粥状硬化症の初期病変

——とくに脳動脈と頸動脈について——*

吉 田 洋 二** 城 下 尚** 新 開 紘 子**
高 山 泰 雄** 坂 田 則 行** 大根田 玄 寿**

はじめに

粥状硬化症の初期病変として、内膜水腫——ことに脂肪染色で不染の内膜水腫——、内膜リポイド症、あるいは血栓などがおもに議論されてきた。しかしこれらの3つの病変は、動脈病変としてある程度進行したものであり、それをひき起こす動脈壁の変化、たとえば内皮細胞、内弾性板、中膜平滑筋細胞あるいは細胞間基質の変化などがさらに詳細に検討されなければならない。

したがって粥状硬化症の初期病変として、動脈壁の変化をどのようにとり上げるかは、研究者によって異なるが、ここでは内膜水腫や内膜リポイド症が、粥状硬化の初期病変になりうるかどうか、また粥状硬化症の成り立ちにおける両者の位置づけはどのようなかを検討した。

研究方法

生後48日の乳児から80歳の老人にいたる40例の剖検例の、左右総頸動脈、内・外頸動脈起始部、中大脳動脈を研究材料として用いた。頸動脈は剖検時、縦に開き、磷酸塩緩衝液加10%中生フォルマリン水で固定後、ボタンⅣでマクロ染色をして、その内皮面を実体顕微鏡で観察した。

さらに総頸動脈終末部、内・外頸動脈起始部から動脈の長軸に平行な切片と、動脈を横断する組織片を採り、凍結切片による Oil red O 染色と、

ツェロイジン・パラフィン切片による HE 染色、Mallory の膠原線維染色 (Mallory 染色)、Weigert の弾性線維染色、Gomori の鍍銀法、アルシアン青染色、過ヨウ素酸シッフ法 (PAS 法) などを行った。

中大脳動脈については、分岐部を中心に動脈の長軸に平行な、または横断するツェロイジン・パラフィン連続切片を作製し、頸動脈と同様な染色を行った。

死後3時間以内の症例については、蛍光抗体法のおよび電顕的にも観察した。蛍光抗体法は、頸動脈や脳動脈の新鮮凍結組織片を薄切し、Fluorescein isothiocyanate で標識した抗ヒトフィブリノーゲンウサギ血清で染色し、行った。電顕標本は次のように作製した。すなわち脳を摘出後、0.2 M 蔗糖加 0.1M 磷酸緩衝液 (pH 7.4) で希釈した 2.5% グルタルアルデヒド水で、脳動脈を灌流固定し、おもに中大脳動脈壁から組織片を切り出し、同液で2時間固定後、さらに1%オスミウム酸で1.5時間固定した。アルコールで脱水後、Epon 812 に包埋して超薄切片を作製し、酢酸ウラン・鉛染色を施し、観察した。同時に、超薄切片に連続して、やや厚い切片を切り、トルイジン青で染色して光顕的に観察した。

また10%フォルマリン・カルシウム液で2時間固定した少数例の内頸動脈起始部や中大脳動脈については、アゾ色素法による酸フォスファターゼ染色や非特異性エステラーゼ染色を行った。

*1974年5月11日第4回動脈硬化研究会において発表

**群馬大学医学部第2病理学教室

研究成績

1. 粥状硬化症の初期病変としての内膜リポイド症——頸動脈における肉眼的観察

頸動脈における内膜への脂質沈着は、乳児期から表面が平坦な斑状ないし線状のリポイド斑として、総頸動脈の前壁から側壁にかけて、あるいは内頸動脈の起始部側壁に血管の長軸に平行に細長く、認められた。このリポイド斑は加齢や高血圧によってその程度を増し、ことに頸動脈洞の入口や出口においては粥状硬化症を形成してくる。すなわち5～6歳頃から頸動脈洞のほぼ全長にわたって、内皮面の平坦なリポイド沈着が認められ、10歳代になると表面の平坦なリポイド沈着巣のなかに、粟粒ないし米粒大の範囲にわたって、顆粒状に内皮面が隆起した脂質沈着巣が現われ、以後、それらが融合するように大きくなり、20歳代には、脂質沈着巣全体が軽度の高まりとなり、その表面は凹凸不平となっていた。ほぼ40歳以上になると内膜表面は隆起はしているがむしろなめらかで、さまざまな程度に灰白色調の色調の加わったいわゆる fibrous plaque や atheromatous plaque の出現頻度が増し、高血圧例にはしばしば石灰化や潰瘍が伴われていた。内膜肥厚は洞出口より入

