

大脳両半球に広汎な萎縮，硬化をきたしたウイリス動脈管の
Intimal Fibromuscular Dysplasia の幼児剖検例*

— 特発性ウイリス動脈輪閉塞症の成因をめぐって —

奥 山 富 三

札幌医科大学病理学第一講座 (主任 菊地浩吉教授)

千 坂 礼 靖

札幌医科大学病理学第二講座 (主任 小野江為則教授)

藤 原 建 樹

札幌医科大学小児科学講座 (主任 中尾亨教授)

末 松 克 美

札幌医科大学脳神経外科学講座 (主任 橋場輝芳教授)

An autopsy case of an infant with stenosis of the arteries in the
circle of Willis due to intimal fibromuscular dysplasia

— In relation to the etiology of spontaneous occlusion
of Willis circle in “moyamoya” disease —

Tomizo OKUYAMA

*Department of Pathology (1st section), Sapporo Medical College
(Chief: Prof. K. Kikuchi)*

Noriyasu CHISAKA

*Department of Pathology (2nd Section), Sapporo Medical College
(Chief: Prof. T. Ono)*

Tateki FUJIWARA

*Department of Pediatrics, Sapporo Medical College
(Chief: Prof. T. Nakao)*

Katsumi SUEMATSU

*Department of Neurosurgery, Sapporo Medical College
(Chief: Prof. T. Hashiba)*

An autopsy case of a 17 month-old male infant with stenosis of the arteries of the circle of Willis, due to intimal fibromuscular dysplasia, was presented. The child's suffering began with a sudden onset of clonic spasm of the face, fingers and limbs subsequently followed by hemiparesis at the left side 7 months after birth. Carotid angiograms disclosed stenosis of bilateral internal carotid arteries at the siphon portion and the cervical internal carotid artery to the left. No suggestion of the existence of cerebral arterial rete was seen. Symmetrical enlargement of the lateral ventricles was noted on PEG. Cerebrospinal fluid gave no abnormal values in cytological and biochemical examinations. Spastic episodes disappeared largely with antispastic drugs, but left hemiparesis persisted. One day prior to death, the patient's temperature rose remarkably and following general convulsion the patient died. The direct cause of death was acute purulent meningitis. Clinical examination detected coli bacilli septicemia.

Autopsy revealed that besides meningitis purulenta, sclerosis of the brain was found in the parieto-

* 本論文の要旨は第17回日本神経病理学術研究会(新潟, 1976)に発表

temporal region of both hemispheres which extended into the precentral and frontal gyri, but was found to be more diffuse and intense in distribution and degree at the right side, including entire involvement of the occipital lobe. Meningeal blood vessels were anemic in the sclerosing area, but otherwise intensively hyperemic, which was suggestive of constriction of blood vessels entering into the sclerosed brain. Microscopically laminar or pseudolaminar necrosis of the cortex and demyelination and gliosis of the white matter were observed, whereas the basal ganglions were spared somewhat, only showing a slight degeneration. The internal capsule, crus cerebri and the corticopontine and corticospinal tracts were blanched.

The bilateral distal portions of the internal carotid arteries, the bilateral middle and posterior cerebral arteries at the circle, and the basilar artery were narrowed in decreasing order of intensity of intimal cushions or pads which consisted of proliferation of smooth muscle cells each encircled with collagenous and reticular fibers. Duplication and fragmentation of elastic fibers and the acidmucopolysaccharide metamorphosis of subendothelial ground substances were also apparent. A few fat granules and no disruption of internal elastic lamina were observed. The intimal thickening was considered to be caused by abnormal growth of cushions themselves which are found even in normal fetuses, infants and juveniles at the branching sites of the middlesized arteries such as the distal portion of the internal carotid artery, the middle cerebral artery and so on. This histological consideration might give a key to clarify the morphogenesis of spontaneous stenosis or occlusion of the arteries in the circle of Willis in "moyamoya" disease.

The cause of the sclerotic lesion of the brain was attributable to the stenosis of the arteries in the distal portion of the internal carotid arteries and in the circle of Willis mentioned above, but other factors, for example, spastic constriction of blood vessels may also contribute to the induction of the widespread lesion of the right hemisphere. The brain sclerosis might be related partly to spasm of blood vessels.

小児期にみられる急性片麻痺は病因的にも症候的にも特徴をもち、成人例とは異なった面が多い。この急性小児片麻痺 (acute infantile hemiplegia) をきたす原因として種々のものがあげられているが、頭蓋内外にみられる血管異常、動脈管閉塞など血管病変にもとづく症例が報告されている¹⁾。この血管病変の原因の究明に脳血管写による研究が大いに寄与している。本症例は生後7カ月に突然の左半身痙攣、左不全片麻痺が始まり、脳血管写で内頸動脈の狭窄が指摘された1歳5カ月の男子例で、剖検によって両大脳半球の広汎な萎縮、硬化の主因がウィリス動脈管の intimal fibromuscular dysplasia であることが判明した。この幼児の脳動脈病変は脳単独に発生し、年齢、組織学的にも従来報告されているものとは異なり、またそれゆえにいわゆる脳血管モヤモヤ病の脳底部動脈閉塞²⁾の成因を示唆する所見であると思われるので報告したい。

症 例

1歳5カ月、女子

主訴：左側半身の痙攣、左半身不全麻痺

現病歴：昭和48年6月23日満期正常出産、出産時仮死はない。生後7日目に痙攣様の硬直があったというが、その詳細は不明である。その後の成長は正常で3カ月で首が坐わり、5カ月で寝がえりが可能であったという。しかし

