古い事を振り返って

住吉昭信

宮崎大学

はじめに

九州大学の病理学田中健蔵教授の下で、1963 年研究を始めた。大方はご存知と思うが、田中先生は、その頃から教室をあげて“線維素溶解現象”が病理学にどのように関わるかに就いて研究をされていた。それは広い領域をカバーするもので、教室員はほとんど全てその研究に携わっていた。天の邪鬼の私は「線溶はせんよう」と言っていて、当時未だはっきりしていなかった。生体での凝固・血栓症の発生病理、そして動脈硬化の原因としての血栓の運命について、をやることにした。当時の世界の研究の動向を抜きに語る事はできないので、今では古くさい話になる事をお許しいただきたい。

動脈硬化の形成機序としては、今では Ross の「response-to-injury hypothesis」に始まり、慢性炎症、免疫機序が重要な役割を果たすことが、大方の賛同を得て研究されている。しかし肝腎のヒトで一番初めの内皮細胞機能障害の発生病序の詳細は明らかではないし、もうかなりの年月を経ているが、炎症と言っても臨床的には、動脈硬化巣の炎症を抑える有効な治療方法が見つかっていない訳でもなく、更なる研究が待たれる所以である。

研究を振り返っての古い話し

私が研究を初めた頃は、粥状動脈硬化発生に関する「血栓原説」が喧しく論じられていた。「血栓原説」は 19 世紀中葉の von Rokitansky に始まるが、これは約 1 世紀もの間顧みられなかった。1946 年 Duguid が詳細な組織学的検討で、血栓の器質化から動脈硬化巣への移行を認め、血栓原説が復活した。これを実験的に証明するには、実験的に作った血栓の運命

を追求する必要があった。血栓を作り観察する事は、幾つか難されていたが、それはカエルのミズカキや腸間膜を用いて、その小さな血管を、しかも強く圧し、血管壁を傷害することで、そこに発生する血流を遮断するものを観察することであった。通常粥状動脈硬化の発生する比較的に大きな血管で、しかも恒温動物でのそのような観察は文献に見つけることは出来なかった。新たな工夫が必要であった。

心・血管の内面は一層の内皮細胞で覆われており、その内皮細胞層には大別して 3 つの機能があると言われている。その第 1 は、半透過膜として生体に必要なものを必要なだけ通す「選択的透過性」、第 2 は、必要な循環血液量を保つ為の「非血栓性表面を提供する」、第 3 は、心血管腔を開いたまま維持する為に、正常では「一層(重層化しない)にしか増殖しない性質」を持っていて、それらを全うする為に内皮細胞自身色々の機能を有する、極めて代謝活性の高い細胞である。言ってみれば血液はこの内皮細胞の袋の中を移動していることになる。通常生体の動脈では、内皮細胞層を傷つけないように注意して、間隔を空けて結紮して血流を遮断しても、中の血液は可成りの時間が経っても凝固しない。だから基本的には、内皮細胞層を傷つけない限り、心血管内では血液凝固は起こらないことになる。Virchow が唱えた血栓に関する 3 つの要因、1) 血管壁の変化、2) 血流の変化、3) 血液成分の変化は、今でも基本的には巾を利かせているが、静脈では血流の変化、うっ滞、静止、が重視されているが、動脈では内皮細胞が剥離し、内皮下組織の血液への露呈が必要である。色々試みたが、私はウサギの大動脈に、大腿動脈からポリエチレンチューブを挿入し、内皮を機械的に剥離する方法を用いた。内皮の剥離部では、露出した内皮下組織に血小板の粘着・凝集、放出反応を初

期変化とする壁在血小板血栓が形成され、時間の経過と共に、と言うよりほとんど間を置かず、フィブリンが形成され、24~48 間後には血栓下、中膜内層の平滑筋細胞が立ち上がり、増殖し、内弾性板を越えて内膜・血栓内に進入、増殖して、血栓は器質化されていく。更に新たな傷害が加わらなければ、周囲内皮細胞の増殖、伸長により内皮細胞剝離部・血栓は被覆される。そして壁在血栓は、ほぼ7~10 日で限局性細胞線維性内膜肥厚巣となる。この像は、ヒトの、広いものではび漫性、狭いもので限局性線維性内膜肥厚巣と類似した病変となる。この研究をカナダのマックギル大学 More 教授の所で完成したのが、1973 のことである (SUMIYOSHI A, MORE RH, WEIBENBERG BI. Aortic fibrofatty type atherosclerosis from thrombus in normolipidemic rabbits. *Atherosclerosis* 1973;18:43-57)。

ヒトの動脈硬化巣の検討でも、確かに血栓の器質化が動脈硬化巣に移行し、脂肪の蓄積も起こることを認めているが、詳細は割愛したい。

思わぬことをみつける

1980 年頃、von Willebrand 病の患者で動脈硬化が軽いとか、von Willebrand ブタで動脈硬化が見られないことが話題になっていた。これも 1982 年の古い話で、ほとんどは忘却の彼方にあるが、そう言う経緯もあってと思うが、帝京大学副学長であった故安倍 英先生の「これをやれるのはアンタしかおらん」とのご命令で、1982 年第 24 回臨床血液学会で、「止血障害症の血管壁」という題で話しをすることになり、全国の止血障害症剖検例の調査したことがある。剖検例はそんなに多いものではなく、数も、年齢も、重症度も、ばらつき、残念ながら、一定の傾

向は出なかったが、可成りの年であるにも拘らず、血小板無力症の剖検例で、動脈硬化がほとんど見られなかった症例があったことを記憶している。

その調査で、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の剖検例を検討する機会に恵まれた。TTP の臨床に就いては、皆さんご存知のことと思うので述べないが、その発生機序には色々のことが言われていた。

剖検例に見られる病変は、肺を除く心、脳、腎、その他臓器の小血管で、それは多発性の内皮下硝子様沈着物と閉塞性血栓で、周りに小梗塞を伴っていた。この病変の免疫組織化学的な検討で、硝子様沈着物も含めて、フィブリノーゲン/フィブリン、血小板、vWF 抗原が陽性であったが、フィブリノーゲン/フィブリン抗原の反応は弱く、それに引き換え vWF 抗原の陽性反応は極めて強く、これは DIC の血栓と異なっていた。電顕的には、これらは主に変成した血小板よりなっていた。われわれは TTP の初期の変化は多発性の血小板凝集が起こり、それが小血管に塞栓するものと考え報告した (ASADA Y, SUMIYOSHI A. et al.: Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. *Thromb. Res.* 1985;38:469-479)。肺に見られないのは、肺には線維素溶解活性が高いからと考察した。それが支持され Moake 編集の本にも採用された (KAPLAN BS, TROMPETER RS, MOAKE JL. Eds.: *Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*. ASADA Y, SUMIYOSHI A. Pathological features of thrombotic thrombocytopenic purpura. 1992; 491-498)。

TTP の病因として、vWF 因子や vWF マルチマー、それに ADAMTS13 の活性の話が出てくるのは、ずっと後のことである。