

原 著

## 粥状硬化の発生進展におけるいわゆる生理的 内膜肥厚（分岐部丘）の役割について

吉 田 洋 二・渡 辺 聡・岩 戸 忠

山梨医科大学第一病理学教室

**抄 録:** ウサギに高脂肪食を投与し、総頸動脈非分岐部と内・外頸動脈分岐部における組織反応を比較検討した。

健常対照群の内・外頸動脈分岐部には、分流部に著明な、側壁には軽度な細胞・線維性内膜肥厚（分岐部丘）が存在した。しかし総頸動脈の非分岐部には内膜肥厚は終始認められなかった。

120日間高脂肪食で飼育すると、分岐部においては、平滑筋細胞の増殖と膠原線維の増生を主体とした細胞・線維性内膜肥厚が形成され、泡沫細胞の占める割合は少なかった。一方、非分岐部においては、主として泡沫細胞から成る内膜肥厚が生じ、平滑筋細胞や膠原線維は僅少な成分であった。この組織像の違いを決定づけるものとして、分岐部内膜に存在する平滑筋細胞を挙げたい。脂質に富む血漿が内膜に浸潤したとき、そこに平滑筋細胞が存在すれば、これが増殖し、細胞・線維性成分の多い内膜肥厚を形成するが、筋細胞が内膜に存在しない場合には、scavenger cell である macrophage が内皮下に浸潤し、脂質を取り込み、泡沫細胞化し、泡沫細胞を主体とした内膜肥厚を生ずると考えられる。

高脂肪食を投与後、比較的初期の変化を電顕的に観察した。7日後、分岐部分流部の分岐部丘を覆う内皮細胞には、細胞間接合部の限局性の囊状の離開が見られ、内膜の基質が増加した。21日になると内皮細胞間接合部の離開は増強し、内皮細胞に変性が認められ、内膜に泡沫細胞も出現した。したがって分岐部における粥状硬化性病変の最早期像は、内皮細胞傷害であるといえる。

高脂肪食の投与により、分岐部の分流部に最も早く病変が生じたが、その理由として、分流部内皮に強く加わるとされているずり応力が高脂血症に伴われた細胞傷害物質の作用を強調したためと考えたい。

**キーワード** 高脂血症、粥状硬化、生理的内膜肥厚、分岐部丘

### 緒 言

ヒトの粥状硬化は、生理的内膜肥厚——筋型の動脈では、分岐部に存在する限局性内膜肥厚（分岐部丘）<sup>1,2)</sup> と大動脈などの弾性型動脈では慢性内膜肥厚——が繰り返して増殖して生じた細胞・線維性内膜肥厚に、脂質に富む血漿成分が滲入して形成されると、われわれは述べてき

たが<sup>3)</sup>、生理的内膜肥厚と動脈硬化は本質的に異なるものであって、前者から後者に移行しないと考えることもある<sup>4)</sup>。そこでわれわれはヒトの動脈硬化の形態発生に関するわれわれの考えの妥当性を明らかにするために、以下の実験を行った。

### 実 験 方 法

\*〒409-38 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東 1110  
受付: 1986年8月5日

体重約 2 kg の成熟雄ウサギに高脂肪食 (1 %

コレステロールと5%ラードを添加した固型食 RC4, オリエンタル酵母)を1日100g与え, 7, 14, 21, 30, 60, 120日目に6羽ずつ屠殺した。対照として実験群と同様のウサギに固型食 RC4 を同期間与えたものを用いた。実験開始時と屠殺時に血清総コレステロール値を0-phtalaldehyde法(和光純薬工業)により測定した。

光学顕微鏡的研究法: 心臓採血により屠殺し, 直ちに下行大動脈より頸動脈に向って, カニューレを挿入し, 約100 mmHgの圧力で固定液を灌流した。用いた固定液は研究目的により異なり, 通常の組織学的研究には磷酸塩緩衝液加10倍フォルマリン水(pH7.0), Apo蛋白の局在を見るための免疫組織化学的研究には, Zamboni液を灌流した。動脈を灌流固定のあと, 左右総頸動脈の非分岐部, 内・外頸動脈分岐部より標本を採取し, 血管の長軸に平行な連続パラフィン切片を作製した。行った染色はHE染色, Elastica Masson's trichrome染色である。Apo蛋白の染色は, 高脂肪食投与後21日までのものについて行い, 抗ウサギ Apo B およびEヤギ血清(第一製薬研究所富川博士より提供)による酵素抗体法間接法を施した。

Point counting法による動脈内膜の組織成分変化の半定量的観察: 実験開始時の対照動物と, 30日, 120日間高脂肪食を投与した動物(4羽ずつ)の総頸動脈における非分岐部と内・外頸動脈の分岐部のElastica Masson染色標本について, point counting法を行った。標本を10倍接眼方眼マイクロメーター(一辺10mm, 各辺を10等分)と20倍対物レンズで観察し, 方眼の辺の交わる点と重なる内膜成分, すなわち, 膠原線維, 弾性線維, 平滑筋細胞, 泡沫細胞, 基質の内膜内に占める割合を求めた。

電子顕微鏡的研究法: 対照群については, 実験開始時と120日間普通固型食で飼育した動物, 実験群については, 7日, 21日間高脂肪食を投与した動物についてのみ行った。屠殺時, 心内に50mlの0.1M磷酸塩緩衝液(pH7.4)加2.5% glutaraldehyde液を注入し, 内・外頸動脈遠

