

一時的動脈クリッピング後の血管内皮細胞の変化

走査電顕および透過電顕による観察

谷 一彦・久保田紀彦* 山嶋 哲盛**・伊藤 治英** 山本信二郎**

Ultrastructural Study of Arterial Endothelial Cells after Temporary Clipping

Kazuhiko TANI, Toshihiko KUBOTA*, Tetsumori YAMASHIMA**, Haruhide ITO** and Shinjiro YAMAMOTO**

*Department of Neurosurgery, Fukuiken Saiseikai Hospital, Fukui; *Department of Neurosurgery, Fukui Medical School, Fukui; **Department of Neurosurgery, Kanazawa University, Kanazawa*

Abstract

Sequential structural changes in endothelial cells after temporary arterial clipping were studied by both scanning and transmission electron microscopy. A Heifetz clip with an occlusive pressure of 120 g was applied to the carotid arteries of 33 Wistar rats for 30 minutes. The animals were sacrificed at the following intervals after clipping: 0, 1, 3, 6, and 24 hours and 3, 5, 7, 14, and 30 days. Immediately after removal of the clip, there was severe endothelial desquamation, with platelets adhering to the exposed subendothelium. Three days after clipping, repair of the endothelium was accomplished by replication of adjacent undamaged endothelial cells and was completed within 1 week. Immature regenerating cells were characterized by numerous microvillous projections at the luminal surface. These projections were approximately 100 to 150 nm in width and 0.2 to 1 μ m in length. The immature endothelial cells contained well developed rough endoplasmic reticulum and many free ribosomes but contained few Weibel-Palade bodies and pinocytotic vesicles. However, as the endothelial cells matured, pinocytotic vesicles and Weibel-Palade bodies increased, whereas microvillous projections decreased. Within 14 days of clipping, the microvillous projections had disappeared and the endothelial cells appeared normal. These data indicate that the endothelial damage caused by temporary arterial clipping does not result in thrombus or atherosclerotic lesions and is repaired within approximately 14 days.

Key words: arterial clipping, endothelial damage, vascular regeneration

I はじめに

血管外科において、クリップを用い、一時的に血流を遮断する操作(temporary clipping)はよく行われ、脳神経外科においても、特に血管吻合術の際には必要不可欠である。しかし、近年、このクリッピングにより容易に血管損傷をきたすことが示唆され、走査電顕、透過電顕などで特に内膜の損傷が示されている^{1-3,13,14,23,25,32,36,41)}。しかしな

がら、損傷後の修復過程を経時的に観察した報告は著しく限られる^{2,41)}。一方、動脈硬化の病態を解明するために、種々の損傷後の血管の修復過程を研究した報告は多く⁴⁰⁾、動脈硬化の発生・消褪の要因として内皮細胞の障害・再生が重要とされている^{26,27)}。本研究は、ラットの総頸動脈をクリップで一時的に遮断し、temporary clippingの血管、特に内膜に及ぼす影響を走査電顕と透過電顕を用い、検索したものである。

福井県済生会病院脳神経外科 *福井医科大学脳神経外科 **金沢大学脳神経外科

Address reprint requests to: K. Tani, M.D., Department of Neurosurgery, Fukuiken Saiseikai Hospital, 2-8-6 Chuou, Fukui 910.

受稿 1986年1月16日 受理 1987年9月19日

II 材料および方法

体重200~300 gのWistar系ラット33匹を使用した。ウレタン1 mg/g腹腔内注射による麻酔下は無菌的に総頸動脈を露出し、両側頸動脈を一時的にクリッピングした。クリッピングにはブレードの幅が1.5 mmで、血管装着部位における締結力が120 gのHeifetzクリップを用いた。クリッピング時間は30分間とし、開放直後、1, 3, 6, 24時間後、3, 5, 7, 14, 30日後にクリッピング部位の血管標本を採取した。標本数は、各時期において、走査電顕用に2~3個、透過電顕用に2個である。走査電顕用の標本の場合、麻酔下に開胸し、心右房を切除後、左心室よりカゴジレート緩衝2.5%グルタルアルデヒド(pH 7.4, 4°C)を120 mmHgの圧力で100 ml灌流し、ただちに標本を採取した。さらに同固定液で90分間固定し、同緩衝2%オスミウム酸で90分間後固定を行った。固定後、エタノール系列で脱水し、最後に99%酢酸イソアミルでアルコールを置換し、臨界点乾燥を行った。標本を長軸方向に半割し、カーボン、白金による表面蒸着を行い、走査電子顕微鏡(日本電子JEM-100B型)で観察した。透過電顕用の標本の場合には、開胸後、左心室より2.5%グルタルアルデヒドを10 ml注入し、ただちに標本を採取した。その後、走査電顕用の標本と同様に前固定、後固定し、脱水後、Mollenhauer²²⁾の方法によりエポンアララライトで包埋した。血管長軸方向に超薄切片を作製し、酢酸ウラニールと鉛の二重染色を行い、電子顕微鏡(日本電子JEM-100B型および日立HU-11-DS型)で観察した。

