

Abnormal Arterial and Cardiopulmonary Baroreflexes in Normotensive Young Subjects with a Family History of Essential Hypertension

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8284

高血圧の家族歴を有する若年正常血圧者の動脈圧受容体反射 および心肺圧受容体反射に関する研究

金沢大学医学部内科学第一講座 (主任: 小林健一教授)

大 桑 仁

(平成3年6月14日受付)

動脈圧および心肺圧受容体反射機能の障害が、ヒトで高血圧発症前に存在するか否かを明らかにするため、高血圧の家族歴のある正常血圧者16例 (平均年齢 19.6 ± 0.3 歳) と高血圧の家族歴のない正常血圧者15例 (19.9 ± 0.3 歳) を対象に、動脈圧受容体を介した反射性心拍数調節機能、ならびに心肺圧受容体を介した反射性前腕血管抵抗調節機能を検討した。動脈圧受容体反射機能を検討するため、フェニレフリンによる一過性の昇圧とそれに引き続く R-R 間隔の関係より一次回帰曲線を求め、その傾き (baroreflex slope, BS) を測定した。心肺圧受容体反射機能は -20mmHg での下半身陰圧法 (lower body negative pressure at -20mmHg , LBNP -20mmHg) にて評価した。大動脈伸展性の指標として、脈圧と1回拍出量の比 (ratio of pulse pressure to stroke volume, PP/SV) を用い、抵抗血管の構造的変化の指標として10分間止血開放後の反応性充血時の最小前腕血管抵抗を測定した。安静時の血圧、中心静脈圧、心拍数、心係数、全末梢血管抵抗、PP/SV、前腕血管抵抗、最小前腕血管抵抗には両群間で差を認めなかった。BS は高血圧の家族歴のある群で $12.0 \pm 0.9\text{msec/mmHg}$ 、ない群で $17.2 \pm 1.0\text{msec/mmHg}$ であり、家族歴のある群で有意に低下していた ($p < 0.001$)。BS と血圧、心拍数、PP/SV との間には有意な相関はなかった。LBNP -20mmHg により、両群とも中心静脈圧と前腕血流量は有意に低下し、前腕血管抵抗は有意に上昇した。中心静脈圧の低下の程度は両群間で同程度であったが、前腕血管抵抗の増加率は家族歴のある群 $43.7 \pm 7.6\%$ 、ない群 $99.6 \pm 16.2\%$ であり、家族歴のある群で有意に低下していた ($p < 0.01$)。LBNP -20mmHg による前腕血管抵抗の増加率は BS と有意な相関 ($r = 0.54$, $p < 0.01$) を示したが、中心静脈圧や最小前腕血管抵抗とは相関を認めなかった。以上の成績より、高血圧の家族歴のある若年正常血圧者では、動脈圧受容体反射機能のみならず心肺圧受容体反射機能が障害されており、この障害は血圧の上昇、大動脈伸展性の低下や中心静脈圧の上昇に伴うものではなく、遺伝的に規定された障害である可能性が示唆された。

Key words hypertension, arterial baroreflex, cardiopulmonary baroreflex, family history, lower body negative pressure

本態性高血圧の発症に際して環境因子のみならず遺伝的素因が関与することはよく知られているが¹⁾、その遺伝的素因の詳細についてはいまだ明らかではない。

実験高血圧動物²⁻⁵⁾や高血圧患者⁶⁻⁹⁾では動脈圧受容

体を介した反射性心拍数調節機能が低下しているとき、これまでその原因として血圧の上昇やそれに引き続く圧受容体のある動脈壁の伸展性の低下が考えられてきた²⁻⁴⁾¹⁰⁾。しかし、最近になり、高血圧の素因を持ったラットでは、高血圧の発症以前にすでに動脈圧

Abbreviations: BS, baroreflex slope; CI, cardiac index; CVP, central venous pressure; DAP, diastolic arterial pressure; DOCA, deoxycorticosterone acetate; FBF, forearm blood flow; FVR, forearm vascular resistance; LBNP, lower body negative pressure; LBNP -20mmHg , lower body negative pressure at -20mmHg ; MAP, mean arterial pressure;

受容体反射機能の低下を認めることが報告され^{11)~13)}、遺伝的な動脈圧受容体反射機能の障害が高血圧の発症に関与している可能性が示されている。

一方、心肺圧受容体反射は動脈圧受容体反射とともに神経性循環調節に重要な働きを果たしているが、高血圧発症において心肺圧受容体反射機能がどのような役割を演じているかについては、報告も少なく一定の見解は得られていない。しかし、実験高血圧動物では心肺圧受容体反射の閾値の偏位や心肺圧受容体感受性の低下が報告されており^{14)~17)}、これら動物では心肺圧受容体反射機能の低下が存在する可能性が示唆されている。さらに近年、Dahl食塩感受性ラットでは高血圧発症以前に心肺圧受容体反射機能も低下していることが報告され¹⁸⁾、動脈圧受容体反射機能のみならず心肺圧受容体反射にも遺伝的な障害の存在する可能性が示されている。

このように高血圧の素因を持った実験動物においては、高血圧発症以前に広範な神経性循環調節機能に障害がある可能性が示されているが、ヒトの本態性高血圧においてそのような異常が存在するか否かについては明らかではない。そこで今回著者は、高血圧の素因のあるヒトにおいても高血圧発症以前に圧受容体反射機能の低下を認めるか否かを明らかにするため、若年正常血圧者を対象に動脈圧受容体反射機能および心肺圧受容体反射機能の評価を行い、高血圧の家族歴の有無で比較検討した。

対象および方法

対象は医療短期大学部学生31例で、病歴上特別な疾患の既往がなく、大学部入学時の検診で異常を指摘されず、かつ収縮期血圧 140mmHg、拡張期血圧 90mmHg 以下の健常者とした。検査施行前、全例に検査の説明を行い了解を得た。全例女性で、年齢は18~22 (19.8±0.2歳；平均±標準誤差)であった。そのうち、一親等に高血圧の家族歴をもつ者16例を家族歴のある群、高血圧の家族歴をもたない者15例を家族歴のない群として比較検討した。家族歴の有無は、学生への質問および家庭血圧の測定により行った。すなわち、両親のいずれかまたは両親ともが高血圧の既往があり降圧薬を服用しているか、家庭血圧が収縮期血圧 160mmHg、拡張期血圧 95mmHg 以上を示した者を家族歴ありとし、両親のいずれもが病歴上高血圧の指

摘がなく、かつ家庭血圧が収縮期血圧 140mmHg、拡張期血圧 90mmHg 以下を示した者を家族歴なしとした。

検査は常食下に行った。安静仰臥位とした後、動脈圧測定のため左上腕動脈にポリエチレン製カテーテルを挿入した。その後、中心静脈圧 (central venous pressure, CVP) 測定および薬物注入のため、右側肘静脈にポリエチレン製カテーテルを挿入し、カテーテルの先端を胸腔内まで進めた。家族歴のある群、ない群それぞれ4例では胸腔内までのカテーテル挿入が困難であり、中心静脈圧の代りに肘静脈圧を測定した。動脈圧および中心静脈圧は、上腕動脈および中心静脈留置カテーテルを圧トランスデューサー Statham p50, p23ID (Gould, California, U.S.A.) に接続し、多用途計測記録装置 RM 6000 (日本光電, 東京) 上にII誘導心電図とともに連続記録した。心拍出量はインドシアニングリーン (第一製薬, 東京) 5mg を肘静脈より急速に注入し、上腕動脈留置カテーテルより血液を吸引し、キューベット法により得られた色素希釈曲線から希釈式心拍出量計算装置デルタック MLC-4200 (日本光電) を用い算出した。動脈圧記録から収縮期圧 (systolic arterial pressure, SAP)、拡張期圧 (diastolic arterial pressure, DAP) を計測し、心電図より心拍数を求めた。これらと心拍出量から、下記諸式により平均動脈圧 (mean arterial pressure, MAP)、心係数 (cardiac index, CI)、全末梢血管抵抗 (total peripheral resistance, TPR) を算出した。

- 1) $MAP = 1/3 (SAP + 2 \times DAP)$ mmHg
- 2) $CI = \text{心拍出量} / \text{体表面積}$ $1 / \text{min} \cdot \text{m}^2$
- 3) $TPR = MAP \times 1332 \times 60 / CI$ $\text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$

また、Tarazi ら¹⁹⁾の方法により脈圧と1回拍出量の比 (ratio of pulse pressure to stroke volume, PP/SV) を算出し、大動脈伸展性の指標とした。前腕血流量 (forearm blood flow, FBF) はストレーンゲイジ・プレチスモグラフ SPG-16 (MedaSonics, California, U.S.A.) を用い、静脈閉塞法により測定した。すなわち、上腕に静脈閉塞用のカフを巻き、前腕は肘部で軽く屈曲させて心臓レベルより上方に保ち静脈を虚脱させた状態とした。前腕の最も太い部位にストレーンゲージを装着した後、上腕の静脈閉塞用カフを急速に 30mmHg の圧まで加圧し、この際の動脈流入曲線を

minFVR, minimal forearm vascular resistance; %FVR, percent change in forearm vascular resistance; PP/SV, ratio of pulse pressure to stroke volume; SAP, systolic arterial pressure; TPR, total peripheral resistance

記録し、流入曲線の最大傾斜より血流量を求めた。前腕血管抵抗 (forearm vascular resistance, FVR) は平均血圧を FBF で除して求めた。最小前腕血管抵抗 (minimal forearm vascular resistance, minFVR) は上腕の静脈閉塞用カフに収縮期圧以上の圧 (180mmHg) をかけ前腕の血流を10分間遮断し、開放後の反応性充血時の最大 FBF を求め平均血圧をこれで除し算出し、末梢血管の構造的変化の指標とした²⁰。

