

大動脈の弾性板と架橋弾性線維の病理組織学的検討 — 大動脈解離例における病因との関連について —

景山 則正¹ 呂 彩子^{1,2} 谷藤 隆信¹
熊谷 哲雄¹ 村井 達哉¹ 福永 龍繁¹

要 旨：大動脈解離35例と対照群100例の胸部大動脈の弾性板層の変化を光顕的に観察した。弾性板数は35層前後で両群差がなかった。解離群では65%に弾性板障害、94%に架橋弾性線維の減少がみられ解離との関連が推察された。病変の局在は解離群では外膜側、対照群では内膜側が主体であった。大動脈解離の機序として、中膜外側部の障害により動脈壁の歪みが生じ中膜解離が、その後には内膜亀裂が発生すると推察された。(J Jpn Coll Angiol, 2005, 45: 1003-1009)

Key words: aortic dissection, aortic media, elastic laminar unit, interconnecting elastic fibers

はじめに

大動脈は、弾性動脈のなかでも多くの弾性板層を持ち、その数は上行部、胸部、腹部、分岐部の各部位によって異なる¹⁾。ヒト成人の胸部大動脈では30～65層の弾性板層を有し¹⁻⁴⁾、加齢に伴い分断化や容積の減少を示すと報告されている^{5,6)}。

弾性板層は、一般の層状構造にみられるような1枚の板状になった弾性板(elastic laminar: EL)が年輪状に重なった存在ではなく、トタン板のように波形の構造をしたELが互いに融合し合って構成される。EL間には支持組織として架橋弾性線維(interconnecting elastic fiber: IEF)と平滑筋および膠原線維が密に連結して存在する。

なかでもIEFは血流方向に対し垂直に走行し、上下のELとつながり合いながらネットワーク構造を構成し、動脈壁の力学的な保持を行うとともに、波状であるELの伸展に対し反対の力を発生させ、動脈の圧変化に対応する重要な役割を果たしている¹⁾。

このような弾性板層におけるネットワーク構造の検討では多くが電子顕微鏡を用いたもので、水酸化ナトリウムや蟻酸等の前処置後での観察が広く行われて

いる^{4,6)}。結果として、加齢や大動脈解離例ではELの分断化やIEFの減少が報告されている⁴⁾。

今回われわれは、大動脈解離例について、その基礎的構造と病態との関連を検討するために、行政解剖例における大動脈解離例とその他の死因による死亡例で胸部大動脈の中膜弾性板層の構造変化につき検討した。この検討に際してわれわれが過去に報告した光顕的一般組織標本の作成法¹⁾を用いた。

対象および方法

東京都監察医務院における行政解剖のうち、致死性大動脈解離35例(男性20例：平均年齢 59.9 ± 12.5 歳、女性15例：平均年齢 71.3 ± 16.3 歳)、および対照群(直接死因が大血管病変でない症例)100例(男性72例：平均年齢 55.0 ± 12.0 歳、女性28例：平均年齢 60.4 ± 16.0 歳)を対象とした(Fig. 1)。

大動脈解離例はDeBakey's type I型19例、II型14例およびIII型2例であった。なお、マルファン症候群など明らかな血管変性疾患が先行した大動脈解離例は検討対象から除外した。

