

病理学から見た肺循環医療

永原貞郎*

はじめに

Ashbaugh ら¹⁾によって提唱された成人型呼吸窮迫症候群 (ARDS) は、肺に基礎疾患がなくて、出血、外傷、大量輸血、急性肺炎などに続き、数時間～数日以内に発生する。その際、肺血管透過性亢進、肺間質の浮腫および重篤な低酸素血症が認められる。Lindquist ら²⁾は外傷後の肺機能不全で死亡した剖検例の肺を検索し、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、これを「微小塞栓肺」と表現した。また骨折後1週間以内に死亡した患者の肺に、脂肪塞栓と間質性浮腫をみとめた Jones ら³⁾は、脂肪酸による肺傷害を ARDS とみなしている。しかし一方この肺微小塞栓症を、保存血の輸血の際血小板や好中球の微小凝集塊によって起こる病変とする意見⁴⁾もある。

そこで本論文において、肺微小循環障害を来たす疾患の一つ肺微小塞栓症の概要を解説する。

I 肺微小塞栓症の概要

1. 骨髓塞栓症

Lubarsch (1898)⁵⁾によって初めて記載された疾患で、交通事故、骨折、骨手術などにおいて、脂肪塞栓症とともにしばしば認められる。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⁶⁾⁷⁾⁸⁾となった骨髓塞栓症が増加し、また骨髓移植の合併症⁹⁾としても報告されている。なお骨髓塞栓の形成機序は、骨折や骨髓損傷の際出血と浮腫により骨髓内圧が上昇し、骨髓が迅速に血流に入る¹⁰⁾と考えられる。

また死戦期が長い場合は本症の発生頻度が高い。

ヒトの骨髓塞栓症では、塞栓骨髓は主として胸膜直下 3 mm 以下の肺組織の部で、外径 500~100 μm の肺小動脈に認められる⁸⁾ (図1)。また塞栓が存在しない小動脈においては、内皮細胞の腫大、空胞化および血管周囲結合織の浮腫が認められる。本症の2日後から、骨髓塞栓の表面にフィブリン析出と内皮細胞による被覆がみられる¹²⁾が、その器質化は血栓に比べると遅い¹³⁾。

大腿骨骨折30分後のウサギ肺でも、外径 500~100 μm の小動脈を充満して塞栓骨髓が認められ、ところによっては血栓も付着している¹⁴⁾。また塞栓がない肺小動脈には、白血球集積



図1 肺小動脈の塞栓骨髓 (剖検番号-520 83歳男, 腎臓癌) ×400

*杏林大学医学部病理学第一講座

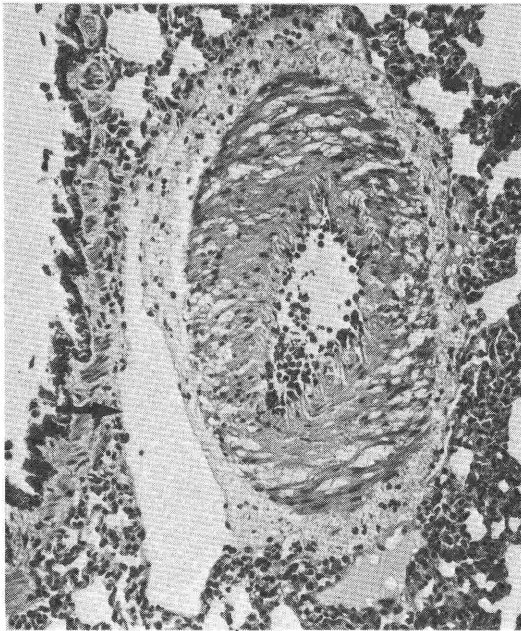


図2 肺血管内白血球集積, 動脈壁の浮腫, 血管周囲結合織の浮腫とリンパ管拡張(矢印)(骨折10時間後, ウサギ No. 92) ×100



図3 肺小動脈の塞栓脂肪(Fat)と血栓形成(T), リンパ管拡張(矢印)(トリオレインと組織トロンボプラスチン同時静注2時間後, ウサギ No. 132) ×200

と血管周囲結合織の浮腫・リンパ管拡張がみられる¹⁴⁾(図2). ウサギの自己骨髓¹⁵⁾または同種骨髓¹⁶⁾の静注後に発生する肺病変も骨折後の場合とほぼ同様で, 器質化は48時間後から始まる¹³⁾.

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¹⁴⁾のものである. 骨損傷時に骨髓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. したがって脂肪塞栓症は, ARDS に関連して生ずるショックの附随現象¹⁷⁾ともみなされている.

外傷性脂肪塞栓症の実験的研究は, 骨折¹⁴⁾, 動物の自己¹⁸⁾または同種脂肪¹⁹⁾の静注の他に, トリオレイン²⁰⁾やオレイン酸静注²¹⁾で行なわれているが, トリオレイン 300 mg/kg と組織トロンボプラスチン 1 mg/kg 同時静注のウサギ肺が, ヒトの脂肪塞栓症の実験モデル²²⁾と考えられる. すなわち直径 600 μm 以下の肺小動脈から毛細血管内に, 直径 10~40 μm の脂肪滴が塞栓となり, 小動脈内に白血球集積と血栓形成, 血管周囲結合

織の浮腫などが認められる(図3). 脂肪滴は他の塞栓と異なり, 液状で変形しやすく, また24時間後には毛細血管内皮細胞にみとめられ, 2日後には肺胞内マクロファージに貪食せられて肉芽腫を形成する(図4). しかもトリオレイン静注5時間以後からオレイン酸が形成され, これが Peltier²³⁾の肺病変発生病理に関する二相説の根拠になる. 一方オレイン酸静注実験では, 肺毛細血管内に塞栓脂肪を認めず, また肺小動脈内に血

