慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	急性広範性肺動脈血栓塞栓症52剖検例の法医病理学的研究
Sub Title	
Author	呂, 彩子(Ro, Ayako) 村井, 達哉
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.2 (2004. 6) ,p.T63- T72
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	学位論文
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040601-0063

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

慶應医学・81(2)：T63～T72，2004

学位論文

急性広範性肺動脈血栓塞栓症52剖検例の法医病理学的研究

慶應義塾大学医学部法医学教室
（指導：村井　達哉教授）
呂　彩子

（平成15年11月20日受付）

Key Words：pulmonary thromboembolism, deep vein thrombosis, sudden death, autopsy, histopathology

肺動脈血栓塞栓症（pulmonary thromboembolism, 以下PTE）は静脈系で形成された血栓が塞栓子となり肺動脈を閉塞する疾患で，肺門部が閉塞された場合には，急激な右心負荷と低酸素血症により短時間で死に至る．Dalenらによると米国では年間63万人のPTE患者が発生し，うち11%は1時間以内に死亡するという[1]．このため欧米では，PTEは冠動脈疾患，脳血管疾患にならぶ循環器系の致死性疾患として恐れられている[2]．

米国ではPTE患者の死亡率は1960年代から80年代中盤にかけて増加したのち減少している[3]のに対し，本邦におけるPTE患者は後述するように1970年代から90年代にかけてむしろ増加している．しかし，Silverstein[4]ら，Kumasaka[5]らがそれぞれ報告した日米のPTE患者の発症数を比較すると，1990年代においても人口100万人あたりのPTEの発症数は米国で690人，本邦で28人と大きく隔たりがみられた．本邦において患者数が増加したといわれる近年でも，PTEは米国に比しはるかに希な疾患であるといえる．

本邦におけるPTEの疫学研究は日本剖検輯報にもとづく調査がいくつか行われ[6,7]，1958年には総剖検例中0.89%であったPTE症例が1998年には3.31%と増加を認めている．また，Sakuma[8]らが死亡診断書にもとづく人口動態統計を用いた解析においても，人口10万人あたりのPTEによる死亡者数が1956年には0.08であったのが，1996年には0.77と明らかに増加がみられている．

日本剖検輯報および人口動態統計の報告が主として臨床診断のついた症例，もしくは他疾患で入院中の患者のPTE発症例を対象とするのに対し，生前診断のつかないまま突然死をきたし，剖検によってはじめて広範性PTEと診断された症例については，本研究の対象施設の一部となった東京都監察医務院における行政解剖の統計が疫学的資料として重要である[9~13]．吉村ら[9]，村井[10]によれば内因性急死例の総行政解剖数におけるPTEの占める割合は1970年には0.15%（2/1356例）であったが，1980年には0.32%（4/1249例），1988年には1.05%（17/1619例）となり，近年増加がみられている．

本邦におけるPTE患者増加の原因については，食生活の欧米化による肥満，高脂血症など易血栓性を来たす疾患の増加などが推察されている一方で，肺動脈造影やMRIなどの画像診断技術の進歩による診断精度の上昇の関与もうかがえる．またいわゆるエコノミークラス症候群（旅行者血栓症）といった，特定の環境下で発症するPTEが一般人に広く知られるようになった[14]ことで本症は多方面から注目される結果となっている．法医学領域においても，以前から問題となっていた下肢外傷後のPTE症例における事故と死亡との因果関係に加えて，院内発症によるPTEの予防など医療行為が適切であったかの判断が近年では求められている[15]．

PTEは塞栓子の形状により多彩な病態を示すが，なかでも短時間で致死性発作をきたす急性広範性PTEはその急激な経過ゆえに生前の診断が困難なため，本邦における研究報告が非常に少ない．PTEの専門治療を行

本論文は，Ro A, Kageyama N, Tanifuji T, Kobayashi M, Takada A, Saito K, Murai T：Histopathological study of pulmonary arteries in 14 autopsy cases with massive pulmonary thromboembolism.Legal med 5：s315-s317, 2003の一部および呂　彩子，谷藤隆信，景山則正，濱松晶彦，村井達哉：院外発症の肺動脈血栓塞栓症による突然死51例の病理形態学的検討．脈管学，43：627-632, 2003の一部を含む．

う全国でも有数の機関である国立循環器センターにおいても，1995年までの10年間に発症した急性PTEは77例で，うち致死性PTEは14例にすぎない[16]．本邦では剖検によるPTEの病理学的な研究報告が少なく，病理解剖における連続剖検例にみられたPTE症例として，その割合を水上は13.5%（27/200例）[17]，伊東は24.0%（54/225例）[18]，伊藤は15.4%（77/500例）[19]と述べるとともにその病理形態学的特徴を報告している．しかしこれらは亜広範性PTEや，腫瘍塞栓も対象とされており，急性広範性PTEの病態把握に充分な資料ではない．またいずれも病理解剖例であり，心疾患や脳血管障害，癌などの重篤な疾患の合併がみられる例が多く含まれている．

以上の背景を踏まえ，本研究の目的は本邦における広範性PTEによる急死例の病態を剖検所見から把握することとした．そのために，広範性PTEの52剖検例を対象として肺動脈の病理所見を検討するとともに，症例の臨床的背景を把握し，両者の対比を行った．また塞栓源として左右下肢深部静脈の詳細な検索が可能であった18例については，PTEと下肢深部静脈血栓症（deep vein thrombosis，以下DVT）の病理形態学的関連性についても検討した．

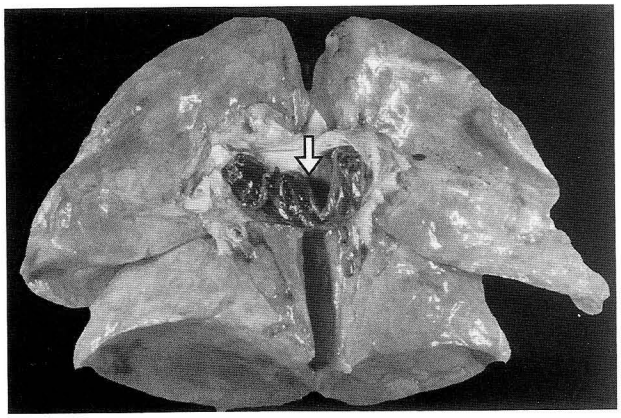
対象と方法

1．対象

対象は1999年から2003年の5年間に慶應義塾大学医学部法医学教室，東京都監察医務院，埼玉医科大学法医学教室，榊原記念病院において施行された剖検例（総剖検数13488例）のうち，剖検によって広範性PTEによる死亡と診断された52例で，内訳は男性24例（平均年齢54.0±16.9歳），女性28例（平均年齢53.6±14.8歳）であった．PTEによる死亡とは，Reporting standards in venous disease[20]における剖検時PTE診断基準のprobably lethal PTEもしくはpossibly lethal PTE，すなわち合計して左右葉動脈一対以上の面積を閉塞する広範性PTE（第1図）であり，他に致死的な病変が存在しない例である．

