

遺伝性高脂血症(WHHL)ウサギの  
血圧調節機構に関する研究

勝田 新一郎

①

遺伝性高脂血症 (W H H L)

ウサギの血圧調節機構に

関する研究

勝田 新一郎

# 目 次

第 I 章	序 論	1
第 II 章	自由行動下の WHHL および正常ウサギに おける血圧変動性の解析	6
II - 1	緒 言	7
II - 2	材料および方法	8
II - 2 - 1	使用動物	8
II - 2 - 2	手術操作	8
II - 2 - 3	実験手順	9
II - 2 - 4	データ処理	10
II - 3	結 果	11
II - 3 - 1	日常行動における血圧変動 および血圧値の分布	11
II - 3 - 2	各月齢における血圧および その変動性	12
II - 3 - 3	各血圧レベルにおける血圧 変動性	13
II - 4	考 察	14
II - 5	小 括	18
	第 II 章 図	20
	第 II 章 表	28
第 III 章	正常ウサギにおける急速血圧調節系の 定量的解析法の検討	31
III - 1	緒 言	32
III - 2	材料および方法	34
III - 2 - 1	使用動物	34
III - 2 - 2	実験手順	34
III - 2 - 3	データ処理	35
III - 3	結 果	36
III - 4	考 察	37
III - 5	小 括	42
	第 III 章 図	44
	第 III 章 表	51

第 IV 章	意識下と麻酔下における急速血圧調節能の比較	52
IV - 1	緒言	53
IV - 2	材料および方法	54
IV - 2 - 1	使用動物	54
IV - 2 - 2	手術操作	54
IV - 2 - 3	実験手順	54
IV - 2 - 4	データ処理	55
IV - 3	結果	57
IV - 3 - 1	意識下における正常ウサギの急速少量出血に対する血圧応答および急速血圧調節能	57
IV - 3 - 2	意識下と麻酔下における正常ウサギの急速少量出血に対する血圧応答および急速血圧調節能の比較	57
IV - 3 - 3	意識下におけるWHHLウサギの急速少量出血に対する血圧応答および急速血圧調節能	58
IV - 3 - 4	意識下と麻酔下におけるWHHLウサギの急速少量出血に対する血圧応答および急速血圧調節能の比較	58
IV - 4	考察	60
IV - 5	小括	63
	第 IV 章 図	65
	第 IV 章 表	70
第 V 章	WHHLおよび正常ウサギにおける急速血圧調節能および大動脈壁の加齢にともなう生理的・形態的变化	74
V - 1	緒言	75
V - 2	材料および方法	77
V - 2 - 1	使用動物	77
V - 2 - 2	急速少量出血実験	77
V - 2 - 3	データ処理	77
V - 2 - 4	血清総コレステロールおよびトリ	



	グリセライド濃度の測定	78
V-2-5	大動脈病理標本の作製	78
V-3	結果	79
V-3-1	血清総コレステロールおよび トリグリセライド濃度に対す る加齢の影響	79
V-3-2	急速血圧調節能に対する 加齢の影響	79
V-3-3	加齢にともなう大動脈病変の変化	81
V-4	考察	83
V-5	小括	86
	第V章 図	88
	第V章 表	98
第VI章	総合考察ならびに結論	104
	謝辞	111
	引用文献	112

## 第 I 章

### 序論

動脈硬化症は、心筋梗塞、動脈瘤などの重篤な疾患を誘起する危険性の大きい成人病の一つである。高齢化社会を迎えた現在、動脈硬化症の臨床的研究もさることながら基礎的研究にも多大な関心が向けられている。動脈硬化の生化学的、病理学的ならびに病態生理学的研究は、従来より主として食餌等により実験的に粥状硬化を誘起させた動物を用いて行われてきた。

とりわけウサギは、コレステロール負荷により高脂血症や粥状硬化が発症しやすいので、実験動物として広く使用されている。しかしながら、通常のウサギでは高脂肪食を給与した場合、血清中の脂質濃度が上昇するのみならず、肝臓を始め全身の組織に脂肪が著しく蓄積する。また、最近では、コレステロール負荷に反応を示さないウサギについての報告もある[66]。したがって、動脈硬化症の研究においては、高脂血症や粥状硬化を自然発症する遺伝的疾患モデル動物を使用することが理にかなっていると考えられる。

遺伝性高脂血症(Watanabe heritable hyperlipidemic: WHHL)ウサギは、1973年に神戸大学医学部附属動物実験施設において、渡辺嘉雄博士により、日本白色種ウサギの中から高脂血症を示す突然変異体として発見されて以来、近親交配を重ねて確立された系統である[53, 76, 83-87]。WHHLウサギは、肝臓のLDL-receptorが先天性に欠如しているため[9, 26, 52, 76, 78]、血清総コレステロール濃度が $810 \pm 110 \text{ mg/dl}$ 、トリグリセライド濃度が $297 \pm 87 \text{ mg/dl}$ (平均値 $\pm$ 標準偏差)と異常に高く、ヒトの家族性高脂血症IIa型に相当する疾患モデル動物とされている[9, 26, 52, 76, 78, 84-87]。

粥状硬化は、生後3カ月齢までに上行大動脈に100%発生し、その

後加齢とともに下行大動脈、総頸動脈、冠狀動脈など末梢の動脈へと進展する〔45, 53, 76, 84-87〕。組織学的には動脈壁内膜の病変は、初期にはコレステロールエステルを多量に含む平滑筋細胞やマクロファージに由来する泡沫細胞から成るが、その後ブラックを形成し、fibrous capがみられるようになる〔12〕。また、成熟期に達するまでに、腱および指関節部に偏平または結節性の黄色腫の発生が認められる〔45, 53, 84, 85, 87〕。

以上のことからWHHLウサギは、脂質代謝や粥状硬化の発症に関する生化学的、病理学的研究のみならず、循環動態や血圧調節機能に対する病態生理学的研究においても理想的な疾患モデル動物といえよう。

ところで、このWHHLウサギの生物学的特性については、上述したように生化学的あるいは病理学的側面からこれまでにある程度の研究がなされてきたが、血圧調節機構に関するものなど病態生理学的側面における研究は極めて乏しい。そこで、本研究では、疾患モデル動物としてのWHHLウサギに関する基礎資料を整備するために、この動物の急速血圧調節機構について、システム生理学の観点から明らかにすることを研究目的とした。

動物における血圧調節機構の中でも、とくに急速血圧調節は、大動脈弓、頸動脈洞および心肺領域に存在する圧受容器を介して反射的に行われている。これらの圧受容器は伸張受容器であり、その部位の血管壁の張力変化に応答する〔3-6〕。この場合、圧受容器の応答性は、血管壁の弾性組織や平滑筋の性質と密接に関係する〔3, 71〕ので、とくに粥状硬化などの血管壁の病理的变化に非常に影響されやすい〔4, 5〕。また、血管壁の病変などによる動脈コンプラ



イアンスの減少は、急速血圧調節能に影響を与えるといわれている[70]。それ故、粥状硬化を自然発症するWHHLウサギにおいては、粥状硬化が急速血圧調節能におよぼす影響を明らかにすることが重要課題となる。そこで、本研究は以下に述べるような構成にもとづいて実施した。

無麻酔下の動物の血圧には内因性の変動に加えて、運動、採食、飲水、排泄など日常の行動による変動[14, 43, 44, 47]、さらに様々な刺激による変動が存在している。そこで著者はまず、出血など特定の刺激に対する血圧応答から急速血圧調節系の調節能を解析するのに先立ち、血圧を自由行動下において長時間連続的に測定し、日中の血圧の値とその変動性について、正常ウサギと比較してWHHLウサギの特性を明らかにすることを試みた。

つぎに、圧反射による急速血圧調節系の調節能を定量的に調べるためにペントバルビタールナトリウム麻酔下において、正常ウサギの急速少量出血に対する血圧応答より、制御理論[63]にもとづいて調節能の一つの指標である開ループゲイン(G)値を算出した。本法によれば、急速血圧調節系の特性に影響を与えずに、系の持つ本来の調節能を正確に計測することができる。

ペントバルビタールナトリウム麻酔は、急速血圧調節系に影響をおよぼすことが報告されているので[7, 11, 15, 80, 81, 88]、麻酔下と並行して無麻酔下においても、急速血圧調節系の調節能を、G値を指標として正常ウサギとWHHLウサギとで調べ、麻酔の影響を明らかにしようとした。最後に、正常およびWHHLウサギの急速血圧調節系の調節能に対する加齢の影響を調べるために、麻酔下の各月齢のウサギを対象に急速少量出血実験を行い、そのときの血圧応答

よりG値を求めた。さらに、出血実験終了後には大動脈を摘出し、加齢にともなう大動脈の形態学的変化を観察し、これらの所見と急速血圧調節系にみられた病態生理学的変化との関連性について言及した。

## 第 II 章

### 自由行動下の W H H L および正常 ウサギにおける血圧変動性の解析

## II-1 緒言

血圧変動には、心臓の収縮、弛緩にともなう変動（第一級動揺）、呼吸にともなう変動（第二級動揺）および約30秒周期の中枢性の変動（第三級動揺）が存在することが知られている。これらの変動は、麻酔下の動物においても観察されるが、とくに、無麻酔下、自由行動下の動物においては、これらの変動に加えて採食、飲水、排泄、運動、毛づくろいなどの行動による変動が重畳するといわれている[14, 43, 44, 47]。さらに、血圧は外部からの様々な刺激や動物の心理的状态によっても著しく影響されるので[13, 57, 58]、血圧を連続的にまたは繰り返し測定することが必要である。

従来から、一定の刺激に対する血圧応答から急性的な血圧調節能を調べることを目的として、無麻酔下の動物における短時間の血圧測定[16, 57, 58, 81]が行われてきたが、長時間にわたる血圧測定の報告は少ない。したがって、一定の刺激に対する血圧応答の解析を行う前に、無麻酔下に血圧を連続的にまたは繰り返し測定して、各個体毎の血圧およびその変動パターンを知ることが肝要であると考えられた。

そこで、まず、飼育ケージ内で自由行動下にあるWHHLおよび正常ウサギの血圧を約6時間にわたり連続記録し、得られた血圧値から各個体毎に平均値、分散、標準偏差および血圧値の分布を算出し、これらの値についてWHHLおよび正常ウサギの成績を比較検討した。



## II-2 材料および方法

### II-2-1 使用動物

実験には、同一コロニーより任意に抽出した月齢6-30カ月、体重3.0-4.2kgの正常な日本白色種ウサギ25匹、および月齢12-35カ月、体重2.5-3.7kgのWHLウサギ12匹を用いた。正常ウサギについては、あらかじめ6、12、18、24および30カ月齢の各月齢毎に5匹ずつを1群とした。

これらのウサギは、実験に使用するまで、室温20-25℃、湿度50-60%の実験動物施設内で飼育し、固形飼料（ORC-4、オリエンタル酵母工業製）を100-120g/animal/day宛給与するとともに水を自由摂取させた。

### II-2-2 手術操作

体重1kgあたり25mgのペントバルビタールナトリウム（ネンブタール、ダイナボット-大日本製薬製）をリンゲル液で約2倍に希釈し、耳静脈内に投与してウサギを麻酔したのち、左鎖骨下動脈より血圧測定用カテーテル（内径1.0-1.2mm）を先端が大動脈弓に届くまで挿入した。カテーテルの他端は皮下を經由してFig. II-1に示しすような特殊加工したコネクターに接続し、さらにこのコネクターは背部の皮膚に装着した。

これらの手術はすべて無菌的に実施し、術後は、コネクターおよびカテーテル内にヘパリン溶液（Novo Heparin、Novo社製）1000 U/mlを注入するとともに、循環血液中にも1000U/kgを投与した。また、感染を防ぐために、抗生物質（スタフシリンV、萬有製薬製）

20mg/kgの投与も行った。

### II-2-3 実験手順

手術後数日して、ウサギが麻酔から完全に覚醒し、採食、飲水、排泄などの日常の動作が正常になったことを確認した上で、血圧測定に供試した。午前8時頃、実験動物施設より実験室内の飼育用ケージ（幅30cm、奥行45cm、高さ35cm）にウサギを移した。血圧測定に際しては、コネクターと圧壺用トランスデューサーをFig. II-1のIIIおよびFig. II-2に示すようにカテーテルを介して接続し、カテーテル内にヘパリン溶液を満たすとともに、循環血液中にも1000U/kgを投与した。

血圧測定は、ウサギを実験環境に約2時間順応させた後、午前10時頃から開始した。Fig. II-2には実験動物と実験装置を模式的に示す。大動脈圧信号は、圧壺用トランスデューサー（MPU-0.5A、日本光電工業製）および圧壺測定用ブリアンブ（AP621-G、日本光電工業製）を介して変換・増幅し、オシロスコープでモニターしながら記録器に導いた。大動脈平均血圧は、2秒の時定数を持つフィルターを通してペンレコーダー（PRO-12、横河電機製）上に記録すると同時に、アナログ-デジタル（A/D）変換器を介してコンピューター（JEC-7E、日本電子製）を用い、1秒毎に約6時間にわたり連続的にサンプリングした。

なお、血圧測定は室温19-23℃、湿度46-55%の静かな室内で、蛍光灯の点灯下で行った。測定中は、一人の実験者のみがウサギを観察し、血圧測定に影響をおよぼすような音、光などをできる限り与えないように心掛けた。

#### II-2-4 データ処理

6時間の平均血圧の記録について、個体毎に6時間の平均値 ( $M_{6h}$ )、分散 ( $V_{6h}$ )、標準偏差 ( $SD_{6h}$ ) および血圧値の分布を計算した。血圧値の分布は級間を1mmHgとして求めた。正常ウサギとWHHLウサギとの平均値の差の検定にはt-検定を、分散の差の検定にはF-検定を用いた。血圧値の分布の正規性は、カイ二乗検定にしたがって行った。



## II-3 結果

### II-3-1 日常行動における血圧変動および血圧値の分布

正常およびWHHLウサギの日常行動とそれにともなう血圧変動について比較検討した。Fig. II-3Aおよび3Bには、正常およびWHHLウサギの6時間にわたる平均血圧の記録を行動観察の記録と対比して示した。これらの血圧曲線は、デジタル-アナログ変換器を介してコンピュータにより再生したものである。

血圧は、いずれのウサギにおいても、採食、飲水、排泄、運動、毛づくろいなどの日常の行動にともなって変動している。行動の頻度については、WHHLウサギの方が多く、それだけ血圧の変動も激しかった。

Fig. II-4Aおよび4Bには、ウサギが安静状態より前肢で頸部をひかく動作に移り、再び安静状態へと移行したときの平均血圧の変化の一例を示した。正常ウサギでは、平均血圧は72mmHg付近から92mmHgへと20mmHg上昇したのに対し、WHHLウサギでは、111mmHgから152mmHgへと41mmHgも上昇した。ウサギが安静状態に戻ってから血圧が安定するまでの時間は、正常ウサギの場合には約1分であるが、WHHLウサギでは約4分も要した。

Fig. II-5には正常(A)およびWHHL(B)ウサギの6時間の平均血圧の分布の典型例を示した。WHHLウサギは、正常ウサギと比べて血圧の上昇と幅広い分布、さらに、著しい右方への偏位を示した。正常ウサギの血圧分布では、正規分布を示したものは25例中4例で、残りの分布には、最頻値付近での先鋭化ならびに右方への偏位が観察された。WHHLウサギの血圧分布については2例が正規分布を、7例が右



方への偏位を示したが、最頻値での先鋭化はみられなかった。また、月齢に依存した特徴的な分布パターンは観察されなかった。

### II-3-2 各月齢における血圧およびその変動性

Table II-1およびTable II-2には、各月齢における正常およびWHHLウサギの体重、 $M_{6h}$ および $SD_{6h}$ の値をそれぞれにまとめた。また、Fig. II-6には正常およびWHHLウサギの $M_{6h}$ 値と月齢との相関を示した。この場合、正常ウサギについては、月齢毎に5匹の $M_{6h}$ の平均値を示してある。

正常ウサギにおける $M_{6h}$ の平均値は、6、12、18、24および30カ月齢でそれぞれ92.9、90.7、95.3、96.9および96.7mmHgの値を示した。月齢との間における相関係数は $r=0.382$ と、加齢による有意な変化は認められなかった。

一方、WHHLウサギでは、 $M_{6h}$ は85.8-131.4mmHgの広い範囲に散布しており。月齢と $M_{6h}$ との間における相関係数は $r=0.106$ であり、統計的に有意ではなかった。すべての正常およびWHHLウサギにおいてそれぞれ得られた $M_{6h}$ の平均値を比較すると、WHHLウサギの方が有意に高値を示した。(Table II-3)。

$SD_{6h}$ は、正常ウサギでは3.5-7.4mmHgの比較的狭い範囲に存在するが、WHHLウサギでは、5.6-12.6mmHgと広範囲に分布していた。Fig. II-7には月齢と $SD_{6h}$ との関係をプロットした。正常ウサギについては、 $SD_{6h}$ は各月齢における5匹の平均値を示してある。正常ウサギでの月齢と $SD_{6h}$ との相関係数は $r=-0.168$ であり、加齢にともなう有意な変化は認められなかった。

一方、WHHLウサギでは相関係数は $r=0.610$ となり、加齢にともなっ

て有意に増加した ( $p < 0.01$ )。回帰直線の方程式は  $y = 0.27x + 3.55$  であった。すべての正常およびWHHLウサギから得られた  $V_{6h}$  の平均値を比較すると、WHHLウサギの方が有意に大きい値を示した (Table II-3)。

### II-3-3 各血圧レベルにおける血圧変動性

本実験で得られた様々な血圧レベルにおける血圧変動性を調べるために、正常およびWHHLウサギにおいて6時間の血圧平均値と6時間の血圧標準偏差との相関を求め、Fig. II-8に示した。正常ウサギでは、血圧平均値が上昇するにしたがって標準偏差は次第に減少し、100mmHg以上ではほぼ一定となった。血圧平均値と血圧標準偏差との相関係数は  $r = -0.735$  であり、統計的に有意な負の相関が認められた ( $p < 0.01$ )。回帰直線の方程式は、 $y = -0.13x + 17.03$  であった。

一方、WHHLウサギにおいては相関点は広範囲に散布し、血圧レベルの上昇にしたがって標準偏差も幾分増加する傾向がみられたが、相関係数は  $r = 0.455$  で統計的に有意ではなかった ( $p > 0.05$ )。

## II-4 考察

動物が行動を開始したり、また、外部から様々な刺激を受けたり、さらに出血やショックなどによって急激に血圧が変化した場合、血圧を元のレベルまで回復させるために、まず、圧反射系が迅速かつ強力に作動する。この系は血圧が変化してから約2秒後に応答を開始し、約30秒でその機能が最大になるといわれる[29, 73]。頸動脈洞圧反射系は60mmHg前後から応答し始め、100mmHg付近で最も強力にその機能が発揮される[6, 17, 54, 68, 74, 75]。大動脈圧反射系は80-100mmHgから機能し始め、140mmHg以上でその調節力が最大となる[1, 3, 17, 74]。

圧反射系は、短時間の血圧調節にはこのように強力にその機能を発揮するが、圧受容器は刺激に順応しやすい。すなわち、ある圧に応答しても、その圧に対する応答の強さは常に一定ではなく、時間が経過するにつれて減少することが観察されている[68]。そこで、圧反射系が作動してしばらくすると、細胞間質と血管内における体液の移動や血管径の変化による調節、さらに、ホルモンによる調節系が機能を開始する[29]。これらの系は血圧変化が惹起されてから数分から30分後に作動を始めるが、その調節力は比較的長時間にわたって維持される[29]。このように幾つかの調節系が、それぞれの特徴を活かして合目的に働くことによって、日常の血圧調節や異常な血圧レベルからの回復が円滑に行われているのである。

本実験においては、正常ウサギでは、血圧平均値が100mmHg付近へと上昇するにしたがって、標準偏差は有意に減少した[46]。血圧の分散または標準偏差は、その変動性を示す一つの指標である。



標準偏差は、頸動脈洞神経または大動脈神経を切断した動物で増大することが報告されている [14, 43, 44, 48] ので、標準偏差の増大は圧反射系の調節能の減退を意味していると考えられる。本実験では体液性、ホルモン性の調節能は測定していないが、正常ウサギの急速血圧調節系全体の調節能は、100mmHg前後で最大に発揮されることが考えられた。

一方、WHHLウサギでは、血圧レベルと標準偏差との相関点は広範囲に分布し、有意な相関は認められなかった [50]。このことは、WHHLウサギでは、圧受容器の存在する部位への動脈硬化の進展によって圧受容器の応答性が低下し、急速血圧調節系がいずれの血圧レベルにおいても正常に作動していないを示唆している。また、WHHLウサギにみられた血圧レベルの有意な上昇は [50]、圧反射機能の減退とともに、高脂血症のために血液の粘稠度が上昇し、血流の抵抗が増大することも一因をなしていると考えられる。

正常およびWHHLウサギの日常行動と血圧変動を対比させて観察すると、WHHLウサギでは、様々な行動による血圧変動が激しく、動作終了から血圧が行動前のレベルに回復する時間は、正常ウサギと比較して著しく増大した。WHHLウサギにおいては、粥状硬化が大動脈弓や頸動脈洞へと進展することにより圧受容器の感受性が低下し、急速血圧調節系が正常に働かないために、行動による血圧変動を最小かつ短時間に抑えることが困難であると考えられる。

圧反射機能の加齢にともなう変化について、Coxら [16] は、老齢グレイハウント犬での頸動脈洞圧反射系による調節力は、若齢犬と比べても比較的良好に保たれていると報告している。また、Bloorら [10] は、生後17日齢から4カ月齢のウサギにおいて、圧反射に



対する大動脈神経のインパルスは加齢による影響を受けないことを明らかにした。さらにDucanら [19] は、頸動脈洞圧反射系の調節能は、出生時から成熟期まで変化しないことを示した。

本実験においても、正常ウサギの血圧レベルおよび血圧変動性は6-30カ月齢では有意な変化が認められなかった [49, 50]。したがって、正常ウサギの圧反射による急速血圧調節能が成熟に達する月齢は不明であるが、急速血圧調節系全体の調節能は、生後6カ月齢までにはほぼ一定となるものと推察された。また、正常ウサギにおいては、急速血圧調節系全体の調節能は6-30カ月齢の範囲では加齢の影響を受けないものと考えられた。