III 結 果

1. 正常対照群

走査電顕像：正常の内皮細胞は、辺縁ひだで画された扁平紡錘形を呈し、血管の長軸方向に沿って規則正しい配列を示す(Fig. 1A)。各細胞の中央は核による膨隆を示し、表面はほぼ平滑であるが、強拡大では pinocytotic vesicle による多数の micropore が認められる(Fig. 1B)。

透過電顕像：内皮細胞の核、胞体は扁平な紡錘形を呈する(Fig. 1C)。胞体内には多数の pinocytotic vesicle が細胞膜に接してみられ、糸粒体や粗面小胞体などの細胞内小器官のほか、血管内皮細胞に特徴的とされる Weibel-Palade 小体⁴⁵⁾が多数みられる。細胞基底部、細胞相互接触部付近の細胞質には少量の線維が存在する。隣接する細胞間には intermediate junction もしくは tight junction で結ばれ、複雑な interdigitation を示し、内腔面には辺縁ひだがみられる。内皮細胞は基底膜を有し、少量の内皮下結合組織がある。内弾性板があり、中膜は平滑筋細胞と太い弾性板が層状に配列する。

2. クリッピング開放直後~24時間

走査電顕像：クリップ部位に一致し、約0.3~0.5 mmの幅で帯状の内皮細胞の剝離脱落がみられる(Fig. 2A)。その辺縁よりさらに0.25~0.35 mmの範囲内に不規則な内皮細胞の剝離脱落があり、残存する内皮細胞も著明な挫滅を示す。内皮細胞が剝離した部分では、表面粗な板状構造を成す内皮下組織が露出し、その上に血小板が付着している(Fig. 2B)。

透過電顕像：内皮細胞の剝離部位では、内皮下組織がわずかに残存し、その上に数層の血小板の付着が認められる

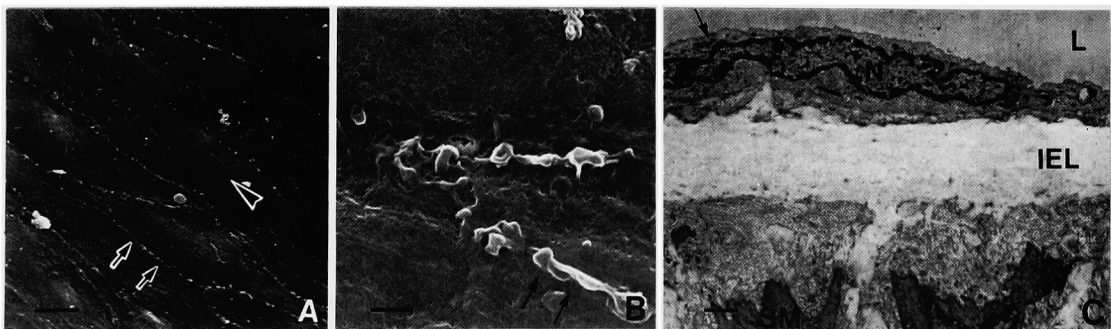


Fig. 1 Control specimens. A: Scanning electron photomicrograph of the endothelial surface showing marginal fold (double arrow) and nuclear protrusions (arrowhead). The endothelial cells are oriented parallel to the long axis of the artery. Bar = 10 μ m. B: At higher magnification, a large number of micropores are observed at the surface of the endothelial cells. Double arrow indicates marginal fold. Bar = 1 μ m. C: Transmission electron photomicrograph showing the endothelial nucleus (N), internal elastic lamina (IEL), a medial smooth muscle cell (SM), and the vascular lumen (L). Arrow indicates a Weibel-Palade body. Bar = 1 μ m.

