

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

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

要 旨：院外発症の肺動脈血栓塞栓症(PTE)による突然死51例を病理学的に検討した。塞栓源は50例が下肢、1例が上肢の深部静脈血栓症であった。組織学的に42例(82.4%)の肺動脈・深部静脈両者に新鮮・器質化血栓が混在していた。前駆症状を有する28例中10例が受診していたが、PTEが疑われたのは2例であった。院外発症PTEの多くはsubclinicalな履歴を有し、早期診断が突然死の予防に重要である。(J. Jpn. Coll. Angiol., 2003, 43: 627-632)

Key words: Pulmonary thromboembolism, Deep vein thrombosis, Sudden death, Outpatients, Autopsy

はじめに

院外発症の急性広範性肺動脈血栓塞栓症(Pulmonary Thromboembolism: PTE)は、そのほとんどが臨床診断のつかないまま急死の転機をとるため、病態把握が困難である。以前われわれは本誌にPTEによる突然死33例における下肢の深部静脈血栓症(Deep vein thrombosis: DVT)についての検討を報告した¹⁾。本検討では、DVTに加えPTEの組織学的性状を観察し、検討を行ったのでここに報告する。

対象と方法

1998年から2002年の5年間における東京都監察医務院の行政解剖のうち、PTEによる死亡と診断された例は136例であった。PTEによる死亡とは、Reporting standards of venous diseaseにおける剖検時PTE診断基準のprobably lethal PTE、すなわち左右の葉動脈一対以上を閉塞するmassive PTEであり、他に致死性となる病変が存在しない例である²⁾。

本検討ではその中から、院外発症であり、剖検時に葉動脈より近位部に肉眼的な血栓塞栓子が確認され、以前報告した方法³⁾で下肢静脈全域の検索を行った51例を対象とした(男性19例、女性32例、平均年齢59.6±15.2歳)。なお1例については生前上肢の血管病変が指摘されており、左右下肢および病変部位である

右上肢の深部静脈を検索している。

PTEに関連する背景因子として、肥満(body mass index≥24)17例、精神疾患15例、高年齢(>70歳)14例、下肢外傷の既往5例、悪性腫瘍合併4例、高脂血症4例、下肢DVTの既往1例、PTEの家族歴1例が存在した。なお本検討では凝固能異常の検索は行っていない。

生前の臨床症状として、28例(54.9%)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、そのうち10例は医療機関を受診していた。しかしながら、PTEの疑いがもたれたのはそのうち2例のみで、いずれも確定診断および治療には至っていない。

検討方法は肺動脈および深部静脈の組織所見から、前回の報告¹⁾に準じてfresh thromboemboli(フィブリンが存在し、赤血球、血小板などから構成されるいわゆる赤色血栓に類するもの)またはorganizing thromboemboli(fresh thromboemboliに線維芽細胞、内皮細胞などの侵入を認めるもの)が存在する群をS群、organized thromboemboli(血栓の形状は認められないものの、静脈壁に明らかに血栓性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)のみが存在する群をD群、fresh thromboemboliまたはorganizing thromboemboliとorganized thromboemboliとが混在する群をR群とし、DVT・PTEの血栓の性状を検討した(Fig. 1)。