口により著しく、入口を囲むように堤防状に走る高まりとして認められた。つまり内頸動脈の起始部においては、肉眼的に線状ないし斑状のリポイド斑は粥状硬化へ進展するように見えた。

2. 内膜リポイド斑から粥状硬化へ——内頸動脈起始部における組織学的観察

内膜への脂質沈着は、肥厚のない内膜には生じない。内頸動脈起始部における細胞・線維性内膜肥厚は、すでに生後48日の乳児に認められた¹⁾。すなわち内膜は平滑筋細胞と酸性ムコ多糖の豊富な基質に富み、筋細胞の周囲には好銀線維と細い弾性線維が認められ、それはさまざまな動脈における分岐部丘 (bifurcation pad, Verzweigungspolster) の組織像と極めて良く類似していた。この細胞・線維性内膜肥厚は、頸動脈洞の入口部にまず生じ、10歳代では洞の中央部から出口にかけても認められるようになる¹⁾。

20歳以前の症例において、線状ないし斑状のリポイド症を示す動脈壁を組織学的に検討すると、脂質はおもに泡沫細胞や平滑筋細胞内に認められ、細胞外には乏しく、細胞間基質や内弾性板にわずかに認められるにすぎなかった。平滑筋細胞と泡沫細胞との間には、組織学的に移行が認められ、

図1 内皮面が盛り上がったリポイド斑の組織像。泡沫細胞巣(F)内の弾性線維は消失している。エラスチカ染色、内頸動脈始部。

筋細胞内の脂肪滴は最初少量で細かく、漸次増量するとともに大型化し、定型的な泡沫細胞に変化するように見えた。定型的な泡沫細胞になるにしたがい、細胞周囲の弾性線維や細網線維は消失し(図 1)、泡沫細胞は互いに接して集団をなし、崩壊していた。筋細胞内に脂肪滴が出現すると、筋細胞の酸フォスファターゼ活性や非特異性エステラーゼ活性は増加し、定型的な泡沫細胞においては、極めて強い活性を示していた。内皮面が盛り上がったリポイド症においては、内皮下から内膜の中ないし深層にかけて多数の泡沫細胞が現われ、同時に多数のリンパ球、単球、好中球などが浸潤し、泡沫細胞間には血漿蛋白質を思わせる好酸性絮状物が浸潤し(図 2)、そこに蛍光抗体法的にフィブリノーゲンが証明された。すなわち表面が平坦なりポイド斑より、表面が隆起したリポイド斑に血液細胞や血漿の浸潤が著明であった。泡沫細胞巢の形成初期においては、細胞巢はおもに内皮下から内膜浅層に見られるが、やがて泡沫細胞巢をおおう内皮下組織に平滑筋細胞の増殖巢が現われ、その結果、泡沫細胞巢は内膜の中層から深層に位置するようになる。内皮下の増殖しつつあると考えられる筋細胞は、小さく、筋細胞の周囲の弾性線維は、細く貧弱であった。それに比較

し、内膜中層から深層の良く発達した細長い筋細胞の周囲の弾性線維は太く、よく発達していた。すなわち内皮下の小さな平滑筋細胞は、深層の細長い筋細胞に比較して若い細胞と考えられ、おそらく泡沫細胞巢の形成と同時に、またはひき続いて内膜に滲入した血漿蛋白質や脂質によって、内膜平滑筋細胞の増殖が生じたのであろう。

内膜深層に取り込まれた泡沫細胞は、こわれて、さまざまな大きさのアテロームを形成していたが、この泡沫細胞崩壊によるアテローム(細胞崩壊型アテローム²⁾)は、20歳以降の症例にはじめて認められた(本研究例における最年少例は23歳、女性)。この細胞崩壊型アテロームは膠原線維の崩壊による線維崩壊型アテローム²⁾に比較して一般に小さく、これ単独で大きなアテロームを形成していることはなかった。またしばしば細胞崩壊型アテロームは、内膜深層の線維化層内に限局し、ときにアテロームは消え、膠原線維化層内に1ないし数個の泡沫細胞または大きな脂肪滴のみが残存しているにすぎないことがあるので、細胞崩壊型のアテロームは線維崩壊型のアテロームに比べ、内膜の細胞・線維性組織によって器質化され、退縮しやすいと考えられる。