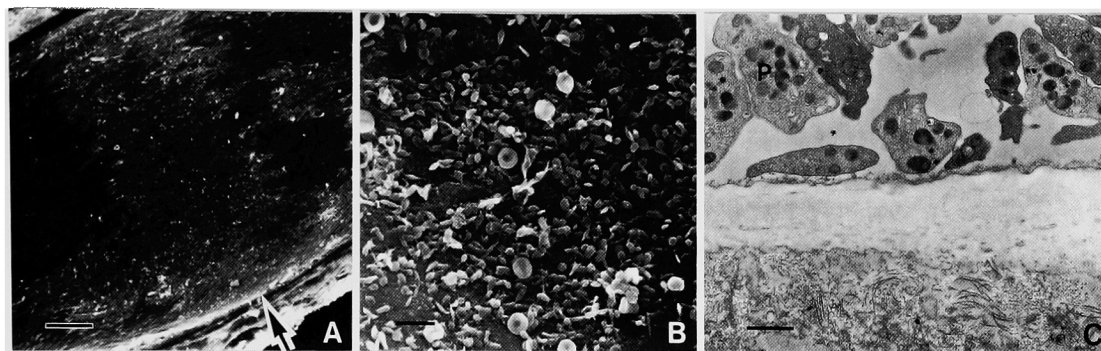


Fig. 2 Immediately after temporary clipping. A: Very low magnification scanning electron photomicrograph of the luminal surface. The area of endothelial cell desquamation (arrow) corresponds to the clipping site. Bar=0.1 mm. B: At higher magnification, the exposed subendothelial tissue is seen to be covered with platelets. Bar=10 μ m. C: Transmission electron photomicrograph of the clipping site showing a few layers of platelets (P) adhering to the exposed subendothelium and degeneration of medial smooth muscle cells. Bar=1 μ m.

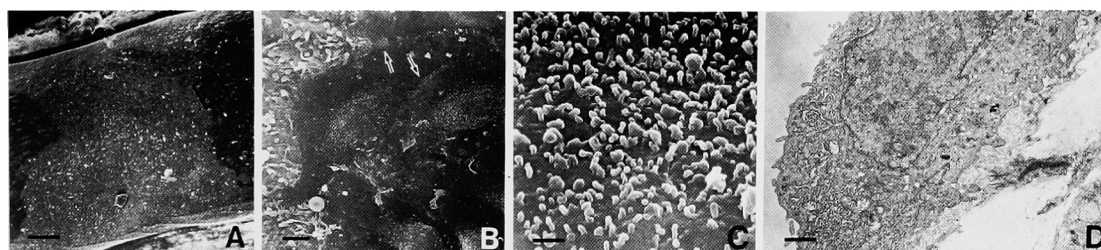


Fig. 3 Three days after temporary clipping. A: Very low magnification scanning electron photomicrograph of the luminal surface showing persistence of a transverse, denuded lesion at the clipping site. Bar=0.1 mm. B: Enlargement of inset in A. At the margin of the denuded area, polygonal endothelial cells and prominent nuclear protrusions are seen. Note the large number of microvillous projections at the surface and cleavages (arrows) between the cells. Bar=10 μ m. C: Higher magnification scanning electron photomicrograph of the central part of the cell shown in B. Numerous microvillous projections are seen, but micropores are not observed. Bar=1 μ m. D: Transmission electron photomicrograph of a regenerating cell at the margin of the denuded area. The cell has microvillous projections at the luminal surface and contains well developed rough endoplasmic reticulum and many free ribosomes, but few pinocytotic vesicles. Bar=1 μ m.

(Fig. 2C). 内弾性板の断裂はない。中膜では多くの平滑筋細胞が著明な変性壊死を示している。

これらの所見は24時間後まで続き、その間、3時間後から白血球の遊走がみられる以外は認むべき変化はない。

3. クリッピング開放後3日

走査電顕像：内皮細胞剝離部に隣接した部位に異常な細胞群がみられる。これらの細胞は多角形ないしは短紡錘形を呈し、中央の膨隆が著明である。細胞の配列は不規則で、細胞間には辺縁ひだがなく、多数の裂隙を認める (Fig. 3A, B)。細胞表面には微絨毛様突起 (microvillous projection: MVP) が認められ、その密度は密生するものからまばらなものまで種々の程度である。MVPが密生する細胞には正常内皮細胞でみられた micropore はほとんどみられない (Fig. 3C)。

透過電顕像：上述の内皮細胞剝離部に隣接して存在する異常な細胞は、内腔へ膨隆した立方形を呈し、大型の核を持つ (Fig. 3D)。胞体内には遊離リボゾームが豊富で、粗面小胞体、ゴルジ装置がよく発達しているが、pinocytotic vesicle は少なく、Weibel-Palade 小体はみられない。細胞表面には MVP があり、その直径は100~150 nm で、長さは0.2~1 μ m 程度である。MVP の内部には時に細線維が認められる。細胞間には intermediate junction もしくは tight junction があり、interdigitate しているものと、結合がなく、離開しているものとがみられる。中膜ではクリッピング部位になお広範囲に挫滅像があるが、その周辺に粗面小胞体が著明に発達した modified smooth muscle cell の増殖がみられる。

