脳卒中に関する基礎的研究

(第 I 報)

——網膜動脈ならびに脳内動脈枝の
病理組織学的所見と年令・血圧との関係——

柴 田 茂 男*

脳卒中の成因に関しては幾多の疫学的ならびに病理学的検討がなされているが、脳卒中と眼底所見との関係についてはまだ定説がない。著者は脳卒中の予知に関する基礎的な研究として眼底所見、ことに網膜血管病変のもつ意義について検討を行なっているが、今回は脳卒中にもっとも関連が深いと考えられる脳内動脈枝と網膜動脈の病理組織学的所見を検索するとともに、これらの所見が年令・血圧によってどのような影響をうけるかについて検討した。対象は東大分院ならびに浴風会の剖検にさいし無選択的に眼球（主として左側）を摘出しえた 239 例、この中で脳を検索しえたのは 222 例である。病理組織学的検索部位は網膜動脈としては乳頭を中心として 7～8 乳頭径の範囲のもの、脳内小細動脈枝は脳基底核部（主として線状体ならびに内包領域）のものである。両血管の内膜については、肥厚、アテローム変性ならびに石炭化学を指標として、中膜では、その厚さの大小、線維化ないし硝子化、石灰化ならびに血管壊死等を指標として検索を行ない次の成績をえた。

- (1) 網膜動脈の中膜肥厚は主として高血圧に起因するものと考えられる。
- (2) 網膜動脈の中膜膠原化は主として経年的な変化であるが、高血圧によって促進されると考えられる。
- (3) 脳内動脈枝の内膜肥厚も主として年とともに増加するが、高血圧によって多少促進される。
- (4) 脳内動脈枝の血管壊死は主として高血圧によって生ずると考えられるが、その他の因子、特に経年的因子や腎性因子も軽視できない。

結 言

脳卒中が日本人の死因の第 1 位を占めていることは周知の事実であり、これは日本人の特殊性として諸外国の注目しているところである。それ故、脳卒中の成因に関しては幾多の疫学的ならびに病理組織学的検討がなされているが、脳卒中と眼底所見との関係についてはまだ定説がない。

著者は脳卒中に関する基礎的な研究として眼底所見、ことに網膜血管病変のもつ意義について検討を行なっているが、今回はまずその第 1 報として、脳卒中にもっとも関連が深いと考えられる脳内動脈枝に注目し、これと網膜動脈との病理組織学的所見を比較検索するとともに、

これらの所見が年令、血圧によってどのような影響をうけるかについて検討したのでその成績を報告する。

研 究 対 象

対象は東大分院ならびに浴風会の剖検にさいし無選択的に眼球（主として左側）を摘出しえた 239 例で、この

表 1. 対象者の男女別・血圧別分類

性 別 血圧区分	性 別		
	男	女	計
正 常 血 圧 者	36	40	76
軽 度 高 血 圧 者	31	28	59
中 等 度 高 血 圧 者	25	60	85
高 度 高 血 圧 者	9	10	19
計	101	138	239

* S. Shibata : 東京大学医学部第四内科学教室 (主任 : 小林太刀夫教授) : 東京都文京区目白台 3 丁目 28 番 6 号。
受付 : 1968 年 2 月 15 日。

図 1. 対象者の年齢別・血圧別分類

中で脳を検索しえたのは 222 例である。この対象例中 59 才以下はすべて東大分院例であるが、60 才以上の 173 例中 136 例は浴風会例である。

これを男女別、血圧別にみたのが表 1 で、男 101 例、女 138 例であり、正常血圧(常に最大血圧が 160 mmHg 未満、かつ最小血圧が 95 mmHg 未満) 76 例、軽度高血圧(最大 160 前後 and/or 最小 95 前後) 59 例、中等度高血圧(最大 160 前後~200 前後 and/or 最小 95 前後~110 前後、なお最大血圧がときどき 200 をかなり越えた例、または最小血圧がときどき 110 をかなり越えた例も含む) 85 例、高度高血圧(常に最大が 200 以上、かつ最小 110 以上) 19 例である。

対象例を年齢別、血圧別にみたのが図 1 で、正常血圧者は 60 才以下に多い。一方軽度および中等度高血圧者の大半は 50 才以上で、しかも高令者になるに従い割合が増してくる。高度高血圧者は若年者層と高年者層に多く、中間の年齢層に少ない。このことから高血圧の中でも軽度および中等度の高血圧者と高度高血圧者とはその高血圧の質において差のある可能性が考えられる。

因みに高度高血圧例を直接死因の内容から検討すると、若年者では慢性腎炎 3 例、悪性腎硬化症 2 例で、すべて腎疾患によるものである。高令者(60 才以上)では心

不全+肺炎 5 例、心不全+肝臓病 1 例、心不全のみ 2 例、脳出血 2 例、肺炎 1 例、心臓血症 1 例、慢性腎炎 1 例、悪性腎硬化症 1 例であり、心不全または肺炎で死亡した 9 例中 6 例までが脳疾患(出血、硬塞、脳動脈硬化症)の経過中に併発した例であり、著明な腎疾患などを合併していなかった。