これに対して、圧反射機能が加齢とともに低下することが健康なヒトで報告されている [18, 25, 27, 69, 77, 82]。このことは今回の正常ウサギの結果と相反するものである。これらの研究の多くは、血管作動薬投与に対する心拍数と血圧の応答を記録し、両者の関係より圧反射機能の加齢による変化を調べたものであるのに対し、本実験は、自由行動下での圧反射による血圧調節能に対する加齢の影響についての検討を行ったものである。したがって、この相違は実験の条件付けや種の相違に起因するのかもしれない。

一方、WHHLウサギにおいては、血圧変動性は加齢とともに増大した [50]。このことは、加齢とともに粥状硬化が上行大動脈より末梢の動脈へと進展し、圧反射機能が加齢にもなって徐々に減退することを示唆している。

以上のように、本実験では各月齢の正常およびWHHLウサギの血圧を一定の条件下で連続的に測定し、各個体における血圧記録より血圧レベルと血圧変動性を解析することにより、正常およびWHHLウサ

ギにおける急速血圧調節系全体の調節能についての知見を得た。

循環系において、血圧などの変数、さらにその変数の値を規定するパラメーターが数多く存在し、それら個々の値を測定すれば、循環調節機能に対する必要な多くの情報を得ることが可能である。しかしながら、数多くの変数やパラメーターを測定する場合には、手術などによる生体に対する侵襲も大きくなる。それは、調節系本来の特性をも強制的に変えてしまうパラメトリック・フォーシングとなり得るもので、調節能が正確に計測されないことがある。したがって、生体に対する侵襲をできるだけ少なくし、生体のありのままの姿で変数やパラメーターを計測することが重要となる。このようにして測定されたデータを詳細に分析することにより、各個体に特有な変動パターンが明らかになるばかりでなく、その結果より正確な調節能を推測することも可能であると考えられる。

また、高脂血症や動脈硬化症などの病的な状態にあるとき、健康な状態と比較して、血圧調節機能のみならず心肺機能の低下も臨床的にしばしば観察される。それ故、手術などの侵襲は、このような病的な状態では、血圧調節系を始めとする循環調節系に対してより強力なパラメトリック・フォーシングとなり、健康な状態よりも血圧調節能の正確な測定をより困難なものにすると考えられる。したがって、WHHLウサギにおいて、本研究のように長時間記録から血圧レベルと変動性を明らかにすることは、動脈硬化など病的な状態において、生体ありのままの姿の血圧調節能を評価するうえで意義があるといえる。

## II-5 小括

特定の刺激に対する血圧応答より急速血圧調節系の調節能を定量的に調べるのに先立ち、慢性カテーテル埋め込みウサギを作製して各月齢毎の血圧を意識下、自由行動下において約6時間にわたり連続的に測定し、血圧レベルおよび血圧変動パターンについて、正常およびWHHLウサギとの間で比較検討を行った。

同一コロニーより任意に抽出した6、12、18、24および30カ月齢の正常ウサギ25匹、ならびに12-35カ月齢のWHHLウサギ12匹をベントバルビタールナトリウムで麻酔した。左鎖骨下動脈よりカテーテルの先端を大動脈弓にまで挿入し、他端を背部の皮膚に装着したコネクターに接続した。手術後数日してウサギが日常の動作を正常に行えることを確認したうえで、飼育ケージ内の自由行動下で約6時間にわたり平均血圧を連続的にペンレコーダーで記録するとともに、A/D変換器を介して1秒毎にコンピューターによるサンプリングを行った。これらの血圧記録より、各個体毎に6時間の血圧平均値、分散、標準偏差および血圧値の分布を計算した。

その結果、正常ウサギにおいては、血圧平均値が100mmHg付近へと上昇するにともなって、標準偏差は有意に減少した。しかし、血圧値そのものおよびその変動性については、加齢による有意な変化を示さなかった。一方、WHHLウサギでは、血圧平均値および分散は、正常ウサギと比較して有意に高い値を示した。血圧平均値には加齢による有意な変化がみられなかったが、標準偏差は加齢にともなって有意に増加した。なお、血圧平均値と標準偏差との間に有意な相関は認められなかった。

以上の結果から、正常ウサギでは、急速血圧調節系全体の調節能



は、血圧が100mmHg付近で最も強力に発揮されるが、WHHLウサギでは、いずれの血圧レベルにおいても急速血圧調節系は正常に作動していないことが推察された。また、WHHLウサギにおいては、圧反射機能の低下は、粥状硬化が加齢とともに上行大動脈から末梢動脈に進展することと密接な関係があると考えられた。



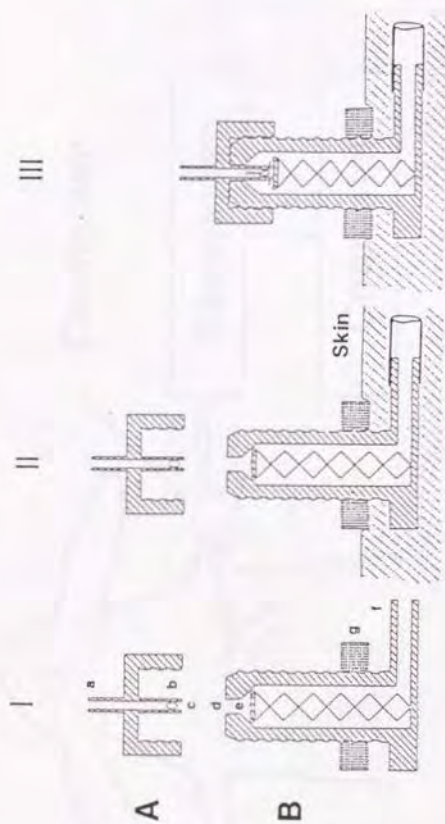


Fig. II-1. A pair of connectors for chronic catheterization.

A: a connector on a transducer side, B: a connector on a rabbit side.

I: frontal section of the connectors A and B, II: The connector B is fixed on the skin by a ring (g). A stop bulb with a spring (e)

prevents the blood from flowing to the outside of the connector. III:

A stop bulb (e) is pressed down by screwing A into B. Blood pressure is measured through the tubes a-d and f.

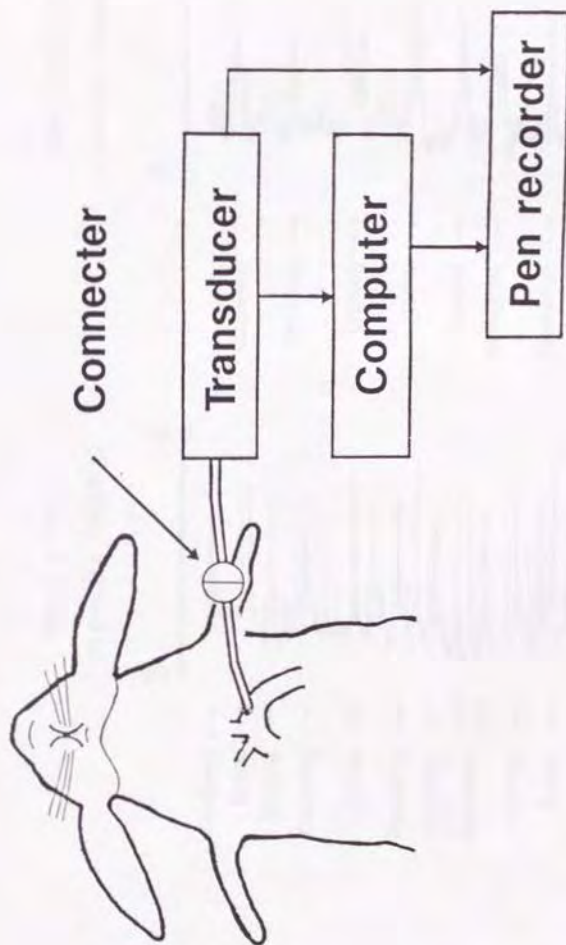


Fig. II-2. Schematic arrangement of experimental apparatus for continuous mean arterial pressure recording in conscious normal and WHHL rabbits.

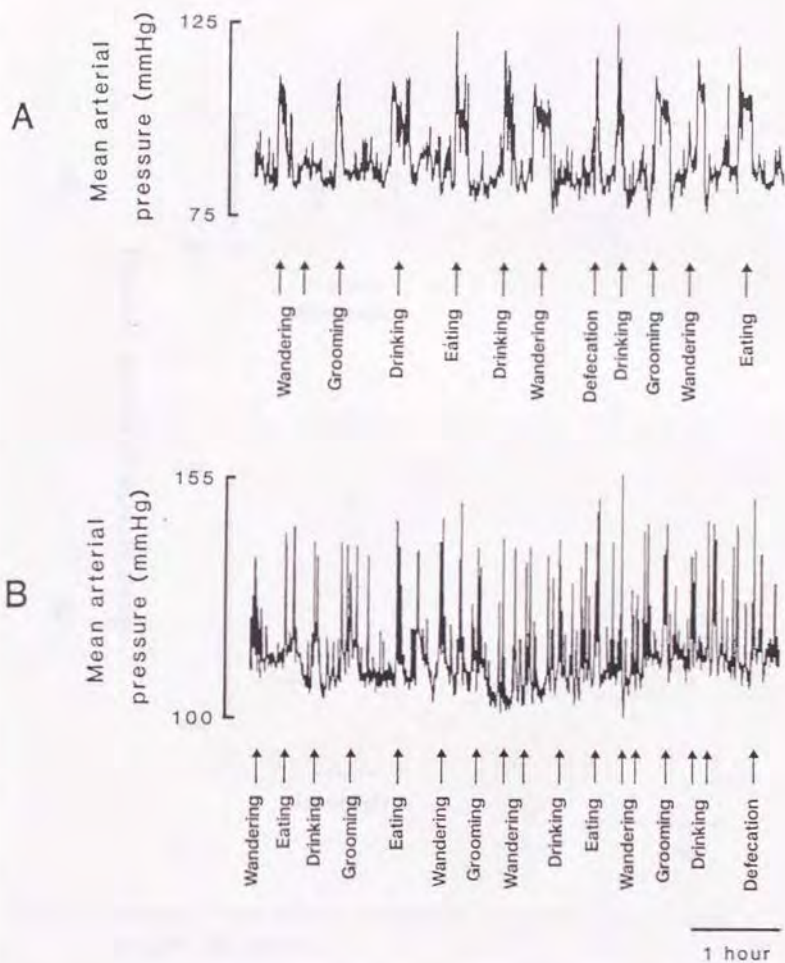


Fig. II-3. 6-hrs mean arterial pressure records from both normal (A) and WHHL (B) rabbits.

These plots are generated by a computer from the original data through a digital-to-analogue converter.

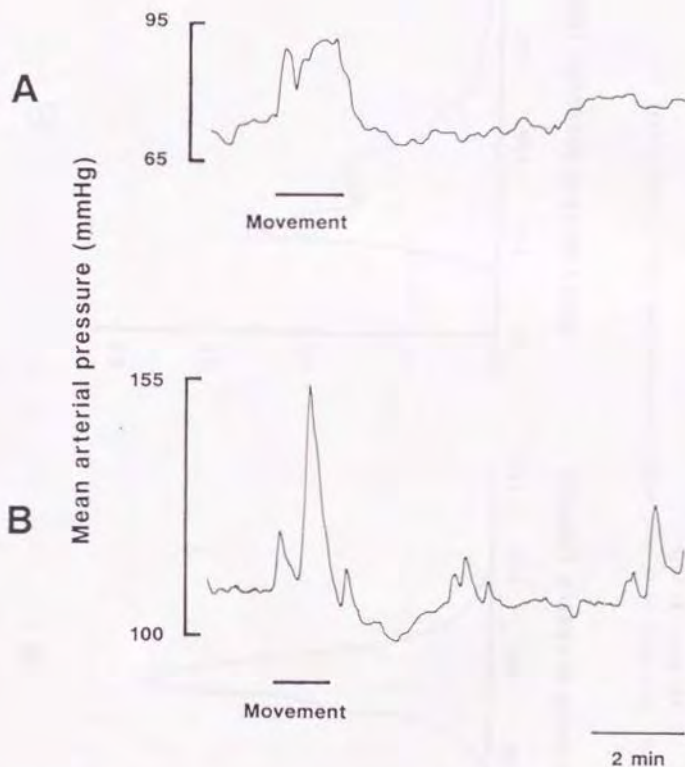


Fig. II-4. Changes in mean arterial pressure due to movement in both normal (A) and WHHL (B) rabbits.

Mean arterial pressure rise during movement in the WHHL rabbit is about twice as large as that in the normal rabbit.



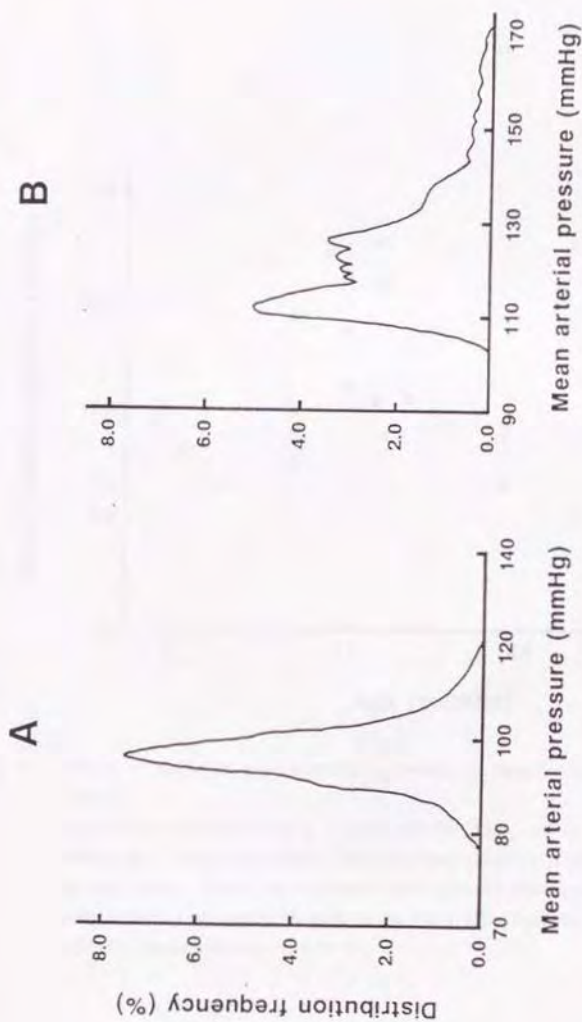


Fig. II-5. Distribution of mean arterial pressure for 6 hrs in both normal (A) and WHHL (B) rabbits.

Distribution frequency is calculated at intervals of 1 mmHg.

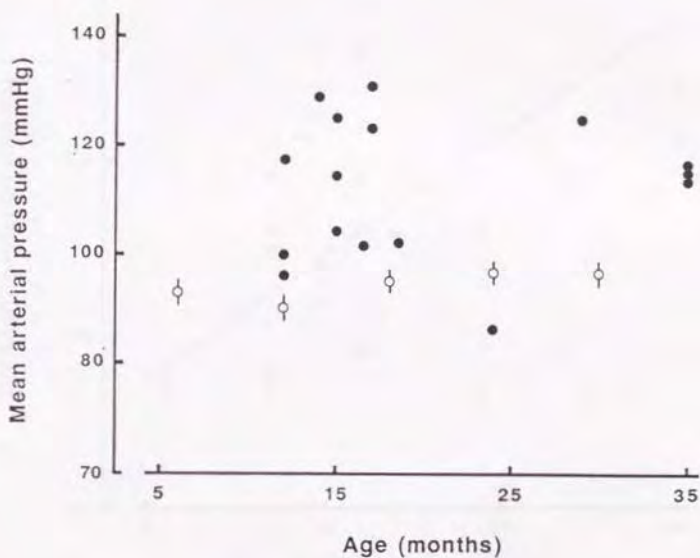


Fig. II-6. Effect of aging on mean arterial pressure in both normal and WHHL rabbits.

Open circle: normal rabbit, closed circle: WHHL rabbit. Each plot in the normal rabbit represents the mean and standard error of 5 observations. There is no significant correlation between age and mean arterial pressure in both normal and WHHL rabbits ( $r=0.382$  and  $r=0.106$ , respectively,  $p>0.05$ ).

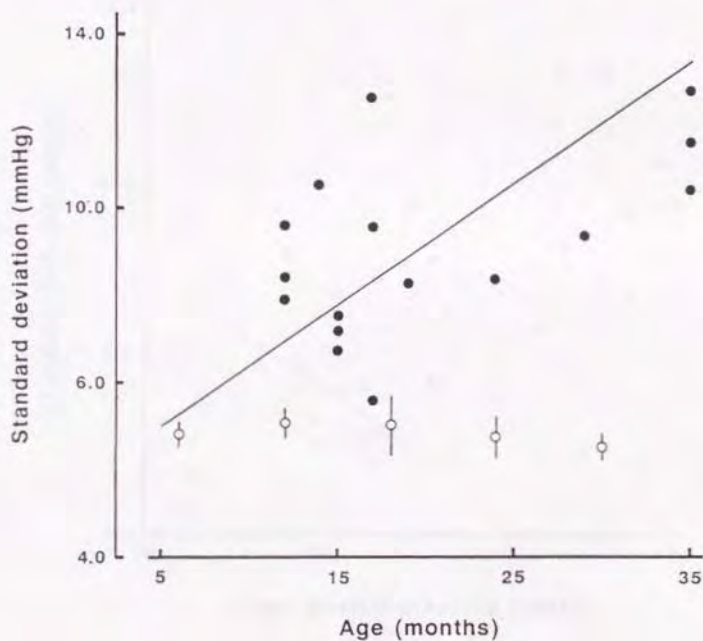


Fig. II-7. Effect of aging on variability of mean arterial pressure in both normal and WHHL rabbits. Open circle: normal rabbit, closed circle: WHHL rabbit. Each plot in the normal rabbit represents the mean and standard error of 5 observations. The standard deviation of mean arterial pressure does not significantly alter with aging in the normal rabbit ( $r=-0.168$ ,  $p>0.05$ ), whereas it shows significant correlation with age in the WHHL rabbit ( $r=0.610$ ,  $p<0.01$ ).

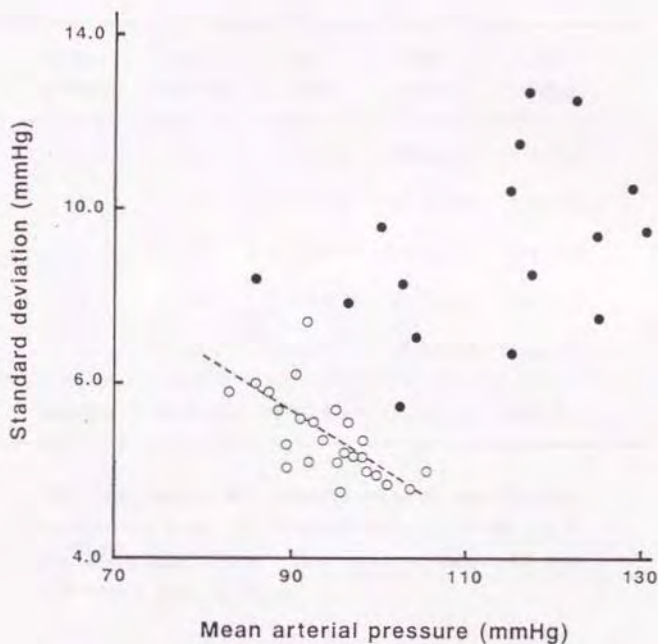


Fig. II-8. Relationship between mean value and standard deviation of mean arterial pressure in both normal and WHHL rabbits. Open circle: normal rabbit, closed circle: WHHL rabbits. Mean arterial pressure was continuously recorded for 6 hrs. Significant negative correlation is observed in the normal rabbit ( $r=-0.735$ ). In the WHHL rabbit, the correlation coefficient is 0.455. There is no significant correlation ( $p>0.05$ ).



Table II-1. Summary of data in conscious normal rabbits

Number of rabbit	Age (months)	B.W. (kg)	MAP (mmHg)	SD (mmHg)
5	6	$3.6 \pm 0.2$	$92.9 \pm 2.1$	$4.8 \pm 0.3$
5	12	$3.7 \pm 0.3$	$90.7 \pm 2.3$	$5.0 \pm 0.3$
5	18	$4.0 \pm 0.3$	$95.3 \pm 2.3$	$5.0 \pm 0.7$
5	24	$4.2 \pm 0.2$	$96.9 \pm 2.1$	$4.6 \pm 0.5$
5	30	$4.0 \pm 0.2$	$96.7 \pm 2.0$	$4.5 \pm 0.3$
mean $\pm$ SE	$18.0 \pm 1.7$	$3.9 \pm 0.1$	$94.5 \pm 1.1$	$4.8 \pm 0.2$

B.W.: body weight, MAP: averaged value of mean arterial pressure for 6 hrs, SD: standard deviation of MAP for 6 hrs, SE: standard error. Each value represents the mean  $\pm$  SE within each age group.

Table II-2. Summary of data in conscious WHHL rabbits

Rabbit No.	Sex	B.W. (Kg)	Age (months)	MAP (mmHg)	SD (mmHg)
1	F	3.7	35	115.7	11.5
2	M	2.3	17	131.4	9.6
3	F	2.8	15	115.0	7.1
4	F	3.0	12	99.8	9.6
5	M	3.2	14	129.2	10.5
6	M	3.2	17	122.6	12.6
7	M	2.5	29	125.1	9.4
8	F	3.7	19	102.6	8.3
9	F	3.0	17	102.0	5.6
10	M	2.5	12	117.4	8.4
11	F	2.8	24	85.8	8.4
12	F	3.6	12	96.5	7.8
Mean	/	3.0	18	111.9	9.1
SE	/	0.1	2.0	4.0	0.5

M: male, F: female, B.W.: body weight, MAP: averaged value of mean arterial pressure for 6 hrs, SD: standard deviation of MAP for 6 hrs. SE: standard error.

Table II-3. Comparison of the mean ( $M_{avg}$ ) and variance ( $V_{avg}$ ) of MAP for 6 hrs between in normal and WHHL rabbits

	$M_{avg}$ (mmHg)	$V_{avg}$
Normal (n=25)	94.5	22.8
WHHL (n=12)	111.9	85.5
p	<0.05	<0.05

The values of  $M_{avg}$  and  $V_{avg}$  represent averaged value on 25 normal and 12 WHHL rabbits.

