

## 病理診断アトラス (6)

## 循環器系2：血管—動脈硬化，動脈瘤，マルファン症候群

東京女子医科大学医学部第一病理学

\*東京女子医科大学医学部神経内科学

サワダ タツオ トオイ ソノ コバヤシ マキオ  
澤田 達男・遠井 素乃\*・小林 槇雄

(受理 平成18年5月15日)

## Atlas of Diagnostic Pathology (6)

## Cardiovascular System 2: Blood Vessel—Arteriosclerosis, Aneurysm, Marfan's Syndrome

Tatsuo SAWADA, Sono TOI\* and Makio KOBAYASHI

Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

\*Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

Arteriosclerosis is a general term for atherosclerosis, Monckeberg arteriosclerosis and arteriolosclerosis, all of which involve sclerosis of blood vessels. Atherosclerosis is a progressive disease characterized by the formation of atheromas and fibrous plaques in the intima. Plaques, which may be stable or unstable, are complicated by ulceration, hemorrhage and calcification. Unstable plaques are more cellular and tend to hemorrhage. The pathogenesis of atherosclerosis is still uncertain, but reaction to injury formulation theory is widely accepted. Monckeberg arteriosclerosis is characterized by medial calcification, which does not obstruct arterial flow. Arteriolosclerosis is characterized by hyaline thickening or proliferative change in small arteries, which are usually associated with hypertension and diabetes mellitus. Aneurysms are abnormal dilatations of blood vessels, and are of several types. Berry aneurysms are small saccular lesions most often seen in the circle of Willis, but are unrelated to atherosclerosis. A dissecting aneurysm is a longitudinal intraluminal tear, usually in the walls of the ascending aorta. Cystic medial necrosis is a major cause of dissection, which is associated with Marfan syndrome. Connective tissue defects are typical of Marfan's syndrome. Vasculitis is classified by vessel size. Necrotizing arthritis is usually mediated by immune mechanisms, particularly immune complex depositions.

**Key words:** arteriosclerosis, atherosclerosis, aneurysm, Marfan's syndrome, vasculitis

## はじめに

動脈硬化は血管の硬化を特徴とする粥状硬化, Monckeberg型硬化, および細動脈硬化の総称である。粥状硬化は進行性の病変で内膜の粥腫またはプラークの形成が特徴的である。プラークの合併症として潰瘍, 出血, 石灰化が重要である。プラークは細胞に富み, 炎症, 出血を伴いやすい不安定化プラークとより線維に富む安定化プラークに大別され, 不安定化プラークは急性冠動脈症候群の原因として従来の血管内腔の狭小化による血流の減少により虚血病変が惹起されるとする考え方に新たな視点の変更

を迫り, プラークの脆弱性が問題視されている。粥状硬化の原因, 発生メカニズムはいまだ結論を得ていないが, Rossによって提唱された傷害反応説が一般に受け入れられている<sup>1)</sup>。粥状硬化はすでに小児若年者から発生し, 生活習慣病予防の点から重大な問題となっている。糖尿病で好発するMonckeberg型硬化は中膜の石灰化が特徴的で, 血管の弾性に影響を与えるが内腔の狭窄, 閉塞は認めない。小動脈硬化は小動脈の硝子化, 増殖性変化を伴う病変で, 高血圧性脳内出血の大きな原因であった。動脈瘤は原因, 形状から分類されているが, 嚢状動脈瘤は動



図1 動脈硬化の分類 ((文献2)より Stary 分類を改変)

脈硬化とは関係が薄く、脳底動脈のウィリス動脈輪に好発し、クモ膜下出血の原因となる。動脈解離は上行大動脈に裂孔が形成される。中膜の嚢胞状壊死が原因とされ、collagenの先天性異常であるマルファン症候群で好発する。原発性血管炎は、侵襲を受ける血管の種類により分類されるが、大動脈と第1分枝を侵す巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎)、高安動脈炎、中動脈の血管炎である結節性多発動脈炎、川崎病、細動脈、毛細血管、細静脈の血管炎である Wegener 肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群が代表的疾患である。

### 1. 動脈硬化症 (arteriosclerosis)

動脈硬化症は主に以下の3種類の血管病変の総称で、血管の固縮化、硬化 (rigidity, clerosis) に加えて、血管壁の肥厚を特徴とする。

#### 1) 粥状硬化症

WHOの定義によれば、主として動脈の内膜に局限性に起こる変化で、脂質、酸性ムコ多糖類、血液に由来する物質、線維性結合組織の増殖と石灰沈着などの種々の組み合わせによる病変で中膜の変化を伴う。冠状動脈の近位部、経動脈の大型分岐、ウィリス動脈輪、下肢の大型動脈、腎動脈および腸間膜動脈に好発する。

