

肺塞栓 (総説) NEJM, July 7, 2022

付けたり: 浮世絵と印象派、オデュッセイア

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 2022.7 仲田和正

Pulmonary Embolism (Clinical Practice)

著者

• Susan R. Kahn, M.D.

Lady Davis Institute at Jewish General Hospital, McGill University, Montreal

• Kerstin deWit, M.B., Ch.B., M.D.

The Department of Emergency Medicine, Queen's University, Kingston, ON, Canada

NEJM, July 7, 2022 の総説がカナダの医師による肺塞栓 (PE: pulmonary embolism) でした。この辺の話題は進歩が極めて速いので油断がなりません。今回、この総説で怪訝に思ったのは造影 CT のハードルの高さでした。

肺塞栓検査の流れの最大のポイントは次の通りです。

まず「直感」により肺塞栓の可能性が < 15% と見積もったら、PERC (Pulmonary Embolism Rule-out Criteria) 8 項目を確認、全て陰性なら肺塞栓の可能性はなく CT は行いません。しかしもし PERC が 1 項目でも陽性なら、次に 4 つの評価ツール (Wells score、revised Geneva score、simplified Geneva score、YEARS items) のどれか 1 つを選んで数え、それと D-dimer を併せて使用することで肺塞栓を否定、造影 CT を大幅に減らせると言うのです。肺塞栓疑いの患者 20 人に 1 人しか本当の肺塞栓はいないのです。

治療は高リスク患者 (ショック, BP ↓) は TPA を、中リスク (RV 負荷, BNP/troponin ↑) と低リスクは DOAC, ワーファリン, 低分子ヘパリンです。外来フォローで良いかどうかは Hestia score、PESI score で決めます。

NEJM 総説「肺塞栓」の最重要点は次の 10 点です。

- ① PE 確定は造影 CT! 被曝 20mSv (自然被曝 2.4mSv)。若年者は SPECT で被曝 ↓
- ② PE 誤診多い。治療抵抗呼吸困難は PE 疑え。疑い患者の 1/20 人 PE。3M 内 2 割死亡
- ③ 症例: 肺塞栓リスク $\geq 15\%$ → Wells score 等 + D-dimer ($N \leq 1,000\text{ng/ml}$) → 画像、治療
- ④ PE 可能性 < 15% 時、PERC 0 → PE 否定、画像不要。PERC ≥ 1 → Wells 等 + D-dimer
- ⑤ PERC ≥ 1 → 確率スコア (Wells, revised Geneva, simplified Geneva, YEARS) + D-dimer

- ⑥ 高リスク患者 (ショック, BP ↓) → TPA, 中リスク (RV 負荷, BNP ↑, troponin ↑) → DOAC, ワーファリン
- ⑦ 低リスク (BP →, RV 負荷 -, BNP/troponin →) → Hestia/PESI 陰性 → 外来で DOAC/ワーファリン
- ⑧ 第 1 選択 DOAC、妊婦・担癌は低分子ヘパリン、腎・肝障害・抗リン脂質はワーファリン
- ⑨ 抗凝固薬 3M 継続, リスク考慮し延長。女性: HERDOO2 使用, 癌や抗リン脂質, 男性は継続
- ⑩ 下大静脈フィルターは抗凝固薬使用時推奨しない。抗凝固薬禁忌の時のみ

1. PE 確定は造影 CT！被曝 20mSv(自然被曝 2.4mSv)。若年者は SPECT で被曝↓

以前、中年男性が東京から数時間運転して西伊豆に到着、海岸の露天風呂に入浴した直後、ショック、チアノーゼ、CPA となり救急車で搬入されました。皆総がかりで即座に CPR、慌ただしくモニター装着、ルート確保(さるもちょうしんがすき:酸素、ルート、モニター、超音波、心電図、血ガス、胸部 X 線)、ROSC(自発循環再開)となりました。到着して 2, 3 分後、心エコーで右室が D-shape に拡大、左室圧迫を確認して肺塞栓と確定、第 3 次病院にヘリ転送しました。この方は社会復帰し、後でお礼に来られました。小生は周囲でオロオロしていただけですが、当院の内科医達の実力に圧倒されました。

なお肺塞栓の ECG は小生、「おとうさん(THI)、ひと夏(I Summer)ありがとう(IIIQ)」と覚えております。III 誘導で陰性 T 波、I 誘導で S、III 誘導で Q が出ます。ただ滅多にそんな典型的な心電図は見られません。

肺塞栓(PE、pulmonary embolism)の確定診断は普通、胸部造影 CT で行ない、その陽性的中率(陽性の時、真に陽性の確率)、陰性的中率(陰性の時、真に陰性の確率)は高いのです。造影 CT の偽陽性率 5%。CT で正常の診断でも 3 ヶ月後に 1.2%は静脈血栓診断されます。

しかしこの総説によると胸部造影 CT は被曝、高価格、施行までに時間がかかるなどの問題があり可能なら極力、造影 CT は避けたいと言うのです。
若年者なら ventilation-perfusion single -photon -emission CT(SPECT)なら被曝がすくないそうです。ただしその診断確度は確立されていません。

