

原 著

Endotoxin (lipopolysaccharide) の局所的作
用による動脈壁の反応形態

長 瀬 克 郎

信州大学医学部第二病理学教室(主任: 那須 毅教授)

MORPHOLOGIC REACTION OF THE ARTERIAL WALL
TO LOCAL INJURIES CAUSED BY INTRALUMINALLY
APPLICATED ENDOTOXIN

Katsuro NAGASE

Department of Pathology, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: Pror. T. Nasu)

Key words: 動脈炎 (arteritis)
細菌内毒素 (endotoxin)

1. 緒 言

各種の動脈疾患において動脈病変の好発部位がほぼ一定しているということは、特定の原因に対して動脈壁の反応形態が弾性型動脈や筋型動脈など動脈の太さに応じた構築により規定され、また内膜、中膜、外膜等の動脈壁各層の構築により規定されていることを意味している。従って、具体的には反応形態像として血栓形成や内膜肥厚、中膜の変性や壊死、肥厚、内膜、中膜、外膜の炎症性細胞浸潤、肉芽腫、線維化等、種々なものがある。これらの反応形態像が疾患固有の質的な特徴を示すものであるか、或いは傷害の強さとか、反応の時間的経過によるものなのか明確に区別し難い場合が多い。おそらくは、それら要因の種々な組み合わせによるものであろう。また動脈壁に傷害を生ずる原因としても細菌¹⁾²⁾以外に細菌毒素³⁾や器械的因子⁴⁾⁵⁾⁶⁾、放射線⁷⁾⁸⁾、化学毒⁹⁾、物理的因子¹⁰⁾¹¹⁾等、種々のもの¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾があり、それらの因子が動脈内腔から作用する場合、動脈周囲から作用する場合、更に vasa vasorum を介して動脈壁筋層に直接、作用する場合が考えられる。

血管壁障害因子である細菌内毒素が、限局性 Shwartzman 反応として家兎皮内に出血、壊死を生ずることは周知のことであるが、そのほか豚¹⁶⁾、上顎洞

内¹⁷⁾、迷路¹⁸⁾、扁桃¹⁹⁾などにおいても観察されている。また1回だけの皮内注射によっても限局的に急性炎症性細胞浸潤を生ずる²⁰⁾ことも知られており、加藤²¹⁾は全身性 Shwartzman 反応において肺動脈壁の変化をも指摘している。著者は細菌内毒素の毒性成分と考えられている lipopolysaccharide を局所的に動脈内腔から作用させた場合、動脈壁に生ずる傷害と、それに対する形態的反応を経時的に観察、分析するために本実験を行なった。

II. 実験方法

実験動物としては、体重2,000~4,000gの家兎、雌雄、39羽を用いた。動脈としては、実験手技上、手術を容易に行ないうる大型動脈という理由で総頸動脈を選んだ。endotoxin (lipopolysaccharide) は Difco, E. coli 0111:B₄ (以下 lps と省略)を用いた。

家兎は thiopental sodium で静脈麻酔をし、頸部皮膚正中切開を行なって左総頸動脈を露出した。図1のように分枝の甲状腺動脈を二重結紮し、次いで甲状腺動脈分枝部直上部(A)を結紮し、さらにその部分より約2.5~3cm中樞側(B)を結紮した。その後、Aより約2cm中樞側をCとし、BC間でBに近い部位から注射器で内腔の血液を吸引、除去し、0.2% lps 生理的食塩水溶液を注入し、管腔がほぼ元の太

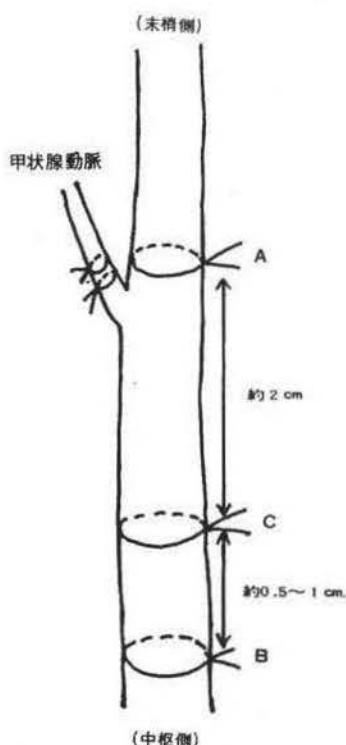


図1 左総頸動脈

さになるとCの部を結紮した(図1)。注射針により生じた孔は瞬間接着剤 Aron Alpha (東亜合成化学) をもって塞いだ。さらに腹壁皮膚内の2カ所の内、一方には同濃度の1ps生理的食塩水溶液0.2mlを、他方には生理的食塩水0.2mlを注射した。

左総頸動脈を結紮して19~20時間後、A、B、C、の結紮を除去し、動脈での血流再開を確認した。

右総頸動脈には何等、処置を施さなかった。

結紮する際、及び結紮を除去する際の手術後、家兎大腿筋に Benzylpenicillin potassium 100,000u を注射した。

注入後19~20時間経過し結紮除去直前に3羽、結紮を除去して24時間後に3羽、48時間後に4羽、5日後に3羽、10日後に3羽、15日後に3羽、20日後に14羽を屠殺し、両側総頸動脈、2カ所の腹壁皮膚を切り出し、病理組織学的に検索した。

対照として、同様の方法で左総頸動脈に生理的食塩水を注入し、腹壁の1カ所に0.2mlの生理的食塩水を皮内注射した。同様の方法で結紮を除去し、24時間後に4羽、20日後に1羽を屠殺した。他に、何等、処置

を施さないものを1羽、屠殺した。

光顕的には2%酢酸カルシウム加10倍ホルマリン固定後、HE, Weigert, Azan Mallory, van Gieson, PAS, alcian blue, colloidal iron, Kóssa の各染色を行なった。一部のものには、Sudan III, PTAH, Prussian blue の染色も行なった。電顕的には Sör-ensen-Gomori 第1, 第2リン酸緩衝液を用いて、5% glutaraldehyde 固定後、Millonig のリン酸緩衝液 pH 7.3 を用いて、2% osmiumtetroxide にて再固定し、薄切して2~3%の酢酸ウラン、Reynolds 法の鉛で二重染色し、日立 HUI1A 型電子顕微鏡で観察した。

Ⅲ. 結果

A. 腹壁皮膚の変化

腹壁皮膚内に1psを注射したものは全例において、注射後19~20時間で注射部位に発赤、腫張を認めたが、肉眼的に出血、壊死はみられなかった。

組織学的に、結紮除去前のものでは皮膚全層、さらに腹壁筋肉組織にまで偽好酸球がび慢性に著しく浸潤し、毛細血管や細静脈の拡張もみられ、赤血球や fibrin が充満している。一部の毛細血管では偽好酸球が血管壁に貼りつくように集簇していたり、fibrin や赤血球が絡み合って血栓を形成している。また血栓内に偽好酸球が集簇している像もみられる。細静脈壁にも偽好酸球浸潤を認める。結紮除去後24時間経過した例でも、表皮、真皮、皮下結合織での偽好酸球浸潤は著しく、毛細血管に fibrin 血栓や血栓内の偽好酸球集簇を認め、出血もみられる。血栓内の偽好酸球は変性、壊死に陥っているものもかなりあり、恰も血管内膿瘍とでもいべき像を呈している。細静脈壁には偽好酸球浸潤を認めるが、細動脈壁では殆んど認められない。48時間後のものでも、まだ毛細血管に血栓は残っているが、真皮や皮下結合織の偽好酸球浸潤は限局化し、4例中2例に膿瘍形成がみられる。またリンパ球も偽好酸球に混じて浸潤している。5日後には毛細血管の血栓は消失し、真皮、皮下組織には肉芽組織が出現し、巣状にリンパ球が浸潤、集簇している。また全例に膿瘍形成を認める。10日後では血栓は全く消失し、真皮、皮下結合織に膠原線維の増加を認める。3例中1例のみに膿瘍形成を認め、膿瘍辺縁には泡沫細胞の出現をみた。15日後では3例中2例に、真皮、皮下結合織に膿瘍を認め、膿瘍辺縁に泡沫細胞がみられる。膿瘍周辺には肉芽組織が発達し、リンパ球、形質

細胞の浸潤も認められる。さらにその周囲では結合線維の増加も著しい。20日後では14例中3例に膿瘍を認め、他の例では線維化を呈しているが、その内7例は極めて軽度である。

腹壁皮内においては、Ips 1回注射によっても偽好酸球浸潤や毛細血管の fibrin 血栓、血栓内白血球集簇を生じ、急性炎症を呈して膿瘍を形成し、それとともに肉芽組織も発達し、やがて線維化像を呈していくのを観察した。生理的食塩水を皮内注射した部位の皮膚は、全例、肉眼的にも組織学的にも変化をみなかった。

B. 内腔に Ips を注入した左総頸動脈の変化

1. 光顕的観察

a. 結紮除去直前

No-29, No-30, No-31: 内皮細胞は剝離し、総頸動脈腔内に落ちているが、数個ずつ細胞がリボン状につながっているものが多い。核は染色性が低下し、核内に巣状空胞をもっているものも認められる。内弾性板直下の中膜内層は腫張し、そこに著しい偽好酸球浸潤を認め、中膜中層から外層、さらに軽度ではあるが外膜、血管周囲結合織にまで及んでいる。中膜内層では平滑筋細胞は変性、凝固壊死に陥っている(図2)。内弾性板は直接腔内に露出し、一部では断裂も認められ、全体に不規則で大きなうねりを示している。中膜内層の弾性膜もやや不規則なうねりを呈しているが、中膜中層から外層の弾性膜は殆んど破壊されていない(図3)。偽好酸球浸潤が著しい部分では中膜基質の alcian blue や colloidal iron 染色陽性物質は殆んど認められない。

b. 結紮除去後24時間

No-1: 総頸動脈は著しく拡張し、血管壁は非薄化している。内腔は血栓をもって閉塞され、殆んど血流はない。血栓全体は fibrin 網から成り、辺縁では偽好酸球が、中央部では赤血球が捕捉されている。中膜平滑筋細胞は特に中膜内層、中層で多くのものは変性、凝固壊死に陥っている。一部では中膜内に出血している像もみられる。中膜外層では比較的平滑筋細胞の変化は少ないが、一部においては偽好酸球が浸潤している。外膜はやや浮腫性に膨化している(図4)。内弾性板や弾性膜はすべて、うねりを失い、直走り細くなり、全体にスダレ状を呈し断裂も著しい(図5)。偽好酸球浸潤部を除いて、中膜の基質は alcian blue や colloidal iron 染色により陽性を呈するが、無処

