<原著>

老年者の動脈硬化に関する 臨床病理学的研究

第2報：腎細小動脈硬化に関する研究

蘇 進一*

【要約】 老年者の腎動脈系に血管造影剤を一定圧力の下に注入して、動脈をより自然な状態に伸展せしめ、細小動脈の硬化性病変に伴う血管内腔の狭窄度を計測し、数量的に加齢、動脈性疾患、腎動脈樹、大動脈病変等との関連を検討した。対象は、50歳以上の男 37 例、女 29 例の計 66 剖検例の摘出腎で、小動脈樹については立体的に観察した。各症例の細小動脈は、その血管径（ $2r$ ）より A 群（ $2r < 50\mu$ ）、B 群（ $50 \leq 2r < 100\mu$ ）および C 群（ $100\mu \leq 2r < 200\mu$ ）の三群に分け、各群について内腔狭窄度の平均計算して検値を討した。その結果は、1) 腎細小動脈の平均狭窄度は、各症例とも A、B、C 群の各相互間において有意な相関関係を示した。2) 腎細小動脈の狭窄度は、A、B、C 群ともに加齢に伴い増加し、70歳代に最高値を示した。3) 腎細小動脈の狭窄度は A、B、C 群ともに動脈性疾患群に高度であった。4) 収縮期血圧値が平均 180mm. Hg 以上の症例は、腎細小動脈の狭窄度は A、B、C 群ともに高値を示した。拡張期血圧値と腎細小動脈の狭窄度との間には有意な関連性を認めなかった。5) 腎皮質の厚さの減少に伴い A、B、C 群に腎細小動脈狭窄度の増加の傾向を示した。6) 腎細小動脈硬化は大動脈拡張性変化およびアテローム硬化と有意な相関性を示した。7) 立体的に観察した腎小動脈樹の構築の変化を血管内腔の不規則な狭小化、蛇行、細枝の欠落の変化の程度より分類して対比を行った。これらの変化の高度なものは、対照に比べて有意に高年であり、腎の重量、長径、皮質の厚さは減少を示し、細小動脈硬化は高度であり、動脈性疾患が多くを占めた。

緒 言

腎動脈の加齢あるいは動脈性疾患に伴う形態学的変化は、その血管の太さと全身の動脈硬化の程度に関連することは既に多くの報告により示されている。すなわち、一般に腎の細動脈は硝子様肥厚を呈し、小動脈は内膜の増殖、重複化により血管内腔の狭窄をきたすといわれる¹⁾。これらの変化はともに腎疾患のない、いわゆる正常な高年者にも見られるいわば生理的な加齢現象の一つであるが、小動脈は高血圧によりさらに影響をうけることが知られている^{2)~8)}。また、弓形動脈に至る比較的大きい動脈は動脈硬化性病変により、血管壁の不整な肥厚と内腔の狭窄がみとめられている⁹⁾。

しかし、剖検後ホルマリンで丸ごと固定された腎では、動脈内腔が種々の修飾をうけることが考えられ、必ずしも生前の様相を忠実に表現していない点も指摘されている⁷⁾

¹⁰⁾。そこで著者は、剖検時に摘出した腎の動脈内に血管造影剤を一定圧力の下に注入して動脈を均一に拡張せしめ、その後に固定して細小動脈壁の肥厚に伴う内腔の狭窄を計測した。この目的とするところは高年者を対象に加齢、動脈性疾患、大動脈のアテローム硬化ならびに拡張性変化等と腎細小動脈硬化との関係を明らかにすることにあり、併せて腎内血管樹の構築の変化についても観察を行なったので、以下に得られた知見を報告する。

研究対象

昭和43年1月より47年3月までの4年間に、群馬県榛名荘病院で施行された剖検例中、無選択的に得られた50歳以上の男 37 例、女 29 例の計 66 例を対象とした。検査例の死亡時の性別および年齢別構成は Table 1 に示すとおりである。これらの全症例は第1報で報告した対象にすべて含まれている。また、このなかには悪性高血圧症や糖尿病性腎症および糸球体腎炎などの例は含まれていない。

*S. So : 東京大学老人科

Table 1 Age and sex distribution of the 66 patients.

Age (years)	Number of patients	
	Men	Women
50-59	5	2
60-69	6	5
70-79	14	11
80-<	12	11
Total	37	29

研究方法

剖検時、腎動脈を可及的に大動脈側で切断して摘出された腎の脂肪性被膜を、線維性被膜を傷つけないように丁寧に剥離し、平均腎重量を計測した。次に下記の要領により摘出腎動脈系の立体的超軟X線撮影 (postmortem renal stereoangiography) を行なった。すなわち、生理的食塩水中に浸漬し、0°C の冷凍室に数日間凍結保存した腎を40-50°C に加温した生理的食塩水中で徐々にどし、腎動脈主幹開口部に約 10cm の長さの適当な太さのポリエチレン管を挿入してこれを固定した。造影剤は、硫酸バリウムとしてバリトゲンデラックス (粒子の大きさ 0.5~1.5 μ , 伏見製薬) を使用し、温めた蒸溜水 100ml 中にゲラチン 5g, 硫酸バリウム 66g を含有するように作製した。本造影剤は細動脈までは充分に入りうる事が確かめられた。次に、予め約 40°C に保たれた造影剤を Ljungqvist の装置⁵⁾ にならい、約 100mm. Hg の圧で腎動脈内に注入した。数分後、腎線維性被膜に存在する肉眼的に極めて細い動脈が造影剤で充盈されるが、この時点をもって注入の終末点とした。注入終了後、腎は直ちに氷冷 10% ホルマリン水中に投入して冷却し、造影剤を含むゲラチンを凝固せしめて動脈腔内に定着させた。腎はこの後常温で 10% ホルマリン液中に固定した。