粥腫はコレステロール、脂質を貪食した大喰細胞(泡沫細胞)、カルシウムおよび壊死物質からなる central core で構成され、core は fibrous cap で被われている。粥腫は潰瘍形成、粥腫内出血、石灰化を

合併したり、内腔の閉塞や血栓の形成が認められる<sup>2)</sup>(図1)。

最も重要な合併症は虚血性心疾患、脳血管疾患、虚血性腸疾患、跛行、壊疽の原因となる末梢血管閉塞症がある。また動脈壁の脆弱化は動脈瘤 (aneurysm) 形成の原因となりうる。

動脈硬化の発生病理には種々の仮説があるが、現在では Ross らによって提唱された傷害反応説が一般に受け入れられている<sup>2)</sup>。最初に内皮細胞への外傷また、機能不全が起こり、低比重リポ蛋白 (low density lipoprotein, LDL) が内膜へ浸み込み、内膜で酸化などの変性を受ける。変性した LDL により内皮細胞は活性化され、intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), selectin などの接着因子を発現することで、単球、Tリンパ球の接着内皮への浸潤の trigger となる。また内皮細胞はさらに monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) を誘導し、単球の走行、マクロファージへの形質変換を促す。この時点で angiotensin 系の関与が指摘されている。変性 LDL はさらに酸化変性を受け、特異的なスカベンジャー受容体によりマクロファージに貪食され、マクロファージは泡沫細胞化し、集簇する。この機序で初期病変の脂肪斑 (fatty dot), 脂肪線条 (fatty streak) が形成される。マクロファージの一部は apoptosis に陥り、過酸化 LDL は細胞外に放出さ

れ、内皮細胞の機能不全を誘発する。さらに炎症細胞の浸潤、平滑筋の増殖および内膜への進入と myofibroblast への変化が起こり、collagen などの基質の産生と活性化により matrix metalloproteinase (MMP) が放出される。また脂質の蓄積により変化した内腔には血小板の付着と凝集が起こり、platelet-derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF) などの細胞増殖因子が放出され、さらに炎症反応の増強、平滑筋の増殖と内膜への進入、myofibroblast への変化が増強され、collagen, elastin, proteoglycan などの細胞外基質蛋白の産生を伴う。

さらに、現在では骨髄由来細胞が動員され通常の angiogenesis と異なる vasculogenesis の発現また平滑筋に分化して動脈硬化巣で増殖することが知られている<sup>3)</sup>。

プラークに肺炎クラミジアの感染が証明され、感染が原因であるとする考え方や腫瘍とする考え方も存在する。

粥状硬化は進行性病変であり、小児から存在することが知られ、小児若年者の粥状硬化症は種々の生活習慣病予防の点から大きな問題である (図 2, 図 3)。

さらに、上述の動脈硬化発症のメカニズムは弾性動脈、筋性動脈などの血管の大きさ、また各臓器はそれぞれ血管構築が異なり、また動脈圧が異なることから、発症メカニズムまた形態に差異が存在することを忘れてはならず、たとえば動脈圧の低い冠動脈と重力に抗して走行する頸動脈を同一に扱うことは厳に慎まなくてはならない。

#### (1) 脂肪斑と脂肪線条 (fatty dot and streaks)

境界が明瞭かつ黄色で、平坦からやや隆起した病変である。小児においても 10 歳代で、大動脈弓部、腹部、胸部大動脈に認められる。思春期になると冠動脈近位部にも認められる。

#### (2) 脂肪斑 (fibrous plaque)

粥状硬化症、粥腫斑、線維脂肪斑とも呼ばれる。内膜の隆起性の病変で、白色で種々の大きさで存在する。

エストロゲンは粥状硬化の進行を阻害するため、一般には粥状硬化症は男性に多いとされるが、閉経後は女性でも急速に進行する<sup>4)</sup>。このため、現在では粥状硬化症が男性に多いとはいえない現状にある。

