原著

欧米人と日本人との頸動脈病変の差異について

— 内膜剥離術標本での米国例と日本例の対比検討より —

山田和雄¹ 金井秀樹¹ 半田伸夫² Marykay GUMERLOCK³¹ 名古屋市立大学脳神経外科² 星ヶ丘厚生年金病院脳血管内科³ オクラホマ大学脳神経外科

Histological Differences in Carotid Atheroma Obtained from American and Japanese Patients

Kazuo YAMADA¹, Hideki KANAI¹, Nobuo HANDA², Marykay GUMERLOCK³¹ Department of Neurosurgery, Nagoya City University² Department of Medicine, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital³ Department of Neurosurgery, University of Oklahoma Medical Center

We compared the histological features of carotid plaques obtained from Americans and Japanese patients. Among 36 Japanese plaque specimens obtained between 1976 and 1986 (early Japanese plaques) and American plaque specimens obtained between 1982-1986, we compared the histological findings revealed by H & E staining and immunostaining for macrophages and smooth muscle actin. Japanese plaque specimens obtained between 1987 and 1990 (late Japanese plaques) were also used for detection of histological differences in Japanese plaques between different decades. The only differences we detected were old hemorrhage and calcification, observed predominantly in the American plaques ($p < 0.01$ by chi-square test). Proliferation of smooth muscle was detected mainly in American plaques ($p < 0.01$), whereas macrophages predominated in the Japanese plaques ($p < 0.01$). No histological differences were detected between early and late Japanese plaques. These results indicated that American plaques were in the late stage of atherosclerosis, whereas Japanese plaques were in the early stage of the disease. Further study is needed in order to delineate these differences.

Key words: carotid atheroma, ethnic difference, Japanese, American

はじめに

頸動脈粥状硬化症に対する内膜剥離術は、米国では年間10万例もの手術件数があるが⁷⁾、日本では10年前の調査でせいぜい年間1000例、現在でも年間5000例程度である⁸⁾。日本の人口が米国の半分であることを考慮しても、日本では米国の10分の1程度しか内膜剥離術が行われていないことになる。この差は日本人と米国人の病変の病理学的な差によるものであろうか。この点を明らかにするため、日本人頸動脈内膜剥離術標本と米国人標本を対比検討した。なお、本論文の一部はすでに他誌に報告したものである^{3, 8, 9)}。

また超音波による頸動脈病変の組織性状診断を目的として、すでに報告された方法^{1, 2)}で術前に検査した超音波エ

コー画像と実際の病理組織像を対比検討したので報告する。

症例と方法

1976年から86年までに手術された日本人内膜剥離術標本36例を日本人前期例、87年から90年までの例を日本人後期例、1982年から86年までに米国在郷軍人病院で内膜剥離術をうけた36例（すべて白人男性）を米国人例とした。内膜標本は通常の方法で固定包埋し、ヘマトキシリン-エオジン染色と、抗平滑筋抗体および抗マクロファージ抗体で免疫染色した。これら組織の肥厚、潰瘍、壁内血栓、粥腫内新鮮出血、陳旧性出血、石灰化、新生血管、平滑筋増殖、マクロファージ浸潤などを指標にして、各群を比較検討した。

超音波エコー法による粥腫の性状診断をめざし、術前に

Reprint request

山田和雄：〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1 名古屋市立大学脳神経外科

Kazuo YAMADA: Department of Neurosurgery, Nagoya City University, 1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

[Received December 5, 1996; Accepted December 24, 1996]

エコー像を得た症例¹⁾で、摘出粥腫の肉眼的所見、ならびに組織学的所見とエコー画像を対比検討した。これによりエコー画像での高輝度と低輝度の由来を解析しようと試みた。

結 果

各群のプロフィールを Table 1 に示す。年齢範囲、平均値、中間値、性別などいずれも各群の間に有意差はみられなかった。ヘマトキシリン-エオジン染色所見で日本人前期例と米国人例の間に有意の差がみられたのは、内膜内の陳旧性出血と石灰化であり、いずれも米国人標本に多くみられた。しかしその他の指標には全く差を認めなかった。また日本人前期例と後期例の間では各指標の間に有意な差はなかった。

免疫染色での平滑筋細胞の増殖の程度とマクロファージの浸潤の程度を、trace (0), mild (1), moderate (2), severe (3) の4段階に分けて、各群で分析すると、米国人例では平滑筋細胞の増殖が強いものが多く、日本人例ではマクロファージの浸潤が強いものが多くみられた (Fig. 2)。これらの所見から米国人例の頸動脈内膜病変は粥状硬化の進んだものであり、日本人例の病変は粥状硬化の比較的早期の例であることが示された。

超音波エコー画像と実際の組織の肉眼的所見との対比した例を呈示する。症例 1 (Fig. 3) は無症候例で冠状動脈

Table 1 Profiles of each group

	US cases	early Japanese cases ('76-'86)	recent Japanese cases ('87-'90)
Age			
range	49-75	31-72	43-79
median	64	63	64
mean	65	61	65
sex			
male	36	32	34
female	0	4	2

Fig. 1 Number of cases with positive findings at hematoxylin and eosin staining. Statistical analysis was made by chi-square test.

