

2016-2017 年度活動

肺血栓栓塞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（2017年改訂版）

Guidelines for Diagnosis, Treatment and Prevention of Pulmonary Thromboembolism and Deep Vein Thrombosis (JCS 2017)

合同研究班参加学会

日本循環器学会 日本医学放射線学会 日本胸部外科学会 日本血管外科学会
日本血栓止血学会 日本呼吸器学会 日本静脈学会 日本心臓血管外科学会
日本心臓病学会 日本肺高血圧・肺循環学会

班長

伊藤 正明

三重大学大学院医学系研究科
循環器・腎臓内科学

班員

池田 正孝

兵庫医科大学
下部消化管外科

小泉 淳

東海大学医学部
画像診断科

田邊 信宏

千葉大学大学院医学研究院
先端肺高血圧症医療学寄附講座

宮原 嘉之

三原台病院
内科

石橋 宏之

愛知医科大学
血管外科

佐藤 徹

杏林大学医学部
循環器内科

中村 真潮

陽だまりの丘
なかむら内科

孟 真

横浜南共済病院
心臓血管外科

應儀 成二

日立記念病院
血管外科

佐戸川 弘之

福島県立医科大学
心臓血管外科

福田 幾夫

弘前大学医学部
胸部心臓血管外科

山田 典一

桑名市総合医療センター
循環器内科

荻野 均

東京医科大学
心臓血管外科

田島 廣之

日本医科大学武蔵小杉病院
血管内・低侵襲治療センター

松原 広己

国立病院機構岡山医療センター
循環器内科

協力員

島袋 伸洋

横浜南共済病院
心臓血管外科

山本 剛

日本医科大学付属病院
心臓血管集中治療科

清水 一寛

東邦大学医療センター佐倉病院
循環器内科

杉村 宏一郎

東北大学大学院医学系研究科
循環器内科学

保田 知生

がん研究会明病院
医療安全管理部

外部評価委員

安藤 太三

総合大雄会病院
心臓血管センター

種本 和雄

川崎医科大学
心臓血管外科学

木村 剛

京都大学大学院医学研究科
循環器内科学

中西 宣文

南大阪病院
循環器内科

香坂 俊

慶應義塾大学医学部
循環器内科

丹羽 明博

平塚共済病院
循環器科

小林 隆夫

浜松医療センター

（五十音順，構成員の所属は2017年10月現在）

目次

I. 改訂にあたって	4	IV. 深部静脈血栓症	52
II. 急性肺血栓塞栓症	6	1. 総論	52
1. 総論	6	1.1 定義	52
1.1 病態	6	1.2 疫学	52
1.2 危険因子	7	1.3 成因と危険因子	53
1.3 疫学	9	1.4 発生部位	53
1.4 予後	9	1.5 病態	53
2. 診断	12	1.6 症状および所見	54
2.1 診断に対する基本的な考え方	12	1.7 予後と再発	55
2.2 症状	12	2. 診断	55
2.3 臨床所見	13	2.1 目的	56
2.4 臨床的確率(clinical probability)の評価法	13	2.2 診断の進め方	56
2.5 検査	14	2.3 問診・診察	57
2.6 重症度判定	15	2.4 DVT の検査前臨床的確率	57
2.7 下肢 DVT の診断	17	2.5 D ダイマー検査	58
2.8 血栓性素因のスクリーニング	17	2.6 画像診断	58
2.9 診断戦略	17	2.7 各種検査の組み合わせでの診断手順	60
3. 治療	17	2.8 DVT 確定診断後の検査	60
3.1 概論	17	3. 治療	61
3.2 呼吸循環管理	20	3.1 概論	61
3.3 薬物療法	21	3.2 薬物治療	62
3.4 カテーテル治療	32	3.3 理学療法	
3.5 外科的治療	34	(安静度・運動, 圧迫療法, 外来治療)	64
3.6 下大静脈フィルター	36	3.4 カテーテル的治療	65
III. 慢性肺血栓塞栓症	41	3.5 外科的血栓摘除術	67
1. 総論	41	V. 肺血栓塞栓症 / 深部静脈血栓症	
1.1 疾病の定義・概念	41	(静脈血栓塞栓症) の予防	68
1.2 疫学	41	1. はじめに	68
1.3 成因	41	2. VTE のリスクレベルの評価法と対応する予防法	69
1.4 予後	42	3. VTE の予防方法	70
2. 診断	42	3.1 早期歩行および積極的な運動	70
2.1 診断へのアプローチ	42	3.2 弾性ストッキング	70
2.2 臨床症状	44	3.3 間欠的空気圧迫法	71
2.3 臨床検査	45	3.4 低用量未分画ヘパリン	71
3. 治療	46	3.5 用量調整未分画ヘパリン	71
3.1 概論	46	3.6 用量調節ワルファリン	72
3.2 外科的治療	47	3.7 低分子ヘパリンおよび Xa 阻害薬	72
3.3 薬物治療と酸素療法	50	3.8 その他の予防法	73
3.4 BPA	51	4. 各領域における予防法の選択	73
		4.1 一般外科手術	73
		4.2 泌尿器科手術	73
		4.3 婦人科手術	73

4.4	産科	74
4.5	整形外科	74
4.6	脳神経外科手術	76
4.7	内科領域	76
5.	おわりに	77

付表	78
----	----

文献	79
----	----

(無断転載を禁ずる)

略語一覧

AaDO ₂	alveolar-arterial O ₂ tension difference	肺胞気-動脈血酸素分圧較差
ADL	activities of daily livings	日常生活動作
APC	activated protein C	活性化プロテインC
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
BMI	body mass index	ボディマスインデックス
BPA	balloon pulmonary angioplasty	バルーン肺動脈形成術
CATR	catheter assisted thrombus removal	カテーテル血栓除去術
Ccr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CDT	catheter-directed thrombolysis	カテーテル的血栓溶解療法
CTEPH	chronic thromboembolic pulmonary hypertension	慢性血栓塞栓性肺高血圧症
DHCA	deep hypothermic circulatory arrest	超低体温循環停止
DIC	disseminated intravascular coagulopathy syndrome	播種性血管内凝固症候群
DOAC	direct oral anticoagulant	直接作用型経口抗凝固薬
DSA	digital subtraction angiography	デジタル肺動脈造影
DVT	deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
ECC	extracorporeal circulation	体外循環
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HFS	hip fracture surgery	股関節骨折手術
HIT	heparin-induced thrombocytopenia	ヘパリン起因性血小板減少症
HOT	home oxygen therapy	在宅酸素療法
ICOPER	International Cooperative Pulmonary Embolism Registry	国際共同肺血栓塞栓症登録
INR	international normalized ratio	国際標準比
IPC	intermittent pneumatic compression	間欠的空気圧迫法
IUA	International Union of Angiology	国際脈管学会

IVUS	intravascular ultrasound	血管内超音波
JAVA	Japan VTE Treatment Registry	
MAUDE	manufacturer and user facility device experience	
MDCT	multidetector CT	多列検出器CT
mPAP	mean pulmonary arterial pressure	平均肺動脈圧
MPR	multiplanar reformation	多断面再構成画像
MRV	magnetic resonance venography	MR静脈造影
MSCT	multislice CT	マルチスライスCT
mt-PA	mutant tissue plasminogen activator	遺伝子組換え型プラスミノゲン活性化因子
NCD	national clinical database	
NETs	neutrophil extracellular traps	好中球細胞外トラップ
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	英国王立医療技術評価機構
NO	nitric oxide	一酸化窒素
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓病協会
OCT	optical coherence tomography	光干渉断層法
PAG	pulmonary angiography	肺動脈造影
PAIMS	Plasminogen Activator Italian Multicenter Study	プラスミノゲン活性化イタリア多施設研究
PaCO ₂	arterial CO ₂ pressure	動脈血二酸化炭素分圧
PAH	pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PaO ₂	arterial O ₂ pressure	動脈血酸素分圧
PC	protein C	プロテインC
PCPS	percutaneous cardiopulmonary support	経皮的心肺補助
PCDT	pharmacomechanical CDT	薬物機械のカテーテル血栓溶解療法

略語一覧（続き）

PEA	pulmonary endarterectomy	肺動脈内膜摘除術
PEEP	positive end-expiratory pressure	呼気終末陽圧
PERT	pulmonary embolism rapid response team	肺塞栓迅速対応チーム
PESI	pulmonary embolism severity index	肺塞栓症重症度指数
PGI ₂	prostaglandin I ₂	プロスタサイクリン
PH	pulmonary hypertension	肺高血圧
PIOPED	Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis	肺血栓塞栓症診断前向き調査
PMT	percutaneous mechanical thrombectomy	経皮的機械的血栓除去術
PS	protein S	プロテインS
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
PTE	pulmonary thromboembolism	肺血栓塞栓症
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準化比
PTS	post-thrombotic syndrome	血栓後症候群

PVR	pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
QOL	quality of life	生活の質
RCT	randomized control trial	ランダム化比較対照試験
rt-PA	recombinant tissue plasminogen activator	遺伝子組換え型組織プラスミノゲン活性化因子
RIETE	Registro Informatizado de la Enfermedad Trombo-Embolica venosa	
SpO ₂	percutaneous arterial oxygen saturation	経皮的動脈血酸素飽和度
TAPSE	tricuspid annulus plane systolic excursion	収縮期三尖弁輪移動距離
THA	total hip arthroplasty	股関節全置換術
TKA	total knee arthroplasty	膝関節全置換術
t-PA	tissue plasminogen activator	組織プラスミノゲン活性化因子
UCSD	University of California, San Diego	カリフォルニア大学サンディエゴ校
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症

I . 改訂にあたって

肺血栓塞栓症は急性と慢性に大きく分けられる。急性肺血栓塞栓症は、おもに下肢あるいは骨盤内の深部静脈血栓が塞栓源となり、血栓塞栓子が肺動脈を閉塞することで発症する。塞栓子の大きさや患者の心肺予備能によってはショックや突然死をきたし、重症例での予後は不良である。深部静脈血栓症は、急性期に血栓が遊離することで急性肺血栓塞栓症を生じるのみでなく、慢性期には静脈弁の破壊からくる血栓後症候群を引き起こす。急性肺血栓塞栓症と深部静脈血栓症はわが国でも急速に増加してきており、迅速かつ適切な診断と治療が重要となる。また、頻度は低いものの、肺動脈内の血栓が器質化して慢性化する症例があり、慢性肺血栓塞栓症とよばれる。とくに、肺高血圧症を合併した場合には慢性血栓塞栓性肺高血圧症に分類される。

日本循環器学会と合同研究班参加学会による『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』の初版は2004年4月に発表された。その後、2009年に第1回の改訂が行われているが、それから8年以上経過している。新規に承認された抗凝固薬の導入に伴い治療法が大きく変化したこともあり、今回2回目の改訂を行った。班長をはじめ、班員や協力員にあらたな専門家が加わり、ガイドライン改訂班を組織し、班会議などを通して協議を重ね改訂作業を行った。今回の改訂版の合同研究班には、これまでの日本循環器学会、日本医学放射線学会、日本胸部外科学会、日本血管外科学会、日本血栓止血学会、日本呼吸器学会、日本静脈学会、日本心臓血管外科学会、日本心臓病学会に加え、今回から日本肺高血圧・肺循環学会があらたに参加した。

残念ながら、本疾患に関する日本人を対象としたエビデンスは限られている。おもに2014年の欧州心臓病学会(European Society of Cardiology; ESC)のガイドライン「2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism」¹⁾、2012年の米国胸部医学会(American College of Chest Physicians; ACCP)のガイドライン「Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed」²⁾、2016年改訂版「Antithrombotic Therapy for VTE Disease」³⁾を参考にしつつ、わが国のデータや現在用いられている標準的な検査法や治療法を反映させ、改訂した。

おもな改訂点としては、治療の中心である抗凝固療法に用いる薬剤としてあらたに経口Xa阻害薬が承認され、海外を中心としたエビデンスと日本人のデータ、具体的な使用法について記載したこと、急性肺血栓塞栓症に対する血栓溶解療法の適応が限定されたこと、下大静脈フィルターの適応の変化やフィルター回収の重要性について加筆したこと、慢性肺血栓塞栓症に対する経皮的バルーン拡張術の有効性やあらたに肺血管拡張薬が承認されたこと、周術期の静脈血栓塞栓症予防に使用可能な抗凝固薬が増えたことなどがあげられる。

旧ガイドラインの構成は大きく「総論」と「各論」の2部に分けられていたが、改訂版では「急性肺血栓塞栓症」、「慢性肺血栓塞栓症」、「深部静脈血栓症」のそれぞれの項に「総論」を加えた。急性肺血栓塞栓症と深部静脈血栓症とは薬物治療の内容の多くが重複するため、重複する内容は先にくる急性肺血栓塞栓症の項にまとめて記載し、深部静脈血栓症の項では重複を避け、急性肺血栓塞栓症の記載内容を参照するようにした。また、慢性肺血栓塞栓症の治療に関する内容については、同時期に日本循環器学会『肺高血圧症治療ガイドライン』が改訂されたため、両ガイドラインの内容を統一することとした。

ガイドラインにおいて、すべての症例に対する診療内容を画一的に明文化できるものでない。本ガイドラインは、あくまで作成時点での標準的診断や治療を示しているにすぎない。症例ごとに年齢や併存疾患などの背景、病態を把握したうえで、検査法や治療法の最終的判断は主治医が下

すべきであることを明記しておく。ガイドラインに従わない判断が下されたとしても、個々の症例での特別な事情を考慮したうえでの主治医の判断が優先されるものであり、決して訴追されるべき論拠をガイドラインが提供するものではない。とくに日本人に関するエビデンスが乏しいため、将来的にはさらに日本人のデータを集積し、エビデンスを構築したうえでの改訂が望まれる。

それぞれの項の最初に、米国心臓協会(American Heart Association; AHA)/米国心臓病学会(American College of Cardiology; ACC)ガイドライン⁴⁾と同様に「推奨クラス(表1)」と「エビデンスレベル(表2)」を示した。今回、「推奨クラス」「エビデンスレベル」は、これまでの国内および国外の既出の論文に基づいて班員、協力員が協議したうえで判断し、最終的には外部評価委員の了承を得て決定したものである。

表1 推奨クラス分類

クラスⅠ	検査法・手技や治療が有用・有効であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している。
クラスⅡ	検査法・手技や治療の有用性・有効性に関するデータまたは見解が一致していない場合がある。
クラスⅡa	データ・見解から有用・有効である可能性が高い。
クラスⅡb	データ・見解により有用性・有効性がそれほど確立されていない。
クラスⅢ	検査法・手技や治療が有用・有効ではなく、時に有害となる可能性が証明されているか、あるいは有害との見解が広く一致している。

表2 エビデンスレベル

レベルA	複数のランダム化比較試験、またはメタ解析で実証されたデータ。
レベルB	単一のランダム化比較試験、または非ランダム化比較試験(大規模コホート試験など)で実証されたデータ。
レベルC	専門家の意見が一致しているもの、または標準的治療。

II. 急性肺血栓塞栓症

1.

総論

1.1

病態

肺血栓塞栓症 (PTE) と深部静脈血栓症 (DVT) は一連の病態であることから、静脈血栓塞栓症 (VTE) と総称される。肺動脈が血栓塞栓子により閉塞する疾患が PTE であり、その塞栓源の約 90% は下肢あるいは骨盤内の静脈で形成された血栓である。PTE は大きく急性 PTE と慢性 PTE に分けられ、急性 PTE は新鮮血栓が塞栓子として肺動脈を閉塞する病態であり、慢性 PTE は器質性血栓により肺動脈が狭窄、閉塞している病態である。塞栓子により肺の組織が壊死に陥ると、肺梗塞とよばれる。下肢の深部静脈で大きな血栓が形成され、遊離して塞栓化した場合、肺血管床の閉塞具合によりショック状態や突然死に至る可能性があるが、小さな血栓塞栓子の場合は症状が乏しいこともある。下肢に血栓が残存している場合、引き続いての血栓遊離によりさらなる PTE が生じる可能性があるため、診療では注意が必要である。

急性 PTE の主たる病態は、急速に出現する肺高血圧や右心負荷、および低酸素血症である。肺高血圧をきたすおもな原因は、血栓塞栓による肺血管の機械的閉塞、ならびに血栓より放出される体液性因子と低酸素血症による肺血管攣縮である^{5,6)}。また、低酸素血症のおもな原因は、肺血管床の減少による非閉塞部の代償性血流増加と、気管支攣縮による換気血流不均衡である。局所的な気管支攣縮は、気管支への血流低下の直接的な作用ばかりでなく、血流の低下した肺区域でのサーファクタントの産生低下、体液性因子の関与により引き起こされる⁷⁾。

機械的閉塞による肺血管床の減少は、PTE における肺血管抵抗増加の主たる原因である。急性 PTE では、肺血管床の約 60% 以上が閉塞されると肺血管抵抗が上昇し、肺

高血圧を生じるといわれている。既往に心肺疾患を有しない場合には、肺血管床の減少程度と平均肺動脈圧の上昇程度は比例することが動物実験および臨床検討にて示されている^{8,9)}。元来、心肺疾患のない正常の右室が生じうる平均肺動脈圧は 40 mmHg といわれている¹⁰⁾。したがって、急性期にそれ以上の圧を呈する場合には、慢性 PTE に急性 PTE の病態が加わり急性増悪したものや、慢性 PTE そのものを疑う必要がある。発症前的心肺疾患の有無は、PTE の発症後の臨床症状や所見の程度に強く反映する。心肺疾患を有する症例では、より小さな血栓塞栓子でも重症化につながる。右室後負荷増大時の心拍出量減少のメカニズムとしては、冠血流低下に伴う右室あるいは左室自体の心筋虚血^{11,12)}、右室拡張による左室拡張末期容積の減少 (reverse Bernheim effect)¹³⁾などが考えられている。

しかし、解剖学的肺血管床閉塞だけでは循環動態の変化を説明しきれない例も多く、次に述べる体液性因子の関与が想定されている。すなわち、塞栓子である血栓と流血中の血小板との相互作用の結果、セロトニン、トロンボキサン A₂ などの体液性因子が血中へ放出され、肺血管収縮、気管支収縮を引き起こす。塞栓子である血栓に存在するトロンビンが血小板からのセロトニン放出を誘発するが、こうした体液性因子の影響は、ヘパリン投与によるトロンビン形成抑制¹⁴⁾や抗血小板薬投与によって阻害されることが実証されている^{15,16)}。急性 PTE 患者では、セロトニンが血液凝固過程で血小板から放出され気管支攣縮を引き起こすことが示唆されているが、ヘパリンの静脈内投与後、maximal expiratory flow rate のすみやかな改善と肺抵抗の低下を認める。

急性 PTE における低酸素血症の主たる原因は換気血流不均衡である。ただし、急性期以降に持続する低酸素血症は、肺血流の供給が閉ざされ、肺サーファクタント産生低下により生じる無気肺に伴う右左シャントが原因として考えられている¹⁷⁾。

肺梗塞は病理学的には出血性梗塞であり、急性 PTE の約 10～15% に合併する^{18,19)}。肺組織は他の組織と異なり、(1) 肺動脈、(2) 気道、(3) 気管支動脈の 3 つの酸素供給路を有すること、さらに閉塞した肺動脈より末梢へは肺静脈から

の逆行性血流を受け得ること²⁰⁾より、肺動脈の血栓閉塞のみでは必ずしも組織壊死には陥らない。臨床および実験データにて、肺梗塞は中枢肺動脈の閉塞よりむしろ末梢肺動脈の閉塞で生じやすいことが示されている。Dalenら²¹⁾は、気管支細動脈と肺細動脈の末梢側に交通チャンネルが存在し、末梢肺動脈での閉塞では、気管支動脈から狭い範囲に高圧の側副血流が流入することで肺毛細血管圧が上昇し、肺実質への出血が容易に起こりやすいと述べている。また、左室不全などにより肺胞血液のクリアランスの遅延が存在すればより肺梗塞を生じやすく、心不全の合併は肺梗塞の発生と強い関連があると報告されている²²⁾。肺梗塞症では、炎症を伴うことにより胸膜性胸痛、発熱、血痰といった症状が出現する。

DVTが脳梗塞の原因となる病態として、奇異性脳塞栓がある。通常、末梢静脈からの塞栓子は肺の血管床で捕捉されるため、直接体循環に到達することはない。しかし奇異性脳塞栓では、卵円孔開存例や心房中隔欠損症例に

おいて右房圧の上昇に伴い、右左シャントの血流に乗って体循環に血栓塞栓子が流出し、脳梗塞をはじめとした動脈塞栓が生じることがある。急性PTEにおいて、卵円孔開存は予後悪化因子とされている²³⁾。

1.2

危険因子

VTEのおもな危険因子を表3にあげる。血栓形成の3大要因としては、1856年にRudolf C. Virchowが提唱した(1)血流の停滞、(2)血管内皮障害、(3)血液凝固能亢進があげられる。具体的には、先天性危険因子としてはプロテインC(PC)欠乏症、プロテインS(PS)欠乏症、アンチトロンビン欠乏症、高ホモシステイン血症などが、後天性危険因子としては手術、肥満、うっ血性心不全、慢性肺疾患、脳血管障害、抗リン脂質抗体症候群、薬物(エストロゲン製剤、経口避妊薬、ステロイド薬など)、長距離旅行によ

表3 VTEのおもな危険因子

	後天性因子	先天性因子
血流停滞	長期臥床 肥満 妊娠 心肺疾患(うっ血性心不全、慢性肺性心など) 全身麻酔 下肢麻痺、脊椎損傷 下肢ギプス包帯固定 加齢 下肢静脈瘤 長時間座位(旅行、災害時) 先天性 iliac band, web, 腸骨動脈による iliac compression	
血管内皮障害	各種手術 外傷、骨折 中心静脈カテーテル留置 カテーテル検査・治療 血管炎、抗リン脂質抗体症候群、膠原病 喫煙 高ホモシステイン血症 VTEの既往	高ホモシステイン血症
血液凝固能亢進	悪性腫瘍 妊娠・産後 各種手術、外傷、骨折 熱傷 薬物(経口避妊薬、エストロゲン製剤など) 感染症 ネフローゼ症候群 炎症性腸疾患 骨髄増殖性疾患、多血症 発作性夜間血色素尿症 抗リン脂質抗体症候群 脱水	アンチトロンビン欠乏症 PC欠乏症 PS欠乏症 プラスミノーゲン異常症 異常フィブリノーゲン血症 組織プラスミノーゲン活性化因子インヒビター増加 トロンボモジュリン異常 活性化PC抵抗性(第V因子 Leiden*) プロトロンビン遺伝子変異(G20210A*) *日本人には認められていない

る旅行者血栓症などがあげられる。欧米人でVTEの重要な先天性危険因子とされる活性化PC抵抗性(APC resistance)の原因の1つである第V因子Leiden遺伝子変異やプロトロンビン遺伝子変異(prothrombin G20210A)は日本人ではみつかっておらず、日本人と白人との間の発症率の差に大きく影響していると考えられている。わが国では、先天性血栓性素因においてアンチトロンビン、PC、PSに遺伝子異常を有するケースが多く、いずれも常染色体顕性遺伝である。多くはヘテロ変異保有者で、ヘテロ変異保有者はアンチトロンビン0.18%、PC 0.16%、PS 1.8%と報告されている²⁴⁾。日本人にPS遺伝子変異が多い理由として、Protein S Tokushimaの存在がある。Protein S Tokushimaは、PS分子の第2EGFドメイン内にある196番目のリジン(Lys)がグルタミン酸(Glu)に変異しているPS分子異常である。50歳以下の若年発症の症例、家族歴を有する症例、頻回の再発を繰り返す症例の場合は、このような血栓性素因の鑑別も必要である。

血栓形成に至る基礎疾患が明らかでないものは、特発性VTEと定義する。誘因やリスクが明らかでない場合は、悪性腫瘍の併存には注意を要する。また、ESCガイドライン¹⁾では「provoked; 誘因のある」「unprovoked; 誘因のない」という分類が用いられている。「provoked」とは、診断前3ヵ月以内の手術や外傷、ギプス固定、妊娠、経口避妊薬の服用、ホルモン補充療法といった一時的ないし中止可能な因子を有することを指す。「unprovoked」とは、そういった誘発因子のないものと定義される。

悪性腫瘍は凝固活性を亢進させる病態である。VTE発症時に明らかな悪性疾患の合併がなくても、6ヵ月以内に何らかの悪性疾患の存在が明らかになることも多いという報告がある^{25, 26)}。また、腫瘍由来組織因子は凝固反応を活性化させることより、進行癌ではTrousseau症候群も臨床問題になりうる²⁷⁻²⁹⁾。Trousseau症候群では、悪性腫瘍に伴う血液凝固能亢進により、動脈血栓やVTEが臨床的に問題になる²⁹⁾。癌患者の増加、抗癌剤使用癌患者の増加に伴い、症候性VTE患者も増加する³⁰⁾。さらに、治療効果の判定のために施行される造影CT検査で、無症候性VTEが偶然発見される頻度も増加してくることが予測される。あらたな抗癌剤のなかには血管内皮障害を惹起し、血栓を生じやすくするものもある。両者の病態を総合的に判断する腫瘍循環器学の需要が世界的に高まっている。

PTEの発症状況であるが、本症の塞栓源の多くは下肢や骨盤内の静脈の血栓であるため、起立、歩行、排便などの際に下肢の筋肉が収縮し、筋肉ポンプの作用により静脈還流量が増加することで、血栓が遊離して発症することが推測される。肺塞栓症研究会共同作業部会調査研究では、

急性PTE 309人中、発症時の誘因が明らかな症例は108人であり、そのうちの57%が起立や歩行、22%が排便あるいは排尿に伴って発症していた³¹⁾。Yamadaらの報告においても、症例138人中発症状況が明らかな57人において、排便・排尿に伴った発症は53%を占めており³²⁾、安静解除後の起立、歩行や排便、排尿の際には注意を要するといえる。

入院患者ではVTEが生じやすい。病院には危険因子となる疾患背景を有する患者が多いことや、病院が危険因子の重複しやすい環境であることなどに起因する。入院生活に伴う活動量の低下、手術侵襲自体が凝固能を亢進させることは重要である。わが国においても、2004年から周術期におけるVTEの予防対策に対し、予防管理料が認められるようになった。弾性ストッキングや間欠的空気圧迫法に加え、低分子ヘパリンやXa阻害薬などの薬物による血栓予防ができるようになり、医療環境が整備された。

エコノミークラス症候群は、航空機利用に伴い生じたVTEを指す名称である。長時間の同一姿勢や機内の低湿度、脱水傾向などが原因として考えられている。パリのシャルル・ド・ゴール空港における調査では、飛行距離が2,500 km未満での発症はなかったのに対し、10,000 km以上では100万人あたり4.77人が発症し、飛行距離が長くなるほど発症率が高いことが示された³³⁾。VTEはエコノミークラスに限らず、上位クラスでも生じること、さらには、長時間の移動の場合には航空機に限らず、自動車、列車、船舶などでも起こり得ることより、総じて旅行者血栓症(traveller's thrombosis)とよばれている。また最近では、5時間以上のテレビ鑑賞もリスクになりうることが報告されている^{33a)}。

わが国では地震災害が多い。2004年の新潟県中越地震の際、避難所生活を送る被災者からPTE、DVT症例が報告され、とくに車中泊が問題となった³⁴⁾。2011年の東日本大震災においても同様の傾向が認められ、日本循環器学会/日本高血圧学会/日本心臓病学会合同ガイドラインとして、2014年度に「災害時循環器疾患の予防・管理に関するガイドライン」が作成された。その中でVTEについても言及されている。避難所生活では、活動量の低下による血流の停滞や水分の摂取不足による血液の濃縮が生じやすい。適切な水分補給、トイレやプライバシーの確保など、基本的な生活環境の改善も血栓予防の点から重要視されている。また、2016年の熊本地震において早期にPTEによる死亡者が出たため、VTE予防のための下肢の運動、水分補給、車中泊への注意などについて各学会、マスコミなどを通じて被災者の啓発が行われた。この啓発後、熊本ではVTEの発症が急速に減少した。これは、2004年に周術期PTEが啓発、早期離床、理学療法のみで減少した点と類

似しており、今後の災害でのVTE予防において、PTEの疾患、下肢の運動、水分補給、車中泊への注意についての啓発の重要性が示されている³⁵⁾。

1.3

疫学

VTEは、欧米では虚血性心疾患、脳血管障害の次にくる3大致死性の血管疾患と認識されている³⁶⁾。米国においては、PTEの年間発症数が50～60万人、死亡者数が年間10～15万人という報告が1984年になされている³⁷⁾。一方、わが国ではVTEはまれな疾患と考えられ、認知度はあまり高くなかった。しかし、人口の高齢化、診断率の向上、癌患者の増加などから臨床現場における診断頻度は確実に増えてきている。

Kumasakaらの疫学的調査によると、1996年のわが国におけるPTE診断数は1年間で3,492人(95%信頼区間[CI] 3,280～3,703人)、人口100万人あたり28人と推定されている³⁸⁾。Sakumaらの疫学調査では、2006年のわが国における発症数は7,864人で、10年間に2.25倍に増加しており³⁹⁾、人口100万人あたり62人と推定される。米国における人口100万人あたり500人前後の発症数と比較すると、2006年のわが国での人口あたりの発症数は米国の約1/8となる。疫学調査をもとにした発症率には、日米間で依然として大きな隔たりが存在することになる。

Nakamuraらは、2015年に過去の研究をまとめ、わが国でPTE発症数が増加していることを報告している(図1)⁴⁰⁾。さらなる詳細な実態調査のためには、包括医療費支払い制度(DPC)、病名をベースにした全国調査により、国民の健

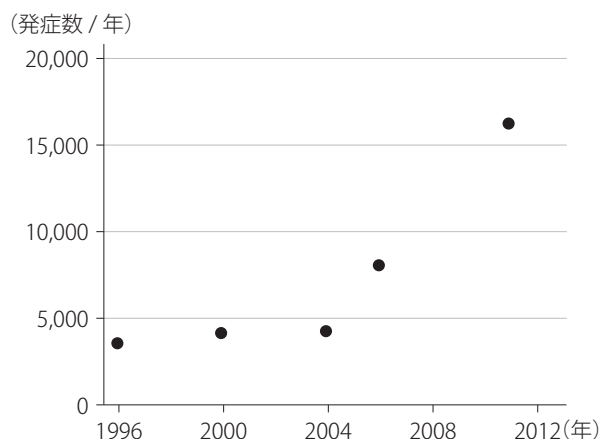


図1 わが国のPTE発症数の推移

(Nakamura M, et al. 2015⁴⁰⁾より)

康動態を明らかにしていくことが望まれる。

最近のわが国における入院患者に対する一次予防の普及が周術期のPTEの発症率を減少させつつあることを示すデータがKuroiwaらにより報告されている⁴¹⁾。日本麻酔科学会による認定施設へのアンケート調査で、2002～2011年の手術1万件あたりのPTE発症数は、それぞれ4.41, 4.76, 3.62, 2.79であった。2002～2003年にかけて増加傾向だったところ、2004年のわが国での予防ガイドライン発表や予防管理料の診療報酬加算認定を境に、減少に転じていることが示された(図2)⁴⁰⁾。本調査は、10年間にわたり全国6,530施設からの協力で、総計11,786,489件の手術症例に対し行われたものである。10年間で周術期の症候性PTEを3,667人が発症し、手術1万件あたりの症候性PTEの発症数が3.1人(0.031%)であること、致死性PTEが0.6人(0.006%)であることを示した貴重な報告である。

急性PTE患者の性別や好発年齢については、肺塞栓症研究会共同作業部会調査研究(図3)³¹⁾において、日本人では男性より女性に多く、60歳代から70歳代にピークを有していることが報告されている³¹⁾。

1.4

予後

肺塞栓症研究会共同作業部会では、後ろ向き検討ではあるものの、わが国におけるまとまった症例数についての短期予後調査を報告している。この中で、急性PTE 309人の死亡率は14%、心原性ショックを呈した症例では30%(うち血栓溶解療法を施行された症例では20%、施行されなかった症例では50%)、心原性ショックを呈さなかった症例では6%であった³¹⁾。また欧米のデータによれば、診断されず未治療の症例での死亡率は約30%と高いが、十分に治療を行えば2～8%まで低下するとされ、早期診断、適切な治療が大きく死亡率を改善することが報告されている^{42,43)}。

International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER)によると、急性PTE 2,454人のうち致死性PTEは7.9%であり、すべての原因を含めた死亡率は2週間では11.4%、3ヵ月では17.5%であった⁴⁴⁾。発症時の血行動態不安定例での死亡率は58.3%であったのに対し、安定例では15.1%であった。死因はPTEが45.1%、癌が17.6%であった。死亡の独立規定因子としては、心臓超音波検査の右室機能低下、70歳以上の高齢、癌、うっ血性心不全、慢性閉塞性肺疾患、低血圧(収縮期血圧<90 mmHg)、頻呼吸であった。その他、右心内浮遊血栓の存

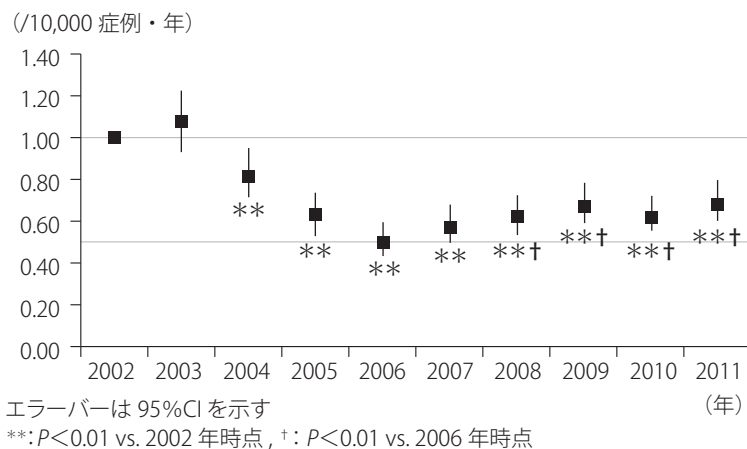


図2 2002年を基準としたときのわが国の周術期PTE発生率

(Nakamura M, et al. 2015⁴⁰⁾より)

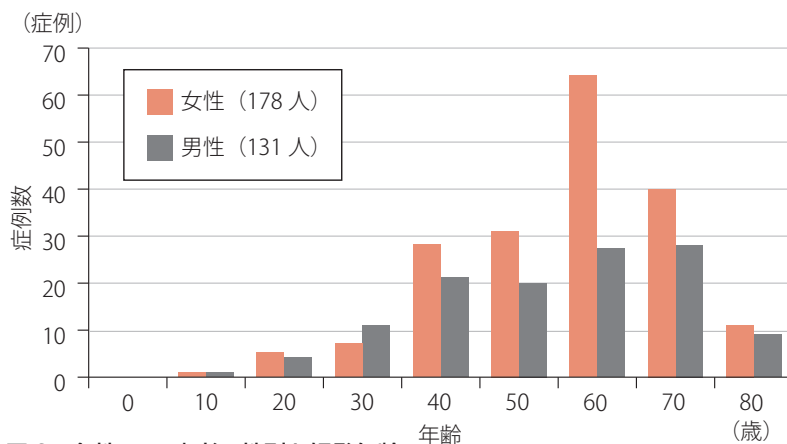


図3 急性PTE患者の性別と好発年齢

(Nakamura M, et al. 2001³¹⁾より改変)

在⁴⁵⁾や卵円孔開存²³⁾, さらに最近ではトロポニン値の上昇⁴⁶⁾は予後不良因子とされている。また, 致死性PTEの75%は発症から1時間以内に, 残りの25%は発症48時間以内に死亡するとの報告もある⁴⁷⁾。

2008年に欧州から報告されたRegistro Informatizado de la Enfermedad Trombo-Embolica venosa (RIETE) Registryでは, 15,520人のVTE症例で, 致死性PTEは260人(1.68%)と報告されている⁴⁸⁾。

2005年に発表された肺塞栓症重症度指数(pulmonary embolism severity index; PESI)と2010年に発表された簡易版PESIは, 発症30日後の予後をスコアリングしている。簡易版PESIは, 従来使用されてきたPESIスコアと同等の正確性を簡単に評価できるように工夫された。PESI class

III-IVまたは簡易版PESIが1点以上の場合, 30日死亡率が高いことが示されている(表4)⁴⁹⁻⁵¹⁾。Mizunoらにより, 日本人でも有用である可能性が報告されている⁵²⁾。

2014年にNakamuraらが行ったJapan VTE Treatment Registry (JAVA)では, 日本人1,076人の急性症候性VTE患者の状況が報告された。VTEの危険因子としては, 癌が27%ともっとも割合が高かった。また急性期治療の問題点として, 活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)1.5倍未満と未分画ヘパリンの管理が不十分であった症例が37.6%と多かったことが判明している。さらに, ワルファリン治療中のVTE累積再発率は2.8件/100患者・年だが, ワルファリン治療終了後では8.1件/100患者・年に増加することも報告された(図4)⁴⁰⁾。VTE再発を生じやすいのは,

表4 PESIスコア

加算ポイント

	ポイント	
	PESI	簡易版 PESI
年齢	+年齢	1 (>80歳)
男性	+10	—
癌	+30	1
慢性心不全	+10	1
慢性肺疾患	+10	
脈拍数110回/分以上	+20	1
収縮期血圧 100mmHg未満	+30	1
呼吸数30回/分以上	+20	—
体温36℃未満	+20	—
精神状態の変化	+60	—
酸素飽和度90%未満	+20	1

合計ポイント

Class	ポイント (PESI)	30日間死亡リスク	%
I	≤ 65	非常に低い	0～1.6
II	66～85	低い	1.7～3.5
III	86～105	中等度	3.2～7.1
IV	106～125	高い	4.0～11.4
V	> 125	非常に高い	10.0～23.9

ポイント (簡易版 PESI)	30日間死亡リスク
0	1.0% (95%CI 0.0～2.1)
≥ 1	10.9% (95%CI 8.5～13.2)

(Aujesky D, et al. 2005⁴⁹⁾, Jiménez D, et al. 2010⁵⁰⁾, Righini M, et al. 2010⁵¹⁾を参考に作表)

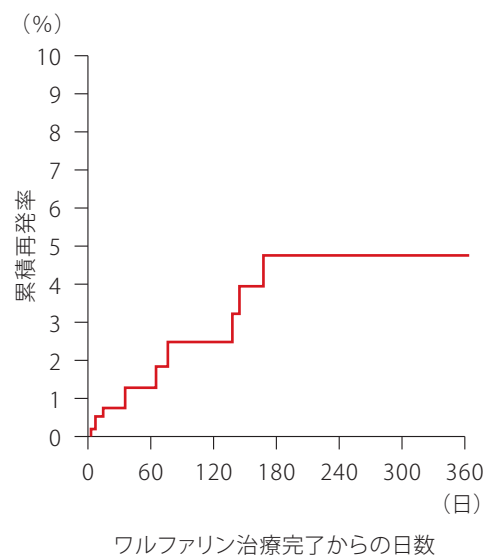
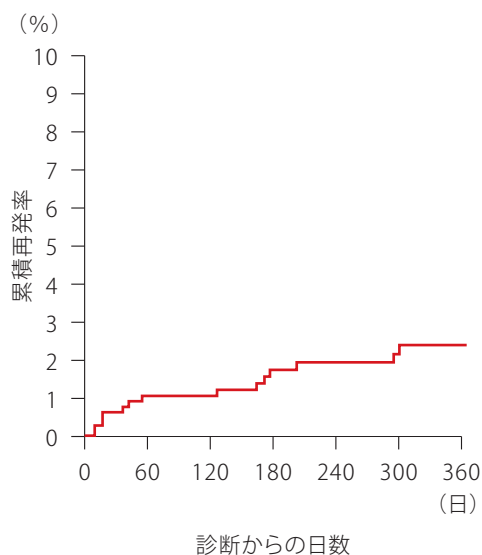


図4 Japan VTE Treatment Registry (JAVA) によるわが国のVTE再発の状況

(Nakamura M, et al. 2015⁴⁰⁾より)

DVTで初発した患者よりもPTEで初発した患者であることが示された^{40,53)}。

VTEに対する認知度と診断能の向上、そして治療薬の進歩により、急性期を乗り切れれば、PTEの生存率は著しく改善されてきた⁵⁴⁾。さらにXa阻害薬の登場により、適切

な有効治療域の抗血栓療法を行うという長年の課題は達成されつつある。

2.

診断 (表5)

表5 急性PTEの診断に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
急性PTEが疑われた症例に対し、検査前臨床的確率を評価する。	I	A
検査前臨床的確率が低いあるいは中等度の症例において、Dダイマーが陰性であれば画像診断を行うことなく診断を否定する。	I	A
検査前臨床的確率が高い症例で、CTにて血栓が陽性の場合に診断を確定する。	I	C
検査前臨床的確率が低い症例で、CTにて血栓が陰性の場合に診断を否定する。	I	A
肺血流シンチグラフィにて陰性所見の場合、診断を否定する。	I	A
検査前臨床的確率が高い症例でCTにて血栓が陰性の場合、診断を否定する。	IIa	B
肺血流シンチグラフィにて陽性所見の場合、診断を確定する。	IIa	B
CTにて亜区域枝のみの血栓陽性の場合に診断を確定する。	IIb	C

2.1

診断に対する基本的な考え方

本症は致死性疾患であり、わが国では心筋梗塞より死亡率が高く（急性PTE 11.9%⁵⁵⁾、急性心筋梗塞 7.3%⁵⁶⁾）、死亡は発症後早期に多い。本症を疑った場合は、できるだけ早急に診断する必要がある。本症の診断を難しくしているのは、特異的な症状や理学所見、一般検査がないことである。それゆえ、これらの非特異的所見から本症を疑う必要がある。他の疾患で説明できない呼吸困難では、本症を必ず鑑別しなければならない。一方、肺疾患、心疾患を有する患者は本症のリスクが高く、心肺予備能が低いので重症化しやすい。このような例ではPTEの診断が難しくなる傾向がある。また、呼吸困難が増悪した際、原疾患に対する治療への反応が不良の場合や原疾患の進行が否定された場合にも本症を疑う。

2.2

症状

急性PTEの診断の根拠となる特異的な症状はなく、このことが診断を遅らせる、あるいは診断を見落とす大きな理由の1つとなる。しかしながら、急性PTEと診断された症例の90%は症状により疑われており、診断の手がかりとして、症状の理解は重要である。誘因があり（表3）、疑わしい症状が認められる場合には、積極的に検査を進める必要がある。表6に代表的な自覚症状を示す^{14, 57-59)}。呼吸困難、胸痛が主要症状であり、呼吸困難、胸痛、頻呼吸のいずれかが97%の症例でみられたとする報告もある⁶⁰⁾。呼吸困難はもっとも高頻度に認められ、他に説明ができない呼吸困難や突然の呼吸困難で発症し、危険因子（表3）がある場合には急性PTEを鑑別診断にあげなくてはならない。すでに心肺疾患を有する患者でPTEを併発すると、呼吸困難が以前より増強する。2番目に多い症状として胸痛があげられる。胸膜痛を呈する場合と胸骨後部痛を呈する場合があり、前者は末梢肺動脈の閉塞による肺梗塞に起因するもの、後者は中枢肺動脈閉塞による右室の虚血によるものと考えられている。呼吸困難と胸痛を示す疾患として、気胸、肺炎、胸膜炎、慢性閉塞性肺疾患、肺癌などの肺疾患、虚血性心疾患、急性大動脈解離、心膜心筋炎、心不全などの心疾患を鑑別する必要がある。失神も重要な症候で、中枢肺動脈閉塞による重症例にみられるが、重症度に関係しないとの報告もあり⁶¹⁾、急性PTEは失神の鑑別疾患として忘れてはならない。咳嗽、血痰も少なからず認められ、動悸、

表6 急性PTEの自覚症状

症状	長谷川ら (224人)	肺塞栓症研究会 (579人)
呼吸困難	171 (76%)	399/551 (72%)
胸痛	107 (48%)	233/536 (43%)
発熱	50 (22%)	55/531 (10%)
失神	43 (19%)	120/538 (22%)
咳嗽	35 (16%)	59/529 (11%)
喘鳴	32 (14%)	記載なし
冷汗	19 (8%)	130/527 (25%)
血痰	記載なし	30/529 (6%)
動悸	記載なし	113/525 (22%)

(Stein M, et al. 1963¹⁴⁾, Miniati M, et al. 1999⁵⁷⁾, 長谷川浩一, 他. 1993⁵⁸⁾, 岡田修, 他. 2001⁵⁹⁾より作表)

喘鳴、冷汗、不安感が認められることもある。血痰は末梢肺動脈の閉塞による肺梗塞によって起こる。

このように急性PTEの症状は非特異的であるため、症状単独では診断に結びつけることは困難である。しかし、総論で取り上げた基礎疾患、誘因(表3)に加え発症状況を判断材料に用いれば、診断精度は向上する。特徴的発症状況としては、安静解除後の最初の歩行時、排便・排尿時、体位変換時がある。

2.3

臨床所見

頻呼吸、頻脈が高率に認められる^{58,62)}。ショックで発症することもあり、低血圧を認めることもある。肺高血圧症に基づく所見としてはIIp音亢進がおもな所見で、右室拍動を認めることもある。右心不全をきたすと、頸静脈の怒張や吸気時に増強する右心性III音、IV音を認める。肺梗塞を合併するとcrackle(断続性ラ音)を聴取することがあり、胸水貯留により打診で濁音となり声音振盪が低下する。DVTに起因する所見としては下腿浮腫、Homans徴候などがある。

2.4

臨床的確率(clinical probability)の評価法

病歴や危険因子、診察所見から検査前にその疾患が存在するかどうかの可能性(pretest clinical probability; 検査前臨床的確率)を推定する評価法として以下に示すようなスコアリング法があり、とくに診断に迷う症例では利用される。Wellsスコア⁶³⁾、ジュネーブ・スコア⁶⁴⁾(および改訂ジュネーブ・スコア⁶⁵⁾)が有名である。277人での検討では、Wellsスコアとジュネーブ・スコアによってPTEの可能性が低いとされた群でのPTEの発症率はそれぞれ12%(95%信頼区間[CI]7~17%)、13%(95%CI8~18)、可能性が中等度の群ではそれぞれ40%(95%CI31~50%)、38%(95%CI29~47)、可能性が高度の群ではそれぞれ91%(95%CI59~100)、97%(95%CI35~90)で、両スコアのPTE予測に対する精度は同等であると報告された⁶⁶⁾。749人での改訂ジュネーブ・スコアの妥当性の検討では、PTEの可能性が低いとされた群でのPTEの発症率は7.9%(95%CI5.0~12.1)、可能性が中等度の群では28.5%(95%CI24.6~32.8)、可能性が高度の群では73.7%(95%CI61.0~83.4)であった⁶⁵⁾。最近ではこれらの評価法が有用性を保ったまま単純化されており、随分と使いやすくなった(表7)^{67,68,68a)}。

表7 簡略化されたPTE 検査前臨床的確率の評価法

Wells スコア		ジュネーブ・スコア		改訂ジュネーブ・スコア	
PTEあるいはDVTの既往	+1	PTEあるいはDVTの既往	+2	66歳以上	+1
最近の手術あるいは長期臥床	+1	心拍数>100/分	+1	PTEあるいはDVTの既往	+1
癌	+1	最近の手術	+3	1ヵ月以内の手術、骨折	+1
DVTの臨床的徴候	+1	年齢(歳)		活動性の癌	+1
心拍数>100/分	+1	60~79	+1	一側の下肢痛	+1
PTE以外の可能性が低い	+1	80以上	+2	下肢深部静脈の触診による痛みと	+1
血痰	+1	PaCO ₂		片側性浮腫	
		<36 mmHg	+2	心拍数	
		36~38.9 mmHg	+1	75~94/分	+1
		PaO ₂		95/分以上	+2
		<48.7 mmHg	+4	血痰	+1
		48.7~59.9 mmHg	+3		
		60~71.2 mmHg	+2		
		71.3~82.4 mmHg	+1		
		無気肺	+1		
		一側の横隔膜挙上	+1		
臨床的確率		臨床的確率		臨床的確率	
合計スコア	0~1 低い 2以上 高い	合計スコア	0~4 低い 5~8 中等度 9以上 高い	合計スコア	0~1 低い 2~4 中等度 5以上 高い

Wellsスコア・改訂ジュネーブ・スコアは単純化スコア

(Gibson NS, et al. 2008⁶⁷⁾, Klok FA, et al. 2008⁶⁸⁾, Hendriksen JM, et al. 2015^{68a)}より作表)

2.5

検査

2.5.1

スクリーニング検査

a. 胸部X線写真・心電図

これらの検査でPTEに特異的な所見はない。胸部X線写真では7割に心拡大や肺動脈中枢部の拡張がみられ、1/3には肺野の透過性亢進が認められる⁶⁹⁾。中枢肺動脈の拡張とその末梢領域の透過性亢進を合併する場合にはWestermarck徴候、中枢肺動脈拡張とその先の途絶所見を合併する場合にはナックル徴候とよばれる。また、肺梗塞を起こすと肺炎様浸潤影や胸水がみられる。しかし、診断に直接結びつく特異的な所見はなく、呼吸困難を起こす他の心肺疾患の除外に有用である。

心電図としては右側前胸部誘導の陰性T波（右室の虚血所見）、洞頻拍が高頻度にみられ、SIQ3T3、右脚ブロック、ST低下、肺性Pも出現するが、中等度以上の急性PTEで右心負荷を示す場合に認める。また、右軸偏位、前壁あるいは下壁誘導でのST上昇、時計方向回転がみられることもある⁶⁹⁾。

b. 動脈血ガス分析

低酸素血症、低二酸化炭素血症、呼吸性アルカローシスが特徴的な所見である。動脈血酸素分圧(PaO₂)が80 Torr (mmHg)未満となり、肺泡気-動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)も開大することが多いが、急性PTEの30%でPaO₂が正常であったともされる⁷⁰⁾。PaO₂が80 Torr以上やA-aDO₂が20 Torr以下であっても、本症は否定できない。経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)の測定は簡便であり、頻回にあるいは持続して非侵襲的に実施できるため、とくに周術期管理でのスクリーニング法としては有用である。手術中の早期診断には酸素飽和度の低下、終末呼気二酸化炭素分圧の突然の低下が用いられる⁷¹⁾。スワン・ガンツカテーテルや経食道心臓超音波検査が術中に使用されている場合には、これらの情報も重要である。

c. Dダイマー

Dダイマーはフィブリン分解産物の集まりで線溶系の亢進を示しており、翻って血栓形成の発生を示す。この分解産物は単一の成分ではなく、さまざまなサイズの異なった構成成分から成り、個人差や病状による差もある。分解産物の測定部分(DDフラグメント、DD/Eフラグメント)は測定法によって異なる。また表示単位もフィブリノーゲン相当量、Dダイマー値、DD/E単位など一定でない。

急性PTEの診断において、Dダイマー検査は感度は高いが特異度が低いいため、診断の除外に利用され、検査前臨床的確率が低い(すなわち、臨床的には急性PTEである可能性は低い)、あるいは中等度の場合にのみDダイマー検査の利用価値が高い。一方、検査前確率が高い(臨床的には急性PTEである可能性が高い)場合にはDダイマー検査の利用価値が下がる。それは、検査前確率が高い場合、Dダイマーが基準値を超えても検査後確率はほとんど上昇せず、Dダイマーが低い場合(正常値以下)では検査後確率は下がるものの、精査を中止してよい程度までは低下しないためである。それゆえ、検査前確率が高ければ、Dダイマー測定結果にかかわらず追加の検査が必要となる。Dダイマーの特異度が低いのは、加齢、癌、炎症、外傷、手術などでも上昇するためである。加齢に関しては、50歳以上ではDダイマー=年齢×10(μg/L)を高値としても感度は保たれていることが報告されている^{72,73)}。

酸素結合免疫吸着測定法(ELISA法)、ラテックス比濁法などの測定法や試薬により最低検出感度、測定限界、再現性など診断能力に差があるため⁷⁴⁾、VTEを疑った患者での検査法間の診断能力比較が行われているが⁷⁵⁾、とくにELISA法は高い感度を有している。外注検査でDダイマーを測定している施設では、迅速な診断には利用できない⁷⁶⁾。また、ラテックス法は検査前確率が低い場合のみに使用することが望ましい⁷⁷⁾。

d. 経胸壁心臓超音波検査

心臓超音波検査で急性PTEを診断するうえでもっとも有用な所見は、閉塞血管床が広範な場合には右室拡大、ならびに心尖部の壁運動が保たれたまま右室自由壁運動が阻害される、いわゆるMcConnell徴候の2つである。さらに右室梗塞との鑑別には、ドプラ法により推定される肺動脈圧の上昇が必要である。右室機能低下にはtricuspid annulus plane systolic excursion (TAPSE)も使用される。右室機能不全が心臓超音波検査で認められる例では、短期予後がやや悪い^{41,78)}。心臓超音波検査は急性PTE診断における感度、特異度とも高くないが⁷⁹⁾、血行動態不良例においては感度、特異度とも高く、とくにショックの鑑別診断には有用性が高い⁸⁰⁾。心臓超音波検査は本疾患のスクリーニング法としてのみならず、右室負荷判定により重症度判定や、その後の治療方針決定に使われる。

2.5.2

画像診断

スクリーニング検査に引き続き、より特異度の高い検査を施行する。これらの検査の目的は肺動脈内の塞栓子の証明による確定診断、右心負荷の評価、DVTの検索である。

現状ではCTがもっとも有用性が高い。

a. CT

4～320列多検出器CT (マルチスライスCT = multi-slice CT; MSCT, multi-detector CT; MDCT) が使用されるようになり、急性PTEを診断する際の感度、特異度も上がってきている。PIOPED II試験ではCTの感度が83%、特異度が96%で特異度が高いが、検査前臨床的確率が低い群での陰性的中率も96%と高かった⁸¹⁾。他の検討でも同様の結果で、検査前臨床的確率が低く、CTで血栓がなければ急性PTEを否定できる⁸²⁻⁸⁴⁾。

PTEに対して実施された静脈相での下肢深部静脈のCTでは、中枢型DVT診断の感度94.5%、特異度98.2%と良好で、所見の観察者間一致も中等度～非常に良好であった⁸⁵⁾。しかし、静脈相での下肢深部静脈のCTを併用しても、CTの欠点であるPTEに対する診断感度は有意には上がらず、被曝が有意に増加しており、併用するべきではないという意見もある⁸⁶⁾。

メタ解析による報告では、亜区域枝の血栓塞栓に関する、16列MDCTを用いた所見の観察者間一致率は中等度～高度であったが、全観察枝においては高度であった⁸⁷⁾。観察者内一致率は亜区域枝、全観察枝ともに100%であった。また、亜区域枝に血栓が限局している症例では、心肺機能が良好でDVTがなく、PTEのリスクが解消されるなどの条件を満たせば、治療が必要でないことも示されている⁸⁹⁾。ランダム化比較試験(RCT)では、CTはPTEを除外する方法として換気血流シンチグラフィより劣ってはならず、より多くのPTE例を診断可能であった⁸⁴⁾。

CTの解像度が上がると、他の目的で施行されたCT検査でPTEが偶然発見されることがある。検査前臨床的確率が低い場合であっても、担癌患者や下肢静脈超音波検査で膝より近位部に血栓を認める症例でのみ、PTEを治療する²⁾。

b. 肺シンチグラフィ (換気, 血流)

CTの診断能の改善に伴い、肺シンチグラフィの使用頻度は減少している。しかし、肺シンチグラフィは造影剤を使う必要がないため、造影剤アレルギー例、心機能低下例、腎機能低下例、骨髄腫などの症例に、また被曝量が少ないため、若年者、妊婦などに対する有用性は残されている⁹⁰⁾。

急性PTEでは、換気シンチグラフィで異常所見がない部位に、血流シンチグラフィで楔形の欠損像を認める。しかし、胸部単純X線で肺野に異常所見を認めない場合には、血流シンチグラフィ単独の所見でも換気シンチグラフィ併用時と診断能は変わらない⁹¹⁾。また、換気シンチグラフィを緊急検査として施行できる施設は、わが国ではきわめて限定される。PIOPED II試験での判定基準では、診