以上を要約すると、高度高血圧群のうち若年者層の例の死因はすべて腎疾患であり、高令者の例の死因の多くは腎性高血圧に関連したものではないと思われる。

研究 方 法

検索部位は網膜動脈としては乳頭を中心として 7~8 乳頭径の範囲のもの、脳内小・細動脈枝は脳基底核部(主に線状体ならびに内包領域)のものである。眼球は

Formalin 固定 Celloidin-Paraffin 切片(厚さ 3.5 μ)で 40 μ 間隔に段階的に標本を作り、脳標本は Formalin 固定の Paraffin 切片(厚さ 7 μ)から作製した。染色は H-E 染色、Mallory Azan 染色および Weigert' Elastica + Masson Trichrome 重染色を行ない、また必要に応じて PAS 染色、鍍銀染色を行なった。

両血管の内膜については、肥厚、とくに線維増殖(弾性線維の変性ないし増殖、膠原化)、アテローム変性ならびに石灰化等を指標とし、中膜では、その厚さの大小、筋線維の肥大または萎縮ないし消失、線維化ないし硝子化、石灰化ならびに所謂血管壊死等を指標として検索を行なった。

研究 成 績

1) 網膜動脈の組織学的所見

Friedenwald¹⁾によれば、網膜中心動脈は篩板を通過した後に著明な構造の変化をきたし、動脈の特徴を失って内弾性板は急速にその厚さを減少し、第 1 または第 2 分岐部で完全に消失する。筋層も次第に消失し、第 2 分岐部の末梢ではほとんど認められなくなる。また Lobeck²⁾、米山、島、飯塚等は、網膜中心動脈の口径はせいぜい 100 μ 内外と報告している。以上より理解できごとく、

検眼鏡で観察できる網膜動脈は乳頭とその周囲約 1 乳頭径の範囲をのぞいては細動脈といえる性格を有している。

このような網膜動脈が硬化に陥ったときにはどのような所見を呈するのであろうか。この点に関して藤井³⁾は細動脈に関する一般論として、1) 内膜肥厚、2) 内膜の硝子様変性、3) 筋層肥大、4) 内膜の脂肪変性が認められたとき、細動脈硬化があるとしている。三松⁴⁾は、網膜動脈の硬化は乳頭付近では中膜の線維性硬化または線維性硝子様変化の形をとるのが主で、細い動脈 (20 μ 以下) では硝子化の傾向があるとのべている。Elis⁵⁾は老人の眼底を検索して、細動脈硬化の特徴は中膜の肥厚と硝子様変性であるとのべている。

網膜動脈の硬化性病変に関するこのような記載を参考にし、著者は自己の材料を種々検討した結果、内膜においては肥厚、硝子化ならびに石灰化、中膜においては、肥厚または萎縮、筋線維の肥大、膠原線維ならびに弾性線維の増加等を指標として動脈壁病変の有無程度を検索した。本研究の症例では、中膜のこれら諸変化ならびに中膜萎縮、弾性線維の増加はほとんど認められず、また中膜筋線維の肥大は中膜肥厚とほとんど平行するので、以後の記述における網膜動脈壁の所見に関しては、主に中膜肥厚と中膜膠原線維の増加 (膠原化) を指標として検討した。

a) 網膜動脈の中膜肥厚

本研究では、個々の血管の中膜肥厚の程度を表わすものとして次のごとき見解の下に後述の比率を用いた。すなわち血管を 1 つの臓器とみなした場合、血管の機能は主に中膜に依存していると考えられる。もし中膜の荒廃がみられないならば、動脈の機能のいかんは中膜の平滑

筋の筋量を指標として考えて差支えないであろう。すなわち一定の segment が有する筋量を測定することはその部の中膜の機能状態を判断する上に意義あることと思われる。このさい標本の厚さが一定であれば筋量は中膜の面積で表現されうる。

もちろん諏訪⁶⁾がすでに指適しているような血管壁の収縮や固定の問題および網膜血管の内弾性板ならびに中膜の発達がかなりわるい点等は無視しえない問題とは考えるが、今回の Paraffin 標本で測定された血管径の値は大多数が直径 80 μ 以下であるので、観察されうる網膜血管壁は一応同一の性格を有するものとみなし、しかも標本固定の間に起こる収縮もほぼ一様であると仮定して、

$$\begin{aligned} \text{比率 } D &= \frac{\text{血管壁面積}}{\text{血管断面面積}} \times 100 = \frac{\pi(r^2 - r'^2)}{\pi r^2} \times 100 \\ &= \frac{r^2 - r'^2}{r^2} \times 100 \\ (r: \text{外径} \times \frac{1}{2}, r': \text{内径} \times \frac{1}{2}) \end{aligned}$$

