

塞栓源形成の誘因が不明確である肺塞栓症の臨床的特徴

Clinical Characteristics of Pulmonary Embolism Without Definitive Predisposing Factors

土手 慶五
二宮 正則
野村 勝彦*¹
中野由紀子*¹
中西 重清*²
佐々木正太
片野 高広
乗島利江子
満田 広樹
奥原 種臣

Keigo DOTE, MD
Masanori NINOMIYA, MD
Katsuhiko NOMURA, MD*¹
Yukiko NAKANO, MD*¹
Shigekiyo NAKANISHI, MD*²
Shouta SASAKI, MD
Takahiro KATANO, MD
Rieko KUWASHIMA, MD
Hiroki MITSUDA, MD
Taneomi OKUHARA, MD

Abstract

Patients with pulmonary embolism may have no definitive predisposing factors for thrombi. The clinical entity of chronic pulmonary embolism is also uncertain. This study clarified the clinical characteristics of pulmonary embolism without definitive predisposing factors. During the last 10 years, 36 consecutive patients were diagnosed as having pulmonary embolism (mean age 61 years, female 75%).

Twenty-four patients (67%) had definitive predisposing factors ("definitive" group). Patients without definitive predisposing factors had the following characteristics. The onset of symptoms was out-hospital and insidious. The main symptom was exertional dyspnea without acute episode compatible with an embolism. In four patients (33%) there was a delay of over 2 years from the onset of symptoms to the diagnosis. Three patients had been treated for depression. Thrombolytic therapy caused an inadequate fall in mean pulmonary artery pressure from 41 ± 11 to 24 ± 8 mmHg and in three patients it remained over 30 mmHg. Deep vein thrombosis were found in four of nine patients in whom venography were performed 10 days after thrombolytic therapy, but only one patient showed thrombus in the "definitive" group. During the convalescent stage, all patients were treated with prophylactic warfarin. Home oxygen therapy was indicated in three patients and an inferior vena caval filter was implanted in two patients.

One third of patients with pulmonary embolism in our institute had no definitive predisposing factors. In these patients, even with thrombolytic therapy, recovery of pulmonary hypertension was often insufficient and deep vein thrombosis persisted. Clinicians should be aware of this disease to avoid undue delay in its diagnosis.

Key Words

Pulmonary embolism, Hypertension (pulmonary), Thrombosis (deep vein)

広島市立安佐市民病院 内科：〒731-02 広島市安佐北区可部南 2-1-1; *¹広島大学医学部 第一内科; *²中西内科医院, 広島市 Department of Internal Medicine, Hiroshima City Asa Hospital, Hiroshima; *¹The First Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima; *²Nakanishi Medical Clinic, Hiroshima

Address for reprints: DOTE K, MD, Department of Internal Medicine, Hiroshima City Asa Hospital, Kabeminami 2-1-1, Asakita-ku, Hiroshima 731-02

Manuscript received February 7, 1996; revised July 11, 1996; accepted August 26, 1996

はじめに

肺塞栓症の塞栓源としては、深部静脈血栓、心臓内血栓、腫瘍、異物などが同定されている^{1,2)}。深部静脈血栓はその中でも特に頻度が高い塞栓源であり、その誘因として手術、血管造影、長期臥床などが、また基礎疾患として癌、肥満、鬱血性心不全などが挙げられる^{1,3)}。しかし、肺塞栓症の中には静脈血栓が形成された誘因が不明確である群や、塞栓源が果たして静脈血栓であったのか不明である群が存在することが知られている⁴⁻⁶⁾。Giuntiniら⁷⁾はこのような肺塞栓症を特発性肺塞栓と分類し、肺塞栓の40%がその範疇に入るとしている。そしてこの疾患群が肺塞栓症の臨床像を複雑にしている。肺塞栓症の分類として急性肺塞栓症、慢性肺塞栓症、慢性再発性肺塞栓症、反復性肺血栓塞栓症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症など多くの呼称が使用されているのも、肺塞栓症が広いスペクトラムを呈する疾患であることを示している⁴⁻⁶⁾。