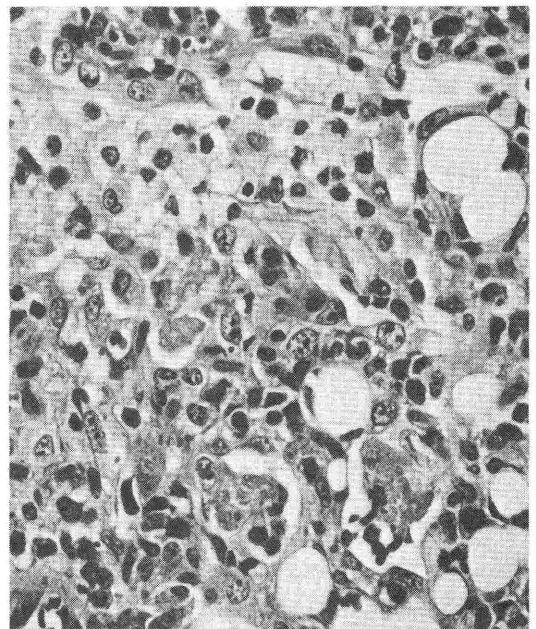


図4 肺脂肪塞栓症における肺胞内肉芽腫(トリオレインと組織トロンボプラスチン静注2日後, ウサギ No. 130) ×400

栓も白血球集積も全くみられない²²⁾。しかしオレイン酸は胸膜直下部を支配する抵抗の弱い巨大毛細血管をもっとも強く傷害する¹⁷⁾ため、胸膜直下部に広範な出血性胞内炎を生じ、続いて肉芽腫を形成する²²⁾。

なお非外傷性脂肪塞栓症の実験モデルとしては、Mahley ら²⁴⁾はコーチゾン注射後のウサギにおいて、血漿タンパク質の融合による肺脂肪塞栓を記載している。

3. 羊水塞栓症

本症はブラジルの病理学者 Meyer (1926)²⁵⁾によって初めて報告せられたもので Steiner ら²⁶⁾以来多数の研究がある。羊水塞栓症は妊娠末期、分娩中または分娩直後に、羊水成分が妊産婦の血管内に流入し、急性呼吸促迫、ショックで死亡する疾患で、汎発性血液凝固症候群を呈する疾患に挙げられている²⁷⁾。本邦における本症剖検例はわずかに10余例に過ぎないが、教室においては2剖検例を報告²⁸⁾した。その肺血管内に胎児皮膚角化物、胎脂、粘液などの羊水内容物の他に、血小板血栓、フィブリン血栓および白血球集積が認められた(図5)。したがって本症を、分娩を契機とした“外傷後の肺微小塞栓症”として把握するよう提唱した²⁸⁾。

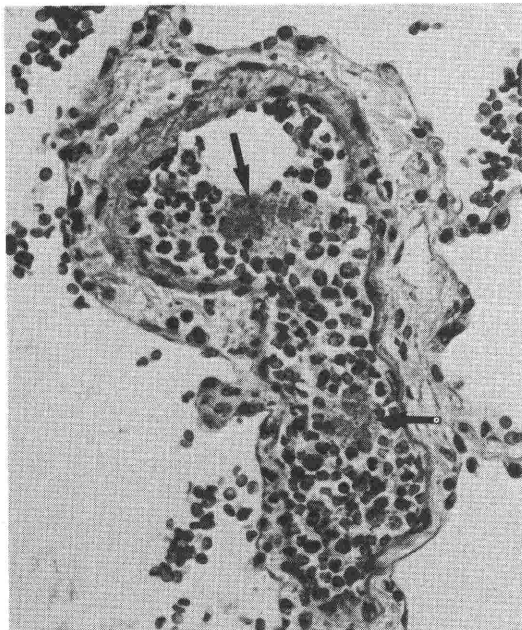


図5 肺羊水塞栓症，細静脈の血小板凝集(矢印)と白血球集積(剖検番号-291 31歳 女)×200

井口²⁹⁾は子宮全摘出術を施した妊娠満期ウサギに自己羊水を静注し、肺血管内に多数の血小板血栓、フィブリン血栓、羊水内容物として粘液および白血球集積など、羊水性肺血栓症の所見を認めた。また羊水塞栓症の半数に、常位胎盤早期剝離(早剝)を併発³⁶⁾するという。そこで妊娠満期ウサギを開腹し、胎盤付着部を機械的に剝離した2~48時間後の肺には、自己羊水静注と同様の病変がみられたので、これは早剝に基く羊水塞栓症の実験モデル³¹⁾とみなされる。

一方、少量の組織トロンボプラスチン静注を受けた妊娠満期ウサギでは、肺小動脈に多数のフィブリン血栓を認めたが、血栓が存在しない小動脈に白血球集積はない。また非妊娠ウサギの子宮に機械的刺激を加えても、肺に著変はみられない³¹⁾。したがって早剝の際発生する主要な肺病変は、羊水内の胎児成分特に粘液による白血球集積と、少量の組織トロンボプラスチン流入による血栓形成と考えられる。

4. 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最も多い。また血栓の大部分は下肢の深部静脈にできたものであるが、ARDSな