置の右総頸動脈に比べると陽性は低下している。

No-2: 総頸動脈内腔は血栓で閉塞され、血流は認められない。血栓は全体に fibrin 網から成り、それに白血球が多数捕捉されている。中膜では全層に偽好酸球浸潤を認め、中膜平滑筋細胞は No-1 に比して変性、壊死の程度が軽いところもあり、そのような部では弾性膜の破壊も軽度である。中膜平滑筋細胞の変性、壊死の強い部では弾性膜の変性も著しく、中膜も非薄化している。平滑筋細胞のよく残存している部では基質も alcian blue や colloidal iron 染色でよく染まる。

No-3: 血栓では fibrin 網に主として赤血球が捕捉されている他、No-2 とほぼ同様である。

c. 結紮除去後48時間

No-4: 総頸動脈全周にわたって壁に血栓の形成を認める。血栓では fibrin 網に白血球が捕捉されており、血栓表面は極く一部のみで多角形ないし紡錘形の細胞で被覆されている。中膜内層から中層にかけては平滑筋細胞の変性、壊死、偽好酸球浸潤、fibrin の析出、細胞崩壊産物、壊死塊も多い。中膜中層や外層の平滑筋細胞は変性、壊死を殆んど認めず、中には核、胞体とも大型の平滑筋細胞もみられる。一部では中膜全層に変性、壊死が拡がり、偽好酸球も著しく浸潤している。平滑筋細胞の残存している部の基質は alcian blue や colloidal iron 染色でよく染まり、大型平滑筋細胞の出現しているところでは特に強く陽性で、血栓の一部でも極めて微弱に陽性を呈する。弾性膜は平滑筋細胞の変性、壊死、偽好酸球浸潤の著しい部ではうねりを失ったり、断裂したりしているが、その他の部では一般に本来のうねりをよく保っている。外膜では浮腫性膨化を認め、膠原線維もわずかに増している。また外膜から血管周囲結合織にかけて顆粒状になった弾性線維塊もみられる。

No-5, No-6, No-20: 総頸動脈腔は拡張し、壁は非薄化している。内腔には fibrin 血栓を認め、辺縁では主として白血球が、中央部には主として赤血球が存在している。中膜平滑筋細胞は多くは変性、壊死に陥り、中膜から外膜にかけて偽好酸球が浸潤している。一部の中膜内層には出血像もみられる。弾性膜はうねりを失い直走りスダレ状を呈し、細くなり断裂もみられるが、平滑筋細胞の残存しているところでは弾性膜の破壊も軽度である。偽好酸球浸潤部では alcian blue や colloidal iron 染色陽性物質は殆んどみられず、平滑筋細胞の残存している部では陽性物質

が認められる。結紮除去後24時間の例とはほぼ同様である。

d. 結紮除去後5日

No-8, No-9: fibrin 血栓で内腔は閉塞され、fibrin 網には赤血球が捕捉されている。血栓の一部は Kóssa 染色で顆粒状に陽性を呈している。中膜内層では平滑筋細胞が凝固壊死に陥り、偽好酸球浸潤も著しい。中膜中層から外層にかけては平滑筋細胞は本来の形態をよくとどめており、中には大型の平滑筋細胞もみられる。弾性膜はうねりが乏しく直走し、スタレ状を呈し、狭細化、断裂も認められるが、平滑筋細胞の保たれている部では弾性膜の破壊も極めて軽度で、基質も alcian blue や colloidal iron 染色でよく染まる。外膜から血管周囲結合織にかけては肉芽組織が著しく発達し、全体に肥厚している(図6)。

No-7: 血栓によって内腔は完全に閉塞され、fibrin 網に偽好酸球やリンパ球、単球、核塵、細胞崩壊物が存在している。そのような血栓の一部は Kóssa 染色で微細顆粒状に陽性を示している。中膜は全層に偽好酸球が著しく浸潤し、平滑筋細胞の多くは凝固壊死に陥っている。中膜の外層では大型の平滑筋細胞が出現しているところもみられる。内弾性板は不規則なうねりを呈し、他の弾性膜はうねりに乏しく直走性で断裂部も散見される。偽好酸球が著しく浸潤している部位では基質に alcian blue や colloidal iron 染色で陽性物質は殆んどない。外膜から周囲結合織にかけては肉芽組織の発達が著しく、全体に肥厚している。

e. 結紮除去後10日

No-10: fibrin とともに細胞崩壊物や偽好酸球、単球などが血栓を形成し、内腔を閉塞している。内弾性板直下には血栓成分が浸淫し、泡沫細胞もみられる。このような血栓成分が浸淫している部や血栓の一部では Kóssa 染色で顆粒状に黒染する部分が認められる。中膜中層から外層にかけては、平滑筋細胞はよくその形態をとどめており、大型平滑筋細胞もみられる(図7)。内弾性板はうねりが大きく、不規則で一部には断裂もみられる。中膜内層の弾性膜は粗糙で、中層から外層の弾性膜はうねりに乏しいが、弾性膜間の弾性線維は比較的よく本来の形と量に復している。平滑筋細胞の存在しているところでは、alcian blue や colloidal iron 染色で基質がよく染まる。外膜から血管周囲結合織にかけては肉芽組織の発達が著しい。

No-11: fibrin 血栓が内腔を閉塞し、血栓の辺縁で

は血栓崩壊物塊がやや好塩基性を呈し、Kóssa 染色も陽性である。その周辺には泡沫細胞の出現を認める。血栓中央部では fibrin 網に赤血球が捕捉されているところもある。中膜は薄く、弾性膜と弾性膜との間に出血している像もみられる。中膜中層から外層では平滑筋細胞が比較的豊富に認められるところもある。弾性膜はすべて直走しスタレ状を呈し、断裂部も散見される。alcian blue や colloidal iron 染色で中膜の基質は染色性が低下しているが、血栓崩壊物塊に陽性を示すものがある。外膜は結合織性に肥厚し、弾性線維も軽度、増加している。

No-12: No-11 に比して中膜の平滑筋細胞や弾性膜の変性、破壊はその程度が軽く、また外膜から周囲結合織へかけ、微細な弾性線維が新生されている。それ以外は No-11 とほぼ同様である。

f. 結紮除去後15日

No-23, No-24: 血栓形成は認められず、内腔には血流がみられる。内膜は一部で細胞性肥厚を呈し、肥厚部の基質は中膜の基質と同程度に alcian blue や colloidal iron 染色で陽性を示す。内膜肥厚が認められない部位の一部では、中膜内層における平滑筋細胞は壊死の状態を呈し、弾性膜もうねりに乏しくなっている。また内腔面では内皮細胞が比較的密に表面を被覆している(図8)。このような中膜内層では alcian blue や colloidal iron 染色で基質は染色されない。外膜では膠原線維や弾性線維が増し、軽度に肥厚している。

No-25: 総頸動脈内腔は器質性血栓で完全に閉塞され、血栓中央部には顆粒状に石灰沈着を伴う血栓崩壊物塊を認める。その周囲には泡沫細胞が多数認められ、合胞性に融合した多核巨細胞もみられる。このような泡沫細胞や多核巨細胞は血栓内の他に、中膜内層の一部にもみられ、これらの細胞の胞体には colloidal iron 染色陽性物質を一部で認め、泡沫細胞の胞体には他に、Sudan ■ 染色陽性顆粒や Prussian blue 染色陽性顆粒が存在している。中膜では平滑筋細胞は若干残存しているが、弾性膜は疎であったり密であったり、不規則な配列を呈し、断裂部もみられる。alcian blue や colloidal iron 染色で中膜基質は染色性が著しく低下しているが、血栓崩壊物塊の一部では陽性物質を認める。外膜は線維性に軽度、肥厚している。

g. 結紮除去後20日

No-13, No-14, No-19, No-33, No-34, No-35, No-36, No-37: 内膜は全周で、或いは部分的に肥厚

し、大部分の表面は内皮細胞で被覆されているが、一部は丸味を帯びた核を有する大型の内皮細胞様の細胞で被覆されていたり、fibrin が直接、表面に沈着していたりする (図9)。また No-33 では内膜肥厚部に Kóssa 染色陽性顆粒を極めてわずかに含んだ fibrin 塊を認め、その周辺は細胞成分に乏しい。内膜肥厚部では微細な弾性線維の新生 (図10, 11)、膠原線維の増加もみられ、肥厚部の基質は中膜基質と同程度に alcian blue や colloidal iron 染色で陽性を呈す。中膜平滑筋細胞には概ね、著しい変化を認めず、弾性膜も本来のうねりを保ち破壊もみられないが、内弾性板の一部は断裂している。また部位によっては中膜内層の平滑筋細胞が壊死に陥っており、弾性膜も直走性になっていたり、中膜から外膜にかけてリンパ球や形質細胞を主とした炎症性細胞浸潤がみられ、弾性膜に断裂を生じていたりする。外膜は線維性に肥厚し、その部から血管周囲結合織にかけても、微細な弾性線維新生像がみられる (図12)。

