

ている。また後述のごとく、肺塞栓研究会における外科的血栓除去術の集計では、PCPS装着例10例中手術後の死亡例は3例であった。対象症例が極めて重症な症例であることを考慮すれば良好な成績と思われる。

【勧告の程度】

1. PaO_2 60Torr (mmHg) 以下 (SpO_2 では 90 % 以下) で酸素吸入、改善しなければ人工換気の導入 (一回換気量を 7mL/kg で) : Class I
2. 右心不全、低血圧例に対する容量負荷 : Class III
3. 心拍出量低下、低血圧例にノルエピネフリン : Class II a
4. 心拍出量低下、正常血圧例にドバミン、ドブタミン: Class II a
5. 心肺蘇生困難例、薬物療法にても呼吸循環不全を安定化できない例にはPCPSの導入 : Class I

③薬物療法

①初期治療

抗凝固療法ならびに血栓溶解療法が、急性肺血栓塞栓症の治療の中核をなす。これらの薬物的抗血栓療法の目的は、血栓塞栓の局所進展を抑制して溶解を促進し、血栓の再塞栓化を予防することである。急性肺血栓塞栓症とその塞栓源となる深部静脈血栓症は、1つの疾患が異なる形で現れたものであり、両疾患の治療法は基本的に同じである。最近では両疾患をあわせて静脈血栓塞栓症と総称し、治療も一体として行われる。しかしながら、両疾患にはいくつかの重要な相違点がある。すなわち、急性肺血栓塞栓症として発症した方が初期の死亡率が高い¹⁸⁷⁾。さらに、再発率が急性肺血栓塞栓症の方が約3倍高い¹⁸⁸⁾。したがって、急性肺血栓塞栓症では深部静脈血栓症に比してより強力かつ長期にわたって治療を行う必要がある。さらに、急性肺血栓塞栓症では慢性期の呼吸循環系の障害、例えば肺高血圧症などの問題も考慮しなければならない。

①抗凝固療法

(1) 未分画ヘパリン

抗凝固療法は急性肺血栓塞栓症の死亡率および再発率を減少させることができ明らかにされ、治療の第一選択となっている。唯一行われた無作為試験¹⁸⁹⁾では、未分画ヘパリンによる抗凝固療法を行った16例には再発や死亡例がなかったのに対し、抗凝固療法を行わなかった19例には死亡が5例 (26.3%)、再発が5例に認められ、両群間の差は有意であった。この後、倫理的見地から同試験は中止となっている。我が国においても、Otaら¹⁵⁹⁾の

後ろ向き検討の結果において未分画ヘパリンを使用した群と使用しなかった群において死亡率の明らかな有意差が認められており、その効果は明らかであるといえる。したがって、未分画ヘパリンは禁忌でない限り、重症度によらず診断され次第、なるべく早く投与を開始する。また、急性肺血栓塞栓症が強く疑われる場合や確定診断までに時間が掛かる場合には、疑診段階でも下記の初期治療を開始してよい。

未分画ヘパリンの投与法は、まず80単位/kg、あるいは5,000単位を単回静脈投与する。以後、時間あたり18単位/kg、あるいは1,300単位の持続静注を開始する。抗第Xa因子ヘパリン濃度が0.3～0.7単位/mLに相当する治療域、すなわち活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time : 以下、APTT) がコントロール値の1.5～2.5倍となるように調節していく。APTT試薬には多様性があり、個々の凝固因子に対する反応性が異なるため、注意を要する。未分画ヘパリンの持続静注においては、初回投与の6時間後にAPTTの測定を行い、変更があればさらに6時間後にAPTTを測定する。連続2回のAPTTが治療域となれば、1日1回のAPTT測定に変更する。APTT試薬のうち治療域がコントロールの1.9～2.7倍のものに対するヘパリン用量調節表¹⁹⁰⁾が作成されており、参考にできる(表14)。APTTが1.5倍以上となった場合の再発率は1.6%であるのに対し、下回った場合は24.5%と有意に高いことが報告されている¹⁹¹⁾。

未分画ヘパリンは1日2回の皮下注射で投与する方法もある。メタ解析の結果では、未分画ヘパリンの持続静注と比較して、再発を有意に抑制して安全性は同等であるとされる¹⁹²⁾。投与法は、最初に上述の未分画ヘパリン単回静脈投与を行い、引き続き17,500単位を1日2回から開始して、APTT 1.5～2.5のコントロールを目指す。APTT測定は、次回注射時間とのちょうど中間に行う。未分画ヘパリンは後述するワルファリンによるコントロールが安定するまで投与する。投与期間に関しては、5～7日間未分画ヘパリンを投与した場合の効果は10～14日間投与した場合と同等であることが示されている¹⁹³⁾。最近では、未分画ヘパリンとワルファリンを同時に開始して5日以上投与した後、プロトロンビン時間の国際標準化比 (prothrombin time - international normalized ratio : PT-INR) が目標値に達してから24時間以上経過した時点で未分画ヘパリンを中止する方法が推奨されている。