断がシンチグラフィでは不十分とされる症例(26.5%)を除外した場合、急性PTE診断の感度は77.4%、特異度は97.7%であった⁹²⁾。一方、PISA-PED試験⁹³⁾では、血流シンチグラフィを正常(血流欠損なし)、ほぼ正常、1つあるいは多発性の楔形血流欠損(PTE+)、楔形以外の血流欠損(PTE-)に分類すると、PTE+とPTE-の判定は肺動脈造影あるいは剖検診断に対し感度92%、特異度87%であった。また、単光子放出CT(SPECT)を使用することにより、診断能は向上している⁹⁴⁾。

c. 肺動脈造影(DSAを含む)と心臓カテーテル検査

肺動脈造影はいまだに急性PTE確定診断のゴールドスタンダードであるが、CTの診断能の向上に伴い使用頻度は激減している。カテーテル治療が必要とされるような症例で施行され、1～2 mm径の血栓まで診断可能である⁹⁵⁾。また、選択的肺動脈注入によるデジタル肺動脈造影(digital subtraction angiography; DSA)が施行される⁹⁶⁾。閉塞した肺血管の遠位部にバルーンによって少量の造影剤を注入するwedged pulmonary angiographyは、末梢血栓の検出に有効である。直接所見として造影欠損(filling defect)、血流途絶(cut off)、間接所見として血流減少(oligemia)、充満遅延(filling delay)がある。PIOPED試験に登録された症例での検討⁹⁷⁾では、肺動脈造影の合併症として症例1,111人中死亡0.5%、致死性ではない重篤な合併症が1%、軽度の合併症が5%に発生した。心臓カテーテル検査時に得られる肺動脈圧と心拍出量は重症度判定にも有用である。

d. MRI

MRIは区域枝までの検出精度は良好であるが⁹⁸⁾、他の診断手段と比較して感度は劣る⁹⁹⁾。非侵襲的に実施できる点が有利だが、緊急検査としてできない施設が多いこと、息止め時間が長いこと、重症例では多くの治療機器が装着されており実施がむずかしいことから、利用例は限定されている。

e. 経食道心臓超音波検査

経食道心臓超音波検査も、右心負荷の診断や肺動脈主幹部と右主肺動脈の血栓検出には役立つ⁹⁹⁾。とくに、血行動態が不安定な症例や心肺停止例での迅速診断には有効である。しかし、左主肺動脈と末梢肺動脈での血栓検出は技術的に制限される。

2.6

重症度判定

急性PTEの重症度判定は、事前に予後を推定し、治療法を決定するうえで重要である。PESIスコア(表4)が重症度判定に有用で⁴⁸⁾、同様に簡易版PESIスコア⁴⁹⁾も有用

性が証明されているが、低リスク患者の判定において、有効性が高かった。個々の指標に関して以下に述べる。

2.6.1

バイオマーカー

これまで心臓超音波検査が果たす役割が大きかったが、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、トロポニン I および T などのバイオマーカーは院内イベント発生の陰性的中率が高く、予後良好な患者群を区別するのに有効であることが示された^{100, 101)}。BNP のカットオフ値は 75～100 pg/mL、NT-proBNP のカットオフ値は 600 pg/mL とされる¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾。トロポニンは予後予測に有用だが、上昇するまでに発症後数時間かかる。とくにトロポニン T 14 pg/mL 以下では陰性的中率がきわめて高かった¹⁰⁵⁾。一方、陽性的中率は高くない。心筋梗塞の急性期診断に用いられる心筋型脂肪酸結合蛋白 (H-FABP) も PTE の予後推定に有用で¹⁰⁶⁾、同様に陰性的中率が高かった。ただし、わが国ではトロポニンや H-FABP は PTE に対して未承認である。

2.6.2

心臓超音波検査, CT

心臓超音波検査により右室負荷 (右室機能不全) が認められると予後が不良で、他の要因と独立した予後規定因子となる¹⁰⁵⁾。これは、血行動態が安定している時により有用となる^{71, 107, 108)}。右室負荷 (右室機能不全) の診断は、右室と左室の内腔の比が用いられる。通常、右室は左室の半分程度であるが、PTE により肺動脈圧が上昇すると右室の内腔が拡大するため、右室/左室比が 0.9 か 1.0 という値が右室機能不全のカットオフ値とされる^{109, 110)}。

心臓超音波検査と同様、CT を用いて右室拡大がみられる症例では予後が不良であることが、前向きに登録した症例の検討でも確認されている¹¹¹⁾。肺動脈内の血栓の有無を観察すると同時に両心室の容積を計測し、右室拡大の有無を必ず判定する。

2.6.3

重症度分類

重症度は、早期死亡に影響を与える因子 (表 8)^{111a)} の有無によって評価される。心臓超音波検査での右心負荷所見の有無により本疾患の予後や再発率が有意に異なることを受け、これまでおもに患者の血行動態所見と心臓超音波検査所見を組み合わせた重症度分類が用いられてきた (表 9)^{4, 111b)}。

cardiac arrest/collapse: 心停止や循環虚脱で発症する症例。
massive (広範囲型): 血行動態不安定症例 (あらたに出現

した不整脈、脱水、敗血症などが原因でなく、ショックあるいは収縮期血圧が 90 mmHg 未満あるいは 40 mmHg 以上の血圧低下が 15 分以上継続するもの)

submassive (亜広範囲型): 血行動態安定 (上記以外) かつ心臓超音波検査で右心負荷がある症例。

non-massive (非広範囲型): 血行動態安定 (上記以外) かつ心臓超音波検査で右心負荷のない症例。

2014 年の欧州心臓病学会 (ESC) のガイドラインでは、早期死亡率という観点から、高リスク群、中 [高] リスク群、中 [低] リスク群、低リスク群という重症度分類を提唱している (表 10)¹⁾。まずショックや血圧低下を基に高リスク群を判別し、高リスク群でなければ、その後早期死亡率に影響を与える因子として PESI ないし簡易版 PESI スコアで中リスク群か低リスク群かの分類を行う。欧米では低リスク PTE に対する早期退院あるいは外来治療についても検討されてきている^{111c-111e)}。中リスク群であれば、右室機能不全を超音波ないし CT 検査で判別し、さらに心筋障害

表 8 急性 PTE のリスク層別化に有用なおもな指標

臨床指標	ショック 低血圧*
右室機能不全の指標	心臓超音波検査上の右室拡張、壁運動低下、圧負荷 CT 上の右室拡張 BNP あるいは NT-proBNP の高値 右心カテーテル検査で右心圧上昇
心筋損傷の指標	心臓トロポニン T あるいは I 陽性

*: あらたに生じた不整脈、脱水、敗血症を原因としない収縮期血圧 90 mmHg あるいは 40 mmHg 以上の血圧低下が 15 分以上継続 (Torbicki A, et al. 2008^{111a)} より改変)

表 9 急性 PTE の臨床重症度分類

	血行動態	心臓超音波検査で右心負荷
cardiac arrest/collapse	心停止あるいは循環虚脱	あり
massive (広範囲型)	不安定: ショックあるいは低血圧 (定義: あらたに出現した不整脈、脱水、敗血症によらず、15 分以上継続する収縮期血圧 < 90 mmHg あるいは $\geq$ 40 mmHg の血圧低下)	あり
submassive (亜広範囲型)	安定 (上記以外)	あり
non-massive (非広範囲型)	安定 (上記以外)	なし

(Jaff MR, et al. 2011⁴⁾, Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. 2000^{111b)} より改変)

表 10 早期死亡率による重症度クラス分類

クラス分類	ショックあるいは 低血圧	PESI III-V あるいは 簡易版 PESI ≥ 1	右室機能不全* (画像所見による)	心臓バイオマーカー**
高リスク	+	+	+	+
中 [高] リスク	—	+	+	+
中 [低] リスク	—	+	どちらか1つ (+) あるいは、両方 (—)	
低リスク	—	—	もし評価するならば、両方 (—)	

*：右室機能不全（超音波，CT）

右室/左室比が0.9もしくは1.0以上，4 chamber view 拡張末期で評価。右室自由壁運動低下，三尖弁逆流血流速増加。

**：心臓バイオマーカー

トロポニンIないしトロポニンTの上昇，BNPないしNT-proBNPの上昇。

(Konstantinides SV, et al. 2014¹⁾より)

のバイオマーカーの上昇の有無などを加え，中 [高] リスク群，中 [低] リスク群に分類する。

2.7

下肢DVTの診断

急性PTEの多くは下肢DVTを塞栓源としている。それゆえ，急性PTEの診断時には，同時に下肢DVTの有無も必ず検索する。詳細はDVTの診断の項を参照（p. 55）。

2.8

血栓性素因のスクリーニング

PTEの誘因としての凝固線溶系の異常は多数知られている。日本人に一般的であるのは抗リン脂質抗体症候群，PC欠乏症，PS欠乏症，アンチトロンビン欠乏症である。これらの基礎疾患は，本症の誘因としてこれまで推測されてきた有病率より高い可能性がある。さらに，これらの凝固線溶系異常では抗凝固療法の実施期間やコントロールの程度が異なるため，とくに若年発症例，家族内発症例，再発例，まれな部位での発症例ではスクリーニングする必要がある。一方，欧米で高頻度に認められる凝固第V因子Leiden遺伝子変異¹¹²⁾やプロトロンビンG20210A変異¹¹³⁾は，日本人での報告例はない。

検査成績を解釈する際には以下の点に注意する：PCおよびPSはワルファリン投与中には低下するため，投与中であれば中止し，ヘパリンに切り替えて1ヵ月後に検査を行う。アンチトロンビンも，測定法によってはヘパリンの影響を受けることから注意を要する。また，抗リン脂質抗体症候群の診断のためには2回陽性となる必要がある。

2.9

診断戦略

ESCガイドラインで作成された急性PTEのリスク評価表（表10）¹⁾で，中 [高] リスク群となるものは要注意で，増悪傾向が認められれば血栓溶解療法などを考慮する^{114, 115)}。

診断手順を図5⁷⁴⁾に示す。PTEの検査前臨床的確率が高い場合には，Dダイマー検査が陰性でも，PTEである確率は本疾患を否定できるほど低くはない。そのため，PTEの臨床的確率が高い場合は直接診断を確定できる造影CT，肺動脈造影，肺シンチグラフィを施行することが勧められる。そして臨床的確率が低い場合にはDダイマーを測定し，基準値以下であればPTEは否定される。血圧低下あるいはショックを呈する場合，心臓超音波検査で急性PTEの可能性が高い所見を示せばCTの結果を待たず，抗凝固療法を開始するとともに血栓溶解療法などを検討する¹¹⁶⁾。

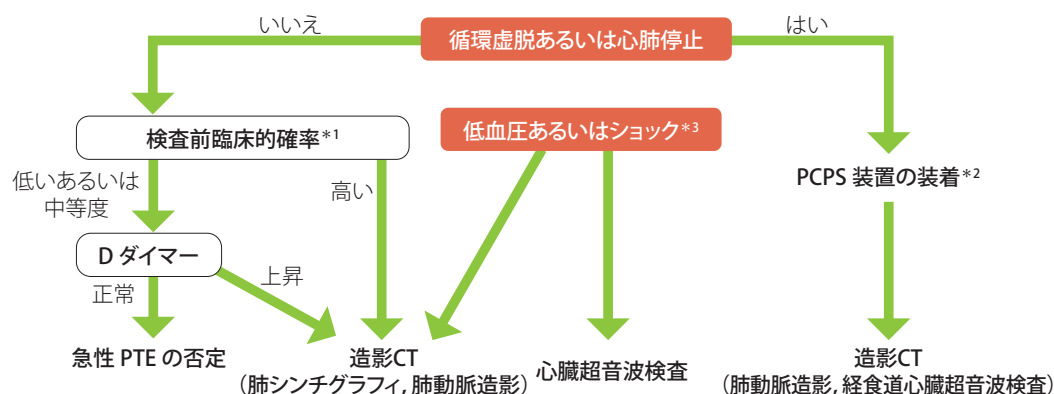
3.

治療

3.1

概論

PTEの治療に関し，海外の学会からは，米国心臓協会（AHA）の「広範型，亜広範型PTE，DVTおよび慢性血栓塞栓性肺高血圧症の管理に関する科学的声明（2011年）⁴⁾，ESCの「急性PTEの診断と管理のガイドライン」（2014年）¹⁾，米国胸部医学会（ACCP）から出された「抗血栓療法と血



PTEを疑った時点でヘパリンを投与する。DVTも同時に探索する。

*1：スクリーニング検査として胸部X線，心電図，動脈血ガス分析，経胸壁心臓超音波検査，血液生化学検査を行う。

*2：PCPS装置が利用できない場合には胸骨圧迫，昇圧薬により循環管理を行う。

*3：低血圧あるいはショックでは，造影CTが可能なら施行するが，施行が難しい場合には心臓超音波検査の結果のみで血栓溶解療法などを考慮してよい。

図5 急性PTEの診断手順

(佐久間聖仁, 他. 2009⁷⁴⁾より改変)

栓症予防ガイドライン第9版－VTEに対する抗血栓療法²⁾と改訂版³⁾などが提唱されている。他疾患でも同様であるが，とくに急性PTEの治療に関しては，欧米人と日本人の間に発症率などの大きな違いが指摘されている^{31, 38, 117)}。また保険適用薬剤の違いもあり，海外のガイドラインをそのまま用いるわけにはいかない。しかし，わが国では急性PTEに関しての前向き試験は少ないため，海外のガイドラインに準拠しつつ，わが国の実情も考慮した治療方法を推奨することになる。ただし，最近わが国において承認されたフォンダパリヌクスおよび直接作用型経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant; DOAC) は，日本人を対象とした前向き試験が実施されている。これまで未分画ヘパリンとワルファリンしか選択できなかったが，新しい抗凝固薬の登場に伴い，治療方法の標準化および適正化が進んでいる。

急性PTEの治療は，肺血管床の減少により惹起される右心不全および呼吸不全に対する急性期の治療と，血栓源であるDVTからの急性PTEの再発予防のための治療とに大別される。このためには，血栓子である血栓の溶解を促進し，血栓の局所進展を抑制し，血栓の塞栓化を予防することが必要である。一般に急性PTEの死亡率は高い。発症時にショックを呈する重症例の死亡率は16～25%，心肺蘇生を要した循環虚脱例では52～65%に上ると報告される^{118, 119)}。しかしながらOtaらの検討では，重症例で診断が遅れた場合の死亡率は68%と非常に高率だが，早期に診断できた場合の死亡率は22%と有意に低かった¹²⁰⁾。

VTEの登録試験であるJAVA studyによると，約8ヵ月の観察期間中の死亡率は16.6%であったが，非担癌例に限れば3.7%と低率であった⁵³⁾。このように，急性PTEは急性期を適切にコントロールできれば予後は比較的良好である。早期に診断して治療を開始することがもっとも重要となる。

突然死に至らず治療が開始された場合，最大の予後規定因子はDVTが進展して再び肺を塞栓化する再発である。とくに，循環動態が不安定な状態での再塞栓は，それほど大きい血栓塞栓子でなくとも致死的となりうる。一方，循環動態がすでに安定した症例や軽症のPTEでも，残存するDVTが広範であったり，不十分な治療でDVTが中枢進展した場合には，これらが再塞栓となって重篤化することもある (表11)¹²¹⁾。

これらの点より，以下が急性PTEに対する治療の要点といえる。

表11 循環動態が安定している急性PTEの抗凝固療法の有無による急性期予後 (後ろ向き研究)

	未治療群 (21人)	抗凝固療法群 (24人)	P
死亡	7 (33%)	0	0.0026
PTEの再発	7	0	
重篤な出血	0	0	0.99

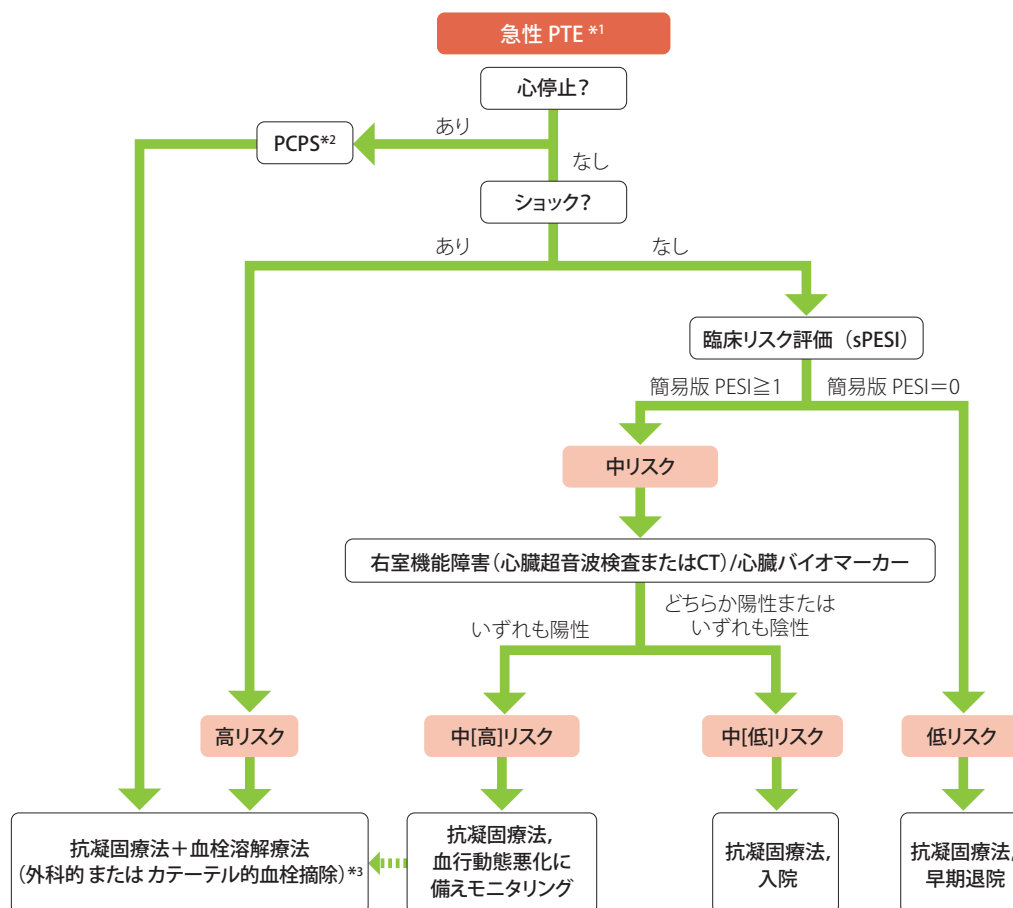
(Ota M, et al. 2003¹²¹⁾より改変)

(1) 急性期を乗り切れば予後は良好。したがって、早期診断治療がもっとも重要。

(2) 循環動態安定例では再発に注意を要する。そのため、迅速に適切な抗凝固療法を開始することが必要。

急性PTEの治療の中心は薬物的抗血栓療法である。重症度により抗凝固療法と血栓溶解療法とを使い分ける。治療法の選択には出血リスクも考慮される。ショック例でも出血リスクが高い場合には抗凝固療法が選択されるが、場合によっては非永久留置型下大静脈フィルターやカテーテル治療により薬物治療の効果を補う。出血リスクが高く、循環虚脱に近い、より重篤な症例では、カテーテル治療や外科的血栓摘除術を選択し、より積極的に肺動脈血流の再開を図る。また、PCPS装置を準備しておき、循環動態

が保てない場合には躊躇せずに使用を開始し、心肺停止に陥るのを防ぐ。心肺停止のない状態では外科的血栓摘除術の成績は良好であり^{122,123)}、内科的治療に固執せず、外科的治療も積極的に視野に入れて治療を進める。循環動態が維持された状態での予後規定因子は上述のごとく再発である¹²⁰⁾。早期から適切な抗凝固療法が行われないと再発率が高くなるため¹²⁴⁾、迅速に適切な抗凝固療法を開始することが重要である。抗凝固療法が実施できない場合には、下大静脈フィルターの適応を判断する。図6¹⁾にリスクレベルと治療アプローチを示す。これはあくまでも基本的な考え方であり、個々の症例の病態や施設の状況に合わせて、柔軟に治療法を選択する。



*1：診断されしだい、抗凝固療法を開始する。高度な出血のリスクがある場合など、抗凝固療法が禁忌の場合には下大静脈フィルター留置を考慮する

*2：施設の設備や患者の状態により、装着するか否かを検討する

*3：施設の状況や患者の状態により、治療法を選択する

図6 急性PTEのリスクレベルと治療アプローチ

(Konstantinides SV, et al. 2014¹⁾より改変)

3.2

呼吸循環管理 (表12)

表 12 急性 PTE の呼吸循環管理に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
動脈血酸素分圧 (PaO ₂) 60 Torr (mmHg) 以下 (経皮的動脈血酸素飽和度; SpO ₂ では 90% 以下) で酸素吸入, 改善されなければ人工換気を導入する (一回換気量を 6 mL/kg で).	I	A
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 を導入する.	I	C
心拍出量低下, 低血圧例にドブタミン, ノルエピネフリンを投与する.	IIa	B
心拍出量低下, 正常血圧例にドパミン, ドブタミンを投与する.	IIa	C
右心不全, 低血圧例に対し容量負荷を行う.	III	C

急性 PTE は急性呼吸循環不全が基本病態であり, とくに広範型 PTE において発症 1 時間以内の死亡率がきわめて高い¹²⁴⁾. これらを考慮すると, 診断ならびに治療戦略においてその管理は非常に重要である. 言い換えれば, 呼吸循環管理, 診断, 治療を同時進行で進めていく必要がある. もちろん塞栓子の大きさや量に応じた肺血管床の閉塞の程度により, 自覚症状もない軽症例から心肺停止状態で発症する例まで, 重症度のスペクトラムはきわめて広範囲である.

3.2.1

呼吸管理

本症の血液ガスの特徴は低二酸化炭素血症を伴う低酸素血症であり, I 型呼吸不全の形を呈する. 換気血流不均衡が低酸素血症の主原因¹²⁵⁾であり, 一部の症例, とくに重症例ではシャント (肺内) の役割も大きい. 酸素吸入療法が基本となるが, 具体的には PaO₂ 60 Torr (mmHg) 以下 (SpO₂ では 90% 以下) であれば鼻カニューレ, 酸素マスク, リザーバー付き酸素マスクで投与する. 鼻カニューレ 5 L/分で吸入酸素分圧 (FiO₂) を 40%, 酸素マスク 6~7 L/分で FiO₂ を 50%, リザーバー付き酸素マスク 6~7 L/分で FiO₂ を 60% 程度¹²⁶⁾に維持できる. 近年, 種々の原因の I 型呼吸不全の酸素吸入療法に用いられているネーザルハイフロー療法¹²⁷⁾は, FiO₂ を 100% まで上げることが可能

で, 本症もよい適応である. 二酸化炭素が蓄積する呼吸不全ではないため, 頻回の動脈血液ガス再検は必要ない. SpO₂ によるモニタリングで十分で, 安定した SpO₂ 90% 以上が得られるまで酸素流量を上昇させる. また, その後の治療において血栓溶解療法を追加する場合, 副作用としての穿刺部出血の原因部位ともなりうるため, 血液ガス採血部にマーキングすることも重要である. 酸素吸入にて SpO₂ 90% 以上を安定して維持できなければ, 挿管による人工換気^{11b)}を開始する必要がある. 人工換気を導入する際は, 胸腔内圧の増加により, 静脈還流が減少し右心不全をさらに悪化させる可能性がある. 呼気終末陽圧 (PEEP) の付加は注意が必要となる. 1 回換気量は 6 mL/kg と少ない設定が推奨されている¹²⁹⁾.

3.2.2

循環管理

急性 PTE の循環不全の特徴は, 機械的肺血管床閉塞による肺血管床の減少や, 低酸素ならびにケミカルメディエーターによる肺血管攣縮の結果生じる肺血管抵抗の増加である. それらが肺高血圧ならびに右室の後負荷増大をきたす. 臨床的には肺高血圧症, 右室圧や右房圧の上昇, 右心拍出量の低下 (右心不全), さらに左心拍出量の低下, 体血圧の低下, ショックを示す. 理論的には陽性変力作用を有する強心薬の使用が右心拍出量を増加させ, 循環不全の改善が期待できる. 多くの臨床試験で, 右室の拡大および機能障害を合併した例では予後不良であることが明らかにされている.

a. 容量負荷

現在は施行されていないが, 右室梗塞合併の急性心筋梗塞例において, 右心不全や随伴する低血圧に対し容量負荷を第一選択としていた時代があった. しかしながら本症の場合, 動物モデルにおいても賛否両論の結果¹³⁰⁻¹³²⁾で, 臨床的にも推奨すべきエビデンスはない. Goldhaber ら¹³²⁾は, 右室への容量負荷が心室相互干渉により左室を圧排し, さらに左心拍出量を低下させる可能性を指摘している.

b. 薬物療法

交感神経作用薬剤であるイソプロテレノール, ノルエピネフリン, エピネフリン, ドパミン, ドブタミンや陽性変力作用を有するホスホジエステラーゼ (PDE) III 阻害薬などが使用しうる薬剤である. 以下, 各薬剤について動物実験や臨床例での報告を概説する.

イソプロテレノールは肺動脈拡張作用を有するβ受容体作動薬であるが, 自己血を凝固させたイヌの PTE ショックモデルにおいて低血圧の回復ができていない¹³³⁾. ノルエピネフリンのみが同実験で血行動態の改善, 維持ができてい

る。しかしながら、ノルエピネフリンも低心拍出量、正常血圧モデルでは効果が得られておらず、臨床的エビデンスもないため、低血圧例に限って使用する¹³⁴⁾。エピネフリンに関しては、動物実験におけるPTEモデルでの検討はなく、臨床例では、容量負荷、ドブタミン、血栓溶解療法、ノルエピネフリンに不応性のショック症例に有効であったとの1例報告があるのみである¹³⁵⁾。ドパミンやドブタミンはイヌのPTEモデルにおいて心拍出量の改善や肺血管抵抗の改善¹³⁶⁾がみられ、臨床例においても心拍数、血圧、肺動脈圧の変化のないレベルで35%の心係数の改善¹³⁷⁾が認められている。心拍数、肺動脈圧の増加を伴って心拍出量が53%増加したとの報告もある¹³⁸⁾。いくつかの例において、心拍出量の改善とともに換気血流不均衡に起因するPaO₂の低下をみるが、心拍出量の増加にて酸素輸送は増えており、組織酸素化は阻害されていない¹³⁸⁾。ドブタミンをPTEに起因する右心不全と心原性ショックの第一選択薬として推奨するという報告もある¹³⁹⁾。従来、種々のショック症状を改善する目的でノルエピネフリンやドパミンが用いられてきたが、RCTのレビューで死亡率や催不整脈作用でノルエピネフリンがドパミンに優る¹⁴⁰⁾と結論づけられている。PDE III阻害作用による強心作用と肺血管拡張作用を有するオルプリノン、アムリノン、ミルリノンは、理論的には急性PTEの循環不全の改善が期待できる。しかしながらオルプリノンに関しては、国内開発であるゆえか、いまだ動物モデルや臨床例での報告がない。アムリノンはイヌの低血圧、低心拍出量PTEモデルにおいて体血圧上昇、肺高血圧症改善、心拍出量増加と薬理作用通りの効果¹⁴¹⁾が認められている。臨床例においては有効であった1例報告¹⁴²⁾のみで、多数例における検討はない。ミルリノンにおいても、イヌのPTEモデルにおいて酸素化能は悪化させず、ドパミンやドブタミンと比較してより選択的な肺血管拡張作用¹⁴³⁾を示した。しかしながらホスホジエステラーゼIII阻害薬の臨床例における使用を推奨するには、今後のさらなる検討が必要と思われる。

以上述べたごとく、期待できそうな薬剤も存在するが、現時点のデータからの現実的な選択肢は、低血圧のない右心不全例にはドパミン、ドブタミン、低血圧(ショック)を伴った右心不全例にはドブタミン、ノルエピネフリンであると思われる。

c. NO吸入

一酸化窒素(NO)の吸入は、肺動脈を選択的に拡張するとともに全身の血管抵抗には影響を与えにくく、理論的には急性PTEにおける換気血流不均衡を改善する。少ない臨床例において、NO吸入による選択的な肺動脈圧ならびに肺血管抵抗の改善が報告^{145, 146)}されている。

d. 補助循環

心肺停止で発症し心肺蘇生が困難な例、酸素療法や薬物療法でも低酸素血症や低血圧が進行し呼吸循環不全を安定化できない例などは、内科治療の限界例である。これらの症例はすみやかに経皮的な心肺補助(PCPS)装置を導入¹⁴⁷⁾して呼吸循環不全を安定化させ、PCPSを次の治療へのブリッジとして行う¹⁴⁸⁾。その後、経食道心臓超音波検査やMSCTなどで主肺動脈近傍の血栓を確認し、直視下血栓摘除術を考慮する。なお、血栓溶解薬が投与されていると血栓摘除術を施行した場合、術後出血性合併症の誘因となりうる。このような症例においては、血栓溶解薬の投与に際して慎重な判断が求められる。またPCPSを行う際、右房内あるいは下大静脈内に血栓が残存している場合に脱血管が血栓で閉塞され、PCPSの継続が不可能になることがあるため¹⁴⁹⁾、注意が必要である。わが国においては、肺塞栓研究会における外科的血栓摘除術の集計¹⁵⁰⁾で、PCPS装置装着例10人中3人が死亡した。対象症例がきわ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。

3.3

薬物療法 (表13)

表13 急性PTEの薬物治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
急性PTEの初期治療期、維持治療期に非経口抗凝固薬とワルファリンを投与して、非経口抗凝固薬はワルファリンの効果安定するまで継続する。	I	B
急性PTEの血行動態が安定している例に、初期治療期、維持治療期に非経口抗凝固薬あるいはDOACを投与する。エドキサバンは非経口抗凝固薬による適切な初期治療後に投与する。リバーロキサバンおよびアピキサバンは、一定期間の高用量による初期治療後に常用量にて投与する。	I	A
急性PTEの抗凝固療法は、可逆的な危険因子がある場合には3ヵ月間、誘因のないVTEでは少なくとも3ヵ月間の投与を行う。	I	A
急性PTEの抗凝固療法は、再発をきたした患者ではより長期の投与を行う。	I	B
急性PTEの抗凝固療法の3ヵ月以上の延長治療を行う場合には、リスクとベネフィットを定期的に十分に検討する。	I	C

表 13 急性 PTE の薬物治療に関する推奨とエビデンスレベル (続き)

	推奨 クラス	エビデンス レベル
急性 PTE 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。	I	B
急性 PTE の治療におけるワルファリンは、プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) が 1.5～2.5 となるように調節投与する。	IIa	C
急性 PTE の抗凝固療法は、癌患者では癌が治癒しない限り、より長期間の投与を行う。	IIa	B
急性 PTE で、正常血圧であるが右室機能不全と心臓バイオマーカー陽性がともに認められる症例に対しては、非経口薬による抗凝固療法を第一選択とし、循環動態の悪化徴候を見逃さないようにモニタリング下にて管理する。循環動態の悪化徴候がみられた場合には、血栓溶解療法を考慮する。	IIa	B
誘因のない PTE の抗凝固療法中止後に、抗凝固療法の延長治療を希望しない、あるいは可能でない場合に、PTE の再発予防にアスピリンを投与する。	IIb	B

3.3.1

初期治療・維持治療

急性 PTE の治療の中核は抗凝固療法ならびに血栓溶解療法である。これらの薬物的抗血栓療法の目的は、血栓塞栓子の局所伸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 PTE とその塞栓源となる DVT 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は同じである。最近では両疾患をあわせて VTE 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 PTE として発症したほうが初期の死亡率が高い¹⁵⁰⁾。さらに、再発率は急性 PTE のほうが約 2.4 倍高い⁵³⁾。したがって、急性 PTE では DVT に比して重症度に応じた適切な初期治療を行う必要がある。

a. 抗凝固療法

抗凝固療法は急性 PTE の死亡率および再発率を減少させることが明らかにされ、治療の第一選択となっている。唯一行われた PTE に対する RCT¹⁵¹⁾では、未分画ヘパリンによる抗凝固療法を行った 16 人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 人には死亡が 5 人 (26.3%)、再発が 5 人に認められ、両群間に有意差が認められた。この後、倫理的見地から同試験は中止となって

いる。わが国においても、Ota ら¹²¹⁾の後ろ向き検討によると、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に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。抗凝固療法が治療域に達しなかった症例で再発が多かったことも、VTE の悪化、再発に対して抗凝固療法が有効であることの傍証となっている¹⁵²⁾。また、DVT の領域では DOAC を含め抗凝固療法が適正に施行された症例では血栓後症候群 (postthrombotic syndrome; PTS) の発症が少ないことも示されている¹⁵³⁾。したがって、抗凝固療法が禁忌でない限り、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 PTE が強く疑われる場合や確定診断までに時間がかかる場合には、疑診段階でも中和可能な未分画ヘパリンによる初期治療を開始してよい。

わが国では VTE の抗凝固療法として、未分画ヘパリンとワルファリンの組み合わせが長く使用されてきた。諸外国では、用量調節の必要がない低分子ヘパリンが標準治療として古くより選択できたが、わが国では VTE の治療に対しては現在も保険適用はない。2011 年より用量調節が容易な間接的合成 Xa 阻害薬の皮下注製剤であるフォンダパリヌクスが承認された。さらに 2014 年には、経口直接作用型 Xa 阻害薬であるエドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバンが相次いで承認され、VTE 治療への使用が可能となった。

抗凝固療法の投与期間は一般的に初期治療期 (7 日まで)、維持治療期 (初期治療後～3 ヶ月)、延長治療期 (3 ヶ月以降) に分けられる (図 7)²⁾。ここでは、初期治療期から維持治療期について取り上げる。

出血のために抗凝固療法の開始あるいは継続が困難となった場合には、他の方法で VTE 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 PTE で中枢型の DVT 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¹⁵⁴⁾。しかし、下腿に限局する DVT の場合には下肢静脈超音波法により経過を観察し¹⁵⁵⁾、DVT が中枢に伸展した場合にのみ、下大静脈フィルターなどを考慮する。

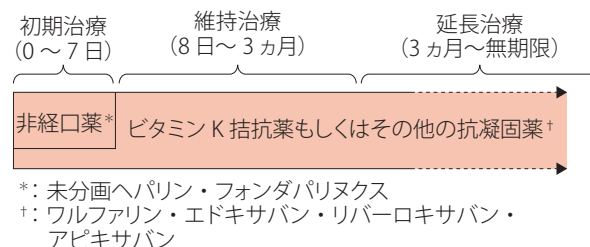


図 7 抗凝固療法の期間

(Kearon C, et al. 2012²⁾より)

i. 未分画ヘパリン

未分画ヘパリンは静脈あるいは皮下注射で使用する。迅速な抗凝固効果が得られ、硫酸プロタミンによる迅速な中和も可能である。未分画ヘパリンの静脈注射は、フォンダパリヌクス、DOACなどが導入された現在も、血栓溶解療法、血管内治療、血栓摘除術を施行する重症患者や腎機能低下症例には、依然として必須の治療法である。未分画ヘパリンは半減期が短く¹⁵⁶⁾、抗凝固作用は各症例で異なるため、用量を調節して投与する。

未分画ヘパリンの投与法は、欧州のガイドライン¹⁾ではまず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の持続静注を開始する場合が多い¹⁵⁷⁻¹⁵⁹⁾。抗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APTTが対照値の1.5～2.5倍となるように調節する。APTTが1.5倍以上となった場合のVTE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¹⁶⁰⁾。ただし、このAPTTを1.5～2.5倍にコントロールする根拠は強固ではなく、動物実験データとおもに長年の臨床経験に基づいている¹⁶⁰⁻¹⁶²⁾。また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。ヘパリン用量調節表が作成されており、参考になる(表14)¹⁵⁹⁾。

未分画ヘパリンは、1日2回のヘパリンカルシウム製剤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、安全性は同等とされる¹⁶³⁾。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250単位/kgを1日2回から開始して、APTT1.5～2.5倍のコントロールを目指す。APTT測定は次回注射時との中間時点で行う¹⁶⁴⁾。

表 14 未分画ヘパリン持続静注用の用量調節表

APTT (対照値との比較)	用量の変更
< 35秒 (< 1.2倍)	80 単位 /kg ボーラス, 4 単位 /kg/ 時間 増量
35～45秒 (1.2～1.5倍)	40 単位 /kg ボーラス, 2 単位 /kg/ 時間 増量
46～70秒 (1.5～2.3倍)	変更なし
71～90秒 (2.3～3.0倍)	2 単位 /kg/ 時間 減量
> 90秒 (> 3.0倍)	静注を1時間中止後, 3 単位 /kg/ 時間 減量

(Rascke, et al. 1993¹⁵⁹⁾より)

ヘパリンは胎盤通過性が少なく催奇形性がないため、長期抗凝固療法が必要な妊娠管理では皮下投与が有用である。

経口抗凝固薬への移行に関して、ワルファリンを選択する場合、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。未分画ヘパリンの投与期間に関しては、5～7日間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¹⁶⁵⁾。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、プロトンビン時間の国際標準化比 (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²⁾。DOACを選択する場合、未分画ヘパリン持続静注であれば中止後に投与を開始し、皮下注であれば次回予定される皮下投与のタイミングで開始する(添付文書を参照)。

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、動静脈奇形、重症か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PTEは原則禁忌の各疾患を基礎として発症することが多い。これらの状態では出血の高リスク群と認識したうえで、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、本剤を使用するかどうかを決定する。

ii. 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もっとも重要なのは出血であり、その発症率は3～10%と報告されている^{160, 165)}。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し、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、大出血や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中和する必要がある。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。たとえば、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。

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;

HIT)¹⁶⁶⁾、骨粗鬆症¹⁶⁷⁾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きたす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%にみられ、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まったくなく、未分画ヘパリンを中止しなくても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%にみられ、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、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静脈血栓を合併する。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、ヘパリン・血小板第4因子複合体となる。この複合体に対する抗体(HIT抗体)が産生され、複合体と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 IIa受容体を介し、血小板凝集を引き起こす。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^{168,169)}。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を下回るか、あるいは前値の50%以下に減少した場合、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法によるHIT抗体の検出にて行う。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、わが国ではアルガトロバン¹⁶⁹⁾が使用できる。DOACは理論的に有用と考えられ、症例報告がある¹⁷⁰⁾。

iii. フォンダパリヌクス

低分子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発生率も低い。わが国では、低分子ヘパリンは手術後のVTE予防薬として承認されているが、治療薬としては承認されていない。

急性PTEの治療における低分子ヘパリンの効果に関しては、多くの臨床試験から、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¹⁷¹⁻¹⁷³⁾。一方、合成ペントサッカライド間接的Xa阻害薬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。本薬はアンチトロンビンと非常に高い親和性で結合してアンチトロンビンの抗Xa因子活性を増強することにより、トロンビン生成を阻害し、フィブリン形成を抑制する。2,213人

が登録されたMatisse PE試験において、未分画ヘパリンと比較した場合の3ヵ月後の再発率(3.8% vs 5.0%)、出血性合併症発生率(1.3% vs 1.1%)、ならびに死亡率(5.2% vs 4.4%)が同等であったことが示されている¹⁷⁴⁾。DVTにおいても、2,205人が登録されたMatisse DVT試験において、低分子ヘパリンと比較した場合の3ヵ月後の再発率(3.9% vs 4.1%)、出血性合併症発生率(1.1% vs 1.2%)、ならびに死亡率(3.8% vs 3.0%)は同等であった¹⁷⁵⁾。わが国でも急性PTE/DVT患者80人に対するオープンラベルの多施設RCTが行われ、フォンダパリヌクス/ワルファリンによる3ヵ月間の有効性、安全性が検討された。造影CTの改善度も含め、未分画ヘパリン/ワルファリンと同等の有効性と安全性が認められ¹⁷⁶⁾、2011年3月からVTE治療に使用できるようになった。体重により投与量を決定し、1日1回皮下注射する(50 kg未満:5 mg, 50 kg以上100 kg未満:7.5 mg, 100 kg以上:10 mg)。腎臓から排泄されるため、重度の腎障害例(クレアチニンクリアランス[Ccr]30 mL/分未満)には禁忌である。また半減期が約14～17時間と長く、中和薬が確立されていないことから、出血が危惧される症例には慎重に投与する。また慎重投与の項目として、血栓溶解療法を必要とする症例、高度肝障害例、妊婦、40 kg未満の低体重例があげられている。

iv. 経口抗凝固薬

ワルファリンは長年使用されてきており、唯一長期成績がある経口抗凝固薬である。初期治療から維持治療期にかけてワルファリンを投与する場合、投与開始から治療域にコントロールされるまでに少なくとも4～5日間を要する。また、開始時には一時的に過凝固となる可能性があることなどから、未分画ヘパリンやフォンダパリヌクスによる初期治療後に使用し、初期から単剤で用いることは避ける²⁾。ワルファリン単独治療では再発率が高いことも報告されている^{177,178)}。

一方、近年に開発されたDOACは、ただちに抗凝固作用が発揮されるため、未分画ヘパリンやフォンダパリヌクスからの切替投与が可能となった。採血による用量調節は必要なく、薬剤相互作用が少ないなどの利点を有する。わが国ではダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンが心房細動で、エドキサバンが整形外科手術後VTE予防に先行して使用されてきた。VTE治療には2014年より順次エドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバンが国際臨床試験と国内臨床試験を経てわが国で承認された(表15)。大規模臨床試験ではヘパリン・ワルファリンの標準治療との比較で、VTE再発に関しては癌患者を含め非劣性であり、頭蓋内出血など出血性合併症が有意に少ない^{177,179-181)}。各薬剤を直接比較したデータはなく、

メタ解析も行われているものの、検討方法が異なっており、現時点で DOAC 使い分けの指標は明らかではない^{182, 183)}。また治療開始時の一定期間を高用量とし、その後常用量に減量する投与方法、つまり未分画ヘパリンやフォンダパリヌクスを先行させることなく初期治療から経口抗凝固薬にて治療すること（シングルドラックアプローチ）も可能となった。DOAC は腎不全患者に使用できない、RCT 非適応例や重症例が少ない、VTE に対する長期間投与の経験が少ない、中和剤がない、薬価が高額であるなどの問題が指摘されている。一方、投与方法が簡便である、出血性合併症が少ないことから、初期・維持治療における DOAC の使用を海外主要ガイドラインでも推奨している^{1, 3)}。

1) ワルファリン

クマリン誘導体の経口抗凝固薬であり、ビタミン K 依存性凝固因子 (II, VII, IX, X) の合成抑制によって抗凝固作用を発揮する。同時に、投与初期にはビタミン K 依存性

である PC/PS の合成を抑制し、凝固抑制と凝固亢進の相反する作用機序をもつ。ワルファリンの開始用量は、欧米では 2.5～10 mg とされているが、わが国ではこれに関する検討は行われておらず、3～5 mg で開始されることが多い。ワルファリンの強度に関して、DVT 患者を高用量群 (PT-INR 3.0～4.5) と中用量群 (PT-INR 2.0～3.0) に割り付けた RCT¹⁸⁴⁾ では、再発率は両群とも同様に低かったが、出血は高用量群で 4 倍も多かった。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¹⁸⁵⁾、また ELATE 試験では、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、出血率は同等でありながらより効果的と報告されている¹⁸⁶⁾。これらの結果より、ワルファリンの至適治療域は PT-INR 2.0～3.0 とされている。わが国では出血への危惧から、エビデンスはないものの PT-INR 1.5～2.5 でのコントロールが推奨され、

表 15 各 DOAC の大規模臨床試験結果

	リバーロキサバン				アビキサバン		エドキサバン	
試験名	EINSTEIN-DVT		EINSTEIN-PE		AMPLIFY		Hokusai-VTE	
試験方法	オープンラベル		オープンラベル		二重盲検		二重盲検	
治療薬	リバーロキサバン	ビタミン K 拮抗薬	リバーロキサバン	ビタミン K 拮抗薬	アビキサバン	ワルファリン	エドキサバン	ワルファリン
投与方法	15 mg × 2/日・3週間その後 20 mg × 1/日	エノキサパリン/ワルファリン	15 mg × 2/日・3週間その後 20 mg × 1/日	エノキサパリン/ワルファリン	10 mg × 2/日・1週間その後 5 mg × 2/日	エノキサパリン/ワルファリン	ヘパリン*投与後 60 mg (30 mg*) × 1/日	ヘパリン*/ワルファリン
治療期間	3, 6, 12 カ月		3, 6, 12 カ月		6 カ月		3～12 カ月 (フレキシブル)	
症例数 (日本人)	3449 (なし)		4832 (なし)		5395 (なし)		8240 (209)	
主要評価項目 (有効性)	VTE 再発		VTE 再発		VTE 再発/VTE 関連死		VTE 再発	
発生率 (%)	2.1	3.0	2.1	1.8	2.3	2.7	3.2	3.5
ハザード比	0.68 (非劣性)		1.12 (非劣性)		0.84 (非劣性)		0.89 (非劣性)	
主要評価項目 (安全性)	大出血および臨床的重要な非大出血		大出血および臨床的重要な非大出血		大出血		大出血および臨床的重要な非大出血	
発生率 (%)	8.1	8.1	10.3	11.4	0.6	1.8	8.5	10.3
ハザード比	0.97 (非劣性)		0.9 (非劣性)		0.31 (優越性)		0.81 (優越性)	
出典	文献 179		文献 180		文献 181		文献 177	

*：未分画ヘパリンまたは低分子ヘパリン

体重 60kg 以下、クリアチニンクリアランス 30～50mL/分、P 糖タンパク阻害薬併用

(Bauersachs R, et al. 2010¹⁷⁹⁾, Büller HR, et al. 2012¹⁸⁰⁾, Agnelli G, et al. 2013¹⁸¹⁾, Büller HR, et al. 2013¹⁷⁷⁾ より作表)

治療経験が積まれている¹⁸⁷⁾。日本循環器学会「心房細動治療（薬物）ガイドライン」では、塞栓症と出血のリスクから70歳以上の患者にはPT-INR 1.6～2.6が推奨されている¹⁸⁸⁾。PT-INRが安定した後に4～6週ごとに定期的にモニターしながらフォローする。PT-INR値が治療域から外れて再調整が必要な際、ワルファリン代謝に影響する可能性がある他の薬物療法の追加が行われる場合は、頻回に測定する。PT-INRが高値（4.5以上）になるにすぎない、出血性合併症が増加することが知られている^{189,190)}。その一方で、PT-INR値が1度だけ治療域から外れることの出血リスク、血栓症リスクは高くない¹⁹¹⁾。

ワルファリンのもっとも重要な合併症は出血である。出血率はワルファリンの強度や患者の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 2.0～3.0でコントロールされた患者の出血率は、対照群が0.5～1.0%であったのに対し、1.0～1.5%と報告されている¹⁹²⁾。出血が起きた場合には、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異常をただちに補正し、ビタミンK 10～25 mgを投与する。出血が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 5 mgを投与する。2017年3月には乾燥濃縮人プロトロンビン複合体が「ビタミンK拮抗薬投与中の患者における、急性重篤出血時又は重大な出血が予想される緊急を要する手術・処置の施行時の出血傾向の抑制」を効能として承認された（添付文書を参照）。

ワルファリンの出血以外の合併症で重要なものに、発生率は低いが皮膚壊死がある¹⁹³⁾。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。PCおよびPS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の適切な対処法は明らかにされていない。なお、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。一方、授乳期は投与可能である¹⁹⁴⁾。

2) エドキサバン

エドキサバンは、2014年9月にVTEの治療薬として、わが国で最初に承認されたDOACである。最高血中濃度到達時間（ T_{max} ）1～3時間と即効性を有し、半減期は10～14時間であり、1日1回の経口投与で効果が得られる。非経口抗凝固薬による適切な初期治療後に、通常は60 mg/日を投与する。エドキサバンはDOACの中で唯一減量基準

があり、体重60 kg以下あるいはCcr 30 mL/分以上50 mL/分以下、P糖蛋白阻害効果を有する薬剤と併用する場合には30 mgに減量する。Ccr 15 mL/分以上30 mL/分未満の患者では投与の適否を慎重に判断し、投与する場合は30 mgを1日1回投与する。Ccr 15 mL/分未満の患者への投与は禁忌である。妊娠中の投与に関する安全性は確立されておらず、また、投与中は授乳を回避する。エドキサバンは日本人患者を含む大規模国際共同臨床試験Hokusai-VTE試験でその有効性と安全性が示され¹⁷⁷⁾、日本人を含む東アジア人集団のサブ解析でも同様の有用性が確認されている¹⁷⁸⁾。

Hokusai-VTE試験は、症候性PTEまたは中枢型DVT 8,240人（うちPTE 3,319人）を対象とした二重盲検のRCTである。未分画ヘパリンもしくは低分子ヘパリンを5日間以上投与し、3、6、12ヵ月のいずれかの治療期間で、エドキサバン群とワルファリンによる従来治療群に割り付け、有効性と安全性が検証された。症候性VTEの再発はエドキサバン群130人（3.2%）、ワルファリン群146人（3.5%）で、エドキサバンの従来治療に対する非劣性が示された。大出血ないしは臨床的に問題となる出血の複合はそれぞれ349人（8.5%）、423人（10.3%）と、エドキサバン群で有意に低率であった。N-terminal pro BNPが500 pg/mL以上と右室機能不全を有した938人のサブグループにおいて、VTEの再発はエドキサバン群で3.3%、ワルファリン群で6.2%であった（ハザード比[HR] 0.52, 95% CI 0.28～0.98）。

Hokusai-VTE試験の東アジア人1,109人のサブ解析¹⁷⁸⁾でも、試験全体と一貫した結果が得られている。症候性VTEの再発はエドキサバン群で2.8%、ワルファリン群で4.5%であった（HR 0.64, 95% CI 0.34～1.19）。また、大出血ないしは臨床的に問題となる出血の複合は、エドキサバン群で9.9%、ワルファリン群で17.3%と、エドキサバン群で有意に低率であった（HR 0.56, 95% CI 0.40～0.78）。

3) リバーロキサバン

欧米では2012年からVTEの治療薬として承認されている。 T_{max} 0.5～4時間と即効性を有し、半減期は5～13時間であり、1日1回の経口投与で効果が得られる。通常、初期3週間は15 mgを1日2回投与し、その後は15 mgを1日1回投与する。重度の腎障害患者（Ccr 30 mL/分未満）や中等度以上の肝障害患者（Child-Pugh分類BまたはCに相当）、妊婦・授乳中、HIVプロテアーゼ阻害薬やアゾール系抗真菌薬投与中の患者は禁忌である。

リバーロキサバンは大規模国際共同臨床試験EINSTEIN-PE試験で、シングルドラッグアプローチによる有効性と安全性が従来治療と同等であることが示され¹⁸⁰⁾、日本人においては第III相試験であるJ-EINSTEIN DVT/PEプログラ

ムにて、EINSTEIN-PE試験と一貫した結果が確認されている¹⁹⁵⁾。

EINSTEIN-PE試験は、症候性PTEを対象としたオープンラベル試験である。3, 6, 12ヵ月のいずれかの治療期間で、リバーロキサバン投与群 (15 mg 1日2回を3週間投与後, 20 mg 1日1回を投与) 2,419人と低分子ヘパリン+ワルファリンによる従来治療群2,413人に割り付け、有効性と安全性が検証された。症候性VTEの再発はリバーロキサバン群50人 (2.1%)、従来治療群44人 (1.8%) で、リバーロキサバンの従来治療に対する非劣性が示された。大出血ないしは臨床的に問題となる出血の複合はそれぞれ249人 (10.3%)、274人 (11.4%) と、両群間で同等であった。EINSTEIN-DVT試験は、症候性DVTを対象としたオープンラベル試験である。3, 6, 12ヵ月のいずれかの治療期間で、リバーロキサバン投与群 (15 mg 1日2回を3週間投与後, 20 mg 1日1回を投与) 1,731人と低分子ヘパリン+ワルファリンによる従来治療群1,718人に割り付け、有効性と安全性が検証された。症候性VTEの再発はリバーロキサバン群36人 (2.1%)、従来治療群51人 (3.0%) で、リバーロキサバンの従来治療に対する非劣性が示された。大出血ないしは臨床的に問題となる出血の複合はいずれも8.1%と、両群間で同等であった¹⁷⁹⁾。日本人81人を対象としたJ-EINSTEIN DVT/PEプログラム¹⁹⁵⁾では、リバーロキサバン投与法を15 mg 1日2回ないしは10 mg 1日2回を3週間投与後15 mg 1日1回、従来治療法を未分画ヘパリン+ワルファリンとして検討された。症候性VTEの再発ないしは無症候性の増悪は、リバーロキサバン群で1.3%、従来治療群で5.3%に認められた (絶対リスク減少4.0%, 95% CI -2.9~24.0)。大出血の合併はなく、臨床的に問題となる出血はリバーロキサバン群で7.8%、従来治療群で5.3%であり、EINSTEIN試験の結果と一貫していた。

4) アピキサバン

アピキサバンは T_{max} 2~4時間、半減期は8~10時間であり、1日2回の経口投与で効果が得られる。通常、初期1週間は10 mgを1日2回投与し、その後は5 mgを1日2回投与する。重度の腎障害患者 (Ccr 30 mL/分未満) や出血リスクを有する肝疾患患者は禁忌である。アピキサバンは大規模国際共同臨床試験 (AMPLIFY試験) で、シングルドラッグアプローチによる有効性と安全性が確認され¹⁸¹⁾、日本人では第III相試験であるAMPLIFY-J試験にてAMPLIFY試験と一貫した結果が確認されている¹⁹⁶⁾。

AMPLIFY試験は、症候性中枢型DVTまたは症候性PTEの5,395人を対象とした二重盲検のRCTであり、6ヵ月間の治療期間で、アピキサバン投薬群と低分子ヘパリン+ワルファリンによる従来治療群に割り付け、有効性と安

全性が検証された。症候性VTEの再発とVTE関連死はアピキサバン群59人 (2.3%)、従来治療群71人 (2.7%) で、アピキサバンの従来治療に対する非劣性が示された。大出血がそれぞれ15人 (0.6%)、49人 (1.8%)、大出血ないしは臨床的に問題となる出血の複合がそれぞれ115人 (4.3%)、261人 (9.7%) と、ともにアピキサバン群で有意に低率であった。日本人の急性PTE/DVTの80人がランダム化されたオープンラベルのAMPLIFY-J試験¹⁹⁶⁾では、アピキサバンの24週間投与における安全性と有効性が検証され、初期1週間は10 mg 1日2回、その後5 mg 1日2回を23週間投与された。大出血ないしは臨床的に問題となる出血の複合は、従来治療群の28.2%に比し、アピキサバン群では7.5%と低率であった。VTEの再発は従来治療法群で1人、アピキサバン群では認められず、血拴量の変化は両群に差はなかった。

5) 妊婦に対する経口抗凝固療法

ビタミンK拮抗薬は胎盤を通過するため、妊娠6~12週では、鼻形成不全および点状骨端異形成からなる胎芽病が、それ以降では中枢神経系の異常 (神経発達異常) や胎児出血がみられることから、通常は妊娠中のワルファリン投与を避ける。しかし、機械弁置換術を受け人工心臓弁を装着している妊婦においては、胎児異常と母体血栓症リスクを比較しながら個々に検討する^{196a, 196b)}。

DOACは4剤 (ダビガトラン、エドキサバン、アピキサバン、リバーロキサバン) ともすべて乳汁中への移行が認められているので授乳は避けさせるが、妊婦への投与に関しては、添付文書上禁忌となっているのはリバーロキサバンのみで、他の3剤は「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する」となっている。しかし、胎児への影響および乳幼児の長期予後が明らかでないので、現時点では妊婦への投与は推奨されていない^{196c, 196d)}。

b. PTEにおける血栓溶解療法

血栓溶解療法は、血栓塞栓子の溶解によるすみやかな肺循環の改善を目的とし、血行動態的に不安定な急性PTEに対して行われることが多い。現在、わが国で急性PTEの治療に保険適用があるのは、遺伝子組換え組織プラスミノゲンアクチベータ (tissue plasminogen activator; t-PA) であるモンテプラゼだけである。

Goldhaberらは、t-PA 100 mg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た¹⁹⁷⁾。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45%に対しt-PA群では82%と有意に高く、出血性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は差を認めなかったとしている。t-PA 100 mgの2時間投

与と未分画ヘパリン単独投与とのRCT¹⁹⁸⁾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効果には明らかに優れるものの、いずれのRCTにおいても予後改善効果は認められていない。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PTE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¹⁹⁹⁻²⁰¹⁾。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、Jerjes-Sanchezらはショックを呈した急性PTEでの唯一のRCTにおいて、血栓溶解療法施行4人はすべて生存したのに対し、未分画ヘパリン単独投与4人はすべて1～3時間以内に死亡したと報告している²⁰²⁾。