本研究では，致死性発作より以前にPTEの診断・加療歴がある症例は検討対象から除外した．また剖検によって播種性血管内凝固など全身性の血栓傾向をきたす疾患の合併が明らかとなった例も除外した．

塞栓源検索は50例に施行され，うち47例にDVTを確認した（DVT検出率94.0%）．47例のうち46例が下肢DVTであった．1例は下肢DVTが認められず，



第1図　剖検時肺所見．矢印で示すごとく左右肺門部を閉塞するいわゆる騎乗血栓が認められる．

上肢の血管病変に起因する右上肢のDVTが確認された．52例の平均心重量は379.3 gであった．

2．方法

1）臨床的背景の検討

調書から52例の疫学的特徴，生前の身体状況および臨床経過を検討した．

検討項目：(a) 性差・年齢分布，(b) 血栓形成に影響する背景因子の有無，(c) 症例の臨床経過（前駆症状の有無と医療機関への受診・PTE診断の有無），(d) 発症場所（院内発症/市中発症の別），(e) 発症場所と前駆症状との関連．

2）肺動脈の病理形態学的検討

標本作製：剖検時に肉眼的血栓の有無を確認したのち，肺を摘出し気管支より10%ホルマリンを注入し加圧固定を行った．用手的に周囲組織を取り除き，肺動脈を露出した．区域動脈から末梢にいたる5 mm間隔の横断切片を作製し，血栓の性状を肉眼的に観察するとともに，肺動脈幹もしくは葉動脈（A0），区域動脈・亜区域動脈（A1），亜々区域枝およびその末梢の弾性動脈（A2），筋性動脈および末梢域（A3）を網羅する組織標本作成を行った．標本はパラフィン包埋後，3 μmに薄切し，Hematoxylin and Eosin, Elastica van Gieson, Phosphotungstic acid hematoxylinの各染色を行った．標本の平均ブロック数は一症例あたり276個であった．

検討項目：(a) 器質化血栓の分布，(b) 器質化血栓の存在部位，(c) 肺梗塞の有無，(d) 筋性動脈の変化（内膜平滑筋細胞の縦走化・器質化血栓の有無），(e) 前駆症状との対比．

なお器質化血栓とは，組織学的に血栓成分は認められないものの，血管壁に明らかに血栓由来と思われる膠原線維や弾性線維からなる偏在性肥厚が認められるものとした．

3）下肢 DVT と PTE の血栓分布の比較

検討対象：52 例のうち，左右下肢深部静脈全域の標本作製が可能であった 18 例（男性 9 例，女性 9 例，平均年齢 50.2±15.4 歳）．

下肢深部静脈の検索：剖検時に下肢を背面からアプローチし，下肢深部静脈を摘出した[21]．10%ホリマリンにて固定後，肺動脈と同様に 5 mm 間隔の横断切片標本を作製し，新鮮血栓と器質化血栓の分布を組織学的に検討した．DVT の平均ブロック数は一症例あたり 206 個であった．

検討項目：(a) DVT の左右差，(b) DVT の存在部位，(c) 器質化血栓の分布と PTE との関連．

検討（b）では左右下肢を［1］腸骨静脈，［2］大腿静脈，［3］膝窩静脈，［4］腓腹静脈，［5］前脛骨静脈，［6］後脛骨静脈，［7］腓骨静脈，［8］ヒラメ静脈の 8 区域に分け DVT の存在頻度を求めた．1 例で左右下肢に広範囲に DVT が見られた例では重複肢とした．

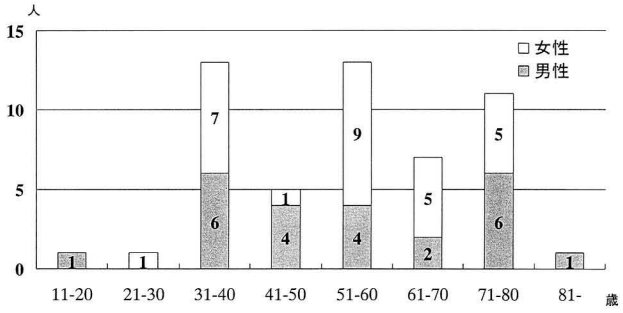
検討（c）では，著者らの過去の報告[22]にしたがい，下肢 DVT を GradeI：新鮮血栓のみで器質化血栓が確認されない群，Grade II：ヒラメ静脈のみに器質化血栓を認める群，Grade III：膝窩静脈およびその末梢側に器質化血栓を認める群，Grade IV：大腿静脈およびその中枢側に器質化血栓を認める群に分類した．各症例の DVT の Grade と，結果(2)（a）の肺動脈の Grade との関連をスピアマン順位相関係数を用いて検定した．

結　果

1.　臨床的背景

1）性差・年齢分布：男女比は 1：1.17 でやや女性が多かった．年齢は 19～84 歳であり，30 代から 50 代にかけてピークがみられた(第 2 図)．

2）背景因子：PTE に関連する背景因子として，肥満［body mass index≧24］21 例（40.4%），精神疾患 15 例（28.8%），高年齢［70 歳以上］13 例（25.0%），下肢外傷の既往 6 例（11.5%），悪性腫瘍の既往 3 例（5.8%），高脂血症 1 例（1.9%），下肢 DVT の既往 1 例（1.9%），PTE の家族歴 1 例(1.9%)が存在した．また，これらの危険因子が全く存在しない例は 12 例(23.1%)であった．



第 2 図　急性広範性 PTE 52 例の性別および年齢分布．男女比は 1：1.17 で女性にやや多く，年齢は 19 歳から 84 歳に分布し，30 代から 50 代にピークがみられた．