を算出し、これを中膜肥厚の指標として判定を行なった次第である。

まず基準作製のために正常血圧者全例について、1 枚の組織標本にみられる網膜動脈をすべて計測して D を求めた。ただし外径 (2 r) 10 μ 未満の血管は測定誤差が大きくなるので除外した。次にこの血管群を外径の大きさによって 10 μ 間隔の group に別け、各 group における D の平均値 M と標準偏差 σ を求め、 M より小さい血管を O 、 M より大きく $M + \sigma$ より小さい血管を I 、 $M + \sigma$ より大きく $M + 2\sigma$ より小さい血管を II 、 $M + 2\sigma$ より大きい血管を III とした (表 2)。

表 2. 正常血圧者における比率 (D) の階級別け

血管 外 径 (単位 μ)	平 均 値 M	標 準 偏 差 σ	0 ($\leq M$)	I ($M <, \leq M + \sigma$)	II ($M + \sigma <, \leq M + 2\sigma$)	III ($M + 2\sigma <$)
10 ~ 19	60.3%	11.8%	~60.3%	60.4~72.1 %	72.2~83.9 %	84.0%~
20 ~ 29	57.6	11.7	~57.6	57.7~69.3	69.4~81.0	81.1~
30 ~ 39	52.6	9.7	~52.6	52.7~62.3	62.4~72.0	72.1~
40 ~ 49	48.0	9.5	~48.0	48.1~57.5	57.6~67.0	67.1~
50 ~ 59	45.6	10.5	~45.6	45.7~56.1	56.2~66.6	66.7~
60 ~ 69	41.9	10.0	~41.9	42.0~51.9	52.0~61.9	62.0~
70 ~ 79	37.5	8.3	~37.5	37.6~45.8	45.9~54.1	54.2~
80 ~	33.9	7.7	~33.9	34.0~41.6	41.7~49.3	49.4~

個々の例について検索しえた血管数は少なくとも4本以上あるので、各例において、各血管につき、O群血管にはO点、Iに1点、IIに2点、IIIに3点を与え、次のごとき式を用いて中膜肥厚指数Kを算出して中膜肥厚の程度を表現しようと試みた。

$$K = \frac{O \times n_0 + 1 \times n_1 + 2 \times n_2 + 3 \times n_3}{n_0 + n_1 + n_2 + n_3}$$

$n_0 = O$ の個数, $n_1 = I$ の個数

$n_2 = II$ の個数, $n_3 = III$ の個数

Kの値の大きさにより次のごとき基準に従って中膜肥厚の程度を分類した。

i) $K=0 \sim 0.99$ 中膜肥厚(－)群

ii) $K=1.00 \sim 1.99$ 中膜肥厚(＋)群

iii) $K=2.00 \sim$ 中膜肥厚(++)群

ここで中膜肥厚を示す網膜動脈の1例を図2に示す。

この動脈は31才の男性、悪性腎硬化症で死亡、高度の高

図2. 網膜動脈の中膜肥厚例

血圧を示した例のものである。染色はWeigert Elastica + Masson Trichrome 重染色である。筋線維は肥大しているが、膠原線維、弾性線維には著変がない($D=75$)。

このような網膜動脈の中膜肥厚と年齢・血圧との関係

を全例で検討し、各例の中膜肥厚の程度をKで表わし、 $K > 1.0$ の中膜肥厚例の頻度を年齢・血圧別に示したのが図3で、横に各血圧群をとり、さらにこれらを59才以下(白棒グラフ)と60才以上(斜線の棒グラフ)の2群にわけ、縦軸には各群の中膜肥厚出現率(中膜肥厚(＋)と(++)の合計/各群の総数)を%で表した。最下段の分数の分母は各群の総数を表し、分子は中膜肥厚例の例数である。

まず各血圧群において年齢因子を検討すると、正常および軽度高血圧群では、60才以上に中膜肥厚出現率が高く、中等度および高度高血圧群では、これに反し59才以下に中膜肥厚出現率が高い。しかしいずれの血圧群においても有意差はない。

次に59才以下において血圧因子を検討すると、中等度高血圧群の中膜肥厚出現率をもっとも高く、高度高血圧群がこれに次ぎ、他の2群では出現率がかなり低い。59才以下の各血圧群を相互に比較すると、中等度高血圧群では、正常血圧群に比し有意に($P < 0.02$)中膜肥厚出現率が高いが、その他の血圧群相互間には有意差は認めら

図3. 網膜動脈中膜肥厚と年齢・血圧との関係

れない。しかし高度高血圧群の数が増せば、正常血圧群とのあいだに有意差が認められるものと思われる。

同様に 60 才以上において血圧因子を検討すると、中等度高血圧群の中膜肥厚出現率がやはりもっとも高く、高度高血圧群と軽度高血圧群がほとんど同率でこれに次ぎ、正常血圧群ではもっとも低い。60 才以上の各血圧群を比較すると、中等度高血圧群では正常血圧群に比し有意に ($P<0.05$) 中膜肥厚出現率が高いが、その他の血圧群相互間には有意差は認められない。

