5. 動脈硬化血管の血圧調節能へ及ぼす影響

細 見 弘¹⁾ 森 田 啓 之¹⁾ 西 田 育 弘¹⁾
小 山 省 三¹⁾ 渡 辺 嘉 雄²⁾

香川医科大学 第二生理¹⁾
神戸大学医学部 動物実験施設²⁾

Effects of Atherosclerosis on Capacity of Baroreflex System in WHHL Rabbits

Hiroshi HOSOMI,¹⁾ Hironobu MORITA,¹⁾ Yasuhiro NISHIDA,¹⁾
Shozo KOYAMA¹⁾ and Yoshio WATANABE²⁾

*Department of Physiology, Kagawa Medical School, Kagawa¹⁾
Institute for Experimental Animals, Kobe University School of Medicine, Kobe²⁾*

Summary

The aim of this experiment was to study the effects of atherosclerosis on the cardiovascular hemodynamics in conscious condition and in response to hemorrhagic hypotension. Arterial pressure was monitored, *via* a catheter chronically inserted into the aortic arch, for six hours in seven normal and eight WHHL (Watanabe-Heritable Hyperlipidemic) conscious rabbits, sampled at one sec intervals using AD-converter and stored in a digital computer. Percentage frequency distribution curve, mean and standard deviation of the mean arterial pressure for six hours (21,600 data points) were calculated for each string of pressure data. Mean and standard deviation were pooled for the seven normal rabbits and the eight WHHL rabbits, respectively. Mean and standard deviation of mean values were 117 ± 10 mmHg in the WHHL rabbits, and 87 ± 7 mmHg in the normal rabbits. They showed significant difference ($p < 0.05$). Mean and standard deviation of standard deviations were 9.5 ± 1.8 mmHg in the WHHL rabbits and 6.5 ± 1.4 mmHg in the normal rabbits. Difference in mean standard deviation between the normal and WHHL rabbits was significant ($p < 0.05$). Thus, the WHHL rabbits were slightly but significantly hypertensive and their systemic pressure was less controlled. This suggests that the pressure control capacity of the rapidly acting arterial pressure control system, *i.e.*, the baroreflex system, deteriorates. In order to quantify the capacity of the rapidly acting arterial pressure control system, the open-loop gain (G) of the system was estimated in fifteen WHHL rabbits, aged 3 to 31 months. Twenty-five normal Japanese white rabbits, aged 6 to 30 months, were used as a control. After being anesthetized by intravenous injection of Nembutal, the rabbits were bled by 2 ml/kg body weight within 1 to 2 sec through a catheter inserted into the aortic arch. The arterial pressure change after this quick hemorrhage was monitored *via* a catheter placed in the aortic arch for more than 2 min. G was calculated as $(\Delta AP_I / \Delta AP_S) - 1$, where ΔAP_I was the immediate fall and ΔAP_S the steady-state fall. The pulse pressure, ΔAP_I and ΔAP_S increased and G decreased with aging in the WHHL rabbit. These results indicate that the progress of atherosclerosis with aging in the WHHL rabbit decreases the vascular compliance and impairs the arterial pressure restoring function of the rapidly acting arterial pressure control system.

緒 言

家族性高コレステロール血症のモデル動物である遺伝性高脂血症ウサギ¹⁾ (以下, WHHL と略す) は, 生

後間もなくより大動脈に粥状硬化が始まり, 加齢とともに進展する^{1,2)}. WHHL は常染色体性劣性の遺伝様式を示し³⁾, 血清コレステロールは生下時より高値を

示す¹⁾。これは、LDL レセプタの欠損が主因であることは明らかにされている⁴⁻⁷⁾。しかし、加齢とともに進展する動脈硬化症の循環機能に及ぼす影響についてはまだ十分には調べられていない。

循環系の目的は、血液を循環させることによって、末梢の細胞へ必要な物質を運搬し、また、細胞が産生した代謝産物を運び去ることである。この物質輸送の原動力は、動静脈間の圧差である。したがって、動静脈間の圧差を最適値に保つことは、個体の生存にとって重要な意味を有している。

