

ウシの動脈管の組織学的構造

村上隆之*・萩尾光美**
那須哲夫*・斎藤勇夫

Histology of the Bovine Ductus Arteriosus

Takayuki MURAKAMI, Mitsuyoshi HAGIO,
Tetsuo NASU and Isao SAITO
(昭和62年5月6日 受理)

緒 言

動脈管（以下 DA）は肺動脈幹と大動脈弓を結ぶ太い血管で、胎子循環の基本的な構成要素をなしている。この DA は生後、DA 壁の収縮に基づく機能的閉鎖、その後、DA 腔の閉塞による解剖学的閉鎖を経て動脈管索となる。

ヒトの DA の組織構造に関する報告は多く^{1-4,7-10,12)}、DA 閉鎖の基礎となる DA 壁の組織学的変化は機能的閉鎖より早く、すでに胎生期に始まっているといわれている⁷⁾。また、動脈管開存症（以下 PDA）のヒトの DA は組織学的に正常 DA とは異なっており^{3,4,7,9,12)}、その異常構造は胎生期から存在するといわれている^{9,12)}。

ウシの DA の組織構造に関する報告は乏しく^{1,5)}、PDA のウシの DA を組織学的に観察した報告はない。そこで著者らは正常および PDA のウシの DA を組織学的に観察し、ヒトのそれらと比較検討することにした。

材 料 と 方 法

観察に用いた材料は胎齢7か月及び妊娠満期の胎子各1例、生後1日齢～3歳のウシ22例から採取した肉眼的に正常な DA と、PDA のウシ13例から採取した異常開存 DA で、いずれも10%ホルマリン中で固定、保存されていたものである。各 DA のほぼ中央部を4 μ m のパラフィン横断切片とし、ヘマトキシリン・エオジン、アザン及びレゾルシンフクシン・ケルンエヒトロード染色を施した。

結 果

I. 正常動脈管の構造

胎齢7か月及び妊娠満期の胎子の DA 腔は大動脈弓より狭いが広く開いていた。生後、DA は収縮し、腔の直径は急速に減じた。59日及び78日齢で腔が消失した例や94日齢で腔が残存するものなどがあったが、121日齢以後の DA には腔は存在しなかった。

胎子の DA の壁の厚さは大動脈弓の壁よりやや厚く、内膜、中膜、外膜に区別され、内弾性板は存在していたが、外弾性板は存在しなかった (Fig. 1).

胎子の DA の内膜は内弾性板を被う単層の扁平な内皮細胞で形成され、内膜クッションは全く形成されていなかった。生後 1~3 日齢の DA では内皮細胞と内弾性板の間に内膜クッションが部分的に形成され (Fig. 2), 4 日齢以後の DA では腔の全周を内膜クッションが囲んでいた (Fig. 3)。この内膜クッションは線維芽細胞、まれには少数のリンパ球や好酸球、好中球などを含む結合組織と、平滑筋線維で構成されていた。この内膜クッションの平滑筋線維は腔に近接するものは腔に平行に配列し、深層のものは一般に無秩序な配列を示していたが、13 日齢までの DA では内弾性板に近い平滑筋線維は腔に垂直に配列していた (Fig. 4)。これらの平滑筋線維には 16 日齢で細胞質の空腔化や萎縮、核濃縮などの変性変化が現れ、その後、平滑筋線維は減少し、膠原線維と弾性線維が増加した。閉鎖して腔の存在しない DA では内皮細胞は認められず、内膜クッションにも中心部から壊死が現れた (Fig. 5)。その後、内膜クッションは次第に減少し、早いものは 6 か月齢、遅いものは 20 か月齢で消失した。

内弾性板は胎子の DA では大動脈弓のものより厚く、内膜直下を蛇行しながら腔の全周を囲み、断裂する部は認められなかった。生後の DA の内弾性板は胎子のものよりやや厚く、1~25 日齢の内弾性板には、腔に垂直方向に配列する平滑筋線維が介在していた。この内弾性板は DA 閉鎖後も内膜クッションと中膜の間に蛇行著しい連続した層として認められた。121 日齢で内弾性板に部分的な断裂が現れ (Fig. 6)。20 か月齢と 3 歳の DA では断片状となっていたが、そのような断片状のものはレゾルシンフクシンに対する染色性が著しく低下し、膠原線維が増加していた。