* 慶應義塾大学医学部法医学教室

** 東京都監察医務院

2003年2月27日受付 2003年5月6日受理

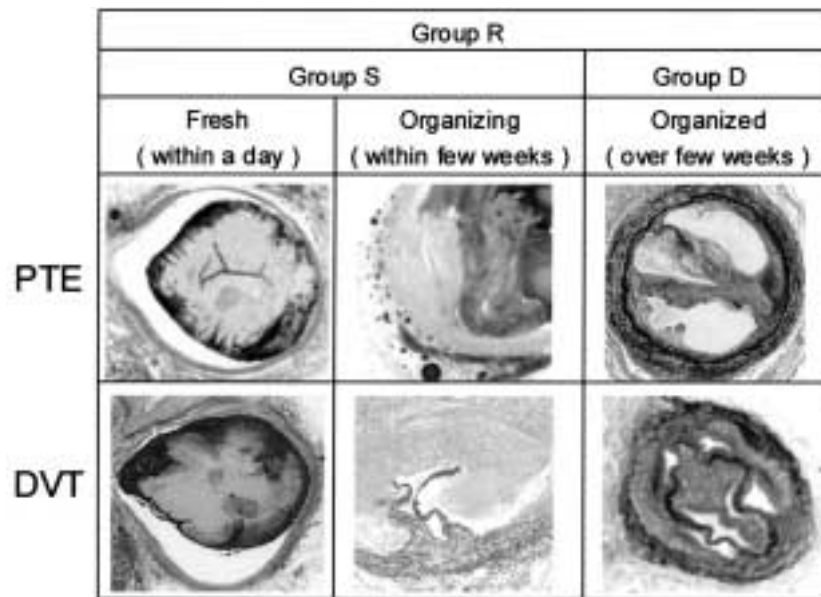


Figure 1 Three histological characters of thromboemboli in pulmonary arteries and deep veins and estimated durations from onset.

結 果

1. PTEの塞栓源

検討した51例のうち50例に下肢DVTを確認した。1例は下肢DVTが存在しなかったが、上肢の血管疾患に基づく上肢DVTを確認し、塞栓源と診断した。

2. DVTの存在部位

下肢DVTを確認した50例の存在部位は、左肢のみ12例(24.0%)右肢のみ8例(16.0%)、両側性30例(60.0%)であった。上肢DVTの1例では右腕に存在していた。

3. 下肢DVTの組織学的性状

下肢DVTを確認した50例のDVTにおける血栓の性状は、S群2例(4.0%)、R群46例(92.0%)、D群2例(4.0%)であった。

4. PTEの組織所見およびDVTとの関連

下肢DVTを確認した50例において、DVTがS群であった2例はPTEの性状もS群であった(4.0%)。DVTがR群であった46例のPTEの性状は、S群5例(10.0%)、R群41例(82.0%)であった。下肢DVTがD群であった2例のPTEの性状は、いずれもR群であった(4.0%)

%) (Fig. 2)。

上肢DVTの1例における血栓の組織的性状はDVT・PTEともにR群であった。

考 察

今回検討したPTEによる突然死51例全例に塞栓源が確認できた。その存在部位は、特異例と考えられる上肢DVT1例をのぞき、すべて下肢DVTであった。過去の報告では50%前後であった剖検例における下肢DVTの検出率⁴⁾が上昇した背景には、PTEを合併するDVTの塞栓源として下腿静脈が近年注目され⁵⁾、剖検の実際においても検索領域が広がったことにある。

下肢DVTの存在部位については6割が両側性発症であり、片肢発症においても明らかな左右差は認められなかった。両側性DVTが高頻度であった理由として、対象が広範性PTE合併例であること、多くが無症候性のDVTであること、院外発症例であることなどが考えられる。

臨床例の報告では腸骨静脈圧迫症候群による左大腿のDVTが多いといわれている⁶⁾。同時に、それらの例はカテーテル損傷や下肢外傷など、むしろ院内発症例にみられることが多い。また中樞側に短時間で形成される血栓のため、腫脹や発赤などの症状が出現しやす

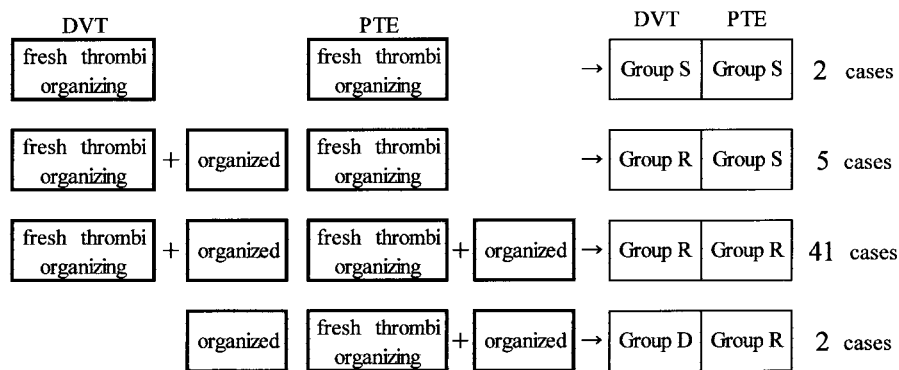


Figure 2 Histological findings of thromboemboli in pulmonary artery and deep veins of lower extremities in fifty patients with fatal pulmonary thromboembolism.

