

原著論文

トレーニングが自然発症高血圧ラット (SHR) の
循環血液量に与える影響

梅村義久・郡司篤晃*

Influences of voluntary exercise on blood volume
in spontaneously hypertensive rats.

Yoshihisa Umemura・Atsuaki Gunji*

Abstract

The influences of voluntary exercise on circulating blood volume and central venous pressure were investigated in spontaneously hypertensive rats (SHR). For this purpose, SHR assigned to exercise ($n=7$) and sedentary groups ($n=7$), and sedentary Wistar-Kyoto rats (WKY) ($n=7$) were bred to 20 weeks of age. Blood volume was measured by Evans-Blue dye dilution method and central venous pressure was measured by a catheter inserted into the central vein at 10 and 20 weeks of age. Elevation of systolic blood pressure in the exercise SHR group from 6 to 10 weeks of age was significantly lower than that of the sedentary SHR group. There were no significant differences in circulating blood volume and central venous pressure between exercise and sedentary SHR groups, and between sedentary SHR and WKY groups. Blood volumes of exercise and sedentary SHR at 20 weeks of age were significantly greater compared with these value at 10 weeks of age, whereas sedentary WKY didn't exhibit significant chronological change. From this results, it is concluded that blood volume of the spontaneously hypertensive rats is not decreased by exercise.

I. 緒 言

人間の本態性高血圧症患者に適度な運動をさせると、高血圧が改善されることが報告されている^{2),4),10)}。また、本態性高血圧症のモデルである、自然発症高血圧ラット (SHR) にトレーニングをさせると、同じく血圧上昇の抑制効果がみられることが報告されている^{3),5),8),14),15),19)}。しかし、このトレーニングによる降圧効果の機序は明らかにされていない。

一般に血圧は総抹消抵抗と血流量の積で表さ

れる。従って、降圧効果は少なくともどちらか一方の減少を示すものと考えられる。また、循環血液量は血流量を規定する因子の一つである。

そこで、本研究においては SHR の運動群、非運動群及びコントロールとしてウィスターキョウト系ラット (WKY) の循環血液量の経時変化を知ることを目的とした。

* 東京大学医学部保健管理学教室

II. 実験方法

1) 飼育方法

実験には5週齢の雄性SHRとWKYを用い、SHR 7匹を運動群、7匹を非運動群、WKY 7匹を非運動群とした。室温は飼育期間中を通じ $23^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ に保たれた。人工照明により6 p. m. から6 a. m. までの12時間を明期とし、他を暗期とした。飼料にはCE-2粉末飼料(日本クレア)を与え、水は水道水を使用して、両方とも自由摂取させた。運動群は3日の予備飼育の後、円周1 mの回転式自由運動装置を取り付けたケージ(夏目NK-79)に移し自発運動をさせた。週齢毎に自発運動による積算の回転数を計測した。

2) 収縮期血圧の測定

収縮期血圧は尾動脈で、Tale Pulse Pick-up法(夏目NK-210)にて測定した。測定の際には検者にどちらの群のラットか解らないようにブラインドにした。また、測定は4回以上行い、最小値及び最大値を除く平均値を個体の代表値とした。

3) 循環血液量および中心静脈圧の測定

ラットが10, 20週齢の時に循環血液量および中心静脈圧を測定した。まず、ラットを測定前に12時間以上絶食とし、運動群はその間運動を停止させた。ラットの腹腔内にペントバルビタールナトリウムを投与した麻酔下で、頸静脈にカテーテル(0.20 in. I. D. -0.37 in. O. D.)を挿入した。カテーテルの一方の端を2つに分けて、1方に圧力ゲージ、1方に注射筒をつけ、カテーテル内は生理的食塩水で満たした。カテーテルは約2~3 cm挿入し最も圧力が低い場所に設定し、注射筒を押し引きすることにより血栓を防いだ。圧力ゲージが呼吸と心拍に同期していることを確認し、圧力の平均値を求め中心静脈圧とした。

中心静脈圧の測定後、挿入したカテーテルを用いて $500\text{ }\mu\text{l}$ 採血し一部はヘマトクリットを測定し残りは血漿を分離した。次に0.5%のエ

