

α -ブロッカーを指標とした 家兎耳翼末梢循環に対する寒冷環境の影響

竹岡 みち子・上田 五雨・酒井 秋男
信州大学医学部環境生理学教室

Effect of α -blocker on Peripheral Circulation of Rabbit's Ear in Local Cold at Various Surrounding Temperatures

Michiko TAKEOKA, Gou UEDA and Akio SAKAI
Department of Environmental Physiology, Shinshu University School of Medicine

Abstract : Cold induced vasooscillation is caused by Norepinephrine (NE) released from sympathetic nerve endings. It is here well known that Phenoxybenzamine (PhB), α -blocker, blocks the constriction effect of NE. In this experiment, the change of PhB effect on cold induced vasooscillation and on the level of central ear arterial temperature (T-CEA) was investigated under three different temperature conditions by using intact, unanesthetized rabbit ears. To get the direct drug effect, PhB was injected locally into the earlobe. Thermistor and laser-Doppler flow meters were used as noninvasive methods.

1. Room temp. : 25°C, earlobe immersion temp. : 10°C → T-CEA was 30-33°C.

T-CEA was raised to 37°C by injection of PhB 0.05 ml (0.5mg). Increase of the blood flow upto twice was also noticed on laser-Doppler records.

2. Room temp. : 25°C, earlobe immersion temp. : -7°C → T-CEA was 20-22°C.

Only a small degree of temp. rise (2~3°C) was shown by the same amount of PhB injection. However, when the injection was followed by a voluntary violent movement, a great amount of temp. rise of CEA, for example 12°C, was induced.

3. Room temp. : 20°C, earlobe immersion temp. : -7°C → T-CEA was 10-16°C.

No temp. change appeared by the same amount of PhB injection. Furthermore, the increases of temp. and blood flow were only transient without being followed by an elevated level, even when the injection was followed by a voluntary violent movement.

Key words : local cold, peripheral circulation, phenoxybenzamine

局所寒冷、抹消循環、フェノキシベンザミン

はじめに

家兎耳翼を局所的に寒冷に暴露すると、耳中心動脈に寒冷誘発血管動揺が見られる。-20~0°Cの不凍液に耳の先端1/2~1/3をつけると、特に周期のそろった規則波が現れ、徐々に波高を減じ、周期を延ばしながら6時間以上続く。0~20°Cの水による弱い刺激では

波高、周期の規則性は小さくなっていく^{1),2)}。

寒冷暴露による血管の収縮、拡張は神経末端から放出されるNorepinephrine (NE) によるところが大きく、 α -ブロッカーであるphenoxybenzamine (PhB) は、NEにより生ずる収縮を遮断することが知られている。そこで、PhBの効果が、耳翼の種々の局所暴露温の違いによってどのように寒冷誘発血管動揺および血管温度のレベルに対し、影響を及ぼすかについて、

無傷家兎を用いて検討した。

PhBは、普通静脈内投与されるが、この場合効果のピークが得られるのが一時間以後と遅く、又全身性の影響が出て、解釈が複雑になるため、耳翼への局所注入を試み、その効果のみた。また、家兎耳翼中心動脈に内径0.45mmの注射針を突刺すだけで、血管の状態が大きく変わり、それに伴って血流量が変化してしまう結果も得られているので³⁾、神経系を障害することなく実験を行うためにサーミスターとレーザー・ドップラー組織血流計を用いて非観血的に血流を測定、記録した。

実験方法

室温 $20 \pm 1.5^\circ\text{C}$ または $25 \pm 1.5^\circ\text{C}$ 、湿度60%の人工気象室で2.8~3.2kgの雄家兎を背臥位に固定し、両耳翼先端1/3を $10 \pm 0.5^\circ\text{C}$ の水または $-7 \pm 0.5^\circ\text{C}$ の不凍液につけた。恒温槽はハーケF2-Cを用いた。サーミスター（日本光電）ピックアップ2個は両耳翼内側、水面より1cm上の中心動脈上にそれぞれ貼付し、レーザー・ドップラー（BMS、LBF-221）ピックアップ2個はサーミスターピックアップから5mm横の組織上にそれぞれ貼付した。耳翼根元から1/3の部位で中心動脈横3mmの皮下に、外側からチューブにつけた注射針をさし、片耳に0.05ml (0.5mg)のPhBを局所に注入する

