3) 臓器動脈の硬化性病変の分布と発生機構

諏訪 紀夫*

動脈硬化症は最終的な状態について見れば動脈壁中に異常な血漿成分が沈着し、これが癭痕化した状態といえることができる。しかし、この状態が発生する機構は動脈系の部位によって異なるものと考えられる。特に動脈幹部におこる動脈硬化症と高血圧症性細動脈病変とは、最終的な形態像からいえば、同質な病変であるにもかかわらず、その間にはちがった機序が関係するものである。

動脈幹部の動脈硬化症は、動脈系によってその重要病変の座を異にする。大動脈、冠動脈、脳動脈等では病変の主座は内膜にあり、古典的な粥状硬化症の形をとるが、一般に大きな内臓動脈では中膜の硬化が中心となり、内膜病変は軽く、中膜病変におくられて進行するのが常である。動脈系によってこのような差ができる理由は明かでない。おそらく動脈系自身の構造上の差に基づくものと思われるが、現在これを具体的な形で把握するには至っていない。内臓動脈幹部の中膜硬化症は正常血圧者においても、年齢とともに進行するもので、ほとんど生理的な老化現象に属するものと理解してよいものである。そしてこの病変の発生は小児期にまでさかのぼることができる。すでに2〜3歳の小児でも、内臓動脈の幹部には中膜内層に局所的な線維化巣が認められる。そして、このような部位には、しばしば内弾性板の破綻が証明され、中膜の線維化はこのような部位を中心として発生するものであることがわかる。この病変はその形態像から見て次のように了解すべきものであろう。すなわち動脈幹部はすでに正常血圧に対しても構造的には完全な条件をそなえていないため、生理的な成長過程においても、その壁にはしばしば微小な破綻を生じ、この破綻の部位に血漿成分の侵入がおこり、その結果動脈壁には局所的な線維化巣が発生するものであろう。

このような過程は当然のことながら時間の経過とともにその結果が累積されるから、中膜病変は年齢とともに進行する。そして若年者では程度も軽く、また、しばしば局在性が明かであった中膜の線維化は次第に中膜全体にひろがり、中膜筋細胞は萎縮し、間質は線維性または硝子様の物質の増加によって硬化する。この病変は動脈幹部では正常血圧者でもほとんど必発するものであるが、動脈の分岐が進行するとともに急激にその程度は軽くなり、数段の分岐の後にはほとんど全く消失し、中膜は正常の形態を示し、

内膜の変化も全く認められなくなる。そして細動脈領域もほぼ正常な形態を保つのが通例である。このように動脈病変が動脈分岐とともに逡減することは、同じ血圧に対しても動脈壁にかかる張力は動脈半径に比例するため、動脈半径の減少は動脈壁に対する機械的負担を低下させる上で効果的であるからである。そして中膜病変の分布は同時にこの病変が主として機械的要因によって発生するものであることを示すものである。

高血圧者では、動脈幹部の中膜硬化は正常血圧者に比較して一般に格段に強くなる。そして中膜には、しばしば浮腫が出現し、血漿成分の侵入が著しいことがわかる。そして内弾性板の破綻も証明され、このような部位を中心として、線維素の沈着を伴った新しい病変が認められることさえある。そして中膜間質には新旧さまざまな線維化と硝子化が見られるのである。しかし内膜の変化は中膜病変に比較してはるかに軽く、時にはこれというほどの線維増加さえないこともある。この動脈幹部の中膜病変は正常血圧者の場合と同じく、動脈分岐の進行とともに急速に程度が軽くなり、数段の分岐の後には、動脈は中膜肥大以外には特別な病変を示さなくなる。この部位は腎動脈についていうと、腎実質に入る少し前位の分枝から葉間動脈がこれにあたるのが例である。

しかし高血圧症の存在する時の動脈病変の特色は、末梢細動脈領域、正確には半径 100μ 以下の動脈枝に至るとふたたび著明な病変が出現することである。この病変は動脈壁の線維化、硝子化を中心とし、時には線維素の沈着と動脈壁の壊死を伴うものである。そしてこの病変も小動脈壁中に異常な血漿成分の侵入と沈着がおこり、これが癭痕化する過程を本質とするものであることは、動脈幹部の中膜硬化と軌を一にするものである。ただ動脈幹部の病変はいかに激しい高血圧症の時にも、これが連続的に動脈の末梢に及ぶことはないので、動脈の分枝をたどってゆくと、中間には必ずよく中膜が保持された部位が介在する。したがって高血圧症性細動脈病変は単に高い血圧という機械的要因の直接作用だけでその発生を説明できるようなものではない。それ故以下二三の観点からこの病変の発生機構を検討してみたい。