胎生期の DA の中膜は大動脈弓のものより厚く、平滑筋線維が豊富であった。平滑筋線維は薄板状に配列し、弾性線維の薄板と交互に同心円状に内弾性板を囲んでいた。この中膜は、境界は不明瞭であるが、構造が疎で弾性線維が細く、平滑筋線維が主に輪状配列を示す内層と、構造がやや密で弾性線維が太く、平滑筋線維が斜走または縦走の配列を示す外層に細分された。中膜の細胞間隙は広く、特に内層でそれが著しく、膠原線維は全体的に乏しかった。

生後の DA では、中膜内層の平滑筋線維のうち内弾性板に近接するものは腔に垂直に配列していた。7 日齢で中膜内層辺縁部の平滑筋線維に細胞質の萎縮や空腔化、核濃縮などの変性変化が現れ、その変性は 16 日齢で中膜内層の全域に拡がった。その後、平滑筋線維の減少、膠原線維の増加、それより遅れて弾性線維の軽度増加、など次第に線維化が進行した。それに伴って細胞間隙も狭くなり、中膜内層全域は縮小し、3 歳の DA では少数の平滑筋線維が散在する密な線維組織として DA の中心部に狭く残存していた。

一方、中膜外層は生後、膠原線維と弾性線維がやや増加し、細胞間隙が狭くなって密な構造となった。平滑筋線維には細胞質の萎縮や空腔化などの変性変化を示すものもあったが、平滑筋線維の減少は顕著ではなかった。3 歳の DA でも中膜外層は平滑筋線維の豊富な厚い層として残存し、筋型動脈の構造を保持していた。

外膜は常に疎な結合組織で構成された狭い層として認められ、生後、膠原線維と弾性線維がやや増加したが、他に明らかな変化は示さなかった。

II. 異常開存動脈管の構造

PDA 単独奇形 2 例および大動脈閉鎖 (4 例) や大動脈縮窄 (4 例) と合併した PDA では、DA はほぼ同日齢の正常な DA に比べ、外径はやや大きく、内腔は大きく開存していた。

そのうち 3 日齢 2 例の DA では内皮細胞と内弾性板の間には内膜クッションが部分的に形成され、

DA 壁の構造は正常 DA と差がなかった。

5 日齢 3 例と 6 日齢 2 例の DA では、内膜クッションが部分的にしか形成されておらず、正常 DA に比べ、内膜クッション形成不全の像を呈していた。

70 日齢、109 日齢、7 か月齢各 1 例の DA では内膜クッションがほとんど形成されていないか、または薄いものが部分的に形成されていた。そのクッションは平滑筋線維や膠原線維、弾性線維などを含み、壊死傾向は示していなかった (Fig 7)。中膜内層は年齢に応じた膠原線維や弾性線維の増加を示していたが、中膜外層と同じく、平滑筋線維の豊富な厚い層として残存していた。

肺動脈の閉鎖 (1 例) や狭窄 (2 例) に合併した PDA では、DA は正常 DA より外径は小さかったが、内腔は大きく開存していた。

そのうち 2 例は内膜クッションが形成不全で部分的にしか形成されていなかったが、1 例は厚い内膜クッションが腔全周を囲んでいた (Fig. 8)。これらの内膜クッションは年齢に応じた膠原線維や弾性線維の増加を示していたが、平滑筋線維も含み、壊死傾向は見られなかった。