位より放血しつつ, 下行大動脈より同固定液を100 mmHgの圧力で灌流し, 頸動脈を固定した。標本を摘出後, さらに同固定液中に2時間浸漬し, 同緩衝液で十分洗浄後, 1% OsO<sub>4</sub>で1時間, 重固定をした。ついでEpon包埋を行い, 超薄切片を作製し, ウラン・鉛染色を施し, JEM-100 SX(日本電子)型電子顕微鏡で観察した。

## 研究成績

### I. 血清コレステロール値

対照群ならびに高脂肪食投与前の血清コレステロール値は65-72 mg/dlの範囲内であった。高脂肪食を投与後7日, 14日, 21日, 30日, 60日, 120日のそれらは, それぞれ 606.5±76.5, 1345±256.6, 2430.9±102.1, 2243.8±194, 2114.3±405, 2713.25±300 mg/dlで, 高脂肪食投与後21日以後は2000 mg/dl以上の高度の高脂血症の状態が持続した。

### II. 光学顕微鏡的観察

#### A. 健常対照ウサギ

内・外頸動脈の分岐部には血流の分流部に円錐状または丘状の内膜肥厚(apical pad)が認められた。apical padには6~10層の平滑筋細胞が重畳し, 筋細胞間には比較的太い弾性板が発達し, 筋細胞と弾性線維が交互にサンドウィッチ状に配列していた(図1)。一方, 分岐部の側壁には分岐の入口から遠位に約100~800μmの範囲にわたって厚さ10~30μm程度の薄い内膜肥厚(lateral pad)が認められた。その内膜には1~3層の平滑筋細胞が見られ, 内膜の弾性板は分流部のそれほどは発達していないが, 細い弾性線維が筋細胞間に認められた。膠原線維は両内膜肥厚部ともにきわめて乏しく, Masson染色で僅かに確認できるほどであった。総頸動脈の非分岐部には内膜肥厚は認められず, 内皮細胞は内弾性板上に密着していた。これらの組織学的所見は, 実験開始時(生後約70日)と終了時(生後約190日)において, ほぼ同様であった。

#### B. 高脂血症ウサギ

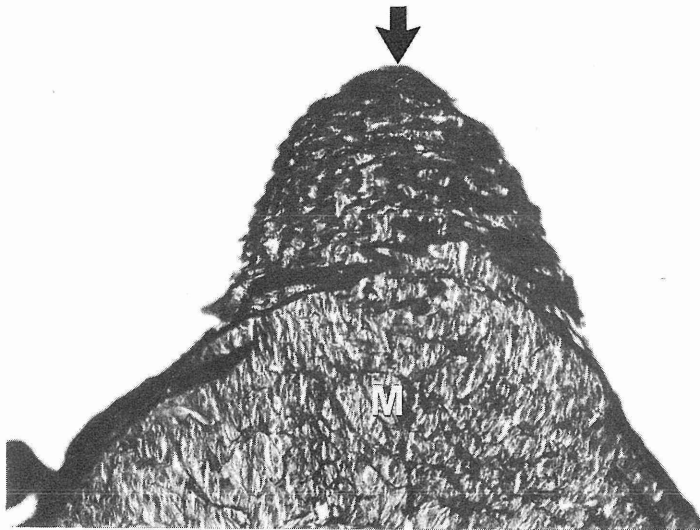


図 1 内頸動脈起始部分流部の apical pad 黒く線維状のものは弾性線維。矢印：血流の方向，M：中膜。Elastica-Masson 染色(×200)

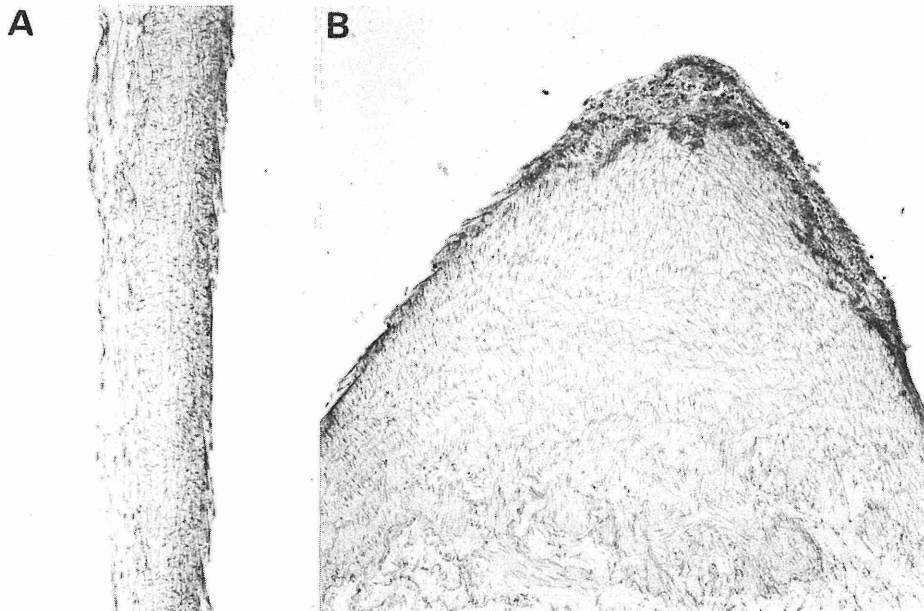


図 2 21日間高脂肪食を与えたウサギ。A. 内頸動脈 lateral pad, B. 内頸動脈 apical pad, apical pad のみに抗ウサギ apo E 血清との反応物の沈着が見られる。抗ウサギ Apo E ヤギ血清を用いた酵素抗体法。(×100)