No-15, No-26, No-27, No-39: 総頸動脈は索状を呈し、内腔は器質化血栓をもって完全に閉塞され、血栓内には石灰沈着を伴う崩壊物塊を認める (図13)。その周辺や血管壁近辺には多核巨細胞もみられ (図14)、弾性線維貪食像も観察された (図15)。また血栓内には泡沫細胞が多数存在し、No-27 を除いて他の3例には血栓内に微細な弾性線維が新生されている。alcian blue や colloidal iron 染色で泡沫細胞や多核巨細胞の胞体内に、また血栓内の一部に存する崩壊物塊に陽性物質が存在し、さらに泡沫細胞や多核巨細胞の胞体には Sudan ■ や Prussian blue 染色で陽性の顆粒がみられる。中膜には平滑筋細胞が乏しく、内弾性板や弾性膜はすべてうねりが不規則で密に圧縮されていたり、疎に並んでいたり、断裂していたりする。特に血栓に近い部分や血栓内で崩壊した弾性線維の一部は Kóssa 染色陽性を呈し、その表面に alcian blue や colloidal iron 染色陽性物質の付着を認める。また中膜基質は alcian blue や colloidal iron 染色で殆んど染まらない。外膜は線維性に軽度、肥厚している。

No-32, No-38: 内腔は器質化血栓で完全に閉塞され、血栓内には泡沫細胞や紡錘形細胞等が出現しているが、崩壊物塊はもはやみられない (図16)。血栓内には微細な弾性線維の新生や膠原線維の増殖をみる。泡沫細胞や、それが合胞性に融合した多核巨細胞の胞体には PAS や Sudan ■, また Prussian blue 染色

で陽性の顆粒を認め、No-38 では Kóssa 染色陽性顆粒もみられる (図17)。中膜では平滑筋細胞が乏しく、内弾性板や弾性膜もうねりが不規則で、比較的密に配列し、断裂もみられる。しかし中膜中層や外層の一部では平滑筋細胞や弾性膜に著しい変化を認めないところもある。外膜は線維性に軽度肥厚している。

h. 対 照

(1) 結紮除去後24時間

No-16, No-17: 中膜に極めてわずかの偽好酸球浸潤をみる他に、著変を認めない。

No-18: 中膜の一部に限局性の平滑筋細胞壊死と弾性膜の乱れを認める他に著しい変化はない。

No-22: 全く変化を認めない。

(2) 結紮除去後20日

No-28: 全く変化を認めない。

(3) 何等処置を施さなかったもの

No-21: 全く変化を認めない。

対照群においてみられた総頸動脈の変化は endotoxin 処置例に比して、いずれも極めて軽度なものである。

左総頸動脈における上たる所見の経時的推移は、概ね、表1のごとくである。

2. 電顕的観察

a. 結紮除去直前

内弾性板は太さが非常に不規則で、断裂も著しい。分枝状の断裂部を通して血管内腔から血管壁へ血液成分が浸淫している。血管壁に内皮細胞はみられず、内皮細胞の崩壊物と思われるものが内腔に認められる (図18)。中膜平滑筋細胞は核辺縁の heterochromatin がめだち、胞体は多形性で不規則な表面を呈し、一部で基底板様構造が残存している。胞体内には二重の限界膜を有する小胞を認める。粗面小胞体は乏しいが糸粒体は大きく膨化し、数も増している。dense body は認められるが、fusiform density や myofilament は著しく減少ないしは消失している (図19)。

b. 結紮除去後24時間

弾性膜は伸展し、直走している。断裂も著しい。中膜平滑筋細胞は核の変性が著しく、核膜をわずかに残すのみである。胞体内小器官や基底板も殆んど消失している。平滑筋全体が凝固壊死に陥っている像である (図20)。

c. 結紮除去後48時間

中膜で残存している平滑筋細胞は核、核小体が比較的大きく、胞体では糸粒体が膨化し粗面小胞体も軽度

表 1 左総頸動脈における反応形態の経時的推移

結紮除去	No.	内腔の血流	血栓石灰顆粒	内膜肥厚	中膜内層			中膜中外層			内弾性板		中膜弾性膜		外膜		その他
					偽好酸球浸潤	smc壊死	+	偽好酸球浸潤	smc壊死	+	不規則なうねり	断裂	不規則なうねり	断裂	偽好酸球浸潤	肥厚	
直前	29	-	-	-	卅	+	卅	-	+	-	+	-	+	-			
	30	-	-	-	卅	+	卅	-	+	+	-	-	+	-			
	31	-	-	-	卅	+	卅	-	+	-	-	-	+	-			
24時間	1	-	-	-	-	卅	+	+~卅	卅	卅	卅	卅	+	-			
	2	-	-	-	+	卅	+	+	卅	+	+~卅	+	-	-			
	3	-	-	-	+	+	+	+	卅	+	+~卅	+	-	-			
48時間	5	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	+	卅	卅	-	-			
	6	-	-	-	卅	+	+	+	+	-	+	-	-	-			
	20	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-	-			
	4	-	-	-	+	+	+~+	+~+	+	+	+	+	+~+	-	大		
5日	8	-	+	-	+	+	-	+~+	卅	+	卅	+	-	卅	大大		
	9	-	+	-	+	+	+~+	+~+	卅	-	卅	+	-	卅	大大		
	7	-	+	-	卅	+	卅	+	卅	-	卅	+	-	卅	大大		
10日	10	-	+	-	-	+	-	-	卅	+	+	-	-	卅	大		
	11	-	卅	-	-	+	-	+~+	卅	卅	卅	卅	-	+			
	12	-	卅	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+			
15日	23	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+			
	24	+	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+			
	25	-	卅	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	smc↓		
20日	14	+	-	卅	-	+~+	+~+	-	+~+	+	+~+	+	+	+	F~		
	35	+	-	卅	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	F~		
	33	+	-	卅	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	F·		
	36	+	-	卅	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	F·		
	19	+	-	卅	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+			
	13	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+			
	34	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+			
	37	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+			
	15	-	卅	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	-	+	smc↓		
	26	-	卅	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	-	+	smc↓		
	27	-	卅	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	-	+	smc↓		
対照	16	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	17	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	18	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	22	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	21	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			

smc: 中膜平滑筋細胞 smc↓: 中膜平滑筋細胞の減少 大: 大型平滑筋細胞の出現
 F~: 内膜肥厚部表面に fibrin が付着 F·: 内膜肥厚部に fibrin 塊をみる