対象例の大動脈採取部位は、胸部大動脈のうち肋間動脈の第2～3分岐部位とし、解離後の二次性変化を極力避けるため、内・中・外膜全層が存在する部位を選

¹東京都監察医務院

²慶應義塾大学医学部法医学教室

2005年3月10日受付 2005年11月10日受理

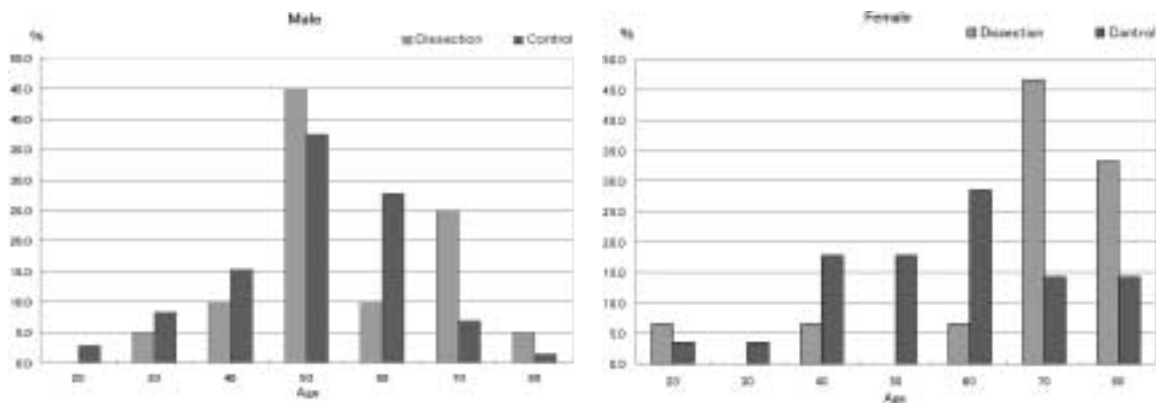


Figure 1 Age distribution of aortic dissection and control groups.

んだ。また、一般的加齢変化との比較のため、粥状硬化病変の比較的少ない部位を選んだ。

採取した胸部大動脈は10%ホルマリン固定後、血流に対し縦走断・横断・内腔面平面断の3方向の切片に切り出し、パラフィン包埋した。包埋されたブロックは縦走断、横断、内腔面平面断 (Fig. 2) と内・中・外膜が同一面上に確認できる部位にて4 μ mに薄切した。染色途中の剥離を防ぐためMASコート付スライドガラス (松浪硝子工業社) に貼り付け、hematoxylin and eosin, elastica van Gieson (EVG), phosphotungstic acid hematoxylin (PTAH) の各染色を行った。標本は、三次元的に観察するとともに、顕微鏡カメラで撮影しELとIEFを観察し、(1)大動脈全層における内膜層の割合 (Fig. 3) と内膜肥厚によるELの変化、(2)中膜におけるEL数、(3)ELの障害と局在、(4)IEFの減少と局在の4項目について検討した。

結 果

(1)大動脈全層における内膜層の割合と内膜肥厚によるELの変化

内膜層の割合は、対照群 $31.3 \pm 19.5\%$ 、解離群 $30.1 \pm 23.6\%$ であり、明らかな差は認められなかった。両群ともに高度の内膜肥厚部位ではELの平坦化やEL間の縮小が認められた (Fig. 4)。

(2)EL数の比較

EL数は、対照群 35.0 ± 5.1 層、解離群 33.4 ± 4.8 層であり、明らかな差は認められなかった (Fig. 5)。

(3)ELの障害と局在

ELの障害は、対照群の27%に認められ、その局在は内膜側22%、外膜側4%、内および外膜側で1%であった。解離群では85.7%に認められ、その局在は内膜側5.7%、外膜側65.7%、内および外膜側で14.3%であった (Fig. 6)。

(4)IEFの減少と局在

IEFの減少は、対照群の24%に認められ、その局在は内膜側18%、外膜側3%、内および外膜側で3%であった。解離群では94.3%に認められ、その局在は内膜側のみ0%、外膜側57.1%、内および外膜側で37.1%であった (Fig. 7)。

考 察

大動脈は心拍動により駆出された血液を全身に送る最大の伝導血管である。なかでも上行大動脈から胸部大動脈にかけては、心拍動による力を弾性力として蓄え伝達させる重要な役割を行っている。このように絶えず大きな負荷をもつ同部は大動脈解離の好発部位であり、その成因として動脈の構造的変化が注目されている^{2,4,7,8)}。

