

Studies on the Occurrence of the Intimal Thickening of Peripheral Arteries by Vibration Stimulus

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7867

振動刺激による末梢動脈の内膜肥厚発生に関する研究

金沢大学医学部公衆衛生学教室 (主任: 岡田 晃教授)

古 野 利 夫

(昭和61年2月24日受付)

振動障害における末梢循環障害の発現機序の解明のために振動暴露実験を行った。振動加速度は 50 m/sec^2 と一定にし、いくつかの異なる振動数を持つ正弦波垂直振動を1日4時間、ラット後足へ局所振動として暴露した。暴露期間は、30日間(振動数 60 Hz, 120 Hz, 480 Hz; 120 hours exposure) および90日間(振動数 60 Hz, 360 hours exposure) であった。それぞれに対照群を設定し、振動暴露の影響を組織学的に、また、血液学的指標を用いて検討した。30日間暴露群のうち振動数 480 Hz において、暴露局所の小動脈に器質的变化、すなわち、内弾性板断裂とその部位の部分的細胞増殖および膠原線維、弾性線維の新生像が認められた。振動数 60 Hz の90日間暴露群では、内膜の細胞性および線維性肥厚がさらに増強し、動脈内腔をほぼ完全に閉塞している像も認められた。電顕による観察で、この細胞性および線維性肥厚は、平滑筋細胞の増殖と多量の膠原線維、弾性線維によることが確かめられた。また、新鮮なフィブリン血栓が存在する小動脈も認められ、血栓の内膜肥厚発生への関与が示唆された。振動暴露を行っていない前足にはこのような変化は何ら認められなかった。中膜の厚さの変化を検討するため、収縮した動脈を引き伸ばした状態に還元して中膜の厚さを計測した。中膜の厚さはいずれの振動暴露条件においても対照群、暴露群間に有意差は認められず、振動暴露による中膜肥厚の所見は得られなかつた。これに対し、振動数 60 Hz の90日間暴露では、全血粘度は対照群に比し、暴露群で有意に上昇 ($p < 0.05$) しており、内膜肥厚との関連性が推察された。以上の研究成績より、振動刺激は局所末梢動脈の形態学的変化、特に、内膜肥厚をもたらすことが解明され、この内膜肥厚と振動障害における末梢循環障害発現との間に密接な関連のあることが示唆された。

Key words local vibration, frequency, histological change, peripheral artery, blood viscosity

長期間にわたって振動工具を使用することによって、局所の血管、神経、筋および骨・関節などに障害を生ずる病態を振動障害と称し、古くから知られている^{1)~7)}。こよらの諸症状のうちで、発作性の手指の蒼白現象は、1911年にイタリアの Loriga²⁾が石工にみられたレイノー現象として報告して以来、振動障害の最も特徴的な症状であるとされている。本邦では、1930年代の終わり頃から、振動障害についての報告が散見さ

れており^{8)~9)}、その後、昭和30年代に入りチェン・ソーの普及とともに、いわゆる「白ろう病」として、振動障害が社会的問題として注目されるようになった。国際的にも特徴的な徴候ないし症状として最も注目されているのは、レイノー現象の出現の有無であるが¹⁰⁾、これに関する研究も数多く報告されている^{11)~12)}。しかし、振動障害におけるレイノー現象発現機序の詳細は、いまだ明確になっていない現状である。

Abbreviations: cP, centipoise; HDLC, high density lipoprotein cholesterol; Ht, hematocrit; HE, hematoxylin eosin; ISO, international organization for standardization; LPO, lipoperoxide; PSS, progressive systemic sclerosis; SR, shear rate; SHR, spontaneous hypertensive rat; SC, subcommittee; TC, thechnical committe; TCH, total cholesterol.

近年、振動障害の手指の血管造影や生検による所見から、末梢動脈に器質的变化が認められたとの報告が散見されるようになり¹³⁾⁻¹⁵⁾、この方面からのレイノー現象発現機序の解明も期待されている。この際、振動暴露そのものが、末梢動脈に何らかの器質的变化を生ぜしめるかどうかについては、動物実験による観察が不可欠となるが、これについて系統的に追究したものはない。そこで、著者は、局所振動暴露によるレイノー現象発現機序の解明の一環として、ラットの後足へ種々の振動数の局所振動暴露を行い、血漿諸成分の変化ならびに、血液レオロジーの側面からの検討とともに、局所の動脈の組織学的検索をすすめ、動脈内膜の著明な細胞性および線維性増殖を中心とした興味ある所見を認めたので報告する。

材料および方法

I. 材 料

実験動物としてWistar系雄性ラット(体重230~250g)を用いた。振動暴露実験開始までの約1週間の調節期間および実験期間中ともラットの日内リズム調節のため、室温を $20 \pm 2^\circ\text{C}$ と一定に保ち、人口照明により8時~20時を明、残りを暗に調整した動物飼育室で飼育した。ラットには、振動暴露中以外はオリエンタルMF固型飼料および水を自由に摂取させた。実験では原則として5匹を1群として用い、各振動暴露条件につきそれぞれ対照群を設定した。

I. 方 法

1. 振動暴露

振動暴露装置は、動電型振動試験機(EMIC 513-A, 新日本測器社製;加振力7.5kg, 使用振動周波数範囲5-5000Hz), 増幅器(TACHIKAWA, TA-100), オシレーター(TRIO, AG202A), 振動計(EMIC 505-D, 新日本測器社製)より構成される。振動板を振動試験機に固定し、振動板に取り付けた加速度型ピックアップ(EMIC 541-A, 新日本測器社製)にて振動レベルを監視した。振動暴露は、ラット固定用の特殊ゲージよりラットの後脚のみを外へ出し、振動板に両後脚の足底部を両面接着テープにて水平に接着し、後足部のみに振動が負荷されるように配慮した。暴露した振動は、振動数が60 Hz, 120 Hz, および480 Hzの正弦波垂直振動であり、振動加速度は、 50 m/sec^2 と一定にした。振動暴露期間は、30日間(1日4時間, 週6日間)であり、合計で、120時間の負荷とした。当教室の野原¹⁶⁾は、局所振動暴露実験で、60 Hzにおいて局所血流量の低下を認めていることから、60 Hzについては、長期暴露として、90日間(1日4時間, 週6日間), 合計360時間の負荷をも行った。各暴露振動条件ごとに、それ

ぞれ対照群を設定した。対照群は、振動暴露群と同様ラット固定用の特殊ゲージに入れ、振動暴露を除いて同じ状態とし、振動暴露実験中は、振動試験機のすぐそばに設置し、振動試験機駆動の際に発生する騒音のみに暴露させたものである。

2. 採血

振動負荷終了18時間後に腹腔内注入によるネプタール麻酔下で、電頭材料の採取後、断頭を行い、あらかじめヘパリンにてcoatingしたロートを用いて、全血を試験管に採血した。血液は、ただちに、フィブリノーゲン測定用試験管および全血粘度測定のためEDTA-2K(6.0mg)入りの注射筒に必要量を分注し、残りは 4°C , 6000rpm, 10分間冷却遠心して血漿を得た。

3. 血漿成分の測定

総コレステロール(以下TCHと略記)は、コレステロールオキシダーゼ・ペルオキシダーゼ法¹⁷⁾, HDL-コレステロール(以下HDL-Cと略記)は、リタングステン酸・塩化マグネシウム法¹⁸⁾で分離の後、TCHと同様の方法で、過酸化脂質(以下LPO略記)は、八木法¹⁹⁾, フィブリノーゲンは、トロンビン法²⁰⁾により測定した。