図 2 図 1 の HE 染色。内皮下には大小の単核細胞、泡沫細胞間には血漿(P)の浸潤が見られる。

3. 粥状硬化症の初期病変としての脂肪染色陰性の内膜水腫について

頸動脈洞のことに入口や出口の側壁に、脂質沈着の少ない、さまざまな大きさのみずみずしい内膜の高まりが、20歳以後の症例において、程度の差はあるが全例に認められた。この部を組織学的にみると、内膜はかなり厚く1ないし2層性の構造を示し、1層性の場合には内膜全体が、2層性の場合には内膜表層が水腫性となり、しばしばリンパ球の浸潤を伴い、小さな平滑筋細胞が散在し、筋細胞の周囲には細い弾性線維や好銀線維が認められた(図3)。間質には Mallory 染色で青染する細い膠原線維が粗に網状に見られ、それは水腫辺縁部になると太くなり、さらにその周囲の細胞・線維性に肥厚した内膜の太い膠原線維に移行して

いた。水腫性に肥厚した内膜には脂質は乏しく、ほとんど認められない場合もあり、あっても水腫性の基質に細かい脂肪滴がわずかに存在するか、内膜の深層の膠原線維や内弾性板に少量認められるにすぎなかった。また内膜の平滑筋細胞が泡沫細胞化していることもまれであった。

水腫性膨化が軽度のうちは、基質に酸性ムコ多糖が大量に認められたが、水腫が高度になると、ほとんど酸性ムコ多糖は証明されず、筋細胞周囲の細い線維がアルシアン青によって染め出されるにすぎなかった。

さらにこのような内膜に蛍光色素を標識した抗ヒトフィブリノーゲンウサギ血清を反応させると、膨化した細胞間質にはほとんど蛍光は認められず、内膜深層の弾性線維や膠原線維にわずかに認められたにすぎなかった。

この内膜の水腫性膨化はのちに線維化し、さらに粥状硬化症へと進展するように考えられ、その根拠は次項に述べた。

図3 内膜の水腫性膨化。内膜表層の平滑筋細胞は減少し、細胞間基質は膨化して、内膜は極めて疎に見える。鍍銀法。内頸動脈。

4. 膠原線維の脂肪性膨化と線維崩壊型アテロームの形成

30歳以上の症例になると、真珠様灰白色のかたい内膜肥厚が動脈洞入口部を中心に現われるが、これは内膜表層あるいはほぼ内膜全層の硝子様線維化巣であった(図4)。内膜には膠原線維が著しく増し、線維は太く硝子化している。内膜細胞は一般に乏しいが、内膜深層には平滑筋細胞が多数残っていることもあった。この硝子化した線維性内膜肥厚は、水腫性に膨化した内膜と同様の肥厚のしかたを示し、水腫性に膨化した内膜の細胞間基質にさまざまな程度に膠原線維が増加し、膠原線維化の傾向が認められたので、線維性内膜肥厚は水腫性内膜肥厚から移行したものと考えられる。次いで線維性に肥厚した内膜の遠位端や肥厚した内膜と内膜との間のくぼみから内膜に脂質を含む血漿が浸潤し、その部の膠原線維さらに内膜深層の膠原線維が連続性に脂肪性に膨化していることがあった(図4)。脂肪性に膨化した膠原線維は、脂肪染色で多数の微細な脂肪滴を有して太くなり(図5)、それをパラフィン切片において観察すると、膠原線維束は、各種染色において染

図 4 内膜の硝子様線維化。内膜肥厚の谷の部分に血漿が浸潤し（矢印），その部の膠原線維を疎開し，膨化，融解している。大矢印：血流の方向。Mallory 染色。内頸動脈。

色性が著しく低下して，かつ細線維状に疎化して太くなっていた。

膨化が強くなると，膠原線維束内あるいは線維束間に脂質の抜け穴と考えられる大小の空隙，コレステリン結晶，微細な石灰球，好酸性に強く染まった血漿性蛋白質などが見られ，線維の輪郭は不鮮明となり，ついに線維は崩壊してアテローム（粥腫）が形成されていた（図 5）。

内膜細胞の多い内膜には，細胞間基質に多量のアルシアン青染色陽性物質が認められたが，線維化した内膜や脂肪性に膨化した膠原線維には，アルシアン青で青染する物質は認められず，基質や膠原線維への脂質沈着と酸性ムコ多糖との間に光顯的に密接な関係はなかった。

