頸部頸動脈粥状硬化症の病理学的所見から見た 脳虚血の発症機序

深尾 繁治¹, 橋本 信夫¹, 塚原 徹也¹
緒方 絢², 由谷 親夫³, 米川 泰弘⁴

The Role of the Carotid Artery Plaque: Pathogenesis of Cerebral Ischemia

Shigeharu FUKAO, M.D.,¹ Nobuo HASHIMOTO, M.D.,¹ Tetsuya TSUKAHARA, M.D.,¹
Jun OGATA, M.D.,² Chikao YUTANI, M.D.,³ and Yasuhiro YONEKAWA, M.D.⁴

¹Department of Neurosurgery, ²Research Institute, and ³Department of Pathology,
National Cardiovascular Center, Osaka, Japan, and ⁴Department of
Neurosurgery, University Hospital of Zurich, Zurich, Switzerland

Summary : Forty-five carotid artery plaques (27 symptomatic, 18 asymptomatic) were obtained from carotid endarterectomies (25 unilateral, 10 bilateral) in 35 patients and were evaluated pathologically. We investigated the relationship of morphologic characteristics to the presence of cerebral ischemic symptoms and to the degree of stenosis associated with the carotid plaques. Simple fibrous plaques were found in 18 of the 45 plaques (40.0%) and were more frequently observed among the asymptomatic plaques (55.6%) than among the symptomatic plaques (29.6%). Ulceration was observed in 14 of the 45 plaques (31.1%) and was more frequent in plaques from symptomatic cases (44.4%) than in those from asymptomatic cases (11.1%). Six of the 12 plaques with ulceration showed intraplaque hemorrhage in the symptomatic cases. Eight of the 12 plaques with ulceration showed intraluminal thrombus in the symptomatic cases. Intraplaque hemorrhage was found in 17 of the 45 plaques (37.8%) and was more frequent in the plaques of symptomatic cases (48.1%) than those of asymptomatic cases (22.2%). Six of the 13 plaques with intraplaque hemorrhage showed ulceration in the symptomatic cases. Intraluminal thrombus was observed in 10 of the 45 plaques (26.7%) and more frequently in the plaques of symptomatic cases (37.0%) than in those of asymptomatic cases (11.1%). All plaques were divided into three broad degrees of stenosis groups (40–69%, 70–89%, 90–99%) angiographically. The incidence of simple fibrous plaques were most frequent in the most stenotic group, both when all plaques were considered and when only symptomatic plaques were examined. Although ulceration occurred more commonly in the 70–89% stenosis group, it was also observed in 4 plaques with relatively mild stenosis, and observed in only one plaque with more than 90% stenosis. Intraplaque hemorrhage occurred more commonly in the stenotic groups with more than 70% stenosis, whether all plaques or only symptomatic plaques were examined. These findings indicate that: 1) when stenosis of the carotid artery is severe, simple fibrous plaque may cause cerebral ische-

Key words :

- carotid endarterectomy
- carotid artery plaque
- cerebral stroke

¹国立循環器病センター 脳神経外科, ²同 研究所, ³同 病理, ⁴チューリッヒ大学 脳神経外科(受稿 1993.8.10) [連絡先: 〒565 吹田市藤白台 5-7-1 国立循環器病センター 脳神経外科 深尾繁治] [Mailing address: Shigeharu FUKAO, M.D., Department of Neurosurgery, National Cardiovascular Center, Fujishirodai, Suita 565, Japan]

mia due to flow restriction, but a critical or hemodynamically significant internal carotid artery stenosis may be of a higher grade than previously appreciated when the lesion is a simple plaque, 2) ulceration of a carotid plaque is seen at a smaller plaque size and induces cerebral ischemia due to embolic phenomena, 3) since intraplaque hemorrhage may contribute to the acute progression of carotid stenosis, hemorrhage may cause hemodynamic failure. Intraplaque hemorrhage may also play an important role in ulceration to cause embolic phenomena.