### 第 III 章

#### 正常ウサギにおける急速血圧 調節系の定量的解析法の検討



### III-1 緒言

生体は外部環境の変化に対し、その影響を最小限にとどめようとする調節系の働きによって恒常性を維持している。この生体の持つ調節力は、生体に与えた刺激の大きさ（入力）と、それに対する生体の応答（出力）との関係より定量的に計測される。調節力の指標としては開ループゲインがよく用いられている。

この方法は、一般的には負荷試験と呼ばれるもので、血圧調節能をはじめ、糖尿病診断の際の血糖調節能の評価など、基礎医学から臨床医学に至るまで広く応用されている。生体に対する刺激、すなわち入力や外乱が調節系に対して過大な場合、それは調節系に対する入力や外乱であるばかりでなく、調節系自体の生理的特性をも変えてしまうパラメトリック・フォーシングとなり、正常な調節能が測定されない[33, 38]。そこで、生体が本来持つ正常な調節能を計測するためには、生体に与える入力や外乱の種類、大きさがともに生理的なものでなければならない。

急速血圧調節系全体の調節能は、以前より血管作動薬の投与[18, 25, 27, 28, 69, 77]、大動脈内でバルーンを膨らませること[79]および頭部を上下させること(vertical head motion)に対する血圧応答[56]より、閉ループ法で計測されている。しかしながら、血管作動薬は圧反射によって制御される系として重要な血管壁に作用する。また、大動脈内でバルーンを膨らませると、末梢の血管床への血流が極度に減少するので正常な血圧調節能が測定され得ない。さらに、頭部を上下させると頸動脈洞圧受容器に加えられた入力により変化した体循環圧が大動脈弓圧受容器への入力となり、それぞれの圧反射系が相互に干渉し合うことになる。このような理由で、

上記の方法によって求められた開ループゲインの値は、必ずしも正常な圧反射系の調節能を示しているとはいえない。そこで、上記の方法の短所を克服した上で、急速血圧調節系全体の調節能を正確に計測できる方法を考える必要がある。

本実験では、体重1kgあたり2mlの血液を1-2秒以内に大動脈より抜き取り、それに対する血圧応答より開ループゲインを算出し、正常ウサギの急速血圧調節系全体の調節能を定量的に解析することを試みた。

## III-2 材料および方法

### III-2-1 使用動物

本実験には、月齢8-12カ月、体重2.3-3.8kgの正常な日本白色種ウサギ15匹を使用した。これらのウサギは、動物実験施設の室温20-25℃、湿度50-60%の動物室内で、市販の飼料（ORC-4、オリエンタル酵母工業製）を100-120g/animal/day宛給与するとともに、水を自由摂取させた。

### III-2-2 実験手順

ベントバルビタールナトリウム（ネンブタール、ダイナボット-大日本製薬製）をリンゲル液で2-3倍に希釈したのち、体重1kgあたり25mgを耳静脈内に投与してウサギを麻酔した。

Fig. III-1は実験動物および測定装置を模式的に示したものである。まず、右鎖骨下動脈より血圧測定用カテーテル（内径1.0mm）を、左鎖骨下動脈より出血用カテーテル（内径1.2mm）をそれぞれ先端が大動脈弓に届くまで静かに挿入した。つぎに、カテーテルの他端は、圧歪用トランスデューサー（MPU-0.5A、日本光電工業製）および注射器にそれぞれ接続した。前章と同様にカテーテル内および循環血液中には、血液凝固防止剤としてヘパリン溶液（1000U/kg）を注入した。

カテーテル挿入後、血圧が安定したことを確認して急速少量出血実験を開始した。体重1kgあたり2mlの血液を大動脈より1-2秒以内に注射器内に抜き取り、約3分後に再び大動脈内に静かに輸血した。平均大動脈圧は、大動脈圧より時定数2秒のフィルターを通して求



めた。急速少量出血に対する大動脈圧、平均大動脈圧の応答および出血量はポリグラフシステム (RM-6000、日本光電工業) を用いてペンレコーダー (WT-685G、日本光電工業製) 上に記録した。この出血-輸血の操作は、1匹のウサギについて1-6回繰り返し実施した。

### III-2-3 データ処理

Fig. III-2には、麻酔下における正常ウサギの急速少量出血に対する大動脈圧および平均大動脈圧の応答(A)ならびに急速血圧調節系のモデルおよび系全体の開ループゲイン(G)の求め方(B)を示した。出血前のコントロール血圧値は、出血前30秒間の平均大動脈圧の平均値(control mean arterial pressure: CMAP)として求めた。

矢印の時点で出血を行うと、血圧は一過性に急激に下降し、その後回復して出血前の値より少し低いところで定常状態となる。そこで、最初の急激な下降分を $\Delta AP_i$ 、出血1-2分後の定常状態における下降分を $\Delta AP_s$ とした。制御理論[63]にしたがって、急速血圧調節系に対する入力を $\Delta AP_i$ 、出力を $\Delta AP_s$ とすれば、この系はFig. III-2Bに示した簡単なモデルで表される。Gは次式  $G = (\Delta AP_i / \Delta AP_s) - 1$  により算出した。



### III-3 結果

Table III-1には、麻酔下の正常ウサギにおける急速少量出血に対する血圧応答に関するデータを個体毎に示した。

前章において、自由行動下の正常ウサギ血圧の連続記録より求めた血圧平均値と変動性との関係より、血圧レベルが100mmHg付近にあるときに、血圧変動性が最も小さくなることが観察された。このことは、この血圧レベルで急速血圧調節系が強力に作動していることを示唆している。そこで、本実験では、血圧レベルと急速血圧調節系全体の調節能との関係を明らかにするために、CMAPと $\Delta AP_i$ 、CMAPと $\Delta AP_s$ 、CMAPとGおよび $\Delta AP_i$ と $\Delta AP_s$ との相関を求めた。

CMAPと $\Delta AP_i$ 、CMAPと $\Delta AP_s$ との相関点は、それぞれFig. III-3およびFig. III-4に示すように広い範囲に分布し、相関係数はそれぞれ0.337、0.314で、5%水準で統計的に有意ではなかった。

CMAPとGとの関係はFig. III-5に示した。本実験において、CMAPは97.0-167.0mmHgの範囲に分布しているので、これを20mmHg毎に4つの範囲に分け、それぞれの範囲でGの値の平均値と標準誤差を算出した。4つの範囲のうち、いずれの2つの範囲におけるGの値を比較しても1%水準で有意差は認められなかった(Wilcoxon location test)。CMAPとGとの単純相関係数は-0.02で、有意差はみられなかった。GのヒストグラムはFig. III-6に示した。Gの値は3.0から15.0の範囲に分布した。Gの平均値±標準誤差は $7.3 \pm 0.4$ であった。

Fig. III-7には $\Delta AP_i$ と $\Delta AP_s$ の相関点をプロットした。 $\Delta AP_i$ の値が増大するにつれて $\Delta AP_s$ の値も明らかに増加した。 $\Delta AP_i$ と $\Delta AP_s$ との間の相関係数は0.928で、1%水準で有意であった。また、回帰直線の方程式は $y = 0.12x + 0.18$ であった。

### III-4 考察

圧反射系の調節能をあらわす一つの指標である開ループゲイン値は、頸動脈洞圧反射系 [2, 72, 73] および大動脈弓圧反射系 [1, 2, 59, 73] について開ループ法によって定量的に求められており、それらの値はそれぞれ2および1であると報告されている。

開ループ法 [1, 2, 59, 63, 72, 73] により開ループゲインを求めるためには、まず、頸動脈洞または大動脈弓圧受容器を、体血圧がかからないようにその存在する部位の血管の両端を結紮する。つぎに、圧受容器からの求心性神経は無傷のままにして、血流に支障のないようにその部位の血管のバイパスを作り、フィードバック・ループを体循環から切り離す。この場合、開ループゲインの計測を行わない血圧調節のフィードバック・ループは、求心性神経を切断するなどして体血圧が伝わらないようにしておかねばならない。このようにして切り離された圧受容器に人為的に血圧変化を入力として与え、そのときの体血圧の変化を出力として測定する。

本法では、系の非線形性ならびに系が比例制御系であるか否かについてを問題にせずに圧受容器への入力が正確に測定でき、個々の圧反射系について広い範囲で開ループゲインが測定できる。しかしながら、本法では、手術による圧受容器遊離の際に生体に対する侵襲が大きく、体循環から遊離した圧受容器が正常な機能を維持できる保証はない。また、心-肺圧反射系の開ループゲイン値の計測や、頸動脈洞圧反射系、大動脈弓圧反射系および心-肺圧反射系が相乗的に作用し、個々の系が単独で作動するより強力な圧反射機能を発揮する相互作用系 [36, 41] の機能についても調べることができない。

開ループ法の短所を補うために、フィードバック・ループを開かないで調節系全体に外乱を与え、一定時間後にみられる定常偏差を出力とする閉ループ法が先人達により提案された〔21, 35-37, 55, 62, 63, 67〕。本法では出力の測定は容易であるが、調節系に外乱として与えた血圧変化そのものが一定していないため、外乱の大きさが測定できない。そこで閉ループ法は、外乱の大きさの測定法によってさらに次の二つの方法に細分される。

第一番目の方法では、ネガティブ・フィードバック・ループを閉じた状態で系に外乱を与え、系の定常偏差の大きさを測定する。つぎに、このままでは外乱の大きさが測定できないので、すべての圧反射系のフィードバック・ループを開いた状態で、ループが閉じているときと同様の操作で外乱を加え、このときの血圧変化を外乱の大きさとする。これら二つの実験操作により得られた外乱と出力との関係より開ループゲインの値が計算できる〔37, 63〕。

この方法では、圧反射系全体の調節能の定量化が可能ではあるが、同一個体で少なくとも二度実験しなければならず、開ループ状態で計測した外乱の大きさが、閉ループ状態での外乱の大きさに等しいことが前提となる。ところが実際は、求心性神経切断によりフィードバック・ループを開くと、血圧の上昇や心拍数の増加など交感神経の緊張状態が起こる。この場合、交感神経活動の亢進によって動脈壁のコンプライアンス減少や末梢血管抵抗の増大が予想される。実験者が与える外乱の大きさを等しくしても、それによる血圧変化など生体として加わった外乱は大きくなるという欠点が生じてくる。

第二番目の方法は、一度の実験操作で外乱の大きさと出力が測定できるように考慮されており、これらは外乱の測定法によりいくつ



かの方法に分かれる。まず、頭を上下させることにより頸動脈洞に加わる静水圧の変化を外乱の大きさとする方法 [56] (vertical head motion法) と頸部に装着した装置より頸部に陽圧または陰圧を加え、それを頸動脈洞圧受容器への入力とする方法 [20, 22, 60] (neck suction 法) がある。

これらの方法では、手術による生体への侵襲がなく、頸部には拍動性の生理的範囲内の外乱が加えられることになる。しかし、頸動脈圧受容器に与えられた外乱により惹起された体血圧の変化は、大動脈弓受容器に対する入力ともなり、それぞれの系が互いにその働きを干渉することになる。これらの方法では、頸動脈洞圧反射系の開ループゲインを正確に測定するためは、大動脈弓圧反射系を除去するか、相互作用系と大動脈圧反射系の開ループゲインを測定しなければならない。

つぎに、この欠点を避けるために、大動脈内でバルーンを膨らませて頸動脈洞圧受容器と大動脈弓圧受容器にかかる圧を同時に上昇させ、この圧変化を外乱として開ループゲインを求める方法 [79] が開発された。しかし、バルーンを膨らませた際、末梢への血流分布が著しく減少し、圧反射系による血圧調節の効果が正常に現れないことが明らかになった。

ところで、急速少量出血法は、上記のいずれの方法における欠点をも補い、かつ、それらの方法では不可能であった急速血圧調節能を経時的に測定できるように開発された方法である [37, 38, 40, 41]。体重1kgあたり2mlの血液を大動脈弓に留置したカテーテルより1-2秒以内に急速に抜き取ると、大動脈圧は出血直後に一過性で下降する。急速血圧調節系は、系に外乱が加えられてから約2秒後



に作動を開始する〔73〕ので、この時点では圧反射系はまだ作動しておらず、また、ホルモンによる血圧調節系の影響も受けていない〔29〕。さらに、この血圧下降分 ( $\Delta AP_i$ ) は、圧反射系すべてのフィードバック・ループを除去した動物においても観察されるので〔38, 41〕、 $\Delta AP_i$  は出血直後の大動脈内での一時的な血液量減少による機械的な圧の低下であり、急速血圧調節系に対する外乱と考えられる。

急速血圧調節系は、外乱が与えられた1-2分後にその機能を最大に発揮する〔29, 73〕。このとき観察される血圧下降分 ( $\Delta AP_s$ ) がこの系の定常偏差である。これは動物種や出血量に関係なく、いづれの出血実験においても観察されるので、急速血圧調節系は比例制御系と見なすことができる。

本法では、出血量は非常に小さいので循環系の生理的な特性には著しい影響を与えるパラメトリック・フォーシング〔33, 38〕になるとは考えられず、また、急速少量出血による血圧変化  $\Delta AP_i$  は小さいので、その範囲内では急速血圧調節系の特性は線形であると仮定できる。以上の前提にしたがうと、急速血圧調節系は Fig. III-2B に示したような簡単なモデルで表現され、開ループゲイン  $G$  の値は、次式  $G = (\Delta AP_i / \Delta AP_s) - 1$  により計算できる。この式によれば、急速血圧調節系が全く作動せず、出血による血圧変化が全く補正されない場合 ( $\Delta AP_i = \Delta AP_s$ )、 $G$  の値はゼロであるが、調節能が大きくなるにしたがって  $G$  の値も大きくなり、血圧変化が完全に補正された場合 ( $\Delta AP_s = 0$ ) には  $G$  の値は無限大となる。しかしながら、一般に、急速血圧調節系は比例制御系と考えられるので、血圧変化がすべて補正されることはない。

本実験において、 $\Delta AP_i$ 、 $\Delta AP_s$ およびGの値は、97.0-167.0mmHgの血圧範囲では出血前の血圧レベルに影響されなかった〔40〕。このことは、急速血圧調節系が急速少量出血に対し、この血圧範囲ではほぼ線形にตอบสนองしていることを意味している。

Allisonら〔1〕は、大動脈弓圧反射系の開ループゲイン値は、135.0-165.0mmHgの血圧範囲で最大となり、その後はゼロに近づくことを報告している。Angell-JamesとGeorge〔6〕は、ウサギ頸動脈洞圧反射系の開ループゲイン値は、頸動脈圧が81.8-125.3mmHgの範囲にあるときは0.6前後のほぼ一定した値となり、90.0mmHgで最大値0.8となることを示した。さらに、Kostiukら〔54〕は、頸動脈洞における血圧が112.5-137.3mmHgにあるとき、頸動脈洞圧反射系の開ループゲインは1.1と最大になることを報告している。

本実験において、急速血圧調節系全体の開ループゲインの値が97.0-167.0mmHgの広い範囲ではほぼ一定であることは、頸動脈洞圧反射系、大動脈弓圧反射系ならびに他の圧反射系がそれぞれ単独でその機能を最大に発揮することに起因するのみならず、それぞれの調節系の相互作用〔36, 41〕によってさらに調節力が高まることにも起因するのかもしれない。また、このことは、正常ウサギにおいて、6時間の血圧平均値が100mmHg前後のときに血圧変動性が小さくなるという前章の結果と矛盾しない。

$\Delta AP_s$ と $\Delta AP_i$ の関係については、 $\Delta AP_s$ は $\Delta AP_i$ が増加するのにもなって有意に増大した。本実験の結果からは明確な説明は困難ではあるが、このことは、 $\Delta AP_s$ と $\Delta AP_i$ に対する測定による誤差が非常に小さいことを意味していると考えられる。

### III-5 小括

急速血圧調節系全体の調節能は、系に対する入力と出力の関係より定量的に調べられてきたが、その際には、入力や外乱が調節系自体の生理的特性をも変えてしまうパラメトリック・フォーシングとなっていないことが必要である。本章では、急速少量出血に対する血圧応答から開ループゲイン値( $G$ )を求め、急速血圧調節系全体の調節能を定量的に解析することを試みた。

8-12カ月齢、体重2.3-3.8kgの日本白色種ウサギ15匹をペントバルビタールナトリウムで麻酔し、左鎖骨下動脈より出血用カテーテルを、右鎖骨下動脈より血圧測定用カテーテルを大動脈弓にまで挿入した。左鎖骨下動脈より体重1kgあたり2mlの血液を1-2秒以内に急速に抜取り、そのときの大動脈血圧応答をカテーテルおよびトランスデューサーを介してペンレコーダー上に記録した。急速出血の直後にみられる血圧下降分( $\Delta AP_i$ )と出血1-2分後に観察される定常偏差( $\Delta AP_s$ )を計測し、急速血圧調節系全体の開ループゲイン $G$ を、次式 $G=(\Delta AP_i/\Delta AP_s)-1$ により算出した。

本実験で求めた出血前のコントロール血圧レベル(control mean arterial pressure: CMAP)、 $\Delta AP_i$ 、 $\Delta AP_s$ および $G$ の値は、それぞれ $127.0 \pm 4.9$ 、 $19.6 \pm 1.5$ 、 $2.6 \pm 2.3$ および $7.3 \pm 0.4$ (平均値 $\pm$ 標準誤差)であった。血圧レベルと急速血圧調節能との関係を調べるために、CMAPと $\Delta AP_i$ 、 $\Delta AP_s$ および $G$ との相関を求めたところ、いずれも統計的に有意な相関関係を示さなかったが、 $\Delta AP_i$ と $\Delta AP_s$ については、有意な正の相関が観察された。

急速少量出血法においては、出血直後にはまだ急速血圧調節系が作動していないので、この時点で観察される $\Delta AP_i$ は系に対する入



力と見なすことができ、また、定常偏差  $\Delta AP_s$  がみられることより急速血圧調節系は比例制御系であると考えられる。出血量は非常に少ないのでそれは急速血圧調節系に対して生理的な入力であり、この範囲では急速血圧調節系は線形であると考えられる。

以上の仮定に従って求めた開ループゲイン  $G$  により、急速血圧調節系全体の本来の調節能を定量的に調べることが可能であった。また、本法により各血圧レベルにおける急速血圧調節系全体の調節能を調べた結果、正常ウサギにおける急速血圧調節能は、97.0-167.0 mmHg の広い血圧範囲で強力に発揮されることが明らかになった。



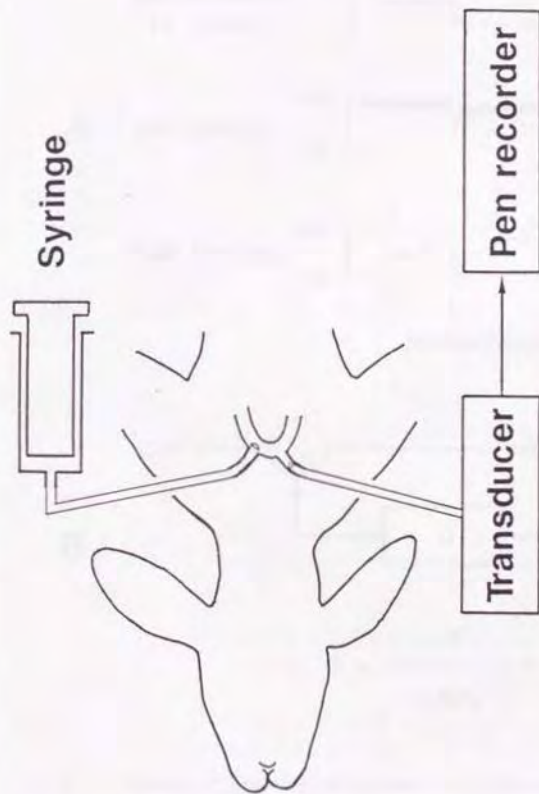


Fig. III-1. Schematic arrangement of experimental apparatus for the rapid mild hemorrhage under anesthetized conditions.  
A small amount of blood (2 ml/kg) was quickly (within 1-2 sec) withdrawn from the left subclavian artery to a syringe through a catheter. About 3 min after the hemorrhage, the blood was reinfused through the hemorrhage catheter.

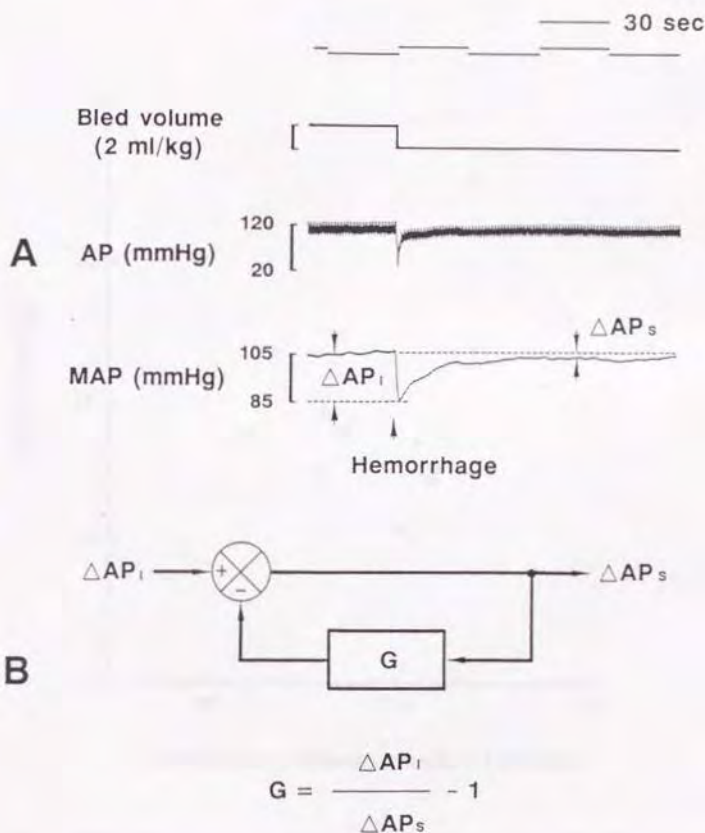


Fig. III-2. Example of experimental records to the rapid mild hemorrhage (A) and a theoretical model of the rapidly acting arterial pressure control system (B).

$\Delta AP_i$ : immediate fall in mean arterial pressure after the hemorrhage.  
 $\Delta AP_s$ : steady-state fall in mean arterial pressure 1-2 min after the hemorrhage.

