

原 著

脳内小動脈のいわゆる偽石灰化と内膜病変 の成り立ちについて

吉 田 洋 二

山梨医科大学第1病理学教室*

抄 録: ヒトの淡蒼球の動脈に見られる偽石灰沈着は、内膜肥厚を引き起こし、淡蒼球梗塞の主因となる。いわゆる偽石灰をエネルギー分散型X線分光器で分析すると、血管壁に沈着したものと、脳組織のそれとは若干成分を異にし、前者には必ずカルシウムと磷が、またほとんど常に鉄が認められ、マグネシウムや亜鉛も高頻度に含まれていた。後者においては鉄の比較的な濃度が高く、カルシウムと磷は少なく、まったく認められないこともあった。また硫黄やアルミニウムが含まれる頻度が高かった。したがって、血管壁のそれはカルシウム・鉄沈着症と呼ばれるべきで、脳実質のいわゆる偽石灰とは区別されるべきであろう。カルシウム・鉄沈着は、動脈中膜の壊死平滑筋細胞、その周囲や内弾性板周囲に増加した基底膜様物質に生じていた。したがってその成り立ちを異栄養性石灰沈着症と理解できる。内膜肥厚は、沈着症が軽度の場合、軽い細胞・線維性肥厚であったが、その原因は軽度な内腔の拡張と考えられる。沈着症が顕著になると、高度な内膜水腫が高頻度に認められたが、金属沈着に先行した中膜筋細胞の壊死や基底膜様物質の増加などが血管壁内組織液流の停滞を起し、それが内膜病変の原因であると考えたい。

キーワード 脳内動脈, 偽石灰沈着

緒 言

脳内動脈のいわゆる偽石灰沈着は、淡蒼球ことにその前半部を走る動脈に好んで生じ、しばしば内膜水腫、細胞・線維性内膜肥厚、粥状硬化を伴い、淡蒼球梗塞の主因となっている。しかしいわゆる偽石灰沈着の成り立ちやそれに伴われて生ずる内膜病変の成因については明らかにされていないので、この二点を明らかにすべく、本研究を行った。

材料および方法

さまざまな疾患で死亡した25歳から83歳までの男女剖検例計20例を用いた。10%フォルマリン水に固定した大脳より左右淡蒼球を切り出し、小組織片に分け、型のごとくパラフィンに包埋した。各組織片より厚さ3μの連続切片を作

製し、HE染色、elastica-Masson染色、Kossa染色西山変法、Berlin blue反応による鉄染色、alcian blueによる酸性ムコ多糖染色、過沃素酸Schiff (PAS) 反応を行った。

死後3時間以内に剖検し得た70~72歳の3例については、脳内動脈を電顕的に観察し、動脈壁内沈着物を分析電子顕微鏡（日本電子 JEM 100CXEDS）で検討した。すなわち剖検時、脳を摘出後、直ちに左右内頸動脈より0.05 M cacodylate buffer (pH 7.2) 加2.5% glutaraldehydeで灌流固定し、淡蒼球より小組織片を切り出し、脱水後、Epon 812に包埋した。各標本より約1μの厚さの切片を作り、0.5% toluidine blue-1% sodium borateで染色し、偽石灰状沈着の生じている脳内動脈を光顕的に選り、これより超薄切片を作製した。通常の電顕的観察には超薄切片にウラン・鉛染色を施し、元素分析には3000Åの厚さの切片を銅メッシュに載せ carbon 補強の後観察した。