バンスブルー水溶液をカテーテルを通じて $200\text{ }\mu\text{l}$ 注入し、正確に10分後に再度 $500\text{ }\mu\text{l}$ 採血し血漿を得た。先に採血した血漿を対照に分光光度計にて吸光度を測定し、循環血漿量および血液量を算出した。測定に当たって実験室温を 23°C に保ち、ラットの約30 cm上から白熱灯による保温を行った。実験終了後、カテーテルを抜いて皮膚を縫合し、20週齢時に再び同一個体で実験を行った。

4) 統計的手法

各項目の値はすべて平均 \pm 標準誤差で示した。平均値の差の検定は、対応のないt-testおよび対応のあるt-testを用いた。

III. 結果

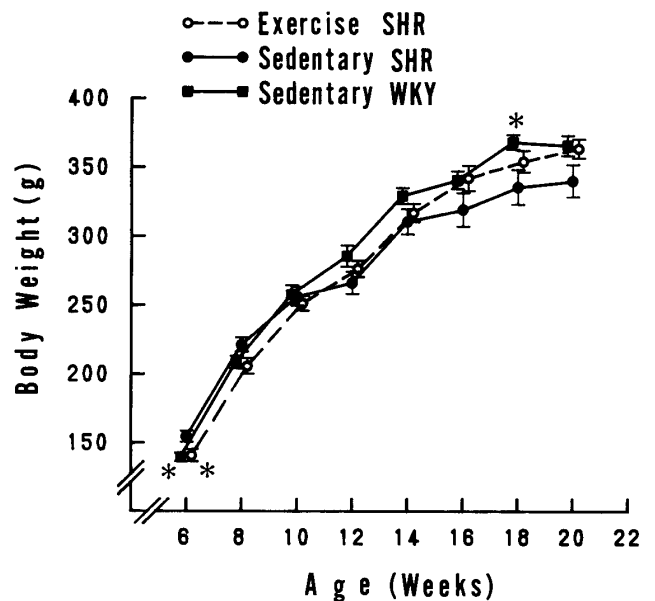


Fig. 1 Change in body weight. Values are means \pm SE. Significant differences from the sedentary SHR: * $p < 0.05$.

Fig. 1に各群の体重の変化を示した。SHRの両群間の比較では、トレーニング開始直後の6週齢において運動群が有意に低値を示したが($P < 0.05$)、その後は有意差は認められなかった。SHRとWKYの非運動群の比較では、6週齢においてSHRの方が有意に高値を示したが($P < 0.05$)、逆に18週齢においては有意に低値を示した($P < 0.05$)。

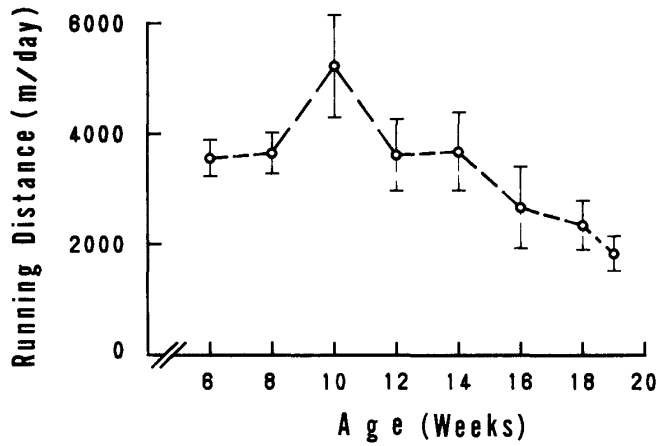


Fig. 2 Running distance of the voluntary exercise SHR. Values are means \pm SE.

Fig. 2 に SHR 運動群の 1 日当りでの自発運動による走行距離を示した。全ての週齢において平均値は 1800 m/day 以上で、各個体においては 19 週齢を除き 1000 m/day 以上を示した。

Fig. 3 に各群の収縮期血圧を示した。各週齢においても SHR の運動群、非運動群間に有意な差は認められなかった。しかし、6～10 週齢の血圧の変化量は、運動群が 55 mmHg、非運動群が 67 mmHg と運動群が有意に低値を示した ($P < 0.05$)。