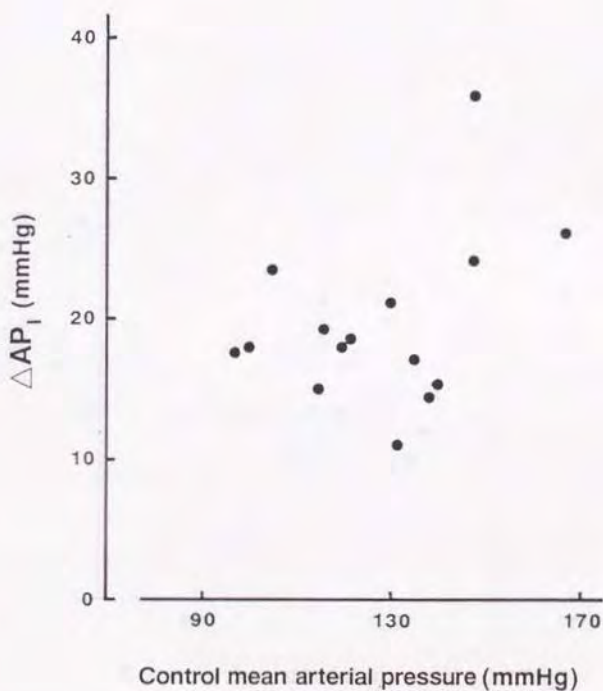


Fig. III-3. Correlation diagram between control mean arterial pressure and  $\Delta AP_i$  in the anesthetized normal rabbit. Each plot represents the mean value within an individual animal. The correlation coefficient between control mean arterial pressure before the hemorrhage and immediate fall in mean arterial pressure after the hemorrhage ( $\Delta AP_i$ ) is 0.377, which is not significant ( $p > 0.05$ ).

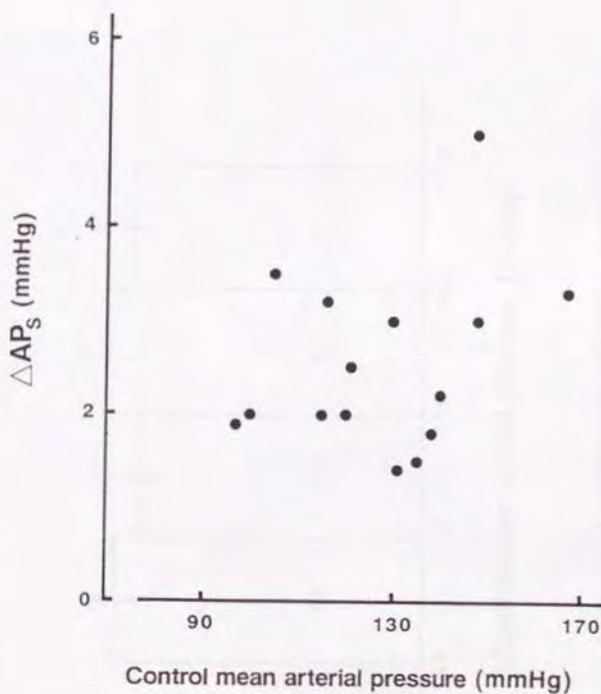


Fig. III-4. Correlation diagram between control mean arterial pressure and  $\Delta AP_s$  in the anesthetized normal rabbit.

Each plot represents the mean value within an individual animal. The correlation coefficient between control mean arterial pressure before the hemorrhage and steady-state fall in mean arterial pressure 1-2 min after the hemorrhage ( $\Delta AP_s$ ) is 0.314, which is not significant ( $p > 0.05$ ).



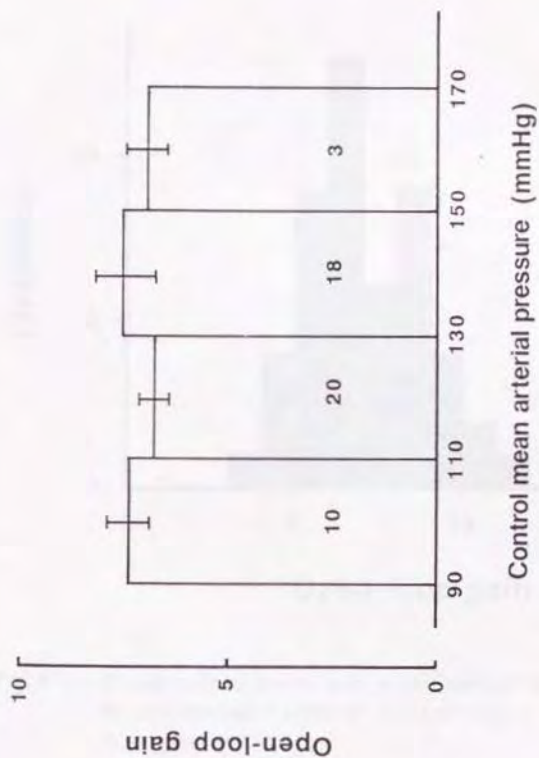


Fig. III-5. Control mean arterial pressure-dependent change in open-loop gain. Each value of open-loop gain represents the mean  $\pm$  standard error. The numbers in each column means number of sample.

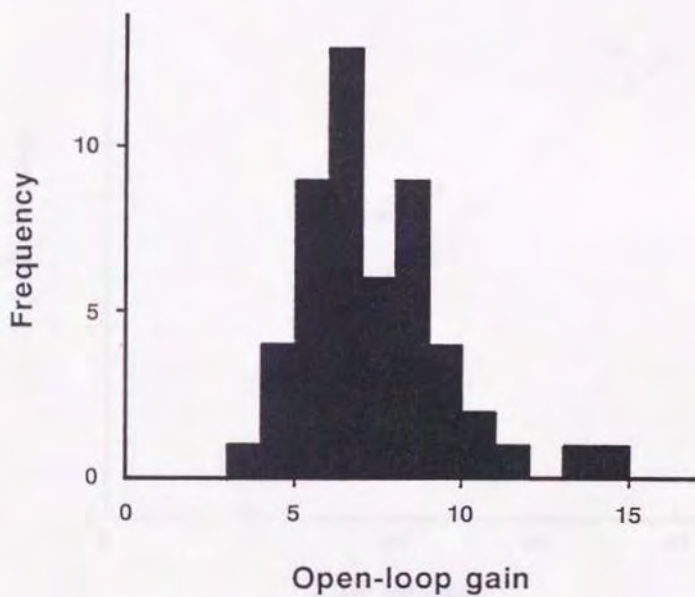


Fig. III-6. Histogram of open-loop gain in the anesthetized normal rabbit.  
The mean  $\pm$  standard error of open-loop gain is  $7.3 \pm 0.4$  in totally  
51 observations.

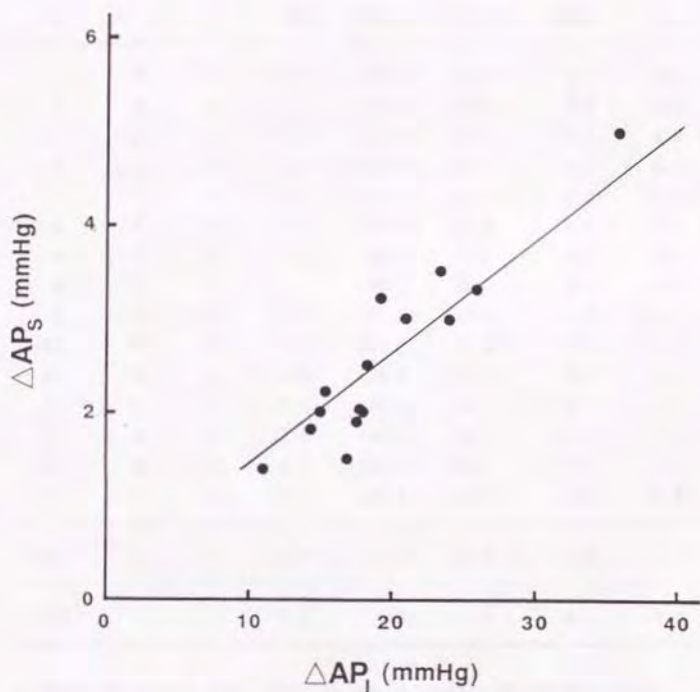


Fig. III-7. Correlation diagram between  $\Delta AP_i$  and  $\Delta AP_s$  in the normal anesthetized rabbit. Each plot represents the mean value within an individual animal. There is significant positive correlation between falls in mean arterial pressure immediately ( $\Delta AP_i$ ) and 1-2 min ( $\Delta AP_s$ ) after the rapid mild hemorrhage ( $r=0.928$ ,  $p<0.01$ ).

Table III-1. Summary of data in anesthetized normal rabbits

Rabbit No.	Sex	n	B.W. (kg)	CMAp (mmHg)	$\Delta AP_i$ (mmHg)	$\Delta AP_s$ (mmHg)	G
1	M	5	2.8	97.0	17.6	1.9	8.7
2	M	6	3.1	116.0	19.2	3.2	5.4
3	F	6	3.9	121.0	18.3	2.5	6.7
4	M	4	2.7	115.0	14.9	2.0	6.4
5	F	5	3.3	131.0	11.0	1.4	7.6
6	F	6	4.5	138.0	14.3	1.8	7.9
7	F	3	2.8	140.0	15.3	2.2	6.1
8	F	1	2.7	100.0	18.0	2.0	8.0
9	F	2	3.3	135.0	17.0	1.5	11.3
10	M	1	2.5	130.0	21.0	3.0	6.0
11	M	2	3.0	105.0	23.5	3.5	5.8
12	F	3	3.0	167.0	26.0	3.3	6.9
13	M	3	2.2	148.0	36.0	5.0	6.4
14	M	3	2.1	148.0	24.0	3.0	7.6
15	F	1	2.7	120.0	18.0	2.0	8.0
Mean	-	-	3.0	127.0	19.6	2.6	7.3
$\pm$ SE	-	-	0.2	4.9	1.5	0.2	0.4

M: male, F: female, B.W.: body weight, n: number of the hemorrhage experiment, CMAp: control mean arterial pressure before the rapid mild hemorrhage,  $\Delta AP_i$ : immediate fall in mean arterial pressure after the rapid mild hemorrhage,  $\Delta AP_s$ : steady-state fall in mean arterial pressure 1-2 min after the rapid mild hemorrhage, G: open-loop gain of the rapidly acting arterial pressure control system, SE: standard error.



#### 第 IV 章

### 意識下と麻酔下における 急速血圧調節能の比較

#### IV-1 緒言

前章において、ベントバルビタールナトリウム麻酔下における正常ウサギの急速血圧調節系全体の調節能を、急速少量出血に対する血圧応答より開ループゲインを求めて定量化した。この方法で求めた開ループゲインの値は、 $7.3 \pm 0.4$  (平均値  $\pm$  標準誤差) であった [40]。また、97.0-167.0 mmHg の広い血圧範囲で急速血圧調節能は十分に発揮され、それは、この範囲の血圧レベルには影響されないことが明らかになった [40]。

しかし、一方ではベントバルビタールナトリウム麻酔が、循環系に対して様々な影響をおよぼすことが報告されている。Vatner と Braunwald [81]、Cox と Bagshaw [15] および Zimpfer ら [38] は、ベントバルビタールナトリウム麻酔が出血後における圧反射機能を変化させることを示した。これに対して Hosomi と Sagawa [35] は、ベントバルビタールナトリウム麻酔は圧反射系の応答性には影響を与えないと述べている。このように、ベントバルビタールナトリウムの圧反射系に対する作用については、まだ意見の一致がみられていない。そこで、意識下と麻酔下における急速血圧調節系全体の調節能を比較検討し、麻酔剤の影響を明らかにしておく必要がある。

本実験では、まず、正常ウサギにおいて、急速血圧調節系全体の調節能を、開ループゲイン (G) の値を指標として意識下と麻酔下とで比較検討した。つぎに、WHHLウサギについて、急速血圧調節能を正常ウサギと同様に意識下と麻酔下で比較検討した。さらに、WHHLウサギの急速血圧調節能を G 値を指標として、正常ウサギの値と意識下、麻酔下でそれぞれ比較検討した。

## IV-2 材料および方法

### IV-2-1 使用動物

実験には、12-30カ月齢、体重2.8-4.0kgの正常ウサギ14匹、および12-29カ月齢、体重2.5-3.7kgのWHHLウサギ7匹を使用した。これらのウサギは、実験動物施設にて第II章に示した飼育条件と同一条件で実験に供するまで飼育した。

### IV-2-2 手術操作

ペントバルビタールナトリウムをリンゲル液で2-3倍に希釈し、25mg/kgを静脈内に投与した。左鎖骨下動脈より血圧測定用カテーテルを、左総頸動脈より急速少量出血用カテーテルをその先端が大動脈弓に至るまで挿入して慢性的に留置した。カテーテルの他端は皮下を通してFig. II-1に示したコネクターにそれぞれ接続し、さらにそれらのコネクターを背部の皮膚に固定した。

手術後、抗生物質（スタフシリンV、萬有製薬製）20mg/kgを筋肉内に投与した。実験開始まで手術からの回復期間として、カテーテル挿入後数日をおいた。その間、カテーテル内および循環血液中には、第II章で述べたようにヘパリン溶液を1000U/kg毎日投与した。

### IV-2-3 実験手順

出血実験は、第II章で述べた自由行動下での連続的血圧測定と同様に、ウサギが日常の動作を正常に行えるようになったことを確認してから実施した。動物実験施設内の飼育ケージよりウサギを実験室内の出血実験用小ケージ（幅15cm、奥行40cm、高さ25cm）に移し、



約2時間実験環境に順応させた。Fig. IV-1は実験動物と実験機器を模式的に示したものである。図に示すようにコネクターよりシリコン製カテーテルを圧査用トランスデューサーおよび注射器にそれぞれ接続し、第II章で述べたように、大動脈血圧を2秒の時定数を持つフィルターを通すことにより平均血圧を求めた。

ウサギがほぼ安静状態を保っているときに、左総頸動脈より体重1kgあたり2mlの血液を1-2秒以内に急速に注射器に抜き取った。このときの平均血圧の変化を、出血前30秒間、出血後2分間にわたってペンレコーダー（PR0-12、横河電気製）上に記録すると同時に、A/D変換器を介して100msec毎にコンピューター（JEC-7E、日本電子製）を用いてサンプリングした。抜き取った血液は、血圧応答の記録が終わる毎に静かに出血用カテーテルより大動脈内に輸血した。以上の出血-輸血操作は、各ウサギについて8-12回繰り返し行った。なお、実験は室温19-25℃、湿度45-56%の静かな室内で行い、実験中は飼料および水の給与を断った。

意識下での急速少量出血実験終了後、ペントバルビタールナトリウム（25mg/kg）を耳静脈内に投与して再びウサギを麻酔した。血圧が安定したのち、意識下と同様の出血-輸血の操作を各個体について数回行い、急速少量出血に対する血圧応答を記録した。

#### IV-2-4 データ処理

意識下における急速少量出血に対する平均血圧の応答は、S/N比を改善するために、各個体毎に8回ずつコンピューター（JEC-7E、日本電子製）で平均加算した。また、麻酔下における平均血圧応答についても、意識下のそれと比較するために、各個体毎に数回平均



加算を行った。出血前30秒間の血圧平均値は、コントロール平均血圧(control mean arterial pressure: CMAP)として計測し、さらに、出血直後の血圧下降分( $\Delta AP_i$ )および出血1-2分後に観察される定常偏差( $\Delta AP_s$ )を測定した。急速血圧調節系全体の開ループゲイン(G)は、前章と同様に、 $G=(\Delta AP_i/\Delta AP_s)-1$ により計算した。これらの値について、正常およびWHHLウサギ毎に、それぞれ意識下と麻酔下で比較検討した。

### IV-3 結果

#### IV-3-1 意識下における正常ウサギの急速少量出血に対する 血圧応答および急速血圧調節能

Fig. IV-2に意識下における正常ウサギの急速少量出血に対する平均血圧の応答を示した。血圧には体動などによる変動が観察された。これらの記録より正確なCMAP、 $\Delta AP_i$ および $\Delta AP_s$ の値を測定することが困難であった。そこで、これらの応答について8回の平均加算を行った。

正常ウサギについて平均加算した結果を、Fig. IV-3Aに示した。平均加算を行うと、偶発的に生じた体動などによる変動が打ち消されて血圧応答は比較的滑らかになり、 $\Delta AP_i$ ならびに $\Delta AP_s$ の正確な測定が可能になった。意識下において測定したCMAP、 $\Delta AP_i$ 、 $\Delta AP_s$ およびG値は、それぞれ $90.8 \pm 1.5$ 、 $9.2 \pm 0.6$ 、 $1.1 \pm 0.1$ 、 $7.4 \pm 0.2$ （平均値 $\pm$ 標準誤差）であった（Table IV-1）。

#### IV-3-2 意識下と麻酔下における正常ウサギの急速少量出血に 対する血圧応答および急速血圧調節能の比較

意識下における急速出血実験終了後、ペントバルビタールナトリウム麻酔の急速血圧調節系に対する影響を調べるためにウサギを麻酔した。Fig. IV-3Bは、正常ウサギの麻酔下における急速少量出血に対する血圧応答の典型例である。いずれの応答においても、意識下と比べて体動などによる変動は著しく減少している。出血直後の血圧下降分は、意識下（Fig. IV-3A）より増大する傾向にあった。CMAP、 $\Delta AP_i$ および $\Delta AP_s$ 値は、麻酔により有意に増加したが、開ル

ープゲインのG値には、麻酔による有意な変化は認められなかった (Table IV-1)。

#### IV-3-3 意識下におけるWHHLウサギの急速少量出血に対する 血圧応答および急速血圧調節能

意識下におけるWHHLウサギの急速少量出血に対する平均血圧の応答をFig. IV-4に、さらに、これらの応答を8回平均加算したものをFig. IV-5Aにそれぞれ示した。WHHLウサギにおいて、平均加算後の応答より求めたCMAP、 $\Delta AP_i$ 、 $\Delta AP_s$ およびG値は、それぞれ $103.3 \pm 3.1$ 、 $17.9 \pm 2.2$ 、 $6.7 \pm 1.1$ 、 $1.9 \pm 0.3$  (平均値 $\pm$ 標準誤差)であった (Table IV-2)。

また、意識下において、WHHLウサギの血圧応答および急速血圧調節能を正常ウサギと比較すると、CMAP、 $\Delta AP_i$ および $\Delta AP_s$ 値は正常ウサギに比べて有意に増大し、G値は有意に低下した (Table IV-3)。

#### IV-3-4 意識下と麻酔下におけるWHHLウサギの急速少量出血に 対する血圧応答および急速血圧調節能の比較

Fig. IV-5Bは、麻酔下におけるWHHLウサギの急速少量出血に対する平均血圧の応答である。WHHLウサギにおいても正常ウサギと同様に、麻酔によりCMAPは統計的に有意ではないが上昇した。 $\Delta AP_i$ および $\Delta AP_s$ の値は麻酔により有意に増大したが、G値には有意差が認められなかった (Table IV-2)。

ところで、麻酔下のWHHLウサギで得られた血圧応答および急速血圧調節能を正常ウサギを対照として比較すると、意識下の場合と同様に、CMAP、 $\Delta AP_i$ および $\Delta AP_s$ 値はWHHLウサギの方が有意に大きく、

G値は有意に小さかった (Table IV-4)。



#### IV-4 考察

ペントバルビタールナトリウムは、獣医学ならびに基礎医学領域における循環系の実験によく使用される麻酔薬である。ペントバルビタールナトリウム麻酔は、血圧、心拍数などの循環系パラメーターの変動を顕著に減少させる反面、循環系に対して様々な影響をおよぼすといわれている [7, 11, 15, 24, 61, 65, 80, 88]。

例えばペントバルビタールナトリウムは麻酔前より血圧を上昇させることが一般に観察されているが、一方では、血圧レベルには影響を与えないことも報告されている [24, 35, 61, 65, 88]。Frayら [24] および Zimpferら [88] は、この相違は使用した動物が訓練されているか否かによるもので、未訓練動物では、麻酔により血圧レベルが上昇すると述べている。

本実験で使用したウサギは、初めて血圧測定を行ったものであり、Frayら [24] および Zimpferら [88] の報告と同様に、ペントバルビタールナトリウム麻酔による血圧レベルの有意な上昇が観察された [51]。

急速少量出血直後に観察される血圧下降分  $\Delta AP_i$  は、正常、WHHL ウサギのいずれにおいても麻酔により増大した [51]。第III章で述べたように、 $\Delta AP_i$  の大きさは動脈壁コンプライアンスに依存すると解釈できるので、ペントバルビタールナトリウムが動脈壁のコンプライアンスを減少させる方向に作用し、 $\Delta AP_i$  が増大したものと推測された。

急速血圧調節系に対するペントバルビタールナトリウム麻酔の影響について、出血後に急速血圧調節系の働きを変化させることが報告されている [7, 11, 15, 80, 81, 88]。それに対して Hosomi と

Sagawa [35] は、血液量の10%を20-30秒かけて徐々に出血させた際の血圧応答には、意識下と麻酔下とで差がみられないことを示した。さらにZimpferら [88] は、HosomiとSagawaの実験 [35] と同じプロトコールで出血実験を行ったが、HosomiとSagawaの実験と同様の結果を得ていない。

本実験では、正常およびWHHLウサギのいずれにおいても、G値には麻酔による影響が認められなかった [51]。ベントバルビタールナトリウムの圧反射系に対する作用の相違を生じさせる一つの要因として、出血の速度と出血量の問題が考えられる。本実験では、体重1kgあたり2mlの血液を1-2秒以内に急速に抜き取ったのに対し、Zimpferら [88] は、体重1kgあたり30mlもの多量の血液を徐々に脱血させている。多量出血は生体に対し、様々な病的な応答を起こし得るために、血圧調節系に対してパラメトリック・フォーシングを惹起し、調節系が本来持つ生理的な調節能が正しく測定されないことが多い [33, 34, 39, 64]。

一方、急速少量出血は第III章で述べたように、血圧調節系に対する生理的な入力であり、パラメトリック・フォーシングとはならないので [33, 38]、急速血圧調節系の持つ本来の調節能が計測できると考えられる。したがって、ベントバルビタールナトリウム麻酔は $\Delta AP_i$ および $\Delta AP_s$ の値を増大させるものの、急速血圧調節系全体の調節能に関しては、粥状硬化の有無にかかわらず著明な影響を与えないものと推察された。

また、CMAP、 $\Delta AP_i$ 、 $\Delta AP_s$ およびG値について、WHHLウサギと正常ウサギとの間で比較すると、意識下、麻酔下のいずれにおいても、CMAP、 $\Delta AP_i$ および $\Delta AP_s$ はWHHLウサギで有意な増加を示し、G値は

有意な低下を示した[51]。このことより、WHHLウサギにおいては、粥状硬化によって動脈壁伸展性ならびに動脈コンプライアンスが減少するとともに、圧受容器の感受性が低下し、急速血圧調節が円滑に行われないものと考えられた。

