

## イヌの動脈管の組織学的構造について

村上隆之\*・熊谷丑二\*\*

### Histology of the Ductus Arteriosus in the Dog

Takayuki MURAKMI and Ushiji KUMAGAI

(昭和63年9月5日 受理)

動脈管(以下DA)は胎生期の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。

DAは生後に閉鎖して肺循環と大循環は独立し、その後、DAは線維化してDA索となる。このDAの閉鎖に要する期間は動物種によって異なり<sup>2,3,9,11)</sup>、イヌでは生後6~18日で閉鎖するといわれている<sup>6,12,22)</sup>。生後に閉鎖するDAも、ヒト<sup>2,10,28)</sup>やウサギ<sup>29)</sup>、モルモット<sup>27)</sup>、ラット<sup>18)</sup>などではその基礎となるDA壁の組織学的変化がすでに胎生期に始まっているといわれている。しかし、著者らはウシではそのような変化は生後に始まり、また閉鎖に伴うDAの組織学的変化は他の動物と多少異なることを報告した<sup>21)</sup>。イヌのDAの組織学的構造に関する報告は乏しく<sup>23,24)</sup>、詳細は明らかにされていないので顕微鏡的に観察することにした。

### 材 料 と 方 法

観察に用いた材料はX線診断で妊娠末期と判定され<sup>1)</sup>、帝王切開によって摘出された子イヌのDAである。呼吸開始後5分、13時間、48時間、4日、6日、8日、12日、22日、30日、40日の子イヌ各1例をソムノペンチルで麻酔死としたのち、DAを大動脈及び肺動脈とともに採取して10%ホルマリンで固定した。その後、常法に従って4 $\mu$ mの横断パラフィン切片とし、ヘマトキシリン・エオジン、アザン、レゾルシンフクシン・ケルンエヒトロート、及びPH 2.5アルシアンブルー・ケルンエヒトロート染色を施して鏡検した。

### 観 察 結 果

呼吸開始後5分のDAは腔が大きく開存していたが、DAの外径と内径は上行大動脈や肺動脈幹より小さかった。DA壁は内膜、内弾性膜、中膜及び外膜に区分され、中膜に豊富な平滑筋細胞を含んだ筋型動脈の形態を示し、弾性型動脈の形態を示す大動脈や肺動脈とは容易に識別された。

5分後のDAでは、内膜が軽度の突隆を示すだけで、DA腔は類円柱状に広く開存していた(Fig. 1)。この腔は13時間後には壁の収縮によってやや狭小化し、48時間後は壁の収縮と内膜クッションの発達のため5分後の腔の約1/5と著しく狭く(Fig. 3)、4日後には裂隙状となり(Fig. 4)、8日以後のDAには腔は存在しなかった。

\*家畜解剖学研究室

\*\*附属家畜病院

5分後の内膜はDAの内腔面を被う内皮細胞、及びそれと内弾性膜との間に発達した内膜クッションに区分された。48時間以前には内皮細胞に変性像は認められなかったが、腔が裂隙状となった4日後には変性・脱落するものが認められるようになり (Fig. 4)、12日以後のDAには内皮細胞は認められなかった。

5分後の内膜クッションはDAの全周にわたって内皮細胞と内弾性膜の間に狭く広がっていた (Fig. 1)。この内膜クッションには濃染する小円形の核を持った小型紡錘形の平滑筋細胞が1~3層、DA腔に垂直に配列し (Fig. 2)、少数の線維芽細胞も認められた。内膜クッションは細胞間基質が広く、その部はアルシアンブルー陽性の豊富な酸性ムコ多糖で満され、少量の微細な膠原線維と弾性線維も含まれていた。内膜クッションはその後発達して48時間後には5分後の約6倍の厚さに達し (Fig. 3)、それに伴って内膜クッションには平滑筋細胞と酸性ムコ多糖が増加し、弾性線維もやや増加した。この時期の内膜クッションでは内弾性膜に近い深層の平滑筋細胞に空胞変性が認められ、4日後では平滑筋細胞の変性像と減数が著しく (Fig. 4)、6日後の内膜クッションは5分後のものと同じ程度の厚さに減じ、そこには少数の平滑筋細胞を含み、膠原線維と弾性線維が増加していた。8日後の内膜クッションはさらに厚さを減じ、平滑筋細胞は認められず、12日以後の内膜クッションは完全に壊死して全域が微細顆粒状を呈していた (Fig. 6)。

