

高血圧自然発症ラットの長期高地環境暴露による心肥大様式の検討

小林俊夫・八木ひかる・小山関哉・芝木利重・吉村一彦
福島雅夫・久保恵嗣・草間昌三*・酒井秋男・上田五雨**

Cardiac hypertrophy of spontaneously hypertensive rats
chronically exposed to high altitude

Toshio KOBAYASHI, Hikaru YAGI, Sekiya KOYAMA,
Toshishige SHIBAMOTO, Kazuhiko YOSHIMURA, Masao FUKUSHIMA,
Keishi KUBO, Shozo KUSAMA*, Akio SAKAI, and Gou UEDA**

ABSTRACT: It is well known that chronic hypoxia due to high altitude exposure causes right ventricular hypertrophy. The spontaneously hypertensive rat develops severe systemic hypertension and gross left ventricular hypertrophy.

The purpose of the present study was to determine whether the heart of young, spontaneously hypertensive rat (SHR) and normotensive, Wistar Kyoto rat (WKY) could respond to chronically high altitude exposure with myocardial growth. SHR and WKY were randomly divided into two groups. One group (test group) was taken to a high altitude station (alt. 2,400 m), where they were kept for 80 days. The other group was kept for the same period at low altitude (alt. 650 m).

The heart was excised. The atria and great vessels were removed from the ventricles, and the right ventricular free wall was dissected from the left ventricle and septum. The wet ventricular weight was measured on an analytical balance. Although the left ventricular weight of SHR at low altitude was markedly increased, right ventricular weight was not different from that of WKY. High altitude exposure, however, produced equivalent increase in both right and left ventricular weights in both SHR and WKY.

The present study demonstrates that SHR responded appropriately to high altitude exposure with adaptive cardiac growth, despite the presence of left ventricular hypertrophy at low altitude.

1. 緒 言

生体が高地環境, すなわち, 低酸素, 低温, 低圧環境に長期間暴露されると, 主として, 低酸素環境の影響により, 心肥大, 特に右心室肥大をきたすことが知られている。この右心室肥大の発現機序には, 低酸素環境暴露による肺血管収縮により, 肺循環抵抗増大, 肺高血圧

が生じ, 右心室肥大を生ずる。一方, 肺血管収縮説のほかに, 血液の性状の変化, 特にヘマトクリットの上昇も右心室肥大をもたらすと考えられている。

高血圧自然発症ラット (Spontaneously hypertensive rat 以下 SHR) は, 高度の高血圧と左心室肥大を示す。この研究では, 成長過程にある SHR と SHR の原種である正常血圧を示す Wistar-Kyoto rat (以下 WKY) を長期間高地環境に暴露させ, 心肥大様式に対する影響を検討した。

* 信州大学医学部第1内科 Inter. Medo., School of Med. Shinshu Univ.

** 信州大学医学部環境生理 Dept. Environ. Physiol., School of Med. Shinshu Univ.

2. 材料および方法

4週令のSHR (n=36), WKY (n=36)を用い、各々を低地飼育群(海拔610m, 松本市にて96日間飼育), 高地現境暴露群(低地で16日間飼育後, 海拔2,400m, ハケ岳黒百合平に移し, 80日間飼育)の2群にアトランダムに群別した。

飼育期間中は, 経時的に体重, ヘマトクリット(以下, Ht)の測定を行ない, 飼育終了後にエーテル麻酔下で, 脱血死させ, 心臓を摘出し, Fultonの方式に準じ, 心室を右心室と中隔を含む左心室に分離し, 各心室重量を測定した。各心室重量の比較には体重に対する相対値を用い, 右心室肥大の指標として, 心室重量比(右心室重量/左心室重量)を求め, 両群を比較した。本文中の測定値はmean ± SDで記し, 統計学的解析は, Studentのunpaired t-testにより施行し, Pが0.05以下を有意差ありとした。

3. 結果

(1) 体重増加曲線について(図1)

実験前体重は, WKY 低地飼育群 105.4 ± 10.7g, WKY 高地暴露群 99.4 ± 8.5g, SHR 低地飼育群 92.0 ±

6.0g, SHR 高地暴露群 93.6 ± 8.7gであり, 各群とも実験期間中順調に増加したが, 高地へ移した(矢印の時点)直後に, SHRは一過性に体重減少が認められた。飼育終了時では, WKY, SHRとも高地暴露群は低地飼育群に比し, 最終的に体重増加が少ない傾向を示した。