塞栓源の誘因が明確な例の多くは急性肺塞栓症として早期診断され⁸⁾、その治療法、予防法について確立されつつある。しかし、我が国における誘因が不明確な例の実体は十分把握されていない²⁾。本研究では塞栓源の誘因が不明確である肺塞栓症の臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

対象は1986年2月-1995年8月に当院で剖検、肺動脈造影により肺動脈血栓あるいは腫瘍塞栓が証明され肺塞栓症と診断された連続36例(剖検による診断5例、肺動脈造影による診断31例、男9例、女27例、平均年齢61±11歳)であった。対象を塞栓源が生じた誘因が明確であると考えられた群(明確群24例)と、それが不明確であると考えられた群(不明確群12例)に分類した。

明確群の誘因の内訳は、手術14例(骨盤内手術8例、胃全摘術2例、肺葉切除術1例、胆嚢摘出術1例、脊椎手術1例、下肢骨折手術1例)、腹部血管造影4例、長期臥床2例(化膿性脊髄炎1例、乳癌1例)、大腿骨開放骨折1例、鬱血性心不全を呈した心疾患に合併した心臓内血栓2例(心内膜床欠損1例、拡張型心筋症1例)、肝細胞癌による腫瘍塞栓1例であった。

不明確群とは、深部静脈血栓の誘因と推測される手

術、検査後の安静、疾患による長期臥床を認めず、右心系血栓を生ずる可能性のある心疾患を認めず、悪性腫瘍、血栓性静脈炎、遺伝的血液凝固異常を認めなかった例とした。

両群ともに、急死例を除いて、urokinaseによる血栓溶解療法(48-96×10⁴単位を1-3日間、Swan-Ganzカテーテルより静注)、heparin 10⁴単位/dayの持続点滴(原則として1週間)、warfarinによる内服治療を施行し、両群の背景因子、発症様式、血行動態、下肢静脈造影所見、予後を比較検討した。

統計はt検定、 χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

結 果

1. 臨床的背景および発症様式、症状

両群間で年齢、性別に差を認めなかった(**Table 1**)。発症様式、発症時の症状では、塞栓症として妥当な急激なエピソード(胸痛、呼吸困難、失神)を明確群の19例(79%)に認めたが、不明確群では1例のみであった。発症時の循環虚脱(収縮期血圧80 mmHg以下およびショック様症状)を明確群の16例(67%)に認めたが、不明確群では認めなかった。一方、労作性呼吸困難を呈して発症した例は不明確群では全例、明確群では5例(21%)であった。明確群の20例(83%)は院内発症例であったが、不明確群は全例院外発症であった。

症状発現から肺塞栓症と診断するまでの期間は、明確群では20例(83%)が3日以内、1週間以上2週間以内が4例(17%)であった。一方、不明確群では3日以内が1例、1週間以上2週間以内が4例、1ヵ月以上2ヵ月以内が2例、3ヵ月以上2年未満が1例、2年以上が4例で、最長は7年であった。不明確群では呼吸困難の自然消退と再発を認めた例が4例あった。不明確群で診療を受けていた12例中7例の診断名は、狭心症3例、鬱病3例、原発性肺高血圧1例であった。

既往歴では、両群でほぼ同様の頻度で肥満、高血圧症を認めた。下肢外傷を不明確群に2例認めたが、いずれも安静臥床を要しておらず、1例は膝の痛みに対して、他の1例は大腿部の擦過傷に対して弾性包帯を使用していた。不明確群で脳梗塞2例、腎梗塞を1例認めたが、肺塞栓の発症時期とは離れていた。