30～40歳以上の症例になると，泡沫細胞巢の形成あるいは細胞崩壊型のアテロームと，膠原線維の脂肪性膨化ないし線維崩壊型のアテロームが，同一の動脈に相接して生じ，ことに頸動脈洞の入口や出口のような内膜肥厚の著しい部には，両者が同時に見られることが多かった。そのような場合，両者は同一の動脈壁に層状に出現し，多くの場合，線維崩壊型のアテロームを平滑筋細胞の増殖層がおおって，筋細胞の増殖層内に泡沫細胞巢が形成されていた。

図 5 膠原線維の脂肪性膨化と線維崩壊型アテローム。A：アテローム，SC：膨化した膠原線維。上：Oil red O 染色，下：Mallory 染色。内頸動脈。

5. 中大脳動脈における初期病変

頸動脈と同様に、平滑筋細胞の増殖を主体とした細胞・線維性内膜肥厚を基盤として、泡沫細胞の浸潤と内膜水腫、膠原線維の脂肪性膨化などが認められた。

中大脳動脈における細胞・線維性肥厚は、胎生中期から始まる分岐部丘の加齢による発育の結果であるが、高血圧例においては、その程度が著しく、正常血圧例のほぼ2倍の厚さに達していた⁹⁾。内膜におけるリポイド斑は大動脈や頸動脈と異なり、20歳以下の症例には認められず、高血圧例においてはじめて20歳代に泡沫細胞巣と細胞崩壊型のアテロームが認められた。40歳以上の高血圧例になると、肥厚した内膜の内皮下や内膜の中層、深層に泡沫細胞巣や細胞崩壊型アテロームが現わ

れ、しばしば膠原線維の疎開や断裂、泡沫細胞巢内に出血や血漿浸潤が見られた。細胞崩壊型のアテロームは脳内脈動においては頸動脈よりも出現頻度が増し、ことに脳内脈動においては線維崩壊型のアテロームの頻度は減じて、細胞崩壊型アテロームが粥状硬化の主体を占めるようになる。

膠原線維の脂肪性膨化は、40歳代以上の高血圧例に著明に認められたが、正常血圧例においても、40歳代より脂質が内膜に出現する。すなわち脂肪沈着の初期においては、脂質は微細な脂肪滴として内弾性板や内膜浅層のやや太い弾性線維にび漫性に沈着し、ことに内膜肥厚部の両端ことにその遠位端において著明であった。内膜表層の内膜細胞にも微細な脂肪滴が認められたが、酸性ムコ多糖陽性の基質には脂質はほとんど認められなかった。やや脂質沈着の程度が進むと、内膜に層状

図6 内膜肥厚辺縁部の電顕像。細胞の電子密度が増加した変性内皮細胞(E)が見られる。内膜の平滑筋細胞は疎に分布し、内皮下にはclear space(C)の出現、基底膜様物質(矢印)の疎開が見られる。中大脳動脈(×6,400)。

に発達した太い弾性線維、さらにこれらの弾性線維の内側に接した膠原線維などに微細な脂肪滴が沈着し、その程度は内膜肥厚の厚さやその膠原線維増加の程度と比例していた。

さらに進むと、内膜最深層の膠原線維は脂肪性に膨化し、さらに崩壊してアテロームを形成していた。

脂肪染色陰性の内膜の水腫性膨化は、脳動脈においては程度は軽く、頸脈動におけるほど間質は広がらず、せいぜい内膜浅層の平滑筋細胞間が軽度に関わり、そこに好酸性滴状の血漿蛋白質が認められる程度であった。

脂質の著明な滲入部位には、泡沫細胞や血漿浸潤、好中球や大小の単核細胞の浸潤、膠原線維の脂肪性膨化などが見られるが、脳動脈においてはそれは肥厚した内膜の辺縁部、ことにその遠位端、層状に肥厚した内膜の層間の接合部であっ

た。

6. 中大脳動脈における粥状硬化症の電顕的所見

内膜肥厚の辺縁部や層状に肥厚した細胞・線維性内膜肥厚の層間の接合部、すなわち血漿浸潤の強い部の内膜を電顕的に観察すると、内皮細胞は、一般に背が高く、しばしばその細胞間接合部は開大し、かなり高頻度に変性壊死に陥った内皮細胞や、内皮細胞の剥離などが認められた(図6)。変性壊死に陥った内皮細胞は、細胞質のみならず核の電子密度も上がり、細胞内小器官は不明瞭化して、細胞質全体が細顆粒状化していた。