このころ両親は左上下肢の動きが右上下肢に比し少ないのではないかと疑いをいだいているが、それははっきりとしたものではなかった。昭和49年2月6日、哺乳中左顔面に数秒間の痙攣が出現し、同時にミルクを嘔吐した。その後間もなく再び左顔面の痙攣が出現し、ひき続き、左上下肢に強直性痙攣が発生したのでそのまま某病院小児科に入院した。入院中も左顔面に限局する数秒間の痙攣が頻発するため昭和49年2月8日札幌医科大学脳神経外科に入院した。先行疾患として認められる症状はなかった。

入院時所見：体格やや小、胸腹部の理学的所見および尿、血液検査に異常所見をみとめない。頭囲43.5 cm、首の坐わりは不能であった。神経検査では左半身の不全麻痺をみとめたが、腱反射は正常であった。Babinski 反射を両側にみとめた。

腰椎穿刺では初圧110 mm 水柱、髄液生化学検査は正常であった。気脳写では対称性中等度の脳室拡大と脳表の軽度の萎縮をみとめた。両側頸動脈写では脳室拡大の所見と両側内頸動脈サイフォン部に限局性の狭窄及び左側頸部の内頸動脈のびまん性狭窄をみとめた。しかし脳底部異常血管網を示唆する所見はない(図1 A, B, 図2 A, B)。

入院当初は抗痙攣剤の投与にかかわらず時々左顔面(口角部)に限局する痙攣が出現していた。痙攣の持続時間は短く数秒間であった。昭和49年2月18日今度は右顔面、

右上下肢に間代性の痙攣が出現した。痙攣は2~3分で消失したが、左上肢不全麻痺を残した。抗痙攣剤の増量により痙攣発生の頻度は減少したが、下痢、哺乳力の低下、喘鳴著明のため昭和49年2月28日当院小児科に転科した。転科時胸腹部に理学的所見は異常なく、肝、脾ふれず、膝蓋腱反射両側亢進、アキレス腱反射両側亢進、バビンスキー両側陽性。肝機能、電解質、血清梅毒反応、髄液一般検査は正常であった。EEGで右側が若干 low voltage であった。下痢、嘔吐とまり、一般状態が改善されたため昭和49年3月16日小児科を退院し、以後脳神経外科へ通院していたが、mental retardation が著明であった。右上下肢の筋力低下は判然としなが、左不全麻痺は残存し、ときに痙攣の出現があった。昭和49年12月6日、高热、全身痙攣、嘔吐を主訴として脳神経外科を受診するもそのまま小児科へ転科した。呼吸不全あり、種々の蘇生術を試みるも死亡。血液、髄液より大腸菌が分離された。

臨床診断： 小児急性片麻痺、左側 (49.2.6) 化膿性髄膜炎 (49.12.6)

剖検は死後2時間20分で行なわれた。

剖検診断： 1 脳：急性化膿性髄膜炎、両大脳半球の広汎な萎縮、硬化、大脳ウイルス輪動脈 (両側内頸、中大脳、後大脳動脈) の intimal fibromuscular dysplasia, 2, 両側副腎出血, 3, 両側間質性肺炎, 4, 肝、脾の反応性間葉細胞増生

脳以外の臓器病変のうち、副腎は両側とも広汎な新鮮な出血病変で、急性化膿性髄膜炎に随伴する Waterhouse-Friderichsen 症候群であると考えられる。胸腺の皮髄発達は良好である。化膿性髄膜炎の起炎菌である大腸菌の原発化膿感染巣は、特に泌尿器系臓器、その他にも証明できなかった。また大脳動脈輪にみられるような動脈の狭窄性肥厚は腎、心を含めてみとめられない。大動脈から腎に至る腎動脈また頸動脈写で指摘された頸部内頸動脈の検査は行なわれなかった。

脳の肉眼的所見 (図3, A, B, C, D, 図7, 図9): 脳重量770g. うすい膿性滲出物が髄膜、特に右半球外側面及び Sylvius 溝に著明であるが、脳底部では軽度に混濁、肥厚しているにすぎない。大脳半球は左右とも内側面傍中心小葉、楔前部から外側面にかけて頭頂、側頭葉の脳回は萎縮、硬化し、蒼白で顆粒状ないし痙攣回の形態をとっている。前頭葉にも及んでいる。脳回の萎縮、硬化は右半球に著明で、広汎で全後頭葉に及ぶ。剖面でみると、皮髄特有の色調は失われ、皮髄の境界はみとめられず、白色で硬い。皮質は脳回にそって層状の透明軟化巣がみられるが、髄質ではみられない。両半球とも内側面及び底面は傍中心小帯、楔前部、右後頭葉を除いて硬化していない。萎縮、硬化を

免がれている前頭葉、その他の髄膜、脳回では充血がつよく、また小出血巣もみられる。側脳室は中心部後方から後角にかけて、脳実質の萎縮、硬化巣に相当して拡張している。

脳底部の動脈は内頸動脈の終末部、中大脳動脈の起始部、後大脳動脈の起始部など両側ともウイルス輪動脈輪部ではかたくふれるが、ウイルス輪を離れると静脈のごとくで壁の肥厚はほとんどみられない。ウイルス輪から分岐する脳底部中心動脈枝をみると、前・後交連、内頸、後大脳動脈からの antero-postero-medial arteries は細血管としてみられるが、特に異常血管網といえるものではないと思われる。後大脳動脈の脳底動脈との分岐部にやや太目の小動脈が2本みられた。また中大脳動脈から分岐する前脈絡叢動脈、線状体動脈も正常大で、異常血管網形成なく、脳切片でも穿通枝が異常に増殖、また拡張しているところもみられない (図4A, B)。