不明確群の血液凝固能検査では、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、

Table 1 Patient characteristics

Varieties	Definitive predisposing factor		
	Without (n=12)	With (n=24)	p value
Age (yr)	62±12	60±9	NS
Gender (female)	75%	75%	NS
Mode of onset			
Acute episode compatible with an embolism	1 (8%)	19 (79%)	<0.001
Collapse	0	16 (67%)	<0.001
Exertional dyspnea	12 (100%)	5 (21%)	<0.001
In-hospital	0	20 (83%)	<0.001
Duration from onset of symptom to diagnosis			
≤3 days	1 (8%)	20 (83%)	<0.001
1–2 weeks	4 (33%)	4 (17%)	NS
1–2 months	2 (17%)	0	NS
3 months–2 years	1 (8%)	0	NS
2 years≥	4 (33%)	0	NS
Previous history			
Obesity	5 (42%)	12 (50%)	NS
Hypertension	4 (33%)	6 (25%)	NS
Diabetes mellitus	0	2 (8%)	NS
Depression	3 (25%)	0	NS
Trauma to lower extremity	2 (17%)*	1 (4%)*	NS
Stroke	2 (17%) [‡]	1 (4%)*	NS
Renal infarct	1 (8%) [‡]	0	NS
Chronic lung disease	1 (8%)	1 (4%)	NS
Cancer	0	12 (50%)	NS
Left-side heart failure	0	2 (8%)	NS
Prolonged immobilization	0	2 (8%)	NS

*Without surgery or prolonged immobilization, [‡]episode separate from pulmonary embolism, *episode within one month of pulmonary embolism.

D-dimer, protein C, protein S, antithrombin III を可能な限り検索したが、いずれも血栓形成に伴う二次的な異常のみであった。不明確群に症状を伴った膠原病を認めなかったが、diffuse type の抗核抗体反応陽性例を1例に認めた。1例は抗カルジオリピン抗体 IgG が急性期に1.4と高値を示したが、3ヵ月後の再検査では正常でHarrisの抗カルジオリピン抗体症候群の診断基準⁹⁾を満たさなかった。

2. 動脈血酸素飽和度および肺動脈圧 (Table 2)

診断時の動脈血酸素飽和度は両群間で差を認めなかったが、平均肺動脈圧は不明確群が明確群に比し有意に高値であった (41 ± 11 vs 32 ± 11 mmHg, $p < 0.01$)。不明確群で診断時に平均肺動脈圧が測定可能であった11例中7例は40 mmHg以上であった。

慢性期の動脈血酸素飽和度は、不明確群が明確群に

比し有意に低値であった (76.7 ± 18.2 vs 86.9 ± 14.2 mmHg, $p < 0.05$)。慢性期の肺動脈平均圧は、明確群は 16 ± 3 mmHg と正常化したのに比し、不明確群では 24 ± 8 mmHg と十分には低下せず、30 mmHg以上の例を3例認めた。

3. 深部静脈血栓の証明

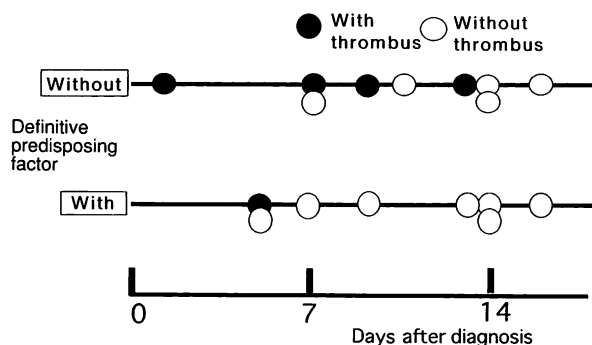
明確群の8例に肺塞栓症診断後平均10日目に下肢静脈造影を施行したが、5日目に施行した1例(13%)のみに深部静脈血栓症を認めた。一方、不明確群では平均10日目に9例に施行したが、診断当日、診断7日目、9日目、13日目に施行した4例(44%)で深部静脈血栓を認めた (Fig. 1)。

4. 予 後 (Table 3)

不明確群では2例が急性期に死亡し、明確群では9

Table 2 Comparison of Pao₂ and mean pulmonary artery pressure (PA) between the two groups

	Definitive predisposing factor		
	Without (n=12)	With (n=24)	p value
Pao ₂ at diagnosis (mmHg)	53.2±18.1	49.0±12.3	NS
Pao ₂ during chronic phase (mmHg)	76.7±18.2	86.9±14.2	<0.05
Mean PA during acute phase (mmHg)	41±11	32±11	<0.01
Mean PA during chronic phase (mmHg)	24±8	16±3	<0.05

**Fig. 1** Incidence of deep vein thrombosis with venography

In patients without definitive predisposing factors, thrombosis was found in four of nine patients, whereas only one patient showed thrombosis in the "definitive" group. The X axis represents the time between venography and the diagnosis of the pulmonary embolism.