心肺圧受容体反射機能の評価は、 -20mmHg での下半身陰圧法 (lower body negative pressure at -20mmHg , LBNP -20mmHg) を用い、中心静脈圧の低下に対する FVR の反応により行った。すなわち、腸骨窩より下半身を密閉した箱内にいれ、吸引器により箱内の圧を急速に -20mmHg の陰圧として下半身の静脈に血液の貯留を生じさせ、この際の動脈圧、心拍数、CVP, FBF, FVR の変化を調べた²⁰ (図1)。図2に実測例を示す。LBNP 時の血行動態の測定は陰圧開始1分から3分にかけて約15秒毎に行い、その平均値を用いた。

動脈圧受容体反射機能の評価は Smyth ら²² の Oxford phenylephrine 法を用い、フェニレフリン (興和, 名古屋) による一過性昇圧に対する心拍反応にて行った。すなわち、フェニレフリン 50 から $100\mu\text{g}$ を急速に静注し、一過性に昇圧してくる際の収縮期圧と次の R-R 間隔の関係から一次回帰曲線を作成し、その

傾きを baroreflex slope (BS) とし動脈圧受容体反射機能の指標とした。実測例を図3に示す。BS の測定は、2ないし3回行い、収縮期圧と R-R 間隔の間に $r \geq 0.70$ の相関を有する場合のみ採用し、その平均値を用いた。

結果は平均±標準誤差で示した。統計学的検討は、家族歴のある群とない群の間では二標本 t 検定を用い、LBNP -20mmHg 前後の比較では一標本 t 検定により行い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

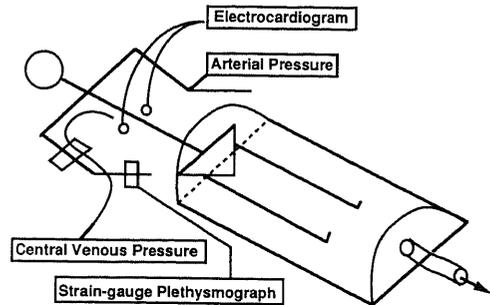


Fig. 1. Schematic illustration of procedure for hemodynamic measurements during lower body negative pressure at -20mmHg .

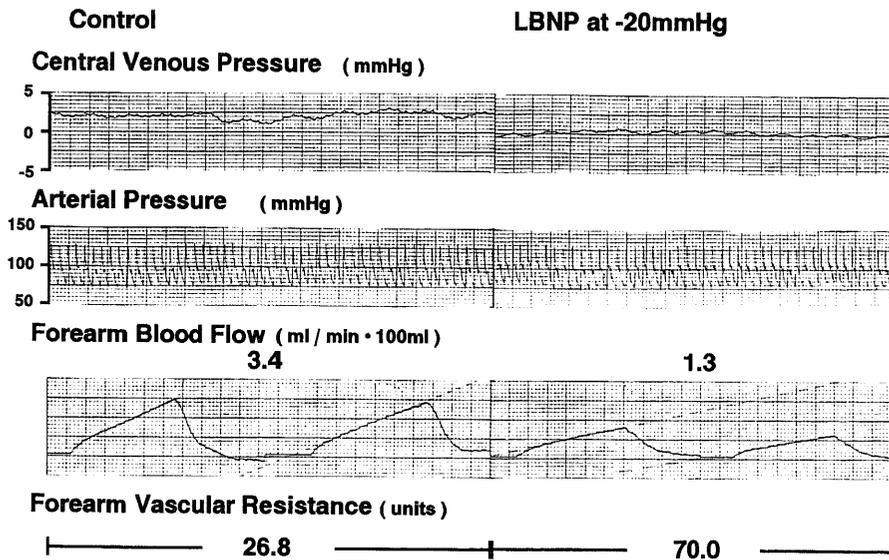


Fig. 2. Typical example of experimental records showing effects of lower body negative pressure (LBNP) at -20mmHg on central venous pressure, arterial pressure and forearm blood flow.

成 績

I. 安静時血行動態諸指標, PP/SV および minFVR の比較

表1に両群の安静時血行動態諸指標, PP/SV および minFVRを示した。年齢は, 家族歴のある群 19.6 ± 0.3 歳, ない群 19.9 ± 0.3 歳で, 両群間に有意差はなかった。DAP と TPR は家族歴のある群で高い傾向(それぞれ $0.05 < p < 0.1$)を示し, 心拍数は家族歴のない群で高い傾向($0.05 < p < 0.1$)を示したが, いずれも有意差はなかった。SAP, CI, CVP にはいずれも両群間で差を認めなかった。FBF, FVR にも両群間で有意差はなく, 全身および末梢血行動態には両群間で明らかな差はみられなかった。また, 大動脈伸展性の指標である PP/SV は家族歴のある群 0.44 ± 0.03 mmHg/ml, ない群 0.48 ± 0.03 mmHg/ml で両群間で有意差はなかった。抵抗血管の構造的変化の指標である minFVR も家族歴のある群 2.48 ± 0.24 単位, ない群 2.26 ± 0.15 単位と両群間で有意差はなかった。

II. BS および BS と安静時血行動態諸指標, PP/SV との関係

BS は家族歴のある群で 12.0 ± 0.9 msec/mmHg, ない群で 17.2 ± 1.0 msec/mmHg であり, 家族歴のある群で有意な動脈圧受容体反射機能の低下がみられた

($p < 0.001$, 図4)。なお, 家族歴のある群の3例, ない群の2例で $r \geq 0.70$ の関係を得られず, このため BS の検討は家族歴のある群13例, ない群12例にて行った。BS と SAP, DAP との関係は図5に, BS と心拍数, PP/SV との関係は図6に示した。SAP, DAP, 心拍数と BS との間にはいずれも有意な相関はみられなかった。また, BS は大動脈伸展性の指標である PP/SV とも有意な相関を示さなかった。さらに MAP, TPR, minFVR と BS の間にも有意な相関はみられなかった(それぞれ $r = -0.04$, $r = -0.03$, $r = 0.14$)。

III. LBNP -20mmHg による血行動態諸指標の変化

LBNP -20mmHg による全身および前腕血行動態の変化を表2に示した。LBNP -20mmHg により SAP, DAP, 心拍数には両群いずれも有意な変化はみられなかった。CVP は LBNP -20mmHg により, 家族歴のある群で 5.9 ± 1.1 から 3.7 ± 1.2 mmHg へ, ない群で 3.6 ± 1.0 から 0.8 ± 0.9 mmHg へと両群とも有意に低下した(それぞれ $p < 0.001$)が, CVP の低下の程度は, 家族歴のある群 -2.3 ± 0.4 mmHg, ない群 -2.8 ± 0.2 mmHg であり両群間で有意差はなかった(図7)。LBNP -20mmHg による FBF と FVR の変化を図8に示した。FBF は, LBNP -20mmHg により, 家族歴のある群で 3.4 ± 0.4 から 2.4 ± 0.3 ml/100ml・

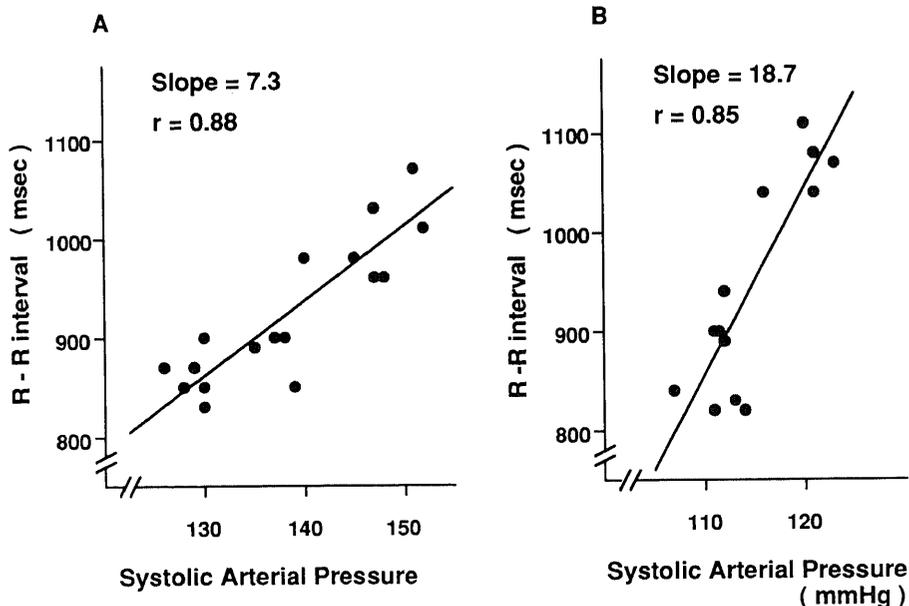


Fig. 3. Relation between individual systolic arterial pressures and subsequent R-R intervals in subjects with a family history of hypertension (A) and in subjects without a family history of hypertension (B). The pressure was transiently increased by an intravenous injection of phenylephrine.

min へ、ない群で 3.8 ± 0.5 から 2.1 ± 0.3 ml/100 ml \cdot min へと両群とも有意に低下し (それぞれ $p < 0.001$), FVR は家族歴のある群で 31.5 ± 4.1 から 46.0 ± 7.1 単位へ、ない群で 27.2 ± 3.9 から 50.4 ± 7.0 単位へと両群とも有意に増加した (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.001$). LBNP -20mmHg 前後の FVR の変化を変化率 (percent change in forearm vascular resistance, %FVR) で示し、心肺圧受容体反射機能の指標とした。%FVR は家族歴のある群では $43.7 \pm 7.6\%$ 、ない群では $99.6 \pm 16.2\%$ であり、家族歴のない群に比し家族歴のある群で有意に低下していた ($p < 0.01$, 図9)。

IV. %FVR と CVP, minFVR, BS との関係

%FVR と CVP, minFVR の関係を図10に、%FVR と BS との関係を図11に示した。%FVR は CVP, minFVR とは有意な相関を示さなかった。%FVR (y) と BS (x) の間には $y = 7.0x - 30.3$, $r = 0.54$ の有意の正相関を認めた ($p < 0.01$)。

考 察

圧受容体反射系は圧変化を感じて循環調節を行う反射系であり、頸動脈洞や大動脈弓の伸展受容器からの刺激を感じる動脈圧受容体反射系および心臓、肺の伸展受容器からの刺激を感じる心肺圧受容体反射系に大別される。前者は高圧域の圧変化を感じる反射系であるので高圧受容体とも呼ばれ、後者は低圧域の圧変化を感じる反射系であるので低圧受容体とも呼ばれている²⁰。圧受容体からの求心性インパルスは、中枢からの交感神経インパルスの流出を緊張性に抑制しており、全身の交感神経活動状態を規定している²⁰。圧受容体や求心路の障害は、交感神経活動の亢進をもたらし、高血圧や心不全などの種々の病態に重要な役割を果たしている²⁰。従って、高血圧患者でみられる圧反射機能の低下の機序を明らかにすることは極めて重要と思われる。

Table 1. Systemic and peripheral hemodynamics, pulse pressure/stroke volume and baroreflex slope at rest in subjects with and without a family history of essential hypertension

	Subjects with a family history (n=16)	Subjects without a family history (n=15)
Systolic arterial pressure (mmHg)	113 \pm 3	112 \pm 3
Diastolic arterial pressure (mmHg)	69 \pm 2	64 \pm 2
Heart rate (beats/min)	65 \pm 2	71 \pm 3
Cardiac index (l/min \cdot m ²)	4.38 \pm 0.29	5.01 \pm 0.03
Total peripheral resistance (dyne \cdot sec \cdot cm ⁻⁵ \cdot m ²)	1607 \pm 92	1360 \pm 107
Central venous pressure (mmHg)	5.9 \pm 1.1	3.6 \pm 1.0
Forearm blood flow (ml/100ml \cdot min)	3.4 \pm 0.4	3.9 \pm 0.6
Forearm vascular resistance (units)	31.5 \pm 4.1	27.8 \pm 4.1
Minimal forearm vascular resistance (units)	2.48 \pm 0.24	2.26 \pm 0.15
Pulse pressure/stroke volume (mmHg/ml)	0.44 \pm 0.03	0.48 \pm 0.03
Baroreflex slope (msec/mmHg)	12.0 \pm 0.9	17.2 \pm 1.0**

Values are expressed as mean \pm SEM. Statistical difference between subjects with and without a family history of hypertension: **, $p < 0.001$.

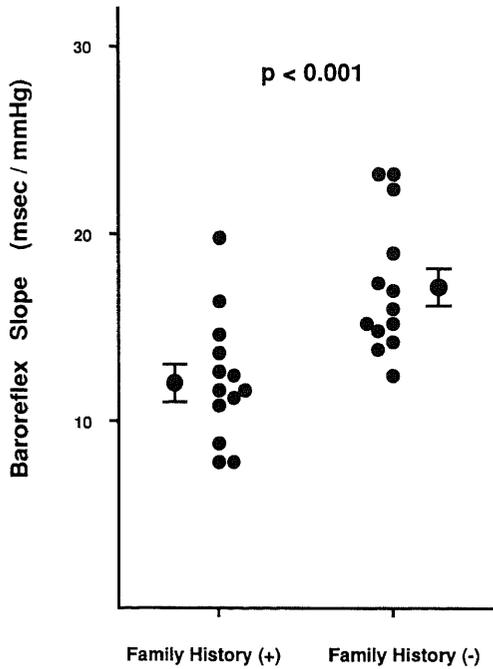


Fig. 4. Baroreflex slope in subjects with and without a family history of hypertension. Large filled circles and vertical bars indicate mean and SEM respectively.

ヒトの動脈圧受容体反射機能の定量的評価法としては、今回用いた薬物により血圧を変化させ、その際の心拍反応をみる方法²³⁾と、頸部を箱 (neck chamber) で密閉し頸動脈洞の隔壁圧を増減させた際の心拍ないし血圧の変化をみる方法²⁴⁾が広く用いられている。後者の方法は頸動脈洞の伸展受容器のみを選択的に刺激することが可能であり、また種々の段階の圧変化に対する反応を評価できるなどの利点を持つ。しかし、この方法は被検者が頸部の刺激を感知し、情動反応を伴う可能性のあること、頸部にある気道など他の受容器を刺激している可能性があるなどの欠点も有する²⁵⁾。また、これを用いて頸動脈洞の圧受容器を介した血圧や血管抵抗反応の評価が試みられているが²⁶⁾²⁷⁾、この際、頸動脈洞の刺激による血圧の変化は大動脈弓や他の圧受容器からの反射で緩衝されるため正確な圧反射機能を評価しているとは言えない。そこで今回著者は、フェニレフリンを用いた一過性昇圧に対する心拍反応より、動脈圧受容体反射機能の評価を行った。この方法は Smyth ら²³⁾ Oxford グループにより考案されたもので、フェニレフリンにより血圧が漸次増高していく際の反射性 R-R 間隔の延長を測定するものであり、この反応は実験動物²⁸⁾²⁹⁾ およびヒト³⁰⁾³¹⁾ においてアトロピンにて消失することから動脈圧受容体を介した迷走神経反射と考えられている。Oxford phenylephrine 法は、頸動脈洞の隔壁圧を増減させる方法に比し簡便で

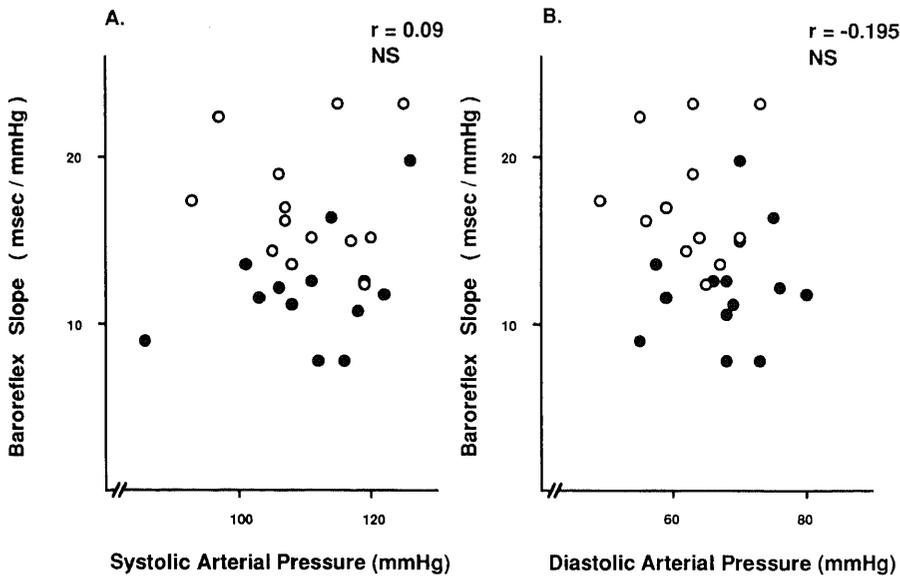


Fig. 5. Relation between baroreflex slope and systolic arterial pressure (A), or diastolic arterial pressure (B) in subjects with a family history of hypertension (filled circles) and subjects with no family history (open circles).

被検者に刺激を感受されることなく測定可能であり、また、頸動脈洞、大動脈弓の伸展受容器を同時に同じ方向へ刺激できるなどの利点を有し、広く動脈圧受容体反射機能の測定に使われている²⁵⁾。しかしこの方法の最大の欠点は、動脈圧受容体を介した心拍数調節機能を評価しているのであり、血圧や血管抵抗の調節機能

を評価しているのではない点である。動脈圧受容体を介した反射性心拍数調節機能と血管抵抗調節機能は必ずしも同じではなく、まず今回の検討では動脈圧受容体を介した心拍数調節機能を評価したのであり、血圧や血管抵抗の調節機能を評価したのではないことを明らかにしておく。

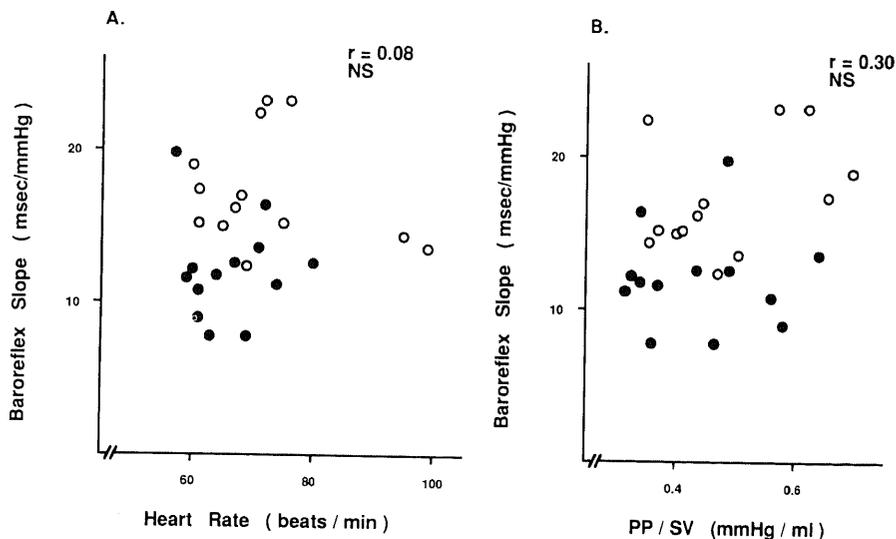


Fig. 6. Relation between baroreflex slope and heart rate (A), or pulse pressure/stroke volume (PP/SV, B) in subjects with a family history of hypertension (filled circles) and subjects with no family history (open circles).

Table 2. Hemodynamic effects of LBNP at -20mmHg in subjects with and without a family history of essential hypertension

	Subjects with a family history (n=16)		Subjects without a family history (n=15)	
	Control	LBNP	Control	LBNP
Systolic arterial pressure (mmHg)	114±3	112±3	111±3	111±3
Diastolic arterial pressure (mmHg)	71±2	70±2	64±3	65±3
Heart rate (beats/min)	67±2	67±2	72±2	71±2
Central venous pressure (mmHg)	5.9±1.1	3.7±1.2**	3.6±1.0	0.8±0.9**
Forearm blood flow (ml/100ml·min)	3.4±0.4	2.4±0.3**	3.8±0.5	2.1±0.3**
Forearm vascular resistance (units)	31.5±4.1	46.0±7.1*	27.2±3.9	50.4±7.0**

Values are expressed as mean±SEM.

Statistical difference between control and LBNP within the same group: *, $p < 0.01$; **, $p < 0.001$.

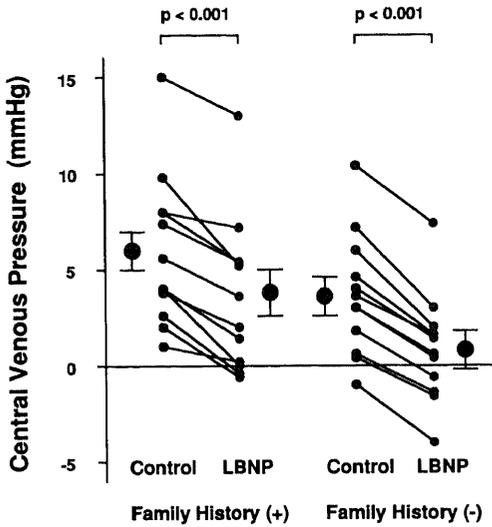


Fig. 7. Effects of lower body negative pressure (LBNP) at -20mmHg on central venous pressure in subjects with and without a family history of hypertension. Large filled circles and vertical bars indicate mean and SEM respectively.

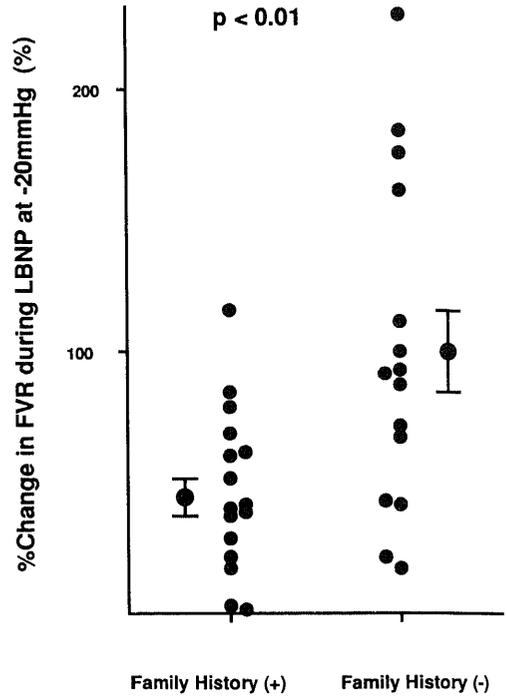


Fig. 9. Percent change in forearm vascular resistance (FVR) during lower body negative pressure (LBNP) at -20mmHg in subjects with and without a family history of hypertension. Large filled circles and vertical bars indicate mean and SEM respectively.

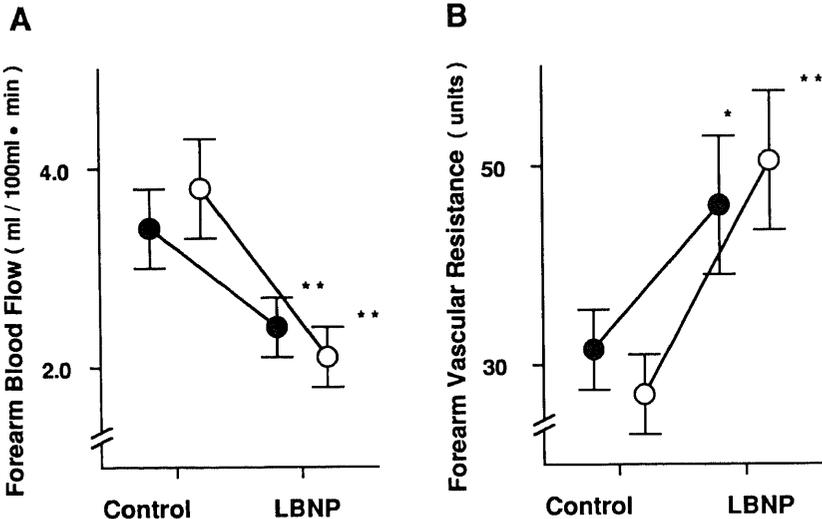


Fig. 8. Effects of lower body negative pressure (LBNP) at -20mmHg on forearm blood flow (A), or forearm vascular resistance (B) in subjects with a family history of hypertension (filled circles) and subjects with no family history (open circles). Vertical bars indicate SEM. *, $p < 0.01$; **, $p < 0.001$.

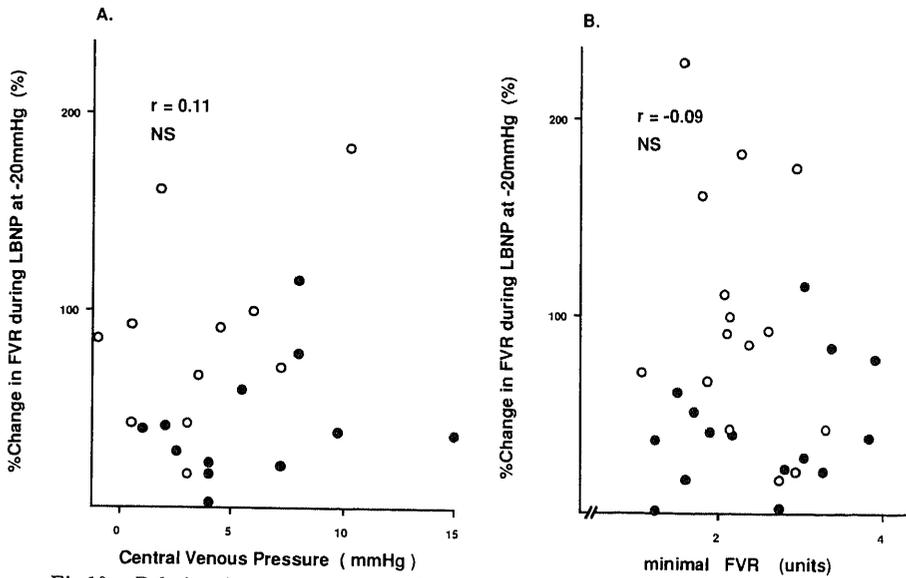


Fig.10. Relation between percent change in forearm vascular resistance (FVR) during lower body negative pressure (LBNP) at -20mmHg and central venous pressure(A), or minimal forearm vascular resistance (B) in subjects with a family history of hypertension (filled circles) and subjects with no family history (open circles).

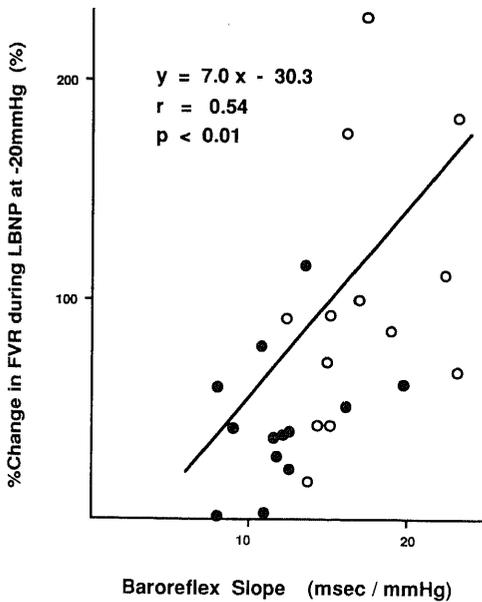


Fig.11. Relation between percent change in forearm vascular resistance (FVR) during lower body negative pressure (LBNP) at -20mmHg and baroreflex slope in subjects with a family history of hypertension (filled circles) and subjects with no family history (open circles).

実験高血圧動物²⁷⁻³¹や高血圧患者^{6)~9)}で動脈圧受容体を介した心拍数調節機能の低下があることは、これまで多くの報告で示されている。これらの異常は、近年まで血圧の上昇やそれに伴う圧受容器のある動脈壁の伸展性の低下に起因すると推測されてきた^{2)~4)6)10)}。Angell James²⁷⁻⁴⁾はウサギを用い種々のタイプの慢性高血圧動物を作成し、動脈圧受容体反射機能の低下が血圧そのものより高血圧の罹病期間とより強い相関を示すことを明らかにし、大動脈壁の伸展性の低下により動脈圧受容体反射機能の低下が起こることを報告した。本態性高血圧患者でも、動脈圧受容体反射機能は血圧値と逆相関し⁶⁾、加齢や動脈壁伸展性の低下とともに低下する⁷⁾⁸⁾ことが知られている。しかしながら、Takeshitaら³²⁾、Eckbergら³³⁾の報告では、20歳代の若年境界域高血圧患者でもすでに動脈圧受容体反射機能の低下を認めており、これら患者での異常を動脈硬化による動脈壁伸展性の低下だけで説明するのは困難と思われる。また高血圧自然発症ラットでは、対照正常血圧ラットに比し動脈圧受容体反射機能は低下しているが、大動脈壁の伸展性には差を認めないことが報告された⁵⁾³⁴⁾³⁵⁾。さらに近年、遺伝的高血圧ラットである Dahl 食塩感受性ラット¹²⁾および Sabra 高血圧素因ラット¹³⁾では、高血圧発症以前すでに動脈圧受容体反射機能の低下を認めることが報告された。これら最近の知見は、血圧の上昇や圧受容器のある動脈壁の伸展

性の低下以外の因子も高血圧患者の動脈圧受容体反射機能の低下に関与している可能性を示唆している。

今回の検討では、動脈圧受容体を介した心拍数調節反応は、高血圧の家族歴のある若年正常血圧者群で家族歴のない群に比し有意に低下していた。血圧は両群間で差はなく、血圧と動脈圧受容体反射機能との間には相関を認めなかった。この結果は、家族歴のある群での動脈圧受容体反射機能の低下に血圧そのものは関与していないことを示している。また、PP/SV も両群間で有意差はなく、PP/SV と動脈圧受容体反射機能との間に相関を認めなかった。PP/SV は動脈壁伸展性の指標とされ、Tarazi ら¹⁹⁾も他の動脈壁伸展性の指標である脈波伝動速度と PP/SV との間に有意な相関を認めている。Ogawa ら⁸⁾は、本態性高血圧患者では PP/SV と動脈圧受容体反射機能との間に相関がみられることを報告し、少なくとも中・老年の高血圧患者では動脈壁伸展性の低下が動脈圧受容体反射機能の低下に関与している可能性を示した。しかし、今回の成績では家族歴のある若年正常血圧者で圧受容体が存在する大動脈壁の伸展性に変化はみられなかった。以上の結果から、家族歴のある若年正常血圧者ではすでに動脈圧受容体反射機能に障害がみられ、その障害は血圧の上昇やそれに伴う大動脈壁伸展性の低下による二次的なものではなく、むしろ高血圧に先立って存在するおそらく遺伝的に規定された動脈圧受容体反射系の異常による可能性が示唆された。

高血圧家族歴のある若年正常血圧者でみられた動脈圧受容体反射の障害の部位は明らかではない。動脈圧受容体反射の異常は、これを構成する反射弓のいずれの部位にも生じ得る。すなわち、圧受容体の存在する大動脈壁、圧受容体自身、中枢神経系、自立神経遠心路が考えられる。このうち圧受容体の存在する動脈壁の異常は前述したように家族歴のある若年正常血圧者での動脈圧受容体反射機能の低下には関与していないと思われる。実験高血圧動物では、これまで受容体そのものの異常^{511)~1334)35)}や、中枢神経系を介した反射の障害^{36)~39)}が報告されている。高血圧自然発症ラットでは正常血圧ラットに比し、大動脈圧を変化させた際の大動脈神経求心性インパルスの変化が少ないとされ⁵¹³⁾⁴³⁵⁾、圧受容体そのものに障害がある可能性が示されている。Brown ら⁹³⁴⁾はこれら高血圧自然発症ラットの受容体を組織学的に観察し、圧受容体に形態学的な異常を認めないことから、Na ポンプ活性の変化などにより圧受容体の特性に変化が生じているのではないかと推測している。また Gordon ら¹²⁾は、高血圧発症前の Dahl 食塩感受性ラットでは大動脈圧変化に対

する大動脈神経求心性インパルスの変化が減じており、高血圧発症以前に圧受容体の障害が存在する可能性を示した。同時に彼らは、大動脈神経中枢側を電気刺激した際の血圧と腹部交感神経インパルスの変化を調べており、Dahl 食塩感受性ラットと Dahl 食塩非感受性ラットとでこれらに差を認めないことから、中枢神経を介した反射系には異常がないとしている。しかし近年、高血圧自然発症ラット³⁶⁾、腎高血圧ウサギ³⁷⁾³⁸⁾、DOCA (deoxycorticosterone acetate) 食塩負荷ラット³⁹⁾では、大動脈神経中枢側電気刺激に対する血圧、心拍数、腹部交感神経インパルスの変化が減じていることが報告され、これらの動物では、中枢神経を介した反射性調節が障害されている可能性が示されている。さらに Nakamura ら³⁹⁾の DOCA 食塩負荷ラットを用いた報告では、高血圧発症以前にこの様な中枢性の障害の認めている。

今回、高血圧の家族歴のある若年正常血圧者に認められた動脈圧受容体反射機能の障害に、実験動物で示された圧受容体の異常や中枢神経系の異常が関与しているかは明らかでなく、今後の検討が必要と思われる。しかし、ヒトでは運動⁴⁰⁾、ストレス⁴¹⁾や睡眠²²⁾などで動脈圧受容体反射機能が変化することが知られ、その機序として神経性の制御が考えられている。すなわち、運動、ストレスなどで交感神経緊張亢進を生ずると動脈圧受容体反射機能は低下し、睡眠により交感神経緊張が低下すると動脈圧受容体反射機能は亢進するとされている。Takeshita ら²²⁾は若年境界域高血圧患者での動脈圧受容体反射機能の低下の原因として運動時やストレスなどと同様に中枢神経を介した β 交感神経の緊張亢進が関与している可能性をあげた。しかし、今回の検討では、心拍数、心係数とも高血圧の家族歴のある群とない群で有意差を認めず、前者で交感神経の緊張亢進があるとは考えにくく、高血圧の家族歴のある群での動脈圧受容体反射機能の低下に、交感神経の緊張亢進の関与は否定的と思われる。後に、Takeshita ら⁴²⁾も、若年境界域高血圧患者を対象にプロプラノロールの動脈圧受容体反射機能に対する影響を検討し、プロプラノロール投与後も動脈圧受容体反射機能が低下していることから、 β 交感神経の緊張亢進そのものが動脈圧受容体反射機能の低下の主因でないと推測している。

心肺圧受容体は、心房、心室、肺の血管に存在し、心房圧、心室拡張末期圧、肺静脈圧の変化を感じインパルスを発生することが知られている^{43)~46)}。インパルスは主に迷走神経の無髄繊維を求心路として血管中枢に送られ、ここで末梢交感神経興奮に対して抑制的

に働く⁴⁹⁾⁴⁴⁷⁾。すなわち、心房圧、心室拡張末期圧が上昇すると心肺圧受容体が刺激され、末梢交感神経の抑制が起こり、逆に今回行ったように下半身に陰圧をかけ心房圧を低下させると末梢交感神経の抑制がとれ、末梢血管の収縮を生ずる²¹⁾⁴⁸⁾。

今回著者は、心肺圧受容体反射機能の評価を -20mmHg での下半身陰圧に対する前腕血管の収縮反応により行った。この方法は、もともと重力による下半身への血液の貯留状態を模倣するため考案されたものである⁴⁹⁾。ヒトの心肺圧受容体反射機能を観察する簡便な方法としては、従来より tilt 試験が行われていた²⁰⁾。しかし、この方法では首の挙上による頸動脈洞圧受容体の減圧を伴い、動脈圧受容体も同時に刺激されその反応も複雑である。これに比し、下半身陰圧法は被検者に同一姿勢のまま中心静脈圧を低下させることができ、また刺激の程度を種々の段階に設定できる利点を有する²⁰⁾。これまでの報告²¹⁾⁴⁸⁾では、 -20mmHg までの陰圧では、中心静脈圧は低下するが血圧、脈圧や心拍数は変化せず、この際の血管収縮反応は心肺圧受容体のみを介した反応とされ、 -20mmHg を越える陰圧では中心静脈圧の低下のみならず、血圧や脈圧の低下、心拍数の増加もみられ、心肺圧受容体とともに動脈圧受容体の興奮が起こるとされている。今回の検討でも、家族歴のある群、ない群とも、 -20mmHg の下半身陰圧法にて中心静脈圧は低下したが、血圧、脈圧や心拍数の変化を認めず、従ってこの際の FVR の上昇は動脈圧受容体の関与はなく、心肺圧受容体を介した反応と考えられた。

動脈圧受容体反射に比し、高血圧における心肺圧受容体反射機能に関しての報告は少なく^{50)~53)}、いまだ一定の見解が得られていない。動物実験の成績では、Kezdi⁵⁴⁾がイヌを用い左室拡張末期圧を上昇させた際的心肺圧受容体を介した血管抵抗の変化を腎高血圧群と正常血圧群とで比較検討した。彼は、腎高血圧群では正常血圧群に比し、反射性血管抵抗の低下が起こる左室拡張末期圧の閾値は高圧方向へリセット(reset)されているが、左室拡張末期圧上昇に対する血管抵抗の下降幅は両群で差がなく心肺圧受容体感受性には変化がないことを示した。また Ricksten ら⁵⁵⁾は、自然発症高血圧ラットで、左房圧上昇に対する心肺圧受容体反射を介した腎交感神経抑制反応を観察し、自然発症高血圧ラットでも、反射の起こる左房圧閾値がリセットされ、さらに左房圧変化に対する腎交感神経抑制率すなわち感受性も低下しているが、その程度は軽度としている。しかし、その後腎高血圧ウサギを用いた実験¹⁴⁾では、心房圧低下に対する心肺圧受容体を介した

反射性交感神経インパルスの増加度が正常血圧群に比し高血圧群で著明に低下していることが示され、また食塩感受性自然発症高血圧ラット¹⁶⁾、自然発症高血圧ラット¹⁷⁾でも心肺圧受容体反射機能の低下を示す所見が得られている。さらに、最近になり、Dahl 食塩感受性ラットでは高血圧発症以前に左室拡張末期圧上昇に対する心肺圧受容体を介した交感神経抑制反応が低下していることが明らかにされた¹⁸⁾。この成績は、Dahl 食塩感受性ラットでは高血圧発症に先立ち、動脈圧受容体反射機能のみならず心肺圧受容体反射機能も低下していることを示しており注目される。

今回の検討では、高血圧の家族歴のある群はない群に比し、LBNP による前腕血管抵抗の増加度(% FVR)が有意に低値であった。この結果は、家族歴のある群では動脈圧受容体反射機能のみならず心肺圧受容体反射機能も低下していることを示唆しており、前述した Dahl 食塩感受性ラットでの成績と一致する。LBNP を用いて心肺圧受容体反射機能の評価に際しいくつか考慮しなければならない点がある。1つは LBNP により心房へ同程度の刺激が加わったかどうかである。Ito ら⁵⁶⁾は、高血圧の家族歴のある若年正常血圧者ですでに静脈の伸展性が低下していることを示した。従って、下半身を同程度の陰圧にしても、十分な血液の貯留が生ぜず同程度の心房圧の低下が得られない可能性がある。しかしながら、今回の検討では家族歴のある群とない群とで中心静脈圧の低下幅には差を認めなかった。この結果からは、少なくとも下半身の静脈系の伸展性には両群で差がなく、心房にも同程度の刺激が加わったものと考えられる。次に考慮すべき点として、非特異的収縮刺激に対する前腕血管の反応性の変化があげられる。境界域高血圧患者では、反応性充血の際の最大血管拡張能が低下しており、すでに前腕抵抗血管に構造的変化を生じているとの報告がある²⁰⁾。血管壁が肥厚し血管径の狭小化が生ずると、壁、血管内腔比を低下させ血管収縮刺激に対する反応性を亢進させる可能性がある⁵⁷⁾。しかしながら、今回の検討では血管壁の構造的変化の指標である反応性充血時の前腕血管抵抗には両群間で差を認めなかった。また、血管壁の肥厚はむしろ収縮反応を亢進させる方向に働くため、家族歴のある群の反応性の低下を説明するものにはならないと思われる。さらに、Takata ら⁵⁸⁾は若年正常血圧者におけるフェニレフリンおよびハンドグリップ負荷に対する昇圧反応には高血圧の家族歴のある群とない群で差を認めていない。以上より、今回認められた前腕血管の反応性の差は血管壁そのものの構造的変化や反応性の変化によるものではな

く、心肺圧受容体を介した反射性前腕血管収縮反応の低下によると考えられた。

高血圧でみられる心肺圧受容体反射機能の低下の機序に関して、Ricksten ら⁵⁰⁾は、自然発症高血圧ラットでは左心房の上昇とそれに伴う心房壁伸展性の低下を認めることから、左心房の上昇や心房壁伸展性の低下が心肺圧受容体反射機能低下に関与していると提唱した。しかし、腎高血圧ウサギ¹⁴⁾や Dahl 食塩感受性ラット¹⁰⁾では、同様な左心房の上昇や心房壁伸展性の低下を認めておらず、これら動物での心肺圧受容体反射機能の低下を心房圧の上昇やそれに伴う二次的な構造変化では説明できない。今回の検討でも安静時中心静脈圧には家族歴のある群とない群で差がなく、また、先に述べたように LBNP による中心静脈圧の低下幅が両群で等しいことから、心房を含めた下半身の静脈の伸展性に両群間で差があるとは考えにくい。従って、その機序は不明ではあるが、家族歴のある群での心肺圧受容体反射機能の低下は、動脈圧受容体反射と同じく、血圧、心房圧の上昇や心房壁の伸展性の低下などによる二次的なものではなく、遺伝的に規定された障害による可能性が示唆された。

今回の検討では、高血圧の家族歴のある若年正常血圧者で高血圧発症前にすでに心肺圧受容体反射機能の低下を認めた。しかし、これまでのヒト高血圧患者における心肺圧受容体反射機能に関する報告では、心肺圧受容体反射機能が亢進しているとの報告⁵⁰⁾と、低下しているとの報告⁵²⁾⁵³⁾⁵⁹⁾があり、相反する結果が示されている。Mark ら⁵⁰⁾は、境界域高血圧患者に対し LBNP を用いて心肺圧受容体反射機能の評価を行い、前腕血管抵抗の上昇幅が正常血圧者群に比し境界域高血圧患者で大であったことから、境界域高血圧患者では心肺圧受容体反射機能が亢進しているとした。しかし、同じく LBNP を用いた Grassi ら⁵⁰⁾の報告では、Mark ら⁵⁰⁾の被検者と比較的年齢の一致した高血圧患者で、正常血圧者群に比し、LBNP 前後での前腕血管抵抗および血清レニン活性の%変化率が低値であり、高血圧患者では心肺圧受容体反射機能は低下していると結論している。この様な成績の不一致は、検査対象の高血圧発症における時期、重症度などによる可能性もあるが、他にもいくつかの考慮すべき問題があると思われる。すなわち、一つは結果の評価の仕方が統一されていないことである。Mark ら⁵⁰⁾は LBNP による前腕血管抵抗の変化をその絶対値を用いて評価しているが、Grassi ら⁵⁰⁾は著者と同じく前値に対する変化率でみている。両者の報告⁵⁰⁾⁵²⁾とも、LBNP 前ですでに正常血圧者群に比し高血圧患者で前腕血管抵抗が高

く、著者はこの様に前値が異なる場合、絶対値よりも変化率を用いるほうが妥当と考える。また1つの問題は、高血圧患者ではすでに血管壁に構造的変化をきたしていることで、血管の昇圧反応を評価する際には心肺圧受容体反射機能のみならず血管側の因子、すなわち昇圧刺激に対する血管反応性も考慮しなければならないと思われる。ヒト高血圧における心肺圧受容体の役割については不明な点が多く、今後統一された方法による多施設での検討が必要と思われる。

今回の検討では BS と %FVR は有意な正相関を示した。動物⁴³⁾⁴⁵⁾⁶⁰⁾⁶¹⁾およびヒト⁶²⁾においても、心肺圧受容体反射と動脈圧受容体反射は互いに抑制的に働くことが示されている。すなわち、心肺圧受容体反射から中枢への抑制刺激が軽減すると動脈圧受容体反射機能が亢進し、逆に動脈圧受容体反射からの抑制が軽減すると心肺圧受容体反射機能は亢進するとされている。従って、一方のみが障害を受けているならば、他方の反射は亢進しなければならないはずである。しかし、今回の成績は両反射が同時に障害を受けていた。このような両反射の障害の機序に関して、実験高血圧動物では、中枢神経を介した両反射の異常¹⁵⁾や両反射受容体そのものの変化¹⁶⁾などによる障害が推測されている。ヒトでこのような機序が関与しているかは明らかでないが、今回の成績からは少なくとも両反射の障害が同時に共通の機序により生じている可能性が示唆され興味ある所見と思われる。

今回認められた家族歴のある若年正常血圧者での動脈および心肺圧受容体反射機能の障害が、高血圧の発症にどのように関与するのかは現在のところ明らかではない。実験動物では古くより、動脈圧受容体反射を障害し高血圧を発症させる試みがなされている。しかし、イヌおよびラットを用いた実験でも、圧受容体機能障害により血圧の上昇を認めたとの報告⁶³⁾⁻⁶⁵⁾と認めないとの報告⁶⁶⁾⁶⁷⁾があり、いわゆる神経原性高血圧の存在に関しては、いまだ結論が得られていない。ヒトでは、最近 Aksamit ら⁶⁸⁾が頸部放射線療法と両側動脈内頸動脈バイパス術のため、動脈圧受容体反射機能の高度な障害を受けた男性一例を報告し、この症例では発作性の高血圧や血圧の著明な変動性を認めるが、持続的な高血圧を呈するにはいたっていないとしている。今回、高血圧の家族歴のある群では、両圧反射機能の障害を認めるにもかかわらず血圧は正常であり、このことから、圧反射の障害そのものが高血圧の原因とは考えにくいと思われる。しかし圧受容体反射の障害は、種々の昇圧刺激に対しそれを緩衝する能力が低下していることを意味し、他の高血圧の素因を増幅さ

せる要因になり得ると考えられる¹³⁾。また、心肺圧受容体反射は腎交感神経を介してレニン分泌やナトリウム排泄能の調節を行い、体液量の調節に関与しているとされており、この障害は、体内へのナトリウム貯留を介し高血圧発症に関与する可能性も考えられる¹⁴⁾。いずれにせよ、高血圧における圧反射の役割は必ずしも充分解明されているとはいえず、今後、今回対象とした症例の追跡調査が必要と思われる。

結 論

若年正常血圧者を対象に動脈圧受容体反射機能および心肺圧受容体反射機能の評価を行い、高血圧の家族歴の有無で比較検討し以下の成績を得た。

1. 安静時、収縮期圧、拡張期圧、心拍数、心係数、全末梢血管抵抗、中心静脈圧、前腕血流量、前腕血管抵抗、最小前腕血管抵抗、脈圧・1回拍出量比には家族歴のある群とない群との間でいずれも有意差はみられなかった。

2. 高血圧家族歴のある若年正常血圧者で、すでに明らかな動脈圧受容体反射機能の低下がみられた。しかし、動脈圧受容体反射機能と収縮期圧、拡張期圧、心拍数、および大動脈伸展性の指標である脈圧・1回拍出量比の間には相関を認めず、家族歴のある正常血圧者の動脈圧受容体反射機能の低下には、血圧の上昇や受容体のある大動脈壁伸展性の低下の関与はなかった。

3. -20mmHgでの下半身陰圧法により、両群とも中心静脈圧、前腕血流量は低下し、前腕血管抵抗は増加したが、収縮期圧、拡張期圧と心拍数は不変であった。下半身陰圧による中心静脈圧の低下の程度には両群で差はなかったが、前腕血管抵抗の増加率は家族歴のない群に比し、ある群で有意に低下しており、家族歴のある群で心肺圧受容体反射機能の低下がみられた。

4. 下半身陰圧時の前腕血管抵抗の増加率と安静時中心静脈圧、最小前腕血管抵抗の間には相関はみられなかったが、動脈圧受容体反射機能と前腕血管抵抗の増加率の間には、有意の正相関を認めた。

以上より、高血圧の家族歴のある若年正常血圧者では、高血圧発症以前、すでに動脈圧受容体反射機能および心肺圧受容体反射機能が低下していた。その機序として、血圧の上昇や動脈伸展性の低下、中心静脈圧の上昇、抵抗血管の構造的変化の関与はなく、遺伝的因子の関与が推定された。また、両反射が同時に障害を受けていることは両者に共通の機序が関与している可能性を示唆する。

謝 辞

稿を終えるにあたり御指導と御校閲を賜った恩師小林健一教授に対し、衷心より深謝の意を表します。さらに直接御指導、御援助を賜った第1内科高田重男講師、池田孝之講師に衷心より深謝の意を表します。また始終御協力と御援助を戴いた第1内科循環器班の諸先生に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は第11回国際高血圧学会サテライトシンポジウム(1986年、ボン)および第9回日本高血圧学会総会(1986、東京)において発表した。

文 献

- 1) Kaplan, N. M.: Clinical Hypertension, 4th ed., p56-122, Williams & Wilkins, Baltimore, U.S.A., 1986.
- 2) Angell-James, J. E.: Characteristics of single aortic and right subclavian baroreceptor fiber activity in rabbits with chronic renal hypertension. *Circ. Res.*, **32**, 149-161 (1973).
- 3) Angell-James, J. E.: Arterial baroreceptor activity in rabbits with experimental atherosclerosis. *Circ. Res.*, **34**, 27-39 (1974).
- 4) Angell-James, J. E.: Pathophysiology of aortic baroreceptors in rabbits with vitamin D sclerosis and hypertension. *Circ. Res.*, **34**, 327-338 (1974).
- 5) Brown, A. M., Saum, W. R. & Tuley, F. H.: A comparison of aortic baroreceptor discharge in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Circ. Res.*, **39**, 488-496 (1976).
- 6) Bristow, J. D., Honour, A. J., Pickering, G. W., Sleight, P. & Smyth, H. S.: Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation*, **39**, 48-54 (1969).
- 7) Gribbin, B., Pickering, T. G., Sleight, P. & Peto, R.: Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ. Res.*, **29**, 424-431, (1971).
- 8) Ogawa, J., Takata, S., Nomura, G., Arai, S., Ikeda, T., Takabatake, T. & Hattori, N.: Effects of aging on the variability of arterial pressure in essential hypertensive patients. *Clin. Sci. Mol. Med.*, **63**, 411s-414s (1982).
- 9) Goldstein, D. S.: Arterial baroreflex sensitivity, plasma catecholamines, and pressor responsiveness in essential hypertension. *Circulation*, **68**, 234-240 (1983).
- 10) Sleight, P.: Reflex control of the heart. *Am.*

- J. Cardiol., 44, 889-894 (1974).
- 11) **Gordon, F. J., Matsuguchi, H. & Mark, A. L.:** Abnormal baroreflex control of heart rate in prehypertensive and hypertensive Dahl genetically salt-sensitive rats. *Hypertension*, 3 (Suppl. 1), I-135-I-141 (1981).
 - 12) **Gordon, F. J. & Mark, A. L.:** Mechanism of impaired baroreflex control in prehypertensive Dahl salt-sensitive rats. *Circ. Res.*, 54, 378-387 (1984).
 - 13) **Schorer-Apelbaum, D., Weinstock, M. & Ben-Ishay, D.:** Sympathetic component of baroreflex control of heart rate is impaired in hypertension-prone (SBH) Sabra rats. *J. Hypertens.*, 2, 257-260 (1984).
 - 14) **Thames, M. D. & Johnson, L. N.:** Impaired cardiopulmonary baroreflex control of renal nerves in renal hypertension. *Circ. Res.*, 57, 741-747 (1985).
 - 15) **Thames, M. D.:** Impaired responses of sympathetic nerves to cardiac receptor stimulation in hypertension. *Hypertension*, 9, 478-484 (1987).
 - 16) **Thornton, R. M., Wyss, J. M. & Oparil, S.:** Impaired reflex response to volume expansion in NaCl-sensitive spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 14, 518-523 (1989).
 - 17) **Widdop, R. E., Verberne, A. J. M., Jarrott, B. & Louis, W. J.:** Impaired arterial baroreceptor reflex and cardiopulmonary vagal reflex in conscious spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.*, 8, 269-275 (1990).
 - 18) **Ferrari, A., Gordon, F. J. & Mark, A. L.:** Impairment of cardiopulmonary baroreflexes in Dahl salt-sensitive rats fed low salt. *Am. J. Physiol.*, 247, H119-H123 (1984).
 - 19) **Tarazi, R. C., Magrini, F. & Dustan, H. P.:** The role of aortic distensibility in hypertension, p133-145. *In* P. Milliez & M. Safar (eds.), *Recent Advances in Hypertension*, 1st ed., p133-145, Laboratories Boehringer Ingelheim, France, 1975.
 - 20) **Takeshita, A. & Mark, A. L.:** Decreased vasodilator capacity of forearm resistance vessels in borderline hypertension. *Hypertension*, 2, 610-616 (1980).
 - 21) **Zoller, R. P., Mark, A. L., Abboud, F. M., Schemid, P. G. & Heistad, D. D.:** The role of low pressure baroreceptors in reflex vasoconstrictor responses in man. *J. Clin. Invest.*, 51, 2967-2972 (1972).
 - 22) **Smyth, H. S., Sleight, P. & Pickering, G. W.:** Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. *Circ. Res.*, 24, 109-122 (1969).
 - 23) **Mark, A. L. & Mancina, G.:** Cardiopulmonary baroreflexes in humans. *In* J. T. Shepherd & F. M. Abboud (eds.), *The Cardiovascular System (Handbook of Physiology; volIII, part2)*. p795-813, American Physiological Society, Bethesda, Maryland, 1983.
 - 24) **Eckberg, D. L., Cavanaugh, M. S., Mark, A. L. & Abboud, F. M.:** A simplified neck suction device for activation of carotid baroreceptors. *J. Lab. Clin. Med.*, 85, 167-173 (1975).
 - 25) **Mancia, G. & Mark, A. L.:** Arterial baroreflexes in humans. *In* J. T. Shepherd & F. M. Abboud (eds.), *The Cardiovascular System (Handbook of Physiology; volIII, part2)*. p755-794, American Physiological Society, Bethesda, Maryland, 1983.
 - 26) **Mancia, G., Ferrari, A., Gregorini, L., Valentini, R., Ludbrook, J. & Zanchetti, A.:** Circulatory reflexes from carotid and extracarotid baroreceptor areas in man. *Circ. Res.*, 41, 309-315 (1977).
 - 27) **Mancia, G., Ludbrook, J., Ferrari, A., Gregorini, L. & Zanchetti, A.:** Baroreceptor reflexes in human hypertension. *Circ. Res.*, 43, 170-177 (1978).
 - 28) **Thames, M. D. & Kontos, H. A.:** Mechanisms of baroreceptor-induced changes in heart rate. *Am. J. Physiol.*, 218, 251-256 (1970).
 - 29) **Coleman, T. G.:** Arterial baroreflex control of heart rate in the conscious rat. *Am. J. Physiol.*, 238, H515-H520 (1980).
 - 30) **Pickering, T. G., Gribbin, B., Petersen, E. S., Cunningham, D. J. C. & Sleight, P.:** Effects of autonomic blockade on the baroreflex in man at rest and during exercise. *Circ. Res.*, 30, 177-185 (1972).
 - 31) **Leon, D. F., Shaver, J. A. & Leonard, J. J.:** Reflex heart rate control in man. *Am. Heart J.*, 80, 729-739 (1970).
 - 32) **Takeshita, A., Tanaka, S., Kuroiwa, A. & Nakamura, M.:** Reduced baroreceptor sensitivity in borderline hypertension. *Circulation*, 51, 738-742 (1975).
 - 33) **Eckberg, D. L.:** Carotid baroreflex function in

- young men with borderline blood pressure elevation. *Circulation*, **59**, 632-636 (1979).
- 34) **Andresen, M. C., Krauhs, J. M. & Brown, A. M.**: Relationship of aortic wall and baroreceptor properties during development in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Circ. Res.*, **43**, 728-738 (1978).
- 35) **Sapru, H. N. & Krieger, A. J.**: Role of receptor elements in baroreceptor resetting. *Am. J. Physiol.*, **236**, H174-H182 (1979).
- 36) **Gonzalez, E. R., Krieger, A. J. & Sapru, H. N.**: Central resetting of baroreflex in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*, **5**, 346-352 (1983).
- 37) **Thames, M. D., Gupta, B. N. & Ballon, B. J.**: Central abnormality in baroreflex control of renal nerves in hypertension. *Am. J. Physiol.*, **246**, H843-H850 (1984).
- 38) **Guo, G. B. & Abboud, F. M.**: Impaired central mediation of the arterial baroreflex in chronic renal hypertension. *Am. J. Physiol.*, **246**, H720-H727 (1984).
- 39) **Nakamura, Y., Takeda, K., Nakata, T., Hayashi, J., Kawasaki, S., Lee, L., Sasaki, S., Nakagawa, M. & Ijichi, H.**: Central attenuation of aortic baroreceptor reflex in prehypertensive DOCA-salt-loaded rats. *Hypertension*, **12**, 259-266 (1988).
- 40) **Bristow, J. D., Brown, Jr. E. B., Cunningham, D. J. C., Howson, M. G., Petersen, E. S., Pickering, T. G. & Sleight, P.**: Effect of bicycling on the baroreflex regulation of pulse interval. *Circ. Res.*, **28**, 582-592 (1971).
- 41) **Sleight, P., Fox, P., Lopez, R. & Brooks, D. E.**: The effect of mental arithmetic on blood pressure variability and baroreflex sensitivity in man. *Clin. Sci. Mol. Med.*, **55**, 381s-382s (1978).
- 42) **Takehita, A., Tanaka, S. & Nakamura, M.**: Effects of propranolol on baroreflex sensitivity in borderline hypertension. *Cardiovasc. Res.*, **12**, 148-151 (1978).
- 43) **Mancia, G., Donald, D. E. & Shepherd, J. T.**: Inhibition of adrenergic outflow to peripheral blood vessels by vagal afferents from the cardiopulmonary region in the dog. *Circ. Res.*, **33**, 713-721 (1973).
- 44) **Mancia, G. & Donald, D. E.**: Demonstration that the atria, ventricles, and lungs each are responsible for a tonic inhibition of the vasomotor center in the dog. *Circ. Res.*, **36**, 310-318 (1975).
- 45) **Mancia, G., Shepherd, J. T. & Donald, D. E.**: Interplay among carotid sinus, cardiopulmonary, and carotid body reflexes in dogs. *Am. J. Physiol.*, **230**, 19-24 (1976).
- 46) **Thorén, P. N.**: Atrial receptors with nonmedullated vagal afferents in the cat: discharge frequency and pattern in relation to atrial pressure. *Circ. Res.*, **38**, 357-362 (1976).
- 47) **Öberg, B. & White, S.**: Circulatory effects of interruption and stimulation of cardiac vagal afferents. *Acta Physiol. Scand.*, **80**, 383-394 (1970).
- 48) **Johnson, J. M., Rowell, L. B., Niederberger, M. & Eisman, M. M.**: Human splanchnic and forearm vasoconstrictor responses to reductions of right atrial and aortic pressures. *Circ. Res.*, **34**, 515-524 (1974).
- 49) **Stevens, P. M. & Lamb, L. E.**: Effects of lower body negative pressure on the cardiovascular system. *Am. J. Cardiol.*, **16**, 506-515 (1965).
- 50) **Mark, A. L. & Kerber, R. E.**: Augmentation of cardiopulmonary baroreflex control of forearm vascular resistance in borderline hypertension. *Hypertension*, **4**, 39-46 (1982).
- 51) **Sowers, J. R. & Mohanty, P. K.**: Effect of advancing age on cardiopulmonary baroreceptor function in hypertensive men. *Hypertension*, **10**, 274-279 (1987).
- 52) **Grassi, G., Giannattasio, C., Saino, A., Sabadini, E., Capozzi, A., Sampieri, L., Cuspidi, C. & Mancia, G.**: Cardiopulmonary receptor modulation of plasma renin activity in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension*, **11**, 92-99 (1988).
- 53) **Grassi, G., Giannattasio, C., Clélroux, J., Cuspidi, C., Sampieri, L., Bolla, G. B. & Mancia, G.**: Cardiopulmonary reflex before and after regression of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Hypertension*, **12**, 227-237 (1988).
- 54) **Kezdi, P.**: Cardiac reflexes conducted by vagal afferents in normotensive and renal hypertensive dogs. *Clin. Sci. Mol. Med.*, **51**, 353s-355s (1976).

- 55) **Ricksten, S. E., Noresson, E. & Thoren, P.**: Inhibition of renal sympathetic nerve traffic from cardiac receptors in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol. Scand.*, **106**, 17-22 (1979).
- 56) **Ito, N., Takeshita, A., Higuchi, S. & Nakamura, M.**: Venous abnormality in normotensive young men with a family history of hypertension. *Hypertension*, **8**, 142-146 (1986).
- 57) **Folkow, B.**: The haemodynamic consequences of adaptive structural changes of the resistance vessels in hypertension. *Clin. Sci.*, **41**, 1-12 (1971).
- 58) **Takata, S., Iwase, N., Okuwa, H., Ogawa, J., Ikeda, T. & Hattori, N.**: Baroreflex function and pressor responsiveness in normotensive young subjects with a family history of hypertension. *Jpn. Circ. J.*, **49**, 990-996 (1985).
- 59) **Trimarco, B., Luca, N. D., Ricciardelli, B., Cuocolo, A., Simone, A. D., Volpe, M., Mele, A. F. & Condorelli, M.**: Impaired responsiveness of the ventricular sensory receptor in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Circulation*, **74**, 980-991 (1986).
- 60) **Koike, H., Mark, A. L., Heistad, D. D. & Schmid, P. G.**: Influence of cardiopulmonary vagal afferent activity on carotid chemoreceptor and baroreceptor reflexes in the dog. *Circ. Res.*, **37**, 422-429 (1975).
- 61) **Billman, G. E., Dickey, D. T., Teoh, K. K. & Stone, H. L.**: Effects of central venous blood volume shifts on arterial baroreflex control of heart rate. *Am. J. Physiol.*, **241**, H571-H575 (1981).
- 62) **Victor, R. G. & Mark, A. L.**: Interaction of cardiopulmonary and carotid baroreflex control of vascular resistance in humans. *J. Clin. Invest.*, **76**, 1592-1598 (1986).
- 63) **Ito, C. S. & Scher, A. M.**: Hypertension following arterial baroreceptor denervation in the unanesthetized dog. *Circ. Res.*, **48**, 576-586 (1981).
- 64) **Alexander, N., Velasquez, M. T., Decuir, M. & Maronde, R. F.**: Indices of sympathetic activity in the sinoaortic-denervated hypertensive rat. *Am. J. Physiol.*, **238**, H521-H526 (1980).
- 65) **Buckholz, R. A., Hubbard, J. W. & Nathan, M. A.**: Comparison of 1-hour and 24-hour blood pressure recordings in central or peripheral baroreceptor-denervated rats. *Hypertension*, **8**, 1154-1163 (1986).
- 66) **Cowley, A. W., Liard, J. F. & Guyton, A. C.**: Role of the baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ. Res.*, **32**, 564-576 (1973).
- 67) **Norman, R. A., Coleman, T. G. & Dent, A. C.**: Continuous monitoring of arterial pressure indicates sinoaortic denervated rats are not hypertensive. *Hypertension*, **3**, 119-125 (1981).
- 68) **Aksamit, T. R., Floras, J. S., Victor, R. G. & Aylward, P. E.**: Paroxysmal hypertension due to sinoaortic baroreceptor denervation in humans. *Hypertension*, **9**, 309-314 (1987).

Abnormal Arterial and Cardiopulmonary Baroreflexes in Normotensive Young Subjects with a Family History of Essential Hypertension Hitoshi Ookuwa, Department of Internal Medicine (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920-J. Juzen Med Soc., 100, 615-631 (1991)

Key words hypertension, arterial baroreflex, cardiopulmonary baroreflex, family history, lower body negative pressure

Abstract

To determine whether genetic defects in arterial and cardiopulmonary baroreflexes precede and contribute to hypertension in man, arterial baroreflex control of heart rate and cardiopulmonary baroreflex control of forearm vascular resistance (FVR), were studied in 16 normotensive subjects with a family history of hypertension (group A, 19.6 ± 0.3 years) and 15 normotensive subjects with no family history of hypertension (group B, 19.9 ± 0.3 years). Baroreflex sensitivity was assessed by determining the slope (baroreflex slope, BS) of the regression-line that relates a rise of the systolic pressure to a prolongation of the R-R interval, during a transient rise of the arterial pressure induced by an intravenous injection of phenylephrine. Cardiopulmonary baroreflexes were evaluated using lower body negative pressure (LBNP) at -20 mmHg. The ratio of pulse pressure to stroke volume (PP/SV) was used as an index of aortic distensibility, and minimal FVR during peak reactive hyperemia, after release from 10 minutes of arterial occlusion, was used as an index of structural change in the resistance vessel. The resting arterial pressure, central venous pressure, heart rate, cardiac index, total peripheral resistance, PP/SV, FVR, and minimal FVR were no different between the two groups. The average baroreflex slope in group A was 12.0 ± 0.9 msec/mmHg, which was significantly less than that in group B (17.2 ± 1.0 msec/mmHg, $p < 0.001$). There was no significant correlation between BS and arterial pressure, heart rate, or PP/SV. During LBNP at -20 mmHg, central venous pressure and forearm blood flow decreased, and FVR increased significantly in the two groups. Arterial pressure and heart rate remained unchanged in both groups. The average decrease in central venous pressure in group A was comparable to that in group B. The average increase in FVR was significantly less in group A than in group B (43.7 ± 7.6 vs $99.6 \pm 16.2\%$; $p < 0.01$). There was a significant correlation between percent change in FVR during LBNP at -20 mmHg and BS ($r = 0.54$, $p < 0.01$). There was no significant correlation between the percent change in FVR during LBNP at -20 mmHg and central venous pressure, or minimal FVR. These results suggest that both arterial and cardiopulmonary baroreflexes are impaired in normotensive young subjects with a family history of hypertension, and this defect may be of genetic origin rather than the result of elevated arterial pressure, decreased aortic distensibility, or elevated central venous pressure.