

# 大動脈壁解離に関する病理組織学的検討

# Histopathological study of aortic wall dissection

新津谷真人  
桑尾 定仁\*  
佐藤 紅緒\*  
亀谷 徹\*  
木川田隆一

Masato NIITSUYA  
Sadahito KUWAO\*  
Benio SATO\*  
Toru KAMEYA\*  
Ryuichi KIKAWADA

### Summary

To determine the etiology of aortic wall dissection, a histopathological study of the aorta in 20 cases with dissecting aortic aneurysm (DA), 3 cases with Marfan syndrome and 3 cases with annulo-aortic ectasia (AAE) was performed. Controls consisted of 348 cases of normally-aging aorta. In cases with aortic wall dissection, the histopathological changes in the undissected media were also carefully examined.

In Marfan syndrome and AAE, there was a marked accumulation of acid mucopolysaccharide (AMPS) and its distribution in the wall was diffuse in patients under 50 years old, resulting in changes in elastic fibers including fragmentation, elastolysis and reticulation.

In contrast, DA was histopathologically characterized by zonal fibrosis and abnormally-dilated vessels in the aortic media. These lesions were found in 8 (40%) of the 20 DA cases. The remaining 12 cases also had increased vascularization and fragmentation of elastic fibers. This medial fibrosis and increased vascularization were particularly marked in older patients.

Among the 3 diseased entities responsible for aortic wall dissection, DA differed distinctly from Marfan syndrome or AAE as to the amount and site of AMPS accumulation in the media as well as fibrosis and hypervascularity in the outer half of the aortic media.

In conclusion, aortic wall dissection in younger patients may be etiologically associated with the increased AMPS accumulation in the aortic media which may always be accompanied by degeneration of elastic fibers in this study, however, in older patients zonal fibrosis and abnormal vessels developing in the media are responsible for the dissection.

### Key words

Dissection of the aortic wall  
Medial necrosis

Histochemistry

Acid mucopolysaccharide

Zonal fibrosis

### はじめに

大動脈壁解離の原因としては、古くから嚢状中膜壊死 (cystic medial necrosis: CMN) が指摘

され<sup>1-3)</sup>、壁の脆弱化と酸性ムコ多糖類 (acid mucopolysaccharide: AMPS) の病的沈着が本態とされてきた。しかし、血管壁の細胞外マトリックスの主な構成成分である AMPS は健常者の大

北里大学医学部 内科  
同 病理  
相模原市北里 1-15-1 (〒228)

Departments of Internal Medicine and \*Pathology,  
Kitasato University School of Medicine, Kitasato  
1-15-1, Sagamihara 228

Received for publication April 17, 1990; accepted July 21, 1990 (Ref. No. 37-204)

動脈壁内にも生理的に相当量が存在し, 加齢による量的変動をも考慮すれば, その存在意義や由来に関しては定説を欠くのが現状である. これに加え, 近年, 加齢に伴う CMN の出現頻度の増加が報告され<sup>4,5)</sup>, 以来, CMN を動脈壁解離の特異所見とする考えには反対の立場をとる研究者もみられ<sup>6,7)</sup>, また, 弾性線維の変性や線維化の程度にも健常者と差がないという報告もあり<sup>6-8)</sup>, 混迷の度合を深めている.

我々は, 大動脈壁解離をきたす代表的な疾患である解離性大動脈瘤 (dissecting aneurysm of the aorta: DA), マルファン症候群 (Marfan syndrome), 大動脈弁輪拡張症 (annulo-aortic ectasia: AAE) の3疾患を対象として, AMPS 沈着に伴う壁性状の変化と解離部近傍に好発する組織所見に着目し, 従来法に加え, 新しい粘液染色法を用いて病理組織学的に詳細な比較・検討を行ない, 壁解離の成因に関する新たな知見を得たので報告する.