例 (38%) が死亡した。遠隔期予後 (観察期間中央値 856 日) では不明確群は死亡を認めなかったが、明確群で 5 例が悪性腫瘍により死亡した。不明確群で退院後新たに悪性腫瘍が診断された例はなかった。

両群において症候性の肺塞栓症再発を認めなかった。慢性期の治療として、不明確群では生存例全例に warfarin を投与したが、明確群では 5 例 (33%) にのみ投与した。在宅酸素療法は不明確群で 3 例、明確群で 1 例に施行された。再発予防の下肢静脈フィルターは、不明確群でのみ 2 例に挿入された。

5. 不明確群の症例呈示

症例 1 59 歳, 女 (Fig. 2)

労作性の呼吸困難を主訴として来院。受診 17 日前に、歩行中右膝を捻転し、自分で弾力包帯により加療したが、臥床はしていなかった。入院当日に施行した下肢静脈造影で包帯使用側に深部静脈血栓が証明された。

Table 3 Prognosis and treatment during chronic phase

	Definitive predisposing factor	
	Without (n=12)	With (n=24)
Death during acute phase	2 (17%)	9 (38%)
Death during follow-up	0	5 (33%)
Treatment during chronic phase		
Chronic anticoagulation	10 (100%)	5 (33%)
Home oxygen therapy	3 (30%)	1 (7%)
Inferior vena caval filter	2 (20%)	0

症例 2 42 歳, 女 (Fig. 3)

労作性呼吸困難を主訴に独歩来院したが、外来で診察待機中に急死した。剖検では肉眼的に両側の主肺動脈に凝血塊が充満していたが、組織学的には一部に器質化した血栓と新鮮血栓の混在を認めた。更に筋性肺動脈とそれより大型の弾性肺動脈では内膜および中膜の肥厚を認めた。塞栓源は腹腔内静脈系には指摘しえなかった。

考 察

当院で経験された肺塞栓症の 1/3 (連続 36 例中 12 例) では、塞栓源の誘因を明確には指摘しえなかった。塞栓源の誘因が不明確な肺塞栓症は、それが明確な例に比し、以下の異なった臨床像を呈することが示された。