大脳動脈の顕微鏡的所見： ウィルス輪の動脈、脳底動脈をはじめ、脳底部にある分岐枝にわたって各横断面を Elastica-VanGieson 染色、H. E. 染色を施し、必要に応じて、Azan Mallory 染色、Alcian blue 染色、Sudan III 染色を行なって検索した。動脈の中膜の発達は一般的に悪いが、本症例では特に中膜の欠損があって動脈瘤形成とか、特に肥厚しているところもない。図13の Elastica-VanGieson 染色標本でみられるように内膜の肥厚がみられる血管があるが、その内膜肥厚の程度は表1でみるように、狭窄の最も強いのは内頸動脈の終末部、ウイルス輪の中大脳動脈で、次いでウイルス輪の後大脳動脈、脳底動脈の順で肥厚し、ウイルス輪から末梢に至るとほとんど肥厚はみられなくなる。萎縮、硬化部の切片でも小、細動脈は内膜の軽度の肥厚がみられるにすぎない。急性化膿性髄膜炎が

表1 脳底部動脈内膜の肥厚

		右	左
内	頸 動 脈	卅	卅
脳	底 動 脈	卅	
ウ	イ		
	ル		
	ス		
	動		
分	前	+	+
	中	卅	卅
	後	+	+
	交	卅	卅
	通		
岐	前	-	-
	中	-	-
	後	-	-
	上	-	-
	小	-	-
	椎	-	-
	骨		
	動		
	脈		

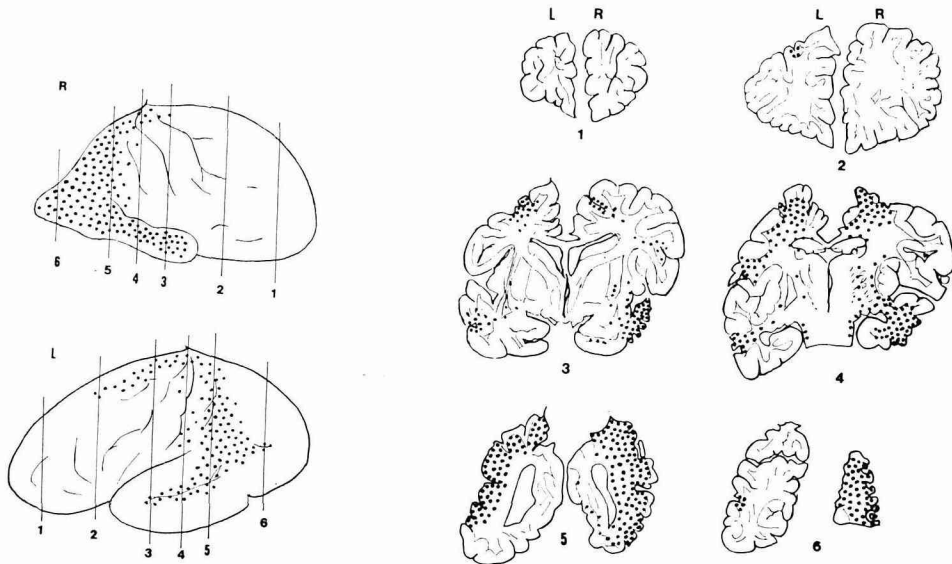
あるので細血管の内膜に及ぶ血管炎があり、稀に血栓形成がみられる。

脳動脈内膜の弾性線維は他の動脈に比して発達しているといわれている。本症例でも内弾性板は発達し、その変性はみられない。ウイルス輪から離れた末梢動脈管では内膜の弾性線維が内弾性板として1枚にみえるが、ウイルス輪動脈では内弾性板と、それより内皮側にある内膜弾性線維群とに分かれるが、内皮直下の弾力線維と連続しているのがみられる。内弾性板と内膜性線維群との間(内膜内層)及び内膜線維群と内皮細胞との間(内膜外層)に細胞、線維増生がみられ、層状構造をなしている。この増生が内腔に向かって cushion 状また Polster 状に内腔を狭窄している(図14, A, B)。内膜で増生している細胞は、核が類円形、vesicular で、細胞質は少なく、短または長紡錘形をとっている。この細胞質は azan 染色でみると、中膜の筋細胞と同様に赤染する。このことは内膜増生細胞の一部は平滑筋細胞からなっていることを示している。内膜増生細胞の配列走行は、中膜の筋細胞が管腔軸に対し、輪状に配列しているに反し、やや縦走する傾向がある。これらの個々の細胞をとりまいて青染する物質があり、膠原線維、嗜銀性線維、弾性線維ないし基質からなっていると考えられる。内膜の intimal fibromuscular dysplasia といえる所見である。内皮に近いところでは基質の酸性粘液多糖類の増加がみられる。内頸動脈の sudan III 染色では砂粒状の少数の脂肪顆粒が内膜にみられた。

内頸動脈、中大脳動脈の内弾性板の波状屈曲像が著明で、また内膜肥厚部では前述したように内弾性線維の duplication と細線維の離開、消失がみられる。

脳の顕微鏡的所見: Text-Fig. 1 で示されているように、大脳を6カ所前額断を行ない、各左右大脳半球の大切片を作製し、H. E. 染色、髄鞘の K. B. 染色、グリア線維の Holzer 染色を行なって観察した(図8, 図10)その各断面の萎縮、硬化の範囲は Text-Fig. 1 で示されている。また菱脳の狭部、橋中央部、延髄の上部、中央部についても検査した。萎縮、硬化のみられないところでは浮腫が特に皮髄境界部に著明である。皮質の小出血、神経細胞の萎縮がみられる。

萎縮、硬化した皮質では層状軟化巣とグリア細胞、線維の増生、泡沫細胞の集積、更に化膿性髄膜炎のため白血球、単球浸潤が加わっている(図11)。髄質では軟化せずに、髄鞘の破壊と硬化に陥り、グリア増生のなかに sudan 陽性の泡沫細胞が混在している(図12)。皮質の軟化巣は主として第3層にあるが、全層にわたっているところもある一方、グリア増生のみのところもある。右後頭葉では、グリア増生がつよい傾向がある。皮質の軟化、硬化は脳回の谷部に多くまた高度である。残存している神経細胞はグリア増生のなかに高度の萎縮、変性に陥り、石灰沈着もみられる。髄質が硬化しているにもかかわらず、相当する皮質が残存しているところがある。この部位の皮質の神経細胞の配列に異常なく、特に細胞数減少が目立っていないが、軽度の



Text-Fig. 1 脳硬化の部位と範囲

硬化巣は黒点で示してある。数字は前額断の部位である。

- 1: 嗅球より前方部 2: 嗅神経中央部 3: 灰白隆起部
- 4: 大脳脚、膝状体部 5: 頭頂、側頭葉部 6: 後頭葉移行部

グリア細胞の増殖がみられるので、神経細胞の脱落があったことを推測させる。脳室では脳室上衣細胞の脱落軽度の周囲性グリア増生、好中球の集簇が脳室面にみられる。

萎縮、硬化巣と周囲脳組織との境界が鮮明であることは少なく、多くは硬化巣と変性神経細胞とが混在している。また皮質全層にわたる硬化、軟化巣から次第に皮質表層の第1、第2層のグリア増生に移行しているところもある。また多数の泡沫細胞が集団となって、早期軟化巣と考えられるところがあるが、その数は少ない。痙攣発作という急激な血管収縮のことも推定しておかなければならないが、上述の所見は硬化の過程の進展が徐々にであることを示唆しているものと考えられる。

以上の脳病変の範囲は肉眼的所見で述べたとのほぼ同様なので省略する。各部位における病変侵襲度は表2で一括されている。大脳半球の広汎な皮髄の硬化が主病変であるので、皮質のみならず、神経伝導路の面からも病変を整理する要があり、簡単に補足する。

まず皮質中枢との関連についてみると、(1)両側の中心前・後回、中心旁小葉の内側、上部の硬化(主として下肢の運動、知覚中枢障害)(2)頭頂葉の後下部で側頭、後頭葉

と移行する部位、特に右側における硬化(聴覚性、視覚性、言語中枢障害)(3)右後頭葉の硬化(皮質視覚中枢障害)(4)辺縁系・右側の側頭葉の後後頭、外側後頭側頭回の硬化にひき続いて海馬の Sommer 扁形部を中心に海馬傍回の第3層の変性、硬化と扁桃核の一部の細胞脱落。

硬化皮質より視床、基底核にはいる神経線維の変性があると考えられるが、確実にそれを指摘できない。視床、尾状核に変性細胞はみとめられないが、被殻に小規模の神経細胞群の変性と淡蒼球の軽度の神経細胞の脱落があるようにみうけられる。視床下部の神経細胞の著明な変性はみとめられず、また黒質、赤核にも異常なし。

白質の有髓神経路のうち、連合交連路として下縦束(右)、前交連(右)、脳梁、外包の pallor がある。投射路としての内包は後脚、特に右側レンズ核後、下部に pallor がみられる。更に大脳脚を下って、橋上部で皮質脊髄路、皮質橋路、橋下部、延髄で皮質脊髄路(錐体路)の pallor が特に右側にみられる(図5、図6)。

小脳はプルキンエ細胞の脱落のみみられるところがあるが、分子層、顆粒層細胞に著変なく、橋部、延髄でも脳神経細胞、網状体、内側毛帯、内外縦束に異常所見はみとめ

表2 脳病変(萎縮硬化)の局在と程度

	大 脳 半 球*																
	前頭葉	側頭葉	後頭葉	島葉	扁桃核	海馬	海馬傍回	帯状回	内包	外包	尾核	被殻	淡蒼球	前脳梁	前交連	下縦束	
右	+	+	+	+	±	+	+	萎縮	+	+	-	+	+	±	±	+	+
左	+	+	+	+	-	-	-	萎縮	+	+	-	±	+	-	±	-	+

	間 脳			中 脳				橋				延 髄		小 脳			
	視床	視床下部	膝状体	被蓋	赤核	黒質	大脳脚	被蓋	錐体	皮質橋路	橋核	脳神経核	オリブ核	錐体	プルキンエ細胞	分子顆粒層	髓質
右	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-
左	-	-	-	-	-	-	±	-	±	±	-	-	-	+	+	-	-

* 皮質の層状壊死をふくむ

がたい。

総括と考按

本症例を簡単にまとめると、生後5カ月に左上下肢の不全麻痺に気付かれていたが、7カ月目に左顔面、左上不痙攣がおこり、脳血管写で両内頸動脈のサイフォン部と左側頸部内頸動脈の狭窄と気脳写で両側脳室の拡大がみとめられた。小児急性片麻痺、左側と診断された。更に右顔面、右上下肢の痙攣もおこった。髄液、その他一般検査では異常はなく、左上半身不全麻痺が持続したが、死亡前日高熱を発し、全身痙攣、嘔吐があり翌日死亡した。髄液、血液の培養で大腸菌が検出され、急性化膿性髄膜炎と診断された。剖検で両大脳半球の外側面の萎縮、硬化と内頸動脈の終末部、ウイルス輪動脈管(中大脳動脈、後大脳動脈)の intimal fibromuscular dysplasia がみとめられた。死因は化膿性髄膜炎とこれに随伴した両副腎出血であった。動脈及び脳病変について考察したい。