バイパスの前段階として内膜剥離術を行ったものである。エコー像では内腔に突出した高輝度の部位と、その心臓側に小隆起像が得られ、図中央のような病変を想像した。実際の肉眼所見では内腔に突出した部分は石灰化した組織が

Fig. 2 Immunohistological findings with anti-monocyte-macrophage antibody (top) and anti-smooth muscle actin antibody (bottom). Degree of immunostaining was scored as trace (0) to severe (3). Statistical analysis was made by chi-square test.

Fig. 3 Comparative analysis of ultrasound echogram (left), speculative tissue appearance from echogram (middle) and actual macroscopy (right) of the carotid atheroma. Hyperechoic portion of the ultrasound echogram was defined as calcification (arrow) and proliferation of smooth muscle (arrowhead).

内皮下に存在し、このため高輝度を示したものと思われた。またそれより近位側にも小隆起病変がみられた。2つの隆起病変の間にはエコー像では潰瘍が存在するように見えるが、実際の組織では潰瘍は存在しなかった。

症例2では頸動脈分岐部-内頸動脈側の後壁大部分が低輝度を示す病変がみられ、潰瘍の存在も疑われた。肉眼所見でも潰瘍が認められ、一部には隆起性病変もみられた (Fig. 4)。このように低輝度の陥凹性病変が主体を占める場合には潰瘍の存在が疑われる。

症例3はTIAで発症した高輝度と低輝度の混在する病変で、肉眼的にも複雑な粥腫が潰瘍部分から血管内腔に顔を覗かせたものであった (Fig. 5)。この低輝度の部分の組織像では血液由来のマクロファージを主体とした疎な組織所見が示された。一方この部よりも末梢側の高輝度部分

は平滑筋細胞の増殖を主体とした組織像を示した。また潰瘍底で低輝度から高輝度に移行する部分は脂肪線条を含むヒアリン化組織と中膜の平滑筋層よりなっていた。

考 察

頸動脈内膜剥離術の有効性に関する報告⁷⁾が出されて以来、わが国でもこの手術が漸増しつつある。しかし欧米で出された controlled study の結果を日本人にそのまま適応してよいかなど、いくつかの問題が残されている。この意味でも日本人の粥腫形態を欧米人のものと比較することは意義があることと思われる。しかし今回の検討では予想に反し、日本人と米国人の粥腫形態には、早期病変か進んだ病変かという差はあるものの、本質的な差は見いだせなかった。内膜剥離術で摘出した粥腫の病期に日本人と米国人の間で差があることは、両者の手術適応の差ではないかとの疑問が湧く。しかし今回の症例では、米国例は全例症候性で日本人も大部分は症候性であり、両群の手術適応には大きな差はない。したがって日本人例では病変の早期に症候性になりやすいのかも知れない。たとえば日本人の内膜には細胞接着因子が少なく、解離や内膜内出血をきたしやすいのかも知れない。この観点から細胞接着因子の1つである fibronectin を両群で比較検討したが、有意な差はみられなかった (未発表データ)。

粥腫の形成にはやはり食習慣、とくに動物性脂質の摂取による血中コレステロール値の高さが重要であろうと推定される。その典型例として家族性高コレステロール血症があるが、この原因となる酵素欠損症は欧米人に多いことが知られている。私どもは日本人の家族性高コレステロール症例を経験したが⁶⁾、若年 (31歳) であるにもかかわらず、

Fig. 4 Comparative analysis of ultrasound echogram (left), speculative tissue appearance from echogram (middle) and actual macroscopy (right) of the carotid atheroma. The echogram suggested hypoechoic defective lesion (left and middle) and actual macroscopy defined ulcer (arrow).

Fig. 5 Comparative analysis of ultrasound echogram (right) and microscopical appearance (left) of a carotid atheroma. Hyperchoic portion of the intima (A) was defined as proliferation of the smooth muscle, and hypoechoic portion (B) was defined as macrophage dominant tissue. A and B: hematoxylin and eosin staining, A' and B': immunohistological staining for smooth muscle actin (A') and anti-macrophage (B').