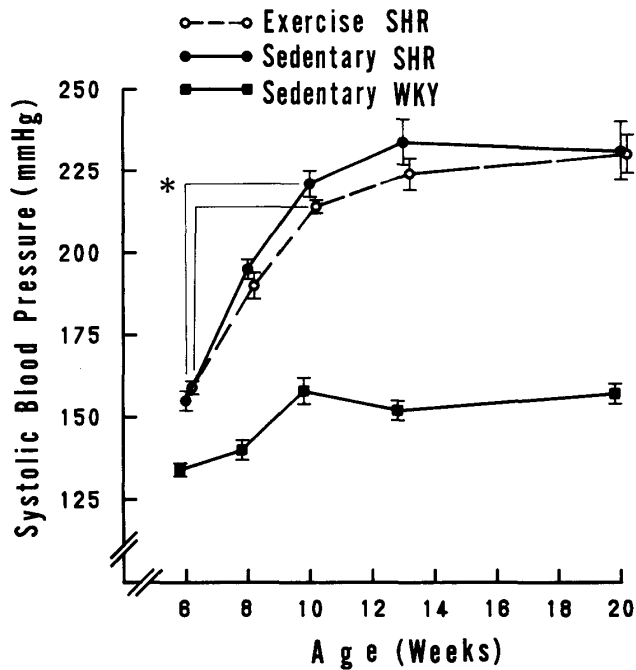


Fig. 3 Change in systolic blood pressure. Values are means \pm SE. There were no significant differences between systolic blood pressure of exercise and sedentary SHR groups. Blood pressure elevation from 6 to 10 weeks of age was significantly lower in the exercise SHR than the sedentary SHR : * $p < 0.05$.

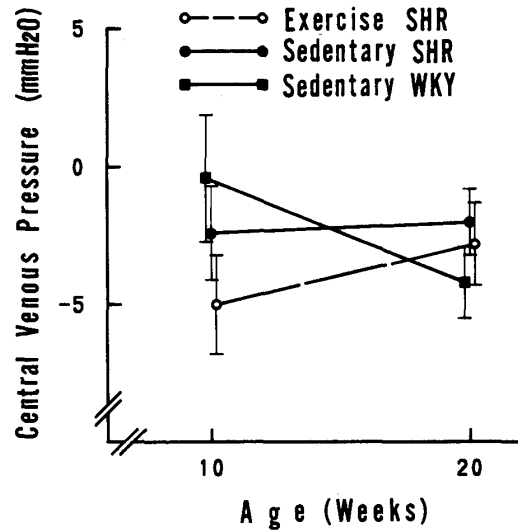


Fig. 4 Central venous pressure. Values are means \pm SE. There were no significant differences from the sedentary SHR group.

Fig. 4 に 10～20 週齢の各群の中心静脈圧を示した。10, 20 週齢ともに中心静脈圧は SHR の運動群、非運動群間及び SHR 非運動群、WKY 非運動群間に有意差はみられなかった。

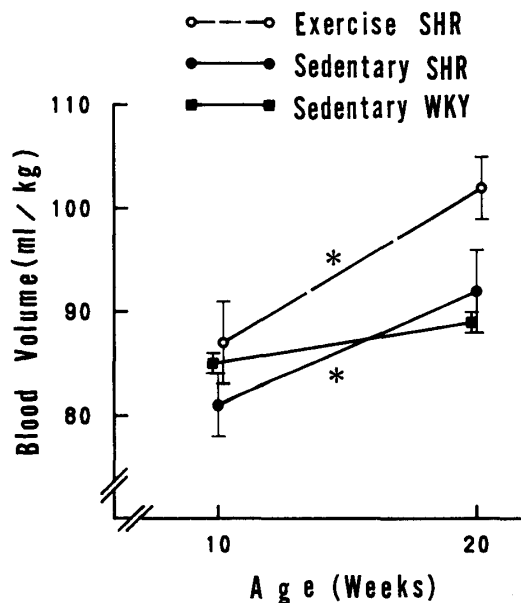


Fig. 5 Blood volume. Values are means \pm SE. There were no significant differences from the sedentary SHR group. The values of sedentary and exercise SHR group at 20 weeks of age were significant higher than those at 10 weeks of age: * $p < 0.05$.