高コレステロール血症 (hypercholesterolemia) と粥状硬化症の進行には密接な関係がある。コレステ

ロールは一般に悪玉、善玉コレステロールに分類されるが、コレステロール自体には種類はなくその担体であるリポ蛋白の差に基づく。肝臓から組織に運搬する LDL と組織から肝臓に運搬する high density lipoprotein (HDL) で、LDL-コレステロールは過剰な場合粥状硬化を促進するため、悪玉コレステロールと呼ばれているにすぎない。

#### (3) プラークとその脆弱性

高度なプラークの進展は伴わないが、プラークの破綻に伴う急激な血栓形成が心筋梗塞例の多くに認められることを報告し、急性冠動脈症候群 (acute coronary syndrome, ACS)<sup>5)6)</sup> という概念が提唱され、従来のプラークの進展による血管内腔の狭小化による血流の減少により虚血病変が惹起されるとする考え方に新たな視点の変更を迫り、プラークの脆弱性が問題視された。酸化 LDL はプラークを覆う血管平滑筋細胞の apoptosis を促進させ、脆弱化、不安定化に関与していることが報告されている<sup>7)</sup>。先述の所見から、現在プラークは、細胞成分、線維成分、脂質成分の量などから組織学的に hypercellular lesion, fibrous plaque, lipid-rich plaque などに分類される<sup>8)</sup>。Fibrous plaque は細胞成分に乏しく、膠原線維が主で脂質コアは少ない。一方 lipid-rich plaque は脂質コアが大きく被包する線維性キャップは菲薄化している。プラーク内の炎症がプラークの不安定化に大きな影響を与えていることが知られ、特に shoulder 部の変化は重要である (図 4)。

#### 2) Monckeberg 型動脈硬化症 (中膜石灰化硬化症)

中型の筋性動脈の中膜 (media) が輪状に石灰化するのが特徴で、内膜に病変は及ばないため閉塞性変化は来さない。好発部位は大腿動脈、脛骨、橈骨、尺骨動脈などであり、男女の差はなく、50 歳以上に多い。長期間の血管収縮に関連しているとされ、また糖尿病患者にもよく認められる (図 5)。

#### 3) 細動脈硬化

小動脈壁、細動脈壁の硝子様肥厚あるいは増殖性変化が認められる。高血圧、糖尿病に合併する。

##### (1) 硝子様細動脈硬化症

細動脈の硝子様肥厚を特徴とし、高血圧患者に好発する。糖尿病患者にも微小血管障害の 1 つとして認められる。形態的には硝子物質の沈着により壁肥厚を示し、動脈の層構造は不明瞭化し、内腔の狭窄を伴う。

発生機序としては、高血圧による持続するストレ

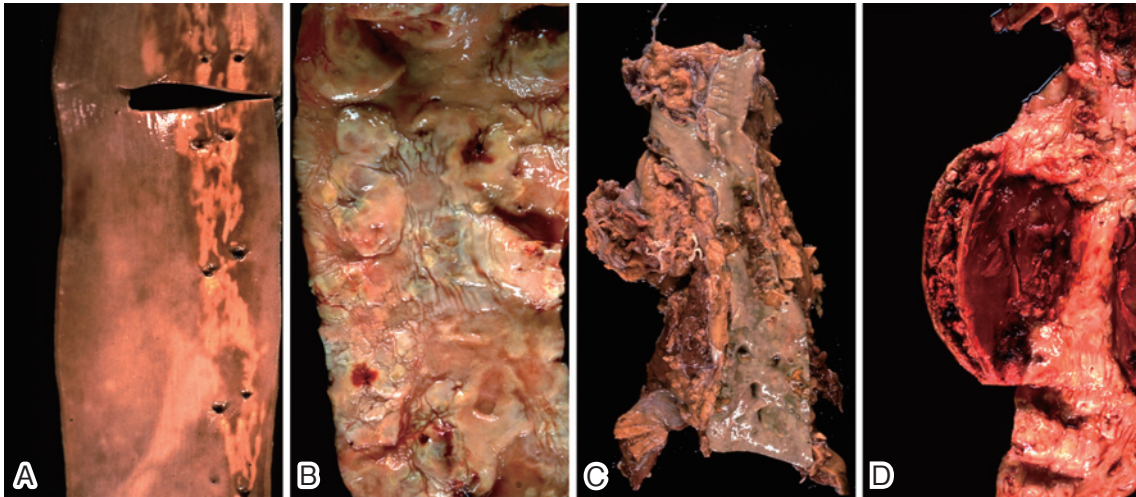


図2 大動脈における動脈硬化の進展

A: 脂肪線条 (fatty streak), B: 粥腫 (atherom) 形成, C: 石灰化を伴う進行した粥状硬化, D: 動脈瘤.