以上を要約すれば、中膜肥厚出現率は年齢にかかわらず高血圧群に高い。59 才以下では中等度以上の高血圧群に高く、60 才以上ではいずれの高血圧群においても高いが、中等度高血圧群においてもっとも高い。

b) 網膜動脈の中膜膠原化

著者は中膜の膠原化（筋線維の減少消失とともに膠原線維ないし物質の増加があるもの）の程度を次のごとく

図 4. 網膜動脈の中膜膠原化例

3 群に分類した。

i) 中膜膠原化 (－) 群：筋線維は正常，膠原線維の増加なし。

ii) 中膜膠原化 (+) 群：筋線維は正常～軽度萎縮，膠原線維ないし物質の増加がかなり著明で中膜面積の過半を占めるもの。

iii) 中膜膠原化 (++) 群：筋線維は著明に萎縮消失し，中膜面積の大半が膠原線維ないし物質で占められるもの。

ここで中膜膠原化 (++) を示す網膜動脈の 1 例を図 4 に示す。この動脈は 77 才の男性で軽度の高血圧を示し，心筋硬塞＋肺炎で死亡した例のものである。染色は Weigert Elastica+Masson Trichrome 重染色である。膠原線維ないし物質は増加しているが，筋線維は数が少なく，しかも大部分は萎縮している。弾性線維はほとんど認められない。

中膜膠原化と年齢・血圧との関係を全例について図 3 と同様に分類して検討した結果を図 5 に示した。この場合縦軸には中膜膠原化の出現率を % で表した。まず各血圧群において年齢因子を検討すると，正常血圧群では，60 才以上の中膜膠原化出現率が有意に高い ($P<0.01$) が，各高血圧群では年齢による差は認められない。

次に 59 才以下において血圧因子

図 5. 網膜動脈中膜膠原化と年齢・血圧との関係

を検討すると、各高血圧群では中膜膠原化出現率が高く、特に高度高血圧群に著しい。59才以下の各血圧群を比較すると、各高血圧群は正常血圧群に比し有意に(軽度高血圧群 $P<0.001$, 中等度高血圧群 $P<0.05$, 高度高血圧群 $P<0.01$)中膜膠原化出現率が高い。しかし高血圧群相互間には有意差が認められない。

また60才以上において血圧因子を検討すると、血圧が高くなるに従い中膜膠原化の出現率が高くなるが、各血圧群間には有意差を認めない。

以上を要約すれば、網膜動脈の中膜膠原化出現率は60才以上の高齢者に高く、また59才以下でも高血圧群では高い。

2) 脳内動脈枝の組織学的所見

蒲山⁷⁾によれば、脳実質内の動脈の大きさは大部分が 50μ 以下であり、しかも口径 100μ 以上の動脈は少ない。口径 $50\sim 100\mu$ の動脈は主に白質に出現し、灰白質には少ない。皮質視床、尾状核、レンズ核等には 50μ 以下の動脈が多い。動脈口径の大きさの百分率は 30μ 前後 54.4%, 60μ 前後 24.8%, 100μ 前後 15.2%, 200μ 前後 4.8%, 500μ 前後 0.8%である。

著者の線状体および内包部における検索でもほぼ同様の成績をえている。すなわち 100μ 以下は約 83%, $100\sim 200\mu$ は約 15%, $200\sim 300\mu$ は約 2.5%で、 300μ を越えるものはほとんどない。以上から著者の検索した血管はほとんどすべてが小動脈または細動脈に属する。

また線状体および内包領域に分布する中線状体動脈内・外側枝に関して注目すべき事柄は、松岡⁸⁾、勝木らの報告したごとく、これらの主な血管は通常主幹の血流方向に対して逆行性に分岐することである。

このような脳内動脈枝に硬化が起こる場合には、松岡によれば、血管壊死、退行変性などを併なう内膜肥厚、その空隙形成、石灰化が認められるという、また三松は脳動脈硬化所見として、内膜肥厚、内膜の線維性硝子様肥厚および血管壊死をあげている。

以上のごとき記述を参考にして著者は脳内動脈枝を、内膜においては肥厚、硝子化、石灰化、アテローム変性、中膜においては肥厚、萎縮、筋線維の肥大または萎縮、膠原化、弾性線維の増加、硝子化、石灰化、また所謂「血管壊死」(本研究では高度の硝子化を含めた)などの所見に注目して検索した。

