<原 著>

高齢者剖検例における動脈硬化退縮の検討 ——(1) 中心に陥凹を伴う動脈硬化性病変の意義——

山田 勉 生沼 利倫 桜井 勇
齊藤 英治* 藤岡 考之* 栃原 敏彦**

<要 約> 高齢者剖検例における動脈硬化性病変は多様性に富む特徴があり、これらのうちとくに大動脈の進行した病変で、その中央が陥凹し周辺部は隆起している限局性の動脈硬化性病変に注目して組織学的検討を加えた。このような中心に陥凹を伴う動脈硬化性病変（陥凹性病変）はこれまでに潰瘍性病変として扱われてしまいがちであるが、陥凹部外形の不整形や類円形別、陥凹部と隆起部の移行部や陥凹部の組織学的特徴などにより形態的に少なくとも4つに大別された。これらの陥凹性病変には各種の成因が想定され、各々の陥凹は異なる成因によると考えられた。陥凹部の病理形態像は多彩であるが、この陥凹性病変のうちあるものは動脈硬化巣中央部の病変が改善した結果、このような陥凹を伴う病変を呈することが示唆された。

Key words : 動脈硬化, 陥凹性病変, 退縮, 大動脈, 高齢者

緒 言

高脂血症や動脈硬化症の改善に対する薬物療法が広く行われており、これは動脈硬化症の進展を防止することを前提としている。動脈硬化の退縮現象は、とくに実験動物にあっては広く認められるようになったが、その多くは動脈全体としての評価法に基づくものであり^{1)~7)}、ヒトでの退縮はいまだに統一された見解をみていない。進展した個々の動脈硬化巣についての退縮を病理学的に判定するには研究法の制限もあり、確立されていない。すなわち、現時点で形態学的に認められる個々の動脈硬化巣が進展してゆく過程にあるものか、あるいはかつてより高度の動脈硬化巣であったものが退縮しつつあるものか、についての鑑別は不可能である。一方、剖検時に認められる限局性隆起性病変のうち潰瘍随伴病巣を除いて、中央部が陥凹し内膜肥厚の程度も周辺部より軽い動脈硬化性病変が存在することに注目して、この陥凹を伴う動脈硬化性病変（以下、陥凹性病変）を明らかにするために組織学的検

討を加えた。

方 法

本学附属板橋病院病理部における剖検後摘出された高齢者（57歳以上、平均68.8歳）50例（悪性腫瘍例68%、非悪性腫瘍例32%）の大動脈より、中心が陥凹し周囲との境界が比較的明瞭な動脈硬化巣を161カ所（胸部大動脈125カ所、腹部大動脈36カ所）選び、これらの分布と病変の構成を検討した。なお、検索対象とした動脈硬化性病変は限局した隆起性病変で孤立性に存在する病変を選んだ。分岐部を含む動脈硬化巣や複雑に融合した病変、境界が不明瞭な動脈硬化性病変、陥凹を有する隆起性病変でも肉眼的に明らかに潰瘍が認められる病変や潰瘍がなくても硬化巣全体に強い石灰化巣を伴う病変は除外した。

動脈硬化巣の中央部の横断面を含めて、血流に対して直角の方向に2～3分割して全包埋後に組織学的検索を行った。とくに動脈硬化巣辺縁の非陥凹部（以下、隆起部）と中央の陥凹部を組織学的に検索した。さらにこれらの陥凹部と隆起部の両者間の構成差異を明らかにするために、病変を構成する細胞成分や細胞外基質成分について免疫組織化学的検討も加えた。

細胞成分としてはマクロファージと平滑筋細胞について、細胞外基質成分としてはcollagen type IVとtype Vについて、ホルマリン固定後のパラフィン包埋

T. Yamada, T. Oinuma, I. Sakurai : 日本大学医学部
第二病理学教室

* E. Saitoh, T. Fujioka : 日本大学医学部第二内科学
教室

** T. Tochiwara : 相模原協同病院

受付日 : 1993. 11. 22, 採用日 : 1994. 1. 6

材料より薄切した標本をABC法 (Vectastain ABC kit, Vector Laboratories, Inc., Burlingame, CA, 一次抗体は37°C 60分, 二次抗体は室温60分, 三次抗体は室温30分) により組織化学的に検索した。抗 collagen type IV と type V 抗体, 抗マクロファージ抗体はHAM56を, 抗筋細胞 actin 抗体はHHF35 (Dako 社製) を一次抗体として用い, 30カ所の胸部大動脈の病変について各々, 免疫染色を行った。

