豚の大動脈内膜肥厚の形態学

柵木利昭* 佐橋勝己*

(平成元年12月4日受付・平成2年3月30日受理)

Morphology of Intimal Thickening in the Aorta of Pigs
TOSHIAKI MASEGI* and KATSUMI SAHASHI (* Faculty of Agriculture,
Gifu University, Gifu 501-11)

SUMMARY

Arteriosclerosis was noted in 18, 3- to 6-month-old, fattening pigs and 13, 3- to 8-year-old, breeding pigs. In all cases, autopsy indicated rough intimal surface of the abdominal aorta and its bifurcation.

The arteriosclerotic lesions were histologically characterized by cellular and fibrous thickening of the aortic intima which was comprised mainly of proliferated smooth muscle cells and fibrous elements. Intimal thickening increased with age of the animals but no athero-sclerotic lesions could be found in any of the pigs. Hyaline deposition was found in the intimal thickening of young fattening pigs and aging breeding pigs. Histochemical analysis of the hyaline substance indicated a protein containing neutral mucopolysaccharide to be present, indicating a possible metabolic disorder of glycoprotein in intimal smooth muscle cells. The vascular lesions in the animals appeared due to high-protein and high-energy food provided to the pigs in excessive amount.

—**Key Words** : pig, aorta, arteriosclerosis, intimal thickening, hyaline substance.

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 43, 503~506 (1990)

要 約

肥育豚18例および繁殖豚13例の大動脈硬化症を病理組織学的に検索した。剖検により全症例の腹部大動脈および大動脈からの動脈分岐部の内膜に粗糙面が認められた。これら病巣の病理組織学的特徴は、平滑筋細胞および線維成分の増殖を主体とする細胞性線維性内膜肥厚であった。内膜肥厚の程度は年齢が高いほど重度であったが、いずれの症例にもアテローム性硬化は認められなかった。また、若齢肥育豚にも繁殖豚と同様に、内膜肥厚部に一致して硝子様物質が沈着した。この硝子様物質は組織化学的には中性粘液多糖類を含む蛋白の存在を示し、内膜平滑筋細胞の糖蛋白代謝障害を示唆した。これらの血管硬化性病変は、肥育豚の発育を促進するために高蛋白、高エネルギーの飼料を過給したと密接な関係にあるものと考えられた。

近年、わが国の養豚業界では若齢肥育が大規模に行われ、これら若齢肥育豚の病理解剖の際、大動脈や腸骨動脈等の動脈硬化が頻繁に観察されるようになってきた。文献上では、人のアテローム性動脈硬化症に対する疾患モデルの観点から豚の実験的大動脈硬化症の病理発生に関するものが多数を占め^{4,5)}、若齢肥育豚の自然発生大動脈硬化症の報告は極めて少ない^{2,7,8)}。

著者らは、若齢肥育豚および繁殖豚の自然発生大動脈硬化症について病理学的検索を試みた結果、若干の知見を得たので報告する。

材料および方法

検索材料は、本教室で剖検された3~6カ月齢の肥育豚8例(雄4例、雌4例)と岐阜県下の食肉検査所の協力を得て採材された約6カ月齢の肥育豚10例(雌)、約3~8歳の繁殖豚13例(雌)の計31例の大動脈である。

法のごとく10%ホルマリンで固定し、各症例の大動脈からその全長にわたり約5~7mm間隔で、各々65~80個の横断標本を切り出した。パラフィン包埋の後、4μmの切片とし、ヘマトキシリン・エオジン染色(HE染色)を施し、また一部の標本にPAS反応、Azan染色、エラスチカ・ワンギーソン染色、Gomoriのアルデヒド・フクシン染色、燐タングステン酸ヘマトキシリン染色(PTAH染色)、アルシエン青染色(AB染色)(pH1.0およびpH2.5)、トルイジン青染色(TB

* 岐阜大学農学部(岐阜市柳戸1-1)

Key Words : 豚, 大動脈, 動脈硬化, 内膜肥厚, 硝子様物質.

