

大動脈解離の病理

中島 豊

要 旨：大動脈解離の発生には古くより 胞状中膜壊死が関連すると考えられていたが、最近の研究によりこの病変のみでは本症の発生の全てを説明することができないことが分かってきた。大動脈の構成成分として最も重要なものはエラスチンであるが、この構築の異常も解離の発生に大きな役割を果たす可能性がある。近年の画像解析の進歩によりintramural hematomaをはじめ、大動脈解離に関連したさまざまな病態が見出されるようになった。これらの疾患の病理病態を究明することはそれ自身の発生病理のみでなく、大動脈解離の発生病理の解明につながることを期待される。(J. Jpn. Coll. Angiol., 2003; 43: 725-731)

Key words: Aortic dissection, Elastin, Pathogenesis

はじめに

大動脈解離は以前は致死的な疾患であったが、画像診断技術や手術手技の進歩に伴い予後が著しく改善した。しかし、その原因や病態にはいまだ不明な点が多い。また一方では、CTやMRIの発達に伴ってpenetrating atherosclerotic ulcer (PAU)やintramural hematoma (IMH)などの、大動脈解離の類縁疾患ともいべき病態が見出されるようになって新たな問題を引き起こしている。

頻 度

大動脈解離の発症頻度は、最近のものでは2000年にハンガリーから発表されたpopulation based studyがあるが、10万人あたり年間2.9例とされている¹⁾。わが国の最近の報告は三重県からのものがあり、10万人あたり年間3.7例と同様の数字が示されている²⁾。一方、死亡率からいえば、アメリカ合衆国の統計では1968年では人口10万人あたり2.24人であったものが1981年では1.32人と減少傾向を示している³⁾。これには先に述べたように、診断技術と治療技術の進歩が大きく関与しているものと思われる。

わが国の場合、剖検例から見ると1993～1996年度で1262例の大動脈解離の剖検症例があった。これは総剖検数11.7万例の1.1%である。地域別に見れば、西南部

に比し東北部にその割合が多かったが、これは血圧との関連を示しているのかもしれない。男女比は3:2である。この剖検例の年齢はFig. 1に示すように、男性では60～70歳代にピークがみられるが、女性では70歳代でピークを示し、80歳代では男性よりも多かった。1975～1985年度にも同様の検討を行っているが⁴⁾、それと比較すると、男女とも発生頻度はやや年齢の高い方にそのピークがあるように思われる。このことは、これから高齢化社会をむかえる日本において、大動脈解離がますます重要な問題となることを示している。

定 義

2001年に日本循環器学会より報告された「大動脈解離診療ガイドライン」によれば、解離とは「動脈壁が中膜のレベルで二層に剥離し、動脈走行に沿って或る長さを持ち二腔になった状態」である²⁾。この中にはclassicalな大動脈解離と血栓閉塞型解離が主に含まれる。Classicalな大動脈解離(偽腔開存型解離)とはDeBakeyの分類に代表されるように、内膜裂孔(intimal tear)の存在と広範囲にわたる中膜の解離によって特徴づけられる病態である。一方、血栓閉塞型大動脈解離とは大動脈壁に解離を認めるものの真腔と偽腔との間に交通を認めないものであり、診断は急性期の画像診断によってなされる⁵⁾。この場合、内膜裂孔の存在の有無は画像診断という点から不問にされており、真に内膜裂孔が存在

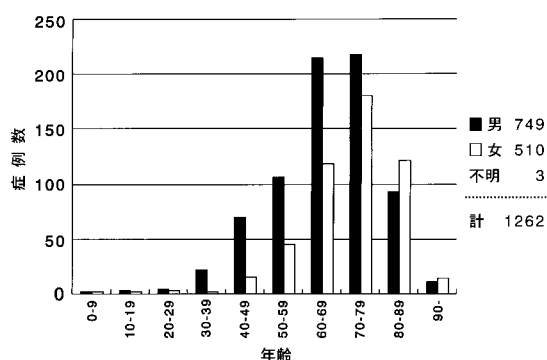


Figure 1 Age and sex incidence of aortic dissection in Japan. The 1262 cases were autopsied and registered in the “Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan” from 1993 to 1996.