進んだ頸動脈粥腫とそこに何層にもおよぶ壁血栓がみられた。このことから日本人であっても血中コレステロール値が高い場合には欧米人類の粥腫が形成されることを経験している。

今回の検討でもう一つ興味深かったのは粥腫の硬さである。従来、脳神経外科医の間で経験的に語られている「欧米人の粥腫は柔らかく、日本人のものは硬い」という常識が、今回の検討では当てはまらず、むしろ逆の結果が得られた。確かに進行した粥腫では内弾性板を破って粥腫が中膜にも進展しているのをしばしば経験する。このような場合、剥離面が内膜に近いと、硬い石灰化に遭遇して、粥腫が硬いという印象を持つのかも知れない。また米国の脳神経外科医はこのことを熟知しており、より深い剥離面で手術しているのかも知れない。自験例でも中膜の中ほどで剥離を進めれば、日本人であっても剥離に苦労することはほとんど無い。今回の組織学的な対比からみる限り「欧米人の粥腫は柔らかく日本人のものは硬い」という知識は常識の嘘のように思えてならない。

今回のもう一つの知見は超音波エコー画像の意味するものである。最近頸動脈粥状硬化症を血管造影以外の非侵襲的な手法で診断する手技が著しく発達してきた。しかしこれらのうち、MRA, 3D-CT angiography, DSA, 超音波ドプラー法などはすべて血管内腔の血流情報を画像化するものであり、血管壁の粥腫の性状を知る唯一の方法が超音波断層法であると言っても過言ではない。しかし現状の超音波断層機器の性能は満足するものではなく、更なる開発、改良が待たれる。しかしそれまでは現有の機器を駆使して診断精度を向上させることが必要で、断層像と組織像の対比検討は重要である。今回の検討でも、高輝度ないし等輝度を示すものは肥厚した内膜の修飾型平滑筋細胞とその間質線維や石灰化などであり、低輝度を示すものは潰瘍やその周囲のマクロファージ集積、脂肪線条、ヒアリン化組織などである。また血腫はその時期により等輝度ないし低輝度となることが推察された。周知のように内膜の内皮細胞側には修飾型平滑筋とその間質が集束しており、内弾性板に近い方にはマクロファージや粥腫など血液由来成分が集まっている。したがって線状の中膜の高輝度部分に低輝度部分がくい込むような所見は発達した粥腫の形成を示唆する。またこのような部位で内腔側に高輝度組織が欠損して

いる場合には、潰瘍の存在が強く示唆される。

これらの知見は本疾患の治療方針を決定する場合に重要となる。特に近年血管内手術手技で内腔の拡大をはかることがしばしばあるが⁴⁾、上記のように粥腫の形成が大きい場合や、潰瘍の存在が強く示唆される場合には、むしろ遠位部への塞栓の危険が少ないということから内膜剥離術が選ばれるべきであろう。いずれにしても現在の診断機器の性能ではこれらを確実に診断することは不可能であり、より高性能な超音波断層診断機器の開発が待たれるところである。

文 献

- 1) Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Kamada T: Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of the Osaka Follow-up Study for Ultrasonographic Assessment of Carotid Atherosclerosis (the OSACA Study). *Stroke* 26: 1781-1786, 1995
- 2) Hougaku H, Matsumoto M, Handa N, Maeda H, Itoh T, Tsukamoto Y, Kamada T: Asymptomatic carotid lesions and silent cerebral infarction. *Stroke* 25: 566-570, 1994
- 3) 伊藤 守, 山田和雄, 種子田 護, 早川 徹: 病理学的所見よりみた日本人の頸動脈粥腫の特徴—米国例との比較検討—. *脳卒中の外科* 20: 29-32, 1992
- 4) Mase M, Banno T, Yamada K, Katano H: Endovascular stent placement for multiple aneurysm of the extracranial internal carotid artery: Technical case report. *Neurosurgery* 37: 832-835, 1995
- 5) 森 和夫: 頸動脈内膜切除手術. *脳卒中* 10: 481-490, 1988
- 6) Nakamura T, Ueyama Y, Funahashi T, Yamashita S, Takemura K, Kubo M, Yamada K, Matsuzawa Y: Non-macrophage-related accumulation of cholesterol during probucol treatment in familial hypercholesterolemia: report of two cases. *Atherosclerosis* 92: 193-202, 1992
- 7) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *New Engl J Med* 325: 445-453, 1991
- 8) 山田和雄, 早川 徹, 伊藤 守, Gumerlock MK: 細胞病理学的側面よりみた頸動脈粥状硬化症と内膜剥離術. *Neurosurgeons* 9: 240-249, 1990
- 9) 山田和雄, 神谷 健, 金井秀樹: 虚血性脳血管障害の病態と治療. *現代医学* 42: 433-445, 1995