

高血圧自然発症ラット (SHR) および Wistar 系ラットの 長期高地環境暴露による心肥大に対する Verapamil の効果

小林俊夫*・矢崎久美*・吉村一彦*・福島雅夫*・久保恵嗣*
半田健次郎*・草間昌三*・酒井秋男**・上田五雨**

The Effect of Ca^{2+} Antagonist Verapamil on Right Ventricular Hypertrophy of Spontaneously Hypertensive Rats (SHR) and Wistar Rats Exposed at High Altitude

Toshio KOBAYASHI,* Kumi YASAKI,* Kazuhiko YOSHIMURA,* Masao FUKUSHIMA,* Keishi KUBO,* Kenjiro HANDA,* Shozo KUSAMA,* Akio SAKAI** and Gou UEDA**

ABSTRACT: We studied the effect of Ca^{2+} antagonist verapamil (V) on right ventricular hypertrophy exposed at high altitude.

Male Wistar rats (WR) of an initial weight of $118.2 \pm 6.5g$ ($n=48$) and spontaneously hypertensive rats (SHR) of initial weight of $83.2 \pm 8.0g$ ($n=48$) were used. They were divided into four groups. Each group consists of WR ($n=12$) and SHR ($n=12$). The first and second groups were taken to a high altitude station (2,400m), where they were kept for 60 days. The rats in the first group were given a diet containing 125mg/kg of V. The second received no treatment. The rats in the third group treated by V and in the non-treated fourth group were kept at a laboratory altitude (640m). After 60 days of treatment, they were killed, and the right ventricular weight (RW) and the weight of the left ventricle plus the septum (LW) were determined.

In rats in the first and second groups, chronic treatment with V increased RW and reduced LW. The ratio of RW to LW in rats with treatment with V were higher values. There was no significant difference in the ratio of RW to LW between WR and SHR in the first and second groups.

These findings suggested that the effect of V treatment were not seen on right ventricular hypertrophy of rats exposed at high altitude.

はじめに

生体が高地環境、すなわち、低酸素、低圧、低温環境に長期間暴露されると、主として、低酸素の影響により肺血管抵抗が上昇し、心肥大を示し、特に右心肥大を来することが知られている。

Ca^{2+} 拮抗剤である verapamil は、体血圧の低下、末梢血管抵抗の減少、心拍出量の増加などの薬理作用を有しているが、最近、Tucker^①らの報告によれば、急性低酸素性肺血管収縮反応に対して、verapamil はその反応を減弱させ、肺血管抵抗を減少させた。

今回、われわれは、慢性低酸素暴露による肺循環、特に右心室の反応様式を解明する実験の一環として、高血圧自然発症ラット (SHR)、および Wistar 系ラットを長期間、高地環境で飼育し、慢性低酸素暴露による心肥大様式に対する verapamil の効果を検討し、若干の知見を得たので報告する。

方法

4週令の SHR, 48匹, 体重 $83.4 \pm 8.0g$ と Wistar 系雄ラット, 48匹, 体重 $118.2 \pm 6.5g$ を用いた。これらを、海拔 610m, 温度 $20 \pm 1^\circ C$ の環境下で 30日間飼育した。その後、SHR および Wistar ラットの各々について、無作為に、高地暴露群と低地飼育群に分け、さらに、各群に、verapamil の投与の有無に分けると下記のごとく 8群とした。

- | | |
|---------------|-------------------------------------|
| 1) 高地暴露群 | |
| verapamil 投与群 | SHR (n = 12)
Wistar rat (n = 12) |
| 非投与群 | SHR (n = 12)
Wistar rat (n = 12) |
| 2) 低地飼育群 | |
| verapamil 投与群 | SHR (n = 12)
Wistar rat (n = 12) |
| 非投与群 | SHR (n = 12)
Wistar rat (n = 12) |

高地暴露群は、海拔 2,400m, ハケ岳黒百合平に移し、

*信州大・医・第一内科 Inter. Med., Shinshu Univ. Sch. Med.
**信州大・医・順応生理 Adapt. Physiol., Shinshu Univ. Sch. Med.

60日間飼育した。低地飼育群は、海拔640mで、その後60日間飼育を継続した。実験飼育期間は1982年6月6日より同年8月4日までであった。

Verapamil 投与法は、飼料中に verapamil を125mg/kg を含有した混入固型飼料を特別作製し経口投与とした。非投与群の飼料は、verapamil 混入飼料と同一形状を示す固形飼料（オリエンタル酵母工業MF）を用いた。

飼育期間中、2日毎に体重、摂食量を測定し、飼育終了後、高地暴露群は低地（610m）に移し、低地飼育群と同一場所において、各個体の体重、血圧、ヘマトクリットを測定した。心臓を摘出し、Fulton の方式に準じ、心室を右心室遊離壁と中隔を含む左心室壁とに分離し、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、右室肥大の指標として、心室重量比（右室/左室）を求め、各群を比較し、verapamil の効果を検討した。

