

## 大動脈解離の原因と病態

池田 善彦<sup>1</sup> 由谷 親夫<sup>2</sup>

**要 旨：**大動脈解離の病因に関して、動脈硬化性病変の影響が明らかにされつつある。最近では男女とも70～80歳代にピークを持っており、加齢に伴う動脈硬化症の影響を無視できない状況にある。高血圧の合併は94%ときわめて高く、何らかの原因的役割を持つ。他方、Marfan症候群では弾性線維の構成要素であるfibrillinやTGF- $\beta$ 受容体の遺伝子変異が報告されており、TGF- $\beta$ のシグナル伝達系が関与している。(J Jpn Coll Angiol, 2008, 48: 19-24)

**Key words:** atherosclerosis, hypertension, cystic medial necrosis, Marfan syndrome

### はじめに

動脈硬化性疾患の増加に関しては、多くの成書に書かれている通りである<sup>1)</sup>。そして今回の主題である大動脈解離の原因に関して、動脈硬化性病変の影響が徐々にではあるが明らかにされつつある。このことに呼応するかのよう、大動脈解離が絶対数こそ心筋梗塞や脳梗塞に及ばないにしても確実に増加していることである<sup>2)</sup>。そのうえ、さらに重要なことは、突然死に大きく関与していることである。理由は大動脈破裂による大出血が起こることや心タンポナーデに至るからである<sup>3)</sup>。

画像診断の進歩に伴い、確実な診断がなされるようになり、内科的・外科的治療法の開発も目覚ましいものがある<sup>4)</sup>。その中でもStanford B型の血栓閉鎖性大動脈解離を内科的に温存治療する方法や外科的にはステントグラフトの実用化などは画期的であろう<sup>5)</sup>。合併症や用いる器材の問題も多く残されているが、今後大いに発展してほしい領域である<sup>6)</sup>。

本稿では、大動脈解離の基礎として、最近発表された循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2004-2005年度合同研究班報告：2006年改訂版)、大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドラインを中心に問題点を洗い出し、現時点での原因・病態に関するコンセンサスを示し、今後の方向性を探ってみたい。

<sup>1</sup>国立循環器病センター臨床検査部病理

<sup>2</sup>岡山理科大学理学部臨床生命科学科

### 大動脈解離の病態

#### (1)大動脈解離は重篤な病態を引き起こす

大動脈解離(Fig. 1)は大動脈中膜に解離が起こる疾患であり、ときに外膜側の解離壁の破綻による大出血や、解離腔(偽腔)拡大による内腔の狭窄や閉塞による臓器の虚血や梗塞を招来し、重篤な病態を引き起こす。Hirstらによれば、1cm以下の中膜の亀裂や血腫はこれに含まれるべきではないとしているが、粥状硬化性動脈瘤を詳細に検索すると1cm以上の解離をよく伴うことがある<sup>7)</sup>。

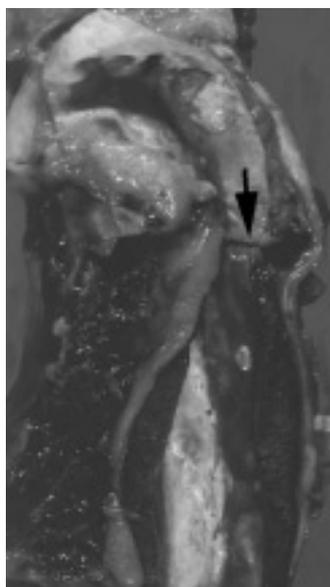
#### (2)男性に多く好発年齢は50～70歳

欧米における大動脈解離の発生頻度は5～10/100万、剖検頻度は1/100～700症例/年といわれ、わが国では日本病理剖検輯報によれば1/205症例であった。男女比は2：1、好発年齢は50～70歳とされている。最新のガイドラインによれば、男女とも70～80歳代にピークを持っており、加齢に伴う動脈硬化症の影響を無視できない状況にある(Figs. 2, 3)。40歳未満では必ずしも男性に多いとは限らず、女性では妊娠の関与による解離も知られている。高血圧の合併は極めて高く(94%)、何らかの原因的役割を持つと考えられる<sup>2)</sup>。