未分画ヘパリンの原則禁忌としては、出血性潰瘍、脳出血急性期、出血傾向、悪性腫瘍、動脈奇形、重症か

表14 未分画ヘパリン持続静注用の用量調節表^{*1}

APTT (秒)	ボーラス再投与量 (単位)	持続静注停止時間 (分)	持続静注変化率 (mL/時間) ^{*2}	持続静注変化量 (単位/24時間)	次回 APTT 測定時間
< 50	5,000	0	+3	+2,880	6時間後
50~59	0	0	+3	+2,880	6時間後
60~85	0	0	0	0	翌朝
86~95	0	0	-2	-1,920	翌朝
96~120	0	30	-2	-1,920	6時間後
> 120	0	60	-4	-3,840	6時間後

APTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間。

未分画ヘパリンは初回投与量5,000単位静脈内ボーラス投与に引き続き、時間あたり1,400単位の持続静注を開始する。未分画ヘパリンの初回投与の6時間後にAPTTの測定を行い、本表に従い用量を調節する。

*1 APTT試薬のうち治療域がコントロールの1.9~2.7倍の場合に対応。

*2 未分画ヘパリンを40単位/mLの濃度で投与した場合。

(文献190より改変)

つコントロール不能の高血圧、慢性腎不全、慢性肝不全、出産直後、大手術・外傷・深部生検後の2週間以内などがある。しかし、急性肺血栓塞栓症は原則禁忌の各疾患を基礎として発症することが多く、これらの状態では出血の高リスク群と認識した上で、使用した際に得られる効果と出血の可能性および出血に伴う障害の程度を十分に考慮して本剤を使用するかどうかを決定すべきである。

(2) 欧米における新しい抗凝固薬による初期治療

低分子量ヘパリンやフォンダパリヌクスは、従来の未分画ヘパリンと比較して高価ではあるものの、作用に個人差が少なく1日1~2回の皮下投与で済み、モニタリングが必要ないため簡便に使用可能である。また、血小板減少や骨減少といった副作用の頻度も低いため、欧米では新しい抗凝固薬として注目されている。外来治療も容易で早期退院にも結びつくことより、経費も節減できると考えられている。

急性肺血栓塞栓症の治療における低分子量ヘパリンの効果に関しては、多くの臨床試験から、血栓塞栓の再発、合併症、死亡率に関して未分画ヘパリンより優れていることが示されている^{194)~196)}。一方、合成ペントサッカライドであるフォンダパリヌクスでも同様の効果が認められている。2,213例が登録されたMatisse PE研究において、未分画ヘパリンと比較した場合の3か月後の再発率(3.8% vs 5.0%)、出血性合併症率(1.3% vs 1.1%)、ならびに死亡率(5.2% vs 4.4%)が同等であることが示されている¹⁹⁷⁾。

(3) 未分画ヘパリンの合併症

未分画ヘパリンの合併症として最も重要であるのは出血であり、その頻度は3~10%と報告されている^{191)、193)}。未分画ヘパリンは循環血中の半減期が60分と短いため、経静脈投与を中止すると効果は急速に減弱

する。よってほとんどの出血は未分画ヘパリンの中止と局所圧迫および適当な輸血により解決される。しかし、生命を脅かす恐れがある出血の場合は、硫酸プロタミンにより未分画ヘパリンの効果を中和させる必要がある。未分画ヘパリン静注後数分以内に用いる場合には、未分画ヘパリン100単位あたりの硫酸プロタミンの必要量は1mgである。以後は未分画ヘパリンの半減期が60分であることから必要量を換算する。例えば、未分画ヘパリン静注1時間後に投与する場合には、未分画ヘパリン100単位あたりの硫酸プロタミンの必要量は0.5mgとなる。硫酸プロタミン投与の直前、直後および2時間後にAPTTを測定し、中和効果を判定する。硫酸プロタミンは未分画ヘパリンより早く消失するので、繰り返し投与が必要となることがある。また、硫酸プロタミンの急速投与は血圧低下を招くので、10分以上かけて静脈投与する。