なお、この時期に光顕でしばしば内皮細胞の核分裂像が

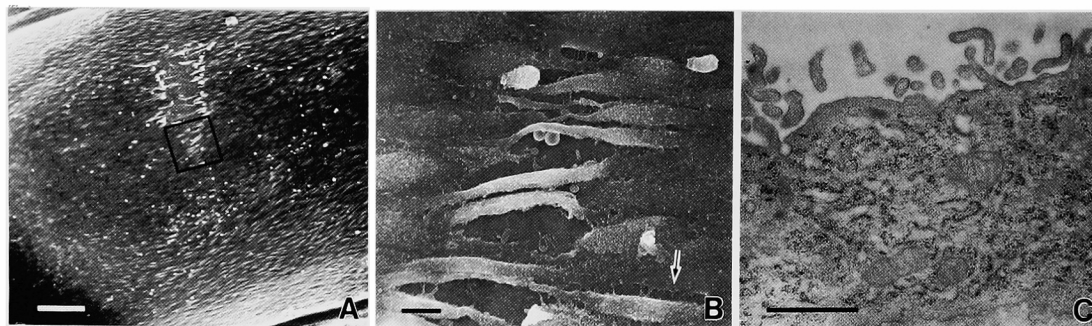


Fig. 4 Five days after temporary clipping. A: Very low magnification scanning electron photomicrograph of the luminal surface. Much of the denuded area is covered continuously with regenerating cells. Bar=0.1 mm. B: Enlargement of inset in A. The regenerating cells at the advancing edge have numerous microvillous projections at their surfaces. The cytoplasm of these cells extends longitudinally as a long process on the subendothelium and contact with opposite cells. Many cleavages (arrow) are seen between adjacent cells. Bar=10 μ m. C: Higher magnification transmission electron photomicrograph of a regenerating cell. Many microvillous projections are present at the luminal surface. Bar=1 μ m.

みられた。

4. クリッピング開放後 5 日

走査電顕像：内皮細胞剥離部位は、両側より連続的に修復され、わずかの部分を残すのみとなる (Fig. 4A)。修復の先端を担う細胞は表面に多数の MVP を持ち、その細胞質の一部は露出した内皮下組織の上を長軸方向に長く伸び、対側の修復細胞のそれと結合している (Fig. 4B)。隣接する細胞間の結合は不完全で、多数の裂隙がみられる。

透過電顕像：修復細胞表面には MVP がみられる (Fig. 4C) が、その密度は様ではなく、2~4 μ m の長いものもみられる。細胞内には遊離リボゾーム、粗面小胞体が豊富であり、pinocytotic vesicle は少ない。Weibel-Palade 小体を有する細胞も少数ながらみられる。細胞間は intermediate junction もしくは tight junction で結合し、interdigitate している部分が多いが、結合がなく、離開しているものもある。中膜では modified smooth muscle cell の増殖をみる。

5. クリッピング開放後 7 日

走査電顕像：損傷部位は内皮細胞により完全に修復されている。内腔に隆起した紡錘形の細胞は、血管長軸に沿い、おおむね規則正しく配列している。細胞表面にはなお多数の MVP がみられ (Fig. 5A)、特に細胞の配列に乱れのある部位に多い。細胞間には辺縁ひだがはっきりと連続してみられ、裂隙はもはや認められない。

透過電顕像：比較的扁平な長紡錘形の細胞が多い。細胞内腔面には MVP があるが、その密度は様ではない。MVP の多少にかかわらず、pinocytotic vesicle が内腔側、基底面側いずれにおいても、3 日後、5 日後のものより多一方、遊離リボゾーム、粗面小胞体は減少している。

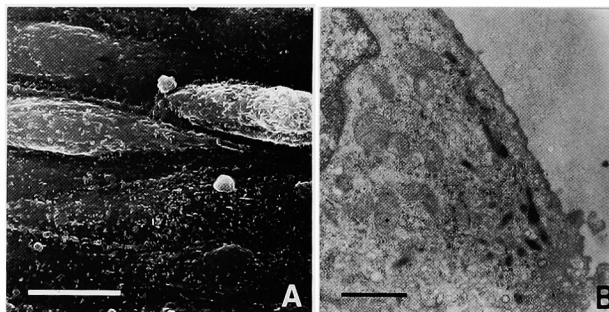


Fig. 5 Seven days after temporary clipping. A: Scanning electron photomicrograph. The denuded area is completely covered with regenerating cells. Microvillous projections and marginal folds are evident. Bar=10 μ m. B: Transmission electron photomicrograph. A regenerating cell containing many Weibel-Palade bodies and pinocytotic vesicles. Bar=1 μ m.

数個の Weibel-Palade 小体を持つ細胞が多く、時には多数の同小体が見られる (Fig. 5B)。細胞間は intermediate junction もしくは tight junction で結合し、辺縁ひだが見られる。中膜では、なお modified smooth muscle cell が多い。

6. クリッピング開放後 14 日

走査電顕像：辺縁ひだで画された扁平紡錘形の細胞が血管長軸に沿い、規則正しく配列し、ほぼ正常像を示している (Fig. 6A)。細胞表面には少数の MVP がみられるが、多くは 0.2 μ m 以下の痕跡状のものである。

透過電顕像：胞体、核ともに扁平で長く、MVP はほとんどみられない (Fig. 6B)。Pinocytotic vesicle が形質膜に沿い、著明に存在し、多数の Weibel-Palade 小体が見られ