### 対象および方法

北里大学病院における剖検例のうち, DA 20 例 (DeBakey 分類の I 型 6 例, II 型 6 例, III 型 7 例, I 型と III 型の合併 1 例), マルファン症候群 3 例, AAE 3 例の大動脈を検索の対象とした (Table 1). 全例の大動脈中膜の性状を非解離部で評価し, 壁解離例では解離部近傍に認められる組織所見を観察した. この組織所見の評価にあたり, 加齢に伴う生理的変化との鑑別のため, 0~89 歳の男女 348 例の胸部大動脈で, 粥状硬化の最も軽い部分を対照として使用した (Table 1). 尚, 対照群からは膠原病・血管炎などの動脈疾患や, 胸部 X 線照射の既往のある症例は除外した.

大動脈は 10% ホルマリン液で固定後, アルコール脱水, パラフィン包埋し, 3 μm の厚さの切片を作製した. 染色はヘマトキシリン・エオジン染色に加え, 従来法のアルシアン・ブルー染色よりも, AMPS の変動をより鋭敏に反映するカコジル酸鉄コロイド染色<sup>9,10)</sup>と, カコジル酸鉄コロ

Table 1. Subjects

Pathological diagnosis	No. (cases)	M : F
Dissecting aneurysm	20	13 : 7
DeBakey type I	6	3 : 3
type II	6	4 : 2
type IIIb	7	6 : 1
type I+IIIb	1	0 : 1
Marfan syndrome	3	1 : 2
Annulo-aortic ectasia	3	2 : 1
Control	348	185 : 163
Age		
0~9		20 : 20
10~19		20 : 16
20~29		20 : 20
30~39		25 : 20
40~49		20 : 20
50~59		20 : 20
60~69		22 : 16
70~79		22 : 20
80~89		16 : 11

Table 2. Estimations of the degree of AMPS accumulation in the aorta by caco-dylic acid iron colloidal staining<sup>9,10)</sup>

Degree of AMPS accumulation	Score
AMPS only in surrounding area of elastic fibers	0
Accumulation more than score 0, but less than score 1	1
Diffuse but mild accumulation throughout the media	2
Severe accumulation deeply and diffusely stained in blue (see Fig. 1)	3

AMPS=acid mucopolysaccharide.

イド染色 (pH 1.8)+エラスチカ染色の重染色, エラスチカ・ワンギーソン染色, マッソン・トリクローム染色を併用した.

大動脈の壁性状の変化を半定量的に評価するため, 非解離部の中膜を内側と外側に分け, それぞれについて AMPS の沈着の程度を Table 2 に従い得点化し, 5 回の評価の平均を個人の得点と

した。また、中膜に認められる随伴所見として、弾性線維の変性や線維化の程度を Schlatmann ら<sup>6)</sup>の定義を参考にして評価した。なお、嚢状中膜壊死は数層以上にわたる弾性線維の離断を伴う AMPS の沈着と定め (Fig. 1 左)、小嚢胞を形成していても弾性線維の離断を伴わないものは、AMPS の沈着として区別した (Fig. 1 右)。

## 結 果

### 1. 中膜における AMPS と嚢状中膜壊死の分布

対照群の中膜 AMPS の量的変動を Fig. 2 に示す。男女とも 10~20 歳代でピークを示し、以後加齢とともに減少し、70 歳以上で再度増加傾向をみた。一方、マルファン症候群 (□)、AAE (△) 例の中膜 AMPS 沈着の程度は、50 歳以下の 4 例では、帝王切開術後に死亡した 26 歳の 1 例を除き、対照群の約 2 倍の高い得点のみ、嚢状中膜壊死の見られない中膜においても、AMPS の異常沈着が明らかであった。光顕的に AAE 例の AMPS 沈着の目立つ部位では弾性線維が高度に融解・断裂し、網眼状を呈していたが (Fig. 3 左)、同一症例でも、AMPS の沈着の軽い部位では、弾性線維は比較的保存されていた (Fig. 3 右)。50 歳以上のマルファン症候群、AAE の 2 例では、中膜 AMPS の得点に対照群とは差がなかった。このうちの 1 例では動脈硬化性変化が強かった。