方法をとった。また反対側の耳の、検側と対応する位置に、0.05mlの生理食塩水を同時に注入してコントロールとした。

PhBの効果に対する寒冷の影響を寒冷条件を弱、中、強の3段階にわけ検討した。

条件1、室温 $25 \pm 1.5^\circ\text{C}$ 、耳翼暴露温 $10 \pm 0.5^\circ\text{C}$

条件2、室温 $25 \pm 1.5^\circ\text{C}$ 、耳翼暴露温 $-7 \pm 0.5^\circ\text{C}$

条件3、室温 $20 \pm 1.5^\circ\text{C}$ 、耳翼暴露温 $-7 \pm 0.5^\circ\text{C}$

実験は無麻酔で、各々3羽を用い、一日、一実験を行った。

結 果

1) 室温 $25^\circ\text{C} \pm 1.5^\circ\text{C}$ 中に置いた家兎の両耳翼の先端約1/3を 10°C の水につけると、この寒冷条件下では家兎中心動脈水面上の温度は $30 \sim 33^\circ\text{C}$ 近くに維持されるが、これは比較的弱い寒冷条件（実験方法の条件1）と考えられる。

図1で示すように耳翼局所を 10°C の寒冷に暴露した後、レベルが安定した23分目に、右耳にPhB 0.05ml (0.5mg)を、左耳に生理食塩水0.05mlを同時に注入した。PhB注入側の耳の中心動脈温度は上図、サーミスターの記録が示すように、注入直後に体温近くの 37°C まで上昇したが、生理食塩水注入側では大きな変化が見られなかった。即ち、この温度条件下ではPhBの効果がよく

