

学位論文題名

ヒト頭蓋内動脈中膜平滑筋の構造 —正常と異常—

走査電子顕微鏡による観察

学位論文内容の要旨

[序論]

頭蓋内動脈の中膜平滑筋は収縮弛緩する事で脳血流を一定に保ち、またクモ膜下出血後には激しく収縮し、脳血管攣縮を引き起こすことが知られている。さらに、中膜平滑筋が動脈瘤の発生に深く関与している事も示唆されてきた。生理学および病理学的な様々な状態を理解するためには、頭蓋内動脈の中膜平滑筋の構造や配列に関する詳細な知識が必要である。血管の中膜は内膜・外膜の間に存在し、しかも中膜平滑筋細胞そのものも基底膜や結合組織線維成分に包まれているために、中膜平滑筋構造を直接観察することは長い間困難とされてきた。近年、基底膜や結合組織線維成分を選択的に消化除去する方法が考案され、血管壁の中膜平滑筋細胞を三次元的に観察する事が可能となった。本研究では、選択的結合組織消化法の一つ水酸化カリウム・コラゲネース法を用いてヒト頭蓋底部主幹動脈の膠原線維成分を消化除去し、中膜平滑筋細胞を走査電子顕微鏡で三次元的に観察した。これにより、その立体構造と立体配列を明らかにし、特に動脈瘤の成因についての考察を行った。

[対象と方法]

脳血管は、明らかな脳疾患の既往を有しない4剖検例と、クモ膜下出血にて死亡した1剖検例から得た。死後12時間以内に摘出した脳をリン酸緩衝10%ホルマリン(pH7.4)で灌流固定した後、脳動脈を摘出した。摘出した脳血管は、リン酸緩衝2%グルタルアルデヒド液(pH7.4)で1日以上室温で浸漬固定した。頭蓋内内頸動脈・中大脳動脈・前大脳動脈・頭蓋内椎骨動脈・脳底動脈の直線部と分岐部・合流部を適当なサイズに切断した後、リン酸緩衝液(pH7.4)で洗浄し、30%水酸化カリウム水溶液(60-65℃)に約10分間浸漬した。その後、血管標本をリン酸緩衝液(pH7.4)で洗浄し、37℃の0.1%コラゲネース溶液に3~5時間浸漬した。この標本をリン酸緩衝液(pH7.4)で1時間以上洗浄した後に、2%タンニン酸溶液に3~6時間浸漬し、蒸留水で数回水洗してから更に、1%四酸化オスミウムで3時間処理することにより導電染色を行った。その後、標本をエタノール系列で脱水し、酢酸イソアミルに置換してから二酸化炭素により臨界点乾燥を行なった。乾燥した標本は試料台に固定後、必要に応じて実体顕微鏡下で針とピンセットを用いて外膜の結合組織を除去し、イオンコーターにて白金-パラジウムをコーティングした後に走査型電子顕微鏡で観察した。

[結果]

I. 直線部

椎骨・脳底動脈、内頸動脈では、数個から数十個の平滑筋細胞が集まり、束を形成していた。この平滑筋束は血管の長軸に対して、主に輪状に配列していたが、斜走・輪走

するものも多く認められた。前大脳動脈と中大脳動脈の水平部では、平滑筋束の単位が小さくなり、末梢に行くにしたがって不明瞭となった。1mm程度の末梢枝では、輪走する平滑筋細胞と斜走する平滑筋細胞が交互に認められ、平滑筋細胞の楔型の集団が組み合わさったような配列をしていた。直線部の平滑筋細胞は紐状をしており、表面は平滑で、細胞の端は様々な形態をしていた。動脈直線部の中膜平滑筋細胞を除去すると、表面平滑で直径10 μ m以内の円形の穴を多数有する内弾性板が認められた。

II. 分岐部・合流部

2本の分岐に挟まれた分岐角の部分の平滑筋は密に配列し、そこから分岐部の前壁・後壁に向かって放射状に配列していた。また、前壁・後壁では、様々な幅の平滑筋束が本幹と分岐を繋ぎ止めるように配列していた。分岐部・合流部の平滑筋細胞は紐状のもの他に、様々な分岐した複雑な形態をしたものも含まれていた。分岐角部の内弾性板は線維状であり、前後方向に引き伸ばされた長径15 μ m以下の楕円形の穴を有していた。

4例中2例に分岐部に中膜欠損を認めた。中膜欠損部に向かって平滑筋細胞層が徐々に薄くなり、中央部では完全に平滑筋細胞を失い、内弾性板が露出していた。中膜欠損部の周囲にはテープ状で周囲に複雑な突起を有する平滑筋細胞を認めた。内弾性板には15 μ m以下の楕円形の穴が存在した。