近年、予後に関する因子であるとして、急性PTEの発症時の右心機能不全の有無が重要視されている。Lualdiら²⁰³⁾は、血圧が正常でも右心機能不全所見を有する例では、右心機能正常例にくらべ再発や死亡の危険が高く、血栓溶解療法を施行すべきと報告している。これに対し、Hammelら²⁰⁴⁾は2001年、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、血栓溶解療法は抗凝固療法に比し予後に差はなかったが、出血性合併症が有意に多かったことを報告した。一方、2002年にKonstantinidesら²⁰⁵⁾が同様の症例群を対象とするRCT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、抗凝固療法群は有意に追加治療の施行率が高く、血栓溶解療法の有効性を報告している。2014年には、右心機能不全を有する正常血圧例において、トロボニン陽性の心筋障害を伴う患者への多施設前向き二重盲検RCTが行われた¹¹⁵⁾。血栓溶解療法群（テネクテプラゼ+未分画ヘパリン）506人と抗凝固療法単独群（プラセボ+未分画ヘパリン）499人に割り付けられ、7日以内の死亡+循環動態悪化の複合評価項目は血栓溶解療法群で有意に少なかったが（2.6% vs 5.6%, $P=0.015$ ）、全死亡では有意差はなかった（1.2% vs 1.8%, $P=0.42$ ）。また、出血性合併症は重篤な頭蓋外出血（6.3% vs 1.2%, $P<0.001$ ）、脳出血を含めた脳卒中（2.4% vs 0.2%）ともに血栓溶解療法群で有意に高率に認められ、有効性が相殺される結果であった。

これまでに行われた血栓溶解療法と抗凝固療法のRCT 15試験のメタ解析²⁰⁶⁾では、ヘパリン単独治療群にくらべ、血栓溶解療法群では全死亡、死亡と追加治療の複合評価項目、PTE関連死亡、PTE再発が有意に低下したものの、大出血や脳出血の発生率は有意に増加した。また、解析対

象から高リスクのPTEを除くと、死亡率改善の有意性は消失した。これらの結果から、血行動態が安定した右心機能不全のPTEに対する血栓溶解療法はルーチンに行わず、出血リスクが低い若年者や、抗凝固療法を開始するも循環動態が悪化する兆候がみられる場合に考慮するのが妥当と考えられる。

血栓溶解療法の重大な合併症は出血である。肺動脈造影施行患者では、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倍の発生率にあたる²⁰⁷⁾。もっとも多い出血部位は肺動脈造影における静脈穿刺部である。より重篤である頭蓋内出血の発生率は1.9%と報告されており²⁰⁸⁾、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・手術の症例では発生率が高い。わが国におけるモンテプラゼの市販後調査によると、1,241人の安全性解析において重症出血は8.1%、頭蓋内出血は1.7%と報告されている²⁰⁹⁾。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16¹²⁸⁾に示した。相対的禁忌事項に含まれる多くは急性PTE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しては、発熱、アレルギー、悪心、嘔吐、筋肉痛、頭痛などがある。血栓溶解療法中にヘパリンを併用するか否かについて、有効性や出血性合併症の発生率の差異は明らかではない。近年、通常量の半量を投与する血栓溶解療法の検討が行われ、未分画ヘパリン単独投与とのRCT²¹¹⁾や、通常量の血栓溶

表 16 血栓溶解療法の禁忌

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ヵ月以内の脳梗塞 10日以内の消化管出血 15日以内の重症外傷 1ヵ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（収縮期血圧>180 mmHg；拡張期血圧>110 mmHg） 最近の心肺蘇生術 血小板数<100,000/mm ³ 、PT<50% 妊娠 細菌性心内膜炎 糖尿病性出血性網膜症

(Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. 2000^{111b)}より改変)

解療法とのRCT²¹²⁾において、小規模ながら有効性と安全性が示されている。

わが国においては、上述のごとくモンテプラゼのみが保険適用されている。臨床治験ならびに使用経験報告^{209, 213-217)}からは、これまでのt-PAと同様、早期血栓溶解作用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)²¹³⁾。用法・用量は、通常成人には13,750～27,500単位/kgを約2分間で静脈内投与とされている。また、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、またはアルテプラゼ2,400万単位を2時間で投与される場合もある。中村らによるわが国での後ろ向き調査では、生命予後に関し、血栓溶解療法の未分画ヘパリンに対する優位性は認められていない²¹⁸⁾。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ほう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、FDAの適用も発症から14日以内とされている。

c. 初期治療薬の選択基準

血栓溶解療法による血行動態改善効果は、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は血栓溶解療法の適応となる。重症化リスクの高い患者においては、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。重篤化の危険因子として、低血圧、失神、頻脈、頻呼吸、BNP/NT-proBNPやトロポニンの心臓バイオマーカー上昇、心臓超音波検査での右心機能低下、胸部CTでの右室拡大などがある¹⁾。現在の急性PTEに対する薬物療法の選択基

準は以下ようになる。

- 正常血圧で右心機能障害も有しない場合は、抗凝固療法を第一選択とする。
- 正常血圧であるが右心機能障害を有する場合には抗凝固療法を第一選択とするが、心臓バイオマーカーも陽性であれば、循環動態の悪化徴候を見逃さないようにモニタリングし、循環動態の悪化徴候がみられた場合には、血栓溶解療法を考慮する。
- ショックや低血圧が遷延する場合には、禁忌例を除いて、抗凝固療法に加えて血栓溶解療法を第一選択とする。

3.3.2

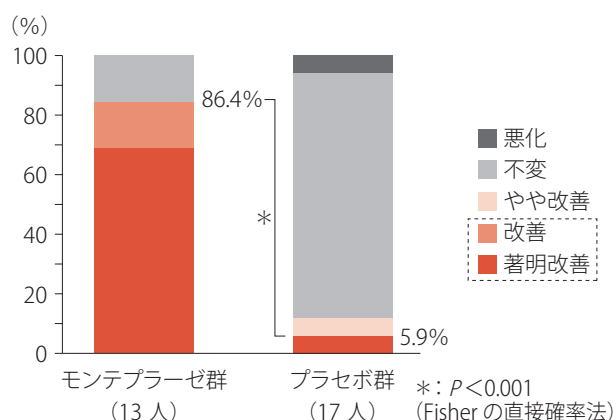
抗凝固療法の治療期間と延長治療

初期、維持期の治療の目的はリスクの高い時期の急性期症状の改善、DVTからPTE発症の抑制であり、禁忌がなければ開始し、症状が重篤で再発が多い初期、維持治療期には継続する²¹⁹⁾。一方、延長治療における長期抗凝固療法の目的は維持治療後の再発を予防することで、VTEの再発リスクが出血リスクを上回る患者が適応となる。延長治療のリスクとベネフィットは変動するので、次項で述べる患者個々の再発リスク、出血リスク評価を6ヵ月～1年ごとなど定期的に、あるいは出血イベントがあった際などに行う。なお、延長治療のリスク・ベネフィットを考慮する際に、大出血イベントと再発イベントを同等に扱うべきか、DVTの再発とPTEの再発を同等のイベントとして扱ってよいかなどの問題もある^{2, 3, 220)}。最近ではワルファリンだけでなくDOACが選択可能となったが、わが国においてDOACを用いた延長治療についての十分なエビデンスはない。

a. ワルファリンによる治療期間、延長治療

PTE、DVTでは長い間、初期には未分画ヘパリンに引き続きワルファリン投与、維持治療には3ヵ月のワルファリン投与が行われてきた。その有用性は、ワルファリン3ヵ月投与は4～6週投与に比し中止後のVTE再発率を約半分に低下させるが、期間を6, 12, 18ヵ月に延長すると、投与中の再発率は下がるものの、中止後の再発率は低下しないというRCTなど^{2, 221-226)}に基づいている。しかし、延長治療を行っても生命予後の差がみられた研究はない²⁾。わが国でもPTE、DVTに平均5.8～7.3ヵ月の抗凝固療法が行われ、抗凝固療法中の再発が少ないことが示されている^{53, 227)}。

ワルファリンの投与期間を6週と6ヵ月に分けて追跡した検討では²²⁸⁾、再発率は6週群で18.1%、6ヵ月群では9.5%と有意差を認めた。しかし出血性合併症に差はなく、また6ヵ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投与した群が比較



モンテプラ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ゼ群において明らかに高率であった。

図8 モンテプラゼ第III相試験：モンテプラゼの血栓溶解、血流改善効果

(杉本恒明, 他. 2005²¹³⁾より改変)

され²²⁹⁾、再発率は6ヵ月群で20.7%、無期限使用群で2.6%と有意差を認めたが、無期限投与群では出血が有意に多く、効果は相殺されている。

一方、発症素因により再発リスクが異なることも示されている。3ヵ月間ワルファリン投与を行ったVTE患者の再発率は、可逆性の誘因のある群の4.8%に対し、原因・誘因が確定できない群では24%と報告されている²⁵⁾。また712人に対してワルファリンを投与したRCT²³⁰⁾では、再発は術後患者で116人中1人と低率であったのに対し、506人の内科患者では12週間治療群4.0%、4週間治療群9.1%であった。わが国における長期治療の介入試験はないが、日本人のVTE患者1,076人を対象とした後ろ向き登録試験⁵³⁾では、誘因のない例が4割以上を占めており、発症後1年間の追跡調査において、抗凝固療法施行中の再発率は年間2.8%、中止後では年間8.1%であった。以上より、可逆的な誘因がある場合には3ヵ月間、誘因のない場合は少なくとも3ヵ月間のワルファリン投与を行い、それ以後の抗凝固療法延長はリスクとベネフィットを勘案して決定する。出血リスクが低くワルファリンのコントロールも容易な場合には、長期投与の適応となる。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きたした患者でも長期の抗凝固療法を考慮する(表17)。画一的な延長治療の適応ではないが、再発リスクを勘案する要因として、残存する右室機能障害、男性、高齢、中枢部深部静脈の遺残血栓などが示されている^{1,3)}。誘因のないVTEにおいて、ワルファリン中止1ヵ月後のDダイマーが陰性であれば、再発の可能性が低いとされたが²⁾、最近では性別により影響度が異なるとされている³⁾。末梢型DVTにおける再発率は、PTEあるいは中枢型DVTの半分とされる²⁾。再発にかかわる危険因子を次項に詳述する(3.3.3 VTEの再発リスク)。

出血リスクで勘案する要因として、高齢、消化管出血の既往、脳血管障害の既往、慢性の腎機能あるいは肝機能障害、抗血小板薬の併用、抗凝固コントロール不良などがあげられる^{1,3)}。正確なリスク評価は困難であるものの、後

に詳述する(3.3.4 出血リスク)。長期の延長治療を選択した場合、リスクとベネフィットは変動するため、1年ごとなど定期的に延長治療を継続するか評価する^{1,3)}。

b. DOACおよびアスピリンによる延長治療

わが国ではいまだDOACおよびアスピリンによる長期延長治療の検討は行われておらず、その適応や至適用量は不明である。現状では維持治療期の用量にて投与されることが多いが、年齢、腎機能、併存疾患など出血リスクの変動を十分に考慮し、症例によっては減量投与を検討する。

欧米ではDOACおよびアスピリンによる長期延長治療が検討されている。リバーロキサバンの検討¹⁷⁹⁾では、初発DVT患者において、標準の6～12ヵ月の抗凝固療法を行った後、6～12ヵ月間のリバーロキサバン1日1回20 mg投与またはプラセボ投与にランダムに割り付けられた。その結果、リバーロキサバン群は再発が有意に減少した(1.3% vs 7.1%, HR 0.18, 95% CI 0.09～0.39)。大出血あるいは臨床的に重要な出血はリバーロキサバン群において多かった(6.0% vs 1.2%, HR 5.19, 95% CI 2.3～11.7)。さらに、症候性VTEで6～12ヵ月の抗凝固療法を受けた患者3,365人を対象に、二重盲検RCTにてリバーロキサバン10 mgあるいは20 mg、またはアスピリン100 mgによる長期抗血栓療法の有効性と安全性が評価された。リバーロキサバン10 mgまたは20 mgの投与は、アスピリン投与と比較して症候性の再発が有意に少なく(10 mg: 1.2% vs 4.4%, HR 0.26, 95% CI 0.14～0.4, 20 mg: 1.5% vs 4.4%, HR 0.34, 95% CI 0.20～0.59)、出血リスクは同程度であった²³¹⁾。

二重盲検RCTであるAMPLIFY-EXT²³²⁾では、初発VTE患者において、6～12ヵ月の抗凝固療法を行った後、12ヵ月間のアピキサバン投与(2.5 mgまたは5 mgを1日2回)またはプラセボ投与にランダムに割り付けた。死亡あるいは症候性再発は、プラセボ群で11.6%、アピキサバン2.5 mg群で3.8% (HR 0.33, 95% CI 0.22～0.48)、アピキサバン5 mg群で4.2% (HR 0.36, 95% CI 0.25～0.53)であった。大出血あるいは臨床的に重要な出血はプラセボ群で2.7%、アピキサバン2.5 mg群で3.2% (HR 1.20, 95% CI 0.69～2.10)、アピキサバン5 mg群で4.3% (HR 1.62, 95% CI 0.96～2.73)であった。この結果から、欧米でのアピキサバンによる延長治療の用量は2.5 mg 1日2回が選択されている。

エドキサバンによる延長治療に関しては、急性VTE患者に対するワルファリン投与と比較したHokusai-VTEの事後解析²³³⁾によると、少なくとも3ヵ月間の抗凝固薬投与が行われた患者において、再発および臨床的に重要な出血の3～12ヵ月までの累積発症率はワルファリン群と同等で、大出血に限ればエドキサバン群で有意に少なかったことが

表 17 VTE 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ヵ月間
誘因のない場合	少なくとも3ヵ月間 (リスクとベネフィットを 勘案して期間を決定)
癌患者 再発をきたした場合	より長期間

報告されている。

抗血小板薬のアスピリンは、VTEにはその作用機序から有効性が低いと考えられてきたが、出血性合併症が少なく、整形外科手術後VTE予防にも有用性が示され、推奨されてきた²³⁴⁾。アスピリンによる長期延長治療に関しては、誘因のないVTE患者において標準的な経口抗凝固療法が終了した後、プラセボと比較したRCTが2件行われ、アスピリンにより再発リスクが30～35%減少した^{235, 236)}。この再発リスクの減少率は経口抗凝固薬の半分以下であるが、出血リスクは低く、プラセボと同程度であった。ESCのガイドライン⁷⁾では、延長治療において抗凝固療法を拒否する患者や副作用のために服用できない患者には、アスピリン投与を考慮してもよいと記載されている。アスピリンは、少数のRCTであるがPTSによる静脈性潰瘍患者への有用性も示されている点からも、再発の多いPTS患者に使用しやすい²³⁷⁾。

3.3.3

VTEの再発リスク

一般的にPTEとDVTの再発危険因子は同じと考えられ、その危険因子には

- ① 誘因の有無
- ② 癌患者か
- ③ 発症がPTEか、中枢型DVTか、末梢型DVTか
- ④ 再発性か初発性か
- ⑤ 抗凝固療法中止後1ヵ月のDダイマー値が異常であるか
- ⑥ 性別が男性か
- ⑦ 高齢か
- ⑧ 血栓性素因があるか（先天性凝固異常症、抗リン脂質抗体症候群）
- ⑨ 深部静脈に中枢型の遺残血栓があるか
- ⑩ DVTにおけるPTSがあるか
- ⑪ PTEにおける残存する右室機能障害があるか
- ⑫ 再発予測のための臨床所見の組み合わせと臨床スコアなどが影響する。

① 誘因の有無

手術、外傷、ホルモン療法など一時的リスクによる誘因があるPTE、DVTは、その一時的なリスクがなくなれば再発リスクは低いと見られ、通常は延長治療を行わない^{224, 238, 239)}。推定再発リスクは、海外では誘因があるVTEで1年1～5%、5年3～15%に対し、誘因がないVTEでは1年10%、5年30%とされている²⁾。とくに周術期発症のVTEの再発は少ない²³⁰⁾。

② 癌患者か

活動性癌患者はVTE再発リスクが非癌患者に比し約3倍高く（癌患者20.7件/100患者・年、非癌患者6.8件/100患者・年）、出血リスクも約2～6倍高い（癌患者12.4件/100患者・年、非癌患者4.9件/100患者・年）^{238, 239a, 240, 241)}。癌患者は一般に延長治療の適応となるが、その際も出血リスク、全身状態、癌の活動性、生命予後を再評価しながら抗凝固療法を行う。また、癌は治療しているか、あるいは活動性でなければVTEリスクは低下するため、抗凝固療法の中止を検討する。

③ 発症がPTEか、中枢型DVTか、末梢型DVTか

初回発症疾患の重症度と部位は、再発時の重症度と発生率に関わる。再発率はPTE、中枢型DVT、末梢型DVTの順で多く、再発時の病態もDVTよりPTEにおいて重症で^{53, 150, 224, 241-245)}、延長治療の適応もPTE、中枢型DVT、末梢型DVTの順に広がる。末梢型は再発率が中枢型の約半分で重症度も低い。末梢型DVTでは、全例が抗凝固療法の適応になることはなく（p.63 3.2.6 末梢型DVTの抗凝固療法を参照）、たとえ抗凝固療法を施行しても3ヵ月までの維持治療が妥当である^{238, 245)}。

④ 再発性か初発性か

再発性VTEは初発例にくらべて再発リスクが1.5倍高く^{238, 246)}、再発性DVTはPTSの発症の危険因子ともなる^{247, 248)}。再発例は延長治療により予防することが目的のイベントがすでに起きているのであるから、延長治療の適応となる。しかし、出血リスク評価によっては画一的な延長治療の推奨にはならない。

⑤ Dダイマー値に異常があるか

誘因のないVTEにおいて、抗凝固療法中止後1ヵ月のDダイマー高値では再発リスクが1.5～2.5倍となる²⁴⁹⁻²⁵¹⁾。ただし、Dダイマー高値のみでは延長治療の適応とならない。性別との組み合わせで、男性では高値患者の再発が高いとの報告がある。

⑥ 性別が男性か

男性は再発率が1.5～1.8倍と女性より高いと報告されているが²⁵¹⁻²⁵⁴⁾、一方で否定するデータもある²³⁸⁾。性別のみで延長治療の適応にはならない。

⑦ 高齢か

10歳ずつ高齢になるに従って再発リスクが徐々に上昇し²³⁹⁾、65歳以上の高齢者の再発リスクは2.1倍となるといわれる報告がある²⁵¹⁾。しかしながら、これを否定するデータがあり²³⁸⁾、加齢は抗凝固療法による出血リスクを増加させるため、高齢のみでは延長治療の適応とならない。

⑧ 血栓性素因があるか（先天性凝固異常症、抗リン脂質抗体症候群）

個々の血栓性素因によりリスクが異なり、また欧米とは先天性異常症の種類が異なるので、延長治療を考慮する因子ではあるが、画一的な延長治療は推奨されない。

⑨ 深部静脈に中枢型の遺残血栓があるか

超音波検査上の大腿膝窩静脈遺残血栓が再発危険因子になるとの報告があるが、否定する報告もある^{255, 256)}。

⑩ DVTにおけるPTSがあるか

PTSは再発の危険因子になりうるとの報告がある。一方で、再発性DVTがPTSの発症に関与するので、PTSが再発性DVTの結果である可能性もある。PTSは再発予測のリスクスコアの一部に含まれている²⁵⁷⁾。

⑪ PTEにおける残存する右室機能障害があるか

退院時心臓超音波検査で右心負荷が継続する患者は、平均3.1年の経過観察で9.2件/100患者・年の再発があり、右心負荷なし(3.1%)あるいは右心負荷が改善した患者(1.1%)より有意に再発率が高かった²⁵⁸⁾。

⑫ 再発予測のための臨床所見の組み合わせと臨床スコア

単独の危険因子のみではVTE再発リスクを予想するのが困難なため、臨床所見の組み合わせや臨床スコアの作成が試みられている。誘因のないVTE患者において、65歳以下でDダイマーが正常ならば、女性の再発率(0.4件/100患者・年)は男性(5.1件/100患者・年)よりも低く、誘因のあるVTEの再発率に近い²⁵⁹⁾ため、通常は延長治療の必要性は低い²⁵¹⁾。また、臨床スコアで低リスクであると抗凝固療法のメリットは少ないことが一部で示されているが、日本人への適用も含め、さらなる検討が必要である^{254, 259-261)}。

3.3.4

出血リスク

抗凝固療法の際には治療法に共通の出血リスクを考慮し、さらに患者固有の出血リスクについても配慮する。とくに脳出血など大出血、出血による死亡や後遺症などを起こすと治療のデメリットがメリットを上回る。抗凝固療法の開始時、継続期間中に定期的な出血リスクの評価が必要である。

VTE治療で長く使用されてきたヘパリン、ワルファリンの大出血率は、統合解析を行うと初期3ヵ月間は1.6～12.8件/100患者・年、3ヵ月以降は0.8～6.5件/100患者・年とされ、初期、維持治療期に高く、抗凝固療法を施行しない場合に比し約2.6倍と報告されている^{2, 190, 233, 262, 263)}。DOACの3～12ヵ月間の大規模RCTでのヘパリン、ワルファリン治療では、死亡に至る出血0.1～0.3%、大出血1.2～2.2%、臨床的に重大な出血7.0～9.8%で、出血の少ないとされるDOACでは死亡に至る出血0.05～0.08%、大出血0.6～1.4%、臨床的に重大な出血3.8～9.5%であった¹⁷⁷⁻¹⁸¹⁾。わ

が国の前向き観察研究(PT-INRの目標値は1.5～2.5)では、DVTで大出血2.2件/100患者・年、出血時期中央値91日であった。一方、PTEでは大出血6.0件/100患者・年、出血時期中央値6日とされているが、PTEの初期の出血は血栓溶解療法に大きく影響されている可能性もある⁵³⁾。対象疾患が違うものの、わが国の心房細動のデータでは、2年間における入院を要する大出血は対照群が0.8%であったのに対し、ワルファリン群ではPT-INR 1.6～1.99群1.8%、PT-INR 2.0～2.6群2.4%であった¹⁸⁷⁾。

抗凝固薬による出血リスクの推定は、VTEでは十分な検討はされていない。心房細動でのHAS-BLEDスコア²⁶⁴⁾、ACCPガイドライン第9版スコア²⁾、RIETEスコア²⁶²⁾などが参考になるものの、VTE患者の出血リスクの推定は不確実である²⁶⁵⁾。最近、より単純なVTE-BLEEDスコアも発表された。本スコアは外部評価も一部行われ、1ヵ月以降の出血リスクは、低リスク例では2.8%であったのに対し、高リスク例では12.6%と報告されている^{266, 267)}。

3.4

カテーテル治療 (表18)

表 18 急性 PTE のカテーテル治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
全身血栓溶解療法が禁忌・無効の高リスクPTEに対し、熟練した術者・専門施設にてカテーテル的血栓破砕・吸引術を行う。	IIa	C
全身血栓溶解療法による出血のリスクが高い中リスクPTEに対し、カテーテル的血栓溶解療法を行う(単なる肺動脈内投与は勧められない)。	IIb	C

本治療法の適応は、急性広範囲型PTEのうち、さまざまな内科的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である²⁶⁸⁾。他の内科的治療法や外科的治療法との多施設RCTは行われていない。便宜上、カテーテル的血栓溶解療法とカテーテル的血栓除去術に分けられる。

3.4.1

カテーテル的血栓溶解療法

カテーテル的血栓溶解療法(catheter directed thrombolysis; CDT)は血栓溶解療法の治療成績を向上させ、出血性副作用の発現を抑える目的で施行された。しかしながら、多施設RCTによれば、肺動脈内へのrt-PA投与による

治療効果について、末梢静脈投与群との有意差はみられなかった²⁶⁹⁾。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、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：ボラスで10 mg投与した後、20 mg/時を2時間で投与するか、100 mgを7時間かけて持続投与する

のように、わが国の5～10倍量である²⁷⁰⁾。最近、脳出血などの重篤な出血性合併症への反省から、投与量を半量以下に抑える動注法や、これに超音波による血栓溶解増強を併用する試みも発表され、成果が得られている²⁷¹⁾。現在わが国で承認されている血栓溶解薬はmt-PA製剤のモンテプラゼのみで、静脈からの全身投与(1回投与量13,750～27,500 IU/kg)が想定されている。

2016年の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(ACCP2016; Grade 2C)³⁾。一方、2014年のESCガイドラインでは、血栓溶解療法による出血のリスクが高い中リスク群患者に限り推奨されている(ESC2014; Class IIb, Level B)^{1, 271)}。

3.4.2

カテーテル的血栓除去術 (catheter assisted thrombus removal; CATR)

血栓溶解療法以外のカテーテル治療は、血栓吸引術(aspiration thrombectomy)、血栓破砕術(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²⁷²⁾。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し、血管造影所見にとらわれすぎてはならない²⁷³⁾。一般的合併症として、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う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²⁷²⁾。

最新のメタ解析では、臨床成功率86.6%、重篤な合併症率2.4%と報告されている²⁷⁴⁾。また3年にわたる101人の前向き登録試験でも、臨床成功率は94%、平均肺動脈圧(mmHg)は51.17から37.23に低下し、手技に伴う大出血

はみられなかった²⁷⁵⁾。

2016年のACCPガイドラインでは、血栓溶解療法が禁忌・無効か施行する時間的余裕のない重症患者に限り、熟練した専門施設で施行することが推奨されている(ACCP2016; Grade 2C)³⁾。2014年のESCガイドラインでは、高リスク群で十分量の血栓溶解療法が禁忌・無効な患者における外科的血栓摘除術の代替治療として推奨されている(ESC2014; Class IIa, Level C)¹⁾。

a. 血栓吸引術 (aspiration thrombectomy)

Greenfield embolectomy device²⁷⁶⁾は、米国では認可されているがわが国ではまったく使用されていない。これに対し、ガイディング・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みられている²⁷⁷⁾。具体的には、カテーテルを直接血栓内に楔入させ、手元のディスプレイに陰圧をかけて陰圧をかけたままカテーテルを体外に取り出す。その簡便性と良好な結果から注目を集めている。一方、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ている。通常0.014インチ・ガイドワイヤーに沿わせて使用できるため安全性は高いが、その分吸引ルーメンが小さく、吸引能は落ちる。

b. 血栓破砕術 (fragmentation)

末梢側肺動脈総容量は中枢側の2倍以上存在するということを理論的根拠として、中枢側肺動脈内の塊状血栓を直接破砕し、末梢に微小血栓を再分布させる手技である²⁷⁰⁾。血栓は回収されないが、砕かれて小さくなれば総表面積は増えるため、血栓溶解効果も増強する。以前よりさまざまな血栓破砕用デバイスが開発されてきているが^{270, 272, 273)}、実際にはピッグテイル・カテーテルを回転させることにより塊状血栓を破砕し、末梢に離散させる方法²⁷⁸⁾と、バルーン・カテーテルにより塊状血栓を押しつぶす方法が用いられている。手技に伴う遠隔塞栓に対しては、ガイディング・カテーテルや特殊なデバイス(Aspirex[®])を用いた血栓吸引術を追加するハイブリッド治療が提唱され、これが標準術式と評価されるに至っている^{273, 279)}。

c. 流体力学的血栓除去術 (rheolytic thrombectomy)

特殊なカテーテル先端から生理食塩水を逆行性にジェット状に噴射しながらカテーテルを血栓内に押し進め、ベンチュリー効果で生じる陰圧を利用して血栓を吸引する方法である。メーカーの撤退が相次ぎ、本領域では使われなくなってきている。

3.5

外科的治療 (表19)

表 19 急性 PTE の外科的治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
重篤なショックあるいは心肺停止を伴う急性広範囲型 PTE で、血栓溶解療法禁忌例、血栓溶解療法無効例、経皮的体外循環導入例、昇圧薬投与でも循環動態の維持が困難な例には、直視下肺塞栓摘除術（人工心肺使用）を行う。	I	C
急性広範囲型あるいは亜広範囲型 PTE で、継続的抗凝固療法高リスク例には、直視下肺塞栓摘除術（人工心肺使用）を考慮してよい。	IIa	C

3.5.1

適応

a. 急性 PTE の外科的治療の方針

急性 PTE に対する血栓摘除術の歴史は古く、最初の試みは 1908 年の Friedlich Trendelenburg による心拍動下肺血栓摘除術である。ヘパリンも人工心肺装置も存在しない時代の治療であったため、成績は惨憺たるものであった。肺塞栓摘除術での最初の救命例は 1924 年である²⁸⁰⁾。その後 1950 年代に Cooley により体外循環下の肺塞栓摘除術と術前の人工心肺導入が提唱され、現在の治療体系の基礎が形成された。Cooley らは手術までのつなぎとして、現在の PCPS に相当する一時的人工心肺装置の概念も報告している²⁸¹⁾。

急性 PTE のうち、血栓量が少ない非広範囲型 PTE、右室負荷を認めるものの循環動態が安定している亜広範囲型 PTE では、抗凝固療法により血栓の縮小、消失を認める場合が少なくない。しかしながら広範囲型 PTE では、下肢深部静脈で形成された、太さ 8 mm 以上、長さも数十 cm に達する血栓塞栓子が折り畳まれるようにして主肺動脈から肺動脈幹を閉塞するため、数時間～数日のうちに呼吸循環動態が悪化し、死亡に至ることが多い²⁸²⁾。したがって、なんらかの形で血栓を縮小あるいは摘除し、右室負荷を軽減させる治療が必要となる。外科的治療を要する症例はそれほど多くはないが、血行動態が不安定な例では劇的な効果が得られるため、最近では外科的治療が見直されている^{1, 283)}。

心臓超音波検査において、右室機能不全を合併するが循環動態は比較的安定している亜広範囲型 PTE の場合には、

抗凝固療法の適応を考慮する。継続的な抗凝固療法による出血のリスクが高い症例では、外科的治療の適応を考慮する必要がある(図6)。血栓溶解療法施行例でも、経過中に増悪する症例や心停止をきたす症例があり、大きな血栓が広範囲に肺動脈や心腔内に確認された場合には、常に外科的治療の必要性を念頭において治療する。Meneveau らは、血栓溶解療法では血行動態が改善されなかった広範囲型 PTE において、外科的治療により再血栓溶解療法に比し良好な成績が得られたと報告している²⁸⁴⁾。他疾患の手術後の PTE では手術内容と全身状態を考慮して治療方針を決定するが、術創部出血が懸念される術直後では外科的肺塞栓摘除術を考慮する^{285, 286)}。脳血管障害の急性期や脳外科手術後の急性 PTE においては、血栓溶解療法は禁忌である一方、短時間の体外循環による出血リスクは少ないと考えられ、外科的治療による良好な成績の報告がある²⁸⁷⁾。妊娠中、産褥期、帝王切開後は VTE のリスクが高いが、この時期には子宮出血、胎児への影響を考慮して治療方針を決定する必要がある。妊娠中・産褥期の広範囲型 PTE の治療に関しては症例報告が主で、まとまった報告は少ない。少数例の報告で肺塞栓摘除術が母体の救命に有用であったとの報告がある一方²⁸⁸⁾、血栓溶解療法が有効であったとの報告もある²⁸⁹⁾。

広範囲型・亜広範囲型 PTE では、患者の血行動態、生命予後、機能的予後を担当医と相談のうえ、手術適応を決定することが重要である。重症 PTE では多数の診療科が関わり、患者の状態に応じてさまざまな modality の治療を提供する必要がある。心臓外科医を含めた肺塞栓迅速対応チーム(pulmonary embolism rapid response team; PERT)を病院内で結成することにより、患者にとって最適の治療を提供でき、救命率の向上が期待されている¹⁾。

b. 急性 PTE に対する外科的肺血栓摘除術の適応

急性広範囲型 PTE では急性右心負荷が前景に立つが、右心機能が不可逆的障害を受ける前であれば、肺塞栓摘除術によってすみやかな血行動態の改善が得られる。したがって、ショックが持続する症例、血行動態が不安定な症例は、人工心肺装置を用いた直視下肺塞栓摘除術の適応となる^{1, 122, 283, 285)}。非ショック例(亜広範囲型 PTE)における肺塞栓摘除術の適応としてもよい病態としては、①血圧低下がなくても頻脈が持続し、内科的治療に反応しない例、②血栓が肺動脈幹あるいは左右主肺動脈に存在し、かつ継続的抗凝固療法による出血リスクが高い例、③卵円孔開存や心房中隔欠損を伴い、奇異性塞栓症を合併する例などである^{122, 284-287)}。右房または右室内に浮遊血栓子が存在する場合の予後はきわめて不良であり、手術適応には議論があるが^{45, 290-292)}、少なくともすでに PTE を起こしており、

浮遊性の大きな血栓子を認める場合には血栓摘除術の適応を考慮する。

急性PTEと診断される前に突然循環虚脱（重篤なショックあるいは心停止）となった症例では、外科的治療までもっていくのが困難な場合が多い。術後や長期臥床の患者で、急に呼吸困難や胸痛を訴えてショック状態に陥り、低酸素血症や心臓超音波検査で右室の拡大を認めたら本症を疑う。内科的治療に反応が乏しい場合には、病棟でただちにPCPS装置を装着することが重要である^{123, 145, 146, 148, 293, 294}。致命的な脳合併症がなく、急性PTEによるショックと診断されたら肺塞栓摘除術を行う。PCPS施行中の肺動脈中枢部の血栓は、経食道超音波検査、造影CTなどで確認可能であると報告されている¹⁴⁵。

また、本症のなかには2週間以上経過した血栓塞栓（亜急性PTE）が混在している例があり、後述のごとく手技に注意を要する。さらに、慢性血栓塞栓性肺高血圧症に急性PTEが合併する場合があります（いわゆる acute on chronic PTE）。肺塞栓摘除術とまったく手技の異なる肺動脈血栓内膜摘除術が必要となる。この場合には、詳細な病歴の聴取による発症時期の推定、心臓超音波検査における右室肥大などの代償機構の発現、高い肺動脈圧などを参考にし、慎重に手術適応を決定する必要がある。

外科的治療は、カテーテル治療と同様に対応可能な施設とそうでない施設があり、広範型PTE例では、可能であればこれらの治療が対応可能な施設に早急に搬送することも検討する。搬送中の呼吸循環管理は3.2.2 循環管理に準拠して行い、搬送中の急変をできる限り回避する。

3.5.2

手術手技

本症に対する外科的塞栓摘除の方法として、体外循環を用いた直視下の塞栓摘除が一般的である。直視下肺塞栓摘除術は、人工心肺装置を用いた体外循環下に肺動脈を切開して、直視下に血栓摘除を行う方法である^{149, 281}。術前の呼吸循環動態が不良な症例では、補助手段として大腿動静脈間で体外循環をすみやかに開始する必要がある。病棟などでショック状態を呈し、循環動態が保てない場合には、PCPS装置を装着してから手術室に搬送する。本症による循環虚脱例では、いかに迅速に体外循環を開始できるかが救命の鍵となる。

手術手技は、胸骨正中切開後に体外循環を開始して、肺動脈幹および必要に応じて左右の主肺動脈に切開を加え、直視下に血栓塞栓子の摘除を行う。右主肺動脈は大動脈と上大静脈の間で露出し、上大静脈の裏側まで剥離することで、肺葉動脈までの塞栓子の摘除が容易に行える。

左主肺動脈は、心膜翻転部まで切開することで肺葉動脈までの塞栓摘除が可能である。右主肺動脈からの塞栓子摘除は患者の左側から、左主肺動脈の塞栓摘除は患者の右側から行うと良好な視野が得られる。本症では慢性PTEにおける器質化血栓と異なり、比較的新しい通常軟らかい棒状の赤色血栓が摘出可能である。塞栓摘除は可能な限り末梢まで行うことが望ましいが、中枢側の血栓塞栓子が大部分摘除されれば、血行動態は著しく改善する。末梢側に盲目的にフォガティール血栓摘除カテーテルを挿入して肺動脈末梢の血栓摘除を行うことは、末梢肺動脈の損傷を起すことがあり、危険である。血管内視鏡を併用して末梢側の血栓塞栓子を安全に摘除する方法が提唱されている²⁹⁵。Cooleyらによる両側開胸で肺を圧排して末梢側血栓を排出する方法は、血栓溶解療法例では重度肺出血のリスクがあり、推奨しない。2週間以上経過した血栓塞栓子が混在している症例では、血栓が強固に肺動脈壁に付着しているので、肺動脈壁を損傷しないように塞栓摘除を行う。塞栓摘除は心拍動下でも可能であるが、小さな血栓が多数の区域動脈に存在する症例、血栓が強固に壁に付着した症例では、心停止下に塞栓摘除を行う。再発予防のため、周術期に非永久留置型下大静脈フィルターを挿入する施設が多い。

3.5.3

術後合併症

a. 出血

術前血栓溶解療法施行例では、出血傾向をきたし手術創からの出血のコントロールが困難な場合がある。新鮮凍結血漿、血小板製剤の投与で対処する。

b. 肺出血

肺の再灌流障害のために塞栓摘除直後に肺出血が起こることがある。この場合にはPEEPをかけ、気管支内に閉塞用バルーンを留置して出血をコントロールすることが有効である。しかし、体外循環中には大量の出血のため、出血気管支の同定がしばしば困難である。出血がコントロールできないときには、PCPSに移行してからヘパリンを中和し、肺出血がおさまるまでPCPSによる循環管理を行う。

c. 低心拍出量症候群

通常は血栓摘除によりすみやかな血行動態の改善が得られるが²⁹⁶、術前心肺停止例などでは、右室の虚血のために低心拍出量症候群に陥る場合がある。カテコラミンの投与を中心とした循環管理を行い、循環動態の改善が得られない場合はPCPSによる補助循環を行う。

d. 低酸素脳症

心肺停止例、ショックが遷延した例の肺塞栓摘除術の

もっとも重篤な術後合併症は、低酸素脳症である。前述のごとく、急性PTEで循環動態が不安定あるいは急速に悪化する例では、血栓溶解療法にこだわらず強心薬の使用、人工呼吸、PCPSの導入などにより、脳の虚血時間を可及的に短くすることが重要である。院内PERTを結成することで、治療成績が向上する可能性が期待されている²⁹⁷⁾。

3.5.4

外科的肺塞栓摘除術の手術成績

a. 生命予後

最近約10年間の国内外の主要報告例の手術成績^{122, 123, 285, 286, 294, 296, 298-309)}をみると、術前の心肺停止例で死亡率が高いことが共通していることから、血行動態の悪化がみられる例では、心肺停止に陥る前に補助循環と外科治療に踏み切ることが望ましい。Steinらは過去の46論文、1,300人の成績を検討し、1985～2006年の外科的肺塞栓摘除術の死亡率を20%と報告している³¹⁰⁾。わが国の成績を日本胸部外科学会の年次報告でみると、1997～2013年の17年間に、急性PTE 1,296人に対し外科的肺塞栓摘除術が行われ、その院内死亡率は20.9%であった。2010～2014年の5年間に限ると、462人で院内死亡82人(17.7%)であった。Taniguchiらによる術前血栓溶解療法無効10人、カテーテル治療無効4人、PCPS使用10人を含む32人の多施設登録研究では、院内死亡は6人(18.8%)であり、PCPS使用10人の死亡は3人(30%)であった¹²³⁾。対象例が重症であることを考慮すれば、良好な成績といえるであろう。

b. 機能予後

肺塞栓摘除術では、急性期の生命予後の改善だけでなく、手術近接期の右心機能の回復^{286, 296)}、遠隔期の肺高血圧への移行の防止が可能であることも示されている^{122, 286)}。Azariらは肺塞栓摘除術群と血栓溶解療法群で治療前後と遠隔期の右心機能を比較検討し、肺塞栓摘除術群では血栓溶解療法群にくらべて治療前の肺動脈圧が有意に高いにもかかわらず、手術死亡率は血栓溶解療法より良好、肺動脈圧は有意に低下していたと報告している³¹¹⁾。

3.6

下大静脈フィルター (表20)

表20 下大静脈フィルターに関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
抗凝固療法を行うことができないVTEに対し、下大静脈フィルターを留置する(ただし、末梢型DVTでは中枢への伸展例に限る)。	I	C
下大静脈フィルターは必要性がなくなった場合は早期に抜去を行う。	I	C
十分な抗凝固療法中のPTE増悪・再発例に対し、下大静脈フィルターを留置する。	IIa	C
抗凝固療法が可能でも残存血栓の再度の塞栓化により致死性的となりうるPTEに対し、下大静脈フィルター留置を考慮する。	IIa	C
抗凝固療法が可能なVTEに対して、下大静脈フィルターを留置する。	IIb	B

下大静脈フィルターは肺動脈内の血栓そのものに対する治療ではなく、またDVTの予防やその伸展を防止するものではないが³¹²⁾、急性PTEの一次ないし二次予防を目的とする、臨床上必要な医療器具として位置づけられている。

下大静脈フィルターは1960年代半ばから開発使用されている。当初は永久留置型のみであり、1988年12月にGreenfieldフィルターがわが国初の永久留置型フィルターとして薬事承認された。20世紀末になり、カテーテル一体型で必ず抜去しなければならない一時留置型と、不要となれば回収可能で、必要なら永久留置も可能な回収可能型(オプション)フィルターが開発され、2001年4月にGünther Tulip[®]フィルターがわが国初の回収可能型フィルターとして販売開始(承認は1996年5月)され、2012年4月にフィルター除去術が保険収載された。

PubMed上、2016年までに出版された下大静脈フィルターに関する論文は3,633編(うち臨床試験は104)検索される。しかし、現在までに十分に計画されたRCTの成績は1998年に発表された400人³¹³⁾とその8年後の報告³¹⁴⁾、および2015年に発表された399人の報告³¹⁵⁾のみである。したがって、下大静脈フィルターの適応や有効性については、十分には検討されていないのが現状である。ただし、わが国¹¹⁹⁾および欧米²⁸²⁾の多施設集計のように、急性PTEにおける死亡率の低減にフィルターの使用は有用であったとの報告もある。慎重にフィルター適応の有無を検討するとともに、不要となった段階での抜去回収を心掛けること

が重要である。

3.6.1

種類 (2017年8月現在, 表21)

保険収載されている永久留置型下大静脈フィルターは Greenfield, TrapEase の2機種3種類である。回収可能型フィルターは Günther Tulip, OptEase, ALN, DENALI の4種類である。

フィルター留置部位の適合静脈径は28～32 mmであり、フィルターの種類によって異なるため注意が必要である。回収可能型フィルターのうち、ALNは挿入後10日以内、OptEaseは12日以内であれば抜去可能とされているが、Günther Tulipは期間を制限しておらず、留置後12週の回収成功率が94%以上とだけ添付文書に記載されている。DENALIにおいても回収期間は特定されず、平均留置期間200.8±156.9日(5～736日)の回収技術的成功率は121/124人(97.6%)と添付文書に記載があるのみである。一時留置型下大静脈フィルターとして現在わが国で販売されているものは東レ・ニューハウスプロテクトSEのみであり、留置期間は10日以内とされる。

3.6.2

適応

下大静脈フィルターの適応に関しては、欧米においても十分なエビデンスはない。急性PTE予防および治療の原則は抗凝固療法であり、フィルターはそれを補完する医療器具^{316, 317)}である。したがって、下大静脈フィルターの絶対的適応(Class I)は、出血などにより抗凝固療法を施行できない状態とされてきた^{312, 313, 316)}。十分な抗凝固療法にもかかわらずPTEが増悪・再発する例に対してのフィルターの適応は、中枢型DVTを伴わないものはその限りではないため、Class IIaとする。臨床の場においては、当初は抗凝固療法が禁忌であっても、また合併症や副作用が発現していても、一定期間が過ぎれば抗凝固療法が可能となる病態は少なくない³¹⁷⁾。数週間経過後にフィルターが不要になると考えられる場合は、一時留置型もしくは回収可能型フィルターを使用することが望ましい。抗凝固療法可能な患者の相対的適応の病態は、中枢型DVTを有する症例のうち低血圧を伴う重症PTEがClass IIaとされている。ただし、再度の塞栓化により致死的となりうる患者を対象とする。本推奨については専門家の意見であり、フィルターによる予後改善効果の明確なエビデンスはない。

表 21 下大静脈フィルターの種類 (2017年8月現在)

カテゴリー	フィルター名	フィルター部材質	MRI	適合血管径	フィルター長	セット(内頸・大腿)	カテテル径	抜去カテテル内径	回収可能期間
永久留置型	Greenfield (ステンレススチールタイプ)	ステンレススチール	可能 (1.5 Tまで)	< 28 mm	50 mm	2	12 F (内径)		
	Greenfield (チタニウムタイプ)	チタニウム	可能 (4.7 Tまで)	< 28 mm	50 mm	2	12 F (内径)		
	TrapEase	Ni-Ti 系形状記憶合金	可能 (3 Tまで)	18～30 mm	50～60 mm	1	6 F (内径)		
回収可能型	GüntherTulip	Co, Cr, Ni 系合金	可能 (3 Tまで)	18～30 mm	50 mm	2	8.5 F (内径)	11 F	担当医の判断
	OptEase	Ni-Ti 系形状記憶合金	可能 (3 Tまで)	≤ 30 mm	54～66 mm	2	6 F (内径)	10 F	12 日以内
	ALN	ステンレススチール	可能 (3 Tまで)	16～28 mm	55 mm	2	7 F (内径)	9 F	10 日以内
	DENALI	Ni-Ti 系形状記憶合金	可能 (3 Tまで)	≤ 28 mm	51 mm	2	8.4 F (内径)	11 F	担当医の判断
一時留置型	ニューハウスプロテクト SE	Ni-Ti 系形状記憶合金	適合性未試験	13～32 mm		1	8 F (外径)		10 日以内

下大静脈フィルターの禁忌³¹⁶⁾については、(1) 大静脈へのアクセスルートがない例、(2) フィルターを留置する部位が確保できない例、などがあげられている。また、若年者³¹⁶⁾や播種性血管内凝固症候群 (DIC) などの高度な凝固異常例や感染症例³¹⁸⁾に対しては極力使用を避けたほうがよいとの指摘がある。妊娠例については禁忌との考えもあるが、安全にフィルターが使用できたとの報告³¹⁹⁾もある。フィルターに限らず、金属アレルギー患者にはチタン製品の使用を推奨する勧告がある³²⁰⁾。しかし、ほとんどすべてのフィルターにはニッケルが含まれており、パッチテスト陽性であっても実際に症状が出るのはきわめてまれ³²¹⁾であることから、必要があれば使用し、症状が出たら除去すればよいとSchallockら³²²⁾は述べている。したがって、ニッケルアレルギー患者には永久留置型より回収可能型の使用が望まれる³²³⁾。

回収可能型と一時留置型との使い分けについて言及している文献はない。管理の簡便性から回収可能型の使用が増えているが³²⁴⁾、全留置例に対する回収試行率は15.5～60.0%³²⁵⁻³³¹⁾と低く、長期留置の合併症³¹³⁾を考慮すると極力回収する配慮が求められる¹⁾。一時留置型では留置中の管理は重要であるが、回収に伴う再穿刺合併症はなく、100%抜去できる利点がある。一方で回収可能型では管理は容易であり、症例ごとの得失を考えて適応を考慮する¹⁾。

3.6.3

術前計画

下大静脈フィルター留置の前に、現在ではPTEの確定診断とDVT先進部の局在診断のために造影CT³³³⁾ (もしくはMRI) が施行されることが多い。これらの画像診断により、下大静脈だけではなく、アクセスルートや下大静脈周囲を含めた解剖学的条件、開存性、正常変異³³⁴⁾や併存することが多い悪性腫瘍の有無なども、多断面再構成画像 (multiplanar reformation; MPR) などを駆使し観察しておく³³⁵⁾。通常留置する腎静脈合流部直下の下大静脈の直径は適合するフィルター (表21) 選択にも影響しうするため、計測した後に留置する。これらの情報をもとに、頸静脈・大腿静脈・肘静脈・鎖骨下静脈などのアプローチや、腎静脈上への留置³³⁶⁾などを決定する (表22)。

3.6.4

手技

下大静脈フィルターの使用方法³³⁷⁾は、基本的に内頸静脈を穿刺して、イントロデューサーを挿入し造影用カテーテルにて下大静脈造影を行う。腎静脈の位置、下大静脈径、変異の有無などを確認したうえで、下大静脈フィル

ターを内蔵したカテーテルを下大静脈まで進める。X線透視下でカテーテルの位置を決め、下大静脈フィルターを腎静脈の直下に留置すべく、脚を静脈壁に固定する。上述のごとく、残存血栓の位置や病態により腎静脈直下ではなく、腎静脈より中枢部に留置せざるをえないこともあるが (表22)、基本的には問題は生じない³³⁸⁾とされている。ただし、腎静脈合流部直上の下大静脈は左右腎静脈に向けて裾広がりとなっているうえ、周囲には柔らかい脂肪や十二指腸があつて腎静脈へ脱落しやすいため、より高位の肝部下大静脈に留置することが推奨されている³³⁹⁾。もっとも多いであろう内頸静脈からの腎静脈下への留置では、下大静脈と重なる右生殖腺静脈への誤留置防止のために直前に造影したほうが無難である。大腿静脈からの留置では、上行腰静脈への誤留置にも注意する。回収可能型下大静脈フィルターの使用方法³⁴⁰⁾は、永久留置型下大静脈フィルターに準ずるが、フィルターが傾いて回収用ワイヤを掛けるフックが静脈壁に密着すると回収困難となるため、フィルターの軸が傾斜しないように留置する。内頸静脈アプローチでGünther Tulipを留置する際には、脚を下大静脈壁にランディングさせた後に若干テンションをかけながらフックをリリースすると傾きを抑えやすい³⁴¹⁾。

一時留置型下大静脈フィルターの使用法³³⁷⁾は、気胸を避けるために内頸静脈アプローチで行うことが多いが³⁴²⁾、本フィルター挿入後の早期の日常生活動作 (ADL) の拡大を重視し、フィルター移動が少ない鎖骨下静脈アプローチを推奨する報告³⁴³⁾もある。頸静脈アプローチでは、首の動きによりフィルター自体が移動しやすい。一時留置型下大静脈フィルターではシャフトがフィルター本体と連結しているため、刺入部に関する無菌的管理と固定が必要となる。

3.6.5

挿入後の管理

フィルター留置後はすみやかにADLを拡大して離床を勧める。早期離床は静脈血栓形成の大きな要因である静脈うっ滞を防止するうえでも重要である。

表 22 腎静脈上留置の適応

腎静脈合流部に迫る下大静脈血栓
腎静脈血栓症
生殖腺静脈血栓症
腎静脈下下大静脈への蛇行大動脈、椎体などによる圧迫
腎静脈下下大静脈の狭小化・閉塞
重複下大静脈
circum aortic left renal vein (低い左腎静脈より尾側も可)
妊婦または妊娠可能女性
フィルターに影響をおよぼす可能性のある腹部手術予定
左側下大静脈 (アクセス、フィルターの種類により異なる)

下大静脈フィルター使用中のMRI検査の適否は表21にまとめた。

永久留置型および回収可能型下大静脈フィルターについては、フィルター自体の特別な管理は必要としない。挿入後の抗凝固療法は、挿入部血栓や静脈血栓の予防、フィルター部血栓予防のため、できるだけ行ったほうがよい^{318, 344}と考えられている。禁忌でなければ、フィルター挿入後は抗凝固療法を早期に開始する。回収可能型下大静脈フィルターの回収時には病態は改善されており、しかも抗凝固療法施行中である。したがって、再穿刺時の出血性合併症には注意を要する。抗凝固療法の継続期間については、中止すればDVT形成の予防効果は消失するとされ³⁴⁵、出血性合併症に注意しながら長期投与が勧められる。

一時留置型下大静脈フィルターについては、発熱とフィルター部血栓の管理に配慮し、原因不明の発熱に対しては抜去を考慮する。通常は早期の抜去のみで熱は下がる。フィルター部血栓の予防には、フィルター先端からの40～50 mL/時の持続点滴と、静脈血流速度を増す早期離床が重要である。滴下遅延が生じたら先端の血栓形成を疑い、ルート確認やフィルター内血栓確認を行う。フィルター内に1/4以上の血栓を認めた場合には、早期に先端からウロキナーゼ24～48万単位/日（保険収載上は初期1日量6万～24万単位、以後は漸減し約7日間投与）での持続的な血栓溶解により縮小化することが多い。縮小しなかった場合やADLが拡大できないときには、他の型の下大静脈フィルターへの置換も必要となる。

3.6.6

回収可能型下大静脈フィルターの抜去

前述のごとく、回収可能型フィルターはその長期留置の合併症³¹³を考慮すれば、不要と判断されたなら極力回収する配慮が求められている。そのためには、まず留置前と同様の画像診断が有用である。残存するDVT、肺動脈内血栓、そしてフィルターに捕捉された血栓を観察する。捕捉血栓がフィルター容積の25%以上を占めるようであれば、抜去に難渋するばかりか、せっかく捕捉した血栓を肺動脈へ遊離させてPTEを誘発してしまう。そのまま抜去せず³⁴⁶、抗凝固療法や他の血栓溶解療法、血栓吸引などを併用して小さくしてから回収する。

内膜癒着があるとやはり抜去が難しくなるので、とくにフィルター先端が下大静脈などの壁に接触しているかどうかを観察する。もしそうであるならば、sling techniqueなどの特殊なテクニックと機材の準備を用意してから抜去しなければならない³⁴⁷。フィルターによる下大静脈壁の貫通に伴う出血・多臓器損傷・フィルター自体に破損がみられ

た場合には、外科的摘出も考慮する³⁴⁰。

3.6.7

臨床成績

下大静脈フィルター挿入後の臨床成績については、急性PTEの予防効果と合併症から議論される。とくに、抗凝固療法が可能な患者における下大静脈フィルターの適応（相対的適応）については議論の多いところである³¹³⁻³¹⁵。永久留置型下大静脈フィルターを用いた各群200人のRCT PREPIC試験³¹³では、留置12日間のPTE発生はフィルター非使用群4.8%に比し、フィルター群では1.1%と有意に抑制された。ただし死亡（4人 vs 0人）には有意差を認めず、2年間追跡後はPTE発生率の有意差も消失した（6.3% vs 3.4%）。逆に、フィルター群におけるDVT再発は20.8%と、非使用群11.6%に比して有意に高かった。このことから、フィルターによる短期PTE抑制効果は、中期のDVT再発の増加によって相殺されると結論した。8年後の追跡調査³¹⁴では、PTE再発は6.2% vs 15.1%と有意に抑えられたが、DVT再発は36.7% vs 27.5%と、やはりフィルター群で有意に高かった。また、回収可能型フィルターを用い、3ヵ月後に抜去するRCT（PREPIC 2³¹⁵）では、3および6ヵ月後のPTEは、フィルター群のそれぞれ3.0%、3.5%に対し、非使用群では1.5%、2.0%と、死亡率を含め有意差を認めなかった。この結果を受け、2016年のACCPガイドライン第10版³では、抗凝固療法可能な急性VTE患者に対してはフィルターを勧めないとしている。しかしながら、PREPIC 2はintention-to-treatで解析しているため、フィルター留置前に少なくとも2人が死亡しているにもかかわらずフィルター群として処理されている。絶対的な数も不足していることから、同ガイドラインでは中等度のエビデンスレベルと判定しており、低血圧を伴う重症PTEに対するフィルター留置に関して、この勧告は不確実であるとも記載されている。ESCおよび欧州呼吸器学会（ERS）から2014年に出されたガイドライン¹では、中枢型浮遊血栓子を有するPTE患者に対してさえ、抗凝固療法を適切に施行できるならばフィルター使用を支持するデータはないとしている。

急性PTE患者2,392人のうち広範型108人の検討では、フィルター使用群で死亡率低減効果が示された³⁴⁵。しかし、結論を得るには症例数は十分ではない。挿入後のPTEの発症率は0.5～6.0%^{282, 312, 318, 325, 328}といわれているが、7.5%³⁴⁸や14.3%³⁴⁹に達するとの報告もあり、致死性の急性PTEの発症は0.3～1.9%^{312, 317}と報告されている。下大静脈閉塞率をみると、抗凝固薬使用にもかかわらず5年後で約22%、9年後で約33%と経年的に増加する報告¹があ

る一方、20年間での開存率は96%（閉塞率4%）との報告³⁵⁰⁾もある。各フィルターの比較試験は報告されていない。

短期合併症としては、穿刺に関しては血腫、穿刺部血栓、空気塞栓、動静脈瘻形成など、フィルター自体については下大静脈以外の分枝静脈（生殖腺静脈、上行腰静脈など）への誤留置、心臓内や肺動脈への移動、不完全展開などがある。長期合併症としては、DVT再発が5.9～32%^{317, 348)}、下大静脈血栓形成が1～11.2%^{348, 351)}と報告されている。しかしながら、超音波を用いた前向き研究³⁵²⁾によると、穿刺部血栓は16～30.2%、下大静脈血栓は5.3～17.5%と比較的多い。その他、フィルターの移動（3～69%）や破損（0～50%）³⁵³⁾、下大静脈壁の貫通（9～24%）など^{312, 317, 340)}も指摘されている。米国のMAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience) データベースより、2005年以降921件の抜去可能型フィルター関連合併症（移動328件、部品脱落による塞栓146件、下大静脈穿孔70件、フィルター破損56件）があったことを受け、FDAでは2010年、回収可能型フィルターを留置する医師は患者を継続的にケアし、PTE防護が不要となったときにはすみやかにフィルターを回収するよう勧告した³⁵⁴⁾。厚生労働省³⁵⁵⁾でも2011年に追従している。

回収可能型下大静脈フィルターが開発されて以降、わが国を含め世界的³²⁴⁾に留置数が増加している。わが国のJapan VTE Treatment Registry (JAVA)⁵³⁾によると、1,076人のVTE患者（DVTのみ68.7%、PTEのみ17.0%、DVT + PTE 14.4%）に対し、40.6%（DVTのみ39.2%、PTEのみ28.4%、DVT + PTE 62.6%）もの高率にフィルターが留置されていた。これは欧州のRIETE集計⁴⁸⁾15,520人の

VTE患者におけるわずか2.1%とくらべて桁外れに多く、米国におけるフィルター留置率（PTE 13%、DVT 9%）³²⁴⁾とくらべても明らかに多い。回収成功率は69.7～96.6%と比較的高いが³²⁶⁻³³¹⁾、前述のごとく全留置例に対する回収試行率は15.5～60.0%¹⁶⁻²²⁾と著しく低く、実際は相当数が体内に残存していることになる。フィルター使用中のPTEの発症は0%³²⁹⁾、1.1%³²⁷⁾、4.7%³²⁵⁾、新規VTE発症は3.2%³²⁷⁾、12.6%³²⁵⁾と報告されているが、フィルターの移動や破損、静脈壁の穿通など長期的合併症の危険が残存する。回収成功率を高めるためには、フィルターの種類に応じ回収成功率の高い期間内で抜去する適切なモニタリングが重要である³⁵⁴⁾。Günther Tulipは留置後12週以内の回収成功率94%³⁴⁶⁾、OptEaseは平均留置期間11.1（5～14）日の回収成功率100%⁴⁸⁾、ALNは平均留置期間25.6（14.8～40.8）ヵ月の回収成功率100%³⁵⁶⁾、DENALIは回収の技術的成功率97.6%であり、回収された121人の平均留置期間は200.8日（5～736日）であった³⁵⁷⁾と報告されている。いずれにせよ、回収成功率を上げるためには、フィルターの必要性がなくなった段階でのより早期の回収が望ましい。

一時留置型下大静脈フィルター使用中のPTE発症については、症例数は少ないものの0^{358, 359)}～2.1%³⁶⁰⁾との報告があり、予防効果はあると考えられている。一時留置型下大静脈フィルターの合併症³⁵⁹⁾としては穿刺部出血、発熱、穿刺部血栓、フィルター移動、空気塞栓などがある。とくに注意すべきはフィルター内血栓形成であり、血栓溶解療法や血栓吸引など抗血栓療法追加、フィルター追加などを要することがある³⁴²⁾。

III. 慢性肺血栓塞栓症

1. 総論

1.1 疾病の定義・概念

慢性肺血栓塞栓症 (PTE) は、器質化血栓により肺動脈が狭窄、閉塞することにより発症する。その中で多くの肺動脈に病変があり、その結果肺高血圧症 (PH) を合併し、労作時の息切れなどの臨床症状が認められる症例を慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CTEPH) という。慢性とは、3～6ヵ月以上の抗凝固療法にても肺血流分布ならびに肺循環動態の異常が大きく変化しない病態と定義されている³⁶¹⁾。CTEPHはその臨床経過により、過去に急性PTEを示唆する症状が認められる急性反復型と、明らかな症状のないまま病態の進行がみられる潜伏型に分けられる。最近では軽症では抗凝固療法、肺血管拡張薬などの内科治療が有効な場合があるが(後述)、高度PH合併例では内科的治療に限界があり、予後不良とされてきた^{362, 363)}。近年、このような症例でも手術(肺動脈血栓内膜摘除術: PEA)、カテーテル治療(バルーン肺動脈形成術: BPA)により quality of life (QOL) や生命予後の改善が得られることが明らかとなり^{361, 364-372)}、正確な診断と治療を決定するための重症度評価が重要である。なお、厚生労働省が本症を治療給付対象疾患に指定したときに命名した特発性慢性肺血栓塞栓症(肺高血圧型)は、CTEPHの同義語である。

1.2 疫学

わが国の急性例および慢性例を含めたPTEの発生率は、欧米にくらべ少ないと考えられている。少し古い報告ではあるが、日本病理剖検輯報にみる病理解剖を基礎とした

検討でも、急性PTEの発症率は米国の約1/10である³⁷³⁾。急性PTEの多くは、急性期を脱すれば自然寛解する。しかし、抗凝固療法を主体とした治療で急性例43人の経過をみたParaskosらの報告では、血栓の残存が12%にみられ、うち慢性例への移行は1人であった³⁷⁴⁾。米国における急性PTEの推定年間発症数は50～60万人で、急性期生存例の0.1～0.5%がCTEPHへ移行するものと推定されていた^{364, 365)}。しかし最近、急性例の3.8%が慢性化したと報告されている³⁷⁵⁾。急性PTE例では、常に本症への移行を念頭に置くことが重要である。

わが国では、1997年に厚生労働省(旧厚生省)特定疾患呼吸不全調査研究班が本症の診断基準を定め³⁷⁶⁾、全国調査を行った。その結果、当時の本症の全国推計患者数は450人(95%CI 360～530人)と報告された^{377, 378)}。その後、本症は難病に指定されたことから毎年疫学調査が行われており、2013年度の治療給付対象者は2,140人であった。そのうちの1,022人の臨床調査個人票の解析では、わが国の症例は女性が多く(女3:男1)、年齢は66±13歳であった。40代以上では女性が多かったが、若年者では性差は認めなかった³⁷⁹⁾。

1.3 成因

本症の正確な発症機序はいまだ明らかでなく、欧米では急性PTE例からの移行を想定している。しかし、わが国では本症における急性PTEの既往が少ないこと、深部静脈血栓症(DVT)の合併率が低いことなどから、急性例からの移行とは異なった発症機序の存在も考えられる。わが国の全国調査では、急性PTEの既往は29%、DVTの合併率は28%にすぎなかった³⁷⁸⁾。CTEPHの基礎疾患として、血液凝固異常14.6%(そのうち抗リン脂質抗体症候群75%)、心疾患12.8%、悪性腫瘍9.8%などが認められたが、43.9%の症例では明らかな基礎疾患が認められなかった。またDVTの危険因子として、抗リン脂質抗体の他、アンチトロンビン・プロテイン(P)C・PSなどの欠乏症も報告されているが、合併率も高くはなかった。最近米国では、

急性血栓の慢性化の要因として、血管新生の異常が報告されている³⁸⁰⁾。

CTEPHでは、急性PTEを示唆する時期があった後、数ヵ月～数年の無症状期間(honeymoon period)がみられる症例もあり³⁶⁴⁾、この期間のPHの進展機序は不明である。肺血管床は線溶能が高く、ほとんどの新鮮血栓性塞栓を処理する能力があるが、血栓反復、肺動脈内での血栓の伸展などに加え、何らかの機序で血栓の処理ができない場合、器質化が進行すると考えられる。これに関しては最近、(1)肺動脈性肺高血圧症(PAH)でみられる細いレベルでの血管病変、(2)血栓を認めない部位の増加した血流に伴う血管病変、(3)血栓によって閉塞した部位より遠位における気管支動脈系との吻合を伴う血管病変などの存在から、small vessel diseaseという概念も導入されてきている³⁸¹⁾。特発性PAHではBMPR2遺伝子の変異が報告されているが、本症の肺組織においてアンジオポエチン1のmRNAの発現が亢進し、肺血管抵抗と相関し、またBMPR1-Aの発現が低下していることも報告されている³⁸²⁾。さらにわが国では、DVTの発症率が低いHLA-B*5201やHLA-DPB1*0202と関連する病型がみられるとの報告もある³⁸³⁾。今後、CTEPH発症機序の解明が進むことが期待される。

1.4

予後

Riedelらの報告では、安定期の平均肺動脈圧が30 mmHgを超える症例ではその後PHの進展がみられたが、平均肺動脈圧が30 mmHg以下の症例では進展はみられなかった。5年生存率は、平均肺動脈圧が40 mmHgを超える症例で30%、50 mmHgを超える症例で10%であった³⁶²⁾。わが国におけるCTEPHの報告でも、安定期の平均肺動脈圧が30 mmHg以下の例での5年生存率は100%と良好であった。全肺血管抵抗(PVR)を指標とし、CTEPHをPVR($\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$) < 500, 500～1,000, 1,000～1,500, 1,500<の4群に分類すると、それぞれの5年生存率は100%, 88.9%, 52.4%, 40.0%で、PVRは予後推定に有用である³⁶³⁾。

2.

