

症例

心原性ショック，多臓器不全を伴う 急性肺塞栓症に対し組織型プラスミノゲン・アクチベータ（t-PA）による 血栓溶解療法が著効した1例

富本亜由美 日浅 芳一 三並 智子 矢野 勇大 米田 浩平
 村上 尚嗣 當別當洋平 中川 貴文 陳 博敏 宮崎晋一郎
 馬原啓太郎 小倉 理代 宮島 等 弓場健一郎 高橋 健文
 岸 宏一 細川 忍 大谷 龍治

徳島赤十字病院 循環器科

要 旨

症例は77歳，女性。2008年12月19日深夜0時に突然の呼吸困難を自覚した。来院時，呼吸回数30回/分と頻呼吸を呈し，心電図ではSIQⅢTⅢ・Ⅱ，Ⅲ，aVf，全ての胸部誘導で陰性T波を認めた。心エコー検査では，心室中隔の扁平化を伴う著明な右心系の拡大と，強い肺高血圧症の所見を認めた。胸部造影CTでは，両側肺動脈に陰影欠損を認め肺塞栓症と診断した。血液検査では著明な代謝性アシドーシスと低酸素，低炭酸血症を来たしており，多臓器不全の状態であった。

ヘパリン・ワーファリン内服による抗凝固療法，ウロキナーゼの持続静注を開始するも効果は乏しく，呼吸状態は悪化した。血圧低下し代謝性アシドーシスも進行したため，組織型プラスミノゲン・アクチベータ（t-PA）投与。投与後数時間で臨床症状，肺高血圧ともに改善を認め病状は安定し，酸素化も徐々に改善した。

重症肺塞栓症に対し，t-PA が著効した一例を経験したので報告する。

キーワード：急性肺塞栓症，t-PA，心原性ショック，血栓溶解療法

はじめに

肺塞栓症は我が国でも増加しており，人口動態統計によると，2000年の死亡者数は1746人で，10年前の2.4倍の増加を示した。急性肺塞栓症全体の死亡率は14%，心原性ショックで30%，非ショック例で6%と報告されている¹⁾。

肺塞栓症による心原性ショック，多臓器不全の状態からt-PA（tissue plasminogen activator）が著効し改善した一例を経験したので報告する。

症 例

患者：77歳女性

主訴：呼吸困難

既往歴：高血圧，脂質異常症，喘息，胃潰瘍，骨粗鬆症，膝関節症

家族歴：血栓症の家族歴なし（アンチトロンビン，プロテインC，プロテインS欠損なし，抗リン脂質抗体症候群陰性）

現病歴：膝関節症のため自宅で寝たきりに近い状態であった。2008年12月14日より労作時の呼吸困難を自覚。19日深夜0時頃，強い呼吸困難を来し，その後も改善せず近医内科を受診。血圧低下，心電図変化あり，急性冠症候群，急性肺塞栓症が疑われ当院に搬送となった。

現 症：意識清明，身長145cm，体重62.6kg，Body Mass Index 29.8。

血圧121/55mmHg，脈拍84回/分 整，呼吸数28回/分，マスク5L投与下にSpO₂ 94%であった。眼結膜に貧血黄疸なく胸部にwheezeを聴取，心音純で雑音聴取せず，腹部は平坦かつ軟，四肢は冷感著明であり，軽度下腿浮腫を認めた。両側足背動脈触知は良好であった。

検査成績：一般検査成績を表1に示す。白血球数の上昇，FDP，Dダイマー上昇，PT，APTTの延長を認めた。生化学検査では著明な肝酵素の上昇やCr上昇などを認め肝機能不全，腎機能不全の状態と考えられた。また，血液ガス分析では，マスク5L投与下にpH 7.186，PO₂ 90.1mmHg，PCO₂ 23.6mmHg，BE-18と著名な代謝性アシドーシスであった。

胸部XPではCTR 63%と軽度心拡大を認め，肺うっ血の所見はなく心不全は否定的であった。心電図では正常洞調律，正常軸，心拍数64回/分，肢誘導で5mm以下の低電位を示した。また移行帯の時計軸回転（v1～v6でR波の減高）とII，III，aVf，V1～V6のT波陰転化を認め，SIQⅢTⅢと言われる急性肺性心を示唆する所見も認めた。

心エコー検査では，著明な右心系の拡大，左心室の圧排と心室中隔の扁平化，右室心先部と自由壁の運動低下があり，右心負荷所見と考えられ，推定38mmHgの肺高血圧症を認めた。胸部造影CTにて肺動脈主幹部を閉塞する血栓，肺動脈内に浮遊する血栓を両側に認め，急性肺塞栓症と診断された。