4. 血液粘度の測定

既述の採血法により得た血液1.0mlを用い、全血粘度をCone Angle 1.565度のCone Plate型回転粘度計(LTV型Wells-Brookfield Micro Viscometer: Brookfield Engineering Laboratories, Inc. U.S.A.)を用い²¹⁾, ざり速度(shear rate, 以下SRと略記, 単位 s^{-1})230 s^{-1} および115 s^{-1} にて 37°C で測定した。測定はすべて採血後3時間以内に行った。粘度の単位は、centipoise(以下cPと略記)である。なお、Hematocrit(以下Htと略記)は、microhematocrit法により測定した。

5. 透過型電顕試料の作製

振動数60 Hzの90日間暴露および、その対照群において、ネプタール麻酔下で採血前に、一側のラット後脚の足背部の皮膚を切り取り、材料とした。この際、出血をできる限り、少量にとどめるように配慮した。組織を2.5%グルタルアルデヒド(0.1Mカコジル酸ソーダ緩衝液, pH 7.4に溶解)にて1時間固定後、2%オスミウム酸(0.1Mカコジル酸ソーダ緩衝液, pH 7.4に溶液)で 4°C , 2時間の後固定を行い、エタノール系列で脱水, エポン812で包埋した。包埋試料からLKBウルトラトーム8800型によりダイヤモンドナイフを用いて超薄切片を作製し、酢酸ウラニール・硝酸鉛の二重染色を施した。撮影は、日立HU-500型電顕で直接倍率1500-2000倍で行った。

6. 光顕試料の作製

断頭採血後振動数 60 Hz, 120 Hz, 480 Hz の 30 日間暴露群および振動数 60 Hz の 90 日間暴露群とそれぞれの対照群ラット後脚(電顕試料を採取しなかった側)をリリーの緩衝ホルマリン液で固定後, 脱灰し, 踵部より末梢側 1 cm および 1.5 cm の位置の横断切片を作製し, ヘマトキシリン・エオジン (以下 HE と略記) 染色およびエラスチカ・ワンギーソン染色を施した。また, 振動数 60 Hz の 90 日間暴露群では, 前脚でも同様の標本作製し, 検鏡した。

7. 動脈中膜の厚さの計測

死後の動物の動脈は, 一般的に不規則な収縮状態にある。そこで, これを一様な状態に標準化するため, 図 1 のように諏訪ら²²⁾の方法に従って, 引き伸ばした状態に還元し, 必要な計測を行った。つまり, エラスチカ・ワンギーソン染色を施した組織標本にて適切な横断面を有する動脈枝を確認する。この動脈枝をスライド写真にて拡大し, トレースする。画像解析装置 (MYTABLET II, GRAPHTEC 社製) により, 内弾性板の長さ (L) および中膜の面積 (S) を測定し, 理論式により半径 (R) ならびに中膜の厚さ (D) を求めた。それぞれの血管において, 半径 (R) に対する中膜の厚さ (D) の比 (以下 D/R と略記) を求め, 振動数 60 Hz, 120 Hz, 480 Hz の 30 日間暴露群および振動数 60 Hz の 90 日間暴露群とそれぞれの対照群との比較を行った。

8. 統計学的解析

それぞれの測定値の平均値間の差の検定には, Student または Welch の t-test を用いた。

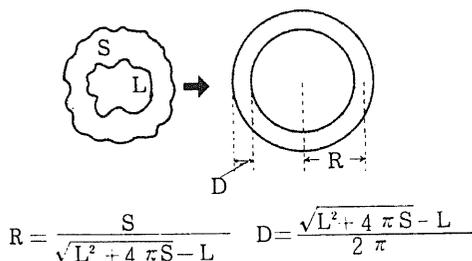


Fig. 1. The principle of Suwa's histometrical method²²⁾. The R and D of arteries with exactly circular cross section, in which internal elastic lamina is perfectly stretched, are obtained from utilizing the represented equations. S and L are measured by an image analysis system. S, area of media; L, length of internal elastic lamina; R, radius of artery; D, medial thickness.

成 績

1. 局所振動暴露による動脈の形態学的変化

1. 光顕による観察

1) 動脈内膜の変化

30 日間暴露では, 振動数 60 Hz, 120 Hz の場合には, 振動暴露局所すなわち後脚足部における動脈内膜に特記すべき変化は認められなかった。これに対し, 振動数 480 Hz の暴露では, 5 例のうち 3 例に内膜変化を認めた。すなわち, 細動脈から小動脈領域にかけて, 図 2 に示すように, 内弾性板が断裂し, その部位の部分的細胞増殖と膠原線維, 弾性線維の新生像が認められた。一方, 対照群では, 動脈内膜には何らの変化も認められなかった。

振動数 60 Hz の 90 日間暴露においては, 5 例のうち 3 例に振動暴露局所の動脈内膜に明らかな異常が観察された。すなわち, そのうちの 1 例では, 小動脈に図 3 に示すように壁在性の新鮮なフィブリン血栓を認め, また, 図 4 に示すように動脈の内腔が, 内膜の細胞性および線維性肥厚によりほぼ完全に閉塞している像も認められた。また, 他の 2 例では, 振動数 480 Hz の 30 日間暴露群で観察されたような内弾性板の断裂とその部位の部分的増殖がみられ, さらに図 5 に示すように内膜の細胞増殖が全周性に広がっていたが, 閉塞には至っていない像も認められた。対照群では足部の動脈内膜に変化は認められなかった。なお, 振動数 60 Hz の 90 日間暴露群では前脚の動脈内膜についても観察したが, 後脚足部に認められたような閉塞の変化はなかった。

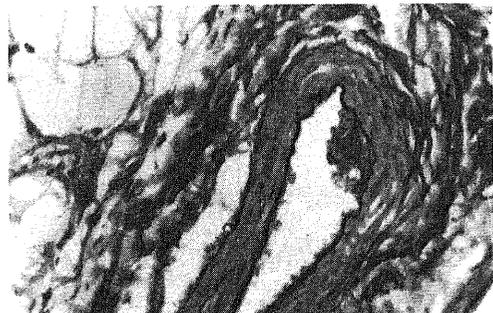


Fig. 2. Histological finding of the small artery of the rat's hind limb after local vibration exposure (480Hz, 50m/s²; 4 hours per day for 30 days). Disruption of the internal elastic lamina and focal cell proliferation with formation of collagen and elastic fibers are shown. Elastica, Van Gieson stain, ×330.

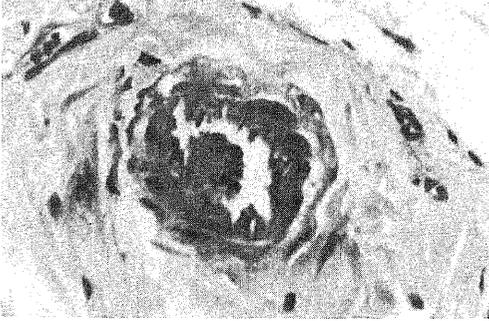


Fig. 3. Histological finding of the small artery of the rat's hind limb after local vibration exposure (60Hz, 50m/s²; 4 hours per day for 90 days). A fresh fibrin thrombus is shown in the lumen of the small artery. Hematoxylin and eosin (H-E) stain, ×330.

