

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

呂 彩子^{*,**} 景山 則正^{**} 谷藤 隆信^{**} 村井 達哉^{*,**}

要 旨：突然死の臨床経過をとりながらも、剖検によって慢性反復性の肺動脈血栓塞栓症 (PTE) が推察された3例を報告した。いずれも生前にPTEを指摘されておらず、急変後数時間で死亡している。剖検にて肺動脈中枢側の新鮮血栓と末梢領域の器質化血栓、および右室肥大・慢性下肢深部静脈血栓症を認めた。慢性PTEによる右心負荷に肺動脈中枢側の新鮮血栓が加わり、急死したものと考えられた。(J. Jpn. Coll. Angiol., 2003; 43: 20-25)

Key words : Pulmonary thromboembolism, Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, Sudden death, Autopsy

はじめに

肺動脈血栓塞栓症 (Pulmonary Thromboembolism ; PTE) は、欧米では虚血性心疾患、脳血管障害に次ぐ3番目の循環器系主要死因として恐れられており^{1,2)}、特に血栓が肺動脈主幹部を閉塞した場合はしばしば原因不明の突然死をきたし、致死性広範性PTEと呼ばれる。本邦においてもPTEは臨床・剖検ともに増加が指摘されており^{3,4)}、東京都監察医務院の行政解剖例では、虚血性心疾患・大動脈瘤・大動脈解離に次ぐ4番目の心大血管系主要死因となっている⁵⁾。

これらの致死性広範性PTEは生前の診断が困難なため症例の蓄積がままならず、その病態はいまだ不明な点が多い。

今回われわれは、行政解剖例のうち、臨床症状からは一回発症型の急性広範性PTEによる突然死が疑われたものの、剖検により慢性反復性の経過が推察された3症例を経験したのでここに報告する。

症例の概要および剖検所見

[症例 1]

57歳男性。病歴：なし。経過：平成12年2月3日午前6時起床後トイレに行き、便座上で意識消失しているところを発見された。救急搬送されるも心肺停止状

態であり、同日午前7時16分死亡確認。剖検所見：身長162cm、体重55kg。Body mass index (BMI) 21。心重量435g。右室壁厚は0.6cmで、右室の拡張および心室中隔の直線化を認める。平均右室心筋細胞横径 $17.2 \pm 2.7 \mu\text{m}$ 。肺：左右肺動脈主幹部に新鮮な血栓塞栓子が存在していた (Fig. 1)。組織所見では、葉動脈に新鮮血栓の存在とともに過去の塞栓子の器質化による内膜肥厚が認められた。垂区域動脈・垂々区域動脈では器質化血栓が存在し、いわゆるbands and webs⁶⁾を瀰漫性に認めた (Fig. 2)。さらに末梢側の直径1mm以下の筋性動脈にもbands and websが存在した (Fig. 3)。下肢 (左下肢のみ検索)：大腿静脈に深部静脈血栓 (deep vein thrombus ; DVT) が存在した。組織所見は静脈壁への器質化過程の血栓や、静脈弁をまきこんだ器質化像 (Fig. 4)であった。剖検時血液生化学：T-cho 214mg/dl, HDL-cho 24 mg/dl, TG 305 mg/dl, HbA1c 5.9%と、生前には指摘されていなかったが高トリグリセリド血症が存在した。

[症例 2]

75歳男性。病歴：DVTの診断で通院中。治療経過および抗凝固療法施行の有無については不明であるが経過中PTEの診断はされていない。経過：平成11年4月22日午前7時30分頃起床、眩暈と気分不快を訴え救急搬送された。脳虚血が疑われ頭部CTなど施行していた

* 慶應義塾大学医学部法医学教室

** 東京都監察医務院

2002年6月7日受付 2002年10月30日受理

が、午前10時頃急に腹痛を訴えそのまま意識消失、心肺停止状態となり午前11時50分死亡確認。剖検所見：身長157cm、体重57kg。BMI 23。心重量460g。右室壁厚は0.5cmで、右室の拡張を認める。平均右室心筋細胞横径 $17.0 \pm 3.0 \mu\text{m}$ 。肺：肉眼的に左肺動脈中下葉枝、および右区域動脈に新鮮血栓が存在した(Fig. 5)。組織所見では新鮮血栓に加えて、膠原線維のみからなる比較的新しいものから弾性線維が内腔に沿って密に存在する陳旧なものまで、さまざまな時間経過のbands and websを区域動脈域に認めた。区域動脈のbands and websには新鮮血栓が捕捉される形で存在し、bands and websの壁から器質化をうけている像も観察された(Fig. 6)。筋性動脈には再疎通像をともなう器質化血栓が認められた(Fig. 7)。下肢(右下肢のみ検索)：右大腿静脈から膝窩静脈にDVTが存在した(Fig. 8)。組織所見は器質化過程の血栓や古い器質化血栓を認めた。剖検時血液生化学：T-cho 177mg/dl, HDL-cho 39mg/dl, TG 74mg/dl, HbA1c 5.3%。

[症例 3]

70歳女性。既往歴：平成元年より気管支喘息、高血圧、高脂血症で近医通院中。経過：平成12年2月7日、息切れがつよく近医受診。胸部レントゲンでPTEの疑いありとのことで、2月16日N大学病院受診。その後も2月23, 26, 27日に近医受診しているが、経過中の診療内容については不明。2月28日午前0時50分頃呼吸苦を訴え、救急要請。N大学病院に搬送されるも心肺停止状態。午前2時52分死亡確認。剖検所見：身長163cm、体重56kg。BMI 21。心重量417g。右室壁厚は0.4cmで肺高血圧による肥厚がみられるが、右室拡張なし(Fig. 9)。平均右室心筋細胞横径 $21.4 \pm 2.8 \mu\text{m}$ 。肺：左右肺区域動脈に多発性の新鮮血栓が存在した。組織所見では、血栓塞栓子(Fig. 10)、器質化過程の血栓、bands and websが区域動脈域に混在していた。末梢側の肺動脈は肺高血圧にともなう内膜の肥厚が著しく、縦走平滑筋細胞の増殖がみられるとともに、小動脈における器質化血栓による動脈壁の偏在性肥厚も存在した(Fig. 11)。下肢(両肢検索)：左右ともDVTが存在した。右肢は後脛骨静脈に器質化血栓像があり、左肢はヒラメ筋静脈の器質化血栓像とともに後脛骨静脈に新鮮血栓、器質化過程の血栓、器質化血栓および器質化した静脈弁のドラムスティック状変化(Fig. 12)が

認められた。

血栓塞栓子の分布(Fig. 13)

検討例の肺動脈における血栓分布は図示のごとく、左右全葉の中樞側から末梢までさまざまな径の肺動脈に新旧の血栓塞栓子が瀰漫性に存在していた。

考 察

今回検討した3例は、いずれも急変から死亡にいたる臨床経過がきわめて短く、剖検時肺動脈主幹部には閉塞性の血栓塞栓子が存在しており、一回発症型の致死性広範性PTEによる突然死と考えられた。

しかしながら、剖検による病理組織学的検討結果では、器質化血栓と新鮮血栓の混在が肺動脈区域動脈領域から筋性動脈まで瀰漫性に認められた。同時に慢性反復性のDVT、および過去の塞栓子による右室負荷が原因と思われる右室心筋細胞の肥大を確認した。

これらは臨床下(subclinical)の慢性反復性PTEの経過を示唆するものであり、MoserらのいうChronic thromboembolic pulmonary hypertension(CTPH：慢性血栓塞栓性肺高血圧症)に分類されるものと考えられた。

われわれは、これまで一回発症型のため予見困難といわれていたPTEによる突然死群の中に検討例のようなCTPHがかなりの割合で存在するのではないかと考えている。

CTPHには塞栓子による急性期の変化が過ぎると状態が安定し、あたかも完治したかのように自覚症状が消失する場合がしばしばみられ、Moserはhoneymoon periodと称している⁸⁾。本例は症例2にDVTが診断され、症例3でPTEを疑われているが、日常生活動作の著しい低下はみられておらず、全体の経過としては無徴候性であったといえよう。honeymoon periodの間に、塞栓子の反復がないにも関わらず肺高血圧の進行がみられることがあるともいわれており、こうしたsubclinical PTEの早期発見が求められている。

CTPHが近年注目されてきた理由は、内膜剥離術により、多くの症例で肺高血圧の著しい改善がみられるためである^{8,9)}。しかし、検討例の器質化血栓はFig. 13に図示したとおり、区域動脈領域のみならず、内膜剥離術にて到達困難な末梢側の細い動脈にまで全葉にわたり瀰漫性に存在しているため、十分な効果が期待できるかについては疑問がのこる。



Figure 1 The massive fresh thrombi occlude the right main pulmonary trunk.



Figure 2 The organized thrombus showing so-called "bands and webs" like appearance in subsegmental pulmonary artery (elastica van Gieson stain).



Figure 3 The "bands and webs" in small muscular artery (elastica van Gieson stain).



Figure 4 The organized thrombus containing injured venous valves in popliteal vein (elastica van Gieson stain).



Figure 5 The massive fresh emboli occlude the left lobar pulmonary arteries.



Figure 6 The fresh thrombus trapped by bands and webs (elastica van Gieson stain).

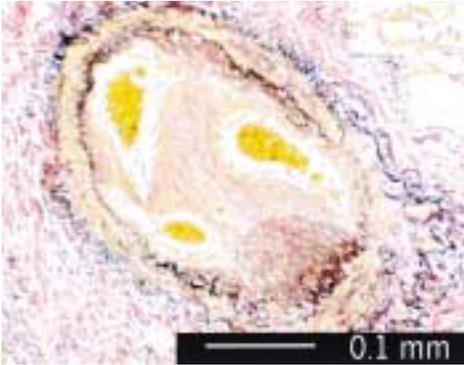


Figure 7 Organized thrombus in small muscular artery with three recanalization channels (elastica van Gieson stain).



Figure 8 The occlusive organized thrombi in popliteal vein.



Figure 9 Thickened muscle of right ventricle as a result of pulmonary hypertension.



Figure 10 The occlusive fresh thrombi in segmental artery (phosphotungstic acid hematoxylin stain).

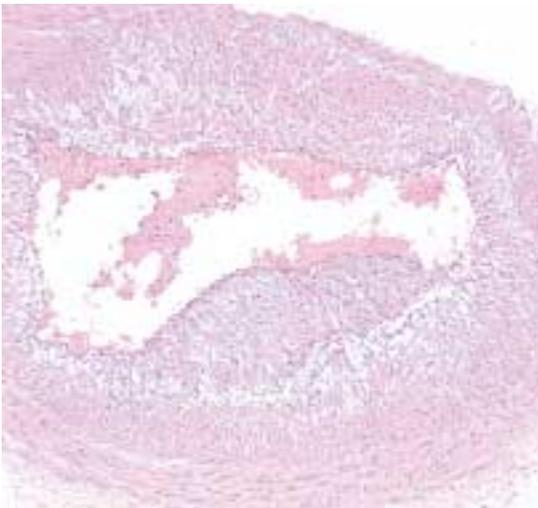


Figure 11 The eccentric intimal thickness in small muscular artery as a result of small thromboembolism. (hematoxylin and eosin stain).

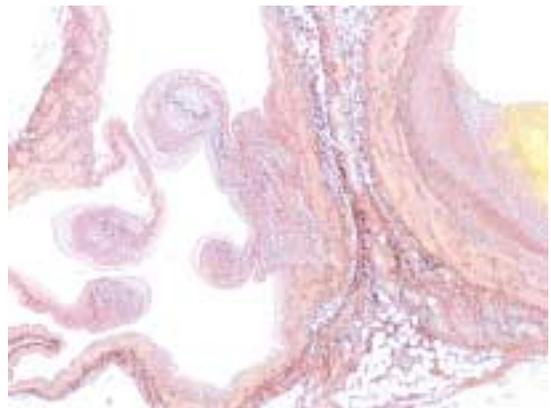


Figure 12 The organized thrombus with venous valves showed drum stick like appearance (elastica van Gieson stain).

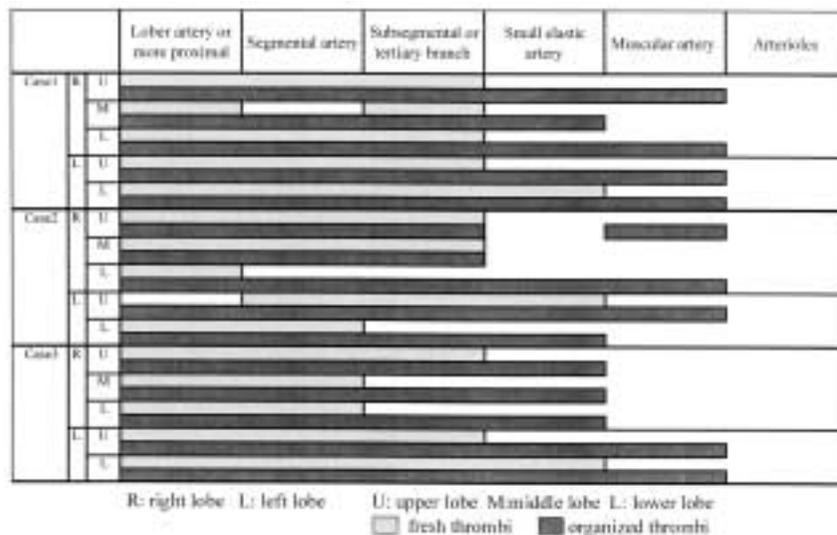


Figure 13 Location and extent of fresh and organized thrombi in pulmonary arteries.

一般的なPTEの病理形態学的な分類では肺葉動脈から区域動脈にPTEが存在する場合はマクロPTE、直径1000 μ m以下の小動脈に血栓塞栓子が存在する場合はミクロPTEとし、両者は異なる病態を呈すると考えられている¹⁰⁾。

しかし、致死性広範性PTEの自験例における剖検の実際では、器質化血栓が区域動脈領域に限局して散在するものから、検討例のように区域動脈域と末梢側とに広範に存在するものまで、その分布様式は症例によって多彩である。

CTPHの手術例のなかには、術後思うように血行動態の改善がみられない例が存在し、原因として閉塞部位および非閉塞部位の内膜病変の進行が推察されているが⁸⁾、本例のようなマクロ・ミクロ領域いずれにも器質化血栓が瀰漫性に存在する例が、術後予後不良例に相当している可能性がある。

MoserらはCTPH31例の肺組織生検および剖検例の検討から、末梢肺病変の有無や分布からCTPHの重症度や予後を推察することは困難と述べている¹¹⁾。画像診断においても肺動脈造影や血管内視鏡では、器質化血栓の確認が区域動脈域の閉塞部位にとどまり、その末梢の病変についてはいまだ詳細な病態把握が困難である。今後剖検例の検討とともに末梢病変の観察が可能な診断技術の向上によるCTPHのさらに詳細な病型分類が必要であると考えられる。

こうしたCTPHが、本例のような不幸な経過をたど

る以前に発見され、治療方針を検討する際には、やはりDVTの診断治療が重要となろう。

かつて欧米に比べて検出率が少なく、塞栓源としての関連性を疑問視されていたDVTであるが³⁾、本例では3例に極めて高度な慢性反復性DVTが確認された。近年の自験例の検討では致死性広範性PTEの全例にDVTを確認しており⁸⁾、本邦においてもDVTをPTEの塞栓源とみなしてよいものと考えている。

また、DVTの発生源として、下腿特にヒラメ静脈血栓が重要となっている⁷⁾。検討例においても両側性の広範性DVTであった症例3では、最も時間経過が進行したと考えられる器質化血栓はヒラメ静脈に存在していた。肺動脈の新旧の血栓分布と合わせて考察すると、初期には比較的小さい下腿の血栓が肺動脈末梢側へ塞栓子化され、やがて反復性DVTの病変進行にともない、区域動脈域を閉塞するような大きな塞栓子が膝窩静脈やその中枢側で形成され、肺循環障害をより高度にしていったものと考えられる。下腿筋肉内静脈の血栓については症例の蓄積がいまだ少なく、臨床・剖検ともに病態把握が望まれる。

