

原 著

## Binswanger 型脳血管性痴呆例の脳髄質における 血管線維症の組織学的研究

中 村 樹美枝<sup>1)</sup>, 渡 辺 正 樹<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 山梨大学医学部第一病理, <sup>2)</sup> 渡辺クリニック

要 旨 : Binswanger 型脳血管性痴呆群と対照群の脳髄質における ( 1 ) 髄質動脈の外膜肥厚度 [ ( 外膜厚 / 壁厚 ) × 100 ] を指標とした外膜線維症の程度と分布, ( 2 ) 両群の髄質動脈の走行型による形態変化の差を検討した. ( 1 ) 痴呆群の外膜肥厚度は前頭葉で最も強く, 頭頂, 後頭, 側頭葉の順で減少し, 前頭葉では深部髄質が表層髄質より強かった. 対照群の程度は軽かった. ( 2 ) 痴呆群の皮髄境界部で彎曲する髄質動脈 ( R 型動脈 ) では, 髄質部の中膜筋細胞が減少して内腔は拡張し, 外膜も厚く, その末梢の細血管に強い外膜線維化を見た. 一方, 直進する髄質動脈 ( S 型動脈 ) では中膜細胞の有意な減少はなく, その末梢の細血管の外膜線維化は軽かった. 対照群では両型動脈ともに中膜細胞の減少はなく, 末梢の細血管線維化の程度に差はなかった. これらの結果から, 痴呆群においては, 髄質動脈の屈曲部遠位に生ずる血流力学的負荷増が他の筋細胞障害因子とともに, 中膜細胞の減少と外膜線維化をもたらし, その末梢に広範な血管線維症と脱髄を起こし, 痴呆を発症すると考えられた. よって髄質動脈の中膜筋細胞減少は本痴呆の成り立ちに重要な役割を演じていると推察できた.

キーワード Binswanger 型脳血管性痴呆, 髄質動脈外膜線維症, 中膜筋細胞壊死, 動脈腔拡張

### はじめに

Binswanger 型脳血管性痴呆<sup>1-3)</sup>は, 脳髄質のびまん性脱髄を特徴とし, それは慢性循環障害に起因すると考えられており<sup>4-7)</sup>, その責任血管病変としては髄質動脈の外膜線維症と毛細血管線維症が重要といわれている<sup>4-6)</sup>. しかしこれらの血管病変の詳細な分布や発生機序は十分に明らかにされていないので, 本研究を行った.

### 材料および方法

小山田記念温泉病院 ( 三重県 ), 山梨県立中央病院, 山梨大学医学部で剖検された計 30 例の脳を用いた. Binswanger 型脳血管性痴呆例 11 例 ( B 群 ) は生前にいずれも Hachinski 脳虚血評価点数が 7 点以上の痴呆症状<sup>8)</sup>を示し, CT 上, 脳室前角周囲に低吸収域 ( PVL : periventricular lucency )<sup>4,6,9,10)</sup>が見られ, 神経内科医により同症と診断されている. 痴呆例については, 前頭, 頭頂, 後頭, 側頭葉の脳皮質を組織学的に検索し, 各葉皮質の切片内における老人斑の数が 1 視野 ( 100 倍 ) 当たり平均 3 個以下であることを確認した. B 群 ( 男性 4 例, 女性 7 例 ) の年齢は 56 ~ 96 歳 ( 平均 76.8 歳 ) であった. 対照は B 群の年齢と性をほぼ

マッチさせた非痴呆例 10 例 (C 群, 男性 4 例, 女性 6 例) で, 病理解剖学的に脳に著変を認めなかった. その年齢は 58 ~ 87 歳 (平均 75.9 歳) であった. また, B 群の 1 例 (77 歳, 女性) と他の対照群 9 例 (A 群, 男性 8 例, 女性 1 例) に死後脳血管造影を行い, 大脳の透徹標本を作製して, 髄質動脈の走行に沿って外膜線維症の分布や程度を検討した. A 群の年齢は 60 ~ 77 歳 (平均 67.2 歳) であった. B 群中 4 例に臨床的にコントロールされていた高血圧症, 2 例に糖尿病を, C 群中 1 例に高血圧症を, A 群中 1 例に糖尿病を認めた.

#### 1. 血管外膜線維症の程度と分布

B, C 群の脳を 10 % ホルマリン水固定後, 前交連, 乳頭体, 側脳室の後角, 視交叉を通る前額断を加え, 前頭, 頭頂, 後頭, 側頭葉の深部髄質 (D) と表層髄質 (S) を含む表面積約  $2 \times 1.5$  cm 大のパラフィンブロックを作製した (図 1A). 深部髄質は側脳室壁より標本までの距離がほぼ 1 cm, 表層髄質は脳表より標本までの距離がほぼ 1 cm の部位とした. 厚さ約  $3 \mu\text{m}$  の連続切片にヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色, エラスチカ-Masson trichrome (EMT) 染色, コンゴール・レッド (アミロイド)