本研究の目的は、動脈硬化の進展が、血圧調節系、とくに急速血圧調節系、に与える影響を調べることである。そのため、まず意識下のウサギの血圧を長時間測定し、平均と標準偏差を求め、正常ウサギの値と WHHL の値を比較した。次いで急速少量脱血法⁸⁾を用いて、急速血圧調節系の調節力を示す開ループゲインを求め、正常ウサギと WHHL の急速血圧調節能を比較した。

実験材料

意識下長時間血圧測定実験には、日本白色ウサギ(体重: 2.4~3.6 kg, ♂: 3羽, ♀: 4羽, 月齢: 10~14 カ月) 7羽を対照群とした。WHHL (体重: 2.5~3.7 kg, ♂: 5羽, ♀: 3羽, 月齢: 12~35 カ月) 8羽を用いた。

急速少量脱血実験には、日本白色ウサギ(体重: 2.4~4.6 kg, ♂: 6羽, ♀: 19羽, 月齢: 6, 12, 18, 24, 30 カ月, 各月齢 5羽ずつ) 25羽を用い、加齢の血圧調節能に及ぼす影響を調べる際の対照群とした。WHHL (体重: 1.7~3.7 kg, ♂: 8羽, ♀: 7羽, 月齢: 3~31 カ月) 15羽を用い、加齢もしくは動脈硬化の進展の血圧調節能に及ぼす影響を調べた。

方 法

意識下長時間血圧測定のため、ウサギをネンブタール (27.5 mg/kg, iv) で麻酔したのち、左鎖骨下動脈よりその先端が大動脈弓に達するまで血圧測定用カテーテルを挿入し、他端を背部に露出し固定した。カテーテル内にはヘパリンを満たした。以上の手術操作はすべて無菌的に行った。術後 2~3 日して、食物の摂取、排便、排尿、行動の活発さなどが術前とほぼ同様になってから、以下の実験を行った。実験日の朝 9 時にウサギを測定室 (室温 21°C, 湿度約 50%) に静置した飼育用ケージ内へ移した。このケージ内ではウサギは自由に行動でき、食物や水の摂取も自由であった。背部のカテーテルに血圧測定用トランスデューサ

Fig.1. Schematic illustration of the experimental setup for long period pressure recording.

Fig.2. Schematic illustration of the experimental setup for quick mild hemorrhage experiment.

を持続し、血圧を連続的に記録した。記録開始後、約 1~2 時間で平均血圧は約 10~20 mmHg 下降⁹⁾し、以後は安定となった。その血圧下降を確認したのち、長時間血圧測定実験を開始した。血圧は 2 秒の時定数をもつローパス・フィルタにて平均化し、記録紙上に記録するとともに、1 秒ごとに AD-変換器にてサンプリングし、電算機に蓄えた (Fig.1)。6 時間のデータ収集が終了すると、百分率ヒストグラム、平均値、標準偏差を計算した。測定血圧とヒストグラムは、DA-変換器を介して記録紙上に記録した。平均値と標準偏差の値は、正常ウサギ 7羽と WHHL 8羽についてそれぞれ平均と標準偏差を求めた。これらの値の比較には、Wilcoxon の二標本検定法を用いた。

急速少量脱血実験では、ウサギをネンブタール (27.5 mg/kg, iv) で麻酔したのち、背位で固定した。頸部気管切開を行い、自発呼吸の下に、酸素加空気を呼吸させた。ヘパリン (500 単位/kg) を静脈注射し、血液凝固を阻止した。その後、左鎖骨下動脈には急速少量脱血用のカテーテルをその先端が大動脈弓に達す

Fig.3. Typical arterial pressure (AP) and mean arterial pressure (MAP) responses to quick mild hemorrhage, notations, a model of the baroreceptor reflex system, and an equation for gain calculation.

Fig.4. Six hour records of arterial pressure in a normal (left panel) rabbit and a WHHL (27 month old) (right panel) rabbit.