出血のために抗凝固療法の続行が困難となった場合には、他の方法で静脈血栓塞栓症の再発を管理する必要がある。右心負荷が著明な重症の急性肺血栓塞栓症で近位部の深部静脈血栓症を合併する場合などでは、非永久留置型下大静脈フィルターの挿入を考慮する¹⁹⁸⁾。しかし、下腿に限局する静脈血栓症の場合には下肢静脈超音波法により経過を観察し¹⁹⁹⁾、静脈血栓が進展した場合に下大静脈フィルターなどを考慮する。

未分画ヘパリンの出血以外の合併症としては、ヘパリン起因性血小板減少症(heparin-induced thrombocytopenia: 以下、 HIT)²⁰⁰⁾、骨粗鬆症²⁰¹⁾などがある。HITには、未分画ヘパリンの血小板直接刺激により一過性の血小板数減少が引き起こされるI型と、ヘパリン依存性自己抗体(抗ヘパリン-血小板第4因子複合体抗体: HIT抗体)が血小板を活性化するために血小板数減少を来たすII型に分類される。I型は未分画ヘパリン投与患者の

約10%に見られ、未分画ヘパリン投与2～3日後に10～30%の血小板減少が認められるが、臨床症状や血栓の合併は全くななく、未分画ヘパリンを中止することなく血小板数は自然に回復する。これに対してⅡ型は、未分画ヘパリン投与患者の0.5～5%に見られ、未分画ヘパリン投与5～14日後に発症し、未分画ヘパリンを継続する限り血小板減少は進行し、ついに0.5～5万/ μ Lにまで低下することもある。血小板減少に伴い、出血ではなく重篤な動脈血栓を合併する。体内に投与された未分画ヘパリンはその中和物質である血小板第4因子と結合し複合体となる。この複合体に対する抗ヘパリン-血小板第4因子複合体抗体（HIT抗体）が産生されヘパリン-血小板第4因子複合体に反応して免疫複合体を形成し、これが血小板膜上に存在するFc γ II aレセプターを介して血小板凝集を引き起す。欧米では、Ⅱ型は未分画ヘパリンの投与開始7日目で約1%，14日目で約3%と報告されている^{202), 203)}。我が国での頻度は少ないとされてきたが、最近ではそれほど少なくないとする報告が増えており注意を要する。ヘパリン投与中は血小板数を毎日測定し、その数が10万/ μ Lを切るか、あるいは前値の50%以下に減少したら、HITを疑い他の管理法を考慮する必要がある。HITの診断は、ヘパリン惹起血小板凝集能の測定とELISAによるHIT抗体の検出により行う。治療の原則はヘパリンの中止であり、代替の抗凝固薬の投与が必要となる。代替抗凝固薬としては、我が国ではアルガトロバン²⁰³⁾が使用できる。

②血栓溶解療法

血栓溶解療法は、血栓塞栓の溶解による速やかな肺循環の改善を目的としたもので、血行動態的に不安定な、もしくは心臓超音波法にて右心系の拡大を認めるような広範な急性肺血栓塞栓症に対し行われることが多い。現在、我が国で急性肺血栓塞栓症の治療に保険適用があるのは、遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベータ（tissue plasminogen activator : t-PA）であるモンテプラーゼだけである。しかし、急性肺血栓塞栓症に対する血栓溶解療法の是非は、未だ議論のあるところである。

ウロキナーゼに関しては、米国において多施設共同による大規模な無作為試験The Urokinase Pulmonary Embolism Trialが行われている⁴¹⁾。この試験ではウロキナーゼ4,400単位/kgの初期量を10分間で投与し、その後4,400単位/kg/時で12時間持続投与されたウロキナーゼ投与群とヘパリン単独投与群が比較され、24時間後の肺動脈造影による造影欠損の改善率が未分画ヘパリン単独投与群の9%に対しウロキナーゼ投与群では53%と有意な改善を認め、肺血行動態にも有意差が認められて

いる。しかし1週間後の肺血流スキャンによる改善度には有意差がみられず、死亡率や再発率にも差は認められなかった。一方、出血の合併症は未分画ヘパリン単独群の2%に対しウロキナーゼ投与群では45%と有意に高率であった。t-PAはウロキナーゼよりも強力な線溶効果を有し、かつ安全性も高いとする実験成績をもとにして、1990年前後からいくつかの臨床研究が行われてきた。Goldhaberらは、t-PA 100mgを2時間で末梢投与した場合の効果をウロキナーゼと比較し²⁰⁴⁾、投与開始2時間後の肺動脈造影における血栓溶解率はウロキナーゼ群の45%に対しt-PA群では82%と有意に効果が高く出血の合併症も少なかったが、24時間後の肺血流スキャンによる改善度に差は認めなかったとしている。また、Plasminogen Activator Italian Multicenter Study 2におけるt-PAとウロキナーゼの2重盲検試験では、投与2時間後の血行動態の改善度はt-PAが有意に優れていたが、投与12時間後では両者に有意差は認められず、副作用としての出血の頻度も同等であったとされる²⁰⁵⁾。さらにt-PA 100mgの2時間投与と未分画ヘパリン単独投与との無作為試験²⁰⁶⁾では、t-PA投与群で24時間後の右室壁運動や肺血流スキャンなどの有意な改善効果を認めているが、予後に関する有意な差は得られていない。