5分後の内弾性膜は内膜と中膜の間を軽く蛇行する弾性線維で形成された厚い膜として認められたが、内膜クッションに平滑筋細胞が多く含まれる部に近接する部分は断裂していた (Fig. 1)。13時間後の内弾性膜はDA壁の収縮のため蛇行の程度が著しく、48時間 (Fig. 3) 以後は断裂部が増加した。30日後 (Fig. 5, 6) の内弾性膜には弾性線維は残存していたが、内膜の壊死が波及し、40日後 (Figs. 7, 8) には内弾性膜は認められなかった。中膜は構造が疎な内層と密な外層に区分された。

5分後のDAでは、中膜の内側部約2/3を占める中膜内層は弾性線維の薄板と平滑筋細胞が交互に疎に配列していた。この層の平滑筋細胞は長く扁平な細胞であったが、複雑な形態を示すものも多く、内弾性膜に近い浅層ではDA腔に垂直に配列しているものが多く認められた (Fig. 2)。平滑筋細胞と弾性層板の間の細胞間基質は広く、内膜クッションと同じく、そこにはアルシアンブルー陽性の豊富な酸性ムコ多糖のほか、細い膠原線維と弾性線維が少量含まれていた。48時間後のDAでは、中膜内層の内弾性膜近くで垂直方向に配列した平滑筋細胞に変性変化が現われ、それ以後は内弾性膜側から平滑筋細胞が減少して線維芽細胞と置換し、他方、中膜外層側から酸性ムコ多糖の減少と膠原線維の増加を示しながら中膜内層は次第に厚さを減じていった。30日後の中膜内層の厚さは5分後のものの1/2以下となり、その浅層には内膜の壊死が波及し (Figs. 5, 6)、40日後には中膜内層の約1/2が壊死に陥っていた (Figs. 7, 8)。

中膜外層は紡錘形の平滑筋細胞と、中膜内層の弾性層板よりやや厚い弾性層板が同心円状に密に配列していた。細胞間基質は狭く、そこには少量の酸性ムコ多糖、膠原線維、弾性線維などが含まれていた。この中膜外層は時間の経過とともに細胞間基質に膠原線維と弾性線維がやや増加したが、それ以外には明らかな変化は見られなかった。

外膜は少量の弾性線維を混じた膠原線維を主とする疎性結合組織が中膜の外層を薄く囲んだもので、時間の経過とともに膠原線維がやや増加の傾向を示すのみであった。

## 考 察

イヌのDAは生後6~18日で閉鎖するといわれている<sup>6,12(22)</sup>。今回の観察でも同様に、呼吸開始後4

日と6日のDAには裂隙状の腔が存在していたが、8日では内膜が密着して腔は存在せず、それ以後のDAにも腔は認められなかった。このように、イヌのDAの閉鎖に要する期間はヒト<sup>4,15,26)</sup>やウシ<sup>2,8,20)</sup>の2~3か月より短く、モルモット<sup>2,7,25)</sup>やウサギ<sup>2,29)</sup>の1~6日、及びラット<sup>16,18)</sup>の1日より長いといえる。

イヌのDAの組織学的構造に関する報告は乏しく、胎子<sup>24)</sup>と子イヌ<sup>23)</sup>のものについて断片的な報告がなされているのみである。今回の観察では、イヌのDAは内膜、内弾性膜、中膜及び外膜に区分され、厚い中膜は大動脈や肺動脈より弾性線維が乏しく、平滑筋細胞の豊富な筋型動脈の特徴を示していた。また、内膜クッションと中膜は細胞間基質に富み、そこにはアルシアンブルー陽性の酸性ムコ多糖が豊富に含まれていた。このようなイヌのDAの組織学的構造はヒト<sup>5,13,14,28)</sup>やウシ<sup>8,21)</sup>、ウサギ<sup>29)</sup>、モルモット<sup>2,17,27)</sup>、ラット<sup>16)</sup>などのものに類似していた。