図 3 高脂肪食で30日間飼育したウサギの内・外頸動脈分岐部の apical pad, pad の容積は増大し、  
 膠原線維の増加と泡沫細胞の浸潤が見られる。  
 A : 太い矢印は血流の方向と apical pad を示す。Elastica Masson 染色(×33)  
 B : A の右 pad の強拡大(×100), 小矢印は泡沫細胞

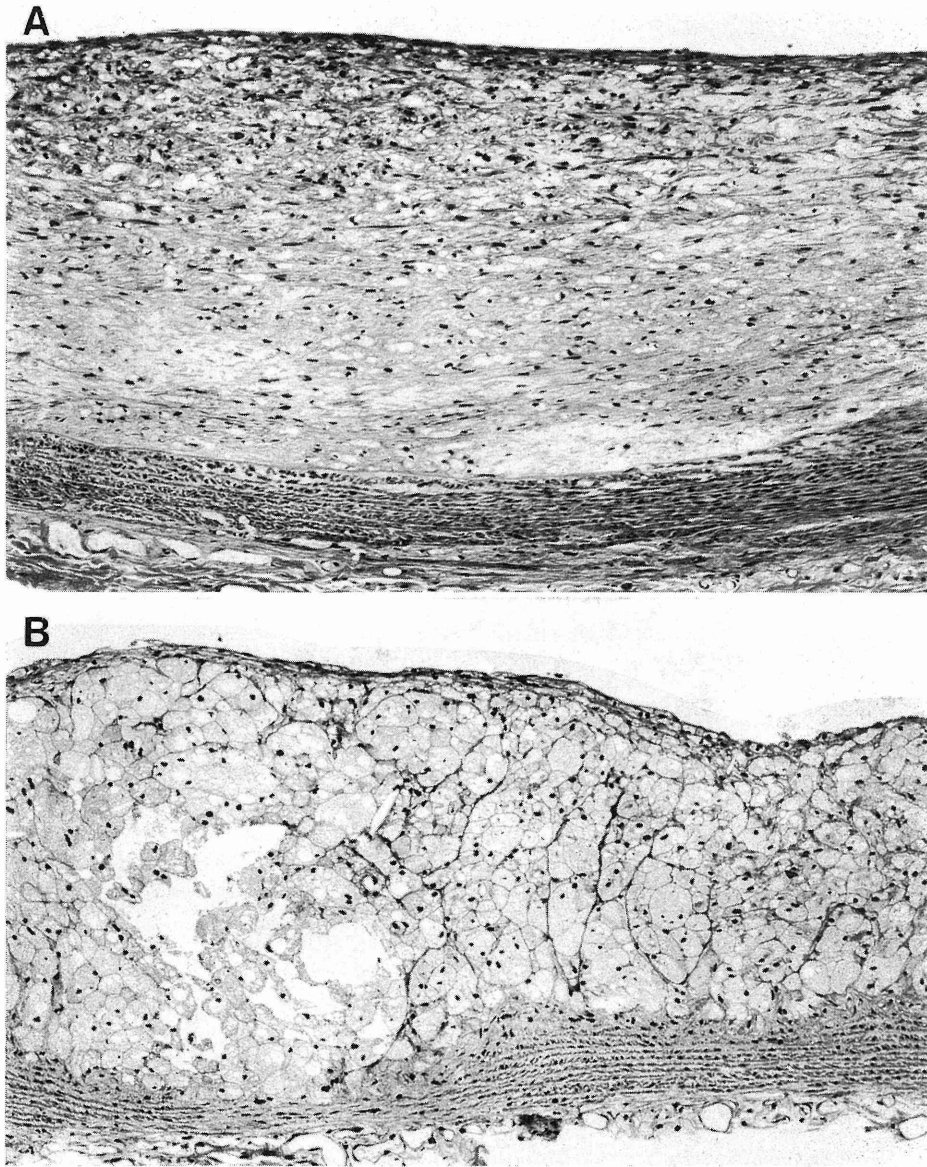


図 4 高脂肪食を 120 日間与えたウサギの動脈の変化。  
A : 分岐部の内膜肥厚, 細胞・線維性肥厚が主体  
B : 非分岐部の内膜肥厚, 泡沫細胞巣よりなる。HE 染色 (×100)

