

特集 1 | さまざまな神経筋疾患を理解する

脳血管障害の病理：
ディサースリア，摂食嚥下障害の原因として

総説▶

宮田 元

Hajime Miyata

要旨 日本人の死因の第3位を占める脳血管障害は臨床的に1) 無症候性血管障害，2) 局所性脳機能障害，3) 血管性認知症，4) 高血圧性脳症の4つに分類される。これらのうち局所性脳機能障害に含まれる脳卒中と血管性認知症はディサースリア・摂食嚥下障害を来しうる重要な疾患群である。各疾患の原因にはさまざまな血管病変があり，その多くは脳循環にあずかる動脈に発生する。また，心疾患やその他の頭蓋外疾患も脳卒中を引き起こすことがある。本稿では脳血管障害の代表的な背景病理について概説する。

キーワード▶ 脳血管障害，脳卒中，病理

I. 脳血管障害は日本人の死因の第3位，
推定患者数はアルツハイマー病の2倍

ディサースリア・摂食嚥下障害を来す原因疾患として脳卒中はその主役といっても過言でない。厚生労働省発表の「人口動態統計の概況」¹⁾によれば，2017（平成29）年1年間の死亡総数のうち脳血管疾患（＝脳血管障害）は10万9,880人で8.2%を占め，日本人の死因の第3位となっている。このうち脳梗塞は6万2,122人であり，脳血管疾患による死亡の56.5%を占める。また，出血性脳血管疾患は4万4,961人で脳血管疾患全体の40.9%を占め，その内訳は脳内出血が3万2,654人（29.7%），くも膜下出血が1万2,307人（11.2%）となっている。その他の脳血管疾患による死亡は2,797人（2.5%）と比較的少なく，脳血管疾患による死亡の大部分は脳卒中によるものといえる。脳血管疾患による死亡数・死亡率（人口10万対）の推移は1970（昭和45）年をピークに減少・低下し，平成元年以降も漸減傾向を示した。2011（平成23）年以降は総数では肺炎が脳血管疾患を上回り，脳血管疾患は死因の第4位となったが，女性では2014（平成26）年までは脳血管疾患が依然として第3位を占めていた。2015（平成27）年以降は女性では老衰が脳血管疾患を上回り，女性でも脳血管疾患が死因の第4位となったが，2017（平成29）年には適用した死因分類が「ICD-10（2013年版）」に変更され，死亡総数では前述のごとく2017（平成29）年に脳血管疾患が再び死因の第3位となり，次いで老衰（7.6%），肺炎（7.2%）の順と

なっている。一方，血管性および詳細不明の認知症による死亡の占める割合も漸増傾向を示し，2013（平成25）年には女性で初めて10位に入り2014（平成26）年から2017（平成29）年まで9位を維持し，2017（平成29）年には死亡総数においても初めて10位（1万9,546人，1.5%）となった。また，脳血管疾患の総患者数は平成29年10月の調査時点で111万5,000人と推計され，アルツハイマー病56万2,000人の約2倍である²⁾。

II. 脳血管障害と脳卒中の定義

米国 National Institute of Neurological Disorders and Stroke による脳血管障害の分類第3版（NINDS-III，1990）³⁾によれば，脳血管障害（cerebrovascular disease：CVD）とは，虚血や出血によって脳のある領域が一時的または永続的に障害される疾患や，脳血管が病的変化によって一時的または永続的に障害される疾患（血管壁の異常，狭窄，閉塞，透過性異常）の総称である。そして，脳血管障害は臨床的に1) 無症候性血管障害，2) 局所性脳機能障害，3) 血管性認知症，4) 高血圧性脳症の4つに分類されている。局所性脳機能障害はさらに一過性脳虚血発作（transient ischemic attack：TIA）と脳卒中（stroke）に区分され，さらに脳卒中は①脳出血，②くも膜下出血，③脳動静脈奇形からの頭蓋内出血，④脳梗塞の4病型に分類されている。脳卒中の病態を理解するためには脳卒中に伴う二次的な変化とその影響についても把握しておく必要がある。

秋田県立循環器・脳脊髄センター研究所脳血管研究センター脳神経病理学研究部

[連絡先] 宮田 元：秋田県立循環器・脳脊髄センター研究所脳血管研究センター脳神経病理学研究部（〒010-0874 秋田県秋田市千秋久保田町6番10号）

TEL：018-833-0115 FAX：018-833-2104 E-mail：hmiyata@akita-noken.jp

表1 頭蓋内圧亢進所見

1. 脳回の扁平化と脳溝の狭小化
2. 正中線の偏位
3. 脳ヘルニア
 - 1) 帯状回ヘルニア
 - 2) テント切痕ヘルニア
 鉤ヘルニア
 海馬回ヘルニア
 上行性テント切痕ヘルニア
 - 3) 小脳扁桃ヘルニア
 - 4) 眼窩回ヘルニア
4. カーノハン圧痕
5. 後頭葉の出血性脳梗塞
6. 二次性脳幹出血 (“Duret” hemorrhage)

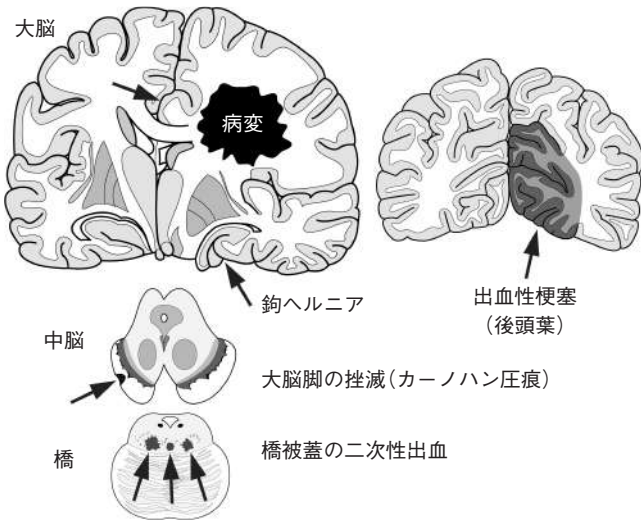


図1 頭蓋内圧亢進に伴う脳の変形

頭蓋内占拠性病変によって頭蓋内圧が亢進すると、脳は圧力の逃げ場を求めて特定の部位が本来の解剖学的位置から逸脱する(脳ヘルニア)。イラストでは脳病変にともない周囲に圧力が放散する結果、脳表では脳回の扁平化と脳溝の狭小化を示している。脳の中心線は反対側に向かって偏位し、帯状回も中心線を越えて対側に逸脱し帯状回ヘルニアを形成している(→)。

そこで最初に、脳卒中の病初期と亜急性期から慢性期にかけて生じる二次的变化について述べ、次いで各脳血管疾患の病理について概説する。

Ⅲ. 脳卒中に伴う二次的变化

1. 頭蓋内圧亢進

脳出血や脳腫瘍などの占拠性病変 (space occupying lesion: SOL) や脳浮腫のように脳の一部または全体が著しく膨隆し、そのために頭蓋内の圧力が高まった状態を頭蓋内圧亢進という⁴⁾。脳卒中では病初期に頭蓋内圧亢進を伴うことが多く、しばしば病変から離れた部位にも圧排効果による影響を及ぼし脳損傷に至ることがある。脳は堅い頭蓋骨によって囲まれた半閉鎖空間に存在するため、局所のSOLは周囲脳組織を圧排し、また広範な脳浮腫は圧力の逃げ場を求める結果、脳は特徴的な変形を来す(図1, 表1)。その多くは脳の特定部位が本来あるべき位置から逸脱する変形であり、これを脳ヘルニアという。脳ヘルニア自体は局所の循環障害による組織損傷に陥りやすいばかりでなく、逸脱した脳組織が周囲構造を圧排することによりさまざまな悪影響を及ぼす。例えばテント切痕ヘルニアの一種である鉤ヘルニアでは逸脱した鉤回が隣接する動眼神経を圧迫する(動眼神経麻痺)。鉤ヘルニアがさらに悪化すると、鉤回より後方に位置する海馬傍回や海馬回もテント下に向かって逸脱し、中脳の大脳脚やその周囲を走行する後大脳動脈を圧迫する。その結果、反対側の片麻痺を来すとともに、後頭葉に出血性梗塞を来すこともある。中脳の圧迫がさら