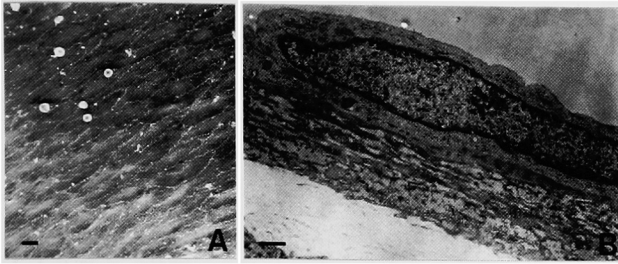


Fig. 6 Fourteen days after temporary clipping. A: Low magnification scanning electron photomicrograph of the luminal surface. The cells are oriented parallel to the long axis of the artery. Microvillous projections are short and sparse. Bar=10 μ m. B: Transmission electron photomicrograph. The cell is slender, and contains many pinocytotic vesicles and Weibel-Palade bodies. Microvillous projections are not observed. Bar=1 μ m.

る。遊離リボゾーム、粗面小胞体は正常内皮細胞と比べると多いが、7日後の細胞と比べると全体に減少している。細胞基底部では細胞内線維が増加しており、厚さ3 μ m位の軽度の内皮下結合組織の肥厚がある。中膜にはまだmodified smooth muscle cellがみられる。

クリッピング開放後30日には、内膜、中膜ともに正常所見を呈する。

IV 考 察

血流の一時的遮断操作においては、この操作による血栓形成や動脈硬化の発生は避けるべき必須の条件である。しかし、微小血管外科領域での temporary clipping による血管損傷について近年多数の報告があり^{1-3,13,14,23,25,32,36,41)}、内皮細胞の剥脱、露出した内皮下組織への血小板の付着などの内膜損傷が示され、この内膜損傷から将来内腔を閉塞する血栓が形成される危険性、および動脈硬化性病変が進行する危険性が指摘されている。しかし、これらの問題について長期的に追跡した報告は以下の二つのみである。Thurston ら⁴¹⁾はラットの大腿動脈を50~200 gの力のクリップで1時間遮断し、20分後、4および72時間後、7日後に走査電顕による観察を行っている。これによると、クリップにより内皮細胞の剥脱が起こるが、いずれの時期においても大きな血栓形成はなく、72時間後に内皮細胞の修復が始まり、7日で完了したとしている。また、Dujovny ら²⁾はイヌの中大脳動脈を市販のクリップで45分間遮断し、1ヵ月後に走査電顕で内皮細胞の配列の乱れ、離開を認めるとした。上記二つの報告は、ともに走査電顕のみによる観察で、透過電顕は用いていない。

本研究では、ラットの頸動脈に一時的クリッピングを行

い、血管、特に内膜の形態学的変化を直後から30日間にわたり、走査電顕および透過電顕により観察した。認められた所見は、①クリッピング部位に完全な内皮細胞の剥脱がある、②内弾性板の破壊はないが、中膜平滑筋細胞の著明な増減がある、③露出した内皮下組織への血小板の付着は最大数層である、④内皮細胞の修復は3日後にすでにみられる、⑤内皮細胞剥離部位は5日後には修復細胞に被われ、7日後には欠損はみられない、⑥内膜肥厚はみられないなどである。確かにクリッピングにより著しい内膜損傷が起こるが、大きな血栓形成、動脈硬化性病変への進展はなかった。内皮細胞の障害による血小板の粘着・凝集および脂質などの血漿成分の浸潤は、動脈硬化の成因として重要であるが、病変が治癒するか、さらに進行するかは、障害因子の持続性や強さと修復機転、すなわち内皮細胞の再生とのバランスによると考えられている^{26,27)}。Temporary clipping においては、血管に対する侵害が単一、短時間であり、また障害域の幅が今回の実験でも約1 mmと狭いために内皮細胞の修復が短期間に完成しうること、さらに永続的な血流停滞のないことが血栓および動脈硬化の発生の原因と考えられる。

しかし、修復細胞の微細構造はいくつかの点で正常内皮細胞とは異なっていた。内皮細胞が損傷された場合、その修復は一般には周辺の内皮細胞の増殖によるとされている^{9,17,19,24,28,31,44)}が、損傷が著しく広範囲の場合には内皮細胞の修復が間に合わず、一過性に中膜平滑筋細胞由来の細胞により剥離面が被覆されることがあるとされている^{29,34,35)}。本研究では、①内皮細胞剥離部両端より連続的に再生が起こる、②剥離部内に島状の内皮細胞再生がない、③周辺内皮細胞に細胞分裂がある、④再生細胞を経時的に観察すると、内皮細胞に特徴的とされるWeibel-Palade小体を多数認めるようになるなどの所見が得られ、内皮の修復は周辺の内皮細胞の増殖によるものであり、平滑筋細胞の関与はなく、修復細胞の微細構造上の特徴は幼若内皮細胞のそれを捉えたものと考えられる。

