

第27回公開「シンポジウム」

動脈硬化症の病理

和田 龍一

日本医科大学統御機構診断病理学

Pathology of Arteriosclerosis

Ryuichi Wada

Department of Integrated Diagnostic Pathology, Nippon Medical School

(日本医科大学医学会雑誌 2017; 13: 190-193)

Key words: Atherosclerosis, Mönckeberg medial sclerosis, Arteriosclerosis, Fibromuscular intimal hyperplasia, Endothelial injury

1. はじめに

動脈硬化症は、動脈が硬くなる病態で、動脈壁の肥厚と弾力性の低下を特徴とする病変である¹。歴史的には動脈硬化症は変性疾患ととらえられてきた。しかしながら、細胞の遊走や増殖、そして細胞外基質の産生、リモデリングなどを伴う複雑な病変で、単なる変性疾患ではない。発生する動脈の部位や構造、そして原因により病態や病理組織像は大きく異なる。

今回は、血管壁の傷害に対する反応について概説した後、動脈硬化症の定義と分類、そしてその病理組織像について述べていきたい。

2. 血管壁の傷害に対する反応

血管壁は組織学的に3層からなる。内腔側から血管内皮細胞とその下のわずかな結合織からなる内膜、平滑筋細胞と弾性線維からなる中膜、その外側の疎な結合織からなる外膜に分けられる。大動脈のような弾性動脈では中膜に弾性線維が多く、筋性動脈の中膜では平滑筋が主体となる。内膜と中膜の間には弾性線維からなる内弾性板が存在する。血管を構成する主たる細

胞成分は、血管内皮細胞と平滑筋細胞であり、動脈硬化症の発症において重要な役割を果たしている。

血管壁、特に血管内皮細胞には、血行動態、酸化ストレス、感染、高血糖、高脂血症、サイトカインや後期糖化生成物などの種々の傷害が加わる。傷害を受けた内皮細胞は活性化され、機能異常と形質の変化を引き起こし、接着分子を発現し、さらに、サイトカインや増殖因子を放出する。傷害を受けた部位には、血流中の平滑筋細胞の循環前駆細胞、さらに中膜の平滑筋細胞が遊走する。内膜に遊走した平滑筋細胞は収縮能に乏しく、増殖するとともに細胞外基質を産生する。このため内膜は次第に肥厚していく。内膜肥厚は血管障害における基本的な反応と考えられている。

3. 動脈硬化症の定義と分類

動脈硬化症は文字通り、動脈の壁が硬くなる疾患で、形態学的には動脈壁の肥厚、そして弾力性の低下をきたした状態と定義される¹。病理学的に動脈硬化症は、粥状硬化症 (atherosclerosis)、Mönckeberg 型中膜硬化症 (Mönckeberg medial sclerosis)、細動脈硬化症 (arteriosclerosis)、線維筋性内膜過形成 (fibromuscular intimal hyperplasia) に分類される (表1)¹²。

Correspondence to Ryuichi Wada, MD, PhD, Department of Diagnostic Pathology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: w-ryuichi@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

表1 動脈硬化症の分類

粥状硬化症 Atherosclerosis
Mönckeberg 型中膜硬化症 Mönckeberg medial sclerosis
細動脈硬化症 Arteriosclerosis
線維筋性内膜過形成 Fibromuscular intimal hyperplasia

4. 動脈硬化症の組織像

4-1. 粥状硬化症

粥状硬化症は、大動脈などの弾性動脈や中型の筋性動脈に発生する疾患で、プラークといわれる内膜の隆起性病変を特徴とする。形態学的には、脂肪線条、線維斑、粥腫、複合病変の4つに分類される³。脂肪線条は10歳代の大動脈でも見られる病変で、わずかな隆起性の黄色調の線状の病変である。粥状硬化性プラークは脂質と細胞外基質の沈着を中心とした病変で(図1A)、内腔側は平滑筋細胞と膠原線維からなる線維被膜に覆われる(図1B)。プラークには新生血管とともに、マクロファージや好中球などの炎症細胞の浸潤も見られる(図1B, 矢印)。脂質成分が少なく、線維成分が多い粥状硬化性プラークは線維斑といわれる。

粥状硬化性プラークは、血行動態ストレスなどによる内皮細胞の傷害に始まり、マクロファージと平滑筋細胞の遊走に加え、脂質の沈着と細胞外マトリックスの増生により次第に増大する。プラークの表面にびらんや潰瘍が生じると、血栓が形成され、さらに器質化と石灰化をきたす。これを繰り返して、複合病変(図1C)へと進展すると考えられている⁴。