に進行すると、病変とは反対側の大脳脚も小脳テント縁に押しつけられ損傷する(カーノハン圧痕)。その結果、病変側と同側の麻痺が生じる。テント下の圧力が脊柱管方向に向かうとき、小脳扁桃が膨隆して大槽を狭小化または閉塞し、さらには小脳扁桃が脊髄くも膜下腔に向かって逸脱し、延髄を後方から圧迫する。その結果、血管運動神経麻痺と呼吸麻痺を来し致命的である。このような重度の頭蓋内圧亢進では橋被蓋に二次性出血 (“Duret” hemorrhage ともいう)が生じることもある。ちなみに高血圧性橋出血は橋底部に好発し、頭蓋内圧亢進に伴う二次性橋出血とは肉眼的に鑑別できる。

2. 二次変性

脳卒中によって破壊された部位からの遠心性線維束や投射先の神経核には亜急性期以降に二次変性が生じる(図2)。以下2種類の二次変性が知られている。

1) ワーラー変性

出血や梗塞など何らかの原因で神経線維束が損傷・切断された後、断裂部より遠位側に生じる順行性変性である。組織学的に初期は髄鞘の淡明化が生じ、亜急性期から慢性期にかけてはマクロファージが出現し崩壊産物を貪食するとともに反応性アストロサイトが増生する。慢性期にはマクロファージが消退し線維性グリオーシスに置き換わる。ワーラー変性は原病巣に対して近位側ほど顕著で、遠位側ほど軽い。

2) 経シナプス変性

一次ニューロンの障害により投射先の二次ニューロンや三次ニューロンが変性・消失する現象(順行性経シナプス変性)と、三次ニューロンの障害により投射元の二次ニューロンや一次ニューロンが変性・消失する現象(逆行性経シナプス変性)がある。ヒトでは視覚路、大脳辺縁系のPapez回路およびGuillain-Mollaret三角(一側中脳赤核と同側延髄下オリーブ核および反対側小脳歯状核を頂点とする

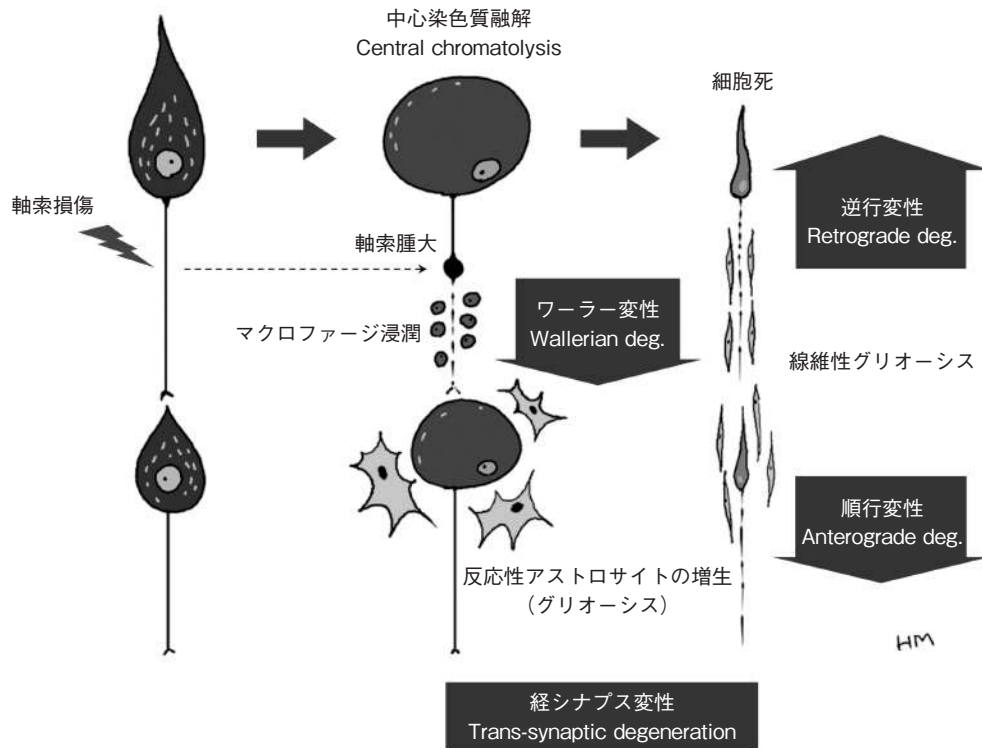


図2 脳病変による二次変性

ワーラー変性は軸索損傷部より末梢側に生じる神経線維の順行変性である。経シナプス変性は損傷を受けた神経細胞の投射(シナプス結合)を受ける神経細胞の順行変性である。下オリブ核に生じる経シナプス変性では、一時的に神経細胞の胞体が腫大し、同部の反応性アストロサイトも大型化することにより、下オリブ核自体が肥大する(下オリブ核仮性肥大)。

三角)で観察される。これらはいずれも閉鎖回路に近く、線維連絡路も解剖学的に狭い範囲に局在する投射系である。橋の中心被蓋路や小脳歯状核が脳卒中により破壊されると、発症3週から数カ月後に下オリブ核神経細胞の腫大とアストロサイトの腫大・増生を来し、下オリブ核が肥大する(下オリブ核仮性肥大)⁵⁾。これが脳梗塞と同様にMRI T2強調画像やFLAIR画像で高信号病変として描出されるため、脳梗塞と誤診される危険性ははらんでいる。数年後には神経細胞の消失と線維性グリオーシスに移行し、下オリブ核自体は萎縮する。この一連の経時的変化、特に仮性肥大という現象は下オリブ核の経シナプス変性に特異的であり、他の部位における経シナプス変性では見つかっていない。

IV. 脳卒中

1. 脳出血

1) 一般的事項

国内の脳卒中急性期患者データベース⁶⁾では、脳出血は50~70歳代に好発し、脳卒中(TIAを除く)の18.5%を占める。そのうち82.4%が高血圧性脳出血である。高血圧性脳出血は被殻に最も多く発生し、次いで視床、皮質下、脳