次にホルマリン固定を終えた腎について、外側縁から腎門に向かい長軸に平行して割を入れ二分した。この切割面は in situ における腎を前額断したものに一致する。この断面について腎長径を計測した。腎皮質の厚さについては、腎表面上の囊腫、貯溜囊胞や変形、あるいは硬塞癍痕などを認めない部位で、おおむね腎切割面中央部において、腎髓質外縁より腎表面間に至る最短距離を厚さとし、2, 3 個所について計測してその平均値をもって腎皮質の厚さとした。

超軟X線による立体撮影は次のように行なった。腎を tacon slicer を用いて約 5mm の厚さに均等に薄切し、softex EMB 型装置 (管球フィルム間距離 45cm, 管球焦点 0.3mm×0.3mm の微小焦点) で電圧 28-30Kv, 電流 2mA, 露出時間 30 秒, フィルム移動距離 6cm で立体撮影を行なった。フィルムは softex MF を使用した。次

Fig. 1. An example of postmortem renal angiogram from man aged 53.

Fig. 2. Postmortem renal angiographic pictures of small arteries and scores determined by the author.

に、撮影されたフィルム (Fig. 1) について、正中割面上の血管樹をその葉間動脈遠位部より弓形動脈に至る部分について日本光学製立体鏡で倍率 1.3 倍、視野 160mm ϕ で立体的に、細部は倍率 2.7 倍、視野 70mm ϕ で拡大して観察検討した。血管内縁の不整化、配列の不規則、走行の蛇行、細枝の欠損などの異常所見の有無および程度等の評価は Fig. 2 に示すごとく 4 段階に分類した。すなわち、これらの異常所見が全くみられないか、あるいは軽微な変化を示すものを score 0-1、中等度の異常所見を示すものを score 2、著明な変化を呈するものを score 3 に分類した。

組織標本は正中割面上において、腎表面上の著しい変形あるいは癍痕を認めない部分で、造影剤の充盈が均等である部位を選択し、皮質、髓質を含んで切出し、型のごとくパラフィン切片を作製した。組織標本についてはさらに光学顕微鏡にて造影剤の充填状態を小葉間動脈より糸球体までについて観察し、血管の破綻、異常な拡張あるいは充填不十分なものは計測対象から除いた。また断面全体より観察して、造影剤の部分的充填欠損があっても、その他の部分の充填がよければその部位を研究の対象として用いた。染色は hematoxylin eosin, PAS および elastica van Gi-

Fig. 3. An example showing the relationship between stenosis index and diameter of arteriole or small artery from man aged 69. Mean stenosis indexes in group A, B and C are shown.

Fig. 4. Relationship between mean stenosis indexes of the three renal vascular groups.

Fig. 5. Relationship between mean of mean stenosis indexes in the three renal vascular groups and age. Values shown are means and standard deviations.

べた通りである。全体の対象は脳血管障害、心筋梗塞、高血圧などの非炎症性の動脈性疾患と、悪性新生物、呼吸器疾患などを含む非動脈性疾患の2群に大別して検討した。血圧値は入院後1週間までの平均値を求めた。しかし、症例の状態により、求めた平均血圧値が必ずしも当該症例の生前の基本的血圧値を表わしていないと臨床的に判断された場合には検索対象より外した。すなわち、悪液質、著明な全身の浮腫や褥瘡あるいは不整脈等のある症例は平均血圧と動脈硬化の程度との関連を検討する際に除外した。

研究結果

1) 腎細小動脈 A, B, C 各群の平均狭窄度の相互関係

Fig. 4は、A, B, C各群の平均狭窄度について相互の関係をみたものである。黒丸は男を白丸は女を表わす(Fig. 9以下も同様)。図より明らかなごとく、男女ともに狭窄度は3群の間でそれぞれ極めてよい正の相関が認められ、特に隣接する両群間ではその相関性がより著明である。すなわち、腎細動脈と腎小動脈間の内腔狭窄度を指標とした硬化病変は、極めて密接な連続的な関連がある事をみとめることが出来る。