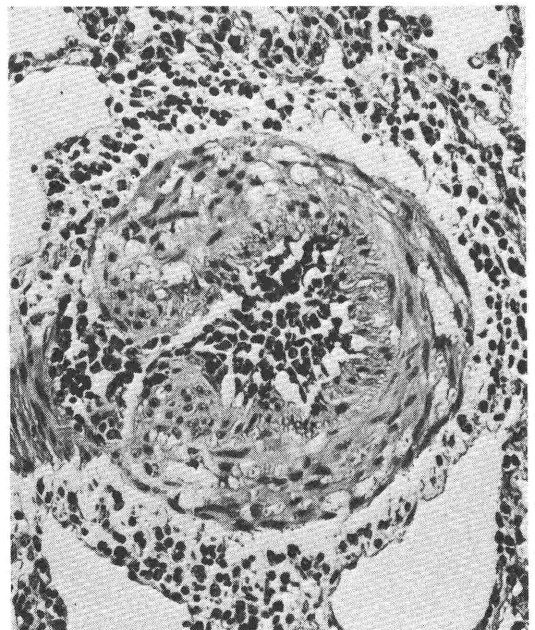


図6 肺小動脈の白血球集積，血管周囲結合織の浮腫と好中球浸潤(自己血栓静注10時間後，ウサギ No. 13)×200

いしショック肺でみられる血栓は、いずれも微小血栓³²⁾である。

肺血栓塞栓症の実験的研究には、フィブリン、トロンビン、自己凝血の他に、Chandler 装置による人工的血栓³³⁾³⁴⁾が用いられている。ウサギの細切した新鮮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 の肺小動脈にみられる。また血栓が存在しない小動脈における白血球集積、血管周囲結合織の浮腫・リンパ管拡張は、外傷後の肺微小塞栓症の場合と同様である³⁵⁾(図6)。動物肺の線溶能力は著明であるが、静注された血栓は24時間後においても減少せず、その表面は扁平な内皮細胞で被われる。

一方、組織トロンボプラスチン静注後の肺血栓症もまた、血栓塞栓症の表題で報告されていることが多い³⁶⁾。しかしこの際の肺病変は血栓塞栓症の場合とは異なり、肺血管内白血球集積および血管周囲結合織の浮腫は極めて軽微である²⁹⁾。

II 肺微小塞栓症の初期病変

1. 微小塞栓と血小板および白血球凝集

塞栓は「異物界面」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、血小板凝集と

活性化が起こり、pseudopod 形成がみられる³⁷⁾(図7)。また塞栓がみられない肺毛細血管内にも、凝集した血小板細胞質に開放小管系拡張がみられる(図8)。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。一方、塞栓が通過した部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。

塞栓周辺には白血球凝集も生ずる。特に血栓表面では、血小板、フィブリンおよびその分解産物の作用により、白血球凝集が起こりやすい。

2. 肺血管内白血球集積

塞栓が存在しない肺血管にみられる白血球集積は、副経路を介する補体活性化に基づく³⁹⁾⁴⁰⁾ものとみなされ、肺微小塞栓症の特徴的病変の一つである。補体活性化が起こると、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、白血球は凝集しやすくなる⁴¹⁾。

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、肺小動脈ないし細静脈に白血球集積が認められ、塞栓

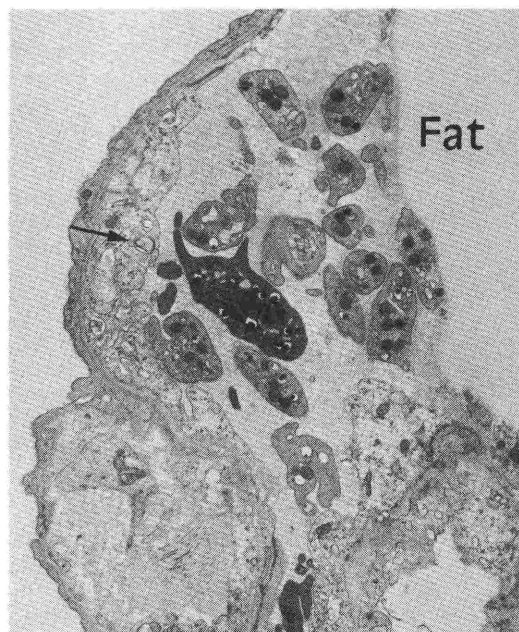


図7 脂肪塞栓症における血小板凝集、肺毛細血管内の塞栓脂肪(Fat)とpseudopodを形成した血小板、内皮細胞変性(矢印)(トリオリン静注24時間後、ウサギ No. 6) $\times 5,700$

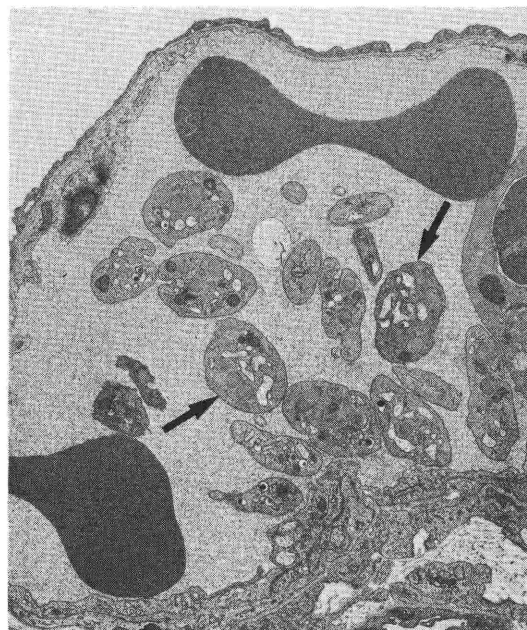


図8 肺毛細血管内の血小板凝集、血小板細胞質における開放小管系拡張(矢印)(同種骨髓静注2時間後、ウサギ No. 39) $\times 5,500$

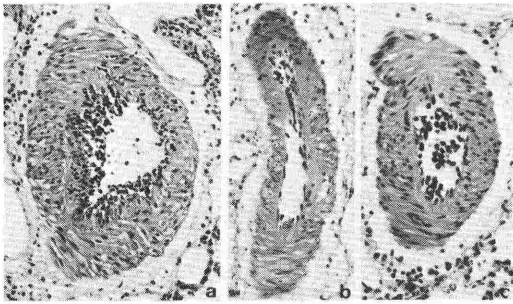


図9 血栓塞栓症における肺血管内白血球集積と薬剤前投与の影響
 a. 著明な白血球集積 (自己血栓静注5時間後, ウサギ No. 9)
 b. メチルプレドニゾロン前投与による白血球集積の著明な抑制 (No. 33)
 c. インドメサシン前投与による白血球積の軽度な抑制 (No. 93) ×200