粥状硬化性プラークには、線維被膜の厚い安定プラークと、線維被膜の薄い脆弱プラークがある。安定プラークは平滑筋細胞や膠原線維に富み脂質成分は少なく、脆弱プラークは脂質が多く、平滑筋細胞や膠原線維が少ない。また、マクロファージやリンパ球、好中球などの炎症細胞は、安定プラークで少なく、脆弱プラークでは多いとされる。炎症細胞は膠原線維を分解する matrix metalloproteinase を放出することから、線維被膜を菲薄化させる一因と考えられている。このような炎症に加え、酸化ストレス、酸化LDLの存在、プラーク内の出血もプラークの不安定化因子と考えられている^{5,6}。

脆弱プラークは、破裂、潰瘍の形成、血栓形成、プラーク内出血をきたす。大動脈のプラークが破裂すると、脂質成分の断片は動脈血にのり末梢の臓器の血管に塞栓を形成する。一方、中型の筋性動脈におけるプ

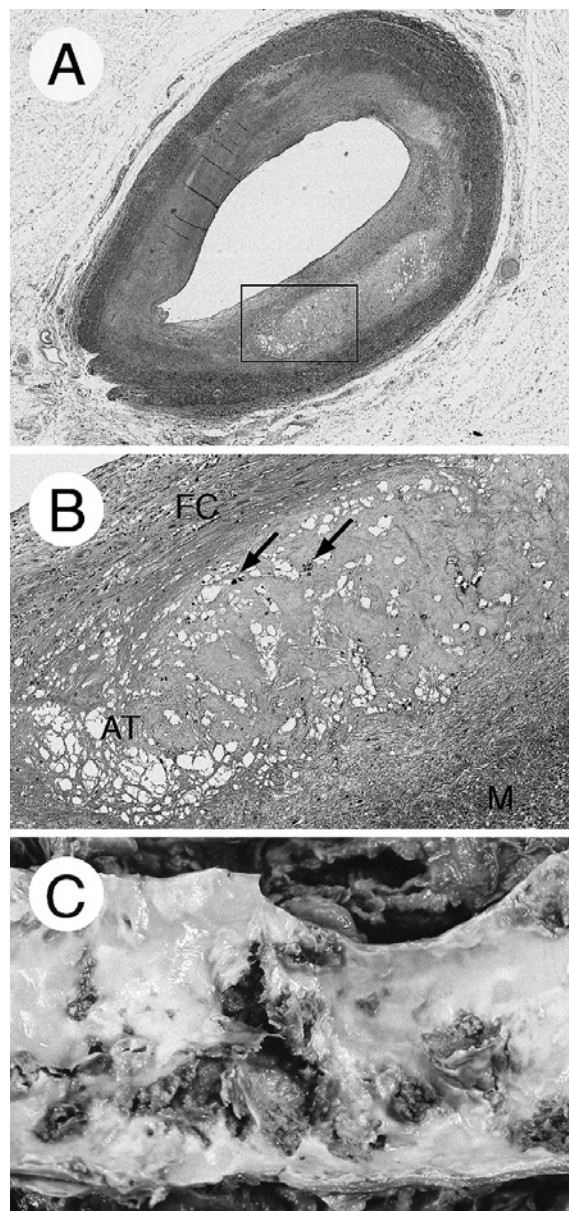


図1 粥状硬化症の病理組織像。A：中型の筋性動脈の粥状硬化症の病理組織像。内腔の狭窄は軽度である。B：粥腫の病理組織像。Aに示された動脈壁の拡大像である。脂質の沈着した粥腫(AT)は、線維被膜(FC)に覆われている。粥腫の外側は中膜(M)である。C：大動脈の複合病変の肉眼像。表面は潰瘍となり血栓の付着も見られる。

ラークの破裂は、直接に血管の狭窄をきたすのみならず、プラーク表面の潰瘍に形成された血栓が内腔を閉塞することもある。冠動脈におけるこのような病態は、急性の心筋虚血や心筋梗塞、いわゆる急性冠症候群をきたすと考えられている。