2) 腎細小動脈硬化と年齢との関係

Fig. 5は、各症例のA, B, C群についての平均狭窄度

eson 染色を行ない鏡検に供したが、計測には主として elastica van Gieson 染色標本を使用した。各症例ともそれぞれ約100個の外径200μ以下で断面がほぼ円形の腎細小動脈について、組織計測用 micrometer を用いて血管の内外径を計測し、外膜を除いた血管半径(r)と血管壁の厚さ(W)とよりその比 W/r を計算して内腔狭窄度とし硬化性病変の程度を表現した(Fig. 3)。次に、腎細小動脈の血管外径(2r)の大きさより次の3群に分けた。すなわち、A群: 2r < 50μ, B群: 50μ ≤ 2r < 100μ, C群: 100μ ≤ 2r < 200μ である。A群は主に糸球体輸入動脈領域、C群は主に腎小葉間動脈領域にはほぼ一致している。各症例のA, B, C各血管群については平均内腔狭窄度を算出した(Fig. 3)。以下症例の内腔狭窄度は全てこの平均値を基とした。

摘出大動脈についての胸部大動脈の内周および動脈硬化隆起性障害面積の百分率値の算定評価の詳細は第1報に述

Table 2. Comparison of mean of mean stenosis indexes in subjects with non-arterial and arterial diseases on an age basis in the three renal vascular groups.

Age group	Non-arterial disease				Arterial disease				P with pared comparisons		
	Mean age	Stenosis index in renal vascular group			Mean age	Stenosis index in renal vascular group					
		A	B	C		A	B	C	A	B	C
50-69	57.9 n=8	0.318* ±0.064	0.225 ±0.031	0.174 ±0.038	61.6 n=10	0.341 ±0.088	0.270 ±0.072	0.248 ±0.076	NS	NS	<0.05
70-89	78.6 n=14	0.367 ±0.064	0.239 ±0.036	0.236 ±0.048	78.6 n=27	0.413 ±0.061	0.294 ±0.085	0.287 ±0.079	<0.05	<0.05	NS
P with group comparisons		NS	NS	<0.01		<0.05	NS	NS			

*Mean ±SD.
NS : difference not significant, P>0.05.

Fig. 6. Comparison of mean of mean stenosis indexes in subjects with non-arterial and arterial diseases on an age basis in the three renal vascular groups. Values shown are means and standard deviations.

Fig. 7. Comparison of mean of mean stenosis indexes related to systolic blood pressure on an age basis in the three renal vascular groups. Values shown are means and standard deviations.

を 50 歳代, 60 歳代, 70 歳代, 80 歳以上の各年代について計算した平均値と標準偏差で示したものである。A 群の狭窄度はもっとも高く, 次いで B 群, C 群の順となる。すなわち, 動脈の細いほど平均して狭窄度が強いこと, また, 加齢に伴い A, B および C の 3 群の各狭窄度は高度となり 70 歳代が最高値を示した。

**3) 腎細小動脈硬化と動脈性疾患
および非動脈性疾患との関係**

Fig. 6 は, 検索症例の主要疾患を動脈性および非動脈性疾患の 2 群に分け, 他方, 検索症例の年齢も 50-69 歳と 70-89 歳の 2 群に分けて, それぞれの群における細小動脈の狭窄度との関係をみたものである。A, B, C の各血管群すべてについて, 動脈性疾患群は非動脈性疾患群に比べて

高度の狭窄を示した。Table 2 はこれを年代別, 疾患別, 血管別群として比較検討したものである。50-69 歳代の C 群, 70-89 歳代の A, B 群はいずれも推計学的に 5 % 以下の危険率をもって有意に動脈性疾患群に狭窄が高度である事を示している。その他についても動脈性疾患のあるものおよび高齢者では狭窄指数の値がいずれも高値を示している点が注目される。

4) 腎細小動脈硬化と血圧

A. 腎細小動脈硬化と収縮期血圧

Fig. 7 は, 検索症例の平均収縮期血圧を 140mm. Hg, 180mm. Hg を境として 3 段階に分け, 年齢も 50-69 歳代と 70-89 歳代の 2 群に分けて細小動脈硬化との関連をみたものである。図中の数値は, 各症例の平均狭窄度を A, B,

Table 3. Mean of mean stenosis indexes related to systolic blood pressure on an age basis in the three renal vascular groups.

Stenosis index related to systolic blood pressure (mmHg) in the three renal vascular groups												
Age groups (years)	Group A			P	Group B			P	Group C			P
	<140 (1)	140-179 (2)	180< (3)	(2)vs(1) (3)vs(1) (3)vs(2)	<140 (1)	140-179 (2)	180< (3)	(2)vs(1) (3)vs(1) (3)vs(2)	<140 (1)	140-179 (2)	180< (3)	(2)vs(1) (3)vs(1) (3)vs(2)
Mean age	60.8	57.5	62.3		60.8	57.5	62.3		60.8	57.5	62.3	
	n=6	n=6	n=3		n=6	n=6	n=3		n=5	n=6	n=3	
50-69	0.365*	0.328	0.406	NS	0.237	0.236	0.333	NS	0.193	0.187	0.317	<0.05
	±0.088	±0.055	±0.065	<0.05	±0.051	±0.039	±0.081	NS	±0.043	±0.054	±0.087	<0.05
Mean age	75.9	80.3	79.0		75.9	80.3	79.0		75.9	80.3	79.0	
	n=9	n=14	n=5		n=9	n=14	n=5		n=9	n=14	n=5	
70-89	0.370	0.366	0.436	NS	0.270	0.255	0.330	NS	0.092	0.237	0.334	NS
	±0.064	±0.050	±0.050	<0.025	±0.056	±0.037	±0.081	<0.05	±0.092	±0.049	±0.037	<0.005
P with group comparisons	NS	NS	NS		NS	NS	NS		NS	NS	NS	

*Mean±Standard deviation

NS: Difference not significant, $P>0.05$

Fig. 8. Comparison of mean of mean stenosis indexes related to diastolic blood pressure on an age basis in the three renal vascular groups. Values shown are means and standard deviations.