1. 病 歴

不明確群では、明確群と異なり発症時の循環虚脱を示す例が少なく、塞栓症としての急激なエピソードに

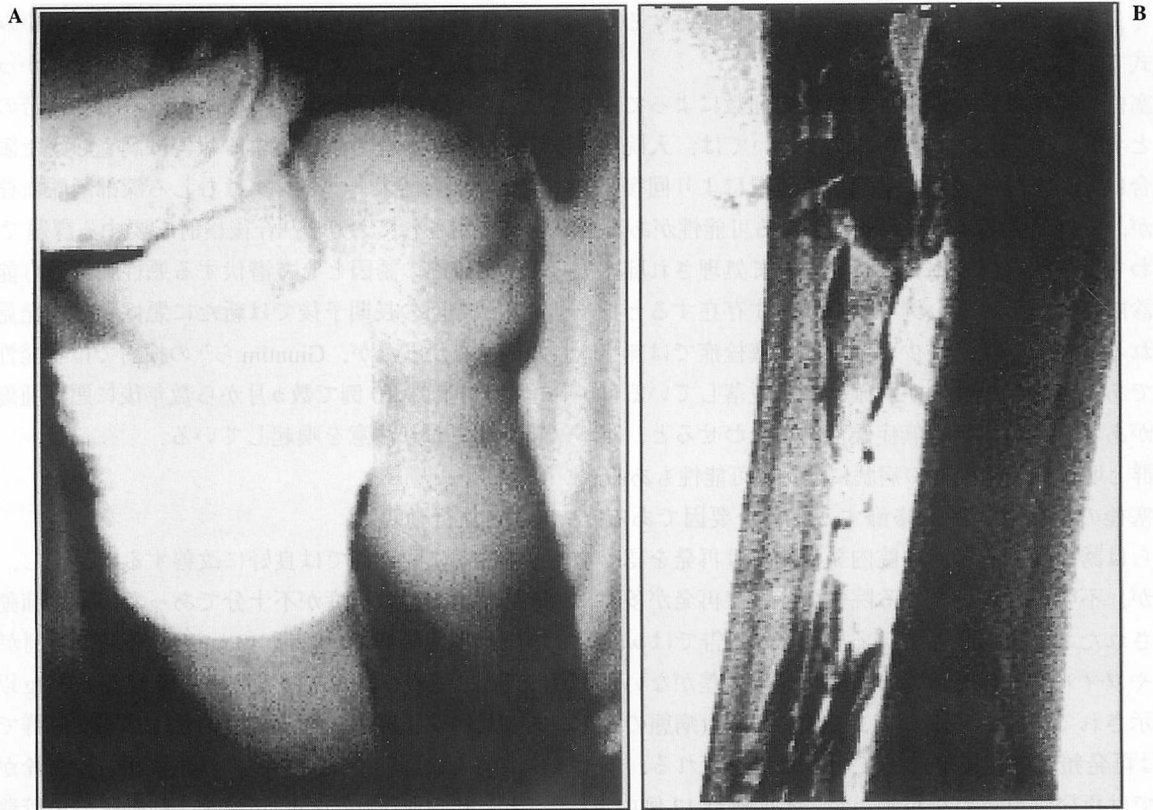


Fig. 2 A patient with pulmonary embolism who had been treated with an elastic bandage for lower extremity trauma without surgery or immobilization

- A:** Elastic bandage was rolled around the right knee on admission.
- B:** Venography showed thrombus at the right deep venous system.

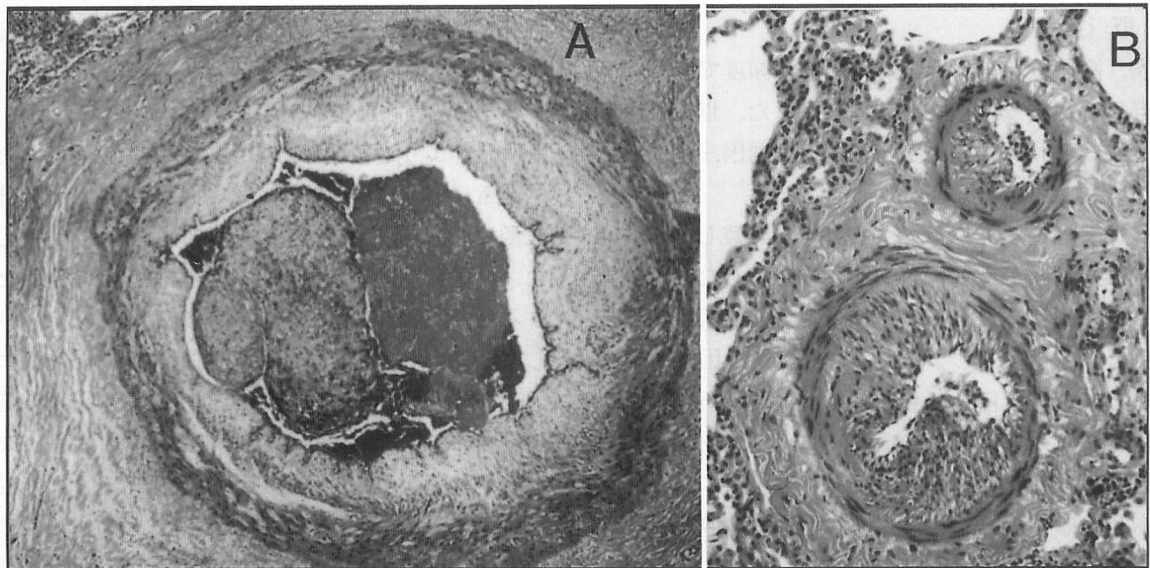


Fig. 3 A patient with pulmonary embolism who suddenly died

- A:** Fresh and organized thrombus was observed at the elastic pulmonary artery.
- B:** Intimal proliferation and medial hypertrophy observed at the muscular pulmonary artery.