診断 (表23)

表23 慢性PTEの診断に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
CTEPHを除外するため、肺換気/血流シンチグラフィを行う。	I	C
CTEPH(本幹、葉動脈、区域動脈)の診断のため、造影CTを行う。	I	C
CTEPHの診断のため肺動脈造影を行う。	I	C

2.1

診断へのアプローチ

指定難病としてのCTEPHの診断は、厚生労働省呼吸不全に関する調査研究班の作成した診断基準が参考となる(表24)³⁸⁴⁾。労作時息切れを呈する患者を診た場合、本症を疑うことが重要である。診断の手順としては、まず疑い症例を選別する方法として、表24の主要症状および臨床所見を参考にしながら、胸部X線写真上異常所見がみられる患者のみならず、肺野に所見が乏しい患者では、積極的に動脈血液ガス分析を施行する必要がある。低二酸化炭素ガス血症を伴う低酸素血症の場合、心電図、心臓超音波検査、肺機能検査で他の心肺疾患の鑑別を行うと同時に、右室拡大や右室肥大など、右心負荷の存在を確認する。さらに診断を確定するには、(1)肺換気・血流シンチグラフィにて換気分布の異常を伴わない肺血流分布異常が6ヵ月以上不変であること、もしくは肺動脈造影または造影CT、CT pulmonary angiogram (CTPA)にて特徴的な所見である(a) pouch defects(完全閉塞病変により血栓の辺縁がなめらかに削られることにより造影上丸く膨らんで小袋状に見える変化)またはmural defects(壁在血栓による造影欠損)、(b) webs(篩状の欠損) and bands(線状の欠損)、(c) intimal irregularities(血管壁の不整)、(d) abrupt narrowing(急激な先細り)、(e) complete obstruction(完全閉塞)の5つのうち、少なくとも1つが証明されること³⁸⁵⁾(図9)、加えて(2)右心カテーテル検査にて肺動脈楔入圧正常で、平均肺動脈圧が25 mmHg以上であることを確認する必要がある。後述する予後判定のうえで肺血管抵抗を測定するためにも、心臓カテーテル検査は有用である。なお指定難病の

表 24 CTEPH の診断基準

CTEPHは、器質化した血栓により肺動脈が慢性的に閉塞を起こし、PHを合併し、臨床症状として労作時呼吸困難などを強く認めるものである。本症の診断には、右心カテーテル検査による肺高血圧の診断とともに、他の肺高血圧をきたす疾患の除外診断が必要である。
(1) 検査所見
① 右心カテーテル検査で 1. 肺動脈圧の上昇（安静時の肺動脈平均圧が 25 mmHg 以上） 2. 肺動脈楔入圧（左心房圧）が正常（15 mmHg 以下） ② 肺換気・血流シンチグラム所見 換気分布に異常のない区域性血流分布欠損（segmental defects）が、血栓溶解療法または抗凝固療法施行後も 6 ヶ月以上不変あるいは不変と推測できる。推測の場合には、6 ヶ月後に不変の確認が必要である。 ③ 肺動脈造影所見 慢性化した血栓による変化として、1. pouch defects, 2. webs and bands, 3. intimal irregularities, 4. abrupt narrowing, 5. complete obstruction の 5 つのうち少なくとも 1 つが証明される。 ④ 胸部造影 CT 所見 造影 CT にて、慢性化した血栓による変化として、1. mural defects, 2. webs and bands, 3. intimal irregularities, 4. abrupt narrowing, 5. complete obstruction の 5 つのうち少なくとも 1 つが証明される。
(2) 参考とすべき検査所見
① 心臓超音波検査 1. 右室拡大、中隔の扁平化 2. 心ドプラー法にて肺高血圧に特徴的なパターンまたは高い右室収縮期圧の所見（三尖弁収縮期圧較差 40 mmHg 以上） 3. 三尖弁輪収縮期偏位（TAPSE）の低下 ② 動脈血液ガス所見 1. 低炭酸ガス血症を伴う低酸素血症（ $\text{PaCO}_2 \leq 35 \text{ Torr}$, $\text{PaO}_2 \leq 70 \text{ Torr}$ ） 2. AaDO_2 の開大（ $\text{AaDO}_2 \geq 30 \text{ Torr}$ ） ③ 胸部 X 線写真 1. 肺門部肺動脈陰影の拡大（左第 II 弓の突出、または右肺動脈下行枝の拡大：最大径 18 mm 以上） 2. 心陰影の拡大（CTR $\geq 50\%$ ） 3. 肺野血管陰影の局所的な差（左右または上下肺野） ④ 心電図 1. 右軸偏位および右房負荷 2. V_1 での R $\geq 5 \text{ mm}$ または $\text{R/S} > 1$, V_5 での S $\geq 7 \text{ mm}$ または $\text{R/S} \leq 1$
(3) 主要症状および臨床所見
① 労作時の息切れ。 ② 急性例にみられる臨床症状（突然の呼吸困難、胸痛、失神など）が、以前に少なくとも 1 回以上認められている。 ③ 下肢 DVT を疑わせる臨床症状（下肢の腫脹および疼痛）が以前に少なくとも 1 回以上認められている。 ④ 肺野にて肺血管性雑音が聴取される。 ⑤ 胸部聴診上、PH を示唆する聴診所見の異常（II p (II) 音の亢進、III / IV 音、肺動脈弁逆流音、三尖弁逆流音のうち、少なくとも 1 つ）がある。

(4) 除外すべき疾患

以下の PH を呈する病態は、CTEPH ではなく、肺高血圧ひいては右室肥大・慢性肺性心を招来しうるので、これらを除外すること。

1. 特発性または遺伝性 PAH
2. 膠原病に伴う PAH
3. 先天性シャント性心疾患に伴う PAH
4. 門脈圧亢進症に伴う PAH
5. HIV 感染に伴う PAH
6. 薬剤 / 毒物に伴う PAH
7. 肺静脈閉塞性疾患、肺毛細血管腫症
8. 新生児遷延性 PH
9. 左心性心疾患に伴う PH
10. 呼吸器疾患および / または低酸素血症に伴う PH
11. その他の PH（サルコイドーシス、ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症、大動脈炎症候群、肺血管の先天性異常、肺動脈原発肉腫、肺血管の外圧迫などによる二次的 PH）

(5) 認定基準

以下の項目をすべて満たすこと。

- ① 新規申請時
 - 1) 診断のための検査所見の右心カテーテル検査所見を満たすこと。
 - 2) 診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見を満たすこと。
 - 3) 診断のための検査所見の肺動脈造影所見ないしは胸部造影 CT 所見を満たすこと。
 - 4) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。
 - 5) 手術予定例ならびに BPA（経皮的肺動脈形成術；PTPA）施行予定例については予定月を記載すること。
- ② 更新時
 - 手術例ならびに BPA（PTPA）施行例
 - a) 手術日あるいは BPA 初回施行日の記載があること。
 - b) 診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見ないしは胸部造影 CT 所見ないしは肺動脈造影所見のいずれかを有すること（前回より重症度を上げる場合は必須とする）。
 - c) 右心カテーテル検査所見または参考とすべき検査所見の中の心臓超音波検査の所見を満たすこと。
 - d) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。
 - 非手術例

リオシグアトなどの肺血管拡張療法などの治療により、PH の程度は新規申請時よりは軽減もしくは正常値になっていても、治療継続が必要な場合。

 - a) 診断のための検査所見の肺換気・血流シンチグラム所見、胸部造影 CT 所見ないしは肺動脈造影所見のいずれかを有すること（前回より重症度を上げる場合は必須とする）。
 - b) 右心カテーテル検査所見または参考とすべき検査所見の中の心臓超音波検査の所見を満たすこと。
 - c) 除外すべき疾患のすべてを除外できること。

（難治性呼吸器疾患・肺高血圧に関する研究班, 2017³⁸⁴⁾ より）

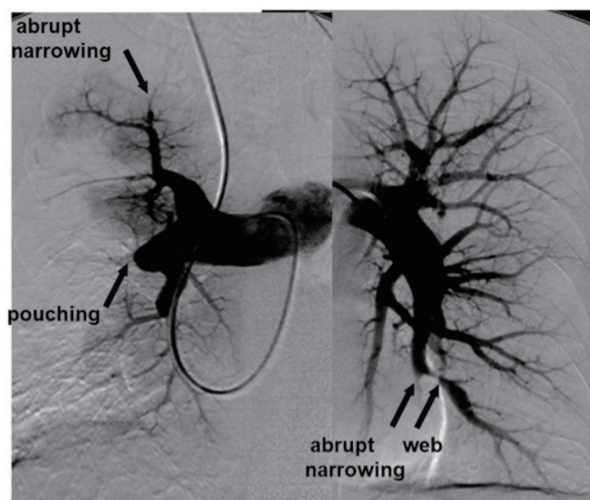


図9 CTEPHの肺動脈造影

認定は、CTEPHの重症度基準（表25）³⁸⁴⁾のstage 2以上となるが、高額な医療を継続することが必要な患者については医療費助成の対象となる。

2.2

臨床症状

自覚症状としてCTEPHに特異的なものはないが、労作時息切れはもっとも高率にみられ、急性反復型では突然の呼吸困難や胸痛といった急性PTEの症状を反復して認める。一方、潜伏型では、徐々に労作時の息切れが増強してくる。その他、胸痛、乾性咳嗽、失神などもみられ、とくに肺出血や肺梗塞を合併すると、血痰や発熱をきたすこともある。PHの合併により右心不全症状をきたすと、腹部膨満感や体重増加、下腿浮腫などがみられる。

表25 CTEPHの重症度基準
(新規申請時)

新規申請時	自覚症状	mPAP	PVR	安静時・室内気 PaO ₂ (Torr)	肺血管拡張薬使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I	mPAP ≥ 25 mmHg			使用の有無に係らず
Stage 2	WHO-PH/NYHA II	mPAP ≥ 25 mmHg		PaO ₂ ≥ 70 Torr	使用の有無に係らず
Stage 3	WHO-PH/NYHA II	mPAP ≥ 25 mmHg		PaO ₂ < 70 Torr	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA II	mPAP ≥ 25 mmHg			使用あり
	WHO-PH/NYHA III～IV	mPAP ≥ 25 mmHg			使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III～IV	mPAP ≥ 30 mmHg			使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA I～IV		PVR ≥ 1,000 dyn・sec・cm ⁻⁵ (12.5 Wood Unit)		使用の有無に係らず

自覚症状、mPAP、PVR、安静時・室内気PaO₂、肺血管拡張薬の項目すべてを満たすもっとも高いStageを選択

(更新時)

更新時	自覚症状	心臓超音波検査での TRPG	右心カテ施行時の mPAP、PVR	肺血管拡張薬または HOT 使用
Stage 1	WHO-PH/NYHA I			使用の有無に係らず
Stage 2	WHO-PH/NYHA II			使用の有無に係らず
Stage 3	WHO-PH/NYHA II～IV	TRPG < 40 mmHg	mPAP < 25 mmHg	使用あり
	WHO-PH/NYHA II	TRPG ≥ 40 mmHg	mPAP ≥ 25 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 4	WHO-PH/NYHA III～IV	TRPG ≥ 40 mmHg	mPAP ≥ 25 mmHg	使用の有無に係らず
Stage 5	WHO-PH/NYHA I～IV		PVR ≥ 1,000 dyn・sec・cm ⁻⁵ (12.5 Wood Unit)	使用の有無に係らず
	WHO-PH/NYHA III～IV	TRPG ≥ 60 mmHg		使用の有無に係らず

自覚症状、TRPG、mPAP、PVR、肺血管拡張薬またはHOT使用、の項目すべてを満たすもっとも高いStageを選択

(参考) TRPGの値は、更新時に心カテを施行した場合には、可能であればその値を使用する。

※なお、症状の程度が上記の重症度分類などで一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

(難治性呼吸器疾患・肺高血圧に関する研究班. 2017³⁸⁴⁾より)

身体所見としては、低酸素血症の進行に伴いチアノーゼ、および過呼吸、頻脈がみられる。下肢のDVTを合併する症例では、下肢の腫脹や疼痛が認められる。また、右心不全症状を合併すると、肝腫大および季肋部の圧痛、下腿浮腫なども認められるようになる。DVTとPHによる右心不全で観察される浮腫との鑑別点としては、DVTでは立位で患肢のみ赤みがあった変色がみられる点や、Homans徴候、Lowenberg徴候がある。

比較的中枢側の肺動脈が付着血栓により狭窄をきたすと、同部の肺野で収縮期肺血管雑音を聴取することがあり、PAHとの鑑別に有用とされる。またPHの進展に伴い、II音肺動脈成分(IIp)の亢進および三尖弁逆流による収縮期心雑音が聴取されることが多い。

2.3

臨床検査

2.3.1

血液・生化学検査

特異的所見はなく、診断的価値は乏しい。右心不全から肝うっ血をきたすと、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 値、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 値、総ビリルビン値上昇などの肝機能障害を示す。フィブリノーゲン増加、フィブリン分解産物 (FDP) およびDダイマー上昇をきたす場合もある。血液凝固系の異常として、抗リン脂質抗体陽性を約20%に認めると報告されている³⁸⁶⁾。アンチトロンピン・PC・PSなどの欠乏症を合併することもあるが、合併率は高くない。

2.3.2

動脈血液ガス分析・肺機能検査

動脈血液ガス分析では、動脈血酸素分圧 (PaO₂)、動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO₂) とともに低下し、肺胞気・動脈血酸素分圧較差 (AaDO₂) が開大することが特徴である³⁸⁷⁾。一方、肺機能検査所見では、多くの場合正常値を示すが、約20%の症例では続発する肺梗塞や胸膜病変のため、拘束性換気障害を示すとされる³⁸⁸⁾。また肺拡散能も、微小血管障害などにより肺血管床が大きく低下しない限り正常のことが多いが、低値が予後と関連するとの報告もある^{387, 389)}。

2.3.3

胸部X線写真

CTEPHに特異的な所見はないが、閉塞領域の肺血管陰影の減弱 (Westermarck sign)、および対側への血流増加な

どといった肺血管陰影に局所差が認められることが特徴とされる。ただし、ほとんど異常が認められないことも多く、注意が必要である。また、肺出血や肺梗塞を合併すると、肺野に浸潤影・索状影に加え、胸水の貯留も認められる。PHを合併すると、肺門部肺血管陰影の拡大や左第II弓の突出、心陰影拡大がみられる³⁹⁰⁾。

2.3.4

心電図

CTEPHに特異的な所見はないが、PHの進展に伴い、右軸偏位や肺性P波、胸部誘導V₁からV₃にかけての陰性T波出現、V₁誘導でのR/S>1、V₅誘導でのR/S<1などといった右室肥大および右心負荷所見が観察される。

2.3.5

心臓超音波検査

右室拡大や肥大に加え、心室中隔の左室側への圧排や奇異性運動などが認められる。三尖弁逆流速度から肺動脈圧の推定が可能であり、重症度の判定に有用とされる。また、三尖弁輪収縮期偏位 (TAPSE) の低下がみられる。

2.3.6

肺換気・血流シンチグラフィ

本検査は侵襲が少なく、繰り返し検査が可能であり、スクリーニング検査として必須である。慢性肺疾患などの換気障害に伴う血流減少を鑑別する意味でも、肺換気・血流シンチグラフィの診断的価値は高い。一般に、肺換気シンチグラフィでは正常で、肺血流シンチグラフィで肺区域枝以上のレベルの大きさの欠損領域が単発または多発して認められる。一方、PAHでは、肺血流シンチグラフィが正常あるいはmottled liked (小斑点状血流不均一所見) で、区域性欠損を呈しない点が、本症との鑑別点として重要である。加えて、肺血流シンチグラフィが正常で造影CTで血栓を認める場合、CTEPHよりPAHに中枢血栓を合併したとする報告がある³⁹¹⁾。

しかしながら、肺血流シンチグラフィで得られる所見は必ずしも肺循環障害としての重症度を反映しない。そのため手術適応などの決定の際には、肺動脈造影による正確な血栓部位の把握や右心カテーテル検査による肺循環動態の評価が必要である。

2.3.7

胸部CT

近年、造影CTが本症において区域、葉動脈、主肺動脈の血栓性塞栓の検出、手術適応の判定や効果の予測に有

用との報告がなされた³⁹²⁾。加えて、心室中隔の弯曲曲度によりPHの程度の評価も可能である³⁹³⁾。肺換気・血流シンチグラフィや肺動脈造影を対照としたメタ解析の結果でも、手術適応決定に必要な区域血栓までの検出に有用で、二重エネルギーCTや320列CTでは亜区域の血栓の描出も可能になった^{394, 395)}。最近では、より空間分解能の高いコーンビームCT (CBCT) を用いて末梢肺動脈内の webs や slits 病変の検出が可能となり、BPA 前の診断精度の向上につながっている³⁹⁶⁾。加えて、肺血流シンチグラフィで本症と同様の所見を呈する肺動脈腫瘍や肺動脈炎との鑑別にも有用なため、必須な検査である³⁹⁷⁾。またCTは、肺出血や肺梗塞巣の性状の評価も可能であり、thin sliceの肺野条件CTにおいて、モザイクパターン(すりガラス陰影と低濃度領域が混在するパターン)を呈することが本症の特徴とされる。このモザイクパターンは特発性PAHではみられないとされている³⁹²⁾。

2.3.8

肺動脈造影

肺動脈造影は、急性例・慢性例を問わず、PTEの診断においてももっとも信頼のおける検査法といえる。

一般に慢性PTEでは、急性例に認められるcut-off signやfilling defectsとは異なり、(1) pouch defects, (2) webs and bands, (3) intimal irregularities, (4) abrupt narrowing, (5) complete obstructionといった所見が特徴的とされる³⁸⁵⁾(図9)。さらに、従来全周性狭窄所見がbandとされていたが、ring like stenosisと表記されるようになった。中枢型・末梢型の区別による手術適応の判定やBPAの標的的决定に際しても必須の検査であり、BPAにおいてはring like stenosis, webおよびabrupt narrowing, complete obstruction, pouch defectsの順に手技成功率が高く、合併症発生率が低いと報告されている³⁹⁸⁾。右室拡張末期圧が20 mmHgを超える症例での危険性が指摘されていたが、左右選択的に低浸透圧性造影剤を使用することで、死亡例や重篤な副作用は出現しなかったとされ、手術適応を決定する際には必須の検査である³⁸⁵⁾。

2.3.9

右心カテーテル検査

前毛細血管性PHの確認のため、平均肺動脈圧が25 mmHg以上であり、かつ肺毛細血管楔入圧が15 mmHg以下の正常値を示すことを確認する。肺動脈圧、心拍出量の測定や混合静脈血酸素分圧の測定などから病態の正確な把握および重症度の評価が可能であり、治療法を決定するうえでも必須の検査といえる。

2.3.10

IVUS, OCT

血管内超音波(IVUS)検査は、以前より器質化血栓では壁肥厚や半月状の層として認められること、急性血栓の超音波輝度が低いのに対して慢性血栓は高輝度に描出されることなど、本症診断において有用であることが報告されてきた³⁸⁵⁾。最近では、BPA治療前の末梢病変の把握や治療後の評価にも有用とされる³⁹⁹⁾。また、光干渉断層法(optical coherence tomography; OCT)はIVUSより詳細な末梢病変の観察を可能とし、PAHとの鑑別に有用なことや、血管径の正確な評価を可能とし、BPAにおけるバルーンサイズや長さの決定に有用とされる⁴⁰⁰⁻⁴⁰³⁾。なお、OCTの肺動脈への使用に保険適用は認められていない。

3.

治療

3.1

概論

CTEPHの治療アルゴリズムを図10に示す。確定診断のためには、十分な期間の抗凝固療法によっても改善できないことの証明が必要であるが、確定診断後も血栓再発予防と二次血栓形成予防のため、抗凝固療法は継続する。抗凝固療法禁忌、あるいは抗凝固療法中の再発などの場合には、下大静脈フィルターの留置を検討する。低酸素血症や右心不全に対する治療も、必要に応じて追加する。肺血管病変に対する治療においては、第一にPHを解消して右心不全の発生を防ぎ、生命予後を改善すること、第二に換気血流不均衡を是正して酸素化を改善し、息切れなどの自覚症状を改善することを目指す。現在わが国においては、内科的治療(血管拡張療法)・外科的治療・カテーテル治療が選択可能であるが、現時点で上記の2点を達成しうる治療、すなわち根治性が証明されている治療はPEAのみである⁴⁰⁴⁾。血管拡張療法においては血行動態のある程度の改善は得られるものの⁴⁰⁵⁾、酸素化の改善は得がたい。直接の比較はいまだなされていないが、経験ある施設におけるカテーテル治療においては、血行動態の改善は血管拡張療法を上回っている^{400, 406, 407)}。しかしながら、カテーテル治療によっても酸素化の改善を得るのは容易ではない。したがって、最初にPEAの適応を検討し、適応がない場合、またはPEA後にPHが遺残する場合に、カテーテル治療の

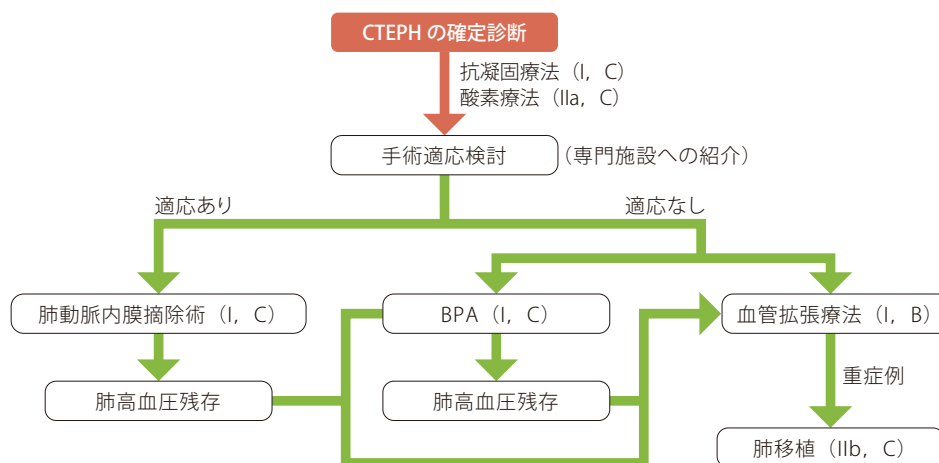


図 10 CTEPH の治療アルゴリズム (推奨クラス, エビデンスレベル)

適応を検討することが妥当である。カテーテル治療の適応とならない場合には血管拡張療法を施行する。

3.2

外科的治療 (表26)

表 26 慢性 PTE の外科的治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
中枢型 CTEPH に対し、超低温循環停止法下の PEA を行う。	I	C
末梢型 CTEPH に対し、超低温循環停止法下の PEA を行う。	IIa	C
PEA や BPA の対象とならない CTEPH に対して肺・心肺移植を行う。	IIb	C

CTEPH の外科的治療は、1960 年代に海外から報告されており、わが国では 1986 年の中島らによる非体外循環下の側開胸到達によるものが最初である⁴⁰⁸⁾。一方、現在の CTEPH に対する PEA は、1970 年代にカリフォルニア大学サンディエゴ校 (UCSD) において開発され、体外循環 (ECC) および超低温循環停止 (DHCA) を用いて両側肺動脈内血栓・肥厚内膜を同時に摘除するものである^{366, 409-411)}。わが国では 1990 年代に入って臨床導入され^{368, 412, 413)}、現在に至るまで CTEPH に対する唯一の根治的治療法である。日本胸部外科学会の年次報告によると、手術件数は毎年 50 人前後で、2014 年度には 61 人に施行され、入院死亡率は 9.8% と報告されている⁴¹⁴⁾。慢性肺動脈血栓塞栓症、とくに外科的治療が検討される症例のほとんどが肺高血圧症を

伴っており、本項では CTEPH に対する PEA に関する手術適応、術式、および成績について記載する。

3.2.1

PEA

a. PEA の適応

i. 適応基準

① UCSD による従来の PEA 適応基準³⁶⁶⁾

症状や心エコー検査、胸部造影 CT 検査、肺換気-血流シンチグラムなどに加え、肺動脈造影 (PAG) および右心カテーテル検査を行って決定する。

- 平均肺動脈圧 (mPAP) ≥ 30 mmHg, PVR ≥ 300 dynes $\cdot$ cm $^{-5}$
- NYHA/WHO 機能分類 $\geq$ III 度
- 肺動脈病変の中枢端が外科的に到達しうる部位にあること
- 重篤な合併症 (併存疾患) がないこと

② ESC による最新の PEA 適応基準 (2015 年)³⁶¹⁾

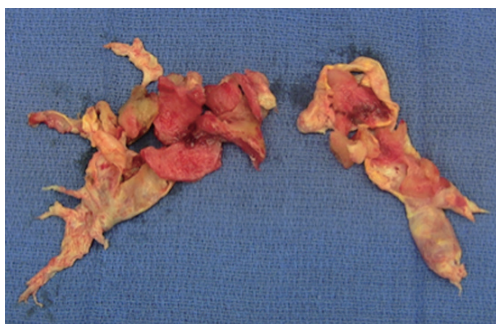
以下の追加基準があり、成績向上とともに PEA の適応は徐々に拡大されている。

- NYHA/WHO 機能分類 $\geq$ III 度に加え、II 度も適応とする
- 区域肺動脈レベルの末梢病変であっても、外科的に到達可能であれば適応とする
- 高齢、PVR 高値や右室機能不全は、PEA の適応除外要因とはならない

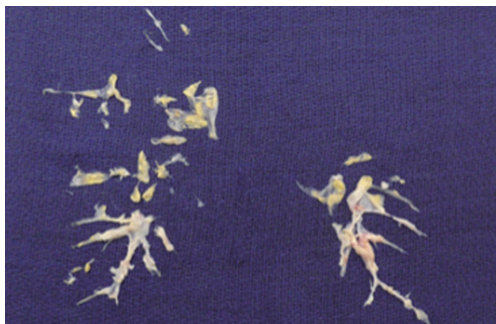
ii. 肺動脈病変の局在 (形態)

CTEPH は形態学的に、以下の 2 つに分類される。

- 中枢型: 肺動脈本幹から肺葉・区域動脈に病変を認める (図 11A)
- 末梢型: 区域動脈よりも末梢の、小動脈の病変が主体である (図 11B)



A 中枢型 CTEPH 患者の肺動脈内膜



B 末梢型 CTEPH 患者の肺動脈内膜

図 11 手術により摘出された CTEPH 患者の肺動脈内膜

さらに、UCSDは以下のとおり、PEA 標本に基づく詳細な分類を提唱している⁴¹⁵⁾。

- I型：主肺動脈や葉間動脈に新鮮血栓を認めるもの
- II型：器質化血栓の有無に関わらず、区域動脈の中枢側に内膜肥厚、線維化組織を認めるもの
- III型：器質化血栓の有無に関わらず、遠位側区域動脈に局限して内膜肥厚や線維化組織を認めるもの
- IV型：肉眼的な血栓塞栓病変のない、より末梢の細動脈の病変を認めるもの

I・II型が中枢型に該当し、PEAのよい適応となるが、III・IV型は末梢型で、その限りではない^{361, 369, 404, 411, 415)}。UCSDの症例の8割以上が中枢型である(I型37.4%, II型49.0%, III型12.0%, IV型1.6%)⁴⁰⁴⁾のと対照的に、わが国のCTEPHはPTEの既往がはっきりせず、中枢病変が少なく末梢病変が多いため、PEAが困難な傾向にある³⁶⁹⁾。この末梢病変に対するPEAに関しては、最近になってUCSDでも検討されており、1999～2001年にPEAを施行した1,500人のうち最初の1,000人中、III型は13.1%であったのに対し、それ以降の500人では21.4%まで増加したにも関わらず成績の悪化を認めなかったことから、末梢型へのPEAを勧告している⁴⁰⁴⁾。

さらに最近、新たな手術分類(レベル分類)が発表された⁴¹⁶⁾。これは新鮮血栓の有無にかかわらず、主病変の局在によって、PEAの困難度の観点から分類したものである。

- レベル0：CTEPH病変を認めない
- レベルI：左右の主肺動脈から病変が存在する
(レベルIC：片側主肺動脈完全閉塞を伴う、C：completeの略)
- レベルII：葉動脈(上葉枝分岐の末梢)から病変が存在する
- レベルIII：区域動脈から病変が存在する
- レベルIV：亜区域動脈に病変が存在する

iii. 肺高血圧症、右心機能、その他

手術死亡の危険因子として、かつては $PVR \geq 1,100$ dynes・秒・ cm^{-5} 、 $mPAP \geq 50$ mmHgが挙げられたが^{417, 418)}、最近では $mPAP$ 、 PVR ともにPEAの適応基準の上限値として定められた値はない³⁶¹⁾。また、右室は拡大かつ肥大し壁運動も低下しているが、PEAにより肺高血圧症が改善すれば縮小し、壁運動も改善する⁴¹⁹⁾。その結果、三尖弁の接合が回復して三尖弁閉鎖不全も改善する^{420, 421)}。また、右室機能障害はPEAの適応除外の要因にはならない³⁶¹⁾。高齢者では心肺機能が低下し、呼吸機能の低下、ほかの併存疾患なども加わることから、高齢はPEAの早期死亡の危険因子の1つとなりうる^{369, 422)}。しかしながら、最近の高齢者に対するPEAの成績に極端な悪化はみられず、欧州心臓病学会(ESC)/欧州呼吸器学会(ERS)の肺高血圧症診断・治療ガイドライン2015でも、高齢者に対するPEAが容認されている³⁶¹⁾。再手術例⁴²³⁾、小児例⁴²⁴⁾、ほかの心疾患に対する併施手術例⁴²⁵⁾などにおけるPEAの成績も比較的良好である。

b. PEAの手術手技

i. 術前処置

- 抗凝固療法：数日前にワルファリンからヘパリンの持続点滴へ変更する。
- IVCフィルター：以前はルーチンとされていたが、重症のDVTの合併がなければ、最近の使用しない。
- 術前薬物治療：重症肺高血圧症例に対しては、プロスタサイクリン(PGI₂)の持続点滴⁴²⁶⁾や薬物治療⁴²⁷⁾により肺高血圧症の緩和を図る。

ii. 麻酔

- 重症例では麻酔導入時の低血圧に注意する。
- 肺出血に対応するため、ダブルルーメン・気管チューブを用いて気道を確保する。
- 中心静脈ラインとSwan-Ganzカテーテルを挿入する。

iii. PEA手術手技^{366, 411)}

- 到達：胸骨正中切開下に到達する。
- ECC確立・全身冷却：ヘパリン投与後、上行大動脈送血、上大静脈(SVC)・IVC脱血でECCを確立する。左房もしくは左室ペントおよび肺動脈ペントを挿入後、鼻咽頭・鼓膜温18℃へ全身冷却する。頭部を局所冷却する。

- 右房切開：心房中隔欠損や卵円孔開存があれば閉鎖する。三尖弁の性状も確認する。
- 右側PEA：剥離面の決定がもっとも重要となる。深いと外膜損傷につながり、致死的な肺・気道出血の原因となる。SVCと上行大動脈のあいだに開創器をかけ、右肺動脈の前面中央を縦切開する。血栓があれば取り除き、剥離層を見つける。上行大動脈を遮断し心筋保護液を注入する。18℃でDHCAとして、Jamieson剥離子を用いて区域・亜区域動脈に向けPEAを行う。15分間のDHCAと10分間の全身灌流再開を繰り返す。肺動脈を二重に縫合閉鎖する。
- 左側PEA：左PAを肺動脈幹より心膜翻転部まで縦切開する。右側同様にPEAを行う。復温を開始し、左肺動脈を二重に閉鎖する。
- 追加手術：他の心臓手術を要する場合には復温中に施行する。
- ECC離脱：肺血流が再開する前に呼気終末陽圧 (PEEP) 10 cmH₂Oを開始し、肺の再灌流障害を防ぐ。復温終了後にECCから慎重に離脱する。
- その他：重篤な遺残肺高血圧症や気道出血の場合は経皮的心肺補助 (PCPS) /体外膜型人工肺 (ECMO) を装着する。併せて大動脈内バルーンポンピング (IABP) を挿入すれば、拍動流の維持も可能で血行動態が改善する。

iv. 術中・術後管理

- 循環管理：右心機能の低下を認める場合にはドパミン・ドブタミンを併用するが、通常は0.1～0.5 μ g/kg/minと多めのノルエピネフリンを中心に体血圧 ≥ 80 mmHgを目安に管理する。心係数2 L/min/m²前後のことが多いが、尿量が確保されていれば十分である。遺残肺高血圧症に対しては、一酸化窒素 (NO) 吸入で対応する。
- 呼吸管理：ICU入室後、半日は鎮静下に PEEP 10 cmH₂Oの人工呼吸管理とする。この間に強制利尿を図り、肺の再灌流障害やECCやDHCAの影響を取り除くと、徐々に肺高血圧症の改善がみられ、通常は24時間以内に抜管が可能となる。
- 抗凝固療法：術後第1病日より未分画ヘパリンの持続点滴を開始し、ワルファリンの経口投与へ移行する。
- 術後リハビリテーション：ICU退出後は一般病棟で徐々に離床を進め、2週間程度のリハビリテーションを行うから退院となる。酸素療法からは緩徐に離脱を図る。

c. PEAの成績

i. 早期成績

適応基準の確立や手技・周術期管理の向上、経験の蓄積などによって、PEAの成績は向上している。UCSDでは、直近の500人の死亡率は2.2%ときわめて良好であり⁴⁰⁴⁾、

国際レジストリー研究やほかの施設においても5%程度^{428, 429)}、日本胸部外科学会の報告 (2014年度) でも9.8%であった⁴¹⁴⁾。早期死亡の危険因子として、海外からは、長時間ECCとPVR高値³⁶⁶⁾、術前のmPAP > 50 mmHgとPVR $> 1,100$ dynes $\cdot$ 秒 $\cdot$ cm⁻⁵⁴¹⁷⁾、高齢、右房圧、NYHA/WHO機能分類、病変を伴う肺動脈分枝の数、術前の低酸素血症^{422, 430)}などが挙げられている。わが国からは、高齢 (≥ 60 歳)、2000年以前の手術³⁶⁹⁾、PVR $\geq 1,052$ dynes $\cdot$ 秒 $\cdot$ cm⁻⁵⁴³¹⁾などが早期死亡の危険因子とされている。また、術後遺残肺高血圧症 (PVR ≥ 400 dynes $\cdot$ 秒 $\cdot$ cm⁻⁵) が16.0～33.7%^{369, 422, 432)}に認められ、その危険因子は、高齢、右房圧、女性、再開通されていない分枝が多い場合、末梢病変などであった。

ii. 遠隔成績

遠隔生存率は、UCSDの1,410人では5年82%、10年75%⁴⁰⁴⁾、英国Papworth病院の229人では3年94%、5年92.5%、10年88.3%⁴³²⁾、国内では、国立循環器病研究センターの130人で5年95.2%、7年93.3%、千葉大学の77人で5年84%、10年82%³⁷⁰⁾など、良好な成績が得られている。遠隔死亡の危険因子は、術後遺残肺高血圧症、および術後NYHA/WHO機能分類III/IV度であった。さらに、2.5～4.6%の割合でCTEPHの再発が認められている^{428, 432)}。

3.2.2

肺移植

もう1つの外科的治療として肺・心肺移植がある。ただ、PEAの遠隔成績と比較すると、肺・心肺移植の遠隔成績は劣っており、また、免疫抑制剤やドナー不足の問題から、肺移植の適応は限られている³⁶¹⁾。CTEPH患者のうち、形態学的に末梢型でPEAやBPAが困難な症例、あるいはPEA不成功例や再発例の一部が対象となる。とくにわが国では脳死ドナーが不足しており、肺・心肺移植の適応は限定的である。

3.3

薬物治療と酸素療法 (表27)

3.3.1

肺血管拡張薬

表 27 慢性 PTE の薬物治療と酸素療法に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
外科的治療不適応または外科的治療後に残存・再発した CTEPH に対し、リオシグアトによる内科的治療を行う。	I	B
すべての CTEPH に対し抗凝固療法を行う。	I	C
低酸素血症を認める CTEPH に対し酸素療法を行う。	IIa	C
外科的治療不適応または外科的治療後に残存・再発した CTEPH に対し、リオシグアト以外の肺血管拡張薬による内科的治療を行う。	IIb	B
CTEPH における右心不全に対し、利尿薬・強心薬による内科的治療を行う。	IIb	C

CTEPH は器質化血栓が物理的に肺動脈血流を低下させる疾患であり、肺血管拡張薬によって主病変 (器質化血栓が存在する部位) の血流を有効に改善させることは難しい。また、個々の症例で器質化血栓の分布や重症度が異なることから、肺血管拡張薬の投与によって肺換気血流の不均衡を増大させ、酸素化を増悪させることもある。肺血管拡張薬は、NYHA/WHO 機能分類 II 度以上で、手術不適応の (non-operable) CTEPH や PEA リスクの高い CTEPH、PEA 後の残存および再発性肺高血圧症に対して適応があると考えられる。

過去には、CTEPH に対して Ca 拮抗薬、亜硝酸薬、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬などの古典的な血管拡張療法が試みられてきたが、これらの有効性を示すエビデンスはまったく得られなかった。CTEPH と PAH は、本来は別の疾患と定義されてきたが、近年、CTEPH の病態に関して、肺動脈の small vessel disease または micro-vascular disease であり、一部 PAH と重複するという概念が提唱されはじめた³⁸¹⁾。これは、CTEPH の発症過程において、急性 PTE はその端緒に過ぎず、一部の症例ではなんらかの機序によって器質化血栓が存在する部位以外で肺血管のリモデリングが生じ、血管の閉塞が進行して末梢

型 CTEPH に至るとする考えである (その根拠として、CTEPH には PAH と類似の末梢血管病変が存在する例があることを述べている)。このため、small vessel disease の要素をもつ CTEPH に対しては、PAH に準じた肺血管拡張薬が有効である可能性がある。

CTEPH に対して保険承認をもつ肺血管拡張薬は長らく存在しなかったが、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤 (リオシグアト) が、臨床試験をきっかけに、世界で初めて保険承認を受けた (わが国では、2014 年 1 月に「外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症」を適応症として保険承認が得られている)。CHEST-1 試験⁴⁰⁵⁾ は、261 人の手術不適応の CTEPH (PEA 後の残存肺高血圧症も含む) を対象としたプラセボ対照ランダム化比較試験で、16 週間の観察期間中に、主要評価項目である 6 分間歩行距離がリオシグアト群で 39 m と有意に増加し、PVR も $246 \text{ dyne} \cdot \text{秒} \cdot \text{cm}^{-5}$ 有意に改善した。リオシグアト群ではそのほかに、N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) 濃度、NYHA/WHO 機能分類、および心拍出量も有意に改善した。また、CHEST-1 のオープンラベル延長試験である CHEST-2 試験⁴³³⁾ では、237 人の全症例にリオシグアトが投与され、1 年間の経過観察期間中に、6 分間歩行距離はさらに増加した。1 年の時点での生存率は 97% であった。以上の結果より、現在、CTEPH に対する肺血管拡張薬の第一選択はリオシグアトである。

そのほかに、エポプロステノール^{426, 434, 435)}、ベラプロスト⁴³⁶⁾、イロプロスト⁴³⁷⁾、トレプロステニル⁴³⁸⁾、シルデナフィル⁴³⁹⁾、およびボセンタン⁴⁴⁰⁾ の臨床試験も実施されており、シルデナフィルについては非盲検試験やプラセボ対照比較試験の結果、血行動態や 6 分間歩行距離、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) などが有意に改善したと報告されている。しかし、これらの薬剤は保険承認を得るには至っていないため、適応外使用となる。現在、PGL₂ 受容体アゴニストの臨床試験や、海外ではマシテンタンの治験 (MERIT-1 試験) も進行中であり、結果が待たれる。

また、重症の手術適応 CTEPH に対する PEA 術前の橋渡しとして、肺血管拡張薬を投与し、手術成績を向上させる試みも行われているが、まだ十分なエビデンスはない^{427, 441)}。

3.3.2

血栓溶解療法

CTEPH の器質化血栓に対する血栓溶解療法の有効性を示すエビデンスはない。しかし、経過中に病状が急速に悪化した場合、慢性 PTE の急性 PTE 合併 (acute on chronic PTE) といわれる病態を考える必要がある。D ダイマーなどの凝固線溶系分子マーカーが高値の場合には血栓溶解

療法で軽快が得られる可能性があり、画像診断結果も含めて acute on chronic PTE の関与が考えられる場合には、血栓溶解療法を試みてもよいと考えられる。

3.3.3

抗凝固療法

未治療の場合の CTEPH の予後は、血行動態重症度が高いほど不良であり、軽症例でも、経過とともに血行動態が悪化する症例があることが報告されている³⁶²⁾。この原因として、急性 PTE の顕性または不顕性再発の関与も否定できないが、*in situ*での血栓形成機序の関与も考えられている。したがって、CTEPH では PEA や BPA などのインターベンション治療の実施の有無にかかわらず、永続的な抗凝固療法（ワルファリン）が必要である。ワルファリンの投与量は、急性 PTE に準じてプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）1.5～2.5 となるように調整される場合が多いが、抗凝固療法の有効性を示す明瞭なエビデンスは得られていない。また、CTEPH に対する直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）の有効性や安全性を示すエビデンスは、現時点では存在しない。

3.3.4

右心不全に対する治療

右心不全は、CTEPH の重要な予後規定因子である。胸水や肝腫大、肝機能異常、血小板減少、下腿浮腫などが出現した右心不全症例に対しては、安静、塩分摂取の制限、利尿薬、経口強心薬などによる一般的な心不全治療が行われる。なお、重症例に対してはカテコラミンの持続静脈投与も必要となる。

3.3.5

酸素療法

酸素療法を行うことで、酸素輸送能の向上による自覚症状の改善に加え、低酸素性肺血管攣縮の解除による一定範囲での肺動脈圧の低下が期待できる。明らかなエビデンスは得られていないが、予後改善効果も期待される。わが国では、肺高血圧症例に対する在宅酸素療法（home oxygen therapy; HOT）の保険適用が得られており、CTEPH もその対象疾患に含まれる。

3.4

BPA（表28）

表 28 慢性 PTE の BPA に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
PEA の適応とならない症例に対し BPA を行う。	I	C

BPA は、バルーンカテーテルを用いて肺動脈の狭窄や閉塞を物理的に解除する治療である。BPA の最初のケースシリーズは 2001 年に報告され、その有用性が確認された⁴⁴²⁾。しかし、治療部位には再灌流後の肺障害が高頻度に発生するうえ、治療成績は熟練施設における PEA の有効性・安全性を上回るものではなかった。そのため、欧米において BPA は、CTEPH に対する治療の選択肢として重視されてこなかった。わが国では、末梢型 CTEPH の頻度が高く、外科的治療の適応とならない症例が多いため、BPA を CTEPH の治療選択肢として確立することが試みられてきた。

BPA の対象となるのは、① PEA の施行困難例、すなわち主要な病変が外科的に到達困難な末梢側に存在するか、高齢や合併症のために PEA の適応がないと判断された症例、または PEA 術後の遺残肺高血圧症例であり、② 内科的治療を行っても NYHA/WHO 機能分類 III 度以上の自覚症状を有し、③ 病状およびリスク・ベネフィットを十分に説明したうえで本人（および家族）が BPA を希望しており、④ 重度の多臓器不全を有さない CTEPH 症例である³⁸⁵⁾。CTEPH においては、程度の差こそあれ、ほぼすべての肺動脈区域枝に病変が存在するため、一度にすべての病変を治療することは困難で、治療を完結するためには 1 症例あたり通算 4～6 回の施行を要する。2016 年度の循環器疾患治療実態調査報告書⁴⁴³⁾によると、2015 年中に日本全国で 1,910 件の BPA が実施されており、すなわち最低でも 320 人程度が BPA 治療の対象になったと推測される。

治療法、合併症および治療成績の詳細については、日本循環器学会の「慢性肺動脈血栓塞栓症に対する balloon pulmonary angioplasty の適応と実施法に関するステートメント」³⁸⁵⁾を参照されたい。PEA と同様に、肺高血圧症を解消して右心不全の発生を防ぎ、生命予後を改善すること⁴⁴⁴⁾が BPA 治療の最低限のゴールと考えられる。わが国から報告されている BPA による肺血行動態の改善度は、PEA に匹敵するほどであり^{400, 406, 407)}、このゴールが十分達成できるものであることを示している。一方、諸外国からの報告では、BPA による血行動態の改善度は十分とはいえ

ず^{445, 446)}、対象となっている症例数からみても、この差は人種差というよりは熟練度の差と推測される。

BPAの合併症として、初期の報告では術後の肺障害が高頻度に見られたが^{400, 406, 407, 442, 445)}、症例数の増加⁴⁴⁷⁾や治療手技の変更⁴⁴⁸⁾などに伴って、減少傾向にある。しかし、依然としてBPAの治療手技は施設ごとに異なり、その標準化に関しては今後の検討が必要である。これまでに、BPA治療後の明らかな再狭窄や再発の報告はないが、PEAは

ど長期間や多数例の観察が行われていないため、治療直後にどの程度まで血行動態を改善できれば良好な長期成績が期待できるのかということも、今後の検討課題である。

いうまでもなくCTEPHは希少疾患であり、十分な症例数を確保してBPAの経験を積むことは容易ではない。元来、慢性疾患である本症に対して緊急治療が必要となることはまれであり、PEAと同様に、十分な経験のある施設における実施が望ましい。

IV. 深部静脈血栓症

1. 総論

1.1 定義

静脈は四肢において、深筋膜より深い部分を走行する深部静脈、皮下を走行する表在静脈、それらを連絡する穿通枝からなる。深部静脈は体幹部になると、上肢・頸部からは腕頭静脈、上大静脈へ交通し、下肢の静脈は腸骨静脈、下大静脈に連絡し心臓に還流する。これらの深部静脈に生じた血栓症を、深部静脈血栓症(DVT)と呼んでいる。急性の静脈血栓症には、DVTとは別に血栓性静脈炎が含まれる。表在静脈に血栓を生じ、静脈壁の炎症所見を伴ったものが血栓性静脈炎であり⁴⁴⁹⁾、DVTや肺血栓塞栓症(PTE)を合併することが少なくない^{450, 451)}。欧米では、発生率の高い下肢の深部静脈に発生するものをDVTとしている⁴⁵²⁾。ここでは、四肢の深部静脈、とくに発生率の高い骨盤・下肢静脈の急性期DVTを中心に取り上げる。

1.2 疫学

DVTの発生率は、診断の根拠となる症候や検査により異なってくる。剖検では50%近くが死亡前に診断されていないため、疫学調査の値は実際より低値と考えられてきた⁴⁵³⁾。剖検での発生率は、欧米では院内死亡の24～60%であるが、わが国では0.1～4.6%とされている⁴⁵⁴⁻⁴⁵⁸⁾。疫学調査の発症数は、1988年の厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班により年間650人とされ⁴⁵⁹⁾、また、日本静脈学会静脈疾患サーベイ委員会からは、1997年に年間506人、2012年には1,162人との報告がある^{460, 227)}。しかし、2006年の厚生労働省血液凝固異常症の研究における短期アンケート調査では、年間14,674人と推計された⁴⁵⁰⁾。この発生率は年間10万人あたり12人となり、この10年間に約30倍増加したことになる。一方、米国ではDVTが毎年116,000～250,000人発生し⁴⁶¹⁾、年間10万人当たり48人⁴⁶²⁾、1976～2000年の論文解析からは、スウェーデンおよび米国での発生率は年間10万人あたり50人であった⁴⁶³⁾。以上のように、わが国におけるDVTの発生率は、近年欧米の約1/4まで急増してきている。年齢は危険因子の1つとされるが、加齢によって複数の因子が増強すると考えられ⁴⁶⁴⁾、日本静脈学会の調査では80歳代が発症のピークであった²²⁷⁾。また性別については、報告により違いが認められる^{227, 465)}。

1.3

成因と危険因子

1.3.1

成因

静脈血栓の形成には、静脈の内皮障害、血液の凝固亢進、静脈の血流停滞の3つの成因がある⁴⁶⁴⁾。内皮障害では、好中球から誘導されるサイトカインや組織因子により内皮機能不全を生じ、さらに凝固亢進を促進して血栓形成が成立する。凝固亢進では、凝固系や線溶系における制御機構の破綻に伴う凝固系の持続的な促進状態により、血栓形成が成立する。血流停滞では、好中球の内皮接着や内皮の低酸素状態が促進されるが、単独では十分条件とはならず、内皮障害や凝固亢進の必要条件のもとで血栓形成が成立する⁴⁶⁶⁾。