しかし内膜の硝子化、石灰化、アテローム変性、中膜の肥厚等はその有所見例が少ない。また中膜萎縮例では、筋線維は萎縮またはほとんど消失し、弾性線維もほとん

どなく、中膜全体がほとんど膠原線維あるいは膠原物質によって占められている。そして、この中膜萎縮は内膜肥厚と密接な関係にある。以上より血管壁の硬化性変化を代表するものとして内膜肥厚を、またさらに他の諸所見と成り立ちのかなり異なる血管壊死の2所見のみをとりあげ、これらと年齢および血圧因子との相関を検討した。

a) 脳内動脈枝の内膜肥厚

脳内動脈枝の内膜肥厚は主に線維性の増殖、浮腫性の離解、アテローム変性よりなる。

著者は内膜肥厚の程度を次のごとく3群に分類した。

- i) 内膜肥厚(一)群: 内膜肥厚のまったく認められないもの。
- ii) 内膜肥厚(+)群: 内膜肥厚による血管内腔の横断面積の減少が50%ないしそれ以下のもの。
- iii) 内膜肥厚(++)群: ii)と同様の血管内腔の狭窄が明らかに50%以上のもの。

図 6. 脳内動脈枝の内膜肥厚例

内膜肥厚を示す脳内動脈枝の1例を図6に示す。この動脈は80才の女性で、軽度の高血圧を示し、心筋硬塞+脳硬塞で死亡した例のものである。染色はWeigert Elastica+Masson Trichrome 重染色である。内膜はかなり肥厚し、膠原線維、弾性線維が増加しており、これら線維の相互の浮腫性の離開もかなり目立つ。内弾力板は比較的厚く断裂もないが、中膜は萎縮してわずかに膠原線維と筋線維が残っているのみである。

このような脳内動脈枝の内膜肥厚と年齢および血圧因子との関係を検討したのが図7で、縦軸は脳内動脈枝の内膜肥厚出現率である。

まず各血圧群において年齢因子を検討すると、各血圧群とも60才以上に内膜肥厚出現率が高い傾向があるが、正常血圧群($P<0.001$)をのぞいては有意差を認めえない。

図 7. 脳内動脈枝の内膜肥厚と年齢・血圧との関係

次に 59 才以下において血圧因子を検討すると、中等度以上の高血圧群に内膜肥厚出現率が高い。しかし正常血圧群と中等度高血圧群のあいだにのみ有意差を認めえた ($P < 0.05$)。また 60 才以上において血圧因子を検討すると、中等度高血圧群の内膜肥厚出現率がもっとも高く、この群と正常血圧群 ($P < 0.01$) および軽度高血圧群 ($P < 0.001$) とのあいだには有意差を認める。

以上を要約すれば、脳内動脈枝の内膜肥厚出現率は 60 才以上の高齢者に高く、59 才以下では中等度以上の高血圧群に比較的高い出現率を認める。

b) 脳内動脈枝の血管壊死

Staemmler⁹⁾, Scholz¹⁰⁾, 松岡らが脳出血の基礎病変とみなしている血管壊死を示す脳内動脈枝の例を図 8 に示した。この動脈は 80 才の男性で中等度の高血圧を示し、心筋硬塞+肺炎で死亡した例のものである。染色は Weigert Elastica+Masson Trichrome 重染色である。中膜筋線維は萎縮し、膠原線維もほとんど消失し、内弾力

板も一部断裂している。内膜には Fibrin 様物質 (Mallory Azan 染色では赤に染まり、H-E 染色では Eosin に濃染する) が存在している。

このような脳内動脈枝の血管壊死と年齢および血圧因子との関係を検討した結果を図 9 に示す。本研究の材料にはかかる脳内動脈枝の血管壊死を証明しえた例が少ないので、図のごとく全例を正常血圧群と高血圧群の 2 群にわけ、それぞれをさらに 59 才以下と 60 才以上の 2 群に大別した。縦軸は血管壊死出現率である。

まず両血圧群において年齢因子を検討すると、60 才以上に血管壊死出現率が高く、とくに正常血圧群では 59 才以下の群には 1 例もなく、60 才以上の群との差が著しい ($P < 0.05$)。

次に 59 才以下において血圧因子を検討すると、高血圧群にのみ血管壊死の出現がみられたが、例数が少ないため推計学的な有意差は認められない。60 才以上において血圧因子を検討すると、高血圧群に血管壊

死出現率が高いが同様に有意差はない。

図 8. 脳内動脈枝の血管壊死例

以上を要約すれば、脳内動脈枝の血管壊死出現率は 60 才以上の高齢者に比較的高く、59 才以下では高血圧群に比較的高い傾向がある。

図 9. 脳内動脈枝の血管壊死と年齢・血圧との関係

総括および考案

以上の所見の概略を総括すれば、まず網膜動脈の中膜肥厚は年齢にかかわらず中等度以上の高血圧群に比較的多く認められる所見であり、この傾向は 60 才以上の例よりも 59 才以下においてより著しい。

