

原 著

諸臓器の小動脈壁にみられた偽石灰沈着様病変 の病理学的検討：とくに唾液腺について

藤 沢 容 子 武 田 泰 典 佐 藤 方 信

岩手医科大学歯学部口腔病理学講座*（主任：鈴木鍾美教授）

〔受付：1982年1月28日〕

抄録：巨大細胞性封入体症で死亡した48歳，男性の剖検例で全身諸臓器の小動脈壁に偽石灰沈着様病変が認められたので，その本態の解明を目的に，特にこの病変の顕著に見られた臓器のひとつである唾液腺を中心に病理組織学的に検索し，種々の疾患に際して出現する同様の病変と比較検討した。その結果，本症例における病変はこれまで報告されている種々の疾患にみられる血管病変のそれらとは，沈着部位および染色性が異なっていた。また，このような特異な偽石灰沈着様病変の形成は巨大細胞性封入体症が trigger として働いた可能性を推察した。

緒 言

血管は種々の原因によりそれぞれ特有の病像を呈する。この病像の一つに小動脈の偽石灰沈着があるが，この病変は局所的に生ずるものであり，全身諸臓器の小動脈壁に系統的に見られたという報告はない。

今回著者らは巨大細胞性封入体症で死亡した剖検例の全身諸臓器の小動脈壁に偽石灰沈着様病変を認めたので，この病変の本態を検索するために，著明な病変のみられた臓器のひとつである唾液腺を用いて組織学的，組織化学的に検索し，血管に同様の病変を伴う種々の疾患のそれらと比較し若干の考察を加えて報告する。

材料および方法

I. 材料

1) 検索症例

年齢，性および職業：48才，男性，土工夫。家族歴および既往歴：特記すべき事項はない。臨床経過：発熱，腰痛および食欲不振を初発症状とし，某医で血液ならびに尿検査の結果，腎盂腎炎の疑いで抗生剤の投与を受け尿所見は改善された。しかし発熱が持続したため精査の目的で本学付属病院に入院した。検査の結果（Table 1）急性肺炎の疑いで抗生剤の投与を行ったが発熱（稽留熱）は続いた。その後肺炎を併発し精神症状なども出現し，全身状態は次第に悪化し喀痰による気管支閉塞で死の転帰をとった。

Pathological study of generalized pseudocalcium deposition-like lesion in the arteriolar wall : especially in the salivary glands.

Yohko FUJISAWA, Yasunori TAKEDA, Masanobu SATOH

(Department of Oral Pathology, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka 020)

*岩手県盛岡市内丸19-1 (〒020)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 7 : 18-24, 1982

臨床診断：急性脾炎の疑い。

剖検診断（死後5時間で剖検）：

1. 巨大細胞性封入体症
(肺, 副腎, 脾, リンパ節, 肝, 顎下腺)
2. 肺アスペルギルス症
3. 諸臓器の小動脈壁における偽石灰沈着様病変
(大唾液腺, 心, 脾, 甲状腺, 肝, 脂肪組織, 脳の脈絡叢)
4. 両肺のうっ血水腫と左気管支における粘液充填(窒息)
5. 急性脾炎
6. 大動脈アテローム硬化症, 中等度

Table 1. Laboratory data in the case on admission

RBC	428 × 10 ⁴
Hb	14.4g/dl
Ht	41.0%
WBC	12,100
St.	13%
Seg.	52%
Mon.	3%
Lym.	32%
TP	5.8g/dl
UN	40.9mg/dl
CRNN	2.2mg/dl
AMY	1,221IU/l
Fe	44 μg/dl
Ca	5.8μEq/l
Inp	2.4mg/dl
GOT	101U
GPT	76U
AlP	38.1K, AU
LDH	513
HB	(-)
Wassermann	(+)
TPHA	×1,880
Parasite ova	(+)
TP of cerebrospinal liquor	100ml/dl

7. 前立腺結石

2) 対照症例

本症例の病変の染色態度と比較のため脳硬塞例(73歳, 男性)でいわゆる偽石灰沈着のみられた脳の内包部分を対照として用いた。

II. 検索方法

唾液腺および他臓器は通法に従いパラフィン切片とし, Hematoxylin・Eosin (H・E), Elastica van Gieson, Azan-Mallory, Olcein, Alcian blue, PAS, PAS-alcian blue, Toluidin blue, von Kóssa, Berlin blue, DM AB 亜硝酸反応, Congo red, 渡辺鍍銀法, PTAH の各染色を行った。対照とした症例の脳も同様の染色を行い比較検討した。