表1 一般検査成績

| | | |
|-----------|-----------------------------------|--------------|
| 1. 血算 | BNP | 1412.0 pg/ml |
| WBC | Na | 144 mEq/l |
| Neut(Seg) | K | 5.2 mEq/l |
| Lymph | Cl | 111 mg/dl |
| Mono | BUN | 39 mg/dl |
| RBC | Cr | 2.58 mg/dl |
| Hb | 尿酸 | 12.6 mg/dl |
| Ht | 3. 凝固系 | |
| Plt | PT | 59 % |
| 2. 生化学 | APTT | 30.0 sec |
| AST | Fib | 213 mg/dl |
| ALT | 血中FDP | 22 μg/ml |
| γ-GT | D-dimer | 16.6 μg/ml |
| LDH | 4. 血液ガス(O ₂ 5L/m mask) | |
| CK | PH | 7.186 |
| Alb | PCO ₂ | 23.6 mmHg |
| T.bil | PO ₂ | 90.1 mmHg |
| HDL-cho | AnGap | 28.7 |
| CRP | BE | -18 |

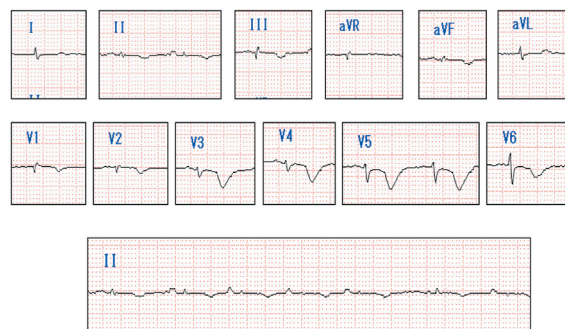


図1 心電図

肢誘導で5mm以下の低電位を示す。移行帯の時計軸回転（v1～v6でR波の減高），II，III，aVf，V1～V6のT波陰転化。急性肺性心を示唆する所見を認める。

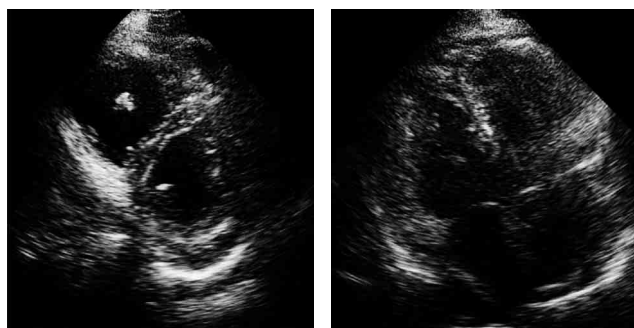


図2 心エコー

心室中隔の扁平化，著明な右心系の拡大，左心室の圧排像。右室心先部と自由壁運動低下認める3推定肺動脈圧38mmHgと肺高血圧を認める。

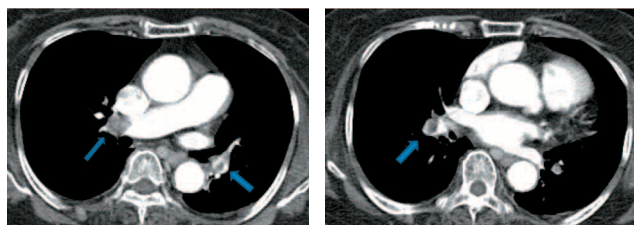


図3 胸部造影CT

両側肺動脈主幹部に filling defect 認める。

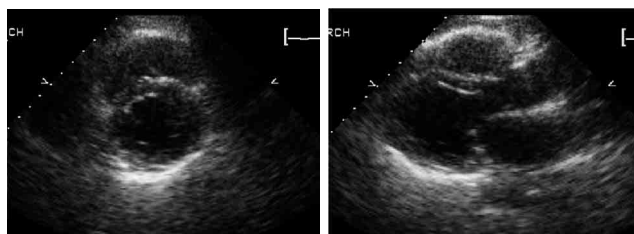


図4 第15病日の心エコー

左室圧排，扁平化所見消失。推定肺動脈圧23mmHgと肺高血圧の改善を認める。

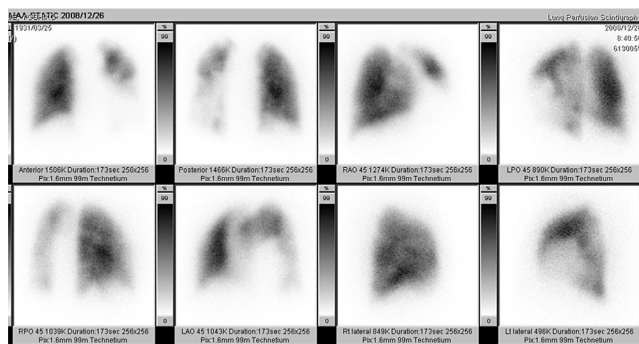


図5 肺血流シンチグラム

左肺中下肺の広範囲な血流低下，末梢の血流欠損認める。
右肺動脈の血流はほぼ正常。

臨床経過

肺塞栓症と診断後，救急外来にてヘパリン5000単位を静脈投与．入院後はヘパリン500単位/hrを持続静注，ワーファリン内服による抗凝固療法とウロキナーゼの持続静注（12万単位/hr）を開始した．しかし2時間後には呼吸状態は悪化，収縮期血圧が60mmHg台とショック状態となった．カテコラミン（ドパミン3 γ ，ドブタミン3 γ ）の投与も開始するが，血液ガス分析でpH7.106，PO₂ 109.5mmHg，PCO₂ 22.9mmHg，BE-20，HCO₃ 7.0と代謝性アシドーシスの進行も認められた．