1.3.2

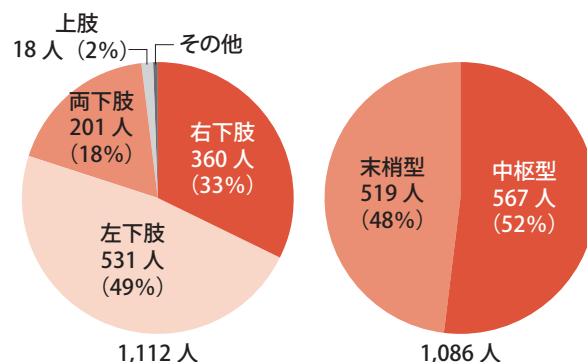
危険因子

DVTは、誘発因子である3つの成因により発生するが、発症にかかわる危険因子は多数証明されている^{452, 453, 467, 468)}。3つの成因がさまざまな程度で個々の危険因子に関与し、通常、複数の危険因子が作用して発症する。患者の発症リスクを判定するには、複数の危険因子とその成因を考慮した定量的解析法が重要である⁴⁵²⁾。欧米では2001年、院内発症を予防するために基本的危険因子の総リスク度を4段階に評価し、さらに3段階の強度の付加的危険因子を考慮して最終判定するガイドラインが発表された⁴⁶⁹⁻⁴⁷²⁾。わが国でも、2004年にこのガイドラインが採用されている⁴⁷³⁾。その後欧米では、入院中の内科的疾患において、危険因子をスコアリングしリスクを評価する方法が提案されている^{474, 475)}。

1.4

発生部位

DVTは上肢に生じることは少なく、大部分が下肢に発生する(図12)²²⁷⁾。頸部・上肢静脈では、内頸静脈や鎖骨下静脈への輸液路やペースメーカーなどカテーテル留置により医原性に発生するのが大部分であり、一部に胸郭出口症候群に起因するPaget-Schroetter症候群がある。上大静脈では、上大静脈症候群として、肺癌や縦隔腫瘍による圧迫がおもな原因となる。下大静脈では、骨盤・下肢静脈から伸展する 경우가多いが、一部に下大静脈フィルター血栓やBudd-Chiari症候群がある。骨盤部では、右総腸骨動脈の



対象は、外来を受診しDVTと診断された患者。診断には超音波法が88%、造影CTが39%で用いられた。

図12 DVTの部位別発症率

(佐戸川弘之, 他. 2012²²⁷⁾より改変)

刺激により左総腸骨静脈の内膜肥厚 (iliac bandやweb)を生じて静脈還流障害を生じるMay-Thurner症候群が知られている⁴⁷⁶⁾。骨盤・下肢では、このような内膜肥厚や、腸骨動脈によるiliac compressionなどの静脈圧迫により、大腿部ではカテーテルの穿刺や留置、下腿部では運動制限下臥床により発生する。左下肢発症は右にくらべ多いとされるが、両側性も存在し²²⁷⁾、頻度的には下腿部が多く認められる^{453, 477)}。下肢においては、血栓症の部位によって膝窩静脈から中枢側の中枢型(近位型)と、末梢側の末梢型(遠位型, 下腿型)に分類する。下腿部では、膝窩静脈捕捉症候群が関与することもある⁴⁷⁸⁾。下腿部での初発部位は、多くがひらめ筋内静脈である^{227, 452, 479)}。ひらめ筋内の静脈群はひらめ筋静脈と総称され、内側部・中央部・外側部から還流する⁴⁸⁰⁾。通常、中央部が最大で、内方と外方からの合流分枝を持つ⁴⁸¹⁻⁴⁸⁴⁾。ひらめ筋静脈血栓症は、大部分中央部から発生し、多くは数日で消失するが、約30%が数週以内に中枢側に伸展する⁴⁸¹⁾。静脈血栓塞栓症(VTE)を合併するリスクの高い疾患としては、ネフローゼ症候群では腎静脈血栓症を⁴⁸⁵⁾、炎症性腸疾患では門脈・腸間膜静脈血栓症を合併しやすい⁴⁸⁶⁾。

1.5

病態

1.5.1

血栓形成と血栓加齢

血流停滞は血管内皮の活性化を生じ、局所に接着因子やサイトカイン発現が起こり、単球、好中球、血小板が集積する。静脈血栓の形成と伸展には、局所での内皮の

セクレチンとその受容体、および血流中の血小板由来微小粒子や組織因子が関与する^{464, 487-491}。単球は組織因子を産生し、外因系凝固を活性化し、好中球は、DNAや蛋白顆粒を含む neutrophil extracellular traps (NETs)⁴⁹²を放出、内因系凝固を作用させ、凝固反応および血小板の活性化が生じる。このように、白血球、血小板、凝固系が互いに関与し、血栓が生じてくる⁴⁹³。一方、血栓形成後の溶解や退縮には、各種サイトカインが複合的に関与している^{464, 482, 483, 494, 495}。静脈血栓は、数日以内に炎症性変化により静脈壁に固定、以後器質化により退縮し^{452, 453}、さらに断片化、血管新生を生じ再疎通となる。炎症性変化や器質化によって静脈壁は弾力性が低下し、静脈弁は障害されるが、一部では弁機能が保持される^{452, 453}。再疎通は発症後比較的早期に生じ、膝窩静脈より末梢側では、静脈血栓は数日から数週で消失するものが多い。血栓の多くは初期の3ヵ月以内に退縮するが⁴⁵³、膝窩静脈より中枢側では、完全に消失するものはまれで、索状物として残存する⁴⁹⁰。

1.5.2

中枢伸展と塞栓化

DVTでは血栓中枢端や伸展血栓が遊離したり、血栓の静脈壁付着部がはがれ塞栓となる。通常、発生部位から中枢へ成長する過程で伸展血栓が塞栓化するが、関節周囲や下腿筋ポンプ内のような特殊な状況では、伸展血栓が容易に塞栓化するため、塞栓化を繰り返すようになる。血栓の組成においては、静脈血栓は赤血球とフィブリンからなる赤色血栓であることが多い⁴⁹⁶。白色血栓や混合血栓は

静脈壁に固定されやすいが、赤色血栓は固定されにくく塞栓化する傾向が強い⁴⁹¹。血栓の塞栓化は、骨盤・下肢静脈において、あるいは仰臥位や座位では股関節や膝関節の運動により血栓が剥離され、また立位では歩行運動に伴う下腿筋ポンプ作用により血栓が駆出されて生じると考えられる⁴⁸²。塞栓化の時期は発生や伸展から1週間以内が多いが、中枢端の血流状況により塞栓化を繰り返すようになる^{479, 483}。PTEの重症度は、塞栓子の大きさと頻度が関係する。重症例の塞栓源は、膝窩静脈から中枢側、とくに大腿静脈に多いが、末梢側でも発生する^{479, 482, 483}。血栓遊離後の可能性はあるが、孤立性のひらめ筋静脈血栓症でも症候性PTEの報告がある⁴⁷⁹。一方、PTEの30～60%は塞栓源が不明とされているが^{451, 452}、無症候性でも剖検により骨盤・下肢静脈に新・旧の塞栓源の存在が証明されている⁴⁸³。

1.6

症状および所見

DVTは発症後の臨床症状と静脈還流障害から、急性期と慢性期に区別する。急性期の症候の発現には、血栓の伸展速度と静脈の閉塞範囲による還流障害の程度、ならびに炎症反応が関与する(図13)⁴⁶⁶。発症早期のこれらの症状を呈する時期が急性期であり、発症後14日以内が一般的である⁴⁹⁷。急性静脈還流障害として、中枢型では三大症候である腫脹、疼痛、色調変化が出現する。中枢型の腸骨型で急速発症した広範閉塞の場合には、静脈の高度還流障害に伴う動脈灌流障害により、静脈性壊死となることが

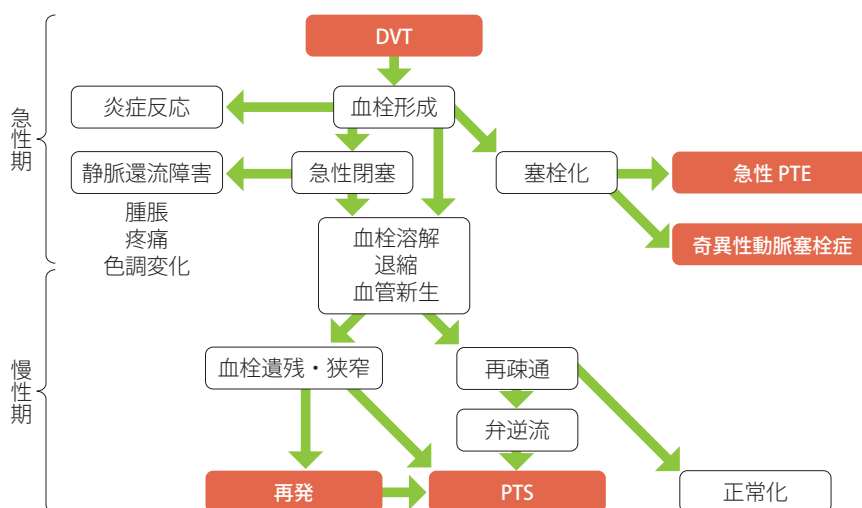


図13 DVTの病態の変化

(Meissner MH, et al. 2009⁴⁶⁶より作図)

ある。臨床的に重症な病態として、有痛性白股腫 (phlegmasia alba dolens)、有痛性青股腫 (phlegmasia cerulea dolens)、静脈性壊死 (venous gangrene) の分類がある^{452, 498)}。ただし有痛性白股腫はまれであり、有痛性腫脹、有痛性変色腫脹 (白股腫、青股腫)、静脈性壊死と分類するのが实际的である。一方、末梢型ではおもに疼痛を訴えるが、無症状のことも多い。急性例のおよそ50%では、症状や所見が認められないともされる⁴⁶⁶⁾。理学的所見では、血栓化静脈の触知や圧痛とともに、浮腫腫脹、下腿筋の硬化が重要である^{452, 498)}。慢性期の再発では、急性と慢性の還流障害が混在した症候となる。そのため慢性還流障害による静脈瘤、色素沈着、皮膚炎に加えて、急性還流障害の症候が出現する。理学的所見では、下腿筋の硬化や圧痛が重要である^{452, 498)}。

1.7

予後と再発

骨盤・下肢静脈のDVTは、早期の適切な治療により予後が改善される⁴⁹⁹⁾。急性期予後に関係する病態には、静脈還流障害の他に、急性PTE、奇異性動脈塞栓症がある。急性PTEはもっとも重篤な病態であり^{453, 462)}、一次予防、二次予防とも重要である。また、奇異性動脈塞栓症は、原因ともなる卵円孔開存と塞栓源としてのDVTの診断が必要である⁴⁸⁶⁾。卵円孔開存を有する奇異性脳塞栓症でDVTがある場合には、抗凝固療法が推奨されている⁵⁰⁰⁾。慢性期に関連する病態には血栓後症候群 (PTS)、DVT再発、慢性PTE、奇異性動脈塞栓症がある^{452, 453, 498)}。DVT後に発生し、慢性的に静脈うっ滞性の症状・所見を呈する病態をPTSと呼んでいる⁵⁰¹⁾。血栓化範囲と関係があり、中枢型では約40%に発症する^{452, 502)}。深部静脈の閉塞と弁不全の両者が存在すると発生しやすいとされ^{475, 501)}、さらに患者の生活環境、穿通枝や表在静脈の弁不全が関与する。PTSの診断には、症状および理学的所見を点数化するVillaltaスコアが用いられる (図14)^{503, 504)}。次にDVTの再発は、中枢型においては抗凝固療法下にて3ヵ月間で5~7%^{160, 256)}、多くは抗凝固療法中止後に生じてくる。抗凝固療法を行わない場合はさらに高率で、約30%で再発する⁵⁰⁵⁾。遺残血栓の存在はDVT再発の危険因子となり、再発すると症状が再現するだけでなく、高率にPTSを発症し⁵⁰⁶⁾、あらたなPTEや奇異性動脈塞栓症を続発する。抗凝固療法後の再発では、血栓性素因の検索が必要である^{507, 508)}。PTS予防には、発症早期の的確な治療、早期離床が重要である。弾性ストッキングの有効性に関しては意見がまとまっておらず、画一的着用は推奨されていない³⁾。慢性期には

スコアが15点以上または静脈性潰瘍があれば重症と診断する。

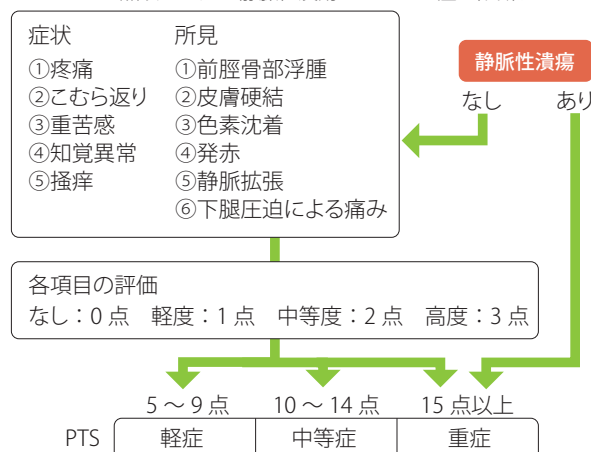


図14 Villalta PTSスコア

(Kahn SR, et al. 2009⁵⁰⁴⁾より作図)

患者の生活環境を考慮した運動療法、ならびに圧迫療法の継続が重要である^{475, 509)}。VTEの危険因子には、可逆性（一過性、変動性）や永続性（持続性）、さらに危険因子が明らかではないものが存在する。抗凝固療法は、少なくとも3ヵ月間の継続が必要であるが、その後は患者の危険因子の性状を考慮して投与期間を設定する^{453, 508)}。抗凝固療法の終了には、Dダイマーの正常化が参考となる^{257, 510)}。

2.

診断 (表29)

表29 DVTの診断に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
検査前臨床的確率が低確率・中確率の場合はDダイマーによる除外診断を行う。	I	C
検査前臨床的確率が低確率でDダイマーが陰性の場合は、画像診断をせずに経過観察とする。	I	B
検査前臨床的確率が低確率・中確率でDダイマーが陽性の場合は、画像診断による確定診断を行う。	I	B
検査前臨床的確率が高確率の場合は画像診断による確定診断を行う。	I	B
画像診断は下肢静脈超音波検査を行う。 (付記：全下肢静脈超音波検査を推奨するが、施設の状況により下肢中枢超音波検査、造影CT検査、MR静脈造影検査を施行してもよい。)	I	C

表 29 DVT の診断に関する推奨とエビデンスレベル (続き)

	推奨 クラス	エビデンス レベル
DVTの診断では一律に画像検査を行うのではなく、症状、身体所見、危険因子による Wells スコアや臨床判断により検査前臨床的確率を推定する。	IIa	B
検査前臨床的確率が中確率で D ダイマーが陰性の場合は、画像診断をせずに経過観察とする。	IIa	C
臨床的疑いが強いにもかかわらず下肢静脈超音波検査で確定診断ができない場合には造影 CT を施行する。	IIa	C

2.1 目的

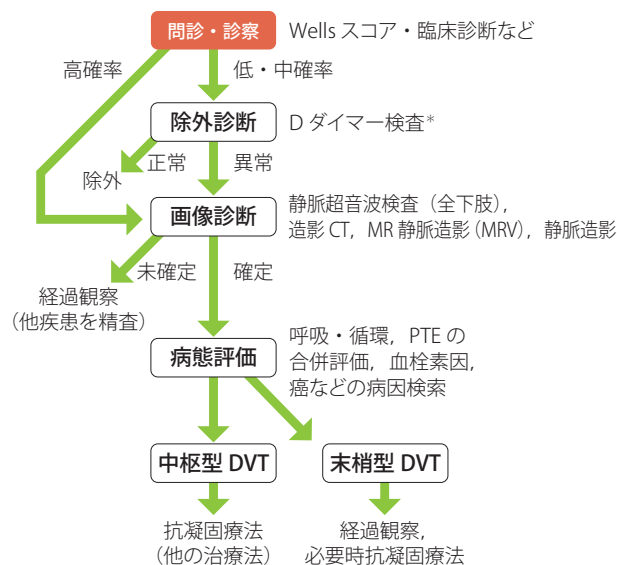
DVTは早期に確実な診断を行い治療介入すると、病態と予後の改善が見込めるため、なるべくすみやかな診断を必要とする。治療の目的は①局所症状の改善、②PTEの防止、③PTSの予防の3つであり、いずれも抗凝固療法などの早期治療で目的の達成が容易となる。ただし、PTEの症状や所見を伴う場合には、前述したPTEの診断手順に準じて行う。

2.2 診断の進め方

DVTは個々の病歴、症状や臨床所見のみから確定診断するのは困難であり⁵¹¹⁻⁵¹³⁾、出血リスクを伴う抗凝固療法の使用を決定するには、下肢超音波検査や造影CT検査などの画像による確定診断が必要となる。下肢腫脹、下肢痛などを訴えるDVT疑診例のすべてに対し画像診断を施行するのでなく、臨床的なDVTの確率に基づいて診断を進めるのが効率的である(図15)。

まず、DVTの疑いがあり来院した患者には、問診・診察において病歴、下肢の症状や身体所見、危険因子(次項参照)から Wells スコアなどを用いて検査前臨床的確率の推定を行う(表30)^{469, 511, 514, 515)}。一方、臨床医の判断でDVTの発症を予測してDダイマー検査を組み合わせることはすでに広く行われており、経験的に行われているこのような臨床診断法も参考にしてもよいと思われる(図15)。

臨床的に低確率、あるいは中確率の場合はDダイマーを測定し、陰性であればDVTをほぼ除外することが可能なため、同検査が陽性の時のみ画像診断を施行し確定診断



*: D ダイマーが使用できない場合は画像診断を行う

図 15 DVT の診断手順と治療法選択

表 30 Wells スコア (DVT 用)

臨床的特徴	点数
活動性の癌 (6 ヶ月以内治療や緩和的治療を含む)	1
下肢の完全麻痺、不全麻痺あるいは最近のギプス装着による固定	1
臥床安静3日以上または12週以内の全身あるいは部分麻酔を伴う大手術	1
下肢深部静脈分布に沿った圧痛	1
下肢全体の腫脹	1
腓腹部 (脛骨粗面の10 cm 下方) の左右差 > 3 cm	1
症状のある下肢の圧痕性浮腫	1
表在静脈の側副血行路の発達 (静脈瘤ではない)	1
DVTの既往	1
DVTと同じくらい可能性のある他の診断がある	- 2
低確率	0
中確率	1 ~ 2
高確率	≥ 3

(Wells PS, et al. 2006⁵¹⁴⁾ より)

を行う。臨床的に高確率の場合はDダイマーが陰性でもDVTを否定できないため、Dダイマーを測定せずに画像診断を行う^{464, 514-521)}。また、施設によりDダイマー検査が施行できない場合は、画像診断を行ってもよい(図15)⁵²²⁾。

これらの診断手順でDVTを確定診断できない場合、DVTを3ヵ月以内に発症することはきわめて少ないとされているが、発症の可能性は残ることから、下肢症状再発時や胸部症状が出現した際は再度の来院を勧めて経過観察を行う⁵¹⁵⁾。

2.3

問診・診察

下肢症状の経過からDVTをまず疑うが、その他の鑑別診断が必要となる疾患の可能性もあるため、DVTの検査前臨床的確率を推定する(図15)^{452, 498, 516)}。問診では血栓症の既往、症状の始まった時期、両側性か片側性か、部位について聴取および診察を行う。DVTの場合は血栓存在部位より末梢側にうっ血性の腫脹をきたすことが多いため、症状が下肢全体か下腿のみであるかを診察する。

典型的な症状は急性に発現する下肢の腫脹、疼痛、暗赤色への色調変化、側副血行路の発達であるが、入院患者やADLが低く立位になる機会の少ない患者では症状が出現しにくい。症状が軽度の場合も多く、発症後時間が経過してからの受診も多い。

DVTの際にみられる症状の感度、特異度および精度の検討では、浮腫がそれぞれ97%, 33%, 70%, 疼痛が86%, 19%, 58%, 皮膚温上昇が72%, 48%, 62%であり⁵¹³⁾、診断精度の高い症状はない。このため、DVTの診断は個々の病歴、症状、身体所見などの臨床所見から確定診断するのは困難である^{511, 513)}。

腫脹は、わが国では片側下肢発現が81.6~90.9% (右29.8~33%, 左48.6~60.1%)で、左側発現が約1.5~2倍多い。両側性の下肢腫脹は9.1~18.4%と少なく、DVTの確率は下がるが否定はできない^{227, 523)}。下肢の腫脹や浮腫は中枢型に特異的であり、腫脹が大腿部から下腿部では腸骨型、下腿部では大腿型を疑う⁴⁷⁷⁾。

疼痛の原因は血栓の形成部位(深部静脈の周囲)の炎症によるものと、腫脹によるものがある。大腿静脈から膝窩静脈の血栓の炎症による疼痛はWellsスコアの項目の1つで⁴⁶⁹⁾、鼠径部では大腿動脈の内側、膝窩部では膝窩動脈の直上で血栓化した静脈が索状に痛みを伴って触知される場合がある。下腿の把握痛・圧痛は下腿の血栓によるものと、近位の静脈閉塞による腫脹による。Homans徴候は足関節を強く背屈させると腓腹部に強い疼痛が生じる所見で、Lowenberg徴候は腓腹部に血圧計のカフを装着し、60~150 mmHgに加圧すると疼痛を生じる所見であるが、特異性がなく、あまり使用されなくなっている⁵²⁴⁾。

色調変化は静脈うっ滞による充血が原因である。蜂窩織

炎、リンパ管炎などの炎症性疾患では鮮紅色であるのに対して、DVTでは血栓性静脈炎がおもな場合は鮮紅色となることもあるが、静脈うっ滞がおもな場合は暗赤色となる。静脈うっ滞では下肢挙上で色調が薄くなり下垂で濃くなるが、炎症性疾患では挙上による変化はあまり認められない。

その他特殊なDVTとして、有痛性白股腫と有痛性青股腫がある。有痛性白股腫は腸骨大腿型のDVTにより下肢全体が疼痛を伴って腫脹し、動脈の攣縮によって白色調を呈する状態を呼ぶ。有痛性青股腫はDVTの最重症型で、深部静脈のみならず皮静脈などほとんどすべての静脈が閉塞し静脈血行が完全に遮断された状態を呼ぶ。二次的に動脈血行も阻止されるため下肢は高度な血行障害とチアノーゼを呈し、激しい疼痛と高度な腫脹を呈する⁵²⁵⁾。さらに進行すると静脈性壊死に至ることもあるが、有痛性白股腫、有痛性青股腫、静脈性壊死の発生はきわめてまれである⁵²⁵⁻⁵²⁷⁾。

DVTの慢性期の再発例は二次性静脈瘤、色素沈着、うっ滞性皮膚炎などの慢性静脈不全の所見に急性期の所見が混在することとなり、診断は容易ではない^{452, 515, 516)}。

鑑別診断の対象として蜂窩織炎、リンパ浮腫、リンパ管炎、廃用性浮腫、筋断裂、筋内筋間出血(外傷や動脈瘤破裂などによる)、筋膜炎、外傷、関節炎による腫脹、滑液嚢胞の破裂、中枢性静脈圧迫、関節炎による腫脹、脂肪浮腫、静脈弁不全がある。

危険因子(p.7表3)として、血流停滞・凝固亢進・内皮障害の成因とともに、歩行障害・還流障害・循環障害に関連する基礎疾患を考慮する。現病歴では、重症管理・術後管理の絶対安静、下肢の外傷・麻痺、悪性腫瘍の有無、女性ホルモン薬やステロイド薬の使用、既往歴では、脳血管障害・脊髄損傷や下肢手術・腹部手術を問診する。家族歴では家族の若年性・再発性の静脈血栓症を問診する。

2.4

DVTの検査前臨床的確率

前述のとおり、問診、診察で得られる個々の所見では、DVTを診断することは困難である⁵¹¹⁾。このため、いくつかの所見の組み合わせでDVTの確率を推定するスコアが考案され、検証されている^{469, 530, 531)}。もっとも広く使用され、かつ検証されているのはDVTのWellsスコアである(表30)^{469, 514, 530)}。本スコアは日本人でも前向きに検証され、有益性が認められている^{520, 521)}。

Wellsスコアの低確率群では、DVTである可能性が低いものの^{469, 530)}、単独ではDVTを完全には否定できず、その後の検証では低確率群で5.0% (95% CI 4~8%)、中確

率群で17% (95% CI 13~23%), 高確率群で53% (95% CI 44~61%) のDVTがあり, たとえ低確率であってもDVTの否定は困難である⁵¹⁴⁾。このため, Wellsスコアは除外診断の可能な次項で述べるDダイマー検査, 画像診断と組み合わせて使用されている。

ただし外来患者での有用性と比較し, 入院患者での有用性は低いことに注意を要する⁵³²⁾。

2.5

Dダイマー検査

DVTの急性期に上昇する凝固線溶マーカーは多数あるが, 除外診断にはDダイマーが有用である^{75, 515, 533, 534)}。なお他の血液凝固検査, ストレインゲージ脈波法, 空気脈波法, 連続波ドプラ法は診断的価値が低いのでDVT診断には現在はいわれていない。

Dダイマーの測定法には多くの種類があり, 診断のカットオフ値を各施設で設定する必要があるとされていた。しかしこれは現実的でなく, 各試薬の基準値を用いることが多い。検査法には高感度Dダイマー (ELISA法, Latex凝集法), 中感度 (全血法) の試薬がある。基準値も試薬によって異なり, 標準化はされていないが, <500 ng/mLあるいは<1 µg/mLを基準値とするものが多い。

DダイマーはDVTに特異的に上昇するのではなく, 炎症性疾患, 急性大動脈解離, 動脈瘤, 閉塞性動脈硬化症, 手術後, 感染, 播種性血管内凝固症候群 (DIC), 悪性腫瘍, 肝硬変, 外傷, 加齢などでも上昇する。DVTに対するDダイマーの感度, 特異度はその検査法やカットオフ値の設定などでばらつきがあるが, ELISA法では感度89~96%, 特異度38~47%, ラテックス凝集法では感度78~86%, 特異度61~66%で, 感度は高いが特異度は低く, 除外診断のみに使用できると考えるのが妥当である⁷⁵⁾。また, Dダイマー上昇は入院患者, 癌患者, 妊婦, 高齢者などには多くみられるため, このような入院患者に対しての除外診断としての有用性は低く, 偽陽性が多くなる。このためスクリーニング検査には適さない⁵¹⁴⁾。

Dダイマーは加齢でも上昇するとされている。このため, VTEの診断ではDダイマーのカットオフ値は年齢が上がるにつれ上昇し, 50歳以上では年齢×10 ng/mLとしたほうが診断率を落とさずに無駄な画像診断を避けることができる。これは3つのコホート研究の解析で報告され, その後DVTで追試もされている。しかし, Dダイマー検査に多様な検査法が混在するわが国の現状では単純に適用できるかは不明であり, 加齢はDダイマー上昇の一因子と考えるのが妥当である^{73, 535-537)}。また, 抗凝固療法中止後のDダイ

マーの上昇はDVTの再発の指標となるため, 抗凝固療法の継続期間や終了時期の判断に参考となる (3.2 薬物治療の項参照)。

2.6

画像診断

確定診断法である画像診断は, 診断精度が高い四肢や頸部では非侵襲的な静脈超音波検査が第一選択である^{491, 515, 522)}。しかし, 静脈超音波検査は胸部では施行できず, 腹部, 骨盤部では診断精度が低い。臨床的な疑いが強いにもかかわらず, 超音波検査では血栓が認められない場合には, 造影CT検査やMRV検査で確認する^{515, 538-540)}。以前は, 超音波検査で確定診断できない場合には, ゴールドスタンダードである静脈造影を考慮したが⁵⁴¹⁾, 現在は造影CT検査の静脈相の精度が高いため, 静脈造影が施行されることはまれである。

2.6.1

下肢静脈超音波検査

下肢静脈超音波検査はBモードで大腿, 膝窩, 下腿静脈を連続的に描出し, 探触子により静脈を圧迫し, 圧排されるかどうかで血栓の有無を判断する静脈圧迫法 (compression ultrasonography) を基本とする。血管描出や閉塞の確認に血流描出ができるカラードプラ法, パワー Doppler 法, パルス Doppler 法を適宜併用するのが一般的である^{515, 516, 542)}。

下肢静脈超音波検査には観察部位によって, 大腿, 膝窩静脈のみ行う中枢下肢静脈超音波検査 (proximal ultrasonography), 描出が簡便な鼠径部の大腿静脈と膝窩部の膝窩静脈のみの2カ所を描出する2 point ultrasonography, 大腿から下腿静脈まで全長を描出する全下肢静脈超音波検査 (whole leg ultrasonography) がある。

腸骨・大腿・膝窩静脈での中枢型DVTの感度は, 静脈造影と比較した場合, 有症状患者で平均97% (89~100%), 無症状患者で平均62% (38~100%) と報告されている。静脈造影の侵襲性や読影者間の不一致が多いことを考えると満足すべきものである⁵⁴³⁾。ただし, 体型や腸管ガスにより下大静脈, 腸骨領域が描出不十分な際は, 検査結果には「描出不良」などの記載や, さらに臨床所見を考慮したり, 造影CT検査などを併用し判断する。

下腿の末梢型DVTに対する超音波検査の感度は有症状患者では平均73% (0~100%), 無症状患者では平均53% (0~92%) とされ, 診断能は十分ではない⁵⁴³⁾。しかしながら静脈造影と比較した特異度は96% (95% CI 95.2~96.8%) と高い⁵¹⁵⁾。

中枢下肢静脈超音波検査を施行した場合は陰性であったとしても、末梢型DVTの中枢伸展を確認するために1週間後に再検査が必要となる⁵¹⁵⁾。一方で、Johnsonらは4,731人のメタ解析で、初回の全下肢静脈超音波検査が陰性であれば抗凝固療法を行わず経過観察したところ、3ヵ月後までのVTEの発症率は0.57%と低率であったと報告した⁵⁴⁴⁾。また、Wellsスコア別の3ヵ月後までのVTEの発症率も、Wellsスコアが低確率で0.3% (95%CI 0~0.7%)、中確率で0.8% (95% 0~1.8%)、高確率で2.5% (95% 0~7.11%)と低率であった⁵¹⁵⁾。よって、全下肢静脈超音波検査では初回検査で陰性なら、末梢型血栓症の見落としがあったとしても、抗凝固療法を行わなくても臨床的には問題がないといえる。

中枢下肢静脈超音波検査では陰性でも1週間後の再検査が必要であるのに対し、全下肢静脈超音波検査では陰性であれば1週間後の再検査を必要としない。わが国ではすでに全下肢静脈超音波検査が普及している。保険制度上繰り返しの画像診断が一般的には認められず、さらに医療経済、患者の再来院の不便さの点を考慮すると、手技的に可能であれば初回から全下肢静脈超音波検査を施行するのが妥当であろう。

ただし、全下肢静脈超音波検査では多くの末梢型のDVTが発見されるが、末梢型血栓症の中枢型への伸展やPTEの発症は従来報告されたより低率である。後述するように、一部のみの抗凝固療法の適応となる点に注意を要する(3.2 薬物治療の項参照)。

検査準備: 下肢静脈超音波検査では、患者に適した探触子、超音波法、検査体位を選択する⁵⁴⁵⁾。探触子は、下肢では7.5 MHzを選択し、深部では5.0 MHzに変更する。腹部では3.5 MHzが必要である。血栓の診断の基本はBモード断層法となるが^{491, 516, 546)}、カラードプラ法、パワードプラ法、パルスドプラ法との併用が行われる⁵⁴⁷⁾。基本的手技として、探触子で静脈を圧迫する静脈圧迫法と、手動的に下腿を圧迫・圧迫解除するミルキング法、あるいは腹式呼吸で行う呼吸負荷法などの血流誘発法が必要である。検査体位は、腹部や大腿部では仰臥位、下腿部では座位あるいは下垂位など、患者の状態と逆トレンドレンプルク体位など静脈を拡張させるように工夫する。しかし、高度の浮腫、外傷、装具装着などがある場合は技術的限界がある。

検査手順: 全下肢静脈超音波検査の検査手順を示す。検索部位の大腿部、下腹部、膝窩部、下腿部と順に血栓の有無を判定する。さらに血栓の範囲から病型(中枢型、末梢型)を判定する。血栓の性状(血栓組成、加齢変化)から急性期血栓か慢性期血栓かを推定し(表31)⁵¹⁶⁾、血栓の中枢端では必ず浮遊血栓の有無の評価を行う。

血栓の有無の判定: 基本はBモード断層法で探触子圧迫による静脈の圧縮性で判定する静脈圧迫法である。静脈圧迫法により、血栓が存在せず血液だけだと静脈は圧排されるが、血栓があると完全には圧排されない。圧迫の強さは、伴走する動脈変形を参考にする^{491, 516, 545-547)}。血栓の存在診断がついたら、強い圧迫手技や血流誘発法は少ないながらもPTE誘発の可能性があるので、なるべく行わない⁵⁴⁸⁾。

参考所見として、Bモード断層法において急性期のDVTの場合は静脈径が拡大しており、血栓がなければ静脈径の呼吸性変動を認めるが、血栓があると呼吸性変動を認めない。カラードプラ法では、血栓があると血流欠損となり診断的価値があるが、カラードプラ法のみ使用は壁在血栓の見落としなどが生じうるため、推奨されない。カラードプラ法、パルスドプラ法は伴走動脈の同定など検査効率化に有用でもあり、通常用いられている。

血栓の範囲: 血栓中枢端が膝窩静脈より中枢側の場合を中枢型とし、前脛骨、後脛骨、腓骨、腓腹筋静脈、ひらめ筋静脈である場合を末梢型とする。ひらめ筋静脈では、主要3分枝群として、脛骨静脈や腓骨静脈に流入する中央枝、後脛骨静脈に流入する内側枝、腓骨静脈に流入する外側枝がある^{480, 528)}。

血栓の性状: 血栓の超音波輝度、被圧迫性・硬度、退縮、再疎通の程度からある程度病期を推定することができる(表31)⁵¹⁶⁾。急性期の赤色血栓は均一な低輝度で血栓像と確認できないこともあるが、白色血栓の混合血栓では不均一で輝度が高く血栓像を確認でき、慢性期になると血栓輝度が上昇する^{491, 545)}。静脈圧迫法での血栓の被圧迫性・

表31 急性期と慢性期DVTの下肢静脈超音波検査所見の特徴

判定指標		急性期	慢性期
静脈	形態	閉塞・狭窄	狭窄
	静脈径	拡大	縮小
血栓	内部超音波	均一・一部不均一	不均一
	輝度	低～中	高～石灰化超音波
	退縮	なし	あり
	硬さ(被圧迫性)	軟	硬
	先端の浮遊	あり	なし
血流	血流欠損	全・高度欠損	軽度欠損
	血栓内の再疎通	なし	あり
	側副血行	なし	あり

(Meissner MH, et al. 2007⁵¹⁶⁾より改変)

硬度は、急性期では軟らかく変形するが、慢性期では硬くなる。血栓の退縮は急性期では観察されないか軽度であるが、慢性期では退縮が進行する^{519, 549)}。このためカラードブラ法では急性期では血流が全・高度欠損となり、慢性期となると再疎通のため血栓周囲や内部に血流が出現する⁵⁴⁵⁾。中枢端においては、PTEの危険性を考慮し、浮遊血栓の評価を行うようにする。浮遊血栓でPTEの発症の可能性が高くなるかどうかは議論が分かれるところである^{550, 551)}。

2.6.2

造影CT・MRV検査

造影CT検査は造影剤投与と放射線被曝を伴うが、PTEの診断も同時に可能であるため、下肢静脈超音波検査で結論が出ない場合、施行が困難な場合に有用である。MRV検査は撮像時間が長く緊急検査に向かず、空間分解能が低い機種や撮影法による結果の違いが大きいなどの問題がある。診断精度に関し信頼できる研究報告もなく、臨床応用は進んでいない。

造影CT検査は重症度の高い下大静脈、腸骨静脈、大腿静脈、膝窩静脈の中枢型DVTの診断能に優れる。同時に骨盤内病変など併存する疾患や、DVT発症の危険因子であるiliac compressionも発見できる。下肢静脈超音波検査との比較では、腸骨、大腿、膝窩領域では感度89～100%、特異度94～100%と報告されており⁵⁵²⁻⁵⁵⁴⁾、とくに下大静脈、腸骨静脈領域では超音波検査よりも良好な診断能をもっている⁵⁵⁵⁾。しかし、静脈径の小さい下腿では空間分解能に限界がある。肺動脈と腹部・下肢静脈の同時検査ができることから、PTEが疑われる場合には下肢静脈超音波検査に優先して施行される⁵⁵⁶⁾。造影CTは診断精度に関する信頼できる多数例研究はなく⁵⁵⁷⁾、ゴールドスタンダードである静脈造影との直接比較はされていないものの、診断能は著しく向上しており、有用である。

2.6.3

下肢静脈造影

下肢静脈造影は、現在でももっとも診断精度の高い急性期の確定診断、ならびに除外診断の基準検査である。しかし、疼痛が強い足背静脈穿刺、造影剤の使用、放射線被曝があり、侵襲性が高いことから、他の画像検査で確定診断できない場合にのみ有用である^{452, 516, 541, 558)}。現在ではDVTの診断で施行されることはまれであり、後述の血管内治療や外科手術時に使用される。

2.7

各種検査の組み合わせでの診断手順

各種診断法の組み合わせでの診断手順を再度示す(図15)。まず臨床所見から検査前臨床的確率(Wellsスコア)で評価する。

Wellsスコアが低確率の場合のDダイマー検査の陰性的中率は99%、中確率の場合の陰性的中率は96%であることから⁵¹⁴⁾、まずDダイマー検査を施行する。Dダイマー検査が陰性であれば、DVTは否定的である。Dダイマーが陽性であれば下肢超音波検査など画像診断を施行する。この際、全下肢静脈超音波検査を施行し、陰性であれば1週間後の再検査は必要ない。中枢下肢静脈超音波検査のみ施行した場合で、中確率の場合は末梢型血栓症の伸展の可能性があるので、1週間後の再超音波検査が推奨されている⁵¹⁵⁾。わが国ではすでに全下肢静脈超音波検査が普及し、繰り返しの画像診断が一般的には認められない保険制度、医療経済、患者の再来院の不便さの点から、可能であれば初回から全下肢静脈超音波検査を施行するのが妥当であろう。

Wellsスコア高確率の場合は、Dダイマーが陰性であってもDダイマー検査の陰性的中率は84%であり、Dダイマーを測定する意義は少ない。このため、Wellsスコアが高確率の場合はDダイマー検査をせずに下肢静脈超音波検査など画像検査を行う^{514, 515)}。臨床的にDVTが高度に疑わしいが全下肢静脈超音波検査が陰性の場合、下肢静脈超音波検査では描出されない孤立性腸骨静脈血栓症の見落としなどに注意し、適宜骨盤内の描出に優れる造影CT検査などを考慮する。

全下肢静脈超音波検査まで施行し、DVTが描出されなかった場合の3ヵ月の臨床的なVTEの発症率は0.57%と低く⁵⁴⁴⁾、米国胸部医学会(ACCP)のガイドライン第9版(2012)では、2つの研究の統合研究での3ヵ月のVTE発症率はWellsスコア低確率で0.3% (95%CI 0～0.7%)、中確率で0.8% (95%CI 0～1.8%)、高確率で2.5% (95%信頼区間[CI] 0～7.11%)であった。しかしながら、画像診断が陰性の場合でもその後のVTEの発症はありうる。臨床的な症候の継続やPTEの症状がでないかに注意するよう、患者に伝えておく⁵¹⁵⁾。

2.8

DVT確定診断後の検査

DVTの確定診断後は病態の評価として、①DVTの部位

と発症時期の推定, ②血栓の中枢端が浮遊血栓であるか (PTEを起こしやすいか) どうかの確認, ③有痛性青股腫などの高度の循環障害の有無の確認, ④発見されたDVTの中枢側のDVTがすでに塞栓化しPTEを発症している可能性があり, 症候, バイタルサインなど循環動態と酸素化など呼吸状態の把握, を行う。

まず, 治療の主体となる抗凝固療法を施行するために血算, 生化学, 血液凝固検査を施行する。若年発症, 家族性発症, 再発性, 妊娠中発症などの患者には, わが国で発生率が高いPS欠乏症, PC欠乏症, アンチトロンビン欠乏症, 抗リン脂質抗体症候群の血栓性素因のスクリーニング検査が考慮されるものの, その臨床的な有用性のエビデンスはない⁵⁵⁹⁾。また, 明らかな誘因のないDVTでは, 悪性腫瘍の腫瘍マーカー, CTでの検索は潜在性癌の発見につながる可能性はあるものの, いまだ有用性が確立されていない^{560, 561)}。

3. 治療

3.1 概論 (表32)

表 32 DVT の治療概論に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
急性DVTの原因として, 家族性・再発性・若年性では凝固制御系蛋白質を検索する。	IIa	C
臨床的重症度, 自然歴を考慮してDVTの治療法を選択する。	IIa	C

下肢深部静脈に血栓を形成するか, さらに血栓が伸展するかは, 外的要因以外に内的要因も関与している。先天性・後天性血栓形成素因のある患者では高率にPTEを生じる。妊娠・分娩, 外科手術などの機械的静脈圧迫, 癌などの組織因子亢進のみでなく, 家族性・再発性・若年性DVTでは, PC・PS, アンチトロンビンなどの凝固制御蛋白の異常を把握することが重要である。

合併症の有無と程度は, 血栓が末梢型か, 大腿・腸骨静脈まで及ぶ中枢型か, 治療内容, 治療開始時期などにより大きく異なる。一般に下腿から腸骨静脈へと血栓が中枢伸展するとともに重大な合併症をきたす。非常にまれであ

るが, 動脈灌流も阻害されると, 有痛性青股腫, 静脈性壊死から下肢切断に至ることがある^{562, 563)}。

治療目標は, (1) 血栓伸展・再発の予防, (2) PTEの予防, (3) 早期・晩期後遺症の軽減である。理想的な治療法は, PTEの合併を防ぎ, すみやかに静脈血栓を除去・溶解させ, 再発を防ぐことにより, 静脈開存性を確保して静脈弁機能を温存することである。深部静脈が血栓で完全閉塞した場合でも, 時間経過とともに血栓溶解して再疎通することがある⁵⁶⁴⁾。

急性DVTでは, 臨床的重症度, 自然経過を考慮して抗凝固療法, 血栓溶解療法 (全身性・経カテーテル的), 血栓摘除 (経カテーテル的・外科的) などを選択して治療する。ヘパリン起因性血小板減少症の診断が付いたら, ただちにすべてのヘパリンを中止して非ヘパリン抗凝固療法に切り替える。

フォンダパリヌクスと直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC) の登場により, 治療戦略が変化してきた。フォンダパリヌクスは, 1日1回の皮下注射によって初期治療が可能となった。DOACは, エドキサバンにおいて体重, 腎機能, 併用薬などによる減量基準があるが, ワルファリンと異なり一定量の内服で抗凝固効果が期待でき, 出血性合併症のリスクが少ない。トロンビン阻害薬のダビガトランは, わが国ではVTEの保険適用を有していない⁵⁶⁵⁾。Xa阻害薬のアピキサバンとリバーロキサバンは単剤抗凝固療法が可能であるが, エドキサバンはヘパリンなどによる初期非経口抗凝固療法が原則必要である^{177, 179, 181)}。薬剤の選択は出血リスク, 併存疾患, 費用, 使いやすさ, 担当医の経験, 患者の希望に基づいて行えばよい。十分に抗凝固療法が行われ, 循環動態が安定し, 下肢腫脹・疼痛がコントロールされている場合には, ベッド上安静より早期歩行が推奨される^{566, 567)}。さらに, 電話でコンタクト可能で, 悪化した際に入院できれば, 外来治療も可能である^{2, 568)}。

末梢型は, 中枢型にくらべてPTEのリスクは約半分と低く, 2週間以内に血栓の中枢伸展がなければその後の伸展はない^{505, 569, 570)}。超音波検査で1週ごとに中枢伸展の有無を経過観察するのがよい。中枢伸展があり, 症候性で出血リスクが低い場合には, 中枢型に準じた抗凝固療法を行う。

弾性ストッキング (足関節圧30~40 mmHg) 着用はPTSの予防に有効とする報告もあるが, 相反するエビデンスがある⁵⁷¹⁻⁵⁷⁴⁾。そのためPTS予防目的での着用を推奨はしない。

3.2

薬物治療 (表33)

PTEの項目と重複する部分は、該当部分の項目を併せて記載した。

表 33 DVT の薬物治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
中枢型DVTの初期治療期、維持治療期に、非経口抗凝固薬（ヘパリン、フォンダパリヌクス）とワルファリンを投与して、非経口抗凝固薬はワルファリンの効果が安定するまで継続する。	I	B
中枢型DVTの初期治療で血栓溶解療法、血管内治療、静脈血栓摘除を施行する際は、未分画ヘパリンを投与する。	I	B
中枢型DVTの初期治療期、維持治療期に非経口抗凝固薬あるいはDOACを投与する。エドキサバンは非経口抗凝固薬による適切な初期治療後に投与する。リバーロキサバンおよびアピキサバンは、一定期間の高用量による初期治療後、常用量にて投与する。	I	A
腎機能低下例ではヘパリン・ワルファリン併用療法を使用する。	I	C
末梢型DVTには画一的に抗凝固療法を施行しない。	I	B
末梢型DVTに抗凝固療法を施行する場合は、3ヵ月までの抗凝固療法を行う。	I	C
中枢型DVTの抗凝固療法は、可逆的な誘因のある場合は3ヵ月間、誘因のない場合は少なくとも3ヵ月間の投与を行う。	I	A
中枢型DVTにおいて再発をきたした患者の抗凝固療法ではより長期の投与を行う。	I	B
中枢型DVTの抗凝固療法で3ヵ月以上の延長治療を行う場合には、リスクとベネフィットを定期的に十分に検討する。	I	C
DVTの維持・延長治療におけるワルファリン用量のコントロールは、PT-INR値1.5～2.5の範囲に調節する。	IIa	C
中枢型DVTの抗凝固療法は、癌患者では出血リスクを考慮したうえで、癌が治癒しない限りはより長期の投与を行う。	IIa	B
誘因のないDVTの抗凝固療法中止後に、抗凝固療法の延長治療を希望しない、あるいは可能でない場合に、DVTの再発予防にアスピリンを投与する。	IIb	B

3.2.1

疾患リスク：DVTとPTE

DVTはPTEに比して予後が良好である。生命予後を含む急性期の重症度は低く、死亡率や再発率も低いことがわが国、アジア、世界で報告されている^{53, 150, 242-245}。わが国の登録研究では、再発率はDVTが2.8件/100患者・年に対して、PTEは7件/100患者・年であった⁵³。後遺症についても、DVTでは下肢腫脹や皮膚病変といったPTSであるのに対して、PTEでは慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）であり、より重症である。それゆえDVTの血栓溶解療法や下大静脈フィルターの適応はより慎重にしなければならず、抗凝固療法は合併症に留意し、継続期間もより短期間が望ましいと考えられる。しかし、PTSは比較的発症率の高い後遺症で、quality of life (QOL) を低下させる。不適切な抗凝固療法はPTS発症の危険因子となるため、適切に抗凝固療法を行うことは重要である。

3.2.2

抗凝固療法の意義

DVTの診断後、中枢型DVTにはPTEと同様に抗凝固療法を行う（p.21 急性PTEの薬物療法を参照）。以下はPTEと異なる部分をおもに記載する。

PTEにおける無治療と抗凝固療法のRCTは、1960年に唯一発表されているのみである⁵³。本論文はPTE、重症DVT患者のヘパリン、ビタミンK阻害薬群と無治療群の比較で、治療群16人中PTEによる死亡・再発がないのに対して、無治療群では19人中5人が再発し、全例が死亡した。以後はVTEでの無治療との比較は倫理的に行うことができず、純粋なDVTの無治療に対する抗凝固療法のRCTは存在しない。しかしながら、治療域に達しない抗凝固療法例での再発性DVTが多いことは、DVT悪化、再発に対して抗凝固療法が有効であることの傍証となっている²⁴²。ヘパリン、ワルファリン、DOACでDVTに対し抗凝固療法を適正に施行された症例では、PTSの発症が少ないことも示されている^{150, 243-245, 575}。

3.2.3

わが国の抗凝固薬の現状

⇒急性PTEの項目参照（p.22）

3.2.4

抗凝固療法の時期

⇒急性PTEの項目参照（p.22）

3.2.5

抗凝固薬

a. 未分画ヘパリン

➡急性PTEの項目参照 (p.22)

未分画ヘパリンは静脈あるいは皮下注射で使用する。ヘパリン静脈注射は早急な抗凝固効果が得られ、硫酸プロタミンによる急速な中和も可能である。未分画ヘパリンの静脈注射は早急な抗凝固療法が必要な重症患者、血栓溶解療法、血管内治療、血栓摘除術を施行する重症患者や腎機能低下症例には、フォンダパリクス、DOACなどが臨床に導入された現在も依然として必須の治療法である。

b. ワルファリン

➡急性PTEの項目参照 (p.25)

c. フォンダパリクス

➡急性PTEの項目参照 (p.24)

d. 直接作用型経口抗凝固薬

➡急性PTEの項目参照 (p.26)

3.2.6

末梢型DVTの抗凝固療法

末梢型DVTに対する抗凝固療法は、適応を含めてエビデンスは十分でない。中枢型DVTは超音波診断が容易であったが、末梢型DVTは近年の超音波技術、機器の発達で発見数が増えており、発症率はDVTの約半数と報告されている²²⁷⁾。海外では末梢型DVTのスクリーニングは推奨されていないが²⁾、わが国では医療安全の観点から施行されていることが多く、末梢型血栓症の約半数が無症候患者である⁵⁷⁶⁾。しかし、末梢型DVTの自然歴は中枢型より軽症であると想定されているもののエビデンスが十分でなく、ガイドライン上の混乱もみられる。有症状の末梢型DVTの自然歴については、約20%が膝窩静脈へ中枢伸展し、抗凝固療法が必要との報告が初期に行われた^{507, 577)}。しかしその後の研究では、自然歴での中枢伸展が3~3.7%、PTE発症率も低いことが示された^{578, 579)}。無治療の末梢型DVT患者の前向き盲検試験でのPTEの発症率は1.6%と低率であった⁵⁸⁰⁾。末梢型は中枢型にくらべて再発も少ないことも示されている⁵⁸¹⁾。

また、末梢型DVTへの抗凝固療法の効果も明らかではない。有症状患者あるいは入院患者に低分子ヘパリンでの抗凝固療法を施行しても中枢伸展や有症状PTEの発症抑制の効果はなく、出血性合併症が増加することが報告された^{579, 582)}。

ACCPガイドラインでも、2008年には3ヵ月の抗凝固療法が推奨されたが、2012年、2016年では末梢型DVTはリ

スクが少ないことから画一的な下腿までの検査は推奨せず、無症候性DVTのスクリーニング検査は想定されていない。このため、リスクの少ない末梢型DVTには抗凝固療法を施行せず、7~14日後の超音波検査での経過観察を行い、中枢伸展例のみあるいは高リスク群のみに抗凝固療法を施行する方法が推奨された^{2, 3, 157)}。伸展の危険因子として、Dダイマー陽性、膝窩静脈に近い血栓あるいは血栓分布が広い、誘因がない、活動性癌、VTEの既往、入院中などがあげられている²⁾。英国の国立医療技術評価機構(NICE)ガイドラインでは、末梢型は重症化しないためガイドラインの対象としていない⁵⁸³⁾。

さらに、2016年には症候性末梢型DVTの低分子ヘパリン治療の二重盲検RCTが発表され、抗凝固療法の有効性はなく出血性合併症のみ増加させる結果となった。本試験では中枢型への伸展は122人のnadroparin治療群で3%、130人のプラセボ群で5%と有意差はなく(リスク差-2.1%, 95%CI -7.8~3.5, $P=0.54$)、出血性合併症はnadroparin治療で4%、プラセボで0%と治療群で有意に多かった⁵⁸⁴⁾。

スクリーニングで発見される無症候性末梢型DVTは近年増加しているが、症候性末梢型DVTよりさらにリスクが少ないと考えられる^{243, 585)}。院内でスクリーニングを施行すると、癌患者あるいは整形外科周術期の患者の数十%に末梢型血栓症が合併することが知られている。わが国では、一部の患者はスクリーニングされているものの、多くの周術期高リスク患者は理学療法か予防用量の抗凝固薬の短期投与が行われるのみで、治療用量での抗凝固療法は行われていない。それにもかかわらず、周術期の有症状PTEの合併は10,000人に3.1人と低率である⁴¹⁾。無症候の末梢型DVTに治療量の抗凝固療法を行わずに経過をみてもPTEの発症が少ないことを考慮すると、スクリーニングでみつかった末梢型DVTに画一的に治療量の抗凝固療法を施行する意義は少ないと考えられる。無症候の院内症例に予防用量の抗凝固療法が施行された研究もあるが、有用性を示せなかった⁵⁸⁵⁾。末梢型DVTの抗凝固療法は有用性が十分に示されておらず、出血性合併症と医療経済上の問題もある。リスク・ベネフィットの観点から、末梢型DVTに画一的に抗凝固療法を施行することは避ける。

末梢型DVTには①抗凝固療法を行わずに7~14日後に超音波で中枢伸展の経過観察を施行する、②高リスク症例には抗凝固療法を施行する、という2つのアプローチが行われている²⁾。スクリーニングや偶発的な検査によって発見された無症候性末梢型DVT症例は、超音波検査での経過観察がより推奨されるが、VTE既往例、担癌患者、下肢整形外科手術患者などVTEリスクの高い術前症例では、

伸展リスクや出血リスクを慎重に検討し管理法を決定する。有症候症例ではVTE既往例、担癌患者、下肢整形外科手術患者には抗凝固療法が有用である可能性が高く、リスク・ベネフィットを考慮のうえ、抗凝固療法を使用してもよいと思われる⁵⁸⁵⁾。高リスクと考えられる担癌患者については再発が多いとの報告もあり、結論が出ていない^{585a, 585b)}。しかし、多くの末梢型DVTの場合は、たとえ抗凝固療法を施行しても3カ月までの維持治療が妥当である。

3.2.7

DVTの抗凝固療法の治療期間と延長治療

→急性PTEの項目参照 (p.29)

3.2.8

アスピリンによる延長治療

→急性PTEの項目参照 (p.30)

3.2.9

抗凝固療法の出血リスク

→急性PTEの項目参照 (p.32)

3.2.10

全身的血栓溶解療法

抗凝固療法に加え、わが国では長くウロキナーゼによる全身的血栓溶解療法がDVTに使用されてきた。海外で検討されたストレプトキナーゼによる全身的血栓溶解療法は、血栓溶解率が高率で、PTSの減少を示したが、出血性合併症も増加した⁵⁸⁶⁻⁵⁸⁹⁾。DVTの血栓周囲には、PTEと異なり血流がなく、理論的に閉塞した血栓に薬剤が到達しない可能性が高い。近年の海外のガイドラインでは、全身的血栓溶解療法より抗凝固療法単独、あるいは血管内治療の併用を推奨するようになっている^{2, 4)}。その後開発された組織プラスミノゲン活性化因子 (t-PA) はフィブリン親和性が高く、線溶効果が強い。わが国では遺伝子組換え型t-PAであるモンテプラザーが、血行動態不安定な急性PTEの血栓溶解療法の保険適用となった。しかし、わが国ではDVT治療には保険適用はなく、t-PAには高率の出血性合併症があることから、DVTに対する全身投与は推奨できない²⁰⁹⁾。わが国で認可されているウロキナーゼのDVTに対する全身投与の成績は明らかではないことから⁵⁹⁰⁾、全身投与の血栓溶解療法は、わが国ではカテーテル的血栓溶解療法 (CDT)、血栓摘除手術が施行できない施設でのまれな静脈性壊死などの重症症例に限られ、一般的には推奨できないと考えられる。予後、リスク、ベネフィットを検討して適応を決定する。

3.3

理学療法

(安静度・運動、圧迫療法、外来治療) (表34)

表 34 DVT の理学療法に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
静脈性潰瘍など重症のPTS患者に弾性包帯の装着、弾性ストッキングを着用させることを推奨する。	I	A
DVTの初期治療において抗凝固療法が行えた場合には、ベッド上安静より早期歩行を推奨する。	IIa	B
PTEの合併がないDVTの患者で、全身状態、下肢症状、家庭環境、病院環境が適しているならば外来治療を推奨する。	IIa	A
DVTの症状改善のために弾性ストッキングを着用させる。	IIb	C
DVTのPTS予防のために画一的に弾性ストッキングの着用を長期間継続させる。	III	B

3.3.1

安静度

DVTの急性期には、抗凝固療法と歩行などの運動により血栓を遊離させてPTEが生じるという危惧があり、またヘパリンの持続点滴治療が施行されることが多く、歴史的にベッド上安静が行われてきた。しかし抗凝固療法を施行していれば、ベッド上安静でなく早期に歩行を行っても、あらたなPTE発症は増加せず、DVTの血栓伸展は減少し、疼痛も改善した⁵⁹¹⁻⁵⁹³⁾。下肢疼痛が強くない、巨大な浮腫血栓を伴わない、一般状態が良好などの条件がそろえば、患者をベッド上安静にせず早期歩行させることにより、DVTの悪化防止と患者のQOLの向上が期待できる。巨大な浮腫血栓症例では症例ごとの判断を要する。

3.3.2

圧迫療法

浮腫や疼痛といった下肢症状の改善、長期の後遺症の予防と治療のため、DVTの弾性ストッキングまたは弾性包帯による圧迫療法が勧められてきた。わが国でも、VTE治療の69.5%に弾性ストッキングが使用されている⁵³⁾。その機序は、①弾性着衣の圧迫により、筋収縮時に静脈への圧迫力が増強して筋ポンプ作用が増強する、②微小循環領域において圧迫により毛細血管の還流を改善し浮腫を軽減する、③静脈の圧迫により静脈径が縮小し、不全に陥っている弁の接合が改善され逆流が減少する、などが考えられ

てきたが、詳細は不明である。下肢挙上、圧迫療法、運動などと組み合わせることにより効果的とされる。

急性期の治療：DVTの急性期には、抗凝固療法とPTE予防のためのベッド上安静が歴史的に行われてきた。抗凝固療法下に圧迫療法を行ったうえでの歩行とベッド上安静との比較では、9日以内の疼痛の改善が得られ、超音波で評価した血栓の伸展抑制が報告された^{594,595}。一方最近、発症6日以降における足関節圧30 mmHgの弾性ストッキング着用とプラセボストッキングの比較検討では、弾性ストッキングは60日までの疼痛を改善しないと報告された⁵⁹⁶。このように、DVT急性期の弾性ストッキングの着用の是非は結論が出ておらず、浮遊血栓がなく浮腫などの症状が強い場合は症状の改善が得られる例もあり、メリットがあると考えられるが、一律な着用は勧められない。

慢性期の治療：PTSを予防するため、足関節圧30 mmHg以上の弾性ストッキングを2年間着用することについては、小規模の研究で有用性が示された⁵⁷¹⁻⁵⁷³。しかし、大規模RCTでのプラセボストッキングとの比較では、その有用性は認められなかった⁵⁹⁷。しかし、本研究での弾性ストッキングのコンプライアンスは60%に過ぎず、その後の良好なコンプライアンスでの1年着用群、2年着用群を比較したRCTでは、2年着用群ではPTSが低減している⁵⁷⁴。後者のRCTでは、最初の1年間でコンプライアンスがよかった患者のみが対象となっており、症状が強くストッキング着用で症状が改善される患者が対象となっている可能性がある。

弾性ストッキングによる重大な合併症は少なく、患者により症状の改善がみられる場合が多い。浮腫・疼痛など下肢症状の強い患者に症状改善のために着用させ、症状が改善された場合に継続することは理にかなっている。しかし、大規模試験の結果からは、PTS予防のために画一的に全員に着用させることを推奨できない。また、慢性期のPTSを発症した患者に対する弾性ストッキングは、軽症例での効果は明確でないものの⁵⁹⁸、静脈性潰瘍形成などの重症例には弾性包帯、足関節圧30 mmHg以上の弾性ストッキングが有効であり、治療の中心として推奨される⁵⁹⁹。

弾性ストッキングの圧迫圧は高くなると着用しにくく、不快感が増し、コンプライアンスが低下する。浮腫や疼痛などの症状改善に関しては、足関節での圧迫圧18 mmHg以上から開始することが通常である。潰瘍を伴うPTSでは、30 mmHg以上の圧迫圧が推奨されている。弾性ストッキングのタイプに関しては、ほとんどの症例で症状が下腿や足部に生じやすいこと、長期的に使用しやすいことから、大腿部に浮腫がなければハイソックスタイプがよいと考えられる。

圧迫療法の合併症：圧迫療法は比較的安全な治療であ

るが、動脈血行障害のある症例では圧迫により虚血を悪化させる危険があり、下肢脈拍、冷感の確認など動脈血行の評価を着用前に施行する。認知・知覚機能の低下した患者、皮膚の脆弱な患者、浮腫の強い患者は圧迫による皮膚障害（医療機器関連圧迫創）をストッキングの辺縁、関節部、骨突出部に起こしやすい⁶⁰⁰。蜂窩織炎、血栓性静脈炎などの急性炎症の併発症例においては疼痛を増悪させ、うっ血性心不全では心不全を増悪させる可能性がある。

3.3.3

外来治療

初期治療でベッド上安静が必ずしも必要とされず、早期歩行が推奨され、自己皮下注が可能な低分子ヘパリンが認可されていた海外では、低分子ヘパリンを用いた外来治療と低分子ヘパリンあるいは未分画ヘパリンでの入院治療の比較が行われた。その結果、家庭環境などが整っていれば、死亡率、再発率、大出血率のいずれも増加しなかった⁶⁰¹⁻⁶⁰⁴。2008年にはPTEの外来治療が推奨され、施行されてきた¹⁵⁷。最近では、VTEの半数以上が外来で加療されている⁶⁰⁵。わが国では、1日1回の皮下注製剤であるフォンダパリヌクスが使用できるようになってから、通院による加療が可能となった。また、DOACの承認によってさらに増加しつつある。わが国での外来治療のエビデンスは少ないものの、DVTはPTEより症状が軽く重症化するリスクが少ないため、外来での治療を行いやすい。全身状態がよい、下肢症状が重症でない、巨大な浮遊血栓がない、家庭環境、救急時の体制が整っているなどの条件が整っていれば、外来治療は可能である。ただしPTE合併例では、PTEの重症度により外来治療の可否を決定する。

3.4

カテーテル的治療（表35）

表 35 DVT のカテーテル的治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
動脈虚血を伴う重症急性腸骨大腿静脈血栓症に対して、カテーテル的治療を行う。	I	C
発症早期で症状が強く出血リスクが低い急性腸骨大腿静脈血栓症に対して、カテーテル血栓溶解療法を行う。	IIa	B
発症早期で症状が強い急性腸骨大腿静脈血栓症に対して、カテーテル血栓吸引療法を行う。	IIb	C

急性期の腸骨大腿静脈領域の広範型DVTに対しては、抗凝固療法に加え、カテーテルを用いてより高濃度の血栓溶解薬を血栓に直接投与することを可能としたCDTの有効性が示されている⁶⁰⁶⁻⁶⁰⁹。CDTでは血栓溶解薬の末梢静脈からの全身投与にくらべ、少ない投与量で良好な血栓溶解が得られ、ひいては出血性合併症の発生率を低下させることが期待される。さらに抗凝固療法単独にくらべ、慢性期に発生する静脈弁不全から生じるPTSの発生率を低減することが示唆されている^{610, 611}。したがって近年、とくに腸骨大腿静脈血栓症に対して行う積極的治療法としては、全身投与方法による血栓溶解療法や外科的血栓摘除よりもカテーテル治療が用いられる傾向にある^{4, 612}。しかし、わが国で2009年に行われたサーベイランスでは、カテーテル治療が行われたのは中枢型DVTの22/567人(3.9%)と低率であった²²⁷。血栓溶解療法の効果は治療開始時期および血栓量に影響されることが多く、成績向上のためにはできるだけ早期に治療を開始する必要がある。CDTのよい適応は、腸骨大腿静脈領域のDVT、症状発現から14日未満の急性血栓、良好な身体機能、1年以上の生命予後、出血リスクの低い患者とされる^{3, 613}。とりわけ有痛性青股腫は広範な静脈の血栓性閉塞とうっ血から重篤なチアノーゼをきたし、コンパートメント症候群、静脈性壊死、下肢切断のリスクがあり、カテーテル治療により外科的血栓摘除を行うことなく患肢救済が可能であったとの報告も散見されている⁶¹⁴⁻⁶¹⁶。しかしながら、CDTのリスク・ベネフィットがいまだ不確かであるという理由から、ACCPガイドライン第10版(2016)では、一部の症例ではCDTによる恩恵が得られる可能性はあるとしながらも、CDTよりも抗凝固療法単独での治療を提案している³。

わが国でDVTに対して承認されている血栓溶解薬はウロキナーゼのみである。保険承認された使用量は1日6万～24万単位、その後漸減して約7日間使用とされているため、欧米での使用量にくらべてかなり限定されている。本来、血栓量に見合った血栓溶解薬の使用量が必要であり、腸骨大腿静脈血栓症に対するCDTにおいて、低用量のウロキナーゼ(24万単位/日)では、十分な血栓溶解を得ることは容易ではない。満足のいく血栓溶解を得るためには、さらに高用量のウロキナーゼの注入が必要である。ウロキナーゼはフィブリンに対する特異性が乏しいことや、わが国で承認されている使用量が低用量であることから、全身投与よりもCDTのほうが好ましい⁴⁶⁰。CDTには、カテーテルを通して血栓溶解薬を持続的に投与するinfusion法と、特殊なカテーテルを用いてカテーテル側孔から血栓溶解薬を間欠的に勢いよく投与することで血栓の脆弱化や破碎を同時に期待するpulse-spray法とがある。CDTでは血栓の

伸展防止および再発予防のために未分画ヘパリンによる抗凝固療法が併用され、経口可能となればワルファリンあるいはDOAC内服に切り替え、その後血栓を生じたりリスクに応じて抗凝固療法を継続する。CDT施行時の血栓遊離に伴う急性PTEの予防目的での下大静脈フィルター併用の必要性については意見が分かれている^{606, 617-619}。使用する場合には非永久留置型フィルターを用い、血栓遊離のリスクが低下し次第、抜去回収を試みる。CDTの合併症として、カテーテル挿入部位からの出血、血腫形成、血尿、消化管出血、脳出血などがある^{607, 608, 620}。

腸骨大腿静脈DVTに対してCDTと従来の抗凝固療法とを比較したRCTであるCaVenT試験が行われ、CDT群は抗凝固療法単独群に比較して6ヵ月後の開存率(65.9% vs 47.4%, $P=0.012$)と24ヵ月後のPTS発生率(41.1% vs 55.6%, $P=0.047$)がともに有意にすぐれ⁶¹⁰、さらに5年後のPTS発生率はさらに差が大きくなっていた(42.5% vs 70.8%, $P<0.0001$)⁶¹¹。CDT 90人中、出血性合併症は20人で、3人が重篤、5人が臨床的に有意な出血であったが、CDTに関連した死亡、急性PTE、脳出血はなかった。

その他のカテーテル治療として、血栓溶解療法を使用せず、カテーテルで血栓を破碎吸引する経皮的機械的血栓除去術(percutaneous mechanical thrombectomy; PMT)や、CDTとPMTを組み合わせた薬物機械的カテーテル血栓溶解療法(pharmacomechanical CDT; PCDT)といった方法がある。PCDTの具体的な方法としては、血栓除去用カテーテルを用いてまず血栓除去を可能なかぎり行い、その後にカテーテルを交換してCDTを行う方法⁶²¹や、血栓の近位側と遠位側でバルーンを拡張し血栓溶解薬を注入後、回転するカテーテルにて血栓を破碎して吸引するTrellis®(わが国では未承認)⁶²²がある。

有症候性中枢型DVTを対象に、Trellisも含めたさまざまなカテーテル治療を行った群と抗凝固療法単独群を比較したRCTであるTORPEDO試験では、6ヵ月後のVTE再発率は3.4% vs 27.2% ($P<0.001$)、平均30.0ヵ月後のPTS発症率は6.8% vs 29.6% ($P<0.001$)と、いずれもカテーテル治療群が優れていた⁶²³。

さらに、超音波を照射して血栓溶解効果を高める特殊なデバイス(EKOS、わが国では未承認⁶²⁴)の有効性や安全性が検討されている^{623, 625}。CDTでの血栓溶解後に残存する腸骨静脈圧迫症候群などの静脈狭窄病変に対しては、バルーンカテーテルや金属ステント(わが国では未承認)を用いて狭窄病変を拡張し静脈流出路を確保することにより、静脈うっ滞に伴う血栓再発を予防し、さらに成績向上につながるものと考えられている^{626, 627}。

カテーテル治療による腸骨大腿静脈血流再開を伴う

50%以上の血栓消失が得られた場合を成功とすると、成功率は91%、1～3ヵ月以内の治療部位の早期再開塞率は9%、合併症として大出血2.8%、有症候性PTE 0.5%、主要な合併症3.9%と報告されている⁶²⁸⁾。

3.5

外科的血栓摘除術 (表36)

表 36 DVT の外科的血栓摘除術に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
動脈虚血を伴う重症急性腸骨大腿静脈血栓症に対して外科的血栓摘除を行う。	IIb	B

抗凝固療法はDVTの進展・再発やPTE合併の予防に有効であるが、早期症状がコントロールできない場合や、PTSが残存することがありうる。PTS防止には、末梢の静脈弁（とくに膝窩静脈弁）の機能を保つことが重要である。早期の血栓溶解や血栓摘除により、静脈弁不全に続発するPTSを防止できる。末梢静脈弁不全の発症においては中枢静脈閉塞の有無が重要であり、中枢静脈閉塞が存在すると、初期に病変のなかった末梢静脈のうち20～50%が2年以内に弁不全になる⁶²⁹⁾。しかも、残存閉塞と弁不全の両方が存在すると、PTSが重症化する。

急性腸骨大腿静脈血栓症の早期血栓摘除法には、CDT、PMTと外科的血栓摘除がある。近年、血管外科領域ではカテーテルインターベンションが発達し、わが国ではCDTやPMTが外科的血栓摘除より主流になりつつある。外科的血栓摘除とカテーテルインターベンションの選択は、治療を行う施設の設備と経験によって判断するが、カテーテルアクセスができない、血栓溶解が不成功・不十分、あるいは抗凝固療法が禁忌（妊婦、術後患者、外傷患者など）の場合には外科的血栓摘除の適応となる。

早期血栓摘除は、生命予後1年以上が期待できる患者において、中枢型で腫脹の強い場合、あるいは有痛性青股腫を合併した場合に早期合併症を軽減することができ、有用である。非常にまれな合併症である静脈性壊死を防止することができる。併存疾患があり、非活動性で生命予後の長くない患者は抗凝固療法で治療する。静脈性壊死のリスクがあれば血栓摘除のメリットはあるが、それ以外の場合にはPTSは大きな問題とならない。

外科的血栓摘除は、術中のPTE予防目的で呼気終末圧が10cmH₂Oになるよう、通常全身麻酔で行われる。鼠径部を切開し、大腿静脈の大伏在静脈流入部を露出する。総

大腿静脈を切開し、静脈用フォガティ®血栓摘除カテーテルで総・外腸骨静脈の血栓を摘出する。外腸骨静脈の弁が保たれていると逆流はない。総腸骨静脈が閉塞していても内腸骨静脈に血栓がなければ逆流があり、血栓残存の有無は判断できないため、必ず術中静脈造影で残存血栓の有無を検索する^{239a)}。末梢側は静脈弁を傷つけないよう、足部から大腿まで用手的にミルキングしたり、エスマルヒ駆血帯を巻くことで順行性に血栓を摘出する。静脈切開部を縫合閉鎖するが、大伏在静脈やその分枝を浅大腿動脈に吻合して動静脈瘻を作製したほうが静脈の開存性がよいとの意見もある。

血栓が下腿から上行して形成された腸骨大腿静脈血栓症では、大腿静脈の血栓は古く、静脈壁に癒着して再開通の可能性は少ない。静脈造影で腸骨静脈圧迫が認められる場合は、術中バルーン拡張やステント留置を検討する⁶³⁰⁾。しかし、わが国では静脈ステント留置は保険上認められていない。有痛性青股腫の場合は下腿筋膜切開を行い、コンパートメントを減圧して循環を改善する。下大静脈まで血栓が伸展している場合は、下大静脈フィルター留置を検討する。

ヘパリンは術後早期から投与し、ワルファリンまたはDOACを術翌日から開始し、3～6ヵ月続ける。術翌日から弾性ストッキングを着用して歩行させ、動静脈瘻を併設した場合は6週後に閉鎖する。一時的動静脈瘻は腸骨静脈の血流を増加させ、早期再血栓を予防し、すぐに再血栓化した場合には側副血行の発達を促す目的がある。麻酔、モニタリング、術後管理などの進歩により、現在の外科的血栓摘除の死亡率は1%未満である⁶³¹⁾。PTEによる死亡を避けるため、術前にCTで下大静脈内血栓の有無や血栓の中核端の状態を確認することが重要である。

腸骨静脈の早期再血栓率はさまざまで、一時的動静脈瘻を作製しない場合18～34%、動静脈瘻を作製した場合は12%と報告されている⁶³²⁾。早期再血栓を避けるために、以下のことが重要である。発症後7日以上経過した患者はできるだけ手術しない⁶³³⁾。フォガティカテーテルで総・外腸骨静脈の血栓を除去するが、内腸骨静脈にも注意を払う。術中静脈造影で血栓遺残がないか確認する。有痛性青股腫では減圧目的で下腿筋膜切開を早期に施行する。一時的動静脈瘻を作製する。弾性ストッキングを着用して早期に歩行する。注意深くモニターして術後抗凝固療法を行う。

動静脈瘻作製を伴う血栓摘除後の2年以上の腸骨静脈開存率は82%⁶³³⁾、大腿膝窩静脈弁機能保全率は60%である⁶³⁴⁾。外科手術（動静脈瘻付加血栓摘除）と保存療法（抗凝固療法）を比較したRCTでは、6ヵ月後の無症状患者は外科手術群42%、保存療法群7%であり、5年後に外科手

術群の37%が無症状であったが、保存療法群は18%であった。静脈造影による6ヵ月後の腸骨静脈開存率は外科手術群76%、保存療法群35%、5年後はそれぞれ77%、30%、10年後は77%、47%、下行性静脈造影評価による6ヵ月後の大腿膝窩静脈弁機能保全率は外科手術群52%、保存治療群26%であり、いずれも外科手術群が有意に優れている。

た⁶³⁵⁻⁶³⁷。しかしこれらの研究は古く、対象症例数は少なくバイアスがあり、エビデンスレベルは高くない。わが国において施行される外科的血栓摘除術はNational Clinical Database (NCD)によると2011年68件、12年71件、13年68件であった⁶³⁸。

V. 肺血栓塞栓症 / 深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) の予防

1. はじめに (表37)

表 37 PTE/DVT (VTE) の予防に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
すべてのリスクの患者に対して早期離床および積極的な運動を行う。	I	C
中リスク患者に対して弾性ストッキングを着用させる。	IIa	A
中リスク患者に対して間欠的空気圧迫法を行う。	IIa	A
高リスク患者に対して間欠的空気圧迫法あるいは抗凝固療法を行う。	IIa	A
最高リスク患者に対して「薬物予防法と間欠的空気圧迫法の併用」および「薬物予防法と弾性ストッキングの併用」を行う。また出血リスクの高い患者に対して間欠的空気圧迫法を行う。	IIa	A

静脈血栓塞栓症 (VTE) は、手術後や出産後、あるいは急性内科疾患での入院中などに多く発症し、ときに不幸な転帰をとることから、その発症予防が非常に重要となる。わが国の肺血栓塞栓症 (PTE) が発症した場合の院内死亡率は14%と報告されているが³¹⁾、死亡例の40%以上が発症1時間以内の突然死であるとされる¹²⁰⁾。したがって、臨

床診断率の向上だけでは予後の改善は達成できず、本症の発症予防が不可欠となる。また、発症予防は費用対効果にも優れることが示されている⁶³⁹⁻⁶⁴³⁾。このため、欧米では豊富なエビデンスに基づいて、米国胸部医学会 (ACCP) の Consensus Conference on Antithrombotic Therapy^{234, 474, 644)} や International Union of Angiology (IUA) が中心となるコンセンサスステートメント⁴⁷⁵⁾ など、いくつかの予防ガイドラインが公開されている。2012年のACCPのガイドライン^{234, 474, 644)} では、患者にとって重要な因子、すなわち致死性VTE、症候性VTEならびに大出血をエビデンスの評価として取り入れ、これまで評価項目の1つでほとんどの薬物の治験の評価項目でもあった無症候性深部静脈血栓症 (DVT) は取り入れていないことが大きな変更点である。予防的抗凝固薬の投与についても、各薬物の推奨レベルを下げ、出血リスクとの兼ね合いで投与の可否を決定し、理学的予防を推奨に採用した。一方、IUAのコンセンサスステートメントでは、無症候性DVT (中枢型) の評価の意義はあるとしている。

日本人と欧米人との間のVTEの発症率の差は明らかでなく、また、承認薬物が欧米と異なることより、わが国独自の予防ガイドラインが必要となっている。わが国における予防に関するエビデンスはいまだきわめて乏しいが、2004年に「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」(以下、「予防ガイドライン」) が発刊された⁴⁷³⁾。それにより、同年の診療報酬改定において「肺血栓塞栓症予防管理料」が保険収載され、わが国の臨床現場におけるVTE予防への取り組みは著しく向上した。**図16**^{41, 645)}にわが国の周術期PTE発症率の経年的変化を示

す。2004年のガイドライン発刊と予防管理料の保険収載により理学的予防を中心に普及し、発症率は有意に低下した。2006年以降の発症率は横ばいとなっているものの、死亡率は低下してきている^{41, 645)}。2002～2011年の症候性PTE発症率は手術例1万人当たり3.1人(0.031%)、致死性PTE 0.6人(0.006%)と報告されている^{41, 645)}。近年、わが国のエビデンスも徐々に蓄積されているが、「予防ガイドライン」の改訂はなされていない。しかし、「産婦人科診療ガイドライン産科編2017」^{646, 647)}、「脳卒中治療ガイドライン2015」⁶⁴⁸⁾にVTE予防に関する記載があり、日本整形外科学会の「症候性静脈血栓塞栓症予防ガイドライン」が2017年5月に発刊された⁶⁴⁹⁾。さらに、2017年8月に医療事故調査・支援センター、日本医療安全調査機構が「急性肺血栓塞栓症に係る死亡事例の分析」を「医療事故の再発防止に向けた提言第2号」(以下、提言)として公表した⁶⁵⁰⁾。本提言は、PTEにて死亡したと確定診断された8人を詳細に検討し、6つの提言を行っている(表38)⁶⁵⁰⁾。PTEのリスクの認識、患者教育、DVTの早期発見、PTE発症時の早期診断・治療、院内体制整備からなる。

したがって、本項では基本的に2004年のわが国の「予防ガイドライン」、改訂されたACCPガイドライン第9版(2012)⁶⁴⁴⁾を解説し、産婦人科、脳卒中、整形外科領域においてはそれらのガイドラインのVTE予防に関する解説、日本医療安全調査機構の提言、および腹部外科領域におけるわが国の腹腔鏡手術に関するエビデンスを追記する。

2.

VTEのリスクレベルの評価法と対応する予防法

一般外科における予防の対象はおもに入院患者とし、VTEの一次予防を目的とした。わが国におけるこれまでのVTEのリスクレベルは、ACCP予防ガイドラインに準拠して、一般外科手術(非整形外科)患者のリスクレベルを低

(人/1万手術症例)

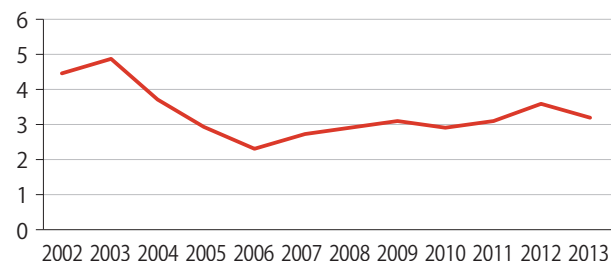


図16 周術期PTE発症率の経年的変化

(Kuroiwa M, et al. 2015⁴¹⁾, 黒岩政之. 2016⁶⁴⁵⁾より改変)

リスク、中リスク、高リスク、最高リスクの4段階に分類し(表39)、それぞれのリスクレベルに対応して予防方法を決定した(表40)。対応する予防法は、エビデンスに乏しいわが国の現状に鑑み、出血性合併症発症率が明らかでない抗凝固療法による薬物的予防法よりは、理学的予防法の比重を高めた推奨とした。わが国でも理学療法の普及に伴いPTE発症率が減少しており、また、もとなるACCPガイドラインでも薬物療法から理学療法により重きを置くように改訂されている。最高リスクでは抗凝固療法を推奨するが、出血のリスクが高い場合には理学的予防法のみでの施行も考慮する。おのおのの手術や疾患のリスクレベルは、付加的な危険因子(表41)を加味して総合的に評価する。付加リスク、治療内容や病態によっては1ランク上位の予防の実施を考慮してもよい。医療機関により扱う症例が異なっており、当然VTEリスクと出血リスクも医療機関ごと

表38 医療事故の再発防止に向けた提言

医療事故の再発防止に向けた提言(第2号)

急性PTEに係る死亡事例の分析 第1報

リスクの把握と疾患の認識	
提言1	入院患者の急性PTEの発症リスクを把握し、急性PTEは“急激に発症し、生命を左右する疾患で、特異的な早期症状に乏しく早期診断が難しい疾患”であることを常に認識する。
予防	
提言2	＜患者参加による予防＞ 医療従事者と患者はリスクを共有する。患者が主体的に予防法を実施できるように、また急性PTE、DVTを疑う症状が出現したときには医療従事者へ伝えるように指導する。
提言3	＜DVTの把握＞ 急性PTEの塞栓源の多くは下肢、骨盤内静脈の血栓である。DVTの臨床症状が疑われた場合、下肢静脈超音波検査などを実施し、血栓を確認する。
早期発見・早期診断	
提言4	明らかな原因が不明の呼吸困難、胸痛、頻脈、頻呼吸、血圧低下などを認めた場合、急性PTEの可能性を疑い、造影CTなどの実施を検討し早期診断につなげる。
初期治療	
提言5	急性PTEが強く疑われる状況、あるいは診断が確定した場合、直ちに抗凝固療法(ヘパリン単回静脈内投与)を検討する。
院内体制の整備	
提言6	急性PTEのリスク評価、予防、診断、治療に関して、医療安全の一環として院内で相談できる組織(担当チーム・担当者)を整備する。必要があれば院外への相談や転院などができるような連携体制を構築する。

(日本医療安全調査機構. 2017⁶⁵⁰⁾より)

表 39 各領域の VTE のリスクの階層化

リスクレベル	一般外科・泌尿器科・婦人科手術
低リスク	60歳未満の非大手術 40歳未満の大手術
中リスク	60歳以上、あるいは危険因子のある非大手術 40歳以上、あるいは危険因子がある大手術
高リスク	40歳以上の癌の大手術
最高リスク	VTEの既往あるいは血栓性素因のある大手術

総合的なリスクレベルは、予防の対象となる処置や疾患のリスクに、付加的な危険因子を加味して決定される。付加的な危険因子（表41）を持つ場合にはリスクレベルを1段階上げることが考慮される。大手術の厳密な定義はないが、すべての腹部手術あるいはその他の45分以上要する手術を大手術の基本とし、麻酔法、出血量、輸血量、手術時間などを参考として総合的に評価する。

表 40 一般外科・泌尿器科・婦人科手術（非整形外科）患者における VTE のリスクと推奨される予防法

リスクレベル	推奨される予防法
低リスク	早期離床および積極的な運動
中リスク	早期離床および積極的な運動 弾性ストッキングあるいはIPC
高リスク	早期離床および積極的な運動 IPCあるいは抗凝固療法 ^{*,†}
最高リスク	早期離床および積極的な運動（抗凝固療法 [*] とIPCの併用）あるいは（抗凝固療法 ^{*,†} と弾性ストッキングの併用）

^{*}：腹部手術施行患者では、エノキサパリン、フォンダパリナクス、あるいは低用量末分画ヘパリンを使用。予防の必要なすべての高リスク以上の患者で利用できる抗凝固薬は低用量末分画ヘパリン。最高リスクにおいては、低用量末分画ヘパリンとIPCあるいは弾性ストッキングとの併用、必要ならば、用量調節末分画ヘパリン（単独）、用量調節フルファリン（単独）を選択する。

エノキサパリン使用法：2,000単位を1日2回皮下注（腎機能低下例では2,000単位1日1回投与を考慮）、術後24～36時間経過後出血がないことを確認してから投与開始（参考：わが国では15日間以上投与した場合の有効性・安全性は検討されていない）。低体重の患者では相対的に血中濃度が上昇し出血のリスクがあるので、慎重投与が必要である。

フォンダパリナクス使用法：2.5 mg（腎機能低下例は1.5 mg）を1日1回皮下注、術後24時間経過後出血がないことを確認してから投与開始（参考：わが国では腹部手術では9日間以上投与した場合の有効性・安全性は検討されていない）。体重40 kg未満、低体重の患者では出血のリスクが増大する恐れがあるため、慎重投与が必要である。

[†]：出血リスクが高い場合は、抗凝固薬の使用は慎重に検討しIPCや弾性ストッキングなどの理学的予防を行う

に異なる。したがって画一的に予防するのではなく、それぞれの医療機関で扱う疾患や患者の状態に合わせ対応することを推奨する。予防投薬における出血リスクの予測は

表 41 VTE の付加的な危険因子の強度

危険因子の強度	危険因子
弱い	肥満 エストロゲン治療 下肢静脈瘤
中等度	高齢 長期臥床 うっ血性心不全 呼吸不全 悪性疾患 中心静脈カテーテル留置 癌化学療法 重症感染症
強い	VTEの既往 血栓性素因 下肢麻痺 ギプスによる下肢固定

血栓性素因：アンチトロンピン欠乏症、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、抗リン脂質抗体症候群など

定まったものがないが、ACCPガイドライン⁶⁴⁴⁾の中にVTE予防時の大出血の危険因子のリストが記載されているので、これを参考に出血リスクを考慮するのもよい。

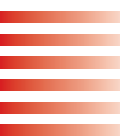
3. VTEの予防方法

3.1 早期歩行および積極的な運動

早期歩行および積極的な運動はVTEの予防の基本である。歩行は下肢を積極的に動かすことにより下腿のポンプ機能を活性化させ、下肢への静脈うっ滞を減少させる⁶⁵¹⁾。早期離床が困難な患者では、下肢の挙上やマッサージ、自動的および他動的な足関節運動を実施する⁶⁵²⁻⁶⁵⁴⁾。これらは害がなく、費用も生じないことから、禁忌のない場合を除いて全例に施行することを推奨する。

3.2 弾性ストッキング

下肢を圧迫して静脈の総断面積を減少させることにより静脈の血流速度を増加させ、下肢への静脈うっ滞を減少させる^{655, 656)}。他の予防法と比較して出血などの合併症がなく、簡易で、値段も比較的安いという利点がある。中リスクの患者ではVTEの有意な予防効果を認める一方、高リ



スク以上では単独使用での効果は弱い⁶⁵⁷⁾。弾性ストッキングの多くのエビデンスは古く、無症候性VTEを評価基準とする研究が多いことから、ACCPガイドラインでは推奨レベルが低くなっているが、わが国で2004年に早期離床、弾性ストッキングを中心とする予防が開始されてから周術期PTEがほぼ半減した。出血リスクがなく有害事象が軽症、安価、装着により患者、医療関係者にVTEリスクを認知させる効果があることから、手術予定患者では、術前、術中、術後を通して、リスクが続く限り終日装着する。しかし認知覚機能、自動運動能が落ちている脳卒中急性期患者において弾性ストッキング装着によりDVTの発生率は変わらず皮膚合併症が4倍に増加したとの報告もあり、また、わが国での医療機器関連圧迫創傷（いわゆる褥瘡）の発生率の高い原因になっていることから、弾性ストッキング装着中には皮膚障害、および虚血性の壊死に十分注意をする⁶⁵⁸⁻⁶⁶⁰⁾。とくに末梢動脈の閉塞性疾患を合併する場合、急性の炎症を合併している場合、DVTの急性期、糖尿病を合併している場合は、後述の間欠的空気圧迫法（intermittent pneumatic compression; IPC）も同様に、その適応を十分に検討する^{660, 661)}。

3.3

間欠的空気圧迫法

下肢に巻いたカフに機器を用いて空気を間欠的に送入して下肢を圧迫マッサージし、弾性ストッキングと同様に下肢静脈うっ滞を減少させる。高リスクでも有意にVTEの発生率を低下させ、とくに出血のリスクが高い場合に有用となる^{662, 663)}。原則として手術前、あるいは手術中より装着を開始し、少なくとも十分な歩行が可能となるまで施行する。やむを得ず手術後から装着する場合などで、使用開始時にDVTの存在を否定できない場合には、十分なインフォームド・コンセントを取得して使用し、PTEの発生に注意を払う⁶⁶⁴⁾。安静臥床中は終日装着し、離床してからも十分な歩行が可能となるまでは、臥床時には装着を続ける。ACCPガイドラインでは、日常生活動作（ADL）を障害しないようにポータブル装置が推奨されている⁶⁴⁴⁾。最近のIPCなし、弾性ストッキング、薬物的予防法と比較したメタ解析の結果では、IPCはIPCなしに比して有意にPTE、DVTを減少させた。弾性ストッキングとの比較では、IPCはPTEを減少させないが、DVTを有意に減少させた⁶⁶⁵⁾。薬物予防法に比してIPCでは、PTE、DVT発症、死亡リスクには差がないものの、出血リスクを減少させた。また薬物治療との併用でさらにPTE、DVTを減少させた。他の研究でも薬物予防とIPCを併用することで、それぞれの

単独使用より有効なDVT予防が可能になると報告されている⁶⁶⁶⁾。IPCはVTEの予防において有用性を指摘する論文が多い。近年欧米の報告によると、脳卒中急性期では麻痺などで下肢の運動が十分行えない場合も一定の効果が望めるため、IPCの使用が見直されている⁶⁶⁷⁾。同試験では体を自由に動かせない脳卒中患者を対象に行われ、IPCを行った群と行わなかった群にランダム化したうえで、30日以内のスクリーニング超音波検査で認められた中枢型DVTまたは症候性の中枢型DVTの発症率で比較した。IPCを行った群は8.5%、行わなかった群は12.1%（オッズ比0.65）とIPCを行った群で中枢型DVTは有意に少なかった。症候性の中枢型DVTではIPCを行った群は2.7%、行わなかった群は3.4%とオッズ比0.70であったが、有意差はなかった。麻痺を伴う脳卒中領域では積極的な使用が推奨されるが、麻痺が継続し長期間となった際の明らかな有用性は示されていない。

以上のことから、ACCガイドラインではIPC単独使用はVTEの高リスク患者であっても出血リスクがある外科、整形外科術後に推奨を得ている^{234, 644)}。

3.4

低用量未分画ヘパリン

8時間もしくは12時間ごとに未分画ヘパリン5,000単位を皮下注射する方法である。通常は活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）を延長させないように使用する。また、未分画ヘパリンはその効能に低分子ヘパリンのような制限はなく、時期と基礎疾患を問わず予防目的で 사용할ことができる。高リスクでは単独でも有効であるが、最高リスクでは理学的予防法と併用して使用する^{668, 669)}。少なくとも十分な歩行が可能となるまで続ける。血栓形成のリスクが継続し長期予防が必要な場合には、ワルファリンに切り替えることを考慮する。施行開始時期はリスクによって異なる。モニタリングを必要とせず、簡便で安く安全な方法だが、出血のリスクを十分評価して使用する。とくに脊椎麻酔や硬膜外麻酔の前後では、出血のリスクを十分に評価した後その施行を決定する。脊椎麻酔や硬膜外麻酔患者に未分画ヘパリン2,500単位を12時間ごとに皮下注射し、出血性合併症の発生を認めずVTEの予防が可能であったとする報告もある⁶⁷⁰⁾。

3.5

用量調節未分画ヘパリン

APTTを基準値上限に調節し、効果をより確実にする方

法である。最初に約3,500単位の未分画ヘパリンを皮下注射し、投与4時間後のAPTTが目標値となるように、8時間ごとに未分画ヘパリンを前回投与量±500単位で皮下注射する。煩雑な方法ではあるが、最高リスクでは単独使用でも効果がある⁶⁷¹⁾。ただし、出血性合併症には十分注意して使用する必要がある。なお、5日以上使用するときはヘパリン起因性血小板減少症の発症率が上昇するため、長期間使用する場合は血小板数の変化に注意して使用する(低用量未分画ヘパリンも同様)。

3.6

用量調節ワルファリン

ワルファリンを経口投与し、プロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)が目標値となるように調節する方法である。ワルファリン内服開始から効果の発現までに3～5日間を要するため、術前から投与を開始したり、投与開始初期には他の予防法を併用したりする。欧米ではPT-INR 2.0～3.0が推奨されているが、わが国の現状からはPT-INR 1.5～2.5が妥当と考えられる。モニタリングを必要とする欠点はあるが、最高リスクにも単独で効果があり、安価で経口薬という利点を有する⁶⁷²⁾。

3.7

低分子ヘパリンおよびXa阻害薬

治療の項で述べたように、低分子ヘパリンやフォンダパリヌクス、エドキサバンなどの新しい抗凝固薬は、作用に個人差が少なく1日1～2回の皮下投与あるいは経口投与ですみ、双方ともモニタリングの必要がないため簡便に使用可能である。また、HITなどの血小板減少、肝酵素の逸脱といった副作用の発生率も低いため、欧米では低分子ヘパリンはVTE治療・予防薬の中心となっている。わが国において、VTEの予防薬としてのXa阻害薬は、皮下注射製剤のフォンダパリヌクスと経口薬のエドキサバンが承認されている。フォンダパリヌクスはVTEの初期治療にも使用が認められている。

膝関節置換術でのメタ解析の結果によると、ワルファリンに比して低分子ヘパリンは、無症候性DVTの相対リスクが0.68と有意に低いことが示されている⁴⁷³⁾。わが国においては、低分子ヘパリンのエノキサパリンが、股関節全置換術(THA)後、膝関節全置換術(TKA)後、股関節骨折手術(HFS)後、ならびにVTEのリスクの高い腹部手術の術後での使用を保険適用としている。臨床試験の結果では20 mg(2,000単位)を1日2回投与した場合、TKA後の無

症候性DVTは60.8%から29.8%に低下したが、出血性合併症発症率に統計学的に有意な増加はなかった⁶⁷³⁾。一方、非経口Xa阻害薬としてはフォンダパリヌクスが、VTEリスクの高い下肢整形外科手術後ならびに腹部手術後での使用に保険適用されている。臨床試験の結果では2.5mgを1日1回投与した場合、TKA後の無症候性DVTは出血発生率を上昇させずに65.3%から16.2%へと著しく低下した⁶⁷⁴⁾。また、整形外科領域のみであるが、Xa阻害薬のエドキサバンはTKA後、THA後、HFS後のVTE予防に保険適用されている。臨床試験結果では30 mgを1日1回経口投与した場合、TKA術後の無症候性DVTは出血性合併症発症率を上昇させずに48.3%から12.5%へ低下した⁶⁷⁵⁾。投与方法は手術後12時間を経過し、出血がないことを確認してから1日1回30 mgを11～14日間経口投与する。本剤を15日間以上投与した場合の有効性および安全性は検討されていない。なお、高度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス:Ccr<30 mL/分)患者では禁忌とされ、中等度(30≤Ccr<50 mL/分)の例では個々の患者のVTEのリスクおよび出血リスクを評価したうえで、15 mg 1日1回に減量することを考慮する。体重40 kg未満、高齢者においては出血のリスクが増加する可能性があるため慎重な投与を考慮する。また、エドキサバンはP糖蛋白阻害作用を有する薬物との相互作用によりバイオアベイラビリティが上昇し、出血リスクを増大させる可能性があるため、減量を考慮する。

近年、腹腔鏡手術が増加しているが、わが国ではまだ十分なエビデンスは報告されていない。Sakonらは、一般外科における腹腔鏡手術での症候性PTE発症率は0.62%で、一般外科の全体の発症率である0.33%の約2倍であったと報告している⁶⁷⁶⁾。わが国における消化管癌の報告では、無症候性VTE発症率は18.4%との報告もあるが⁶⁷⁷⁾、最近では一般的な開腹手術にくらべてVTE発症率は低いとの報告が多い⁶⁷⁸⁻⁶⁸⁰⁾。腹腔鏡手術におけるVTE発症増加の原因としては気腹による下肢静脈うっ滞、低下の原因としては低侵襲による凝固活性化の抑制や術後早期の活動性の上昇が考えられる。

Hataらは、大腸癌症例におけるフォンダパリヌクスによるVTE予防の出血危険因子を検討し、男性・術前血小板15万/μL未満・術中出血50 mL未満を危険因子として報告している⁶⁸¹⁾。さらに腹腔鏡症例と開腹症例での比較検討で、前者では男性・術前血小板15万/μL未満・術中出血25 mL未満が、後者では術前血小板数15万/μL未満のみが出血の危険因子となり、手術法の違いにより出血リスクが異なる可能性が示唆されている⁶⁸²⁾。

3.8

その他の予防法

米国整形外科学会の人工関節手術に対する予防ガイドラインやACCPガイドラインにはアスピリンがVTE予防に取り上げられているが、米国ではいまだアスピリンのVTE予防に対する保険適用（FDA）はなく、わが国においても同様に保険適用はない。その他、デキストランのVTEに対する予防効果は高くはなく、長期使用すると循環過負荷をきたすことがある。これらの理由により、本ガイドラインではVTE予防への使用を積極的には推奨しない。

4.

各領域における予防法の選択

わが国における一般外科・泌尿器科・婦人科疾患におけるVTEのリスクは、現在までのわが国での報告を総合すると表39のごとくとなる。これらの基本的なリスクレベルに表41のような個々の症例の付加的な危険因子や合併症のリスクを加味して、最終的な予防方法を決定する。推奨予防法は表40に示した。以下におおのの領域での補足事項を付記する。産科領域では「産婦人科診療ガイドライン」^{646, 647)}、整形外科領域では日本整形外科学会「症候性静脈血栓塞栓症予防ガイドライン」⁶⁴⁸⁾、脳卒中領域では「脳卒中治療ガイドライン」⁶⁴⁹⁾を参考とした。

4.1

一般外科手術

一般外科周術期におけるVTEに対する予防のためには、手術の大きさ、年齢、強い危険因子（癌、VTEの既往、血栓性素因）の有無、その他の付加的な危険因子などをもとに、総合的にリスクレベルを決定する。

大手術の厳密な定義はないが、すべての腹部手術あるいはその他の45分以上要する手術を基本とし、麻酔法、出血量、輸血量、手術時間などを参考として総合的に評価する⁴⁷⁵⁾。

抗凝固薬の使用の必要性、開始時期は、個々の症例の状況により裁量の範囲が広い。手術前日の夕方、手術開始後、あるいは手術終了後から開始する場合があるが、VTEのリスクと出血のリスクを勘案して決定する。

4.2

泌尿器科手術

原則としては、一般外科手術のリスク分類および予防法に準ずる。

経尿道的手術は低リスク、癌以外の疾患に対する骨盤手術は中リスク、前立腺全摘術や膀胱全摘術は高リスクとする。腎手術などの腹部泌尿器科手術では、骨盤泌尿器科手術に準じた予防法を選択する。

大手術の厳密な定義はないが、一般外科手術と同様に、すべての腹部、骨盤部の手術、あるいは45分以上の腹部以外（陰囊、陰茎など）の手術（経尿道的手術を含む）を基準として、麻酔法、出血量、輸血量、手術時間などを参考にして総合的に評価する。

4.3

婦人科手術

原則としては、一般外科手術のリスク分類および予防法に準ずるが、婦人科悪性腫瘍では術前にVTEの合併率が高いと報告されており⁶⁸³⁾、手術を行う際には注意が必要である。術前に下肢浮腫や腫脹などのDVTを疑う所見や、呼吸困難や胸痛などのPTEを疑う所見があれば臨床的疾患可能性などにしたが、必要に応じてDダイマーを測定し、静脈超音波検査と造影CTなどの画像検査を行う。卵巣癌におけるDダイマーのカットオフ値はKawaguchiらによると1.5 μ g/mLで、感度と特異度はそれぞれ100%、61.6%と報告されている⁶⁸⁴⁾。卵巣癌などの婦人科腫瘍で術前に治療を要するVTEを診断した場合は、予防ガイドラインの対応範囲を超える（二次予防）可能性があるため、VTE治療を短期間優先して行い、治療不能な場合は重症化防止策の必要性を検討することが望ましい。

良性疾患手術（開腹、経膈、腹腔鏡）、悪性疾患でも良性疾患に準じる手術、ホルモン療法中患者は中リスク、骨盤内悪性腫瘍根治術は高リスクとする。

経口避妊薬服用者は非服用者に比べVTE発症のリスクが高いため、低用量経口避妊薬の添付文書では、手術前4週以内の投与は禁忌となっている。したがって、手術予定患者では術前4週前から投与を中止するが、経口避妊薬服用者が緊急手術をせざるを得ない場合は、リスクレベルを1段階上げたVTE予防を行うことを考慮する。

4.4

産科

妊娠初期にVTEのリスク因子を評価し、妊娠中の予防法について検討する。そして、妊娠中に新たなリスク因子が生じた場合は予防法を再検討する。予防の基本は理学的予防法であるが、VTEの既往もしくは血栓性素因を保有する妊婦、複数のリスク因子を有する妊婦、さらには妊娠中に手術をする場合は、出血リスクを評価した上で予防的抗凝固療法を適宜行う。合併症その他で長期にわたり安静臥床する妊婦に対しては、ベッド上での下肢の運動を積極的に勧めるが、絶対安静で極力運動を制限せざるを得ない場合は弾性ストッキング着用あるいはIPCを行うことも勧める。

長期安静臥床後に帝王切開を行う場合には、術前にDVTの有無を評価することを考慮する。

妊娠中のVTEのリスク分類を表42⁶⁴⁶⁾に示す。

第1群に該当する症例に対しては妊娠期間中または分娩後に予防的抗凝固療法を行う。未分画ヘパリン5,000単位皮下注射を1日2回行うが、妊娠期間中はヘパリンカルシウムによる在宅ヘパリン自己注射も可能である。分娩に際しては、陣痛が発来したらいったん未分画ヘパリンを中止し、分娩後止血を確認後できるだけ早期に未分画ヘパリンを再開する。

第2群、3群に該当する症例は妊娠中（あるいは一時期）の予防的抗凝固療法を検討する。

第2群に該当する症例の妊娠期間中の手術後には予防的抗凝固療法を行う。高リスクと判断される場合は、術後予防として未分画ヘパリン以外に、低分子ヘパリンやフォンダパリヌクスも使用可能である。

分娩後のVTEのリスク分類を表43⁶⁴⁷⁾に示す。

第1群に該当する症例は分娩後抗凝固療法あるいは分娩後抗凝固療法とIPCの併用を行う。

第3群に該当する症例は、分娩後抗凝固療法あるいはIPCを検討する。

4.5

整形外科

整形外科学会では2017年5月に「症候性静脈血栓塞栓症予防ガイドライン」を改訂した⁶⁴⁹⁾。これまでのガイドラインとの相違は、予防を受ける患者の利益を最優先させることで、症候性VTEおよび致死性PTEの予防を行うことを目的としている。以下概略を記載するが、このガイド

ラインの中には欧米の疫学と可能な限りわが国の症候性VTEのデータが示されている。本項の記述のみで整形外科手術時のVTEの予防を実施計画するのは無理があり、専門診療科では日本整形外科学会のガイドラインを参照通読し、予防対策を策定していただきたい。

なお、日本医療安全調査機構の「提言」⁶⁵⁰⁾の8人のPTE死亡例のうち3人が大腿骨頸部骨折症例で、高率であった。

表 42 妊娠中の VTE リスク分類

第1群. VTE の高リスク妊婦
- 以下の条件に当てはまる女性は妊娠中の抗凝固療法を行う。 2 回以上の VTE 既往 1 回の VTE 既往、かつ以下のいずれかが当てはまる。 - 血栓性素因*がある。 - 既往 VTE は i) 妊娠中、ii) エストロゲン服用中のいずれかで発症した。 - 既往 VTE は安静・脱水・手術などの一時的なリスク因子がなく発症した。 - 第1度近親者に VTE 既往がある。 - 妊娠成立前より VTE 治療（予防）のための抗凝固療法が行われている。
第2群. VTE の中間リスク妊婦
- 以下の条件に当てはまる女性は妊娠中の抗凝固療法を検討する。 - 以下の条件に当てはまる女性は妊娠中手術後には抗凝固療法を行う。 1 回の VTE 既往があり、それが安静・脱水・手術など一時的リスク因子による。 - VTE 既往がないが以下の条件に当てはまる。 - 血栓性素因*がある。 - 妊娠期間中に以下の疾患（状態）が存在。 心疾患、肺疾患、全身性エリテマトーデス（免疫抑制剤の使用）、悪性腫瘍、炎症性腸疾患、炎症性多発性関節症、四肢麻痺・片麻痺等、ネフローゼ症候群、鎌状赤血球症（日本人にはまれ）
第3群. VTE の低リスク妊婦（リスク因子がない妊娠よりも危険性が高い）
- 以下の因子を3 つ以上有する女性は妊娠中の抗凝固療法を検討する。 - 以下の因子を1 から2 つ有する女性は妊娠中の VTE 発生に留意する。 VTE 既往がないが以下の因子を有する。 35 歳以上、妊娠前 BMI 25kg/m² 以上、喫煙者、第1度近親者に VTE 既往歴、安静臥床、長時間の旅行、脱水、表在性静脈瘤が顕著、全身感染症、妊娠中の手術、卵巣過剰刺激症候群、妊娠悪阻、多胎妊娠、妊娠高血圧腎症

血栓性素因*：先天性素因としてアンチトロンピン、プロテインC、プロテインSの欠損症（もしくは欠乏症）、後天性素因としては抗リン脂質抗体症候群（診断は札幌クライテリア・シドニー改変に準じる）が含まれる。ただし、VTE 既往のない女性を対象としての血栓性素因スクリーニングを行うことに関してはその臨床的有用性に疑義が示されており、妊娠中/産褥期 VTE 予防のための血栓性素因スクリーニング実施の必要性は低い。

（日本産科婦人科学会、日本婦人科医会、2017⁶⁴⁶⁾より）

4.5.1

人工関節置換術（THAおよびTKA）

症候性VTEの発症リスクが高い術式であり、理学的予防法あるいは薬物的予防法のいずれかを実施するか、併用することを推奨する。VTEの既往がある患者には理学的予防法と薬物的予防法の併用を行うことが望ましい。また、出血リスクが高いと判断される患者への薬物的予防法の適応は慎重に検討する。すなわち、VTEリスクと薬物的予防法による出血リスクのバランスを考慮して予防法を選択する。患者には薬物的予防法のメリットとデメリットを説明し、予防法選択についてのインフォームドコンセントを得る。

表 43 分娩後の VTE リスク分類

第 1 群. 分娩後 VTE の高リスク
- 以下の条件に当てはまる女性は分娩後の抗凝固療法あるいは分娩後抗凝固療法と間欠的空気圧迫法との併用を行う - VTE の既往 - 妊娠中に VTE 予防のために抗凝固療法が行われている
第 2 群. 分娩後 VTE の中間リスク
- 以下の条件に当てはまる女性は分娩後の抗凝固療法あるいは間欠的空気圧迫法を行う。 - VTE 既往はないが血栓性素因*があり、第 3 群に示すリスク因子が存在 - 帝王切開分娩で第 3 群に示すリスク因子が 2 つ以上存在 - 帝王切開分娩で VTE 既往はないが血栓性素因*がある - 母体に下記の疾患（状態）が存在 分娩前 BMI 35 kg/m² 以上、心疾患、肺疾患、全身性エリテマトーデス（免疫抑制剤の使用）、悪性腫瘍、炎症性腸疾患、炎症性多発性関節症、四肢麻痺・片麻痺等、ネフローゼ症候群、鎌状赤血球症（日本人には稀）
第 3 群. 分娩後 VTE の低リスク (リスク因子がない妊娠よりも危険性が高い)
- 以下の条件に当てはまる女性は分娩後の抗凝固療法あるいは間欠的空気圧迫法を検討する。 - 帝王切開分娩で下記のリスク因子が 1 つ存在 - VTE 既往はないが血栓性素因*がある - 下記のリスク因子が 2 つ以上存在 35 歳以上、3 回以上経産婦、分娩前 BMI25kg/m² 以上 BMI35kg/m² 未満、喫煙者、分娩前安静臥床、表在性静脈瘤が顕著、全身性感染症、第 1 度近親者に VTE 既往歴、産褥期の外科手術、妊娠高血圧腎症、遷延分娩、分娩時出血多量（輸血を必要とする程度）

表 42 に示すリスク因子を有する女性には下肢の拳上、足関節運動、弾性ストッキング着用などを勧める。ただし、帝王切開を受けるすべての女性では弾性ストッキング着用（あるいは間欠的空気圧迫法）を行い、術後の早期離床を勧める。

血栓性素因*：表 42 の脚注参照

（日本産科婦人科学会、日本婦人科医会、2017⁶⁴⁷⁾より）

4.5.2

膝関節鏡視下手術

手術に際しては症候性VTEについてのインフォームド・コンセントを得る。他の待期的下肢手術と同様に、術後足関節の早期自動運動、早期離床、早期歩行を行う。弾性ストッキングの着用を提案する。通常のVTEリスクの患者には薬物的予防法は行わないことを提案する。VTEの既往など、付加的危険因子がある症例に対しては、出血性合併症のリスクを含め患者とよく相談して薬物的予防法を行うことを提案する。

4.5.3

待機的脊椎・脊髄手術

VTEの発症率の報告は少ないが、実際脊椎手術後に症候性VTEおよび致死性PTEが発症しているため、症候性VTE発症を予防すべく患者管理を行う。症候性VTE予防として、術中より弾性ストッキング装着、またはIPCを行い、術後は積極的な下肢自動運動、早期離床に努める。ただし、感覚障害のある症例では弾性ストッキングやIPCによる皮膚障害が生じる可能性があるため、これらの合併症にも十分注意する。致死性PTEのリスクが著しく高いと判断される症例においては、硬膜外血腫のリスクを受容したうえで抗凝固療法の適応を検討する。

4.5.4

大腿骨近位部骨折手術

股関節骨折の場合、受傷直後からVTE発症のリスクがあるため、術前からVTE予防を行う必要がある。受傷直後から禁忌でなければ弾性ストッキングを装着し、足関節自動運動によるVTE予防を開始する。IPCは受傷後できるだけ早期に開始し、安静期間中は継続する。可能な限り受傷後早期に手術を施行し、術後早期に荷重歩行を開始するのが症候性VTEを予防するうえで望ましい。日本医療安全調査機構の「提言」⁶⁵⁰⁾の8人のPTE死亡例のうち3人が大腿骨頸部骨折症例（術前期間4日、6日、2週間）で、予防策はされていたがIPCは装着されていなかった。予防的抗凝固療法を行う場合には、エドキサバン、エノキサパリン、フォンダパリヌクス、低用量未分画ヘパリン、ワルファリン（用量調節：PT-INR1.5～2.5）（アルファベット順）の使用を考える。また、手術待期期間が長くなる可能性がある場合は、未分画ヘパリンの術前使用を考慮する。出血リスクが高い症例では、IPCによる予防を考慮する。

4.5.5

大腿骨遠位部以下の単独外傷

大腿骨顆上骨折から前足部までの骨折、および靱帯や筋腱断裂などを含む軟部組織損傷は、可能な限りの早期手術、早期離床、早期荷重を行い、可能な場合は弾性ストッキングの着用や受傷直後からIPCを行う。また、個々の患者のVTE発症の危険因子を考慮し、リスクが非常に高いと判断される場合は抗凝固療法の適応を考慮し、患者とよく話し合う。

4.5.6

脊髄損傷

麻痺により下肢の運動が不能となり血流のうっ滞が生じやすく、VTE予防は必須と考えられる。しかし、麻痺がある場合は下肢自動運動による予防はできない。IPCは有効である可能性があるが、感覚脱失による褥瘡・皮膚壊死を生じる可能性があるため、使用する場合は十分なインフォームド・コンセントと観察が必要である。急性期を過ぎて出血リスクが低減したと判断した場合には、薬物的予防法を考慮する。

4.5.7

その他

骨盤骨折患者や多発外傷患者では受傷後ただちに症候性VTEのリスクが発生するために、予防は受傷直後から行う必要がある。早期離床と足関節自動運動は不能のことが多いため、下肢骨折や開放創などで使用できない場合を除き、弾性ストッキングやIPCを用いる。急性期は出血リスクが高いため抗凝固薬の使用は控える。頭蓋内出血や脊髄出血を有する急性期患者への抗凝固薬の使用は禁忌である。

4.6

脳神経外科手術

わが国の「予防ガイドライン」⁴⁷³⁾、抗凝固療法の使用法について改訂されたACCPガイドライン(2012)⁴⁴⁾、および脳神経疾患のPTE死亡例が報告されている日本医療安全調査機構の「提言」⁶⁵⁰⁾を参考に改訂した。「提言」の死亡症例検討では、8人中3人が脳神経疾患、2人は術後であった。

脳腫瘍以外の開頭術は中リスク、脳腫瘍の開頭術は高リスクとする。

大量のステロイド薬を併用する場合には、さらにリスクが高くなるものとする。

脳神経外科手術では、抗凝固療法による脳出血の増加

が患者予後に大きく影響するため、安静期間中の理学的予防法(早期離床と足関節自動運動、可能な場合はIPC、あるいはIPCと弾性ストッキング併用)を基本とする。

最高リスクにおいても周術期は理学的予防法が基本となるが、出血のリスクが低下した時期には、抗凝固療法を追加することを考慮する。

4.7

内科領域

脳卒中領域は脳卒中治療ガイドライン⁶⁴⁸⁾を基に、その他はわが国の予防ガイドライン⁴⁷³⁾、ACCPガイドライン(2012)⁴⁷⁴⁾を参考に要約し記述した。脳卒中ガイドライン、わが国の「予防ガイドライン」とも現段階では無症候性VTEの検討を含む予防の観点から提示している。また日本医療安全調査機構の「提言」でのPTE死亡症例検討では8人中2人が脳卒中、1人が精神疾患であった⁶⁵⁰⁾。

脳卒中で麻痺を有する場合は高リスクとする。出血性脳血管障害患者などの抗凝固療法禁忌例に対しては、理学的予防法を選択する。脳卒中治療ガイドライン⁶⁴⁸⁾では脳梗塞で急性期の下肢麻痺を有する患者に対して抗凝固薬の投与が有効とされるが、出血リスクを増加させるので、ルーチンに使用することは推奨していない。虚血性脳梗塞の急性期VTE予防におけるアスピリンやデキストランの使用に関しては、エビデンスがないため推奨されていない。弾性ストッキングのVTE予防効果は科学的根拠がないため勧められないとされるが、IPCはVTE予防に勧められている。脳出血急性期の患者で麻痺を伴う場合、IPCにより予防することが勧められるが、弾性ストッキング単独の予防効果はないとされた。IPCが行えない患者では抗凝固薬使用を考慮してもよいとされているが、開始時期には明確な基準はない。また、海外で未分画ヘパリンより推奨されている低分子ヘパリンはわが国では使用できない。日本医療安全調査機構の症例解析(提言)の対象は脳出血症例が1/4を占めていたが、これらの症例には抗凝固薬が使用しにくい。「提言」では患者が有害事象の少ない予防法、すなわち早期離床や下肢自動運動を主体的に行うことを推奨しており(表38, 提言2)、弾性ストッキングやIPCを使用することは患者にPTEの危険を認識させるためにも有用としている。また、本来は安静期間中を通して使用するIPCを必要とされる期間用いていない問題点が指摘されていた。心筋梗塞は中リスクとみなし、十分に歩行可能となるまで治療的抗凝固療法が継続されない場合には、弾性ストッキングあるいはIPCを使用する。

癌(悪性腫瘍)患者では腫瘍細胞の転移浸潤に伴う凝固

充進状態にくわえ、手術、化学療法、放射線治療、中心静脈カテーテル留置などの侵襲処置・治療によってVTEが発症しやすい。近年の化学療法の進歩により、長期間にわたりさまざまな種類の抗癌剤を使用する機会が増えてきているため、治療中にVTEの発症に留意する必要がある。日本医療安全調査機構の「提言」⁶⁵⁰⁾にもあるように、治療中はVTEの発症を念頭においた患者教育を行い、VTEの早期発見・早期治療を心がける必要がある。とくに、入院・臥床・入院化学療法などVTEリスクを増大させる要因がある場合は弾性ストッキングやIPCを行うことを推奨する。

呼吸不全や重症感染症患者は中リスクと判断し、長期臥床を要する場合には弾性ストッキングやIPCを使用する。

うっ血性心不全患者は高リスクと判断するが、弾性ストッキング、IPCの使用は静脈還流量増加による病態増悪が危惧される場合があり、注意して使用する。場合によっては低用量未分画ヘパリンを選択する。

カテーテル検査・治療後は、穿刺部位の止血のための必要以上に長時間の圧迫は避け、安静時間の短縮を図る。

潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患は中リスクとみなし、長期臥床を要する場合には弾性ストッキング

やIPCを使用する。

内科集中治療症例では危険因子が重複することが多く、リスクの程度に応じたVTEの予防を徹底する。

5.