まず高血圧症の時には、大きな動脈枝の血圧は高いにもかかわらず、臓器の血流量は増加しないから、血管系のいずれかの部位の抵抗が増大していなければならない。これ

*N. Suwa : 東北大学病理学教室

は今日一般に認められていることではあるが、血管系のどの部位で抵抗が増大しているかは従来正確には把握されてはいなかった。この問題は、動脈中膜の組織計測的処理によってある所まで解決することができる。いま動脈幹部より細動脈に至るまで、動脈横断面を内弾性板をのびした状態に還元し、この時の動脈半径をR、中膜の厚さをDとすると、すべての動脈系について、 a, b を定数として $D = aR^b$ というべき関数で表現される関係が成立する。そして a, b は動脈系によって異った値をとるから、RとDについての動脈系の特色をこれを用いて規定することができる。さらに注目すべきことは、半径が 100μ より大きい領域では、 b はいずれの動脈系でも1に近い値をとるが、半径 100μ 以下の領域ではすべての動脈系とも b の値が1より明かに小さくなる。したがって D/R という比をとって見ると、この比は細動脈領域で急激に上昇する。このことは、細動脈領域は動脈分枝中相対的には最も強い壁をもっていることを示すもので、この点から見ても、高血圧症性細動脈病変の発生を単に機械的な要因に帰するわけにはいかないのである。

さて動脈系は老年に至るまで明かな成長を示すものであるが、ある動脈系についてRを指定すれば、その部のDの値は新生児期から老年に至るまで、正常血圧者では一生を通じて、極めて一定した値をとるものである。それゆえあるRに相応するDの値の増大があれば、これによって中膜肥大を正確に把握することができる。事実、高血圧症がある時は、内臓動脈の中膜には血圧に見合った肥大が証明され、著しい高血圧ではほぼ70%におよぶ中膜の肥大がおこるのである。そして逆に中膜に肥大があれば、動脈系のその部の血圧が高くなっていることが推論できることになる。そして一方では高血圧症時の中膜肥大には動脈分枝の大きさにしたがって特有な分布様式が認められる。まず半径 100μ 以上の太い動脈枝にはほぼ一様の中膜肥大がおこる。したがってこの領域では血圧が高い水準に維持されていることがわかる。しかし半径 100μ 以下の領域に至ると、中膜肥大の程度は急速に軽くなり、半径 10μ 程度の細動脈ではいかに著しい高血圧症であっても、中膜肥大は全く認められなくなる。したがって高い血圧は、半径 100μ 前後の小動脈によって急激に下げられ、半径 10μ 程度の領域では、平均的にはほぼ正常の血圧水準になるということが結論できる。このように半径 100μ 以下の領域で肥大が軽くなることは、高血圧症の循環動態そのものと関係した特徴的な現象であって、細動脈領域に好発する動脈病変の結果ではない。それはこのような特有な中膜肥大の分布は、いまだ細動脈領域に病変を伴わない比較的軽度の高血圧症においてもすでに明かに認められるからである。以上の動脈中膜の態度から、高血圧症の循環動態の特色は、半径 100μ 以下の領域での急峻な血圧降下によって、細動脈

領域の血圧水準が平均的には正常範囲に保たれるという点にあることが推論できるのである。これから見ても細動脈領域に好発する動脈病変が高い血圧の直接作用によるものではないことが理解されるのである。

以上のような特有な中膜肥大の分布はすべての内臓動脈に共通に見られる現象である。しかし一方では、内臓動脈についてだけでも高血圧症性細動脈病変の発生頻度は臓器によって大差がある。その頻度の最も高いものはいうまでもなく腎であり、脾がこれに次ぎ、これに対して腸間膜動脈の領域にはこの病変はほとんど発生しない。この差が何に基づくものかを検討することが、同時に高血圧症性細動脈病変の発生機構の解明に寄与することになるであろう。まずアクリル樹脂を用いて動脈系の cast をつくり、これについて血圧の降下を理論的に計算してみると、半径 10μ 程度の細動脈までの血圧降下は腎動脈がすべての動脈系中最も小さく、脾の動脈がこれに次ぎ、腸間膜動脈が最も大きい。この順列は細動脈病変の発生頻度の順列と正確に一致する。ところで動脈幹部と静脈幹部の間の血圧差はいずれの動脈系についても同じものと見てよいから、細動脈に至るまでの血圧降下が動脈系によって異なることは、同時に細動脈以下の抵抗が臓器によって異なることを意味するものである。この差が高血圧症時の動脈系の循環動態といかなる関係にあるかは次のようにして推論できるであろう。