写真1 腹部大動脈の内皮細胞の変性剥離とその直下における線維素の沈着 (PTAH 染色 × 340)

写真3 腹部大動脈の中膜平滑筋細胞の内膜への遊走 (PTAH 染色 × 340)

写真2 腹部大動脈の内膜直下の平滑筋細胞の立ち上がり現象 (HE 染色 × 340)

写真4 腹部大動脈の細胞性内膜肥厚 (PTAH 染色 × 60)

染色)を施し精検した。

成 績

臨床所見

検索例の中で臨床所見が分かっていたのは本教室で剖検した8例であった。これらは、岐阜県内の一貫経営養豚場で群飼されていたもので、市販飼料が与えられていたが、発育を促進するために可消化養分総量が繁殖豚のそれよりはるかに高くなっていた。さらに、実際には飼料は不断給飼方式で与えていたために日本飼養基準で示されている量より多くの飼料を摂取していた。このような飼育状況下の豚が、呼吸困難、乾性の咳等によって流行性肺炎、あるいは鼻曲がりのため萎縮性鼻炎と診断され廃用となった。また、食肉検査所から得られた豚には生体検査では著明な変化は認められなかった。

剖検所見

全検索例の大動脈に共通する特徴的な肉眼的所見は内膜の粗糙化であった。この内膜の粗糙化は腹腔動脈分岐部以降の腹部大動脈からの分岐動脈の基部周辺、特に腸

骨動脈分岐部周辺において最も強かった。また大動脈弓の動脈管合流部には粗糙な軽度の陥凹巣が認められたが、その他の領域の内膜表面は滑沢性に富んでいた。なお、その他の臓器では、剖検例では気管支肺炎および萎縮性鼻炎を示した症例もあったが、食肉検査所例には著変が認められなかった。

病理組織学的所見

大動脈における内膜肥厚の病理発生：全検索例をつうじて観察された大動脈の病理組織学的所見は、平滑筋細胞の増殖と線維成分の増生を主体とする丘状の細胞性線維性内膜肥厚であった。この細胞性線維性内膜肥厚の形成過程はその発端病巣と思われるものから以下の5段階の病期に分類された。

第Ⅰ期 (内膜の水腫性膨化)；障害を受けた内皮細胞は変性剥離し、その直下は水腫性となり、そこにはPTAH染色に青染する線維素の沈着(写真1)やエオジンに濃染する血漿成分の滲出する症例も見られた。

第Ⅱ期 (中膜平滑筋細胞の変態)；このような部位の中膜最内層には核がクロマチンに富み、細胞質はエオジンに濃染し、不整形で合成型へと形態変化を示す小型の

写真5 腹部大動脈の内膜における硝子様物質の沈着 (PTAH染色 ×170)

写真6 腹部大動脈の多層性内膜肥厚 (PTAH染色 ×60)

表1 肥育豚および繁殖豚の病期の分布

病期	I	II	III	IV	V	症例数
肥育豚 3~4カ月齢	0	3	1	1	0	5
肥育豚 5~6カ月齢	0	1	7	1	4	13
繁殖豚 3~8歳	0	0	2	8	3	13

平滑筋細胞が存在し、内弾性板に向かい、いわゆる立ち上がり現象を示した (写真2)。

第III期 (内膜の細胞性肥厚)；このように合成型へと形態変化した平滑筋細胞が、内弾性板の窓や内弾性板の断裂隙をつうじて内膜へ移動するため (写真3)、内幕は丘状に肥厚した (写真4)。こうして形成された内膜肥厚の主体を成す平滑筋細胞は、その初期にはほとんどが動脈軸に平行して走行しており、それらは互いに密に接していた。

