

原 著

血管蛇行の発現機序

坂 口 正 雄

長野工業高等専門学校電気工学科

(指導者: 東 健彦教授, 信州大学医学部第一生理学教室)

THE MODE OF DEVELOPMENT OF BLOOD VESSEL TORTUOSITY

Masao SAKAGUCHI

Department of Electrical Engineering, Nagano Technical College

Nagano 380

(Director: Prof. Takehiko Azuma, Department of Physiology,
Faculty of Medicine, Shinshu University)

Sakaguchi, M. *The mode of development of blood vessel tortuosity.* Shinshu Med. J., 27: 204-215, 1979

Longitudinal strips isolated from the canine femoral artery were relaxed by noradrenaline and contracted by papaverine. These paradoxical responses were thought to be due to a helical or circular arrangement of smooth muscles in the wall which deformed isovolumetrically. Simultaneous measurements were made of intraluminal pressure, length and diameter of the isolated, perfused canine femoral and renal arteries under a constant pressure. A series of experiments on responses of these arteries to noradrenaline were performed in an attempt to examine the hypothesis that the development of tortuosity observed usually in collateral vessels was ascribed to an elongation of the vessels induced by an intense contraction of helical vascular smooth muscles. The results obtained were as follows. (1) An axial elongation of the preparations took place in association with an active shortening of their diameter. (2) The degrees of both the shortening and elongation were dependent upon intraluminal pressures. (3) The rate of the elongation was proportional to the increment of negative circumferential tension of the wall produced either by active vasoconstriction or by an increase in extravascular pressure.

(Received for publication; February 7, 1979)

Key words: 血管蛇行 (blood vessel tortuosity)
血管径 (blood vessel diameter)
血管長 (blood vessel length)
ノルアドレナリン (noradrenaline)
壁周張力 (circumferential tension)

I 緒 言

血管の蛇行現象は、生理的にも、病態像としてもしばしば認められる。たとえば、加齢にともなう場合や側副循環路にみられるもの¹⁾²⁾、あるいはいくつかの

循環器疾患に付随する病態像³⁾としてなどである。このような血管蛇行はどのようにして起こってくるものであろうか。これまで、われわれは局所的な循環調節機構の解析のため、血管平滑筋の収縮性や血管壁の機械的特性を検討してきた^{4)~7)}。その途次において、摘

出したイヌ大腿動脈の長軸方向標本は、noradrenaline で弛緩反応を呈することを見出した^{8) 9)}。同様の現象は、Furchgott (1955)¹⁰⁾もウサギ大動脈で認めている。われわれはこの弛緩反応が、円周方向に並んだ血管平滑筋の収縮の結果、血管壁の等容積性変形特性に基づいて誘起されることを実験的に推定した^{8) 9)}。この見かけ上の弛緩反応は、イヌにおいては一般に筋性血管で認められる。

本研究においては、この円周方向での血管平滑筋収縮により惹起される長軸方向への受動的弛緩反応が、血管蛇行発生のモデルになりうるか否かを、摘出したイヌ腎動脈の円筒状標本を用いた定圧灌流実験により検討した。次いで、臨床応用の方向に進める第1歩として、壁周張力の変化量を Oka-Azuma の式¹¹⁾¹²⁾を用いて算出し、この変化量と実験的に求めた血管軸方向への伸展率との関係を調べた。

II 実験材料および方法

A. *In vitro* 実験

実験は体重 7~15kg のイヌ 52 頭を用いて行った。
イヌは sodium pentobarbital (30mg/kg i. v.) で麻酔し、脱臼屠殺後開腹して両側の腎動脈を摘出した。

周囲の脂肪組織を丁寧に剥離したのち、長さ約9.5 mmの円筒状標本を作製した。標本は図1に示ような保生槽内に装着し、灌流ポンプ（ハーバード製1210）と pneumatic resistance を用いて、25~200mmHgの任意の灌流圧で定圧灌流を行った。実験にあたっては、これら各灌流圧レベルで10 μ gのdl-noradrenaline hydrochloride（三共）を灌流液中に投与し、受動的ならびに能動的な血管外径と血管長の変化率を求めた。槽内保生液ならびに灌流液としては、温度37°C、pH 7.4に維持したLocke's液（組成[mM/l]：NaCl 154.0, KCl 5.6, CaCl₂ 2.2, NaHCO₃ 8.0, Glucose 5.5）を用いた。これらは、絶えず95% O₂ + 5% CO₂ガスの通気を行った。

灌流圧は図に示したように、標本への流入側の側圧を圧トランスジューサ（東洋ボールドウィン MPU 0.5-290）を用いて測定した。血管長は、標本上端に結合したアクリル管を介し、等張力性トランスジューサ（日本光電製 TD-112S）により求めた。このトランスジューサの負荷重量を変えることによって、標本初期長を任意に設定できる。まず摘出標本を生体長（伸展率約20%）に等しくなるまで伸展し、実験を行った。

血管径は、最近光電変換器として注目されているイ

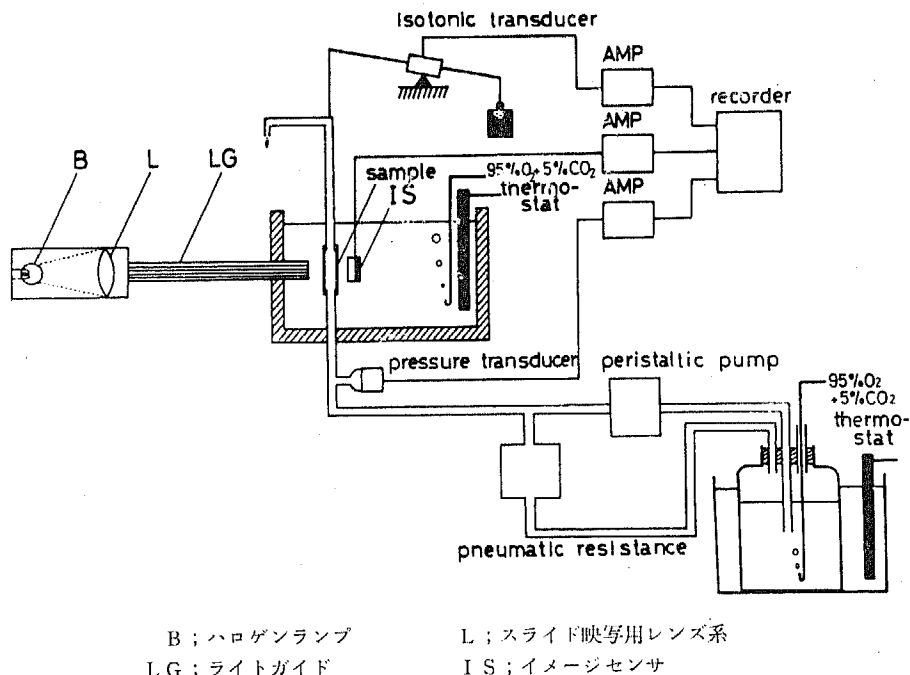


図 1 実験装置の模式図

メージセンサを利用し、われわれが独自に開発した装置¹³⁾¹⁴⁾を用いて測定した。本装置は、(1) グラスファイバーを用いたライトガイドを含む光源部、(2) イメージセンサを含むセンサプローブ、(3) ビデオ信号処理回路の3つの部分に大別できる(図1)。光源には、高輝度のハロゲンランプ(24V, 150W)とスライド映写用レンズ系(F 2.8, f=85mm)を用いて平行光線を得た。この平行光線は、単繊維径25 μ mのクラッド形光学ファイバ束からなるライトガイドを経て、イメージセンサ受光面上に伝送される。光電変換素子として用いた自己走査型イメージセンサ(松下電子MEL-512K)は、最近光学的文字読み取り装置(OCR)、ファクシミリ送信装置等に利用されている。被測定血管をイメージセンサ受光面上にその短軸と平行に置き、外径測定を行った。