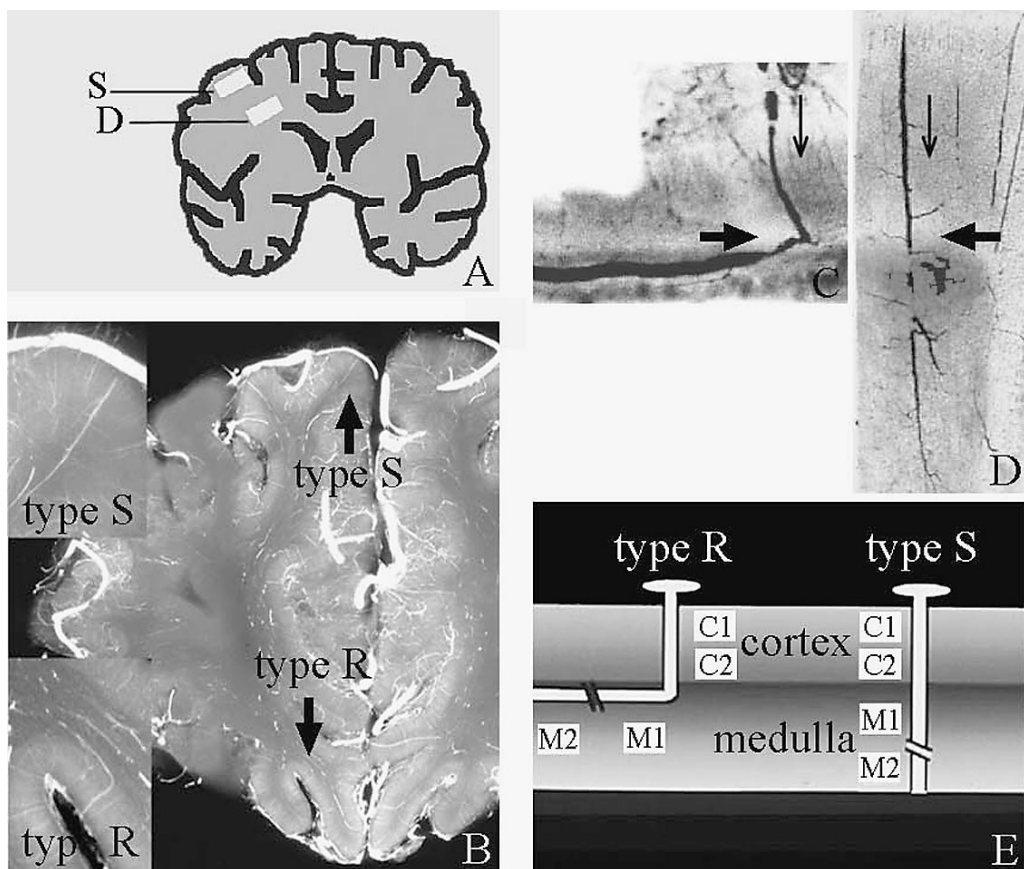


図 1. 組織片の採取部位 (A) と血管性痴呆例 (77 歳, 女性) の脳血管造影写真 (B) と透徹標本 (C, D) 及び組織計測部位 (E).

A: 表層髄質 (S) と深部髄質 (D) の採取部の概念図. B: 脳血管造影写真. 挿入図は直進動脈 (type S) と彎曲動脈 (type R) の拡大. C: 彎曲動脈の透徹標本. 皮髄境界部 (太い矢印) で動脈はほぼ直角に彎曲している. 細い矢印は血流の方向を示す. D: 直進動脈の透徹標本. 矢印は皮髄境界部. 細い矢印は血流の方向を示す. E: 組織計測部位 (C1, C2, M1, M2) の概念図.

染色を施した。

Binswanger 型血管性痴呆における動脈壁線維症は、外膜に最も著明に出現するので、その程度を客観的に評価する指標として外膜肥厚度(%)[(外膜厚/壁厚)×100]を求めた。EMT 染色標本においてほぼ正しく横断された外径 50 μm 以上 100 μm 未満の動脈を小動脈、外径が 50 μm 未満で内弾性板が認められるものを細動脈とし、これらの血管壁の厚さ(壁厚)と外膜の厚さ(外膜厚)を直径上対面する 2ヶ所でマイクロメーターを用いて測定して平均値を求めた。血管外径は外膜の最外側縁間の距離、壁厚は内皮から外膜の最外側縁までの距離、外膜厚は中膜筋層最外側縁から外膜最外側縁までの距離とした。

1 標本ごとに細動脈及び小動脈の外膜肥厚度の平均値を求めて StatView-J4.5 で検定し、危険率(p) < 0.05 をもって有意差ありとした。

B, C 群の前頭葉深部髓質における細動脈と小動脈の外膜肥厚度の相関を検定した。

## II. 髓質動脈の走行による血管形態の違い

B, A 群の脳内動脈に、剖検時、4%ゼラチン加硫酸バリウム液を注入した後、脳を摘出した。20%ホルマリン水で固定後、厚さ 5 mm の前額断標本を超軟 X 線(CSMW-2, SOFTEX)撮影し(図 1B)、上昇アルコールで脱水の後、テトラリン(tetrahydronaphthalene, WAKO)で透徹した<sup>11)</sup>。実体顕微鏡下で透徹標本を観察し、脳溝の側壁から発し、皮髓境界部でほぼ直角に屈曲し脳室方向に向かう髓質動脈(R 型, 図 1C)と、脳回の頂から脳室に向かってほぼ直進する髓質動脈(S 型, 図 1D)を、脳進入部から末梢へ約 9 mm の範囲を脳組織とともに切り出した。B 群からは 178 本(R: 67 本, S: 111 本)の髓質動脈を、A 群からは 362 本(R: 211 本, S: 151 本)の髓質動脈を切り出した。上述の組織片から厚さ 3 μm の連続パラフィン切片を 150 枚作り、3 枚おきに EMT 染色、ヒト筋アクチン(HHF-35, DAKO)及びコラーゲン(I 型: LSL, III 型: 富士薬品, IV 型: ダイアヤトロン, V 型: 日本ターナー)に