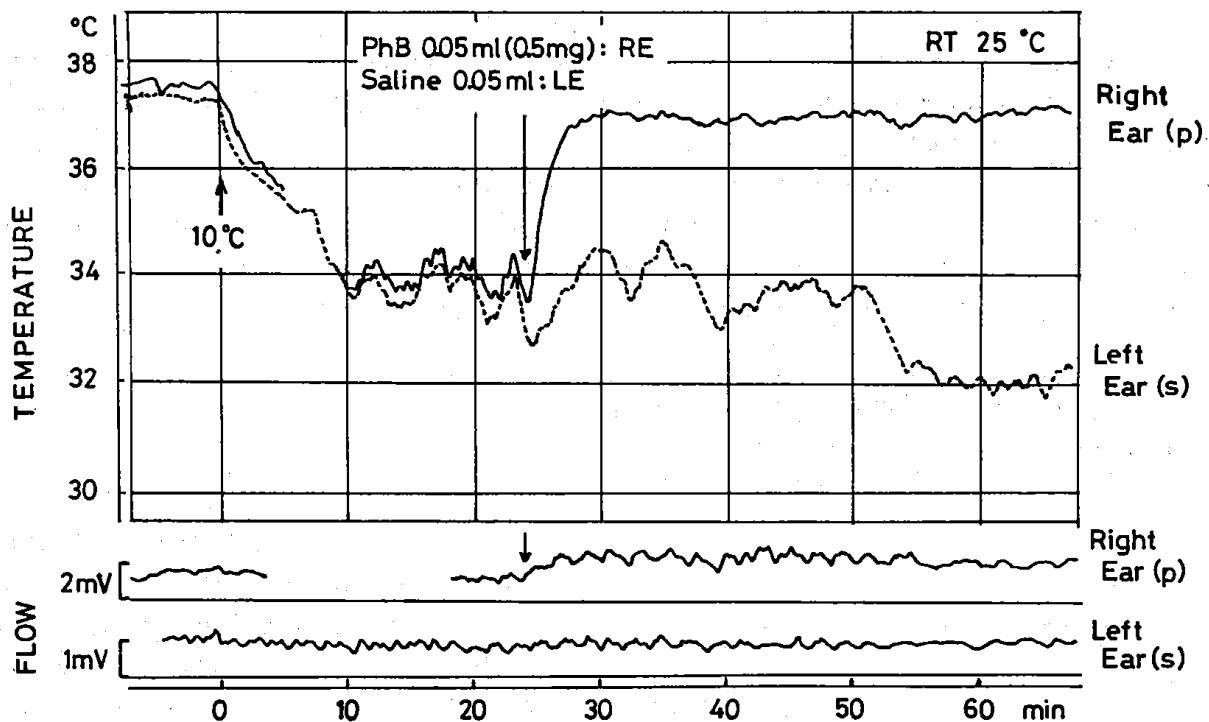


Fig 1. PhB effect on ear artery in 10°C -local cold and 25°C -room temperatures.

出て、中心動脈の α -アドレナージックのファイバーがブロックされたことが分かる。また下段に示すように、レーザー・ドップラーでもPhB注入側の耳のみに注入前の約2倍の血流量増加が観察された。他の2例でもほぼ同様の結果が得られた。

2) 同じ室温、即ち25°Cで寒冷暴露温を10°Cから-7°Cに下げると、中心動脈温は20~22°C前後に維持された。これは中程度の条件(実験方法の条件2)と言える。暴露後36分目に左耳にPhBと同じく0.05ml(0.5mg)、又右耳に0.05mlの生理食塩水を注入した。注入後、生理食塩水注入の右耳に比べ2~3°Cの温度上昇が左耳にみられたが、これは寒冷刺激による14°Cの全下降温度に比べれば小さい変化である。この耳翼中心動脈温が20~22°Cとなる中程度の寒冷条件ではPhBは効果を出しにくいことが分かる。又、寒冷誘発温度動揺の波高、周期にも、変化をおこさせる様な影響はみられなかった(図2)。他の2例もほぼ同様の結果であった。

同じ条件下で、寒冷暴露後60分目に右耳に同量のPhBを注入したが、注入と同時に軽いアバレの伴った例を図3に示す。生理食塩水を注入した対照左耳ではアバレにより僅かな一過性温度上昇がみられた。しかし、PhB注入の右耳では弱い寒冷暴露条件の時と同レベル近くの34.5°Cまでの急激な温度上昇がみられた。

上昇分は約12°Cであった。アバレによる一時的な血流増加により、局所に放出されていたNEの流出が起こり、そのため同じ条件下でアバレのない場合は効果の少ないPhBが、有効に利いたことが推測される。

3) 室温を20°Cに下げ、-7°Cの不凍液に耳翼をつけて強い寒冷暴露条件(実験方法の条件3)下でのPhB効果をみた。

耳中心動脈温はこの条件下では10~16°Cまで下がった。このように耳翼中心動脈水上部温が低い時には同量のPhBを注入しても変化が認められず、生理食塩水を注入した側との間に差がほとんど見られなかった。他の2例も同様であった。

更にアバレを伴うと次のようになった。寒冷暴露後23分目にPhB、生理食塩水を注入し、それと同時にアバレしている例を図4に示した。アバレにより体内から流出した血流増加による一過性の温度上昇がここでもみられるが、すぐに戻っており、やはり対照との差はほとんど認められなかった。一過性の血流増加はレーザー・ドップラーでも検知できている。室温20°C、暴露温-7°Cという強い局所寒冷条件で中心動脈温が10°C近くになると、同量のPhBでは変化はなく、更にアバレによる血流増加が有ってもPhBの効果がみられないことが分かった。