中膜は 3 例とも年齢に応じた結合組織の増加を示し、平滑筋線維の豊富な層であったが、中膜全体の厚さは正常 DA より著しく薄かった。

考 察

DA の内膜クッションは DA の閉鎖機構に重要な役割を演じるといわれ^{3,10}、ヒトではすでに胎生期に形成されている^{3,9,10,12}。ウシの DA における内膜クッションの形成時期は知られていない。今回の観察では胎生期の DA には内膜クッションは認められず、1~3 日齢では部分的に形成され、内膜クッションが DA 腔の全周を囲むのは 4 日齢以後であった。このようにウシの DA では内膜クッションの形成がヒトの場合より遅く、生後に形成されることが分かった。

ヒトの DA の内膜クッションには中膜から遊走した平滑筋線維が含まれている¹²。今回の観察で、ウシの DA でも内膜クッションにかなり豊富な平滑筋線維が含まれていた。また、内膜クッションの深層、内弾性板及び中膜内層の内弾性板に近接する部、などの平滑筋線維は DA 腔に垂直方向に配列していた。したがって、ウシでも内膜クッションの平滑筋線維は中膜から遊走すると考えられた。ヒト^{3,12}やウシ^{1,5}の DA の内膜クッションや中膜内層には多量の酸性ムコ多糖が存在し、それらの部は後に線維化する。病的な動脈硬化の初期変化として、傷害された動脈の中膜から内膜へ平滑筋線維が遊走し、その内膜平滑筋線維が膠原線維や弾性線維、酸性ムコ多糖などを産生することはよく知られている¹³。DA の正常閉鎖時の内膜クッションに含まれる平滑筋線維はそのような動脈硬化の初期に現れる内膜平滑筋線維に類似した合成型の平滑筋線維かも知れない。

ヒトの DA では前述のように胎生期に内膜クッションが発育するが、それに伴って内弾性板は断裂³、生後の DA では内弾性板は不連続である^{3,8-10,12}。一方、ウシの内弾性板は生後 8 週まで残存するといわれている⁵。今回の観察で、ウシでは生後に内膜クッションが形成され、腔がそのクッションで閉塞した後も内弾性板は内膜クッションと中膜の間に連続した層として認められた。内弾性板に断裂が現れるのはヒトより著しく遅く、121 日齢以後であった。

ヒトでは生後 1~3 か月で DA 腔は血栓¹⁰や内膜クッション^{10,12}で閉鎖し、内膜と中膜内層が変性、壊死し、線維化する^{3,7,9,10,12}。ウシにおける今回の観察では、すでに報告⁵されているように、DA 腔は生後 2~4 か月で内膜クッションによって閉鎖し、その後、内膜クッションは壊死し、次第に消失した。中膜内層では、生後 7~16 日で平滑筋線維に変性変化が現れ、その後、平滑筋線維は

減少、かわって膠原線維や弾性線維が増加しながら中膜内層は次第に縮小した。

ヒト^{7,10)}およびウシ⁵⁾の DA の中膜外層と外膜は DA の閉鎖過程を通じて著しい組織学的変化は示さないとされている。今回の観察でも中膜外層と外膜には年齢とともに膠原線維や弾性線維の増加は認められたが、3歳の DA でも中膜外層には平滑筋線維が豊富に認められ、これらの層は DA の閉鎖機構にはあまり関与しないと考えられた。

ヒトの PDA の DA 壁は正常構造とは異なり、(a) 内膜クッションの形成不全と連続した内弾性板の遺残⁴⁾、(b) 内皮下弾性板の新生⁴⁾、(c) 内膜クッションの形成不全、内皮下弾性板の新生及び連続した内弾性板の遺残⁴⁾、(d) 弾性線維の異常分布を示す弾性型動脈化^{3,4,9,12)}、など種々な型の異常構造を示すことが知られている。

今回観察したウシの PDA のうち、大動脈閉鎖に合併した3日齢の2例では、DA の外径と内径は正常例より大きく、内膜クッションは部分的にしか形成されていなかった。しかし、ウシでは正常 DA でも内膜クッションの形成は生後に始まるため、これら2例の DA 壁の組織構造が異常かどうか判定できなかった。