乏しく、漸時増悪する労作性呼吸困難を主体とする発症様式であった。

肺塞栓の症状は塞栓の量と塞栓症の回数によって決まると考えられる⁴⁾。大量の塞栓においては、入院中の場合は循環虚脱を呈しても適切な処置により回復しうが、院外発症では来院時死亡となる可能性がある。すなわち、不明確群の中に突然死として処理され肺塞栓の診断がついていない例も少なからず存在すると推測される。逆に塞栓量が少ない単回の塞栓症では無症候性であり、無症候性例が明確群から脱落している可能性がある。突然死例と無症候性例を合わせると、不明確群と明確群では同様の病歴に近づく可能性もある。

肺塞栓の再発は病歴を修飾する重要な要因である。田中らは誘因が明確である院内発症例では再発を認めないが、不明確群が含まれる院外発症例で再発が多く確認されたことを報告している¹⁰⁾。その報告では warfarin やフィルターの有無によって再発率に差がないことが示されている。すなわち、病歴の相違(病態の相違)は再発頻度の相違となっていると推察される。本研究では再発例を認めなかったが、不明確群12例中4例(33%)が肺塞栓症と診断されるまでに症状の消退と増悪を繰り返しており、その点においてこれらは慢性再発性と呼称しうる。

2. 既往歴

肥満、高血圧症を両群ではほぼ同様の頻度で認め、不明確群に特徴ある既往歴は認めなかった。以下では不明確群にみられた既往歴を肺塞栓症の誘因、基礎疾患として考察する。

鬱病が25%に認められたことの解釈は難しい。長い呼吸困難の病歴が患者に精神的影響を与えたのか、鬱病で臥床傾向にあったのか、呼吸困難の症状を精神的愁訴として扱ってしまったのか、種々の因果が推測されうる。いずれにしても、重要なことはあいまいな呼吸困難の症状を即座に神経科的な症状と処理せず、一度は肺塞栓症を疑うことである。

動脈系の血栓、塞栓症を2例認めた。この血栓が右房から卵円孔開存を通過し動脈塞栓を発症したのか、動脈系自体に形成したか不明である。著しく高い右房圧は血栓の卵円孔通過を可能にすることが示されている¹¹⁾、抗カルジオリピン抗体症候群では動脈系に血栓が生じやすいことが知られている¹²⁾。

2例で下肢の外傷について弾性包帯の使用がみられた。下肢外傷に肺塞栓症が合併する割合はわかっていないが¹³⁾、長期臥床を伴わない下肢の弾性包帯の使用が深部静脈血栓の誘因とする報告は調査しえた限りではない。弾性ストッキングはむしろ深部静脈血栓の予防に使用されており¹³⁾、今後検討を要する課題である。

不明確群の誘因として潜伏する悪性腫瘍の可能性はある。今回の長期予後では新たに悪性腫瘍が発見された例はなかったが、Giuntini ら⁷⁾の検討では特発性肺塞栓症111例中10例で数ヶ月から数年後に悪性腫瘍が診断されており注意を喚起している。

3. 血行動態

慢性期に明確群では良好に改善するのに比し、不明確群では改善の程度が不十分であった。また肺動脈平均圧は不明確群で急性期40 mmHgを越える例が7例(58%)に認められ、血栓溶解療法後も30 mmHg以上であった例が3例あった。この結果は、不明確群では血栓溶解薬に反応不良であるより器質化した血栓が多いこと、肺高血圧症の病歴が長く、肺動脈の血管壁障害がより進行していることを示している。平均肺動脈圧が40 mmHg以上の例は慢性反復例と報告されている¹⁴⁾。また岡田らの報告では血栓溶解療法を施行しても30 mmHg以下に低下しない症例が、慢性血栓塞栓性肺高血圧症における内膜除去術の適応とされる¹⁵⁾。