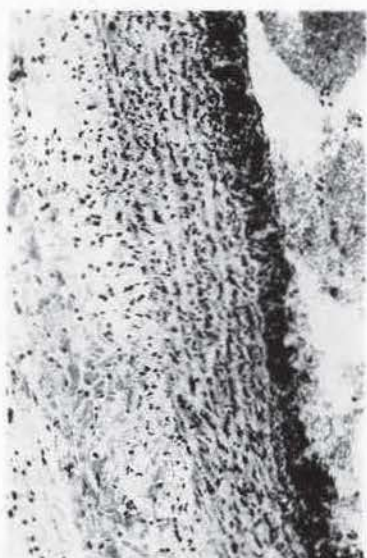


図2 動脈壁全層、特に中膜内層に著しい好酸球浸潤を認める。
結紮除去直前 H.E. ×100



図3 内弾性板は直接、腔内に露出し断裂もみられ、うねりも不規則である。
結紮除去直前 Weigert ×200

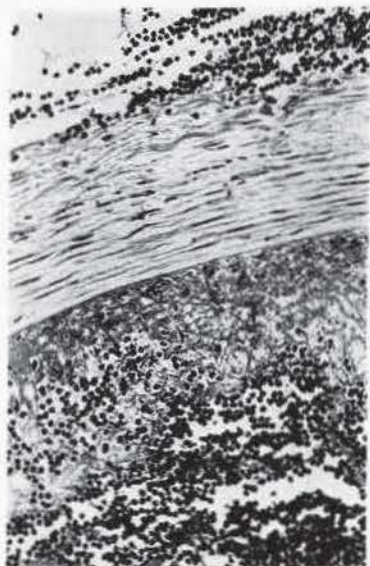


図4 動脈腔内には血栓形成がみられ、動脈壁は菲薄化し、中膜平滑筋細胞は変性、壊死に陥っている。
T:血栓
結紮除去後24時間 H.E. ×200

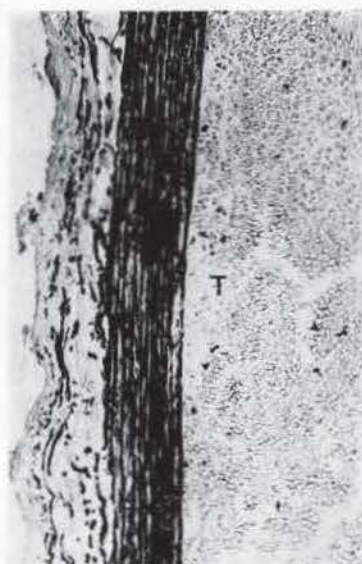


図5 内弾性板や弾性膜は直走し、スズレ状を呈し、断裂もみられる。
T:血栓
結紮除去後24時間 Weigert ×200



図6 動脈腔内には血栓形成がみられ、動脈壁から動脈周囲結合組織にかけて肉芽組織が著しく発達している。
T:血栓
結紮除去後5日 HE ×40



図7 内弾性板直下に血栓成分が浸淫し、中膜外層には大型の平滑筋細胞が出現している。
T:血栓 IE:内弾性板
結紮除去後10日 HE ×400



図8 中膜内層では平滑筋細胞が壊死に陥ったままであるが、内腔面では内皮細胞が比較的、密に被覆している。
結紮除去後15日 HE ×200



図9 内膜肥厚を呈し、内腔表面に fibrin の沈着を認める。
結紮除去後20日 HE ×100

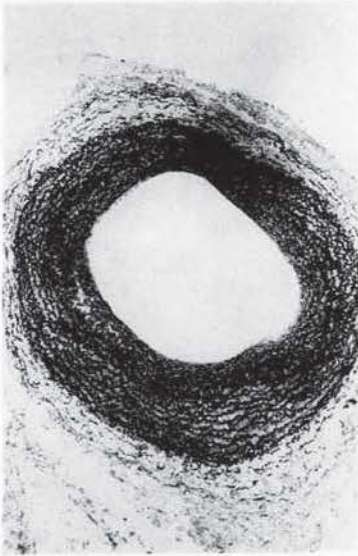


図10 動脈全周で内膜は肥厚し、肥厚部には微細な弾性線維の新生を認める。
結紮除去後20日 Weigert $\times 40$

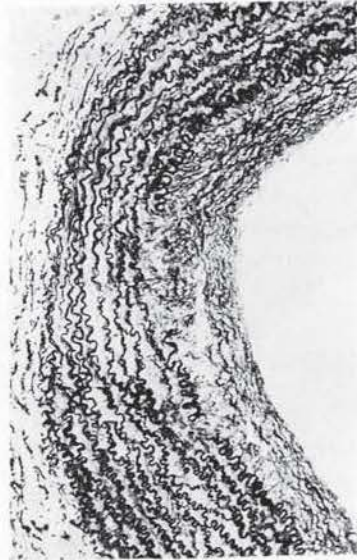


図11 内膜肥厚を認め、内弾性板には断裂部もみられる。
結紮除去後20日 Weigert $\times 100$

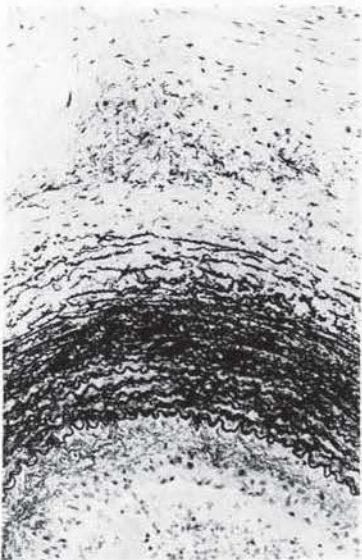


図12 外膜は線維性に肥厚し、その部から動脈周囲結合織にかけても微細な弾性線維の新生像がみられる。
結紮除去後20日 Weigert $\times 100$

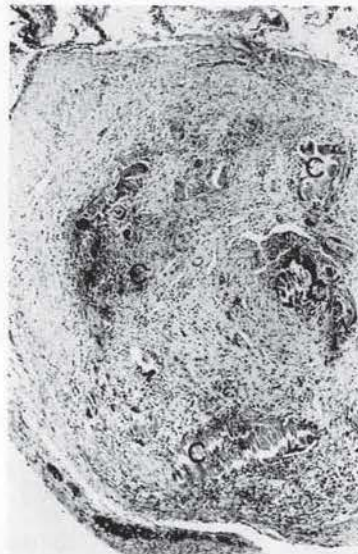


図13 動脈内腔は器質化血栓をもって完全に閉塞されており、血栓内に石灰沈着を伴う崩壊物塊がみられる。
C : 石灰沈着を伴う血栓崩壊物塊
結紮除去後20日 H E $\times 40$



図14 器質化血管内に多核巨細胞を認め、中膜では平滑筋細胞が乏しくなっている。
M：中膜
結紮除去後20日 H E ×200



図15 器質化血管内で多核巨細胞が、崩壊した弾性線維を貪食している。
結紮除去後20日 Weigert ×200

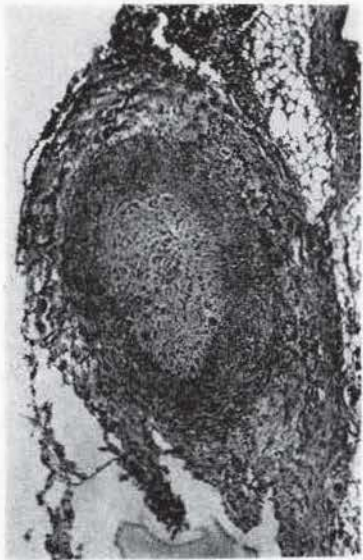


図16 動脈内腔は泡沫細胞や紡錘形細胞等から成る器質化血栓で完全に閉塞されている。血栓崩壊物塊はみられない。
結紮除去後20日 H E ×40

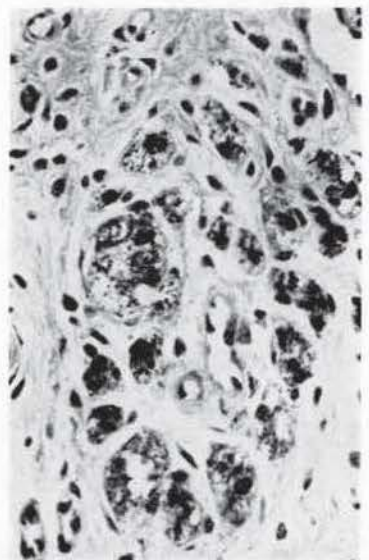


図17 血管内の泡沫細胞や、それが合胞性に融合した多核巨細胞の胞体内に Kóssa 染色陽性顆粒がみられる。
結紮除去後20日 Kóssa ×400

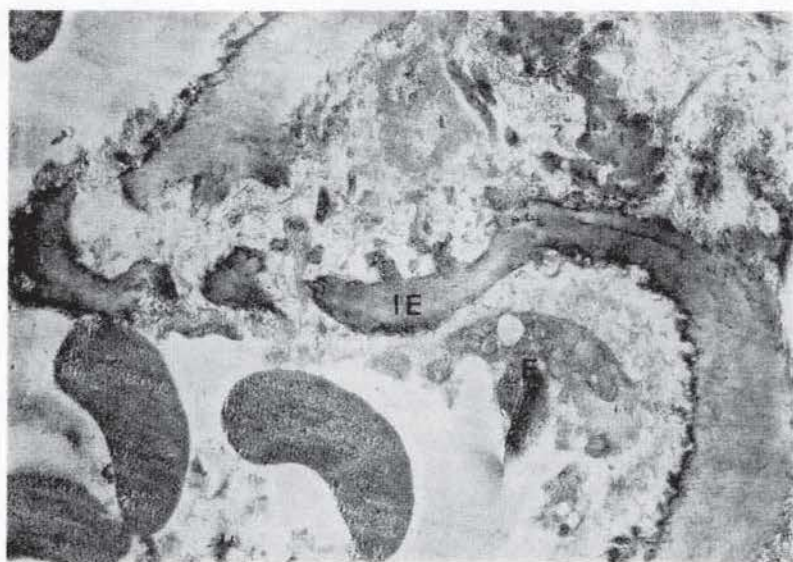


図18 内弾性板は太さが不規則で断裂もみられる。血管内腔には内皮細胞の崩壊物と思われるものが認められる。

IE: 内弾性板 E: 変性した内皮細胞
結紮除去直前

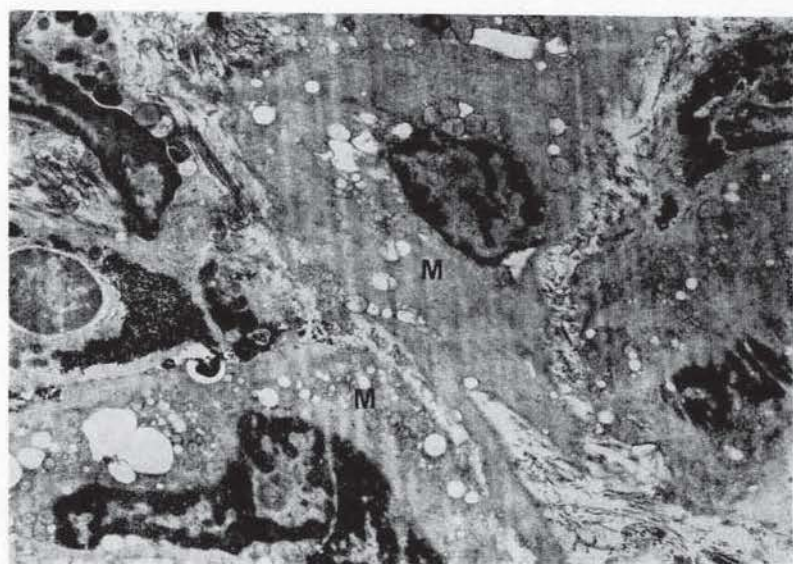


図19 中膜平滑筋細胞は胞体辺縁が不規則となり、糸粒体は膨化し数も増している。また小胞が目立ち、myofilament は著しく減少している。

M: 中膜平滑筋細胞
結紮除去直前



図20 弾性膜は直走し、断裂している。中膜平滑筋細胞は炭因壊死に陥っている。
EL:弾性膜 M:中膜平滑筋細胞
結紮除去後20時間

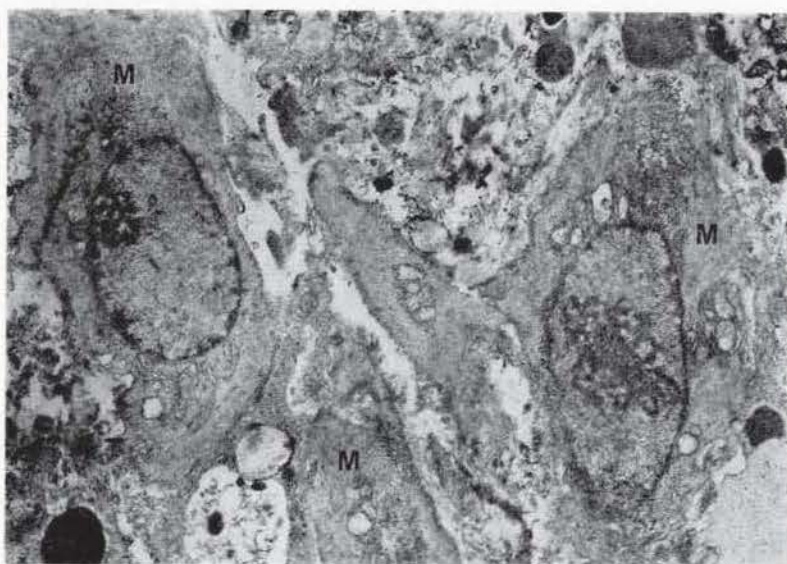


図21 中膜に残存している平滑筋細胞は、核、核小体が大きく、胞体内では糸粒体が膨化している。myofilamentは乏しい。
M:中膜平滑筋細胞
結紮除去後48時間