内皮細胞の直下には、絮状ないし網状または層状の基底膜様物質がさまざまな幅をもって連なり、内膜の表層には、極めて繊細な網状ないし細線維状の血漿蛋白様の物質や基質が増量したり、水腫

図7 内膜肥厚中央部の電顕像。内皮直下から平滑筋細胞が整然と配列している。E：内皮細胞，M：平滑筋細胞。中大脳動脈（×6,500）。

液が貯溜していると考えられる clear space, 単球などが認められた。また細胞の壊死物質と思われる電子密度の高い顆粒状物質も、泡沫細胞も高頻度に認められた。

内膜の比較的深層は、平滑筋細胞の密度が高く、分化した筋細胞と modified smooth muscle cells が、小さな群を作って増殖しているように見えた。

これに対して、血漿浸潤の乏しいと考えられる内膜肥厚の中央部では、内皮下から内膜細胞の密度が高く、内皮細胞の直下にも分化した細長い平滑筋細胞が存在し(図 7)、内皮細胞と内膜平滑筋細胞との間に接合が見られ、間質の絮状物質や壊死物質も少なく、血液細胞や泡沫細胞も認められなかった。

光顕的に脂肪性に膨化した膠原線維を電顕的に観察すると、さまざまな大きさの脂肪滴、中空の

微細な粒状物や細胞の壊死物質, lysosome を含む絮状ないし基質状の物質と、電子密度の低い不定形の物質が混然と膠原線維束間、膠原線維間の基質に沈着し、細線維を疎開せしめていた(図 8)。

考 察

1. 粥状硬化の初期病変としての内膜リポイド斑

リポイド斑は、組織学的に内膜における泡沫細胞の集団で、一般に平滑筋細胞に富む内膜に認められ、ある場合にはアテロームを形成せずに消褪することもあるが、内頸動脈の起始部のように粥状硬化の好発部位においては、内膜に多数の泡沫細胞が現われ、その集団がくずれてアテロームを形成していた(細胞崩壊型アテローム)²⁾。細胞崩壊型のアテローム²⁾は平滑筋細胞の多い内膜に出現

図 8 膠原線維の脂肪性膨化部の電顕像。膠原線維(CF)間に大小の脂質空泡、細胞壊死物質、中等度の電子密度を有する不定形物質が散在している。中大脳動脈(×8,200)。

するので、線維崩壊型のそれより若年から現われ、また、泡沫細胞巢の大きさは膨化した膠原線維の広がり比べて、通常、小範囲であるので、線維崩壊型のアテロームに比べて小さい傾向にあった。しかし、1) 高血圧例の脳内脈動における粥状硬化の主体は、細胞崩壊型であり⁴⁾、2) 粥状硬化の急性増悪時には必ず泡沫細胞が出現し⁵⁾、3) また線維崩壊型アテロームが内膜の深層に好発するのに比較して、内膜の表層、内皮下にも細胞崩壊型アテロームは生じて、血栓を併発することも少なくないなどの理由から、細胞崩壊型アテロームは粥状硬化症の進展に大きな役割を演じていると考えられる。

高血圧例においては、同年齢の正常血圧者に比較して、よりしばしば内膜に泡沫細胞巢が形成されていたが、泡沫細胞巢が形成されやすい場所、すなわち内膜肥厚の辺縁部や層状に肥厚した内膜の層間の接合部の内皮細胞を電顕的に観察すると、高頻度に内皮細胞間接合部の開大、内皮細胞の壊死、剥離が認められ、内皮細胞の障害が存在することが明らかとなった。またこのような場所には、蛍光抗体法的にも血漿浸潤が存在することが証明され、組織学的には白血球の浸潤、ことに電顕的に血漿蛋白質様絮状物質が認められた。以上のことから内膜に泡沫細胞巢が形成される条件として、1) 内膜への血漿浸潤、2) 内膜細胞の存在が考えられる。しかし高齢の高血圧例においては、内皮細胞の直下やほとんどまったく内膜細胞が見られないような線維化した内膜にも、泡沫細胞巢が見られることがあるので、2) は絶対の条件ではなく、内膜細胞の多い内膜に泡沫細胞が形成されやすいということである。