以上の成績より、急速少量出血法により求めた開ループゲインの諸数値を指標にすれば、正常ウサギ、WHHLウサギのいずれにおいても急速血圧調節系全体の調節能の評価を、ペントバルビタールナトリウム麻酔下においても意識下と同様に行うことができるといえる。



#### IV-5 小括

ベントバルビタールナトリウム麻酔は、循環系に対して種々の影響をおよぼすといわれている。とりわけ、急速血圧調節系に対しては、その調節能を減退させるという報告と影響を与えないという報告があり、意見の一致がまだみられていない。本章では、急速少量出血に対する血圧応答より算出した開ループゲインの諸値を指標として、正常ウサギおよびWHHLウサギのそれぞれについて急速血圧調節系に対するベントバルビタールナトリウム麻酔の影響を比較検討した。

左鎖骨下動脈内に血圧測定用カテーテルを、また、左総頸動脈より急速出血用カテーテルを大動脈弓に慢性的に留置した12-30カ月齢の正常ウサギ14匹、および12-29カ月齢のWHHLウサギ7匹を対象に、まず、意識下で体重1kgあたり2mlの急速少量出血を行った。そのときの平均血圧の応答は、各個体毎に8回ずつコンピュータで平均加算した。ついで、ウサギをベントバルビタールナトリウムで麻酔し、意識下と同様の操作で出血実験を数回実施した。急速出血に対する平均血圧の応答より、出血前30秒間のコントロール平均血圧(control mean arterial pressure: CMAP)、出血直後の血圧下降分 $\Delta AP_i$ および出血1-2分後の定常偏差 $\Delta AP_s$ を計測し、開ループゲインG値を次式 $G=(\Delta AP_i/\Delta AP_s)-1$ より算出した。

正常ウサギにおいて、意識下でのCMAP、 $\Delta AP_i$ 、 $\Delta AP_s$ およびG値を麻酔下で得られた値と比較すると、CMAP、 $\Delta AP_i$ および $\Delta AP_s$ 値は有意な増加を示したが、G値には有意差は認められなかった。一方、WHHLウサギにおいては、CMAPおよびG値には有意な変化が認められなかったが、 $\Delta AP_i$ および $\Delta AP_s$ 値は有意に増大した。さらに、WHHL



ウサギで得られた CMAP、 $\Delta AP_1$ 、 $\Delta AP_2$  および G 値を正常ウサギを対照として比較すると、意識下、麻酔下のいずれにおいても、CMAP、 $\Delta AP_1$  および  $\Delta AP_2$  値は W H H L ウサギの方が有意に大きく、G 値は有意に小さかった。

以上の結果から、ベントバルビタールナトリウム麻酔は動脈コンプライアンスを減少させる方向に作用しているものと推察されるが、急速血圧調節系全体の調節能そのものに関しては、正常、W H H L ウサギのいずれにおいても影響を与えないと考えられた。また、W H H L ウサギでは正常ウサギと比較して、粥状硬化により動脈コンプライアンスならびに急速血圧調節能が低下していることが推察された。

したがって、急速少量出血に対する血圧応答より求めた開ループゲイン値を指標とすれば、麻酔下においても意識下と同様に、正常ならびに W H H L ウサギの急速血圧調節系全体の調節能を評価することができると考えられた。

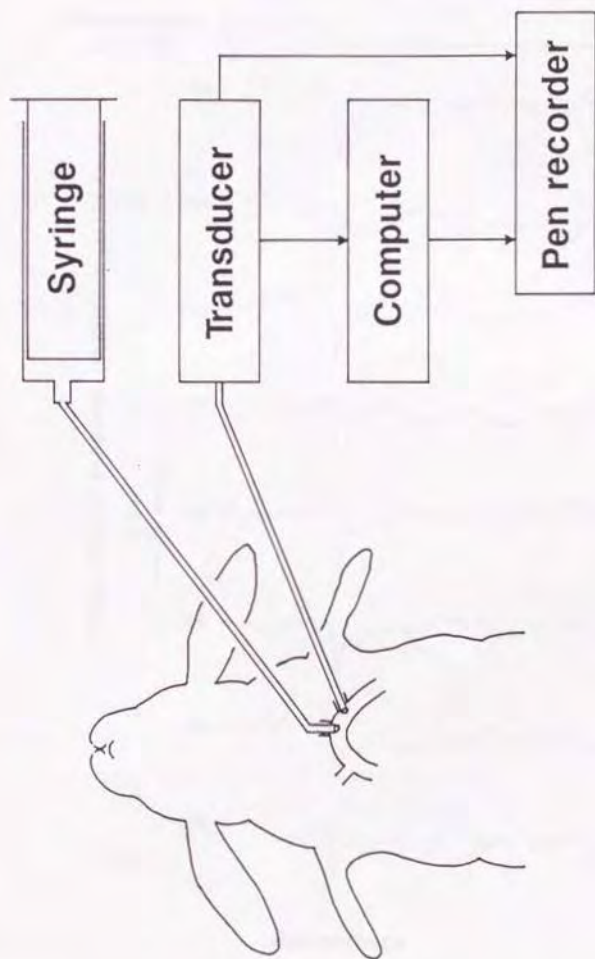


Fig. IV-1. Schematic arrangement of experimental apparatus for the rapid mild hemorrhage under conscious conditions.

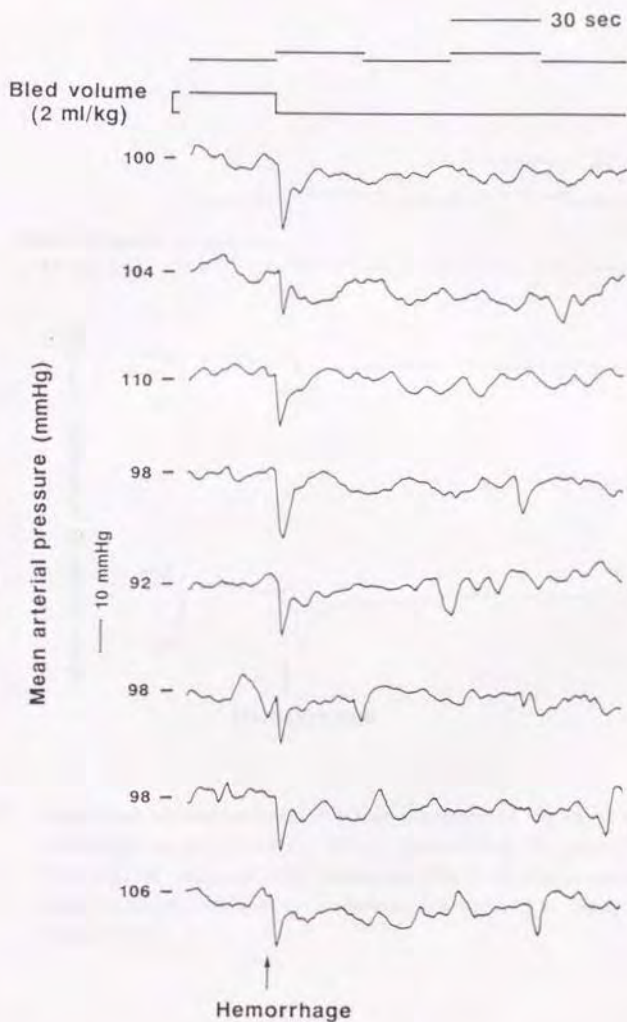


Fig. IV-2. Original recordings of mean arterial pressure responses to the rapid mild hemorrhage in the conscious normal rabbit. Mean arterial pressure is unstable due to fluctuation of the body or changes in posture.

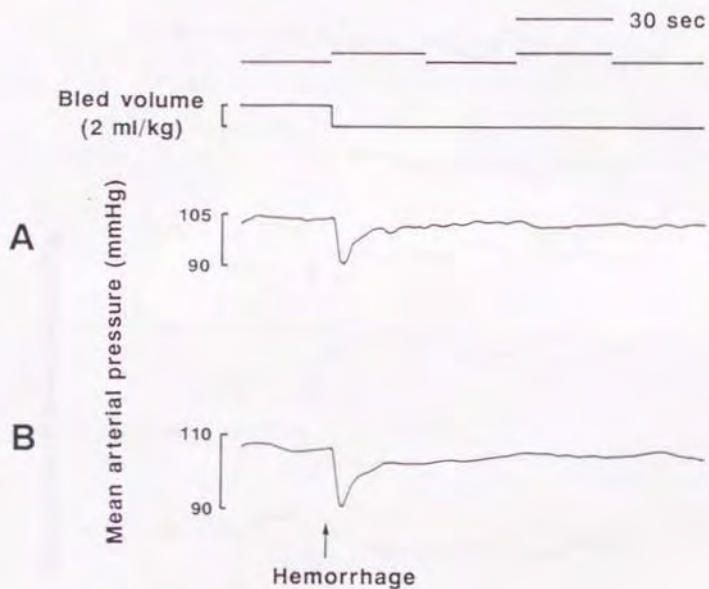


Fig. IV-3. Comparison of mean arterial pressure responses to the rapid mild hemorrhage between conscious (A) and anesthetized (B) normal rabbits. The original responses under conscious (Fig. IV-2) and anesthetized conditions were averaged by a computer and shown in A and B, respectively.



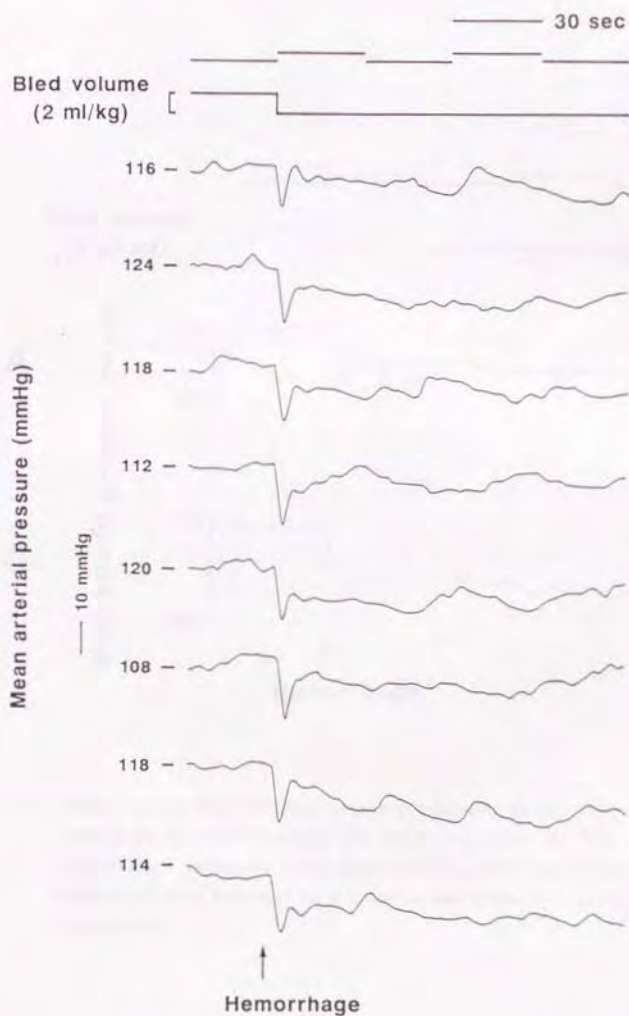


Fig. IV-4. Original recordings of mean arterial pressure responses to the rapid mild hemorrhage in the conscious WHHL rabbit. Mean arterial pressure is unstable due to fluctuation of the body or changes in posture.

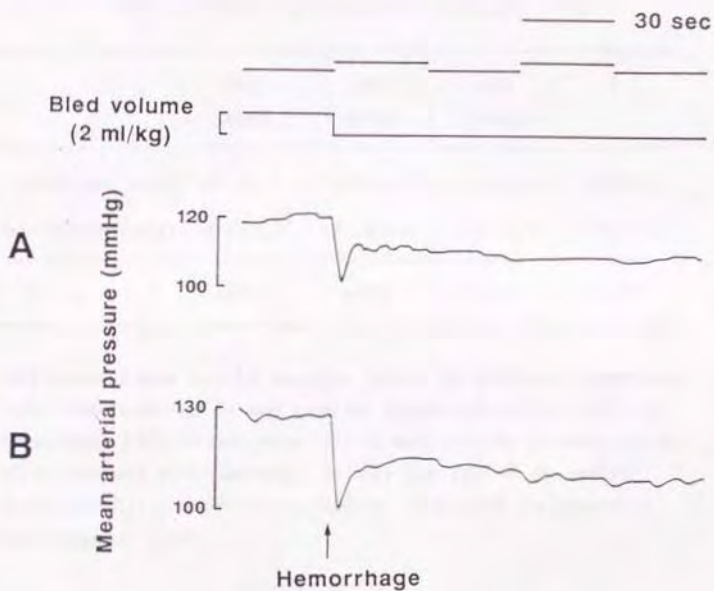


Fig. IV-5. Comparison of mean arterial pressure responses to the rapid mild hemorrhage between conscious (A) and anesthetized (B) WHHL rabbits. The original responses under conscious (Fig. IV-4) and anesthetized conditions were averaged by a computer and shown in A and B, respectively.

Table IV-1. Comparison of the CMAP,  $\Delta AP_i$ ,  $\Delta AP_s$  and G in the normal rabbit between conscious and anesthetized states

	CMAP (mmHg)	$\Delta AP_i$ (mmHg)	$\Delta AP_s$ (mmHg)	G
Conscious (n=14)	$90.8 \pm 1.5$	$9.2 \pm 0.6$	$1.1 \pm 0.1$	$7.4 \pm 0.2$
Anesthetized (n=14)	$95.3 \pm 1.3$	$15.2 \pm 1.6$	$2.1 \pm 0.2$	$6.7 \pm 0.2$
p	<0.05	<0.01	<0.01	>0.05

CMAP: control mean arterial pressure before the rapid mild hemorrhage.  $\Delta AP_i$ : immediate fall in mean arterial pressure after the rapid mild hemorrhage.  $\Delta AP_s$ : steady-state fall in mean arterial pressure 1-2 min after the rapid mild hemorrhage. G: open-loop gain of the rapidly acting arterial pressure control system. Each value represents the mean  $\pm$  standard error.

Table IV-2. Comparison of the CMAP,  $\Delta AP_i$ ,  $\Delta AP_s$  and G in the WHHL rabbit between conscious and anesthetized states

	CMAP (mmHg)	$\Delta AP_i$ (mmHg)	$\Delta AP_s$ (mmHg)	G
Conscious (n=7)	103.3 $\pm$ 3.1	17.9 $\pm$ 2.2	6.7 $\pm$ 1.1	1.9 $\pm$ 0.3
Anesthetized (n=7)	105.6 $\pm$ 2.9	29.8 $\pm$ 2.0	12.1 $\pm$ 1.5	1.7 $\pm$ 0.3
p	>0.05	<0.02	<0.01	>0.05

CMAP: control mean arterial pressure before the rapid mild hemorrhage,  $\Delta AP_i$ : immediate fall in mean arterial pressure after the rapid mild hemorrhage,  $\Delta AP_s$ : steady-state fall in mean arterial pressure 1-2 min after the rapid mild hemorrhage, G: open-loop gain of the rapidly acting arterial pressure control system. Each value represents the mean  $\pm$  standard error.



Table IV-3. Comparison of the CMAP,  $\Delta AP_i$ ,  $\Delta AP_s$  and G in the conscious state between the normal and WHHL rabbits

	CMAP (mmHg)	$\Delta AP_i$ (mmHg)	$\Delta AP_s$ (mmHg)	G
Normal (n=14)	90.8 $\pm$ 1.5	9.2 $\pm$ 0.6	1.1 $\pm$ 0.1	7.4 $\pm$ 0.2
WHHL (n=7)	103.3 $\pm$ 3.1	17.9 $\pm$ 2.2	6.7 $\pm$ 1.1	1.9 $\pm$ 0.3
p	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

CMAP: control mean arterial pressure before the rapid mild hemorrhage.  $\Delta AP_i$ : immediate fall in mean arterial pressure after the rapid mild hemorrhage.  $\Delta AP_s$ : steady-state fall in mean arterial pressure 1-2 min after the rapid mild hemorrhage. G: open-loop gain of the rapidly acting arterial pressure control system. Each value represents the mean  $\pm$  standard error.

Table IV-4. Comparison of the CMAP,  $\Delta AP_i$ ,  $\Delta AP_s$  and G in the anesthetized state between the normal and WHHL rabbits

	CMAP (mmHg)	$\Delta AP_i$ (mmHg)	$\Delta AP_s$ (mmHg)	G
Normal (n=14)	95.3 $\pm$ 1.3	15.2 $\pm$ 1.6	2.1 $\pm$ 0.2	6.7 $\pm$ 0.2
WHHL (n=7)	105.6 $\pm$ 2.9	29.8 $\pm$ 2.0	12.1 $\pm$ 1.5	1.7 $\pm$ 0.3
p	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01

CMAP: control mean arterial pressure before the rapid mild hemorrhage.  $\Delta AP_i$ : immediate fall in mean arterial pressure after the rapid mild hemorrhage.  $\Delta AP_s$ : steady-state fall in mean arterial pressure 1-2 min after the rapid mild hemorrhage. G: open-loop gain of the rapidly acting arterial pressure control system. Each value represents the mean  $\pm$  standard error.

## 第 V 章

### W H H L および正常ウサギに おける急速血圧調節能および 大動脈壁の加齢にともなう 生理的・形態的变化

## V-1 緒言

頸動脈洞および大動脈弓に存在する圧受容器は伸張受容器であるから、その活動はそれらが存在する部位の血管壁の物理的特性に影響されやすい〔3-6〕。圧受容器の活動は、さらに血管壁内膜の弾性組織や平滑筋の性質と密接に関係しているといわれている〔3, 71〕。したがって、動脈硬化などによる動脈壁の病理的变化は、壁の伸展性〔8, 30-32〕や圧受容器の興奮性〔3-6〕に著しい影響を与えるものと考えられる。

WHHLウサギは、肝臓においてLDL-レセプターが先天性に欠如しているため、出生時より血清総コレステロール値およびトリグリセライド値は、正常ウサギと比較して極めて高い濃度を示している〔9, 26, 53, 76, 78〕。粥状硬化の発症は生後3カ月齢までに上行大動脈に100%認められ、その後加齢とともに下行大動脈、冠状動脈、総頸動脈など主要な動脈に進行することが明らかにされている〔53, 76, 84-87〕。

第II章において、自由行動下のWHHLウサギの血圧レベルおよび血圧安定性の加齢による変化を検討した結果、血圧レベルは加齢にともなう有意な変化を示さないが、血圧安定性は加齢とともに有意に低下することを観察した〔50〕。この結果は、粥状硬化が進行することにより、圧反射機能が加齢にともなって減退することを示唆するものである。

そこで、本章では、麻酔下において急速少量出血に対する血圧応答より開ループゲイン値を求め、急速血圧調節系全体の調節能の加齢にともなう変化について検討した。さらに、出血実験終了後は、大動脈壁の病理所見について肉眼的および組織学的に検索すること



により、各月齡における圧反射機能の病態生理学的変化と大動脈の器質的变化との関連性を追求した。

【参考文献】 1. 柳田 正雄

1. 柳田 正雄 (1964) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、70(1)、1-10。  
2. 柳田 正雄 (1965) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、71(1)、1-10。  
3. 柳田 正雄 (1966) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、72(1)、1-10。  
4. 柳田 正雄 (1967) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、73(1)、1-10。  
5. 柳田 正雄 (1968) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、74(1)、1-10。

6. 柳田 正雄 (1969) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、75(1)、1-10。  
7. 柳田 正雄 (1970) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、76(1)、1-10。  
8. 柳田 正雄 (1971) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、77(1)、1-10。  
9. 柳田 正雄 (1972) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、78(1)、1-10。  
10. 柳田 正雄 (1973) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、79(1)、1-10。

【要約】 1. 柳田 正雄 (1974) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、80(1)、1-10。

2. 柳田 正雄 (1975) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、81(1)、1-10。  
3. 柳田 正雄 (1976) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、82(1)、1-10。  
4. 柳田 正雄 (1977) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、83(1)、1-10。  
5. 柳田 正雄 (1978) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、84(1)、1-10。  
6. 柳田 正雄 (1979) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、85(1)、1-10。  
7. 柳田 正雄 (1980) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、86(1)、1-10。  
8. 柳田 正雄 (1981) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、87(1)、1-10。  
9. 柳田 正雄 (1982) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、88(1)、1-10。  
10. 柳田 正雄 (1983) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、89(1)、1-10。

11. 柳田 正雄 (1984) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、90(1)、1-10。  
12. 柳田 正雄 (1985) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、91(1)、1-10。  
13. 柳田 正雄 (1986) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、92(1)、1-10。  
14. 柳田 正雄 (1987) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、93(1)、1-10。  
15. 柳田 正雄 (1988) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、94(1)、1-10。  
16. 柳田 正雄 (1989) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、95(1)、1-10。  
17. 柳田 正雄 (1990) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、96(1)、1-10。  
18. 柳田 正雄 (1991) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、97(1)、1-10。  
19. 柳田 正雄 (1992) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、98(1)、1-10。  
20. 柳田 正雄 (1993) 小児の血圧と心拍数の関係について、小児科雑誌、99(1)、1-10。

## V-2 材料および方法

### V-2-1 使用動物

実験には6-30カ月齢、体重3.0-4.2kgの正常な日本白色種ウサギ25匹および3-31カ月齢、体重1.7-3.7kgのWHHLウサギ15匹を用いた。正常ウサギについては第II章の実験と同様に、同一コロニーから任意に抽出したものを5匹ずつ6、12、18、24および30カ月齢のグループに任意に割り当てた。

これらのウサギはすべて、実験動物施設内の室温20-25℃、湿度50-60%の静かな動物室内で実験に供するまで飼育した。なお、飼料として市販のウサギ飼育用飼料(ORC-4、オリエンタル酵母工業製)を1日あたり100-120g宛給餌し、水は自由に摂取させた。

### V-2-2 急速少量出血実験

本章における手術操作および急速少量出血実験の手順は、出血用カテーテルを左総頸動脈を経由して挿入したことを除き、第III章と同様の手順で行った。

### V-2-3 データ処理

急速少量出血に対する血圧応答より、出血前30秒間の平均血圧の平均値(control mean arterial pressure: CMAP)、脈圧(PP)、出血直後にみられる血圧下降分( $\Delta AP_1$ )、および出血後1-2分に観察される定常偏差( $\Delta AP_s$ )をそれぞれ計測した。急速血圧調節系全体の開ループゲイン(G)値は、 $G=(\Delta AP_1/\Delta AP_s)-1$ にしたがって算出した。