第IV期 (内膜の細胞性線維性肥厚)；こうした肥厚内膜の平滑筋細胞は次第に疎に配列し輪走するようになり、その間に間質が増加していた。このような像を呈する標本にエラスチカ・ワンギーソン染色を施すと、肥厚した内膜の平滑筋細胞の周囲に黒紫色に染まる繊細な弾性線維が増生し、さらに細弱な弾性板が幾層にも形成されるようになるのに対し、膠原線維はそれほど多く形成されることはなかった。厚く形成された内膜肥厚領域の内皮細胞は一般によく修復されていたが、時には内皮細胞が変性剥離し、内皮細胞下にPTAH染色で青染する線維素が沈着している像も観察され、内膜への障害が断続的に起こっていることがうかがわれる。その結果、ついには動脈の内腔全周にわたって内膜肥厚を示すようになった。こうした内膜肥厚の過程において2例ではあるがいわゆる泡沫細胞が出現したが、アテローム硬化性病変を示すにはいたらなかった。

第V期 (肥厚内膜への硝子様物質の沈着)；さらに、肥育豚18例中4例、繁殖豚13例中3例において肥厚内膜に一致してエオジンに均質に染まる硝子様物質の沈着

を示す像を観察した (写真5)。この硝子様物質は、PAS反応弱陽性、Azan染色で赤染、エラスチカ・ワンギーソン染色で黄染、Gomoriのアルデヒド・フクシン染色で赤染し糖蛋白の存在を示唆し、PTAH染色で青染し線維素の沈着をうかがわせ、またAB染色、TB染色では酸性ムコ多糖類陰性であった。以上の特殊染色の結果は沈着している硝子様物質は線維素を伴う中性粘液多糖類を含む蛋白質であることを示した。

内膜肥厚の発現部位：肥育豚および繁殖豚をとおして内膜肥厚の好発部位は腹部大動脈の後端や内腸骨動脈、外腸骨動脈、腹腔動脈、前腸間膜動脈、後腸間膜動脈、腎動脈等の腹部大動脈からの主要分岐動脈の分岐口周辺、さらに大動脈弓の動脈管合流部であり、いずれも細胞性線維性肥厚が観察された。その他、腕頭動脈、左鎖骨下動脈および背肋間動脈の分岐口周辺や大動脈起始部においては内膜は軽度び慢性線維性に肥厚した。

肥育豚と繁殖豚における大動脈内膜肥厚の差違：肥育豚では第I期から第V期までの全ての病期が観察されたが、主にみられるのは第III期までの像であり、内膜の丘状細胞性線維性肥厚 (第IV期) にいたる症例は少なかった。これに対し、繁殖豚では同様に第I期から第V期までみられたが、内膜の細胞性線維性肥厚 (第IV期) が主流であった (表1)。しかし、肥育豚で観察された像とは異なり線維成分の増生が顕著で、肥厚内膜は動脈内腔の全周にわたるようになった。このような内膜肥厚は断続的に進行し、ついには細胞性線維性成分を主体とする層や線維成分を主体とする層が重なり合い、2層から数層で構成されるようになり、加齢とともに厚くなっていった (写真6)。

考 察

豚の大動脈硬化症については古くから多数の報告^{2,4,5,7,8)}があるが、近年ではその大部分が実験的アテローム硬化^{4,5)}に関する報告で実験的動脈硬化の基礎とな