大動脈中膜では内膜側から1/3は血管腔からの浸透、残りの2/3はvasa vasorumからの栄養を受けている。しかし、ひとたび動脈硬化等により内膜肥厚が生じると、栄養の浸透障害によりこの比率は変化する。内膜肥厚が発生すると、大動脈壁ではコンプライアンスを一定に保とうとする力が働く⁵⁾。そのため大動脈にお

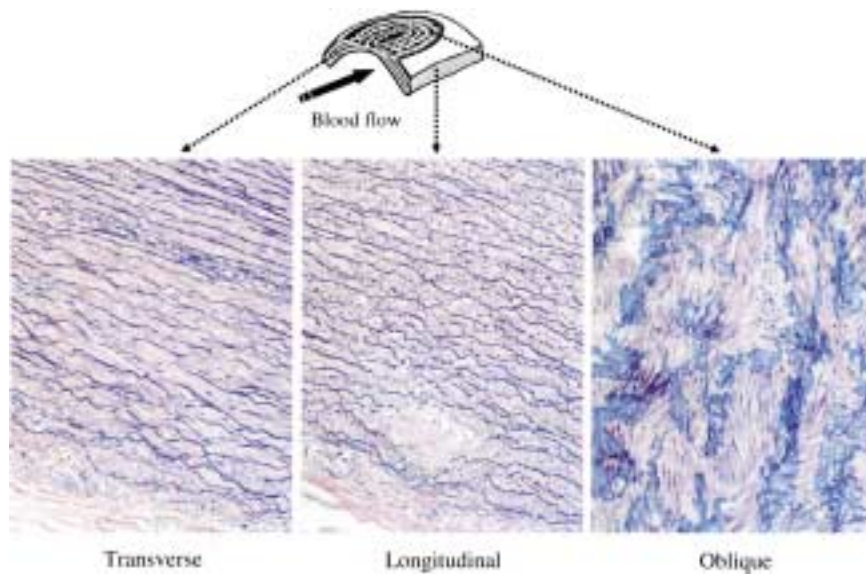


Figure 2 Microscopic views of elastic lamina from three directions (same magnification).

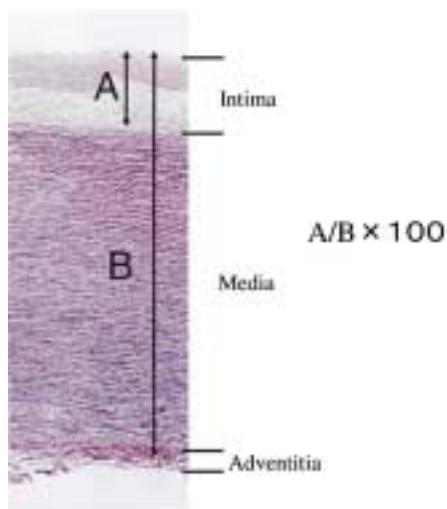


Figure 3 The ratio of intima in thoracic aorta.

