

[シンポジウム ARDS]

肺微小塞栓症からみた ARDS

永 原 貞 郎* 山 本 雅 博* 井 口 千 春*
坂 田 一 美* 夏 目 妙*

成人型呼吸窮迫症候群 (ARDS) という名称は, Ashbaugh¹⁾ によって初めて提唱されたもので, その同義語として湿性肺, 外傷後の肺機能不全, 脂肪塞栓症, ショック肺など 30 近いものが挙げられている。また交通事故で受傷し, 24 時間以内に肺機能不全で死亡した 28 剖検例の肺を検索した Lindquist²⁾ は, 肺血管内にフィブリン血栓と脂肪塞栓を, また血管周囲結合織に浮腫を認め, それを「微小塞栓肺」と表現している。本論文においては, 外傷後の肺微小塞栓症 (骨髓塞栓症と脂肪塞栓症) および肺血栓塞栓症の概要を記述し, またウサギの実験的肺塞栓症 24 時間以内の初期における形態学的変化を観察し, とくにその発生機序を考察した。

肺微小塞栓症の概要

1. 骨髓塞栓症

Lubarsch (1898)³⁾ によって初めて記載された疾患である。本症は交通事故, 骨折, 骨の手術などの際, 脂肪塞栓症とともに認められるほか, 多発性骨髓腫, 悪性腫瘍の骨転移, 鎌状赤血球性貧血においても報告されている⁴⁾。しかし最近の剖検例では, 死戦期に施された心マッサージによる肋骨骨折が原因となった骨髓塞栓症が増加し⁵⁾⁶⁾, また骨髓移植の合併症としての報告⁷⁾もある。

骨髓塞栓の形成機序は, 骨髓が損傷した時出血と浮腫のため骨髓内圧が上昇し, 骨髓組織が迅速に血中へ入るものと考えられる⁸⁾。肺骨髓塞栓症の研究は, 骨折後のヒトや動物⁹⁾, あるいは細切された自己または同種骨髓の静注実験¹⁰⁾において行われている。骨髓塞栓は外径 100~500 μm の肺小動脈に認められ, 骨折実験の際には血栓形成も

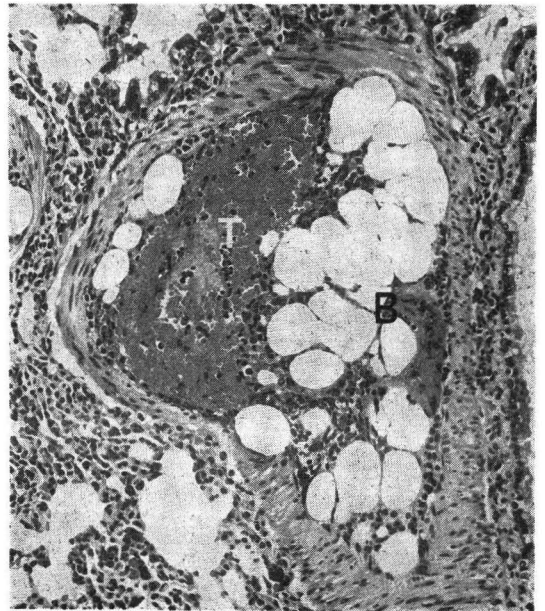


図 1 骨髓塞栓症

骨折 30 分後の肺小動脈における塞栓骨髓 (B) と血栓 (T) (ウサギ No. 60 $\times 100$)

伴っている (図 1)。また骨髓塞栓のない肺小動脈には白血球集積があり, 血管周囲結合織に浮腫とリンパ管拡張がみられる (図 2)。

2. 脂肪塞栓症

Zenker (1862) の報告以来, 長管状骨の骨折に際してはほぼ 100% みられるので, 外傷後の肺微小塞栓症の一つとして周知のものである⁹⁾。骨損傷時脂肪は数秒以内に血管へ入り, 数回の心拍によって肺へ運ばれるので, 即死状態の場合でも肺に脂肪塞栓が認められる。また本症は外傷とは無関係に, 脂肪肝, 肺炎, ステロイド治療後に併発するものがある。したがって脂肪塞栓症はショックの随伴現象で, ARDS や微小循環障害を生ずるものと考えられている¹¹⁾。