る豚の自然発生動脈硬化症に関する形態や成立過程の特殊性についてはほとんど研究されていないのが現状である。今回著者が、検索した若齢肥育豚および繁殖豚をとおり、剖検上内膜肥厚の好発部位は腹部大動脈の後部や主要分岐動脈の分岐口周辺であり、これらは過去の報告⁷⁾とほぼ一致していた。その病理組織学的な特徴は、平滑筋細胞の増殖や線維成分の増生を主体とする丘状の細胞性線維性肥厚であった。この大動脈内膜の細胞性線維性肥厚の初期像としては、内皮細胞の変性剥離および内膜の水腫性膨化を挙げたい。このような変化は、家兎の実験的動脈硬化症の初期像として現れる基質の変化に由来する内膜ないし内膜下における水腫状膨化¹⁾に極めてよく一致する。このような内膜の水腫性膨化に続き、内皮細胞が変性剥離した部位の直下では、中膜最内層に不整形で合成型へと形態変化を示す小型の平滑筋細胞が存在し、これらは内弾性板に向かい、いわゆる立ち上がり現象^{3,6)}を示す。この合成型平滑筋細胞は、内弾性板の窓および断裂隙を通過して内膜へ移動する。内膜はさらなる平滑筋細胞の中膜からの遊走や増殖により、Intimal Cell Masses (以下「ICM」と略す。)^{4,5,9)} やび慢性内膜肥厚病変⁸⁾に一致する細胞性肥厚を示すに至る。さらに、この肥厚部に平滑筋細胞が産生すると思われる繊細な弾性線維が主として増生し、いわゆる細胞性線維性肥厚の像を呈するようになる。しかし、膠原線維の増生は余り強くない。このような ICM を舞台として高脂肪飼料による豚の実験的^{4,5)}あるいは自然発生⁸⁾のアテローム性硬化が生ずることが知られている。検索例でも内膜肥厚の過程で2例ではあるがいわゆる泡沫細胞の出現像を観察したが、アテローム性硬化の特徴像を示すには至らなかった。このことは現在の肥育豚の飼料中の脂肪分が3%以下と低くなっていることと関係があるように思われる。

さらに、今回の検索例の中で最も興味のある所見として、主に内膜の細胞性線維性肥厚部に一致してエオジンに均質に染まる硝子様物質の沈着を強調したい。この硝子様物質の組織化学的性状は、線維素の沈着を伴う中性

粘液多糖類を含む蛋白質の存在を示し、内膜平滑筋細胞の糖蛋白代謝障害を示唆する。加齢的あるいは生理的に出現すると考えられている ICM^{4,5,9)} とその形態のよく一致する内膜肥厚部における硝子様物質の沈着は、過去には触れられていない²⁾が、今回検索した31例中7例、特に若齢肥育豚では18例中4例に観察されたことは、大変興味深いことである。すなわち、現在の若齢肥育豚の大動脈では生後3カ月ですでに大動脈内膜の細胞性肥厚が出現しており、さらに、3～8歳の繁殖豚と同様に、内膜肥厚部に一致して、糖蛋白代謝障害による退行性変化(動脈異栄養症)¹⁾を示唆する硝子様物質の沈着が高率に観察されるのである。これらの動脈硬化性変化と、肥育豚の急速な成長を目的として生理的な必要量をはるかに越える蛋白とカロリーに富む飼料が与えられることとの間には、密接な関係があるように思われた。

以上のようにここで取り扱った症例には大動脈のアテローム性硬化は認められなかったが、より性急な發育を求める現在の日本の豚の飼養形態からすれば、今後アテローム性硬化の発生も十分考えられるものと思われた。

引用 文 献

- 1) 新井恒人：日病会誌，51，290～331 (1962)。
- 2) GOTTlieb, H. and LALICH, J. J.: *Am. J. Pathol.*, 30, 851～855 (1954)。
- 3) HARTMAN, J. D.: *Am. J. Pathol.*, 89, 13～34 (1977)。
- 4) KIM, D. N., SCHMEE, J., LEE, K. T. and THOMAS, W. A.: *Atherosclerosis*, 55, 151～159 (1985)。
- 5) LEE, K. T.: 動脈硬化，11, 729～735 (1983)。
- 6) ROSS, R.: *New Engl. J. Med.*, 314, 488～500 (1986)。
- 7) SKOLD, B. H., GETTY, R., RAMSEY, F. K.: *Am. J. Vet. Res.*, 27, 257～273 (1966)。
- 8) STOUT, L. C.: *Exp. Mol. Pathol.*, 37, 427～432 (1982)。
- 9) YOSHIDA, Y., SUZUKI, K., SHINKAI, H., and OONEDA, G.: *Jpn. Circul. J.*, 44, 13～32 (1980)。