陥凹部とその周囲の隆起部について, 細胞成分および細胞外基質成分の構成を画像解析装置 (SP-500高速画像解析システム, オリンパス) により, 各々の平均出現率を求め定量的解析を加えた。陥凹部と隆起部間の統計学的処理は student's t test を用いた。

結 果

1) 陥凹性病変: 限局性隆起性病変のうち潰瘍性病変を除いて, 83例中50例 (症例頻度60%) に中央部が陥凹し内膜肥厚の程度も周辺部より著しく軽い病変が存在し, これらは胸部と胸部大動脈のいずれにも認められた。8カ所の硬化巣にはそれぞれ独立した2個の陥凹性病変を認めた (Table 1)。

2) 病理組織学的所見: 高齢者大動脈においても進行した複合病変の他に初期病変も複雑に混在し, 同一の大動脈についても病変の多様性が顕著であった。全般的には, 多くの陥凹部は脂肪染色で, 周囲の隆起部よりも染色性は弱い傾向にあった。表面よりみると灰白色調で, 陥凹部と周囲との境界は比較的明瞭で平滑である (Fig. 1)。陥凹部の表層は膠原線維に富む線維斑と, 深層の比較的粗な膠原線維・細胞成分より構成される。周囲の隆起部の表層は陥凹部と同じように線維斑に被われるが, 深層は泡沫細胞集積, 脂質崩壊よりなる粥腫形成を認めた。

陥凹部は肉眼的に類円形と不整形に大別でき, 組織学的には多彩な像を呈し一様ではないが次の4つに大別できる。(a) 隆起部との境界は明瞭で, 陥凹部はびまん性内膜肥厚に相当する所見で非病変部内膜とほぼ同様である。隆起部には粥腫が認められるが, 陥凹部では粥腫を欠いている。(b) 陥凹部表面は平滑で, 隆起部との境界も比較的滑らかに移行している。陥凹部でも限局性の粥腫が認められることもあるが, 隆起部よりもその進展程度は軽度である。陥凹部と周囲隆起部との境界は表層と深層にあっても比較的滑らかに移行している場合 (Fig. 2)。(c) 陥凹部と周囲隆起部との境界は, 表面は比較的滑らかに移行し明らかな潰瘍

Table 1 Populations of Atherosclerotic Plaque with Central Depression

thoracic aorta		numbers of plaques
a	14.9%	(24)
b	29.2%	(47)
c	26.1%	(42)
d	6.8%	(11)
subtotal		(124)
abdominal aorta		
a	3.7%	(6)
b	7.5%	(12)
c	11.2%	(18)
d	0.6%	(1)
subtotal		(37)
total	100.0%	(161)

Each type of central depression is consisted with a : fused lesion, b : healed lesion, c : regressed lesion, and d : other, as described in the results and discussion.

Fig. 1 A macroscopic photograph of elders aorta showing several atheromatous plaques, well defined border, having central depression.

はないが, その多くは不整形であり平坦ではない。病変部横断面でも陥凹部内膜の表層から深層にかけて隆起部への不規則な移行を示す病変があり, これは陥凹部全体の内膜が不規則な弾性線維と膠原線維の増加によるものであり, その部の中膜は菲薄化している。(d) その他やこれらの混在する場合である。

3) 形態別頻度: 大動脈全体としての(a)の頻度は18.6%, (b)は36.7%, (c)は37.3%, (d)は7.4%であった (Table 1)。

4) 免疫組織化学的所見: HAM56陽性細胞は陥凹部では比較的散在性に陽性であり, 周囲の隆起部ではむしろ集積する傾向にあった。HHF35陽性細胞は陥凹部よりも隆起部に免疫染色の陽性反応は強度であった。抗 collagen type IV 抗体陽性部位は内膜内にびま

Fig. 2 Microscopic photographs from an atheromatous plaque with central depression showing peripheral zone of atheromatous plaque (left) with fibrous plaque and atheroma, and central depression (right) with thinned intima.

Fig. 3 Microphotographs showing immunohistochemical staining of anti-collagen type IV antigen reaction (left) and anti-macrophage (HAM56, right) in the central depression.

