

急性肺塞栓 Acute Pulmonary Embolism (Review Article)

NEJM, March 6, 2008

西伊豆早朝カンファランス 2008. 3 仲田

< review を読む前の予備知識： 止血 (hemostasis) まとめ >

西伊豆早朝カンファランス H20.3 仲田

1. 血小板プラグ形成

血管損傷があると出血を止めるためまず血小板が plug を作る。

血小板の最も強い activator は collagen と thrombin である。血管損傷により血管内皮下の matrix 内の collagen が露出する。これは血小板を活性化し adhesion aggregation を起こす。また血小板は phosphatidylserine などを通じて clotting cascade を活性化する。

血小板減少では粘膜出血が起こるが血腫や関節出血はおこらない。

血腫や関節出血は凝固系障害で起こる。

2. 凝固カスケード (clotting cascade)

凝固系 (coagulation pathway) は外因系と内因系に分かれる。

外因系は血管損傷部で血液が tissue factor(thromboplastin)に接触すると活性化される。

DIC は大量の tissue factor の存在により始まる。

一方、内因系は血液がマイナスに荷電した表面 (カオリン、シリカ、セライト) に接すると活性化する。凝固開始に最も重要なのは外因系であり tissue factor(TF)と、因子が活性化した a の反応で、これにより微量の thrombin が形成されるとこれが内因系を活性化して thrombin の増幅生産が始まる。

最近、米国の救急病院や野戦病院で大量出血に対し recombinant a 因子輸液が行われるようになった。凝固の最初の因子を輸液して凝固系を活性化させ輸血量を減らそうというものである。

TF- a の複合体は 因子を活性化する。さらに X 因子は thrombin を生じ、thrombin は fibrinogen を fibrin に変えて血栓 (clot) が生ずる。

Prothrombin time(PT)は外因系(から まで)と共通経路(X から thrombin を経て fibrin 形成まで)の時間を見ている。ここでは 、 、 が関与する。ワーファリンはビタミン K

依存性の (prothrombin)、 、 を阻止するから PT はワーファリンの効きめを見るのに良い。なお INR は患者の PT をコントロールの PT で除したものである。

内因系は X の活性化に始まり 、 、 などを経て X 因子を生じ、ここから外因系との共通経路 (common pathway) となる。

APTT は内因系と共通経路の時間をみている。APTT は 以外すべての因子が関与する。

凝固を終了させる因子の一つは antithrombin(以前は antithrombin と言われた)である。AT (antithrombin) は血管壁のヘパリノイドと複合体を作り、凝固カスケードのほとんどの酵素、とりわけ thrombin を中和する。

ヘパリン(ヘパリンの中でも pentasaccharide 部分)も AT と結合して複合体を作り a や thrombin と拮抗して凝固を防ぐ。

従来の高分子ヘパリン(分子量 5000 以上)は a と thrombin の不活化をするが、低分子ヘパリン(分子量 5000 以下)は分子が短いために a のみ不活化し thrombin は不活化しない。APTT 延長作用は特に抗 thrombin 作用に影響され出血と相関する。だから低分子ヘパリンは APTT を延長せず出血を助長しない。

DIC は血管内皮細胞障害で大量の tissue factor(thromboplastin)により大量の thrombin が産生されるとこれを中和する AT (antithrombin) が圧倒され thrombin が全身に散布され fibrin が沈着して臓器の虚血を起す。

DIC では血小板減少、PT 延長、APTT 延長、FDP 増加、D-dimer 増加する。治療は血小板輸血、新鮮凍結血漿や cryoprecipitate 輸血による凝固因子補充、そして凝固を止めるためにヘパリン投与を行うが AT (antithrombin) 値が正常でないとヘパリンは機能しない。

.....

急性肺塞栓 Acute Pulmonary Embolism (Review Article)

NEJM, March 6, 2008

西伊豆早朝カンファランス 2008. 3 仲田

著者 : Victor F. Tapson, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA

肺塞栓は下肢深部静脈血栓より起こり症状は無症状から即死まで幅が大きい。慢性になると post-thrombotic syndrome と chronic thromboembolic pulmonary hypertension がある。急性肺塞栓で治療した者は下肢深部静脈血栓の者に比べ 4 倍、翌年死亡しやすい。

1 . 疫学と病態生理

血栓は主に下腿深部静脈（特に venous valve pocket）に発生したあと、膝窩静脈より近位へ進展しそこから肺塞栓が起こる。肺塞栓患者の 79%は下肢の深部静脈血栓がある。ない場合は血栓すべてが剥がれて塞栓を起こした可能性がある。逆に下肢近位深部静脈血栓の 50%位までで肺塞栓が起こる。