小生だったら肺塞栓を疑ったら一応 Wells score は確認するけど四の五の言わずさっさと造影 CT を撮ってしまいます。国内で胸部造影 CT 撮影の価格は 3 割負担で約 10,000 円、2 割負担で 6,700 円、1 割負担で 3,300 円です。まあ「うな重の上」1~2 人前位の価格です。以前、長女の知り合いのフランス人と東京タワーのレストランでうな重を食べたところ、初めて食べたと言いながら、夢中でがっついていました。スイス人の知り合いが東京の 100 円ショップは「パラダイス」だと言っていました。以前、米軍横須賀海軍基地前のココ壺番屋に入ったら客の多くが米兵家族でほぼ例外なくカツカレーを食べていました。

では米国では胸部造影 CT1 回でいったい、いくらかかるのか調べたところ、なんとサンフランシスコで 2,325-6,000 ドル、1 ドル 136.09 円として 32 万円から 82 万円でした！1 カ月以上の給料が軽く吹っ飛ぶことになります。どおりで欧米では造影 CT のハードルが高いわけです。こんな料金を提示されたら我々だってひるみます。

以前、福井大学医学部の林寛之先生が西伊豆に来られたとき伺った話では米国で胸腹部造影 CT をまとめて撮ると 200 万円位かかるとの仰天の話でした。長女がスイスにいた時も歯科医にかかるとべらぼうに高いので安い隣国ドイツまで行くか、日本に帰った時に治療していました。

では被曝はどのくらいかです。

ヒトが1年間に被曝する自然放射線量は2.4mSv、胸部X線1枚で0.06mSvです。

頭部CTは3mSv以下ですが、下記総説によると放射線は唯一確実な脳腫瘍リスク因子です。

小児頭部打撲では小生、御両親に説明して極力CTは撮らないようにしております。

http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/h30/conference-30_19.pdf

脳腫瘍(セミナー) The Lancet, August 4, 2018、西伊豆早朝カンファ

胸部造影CTの被曝量は1回当たり5-30mSv(20mSv位)とのことで年間自然放射線量の10倍位の被曝です。

まとめるとPE確定は造影CTで行いますが、被曝20mSv(自然被曝2.4mSv)あります。

若年者はSPECTにより被曝を減らすことができます。

2. PE誤診多い。治療抵抗呼吸困難はPE疑え。疑い患者の1/20人PE。3M内2割死亡。

肺塞栓の誤診は多く、治療に反応しない呼吸困難では肺塞栓の検査を考慮すべきとのことです。肺塞栓でよくある症状は疲労感、呼吸困難、胸痛、めまい、咳、発汗、咯血などです。コホートのメタ解析では呼吸困難、ベッド安静・固定(immobilization)、最近の手術、活動性がん、咯血、DVT(深部静脈血栓)、失神などがあると肺塞栓の尤度比が上がります。

下肢、骨盤に発生したDVTの約半数が肺塞栓を起こします。世界で肺塞栓発生は1/1,000人です。肺塞栓患者の20%は90日以内に死亡するそうです。ただし肺塞栓そのものでなく合併する癌、敗血症、手術などが原因で、肺塞栓そのものの死亡率は5%以下と推定されます。

肺塞栓診断で最も難しいのは、いつ検査をするかだと言うのです。

北米では肺塞栓診断はERで肺塞栓疑い患者のわずか20人に1人程度なのだそうです。

つまり20人のうち19人は本来CTは不要なのです。

この罹患率は過去20年変化しておらずヨーロッパの報告の1/4です。

質的リサーチ(qualitative research)によると肺塞栓検査の決定は医師の規範(norms)

とその病院の文化(local culture)によることが多いとか。

肺塞栓回復後、「post-pulmonary-embolism syndrome」といって1年後でも半数は機能的、運動的制限があります。例えば抗凝固剤による出血、肺高血圧、再発性下肢血栓、鬱などです。

まとめるとPE(肺塞栓)の誤診は多いのです。治療に抵抗する呼吸困難では必ずPEを鑑別に含めます。肺塞栓疑い20人のうち、実際に肺塞栓なのは1人に過ぎません。

肺塞栓患者の2割は90日以内に死亡します。

肺塞栓の症状は疲労感、呼吸困難、胸痛、めまい、咳、発汗、咯血などです。

回復後も半数に「post-pulmonary-embolism syndrome(出血、肺高血圧、下肢血栓、鬱)があります。

3. 症例:肺塞栓リスク $\geq 15\%$ →Wells score 等 + D-dimer ($N \leq 1,000\text{ng/ml}$) →画像、治療

この総説には冒頭症例があります。この症例と解答を読むと検査の流れがよくわかります。
医師の直感で肺塞栓リスクが15%以上なら Wells score と D-dimer ($N \leq 1,000\text{ng/ml}$) を測定、PE の可能性があれば CT を撮り、治療を開始。外来でよいかどうかは Hestia criteria で決めます。