4. 深部静脈血栓

明確群よりも不明確群で少なからず証明されたことは非常に興味深い。本研究の結果からは不明確群の塞栓源は、深部静脈血栓である頻度が高いと考えられた。明確群での塞栓子が深部静脈血栓であったと仮定すると、明確群の静脈血栓は血栓溶解療法により溶解したと考えられる。一方、不明確群では血栓がより溶解しにくく残存していた可能性がある。不明確群では肺動脈の血栓だけでなく深部静脈血栓も溶解しにくく、形成されてから時間が経過した血栓である可能性がある。また、慢性マクロ肺血栓塞栓性肺高血圧症の病理像では、器質化したもの、器質化しつつあるもの、新鮮なものと様々な段階の血栓が塞栓しているとされ⁴⁾、実際我々の剖検例でも同様であった。一方、原発性肺高血圧症においては肺高血圧により著明に拡張した肺動脈に血栓が生じることが報告されており¹⁶⁾、血栓が

形成された主座が肺動脈であったのか、深部静脈であったのか、両方であったのか結論は得られていない。

5. 予 後

明確群、不明確群ともに再発は証明されなかった。明確群では warfarin 治療が継続された症例が少なかった。しかし、不明確群では深部静脈血栓が残存していた例が多く、病歴、肺動脈圧からみて慢性再発性の可能性が高い症例があったため全例で warfarin が投与された。院内発症で誘因が明確な例では再発が少ないとされ^{10,17)}、手術、カテーテル検査などの明確な誘因であった例では warfarin は不要であるかもしれない。逆に、不明確群では warfarin 投与のみならず、下肢静脈フィルターも積極的に考慮すべきであるかもしれない。

6. 慢性肺塞栓について

塞栓源の誘因が不明確であった12例中7例が平均肺動脈圧より(このうち4例は病歴においても)、1例が病理所見より肺血栓塞栓が反復かつ慢性化した例と考えられた。慢性肺血栓塞栓症に関して一部の施設で多くの症例が集められているが、その病態は十分には解

明されておらず、その定義についてコンセンサスが得られたものはない^{4-6,10,15,18)}。慢性肺塞栓といえども、本研究の剖検例で示されたように新鮮血栓が混在しており、血栓溶解療法に反応し予後を改善できる病態もある¹⁹⁾。すなわちその早期発見、早期治療は重要な課題である。しかし、病歴上は塞栓症としてのエピソードに欠けており、また症状発現から診断までかなりの年月が過ぎてしまっているのが現状である。より早期に発見するための診断手順、診断基準が確立されることが望まれる。

結 語

当院における肺塞栓症連続36例のうち1/3は、発症誘因が不明確であった。誘因が不明確な肺塞栓は、以下の特徴を有する。

1. 発病の時期、症状があいまいで、診断が遅れる傾向にある。
2. 肺動脈、深部静脈血栓ともに血栓溶解薬の反応が不十分で難治化している。
3. 深部静脈血栓が塞栓源として重要である。

要 約

肺塞栓には、塞栓源の誘因が不明確である例が少なからず存在すると考えられている。また、慢性肺塞栓症の実態も不明である。本研究では誘因が不明確な肺塞栓症の臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。

過去10年間に当院で経験した肺塞栓症連続36例(平均年齢61歳、女性75%)中、塞栓源が生じた誘因が明確な例は24例(67%)であった。誘因が不明確であった肺塞栓症は以下の臨床的特徴を有した。1) 院外発症でかつ潜在性であった。塞栓症として妥当な急激なエピソードを有さず、労作性呼吸困難を主訴として発症した。4例(33%)が症状発現後2年以上経過してから肺塞栓と診断されていた。鬱病として治療されていた例が3例あった。2) 血栓溶解療法の反応性が不十分で、平均肺動脈圧は診断時平均 41 ± 11 mmHg、治療後平均 24 ± 8 mmHgであった。3例は治療後も30 mmHg以上であった。3) 血栓溶解薬使用後平均10日後に静脈造影を施行し、9例中4例で深部静脈血栓を認めた。一方、明確群では1例にのみ血栓を認めた。4) 慢性期治療として全例に warfarin が投与され、3例で在宅酸素療法、2例で下大動脈フィルターが併用された。