4-2. Mönckeberg 型中膜硬化症

Mönckeberg 型中膜硬化症は、筋性動脈の中膜が石

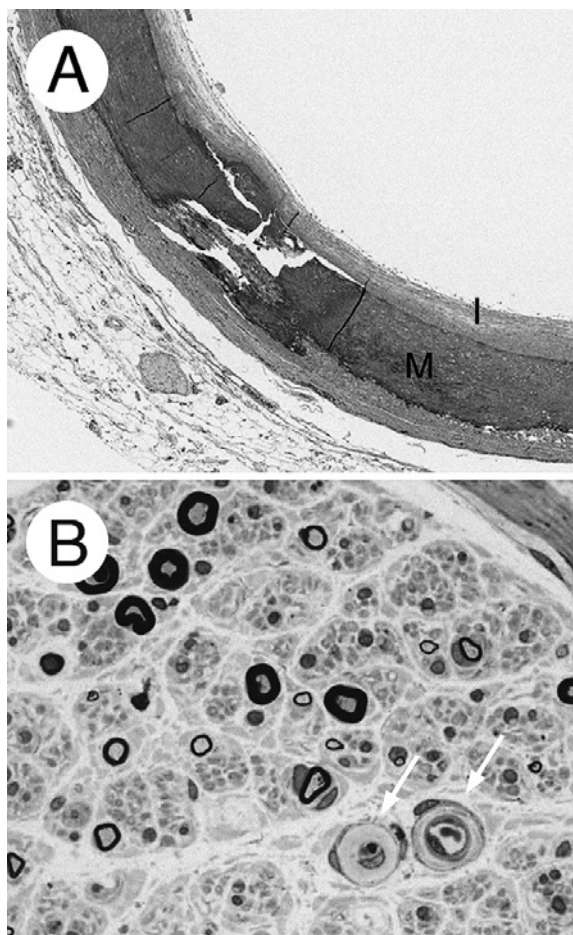


図2 Mönckeberg型中膜硬化症と細動脈硬化症の病理組織像。A：Mönckeberg型中膜硬化症の病理組織像。中膜(M)に帯状の石灰化を認める。内膜(I)の若干の肥厚を認める。B：糖尿病患者の末梢神経における細小血管障害。神経鞘内血管の壁の肥厚を認める(矢印)。有髄神経線維の脱落が著明である。

灰化をきたす病変である(図2A)。少なからず内膜の肥厚を伴うものの、内腔が狭窄することはない。このため、臨床的に問題となることは少ないと考えられている。

4.3. 細動脈硬化症

細動脈硬化症は、細動脈や小動脈に発生する動脈硬化症で、形態学的には過形成型と硝子化型がある。過形成型は高血圧症に伴って発生することが多く、平滑筋が増生して動脈壁が肥厚する。増生した平滑筋が壊死をきたして壊死性細動脈炎をきたすこともある。硝子化型は血管壁が肥厚し硝子化する病態で、代表的な疾患として糖尿病があげられる(図2B)。糖尿病の細小血管障害においても高血糖や酸化ストレス、サイトカイン、そして後期糖化生成物による内皮細胞障害が

深く関与している⁷。このような細小血管障害は、網膜症、腎症、神経障害といった糖尿病合併症の発症に重要な役割を果たしている。網膜では微細動脈瘤の形成と破裂により眼底出血をきたし、末梢神経では有髄神経が脱落して感覚鈍麻などの症状をきたす。腎糸球体では、びまん性病変、結節性病変、fibrin capやcapsular dropなどの浸出性病変を形成し、さらに輸出入動脈の硝子化もきたす。次第に腎機能が低下して最終的には腎不全状態となる。現在、透析導入患者の約40%が糖尿病患者である。

4.4. 線維筋性内膜過形成

線維筋性内膜過形成は、移植された臓器の動脈や、経皮的血管形成術やステントの留置後の動脈、さらに移植した静脈グラフトに見られる血管の硬化性病変である。血行動態の変化や血管内皮細胞の傷害による内膜肥厚とともに、血管壁のリモデリングも関与しており、血管壁が肥厚し、しばしば狭窄をきたす⁸。

5. おわりに

動脈硬化症の病理組織学的変化は非常に多彩で複雑であり、原因、発生する血管、さらに血管内における病変部位、病変を構成する細胞や物質、そして時間軸として病変の自然経過などを考慮する必要がある。今後、病態がさらに明らかになるとともに、動脈硬化症の分類も整理されていくものと考えられる。

謝辞：本シンポジウムでの発表にあたり、貴重な症例の組織像を快く提供頂いた富山大学大学院医学薬学研究部法医学講座 西田尚樹先生に深く御礼申し上げます。

文 献

1. Fishbein GA, Fishbein MC: Arteriosclerosis-Rethinking the current classification. Arch Pathol Lab Med 2009; 133: 1309-1316.
2. Mitchell RN: Blood vessels. In Basic pathology (Kumar V, Abbas AK, Aster JC, eds), 10th ed. 2017; pp 361-398, Elsevier, Philadelphia.
3. Study group on the classification of atherosclerotic lesions: In Classification of atherosclerotic lesions-Report of a study group. World Health Organization Technical Report Series 143. 1958; World Health Organization, Geneva.
4. Pepine CJ: The effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial dysfunction: Potential role in myocardial ischemia. Am J Cardiol 1998; 82: 23S-27S.
5. 稲葉真由美, 上田真喜子: 動脈硬化(粥状硬化症, Mönckeberg型中膜石灰化硬化症, 細動脈硬化症)一組織学的特徴とその発症病理. 医学のあゆみ 2013;

- 245: 1077-1083.
6. Koenig W, Khuseyinova N: Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 15-26.
 7. Wada R, Yagihashi S: Role of advanced glycation endproducts and their receptors in development of diabetic neuropathy. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043: 598-604.
 8. Goel SA, Guo LW, Liu B, Kent KC: Mechanisms of post-intervention arterial remodeling. *Cardiovasc Res* 2012; 96: 363-371.

(受付 : 2017 年 6 月 13 日)

(受理 : 2017 年 6 月 17 日)