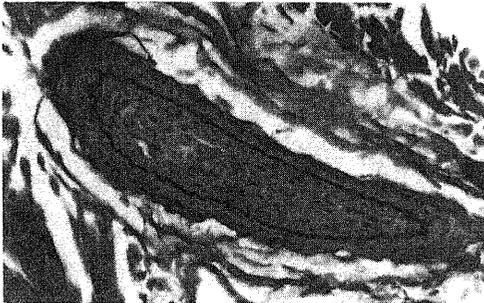


Fig. 4. Histological finding of the small artery of the rat's hind limb after local vibration exposure (60Hz, 50m/s²; 4 hours per day for 90 days). Severe intimal thickening and complete stenosis of the lumen are shown. Elastica, Van Gieson stain, ×330.

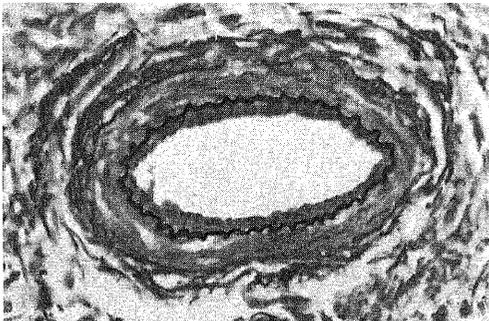


Fig. 5. Histological finding of the small artery of the rat's hind limb after local vibration exposure (60Hz, 50m/s²; 4 hours per day for 90 days). Mild fibro-cellular thickening of the intima is shown. Elastica, Van Gieson stain, ×330.

2) 動脈中膜の変化

光顕による直接の観察では、平滑筋細胞の肥大などの明らかな所見は認められなかった。そこで、内膜の肥厚の有無を検査するため、内膜の厚さ(D)の計測を諏訪らの方法に基づいて行った。

諏訪ら²²⁾は、人間の動脈系では、半径(R)100 μ を境としてそれ以下では、D/Rが急激に増大することを明らかにしている。ラットの場合を検討したところ、Rの35 μ 付近で同様に、D/Rが急激に変化することを確認した。そこで、Rの35 μ 未満(R<35 μ)と35 μ 以上(R \geq 35)の場合について、それぞれD/Rを算出、検討することとし、対照群と暴露群とを対比させ、図6に示した。

D/Rの平均値±標準誤差は、30日間暴露の場合、振動数60Hzにおいて、R<35 μ では対照群0.1918±0.0133、暴露群0.2271±0.0209で両群間に有意差はなく、R \geq 35 μ でも対照群0.1693±0.0051、暴露群0.1762±0.0056と両群間に有意差は認められなかった。振動数120Hzにおいては、R<35 μ では対照群、暴露群それぞれ0.1918±0.0133、0.1758±0.0092であり、R \geq 35 μ では、それぞれ0.1693±0.0051、0.1619±0.0199と共に両群間に有意差は認められなかった。同様に振動数480Hzにおいては、R<35 μ では、対照群、暴露群それぞれ0.1987±0.0287、0.1916±0.0156であり、R \geq 35 μ では、それぞれ0.1463±0.0526、0.1425±0.0039とこの場合も両群間に有意差は認められなかった。以上の結果から、30日間暴露では、振動数60Hz、120Hzおよび480Hzのいずれにおいても中膜の肥厚は生じていないことが示された。

振動数60Hzの90日間暴露のD/Rの平均値±標準誤差は、R<35 μ では対照群、暴露群それぞれ0.2119±0.0138、0.2279±0.0110であり、R \geq 35 μ では、それぞれ0.1736±0.0055、0.1799±0.0066と共に両群間に有意差は認められず、振動数60Hzの90日間暴露でも内膜肥厚は認められなかった。また、既述した1例の完全閉塞に近い血管のD/Rは、0.1325と対照群0.1736±0.0055に比して明らかに減少しており、中膜は逆に萎縮状態にあった。

3) 動脈外膜の変化

30日間および90日間の局所振動のいずれにおいても動脈外膜には、特記すべき変化は何ら認められなかった。

2. 電顕による観察

振動数60Hzの90日間暴露群のうち光顕で異常の認められた3例には、図7に示すように電顕でも後脚足背の細動脈に著しい内膜肥厚が認められた。すなわち、内腔は著明に狭窄し、細胞小器官がよく発達した一層

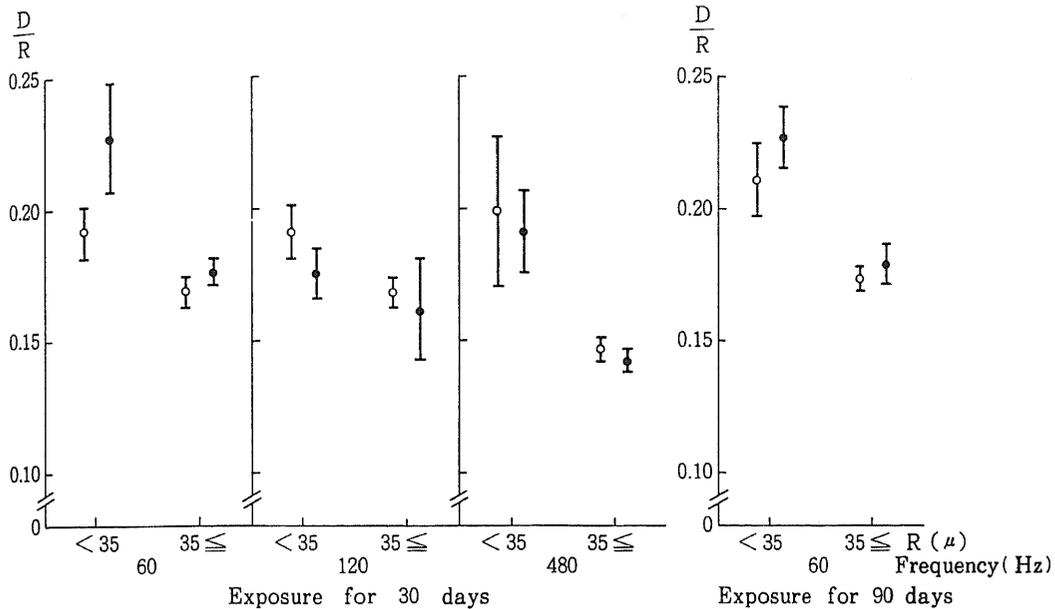


Fig. 6. The changes of medial thickness (represented as D/R) of rat's hind limbs' arteries by local vibration exposure. The rat hind limbs were exposed to local vibration (60Hz, 120Hz, 480Hz; 50m/s²), 4 hours per day for 30 days and 90 days. Each value represents the mean \pm S.E.M. of 5 rats. ○, control; ●, vibration exposed; R, radius of artery; D, medial thickness.