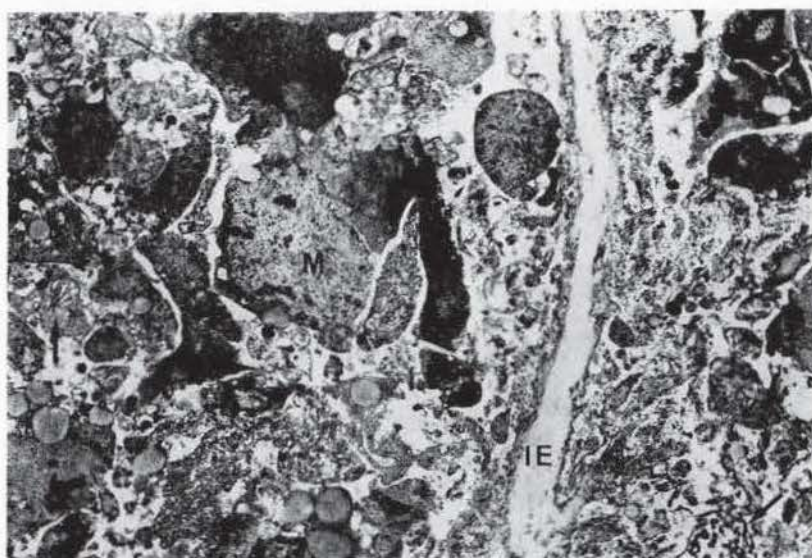


図22 中膜内層には壊死物質が混入し、平滑筋細胞も壊死に陥っている。壊死塊の中には針状結晶様構造物もみられる。

IE: 内弾性板 M: 中膜平滑筋細胞 I: 針状結晶様構造物
結紮除去後5日

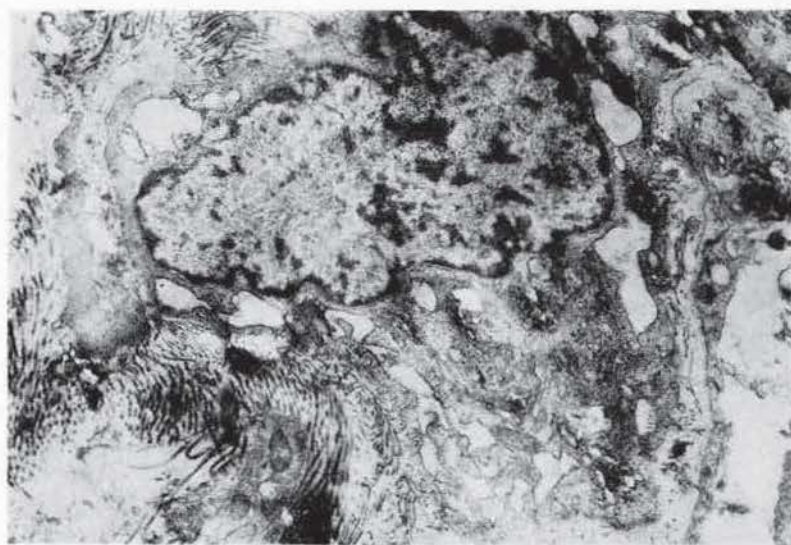


図23 中膜外層には核、胞体とも大型の線維芽細胞類似の細胞が collagen と密接な位置的關係をもっている。胞体内では粗面小胞体が増加している。

結紮除去後10日

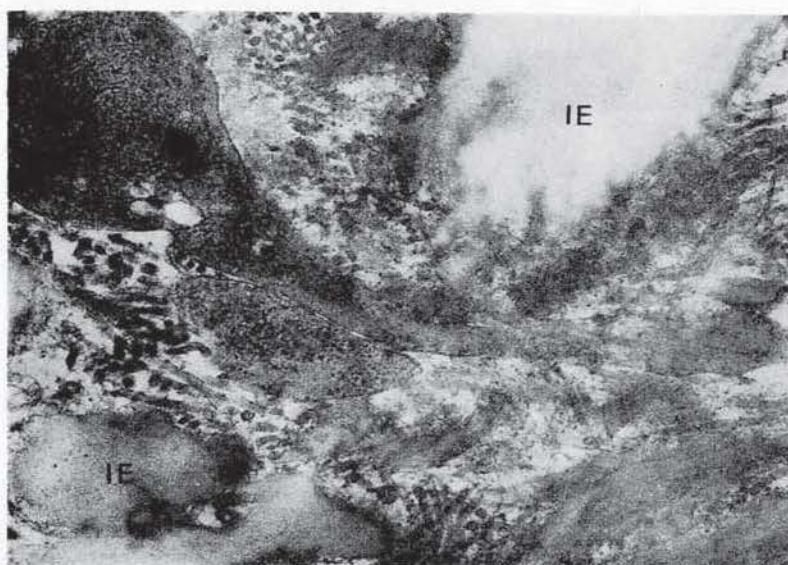


図24 内弾性板の断裂部を通して中膜平滑筋細胞の胞体が内膜肥厚部へ伸びている。
I E : 内弾性板 M : 中膜平滑筋細胞
結紮除去後15日

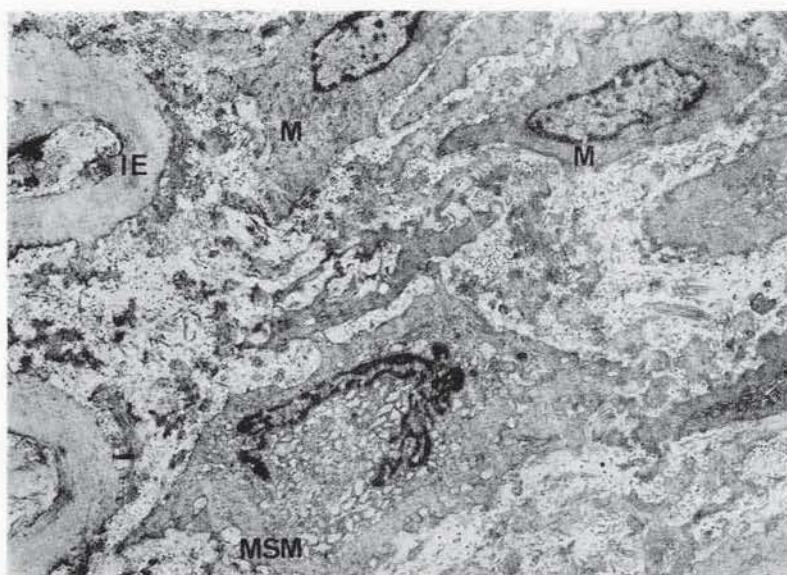


図25 内膜肥厚部にはほぼ定型的な平滑筋細胞や、粗面小胞体が著しく発達した所謂 modified smooth muscle cell がみられる。
M : 内膜平滑筋細胞 MSM : modified smooth muscle cell
I E : 内弾性板 結紮除去後20日

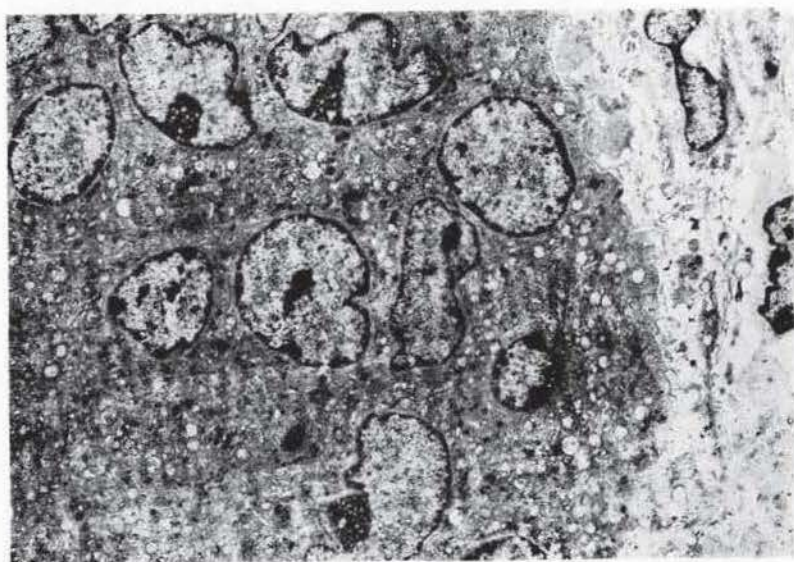


図26 器質化血栓内の多核巨細胞は、核辺縁の heterochromatin に富み、胞体では糸粒体が数と大きさを増し、lysosome, free ribosome も多い。胞体辺縁には微絨毛がめだつ。
結紮除去後20日



図27 器質化血栓内の多核巨細胞の胞体には石灰沈着や myelin figure もみられる。
N : 核 My : myelin figure C : 石灰顆粒
結紮除去後20日