細胞の自由表面には多数のMVPがあり、その直径は100~150 nmで、長さは0.2~1 μ m位である。内部には時に細線維を認める。ほぼ細胞全体に分布しているが、核による中央隆起の上に密生する傾向がある。細胞によりその密度は異なり、修復初期にもっとも多く、時間経過とともに約2週間位で消失し、細胞の成熟度と関係すると思われる。

成熟内皮細胞のMVPについては、トリ、ラット、イヌ、ウサギ、サルで報告がある^{6-8,10,12,16,18,33,38,42)}。幼若な内皮細胞におけるMVPの存在についても、一部の研究者により報告がなされている^{8-11,15,20,37,39)}。竹重ら³⁷⁾はラ

ト胎児の腸絨毛内毛細血管の新生機序を透過電顕で観察し、幼若内皮細胞に MVP を認めるとともに、MVP が細胞の成熟につれ消失していく所見を得ている。また、Gordon ら¹⁵⁾はラットおよびウサギの角膜の再生内皮細胞を観察し、再生内皮細胞の大きな形態学的変化として MVP の出現を認め、細胞分裂前に MVP が増加し、分裂後数が減少する所見を得ている。MVP の機能については、表面積を増し、また血流を遅くすることにより細胞と血漿との間の物質代謝に有利に作用するのではないかと積極的に意義付けている研究者もいる³⁹⁾が、MVP が幼若細胞の細胞膜の不完全性による二次的变化である可能性も否定できない。

幼若な再生内皮細胞の胞体内には豊富な遊離リボソーム、粗面小胞体、ゴルジ装置が認められ、活発な代謝が推測される。Pinocytotic vesicle の数は少なく、幼若期には pinocytotic vesicle による物質輸送は少ないと考えられる。Weibel-Palade 小体の数も少ない。本小体は Weibel and Palade⁴⁵⁾により初めて詳細な記載がなされ、血管内皮細胞に特徴的とされている。その機能については第Ⅷ凝固因子関連抗原の貯蔵に関係があると推測され⁴³⁾、またゴルジ装置由来が推定されている^{21,30)}。ラットの総頸動脈内皮細胞にも多数の同小体が存在しているが、修復初期の幼若な再生内皮細胞においては同小体は認められず、修復が始まって4日以後、多数の同小体がみられるようになり、細胞の成熟とともに Weibel-Palade 小体が形成されと考えられる。

以上のごとく、再生内皮細胞の微細構造の変化は細胞の成熟による生理的变化と考えられ、クリッピング損傷後14日には内皮細胞はほぼ正常化し、30日後ではクリッピング部位には正常内皮細胞のみが観察された。

従来、一時遮断に用いられるクリップの至適条件として、血圧に抗する最小限の締括力を持ち、単位面積の圧を小さくするためにブレードの幅が広いことが挙げられている^{1,2,4,5,25,36,41)}。脳外科においては、temporary clipping の対象となる動脈の直径は0.8~5 mm 位である。血流遮断に必要な力を血管壁の弾性を無視し、単純に Laplace の法則⁹⁾、すなわち $F = BP \times W \times 1/2\pi D$ — F : 血流遮断に必要な力、 BP : 血圧、 W : ブレードの幅、 D : 血管の直径—によって求めると、1.5 mm の幅のクリップを使用した場合、血管の直径が0.8 mm で血圧が100 mmHg のときにはわずかに約2.6 g であり、直径が5 mm で血圧が200 mmHg のときには約32 g である。しかし、実際に temporary clipping を行うに際してはクリップの滑脱を避けねばならず、上記より大きな締括力を持つことがクリップに要求される。本研究で使用した Heifetz クリップの締括力

は約120 g であり、血流遮断に最低限必要な力よりはるかに強く、このためにラット(平均血圧約120 mmHg)の頸動脈(直径約1 mm)を30分間クリッピングした結果、幅約1 mm の内皮細胞の脱落を認めた。脱落の幅はクリップのブレードの幅(1.5 mm)より狭いが、これはブレードの断面が円弧を成すためと考えられる。そして、損傷範囲が狭いため、内皮細胞による修復は約7日間で完成し、再生内皮細胞の微細構造上の変化はあったが、一時的生理的なものであり、大きな血栓形成や動脈硬化への進展はなかった。現在、temporary clipping によく使用されるクリップとしては、Heifetz のほかに Sugita (temporary type) や Biemer のクリップがあるが、締括力はおおの約70および45 g であり、Heifetz よりは弱く、ブレードの幅は1および約2 mm である。Temporary clip のブレードの幅は狭いほうが損傷の修復が早く、操作も行いやすく、適当と考えられる。日常使用されている temporary clip は、確かに締括力はまだ強すぎるが、ブレードの幅は狭く、本研究結果から実際上では大きな問題はないと考えられる。

V 結 語

ラットの総頸動脈を締括力120 g の Heifetz クリップで30分間遮断し、一時的動脈クリッピングの血管、特に内膜に及ぼす影響を走査電顕と透過電顕を用い、30日間にわたり検索した。