正常ウサギについては、各データの個体毎の平均値を算出したのち、月齢毎の平均値を求め、WHHLウサギについては各個体内での平均値を計算してそれぞれ月齢毎にプロットした。

#### V-2-4 血清総コレステロールおよびトリグリセライド濃度の測定

血清総コレステロール濃度(S-Ch)およびトリグリセライド濃度(S-TG)の測定にあたっては、急速少量出血実験を実施する前日の午前中に、12時間以上の絶食状態で耳静脈より採取した血液を使用した。S-Chは、血清分析装置(RaBA Super、京都第一科学製)を用いてZurkowski法により測定した。S-TGは、市販の分析用試薬(トリグリセライドBテストワコー、和光純薬工業製)を用いて酵素法により測定した。

#### V-2-5 大動脈病理標本の作成

急速少量出血実験終了後、大動脈を起始部より腸骨動脈分枝部に至るまで摘出し、まず肉眼的に病理所見を観察した。ついで、大動脈標本を10%ホルマリン溶液で固定したのち、常法に従って胸部大動脈壁および大動脈弓のパラフィン切片を作製した。なお、大動脈弓組織切片は、大動脈圧受容器の形態学的変化を観察する目的で連続切片または間断連続切片とした。これらの切片にはElastica-Van Gieson染色をほどこし、光学顕微鏡下で病理所見を観察記録した。

### V-3 結果

#### V-3-1 血清総コレステロールおよびトリグリセライド濃度に対する加齢の影響

S-ChおよびS-TGに対する加齢の影響は、Fig. V-1およびFig. V-2にそれぞれ示した。正常ウサギについては月齢毎の平均値をプロットした。正常ウサギのS-Ch、S-TGは各月齢でいずれも平均45mg/dl前後であり、月齢との相関係数はそれぞれ $r=-0.170$ 、 $r=-0.110$ と加齢による有意な変化は認められなかった( $p>0.05$ )。

一方、WHHLウサギでは、S-Ch、S-TGはそれぞれ423.5-824.3mg/dl、266.0-736.0mg/dlと異常に高値を示し、正常ウサギと比較して0.1%水準で有意であった(Table V-1)。しかしながら、月齢との相関係数はそれぞれ $r=0.005$ 、 $r=0.104$ で、いずれのウサギにおいても加齢による有意な変化はみられなかった( $p>0.05$ )。

#### V-3-2 急速血圧調節能に対する加齢の影響

Fig. V-3は、麻酔下での正常およびWHHLウサギの急速少量出血に対する大動脈血圧および平均血圧の典型的な応答を示した。WHHLウサギでは出血前の血圧レベルが正常ウサギに比べて高く、出血直後の血圧下降分 $\Delta AP_i$ および1-2分後の定常偏差 $\Delta AP_s$ の値が増大していた。

Table V-2には正常ウサギで得られたCMAP、PP、 $\Delta AP_i$ 、 $\Delta AP_s$ およびGの値を、Table V-3にはWHHLウサギでの値をそれぞれまとめて示した。また、Table V-4はWHHLウサギ全体でのこれらの値の平均値を正常ウサギのそれと比較したものである。CMAP、PP、 $\Delta AP_i$



および $\Delta AP_s$ の値はWHHLウサギの方が正常ウサギより有意に高値を示し( $p<0.01$ )、G値は有意に減少した( $p<0.01$ )。

Table V-5およびTable V-6には、正常およびWHHLウサギにおけるCMAP、PP、 $\Delta AP_i$ 、 $\Delta AP_s$ およびG値と月齢との相関係数をそれぞれまとめた。さらに、CMAP、PP、 $\Delta AP_i$ および $\Delta AP_s$ と月齢との関係はFig. V-4、Fig. V-5、Fig. V-6およびFig. V-7にそれぞれ図示した。

正常およびWHHLウサギにおけるCMAPと月齢との相関係数はそれぞれ $r=-0.002$ 、 $r=0.242$ であり、いずれのウサギにおいても加齢にともなう有意な変化はみられなかった(Table V-5、Table V-6およびFig. V-4)。PPは、正常ウサギでは加齢とともにわずかに増大する傾向が観察されたが、月齢との相関係数は $r=0.393$ で、有意な相関ではなかった。WHHLウサギの場合、18カ月齢までは直線的に増加したが、それ以降は著しい増加を示さなかった。月齢との相関係数は $r=0.682$ で、1%水準で有意な増加が認められた(Table V-6およびFig. V-5)。また、回帰直線の方程式は、 $y=1.62x + 12.83$ であった。 $\Delta AP_i$ および $\Delta AP_s$ 値は、正常ウサギでは加齢とともにわずかに増大する傾向にあったが、月齢との相関係数はそれぞれ $r=0.351$ 、 $r=0.247$ であり、いずれも5%水準で有意ではなかった(Table V-5、Fig. V-6およびFig. V-7)。一方、WHHLウサギでは、 $\Delta AP_i$ および $\Delta AP_s$ は加齢にともなって増加し、月齢との相関係数もそれぞれ $r=0.519$ 、 $r=0.875$ と統計的にも有意であった( $p<0.05$ および $p<0.01$ 、Table V-6、Fig. V-6およびFig. V-7)。また、 $\Delta AP_i$ および $\Delta AP_s$ の月齢に対する回帰直線の方程式は、それぞれ $y=0.90x + 14.11$ 、 $y=0.46x + 1.12$ であった。

開ループゲインのG値と月齢との相関をFig. V-8に示した。正常ウサギにおいては、G値は加齢とともに若干増加する傾向を示したが、月齢との相関係数は $r=0.202$ と、5%水準で統計的には有意ではなかった。それに対してWHHLウサギでは、G値は17カ月齢まで加齢にともなって下降し、それ以降はほぼ一定となった。この時期は、胸部大動脈病理所見において、18カ月齢以降では膠原線維の増殖が主体となり、内膜肥厚を始めとする硬化病変そのものに著しい進行がみられなくなる時期とほぼ一致していた。3-17カ月齢における相関係数は、 $r=-0.873$ と統計的に1%水準で有意であり、回帰直線の方程式は $y=-0.14x + 5.03$ であった。

#### V-3-3 加齢にともなう大動脈病変の変化

Fig. V-9には5、9、12、15、24および30カ月齢のWHHLウサギの大動脈標本を示した。5および9カ月齢では、動脈分枝部にアテロームの存在と大動脈弓における壁の肥厚がすべての剖検例で観察された。12および15カ月齢になると、大動脈起始部から胸部大動脈におけるアテロームおよびびまん性肥厚が増強しつつあり、さらに腹部大動脈への進展が認められた。24および30カ月齢では、大動脈壁全面に肥厚および硬化がみられ、硬化病変は加齢にともなって進行することが明らかになった。また、写真には示していないが、これ以降の月齢では粥状硬化が総頸動脈、鎖骨下動脈、腸骨動脈など主要な末梢動脈へ加齢とともに進展していることが剖検により確認された。

WHHLウサギにおける胸部大動脈上部の病理組織像を、Fig. V-10に月齢順に示した。9カ月齢においては、粥状硬化は比較的初期の段階にあり、内膜肥厚は著明ではない。しかし、内膜中層および外

層には多数の泡沫細胞が出現し、石垣状の脂肪線条の形成と微細な弾性線維の形成が認められている (Fig. V-10A)。

これらの硬化病変は加齢とともに進捗し、18カ月齢では肥厚した内膜中層から外層にかけて、微細な弾性線維を交えた多くのコレステリン裂隙が観察された。内膜に接する弾性板には、内膜での病変の進行とともに伸張、断裂・細片化、多重化、重複などの変化がみられた (Fig. V-10B)。さらに、24カ月齢に至ると、内膜部には線維性結合組織が増殖し、この機転はあたかも斑痕形成を思わせるものであった。しかし、内膜肥厚は18カ月齢に比較して漸次減少する傾向にあった (Fig. V-10C)。このように、粥状硬化は加齢とともに進捗することが組織学的にも明らかとなった。しかしながら今回の検索では、大動脈弓における圧受容器の組織像は、連続切片または間断連続切片による観察を行っても確認できなかった。

一方、正常ウサギにおいては、6-30カ月齢の範囲では大動脈には肉眼的にも組織学的にも異常所見は認められなかった。



#### V-4 考察

本実験において3-31カ月齢のWHHLウサギの大動脈にアテロームの形成、血管壁のびまん性肥厚などの粥状硬化所見が観察された。これらの病変は加齢にともなって末梢の動脈へと進展し、同一部位においても病変の進行が認められた。

血圧レベルは、WHHLウサギの方が正常ウサギに比べて有意に高値を示したが、両者ともに加齢による有意な上昇は認められなかった[42]。このことから、31カ月齢までは、加齢そのものは血圧レベルに影響を与えていないと考えられる。粥状硬化などの血管壁の病変による大動脈コンプライアンスの減少は、末梢血管抵抗を増大させて大動脈圧を上昇させるものと考えられるが、一方では、下行大動脈のコンプライアンスを減少させても平均大動脈圧は有意に変化しないことがRandallら[70]によって報告されている。

また、Angeli-Jamesは、コレステロール負荷[4]やビタミンD投与[5]によって粥状硬化や中膜硬化を誘発したウサギでは、圧受容器の神経線維終末が変性し、圧受容器の活動性が減退していることを明らかにしている。本実験では、Elastica-Van Gieson染色のみの検索しか行っていないので、粥状硬化による大動脈圧受容器の病理組織学的変化は確認できなかったが、WHHLウサギの大動脈弓には硬化病変が幼齢期より肉眼的に確認されることより、大動脈圧受容器が病理組織学的変化を起こしていることも十分に推察される。それ故、WHHLウサギにおける血圧レベルの上昇は、硬化病変が末梢動脈まで進展することによって、圧受容器が存在する部位の血管壁の伸展性が減少し、圧受容器の応答性が低下することに起因するものと考えられた。また、WHHLウサギの血圧レベルの上昇には、血清



総コレステロールおよびトリグリセライド濃度が異常に高いために、血液の粘稠度が増大することもその一因として関与しているものと考えられた。

$\Delta AP_i$ の値は、WHHLウサギでは正常ウサギに比べて有意に大きい値を示し、加齢により有意に増大した[42]。第Ⅲ章で述べたように、急速少量出血直後では神経性血圧調節機構はまだ作動を開始しておらず[73]、出血直後の血圧下降分 $\Delta AP_i$ はすべての圧反射系を除去した動物においても観察される[38, 41]ので、 $\Delta AP_i$ の大きさは、動脈壁のコンプライアンスに依存するものと解釈できる。

WHHLウサギでは、生後3カ月齢までにすべての剖検例で上行大動脈に粥状硬化の自然発生が認められ、その後加齢とともに下行大動脈、冠状動脈など末梢動脈への進展を示した。WHHLウサギの大動脈血管壁の伸展性は、8-30カ月齢では加齢とともに減少することが長谷川と渡辺[30-32]によって明らかにされている。したがって、 $\Delta AP_i$ の加齢による増加は、動脈壁伸展性の減少にともなう動脈コンプライアンスの低下に起因するものと考えられた。

また、Randallら[70]は、下行大動脈のコンプライアンスの減少により収縮期圧が上昇し、拡張期圧が下降することを報告した。本実験におけるWHHLウサギのPPの加齢にともなう増大は[42]、粥状硬化の加齢による末梢動脈への進展およびそれによる動脈壁コンプライアンスの減少によって引き起こされたものであろう。

$\Delta AP_s$ およびG値は、正常ウサギでは加齢による有意な変化は認められなかったが、WHHLウサギでは、加齢にともなって $\Delta AP_s$ は有意に増加し、G値は逆に有意な減少を示した[42]。

前述したように、頸動脈洞および大動脈弓における圧受容器の活

動は、高濃度のコレステロール含む食餌により粥状硬化を発生させたウサギ〔4〕やビタミンD投与により中膜硬化を誘起させたウサギ〔5〕においても減弱することが報告されている。これらの報告は、いずれも閾値以上の血圧変化に対する圧受容器の感度低下を示しているものと思われる。

一方、コレステロール負荷により粥状硬化を誘発した動物では、一定期間、食餌中のコレステロールの量を減少させることによって粥状硬化の退縮が起こり、大動脈伸展性の回復や大動脈圧脈波速度の減少など循環機能の改善がみられるとの報告がある〔23〕。しかしながら、WHHLウサギの高脂血症は遺伝的に発症したものであり、粥状硬化は加齢にともなって進行することが観察されているので、病変の退縮は考えられない。よって、WHHLウサギにおけるG値の加齢にともなう低下は、粥状硬化の進展によって圧受容器の存在する部位の血管壁の伸展性が減少し、圧受容器の応答性が低下することに起因するといえよう。

また、G値の減少がほぼ一定となる月齢（約17カ月齢）は、幾分個体差はあるものの、アテロームが最も強く出現する時期とほぼ一致していた。圧受容器の病理組織学的変化については今回、確認できなかったが、アテロームがほぼ完全に形成される時期を過ぎると、病変の進行による圧受容器の活動の抑制はみられなくなり、G値がほぼ一定になるものと推測される。すなわち、強度のアテローム変性が形成されてしまう時点では、圧受容器はその機能をほぼ失っているのかもしれない。

#### V-5 小括

圧受容器の応答性は、それが存在する部位の血管壁の伸展性と密接に関係しているので、動脈硬化などの血管壁の病変は、圧反射機能を始め循環動態に対し著しい影響をもたらすものと考えられる。本章では、急速少量出血に対する血圧応答より急速血圧調節系全体の開ループゲインを求め、WHHLウサギの急速血圧調節能に対する加齢の影響を正常ウサギのそれと比較検討するとともに、血液性状や大動脈病理所見との関連性についても調べた。

3-31カ月齢のWHHLウサギ15匹および6-30カ月齢の正常ウサギ25匹について、実験開始前に採血して血清総コレステロールおよびトリグリセリド濃度を測定した。つぎに、ベントバルビタールナトリウム(25mg/kg, i.v.)麻酔下で、左総頸動脈より大動脈弓に挿入したカテーテルより体重1kgあたり2mlの血液を1-2秒以内に急速に脱血させた。このときの平均大動脈圧の変化を、左鎖骨下動脈より大動脈弓に挿入したカテーテルおよび圧トランスデューサーを介して記録した。出血実験終了後は、大動脈を摘出して組織標本を作製し、観察・記録を行った。

WHHLウサギの血清総コレステロールおよびトリグリセリド濃度は、それぞれ正常ウサギの約13倍、10倍と異常な高値を示したが、いずれのウサギにおいても加齢による有意な変化は観察されなかった。WHHLウサギにおいては、CMAPは加齢にともなう有意な変化を示さなかったが、PP、 $\Delta AP_1$ および $\Delta AP_2$ は加齢にともなう有意に増加し、開ループゲインG値は有意に減少した。一方、正常ウサギでは、これらの値について加齢による有意な変化は認められなかった。

病理組織学的所見としてWHHLウサギの大動脈においては、アテロ



ームの存在および血管壁のびまん性肥厚が観察され、これらの病変は加齢とともに進行し、さらに末梢の動脈への進展が認められた。しかしながら、正常ウサギの大動脈には異常所見はほとんど観察されなかった。

以上の結果から、WHHLウサギの急速血圧調節系全体の調節能の加齢にともなう減弱は、粥状硬化が加齢とともに圧受容器の存在する部位まで進展し、その部位の血管壁の伸展性を低下させることによって圧受容器の応答性が減少するためであると考えられた。



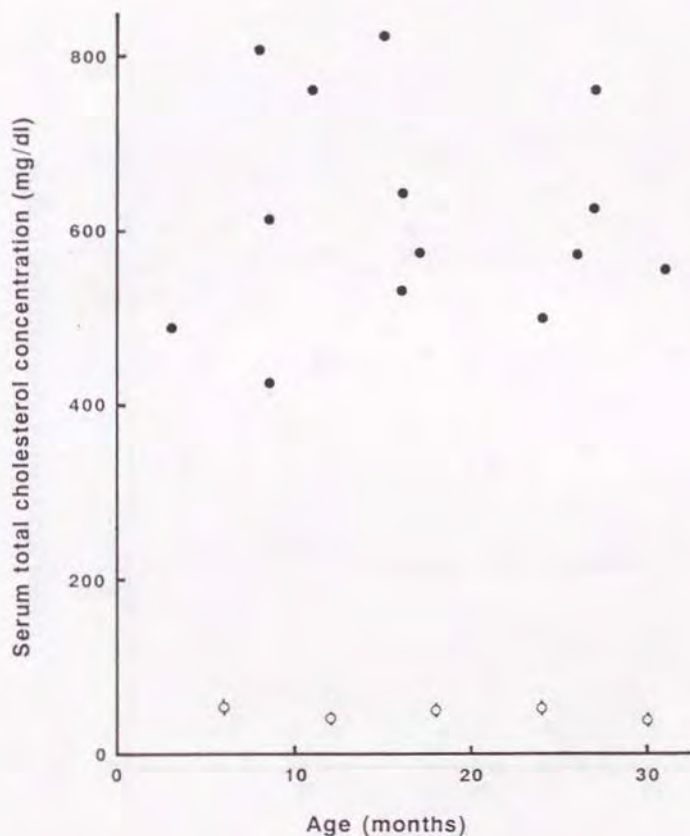


Fig. V-1. Effect of aging on serum total cholesterol concentration in both normal and WHHL rabbits. Open circle: normal rabbit, closed circle: WHHL rabbit. Each plot in the normal rabbit represents the mean and standard error of 5 observations in each age group. The serum total cholesterol concentration does not show significant change with aging in both normal and WHHL rabbits ( $r=-0.170$  and  $r=0.005$ , respectively,  $p>0.05$ ).

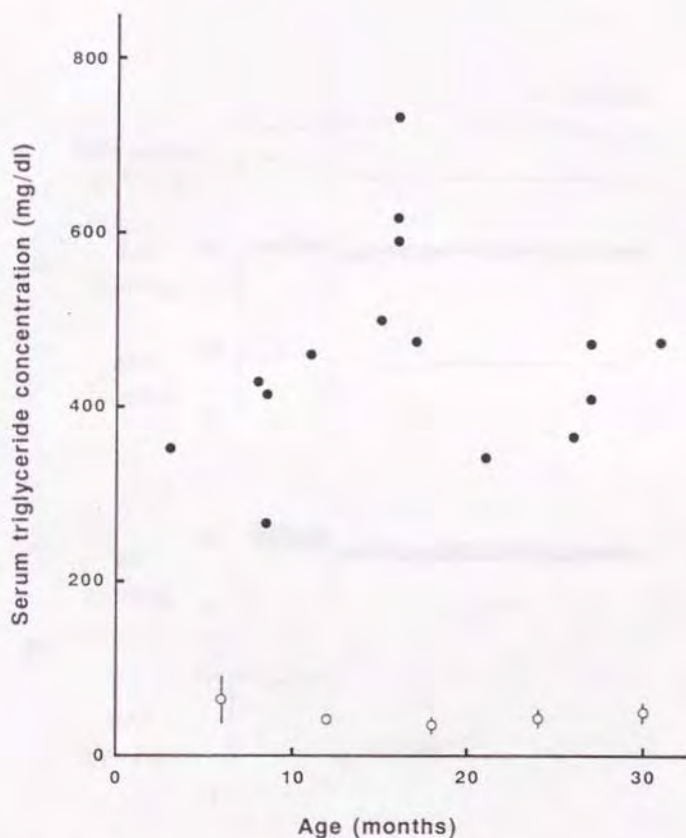


Fig. V-2. Effect of aging on serum triglyceride concentration in both normal and WHHL rabbits.

Open circle: normal rabbit, closed circle: WHHL rabbit. Each plots in the normal rabbit represents the mean and standard error of 5 observations in each age group. The serum triglyceride concentration does not show significant change with aging in both normal and WHHL rabbits ( $r=-0.110$  and  $r=0.104$ , respectively,  $p>0.05$ ).

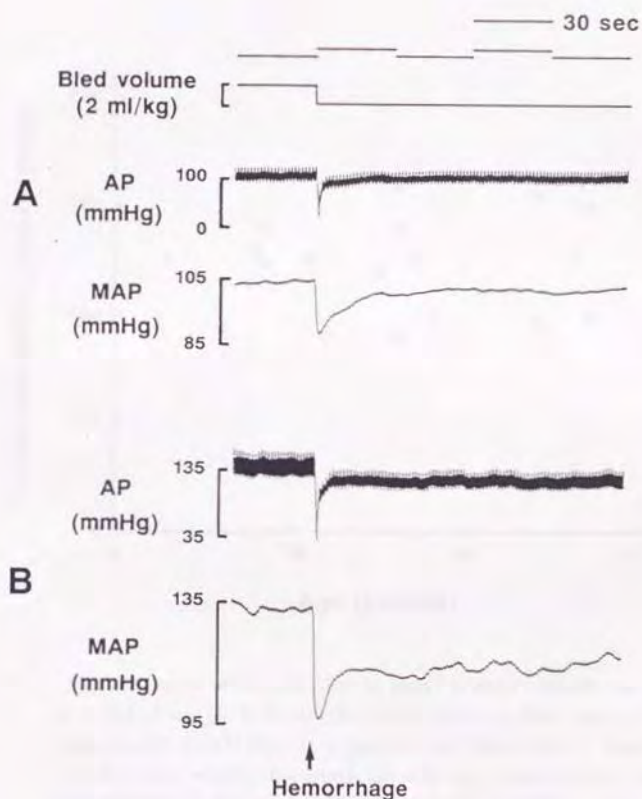


Fig. V-3. Typical arterial pressure response to the rapid mild hemorrhage in both anesthetized normal (A) and WHHL (B) rabbits.

AP: arterial pressure, MAP: mean arterial pressure.