おわりに

VTEの予防に関して、日本人のデータは少しずつ蓄積されつつあるが、いまだ十分ではない。したがって、上述の予防法は欧米のガイドラインのように十分なエビデンスに基づいたものではなく、VTEの予防を考慮する際の1つの指針にすぎないことを念頭に置く必要がある。また、VTEの危険因子には未解明部分があり、元来、VTEの完全な予防は不可能である。よって、個々の症例に対するリスク評価や予防法は、本ガイドラインを参考にしつつも、最終的には主治医がその責任において決定しなければならない。合併症の危険を伴う予防法の施行においては、患者と十分に話し合い、インフォームドコンセントを得る必要がある。

付表 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 班構成員の利益相反（COI）に関する開示

著者	雇用または 指導的地位 (民間企業)	株主	特許権 使用料	謝金	原稿料	研究資金提供	奨学（奨励）寄附金 / 寄附講座	その他 の報酬	配偶者・一親等内の親族， または収入・財産を共有 する者についての申告
班長： 伊藤 正明				第一三共 武田薬品工業 バイエル薬品		第一三共 日本新薬	MSD 大塚製薬 第一三共 武田薬品工業		
班員： 池田 正孝				第一三共					
班員： 荻野 均	テルモ ジェイ・ シー・ ティー								
班員： 佐藤 徹				アクテリオンファーマシューティカルズ ジャパン		アクテリオンファーマシューティカルズ ジャパン			
班員： 佐戸川 弘之				第一三共					
班員： 田邊 信宏				アクテリオンファーマシューティカルズ ジャパン 日本新薬 バイエル薬品 第一三共 ファイザー			日本新薬 アクテリオンファーマシューティカルズ ジャパン		
班員： 中村 真潮				第一三共 ファイザー プリストル・マイヤーズスクイブ					
班員： 福田 幾夫				第一三共 バイエル薬品 ファイザー			バイエル薬品		
班員： 松原 広己				アクテリオンファーマシューティカルズ ジャパン バイエル薬品			日本新薬		
班員： 孟 真				バイエル薬品 第一三共					
班員： 山田 典一				バイエル薬品 第一三共 川澄化学工業					
協力員： 清水 一寛				第一三共 バイエル薬品					
協力員： 杉村 宏一郎				第一三共 バイエル薬品 大日本住友製薬 大塚製薬 サノフィ					
協力員： 保田 知生				第一三共					
協力員： 山本 剛				バイエル薬品 第一三共 プリストル・マイヤーズスクイブ ファイザー					

法人表記は省略。上記以外の班員・協力員については
特になし。

班員：石橋 宏之 なし
班員：應儀 成二 なし

班員：小泉 淳 なし
班員：田島 廣之 なし
班員：宮原 嘉之 なし
協力員：島袋 伸洋 なし

文献

1. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033-3069, 3069a-3069k. PMID: [25173341](#)
2. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 Suppl: e419S-e496S. PMID: [22315268](#)
3. Kearon C, Akl EA, Ornella J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315-352. PMID: [26867832](#)
4. Jaff MR, McMurry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1788-1830. PMID: [21422387](#)
5. Elliott CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 1992; 101 Suppl: 163S-171S. PMID: [1555481](#)
6. Ansari A. Acute and chronic pulmonary thromboembolism: current perspectives. Part II: Etiology, pathology, pathogenesis, and pathophysiology. *Clin Cardiol* 1986; 9: 449-456. PMID: [2875819](#)
7. Moser KM. Pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 829-852. PMID: [855959](#)
8. Hyland JW, Smith GT, McGuire LB, et al. Effect of selective embolization of various sized pulmonary arteries in dogs. *Am J Physiol* 1963; 204: 619-625. PMID: [13956005](#)
9. McIntyre KM, Sasahara AA, Sharma GV. Pulmonary thromboembolism: current concepts. *Adv Intern Med* 1972; 18: 199-218. PMID: [4576080](#)
10. Sharma GV, McIntyre KM, Sharma S, et al. Clinical and hemodynamic correlates in pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 1984; 5: 421-437. PMID: [6386289](#)
11. Sekioka K, Tanaka T, Hayashi T, et al. Right ventricular function under acute cor pulmonale. *Jpn Circ J* 1989; 53: 1269-1277. PMID: [2614875](#)
12. Sharma GV, Sasahara AA. Regional and transmural myocardial blood flow studies in experimental pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1974; 17: 191-198. PMID: [4608785](#)
13. Visner MC, Arentzen CE, O'Connor MJ, et al. Alterations in left ventricular three-dimensional dynamic geometry and systolic function during acute right ventricular hypertension in the conscious dog. *Circulation* 1983; 67: 353-365. PMID: [6848225](#)
14. Stein M, Thomas D, Tanabe G, et al. Humoral factors in experimental pulmonary embolism. *J Clin Invest* 1963; 42: 982.
15. Rosoff CB, Salzman EW, Gurewich V. Reduction of platelet serotonin and the response to pulmonary emboli. *Surgery* 1971; 70: 12-19. PMID: [4326431](#)
16. Vaage J. Vagal reflexes in the bronchoconstriction occurring after induced intravascular platelet aggregation. *Acta Physiol Scand* 1976; 97: 94-103. PMID: [5852](#)
17. Morgan TE, Edmunds LH. Pulmonary artery occlusion. 3. Biochemical alterations. *J Appl Physiol* 1967; 22: 1012-1016. PMID: [6025737](#)
18. Parker BM, Smith JR. Pulmonary embolism and infarction; a review of the physiologic consequences of pulmonary arterial obstruction. *Am J Med* 1958; 24: 402-427. PMID: [13520740](#)
19. Tsao MS, Schraufnagel D, Wang NS. Pathogenesis of pulmonary infarction. *Am J Med* 1982; 72: 599-606. PMID: [6462058](#)
20. Butler J, Kowalski TF, Willoughby S, et al. Preventing infarctions after pulmonary artery occlusion [abstract]. *Clin Res* 1989; 37: 163A.
21. Dalen JE, Haffajee CI, Alpert JS, et al. Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction. *N Engl J Med* 1977; 296: 1431-1435. PMID: [865513](#)
22. Schraufnagel DE, Tsao MS, Yao YT, et al. Factors associated with pulmonary infarction. A discriminant analysis study. *Am J Clin Pathol* 1985; 84: 15-18. PMID: [4014073](#)
23. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998; 97: 1946-1951. PMID: [9609088](#)
24. Miyata T, Sato Y, Ishikawa J, et al. Prevalence of genetic mutations in protein S, protein C and antithrombin genes in Japanese patients with deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2009; 124: 14-18. PMID: [18954896](#)
25. Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1128-1133. PMID: [1528208](#)
26. Gore JM, Appelbaum JS, Greene HL, et al. Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1982; 96: 556-560. PMID: [7073147](#)
27. Kakkar AK, DeRuvo N, Chinswangwatanakul V, et al. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. *Lancet* 1995; 346: 1004-1005. PMID: [7475548](#)
28. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Steffensen FH, et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338: 1169-1173. PMID: [9554856](#)
29. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007; 110: 1723-1729. PMID: [17496204](#)
30. Khorana AA, Dalal M, Lin J, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer* 2013; 119: 648-655. PMID: [22893596](#)
31. Nakamura M, Fujioka H, Yamada N, et al. Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan: results of a multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. *Clin Cardiol* 2001; 24: 132-138. PMID: [11214743](#)
32. Yamada N, Nakamura M, Ishikura K, et al. Triggers of acute pulmonary thromboembolism developed in hospital, with focusing on toilet activities as triggering acts. *Int J Cardiol* 2005; 98: 409-411. PMID: [15708172](#)
33. Lapostolle F, Surget V, Borron SW, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001; 345: 779-783. PMID: [11556296](#)
- 33a. Shirakawa T, Iso H, Yamagishi K, et al. Watching television and risk of mortality from pulmonary embolism among Japanese men and women: the JACC Study (Japan Collaborative Cohort). *Circulation* 2016; 134: 355-357. PMID: [27462056](#)
34. Watanabe H, Kodama M, Tanabe N, et al. Impact of earthquakes on risk for pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 2008; 129: 152-154. PMID: [17651831](#)
35. 掃本誠治. 厚生労働科学特別研究事業「熊本地震発生後の急性脳・心血管疾患発生数と予後に関する研究」平成28年度 総括研究報告書. <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201605025A>
36. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012; 379: 1835-1846. PMID: [22494827](#)
37. Benotti JR, Dalen JE. The natural history of pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 1984; 5: 403-410. PMID: [6488744](#)
38. Kumasaka N, Sakuma M, Shirato K. Incidence of pulmonary thromboembolism in Japan. *Jpn Circ J* 1999; 63: 439-441. PMID: [10406582](#)
39. Sakuma M, Nakamura M, Yamada N, et al. Venous thromboembolism: deep vein thrombosis with pulmonary embolism, deep vein thrombosis alone, and pulmonary embolism alone. *Circ J* 2009; 73: 305-309. PMID: [19096193](#)
40. Nakamura M, Yamada N, Ito M. Current management of venous thromboembolism in Japan: Current epidemiology and advances in anticoagulant therapy. *J Cardiol* 2015; 66: 451-459. PMID: [25896176](#)
41. Kuroiwa M, Morimatsu H, Tszaki K, et al. Changes in the incidence, case fatality rate, and characteristics of symptomatic perioperative pulmonary thromboembolism in Japan: results of the 2002-2011 Japanese Society of Anesthesiologists Perioperative Pulmonary Thromboembolism (JSA-PTE) Study. *J Anesth* 2015; 29: 433-441. PMID: [25412800](#)
42. Goldhaber SZ, Morpurgo M. Diagnosis, treatment, and prevention of pulmonary embolism. Report of the WHO/International Society and Federation of Cardiology Task Force. *JAMA* 1992; 268: 1727-1733. PMID: [1527883](#)
43. Barritt DW, Jordan SC. Clinical features of pulmonary embolism. *Lancet* 1961; 1: 729-732. PMID: [13687311](#)
44. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-1389. PMID: [10227218](#)
45. Chartier L, Béra J, Delomez M, et al. Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation* 1999; 99: 2779-2783. PMID: [10351972](#)

46. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-217. PMID: [10889133](#)
47. Poe ND, Dore EK, Swanson LA, et al. Fatal pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1969; 10: 28-33. PMID: [5797555](#)
48. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al. RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008; 117: 1711-1716. PMID: [18347212](#)
49. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1041-1046. PMID: [16020800](#)
50. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, et al. RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1383-1389. PMID: [20696966](#)
51. Righini M, Roy PM, Meyer G, et al. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 2115-2117. PMID: [21848693](#)
52. Mizuno A, Yamamoto T, Tanabe Y, et al. Tokyo CCU Network Scientific Committee. Pulmonary embolism severity index and simplified pulmonary embolism severity index risk scores are useful to predict mortality in Japanese patients with pulmonary embolism. *Circ J* 2015; 79: 889-891. PMID: [25739720](#)
53. Nakamura M, Miyata T, Ozeki Y, et al. Current venous thromboembolism management and outcomes in Japan. *Circ J* 2014; 78: 708-717. PMID: [24401573](#)
54. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, et al. Management of pulmonary embolism: an update. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 976-990. PMID: [26916489](#)
55. Sakuma M, Okada O, Nakamura M, et al. Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. Recent developments in diagnostic imaging techniques and management for acute pulmonary embolism: multicenter registry by the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. *Intern Med* 2003; 42: 470-476. PMID: [12857043](#)
56. Watanabe J, Iwabuchi K, Koseki Y, et al. Declining trend in the in-hospital case-fatality rate from acute myocardial infarction in Miyagi Prefecture from 1980 to 1999. *Jpn Circ J* 2001; 65: 941-946. PMID: [11716243](#)
57. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 864-871. PMID: [10051264](#)
58. 長谷川浩一, 沢山俊民, 伊吹山千晴, 他. 急性肺塞栓症の早期診断と治療対策—多施設 225 例の臨床的解析. 呼と循 1993; 41: 773-777.
59. 岡田修, 佐久間聖仁, 中村真潮, 他. 肺血栓塞栓症急性型と慢性肺高血圧型の診断手技と臨床病態. 肺塞栓症研究会共同作業部会報告. *Ther Res* 2001; 22: 1481-1486.
60. Palla A, Petruzzelli S, Donnamaria V, et al. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107 Suppl: 21S-24S. PMID: [7813324](#)
61. Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA* 1977; 238: 2509-2511. PMID: [578884](#)
62. National Cooperative Study. Urokinase pulmonary embolism trial: clinical and electrocardiographic observations. *Circulation* 1973; 47: 11-60-II-65.
63. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83: 416-420. PMID: [10744147](#)
64. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001; 161: 92-97. PMID: [11146703](#)
65. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144: 165-171. PMID: [16461960](#)
66. Chagnon I, Bounameaux H, Aujesky D, et al. Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2002; 113: 269-275. PMID: [12361811](#)
67. Gibson NS, Sohne M, Kruij MJ, et al. Christopher study investigators. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008; 99: 229-234. PMID: [18217159](#)
68. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2131-2136. PMID: [18955643](#)
- 68a. Hendriksen JM, Geersing GJ, Lucassen WA, et al. Diagnostic prediction models for suspected pulmonary embolism: systematic review and independent external validation in primary care. *BMJ* 2015; 351: h4438. PMID: [26349907](#)
69. Kumasaka N, Sakuma M, Shirato K. Clinical features and predictors of in-hospital mortality in patients with acute and chronic pulmonary thromboembolism. *Intern Med* 2000; 39: 1038-1043. PMID: [11197786](#)
70. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2105-2108. PMID: [11112122](#)
71. Capan LM, Miller SM. Monitoring for suspected pulmonary embolism. *Anesthesiol Clin North America* 2001; 19: 673-703. PMID: [11778377](#)
72. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f2492. PMID: [23645857](#)
73. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cut-off levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014; 311: 1117-1124. PMID: [24643601](#)
74. 佐久間聖仁. 急性肺血栓塞栓症の診断: 今後の方向性. *Ther Res* 2009; 30: 744-747.
75. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140: 589-602. PMID: [15096330](#)
76. Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, et al. Diagnostic and therapeutic strategy for acute pulmonary thromboembolism. *Intern Med* 2006; 45: 749-758. PMID: [16847363](#)
77. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, et al. Prometheus Study Group. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 154: 709-718. PMID: [21646554](#)
78. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; 134: 479-487. PMID: [9327706](#)
79. Roy PM, Colombet I, Durieux P, et al. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005; 331: 259. PMID: [16052017](#)
80. Kucher N, Luder CM, Dörmhöfer T, et al. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003; 24: 366-376. PMID: [12581684](#)
81. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-2327. PMID: [16738268](#)
82. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Christopher Study Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295: 172-179. PMID: [16403929](#)
83. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 371: 1343-1352. PMID: [18424324](#)
84. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 2743-2753. PMID: [18165667](#)
85. Patel S, Kazerooni EA. Helical CT for the evaluation of acute pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 135-149. PMID: [15972414](#)
86. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2277-2284. PMID: [18046031](#)
87. Brunot S, Cornéloup O, Latrabe V, et al. Reproducibility of multi-detector spiral computed tomography in detection of sub-segmental acute pulmonary embolism. *Eur Radiol* 2005; 15: 2057-2063. PMID: [16021452](#)
88. deleted in proof.
89. Stein PD, Goodman LR, Hull RD, et al. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18: 20-26. PMID: [21949040](#)
90. Reid JH, Coche EE, Inoue T, et al. International Atomic Energy Agency Consultants' Group. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 505-521. PMID: [19172269](#)
91. Stein PD, Terrin ML, Gottschalk A, et al. Value of ventilation/perfusion scans versus perfusion scans alone in acute pulmonary embolism.

- lism. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1239-1241. PMID: [1575198](#)
92. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, et al. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPEd II study. *Radiology* 2008; 246: 941-946. PMID: [18195380](#)
93. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PI-SA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1387-1393. PMID: [8912753](#)
94. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, et al. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med* 2009; 50: 1987-1992. PMID: [19910421](#)
95. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999; 210: 689-691. PMID: [10207468](#)
96. Hagspiel KD, Polak JF, Grassi CJ, et al. Pulmonary embolism: comparison of cut-film and digital pulmonary angiography. *Radiology* 1998; 207: 139-145. PMID: [9530309](#)
97. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-468. PMID: [1735144](#)
98. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 743-750. PMID: [22321816](#)
99. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocia A, et al. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001; 85: 628-634. PMID: [11359740](#)
100. Lankeit M, Gómez V, Wagner C, et al. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria Pulmonary Embolism Study Group. A strategy combining imaging and laboratory biomarkers in comparison with a simplified clinical score for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2012; 141: 916-922. PMID: [21852296](#)
101. ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2082-2084. PMID: [12707233](#)
102. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116: 427-433. PMID: [17606843](#)
103. Jiménez D, Uresandi F, Otero R, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009; 136: 974-982. PMID: [19465511](#)
104. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubec M, et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2014; 43: 1669-1677. PMID: [24627529](#)
105. Janata K, Holzer M, Laggner AN, et al. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *BMJ* 2003; 326: 312-313. PMID: [12574045](#)
106. Puls M, Dellas C, Lankeit M, et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007; 28: 224-229. PMID: [17127709](#)
107. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med* ; 165: 1777-1781. PMID: [16087827](#)
108. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008; 29: 1569-1577. PMID: [18495689](#)
109. Trujillo-Santos J, den Exter PL, Gómez V, et al. Computed tomography-assessed right ventricular dysfunction and risk stratification of patients with acute non-massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1823-1832. PMID: [23964984](#)
110. Becattini C, Agnelli G, Germini F, et al. Computed tomography to assess risk of death in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2014; 43: 1678-1690. PMID: [24603813](#)
111. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J* 2011; 32: 1657-1663. PMID: [21504936](#)
- 111a. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-2315. PMID: [18757870](#)
- 111b. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-1336. PMID: [10952823](#)
- 111c. Piran S, Le Gal G, Wells PS, et al. Outpatient treatment of symptomatic pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2013; 132: 515-519. PMID: [24035045](#)
- 111d. Vinson DR, Zehtabchi S, Yealy DM. Can selected patients with newly diagnosed pulmonary embolism be safely treated without hospitalization? A systematic review. *Ann Emerg Med* 2012; 60: 651-662.e4. PMID: [22944455](#)
- 111e. Zondag W, Kooiman J, Klok FA, et al. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2013; 42: 134-144. PMID: [23100493](#)
112. Seki T, Okayama H, Kumagai T, et al. Arg506Gln mutation of the coagulation factor V gene not detected in Japanese pulmonary thromboembolism. *Heart Vessels* 1998; 13: 195-198. PMID: [10442401](#)
113. Isshiki I, Murata M, Watanabe R, et al. Frequencies of prothrombin 20210 G -->A mutation may be different among races--studies on Japanese populations with various forms of thrombotic disorders and healthy subjects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 105-106. PMID: [9607126](#)
114. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Prognostic assessment strategy. In: 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3051-3052. PMID: [25173341](#)
115. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370: 1402-1411. PMID: [24716681](#)
116. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Suspected pulmonary embolism with shock or hypotension. In: 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3044-3045. PMID: [25173341](#)
117. Yamada N, Nakamura M, Ishikura K, et al. Epidemiological characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan. *Int Angiol* 2003; 22: 50-54. PMID: [12771856](#)
118. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1165-1171. PMID: [9350909](#)
119. Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, et al. Inferior vena cava filter is a new additional therapeutic option to reduce mortality from acute pulmonary embolism. *Circ J* 2004; 68: 816-821. PMID: [15329501](#)
120. Ota M, Nakamura M, Yamada N, et al. Prognostic significance of early diagnosis in acute pulmonary thromboembolism with circulatory failure. *Heart Vessels* 2002; 17: 7-11. PMID: [12434196](#)
121. Ota M, Nakamura M, Yamada N, et al. Association between antithrombotic treatments and prognosis of patients with acute pulmonary thromboembolism in Japan. *Circ J* 2003; 67: 612-616. PMID: [12845185](#)
122. Fukuda I, Taniguchi S, Fukui K, et al. Improved outcome of surgical pulmonary embolectomy by aggressive intervention for critically ill patients. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 728-732. PMID: [21352987](#)
123. Taniguchi S, Fukuda W, Fukuda I, et al. Outcome of pulmonary embolectomy for acute pulmonary thromboembolism: analysis of 32 patients from a multicenter registry in Japan. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14: 64-67. PMID: [22108928](#)
124. Heit JA, Lahr BD, Petterson TM, et al. Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Blood* 2011; 118: 4992-4999. PMID: [21890644](#)
125. D'Alonzo GE, Bower JS, DeHart P, et al. The mechanisms of abnormal gas exchange in acute massive pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 170-172. PMID: [6870059](#)
126. Shapiro BA, Harrison RA, Trout CA. Clinical application of respiratory care. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1975: 127-146.
127. Pontoppidan H, Geffin B, Lowenstein E. Acute respiratory failure in the adult. 2. *N Engl J Med* 1972; 287: 743-752. PMID: [4626853](#)
128. deleted in proof.
129. Mathru M, Venus B, Smith RA, et al. Treatment of low cardiac output complicating acute pulmonary hypertension in normovolemic goats. *Crit Care Med* 1986; 14: 120-124. PMID: [3080271](#)
130. Molloy WD, Lee KY, Girling L, et al. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 870-874. PMID: [6497165](#)

131. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus nor-epinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology* 1984; 60: 132-135. PMID: [6198941](#)
132. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. Heart disease, 6th edn. Saunders, 2001: 1886-1907.
133. Molloy DW, Lee KY, Jones D, et al. Effects of noradrenaline and isoproterenol on cardiopulmonary function in a canine model of acute pulmonary hypertension. *Chest* 1985; 88: 432-435. PMID: [4028855](#)
134. Boulain T, Lanotte R, Legras A, et al. Efficacy of epinephrine therapy in shock complicating pulmonary embolism. *Chest* 1993; 104: 300-302. PMID: [8325096](#)
135. Ducas J, Stitz M, Gu S, et al. Pulmonary vascular pressure-flow characteristics. Effects of dopamine before and after pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 307-312. PMID: [1489117](#)
136. Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, et al. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock. *Crit Care Med* 1985; 13: 1009-1012. PMID: [4064710](#)
137. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 130-136. PMID: [1731576](#)
138. Layish DT, Tapson VF. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Chest* 1997; 111: 218-224. PMID: [8996020](#)
139. Wolfe MW, Saad RM, Spence TH. Hemodynamic effects of amrinone in a canine model of massive pulmonary embolism. *Chest* 1992; 102: 274-278. PMID: [1623767](#)
140. Spence TH, Newton WD. Pulmonary embolism: improvement in hemodynamic function with amrinone therapy. *South Med J* 1989; 82: 1267-1268. PMID: [2799443](#)
141. Tanaka H, Tajimi K, Matsumoto A, et al. Vasodilatory effects of milrinone on pulmonary vasculature in dogs with pulmonary hypertension due to pulmonary embolism: a comparison with those of dopamine and dobutamine. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1990; 17: 681-690. PMID: [2272126](#)
142. Böttiger BW, Motsch J, Dörsam J, et al. Inhaled nitric oxide selectively decreases pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance following acute massive pulmonary microembolism in piglets. *Chest* 1996; 110: 1041-1047. PMID: [8874266](#)
143. Capellier H, Jacques T, Balvay P, et al. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1997; 23: 1089-1092. PMID: [9407246](#)
144. deleted in proof.
145. Ohteki H, Norita H, Sakai M, et al. Emergency pulmonary embolectomy with percutaneous cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1584-1586. PMID: [9205152](#)
146. Kawahito K, Murata S, Adachi H, et al. Resuscitation and circulatory support using extracorporeal membrane oxygenation for fulminant pulmonary embolism. *Artif Organs* 2000; 24: 427-430. PMID: [10886059](#)
147. Ishiguro S, Nishimura K, Nakamura Y, et al. Pitfall of percutaneous cardiopulmonary support for acute massive pulmonary embolism. *Circ J* 2007; 71: 1657-1658. PMID: [17895568](#)
148. 樗木等, 堺正仁, 赤塚裕, 他. 急性肺塞栓症に対する診断の工夫と治療方針. 静脈学 1995; 6: 307-313.
149. 安藤太三, 田鎖治, 花房雄治, 他. 急性肺血栓塞栓症に対する人工心肺使用下血栓摘除術症例の検討. *Ther Res* 2000; 21: 1131-1133.
150. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002; 88: 407-414. PMID: [12353068](#)
151. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960; 1: 1309-1312. PMID: [13797091](#)
152. Brandjes DP, Heijboer H, Büller HR, et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1485-1489. PMID: [1406880](#)
153. Cheung YW, Middeldorp S, Prins MH, et al. Einstein PTS Investigators Group. Post-thrombotic syndrome in patients treated with rivaroxaban or enoxaparin/vitamin K antagonists for acute deep-vein thrombosis. A post-hoc analysis. *Thromb Haemost* 2016; 116: 733-738. PMID: [27583311](#)
154. 山田典一, 丹羽明博, 佐久間聖仁, 他. わが国における一時期型下大静脈フィルターの使用状況. *Ther Res* 2001; 22: 1439-1441.
155. 山田典一, 藤岡博文, 矢津卓宏. 肺血栓塞栓症の原因としての下肢深部静脈血栓症の診断—下肢静脈造影法と静脈エコー法との比較. 静脈学 1996; 7: 23-27.
156. Björnsson TD, Wolfram KM, Kitchell BB. Heparin kinetics determined by three assay methods. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31: 104-113. PMID: [7053298](#)
157. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 Suppl: 454S-545S. PMID: [18574272](#)
158. Cruickshank MK, Levine MN, Hirsh J, et al. A standard heparin nomogram for the management of heparin therapy. *Arch Intern Med* 1991; 151: 333-337. PMID: [1789820](#)
159. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 119: 874-881. PMID: [8214998](#)
160. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986; 315: 1109-1114. PMID: [3531862](#)
161. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, et al. American Heart Association. Guide to anticoagulant therapy: Heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 103: 2994-3018. PMID: [11413093](#)
162. Chiu HM, Hirsh J, Yung WL, et al. Relationship between the anticoagulant and antithrombotic effects of heparin in experimental venous thrombosis. *Blood* 1977; 49: 171-184. PMID: [831872](#)
163. Hommes DW, Bura A, Mazzolai L, et al. Subcutaneous heparin compared with continuous intravenous heparin administration in the initial treatment of deep vein thrombosis. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1992; 116: 279-284. PMID: [1531108](#)
164. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JJ, et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 Suppl: e24S-e43S. PMID: [22315264](#)
165. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1260-1264. PMID: [2183055](#)
166. Warkentin TE, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med* 1989; 40: 31-44. PMID: [2658755](#)
167. Dahlman T, Lindvall N, Hellgren M. Osteopenia in pregnancy during long-term heparin treatment: a radiological study post partum. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 221-228. PMID: [2110467](#)
168. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-1335. PMID: [7715641](#)
169. Kondo LM, Wittkowsky AK, Wiggins BS. Argatroban for prevention and treatment of thromboembolism in heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 440-451. PMID: [11302409](#)
170. Skelley JW, Kyle JA, Roberts RA. Novel oral anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 42: 172-178. PMID: [27102287](#)
171. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, et al. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000; 160: 181-188. PMID: [10647756](#)
172. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999; 130: 800-809. PMID: [10366369](#)
173. van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD001100. PMID: [15495007](#)
174. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1695-1702. PMID: [14585937](#)
175. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Matisse Investigators. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140: 867-873. PMID: [15172900](#)
176. Nakamura M, Okano Y, Minamiguchi H, et al. Multidetector-row computed tomography-based clinical assessment of fondaparinux for treatment of acute pulmonary embolism and acute deep vein thrombosis in Japanese patients. *Circ J* 2011; 75: 1424-1432. PMID: [21512258](#)
177. Büller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406-1415. PMID: [23991658](#)
178. Nakamura M, Wang YQ, Wang C, et al. Efficacy and safety of edox-

- aban for treatment of venous thromboembolism: a subanalysis of East Asian patients in the Hokusai-VTE trial. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1606-1614. PMID: [26179767](#)
179. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-2510. PMID: [21128814](#)
 180. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287-1297. PMID: [22449293](#)
 181. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799-808. PMID: [23808982](#)
 182. van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014; 124: 1968-1975. PMID: [24963045](#)
 183. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, et al. Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014; 312: 1122-1135. PMID: [25226478](#)
 184. Hull R, Hirsh J, Jay R, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1676-1681. PMID: [6755255](#)
 185. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. PREVENT Investigators. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425-1434. PMID: [12601075](#)
 186. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombo-Embolic Events Investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 631-639. PMID: [12917299](#)
 187. Inoue H, Okumura K, Atarashi H, et al. J-RHYTHM Registry Investigators. Target international normalized ratio values for preventing thromboembolic and hemorrhagic events in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: results of the J-RHYTHM Registry. *Circ J* 2013; 77: 2264-2270. PMID: [23708863](#)
 188. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン。心房細動治療(薬物)ガイドライン (2013 年改訂版)。 http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf
 189. Hylek EM, Chang YC, Skates SJ, et al. Prospective study of the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1612-1617. PMID: [10847254](#)
 190. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348: 423-428. PMID: [8709780](#)
 191. Garcia DA, Regan S, Crowther M, et al. The risk of hemorrhage among patients with warfarin-associated coagulopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 804-808. PMID: [16487849](#)
 192. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AF-ASAK study. *Lancet* 1989; 1: 175-179. PMID: [2563096](#)
 193. Weinberg AC, Lieskovsky G, McGehee WG, et al. Warfarin necrosis of the skin and subcutaneous tissue of the male external genitalia. *J Urol* 1983; 130: 352-354. PMID: [6876290](#)
 194. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2014.
 195. Yamada N, Hirayama A, Maeda H, et al. Oral rivaroxaban for Japanese patients with symptomatic venous thromboembolism - the J-EINSTEIN DVT and PE program. *Thromb J* 2015; 13: 2. PMID: [25717286](#)
 196. Nakamura M, Nishikawa M, Komuro I, et al. Apixaban for the treatment of Japanese subjects with acute venous thromboembolism (AMPLIFY-J Study). *Circ J* 2015; 79: 1230-1236. PMID: [25912695](#)
 - 196a. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 Suppl: 627S-644S. PMID: [15383488](#)
 - 196b. 小林隆夫. 血栓塞栓症合併妊娠. 日本産婦人科・新生児血液学会編. 産婦人科・新生児領域の血液疾患診療の手引き. メディカルビュー社 2017: 41-52.
 - 196c. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 Suppl: e691S-e736S. PMID: [22315276](#)
 - 196d. Cohen H, Arachchilage DR, Middeldorp S, et al. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1673-1676. PMID: [27346676](#)
 197. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988; 2: 293-298. PMID: [2899718](#)
 198. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341: 507-511. PMID: [8094768](#)
 199. Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2537-2541. PMID: [12456225](#)
 200. Dong B, Jirong Y, Liu G, et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD004437. PMID: [16625603](#)
 201. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, et al. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004; 110: 744-749. PMID: [15262836](#)
 202. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M R, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995; 2: 227-229. PMID: [10608028](#)
 203. Lualdi JC, Goldhaber SZ. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *Am Heart J* 1995; 130: 1276-1282. PMID: [7484782](#)
 204. Hamel E, Pacouret G, Vincentelli D, et al. Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilation: results from a 128-patient monocenter registry. *Chest* 2001; 120: 120-125. PMID: [11451826](#)
 205. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1143-1150. PMID: [12374874](#)
 206. Marti C, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015; 36: 605-614. PMID: [24917641](#)
 207. Stein PD, Hull RD, Raskob G. Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism. Consideration of noninvasive management. *Ann Intern Med* 1994; 121: 313-317. PMID: [8042819](#)
 208. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997; 111: 1241-1245. PMID: [9149576](#)
 209. Niwa A, Nakamura M, Harada N, et al. Observational investigation of thrombolysis with the tissue-type plasminogen activator monoplese for acute pulmonary embolism in Japan. *Circ J* 2012; 76: 2471-2480. PMID: [22785619](#)
 210. deleted in proof.
 211. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, et al. "MOPETT" Investigators. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol* 2013; 111: 273-277. PMID: [23102885](#)
 212. Wang C, Zhai Z, Yang Y, et al. China Venous Thromboembolism (VTE) Study Group. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest* 2010; 137: 254-262. PMID: [19741062](#)
 213. 杉本恒明, 白土邦男, 栗山喬之, 他. 急性肺塞栓症に対する E6010 (t-PA 誘導体) の臨床的有用性に関する検討—プラセボを対照とした多施設二重盲検比較試験. 薬理と治療 2005; 33: 653-683.
 214. Yamamoto T, Murai K, Tokita Y, et al. Thrombolysis with a novel modified tissue-type plasminogen activator, monoplese, combined with catheter-based treatment for major pulmonary embolism. *Circ J* 2009; 73: 106-110. PMID: [19043229](#)
 215. 久佐茂樹, 尾林徹, 川崎まり子, 他. 急性肺血栓塞栓症 (aPE) に対する Monoplese 投与の効果ならびに合併症についての検討. *Ther Res* 2007; 28: 1000-1002.
 216. 近藤克洋, 浦川知子, 永山晋也, 他. 急性肺塞栓症に対する t-PA (Monoplese) による血栓溶解療法. *Ther Res* 2007; 28: 997-999.
 217. 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ゼの使用経験. *Ther Res* 2007; 28: 993-996.
 218. 中村真潮, 山田典一, 佐久間聖仁, 他. わが国における急性肺血栓塞栓症の治療の現状とその評価. 静脈学 2002; 13: 335-342.
 219. Buller HR, Cohen AT, Davidson B, et al. van Gogh Investigators. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1094-1104. PMID: [17855670](#)

220. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood* 2014; 123: 1794-1801. PMID: [24497538](#)
221. Hull R, Delmore T, Genton E, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979; 301: 855-858. PMID: [384248](#)
222. O'Sullivan EF. Duration of anticoagulant therapy in venous thromboembolism. *Med J Aust* 1972; 2: 1104-1107. PMID: [4640564](#)
223. Schulman S, Lockner D, Juhlin-Dannfelt A. The duration of oral anticoagulation after deep vein thrombosis. A randomized study. *Acta Med Scand* 1985; 217: 547-552. PMID: [3895828](#)
224. Bouitrie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 2011; 342: d3036. PMID: [21610040](#)
225. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3607-3612. PMID: [25267738](#)
226. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, et al. PADIS-PE Investigators. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: the PADIS-PE randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 31-40. PMID: [26151264](#)
227. 佐戸川弘之, 八巻隆, 岩田博英, 他. 深部静脈血栓症症例と静脈血栓塞栓症の予防についてのアンケート調査—本邦における静脈疾患に関するサーベイ XIII—日本静脈学会静脈疾患サーベイ委員会報告. *静脈学* 2012; 23: 271-281.
228. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. Duration of anticoagulation trial study group. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulation therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995; 332: 1661-1665. PMID: [7760866](#)
229. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, et al. Duration of anticoagulation trial study group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 336: 393-398. PMID: [9010144](#)
230. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995; 74: 606-611. PMID: [8584992](#)
231. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017; 376: 1211-1222. PMID: [28316279](#)
232. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699-708. PMID: [23216615](#)
233. Raskob G, Ageno W, Cohen AT, et al. Extended duration of anticoagulation with edoxaban in patients with venous thromboembolism: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE study. *Lancet Haematol* 2016; 3: e228-e236. PMID: [27132697](#)
234. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 Suppl: e278S-e325S. PMID: [22315265](#)
235. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1959-1967. PMID: [22621626](#)
236. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 367: 1979-1987. PMID: [23121403](#)
237. Layton AM, Ibbotson SH, Davies JA, et al. Randomised trial of oral aspirin for chronic venous leg ulcers. *Lancet* 1994; 344: 164-165. PMID: [7912767](#)
238. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000; 160: 769-774. PMID: [10737276](#)
239. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007; 92: 199-205. PMID: [17296569](#)
- 239a. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484-3488. PMID: [12393647](#)
240. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation* 2012; 126: 448-454. PMID: [22679142](#)
241. Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3078-3083. PMID: [10963635](#)
242. Lee CH, Cheng CL, Lin LJ, et al. Epidemiology and predictors of short-term mortality in symptomatic venous thromboembolism. *Circ J* 2011; 75: 1998-2004. PMID: [21697611](#)
243. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107 Suppl: I22-I30. PMID: [12814982](#)
244. Stein PD, Matta F, Musani MH, et al. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Am J Med* 2010; 123: 426-431. PMID: [20399319](#)
245. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2436-2442. PMID: [20723032](#)
246. Schulman S, Wähländer K, Lundström T, et al. THRIVE III Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003; 349: 1713-1721. PMID: [14585939](#)
247. Lefebvre P, Laliberté F, Nutescu EA, et al. All-cause and disease-related health care costs associated with recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2013; 110: 1288-1297. PMID: [24085327](#)
248. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 216-220. PMID: [21239797](#)
249. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 1780-1789. PMID: [17065639](#)
250. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, et al. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010; 153: 523-531. PMID: [20956709](#)
251. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, et al. Prolong Investigators. Sex, age and normal post-anticoagulation D-dimer as risk factors for recurrence after idiopathic venous thromboembolism in the Prolong study extension. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1933-1942. PMID: [20553388](#)
252. McRae S, Tran H, Schulman S, et al. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 368: 371-378. PMID: [16876665](#)
253. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: d813. PMID: [21349898](#)
254. Rodger MA, Scavellis D, Kahn SR, et al. Long-term risk of venous thrombosis after stopping anticoagulants for a first unprovoked event: a multi-national cohort. *Thromb Res* 2016; 143: 152-158. PMID: [27086275](#)
255. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. DULCIS (D-dimer and ULtrasoundography in Combination Italian Study) Investigators. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. *Blood* 2014; 124: 196-203. PMID: [24879813](#)
256. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002; 137: 955-960. PMID: [12484710](#)
257. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ* 2008; 179: 417-426. PMID: [18725614](#)
258. Grifoni S, Vanni S, Magazzini S, et al. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2151-2156. PMID: [17060547](#)
259. Eichinger S, Heinze G, Kyrle PA. D-dimer levels over time and the risk of recurrent venous thromboembolism: an update of the Vienna prediction model. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000467. PMID: [24385451](#)
260. Ensor J, Riley RD, Jowett S, et al. PIT-STOP collaborative group. Prediction of risk of recurrence of venous thromboembolism following treatment for a first unprovoked venous thromboembolism: systematic review, prognostic model and clinical decision rule, and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016; 20: i-xxxiii, 1-190. PMID: [26879848](#)
261. Ensor J, Riley RD, Moore D, et al. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open* 2016; 6: e011190. PMID: [27154483](#)
262. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, et al. RIETE Investigators.

- Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008; 100: 26-31. PMID: [18612534](#)
263. Fihn SD, McDonell M, Martin D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin optimized outpatient follow-up study group. *Ann Intern Med* 1993; 118: 511-520. PMID: [8280198](#)
 264. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093-1100. PMID: [20299623](#)
 265. Riva N, Bellesini M, Di Minno MN, et al. Poor predictive value of contemporary bleeding risk scores during long-term treatment of venous thromboembolism. A multicentre retrospective cohort study. *Thromb Haemost* 2014; 112: 511-521. PMID: [24899092](#)
 266. Klok FA, Hösle V, Clemens A, et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J* 2016; 48: 1369-1376. PMID: [27471209](#)
 267. Klok FA, Barco S, Konstantinides SV. External validation of the VTE-BLED score for predicting major bleeding in stable anticoagulated patients with venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2017; 117: 1164-1170. PMID: [28276566](#)
 268. Tajima H, Murata S, Kumazaki T, et al. Hybrid treatment of acute massive pulmonary thromboembolism: mechanical fragmentation with a modified rotating pigtail catheter, local fibrinolytic therapy, and clot aspiration followed by systemic fibrinolytic therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 589-595. PMID: [15333340](#)
 269. Verstraete M, Miller GA, Bounameaux H, et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 1988; 77: 353-360. PMID: [3123091](#)
 270. Uflacker R. Interventional therapy for pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 147-164. PMID: [11265879](#)
 271. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014; 129: 479-486. PMID: [24226805](#)
 272. Skaf E, Beemath A, Siddiqui T, et al. Catheter-tip embolectomy in the management of acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2007; 99: 415-420. PMID: [17261410](#)
 273. Kucher N. Catheter embolectomy for acute pulmonary embolism. *Chest* 2007; 132: 657-663. PMID: [17699137](#)
 274. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, et al. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: 1431-1440. PMID: [19875060](#)
 275. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, et al. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results From a Prospective Multicenter Registry. *Chest* 2015; 148: 667-673. PMID: [25856269](#)
 276. Greenfield LJ, Proctor MC, Williams DM, et al. Long-term experience with transvenous catheter pulmonary embolectomy. *J Vasc Surg* 1993; 18: 450-457; discussion 457-458. PMID: [8377239](#)
 277. Tajima H, Murata S, Kumazaki T, et al. Manual aspiration thrombectomy with a standard PTCA guiding catheter for treatment of acute massive pulmonary thromboembolism. *Radiat Med* 2004; 22: 168-172. PMID: [15287532](#)
 278. Schmitz-Rode T, Janssens U, Duda SH, et al. Massive pulmonary embolism: percutaneous emergency treatment by pigtail rotation catheter. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 375-380. PMID: [10933345](#)
 279. Eid-Lidt G, Gaspar J, Sandoval J, et al. Combined clot fragmentation and aspiration in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2008; 134: 54-60. PMID: [18198243](#)
 280. Fukuda I, Taniguchi S. Embolectomy for acute pulmonary thromboembolism: from Trendelenburg's procedure to the contemporary surgical approach. *Surg Today* 2011; 41: 1-6. PMID: [21191685](#)
 281. Cooley DA, Beall AC, Alexander JK. Acute massive pulmonary embolism. Successful surgical treatment using temporary cardiopulmonary bypass. *JAMA* 1961; 177: 283-286. PMID: [13695276](#)
 282. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006; 113: 577-582. PMID: [16432055](#)
 283. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 Suppl: 7S-47S. PMID: [22315257](#)
 284. Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129: 1043-1050. PMID: [16608956](#)
 285. Keeling WB, Sundt T, Leacche M, et al. SPEAR Working Group. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolus: a multi-institutional study. *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 1498-1502. PMID: [27373187](#)
 286. Neely RC, Byrne JG, Gosev I, et al. Surgical embolectomy for acute massive and submassive pulmonary embolism in a series of 115 patients. *Ann Thorac Surg* 2015; 100: 1245-1251; discussion 1251-1252. PMID: [26165484](#)
 287. Fukuda I, Fukui K, Minakawa M, et al. Rescue surgical embolectomy for fatal pulmonary embolism in patient with intracranial hemorrhage. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 735-737. PMID: [16427891](#)
 288. Fukuda W, Chiyoya M, Taniguchi S, et al. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism (venous thromboembolism) during pregnancy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 64: 309-314. PMID: [26965421](#)
 289. te Raa GD, Ribbert LS, Snijder RJ, et al. Treatment options in massive pulmonary embolism during pregnancy: a case-report and review of literature. *Thromb Res* 2009; 124: 1-5. PMID: [19332351](#)
 290. Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, et al. ICOPER Study Group. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2245-2251. PMID: [12821255](#)
 291. Akıllı H, Gül EE, Arıbaş A, et al. Management of right heart thrombi associated with acute pulmonary embolism: a retrospective, single-center experience. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013; 13: 528-533. PMID: [23835298](#)
 292. He C, Von Segesser LK, Kappetein PA, et al. Acute pulmonary embolectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43: 1087-1095. PMID: [23220935](#)
 293. Malekan R, Saunders PC, Yu CJ, et al. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation: comprehensive therapy for high-risk massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 104-108. PMID: [22542068](#)
 294. Takahashi H, Okada K, Matsumori M, et al. Aggressive surgical treatment of acute pulmonary embolism with circulatory collapse. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 785-791. PMID: [22698769](#)
 295. Kawahito K, Adachi H. Balloon catheter pulmonary embolectomy under direct visual control using a choledochoscope. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 621-623. PMID: [21256337](#)
 296. Keeling WB, Leshnower BG, Lasajanak Y, et al. Midterm benefits of surgical pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolus on right ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152: 872-878. PMID: [26992603](#)
 297. Kabrhel C, Rosovsky R, Channick R, et al. A Multidisciplinary pulmonary embolism response team: initial 30-month experience with a novel approach to delivery of care to patients with submassive and massive pulmonary embolism. *Chest* 2016; 150: 384-393. PMID: [27006156](#)
 298. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1018-1023. PMID: [15867775](#)
 299. Digonnet A, Moya-Plana A, Aubert S, et al. Acute pulmonary embolism: a current surgical approach. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6: 27-29. PMID: [17669761](#)
 300. Kadner A, Schmidli J, Schönhoff F, et al. Excellent outcome after surgical treatment of massive pulmonary embolism in critically ill patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 448-451. PMID: [18692656](#)
 301. Vohra HA, Whistance RN, Mattam K, et al. Early and late clinical outcomes of pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1747-1752. PMID: [21095299](#)
 302. Zarrabi K, Zolghadrasli A, Ostovan MA, et al. Short-term results of retrograde pulmonary embolectomy in massive and submassive pulmonary embolism: a single-center study of 30 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 890-893. PMID: [21741854](#)
 303. Kilic A, Shah AS, Conte JV, et al. Nationwide outcomes of surgical embolectomy for acute pulmonary embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 373-377. PMID: [22341655](#)
 304. Lehnert P, Möller CH, Carlsen J, et al. Surgical treatment of acute pulmonary embolism—a 12-year retrospective analysis. *Scand Cardiovasc J* 2012; 46: 172-176. PMID: [22369435](#)
 305. Aymard T, Kadner A, Widmer A, et al. Massive pulmonary embolism: surgical embolectomy versus thrombolytic therapy—should surgical indications be revisited? *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43: 90-94; discussion 94. PMID: [22466693](#)
 306. Wu MY, Liu YC, Tseng YH, et al. Pulmonary embolectomy in high-risk acute pulmonary embolism: the effectiveness of a comprehensive therapeutic algorithm including extracorporeal life support. *Resuscit*

- tation 2013; 84: 1365-1370. PMID: [23583612](#)
307. Worku B, Gulkarov I, Girardi LN, et al. Pulmonary embolectomy in the treatment of submassive and massive pulmonary embolism. *Cardiology* 2014; 129: 106-110. PMID: [25227239](#)
308. Cho YH, Sung K, Kim WS, et al. Management of acute massive pulmonary embolism: Is surgical embolectomy inferior to thrombolysis? *Int J Cardiol* 2016; 203: 579-583. PMID: [26569368](#)
309. Edelman JJ, Okiwelu N, Anvardeen K, et al. Surgical pulmonary embolectomy: experience in a series of 37 consecutive cases. *Heart Lung Circ* 2016; 25: 1240-1244. PMID: [27423976](#)
310. Stein PD, Alnas M, Beemath A, et al. Outcome of pulmonary embolectomy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 421-423. PMID: [17261411](#)
311. Azari A, Beheshti AT, Moravvej Z, et al. Surgical embolectomy versus thrombolytic therapy in the management of acute massive pulmonary embolism: Short and long-term prognosis. *Heart Lung* 2015; 44: 335-339. PMID: [26077690](#)
312. Girard P, Tardy B, Decousus H. Inferior vena cava interruption: how and when? *Annu Rev Med* 2000; 51: 1-15. PMID: [10774449](#)
313. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-415. PMID: [9459643](#)
314. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005; 112: 416-422. PMID: [16009794](#)
315. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, et al. PREPIC2 Study Group. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313: 1627-1635. PMID: [25919526](#)
316. Kaufman JA, Kinney TB, Streiff MB, et al. Guidelines for the use of retrievable and convertible vena cava filters: report from the Society of Interventional Radiology multidisciplinary consensus conference. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 449-459. PMID: [16567669](#)
317. Streiff MB. Vena caval filters: a comprehensive review. *Blood* 2000; 95: 3669-3677. PMID: [10845895](#)
318. Grassi CJ, Swan TL, Cardella JF, et al. SCVIR Standards of Practice Committee. Quality improvement guidelines for percutaneous permanent inferior vena cava filter placement for the prevention of pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 137-141. PMID: [11265876](#)
319. Gupta S, Ettles DF, Robinson GJ, et al. Inferior vena cava filter use in pregnancy: preliminary experience. *BJOG* 2008; 115: 785-788. PMID: [18410661](#)
320. Thomas P, Schuh A, Ring J, et al. Orthopedic surgical implants and allergies. Joint statement by the Implant Allergy Working Group (AK 20) of the DGOOC (German Association of Orthopedics and Orthopedic Surgery), DKG (German Contact Dermatitis Research Group) and DGAKI (German Society for Allergy and Clinical Immunology). [Article in German] *Hautarzt* 2008; 59: 220-229. PMID: [18210000](#)
321. Jia Z, Tu J, Wang K, et al. Allergic reaction following implantation of a nitinol alloy inferior vena cava filter. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 1375-1377. PMID: [26314647](#)
322. Schallcock PC, Menné T, Johansen JD, et al. Hypersensitivity reactions to metallic implants - diagnostic algorithm and suggested patch test series for clinical use. *Contact Dermatitis* 2012; 66: 4-19. PMID: [21957996](#)
323. Morshedi MM, Kinney TB. Nickel hypersensitivity in patients with inferior vena cava filters: case report and literature and MAUDE database review. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25: 1187-1191. PMID: [24954605](#)
324. Stein PD, Matta F, Hull RD. Increasing use of vena cava filters for prevention of pulmonary embolism. *Am J Med* 2011; 124: 655-661. PMID: [21592452](#)
325. Kim HS, Young MJ, Narayan AK, et al. A comparison of clinical outcomes with retrievable and permanent inferior vena cava filters. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19: 393-399. PMID: [18295699](#)
326. Karmy-Jones R, Jurkovich GJ, Velmahos GC, et al. Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava filters in trauma patients: an AAST multicenter study. *J Trauma* 2007; 62: 17-24; discussion 24-25. PMID: [17215729](#)
327. Stein PD, Alnas M, Skaf E, et al. Outcome and complications of retrievable inferior vena cava filters. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1090-1093. PMID: [15476636](#)
328. Van Ha TG, Chien AS, Funaki BS, et al. Use of retrievable compared to permanent inferior vena cava filters: a single-institution experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31: 308-315. PMID: [17955289](#)
329. Ota S, Yamada N, Tsuji A, et al. The Günther-Tulip retrievable IVC filter: clinical experience in 118 consecutive patients. *Circ J* 2008; 72: 287-292. PMID: [18219168](#)
330. Looby S, Given MF, Geoghegan T, et al. Gunther Tulip retrievable inferior vena caval filters: indications, efficacy, retrieval, and complications. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 59-65. PMID: [17122885](#)
331. Ray CE, Mitchell E, Zipser S, et al. Outcomes with retrievable inferior vena cava filters: a multicenter study. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 1595-1604. PMID: [17057000](#)
332. deleted in proof.
333. Coche EE, Hamoir XL, Hammer FD, et al. Using dual-detector helical CT angiography to detect deep venous thrombosis in patients with suspicion of pulmonary embolism: diagnostic value and additional findings. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 1035-1039. PMID: [11264105](#)
334. Ichikawa T, Kawada S, Koizumi J, et al. Anomalous inferior vena cava associated with horseshoe kidney on multidetector computed tomography. *Clin Imaging* 2013; 37: 889-894. PMID: [23849103](#)
335. 小泉淳, 伊藤千尋, 森なお子, 他. 血管系 IVR の周術期の管理と外来診療: 下大静脈フィルター. *IVR: Interventional Radiology* 2013; 28: 294-303.
336. Harvey JJ, Hopkins J, McCafferty IJ, et al. Inferior vena cava filters: what radiologists need to know. *Clin Radiol* 2013; 68: 721-732. PMID: [23452875](#)
337. 小林和郎, 丹羽明博. 肺動脈塞栓症における下大静脈フィルターの適応とその技術. *Heart View* 2001; 5: 1489-1496.
338. Kalva SP, Chlapoutaki C, Wicky S, et al. Suprarenal inferior vena cava filters: a 20-year single-center experience. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19: 1041-1047. PMID: [18589318](#)
339. Greenfield LJ, Proctor MC. Suprarenal filter placement. *J Vasc Surg* 1998; 28: 432-438; discussion 438. PMID: [9737452](#)
340. Weinberg I, Kaufman J, Jaff MR. Inferior vena cava filters. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 539-547. PMID: [23787230](#)
341. Lopera JE, Araki JU, Kirsch D, et al. A modified technique to minimize filter tilting during deployment of the Günther Tulip filter: in vitro study. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 1539-1544. PMID: [16319164](#)
342. Lorch H, Welger D, Wagner V, et al. Current practice of temporary vena cava filter insertion: a multicenter registry. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11: 83-88. PMID: [10693718](#)
343. 丹羽明博. 急性肺塞栓症の治療: 下大静脈フィルター. *クリニシアン* 2005; 52: 307-310, 319-320.
344. Dovrish Z, Hadary R, Blickstein D, et al. Retrospective analysis of the use of inferior vena cava filters in routine hospital practice. *Postgrad Med J* 2006; 82: 150-153. PMID: [16461480](#)
345. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 165-169. PMID: [11463010](#)
346. Smouse HB, Rosenthal D, Thuong VH, et al. Long-term retrieval success rate profile for the Günther Tulip vena cava filter. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: 871-877; quiz 878. PMID: [19481474](#)
347. Ilescu B, Haskal ZJ. Advanced techniques for removal of retrievable inferior vena cava filters. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 741-750. PMID: [21674279](#)
348. Mills TD, Chan O, Matson M. The use of vena caval filters. *Hosp Med* 2001; 62: 327-331. PMID: [11436436](#)
349. Kalva SP, Wicky S, Waltman AC, et al. TrapEase vena cava filter: experience in 751 patients. *J Endovasc Ther* 2006; 13: 365-372. PMID: [16784325](#)
350. Greenfield LJ, Proctor MC. Twenty-year clinical experience with the Greenfield filter. *Cardiovasc Surg* 1995; 3: 199-205. PMID: [7606407](#)
351. Athanasoulis CA, Kaufman JA, Halpern EF, et al. Inferior vena caval filters: review of a 26-year single-center clinical experience. *Radiology* 2000; 216: 54-66. PMID: [10887228](#)
352. Aswad MA, Sandager GP, Pais SO, et al. Early duplex scan evaluation of four vena caval interruption devices. *J Vasc Surg* 1996; 24: 809-818. PMID: [8918328](#)
353. Sano M, Unno N, Yamamoto N, et al. Frequent fracture of TrapEase inferior vena cava filters: a long-term follow-up assessment. *Arch Intern Med* 2012; 172: 189-191. PMID: [22123751](#)
354. U.S. Food and Drug Agency. MAUDE - Manufacturer and User Facility Device Experience. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm>
355. 厚生労働省医薬食品局. 使用上の注意の改訂について (その 222). 下大静脈フィルター. 医薬品・医療機器等安全性情報 No.276 (平成 23 年 1 月).