るまで挿入し、右鎖骨下動脈には血圧測定用カテーテルを挿入した (Fig.2)。血圧が安定したのを確かめてから、体重 1 kg 当り 2 ml の血液を急速 (1~2 秒) に脱血 (急速少量脱血) した。脱血した血液は、2 分後に大動脈内へ輸血した。急速少量脱血時の血圧 (AP) と平均血圧 (MAP) (2 秒の時定数を有するローパス・フィルタを用いて求めた) を記録紙上に記録した。記録紙上より、血圧 (AP)、平均血圧 (MAP)、脈圧、脱血直後の血圧下降分 (ΔAP_i)、脱血後 1~2 分での平均血圧下降分 (ΔAP_s) (Fig.3) を求め、さらに血圧調節能を示す開ループゲイン (G) を次式より求めた。

$$G = \Delta AP_i / \Delta AP_s - 1$$

各ウサギについて脱血実験を数回 (3~7 回) 繰り返した。各実験ごとの値をまず各ウサギごとに平均した。正常ウサギの場合は、各月齢ごとに 5 羽の平均を求めた。二元分散分析法を用いて、正常ウサギの平均

Fig.5. Percentage frequency distribution curves of the arterial pressure for a six hour period in the normal and the WHHL rabbits of which original records are shown in Fig. 4.

血圧、脈圧、 ΔAP_i 、 ΔAP_s 、と開ループゲインに対する加齢の影響を調べた。さらに、これらの値につき正常ウサギと WHHL の間の有意差の有無を Wilcoxon の二標本検定法で調べた。統計的有意性の検定はすべて 5 % のレベルで行った。

実験成績

意識下長時間血圧測定の例を Fig.4 に示す。左は正常ウサギ、右は WHHL (27 カ月齢) の記録例である。WHHL の平均血圧レベルが有意に高いことは明らかである。この例の百分率ヒストグラムを Fig.5 に示す。この例の正常ウサギの平均と標準偏差は 96.3 ± 6.6 mmHg で、WHHL のそれらは 131.4 ± 9.6 mmHg であった。6 時間の血圧の平均と標準偏差を正常ウサギ 7 羽と WHHL 8 羽についてそれぞれ求め、各群ごとに平均した値を Fig.6 に示した。平均値と標準偏差の両者とも、正常ウサギと WHHL の間に有意 ($p < 0.05$) の差が認められた。

急速少量脱血実験による血圧応答の典型例を Fig.7 に示す。左図は正常ウサギの応答例、右図は WHHL (24 カ月齢) の応答例である。正常ウサギの応答と比較して、WHHL では、1) 平均血圧の上昇、2) 脈圧の増大、3) ΔAP_i の増大、4) ΔAP_s の増大、5) 開ループゲインの減少 (本例では、正常ウサギの開ループゲインが 8.0、WHHL のそれは 1.3 であった) などが認められた。これらの値を、正常ウサギの場合は月齢ごとにまとめ、WHHL の場合は各個体ごとにプロットしたのが Fig.8 と Fig.9 である。

正常ウサギの平均血圧には加齢の影響は認められなかった。正常ウサギに比べ WHHL の血圧は有意に高かった。

正常ウサギの脈圧には加齢の影響は認められなかつ

た。正常ウサギに比べ WHHL の脈圧は有意に大きかった。

正常ウサギの ΔAP_I には加齢の影響は認められなかった。正常ウサギに比べ WHHL の ΔAP_I は有意に大きかった。

正常ウサギの ΔAP_S には加齢の影響は認められなかった。正常ウサギに比べ WHHL の ΔAP_S は有意に大きかった。

Fig. 6. Means of mean arterial pressure and means of standard deviation of mean arterial pressure distribution in normal ($n=7$) and WHHL ($n=8$) rabbits.

Fig. 8. Mean arterial pressure, pulse pressure, ΔAP_I and ΔAP_S as a function of age in normal (open circles, mean $\pm$ SD, $n=5$) and WHHL (solid circles) rabbits.

正常ウサギの開ループゲインには加齢の影響が認められなかった。正常ウサギに比べ WHHL の開ループゲインは有意に小さく、18カ月齢まではほぼ直線的に下降するが、それ以後ではほぼ一定の値 (約 1.5) を示した。

総括ならびに考案

本研究により、遺伝性高脂血症ウサギ (WHHL) の血行動態や急速血圧調節系の応答性は、加齢の影響を強く受けた。しかし、正常ウサギのそれらは加齢の影響を受けなかった。以上より、WHHL でみられる加齢の影響は、主として動脈硬化の影響といえる。

1) 対象実験

対象実験に用いたウサギは、従来よりわれわれが実

Fig. 7. Typical arterial pressure (AP) and mean arterial pressure (MAP) responses to quick mild hemorrhage in normal (left panel) and WHHL (24 month old) (right panel) rabbits.