*〒409-38 山梨県中巨摩郡玉穂町1110

受付: 1986年2月12日

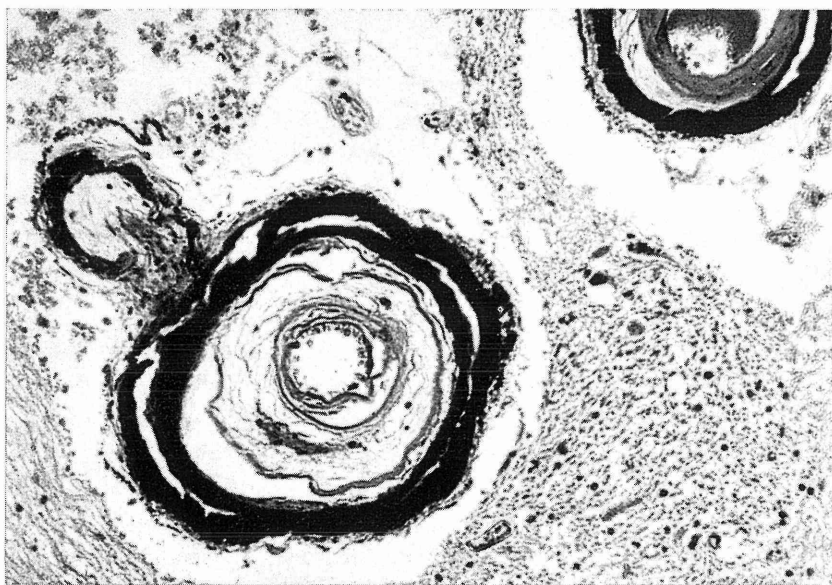


Fig. 1. Pseudocalcification of intracerebral arteries accompanied by intimal fibrosis with edematous swelling. HE Stain, $\times 230$

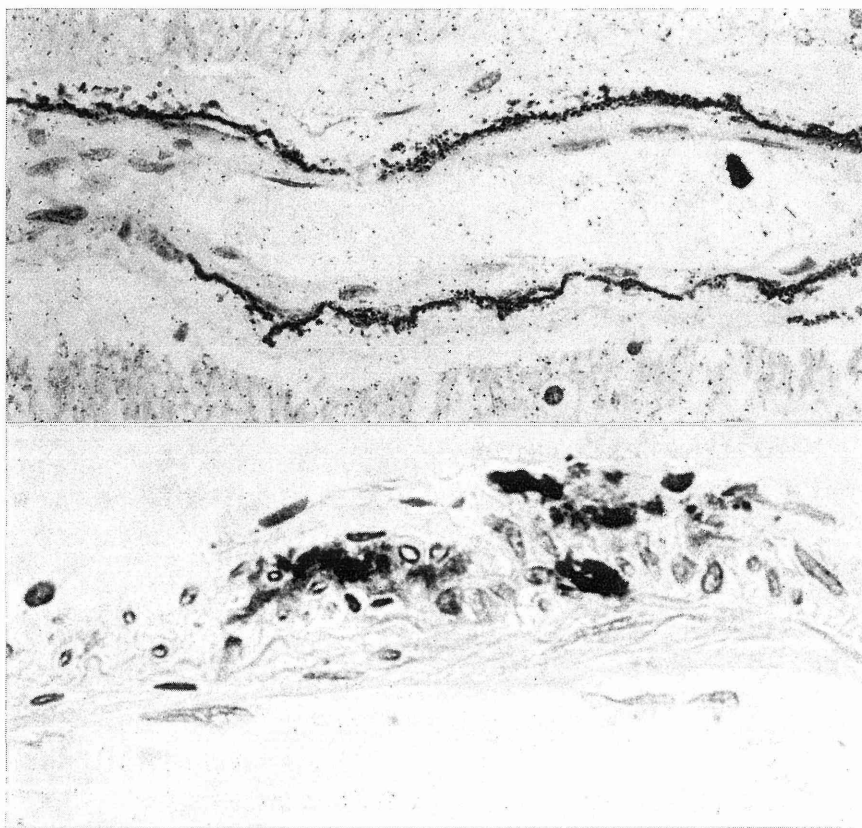


Fig. 2. Pseudocalcium is positive (black) in Nishiyama's modification of Kossa's stain (top) and Berlin blue reaction (bottom). top: $\times 460$, bottom: $\times 920$