はじめに

頸部頸動脈粥状硬化性病変が虚血性脳血管障害の原因となる機序については、おもに2つの機序が考えられている。第一に頸動脈粥腫からの塞栓であり、第二に内頸動脈の高度狭窄による血流低下である。従来、頸動脈内膜剥離術の摘出標本の病理学的所見から脳虚血の成因についてさまざまな議論が行われてきた。他方、本邦におけるこれらの病理学的検討は極めて少なく¹²⁾¹⁹⁾、また日本人では欧米人と病理学的にも異なるという意見がある¹⁹⁾。われわれは、頸動脈内膜剥離術の摘出標本を病理学的に検討し、脳虚血の発症機序について考察した。

対象および方法

対象は1989年から1992年まで当科において頸動脈内膜剥離術を行った55件のうち、摘出標本の保存状態の良好な35症例からの45件の頸動脈粥腫である。男性32例、女性3例、年齢は41歳から79歳(平均65.3歳)であった。10例は両側の内膜剥離術を行っている。

まず内膜剥離術の術中所見から頸動脈粥腫の性状を観察した後、摘出標本の横断面について作成した連続パラフィン切片にHE, Elastica Van Gieson, Masson trichrome およびPTAH染色を施し、光顕所見を検討した。それぞれの頸動脈粥腫について粥腫の破綻に伴う潰瘍形成、粥腫内出血、壁在血栓などの有無を調べた。

45件の頸動脈粥腫のうち症候性(symptomatic, 以下S

群)と考えられたものは27件である。これらはNASCETの方法¹⁶⁾に従って片麻痺、一眼の失明などのTIA, strokeで発症したものとし、最終発作から手術までの期間 は平均4.6カ月であった。無症候性(asymptomatic, 以下A群)と考えられたものは18件であった。後者は両側の頸動脈病変を有し対側の頸動脈閉塞あるいは狭窄により症状を発現したもの、またはcervical bruitのみの高度狭窄例が含まれている。術前血管撮影による狭窄度はNASCETの方法¹⁶⁾に従った。これら45件の頸動脈粥腫について、脳虚血発作の有無および血管撮影上の狭窄度と内膜の肉眼的、組織学的所見を対比した。S群とA群の比較には χ^2 検定あるいはFisher's exact testを用いた。

結 果

頸動脈粥腫の形態的特徴をsimple plaque, 潰瘍形成、粥腫内出血、壁在血栓の4種類に分け、脳虚血発作との関連について検討した。Table 1にS群とA群における粥腫の性状の内訳を示した。以下にそれぞれの形態的特徴の典型例を示し要点をまとめる。

1. simple plaque

潰瘍や粥腫内の出血を認めず表面が平滑な粥腫をsimple plaqueとした。simple plaqueは45件中18件で認め、S群(8件)に比しA群(10件)で多くみられた。

Table 1 Comparison of incidence of symptomatic and asymptomatic carotid plaques demonstrating any of four major morphologic characteristics

	Simple	Ulceration	Hemorrhage	Thrombus
Symptomatic (n=27)	8 29.6%	12 44.4%	13 48.1%	10 37.0%
Asymptomatic (n=18)	10 55.6%	2 11.1%	4 22.2%	2 11.1%
Total (n=45)	18 40.0%	14 31.1%	17 37.8%	12 26.7%
Chi-square significance*	N.S.	$p < 0.02$	N.S.	N.S.

*Compared with plaques not showing the morphologic characteristics.
N. S.=not significant, $p > 0.05$

Fig. 1 Macroscopic finding of a surgical specimen obtained from a symptomatic patient. A distinct ulceration (arrow) is seen on the internal surface of the specimen opened longitudinally.

Fig. 2 Photomicrograph of a cross section of a plaque obtained from a symptomatic patient. Plaque rupture (between asterisks) and ulcer formation of a plaque with intraplaque hemorrhage (arrow). H&E stain, $\times 18$.