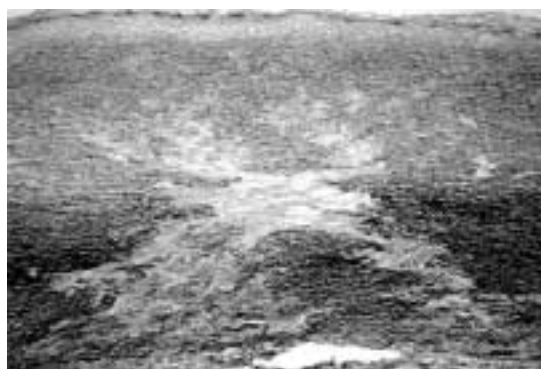


Figure 2 Cystic medial necrosis found in the case of aortic dissection. There is a focal loss of elastic fibers in the aortic media, accompanied with a decreased number of smooth muscle cells and an increase of acid mucopolysaccharide. Elastica van Gieson stain.

しないもの、画像で確認できないほど小さいもの、そして一旦内膜裂孔ができたものの後に閉鎖したものなどが含まれる可能性があると考えられる。このように、現在大動脈解離は画像診断に基づいた臨床的な立場から定義されており、臨床における治療の決定や予後の推測などに大きく寄与している。また、血栓閉塞型解離は欧米でいわれる intramural hematoma (IMH) との深い関連を持っているが、このIMHについては後述したい。

胞状中膜壊死

大動脈解離の発生のメカニズムに関しては不明な点が多い。ただ、中膜の脆弱性が前提として存在するということが衆目の一致するところである。どの教科書にも載っている Erdheim の 胞状中膜壊死 (cystic medial necrosis, CMN) は、中膜において局所的に弾性線維の消失、平滑筋細胞の減少、ならびに酸性ムコ多糖類の増加が生じるものである (Fig. 2)。この変化によって中膜が種々の力に対し脆弱になり、内膜裂孔の発生から中膜の解離へと進展する可能性があることは想像に難くない⁶⁾。しかし、この 胞状中膜壊死の出現頻度は思ったほどには高くない。Wilson & Hutchins は 204 例の大動脈解離の剖検例中 20 例 (9.8%)⁷⁾ に、Larson & Edwards は 154 例の剖検例中 27 例 (17.5%)⁸⁾ にのみ本病変が認められたとしている。著者らも大動脈解離の剖検例 111 例を組織学的に検討したが、Marfan 症候群では 81.8% と高率に 胞状中膜壊死が見られたが、それ以

外の症例では 18% にしか見られず、またその程度も Marfan 症候群で見られるものに比して軽いものであった⁴⁾。これらのことを考えると、Marfan 症候群以外の症例では、胞状中膜壊死のみで発生の機序の全てを説明するのは困難であるように思われる。

正常の大動脈中膜の構造

しかし、これら Marfan 症候群以外の大動脈解離の症例を観察しても、組織学的には大きな変化を見出すことはできない。よく観察すれば、大動脈解離症例の大動脈 (Fig. 3 右) は正常の大動脈 (Fig. 3 左) に比し全体的に黒の線維構造が少ない、つまり弾性線維の密度がやや疎になっているということはいえるが、印象で物語ることはしかできない。このような場合、正常の状態に立ち返ってその構造がどのようになっているかを観察し、そしてその構造がどのように大動脈壁の構築を保つのに役立っているかを理解することから始めるのが良いと思われる。