対する免疫染色(Avidin-biotin peroxidase complex method: ABC 法)を行った。EMT 染色標本で血管内径、壁厚、外膜厚、中膜の厚さ(中膜厚)を測定した。HHF-35 免疫染色標本で血管の長さ 100 μm 当たりの中膜筋細胞核数を数えた。内径は内皮間距離、中膜厚は内弾性板最外縁と中膜筋層最外縁間の距離とした。測定部位は、髓質動脈が皮質へ進入した直後の皮質部(C1)、皮髓境界部から約 600 μm 上流の皮質部(C2)、皮髓境界部から約 600 μm 下流の髓質部(M1)、皮髓境界部から約 2.5 mm 下流の髓質部(M2)の 4ヶ所である(図 1E)。

C1, C2, M1, M2 における内径、壁厚、外膜厚、中膜筋密度[中膜筋細胞核数/(血管長軸方向 100 μm × 中膜厚 μm)]を比較し、検定した。それらの各々の部位での C1 に対する変化率(%)を求め、R 型と S 型動脈間で比較した。また髓質動脈から直接分枝した複数の細動脈の外膜肥厚度の平均値を R 型と S 型の間で比較検定した。検定は StatView-J4.5 で検定し、危険率(p) < 0.05 をもって有意差ありとした。

## 結 果

### I. Binswanger 型脳血管性痴呆例(B 群)の大脳髓質の血管病変の組織学的所見

B 群髓質(図 2A, B)の小動脈、細動脈、毛細血管と C 群(図 2C, D)のそれらを比較すると、以下の所見が認められた。B 群小動脈の中膜は C 群に比べて筋細胞が減少して萎縮していた(図 2A)。外膜にはコラーゲン線維が増加して、壁全体は肥厚していた。しかし内膜肥厚による内腔狭窄はなく、むしろ中膜萎縮に伴い内腔は拡張していた。細動脈でも外膜の線維化が強かったが、小動脈同様に内腔狭窄は認められなかった。一方、毛細血管壁は著しく線維性に肥厚し、内腔はピンポイント状に狭窄しているものが多かった(図 2B)。髓質内の動脈壁にはアミロイドの沈着は見られなかった。

小、細動脈壁の増生線維は外膜では間質型コラーゲン I, III, V 型(図 2E, F, H)を主とし、

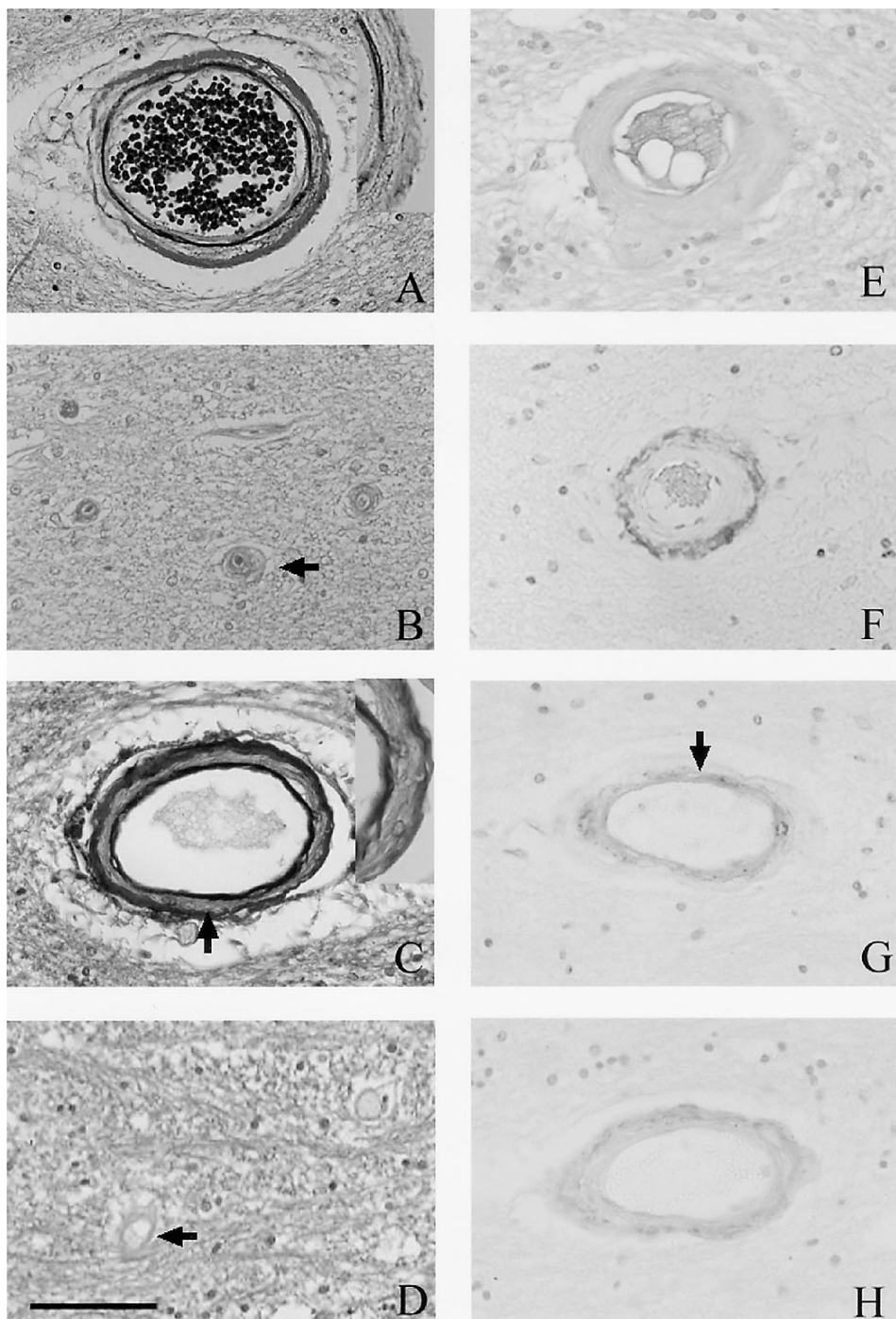




図2. 血管性痴呆例(56歳, 男性, A, B)と対照例(80歳, 女性, C, D)の髄質におけるEMT染色と血管性痴呆例(77歳, 女性)のコラーゲン免疫染色(E, F, G, H).