【冒頭症例】

41 歳男性、3 週間の息切れにて救急室受診。最近肺炎にて抗菌薬投与を受けた。受診日、右背部鈍痛にて目覚めた。既往歴特記なし。P88、BP149/86、RR18、BT37、SO₂ 95% (RA)。肺聴診正常、心音正常、下肢腫脹なし、Creatinine と troponin 正常、医師の直感 (implicit assessment) では肺塞栓可能性 $> 15\%$ 。Wells score 0。D-dimer 2560ng/ml。あなたならこの患者をどう評価し治療するか？

【解答】

上記の息切れのある患者は医師の直感では 15%以上の肺塞栓リスクがある。肺塞栓の Wells score が低点数であるが D-dimer 2,560ng/ml と 1,000 以上なので画像診断が必要である。CT で肺塞栓があり右室機能正常だったなら低リスクの肺塞栓になる。治療は DOAC を直ちに開始し肺塞栓の説明を行う。外来治療で良いかどうかは Hestia criteria で決める。癌のスクリーニングを推奨する。3-6 カ月の DOAC の full dose 投与の後、低用量の長期投与を行う。

4. PE 可能性 $< 15\%$ 時、PERC 0 → PE 否定、画像不要。PERC ≥ 1 → Wells 等 + D-dimer。

検査の流れは次の通りです。
まず「直感」により肺塞栓の可能性が $< 15\%$ と見積もったら、PERC (Pulmonary Embolism Rule-out Criteria) 8 項目を確認、全て陰性なら肺塞栓の可能性はなく CT は行いません。しかしもし PERC が 1 項目でも陽性なら、次に 4 つの評価ツール (Wells score、revised Geneva score、simplified Geneva score、YEARS items) のどれか 1 つを選んで数え、それと D-dimer を使用することで肺塞栓を否定、造影 CT を大幅に減らせると言うのです。

肺塞栓を強く疑ったら無論、造影 CT を撮りますが、可能性が低いとき (可能性 $< 15\%$) は Wells score のような評価ツールと D-dimer を併用することで造影 CT を 30-40% も減らせる ということです。

ただ小生、肺塞栓の可能性の見積もりが 10% や 20% でなく、なぜ 15% なのかがよくわかりません。「可能性が 1、2割ありますね」とは言うけど「1割 5分ありますね」なんて言うかなあ？

医師の直感 (implicit sense、暗黙の勘) で「肺塞栓の可能性は 15%未満」で肺塞栓の可能性は低いと判断した時、下記 Pulmonary Embolism Rule-out Criteria (PERC) で 8 つのうち 1 つもなければ、画像診断なしに安全に肺塞栓を除外できるというのです。もし PERC の 1 つでも陽性なら、さらに 4 つの評価ツール (Wells criteria、のどれか 1 つを使用、D-dimer (正常 < 1000ng/ml) と併せて造影 CT、治療を考慮します。

【PERC : Pulmonary Embolism Rule-out Criteria】

下記 8 つのうち 1 つでもあれば陽性で Wells criteria 等に進む。

PE の見積もり < 15% で PERC 陰性なら PE は除外され画像診断は不要。

- ・年齢 ≥ 50 歳
- ・心拍 ≥ 100/分
- ・酸素飽和度 < 95% (room air)
- ・片側下肢腫脹
- ・喀血
- ・過去 4 週以内の手術、外傷
- ・深部静脈血栓か肺塞栓既往
- ・ホルモン使用

もし上記の PERC の 8 項目の 1 つでも陽性ならば、次に下記 4 つのどれかの評価を行います。すなわち Wells score、Revised Geneva score、Simplified Geneva score、YEARS items の 4 つのどれかひとつです。そして D-dimer の値と併せて胸部造影 CT を行うか決めるのです。

しかし実臨床では肺塞栓の可能性を過大評価することが多く PERC rule 使用が少ないそうです。医師には検証済み (validated) の D-dimer を含めた意思決定ルールを知ってほしいとのことです。

まとめると医師の直感で肺塞栓の可能性 < 15% の時、PERC 0 点なら肺塞栓は否定でき画像は不要です。PERC ≥ 1 なら Wells 等の臨床的確率スコアを数え、それに D-dimer (N < 1,000ng/ml) を加味して画像、治療を決めます。本当は D-dimer < 500ng/dl が陰性なのですが、それだと厳し過ぎるので 1,000ng/dl 未満なのです。

5. PERC ≥ 1 → 確率スコア (Wells, revised Geneva, simplified Geneva, YEARS) + D-dimer

上記の PERC (Pulmonary Embolism Rule-out Criteria) で 1 つでも陽性なら、以下の 4 つの肺塞栓の臨床的確率スコア (clinical probability score) のどれか 1 つの使用と D-dimer のカットオフ値利用の併用で肺塞栓を除外できます。

感度 98-99%、特異度 37-40% です。下記 4 つのうちどれでも良いのです。

- i) Wells score 4 点以下
- ii) revised Geneva score 10 点以下 (0-22 点)
- iii) simplified Geneva score 4 点以下 (0-9 点)
- iv) YEARS items (0-3 点)