中膜における AMPS の沈着部位は、DA 例では内側で 20 例中 10 例 (50%)、外側で 5 例 (25%) で、その分布に差が認められた。これに対し、マルファン症候群および AAE 例での沈着は中膜全層に及ぶものが多く、DA 例とは壁内における分布が異なっていた (Table 3)。

嚢状中膜壊死は DA 例で 20 例中 10 例 (50%) に、マルファン症候群および AAE 例でも計 6 例中 3 例 (50%) に認められ、両者の出現頻度には差がなかったが、DA 例では全例、中膜内側のみ分布し、一方、マルファン症候群・AAE 例では中膜全層にわたる分布を示した (Table 3)。

### 2. 壁解離例の大動脈病理組織所見

解離部は全例が中膜外側で、特に中膜外側 3 分の 1 の部位、あるいは中膜と外膜との境界部に好発していた (Table 3)。

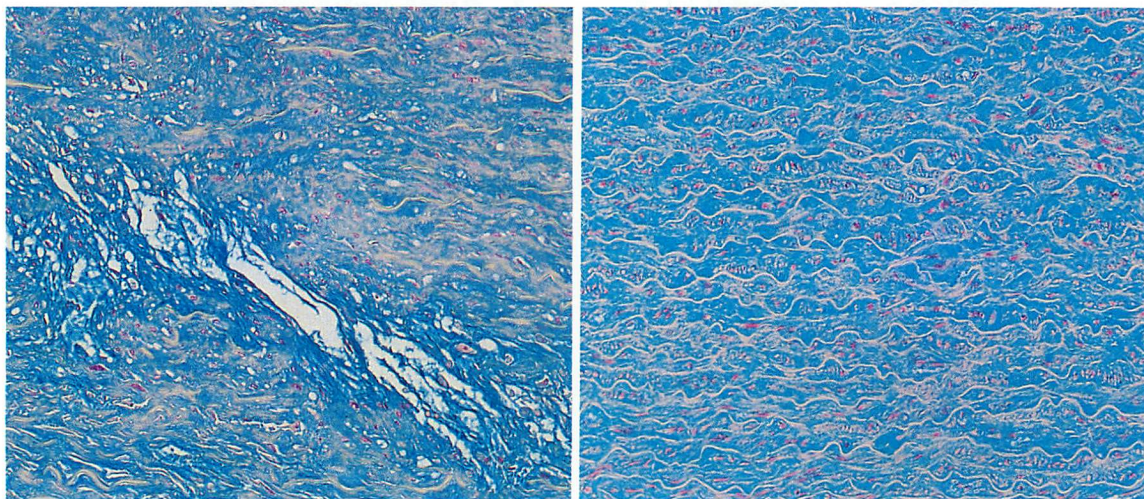
DA 例に見られた解離部近傍組織像の特徴は、中膜外側における著明な膠原線維の層板状増生であった (Fig. 4)。この所見は DA 例 20 例中 8 例 (40%) に認められ、40 歳以上の対照群の男女 187 例での 2 例 (1.1%) とは顕著な差を示していた。厚い膠原線維の増生と洞状に拡張した異常血管の増生により、弾性線維層は上下に分断されていた (Table 3)。この所見を示さない 12 症例でも、すでに全例の中膜外側に血管増生を認め、血管周囲の線維化や弾性線維の融解・断裂が生じていた (Fig. 5)。

これに対し、マルファン症候群、AAE 例ではそれぞれ 1 例ずつが壁解離を起こしていたが、中膜の線維化や血管増生は見出せず、AAE の 1 例に少数の血管増生を見たのみであった (Table 3)。

## 考 按

分娩後の壁解離例で AMPS 沈着の高得点をみなかった理由としては、妊娠に伴う大動脈中膜での AMPS の減少<sup>11)</sup>に照し、妊娠に関連した変動であることが示唆される。また Schlatmann ら<sup>6)</sup>、Hirst ら<sup>7)</sup>、Hasleton ら<sup>12)</sup>の報告と同様、高齢者のマルファン症候群と AAE 例では、線維化により中膜 AMPS 量が見かけ上減少し、そのため AMPS 量が対照群と差を示さなかったものと思われる。