正常の中膜は、同心円状に配列する弾性板と弾性板の間に平滑筋細胞、膠原線維、マトリックスが挟まれた構造を一つの lamellar unit とし、その unit が数十層重なっている状態になっている^{9,10)}。単純化すればバウムクーヘンのような形になっており、その同心円状の黒い筋が、大動脈でいえば同心円上に配列する弾性板にあたる。しかし、バウムクーヘンと異なり、大動脈中膜は一つの層と次の層との間で容易に分かれることはない。実験的には大動脈中膜の内部に生理的食塩水を

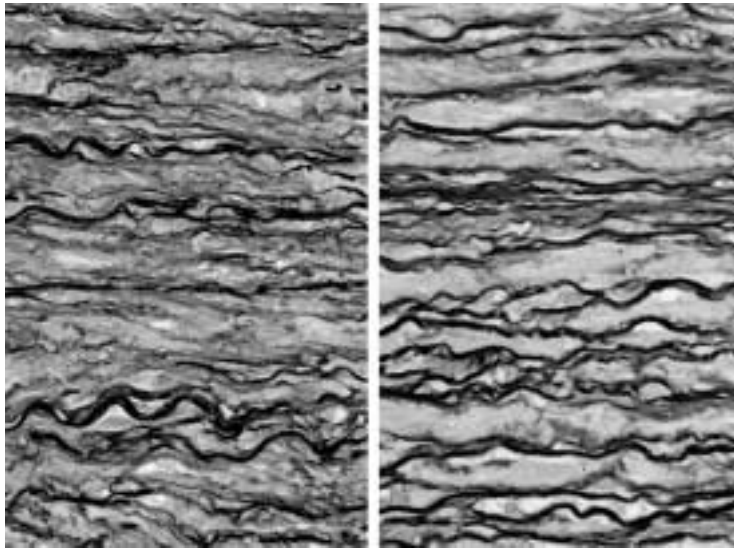


Figure 3 Histological findings of the outer media of the aorta in cases of normal (left) and aortic dissection (right). Elastica van Gieson stain.

注入し層を分離しようとした場合、実に600mmHgもの圧を必要としたことが報告されている¹¹⁾。

この中膜の強靭さは、その構成成分が互いに結合しているという点に由来していると考えられる。まず、弾性線維全体の構造を走査電顕で観てみると、Fig. 4左のように同心円状に配列する弾性板 (Fig. では横に走っている) は、その間に介在する弾性線維 (Fig. では上下に走っている) によって結合され、全体としては骨組み様の構築をとっている¹²⁾。また、この弾性線維の骨組み様構造の中に入っている平滑筋細胞はlamellar unit内に介在する弾性線維と密に接着結合している^{13, 14)}。また、平滑筋細胞には基底膜があり、これも構造の安定性に寄与していると考えられている。一方、膠原線維は弾性線維とも平滑筋細胞とも結合しておらず、おそらく過伸展を抑制するものとしての働きがあるであろう。以上のような弾性板どうしの、そして介在弾性線維と平滑筋細胞の結合はヒトのみでなくラットにもまったく同様に認められ¹⁵⁾ (Fig. 5)、種々の力に対して大動脈の構造を保持するために必要な普遍的構築になっているものと思われる。

大動脈解離の発生病理 - 文献的考察 -

先に述べたように、大動脈に解離が発生するためには中膜の脆弱性が前提として存在すると考えられる。中膜は弾性線維、膠原線維、glycosaminoglycanを含む細胞

外マトリックス、そして平滑筋細胞よりなるが、このそれぞれに注目した研究がなされている。膠原線維に関してはその組成が大動脈の部位によって違うこと¹⁶⁾、また細胞外マトリックスに関してはdemratan sulphate, hyaluronateが解離部に増加していること¹⁷⁾などが解離の発生に関連している可能性が指摘されている。また、Ishiiらは大動脈解離の症例を電顕的ならびに免疫組織化学的に検討し、螺旋状に肥大した膠原線維が観察されること、平滑筋細胞の基底膜の菲薄化や消失が認められること、またMMP-2、-9そしてTIMP-1、-2が平滑筋細胞に著明に発現していることを報告し、細胞外線維成分の総合的な変化が解離の発生に重要な意義を持っていることを示唆した¹⁸⁾。