結 果

I. 光学顕微鏡的研究成績

A. 偽石灰沈着を伴った動脈の所見

20例中18例(90%)の淡蒼球内の動脈に、いわゆる偽石灰の沈着が生じていた(図1)。偽石灰はHE染色で好塩基性に染まり、微細顆粒状ないし塊状で、Kossa染色西山変法によるカルシウム染色やBerlin blue反応による鉄染色は陽性であった(図2)。また偽石灰の一部はalcian blue(pH2.5)で青染した。動脈の偽石灰沈着は、中膜、内弾性板、ときに外膜の最外層や、内膜にも見られたが、最も強い沈着部位は中膜であった。偽石灰が沈着した動脈の外膜は線維性に肥厚し、中膜筋細胞は消失していた。内弾性板は断裂と重複化を示し、内膜はさまざまな病変によって、さまざまな程度に肥厚していた。偽石灰沈着が高度となると、しばしば血管壁全周性に偽石灰が沈着し、極端な場合には、動脈壁全層、全周に及び、偽石灰の塊の中を血液腔が貫いているように見えることがあった。

軽度の偽石灰沈着を示す動脈を初期病変とすると、初期病変部では偽石灰は主に中膜に分節状に沈着し、ことに中膜の外側にやや強く沈着する傾向を有していた(図2)。その部位では、筋細胞は巣状に消失し、広がった基質に本物質が沈着していた。また萎縮した筋細胞を取り囲むように偽石灰が沈着している場合もあった。偽石灰が沈着している局所にPAS陽性の物質が認められることはあったが、必ずしも普遍的な所見ではなかった。偽石灰が内弾性板に沈着している場合、弾性板は断裂し、重複化していた。

上述のように偽石灰沈着を生じている動脈壁には、中膜の壊死と内弾性板の断裂があるので、そのため内腔は軽度に拡張し、内膜は軽度に細胞・線維性に肥厚していた(図2)。

B. 偽石灰沈着に合併した内膜病変

中膜や内弾性板の偽石灰沈着部位に一致した

内膜は、水腫、細胞・線維性肥厚、粥状硬化、セロイド様物質の沈着によって、さまざまな程度に内腔を狭窄していた。中膜病変と内膜病変は位置的にきわめて良く一致し、中膜病変が比較的早期の動脈においても内膜は細胞・線維性に肥厚し、平滑筋細胞のみならず、膠原線維も弾性線維も増加していた。内膜水腫は、内膜に増加した膠原線維を膨化または疎開させることが多く、微細な脂肪滴を線維にび漫性に沈着させていることがあった。内膜肥厚が元の内腔の25%以下で軽度の場合(1度)には、線維化の傾向の強い細胞・線維性肥厚が主体を占め(31例中26例, 83.9%)、内膜肥厚が高度の場合すなわち、内腔が元の大きさの25%以下に狭窄している場合(3, 4度)は内膜水腫が大部分で(10例中7例, 70.0%)、粥状硬化によるものも見られた(10.0%)。20歳代以下の正常血圧例においては脳内動脈の内膜肥厚は、偽石灰沈着部位に見られたのみであった。

II. 電子顕微鏡的研究成績

A. 偽石灰沈着を示した動脈の所見

中膜筋細胞の多くは壊死に陥り塊状化し、細胞内小器官やfilamentは消失していた。壊死に陥った筋細胞周囲の基底膜ないし基底膜様物質(以下基底膜と呼ぶ)は、層状ないし板状に増加し、基底膜内に多数の壊死物質が散在していた。残存している筋細胞は一般に小さく、その周囲の基底膜は同様に増加していた。

沈着物には2つの形態があり、1つは高い電子密度を有し、輪郭の明瞭な顆粒状ないし塊状の物質で、他は細かい棘状物質の疎な集合体であった(図3, 4)。これらは主に壊死筋細胞、基底膜内に散在した壊死物質や筋細胞周囲の基底膜、内弾性板周囲の基底膜に沈着していた(図5)。内膜の水腫状に膨化した平滑筋細胞にも沈着していることがあった。しかし健常な筋細胞内に沈着物が認められることはなかった。