んに散在し、細胞を取り囲むように存在していた。陥凹部よりも隆起部に陽性所見は強度であった。type V については陥凹部と隆起部にかけて、比較的散在性に認められた (Fig. 3)。 (a)~(d)間の分布様式に差異はなかった。

定量的解析を行った結果、隆起部と陥凹部でのそれぞれの平均出現率を Table 2 に示す。陥凹部では隆起部よりも有意差はないが HHF35 陽性率は多い傾向にあり、HAM56 陽性率は低下傾向にあった。collagen type IV についても陥凹部では増加傾向にあったが、

有意な差はなかった。 (a)~(d)の各群の間に差異はなかった。

考 察

脂肪線条などの初期病変は全てが進行性病変に移行するものではなく、あるものは退縮することが示されている⁹⁾。進行性病変の退縮についても栄養障害や悪性腫瘍例では検討されている^{10)~13)}。しかし、退縮の決定的な形態像はいまだに明らかでない。動脈硬化巣全体として退縮するのか、あるいは硬化巣の一部が退縮

Table 2 Quantitative Analysis of Cellular Components and Matrix in the Plaque with Central Depression

	non-depressed plaque	plaque with central depression			
	total	total (a b c)			
HHF 35 (%)	3.3	3.9 (3.1 5.5 3.9)			
HAM 56 (%)	3.4	3.2 (3.0 1.4 5.1)			
collagen					
type IV (%)	3.0	3.6 (3.0 5.1 3.2)			
type V (%)	0.9	0.9 (0.5 0.8 1.9)			

The values are mean percentage of each group and calculated with SP-500 Image Analyzer (Olympus).
no significant difference between non-depressed plaque and central depression (n=30)

Fig. 4 Scheme of Central Depression, upper: cross section of atheromatous plaque with central depression, (a) : fused lesion, (a) : regressing lesion, (c) : healed lesion, IEL : internal elastic lamina

するののかも不明である。動脈硬化は発症後に顕在するまでの期間が長いために動脈壁局所の進展因子が深く関与し、同一動脈でも部位が異なると同じ進展を示さず、種々の進行度を呈し多彩な病変となる。高齢者剖検例での陥凹性病変の分布は胸部大動脈に多い傾向にあったが、これは対象とした病変を胸部大動脈より多数選択したためである。対象とした陥凹性病変は今までに潰瘍性病変としてみのがされがちであるが、文献的記載は無く既存の分類にもあてはまらない^{14)~16)}。腹部大動脈の進行性病変は複雑に融合する傾向にあり、病変の境界が不明瞭となる場合が多い。硬化巣自体が分岐部や脂質の沈着しやすい大動脈背側の lesion-prone area¹⁷⁾に好発し、腹部大動脈では腹側を含む領域も動脈硬化の好発部位であり、これらの部位にも陥凹性病変が見られた。

検索の結果、(a)はやや不規則な硬化巣外形で陥凹

部はほぼ非硬化部の内膜の形態を示しており、陥凹部は加齢現象に相当するもので複数の線維斑が進展過程で融合した場合、(b)は潰瘍よりも陥凹の程度は軽く隆起部との境界も比較的円滑に移行しているが、陥凹部の内膜肥厚部は硬化性変化を伴う。中央部の病変進展が抑制されて陥凹を呈するようになった場合で、退縮した病変と考えられた。また、組織学的特徴により(a)(c)の中間型ともみなされる病変である。(c)は陥凹部と隆起部の境界が不規則で潰瘍性病変との移行があり、潰瘍性病変の修復像と考えられた。隆起性病変の中央が潰瘍化し、その後に潰瘍表面が修復により線維斑で被われた場合に相当する。(d)これらの混合型などが成因として推定された(Fig. 4)。陥凹部の肉眼的形態は不整形、類円形やこれらの混合型の陥凹を認めたが、成因別には分けられなかった。

潰瘍性病変が完全に修復した場合には、組織学的に

も退縮との鑑別 (bc 間) に困難さが残る。c から潰瘍性病変へと反復するのも考えられる。ただし、潰瘍を伴う進行性病変が完全に修復した場合にはその結果として内膜肥厚が減少し、中膜の菲薄化もなく動脈瘤を併発しなければ広い意味では退縮とみなせる。PTCA 後の修復像も退縮とする報告もあり¹⁸⁾、c はこれに相当する。a もその後に動脈硬化が進展すれば、その中央が隆起するようになる。この場合に b との区別も難しくなる。しかし、a, b, c 間の病変の移行についても本来は厳密に区別すべきである。肉眼的に明らかに潰瘍を伴う病変は除外したが、組織学的検索により c の陥凹部表面は波状となり、再生した内皮細胞に被われており、潰瘍性病変が修復されつつある像もみられた。検索対象を限定したために a~b 者間の移行については今後の課題となる。加齢に伴い硬化巣の中央部は軽度のくぼみを生じることもある。これと陥凹性病変の区別は形態的に陥凹の程度に相違があり、成因上も加齢に伴うくぼみと陥凹性病変は異なる。