の内皮細胞に覆われており、また、内皮下には、内弾性板を越えて侵入したと考えられる粗面小胞体に富む平滑筋細胞の増殖がみられその細胞間には膠原線維および弾性線維が多量に存在していた。

II. 局所振動暴露の血液粘度に及ぼす影響

表1に各振動数での局所振動暴露群および対照群における全血粘度に影響するとされているHt、フィブリノーゲンの値を平均値 \pm 標準誤差で示した。

全血粘度は、振動数60Hzの90日間暴露において、SR230_s⁻¹では、対照群の4.09 \pm 0.07cPに対し、暴露群では、4.70 \pm 0.22cPと有意(p<0.05)に上昇していた。また、SR115_s⁻¹でも、対照群4.80 \pm 0.08cP、暴露群5.11 \pm 0.04cPと暴露群の全血粘度の有意(p<0.05)の上昇を認めた。これに対し、30日間暴露群では、対照群に対し低値の傾向を示したが、有意な差は認められなかった。Ht値は、すべての振動数で暴露群と対照群との間に有意差は認められなかった。フィブリノーゲンに関しては、振動数60Hz90日間暴露では、対照群212.2 \pm 7.7mg/dl、暴露群222.0 \pm 9.7mg/dlと暴露群が対照群より高値であったが、有意差は認められなかった。30日間暴露では、振動数120Hzで対照群174.2 \pm 6.9mg/dl、暴露群143.6 \pm 5.8mg/dlと暴露

群が対照群より有意(p<0.01)に低下していたが、その他の振動数では、暴露群が対照群よりも低値を示したものの有意差は認められなかった。このようにフィブリノーゲンの変化は、全血粘度のそれとほぼ一致した傾向を示していた。

III. 局所振動暴露による各血漿成分の変化

表2にTCH、HDLCおよびLPOの値を各振動数ごとに対照群、暴露群両者を対比させ、平均値 \pm 標準誤差で示した。いずれの血漿成分の値も暴露期間を問わず、また、どの振動数においても暴露群と対照群の間に有意差は認められなかった。

考 察

職業性疾患としての振動障害に関しては、国際標準化機構(international organization for standardization, ISO) TC108/SC4「機械振動と衝撃による人体暴露」委員会の中の活動委員会「手に伝達する振動」で、手腕系振動の基準についての審議が活発に行われ、手腕系振動の測定および人体影響評価についての国際基準が設定される運びとなっている²³⁾。また、振動障害に関する国際学会としては、「国際手腕振動シンポジウム」が組織され、調査研究が展開されており、特に、

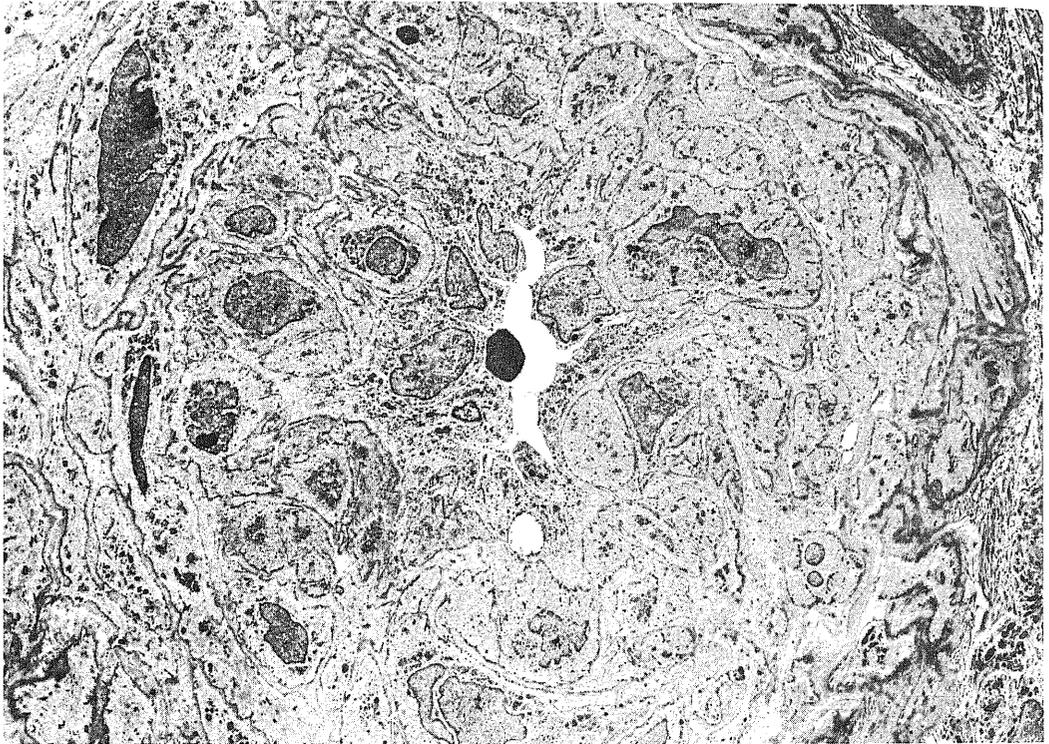


Fig. 7. An electron micrograph of the small artery of the rat's hind limb after local vibration exposure (60Hz, 50m/s²; 4 hours per day for 90 days). Proliferation of arterial smooth muscle cells from the media associated with formation of collagen and elastic fibers are shown. $\times 4500$.

振動障害における特徴的な症状としてのレイノー現象に関心が寄せられている⁸⁾。

レイノー現象は、1862年、Raynaud²⁴⁾によりレイノー病として報告されたのが最初である。その後、レイノー現象を認める病態は原因に関係なく広義のレイノー症候群として把握されるようになり、一次性レイノー症候群と二次性レイノー症候群とに分類されている。すなわち、レイノー病は、この分類では一次性レイノー症候群にあたり、また、二次性レイノー症候群の原因としては、振動障害などの職業に関連したもの、Buerger病、閉塞性動脈硬化症などの閉塞性動脈疾患、進行性全身性硬化症 (progressive systemic sclerosis, PSS) などの膠原病、血液疾患などがあげられている。典型的なレイノー現象は、皮膚の色調が、蒼白、チアノーゼ、紅潮と三相性に変化し、通常、知覚異常、しびれ感などの自覚症状を伴って出現する。しかし、振動障害におけるレイノー現象は、このような典型的な三相の皮膚の色調変化をみることは稀であり、実際には、発作性に手指の蒼白現象のみが惹起される²⁵⁾。

さて、一次性レイノー症候群であるレイノー病の原因として、古くから、中枢障害説と局所障害説が言われている。前者は、Raynaud²⁴⁾の言う、脊髓灰白質にある血管運動中枢における被刺激性の亢進に起因するというものであり、後者は、Lewis²⁶⁾の言う、局所の細小血管の寒冷等の刺激に対する過敏性の増大に起因するというものである。したがってレイノー病は、純粋に機能的な末梢動脈疾患と言える。これに対し、PSSなどの膠原病に伴うレイノー現象の発現には、血管の器質的異常の関与も示唆されている²⁷⁾。Rodnanら²⁸⁾は、レイノー現象を伴うPSSの患者16人の手指の生検を行い、14人に手指細動脈の中等度から強度の線維性内膜肥厚を認め、この状態で寒冷、情動などの血管収縮機転が動いた時にレイノー現象が発現するのではないかと推察している。同様に、振動障害に伴うレイノー現象の誘因としても、寒冷刺激が最も重要とされ、岡田ら⁹⁾は、全身への寒冷暴露や寒冷の手指への直接作用によってレイノー現象が誘発されることを明らかにしている。また、その際の発現機序に関しては古く

