長期局所振動暴露による末梢動脈の 内膜肥厚発生への振動数の影響について

Long-Term Local Vibration Exposure: Influence of frequencies
on the occurrence of intimal thickening of peripheral arteries

金沢大学医学部公衆衛生学教室

井 奈 波 良 一

Ryoichi Inaba

Department of Public Health, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa

Experiments were performed to evaluate the influence of frequencies in long-term local vibration exposure on the occurrence of intimal thickening of the peripheral arteries. The hind legs of rats were exposed to local vibration (60 Hz, 5 G and 480 Hz, 5 G) four hours a day for 90 days. In three of five rats exposed to 60 Hz, disruption of the internal elastic lamina was observed in the small arteries at the exposed site. The disruption was followed by focal cell proliferation with regenerative formation of collagen and elastic fibers. The fibrocellular thickening of the intima was further augmented and a complete stenosis of the lumen of the small artery was observed. In all three of the rats exposed to 480 Hz, histological alterations of small arteries were also recognized at the exposed site. These alterations, however, were only disruptions of the internal elastic lamina followed by focal cell proliferation.

Key words: Local vibration, Frequency, Intimal thickening, Peripheral artery, Rat.

局所振動, 振動数, 内膜肥厚, 末梢動脈, ラット

緒 言

長期にわたる振動工具の使用によって発症する振動障害はレイノー現象を主徴とする末梢循環障害, 末梢神経障害および骨・関節等の運動器障害を主体としている¹⁾。これらの諸症状のうちで, 発作性の手指の蒼白現象(レイノー現象)は, イタリアの Loriga²⁾ が報告して以来, 振動障害の最も特徴的な症状であるとされている。しかし, 振動障害におけるレイノー現象発現機序の詳細は, いまだ明確になっていない現状にある。

近年, 振動障害者の手指の血管造影や生検による所見から, 末梢動脈に器質的变化が認められたとする報告がいくつかなされ³⁻⁵⁾, この方面からのレイノー現象発現機序の解明も期待される。この際, 振動暴露そのものが末梢動脈に何らかの器質的变化を生ぜしめるかどうかを明らかにするためには, 動物実験による観察が不可欠となる。著者らはこの点について, これまでラットの後足へ

種々の振動暴露を行い系統的な追究を行ってきた^{6,7)}。今回, 著者は, 90日間にわたって60 Hz および480 Hz の振動をラットの後足に局所的に暴露した際の末梢動脈の内膜変化について比較検討したので報告する。

材料および方法

1. 材料

実験動物として Wistar 系雄性ラット(体重230~250 g)を用いた。ラットの日内リズムを調節するために振動暴露開始前約1週間と実験期間中は人工照明により8~20時を明, 残りを暗に調節し, 室温を $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ に保った動物室で飼育した。ラットには振動暴露中以外はオリエンタル MF 固型飼料および水を自由に摂取させた。実験では各振動暴露条件につきそれぞれ対照群を設定した。60 Hz 暴露群5匹, 480 Hz 暴露群3匹, 対照群はいずれも5匹を用いた。

2. 方法

1) 振動暴露

振動暴露装置は、動電型振動試験機(EMIC 513-A, 新日本測器社製; 加振力7.5 kg, 使用振動周波数範囲5—5,000 Hz), 増幅器(TACHIKAWA, TA-100), オシレーター(TORIO, AG 202A), 振動計(EMIC 505-D, 新日本測器社製)より構成される。振動板を振動試験機に固定し、振動板に取り付けた加速度型ピックアップ(EMIC 541-A, 新日本測器社製)にて振動レベルを監視した。振動暴露は、ラット固定用の特殊ケージよりラットの後脚のみを外へ出し、振動板に両後脚の足底部を両面接着テープにて水平に接着し、後足部のみに振動が負荷されるように配慮した。暴露した振動は、60 Hzおよび480 Hzの正弦波垂直振動であり、振動加速度は、5 Gと一定にした。振動暴露期間は、90日間(1日4時間、週6日間)であり、合計で360時間の負荷を行った。対照群は、振動暴露群と同様ラット固定用の特殊ケージに入れ、振動暴露を除いて同じ状態とし、振動暴露実験中は、振動試験機のすぐそばに設置し、振動試験機駆動の際に発生する騒音のみに暴露した。

2. 光顕試料の作成

最終振動負荷終了18時間後、断頭にてラットを屠殺し、振動暴露群と対照群ラットの後脚をリリーの緩衝ホルマリン液で固定後、脱灰し、踵部より末梢側1 cmおよび1.5 cmの位置の横断切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン(以下HEと略記)染色およびエラスチカ・ワンギーソン染色を施した。