内膜クッションはDAの閉鎖機構に重要な役割を演じ<sup>5,15)</sup>、ヒト<sup>5,10,13~15,28)</sup>のDAでは胎生後期に内弾性膜の断裂と内膜クッションの形成が見られ、モルモット<sup>27)</sup>のDAでも胎生後期に内弾性膜の断裂と内膜の結合組織性肥厚が見られる。またウサギ<sup>29)</sup>やラット<sup>18)</sup>のDAでも胎生後期に内弾性膜の断裂や中膜平滑筋の内皮細胞直下への遊走などが見られる。このように、これらの動物のDAは胎生期に組織学的な閉鎖過程を示し、さらにヒト<sup>13,14)</sup>やモルモット<sup>27)</sup>、ラットなどのDA腔は胎生後期にはすでに狭小化<sup>18)</sup>しているといわれている。一方、ウシ<sup>8,21)</sup>のDAの内膜クッションは生後に發育し、内弾性膜の断裂はDA腔の閉鎖後に起るといわれている。イヌのDAでは内膜クッションの形成時期や内弾性膜の断裂時期は知られていない。今回の観察では妊娠末期に摘出し、呼吸開始後5分の子イヌのDAでは内皮細胞と内弾性膜の間に遊走した平滑筋細胞<sup>29)</sup>がDA腔に垂直方向に1~3層配列して内膜クッションが形成されていた。この内膜クッションは薄い、DAの全周を囲み、また、その下層の内弾性膜は部分的な断裂を示していた。ラットでは生後60~120分のDAの組織学的構造は出生前と大差がなく<sup>18)</sup>、ウサギでは生後10分まではDAの内皮細胞や平滑筋細胞は電子顕微鏡的にも変化を示さないといわれている<sup>29)</sup>。イヌでも摘出後5分間の呼吸でDAに組織学的変化が生ずるとは考え難く、したがって5分後のDAに見られた内膜クッションの存在や内弾性膜の断裂などは摘出前の胎生期に存在していたものと考えられる。このように、イヌではウシとは異なり、ヒトやウサギ、モルモット、ラットなどと同じく、胎生末期にはDAの閉鎖が始まっていることが分った。

ヒト<sup>15,28)</sup>やウシ<sup>8,21)</sup>、ウサギ<sup>29)</sup>などのDAは内膜クッション、モルモット<sup>2,7,27)</sup>では結合組織性に肥厚した内膜、ラット<sup>18,19)</sup>ではDA壁から遊走した平滑筋細胞によって、それぞれ腔が生後に閉塞し、その後、内膜と中膜内層が壊死して線維化が進み、DAは次第にDA索に移行する。今回観察したイヌでは胎生期に發育した内膜クッションが呼吸開始後8日にDA腔を完全に閉塞した。呼吸開始後48時間で中膜内層の平滑筋細胞に、続いて4日後には内皮細胞と内膜クッションの平滑筋細胞に、それぞれ変性変化が現われた。12日後の内膜は壊死し、その壊死は30日後には中膜内層に、40日後には中膜内層の内膜側1/2にまで波及していた。このようなイヌのDA閉鎖に伴う内膜クッションの發育や、それに続く内膜と中膜内層の壊死、などの組織学的変化は時間的な差異はあるが、本質的にはヒト<sup>15,28)</sup>やウシ<sup>8,21)</sup>、ウサギ<sup>29)</sup>などのものに類似していた。なお、ヒト<sup>10,15)</sup>やウシ<sup>8,21)</sup>、ウサギ<sup>29)</sup>、モルモット<sup>17)</sup>など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いわれている。今回観察したイヌでも呼吸開始後、時間の経過とともに膠原線維と弾性線維が軽度の増加を示したのみで、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。

## 要 約

妊娠末期胎子10例を帝王切開で摘出し、呼吸開始後5分～40日でDAを採取して組織学的に観察した。

呼吸開始後5分のDA壁は内膜、中膜内層及び外層、外膜で構成され、内皮細胞と内弾性膜の間には1～3層の平滑筋細胞を含む内膜クッションが存在し、内弾性膜は部分的に断裂していた。8日以後のDA腔は内膜クッションで閉塞していた。中膜内層の平滑筋細胞は呼吸開始後24時間で変性を示し、内皮細胞と内膜クッションの平滑筋細胞は4日後に変性を示した。内膜は12日後に壊死し、その壊死は40日後には中膜内層の内側1/2まで波及していた。

