

氏 名	リン ジン シー 林 金 塘(LIN JIN Xi)
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2442 号
学位授与の日付	平 成 14 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 脳 統 御 医 科 学 系 専 攻
学位論文題目	Vascular cell components of the medullary arteries in Binswanger's disease brains: a morphometric and immunoelectron microscopic study. (ビンスワンガー病における髄質動脈の構築変化一定量的, 免疫電顕的検討)
論文調査委員	(主 査) 教 授 大 森 治 紀 教 授 橋 本 信 夫 教 授 柴 崎 浩

論 文 内 容 の 要 旨

〔緒言〕 Binswanger 病 (BD) はびまん性白質病変と多発ラクナ梗塞, 髄質動脈の線維性硝子化 (fibrohyalinosis) を特徴としている。BD の白質病変形成機転における髄質動脈病変の関与を指摘する報告があるが, 血管構築変化, 特に血管のサイズによる血管壁各構成成分の変化については不明である。圧負荷に対する病理変化は血管のサイズによって異なる可能性があり, 本検討では血管構築変化を血管径ごとに明らかにした。

〔方法〕 京都大学神経内科および Wien 大学神経病理学研究室に保存されている非神経疾患対照10例, BD 10例の計20剖検脳の前頭葉冠状断切片を検討に用いた。平滑筋アクチンを平滑筋細胞のマーカーとし, I 型・IV型コラーゲンを膠原線維のマーカーとして, それぞれの分布を特異抗体を用いて免疫組織化学法を行った。さらに, 血管壁を構成する各細胞の超微形態の変化をI型・IV型コラーゲンおよび平滑筋アクチンを指標とする免疫電顕法で検索した。血管の横断面積に対して免疫反応陽性面積が占める割合をコンピュータ画像解析装置を用いて算出し, 陽性比率とした。各症例ごとに深部白質血管を外径によって50 μ m 以下, 50-100 μ m, 100 μ m 以上の3群に分け, それぞれ20血管について検討した。

〔結果〕 非神経疾患対照脳では白質病変を認めなかった。いっぽう, BD 患者脳では著明な白質病変と髄質動脈の線維性増殖性変化を認めた。対照と比較し, BD におけるI型およびIV型コラーゲンの免疫陽性反応比率はすべての血管径で有意に増加していた ($P < 0.005$)。BD の平滑筋アクチンは径100 μ m 以下の血管では濃染し, 陽性比率が有意に増加していた ($P < 0.0001$)。これに対し, 100 μ m 以上の血管では陽性比率の増加を認めず, しばしば顆粒状の染色パターンを認めた。電顕的検索ではI型コラーゲンが中・外膜で連続的に増加し, 毛細血管周囲にも陽性反応が認められた。IV型コラーゲンは通常分布する内皮直下以外に外膜側にも分布が認められた。平滑筋アクチンで標識される平滑筋細胞の胞体は, BD 脳では対照と比較し肥厚化していた。また内皮細胞は腫大し, 基底膜は肥厚・重層化する傾向を認めた。

〔考察〕 BD 患者脳ではI型・IV型コラーゲンは血管径に関係なく増加し, 毛細血管レベルでも増殖を認める。一方, 平滑筋についてはBDの皮質下髄質血管で中膜変性を指摘する報告がある。本研究では平滑筋アクチンの陽性比率は100 μ m 以下の血管で増加したが, 100 μ m 以上の血管では有意差を認めなかった。比較的大径の血管では電顕下に平滑筋細胞が肥厚化し, 細胞間隙に膠原線維の増殖が認められたことから, 光顕の顆粒状染色パターンは平滑筋細胞の肥大・脱落と膠原線維の増殖によるものと考えられる。BD 脳における膠原線維の増生はシアストレスに対する反応と考えられるが, 早期には中膜機能によって脳循環が代償的に維持されると考えられる。しかし, 膠原線維の増殖と平滑筋細胞の肥大・変性が進展すると, 血管構築の変化は小動脈から細動脈レベルに進展し, 白質の浮腫と血液脳関門障害を来して白質病変を惹起する可能性がある。

〔結論〕 BD の脳血管では血管サイズに特有の構築変化が生じており, 細動脈など小径血管では代償機構が維持されている。髄質動脈の近位部小動脈では破綻が生じており, 抵抗血管としての機能が減弱し脳循環調節機能が低下している可能性がある。

論文審査の結果の要旨

本研究では Binswanger 病 (BD) の白質病変における血管構築変化を血管の大きさ別に明らかにした。非神経疾患の対照群10例, BD 10例の剖検脳の前頭葉冠状断切片で, 平滑筋アクチン, および I 型・IV 型コラーゲンの免疫組織化学を行い, さらに免疫電顕法で超微形態の変化を検討した。超微形態で中膜膠原線維の増殖と平滑筋細胞の肥絆・脱落があり, 内皮細胞は腫大, 基底膜は肥厚・重層化していた。髄質血管を外径によって $50\mu\text{m}$ 以下, $50\text{--}100\mu\text{m}$, $100\mu\text{m}$ 以上の 3 群に分け, 各血管について横断面積に占める免疫反応陽性面積の比率 (陽性比率) を画像解析装置で計測した。3 群ともに, BD 脳では対照と比べ I 型・IV 型コラーゲン陽性比率が増加していた。電顕下では毛細血管周囲の I 型コラーゲンが増加し, IV 型コラーゲンは内皮直下だけでなく外膜側にも分布した。平滑筋アクチン陽性比率は $100\mu\text{m}$ 以下の血管のみで増加していた。

BD 脳の血管構築変化は血管径によって異なっており, 初期には中膜機能によって脳循環が維持されている。膠原線維の増加と平滑筋細胞の変性がさらに進展すると大径血管で代償不全が生じ, 血管構築の変化が細動脈レベルに達することから, 浮腫・血液脳関門障害を惹起して白質病変に至る機序が推察される。

以上の研究成果は BD における白質病変の形成機軸の一端を明らかにし, 脳血管性痴呆の病因解明に寄与するところが多い。

したがって, 本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお, 本学位授与申請者は, 平成13年12月25日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け, 合格と認められたものである。