成 績

1. 偽石灰沈着様病変および唾液腺の組織学的所見

偽石灰沈着様病変は, 内径約 0.1~1.0 mm までの小動脈の内膜および中膜に相当する部位に H・E 染色で大部分は円周状に濃紫色を呈し, ところによっては無構造あるいは層状, 滴状ないし点状など種々の様相を呈していた。これらと周囲との境界は不明瞭であった (Fig. 1)。また一部には偽石灰様物の崩壊とともに内皮細胞の剝離脱落を伴っている部分も認められた (Fig. 2)。

その他唾液腺の所見として顎下腺で核内巨大細胞性封入体, 腺実質の萎縮と軽度から中等度

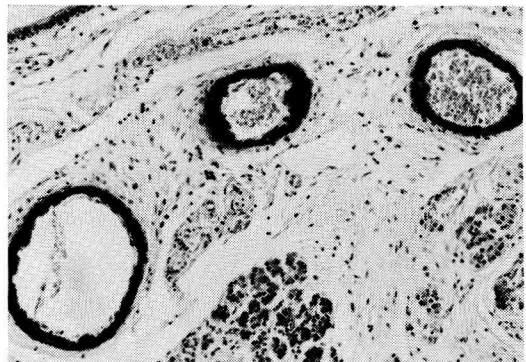


Fig. 1 Pseudocalcium deposition-like lesion in the arteriolar walls of submandibular gland. (H・E stain).

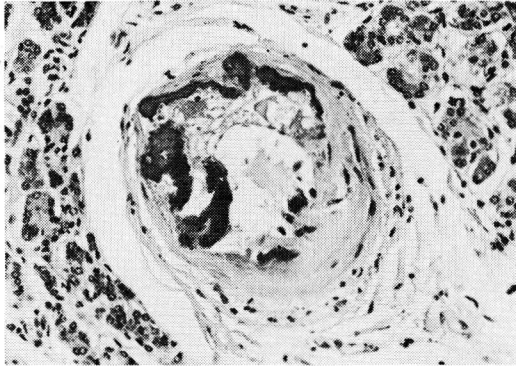


Fig. 2 Irregular pattern of pseudocalcium deposition-like lesion in the arteriolar wall of submandibular gland. Note the desquamation of the endothelium and the slight hemorrhage. (H·E stain).

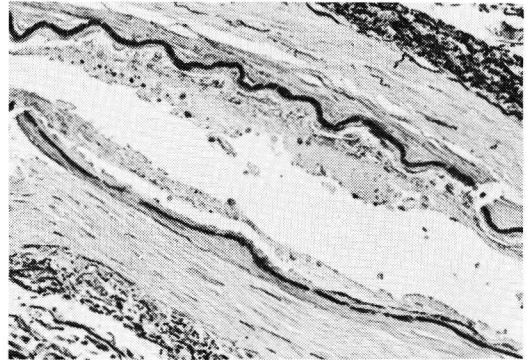


Fig. 3 The pseudocalcium deposition-like substance was closely attached to both side of the internal elastic membrane of an arteriolar wall. Submandibular gland. (Elastica van Gieson stain).

のリンパ球浸潤を認めたが、小動脈周囲にはこれらの細胞の浸潤はほとんど認められなかった。なお、舌の小唾液腺では腺房の萎縮と線維性結合組織の増生が認められたが、偽石灰沈着様病変はみられなかった。

2. 唾液腺における偽石灰沈着様病変の組織化学的染色結果 (Table 2)

偽石灰沈着様病変は内弾性板をはさむかたちでその内外に存在し、Elastica van Gieson 染色で淡黄褐色を呈して認められ (Fig. 3), ところにより内弾性板の染色性の軽度に低下しているところもみられた。また Azan-Mallory 染色で鮮紅色 (Fig. 4), PAS 染色で陽性

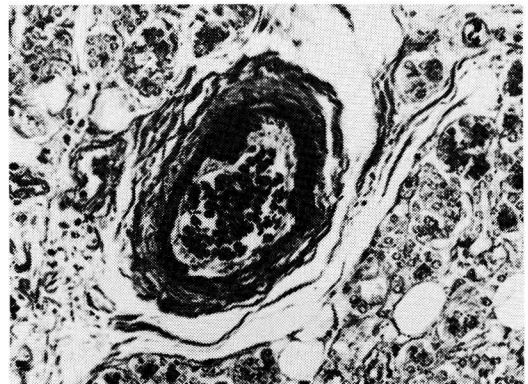


Fig. 4 Pseudocalcium deposition-like lesion in an arteriolar wall of the submandibular gland showed a scarlet staining reaction. (Azan-Mallory stain).