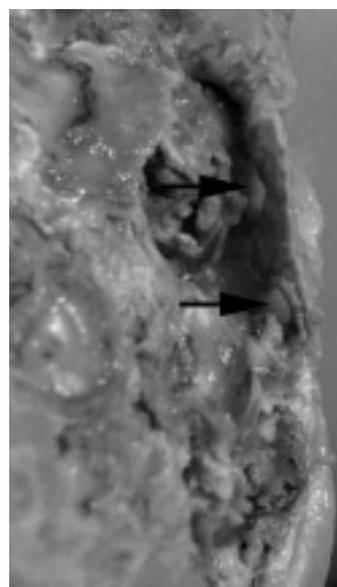
#### (3)Stanford分類とDeBakey分類がある

病型の分類にはStanford分類が用いられている。この

2007年11月2日受理



**Figure 1** Autopsy case of acute aortic dissection (59 y.o., male). Entry site of aortic dissection (arrow).



**Figure 2** Autopsy case of chronic aortic dissection (72 y.o., male). Entry site of aortic dissection (arrows). Aortic intima showed severe atherosclerosis with calcification.

分類では内膜裂孔がどこであれ、解離が上行大動脈に及んでいるか否かが予後を左右するという観点から、解離が上行大動脈に存在するA型、存在しないB型の2型に分けている。

わが国でよく用いられるDeBakey分類は解離の範囲が上行大動脈から胸部、腹部大動脈に及ぶものがI型、上行大動脈に局限するものがII型、内膜裂孔が下行胸部大動脈にあり、解離が横隔膜レベルでとどまっているものをIIIa型、それ以上に腹部大動脈に及んでいるものをIIIb型と分類する<sup>8)</sup>。

解離の引き金と考えられている内膜入口部(エントリー)は、A型では90%以上が上行大動脈の大動脈弁上から約10cm以内のところに見られる<sup>9)</sup>。

さて問題になるのは、エントリーのない解離は存在するかということであるが、多くの剖検例のデータではおよそ5%以内に見られるとされている。その場合、大動脈壁の栄養血管の破綻に起因する壁内血腫が起り、症例によれば解離へと進み、進まなければ癒痕組織として収束する。ガイドラインも指摘しているように、最近の画像診断の精度からして血腫の状態で見られることが多くなり、剖検時のデータと食い違うことは現時点ではやむをえないかもしれない。今後の課題が残る。

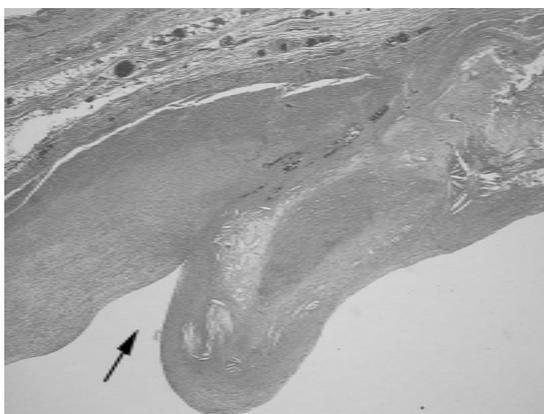
#### (4)心タンポナーデによる突然死に注意

解離が再度真腔に戻るところは、通常総腸骨動脈に見られるが、肋間動脈分岐部や腹腔動脈・上腸間膜動脈分岐部でも見られることがあるので注意深い観察が必要である。症例により再入口部(リエントリー)が見られない場合もあり、その場合、偽腔が血栓により閉塞されていることが多い。

解離が冠状動脈や頸動脈に及ぶと一過性の虚血状態を呈することがあり、心筋梗塞や脳梗塞に至る症例もある。A型(DeBakey I, II型)解離で注意しなければならないのは、心嚢腔に破裂して心タンポナーデにより突然死を来すことである。

#### (5)中膜の病変は大動脈解離の重要な病因の一つ

高血圧の関与が本疾患にとって極めて重要なリスクファクターであり、しかも治療上も重要であることは先に述べた。従来、中膜壊死などの中膜の病変が特徴的な病理学的所見と考えられてきたが(Figs. 4~6)、解離全体としてみると決して特異変化ではない。全解離例の約20%に嚢胞性中膜壊死が見られ、重要な病因の一つと考えられているが、これだけではすべての解離を説明することはできない<sup>10)</sup>。



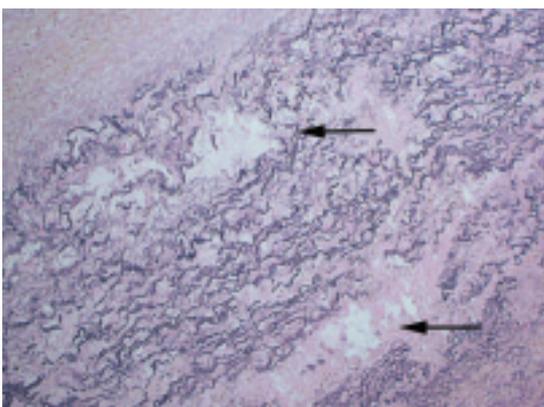
**Figure 3** Microscopic view of Figure 2 (H.& E. stain, original magnification  $\times 20$ ).

Entry site of aortic dissection with severe atherosclerosis (arrow). Dissected lumen showed organized thrombi with vascularization and thickened neointima.



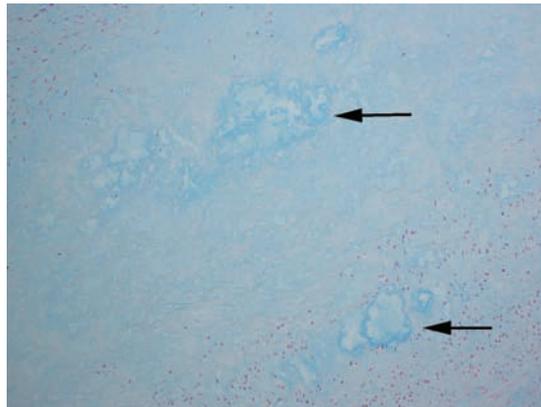
**Figure 4** Surgical specimen of the aorta from patients with Marfan syndrome (elastica van Gieson stain, original magnification  $\times 20$ ).

Dissected lumen showed thickened neointima with fresh thrombi (arrows). Aortic media demonstrated severe fragmentation of elastic fibers.



**Figure 5** High magnification view of Figure 4 (elastica van Gieson stain, original magnification  $\times 200$ ).

Aortic media showed cystic medial necrosis characterized by severe fragmentation of elastic fibers with excessive extracellular matrix (arrows).



**Figure 6** The same area of Figure 5 (alcian blue stain, original magnification  $\times 200$ ).

Excessive extracellular matrix consists of abundant proteoglycan deposition which showed positive reactivity for alcian blue stain (arrows).

また内膜亀裂を伴わない解離もあることから、大動脈の栄養血管に生じた出血が出发点であろうとする説や、弾性線維の断裂を伴わず平滑筋細胞の脱落している laminar medial necrosis も考えられたが、この所見は解離に基づく二次的な虚血性病変であるとする意見もあり、一定の見解は見られない<sup>11)</sup>。

(6) 解離のエントリーは上行大動脈のどこにでも発生する

大動脈解離は大動脈壁内の血腫により、通常は内膜

および中膜の1/2から2/3にかけてのところ起こる内腔側からの亀裂の結果として生じる。肉眼的に、真腔からのエントリーの好発部位は、大動脈弁上2~4cmの上行大動脈に生じる横断性の亀裂とされていたが、最近の症例ではむしろ上行大動脈のどこにでも発生するようである。

解離が生じた大動脈の外観は、壁内血腫の存在により拡張している。解離の伸展の程度はさまざまである。大動脈分枝は解離により閉塞することがある。偽腔がその分枝に血流供給していることもあるし、ま

た、その分枝が、解離が起こっているエントリーからはるか遠くのリエントリーから血液供給を受けていることもある。嚢胞性中膜壊死があるならば、大動脈は拡張し、正常の大動脈よりも脆弱である。以前に起こった不完全な慢性解離の証拠が認められることもある。

光顕的には、内膜および中膜の1/2から2/3は、壁内血腫により真腔のほうへ押しやられる。壁内血腫は、溶解すると偽腔をつくり、遠位部でリエントリーができると循環血液を含むようになる。ときに血腫は器質化血栓となり、内腔を閉塞することがある。中膜の外側1/2から1/3と外膜は、外側に押しやられ、大動脈は拡張し、大動脈瘤としての外観を呈する<sup>3)</sup>。