3）臨床経過：34 例（65.4%）に呼吸困難や胸痛など PTE に起因すると考えられる前駆症状が認められた．前駆症状の出現時期は 1 日未満 13 例（25.0%），1 日以上 21 例（40.4%）であった．前駆症状が存在した 34 例中 16 例（47.1%）は医療機関を受診していたが，PTE の疑いがもたれたのはそのうち 4 例のみであった．

4）発症場所：院内発症例すなわち他疾患で入院中の患者が PTE を発症した例は 11 例（21.2%）であった．入院疾患の詳細は 6 例が精神疾患による長期入院患者であり，5 例が外傷関連入院(整形外科 4 例，脳神経外科 1 例）であった．

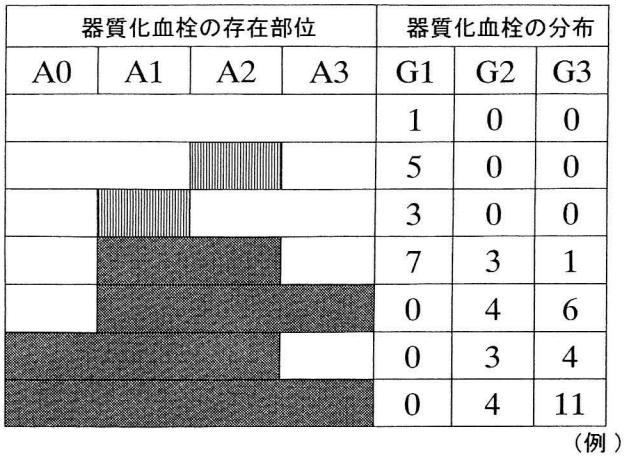
5）発生場所と前駆症状：院内発症例における前駆症状の出現率は 18.2%（2/11），市中発症例における前駆症状の出現率は 78.0%（32/41）であった．

2.　肺動脈の病理形態学的検討

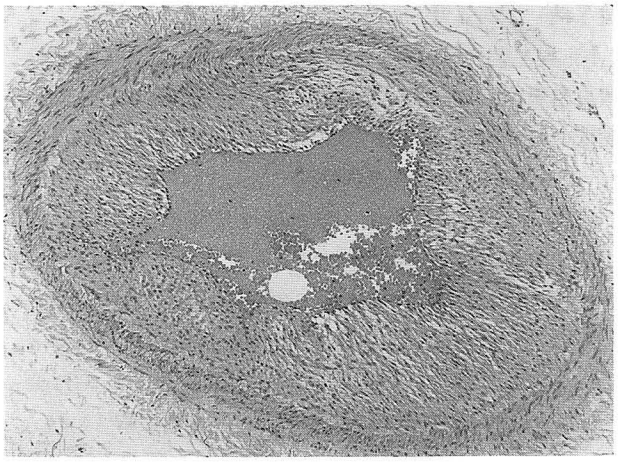
1）器質化血栓の分布：肺動脈 1 区域の中で A0-A3 のいずれかに器質化血栓が認められたものを 1 枝として左右 18 区域動脈枝における器質化血栓の分布を求めたところ，症例は Grade1（G1）：器質化血栓が認められないもしくは 5 枝以内に認められる群 16 例，Grade 2（G2）：器質化血栓が 6-15 枝に認められる群 14 例，Grade3（G3）：器質化血栓が 16 枝以上に認められる群 22 例であった．

2）器質化血栓の存在部位：A0-A3 の各部位における器質化血栓の有無を調べたところ，器質化血栓なし 1 例，A1 のみ 3 例，A2 のみ 5 例，A1・A2 に分布 11 例，A1-A3 に分布 10 例，A0-A2 に分布 7 例，A0-A3 に分布 15 例であった．結果（2）（a）の G1-G3 との関連は第 3 図に示した．

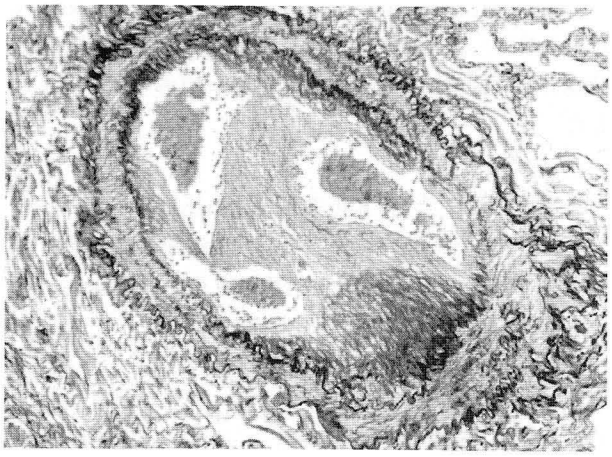
3）肺梗塞：病理学的梗塞，すなわち肺の壊死像は 21.2%（11/52）に認められた．結果（2）（a）の G1-



第3図　肺動脈内における器質化血栓の分布．器質化血栓が18区域動脈中5本以内と少ないG1群では器質化血栓が区域動脈域に限局しているが，6－15枝にみられたG2群，16枝以上にみられたG3群と器質化血栓の分布が高度になるにつれ，葉動脈から末梢の細い動脈まで器質化血栓の分布が瀰漫性となっていた．新鮮血栓のみで器質化血栓が存在しない例は52例中1例のみであった．



第4図　筋性動脈における内膜平滑筋細胞の縦走化（ヘマトキシリン・エオジン染色×100）．急激な肺高血圧の結果生じると考えられる本所見は，52例中25例（48.0%）に認められた．なお，本所見は器質化血栓の分布が高度なG2,G3群にのみ存在した．



第5図　筋性動脈の器質化血栓（エラスチカワンギーソン染色×100 ）．52例中27例（51.9%）に認められた．本所見は器質化血栓の分布が高度なG2,G3群にのみ存在した．

3 各群における肺梗塞の割合はG1で12.5%（2/16）G2で28.5%（4/14）G3で22.7%（5/22）であった．

4）筋性動脈の変化：内膜平滑筋細胞の縦走化（第4図）は48.0%（25/52）にみられ，結果（2）（a）のG1-G3各群における割合はG1で0%（0/16），G2で71.4%（10/14），G3で63.6%（14/22）であった．筋性動脈の器質化血栓（第5図）は全体の51.9%（27/52）にみられ，G1-G3の各群における割合はG1で0%（0/16），G2で71.4%（10/14），G3で68.1%（15/22）であった．