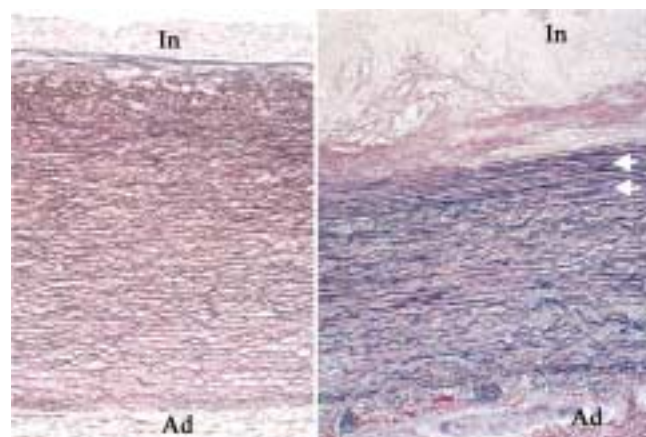
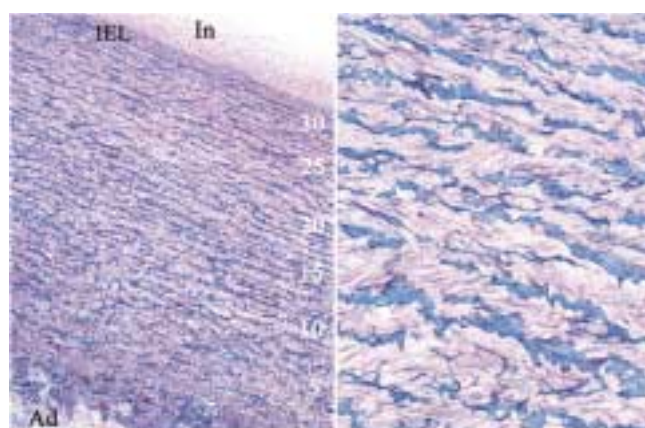


Figure 4 Elastic lamina with no specific change (A) and flattened elastic lamina (arrow) of tunica media according to intimal thickening (B) [Phosphotungstic Acid Hematoxylin, (PTAH) stain].
In: intima, Ad:adventitia

ける内膜肥厚は冠状動脈のように内腔へ突出する形態をとらずに、動脈壁を外側に拡げ、内腔を拡張させる。この拡張が中膜のELを引き伸ばし、波板状のELを平坦化するとともに、各ELをつないでいるIEFを引き伸ばす。この際、EL径が小さいほど伸展率が高いため、内膜側のELより伸展が発生し、IEFも伸展される。このため高血圧症例や局所的内膜肥厚 (focal intimal

thickening) 部位では中膜弾性板層の内膜側に平坦化がしばしば確認された。しかし外膜側のELでは波状構造を保つことが多く、EL間も縮小があまり認められなかった。

本研究において、内膜肥厚に伴うEL層の障害は中膜の内膜側に多く認められ、対照群と解離群との両群間に内膜肥厚の程度の差は認められなかった。動脈解離



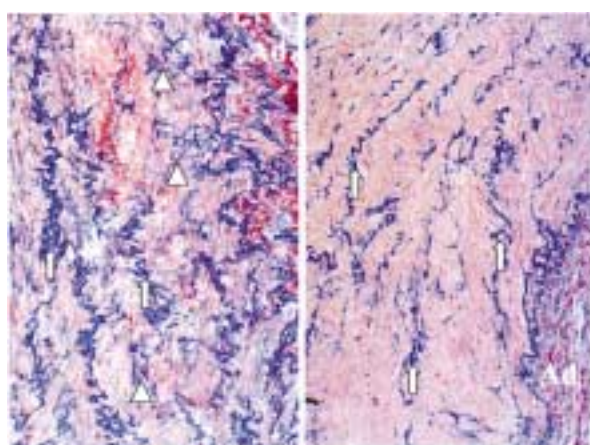
A | B

Figure 5 Measurement of the number of elastic lamina by tangential section. Low power view (A) and high power view (B), (PTAH stain). In: intima, IEL: internal elastic lamina, Ad: adventitia



Figure 6 Distributions of elastic laminal lesions in tunica media. A: Intima side. B: Intermediate. C: Adventitia side.