弾性線維の構築の変化

このように文献的には大動脈壁の構成成分の一つ一つについての研究がなされているが、正常構造の項で述べたように、大動脈中膜の構造の安定性には弾性線維が最も重要な働きをしているように思われる。そこで著者らは大動脈中膜の弾性線維の構築を走査電顕で観察し、弾性線維の構築の変化が解離の発生と進展に重要な意義を持っている可能性を示唆した^{12, 19)}。ヒトの大動脈解離症例における中膜の弾性線維構築 (Fig. 4右) は、同心円上に配列する (Fig. では横に走る) 弾性板には正常例 (Fig. 4左) と比較して大きな変化はないものの、その間に介在

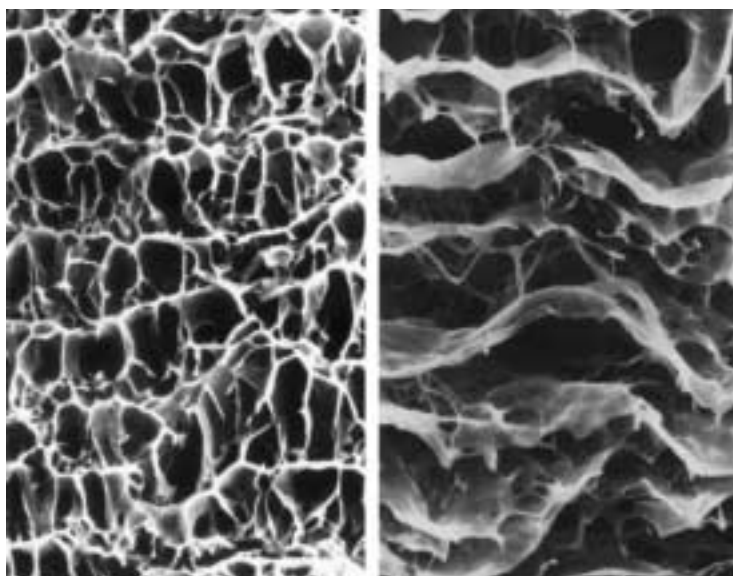


Figure 4 Scanning electron microscopy of the aortic media in cases of normal (left) and aortic dissection (right). The aorta was treated with hot formic acid and the remaining elastin was observed with scanning electron microscope.

する弾性線維は著明に減少している¹²⁾。また、全く同一の所見は β -aminopropionitrileで実験的に誘発したラットの大動脈解離においても観察される¹⁹⁾。これらのことから、このような弾性線維の構築の変化が大動脈解離の発生に極めて重要な意味を持っているということが強く示唆される。

この形態学変化から力学的変化を類推すると、介在弾性線維が少なくなることによって弾性板どうしの結合や弾性線維や平滑筋細胞の結合が弱くなり、lamellar unit内部の結合全体が減弱する可能性を指摘することができる。この構築は極端に言えば重ねたトランプ、つまり上下の結合が無い層状の構造になぞえられることができるが、このような構造はFig. 6左のように裂く力やFig. 6右のようにずらす力に対して抵抗力が弱い。まず、裂く力に弱いということは、大動脈解離でいえば解離を進展させる力に対し弱くなっているということができる。イヌの正常の大動脈に人工的に内膜裂孔を作製し中膜に解離を発生させるBlantonらのモデルがあるが²⁰⁾、このモデルは大動脈が正常な場合、つまりlamellar unit内の結合が正常でも中膜に解離が発生し得ることを示している。しかし、文献を見る限り、その解離の範囲は限局しているようである。一方、ヒトの解離の範囲はこれとは異なり広範囲にわたることが多い。これは先に示したように、中膜がある一つの層と