なお普通肺塞栓のルールアウトは D-dimer 閾値を肺塞栓の 500ng/ml ですが 50 歳以上では年齢×10ng/ml とすることを推奨です。Age-adjusted cut-off(年齢調節閾値) と言います。年齢調節による感度は 97-99%、特異度 42-47% です。
しかし Wells score が 4 点以下で D-dimer が 500g/ml 以下なんていうとクライテリアとしては厳し過ぎて外来では 30% くらいしかいないので 1,000ng/ml 以下で引っかけます。

上記4つの臨床的確率スコアの詳細は以下の通りです。

【 i. Wells Criteria for Pulmonary Embolism】

Wells criteria には DVT 用もあります。下記は肺塞栓用の Wells criteria ですので間違えぬようにしてください。

下記クライテリア 6 項目で 4 点以下で、かつ D-dimer < 1,000ng/dl、または 50 歳以上では年齢×10ng/dl 未満、または検査会社の推奨値未満なら PE を除外でき CT は不要です。Wells score の感度 93%-97%、特異度 61-67% です。

- 診断が PE らしい +3
- DVT の臨床症状、徴候の存在 +3
- 心拍 > 100 +1.5
- 最低 4 日の不動か 4 週以内手術 +1.5
- 喀血 +1
- 悪性腫瘍または 6 カ月以内の治療/緩和治療 +1

上記合計で肺塞栓可能性は 3 層 (tier) に分けると、

- 1 : 低リスク、pulmonary embolism rule-out criteria(PERC)か D-dimer 考慮。
- 2-6: 中等度リスク、D-dimer か造影 CT 推奨。
- 6 < 高リスク、D-dimer 推奨しない。

より簡単に 2 層 (tier) に分けると、

- ≤4: 肺塞栓らしくない、D-dimer 考慮。
- ≥4.5: 肺塞栓らしい、造影 CT 考慮。

しかしそれにしても最低 4 日の不動で +1.5 点になるのには驚きます。内科疾患で入院しても決してベッド安静などさせず病棟内の散歩を強制すべきなのだなあとと思います。小生、週 3 日、5 km ほど歩いているのですが、大腸がんの手術で 10 日ほど入院し、退院後歩いたところ驚いたことに 3 km 程で歩けなくなりました。Sarcopenia (筋量、筋力減少) 進行のスピードに驚きました。

また驚愕したのが外来患者さんのご主人の話でした。
その方は毎週のように南アルプス登山に出掛ける屈強の男でした。ところが心筋梗塞で1カ月入院したところ、そのまま寝たきりになってしまったと言うのです。
一生懸命筋トレをしても筋肉の貯金はできず、わずか1カ月で貯金は無くなるのです。

しかし上記「肺塞栓の Wells スコア」で「診断が PE らしい」が4.5 点のうち、+3 点もあるのは、何だかなあと思います。落語か何かで、「敵の数を数えてこい」と言われて54 人まで数えたけど、面倒になり、あとは大体 5 万人だから合わせて 50,054 人と報告するのを思い出しました。

次男が小学生の頃、自己評価表に全て二重丸を付けていたのには、自己評価なんて当てにならないものだなあと驚きました。「テストどうだった？」と聞くと、いつも必ず「うん、まあまあ（「全く出来なかった」の婉曲的表現）」と言う返事でした。
この次男は、日記は前日に仕上げてしまうわ、スケッチは前を見て後ろの景色を描くと言う具合でなかなかの大物でした。

来年、この次男が外務省に出向で在インド日本大使館に勤務、インド式英会話をマスターできることになりました。以前、西伊豆にいた ALT (assistant language teacher) が「Whenever I hear Indian English, I can't stop laughing.」とか言っていました。
インドで「no problem」と言われたら「problem があると思え」とのことでした。

この Wells criteria と D-dimer で PE を否定、CT 画像に進むか決める方法は下記の NEJM 2019 の RCT によるものです。

●Diagnosis of Pulmonary Embolism with D-Dimer Adjusted to Clinical Probability、
Clive Kearon, M.B., Ph.D. et al. NEJM, Nov.28, 2019

これは the Pulmonary Embolism Graded D-Dimer study (PEGeD) algorithm と言い肺塞栓の Wells score (0-12.5 点) を用いて臨床的検査前確率 (C-PTP: clinical pretest probability) を低 (0 から 4.0 点)、中 (4.5 から 6.0 点)、高 (6.5 点以上) の 3 つに分けます。
C-PTP 低 (Wells score 0 から 4 点) で D-Dimer 500ng/ml 以下なら肺塞栓は否定できますがそのような患者は外来で 30% くらいしかいません。

肺塞栓の症状、徴候のある 2017 人、C-PTP は低 1752 人、中 218 人、高 47 人。
C-PTP 高の患者 (47 人) は全員画像診断 (CTA、シンチ) を行い肺塞栓あれば抗凝固療法を行ない、19 人が陽性、28 人が陰性でした。

下記二つの場合を肺塞栓陰性とし画像診断も抗凝固療法も行わないこととし、3 カ月後塞栓の発生はなかった (0 人) のです。

- C-PTP 低(Wells score 0 から 4 点)かつ D-Dimer1000ng/ml 以下(1285 人)。
- C-PTP 中(Wells score4.5 から 6.0 点)かつ D-Dimer 500ng/ml 以下(40 人)。

