

急性広範性肺血栓塞栓症の臨床経過と病理所見の対比

呂 彩子^{1,2} 景山 則正² 谷藤 隆信² 濱松 晶彦² 村井 達哉^{1,2}

要 旨：急性広範性肺血栓塞栓症52剖検例のうち65.4%が前駆症状を有し，出現時期は死亡前1日未満13例，1日以上21例であった。前駆症状の出現率は院内発症例18.2%(2/11)，市中発症例78.0%(32/41)であった。経過は16例が生前に受診するも生前診断は4例であった。病理所見で器質化血栓の分布が高度な例に前駆症状の出現率が高く，初期病変での受診率・診断率の上昇による致死性発作の回避が望まれる。(J Jpn Coll Angiol, 2004, 44: 241-246)

Key words: pulmonary thromboembolism, deep vein thrombosis, sudden death, autopsy, pre-existing symptom

はじめに

肺血栓塞栓症(pulmonary thromboembolism: PTE)のなかでも，肺門部を新鮮血栓が閉塞する急性広範性PTEは，突然死の経過をたどり剖検によってはじめて診断がつく例が多いため，生前の状況に関する研究は極めて少ない^{1,2)}。われわれはこれまで急性広範性PTEの剖検例の検討を行い，症例の多くが病理形態学的には臨床下(subclinical)の慢性反復性の経過をとると報告してきた³⁻⁵⁾。本検討では，剖検例の生前の臨床症状と経過を調査するとともに，病理所見と対比させた検討を行ったのでここに報告する。

対 象

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，榊原記念病院にて施行された解剖例のうち，剖検によって広範性PTEによる死亡と診断された52例を対象とした(男性24例，女性28例，平均年齢 53.8 ± 15.8 歳)。PTEによる死亡とは，reporting standards in venous disease⁶⁾における剖検時PTE診断基準のprobably lethal PTEもしくはpossibly lethal PTE，すなわち合計して葉動脈一対以上の面積を閉塞する広範性PTEであり，他に致死性的な病変が存在しない例である。

本検討では，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来す疾患の合併が明らかとなった例も除外した。

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%)，下肢深部静脈血栓症(deep vein thrombosis: DVT)の既往1例(1.9%)，PTEの家族歴1例(1.9%)が存在した。また，これらの因子が全く存在しない例は12例(23.1%)であった。

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%)。

方 法

死体検案時の調書から生前の状況および臨床経過を調査するとともに，肺動脈を病理組織学的に検討した。検討項目は，(a)前駆症状の有無と出現時期，(b)前駆症状の内容，(c)前駆症状と肺病変との関連，(d)症例の臨床経過，(e)医療機関受診率とPTE診断率，(f)発生場所，(g)発生場所と前駆症状の関連，(h)発生場所と肺病変との関連，である。

前駆症状についてはその出現時期から症例をA群：前駆症状なし，B群：死亡24時間以内の前駆症状出現例，C群：死亡の1日以上前に前駆症状が出現した例の3群に分類した。前駆症状の内容は調書の記載内容から抜粋したが，胸痛や呼吸困難など一般的なPTE発症時の症状に加え，PTEには非典型的な頭痛・腹痛な

¹慶應義塾大学医学部法医学教室

²東京都監察医務院

2004年2月19日受付 2004年6月5日受理

どの訴えであっても、症状の出現状況から明らかに致死性発作との関連が推察される内容は前駆症状と判断した。発生場所は、院内発症(他疾患で入院中の患者がPTEを発症した例)と、いわゆる市中発症例に分類して検討した。

肺病変の検索方法は、気管支より10%ホルマリンを注入し加圧固定を行ったのち手動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5mm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、葉動脈から末梢域までを網羅する組織標本作製を行った。標本はパラフィン包埋後、3ミクロンに薄切、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1症例あたり276個であった。

左右18区域動脈枝における器質化血栓の分布から症例を、Grade 1: 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(G1), Grade 2: 器質化血栓が6~15枝に認められる群(G2), Grade 3: 器質化血栓が16枝以上に認められる群(G3)に分類し、比較検討を行った。