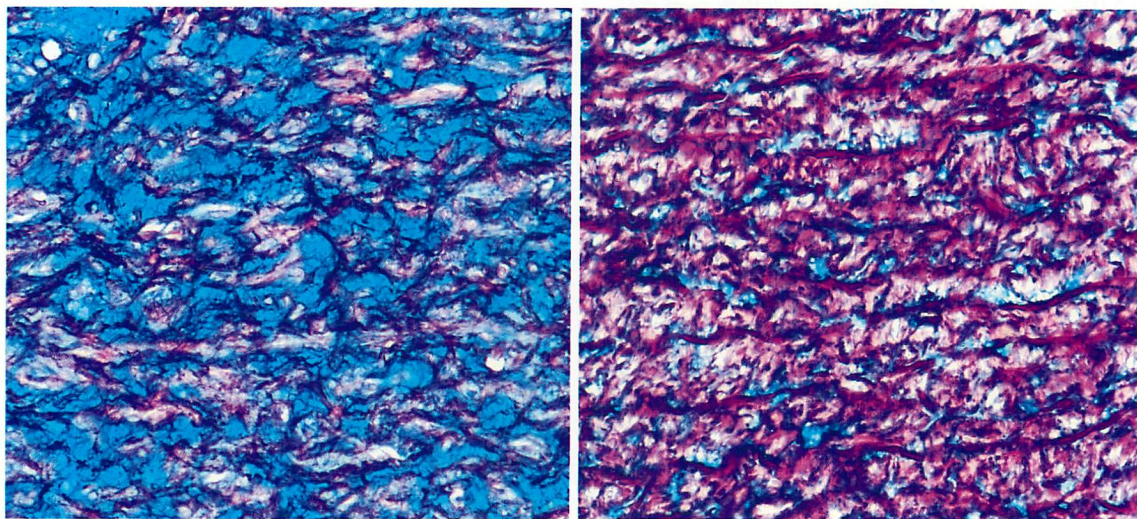
AMPS の組織内沈着に関する生化学的な検討では、マルファン症候群の培養線維芽細胞でその含量増加が示され、病因との関連性が指摘されている一方<sup>13)</sup>、病理学的に異常を認める血管での AMPS 増加には、疾患特異性がないとの指摘や<sup>14)</sup>、また、血管壁の AMPS 増加は弾性線維の変性の結果生じたとする報告もある<sup>15)</sup>。今回の検索では、若年対照群で弾性線維の変性をほとんど認めない症例でも AMPS の沈着が見られるのに



**Fig. 1. Histological specimens of cystic medial necrosis.**

Left: Acid mucopolysaccharide (AMPS) accumulation associated with disruption of elastic fibers in more than several layers is defined as cystic medial necrosis (cacodylic acid iron colloidal stain,  $\times 100$ ).

Right: Cystic change without disruption of the elastic lamina is defined as simple AMPS accumulation (cacodylic acid iron colloidal stain,  $\times 100$ ).



**Fig. 3. Histology of annulo-aortic ectasia.**

Left: Spreading AMPS accumulation (stained in blue) is always associated with disruption, elastolysis, fragmentation and reticulation of elastic fibers (cacodylic acid iron colloidal stain plus Weigert's elastic fiber stain,  $\times 200$ ).

Right: The original elastic lamina is relatively well preserved at the zone of mild AMPS accumulation (cacodylic acid iron colloidal stain plus Weigert's elastic fiber stain,  $\times 200$ ).

