

序文 (初版)

執筆の経緯と内容の紹介を兼ねて

世界に類を見ない速さで超高齢化したわが国では、粥状硬化を基盤とする虚血性心疾患や脳卒中に代表される脳血管障害、大動脈瘤などによる死亡がすべての臓器の多様なタイプの悪性新生物による死亡に匹敵する大きな位置を占めている。これら重篤な疾患の多くは50歳を超えた働き盛りやこれから人生を楽しもうとする世代に発症し、仮に死を免れても高齢期の日常生活機能や生活の質(QOL)を規定する要因として大きく関わっている。従って、粥状硬化の病態の解明と制御が、国民の健康増進と国民寿命を延ばすもっとも効果的な方策である。粥状硬化の発生並びに進展に関わるメカニズムは多岐にわたり複雑である。それ故、粥状硬化の研究は医学分野だけの力では不十分で、栄養学や薬学、生物学、化学、農学、工学など幅広い分野の人々の参画がこれまで以上に益々必要となってくると確信している。

本書は形態学を専業として粥状硬化の病理発生に仕えてきた者が、様々な領域で進化してきた研究成果を粥状硬化の病理形態像に当てはめ、粥状硬化の成り立ちや臨床との関わりを理解するために書き留めていたものを整理し、加筆したものである。言うなれば形態学を専業とする門外漢が幅広い学際的疾患である粥状硬化を理解するために自己学習した内容を纏めており、その意味では病理形態学の視点から粥状硬化の理解に役立つ課題を選別したものとなっている。病理形態学は粥状硬化の概念構成の基盤である。本書が粥状硬化の臨床と研究に携わる方々に対し、生命を脅かす怖さの元凶である粥状硬化の実像と成り立ちを実感し、その病態の解明と制御、治療戦略の企画のために少しでも役立つことが出来れば望外の幸せである。

本書は19の章を含む5つのユニットから構成されている。

ユニット1では粥状硬化を国民的課題の病気と認識し、その概要をまとめ、本書の指針としている。疾患概念としての粥状硬化の特徴を形態学的視点から総括し、粥状硬化の自然史をレビューし、その発生と進展並びに臨床との関わりメカニズムを概説している。粥状硬化は大筋として動脈壁に蓄積した脂質に対する慢性の炎症であり、今では予防や治療のために適切な治療的介入が可能な疾患となっている。わが国では「動脈硬化」という名称が曖昧な形で具体的な疾患である粥状硬化を念頭に日常的に使用されている。専門的な場だけでなく、日常的な臨床の場において

も「粥状硬化」という病名が広く普及し、定着することに期待を寄せている。

ユニット2ではそれぞれの章に形態写真を道案内として配置し、学際的領域から得られた新しい知見を吟味し、盛り込んでおり、後に続くユニット3～5の理解を深める素材としている。泡沫細胞は粥状硬化を病理形態学的に特徴づける細胞である。最初に今では常識となっている泡沫細胞の起源を回顧し、粥状硬化「炎症説」の立役者であるマクロファージの動脈内膜集積並びに泡沫細胞形成のメカニズムとその病態生理学的意義について纏めている。泡沫細胞の死は粥腫を規定する壊死性コア（脂質コアとも呼ばれる）の形成を介して粥腫の脆弱化に重要に関わっている。粥状硬化における細胞死をアポトーシス並びに最近明らかとなったプログラムされた壊死であるネクローシスに焦点を合わせ、細胞死に至る分子生物学的過程を概観することで後述する粥腫の成長と脆弱化のプロセスの理解に供している。続いて、マクロファージが特技とする食細胞機能に焦点を合わせ、ヘテロファジー並びにオートファジーの面から粥状硬化におけるマクロファージの多面的な役割を考察している。マクロファージに軸足を置いたこれら6つの章に加え、ユニット2はプロの抗原提示細胞である血管樹状細胞並びに内皮細胞が発揮するユニークな細胞機能に関する2つの章を合わせた8つの章から構成されている。

粥状硬化の基礎は病理形態学であり、病変の肉眼像と組織形態像が粥状硬化の病気としての概念を構築している。形態観察は経験を基にした知的思考活動である。経験とは個人的経験の積み重ねに加えて、病理学を医学の礎として積み重ねられた多くの先達の経験を学ぶことを意味している。最近では病理解剖が激減し、画像診断や血管内治療の進歩もあって、病理学的観察を行う機会は減少している。そのため粥状硬化の基礎である病理形態像を体感できなくなっているのが実情である。そういう時代背景を考慮し、ユニット3では粥状硬化の実像として、粥状硬化の初期（または前駆）病変である脂肪線条並びに粥腫と複合病変に関する病理形態像をなるべく多く示し、粥状硬化の発生と進展の自然史、紆余曲折する成り立ちの過程を思考する素材としている。ここに掲げた写真はある瞬間を記録したスナップ写真ではあるが、粥状硬化の生い立ちと成長を語る実際の姿を映し出している。それぞれの写真を統合的に眺めると、粥状硬化の実像は大筋として脂質、とりわけ修飾LDL、マクロファージ/泡沫細胞、Tリンパ球、樹状細胞、並びに動脈壁を構成する内皮細胞や平滑筋細胞、あるいは多様な基質との間の相互作用による慢性炎症の一つの姿を描出している。換言すると、炎症/免疫細胞が互いに、あるいはいくつもの血管構成要素を意識し、牽制し、あるいは協力しながら情報を交換し、行動し、疲弊しては倒れ、あるいは創生へと赴く壮大なドラマを映し出している。一つひとつの写真から受ける印象や感動の度合いは見る人によって異なると思われるが、これらの写