以上のごとく、血栓溶解療法は迅速な血栓溶解作用や血行動態改善作用には明らかに優れるものの、いずれの無作為試験においても予後改善効果は認めていない（表15）。最近のメタ解析でも、有意差はないものの血栓溶解療法は死亡率を改善し肺血栓塞栓症の再発を防ぐが、出血性合併症も多くなる傾向を示している^{207)～209)}。しかし、重症例を対象とした検討はほとんど行われておらず、重症例においても抗凝固療法のみで十分であるか否かについては、意見の集約をみていない。少数例ではあるが、ショックを呈した急性肺血栓塞栓症での唯一の無作為試験においてJerjes-Sanchezら²¹⁰⁾は、血栓溶解療法施行4例はすべて生存したのに対し、未分画ヘパリン単独投与4例はすべて1～3時間以内に死亡したと報告している。

一方、近年では、急性肺血栓塞栓症の発症時の右心機能不全の有無が予後に関与する因子であるとして重要視されている。Goldhaberら²¹¹⁾は血圧が正常でも右心機能不全所見を有する例では正常右心機能例に比べ再発や死亡の危険が高く、血栓溶解療法を施行すべきだと報告している。これに対し、2001年にHammelら²¹²⁾は右心機能不全を有する正常血圧例における症例対照研究で、血栓溶解療法と抗凝固療法では予後に有意差はないが、出血性合併症が血栓溶解療法で有意に多いことを報告した。

表15 血栓溶解療法と抗凝固療法との無作為比較試験

報告（年）	症例数（例）	薬剤および投与法	死亡（%）	再発（%）	重篤な出血（%）
UPET (1970)	78	未分画ヘパリン	7 (8.9)	15 (19.2)	21 (26.9)
	82	UK 4,400単位/kg静注後、4,400単位/kg/時間で12時間静注	6 (7.3)	12 (14.6)	37 (45.1)
Tibbitt et al. (1974)	12	肺動脈内未分画ヘパリン	0	0	1 (8.3)
	11	SK 60万単位静注後、10万単位/時間で72時間持続肺動脈内投与	0	0	1 (9.1)
Ly et al. (1978)	11	未分画ヘパリン	2 (18.2)	—	2 (18.2)
	14	SK 25万単位静注後、10万単位/時間で72時間持続静注	1 (7.1)	—	4 (28.6)
Dotter et al. (1979)	16	未分画ヘパリン	2 (12.5)	1 (6.3)	4 (25.0)
	15	SK 25万単位静注後、10万単位/時間で18～72時間	1 (6.7)	0	3 (20.0)
Marini et al. (1988)	10	未分画ヘパリン	0	0	0
	20	UK 80万単位/日の12時間以上かけた静注を3日間施行	0	0	0
PIOPED (1990)	4	未分画ヘパリン	0	0	0
	9	rt-PA 40～80mgを40～90分かけて静注	0	0	1 (11.1)
Levine et al. (1990)	25	未分画ヘパリン	0	0	0
	33	rt-PA 0.6mg/kgを2分以上かけて静注	1 (3.0)	0	0
PAIMS 2 (1992)	16	未分画ヘパリン	0	0	2 (12.5)
	20	rt-PA 100mgを2時間以上かけて静注	2 (10.0)	1 (5.0)	3 (15.0)
Goldhaber et al. (1993)	55	未分画ヘパリン	2 (3.6)	5 (9.1)	1 (1.8)
	46	rt-PA 100mgを2時間以上かけて静注	0	0	3 (6.5)
Jerjes-Sanchez et al. (1995)	4	未分画ヘパリン	4 (100)	4 (100)	0
	4	SK 150万単位を1時間以上かけて静注	0	0	0
Konstantinides et al. (2002)	118	未分画ヘパリン	3 (2.2)	4 (2.9)	5 (3.6)
	138	rt-PA 100mgを2時間以上かけて静注	4 (3.4)	4 (3.4)	1 (0.8)

PAIMS = Plasminogen Activator Italian Multicenter Study, PIOPED = Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis, SK = streptokinase, UK = urokinase, UPET = The Urokinase Pulmonary Embolism Trial.