内皮下に絮状物質を入れた組織間隙(内皮下水腫)が形成され、内皮細胞は内腔側に押しあげられ、その基底面の一部のみが内皮下基底膜

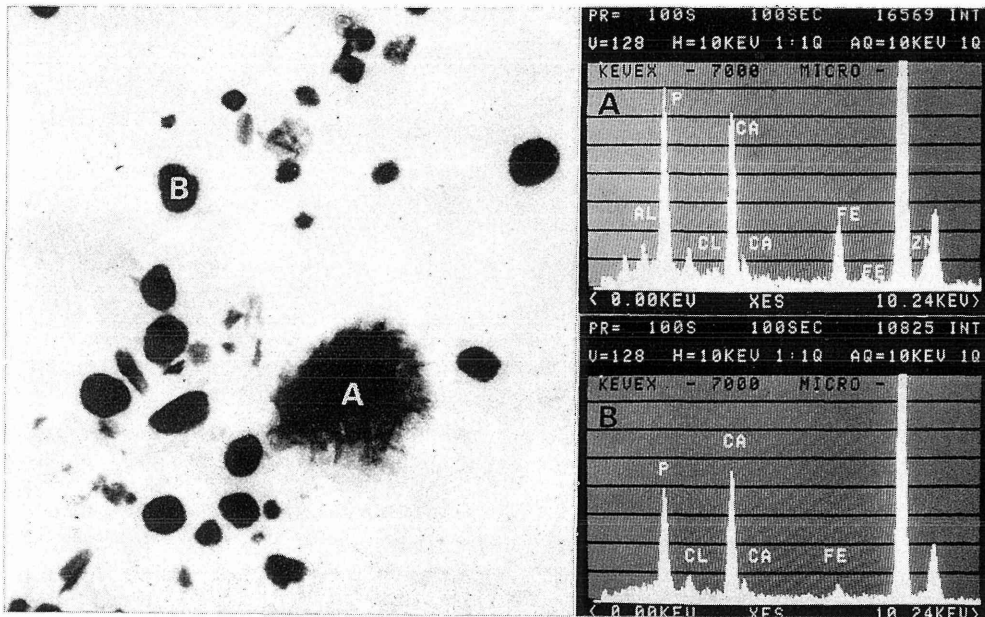


Fig. 3. Element analysis of deposits in an arterial wall. $\times 50,000$

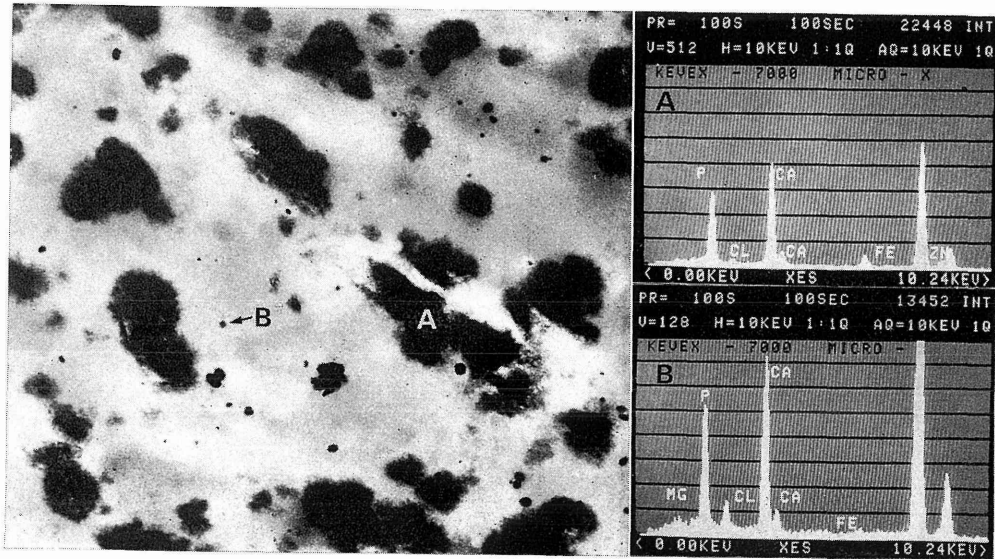


Fig. 4. Element analysis of deposits in an arterial wall. $\times 12,000$

と接着している場合があった(図5)。また内皮下基底膜が疎開し、電子密度が低下していることもあった。

B. X線解析による沈着物の元素分析(表1)

顆粒状物質に含まれた元素は、顆粒状物質の形態、沈着部位に関係なくカルシウム、磷、鉄

が高濃度に含まれ、その3者の割合は、平均4.8:3.0:1であった。比較的大きなものには、マグネシウムがほぼ常に含まれ、亜鉛は粒子の大小に関係なく高頻度に認められ、アルミニウムもまれに証明された。