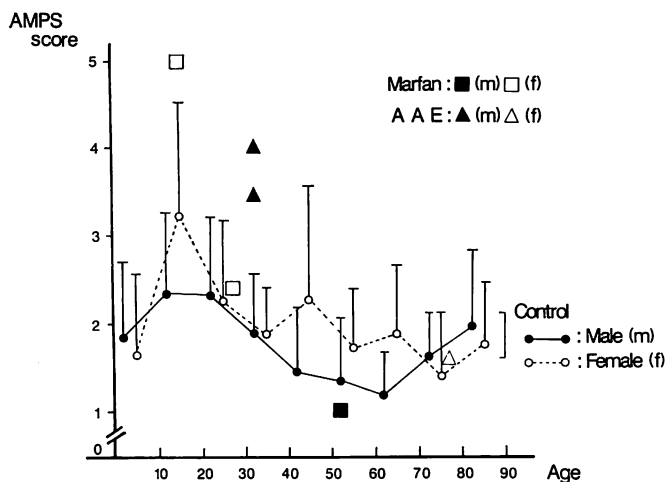


Fig. 2. Alteration of AMPS accumulation in the aorta.

Each vertical bar indicates the standard error of the mean value of AMPS accumulation scores.  
AAE=annulo-aortic ectasia.

Table 3. Number and distribution of abnormal findings in the aortic media  
(inner half/outer half)

Disease	Total number	Increase in AMPS*	Cystic medial necrosis	Dissecting site	Zonal fibrosis	Abnormal vessels
Dissecting aneurysm	20	10 / 5	10 / 0	0 / 20	0 / 8	5 / 20
Marfan syndrome	3	2 / 1	2 / 2	0 / 1	0 / 0	0 / 0
Annulo-aortic ectasia	3	2 / 2	1 / 1	0 / 1	0 / 0	0 / 1

\* increase in AMPS was defined as AMPS scores over the mean AMPS score of the same age group (the controls).

対し、高齢対照群で弾性線維の変性が高度な症例では、ほぼ全例で AMPS 沈着の程度が減じていた。すなわち、AMPS 増加の直接原因が弾性線維の変性に基づくとは組織学的に考え難く、むしろ壁の脆弱化には、低年齢層からの AMPS の沈着と、加齢に伴う生理的消退の遅延が密接に関係しており、嚢状中膜壊死の所見が見出せなくても、この AMPS の沈着は血管壁の性状変化を知るうえで重要な所見といえる。

今回の検索で明らかとなった DA 例の組織学的な特徴として、中膜外側での洞状に拡張した異常血管の増生と層板状の線維化があげられ、その結果、弾性線維層の分断が生じていた。従来

報告では、DA 例と健常者の中膜の線維化の程度には差がないとされており<sup>6-8)</sup>、中膜外側での層板状線維化に言及した報告はみられない。しかし、本所見の DA 例における出現頻度は 40% にも達している。

この中膜外側での血管増生や線維化には、大動脈の栄養血管の関与が考えられる。すなわち、Wolinsky ら<sup>16)</sup>は、胸部大動脈では、栄養血管の分布は弾性線維層の外側から 30 層程度の中膜中央部分までで、それより内側の無血管野は内腔からの拡散により栄養されると報告し、また実験的に、Wilens ら<sup>17)</sup>、Nakata<sup>18)</sup>は大動脈栄養血管閉塞により壊死を起こした中膜の外側領域に、血管