真が多様な細胞が躍動する粥状硬化の理解に役立つことを期待している。

粥状硬化の自然史を理解することは、粥状硬化性疾患の理解並びに予防と治療法の確立を目指す上での最重要課題である。粥状硬化は幼小児期（あるいは既に胎生期）に始まり、生涯をかけて成長し進展する息の長い疾患である。それ故、ユニット4では粥状硬化の成り立ちの過程を2つの時期に大別し、考察している。「粥状硬化の初期発生と粥腫への行程」では内膜への脂質沈着と泡沫細胞の集積に端を発する初期の粥状硬化病変の誕生から脂質コアの形成に至る粥腫発生の行程を形態学的、化学的並びに細胞生物学的見地から追跡している。粥腫の発生に至る過程は複雑で難解である。ヒトでは肥厚内膜が病変発生の土壌となっていることがもっと理解されるべきである。脂質コアの発生は単に泡沫細胞の死による脂質の集積ではなく、細胞外基質に拘束され、蓄積した血漿由来の脂質が大きく貢献している。脂肪線条から粥腫への移行の過程は粥腫発生の瞬間を知る上で極めて重要であるが、議論が分かれる課題でもある。粥腫の形成とその後の成長並びに脆弱化の過程に関わるメカニズムは虚血性心疾患や脳卒中、大動脈瘤などを含む“急性血管症候群”、末梢血管病の予防と治療につながる最重要課題である。「粥腫の成長と脆弱化、破裂への行程」では粥腫の成長と脆弱化の主要な決定因子である①脂質に富む大きな脂質コアの形成機序、②ヒトを含めた霊長類だけに存在する謎めいたリポたんぱく(a)の粥状硬化並びに心血管病との関わり、③細胞外基質の分解酵素である MMPs の粥腫の成長と脆弱化における役割、④血管新生による内部環境の複雑化による粥腫の不安定化、並びに⑤肉芽腫としての特徴を示す粥腫の生物学的意義と粥腫発生に関わる炎症/免疫機序に論点を絞り、粥腫の成長と脆弱化への道筋を探っている。

最後のユニット5は粥状硬化の臨床との関わりについての6章から構成されている。このユニットが含む内容については臨床的立場から多くの記述がなされており、そのためここでは病理形態学的視点からの簡潔な記述に止めている。最初に掲げた「家族性高コレステロール血症 (FH)」はコレステロールと粥状硬化との関連を分子病理学的に明確にした疾患であり、粥状硬化の疾患概念の形成に大きな影響を与えている。また、若年期に冠イベントを発症する重篤な疾患としても特筆される。「コレステロール塞栓症」は粥腫の損傷により粥腫の内容であるコレステロールとその結晶が末梢の小/細動脈に塞栓して発症する多臓器疾患で、血管造影や血管手術におけるもっとも危険な合併症である。「急性冠症候群の病理」ではこれまで蓄積された粥腫の成長と不安定化に関する病理学的知見を踏まえて粥腫の破裂やびらんによる粥腫血栓症の病理発生について考察し、心血管イベントの予防や治療に備えている。急性冠症候群と共に重要な脳血管障害については、頭蓋内病変に関する資料の整備が不十分であり、本書では残念ながら割愛させていただいた。今世紀に入り大動脈

瘤の形成に関わる病理学的知識が飛躍的に増加し、その結果、胸部大動脈瘤と腹部大動脈瘤は別の疾患単位であるとの考えが台頭した。「大動脈瘤と急性大動脈症候群」では大動脈の形態発生並びに細胞外基質の分布の部位による違いを念頭に大動脈瘤とその関連疾患の病理発生について考察し、残された課題の解決に果たす病理診断の役割について言及した。「腎血管性高血圧とその周辺」では病態の発生に関する考察に加え、「高血圧による腎病変－良性腎硬化症と悪性腎硬化症」並びに「高血圧と粥状硬化」の関係について短いレビューを加えている。以上に加え、「下肢の閉塞性粥状硬化症」の病理と臨床に関わる1篇を含んでいる。

本書の作成には実に多くの方々の協力と援助を受けた。その一部だけに過ぎないが挙げさせていただくと、佐賀医科大学並びに筑波大学在任中に一緒に汗を流した（当時はまだ若かった）共同研究者の皆さんの仕事が本書の骨格となっている。大学を退任した後は九州厚生年金病院（現：JCHO 九州病院）の菊池裕病院長並びに中野龍治病理部長、福岡徳洲会病院の海江田令次病院長並びに吉田尊久病理部長のご厚意により多数の剖検並びに手術材料について勉強する機会を作っていただいた。また、居石克夫九州大学名誉教授並びに（故）笹栗靖之産業医科大学名誉教授には貴重な助言に加え、資料の収集に際し便宜を図っていただいた。大学を退任後お世話になった池友会福岡和白病院の蒲池真澄理事長並びにあさひ松本病院の松本信司理事長からは本書の執筆にもっとも必要な余裕と多くの時間を与えていただいた。挿図は次女の千鶴の協力により作成している。

本書は図らずも日本動脈硬化学会より出版されることとなり、望外の幸せと心より喜んでいる。このことはひとえに分厚い原稿を丹念に吟味し、評価していただいた浅田祐士郎宮崎大学教授の発案に基づいている。また、学会からの出版をお許しいただいた平田健一前理事長のご英断に感謝している。本書の出版に際し日本動脈硬化学会「病理部会」の範江林部会長並びにメンバーの先生方、並びに学会事務局には言葉では到底言い尽くせない手厚い協力とご支援を頂戴した。この年になってこんな嬉しいことに出会えるとは、と心底嬉しく思っている。

皆さん、ありがとうございました！

令和4年12月吉日

渡辺 照男