【ii. Revised Geneva score】

下記の 9 項目で 10 点以下でかつ D-dimer<1,000ng/dl、または 50 歳以上では年齢×10ng/dl 未満(age-adjusted cutoff)、または検査会社の推奨値未満なら PE は除外、CT 不要です。

- 年齢>65 歳 1 点
- DVT か PE の既往 3 点
- 1 カ月以内の手術か骨折の既往 2 点
- 活動性の癌 2 点
- 1 下肢の疼痛 3 点
- 喀血 2 点
- 心拍 75 から 94/分 3 点
- 心拍≥95/分 5 点
- 下肢深部静脈触診で疼痛か片側浮腫 4 点

【iii. Simplified Geneva Score】

以下の 8 項目で 4 点以下で D-dimer<1,000ng/dl または 50 歳以上では 10×年齢 ng/dl 未満 (age-adjusted cutoff)、または検査会社推奨のカットオフ値以下なら PE は除外でき CT 不要です。

- 65 歳以上 1 点
- DVT か PE 既往 1 点
- 1 カ月以内の手術か骨折既往 1 点
- 活動性の癌 1 点
- 1 下肢疼痛 1 点
- 喀血 1 点
- 心拍 75 から 94/分 2 点
- 下肢深部静脈圧痛か 1 下肢浮腫 1 点

【iv. YEARS items】これは Wells score のうち次の 3 つのみ使用するもので簡単です。

これが 0 で、かつ D-dimer <1,000ng/ml、または、3 つのうちどれかがあって、かつ D-dimer<500ng/ml の時、肺塞栓は否定でき胸部造影 CT は不要です。

YEARS algorithm の感度 93-97%、特異度 54-61%です。

- 診断が肺塞栓らしい。
- 喀血+
- DVT の臨床症状+

この YEARS item は下記、the Lancet 2017 の RCT に基づくものです。

● Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism

A prospective, multicenter, cohort study、The Lancet, July 15, 2017
肺塞栓を疑った患者 3616 例。

Wells score のうち次の 3 つのみ使用(YEARS item)。

- ・DVT の臨床症状陽性
- ・喀血
- ・肺塞栓が最も妥当

上記 3 つのアイテムが 0 なら D-Dimer 閾値 < 1000ng/ml (1306 人) とする。

3 つのアイテムのうち 1 つ以上あれば D-Dimer 閾値 < 500ng/ml とする。

この二つの場合に肺塞栓は陰性とし画像診断、抗凝固療法を行わない。

この YEARS algorithm により CTA 施行が 14% 減少した。

3 アイテム 0 が 1743 人、そのうち D-Dimer < 1000 が 1306 人、うち 1306 人は
抗凝固療法せず。3 カ月後 1 例に非致死性肺塞栓、1 例 DVT あり。

3 アイテム 0 で D-dimer \geq 1000 が 423 人、うち 55 例に CT で肺塞栓陽性。

368 例は CT で肺塞栓否定され 3 カ月後 2 例の非致死性肺塞栓、1 例の DVT 発生。

3 アイテムが 1 つ以上で D-dimer < 500 が 331 人、3 カ月後 3 例に非致死性肺塞栓
(baseline と診断)。3 アイテム 1 つ以上で D-dimer \geq 500 が 1391 人、うち 401 例が
CT で肺塞栓診断。990 人は CT で肺塞栓否定されたが 3 ヶ月後 4 例の非致死性肺塞栓、
4 例 DVT 発生。

まとめると医師の直感で肺塞栓の確率 < 15% で PERC が 0 点なら肺塞栓は否定され
画像診断不要です。PERC が 1 つでも陽性なら肺塞栓の臨床確率スコア (Wells,
revised Geneva, simplified Geneva, YEARS)、4 つのうち 1 つを選んで数え、
それに D-dimer 値 ($N \leq 1,000$ mg/dl) を加味して画像診断を行うか否かを決めます。

6. 高リスク患者(ショック, BP ↓) → TPA, 中リスク (RV 負荷, BNP ↑, troponin ↑) → DOAC, ワーファリン

肺塞栓の初期治療にはまずリスクの階層化 (stratification) を行ない高、中、低の 3 つ
のリスクに分けます。

a) 高リスク患者の治療

肺塞栓疑い患者の約 5% が高リスク患者です。ショック、終末臓器の低環流、低血圧、
心停止などの時です。

治療は即座の血栓溶解で TPA(tissue plasminogen activator)を用います。
なお TPA はフィブリンを解かすプラスミンの作用を強めることで血栓を溶かします。
一方、ワーファリンや DOAC は clot の出来るのを防ぎます。

用いる TPA は tenecteplase(国内未)、alteplase(国内:アクトバシ、グルトパを 0.6mg /kg か 100 mgを 1-2 時間で投与)を点滴します。