元来、内膜には多量の膠原線維と弾性線維があるが、泡沫細胞巢内においてはこれらの線維は消失し、とくに泡沫細胞がくずれてアテロームを形成している場合には、膠原線維がアテロームの周囲において断ち切られたように断裂、消失していた。アテロームの形成過程における動脈壁組織の融解の機序は明らかでないが、1) 平滑筋細胞が多量の脂質を細胞質内に蓄積することによって、粗面小胞体が減少し、線維形成能が著しく退化すること、2) 内膜に滲入した血漿中に含まれるエ

ラストラーゼ⁶⁾ や白血球由来のコラゲナーゼ⁷⁾ の作用、3) 泡沫細胞内に増加した lysosome が泡沫細胞の崩壊によって細胞外に放出され、この lysosome 酵素が組織融解に関与していることなどが考えられる。

内膜への血漿浸潤の原因は、内皮細胞障害であるが、内皮細胞障害の起こりやすい場所は、内膜肥厚の辺縁部や層状に肥厚した層間の接着部で、いずれも性質の異なった組織と組織の接続部であった。その理由として、これらの部は壁に張力が加わった際、はがれなどの機械的傷害を受けやすいこと、また内膜肥厚は動脈の分岐部や彎曲部またはその付近にあり、しかも内膜肥厚の辺縁部においては、急激にその内径が変化するため、血流の乱れなどが起こりやすく、そのため内皮細胞が傷害されることなどが考えられる。

2. 粥状硬化の成り立ちにおける脂質の乏しい内膜水腫の演ずる役割

Meyer⁸⁾、Bredt⁹⁾ ら多くの研究者によって、内膜水腫は粥状硬化の初期病変としてあげられているが、内頸動脈の起始部においては、内膜水腫が直接粥状硬化へと変化するのでなく、水腫性に膨化した内膜が一旦線維化して、そこにさらに脂質に富む血漿が滲入し、膠原線維を脂肪性に膨化せしめて、アテロームを形成するのである。したがって、内膜の水腫性膨化がすべて粥状硬化へと進展するのではなく、水腫液が吸収されることもあるだろうし、線維化したまま病変が進行せずに休止していることもあるであろう。Müller¹⁰⁾ や Rotter¹¹⁾ は内膜の水腫性膨化は低酸素症が原因であると述べているが、20歳以上の全例に程度の差はあるが認められるので、やはり血行力学的原因による内皮傷害をその原因として重視したい。しかし、蛍光抗体法的に観察してフィブリノーゲンの滲入の程度は、泡沫細胞巢やアテロームの部に比し軽度であるので、内皮傷害の程度は軽度と考えられる。したがって脂質も多量には滲入しないのであろう。膨化の程度が軽度の際、内膜には酸性ムコ多糖が多量に認められるが、膨化の程度が増強すると認められなくなるので、細胞間基質の酸性ムコ多糖は、蛋白質や脂質の少ない水腫液を貯

溜して、低重合化したと考えられる。つまり、脂質の乏しい内膜水腫の成り立ちは、血漿成分の滲入よりも、内膜におけるたまりが重要である。

3. 膠原線維の脂肪性膨化とアテローム形成

線維化した内膜に脂質を含む血漿が浸潤すると、膠原細線維間の基質に滲入物質は沈着して、膠原線維を膨化せしめるが、電顕的に見ると、細線維間には脂肪滴、血漿蛋白様物質、細胞壊死物質や酸フォスファターゼ活性を示す lysosome の小片が散在していた¹²⁾。膨化した膠原線維はやがて光顕的に輪郭が不鮮明となり、コレステリン結晶などを析出して、アテローム化する。膠原細線維間に散在している酸フォスファターゼ陽性物質の周囲の膠原細線維は融解し、消失しているように見えるので、アテローム形成の際の膠原線維の融解には、前述のように lysosome 酵素の役割を考慮しておく必要がある。

結 論

1. 内膜リポイド症（泡沫細胞の集団）、脂質の乏しい内膜水腫とともに粥状硬化の初期病変になりうる。
2. 内膜水腫は内膜線維症、膠原線維の脂肪性膨化を経て、粥状硬化へと進展する。
3. 内膜リポイド症、内膜水腫、膠原線維の脂肪性膨化は、いずれも動脈内皮の透過性亢進を基盤として生ずる。
4. 動脈内皮の透過性亢進は、動脈壁に加わる張力、血流などの血行力学的因子により、内皮細胞間接合部の開大、内皮細胞の変性、壊死、内皮細胞の剝離などが起こり生ずる。
5. 内皮細胞の傷害が起こりやすい場所は、肥

