

## 肺動脈内の器質化血栓の分布からみた 急性広範性肺血栓塞栓症

呂 彩子<sup>1,2</sup> 景山 則正<sup>2</sup> 谷藤 隆信<sup>2</sup> 福永 龍繁<sup>2</sup>

**要 旨**：急性広範性肺血栓塞栓症の病理形態学的特徴を器質化血栓の分布から検討した。器質化血栓の分布が高度になるにつれ、肺動脈内の存在部位も区域動脈の局在性分布からびまん性分布へと変化した。潜在性の反復性血栓塞栓症の臨床経過として、まず非致死性の小血栓子が区域動脈域に限局的病変を形成し、次に再発性血栓の捕捉や末梢の循環障害を生じ、器質化血栓のびまん性分布へと進行する過程が推察された。(J Jpn Coll Angiol, 2005, 45: 989-993)

Key words: pulmonary thromboembolism, deep vein thrombosis, sudden death, autopsy

### 緒 言

肺血栓塞栓症 (pulmonary thromboembolism: PTE) は全身の静脈系でできた血栓が遊離し、肺動脈を障害する疾患である。PTEは血栓塞栓子の性状や時間経過によっていくつかの病型に分類されるが、臨床においては主として肺動脈の閉塞度による分類と、発症時期による分類が用いられることが多い<sup>1)</sup>。

肺動脈の閉塞度による分類として、葉動脈にして2本以上に相当する広さの血栓塞栓子による閉塞が認められる広範性PTE、区域動脈にして1本以上の閉塞が存在する亜広範性PTE、肺動脈末梢側に顕微鏡的な微小血栓が存在するマイクロPTEとに大別される<sup>1)</sup>。発症時期による分類としては発症後2週間以内の急性PTE、肺血行動態異常が6カ月以上遷延する慢性PTEとに分類される<sup>1)</sup>。これらのなかでも、静脈で発生した新鮮血栓による塞栓子が肺門部を急速に閉塞した場合は急性広範性PTEと呼ばれ、多くがショックに陥り、致死率は30%ともいわれている<sup>2)</sup>。

PTEの病態については循環器内科・血管外科・放射線科などから数多くの検討がなされている。しかし急性広範性PTEは原因不明の突然死の経過をとる例も多く、臨床的検討が難しい現状がある。

本稿では、われわれが東京都監察医務院において行った急性広範性PTEの行政解剖例の経験から、その病理形態学的特徴について述べる。

### 急性広範性PTEにおける器質化血栓の証明

行政解剖によってPTEと判明した症例の多くが市中発症の突然死であり、画像診断や生化学検査などが行われている例は少なく、生前の情報が極めて乏しい。このため、われわれは剖検で病理形態学的に生前の状況を推定する指標として、器質化血栓の存在に着目した。

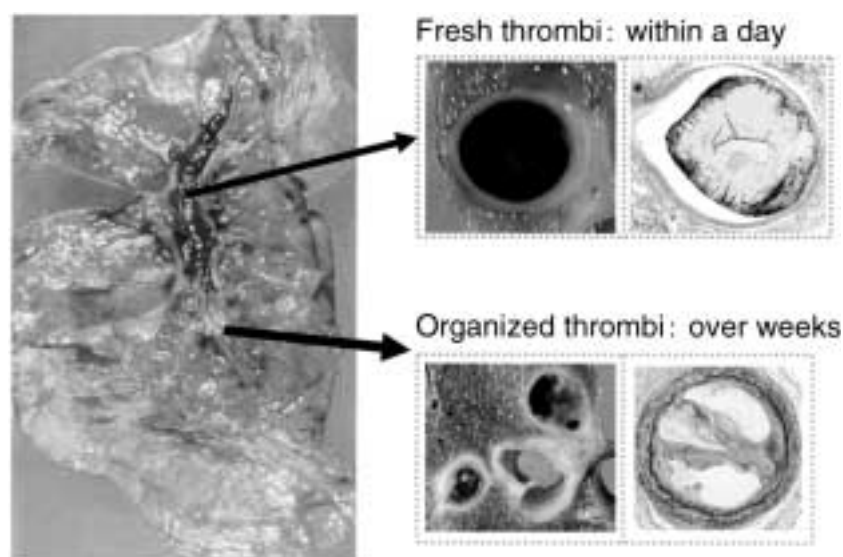
全身の静脈系から肺動脈に血栓塞栓子が捕捉されると、血栓が線溶によりすべて溶解する場合と、肺動脈壁から器質化を受け痕を残す場合とがある。後者の場合、肺動脈で新鮮血栓による塞栓子が捕捉されたのち、動脈壁から内皮細胞による器質化反応が起こり器質化過程を経て、最終的に血栓成分が消失し、膠原線維や弾性線維に置換され器質化血栓となる (Fig. 1)。