から血管壁自体の機能障害、感受性亢進等が注目されている¹⁰⁾¹¹⁾。

一方、振動障害に伴うレイノー現象の発現機序においても局所血管のなんらかの器質的異常が関与している可受性を示唆する所見も報告されている^{25)29)~31)}。すなわち、Asheら¹³⁾は、振動障害者の手指の生検を行い、7人中4人に著明な動脈内膜の線維性肥厚を、3人に中膜の肥厚を認めており、特に、内膜肥厚を認めたら

ちの3人は、強度の症状を有していたとしている。那須¹⁴⁾、黒瀬ら³²⁾は振動障害者の手指血管造影を行い、狭窄、閉塞がみられた例では、生検において中膜肥厚および内膜の著明な線維性増殖を認めたとしている。これに対し、武内ら¹⁵⁾は、30例の振動障害者の手指生検を行い、外膜結合組織増殖や中膜肥厚(特に、中膜筋細胞肥大)が主で、内膜肥厚をみることは極めて少なかったとしている。このように、振動障害に伴うレイノー

Table 1. Effects of local vibration exposure on the whole blood viscosity measured at the share rates of 115s⁻¹ and 230s⁻¹, hematocrit and plasma fibrinogen.

			Whole blood viscosity(cP)		Ht (%)	Fibrinogen (mg / dl)
			115 (s ⁻¹)	230 (s ⁻¹)		
Exposure for 30 days	60Hz	Control	5.36 ± 0.25	4.49 ± 0.20	42.0 ± 1.0	159.4 ± 4.7
		Vibration exposed	4.86 ± 0.30	4.04 ± 0.25	39.9 ± 1.0	153.5 ± 6.8
	120Hz	Control	5.34 ± 0.34	4.77 ± 0.18	43.2 ± 1.1	174.2 ± 6.9 [↓]
		Vibration exposed	5.35 ± 0.13	4.35 ± 0.16	43.0 ± 0.6	143.6 ± 5.8 [↓]
	480Hz	Control	5.04 ± 0.26	4.35 ± 0.19	40.5 ± 0.5	144.3 ± 14.0
		Vibration exposed	4.67 ± 0.20	4.09 ± 0.16	41.0 ± 0.8	132.0 ± 8.3
Exposure for 90 days	60Hz	Control	4.80 ± 0.08 [↓] *	4.09 ± 0.07 [↓] *	46.2 ± 0.6	212.2 ± 7.7
		Vibration exposed	5.10 ± 0.04 [↓] *	4.70 ± 0.22 [↓] *	46.3 ± 1.3	222.0 ± 9.7

The rat's hind limbs were exposed to local vibration (60Hz, 120Hz, 480Hz; 50m/s²), 4 hours per day for 30 days and 90 days. Each value represents the mean ± S.E.M. of 5 rats. Significant difference between control and vibration exposed group, *p<0.05, **p<0.01 (t-test). Ht, Hematocrit.

Table 2. Effects of local vibration exposure on plasma components.

			T C H	H D L C	L P O
			(mg / dl)	(mg / dl)	(nmol / ml)
Exposure for 30 days	60 Hz	Control	66.3 ± 3.4	22.3 ± 0.9	3.65 ± 0.21
		Vibration exposed	69.2 ± 3.1	23.0 ± 1.0	3.46 ± 0.29
	120 Hz	Control	63.0 ± 3.9	21.0 ± 1.7	3.60 ± 0.62
		Vibration exposed	71.4 ± 3.8	25.0 ± 1.8	3.74 ± 0.12
	480 Hz	Control	52.8 ± 2.3	25.3 ± 1.4	2.85 ± 0.11
		Vibration exposed	53.8 ± 3.0	25.0 ± 1.8	2.96 ± 0.11
Exposure for 90 days	60 Hz	Control	47.0 ± 2.5	19.8 ± 1.8	2.42 ± 0.15
		Vibration exposed	45.4 ± 2.9	19.0 ± 1.6	2.78 ± 0.38

The rat's hind limbs were exposed to local vibration (60Hz, 120Hz, 480Hz; 50m/s²), 4 hours per day for 30 days and 90 days. Each value represents the mean ± S.E.M. of 5 rats. TCH, total cholesterol; HDLC, HDL-cholesterol; LPO, lipoperoxide.

現象に局所血管の器質的異常が関与しているかどうかについては意見の一致をみていない現状にある。そこで、今回著者は、振動障害に伴うレイノー現象の発現機序を解明する研究の一環として、局所振動暴露が既述のような末梢血管の器質的变化を引き起こすかどうかを、実際に動物実験において追究した。

その結果、振動数 480 Hz の 30 日間暴露群および振動数 60 Hz の 90 日間暴露群の一部に内膜の細胞性および線維性増殖を認めた。さらに、振動数 60 Hz の 90 日間暴露群においては、小動脈の完全閉塞の像もみられ、これを終末像とすれば、この変化はいわゆる広義の動脈硬化の像といえよう。しかも著者は、この血管の変化を段階を追って観察することができた。つまり、第一段階は、内壁への血栓の付着像(図 3)。第二段階は、内弾性板の断裂、膠原線維、弾性線維の新生とその部の部分的細胞増殖像(図 2)。第三段階は、細胞性および線維性増殖が壁に沿って全周性になり(図 5)、終末像の第四段階で内腔の完全閉塞(図 4)に至るといものである。

ところで、動脈硬化性血管変化の成立機序としては今日、Ross ら³³⁾の仮説が一般的に受け入れられている。つまり、まず、なんらかの機転で血管の内皮細胞が障害され、内皮細胞の剝離、脱落が起きるとその部に血小板が付着、凝集し、その後、血栓が形成される。すると血小板から種々の物質が分泌され、そのうちの平滑筋細胞増殖因子が、中膜層の平滑筋細胞を内弾性板を越えて増殖させ、血栓を器質化し、その結果、内膜肥厚に至る。ただし、内皮細胞障害が 1 回だけであると、やがて欠損部は再び内皮細胞で覆われ治癒するが、かかる内皮障害が繰り返されると動脈硬化へ進行するというものである。本研究においても振動暴露局所の細動脈に新鮮なフィブリン血栓が観察されたことにより、上記の過程を経て今回のような内膜肥厚に至った可能性が十分考えられる。電顕の所見もこの仮説に合致するもので、内膜の肥厚は、著明な平滑筋細胞の増殖によるものであった。この変化は振動数 60 Hz の 30 日間暴露群では認められず、90 日間暴露群に出現したことは、Ross らの言う「繰り返しが重要であるということになる。つまり、振動が直接またはなんらかの因子を介して、内皮細胞障害を繰り返し起こしたということが推察される。

内皮細胞障害を引き起こす因子には物理的、化学的、免疫学的因子などの多くのものが考えられ、高血圧を含めた流体力学的因子、低酸素血症、高脂血症、感染、トキシンなどが重視されている³³⁾³⁴⁾。本研究では、血管病変が振動を暴露されなかった前足には認められず、振動暴露を行った後足にのみ出現していることから、

全身に及ぶと思われる高血圧因子による内皮障害は考えにくい。また、TCH が対照群との間に差がなかったことにより、高脂血症による内皮障害も否定的である。また、最近 LPO が血管障害を引き起こすと言われており³⁵⁾、本研究でもそれに関して検討を行った。LPO の値は、対照群と暴露群との間に差はなく、本研究での血管変化に LPO が関与している証拠は得られなかった。