Bar = 50  $\mu$ m. A: 小動脈, EMT染色( $\times 360$ ). 菲薄化した中膜と外膜線維症を見る. 挿入図は中膜の一部強拡大図( $\times 720$ ). 筋細胞は著しく減少し, 殆ど認められない. B: 毛細血管(矢印), EMT染色( $\times 360$ ). 壁に線維性肥厚が著しく, 内腔狭窄を伴う. C: 小動脈, EMT染色( $\times 360$ ). 外膜線維化は軽度認められるが, 中膜筋細胞(矢印)は保たれている. 挿入図は中膜の一部強拡大図( $\times 720$ ). 筋細胞核は明瞭に認められる. D: 毛細血管(矢印), EMT染色( $\times 360$ ). 壁に線維性肥厚はなく内腔は開存している. E: 小動脈, コラーゲンI型免疫染色( $\times 360$ ). 外膜にコラーゲンI型が増生している. F: 小動脈, コラーゲンIII型免疫染色( $\times 360$ ). 外膜にコラーゲンIII型が増生している. G: 小動脈, コラーゲンIV型免疫染色( $\times 360$ ). 内膜にコラーゲンIV型が増生している. 矢印は内膜と中膜の境界部. H: 小動脈, コラーゲンV型免疫染色( $\times 360$ ). 外膜にコラーゲンV型が増生している.

内膜では基底膜コラーゲンIV型(図2G)が主な構成成分であった. 毛細血管壁に増生したコラーゲンはI, III, IV, V型であった.

C群髄質の小動脈の外膜にも線維化を認めたが, それはB群よりも弱く, 中膜の筋細胞は良く保たれていた(図2C). 毛細血管壁の線維化は軽微で, 壁の肥厚や内腔の狭窄は認められなかった(図2D).

## II. B群と対照群(C群)の髄質動脈の外膜線維症の程度(外膜肥厚度)と分布

B, C群それぞれの髄質全体(全ての葉の深部及び表層髄質)に含まれる髄質動脈の外膜肥厚度を比較すると, B群の外膜肥厚度はC群のそれよりも有意に大きかった(B:  $27.1 \pm 12.2\%$ , C:  $22.5 \pm 12.4\%$ ,  $p < 0.01$ ). さらに両群の全ての葉の髄質を深部と表層に分けて, それぞれに含まれる髄質動脈外膜肥厚度を検討すると, 深部髄質, 表層髄質のいずれにおいてもB群のそれがC群のそれよりも高かった(深部髄質: B  $32.6 \pm 12.8\%$ , C:  $26.7 \pm 12.5\%$ ,  $p < 0.001$ , 表層髄質: B  $21.6 \pm 8.4\%$ , C:  $18.3 \pm 10.9\%$ ,  $p < 0.05$ ).

次にBC群各葉の深部髄質及び表層髄質それぞれに含まれる髄質動脈を細, 小動脈に分けて外膜肥厚度を検討した(表1). いずれの葉においても, また表層, 深部ともに, B群細動脈の外膜肥厚度の中央値はC群よりも大きかった. 有意差が認められたのは, 深部では前頭葉と後頭葉, 表層では前頭, 頭頂, 後頭葉であった(表1, @印).

しかし小動脈外膜肥厚度についてB, C群を

比較すると, 細動脈の場合ほど著明ではなく, B群がC群よりも有意に大きかったのは, 頭頂葉深部髄質のみであった(表1, @印). 表層髄質では両群間に有意差はなかった.

B群の細動脈外膜肥厚度を中央値で部位別に比較すると, 髄質深部については, 前頭葉が最も大きく, 次いで頭頂, 後頭, 側頭葉の順であった. 髄質表層については, 一定の傾向はなく, かつ葉間に有意差はなかった. すべての葉において外膜肥厚度は表層よりも深部髄質において大きかったが, 前頭葉のみに有意な差が認められた.

B群の小動脈外膜肥厚度を部位別に比較すると, 髄質深部においては細動脈と同様に, 前頭, 頭頂, 後頭, 側頭葉の順に低下したが, 表層においては一定の出現傾向はなく, 葉間の有意差はなかった. 小動脈においても, 深部髄質の外膜肥厚度は表層に比べ大きかったが, 有意差のあったものは前頭葉と頭頂葉のみであった.

C群の細動脈外膜肥厚度は, 髄質深部ならびに表層ともに, B群のそれと同様の傾向を示した. 葉ごとに髄質深部と表層で肥厚度の大きさを検討すると, いずれの葉においても深部が表層を上回ったが, 有意差が認められたのは, 前頭葉のみであった.