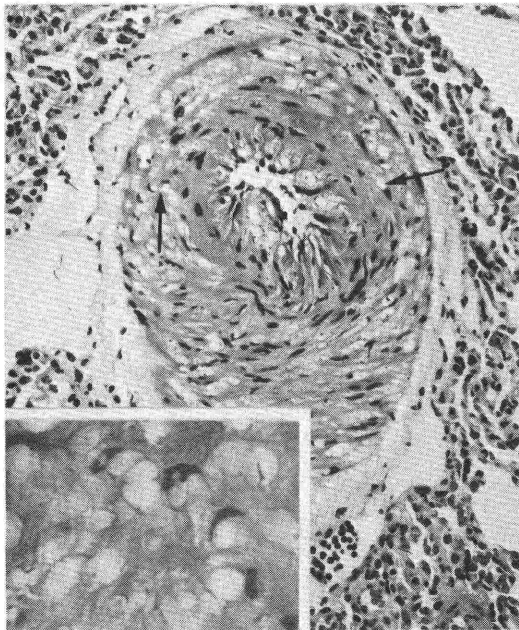


図10 肺小動脈の攣縮と中膜平滑筋細胞の周核空胞 (矢印) 増加 (同種骨髓静注30分後, ウサギ No. 87) ×200 左下隅は周核空胞の強拡大 ×800

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¹⁶⁾³⁵⁾。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、白血球脱

凝集作用により白血球集積の著明な抑制は、塞栓症の5～24時間後まで認められた³⁵⁾。またシクロオキシゲナーゼ阻害剤のインドメサシン 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も、5時間後までは抑制された¹⁶⁾³⁵⁾ (図9)。一方、トロンボキサン (Tx) A₂ 合成阻害剤イミダゾールによっても、白血球集積は抑制される⁴²⁾。

3. 血管壁傷害と血管周囲結合織の浮腫

外径 500～100 μm の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が認められる¹⁶⁾³⁵⁾⁴³⁾ (図10)。

従来 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、内皮細胞間隙から肺間質へ侵入し、血管透過性亢進を生ずる⁴⁴⁾ (図11)。特に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で、血管透過性亢進の主役はフィブリンと思われる³⁵⁾。

また肺血管内に集積した好中球は、容易に血管

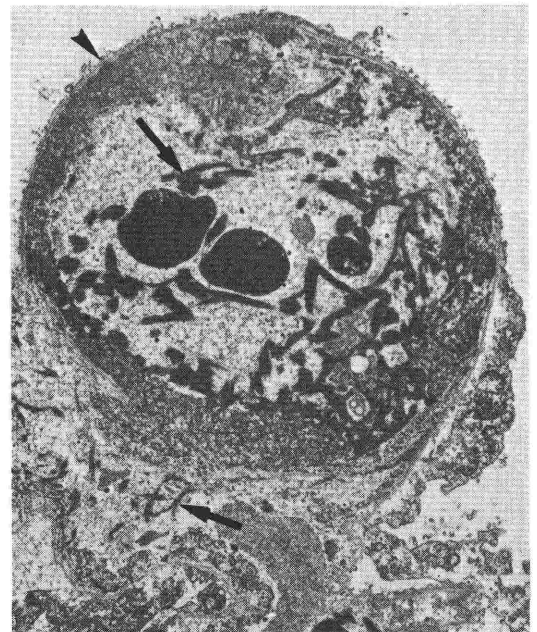


図11 フィブリンと組織傷害, 肺毛細血管と間質におけるフィブリン (矢印), 内皮細胞とI型肺胞上皮細胞 (鉤) の著明な変性 (オレイン酸静注5分後, ウサギ No. F104) ×4,600

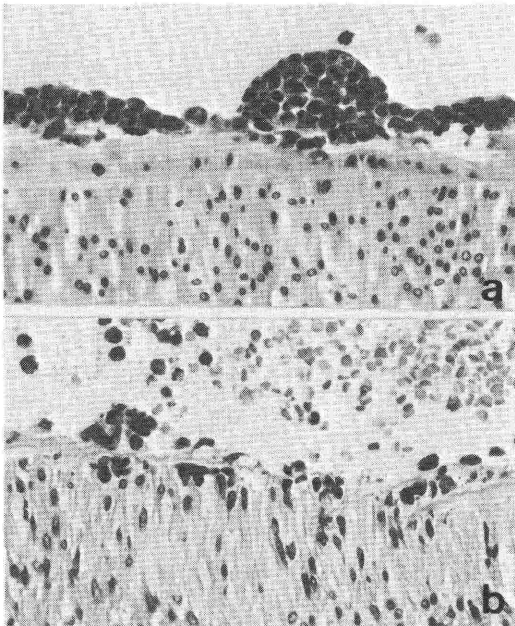


図12 肺小動脈炎
 a. 小動脈内膜下の白血球浸潤
 b. 中膜における白血球浸潤
 (骨折30分後, ウサギ No. 50) ×400



図13 肺毛細血管内皮細胞の浮腫性膨化, 基底膜(星印)の腫大およびI型肺胞上皮細胞の変性(オレイン酸静注2日後, ウサギ No. 46) ×8,000

壁に付着して内皮細胞を傷害し⁴⁵⁾⁴⁶⁾, 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, 全周性血管炎を生ずる⁸⁾ (図12)。なお血管透過性亢進には chemical mediator の役割も大きく, 特に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ジンの作用が指摘¹⁶⁾³⁵⁾ されている。