いことから、生前に医療機関を受診する例が多い。さらに、中枢型の血栓はむしろ末梢に血栓が進展するためPTEを合併しにくいとも考えられている⁷⁾。

臨床例の報告でもPTE合併例について調べるとむしろ両側性DVT例が多い⁸⁾。DVT患者のなかでもmassive PTEを合併する例はまれであることを考えると、検討例にみられるような無症候性の両側性DVTは、致死性PTEを合併しやすい特有の病態として認識する必要があるのかもしれない。

致死性PTEの病因はいまだ明らかではないが、塞栓源としてのDVTについては遺伝子検索も含めて近年研究が進められている。DVTが多因子疾患であることはいうまでもなく、近年では先天性因子(Factor V Leiden)、後天性因子(カテーテル挿入、外傷)に大別することが多い⁹⁾。

本検討では、51例中39例では何らかの血栓形成因子が認められた。その多くが肥満、高齢など左右下肢の均等に影響する因子と考えられた。しかしながら12例は素因のないいわゆるidiopathic DVTであった。本検討では剖検例のため血液凝固能についての検索は行っていない。行政解剖例においてFactor V Leiden変異やprothrombin G20210A変異はみられていないものの¹⁰⁾、未知の凝固異常症が関与している可能性がある。

こうしたDVTの病因解明に加え、前述したようにPTEを合併するDVTの特徴を検索することで、PTEの病因解明の一助になると考えている。

前回の致死性PTE33剖検例における下肢DVTの検討では、81.8%が組織学的に慢性反復像を呈していた¹⁾。

本検討では下肢DVTの92.0%がR群であり、新鮮血栓と器質化血栓が混在する慢性反復性下肢DVTと考えられた。さらにその多くがPTEもR群であり、DVT・PTEともにR群であった上肢DVTの1例を加えると、対象とした51例中42例(82.4%)に慢性反復性DVT・PTE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“hetero-chronic”な肺梗塞を伴っていたと報告し¹¹⁾、本邦では急性致死性PTE 14例のうち再発型が36%であったと枝村らが報告している¹²⁾。本検討における再発型の存在の比率が両者を大きく上回った理由として、本検討では院外発症例のみを対象としており、入院後短時間で血栓形成が起こる可能性の高い院内発症例が含まれていないことが再発型の比率の高さに関連していると考えられる。

いずれにせよ、本結果からは、これまで1回発症型のため予見が困難といわれていた急性広範性PTEによる院外発症の突然死例の多くが、剖検で得られた組織所見からは、臨床下(subclinical)のPTEの既往を持つ慢性反復性PTEであったことを示唆している。

実際、検討例の約半数にあたる28例に、PTEに起因すると思われる前駆症状が認められていた。PTEによる突然死44例を検討した田中らの報告でも、院内発症例で前駆症状が認められたのは18%であったのに対し、院外発症例では60%に前駆症状がみられたという¹³⁾。残念ながら、本検討例では自覚症状の存在した28例のうち3分の1にあたる10例が医療機関を受

診していたにもかかわらず、PTEの疑いがもたれたのは2例のみで、いずれも治療には至っていない。致死性発作となる以前のsubclinical PTEの適切な診断が強く望まれる。

さて、本検討にみられた慢性反復性のPTE42例であるが、反復性血栓の履歴の進行度については、症例により非常に多様性がみられた。

本邦では欧米に比べ急性より慢性のPTE症例の比率が高いことが知られており¹⁴⁾、なかでも右室負荷を伴ったいわゆる慢性血栓塞栓性肺高血圧症(Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTPH)が多いといわれている^{12,15)}。また本邦では慢性PTEにおけるDVTの合併頻度が低いこと、発症年齢のピークが急性例より若いと考えられることなどから、CTPHの原因として急性例からの移行例とは別に、肺動脈の血管炎などの病態の可能性が推察されている。

