

## 長期高地環境暴露の呼吸筋におよぼす影響

### ——ラットの横隔膜の変化——

小林 俊夫・平林 久美・小山 関哉・八木 ひかる  
芝本 利重・吉村 一彦・福島 雅夫・久保 恵嗣  
草間 昌三・酒井 秋雄・上田 五雨

信州大学医学部第1内科・信州大学医学部環境生理

#### Effects of chronic exposure to high-altitude in Wistar and spontaneously hypertensive rats

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

First Department of Internal Medicine and Department of Environmental Physiology, Shinshu University  
School of Medicine

**Abstract :** The purpose of the present study is to determine the effects of chronic high-altitude exposure on diaphragm of rats. Wistar rats (WR) and spontaneously hypertensive rat (SHR) were randomly divided into two groups. One group (high altitude group) was taken to high altitude research station (2,400 m at altitude), where were kept for 80 days. The control group was kept for same period at low altitude (610m at altitude).

The diaphragm was excised. The body weight (BW) and diaphragm weight (DW) were determined and the diameter of diaphragmatic fibers were measured.

A linear relationship between BW and DW was found in both high-altitude group and controls. The DW/BW was higher in high-altitude rats than in controls. There was no significant difference in the distribution of diameter in diaphragm muscle fiber between high-altitude rats and controls.

These findings may represent partial adaptation to high-altitude in rats.

#### はじめに

生体が高地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、とくに右室肥大をきたすことが知られている<sup>1)</sup>。低酸素環境暴露による肺血管収縮による肺血管抵抗の増大と血液の性状の変化、特にヘマトクリットの上昇が右心室肥大に関与する<sup>2)3)</sup>。これは肺循環の適応的順応変化と考えられている。また、高地居住民の胸郭の形と大きさは平地住民のそれを比べると、胸郭の横径は同じであるが、前後径は大きく樽状胸を呈し、また、横隔膜は平坦状であるとされるが、横隔膜の形態や重量などの詳細の変化は未だ十分解明されていない。

一方、臨床において、呼吸不全や慢性閉塞性肺疾患における横隔膜を主とする呼吸筋疲労がそれらの病態に深く関与していることが指摘されて、慢性閉塞性肺疾患における低酸素血症と横隔膜の形態的变化が注目

されている<sup>4)</sup>。

今回、慢性低酸素暴露が呼吸筋におよぼす影響について、長期間高地環境に暴露したWistar系ラットと高血圧自然発症ラットの横隔膜の変化について検討した。

#### 方 法

4週令のWistar (以下WR、n=24) と高血圧自然発症ラット (以下SHR、n=24) を用いた。それらを低地飼育群 (海拔610m、松本市、信州大学医学部動物実験施設室内にて96日間飼育) および高地環境飼育群 (低地で16日間飼育後、海拔2,400m、八ヶ岳黒百合平に移し、天幕内にて80日間飼育) の2群にアトランダムに群別した。飼料は、低地および高地群ともに同一飼料 (MF、オリエンタル酵母工業、東京) を用いた。飼育終了時に、また飼育場所にてエーテル麻酔下で胸腹部を正中切開にて腹部大動脈より採血し、脱血

死させた。その後、lumbal region を含む横隔膜を一塊として切除し、その重量を測定した。また、横隔膜の腰椎部および右肋骨より組織片を採取し、ホルマリン固定し、型のごとく、HE染色を行い、1個体につき、約240本の筋線維の太さを計測した。筋線維断面が円形の場合にはその直径を、楕円形をなす場合にはその短径中の最長距離を測定し、平均直径を求めた。心臓を摘出し、Fulton方式に準じ、心室を右心室と左心室(中隔を含む)に分離し、それらの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、 $P < 0.05$ 以下を有意差ありとした。

### 結 果

#### 1. 体重および心室重量

体重の経時的変化は、低地飼育群は順調に増加を示したが、高地飼育群では高地環境暴露により、低地飼育群に比し、体重増加は抑制傾向を示した(図1)。心室重量(図2)、右心室重量は有意の増加を示した。左心室重量はWRおよびSHRとも高地環境暴露によって影響はなかった。

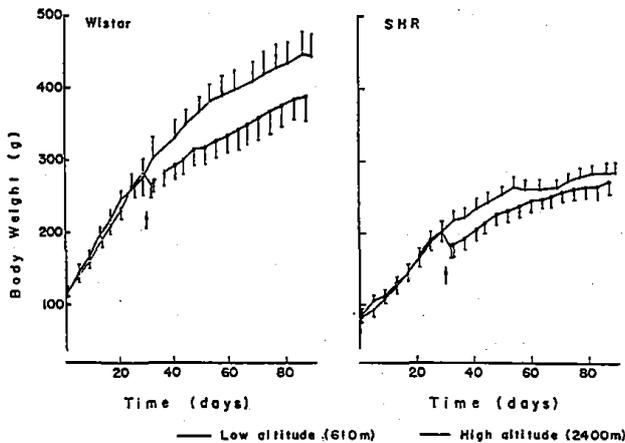


図1 Absolute body weight of Wistar rat and SHR at low altitude and high altitude.

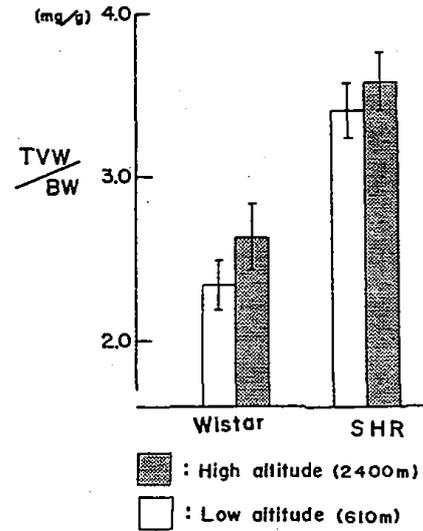


図2 Relative weight of the total ventricle in Wistar rat and SHR at low altitude and high altitude.

#### 2. 横隔膜重量

WRおよびSHRにおいて、低地および高地飼育群について、各々の体重(x軸)と横隔膜重量(y軸)を両対数図にプロットすると、いずれの群も Allometry 式が適用でき、SHRがWRより、そして高地飼育群が低地飼育群より大であった(図3)。各群毎の横隔膜重量/体重比では、WRの低地および高地飼育群のそれぞれの値は、 $2.633 \pm 0.103$ 、 $3.015 \pm 0.304$ であった(図4)。

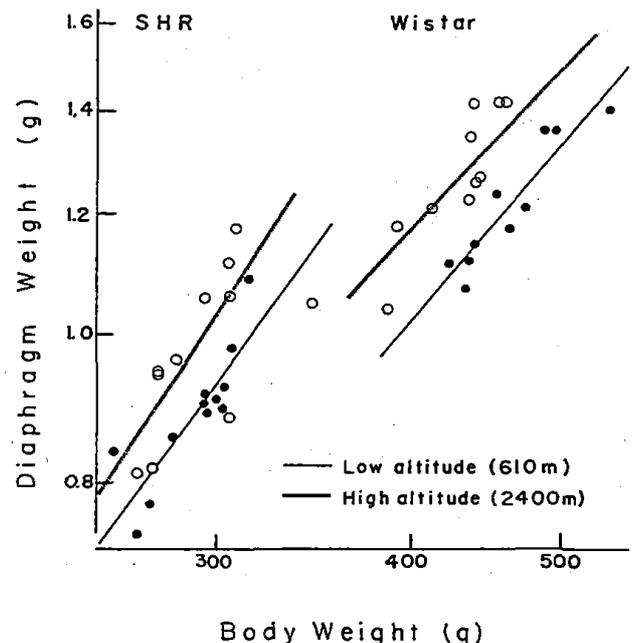


図3 Growth curves for the diaphragm; relation between diaphragm and body weight in Wistar rat and SHR at low altitude and high altitude.

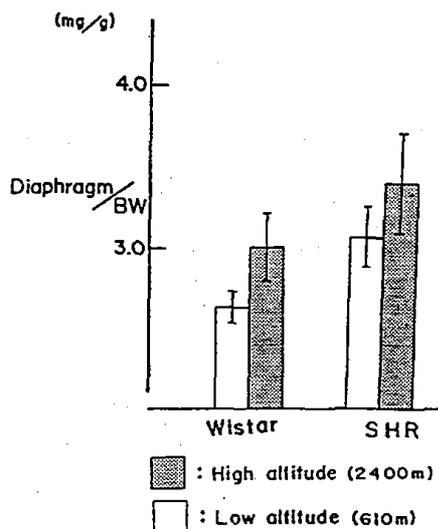


図4 Relative weight of the diaphragm in Wistar rat and SHR at low altitude and high altitude.

3. 横隔膜筋線維の太さ

WR (図5) および SHR (図6) の筋線維の太さは、ほぼ同様な分布を示し、また、高地及び低地飼育群の間に差はみられず、高地環境暴露による横隔膜重量の増加は、その筋線維の増生によることなどが示唆された。

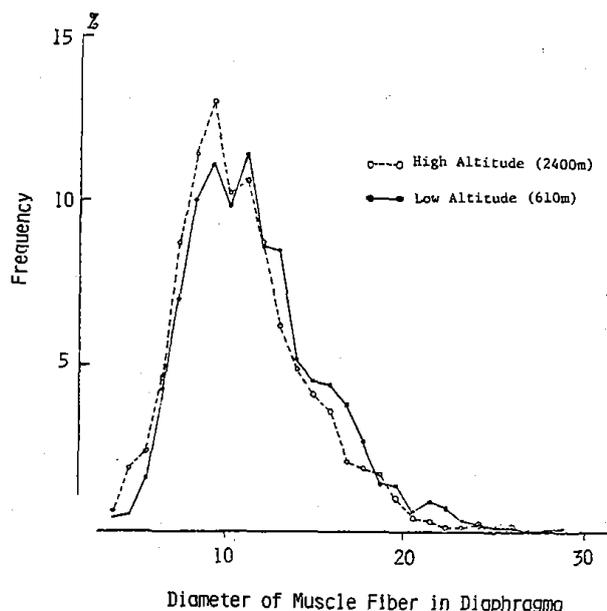


図6 Frequency of diameter of diaphragmatic muscle fibers in SHR at low altitude and high altitude.

考 察

生体が高地環境に長期間暴露されると、低酸素環境暴露による肺血管収縮により、肺循環抵抗の増大して右心室肥大が生ずる。他方、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に関与する<sup>3)</sup>。肺循環系に適応的順応変化が生ずる。また、高地居住民の胸郭の形と大きさは、樽状胸を呈し、胸郭の横径は平地住民と同じであるが、前後径は大きく、また、横隔膜は平坦状であるとされる。また、高地居住民の肺機能検査では、低地住民と比し、肺活量は大である<sup>5)</sup>。また、Burri と Weibel<sup>6)</sup>は、ラットを平地で低酸素、室内気、高酸素環境下で飼育すると、それらの肺容量は、酸素分圧に比例して、低酸素下の肺容量は明らかに大きかったと報告している。

玉置らは<sup>7)</sup>、平地において、 $PIO_2$  75torr の低酸素下で4週間 WR ラットを飼育すると、横隔膜重量は、対照群に比し、低値を示した。この原因として、低酸素血症、横隔膜血流量の変化、低栄養などを推定した。この成績は、われわれの成績とことなるが、われわれ低酸素の程度が玉置らの実験条件より軽度であったためと考えられる。

動物実験及びヒトの長期高地環境暴露による横隔膜重量の変化を計測した報告はみられない。ヒトの慢性閉塞性肺疾患における剖検横隔膜の重量、厚さ、表面積などを計測した報告が散見されるが、その成績については一定の見解はえられていない。Butler は<sup>8)</sup>、廃用

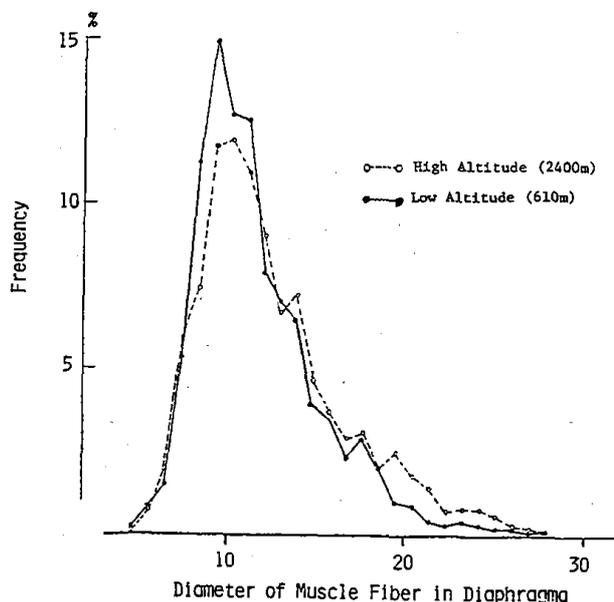


図5 Frequency of diameter of diaphragmatic muscle fibers in Wistar rat at low altitude and high altitude.

## 長期高地環境暴露の呼吸筋におよぼす影響

性萎縮を報告し、他方、Wyattらは<sup>9)</sup>、work hypertrophyを報告している。これらの差異は、低酸素血症の程度によって生ずると考えられるが、今後、さらに検討すべき課題である。

### まとめ

WR および SHR を長期高地環境暴露すると、横隔

膜重量の増加が認められ、WR および SHR の筋線維の太さは、ほぼ同様な分布を示し、また、高地および低地飼育群の間に差は認められなかった。以上より高地環境暴露による横隔膜重量の増加は、その筋線維の増生によることが示唆された。

### 文 献

1. Alexander, A.F., Will, D.H., Grover, R.F. et al.: Pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy in cattle at high altitude. *Am. J. Vet. Res.* 21 : 199-204, 1960.
2. Rotta, A.G., Canepa, A., Hurtado, A. et al.: Pulmonary circulation at sea level and at high altitude. *J. Appl. Physiol.* 9 : 328-336, 1956
3. Sakai, A., Ueda, G., Kobayashi, T. et al.: Effects of elevated-hematocrit levels on pulmonary circulation in conscious sheep. *Jap. J. Physiol.* 34 : 871-882, 1984
4. Steele R.H., Heard B.E.: Size of the diaphragm in chronic bronchitis. *Thorax* 28 : 55-60, 1973.
5. Frisancho, A.R., Velaquez, T., Sanches, J.: Influence of developmental adaptation on lung function at high altitude. *Human Biology* 45 : 583-589, 1973.
6. Burri, Ph., Weibel E.R.: Environmental oxygen tension and lung growth. *Respiration Physiology* 11 : 247-256, 1971
7. 玉置淳、永井厚志、滝沢敬夫：呼吸筋形態学的研究、呼吸 2 : 98-104, 1983.
8. Butler, C.: Diaphragmatic changes in emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 89 : 721-735, 1976.
9. Whatt, J.P., Fischer, V.W., Sweet, H.C.: The Pathomorphology of the emphysema complex. *Am. Rev. Respir. Dis.* 89 : 721-735, 1963.