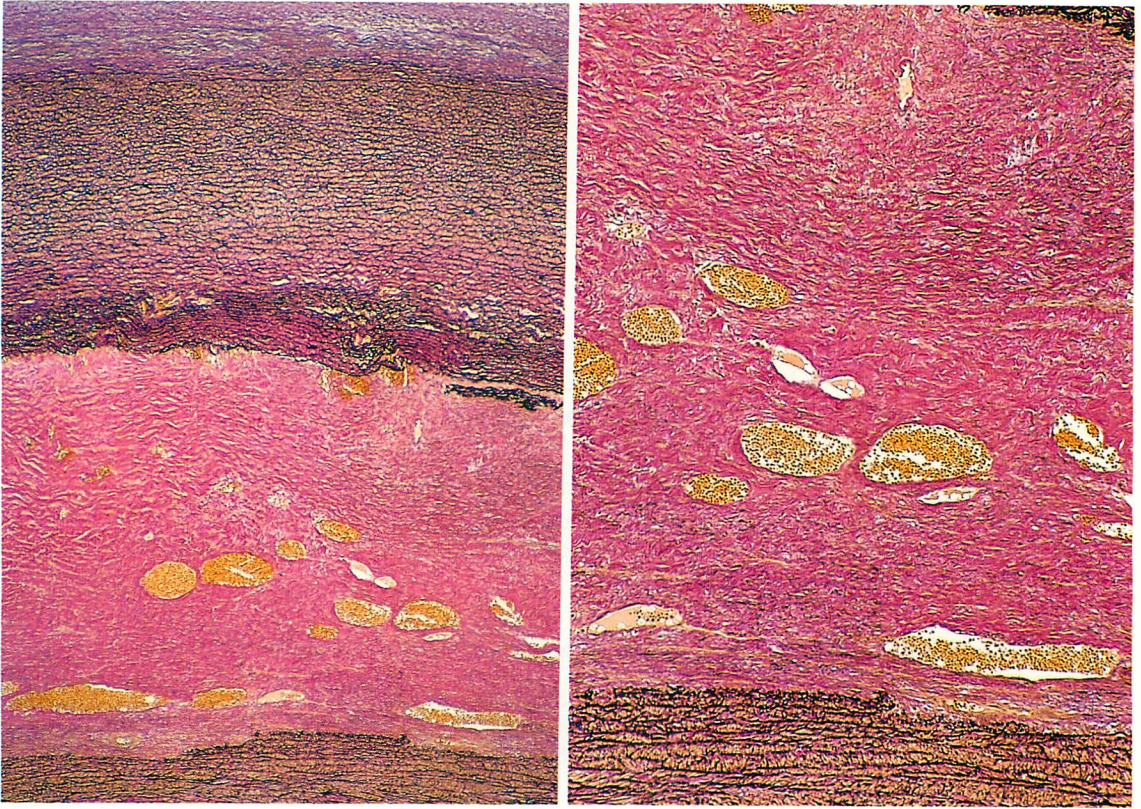


Fig. 4. Legend: see next page.

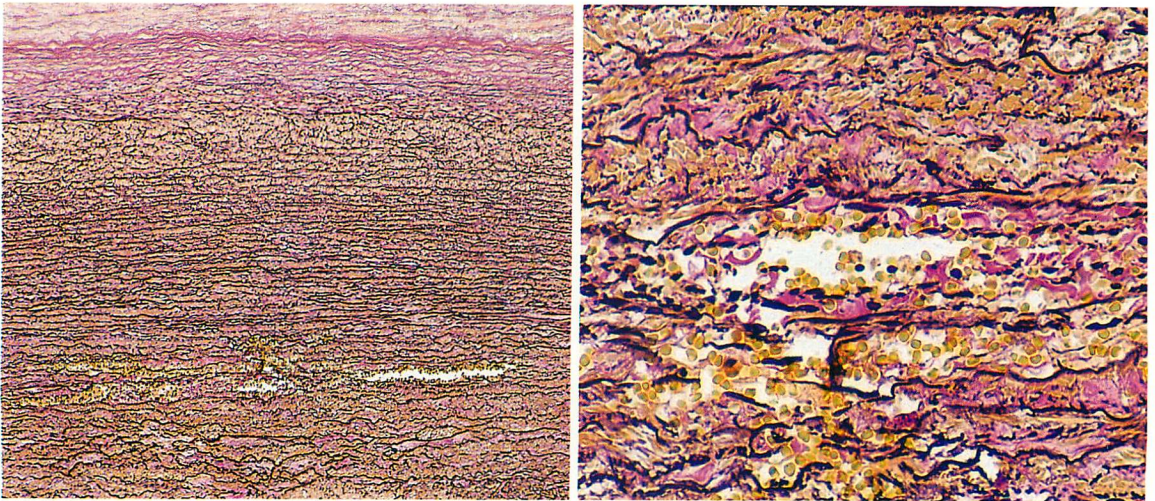


Fig. 5. Legend: see next page.