さて、東ら³⁶⁾は、振動負荷後にその部の動脈壁のノルアドレナリンに対する反応性が著明に亢進し、ノルアドレナリンの血管収縮作用が増強することを報告している。小堀³⁷⁾は、ラット腸間膜動脈に血管収縮作用のある塩酸メトキサミンを局所的に投与し、その部の内皮細胞の剝離、脱落を観察している。内皮細胞の剝離、脱落は、特に冠動脈では血管攣縮によっても起こるとされている³⁸⁾。ゆえに、振動暴露終了後にノルアドレナリンに対する感受性の亢進した局所血管が収縮あるいは攣縮し、それによって内皮障害を引き起こし、その繰り返しが、既述のような内膜肥厚をもたらした可能性が考えられる。

また、本研究では、振動数 480 Hz の 30 日間暴露群においても内膜変化が観察されている。当教室の野原¹⁶⁾は、ラット尾部を局所振動に暴露し、その部の暴露前後の血流の変化を測定したところ、暴露後に、dmoHz でも有意な血流減少を観察している。このことは振動暴露後に血管収縮が起こることを示唆しており、内膜変化の成因を考えるうえで興味もたれる。しかし、振動自体の物理的作用が、内皮障害を起こす可能性も考えられ、この点については今後の研究が待たれるところである。

ところで、PSS などの膠原病にみられる血管炎の終末像が、本研究で得られた組織像と非常によく似ている。そして、この場合も Ross らの言う平滑筋細胞の内膜への移動と増殖が、その内膜肥厚の過程として考えられており、さらに、Kahaleh ら³⁹⁾は、内皮障害の原因として血清中に存在する特定の蛋白物質を想定している。いずれにせよ、このように局所振動暴露の場合にも、膠原病とは初期段階において多少異なるにしろ、最終的には、血管壁の肥厚を引き起こし、そこに、寒冷、情動等のストレスが血管の収縮機転として働いた場合にレイノー現象という同一の現象を来すのではないかという類似の作用機序も考えられる。

しかしながら、末梢血管の器質的变化が存在しなくてもレイノー現象は、血管攣縮により起こり得る可能性は残される。この点に関して、たとえば、冠動脈では器質的变化が強いほど、攣縮も来し易くなるのが最近報告されてきている⁴⁰⁾。また、Ashe¹³⁾も内膜の

肥厚が存在している方が症状が強いとしており、脇坂ら⁴¹⁾は、チェンソー使用年数が増すほどレイノー現象の発生率は高くなると述べている。これらのことから、振動暴露が長期になればなるほど、局所血管の内膜肥厚が増強し、そのためにレイノー現象の発生率が高まり、さらには、その症状が強度になると推測されよう。

那須⁴²⁾は家兎の脚への局所振動暴露実験を行い、振動数 40 Hz の 230 時間暴露で動脈内膜の部分的増殖を認めている。これに対し、本研究では、振動数 60 Hz の 90 日間、合計 360 時間暴露というさらに長期間の暴露によって局所動脈の著明な内膜の細胞性および線維性肥厚を観察した。したがって、実験動物の差異はあるが、家兎を用いた実験でも、暴露を継続すれば、変化の進展像を把握できる可能性があるといえよう。

さて、振動障害では、一般的に、動脈の内膜病変よりも中膜肥厚が目立っており、これに関しては、武内ら¹⁵⁾の振動症候群の手指生検や前述の那須の家兎を用いた局所振動暴露実験があり、有益な示唆を与えてくれるものである。しかし、血管を観察する際、組織標本作製上の問題点として、血管を生体外に取り出すと血管内圧が 0 になり不規則に収縮した状態になってしまうことが指摘されている。つまり、そのような血管の壁の厚さや内径を直接計測しても、生前の動脈とは著しく異なった値になり、評価にも困難を伴うと思われる。この点を解決するために、本研究では諏訪ら²²⁾の方法に従い、血管を引き伸ばした状態に還元して、中膜肥厚の有無を検討した。

その結果、対照群と局所振動暴露群との間に中膜の厚さに差はなく、振動暴露による中膜肥厚の所見は得られなかった。このことは、これまでの報告が、死後変化などにより血管が不規則に収縮したままの状態での計測をもとにして判断しているためである。生検においても今回の方法を用いて計測し、検討しとみる必要があると思われる。また、完全閉塞のみられた血管においては、D/R が、対照群に比して減少しており、光顕所見においても中膜が萎縮している印象を受けた。一般に、動脈硬化の著しい血管では、栄養障害に陥り萎縮することもある⁴³⁾ことを考えると、この所見は、血管の閉塞による中膜の栄養障害に起因するとも理解できよう。

古山ら²²⁾によるとラットの腸間膜動脈や股動脈の中膜は、血圧の上昇によって補強され肥厚し、その厚さと血圧との間には高い正の相関がみられたと報告しており、また、Limas ら⁴³⁾は、高血圧自然発症ラット (spontaneous hypertensive rat, SHR) の大動脈、腎内動脈に中膜肥厚がみられたと報告している。したがって、振動障害者の生検においても、血圧の程度を

加味した検討を行う必要もあると思われる。

外膜については、特記すべき変化はなく、武内ら¹⁵⁾の言う結合織性肥厚は認められなかった。

振動障害と血液粘度との関係については、まだ、見解の一致をみていない段階であり、さまざまな報告がみられる。当教室の藤永⁴⁴⁾、堀内ら⁴⁵⁾は、振動障害は全血粘度を上昇する方向に作用すること、また、自覚症を有する振動工具使用者では、他の職業に比し血液粘度が上昇していたと報告している。一方、近藤ら⁴⁶⁾によると、振動障害者では血液粘度は低下しており、これは、凝固亢進状態にあり、そのため Homeostasis が働いたためだとしている。

そこで著者は、動物実験によって局所振動暴露の血液粘度に及ぼす影響を検討した。表 1 に示すように、振動数 60 Hz の 30 日間暴露群では、全血粘度は対照群に比し、有意差はないものの低値を示していた。これに対し、90 日間暴露群では、対照群に比し、この値は有意に上昇していた。

血液粘度に影響を及ぼす要因としては、Ht、赤血球の大きさや形態、赤血球の変形能、赤血球の凝集能、フィブリノーゲンなどの血漿蛋白などがある⁴⁷⁾。対照群と暴露群間には Ht 値の差は認められなかった。フィブリノーゲンは、30 日間暴露群では、対照群に比し低値を示し、120 Hz では有意差も認められた。これに対し、振動数 60 Hz の 90 日間暴露群では、有意差は認められなかったものの対照群に比し高値を示していた。フィブリノーゲンと血液粘度とは、有意な正相関を示すことが知られており、本実験での血液粘度の変化には、フィブリノーゲンが有力な要因として作用していることが想定される。フィブリノーゲンは一種の急性期反応性蛋白であり、炎症、悪性腫瘍などに反応して増加する。このことより、振動数 60 Hz の 90 日間暴露群の場合は、血管内膜の肥厚による炎症性変化によりフィブリノーゲンが増加し、血液粘度の上昇を来たしたともされる。しかし、フィブリノーゲンには、対照群と暴露群との間に有意差は認められなかったことから、振動数 60 Hz の 90 日間暴露群で観察された全血粘度の上昇は、赤血球の変形能の低下⁴⁸⁾などの要因も考えられ、この点については今後さらに検討されなければならない。したがって、血液粘度の上昇は、血管変化の原因というよりもむしろ結果と考えた方が妥当と思われる。つまり、振動障害の場合にも、血管に器質的変化が発現してくるような状態に至って、血液粘度は上昇するとも理解できる。このことから、血液粘度の測定は振動障害の診断また、症度を検討する際の一助となると思われる。