(7) 遺伝性疾患や他の原因によるものとの鑑別が重要結合組織の遺伝性疾患(例えば、Ehlers-Danlos症候群やMarfan症候群など)では、嚢胞性中膜壊死が、解離の原因として認められることがある。解離による栄養血管の破綻が、中膜中央部の急性壊死層(laminar necrosis: 層状壊死)を起こすことがある。確定診断のために、弾性線維染色とalcian blue染色は必須である。

大動脈解離は、他の原因によるもの、外傷によるもの、梅毒あるいは亀裂による局所の脆弱化による嚢胞状大動脈瘤、不完全な大動脈解離症と区別しなければならぬ。大動脈の壁内血腫により、通常は内膜に亀裂を伴う(ときに栄養血管からの出血が、血腫の供給源となることもある)ものが大動脈解離である<sup>9)</sup>。

### 大動脈解離の原因

古典的には、これまでに述べてきたように、大動脈瘤の大半は動脈硬化性であり、その病因は大動脈硬化症からいかに中膜が薄くなり、拡張していくかに尽きる。そして大動脈解離の原因は高血圧<sup>12)</sup>、嚢胞性中膜壊死、fibrillin-1 (FBN1) 遺伝子変異<sup>13)</sup>、TGF- $\beta$ 受容体遺伝子変異などが考えられている。つまり、共通している病態は中膜の構成成分である平滑筋細胞、間質、弾性線維などがどのようにして変性・壊死して消失していくかに絞られている。総論的には、遺伝子の関与、免疫、炎症、変性、血行力学的要素などが単独ではなく、いくつか相補的に働いていると想像される。

FBN1遺伝子変異については、当センターにおいて

既知の遺伝子変異を認める症例の70%がGhentの診断基準<sup>14)</sup>を満たしている。正常状態において、合成されたFBNは分泌された後、FBN arraysを形成する。microfibrilの成熟過程で、tropoelastinはmicrofibril上で成熟したelastinとなり、microfibrilの鞘に包まれ、成熟した弾性線維となるが、当センターでのFBN1変異の約50%の症例がアミノ酸置換型変異であり、異常FBNが正常FBNの機能を阻害するdominant negative効果により発症している。残りの約半数は一对の相同染色体の一方の遺伝子の不活性化で起こる量的不全によるhaploinsufficiencyのみで発症している。この中で、早期停止型変異の場合には、ペプチド合成が途中で停止するようなmRNAが合成され、mRNAの不安定化による変異アレルが選択的に分解されるため、短いペプチドが合成されるのではなく、正常な蛋白の合成量が半減する。

FBN1の量的不全でMarfan症候群が発症する機序については、TGF- $\beta$ のシグナル系の制御が関与していると考えられている。FBNは細胞外においてlarge latent complexと結合し、TGF- $\beta$ をinactive formに保つ働きがあるが、異常FBNではこの結合が外れ、TGF- $\beta$ がactive formとなる。近年、Marfan症候群の家系でTGF- $\beta$ II型受容体遺伝子変異が報告されたが<sup>15)</sup>、受容体の活性低下型変異例でも、病変血管組織においてTGF- $\beta$ のシグナルは亢進している。TGF- $\beta$ シグナル伝達系の標的遺伝子の働きとしては、血管新生の活性化、収束、血管内皮細胞の増殖、平滑筋細胞の分化や維持と考えられているが、詳細な機序は不明である。しかしながら、最近ではTGF- $\beta$ シグナルの増強を抑制する薬剤を投与することによる治療への期待がもたれており、Marfan症候群の疾患モデル動物を用いた検討では、angiotensin II受容体拮抗薬を生後7週のマウスに投与開始することにより、投与後8週目の大動脈径が正常値まで改善された<sup>16)</sup>。

ヒトの動脈硬化症に酷似しているということで開発されたApo Eノックアウトマウスを用いた検討では、Apo Eノックアウトマウスにおいて、angiotensin IIにより誘導された動脈瘤の形成が、Rho-kinase inhibitorを投与することによりアポトーシスおよび蛋白質融解の阻害を介して抑制された<sup>17)</sup>。

ヒトの症例での検討では、手術時に採取した多数の材料をDNAマイクロアッセイ法を用いて検索した結果、

MMP-2, MMP-9, ADAMTS-1, caspase-4を責任geneとしてあげている<sup>18)</sup>。Tリンパ球の活性化がアポトーシスを促進するというで行われた最近のデータによれば、マクロファージの関与も考えられている<sup>19)</sup>。

### おわりに

大動脈解離は破裂すると生命に関わる疾患でありながら、症状に乏しく健康診断等で偶然発見されることも少なくない。治療法の向上により確かに成績は良好になりつつあるが破裂時の死亡率は依然高く、一次予防といった点での対策を講じるのも重要である。こうした現状を改善し他の循環器病も含めたうえで、大動脈解離をいかに予防あるいは管理するかが今後の大きな課題となる。

### 文 献

- 1) Imakita M, Yutani C, Strong JP et al: Second nation-wide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan. *Atherosclerosis*, 2001, **155**: 487–497.
- 2) 中村陽一, 由谷親夫: 大動脈疾患と末梢動脈疾患の疫学. 黒川 清, 松澤佑次編集主幹: 内科学I (第2版). 文光堂, 東京, 2003, 437–438.
- 3) 由谷親夫: 心臓血管病理アトラス. 文光堂, 東京, 2002.
- 4) 田林暁一, 栗林幸夫編: 大動脈瘤・大動脈解離診療のコツと落とし穴. 中山書店, 東京, 2006.
- 5) Matsuo H: The thrombosed type of aortic dissection – its clinical features and diagnosis. *Int J Angiol*, 1998, **7**: 329–334.
- 6) 由谷親夫: 血管領域におけるステント治療の病理. 臨床放射線, 2004, **49**: 1761–1770.
- 7) Hirst AE, Gore I: Is cystic medionecrosis the cause of dissecting aortic aneurysm? *Circulation*, 1976, **53**: 915–916.
- 8) 由谷親夫: 大動脈瘤・大動脈解離を理解するための病理. 由谷親夫, 松尾 汎編: 大動脈瘤・大動脈解離の臨床と病理. 医学書院, 東京, 2004, 14–20.
- 9) 由谷親夫監訳: 臨床医のための心血管疾患の病理診断基準. 医学書院, 東京, 2004.
- 10) Schlatmann TJ, Becker AE: Pathogenesis of dissecting aneurysm of aorta. Comparative histopathologic study of significance of medial changes. *Am J Cardiol*, 1977, **39**: 21–26.
- 11) 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.
- 12) Carlson RC, Lillehei CW, Edwards JE: Cystic medial necrosis of the ascending aorta in relation to age and hypertension. *Am J Cardiol*, 1970, **25**: 411–415.
- 13) Dietz HC, Pyeritz RE: Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders. *Hum Mol Genet*, 1995, **4**: 1799–1809.
- 14) De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC et al: Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*, 1996, **62**: 417–426.
- 15) Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T et al: Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet*, 2004, **36**: 855–860.
- 16) Habashi JP, Judge DP, Holm TM et al: Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*, 2006, **312**: 117–121.
- 17) Wang YX, Martin-McNulty B, da Cunha V et al: Fasudil, a Rho-kinase inhibitor, attenuates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm in apolipoprotein E-deficient mice by inhibiting apoptosis and proteolysis. *Circulation*, 2005, **111**: 2219–2226.
- 18) Taketani T, Imai Y, Morota T et al: Altered patterns of gene expression specific to thoracic aortic aneurysms: microarray analysis of surgically resected specimens. *Int Heart J*, 2005, **46**: 265–277.
- 19) He R, Guo DC, Estrera AL et al: Characterization of the inflammatory and apoptotic cells in the aortas of patients with ascending thoracic aortic aneurysms and dissections. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, **131**: 671–678.

## Pathoetiology of Aortic Dissection

Yoshihiko Ikeda<sup>1</sup> and Chikao Yutani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathology, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan

<sup>2</sup>Department of Life Science, Okayama University of Science, Okayama, Japan

---

**Key words:** atherosclerosis, hypertension, cystic medial necrosis, Marfan syndrome

It has become clear that aortic dissection (AD) is resulted from atherosclerotic lesion. Recently, the highest incidence is in old patients in seventh to eighth decade. Therefore, atherosclerosis in advanced age is the most common and important cause. Hypertension is present in 94% of patients and may implicate in the onset of AD. Whereas, mutations of fibrillin-1 and TGF- $\beta$  receptor genes have been reported in Marfan syndrome. Signal transduction of TGF- $\beta$  is related to pathogenesis of AD in Marfan syndrome. (J Jpn Coll Angiol, 2008, **48**: 19-24)