その他には手術的除去、カテによる thrombolysis(±thrombectomy)があります。

小生、研修医の時、呼吸器外科では肺塞栓は大腿静脈からカテを入れて肺動脈造影を行い塞栓を確認してそのままバルーンで除去しておりました。

b) 中リスク患者の治療

肺塞栓でエコーや CT での右室負荷、troponin や BNP 高値の場合、中等度リスク(intermediate risk)となります。

血栓溶解(TPA)の全身投与は推奨できません。 RCT でヘパリンに tenecteplase(TPA)追加により血行力学的代償不全(decompensation)は 3%の改善がありましたが大出血は 9%増加、脳出血が 2%増加したのです。

肺塞栓で中等度リスクの場合、抗凝固薬(ワーファリン、DOAC)を投与します。 20 例に 1 例発生するショックに注意します。その場合 TPA による再灌流を始めることがあります。

心筋梗塞や脳梗塞と異なり肺塞栓では door-to-needle time のガイドラインはありません。

expert opinion によると中等度リスクの肺塞栓では低分子ヘパリンが推奨で未分化ヘパリンは過剰出血を起こします。血栓が肺動脈中心部にあればカテによる除去も選択肢です。

まとめると高リスク患者(ショック、低血圧)は TPA(alteplase)かカテによる血栓除去、手術です。 中リスク患者(右室負荷がある、BNP・troponin 高値)は DOAC/ワーファリン/低分子ヘパリンの投与を行います。

7. 低リスク(BP→,RV 負荷-,BNP/troponin→)→Hestia/PESI 陰性→外来で DOAC/ワーファリン

癌患者の静脈血栓塞栓症(VTE)で HOKUSAI VTE Cancer trial (The Lancet 2016)と言う edoxaban (リクシアナ)の 効果を調べたトライアルがあります。癌の VTE に毎日の注射が必要な低分子ヘパリンでなく edoxaban 内服でも良いと言うのです。

HOKUSAI と言うので小生でっさり日本のトライアルかと思ったのですが何とオランダのトライアルでした。

Edoxaban の edo (江戸)から北斎を連想したのでしょうか？ きっとそのうち NINJA trial とか RAMEN trial も出てくるに違いありません。昨年、箱根のポーラ美術館で「Connections, 海を越える憧れ、日本とフランスの 150 年」という展示があり非常に興味深く見学しました。幕末から明治時代にかけて浮世絵がヨーロッパ絵画に非常に大きな影響を与えジャポニズムと言われました。

浮世絵と印象派の絵なんて全然似ていないのにと、小生不思議に思っていたのですが、浮世絵での原色を隣り合わせに使う手法は、モネやゴッホなど印象派の絵にこぞって取り入れられたと言うのです。ルネサンス以来、ヨーロッパで絵に原色を用いる発想はなかったのです。また遠近法の歪み、遠近法の誇張、俯瞰などの構図や、鳥獣戯画図や富岳三十六景の波などに使われる線描、色彩版画はヨーロッパ絵画に多くのインスピレーションを生みました。アムステルダムゴッホ美術館にはゴッホと弟テオの収集した浮世絵 500 点があるとのことで小生、一度行ってみたいと思っております。

次に肺塞栓で低リスク患者の治療です。

肺塞栓があっても血行力学的に安定し右室負荷がなく心臓バイオマーカー (BNP/troponin) 正常なら低リスクの肺塞栓と判断し DOAC を投与し外来通院を考慮します。

外来治療が可能かどうかは Hestia score (外来治療をあきらめるチェックリスト) か simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI: 死亡予測) を用います。

Hestia がゼロ、または PESI が 0 点であれば合併症リスクは低いのです。

なお Hestia とはギリシャの女神の名です。炉、暖炉を意味します。

小生、学生の時、ギリシャのペロポネソス半島西岸のピロスという美しい港町を訪れました。

ホメロスのオデュッセイアでは、オデュッセイの息子のテレマコスがこのピロスのネストルの館を訪ねます。このネストルの館が発掘、保存されているのです。

宮殿の破壊は紀元前 1200 年と推定されています。

宮殿の王座の前に炉があります。これこそは神話に出てくる炉なのです。

「女神パラス・アテーネーは速やかに先に立ちテレマコスは後に従った。二人がピロス人の集いの場に来るとそこにはネストルが息子たちと座っていてまわりには家来たちが肉を焼いたり刺したりして食事の用意をしていた。オデュッセイア第 3 巻」

まさか神話の中に出てくる炉を直接見ることができるなんて思ってもみませんでした。

南国のオリーブ畑の丘の上に宮殿はありました。遠くに真っ青なエーゲ海が見え深く感動しました。オデュッセイアの中に「葡萄酒色の海に帆を馳せて・・・」という文が何度も出てきます。

小生、この文を見るといつも地中海世界への憧憬がダブルクリックされます。

「外来治療をあきらめるチェックリスト」の Hestia score と PESI は次の通りです。

【Hestia score: 0 点なら外来フォローで DOAC/ワーファリン/低分子ヘパリンを】

- ・血行力学的に不安定
- ・再灌流 (TPA) の適応である
- ・出血リスク高い
- ・酸素投与が必要
- ・鎮痛剤の静脈投与が必要
- ・抗凝固薬投与中に肺塞栓診断された
- ・他の原因で入院適応。
- ・在宅で社会的サポートが得られない。
- ・Cr クリアランス < 30ml/分
- ・重症肝障害
- ・妊娠
- ・HIT (heparin-induced thrombocytopenia) の既往