血管透過性亢進に基づく血管周囲結合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⁴⁷⁾。特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起こる所見で, Szidon⁴⁸⁾ によれば, 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。

4. 肺胞上皮細胞の変化

肺微小塞栓症においては, 毛細血管内皮細胞が傷害せられて浮腫性に膨化し, 基底膜も腫大する。さらに I 型肺胞上皮細胞には細胞質電子密度増加, ミトコンドリアのクリステ融解, 細胞剥離などの変化を生じ, 血液空気関門増大²²⁾ が認められる (図13)。また II 型肺胞上皮細胞ではミトコ

ンドリアにミエリノイド小体形成, 肺胞中隔の乏酸素状態に基づく巨大ミトコンドリア生成³⁵⁾, 層状体消失²²⁾ などがみられる。これは肺胞表面活性物質の生成低下を来し, 急性呼吸不全すなわち ARDS を招来すると考えられる。

III 塞栓症後の肺動脈硬化症と肺高血圧症

1. 塞栓性肺動脈硬化

塞栓血栓に器質化が起こる際, 小動脈内膜や血栓部に出現する平滑筋細胞は, 粗面小胞体やゴルジ装置に富み, 少数のマイオフィラメントを有し, 不規則な基底膜が認められる“合成型”である⁴⁹⁾⁵⁰⁾ (図14)。合成型平滑筋細胞は傷害を受けた動脈壁の修復に重要な役割を演ずる⁵¹⁾ もので, その初期における走化性物質として PDGF が挙げられている³⁸⁾。したがって肺塞栓症の初期病変に認められた血小板細胞質の開放小管系拡張は, PDGF 放出を形態学的に示唆したものといえよう。しかし塞栓症の2日~4週後にみられる平滑筋細胞増殖に関しては, むしろ単球由来成長因子 (MDGF)⁵²⁾ の作用のほうが大きい。

血栓の血小板脂質は Hand ら³⁴⁾ が命名した脂

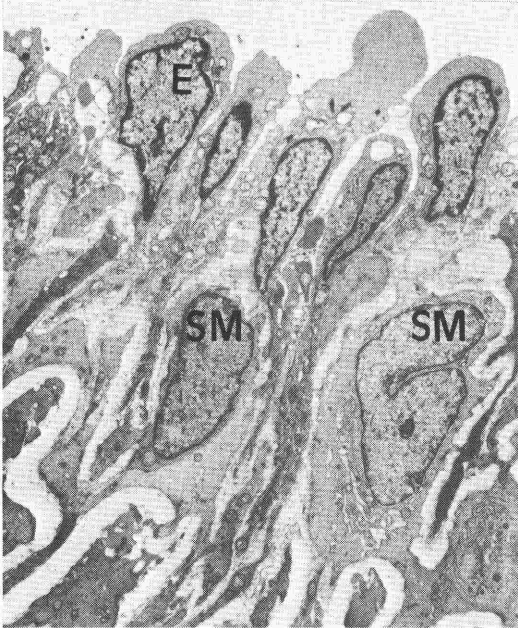


図14 肺小動脈内膜へ増殖した中膜平滑筋細胞 (SM) と内皮細胞 (E) (自己羊水静注20日後, ウサギ No. AF-71) ×3,200

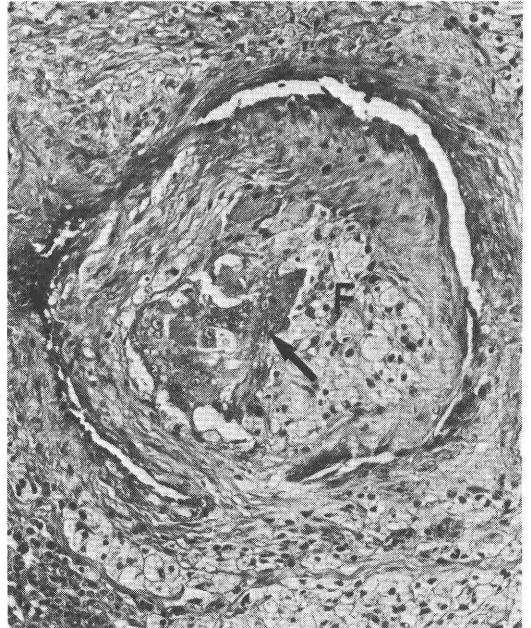


図16 肺小動脈の器質化血栓, 泡沫細胞 (F) と異物型巨細胞 (矢印), 血栓周辺に平滑筋細胞増殖 (自己羊水静注20日後, ウサギ No. AF-74) ×200

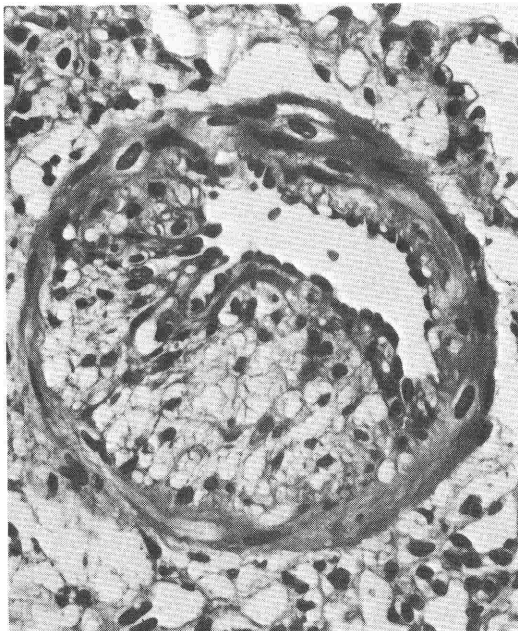


図15 肺小動脈壁の泡沫細胞斑による血栓の置換 (自己血栓静注5日後, ウサギ No. 54) ×400

肪食細胞に摂取せられ, 泡沫細胞斑を形成する (図15)。この所見は凝血やフィブリン静注の場合に

は全くみられず, 血栓静注における特徴的病変で, 後にアテローム (線維脂肪斑) を形成するに至る。なお脂肪食細胞の由来は中膜平滑筋細胞または単球と考えられている。