網膜動脈の中膜膠原化は 60 才以上に高率に認められる所見であるが、59 才以下でも高血圧群では比較的多く認められる。

また脳内動脈枝の内膜肥厚も 60 才以上にしばしば認められる所見であるが、59 才以下でも中等度以上の高血圧群では比較的多く認められる。

なお、脳内動脈枝の血管壊死は本研究においては頻度が少なく、ほとんどの例が 60 才以上であったので、高血圧の有無、程度や年齢による差を吟味しえなかった。

次にこれらの所見について若干の考察を加えたい。網膜動脈の組織学的検索に関する文献は数多いが、これを年齢および血圧因子の側面より検討した文献は少なく、中膜の肥厚や膠原化等の意義をそれぞれ分析的に検討したものはさらに少数である。

松山ら¹¹⁾の非高血圧 15 例についての病理組織学的検討によれば、動脈壁の硝子化および肥厚の著明なものはほとんどみられず、各年齢間に著差はない。樋渡¹²⁾の高

齢者についての検討によれば、年齢の増加とともに硬化度の強いものが増え、硬化度の強いものほど血圧が高いということである。三松は良性本態性高血圧では年齢の要素が網膜動脈硬化の発現度を左右する傾向があるとのべている。Rosengren¹³⁾ は血圧が徐々に上昇すれば中膜の筋線維肥大が生じ、急激に上昇すれば細動脈壁の壊死変化が生じると主張している。また Lijopavia¹⁴⁾ は高血圧例を検索して、血管壁の硬化性肥厚、細動脈壁の硝子化や退行性変化等を認めている。

以上の諸報告と著者の成績とのあいだには、とくに著差は認められない。松山の成績が若干異なるようにみえるが、その研究対象は非高血圧例であるので、本著の図 4 の正常血圧群に相当する成績と考られる。この成績については既述したように、高齢者に中膜肥厚が多い傾向はあるが有意差はないので著者と松山の成績とのあいだにはほとんど差がないものと考えられる。

それでは高血圧例において中膜の肥厚あるいは膠原化の促進がしばしば認められるのは何故であろうか。著者は本研究の所見に基づいてこの点に関し若干の考察を試みた。

筋型動脈の機能は収縮によって末梢への血流量を調節し、血圧を低下させることである。大津¹⁵⁾によれば、正常血圧者ではこの筋型動脈近位部は弾性型ないし移行型動脈と小・細動脈とのあいだにあって老年になっても比較的硬化が軽く、しかも中膜筋線維の荒廃はそれにつづくしばしば硬化の著明な区間と同様に進行し、さらにこれらにつづく小・細動脈には中膜筋線維の比較的保存されている区間が認められる。老年者の著明な高血圧にさいし中膜筋線維のもっとも目立つのはこの区間であるので、老年者では主としてこの区間で血圧の調節を行なうのであると考えている。この部分の収縮ならびにその緩解によってさらに遠位側の小・細動脈の血圧ならびに血流量は著明な変化をうけ、高血圧の場合には、この部の収縮が著しいためその末梢区間に酸素その他の栄養の供給不足による内皮の障害およびそれらに基づく血漿成分の壁内滲入や、中膜の仕事負担の増加に基づく荒廃がこの区間の硬化性病変を進展させるものであるとのべている。

この考え方に従って網膜動脈をみると、所沢ら¹⁶⁾によれば、網膜動脈におけるこの中間区間は、眼動脈の幹部より若干遠位側にあると考えられ、視束への進入部位よりはるかに近位側にある。なぜならばこの部の血管壁においては、筋線維がよく発達し、高血圧症例ではとくに著しいからである。この中間区間を経て、さらに網膜中

心動脈を通して血液が眼底に到達するときには血圧はかなり低下している場合があると考えられるが、高血圧の直接の影響が全くこの部におよばないわけではないと思われ、このことは三国の報告によっても明らかである。

したがって著者は、高血圧症例においては網膜動脈の血圧がまず上昇し、この血圧上昇のために網膜動脈の中膜の仕事が増大する。網膜動脈中膜の仕事の増大は中膜筋線維の肥大を促進し、中膜肥厚の状態が生じることがあり、ことに老年者ではかかる場合が多いのではないかと考えている。

次に血圧と網膜動脈の中膜膠原化との関係を考察すると、網膜動脈は元来弾性線維が少なく、血管壁を構成しているのは主に筋線維と膠原線維である。血管壁の筋線維は年令が進むにつれて徐々に萎縮し、やがてほとんど消失する。この筋線維消失の空隙をうめるのは膠原線維であり、年とともに膠原化の程度は高度になる。

60 才以上の群が 59 才以下の群に比し膠原化がすすんでいるのはこの事実を示すものと思われる。しかし 59 才以下でもかなりの膠原化の認められる例があるが (図 6)、このような例は大部分が高血圧例であり、前記の経路をたどってまず内膜肥厚を起こすものと考えられ、この状態にさらに過大な仕事の要求が加わると、これに対応して肥大せんとする中膜との栄養供給のバランスがこわれて、中膜は栄養障害に陥り、やがて膠原化の促進をきたす。この中膜の膠原化は壁内の組織液の流れを停滞せしめ、壁の浮腫性膨化を起こし内膜・中膜の膠原性肥厚をさらに増強するという経路をたどるものと思われる。高血圧者の膠原化例では一般に血管壁が比較的厚いのはこの推測を支持するものと思われる。