血圧測定には、ラット尾動脈圧測定装置（夏目製作所、KN-209）を用いた。

結果

1) 体重増加曲線について（図1）

Wistar rats および SHR とも、verapamil 投与群、非投与群において実験期間中順調に増加した。図1は verapamil 非投与群の体重曲線であるが、矢印の時点で高地へ移した高地暴露群は低地飼育群に比し、体重増加が少ない傾向を示した。

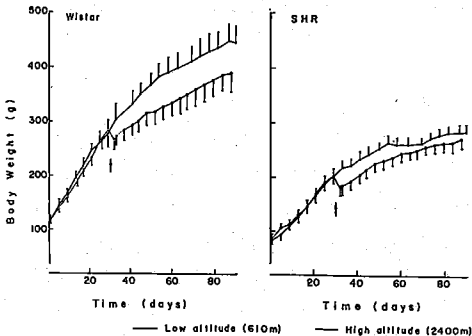


図1. Absolute body weight of nontreated wistar rat and SHR at low altitude and high altitude.

2) verapamil 投与量について

verapamil 混合固形飼料の摂取量より換算すると、verapamil 平均投与量は Wistar rats では 8.1 mg/kg/day であり、1個体当たりでは、3.0 mg/day であった。

SHR では、同様な方法で算出すると、9.4 mg/kg/day であり、1個体当たりでは、2.0 mg/day であった。

3) 血圧について（図2）

Wistar rats では、verapamil 非投与群の低地飼育群の血圧は、103.0 ± 5.1 mmHg であり、高地暴露群では、

92.0 ± 9.1 mmHg であり、verapamil 投与群のそれらは、104.0 ± 17.6 mmHg と 85.0 ± 4.9 mmHg であった。

verapamil 投与の有無にかかわらず、高地暴露群では、明らかに低値を示した。低地飼育群では、verapamil の血圧への作用は認められなかったが、高地暴露群では verapamil 投与群に血圧低下傾向が認められた。

SHR では、verapamil 非投与群の低地飼育群の血圧は 177.0 ± 15.0 mmHg であり、高地暴露群では、123.0 ± 23.1 mmHg であり、verapamil 投与群のそれらは、173.0 ± 4.6 mmHg と 111.0 ± 20.8 mmHg であった。Wistar と同様に、verapamil 投与の有無にかかわらず、高地暴露群では明らかに低値を示し、高地暴露群では、verapamil 投与群に血圧低下傾向が認められた。Wistar rats および SHR ともに、高地暴露群において、verapamil の血圧降下作用が示された。

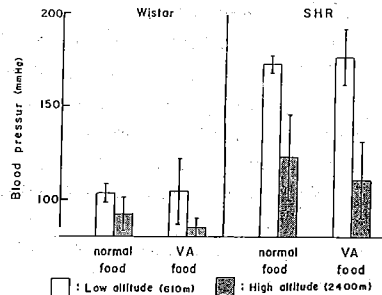


図2. Blood pressure in verapamil-treated and nontreated rat at low altitude and high altitude.

3) 心室重量（図3）

Wistar rats では、verapamil 非投与群の低地飼育群は 2.33 mg/bw·g、高地暴露群では 2.62 ± 0.20 mg/bw·g であり、verapamil 投与高地暴露群では、2.61 ± 0.22 mg/bw·g であった。SHR では verapamil 非投与群の低地飼育群は 3.40 ± 0.16 mg/bw·g、高地暴露群では、3.57 ± 0.18 mg/bw·g であり、verapamil 投与高地暴露群では 3.54 ± 0.17 mg/bw·g であった。Wistar rats, SHR とも高地暴露により、心室重量の明らかな増加があり、その程度は Wistar rats に顕著であった。

4) 左室重量（図4）

Wistar rats では、verapamil 非投与群の低地飼育群は 1.81 ± 0.11 mg/bw·g、高地暴露群は 1.91 ± 0.11 mg/bw·g であり、verapamil 投与高地暴露群は 1.83 ± 0.13 mg/bw·g であり、SHR のそれらは、2.74 ± 0.14, 2.77 ± 0.14, 2.68 ± 0.12 であった。Wistar rats, SHR とも、わずかに左室重量の増加傾向が抑制された。

5) 右室重量（図5）

Wistar rats では、verapamil 非投与群の低地飼育群は、0.52 ± 0.05 mg/bw·g、高地暴露群は 0.72 ± 0.11

mg/bw·gであり、verapamil投与高地暴露群は0.78 ± 0.12 mg/bw·gであり、SHRのそれらは、0.66 ± 0.09, 0.81 ± 0.07, 0.85 ± 0.05であった。

Wistar rats, SHRともに高地暴露により、顕著な増加を示し、verapamil投与により増加が認められた。

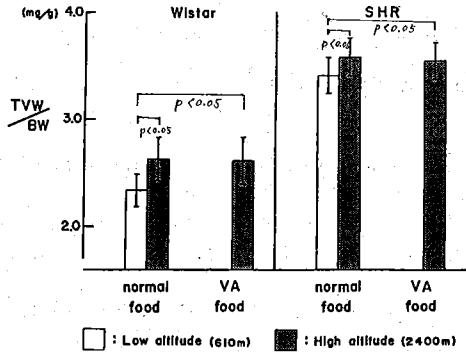


図3. Relative weight of the total ventricle in verapamil-treated and nontreated rat at low altitude and high altitude.