【Simplified PESI score : 0 点なら外来フォローで DOAC/ワーファリン/低分子ヘパリンを】

- ・81 歳以上である。 1 点
- ・癌の既往 1 点
- ・慢性心肺疾患の既往 1 点
- ・心拍数 ≥ 110 /分 1 点
- ・収縮期血圧 < 100mmHg 1 点
- ・酸素飽和度 < 90% 1 点

まとめると低リスク患者(血圧正常、右室負荷がない、BNP/troponin 正常)の場合は Hestia または PESI スコアがすべて陰性であれば外来での DOAC/ワーファリン/低分子ヘパリン投与とします。

8. 第 1 選択 DOAC、妊婦・担癌は低分子ヘパリン、腎・肝障害・抗リン脂質はワーファリン

DOAC は殆どの患者の第 1 選択です。INR などのモニタリング不要でヘパリンと同様に再発性 DVT リスクを減らし大出血のリスクは少ないのです。

DOACs は大変高価です。例えば edoxaban (リクシアナ)30 mg 411.3 円、rivaroxaban (イグザレルト OD)15 mg 517 円、apixaban(エリキュース)5 mg 2 錠で 473.2 円、dabigatran 150mg 2 錠で 300mg 547.6 円 という具合で、値段を知ると高級ケーキ並みで仰天です(値段は 2022 年 7 月現在)。

一方、ワーファリンは 0.5 mg、1 mg、2 mg錠いずれも 9.80 円で駄菓子みたいな値段です。以前、次男が帰省した時、近所の駄菓子屋のお婆さんに親しげに挨拶していました。小さい頃、毎日のようにここで買い食いしていたと言うのです。小生、全く知りませんでした。

以前、漁港の映画館で 1 年遅れでスターウォーズが掛かり子供ら 3 人、立ち見覚悟で出かけましたが行ったら客はこの 3 人だけでした。2 本立てなのに、1 本目が終わっても灯りが点かず映画館のおじさんを探しに行ったところ、外で魚のひらきを作っていたとのことでした。

担癌患者の RCT では低分子ヘパリンに加えて DOAC の edoxaban(リクシアナ 1 日 1 回)、apixaban(エリキュース 1 日 2 回)、rivaroxaban(イグザレルト 1 日 1 回)が安全、効果的です。腎障害、肝障害、抗リン脂質抗体症候群では vitamin K 拮抗薬(ワーファリン)が好まれます。妊婦ではワーファリンや DOAC は胎盤を通過するので低分子ヘパリンを使用します。

DVT で無期限に抗凝固剤を使う場合、rivaroxaban(イグザレルト)や apixaban(エリキュース)を最初の 6 カ月 full-dose で使用した後、以後は低用量でも安全で効果がありアスピリンよりも有用です。ただし低用量は癌患者の肺塞栓、大きな肺塞栓、ハイリスクの再発性肺塞栓ではまだ評価されていません。

具体的な抗凝固薬の使用用量と期間は以下の通りです。

【抗凝固薬 apixaban(エリキュース)】

- ・初期治療: apixaban(エリキュース: 国内 5 mg 2 回/日)経口 10 mg 2 回/日を 7 日間
- ・3-6 カ月まで: 5 mg 2 回/日
- ・3-6 カ月以後: 5mg 2 回/日または 2.5 mg/日を 2 回

【抗凝固薬 rivaroxaban(イグザレルト: 10mg, 15mg/錠、国内では DVT に 15 mg/日)】

- ・初期治療: 15mg 2 回/日を 21 日間
- ・3-6 カ月まで: 20mg 1 回/日
- ・3-6 カ月以後: 20 mg/日または 10 mg/日

【低分子ヘパリン: 国内 フラグミン 5000IU/ml、クレキサン 2000IU/ml, DVT に 1 回 2000IU, 2 回/日】

- ・初期治療は低分子ヘパリン最低 5 日
- ・3-6 カ月まで: dabigatran(プラザキサ, 75mg・110mg/C) 150 mg 2 回/日
- ・3-6 カ月以後: dabigatran(プラザキサ) 150mg 2 回/日

- ・初期治療は低分子ヘパリン最低 5 日間
- ・3-6 カ月まで: edoxaban(リクシアナ, 60mg/日)
- ・3-6 カ月以後: edoxaban 60mg/日

- ・初期治療は低分子ヘパリン最低 5 日 + ワーファリン、INR \geq 2 で 2 日間
- ・3-6 カ月まで:ワーファリン、INR は 2-3 で
- ・3-6 カ月以後:ワーファリン、INR2-3 で。

まとめると第 1 選択は DOAC、妊婦は DOAC やワーファリンが胎盤を通過するので低分子ヘパリン、腎・肝障害・抗リン脂質はワーファリン、担癌は低分子ヘパリン→DOAC です。