一方、2002年にKonstantinidesら²¹³⁾が同様の症例群における無作為試験において、血栓溶解療法と抗凝固療法に予後に関する有意差はなかったものの、抗凝固療法においては有意に追加療法を施行する頻度が高く、血栓溶解療法の有効性を報告している。このように、右心機能に基づいた治療法の研究は未だ不十分であるが、重症例の急性肺血栓塞栓症における血栓溶解療法の予後改善効果が徐々に明らかにされつつある。

血栓溶解療法の重大な合併症は出血である。肺動脈造影を施行された患者では、血栓溶解療法により14%に重症出血が認められており、これは未分画ヘパリンの2倍の頻度にあたる²¹⁴⁾。肺動脈造影における静脈穿刺部が最も多い出血部位である。より重篤である頭蓋内出血の頻度は1.9%と報告されており²¹⁵⁾、頭蓋内動脈瘤、腫瘍、最近の脳出血・脳梗塞、最近の中枢神経系の外傷・手術の症例では頻度が高い。血栓溶解療法には出血に関する絶対および相対禁忌があり、表16³²⁾に示した。相対的禁忌事項に含まれる多くは急性肺血栓塞栓症の誘発因子でもあり、治療選択には注意を要する。禁忌事項により積極的な薬物的抗血栓療法を施行できない場合には、カテーテル的治療や下大静脈フィルターを併用して合併症の少ない治療法で対処する。出血以外の副作用と

表16 血栓溶解療法の禁忌（文献32より改変）

絶対禁忌
活動性の内部出血
最近の特発性頭蓋内出血
相対禁忌
大規模手術、出産、10日以内の臓器細胞診、圧迫不能な血管穿刺
2ヶ月以内の脳梗塞
10日以内の消化管出血
15日以内の重症外傷
1ヶ月以内の脳神経外科的あるいは眼科的手術
コントロール不良の高血圧（収縮期圧 $>180\text{ mmHg}$ ；拡張期圧 $>110\text{ mmHg}$ ）
最近の心肺蘇生術
血小板数 $<100,000/\text{mm}^3$ 、プロトロンビン時間 $<50\%$
妊娠
細菌性心内膜炎
糖尿病性出血性網膜症

しては、発熱、アレルギー、恶心、嘔吐、筋肉痛、頭痛などがある。

併用するヘパリンは、血栓溶解薬の投与と同時に開始する場合と投与終了後より開始する場合があるが、有効性や出血性合併症の頻度の差異は明らかではない。我が国においては、上述のごとくモンテプラーゼのみが保険適用されている（表17）。臨床治験ならびに使用経験報告からは、これまでのt-PAと同様に早期血栓溶解効果

表17 血栓溶解療法の使用量

薬剤	投与方法	承認
【日本】		
ウロキナーゼ	24～96万単位/日、数日間静脈内投与	保険未承認
rt-PA アルテプラーゼ	2,400万単位を2時間以上かけて持続静脈内投与	保険未承認
mt-PA モンテプラーゼ	13,750～27,500単位/kgを約2分で静脈内投与	2005年厚労省承認
【米国】		
ストレプトキナーゼ	25万単位を30分以上でかけて持続静脈内投与後、10万単位/時間を24時間持続静脈投与	1977年FDA承認
ウロキナーゼ	4,400単位/kgを10分間で静脈内投与後、4,400単位/kg/時間を12～24時間持続静脈投与	1978年FDA承認
rt-PA アルテプラーゼ	100mgを2時間以上かけて持続静脈内投与	1990年FDA承認

FDA = Food and Drug Administration, mt-PA = mutant tissue-type plasminogen activator, rt-PA = recombinant tissue-type plasminogen activator

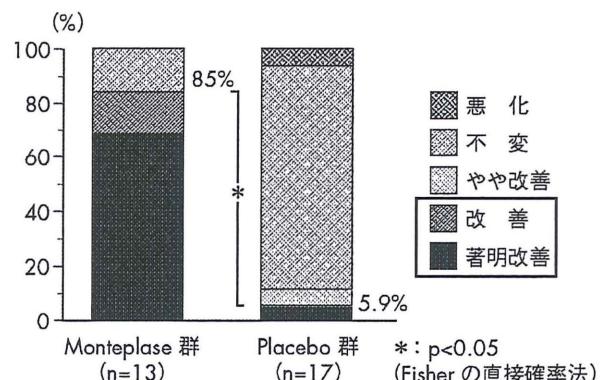
や血行動態改善効果において、明確な有効性が確認されている（図8）^{216)～220)}。用法・用量は、通常成人には13,750～27,500単位/kgを約2分間で静脈内投与を行うとされている。一方、保険適用はないがウロキナーゼ1日24～96万単位を数日間、またはアルテプラーゼ2,400万単位を2時間で投与される場合もある。Nakamuraらによる我が国での後ろ向き調査では、未分画ヘパリンと比較した血栓溶解療法の生命予後に関する優位性は認められていない²²¹⁾。