一方, 血栓内のフィブリンが溶解されないときは, 肉芽組織内にカルシウム沈着と異物型巨細胞が認められ, 血栓表面は平滑筋細胞により被われ, さらに平滑筋細胞の働きによる膠原線維および弾性線維増殖を伴っている⁵³⁾⁵⁴⁾ (図16)。したがって血栓表面が新生血管壁で被われ, 血栓附着部の在来の血管壁が著しい萎縮に陥っているところでは, 一見血栓が血管壁内を移動した観を呈する⁵⁵⁾。また晩期においては, 血栓は限局性線維斑や線維脂肪斑を形成し, 動脈硬化像を示す⁵⁵⁾。

塞栓骨髄は溶解され難いので, 弾性線維の著しい増殖を伴った限局性線維斑を形成し, 内腔は約1/2に狭窄されることもある⁵⁶⁾ (図17)。また骨髄脂肪が多いところでは線維脂肪斑が認められる。Thurner ら⁵⁷⁾ は特発性慢性肺性心と思われる剖検例を検索し, これが骨髄塞栓症の肺血管病変に基づく心臓病変である可能性を示唆した。教室におけるウサギの同種骨髄静注実験では, 3月後の



図17 肺小動脈壁の限局性線維性小斑，著しい弾性線維増殖（矢印）と内腔狭窄（同種骨髄静注3カ月後，ウサギ No. M-94）×200

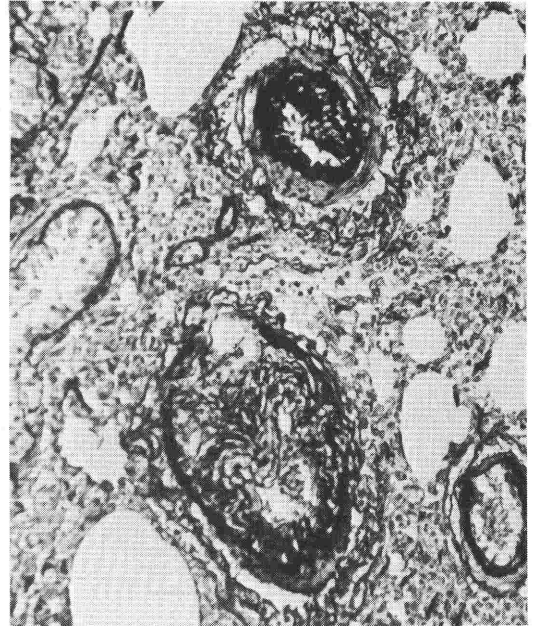


図19 肺小動脈内膜の全周性肥厚と内腔狭窄（自己血栓反復静注1カ月後，ウサギ No. 153）×200

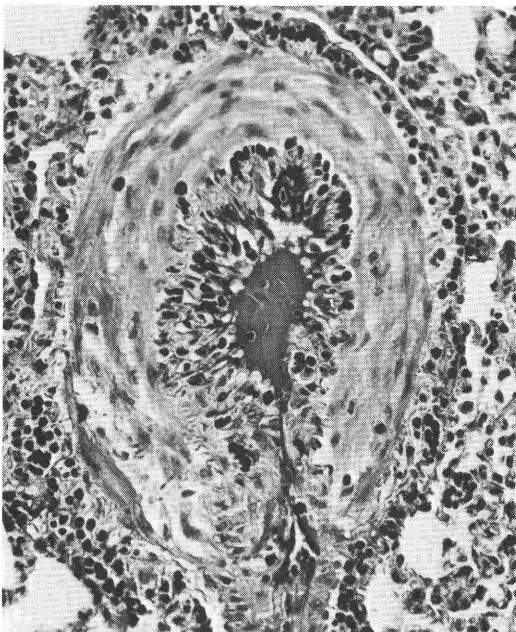


図18 肺小動脈炎，内膜における全周性単球浸潤と平滑筋細胞増殖による血管壁肥厚（自己羊水静注10日後，ウサギ No. AF-69）×200

限局性肺小動脈線維斑のため肺高血圧症が認められた。

2. 全周性肺動脈硬化

肺塞栓症の初期，塞栓が存在しない肺動脈に白血球集積に続いて，血管壁全周性に好中球浸潤がみられる。やがて1週間後には好中球とともに単球浸潤を生じ，MDGF の作用による全周性の平滑筋細胞増殖が認められる²⁹⁾⁵⁵⁾（図18）。さらに弾性線維および膠原線維増殖を伴い，全周性肺動脈硬化を呈する⁵⁵⁾。

再発性肺血栓塞栓症の剖検例において，持続性の肺高血圧症や右心不全が報告されている。坂田⁵⁸⁾によれば，自己血栓を4回静注されたウサギにおいて，最終の静注から1カ月後の肺小動脈の全周性線維性肥厚と著しい血管内腔狭窄が認められた（図19）。しかし血栓器質化による内腔狭窄はみられない。この際肺動脈収縮期圧は 23.15 ± 5.17 mmHg（対照 17.28 ± 2.36 mmHg）で，肺高血圧症を生じていた。

まとめ

肺微小塞栓症の初期肺病変は，肺小動脈内の塞栓，白血球集積と全周性動脈炎および血管周囲結合織の浮腫である。その発生病理において血小板，フィブリンとその分解産物，好中球三者の役割が

