

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Progress in Medicine (2002.12) 22巻12号:3009～3012.

【閉塞性動脈硬化症(ASO)の診断と治療】
閉塞機転について
粥腫アテローマの形成と破綻

笹嶋唯博

閉塞性動脈硬化症 (ASO) の診断と治療

I. 閉塞機転について

1. 粥腫アテロームの形成と破綻

Sasajima Tadahiro
笹嶋 唯博*

*旭川医科大学第一外科

はじめに

動脈硬化の病理学的1病型としての粥状硬化は、内膜硬化症といわれるごとく、内膜を病変の主座とし、内膜肥厚からアテローム形成へと慢性に進行し、内腔狭窄、閉塞を発生する。アテロームはやがて破綻するが、それに続発する血栓によっても、中・小動脈は閉塞に至る。閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans, ASO) は粥状硬化による慢性動脈閉塞性疾患で、同様の病変は冠動脈、頸動脈、大動脈など全身動脈にみられるが、腎動脈下腹部大動脈から下肢末梢動脈まで下肢動脈系の粥状硬化性動脈閉塞がASOとして初めて報告された。

本稿では、ASOの基本病態である粥状硬化について、その病態生理を解説する。

血管内皮細胞傷害/機能低下の病態

血管内皮細胞はPGI₂ (prostaglandin I₂), NO, トロンボモジュリン, AT-III (antithrombin III), t-PA (組織プラスミノゲンアクチベータ)などを産生、放出し、抗血栓性に働いている。しかし、種々の刺激により内皮細胞は傷害される。粥状硬化の3大危険因子である喫煙、高血圧、高脂血症、特に低比重リポ蛋白 (LDL)などはもとより、フリーラジカル、炎症性サイトカイン、tumor necrosis factor (TNF), エンドトキシンなど、内皮細胞の機能を障害する因子は多彩である。内皮細胞傷害/機能低下は、内皮細胞における白血球や血小板接着因子の発現、血小板由来増殖因子

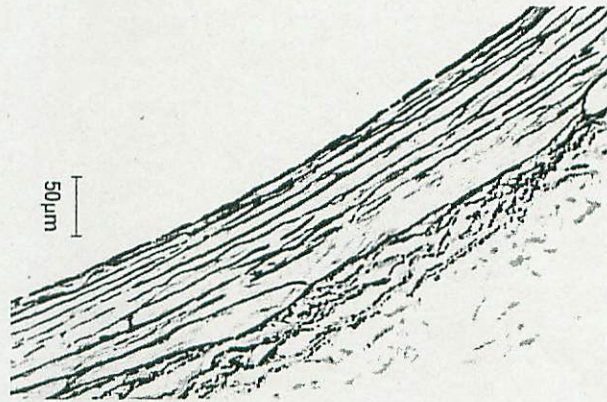


図1 ヒト内胸動脈

内皮細胞は内弾性板に接着し内膜肥厚はみられない。
輪切, EVG×20.

(PDGF)の産生などを引き起こす。既に動脈閉塞があれば、虚血による低酸素状態が内皮細胞機能を一層低下させる。内皮細胞の機能低下は前述の抗血栓性因子の産生低下と plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1)の産生亢進から抗血栓性活性が損なわれ、血流面は血栓性に傾く。

内膜肥厚

解剖学的に内膜は内皮細胞のみで、内皮下組織は存在しない。内皮細胞は直接、内弾性板上に接着して配列している(図1)。Rossの内皮傷害説では¹⁾、内皮傷害により血小板の粘着、凝集が起こり、それからPDGFや transforming growth factor (TGF-β)などが放出され、接着、侵入した単球はマクロファージに分化し、それからもさらにIL (interleukin) -1, IL-6, fibro-