1. 大脳ウイルス輪動脈の intimal fibromuscular dysplasia と類似疾患との相違点について：小児に片麻痺をきたす原因が種々あげられているが、その定義の問題を含めて小児片麻痺の原因及びその機序の探究は一般に困難であると考えられる。その理由の1つはこの疾患病態は永久的の性格を帯び、剖検例が少ないこと、更に剖検例でも、脳病変を複雑にする要因が加わり、もとの原因の究明を困難にするからである。しかし心疾患、神経学的の先行疾患のない、健康な小児に急性片麻痺が突然におこる場合、血管閉塞による可能性が最も高く、脳奇形、分娩時等の外傷、腫瘍、塞栓症など除外できるであろうといわれている³⁾。その診断の際脳血管写が大きな役割をもつことはいうまでもない。Isler は血管写を主とした臨床的立場から小児急性片麻痺をきたす脳動脈狭窄、閉塞の原因として、局所動脈炎、動脈硬化、高血圧、fibromuscular hyperplasia、モヤモヤ病、特発性、胎児性脳動脈閉塞、塞栓症、血管攣縮などをあげている¹⁾。剖検例では特発性にしろ、種々血管障害による続発性にしろ、血栓症とか塞栓症などの報告が欧米で多く³⁾、日本ではモヤモヤ病の剖検例が報告されている²⁾。本症例では急性化膿性髄膜炎のため脳の細血管の炎症反応があるが、ウイルス輪の中等大の動脈では血栓症、外傷、炎症、塞栓症などがみとめられず、また通常の粥状動脈硬化の所見ではなく、Isler のあげた動脈の fibromuscular hyperplasia とモヤモヤ病が本症例との比較検討の対象となる。

腎動脈狭窄、閉塞にもとづく高血圧疾患者の腎動脈病変のうちで、動脈硬化(あるいは血栓を伴う)と異なった、原因不明の動脈病変である fibromuscular hyperplasia が

ある。それに関する Hunt ら⁴⁾、Harrison ら⁵⁾ の詳細な研究がある。これは中腹に主病変があり、弾性線維変性、筋組織欠損による小動脈瘤形成部とこれに隣接する粗な粘液様線維性肥厚部とが交代して segmental に出現する、従って血管撮影で特徴のある所見のゆえに容易に診断するという。彼らは hyperplasia より dysplasia と表現している。この動脈病変は腎動脈以外の血管、例えば頭蓋動脈でもみられるが、大部分が頭蓋外の内頸動脈に発生している⁶⁾。頭蓋内動脈では十数例報告され、8歳以下の3例がある^{7,8)}。これらはいずれも血管撮影と生検材料で診断されたものである。また Hunt らが報告した例のなかで、腎動脈の内膜が半月状、cushion 状に肥厚し、内腔を狭窄する intimal fibrous stenosis が狭窄の原因の1つとしてあげられている。この変化は上記の中膜の変化と合併するが、内膜単独にも発生する。組織学的には、粗な結合織からなるという彼らの附図は本例の内膜の所見に酷似しているように見受けられる。

一方 Hill and Antonius⁹⁾ は従来 fibromuscular dysplasia と分類されている動脈病変のうちで内膜に変化に注目している。内膜が平滑筋と弾性線維組織で cushion 状に肥厚し、内腔を閉塞、狭窄するので、これらの変化に対して彼らは arteriolar dysplasia とよんでいる。この変化は中膜の変化を伴わずに内膜に単独に発生することもあることが報告されている。彼らが述べた内膜肥厚の組織像はほぼ本例の動脈内膜の変化と一致している。しかし彼らの頭蓋内動脈報告例では動脈瘤を合併しており、内膜単独の病変の例もまた小児例も報告されていない。

次にモヤモヤ病と比較したい。この疾患は内頸動脈末端部の狭窄、閉塞と脳底部の異常血管網発生が脳血管写によってわが国の脳外科医により発見されて特発性ウイルス動脈輪閉塞症、脳血管モヤモヤ病、cerebral teleangiectasia などと呼ばれている^{2,10)}。小児にも成人にも日本人に多発するが、本邦部検例は十数例にすぎない。閉塞動脈は内膜が線維性に肥厚し内腔を閉塞しているが、症例の中には平滑筋増生をみとめているものもある^{10,11)}。異常血管網では拡張した細血管が動脈閉塞部あるいはその附近から発生し、脳内に穿通しているのが、死後脳内に造影剤を注入して証明されている。異常血管網発生には先天的血管異常も考えられているが、多くは動脈閉塞による側副路として理解されている。動脈の狭窄、閉塞の成因についても、先天説^{11,12)}と後天説^{10,13,14)}論議の中心になってといる¹⁵⁾。後天説の方が有力のようで、動脈硬化症と関連して考える人が多い。モヤモヤ病が脳血管撮影により、clinical entity として取り扱われても、その病因为単一疾患であるか否かも未解決の問題である。また小児例と成人例でも共通原因

によるものかどうか不明である。従って今後原因の明らかなものは除いた症例の clinicopathological entity の確立が必要であろう。

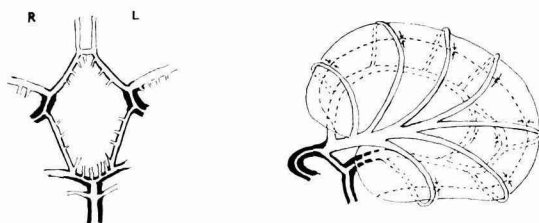
以上2疾患との比較検討によって、本症例の動脈狭窄の成因について示唆するところがあるが、上記2疾患の症例の狭窄、閉塞脳動脈の形態学的所見はその記載上からは本例と一致する例は見当たらないようである。ここで本症例が生後7日目に痙攣があり、5カ月から不全麻痺に気づかれ、7カ月に強直性痙攣で発症しているの、ウイリス輪動脈の狭窄が胎生期に発生していることが推測される。従って発病の年齢の点から胎生期、乳幼児期の末梢血管の正常構造を知る必要がある。胎児、乳幼児の大動脈、四肢動脈、心冠動脈、脳動脈の形態学的研究によって、これら動脈の分岐部の内膜に隆起物(cushion, pad, Verzweigungspolster, V. P.) が正常構造として存在しているのがみとめられている¹⁶⁻¹⁹⁾。大根田ら²⁰⁾の中大脳動脈とその分岐部の V. P. の研究によると、V. P. は胎生6カ月に始まり、10カ月で完成するという、まず内皮細胞下に線維芽細胞とこれと移行する平滑筋細胞が内膜の深層に、細い細網線維、弾性線維にとり囲まれて、管腔の長軸方向に配列して増殖し、弾性線維は内皮直下で著明に重複して内弾性膜をつくり、V. P. を形成する。更にこの V. P. が発育するときはこの内弾性膜の上に筋、弾性組織の増殖によって行なわれ、層状構造をとるようになるという。内膜の平滑筋細胞は内弾性板で中膜と境されて中膜の筋細胞とは関係はない。この正常構造としての V. P. の発生過程を考えると、本症例のウイリス動脈輪の狭窄の形態発生を理解は容易である。すなわち内頸、中大脳動脈の分岐部、後大脳動脈分岐部の V. P. が層状構造をなして発育しつつ、周囲に進展したものと考えればよい。