2. 潰瘍形成

潰瘍形成は主に病理所見を重要視し、粥腫が断裂し内膜下層あるいは中膜が露出しているものを潰瘍と判断した (Fig. 1, 2). 粥腫の潰瘍形成は45件中14件 (S群12件, A群2件) で認め、明らかにS群に多くみられた ($p < 0.02$). また潰瘍は壁在血栓, 粥腫内出血を合併すること

Fig. 3 This cross section obtained from a symptomatic patient shows a massive intraplaque hemorrhage (arrow), which caused diameter reduction of more than 90% (asterisk). H&E stain, $\times 18$.

Fig. 4 Photomicrograph of a cross section of a plaque obtained from a symptomatic patient. Plaque rupture and a platelet-fibrin thrombus (arrow) is seen on the luminal surface of the plaque. H&E stain, $\times 34$.

が多く14件中8件に壁在血栓, 6件に粥腫内出血がみられ, これらはすべてS群であった。

3. 粥腫内出血

粥腫内出血は術中 arteriotomy を加えた時点で明らかな出血を判定できたものと、病理学的にはじめて診断されたものとがあった (Fig. 3). 粥腫内出血は全標本45件中17件に認め、S群で13件, A群で4件みられた。また粥腫内出血の認められた17件のうち6件は同時に潰瘍形成がみられ, これらはいずれもS群であった。さらにこれらの中には出血巣の一部と潰瘍との間に連続性が確認できたものもあった (Fig. 2)。また, 粥腫内出血の認められた症例のうち3例では潰瘍形成はなく, 壁在血栓が認められた。

Table 2 Comparison of incidence of symptomatic carotid plaque morphologic characteristic among degree of stenosis groups

Degree of stenosis	Simple	Ulceration	Hemorrhage	Thrombus
40-69% (n=4)	1 25.0%	3 75.0%	1 25.0%	2 50.0%
70-89% (n=10)	1 10.0%	8 80.0%	6 60.0%	5 50.0%
90-99% (n=13)	6 46.2%	1 7.7%	6 46.2%	3 23.1%
Total (n=27)	8	12	13	10

Table 3 Comparison of incidence of asymptomatic carotid plaque morphologic characteristic among degree of stenosis groups

Degree of stenosis	Simple	Ulceration	Hemorrhage	Thrombus
40-69% (n=3)	0 0.0%	1 33.3%	1 33.3%	1 33.3%
70-89% (n=9)	7 77.8%	1 11.1%	1 11.1%	0 0.0%
90-99% (n=6)	3 50.0%	0 0.0%	2 33.3%	1 16.7%
Total (n=18)	10	2	4	2

4. 壁在血栓

壁在血栓は術中 arteriotomy を加えた後、ヘパリン加生理食塩水で irrigation を行い fresh な血液と区別した。さらに病理所見から具体的に判定した (Fig. 4)。壁在血栓は 45 件中 12 件で認め、S 群で 10 件、A 群で 2 件みられた。これら 12 件のうち 8 件は潰瘍内に血栓が認められたものであり、いずれも S 群であった。

次に S 群と A 群における術前の内頸動脈狭窄の程度と頸動脈粥腫の性状との関係をそれぞれ Table 2 と Table 3 に示した。45 件の内頸動脈狭窄の程度はいずれも 40% 以上で平均 82.3%，S 群の 27 件では平均 81.7%，A 群の 18 件では平均 83.1% であった。

S 群 (Table 2) では、70% 未満の中等度狭窄例の 4 件中 3 件で潰瘍形成が認められた。70～89% の狭窄例は 10 件で、simple plaque は 1 件と少なく、潰瘍、粥腫内出血、壁在血栓が多くみられた。血管撮影でほとんど線状にしか造影されない 90% 以上の高度狭窄例は 13 件で、simple plaque (6 件)、粥腫内出血 (6 件) がほとんどで、潰瘍は 1 件のみであった。