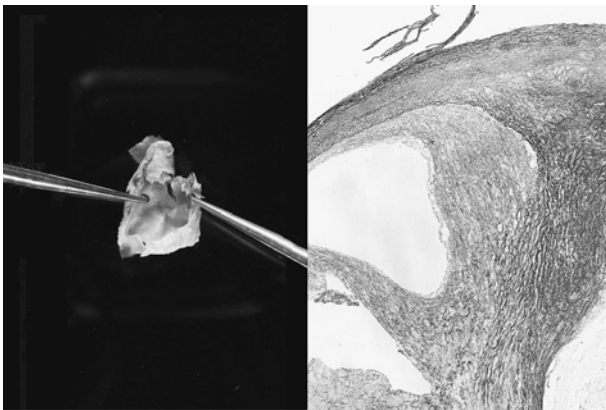


図3 頸動脈の肥厚した内膜

左: 肉眼像, 右: 線維性に肥厚した内膜 (HE×4).

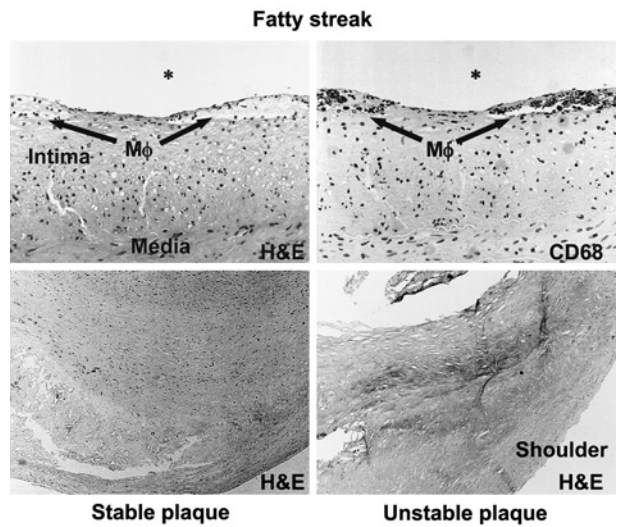


図4 脂肪線条とプラーク

わずかに肥厚した内膜内にマクロファージ (Mφ) の浸潤を認め (左上), CD68に陽性を示す (右上). 安定化したプラーク (左下) では不安定化プラーク (右下) に比べ線維性で細胞成分が少ない.

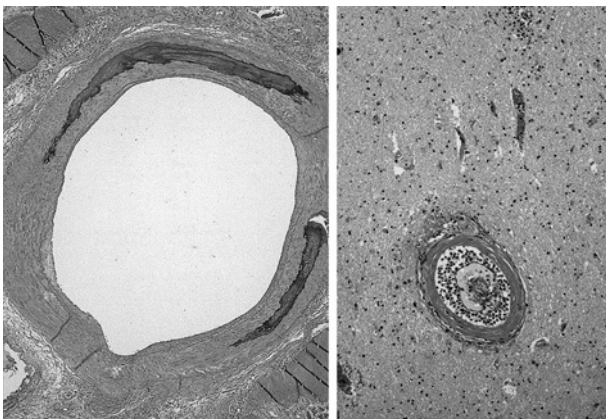


図5 左: Moenckeberg 型動脈硬化 (HE×4), 右: 小動脈硬化 (HE×20).