成 績

振動数60 Hz暴露群においては、5例のうち3例に細動脈から小動脈領域にかけて振動暴露局所の動脈内膜に明らかな異常が観察された。すなわち、そのうちの1例では、踵部より1 cm末梢の部位の観察において小動脈にFig. 1bに示すような壁在性の新鮮なフィブリン血栓を認め、また、Fig. 2に示すような動脈の内腔が内膜の細胞性および線維性肥厚によりほぼ完全に閉塞している像も認められた。この閉塞所見は、踵部より1.5 cm末梢の部位の観察により、Fig. 3のごとく、内膜の細胞増殖は全周性に広がっているものの、閉塞に至っていなかった。この結果は、閉塞が局所的な現象であることを示している。さらに、Fig. 4に示すような、内弾性板の断裂と、その部位の部分的細胞増殖と膠原線維、弾性線維の新生像がみられた。3例のうちの他の2例についても、Fig. 3および4と同様の所見が観察されたが、閉塞動脈はなかった。5例のうち2例では特記すべき異常は観察されず、

Fig. 1a Normal small artery of control rat hind leg. (Hematoxylin-eosin stain, $\times 330$).

Fig. 1b Small artery of rat hind leg after exposure to local vibration (60 Hz, 5 G) four hours a day for 90 days. A fresh fibrin thrombus is shown in the lumen of the small artery. (Hematoxylin-eosin stain, $\times 330$).

Fig. 2 Small artery of rat hind leg after exposure to local vibration (60 Hz, 5 G) four hours a day for 90 days. Severe intimal thickening and complete stenosis of the lumen are shown. (Elastica-Van Gieson stain, $\times 330$).

Fig. 3 Small artery of rat hind after exposure to local vibration (60 Hz, 5 G) four hours a day for 90 days. Mild fibrocellular thickening of intima is shown. (Elastica-Van Gieson stain, $\times 330$).

Fig. 4 Small artery of rat hind leg after exposure to local vibration (60 Hz, 5 G) four hours a day for 90 days. Disruption of internal elastic lamina and focal cell proliferation with formation of collagen and elastic fibers are shown. (Elastica-Van Gieson stain, $\times 330$).

対照群 (5例) では、足部の動脈内膜に特記すべき変化は認められなかった。

振動数480 Hz 暴露群においては、3例中全例に振動暴露局所の動脈内膜に明らかな異常を認めた。しかし、認められた所見は3例のいずれの場合も軽度で、内弾性板の断裂とその部位の部分的細胞増殖、膠原線維、弾性線維の新生像が観察されたにすぎなかった (Fig. 5)。対照群 (5例) では足部の動脈内膜に変化は認められなかった。

考 察

近年、振動障害に伴うレイノー現象の発現機序に、局

Fig. 5 Small artery of rat hind leg after exposure to local vibration (480 Hz, 5 G) four hours a day for 90 days. Disruption of the internal elastic lamina and focal cell proliferation with formation of collagen and elastic fibers are shown. (Elastica-Van Gieson stain, $\times 330$).

所血管のなんらかの器質的異常が関与している可能性を示唆する報告がいくつかなされている。すなわち、Asher³⁾は、振動障害者の手指の生検を行い、7名中4名に著明な動脈内膜の線維性肥厚を、3名に中膜の肥厚を認め、特に内膜肥厚を認めたうちの3名は、強度の症状を有していたとしている。那須⁴⁾、黒瀬⁵⁾は、振動障害者の手指血管造影を行い、狭窄、閉塞がみられた例では、手指の生検において動脈中膜の肥厚および内膜の著明な線維性増殖を認めたとしている。これに対し、武内⁶⁾は、30例の振動障害者の手指生検を行い、主たる動脈の変化は外膜結合組織の増殖や中膜肥厚 (中膜筋細胞肥大) で、内膜肥厚をみることは極めて少なかったとしている。このように、振動障害に伴うレイノー現象に局所血管の器質的異常が関与しているかどうか、およびその際の組織学的所見について必ずしも意見の一致をみていない現状である。著者らは、これまで、振動障害に伴うレイノー現象の発現機序を解明する研究の一環として、ラットの後足に局所振動を暴露することによって、局所血管に器質的变化が実際に生じることを明らかにし、報告してきた^{6,7)}。今回は、振動数による器質的变化の相違を明らかにする目的で、60 Hz および480 Hz の局所振動をラット後足に90日間にわたって暴露した際の局所血管の内膜変化について比較検討した。

その結果、振動数60 Hz の90日間暴露では、5例中3例に動脈の内膜に変化が生じた。そのうち1例は、内膜変化が増強し、内腔が完全閉塞に至っていた。しかし、この閉塞は局所的なものであり、広範囲にはわたっていな