これに対し、脳実質内の沈着物はカルシウム

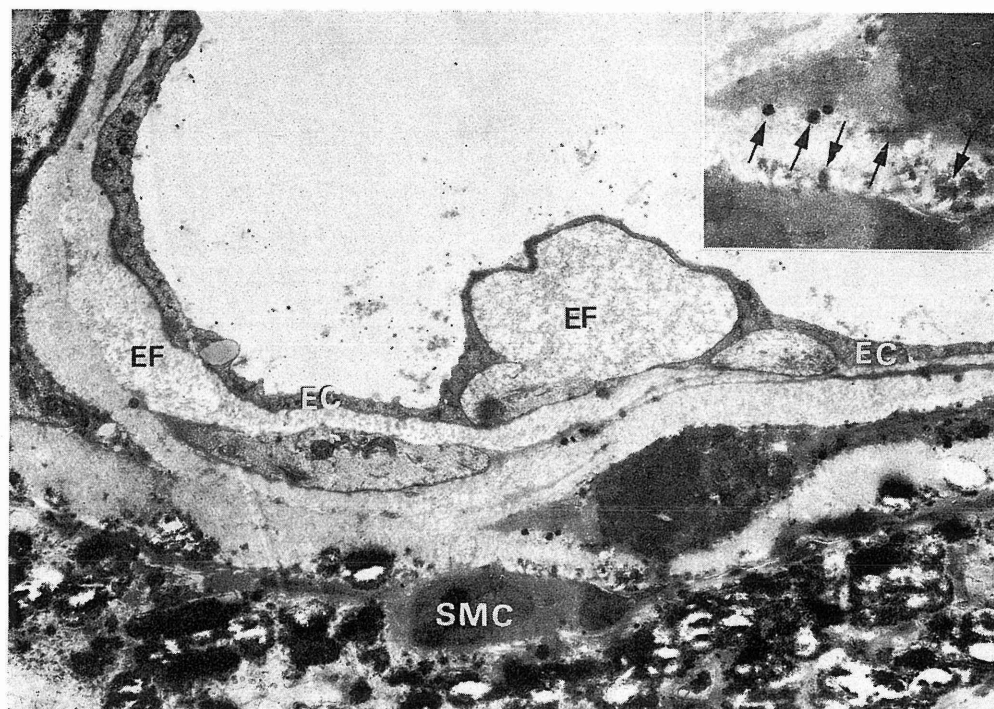


Fig. 5. Slight accumulation of edema fluid containing flocculent materials beneath the endothelium of a cerebral artery involved with calcosiderosis. Inset: Deposits are observed in necrotic smooth muscle cells and cell debris and basement membranes around the cells (arrows). $\times 12,000$

EC: endothelial cell, EF: edema fluid

SMC: medial smooth muscle cell.

Uran and lead stain, $\times 6,000$

Table 1 Counts of elements in so-called pseudocalcium

	Ca	P	Fe	Mg	Zn	S	Al
							CPS
Vascular							
medium-sized	9157	5652	2789	112	352	0	100
	6805	4163	1548	138	258	0	NS
	3423	1979	201	138	NS	0	0
minute	3104	1550	402	0	75	0	0
	1903	1374	356	76	59	0	NS
	1203	891	481	0	93	NS	NS
	1134	654	76	57	NS	0	36
	1155	803	208	79	61	0	0
	541	354	NS	NS	0	0	0
Brain	130	782	13323	0	0	0	151
	97	537	9314	0	82	0	160
	35	NS	111	0	57	286	23
	0	0	56	0	0	121	0
	26	0	52	0	0	254	NS