図28 中膜弾性線維内に石灰沈着を認める。
E L : 弾性膜
結紮除去後20日

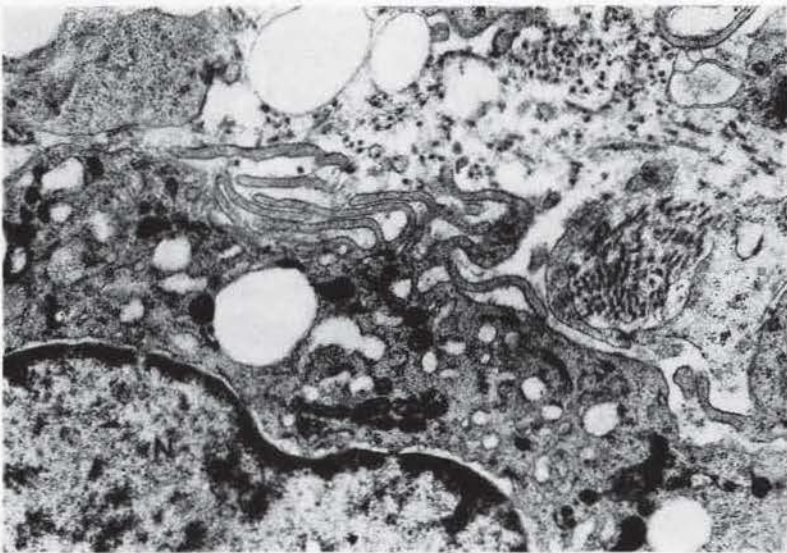


図29 器質化血栓内の泡沫細胞は lysosome に富み、微絨毛を有している。
N : 核
結紮除去後20日

増加している。myofilament や fusiform density は乏しいが、dense body は比較的残存し基底様物質もわずかにみられる。胞体辺縁は非常に不規則である(図21)。

d. 結紮除去後5日

中膜内層には壊死物質が著しく混入し、平滑筋細胞も壊死に陥っている。壊死塊の中に針状結晶様構造物もみられる(図22)。

e. 結紮除去後10日

中膜外層から外膜にかけて大型の核を有し、多角形の胞体をもつ線維芽細胞類似の細胞が collagen と密接な位置的關係をもちながら増殖している。胞体にはわずかに dense body 様構造を認めるが、basal lamina や myofilament, fusiform density はみられず、粗面小胞体や糸粒体はわずかに増している(図23)。

f. 結紮除去後15日

内弾性板の断裂は残存しており、その間隙から中膜平滑筋細胞の胞体が内膜肥厚部へ伸びている像が認められた(図24)。

g. 結紮除去後20日

内膜肥厚部の細胞は核、胞体とも紡錘形で、胞体には dense body や fusiform density, myofilament を有し基底様構造も一部に認められてはほぼ定型的な平滑筋細胞様の細胞の他に、核の形や胞体の辺縁は不規則で、胞体では粗面小胞体が非常に豊富で、fusiform density や myofilament には乏しいが dense body や micropinocytotic vesicle もみられ、部分的には基底様構造もみられる細胞がある(図25)。

器質化血栓により内腔が閉塞しているような例に出現している多核巨細胞は、核辺縁の heterochromatin に富み、胞体では糸粒体が数と大きさを増し lysosome も多く、粗面小胞体も軽度に増加している。また free ribosome も多い。胞体の辺縁では微絨毛がめだち、basal lamina はもっていない(図26)。胞体内には石灰沈着や myelin figure もみられる(図27)。中膜の弾性線維にも線維内に石灰沈着を認める(図28)。

泡沫細胞の性状は単核ではあるが、その他の点では多核巨細胞とはほぼ同様である(図29)。

IV. 考 按

本実験において endotoxin を家兎皮内に1回注射

した際、その局所に急性滲出性炎を生じた。このとき、総頸動脈の結紮を除去することによって、血管嚢から血流中へ流出した lps が Schwartzman 反応の惹起注射として作用することも考えられるが、本実験における皮膚の変化は、総頸動脈の結紮除去によって、特に増強するという事はなかった。従って皮膚の急性滲出性炎は古典的 Schwartzman 反応を介した炎症反応とは解されないが、組織学的変化は質的に、古典的 Schwartzman 反応と同様の像を呈している。Kelly²⁰⁾は endotoxin をマウス皮内に1回注射を行ない、家兎における Schwartzman 反応と質的には同様の組織学的変化の出現することを観察して、準備注射、惹起注射を行なった家兎における古典的 Schwartzman 反応に対して、これを敢えて Schwartzman-like reaction と名づけている。本実験における皮膚の変化も、この Schwartzman-like reaction に当たるものと考えられる。また、Bergman²¹⁾は組織培養におけるニトリ胚線維芽細胞には endotoxin 感受性を認め、さらに endotoxin は血管内皮細胞にとりこまれたり²³⁾、血管内皮細胞を剥離させたり^{24,25)}、動脈内皮細胞の核に変化をきたしたりする²⁶⁾ことが知られており、本実験において観察された総頸動脈の変化からも lps は直接、血管壁に傷害を生ずると考えられる。

中村²⁷⁾は黄色ブドウ球菌毒素を用い、大腿動静脈に血管炎の生じるのを観察し、毒素の刀師が病変に差をもたらすことを指摘しているが、本実験では同量の lps を用い、同様の方法で総頸動脈に傷害を与えたにも拘らず、結紮除去後15日、20日経過すると内膜肥厚を呈する群と器質化血栓により内腔が完全に閉塞する群とが生じ、動脈壁の反応状態に、ある程度の差を認めた。結紮除去直前の3例では概ね、組織像は同一の所見を呈したが、結紮除去後15日及び20日のものでは17例中10例に内膜肥厚を、7例に器質化血栓による内腔の完全な閉塞を認めた。

Wolinsky²⁸⁾は哺乳類の大動脈で弾性膜が29層以下では中膜内に vasa vasorum をもっていないとしているが、家兎総頸動脈では10~14層の弾性膜しか認められず、武田²⁹⁾も指摘しているように中膜内には vasa vasorum は見出せなかった。従って家兎総頸動脈は豊富に弾性線維を有しているが、vasa vasorum を有しない点では那須³⁰⁾のいう人体における幹動脈には当たらず、むしろ、筋型動脈に近い構築と考えられる点もある。筋型動脈に生ずる疾患として

Buerger 病が広く知られているが、Buerger 病には石灰沈着を伴うことは稀で、血栓内の小膿瘍や巨細胞による炎症性変化が本疾患に固有のもの³¹⁾とされている。しかしながら黒住ら³²⁾によれば、動脈硬化の所見がないにも拘らず、内弾性板や中膜筋層に石灰沈着の小巣を認めた例もある。本実験の成績や、黒住ら³²⁾の所見からみても、Buerger 病においてみられる石灰沈着は必ずしも粥状硬化症による二次的なもののみと断定できない。

本実験における内膜肥厚は、経過からみて壁在血栓の器質化によるものと思われ、内腔表面は内皮細胞に被覆され、肥厚部に毛細血管新生を認めず、内膜細胞、弾性線維、膠原線維の増殖、基質の増量がある。この肥厚部にみられる内膜細胞の由来については、中膜平滑筋細胞³³⁾³⁴⁾³⁵⁾、内皮細胞³⁶⁾³⁷⁾³⁸⁾³⁹⁾、或いはその両者⁴⁰⁾、血液細胞⁴¹⁾⁴²⁾、mesenchymal cell⁴³⁾等、種々の説がある。本実験では電顕的に内膜肥厚部の細胞は、ほぼ定型的な平滑筋細胞の他に、基板様構造を一部で有していたり、多くはないが dense body, fusiform density, myofilament, micropinocytotic vesicle を認めるなど平滑筋細胞類似の性格を示しているものもある。しかも中膜平滑筋細胞が内弾性板の断裂部を通過していると思われる像も観察されるので、少なくともこれらの細胞の一部は中膜平滑筋細胞に由来するものと考えられる。しかし、平滑筋細胞類似の細胞は本来の中膜平滑筋細胞とは異なり、核、胞体とも不規則な形を呈し、粗面小胞体がよく発達し、myofilament も乏しく線維芽細胞に近い形で、所謂 modified smooth muscle cell といわれるものである。modified smooth muscle cell について Fritz ら⁴⁴⁾は in vitro の実験で、まず平滑筋細胞が逆分化して modified smooth muscle cell となり、さらにすべての filament を消失して fibroblast-like cell や primitive cell になるとしている。また ³H-thymidine のとりこみが fibroblast-like cell や primitive cell にも認められることから、逆分化に続いて細胞増殖がおこるものとしている。また、内膜が傷害された際には中膜平滑筋細胞は増殖する⁴⁵⁾ことも知られている。本実験では細胞分裂像は殆んどみられず、いかなる細胞が分裂、増殖しているのかわからなかったが、Poole⁴⁶⁾は血栓の器質化における実験で colchicine を用い、傷害部近くの中膜平滑筋細胞に分裂像が増しているのを観察している。

内膜肥厚例では内弾性板は比較的良好に回復している

が、一部ではうねりが乏しく直走性であったり、断裂さえ認められる。Tsunekawa⁴⁷⁾や Honour ら⁴⁸⁾、Suzuki ら⁴⁹⁾も指摘するように、このような内弾性板の破壊は中膜平滑筋細胞が内膜内へ侵入、増生することを容易にすると考えられる。また Olsen⁵⁰⁾は高血圧ラットで fluorescent proteins や colloidal carbon 粒子の細動脈壁侵入には内弾性板の断裂が必要であるとしているが、内弾性板は単に弾性維持のみならず、内膜側から中膜側に向うにせよ、中膜側から内膜側に向うにせよ、Veress ら⁵¹⁾も指摘しているように一種の barrier としての機能をも有するものと考えられる。

内膜肥厚部の基質は中膜基質と同程度に alcian blue や colloidal iron 染色で染まり、酸性粘液多糖類は豊富で、膠原線維や弾性線維も新生されている。内膜肥厚部の modified smooth muscle cell は核、胞体とも不規則な表面を呈し、粗面小胞体も豊富で、Cliff⁵²⁾が aging rats の大動脈において肥大筋細胞について観察したように、機能亢進状態の平滑筋細胞と考えられる。

結紮除去後15日、20日経過して器質化血栓により総頸動脈が完全に閉塞された例には、血栓内に泡沫細胞や多核巨細胞を認め、さらに2例を除いて他の5例にはすべて、石灰沈着を伴った血栓崩壊物塊(器質化血栓壊死塊)が存在している。また中膜では平滑筋細胞の減少と弾性膜の変性、破壊、石灰沈着等がみられる。これらの泡沫細胞や多核巨細胞の出現は血栓崩壊物や、崩壊、変性した弾性線維などに対する反応と思われる。