かった。一方、振動数480 Hzの90日間暴露では、3例中全例に内膜変化が生じたが、その変化は軽度で、内弾性板の断裂とその部位の部分的細胞増殖、膠原線維、弾性線維の新生像のみであった。古野は、60 Hzおよび480 Hzの局所振動をラット後足に120時間の暴露を行い、暴露局所の動脈に、60 Hzでは、内膜変化が認められず、一方、480 Hzでは、5例のうち3例に軽度な内膜変化が認められたことを報告している⁹⁾。したがって、480 Hzの暴露は、60 Hzの暴露の場合より早期に、局所動脈の内膜変化をひきおこすものの、その変化は軽度にとどまり、進行しにくいものと想定される。一方、60 Hzの暴露によっては、局所の動脈には短期間には内膜変化は生じにくい、一旦変化するとこれが増強し内腔の閉塞にまで至る可能性があるとして推定することができる。

Rossら⁹⁾は、動脈硬化性血管変化の成立機序として、次のような仮説を提唱している。すなわち、まず、なんらかの機転で血管の内膜細胞が障害され、内皮細胞の剝離、脱落が起きるとその部位に血小板が付着、凝集し、血栓が形成される。その後、血小板から平滑筋細胞増殖因子などの種々の物質が分泌され、中膜層の平滑筋細胞が内弾性板窓から内腔内に遊走し、そこで新たに増殖し、最終的に動脈内腔の肥厚に至るというものである。著者らは、電顕による観察によって、振動暴露による内膜肥厚も平滑筋細胞の増殖によることを見出し、すでに報告している⁷⁾。したがって、本研究で観察された内膜変化は病理組織学上広義の動脈硬化性変化と考えられる。これに加え、振動数60 Hzの90日暴露群の1例において、振動暴露局所の小動脈に新鮮なフィブリン血栓が観察された (Fig. 1) ことは、振動暴露による動脈内腔肥厚の成立機序を考える際に興味深い所見といえよう。

結 論

ラットの後足に60 Hzおよび480 Hzの振動を加速度5 Gで90日間暴露し、振動数による暴露局所動脈の内腔変化の相違について検討し、以下の結果を得た。

- 1) 60 Hzの暴露では5例中3例に内膜変化が生じ、そのうち1例では内膜変化が増強し、動脈の内腔が完全閉塞に至った像が観察された。
- 2) 480 Hzの暴露では、3例中全例に内膜変化が観察

されたが、いずれの場合も変化は軽度で内弾性板の断裂とその部位の部分的細胞増殖、膠原線維、弾性線維の新生像にとどまっていた。

以上の結果より、60 Hzの暴露によっては、局所の動脈には短期間には内膜変化は生じにくい、一旦変化すると内腔の閉塞に至る可能性があるとして推定された。一方、480 Hzの暴露では、60 Hzの暴露の場合より早期に局所動脈の内膜変化をひきおこすものの、その変化は軽度にとどまり、進行しにくいと想定された。

謝 辞

稿を終えるに臨み、終始御指導、御校閲を頂いた恩師岡田晃教授に深謝の意を表します。また御指導、御協力頂いた有泉誠助教授に感謝の意を表します。

文 献

- 1) 岡田 晃：日本医師会医学講座・いわゆる「白ろう病」, p. 58-74, 金原出版, 東京 (1968).
- 2) Loriga, G.: Il lavoro con i moltiplicatori pneumatici, Boll. Ispett. Lavoro, **20**, 35 (1913).
- 3) Ashe, W.F. and Williams, N.: Occupational Raynaud's II, Arch. Environ. Health, **9**, 425-433 (1964).
- 4) 那須吉郎：振動刺激が人体に与える生理的影響, 日災害医誌, **25**, 406-415 (1977).
- 5) 武内忠男, 今西速雄：振動障害群手指生検30例の病理組織学的観察, 熊本医誌, **58**, 56-70 (1984).
- 6) 古野利夫：振動刺激による末梢動脈の内膜肥厚発生に関する研究, 十全医会誌, **95**, 313-325 (1986).
- 7) Okada, A., Inaba, R. and Furuno, T.: Occurrence of intimal thickening of the peripheral arteries in response to local vibration, Br. J. Ind. Med., **44**, in press (1987).
- 8) 黒瀬真之輔：いわゆる白ろう病のX線による手指血管造影像, 日災害医誌, **25**, 416-424 (1977).
- 9) Ross, R. and Glomset, J.A.: The pathogenesis of atherosclerosis, N. Engl. J. Med., **295**, 369-377 (1976).

(受付 1987年7月7日 受理 1987年9月18日)