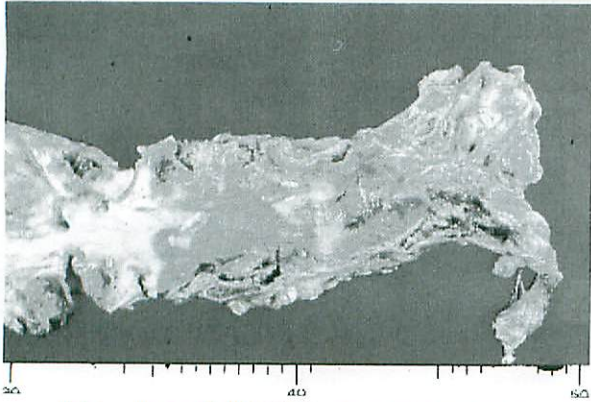


図5 ASOの腹部大動脈-腸骨動脈の縦切内面
アテロームの破綻と血栓沈着により荒廃した血流面。

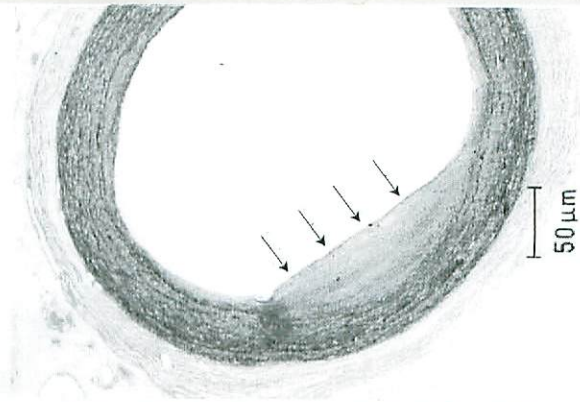


図6 内胸動脈の粥状硬化初期像(79歳, 男性)
内膜肥厚が進行し中膜が代償性に萎縮する。

ロトニンなどの血管作動物質, 壁ずり応力の低下している局所, 高血圧などは細胞間隙を開大させ, 内皮細胞の透過性を亢進させて内皮下にLDLの沈着を来す。LDLはコレステロールの豊富なりポ蛋白であり, 受容体を介して細胞内に取り込まれ, 遊離コレステロールとアミノ酸に分解され, また直接侵入してコレステロールエステルとして存在する。こうして内皮下には, 中膜から遊走, 増殖した平滑筋細胞, 浸入したLDL, 分化したマクロファージ, さらにT-リンパ球などが集積し, アテロームの形成が始まる。マクロファージはLDLを貪食しないが, フリーラジカルにより変性した酸化LDLの形ではこれを貪食し²⁾, 泡沫化する(図3)。マクロファージからは前述のごとく炎症性サイトカインや種々の増殖因子が分泌され, 平滑筋細胞の増殖を促進し, またTGF- β により平滑筋細胞から旺盛なコラーゲン産生が起こる。アテロームの内表面は平滑筋細胞が産生する線維組織で覆われ(線維性キャップ, 図4), 安定化しているが, マクロファージは細胞外マトリックス分解酵素(matrix metalloproteinase: MMP)も産生して, 線維性キャップを菲薄化させる。脂質含有量も多くなり, かつ線維性キャップが薄くなったものは, いわゆる不安定プラークであり, 線維膜の菲薄部で破綻を来す(図4)。アテロームの破綻は, その微粒子が血中に飛散して微小アテローム血栓症を併発する。一方, その血流面にはコラーゲンや粘着性蛋白であるWillebrand因子が露出し, 血栓を形成する(図5)。形成された血栓は血流速度が速い大・中動脈では血栓膜として固着し比較的安定であるが, 既に動脈狭窄, 閉塞を伴い血流停滞のある中・小動脈では, 血栓が血管内腔を閉塞して急性血栓症を発生する。このような背景から, 病変の進行した多発閉塞

ASOでは, 臥床傾向となって下肢血流の低下を招き, 広範囲の血栓症を併発して重症虚血肢となる。

アテローム形成部位の病理変化

内皮傷害により内皮下で平滑筋細胞増生と線維産生, 変性酸化LDLを貪食し泡沫化したマクロファージが集積し(図3), 内膜肥厚が進行すると中膜は代償性に菲薄化していく(図6)。アテロームへと進行すると内弾性板が破壊され, 中膜にも変化が及んで平滑筋層はついに消失して線維化する(図6)。内膜肥厚に対し代償性に中膜が菲薄化して内腔を保持するが, 代償しきれなくなると内腔に突出して狭窄を発生する。解剖学的に内膜に位置するアテローム内には石灰化, 多量の脂質貯留, 組織変性壊死物質などが混在し, 破綻部は血栓を伴って動脈を分節的に狭窄, 閉塞させ, 動脈造影上虫喰い像や局所的拡張と狭窄の混在したASO特有の壁不整像を呈する。

下肢動脈粥状硬化の病態生理

下肢動脈は運動によりずり応力が大きく変化を受ける特異な血行力学的条件下にある。下肢動脈のずり応力は歩行運動量に依存して増大する一方, 安静臥床ではずり応力が極端に低下し, また立位では位置的高血圧にさらされる。解剖学的には腎動脈下腹部大動脈は筋性動脈で, さらに弾性動脈から筋性動脈への移行部になっていることから, 急激なコンプライアンスの低下が壁張力を増大させる。中膜は栄養血管(vasa vasorum)を欠き, 酸素と栄養の供給は内腔からの拡散に依存する。胸部大動脈は弾性動脈で, vasa vasorumは