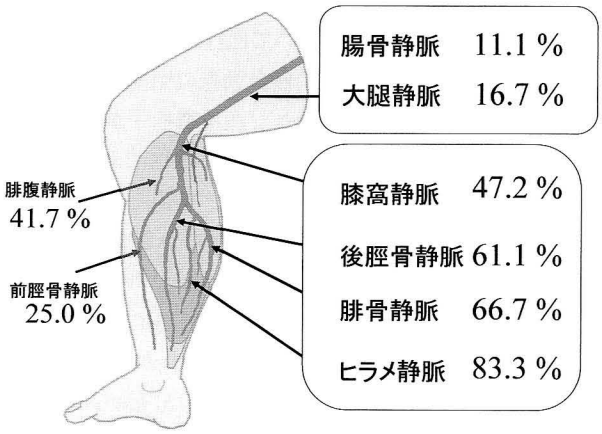
5）前駆症状との対比：結果（2）（a）のG1-G3各群における前駆症状の出現率はG1で37.5%（6/16），G2で71.4%（10/14），G3で81.8%（18/22）であった．

3.　下肢DVTとPTEの血栓分布の比較

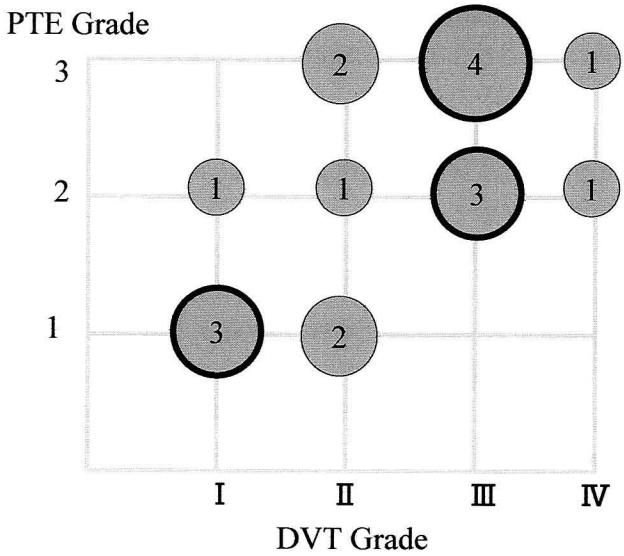
1）DVTの左右差：DVTが両肢にみられたものは13例（72.2%），片肢のみのものは5例（27.8%，左肢3例・右肢2例）であった．

2）DVTの存在部位：18例（左右36肢）の下肢深部静脈の各部位におけるDVTの検出頻度は，腸骨静脈4肢（11.1%），大腿静脈6肢（16.7%），膝窩静脈17肢（47.2%），腓腹静脈15肢（41.7%），前脛骨静脈9肢（25.0%），後脛骨静脈22肢（61.1%），腓骨静脈24肢（66.7%），ヒラメ静脈30肢（83.3%）であった（第6図）．

3）器質化血栓の分布とPTEとの関連：DVTの



第6図　急性広範性PTEを合併した18例36肢の新鮮血栓および器質化血栓を含めたDVT検出率．最もDVT検出頻度が高いヒラメ静脈から還流経路にしたがって，腓骨静脈，後脛骨静脈，膝窩静脈と中枢側にむかうにつれDVT検出率が低くなっている．ヒラメ静脈の灌流経路ではない腓腹静脈・前脛骨静脈では下腿静脈であってもDVT検出率がやや低く，フリーフロート血栓として遊離・塞栓子化したと考えられる大腿静脈・腸骨静脈ではDVT検出率がきわめて低かった．



第7図　PTEとDVTの器質化血栓の進行度の分布．器質化血栓の分布によりPTEをGrade1-3, DVTをGradeI-IVに分類した．症例ごとのPTEとDVTのGradeには相関がみられた（スピアマン順位相関係数の検定，$p<0.05$）．

GradeはGradeIが4例GradeIIが5例GradeIIIが7例GradeIVが2例であり，PTEのGradeはG1が5例G2が6例G3が7例であった．症例ごとのPTEとDVTのGradeには相関が認められた（スピアマン順位相関係数の検定，$p<0.05$）（第7図）．

考　察

本研究から得られた広範性PTEの臨床的背景のうち，性差・年齢分布については女性が多く，30から50代にピークがみられるという，過去の疫学的調査結果[23]と一致していた．

背景因子として，症例の76.9%に何らかの血栓形成因子が存在していた．DVT/PTEは多因子疾患であり，易血栓性にはいわゆるVirchowの三徴，すなわち血流の停滞・血管壁の損傷・血液凝固能の亢進が古くから知られている[24]．また近年では血栓性素因を先天的・後天的因子に分類する考え方もみられる[25]．これは，欧米でDVT患者の20～60%にFactor V Leiden変異がみられ[26]，また5.5～7.1%にprothrombin遺伝子異常（G20210A変異[27]）が存在することがわかり，先天性血栓性素因の重要性が近年指摘されてきたためである．本研究では生前の臨床検査が行われなかった例がほとんどであるため，上記2変異を含めた凝固能異常の有無ついての精査は行っていない．しかし，かつて著者らが行った広範性PTE 35剖検例の検討では，Factor V Leiden変異およびprothrombin遺伝子異常（G20210A変異）はいずれも認められなかった[28]．これらの遺伝子異常は日本人を含めたアジア諸国でいまだに発見されておらず，欧米に比し本邦でPTE患者が少ない一因と考えられている．

また市中発症のPTEの特徴として精神疾患の合併が多いことが以前より指摘されている[11]．向精神薬による易血栓性が指摘されるとともに[29,30]，疾患にともなう活動性の低下などが関与しているものと推察される．

広範性PTEは，発症から短い経過で急死するために，生前の症状はほとんど存在しないものと考えられてきた．しかし臨床症状を再検討したところ，実に52例中34例がPTEに関連する前駆症状を訴えていた．しかも16例が医療機関を受診していたにも拘わらず，PTEの疑いがもたれたのは4例のみであった．受診した患者に対するPTE診断率は25.0%であるが，検討例全体から見ると7.7%にすぎない．PTEの前駆症状は咳や息切れなど非特異的で重篤感の少ない例が多いことが低診断率の一因となっているものと考えられるが，広範性PTE