肺は肺動脈と気管支動脈の 2 つの動脈支配がある為、肺梗塞は普通起こらない。

急性肺梗塞では解剖学的閉塞が病態の主因であるが血小板からのセロトニンにより ventilation-perfusion mismatching を起こすかもしれない。右室負荷が増すにつれ右室拡張、機能不全、右室虚血を起こし死に至る。

アジアでは肺塞栓は稀であるが米国では登録患者 1000 人に 1 人の年間発生がある。米国では年間 30 万人が急性肺塞栓で死亡しているが剖検まで分からないことが多い。

2 . 危険因子

a) 後天的危険因子

人工股関節置換、膝関節置換、大腿骨頸部骨折手術、癌手術、外傷、脊髄損傷などで thromboembolism は起こりやすい。長時間の空、または陸の旅行、座業で起こる。

パソコンの前で長時間座って起こる場合を eThrombosis という。加齢も明らかな危険因子であり 40 歳を過ぎると増加する。抗リン脂質抗体は thrombosis と反復性流産を起こす。

b) 遺伝疾患

ProteinC, proteinS, antithrombin 欠乏は血栓のリスクを増す。Factor Leiden は proteinC に拮抗するが thrombophilia の最も多い遺伝性 risk factor である。

Virchow の DVT リスク古典的三徴は鬱滞 (stasis)、静脈損傷(venous injury)、過凝固 (hypercoaguability) である。

3 . 診断

a) 臨床症状

下肢痛、温感、腫脹は下肢静脈血栓診断の鍵となる。肺塞栓患者は呼吸困難、胸痛が突然あるいは数日から数週間で起こる。胸膜痛 (pleuritic chest pain)、喀血は肺梗塞で多く小さな肺末梢血栓で起こり pleural rub(胸膜摩擦音)が見られる。

咳、動悸、フラフラ (light headedness)、発熱、喘鳴、ラ音、頻呼吸、頻拍もあるが特異的ではない。

肺塞栓による肺高血圧で頸静脈怒張、P2 音亢進、right-sided gallop、right ventricular liftが見られる。

Massive pulmonary embolism では突然の syncope あるいは near syncope、低血圧、低酸素血症、electromechanical dissociation、心停止が見られる。

b) 予備試験、試験前確率

病歴、理学所見、ECG、胸部 X 線、血ガスなどを調べる。ECG では acute core pulmonale (S1、Q3、T3)、右脚ブロック、肺性 P 波、右軸偏位などが massive embolism で見られることがあるが特異的ではない。胸部 X 線はあまり役に立たない。突然の説明できない低酸素血症は肺塞栓を疑う。

D-ダイマー (cross-linked fibrin の誘導体) は venous thrombosis、pulmonary embolism を示唆するが、感染、癌、外傷やその他の炎症でも上昇する。

ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) based D-dimer test は感度が優れる (96 から 98%)

c) 肺塞栓を疑った時の prediction score

Canadian (Wells) Prediction Score

- ・ DVT の症状がある 3.0
- ・ 他の診断より肺塞栓が疑わしい 3.0
- ・ 心拍 100 以上 1.5
- ・ 4 週以内の手術あるいはベット安静 1.5
- ・ DVT か PE の既往 1.5
- ・ 喀血 1.0
- ・ 癌 1.0

Total score

- ・ 2点未満：低い試験前確率 (pretest probability)
- ・ 2点から6点：中等度の試験前確率
- ・ 6点より上：高い試験前確率

Well の 2 分スコア (Dichotomized Wells score)

- ・ 4点以下：PEの可能性は低い
- ・ 4点より上：PEの可能性は高い。

試験前確率 (pretest probability) が低いか、中等度の場合で D-dimer が陰性であれば DVT や PE の可能性は低く画像診断は不要である。確率が高ければ D-dimer が陽性だろうと陰性だろうと画像診断を行うべきである。

とくに massive acute pulmonary embolism でトロポニンが上昇することがある。
肺高血圧による右室不全で BNP が上昇することがある。

d) 画像診断

造影 CT は ventilation-perfusion scanning よりもスピード、血管以外の構造も見えることから venous thrombosis の確認に優れる。腎不全がある時は造影剤による腎障害に注意。

造影 CT、とくに spiral CT は肺動脈の main, lobar, segmental artery の血栓発見の感度、特異度が最も高い。造影 CT で肺塞栓が疑われたら治療は必須である。