C群別および年代群別に計算した平均値と標準偏差で表わしてある。狭窄度は、A, B, C各群ともに収縮期の血圧180mm. Hg以上の症例は収縮期血圧179mm. Hg以下の症例に比べて高い。また、加齢による影響もみられる。すなわち、Table 3に示すごとく年齢50-69歳についてみると、収縮期血圧180mm. Hg以上の症例は、A群では収縮期血圧140-179mm. Hgの症例と比べて、C群では収縮期血圧179mm. Hg以下の症例と比べて有意の差(いずれも $P<0.05$)をもって狭窄度は高い。年齢70-89歳にお

いても、A, B, Cの各群ともに収縮期血圧180mm. Hg以上の症例は収縮期血圧140-179mm. Hgの症例に比べて有意の差(A群 $P<0.025$, B群 $P<0.05$, C群 $P<0.005$)をもって狭窄度は高い。狭窄度の年齢群間の比較では、70-89歳は50-69歳に比べてA, B, C群すべてに推計学的有意差はみられなかったが(これは例数が少ない関係もあり)、一般に細小動脈硬化が加齢とともに強くなる傾向が窺われる。

B. 腎細小動脈硬化と拡張期血圧

Fig. 8は、検索症例の平均拡張期血圧を90mm. Hg, 100mm. Hgを境として3段階に分けて、年齢50-69歳と70-89歳の2群について細小動脈硬化との関連を検討したものである。図中の数値は各症例の平均狭窄度をA, B, C群別および年代群別について計算した平均値と標準偏差で表わしてある。Table 4でみると、僅かにA群の年齢70-89歳において拡張期血圧90-99mm. Hgは90mm. Hg未満以下の症例群に比べてその狭窄度は有意の差($p<0.05$)をもって高かったが、その他についてはすべて狭窄度と拡張期血圧の間には関連を見出せなかった。加齢に伴う狭窄度の増加は同様にみられるが、そのうち、拡張期血圧90-99mm. Hgを示した症例ではA, B, C各群ともに有意な差(A群 $P<0.01$, B群 $P<0.025$, C群 $P<0.05$)を示した。

5) 腎細小動脈硬化と腎皮質の厚さとの関係

Fig 9は、検索症例の腎皮質の厚さを横軸にとり、縦軸にA, B, C群についての各症例の平均狭窄度をプロットしたグラフである。皮質の厚さの減少するとともに狭窄度

able 4. Mean of mean stenosis indexes related to diastolic blood pressure on an age basis in the three renal vascular groups.

Stenosis index related to diastolic blood pressure (mmHg) in the three renal vascular groups												
Age groups (years)	Groups A			P	Groups B			P	Group C			P
	<90 (1)	90-99 (2)	100< (3)		<90 (1)	90-99 (2)	100< (3)		<90 (1)	90-99 (2)	100< (3)	
Mean age...	56.0 n=5	63.7 n=6	58.8 n=4		56.0 n=5	63.7 n=6	58.8 n=4		56.0 n=5	63.7 n=6	58.8 n=4	
50-69	0.364 ±0.063	0.375 ±0.096	0.327 ±0.047	NS NS NS	0.232 ±0.028	0.267 ±0.089	0.260 ±0.052	NS NS NS	0.206 ±0.040	0.233 ±0.090	0.213 ±0.076	NS NS NS
Mean age...	78.1 n=15	79.4 n=8	79.8 n=5		78.1 n=15	79.4 n=8	79.8 n=5		78.1 n=15	79.4 n=8	79.8 n=5	
70-89	0.362 ±0.058	0.416 ±0.049	0.384 ±0.056	<0.05 NS NS	0.248 ±0.033	0.302 ±0.059	0.300 ±0.085	NS NS NS	0.242 ±0.060	0.306 ±0.087	0.260 ±0.051	NS NS NS
P with group comparisons	NS	<0.01	NS		NS	<0.025	NS		NS	<0.005	NS	

*Mean ± Standard deviation

NS : Difference not significant, $P > 0.05$

Fig. 9. Relationship between mean stenosis index and renal cortical thickness in the three renal vascular groups.