の救命率をあげるためには，前駆症状出現群の受診率および診断率を上昇させることが急務と思われる．

ここで興味深いことは，前駆症状の出現率が，院内発症例18%・市中発症例78%と発生場所により大きく異なっていたことである．田中らの報告によればPTEによる突然死44例の前駆症状の出現率は院内発症例18%・市中発症例67%とされ[31]，本検討と同様の傾向がみられる．小塞栓子の遊離と器質化を繰り返しながら徐々にDVTが増悪する市中発症例に対し，院内発症例では臥床などの血栓形成要因が集中することでDVTが入院後に短期間で形成され，静脈壁に付着・器質化されないうちに大塞栓子化するためと考えられている[31~33]．現在，米国胸部外科学会が2001年に提唱したガイドラインにもとづき[34]，本邦でもPTEの院内発症予防のためのガイドラインの作成が試みられているが[35]，PTEの多様性を充分考慮し，個々の患者の病態に即したDVT対策が必要であろう．

つぎに，剖検所見から広範性PTEの時間的経過を病理学的に推察するために器質化血栓の有無と分布を検索した．その結果，52例中51例は致死性発作となった新鮮血栓とともにPTEの既往を示唆する器質化血栓の混在がみられ，病理所見からは慢性反復性の経過が推察された．

Morpurgoは1本以上の区域動脈を閉塞したPTE 538剖検例の検討のうち，15%が発症時期の違う“heterochronic”な肺梗塞をともなっていたと報告し[36]，本邦では国枝らが急性致死性PTE 14例のうち36%が再発型であったと報告している[16]．以前著者らが行った検討では院外発症のPTE 51例のうち82.4%が再発型と考えられた[32]．本研究では肺動脈の詳細な検索を目的とするために一症例あたりの標本を多数作製したことで，器質化血栓の確認率が高くなり，再発型の比率が自験例を含めた過去の報告に比し著しく上昇したと考えられる．

さらに，前駆症状の出現率の高さと併せて考察すると，これまで一回発症型のため予見困難といわれていた本邦における広範性PTEによる急死例の多くが，臨床下(subclinical)の慢性反復性PTEの経過をとっていることが本研究から判明した．

器質化血栓の分布と存在部位を対比させたところ，器質化血栓の分布が少ないG1では区域動脈域に限局して存在しており，器質化血栓が広範に存在するG2, G3では葉動脈から末梢まで瀰漫性に分布した症例が多く，分布と存在部位はある程度相関しているものと考えられた．

PTEが再発性塞栓と器質化の履歴を反復しながら増悪していく経過として，初期に非致死性の小塞栓子が第2，第3分岐で捕捉され，続いて血栓の線溶にともなう断片化によってより細い末梢側の動脈の閉塞がおこると考えられている[37]．さらに新たな血栓塞栓子が肺動脈に運ばれた場合には，以前の塞栓子の器質化による閉塞部より中枢側で塞栓子が停滞するため，結果として葉動脈域に器質化血栓が形成されるのではないかと推察される．このために反復性塞栓症の履歴が進行した例では，肺動脈の様々な径の部位に器質化血栓が瀰漫性にみられると考えられた[38,39]．以上のことから病理所見からみたPTEの経過は，G1, G2, G3と器質化血栓の分布が高度になるにつれ，反復性塞栓症の履歴も多く，病状が進行した状態を示すと推察された．

肺梗塞に関して中村らはPTE 57剖検例のうち39%に肺梗塞がみられたと述べているが[40]，同時に肺梗塞合併例の73%が心疾患を合併してることから，血液供給の予備機能が低い症例に肺梗塞が多く見られるのではないかと考察している．本研究では重篤な心疾患の合併例を検討対象から除外したことが，中村らの報告例より肺梗塞の割合が低くなった一因と考えられる．また広範性PTEの多くが発症からきわめて短時間で死亡するために，肺の壊死が病理形態学的に表現されるまでの時間経過がみられなかったことも一因であろう．ただし，本検討では各Gradeにおける肺梗塞の比率に大きな差がみられず，器質化血栓の分布が高度であるにもかかわらず肺梗塞が見られない例も多かった．肺梗塞が形成される際には，肺動脈の閉塞面積のみならず，おそらく塞栓子の閉塞部位と経過時間が複雑に関与しているのではないかと考えられる．

広範性PTEは中枢側の肺動脈にのみ焦点がおかれることが多い．PTEの病理形態学的な分類においても肺葉動脈から区域動脈にPTEが存在する場合をマクロPTE，直径1000 μm以下の小動脈に血栓塞栓子が存在する場合をミクロPTEとし，両者は異なる病態を呈すると考えられている[41]．しかし著者は広範性PTEに筋性動脈の変化が見られる例をしばしば経験しており[42]，本検討でも約半数に筋性動脈の病変が確認された．

筋性動脈の内膜平滑筋細胞の縦走化は急激な肺高血圧症の際にみられる所見であり，八巻らは筋弾性線維症と称している[43]．比較的短時間に生じた肺高血圧に中膜の肥厚が追いつかず，内膜肥厚で対応するものと考えられている．また本病変は原発性肺高血圧症にみられる中膜肥厚とは異なり，可逆性をもち肺動脈圧の減少によって改善することが特徴とされている．

筋性動脈の器質化血栓は，心房中隔欠損などの先天性

心疾患や鎌状赤血球症にともなうものが有名であるが[43]，検討例のような広範性 PTE に付随する例としては，微小塞栓子によるものもしくは，前述したように区域動脈域での血栓塞栓子の停滞に基づく分断化による結果と考えられる．

これらの筋性動脈の変化は，ある程度反復性塞栓症の履歴が進行した G2, G3 の症例のみに確認された．筋性動脈の変化が長期的に継続すれば当然右心機能に対する影響も強くなると考えられるため，器質化血栓が区域動脈域に限局しており筋性動脈病変が出現する以前の PTE 治療がより効果的であると推察される．

また，筋性動脈を侵す肺血管疾患として，しばしば原発性肺高血圧症との鑑別が問題となる[44]．しかしながら検討例では原発性肺高血圧症に特徴的と言われる叢状病変は認められず，中枢側の太い肺動脈に新鮮血栓が存在していることや，大多数の例で塞栓源として四肢の DVT を確認していることなどから鑑別は比較的容易であった．