動脈硬化巣の陥凹部は進展過程にもしくは退縮過程にあるのかを識別できるのであろうか。理論的には陥凹部は進展過程と退縮過程にあるものの両者を含む。これまでの動物実験で経時的に観察すると⁵⁾⁶⁾、動脈硬化巣の中央部は隆起している場合が多く、ヒトにおける陥凹性病変は認められなかった。次に隆起した動脈硬化巣はどのような過程で陥凹を示すのであろうか。通常、線維斑の下層には粥腫が存在しているが、進展過程では脂質崩壊は顕著である。動脈硬化進展・促進因子の影響が减弱すれば、粥腫の脂質崩壊巣や硝子変性した部の細胞成分である泡沫細胞は減少し、細胞外基質成分によって置換され、平滑筋細胞は増加し始める。この平滑筋細胞の調節機構も明らかでないが、極端な細胞増加には至らない。いずれにしても陥凹部全体として隆起部よりは細胞成分は少なく、このため硬化巣中央部は陥凹を呈するようになる。隆起部よりも陥凹部に HHF35 陽性細胞は多い傾向にあったが、一方、陽性反応は隆起部に強度であった。これは陽性反応の強さ、細胞の局在や、これらが集まって構成する分布形式などについても検討すべきであろう。

動脈硬化巣の修復機転として癒痕化と退縮との関連が以前より検討されている。硬化巣にみられる膠原線維増生・線維化は病変の改善とする考えである。本論では癒痕化がすべて陥凹性病変となるかは明らかでないが、一部では癒痕に相当する像も認められた。弾性線維は内膜表層に多く、膠原線維は内膜深層に多く

表層には少ない病変が退縮とも考えられるが⁷⁾、今回の基質成分の分布を検索しても決定的ではなかった。線維斑として形態上区別される病変をみても、すべてが現在進行中の病変とするかは問題が残る。退縮は動脈硬化巣の中央から、その周囲からか、また細胞成分から、あるいは細胞外基質成分から始まるかもいまだに不明である。本研究でも結論は得られなかった。

陥凹性病変には退縮した病変も含まれ、これらの意義がより明白になれば、退縮の評価法としても有用となり、進行性病変の形態学的分類についても再検討が必要となろう。総コレステロール値などを指標として、病理学的には動脈硬化指数、泡沫細胞、平滑筋細胞などを検索してきた。いずれも動脈硬化症をその個体の動脈全体として評価する方法であり、病変全体の評価には有用であった。今後、血管内エコー法や血管内視鏡などにより同一病変の推移は明らかとなろう。今回の検索によっても退縮の包括的な病理形態像は不明瞭のままであり、この陥凹性病変についてさらに多面からの検討が必要となろう。近い将来、同一病変における動脈硬化進展評価法の確立が望まれる。高齢者の進行性病変のごく一部ではあるが退縮の可能性が示され、小児期のみならず成人後においても動脈硬化危険因子の排除は重要となろう。

文 献

- 1) 森松 稔, 小松良治, 西村祥三, 徳永 蔵: 動脈硬化病変の修復。動脈硬化 1977; 4: 433-440.
- 2) Malinow MR, McLaughlin P, Naito HK, Lewis LA, McMulty WP: Effect of alfalfa meal on shrinkage (regression) of atherosclerotic plaques during cholesterol feeding in monkeys. Atherosclerosis 1978; 30: 27-43.
- 3) 平田宗隆, 古河康二, 下釜達朗, 徳永 蔵, 渡辺照男: 大動脈および冠状動脈硬化の退縮—高コレステロール血症を負荷した正常血圧および高血圧ウサギを用いた実験的検討—。動脈硬化 1986; 14: 1087-1096.
- 4) Hirata M, Watanabe T: Regression of atherosclerosis in normotensive and hypertensive rabbits. A quantitative analysis of cholesterol-induced aortic and coronary lesions with an image-processing system. Acta Pathol Jpn 1987; 38: 559-575.
- 5) 山田 勉, 生沼利倫, 後藤 敏, 絹川典子, 新橋眞理, 吉村 信, 桜井 勇, 栃原敏彦, 八杉忠男, 大