(2) Ht について(図2)

Htは高地暴露群において, WKY, SHRともに著しい増加を示し, 特に高地移動後1ヶ月ほどの間に急速な増加を示し, 以後, その程度は減少しプラトーに達した。

(3) 心肥大所見について

(a) 心室重量, 右室重量について

心室重量は, WKYでは, 低地飼育群で3.00 ± 0.08 mg/bw·g, 高地暴露群で3.44 ± 0.36 mg/bw·gであり, SHRでは, 低地飼育群で3.39 ± 0.14 mg/bw·g, 高地暴露群で3.59 ± 0.13 mg/bw·gであり, WKY・SHRともに, 高地暴露群において有意の増加を示し, その程度はWKYに顕著であった。

右室重量は, WKYでは, 低地飼育群で0.64 ± 0.04 mg/bw·g, 高地暴露群で0.88 ± 0.29 mg/bw·gであり, SHRでは, 低地飼育群で0.66 ± 0.07 mg/bw·g, 高地暴露群で0.80 ± 0.66 mg/bw·gであ

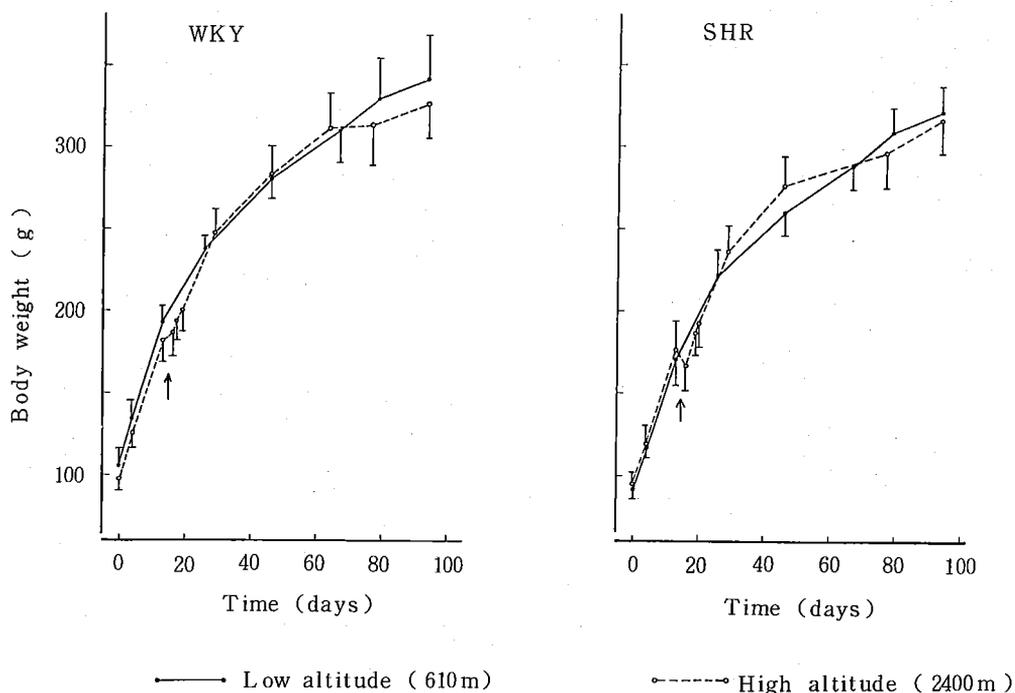
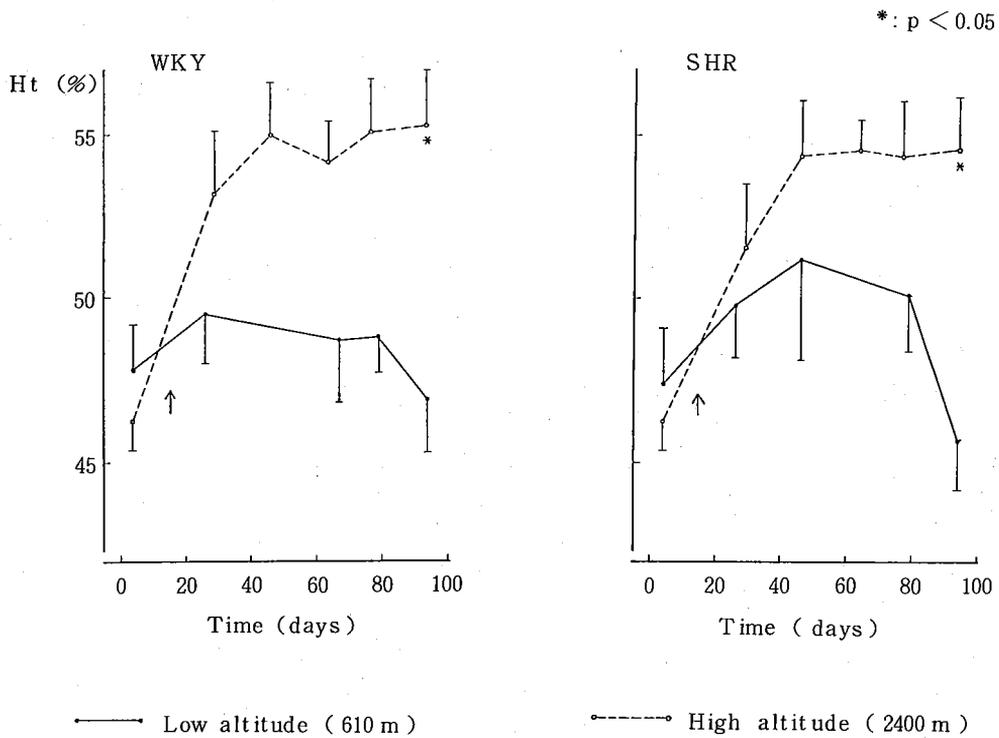
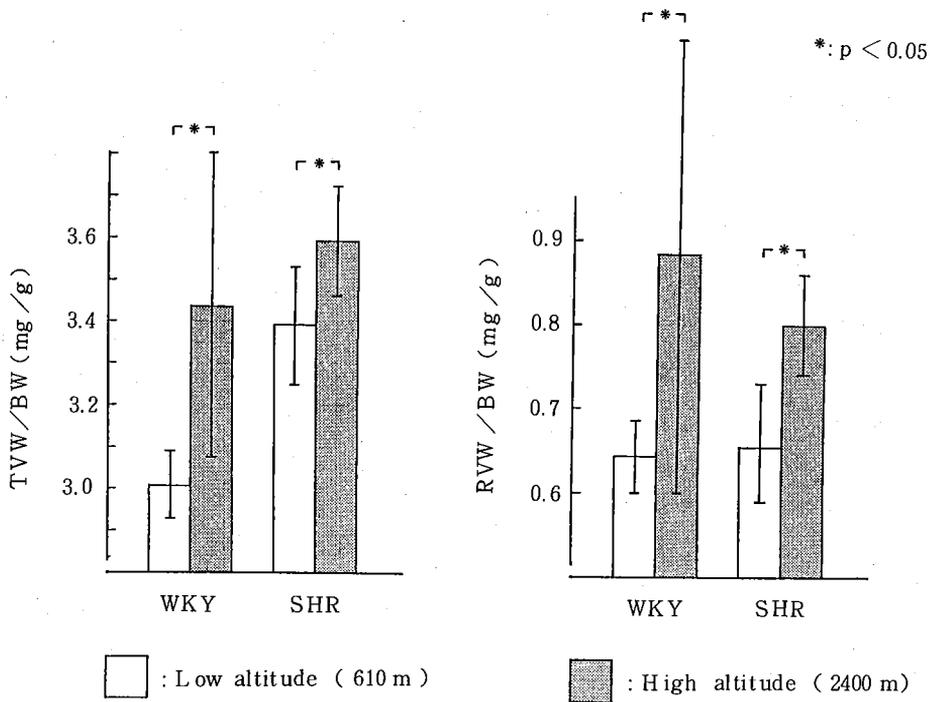


図1 Absolute body weight of WKY and SHR at low and high altitude.



⊠ 2 Time course of hematocrit values of WKY and SHR at low and high altitude.



⊠ 3 Relative weight of the total ventricle and the right ventricle of WKY and SHR at high altitude.