C群の小動脈外膜肥厚度については, 髄質深部, 表層ともに葉間の差は明らかでなかった. しかし髄質深部においては, 各葉における外膜肥厚度の中央値はB群と類似していた. それぞれの葉において, 髄質深部の肥厚度が, 表層のそれを上回る傾向にあったが, 有意差は認め

表 1. B, C 群の脳髄質動脈の外膜肥厚度の中央値

対 象		B 細動脈		B 小動脈		C 細動脈		C 小動脈	
		D	S	D	S	D	S	D	S
中央値	前頭葉	43.7 <sup>@</sup> **	23.1 <sup>@</sup>	43.3 *	26.5	34.1 *	13.3	35.2	22.0
	頭頂葉	40.5	21.8 <sup>@</sup> **	41.0 <sup>@</sup>	25.1	32.8	11.7	25.7	23.3
	後頭葉	28.1 <sup>@</sup>	23.7 <sup>@</sup>	33.8	19.2	18.1	11.8	25.3	20.8
	側頭葉	18.2	16.3	24.4	19.8	13.5	7.7	20.7	20.0
H 統計量		20.025	2.946	17.321	6.050	12.250	1.221	7.284	1.154
p 値 ( Kruskal-Wallis test )		0.0002	0.4001	0.0006	0.1920	0.0066	0.7491	0.0634	0.7641

B : Binswanger 型脳血管性痴呆群 (n=10). C : 非痴呆群 (対照群, n=10). D : 深部髄質. S : 表層髄質.

\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$  (Mann-Whitney U-test). @ :  $p < 0.05$  (Mann-Whitney U-test, B, C 群間の該当する領域該当する血管の外膜肥厚度の差の検定).

られなかった (表 1).

### III. 小, 細動脈の外膜線維症 (外膜肥厚度) 間の相関

B 群 ( $R=0.743$ ), C 群 ( $R=0.626$ ) とともに小, 細動脈外膜肥厚度の間に有意な正の相関を認めた.

### IV. 髄質動脈の走行型による血管組織計測値の変化

皮質進入部から髄質内まで血管長約 8 ~ 9 mm にわたって, 連続的に組織学的に観察することのできた A 群の髄質動脈 90 本 (R : 68 本, S : 22 本) と B 群の髄質動脈 34 本 (R : 18 本, S : 16 本) について組織計測結果を表 2, 表 3 に示す.

内径 : R 型動脈. A, B 両群の内径は C1 に比較して, M1 と M2 で同程度に拡張していた. ことに B 群では C2 より拡張が認められた.

S 型動脈. A 群では C2 より拡張傾向はあるものの, 髄質部分の有意な拡張は認められなかった. B 群では C1 に比較して, C2 以遠で有意に拡張していた.

壁厚 : R 型動脈. A 群では M1 と M2 では C1 に比べて厚く, B 群では C2, M1, 2 において有意に肥厚していた. C1 に対する壁肥厚の増加率は, A 群よりも B 群が大きかった.

S 型動脈. 両群ともに, 髄質において壁厚は増加する傾向にあったが有意差はなかった.

外膜厚 : R 型動脈. A 群では, C1 と C2, M1, M2 の間に有意差があり, 皮質深部より増加した. B 群の外膜厚を中央値でみるといずれの部位においても A 群よりも大きかった. しかし C1 に対する比率は A 群と同様なパターンを示し, C1 に比較して C2 以遠で厚くなっていった.

S 型動脈. A 群の外膜厚は髄質部分で C1 に比較して大きかったが, R 型動脈に比較して程度は軽微であった. B 群では C2 より末梢で肥厚する傾向にあったが, 皮髄間に有意差はなかった.

表2. A群のR, S型髄質動脈の各部位における血管内径, 壁厚, 外膜厚, 中膜筋密度

検定対象		血管内径		壁厚		外膜厚		中膜筋密度	
		R	S	R	SR	S	R	S	
C1 に対する 比率 (%)	C1	100.0 (112.5)	100.0 (86.3)	100.0 (11.3)	100.0 (6.9)	100.0 (1.3)	100.0 (0.6)	100.0 (20.1)	100.0 (24.3)
	C2	107.1 (120.5)	114.7 (99.0)	109.2 (12.3)	123.5 (8.5)	144.8 (1.9)	117.4 (0.7)	95.5 (19.2)	80.7 (19.6)
	M1	144.2 (162.2)	126.6 (109.3)	133.7 (15.1)	127.5 (8.8)	400.0 (5.2)	154.5 (0.9)	93.0 (18.7)	92.2 (22.4)
	M2	146.3 (164.6)	110.6 (95.4)	133.5 (15.1)	117.4 (8.1)	467.4 (6.1)	154.5 (0.9)	89.1 (17.9)	86.0 (20.9)
H 統計量		58.508	3.437	22.386	2.746	126.078	11.755	1.960	1.615
p 値 (Kruskal-Wallis test)		< 0.0001	0.3290	< 0.0001	0.4325	< 0.0001	0.0083	0.5808	0.6560

( ) 内は実際の中央値: 血管内径 ( $\mu\text{m}$ ), 壁厚 ( $\mu\text{m}$ ), 外膜厚 ( $\mu\text{m}$ ), 中膜筋密度 ( $\times 10^{-2}$  個/ $\mu\text{m}^2$ ).  
R: R型動脈 (n = 68). S: S型動脈 (n = 22). \*\*\*\*: p < 0.0001 (Mann-Whitney U-test).