A 群 (Table 3) では、70～89% の狭窄例は 9 件で、このうち 7 件は simple plaque であった。90% 以上の高度狭窄例は 6 件で、simple plaque (3 件) と粥腫内出血 (2 件) が多く、潰瘍形成はみられなかった。

考 察

頸動脈病変に対する治療を検討するに際しては、頸動脈病変と一過性脳虚血発作を含む脳卒中との因果関係についての十分な理解が要求される。頸動脈病変と脳卒中との因果関係は、閉塞病変に伴う脳血流減少によるところのいわゆる脳血流不全と、頸動脈病変が脳血管への塞栓源となりうるとする 2 点を中心となっている。従来脳虚血の原因として脳血流不全症が重要視されていたのに対して⁷⁾、最近では塞栓としてのメカニズムがより重要視されるようになってきた^{3) 4) 9)}。本検討においても潰瘍や壁在血栓が S 群で多く観察され、脳虚血の病因としての脳塞栓機序は重要な位置を占めていることは明らかである。一方、潰瘍や壁在血栓を合併しない頸動脈病変が S 群の高度狭窄例で多く見られたことは脳虚血の原因として脳血流不全も少なからず存在することを示唆するものである。

脳塞栓説に先行して、1951 年に Denny-Brown⁸⁾ によって提唱された脳血流不全症は脳虚血の成因を考える上で重要である。頸動脈病変を脳血流不全症として意義づける場合、狭窄の程度が問題となる。内膜の肥厚のみで潰瘍や粥腫内出血がみられないもの (simple plaque) は、S 群では 90% 以上の高度狭窄を示す症例が大部分であるのに対して A 群では 70～89% の狭窄例に多く、一部は 90% 以上の高

度狭窄例でも観察された。このことは頸動脈に慢性に進行した狭窄のために脳血流不全が起こり脳虚血症状を発現したと考えられる。しかし慢性に進行した頸動脈病変では、たとえ90%以上の高度狭窄でも症状を発現しない症例が存在し、これは側副路の発達が大きく関与していると考えられる。

頸動脈に完全な閉塞が存在しても、必ずしも症状が発現するというわけではない。このことは側副路以外にも、頭蓋内に塞栓が発症していないかどうかと大きく関係している。しかし、脳血流不全症を論じるにあたっては、実際の程度の狭窄が存在すれば脳血流が低下するか(critical stenosis)という基本的問題点を認識する必要がある。Brice ら⁶⁾によれば、狭窄部より末梢で優位な血流減少をきたすのは残留管腔の直径が2 mm 以下となった場合といわれる。また、Archie ら²⁾は頸動脈内膜剝離術に電磁血流計を用いて critical stenosis を検討した結果、血管径75%以上、血管面積94%以上の狭窄が優位な血流低下を生じると報告している。これらの知見は、単に閉塞性頸動脈病変のみから脳血流不全症の発症機序をみた場合に、極めて高度な狭窄が存在しなければならないことを意味するものである。頸動脈粥腫の性状から見た本検討においてもこのことが証明されたわけである。

脳虚血の成因として、脳塞栓説は今日もっとも注目されているものである。頸動脈病変、心臓病変などの頭蓋外の血管病変に由来する塞栓子が脳に飛来することによるとする説である。頸動脈病変の塞栓症の原因となる血栓の形成には以前より頸動脈粥腫の潰瘍の存在が重要視されてきた³⁾⁴⁾⁹⁾。今回の結果でも潰瘍形成がみられた頸動脈粥腫14件のうち8件(57.1%)は同時に壁在血栓を合併しており、これらはすべてS群であった。つまり内膜肥厚部位に潰瘍形成がある場合には、末梢部への塞栓を生じやすいといえる。