- 塚恭男：大柴胡湯の動脈硬化症に対する効果に関する研究 3. 細胞外基質成分についての免疫組織学的研究. 動脈硬化 1992; 20: 1009—1015.
- 6) Yamada T, Yoshikuni Y, Taira M, Yoshida-Suzuka H, Kimura K, Sakurai I, Takenaka O: Diet-induced atherosclerosis in cynomolgus monkey aorta and regression by the sixth-month observation. *Angiology* 1992; 43: 1008—1019.
- 7) 鈴木慶二, 神田利夫：実験的粥状硬化の退縮における内膜の態度. 動脈硬化 1986; 14: 289—293.
- 8) 中澤かおり, 桜井 勇, 森 吉臣, 瀬木和子, 小松明男, 長田宏巳, 中村真理：小児・若年者における動脈硬化—冠動脈と大動脈の比較—. 動脈硬化 1985; 13: 77—83.
- 9) Tanaka K, Masuda J, Imamura T, Sueishi K, Nakashima T, Sakurai I, Shozawa T, Hosoda Y, Yoshida Y, Nishiyama Y, Yutani C, Hatano S: A nation-wide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan. *Atherosclerosis* 1988; 72: 143—156.
- 10) 吉田洋二, 城下 尚, 新開紘子, 大根田玄寿：動脈硬化症ごとに粥状硬化症の治療に関する病理学的考察. 動脈硬化 1973; 1: 115—123.
- 11) Morimatsu M, Oba N, Nishimura S, Shibata H: Progression and regression of atherosclerosis. *Jpn Circulation J* 1980; 44: 33—38.
- 12) 岡田了三：冠狀動脈硬化退縮の形態学的研究—特に低栄養状態の影響について—. 動脈硬化 1983; 11: 571—576.
- 13) 鈴木慶二, 河原田ウメ子：ヒト剖検例の冠狀動脈における退縮について. 動脈硬化 1986; 14: 853—856.
- 14) World Health Organization: Classification of atherosclerotic lesions. WHO Technical Report Series 143, WHO, Geneva, 1958.
- 15) Haust D: The natural history of human atherosclerotic lesion. In: *Vascular Injury and Atherosclerosis*, Moore S (ed), Marcel Dekker, New York, 1981, p1.
- 16) 万江淳夫：人大動脈, 冠動脈, 脳底 Willis 輪の粥状硬化の比較について. 久留米医誌 1971; 34: 1261—1307.
- 17) Cornhill JF, Herderick EE, Stary HC: Topography of human aortic sudanophilic lesions. In: *Blood Flow in Large Arteries: Applications to Atherosclerosis and Clinical Medicine. Monographs on Atherosclerosis*, Liepsch DW (ed), Karger, Basel, 1990; 15: 13—19.
- 18) 森松 稔, 山本喜一郎, 青柳慶史朗, 戸次鎮久：動脈硬化の退縮—PTCA の病理所見—. 動脈硬化 1986; 14: 857—862.

Abstract

A Pathomorphological Study of Atherosclerotic Plaque with Central Depression in the Elderly

Tsutomu Yamada, Toshinori Oinuma, Isamu Sakurai, Eiji Saitoh*,
Takayuki Fujioka* and Toshihiko Tochihara**

A total of 161 atherosclerotic plaques from 50 aortas in elderly autopsy cases were pathomorphologically investigated to clarify the pathogenesis of atherosclerotic plaque with central depression. Atherosclerotic plaques with central depression, with well defined borders were employed for this study, ulcerated plaques being ex-

cluded. Pathomorphological findings showed that plaques with central depression could be divided into four groups according to their derivation respectively; (a) fused lesion of multiple fibrous plaque, (b) regressing lesion of plaque, (c) healing lesion of ulcerated atheromatous plaque, (d) mixed type. Finally, it was suggested that atherosclerotic regression may cause some central depression in the atheromatous plaques.

Key words: *Atheromatous plaque, Central depression, Regression, Aorta, Elderly*
(*Jpn J Geriatr* 1994; 31: 279—284.)

Second Department of Pathology, Nihon University School of Medicine

* Second Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine

** Sagamihara Kyoudou Hospital