Table 2. Histochemical findings of pseudocalcium deposition-like lesion in this case

Staining methods	Results
von Kóssa	-
PAS	+
Alcian blue (pH 0.4, 1.0, 2.5)	-
PAS-Alcian blue	PAS positive
Elastica van Gieson	yellow brown
Berlin blue	+
DMAB	-
Nissle	deep blue
Congo red	- or ±
Congo red (polarization)	-

(Fig. 5), Alcian blue 染色 (pH 0.4, 1.0, 2.5) で陰性, PAS-Alcian blue 染色で PAS 陽性, Toluidin blue 染色 (pH 2.5, 4.1, 7.0) で深青色, von Kóssa 染色で陰性, Berlin blue 染色で陽性 (Fig. 6), DMAB 亜硝酸反応で陰性, 渡辺鍍銀法では褐色から赤褐色を呈し, Congo red 染色では陰性から弱陽性を呈し, 偏光は示さなかった。PTAH 染色では偽石灰沈着様病変の外膜側が橙赤色を呈し, 内膜側は青紫色を呈した (Fig. 7)。

3. 唾液腺と他臓器における偽石灰沈着様病変の比較

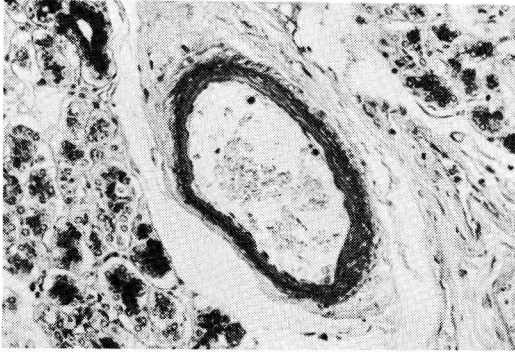


Fig. 5 Pseudocalcium deposition-like lesion in the submandibular gland. PAS positive. (PAS stain).

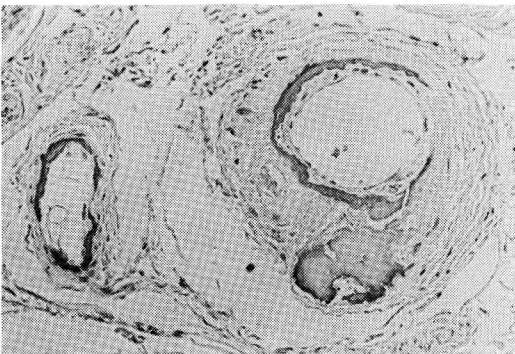


Fig. 6 Pseudocalcium deposition-like lesion in the arteriolar walls of submandibular gland. Berlin blue positive. (Berlin blue stain).

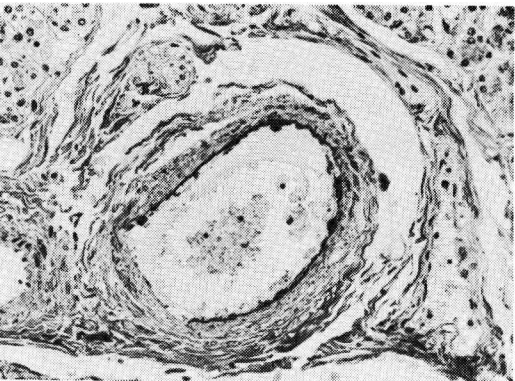


Fig. 7 Pseudocalcium deposition-like lesion in an arteriolar wall of the submandibular gland. Showing orange in color at the inner area and violet at the outer area. (PTAH stain).

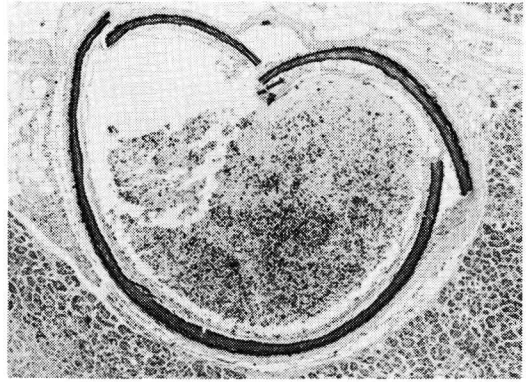


Fig. 8 Ring shaped pattern of pseudocalcium deposition-like lesion in an arteriolar wall of the pancreas. (H·E stain).



Fig. 9 Pseudocalcium deposition-like lesion in an arteriolar wall of the thyroid gland. Von Kóssa positive. (von Kóssa stain).

他臓器における偽石灰化様病変はほとんどの臓器において唾液腺のそれと組織学的沈着部位

および染色態度はほぼ同様の所見を呈していたが、とくに膵(Fig. 8)と甲状腺(Fig. 9)ではこの病変が顕著に出現していた。しかし甲状腺の小動脈にみられた偽石灰沈着様病変は一部で von Kóssa 染色陽性 (Fig. 9) , Toluidin blue 染色で深青色を呈した。von Kóssa 染色陽性部分は円周状あるいは滴状、点状を呈し組織学的に部位的な特異性は認められなかった。また肺の一部の小静脈においては内皮直下に H·E 染色で濃紫色を呈する部分がみられ、この部は von Kóssa 陽性であった。また脳の脈絡叢では小血管周囲および結合組織中に同心円状の構造をとるいわゆる砂粒体状の偽石灰沈着様病変が認められた。この砂粒体状の偽石灰沈着様

Table 3. Location and histochemical characteristics of pseudocalcium deposition

Location :	* scattered in the brain-parenchyma
	* deposit in the wall of the small vessels of the brain
	* deposit in surrounding tissue of the small vessels of the brain
Staining results :	
H. E.	deep violet
von Kóssa	- or +
Berlin blue	- or +
Nissle	deep blue
PAS	+
Alcian blue	+
Sudan III	- or +

病変は他臓器のものと同様に染色性が多少異なり、部分的にElastica van Gieson染色で赤、Azan-Mallory染色で青色を呈したが、血管壁にみられたものとの関連は明らかではなかった。

考 察

1. いわゆる偽石灰沈着との比較

加齢に伴う変化あるいは種々の疾患時に主として大脳基底核の小血管壁および実質に偽石灰沈着とよばれる変化が見られることがある¹⁻⁸⁾。これは主に小動脈の中膜および外膜、毛細血管周囲に円周状にあるいは点状に沈着するが¹⁻⁴⁾、その染色性は各報告者により多少の相異があり、H・E染色で濃紫色を呈し、PAS染色で陽性、von KóssaおよびBerlin blue染色で陰性ないし陽性、Nissle染色で深青色を呈し、酸性ムコ多糖類を含むといわれている¹⁻⁴⁾、⁸⁾ (Table 3)。これらは炎症に伴う二次的なもの⁹⁾、あるいは血管の透過性の異常により生ずるものとも考察されているが¹⁻³⁾、その本態は不明である。

Fig. 10は脳硬塞例(73歳、男性)の脳の内包部分にみられた偽石灰沈着であるが、小動脈の外膜および毛細血管周囲に点状に沈着が認められた。またこの血管の周囲には壁の硝子化のみがみられる小血管も存在していた。この脳硬塞例にみられた偽石灰沈着はPAS、Alcian blue染色(pH2.5)およびBerlin blue染色で陽性であった。von Kóssa染色では陽性のもの、陰性のものなど種々であり、また Tolu-



Fig. 10 Pseudocalcium deposition in an arteriolar wall of the internal capsule of brain. (H・E stain).

idin blue染色(pH4.1)ではところにより赤紫色あるいは深青色を呈していた。この脳硬塞例でみられた偽石灰沈着と著者らの症例における偽石灰沈着様病変を比較すると、前者では主に小動脈外膜および毛細血管周囲に沈着していたが、後者では小動脈の内弾性板をはさんで内膜および中膜に沈着していたこと、また染色性において偽石灰は通常Alcian blue染色で陽性であるのに対して、著者らの症例の偽石灰沈着様病変はAlcian blue染色で陰性であったこと、さらに偽石灰沈着は臓器別にみても主として大脳基底核、小脳歯状核に見られるのが特徴的であるのに反し、自験例では病変が脳においては脈絡叢に限られていたこと、および全身の諸臓器に広汎に認められたことなどが特徴的であった。したがって著者らの症例にみられた病変はいわゆる偽石灰沈着とは異なる病変と考え

た。

2. 血管壁に石灰沈着を示す疾患と自験例における病変の比較

1) Mönkeberg 型動脈硬化症との比較

血管の石灰化病変で代表的なものに Mönkeberg 型動脈硬化症があるが、これは中膜に石灰化がみられるのが特徴である。したがって自験例はその沈着部位と von Kóssa 染色の染色性において異なっていた。また Mönkeberg 型動脈硬化症は筋型動脈として下肢動脈に石灰沈着をきたすといわれ¹⁰⁾、著者らの症例の様に全身の諸臓器に病変がおよぶことはない。

2) 乳児特発性動脈石灰化症との比較

乳児で高度の腎疾患、ビタミンD過剰症および心・大血管の奇形等に伴ってまれに全身の中小動脈に石灰化が生じることがあるが、原因が全く不明のものもある。この疾患では中小動脈の内弾性板に最初に石灰化が生じ、病変の進行とともに内膜および中膜に石灰化がおよび、内弾性板を両側からはさむような所見を呈する¹¹⁻¹³⁾。また、石灰沈着の部位は PAS および鉄反応陽性、あるいは酸性ムコ多糖類を含むという報告もある^{11,13)}。乳児特発性動脈石灰化症では全身諸臓器に病変が見られること、動脈の内弾性板の両側に石灰の沈着が見られることなどの点で著者らの症例の沈着状態と類似しているが、von Kóssa, Alcian blue などの染色性において異なっていた。また自験例で甲状腺の小動脈の偽石灰沈着様病変は一部で von Kóssa 染色陽性であったが、内弾性板から石灰化がはじまることを示唆する明確な所見は得られなかった。また乳児特発性動脈石灰化症では二次的に内膜の線維性肥厚が生じるが著者らの症例ではそれはみられなかった。したがって自験例を特発性動脈石灰化症の成人型とは考えにくい。

3. 梅毒性の血管病変との比較

自験例は血液検査で Wassermann および沈降反応陽性であったことから梅毒性の血管病変も考えられた。梅毒性中小動脈炎は主として内膜の線維性肥厚で、初めのうち細胞性増生を示

し後にこれが減少して線維の増生により内腔の狭少を示すものと、中膜から外膜にかけてゴム腫を形成し古くなると内膜の肥厚をみるものがある¹⁰⁾。しかし著者らの症例のように全身諸臓器に広汎な偽石灰沈着様病変を形成してくるものはみられない。

4. 偽石灰沈着様病変の出現要因

著者らの症例では肺胞内および腎尿管に組織学的に多数の石灰転移が認められた。一般に石灰転移は骨組織の破壊に伴い血中に Ca^{2+} が増加し、血管壁に Ca^{2+} の沈着をみるものを言う¹⁰⁾。自験例では現症の経過中に血清 Ca および P の値は正常範囲内であった。またいわゆる偽石灰は Ca^{2+} は少なく、粘液多糖類+鉄沈着であるといわれる⁸⁾。著者らの症例にみられた偽石灰沈着様病変は種々の特殊染色結果より、この病変を構成する無機成分には鉄を、有機成分には中性粘液あるいは糖蛋白を含むものと考えられる。したがって、構成成分からみれば本症例の偽石灰沈着様病変はいわゆる偽石灰に近いものと推測した。

また内皮細胞の剝離、軽度の出血などの変化から過去に何らかの病変が長期にわたり存在した結果、血液成分が血管壁内に浸透しそこに血清鉄および蛋白が沈着したものとも考えられる。しかしながら偽石灰沈着様病変が全身諸臓器の小動脈壁に見られたことから何らかの特異な全身状態により生じたものと思われるが、染色結果のみからでは本病変の本態を推察することは困難であった。Cytomegalovirus の感染、Rubella の罹患によっても脳の小血管および実質に石灰^{14,15)}あるいは偽石灰⁹⁾の沈着が見られることがある。著者らの症例においては核内封入体のみられた臓器と偽石灰沈着様病変のみられた臓器との間には相関性はなかったが、偽石灰沈着様病変がきわめて特異的であったことから巨大細胞性封入体症が本病変形成の Trigger として働いたのではないかと推察した。