表3. B群のR, S型髄質動脈の各部位における血管内径, 壁厚, 外膜厚, 中膜筋密度

検定対象		血管内径		壁厚		外膜厚		中膜筋密度	
		R	S	R	S	R	S	R	S
C1 に対する 比率 (%)	C1	100.0 (106.3)	100.0 (80.6)	100.0 (11.9)	100.0 (10.0)	100.0 (3.1)	100.0 (2.5)	100.0 (18.9)	100.0 (19.8)
	C2	130.9 (139.1)	121.5 (97.9)	147.9 (17.6)	99.0 (9.9)	195.0 (6.0)	134.1 (3.4)	91.0 (17.2)	103.0 (20.4)
	M1	145.3 (154.5)	138.1 (111.3)	157.9 (18.8)	116.7 (11.7)	240.1 (7.4)	151.9 (3.8)	65.6 (12.4)	87.9 (17.4)
	M2	148.3 (157.6)	139.7 (112.6)	151.6 (18.0)	136.0 (13.6)	230.6 (7.1)	222.1 (5.5)	46.6 (8.8)	105.1 (20.8)
H 統計量		19.008	16.756	10.895	2.921	11.454	1.870	8.963	0.430
p 値 (Kruskal-Wallis test)		0.0003	0.0008	0.0123	0.4039	0.0095	0.5999	0.0298	0.9339

( ) 内は実際の中央値: 血管内径 ( $\mu\text{m}$ ), 壁厚 ( $\mu\text{m}$ ), 外膜厚 ( $\mu\text{m}$ ), 中膜筋密度 ( $\times 10^{-2}$  個/ $\mu\text{m}^2$ ).  
R: R型動脈 (n = 18). S: S型動脈 (n = 16). \*: p < 0.05 (Mann-Whitney U-test).

中膜筋細胞密度: R型動脈. A群ではC2以遠において減少する傾向にあったが, 各部位間において差はなかった. しかしB群ではC1に比べC2以遠は有意に減少し, 遠位部分がより著明に減少していた. B群のR型動脈の筋細胞

密度は, それぞれの部位においてB群S型動脈の同部における筋細胞密度に比較して減少する傾向にあり, 特にM2において有意に減少していた(表3, \*印).

S型動脈. A群ではC2以遠で減少する傾向

にあったが有意差はなかった。B群ではC1に比較して、M1で減少する傾向にあったが、有意差は認められなかった。

髄質動脈より分枝した細動脈について、A群の47本のR型動脈と13本のS型動脈から計180本の分枝細動脈（平均外径： $38.0 \pm 13.9 \mu\text{m}$ ）を認め、B群の15本のR型動脈と10本のS型動脈から計43本の分枝細動脈（平均外径： $35.6 \pm 9.0 \mu\text{m}$ ）が派生していた。A群のR、S型動脈より分枝した細動脈の外膜肥厚度（R： $34.6 \pm 18.9\%$ 、S： $39.4 \pm 24.3\%$ ）の間には有意差は認められなかったが、B群のR型より分枝した細動脈の外膜肥厚度はS型より分枝した細動脈のそれよりも有意に強かった（R： $62.4 \pm 30.2\%$ 、S： $36.8 \pm 19.4\%$ 、 $p < 0.05$ ）。

## 考 察

### I. Binswanger 型脳血管性痴呆例における髄質動脈およびその末梢の細血管病変

Binswanger 型脳血管性痴呆例の脳内血管病変は、髄質の細、小動脈の外膜線維症と広範囲な毛細血管線維症といわれている<sup>4-6)</sup>。毛細血管線維症が広範囲に、かつ高度になると、慢性循環障害を惹き起こし髄質のび慢性脱髄の原因となることは容易に考えられる。アミロイド物質は線維化した血管壁に認められないので、血管線維症と血管アミロイド症との関連はないと考えられる。

### II. 大脳髄質の動脈外膜線維症の程度と分布

外膜線維症の程度を外膜肥厚度で数値的に表現したが、外膜肥厚の組織成分の主体は各種コラーゲンであり（図2）、細胞成分は極めて乏しいので外膜肥厚度は線維症の程度の傾向を知る目的に適している。

髄質動脈の外膜線維症は Binswanger 型脳血管性痴呆群のみならず対照群にも認められ、両群とも細、小動脈外膜肥厚度は前頭葉で最も強く、深部髄質の外膜肥厚度は表層より高度であった。以上より両群の血管病変の分布は極めて

類似し、好発部位もほぼ同様であった。細動脈の線維化の強い部位においては、小動脈の線維化も強く、両者には正の相関があった。しかし痴呆例では対照よりも強い血管線維症が認められ、深部髄質のみならず表層髄質にも、広範囲にわたって高度に認められた。

堂園ら<sup>12)</sup>や Furuta ら<sup>13)</sup>は Binswanger 型脳血管性痴呆例の大脳髄質の細、小動脈硬化は前頭葉で最も進行していたと報告している。渡辺ら<sup>14,15)</sup>は同痴呆例の前頭葉で外径が  $20 \sim 100 \mu\text{m}$  の髄質動脈の外膜線維症は髄質深部のみならず表層にまで広がっていることを示した。動脈外膜線維症は前頭葉のような髄質容積の大きな領域に著しく、側頭葉の如き容積の小さな領域において弱かったことから、灌流域の広い髄質動脈には循環血液量も多く、血管壁に加わる血流力学的因子例えば壁周張力やずり応力が大きく、それらが外膜線維症の形成に関与している可能性が考えられる。これを裏書きする成績として、内径の大きい血管は外膜が厚い傾向が認められた（表2, 3）。

### III. 血管走行形態の違いと外膜線維症

ヒトの大脳の髄質動脈は1) 脳溝の側面から発し、皮髄境界でほぼ直角に屈曲し、側脳室壁に向う彎曲（R）型動脈と、2) 回転の頂きから脳実質内へ入り皮髄境界で屈曲せずに側脳室方向へ向う直行（S）型動脈とがある。