ウロキナーゼを使用しており，出血のリスクもあったが，症状と検査結果を併せ，家族に十分な説明を行った上で，t-PAを使用することとなった．年齢体重を考慮し，t-PA27，500単位を投与したところ，2時間後には血圧は130/50mmHgと上昇，呼吸困難感も軽減し頻呼吸も改善した．翌日にはpH7.43，pO₂ 102.4mmHg，pCO₂ 33mmHg，BE-2とアシドーシスは補正され，以後も病状は安定し，酸素化も徐々に改善した．第6病日に，下肢動脈エコーにて深部静脈血栓を認めたため，同日に下肢静脈フィルターを留置した．第7病日に肺血流シンチグラムを実施したところ，左肺は中下肺の広範囲に血流低下があり，末梢では血流の欠損を認めた．右肺の血流はほぼ正常であり，造影CTの所見と併せると，今回の病態の主な原因となった右肺動脈の血栓が治療により消失したものと考えられた．第15病日の心エコー検査でも，肺高血圧が改善，左室の圧排像や心室中隔の扁平化が消失しており，右室負荷の改善を認めた．退院後も再発なく経過良好である．

考 察

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，血行動態的に不安定な，もしくは心エコー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ている．急性肺塞栓症に対する初期治療としての血栓溶解療法は，未だ是非に議論がある．ヘパリンと血栓溶解療法との比較で予後に関する有意な差は得られていないが⁸，Wannらの研究によると，循環動態不安定な重症例ではヘパリン単独投与に対し，血栓溶解療法が肺塞栓症の再発と死亡を減少させたと報告している²）．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，重症例・重症化のリスクの高い例では禁忌事項がない限り，早急に積極的な血栓溶解療法を使用すべきであると考えられる³）．

血行動態が安定している場合にも血栓溶解療法が予後を改善するかについても議論が多い^{2), 4), 5)}．近年は発症時に右心負荷所見の強い例では予後が悪いとされ2003年の日本のガイドラインでは，正常血圧であるが右心機能障害を有する例では，血栓溶解療法を考慮することとなっている¹⁾．2008年の欧米のガイドラインでは血行動態が保たれていても重症化のリスクが高い患者では，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り⁶⁾日本も同じ流れとなる可能性がある．重症化の指標として，右室の増大と右室の機能不全があり，心筋トロポニンレベル・BNP上昇が右室機能不全の程度と相関すると考えられている⁷⁾．

以前はウロキナーゼによる血栓溶解療法が行われており⁸⁾，2005年からmutant-PAであるモンテプララーゼが肺塞栓症に対する保険適応となり，ヘパリン+モンテプララーゼの併用療法を行うようになってきている施設もある⁹⁾．ウロキナーゼに比較し，t-PAはフィブリン親和性が強く，血栓中のフィブリンに結合しフィブリン分子上でプラスミンを生じるため血栓溶解作用が強い．また，ウロキナーゼや従来のt-PAでは血中半減期が短く，効果的に使用するには経カテーテル的に肺動脈に局所投与することが必要であった．これに対し，遺伝子組み換えt-PA製剤であるモンテプララーゼは血中半減期が長く，1回の急速静脈内投与が可能であり効果的で簡便な治療法となった^{10), 12)}．モンテプララーゼが有効であった症例の報告もいくつか存在す