泡沫細胞や多核巨細胞の胞体は Sudan ■ 染色や Prussian blue 染色で陽性の顆粒を有していたり、弾性線維を貪食している多核巨細胞もみられる。電顕的には核辺縁の heterochromatin が豊富で、胞体には lysosome が多く、free ribosome も増加しており、胞体辺縁には微絨毛もみられ組織球様形態をとっている。Barbolini⁵³⁾はトリパン青を用いた実験から、コレステロール食家兎の泡沫細胞を組織球性とし、平滑筋細胞由来とは考えにくいとしており、本実験においても泡沫細胞や多核巨細胞に基板様構造や myofilament はみられず平滑筋細胞由来という確証はない。また、Stirling ら⁵⁴⁾は in vitro の実験で人工的に作成した血栓内に、血液細胞由来の大食細胞や巨細胞の出現を観察している。しかし Wolinsky⁵⁵⁾は高血圧血管では中膜平滑筋細胞に lysosome が増加しているこ

とを指摘し、Cookson⁵⁶⁾は高コレステロール食家兎の内膜泡沫細胞には modified smooth muscle cell と大食細胞の二種があるとしている。中膜平滑筋細胞には貪食能もあり⁵⁵⁾、Wissler⁵⁷⁾のいうように中膜平滑筋細胞が multifunctional mesenchyme であるなら、これらの泡沫細胞や多核巨細胞が中膜平滑筋細胞に由来し、機能相の変化により組織球様形態をとっているにすぎないということも否定はできない。また Benacerraf⁵⁸⁾は histamine の存在するときなどには RES 以外の内皮細胞にも貪食機能が発現するとし、Hassler⁴⁵⁾は平滑筋細胞のほかにも内皮細胞も泡沫細胞になりうるのではないかと推定している。また血液細胞由来をも考えられている⁵⁹⁾⁶⁰⁾⁶¹⁾⁶²⁾。Paul⁶³⁾は血液細胞が線維芽細胞類似の細胞になるのではないかとし、Stump⁶⁴⁾は血液細胞が内皮細胞や線維芽細胞、さらに平滑筋細胞にさへ分化するのではないかと主張している。

本実験において総頸動脈の血栓内で顆粒状に石灰沈着を認めたり、血栓崩壊物塊(器質化血栓壊死塊)や変性、崩壊した弾性線維内に明らかな石灰沈着巣を認めたが、内膜肥厚を呈した1例で肥厚部内の fibrin 塊におそらく Kóssa 染色陽性顆粒を認めた以外、石灰の沈着をきたした例はすべて閉塞血栓を生じた例である。また石灰沈着を伴う崩壊物塊や、石灰沈着を認める崩壊した弾性線維の表面では alcian blue や colloidal iron 染色陽性を呈し、酸性粘液多糖類の存在も関与しているものと思われる。壊死巣における石灰化について Maki⁶⁵⁾は、石灰化巣に再生膠原線維や酸性粘液物質の集積がみられることなどから、石灰化は壊死の最終段階ではなくて器質化の一種であるとし、Björkerud⁶⁶⁾は動脈壁の深層に対する傷害に際して生ずる壊死巣に、石灰が沈着するとしている。Urist⁶⁷⁾は動脈壁傷害の際、動脈壁でカルシウムイオンがまず蛋白成分と反応し、次いでリン酸などのイオンと共に無機の不溶性カルシウム塩を形成し石灰沈着を呈するとしている。また弾性線維の石灰沈着についても、Yu⁶⁸⁾は酸性粘液多糖類の関与を推定し、Vikert⁶⁹⁾は酸性粘液多糖類が変性弾性線維にカルシウムを結合させると推定している。

本実験では中膜平滑筋細胞が壊死に陥っている部分では弾性膜の変性、破壊も著しく、平滑筋細胞が本来の形態をとどめているところでは弾性膜も殆んど破壊されていないことから、両者は密接に関連しており、Salgado⁶⁰⁾も中膜の弾性線維を維持するためには平滑

筋細胞の正常な構造と代謝が必要であるとしている。

動脈腔の大きさの変化については、本実験において内膜肥厚による狭窄、器質化血栓による閉塞は観察されたが、拡張とか動脈瘤形成はみられなかった。結紮除去後、一時的に総頸動脈は拡張するが、15日後、20日後には回復する。結紮除去後48時間から10日の例に傷害部近辺、或いは中膜の外層に核、胞体とも大型の平滑筋細胞が出現し、その近辺では alcian blue や colloidal iron 染色で基質が他の部に比して強く染まり、これは中膜の回復初期の像と思われる。Lindner⁶¹⁾は傷害をうけた動脈壁の修復に際して、proteoglycan と collagen の増加を指摘し、Fernandez⁷⁰⁾は高血圧ラットで中膜壊死後、中膜平滑筋細胞と外膜線維芽細胞に ³H-thymidine のとりこみが増加するとし、外膜線維芽細胞が中膜平滑筋細胞を新生するのではないかと推測している。このように中膜平滑筋細胞の再生により、中膜の弾性も維持される。内膜肥厚例では肥厚部で平滑筋細胞や所謂 modified smooth muscle cell が増殖し、動脈壁の一時的な拡張は正常に復する。器質化血栓による閉塞例では中膜の平滑筋細胞は乏しく弾性膜の破壊もなお、存在しているが、内圧が加わらない故、拡張はみられず、むしろ索状を呈するのは当然であろう。

V. 結 語

1. 家兎総頸動脈腔内に endotoxin を19~20時間停滞させ、その後血行を再開させると総頸動脈に急性滲出性動脈全層炎を生じ、血栓形成も認められた。結紮除去後15日、20日経過すると、同様の処置を施したに拘らず内膜肥厚を呈する群と器質化血栓による内腔の閉塞を呈する群を生じた。

2. 内膜肥厚部の内膜細胞は電顕的に平滑筋細胞、或いは所謂 modified smooth muscle cell であり、これらの一部は中膜平滑筋細胞に由来するものと考えられた。

3. 器質化血栓により内腔の閉塞を呈するものでは、血栓内に石灰沈着を伴う崩壊物塊や、崩壊した中膜弾性線維に石灰が沈着している像を認め、反応性に泡沫細胞や多核巨細胞の出現をみた。また、石灰沈着には酸性粘液多糖類の存在も関与しているものと思われる。

4. 器質化血栓内にみられた泡沫細胞や多核巨細胞は貪食能を有し、電顕的にも核辺縁の heterochromatin に富み、胞体では lysosome, free ribosome

も多く、胞体辺縁には微絨毛もみられ組織球様形態を示している。

5. 傷害された中膜が修復してくる際、修復初期の像として、しばしば核、胞体とも大型の線維芽細胞様の細胞が collagen と密接な位置的關係をもって出現し、その近辺では基質が alcian blue や colloidal iron 染色で特に強く染まる。

謝 辞

稿を終るにあたり、懇篤なる御指導、御校閲を賜った恩師那須毅教授に深甚なる謝意を表します。同時に終始、実験に御協力下さった伊藤静香技師に感謝します。

(本論文の要旨は、昭和50年11月、第16回日本脈管学会総会(神戸)において発表した。)

文 献

- 1) Nakata, Y., Shionoya, S. and Kamiya, K.: Pathogenesis of mycotic aneurysm. *Angiology*, 19: 593-601, 1968
- 2) 佐藤宗夫: 細菌感染による血栓形成の実験的研究. *名医学*, 79: 976-992, 1959
- 3) Duff, G. L.: Medial degeneration in the aorta of the rabbit produced by diphtheria toxin. *Arch. Path.*, 13: 543-557, 1932
- 4) Björkerud, S. and Bondjers, G.: Arterial repair and atherosclerosis after mechanical injury. Part 2. Tissue response after induction of a total local necrosis (deep longitudinal injury). *Atherosclerosis*, 14: 259-276, 1971
- 5) Helin, P., Lorenzen, I., Garbarsch, C. and Matthiessen, M. E.: Arteriosclerosis in rabbit aorta induced by mechanical dilatation. *Biochemical and morphological studies. Atherosclerosis*, 13: 319-331, 1971
- 6) Williams, G.: Experimental studies in arterial ligation. *J. Path. Bact.*, 72: 569-574, 1956
- 7) Berdjis, C. C.: Cardiovascular system and radiation. Late effects of x-rays on the arteries of the adult rat. *Strahlentherapie*, 112: 595-603, 1960
- 8) Glick, B.: Bilateral carotid occlusive disease. Following irradiation for carcinoma of the vocal cords. *Arch. Path.*, 93: 352-355, 1972
- 9) Williams, A. W. and Montgomery, G. L.: Chemical injury of arteries. *J. Path. Bact.*, 77: 63-69, 1959
- 10) Schlichter, J. G.: Experimental medionecrosis of the aorta. *Arch. Path.*, 42: 182-192, 1946
- 11) Taylor, C. B., Baldwin, D. and Hass, G. M.: Localized arteriosclerotic lesions induced in the aorta of the juvenile rabbit by freezing. *Arch. Path.*, 49: 623-640, 1950
- 12) Constantinides, P. and Robinson, M.: Ultrastructural injury of arterial endothelium. I Effects of pH, osmolarity, anoxia and temperature. II Effects of vasoactive amines. III Effects of enzymes and surfactants. *Arch. Path.*, 88: 99-117, 1969
- 13) Jellinek, H.: Fibrinoid vascular changes showing the same morphologic pattern following induction by various experimental conditions. *Angiology*, 18: 547-555, 1967
- 14) 諸岡成徳: 実験的動脈炎の研究. *東京医学*, 77: 18-22, 1969
- 15) Wilens, S. L., Malcolm, J. A. and Vazquez, J. M.: Experimental infarction (medial necrosis) of the dog's aorta. *Amer. J. Path.*, 47: 695-711, 1965
- 16) Thal, A. and Brackney, E.: Acute hemorrhagic pancreatic necrosis produced by local Schwartzman reaction. Experimental study on pancreatitis. *J. Amer. med. Ass.*, 155: 569-574, 1954
- 17) 武藤次郎: 上顎洞内 Schwartzman 現象の実験的研究. *東京医学雑誌*, 67: 1535-1553, 1959
- 18) Tsuiki, Y. and Kamioka, H.: Experimental studies on the Schwartzman's phenomenon of the ear-labyrinth. *Tohoku J. exp. Med.*, 55: 219-223, 1952
- 19) 倉井寛子: 放射性同位元素による扁桃シユワルツマン型組織反応の観察. *日耳鼻*, 58: 351-353, 1955
- 20) Kelly, M. G., Smith, N. H., Wodinsky, I. and Rall, D. P.: Strain differences in local hemorrhagic response (Schwartzman-like reaction) of mice to a single intradermal in-