潰瘍は頸動脈の狭窄の程度に並行して出現頻度を増すとされ、血行力学的に血流不全を生じる程度の狭窄病変は、よりいっそう塞栓源になりやすいと考えられている⁴⁾⁹⁾。本検討では70~89%の狭窄を示す症例に多くみられ、狭窄度が69%以下でも4件にその存在が認められ、逆に90%以上の高度狭窄では潰瘍がみられたのは1件のみであった。これは、頸動脈病変を塞栓源として意義づける場合狭窄の程度は問題とならないことを意味する。さらに、極めて高度の狭窄性病変では脳血流不全の影響が大きくなり脳塞栓症で発症するものは少ないことを証明している。

潰瘍の発生機序を考える上で注目に値することは、潰瘍形成の認められた12件のうち6件が同時に粥腫内出血を合併し、さらに一部の症例ではその出血巣が部分的に潰瘍まで連続していた点である。これは内膜が断裂して潰瘍が

形成される機序に粥腫内の出血が深くかかわっているとする意見を支持する所見といえる。Lusby ら¹⁵⁾は潰瘍は出血のある部位に一致して多くみられたことから、出血が契機になって内膜の破綻が起こって潰瘍が形成されるのではないかと推測している。また、Persson ら¹⁷⁾¹⁸⁾は出血が潰瘍形成の原因になるのみならず、それ自体が血管内腔に露出して塞栓源となる可能性もあるとしている。今回、潰瘍形成の認められた半数に粥腫内出血が合併していた事実は粥腫内の出血が潰瘍の形成を促し、塞栓の発生に関与する可能性を示唆するものであった。

頸動脈粥腫の性状のうち、粥腫内の出血は脳虚血発作との関連や潰瘍形成の機序を考える上で重要であり、以前から繰り返し議論されてきた。頸動脈内膜剝離術の摘出標本の最近の報告では粥腫内の出血はA群に比しS群で多く観察されている¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾¹⁵⁾¹⁷⁾。Imparato ら¹³⁾は、摘出した症候性あるいは無症候性の376件の頸動脈粥腫の肉眼的にみえる潰瘍、出血、血栓などの所見について脳虚血発作の有無と対比した結果、粥腫内の出血がある例に脳虚血発作が多く、狭窄が高度で、発作がみられる例に粥腫内の出血が多いことをあげている。Lusby ら¹⁵⁾は摘出した頸動脈粥腫の組織学的所見と脳虚血発作との関連を検索した結果53件の頸動脈粥腫のうち49件(92.5%)に新しい出血がみられ、無症状の26件の粥腫には7件(26.9%)にしか新しい出血はみられなかった。また、潰瘍は粥腫内の出血のある部位に発生し、粥腫内に出血がある場合は潰瘍がなくても壁在血栓がみられることがあったと報告している。すなわち Imparato ら、Lusby らは粥腫内の出血が脳虚血発作の重大な役割を担うと述べており、その機序としては、粥腫内の出血により内腔狭窄が高度となるとか、出血により種々の凝固因子などが内腔面ににじみ出て壁在血栓を作るのではないかと考えられている。また前述のごとく Persson ら¹⁶⁾¹⁷⁾は上記の機序に加えて、出血が内腔に達することが症状を発現させる重要な点であるという成績を出している。しかし、一方では粥腫内の出血の頻度と症状の発現との間にはまったく相関がなかったとする報告¹⁾¹⁴⁾や脳虚血発作の時期と粥腫内出血の発現時期との間には相関が見られなかったとする報告¹⁾⁵⁾があり、いまだ意見の一致はみられていない。われわれの検討では、S群で粥腫内の出血が多くみられたこと、また70%以上の高度狭窄例で粥腫内の出血が多く観察されたことから、出血により急激な粥腫の拡大が生じて脳血流不全を起こし、脳虚血発作を発現したと考えるのが妥当である。さらに上述のように粥腫内の出血は潰瘍形成を促し、塞栓の原因としても重要であることは十分考えられる。