A | B | C



A | B

Figure 7 Decrease of interconnecting elastic fibers (B) and elastic lamina (arrow) with no specific change (A), (PTAH stain). Δ : interconnecting elastic fibers, Ad: adventitia

の多くは中膜の外膜側に発生し、同層に沿って広く進展することが知られている。すなわち、内膜肥厚は大動脈解離に直接関与しないと考えられる。

上行大動脈から胸部大動脈は腹部大動脈や末梢側の弾性動脈に比してEL層が発達している^{1,2)}。一般成人における胸部大動脈のEL数については種々の報告があり、Schlatmannらは35～56層、Wolinsky, Nakashimaは55～65層と報告している^{2,3,4)}。われわれの結果では対照群 35.0 ± 5.1 層、解離群 33.4 ± 4.8 層であり、EL数はいずれも過去の報告より少なかった。この相違としては染色法および観察法の違いがあげられる。

大動脈中膜はELが層状に配列し、EL間を結びつけるようにIEFがネットワークを形成している。弾性線維染色として一般的に使用されているEVG染色では、大動脈のELとIEFのみならず弾性線維の前駆物質や類似物質であるelaunin, oxytalan等の構成成分がほとんど染色されてしまうため^{9,10)}、ELとIEFの判別がつきにくい。一方、今回用いたPTAH染色は本来の弾性線維のみが明瞭に染色されるため、ELとIEFの識別が可能である¹⁾。

大動脈を血流方向と同側である長軸面からみた観察では、ELの間に点状に見えるIEFが確認される。一方、血流方向に対し垂直である軸状面で作成した標本では線状に走行するIEFが確認できた。この結果よりIEFは血流に対して垂直に走行することが確認された。これら縦・横方向の平面的観察に加え、われわれが報告した、血流面に近い斜めの観察¹⁾を行うと、大動脈の内膜側から外膜側までに及ぶEL間隔の広い標本が得られ、多くのfenestraeを持つELとIEFとのネットワーク構造を確認することが可能である。

前述したように、ELの走行は完全に分離した1枚の板状構造ではなく、互いにELが融合し合い構成している。また、各EL間はIEFが互いに連結し支持しているため、EL層とIEFの区別がつきにくい。このため、以前の報告は本検討結果の約2倍のEL層数と算定したのではないかと考えられる。

本結果では、解離群および対照群において、両群のEL数に明らかな差は認められなかった。このことは、大動脈解離の発生にはEL数そのものの減少が原因となるのではなく、ELネットワーク構造の脆弱化が関与すると考えられた。

ELの障害は、動脈壁の脆弱化を発生させる。Ishiiら

は急性大動脈解離21例を検索し全例にELの分断化や退行性変化を認めたと報告している⁸⁾。今回の検討結果においてもELの障害は、対照群27%、解離群85.7%に認められた。その障害のなかでも、内膜側におけるELの障害は対照群、解離群とも約20%であり有意差は認められなかった。これらの結果は解離の有無との関連より、むしろ内膜側より進行した動脈硬化性変化の結果であると考えられる。動脈硬化が高度に進行すると中膜の内膜側にまでfatty plaqueやマクロファージが進入しELを障害するが、対照群での動脈壁全層におよぶ障害は1例のみであり、外膜側のELはほとんどの症例で保たれていた。一方、外膜側の障害は解離群に65.7%と高率に存在し、大動脈解離への関与が大きく示唆された。

動脈圧は心拍動を受け内腔面より外側への力が働き拡張する。血管壁コンプライアンスが最大になると同時に、引き伸ばされたELは、元の状態に戻ろうとする力が発生する。こうした血管の拡張および収縮のメカニズムにおいて内膜側と外膜側の収縮力の誤差が、大動脈解離を発生させる原因となることが考えられる。

ELとともに血管壁コンプライアンスを調整する役割を果たす弾性動脈成分がIEFである^{1,11)}。IEFは血流方向に対し垂直に円周方向に走行し、上下のELとつながり合いながらネットワーク構造をとっている。またELの結合部にもIEFは存在し、血流方向への伸展にも関与している。動脈が拡張するとEL間のIEFは伸展され波状のELが平坦となる。内圧を受け伸展されたIEFは、逆方向の力が働き収縮するため、ELは再び元の波状の状態に復元される。このようにELの伸展や収縮に関与するIEFの減少や変性¹²⁾は、ELの障害とともに大動脈壁の脆弱化を発生させる。