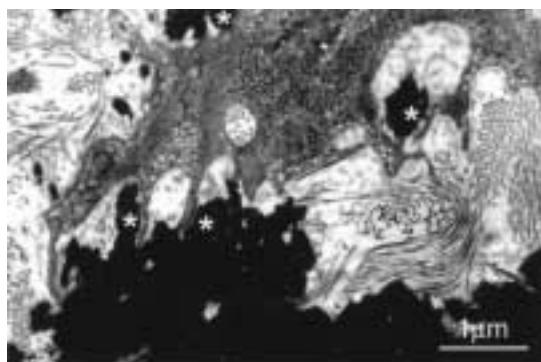


Figure 5 Interconnections between smooth muscle cells and elastin. Irregularly shaped elastin and processes of smooth muscle cells are connected each other in many sites (*). Rat aortic media. Tannic acid stain.

次の層の間で離解しやすい状態が事前に存在するため起こる結果である可能性が高い。大動脈解離症例の剖検時に、大動脈を少し触っただけで中膜の解離が進展することを良く経験する。例えば剖検前診断ではDeBakey II型であったものが、剖検している最中に人工的に解離が進み、剖検後にはI型様の形になったという話もよく聞かすが、これも中膜が層の間を裂く力に対して弱くなっていることを表しているもののように思われる。



Figure 6 Vulnerabilities of lamellar structures are simulated with cards. The vulnerabilities may explain possible mechanisms of initiation and progression of the dissection.

一方、ずらす力に対して抵抗力が減弱していることをどのように考えるべきかは難しい問題である。大動脈は動脈管索の部位で固定されているが、上行部から弓部にかけては比較的自由に心臓の拍動毎に動いている。Wheatらはこの大動脈の動きが解離の発生に重要な役割を果たしている可能性を示唆している⁶⁾。また、Anagnostopoulosは血流に関連して生じる中膜の層の中のゆがみが内膜裂孔の発生に大きな影響を及ぼす可能性を指摘している²¹⁾。先に述べたような中膜の構築異常があった場合には、このような血管の動きや血流の影響によって中膜内のゆがみやずれが生じやすくなり、内膜の亀裂が発生する可能性は否定できない。今後は生理学的な検討が必要であろう。

IMHとPAUについて

近年の画像診断の進歩により大動脈のさまざまな病態が見出されるようになってきたが、欧米でいわれているIMHはその一つである。これは文字通りにとれば「壁内血腫」であるが、この言葉が表すところは漠然としているためか二つの考え方があって、やや混乱しているようである²²⁾。その一つはPAUに伴って生じた壁内血腫であり、もう一つは先に述べたような内膜裂孔の無い大動脈解離である。

PAUは動脈硬化巣が潰瘍化し、時に中膜や外膜に穿孔するものであるが²³⁾、このPAUによって壁内に血腫を生じた状態をIMHという場合がある。Coadyによればこの種のIMHは高齢者の下行大動脈に限局性に発生し、腹部大動脈瘤を合併することが多く、予後がclassicalな大動脈解離よりも不良である²⁴⁾。GanahaらもPAUを伴ったIMHは進行性であるとしている²²⁾が、彼

らの例ではCoadyらがいう特徴を持ったものだけでなく、上行大動脈も冒された症例や、冒される範囲が広範であったものも含まれている。一方、Harrisらは18例のPAUの長期の経過観察期間中、状態の仮性動脈瘤になったものは認めたものの大動脈解離に進行したものはなかったとしている²⁵⁾。このように現在、PAUとそれに伴ったIMHとされるものの中にはさまざまな症例が含まれているようであり、大動脈解離と同様の病態を示すものもあれば、別の病態を示すものもあるのではないかと推察される。本病態の診断が画像のみでなされることが多いために、大動脈瘤のどのレベルで血腫ができているのか、つまり中膜内の血腫であるのか、外膜にまで到達しているのかを判断するのは難しいのではないと思われる。しかし、病理学的にはこの二つの病態は異なるものであり、その予後も異なる可能性があるため厳密に区別がなされるべきであろう。