増生と線維化が生じる変化をみていることを考慮すると、中膜中央部分は大動脈壁内の循環末梢に相当し、中膜病変の出現とは密接な関連を示すものと思われる。さらに、McCloskey ら<sup>19)</sup>は DA に伴う小血管病変として外膜を走行する小動脈の狭窄性病変を指摘しているが、これは動脈硬化をはじめとする種々の病態による中膜への血流減少が、外側領域での異常血管の増生や、著明な層板状線維化の原因であろうとする我々の考えを支持するものであろう。

大動脈壁解離および解離の壁内進展に関しては色々な因子の関与が報告され、単一の原因を求めることは出来ないが<sup>8,20~24)</sup>、本報告の成績は解離の好発部位とも一致し、病態別にみた大動脈壁解離現象を十分に説明し得るものと思われた。

今回の検討では、DA とマルファン症候群・AAE との間に組織学的な違いを認めしたが、Savunen ら<sup>25)</sup>の指摘する通り、マルファン症候群と AAE の 2 者には、肉眼的な大動脈の拡張の有無を除いては明らかな差を見出すことが出来なかった。その差を解明するためには、沈着した AMPS の質的相違を免疫組織化学的ならびに生化学的に検討する必要性があろう。

## 要 約

大動脈壁解離の成因を明らかにする目的で、解離性大動脈瘤 20 例、マルファン症候群 3 例、大動脈弁輪拡張症 3 例において、男女 348 例の大動

脈を加齢変化の対照として用い、大動脈壁性状の変化を半定量化して比較・検討した。また、壁解離例では解離部近傍に好発する組織所見について、病理組織学的に検討した。

AMPS の沈着を、得点化すると、50 歳以下のマルファン症候群・大動脈弁輪拡張症例では、1 例を除き、対照群の約 2 倍の高得点を示し、中膜全層にわたる AMPS の病的沈着が証明された。その結果、弾性線維は融解・断裂し、網眼状を呈した。

解離性大動脈瘤例の組織学的特徴として、中膜外側の層板状の線維化、および栄養血管由来の血管の洞状拡張と異常増生があげられ、この変化は 20 例中 8 例 (40%) に認められた。残る 12 例でも、弾性線維の融解・断裂を伴う血管増生が中膜外側に散在し、これは壁解離の好発部位と一致し、壁解離に関与する重要な所見と考えられた。

壁解離を起こす代表的な 3 疾患において、解離性大動脈瘤とマルファン症候群・大動脈弁輪拡張症との間には、中膜における AMPS の沈着量・沈着部位、中膜外側での層板状線維化・血管増生などの組織所見において、明らかな違いが認められた。

若年者では弾性線維の融解・断裂を伴う中膜 AMPS の異常沈着が、高齢者では動脈硬化などの病態をもとにした中膜外層における線維化と異常血管増生が、それぞれ壁解離に関与しているものと考えられた。

### Fig. 4. Histology of dissecting aneurysm (1).

Left: The elastic lamina is divided into 2 layers by dense proliferation of collagen fibers. This finding was observed in 40% of DA cases (Elastica van Gieson stain,  $\times 20$ ).

Right: Higher magnification reveals increased thickness of collagen fibers and dilated sinusoidal vessels originating from vasa vasorum (Elastica van Gieson stain,  $\times 40$ ).

### Fig. 5. Histology of dissecting aneurysm (2).

Left: Abnormal vessels are increased in the outer layer of the media (Elastica van Gieson stain,  $\times 40$ ).

Right: Higher magnification reveals perivascular fibrosis in the media as well as elastolysis and fragmentation of elastic fibers (Elastica van Gieson stain,  $\times 200$ ).