本検討結果でもIEFの減少や変性は対照群では24%であるのに対し、解離群では94.3%と高率に認められた。さらにその局在について検討したところ、外膜側病変を伴っていたのは対照群では1/4のみであるのに対し、解離群では全例に外膜側病変を確認できた。IEFはELより微細な弾性線維構造をとるため早期の障害が予想される。本検討結果でもIEFの障害はELの障害よりも高率に存在しており、IEFの障害はEL変化よりも早期に出現するものと考えられた。

IEFはELをつなぎ合わせるとともに、ELの収縮を補助する重要な役割を持つ。外膜側でのIEFの減少は前述

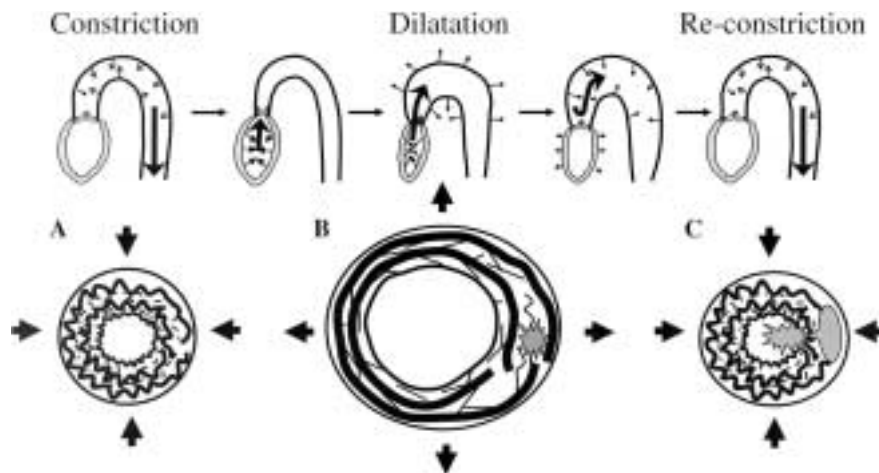


Figure 8 Our hypothesis on the mechanism of aortic dissection.
 A: Elastic lamina disorder precedes a decrease in interconnecting elastic fibers.
 B: Recurrent constriction and dilatation induce a rupture of tunica media.
 C: Finally, the lesion of tunica media leads to an intimal tear.

のように外膜側のEL障害と同様に、収縮時の血管壁の力学的歪みを発生させるものと考えられる。本検討結果で見られたような大動脈壁のIEFの減少やELの障害は、動脈解離に先行して発生しているものと考えられる。

本検討の結果から推察される大動脈解離の病因としては、まず先行性病変として大動脈中膜の外膜側に構造的変化が発生し、中膜の構造障害が進行すると中膜に解離腔を発生させ、vasa vasorum等から進入した血液が内腔を満たす。この血液を満たした解離腔が内腔圧を受けると、内膜を破綻させintimal tearが形成される (Fig. 8)。さらに内圧によるintimal tearから解離腔への血液進入が、動脈解離をより進展させ外膜破綻に至るものと推察された。

本理論と大動脈解離の臨床像をあわせ考察すると、大動脈解離の初期症状として数日前からの胸痛が存在する例が多い。一般的にはintimal tearが形成され中膜解離が進行することによって生じる症状と考えられているが、このなかにはintimal tearに先行して歪みによる中膜解離が進行したことによる症状が混在している可能性がある。

また、intimal tearを伴わず、中膜血腫のみが存在する大動脈解離例が存在する。今回の検討でも中膜の構造変化は、内膜側では解離群と対照群との間に差はな

く、外膜側に多く認められることより、intimal tearよりも先行して中膜の外膜側の構造的変化が存在していることを示唆しているのではないだろうか。

本報告は、中膜のelastic laminar unitに着目した研究であり、中膜平滑筋や他の支持組織の総合的な役割についてはさらに多角的な検討が望まれている。今後も症例を蓄積し、大動脈解離についての検討を継続する予定である。