一方、内膜裂孔の無い大動脈解離もIMHといわれるが、これはclassicalな大動脈解離に類似した病態を示す。Ganahaらの報告ではPAUを伴うものに比し発症年齢はやや若く、また上行大動脈を冒す例も多い²²⁾。さらに、予後はPAUを伴うものに比し良いようであるが、classicalな大動脈解離と同様に上行大動脈を冒すものは手術の対象とすべきという意見もある²⁶⁾。このIMHにおいて内膜裂孔が無いと判断されるのはあくまでも画像上であり、実際には有る場合もあれば無い場合もある可能性があることは先に述べた。しかし、臨床的にはこのような病態をひとまとめにして治療に当たすることは合理的なことであろうと考えられる。一方、病理学的観点から見れば、内膜裂孔が存在するの

かしないのかという問題は，発生病理を考える上で極めて重要である。つまり，以前より大動脈解離の発生に関しては内膜裂孔が先か中膜の解離が先かという問題があり，いまだ解決の目を見ていない。もし内膜裂孔が存在しない症例があれば，全てではないにしても幾つかの大動脈解離の症例においては中膜の解離が先に生じ，内膜裂孔が後で生じるという可能性を強く示唆するものといえる。しかし，内膜裂孔が真に存在しないということを証明するためには剖検による詳細な検討が必要であるため，その報告は多くはない。Vilacostaらは15例の非外傷性のIMHの症例を報告しているが，そのうち1例を剖検によって確認しているのみである²⁷⁾。

おわりに

大動脈解離の病理は，近年の画像診断の急速な進歩により新たな局面を迎えている。特にPAUとIMHに関してはその病理学的変化がほとんど検索されていない。今後，症例を積み重ねて詳細に検討していくことが必要であろうと考えられる。

文 献

- 1) Meszaros I, Morocz S, Szilavi J et al: Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest*, 2000, **117**: 1271-1278.
- 2) 増田義昭他：大動脈解離診療ガイドライン．*Japanese Circulation Journal*，2001，**65**(Suppl4)： 889-897．
- 3) Liliensfeld DE, Gunderson PD, Sprafka JM et al: Epidemiology of Aortic Aneurysms: I. Mortality in the United States, 1951-1981. *Arteriosclerosis*, 1987, **7**: 637-643.
- 4) Nakashima Y, Kurozumi T, Sueishi K et al: Dissecting Aneurysm: A Clinicopathologic and Histopathologic Study of 111 Autopsied Cases. *Human Pathology*, 1990, **21**: 291-296.
- 5) 松尾 汎：血栓閉塞型(偽腔閉塞型)大動脈解離の予後．*Cardiologist*，1998，**3**： 93-96．
- 6) Wheat MW, Palmer RF: Dissecting aneurysms of the aorta. *Current Problems in Surgery*, 1971, 1-43.
- 7) Wilson SK, Hutchins GM: Aortic dissecting aneurysms: causative factors in 204 subjects. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 1982, **106**: 175-180.
- 8) Larson EW, Edwards WD: Risk factors for aortic dissection: A necropsy study of 161 cases. *American Journal of Cardiology*, 1984, **53**: 849-855.
- 9) Wolinsky H, Glagov S: A lamellar unit of aortic medial structure and function in mammals. *Circulation Research*, 1967, **20**: 99-111.
- 10) Clark JM, Glagov S: Transmural organization of the arterial media. The lamellar unit revisited. *Arteriosclerosis*, 1985, **5**: 19-34.
- 11) Carson MW, Roach MR: The strength of the aortic media and its role in the propagation of aortic dissection. *Journal of Biomechanics*, 1990, **23**: 579-588.
- 12) Nakashima Y, Shiokawa Y, Sueishi K: Alterations of Elastic Architecture in Human Aortic Dissecting Aneurysm. *Laboratory Investigation*, 1990, **62**: 751-760.
- 13) Dingemans KP, Jansen N, Becker AE: Ultrastructure of the normal human aortic media. *Virchows Archiv. A, Pathological Anatomy & Histology*, 1981, **392**: 199-216.
- 14) Dingemans KP, Teeling P, Lagendijk JH et al: Extracellular matrix of the human aortic media: an ultrastructural histochemical and immunohistochemical study of the adult aortic media. *Anatomical Record*, 2000, **258**: 1-14.
- 15) Nakashima Y, Sueishi K: Alteration of Elastic Architecture in the Lathyrus Rat Aorta Implies the Pathogenesis of Aortic Dissecting Aneurysm. *American Journal of Pathology*, 1992, **140**: 959-969.
- 16) Whittle MA, Robins SP, Hasleton PS et al: Biochemical investigation of possible lesions in human aorta that predispose to dissecting aneurysms: pyridinoline crosslinks. *Cardiovascular Research*, 1987, **21**: 161-168.
- 17) Cattell MA, Hasleton PS, Anderson JC: Glycosaminoglycan content is increased in dissecting aneurysms of human thoracic aorta. *Clinica Chimica Acta*, 1994, **226**: 29-46.
- 18) Ishii T, Asuwa N: Collagen and Elastin Degradation by Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinase in Aortic Dissection. *Human Pathology*, 2000, **31**: 640-646.
- 19) Nakashima Y, Sueishi K: Alteration of Elastic Architecture in the Lathyrus Rat Aorta Implies the Pathogenesis of Aortic Dissecting Aneurysm. *American Journal of Pathology*, 1992, **140**: 959-969.
- 20) Blanton FS, Muller WH, Warren WD: Experimental production of dissecting aneurysms of the aorta. *Surgery*, 1959, **45**: 81-90.
- 21) Anagnostopoulos CE: Acute aortic dissection. University Park Press, 1975, 1-99.
- 22) Ganaha F, Miller DC, Sugimoto K et al: Prognosis of Aortic Intramural Hematoma With and Without Penetrating Atherosclerotic Ulcer. *Circulation*, 2002, **106**: 342-348.