III. 脳動脈瘤

脳動脈瘤の平滑筋細胞は動脈瘤により内側から押し広げられたように配列していた。また、動脈瘤壁の平滑筋細胞はテープ状で、中膜の欠損部に向かって配列していた。内弾性板は動脈瘤頸部で急激に断裂していた。また、内弾性板の穴は動脈瘤頸部を取り囲むように配列し、長径が20 μ mを超えるものが多かった。クモ膜下出血症例では、親血管の中膜平滑筋細胞表面に極めて深い皺が刻まれていた。

[考察]

ヒト頭蓋底部主幹動脈の中膜平滑筋細胞の立体構造を明らかにしたのは本研究が初めてである。

ヒト頭蓋底部主幹動脈直線部では、従来の動物での報告と同様に輪走筋が主体であるが、斜走筋や縦走筋が多く存在していることが大きな特徴であった。ヒトでは血管径が大きく、血管に加わる壁剪断力や脈圧などによる様々な方向のストレスが小動物に比較して大きく、これらのストレスに抗する構造、すなわち斜走筋や縦走筋が発達しているものと思われる。末梢枝では平滑筋が楔型の細胞配列を示す点が特徴的であった。頭蓋内血管壁は中膜と外膜が薄い事が解剖学的な特徴とされている。楔構造の組み合わさった細胞配列は歪み捻れに対しての補強に役立っていると推測される。

流体力学的研究は、分岐部の分岐角部に最も大きなストレスが加わり、その周囲では流線が乱れることを示している。分岐角部の密に配列した平滑筋はこのストレスに抗するのに有効であろう。また、分岐部の前壁、後壁の平滑筋の複雑な配列は、多方向性に加わるストレスから血管壁を防御するのに役立ち、平滑筋細胞が小束を作ることで、より効果的に補強をするものと考えられる。動脈瘤の発生母地と推測されている血管分岐部の中膜欠損部およびその周囲の立体構造を明らかにしたのも本研究が初めてである。

動脈瘤発生の原因として様々な仮説が提唱されている。即ち、胎生期脳血管網が成人脳血管に移行する過程でその数を減じ、最終的に消失する動脈幹の遺残から動脈瘤が発生するという”先天説”。中膜の欠損部を脆弱部位と考え、さらにストレスによる内弾性板の変性が加わって動脈瘤が発生するという”中膜欠損説”。動脈硬化などによる内弾性板の局所的な変性が、動脈瘤の発生に最も重要な因子であるとする”弾性板説”。血管壁の病的変性よりも流体力学的ストレスの重要性を強調した”流体力学説”などである。脳動脈瘤の壁やその周囲の平滑筋細胞の配列、および平滑筋細胞の形態は正常例に見られた中膜欠損部とよく類似しており、動脈瘤を取り囲むような特別な平滑筋細胞は存在せず、”先天説”は考えられない。動脈瘤頸部の内弾性板は動脈瘤入口部で急激

に断裂・欠損しており、内弾性板が動脈瘤部で失なわれる際に、時間をかけてゆっくりと薄くなり欠損するのではないことを示している。したがって、“弾性板説”も否定的である。流体力学的ストレスが生理学的要因である事は否めないが、今回の観察結果から中膜欠損が動脈瘤の発生部位となることは十分考えられる。クモ膜下出血例で認めた、細胞表面の極めて深い皺はクモ膜下出血による平滑筋細胞の攣縮像を表わしているであろう。

以上より本研究は、脳血管の病態生理、脳動脈瘤の発生を理解する上で非常に有用であった。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 阿 部 弘

副 査 教 授 寺 沢 浩 一

副 査 教 授 田 代 邦 雄

学 位 論 文 題 名

ヒト頭蓋内動脈中膜平滑筋の構造 — 正常と異常 —

走査電子顕微鏡による観察

〔序論〕中膜平滑筋が動脈瘤の発生や、クモ膜下出血後の脳血管攣縮などに関与していることが示唆されてきた。これらの成因・病態を理解するためには、頭蓋内動脈の中膜平滑筋の構造や配列に関する詳細な知識が必要である。しかし、血管の中膜平滑筋は内膜・外膜の間に存在し、しかも平滑筋細胞そのものも基底膜や結合組織線維成分に包まれているため、中膜平滑筋構造を直接観察することは長い間困難とされてきた。本研究では、選択的結合組織消化法の一つ水酸化カリウム・コラゲネース法を用いて、ヒト頭蓋底部主幹動脈の膠原線維成分を消化除去し、中膜平滑筋細胞を走査電子顕微鏡で三次元的に観察した。