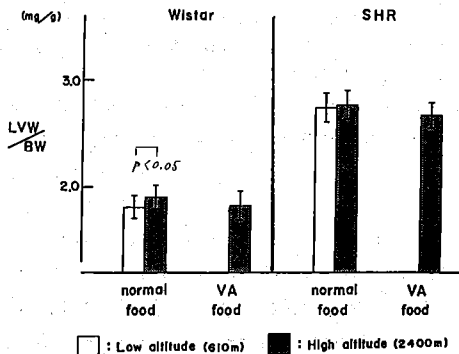


図4. Relative weight of the left ventricle in verapamil-treated and nontreated rat at low altitude and high altitude.

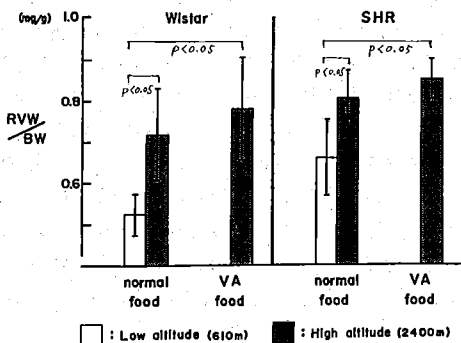


図5. Relative weight of the right ventricle in verapamil-treated and nontreated rat at low altitude and high altitude.

6) 心室重量化について (図6)

右室肥大の指標である心室重量比は、Wistar ratsでは、verapamil非投与群の低地飼育群は、0.288 ± 0.019

高地暴露群は0.375 ± 0.047, verapamil投与高地暴露群は0.343 ± 0.062であった。SHRのそれらは、0.241 ± 0.034, 0.291 ± 0.020, 0.315 ± 0.012であった。wistar rat, SHRともに高地暴露により、心室重量比は大となり、また、verapamil投与群では、非投与群に比し、より大となった。これは、verapamil投与により、左室重量増加が抑制されたことと、右心重量の増加により生じたと考えられる。

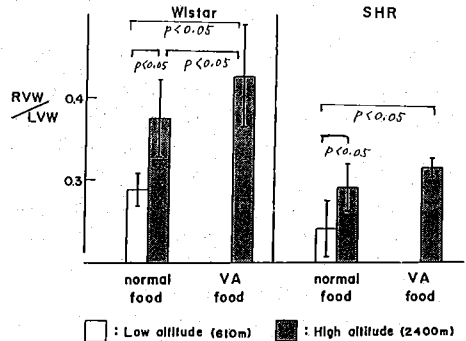


図6. Ratio of right to left ventricular weight in verapamil-treated and nontreated rat at low altitude and high altitude.

考察および総括

高地環境での右室肥大の発現機序は、低酸素性肺血管収縮による肺高血圧症および血液性状の変化、特にヘマトクリットの上昇が重要である。Ca²⁺拮抗剤の血管平滑筋の弛緩作用が、低酸素性肺血管収縮に対する反応および右室肥大に対する効果は十分解明されていない。

Tucker^①, Mc Murtryらは、急性低酸素性肺血管収縮に対して、verapamilはそれを抑制したと報告した。しかし、慢性に低酸素環境に暴露された肺循環に対する効果について一致した見解はない。Ostado^②らは、人工気象室で、7,000m相当の高地性環境に1日8時間、24回暴露し、verapamil(8mg/kg)を毎日投与するとラットの右室肥大は抑制されたと報告した。しかし、Sheldon^③は、1ヶ月間、常圧下で、軽度の低酸素暴露による右室肥大は、veramilにより抑制されなかったと報告し、低酸素の程度により、結果が異なると説明した。

今回のわれわれの成績も、Sheldonの成績に近い結果であった。また、SHRは、末梢血管抵抗の増大により、顕著な心肥大、特に左心肥大を示すが、高地環境暴露およびverapamilに対する反応はWistar ratsとはほぼ同様であった。

文献

- 1) Tucker, A.: Proc Soc Exp Bio Med. 151:611, 1976
- 2) Ostadal, B.: Respiration 42:221, 1981
- 3) Sheldon, J.: Bull Eur Physio Resp. 16:101, 1980