り、WKY・SHRともに高地暴露群において有意の増加を示し、その程度はWKYに顕著であった。

(b)左室重量、心室重量比について(図4)

左室重量は、WKYでは、低地飼育群で 2.36 ± 0.08 mg/bw·g、高地暴露群で 2.49 ± 0.15 mg/bw·gであり、SHRでは、低地飼育群で 2.74 ± 0.08 mg/bw·g、高地暴露群で 2.78 ± 0.11 mg/bw·gであり、高地暴露群において、WKYで有意の増加、SHRでは増加傾向を示した。

右室肥大の指標となる心室重量比は、WKYでは低地飼育群で 0.27 ± 0.02 、高地暴露群で 0.37 ± 0.07 であり、SHRでは、低地飼育群で 0.24 ± 0.02 、高地暴露群で 0.28 ± 0.03 であり、WKY、SHRともに高地暴露群において有意の増加を示したが、その程度はWKYに顕著であった。

4 考 察

ヒトおよび動物が高地環境下に暴露されると、右室肥大が生ずることは定説とみなされている。Alexander, は、ウシが高地(海拔3,000m)にて放牧されると右室の相対的体重は32%であり、低地群(海拔1,400m)の

24%に比し、明らかな右室肥大を示し、肺動脈圧との間に高い相関を認めた。また、沢崎はマウスを海拔770, 1,400, 2,000, 2,600mの各々の標高で7週間にわたって飼育すると、海拔2,000m以上の高地で飼育された個体において、心室重量の増大が認められた。酒井も、今回飼育した八ヶ岳黒百合平に生息しているヒメネズミの心室重量は、低地(海拔1,000m)のヒメネズミのそれと比較すると、心肥大と心室重量比が大であり、明らかな右室肥大を示した。従って、今回、SHR、WKYを飼育した八ヶ岳黒百合平は、実験場所として、生体に高地の影響を及ぼしていると考えられる。

SHRの心室重量は、その週令にしたがって、体重と平行して増加し、左室重量は体重増加に比し顕著に増加し、90週令ではWKYの2倍となる。右室重量は、WKYでは、13週令より90週令にかけては、減少傾向を示すのに対し、SHRでは、13週令より25週令にかけて減少傾向を示すが、52週令より増加傾向がみられ、90週令では有意の増加を示したと報告されている。