Fig. 9. Relationship between open-loop gain and age in normal (open circles, mean $\pm$ SD, $n=5$) and WHHL (solid circles) rabbits.

験に用いていたウサギと同一のコロニーより無差別に抽出し、数ヶ月間は WHHL と同一環境、同一飼料にて飼育したものである。これらのウサギの測定値は、他の正常ウサギの値とよく一致した。また、本実験で求めた正常ウサギ 25 羽の開ループゲインの平均と標準偏差は 7.1 ± 1.2 であった。この値はすでに報告した値ともよく一致した^{10,11)}。以上より、本実験に用いた正常ウサギは、対象として用いると判定した。

2) 加齢と動脈硬化の平均血圧に及ぼす影響

WHHL の血圧は加齢とともに有意に上昇した。しかし、正常ウサギでみられたように、たんに加齢のみでは血圧は上昇しないことより、WHHL に見られる血圧の上昇は、加齢とともに進展する動脈硬化の結果であろうと考えられる。しかし、Randall ら¹²⁾は、下行大動脈の伸展性の低下によっては血圧は上昇しないと述べている。WHHL のように、下行大動脈だけでなく、圧受容器が存在する領域の血管壁が硬化すると、伸展性が低下し、血圧変化を神経情報に変換する圧受容器の変換能力が低下する。これは、食餌性動脈硬化症やビタミン D 性硬化症のウサギで確かめられている¹³⁻¹⁶⁾。この変化能力の低下は、圧受容器に resetting が起こったのと等しく、このため血圧は上昇したとも考えられる。

また、血圧の上昇には血清コレステロール値の上昇による血液の粘性の上昇も関与している。

3) 加齢と動脈硬化の脈圧と ΔAP_i に及ぼす影響

脈圧は正常ウサギでは加齢によって変化しなかったが、WHHL では加齢とともに増大した。Randall ら¹²⁾は、下行大動脈の伸展性を低下させると、収縮期圧は上昇し、拡張期圧は低下する。すなわち、脈圧は増大すると報告している。長谷川ら¹⁷⁾は、WHHL の大動脈のレオロジー特性を調べ、動脈硬化の進展につれて壁の伸展性が低下することを報告している。したがって、WHHL では加齢とともに動脈硬化が進展し、大動脈壁の伸展性が低下し、脈圧が増大したものと思われる。

ΔAP_i は、急速脱血時の動脈側の内圧の下降分であり、動脈壁の伸展性の低下によって拡張期圧が低下したと同様の機構により、やはり低下し、 ΔAP_i の絶対値は増大するものと考えられる。

4) 加齢と動脈硬化の血圧分布の標準偏差、 ΔAP_s 、開ループゲインに及ぼす影響

血圧分布の標準偏差は、正常ウサギよりも WHHL のほうが大きかった。Cowley ら¹⁸⁾や Ito ら¹⁹⁾は、頸

動脈神経または大動脈神経の切断前後で、血圧分布の標準偏差を調べ、切断後の標準偏差が有意に増大したことを報告している。すなわち、神経切断によって、圧受容器反射系、すなわち急速血圧調節系、の血圧調節能が低下し、血圧分布の標準偏差が増大したのであると説明している。WHHL では、神経切断は行っていないが、血圧分布の標準偏差が増大したのは、血圧調節力が低下したことを意味しているのであろう。

血圧調節力、とくに急速血圧調節系の調節力、を急速少量脱血法により求めた。正常ウサギでは、加齢によって ΔAP_s と開ループゲインは変化しなかった。 ΔAP_s とは、 ΔAP_i を入力とした時の急速血圧調節系の定常状態での出力であり、定常偏差と呼ばれている。 ΔAP_s がより 0 に近づくということは、脱血後の血圧が脱血前の血圧に近づくことを意味し、調節力すなわち開ループゲインが大ききことを意味する。しかし、 ΔAP_i が大きくなると ΔAP_s も比例的に増大することから、 ΔAP_i による標準化が必要である。そこで、われわれは血圧調節系がネガティブフィードバック系であることに注目し、血圧調節系を Fig.3 に示すような単純なモデルで表現し、制御理論に従って、開ループゲイン (G) を求めた⁸⁾。しかし、G は、脱血後の血圧下降分 (ΔAP_i) に対する生体全体の応答を評価したものであり、G の値から生体のどの部分が動脈硬化によって傷害されたかを判定することは困難である。WHHL の G は、加齢とともに 17 カ月齢まではほぼ単調に下降し、その後はほぼ一定の値を示した。同様の変化を示すものに脈圧がある。すなわち、大動脈弓部で測定した脈圧は約 17 カ月齢まで増大しその後はほぼ一定の値を示した。このことは、大動脈弓部の病変がほぼ一定のレベルに達したのではないだろうか。17 カ月で大動脈弓部に一樣の動脈硬化が起こり、そのために大動脈弓圧受容器の活動が抑えられたとも考えられる。