5日齢以後の PDA 単独奇形及び大動脈の閉鎖性奇形に合併した PDA では、いずれも腔が大きく開存するほか、DA 壁の構造は正常例に比べ内膜クッションの形成不全を示し、内膜クッションは全く形成されていないか、または部分的に形成されただけであった。このような内膜クッション形成不全の像は、ヒトの PDA の場合によく認められる異常所見^{4,7)} に類似するものと考えられた。ウシの PDA の DA では、わずかに形成された内膜クッションや中膜は年齢に応じた膠原線維や弾性線維の増加を呈していたが、それらに含まれる平滑筋線維は壊死することなく残存し、DA 壁は厚い筋型動脈の構造を保持していた。ヒトの PDA のなかには中膜に弾性線維が異常に多く分布し、弾性型動脈に似た構造を示すものが存在することが知られているが^{3,4,9,12)}、今回の観察ではウシにそのようなものは認められなかった。

肺動脈の閉鎖性奇形に合併したウシの PDA 3例の DA は外径が正常例より小さかったが、それは中膜の形成不全によるものであった。これら3例は心室中隔欠損のある肺動脈の閉鎖または狭窄に伴っていたもので、いずれも肺動脈幹が細く、したがって胎子時に DA を介する血流が少なかったために DA が發育不全におちいったもの⁶⁾ と考えられた。これら3例のうち2例は、前述した他の PDA と同じく内膜クッションの形成不全を示していたが、他の1例は内膜クッションが十分に形成されていた。ヒトではこのような型の PDA の DA 壁には内皮下弾性板が形成されるが⁴⁾、ウシではそれは認められなかった。

ヒトの PDA の DA では胎生期に断裂するはずの内弾性板が連続したまま残存するものが多い^{4,7)}。今回観察したウシの PDA でも連続した内弾性板が全例に認められた。しかし、ウシでは正常 DA でも内弾性板は生後、DA 腔が閉鎖した後も連続した層として存在する。したがって、ウシでは PDA の DA 壁に見られる連続した内弾性板は異常構造とは考えられなかった。

要 約

胎齢7か月～生後3歳のウシの正常な動脈管 (DA) と動脈管開存症 (PDA) の DA を組織学的に観察した。

胎子の DA 壁は内膜、中膜内層及び外層、外膜で構成され、連続した内弾性板は存在していたが、内膜クッションは存在しなかった。内膜クッションは生後に發育し、DA 腔の全周を囲むのは4日齢

以後であった。59～121日齢で腔は内膜クッションによって閉塞し、その後、クッションは次第に壊死、消失した。内弾性板は腔が消失した後も連続性を維持し、121日齢で部分的に断裂した。中膜内層の平滑筋線維は7～16日齢で変性を示した。その後、平滑筋線維は減少、膠原線維と弾性線維が次第に増加し、中膜内層は縮小した。中膜外層と外膜は年齢とともに膠原線維と弾性線維が増加したが、他に著明な変化は示さなかった。

PDAの単独奇形2例及び大動脈の閉鎖性奇形に伴うPDA 8例のうち、3日齢の2例のDAの組織構造は正常例と差がなかった。5日齢以後の8例は内膜クッションの形成が不良であった。

肺動脈の閉鎖性奇形に伴うPDA 3例では、中膜の形成が不良でDA壁が薄かった。これら3例のうち、2例は内膜クッションが形成不全であったが、1例はクッションが十分に形成されていた。