- 23 Stanson AW, Kazmier FJ, Hollier LH et al: Penetrating atherosclerotic ulcers of the thoracic aorta: natural history and clinicopathologic correlations. *Annals of Vascular Surgery*, 1986, **1**: 15-23.
- 24 Coady MA, Rizzo JA, Elefteriades JA: Pathologic variants of thoracic aortic dissections. Penetrating atherosclerotic ulcers and intramural hematomas. *Cardiology Clinics*, 1999, **17**: 637-657.
- 25 Harris JA, Bis KG, Glover JL et al: Penetrating atherosclerotic ulcers of the aorta. *Journal of Vascular Surgery*, 1994, **19**: 90-99.
- 26 Nienaber CA, Sievers HH: Intramural hematoma in Acute Aortic Syndrome. More than One Variant of Dissection?. *Circulation*, 2002, **106**: 284-285.
- 27 Vilacosta I, San Roman JA, Ferreiros J et al: Natural history and serial morphology of aortic intramural hematoma: a novel variant of aortic dissection. *American Heart Journal*, 1997, **134**: 495-507.

Pathology of Aortic Dissection

Yutaka Nakashima

Pathophysiological and Experimental Pathology,
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Key words: Aortic dissection, Elastin, Pathogenesis

Cystic medial necrosis (CMN) has been regarded as a pathognomonic finding for aortic dissection. However, recent studies revealed that pathogenesis of the disease cannot be explained by CMN alone. One of the most important components of the aorta is elastin. The structural abnormalities of elastin is the probable cause for the dissection to start and develop. Recent progress of image analyses has enabled us to detect aortic lesions that are related to aortic dissection, such as intramural hematoma. Investigation into the pathophysiology of these lesions is expected to clarify the pathogenesis of the aortic dissection as well.

(J. Jpn. Coll. Angiol., 2003; **43**: 725-731)