再びモヤモヤ病の剖検例を省りみると、その内頸動脈終末部は弾性線維の層状増生と膠原線維増生で肥厚、狭窄ないし閉塞をきたすというのがほぼ一致した所見である。北条は若年性両側性内頸動脈閉塞症の症例で閉塞動脈の変化を若年性動脈硬化とよんでいる。大根田は上記正常 V. P. は10歳以上になると筋細胞は減少、消失し、膠原線維が増殖しこれが進展して動脈硬化の内膜線維症になると理解している。すると北条らのいう若年性動脈硬化²¹⁾も納得のいく気がする。一方半田らは28歳の女性例で、ウイリス動脈輪の狭窄はおそらく胎生期の V. P. の異常な増殖があり成年になって症状を呈したのではないかと考えている²²⁾。本症例では明らかに動脈輪の intimal fibromuscular dysplasia であって、胎生期から生後にかけての cushion ないし V. P. そのものの異常な増殖であると考えてさしつかえない。症状が年長者にあらわれるとこの異常増殖物は

北条、半田例のような層状の線維性肥厚になるであろう。特発性ウイリス輪閉塞症は若年に多いということもこれを物語っているかもしれないのである。そうするとわれわれの症例はモヤモヤ病の内頸動脈終末部の狭窄、閉塞の形態学的発生を解明する重要な鍵の一つであると考えられるのである。

しかし問題は残っている。内膜の Polster が正常な範囲を超えて増殖させるものは何か、異常増殖の原因に関する問題である。しかしこれは全く不明である。正常 Polster 形成原因については、弾性線維の変性が一次的原因で、これを代償するために筋弾性組織が増殖するのでであると Stehbens は考えている¹⁸⁾。既に述べてある Hunt らの腎動脈の原因不明の fibromuscular dysplasia は腎動脈の起始部に発生しているので前記 V. P. の異常増殖を考えてよいかもかもしれないのである。Hunt は fibromuscular dysplasia の初発原因を弾性線維の変性と想定している⁴⁾。脳動脈輪と腎動脈などの中等大動脈が同様の機転で若年者に fibromuscular dysplasia を発生するか否かの当否は別にして、dysplasia といえるまで増殖し、血管腔を閉塞するのは何故か。特発性ウイリス輪閉塞症は日本人に多いといわれ、また剖検例も報告されているので体質的素因とか、先天的素因、個人的素因などが考慮されるべきものであろう。腎動脈以外の中等大動脈に fibromuscular dysplasia を合併していることや、モヤモヤ病の血管病変は全身的なものであると考える人もいることはこの反映であろうか。当然ながらそれぞれ局所の血管の構築学的特性、血力学的要因、神経支配など多種多様な因子を検索する要があろう。

2. 萎縮、硬化脳の発生：脳病変と上記ウイリス輪動脈狭窄との関係を知るために、Text-Fig. 2 でウイリス輪各動脈の皮質動脈が大脳半球の外側面で(矢印と点線) Huebner 髄膜吻合をなしているのが示されている。図示のように内頸動脈終末部、中大脳動脈起始部、後大脳動脈の起始部の狭窄があると、乏血の最も影響をうける部位は吻合



Text-Fig. 2 脳底部動脈の肥厚部と脳硬化との関係を示す模式図

左図は脳底部動脈の肥厚部

右図は Zülch の図を利用した。3つの大脳動脈の皮質動脈が $\frac{1}{3}$ の部で吻合している。

部外側面であることがわかる。実際本例の左半球の頭頂、側頭部の硬化部にほぼ相当する。従って左半球の硬化は両側のウイルス輪動脈の狭窄によって乏血によるのが主因であると考えられる。硬化部は皮質では層状壊死、髄質は脱髄、グリア増生である。これは、この部に比較的徐々に ischemia の効果をうけているだろうことは既に述べた通りである。諏訪²³⁾は大きな動脈枝に機械的狭窄がある場合、その効果が皮質の表面の比較的大きないくつかの脳回にわたるとき、もしその狭窄の効果が比較的弱いと皮質の変化に比して髄質の変化が著しくなるということを脳の血管構築と血液供給の様式から説明している。このことは本例で硬化髄質に相当する皮質に著明な変化がみられないことの説明であるかもしれない。

脳循環障害にもとづくと考えられる脳病変の局在性については古く Vogt の Pathoklise 説 (神経細胞の vulnerability) と Spielmeyer の vasale 循環障害説があるが²⁴⁾、大脳皮質の層状壊死、海馬の Sommer Sektor の選択的障害について具体的な成因の説明がないままのようである。

本症で大脳半球病変が広汎、高度であるにもかかわらず、基底核の病変は軽度であった。この理由として内頸動脈、ウイルス動脈輪から基底核に入る分岐動脈管に狭窄のみられないこと、内頸動脈からの血液が充分供給されなくとも、椎骨動脈からの血液も補給されること、更に脳底部から穿通して基底核に到達しているのだから比較的分岐からの距離が短いことなどがあげられるであろう。