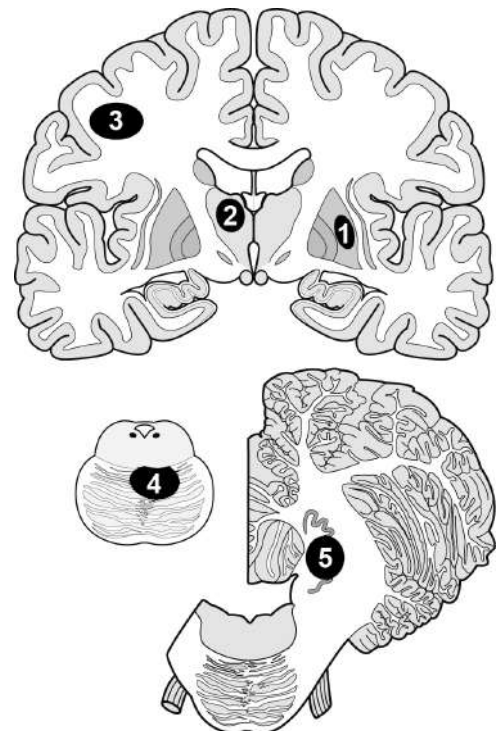


図3 高血圧性脳出血の好発部位

番号は高血圧性脳出血の発生頻度順を示す。1. 被殻, 2. 視床, 3. 皮質下白質, 4. 橋底部, 5. 小脳

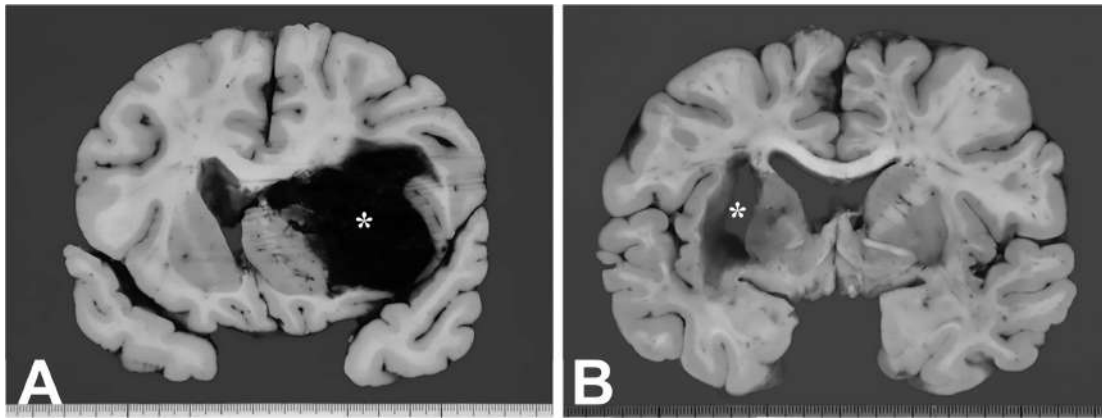


図4 高血圧性脳出血の経時変化

A：被殻出血(*), 急性期. 脳は出血に伴う頭蓋内圧亢進所見を呈している。
B：被殻出血(*), 慢性期. 血腫は完全に吸収され平滑な壁で囲まれた空洞になっている。

幹, 小脳の順⁷⁾となっている (図3)。

2) 脳出血の経時変化

脳出血による急性期死亡の原因は頭蓋内圧亢進に伴う脳ヘルニアによることが多い。被殻出血が大きい場合は尾状核頭部付近の側脳室前角へ、視床出血は第三脳室や側脳室体部へ、小脳出血は第四脳室へ穿破することが多く、脳室へ穿破すると予後は不良である。急性期を脱した場合(亜急性期), 血腫はマクロファージによって貪食され次第に吸収されていく(器質性血腫)。慢性期には血腫は完全に吸収され、ヘモジリン沈着を反映した黄褐色調(キサントクロミー)を伴う平滑な壁で囲まれた空洞となる(図4)。

3) 脳出血の代表的な原因

①高血圧性血管症

本症は高血圧性脳出血の原因となる血管病変の総称で、肉眼観察が難しい細い動脈すなわち小動脈(直径100~300 μm)や細動脈(直径100 μm以下)に発生する。高血圧は脂質異常症、糖尿病、喫煙などとともに動脈硬化および脳血管障害の最も重要な危険因子である。動脈硬化の組織学的性状は動脈の太さによって異なり、肉眼でも観察できるような太い動脈すなわち大動脈、脳底部主幹動脈および穿通枝(直径400 μm前後)では、脂質成分を主体とする粥腫(アテローム斑もしくはプラーク)の形成を特徴とする粥状(アテローム)硬化が発生する⁸⁾。高血圧は粥状動脈硬化を促進し、粥状動脈硬化は高血圧をさらに悪化させるが、粥状動脈硬化が脳出血の直接原因となることはない。一方、小動脈や細動脈では高血圧に伴い血管壁の硝子様肥厚(ヒアリノーシス)を特徴とする硬化を生じ、粥腫が形成されることはない(小動脈硬化, 細動脈硬化)。硝子様肥厚した小動脈壁にはやがて血漿成分が浸潤して類線維素(フィブリノイド)変性またはフィブリノイド壊死に陥るとともに、血圧の負荷により拡張し脳内小動脈瘤を形成する。つまり血液は流れているが血管壁自体は壊死に陥

っているのである(血管壊死)。血漿浸潤から血管壊死に至るまでの過程を広義の血漿性動脈壊死といい⁹⁾、硝子様肥厚や血漿性動脈壊死に脂質を貪食したマクロファージの浸潤を伴った状態をリポヒアリノーシスという¹⁰⁾。壊死に陥った血管は破綻や閉塞を来しやすく、破綻すれば脳出血が、閉塞すればラクナ梗塞が生じる。また、脳内小動脈瘤が血栓性閉塞し器質化した状態を血管結節瘤または線維性小球という。脳内小動脈瘤や血管結節瘤は直径150 μm前後の小動脈に好発し、その分布は高血圧性脳出血の好発部位に概ね一致する⁹⁾。以上の小動脈硬化や細動脈硬化および血漿性動脈壊死は高血圧の既往歴を有する剖検例で高率に認められることから、高血圧性血管症と総称されている(図5, 表2)。

②脳アミロイド血管症

本症は高齢者皮質下出血の原因として知られている。脳アミロイド血管症による脳出血はしばしば皮質下白質を広く占拠する大血腫となり、脳葉型出血と呼ばれる。大出血の割には頭蓋内圧亢進所見が軽いことが多く、再発、多発しやすい。くも膜下出血を伴うことが多い。病理組織学的には脳動脈壁にアミロイドが沈着して中膜平滑筋細胞が変性・消失し、血管壁は無構造化しつつ肥厚する。病変はくも膜下腔の小動脈に好発し、進行すると大脳皮質の小動脈や細動脈にも広がるが、白質の血管にまで及ぶことはきわめて稀である。通常、沈着するアミロイドはAβ蛋白である。本症でも病変に陥った動脈壁はやがてフィブリノイド変性・壊死や小動脈瘤形成などの二次性破壊性変化を生じ、これらが出血の直接原因と考えられている¹¹⁾。また、血管の自動調節能の破綻や閉塞性変化に関連して大脳白質の慢性虚血性変化や大脳皮質の微小梗塞を生じることもある。稀にはAβに対する激しい自己免疫反応により肉芽腫性血管炎を生じて、脳梗塞や亜急性白質脳症(進行性認知症や高次脳機能障害)を来すこともある^{11,12)}。脳アミロイド