動脈系の抵抗は、一方では、中膜をもった動脈枝の中膜筋細胞の緊張の程度によって動脈腔の大きさを調節することで定められるが、他方これとは関係なく、血流路の解剖学的形態によって規定される部位もある。前者は可変抵抗、後者は固定抵抗と考えることができる。そして前者は細動脈に至るまでの動脈分枝によってつくられ、後者は毛細管以下の血流路によって与えられるものである。したがって、ある臓器の血管系の全抵抗をWとすれば、Wは可変抵抗 W_1 と固定抵抗 W_2 を直列に結んだものになるから、 $W = W_1 + W_2$ である。ところで高血圧があつて動脈幹部と静脈幹部の血圧差が正常の m 倍になり、しかも臓器の血流量が不変であるためには、血管系全体の抵抗が m 倍に増加していなければならない。そしてこの増加は専ら可変抵抗の増加によるものであるから可変抵抗が x 倍になったものとする。

$$m = \frac{xW_1 + W_2}{W_1 + W_2}$$

という関係が成立する。これを整理すれば、

$$x = m + (m-1) \frac{W_2}{W_1}$$

という結果を得る。この式を見ると $m > 1$ であるから

x は常に m より大きくなり、しかも W_2/W_1 という比が大きいかほど同じ m に対して x の値が大きくなることがわかる。いいかえれば生理的な循環で固定抵抗部のしめる役割が大きな臓器ほど、高血圧症においては可変抵抗部の負担が大きくなり、中膜筋細胞の緊張はそれだけ高くなって、余計に動脈腔をせばめなければならないことを意味するものである。腎について見ると、腎はすべての臓器中固定抵抗部が最も大きな血管系をもっている。腎では糸球体の通過が効果的に行なわれるために糸球体毛細管の血圧を 70 mmHg 程度に保つ必要がある。そのために糸球体より上位の動脈枝での血圧降下は、生理的循環ではすべての動脈系中最も小さいものになっている。そして腎循環の抵抗の大部分は中膜のきわめて弱い、しかし解剖学的に管腔のきわめて小さい輸出動脈によって形成される。輸出動脈は動脈という名はついていてもその構造から見て固定抵抗部と考えるべきものである。それ故腎では W_2/W_1 の値を計算すると 3 程度の値が得られることになる。

一方、腸間膜動脈では、細動脈の血圧水準は他の一般の動脈系と同じく 30mmHg 程度と見られるが、これより上位の動脈枝がすべて可変抵抗部を形成することになる。この条件で W_2/W_1 の比を求めて見ると 0.3 程度の値を得

るのである。つまり腎のその 1/10 程度である。この結果から見ても、同じ高血圧症に対しても、臓器血流量を不変に保つために動脈中膜の負うべき負担は腎動脈が最も大きく、脾の動脈がこれに次ぎ、腸間膜動脈は最も負担が軽くてすむということになる。ところで動脈中膜の緊張上昇による動脈腔の調節はいわゆる機能的なものであり、解剖学的に固定されたものではないから、高血圧症時に血流調節の負担が大きく、中膜にかかる動脈系では、末梢細動脈領域の血圧は大幅に変動するであろうことは容易に想像できる。そして、平均的には正常の血圧水準が維持されるにしろ、ある時期には低血圧が、そして次には高血圧が細動脈領域を支配することになるであろう。そして低血圧、極端な場合には乏血の時期に、細動脈壁には乏血性の障害が起こり、次の血流が回復した時期には動脈壁中に過剰な血漿成分の侵入を許すことになるであろう。これが高血圧症性細動脈病変の発生機構であるものと考えている。

高血圧症性の細動脈病変は高い血圧そのものの直接作用のためではなく、高い血圧にもかかわらず、臓器血流を正常におさえるための、動脈系の調節機能の中にその原因を求めるべきものであろう。