* 杏林大学医学部病理学第 1 講座



図 2 肺血管内白血球集積

同種骨髓静注 10 時間後の肺小動脈における白血球集積，血管周囲結合組織の浮腫（*）とリンパ管拡張（矢印）（ウサギ No. 165 ×200）



図 4 脂肪塞栓症

トリオレオン 300 mg/kg と組織トロンボプラスチン 2 mg/kg 同時静注 10 時間後，肺小動脈の血栓（T）と白血球集積（矢印），血管周囲結合組織の浮腫（*）（ウサギ No. F 135 ×40）

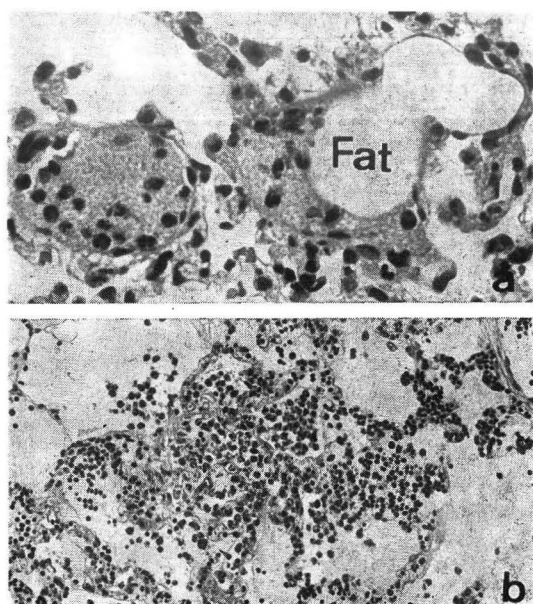


図 3 脂肪塞栓症

- a. トリオレイン 300 mg/kg 静注 2 時間後，肺毛細血管の塞栓脂肪（Fat）表面の血小板凝集（ウサギ No. F4 ×400）
- b. オレイン酸 100 mg/kg 静注 5 時間後の出血性胞内炎（ウサギ No. F56 ×200）

脂肪塞栓症の実験モデルとして，骨髓脂肪の主要成分であるトリオレインまたはオレイン酸の静脈内注入が行われている。トリオレイン 300 mg/kg（体重）を静注されたウサギの肺毛細血管内には，塞栓脂肪とその表面における血小板凝集（図 3-a）および血管内皮細胞変性が認められ，塞栓脂肪のない肺小動脈には白血球集積がみられた¹²⁾。またオレイン酸 100 mg/kg 静注のウサギには，著明な出血性胞内炎が認められた（図 3-b）が，塞栓脂肪は証明されない¹²⁾。一方トリオレイン 300 mg/kg と組織トロンボプラスチン 2 mg/kg を同時に静注されたウサギにおいては，肺毛細血管の塞栓脂肪としてトリオレインと脂肪酸を認め，また肺小動脈には白血球集積と血栓形成，血管周囲結合組織に著明な浮腫など，ヒトの外傷後の肺脂肪塞栓症に類似の所見がみられた（図 4）。この実験成績は，脂肪塞栓症の肺病変の発生病理としては，Peltier¹³⁾ が提唱した脂肪酸による血管内皮細胞傷害のほかに，組織トロンボプラスチンの役割が大きいことを示唆している。