当院での肺塞栓症の1/3は、塞栓源が生じた誘因が不明確であった。この病態では、診断時には血栓溶解療法への反応性が、肺高血圧、深部静脈血栓ともに不良であることが稀でない。早期発見のためには、呼吸困難を主訴とする症例には、常に肺塞栓症を念頭に置くことが重要である。

文 献

- 1) 中野 赳, 藤岡博文, 大北典史, 伊東早苗, 小西得司, 竹沢英郎: 急性肺塞栓症 79 例の臨床的検討: 広汎型および亜広汎型の対比. 日内会誌 1984; **73**: 1444-1450
- 2) 三重野龍彦, 北村 諭: 肺血栓・塞栓症: 最近の動き: わが国の実態. 呼吸と循環 1989; **37**: 923-927
- 3) 中島伸之: 深部静脈血栓症. 呼吸と循環 1989; **37**: 957-960
- 4) 由谷親夫, 今北正美, 植田初江, 中村陽一, 羽尾裕之, 関野孝史, 飯田一樹: 肺高血圧を伴う肺血栓塞栓症の病理組織学的研究. *Ther Res* 1995; **16**: 1324-1333
- 5) 国枝武義, 吉岡公夫, 中西宣文, 岡野嘉明, 川口 章, 由谷親夫: 肺血栓塞栓症の難治化の要因. 呼吸と循環 1993; **41**: 21-28
- 6) 大久保俊平, 内藤雅裕, 吉岡公夫, 中西宣文, 大林良和, 国枝武義, 中島伸之: 反復性肺血栓塞栓症. 心臓 1987; **19**: 175-184
- 7) Giuntini C, Ricco GD, Marini C, Melillo E, Palla A: Pulmonary embolism: *Epidemiology. Chest* 1995; **107S**: 3-9
- 8) 長谷川浩一, 沢山俊民, 河原洋介, 田村敬二, 鼠尾祥三, 中村 節, 三谷一裕, 末綱竜士, 佐藤 徹: 急性肺塞栓症の早期診断: とくに心電図所見について. 心臓 1993; **25**: 914-918
- 9) Harris EN: Annotation antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 1990; **74**: 1-9
- 10) 田中英樹, 藤岡博文, 矢津卓宏, 山田典一, 中村真湖, 平岡直人, 井阪直樹, 中野 赳: 肺塞栓症の肺血流シンチグラムによる再発に関する検討. *Ther Res* 1996; **17**: 1560-1562
- 11) Kasper W, Geibel A, Tiede N, Just H: Patent foramen ovale in patients with haemodynamically significant pulmonary embolism. *Lancet* 1992; **340**: 561-564
- 12) Rosove MH, Brewer PM: Anti-phospholipid thrombosis: Clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992; **117**: 303-308
- 13) Consensus conference: Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. *JAMA* 1986; **256**: 744-749
- 14) Sasahara AA, McIntyre KN, Cella G, Palla A, Sharma GVRK: Pulmonary thromboembolic disease. *in* *Vascular Medicine* (ed by Loscalzo J). Little, Brown & Co., Boston, 1992; pp 1049-1074
- 15) 岡田 修, 田辺信宏, 加藤邦彦, 安田順一, 佐藤圭一, 斉藤正佳, 林 淳弘, 森 典子, 栗山喬之: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症自験 35 例の治療経験. *Ther Res* 1995; **16**: 1319-1321
- 16) Moser KM, Fedullo PF, Finkbeiner WE, Golden J: Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi? *Circulation* 1995; **91**: 741-745
- 17) Carson JL, Kelly MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevesky HI, Schwartz JS, Thompson BT, Popovich J, Hobbins TE, Spera MA, Alavi A, Terrin M: The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; **326**: 1240-1245
- 18) Moser KM, Auger WR, Fedullo PF: Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; **81**: 1735-1743
- 19) Goldhaber SZ: Tissue plasminogen activator in acute pulmonary embolism. *Chest* 1989; **95** (Suppl): 282-289