Fig. 5に10, 20週齢の各群の体重当りの循環血液量を示した。10, 20週齢ともに循環血液量は, SHRの運動群, 非運動群間及びSHR非運動群, WKY非運動群間に有意差は認められなかった。各群での10週齢から20週齢までの変化は, SHR運動群($P < 0.05$)と非運動群($P < 0.05$)は有意に増加し, WKY運動群には有意な変化が認められなかった。

IV. 考 察

この研究で明らかとなったことは, SHRが回転ケージによる自発運動をした場合, 運動群, 非運動群間に循環血液量の差が認められないことである。SHRの血圧に運動の効果が現れる時期は, 10週齢前後であると考えられるが, この時期においても循環血液量は運動群において低値を示さなかった。また, 循環血液量と静脈コンプライアンスの指標となる中心静脈圧にも有意な差が認められなかった。

血圧は総末消抵抗と血流量の積で表されるので, 降圧効果は少なくともどちらか一方の減少を示すものである。Umemura¹⁹⁾はトレーニングによる降圧効果の機序として, カルシウム代謝の変化を指摘している。これは, 結果として総末消抵抗の減少を示唆するものである。これに対して, 人間の本態性高血圧症患者にトレーニングを行わせた場合, 循環血液量の減少がみられトレーニングの降圧効果に関与しているとの報告がある^{1), 6), 20)}。この結果は, 血流量の減少を示唆するものである。しかし, 一般にはトレーニングをすると循環血液量および循環血漿量はやや増加することが知られており¹²⁾, 疑問が残る。本実験ではSHRの場合にはトレーニングによる循環血液量の減少はみられないことが明らかとなった。

また, 循環血液量の上昇は血圧を上昇させる

一要因と考えられるが, 循環血液量が増加したとしても, 静脈コンプライアンスが上昇すれば, 血液量が血圧へ与える影響が少ないと考えられる。本研究においては, 中心静脈圧に差がほとんど認められないため, 循環血液量が血圧値に影響を及ぼしてはいないと考えられる。

SHRとWKYの循環血液量を測定した先行研究を要約すると次のようになる。すなわち, SHRの高血圧発症期である18~43日齢においては, 循環血液量はWKYと比べて差がない¹⁶⁾。ところが, SHRの血圧が急上昇する6~10週齢では, WKYに比べてBVは低値を示す⁹⁾。しかし, 17~20週齢では, 再び両者間の差がなくなる^{11), 13), 17), 18)}。さらに週齢が進んだ段階においては(5.5カ月, 7カ月齢)SHRの方が高値を示すことが報告されている^{7), 9), 18)}。

本実験の結果からSHRとWKYの循環血液量を比較すると, 10, 20週齢とも有意差が認められなかった。しかし, 10週齢から20週齢にかけてSHRの循環血液量は増加する傾向が観察された。これは先行研究と一致する変化であると考えられる。また, SHRの運動による循環血液量の変化は観察されなかった。

一方, トレーニングがSHRの血圧に降圧効果を与えるかという問題については多くの研究が成されているが必ずしも統一した結果は得られていない¹⁵⁾。これらの結果が統一されない原因は, 実験条件が同一でないこと, 運動強度が異なっていること, トレーニングの内容が違うことなどによると考えられる¹⁵⁾。運動様式として回転式運動装置を取り付けたケージでの自発運動を採用した場合, SHRが4~5週齢の若年期よりトレーニングを開始すると, 10週齢前後において運動群の方が非運動群に比べて有意に収縮期血圧が下がることをUmemura²⁰⁾, 橋本⁵⁾, Overton⁸⁾らが報告している。

本実験においては同様な方法で行ったが, 10週齢のSHRの運動群, 非運動群の収縮期血圧は有意な差には至らなかった。しかし, 6週齢から10週齢の収縮期血圧の変化量をみると, 運動群の方が低値を示した。この結果は先行研究とほぼ同様なパターンを示したと考えられる。

V. 要 約

自然発症高血圧ラット (SHR) の運動群非運動群と、ウィスターキョート系ラット (WKY) の非運動群を 20 週齢まで飼育した。運動は自発運動で餌・水は自由摂取とした。10 週齢・20 週齢の時に、エバンス・ブルーを用いて循環血液量と、中心静脈圧を測定した。その結果は以下の通りである。

- 1) 6～10 週齢間の収縮期血圧の変化量は運動群が低値を示した。
- 2) 中心静脈圧は 10, 20 週齢において SHR 運動群と非運動群間, SHR 非運動群と WKY 非運動群間に有意な差が認められなかった。
- 3) SHR と WKY の循環血液量を比較すると, 10, 20 週齢時で有意な差が認められなかった。SHR 運動群と非運動群においても有意な差は認められなかった。SHR の両群では 10 週齢から 20 週齢で循環血液量の増加の傾向がみられた。

以上の結果から, トレーニングを SHR に行わせた場合血圧上昇を抑制する効果が認められたが, トレーニングによる降圧効果に循環血液量は関与していないことが示唆された。