右半球病変は左半球のより広汎であった。脳底部動脈管の狭窄の程度は検索範囲内では左右に差異はない。従って左半球病変について考えたような機械的狭窄だけでは説明しがたいので、別の要因が加わっていると思われる。大脳肉眼的所見からわかるように硬化部以外では急性髄膜炎のために髄膜、脳実質血管の充血が著明で、出血を伴っているにもかかわらず硬化部は蒼白で、血管は空虚である。これはその部の血管が痙攣していることを示しているのであろう。生前中に、左顔面、左上下肢の痙攣をしばしばおこしていることは血管の痙攣と関係しているであろう。しかし何故右側に特に強いのか、また右側の動脈の狭窄が左側より先発して右側病変が進行しているのか、確かに脳血管写では右側内頸内部のサイフォン部狭窄が左側より高度のようであるがそれが、右側脳病変に有意的に働いているのかなど全く不明である。

最後にこの血管の痙攣と皮質病変について考えたい。脳の動脈の痙攣のある時は基底核にはほとんど変化がみられずに、大脳皮質の神経細胞の広汎な脱落がおこることは、Scholz らが呼吸をとめて Hypoxydose をおこした動物

の脳で大脳皮質に血管反応で動脈の収縮と大脳皮質の強い循環障害をきたした実験で指摘している²⁵⁾ところである。すると本症例の皮質壊死の発生にその部位の血管反応も関与していると考えられ、またウイルス輪動脈の内膜の筋弾性組織の発達、内弾性板の波状屈曲も *circulus vitiosus* として血管反応のために附加的に発現しているかもしれない。

結 論

1. 生後5カ月頃から左上下肢の動きがわるいようだったが、7カ月に急に左側半身の痙攣、左不全片麻痺が始まり、時に右半身の痙攣を伴っていた。気脳写で対称性中等度の脳室拡大、両側頸動脈写で両側内頸動脈サイフォン部、左側頸部内頸動脈の狭窄がみられたが、異常血管網を示唆する所見はみとめられなかった。

Mental retardation が著明となり、左半身不全麻痺が持続し、時に痙攣を伴った。死亡前日、高熱をだし、全身痙攣がおこり、大腸菌による急性化膿性髄膜炎で死亡した1歳5カ月の女子例である。

2. 剖検では化膿性髄膜炎のほか、大脳両半球の外側面、特に右半球において広汎な萎縮、硬化(皮質では層状壊死、髄質では脱髄とグリア増生)、内頸動脈からウイルス動脈輪にかけての動脈狭窄がみとめられた。直接死因は化膿性髄膜炎とこれに伴った両副腎出血である。脳底部に特別に異常血管網形成とか脳内血管の異常拡張、増生などの所見はなかったが、後大脳動脈の脳底動脈との分岐部やや太目の動脈管が2本みられた。

3. 両側内頸動脈終末部、中大脳動脈、後大脳動脈はウイルス輪で内膜の cushion 状の fibromuscular dysplasia があって動脈管を狭窄している。この cushion 部の内膜は線維で囲繞された平滑細胞の増生と弾性線維の duplication と離開に基質の増加、膠原線維、細胞の増殖が加わり層状構造をなしている。この動脈内膜病変は胎生期から生後にかけて動脈管の分岐部に正常構造として発生する cushion または Polster が異常に増殖したものと考えられる。類似疾患と比較検討した結果、従来言われている特発性ウイルス動脈輪閉塞症の剖検例で報告された閉塞動脈の内膜の線維性肥厚に関する、特に若年者における場合の形態発生を説明するものである。

4. 広汎な脳の萎縮、硬化は上記動脈管の狭窄によると考えるもので、徐々に発生したものと考えられる。しかし右半球の広範囲、高度の硬化はさらに他の要因、例えば血管の収縮などが考えられた。病変の発生にも血管の収縮が考慮された。