Angell-James ら^{15,16)}は、動脈硬化の進展に伴い、血圧変化に応答した頸動脈洞神経や大動脈神経の発射頻度の変化の割合が低下していると報告しており、WHHL においても動脈硬化に伴う血管壁の伸展性の低下によって、圧受容器の血圧-神経信号変換機能が低下したと考えられる。その結果、血圧調節能、すなわち開ループゲインが低下したと思われる。

急速血圧調節系の受容器は、大動脈弓だけでなく、頸動脈洞や心肺領域にも存在し、これらは相互に助け合いながら働いていると思われる。したがって、各調

節系に対する動脈硬化の影響を調べるとともに、これらの調節系間の相互作用が動脈硬化によっていかに障害されているかを研究することは今後の問題であろう。

本研究の一部は、香川医科大学副学長西田 勇教授の援助によった。WHHL の飼育、系統管理には、伊藤 隆氏と塩見雅志氏（神戸大学医学部動物実験施設）の協力があつたことを感謝いたします。

文 献

- 1) Watanabe, Y. : *Atherosclerosis*, **36**, 261 (1980)
- 2) Buja, L.M., Kita, T., Goldstein, J.L., Watanabe, Y. and Brown, M.S. : *Arteriosclerosis*, **3**, 87 (1983)
- 3) 渡辺嘉雄 : 遺伝, **34**, 14 (1980)
- 4) Tanzawa, K., Shimada, Y., Kuroda, M., Tsujita, Y., Arai, M. and Watanabe, Y. : *FEBS Lett.*, **118**, 81 (1980)
- 5) Kita, T., Brown, M.S., Watanabe, Y. and Goldstein, J.L. : *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **78**, 2268 (1981)
- 6) Attie, D., Pittman, R.C., Watanabe, Y. and Steinberg, D. : *J. Biol. Chem.*, **256**, 9789 (1981)
- 7) Shimada, Y., Tanzawa, K., Kuroda, M., Tsujita, Y., Arai, M. and Watanabe, Y. : *Eur. J. Biochem.*, **118**, 557 (1981)
- 8) Hosomi, H. and Yokoyama, K. : *Am. J. Physiol.*, **240**, H832 (1981)
- 9) Iriuchijima, J., Teranishi, Y. and Eguchi, C. : *Jpn. J. Physiol.*, **30**, 887 (1980)
- 10) Hosomi, H., Chatani, H., Kaizuka, T., Katsuda, S. and Hayashida, Y. : *Pflügers Arch.*, **399**, 134 (1983)
- 11) Hosomi, H., Katsuda, S., Motochigawa, H., Morita, H. and Hayashida, Y. : *Jpn. J. Physiol.*, **34**, 793 (1984)
- 12) Randall, O.S., Van Den Bos, G.C. and Westerhof, N. : *Cardiovasc. Res.*, **18**, 455 (1984)
- 13) Angell-James, J.E. : *Circ. Res.*, **34**, 27 (1974)
- 14) Bailey, J.M. : *J. Atheroscler. Res.*, **5**, 112 (1965)
- 15) Angell-James, J.E. and George, M.J. : *Circ. Res.*, **47**, 890 (1980)
- 16) Angell-James, J.E. : *Circ. Res.*, **34**, 327 (1974)
- 17) 長谷川正光, 渡辺嘉雄 : 日本バイオレオロジー学会論文集, Vol. 6, pp. 42-45 (1983)
- 18) Cowley, A.W., Jr., Liard, J.F. and Guyton, A.C. : *Circ. Res.*, **32**, 564 (1973)
- 19) Ito, C.S. and Scher, A.M. : *Circ. Res.*, **48**, 576 (1981)