イメージセンサには、512個のフォトダイオードアレイとMOSシフトレジスタ走査回路が集積されている。その動作は、シフトレジスタにスタートパルス印加することにより、フォトダイオードが自動的に走査され、光入力信号は電気信号に変換される。こうして、イメージセンサからのビデオ信号は、照射部分のフォトダイオードに対応したパルス列として現われる。したがって、血管径測定時には、血管の投影像相当部分に欠落を持つパルス列となるが、欠落部分の時間幅をアナログ処理してレコーダに記録した。分解能は原理的に28 μ mであり、測定範囲上限は14.3mmにおよぶ。イメージセンサとライトガイド出射端はアクリル樹脂でモールドし、カフ式のセンサプローブ(長さ:30mm, 巾:10mm, 高さ:15mm)を作製した。尚、本装置の電気回路、動作特性の詳細については原著¹³⁾¹⁴⁾を参照されたい。

B. *In vivo* 実験

実験は体重12~16kgの雑種成犬6頭を用いて行った。イヌは30mg/kg sodium pentobarbitalの静注により麻酔し、気管内挿管後ハーバード製(613)の人工呼吸器を用いて空気で調節呼吸を行った。大腿動脈、ならびに外頸静脈にポリエチレンカテーテルを挿入し、それぞれ体血圧測定、点滴輸液に供した。輸液は0.9%生理食塩水(大塚製薬)を、最初の1時間は200ml/時、その後は100ml/時の速度で行った。体血圧は、圧トランスジューサ(東洋ポールドウィン

MPU-0.5-290)を用いてレクチグラフ(三栄測器8S)に記録した。同時に心電図の標準肢誘導(I, II, III誘導)をモニターした。以上の前処置を施した後、右第4・第5肋骨間で開胸し、右心室ならびに冠動脈右回旋枝を観察下においた。心外膜剥離後—冠動脈外圧は大気圧に等しくなる—2分間隔で写真撮影を行い、血管蛇行の発生を経時的に観察した。

C. 壁張力の解析

まず、次の仮定を設けた。① 血管壁の変形は等容積性(poisson比=0.5)である。② 血管外圧は大気圧(760mmHg)に等しい。なお、伸展圧0mmHgのときの腎動脈壁の厚さは、10例についての測定の平均から350 μ mとした。

各灌流圧レベルの壁周張力は、Oka-Azumaの式¹⁵⁾(1)により算出した。

$$T_c = p_1 r_1 - p_2 r_2 \dots \dots \dots (1)$$

ここで T_c は壁周張力、 p_1 , p_2 は血管内、外圧、 r_1 , r_2 は血管内、外径である。すなわち、動物実験の結果より各灌流圧レベル(P_{760+k})において受動的に規定される血管外径(r_{2k})、標本長(L_k) (ただし $k=0, 25, 50, 75, 100, 150, 200$ mmHg に対応する)は求められる。上記①, ②の仮定より、灌流圧25, 50, 75, 100, 150, 200mmHgの状態における壁厚は次式(2)より算出することができる。

$$\begin{aligned} \pi(r_{2k}^2 - r_{1k}^2)L_k &= \pi(r_{2(k+1)}^2 - r_{1(k+1)}^2)L_{(k+1)} \\ \therefore \{r_{2k}^2 - (r_{2k} - H_k)^2\}L_k &= \{r_{2(k+1)}^2 - (r_{2(k+1)} - H_{(k+1)})^2\}L_{(k+1)} \\ \therefore H_{(k+1)} = r_{2(k+1)} &- \sqrt{r_{2(k+1)}^2 - H_k(2r_{2k} - H_k)} \cdot \frac{L_k}{L_{(k+1)}} \dots \dots (2) \end{aligned}$$

式(2)より求めた壁厚と実験値の血管外径を用いて、各灌流圧レベルの血管内径が得られる。さらに式(1)より各内圧レベルの壁周張力が算出できる。同様に10 μ gのnoradrenaline作用時においても、実験より得られた外径の短縮量 Δr_{2k} 、血管長の伸長量 ΔL_k を用いて壁周張力(T_c)を求めた。

III 実験結果

A. 血管外径の変化

腎動脈等の筋性血管の軸方向条片は、noradrenalineで見かけ上弛緩反応を呈する⁸⁾⁹⁾。この弛緩反応が、はたして円筒状標本においても認められて、血管

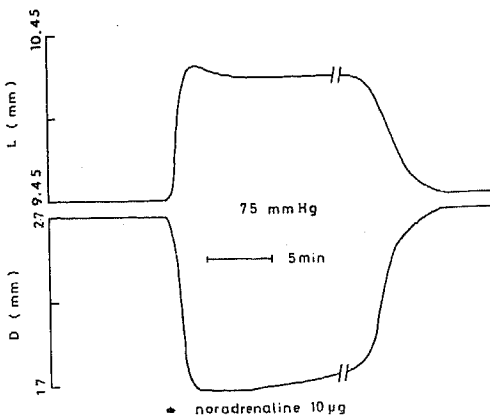


図 2 $10\mu\text{g}$ noradrenaline 作用時の典型的な血管径 (D) ならびに血管長 (L) 変化

軸方向への伸展反応を誘起するか否かを検討した。その典型的な実験結果を図 2 に示した。すなわち、灌流圧を 75mmHg に設定した際の腎動脈外径ならびに血管長の noradrenaline による変化である。 $10\mu\text{g}$ の noradrenaline を作用させると、ただちに外径は 2.70mm から 1.65mm に短縮し、血管長は 9.45mm から 10.15mm に伸長した。反応曲線の位相は、全例で径変化が長さ変化に先行した。これらの反応は、同一圧でさらに灌流を続けると漸次消失し、対照レベルに戻る。このように、摘出条片の場合と全く同様に、血管径が noradrenaline によって能動的に短縮すると、それに付随して血管長は明瞭な伸び反応を示した。