や燐が少なく、鉄が比較的多く、硫黄やアルミニウムが高頻度に認められた。

考 察

I. 偽石灰の本態

淡蒼球やそこを走る脳内動脈あるいは毛細血管壁に沈着した好塩基性顆粒状物質は、カルシウム染色が必ずしも陽性でないことから、偽石灰と呼ばれてきた^{1,2)}。しかし少なくとも動脈壁に沈着した物質は、光顯的にも Kossa 染色西山変法や Berlin blue 反応が陽性であり、元素分析の結果でもカルシウムや鉄が認められたことから、カルシウム・鉄沈着症 calcinosiderosis³⁾と呼ばれるのが適当と考えられる。これらの元素は主に壊死に陥った中膜筋細胞や基底膜内に散在した壊死物質あるいは基底膜に沈着し、生存している筋細胞には認められないので、異栄養性石灰化 (dystrophic calcification) と考えるのが妥当であろう。ちなみに異栄養性石灰化は、壊死物質あるいは栄養の低下した組織にカルシウム塩が他の金属とともに沈着することと定義されている。

脳実質のいわゆる偽石灰は、鉄に比較してカルシウムや燐の含有量が少なく、血管壁に沈着した物質とその組成をやや異にするが、本質的には同様な物質であろう。しかし、pepsin によって、脳実質のそれは血管壁のそれに比べ容易に消化されるので⁴⁾、その沈着の機序は異なることが考えられる。

従来、本変性の原因として、淡蒼球に関連する特異な代謝物質の沈着、担癌例⁴⁾や痴呆例^{1,4)}に高頻度に認められるので、なんらかの代謝異常が考えられているが、詳細は明らかにされていない。

血管壁の本変性も動脈が淡蒼球を貫通する間にも認められるので、淡蒼球との密接なかわりあいのもとに出現することは容易に想像がつくが、なおその本態は不明である。そこで、本症の成り立ちに関連すると思われる諸因子について検討してみよう。

1 加齢：動脈中膜筋細胞は加齢により退行変性を示すが、カルシウム・鉄沈着症に先行する中膜筋細胞壊死は加齢により増強するであろうか。それについての報告はないが、本症は老人に高頻度に見られるといわれている。しかし若年者にもまれならず生ずるので、(本検索例においては、20~30歳代の症例5例中4例に認められた)、単純な加齢現象とは考えられない。

2 血行力学的因子：動脈中膜筋細胞の壊死は、高血圧性血管病変の一つである血管壊死(血漿性動脈壊死)の先行病変としても知られているので^{5,6)}、血管壊死と本症との関連を検討した。血管壊死とカルシウム・鉄沈着症が同一部位に生ずることはときにあるが、一般に淡蒼球における血管壊死の発生頻度はきわめて低く⁷⁾、淡蒼球を走る線条体動脈内側枝は、被殻を栄養する外側枝に比べ、内径が小さいこと⁶⁾、カルシウム・鉄沈着症は正常血圧例にも発生していることなどから、本症における筋細胞壊死の原因として高血圧やその他の力学的要因は考えがたい。

3 金属沈着による筋細胞壊死⁸⁾：生存している筋細胞内に、金属の沈着を見ることはないので、この説を肯定することは困難である。

今後、この中膜筋細胞壊死の原因を明らかにすることが肝要であろう。

II. カルシウム・鉄沈着症に伴われた内膜病変の成り立ち

内膜病変の軽度な場合は、細胞・線維性肥厚、高度になると内膜水腫が主体を占め、内膜病変の局在と壁の元素沈着ときわめて良く一致していたことから、その成り立ちは次のように考えられる。カルシウム・鉄沈着症が軽度の場合は、内膜筋細胞の壊死と内弾性板の障害によって内径が拡大し、そのため内皮細胞は障害され、緩徐な透過性亢進を生じ、内膜に細胞増殖を引き起こしたのであろう。カルシウム・鉄沈着症が高度の場合には中膜筋細胞壊死と基底膜様物質の増加が著明であるので、外膜に向かう動脈壁内組織液流は阻害され、停滞し、内膜に