が強くなる傾向がB, C群にみられるが, 推計学的に有意ではなかった。

6) 腎細小動脈硬化と胸部大動脈内周との関係

Fig. 10は, 胸部大動脈の内周を第一肋間動脈起始部で計測した値で代表せしめ, この値を横軸にとり, 縦軸にA, B, C群の各症例の平均狭窄度を取りプロットしたグラフである。腎細小動脈硬化は胸部大動脈の拡張性変化と正の相関関係 (A群 $p < 0.05$, B群およびC群 $p < 0.01$) を示した。胸部大動脈内周は前報で示したごとく, 最も拡張性変化が著明で男女差が少ない。小動脈硬化は細動脈硬化に比べて大動脈拡張変化とより強い相関性がみられた。

7) 腎細小動脈硬化と大動脈アテローム硬化

Fig. 10. Relationship between mean stenosis index and thoracic aortic circumference in the three renal vascular groups.

Fig 11は, 大動脈のアテローム硬化の%障害面積値を横軸にとり, 縦軸にA, B, C群各症例の平均狭窄度を取りプロットしたグラフである。A, B, Cいずれの群においても両者の間には有意の相関 (いずれも $p < 0.01$) を示した。小動脈は細動脈に比べて大動脈アテローム硬化とより高い相関性がみられた。

8) 腎動脈系血管樹

先に述べたごとく, 各症例の葉間動脈遠位部より弓形動脈に至る動脈について立体鏡で観察し, その血管径, 排列, 走行などの変化の程度より3段階に分けてみた (Fig. 2)。これに基づいて症例を検討してみたところ, score 0-1は26例, score 2は26例, score 3は13例を数えた。こ

Table 5. A comparison of the features of postmortem renal angiographic scores 0-1, 2 and 3.

Post-mortem renal angiographic score	Age (years)	Kidney					
		Weight (g)	Longitudinal diameter (mm)	Cortical thickness (mm)	Stenosis index in the three renal vascular groups		
					A	B	C
0-1	68.6±10.7* n=26	139.4±36.0 n=24	97.3±7.1 n=24	4.1±0.6 n=26	0.336±0.068 n=23	0.243±0.055 n=23	0.216±0.069 n=23
2	76.7±8.7 n=26	119.2±26.1 n=24	95.7±8.9 n=25	3.6±0.6 n=26	0.402±0.067 n=25	0.278±0.043 n=25	0.267±0.058 n=25
3	79.5±7.2 n=13	99.5±27.6 n=13	86.2±9.5 n=13	3.2±0.6 n=13	0.403±0.056 n=13	0.319±0.076 n=13	0.281±0.082 n=13
P	2 vs 0-1 3 vs 0-1 3 vs 2	<0.01 <0.005 NS	<0.05 <0.005 <0.05	NS <0.005 <0.01	<0.01 <0.005 NS	<0.005 <0.01 <0.05	<0.01 <0.025 NS

*Mean ±Standard deviation

NS : Non-significant

Fig. 11. Relationship between mean stenosis index and percentage aortic area affected by raised atherosclerotic lesions in the three renal vascular groups.

Table 6. Postmortem renal angiographic scores 0-1, 2, and 3 and principal diseases.

Post-mortem renal angiographic score	Number of cases		
	Arterial disease	Malignant disease	Miscellaneous
0-1	10	4	9
2	20	4	1
3	11	1	1

これらの症例と腎のパラメーターおよび主疾患についての関連を Table 5, Table 6 に示した。すなわち, score 2, 3 に分類された症例群と score 0-1 と判定された症例群とを対比してみると, 前者は後者に比較して年齢はより高年であり, 腎重量, 長径および皮質の厚さの各数値はより低く, 腎細小動脈硬化はより著明であった。これらは推計学的にすべて有意差を認めた。剖検主病変との関連についてみると, 前者は主に動脈性疾患が後者は非動脈性疾患が占めていた。

考 案

腎細小動脈の硬化性病変は動脈壁の肥厚に伴って内腔の狭小をきたす^{11)~14)}。この変化は成人正常腎においても加齢に伴って進行することが認められており, 高血圧によって増強する事が諸家により報告されている^{13)~7)9)13)}。

Ljungqvist⁵⁾ (1963) は血管造影剤の注入により加齢, 高血圧等に伴う腎内血管の変化について, 動脈立体撮影と

組織学的検索を併せ行ない, 本方法の優れていることを述べている。血液の供給や神経支配を失った摘出腎の血管系は生前の機能を営んでいる状態とは異なっており, 動脈血管の死後の変化ならびにホルマリン固定によりその内腔のひろさはかなり修飾を受けることが予想せられる。かかる因子を考慮して, 腎内動脈壁に生前加わっていた圧の状態を想定し, 血管内に造影剤を注入し, 他動的に血管壁を伸展せしめて, 血管内腔を生前に近い状態に保たせた後, 血管壁の厚さと血管内径を計測し両者の関係を究明することは, 方法として論理にかなったものであると推定される。また一方, かかる操作により血管横断面はさらに円形を呈するため, 測定精度もより高くなるものと考えられる。諏訪¹⁰⁾は合成樹脂を動脈内に注入することにより血管径の値がよく整合する利点をあげており, さらに動脈の切口の傾きが標本面の法線方向に対して 30 度位までは W/r の値にほとんど誤差を生じないことを計算している。しかし一方, 血管造影剤の注入技術が無理がなくても, 血管の破綻, 過伸展あるいは充盈不全を生ずる可能性がある。これに対して Ljungqvist⁵⁾ は組織学的検討を併せ行なうことにより本欠点を除外出来ると述べている。著者はこれにない, 光顕的に造影剤の充盈状態について観察を行なっ