臨床経過と病理所見の対比を検討したところ，G1, G2, G3 と病理学的に反復性塞栓症の履歴が進行していくにしたがい，前駆症状の出現率も高くなっていた．器質化血栓の分布が高度な群では，肺動脈の閉塞部位が増加すること，および前述した筋性動脈病変の出現により右心の負荷が増加することなどが前駆症状の出現率の上昇につながっていると推察される．

これらの結果をもとに，広範性 PTE による急死例を臨床経過と病理所見から総合的に考察すると，症例は G1 にみられるような初回発作から短期間のうちに前駆症状の出現もないまま死亡する群と，G2, G3 にみられるように subclinical な小発作を繰り返しながら病状が進行し，前駆症状を訴えながらも生前診断のつかないうちに致死性発作により急死する群とに大別されるものと考えられる．今後も PTE 症例を蓄積し両者の特徴をさらに比較検討することが，広範性 PTE の病態把握において重要であると考える．

第二の研究課題として，PTE と下肢 DVT との関連を病理形態学的に検討した．すなわち，臨床的に経過が不明瞭である PTE の経過および病態を，下肢 DVT からの静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism，以下 VTE）として総合的に考察した．

はじめに DVT の左右差を検討したところ，72.2%が両側性発症で左右差は認められなかった．前述した院外発症 PTE 51 例の検討でも両側性 DVT は 60.0%と高率であった[32]．しかし，DVT の発症様式からみると腸骨静脈圧迫症候群による左肢 DVT 例が多いことが一般に知られており，折井らの報告では DVT 528 例中，左肢 53.6%，右肢 30.3%，両側性 16.1%と，両側性 DVT の比率はかなり低い[45]．この差異を検討するには，広範性 PTE を合併する DVT という対象例の特殊性を考慮する必要があろう．

應儀は DVT をその発症様式から腸骨型，大腿型，下腿型に分類している[46]．それぞれの発症様式と DVT の左右差を考察すると，腸骨静脈圧迫症候群が中心となる腸骨型，および入院中のカテーテル損傷などにともなって発症しやすい大腿型では片肢発症を，主に血流鬱滞が関与する下腿型では両側性発症をきたしやすいと考えられている．さらに，DVT の経過として腸骨型・大腿型では，末梢側に血栓が進展するため塞栓子となりにくいこと，早期の大腿部の静脈閉塞により発赤・疼痛などの臨床症状を呈しやすく，DVT の加療が行われる例が多いことなどから PTE の合併が少ないと考えられている．このため PTE を合併する DVT は下腿型が多く，その発生機序から両側性 DVT をきたしやすいと考えられる．事実，PTE を合併した 95 例の DVT を検討した秋山らの報告では両側性 DVT が 37.9%で最も多かった[47]．

また，今回の検討例の中で，片肢性 DVT をおこしやすいと考えられる一肢のみの下肢外傷をともなう 6 例においても，DVT が片肢発症の例と両側性発症の例とがみられた．広範性 PTE 発症例では，両側性 DVT の存在を念頭においた塞栓源検索および治療が必要と考えられる．

つぎに DVT の存在部位を検討した結果では，下腿静脈，なかでもヒラメ静脈における DVT 検出頻度が 83.3%と最も高かった．著者らは以前より急性広範性 PTE における DVT は下腿型が多いこと[48]，さらに DVT の検出率が最も高く，かつ血栓の器質化の進行度も最も高度であるヒラメ静脈が DVT の発生源として重要であると報告してきた[22,49]．ヒラメ静脈に血栓が発生しやすい理由については，立位で最も静水圧がかかる部位であるためと推察されているもののいまだ明確な説はない．またヒラメ静脈血栓の発生機序として長期臥床による血流鬱滞の関与が示唆されるが，本検討例は多くが直前まで臥床傾向のない市中発症例であった．剖検例のみからヒラメ静脈血栓の発生機序を推察するのは困難であり，今後も臨床・剖検の両側面から病態解明を行う必要がある．

ここで，下肢全体の DVT の分布を検討すると，最も DVT 検出率が高いヒラメ静脈から，その還流経路である腓骨静脈，後脛骨静脈，膝窩静脈と中枢側にむかうにつれて DVT の検出率が低くなっている．これらヒラメ静脈に関連した下腿静脈に比べて，大腿静脈，腸骨静脈

ではDVTの検出率が16.7%，11.1%と，きわめて低率であったことから，検討例の多くが下腿型DVTと考えられた．

應儀らによるPTEを合併したDVT 78症例の検討では，腸骨型60肢・大腿型17肢・下腿型13肢と，腸骨・大腿型症例が多く[50]，今回の結果と一見矛盾している感がある．しかし，應儀らの検討は亜広範性PTEが多く含まれており，腸骨・大腿部の血栓が致死性の大塞栓子として遊離する以前の状態を反映していると考えられる．

著者らは過去の研究結果から，広範性PTEをひきおこすDVTは，まずヒラメ静脈を中心とした下腿静脈で一次血栓が発生し，血栓性閉塞にもとづく血流鬱滞のため還流経路，すなわち膝窩静脈を経て大腿静脈・腸骨静脈へと，中枢側にむけて二次血栓が進展していると推察している[22,49]．また，一次血栓が緩徐な形成過程で血栓の器質化により静脈壁に固定されやすいのに対し，二次血栓は短期間に形成された血栓のため静脈壁に固定されないフリーフロート血栓となり，下肢動作によって遊離，塞栓子化しやすいと考えられている[46,49]．このために，本研究においては一次血栓で遊離しにくい下腿静脈においてDVTが高率に確認され，遊離して致死性の大塞栓子となった二次血栓が存在していたと考えられる大腿静脈・腸骨静脈ではDVTの検出率が低くなったのであろうと考えられる．

なお，下腿静脈のなかでも腓腹静脈および前脛骨静脈ではDVTの検出率が比較的低かった．ヒラメ静脈の還流経路ではない腓腹静脈・前脛骨静脈では，ヒラメ静脈血栓の進展過程で膝窩静脈が閉塞した結果二次性に血栓が形成されることが多いためではないかと著者らは推察している[22]．

