠隔期のPE発生率、深部静脈の逆流発生阻止に明らかな有効性は示されず今後前向き試験など検討が必要と考えられた。

DVTの際のPE予防としては、VCFは有力な治療手段である。歴史的には、1960年代にMobin-Uddin umbrella filterが使用されて以降種々のフィルターが工夫開発され、現在では細径のカテーテルにより、侵襲も少なくほとんど合併症もみられず挿入可能となった。さらに、回収型および一時型のフィルターが本邦でも1998年から使用できるようになった。永久型VCF挿入例における血栓形成やDVT再発の増加が指摘されており⁹⁾、急性期以後は取り除ける回収型や一時型VCFの使用が望ましい。現在一時型VCFの適応としては、DVT早期の浮遊血栓、DVT血栓除去および血管内治療時、

DVT合併の他疾患の手術周術期、下大静脈、腹腔内静脈を圧迫する腹部腫瘍の周術期、PE急性期の二次再発予防¹⁾があげられる。今後は一時型フィルターの使用はますます増加してくるであろうが、回収型の回収率は100%でないことや、カテーテル型では捕捉血栓に対する処置の問題等があげられており、挿入中の管理法、合併症への対策等の確立が望まれる。

急性PEに対しては、循環虚脱例ではいかに早期の診断および循環補助が可能となるかが、救命への鍵となる。本邦でも治療のガイドラインが作られているが¹⁰⁾、当院では外科と内科との共同で治療を行い、まずカテーテル治療を選択するが、右室および右房内にも血栓が認められた場合血栓摘除術の適応としている。

おわりに

教室の静脈血栓塞栓症に対する治療とその成績について述べた。今後は発症後の治療の確立のみならず予防ガイドラインの妥当性の検証が必要と考えられた。

文 献

- 1) 佐戸川弘之, 横山 斉: 腹部外科領域における interventional radiologyの応用: 最新の知見5. 一時的下大静脈フィルターによる肺塞栓症の予防. 日外会誌, 2004, 105: 369-373.

- 2) 佐戸川弘之, 星野俊一: 深部静脈血栓症 - 肺血栓塞栓症, エコノミークラス症候群の原因として - わが国における頻度 最近の動向. カレントセラピー, 2002, 20: 338-342.
- 3) 予防ガイドライン作成委員会: 肺血栓塞栓症 / 深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン, メディカルフロントインターナショナルリミテッド, 東京, 2004.
- 4) Molina JE, Hunter DW, Yedlicka JW: Thrombolytic therapy for iliofemoral venous thrombosis. Vasc Surg, 1992, 26: 630-637.
- 5) 八巻 隆, 平井正文, 太田敬他: 深部静脈血栓症 - 本邦における静脈疾患に関するSurvey VII - . 静脈学, 2004, 15: 79-85.
- 6) 山田典一, 中野 超: カテーテル血栓溶解療法. 静脈学, 2001, 12: 95-105.
- 7) 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.
- 8) Ogawa T, Hoshino S, Midorikawa H et al: Intermittent pneumatic compression of the foot and calf improves the outcome of catheter-directed thrombolysis using low-dose urokinase in patients with acute proximal venous thrombosis of the leg. J Vasc Surg, 2005, 42: 940-944.
- 9) Decousus H, Leizorovicz A, Parent F et al: A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med, 1998, 338: 409-415.
- 10) 急性肺血栓塞栓症. 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. Circ J, 2004, 68(Suppl. IV): 1088-1105.

Diagnosis and Treatments for Venous Thrombosis

Hirono Satokawa,¹ Tsuguo Igari,¹ Yoichi Sato,¹ Shinya Takase,¹ Toshiki Watanabe,¹
Hiroki Wakamatsu,¹ Yoshiyuki Sato,¹ Hitoshi Yokoyama,¹ Hiroyuki Yaoita,² and Yukio Maruyama²

¹Department of Cardiovascular Surgery, Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima, Japan

²First Department of Internal Medicine, Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima, Japan

Key words: venous thrombosis, catheter-directed thrombolysis, inferior vena cava filter

Patient on catheter-directed thrombolysis (CDT) showed more thrombolysis effect than those with peripherally intravenous thrombolysis in acute phase deep vein thrombosis. Therefore CDT should be selected as the first choice of treatment. Inferior vena cava filters -removal and temporary types are frequent use of late- were effective for the prevention of pulmonary thromboembolism (PE). For acute PE, the endovenous treatment was also quite useful. However further examination is needed to establish better treatment and to verify the adequacy of the guideline.

(J Jpn Coll Angiol, 2007, 47: 105-110)