1. クリッピング部位では完全に内皮細胞は剥脱し、露出した内皮下組織に血小板が付着し、強い内膜損傷が起きた。
2. クリッピング開放後3日に周辺正常内皮細胞の増殖による修復があり、開放後7日には傷害部は再生内皮細胞により完全に被覆された。
3. 幼若な再生内皮細胞の特徴として、その内腔面に多数の MVP が観察された。その直径は約100~150 nm であり、長さは0.2~1 μm であった。細胞内では粗面小胞体、ゴルジ装置が発達し、遊離リボソームが豊富に存在した。
4. 細胞の成熟とともに、Weibel-Palade 小体および pinocytotic vesicle の数は増加し、MVP、遊離リボソーム、粗面小胞体およびゴルジ装置は減少した。クリッピング開放後14日には MVP はほとんどみられなくなり、開放後30日には正常内皮細胞のみが観察された。

以上、一時的動脈クリッピングのため内膜損傷が起こるが、大きな血栓形成や動脈硬化への進展をみることなしに、約14日間で損傷がほぼ修復されることが示された。その修復過程で、幼若内皮細胞から成熟内皮細胞への移行が観察された。

文 献

- 1) Dujovny M, Kossovsky N, Laha RK, Leff L, Wackenhut N, Perlin A: Temporary microvascular clips. *Neurosurgery* 5: 456-463, 1979
- 2) Dujovny M, Osgood CP, Barrionuevo PJ, Perlin A, Kossovsky N: SEM evaluation of endothelial damage following temporary middle cerebral artery occlusion in dogs. *J Neurosurg* 48: 42-48, 1978
- 3) Dujovny M, Wackenhut N, Kossovsky N, Gomes CW, Laha RK, Leff L, Nelson D: Minimum vascular occlusive force. *J Neurosurg* 51: 662-668, 1979
- 4) 蛭名国彦: 長期クリッピング, 結紮による頭蓋内血管壁の経時的, 組織学的変化 —第1報 実験的研究—. *脳神外科* 8: 247-261, 1980
- 5) 蛭名国彦: 長期クリッピング, 結紮による頭蓋内血管壁の経時的, 組織学的変化 —第2報 臨床剖検例における検討—. *脳神外科* 8: 343-354, 1980
- 6) Edanaga M: A scanning electron microscope study on the endothelium of the vessels. I. Fine structure of the endothelial surface of aorta and some other arteries in normal rabbits. *Arch Histol Jpn* 37: 1-14, 1974
- 7) Edanaga M: A scanning electron microscope study on the endothelium of the vessels. II. Fine surface structure of the endocardium in normal rabbits and rats. *Arch Histol Jpn* 37: 301-312, 1975
- 8) 枝長正修: 実験動物における心内膜, 大動脈及び二三の動脈内膜の走査電子顕微鏡による研究. *九州歯会誌* 32: 261-281, 1978
- 9) Fishman JA, Ryan GB, Karnovsky MJ: Endothelial regeneration in the rat carotid artery and the significance of endothelial denudation in the pathogenesis of myointimal thickening. *Lab Invest* 32: 339-351, 1975
- 10) Fujimoto S, Yamamoto K, Takeshige Y: Electron microscopy of endothelial microvilli of large arteries. *Anat Rec* 183: 259-266, 1975
- 11) 福田利夫・凍結傷害と高脂肪食による実験的動脈硬化の進展と退縮に関する病理学的研究. *脈管学* 19: 847-862, 1979
- 12) Gabbiani G, Majno G: Endothelial microvilli in the vessels of the rat gasserian ganglion and testis. *Z Zellforsch* 97: 111-117, 1969
- 13) Gertz SD, Kurgan A, Wajnberg RS, Nelson E: Endothelial cell damage and thrombus formation following temporary arterial occlusion. *J Neurosurg* 50: 578-586, 1979
- 14) Gertz SD, Rennels ML, Forbes MS, Kawamura J, Sunaga T, Nelson E: Endothelial cell damage by temporary arterial occlusion with surgical clips. *J Neurosurg* 45: 514-519, 1976
- 15) Gordon SR, Rothstein H, Harding CV: Studies on corneal endothelial growth and repair. IV. Changes in the surface during cell division as revealed by scanning electron microscopy. *Eur J Cell Biol* 31: 26-33, 1983
- 16) Harasaki H, Suzuki I, Tanaka J, Hanano H, Torisu M: Ultrastructure research of the endocardial endothelium of monkeys. *Arch Histol Jpn* 38: 71-84, 1975
- 17) Haudenschild CC, Schwartz SM: Endothelial regeneration. II. Restitution of endothelial continuity. *Lab Invest* 41: 407-418, 1979
- 18) Hazama F, Ozaki T, Amano S: Scanning electron microscopic study of endothelial cells of cerebral arteries from spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 10: 245-252, 1979
- 19) Hirsch EZ, Robertson AL: Selective acute arterial endothelial injury and repair. I. Methodology and surface characteristics. *Atherosclerosis* 28: 271-287, 1977
- 20) Malczak HT, Buck RC: Regeneration of endothelium in rat aorta after local freezing. *Am J Pathol* 86: 133-148, 1977
- 21) Matsuda H, Sugiura S: Ultrastructure of tubular body in the endothelial cells of the ocular blood vessels. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 9: 919-925, 1970
- 22) Mollenhauer HH: Plastic embedding mixtures for use in electron microscopy. *Stain Techn* 39: 111-114, 1964
- 23) Osgood CP, Dujovny M, Faille R, Barrionuevo PJ, Longa EZ, Matta R: Early scanning electron microscopic evaluation of microvascular maneuvers. *Angiology* 27: 96-105, 1976
- 24) Poole JCF, Sanders AG, Florey HW: The regeneration of aortic endothelium. *J Pathol Bact* 75: 133-143, 1958
- 25) Richling B, Griesmayr G, Lametschwandner A, Scheiblbrandner W: Endothelial lesions after temporary clipping. *J Neurosurg* 51: 654-661, 1979
- 26) Ross R, Glomset JA: The pathogenesis of atherosclerosis. (First of two parts.) *N Engl J Med* 295: 369-377, 1976
- 27) Ross R, Glomset JA: The pathogenesis of atherosclerosis. (Second of two parts.) *N Engl J Med* 295: 420-425, 1976
- 28) Schwartz SM, Haudenschild CC, Eddy EM: Endothelial regeneration. I. Quantitative analysis of initial stages of endothelial regeneration in rat aortic intima. *Lab Invest* 38: 568-580, 1978
- 29) Schwartz SM, Stemerman MB, Benditt EP: The aortic intima. II. Repair of the aortic lining after mechanical denudation. *Am J Pathol* 81: 15-42, 1975
- 30) Sengel A, Stoebner P: Golgi origin of tubular inclusions in endothelial cells. *J Cell Biol* 44: 223-226, 1970
- 31) Sholley MM, Gimbrone MA, Cotran RS: Cellular migration and replication in endothelial regeneration. *Lab Invest* 36: 18-25, 1977
- 32) Slayback JB, Bowen WW, Hinshaw DB: Intimal injury from arterial clamps. *Am J Surg* 132: 183-188, 1976
- 33) Smith U, Ryan JW, Michie DD, Smith DS: Endothelial projections as revealed by scanning electron microscopy. *Science* 173: 925-927, 1971
- 34) Spaet TH, Stemerman MB, Veith FJ, Lejnieks I: Intimal injury and regrowth in the rabbit aorta. Medial smooth muscle cells as a source of neointima. *Circ Res* 36: 58-70, 1975
- 35) Stemerman MB, Spaet TH, Pitlick F, Cintron J, Lejnieks I, Tiell ML: Intimal healing. The pattern of reendothelialization and intimal thickening. *Am J Pathol* 87: 125-142, 1977
- 36) Sugita K, Hirota T, Iguchi I, Mizutani T: Comparative study of the pressure of various aneurysm clips. *J Neurosurg* 44: 723-727, 1976