て、満足すべき対象と測定結果を得ることができた。

腎細小動脈硬化は一つに加齢現象であり、高血圧により加速的に増強されることは従来より報告されている。しかし、血管内径の大きさの違いによって硬化病変にも多少の相違があることが述べられてきた。Moritz と Oldt¹⁾ (1937) は外径 100μ 以下を細動脈とし、その変化を内膜硝子化、中膜肥大および内皮細胞増殖に分け、内膜硝子化は単純な細動脈硬化であり、加齢現象にはかならないことを指摘した。Williams ら²⁾ (1937) は、1) 大きい動脈 (葉間動脈領域) と小動脈 (弓形および小葉間動脈領域) の狭小化はともに加齢ならびに高血圧に関連があるが、前者はばらつきが大きいこと、2) 細動脈 (輸入血管) の狭小化は高血圧に関連があるが、年齢過程はさほど重要な因子でないことを記載している。Bell³⁾ は、1) 腎小動脈の内膜の肥厚は加齢現象で、かつ独自のものであるが、高血圧によりその進行が加速される、2) 細動脈硬化 (100μ 以下) も加齢現象で、必ず小動脈の肥厚の程度に関連している。そして、血圧が正常範囲内であっても、血圧値に平行して細動脈硬化は増強すると述べている。辻⁷⁾ (1956) は老年腎を対象として、細小動脈硬化はともに加齢現象であり、そのうち細動脈 (50μ 以下) 硬化は単純な加齢現象であるに反し、小動脈硬化は高血圧等の因子により修飾を受けると述べている。池田ら^{6)*} (1952) (1963) も同様な結果を報告し、細小動脈硬化、特に小動脈硬化は老年においては収縮期高血圧症と大動脈硬化性病変の著明な症例にさらに強い変化を認めることを指摘した。McGee ら¹³⁾ (1963) は電顕的に腎小動脈の hyperplastic elastic lesion と細動脈の hyaline arteriolar sclerosis とを形態学的に分け、後者は加齢現象であるが両者ともに加齢、高血圧により影響され、その差は量的なものであることを述べた。本報では内腔狭窄度は上述の立場と見地より造影剤を注入し腎細小動脈を拡張せしめた後計測した。従って狭窄度は従来の報告に比べて小さい。本方法は、硬化性病変の変化の程度を相互的な比較によった従来の分類法や単純の計測法よりさらに客観的な精度を得る事を目的として行なったが、その結果は諸家の報告と大体一致している。すなわち、細小動脈の硬化性病変は老年者においても年齢の推移に伴って進展し、70 歳代で最高値に達することを明らかにした。一方、この硬化性病変は動脈性疾患に、より強く影響を受けていることが確かめられた。血管径 50μ 未満の A 群、 $50\mu \sim 100\mu$ 未満の B 群および $100\mu \sim 200\mu$ の C 群間の狭窄度は相互に極めて密接な関係が存在し、特に隣接する群の間においてはより密接であった。

本研究の対象例は高年入院患者であり、発熱、心不全、うい瘦等の状態を伴ったものもある。かかる状態下においての血圧値は生前の適確な数値を表わしていない可能性が高いので、このような例は臨床的に検討を加えた上で対象

から除外した。従来より高血圧と腎細小動脈硬化との関連に対する研究は多く、また、血圧値と直ちに関連づけ得る腎生検によるものも少なくない。これらによれば^{15)~17)}、一般に高血圧の程度と腎細小動脈硬化の相関性が認められている。本報においては、細小動脈硬化は収縮期血圧が 180 mm. Hg 以上を示した症例に著明であったが、拡張期血圧とは特別な関係はみられなかった。これは本報の対象が主として老年者であり、拡張期血圧の上昇を主体としたいわゆる本態性高血圧はほとんどなく、収縮期性高血圧 (老人性高血圧) が主である点によるものと思われる。かかる収縮期性高血圧は、大動脈硬化にもとづく血管壁の伸展性の低下によるところが大きいので血圧変化の幅が大きくなる事を特色としている。従って本報では生前の比較的元気であった時点の血圧値を指標として検討した。その結果、明らかな収縮期高血圧を示す高年者では腎の小動脈および細動脈の狭窄度が強くみられた。これはまた一方では、大動脈硬化と細小動脈硬化との間接的な関係をも示すものと考えられた。

高年者では加齢に伴い腎重量の減少、腎皮質の菲薄化、腎機能の低下をきたす⁹⁾。これらの変化は実質臓器としての腎臓の加齢にともなう退行変性ならびに腎血管の狭小による二次的な影響にもとづくものと解されている。本研究においても B、C 群に腎皮質の厚さの減少の度合と細小動脈硬化の度合とにややその傾向を見た。