図 3-A は $25, 50, 75, 100, 150, 200\text{mmHg}$ の 6 段階の灌流圧で定圧灌流を行った時の、灌流圧変化にともなう血管の受動的な外径変化、ならびに各灌流圧で noradrenaline $10\mu\text{g}$ 投与時 (灌流液濃度は約 $5 \times 10^{-6}\text{g/ml}$) の血管径変化の典型例である。灌流圧を 100mmHg まで上昇した場合、圧増加にともなう外径変化は極めて顕著であるが、灌流圧がそれ以上になると血管外径の変化は小さくなる (図 3-A 左側)。換言すれば、内圧が 100mmHg 以上になると壁弾性率が増加して血管は膨らみ難くなる。

一方、noradrenaline 投与時にみられる血管外径の能動的短縮も、やはり灌流圧によって著しく影響される。すなわち、その短縮量は灌流圧 75mmHg 程度で最大となり、至適内圧が存在している。さらに、灌流圧が 200mmHg になると、能動的な外径変化はほとんど惹起されなくなる。以上の結果を、10例について

まとめたものが下段に示してある (図 3-B)。白丸印の曲線は、腎動脈の受動的な内圧-外径関係をあらわす。内圧と外径の関係は非線形で、外径軸に convex の曲線となる。

腎動脈の場合、 100mmHg 付近を境界に、この曲線は内圧軸と平行に近づく傾向がみられる。この傾向は、ヒステリシスループを描いてみると、下行脚 (内圧下降時) により一層顕著である。黒丸印の曲線は、 $10\mu\text{g}$ noradrenaline 投与時の外径絶対値と灌流圧との関係である。

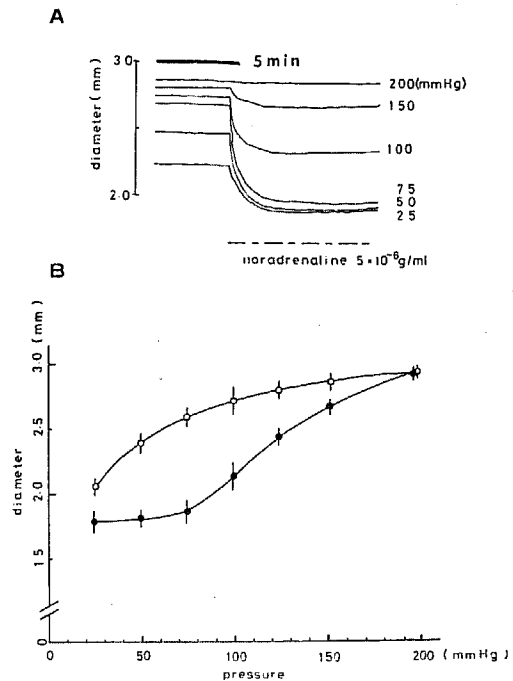


図 3 A: 灌流圧変化にともなう腎動脈標本の受動的な外径変化と $10\mu\text{g}$ noradrenaline 添加時の能動的短縮反応の典型例
B: 受動的 (○—○) ならびに能動的 (●—●) な外径-内圧関係 (10例平均と標準誤差)

B. 血管長の変化

灌流圧を $25 \sim 200\text{mmHg}$ の範囲で段階的に増加させると、圧上昇にともない摘出標本長は漸次受動的に減少する。この減少の割合は、標本軸方向への伸展率が大きいものほど顕著であった。標本長を摘出前に測定した生体内血管長まで引き伸ばして (約 20% 伸展)、 $10\mu\text{g}$ noradrenaline を作用させたときの血管長と血

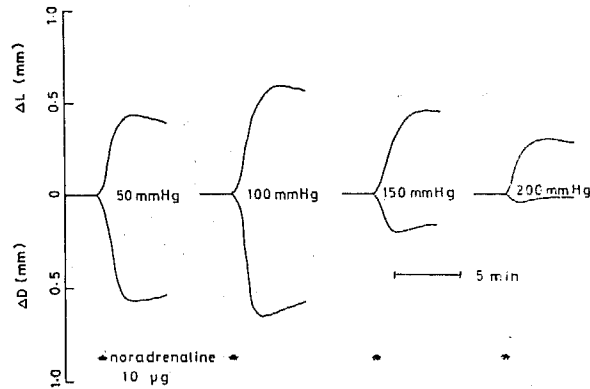


図4 各灌流圧状態 (50, 100, 150, 200 mmHg) における noradrenaline (10 μ g) 作用時の血管径 (ΔD) と血管長 (ΔL) 変化の典型例

管径の変化の典型例を、図4に示した。

図5上段の曲線は、noradrenaline によって誘発された能動的血管外径短縮量を灌流圧に対してプロットしたものである。能動的な短縮量は、灌流圧の増大にともない単調に増加し、75 mmHg 付近で最大値を量する。さらに灌流圧を増すと、短縮量は逆に減少し始める。灌流圧が 200 mmHg に達すると、noradrenaline を投与しても外径変化はほとんど惹起されなくなる。以上から、noradrenaline による血管収縮の程度は、その灌流圧すなわち壁伸展度によって著しく変化し、かつ至適内圧の存在することが明らかとなっ

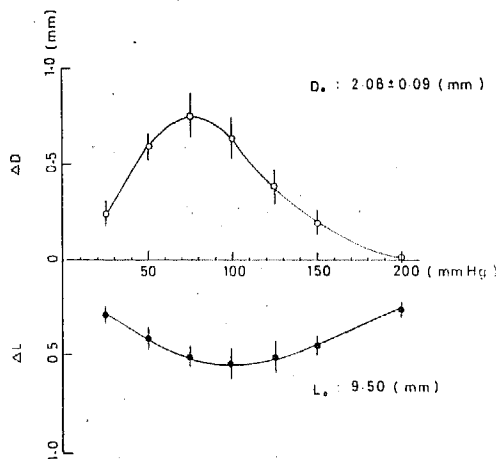


図5 10 μ g noradrenaline 負荷時の能動的血管外径短縮量 (○—○) ならびに、それに付随して誘起された受動的血管長の伸長量 (●—●) と灌流圧の関係 (10例平均と標準誤差)

た。

図5下段は、noradrenaline による能動的血管収縮の結果惹起された軸方向の伸び変化分の灌流圧依存性を示す。軸方向の受動的な伸び反応は、灌流圧が約 100 mmHg 前後で最大であり、これより灌流圧が上昇しても下降しても伸長量は減少する。至適内圧の存在する点は、上述の能動的短縮反応と類似しているが、この伸び反応は灌流圧が 200 mmHg 程度に達してもなお認められる。図から明らかなように、血管径変化、血管長変化それぞれの至適内圧の間にはわずかな差がある。しかも、最大の径変化率は初期長の35%前後に達するのに対し、伸びの変化率はたかだか6%程度である。

さらに、灌流圧が 200 mmHg の状態において、noradrenaline による径変化はほとんど認められないにもかかわらず、伸び反応は明らかに存在する。

以上の結果にもとづけば、生体内の筋性血管に強い収縮が起これば、ここに示した腎動脈と同じように、軸方向の受動的伸長を生ずるであろう。その伸長は、蛇行となってあらわれるものと考えられる。

C. *In vitro* ならびに *in vivo* の

血管蛇行発現

血管平滑筋の能動的収縮にともなうこの血管長の受動的伸長が、実際に血管蛇行を惹起させるものか否かを次に検討した。

その結果を示したのが図6である。両端を固定した摘出イヌ腎動脈標本に、10 μ g の noradrenaline を作用させた。A が noradrenaline 投与前、灌流圧 100 mmHg で定圧灌流している状態、B は noradrena-

line $10\mu\text{g}$ 投与後30秒の状態を示している。図からわかるように、noradrenaline で血管径が能動的に短縮

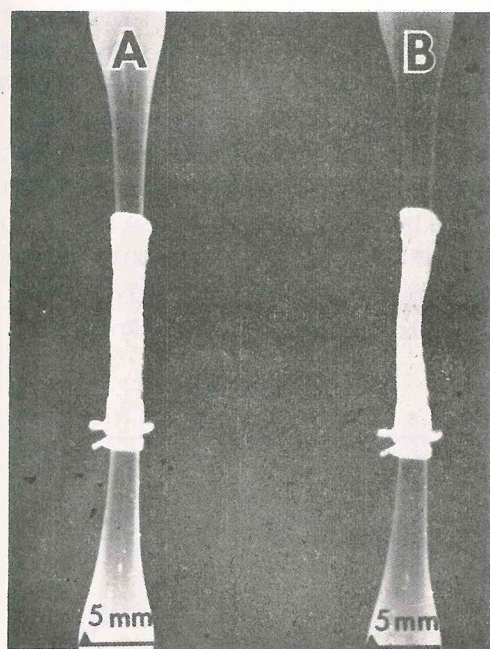


図 6 *in vitro* (イス腎動脈) 実験

血管平滑筋の能動的収縮にともなう血管蛇行発現の典型例

A : noradrenaline 投与前の状態

B : $10\mu\text{g}$ noradrenaline 投与30秒後の状態

すると共に、円筒状標本はねじれ変形を起こして三次元的に蛇行することが証明された。すなわち、血管蛇行現象は、血管平滑筋の能動的収縮にともなう血管壁周方向に働く圧縮力の増加—壁周張力 T_c の負方向への増加—が、血管壁の等容積性変形特性によって血管軸方向への伸長を誘起した結果、生ずるものである。

では、壁周張力の負方向への増加は、一般的に血管蛇行を惹起するものであろうか。血管壁周方向への圧縮力増加は、血管作動性物質を用いずとも、血管外圧の増加によっても達成し得る (Oka-Azuma の式¹¹⁾¹²⁾ 参照)。

図 7 は室内空気による人工呼吸下に開胸したイスの心臓を示している。A は心外膜剥離直後、B は剥離後 5 分の状態を示す。それぞれの状態において、体血圧、心電図所見に、A・B 間の差異は全く存在しなかった。B 図からわかるように、*in vivo* の冠動脈を大気中に露出し、血管外圧を増加させると、予想通り、心室筋表面に分布する細い冠動脈は、ミミズが這う様に漸次三次元的に血管蛇行を呈する。こうした血管外圧増加による冠動脈の蛇行は、5 例全例で認められた。

D. 壁張力の解析

腎動脈等の筋性血管における壁周張力の変化分を Oka-Azuma の式¹¹⁾¹²⁾により算出し、まず始めに、この変化量と灌流圧との関係を調べた。図 8 は、10 例の平均値についてこの関係を示している。縦軸は各灌流

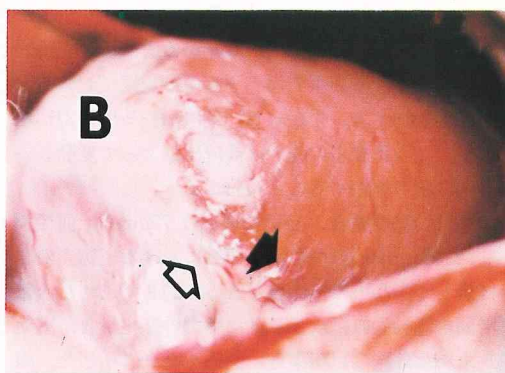
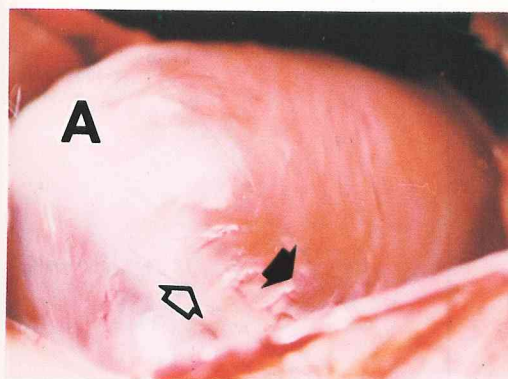


図 7 *in vivo* (イス冠動脈) 実験

血管外圧増加にともなう血管蛇行発現の典型例

A : 心外膜剥離直後の状態

B : 心外膜剥離後 5 分の状態

矢印で示した心室筋表面に分布する細い冠動脈は漸次三次元的に血管蛇行を呈した

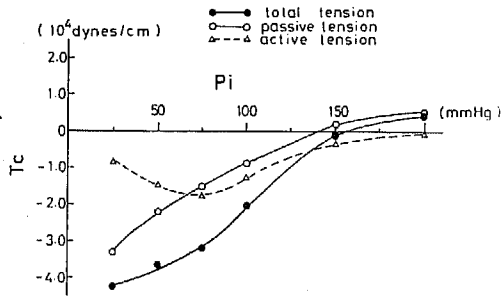


図 8 Oka-Azuma の式より算出した壁周張力 (T_c) と灌流圧 (P_i) との関係 (10例の平均値)

圧レベルにおける壁周張力、横軸は灌流圧を示す。白丸印は、内圧上昇によって生じた受動的な壁周張力の変動曲線である。内圧 100mmHg 以下で、腎動脈の壁周張力は $-3.0 \sim -1.0 \times 10^4$ dynes/cm の値をとる。この値は灌流圧の上昇とともに単調に増加し、ほぼ 140mmHg 程度の内圧で負から正に逆転する。

一方、それぞれの灌流圧において $10\mu\text{g}$ の noradrenaline を作用させ、測定した血管径の短縮量・血管長の伸長量 (図 5) から求めた全壁周張力 (能動的発生張力 + 伸展による受動的張力) と灌流圧の関係が黒丸印の曲線である。いずれの灌流圧においても、noradrenaline 作用時の壁周張力は、対照値 (白丸印曲線) より小さい。また、壁周張力が負から正に逆転する内圧レベルは、対照曲線より右方に移動する。上記両曲線の差、すなわち、血管平滑筋の能動的収縮によって生じた壁周張力の変化量と灌流圧の関係を示すのが三角印の曲線である。図からわかるように、能動的収縮に際して、壁周張力はいずれの灌流圧においても負方向に増加する。すなわち、壁に加わる圧縮力が増加する。この圧縮力の強さは灌流圧によって変動し、至適伸展圧の存在することがわかる。

イス腎動脈の場合、至適伸展圧は 75mmHg 前後であり、150mmHg 以上の高圧領域における圧縮力の発生は著しく少ないのが注目される。図 8 で求めた血管平滑筋の能動的収縮による壁周張力の変化量と、実験から求めた外径の短縮率との関係を図 9 に示した。両者の間には直線関係が成り立つ。換言すれば、血管平滑筋の能動的収縮に際して、血管外径の短縮の程度が増加すると、それにほぼ比例して血管壁の周方向圧縮力も増加する。円周方向に約 1.8×10^4 dynes/cm の圧縮力が発生すると、血管外径はほぼ 30% 短縮する。

図 10 は、noradrenaline 作用下で灌流圧を変化させ、外径短縮率と軸方向への伸び率の関係をプロットしたものである (16例)。両者の間には、かなりきれいな直線関係が存在する。すなわち外径短縮率が大きいほど、血管軸方向への伸長率—おこり得べき血管蛇行の程度を示す値—も大きいことがわかる。両者の関係を示す直線は、ほぼ 150mmHg の灌流圧を境にして、その勾配と切片の大きさを異にする別の直線に移行する。図の場合、壁平滑筋の能動的収縮により血管外径が約 10% の短縮を惹起したとしよう。その結果、標本長は伸長するが、その程度は、灌流圧が 150mmHg 未満の時には約 2.2% にすぎない。一方、150mmHg 以上の場合には約 5.3% も伸長する。

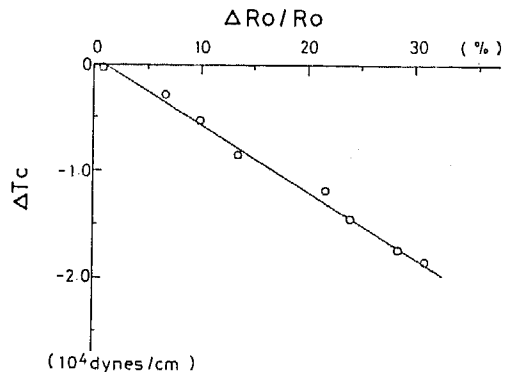


図 9 血管平滑筋の能動的収縮による壁周張力の変化量 (ΔT_c) と実験から求めた外径の短縮率 ($\Delta R_o/R_o$) との関係 (各点は 10例の平均値を示す)

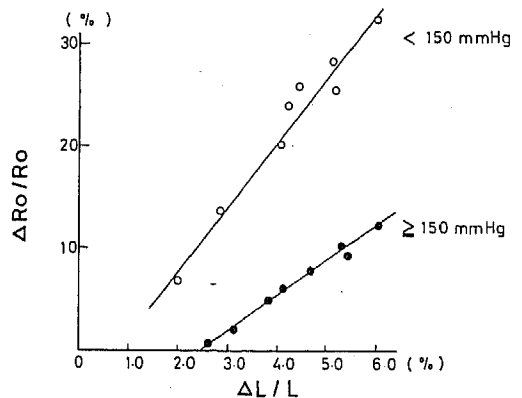


図 10 $10\mu\text{g}$ noradrenaline 作用時の能動的な外径短縮量 ($\Delta R_o/R_o$) と受動的な軸方向への伸び率 ($\Delta L/L$) との関係

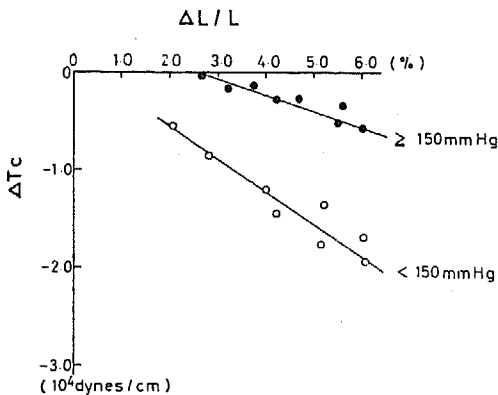


図11 血管壁周張力の変化量 (ΔT_c) と血管軸方向の伸び率 ($\Delta L/L$) との関係

図9と図10を組み合わせると、血管壁周張力の変化量と血管軸方向の伸び率—すなわちおこり得べき血管蛇行の程度—との関係を示したのが図11である。両者はほぼ直線関係にあり、血管壁への受動的（血管外圧の上昇による）、あるいは能動的（壁平滑筋収縮による）圧縮力が増加するほど血管軸方向への伸びは顕著になる。図10の結果から当然であるが、この直線も内圧150mmHgを境界にして、他の直線に不連続的に変化する。図によれば、血管軸方向へ5.0%の伸びを惹起させるに必要な血管壁への圧縮力は、内圧が150mmHg以上の時、約 0.4×10^4 dynes/cm、150mmHg未満の場合、ほぼ 1.6×10^4 dynes/cm である。

IV 考 察

A. *In vitro* ならびに *in vivo* 実験

われわれは、最近摘出したイヌの大腿動脈の軸方向標本は noradrenaline により見かけ上の弛緩反応を呈することを認めた⁸⁾⁹⁾。同様の現象を、Furchgott (1955)¹⁰⁾も、摘出したウサギ大動脈標本で報告している。Davis (1976)¹⁵⁾は、イヌの前脛骨動脈に自己血液を用いた定圧ならびに定流量灌流を行ない、その動脈を支配している交感神経を含むと思われる神経束を電気刺激すると、この動脈の軸方向張力の低下することを認めている。摘出大腿動脈の軸方向伸長をもたらすのは、noradrenaline のみではなく、5-hydroxytryptamine, angiotensin II, histamine, dopamine, prostaglandin $F_{2\alpha}$ 等の血管収縮物質によっても全く同様の反応が見られる⁹⁾。

papaverine 等の血管拡張物質を投与すれば、反対に軸方向の収縮反応が起こる⁹⁾。われわれは、血管収

縮物質投与による軸方向弛緩反応は、動脈壁平滑筋の収縮により標本幅が減少し、そのために標本長が増加した結果—すなわち血管標本の等容積性変化の結果—惹起されたものであることを推定した。

この弛緩反応は、筋性血管に属する末梢動脈で顕著に認められ、弾性血管といわれる大動脈、総頸動脈等では認められない。等容積性変化にともなう見かけ上の弛緩反応が認められるか否かは、摘出条片の壁平滑筋の平均的走向に依存すると考えられる。すなわち、壁平滑筋の平均的走向がより円周方向に近づくほど、その能動的収縮によって軸方向条片の弛緩反応は出現しやすくなる。もちろん、それ以外に、血管作動物質に対する各動脈部分の反応性の差異¹⁶⁾や壁平滑筋をとりまく周囲結合組織の質的、量的な差異^{17)–19)}も関連しているであろう。大橋らは、この現象を利用して壁平滑筋の機能的走向を生理学的に解析した²⁰⁾²¹⁾。さらに、従来、螺旋状条片の作製が不可能であった細い動脈の薬物反応性を簡単に検索し得る新しい実験方法を開発した⁹⁾。

図2に示したように、長さ1cm程度の腎動脈円筒状標本において、 $10\mu\text{g}$ のnoradrenaline投与により血管径が能動的に短縮すると、それに付随して血管長は約0.76mm伸長する。同様の伸長反応は、イヌの大腿動脈、前脛骨動脈円筒状標本においても認められた（未発表所見）。これらの結果や、Davis (1976)¹⁾の報告にもとづいて考察すると、生体内においても、血管径が受動的—血管外圧の増加による—あるいは能動的—壁平滑筋の能動的収縮による—に短縮する場合、血管は軸方向に伸長することが予想される。この伸長が直ちに血管蛇行に結びつくか否かは、血管壁のテザリング (tethering) の程度が大きな影響を持つものと考えられる。図6から明らかなように、両端を固定した摘出腎動脈標本は壁平滑筋の能動的収縮により蛇行を呈する。しかも、この蛇行は、ねじれ変形に基づくらしく、三次元的である。これは、壁平滑筋の走向が螺旋状であるという事実と符合する。

イヌ腎動脈は、成犬の場合、三次元的な蛇行を呈しているものが85%以上あるが（未発表所見）、これは腎動脈周囲がほとんど脂肪組織であって、テザリングの程度が大腿動脈等に比しきわめて小さいことによるのであろう。同様な事情は冠動脈においても見られる。冠動脈は、図7からわかるように心筋層に侵入するまでは脂肪組織の中を走り、心筋内侵入部で固定されている。この場合は、血管外圧の増加のみで蛇行が

惹起される。臨床的には、高血圧症や糖尿病に由来する眼底動脈の蛇行²¹⁾や側副血行路の蛇行²²⁾、モヤモヤ病²³⁾⁻²⁴⁾で見られる血管蛇行などがよく問題にされる。これらの血管蛇行好発部位が、いずれも血管テザリングの観点から、血管テザリングの強くない部分であることは注目に値する。血管径の能動的もしくは受動的減少にともなう軸方向の伸長反応は、テザリングが弱い場合には血管蛇行を惹起させる1因子として働くであろう。

本実験で得られた灌流圧-直径の関係は、従来の数多くの報告²⁵⁾⁻²⁹⁾のごとく、外径軸に凸な曲線となる。腎動脈の場合、灌流圧が100mmHg以上になると、曲線は圧軸に平行に近いものとなる。すなわち、弾性率が増加して血管は膨らみ難くなる。半径方向の受動的な増加率 $(\frac{Dk - D_0}{D_0})$ 、 D_0 : 0mmHgの外径、 $k=50, 75, 100, 200$ mmHg)を各灌流圧レベルで求めてみると次のような値を示した。50mmHg: 40%, 75mmHg: 53%, 100mmHg: 77%, 200mmHg: 95%。

Noradrenalineによる血管外径の能動的な短縮の程度も、灌流圧によって著しく影響される(図3)。腎動脈の場合、約75mmHg(血管外径の受動的な増加率53%程度)が至適灌流圧となっている。灌流圧が150mmHg以上になると、noradrenalineによる血管外径短縮量は著しく低下し、灌流圧が200mmHgに達すると外径変化はほとんど認められなくなる。Davisら(1972³⁰⁾, 1974³¹⁾)も、イヌの四肢動脈を用いた灌流実験において、血管作動物質による血管外径変化は、灌流圧に強く影響されることを報告している。これらの結果は、血管条片における長さ-張力曲線から容易に理解し得る。Todaら(1978³²⁾)の得たイヌ腎動脈の長さ-張力曲線によれば、 5×10^{-5} M noradrenaline作用時の能動的な発生張力は血管径の受動的な増加率が約63%で最大となり、40%で発生張力は最大張力の約70%程度まで低下する。さらに80%に上げると発生張力は最大張力の約75%となり、過伸展状態の方が血管作動物質による発生張力抑制の著しいことを示している。本実験において、灌流圧75mmHgの血管外径の受動的増加率は53%であり、長さ-張力曲線の至適増加率63%に最も近い値となる。Todaらの結果からすると、本実験における灌流圧150mmHgの時の能動的外径短縮量はもう少し大きな値になるはずであるが、摘出条片を用いた場合と円筒状標本を使用した時とでは、高圧領域-すなわち過伸展状態-に

おける反応量の評価に差が生じる。この理由の1つとして、記録法の違いがあげられる。一方は等尺性、他方は等張性である。われわれの実験のように血管外径を直接測定する場合、記録される径変化は、壁平滑筋の能動的収縮力と灌流圧によって規定される血管伸展圧との代数和、ならびにその伸展状態における血管周方向の弾性率によって決定される。従って、灌流圧の増加は、外径短縮量を見かけ上減少させることが考えられる。極端に内圧が上昇すれば、標本は壁平滑筋の収縮を等尺性の変化のみでしか示さなくなる。灌流圧200mmHgでの実験結果が、これに相当するものと思われる。

病態生理学的には、灌流実験におけるこの高圧領域での血管径変化は極めて重要である。すなわち、血圧が高くなった状態で、交感神経緊張の増大、あるいは血中カテコールアミンの増加が起こったとしても、血管径の変化はほとんど認められず、血管長の増加のみが誘起されると予想されるからである。高血圧状態では、細動脈領域における血管径の短縮能-末梢血流抵抗調節機能-が実質的に低下しているものと思われる。

灌流圧上昇により、標本長はわずかに減少する。灌流圧200mmHgの時の標本長は、対照の約92.7%程度である。この減少率は、標本の軸方向伸展率によって左右される。佐藤ら(1977³³⁾、林ら(1975³⁴⁾)も同様な所見を得ており、さらに軸方向においても円周方向と同様に低応力状態で大きい変形を呈し、ある一定の伸びに達すると変形の増加度が激減、すなわち弾性率が急激に増加すると述べている。

標本の伸展率が0~50%の範囲においては、血管平滑筋の能動的収縮による軸方向への伸長反応が認められた。われわれの今回の実験においては、標本長を生体長にほぼ等しい血管長にまで引き伸ばした状態についてのみ検討した。その結果、壁平滑筋の能動的収縮に基づく軸方向への受動的な伸び反応にも、至適内圧が存在することが明らかになった。しかしながら、これまでのところ、能動的血管平滑筋収縮に付随する血管軸方向への変形の詳細に関しては、ほとんど解明されていない。

今後、血管蛇行の問題をさらに定量的に取りあつかうためには、テザリングの効果をも含めた血管軸方向の受動的変形特性の吟味が必要となろう。

B. 壁張力の解析

動物実験の結果からみて、血管壁周方向に圧縮力が

加わると軸方向に伸びを生じ、これが血管蛇行発生の重要な因子の一つと考えられる。圧縮力とは、換言すれば血管壁の周張力が負方向に増大することに相当する。そこで、本研究を臨床応用の方向に進める第1歩として、壁周張力の変化量とテザリングの無い状態での血管軸方向伸長率との関係を調べた。図8からわかるように、受動的な壁周張力は、内圧 100mmHg の生理的状态で -1.0×10^4 dynes/cm の値をとる。この値は Azuma と Oka (1971)¹²⁾ の報告した値ときわめてよく合致する。城下・大根田 (1974)³⁵⁾ は局所的血管内圧統御法をウサギの総頸動脈および甲状腺動脈に同時に適用し、動脈内圧上昇による壁傷害作用を経時的に観察し、また統御血管内圧に対する壁周張力を Oka-Azuma の式を用いて算出し、壁周張力の変動と動脈病変の関連性を追求している。その結果によれば、壁周張力 (Tc) が負の値にとどまる間は動脈は傷害されず、内圧が上昇して Tc が正に逆転すると血管傷害が発生するという。さらに、Tc=0 となる内圧は、総頸動脈では 150mmHg 前後、甲状腺動脈はそれよりやや高めの値であることが報告されている。イヌ腎動脈の場合、Tc=0 となる血圧は約 140mmHg であり、城下らの結果とほぼ一致している。それに対し、noradrenaline により壁平滑筋が能動的に収縮した状態では、壁周方向への圧縮力が増加するために、Tc=0 となる内圧は約 170mmHg まで上昇する。以上の事実を考慮すると、極めて肉厚でしかも生理的に絶えず能動的な圧縮力(血管緊張)が作用している抵抗血管においては、高血圧症に基づく血管病変—血管中膜肥厚と内膜増殖—が起こりにくいことが予測される。事実、諏訪 (1958)³⁶⁾ がヒトの高血圧症で実測した所見によると、高度の高血圧症の場合、中膜の肥厚は細動脈よりはむしろ中型の筋性血管領域で有意に増加している。

図9と図10を組合わせて得られた血管壁周張力の変化量と血管軸方向の伸び率との間には直線関係が存在し、灌流圧約 150mmHg を境にしてその直線は他の直線に不連続に移行する。この2本の直線に勾配差を生ずるのは、内圧上昇に基づく血管壁の伸展特性の変化に起因しているのであろう。すなわち、図4で示した実験結果をそのまま反映しており、血管壁の受動的な状態における壁周張力が負か正かによって、壁の変形特性が異なるものと予想される。現象論的には、血管外径がたとえば10%減少した場合、灌流圧が 150 mmHg 以上あると、蛇行量は 150mmHg 未満時の約

2倍生じることになる(図10)。これは高血圧状態において血管蛇行が発生しやすいということを示唆する。

以上の結果はテザリングの全くない摘出円筒状標本を用いて得られたものであるが、今後 *in vivo* の実験で同様な校正曲線が得られれば、下記のような臨床応用が可能である。眼底血管、側副血行路、腎動脈などの筋性血管における血管蛇行の経時的变化を測定して図11に示した $\Delta L/L$ 値が把握できれば、(1) *in vivo* の状態で当該血管の壁周張力を推定することが可能となる。殊に、(2) 眼底血管などで非観血的に血管内・外径が実測されれば、その血管内圧が推測できる。(3) 血圧の経時的变化と血管内径あるいは外径が測定されれば、蛇行血管壁厚の経時的变化が求められ、動脈硬化の病状を定量的に知る一助となる。

V 結 語

血管蛇行発生のモデル実験として、摘出したイヌ腎動脈の円筒状標本を用いて定圧灌流実験を行い、各灌流圧レベルで $10\mu\text{g}$ の noradrenaline を灌流液中に投与し、受動的ならびに能動的な血管外径と血管長の変化率を求めた。次に、臨床応用の方向に進める第一歩として、壁周張力の変化量と実験的に求めた血管軸方向への伸展率との関係を検討した。その結果、下記の事実が判明した。

1. 血管径が noradrenaline によって能動的に短縮すると、それに付随して血管長は明瞭な伸び反応を示した。

2. 血管外径の受動的な変化ならびに能動的短縮量は、灌流圧によって著しく影響される。特に、その短縮量は、灌流圧 75mmHg 程度で最大となり、至適内圧が存在している。さらに、灌流圧が 200mmHg になると、能動的な外径変化はほとんど惹起されなくなる。

3. 壁平滑筋の収縮による血管長の受動的伸長量も、灌流圧によって著しく影響される。至適内圧は約 100mmHg 前後であり、これより灌流圧が上昇しても、下降しても伸長量は減少する。この伸び反応は、灌流圧が 200mmHg 程度に達しても存在する。

4. 両端を固定した摘出腎動脈標本の灌流液中に noradrenaline を投与すると、血管径が能動的に短縮すると共に、円筒状標本はねじれ変形を起こして三次元的に蛇行を呈した。

5. *in vivo* の状態でイヌ冠動脈を大氣中に露出

し、血管外圧を増加させると、心室筋表面に分布する細い冠動脈は漸次三次元的に蛇行を呈した。

6. 内圧 100mmHg 以下で、腎動脈の受動的な壁周張力は $-3.0 \sim -1.0 \times 10^4$ dynes/cm の値をとる。この値は灌流圧の上昇にともない単調に増加し、ほぼ 140mmHg 程度の内圧で負から正に逆転する。

7. 血管平滑筋の能動的収縮によって生じた壁周張力の強さは灌流圧によって変動し、至適内圧 (75mmHg 前後) が存在した。

8. 血管外径の能動的収縮に基づく壁周張力の変化量と外径の短縮率の間には、直線関係が成り立つ。

9. 血管壁周張力の変化量と血管軸方向の伸び率との間にもほぼ直線関係が認められるが、この直線は内圧 150mmHg を境にして、他の直線に不連続に変化する。

以上の結果から、(1) 血管径の能動的もしくは受動的減少にともなう軸方向の伸長反応は、テザリングが弱い場合には血管蛇行を惹起させる一因子として働く。(2) 臨床的に血管蛇行の経時的变化が把握できれば、当該血管の内圧あるいは壁厚を求めることが可能である。

謝 辞

稿を終るに臨み、御懇篤な御指導・御校閲を賜った信州大学医学部第一生理学教室 東 健彦教授に深く感謝の意を表すと同時に、御助言、御協力をいただいた大橋俊夫講師 (信州大、第一生理) に感謝いたします。

本論文の要旨は第24回日本生理学会中部談話会 (昭和52年9月)、第55回日本生理学会総会 (昭和53年4月)、第20回日本平滑筋学会総会 (昭和53年8月)、第19回日本脈管学会総会 (昭和53年10月) において発表した。

文 献

- 1) Michel, N. A.: Collateral arterial pathways to the liver after ligation of the hepatic artery and removal of the celiac axis. *Cancer*, 6: 708-724, 1953
- 2) Moskowitz, M.: The meandering mesenteric artery of the colon. *Amer. J. Roentgenol.*, 92: 1088-1099, 1964
- 3) Keith, N. M., Wagener, H. P. and Barker, N. W.: Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Amer. J. Med. Sci.*, 197: 332-343, 1939
- 4) Azuma, T., Ohhashi, T. and Sakaguchi, M.: Microvibration: Capable of inducing spontaneous contractions in smooth muscles. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 151: 484-486, 1976
- 5) Sakaguchi, M., Ohhashi, T. and Azuma, T.: A new vibratory stimulator with special reference to its physiological application. *IEEE Trans. Biomedical Engineering, BME-25*: 484-486, 1978
- 6) Azuma, T., Ohhashi, T. and Sakaguchi, M.: Vibration-induced hyperresponsiveness of arterial smooth muscle to noradrenaline with special reference to Raynaud's phenomenon in vibration disease. *Cardiovascular Res.*, 12: 758-764, 1978
- 7) Ohhashi, T., Azuma, T. and Sakaguchi, M.: Effects of microvibration on the activity of ureteral and portal smooth muscles. *Amer. J. Physiol.*, in press, 1979
- 8) 大橋俊夫, 福嶋孝義, 東 健彦: 血管平滑筋の機能的走向に対する生理学的解析. *日平滑筋誌*, 13: 298-300, 1977
- 9) Ohhashi, T. and Azuma, T.: Paradoxical relaxation of arterial strips induced by noradrenaline. *Blood Vessels*, submitted for publication
- 10) Furchgott, R. F.: The pharmacology of vascular smooth muscle. *Pharmacol. Rev.*, 7: 183-265, 1955
- 11) Oka, S. and Azuma, T.: Physical theory of tension in thick-walled blood vessels in equilibrium. *Biorheology*, 7: 109-117, 1970
- 12) Azuma, T. and Oka, S.: Mechanical equilibrium of blood vessel walls. *Amer. J. Physiol.*, 221: 1310-1318, 1971
- 13) Sakaguchi, M., Ohhashi, T. and Azuma, T.: A photoelectric diameter gauge utilizing image sensor. *Pflügers Arch.*, 378: 263-268, 1979
- 14) 坂口正雄, 大橋俊夫, 東 健彦: イメージセンサによる血管径測定法とその脈管生理学的応用. *心臓*, 10: 1123-1128, 1978
- 15) Davis, D. L.: Longitudinal tension of anterior tibial artery segments during con-

- strictor responses. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 152 : 178-182, 1976
- 16) Somlyo, A. V., Sandberg, R. L. and Somlyo, A. P. : Pharmacologically heterogenous smooth muscle cell distribution in blood vessels. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 149 : 106-112, 1965
- 17) Burton, A. C. : Relation of structure to function of the tissue of the wall of blood vessels. *Physiol. Rev.*, 34 : 619-642, 1954
- 18) Van Citter R. L., Wagner, B. M. and Rushmer, R. F. : Architectural changes in the walls of small arteries during vasoconstriction. *Circulat. Res.*, 10 : 668-675, 1962
- 19) Azuma, T. and Hasegawa, M. : A rheological approach to the architecture of arterial walls *Jap. J. Physiol.*, 21 : 27-47, 1971
- 20) 大橋俊夫, 福嶋孝義, 東 健彦 : 血管平滑筋の機能的走向に対する生理学的解析 I : 実験. 心臓, 印刷中, 1979
- 21) 福嶋孝義, 大橋俊夫, 東 健彦 : 血管平滑筋の機能的走向に対する生理学的解析 II : 理論. 心臓, 印刷中, 1979
- 22) 竹内一夫, 清水健太郎 : 両側内頸動脈形成不全症. *脳神経*, 9 : 37-43, 1957
- 23) Carlson, C. B., Harvey, F. H. and Loop, J. : Progressive alternating hemiplegia in early childhood with basal arterial stenosis and telangiectasia (moyamoya syndrome). *Neurology*, 23 : 734-744, 1973
- 24) Debrun, G., Sauvegrain, J., Aicardi, J. and Goutieres, F. : Moyamoya, a nonspecific radiological syndrome. *Neuroradiology*, 8 : 241-244, 1975
- 25) Peterson, L. H., Jensen, R. E. and Parnell J. : Mechanical properties of arteries in vivo. *Circulat. Res.*, 8 : 622-639, 1960
- 26) Patel, D. J., Mallos, A. J. and Fry, D. L. : Aortic mechanics in the living dog. *J. appl. Physiol.*, 16 : 293-299, 1961
- 27) Patel, D. J., de Freitas, F. M. and Mallos, A. J. : Mechanical function of the main pulmonary artery. *J. appl. Physiol.*, 17 : 205-208, 1962
- 28) Bergel, D. H. : The static elastic properties of the arterial wall. *J. Physiol.*, 156 : 445-457, 1961
- 29) Greenfield, J. C. and Patel, D. J. : Relation between pressure and diameter in the ascending aorta of man. *Circulat. Res.*, 10 : 778-781, 1962
- 30) Davis, D. L. and Dow, P. : Intraluminal pressures and rate and magnitude of arterial constrictor responses. *Amer. J. Physiol.*, 222 : 415-420, 1972
- 31) Davis, D. L. and Baker, C. H. : Arterial segment constriction under constant-pressure and constant-inflow perfusion. *Amer. J. Physiol.*, 227 : 1149-1157, 1974
- 32) Toda, N., Hatano, Y. and Hayashi, S. : Modifications by stretches of the mechanical response of isolated cerebral and extracerebral arteries to vasoactive agents. *Pflügers Arch.*, 374 : 73-77, 1978
- 33) 佐藤正明, 林紘三郎, 新見英幸, 半田 肇, 森竹浩三, 奥村 厚 : 血管壁の軸方向変形特性と変形異方性. *医用電子と生体工学*, 15 : 403-409, 1977
- 34) 林紘三郎, 佐藤正明, 新見英幸, 半田 肇, 森竹浩三, 奥村 厚 : 血管壁の構成法則の有限変形理論による解析. *医用電子と生体工学*, 13 : 293-298, 1975
- 35) 城下 尚, 大根田文寿 : 動脈内圧上昇による動脈壁傷害とその修復に関する実験病理学的研究. *動脈硬化*, 2 : 73-78, 1974
- 36) 諏訪紀夫 : 高血圧に対する動脈中膜の適応とその破綻の形式. *最近医学*, 18 : 763-774, 1963

(54. 2. 7 受稿)