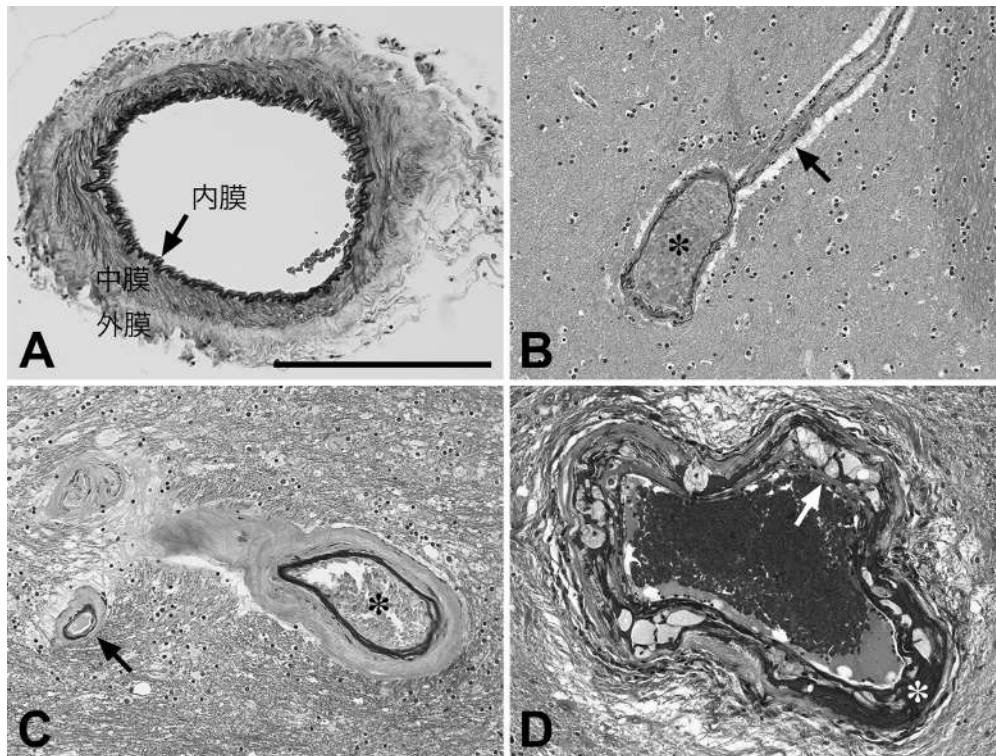


図5 脳動脈の正常組織構築と高血圧性血管症の組織病理

A：健全な中等大動脈

くも膜下腔の健全な中等大動脈は、一層の内皮細胞からなる内膜、5～6層の平滑筋細胞からなる中膜、および膠原線維からなる外膜を有し、内膜と中膜の間には内弾性板が存在するが、中膜と外膜の間に外弾性板はない。

B：健全な小動脈と細動脈

被殻に見られた健全な小動脈(*)と細動脈(→)。小動脈は直径100～300 μmで2～3層の中膜平滑筋細胞を有し、細動脈は直径100 μm以下で1～2層の中膜平滑筋細胞を有する。

C：小動脈硬化と細動脈硬化

大脳深部白質に見られた小動脈硬化(*)と細動脈硬化(→)。いずれも中膜が平滑筋細胞の変性・消失と線維化を示し、動脈壁が線維性肥厚を呈している。壁の一部は線維構造も不明瞭で無構造化(硝子化)している。この状態を硝子様肥厚もしくはヒアリノーシスという。

D：血漿性動脈壊死

視床に見られた小動脈硬化。硝子様肥厚した小動脈壁に血漿成分が浸潤し類線維素(*)が沈着している(類線維素変性またはフィブリノイド変性)。さらに、脂質を貪食した泡沫状マクロファージ(→)の浸潤を伴い(リポヒアリノーシス)、血管は拡張している。周囲の脳実質は著明なグリオーシスを呈している。

Elastica-Masson 染色, bar=100 μm

表2 高血圧による脳血管の変化

1. 粥状動脈硬化(アテローム硬化)
主幹動脈から直径400 μm前後の穿通枝まで
2. 小動脈硬化
1)ヒアリノーシス
小動脈(直径100～300 μm)の内膜, 中膜の肥厚と硝子化
2)血漿性動脈壊死という一連の病変過程 → 閉塞 → ラクナ梗塞
①ヒアリノーシスを生じた小動脈に血漿浸潤と組織融解
②類線維素物質の沈着: 類線維素変性
③脂質を貪食したマクロファージの浸潤: リポヒアリノーシス
④血管壊死
3)小動脈瘤(血漿性動脈壊死の過程で生じる)
①破裂 → 高血圧性脳出血
②血栓性閉塞・器質化 → 血管結節瘤, 線維小球
3. 細動脈硬化
細動脈(直径100 μm以下)の内膜, 中膜の肥厚と硝子化

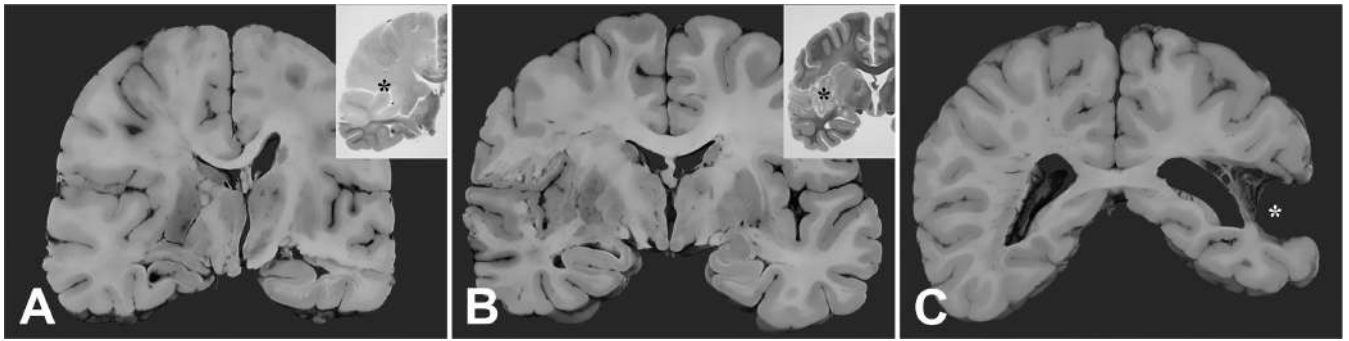


図8 脳梗塞の経時変化

- A：貧血性梗塞(発症2日後)**
 内頸動脈灌流域の貧血性梗塞。肉眼的に白質の浮腫に伴う容積増加と頭蓋内圧亢進所見を呈している。梗塞巣はLFB-HE染色標本で染色性の低下部として認められる(*)。
- B：貧血性梗塞(発症21日後)**
 中大脳動脈灌流域の貧血性梗塞。梗塞巣は液状化ないし空洞化しつつあり、LFB-HE染色標本では梗塞巣の染色性低下に加えて一部が空洞化している(*)。
- C：陳旧性梗塞(発症数年後)**
 中大脳動脈灌流域の陳旧性梗塞。梗塞巣は完全に吸収され脳脊髄液で満たされた空洞になっている(*)。

の始まる胎生3週頃に発生する血管形成の異常である。動脈血が流入動脈(feeder)から毛細血管を経ることなく正常の動脈や静脈の壁構造をもたない異常血管(奇形血管)の集合からなる部(nidus)すなわちAVMの本体に流入し、流出静脈(drain)er)に出て行く(図7)。nidusの血管の一部が破綻すると、くも膜下出血や脳内出血を起こす。流入動脈に動脈瘤が合併し、これが破裂することもある。

4. 脳梗塞

1) 定義

脳組織への血液供給が低下または停止し正常な細胞機能を維持できない状態を脳虚血といい、脳虚血によって脳組織が壊死に陥った病変を脳梗塞という¹⁶⁾。

2) 脳虚血の種類と病態

脳虚血は全脳虚血と局所脳虚血の2つの異なる病態に大別される。

全脳虚血は重度の全身血圧低下や心停止により脳全体が一様に虚血に陥った状態である。通常、虚血に伴い低酸素ないし無酸素状態にもなることから、全脳虚血による脳障害は低酸素性虚血性脳症(hypoxic-ischemic encephalopathy)といわれる。中枢神経系を構成する細胞成分のうち虚血に対して最も脆弱なのは神経細胞である。また神経細胞の種類によって脆弱度は異なり、最も弱いのは海馬CA1錐体神経細胞である。グリア系細胞では乏突起膠細胞(オリゴデンドログリア)がアストロサイトよりも虚血に対して脆弱である。このように細胞の種類によって脆弱度が異なることを選択的易損性という。したがって全脳虚血の程度が軽い場合は海馬CA1錐体神経細胞のみが細胞死に陥り、その他の神経細胞やグリア系細胞は細胞死を免れる。この状態を選択的神経細胞死という。虚血の程度がより強くなると大脳基底核(特に淡蒼球)の神経細胞や大

脳皮質第3, 5, 6層の錐体神経細胞, 小脳プルキンエ細胞なども細胞死に陥る。さらに強い虚血では、神経細胞に加えグリア細胞や血管など全ての細胞成分が細胞死に陥る(脳梗塞)。全脳虚血による脳梗塞は脳主幹動脈の支配領域の境界域に生じやすい(分水嶺梗塞)。また、脳梗塞は脳回頂部よりも脳溝谷部の皮質に好発する。以上のように全脳虚血では脳全体が同一条件の虚血負荷を被っているにもかかわらず選択的神経細胞死と脳梗塞の二種類の病変が特定の部位に概ね両側対称性に生じる¹⁶⁾。

局所脳虚血は脳底部主幹動脈や穿通枝動脈, 小動脈, 細動脈などの特定の血管が血流障害を生じ、その灌流域が虚血に陥った状態である。局所脳虚血による病変は、梗塞に陥った虚血中心部と、その周囲に梗塞にならない程度の虚血状態にある虚血周辺部またはペナンプラ領域^{17,18)}とからなっており、虚血や組織障害の程度に勾配が存在する。ペナンプラ領域は適切な治療により梗塞の回避が期待できる領域である。ペナンプラ領域に隣接して虚血を免れた健全な脳組織が存在する。脳血管障害もしくは脳卒中としての脳梗塞は局所脳虚血によるものである。

3) 脳梗塞の病理³⁾

①種類

脳梗塞は肉眼的に蒼白に見える貧血性梗塞と、出血を伴う出血性梗塞に分けられる。出血性梗塞は梗塞に陥った灰白質に点状出血を伴うものであり、貧血性梗塞の二次的変化である。

②時期

脳梗塞の病理像は急性期(数日以内)、液化・吸収期(数日から2~3カ月)、慢性期(2~3カ月以上)と大まかな3期に区別できる(図8)¹⁹⁾。貧血性梗塞の急性期に肉眼的異常所見を指摘することは難しい。組織学的に発症1~3

表3 脳梗塞の各種原因

1. 全脳虚血
 - 1) 重症低血圧
 - 2) 心停止
2. 局所脳虚血
 - 1) 動脈病変
 - ① 粥状硬化症
 - ② 線維筋性異形成
 - ③ もやもや病
 - ④ 動脈解離
 - ⑤ 小動脈硬化・リポヒアリノーシス
 - ⑥ 脳アミロイド血管症
 - ⑦ 動脈炎・血管炎
 - (1) 側頭動脈炎
 - (2) 高安病
 - (3) primary angiitis of the central nervous system (PACNS)
 - (4) 全身諸臓器の血管炎に伴う頭蓋内血管炎
 - ⑧ CADASIL
 - ⑨ CARASIL
 - ⑩ 血液凝固線溶系異常による動脈血栓
 - 2) 塞栓
 - ① 血栓塞栓(大動脈弓や主要分枝の粥状硬化に由来)
 - ② 心原性塞栓
 - (1) 心房細動による血栓塞栓
 - (2) 左心室壁運動低下(心筋症, 心筋梗塞など)に伴う壁在血栓
 - (3) 心内膜炎(感染性, 非感染性)
 - (4) 奇異性脳塞栓(卵円孔開存)
 - ③ 腫瘍塞栓
 - (1) 心臓粘液腫
 - (2) 頭蓋外悪性腫瘍(絨毛癌, 肺癌, 血管内悪性リンパ腫症など)
 - 3) 静脈血栓症
 - ① 血液凝固線溶系異常
 - (1) 妊娠, 産褥期, 経口避妊薬
 - (2) 各種感染症
 - (3) 抗リン脂質抗体症候群
 - (4) 遺伝性(protein C 欠損など)
 - 4) その他
 - ① 脳血管攣縮(くも膜下出血後)
 - ② 頭蓋内圧亢進(後頭葉の出血性梗塞)
 - ③ 医原性(カテーテル検査や血管内手術, 心臓・冠動脈外科手術など)

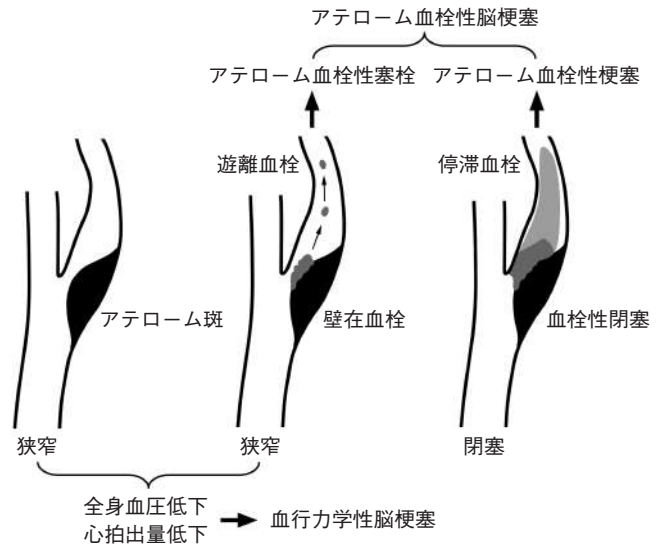


図9 アテローム血栓性脳梗塞の発生機序

頸部内頸動脈起始部の粥状動脈硬化による血行障害を图示したものである。内腔狭窄に伴い血流が著しく阻害される状況や、脱水による血液粘稠度の上昇、あるいは粥腫の破綻などさまざまな状況において壁在血栓が形成される。詳細は本文参照。

療現場で頻繁にいわれる「脳浮腫」とはこの状態を指し、発症後2日ほどで顕在化する。この時期から脳梗塞巣は軟化し頭蓋内圧が亢進する。浮腫液は白質に貯留しやすく、脳浮腫で体積が増加するのは主に白質である。3日目頃から脳梗塞内に壊死組織を貪食した泡沫状マクロファージが出現しはじめ、その後、数カ月から数年にわたり存在する。発症5日目～1週間以降になると梗塞巣周囲に反応性アストロサイトが増生し、新生毛細血管が出現する。慢性期(3～4カ月以降)には壊死組織が完全に吸収されて空洞化し、内部は脳脊髄液で満たされる。空洞壁は線維性グリオシスやグリア瘢痕となる。一般に1 cm³の脳梗塞巣が完全に空洞化するのに3カ月を要するといわれる²⁰⁾。

③機序

脳梗塞は発生機序の違いにより血栓性、塞栓性、血行力学性の3つに分類されている。

4) 一般的事項

脳梗塞は脳血管障害(TIAを除く)の75.9%を占め、その内訳はアテローム血栓性脳梗塞33.2%(このうち6.4%はアテローム血栓性塞栓と診断されている)、ラクナ梗塞31.2%、心原性脳塞栓27.7%、その他8.0%となっている⁶⁾。脳梗塞の背景にはさまざまな血管病変特に動脈病変や全身疾患がある(表3)^{8, 12, 19, 21)}。

5. 脳梗塞の代表的な原因

①粥状動脈硬化

アテローム血栓性脳梗塞の原因として最も重要な病態で、大動脈や頸動脈などの太い動脈から脳底部主幹動脈や直径400 μm前後の穿通枝にも発生する^{8, 12)}。高血圧、高血糖、

時間以内ではアストロサイトが細胞間隙の水分を吸収し突起が腫大する(細胞毒性浮腫: cytotoxic edema)。発症4～12時間後には神経細胞の胞体が強い好酸性を示し、核は濃縮し、核小体が消失する。同時に血液脳関門が破綻し、血管内の水分が血漿成分とともに血管外に漏出し脳実質の細胞間隙に貯留する(血管性浮腫: vasogenic edema)。医

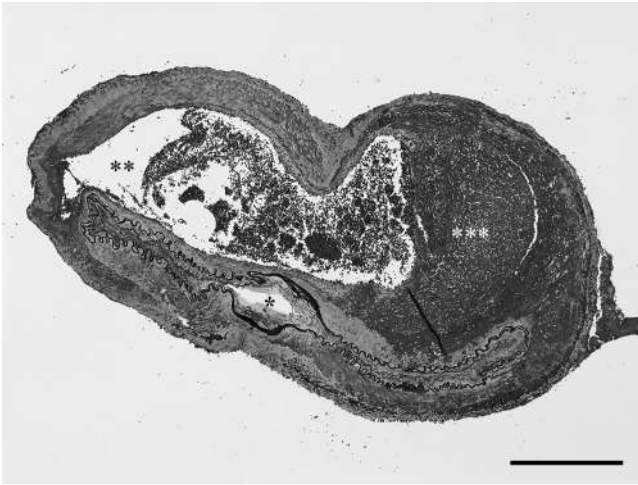


図 10 動脈解離

46 歳，男性．脳卒中の危険因子や既往歴，家族歴なし．前大脳動脈の解離と閉塞による脳梗塞とくも膜下出血を発症し，再出血予防のため発症 9 日後に開頭トラッピング術が施行された．切除された前大脳動脈の横断面では動脈壁が内膜と中膜の間で解離して解離腔（偽腔）を形成し，動脈瘤様に著しく拡張している（**）．この解離腔が本来の血管腔（真腔）を圧迫・閉塞している（*）．解離腔の一部は血栓性閉塞している（***）．粥状動脈硬化や血管炎の所見はない．本例は病理学的に分節性動脈中膜融解と診断されている．Elastica-Masson 染色，bar=500 μm

脂質異常症などの危険因子を背景に血管内皮細胞が障害されると単球が内皮下に侵入し，単球は内膜に入り込んだ低密度リポタンパク（low-density lipoprotein：LDL）を取り込み泡沫状マクロファージとなって集積する．マクロファージはやがてその場で死滅し，壊死物質とともに脂質成分（LDL コレステロール）が沈着し柔らかい粥腫が形成される．この現象が続く限り粥腫は成長を続け，線維性内膜肥厚と相俟って血管内腔は狭窄ないし閉塞に至る．また，粥腫を囲む線維性被膜が破綻すると，粥腫内出血や潰瘍形成，血栓形成などの二次的変化を生じる．アテローム血栓性脳梗塞の発症機序には，粥状硬化による内腔狭窄が進行し閉塞に至ることによる場合（アテローム血栓性梗塞）と，粥状硬化に伴って形成された血栓の一部が崩壊し，塞栓子となって末梢の頭蓋内動脈を閉塞すること（artery-to-artery embolism）による場合（アテローム血栓性塞栓）とがある^{6, 22)}．また，粥状硬化による内腔狭窄に急激な全身血圧低下や心拍出量低下が加わると，脳血管の末梢部が虚血となり血行力学性脳梗塞が発生する（図 9）．

② 高血圧性血管症（血漿性動脈壊死，リポヒアリノーシス）

高血圧性脳出血の背景病理として前述した高血圧性血管症は，血漿性動脈壊死の過程で血栓形成によって閉塞し（血管結節瘤を含む），ラクナ脳梗塞の原因にもなる．したがってラクナ梗塞も高血圧性脳出血と同様に被殻や視床，橋底部といった穿通枝領域に好発する．ラクナ梗塞とは直径 1.5 cm 未満の陳旧性小梗塞である³⁾．なお，臨床的に分

岐粥腫型梗塞（branch atheromatous disease：BAD）と呼ばれる病態は，穿通枝 1 本が分岐部（起始部）で粥腫により閉塞して生じた小梗塞と考えられており，脳梗塞発症後も経時的に梗塞巣が拡大し神経症状も増悪する頻度が高く，治療抵抗性で機能的予後も不良であることから，病巣が小さくてもラクナ梗塞とは異なる病態と考えられている²³⁾．しかしながら本病態が提唱されて以来，今日に至るまで類似例の病理報告はほぼ皆無であり，その病理学的実態は不明である．

③ もやもや病

頭蓋内内頸動脈から前大脳動脈および中大脳動脈近位部にかけて狭窄または閉塞が徐々に進行していく原因不明の疾患である．頭蓋内内頸動脈が慢性進行性に閉塞する結果，代償性に既存の頭蓋内外血管吻合や頭蓋内血管吻合が側副血行路として異常に増加する．ウィリス動脈輪およびその近傍から分岐する穿通枝は拡張し，特に外側線条体動脈の拡張は脳血管造影や MRI において異常血管網（もやもや血管）として診断価値が高い．しばしば動脈狭窄部で血小板やフィブリンを含む血栓が形成され脳梗塞の原因となる．また，もやもや血管に動脈瘤が発生することがあり，脳出血や脳室内出血との関連性が示唆されている．

④ 脳アミロイド血管症

本症は高齢者の皮質下出血のみならず，大脳にさまざまな虚血性変化も引き起こすことは前述した通りである．

⑤ 動脈解離

何らかの原因で動脈壁の内皮側に亀裂が生じ，血液が壁内に流入し解離腔（偽腔）を形成した状態である．偽腔に血液が充満し拡張すると解離性動脈瘤を形成し，真の血管腔（真腔）を圧迫，閉塞することがある（図 10）．動脈解離は内頸動脈系より椎骨脳底動脈系に多く，なかでも椎骨動脈・後下小脳動脈分岐部は好発部位といわれている．同部では解離に伴う穿通枝の血流障害により延髄梗塞を生じ，外側延髄症候群（Wallenberg 症候群）（図 11）を来す場合と，解離性動脈瘤を形成しくも膜下出血を生じる場合があるが，いずれも病理学的に偽腔の存在を証明した報告は少ない．動脈解離の真の原因は不明であるが，分節性動脈中膜融解（segmental arterial mediolysis：SAM）による腹部内臓動脈瘤と頭蓋内動脈解離との合併例が少数報告されており，頭蓋内動脈解離の病態における SAM の関与の可能性が指摘されている²⁴⁾．病理学的には内弾性板と中膜の変性・消失が重視される²⁵⁾．

⑥ 塞栓（emboli）

(1) 心疾患

心房細動に伴い左心室に形成される血栓塞栓や，心臓弁膜症で僧帽弁や大動脈弁に形成される器質性血栓の一部が遊離して脳血管を閉塞すると，塞栓性脳梗塞を生じる．小さな剥離血栓が時空間的に多発すると大脳皮質に多発性小

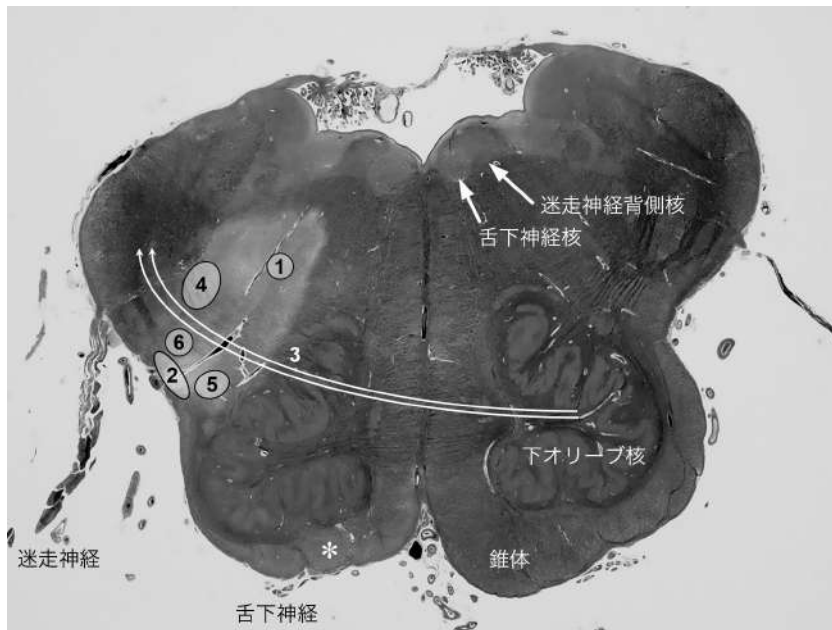


図 11 外側延髄症候群

死亡時 85 歳，女性。外側延髄症候群を發症し 12 時間後に急死した。既往歴に高血圧，糖尿病，橋梗塞(18 年前)がある。剖検脳，延髄の LFB-HE 染色標本では左外側延髄枝領域に新鮮な梗塞が染色性の低下部として認められる。病変に含まれる神経核や投射系を番号(障害による症状)で示す：1. 疑核(嚥下障害，嘔声)，2. 前脊髄小脳路(小脳失調)，3. オリブ小脳路(小脳失調)，4. 三叉神経脊髄路核(同側顔面の温痛覚低下，角膜反射の消失)，5. 脊髄視床路(反対側体幹の温痛覚低下)，6. 自律神経下行路(ホルネル症候群)。

なお，本例では陳旧性橋梗塞によるワーラー変性のために左錐体が萎縮している(*)。ところで，本症候群は最初に報告したとされる Adolf Wallenberg(1862-1949)の名を冠して Wallenberg 症候群ともいわれる。しかしながら Wallenberg はその原因として「後下小脳動脈の閉塞」と誤った記載をしており，この誤った情報が残念ながら現在なお成書等に記載されていることにも注意する必要がある。すなわち，本症候群の原因は椎骨動脈から分岐する外側延髄枝(穿通枝)の閉塞である。一方，後下小脳動脈が閉塞すれば小脳梗塞が生じることになる。

梗塞を生じる。このほか心臓粘液腫の一部が崩壊して腫瘍塞栓として脳梗塞を来すこともある^{12, 21)}。

(2) 粥状動脈硬化

大動脈弓や頸部内頸動脈起始部は粥状動脈硬化の好発部位である。同部の粥状硬化に伴って形成された血栓の一部が崩壊し，塞栓子となって末梢の頭蓋内動脈を閉塞して生じる脳梗塞は，発生機序の観点で塞栓性脳梗塞である。しかしながら本邦ではこれを臨床的にアテローム血栓性塞栓と称してアテローム血栓性脳梗塞に分類している²²⁾。

(3) 脳動脈瘤

巨大血栓化脳動脈瘤に由来する遊離血栓塞栓により脳梗塞を来すことがある。

(4) 悪性腫瘍

絨毛癌，肺癌，血管内悪性リンパ腫症などによる腫瘍塞栓がある^{12, 21)}。

(5) 下肢静脈血栓症

下肢静脈血栓症では剥離血栓が下大静脈から右心房，右心室を経て肺動脈に流入することで肺塞栓症の原因となり，剥離血栓が肺を通過して左心室に至ることはないため脳梗

塞を生じることもない。しかしながら卵円孔開存を有する症例では剥離血栓が右室・左室短絡を経て脳血管に流入して脳梗塞を来すことがあり，奇異性脳塞栓という。

V. 血管性認知症 (vascular dementia)

血管性認知症は脳卒中を原因として発症する認知症の総称である。

1. 多発梗塞性認知症

多発梗塞性認知症は大脳基底核や白質の多発性小梗塞を特徴とする認知症である。程度は比較的軽いもののピンスワンガー病と同様の白質病変を伴う。

2. ピンスワンガー病

ピンスワンガー病は高血圧の既往を有する高齢者に多く，緩徐進行性の認知症とともに歩行障害や尿失禁を生じる²⁶⁾。肉眼的には大脳白質のびまん性萎縮と側脳室の拡大を呈し，組織学的には大脳深部白質の有髓線維の脱落と粗鬆化，オリゴデンドログリアの減少および白質病変の程度の割には不活発なグリオシスを特徴とし，脳回内白質とU線維お

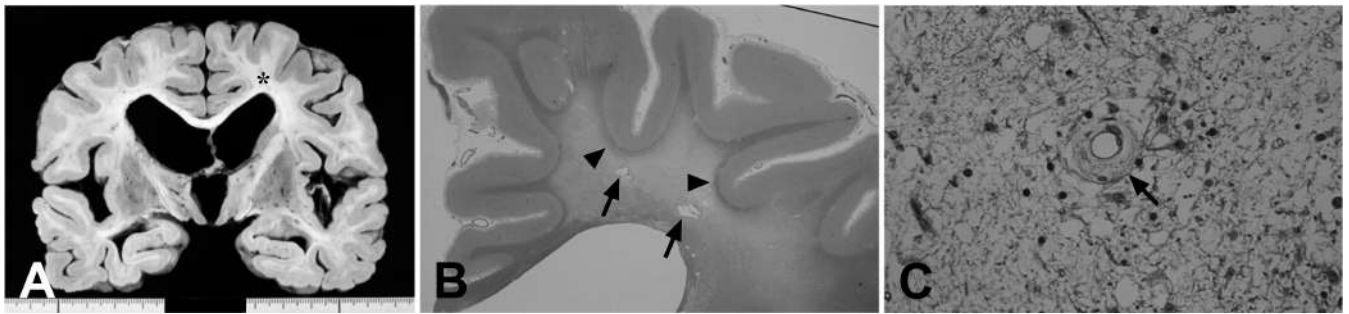


図 12 ビンスワンガー病

死亡時 84 歳，男性。罹病期間 10 年。既往歴に高血圧がある。

A：剖検脳の断面

両側大脳深部白質の萎縮(*)とこれに伴う側脳室拡大を呈している。これに対して大脳皮質は比較的良く保たれており，脳回の萎縮や脳溝の拡大は目立たない。

B：右大脳半球円蓋部の HE 染色標本，ルーベ像

大脳深部白質の染色性が広範囲で低下しており，ラクナ梗塞(→)を伴っている。一方，U 線維は良く保たれている(▶)。

C：同前，深部白質の光顕像

大脳深部白質は著しく粗鬆化しており，有髄神経線維と乏突起膠細胞が著明に減少している。この顕著な白質変性に対してグリオシスの程度は軽く，むしろ不活発である。小動脈や細動脈(→)は硝子様肥厚(高血圧性血管症)を呈している。