子イヌの飼育、管理をして頂いた家畜解剖学研究室の壺岐和彦、亀島政範、加藤一徳の各専攻生に厚くお礼を申し上げる。

## 文 献

- 1) Boyd, J. S.: J. Small Anim. Pract., **12**, 501-506 (1971).
- 2) Broccoli, F. and Carinci, P.: Acta Anat., **85**, 69-83 (1973).
- 3) Cassels, D. E., Bharati, S. and Lev, M.: Perspect. Biol. Med., **18**, 541-572 (1975).
- 4) Christie, A.: Am. J. Dis. Child., **40**, 323-326 (1930).
- 5) Desligneres, S. and Larroche, J. CL.: Biol. Neonat, **16**, 278-296 (1970).
- 6) Everett, N. B. and Johnson, R.: Anat. Rec., **110**, 103-111 (1951).
- 7) Harman, M. T.: Trans. Kansas Acad. Sci., **41**, 369-377 (1938).
- 8) Harms, D.: Zeit. Zellforsch., **72**, 344-363 (1966).
- 9) Heymann, M. A. and Rudolph, A. M.: Physiol. Rev., **55**, 62-78 (1975).
- 10) Ho, S. Y. and Anderson, R. H.: J. Anat., **128**, 829-836 (1979).
- 11) Hörnblad, P. Y.: Cardiologia, **51**, 262-282 (1967).
- 12) House, E. W. and Ederstrom, H. E.: Anat. Rec., **160**, 289-296 (1968).
- 13) Imamura, H., Okamoto, N., Satow, Y., Hidaka, N. and Akimoto, N.: Hiroshima J. Med. Sci., **27**, 47-59 (1978).
- 14) Imamura, H. and Okamoto, N.: *ibid.*, **30**, 35-42 (1981).
- 15) Jager, B. V. and Wolleman, O. J.: Am. J. Pathol., **18**, 595-613 (1942).
- 16) Jones, M., Barrow, M. V. and Wheat, M. W.: Surgery, **66**, 891-898 (1969).
- 17) Kennedy, J. A. and Clark, S. L.: Anat. Rec., **79**, 349-371 (1941).
- 18) Mato, M. and Aikawa, E.: Zeit. Anat. Entwickl., **127**, 327-345 (1968).
- 19) Mato, M., Aikawa, E. and Uchiyama, Y.: Virch. Arch. Abt. A Pathol. Anat., **349**, 10-20 (1970).
- 20) 村上隆之, 萩尾光美, 後藤高義, 那須哲夫, 斎藤勇夫: 宮崎大農報, **33**, 149-159 (1986).
- 21) 村上隆之, 萩尾光美, 那須哲夫, 斎藤勇夫: 同誌, **34**, 123-130 (1987).
- 22) Oliveira, M. C., Pinto e Silva, P., Orsi, A. M. and Mello Dias, S.: Acta Anat., **104**, 319-322 (1979).
- 23) Patterson, D. F.: Circul. Res., **23**, 171-202 (1968).
- 24) Patterson, D. F.: Adv. Vet. Sci. Comp. Med., **20**, 1-37 (1976).
- 25) Record, R. G. and McKeown, T.: Clin. Sci., **14**, 213-223 (1955).
- 26) Scammon, R. E. and Norris, E. H.: Anat. Rec., **15**, 165-180 (1918).
- 27) Sciacca, A. and Condorelli, M.: Bibl. Cardiol., **10**, 1-52, (1960).
- 28) Toda, T., Tsuda, N., Takagi, T., Nishimori, I., Lezynski, D. and Kummerow, F.: J. Anat., **131**, 25-37 (1980).
- 29) Yoder, M. J., Baumann, F. G., Grover-Johnson, N. M., Brick, I. and Imparato, A. M.: Anat. Rec., **192**, 19-40 (1978).

### Summary

Ten fetuses were delivered by Caesarean section in late pregnancy. At intervals from 5 minutes to 40 days after commencement of breathing, the ductus arteriosus (DS) was resected and histologically observed.

At 5 minutes after breathing, the wall of the DA consisted of an intima, the inner and outer layers of the media and an adventitia. At this time the wall had a focally disrupted internal elastic membrane and an intimal cushion having one to three layers of smooth muscle cells, between the endothelial cells and the internal elastic membrane. On and after day 8 the lumen of the DA was occluded by the intimal cushion. The smooth muscle cells in the inner media showed degeneration at 24 hours after commencement of breathing, while the endothelial cells and the smooth muscle cells in the intimal cushion showed degeneration at 4 days. Intimal necrosis occurred after 12 days and the necrosis had advanced to the inner half of the inner media by 40 days.

### Explanation of Figures

- Fig. 1. Micrograph of DA from 5 minutes after breathing showing interruption (arrow) of the internal elastic membrane. Resorcin fuchsin stain.
- Fig. 2. High power view of Azan stained neighboring section of Fig. 1. The smooth muscle cells in the inner media (IM) and the intimal cushion (IC) show a perpendicular orientation to the lumen.
- Fig. 3. Resorcin fuchsin stained section of DA, after 24 hours. The lumen (L) is narrowed by well developed intimal cushion (IC).
- Fig. 4. High power view of central portion of DA, after 4 days. Hematoxylin and eosin stain. A slit-like lumen (L) is enclosed by partially exfoliated endothelial cells. Reduced smooth muscle cells in the intimal cushion and the inner media show degenerative changes.
- Fig. 5. Resorcin fuchsin stained section of DA, after 30 days.
- Fig. 6. Neighboring section of Fig. 5. Hematoxylin and eosin stain. The intima and inner part of the inner media show necrosis.
- Fig. 7. Resorcin fuchsin stained section of DA, after 40 days.
- Fig. 8. Neighboring section of Fig. 7. Hematoxylin and eosin stain. The intima and inner half of the inner media show necrosis.