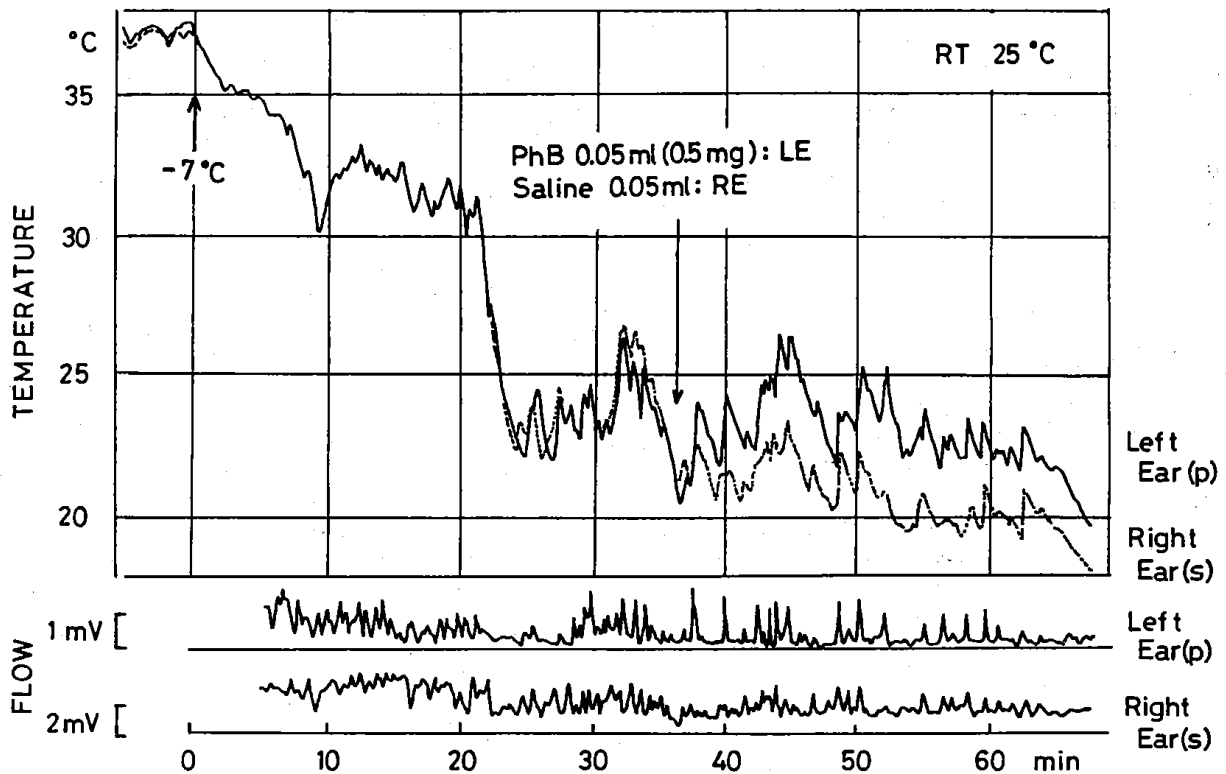


Fig 2. PhB effect on ear artery in -7°C-local cold and 25°C-room temperatures.

