

血管平滑筋の変形特性に関する実験的研究

京都大学医学部脳神経外科学教室 (指導: 半田肇教授)

奥 村 厚

〔原稿受付: 昭和52年3月10日〕

Experimental studies on the role of vascular smooth muscle in the mechanical properties of canine arterial walls

ATSUSHI OKUMURA

Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School

(Director: Prof. Dr. HAJIME HANDA)

A linear displacement transducer was newly designed to measure accurately the diameter of blood vessels under various conditions *in vivo* and *in vitro*. Using the displacement transducer, the mechanical properties of arterial walls were studied in cylindrical segments of canine common carotid and femoral arteries with special emphasis on its effect of vascular smooth muscle. The results obtained are as follows:

1. The contractility of smooth muscle was produced by vasoconstrictors (norepinephrine or KCl) and its contraction constricted the arterial segments markedly, but did not reduce the external diameter to 50% *in vivo* and *in vitro* experiments.

2. Norepinephrine of 10^{-7} M reduced the external diameter of canine common carotid arteries, in the maximum contracted state, by $37.5 \pm 8.0\%$, $24.5 \pm 6.0\%$ and $15.0 \pm 6.0\%$, *in vivo* experiment, under the loading of the pulsating pressure *in vitro* experiment and under the constant pressure *in vitro* experiment, respectively (Fig. 8). On the other hand, KCl of 50 mM reduced the external diameter by $33.0 \pm 8.0\%$, $21.0 \pm 6.0\%$ and $11.5 \pm 6.0\%$ *in vivo* experiment, under the loading of the pulsating pressure *in vitro* experiment and under the constant pressure *in vitro* experiment, respectively. These results show that the contractility of vascular smooth muscle may be increased by the pulsating pressure.

3. The pressure-diameter relations made hysteresis loops in canine common carotid and femoral arteries (Fig. 9). When vasoconstrictors were applied, the loops shifted to left, while they shifted to right when only saline solution (0.9% NaCl solution) was applied.

The hysteresis loop is intrinsically composed of the three parts: the ascending, the descending and the connecting limbs linking the two former limbs. The vasoconstrictors affected the ascending limb markedly, but hardly affected the other limbs, which strongly suggests

Key words . vascular smooth muscle, pulsating pressure, pressure-diameter relationship, arterial distensibility, vasoconstrictors

Present address: Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

that the shape of the ascending limb is closely related to the function of smooth muscle.

4. The ascending limb was analyzed in order to examine the role of vascular smooth muscle in the distensibility of vascular walls. The distensibility was examined by introducing the distension ratio: Do/Ds (Do : the external diameter at each pressure, P , and Ds : the external diameter at the standard pressure, $Ps=100\text{mmHg}$). Nearly linear relationship existed between the logarithmic pressure and the distension ratio in the range of physiological pressure (60–180 mmHg) (Fig. 11), which was expressed by the equation:

$$\ln P/Ps = \beta [(Do/Ds - 1) - \gamma].$$

Here, β is a non-dimensional parameter which is useful for evaluating the stiffness or the distensibility of arterial walls, and γ is a non-dimensional parameter which is closely related to the contractility of arterial walls. High value in β means that the artery is very stiff, and high value in γ means that the artery is very contractile.

5. The values of β and γ were calculated in each 30 specimens of common carotid and femoral arteries for application of vasoconstrictors (Table 1). It is noticed that significant differences exist in β and γ between the two kinds of arteries. Especially, β is much larger in the femoral arteries than in the common carotid arteries. The applied solutions markedly influenced β and γ . The value β becomes less by approximately 50% under the application of vasoconstrictors than under the Krebs-Ringer glucose solution or saline solution only. The stiffness parameter β was proved to be useful for evaluating the distensibility of vascular walls.

I. 緒 論

血管壁の変形特性に関する研究は、19世紀後半⁵²⁾以来、主として生理学、薬理学、病理学の分野で進められてきた^{3,47)}。しかし、これらの研究のほとんどは血管壁の組織学的研究を中心とした静的な変形特性に関するもので、動的な特性は余り重視されていなかった。

血管壁は主として弾性線維 (elastic fibers)、膠原線維 (collagen fibers)、平滑筋 (smooth muscle) の3つの要素から成り、各々の要素が血管壁に占める割合と配列の分布は、部位によりかなり異なっている^{9,51)}。つまり、心臓から末梢に移行するにつれて弾性係数〔弾性体に加えた応力 (stress) とそれに対する歪み (strain) は微小変位の範囲では比例する。その比例係数を弾性係数と呼ぶ。〕が低く、強度も低い弾性線維は減少し、逆に弾性係数、強度ともに高い膠原線維と、粘弾性を有する平滑筋が増加する^{2,27–34,46)}。血管壁の変形特性は、これらの3要素の分率により著しく影響を受けるが、平滑筋は血管壁の収縮性および伸展性に強い影響を与える^{8,13–16,42,54,55,56,59)}。従って血管壁の変形特性、特に動的変形特性を研究するに

は、平滑筋の特性を研究する必要がある。

最近になり、血管平滑筋の変形特性について多くの研究がなされてきた^{8,12,16,42,49,53–56)}。しかし、これらのほとんどは血管を strip とか ring 状にした試料を用いての in vitro での研究で、血管を円筒状試料として使用した in vivo および in vitro の研究は極めて少ない。生体では血管は円筒状で多くの分枝をもち、軸方向に一定の張力を受け、脈圧により絶えず刺激を受けているので、strip, ring 状試料を用いた実験結果をそのまま生体に適応することはできない^{6,8,9,12–17,26)}。

本論文では、in vivo および in vitro での血管外径を正確に測定できる装置を試作し、これを用いて雑種成犬の総頸動脈、大腿動脈の円筒状試料を使用し、内圧と外径の関係、さらに脈動圧を負荷した時の外径との関係を種々の血管収縮剤を作用させて、血管壁の変形特性に対する平滑筋の影響を検討した。

II 方法および実験

1. 血管外径測定装置

血管壁の変形特性に関する研究において、種々の条

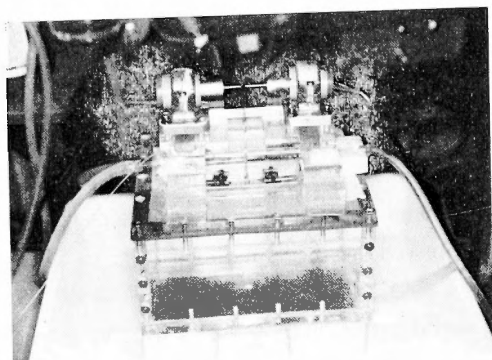


Fig. 1 Newly designed linear displacement transducer and tissue bath.

件下 (in vivo, in vitro) で血管外径を正確に測定できる回転式の差動変圧器を利用した変位計を試作した。この変位計は血管外径の変化の測定時に、次のような諸条件を満足するように作られた^{17,25,30,31,44,48}。

- 1) 測定時に、血管壁には無視できるほどの微小な負荷および歪みしか与えない。
- 2) 血管壁の周期的変動に、適切な追従性を有する。
- 3) 測定域内での血管外径と出力電圧とは線型性を有する。
- 4) 温度、湿度の変化に影響を受けず、かつ歪みにもほとんど感受性を持たない。
- 5) 血管壁への装着および取扱いが容易である。
- 6) 検定 (calibration) が容易である。

変位計の主体は、2個の回転式線型変圧器 (linear transformer, 米国クリフト社特製) からなる (Fig. 2)。その各々に、直径 1mm、長さ 100mm、および 15mm のL字形ステンレススティールアームの一端が、Fig. 2

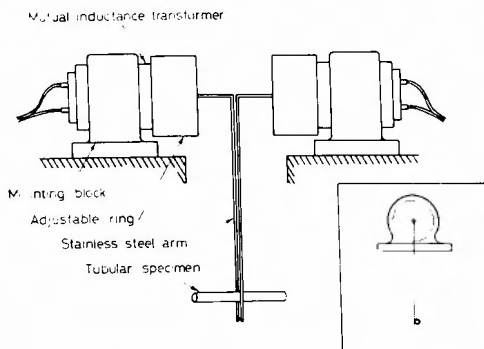


Fig. 2 Schematic diagram of the linear displacement transducer.

に示すように、回転子である一次側コイルの軸に接着されている。変圧器の軸には、弱い時計用バネが取り付けられており、その力を利用して、これら2個のL字形アームで血管をはさむようになっている。この場合、これらのアームが微小部分で血管外表面に接触するが、実測結果として、この接触力は 0.5g 以下であり、実験において、血管壁の接触部分には局部的歪みをほとんど認めない。試料の外径変化に伴って一次側コイルが回転し、その結果として生ずる2個の変圧器からの出力電圧は、増幅され、変位計に組み込まれた加算器 (新光電機製) により加算され、指示計または記録計 (日本光電製、横河電機製) に導びかれている。

Fig. 3 は、特に精度の良い検定用金属棒を用いて、変位計の線型性を検討した結果である。直径を 2mm から 6mm まで変えた場合でも、誤差は 0.2% 以下と

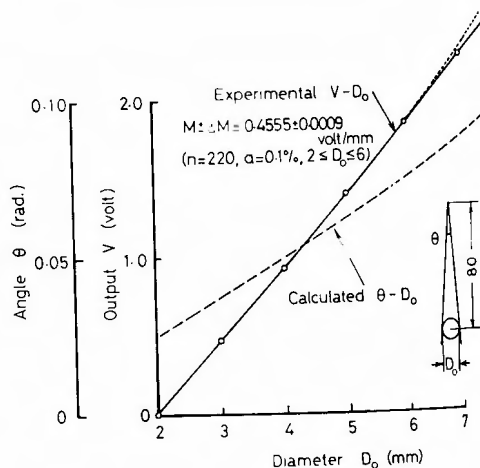


Fig. 3 Statistical error of the repeating measurement of cylindrical tube diameters.

非常に良い。本論文で実際に、問題にしたいのは、血管外径の変化量であるが、最も大きな血管外径を有する大動脈でも、生理的圧範囲では、外径変化は10%程度にすぎない。したがって血管外径の 2~3mm の変化量を正確に測定することが重要であり、我々の試作した変位計はこの目的に合致する。

また、本変位計は血管をはさむのにバネの力を使っているため、周期的に変化する血管外径を測定する場合には、その追従性が問題となる。金属材料試験に使用されるサーボパルサーを用いて、Fig. 4 に示すよう

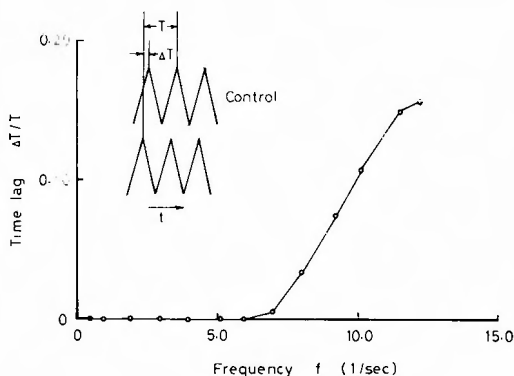


Fig. 4 Sensitivity of the linear displacement transducer under the dynamic condition.

な三角波変位を生ぜしめ、本変位計の追従性を検討した。その結果、変位計のバネ（調節可能）が最も弱い条件（0.5g 以下）に設定された場合でも、Fig. 4 のように 6Hz 以下の周期的変動には追従することが確かめられた。もちろん、このバネの力を増加させれば、さらに高い周波数範囲まで使用可能となる。

2. In vivo 下での実験

sodium pentobarbital 麻酔下（25mg/kg 体重, iv）の雑種成犬（体重 10~12kg）の総頸動脈を、周囲の結合組織および動脈鞘より、軸方向に約 5cm の長さに注意深く露出した。露出した総頸動脈の周囲に、約 50ml の容積の死腔を作り、Krebs-Ringer glucose solution（以下 KRS と略す）で充満して KRS の pool とした（Fig. 5）。この KRS は次のような組成をもつ^{39）}。

NaCl 115.3mM, KCl 4.6mM, CaCl₂ 2.3mM, MgSO₄ 1.1mM, NaHCO₃ 22.1mM, KH₂PO₄ 1.1mM, glucose 7.8mM.

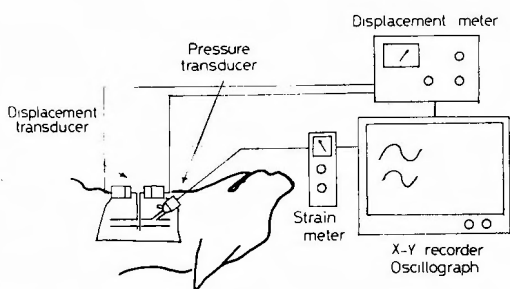


Fig. 5 Schematic diagram of the apparatus used in vivo experiment.

血圧は圧力トランスデューサー（MPU-0.5 日本光電製）により測定した。圧力トランスデューサーは、長さ 5cm、内径 0.45mm のポリエチレンカテーテルを通じて、総頸動脈の一分枝（cranial thyroid artery）と連結した。血圧と血管外径が十分な安定状態（0.5~1h）に達した時に、norepinephrine（以下 NEpi と略す）または KCl をそれぞれ最終 pool 濃度 10^{-5} M, 50mM で pool に投与し、血圧と血管外径の変化を同時に経時的に 25~30 分間記録した。最終 pool 濃度を 10^{-5} M の NEpi, または 50mM の KCl にしたのは、予備実験により、これらの濃度で 30 分以内に最大の収縮が血管壁に生ずることを確かめたからである。なお、これらの血管収縮剤により血管壁に収縮を起こさせた時、平均血圧はせいぜい 3~4mmHg の変化しかみられず、脈圧はほぼ一定状態を保っていた。

3. In vitro 下での実験（Fig. 6）

in vitro 下での実験のために試作した装置の模式図が Fig. 7 である。装置は、血管外径測定装置、容積約 100ml のアクリル樹脂製の tissue bath、脈動圧負荷装置、および記録装置より構成されている。KRS を tissue bath に満たし、この KRS を恒温槽により $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に保持し、95%酸素と 5% CO₂ の混合ガスで泡だてて、pH を 7.42 ± 0.02 に調節した。脈動圧負荷装置は、ピストンポンプ、ロータリーポンプ、空気貯蔵槽より構成されている。

A. 脈動圧負荷の総頸動脈の変形挙動

in vivo 下の実験に使用した総頸動脈を、in vivo で約 5cm の長さの円筒状試料として摘出し、tissue bath 中の血管固定装置にねじれなく水平に、in vivo length になるように、両端を cannulation して固定した。試料血管の一端は、多岐管を通じて血管内圧を測定するために圧力トランスデューサーに連結した。この多岐管は、試料血管の長さを任意に調節できるように作った。また、試料血管の他端を脈動圧負荷装置と連結し、KRS を血管内腔へ圧送し、加圧、減圧を行えるようにした。

試料血管外径を、ほぼその中央部で変位計により測定した。試料血管を、犬の拡張期血圧にほぼ近い 100 mmHg 負荷下に少くとも一時間 incubate して安定させた。その後、in vivo 下での実験と同様に NEpi または KCl を最終 bath 濃度でそれぞれ 10^{-5} M, 50mM になるように tissue bath に加えて、平均血圧に相当する一定内圧、または in vivo 下での脈圧に相当し、脈拍数に等しい周期をもち正弦的に振動する

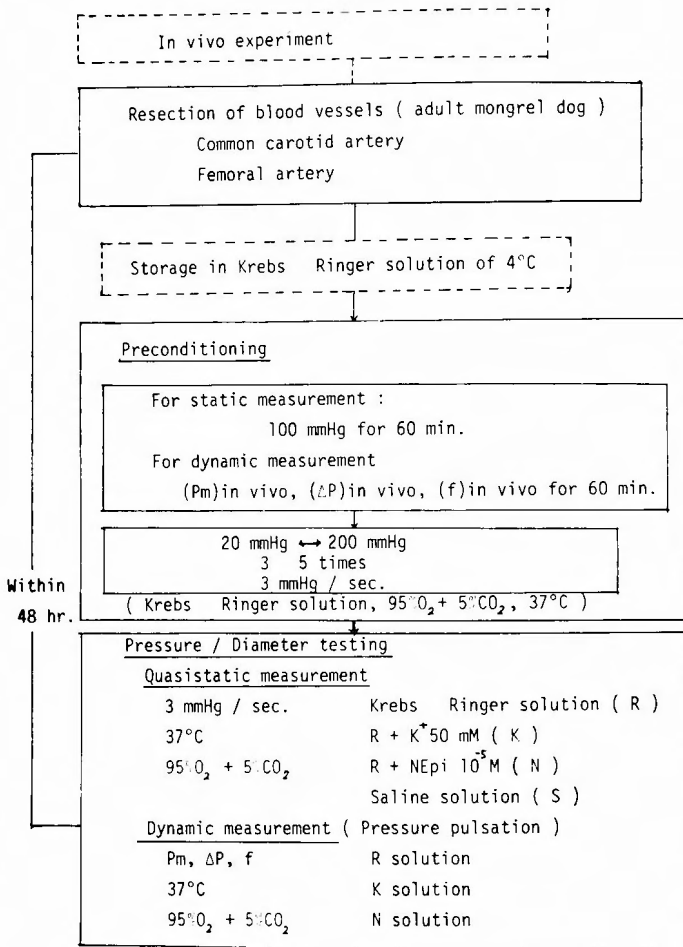


Fig. 6 Procedure of *in vitro* experiment.

脈動圧を一定内圧に重畳させ、内圧と外径変化を同時に経時的に25~30分間記録した。

B. 総頸動脈と大腿動脈における内圧と外径との関係

内圧を変化させた場合の血管壁の変形特性を検討するために、雑種成犬(体重 10~12kg)の総頸動脈、大腿動脈を、周囲の結合組織より剥離し、分枝動脈を結紮切断後、それぞれ *in vivo* で 3~5cm の円筒状試料として摘出した。

Aの実験と同様の pre-conditioning を行った後、血管内圧を 20mmHg から 200mmHg の範囲で、約 3mmHg/sec の速度で連続的に加圧、減圧の操作を反復した。このような操作を 3~4 回繰り返すと、安定した再現性のある内圧負荷と血管外径変化の曲線を得た。次いで内圧を、犬の拡張期血圧にほぼ等しい 100

mmHg 保持し、試料血管の外径が安定するまで(約 1 h) 待って NEpi を最終 bath 濃度 10^{-5} M となるように tissue bath に投与した。血管外径の安定後(25~30分後)、内圧を約 3mmHg/sec の速度で 20mmHg から 200mmHg の範囲で連続的に加圧、減圧の操作を 4~5 回繰り返すと、安定した再現性のある内圧と外径との曲線を得た。NEpi 投与に関する実験終了後、試料血管および tissue bath を KRS により十分洗浄し、再び KRS を満し、NEpi の実験前と同様の pre-conditioning を行った。内圧を 100mmHg に維持し、外径の安定を待って KCl を最終 bath 濃度 50mM で tissue bath に加え 25~30分間放置し、外径が安定するのを待った。その後 NEpi の実験時と同様の加圧の操作を繰り返して、安定した再現性のある内圧と外径の曲線を得た。再び試料血管、tissue bath

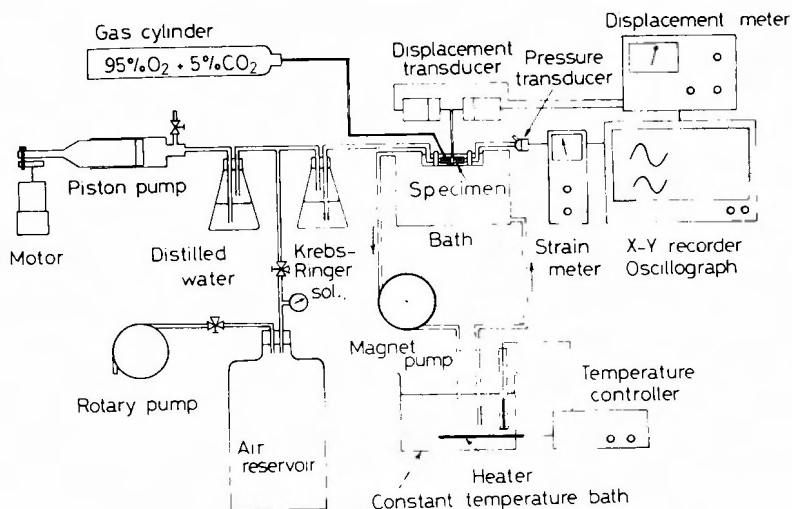


Fig. 7 Testing apparatus used *in vitro* experiment.

を生理的食塩水 (0.9%NaCl 溶液) で十分に洗浄し、それを tissue bath に満して約 1 時間 incubate した。その後、内圧を 100mmHg に保持し、外径の安定を待って 20mmHg から 200mmHg までの加圧、減圧操作により、内圧と外径との曲線を記録した。

Ⅲ. 実験結果

1 総頸動脈の収縮性 (Contractility)

平滑筋の収縮による血管壁の収縮性を検討するために、血管の収縮時の外径 D_o と、収縮前の外径 $\bar{D}_s$ との比を $D_o/\bar{D}_s$ で表わした。Fig. 8 に、NEpi または KCl を作用させた時の、総頸動脈の *in vivo* および *in vitro* の実験での収縮比の経時的変化を示した。実線は 10 頭の犬の *in vivo* 下での平均記録で、実験に用いた犬の血圧は拡張期血圧 90~110mmHg から収縮期血圧 127~143mmHg、平均脈拍数は $1.65 \pm 0.15\text{Hz}$

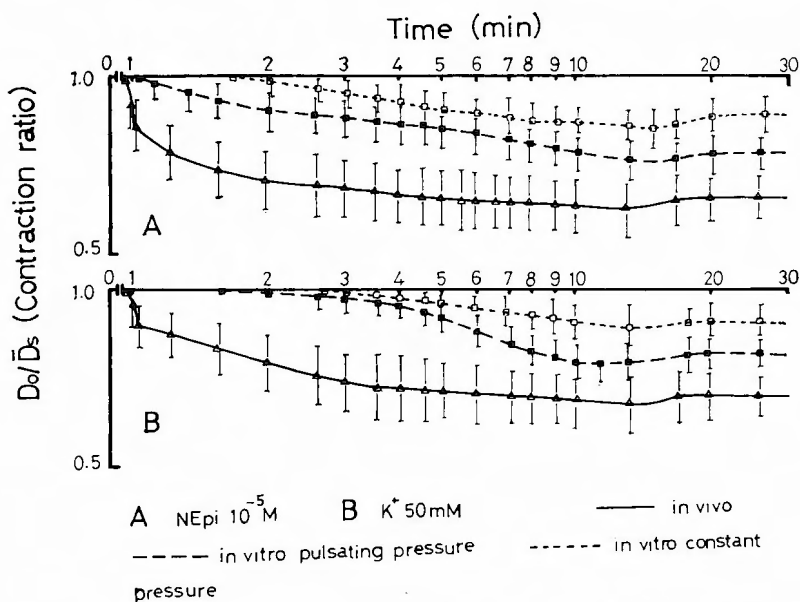


Fig. 8 Time-variation in the contraction ratio of common carotid arteries NEpi : norepinephrine, K^+ : KCl.

(99 ± 0.9 cycles/min) であった。他方、破線は *in vitro* 下での平均記録で、この場合、平均血圧に相当する 118mmHg の一定内圧に、平均脈圧に相当する正弦的に振動する脈動圧 30mmHg を重畳させた。また、比較のために、平均血圧に相当する一定内圧を負荷した時の平均記録を点線で表わした。

NEpi を作用させた時、*in vivo* では血管の収縮が 25~30秒後より急激に始まり、3~3.5分後には、外径は収縮前の平均 66.0 (標準偏差 ± 7.0) % になり、その後は緩徐に収縮が進行し、12~13分後に最大となり、外径は平均 62.5 (標準偏差 ± 8.0) % になった。そしてその後は緩徐に拡張し、17~18分後には停止し、外径は一定状態のまま、すなわち平均 65.0 (標準偏差 ± 5.0) % 程度の収縮状態にとどまった。*in vitro* で脈動圧

の負荷では、血管の収縮は 30~45秒後より緩徐に始まり、15~16分後に最大となり、外径は収縮前の平均 76.0 (標準偏差 ± 6.0) % になった。その後血管は緩徐に少し拡張し、18~19分後には平均 78.0 (標準偏差 ± 5.0) % となり一定状態に達した。ところが *in vitro* の一定内圧負荷では、血管の収縮は前記 2 者の場合と異なり、約 1.5~1.7 分後から非常に緩徐に始まり、15~16分後に最大、すなわち外径が収縮前の平均 85.0 (標準偏差 ± 6.0) % になり、その後は同様に少し拡張し、結局外径が平均 88.0 (標準偏差 ± 5.0) % になって一定状態に達した。また、KCl を作用させた時も、NEpi の場合とほとんど同様の収縮過程が血管にみられ、*in vivo*、*in vitro* で脈動圧の負荷、および *in vitro* で一定内圧負荷下の最大収縮時の血管外径は、

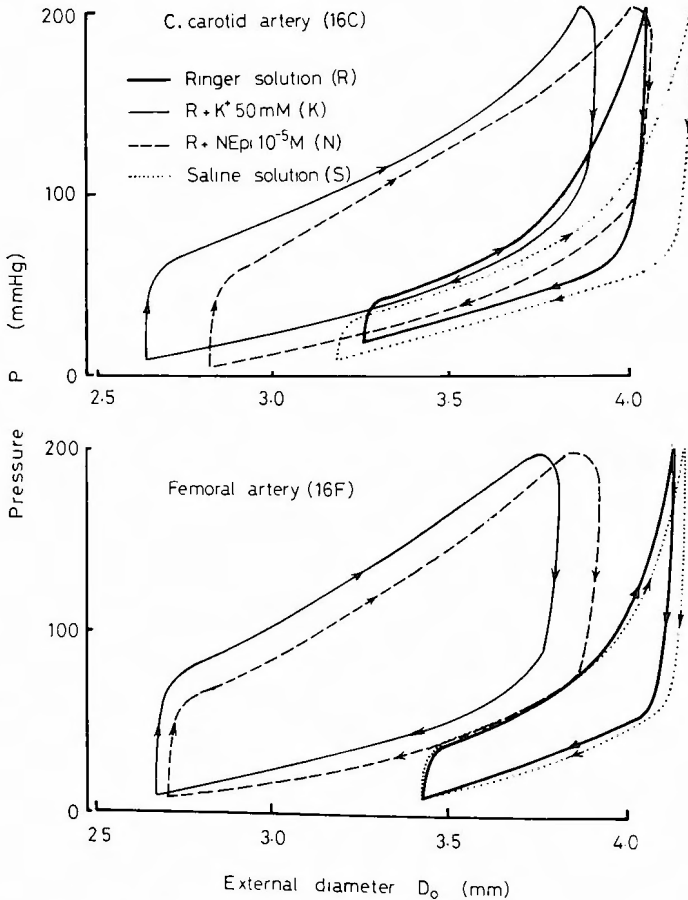


Fig. 9 Pressure-diameter relations of common carotid and femoral arteries.

R : Krebs-Ringer glucose solution, K^+ : KCl

NEpi norepinephrine, Saline solution : 0.9% NaCl solution.

各々、収縮前の平均 67.0 (標準偏差 ± 8.0) %, 79.0 (標準偏差 ± 6.0) % および 88.5 (標準偏差 ± 6.0) % となった。さらに血管の収縮過程の開始時間は, in vivo の場合は余り時間差はみられなかったが in vitro で脈動圧の負荷および一定内圧負荷下では, それぞれ約 1.5 分後, 2.5 分後からであった。また in vivo および in vitro で最大収縮後の血管の拡張現象の程度は, NEpi の時に比し軽微であった。

小 括

1. NEpi $10^{-5}M$ 投与による血管の最大収縮により, in vivo, in vitro で脈動圧負荷および in vitro の一定圧負荷で血管外径はそれぞれ, 収縮前の平均 62.5 (標準偏差 ± 8.0) %, 76.0 (標準偏差 ± 6.0) % および 85.0 (標準偏差 ± 6.0) % であり, 50% 以下になることはなかった。

2. KCl 50mM 投与によっても血管の収縮は NEpi の場合と同様に起ったが, ただその収縮量は多少小さく, 血管の最大収縮時外径は in vivo, in vitro で脈動圧の負荷および一定圧の負荷でそれぞれ収縮前の平均 67.0 (標準偏差 ± 8.0) %, 79.0 (標準偏差 ± 6.0) % および 88.5 (標準偏差 ± 6.0) % となった。

3. 血管収縮剤による血管壁の収縮は in vivo で最も強く, 次いで in vitro で脈動圧を負荷した時であることが明らかになった。

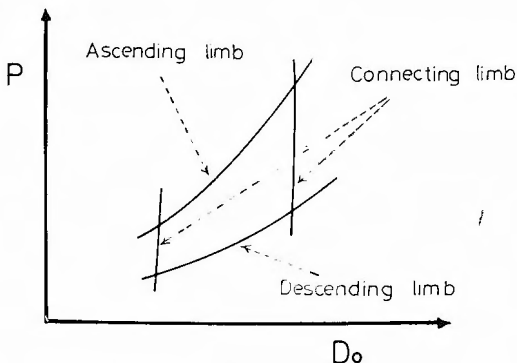


Fig. 10 Schematic diagram of hysteresis loop.

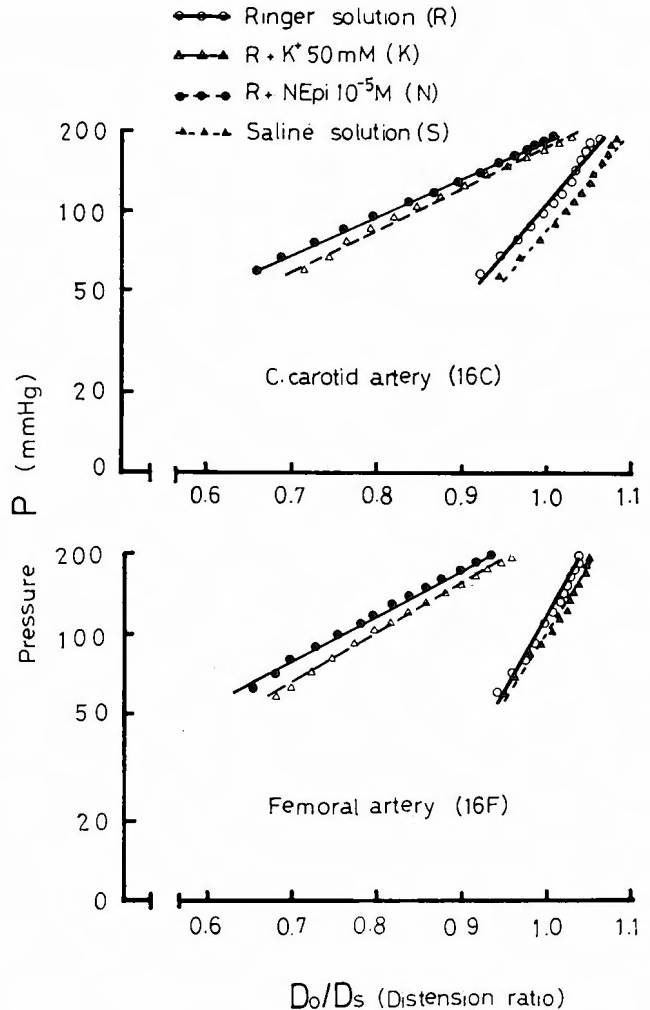


Fig. 11 Logarithmic pressure-distension ratio relations on the ascending limb.
R : Krebs-Ringer glucose solution, K⁺ : KCl, NEpi : norepinephrine, Saline solution : 0.9% NaCl solution

2. 負荷内圧と血管外径との関係

総頸動脈, 大腿動脈について得られた内圧と外径との関係は Fig. 9 に示すように, hysteresis loop を呈した。Fig. 9 に示されているのは総頸動脈, 大腿動脈それぞれ30個中の典型の一例であり, 使用した4種の溶液により, hysteresis loop の形, およびその中心の位置が著しく異なった。太い実線, 細い実線, 破線および点線はそれぞれ, KRS, KCl, NEpi および生理的食塩水に相当する。

NEpi または KCl を作用させると, hysteresis loop は左側へ移動し, loop の開きは一層大きくなり, loop

により囲まれた面積は増加した。これに対して、食塩水の場合は右側へ移動するが、loop で囲まれた面積はほとんど変化しなかった。このような傾向は総頸動脈、大腿動脈いずれにおいても認められるが、その変化の程度は、前者よりも後者に著明であった。

Fig.10の模式図のように hysteresis loop は本質的には3つの過程、すなわち、上昇曲線 (ascending limb), 下降曲線 (descending limb) およびこれらの間を連絡する連結曲線 (connecting limb) に沿う過程より構成される。上昇曲線および下降曲線に沿って血管外径は加圧、減圧により非線型的に単調に変化した。しかし連結曲線に沿っては、血管外径はほとんど変化しなかった。また総頸動脈と大腿動脈とを比較すると、hysteresis loop の各曲線にかなりの差がみられた。血管収縮剤の投与により、上昇曲線は形状および位置に関して最も強く影響を受けた。これに対して下降曲線は位置の変動を除いて、ほとんど影響を受けなかった。そこで血管壁の distensibility (特に血管の収縮時) に対する平滑筋の役割を調べるために、上昇曲線を検討した。

血管径を異にする総頸動脈、大腿動脈の distensibility を検討するために、上昇曲線について標準的な生理的平均血圧 (拡張期平均血圧に相当する) 100 mmHg を基準内圧 P_s とし、KRS での基準内圧時の外径 D_s に対する各内圧段階 P の外径 D_o の比を D_o

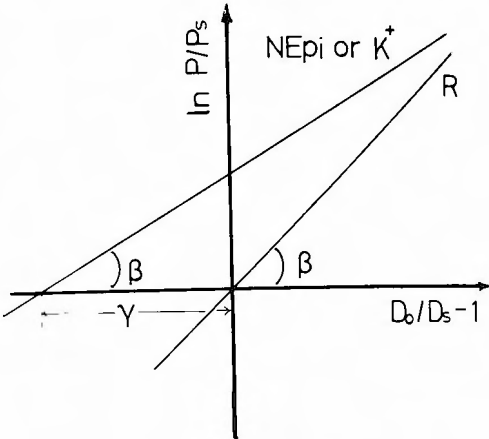


Fig. 12 Schematic diagram of logarithmic pressure-distension ratio relation.

/Ds で表わし、これを外径膨張率 (distension ratio) 定義した^{29-35,46,47)}。

Fig. 9 のデータの内圧と外径膨張率を片対数グラフに表わすと、Fig. 11 のように 60mmHg から 180 mmHg の生理的圧範囲で、内圧と外径膨張率との両者はほぼ直線関係となり、次式が成立した。

$$\ln P/P_s = \beta \{ (D_o/D_s - 1) - \gamma \} \dots\dots (*)$$

ここで定数 β, γ は各々直線の勾配、横軸の切片である (Fig. 12)。無次元定数 β は血管壁の変形特性を

Table 1. Values of the coefficients determining pressure-diameter relations of 30 common carotid and 30 femoral arteries of dogs.

R : Krebs-Ringer glucose solution, K^+ : KCl 50mM
NEpi : norepinephrine $10^{-5}M$, S : saline solution (0.9% NaCl solution).

30 Specimens		Common carotid art.	Femoral art.
β	R	8.02 (1.78)	11.49 (2.02)
	K	3.56 (0.37)	4.98 (0.72)
	NEpi	4.48 (0.68)	4.52 (0.69)
	S	7.46 (1.18)	10.78 (1.82)
30 Specimens		Common carotid art.	Femoral art.
γ	K	0.138 (0.054)	0.162 (0.048)
	NEpi	0.112 (0.005)	0.188 (0.052)
	S	0.042 (0.012)	0.078 (0.016)

() ; S.D.

表わす parameter となる。すなわち、血管壁の distensibility または stiffness を表わす^{29-35,46,47)}。一方、 r も無次元定数であり、血管壁の収縮性を表わす parameter となる。 β が高値の動脈は distensibility が低く変形しにくく、低値の動脈は変形能に富むといえる。また r が高値の動脈は収縮性に富むといえる。

表1に総頸動脈、大腿動脈の β および r 値を示した。これら2種の動脈の β および r 値に有意の差がみられ、特に大腿動脈の β 値は総頸動脈のそれよりも著しく高い。また血管収縮剤により平滑筋を活性化すると、 β 値が著しく減少し、KRS での値に比し50%以下となった。

小 括

1. 総頸動脈、大腿動脈について得られた内圧と外径との関係は hysteresis loop を示した。

2. 血管収縮剤の作用により hysteresis loop は左側へ移動し、loop により囲まれた面積は増加した。この傾向は総頸動脈よりも大腿動脈の方に強く現われた。

3. hysteresis loop は本質的に上昇曲線、下降曲線およびこれらを連絡する連結曲線より構成される。

4. 血管収縮剤は hysteresis loop の上昇曲線に対して最も強い影響を与えたが、下降曲線に対してはほとんど影響を与えなかった。このことより平滑筋は上昇曲線に密接に関係しているといえる。

5. 上昇曲線について内圧100mmHg時をPs, KRSでのPs時の外径Ds, 各内圧段階Pの外径Doとすると

$$\ln P/P_s = \beta \{ (D_o/D_s - 1) - r \}$$

なる式が成立した。ここで β , r は直線の勾配、横軸の切片で、無次元定数であり、それぞれ血管壁の stiffness および収縮性を表わす parameter となった。

Ⅳ. 考 察

1. 血管壁の動的変形特性に関する平滑筋の役割

血管壁の収縮に対して平滑筋の myogenic tone が大きな役割を演じていることを初めて唱えたのは1902年 Bayliss⁴⁾ である。以来今日まで種々の実験が積み重ねられ、現在では血管壁の basal vascular tone (交感神経切断後でも平滑筋は血流中の血管収縮物質、血圧さらに平滑筋細胞内外の各種イオン濃度などにより、ある一定のレベルの緊張状態を保持している。この状態を basal vascular tone と呼ぶ^{11,18)}) の進展や

血圧の変動に対して重要な役割を演じているのは平滑筋の active な反応であることが広く認められるようになった^{20,38,44,60)}。さらに血管の収縮時には、血管壁は非圧縮性 (incompressibility) である¹⁰⁾ ので、壁厚が増加するが、この血管の収縮は血管平滑筋の活性化によることも明らかにされてきた。

血管平滑筋は交感神経刺激、各種のイオン濃度とも血管収縮物質 (NEpi, epinephrine, vasopressin, serotonin etc.) などにより活性化され、収縮を起す^{3,8,14,15,16,26,45,53,54)}。このうち交感神経刺激による血管壁の収縮に関しては Gerová, Gero^{22,23)} の報告をはじめとして数多くの研究がみられる。しかし血管壁の収縮の程度、部位による収縮性の相違、および動物種による反応性などは報告者により異なり、必ずしも一致していない^{7,9,19,22,23,38,60,61)}。

一方血管収縮物質については NEpi のように神経刺激作用、および平滑筋細胞に対する直接作用の複数の作用を持つものもあるが、 K^+ のように平滑筋細胞への直接作用のみのものもある。また種々の薬物の平滑筋に対する作用機序はかなり明確にされ、それがかなり一定していることが明らかになっている^{3,36,53)}。

そこで本研究では血管収縮物質として NEpi と高濃度 K^+ を用いて血管平滑筋の収縮性を検討した。これらの薬物は血管壁に著しい収縮を起させるが、その収縮性は血圧の変動、脈圧の影響により一層強くなるので、これらの薬物を用いる方が単なる神経刺激よりも血管の収縮性を検討しやすい。たとえば、血圧の変動、脈圧の影響に関して Folkow²¹⁾ は電気生理学的研究より、血圧の変動時に precapillary vessel では平滑筋は一種の mechanoreceptor として作用し、血管壁の伸展時に pacemaker mechanism を通じて、impulse discharge の促進を起し、近接の muscle effector へ伝播されると主張している。Johnson³⁸⁾ は細動脈では、血圧の増加が血管壁の収縮を起し血管外径の減少を生ずると報告している。さらに最近、Johansson と Mellander³⁷⁾ は血管壁の伸展時には myogenic vascular tone およびその response は一定内圧による刺激よりも動的な内圧による刺激に反応しやすいと述べている。本論文で明らかにしたように脈動圧負荷時には血管壁の収縮性は著しく増加するので平滑筋の動的変形特性を調べるには神経刺激の他に、血管収縮剤である NEpi や高濃度 K^+ を用いての研究が最も妥当であると思われる。

NEpi や高濃度 K^+ を用いて平滑筋の収縮性を調べ

た研究は少なくない^{3,5,14,16,24,39,42,49,53-56,58}。しかしほとんどの研究は血管の strip 状試料や ring 状試料を用いての研究である。生体内では血管系は神経刺激、循環している血管収縮性物質による刺激等を受けているのみならず、円筒状で多くの分枝をもち、常に軸方向に一定の張力を受け、脈動圧により絶えず刺激されている^{6,12,17,20,26,50,57,58,59,61}。このことから本研究では血管の円筒状試料を用いて in vitro, in vivo 下で NEpi および K^+ を用いて実験を行った。

2. 負荷内圧の変動による血管外径変化に対する平滑筋の役割

負荷内圧を緩徐に上昇または下降させると、内圧と血管外径との関係は hysteresis loop を描く。このような血管壁の変形特性はかなり広く知られている^{14,24,35,49,51}。これについて多くの研究がみられるが、その代表的な報告として、犬の大動脈の ring 状試料を使用した Remington⁴⁹ の報告、ヒキガエルの腹部大動脈および大静脈の strip 状試料を用いた Goto と Kimoto²⁴ らの報告があげられる。

Goto と Kimoto は膠原線維を蟻酸 (formic acid) で処理すると hysteresis loop が消失し、弾性線維をトリプシンで処理すると loop の開きが大きくなることを示した。この事実から彼らは hysteresis loop の上昇曲線 (ascending limb) は平滑筋と関係し、下降曲線 (descending limb) の上半分 (本実験で得られた loop の連結曲線にほぼ相当する) は膠原線維に、その下半分は弾性線維に関係していると結論している。本実験では犬の総頸動脈、大腿動脈の円筒状試料を用いたので彼らの観察結果とは厳密には比較できないが、本実験での hysteresis loop の上昇曲線が血管収縮剤により著明に影響を受けたことより、上昇曲線が平滑筋と密接に関係していることは明らかであり、彼らの結論と一致する。さらに hysteresis loop の下降曲線および連結曲線が本実験では血管収縮剤の投与によりほとんど影響を受けなかったことから、上昇曲線は血管平滑筋の変形特性を表わしていると思われる。また膨張率 (distension ratio) と対数表示内圧との関係は生理的圧範囲でほぼ直線関係になることから、その直線の勾配すなわち β 値は血管壁の stiffness または distensibility を表わすことになる。つまり β 値が高い場合、血管壁は stiff で変形しにくく、 β 値が低い場合、血管壁は変形しやすく distensibility に富むといえる^{26-31,46,47}。さらに総頸動脈、大腿動脈との間では β 値が異なることから、同時に血管種も表わ

していることになる。なお著者は他の実験において、胸部大動脈、腹部大動脈でそれぞれ、3.38, 7.32 の β 値を得ている³⁵。

平滑筋が血管収縮剤により活性化された時には血管は収縮し血管壁は厚くなり、一見、血管壁の distensibility が減少するような印象を受けるが、本実験では β 値が有意に減少し、逆に血管壁の distensibility が増加するという興味ある結果となった。しかしこれまで血管の収縮時、血管壁の distensibility がどのような影響を受けるか、必ずしも意見の一致をみていなかった。たとえば、Torrance と Shwartz⁵⁹ は犬の胸部大動脈を用いて血管壁の容積と内圧との関係より神経刺激による平滑筋の収縮は血管壁の distensibility を減少させるとし、Wigger と Wégria⁶² らは同様の実験方法で血管外径と内圧との関係より distensibility と内圧との関係を求めて、平滑筋の収縮は血管壁の distensibility を増加させると報告している。このうち Torrance と Shwartz の実験結果は血管壁が非圧縮性であることの導入法に問題がある。また Landgren⁴¹, Alexander¹ らは猫の頸動脈洞を使用して平滑筋の収縮は血管壁の distensibility を低圧では減少させ、高圧では増加させるとしている。しかし低圧での膨張率の算出法に問題があり、低圧、高圧ともに同一の平均内圧を規準とすれば、平滑筋の収縮時 distensibility が増加するという結果となり、本実験の結果と一致する。さらに Dobrin と Rovick¹⁶ は犬の総頸動脈を用いて平滑筋の収縮時には、血管壁の distensibility は弾性係数の逆数になり、この弾性係数は歪み (strain) の増加に伴って増加し、圧力が増加すると減少すると報告している。彼らが血管壁の非収縮時、収縮時の結果を同一の平均内圧で処理していれば、弾性係数が歪みの増加と共に減少することになる。従って血管壁の収縮時には stiffness parameter β が有意に小さくなるという本実験の結果と一致する。

これらのことより血管壁の distensibility を検討するには、本実験で導入した stiffness parameter β を利用すれば操作が非常に簡単になり、また結果の判定も容易となる。

血管収縮剤が in vivo と同様に in vitro においても平滑筋を活性化するように働く以上、hysteresis loop によりかこまれた面積は平滑筋の能力 (capacity) と密接に関係していると考えられる^{2,12,31}。つまり、loop によりかこまれた面積は loop の 1 cycle の間に消費された energy を表わしていることになり、平滑

筋の活性化による血管壁の収縮時には, hysteresis loop の開きが大きくなり伸展時に失なわれる energy は非常に大きなものとなる. したがって, 平滑筋の占有率の高い大腿動脈^{2,26,27,40)}の方が総頸動脈に比し, 血管収縮剤に対してより高い感受性を有し, かつ伸展時の energy loss も大きく, 血管壁は変性に陥りやすいと考えられる.

V. 総 括

血管壁の変形特性を研究する目的で, 種々の条件下 (in vivo, in vitro) で血管外径を正確に測定できる血管外径測定装置を考案し, これを用いて, 雑種成犬の総頸動脈, 大腿動脈の円筒状試料を使用して, 血管壁の変形特性に対する平滑筋の影響を研究した. 次のような結論を得た.

1) 血管収縮剤 (norepinephrine および KCl) により平滑筋を活性化すると, 血管は収縮するが, その血管外径は平均50%以下になることはなかった.

2) norepinephrine 10^{-5} M 投与による血管の最大収縮により, 血管外径は, in vivo, in vitro で脈動圧の負荷, in vitro で一定圧の負荷の順に各々収縮前の平均62.5 (標準偏差 ± 8.0) %, 76.0 (標準偏差 ± 6.0) %および85.0 (標準偏差 ± 6.0 %) となった. またKClの投与によっても血管にはば同様の収縮がみられ, 血管の最大収縮により, 血管外径は in vivo, in vitro で脈動圧の負荷, in vitro で一定圧の負荷の順に各々収縮前の平均67.0 (標準偏差 ± 8.0) %, 79.0 (標準偏差 ± 6.0) %, 88.5 (標準偏差 ± 6.0) %となった. これらの事実より, 脈動圧が血管平滑筋の収縮性を高めることが示唆された.

3) 負荷内圧と血管外径との関係は hysteresis loop を示した. hysteresis loop は上昇曲線, 下降曲線およびこれらを連絡する連絡曲線より構成される.

4) 血管収縮剤を作用させると, hysteresis loop は左側へ移動し, この loop により囲まれた面積は著明に増加した. また血管収縮剤は hysteresis loop の上昇曲線に最も強い影響を与え, 上昇曲線が平滑筋と密接に関係していることを強く示唆した.

5) 平滑筋の変形特性と密接に関係している hysteresis loop の上昇曲線について, 内圧 100mmHg 時を P_s , その時の外径 D_s , 各内圧段階 P の時の外径 D_o とすると

$$\ln P/P_s = \beta \{ (D_o/D_s - 1) - r \}$$

なる式が成立した. ここで β , r は無次元定数であり, それぞれ血管壁の stiffness および contractility を表わす parameter となった.

6) 血管収縮剤の hysteresis loop に対する影響は, 総頸動脈よりも大腿動脈の方に強く現われた.

7) 血管の収縮時には, β および r 値の比較により大腿動脈の方が総頸動脈よりも伸展性, 収縮性に富むことが明らかとなり, β および r 値は血管種により異なることが示唆され, これらを利用すると, 血管壁の変形特性を定量的に処理できるものと考えられる.

本稿を終えるに臨み, 御指導, 御校閲を賜った半田隆教授に深謝の意を表します. また終始御指導, 御協力をいただきました京都大学航空工学教室新見英幸博士, 同物理学教室林絃三郎博士, 同脳神経外科学教室森竹浩三学兄ならびに松田功学兄の諸氏に謝意を表しますと共に, 有益な示唆と御教示をいただいた滋賀医科大学薬理学教室戸田昇教授に深謝致します.

本研究の要旨は第16回日本脈管学会総会ならびに第10回国際脈管学会にて発表した。

References

- 1) Alexander, R. S. The participation of the venomotor system in pressor reflexes. *Circ. Res.*, **2** : 405-409, 1954.
- 2) Apter, J. T. : Correlation of visco-elastic properties of large arteries with microscopic structure. *Circ. Res.* **19** : 104-121 1966.
- 3) Bohr, D. F. : Brief reviews-vascular smooth muscle updated. *Circ. Res.*, **32** : 665-672, 1973.
- 4) Bayliss, W. M. : On the local reactions of the arterial wall to changes in internal pressure. *J. Physiol. (Lond.)*, **28** : 220-231, 1902.
- 5) Bergel, D. H. : The static elastic properties of the arterial wall. *J. Physiol. (Lond.)*, **156** : 445-457, 1961.
- 6) Bergel, D. H. : The dynamic elastic properties of the arterial wall. (*Lond.*), **156** : 458-469, 1961.
- 7) Bevan, J. A., Johnson, R. C. and Verity, M. A. : Changes in elasticity of pulmonary reflexogenic area with sympathetic activity. *Am. J. Physiol.*, **206** : 36-42, 1964.
- 8) Bozler, E. : Response of smooth muscle to stretch. *Am. J. Physiol.*, **149** : 200-301. 1947.
- 9) Burton, A. C. : Relation of structure to function of the tissues of the wall of blood vessels. *Physiol. Rev.*, **34** : 619-642, 1954.
- 10) Carew, T. E., Vaishnav, R. N. and Patel,

- D. J. : Compressibility of the arterial wall. *Circ. Res.*, **23** : 61-68, 1968.
- 11) Celander, O. and Folkow, B. : A comparison of the sympathetic vasomotor fiber control of the vessels within the skin and the muscle. *Acta Physiol. Scand.*, **29** : 241-250, 1953.
 - 12) Cox, R. H. : A model for the dynamic mechanical properties of arteries. *J. Biomech* **5** : 135-151, 1972.
 - 13) Cox, R. H. : Arterial wall mechanics and composition and the effects of smooth muscle activation. *Am. J. Physiol.*, **229** : 807-812, 1975.
 - 14) Cox, R. H. : Mechanics of canine iliac artery smooth muscle in vitro. *Am. J. Physiol.*, **230** : 462-470, 1976.
 - 15) Cox, R. H. : Effects of norepinephrine on mechanics of arteries in vivo. *Am. J. Physiol.*, **231** : 420-425, 1976.
 - 16) Dobrin, P. B. and Rovick, A. A. : Influence of vascular smooth muscle on contractile mechanics and elasticity of arteries. *Am. J. Physiol.*, **217** : 1644-1651, 1969.
 - 17) Dobrin, P. B. and Doyle, J. M. : Vascular smooth muscle and the anisotropy of dog carotid artery. *Circ. Res.*, **27** : 105-119, 1970.
 - 18) Folkow, B. : A study of factors influencing the tone of denervated blood vessels perfused with various pressures. *Acta Physiol. Scand.*, **27** : 99-117, 1953.
 - 19) Folkow, B. : Role of the nervous system in the control of vascular tone. *Circulation*, **21** : 760-768, 1960.
 - 20) Folkow, B. : Transmural pressure and vascular tone—some aspects of an old controversy (1). *Arch. int. Pharmacodyn.*, **39** : 455-469, 1962.
 - 21) Folkow, B. : Description of the myogenic hypothesis. *Circ. Res.*, **14** and **15** (suppl. I) : I-279-285, 1964.
 - 22) Gerová, M. and Gero, J. : Reflex regulation of smooth muscle tone of conduit vessel. *Angiologica*, **4** : 348-358, 1967.
 - 23) Gero, J. and Gerová, M. : Sympathetic regulation of arterial distensibility. *Physiologica bohemoslov*, **18** : 480-481, 1969.
 - 24) Goto, M. and Kimoto, Y. : Hysteresis and stress-relaxation of the blood vessels studied by a universal tensile testing instrument. *Japan. J. Physiol.*, **15** : 169-184, 1966.
 - 25) Gow, B. S. : An electrical caliber for measurement of pulsatile arterial diameter changes in vivo. *J. Appl. Physiol.*, **21** : 1122-1126, 1966.
 - 26) Gow, B. S. : Viscoelastic properties of conduit arteries. *Circ. Res.*, **26** and **27** (suppl. II) : II-113-122, 1970.
 - 27) 半田 肇 : 脳血管のバイオメカニクスの研究 脳神経外科, **3** : 363-373, 1975.
 - 28) 林 紘三郎, 半田 肇, 森 惟明, 森竹浩三 : バイオメカニクスの基礎としての血管壁の力学的性質, 材料, **20** : 1001-1011, 1971.
 - 29) Hayashi, K., Sato, M., Ishii, I., Handa, H., Mori, K. and Moritake, K. : Biomechanical study of vascular walls (Distensibility of vascular walls and structure observation). *J. Soc. Mat. Sci., Japan*, **21** : 1030-1036, 1972.
 - 30) 林 紘三郎, 佐藤正明, 半田 肇, 森竹浩三 : 血管壁のバイオメカニクスの研究 (血管壁変形特性装置の試作と血管壁構成要素の断面積分率測定方法について) 材料, **22** : 538-543, 1973.
 - 31) Hayashi, K., Sato, M., Handa, H. and Moritake, K. : Biomechanical study of vascular walls (Testing apparatus of mechanical behavior of vascular walls and measurement of volume fraction of their structural components). *Proc. 16th Japan congress on Mat. Res.*, 240-244, 1973.
 - 32) Hayashi, K., Sato, M., Handa, H. and Moritake, K. : Biomechanical study of the constitutive laws of vascular walls. *Experiment. Mech.*, **14** : 440-444, 1974.
 - 33) 林 紘三郎, 佐藤正明, 新見英幸, 半田 肇, 森竹浩三, 奥村 厚 : 血管系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** : 293-297, 1975.
 - 34) 林 紘三郎 : バイオメカニクスの現状(1)—主として血管循環系への材料力学の応用—, 機械の研究, **7** : 855-859, 1975.
 - 35) Hayashi, K., Okumura, A., Niimi, H., Handa, H. and Moritake, K. : Hysteresis loops of pressure-diameter relations of blood vessels. *Proc. 4th New England Bioeng. Conf., New Haven, Supplement*, 1976.
 - 36) Johansson, B., Jonsson, O., Axelsson, J. and Wahlström, B. : Electrical and mechanical characteristics of vascular smooth muscle response to norepinephrine and isoproterenol. *Circ. Res.*, **21** : 619-633, 1967.
 - 37) Johansson, B. and Mellander, S. : Static and dynamic components in the vascular myogenic response to passive changes in length as revealed by electrical and mechanical recordings from the rat portal vein. *Circ. Res.*, **36** : 76-83, 1975.
 - 38) Johnson, P. C. (ed) : Symposium on auto-

- regulation of blood flow. *Circ. Res.*, **15** (suppl. I) : 2-1-191, 1964.
- 39) Kalsner, S. : Effects of tyramine on responses to and inactivation of histamine in aortic strips. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **175**: 489-495, 1970.
- 40) Keatinge, W. R. : Electrical and mechanical response of arteries to stimulation of sympathetic nerves. *J. Physiol.*, **185** : 701-715, 1966.
- 41) Landgren, S. : The baroreceptor activity in the carotid sinus nerves and the distensibility of the sinus wall. *Acta Physiol. Scand.*, **26** : 35-36, 1952.
- 42) Lundholm, L. and Mohme-Lundholm, E. : Length at inactivated contractile elements, length-tension diagram, active state and tone of vascular smooth muscle. *Acta Physiol. Scand.*, **68** : 347-359, 1966.
- 43) Mallos, A. J. : An electrical caliber for continuous measurement of relative displacement. *J. Appl. Physiol.*, **17** : 131-134, 1962.
- 44) Mellander, S. and Johansson, B. : Control of resistance, exchange, and capacitance function in the peripheral circulation. *Pharmacol. Rev.*, **20** : 117-196.
- 45) Mellander, S. and Arvidsson, S. : Possible "dynamic" component in myogenic vascular response related pulse pressure distension. *Acta Physiol. Scand.*, **90** : 283-285, 1974.
- 46) 森竹浩三, 半田 肇, 林 紘三郎, 佐藤正明 : 脳動脈瘤に関する実験的研究(第1報)一力学的にみた脳動脈瘤壁組織構築と実験的動脈瘤, 脳神経外科, **1** : 115-123, 1973.
- 47) 森竹浩三 : 脳動脈瘤の成因ならびに増大, 破裂機序に関するバイオメカニクス的研究—第1部 脳動脈の組織構築と力学的特性に関する研究, 日外宝 **44** : 87-107, 1975.
- 48) Murgo, J. P., Cox, R. H. and Peterson, L. H. : Cantilever transducer for continuous measurement of arterial diameter in vivo. *J. Appl. Physiol.*, **31** : 948-953, 1971.
- 49) Remington, J. W. : Hysteresis loop behavior of the aorta and other extensible tissues. *Am. J. Physiol.*, **180** : 83-95, 1955.
- 50) Remington, J. W. : Pressure-diameter relation of the in vivo aorta. *Am. J. Physiol.*, **203** : 440-448, 1962.
- 51) Roach, M. R. and Burton, A. C. : The reason for the shape of the distensibility curves of arteries. *Can. J. Biochem.*, **35** : 681-690, 1957.
- 52) Roy, C. S. : The elastic properties of the arterial wall. *J. Physiol.*, **3** : 125-159, 1880/1882.
- 53) Somlyo, A. P. and Somlyo, A. V. : Vascular smooth muscle : 1. normal structure, pathology, biochemistry, and biophysics. *Pharmacol. Rev.*, **20** : 197-272, 1968.
- 54) Sparks, H. V. Jr and Bohr, D. F. : Effect of stretch on passive tension and contractility of isolated vascular smooth muscle. *Am. J. Physiol.*, **202** : 835-840, 1962.
- 55) Sparks, H. V. Jr : Effect of quick stretch on isolated vascular smooth muscle. *Circ. Res.*, **15** (suppl. I) : I-254-260, 1964.
- 56) Speden, R. N. : The effect of initial strip length on the noradrenaline induced isometric contraction of arterial strips. *J. Physiol. (Lond.)*, **154** : 15-25, 1960.
- 57) Speden, R. N. and Freckelton, D. J. : Constriction of arteries at high transmural pressures. *Circ. Res.*, **26 and 27** (suppl. II) : II-99-112, 1970.
- 58) Speden, R. N. : The maintenance of arterial constriction at different transmural Pressures. *J. Physiol.*, **229** : 361-381, 1973.
- 59) Torrance, H. B. and Shwatz, S. : The elastic behavior of the arterial wall. *J. Roy. Cell. Surg. Edinburgh*, **7** : 55-60, 1961.
- 60) Weckman, N. : Local constriction and spasm of large arteries elicited by hypothalamic stimulation. *Experimenta* **16** : 34-36, 1960.
- 61) Wiedeman, M. P. : Dimensions blood vessels from distensibility artery to collecting vein. *Circ. Res.*, **12** : 375-378, 1963.
- 62) Wiggers, C. J. and Wégria, R. : Active changes in size and distensibility of the aorta during acute hypertension. *Am. J. Physiol.*, **124** : 603-611, 1938.