## 1) 内・外頸動脈分岐部

高脂肪食投与後7日では光顕的に明らかな変化はなく、対照群との間に差を認めなかった。14日になると、apical pad のすそ野の内膜基質がやや増加し、そこに微量の Apo B, E の沈着が認められた。しかし泡沫細胞の浸潤はなかった。lateral pad に変化は見られなかった。21日になると、apical pad の容積は増し始め、基質の増量と Apo B, E の沈着は増強した(図2)。また、弾性線維は減少し、膠原線維が増加し始め、泡沫細胞も出現した。lateral pad に変化はなかった。30日後、apical pad 内の膠原線維化が著明となり、泡沫細胞も散在性または集簇性に出現した(図3)。層状の弾性板は消失し、細い弾性線維が筋細胞や泡沫細胞の周囲に増加した。lateral pad は肥厚し、基質や膠原線維の増加が認められることはあったが、程度は軽かった。60日後、apical pad, lateral pad ともに容積はさらに増大し、lateral pad にも泡沫細胞が出現した。120日間、高脂肪食投与により、apical, lateral 両 pad ともに膠原線維の増加、弾性線維の減少が進み、内膜深部の膠原線維の膨化と壊死巣(atheroma)が認められた(図4)。

## 2) 総頸動脈非分岐部

高脂肪食投与後21日までは、明らかな病変は生じなかった。30日になると、やや凹凸を示した内弾性板の陥凹部に内皮下水腫を生じ、内皮細胞は内弾性板より浮き上がっていた。しかし、内膜に泡沫細胞や内膜細胞は出現していなかった。60日になると、び慢性に泡沫細胞を主体とした内膜肥厚が生じた。内皮下や泡沫細胞間には少数の平滑筋細胞が、内膜深層の内・中膜境界部には僅かに膠原線維が増加していた。120日になると、泡沫細胞巢内のところどころに小壊死巣が出現し、小 atheroma を形成していた。

Point counting 法により、内膜を占める組織成分の百分率を求めると、対照例(実験開始時)の分岐部は弾性線維の占める割合が最も多く、次いで内膜筋細胞、膠原線維はほとんど認

表1 Point counting 法による内膜成分の比較

## 1. 高脂血症による分岐部成分の変化

内膜成分	健常対照 (実験開始時)	高脂肪食	
		30日	120日
弾性線維	53.7%	45.1%	18.0%
膠原線維	27.6	34.3	46.1
筋細胞	18.7	12.8	13.7
泡沫細胞	0	5.9	21.0
基質	0	0.9	1.2
その他	0	1.0	0
	100.0	100.0	100.0

## 2. 高脂肪食120日投与による分岐部と非分岐部における内膜肥厚の成分の差

内膜成分	分岐部	非分岐部
弾性線維	16.1 ± 7.4	11.1 ± 7.0
膠原線維*	40.0 ± 5.1	31.7 ± 9.6
筋細胞*	16.8 ± 4.9	7.9 ± 2.8
泡沫細胞*	21.8 ± 11.5	44.1 ± 17.0

\* p &lt; 0.05

められなかった。高脂肪食120日投与群の分岐部における内膜肥厚において増加した主要な成分は膠原線維と泡沫細胞であった(表1-1)。また逆に減少の著しいものは、弾性線維であった。

分岐部における内膜肥厚の組織成分を比較すると、前者においては、結合織性、筋性成分が多く、後者においては泡沫細胞が多かった(表1-2)。

## III. 電子顕微鏡的観察

## A. 健常対照ウサギ

## 1. 生後約70日(実験開始時)

Apical pad, lateral pad を覆う内皮細胞は、総頸動脈非分岐部の内皮細胞と同様な形態を有していた。細胞間接合部は著明な interdigitation を示し、離開はなく、marginal flap の先端は隣接する細胞の細胞膜と接していた(図5)。内皮細胞質内に幅 50~100 Å の filament が基底側細胞膜にほぼ平行に束をなして認められ、vesicles の大きさはほぼ均一で、内腔側より基底側にやや多く認められた。内皮下から内膜深層の筋細胞間にかけて中程度の電子密度を有す