- 37) 竹重順夫, 毛利 純, 藤本 淳: 血管新生機序に関する電顕的研究. 脈管学 15: 271-275, 1975
- 38) 田中 昭: 鳥類眼球の櫛膜の電子顕微鏡的研究 I. 動物誌 69: 16-19, 1960
- 39) Taura S, Taura M, Imai H, Kummerow FA: Morphological alteration of aortic wall and mitotic cells after complete endothelial loss induced by repeated balloon denudation of swine aorta. *Tohoku J Exp Med* 129: 25-39, 1979
- 40) Thorgeirsson G, Robertson AL: The vascular endothelium—Pathobiologic significance. *Am J Pathol* 93: 803-848, 1978
- 41) Thurston JB, Buncke HJ, Chater NL, Weinstein PR: A scanning electron microscopy study of micro-arterial damage and repair. *Plast Reconstr Surg* 57: 197-203, 1976
- 42) Tokunaga J, Osaka M, Fujita T: Endothelial surface of rabbit aorta as observed by scanning electron microscopy. *Arch Histol Jpn* 36: 129-141, 1973
- 43) Warhol MJ, Sweet JM: The ultrastructural localization of von Willebrand factor in endothelial cells. *Am J Pathol* 117: 310-315, 1984
- 44) Webster WS, Bishop SP, Geer JC: Experimental aortic intimal thickening. *Am J Pathol* 76: 265-284, 1974
- 45) Weibel ER, Palade GE: New cytoplasmic components in arterial endothelia. *J Cell Biol* 23: 101-112, 1964

[別刷請求先: 〒910 福井市中央2-8-6, 福井県済生会病院脳神経外科, 谷 一彦]