われわれは以前、突然死の臨床経過をとりながらも、剖検結果は右室負荷を伴ったいわゆる慢性血栓塞栓性肺高血圧症(Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTPH)が推察された3例を報告した¹⁶⁾。報告例を含め、自験例でみられる慢性反復性のPTEでは全例に塞栓源として慢性反復性DVTを特定していること、剖検時他部位の静脈血栓がみられず、血管炎の所見も存在しないことから、全身性の血栓性疾患は否定的である。このため自験例における慢性PTEの多くは反復性DVTに由来する反復PTEの経過の進行したもの、すなわち急性例からの移行例であると考えている。また、自験例では肺動脈における血栓の高度の器質化血栓が瀰漫性にみられ、かつ右室壁の肥大といった右室負荷の所見がある症例においても、生前の自覚症状や下腿浮腫などの右心不全の症状が比較的乏しいことなどからも、やはりいわゆるCTPHとは病態が異なる可能性がある。

いずれにせよ、CTPHはあくまで臨床症状および肺高血圧の存在を前提としたものであり、自験例のような臨床情報のない剖検例における両者の鑑別は慎重であるべきである。

とはいうものの、治療方針の観点からみれば、慢性反復性DVTに起因する慢性PTEであればDVTの治療が必須であるのに対し、CTPHであれば内膜剥離術を積極的に考える必要があることから、詳細な塞栓源の特定を含めた診断が必要であると考えている。

反復性血栓の履歴の進行度の指標となる器質化血栓の性状は、PTE・DVTいずれの場合も、数週間程度で形成されたと考えられる膠原線維が主体のものから、弾性線維が重合し退縮したところにやや新しい器質化血栓や新鮮血栓が年輪状の層を形成するように混在する例まで症例によって多彩な像を呈する¹⁷⁾。

さらに肺動脈内における器質化血栓の空間的分布も、区域動脈域に器質化血栓が限局的に存在する例から、葉動脈から1mm程度の末梢にまで瀰漫性にみられる例まで症例により多彩である¹⁸⁾。同様に、下肢深部静脈においても、初期段階の下肢DVTの好発部位であるヒラメ静脈のみに器質化血栓が限局する例から、下腿・大腿・下大静脈にまで器質化血栓が瀰漫性に分布する例まで幅広い分布がみられ¹⁹⁾、肺動脈におけるPTEの履歴と関連していると推察されている²⁰⁾。

今回の対象は生前診断がなく臨床情報に乏しい院外発症のPTEによる突然死例であるため、剖検によって生前のPTE・DVTの履歴を厳密に推察するためには、左右下肢および左右肺動脈全体を網羅する組織標本の作製に加え、右室負荷の程度を評価した総合的な判断が必要である。しかしながら、剖検の現状では、下腿を含めた下肢DVTの検索は時間的美容的制約により必ずしも全例施行できる状況ではなく、また血栓の性状の確認も肉眼的観察に頼る部分が多い。

過去5年間のPTE症例について遡及的に検討を行った本検討では、このため、肺動脈内および下肢深部静脈内における血栓の空間的分布や、反復性血栓の履歴の進行度についての詳細な評価は行えなかった。今後根気強く症例の蓄積を行い、診断技術を向上させることで、さらなる詳細な検討を継続する必要がある。

欧米では1970年をピークにPTEの減少がみられるのに対し²¹⁾、本邦では疾患の認識と診断率の向上により、むしろ近年になり臨床・剖検いずれにもPTE患者の増加が認められている^{15,22~23)}。

Dunnillは急性広範性PTEの剖検の際、しばしば器質化血栓が確認されることを述べており、その血栓を“heralds (王の到来を告げるトランペット奏者の意)” emboliと称している²⁴⁾。

本邦における院外発症のPTEによる突然死の防止のためには、塞栓源である下肢DVTを予防し、その危険性を十分に啓蒙するとともに、“heralds”を聴き逃さずにsubclinical PTEを致死性発作の前に的確に診断・治療