文 献

- 1) Erdheim J: Medionecrosis aortae idiopathica. *Virchows Arch (Pathol Anat)* **273**: 454-479, 1929
- 2) Erdheim J: Medionecrosis aortae idiopathica cystica. *Virchows Arch (Pathol Anat)* **276**: 187-229, 1930
- 3) Gsell O: Wandnekrosen der Aorta als selbständige Erkrankung und ihre Beziehung zur Spontanruptur. *Virchows Arch (Pathol Anat)* **270**: 1-36, 1928
- 4) Carlson RG, Lillehei CW, Edwards JE: Cystic medial necrosis of the ascending aorta in relation to age and hypertension. *Am J Cardiol* **25**: 411-415, 1970
- 5) Klima TK, Spjut HJ, Coelho A, Gray AG, Wukasch DC, Reul GJ, Cooley DA: The morphology of ascending aortic aneurysms. *Human Pathol* **14**: 810-817, 1983
- 6) Schlatmann TJM, Becker AE: Histological change in the normal aging aorta: Implications for dissecting aortic aneurysm. *Am J Cardiol* **39**: 13-20, 1977
- 7) Hirst A, Gore I: Is cystic medionecrosis the cause of dissecting aortic aneurysm? *Circulation* **53**: 915-916, 1976
- 8) Schlatmann TJM, Becker AE: Pathogenesis of dissecting aneurysm of aorta: Comparative histopathologic study of significance of medial change. *Am J Cardiol* **39**: 21-26, 1977
- 9) Seno S, Tsujii T, Ono T, Ukita S: Cationic cacodylate iron colloid for the detection of anionic sites on cell surface and the histochemical stain of acid mucopolysaccharides. *Histochemistry* **78**: 27-31, 1983
- 10) Seno S, Akita M, Ono T, Tsujii T: Fine-granular cationic iron colloid: Its preparation, physicochemical characteristics and histochemical use for the detection of ionized anionic groups. *Histochemistry* **82**: 307-312, 1985
- 11) Pacita ME: Histopathological findings in human aortic media associated with pregnancy. *Arch Pathol* **83**: 336-341, 1967
- 12) Hasleton PS, Leonard JC: Dissecting aortic aneurysms: A clinicopathological study. *Quat J Med* **48**: 63-76, 1979
- 13) Matalon R, Dorfman A: The accumulation of hyaluronic acid in cultured fibroblasts of the Marfan syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* **32**: 150-154, 1968
- 14) Halme T, Savunen T, Aho H, Vihersaari T, Penttinen R: Elastin and collagen in the aortic wall: Change in the Marfan syndrome and annuloaortic ectasia. *Exp Mol Pathol* **43**: 1-12, 1985
- 15) Taylor HE: The role of mucopolysaccharides in the pathogenesis of intimal fibrosis and atherosclerosis of the human aorta. *Am J Pathol* **29**: 871-883, 1953
- 16) Wolinsky H, Glagov S: Comparison of abdominal and thoracic aortic media structure in mammals. *Circ Res* **25**: 677-686, 1969
- 17) Wilens SL, Malcolm JA, Vazquez JM: Experimental infarction (medial necrosis) of the dog's aorta. *Am J Pathol* **47**: 695-711, 1965
- 18) Nakata Y: An experimental study on the vascular lesions caused by obstruction of the vasa vasorum. *Jpn Circ J* **31**: 275-287, 1967
- 19) McCloskey JF, Chu PT: Lesion of the vasa vasorum and dissecting aneurysms of the aorta. *Arch Pathol* **52**: 132-144, 1951
- 20) Larson EW, Edwards WD: Risk factors for aortic dissection: A necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol* **53**: 849-855, 1984
- 21) Braunstein H: Pathogenesis of dissecting aneurysm. *Circulation* **28**: 1071-1080, 1963
- 22) Slater EE, DeSanctis RW: The clinical recognition of dissecting aortic aneurysm. *Am J Med* **60**: 625-633, 1976
- 23) Prokop EK, Roger MS, Wheat MW: Hydrodynamic factors in dissecting aneurysms. *Circ Res* **27**: 121-127, 1970
- 24) Wilson SK, Hutchins GM: Aortic dissecting aneurysms: Causative factor in 204 subjects. *Arch Pathol Lab Med* **106**: 175-180, 1982
- 25) Savunen T, Aho HJ: Annulo-aortic ectasia: Light and electron microscopic change in aortic media. *Virchows Arch A* **407**: 279-288, 1985