356. Pellerin O, di Primio M, Sanchez O, et al. Successful retrieval of 29 ALN inferior vena cava filters at a mean of 25.6 months after placement. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 284-288. PMID: [23200606](#)
357. Stavropoulos SW, Chen JX, Sing RF, et al. DENALI Trial Investigators. Analysis of the final DENALI trial data: a prospective, multicenter study of the Denali inferior vena cava filter. *J Vasc Interv Radiol* 2016; 27: 1531-1538.e1. PMID: [27569678](#)
358. 猿渡力, 野澤直樹, 邑山美奈子, 他. 急性肺血栓塞症における一時的下大静脈フィルターの有効性と合併症. *Ther Res* 2007; 28: 1036-1037.
359. Miyahara T, Miyata T, Shigematsu K, et al. Clinical outcome and complications of temporary inferior vena cava filter placement. *J Vasc Surg* 2006; 44: 620-624. PMID: [16950444](#)
360. 尾林徹, 丹羽明博, 宮本貴庸, 他. 急性肺塞症に対する一時留置型下大静脈フィルター連続 97 例の検討. *Ther Res* 2007; 28: 1152-1155.
361. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37: 67-119. PMID: [26320113](#)
362. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-158. PMID: [7056079](#)
363. 中西宣文, 京谷晋吾, 佐藤徹, 他. 慢性肺血栓塞症例の肺血行動態と長期予後に関する検討. *日胸疾会誌* 1997; 35: 589-595.
364. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1735-1743. PMID: [2188751](#)
365. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg* 2000; 37: 165-252. PMID: [10723452](#)
366. Jamieson SW, Auger WR, Fedullo PF, et al. Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-month period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 116-126; discussion 126-127. PMID: [8320990](#)
367. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 523-528. PMID: [10430723](#)
368. Ando M, Okita Y, Tagusari O, et al. Surgical treatment for chronic thromboembolic pulmonary hypertension under profound hypothermia and circulatory arrest in 24 patients. *J Card Surg* 1999; 14: 377-385. PMID: [10875595](#)
369. Ogino H, Ando M, Matsuda H, et al. Japanese single-center experience of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 630-636. PMID: [16863777](#)
370. Ishida K, Masuda M, Tanabe N, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 321-326. PMID: [21992851](#)
371. Yoshimi S, Tanabe N, Masuda M, et al. Survival and quality of life for patients with peripheral type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2008; 72: 958-965. PMID: [18503223](#)
372. Inami T, Kataoka M, Ando M, et al. A new era of therapeutic strategies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension by two different interventional therapies; pulmonary endarterectomy and percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *PLoS One* 2014; 9: e94587. PMID: [24728482](#)
373. 三重野龍彦, 青木茂行, 管間康夫, 他. 本邦における肺血栓塞症の疫学的検討 (日本病理解剖輪報に基づいて). *日胸疾会誌* 1988; 26: 448-456.
374. Paraskos JA, Adelstein SJ, Smith RE, et al. Late prognosis of acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1973; 289: 55-58. PMID: [4710405](#)
375. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-2264. PMID: [15163775](#)
376. 栗山喬之. 慢性血栓塞性肺高血圧症診断基準. 厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班呼吸不全調査研究班平成 8 年度研究報告書 1997: 1-9.
377. 橋本修二, 巽浩一郎, 岡田修, 他. 呼吸不全における特定疾患の全国推計患者数. *日呼吸会誌* 1998; 36: 1006-1010.
378. 田辺信宏, 岡田修, 巽浩一郎, 他. 呼吸不全 6 疾患の全国疫学調査. わが国における慢性血栓塞性肺高血圧症の検討. 厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班呼吸不全調査研究班平成 9 年度研究報告書 1998: 129-131.
379. 田辺信宏, 笠原靖紀, 巽浩一郎, 他. 慢性血栓塞性肺高血圧症臨床調査個人票による解析. 厚生労働科学研究費助成金難治性疾患克服研究事業「呼吸不全に関する調査研究」平成 25 年度研究報告書 2013: 136-139.
380. Matthews DT, Hemnes AR. Current concepts in the pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2016; 6: 145-154. PMID: [27252839](#)
381. Galie N, Kim NH. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 571-576. PMID: [16963536](#)
382. Du L, Sullivan CC, Chu D, et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 500-509. PMID: [12571257](#)
383. Tanabe N, Kimura A, Amano S, et al. Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J* 2005; 25: 131-138. PMID: [15640334](#)
384. 難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班. 慢性血栓塞性肺高血圧症 (指定難病 8 8). 難病情報センター. <http://www.nanbyou.or.jp/entry/307>
385. 2014 年版 慢性肺動脈血栓塞性肺高血圧症に対する balloon pulmonary angioplasty の適応と実施法に関するステートメント. 循環器病ガイドシリーズ 2014 年度版. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2014_ito_d.pdf
386. Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, et al. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology* 1992; 182: 393-398. PMID: [1732955](#)
387. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000; 15: 395-399. PMID: [10706510](#)
388. Kapitan KS, Buchbinder M, Wagner PD, et al. Mechanisms of hypoxemia in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1149-1154. PMID: [2712441](#)
389. Morris TA, Auger WR, Ysrael MZ, et al. Parenchymal scarring is associated with restrictive spirometric defects in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1996; 110: 399-403. PMID: [8697841](#)
390. Suda R, Tanabe N, Ishida K, et al. Prognostic and pathophysiological marker for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Usefulness of diffusing capacity for carbon monoxide at diagnosis. *Respirology* 2017; 22: 179-186. PMID: [27614712](#)
391. Satoh T, Kyotani S, Okano Y, et al. Descriptive patterns of severe chronic pulmonary hypertension by chest radiography. *Respir Med* 2005; 99: 329-336. PMID: [15733509](#)
392. Moser KM, Fedullo PF, Finkbeiner WE, et al. Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi? *Circulation* 1995; 91: 741-745. PMID: [7828302](#)
393. Bergin CJ, Sirlin C, Deutsch R, et al. Predictors of patient response to pulmonary thromboendarterectomy. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 509-515. PMID: [10658732](#)
394. Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, et al. Role of 320-slice CT imaging in the diagnostic workup of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2013; 143: 1070-1077. PMID: [23100061](#)
395. Dong C, Zhou M, Liu D, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0126985. PMID: [25923810](#)
396. Dournes G, Verdier D, Montaudon M, et al. Dual-energy CT perfusion and angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy and concordance with radionuclide scintigraphy. *Eur Radiol* 2014; 24: 42-51. PMID: [23982287](#)
397. Fukuda T, Ogo T, Nakanishi N, et al. Evaluation of organized thrombus in distal pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension using cone-beam computed tomography. *Jpn J Radiol* 2016; 34: 423-431. PMID: [27012964](#)
398. Roberts HC, Kauczor HU, Schweden F, et al. Spiral CT of pulmonary hypertension and chronic thromboembolism. *J Thorac Imaging* 1997; 12: 118-127. PMID: [9179825](#)
399. 松山裕宇, 岩瀬正嗣, 武田京子, 他. 血管内エコーによる肺動脈内血栓の観察 急性および慢性肺血栓塞症例について. *Jpn J Interv Cardiol* 1994; 9 Suppl: 95-100.
400. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 748-755. PMID: [23192917](#)
401. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, et al. Optical coherence tomography is superior to intravascular ultrasound for diagnosis of distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2013; 77: 1081-1083. PMID: [23386271](#)
402. Inohara T, Kawakami T, Kataoka M, et al. Lesion morphological

- classification by OCT to predict therapeutic efficacy after balloon pulmonary angioplasty in CTEPH. *Int J Cardiol* 2015; 197: 23-25. PMID: [26142960](#)
403. Jorge E, Baptista R, Calisto J, et al. Optical coherence tomography of the pulmonary arteries: A systematic review. *J Cardiol* 2016; 67: 6-14. PMID: [26572955](#)
 404. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 97-103; discussion 103. PMID: [22626752](#)
 405. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319-329. PMID: [23883377](#)
 406. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012; 76: 485-488. PMID: [22185711](#)
 407. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 756-762. PMID: [23132237](#)
 408. 中島伸之, 川副浩平, 安藤三三, 他. 慢性肺塞栓症に対する外科治療の経験. 日胸外会誌 1986; 34: 524-531.
 409. Daily PO, Johnston GG, Simmons CJ, et al. Surgical management of chronic pulmonary embolism: surgical treatment and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 523-531. PMID: [7359931](#)
 410. Daily PO, Dembitsky WP, Iversen S, et al. Risk factors for pulmonary thromboendarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 670-678. PMID: [2319789](#)
 411. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457-1462; discussion 1462-1464. PMID: [14602267](#)
 412. Ando M, Takamoto S, Okita Y, et al. Operation for chronic pulmonary thromboembolism accompanied by thrombophilia in 8 patients. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1919-1924. PMID: [9930469](#)
 413. Masuda M, Nakajima N. Our experience of surgical treatment for chronic pulmonary thromboembolism. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 7: 261-265. PMID: [11743851](#)
 414. Masuda M, Okumura M, Doki Y, et al. Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2014 : Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 64: 665-697. PMID: [27590348](#)
 415. Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM, et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 1203-1211. PMID: [12447188](#)
 416. Madani MM. Surgical Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Pulmonary Thromboendarterectomy. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2016; 12: 213-218. PMID: [28289496](#)
 417. Hartz RS, Byrne JG, Levitsky S, et al. Predictors of mortality in pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1255-1259; discussion 1259-1260. PMID: [8893554](#)
 418. Thistlethwaite PA, Kemp A, Du L, et al. Outcomes of pulmonary endarterectomy for treatment of extreme thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 307-313. PMID: [16434258](#)
 419. Reesink HJ, Marcus JT, Tulevski II, et al. Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: utility of magnetic resonance imaging to demonstrate restoration of the right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 58-64. PMID: [17198781](#)
 420. Menzel T, Kramm T, Wagner S, et al. Improvement of tricuspid regurgitation after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 756-761. PMID: [11899178](#)
 421. Sadeghi HM, Kimura BJ, Raisinighani A, et al. Does lowering pulmonary arterial pressure eliminate severe functional tricuspid regurgitation? Insights from pulmonary thromboendarterectomy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 126-132. PMID: [15234420](#)
 422. Tscholl D, Langer F, Wendler O, et al. Pulmonary thromboendarterectomy--risk factors for early survival and hemodynamic improvement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 771-776. PMID: [11404129](#)
 423. Mo M, Kapelanski DP, Mitruka SN, et al. Reoperative pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1770-1776; discussion 1776-1777. PMID: [10585057](#)
 424. Madani MM, Wittine LM, Auger WR, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in pediatric patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 624-630. PMID: [20800245](#)
 425. Thistlethwaite PA, Auger WR, Madani MM, et al. Pulmonary thromboendarterectomy combined with other cardiac operations: indications, surgical approach, and outcome. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 13-17; discussion 17-19. PMID: [11465167](#)
 426. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123: 338-343. PMID: [12576349](#)
 427. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation* 2009; 120: 1248-1254. PMID: [19752321](#)
 428. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 702-710. PMID: [21335128](#)
 429. Jenkins D, Mayer E, Srean N, et al. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir J* 2012; 21: 32-39. PMID: [22379172](#)
 430. Kunihiro T, Gerdts J, Groesdonk H, et al. Predictors of postoperative outcome after pulmonary endarterectomy from a 14-year experience with 279 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 154-161. PMID: [21353588](#)
 431. Ishida K, Masuda M, Tanaka H, et al. Mid-term results of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 9: 626-629. PMID: [19608561](#)
 432. Freed DH, Thomson BM, Berman M, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 383-387. PMID: [20471039](#)
 433. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 372-380. PMID: [27067478](#)
 434. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 595-600. PMID: [15083760](#)
 435. Cabrol S, Souza R, Jais X, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 357-362. PMID: [17403477](#)
 436. Ono F, Nagaya N, Okumura H, et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. *Chest* 2003; 123: 1583-1588. PMID: [12740277](#)
 437. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-329. PMID: [12151469](#)
 438. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 483-489. PMID: [17319903](#)
 439. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 922-927. PMID: [17690123](#)
 440. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al. BENEFIT Study Group. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127-2134. PMID: [19095129](#)
 441. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 85-91. PMID: [19660388](#)
 442. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 103: 10-13. PMID: [11136677](#)
 443. 日本循環器学会. 循環器疾患診療実態調査報告書(2016年度実施・公表). http://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/jittai_chosa2015web.pdf
 444. Thistlethwaite PA, Madani MM, Jamieson SW. Outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18: 257-264. PMID: [17185189](#)
 445. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2013; 99: 1415-1420. PMID: [23846611](#)
 446. Kurzyńska M, Darocha S, Koteja A, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej* 2015; 11: 1-4. PMID: [25848362](#)
 447. Kawakami T, Ogawa A, Miyaji K, et al. Novel angiographic classification of each vascular lesion in chronic thromboembolic pulmonary hypertension based on selective angiogram and results of balloon pulmonary angioplasty. *Circ Cardiovasc Interv* 2016; 9: e003318.

- PMID: [27729418](#)
448. Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Pressure-wire-guided percutaneous transluminal pulmonary angioplasty: a breakthrough in catheter-interventional therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 1297-1306. PMID: [25459043](#)
 449. Kalodiki E, Stvrtinova V, Allegra C, et al. Superficial vein thrombosis: a consensus statement. *Int Angiol* 2012; 31: 203-216. PMID: [22634973](#)
 450. Decousus H, Quéré I, Presles E, et al. POST (Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 218-224. PMID: [20157136](#)
 451. Wichers IM, Di Nisio M, Büller HR, et al. Treatment of superficial vein thrombosis to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Haematologica* 2005; 90: 672-677. PMID: [15921382](#)
 452. Browse NL, Burnand KG, Irvine AT, et al. Deep vein thrombosis: pathology and diagnosis. In: Browse NL, et al. editors. Diseases of the Veins. Arnold, 1999: 249-291.
 453. Meissner MH, Wakefield TW, Ascher E, et al. Acute venous disease: venous thrombosis and venous trauma. *J Vasc Surg* 2007; 46 Suppl: 25S-53S. PMID: [18068560](#)
 454. Sevitt S, Gallagher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinico-pathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961; 48: 475-489. PMID: [13750445](#)
 455. Saeger W, Genzkow M. Venous thromboses and pulmonary embolisms in post-mortem series: probable causes by correlations of clinical data and basic diseases. *Pathol Res Pract* 1994; 190: 394-399. PMID: [8078809](#)
 456. Hirst AE, Gore I, Tanaka K, et al. Myocardial infarction and pulmonary embolism. *Arch Pathol* 1965; 80: 365-370. PMID: [5836479](#)
 457. 居石克夫. 静脈血栓症の病理. 脈管学 1983; 23: 17-22.
 458. Gore I, Hirst AE, Tanaka K. Myocardial infarction and thromboembolism: A comparative study in Boston and in Kyushu, Japan. *Arch Intern Med* 1964; 113: 323-330. PMID: [14096382](#)
 459. 三島好雄, 他. 厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班 1988 年調査報告書.
 460. 星野俊一, 佐戸川弘之. 深部静脈血栓症一本邦における静脈疾患に関する Survey I. 静脈学 1997; 8: 307-311.
 461. Coon WW, Willis PW, Keller JB. Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh community health study. *Circulation* 1973; 48: 839-846. PMID: [4744789](#)
 462. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-938. PMID: [2025141](#)
 463. Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 1-5. PMID: [12525804](#)
 464. Meissner MH, Strandness JR. The epidemiology and natural history of acute deep vein thrombosis. In: Gloviczki P, et al. editors. Handbook of venous disorders. Arnold, 2001: 38-48.
 465. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, et al. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232: 155-160. PMID: [1506812](#)
 466. Meissner MH. The clinical presentation and natural history of acute deep venous thrombosis. In: Gloviczki P, Dalsing MC, Moneta GL, et al. editors. Handbook of Venous Disorders: Guidelines of the American Venous Forum 3rd edn. CPC Press, 2009: 195-220.
 467. Cheng YJ, Liu ZH, Yao FJ, et al. Current and former smoking and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2013; 10: e1001515. PMID: [24068896](#)
 468. Mahmoodi BK, Cushman M, Anne Naess I, et al. Association of traditional cardiovascular risk factors with venous thromboembolism: an individual participant data meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2017; 135: 7-16. PMID: [27831499](#)
 469. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 1326-1330. PMID: [7752753](#)
 470. Plate G, Ohlin P, Eklöf B. Pulmonary embolism in acute iliofemoral venous thrombosis. *Br J Surg* 1985; 72: 912-915. PMID: [4063765](#)
 471. Nicolaides AN, Breddin HK, Fareed J, et al. Cardiovascular disease educational and research trust and the international union of angiologs. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol* 2001; 20: 1-37. PMID: [11342993](#)
 472. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119 Suppl: 132S-175S. PMID: [11157647](#)
 473. 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. Medical Front International Ltd. 2014.
 474. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 Suppl: e195S-e226S. PMID: [22315261](#)
 475. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism--International Consensus Statement. *Int Angiol* 2013; 32: 111-260. PMID: [24402349](#)
 476. Ferris EJ, Lim WN, Smith PL, et al. May-Thurner syndrome. *Radiology* 1983; 147: 29-31. PMID: [6828755](#)
 477. Hill SL, Holtzman GI, Martin D, et al. The origin of lower extremity deep vein thrombi in acute venous thrombosis. *Am J Surg* 1997; 173: 485-490. PMID: [9207159](#)
 478. Iwai T, Sato S, Yamada T, et al. Popliteal vein entrapment caused by the third head of the gastrocnemius muscle. *Br J Surg* 1987; 74: 1006-1008. PMID: [3690223](#)
 479. Ohgi S, Tachibana M, Ikebuchi M, et al. Pulmonary embolism in patients with isolated soleal vein thrombosis. *Angiology* 1998; 49: 759-764. PMID: [9756428](#)
 480. 応儀成二, 岩井武尚, 安藤三三, 他. ひらめ筋内静脈群の頻度と正常径. 静脈学 2011; 22: 263-269.
 481. Lohr JM, James KV, Deshmukh RM, et al. Allastair B. Karmody Award. Calf vein thrombi are not a benign finding. *Am J Surg* 1995; 170: 86-90. PMID: [7631940](#)
 482. Ohgi S, Tachibana M, Ikebuchi, et al. Exploration of pulmonary embolic sources in the lower limbs by ultrasonography. In: Nakano T, et al. Pulmonary Embolism. Springer-Verlag Tokyo, 1999: 57-66.
 483. Ro A, Kageyama N, Tanifuji T, et al. Pulmonary thromboembolism: overview and update from medicolegal aspects. *Leg Med (Tokyo)* 2008; 10: 57-71. PMID: [18037329](#)
 484. Kageyama N, Ro A, Tanifuji T, et al. Significance of the soleal vein and its drainage veins in cases of massive pulmonary thromboembolism. *Ann Vasc Dis* 2008; 1: 35-39. PMID: [23555336](#)
 485. Llach F, Papper S, Massry SG. The clinical spectrum of renal vein thrombosis: acute and chronic. *Am J Med* 1980; 69: 819-827. PMID: [7446547](#)
 486. Papay P, Miehsler W, Tilg H, et al. Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 723-729. PMID: [23127785](#)
 487. Wakefield TW, Henke PK. Acute venous thrombosis: pathogenesis and evolution. In: Gloviczki P, Dalsing MC, Moneta GL, et al. editors. Handbook of Venous Disorders: Guidelines of the American Venous Forum 3rd edn. CPC Press, 2009: 83-93.
 488. Myers DD Jr, Schaub R, Wroblewski SK, et al. P-selectin antagonism causes dose-dependent venous thrombosis inhibition. *Thromb Haemost* 2001; 85: 423-429. PMID: [11307808](#)
 489. Sabatier F, Roux V, Anfossio F, et al. Interaction of endothelial microparticles with monocytic cells in vitro induces tissue factor-dependent procoagulant activity. *Blood* 2002; 99: 3962-3970. PMID: [12010795](#)
 490. van Ramshorst B, van Bemmelen PS, Hoenefeld H, et al. Thrombus regression in deep venous thrombosis. Quantification of spontaneous thrombolysis with duplex scanning. *Circulation* 1992; 86: 414-419. PMID: [1638710](#)
 491. Ohgi S, Ito K, Tanaka K, et al. Echogenic types of venous thrombi in the common femoral vein by ultrasonic B-mode imaging. *Vasc Endovascular Surg* 1991; 25: 253-258.
 492. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004; 303: 1532-1535. PMID: [15001782](#)
 493. 羽藤高明. 最新の静脈血栓形成機序から治療を考える. 静脈学 2015; 26: 1-8.
 494. Varma MR, Varga AJ, Knipp BS, et al. Neutropenia impairs venous thrombosis resolution in the rat. *J Vasc Surg* 2003; 38: 1090-1098. PMID: [14603221](#)
 495. Humphries J, McGuinness CL, Smith A, et al. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) accelerates the organization and resolution of venous thrombi. *J Vasc Surg* 1999; 30: 894-899. PMID: [10550187](#)
 496. 吉田洋二. 血栓の超微形態的構造. 田中健蔵監修. 血栓症一発生・背景・治療. メジカルビュー社 1989: 19-24.
 497. Vedantham S, Thorpe PE, Cardella JF, et al. Quality improvement guidelines for the treatment of lower extremity deep vein thrombosis with use of endovascular thrombus removal. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 435-447; quiz 448. PMID: [16567668](#)
 498. Bradbury A, Ruckley CV. Clinical assessment of patients with venous disease. In: Gloviczki P, et al. editors. Handbook of venous disorders. Arnold, 2001: 71-83.
 499. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, et al. Relation between the time to

- achieve the lower limit of the APTT therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2562-2568. PMID: [9531224](#)
500. 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン 2015. 協和企画 2015: 250-251.
501. Eklof B, Perrin M, Delis KT, et al. American Venous Forum. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg* 2009; 49: 498-501. PMID: [19216970](#)
502. Mudge M, Hughes LE. The long term sequelae of deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1978; 65: 692-694. PMID: [709077](#)
503. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008; 149: 698-707. PMID: [19017588](#)
504. Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, et al. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 879-883. PMID: [19175497](#)
505. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, et al. Need for long-term anti-coagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985; 2: 515-518. PMID: [2863541](#)
506. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7. PMID: [8644983](#)
507. 応儀成二, 池淵正彦, 橘球, 他. 下肢深部静脈血栓症における肺塞栓源の治療. 日血外会誌 1996; 5: 143-150.
508. Baglin T, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523-526. PMID: [12932383](#)
509. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. <https://www.nice.org.uk/guidance/CG144>
510. Kearon C, Spencer FA, O'Keefe D, et al. D-dimer Optimal Duration Study Investigators. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015; 162: 27-34. PMID: [25560712](#)
511. Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2005; 143: 129-139. PMID: [16027455](#)
512. Patel K, Bhugra P, Dudney TM, et al. Deep Venous Thrombosis. In: Dieter RS, Dieter Jr RA, Dieter III RA. Venous and Lymphatic Diseases. McGraw-Hill Education, 2011.
513. Sandler DA, Martin JF, Duncan JS, et al. Diagnosis of deep-vein thrombosis: comparison of clinical evaluation, ultrasound, plethysmography, and venoscan with X-ray venogram. *Lancet* 1984; 2: 716-719. PMID: [6148472](#)
514. Wells PS, Owen C, Doucette S, et al. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 2006; 295: 199-207. PMID: [16403932](#)
515. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, et al. Diagnosis of DVT: Anti-thrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 Suppl: e351S-e418S. PMID: [22315267](#)
516. Meissner MH, Moneta G, Burnand K, et al. The hemodynamics and diagnosis of venous disease. *J Vasc Surg* 2007; 46: 4S-24S. PMID: [18068561](#)
517. Kistner RL, Eklof B. Classification and diagnostic evaluation of chronic venous diseases. In: Gloviczki P, et al. editors. Handbook of venous disorders. Arnold, 2001: 94-103.
518. Elf JL, Strandberg K, Nilsson C, et al. Clinical probability assessment and D-dimer determination in patients with suspected deep vein thrombosis, a prospective multicenter management study. *Thromb Res* 2009; 123: 612-616. PMID: [18514263](#)
519. Fancher TL, White RH, Kravitz RL. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 821. PMID: [15383452](#)
520. Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, et al. Combined use of pretest clinical probability score and latex agglutination D-dimer testing for excluding acute deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2009; 50: 1099-1105. PMID: [19703748](#)
521. Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, et al. Prospective evaluation of a screening protocol to exclude deep vein thrombosis on the basis of a combination of quantitative D-dimer testing and pretest clinical probability score. *J Am Coll Surg* 2005; 201: 701-709. PMID: [16256912](#)
522. Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K, et al. Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2003; 89: 228-234. PMID: [12574800](#)
523. 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.
524. Makin GS. Assessment of a simple test to detect postoperative deep venous thrombosis. *Br J Surg* 1968; 55: 822-824. PMID: [5686974](#)
525. Barham K, Shah T. Images in clinical medicine. Phlegmasia cerulea dolens. *N Engl J Med* 2007; 356: e3. PMID: [17229945](#)
526. Chinsakchai K, Ten Duis K, Moll FL, et al. Trends in management of phlegmasia cerulea dolens. *Vasc Endovascular Surg* 2011; 45: 5-14. PMID: [21193462](#)
527. Gibson CJ, Britton KA, Miller AL, et al. Clinical problem-solving. Out of the blue. *N Engl J Med* 2014; 370: 1742-1748. PMID: [24785210](#)
528. deleted in proof.
529. deleted in proof.
530. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350: 1795-1798. PMID: [9428249](#)
531. Oudega R, Moons KG, Hoes AW. Ruling out deep venous thrombosis in primary care. A simple diagnostic algorithm including D-dimer testing. *Thromb Haemost* 2005; 94: 200-205. PMID: [16113804](#)
532. Silveira PC, Ip IK, Goldhaber SZ, et al. Performance of Wells Score for Deep Vein Thrombosis in the Inpatient Setting. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1112-1117. PMID: [25985219](#)
533. Meijer P, Kluft C. The harmonization of quantitative test results of different D-dimer methods. *Semin Vasc Med* 2005; 5: 321-327. PMID: [16302153](#)
534. Bozic M, Blinc A, Stegnar M. D-dimer, other markers of haemostasis activation and soluble adhesion molecules in patients with different clinical probabilities of deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2002; 108: 107-114. PMID: [12590945](#)
535. Douma RA, le Gal G, Söhne M, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* 2010; 340: c1475. PMID: [20354012](#)
536. Fuchs E, Asakly S, Karban A, et al. Age-adjusted cutoff D-dimer level to rule out acute pulmonary embolism: a validation cohort study. *Am J Med* 2016; 129: 872-878. PMID: [27046241](#)
537. Broen K, Scholtes B, Vossen R. Predicting the need for further thrombosis diagnostics in suspected DVT is increased by using age adjusted D-dimer values. *Thromb Res* 2016; 145: 107-108. PMID: [27529449](#)
538. Stanson AW, Breen JF. Computed tomography and magnetic resonance imaging in venous disorders. In: Gloviczki P, et al. editors. Handbook of venous disorders. Arnold, 2001: 152-176.
539. Evans AJ, Sostman HD, Knelson MH, et al. 1992 ARRS Executive Council Award. Detection of deep venous thrombosis: prospective comparison of MR imaging with contrast venography. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161: 131-139. PMID: [8517292](#)
540. Stover MD, Morgan SJ, Bosse MJ, et al. Prospective comparison of contrast-enhanced computed tomography versus magnetic resonance venography in the detection of occult deep pelvic vein thrombosis in patients with pelvic and acetabular fractures. *J Orthop Trauma* 2002; 16: 613-621. PMID: [12368640](#)
541. de Valois JC, van Schaik CC, Verzijlbergen F, et al. Contrast venography: from gold standard to 'golden backup' in clinically suspected deep vein thrombosis. *Eur J Radiol* 1990; 11: 131-137. PMID: [2253634](#)
542. Salles-Cunha SX, Beebe H. Direct non-invasive tests(duplex scan) for the evaluation of acute venous disease. In: Gloviczki P, et al. editors. Handbook of venous disorders. Arnold, 2001: 110-119.
543. Kearon C, Julian JA, Newman TE, et al. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative. *Ann Intern Med* 1998; 128: 663-677. PMID: [9537941](#)
544. Johnson SA, Stevens SM, Woller SC, et al. Risk of deep vein thrombosis following a single negative whole-leg compression ultrasound: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 438-445. PMID: [20124539](#)
545. Ohgi S, Kanaoka Y. Ultrasound diagnosis of deep vein thrombosis as embolic sources. *Jpn J Med Ultrasonics* 2004; 31: 337-346.
546. 応儀成二. 下肢深部静脈血栓症の診断と治療—肺塞栓源の視点から. 静脈学 1998; 9: 263-270.
547. Society for Vascular Ultrasound. Lower extremity venous duplex evaluation. In: Society for Vascular Ultrasound, editor. Vascular technology professional performance guideline. Lanham, 2003: 1-6.
548. Mehdiipoor G, Shabestari AA, Lip GY, et al. Pulmonary embolism as a consequence of ultrasonographic examination of extremities for suspected venous thrombosis: a systematic review. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42: 636-641. PMID: [26807532](#)

549. Ohgi S, Ohgi N. Relation between isolated venous thrombi in soleal muscle and positive anti-nuclear antibody. *Ann Vasc Dis* 2012; 5: 321-327. PMID: [2355531](#)
550. Norris CS, Greenfield LJ, Herrmann JB. Free-floating iliofemoral thrombus. A risk of pulmonary embolism. *Arch Surg* 1985; 120: 806-808. PMID: [4015371](#)
551. Pacouret G, Alison D, Pottier JM, et al. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis. A prospective study. *Arch Intern Med* 1997; 157: 305-308. PMID: [9040297](#)
552. Byun SS, Kim JH, Kim YJ, et al. Evaluation of deep vein thrombosis with multidetector row CT after orthopedic arthroplasty: a prospective study for comparison with Doppler sonography. *Korean J Radiol* 2008; 9: 59-66. PMID: [18253077](#)
553. Cham MD, Yankellevitz DF, Shaham D, et al. Pulmonary Angiography-Indirect CT Venography Cooperative Group. Deep venous thrombosis: detection by using indirect CT venography. *Radiology* 2000; 216: 744-751. PMID: [10966705](#)
554. Duwe KM, Shiao M, Budorick NE, et al. Evaluation of the lower extremity veins in patients with suspected pulmonary embolism: a retrospective comparison of helical CT venography and sonography. 2000 ARRS Executive Council Award I. American Roentgen Ray Society. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 1525-1531. PMID: [11090368](#)
555. Lim KE, Hsu WC, Hsu YY, et al. Deep venous thrombosis: comparison of indirect multidetector CT venography and sonography of lower extremities in 26 patients. *Clin Imaging* 2004; 28: 439-444. PMID: [15531146](#)
556. Ghaye B, Dondelinger RF. Non-traumatic thoracic emergencies: CT venography in an integrated diagnostic strategy of acute pulmonary embolism and venous thrombosis. *Eur Radiol* 2002; 12: 1906-1921. PMID: [12136309](#)
557. Katz DS, Loud PA, Bruce D, et al. Combined CT venography and pulmonary angiography: a comprehensive review. *Radiographics* 2002; 22: S3-S19; discussion S20-S24. PMID: [12376597](#)
558. Kamida CB, Kistner RL, Elkof B, et al. Lower extremity ascending and descending phlebology. In: Gloviczki P, et al. editors. Handbook of venous disorders. Arnold, 2001: 134-139.
559. Cohn DM, Vansenne F, de Borgie CA, et al. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD007069. PMID: [23235639](#)
560. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al. SOME Investigators. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2015; 373: 697-704. PMID: [26095467](#)
561. Robertson L, Yeoh SE, Stansby G, et al. Effect of testing for cancer on cancer- and venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in patients with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD010837. PMID: [25749503](#)
562. Sarwar S, Narra S, Munir A. Phlegmasia cerulea dolens. *Tex Heart Inst J* 2009; 36: 76-77. PMID: [19436795](#)
563. Perkins JM, Magee RH, Galland RB. Phlegmasia caerulea dolens and venous gangrene. *Br J Surg* 1996; 83: 19-23. PMID: [8653352](#)
564. Killewich LA, Macko RF, Cox K, et al. Regression of proximal deep venous thrombosis is associated with fibrinolytic enhancement. *J Vasc Surg* 1997; 26: 861-868. PMID: [9372826](#)
565. Pradaxa. <https://www.drugs.com/pro/pradaxa.html>
566. Aschwanden M, Labs KH, Engel H, et al. Acute deep vein thrombosis: early mobilization does not increase the frequency of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001; 85: 42-46. PMID: [11204585](#)
567. Anderson CM, Overend TJ, Godwin J, et al. Ambulation after deep vein thrombosis: a systematic review. *Physiother Can* 2009; 61: 133-140. PMID: [20514175](#)
568. Othieno R, Abu Affan M, Okpo E. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD003076. PMID: [17636714](#)
569. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, et al. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 1969; 2: 230-232. PMID: [4184105](#)
570. Huisman MV, Büller HR, ten Cate JW, et al. Serial impedance plethysmography for suspected deep venous thrombosis in outpatients. The Amsterdam General Practitioner Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 823-828. PMID: [3951515](#)
571. Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997; 349: 759-762. PMID: [9074574](#)
572. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 249-256. PMID: [15313740](#)
573. Partsch H, Kaulich M, Mayer W. Immediate mobilisation in acute vein thrombosis reduces post-thrombotic syndrome. *Int Angiol* 2004; 23: 206-212. PMID: [15765034](#)
574. Mol GC, van de Ree MA, Klok FA, et al. One versus two years of elastic compression stockings for prevention of post-thrombotic syndrome (OCTAVIA study): randomised controlled trial. *BMJ* 2016; 353: i2691. PMID: [27245485](#)
575. Jeraj L, Jezovnik MK, Poredos P. Rivaroxaban versus warfarin in the prevention of post-thrombotic syndrome. *Thromb Res* 2017; 157: 46-48. PMID: [28692839](#)
576. 山田典一, 八巻隆, 岩田博英, 他. 本邦における下腿限局型深部静脈血栓症に対する治療の現状 (日本静脈学会サーベイ調査研究報告). *静脈学* 2013; 24: 211.
577. Philbrick JT, Becker DM. Calf deep venous thrombosis. A wolf in sheep's clothing? *Arch Intern Med* 1988; 148: 2131-2138. PMID: [3052345](#)
578. Macdonald PS, Kahn SR, Miller N, et al. Short-term natural history of isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2003; 37: 523-527. PMID: [12618686](#)
579. Schwarz T, Buschmann L, Beyer J, et al. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis: a randomized, controlled study. *J Vasc Surg* 2010; 52: 1246-1250. PMID: [20630682](#)
580. Palareti G, Cosmi B, Lessiani G, et al. Evolution of untreated calf deep-vein thrombosis in high risk symptomatic outpatients: the blind, prospective CALTHRO study. *Thromb Haemost* 2010; 104: 1063-1070. PMID: [20694281](#)
581. Galanaud JP, Sevestre MA, Genty C, et al. OPTIMEV-SFMV investigators. Incidence and predictors of venous thromboembolism recurrence after a first isolated distal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 436-443. PMID: [24450376](#)
582. Sales CM, Haq F, Bustami R, et al. Management of isolated soleal and gastrocnemius vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2010; 52: 1251-1254. PMID: [20630686](#)
583. National Clinical Guideline Centre (UK). Venous Thromboembolic Diseases: The Management of Venous Thromboembolic Diseases and the Role of Thrombophilia Testing [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132796/> PMID: [23638495](#)
584. Righini M, Galanaud JP, Guenneguez H, et al. Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis (CACTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Haematol* 2016; 3: e556-e562. PMID: [27836513](#)
585. Singh K, Yakoub D, Giangola P, et al. Early follow-up and treatment recommendations for isolated calf deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2012; 55: 136-140. PMID: [21982332](#)
- 585a. Dentali F, Pegoraro S, Barco S, et al. Clinical course of isolated distal deep vein thrombosis in patients with active cancer: a multicenter cohort study. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 1757-1763. PMID: [28639418](#)
- 585b. Galanaud JP, Sevestre MA, Pernod G, et al. Long-term outcomes of cancer-related isolated distal deep vein thrombosis: the OPTIMEV study. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 907-916. PMID: [28266773](#)
586. Elliot MS, Immelman EJ, Jeffery P, et al. A comparative randomized trial of heparin versus streptokinase in the treatment of acute proximal venous thrombosis: an interim report of a prospective trial. *Br J Surg* 1979; 66: 838-843. PMID: [389338](#)
587. Arnesen H, Høiseth A, Ly B. Streptokinase of heparin in the treatment of deep vein thrombosis. Follow-up results of a prospective study. *Acta Med Scand* 1982; 211: 65-68. PMID: [7041523](#)
588. Goldhaber SZ, Buring JE, Lipnick RJ, et al. Pooled analyses of randomized trials of streptokinase and heparin in phlebographically documented acute deep venous thrombosis. *Am J Med* 1984; 76: 393-397. PMID: [6367454](#)
589. Watson L, Broderick C, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD002783. PMID: [27830895](#)
590. 武田惇, 大城孟, 山田正, 他. 深部静脈血栓症に対する組織培養ウロキナーゼ (TCUK) による臨床試験. *臨牀と研究* 1981; 58: 3367-3372.
591. Aissaoui N, Martins E, Mouly S, et al. A meta-analysis of bed rest versus early ambulation in the management of pulmonary embolism, deep vein thrombosis, or both. *Int J Cardiol* 2009; 137: 37-41. PMID: [18691773](#)
592. Kahn SR, Shrier I, Kearon C. Physical activity in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Thromb Res* 2008; 122: 763-773. PMID: [18078981](#)
593. Liu Z, Tao X, Chen Y, et al. Bed rest versus early ambulation with standard anticoagulation in the management of deep vein thrombosis: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0121388. PMID: [25860350](#)
594. Blättler W, Partsch H. Leg compression and ambulation is better than bed rest for the treatment of acute deep venous thrombosis. *Int Angiol* 2003; 22: 393-400. PMID: [15153824](#)
595. Partsch H, Blättler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecu-

- lar weight heparin. *J Vasc Surg* 2000; 32: 861-869. PMID: [11054217](#)
596. Kahn SR, Shapiro S, Ducruet T, et al. Graduated compression stockings to treat acute leg pain associated with proximal DVT. A randomised controlled trial. *Thromb Haemost* 2014; 112: 1137-1141. PMID: [25183442](#)
597. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, et al. SOX trial investigators. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 880-888. PMID: [24315521](#)
598. Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J, et al. Prevention and treatment of post-phlebotic syndrome: results of a 3-part study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2105-2109. PMID: [11570939](#)
599. O'Meara S, Cullum N, Nelson EA, et al. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD000265. PMID: [23152202](#)
600. 木下幸子, 寺師浩人, 野口まどか, 他. 静脈血栓塞栓症予防用弾性ストッキング・間歇的空気圧迫法. 日本褥瘡学会編. ベストプラクティス 医療関連機器圧迫創傷の予防と管理. 照林社 2016: 24-37.
601. Boccacaloni H, Elias A, Chalé JJ, et al. Clinical outcome and cost of hospital vs home treatment of proximal deep vein thrombosis with a low-molecular-weight heparin: the Vascular Midi-Pyrenees study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1769-1773. PMID: [10871969](#)
602. Chong BH, Brighton TA, Baker RI, et al. ASTH DVT Study Group. Once-daily enoxaparin in the outpatient setting versus unfractionated heparin in hospital for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2005; 19: 173-181. PMID: [16082604](#)
603. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, et al. Tasman Study Group. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996; 334: 682-687. PMID: [8594426](#)
604. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 677-681. PMID: [8594425](#)
605. Lozano F, Trujillo-Santos J, Barrón M, et al. RIETE Investigators. Home versus in-hospital treatment of outpatients with acute deep venous thrombosis of the lower limbs. *J Vasc Surg* 2014; 59: 1362-1367.e1. PMID: [24439322](#)
606. Molina JE, Hunter DW, Yedlicka JW. Thrombolytic therapy for iliofemoral venous thrombosis. *Vasc Endovascular Surg* 1992; 26: 630-637.
607. Semba CP, Dake MD. Iliofemoral deep venous thrombosis: aggressive therapy with catheter-directed thrombolysis. *Radiology* 1994; 191: 487-494. PMID: [8153327](#)
608. 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. PMID: [10189452](#)
609. Yamada N, Ishikura K, Ota S, et al. Pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis for proximal deep vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 204-211. PMID: [16169262](#)
610. Enden T, Haig Y, Kløw NE, et al. CaVenT Study Group. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 31-38. PMID: [22172244](#)
611. Haig Y, Enden T, Grøtta O, et al. CaVenT Study Group. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2016; 3: e64-e71. PMID: [26853645](#)
612. Meissner MH, Gliviczki P, Comerota AJ, et al. Society for Vascular Surgery. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2012; 55: 1449-1462. PMID: [22469503](#)
613. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, et al. American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 130: 1636-1661. PMID: [25246013](#)
614. Patel NH, Plorde JJ, Meissner M. Catheter-directed thrombolysis in the treatment of phlegmasia cerulea dolens. *Ann Vasc Surg* 1998; 12: 471-475. PMID: [9732427](#)
615. Robinson DL, Teitelbaum GP. Phlegmasia cerulea dolens: treatment by pulse-spray and infusion thrombolysis. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160: 1288-1290. PMID: [8498234](#)
616. Weaver FA, Meacham PW, Adkins RB, et al. Phlegmasia cerulea dolens: therapeutic considerations. *South Med J* 1988; 81: 306-312. PMID: [3279526](#)
617. Grossman C, McPherson S. Safety and efficacy of catheter-directed thrombolysis for iliofemoral venous thrombosis. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 667-672. PMID: [10063857](#)
618. Yamagami T, Yoshimatsu R, Matsumoto T, et al. Prophylactic implantation of inferior vena cava filter during endovascular therapies for deep venous thrombosis of the lower extremity: is it necessary? *Acta Radiol* 2008; 49: 391-397. PMID: [18415781](#)
619. Herrera S, Comerota AJ. Embolization during treatment of deep venous thrombosis: incidence, importance, and prevention. *Tech Vasc Interv Radiol* 2011; 14: 58-64. PMID: [21550507](#)
620. Verhaeghe R, Stockx L, Lacroix H, et al. Catheter-directed lysis of iliofemoral vein thrombosis with use of rt-PA. *Eur Radiol* 1997; 7: 996-1001. PMID: [9265661](#)
621. Delomez M, Beregi JP, Willoteaux S, et al. Mechanical thrombectomy in patients with deep venous thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2001; 24: 42-48. PMID: [11178712](#)
622. O'Sullivan GJ, Lohan DG, Gough N, et al. Pharmacomechanical thrombectomy of acute deep vein thrombosis with the Trellis-8 isolated thrombolysis catheter. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 715-724. PMID: [17538133](#)
623. Sharifi M, Bay C, Mehdipour M, et al. TORPEDO Investigators. Thrombus Obliteration by Rapid Percutaneous Endovenous Intervention in Deep Venous Occlusion (TORPEDO) trial: midterm results. *J Endovasc Ther* 2012; 19: 273-280. PMID: [22545895](#)
624. Dumantepe M, Tarhan A, Yurdakul I, et al. US-accelerated catheter-directed thrombolysis for the treatment of deep venous thrombosis. *Diagn Interv Radiol* 2013; 19: 251-258. PMID: [23271502](#)
625. Garcia MJ, Lookstein R, Malhotra R, et al. Endovascular management of deep vein thrombosis with rheolytic thrombectomy: final report of the prospective multicenter PEARL (Peripheral Use of AngioJet Rheolytic Thrombectomy with a Variety of Catheter Lengths) Registry. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 777-785; quiz 786. PMID: [25824314](#)
626. Razavi MK, Jaff MR, Miller LE. Safety and effectiveness of stent placement for iliofemoral venous outflow obstruction: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8: e002772. PMID: [26438686](#)
627. Matsuda A, Yamada N, Ogihara Y, et al. Early and long-term outcomes of venous stent implantation for iliac venous stenosis after catheter-directed thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Circ J* 2014; 78: 1234-1239. PMID: [24583973](#)
628. Vedantham S, Sista AK, Klein SJ, et al. Society of Interventional Radiology and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe Standards of Practice Committees. Quality improvement guidelines for the treatment of lower-extremity deep vein thrombosis with use of endovascular thrombus removal. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25: 1317-1325. PMID: [25008825](#)
629. Meissner MH, Strandness Jr E. Pathophysiology and natural history of acute deep venous thrombosis. In: Rutherford RB, editor. *Vascular Surgery* 6th edn. Elsevier Saunders, 2005: 2124-2142.
630. Hartung O, Benmiloud F, Barthelemy P, et al. Late results of surgical venous thrombectomy with iliofemoral stenting. *J Vasc Surg* 2008; 47: 381-387.
631. Eklof B, Rutherford RB. Surgical thrombectomy for acute deep venous thrombosis. In: Rutherford RB, Editor. *Vascular Surgery* 6th edn. Elsevier Saunders, 2005: 2188-2198.
632. Kistner RL, Sparkuhl MD. Surgery in acute and chronic venous disease. *Surgery* 1979; 85: 31-43. PMID: [758713](#)
633. Eklof B, Kistner RL. Is there a role for thrombectomy in iliofemoral venous thrombosis? *Semin Vasc Surg* 1996; 9: 34-45. PMID: [8665025](#)
634. Kniemeyer HW, Sandmann W, Schwindt C, et al. Thrombectomy with AV-fistula: The better alternative to prevent recurrent pulmonary embolism. Presented at the 4th Annual Meeting of the American Venous Forum, Colorado, CA, February 1992: 26-28.
635. Mavor GE, Galloway JM. The iliofemoral venous segment as a source of pulmonary emboli. *Lancet* 1967; 1: 871-874. PMID: [4164368](#)
636. Plate G, Akesson H, Einarsson E, et al. Long-term results of venous thrombectomy combined with a temporary arterio-venous fistula. *Eur J Vasc Surg* 1990; 4: 483-489. PMID: [2226879](#)
637. Plate G, Eklof B, Norgren L, et al. Venous thrombectomy for iliofemoral vein thrombosis--10-year results of a prospective randomised study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14: 367-374. PMID: [9413377](#)
638. 日本血管外科学会. NCD 登録症例に基づく日本の血管外科手術例数集計結果. <http://www.jsvs.org/ja/enquete/report2011/index.html>
639. Salzman EW, Davies GC. Prophylaxis of venous thromboembolism: analysis of cost effectiveness. *Ann Surg* 1980; 191: 207-218. PMID: [6767449](#)
640. Oster G, Tuden RL, Colditz GA. A cost-effectiveness analysis of pro-

- phylaxis against deep-vein thrombosis in major orthopedic surgery. *JAMA* 1987; 257: 203-208. PMID: [3098991](#)
641. 中村真潮, 山田典一, 小林慎, 他. 脳卒中後における深部静脈血栓症予防の医療経済分析. *心臓* 2007; 39: 975-983.
 642. 富士武史, 中村真潮, 山田典一, 他. 深部静脈血栓症予防の医療経済分析—薬剤経済分析 (pharmacoeconomics) の応用. *総合臨床* 2005; 54: 2988-2997.
 643. 中村真潮, 山田典一, 富士武史, 他. 深部静脈血栓症予防戦略—臨床決断分析の応用. *総合臨床* 2005; 54: 2339-2345.
 644. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 Suppl: e227S-e277S. PMID: [22315263](#)
 645. 黒岩政之. わが国の周術期肺血栓症の変遷. *血液フロンティア* 2016; 26: 331-337.
 646. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. CQ004-1 妊娠中の静脈血栓症 (VTE) の予防は? 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2017. 2017; 10-14.
 647. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. CQ004-2 分娩後の静脈血栓症 (VTE) の予防は? 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2017. 2017; 15-19.
 648. 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン 2015. 協和企画 2015.
 649. 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会, 日本整形外科学会症候性静脈血栓症予防ガイドライン策定委員会. 日本整形外科学会 症候性静脈血栓症予防ガイドライン 2017. 南江堂 2017.
 650. 医療事故調査・支援センター, 日本医療安全調査機構. 急性肺血栓症に係る死亡事例の分析 (平成 29 年 8 月). <https://www.medsafe.or.jp/uploads/uploads/files/teigen-02.pdf>
 651. Zorowitz RD, Tietjen GE. Medical complications after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1999; 8: 192-196. PMID: [17895163](#)
 652. Hartman JT, Altner PC, Freeark RJ. The effect of limb elevation in preventing venous thrombosis. A venographic study. *J Bone Joint Surg Am* 1970; 52: 1618-1622. PMID: [5483081](#)
 653. 石井政次, 川路博之, 浜崎允, 他. DVT 予防のための大腿静脈流速からみた血流改善の比較. *Hip Joint* 2001; 27: 557-559.
 654. McNally MA, Cooke EA, Mollan RA. The effect of active movement of the foot on venous blood flow after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79: 1198-1201. PMID: [9278080](#)
 655. Agu O, Hamilton G, Baker D. Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. *Br J Surg* 1999; 86: 992-1004. PMID: [10460633](#)
 656. Hirai M, Iwata H, Hayakawa N. Effect of elastic compression stockings in patients with varicose veins and healthy controls measured by strain gauge plethysmography. *Skin Res Technol* 2002; 8: 236-239. PMID: [12423542](#)
 657. Wells PS, Lensing AW, Hirsh J. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 67-72. PMID: [8267491](#)
 658. Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. CLOTS Trials Collaboration. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1958-1965. PMID: [19477503](#)
 659. Dennis M. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trial Collaboration. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153: 553-562. PMID: [20855784](#)
 660. 日本褥瘡学会編. ベストプラクティス 医療関連機器圧迫創傷の予防と管理. 照林社 2016.
 661. 平井正文, 岩井武尚. 新 弾性ストッキング・コンダクター—静脈疾患・リンパ浮腫における圧迫療法の基礎と臨床応用. ヘルス出版, 東京, 2010.
 662. Nicolaides AN, Miles C, Hoare M, et al. Intermittent sequential pneumatic compression of the legs and thromboembolism-deterrent stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Surgery* 1983; 94: 21-25. PMID: [6857507](#)
 663. Warwick D, Harrison J, Glew D, et al. Comparison of the use of a foot pump with the use of low-molecular-weight heparin for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80: 1158-1166. PMID: [9730125](#)
 664. Siddiqui AU, Buchman TG, Hotchkiss RS. Pulmonary embolism as a consequence of applying sequential compression device on legs in a patient asymptomatic of deep vein thrombosis. *Anesthesiology* 2000; 92: 880-882. PMID: [10719972](#)
 665. Ho KM, Tan JA. Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients. *Circulation* 2013; 128: 1003-1020. PMID: [23852609](#)
 666. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, et al. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9: CD005258. PMID: [27600864](#)
 667. Dennis M, Sandercock P, Reid J, et al. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 516-524. PMID: [23727163](#)
 668. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162-1173. PMID: [3283548](#)
 669. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988; 208: 227-240. PMID: [2456748](#)
 670. 砂川浩, 二神信夫, 崎尾浩由, 他. 当センターにおける術後肺血栓症に対する予防措置と施行前後での術後肺血栓症の発症例数の変化と発症例の検討 (1996 ~ 2002). *J Anesthesia* 2003; 17 Suppl: 359.
 671. Leyvraz PF, Richard J, Bachmann F, et al. Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 1983; 309: 954-958. PMID: [6621623](#)
 672. Hull R, Raskob G, Pineo G, et al. A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Engl J Med* 1993; 329: 1370-1376. PMID: [8413432](#)
 673. Fuji T, Ochi T, Niwa S, et al. Prevention of postoperative venous thromboembolism in Japanese patients undergoing total hip or knee arthroplasty: two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with three dosage regimens of enoxaparin. *J Orthop Sci* 2008; 13: 442-451. PMID: [18843459](#)
 674. 富士武史, 藤田悟. 股関節骨折手術施行後の静脈血栓症の予防に対する fondaparinux sodium の有用性. *骨折* 2008; 30: 206-209.
 675. Fuji T, Fujita S, Tachibana S, et al. A dose-ranging study evaluating the oral factor Xa inhibitor edoxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total knee arthroplasty. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2458-2468. PMID: [20723033](#)
 676. Sakon M, Kakkar AK, Ikeda M, et al. Current status of pulmonary embolism in general surgery in Japan. *Surg Today* 2004; 34: 805-10. PMID: [15449147](#)
 677. Kimura Y, Oki E, Ando K, et al. Incidence of Venous Thromboembolism Following Laparoscopic Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Single-Center, Prospective Cohort Study. *World J Surg* 2016; 40: 309-14. PMID: [26316113](#)
 678. Nguyen NT, Hinojosa MW, Fayad C, et al. Laparoscopic surgery is associated with a lower incidence of venous thromboembolism compared with open surgery. *Ann Surg* 2007; 246: 1021-1027. PMID: [18043105](#)
 679. Shapiro R, Vogel JD, Kiran RP. Risk of postoperative venous thromboembolism after laparoscopic and open colorectal surgery: an additional benefit of the minimally invasive approach? *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1496-1502. PMID: [22067177](#)
 680. Buchberg B, Masoomi H, Lusby K, et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolism in colorectal surgery: does laparoscopy impart an advantage? *Arch Surg* 2011; 146: 739-743. PMID: [21690452](#)
 681. Hata T, Yasui M, Murata K, et al. Multi-Center Clinical Study Group of Osaka, Colorectal Cancer Treatment Group (MCSGO). Safety of fondaparinux to prevent venous thromboembolism in Japanese patients undergoing colorectal cancer surgery: a multicenter study. *Surg Today* 2014; 44: 2116-2123. PMID: [24840400](#)
 682. Yasui M, Ikeda M, Miyake M, et al. Clinical Study Group of Osaka University (CSGO), Colorectal Group. Comparison of bleeding risks related to venous thromboembolism prophylaxis in laparoscopic vs open colorectal cancer surgery: a multicenter study in Japanese patients. *Am J Surg* 2017; 213: 43-49. PMID: [26772140](#)
 683. 土井裕美, 釣谷充弘, 塩田充, 他. 婦人科手術における術後肺血栓症の予防に関する研究. *日産婦内視鏡学会* 2008; 24: 360-364.
 684. Kawaguchi R, Furukawa N, Kobayashi H. Cut-off value of D-dimer for prediction of deep venous thrombosis before treatment in ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2012; 23: 98-102. PMID: [22523625](#)