以上のごとく頸動脈病変の脳虚血の発症機序は、けっして単一のものではない。閉塞性内頸動脈病変の治療に関し

ては、脳血流不全と塞栓源というふたつの機序を常に念頭において対処する必要がある。

結 語

頸部頸動脈粥状硬化症の病理学的所見から脳虚血の発症機序を検討した。脳虚血症状発現の要因としては、比較的狭窄の少ないものでは潰瘍、壁血栓による塞栓が関与している。粥腫内に生じた出血は急激に内腔を狭窄させ低灌流を起こすとともに潰瘍の形成を促し、塞栓の発生に関与する可能性を示唆するものであった。また、慢性に進行した頸動脈病変による脳血流不全症は、極めて高度な狭窄が存在しなければならないことを示すものであった。

文 献

- 1) Ammar AD, Wilson RI, Travers H, *et al*: Intraplaque hemorrhage: Its significance in cerebrovascular disease. *Am J Surg* **148**: 840-843, 1984.
- 2) Archi JP Jr, Feldtman RW: Critical stenosis of the internal carotid artery. *Surgery* **89**: 67-72, 1981
- 3) Bartynski WS, Darbouze P, Nemir P Jr: Significance of ulcerated plaque in transient cerebral ischemia. *Am J Surg* **141**: 353-357, 1981
- 4) Blaisdell FW, Glickman M, Trunkey DD: Ulcerated atheroma of the carotid artery. *Arch Surg* **108**: 491-496, 1974
- 5) Bornstein NM, Norris JW: The unstable carotid plaque. *Stroke* **20**: 1104-1106, 1989
- 6) Brice JG, Dowset DJ, Lowe RD: Haemodynamic effects of carotid artery stenosis. *Br Med J* **2**: 1363-1366, 1964
- 7) Corday E, Rothengerg SF, Putnam TJ: Cerebral vascular insufficiency. An explanation of some types of localized cerebral encephalopathy. *Arch Neurol Psychiatry* **69**: 551-570, 1953
- 8) Denny-Brown D: The treatment of recurrent cerebrovascular symptoms and the question of "vasospasm". *Med Clin North Am* **35**: 1457-1474, 1951
- 9) Edwards JH, Kricheff II, Riles T, *et al*: Angiographically undetected ulceration of the carotid bifurcation as a cause of embolic stroke. *Neuroradiology* **132**: 369-373, 1979
- 10) Fisher CM, Ojeman RG: A clinicopathologic study of carotid endarterectomy plaques. *Rev Neurol* **142**: 573-589, 1986
- 11) Fisher M, Blumenfeld AM, Smith TW: The importance of carotid artery plaque disruption and hemorrhage. *Arch Neurol* **44**: 1086-1089, 1987
- 12) 古井倫士, 長坂徹郎: 頸部頸動脈閉塞性病変の病理学的検討. *脳神経外科* **21**: 425-430, 1993
- 13) Imparato AM, Riles TS, Mintzer R, *et al*: The importance of hemorrhage in the relationship between gross morphologic characteristics and cerebral symptoms in 376 carotid artery plaques. *Ann Surg* **197**: 195-203, 1983
- 14) Lennihan L, Kupsky WJ, Mohr JP *et al*: Lack of association between carotid plaque hematoma and ipsilateral cerebral symptoms. *Stroke* **18**: 879-881, 1987
- 15) Lusby RJ, Ferrell LD, Ehrenfeld WK, *et al*: Carotid plaque hemorrhage. *Arch Surg* **117**: 1479-1488, 1982
- 16) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Steering Committee: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, Methods, Patient Characteristics, and Progress. *Stroke* **22**: 711-720, 1991
- 17) Persson AV: Intraplaque hemorrhage. *Surg Clin North Am* **66**: 415-420, 1986
- 18) Persson AV, Robichaux WT, Silvermann M: The natural history of carotid plaque development. *Arch Surg* **118**: 1048-1052, 1983
- 19) 山田和雄, 早川 徹, 伊藤 守: 細胞病理学的側面よりみた頸動脈粥状硬化症と内膜剝離術. *Neurosurgeons* **9**: 240-249, 1990