〔対象と方法〕明らかな脳疾患の既往を有しない4剖検例と、クモ膜下出血にて死亡した1剖検例から得た脳血管を対象とした。リン酸緩衝2%グルタルアルデヒド液(pH7.4)で浸漬固定した脳血管を、リン酸緩衝液で洗浄し、30%水酸化カリウム水溶液(60-65℃)に約10分間浸漬した。その後、血管標本をリン酸緩衝液で洗浄し、37℃の0.1%コラゲネース溶液に3~5時間浸漬した。この標本をリン酸緩衝液で良く洗浄した後、走査電子顕微鏡の常法に従い、導電染色・脱水・乾燥・微小解剖・金属コーティングを行い走査型電子顕微鏡で観察した。

〔結果〕直線部：椎骨・脳底・内頸動脈では、平滑筋細胞が集まり、束を形成していた。この平滑筋束は主に輪状に配列していたが、斜走・輪走するものも多く認められた。前大脳動脈と中大脳動脈の水平部では、平滑筋束の単位が小さくなり、密に配列していた。中膜平滑筋細胞を除去すると、表面平滑で直径10 μ m以下の円形の穴を多数有する内弾性板が認められた。分岐部・合流部：2本の分枝に挟まれた分岐角の部分で平滑筋細胞は密に配列し、そこから前壁・後壁に向かって放射状に細胞を広げていた。前壁・後壁には、本幹と分枝を繋ぎ止めるように配列した平滑筋束が存在していた。分岐角部の内弾性板は線維状であり、前後方向に引き伸ばされた長径15 μ m以下の楕円形の穴を有していた。4例中2例の分岐部に中膜欠損を、1例に未破裂動脈瘤を認めた。中膜欠損部に向かって平滑筋細胞層が徐々に薄くなり、中央部では完全に平滑筋細胞を失い、内弾性板が露出していた。内弾性板には15 μ m以下の楕円形の穴が存在した。脳動脈瘤：脳動脈瘤の平滑筋は動脈瘤の中膜欠損部に向かって徐々に菲薄化していた。動脈瘤壁に平滑筋が残存する場合、平滑筋は内側から押し広げられた

ように配列していた。内弾性板は動脈瘤頸部で急に断裂していた。内弾性板の穴は動脈瘤頸部を取り囲むように配列し、長径が $20\mu\text{m}$ を超えるものが多かった。クモ膜下出血症例では、親血管の中膜平滑筋細胞表面に極めて深い皺が刻まれていた。

〔考察〕ヒト頭蓋底部主幹動脈の中膜平滑筋細胞の立体構造を明らかにしたのは本研究が初めてである。直線部では、従来の動物での報告と同様に輪走筋が主体であるが、斜走筋や縦走筋が多く存在していることが大きな特徴であった。壁の厚い中膜が効率良く収縮するため、あるいは縦方向のストレスに抗する構造、すなわち斜走筋や縦走筋が発達しているものと思われる。流体力学的研究は、分岐部の分岐角部に最も大きなストレスが加わり、その周囲では流線が乱れることを示している。分岐角部の密に配列した平滑筋はこのストレスに抗するのに有効であろう。また、分岐部の前壁・後壁の平滑筋の複雑な配列は、多方向性に加わるストレスから血管壁を防御するのに役立ち、平滑筋細胞が小束を作ることによって、より効果的に補強をするものと考えられる。動脈瘤発生の原因として様々な仮説が提唱されている。即ち、動脈幹の遺残から動脈瘤が発生するという“先天説”。中膜の欠損部を脆弱部位と考え、さらに内弾性板の変性が加わって動脈瘤が発生するという“中膜欠損説”。動脈硬化による内弾性板の局所的な変性が、動脈瘤の発生に最も重要な因子であるとする“弾性板説”。血管壁の病的変性よりも流体力学的ストレスの重要性を強調した“流体力学説”などである。本研究では、動脈瘤頸部を取り囲むような特別な平滑筋細胞は存在せず、“先天説”は考えられない。動脈瘤頸部の内弾性板は動脈瘤入口部で急に断裂・欠損している所見は、内弾性板が時間をかけてゆっくりと薄くなり欠損するのではないことを示しており“弾性板説”も否定的である。脳動脈瘤の壁やその周囲の平滑筋細胞の配列は正常例に見られた中膜欠損部とよく類似しており、中膜欠損説を支持する所見であった。近年の研究から、流体力学的ストレスが生理学的要因であることはほぼ確実であり、本研究の結果と合わせて、中膜欠損部に流体力学的ストレスが加わって動脈瘤が発生したものと推察された。以上より、本研究は、脳血管の病態生理・脳動脈瘤の発生を理解する上で非常に有用であった。