ところで、一般的にラットは、動脈硬化を起こしに

く動物とされている⁴⁹⁾。今回、著者は、振動暴露により、ラットの動脈に内膜の増殖性変化をもたらすことを見出したことは、この点でも非常に興味のあることと思われる。

結 論

振動障害における末梢循環障害の発現機序の解明を目的に、ラット後足に加速度一定 (50 m/sec²) の局所振動を1日4時間、30日間または90日間暴露し、血管の組織学的検索ならびに、血液粘度を中心とした血液性状の観察を行い、次のような結論を得た。

1. 30日間暴露群 (振動数 60 Hz, 120 Hz, 480 Hz) のうち振動数 480 Hz において5例中3例に暴露局所の小動脈に、内弾性板断裂とその部位の部分的細胞増殖および膠原線維、弾性線維の新生像などの器質的変化が認められた。
2. 振動数 60 Hz の90日間暴露群では、5例中3例に局所の小動脈に器質的変化が認められた。変化像としては、振動数 480 Hz の30日間暴露群と同様なものから、内膜の細胞増殖がさらに増強して内膜肥厚を呈しているものも認められた。また、ほぼ完全閉塞に至っている小動脈も認められたが、電顕による観察で、この内膜肥厚は平滑筋細胞の増殖であることが観察された。さらに、完全閉塞を認めた標本には、新鮮なフィブリノーゲン血栓が存在する小動脈も認められ、血栓の内膜肥厚への関与が示唆された。このような変化は前足には全く認められず、振動暴露の血管系への影響は局所的なものと推察された。
3. 収縮した動脈を引き伸ばした状態に還元して内膜の厚さを計測したところ、振動数 60 Hz, 120 Hz, 480 Hz の30日間暴露群および振動数 60 Hz の90日間暴露群のいずれにおいても対照群、暴露群間に有意差はなく、振動暴露による内膜肥厚の所見は得られなかった。
4. 動脈外膜には特記すべき変化は認められなかった。
5. 全血粘度は、30日間暴露群では、いずれの振動数においても対照群、暴露群間に有意差は認められなかった。これに対し、振動数 60 Hz の90日間暴露群では、対照群に比し有意に上昇しており、血管の器質的変化と全血粘度の上昇との間に何らかの関連があることが推察された。
6. Ht には、いずれの振動数においても対照群、暴露群間に有意差は認められなかった。一方、フィブリノーゲンは、振動数 120 Hz の30日間暴露群で有意に減少しており、その他の振動数では有意な差はないものの全血粘度の変化と一致した傾向を示す場合があ

り、全血粘度の変化の一要因としての可能性が考えられた。血漿 TCH, HDL-C および LPO は、いずれの振動暴露条件でも影響を示さず、これらによる末梢動脈の器質的変化への関与は小さいと考えられた。

以上の結果より、振動刺激は局所未梢動脈の形態学的変化、特に、内膜肥厚をもたらすことが解明され、この内膜肥厚と振動障害におけるレイノー現象発現との間に密接な関連のあることが示唆された。

謝 辞

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師岡田晃教授に深甚なる謝意を捧げます。また、御指導、御助言を賜りました有泉誠助教授、井奈波良一助手ならびに教室の諸先生方に深謝いたします。御教示を賜りました第一病理学教室の勝田省吾助教授、小田恵夫助手ならびに寄生虫学教室の近藤力王至助教授に謝意を表します。さらに、本研究の遂行にあたり、御協力を戴きました電子顕微鏡室技術員の山口稔毅氏ならびに第一病理学教室の徳田良子氏に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 岡田 晃：いわゆる「白ろう病」。日本医師会医学講座 (昭和42年度)、金原出版、東京、1986。
- 2) Loriga, G.: Il lavoro con i martelli pneumatici. Boll. Ispett. Lavoro., 20, 35 (1913).
- 3) 村越久男：圧搾空気使用機に因る身体的障害について。臨床医学, 26, 506-508 (1938).
- 4) 石西 進：手持さく岩機使用者の肉体的障害について。実地医学と臨床, 16, 463-473 (1939).
- 5) 松藤 元：圧搾空気工具使用労務者における血管神経症の調査。厚生科学, 4 (2), 171-180 (1943).
- 6) 岡田 晃・山下貴正・上田 満：職業生レイノー現象に関する研究 1. レイノー現象の誘発並びに発現回復過程。産業医学, 9(2), 51-59 (1967).
- 7) 渡部真也・安部三史：チェン・ソーおよび刈払機の振動と使用者の自覚症状について。産業医学, 8 (5), 273-278 (1966).
- 8) Brammer, A. J. & Taylor, W.: An introduction and review, p1-12. In Brammer, A. J. & Taylor, W. (ed.), Vibration effects on the hand and arm in industry. John Wiley & Sons Inc., New York, 1982.
- 9) Pyykkö, I., Hyvärinen, J. & Färkkilä, M.: Studies on the etiological mechanism of the vasospastic component of the vibration syndrome, p13-24. In Brammer, A. J. & Taylor, W. (ed.), Vibration effects on the hand and arm in industry. John Wiley & Sons Inc., New York, 1982.
- 10) Magos, L. & Okos, G.: Cold dilatation and