Spiral CT arteriography の感度は 83% であるが CT venography の追加で 90% になり両者の併用で診断精度は上昇する。

心肺疾患がない場合、ventilation-perfusion scan は肺塞栓に診断的である。

急性肺塞栓の試験前確率が低いか中等度で、D-dimer 陰性、かつ ventilation-perfusion scan が陰性ならそれ以上の検査、治療は不要である。

最近、胸部 MRI に続く MR venography で DVT、PE が診断できるというスタディがある。エコーで PE が確認できることがある。心臓から肺へ移動する血栓がわかることがある。

4. 治療

a) 抗凝固療法

DVT がある時はかなりの痛み、腫脹がある時以外ベット安静は勧められない。

しかし PE の時は、そうすべきかはっきりしない。PE が診断されたら 24 時間から 48 時間の安静が推奨されることが多い。外来での DVT にたいする低分子ヘパリン治療はすでに確立されたが PE に対してはデータが十分でない。

肺塞栓が診断されたら低分子ヘパリン (フラグミン、ローヘパ、クリパリン、ローモリン、クレキサン)、pentasaccharide fondaparinux (アリクストラ)、または標準の未分画ヘパリン

ン（ヘパリン、ノボヘパリン、カプロシン）を禁忌がない限り開始すべきである。
これらは thrombolytic ではないが、fibrinolytic system が拮抗されずに機能するようにする。 PE の可能性が高ければ画像診断の前でも抗凝固治療を開始する。

ワーファリンは治療第 1 日から開始する。

低分子ヘパリン、アリクストラ、未分画ヘパリンは最低 5 日間継続し INR が治療閾（2.0 から 3.0）に連続最低 2 日間続くようにする。

標準的な未分画ヘパリンの場合、APTT がコントロールの 1.5 倍から 2.5 倍になるまで 6 時間毎 APTT を計測する。

低分子ヘパリンとアリクストラの方が、未分画ヘパリンよりも利点が多い。

皮下注で APTT のモニターも不要でありまた heparin induced thrombocytopenia も少ない。ただ極端な肥満者（150kg 以上）極端な痩せ（40kg 以下）妊婦、腎不全患者では、低分子ヘパリン使用時、anti-factor a の計測が必要かもしれない。

アリクストラは重症腎不全（creatinine clearance<30ml/m）では禁忌である。

DVT あるいは肺塞栓に対する randomized trial では低分子ヘパリン（フラグミン、ローヘパ、クリパリン、ローモリン、クレキササン）あるいは fondaparinux（アリクストラ）が推奨される。DVT に対しては未分画ヘパリンよりも低分子ヘパリンが優れる。欠点はコストが高いことである。

一過性リスクのある患者では治療は 3 ヶ月から 6 ヶ月行うがリスクが高い時はそれ以上続ける。D-dimer が高いと再発しやすいので治療続行の決定に D-dimer が役立つ。

Heparin-induced thrombocytopenia で thrombosis を伴う場合、direct thrombin inhibitor (argatroban: ノバスタン) による治療を行う。血小板が正常になるまでワーファリンを開始してはならない。ワーファリンにより thrombosis の悪化、venous limb gangrene、warfalin-induced skin necrosis を起こす。

経口の thrombin inhibitor (dabigatran)、経口抗 a 阻害剤 (rivaroxaban, apixaban)、静注可逆性抗 a 阻害剤 (biotinylated idraparinux) などが phase 3 に入っている。

b) 下大静脈フィルター設置

下大静脈フィルターの適応は、抗凝固療法が禁忌の時、抗凝固療法中に大出血がおこるような時、適切な治療にも関わらず血栓が反復する時、である。

下大静脈フィルターは PE を減らすかもしれないが DVT 発生は助長し全体の生存率は改善

しない。後で回収できるフィルター (retrievable filter) もある。

c) massive pulmonary embolism の治療

PE が massive に起こると右室不全から左室不全を起こし生命を脅かす。低血圧に対し生食は注意して使え。このような場合の昇圧剤 (ドパミンなど) の効果はよくわかっていない。

d) 線溶療法 (thrombolytic therapy) の合併症

一般に認められた線溶療法の適応は心原性ショックを伴う PE である。PE で右室不全を起していてもまだ低血圧でない場合の線溶療法の可否はまだはっきりしない。

t PA 急速静注が一般的に行われる。線溶療法の最大の合併症は脳出血であり 1% から 3% で見られる。後腹膜出血、消化管出血、手術創出血もある。

カテによる pulmonary embolectomy も考慮する。線溶療法が成功しなかった場合手術的 pulmonary embolectomy も行われるが、このような患者では死亡リスクも高い。右室塞栓手術についてはデータがない。