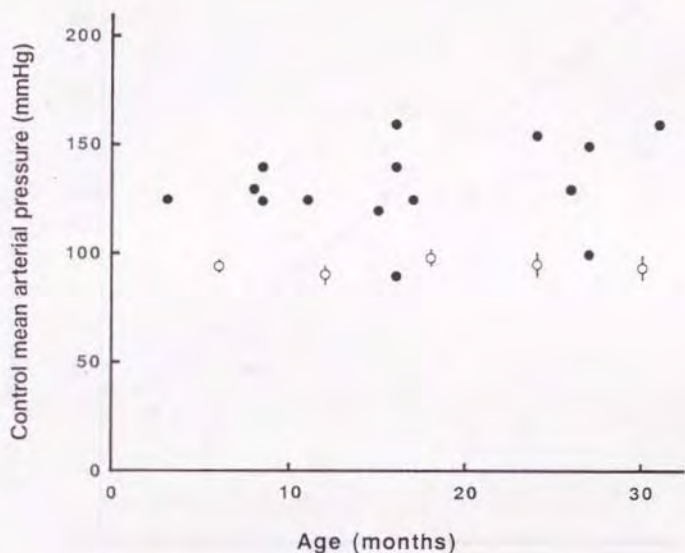


Fig. V-4. Effect of aging on control mean arterial pressure before the rapid mild hemorrhage in both anesthetized normal and WHHL rabbits. Open circle: normal rabbit, closed circle: WHHL rabbit. Each plot in the normal rabbit represents the mean and standard error of 5 observations in each age group. There is no significant correlation between age and control mean arterial pressure in both normal and WHHL rabbits ( $r=-0.002$  and  $r=0.242$ , respectively,  $p>0.05$ ).



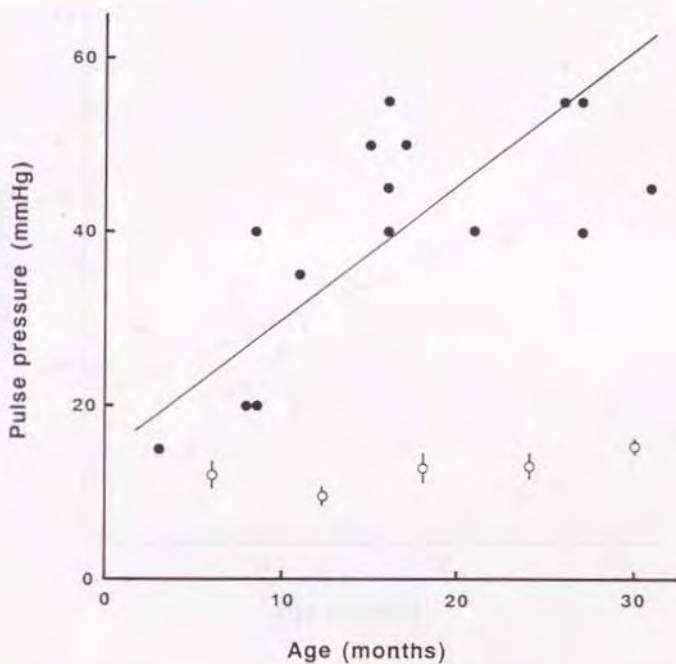


Fig. V-5. Effect of aging on pulse pressure in both anesthetized normal and WHHL rabbits.

Open circle: normal rabbit, closed circle: WHHL rabbit. Each plot in the normal rabbit represents the mean and standard error of 5 observations in each age group. The pulse pressure does not show significant correlation against age in the normal rabbit ( $r=0.393$ ,  $p>0.05$ ), whereas it is significant in the WHHL rabbit ( $r=0.682$ ,  $p<0.01$ ).

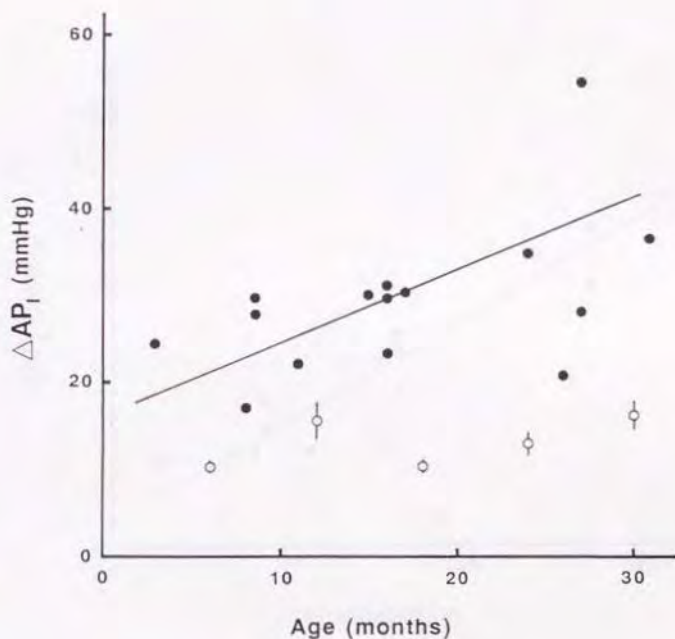


Fig. V-6. Effect of aging on  $\Delta AP_1$  in both anesthetized normal and WHHL rabbits. Open circle: normal rabbit, closed circle: WHHL rabbit. Each plot in the normal rabbit represents the mean and standard error of 5 observations in each age group.  $\Delta AP_1$ : immediate fall in mean arterial pressure after the rapid mild hemorrhage. The  $\Delta AP_1$  does not show significant correlation against age in the normal rabbit ( $r=0.351$ ,  $p>0.05$ ), whereas it is significant in the WHHL rabbit ( $r=0.519$ ,  $p<0.05$ ).

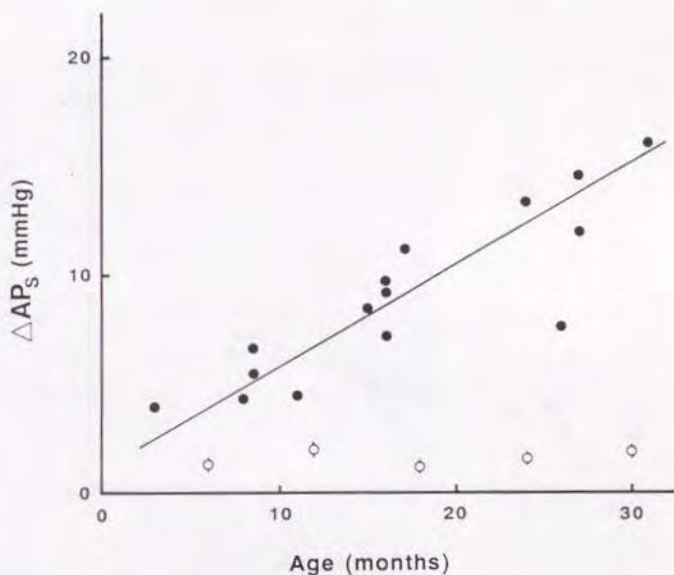


Fig. V-7. Effect of aging on  $\Delta AP_s$  in both anesthetized normal and WHHL rabbits. Open circle: normal rabbit, closed circle: WHHL rabbit. Each plot in the normal rabbit represents the mean and standard error of 5 observations in each age group.  $\Delta AP_s$ : steady-state fall in mean arterial pressure 1-2 min after the rapid mild hemorrhage. The  $\Delta AP_s$  does not show significant correlation against age in the normal rabbit ( $r=0.247$ ,  $p>0.05$ ), whereas it is significant in the WHHL rabbit ( $r=0.875$ ,  $p<0.01$ ).

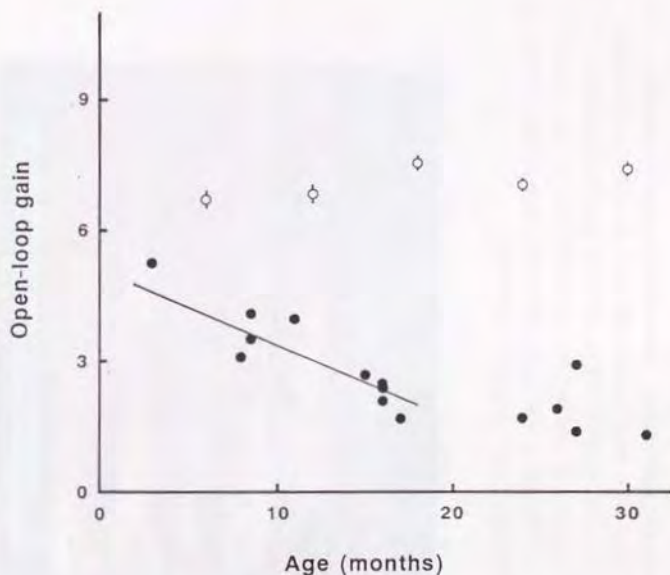


Fig. V-8. Effect of aging on open-loop gain in both anesthetized normal and WHHL rabbits.

Open circle: normal rabbit, closed circle: WHHL rabbit. Each plot in the normal rabbit represents mean and standard error of 5 observations in each age group. The open-loop gain does not show significant correlation in the normal rabbit ( $r=0.202$ ,  $p>0.05$ ), whereas it is significant in the WHHL rabbit ( $r=0.873$ ,  $p<0.01$ ).





Fig. V-9. Aorta in the WHHL rabbit aged 5 to 30 months.

Atheroma is observed in the aortic arch and around bifurcation of the intracostal artery in the thoracic aorta at ages of 5 and 9 months.

Atheroma is spread over the aortic walls of the aortic arch and thoracic aorta. The wall is thickened with erosion (12-24 months).

In 30 months-old WHHL rabbit, atherosclerotic lesion develops to the abdominal aorta.



FIG. V-10. Histopathological findings of the thoracic aorta (proximal region) in the WHHL rabbit.

- (A) development of fatty streaks in the aortic intima of the 9 months-old WHHL rabbit. Elastic-Van Gieson  $\times 70$ . (B) atheromatous degeneration with abundance of cholesterol clefts in the aortic intima in the 18 months-old WHHL rabbit. Elastic-Van Gieson  $\times 50$ . (C) formation of fibrous plaque in the aortic intima of the 24 months-old WHHL rabbit. Elastic-Van Gieson  $\times 50$ .

Table V-1. Concentrations of serum total cholesterol (S-Ch) and triglyceride (S-TG) in the normal and WHHL rabbits

	S-Ch (mg/dl)	S-TG (mg/dl)
Normal (n=25)	46.6 ± 3.2	47.0 ± 7.7
WHHL (n=15)	621.7 ± 31.3	460.2 ± 28.7
p	<0.001	<0.001

Each value represents the mean ± standard error.

Table V-2. Summary of data in anesthetized normal rabbits

Number of rabbit	Age (months)	B.W. (kg)	CMAP (mmHg)	PP (mmHg)	$\Delta AP_i$ (mmHg)	$\Delta AP_s$ (mmHg)	G
5	6	3.6 $\pm$ 0.2	94.3 $\pm$ 1.3	12.0 $\pm$ 2.3	10.2 $\pm$ 1.0	1.3 $\pm$ 0.1	6.7 $\pm$ 0.6
5	12	3.7 $\pm$ 0.3	90.2 $\pm$ 4.7	9.6 $\pm$ 1.5	15.5 $\pm$ 2.3	2.0 $\pm$ 0.3	6.9 $\pm$ 0.7
5	18	4.0 $\pm$ 0.3	98.8 $\pm$ 3.4	12.8 $\pm$ 1.8	10.2 $\pm$ 0.7	1.2 $\pm$ 0.1	7.6 $\pm$ 0.5
5	24	4.2 $\pm$ 0.2	93.6 $\pm$ 5.3	13.2 $\pm$ 1.7	13.0 $\pm$ 1.4	1.6 $\pm$ 0.2	7.1 $\pm$ 0.5
5	30	4.0 $\pm$ 0.2	92.6 $\pm$ 6.2	15.4 $\pm$ 0.8	16.2 $\pm$ 1.8	1.9 $\pm$ 0.2	7.4 $\pm$ 0.5
mean $\pm$ SE	18 $\pm$ 1.7	3.9 $\pm$ 0.1	93.9 $\pm$ 1.9	12.6 $\pm$ 0.8	13.0 $\pm$ 0.8	1.6 $\pm$ 0.1	7.1 $\pm$ 0.2

B.W.: body weight, CMAP: control mean arterial pressure before the rapid mild hemorrhage.

PP: pulse pressure,  $\Delta AP_i$ : immediate fall in mean arterial pressure after the rapid mild hemorrhage,  $\Delta AP_s$ : steady-state fall in mean arterial pressure 1-2 min after the rapid mild hemorrhage, G: open-loop gain of the rapidly acting arterial pressure control system, SE: standard error. Each value represents the mean $\pm$ SE within each age group.



Table V-3. Summary of data in anesthetized WHHL rabbits

Rabbit No.	Sex	B.W. (kg)	Age (months)	CMAP (mmHg)	PP (mmHg)	$\Delta AP_i$ (mmHg)	$\Delta AP_s$ (mmHg)	G
1	F	3.2	27	100.0	40.0	27.9	12.0	1.4
2	M	2.4	16	90.0	55.0	23.4	7.2	2.3
3	M	2.7	8	130.0	20.0	17.1	4.3	3.1
4	M	2.9	31	160.0	45.0	36.4	16.1	1.3
5	F	3.7	24	155.0	40.0	34.6	13.4	1.7
6	M	3.2	16	140.0	45.0	30.0	9.7	2.1
7	F	3.3	11	125.0	35.0	22.0	4.5	4.0
8	M	2.5	9	125.0	20.0	29.7	6.7	3.5
9	M	2.2	9	140.0	40.0	28.0	5.5	4.1
10	F	1.7	3	125.0	15.0	24.3	4.0	5.3
11	F	3.7	27	150.0	55.0	54.6	14.6	2.9
12	M	2.3	17	125.0	50.0	30.5	11.2	1.7
13	F	2.8	15	120.0	50.0	30.0	8.5	2.7
14	F	3.1	26	130.0	55.0	20.8	7.7	1.9
15	F	2.9	16	160.0	40.0	31.0	9.3	2.3
mean	-	2.8	16.9	131.7	40.3	29.4	9.0	2.7
$\pm$ SE	-	0.1	2.0	4.9	3.3	2.2	0.1	0.3

M: male, F: female, B.W.: body weight, CMAP: control mean arterial pressure before the rapid mild hemorrhage, PP: pulse pressure,  $\Delta AP_i$ : immediate fall in mean arterial pressure after the rapid mild hemorrhage,  $\Delta AP_s$ : steady-state fall in mean arterial pressure 1-2 min after the rapid mild hemorrhage, G: open-loop gain of the rapidly acting arterial pressure control system, SE: standard error.

Table V-4. Comparison of CMAP, PP,  $\Delta AP_1$ ,  $\Delta AP_s$  and G between anesthetized normal and WHHL rabbits

	CMAP (mmHg)	PP (mmHg)	$\Delta AP_1$ (mmHg)	$\Delta AP_s$ (mmHg)	G
Normal (n=25)	$93.2 \pm 1.9$	$12.6 \pm 0.8$	$13.0 \pm 0.8$	$1.6 \pm 0.1$	$7.1 \pm 0.2$
WHHL (n=15)	$131.7 \pm 4.9$	$40.3 \pm 3.3$	$29.5 \pm 2.2$	$8.9 \pm 1.0$	$2.7 \pm 0.3$
P	$<0.01$	$<0.01$	$<0.01$	$<0.01$	$<0.01$

CMAP: control mean arterial pressure before the rapid mild hemorrhage.  
 PP: pulse pressure,  $\Delta AP_1$ : immediate fall in mean arterial pressure after the rapid mild hemorrhage,  $\Delta AP_s$ : steady-state fall in mean arterial pressure 1-2 min after the rapid mild hemorrhage, G: open-loop gain of the rapidly acting arterial pressure control system. Each value represents the mean  $\pm$  standard error.

Table V-5. Simple correlation coefficients of CMAP, PP,  $\Delta AP_i$ ,  $\Delta AP_s$  and G to age in anesthetized normal rabbits

	CMAP	PP	$\Delta AP_i$	$\Delta AP_s$	G
Coefficient	-0.002	0.393	0.351	0.247	0.202
p	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

CMAP: control mean arterial pressure before the rapid mild hemorrhage, PP: pulse pressure,  $\Delta AP_i$ : immediate fall in mean arterial pressure after the rapid mild hemorrhage,  $\Delta AP_s$ : steady-state fall in mean arterial pressure 1-2 min after the rapid mild hemorrhage, G: open-loop gain of the rapidly acting arterial pressure control system.

Table V-6. Simple correlation coefficients of CMAP, PP,  $\Delta AP_i$ ,  $\Delta AP_s$  and G to age in anesthetized WHHL rabbits

	CMAP	PP	$\Delta AP_i$	$\Delta AP_s$	G
Coefficient	0.242	0.682	0.519	0.875	-0.873
p	>0.05	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01

CMAP: control mean arterial pressure before the rapid mild hemorrhage, PP: pulse pressure,  $\Delta AP_i$ : immediate fall in mean arterial pressure after the rapid mild hemorrhage,  $\Delta AP_s$ : steady-state fall in mean arterial pressure 1-2 min after the rapid mild hemorrhage, G: open-loop gain of the rapidly acting arterial pressure control system.



## 第VI章

### 総合考察ならびに結論

1. 自由行動下のWHHLおよび正常ウサギにおける血圧変動性の解析

圧反射系は、体動や刺激等による血圧変動に対して2秒後には速やかに応答を開始し、約30秒後にその機能が最大に発揮されるといわれている[29, 73]。頸動脈洞圧反射系は60mmHg前後から応答し始め、100mmHg付近で働きが最大になる[6, 17, 54, 68, 74, 75]。一方、大動脈圧反射系は80-100mmHgから機能し始め、140mmHg以上でその調節力が最大となることが報告されている[1, 3, 17, 74]。しかしながら、圧反射系は短時間で強力な調節力を発揮するが、圧受容器は刺激に対して順応しやすいことも観察されている[74]。Guytonら[29]によれば、血圧変動が惹起されて数分～30分後には、ホルモンや血液-間質液間での水分の移動、血管径の変化による調節が開始され、その調節力は比較的長時間にわたって維持されるといわれる。

本実験においては、WHHLウサギでは、6時間にわたる平均血圧の記録から得られた血圧平均値および標準偏差は、いずれも正常ウサギより有意に高い値を示した[50]。また、WHHLウサギでは、平均血圧の平均値と標準偏差の間では有意な相関関係は認められなかったが[50]、正常ウサギでは、血圧平均値が100mmHg付近へと上昇するにしたがって、標準偏差は有意に減少した[46]。血圧標準偏差は血圧変動性を示す一つの指標であり、頸動脈洞神経または大動脈神経を切断した動物では、標準偏差が増大することが報告されている[14, 43, 44, 48]ので、標準偏差の増大は圧反射系の調節能の低下を意味していると考えられる。

したがって、正常ウサギでは、急速血圧調節系全体の調節能は、100mmHg前後で最大になると推察されるが、WHHLウサギでは、圧受

容器の存在する部位への粥状硬化の進展によって圧受容器の応答性が低下し、急速血圧調節系がいずれの血圧レベルにおいても正常に作動していないと考えられた。また、WHHLウサギにみられた血圧レベルの有意な上昇は、圧反射機能の減退に加えて、高脂血症のために血液の粘稠度が上昇し、血流の抵抗が増大することも一因をなしていると考えられる。

圧反射機能の加齢にともなう変化に関して、頸動脈洞圧反射機能[16, 19]ならびに大動脈弓圧反射機能[10]は、加齢による影響を受けないことが報告されている。本実験においても、正常ウサギの血圧レベルおよび血圧変動性は6-30カ月齢では有意な変化が認められなかった[49]ので、正常ウサギの急速血圧調節系全体の調節能は、生後6カ月齢までにほぼ一定となるものと推察された。さらに、急速血圧調節系全体の調節能は6-30カ月齢の範囲では加齢の影響を受けないものと考えられた。それに対し、WHHLウサギにおいては、血圧レベルには加齢にともなう有意な変化はみられなかったが、標準偏差は加齢にともなって有意に増大した[50]。WHHLウサギでは、加齢とともに粥状硬化が上行大動脈より末梢の動脈へと進展し、圧反射機能が加齢にもなって徐々に低下するものと考えられた。

## 2. 正常ウサギにおける急速血圧調節系の定量的解析法の検討

急速血圧調節系の調節能を制御理論[63]にもとづいて定量的に解析を行うのに際し、従来から血圧調節系に対する入力として、多量の出血が用いられてきた。多量の出血は調節系自体の生理的特性をも変えてしまうパラメトリック・フォーシングとなり、調節系本来のもつ調節力を正確に測定することは困難である[33, 34, 39,



64]。本研究では、ペントバルビタールナトリウム麻酔下の正常ウサギにおいて、急速少量出血に対する血圧応答から開ループゲイン値( $G$ )を求め、急速血圧調節系全体の調節能を定量的に解析することを試みた。

左鎖骨下動脈から大動脈弓に挿入したカテーテルより、体重1kgあたり2mlの血液を1-2秒以内に急速に抜き取った際の大動脈血圧応答を、右鎖骨下動脈より記録した。急速少量出血前30秒間の平均血圧の平均値(control mean arterial pressure: CMAP)、出血の直後にみられる血圧下降分( $\Delta AP_i$ )および出血1-2分後に観察される定常偏差( $\Delta AP_s$ )を計測し、急速血圧調節系全体の開ループゲイン $G$ を、次式 $G=(\Delta AP_i/\Delta AP_s)-1$ より算出した。

急速少量出血法においては、急速血圧調節系が作動を開始するには少なくとも2秒を要するといわれるので[73]、出血直後に観察される $\Delta AP_i$ は、出血による一過的な血液量減少にともなう血圧下降であり、調節系に対する入力と見なすことができる。また、定常偏差 $\Delta AP_s$ がみられることより急速血圧調節系は比例制御系であると考えられる。本法では、出血量は非常に少ないので、それは急速血圧調節系に対してパラメトリック・フォーシングではなく生理的入力であり[33, 34, 39, 64]、この範囲では急速血圧調節系は線形であると考えられる。以上の仮定に従って求めた開ループゲイン $G$ により、急速血圧調節系全体の本来の調節能を定量的に解析することが可能と考えた。

本法により、麻酔下の正常ウサギについて求めた $G$ は、 $7.3 \pm 0.3$ (平均値 $\pm$ 標準誤差)であった[40]。また、各血圧レベルにおける急速血圧調節系全体の調節能を調べた結果、急速血圧調節能は、



97.0-167.0mmHgの広い血圧範囲で強力に発揮されることが明らかになった[40]。

### 3. 意識下と麻酔下における急速血圧調節能の比較

正常ウサギについて、意識下における急速少量出血に対する血圧応答より算出したCMAP、 $\Delta AP_i$ 、 $\Delta AP_s$ およびG値を、それぞれペントバルビタール麻酔下で得られた値と比較検討したところ、CMAP、 $\Delta AP_i$ および $\Delta AP_s$ 値は麻酔下の方が有意に大きく、G値は麻酔下の方が有意に小さかった[51]。一方、WHHLウサギでは、CMAPおよびG値には、意識下と麻酔下で有意差がみられなかったが、 $\Delta AP_i$ および $\Delta AP_s$ 値は麻酔により有意に増加した[51]。