厚した内膜の辺縁部、層状に肥厚した内膜の層間の接合部である。

6. アテロームの形成の際に見られる動脈壁の組織融解には、泡沫細胞由来の lysosome 酵素の作用をも考慮する必要がある。

文 献

- 1) 城下 尚：頸動脈における動脈硬化症と血栓症の成り立ち。脈管学，**10**：475—482 (1970)。
- 2) 大根田玄寿，吉田洋二，鈴木慶二：動脈硬化の発生—増殖と滲入—。動脈硬化，**1**：3—13 (1973)。
- 3) 吉田洋二：脳出血の病理，ことに脳内動脈および中大脳動脈における血管壊死と動脈硬化症の成り立ちについて。日病会誌，**51**：726—762 (1962)。
- 4) 村田 仁：脳軟化の病理，脳軟化例の脳動脈病変とその成り立ちについて。北関東医学，**16**：276 (1966)。
- 5) 吉田洋二，城下 尚，新開紘子，大根田玄寿：動脈硬化症ことに粥状硬化症の治療に関する病理学的考察。動脈硬化，**1**：115—123 (1973)。
- 6) Loeven, W.A. : Elastolytic enzymes in the vessel wall. J. Atheroscler. Res., **9** : 35—45 (1969)。
- 7) Lazarus, G.S., Brown, R.S., Daniels, J.R. and Fullmer, H.M. : Human granulocyte collagenase. Science, **159** : 1483—1485 (1968)。
- 8) Meyer, W.W. : Die Bedeutung der Eiweissablagerungen in der Histogenese arteriosklerotischer Intimaveränderungen der Aorta. Virchows Arch. Path. Anat., **316** : 268—316 (1949)。
- 9) Bredt, H. : Morphology. in Atherosclerosis. ed. by Schettler, F.G. and Boyd, G.S., Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1—48 (1969)。
- 10) Müller, E. : Die tödliche Koronarsklerose bei jüngeren Männern. Beitr. path. Anat., **110** : 103—157 (1949)。
- 11) Rotter, Wg. : Das morphologische Gewebssubstrat bei gestörter Durchblutung. in Angiologie, begründet von M. Ratschow, Tieme, Stuttgart, 164—182 (1959)。
- 12) 吉田洋二，高山泰雄，新開紘子，大根田玄寿：未発表。

Summary

Early Lesions of Atherosclerosis in the Human Carotid and Cerebral Arteries

Yoji YOSHIDA, Takashi JOSHITA, Hiroko SHINKAI,
Yasuo TAKAYAMA, Noriyuki SAKATA and Genju OONEDA

Second Department of Pathology, School of Medicine,
Gunma University, Maebashi, Japan

Fatty streak, fat-free edema and thrombus as early lesions in genesis of atherosclerosis have been discussed. In this paper early lesions of atherosclerosis in human carotid and cerebral arteries are investigated.

Both fatty streak (accumulation of foam cells in the intima) and fat-free edema in the intima can become early lesions.

Groups of foam cells which accumulate in the intima disintegrate and undergo to atheroma (cell disintegration type atheroma, OONEDA). Collagenous and elastic fibers between foam cells disappear.

Fat-free edema is followed by proliferation of intimal smooth muscle cells which produce collagenous and elastic fibers, and results in fibrosis in the intima. Collagenous fibers in the depths of the thickened intima can be seen to lighten in color and swell in varying degree. Electron microscopic examination reveals that many

small lipid droplets, fine electron-dense materials similar to blood plasma protein and cell debris deposit between collagenous fibrils, as a result of which the fibrils split apart. Subsequently swollen fibers break down and undergo to atheroma (fiber disintegration type atheroma, OONEDA).

Foam cells, fat-free edema and fatty swelling of collagenous fibers are often seen in the intima of which vascular permeability has been increased. Opening of intercellular junctions, degeneration, necrosis and desquamation of the endothelial cells are responsible for increase of endothelial permeability and can be frequently observed in areas where are marginal areas of the thickened intima and junctional areas between layers of the stratified thickened intima.

Key words: early lesions of atherosclerosis, foam cells, fat-free edema, fatty swelling of collagenous fibers