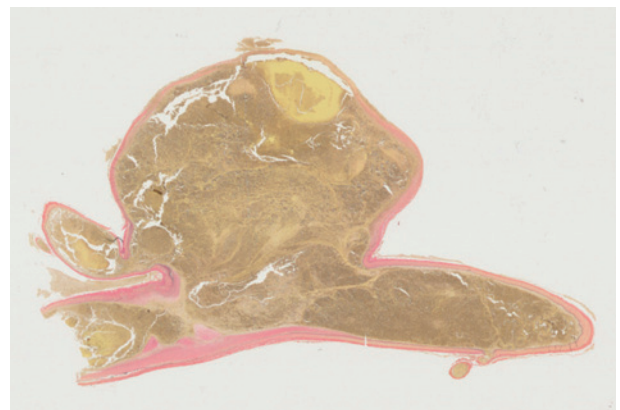


図6 嚢状動脈瘤のルーベ像

スや糖尿病による内皮細胞傷害による血漿成分の浸み込みにより細胞外マトリックスの増加が原因と考えられている。臓器の虚血を惹起する（図5）。

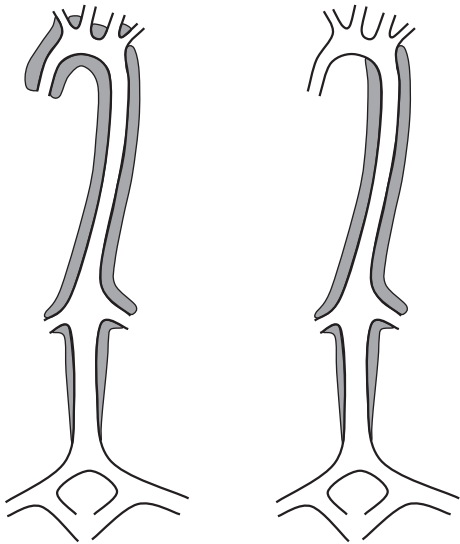


図7 大動脈解離のStanford分類  
左：A型解離。解離が上行大動脈に及んでいる。  
右：B型解離。解離が上行大動脈に及んでいない。

本邦では高血圧性脳内出血の原因として細動脈硬化からの小動脈瘤の形成が従来多かったが、生活環境の変化から純粋な小動脈瘤の破綻による高血圧性脳内出血は減少し、粥状硬化を基礎とする出血性脳梗塞の頻度が増加している。

## (2) 過形成性細動脈硬化症

同心円状、層状のいわゆるタマネギ様肥厚を示す。平滑筋の増殖が主で、基底膜も肥厚する。重症の高血圧、特に悪性高血圧で発症し、フィブリノイド壊死を伴う場合がある。

## 2. 動脈瘤 (aneurysm)

### 1) 動脈硬化性動脈瘤 (arteriosclerotic aneurysm)

粥状硬化症が高度になると、壁構造は破壊され瘤（血管の限局性の拡張）を形成する。真性瘤、仮性瘤および解離性瘤に大きく分類される。嚢状（saccular）動脈瘤は脳動脈の場合小さく球状を呈し、莓状動脈瘤（berry aneurysm）と呼ばれ、主に脳動脈主にウイリス動脈輪に発生し、クモ膜下出血の原因となる。大動脈瘤では直径10cm以上の大きな瘤が形成される場合がある。これらは、血栓が存在している（図2）。