大きい。また塞栓物質化と全周性動脈炎の修復には、肺動脈中膜平滑筋細胞が関与し、限局性線維小斑および全周性動脈硬化による内腔狭窄を生ずる。さらに塞栓後の肺動脈硬化により、肺高血圧症を招来することを指摘した。

文 献

- 1) Ashbaugh, D. G., Bigelow, D. B., Petty, T. L., Levine, B. E.: Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2:319-323, 1967.
- 2) Lindquist, O., Rammer, L., Saldeen, T.: Pulmonary insufficiency, microembolism and fibrinolysis inhibition in a post-traumatic autopsy material. *Acta Chir. Scandinav.* 138:545-549, 1972.
- 3) Jones, J. G., Minty, B. D., Beeley, J. M., Royston, D., Crow, J., Grossman, R. F.: Pulmonary epithelial permeability is immediately increased after embolization with oleic acid but not with neutral fat. *Thorax* 37:169-174, 1982.
- 4) Dhurandhar, H. N., Brown, C., Barrett, J., Litwin, M. S.: Pulmonary structural changes following microembolism and blood transfusion. A light and electron microscopic study. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 103:335-340, 1979.
- 5) Lubarsch, O.: Über Knochenmarkgewebs-Embolie. *Virchows Arch.* 151:546-549, 1898.
- 6) 永原貞郎, 勝山 努, 平野京子, 呉 真一: 肺の骨髓塞栓症. *最新医学*, 26: 154-161, 1971.
- 7) Arai, H.: Pulmonary bone marrow embolism—A review of 350 autopsy cases. *Acta Path. Jpn.* 29:911-931, 1979.
- 8) 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一. *日胸疾会誌*, 18: 231-239, 1980.
- 9) Alvegård, T. A., Berg, N. O., Willén, H.: Pulmonary bone-marrow embolisation after unfiltered autologous bone-marrow transplantation. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. [A]* 92:81-82, 1984.
- 10) Zichner, L.: Zur Bedeutung der Spongiosa- und Knochenmarksembolie in die Lunge. *Langenbecks Arch. Chir.* 326:367-379, 1970.
- 11) Rappaport, H., Raum, M., Horrell, J. B.: Bone marrow embolism. *Am. J. Pathol.* 27:407-433, 1951.
- 12) Schinella, R. A.: Bone marrow embolie. *Arch. Pathol.* 95:386-391, 1973.
- 13) Blessing, M. H., Köppel, G., Baust, P.: Experimentelle Lungenembolie mit körpereigenem Knochenmark. *Beitr. Path. Anat. und allg. Path.* 128:62-77, 1963.
- 14) 山本雅博, 坂田一美, 井口千春, 永原貞郎: 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一. *日胸疾会誌*, 21: 474-485, 1983.
- 15) Brebeck, H., Somogyi, S. V., Blümel, G.: Experimentelle Untersuchungen zu den Auswirkungen der Intravasation von körpereigenem Knochenmark. *Med. Welt.* 29:132-137, 1978.
- 16) 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.
- 17) Wehner, W.: Zur Standortbestimmung des Fettemboliesyndroms. *Zentralbl. Chir.*, 106:1177-1193, 1981.
- 18) Saldeen, T.: Intravascular coagulation in the lungs in experimental fat embolism. *Acta Chir. Scand.* 135:653-662, 1969.
- 19) 辰巳明利: 実験的肺脂肪塞栓症, 遊離自家脂肪球による肺水腫発症過程とその超微形態学的変化, *日胸疾会誌*, 23: 643-654, 1985.
- 20) Soloway, H. B., Robinson, E. F., Sleeman, H. K., Huyser, K. L., Hufnagel, H. V.: Resolution of experimental fat embolism. *Arch. Pathol.* 90:230-234, 1970.
- 21) Spragg, R. G., Abraham, J. L., Loomis, W. H.: Pulmonary platelet deposition accompanying acute oleic-acid-induced pulmonary injury. *Am. Rev. Respir. Dis.* 126:553-557, 1982.
- 22) 夏目 妙: 実験的肺脂肪塞栓症の病理—中性脂肪または脂肪酸静注を受けたウサギ肺の形態学的変化—特に発生病理に関する考察一. *日胸疾会誌*, 24: 投稿中, 1986.
- 23) Peltier, L. F.: Fat embolism. III. The toxic properties of neutral fat and free fatty acids. *Surgery* 40:665-670, 1956.
- 24) Mahley, R. W., Gray, M. E., Le Quire, V. S.: Role of plasma lipoproteins in cortisone-induced fat embolism. *Am. J. Pathol.* 66:43-62, 1972.
- 25) Meyer, J. R.: Embolia pulmonar amnio-caseosa. *Brazi-Med.* 2:301-303, 1926.
- 26) Steiner, P. E., Lushbaugh, C. C.: Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid. As a cause of obstetric shock and unexpected deaths in obstetrics. *J. A. M. A.* 117:1245-1254, 1340-1345, 1941.
- 27) Reid, D. E., Weiner, A. E., Roby, C. C.: Presumptive amniotic fluid infusion with resultant postpartum hemorrhage due to afibrinogenemia. Report of a case. *J. A. M. A.* 152:227-230, 1953.
- 28) 井口千春, 坂田一美, 河口幸博, 山本雅博, 夏目妙, 永原貞郎: 羊水塞栓症の病理—本症2剖検例の報告, 特に外傷後の肺微小塞栓症としての考察一. *日胸疾会誌*, 23: 485-493, 1985.
- 29) 井口千春: 実験的肺羊水塞栓症の病理—自己羊水静脈内注入後の妊娠満期ウサギにおける肺血栓症一. *日胸疾会誌*, 24: 印刷中, 1986.
- 30) Peterson, E. P., Taylor, H. B.: Amniotic fluid embolism. An analysis of 40 cases. *Obstet. Gynecol.* 35:787-793, 1970.
- 31) 井口千春, 夏目 妙, 渥美 清, 永原貞郎: 肺微小塞栓症の病理, 第12報, 常位胎盤早期剝離による肺

- 羊水塞栓症一本症剖検例の報告と妊娠末期ウサギにおける実験モデル。日病会誌, 75 (補冊): 36, 1986.
- 32) Sandritter, W., Riede, U. N., Freudenberg, N., Grimm, H.: Shock lung syndrome (A general review). *Pathol. Res. Pract.* 162:7-23, 1978.
- 33) Chandler, A. B.: In vitro thrombotic coagulation of the blood: A method for producing a thrombus. *Lab. Invest.* 7:110-114, 1958.
- 34) Hand, R. A., Chandler, A. B.: Atherosclerotic metamorphosis of autologous pulmonary thromboemboli in the rabbit. *Am. J. Pathol.* 40:469-486, 1962.
- 35) 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一特に初期病変の発生病理について。日胸疾会誌, 23: 1144-1157, 1985.
- 36) 長田 博: 組織トロンボプラスチン静注後にみられる血栓・塞栓性肺疾患に関する研究—成人呼吸窮迫症候群 (ARDS) との関連性について—。日胸疾会誌, 19: 605-618, 1981.
- 37) Philip, R. B., Inwood, M. J., Warren, B. A.: Interactions between gas bubbles and components of the blood: implications in decompression sickness. *Aerospace Med.* 43:946-953, 1972.
- 38) Grotendorst, G. R., Chang, I., Seppä, H. E. J., Kleinman, H. K., Martin, G. R.: Platelet-derived growth factor is a hemottractant for vascular smooth muscle cells. *J. Cell Physiol.* 113:261-266, 1982.
- 39) Craddock, P. R., Fehr, J., Dalmaso, A. P., Brigham, K. L., Jacob, H. S.: Hemodialysis leukopenia: pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. *J. Clin. Invest.* 59:879-888, 1977.
- 40) 坂田一美, 山本雅博, 永原貞郎: 肺微小塞栓症の病理, 第9報, ギイモザン静注によるウサギ肺の変化—特にメチルプ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.
- 41) Gallin, J. I., Durocher, J. R., Kaplan, A. P.: Interaction of leukocyte chemotactic factors with the cell surface. I. Chemotactic factor-induced changes in human granulocyte surface charge. *J. Clin. Invest.* 55:967-974, 1975.
- 42) Spagnuolo, P. J., Ellner, J. J., Hassid, A., Dunn, M. J.: Thromoxane A₂ mediates augmented polymorphonuclear leukocyte adhesiveness. *J. Clin. Invest.* 66:406-414, 1980.
- 43) 竹内 正: 腎内血管攣縮の形態学と腎内血行動態。日病会誌, 63: 63-89, 1974.
- 44) Joris, I., Braunstein, P. W. Jr.: Platelets and endothelium: effect of collagen-induced platelet aggregates on pulmonary vessels. *Exp. Mol. Pathol.* 37:393-405, 1982.
- 45) Henson, P. M.: Pathologic mechanism in neutrophil-mediated injury. *Am. J. Pathol.* 68:593-612, 1972.
- 46) Sacks, T., Moldow, C. F., Craddock, P. R., Bowers, T. K. Jacob, H. S.: 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.
- 47) Thorgeirsson, G., Robertson, A. J. Jr.: The vascular endothelium—pathologic significance. A review. *Am. J. Pathol.* 93:803-848, 1978.
- 48) Szidon, J. P., Pietra, G. G., Fishman, A. P.: The alveolar-capillary membrane and pulmonary edema. *N. Engl. J. Med.* 286:1200-1204, 1972.
- 49) Campbell, J. H., Popadyne, L., Nestel, P. J., Campbell, G. R.: Lipid accumulation in arterial smooth muscle cells: influence of phenotype. *Atherosclerosis.* 47:279-295, 1983.
- 50) 吉田洋二, 三俣昌子, 大根田玄寿, 高玉真光: 血栓と血管病変—ことに内膜平滑筋細胞の増殖について—。脈管学, 25: 97-102, 1985.
- 51) Adelman, B., Stemerma, M. B.: Vascular injury: Platelets and vascular smooth muscle cell reactions. In: *Biology and Pathology of the Vessel Wall, A Modern Appraisal.* Edited by Woolf, N. Praeger Publishers. New York, U. S. A. p. 295-298, 1983.
- 52) Martin, B. M., Gimbrone, M. A. Jr., Unanue, E. R., Cotran, R. S.: Macrophage-derived growth factor stimulates vascular smooth muscle growth. *Fed. Proc.* 39:1109, 1980.
- 53) Ross, R., Klebanoff, S. J.: The smooth muscle cell. I. *In vivo* synthesis of connective tissue proteins. *J. Cell Biol.* 50:159-171, 1971.
- 54) Ross, R.: The smooth muscle cell. II. Growth of smooth muscle cell in culture and formation of elastic fibers. *J. Cell Biol.* 50:172-186, 1971.
- 55) 坂田一美: 自己血栓の静脈内1回注入を受けたウサギの血栓塞栓性肺動脈硬化症。日胸疾会誌, 23: 1316-1327, 1985.
- 56) Yamamoto, M.: Pathology of experimental pulmonary bone marrow embolism. II Embolic pulmonary arteriosclerosis and pulmonary hypertension of the rabbit after intravenous infusion of allogeneic bone marrow. *Acta Pathol. Jpn.* 投稿予定.
- 57) Thurner, J., Maurizio, E.: Cor pulmonale chronicum posttraumaticum? *Z. Kreis. Forsch.* 57:762-777, 1968.
- 58) 坂田一美: 自己血栓の反復静注を受けたウサギの再発性肺血栓塞栓症と肺高血圧症。日胸疾会誌, 24: 投稿中.