水腫液の貯溜を生じ、高度な内膜水腫をもたらすと考えられる。また粥状硬化やセロイド様物質の沈着が内膜に生じていることがあったが、細胞・線維性に肥厚した内膜が脂肪染色で強く染まることがあるので、脂質に富む組織液（内膜に滲入した血清）が内膜にうっ滞した場合には粥状硬化やセロイド色素様物質の沈着も起こり得る。

若年者の脳内動脈の内膜肥厚は、カルシウム・鉄沈着症に陥った血管にのみ認められるので、本変性は脳循環障害の成因として、重要である。

文 献

- 1) Ostertag, B.: Die an bestimmte Lokalisation gebundenen Konkreme des Zentralnervensystems und ihre Beziehung zur Verkalkung intracerebraler Gefäße "beigewissen endokrinen Erkrankungen. Virchows Arch., 275, 828-859, 1929.
- 2) Erbslöh, F. und Bochnik, H.: Symmetrische Pseudokalk und Kalkablagerungen im Gehirn. Sogenannte "idiopathische nicht-arteriosklerotische intracerebrale Gefäßverkalkungen". In: Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie. 13B, 1769-1809. herausgegeben von Lubarsch, O. Henke, F. und Rössle, R. Springer-Verlag, Berlin, 1958.
- 3) Stehbens, W. E.: Pathology of the cerebral blood vessels, 601-603, Mosby Company, 1972.
- 4) Takeya, S.: Histochemical studies of the brain. Acta. Pathol. Jap., 1, 30-39, 1951.
- 5) Yoshida, Y., Shinkai, H. and Ooneda, G.: Morphogenesis of microaneurysm and plasmatic arterionecrosis in hypertensive cerebral hemorrhage. In: Hypertensive Intracerebral Hemorrhage, 181-190, Ed. M. Mizukami, H. Kanaya, K. Kogure and Y. Yamori, Raven Press, New York, 1983.
- 6) 大根田玄寿: 脳出血の病理, 104, 文光堂, 東京, 1974.
- 7) 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, 破綻の機序について, 第1編, 光顕的観察, 脈管学, 14, 623-632, 1974.
- 8) Duckett, S., Galle, P., Escourolle, R. and Grey, F.: Presence of aluminum and magnesium in the cerebral arteries and parenchyma of patients with striationigral syndrome, study by castaing's microprobe. Acad. Sci., 282, 2115-2117, 1976.

**Pseudocalcification and Associated Intimal Changes
in the Human Cerebral Arteries**

Yoji Yoshida

*1st Department of Pathology, Yamanashi Medical College,
1110, Tamaho-cho, Yamanashi, Japan 409-38*

Twenty brains from autopsy cases aging from 25 to 83 years old were examined by light and electron microscopy, histochemical methods and electron probe microanalysis. Electron dense granular substances were deposited in both cell debris of necrotized medial smooth muscle cells and basement-membrane like substance augmented around them and along the internal elastic lamellae. Microanalysis revealed the presence of calcium and phosphorus in the deposits of vessel walls regardless their size or localization; iron, magnesium and zinc were sometimes detected. Aluminum was found in only one out of 9 vascular deposits. There were some differences in elements of deposits between in vessel walls and nervous tissues. Calcium was not found in some of the latter but iron was always deposited. Sulfur and aluminum were more often found in deposits of the nervous tissue than in those of the vessel walls. The deposits of the vessel walls in the globus pallidus might be termed calcosiderosis, due to dystrophic calcification, instead of pseudocalcification. A remarkable increase of basement-membrane like substance in the media and intima, and necrosis of medial smooth muscle cells in the involved vessels resulted in structural disarrangement that affected intraarterial fluid perfusion. These changes might have caused an accumulation of edematous fluid in the subendothelial tissues and intima, leading to edema and proliferative activity of intimal smooth muscle cells.

Key words: Intracerebral artery, Pseudocalcification