- jection of bacterial polysaccharides. *J. exp. Med.*, 105 : 653-664, 1957
- 21) 加藤治文：実験的血管フィブリノイド変性の免疫組織化学的研究。日結台会誌，6：103-125，1974
- 22) Bergman, S. and Weibull, C. : Effects of endotoxin on tissue culture cells. *Acta path. microbiol. scand.*, 77 : 698-706, 1969
- 23) Tanaka, N., Nishimura, T. and Yoshiyuki, T. : Histochemical studies on the cellular distribution of endotoxin of salmonella enteritidis in mouse tissues. *Jap. J. Microbiol.*, 3 : 191-201, 1959
- 24) Gaynor, E. : The role of granulocytes in endotoxin-induced vascular injury. *Blood*, 41 : 797-808, 1973
- 25) Gaynor, E., Bouvier, C. and Spaet, T. H. : Vascular lesions : Possible pathogenetic basis of the generalized Shwartzman reaction. *Science*, 170 : 986-988, 1970
- 26) McGrath, J. M. and Stewart, G. J. : The effects of endotoxin on vascular endothelium. *J. exp. Med.*, 129 : 833-848, 1969
- 27) 中村陽一：細菌毒素による血管炎の実験的研究。名医学，79：1042-1057，1959
- 28) Wolinsky, H. and Glagov, S. : Nature of species differences in the medial distribution of aortic vasa vasorum in mammals. *Circulat. Res.*, 20 : 409-421, 1967
- 29) 武田文和：動脈硬化症の成り立ちに関する基礎実験。合成樹脂で被包したウサギ総頸動脈の病理形態学的研究。日病会誌，50：367-393，1961
- 30) 那須 毅：大動脈および上幹動脈の病理。臨床成人病，4：919-928，1974
- 31) McKusick, V. A., Harris, W. S., Ottesen, O. E., Goodman, R. M., Shelley, W. M. and Bloodwell, R. D. : Buerger's disease : A distinct clinical and pathologic entity. *J. Amer. med. Ass.*, 181 : 93-100, 1962
- 32) 黒住武史, 田中健蔵, 草場 昭, 勝村達喜 : Buerger 病の血管病変に関する組織学的検討。血液と脈管，5：1005-1008，1974
- 33) Buck, R. C. : Intimal thickening after ligation of arteries. An electron-microscopic study. *Circulat. Res.*, 9 : 418-426, 1961
- 34) Esterly, J. A., Glagov, S. and Ferguson, D. J. : Morphogenesis of intimal obliterative hyperplasia of small arteries in experimental pulmonary hypertension. An ultrastructural study of the role of smooth-muscle cells. *Amer. J. Pathol.*, 52 : 325-347, 1968
- 35) Jurukova, Z. und Knieriem, H.-J. : Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Organisation arterieller Thromben. *Virchows Arch. Abt. A*, 349 : 368-381, 1970
- 36) Haust, M. D., More, R. H. and Movat, H. Z. : The role of smooth muscle cells in the fibrogenesis of arteriosclerosis. *Amer. J. Pathol.*, 37 : 377-390, 1960
- 37) 加藤 実：いわゆる増殖性動脈内膜炎の病理形態学的研究。とくに慢性消化性胃潰瘍底にみる動脈病変の成り立ちについて。北関東医，16：86-106，1966
- 38) Mehrotra, R. M. L. : An experimental study of the changes which occur in ligated arteries and veins. *J. Path. Bact.*, 65 : 307-313, 1953
- 39) 鈴木慶二, 大根田玄寿, 大河原重雄：内膜細胞の内皮由来について。高血圧動脈病変の自然治癒過程における観察。脈管学，12：93-97，1972
- 40) Hassler, O. : The origin of the cells constituting arterial intima thickening. An experimental autoradiographic study with the use of ^3H -thymidine. *Lab. Invest.*, 22 : 286-293, 1970
- 41) Still, W. J. S., Ghani, A. R. and Dennison, S. M. : The organization of isolated mural thrombi in aortic grafts. An electron microscopic study. *Amer. J. Pathol.*, 51 : 1013-1029, 1967
- 42) Tsapogas, M. J., Stirling, G. A. and Girolami, P. L. : Study on the organization of experimental thrombi. *Angiology*, 17 : 825-832, 1966
- 43) Wexler, B. C. : Carotid artery occlusion in rats with and without arteriosclerosis. Histopathologic changes. *Angiology*, 19 : 554-572, 1968

- 44) Fritz, K. E., Jarmolych, J. and Daoud, A. S.: Association of DNA synthesis and apparent dedifferentiation of aortic smooth muscle cells in vitro. *Exp. molec. Path.*, 12: 354-362, 1970
- 45) Hassler, O.: Arterial cell renewal under hyperlipidemic conditions. *Virchows Arch. Abt. A*, 352: 26-33, 1971
- 46) Poole, J. C. F., Cromwell, S. B. and Benditt, E. P.: Behavior of smooth muscle cells and formation of extracellular structures in the reaction of arterial walls to injury. *Amer. J. Path.*, 62: 391-413, 1971
- 47) Tsunekawa, S.: Studies on the pathogenesis of pulsless disease. Especially on experimental angitis by elastase. *Nagoya J. med. Sci.*, 29: 59-84, 1966
- 48) Honour, A. J., Pickering, G. W. and Shepard, B. L.: The fate of mural thrombi produced by injury in the ear artery of the rabbit. *Brit. J. exp. Path.*, 54: 608-614, 1973
- 49) Suzuki, M., Fukuuchi, Y., Shimazu, K., Kim, H. S. and Meyer, J. S.: Cerebral atherosclerosis in the dog. II Cerebral circulation. *Arch. Path.*, 96: 14-17, 1973
- 50) Olsen, F.: Arteriolar permeability and destruction of elastic membrane in hypertension. A morphological difference between mesenteric arterioles permeable for plasma components and nonpermeable mesenteric arterioles in rats with acute angiotensin-hypertension or renal hypertension. *Acta path. microbiol. scand.*, 75: 527-536, 1969
- 51) Veress, B., Kóczé, A. and Jellinek, H.: Morphology of early large vessel lesions in experimental hypertension. *Brit. J. exp. Path.*, 50: 600-604, 1969
- 52) Cliff, W. J.: The aortic tunica media in aging rats. *Exp. molec. Path.*, 13: 172-189, 1970
- 53) Barbolini, G., Scilabra, G. A., Botticelli, A. and Botticelli, S.: On the origin of foam cells in cholesterol-induced atherosclerosis of the rabbit. *Virchows Arch. Abt. B Zellpath.*, 3: 24-32, 1969
- 54) Stirling, G. A. and Tsapogas, M. J.: In vitro culture of artificial thrombi. *Angiology*, 20: 44-51, 1969
- 55) Wolinsky, H., Goldfischer, S., Schiller, B. and Kasak, L. E.: Lysosomes in aortic smooth muscle cells. Effects of hypertension. *Amer. J. Path.*, 73: 727-734, 1973
- 56) Cookson, F. B.: The origin of foam cells in atherosclerosis. *Brit. J. exp. Path.*, 52: 62-69, 1971
- 57) Wissler, R. W.: The arterial medial cell, smooth muscle or multifunctional mesenchyme? *J. Atheroscler. Res.*, 8: 201-213, 1968
- 58) Benacerraf, B., McCluskey, R. T. and Patras, D.: Localization of colloidal substances in vascular endothelium. A mechanism of tissue damage. I. Factors causing the pathologic deposition of colloidal carbon. *Amer. J. Path.*, 35: 75-91, 1959
- 59) Hoff, H. H.: Human intracranial atherosclerosis. A histochemical and ultrastructural study of gross fatty streak lesions. *Amer. J. Path.*, 69: 421-438, 1972
- 60) 堀江昭夫, 森松 稔, 田中健蔵: 実験的家兎血拴の器質化ならびに再疎通に関する電顕的検討. *脈管学*, 10: 325-326, 1970
- 61) Lindner, J.: Injury and repair of arterial tissue. Histochemical alterations. *Angiology*, 25: 628-635, 1974
- 62) Still, W. J. S.: Hyperlipemia and the arterial intima of the hypertensive rat. *Arch. Path.*, 89: 392-404, 1970
- 63) Paul, J.: Establishment of permanent cell strains from human adult peripheral blood. *Nature*, 182: 808, 1958
- 64) Stump, M. M., Jordan, G. L. Jr., De Bakey, M. E. and Halpert, B.: Endothelium grown from circulating blood on isolated intravascular dacron hub. *Amer. J. Path.*, 43: 361-367, 1963
- 65) Maki, T., Suzuki, N., Takahashi, W., Okada, M. and Yabuki, K.: The mechanism of cal-

- cification in necrotic foci and its biological significance. *Tohoku J. exp. Med.*, 107 : 57-71, 1972
- 66) Urist, M. R. and Adams, J. M. : Localization mechanism of calcification in transplants of aorta. *Ann. Surg.*, 166 : 1-18, 1967
- 67) Yu, S. Y. : Calcification processes in atherosclerosis. *Advanc. exp. Med. Biol.*, 43 : 403-425, 1974
- 68) Vikhert, A. M. and Sokolova, R. I. : Aortic mediocalcinosis. *Cor et vasa*, 10 : 280-286, 1968
- 69) Salgado, E. D. : Medial aortic lesions in rats with metacorticoid hypertension. *Amer. J. Path.*, 58 : 305-327, 1970
- 70) Fernandez, D. and Crane, W. A. J. : New cell formation in rats with accelerated hypertension due to partial aortic constriction. *J. Path.*, 100 : 307-316, 1970

(50. 11. 28 受稿)