器質化血栓とは、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。なお各肺動脈内における器質化血栓の存在部位は1区域の中で区域動脈から末梢領域までのいずれかに器質化血栓が認められたものを1枝として数えた。

統計学的考察として前駆症状と肺病片の関係をSpearman順位相関係数を用い、発生場所と前駆症状および肺病変の関係をMann-WhitneyのU検定を用いて検定した。1%を有意水準とした。

結 果

(1) 前駆症状の有無

34例(65.4%)にPTEに起因すると考えられる前駆症状が認められた。内訳はA群: 18例(34.6%), B群: 13例(25.0%), C群: 21例(40.4%)であった。

(2) 前駆症状の内容(重複回答あり)

B群での症状の内容は呼吸困難5例、目眩4例、胸痛2例、頭痛1例、失神1例であった。

C群での症状の内容は息切れ6例、咳4例、失神3

例、労作時呼吸困難2例、目眩2例、呼吸困難・動悸・血圧低下・食欲不振・頭重感各1例であった。またDVTに起因すると考えられる下腿痛が3例、下腿浮腫が1例にみられた。

また、C群21例のうち12例(57.1%)は、死亡24時間以内に再び前駆症状を訴えていた。内容は呼吸困難5例、胸部不快3例、胸痛2例、意識消失1例、腹痛1例であった。

(3) 前駆症状と肺病変との関連(Fig. 1)

A群の肺病変はG1が10例、G2が4例、G3が4例、B群ではG1が4例、G2が4例、G3が5例、C群ではG1が2例、G2が6例、G3が13例であり、前駆症状の出現時期と肺病変は相関していた(Spearman順位相関係数: $p < 0.01$)。

G1~G3の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。

(4) 症例の臨床経過

B群13例のうち5例(38.5%)は医療機関を受診していた。1例はPTEと診断され血栓溶解療法を受けるも6時間後死亡、2例は精査中急変、2例は受診するも異常なしとされ帰宅後急変していた。C群21例のうち9例(42.9%)は初期症状出現時に医療機関を受診していた。このうち1例はPTEの疑いがあるとされたが確定診断・治療には至っていない。残り8例は受診するもPTEの診断がつかず帰宅しており、偽診名は不整脈2例、感冒1例、癌再発1例、坐骨神経痛1例、異常なし2例、不明1例であった。

C群21例の致死性発作時の状況は18例(85.7%)が病院到着時心肺停止状態、もしくは死亡発見であった。3例は前駆症状(胸部不快2例、意識消失1例)を訴え自発的に受診していた。うち2例がPTEを疑われたが、確定診断・治療には至っていない。1例は異常なしと診断され帰宅し、直後に急変していた。

(5) 医療機関の受診率とPTE診断率

16例が医療機関を受診し、4例にPTEが疑われた。前駆症状出現者における医療機関受診率は47.1%(16/34), 受診患者に対するPTE診断率は25.0%(4/16), 検討例全体から見たPTE診断率は7.7%(4/52)であった。

		Grade 1 mild	Grade 2 moderate	Grade 3 severe
				
preexisting symptom				
Group A	none	10	4	4
Group B	≤ 24 h	4	4	5
Group C	> 24 h	2	6	13

(cases)

Figure 1

A correlation with preexisting symptom and pathological features of pulmonary thromboembolism.

		Grade 1 mild	Grade 2 moderate	Grade 3 severe
				
In-hospital		6	2	3
Outpatients		10	12	19

(cases)

Figure 2

A correlation with occurrence place and pathological features of pulmonary thromboembolism.

(6) 発生場所

院内発症例は11例(21.2%)であった。入院疾患の内訳は、精神疾患による長期入院 6 例、外傷関連入院 5 例、整形外科 4 例、脳神経外科 1 例)であった。

(7) 発生場所と前駆症状の関連

前駆症状の出現率は院内発症例で18.2%(2/11)、市中発症例で78.0%(32/41)であった。詳細は、院内発症例でA群 9 例、B群 1 例、C群 1 例、院外発症例ではA群 9 例、B群12例、C群20例であり、院外発症例では前駆症状の出現率が有意に高かった(Mann-WhitneyのU検定: $p<0.01$)。

(8) 発生場所と肺病変との関連 (Fig. 2)

院内発症ではG1が6例(54.5%)、G2が2例(18.2%)、G3が3例(27.3%)、院外発症ではG1が10例(24.4%)、G2が12例(29.3%)、G3が19例(46.3%)であった。発生場所と肺病変に有意差はみられなかった(Mann-WhitneyのU検定: $p=0.098$)。

考 察

検討例のような広範性PTEは4~9割が発症後1時間以内に死亡するといわれており⁷⁾、生前の症状がほとんど存在しないものと考えられてきた。しかし今回臨床症状を生前にさかのぼって調査したところ、実に対象の65%がPTEに起因すると考えられる前駆症状を有していた。

本検討ではさらに有症状群を症状出現時期によりB群・C群の2群に分類した。これはWHOの定義する「突

然死(sudden death)」の範疇に入る「発症から24時間以内の死亡」となるA群・B群からC群を分類するとともに、予想される病態からA群・B群とC群の相異点を明確にするためである。

A群・B群では前駆症状出現時すでに肺門部を閉塞する大塞栓子が存在していると考えられる。一方、C群では大塞栓子の閉塞が初期症状出現時から数日にわたり遷延したと考えるよりむしろ、致死性発作より以前の小塞栓子によるsubclinicalな亜広範性PTEによって症状が出現した状態と考えられる。

これはB群・C群の前駆症状の内容の違いからも推察される。C群では咳や息切れなど、非特異的で重篤感の少ない症状が主体であった。田中は時間的多発性を有するPTE患者における初期症状のうち、「遡ってみると肺塞栓症の発症が疑われるが、突然の呼吸困難・肋膜性胸痛・ショックなどの肺塞栓症に特徴的な所見を呈さずかつ一過性であるもの」を「前駆症」と定義している²⁾。C群の初期症状も亜広範性PTEによる「前駆症」の範疇に入るものと考えられた。

一方B群、および致死性発作直前のC群の症状は胸痛や意識消失などが主体であり、致死性発作である大塞栓子によって引き起こされた症状と考えられる。これは呼吸困難が全体の7~8割を占め、次いで胸痛・咳嗽が高頻度で出現しているというStein⁸⁾、Manganelli⁹⁾、長谷川¹⁰⁾らによって報告されたPTE症例の臨床症状と一致していた。

なお、Steinの解析ではPTE患者の3割に下肢症状がみられているが⁸⁾、本検討でもDVTに起因すると考えられる下肢症状が4例にみられた。下肢症状のみから

PTEを疑うのは容易ではないが、もし診断がつけばPTE発症前のDVT治療を行える可能性があるため、重要な所見といえる。さらに、PTEを合併しやすい下腿のDVTは多くが無症候性といわれており¹¹⁾、下肢症状が出現するところには大塞栓子となり得る広範性のDVTが中枢側に進展していると考えられることもできるため、下肢症状出現時の早期診断・治療が重要である。

次に、症例の経過を検討したところ、前駆症状出現例の約半数が医療機関を受診していたにもかかわらず、PTEの生前診断率はかなり低かった。これはPTEによる突然死の89%が剖検による診断であったという前述の田中の報告²⁾と同様の結果であった。

生前診断率の低さは「前駆症」が非特異的で重篤感の少ないことも一因と考えられる。C群の初期症状出現時は咳や息切れといった症状から感冒と診断されたり、失神から不整脈と診断されたりした例が目立った。

また、致死性発作時にはショックを呈するためほとんどの症例が救急搬送されているものの、多くがすでに病院到着時心肺停止状態であった。しかし、そのなかでもまだ状態が安定している時期に自発的に受診したにもかかわらず、診断がつかず帰宅したのち急変している例が存在することは憂慮すべきである。PallaらはPTE診断において呼吸困難または胸痛の訴えが存在した群では感度が97%であったとし¹³⁾、またDalenらによれば、急性PTEの死亡率は診断未確定例では30%、確定診断され適切な治療が行われた例では8%であったという⁷⁾。「前駆症」出現時のPTE診断率の上昇が強く求められている。

次に臨床経過と病理所見の対比を検討した。剖検時にはじめて診断のついた急性広範性PTE例では、全例に肺門部を閉塞する大塞栓子が存在するため、血栓塞栓子の閉塞面積のみでは病変分類を行うことができない。

特に致死性発作以前のsubclinical PTEの既往を検討するためには器質化血栓の確認が重要である。今回われわれは器質化血栓の存在本数による症例の病変分類を行った。

器質化血栓が18区域動脈中5本以下であるG1は、小塞栓子の発作、健常例でもみられる偶発的な器質化血栓の混在の可能性も含め、一回発症型に類する群と考えられる。再発性血栓塞栓症が進行すると、過去の器

質化血栓による肺区域動脈の物理的通過障害や肺動脈の血行動態の変化から、器質化血栓の存在しない部位に新たな血栓塞栓子が運ばれるために、器質化の本数が増えていくと考えられる。また、G2・G3と器質化血栓による肺動脈の閉塞部位が増加するにともない、血栓塞栓子による閉塞部位が葉動脈から末梢の細い動脈までびまん性に分布するとともに^{4,5)}、肺動脈末梢領域の筋性動脈の変化や右室心筋の肥大などの関連所見の存在頻度も高くなっている^{14,15)}。このことから器質化血栓の存在本数によるG1, G2, G3の病変分類は、病理学的な反復性PTEの進行度を反映するものと考えられる。

本検討結果から、前駆症状と肺病変には相関がみられ、前駆症状出現群ではsubclinicalなPTEの経過がより進行しているものと考えられた。

以上の結果を踏まえ症例を総合的に考察すると、A群・B群のように前駆症状がないか、あっても致死性発作の直前の例は、急変時すでに大塞栓子による閉塞が生じていると考えられ、救命のためには迅速な移送機関、診断手技、速効かつ強力な治療効果が必要であり、現時点では救命率の抜本的な上昇は困難であると考えられる。

しかし、症例の4割を占めるC群については、subclinical PTEの段階で治療を開始できれば致死性発作を回避できる可能性がある。そのためには、一般へのPTEの啓蒙によって「前駆症」出現時の受診を促し、かつ医療機関での適切な対応により早期の診断率を上げることが重要であろう。かつて述べたように³⁾subclinical PTEすなわちherald(王の到来を告げるラッパ奏者の意)を聞き逃さないことが、現在のわれわれが行える最も効果的な致死性発作の予防であると改めて強調したい。

最後に、発生場所によるPTEの病態の相異点について考察する。以前われわれは院外発症PTEの検討を行い、前駆症状出現率の高さと病理学的な慢性反復性の経過を指摘した³⁾。しかし、以前より市中発症例では小塞栓子の遊離と器質化を繰り返しながら慢性的に血栓塞栓症が経過するのに対し、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、入院後短期間にDVTがフリーフロー血栓として形成され、大塞栓子化するのではないかと推察されている^{2,3,16,17)}。

本検討から院内発症例は市中発症例に比し前駆症状の出現率が著しく低く、また病理所見も反復性塞栓症

の経過が短いことがわかり，市中発症例では慢性反復性血栓塞栓症の急性増悪（acute on chronic PTE）が多く，院内発症例では一回発症型が多いものと考えられた。このため，院内発症例では初回発作が即致死性発作となる可能性が高く，発症後の救命が困難と考えられるため，入院後のDVT形成を予防することが大切であると考えられる。

ただし院内発症例のなかにも器質化が高度な症例も存在し，これらはsubclinical PTEに入院による負荷が加わり新たな大塞栓子が形成されたacute on chronic PTEと考えられる。同様に下肢外傷後のPTE症例の検討においても，外傷をきっかけにDVTが発症したと考えられる一回発症型の例と，acute on chronic PTE例とが混在していた¹⁸⁾。

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基づき¹⁹⁾，本邦でも周術期をはじめとした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²⁰⁾，PTEの多様性を十分考慮し，患者の病態に即した対策が必要であろう。

文 献

- 1) 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，1994，90-94．
- 2) 田中英樹：急性肺血栓塞栓症による突然死．J Cardiol, 1997, 29: 267-275．
- 3) 呂 彩子，谷藤隆信，景山則正他：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，2003，43: 627-632．
- 4) 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: 20-25．
- 5) Ro A, Kageyama N, Tanifuji T et al: Histopathological study of pulmonary arteries in 14 autopsy cases with massive pulmonary thromboembolism. Leg Med, 2003(Tokyo), 5: S315-S317.
- 6) Porter JM, Moneta GL: Reporting standards in venous disease: an update. International consensus committee on chronic venous disease. J Vasc Surg, 1995, 21: 635-645.
- 7) Dalen JE, Alpert JS: Natural history of pulmonary embolism. Prog Cardiovasc Dis, 1975, 17: 259-270.
- 8) Stein PD, Gottschalk A, Saltzman HA et al: Diagnosis of acute pulmonary embolism in the elderly. J Am Coll Cardiol, 1991, 18: 1452-1457.
- 9) Manganelli D, Palla A, Donnamaria V et al: Clinical features of pulmonary embolism. Doubts and certainties. Chest, 1995, 107: 25S-32S.
- 10) 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他施設225例の臨床的解析．呼吸，1993，41: 773-777．
- 11) 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，2001，49: 387-391．
- 12) 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: 31-36．
- 13) Palla A, Petruzzelli S, Donnamaria V et al: The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. Chest, 1995, 107: 21S-24S.
- 14) 呂 彩子：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．慶應医学，2004，81: T63-T72．
- 15) Ro A, Hamamatsu A, Kageyama N et al: Histopathological study of pulmonary arteries and cardiomyocyte in twelve autopsy cases with massive pulmonary thromboembolism. Jpn Circ J, 2003, 67: S1: 525.
- 16) 應儀成二：周術期肺塞栓症の原因と診断．呼吸，2003，22: 551-554．
- 17) 景山則正，呂 彩子，谷藤隆信他：致死性肺血栓塞栓症28例の両側下肢深部静脈の病理形態学的検討．静脈学，2004，15: 225-231．
- 18) 呂 彩子，景山則正，谷藤隆信他：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，2002，45: 67-73．
- 19) Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al: Prevention of venous thromboembolism. Chest, 2001, 119: 132S-175S.
- 20) 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，2003，61: 1811-1817．

A Clinicopathological Study of Sudden Death by Acute Massive Pulmonary Thromboembolism

Ayako Ro,^{1,2} Norimasa Kageyama,² Takanobu Tanifuji,² Akihiko Hamamatsu,² and Tatsuya Murai^{1,2}

¹Department of Legal Medicine, School of Medicine Keio University, Tokyo, Japan

²Tokyo Medical Examiner's Office, Tokyo, Japan

Key words: pulmonary thromboembolism, deep vein thrombosis, sudden death, autopsy, pre-existing symptom

We investigated fifty-two autopsy cases of sudden death with acute massive pulmonary thromboembolism (PTE). They were 24 men and 28 women, with mean age of 53.8 ± 15.8 years. 40 of them had at least one risk factor of thrombosis. Deep vein thrombosis was found in 47 cases.

34 of them (65.4%) had shown preexisting symptoms of PTE. The duration of the symptoms was within a day in 13 cases while the rest had suffered over a day prior to death. Sixteen cases had consulted a doctor, only 4 case had been suspected of PTE. The incidence of the preexisting symptoms was increasing as the range of the organized thrombi was extended. It suggested that the substantial number of cases might have had subclinical history of nonfatal PTE. Also the results suggested that an increasing rate of consulting doctors and accurate diagnosis of PTE at early stage of nonfatal PTE might have prevented fatal thromboemboli.

The incidence of the preexisting symptoms has shown a significant difference between in-hospital patients (18.2%) and those of outpatients (78.0%). The pathological features also revealed that most in-hospital patients have suffered fatal PTE only by single attack.

(J Jpn Coll Angiol, 2004, **44**: 241–246)