こうした研究成果から推察されたDVTの成長過程と，肺動脈における反復性塞栓子の器質化の進行過程を関連づけるために，DVTとPTEの分布をそれぞれGradeに分類して検討したところ，両者の器質化血栓の分布の進行度に相関が得られた．以前著者らが行った検討でも，下肢DVTの器質化血栓がヒラメ静脈に限局した例では肺動脈の標本に占める器質化血栓の割合が6.2%であったのに対し，DVTの器質化血栓が下肢全域に分布している例では肺動脈における器質化血栓の割合が40.0%と高く，下肢DVTで器質化血栓の分布が高度な例では，PTEにおける血栓塞栓子の器質化の割合が高度であった[39]．

これらは塞栓源－閉塞部位の関係からみれば当然の結果ではあるが，VTEの診断・治療の際には常に下肢と肺の総合的な病態把握が必要であると同時に，剖検例においても肺動脈の検索のみでは不十分であり，下肢深部静脈についても新鮮血栓の確認にとどまらず下肢全域の検索が重要であることが再認識された．

本研究は生前の情報が乏しい広範性PTEの急死例を対象とし，肺動脈と下肢深部静脈の病理組織学的検討からその病態把握を行った．得られた成果を踏まえ，今後は生前にPTEの診断・加療がなされた症例群の検討を追加し，臨床経過や治療効果と病理所見との対比を行うことで，PTEのより詳細な病態解明が期待できる．また広範性PTEの直接死因となる右心不全の病態解明のためには，本研究では検討を行わなかった右心機能についても病理形態学的評価法を確立し，本研究成果と照らし合わせた総合的考察が求められるため，今後も更なる検討が必要である．

総　括

本研究では，急性広範性PTEの52剖検例を病理組織学的に検討し，その病態把握を行った．

1. 広範性PTEによる急死例のほとんどに新鮮血栓と器質化血栓の混在がみられ，病理学的には慢性反復性の経過が示唆された．器質化血栓の分布と局在から，PTEの病状の進行は，まず区域動脈域で塞栓子の器質化がおこり，その後反復性塞栓症および肺動脈内での血栓の線溶・分断化によって葉動脈から末梢の細い動脈まで広範かつ瀰漫性に器質化血栓による閉塞が生じると考えられた．

2. 広範性PTEにともなう副所見として，21%に肺梗塞がみられた．筋性動脈の変化は内膜肥厚が48%に，器質化血栓が52%に認められた．肺梗塞の出現率は器質化血栓の分布との関連がみられなかったが，筋性動脈の変化は高度器質化例で多く認められた．

3. 症例の65%が生前にPTEに起因する前駆症状を呈し，うち47%が医療機関を受診していたが，PTE診断率は症例全体の8%であった．臨床症状と病理所見の対比では，器質化血栓の分布が高度になるにつれ前駆症状の出現率が高くなっていた．

4. 下肢DVTはほぼ全例に認められ，7割が両側性発症で，ヒラメ静脈が最も高頻度であった．また，肺動脈における反復性塞栓症の履歴の進行にともなって，下肢DVTも下腿静脈から下肢全域に器質化血栓の分布が広範かつ高度になっていた．

以上のことから，従来一回発症型のため予見が困難で

あると考えられていた広範性 PTE の多くが，subclinical な VTE の既往をもつ慢性反復性 PTE と考えられた．反復性塞栓症の経過にともない PTE とそれにともなう病変も重篤化するため，病初期の段階で DVT/PTE を診断することが致死性発作の回避に重要であると考えられた．

稿を終えるにあたり御指導を賜りました慶應義塾大学医学部法医学教室　村井達哉教授に深甚なる謝意を表します．また剖検例の検索を御許可くださいました東京都監察医務院，埼玉医科大学法医学教室，および榊原記念病院の諸先生方に深謝いたします．ならびに標本作製および症例検討に御協力いただきました慶應義塾大学医学部法医学教室の教職員および東京都監察医務院の技術職員の方々に心より感謝申し上げます．

また本研究の要旨の一部は第 44 回日本脈管学会総会（2003 年，福岡）において報告した．

文　献

1) Dalen JE, Alpert JS：Natural history of pulmonary embolism. Prog Cardiovasc Dis 17：259-270, 1975
2) Giuntini C, Ricco GD, Marini C, Melillo E, Palla A：Pulmonary embolism：epidemiology. Chest 107：3s-9s, 1995
3) Lilienfeld DE：Decreasing mortality from pulmonary embolism in the United States, 1979-1996. Int J Epidemiol 29：465-469, 2000
4) Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O' Fallon WM, Melton LJ 3rd：Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism：a 25-year population-based study. Arch Intern Med 158：585-593, 1998
5) Kumasaka N, Sakuma M, Shirato K：Incidence of pulmonary thromboembolism in Japan. Jpn Circ J 63：439-441, 1999
6) 長谷川 淳，長田 博，山内雅夫，村越敏雄，小熊 豊，武井秀昭，村尾 誠：肺血栓・塞栓・梗塞症の疫学（続）．日胸，8：677-681, 1981
7) 佐久間聖仁，高橋 徹，北向 修，白土邦男，中村真潮，矢津卓宏，山田典一，太田雅弘，中野 赳：肺塞栓症頻度の推定　日本病理剖検輯報を用いた検討．Ther Res 23：632-634, 2002
8) Sakuma M, Konno Y, Shirato K：Increasing mortality from pulmonary embolism in Japan, 1951-2000. Jpn Circ J 66：1144-1149, 2002
9) 吉村三郎，柳田純一：突然死の剖検：監察医務よりみた統計的観察．循環科学，1：1328-1332, 1981
10) 村井達哉：急死例よりみた疫学；行政解剖を中心として．Cardiac Prac 3：127-131, 1992
11) 村井達哉：肺動脈血栓塞栓症による突然死に関する研究．平成 5 年度厚生省科学研究費助成金成人病対策総合研究事業，「突然死に関する研究」研究報告書．90-94, 1994
12) 谷藤隆信，景山則正，呂 彩子，濱松晶彦，三澤章吾：致死性肺動脈血栓塞栓症 40 例における下肢深部静脈血栓症の検討：肺動脈血栓塞栓症による突然死の剖検例からの報告．静脈学，14：189-195, 2003
13) 濱松晶彦，谷藤隆信，景山則正，呂 彩子：肺血栓塞栓症の疫学．The Lung perspectives 11：142-148, 2003
14) 森尾比呂志，藤森義治，寺沢公仁子，山田克己，長谷川 修，松尾 哲，尾世川正明：航空機による旅行中に発症した肺塞栓症の 14 例：エコノミークラス症候群．呼と循，48：411-415, 2000
15) 呂 彩子，景山則正，谷藤隆信，濱松晶彦，馬場美年子，中島理加，久 康成，篠塚達雄，村井達哉：下肢外傷後に発症した致死性肺動脈血栓塞栓症 7 例の病理形態学的検討．法医学の実際と研究，45：67-73, 2002
16) 国枝武義：肺動脈血栓塞栓症の疫学－わが国の現状．呼と循，45：325-332, 1997
17) 水上陽真，村井容子，福島保喜，斉木茂樹 ：高齢者連続剖検 200 例にみられた肺塞栓症．呼と循，24：979-984, 1976
18) 伊東早苗：肺塞栓症の臨床及び病理学的検討．三重医学，25：586-597, 1982
19) 伊藤雅文：肺動脈塞栓症の病理．呼と循，39：567-572, 1991
20) Porter JM, Moneta GL：Reporting standards in venous disease：an update. J Vasc Surg 21：635-645, 1995
21) 景山則正，谷藤隆信，黒須勝美，呂 彩子：肺動脈血栓塞栓症の剖検における下肢深部静脈の検索法：背側からのアプローチ．病理と臨床，20：626-627, 2002
22) 景山則正，谷藤隆信，呂 彩子，濱松晶彦，三澤章吾：致死性肺動脈血栓塞栓症における両側下肢深部静脈の病理形態学的検討．静脈学，14：239-246, 2003
23) 佐久間聖仁，高橋 徹，北向 修，白土邦男：急性肺動脈血栓塞栓症I病因と病態 1 疫学．日内会誌，90：193-198, 2001
24) Virchow R：Cellular Pathology as based upon physiological and pathological histology. Churchill, London, p. 197, 1860
25) Rosendaal FR：Venous thrombosis：a multicausual disease. Lancet 353：1167-1173, 1999
26) Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH：Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 369：64-67, 1994
27) Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM：A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood 88：3698-3703, 1996
28) Ro A, Hara M, Takada A：The factor V Leiden mutation and the prothrombin G20210A mutation was not found in Japanese patients with pulmonary thromboembolism. Thromb Haemost 82：1769, 1999
29) Zornberg GL, Jick H：Antipsychotic drug use and