- Raynaud's phenomenon. Arch. Environ. Health, 7, 402-410 (1963).
- 11) Marschall, J., Pole, E. W. & Reynard, W. A.: Reynaud's phenomenon due to vibrating tools. Lancet, 6823, 1151-1156 (1954).
- 12) Okada, A., Yamashita, T., Nagano, C., Ikeda, T., Yachi, A. & Shibata, S.: Studies on the diagnosis and pathogenesis of Raynaud's phenomenon of occupational origin. Brit. J. industr. Med., 28, 353-357 (1971).
- 13) Ashe, W. F. & Williams, N.: Occupational Raynaud's II. Arch. Environ. Health, 9, 425-433 (1964).
- 14) 那須吉郎: 振動刺激が人体に与える生理的影響. 日災害医誌, 25 (8), 406-415 (1977).
- 15) 武内忠男・今西速雄: 振動症候群手指生検 30 例の病理組織学的観察. 熊本医誌, 58 (1), 56-70 (1984).
- 16) 野原聖一: 局所振動暴露による末梢循環系・末梢神経系の振動数応答. 十全医会誌, 92 (6), 953-966 (1983).
- 17) Allain, C. C., Poon, L. S., Chan, C. G., Richmond, W. & Paul, C. F. V.: Enzymatic determination of total cholesterol. Clin. Chem., 20, 470-475 (1974).
- 18) 板倉弘重: HDL の測定. 日本臨床, 37, 1750-1751 (1979).
- 19) Yagi, K.: A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma. Biochem. Med., 15, 212-216 (1976).
- 20) 金井 泉: 臨床検査法提要(金井編), 第 29 版, 363 頁, 金原出版, 東京, 1983.
- 21) Wells, R. E. Jr., Decton, R. & Merrill, E. W.: Measurement of viscosity of biologic fluids by cone plate viscometer. J. Lod. Clin. Med., 57, 646-656 (1961).
- 22) Furuyama, M.: Histometrical Investigations of Arteries in Reference to Arterial Hypertention. Tohoku J. Exper. Med., 76, 388-414 (1962).
- 23) 岡田 晃: 手腕系振動の国際的基準について. 産業医学ジャーナル, 7, 40-48 (1984).
- 24) Raynaud, M.: De l'asphyxie locale et de la gangrene symmetrique des extremités. Rignoux, Paris, 1862.
- 25) 西村昭男: レイノー症候群, Tokyo Tanabe Quarterly, 22, 78-93 (1975)
- 26) Lewis, T.: Experiments relating to the peripheral mechanism involved in spasmodic arrest of the circulation in the fingers, a variety of Raynaud's disease. Heart, 15, 7-100 (1929).
- 27) 柏崎禎夫: レイノー現象. Medical Practice, 2 (7), 994-995 (1985).
- 28) Rodnan, G. P., Myerowitz, R. L. & Justh, G. O.: Morphologic changes in the digital of patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma) and Raynaud phenomenon. Medicine, 59 (6), 393-408 (1980).
- 29) 伊藤 篤: レイノー氏病と職業性レイノー症候群との比較検討. 日災害医誌, 20 (5), 261-271 (1972).
- 30) Richards, R. L.: Raynaud's syndrome. The Hand, 4 (2), 95-99 (1972).
- 31) Pellegrini, P.: A study of the anatomical substrate of occupational microangiopathy caused by vibrating instruments. Med. Lavoro, 59, 180-208 (1968).
- 32) 黒瀬真之輔: いわゆる白ろう病の X 線による手指血管造影. 日災害医誌, 25 (8), 416-424 (1977).
- 33) Ross, R. & Glomset, J. A.: The pathogenesis of atherosclerosis N. Engl. J. Med., 295, 369-377 420-425 (1976).
- 34) 林 透・浅田祐士郎・住吉昭信: 血管内皮傷害と動脈硬化. 最新医学, 40 (10), 2073-2080 (1985).
- 35) Yagi, K., Ohkawa, H., Ohishi, N., Yamashita, M. & Nakashima, T.: Lesion of aortic intima caused by intravenous administration of linoleic acid hydroperoxide. J. Appl. Biochem., 3, 58-65 (1976).
- 36) Azuma, T., Ohhashi, T. & Sakaguchi, M.: An approach to the pathogenesis of "white finger" induced by vibratory stimulation: acute but sustained changes in vascular responsiveness of canine hind limb to noradrenaline. Cardiovascular Research, 14, 725-730 (1980).
- 37) 小堀清久: ラットにおける実験的動脈収縮(攣縮)に関する病理形態学的研究. 脈管学, 16 (8), 613-626 (1976).
- 38) Maseri, A., Severi, S., L'Abbate, A., Chierchia, S., Marzilli, M., Ballestra, A. M., Parodi, O., Biagini, A. & Distante, A.: "Variant" angina: One aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. Am. J. Cardiol., 42, 1019-1035 (1978).
- 39) Kahaleh, M. B., Sherer, G. K. & Leroy, E. G.: Endothelial injury in scleroderma. J Exp. Med., 149, 1326-1335 (1979).

- 40) Macalpis, R. N.: Contribution of dynamic vascular wall thickening to luminal narrowing during coronary arterial constriction. *Circulation*, **60**, 296-301 (1980).
- 41) 脇阪一郎・東郷正美・高元京子: チェン・ソーの使用期間とレイノー現象出現者数との関係について産業医学, **11** (12), 579-583 (1969).
- 42) 岡田仁克: 閉塞性血栓の器質化—光学顕微鏡及び電子顕微鏡による観察. 十全医会誌, **91** (6), 967-980 (1982).
- 43) Limas, C., Westrum, B. & Limas, C. J.: The evolution of vascular changes in the spontaneously hypertensive rat. *Am. J. Pathol.*, **98** (2), 357-369 (1980).
- 44) 藤永彦一: 血液粘度に関する疫学的知見. 日衛誌, **39** (4), 717-728 (1984).
- 45) 堀内久二・鏡森定信・岡田 晃: 振動作業における血漿サイクリック AMP・GMP レベル, 血液粘度. 産業医学, **22**, 586 (1980).
- 46) 近藤 光・阿岸祐幸・井出 肇・浅沼義英: 振動障害者における血液凝固線溶能の動態. 産業医学, **26**, 777-778 (1984).
- 47) 松田 保: 血液粘度と微小循環. 呼と循, **32** (6), 563-568 (1984).
- 48) Dodds, A. J., O'reilly, M. J. G. & Yates, C. J. P.: Haemorrhological response to plasma exchange in Raynaud syndrome. *Brit. Med. J.*, **10**, 1186-1187 (1979).
- 49) Yamori, Y.: Selection of arteriolipidosis-prone rats. *Jap. Heart J.*, **18** (4), 602-603 (1977).

Studies on the Occurrence of the Intimal Thickening of Peripheral Arteries by Vibration Stimulus Toshio Furuno, Department of Public Health, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 — *J. Juzen Med. Soc.*, **95**, 313—325 (1986)

Key words: local vibration, frequency, histological change, peripheral artery, blood viscosity

Abstract

Vibration exposure experiments were performed to elucidate a possible mechanism of peripheral circulatory disturbance in vibration hazards. Under a constant acceleration of 50 m/s^2 , some vertical sinusoidal vibrations with different frequencies were applied to rats' hind limbs as a local vibration for 4 hours per day. The exposure period was 30 days at vibration frequencies of 60 Hz, 120 Hz and 480 Hz, and also was 90 days at 60 Hz. Control groups were set up for each exposure condition. The effects of vibration exposure were investigated from the histological and hematological aspects. In the case of the group at 480 Hz for 30 days exposure, some organic alterations of small arteries at the exposed site were recognized. These findings were the disruption of the internal elastic lamina followed by focal cell proliferation with regenerative formation of collagen and elastic fibers. In the case of 60 Hz for 90 days exposure, the fibro-cellular thickening of intima further augmented, and, in addition, complete stenosis of the small artery's lumen was observed. An electron micrograph showed that this fibro-cellular thickening consisted of the proliferation of arterial smooth muscle cells and numerous collagen and elastic fibers. Moreover, instances of the small artery containing a fresh fibrin thrombus were also observed. These alterations were not observed in arteries of the fore-limbs. The thickness of media was investigated to elucidate whether the vibration stimulus could affect it. According to the histometrical method, cross sections of arteries were reduced to the state in which the

internal elastic lamina was perfectly stretched, and the thickness of media was measured. Medial thickness, however, did not show significant differences between the control group and the exposed group under any vibration exposure conditions. Concerning whole blood viscosity, there were no significant differences between the control and exposed groups for 30 days exposure. In the case of 90 days exposure at 60 Hz, however, the exposed group showed a significantly higher whole blood viscosity compared with the control group. This finding could be recognized as a phenomenon relating to the intimal thickening. Based on these results, it can be concluded that vibration stimulus causes morphological changes in exposed peripheral arteries, especially the intimal thickening of these arteries. Subsequently, it is strongly suggested that the intimal thickening is one of the serious factors relating to peripheral circulatory disturbance in vibration hazards.