それ故に、ペントバルビタールナトリウム麻酔は、動脈コンプライアンスの減少をもたらすと推察されるが、急速血圧調節系全体の調節能そのものに関しては、正常、WHHLウサギのどちらにおいても影響を与えないと考えられた。

さらに、CMAP、 $\Delta AP_i$ 、 $\Delta AP_s$ およびG値をそれぞれ正常ウサギとWHHLウサギとで比較すると、意識下、麻酔下のいずれにおいても、CMAP、 $\Delta AP_i$ および $\Delta AP_s$ 値についてはWHHLウサギの方が有意に大きく、G値に関してはWHHLウサギの方が有意に小さかった[51]。したがって、WHHLウサギでは、粥状硬化による動脈コンプライアンスの低下とともに、急速血圧調節系全体の調節能が減弱していると推察した。

ペントバルビタールナトリウム麻酔は、出血に対する急速血圧調節系の応答に影響を与えるといわれている[7, 11, 15, 80, 81, 88]が、HosomiとSagawa[35]は、血液量の10%を20-30秒かけて出

血させた場合の血圧応答には、麻酔の影響がみられないと報告した。さらに、Zimpferら[88]は、HosomiとSagawaの実験[35]と同様のプロトコールで出血実験を実施したにもかかわらず、結果の一致をみていない。

本実験では、WHHLおよび正常ウサギのいずれにおいても、G値には麻酔の影響は認められなかった[51]。Zimpferら[88]は、体重1kgあたり30mlの血液を徐々に出血させたが、本実験では、体重1kgあたり2mlと少量の血液を1-2秒で急速に抜き取った。この結果の相違の要因の一つに、出血量および出血速度の相違が考えられる。多量出血は、調節系に対して系の特性を変えてしまうパラメトリック・フォーシングとして作用し、系の持つ本来の調節力の正確な測定を困難なものとする[33, 34, 39, 64]が、急速少量出血は、系に対する生理的入力である[33, 38]ので、本来の姿での系の調節能を正確に計測することが可能であると考えられる。

このように、急速少量出血に対する血圧応答から算出した急速血圧調節系全体の開ループゲインG値を指標とすれば、麻酔下においても意識下と同様に、急速血圧調節系全体の調節能を評価することができるといえる。

#### 4. WHHLおよび正常ウサギにおける急速血圧調節能および大動脈壁の加齢にともなう生理的・形態的变化

WHHLウサギにおいては、CMAPは加齢にともなう有意な変化を示さなかったが、脈圧(PP)、 $\Delta AP_i$ および $\Delta AP_s$ は加齢にともなって有意に増加し、開ループゲインG値は有意に減少した[42]。一方、正常ウサギでは、これらの値について加齢による有意な変化は認めら

れなかった。病理組織学的所見として、WHHLウサギの大動脈においては、アテロームの存在および血管壁のびまん性肥厚が観察され、これらの病変は加齢とともに進行し、さらに末梢動脈への進展が認められた[51]。しかしながら、正常ウサギの大動脈には、肉眼的にも組織学的にも異常所見はほとんど観察されなかった。粥状硬化は、動脈壁の伸展性[8, 30-32]を減少させることが報告されている。圧受容器の応答性は、それが存在する部位の血管壁の弾性繊維や平滑筋の性質と密接に関係しているので[3, 71]、急速血圧調節能は、粥状硬化などの血管壁の病変的变化に著しく影響されやすい[4, 5]。

したがって、WHHLウサギの急速血圧調節系全体の調節能の加齢にともなう減弱は、粥状硬化が加齢とともに圧受容器の存在する部位まで進展し、その部位の血管壁の伸展性を低下させることによって圧受容器の応答性が減少するためであると考えられた。

以上の成績から、WHHLウサギでは、粥状硬化病変の加齢にともなう進行ならびに末梢動脈への進展により、動脈壁伸展性の低下、動脈コンプライアンスの減少および圧受容器の機能低下が惹起され、急速血圧調節系全体の調節能が加齢にともなって減弱すると推察された。これらの知見は、高脂血症ならびに粥状硬化の疾患モデルとしてのWHHLウサギの急速血圧調節能の特性の一端を明らかにしたもののといえる。



## 謝 辞

稿を終わるに臨み、終始懇切丁寧な御指導と御校閲を賜った東京大学農学部 菅野 茂教授に心より感謝の意を表します。また、本研究をおこなうにあたり、終始あたたかい御指導と有益なる御助言を賜りました香川医科大学 細見 弘教授に心から深く謝意を表します。さらに、WHHLウサギの発見者であり、貴重なウサギを優先的に分与して下さった神戸大学医学部附属実験動物施設 渡辺嘉雄前助教授、ならびに終始御協力と御激励を頂いた神戸大学医学部附属実験動物施設 塩見雅志助教授、東京農工大学 町田 登博士、神戸大学農学部 田場典治前教授に心から深謝申し上げます。



## 引用文献

- [1] Allison, J. L., Sagawa, K. and Kumada, M. (1969) An open-loop analysis of the aortic arch barostatic reflex. *Am. J. Physiol.*, 217, 1576-1584.
- [2] Angell-James, J. E. and DeBurgh Daly, M. (1970) Comparison of reflex vasomotor responses to separate and combined stimulation of the carotid sinus and aortic arch baroreceptors by pulsatile and non-pulsatile pressure in the dog. *J. Physiol.*, 209, 257-293.
- [3] Angell-James, J. E., (1973) Characteristics of single aortic and right subclavian baroreceptor fiber activity in rabbits with chronic hypertension. *Circ. Res.*, 32, 149-161.
- [4] Angell-James, J. E., (1974) Arterial baroreceptor activity in rabbits with experimental atherosclerosis. *Circ. Res.*, 34, 27-39.
- [5] Angell-James, J. E. (1974) Pathophysiology of aortic baroreceptors in rabbits with vitamin D sclerosis and hypertension. *Circ. Res.*, 34, 327-338.
- [6] Angell-James, J. E. and George, M. J. (1980) Carotid sinus baroreceptor reflex control of the circulation in medial sclerosis and renal hypertensive rabbits and its modification by the aortic baroreceptors. *Circ. Res.*, 47, 890-901.
- [7] Armstrong, G. G. Jr., Porter, H. Jr. and Langston, J. B. (1961) Alteration of carotid occlusion response by anesthesia. *Am. J. Physiol.*, 201, 897-900.
- [8] Bailey, J. M. (1965) Elasticity and tensile strength of normal and atherosclerotic rabbit aorta. *J. Atherosclerosis Res.*, 5, 112-119.
- [9] Bilheimer, D. W., Watanabe, Y. and Kita, T. (1982) Impaired

receptor-mediated catabolism of low density lipoprotein in the WHHL rabbits, an animal model for familial hypercholesterolemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 79, 3305-3309.

- [10] Bloor, C. M. (1964) Aortic baroreceptor threshold and sensitivity in rabbits at different ages. *J. Physiol. (Lond.)*, 174, 163-171.
- [11] Brown, R. B. and Hilton, J. G. (1956) The effectiveness of the baroreceptor reflexes under different anesthetics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 118, 198-203.
- [12] Buja, L. M., Kita, T., Goldstein, J. L., Watanabe, Y. and Brown, M. S. (1983) Cellular pathology of progressive atherosclerosis in the WHHL rabbit: an animal model of familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis*, 3, 87-101.
- [13] Cohen, D. V. and Obrist, P. A. (1975) Interactions between behavior and the cardiovascular system. *Circ. Res.*, 37, 693-706.
- [14] Cowley, A. W., Jr., Liard, J. F. and Guyton, A. C. (1973) Role of the baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ. Res.*, 32, 564-576.
- [15] Cox, R. H. and Bagshaw, R. J. (1979) Influence of anesthesia on the response to carotid hypotension in dogs. *Am. J. Physiol.*, 237, H424-H432.
- [16] Cox, R. H. and Bagshaw, R. J. and Detweiler, D. K. (1981) Arterial baroreceptor reflexes in young and old racing greyhound. *Am. J. Physiol.*, 240, H383-H390.
- [17] Donald, D. E. and Edis, A. J. (1971) Comparison of aortic and carotid baroreflexes in the dog. *J. Physiol. (Lond.)*, 215, 521-538.
- [18] Duke, P. C., Wade, J. E., Hickey, R. F. and Larson, C. P. (1976)

The effects of age on baroreceptor reflex function in man. *Can. J. Anaesth. Soc. J.*, 23, 111-124.

- [19] Ducan, P. G., Gregory, G. A. and Wade, J. G. (1981) The effects of nitrous oxide on baroreceptor function in newborn and adult rabbit. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 28, 339-341.
- [20] Eckberg, D. L., Cavanaugh, M. S., Mark, A. L. and Abboud, F. M. (1975) A simplified neck suction device for activation of carotid baroreceptors. *J. Lab. Clin. Med.*, 85, 167-173.
- [21] Edis, A. J. (1971) Aortic baroreflex function in the dog. *Am. J. Physiol.*, 221, 1352-1357.
- [22] Ernsting, J. and Parry, B. J. (1957) Some observations on the effects of stimulating the stretch receptors in the carotid artery of man. *J. Physiol.*, 137, 45-46.
- [23] Farrar, D. J., Green, H. D., Wanger, W. D. and Bond, M. G. (1980) Reduction in pulse wave velocity and improvement of aortic distensibility accompanying regression of atherosclerosis in the rhesus monkey. *Circ. Res.*, 47, 425-432.
- [24] Fray, J. C. S., Siwek, L. G., Strull, W. M., Steller, R. N. and Wilson, J. M. (1976) Influence of dietary sodium on renin activity and arterial pressure during anesthesia. *Am. J. Physiol.*, 231, 1185-1190.
- [25] Frolkis, V. V., Bezrukov, V. V. and Shevchuk, V. G. (1975) Hemodynamics and its regulation in old age. *Exp. Gerontol.*, 10, 251-271.
- [26] Goldstein, J. L., Kita, T. and Brown, M. S. (1983) Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis. Lessons from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.*,



- [27] Gribbin, B., Pickering, T. G., Sleight, P. and Peto, R. (1971) Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ. Res.*, 29, 424-431.
- [28] Guo, G. B., Thames, M. D. and Abboud, F. M. (1982) Differential baroreflex control of heart rate and vascular resistance in rabbits. Relative role of carotid, aortic and cardiopulmonary baroreceptors. *Circ. Res.*, 50, 554-565.
- [29] Guyton, A. C., Coleman, T. G., Cowley, A. W. Jr., Scheel, K. W., Manning, R. D. Jr. and Norman, R. A. Jr. (1972) Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am. J. Med.*, 52, 584-594.
- [30] 長谷川正光, 渡辺嘉雄 (1982) 遺伝性高脂血(WHHL)家兎大動脈壁の伸展性. 日本バイオレオロジー学会論文集, 5, 49-52.
- [31] 長谷川正光, 渡辺嘉雄 (1985) 動脈硬化血管のレオロジー特性. 日本レオロジー学会誌, 13, 178-183.
- [32] Hasegawa, M. and Watanabe, Y. (1988) Rheological properties of the thoracic aorta in normal and WHHL rabbits. *Biorheology*, 25, 147-156.
- [33] Hosomi, H. (1978) Overall characteristics of arterial pressure control system studied by mild hemorrhage. *Am. J. Physiol.*, 234, R104-R109.
- [34] Hosomi, H. (1978) Unstable state of the arterial pressure control system after a mild hemorrhage. *Am. J. Physiol.*, 235, R279-R285.
- [35] Hosomi, H. and Sagawa, K. (1979) Effect of pentobarbital anesthesia on hypotension after 10% hemorrhage in the dog. *Am. J. Physiol.*



- [36] Hosomi, H. and Sagawa, K. (1979) Sinovagal interaction in arterial pressure restoration after 10% hemorrhage. *Am. J. Physiol.*, 237, R203-R209.
- [37] 細見 弘 (1979) 閉ループ実験から開ループゲイン決定のについて. 信学技報, 78, 55-60.
- [38] Hosomi, H. and Yokoyama, K. (1981) Estimation of open-loop gain of canine arterial pressure control system by a new method. *Am. J. Physiol.*, 240, H832-H836.
- [39] Hosomi, H., Baba, M. and Morita, H. (1981) Time-dependent changes in open-loop gains of baroreflex systems after massive hemorrhage. *Jpn. J. Physiol.*, 31, 705-715.
- [40] Hosomi, H., Chatani, H., Kaizuka, T., Katsuda, S. and Hayashida, Y. (1983) Overall open-loop gain of rapidly acting arterial pressure control system in rabbits. *Pflugers Arch.*, 399, 134-138.
- [41] Hosomi, H., Katsuda, S., Morita, H., Nishida, Y. and Koyama, S. (1986) Interactions among reflex compensatory systems for posthemorrhage hypotension. *Am. J. Physiol.*, 250, R944-R953.
- [42] Hosomi, H., Katsuda, S. and Watanabe, Y. (1986) Effect of atherosclerosis on the responsiveness of the rapidly acting arterial pressure control system in WHHL rabbits. *Cardiovasc. Res.*, 20, 195-200.
- [43] Ito, C. S. and Scher, A. M. (1978) Regulation of arterial blood pressure by aortic baroreceptors in the unanesthetized dog. *Circ. Res.*, 42, 230-236.
- [44] Ito, C. S. and Scher, A. M. (1979) Hypertension following

- denervation of aortic baroreceptors in unanesthetized dog. *Circ. Res.*, 45, 26-34.
- [45] 伊藤 隆, 渡辺嘉雄, 塩見雅志 (1982) 冠状動脈病変が未成熟期に自然発生するWHHL-rabbit. *脈管学*, 22, 229-232.
- [46] Katsuda, S., Taba, N. and Hosomi, H. (1985) Mean level and variability of arterial blood pressure in unanesthetized rabbits. *Jpn. J. Zootech. Sci.*, 56, 954-961.
- [47] Katsuda, S., Taba, N. and Hosomi, H. (1986) Oscillations in mean arterial blood pressure with long period in conscious rabbits. *Jpn. J. Appl. Physiol.*, 16, 367-372.
- [48] Katsuda, S., Taba, N. and Hosomi, H. (1987) Changes in mean level and stability of arterial blood pressure after bilateral sectioning of the carotid sinus nerves in conscious rabbits. *Jpn. J. Zootech. Sci.*, 58, 532-534.
- [49] Katsuda, S., Taji, S. and Hosomi, H. (1990) Arterial pressure and its variability in conscious rabbits at different ages. *Exp. Anim.*, 39, 565-569.
- [50] Katsuda, S., Hosomi, H., Shiomi, M. and Watanabe, Y. (1992) Effects of atherosclerosis on mean and daily variation of arterial pressure in conscious WHHL rabbits. *J. Vet. Med. Sci.*, 54, 669-673.
- [51] Katsuda, S., Hosomi, H., Shiomi, M. and Watanabe, Y. (1992) Impaired baroreflex control of arterial pressure in conscious WHHL rabbits. *J. Vet. Med. Sci.*, 54, 983-987.
- [52] Kita, T., Brown, M. S., Watanabe, Y. and Goldstein, J. L. (1981) Deficiency of low density lipoprotein receptor in liver and adrenal gland of the WHHL rabbit: An animal model for familial hypercholesterolemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 78, 2268-2272.

- [53] 近藤光雄, 渡辺嘉雄 (1975) 遺伝性高脂血症ウサギ, 実験動物, 24, 83-94.
- [54] Kostiuk, D. P., Sagawa, K. and Shoukas, A. A. (1979) Modification of the flow-generating capability of the canine heart-lung compartment by the carotid sinus baroreceptor reflex. *Circ. Res.*, 38, 546-553.
- [55] Kumada, M., Schmidt, R. M., Sagawa, K. and Tan, K. S. (1970) Carotid sinus reflex in response to hemorrhage. *Am. J. Physiol.*, 219, 1373-1379.
- [56] Lamberti, J. J. Jr., Urguhart, J. and Siewers, R. D. (1968) Observation on the regulation of arterial blood pressure in unanesthetized dogs. *Circ. Res.*, 23, 415-428.
- [57] Lawler, J. E., Barker, G. F., Hubbard, J. W. and Allen, M. T. (1975) The effects of conflict on tonic levels of blood pressure in the genetically borderline hypertensive rat. *Psychophysiol.*, 17, 363-370.
- [58] Lawler, J. E., Barker, G. F., Hubbard, J. W. and Schaub, R. G. (1981) Effects of stress on blood pressure and cardiac pathology in rats with borderline hypertension. *hypertension*, 3, 496-505.
- [59] Levy, M. N., Ng, M. L. and Zieske, H. Jr. (1966) Cardiac and respiratory effects of aortic arch baroreceptor stimulation. *Circ. Res.*, 18, 930-939.
- [60] Lindbald, L. E. (1977) Influence of age on sensitivity and effector mechanisms of the carotid baroreflex. *Acta Physiol. Scand.*, 101, 43-49.
- [61] Manders, W. T. and Vatner, S. F. (1976) Effects of sodium pentobarbital anesthesia on left ventricular function and



- distribution of cardiac output in dogs with particular reference to the mechanism for tachycardia. *Circ. Res.*, 39, 512-515.
- [62] McRitchie, R. J., Vatner, S. F., Heyndrickx, G. R. and Braunwald, E. (1976) The role of arterial baroreceptors in the regulation of arterial pressure in conscious dogs. *Circ. Res.*, 39, 666-670.
- [63] Millhorn, H. T. Jr. (1966) The application of control theory to physiological systems. Vol.1, 156-166, Saunders, London.
- [64] Morita, H., Nishida, Y., Motochigawa, H., Uemura, N., Hosomi, H. and Vatner, S. F. (1988) Opiate receptor-mediated decrease in renal nerve activity during hypotensive hemorrhage in conscious rabbits. *Circ. Res.*, 63, 165-172.
- [65] Nash, C. B., Davis, F. and Woodbury, R. A. (1956) Cardiovascular effects of anesthetic dose of pentobarbital sodium. *Am. J. Physiol.*, 185, 107-112.
- [66] Overturf, M. L., Smith, S. A., Hewett-Emmett, D., Loosemitchell, D. S., Soma, M. R., Gotto, Jr. A. M. and Morrisett, J. D. (1989) Development and partial metabolic characterization of a dietary cholesterol-resistant colony of rabbits. *J. Lipid Res.*, 30, 263-273.
- [67] Pelletier, C. L., Edis, A. J. and Shephard, J. T. (1971) Circulatory reflex from vagal afferents in response to hemorrhage in the dog. *Circ. Res.*, 29, 626-634.
- [68] Pelletier, C. L., Clement, D. L. and Shephard, J. T. (1972) Comparison of afferent activity of canine aortic and sinus nerves. *Circ. Res.*, 31, 557-568.
- [69] Randall, O., Esler, M., Clup, B., Julius, S. and Zweifler, A. (1977). Determinations of baroreflex sensitivity in man. *J. Lab.*



- [70] Randall, O. S., Van Den Bos, G. C. and Westerhof, N. (1984) Systemic compliance: Does it play a role in the genesis of essential hypertension? *Cardiovasc. Res.*, 18, 455-462.
- [71] Rees, P. M. (1968) Electron microscopical observations on the architecture of the carotid arterial walls, with special reference to the sinus portion. *J. Anat.* 103, 35-47.
- [72] Sagawa, K. and Watanabe, K. (1965) Summation of bilateral carotid sinus signals in the barostatic reflex. *Am. J. Physiol.*, 209, 1278-1286.
- [73] Scher, A. M. and Young, A. C. (1963) Servoanalysis of carotid sinus reflex vasomotor responses effects on peripheral resistance. *Circ. Res.*, 12, 152-162.
- [74] Scher, A. M. (1977) Carotid and aortic regulation of arterial blood pressure. *Circulation*, 5, 521-528.
- [75] Schmidt, R. M., Kumada, M. and Sagawa, K. (1971) Cardiac output and total peripheral resistance in carotid sinus reflex. *Am. J. Physiol.*, 221, 480-487.
- [76] 塩見雅志 (1991) WHHLウサギの系統開発過程とその特性. 医学のあゆみ, 157, 714-718.
- [77] Smyth, H. S., Sleight, P. and Pickering, G. W. (1969). Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ. Res.*, 24, 109-121.
- [78] Tanzawa, K., Shimada, Y., Kuroda, M., Tsujita, Y., Araki, M and Watanabe, Y. (1980) WHHL rabbit - A low density lipoprotein

receptor deficient animal model for familial hypercholesterolemia.  
FEBS Letters, 118, 81-84.

- [79] Valentinuzzi, E. M., Powell, T., Hoff, H. E., Geddes, L. A. and Posey, J. A. Jr. (1972) Control parameters of the blood-pressure regulatory system. Part 2, open-loop gain, reference pressure and basal heart rate. *Med. & Biol. Eng.*, 10, 596-608.
- [80] Vatner, S. F., Franklin, D. and Braunwald, E. (1971) Effects of anesthesia and sleep on circulatory response to carotid sinus nerve stimulation. *Am. J. Physiol.*, 220, 1249-1255.
- [81] Vatner, S. F. and Braunwald, E. (1975) Cardiovascular control mechanisms in the conscious state. *New Engl. J. Med.*, 293, 970-976.
- [82] Vlachakis, N. D., Mendlowitz, M. and DeGusman, D. DeG. (1976) Diminished baroreceptor sensitivity in elderly hypertensives: Possible role of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 24, 243-249.
- [83] 渡辺嘉雄, 伊藤 隆, 近藤光雄 (1977) 自然発症高脂血症ウサギの育種と性状. *実験動物*, 26, 35-42.
- [84] 渡辺嘉雄 (1980) 遺伝性高脂血症ウサギ (WHHL-rabbit). *遺伝*, 34, 14-19.
- [85] Watanabe, Y. (1980) Serial inbreeding of rabbits with hereditary hyperlipidemia (WHHL-rabbit). Incidence and development of atherosclerosis and xanthoma. *Atherosclerosis*, 36, 261-268.
- [86] 渡辺嘉雄, 伊藤 隆, 塩見雅志 (1984) WHHLウサギにおける脂質代謝と動脈硬化. *循環器科*, 15, 208-216.
- [87] 渡辺嘉雄 (1988) 遺伝性高コレステロール血症ウサギの開発と動脈硬化病変. *実験医学*, 6, 1476-1481.

[88] Zimpfer, M., Manders, W. T., Barger, A. C. and Vatner, S. F. (1982)

Pentobarbital alters compensatory neural and humoral mechanisms in response to hemorrhage. *Am. J. Physiol.*, 243, H713-H721.