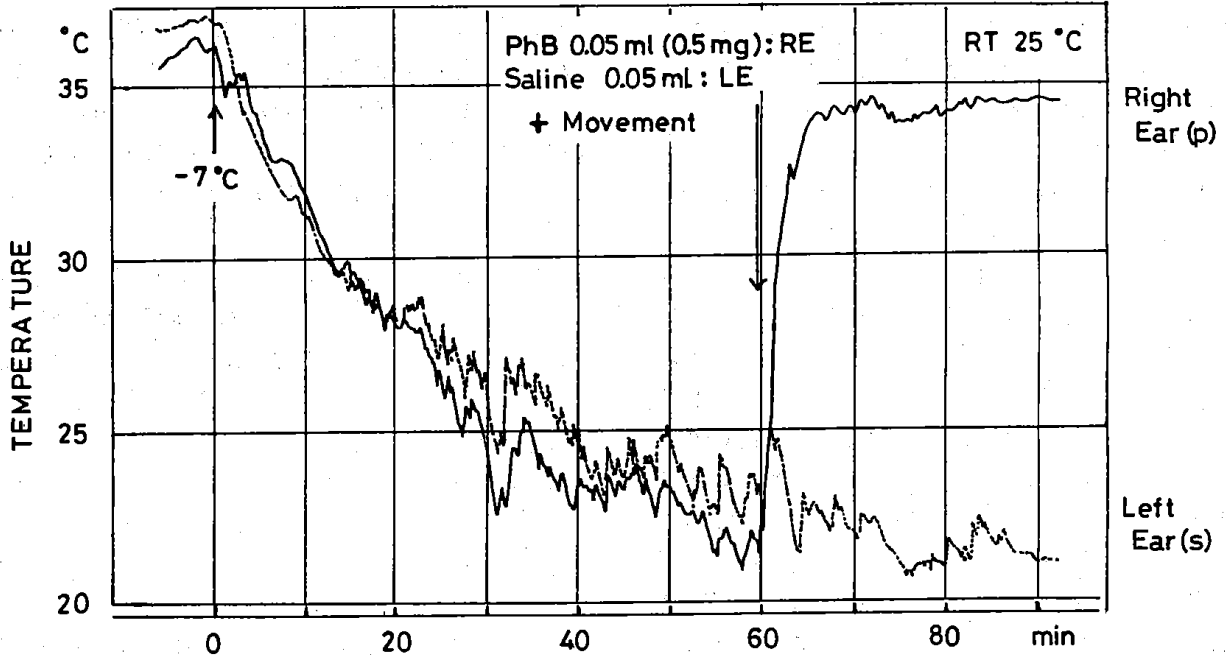


Fig 3. PhB effect on ear artery in the same conditions with Fig 2 associated with violent movement.