直角に屈曲する動脈と直行する動脈では、血流動態が異なる。すなわち前者では乱流、後者では層流になりやすい。そこで線維化の発生に及ぼす血流動態の影響を検討するために、AB両群の両型の動脈について外膜厚を比較した。いずれの群のいずれの動脈においても血管内径の拡張し始めるC2以遠において外膜厚は増したが、R型動脈においては、S型動脈に比較して外膜厚中央値、並びにC1に対する比率はともに大きかった。表2および表3のC1部分に対する各部位のparameterのみを読むと、対照（A）群R型動脈の外膜肥厚度は、痴呆（B）群のそれを上回り、Binswanger 病の病因に血管線維症は無関係のように見える。しかし動脈各



部位の外膜厚中央値を読むと、痴呆群の C1 部分における R 型動脈, S 型動脈の外膜厚は、それぞれ対照群の約 2.4 倍, 4.2 倍大きく (両型動脈の C1 部位における血管内径は, A, B 群間においてほぼ等しい), 痴呆群において動脈線維症が全体に進行していることがわかる。そのために, C1 の外膜厚に対する C2, M1, M2 の外膜厚比は小さく表現される結果となった。

一方, 中膜筋密度は痴呆群 R 型動脈の M1, M2 すなわち髄質部分にのみにおいて有意の低下が認められた。

さらに A, B 群それぞれの R, S 型動脈から派生している細動脈を顕微鏡下で確認し, 外膜肥厚度を測定してみると, A 群では R, S 動脈型の分枝細動脈間に有意差はなく, B 群の R 型動脈の分枝細動脈にのみ強い外膜肥厚度が観察された。

#### IV. 総括的考察

非痴呆高齢者の髄質動脈にも, 程度は軽かったが痴呆例と類似した線維症が認められた。したがって Binswanger 型血管性痴呆は特異な血管病変によって生ずるのではなく, 加齢変化としての脳血管線維症が細動脈及び微小循環領域に強く発現したことに起因するものであるといえる。

細動脈の外膜線維症は, 本研究により, 広大な髄質を灌流する髄質動脈系に発生しやすく, 特に痴呆例では, 皮髄境界でほぼ直角に屈曲する R 型動脈から派生する細動脈に好んで生じていることが明らかとなった。

A 群の R 型動脈と B 群の R 型動脈の各種測定値を比較してみると, 両者の動脈内径および外膜厚は, 皮質進入部から髄質 M2 点にいたるまで同様な推移を示していた。両群において唯一差が認められたのは, 中膜筋細胞密度であった。すなわち, A 群の R 型動脈の筋細胞減少のパターンは, 直行する S 型動脈とほぼ同様であったが, B 群の R 型動脈は両群の S 型動脈と比べ著しく減少していた。S 型動脈は屈曲もなく, 局所的な血行力学的負荷の増大も考えられないので, S 型動脈の筋細胞の減少は, ほぼ年齢相

応の生理的な減少と見るべきであろう。一方, B 群 R 型動脈の髄質部分における筋細胞の減少は, 生理的範囲を上回り病的であるといえる。

この結果より, B 群 R 型動脈の中膜筋細胞減少が細動脈の外膜線維症および毛細血管の線維症の原因として重要な役割を演じていることが推論できる。

R 型動脈の中膜筋細胞減少が, 細動脈, 毛細血管の線維症を誘導する理由は以下のように考えられる。すなわち中膜筋細胞の減少と外膜線維症によって, 動脈壁のコンプライアンスは減じ, 末梢血管の脈圧は亢進し, その力学的刺激が血管壁細胞のコラーゲン産生能を上昇させること<sup>16)</sup>, 他は血管内径の増大によって乱流が生じ, その刺激による内皮細胞の透過性が亢進し, 血管平滑筋細胞のコラーゲン代謝を増加させるなどである<sup>17)</sup>。対照例においては R 型動脈においても中膜筋細胞の減少が軽微であるので, 痴呆例ほどコンプライアンスの低下は著しくなく, 線維症は細動脈より末梢まで強く及ばないのではないかと考えられる。

血管痴呆例においては高血圧を合併している例が多いと報告されている<sup>4,6)</sup>。高血圧を合併すれば, そのため血管の彎曲による血流力学的因子と高血圧の平滑筋障害作用<sup>16)</sup>が相加的に作用し, R 型動脈の髄質部分に強い中膜筋細胞壊死を起こすことが考えられる。

筋細胞の障害因子としては加齢<sup>17)</sup>, 高血圧<sup>17)</sup>, 喫煙<sup>10)</sup>, 過酸化脂質<sup>17)</sup>, 炎症サイトカイン<sup>18,19)</sup>, ある種の遺伝性疾患<sup>20,21)</sup>, 起立性低血圧<sup>22)</sup>などが指摘されている。これらの障害因子の中で, 何が Binswanger 型血管痴呆の成因として何が重要なのか十分明らかにされていない。

本研究は山梨大学倫理委員会の承認を得て行われた。

#### 謝 辞

ご指導とご高聞くださった山梨大学吉田洋二

学長, ご協力くださった日本大学医学部三俣昌子教授, 山梨大学医学部大井章史教授, 山梨県立中央病院小山敏雄先生ならびに技師の方々, 小山田記念温泉病院永岡昌光技師に感謝致します。