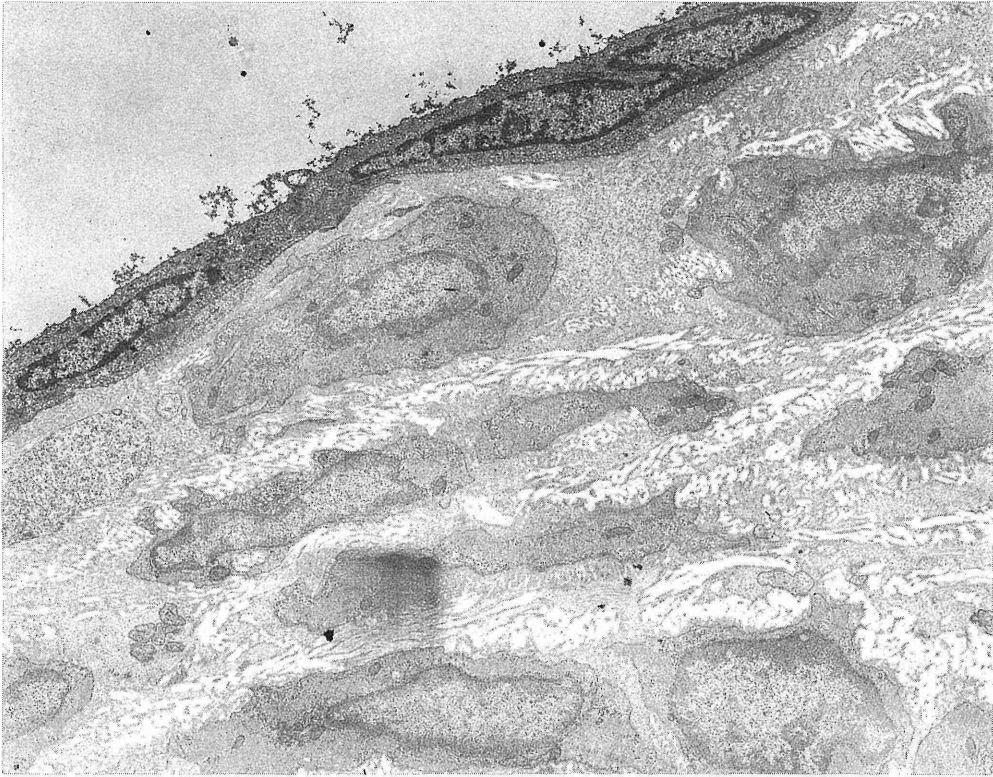


図 5 健常対照ウサギ apical pad の電顕像。内皮細胞は良く接合し、解離はない。内膜筋細胞間基質は密である。ウラン・鉛染色(×6000)

る基質が広がり、幅の狭い基底膜との境界は不明瞭であった(図5)。内膜細胞間にはエラスチンが多く、筋細胞とエラスチンは密接し、その間に僅かな基底膜様物質が介在するばかりであった。内皮直下の平滑筋細胞は、内膜深部のそれに比較して、粗面小胞体や mitochondria に富み、いわゆる合成型平滑筋細胞の形態を示していた。

## 2. 生後約190日(実験終了時)

両 pad を覆う内皮細胞の所見は実験開始時のそれと同様、細胞間接合部の離開はなかった。内皮細胞周囲の基底膜がやや増量していることはあったが、実験開始時のそれと比較して特筆すべき差はなかった。

## B. 高脂血症ウサギ

### 1. 7日間高脂肪食投与

apical pad の内皮細胞は、細胞間接合部が限局性に嚢状に広がり、mitochondria の cristae の消失と嚢胞状の拡張を呈するものが出現した(図6)。内皮下の基底膜様物質は増加し、内膜細胞間基質も増加した。lateral pad や頸動脈非分岐部には、変化は認められなかった。

### 2. 21日間高脂肪食投与

Apical pad の内皮細胞の細胞間接合部の嚢胞状の拡張が連珠状に連なり、拡張部と拡張部の間に僅かな接合部を残している(図7)。内皮細胞には樹枝状突起を有するものや、細胞質の電子密度の増加したものが増した。また膜に囲まれた脂質滴も出現した。細胞質内の filament はより明瞭化した。内膜筋細胞間に細胞間 matrix や基底膜様物質が増加した。内膜の弾性線維は細片化し、その輪郭は不明瞭となり、

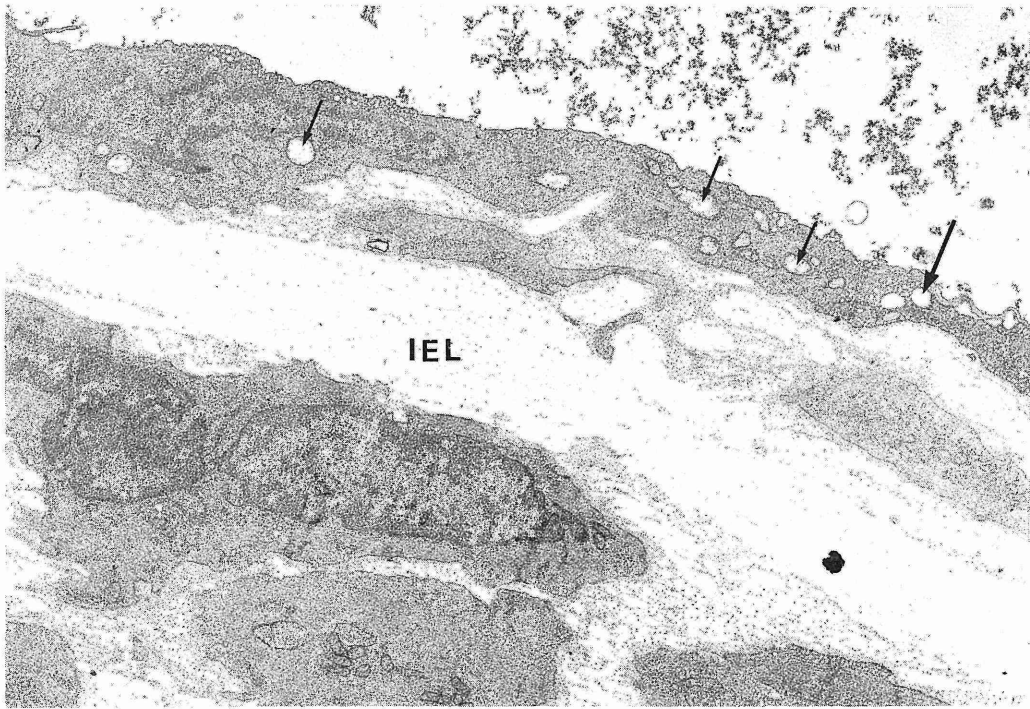


図6 高脂肪食を7日間与えたウサギの apical pad (辺縁部)の電顕像。内皮細胞間接合部の囊状の拡張(長い矢印)と mitochondria の膨化(短い矢印)が見られる。  
IEL: 内弾性板。ウラン・鉛染色(×7800)

細かい弾性線維が増加した。内膜筋細胞内に数個の脂質滴の出現しているものや泡沫細胞も認められた(図8)。分岐部丘よりやや離れた壁では、内皮細胞間接合部に開きはなく、接合部は良く接着していた。また内皮下基底膜の増加はなく、内膜に細胞も認められない。lateral padの内皮細胞間接合部は部分的に開き、内膜の細胞間 matrix が増加した印象を受けた。

## 考 察

### I. 粥状硬化発生における生理的内膜肥厚 の役割

ヒトの動脈における粥状硬化は、細胞・線維性に肥厚した内膜に脂質沈着が起り生ずる。この細胞・線維性肥厚は大動脈、冠状動脈、脳動脈においては、胎生6ヶ月ごろよりその形成が始まり<sup>2,3)</sup>、出生時には、前2者においては

かなりの広がりを示しているが、脳動脈においては分岐部丘として、動脈分岐部によく限局している<sup>1,2)</sup>。この発生機序は、分岐部に発生する血流の淀み、乱れ、などにより内皮細胞が傷害され<sup>5)</sup>、血管透過性が亢進して生ずるとされている<sup>2,3)</sup>。成長するに従い内膜は層構造を示すようになり、線維化が進行し、脂質浸潤を生ずると atheroma を形成し、粥状硬化となる。つまりヒトの粥状硬化は生理的内膜肥厚である分岐部丘やび慢性内膜肥厚が過剰に発育し、そこに脂質が沈着し、形成されたものに他ならない<sup>2,3)</sup>。

内頸動脈起始部には、ヒトにおいても動物においても、生理的な限局性内膜肥厚が認められ、それに接する総頸動脈には分岐のない部分が長く、内膜肥厚がないので頸動脈系は、本研究目的に適している。

高脂肪食の投与により、分岐部丘ことに



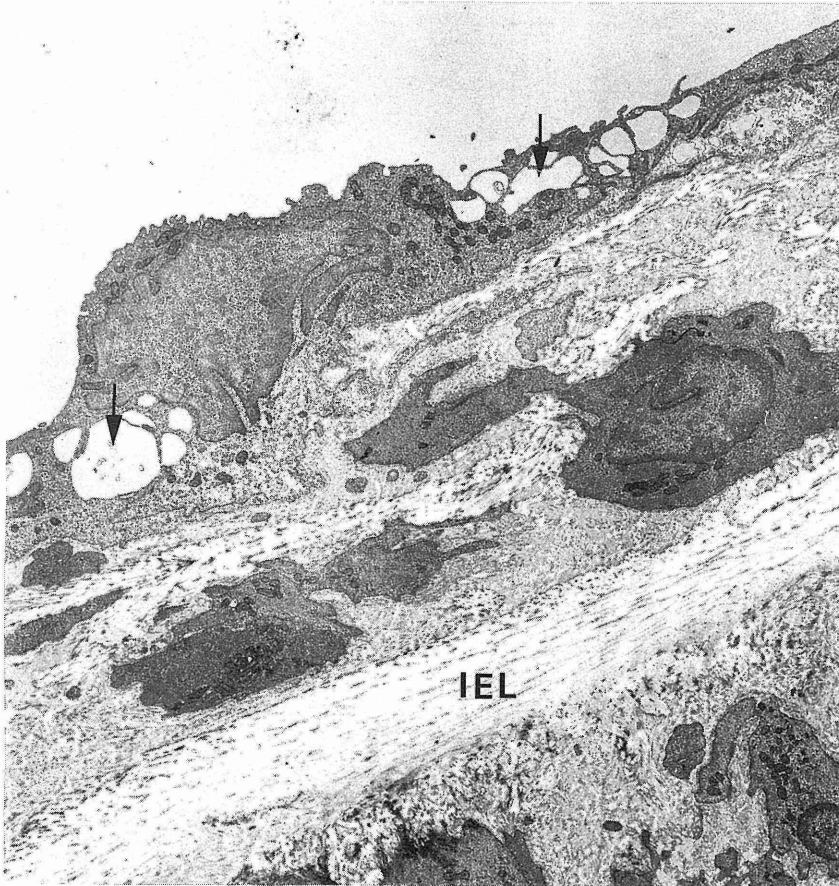


図 7 高脂肪食を21日間与えたウサギの apical pad の電顕像。内皮細胞間接合部の離開が著しい(矢印)。IEL：内弾性板，ウラン・鉛染色(×6000)

apical pad には、他の場所よりも早期に細胞外脂質（リポ蛋白）浸潤と膠原線維の増加や泡沫細胞浸潤が生じ、内膜の容積は増大する。その結果、比較的細胞・線維成分の多い内膜肥厚が完成し、ヒトの粥状硬化ときわめて類似した内膜病変が形成された。これに対し非分岐部には、泡沫細胞の浸潤が筋細胞の増殖を上回り、その結果、泡沫細胞の重畳した内膜肥厚を生ずる。これは従来、高脂肪食投与ウサギに見られる内膜病変として記載されている変化で<sup>6)</sup>、この変化はヒトの粥状硬化の組織像と異なる。

分岐部 apical pad と非分岐部における病変の組織像の違いは、内膜筋細胞の有無によって

決定づけられるように考えられる。高脂血症が生ずると、ウサギにおいてもヒトと同様に、まず生理的内膜肥厚部の内皮細胞間接合部が離開し、血漿が内膜に浸潤する。すると内膜に存在する筋細胞が増殖し、筋細胞は膠原線維を多量に合成し、同部は動脈硬化に移行することが明らかとなった。本実験においては、apical pad 内膜における膠原線維の増加が著しく、組織学的には筋細胞の増殖は目立たなかったが、<sup>3</sup>H-thymidine autoradiography によると、thymidin を取り込む細胞がかなり見られたので（成績未発表）、内膜筋細胞の増殖は間違いなく存在する。内膜筋細胞の増殖や collagen の合成には、

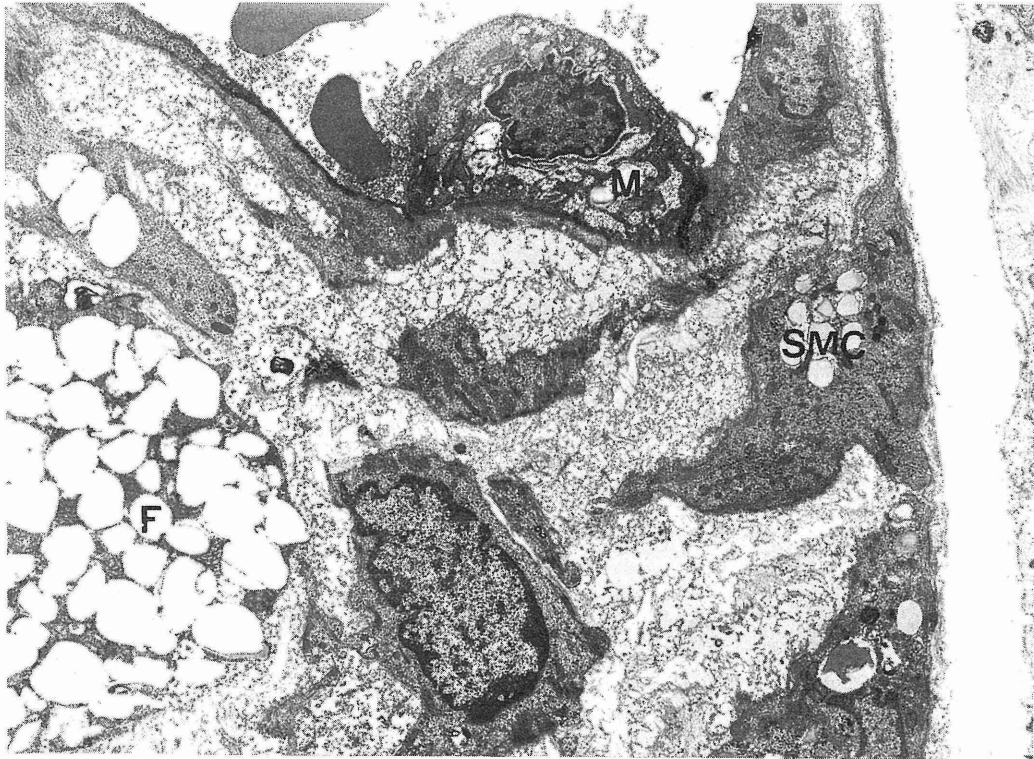


図 8 高脂肪食を21日間与えたウサギ apical pad の電顕像。内皮細胞間を通して内皮下へ単球 (M) の侵入が見られる。内膜に泡沫細胞 (F) と脂質を取り込んだ平滑筋細胞 (SMC) が認められる。ウラン・鉛染色 (×5500)

内膜に滲入した低比重リポ蛋白<sup>7,8)</sup>、血小板由来増殖因子 (PDGF)<sup>9)</sup>、食細胞増殖因子 (MDGF)<sup>10)</sup> が関係していると考えられる。

一方、総頸動脈の非分岐部の内膜病変は、高度な高脂血症が長時間続くと始めて生じ、内膜肥厚のない場所に脂質が滲入したために、まず脂質 scavenger である泡沫細胞が内皮下に浸潤し、細胞・線維性組織の少ない、泡沫細胞の多い病巣が形成されたのであろう。このように内膜病変の組織像の決定には、内膜筋細胞の存在が、大きな意味を有する。

## II. 高脂血症性動脈硬化性病変の最早期像

血流の分流部に存在する apical pad は、分岐部の側壁や非分岐部に比較して血流によるずり応力が大きいといわれている。ずり応力が大きくなると内皮細胞に傷害が生ずることが知ら

れているが<sup>11)</sup>、ずり応力のみでは内皮傷害を起こさない程度のもので、化学的傷害物質が共に作用した場合には、内皮傷害が起こることが知られている<sup>12)</sup>。

本実験において分岐部丘を覆う内皮細胞に、高脂肪食負荷後7日目において、すでに mitochondria の膨化、接合部分の離開が見られ、21日目には、ほぼ連続的な開大を形成していた。また内皮細胞には樹枝状の突起や細胞質の電子密度の増加が認められるなど、変性と考えられる所見が認められた。リポ蛋白は分岐部の apical pad に最も早期に沈着するが、その理由は、上述の電顕所見から容易に想像がつく。Ross<sup>13)</sup> や Glagov ら<sup>14)</sup> は高脂血症性粥状硬化性病変の最早期像として、内皮下への泡沫細胞の浸潤をあげ、その時点で内皮細胞の傷害はない

としているが、本研究例においては、泡沫細胞の浸潤前に内皮細胞間接合部の開大が見られたので、内皮細胞間接合部の開大を最早期病変と考えたい。内皮細胞の傷害に関わる因子として血流によるずり応力、LDL、過酸化脂質などが考えられる<sup>10)</sup>。

本研究の一部は、厚生省循環器病研究委託費(60公-2)によって行われた。

### 文 献

- 1) Rotter, Wg., Wellmer, H.-K., Hinrichs G. und Müller, W.: Zur Orthologie und Pathologie der Polsterarterien (sog. Verzweigungs- und Spornpolster) des Gehirns. Beitr. path. Anat., 15, 253-294, 1955.
- 2) 吉田 洋二: 脳出血の病理, ことに脳内動脈および中大脳動脈における血管壊死と動脈硬化症の成り立ちについて。日病会誌, 51, 726-762, 1962.
- 3) Yoshida, Y., Suzuki, K., Shinkai, H. and Ooneda, G.: Morphological studies on age changes of arterial walls and progression of atherosclerosis in human aorta and cerebral arteries, and effects of lipoproteins on proliferation of monkey aortic smooth muscle cells. Jpn. Circul. J., 44, 13-32, 1980.
- 4) Haust, D.: Personal communication.
- 5) 東 健彦, 福嶋孝義: 動脈血流と動脈硬化, 動脈硬化症研究の進歩, 動脈硬化セミナー編, 3-25, 医歯薬出版, 東京, 1983.
- 6) 住吉 昭信: 粥状硬化症のアニマルモデル (ウサギ), 動脈硬化症—基礎と臨床—, 大島研三, 島本多喜男, 五島雄一郎 編, 312-317, 朝倉書店, 東京, 1979.
- 7) Yoshida, Y., Fischer-Dzoga, K. and Wissler, R. W.: Effects of normolipidemic high-density lipoproteins on proliferation of monkey aortic smooth muscle cells induced by hyperlipidemic low density lipoproteins. Exp. Mol. Pathol., 41, 258-266, 1984.
- 8) Fischer-Dzoga, K. and Wissler, R. W.: Stimulation of proliferation in stationary primary cultures of monkey aortic smooth muscle cells. Part 2. Effect of varying concentrations of hyperlipemic serum and low density lipoproteins of varying dietary fat origins. Atherosclerosis, 24, 515-525, 1976.
- 9) Ross, R.: Atherosclerosis: A problem of the biology of arterial wall cells and their interactions with blood components. Arteriosclerosis, 1, 293-311, 1981.
- 10) Fry, D. L.: Acute vascular endothelial changes associated with increased blood velocity gradients. Circulation Res., 22, 165-197, 1968.
- 11) 下門顕太郎, Raines, E., Ross, R., 沼野藤夫: マクロファージ由来増殖因子, 細胞増殖と動脈硬化, 田中健蔵, 原澤通美 編, 103-112, 共立出版, 東京, 1986.
- 12) 三井洋司: 血管内皮細胞研究の実際—細胞老化—, 心臓・血管研究方法の開発—心臓・血管傷害の成因研究の基礎—, 江橋節郎 編, 39-52, 学会出版センター, 東京, 1983.
- 13) Ross, R.: 細胞増殖と動脈硬化, 1-29, *ibid.* 8)
- 14) Glagov, S., Zarins, C. K. and Giddens, D.: Hemodynamic factors, artery wall injury and the pathogenesis of atherosclerosis. 日本動脈硬化学会, 昭和58年度冬季大会特別講演。
- 15) Moncada, S.: Prostacyclin and arterial wall biology. Arteriosclerosis, 2, 193-207, 1982.

**Role of Naturally Occurring Intimal Thickening at Arterial Bifurcation  
in Development of Diet-Induced Atherosclerosis**

**Yoji Yoshida, Satoshi Watanabe and Tadashi Iwato**

*1st Department of Pathology, Yamanashi Medical College,  
Tamaho-cho, Yamanashi, Japan 409-38*

Histopathological changes in bifurcation pads at the origin of the internal carotid artery and non-bifurcated segments of the common carotid artery in rabbits that had been given an atherogenic diet for up to 4 months were investigated light and electron microscopically to clarify different reactions of the arterial wall against hyperlipidemia between those two areas. Intimal smooth muscle cells were present in the pads before the administration of the cholesterol-rich diet, but not in the non-bifurcated areas. The opening of interendothelial junctions was observed only on the bifurcation pads at the flow dividers of arterial branchings in the rabbits with the diet for a week. Deposition of apo B and E proteins in apical pads initiated after the second week without accompanying foam cell. At the third week, the endothelial cells on the apical pads showed more apparent looseness along the junctions leading to marked deposition of the apo-proteins associated with foam cells in the intima.

By four months the apical pads were more fibrocellular than non-bifurcated segments. In the non-bifurcated areas, thickened intima consisted mainly lipid-laden macrophages, foam cells, rather than fibromuscular components.

In conclusion, the pre-existence of smooth muscle cells in the intima may play a more important role in the formation of fibrocellular intimal thickenings.

**Key words:** Hyperlipidemia, Atherosclerosis, Naturally occurring intimal thickening, Bifurcation pad