紡錘状（fusiform）動脈瘤は持続性にゆっくり進行

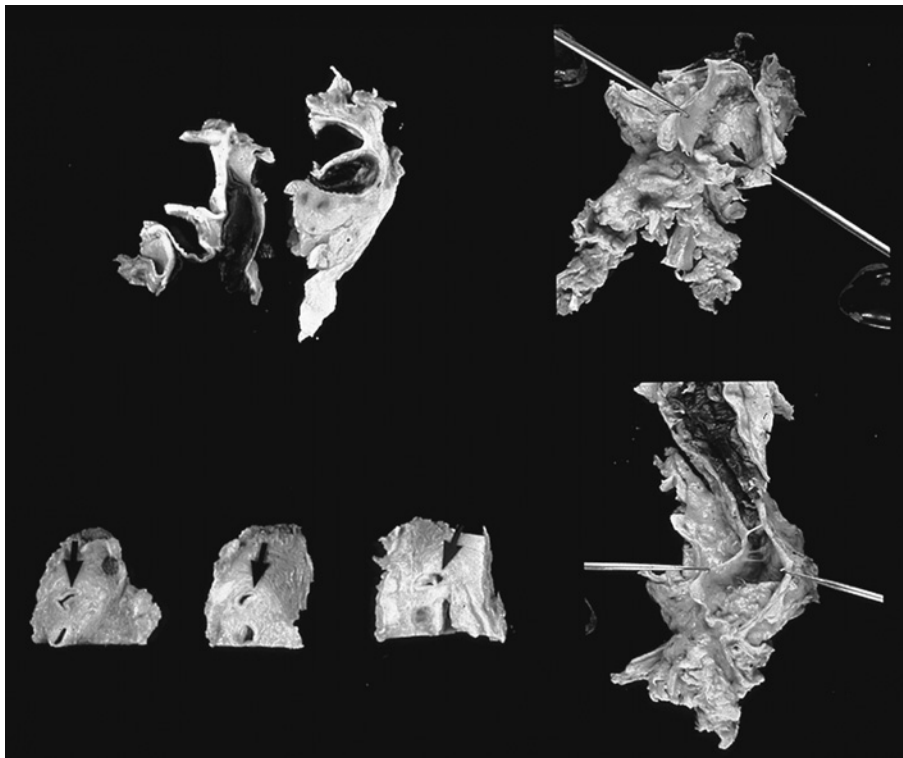


図8 大動脈解離  
左上：偽腔の形成が認められる，右上：裂孔部，左下：偽腔の断面，右下：解離の終糸部。

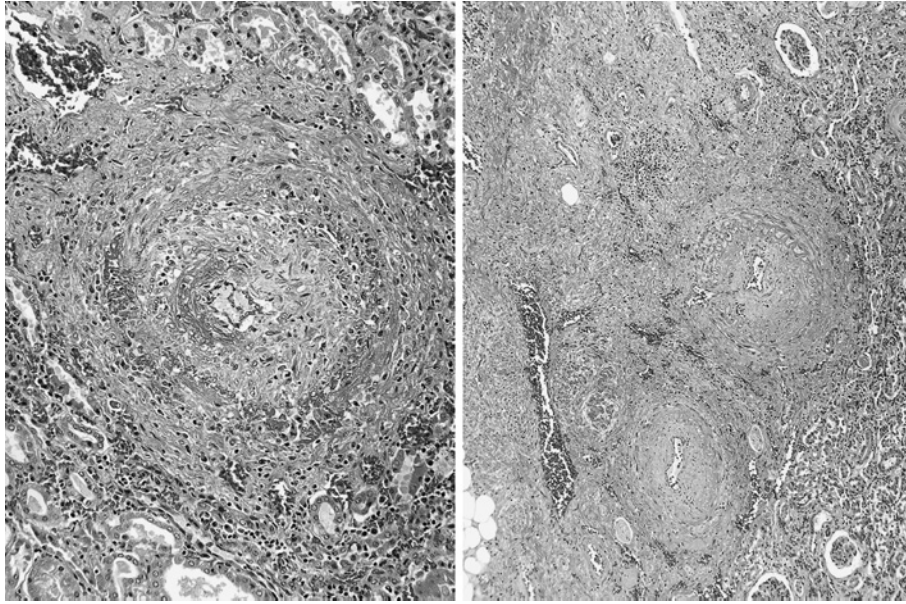


図9 結節性動脈周囲炎における活動性の壊死性血管炎(左, HE×20)と治癒像(右, HE×10)

性に拡張する。上行大動脈や大動脈弓を主に侵す(図6)。

#### 2) 仮性動脈瘤 (pseudoaneurysm)

大動脈壁の破綻によって血腫が形成され、大動脈壁と交通を有するものをいう。まれな疾患である。

#### 3) 解離性大動脈瘤 (dissecting aneurysm)

大動脈中膜に解離が起こる疾患であり、外膜側の解離壁の破綻による大出血や偽腔の形成による内腔の狭窄や閉塞が起こり、二次的に各臓器の虚血を惹起する。一般に解離性大動脈瘤と呼ばれるが、この名称は正確でなく、大動脈解離(aortic dissection)と呼ばれるべき疾患である。主に上行大動脈に発生し、大動脈弓部から下行大動脈、腹部大動脈に及ぶ。病型分類ではStanford分類が用いられ、この分類では内膜裂孔が上行大動脈に及ぶか否かが予後を左右する観点から解離が上行大動脈に存在するA型、存在しないB型の2型に分類される(図7)。また本邦ではDeBakey分類もよく用いられ、解離の範囲が上行大動脈から胸部、腹部大動脈に及ぶI型、上行大動脈に局限するII型、内膜裂孔が下行胸部大動脈に留まり、解離が横隔膜レベルに留まればIIIa型、それ以上に及ぶのをIIIb型としている。

内膜入口部裂孔(entry)はtype Aではほとんど上行大動脈弁上から10cm以内に認められる。解離の終わる部分、つまり偽腔が真腔へ戻る部分をreentryと呼ばれるが、その部位の確定には詳細な観察が必要である。また明らかなreentryが認めら

れない場合があり、この場合は血栓で閉鎖されている。高血圧の合併が症例の90%以上に認められ、従来原因として重視されてきた大動脈平滑筋層の嚢胞性中膜壊死(cystic medial necrosis)は多いものの、解離全体から見ると重要な要因の1つであるが、決して特異的とはいえない。粥状硬化症による中膜、内膜の脆弱性の関与が重視されている(図8)。