③初期治療薬の選択基準

血行動態改善作用は抗凝固療法と比較して明らかに優れており、エビデンスはないがショックを伴う重症例に血栓溶解療法が適応となる。よって、ショック状態ではない場合にも血栓溶解療法が予後を改善するか否かに興味が注がれている。重症化リスクの高い患者において、ショック状態に陥ってから血栓溶解療法を開始しても効果を発揮できない可能性が高い。よって、これらの症例では、重篤化と出血のリスクを見極めて血栓溶解療法の適応を迅速に判断しなければならない。重篤化し得る危険因子は、著しい呼吸困難や低酸素血症、トロポニンの上昇、心エコーでの右心機能低下、胸部CTでの右室拡大などである。最近の欧米のガイドラインは、血行動態が保たれてもリスクの高い患者では、出血の危険性が低ければ血栓溶解療法を勧める方向にある¹⁵⁴⁾。よって、これらの報告を総合すると、現在の急性肺血栓塞栓症に対する薬物療法の選択基準は以下のとくとなる。

- (1) 正常血圧で右心機能障害も有さない場合は、抗凝固療法を第一選択とする。
- (2) 正常血圧であるが右心機能障害を有する場合には、効果と出血のリスクを慎重に評価して、血栓溶解療法も選択肢に入る。
- (3) ショックや低血圧が遷延する場合には、禁忌例を除

図8 モンテプラーゼ第Ⅲ相試験：モンテプラーゼの血栓溶解、血流改善効果



モンテプラーゼ群とプラセボ群間での投与60分後の肺動脈造影による肺動脈内血栓溶解、血流改善の比較。「著明改善+改善」の比率はモンテプラーゼ群において明らかに高率であった（文献216より引用改変）。

いて、血栓溶解療法を第一選択とする。

また、血栓溶解療法の投与開始時期は、発症早期に投与した方が効果的ではあるものの、対象を発症から14日までにした研究においてもその効果は認められており、米国食品医薬品局の適用も発症から14日以内とされている。

②長期治療

肺血栓塞栓症に対する長期治療の目的は、初期治療を完成させ、将来の再発を予防することである。通常は未分画ヘパリン投与に引き続きワルファリンが使用される。その有用性は、3か月間のワルファリン投与が静脈血栓塞栓症の再発率を著明に低下させたという無作為試験²²²⁾に基づいている。ワルファリンの開始用量は、欧米では2.5mgから10mgとされているが、我が国ではこれに関する検討は行われておらず、3～5mgで開始されることが多い。

①抗凝固療法の投与期間

抗凝固療法は、肺血栓塞栓症の再発リスクが出血リスクを上回る場合に続けられる。ワルファリンの投与期間を6週間と6か月間に分けて追跡した検討²²³⁾では、再発率は6週間投与群で18.1%、6か月間投与群では9.5%と有意な差を認めている。しかし出血性の合併症に差はなく、また6か月目以降での両群の再発率はほぼ同等に低下している。さらにワルファリンを無期限に使用した群が比較され²²³⁾、再発率は6か月間群で20.7%、無期限に使用した群で2.6%と有意な差を認めたが、出血が無期限に使用した群で有意に多く、効果は相殺されている。一方、発症素因により再発のリスクが異なることも示されている。3か月間ワルファリン投与を行った静脈血栓症患者の再発率は、可逆的危険因子を持つ群の4.8%に対し、原因・誘因が確定できない特発性静脈血栓症群では24%と報告される²²⁴⁾。また712例に対してワルファリンを投与した無作為試験²²⁵⁾での再発は、術後患者で116例中1例であるのに対し、506例の内科患者では12週間治療群4.0%、4週間治療群9.1%であった。以上より、可逆的な危険因子がある場合には3か月間の、先天性凝固異常症や特発性の肺血栓塞栓症では少なくとも3か月間のワルファリン投与を行い、それ以後の抗凝固薬の継続はリスクとベネフィットを勘案して決定する。出血のリスクが小さくワルファリンのモニターも容易である場合には、長期投与のよい適応となる。また、癌などの発症素因が長期にわたって存在する患者、あるいは複数回の再発を来たした患者でも長期の抗凝固療法を考慮する（表18）。