次に脳内動脈枝の血管壁所見についての考察を行なう。脳内動脈枝の動脈硬化 (内膜肥厚) が高令者に多いという報告は数多く、また内膜肥厚が高血圧によって促進されるという報告も多い。樋渡 (1954)、と池田 (1964)¹⁷⁾ はそれぞれ浴風会の剖検例を検索して、脳血管硬化度は最大血圧ならびに最小血圧と密接な関係があると報告している。また Barker¹⁸⁾ は高血圧者の脳血管を検索し、高血圧が長期間持続した例の小血管にはほとんど構造上著明な変化をみないが、一方比較的大きい血管には著明な狭窄を併なう硬化性変化が存在しているとのべている。これら諸報告と本書 (図 8) の成績はほぼ一致するものと考えられる。

脳動脈の血管壊死に関する報告も数多く、とくに発生要因に関するものが多い。しかし血管壊死と年令との関

係について論じている報告は少ない。亀山¹⁹⁾ は 60 才以上の浴風会剖検例においてこの関係を観察し、年令的には 80 代、70 代、60 代の順にその頻度が高くなり、また血圧分類では、高血圧の程度が強くなるほど脳動脈血管壊死の発現頻度は大になるとのべている。

高血圧と血管壊死との関係については Fahr (1919) によって記載されて以来、Schürmann & MacMahon, Staemmler, Scholz, 松岡, Pickering, 池田, 大根田らの報告がある。

血管壊死の成因についてはまだ定説がないが、Wilson & Pickering は血管壊死は単に血圧上昇のみでも発生すると考えている。しかし Goldblatt は高血圧とともに腎不全の存在するときに発生するとのべている。また Flemming は血管壊死の発生は血圧の高さ、持続、尿毒症の発生とは直接関係がなく、腎障害により出現する不明の因子に起因するとしている。また Muirhead も血管壊死は血圧上昇の程度や血中尿素窒素増加とは関係がないと報告している。著者の成績においても、高血圧例においては血管壊死発生が多いが、正常血圧例からも発生しているので高血圧以外の因子も働いているものと考えられる。

しかし高血圧例における血管壊死の発生機序としては、大津の報告せるごとく、動脈の機能的な攣縮によりまず高血圧が生じ、この高血圧が中膜筋線維の肥大を惹起する。中膜肥大を起した動脈が収縮すると末梢の著しい断血 (酸素欠乏) が生じ、末梢小動脈の中膜筋層に壊死に至る栄養障害と内皮細胞障害によるその透過性の亢進が生ずる。この透過性の亢進により質的ならびに量的に異常な血漿成分が内膜から中膜に滲透し、高度な場合には、中膜壊死とともに Fibrin 沈着を伴なう血漿全成分の動脈壁への滲出が起り、やがては血管壊死を招来するとの考えがもっとも妥当なものと考えられる。

結 論

著者は脳卒中に関する基礎的な研究として眼底所見、ことに網膜血管病変のもつ意義について検討を行なっている。本報告では、脳卒中ともっとも関連が深いと思われる脳内動脈枝に注目し、これと網膜動脈との病理組織学的所見を比較検索するとともに、これらの所見が年令、血圧の如何とどのような関係を示すかについて検討した。

研究対象は東大分院ならびに浴風会の剖検例 239 例である。検索部位は網膜動脈としては乳頭を中心として 7 ～ 8 乳頭径の範囲のもの、脳内小・細動脈枝は脳基底核

部のものである。両血管の内膜については、肥厚、アテローム変性ならびに石灰化等を指標とし、中膜では、その厚さの大小、線維化ないし硝子化、石灰化ならびに血管壊死等を指標として検索を行ない次のような結果を得た。

- 1) 網膜動脈の中膜肥厚は主に高血圧に起因するものと考えられる。
- 2) 網膜動脈の中膜膠原化は主に経年的な変化であるが、高血圧によって促進されることがえられる。
- 3) 脳内動脈枝の内膜肥厚も主に年とともに増加するが、高血圧によって多少促進される。
- 4) 脳内動脈枝の血管壊死は主に高血圧によって生ずると考えられるが、その他の因子、とくに経年的因子や腎性因子も軽視できない。

稿を終えるにあたり恩師小林教授、分院中検部長大津助教授のご指導ならびにご校閲を深謝する。また病理組織学的検索に関してご指導下さった所沢博士、井上博士、研究材料を心よく提供して下さった浴風会の尼子病院長、関博士ならびに同医局の先生方、いろいろのご助力をして下さった森沢博士を始めとする内科第5研究室の諸先生に心より感謝する。

文 献 1) Friedenwald, J. S. et al. : Ophthalmic Pathology, W. B. Saunders Co., Philadelphia, p. 310, 1952. 2) Lobeck, E. : Über den Durchmesser der Netzhautgefäße am gesunden und kranken Menschen, Graefe Arch. Klin. Exp. Ophthalm., **136** : 439, 1937. 3) 藤井静雄 : 本態性高血圧症と眼底, 臨眼, **9** : 647, 1955. 4) 三松高明その他 : 脳出血屍に於ける網膜血管と脳内血管の比較検討の結果について, 臨眼, **19** : 527, 1965. 5) Elis, P. P. and Records, R. E. : The ocular fundus in the aged : changes with senescence and with disease, Geriatrics, **20** : 388, 1965.