血栓の組織学的性状から推察される時間経過として、内皮細胞の反応は数日程度、膠原線維や弾性線維の出現は、肺動脈内で数週間以上の経過があると推察される。このため、急性広範性PTEの剖検例で膠原線維や弾性線維の出現した器質化血栓が確認されれば、致死性発作より以前に無症候性の潜在性PTEが存在し

<sup>1</sup>慶應義塾大学医学部法医学教室

<sup>2</sup>東京都監察医務院

2005年5月6日受付 2005年11月3日受理



**Figure 1** Macroscopic and microscopic appearance of PTE and suspected time course by histological sections.

ていたと考えることができる。

われわれのこれまでの検討結果として、院外発症のPTEによる突然死例の82%に新鮮血栓と器質化血栓を確認できた<sup>3)</sup>。結果は、これまでほとんどが1回発症型と考えられていたPTEによる突然死の多くが病理学的には潜在性の反復性の経過をたどっていたことを示していた。過去の報告では、Morpurgoらは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%に複数箇所のそれぞれ発症時期の違う肺梗塞を確認したと報告し<sup>4)</sup>、本邦では国枝が急性致死性PTE 14例のうち36%が再発型であったと報告している<sup>5)</sup>。自験例では、組織標本の作製数を増やし、肺動脈全域を検討することで、器質化血栓の検出頻度がこれらの報告に比し高くなったものと推察する。

#### 器質化血栓の分布によるPTEの重症度分類

器質化血栓の確認された症例は、反復性のPTEであると考えられる。しかし、器質化血栓の有無だけでは症例ごとの反復性塞栓症の重症度を評価分類することができない。なぜなら、一般に臨床で利用されるMiller index<sup>6)</sup>などの新鮮血栓による閉塞面積の分類では、対象とした突然死例ほぼ全例が重症群に分類されてしまうので、詳細な細分化ができないためである。

そこでわれわれは、肺動脈における器質化血栓の存

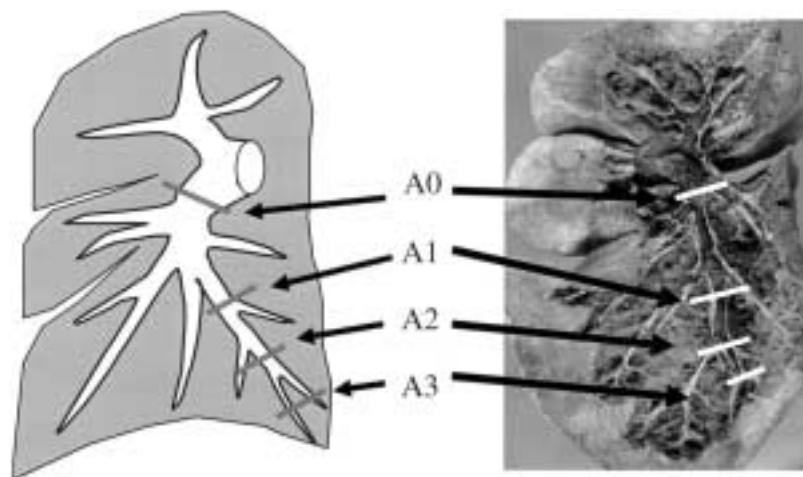
在本数について詳細に検討することで、より実際の量的評価を試みている。

剖検時に肺を摘出後、ホルマリン固定したのち、慎重に左右18区域動脈枝を同定し、組織標本作製して各症例における器質化血栓を確認した。器質化血栓が確認できた区域動脈枝数から症例を、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)に分類した。ここで各肺動脈内における器質化血栓の存在部位は、1区域のなか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。

急性広範性PTE 52例における検討結果は、G1群が16例、G2群が14例、G3群が22例であり、最終的に急性広範性PTEによって突然死した例であっても、その経過は症例によって多様であることがわかった( Table 1 )<sup>7)</sup>。52例の前駆症状の出現率は、G1群38%、G2群71%、G3群82%であり、G1からG3群へと器質化血栓の分布が高度になるにつれ、反復性塞栓症の既往を示唆する前駆症状の出現率が高く、病状が進行した状態を示すものと推察された<sup>7)</sup>。そして、gradeの進行に伴い器質化血栓の出現による肺血管床の減少の結果発生した末梢の肺動脈壁の肥厚(筋弾性線維症<sup>8)</sup>)も高度であっ

**Table 1** Distributions of organized thrombi and incidence rate of preexisting symptoms in 52 PTE<sup>7)</sup>

		Number of segmental artery with organized thrombi	Cases with preexisting symptoms/Cases in the grade	(%)
Grade 1	Mild	Less than 6	6/16	(37.5%)
Grade 2	Moderate	Between 6 and 15	10/14	(71.4%)
Grade 3	Severe	Above 15	18/22	(81.8%)



**Figure 2** Distributions of organized thrombi in pulmonary arteries.  
A0: lobar artery or more proximal, A1: segmental or subsegmental artery, A2: tertiary branch and small elastic artery, A3: muscular artery and arterioles

た。末梢の肺動脈壁の肥厚は末梢血管抵抗の上昇を来し、さらに肺循環障害を加速し得ると考えられる<sup>9)</sup>。また、同様に肺動脈内の器質化血栓の分布と右室心筋細胞の厚さの量的な検討では、器質化血栓の分布が高度になると右室心筋細胞の肥大がみられ、器質化病変の進行に伴い右室負荷による形態的变化も確認された<sup>10)</sup>。

すなわち、G3群は反復性PTEの経過が進行しており、反復性PTEに伴う末梢の肺動脈壁の肥厚や右室心筋細胞の肥大などの二次性病変も確認された。これらは前駆症状や末梢病変も進行しているにもかかわらず、生前診断がつけられなかったために致死性PTEを迎えた例であり、仮に致死性発作を免れたとしても、肺動脈にはすでに線溶療法では治療不可能な器質化血栓による形態的变化が広範囲に生じているため、内膜剥離術など侵襲的な治療が必要になってくることが考えられる。また、末梢の肺動脈壁の肥厚は可逆性であり、中枢側の血栓による内腔狭窄が解除されれば正常

化することが期待できるため<sup>9)</sup>、長期的予後を考えた場合、致死性発作の回避のみならず、できるだけ早期の限局性病変の段階において的確に診断し、肺血管床の減少を予防することが必要である。

### 肺動脈内における器質化血栓の存在部位

さらに具体的な評価にあたって、肺動脈を中枢側から末梢にかけて、A0:肺動脈幹・葉動脈、A1:区域動脈・亜区域動脈、A2:亜々区域枝とその末梢の弾性動脈、A3:筋性動脈・末梢域に分類し、器質化血栓の分布を検討した(Fig. 2)。

その結果、肺動脈内における器質化血栓の存在部位は、区域動脈域の弾性動脈に器質化血栓が限局的に存在する群と、区域動脈域から中枢側・末梢側にびまん性の分布をとる群とに大別された<sup>11,12)</sup>。また、器質化血栓の分布と肺動脈内の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およびG3では葉動脈から末梢までびまん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<sup>13)</sup>。

器質化血栓の存在部位として区域動脈域(A1)が最も多かった。静脈血栓の大きさにより塞栓子が捕捉される部位はさまざまであるが、肺門部を閉塞する大塞栓子が初回に発生すると、一回発症型として致死性となってしまうこと、また末梢の微小塞栓子は肺循環障害の存在しない状態では線溶能力が高いため器質化せずに溶解されやすいことなどから、区域動脈域が血栓塞栓子の痕跡である器質化病変が最も残存しやすい部位と考えられる。

しかし、一度区域動脈に形成された器質化血栓はいわゆるbandsやwebsといった構造物としてあたかもフィルターのように物理的な通過障害を起こすため<sup>14)</sup>、新たな血栓塞栓子が肺動脈に運ばれた場合は、以前の発生場所より中枢側で血栓塞栓子が捕捉され、結果として葉動脈域やさらに中枢側において血栓塞栓子が停滞し、同部に器質化病変が認められるものと推察される。

さらに、器質化血栓による区域動脈域の狭窄は、その末梢側において血流量の低下および動脈径の急激な変化による乱流を発生させ、二次性の血栓を末梢側に発生させやすくなる。この二次性血栓は、血流量の低下により線溶作用が不十分となり、初期段階では認められなかった末梢側においても器質化病変を発生させることが考えられる。

以上より、反復性塞栓症の経過は、まず区域動脈域に器質化血栓が形成され、そこに血栓塞栓症が再発を繰り返した結果、肺動脈の中枢側から末梢側にまでさまざまな径の部位に器質化血栓がびまん性に形成される経過が推察された。このため、PTEの重症度の分類として、器質化血栓の分布の観察が有用であると考えられるが、現在、肺動脈の詳細な臨床的診断法として行われている血管造影では、中枢側の太い動脈に新鮮血栓が閉塞してしまうと、その末梢にある器質化血栓の描出は困難である。また、肺区域動脈の第2,3分岐のように直径1 cm程度の細い動脈の器質化病変を的確にとらえることは現時点では困難である。中枢側の新鮮血栓のみならず末梢側の器質化病変の確認がPTEの病態の把握に重要であり、肺動脈末梢側の描写が可能な画像診断技術の向上が望まれる。

## まとめ

PTEは、適切な治療により初期症状が回復した時点で経過観察とされる例が多いが、肺動脈病変として血栓塞栓子は線溶によりまったく痕跡を残さずに溶解されることはむしろ少なく、器質化作用の産物としてbandsやwebsなどの痕跡が残存する場合が多い。

この場合、PTE再発時には、過去の器質化血栓が物理的通過障害を来し、より少量の塞栓子でも中枢側を閉塞する大発作の原因となったり、末梢側の血流障害から二次性血栓や肺動脈壁の肥厚を発生させ肺循環障害を進行させる原因となり得ることが予想される。このため、広範性に至る前段階のPTEであっても早期の診断および積極的な治療と長期の経過観察が重要である。

## 文 献

- 1) 国枝武義：肺血栓塞栓症の概念．肺血栓塞栓症の臨床（国枝武義，由谷親夫 編），医学書院，東京，1999，2-9．
- 2) 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.
- 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) Morpurgo M, Schmid C: Clinico-pathological correlations in pulmonary embolism: a posteriori evaluation. *Prog Resp Res*, 1980, 13: 8-15,
- 5) 国枝武義：肺動脈血栓塞栓症の疫学 わが国の現状．*呼と循*，1997，45：325-332．
- 6) Miller GA, Sutton GC, Kerr IH et al: Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Med J*, 1971, 2: 681-684.
- 7) 呂 彩子，景山則正，谷藤隆信他：急性広範性肺血栓塞栓症の臨床経過と病理所見の対比．*脈管学*，2004，44：241-246．
- 8) 八巻重雄：臨床家のための肺血管病変肺生検診断（八巻重雄 編），*メディカルレビュー*，大阪，2000，53-57.
- 9) Ro A, Hamamatsu A, Kageyama N: Histopathological study of peripheral lesions in fifty-two autopsy cases with massive pulmonary thromboembolism. *Jpn Circ J*, 2004, 68s: 336.

- 10 呂 A, Hamamatsu A, Kageyama N: Histopathological study of pulmonary arteries and cardiomyocyte in twelve autopsy cases with massive pulmonary thromboembolism. *Jpn Circ J*, 2003, **66s**: PJ148.
- 11 呂 A, Kageyama N, Tanifuji T et al: Histopathological study of pulmonary arteries in 14 autopsy cases with massive pulmonary thromboembolism. *Leg Med (Tokyo)*, 2003, **5**: s315–s317.
- 12 呂 彩子: 急性広範性肺動脈血栓塞栓症52剖検例の法医学病理学的研究. *慶應医学*, 2004, **81**: T63–T72.
- 13 呂 彩子, 景山則正, 谷藤隆信 他: 致死性肺動脈血栓塞栓症の病理形態学的検討(6): 肺動脈内の器質化血栓の分布と存在部位の検討. *脈管学*, 2004, **44**: 507.
- 14 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.

## Distribution of Organized Thromboemboli in Pulmonary Arteries among Autopsy Cases with Massive Pulmonary Thromboembolism

Ayako Ro,<sup>1,2</sup> Norimasa Kageyama,<sup>2</sup> Takanobu Tanifuji,<sup>2</sup> and Tatsushige Fukunaga<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Legal Medicine, School of Medicine Keio University, Tokyo, Japan

<sup>2</sup>Tokyo Medical Examiner's Office, Tokyo, Japan

**Key words:** pulmonary thromboembolism, deep vein thrombosis, sudden death, autopsy

Histopathological features of acute massive pulmonary thromboembolism (PTE) which caused sudden unexpected death are investigated by observing the distributions of organized thrombi.

Detail investigations about the distributions of organized thrombi revealed that they were subclassified into two groups: the focal distributions at segmental elastic arteries and the diffuse distributions from lobar to muscular arteries.

The degree of the distributions of organized thrombi affected the localizations of thromboemboli, i.e., the more diffuse thromboemboli were observed in the case with the more distributed organized thrombi.

Our results suggests that the recurrent latent PTE was produced as follows; at first non-fatal small thromboemboli at segmental elastic arteries, then secondary thrombi was formed at the peripheral lesions as well as trapping recent thromboemboli at more proximal lesions by previous organized thrombi.

In conclusion, the distributions of organized thrombi are valuable indexes of the recurrent course of PTE.

(*J Jpn Coll Angiol*, 2005, **45**: 989–993)