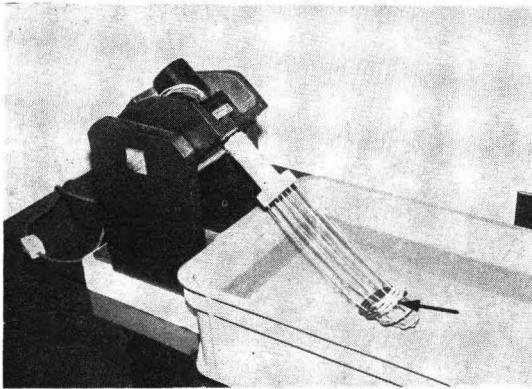


図 5 Chandler 装置

ポリビニール・チューブ（矢印）に血液を容れ、39°Cの温湯中に40°の傾斜で、毎分19回20分間回転して人工的血栓作成

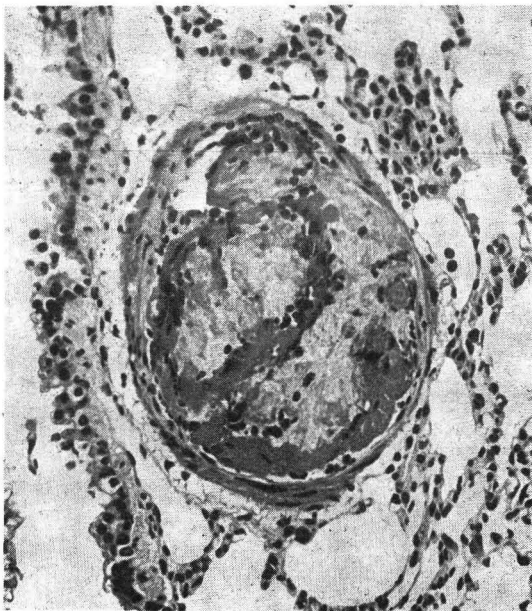


図 6 血栓塞栓症

自己血栓静注30分後、肺小動脈にフィブリンが増加した血栓を容れ、壁は伸展す
(ウサギ No. 6 ×200)

3. 血栓塞栓症

本症は12世紀以来認識されている疾患で、肺塞栓症のなかではもっとも多い。血栓の大部分は下肢の深部静脈にできるが、ARDSないしショック肺でみられる血栓は、いずれも微小血栓である¹⁴⁾。

肺血栓塞栓症の実験的研究は、フィブリン、ト

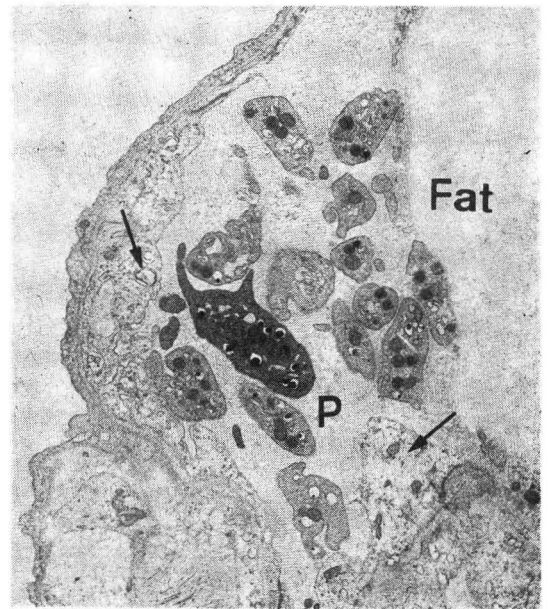


図 7 塞栓脂肪と血小板凝集

トリオレイン静注24時間後、脂肪(Fat)表面における血小板凝集(P)と pseudopod, 血管内皮細胞の変性(矢印)(ウサギ No. F 6 ×5,500)

ロンビン、自己凝血のほか、Chandler装置(図5)による人工的血栓¹⁵⁾が用いられている。細切したウサギの新鮮な自己血栓を静注すると、フィブリンが増加した血栓は外径70~600 μm の肺小動脈に認められる(図6)。また血栓が存在しない小動脈内の白血球集積や、血管周囲結合組織の浮腫・リンパ管拡張などは、外傷後の肺微小塞栓症の場合と同様である¹⁶⁾。