る^{11),12)}。しかしその反面、有用な拮抗薬がなく、出血が最大のリスクとなるため、事前に出血リスクを評価し、適応を決める必要がある。

今回の症例では、来院時は代謝性アシドーシス、心エコーで右心負荷所見が認められたものの血行動態は安定していた。また自覚症状とも重篤感なく、出血リスクを考え、半減期の長いウロキナーゼを投与したが、徐々に状態が悪化し心原性ショックに至った。右心負荷所見が明確であり、投与禁忌事項もなかったため、血栓溶解療法としてt-PAをまず考慮する余地があったと思われた。

ま と め

肺塞栓症によりショック、多臓器不全に至ったがt-PAにより著明に改善した一例を経験した。速やかに重症度診断、出血リスクの評価を行い適応がある場合は積極的なt-PAによる血栓溶解療法が必要と考えられる。

文 献

- 1) 安藤太三, 應儀成二, 小川 聡, 他: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2002-2003年合同研究班報告) - 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* 68 (suppl IV): 1079-1134, 2004
- 2) Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G et al: Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism. *Circulation* 110: 744-9, 2004
- 3) 中村真潮: 急性肺血栓塞栓症の内科的治療. *心臓* 40: 816-821, 2008
- 4) Hamel E, Pacouret G, Vincentelli D: Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilation. *Chest* 120: 120-125, 2001
- 5) 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* 347: 1143-1150, 2002
- 6) Kearon C, Kahn SR, Agnelli G et al: Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 133 (suppl): 454S-545S, 2008
- 7) Todd JL, Tapson VF: Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism. *Chest* 135: 1321-1329, 2009
- 8) Meneveau N, Ming LP, Seronde MF et al: In-hospital and longterm outcome after submassive and massive pulmonary embolism submitted to thrombolytic therapy. *Eur Heart J*: 1447-1454, 2003
- 9) 藤本和輝, 宮尾雄治, 村上和憲, 他: 肺塞栓症に対するモンテプララーゼの使用経験. *Therapeutic Research* 28: 993-995, 2007
- 10) Verstraete M: Third-generation thrombolytic drugs. *Am J Med* 109: 52-58, 2000
- 11) 福田恵子, 横井直幸, 日置 繁: モンテプララーゼ (t-PA) が著効した肺塞栓症の1例. *整・災外* 48: 1073-1076, 2005
- 12) 田中一範, 中村琢哉, 橋本二美男, 他: モンテプララーゼが著効した肺塞栓症の1例. *整形外科* 60: 647-649, 2009

A case of acute pulmonary embolism with the cardiogenic shock and multiple organ failure which was successfully treated with thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator

Ayumi TOMIMOTO, Yoshikazu HIASA, Tomoko MINAMI, Yudai YANO, Kohei YONEDA,
Naotsugu MURAKAMI, Takafumi NAKAGAWA, Yohei TOBETTO, Hirotochi CHIN,
Shinichiro MIYAZAKI, Keitaro MAHARA, Riyo OGURA, Hitoshi MIYAJIMA, Kenichiro YUBA,
Takefumi TAKAHASHI, Koichi KISHI, Shinobu HOSOKAWA, Ryuji OTANI

Division of Cardiology, Tokushima Red Cross Hospital

We report a case of sudden onset of dyspnea with tachypnea. The patient was 77-year-old woman who developed sudden onset of dyspnea with tachypnea at midnight. Electrocardiography (ECG) showed S1Q3T3 pattern and a negative T wave in all precordial leads. Echocardiography showed enlargement of the right side of the heart with applanation of the interventricular septum, thereby indicating pulmonary hypertension. A diagnosis of pulmonary embolism was made due to a filling defect in both pulmonary arteries, which was revealed by contrast-enhanced computed tomography (CT) of the chest. Blood analysis revealed hypoxemia, hypocapnia, and marked metabolic acidosis. The patient was in state of multiple organ failure. To attenuate the patient's condition, we administered anticoagulant therapy with heparin and warfarin and constant infusion of urokinase. However, the patient's respiratory status worsened, blood pressure decreased, and acidosis progressed. Therefore, we administered thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator (t-PA). Pulmonary hypertension and acidosis improved after a few hours. Echocardiography performed on day 15 after the therapy showed that cardiac overload on the right side of the heart had improved. Thereafter, the patient's condition remained stable.

Key words: thrombolytic therapy, acute pulmonary embolism, tissue plasminogen activator (t-PA), cardiogenic shock

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 15:40–44, 2010