e) 予後

急性肺塞栓の 3 ヶ月後死亡率は 15 から 18% である。来院時既にショックである場合、多くは 1 時間以内に死亡する。

f) 予防

ヘパリン、低分子ヘパリン、fondaparinux(アリクストラ)、ワーファリン、foot pump などの予防策は有効であるが、使用されていないことが多い。下肢の mechanical prophylaxis(foot pump, 弾性ストッキングなど)より抗凝固療法の方が有効である。

人工股関節、人工膝関節手術の後、予防策なしでは DVT 発生は 50% 以上である。

人工股関節、人工膝関節、外傷、脊髄損傷の 4 疾患では従来の未分画ヘパリンよりも低分子ヘパリンが DVT 予防に優れる。Fondaparinux(アリクストラ)も有効である。

腹部手術などでは従来のヘパリンでも十分だろうが低分子ヘパリンを考慮してもよい。

新規内科入院患者で venography を endpoint とした場合、DVT 予防策なしでは DVT 発生は 15% にまで及ぶ。Randomized trial では、enoxaparin(クレキサン)、dalteparin (フラグミン)、fondaparinux(アリクストラ)はプラシボに比べ DVT 予防に有効であった。

内科入院患者では enoxaparin (クレキサン) 1 日 1 回投与はヘパリン 8 時間毎と同様の効果があった。クレキサン 7 日から 10 日投与群よりも 38 日投与群の方が DVT 予防により効果があった。

腎不全患者では低分子ヘパリンは減量するか従来のヘパリンを使用すべきである。

g)妊娠と急性肺塞栓

妊娠中、分娩後、ホルモン治療中の女性は DVT を起す可能性が高い。

分娩後は、妊娠中よりも DVT の危険は 5 倍、PE の危険は 15 倍になる。

低量の経口避妊薬は DVT の危険を 2 倍から 5 倍に増やす。

妊娠中といえども必要なら造影 CT やシンチの使用を躊躇すべきでない。

治療は一般の DVT、PE の時と同じである。生命に関わるときは妊娠していても抗凝固療法の開始をためらうべきでない。

長期の抗凝固療法の場合、ワーファリンは催奇性があるので低分子ヘパリンを使用すべきである。

まとめ

- 1 . 塞栓の 8 割に DVT がある。
- 2 . 肺動脈と気管支動脈、2 つの動脈支配の為、肺梗塞は普通起こらない。
- 3 . パソコンの座業で起こる DVT を eThrombosis という。
- 4 . DVT 診断の鍵は下肢痛、温感、腫脹。
- 5 . PE 診断は突然の DOE、胸痛。Massive なら突然の失神、低酸素血症、低血圧。

- 6 . 肺梗塞では胸膜痛、喀血、胸膜摩擦音 (pleural rub)。
- 7 . 肺塞栓による肺高血圧で頸静脈怒張、P2 亢進、ギャロップ、RV-lift。
- 8 . PE の ECG は S1Q3T3、右脚ブロック、肺性 P 波、右軸偏位。
- 9 . D-dimer は感染、癌、外傷などでも上昇する。
- 10 . Prediction score で DVT、PE の可能性低くて D-dimer 陰性なら画像診断不要。

- 11 . 造影 CT は PE の感度、特異度に優れる。PE 疑ったら造影 CT 躊躇するな！
- 12 . 造影 CT で PE 疑ったら治療は必須。
- 13 . PE は低分子ヘパリン、アリクストラ、未分画ヘパリンのどれかを最低 5 日継続。
- 14 . 第 1 日からワーファリン併用。INR2.0 から 3.0 になるように。
- 15 . ワーファリンは 3 ヶ月から 6 ヶ月、必要に応じて延長、D-dimer をフォロー。

- 16 . 低分子ヘパリンとアリクストラの方が未分画ヘパリンよりも有用。
- 17 . 低分子ヘパリンは皮下注で APTT モニターも不要。但し腎不全に注意。
- 18 . アリクストラは重症腎不全に禁忌。
- 19 . PE で心原性ショックの時は t PA。
- 20 . 内科入院患者で DVT 予防にクレキササン 1 日 1 回投与を 1 ヶ月位。
- 21 . ワーファリンは催奇性がある。