肺微小塞栓症の初期病変

1. 微小塞栓と血小板凝集

塞栓は「異物表面」として作用するため、境界部の血漿タンパク質に変性を生じ、血小板の凝集と活性化が起こり、pseudopod 形成がみられる(図7)¹⁷⁾。また塞栓が通過した後の肺小動脈における内皮細胞の傷害・剝離部にも、血小板凝集が認められる(図8)。一方塞栓がみられない肺毛細血管内においても、凝集した血小板細胞質に開放小管系拡張がみられる(図9)。これは α 顆粒の放出すなわち血小板由来成長因子(PDGF)の放出を示唆する所見である。

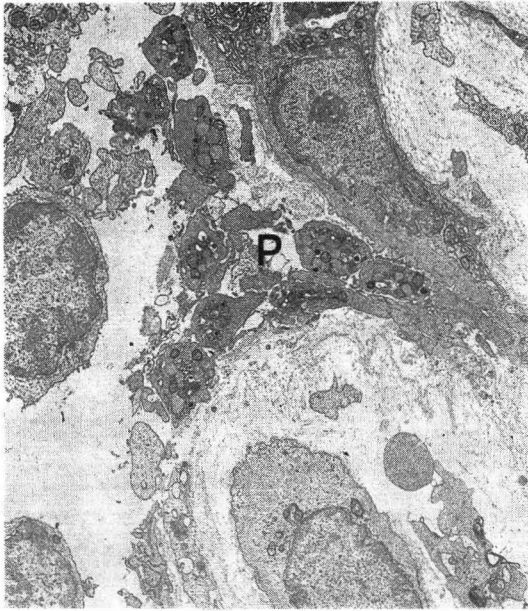


図 8 肺小動脈壁に血小板凝集

同種骨髄静注 24 時間後、肺小動脈内皮細胞剝離部に血小板凝集 (P) (ウサギ No. 104 ×6,300)

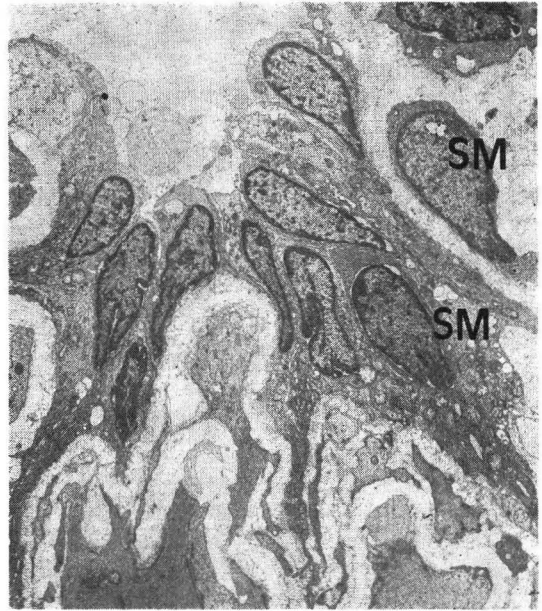


図 10 肺小動脈中膜平滑細胞の増殖

自己血栓静注 24 時間後、中膜平滑筋細胞(SM)は増殖して内膜へ侵入 (ウサギ No. 19 ×3,100)

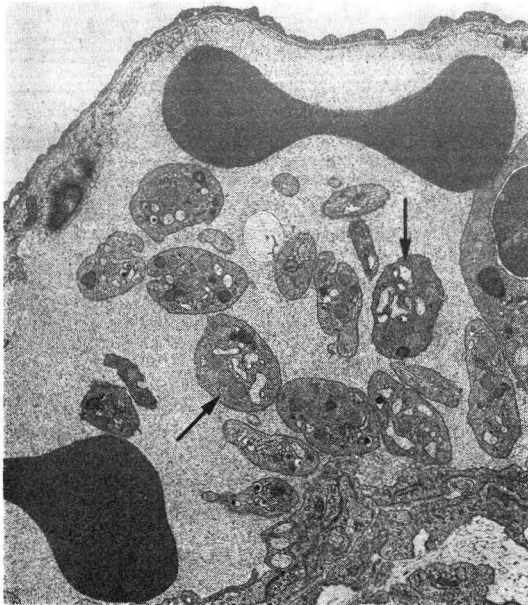


図 9 肺毛細血管の血小板凝集

同種骨髄静注 2 時間後、肺毛細血管内に凝集した血小板の細胞質における開放小管系拡張 (矢印) (ウサギ No. 39 ×5,500)

肺微小塞栓症の肺小動脈においては、中膜平滑筋細胞は増殖し、内弾性板を越えて内膜へ侵入する (図 10)。この所見は、血管病変の修復に際して、PDGF の作用によって中膜平滑筋細胞が活動しているものとみなされる¹⁸⁾。したがって ARDS が持続した場合には、肺動脈の中膜平滑筋細胞は末梢部まで伸びて、筋性動脈においては中膜肥厚が認められる¹⁹⁾。

2. 肺血管内白血球集積

血栓表面では、血小板、フィブリンおよびその分解産物の作用によって、白血球凝集を生ずる。

しかし塞栓が存在しない肺血管における白血球集積は、副経路を介する補体活性化に基づくものとみなされ²⁰⁾、肺微小塞栓症の特徴的病変の一つである。動物実験において、補体活性化が明らかにされているザイモザン²¹⁾、またはエンドトキシン²²⁾静注により、肺血管内白血球集積が認められる (図 11)。補体活性化が起ると、C5a に反応した好中球から Ca が遊離し、細胞表面の陰性荷電が低下して、細胞膜にヒダや pseudopod を作って表面へ突出し、好中球は凝集しやすくなるという。

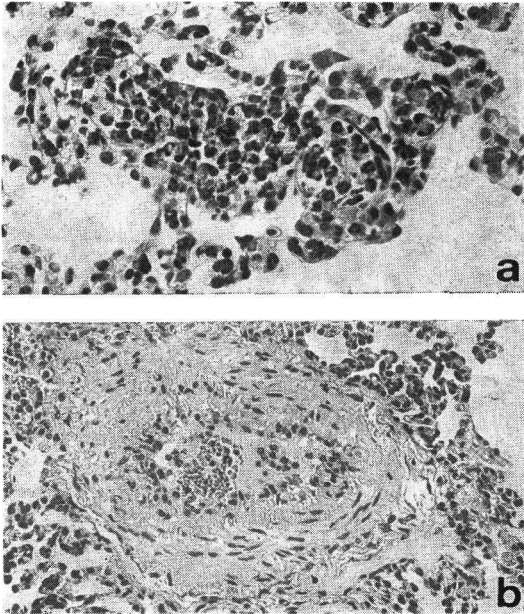


図 11 補体活性化と肺血管内白血球集積

- a : ザイモザン 1 mg/kg 静注 24 時間後の肺毛細血管 (ウサギ No. 13 ×400)
b : エンドトキシン 100 μ g/ml 静注 10 時間後の肺小動脈 (ウサギ No. 25 ×200)

したがって肺微小塞栓症においては、血清に複合多糖体を加えた場合と同様に、塞栓が補体活性化の引き金になると考えられる。その結果、肺小動脈ないし静脈に白血球集積が認められ、塞栓症の 5 時間後までは主として好中球より成るが、集積が最高に達する 10 時間後ではむしろ単球が多い¹⁰⁾¹⁶⁾。しかし白血球集積は 24 時間後には減退する。またメチルプレドニゾロン 40 mg/kg を前投与したウサギに血栓塞栓症を起こすと、白血球集積の著明な抑制は 5~24 時間後まで認められた¹⁶⁾。一方インドメサシン 5 mg/kg を前投与したウサギの肺微小塞栓症における白血球集積は、5 時間後までは抑制されるが、その効果はメチルプレドニゾロンに比べるとはるかに少ない¹⁰⁾¹⁶⁾。

3. 血管壁傷害と血管周囲結合組織の浮腫

肺小動脈が閉塞されると、その隣接部の小動脈は攣縮して肺血管抵抗は増大し、中膜平滑筋細胞に周核空胞増加が認められる¹⁰⁾¹⁶⁾。

ARDS の特徴的病変の一つとして、肺微小循環系におけるフィブリン血栓の存在が指摘されている。フィブリンは血管内皮細胞を著しく傷害し、



図 12 フィブリン析出

オレイン酸静注 5 分後、肺毛細血管と間質におけるフィブリン(矢印)、内皮細胞および I 型肺胞上皮細胞の著明な変性

(ウサギ No. F 104 ×4,600)

血管透過性亢進を生ずる (図 12)²³⁾。

また肺血管内に集積した好中球も、容易に血管壁に付着して内皮細胞を傷害し²⁴⁾²⁵⁾、血管透過性を亢進させる。さらに好中球は、C5a の作用によって内膜および中膜へ浸潤し、血管炎を生ずる。この部に平滑筋細胞および弾性線維の全周性増生が起ると、動脈硬化の像となる。

血管透過性亢進には chemical mediator の役割も大きい。とくに肺塞栓症の細静脈にみられる内皮細胞の核の深い切れ込み、すなわち “pinch 像” の増加¹⁰⁾は、ヒスタミン注射を受けた動物の血管でしばしばみられる所見である。また好中球細胞膜に存在するアラキドン酸から合成されるプロスタグランディンの役割もある¹⁰⁾¹⁶⁾。

血管透過性亢進に基づく血管周囲結合組織の浮腫とリンパ管拡張も、肺微小塞栓症に特有な病変である²⁶⁾。とくにリンパ管拡張は浮腫液が急速にリンパ管へ流入した結果で、有効なガス交換を維持するために必要な、一種の防御機構とみなされる²⁷⁾。なお肺血栓塞栓症においては、肺血管内白血球集積を抑制しても肺間質浮腫は減退しないの

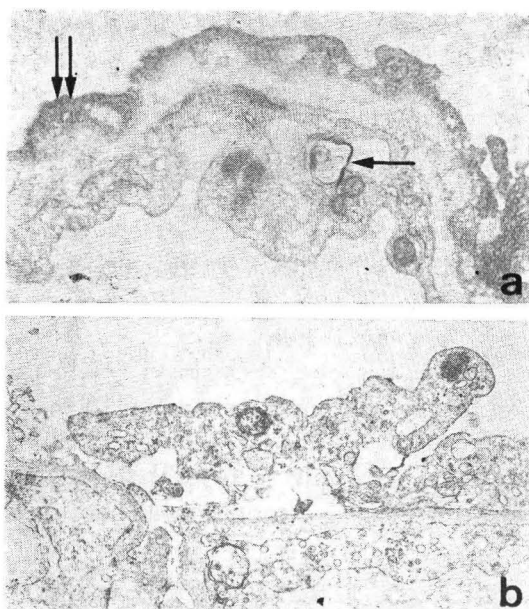


図 13 I 型肺胞上皮細胞の変性

a : 自己血栓静注 5 時間後, 肺毛細血管内皮細胞にミエリノイド小体 (矢印) と I 型肺胞上皮細胞の電子密度増加 (二重矢印)

(ウサギ No. 33 $\times 14,000$)

b : オレイン酸静注 5 分後, I 型肺胞上皮細胞剝離 (ウサギ No. F 102 $\times 13,500$)

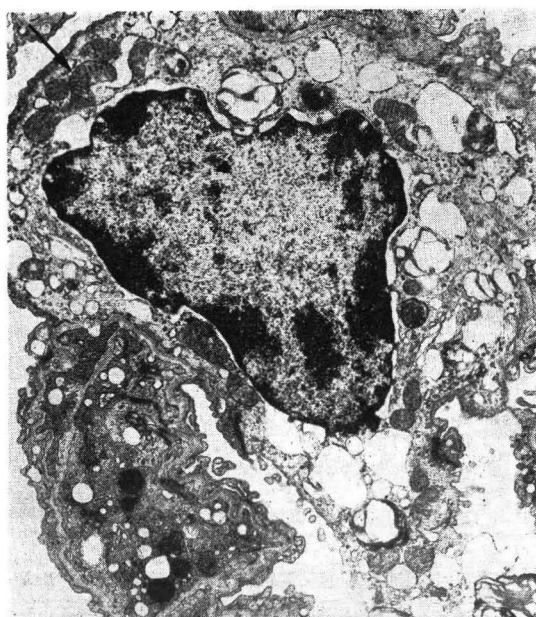


図 14 II 型肺胞上皮細胞の変性

自己血栓静注 2 時間後, 巨大ミトコンドリア (矢印) 形成と層状体放出 (ウサギ No. 15 $\times 7,300$)

で, 血管透過性亢進の主役はフィブリンと思われる²⁰⁾。

4. 肺胞上皮細胞の変化

I 型肺胞上皮細胞の細胞質は核から離れているため, 毛細血管内皮細胞傷害に続いて変化が起こりやすい²⁸⁾。たとえば細胞質の電子密度増加, ミトコンドリアのクリステ融解, 細胞剝離などが認められる (図 13)。また II 型肺胞上皮細胞においても, 肺胞中隔の乏酸素状態に基づく巨大ミトコンドリア形成, 層状体放出がみられる (図 14)。II 型肺胞上皮細胞の表面活性物質合成障害によって, 急性呼吸不全を生ずると ARDS となる。また II 型肺胞上皮細胞は肺胞中隔の傷害が修復される際の予備細胞とみなされる²⁹⁾³⁰⁾。したがって本細胞が増生して「腺様化生」を営み, 晩期に間質性肺線維症を生ずる可能性もある。

むすび

肺微小塞栓症のうち骨髓塞栓症, 脂肪塞栓症お

よび血栓塞栓症に関して, 肺の初期病変の概要を述べた。塞栓は外径 $600\ \mu\text{m}$ 以下の肺小動脈から毛細血管に認められ, 血小板凝集と血管内白血球集積を生ずる。また塞栓, 血小板, フィブリンとその分解産物, および好中球により血管内皮細胞が傷害せられ, 血管透過性亢進の結果血管周囲結合織に浮腫が認められる。内皮細胞傷害に続いて肺胞上皮細胞にも著明な変性がみられ, 急性呼吸不全を生じて ARDS となる。

本論文の要旨は, 昭和 60 年 7 月 20 日 第 7 回人工呼吸研究会のシンポジウムにおいて発表した。

文 献

- 1) Ashbaugh DG, Bigelow DB, et al : Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2 : 319-323, 1967
- 2) Lindquist O, Rammer L, et al : Pulmonary insufficiency, microembolism and fibrinolysis inhibition in a post-traumatic material. *Acta Chir Scand* 138 : 545-549, 1972
- 3) Lubarsch O : Über Knochenmarkgewebs-Embolie. *Virchows Arch* 151 : 546-549, 1898
- 4) 永原貞郎, 勝山 努ほか : 肺の骨髓塞栓症. 最

- 新医学 26 : 154-161, 1971.
- 5) Arai H : Pulmonary bone marrow embolism-A review of 350 necropsy cases. *Acta Pathol Jpn* 29 : 911-931, 1979
 - 6) 山本雅博, 永原貞郎 : 外傷後の肺微小塞栓症 ; 肺の骨髓塞栓症 16 剖検例の報告, 特にショック肺ないし微小塞栓肺としての考察. *日胸疾会誌* 18 : 231-239, 1980
 - 7) Alvegård TA, Berg NO, et al : Pulmonary bone-marrow embolization after unfiltered autologous bone-marrow transplantation. *Acta Path microbiol immunol scand Sect. A.* 92 : 81-82, 1984
 - 8) Zichner L : Zur Bedeutung der Spongiosa-und Knochemarksembolie in die Lunge. *Langenbecks Arch Chir* 326 : 367-379, 1970
 - 9) 山本雅博, 坂田一美ほか : 外傷後の肺微小塞栓症 ; 骨折時のウサギ肺における骨髓および脂肪塞栓症, 特にその初期病変について. *日胸疾会誌* 21 : 474-485, 1983
 - 10) Yamamoto M : Pathology of experimental pulmonary bone marrow embolism I. Initial lesions of the rabbit lung after intravenous infusion of allogeneic bone marrow with special reference to its pathogenesis. *Acta Pathol Jpn* 35 : 45-69, 1985
 - 11) Wehner W : Zur Standortbestimmung des Fettemboliesyndroms. *Zbl Chirurgie* 106 : 1177-1193, 1981
 - 12) 夏目 妙, 坂田一美ほか : 肺微小塞栓症の病理. 第11報 中性脂肪または脂肪酸静注を受けたウサギの肺病変, 特に脂肪塞栓症の肺病変発生機序に関する考察. *日病会誌* 74(補冊) : 114, 1985
 - 13) Peltier LF : Fat embolism. III. The toxic properties of neutral fat and free fatty acids. *Surgery* 40 : 665-670, 1956
 - 14) Sandritter W, Mittermayer C, et al : Shock lung syndrome (A general review). *Pathol Res Pract* 162 : 7-23, 1978
 - 15) Chandler AB : In vitro thrombotic coagulation of the blood : A method for producing a thrombus. *Lab Invest* 7 : 110-114, 1958
 - 16) 坂田一美 : 自己血栓の静脈内1回注入を受けたウサギの肺血栓塞栓症, 特に初期病変の発生病理について. *日胸疾会誌* 23 : 1144-1157, 1985
 - 17) Philp RB, Inwood MJ, et al : Interactions between gas bubbles and components of the blood : implications in decompression sickness. *Aerospace Med* 43 : 946-953, 1972
 - 18) Grotendorst GR, Chang I, et al : Platelet-derived growth factor is a chemoattractant for vascular smooth muscle cells. *J Clin Physiol* 113 : 261-266, 1982
 - 19) Tomashefski JF Jr, Davies P, et al : The pulmonary vascular lesions of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Pathol* 112 : 112-126, 1983
 - 20) Craddock PR, Fehr J, et al : Hemodialysis leukopenia : Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. *J Clin Invest* 59 : 879-888, 1977
 - 21) 坂田一美, 山本雅博ほか : 肺微小塞栓症の病理. 第9報 ザイモザン静注によるウサギ肺の変化, 特にメチルブレドニゾロン前投与の影響について. *日胸疾会誌* 22(増刊号) : 173, 1984
 - 22) Hohn DC, Meyer AJ, et al : Production of acute pulmonary injury by leukocytes and activated complement. *Surgery* 88 : 48-58, 1980
 - 23) Joris I and Braunstein PW Jr : Platelets and endothelium ; effect of collagen-induced platelet aggregates on pulmonary vessels. *Exp Mol Pathol* 37 : 393-405, 1982
 - 24) Henson PM : Pathologic mechanism in neutrophil-mediated injury. *Am J Pathol* 68 : 593-612, 1972
 - 25) Sacks T, Moldow CF, et al : Oxygen radicals mediate endothelial cell damage by complement-stimulated granulocytes ; An in vitro model of immune vascular damage. *J Clin Invest* 61 : 1161-1167, 1978
 - 26) Thorgeirsson G and Robertson AJ Jr : The vascular endothelium-pathobiologic significance ; A review. *Am J Pathol* 93 : 803-848, 1978
 - 27) Szidon JP, Pietra GC, et al : The alveolar-capillary membrane and pulmonary edema. *N Engl J Med* 286 : 1200-1204, 1972
 - 28) Telpitz C : The core pathobiology and inte-

- grated medical science of adult acute respiratory insufficiency. Surg Clin North America 56 : 1091, 1976
- 29) Bachofen M and Weibel ER : Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia. Am Rev Respir Dis 116 : 589-615, 1977
- 30) Kawanami O, Ferrans VJ and Crystal RG : Structure of alveolar epithelial cells in patients with fibrotic lung disorders. Lab Invest 46 : 39-53, 1982
-