## 文 献

- 1) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, *et al.*: Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: The Hisayama study. *Neurology*, **45**: 1161-1168, 1995.
- 2) Benesch C, Witter DM Jr, Wilder AL, Duncan PW, Samsa GP, *et al.*: Inaccuracy of the international classification of diseases (ICD-9-CM) in identifying the diagnosis of ischemic cerebrovascular disease. *Neurology*, **49**: 660-664, 1997.
- 3) 高橋 智, 阿部隆志, 東儀英夫: 脳血管性痴呆の問題点. *日老医誌*, **33**: 158-163, 1996.
- 4) Caplan LR: Binswanger's disease-revisited. *Neurology*, **45**: 626-633, 1995.
- 5) Caplan LR, Schoene WC: Clinical features of subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger disease). *Neurology*, **28**: 1206-1215, 1978.
- 6) Babikian V, Ropper AH: Binswanger's disease: A review. *Stroke*, **18**: 2-12, 1987.
- 7) Yao H, Sadoshima S, Kuwabara Y, Ichiya Y, Fujishima M: Cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke*, **21**: 1694-1699, 1990.
- 8) Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, Hachinski VC, Mölsá PK, *et al.*: Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology*, **49**: 1096-1105, 1997.
- 9) Scheltens P, Erkinjuntti T, Leys D, Wahlund L, Inzitari D, *et al.*: White matter changes on CT and MRI: An overview of visual rating scales. *Eur Neurology*, **39**: 80-89, 1998.
- 10) Román GC: Senile dementia of the Binswanger type. A vascular form of dementia in the elderly. *JAMA*, **258**: 1782-1788, 1987.
- 11) 新開紘子: 高血圧性脳内出血の病理, ことに脳内小動脈瘤の本態, 成り立ち, 破裂の機序について. 第1編 光顕的観察. *脈管学*, **14**: 623-632, 1974.
- 12) 堂園浩一郎, 石井惟友, 西原康雄: Binswanger型脳血管性痴呆における小・細動脈硬化性変化の部位による違い くも膜下腔, 皮質および白質の比較. *臨床精神医学*, **19**: 497-530, 1990.
- 13) Furuta A, Ishii N, Nishihara Y, Horie A: Medullary arteries in aging and dementia. *Stroke*, **22**: 442-446, 1991.
- 14) 渡辺正樹, 橋詰良夫, 吉田洋二: 脳内細動脈外膜肥厚の部位的検討 白質と基底核, 視床での差異. *脳卒中*, **18**: 170-175, 1996.
- 15) 渡辺正樹, 高橋 昭, 橋詰良夫, 吉田洋二: 生理的加齢および Binswanger 型脳血管性痴呆における大脳白質細動脈硬化の深部白質と皮質下白質での差異. *臨床神経*, **34**: 16-21, 1994.
- 16) Sumpio BE, Banes AJ, Link WG, Johnson G Jr: Enhanced collagen production by smooth muscle cells during repetitive mechanical stretching. *Arch Surg*, **123**: 1233-1236, 1988.
- 17) Masawa N, Yoshida Y, Yamada T, Joshita T, Sato S, *et al.*: Morphometry of structural preservation of tunica media in aged and hypertensive human intracerebral arteries. *Stroke*, **25**: 122-127, 1994.
- 18) Asherson RA, Khamashta MA, Gil A, Vazquez J, Chan O, *et al.*: Cerebrovascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus, lupus-like disease, and the primary antiphospholipid syndrome. *Am J Med*, **86**: 391-399, 1989.
- 19) Serra-Mestres J: Antiphospholipid antibodies and Binswanger's disease. *Neurology*, **46**: 291-292, 1996.
- 20) 山村 隆, 西村公孝, 梶山幸司, 北原義介, 藤田真佐之: 若年発症で禿頭と変形性脊椎症を伴う progressive subcortical vascular encephalopathy (Binswanger type) 症例報告と類似7例の検討. *臨床神経*, **25**: 606-613, 1985.
- 21) Baudrimont M, Dubas F, Joutel A, Tournier-Lasserre E, Boussier M: Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic stroke: A clinicopathological study. *Stroke*, **24**: 122-125, 1993.
- 22) Román GC: From UBOs to Binswanger's disease: Impact of magnetic resonance imaging on vascular dementia research. *Stroke*, **27**: 1269-1273, 1996.

**A Histological Study on Angiofibrosis in Cerebral Medulla of Binswanger Type Vascular Dementia**

**Kimie NAKAMURA<sup>1)</sup> and Masaki WATANABE<sup>2)</sup>**

*<sup>1)</sup>Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Yamanashi, Yamanashi and <sup>2)</sup>Watanabe Clinic, Nagoya*

**Abstract:** Grades of adventitial fibrous thickening [(adventitia thickness/wall thickness)  $\times$  100], luminal diameters and numbers of medial muscles in certain points of the medullary arteries in autopsied brains of patients with and without Binswanger type vascular dementia were measured. The adventitial fibrosis in the diseased group was more marked than that of controls, and it was severest in the frontal lobe and was decreased in the parietal, occipital and temporal lobes in this order. The fibrosis in the frontal lobe was dominant in the deep madulla. The medullary arteries bent at the corticomedullary junction in the diseased group showed a significant myocyte decrease with dilated lumen and thickened fibrous adventitia. The arterioles downstream of the bent arteries showed more marked arteriolofibrosis, as compared with those of the straight medullary arteries. On the other hand these changes in the controls were slight even in the bent arteries. We presume that the hemodynamic load at the distal part of the bent medullary arteries may result in medial myocyte decrease, adventitial fibrosis, and luminal dilatation. Reduced vascular compliance resulted from the above-mentioned changes can affect arterioles to bring extensive arteriolofibrosis, which may cause brain demyelination and ultimately produced dementia. Thus, we consider that the medial myocyte decrease of the medullary arteries may play an important role for development of Binswanger's dementia.

**Key words:** Binswanger type vascular dementia, medullary artery adventitial fibrosis, medial muscle necrosis, luminal widening