ウシのPDAのDA壁に見られる連続した内弾性板は異常所見とは考えられなかった

文 献

- 1) Broccoli, F. and Carinci, P.: *Acta Anat.*, **85**, 69-83 (1973).
- 2) Danesino, V.L., Reynolds, S.R.M. and Rehman, I.H.: *Anat. Rec.*, **121**, 801-829 (1955).
- 3) Desligneres, S. and Larroche, J. CL.: *Biol. Neonat.*, **16**, 278-296 (1970).
- 4) Gittenberger-de Groot, A.C.: *Br. Heart J.*, **39**, 610-618 (1977).
- 5) Harms, D.: *Zeit. Zellforsch.*, **72**, 344-363 (1966).
- 6) Heymann, M.A. and Rudolph, A.M.: *Physiol. Rev.*, **55**, 62-78 (1975).
- 7) Ho, S.Y. and Anderson, R.H.: *J. Anat.*, **128**, 829-836 (1979).
- 8) Imamura, H., Okamoto, N., Satow, Y., Hidaka, N. and Akimoto, N.: *Hiroshima J. Med. Sci.*, **27**, 47-59 (1978).
- 9) Imamura, H. and Okamoto, N.: *ibid.*, **30**, 35-42 (1981).
- 10) Jager, B.V. and Wollenman, O.J.: *Am. J. Pathol.*, **18**, 595-613 (1942).
- 11) 鈴木慶二, 河原田ウメ子: *細胞*, **18**, 151-155 (1986).
- 12) Toda, T., Tsuda, N., Takagi, T., Nishimori, I., Leszynski, D. and Kummerow, F.: *J. Anat.*, **131**, 25-37 (1980).

Summary

The ductus arteriosus (DA) of normal hearts ranging from 7-month-old fetus to 3 years of age and 13 hearts with patent ductus arteriosus (PDA) in cattle were microscopically observed.

The wall of the fetal DA consisted of an intima, inner and outer layers of the media, and an adventitia. The wall had a continuous internal elastic membrane and no intimal cushion. The intimal cushion developed after birth and enclosed the whole circumference of the DA lumen in specimens older than 4 days old. At between 59 and 121 days old, the lumen was occluded with the intimal cushion. After that the cushion necrosed and gradually obliterated. The continuity of the internal elastic lamina sustained after the obliteration of the lumen and focally disrupted at 121 days old. In the inner layer of the media, smooth muscle fibers showed degeneration at 7 to 16 days old. After that, the smooth muscle decreased and collagen and elastic fibers became more abundant, and the inner media gradually reduced. In the outer layer of the media and adventitia, collagen and elastic fibers increased with age, but no other significant changes occurred.

In 2 isolated PDA and 8 PDA associated with obstructive anomalies of the aorta, two DA of 3 days old did not show any histological differences compared with the normal DA. Eight DA older than 5 days showed hypoplasia of their cushions.

In 3 PDA associated with obstructive anomalies of the pulmonary artery, the thickness of the walls of DA was thin due to hypoplasia of their media. In 2 of these cases again showed hypoplasia of the intimal cushions, but the third case had a well developed cushion.

The continuous internal elastic membrane in the wall of DA from the PDA cattle was not regarded as an abnormal picture.

Explanation of Figures

- Fig. 1. Micrograph of DA from 7-month-old fetus showing continuous internal elastic membrane and no intimal cushion. Resorcin fuchsin stain.
- Fig. 2. DA from 1-day-old calf. Resorcin fuchsin stain. EM: internal elastic membrane IC: intimal cushion IM: inner layer of the media OM: outer layer of the media.
- Fig. 3. DA from 7-day-old calf. Resorcin fuchsin stain. The intimal cushion encloses whole circumference of the lumen.
- Fig. 4. Azan stained intimal cushion from 7-day-old calf. The smooth muscle fibers in deep layer of the intimal cushion, internal elastic membrane (EM) and superficial layer of inner media (IM) exhibit a perpendicular orientation to the lumen (L). E: endothelium.
- Fig. 5. DA from 78-day-old calf. Resorcin fuchsin stain. The lumen is obliterated with necrosed intimal cushion, but the internal elastic membrane sustained the continuity.
- Fig. 6. DA from 6.5-month-old calf showing a partial disruption (arrow) in the internal elastic membrane. Resorcin fuchsin stain.
- Fig. 7. DA from isolated PDA in 70-day-old calf showing a hypoplasia of the intimal cushion (arrows). Resorcin fuchsin stain.
- Fig. 8. DA from PDA associated with pulmonary stenosis in 4-month-old calf. Resorcin fuchsin stain. The wall is thin due to hypoplasia of the media, but well developed intimal cushion encloses the lumen.