②抗凝固療法の程度

静脈血栓症患者を高用量（PT-INR 3.0～4.5）と中用量（PT-INR 2.0～3.0）のワルファリンに割り付けた無作為試験²²⁶⁾によると、再発率は両群とも同様に低いが出血は高用量群で4倍も高率であった。一方、PREVENT試験はPT-INR 1.5～2.0の長期ワルファリン療法がプラセボに比して出血を増加させずに再発率を低下させることを示し²²⁷⁾、またELATE試験はPT-INR 2.0～3.0のワルファリン療法はPT-INR 1.5～2.0よりも出

血は同等で効果的だと報告している²²⁸⁾。これらの結果より、ワルファリンの至適治療域はPT-INR値2.0～3.0とされている。我が国では、エビデンスは全くないが、出血への危惧からPT-INR 1.5～2.5でのコントロールが推奨されている。

③ワルファリンの合併症

ワルファリンの最も重要な合併症も、やはり出血である。出血の頻度はワルファリンの強度や患者における危険因子に影響される。年齢（65歳以上）、脳卒中または消化管出血の既往、腎不全や貧血などの合併症の存在により大出血のリスクが増える。また、アスピリンの併用は、血小板機能障害と胃びらんの発生により出血率が増加することが示されており注意を要する。PT-INRが2.0～3.0でコントロールされた患者の出血の頻度は、対象群が0.5～1.0%であるのに対し、1.0～1.5%と報告されている²²⁹⁾。出血が発生した場合には、止血されるまでワルファリンを中止する。生命に関わる出血で、かつPT-INRが延長している場合には、血漿輸血により凝固欠損をただちに補正し、ビタミンK 10～25mgを投与する。出血は生命に関わるものではないが、PT-INRが著明に延長している場合には、ビタミンK 5mgを皮下注射する。

ワルファリンの出血以外の合併症で重要なものに、頻度は低いが皮膚壊死がある²³⁰⁾。治療開始3～8日目に認められ、皮下脂肪内の細静脈と毛細管の広範な血栓症により生じる。プロテインCおよびプロテインS欠乏症との関連が示唆されており、これらの患者の管理には注意を要する。しかし、これらの欠乏症を有する患者に対して適切な対処法は明らかにされていない。また、ワルファリンには催奇形性があり、妊娠中には投与しない。

ワルファリン治療中の患者の待機的手術においては、いくつかの方法が考えられる。1つはワルファリンを中止してPT-INRが正常域に戻ったときに手術を行う方法である。PT-INRが2.0～3.0では、ワルファリン中止後約4～5日で正常域に復するとされる²³¹⁾。手術後はヘパリンから開始するが、その用量は術後出血のリスクによって決定する。2～3日間だけ抗凝固療法を行わない場合の血栓塞栓症のリスクは非常に低い。さらにリスクを下げる方法は、ワルファリンを手術2日前まで服用し続け、ビタミンKの1～2mgの皮下注で抗凝固効果を低下させるものである²³²⁾。術後静脈血栓塞栓症のリスクがより高い患者にはワルファリンの量を減らしてPT-INRが1.5の時点で手術を行うか、あるいは術前にヘパリンに切り替えて手術6時間前に中止する方法が考えられる²³³⁾。

表18 静脈血栓塞栓症に対する抗凝固療法の継続期間

危険因子の種類	抗凝固療法の継続期間
危険因子が可逆的である場合	3か月間
特発性の静脈血栓塞栓症 先天性凝固異常症	少なくとも3か月間 (リスクとベネフィットを勘案して期間を決定)
癌患者 再発を来たした場合	より長期間

【勧告の程度】

1. 急性肺血栓塞栓症の急性期には、未分画ヘパリンをAPTTが1.5～2.5となるように調節投与して、ワルファリンの効果が安定するまで継続する：Class I
2. 急性肺血栓塞栓症の慢性期にはワルファリンを投与する。可逆的な危険因子の場合には3か月間、先天性凝固異常症や特発性の静脈血栓塞栓症では少なくとも3か月間の投与を行う。癌患者や再発を来たした患者ではより長期間の投与を行う：Class I
3. 急性肺血栓塞栓症の急性期で、ショックや低血圧が遷延する血行動態が不安定な例に対しては、血栓溶解療法を施行する：Class I
4. 急性肺血栓塞栓症の急性期で、正常血圧であるが右心機能障害を有する例に対しては、血栓溶解療法を施行する：Class II a
5. 急性肺血栓塞栓症の治療におけるワルファリンは、PT-INRが1.5～2.5となるように調節投与する：Class II b