risk of first-time idiopathic venous thromboembolism : a case-control study. Lancet 356 : 1219-1223, 2000
30) Kamijo Y, Soma K, Nagai T, Kurihara K, Ohwada T : Acute massive pulmonary thromboembolism associated with risperidone and conventional phenothiazines. Jpn Circ J 67 : 46-48, 2003
31) 田中英樹：急性肺血栓塞栓症による突然死．J Cardiol 29 : 267-275, 1997
32) 呂　彩子，谷藤隆信，景山則正，濱松晶彦，村井達哉：院外発症の肺動脈血栓塞栓症による突然死51例の病理形態学的検討．脈管学，43 : 627-632, 2003
33) 應儀成二：周術期肺塞栓症の原因と診断．呼吸，22 : 551-554, 2003
34) Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, Wheeler HB : Prevention of venous thromboembolism. Chest 119 : 132S-175S, 2001
35) 中村真潮：本邦ならびに欧米の肺血栓塞栓症予防ガイドライン．日臨，61 : 1811-1817, 2003
36) Morpurgo M, Schmid C : Clinico-pathological correlations in pulmonary embolism : a posteriori evaluation. Prog Resp Res 13 : 8-15, 1980
37) Sevitt S : Organic fragmentation in pulmonary thrombo-emboli. J pathol 122 : 95-102, 1977
38) Ro A, Kageyama N, Tanifuji T, Kobayashi M, Takada A, Saito K, Murai T : Histopathological study of pulmonary arteries in 14 autopsy cases with massive pulmonary thromboembolism. Legal med 5 : s315-s317, 2003
39) 呂　彩子，景山則正，谷藤隆信，濱松晶彦，三澤章吾，村井達哉：肺動脈血栓塞栓症の剖検例における肺動脈・下肢深部静脈の bands & webs 検出頻度の検討．静脈学，14 : 31-36, 2003
40) 中村陽一，由谷親夫，今北正美，植田初江，関野考史，飯田一樹，久木良平：肺梗塞発生に至る静脈血栓症および肺血栓塞栓症の病理組織学的研究．静脈学，7 : 17-22, 1996
41) 由谷親夫，今北正美，植田初江，葛城充明，羽尾裕之：肺血栓塞栓症：その病理病態像について．脈管学，33 : 399-406, 1993
42) 呂　彩子，景山則正，谷藤隆信，村井達哉：剖検にて慢性反復性の経過が示唆された肺動脈血栓塞栓症による突然死の3例．脈管学，43 : 20-25, 2003
43) 八巻重雄：臨床家のための肺血管病変肺生検診断．メディカルレビュー，p. 53-57, 2000
44) Wagenvoort CA : Lung biopsies in the differential diagnosis of thromboembolic versus primary pulmonary hypertension. Progress in Respiratory Research,vol 13, Pulmonary Embolism. (Ed) Widimsky J, Karger S, Basel, p. 16-21, 1980
45) 折井正博，新見正則，松本秀年，朝見淳規，白杉 望，北島政樹：再・多発性下肢深部静脈血栓症の病態に関する臨床的研究．静脈学，3 : 1-8, 1992
46) 應儀成二：肺血栓塞栓症の塞栓源としての深部静脈血栓症．循環器科，49 : 387-391, 2001
47) 秋山芳伸，松本賢治，森末 淳，原田裕久，北島政樹，折井正博：急性肺動脈塞栓症115例の臨床的検討．脈管学，37 : 191-195, 1997
48) 景山則正，谷藤隆信，呂 彩子：致死性肺動脈血栓塞栓症33例における下肢深部静脈の組織病理学的検討．脈管学，42 : 187-191, 2002
49) 景山則正，谷藤隆信，呂　彩子，濱松晶彦：下肢深部静脈血栓症における静脈弁の病理形態学的検討：致死性肺動脈血栓塞栓症を合併した6剖検例の報告．脈管学，42 : 953-960, 2002
50) 應儀成二，金岡　保，前田晃央，森　透，上原美朗，田部俊比古：肺塞栓と下肢深部静脈血栓症の閉塞型．静脈学，5 : 211-216, 1994