大動脈拡張性変化は前報で述べたように、高年者では加齢と比較的直線的な相関を認める。著者は高年者において男女差の少ない、かつ拡張性変化の最も著明な胸部大動脈内周と腎細小動脈との数量的対比を行なった。また、大動脈アテローム硬化の % 障害面積についても同様に数量的対比を行なった。これらはすべて推計学的に有意差をもって相関性を示し、小動脈は細動脈に比してさらに密接な相関性を示した。この事は年齢という因子を介して両者が相関を示したことも考えられる。しかし一方、収縮期高血圧を示す症例では腎細小動脈の硬化狭窄が非収縮期高血圧例のそれよりも強く、大動脈の拡張性変化とアテローム硬化もより高度である事実を考えると、腎細小動脈のような末梢血管の硬化性病変が大動脈の拡張とアテローム硬化を促進している可能性をも推定せしめる。

腎内血管樹は Fig. 2 に示したごとく、葉間動脈遠位部より弓形動脈に至る部分を X 線的に立体的に観察した。このような血管樹をみることは、単に血管の内腔の狭窄という平面的な観察のみでなく、小動脈系の構築の変化を全体として立体的に把握することを意図したためである。このような血管系の走行の変化は単に動脈系の変化によるものではなく、腎実質の変性萎縮の因子の関与も大きい。一般に高齢になるとともに、これらの小動脈も内腔の不規則な狭小、蛇行、細枝の欠落、自然な tapering の消失などの

変化があり、まっすぐなけやき状の血管樹が梅の樹のように鋭角的に分枝し、しかも細枝を枝おろしたような様相を呈する。これらを数量的に表現することは困難であるため、著者は他の適当なパラメーターを全く知ることがなく、写真の上から判定してこれを score 0, 1, 2 および 3 の4群に分類した。本報で明らかなごとく、score 2 および 3 の異常所見は高年者により著明にみられ、腎重量、長径、皮質の厚さは score 0 ~ 1 を示した症例に比べてより減少している。ここに示した動脈は細小動脈に連続する主幹動脈側の一部であるが、これら細小動脈との対比でも極めて有意な硬化性病変の関連性をみる事ができた。主要疾患についても、動脈性疾患は非動脈性疾患に比較してより強い影響が血管樹のパターンにも及んでいることが認められる。McGee ら¹³⁾ は、電顕的な検索より腎細小動脈硬化の差は量的なものであり、小動脈の病変は基本的にアテローム硬化と相同であると推論している。すなわち、両者は原因や病態の共通の背景を有する血管病変の1スペクトルを表現するものという。本研究においても、腎の細小動脈との間の硬化性病変は加齢過程や疾患の修飾等を共通の背景とする相互に一貫した変化とみなすことが出来た。

総括と結論

老年者の腎細小動脈硬化を数量的に表わし、加齢、動脈性疾患、大動脈病変、腎動脈樹等との関連を検討した。対象は無選択的に得られた50歳以上の男37例、女29例の剖検例の摘出腎で、まず造影剤を腎動脈系に注入して、腎動脈血管樹を立体的に観察した。ついで組織標本の造影剤充盈を光顕的に確認し、さらに細小動脈について血管計測法を適用して硬化性病変に伴う内腔の狭窄度を計測した。血管径(2r)よりA群: $2r < 50\mu$, B群: $50\mu \leq 2r < 100\mu$ およびC群: $100\mu \leq 2r < 200\mu$ の3群として、各症例は各血管群について平均狭窄度を計算した。その結果は、1)腎細小動脈の平均狭窄度は、各症例ともA, B, C群の相互間において有意な相関関係($p < 0.01$)を示した。2)腎細小動脈の平均狭窄度はA, B, C群ともに加齢に伴い増加し、70歳代に最高値を示した。3)腎細小動脈の平均狭窄度は、A, B, C群ともに動脈性疾患群に高度であった。4)収縮期血圧値が平均180mm.Hg以上の症例は、A, B, C群ともに腎細小動脈の平均狭窄度は高値を示した。拡張期血圧と狭窄度とは関連性を認めなかった。5)腎皮質の厚さの減少に伴いB, C群において、腎細小動脈の平均狭窄度は高値の傾向を示した。6)腎細小動脈の平均狭窄度は大動脈拡張性変化と相関性を示した(A群 $p < 0.05$, B, C各群 $p < 0.01$)。7)腎細小動脈の平均狭窄度は大動脈アテローム硬化障害面積と相関性を示した(A, B, C群いずれも $p < 0.01$)。8)腎小動脈樹の構築の変化を血管内腔の不規則な狭小、蛇行、細枝の欠落などの程度に従って対比

した。これらの変化の高度なものは対象に比べて有意に、高年であり、腎の重量、長径、皮質の厚さは減少を示し、細小動脈硬化は高度であり、そして動脈性疾患が多くを占めた。

要旨は第15回日本老年医学会総会において発表した。

ご指導、ご校閲をいただきました吉川政己教授に深く感謝します。また直接多大なご教示をいただいた東大老年病学教室小沢利男講師ならびに北里大病理学教室奥平雅彦教授に深く感謝します。また実験遂行上、ご助力くださった岩本昌昭、半田昇、岸本篤郎の諸先生に感謝します。貴重な資料を提供してくださった群馬県榛名荘病院(院長村松睦博士)に謝意を表します