④カテーテル的治療

急性広範型肺血栓塞栓症のうち、様々な治療を行ったにもかかわらず不安定な血行動態が持続する患者が本治療法の適応である^{234), 235)}。他の内科的治療法や外科的治療法との多施設前向きランダム試験は実施されていない。便宜上、カテーテル的血栓溶解療法とカテーテル的血栓破碎・吸引術に分けられる。

①カテーテル的血栓溶解療法

カテーテルを用いた肺動脈からの局所血栓溶解療法は、全身からの血栓溶解療法の治療成績を向上させるとともに、出血性副作用の発現を極力抑える目的で施行された。しかしながら、急性広範型肺血栓塞栓症を対象とした多施設前向きランダム試験によれば、肺動脈内へのrt-PA投与は、末梢静脈投与群と治療効果に有意差は見られなかった²³⁶⁾。したがって、単にカテーテルを肺動脈に誘導し血栓溶解薬を局所投与する方法は現在では否定的で、治療効果を高めていくためにはパルス・スプレー法などの併用の工夫が不可欠である。

米国で推奨されているカテーテル的血栓溶解療法における薬剤の投与量は、

ウロキナーゼ：ヘパリン2,000単位とともに、25万単位/時を2時間で投与し、その後10万単位/時を12～24時間持続投与する

rt-PA：ボーラスで10mg投与した後、20mg/時を2時間で投与するか、100mgを7時間かけて持続投与するのように我が国の5～10倍量である²³⁷⁾。出血性合併症

を危惧するならば、そのまま我が国に導入するわけにはいかない。現在我が国で承認されている血栓溶解剤はモンテブラーーゼ（mt-PA製剤）のみで、静脈からの全身投与が想定されている。

2008年の第8回ACCPガイドラインでは、血栓溶解薬は肺動脈に留置したカテーテルからでなく、末梢静脈から投与することが推奨されている²³⁸⁾。

②カテーテル的血栓破碎・吸引術

血栓溶解療法以外のカテーテル治療は、血栓吸引術（Aspiration thrombectomy）、血栓破碎術（Fragmentation）、流体力学的血栓除去術（Rheolytic thrombectomy）の3項目に分けるのが一般的で、これらのほとんどが血栓溶解療法を併用している。少数のコホート研究ではあるが、本法の臨床成果は外科的血栓摘除術に匹敵することが示唆されている²³⁹⁾。治療効果の評価に際しては血行動態や酸素化の改善を重視すべきで、血管造影所見にとらわれすぎではなくならない²⁴⁰⁾。一般的合併症²⁴¹⁾として、血管壁損傷、末梢塞栓、血栓症再発、外傷性溶血、血液損失などが起こり得ることを熟知しておく必要があり、カテーテル挿入部位の大出血は2%（8/348）、右室穿孔は0.3%（1/348）と報告されている²³⁹⁾。

2008年の第8回ACCPガイドラインでは、血栓溶解療法が禁忌か施行する時間的余裕のない重症患者に限って、カテーテル的血栓破碎・吸引術を熟練した専門施設で施行することが推奨されている²³⁸⁾。一方、2008年の欧州心臓学会ガイドラインでは、ハイリスク群に対する外科的血栓摘除術の代替治療として考慮されるかもしれない、と勧告されている（Recommendation Class II b, Evidence Level C）²³³⁾。

①血栓吸引術（Aspiration thrombectomy）

Greenfield embolectomy device²⁴²⁾は、米国では認可されているが、静脈切開あるいは16～24Frのシースを用いる必要があり、デバイスが硬く、肺動脈に誘導・固定するのが困難なため、我が国では全く使用されていない。これに対し、PTCA用ガイドィング・カテーテルを用いた血栓吸引療法に関するまとまった報告が我が国を中心として見られてきている²⁴³⁾。具体的には、カテーテルを直接血栓内に楔入させ、手元のディスポーサブル注射器にて陰圧をかけたままカテーテルを体外に取り出し、ビーカーに載せたガーゼ上に血栓を押し出す。その簡便性と良好な結果から注目を集めており、米国ではMeyerovitz techniqueと称されている^{244), 245)}。一方、最近、冠状動脈用にいくつかの経皮的血栓除去用カテーテルが開発され、肺動脈にも応用されるようになってきている。通常0.014インチ・ガイドワイヤに沿わせて使用できる