参 考 文 献

- 1) 荒川規矩男「好気性運動の降圧効果とその作用機序」高血圧, 7 : 13-20, 1984.
- 2) Boyer, J. L. and Kasch, F. W., "Exercise therapy in hypertension men," JAMA, 211 : 1668-1671, 1970.
- 3) Evenwel, R. and Boudier, H. S., "Effect of physical training on the development of hypertension in the spontaneously hypertensive rat," Pflügers Arch., 381 : 19-24, 1979.
- 4) Hagberg, J. M., Goldring, D., Ehsani, A. A., Heath, G. W., Hernandez, A., Schechtman, K. and Holloszy, J. O., "Effect of exercise training on the blood pressure and hemodynamic features of hypertensive adolescents," Am. J. Cardiol., 52 : 763-768, 1983.
- 5) 橋本 勲, 樋口 満, 山川喜久江, 鈴木 慎次郎「日常の定期的運動の血圧上昇抑制因子の研究——強制と自由運動の違いがラットの血圧に及ぼす影響——」体力科学, 30 : 206-213, 1981.
- 6) Kiyonaga, A., Arakawa, K., Tanaka, H. and Shindo, M., "Blood pressure and hormonal responses to aerobic exercise," Hypertension, 7 : 125-131, 1985.
- 7) Nikodijevic, B., Dolgora-Korubin, V. and Tadzer, I. S., "Blood volume and spontaneously hypertensive rats," Acta Med. Iugoslav., 26 : 251-256, 1972.
- 8) Overton, J. M., Tipton, C. M., Matthes, R. D. and Leininger, J. R., "Voluntary exercise and its effects of young SHR and stroke-prone hypertensive rats," J. Appl. Physiol., 61 : 318-324, 1986.
- 9) Rippe, B., Lundin, S. and Folkow, B., "Plasma volume, blood volume and transcapillary escape rate (TER) of albumin in young spontaneously hypertensive rats (SHR) as compared with normotensive controls (NCR)," Clinical and Experimental Hypertension, 1 : 39-50, 1978.
- 10) Roman, O., Camuzzi, A. L., Villalon, E. and Klenner, C., "Physical training program in arterial hypertension," Cardiology, 67 : 230-243, 1981.
- 11) Samar, R. E. and Coleman, T. G., "Mean circulatory pressure and vascular compliances in the spontaneously hypertensive rat," Am. J. Physiol., 237 : 584-589, 1979.
- 12) Scheuer, J. and Tipton, C. M., "Cardiovascular adaptations to physical training," Annu. Rev. Physiol., 39 : 221-251, 1977.
- 13) Sen, S., Hoffman, C. G., Stowe, N. T.,

- Smeby, R. R. and Bumpus, F. M., "Erythrocytosis in spontaneously hypertensive rats," *J. Clin. Invest.*, 51 : 710-714, 1972.
- 14) Tipton, C. M., Matthes, R. D., Marcus, K. D., Rowlett, K. A. and Leininger, J. R., "Influences of exercise intensity, age, and medication on resting systolic blood pressure of SHR populations," *J. Appl. Physiol.*, 55 : 1305-1310, 1983.
- 15) Tipton, C. M., "Exercise, training, and hypertension," *Exerc. Sport. Sci. Rev.*, 12 : 245-306, 1984.
- 16) Trippodo, N. C., Walsh, G. M. and Frohlich, E. D., "Fluid volumes during onset of spontaneous hypertension in rats," *Am. J. Physiol.*, 235 : 52-55, 1978.
- 17) Trippodo, N. C., Yamamoto, J. and Frohlich, E. D., "Whole-body venous capacity and effective total tissue compliance in SHR," *Hypertension*, 3 : 104-112, 1981.
- 18) Yamamoto, J., Trippodo, N. C. and Frohlich, E. D., "Whole body venous tone in spontaneously rats," *Jpn. Heart J.*, 21 : 602, 1982.
- 19) Umemura, Y., Ishiko, T., Aoki, K. and Gunji, A., "Effects of voluntary exercise on bone growth and calcium metabolism in spontaneously hypertensive rats," *Int. J. Sports Med.*, 13 : 476-480, 1992.
- 20) 浦田秀則, 田辺庸一, 荒川規矩男「運動降圧療法による血行動態及び継時的体液性因子の変化」*高血圧*, 7 : 61, 1984.