高血圧の進行している段階で、心室肥大および循環諸量の変化は未だ十分明らかでなく、また、その段階で2次的な刺激の加わった時の動態も不明な点が多い。

腎性高血圧ラットでは、心臓のポンプ作用は損なわれ

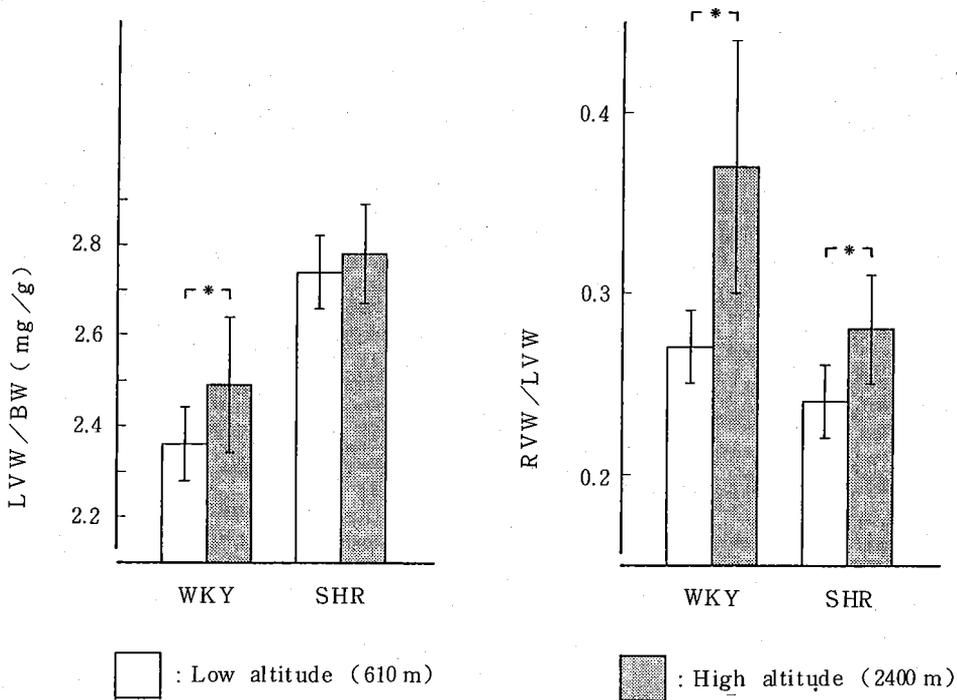


図4 Relative weight of the left ventricle and ratio of right to left ventricular weight of WKY and SHR at low and high altitude.

るが、ゴールドブラット高血圧ラットでは、一回拍出量などは変化なかったと報告された。

SHR に対して、高地環境暴露を行い、心臓肥大様式を検討した報告は未だない。SHR に水浴運動負荷を行い、心臓の形態的变化、および循環諸量を検討した成績によれば、体重増加は、SHR, WKY とともに、運動負荷の有無にかかわらず、有意の差はみられなかった。非運動負荷群では、SHR は WKY とくらべ、左室重量は著しく増加したにもかかわらず、右室重量は明らかな差は認められなかった。しかし、運動負荷群では、SHR は、左室重量の増加のみならず右室重量の増加も認められた。この傾向は WKY も同様であった。SHR の収縮期血圧は、運動負荷の有無にかかわらず、3~10週令より明らかに上昇し、20週令で最高に達して、以後プラトーとなった。成長過程にある SHR の心臓の形態および心肥大様式は、WKY と同様に、運動負荷に対して同様

な傾向を示した。

われわれの高地環境暴露による SHR の心肥大様式は、前述した運動負荷によった成績とほぼ同様の傾向であった。

5 ま と め

成長過程にある 4 週令の SHR を用い、長期間高地環境暴露による心肥大様式に対する影響を検討した。低地飼育群では、SHR は著しい左室肥大を示したが、高地暴露群では、右室肥大の指標である心室重量比は、SHR, WKY とともに有意に増加した。これらの結果より、成長過程にある SHR においては、左室肥大が最初から存在するにもかかわらず、高地環境暴露に対して、WKY と同様に心重量の増加、特に右室肥大をもって順応する。

文 献

- (1) Alexander, A.F., D.H. Will, R.F. Grover, and J.T. Reeves. Pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy in cattle at high altitude. *Am. J. Vet. Res.*, 21: 199-204, 1960
- (2) Rotta, A., A. Canepa., A. Hurtado., T. Va asouez, and R. Chaves. Pulmonary circulation at sea level and at high altitude. *J. Apply. Physiol.* 9: 328-336, 1956
- (3) Sakai, A., G. Ueda., T. Kobayashi., K. Kubo., M. Fukushima., K. Yoshimura., T. Shibamoto., and K. Kusama. Effects of elevated-hematocrit levels on pulmonary circulation in conscious sheep. *Jap. J. Physiol.* 34: 871-882, 1984
- (4) 沢崎坦: 高海拔環境曝露により発生したマウスの心肥大。日本畜産学会報, 44: 68-74. 1973.
- (5) 酒井秋男, 上田五雨, 吉田安雄, 小林俊夫, 久保恵嗣. 野生ヒメネズミにおける高地性右心室肥大の低地順応。信州大学環境科学論集. 7: 56-60, 1985.
- (6) Pfeffer, J. M., M. A. Pfeffer., M. C. Fishbein., and E. D. Frohlich. Cardiac function and morphology with aging in the spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* 237: H 461-H 468, 1979.
- (7) Averill, D. B., C. M. Ferrario., R. C. Tarazi., S. Sen., and R. Bajubus. Cardiac performance in rat with renal hypertension. *Circulation Res.* 38: 280-288, 1976.
- (8) Kissling, G., and M. F. Wendt-Galltelli. Dynamics of the hypertrophied left ventricle in the rat. *Basic Res. Cardiol.* 72: 178-183, 1977.
- (9) Pfeffer, M. A., B. A. Ferrell., J. M. Pfeffer., A. K. Weiss., M. C. Fishbein., and E. D. Frohlich. Ventricular morphology and pumping ability of exercised spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* 235: H 193-H 199, 1978.