- 6) 諏訪紀夫その他 : 動脈系を支配する物理学的条件, 動脈内血圧勾配に関する理論的研究, 日新医学, **49** : 725, 1962. 7) 蒲山久夫その他 : 組織透明化による脳内細動脈の研究. 特に網膜中心動脈と脳内細動脈との比較, 臨眼, **7** : 85, 1953. 8) 松岡茂 : 脳出血及び脳軟化の研究. 第1報. 人脳に於ける血管分布とその組織学的変化特に高血圧者の脳内血管病変, 日病理会誌, **28** : 381, 1938. 9) Staemmler, M. : Zur Lehre von der Entstehung des Schlaganfalls, Klin. Wschr., **15** : 1300, 1936. 10) Scholz, W. und Nieto, D. : Studien zur Pathologie der Hirngefäße, Fibrose und Hyalinose, Z. Ges. Neurol. Psychiat., **162** : 675, 1938. 11) 松山秀一その他 : 網膜血管の病理組織学的検討. 第1報. 高血圧を伴うめ疾患にて死亡せる症例について, 臨眼, **19** : 526, 1965. 12) 樋渡正五 : 本邦高年者網膜血管に関する研究. 第2報. 本邦人高年者網膜血管硬化について, 浴風園調研紀, **25** : 52, 1954. 13) Rosengren, B. : Zur Pathogenese der Augenhintergrundveränderungen bei arterieller Hypertonie, Klin. Mbl. Augenheilk., **114** : 328, 1949. 14) Lijopavia, J. : Arterio-sclerosis de retina y coroides en la hipertension general, Rev. Otoneuroophthal., **27** : 77, 1952. 15) 大津正一 : 動脈硬化症の病理, 診断と治療, **50** : 1835, 1962. 16) 所沢剛その他 : 網膜及び脈絡膜血管の形態学的研究. 第2報. 主に網膜動脈と脳内動脈枝の変化, 日老医誌, **2** : 229, 1964. 17) 池田正男その他 : 老年者に於ける臓器動脈硬化の特異性. 特に臓器動脈硬化の相関と高血圧との関係, 日老医誌, **1** : 33, 1964. 18) Baker, A. B. : Structure of the small cerebral arteries in hypertension, Amer. J. Path., **17** : 39, 1941. 19) 亀山正邦 : 老年者と神経系, 老年病, **4** : 171, 1960. 20) 大津正一 : 動脈硬化症, 基礎医学の進歩. 解剖病理編(小川・吉田編集), 医歯薬出版, 東京, p. 489, 1956.

Abstract

A Basic Study on Cerebral Apoplexy

Shigeo Shibata*

Despite many epidemiological and pathological studies on the etiology of cerebral apoplexy, the relationship between findings of ocular fundi and cerebral apoplexy has still remained obscure. The author has studied on the significance of findings of ocular fundi, especially pathologic changes of the retinal artery, in predicting cerebral apoplexy. In the present study pathologic findings of the branches of the intracerebral artery, and those of retinal arteries were correlated with aging process and blood pressure. One hundred and one male and one hundred and thirty eight female cases between ages of 45 days to 94 years autopsied at the branch hospital of the University of Tokyo and at Yoku-fukai Hospital were randomly employed for the present study.

The retinal arteries within 7 or 8 disc diameter, small intracerebral arteries and arterioles in the area of basal ganglia were histologically and histometri-

cally studied. Hypertrophy, atheromatous degeneration, and calcification in the intima, as well as thickness, fibrosis or hyalinization, calcification and angionecrosis in the media were described.

Results and conclusions were as follows ;

- 1) Hypertrophy in the media of retinal arteries probably developed as the result of hypertension.
- 2) Fibrosis in the media of the retinal arteries was apparently due to aging and enhanced by hypertension.
- 3) Hypertrophy in the intima of branches of the intracerebral artery was mainly due to aging, but enhanced by hypertension.
- 4) Angionecrosis of branches of the intracerebral artery was mainly due to aging, and enhanced by hypertension, but other factors such as aging and some renal factors might also be concerned with the development of angionecrosis of these arteries.

*

*

*

* The 4th Department of Internal Medicine (Director : Professor Tachio Kobayashi), University of Tokyo, Faculty of Medicine : Mejirodai 3-chome 28-6, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan.