

Title	高血圧症の発症進展における全身及び臓器別循環動態の変動：高血圧自然発症ラットによる検討
Author(s)	福永, 隆三
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36867">https://hdl.handle.net/11094/36867</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	ふくながりゅうぞう 福永隆三
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 8888 号
学位授与の日付	平成元年11月9日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	高血圧症の発症進展における全身及び臓器別循環動態の変動：高血圧自然発症ラットによる検討
論文審査委員	(主査) 教授 鎌田 武信 (副査) 教授 荻原 俊男 教授 志賀 健

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

高血圧発症進展の病態生理を理解する上で、高血圧発症前後の循環動態変動を明らかにすることは重要であり、本態性高血圧症やそれに最も近い動物モデルと考えられる高血圧自然発症ラット (SHR; spontaneously hypertensive rat) などにおいて従来より検討が試みられている。しかし、SHRを用いた検討においても、体重の少ない幼若動物では循環動態計測が困難なために計測対象時期が限られていたり、方法上の制約などにより全身循環動態と局所循環動態のどちらか一方のみについての検討しかなされていない。本研究では、これらの制約を解決するために経皮的左心室直接穿刺によるマイクロスフェア・リファレンスサンプル変法を用い、高血圧発症前から発症進展期、完成期、さらに臓器障害出現期にわたって、SHRの全身および臓器別の循環動態変動を、ウイスター京都ラット (WKY; Wistar-Kyoto rat) を対照として比較検討し、高血圧発症進展における循環動態変動の意義を明らかにすることを目的とした。

#### 〔方法ならびに成績〕

1) 循環動態計測法とその検討：4週齢（高血圧発症前期）、8週齢（発症進展期）、12週齢（完成期）、24週齢（臓器障害出現期）の雄性SHRとWKYを用いた。ケタミン軽麻酔下に、経皮的左心室直接穿刺によるマイクロスフェア・リファレンスサンプル変法を用いて循環動態計測を行った。すなわち、閉胸のまま経皮的に左心室腔を直接穿刺し、放射性マイクロスフェア（核種Sr-85、粒子サイズ $15 \pm 3 \mu\text{m}$ 、注入個数約80,000個）を約30秒間で注入し、同時に尾動脈留置カテーテルより一定速でリファレンスサンプル (RS) を採取した。全処置終了後屠殺し、心、腎、脳など諸臓器を取り出し秤量した。

残存部分の carcass (CARC : 主として骨格筋, 骨, 皮膚, 脂肪よりなる) は水酸化カリウムを加えて加熱溶解した。RS や CARC を含むすべての組織の放射能を測定し, 全身循環動態とともに各臓器の心拍出量分布, 血流量, 血管抵抗を算出した。特に, 心拍出量分布は体重の大きく異なる週齢間で比較可能な, %CO/%BW (臓器の体重に対する比により補正した心拍出量分布) を用いた。

2) 全身循環動態: SHR は WKY に比して, 4 週齢から心拍数が増加し (SHR  $459 \pm 10$  /min, WKY  $411 \pm 11$ ;  $P < 0.01$ ), 8 週齢より血圧 (SHR  $122 \pm 5$  mmHg, WKY  $108 \pm 2$ ;  $P < 0.05$ ) が, 12 週齢より総末梢血管抵抗係数 (SHR  $8.72 \pm 0.89$  mmHg/ml/min/g, WKY  $5.81 \pm 0.63$ ;  $P < 0.05$ ) が上昇した。

3) 臓器別循環動態: SHR の腎は, WKY とは異なって週齢の進行にともなう心拍出量分布 (%CO/%BW) の増加がみられず, 12, 24 週齢には WKY との間に有意な差を認めた (4 週齢 SHR  $10.9 \pm 0.9$ , WKY  $13.2 \pm 2.4$ ; ns. 8 週齢 SHR  $21.1 \pm 1.8$ , WKY  $21.3 \pm 3.1$ ; ns. 12 週齢 SHR  $18.5 \pm 3.3$ , WKY  $29.4 \pm 2.9$ ;  $P < 0.05$ . 24 週齢 SHR  $15.6 \pm 2.3$ , WKY  $38.2 \pm 5.6$ ;  $P < 0.01$ )。心, 脳などの主要臓器については週齢の進行にともなう両者の変動に有意差を認めなかった。

他の諸臓器とは異なり, SHR の腎血流量は 12, 24 週齢で WKY に比して有意に低値を示した (4 週齢 SHR  $3.70 \pm 0.45$  ml/min/g, WKY  $4.64 \pm 1.19$ ; ns. 8 週齢 SHR  $4.04 \pm 0.49$ , WKY  $3.93 \pm 0.24$ ; ns. 12 週齢 SHR  $3.62 \pm 0.36$ , WKY  $5.83 \pm 0.23$ ;  $P < 0.01$ . 24 週齢 SHR  $1.19 \pm 0.12$ , WKY  $4.57 \pm 0.69$ ;  $P < 0.02$ )。

SHR では週齢の進行にともなう各臓器血管抵抗は増加したが, 腎では 12, 24 週齢に WKY よりも有意に高い血管抵抗を示した (4 週齢 SHR  $31.8 \pm 4.2$  mmHg/ml/min/g, WKY  $28.7 \pm 5.2$ ; ns. 8 週齢 SHR  $34.5 \pm 5.0$ , WKY  $28.4 \pm 2.3$ ; ns. 12 週齢 SHR  $51.3 \pm 8.9$ , WKY  $19.7 \pm 0.5$ ;  $P < 0.02$ . 24 週齢 SHR  $161.9 \pm 16.1$ , WKY  $32.6 \pm 4.7$ ;  $P < 0.01$ )。

#### 〔総括〕

1) ケタミン軽麻酔下に, 経皮的左心室直接穿刺による放射性マイクロスフェア・リファレンスサンプル変法を用いることによって, 幼若な高血圧発症前から, 発症進展期, 完成期, さらに臓器障害出現期にわたる, SHR と WKY の全身および臓器別の循環動態変動を検討しえた。

2) 全身循環では, SHR は高血圧発症前から心拍数が増加し, 末梢血管抵抗は高血圧完成期より WKY に比して有意に上昇した。

3) 臓器別循環動態では, SHR の諸臓器のうち 12 週齢から腎のみにおいて WKY とは異なる有意な循環動態変動 (心拍出量分布低下, 血流低下, 血管抵抗上昇) を観察した。

4) 本研究では高血圧発症の比較的早期から腎循環動態の変動が観察され, この変動が高血圧進展維持機構に関与している可能性が示された。

## 論文の審査結果の要旨

本研究は、高血圧発症前から高血圧発症進展期、高血圧完成期、臓器障害出現期に至る広い範囲の高血圧自然発症ラットを対象とし、経皮的左心室直接穿刺によるマイクロスフェア・リファレンスサンプリング法を用い、高血圧症の発症進展にともなう全身及び臓器別循環動態の変動を検討し、その比較的早期より腎のみにおいて正常血圧対照とは有意に異なる循環動態変動を観察した。この結果は、高血圧症の発症進展機構に対する腎の関与を解明する上で極めて重要であり、本論文は医学博士論文に値するものであると考える。