#### 3. マルファン症候群 (Marfan's syndrome)

常染色体優性遺伝を示す。Microfibrilと呼ばれる結合組織の細線維系を構成する結合組織蛋白の構成成分の1つであるfibrillin-1をコードする第15番染色体長腕に位置する遺伝子*FBN-1*が原因遺伝子として特定されている。Microfibril fiberは胎生期にはelastin沈着の足場となり、その後弾性線維の構成成分となる。

臨床的には長身で、下半身が上半身より長い。痩せ型体系を示し、上下肢、手指が細長く、手指はくも状指(arachndactyly)と呼ばれる。骨格系では漏斗胸、関節の過進展、脱臼を示す。心血管系では大動脈中膜の脆弱性のため解離性大動脈瘤を高頻度に発生また大動脈輪の拡大は動脈弁閉鎖不全、また僧帽弁では僧帽弁逸脱症候群を発症する。眼球では結合組織の異常による水晶体脱臼がしばしば認められる。

#### 1) 血管炎 (angitis)

原発性血管炎を惹起する疾患は、1994年にChapel Hill consensus conferenceを基に、侵襲を受

ける血管のサイズにより分類される。

①大血管の血管炎(大動脈と第1分枝):巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎),高安動脈炎。

②中血管の血管炎:結節性多発動脈炎,川崎病。

③細動脈,毛細血管,静脈の血管炎:Wegener肉芽腫症,顕微鏡的多発血管炎,Churg-Strauss症候群,Schonlein-Henoch紫斑病,特発性クリオグロブリン血症。

大血管の血管炎のうち巨細胞性動脈炎は加齢に伴う変性弾性線維が抗原性を獲得し,巨細胞を含む肉芽腫を形成することにより血管内腔が狭窄する病態と考えられる。高安動脈炎は大動脈や肺動脈の外膜や中膜成分に対する自己免疫性疾患と考えられる。これらの大血管の血管炎や結節性多発動脈炎などの中血管の血管炎は内膜や外膜に対する炎症とされている。

顕微鏡的多発血管炎は,結節性多発動脈炎のうち,細血管領域に病変が認められる症例が分離された疾患で,内皮細胞障害を主体とする疾患でANCAに関連する報告が多い。

ANCAは主に好中球の細胞質内に局在を示すcytoplasmic-ANCA(c-ANCA)と核周囲に主に局在するperinuclear-ANCA(p-ANCA)に分類される抗好中球細胞質抗体である。

Churg-Strauss症候群では70%以上にc-ANCAの代表的抗体であるPR3-ANCAが検出され,Wegener肉芽腫症で認められるMPO-ANCAはp-ANCAの代表的抗体である。ANCAは好中球の活性酸素放出や炎症性サイトカインの産生を高める(図9)。

## おわりに

動脈硬化症は粥状硬化, Monckeberg型硬化および小動脈硬化の総称であり,さらに,循環障害,代謝障害,進行性病変といった従来の病理学的なcategoryの枠に入りきれない特殊な病変である。血管性病変を理解しうるにはその血管の存在する臓器,形状で同一の病変であってもその表現形態が大きく異なることを留意する必要がある,血管が存在する臓器に関しても深い理解が必要である。

## 文 献

- 1) **Ross R:** Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med* **340**: 115-126, 1999
- 2) **Stary HC, Chandler AB, Dinsmore R et al:** A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **15**: 1512-1531, 1995
- 3) **Sata M, Saiura A, Kunisato A et al:** Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participates in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med* **8**: 403-409, 2002
- 4) **ESHRE Capri Workshop Group:** Hormones and cardiovascular health in women. *Hum Reprod Update* **12** (5): 483-497, 2006
- 5) **Fuster V, Badimon L, Badimon JJ et al:** The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* **320**: 242-250, 1989
- 6) **Fuster V, Badimon L, Badimon JJ et al:** The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* **320**: 310-318, 1989
- 7) **Chiosso GM, Steinberg D:** The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: An overview. *Free Radic Biol Med* **28**: 1815-1826, 2000
- 8) **Naruko T, Ueda M, van der Wal AC et al:** C type natriuretic peptide in human coronary atherosclerotic lesions. *Circulation* **94**: 3103-3108, 1996