さらに、DVTは危険因子こそ数多く知られているものの、重症PTEを合併する症例の多くが検討例のように無徴候性である。自覚症状の有無によらないスクリーニングを中心とした積極的なDVT、PTEの診断がsubclinical PTEによる突然死の予防に不可欠であると考えられる。

文 献

- 1 Gillum RF: Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970-1985. *Am Heart J*, 1987, **114**: 1262-1264.
- 2 Giuntini C, Ricco GD, Marini C et al: Pulmonary embolism: epidemiology. *Chest*, 1995, **107** Suppl: 3s-9s.
- 3 国枝武義: 肺動脈血栓症の疫学 - わが国の現状・呼吸と循環, 1997, **45**: 325-332.
- 4 佐久間聖仁, 高橋 徹, 北向 修他: 肺塞栓症頻度の推定: 日本病理剖検輯報を用いた検討. *Therapeutic Research*, 2002, **23**: 632-634.
- 5 村井達哉: 肺動脈血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, 1994, 90-94.
- 6 Korn D, Gore I, Blenke A et al: Pulmonary arterial bands and webs: an unrecognized manifestation of organized pulmonary emboli. *Am J Pathol*, 1962, **40**: 129-151.
- 7 景山則正, 谷藤隆信, 呂 彩子他: 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 - 致死性肺動脈血栓症を合併した6剖検例の報告 - 脈管学, 2002, **42**: 953-960.
- 8 Moser KM, Auger WR, Fedullo PF et al: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture and surgical treatment. *Eur Respir J*, 1992, **5**: 334-342.
- 9 安藤太三, 大北 裕, 田鎖 治他: 肺血栓症に対する外科治療成績の検討. *静脈学*, 1999, **10**: 325-333.
- 10 由谷親夫, 今北正美, 植田初枝他: 肺血栓症の病理. *病理と臨床*, 1991, **9**: 990-996.
- 11 Moser KM, Bloor CM: Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 1993, **103**: 685-692.
- 12 景山則正, 谷藤隆信, 呂 彩子: 致死性肺動脈血栓症33例における下肢深部静脈の病理形態学検討. *脈管学*, 2002, **42**: 187-191.

Three Cases of Sudden Death by Pulmonary Thromboembolism Suggested Chronic Recurrent History upon Autopsy

Ayako Ro^{*,**}, Norimasa Kageyama^{**}, Takanobu Tanifuji^{**}, and Tatsuya Murai^{*,**}

* Department of Legal Medicine, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan

** Tokyo Medical Examiner's Office, Tokyo, Japan

Key words: Pulmonary thromboembolism, Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, Sudden death, Autopsy

We describe three cases of sudden death by Pulmonary Thromboembolism (PTE) that were suggestive of chronic repeated history upon autopsy. Case 1, a 57-year-old male with no clinical history, died after an hour of unconsciousness. Case 2 was a 75-year-old male suffering deep vein thrombosis (DVT). He awoke with dizziness and died after 3.5 hours. Case 3 was a 70-year-old female. She went to her general practitioner complaining of shortness of breath. In spite of the suspicion of PTE, her medication was not increased. After 20 days, she complained of sudden dyspnea and died within an hour. Autopsy revealed massive fresh thromboemboli in the patients' pulmonary arteries, as well as organized thrombi showing bands and web-like appearance. The mean weight of the patients' hearts was 437g, and the mean thickness of transverse diameter of the right ventricle muscle was 18.5 μ m, implying cor pulmonale.

The three cases were considered to have suffered from subclinical chronic PTE. Their cause of death was due not only to the massive fresh emboli in the proximal side of the pulmonary artery, but also progressive right heart failure.

(*J. Jpn. Coll. Angiol.*, 2003; **43**: 20-25)