することが重要である。

本稿を終えるにあたり、症例の検討に際して多大な御協力を賜った東京都監察医務院の諸先生方および職員の方々に感謝いたします。

文 献

- 1) 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病理形態学検討. 脈管学, 2002, **42**: 187-91.
- 2) John MP, Grogory LM: Reporting standards in venous disease: an update, J Vasc Surg, 1995, **21**: 635-45.
- 3) 景山則正, 谷藤隆信, 黒須勝美他: 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, 2002, **20**: 626-7.
- 4) 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, 1994, 90-4.
- 5) Ohgi S, Tachibana M, Ikebuchi M et al: Pulmonary embolism in patients with isolated soleal vein thrombosis. Angiology, 1998, **49**: 59-64.
- 6) 折井正博, 新見正則, 松本秀年他: 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, 1992, **3**: 1-8.
- 7) 應儀成二: 肺動脈血栓塞栓症の塞栓源としての深部静脈血栓症. 循環器科, 2001, **49**: 387-91.
- 8) 秋山芳伸, 松本賢治, 森末 淳他: 急性肺動脈血栓塞栓症115例の臨床的検討. 静脈学, 1997, **37**: 191-5.
- 9) Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet, 1993, **353**: 1167-73.
- 10) Ro A, Hara M, Takada A: The factor V Leiden mutation and prothrombin G20210A mutation was not found in Japanese patients with Pulmonary Thromboembolism. Thromb Haemost, 1999, **82**: 1769.
- 11) Morpurgo M, Schmid C: Clinico-pathological correlations in pulmonary embolism: a posterior evaluation, Prog Resp Res, 1980, **13**: 8-15.
- 12) 国枝武義: 肺動脈血栓塞栓症の疫学—わが国の現状—呼と循, 1997, **45**: 325-32.
- 13) 田中英樹: 急性肺血栓塞栓症による突然死. J Cardiol, 1997, **29**: 267-75.
- 14) Nakamura M, Okada O, Sakuma M et al: Incidence and clinical characteristics of chronic pulmonary thromboembolism in Japan compared with acute pulmonary thromboembolism: results of a multicenter registry of the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. Circ J, 2002, **66**: 257-60.
- 15) 中村真潮: わが国における肺血栓塞栓症の現状. 血栓止血誌, 2001, **12**: 450-9.
- 16) 呂 彩子, 景山則正, 谷藤隆信他: 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, 2003, **43**: 20-5.
- 17) 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—致死性肺動脈血栓塞栓症を合併した6剖検例の報告—脈管学, 2002, **42**: 953-60.
- 18) Ro A, Kageyama N, Tanifuji T et al: Histopathological study of pulmonary arteries in fourteen autopsy cases with massive pulmonary thromboembolism. Legal Medicine, 2003, **5**: S315-7.
- 19) 景山則正, 谷藤隆信, 呂 彩子他: 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, 2003, **14**: 239-46.
- 20) 呂 彩子, 景山則正, 谷藤隆信他: 肺動脈血栓塞栓症における肺動脈・下肢深部静脈のbands and webs検出頻度の検討. 静脈学, 2003, **14**: 31-6.
- 21) Lilienfeld DE: Decreasing mortality from pulmonary embolism in the United States, 1979-1996. Int J Epidemiol, 2000, **29**: 465-9.
- 22) Sakuma M, Konno Y, Shirato K: Increasing Mortality From Pulmonary Embolism in Japan, 1951-2000. Circ J, 2002, **66**: 1144-9.
- 23) 濱松晶彦, 谷藤隆信, 景山則正他: 肺血栓塞栓症の疫学. Lung perspectives, 2003, **11**: 22-8.
- 24) Dunnill MS. Pulmonary pathology. New York: Churchill livingstone, 1987 pp. 283-31.

A Histopathological Study of Fifty-one Autopsy Cases of Outpatients with Massive Pulmonary Thromboembolism

Ayako Ro^{*,**}, Takanobu Tanifuji^{**}, Norimasa Kageyama^{**}, Akihiko Hamamatsu^{**}, 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, Deep vein thrombosis, sudden death, Outpatients, Autopsy

We investigated pathologically fifty-one autopsy cases of sudden death with acute massive pulmonary thromboembolism of those onsets outside hospital. They were 19 men and 32 women, and mean age was 59.6 ± 15.2 years. Of those, 39 had at least one risk factor of thrombosis. Histopathological features of thrombi in pulmonary arteries and deep veins were examined. Deep vein thrombosis of lower extremities was found in fifty cases. Of those, 12 cases were in the left, 8 cases were in the right leg alone, and 30 cases were bilateral. One had deep vein thrombosis in the right arm. Fresh and organized thrombi were detected in both pulmonary arteries and deep veins in 82.4% (42/51), suggesting their subclinical recurrent history of thrombosis. Furthermore, 28 cases had shown preexisting symptoms and of those 10 cases had consulted a doctor. These results suggest that proper diagnosis and treatment can prevent sudden death with massive pulmonary thromboembolism.

(J. Jpn. Coll. Angiol., 2003, **43**: 627-632)