9. 抗凝固薬 3M 継続, リスク考慮し延長。女性:HERDOO2 使用,癌や抗リン脂質,男性は継続。

肺塞栓患者は最低 3 ヶ月抗凝固療法を継続し、以後さらに継続するか否かは抗凝固療法が出血リスクを考慮しても利点があるかで決定します。

誘因なく起こった初発肺塞栓後は抗凝固薬による継続治療 (indefinite treatment) が出血リスクの高くない患者で推奨されます。

「誘因なく起こった女性 DVT 患者」で抗凝固薬を中止するには HERDOO2 rule があります。
これは前向き研究で検証された (prospectively validated) 予測スコア (prediction score) でありこれに従って安全に中止できます。

【女性 DVT で抗凝固中止の指標 HERDOO2】

下記総計 0-1 点で抗凝固薬中止、2 点以上は継続。男性は長期投薬継続。

H : Hyperpigmentation

E : Edema

R : Redness of either leg

上記 1 つでもあれば 1 点

.....

D : D-dimer \geq 250 μ g/L while anticoagulated 1 点

O : Obesity with BMI \geq 30kg/m² 1 点

O : Older age, \geq 65years 1 点

「男性の誘因なく起こった DVT」については現在予測スコアがなく抗凝固療法は無期限に使用するという expert opinion があります。

一過性のリスク因子、例えば 30 分以上の全麻下手術、急性疾患で 3 日以上の上安静などでは長期の DVT の可能性は低く抗凝固療法は 3 ヶ月で中止でよいそうです。

もし肺塞栓が大きく、右室不全などがある場合は 6 カ月の治療を勧める expert もいます。癌や抗リン脂質抗体症候群、過去にも DVT 既往のある場合は長期治療です。

誘因なく起こった (unprovoked) 肺塞栓、つまり軽い一過性リスク因子であるエストロゲン治療や小手術、小下肢外傷のあとの肺塞栓では意思決定は微妙に違います (nuanced)。

これらの患者で再発性 DVT のリスクは 1 年後に 10%、肺塞栓リスクは 0.4%です。
10 年後では DVT リスク 36%、肺塞栓 1.5%で女性より男性に多くなります。
トライアルでは抗凝固療法延長は再発性 DVT に極めて有効です。

しかし 14 の RCT と 13 の cohort study のメタ解析で DOAC による抗凝固療法の延長は 1.12 大出血/100 人年、死亡率 9.7%です。ワーファリンの延長では 1.74 大出血/100 人年、死亡率 8.4%でした。出血リスクは老人と Cr クリアランス < 50ml/分、出血歴、抗血小板治療、Hb < 10g/dl で多いようです。

10. 下大静脈フィルターは抗凝固薬使用時推奨しない。抗凝固薬禁忌の時のみ。

下大静脈フィルターは現在、欧米では抗凝固薬使用が可能な場合推奨されていません。
抗凝固薬が禁忌の時のみです。

以前、救急外来で Protein C 欠損による肺塞栓の旅行者が搬入されました。
下大静脈にフィルターが設置されていましたが既に死亡していました。

X 線でフィルターを見て随分目が粗いんだなあと驚きました。

「天網恢恢(てんもうかいがい)疎にして漏らさず(天の張る網は一見目が粗いようにいて悪人を網の目から漏らすことはない)」なんてもんじゃなくて、これじゃ簡単に血栓がすり抜けると思いました。

フィルターは年月が経つほど合併症が増加します。例えばフィルター破損、塞栓、迷入、IVC 穿破、血栓などです。下大静脈穿破なんて考えただけでゾッとします。

NEJM 総説「肺塞栓」の最重要点は次の 10 点です。

- ① PE 確定は造影 CT！被曝 20mSv(自然被曝 2.4mSv)。若年者は SPECT で被曝 ↓
- ② PE 誤診多い。治療抵抗呼吸困難は PE 疑え。疑い患者の 1/20 人 PE。3M 内 2 割死亡
- ③ 症例:肺塞栓リスク ≥ 15% → Wells score 等 + D-dimer (N ≤ 1,000ng/ml) → 画像、治療
- ④ PE 可能性 < 15% 時、PERC 0 → PE 否定、画像不要。PERC ≥ 1 → Wells 等 + D-dimer
- ⑤ PERC ≥ 1 → 確率スコア (Wells, revised Geneva, simplified Geneva, YEARS) + D-dimer
- ⑥ 高リスク患者(ショック, BP ↓) → TPA, 中リスク (RV 負荷, BNP ↑, troponin ↑) → DOAC, ワーファリン
- ⑦ 低リスク (BP →, RV 負荷 -, BNP/troponin →) → Hestia/PESI 陰性 → 外来で DOAC/ワーファリン
- ⑧ 第 1 選択 DOAC、妊婦・担癌は低分子ヘパリン、腎・肝障害・抗リン脂質はワーファリン
- ⑨ 抗凝固薬 3M 継続, リスク考慮し延長。女性:HERDOO2 使用, 癌や抗リン脂質, 男性は継続
- ⑩ 下大静脈フィルターは抗凝固薬使用時推奨しない。抗凝固薬禁忌の時のみ