§文 献

- 1) Moritz, A.R., and Oldt, M.R.: Arteriolar sclerosis in hypertensive and non-hypertensive individuals. *Amer. J. Path.* **13**: 679, 1937.
- 2) Williams, R.H. and Harrison, T.R.: A study of the renal arteries in relation to age and to hypertension. *Am. Heart J.*, **14**: 645, 1937
- 3) Bell, E.T.: *Renal Diseases* (2nd ed.). Philadelphia: Lea & Febiger, 1950.
- 4) Smith, J.P.: Hyaline arteriosclerosis in the kidney. *J. Path. Bact.* **69**: 147, 1955.
- 5) Ljungqvist, A.: The intrarenal arterial pattern in the normal and diseased human kidney. A microangiographic and histologic study. *Acta Medica Scandinavica, Supplementum* 401, Accompanies Vol. 174, 1963.
- 6) 池田正男: 老年者の各臓器に於ける細小動脈硬化の分布と高血圧症との関係, 浴風会紀要 **23**: 17, 1952.
- 7) 辻守昭: 老年者腎臓の細・小動脈硬化に関する臨床病理学的研究, 日循誌 **23**: 256, 1956.
- 8) 池田正男ほか: 腎臓の細動脈硬化の年齢的変化の推移と高血圧との相関, 浴風会紀要 **38**: 27, 1963.
- 9) Heptinstall, R.H.: *Pathology of the kidney*, J. & A. Churchill Ltd., London, 1966, pp. 119-149.
- 10) 諏訪紀夫: 器官病理学, 朝倉書店, 東京 1968, p. 176.
- 11) Duguid, J.B. and Anderson, G.S.: The pathogenesis of hyaline arteriolosclerosis. *J. Path. & Bact.*, **64**: 519, 1952.
- 12) McKinney, E.: The pathogenesis of hyaline arteriolosclerosis. *J. Path. & Bact.*, **83**: 449, 1962
- 13) McGee, W.G. and Ashworth, C.T.: Fine structure of chronic hypertensive arteriopathy in the human kidney. *Amer. J. Path.* **43**: 273, 1963.

- 14) Blava, C.G. et al.: Renal hyaline arteriosclerosis. An electron microscopy study. *Amer. J. Path.* **44** : 349, 1964.
- 15) Castleman, B., and Smithwick, R.H.: The relation of vascular disease to the hypertensive state based on a study of renal biopsies from one hundred hypertensive patients. *J.A.M.A.* **121** : 1256, 1943.
- 16) Castleman, B., and Smithwick, R.H.: The relation of vascular disease to the hypertensive state: II. The adequacy of the renal biopsy as determined from a study of 500 patients. *New Eng. J. Med.* **239** : 729, 1948.
- 17) Heptinstall, R.H.: Renal biopsies in hypertension. *Brit. Heart J.* **16** : 133, 1954.

Abstract

A Study on Evaluation of Arteriosclerosis in the Aged

—2. Renal Small Arterial and Arteriolar Changes in the Aged—

Shinichi So*

In this paper, a quantitative analysis was made of the relationship between renal small arterial and arteriolar changes with regard to aging and arterial disease particular to the condition of arteriosclerosis and arteriosclerosis, in a total of 66 unselectively necropsied kidneys of the cases aged 50 to 93 years, examined by postmortem stereoangiographic technique and parallel histologic examination of the specimens to check the condition of filling of the injection specimens, and to estimate stenosis indexes that account for thickening of small arteries and arterioles with narrowing of their lumina. For purposes of comparison all the vessels were classified into group A ($2r < 50\mu$), group B ($50\mu \leq 2r < 100\mu$) and group C ($100\mu \leq 2r < 200\mu$) from their size ($2r$). Following results were obtained.

1) Mean stenosis indexes in the groups A, B and C showed significant correlations with each other.

2) Mean stenosis indexes in the groups A, B and C on a decade age basis showed an increase with advancing age and were the greatest at the 8th decade.

3) Mean stenosis indexes in the groups A, B and C were greater in the patients with arterial disease than patients with non-arterial disease.

4) Mean stenosis indexes in the groups A, B and C were greater in subjects with systolic blood pressure above 180mm. Hg than those with systolic blood pressure below 180mm. Hg. No obvious relationship was found between mean stenosis indexes and levels of diastolic blood pressure.

5) Mean stenosis indexes in the groups B and C appeared proportionately greater to the thinning of cortical thickness.

6) Mean stenosis indexes in the groups A, B and C showed significant correlations with the circumference of the thoracic aorta and % aortic area affected by raised atherosclerotic lesions.

7) The findings of postmortem renal fine stereoangiography were classified into two groups: the control group showed minimal changes in irregularity of calibre and arrangement of renal arterial architecture and distorted group showed moderate to severe degree of distortion of the vessels. Comparison of these two groups revealed statistically significantly higher mean age, lower average renal longitudinal diameter, weight and cortical thickness, and greater mean stenosis indexes in the distorted group than in the control group.

* Department of Geriatrics, Faculty of Medicine, University of Tokyo