よび大脳皮質は良く保たれる。大脳深部白質や基底核，視床に高血圧性血管症やラクナ梗塞を伴うことが多く，穿通枝領域における慢性虚血性変化が基本的病態と考えられている(図 12)。脳底部主幹動脈に粥状動脈硬化を示す例が多い。ところで，ビンスワンガー病の症状は正常圧水頭症の三大症状とも共通し，ビンスワンガー病患者に対する脳室腹腔短絡術の有効性も示されていることから^{26,27)}，特に高齢者の特発性正常圧水頭症(idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH)との異同について議論されている²⁸⁾。剖検脳の比較検討では両者の病理所見には共通点はあるものの，病変の性状や病変分布が異なることが示されている²⁹⁻³¹⁾。

VI. おわりに

脳卒中を中心に脳血管障害の病理学的側面について概説した。脳血管障害の原因となる血管病変の多くは脳循環にあずかる動脈に発生し，代表的なものに粥状動脈硬化，高血圧性血管症，もやもや病，脳アミロイド血管症，脳動脈瘤，動脈解離，血管奇形などがある。これらの疾患にはそれぞれ血管の太さや解剖学的部位による好発部位があり，また血管病変の多くが出血性脳卒中と脳梗塞の両者に共通の原因にもなっている。高齢者に多い心房細動や心臓弁膜症といった心疾患やその他の頭蓋外疾患も塞栓性脳梗塞の原因として重要である。本稿がディサースリア・摂食嚥下障害を来す原因疾患としての脳血管障害を理解する上で参考になれば幸いである。

文 献

- 厚生労働省：平成 29 年(2017)人口動態統計(確定数)の

概況。(平成 30 年 9 月 7 日発表)。 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei17/index.html>

- 厚生労働省：平成 29 年(2017)患者調査の概況。
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/index.html>
- A committee established by the Director of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institute of Health: Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke, 21: 637-676, 1990.
- 後藤 昇, 柳下 章, 大浜栄作, 他：臨床のための神経形態学入門。三輪書店，東京，147-152 頁，2008。
- 篠原祐樹, 木下俊文, 木下富美子, 他：画像診断と病理 延髄下オリブ核仮性肥大。画像診断，29: 826-827, 2009。
- 荒木信夫, 小林祥泰：病型別・年代別頻度。小林祥泰(編)「脳卒中データバンク 2015」, 中山書店，東京，18-19 頁，2015。
- 瀧澤俊也：脳出血の原因別・部位別・年代別・性別頻度。小林祥泰(編)「脳卒中データバンク 2015」, 中山書店，東京，132-133 頁，2015。
- 吉田泰二：脳梗塞の病理。画像診断，19: 583-591, 1999。
- 大根田玄寿：脳出血の病理。文光堂，東京，1974。
- Fisher CM. Capsular infarcts: the underlying vascular lesions. Arch Neurol 36: 65-73, 1979.
- Vinters HV, Vonsattel JP: Neuropathologic features and grading of Alzheimer-related and sporadic CAA. In Verbeek MM, de Waal RMW, Vinters HV (eds); Cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease and related disorders. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, pp137-155, 2000.
- 宮田 元：脳梗塞の病理。画像診断，29: 1102-1113, 2009。
- Jellinger KA, Lauda F, Attems J: Sporadic cerebral amyloid angiopathy is not a frequent cause of spontaneous brain hemorrhage. Eur J Neurol, 14: 923-928, 2007。
- 久保慶高, 小笠原邦昭：くも膜下出血をきたした破裂脳動脈瘤の疫学—大きさ, 部位, 年齢, 性差, 年齢別性差, および内科的合併症の頻度に関する解析。小林祥泰(編)「脳卒中データバンク 2015」, 中山書店，東京，154-155 頁，2015。
- UCAS Japan Investigators, Morita A, Kirino T, et al: The

- natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med*, 366 : 2474-2482, 2012.
- 16) Auer RN, Dunn JF, Sutherland GR : Hypoxia and related conditions. In Love S, Louis DN, Ellison DW (eds) ; Greenfield's neuropathology. Vol 1. 8th ed, Hodder Arnold, London, pp63-119, 2008.
 - 17) Astrup J, Symon L, Branston NM, et al : Cortical evoked potential and extra-cellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia. *Stroke*, 8 : 51-57, 1977.
 - 18) Astrup J, Siesjö BK, Symon L : Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*, 12 : 723-725, 1981.
 - 19) Ferrer I, Kaste M, Kalimo H : Vascular disease. In Love S, Louis DN, Ellison DW (eds) ; Greenfield's neuropathology. Vol 1. 8th ed, Hodder Arnold, London, pp121-240, 2008.
 - 20) Petito CK : The neuropathology of focal brain ischemia. In Kalimo H (ed) ; Pathology & genetics. Cerebrovascular diseases. ISN Neuropath Press, Basel, pp215-221, 2005.
 - 21) 宮田 元 : 脳血管障害の病理を知る—脳卒中の基本病態から血管病理そして神経病理へ—. *画像診断*, 36 : 110-125, 2016.
 - 22) 小林祥泰 : 脳卒中急性期患者データベースにおける標準化項目の解説. 小林祥泰 (編)「脳卒中データバンク 2015」, 中山書店, 東京, 4-9 頁, 2015.
 - 23) Caplan LR : Intracranial branch atheromatous disease : a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology*, 39 : 1246-1250, 1989.
 - 24) Shinoda N, Hirai O, Mikami K, et al : Segmental arterial mediolysis involving both vertebral and middle colic arteries leading to subarachnoid and intraperitoneal hemorrhage. *World Neurosurg*, 88 : 694.e5-694.e10., 2016.
 - 25) 宮田 元 : 脳卒中の病理. 田川皓一, 橋本洋一郎, 稲富雄一郎 (編)「マスター脳卒中 最前線医療の現場からリハビリテーションまで」, 西村書店, 東京, 151-165 頁, 2019.
 - 26) 堀川 楊, 野田恒彦, 岸田興治, 他. 高齢者の歩行失行の一原因としての Binswanger 病—その臨床・病理と, 治療について—. *新潟医学会雑誌*, 102 : 390-398, 1988.
 - 27) 堀川 楊, 小林啓志, 岸田興治. Binswanger 病患者に対するシャント手術後の長期フォローアップ. 厚生省難治性水頭症調査研究班 (班長 森 惟明) (編)「特発性正常圧水頭症の病態と治療指針」にゅーろん社, 東京, 28 頁, 1998.
 - 28) 栗山長門, 宮田 元, 加藤丈夫. 特発性正常圧水頭症の疫学, 病理. *老年精神医学雑誌*, 23 : 800-806, 2012.
 - 29) 大浜栄作, 宮田 元, 堀川 楊, 他. Binswanger 病と特発性正常圧水頭症の神経病理学的比較検討. 厚生省特定疾患難治性水頭症調査研究班 (班長 森 惟明) (編)「特発性正常圧水頭症の病態と治療指針」にゅーろん社, 東京, 4 頁, 1998.
 - 30) 大浜栄作, 宮田 元, 堀川 楊, 他 : ビンスワンガー病剖検脳の肉眼的検討. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 正常圧水頭症と関連疾患の病因・病態と治療に関する研究 (H17- 難治 -017) 平成 17 年度 総括・分担研究報告書, 57-58 頁, 2006.
 - 31) 宮田 元, 大浜栄作 : 特発性正常圧水頭症 (iNPH) の神経病理. *老年期認知症研究会誌*, 20 : 6-9, 2013.