文 献

- 1) 景山則正, 呂 彩子, 谷藤隆信 他: 一般組織標本による大動脈中膜の弾性板層の三次元的構造および加齢変化の観察. 法医学の実際と研究, 2004, 47: 113-118.
- 2) Schlatmann TJ, Becker AE: Histologic changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aortic aneurysm. Am J Cardiol, 1977, 39: 13-20.
- 3) Wolinsky H, Glagov S: A lamellar unit of aortic medial structure and function in mammals. Circ Res, 1967, 20: 99-111.
- 4) Nakashima Y, Shiokawa Y, Sueishi K: Alterations of elastic architecture in human aortic dissecting aneurysm. Lab Invest, 1990, 62: 751-760.
- 5) 大山俊郎, 坂元寛志: 大動脈の老化と硬化—エラスチンを中心に—. 日老医誌, 1995, 32: 326-331.

- 6 竹林茂夫, 高地恭二, 島田 修: 動脈壁の加齢性変化—成長期, 壮年期, 退縮期の特徴—. 最新医学, 1984, **39**: 1816–1823.
- 7 Nakashima Y, Kurozumi T, Sueishi K et al: Dissecting aneurysm: a clinicopathologic and histopathologic study of 111 autopsied cases. Hum Pathol, 1990, **21**: 291–296.
- 8 Ishii T, Asuwa N: Collagen and elastin degradation by matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase in aortic dissection. Hum Pathol, 2000, **31**: 640–646.
- 9 Bock P, Stockinger L: Light and electron microscopic identification of elastic, elaunin and oxytalan fibers in human tracheal and bronchial mucosa. Anat Embryol, 1984, **170**: 145–153.
- 10 Augsburg HR: Elastic fibre system of the female canine urethra. Histochemical identification of elastic, elaunin and oxytalan fibres. Anat Histol Embryol, 1997, **26**: 297–302.
- 11 Crissman RS: SEM observations of the elastic networks in canine femoral artery. Am J Anat, 1986, **175**: 481–492.
- 12 矢野広志: 人大動脈中膜の加齢性変化—主として電子顕微鏡による形態学的研究—. 久留米医学会誌, 1973, **36**: 1042.

The Histopathologic Study of Elastic Laminar and Interconnecting Elastic Fiber in Aortic Media: Implications for Aortic Dissection

Norimasa Kageyama,¹ Ayako Ro,^{1,2} Takanobu Tanifuji,¹ Tetsuo Kumagai,¹ Tatsuya Murai,¹ and Tatsushige Fukunaga¹

¹Tokyo Medical Examiner's Office, Tokyo, Japan

²Department of Legal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

Key words: aortic dissection, aortic media, elastic laminar unit, interconnecting elastic fibers

We investigated histopathological features of elastic laminar unit (ELU) of aorta based on both 35 autopsy cases with fatal aortic dissection (AD) and 100 control cases (C) with other causes of death. Light microscopic observation was performed from longitudinal, transverse, and tangential slices in each thoracic aorta.

There was no significant difference in the mean numbers of elastic lamina between two groups. In the AD group, however, elastic laminar lesions were found in 65%, and the reductions of interconnecting elastic fibers were found in 94%. The localization of these changes was different between two groups, that is, at the outer layer of tunica media in AD, while the inner layer of tunica media in the C group. This difference may be caused by atherosclerotic intimal thickening.

As a result, while the innate numbers of ELU was not related to the pathogenesis of AD, the lesions in ELU and supporting tissue affected the aortic dissection.

In conclusion, the mechanism of AD has been hypothesized as follows: First, a pathological lesion of ELU occurs in the outer layer of tunica media. Next, the strain caused by recurrent constrictions induces a medial dissociation, and finally intimal tears occur.

(J Jpn Coll Angiol, 2005, **45**: 1003–1009)