ま と め

巨大細胞性封入体症で死亡した剖検例(48

歳, 男性) の全身諸臓器の小動脈壁に偽石灰沈着様病変が認められたので, この病変の顕著にみられた唾液腺を中心に組織学的, 組織化学的に検索した。その結果, 著者らの症例で認められた偽石灰沈着様病変はこれまで記載されている種々の疾患における血管病変とは, その沈着部位および染色性において異なっていた。また, 偽石灰沈着様病変の発生原因については巨大細胞性封入体症の罹患などの関連性をも含め

て若干の文献的考察を加えた。

稿を終わるにあたり, 本病変の検索の機会を与えてくださいました本学医学部第一病理, 折居正之先生に感謝します。また御検閲を頂いた鈴木鍾美教授に感謝します。

本論文の要旨は第23回歯科基礎医学会総会で発表した。

Abstract: Generalized pseudocalcium deposition-like lesion in the arteriolar wall of 48-year-old male who died of cytomegalic inclusion body disease was studied. The authors performed a histopathological examination on the salivary glands which showed remarkable changes than any other part of organs in the body, and compared it with the same kind of lesions of the arterioles in order to determine the substance of pseudocalcium deposition-like lesion. As the result, this lesion was not included in previously reported vascular lesions as regards a characteristics of staining and location. The authors postulated that cytomegalic inclusion body disease was effecting as a trigger to the formation of the pseudocalcium deposition-like lesion.

文 献

- 1) Klein, H. : Nichtarteriosklerotische Capillarverkalkung des Gehirns : Plötzlicher Tod. Mit histochemischen Untersuchungen über Pseudokalk. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* 45 : 516-522, 1956.
- 2) Erbslöh, F. und Bochnik, H. : Symmetrische Pseudokalk- und Kalkablagerungen im Gehirn. Sogenannte „idiopathische nicht-arteriosklerotische intracerebrale Gaffäßverkalkungen“ (Fahr). *Hdbch. spez. path. Anat. u. Histol. von Henke-Lubarsch-Rössle.* 13, 2 B Springer, Berlin, 1967-1809, 1957.
- 3) Wechsler, W. : Progressive symmetrische Pseudokalk- und Kalkablagerungen bei „maligner“ hypertonischer Hirnerkrankung (Ein Beitrag zur formalen Genese des sogenannten Pseudokalks im ZNS). *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 202 : 634-648, 1962.
- 4) 原田憲一 : 大小脳白質の血管壁に偽石灰沈着を広汎にみとめた亜急性性硬化性全脳脳炎の一人例, *精神神経学雑誌*, 72 : 857-863, 1970.
- 5) Minckler, J. : Pathology of the nervous system, vol. 3, 1st. McGraw-Hill Book Company, New York, 2572-2575, 1972.
- 6) Murofushi, K. : Symmetrischer Pseudokalk in stammganglien und Grosshirnmark mit diskreter Leukencephalopathie bei Down'schem Syndrom. *Nueropädiatrie.* 5 : 103-108, 1974.
- 7) 平野朝雄, 松井孝嘉, 岩田誠 : カラーアトラス 神経病理, 第1版, 医学書院, 東京, 134-170, 1980.
- 8) 赤崎兼義 : 病理学各論II, 第7版, 南山堂, 東京, 196-216, 1977.
- 9) 影山圭三, 渡辺陽之輔 : 病理組織標本の作り方, 第5版, 医学書院, 東京, 240, 1978.
- 10) 赤崎兼義 : 病理学各論I, 第7版, 南山堂, 東京, 38-49, 1977.
- 11) Moran, J. J. and Becker, S. M. : Idiopathic arterial calcification of infancy. Report of 2 cases occurring in sibling, and review of the literature. *Am. J. Clin. Path.* 31 : 517-529, 1959.
- 12) Mayer, W. W. and Ehlers, U. : Early calcification patterns of the iliac arteries and their relation to the arterial structure. *Z. Zellforsch.*, 130 : 378-388, 1972.
- 13) Bird, T. : Idiopathic arterial calcification in infancy. *Arch. Dis. Childhood.* 49 : 82-89, 1974.
- 14) Malamud, N. and Hirano, A. : Atlas of neuropathology, 2nd ed., University of California Press, Berkeley, 96-99, 1974.
- 15) 千葉峻三 : ヒトサイトメガロウイルスの臨床と疫学, *ウイルス*, 31 : 111-121, 1981.