文 献

- 1) Isler, W.: Acute hemiplegias and hemisyndromes in childhood. William Heinemann Medical Books Ltd., London (1971).
- 2) 工藤達之編：頭蓋内に異常血管網を示す疾患. 医学書院, 東京 (昭42).
- 3) Bailey, O. T. and Tobias, E.: Arterial occlusive diseases in childhood. In: Minckler, E.: Pathology of the nervous system, V 2, 1544-1548, McGraw-Hill (1971).
- 4) Hunt, J. C., Harrison, Jr. E. G., Kincaid, O. W., Bernatz, P. E. and Davis, G. D.: Idiopathic fibrous and fibromuscular stenosis of the renal arteries associated with hypertension. Proc. Staff Meet. Major Clin. **37**, 181-216 (1962).
- 5) Harrison, Jr. E. R., Hunt, J. C. and Bernatz, P. E.: Morphology of fibromuscular dysplasia of the renal artery in renovascular hypertension. Amer. J. Med. **43**, 97-112 (1967).
- 6) Sandock, B. A., Houser, H. L., Baker, Jr. H. L. and Holley, K. E.: Fibromuscular dysplasia. Neurologic disorders associated with involving the great vessels in the neck. Arch. Neurol., **24**, 462-466 (1971).
- 7) Huber, P. and Fuchs, W. A.: Gibt es fibromuskuläre Hyperplasia zerebrale Arterien? Fortsch. Röntgenstr. **107**, 119-126 (1967).
- 8) Anderson, P. E.: Fibromuscular hyperplasia in children. Acta Radiol. (Diag), **10**, 203-208 (1970).
- 9) Hill, L. D. and Antonius, J. I.: Arterial dysplasia. An important surgical lesion. Arch. Surg. **90**, 585-595 (1965).
- 10) 細田泰弘：いわゆる“特発性ウイルス動脈輪閉塞症”(脳血管“moyamoya”病)の病理学的検討. 脳と神経 **26**, 471-481 (1974).
- 11) 木下 潤, 井深謙次郎, 林 宏：ウイルス動脈輪閉塞症の一部検例. 神経進歩 **15**, 780 (1971).
- 12) 金子 博, 岡村明治, 西田和男, 渡辺正雄：頭頸内異常血管網の1剖検例. 脳と神経 **23**, 1381-1387 (1971).
- 13) 楠田理喜：臨床的に両側に頭頸内内頸動脈終末部の閉塞と脳底部異常血管網が認められた肺癌の1剖検例. 神経進歩 **14**, 285-301 (1970).
- 14) 小川恵弘, 細田泰弘, 松山春郎：頭蓋内異常血管網と高血圧のみられた幼児1剖検例. 神経進歩 **15**, 779 (1971).
- 15) 別府俊男, 荒井康温, 河村弘庸, 喜多村孝一, 梶田 昭：脳底部異常血管網の1剖検例. 脳と神経 **23**, 1369-1379 (1971).
- 16) Moon, H. D.: Coronary arteries in fetuses, infants, and juveniles. Circulation **16**, 263-267 (1957).
- 17) Robertson, J. H.: The influence of mechanical factors on the structure of the peripheral arteries and the localization of atherosclerosis. J. Clin. Path. **13**, 199-204 (1960).
- 18) Stehbens, W. E.: Focal intimal proliferation in the cerebral arteries. Amer. J. Path. **36**, 289-301 (1960).
- 19) Rotter Wg., Wellmer, H. K., Hinrichs, G. and Müller, W.: Zur Orthologie und Pathologie der Polsterarterien (Sog. Verzweigungs- und Spornpolster des Gehirns). Beitr. path. Anat. **115**, 253-294 (1955).
- 20) 大根田玄寿, 松山研二, 高玉真光, 吉田洋二, 武田文和, 大山泰雄, 須藤 宏, 関口守衛, 飯島 洋：末梢血管の病理. ことに脳循環障害の原因について. 最新医学 **16**, 1343-1353 (昭36).
- 21) 北条憲二, 小林庸次, 北川幸男：若年性両側性内頸動脈閉塞症(血管病変の病理組織学的検討), 文献 2, 104-113 頁.
- 22) 半田 肇, 谷 栄一, 梶川 博, 佐藤耕造, 山下純宏, 苧坂邦彦, 南風原英之, 為我井道子, 京極久方：いわゆる cerebral arterial rete の成人例の1剖検例. 脳と神経 **21**, 181-191 (1969).
- 23) 諏訪紀夫：脳の循環障碍の病理形態学. 最新医学 **9**, 1752-1767 (昭29).
- 24) Adams, R. D. and Sidman, R. L.: Introduction to neuropathology. p. 248, McGraw-Hill, New York (1968).
- 25) Scholz, W. and Schmidt, H.: Cerebrale Durchblutungsstörungen bei Hypoxämie (Asphyxie). Arch. Psychiatr. **189**, 231 (1952).

図 の 説 明

- ☒ 1 左側頸動脈写： A 側面像，B 前後像，内頸動脈サイフォン部と頸部に狭窄があるが，異常血管網は認められない。脳室（特に右側）の拡張がある。
- ☒ 2 右側頸動脈写： A 側面像，B 前後像，内頸動脈サイフォン部に狭窄があるが，異常血管網は認めがたい。
- ☒ 3 脳の肉眼標本： A 右側面，B 左側面，C 上面，D 下面
側面からみると，两大脳半球は頭頂から側頭葉にかけて蒼白，硬化している。右側後頭葉の硬化は著明である。上面から硬化は左前頭葉に及んでいるのがみえる。内側面では硬化なし。硬化以外では髄膜の著明な充血，脳回の浮腫を示している化膿性髄膜炎である。
- ☒ 4 脳底部動脈： A 内頸動脈，中大脳動脈，後交連動脈，その分岐，異常血管網なし。B 脳底動脈，後大脳動脈その分岐部にやや太目の血管がみられる。
- ☒ 5 脳橋中央部： 錐体路，皮質橋路（一部）pallor のがみられる。右側に強い。K-B 染色。
- ☒ 6 延髄： 錐体の pallor がみられる。K-B 染色。
- ☒ 7 大脳脚，膝状体部の前顔断面（Text-Fig. 1 の4に相当する）： 両側とも前中心回と側頭葉の皮質，髄質にわたる硬化像がある。その他は充出血，浮腫がある。
- ☒ 8 図7の右側半球の所見： 左図は Holzer 染色，右図は K-B 染色。グリア増生の硬化と脱髄の対照が明らかである。
- ☒ 9 頭頂・側頭葉の前顔断面（Text-Fig. 1 の5に相当する）： 右側の硬化が著明である。内側面は硬化を免がれている。
- ☒ 10 図9の右側半球の所見： 左図は Holzer 染色。右図は K-B 染色。硬化，脱髄が広汎である。皮質の層状壊死がある。
- ☒ 11 皮質の層状軟化壊死： 皮質第3層を中心に5，6層に及ぶ。軟化巣とグリア線維増生がみられる。皮髄の境界なくグリア細胞の著明な増殖がみられる。H. E 染色。×100。
- ☒ 12 髄質の脂肪染色： 多数の脂肪顆粒細胞とグリア細胞がみられる。左方に皮質の軟化巣がある。Sudan III 染色。×250。
- ☒ 13 脳底部動脈壁の所見： 内頸，中大脳，後大脳，脳底動脈の cushion 状の肥厚がみられる。Elastica-VanGieson 染色。
aci: a. carotis interna, acm: a. cerbralis medialis
aca: a. cerebialis anterior, acp: a. cerebialis posterior
acmp: a. communicans posterior, ab: a. basilaris
acrs: a. cerebellaris superior, av: a. verterbralis
- ☒ 14 Intimal fibromuscular dysplasia: A. 左中大脳動脈，B 左後大脳動脈，内膜の cushion 状の肥厚，層状構造，平滑筋増生があり，内皮側では膠原線維，酸性粘液多糖類の増加がみられる。Azan 染色。×100。