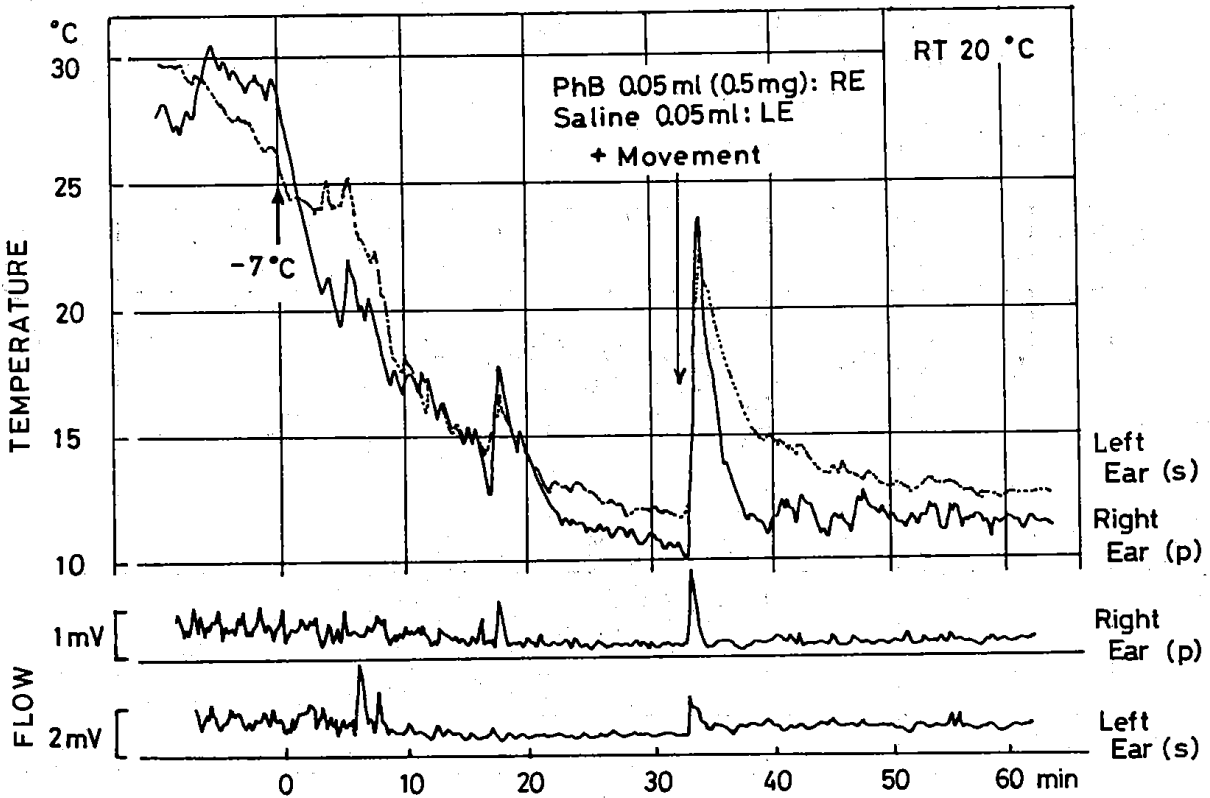


Fig 4. PhB effect on ear artery in -7°C -local and 20°C -room temperatures associated with violent movement.

考 察

寒冷に暴露されることにより誘発される血管の収縮・拡張反応は、主に摘出灌流血管標本を用いて多くの研究がなされている。

その際、血管の収縮の要因は、交感神経活性に対する血管平滑筋の反応性が高まることによると考えられている。そのメカニズムとしては、1)ポンプ活性が減少し神経末端へのNEの取り込みが減ることにより、放出されたNEが残る。2)平滑筋レセプターの性質が変化し、カテコールアミンに対する感受性がたかまる。3)放出されたNEの体循環への流出が減ることなどが考えられる。

これらの原因で高まる血管平滑筋の反応性は、温度に依存していることがMillard,R.W.⁴⁾等により報告されている。即ち、摘出したアヒルの足の太い動脈で、灌流温度を35°Cから2°Cに下げると、温度依存的に血流量が減少するというものである。また、Gardner,C.A.⁵⁾等は、ラット尾の摘出動脈を用いた実験で、還流温を37°Cから4~12°Cに冷却すると、有意な血流量の減少がおり、その後1~3回/2~3時間の血管拡張がおきるが、これは交感神経刺激によるNEの放出が枯渇するためであると結論づけている。

ところで、これらの寒冷防御反応は、摘出標本ではなく、生体全体として検討することも大切であり、その所見が寒冷に対する凍傷の発生の予防とか、事故の防止に役立つものと考えられる。そこで、無麻酔家兎の寒冷暴露中に、更に音による体制神経系刺激などを組み合わせると、その直後に血流が大きく減少し、すぐに回復するという結果も求められた⁶⁾。すなわち、体制-自立神経反射を介したNEの作用も存在することが証明され、寒冷血管反射の複雑な面が明らかになっ

た。

今回の実験は、一定量の α -ブロッカーであるPhBがこの温度依存的NE作用に対し、どのような遮断効果を示すかを無傷の家兎を用いて検討したものである。

又、耳翼中心動脈温が20~22°Cの条件下では遮断効果を表すには不足量のPhBが、アバレを伴うことにより十分に拡張反応を起こした。これはアバレにより体内から一過性に血流が末梢まで流れ出し、そのため末梢局所である耳翼からもNEの流出がおきたためであると考えられる。これらの実験から、局所冷却の効果も、全身に対する室温の影響、全身の動きの状態などが関係し、摘出標本では得られぬ各種の現象が集積されることになった。

要 約

1、室温 25±1.5°C、耳翼暴露温10±0.5°Cの弱い寒冷条件により、耳中心動脈温が30~33°C付近に維持された状態で0.05ml (0.5mg)のPhBを耳局所に注入すると、注入側の中心動脈温のみに、直後に37°Cまでの温度上昇がみられた。レーザー・ドップラーでも2倍の血流量増加が見られた。

2、室温25±1.5°C、耳翼暴露温-7±0.5°Cの中程度の寒冷条件により、耳中心動脈温が20~22°C付近に冷却されている状態では、PhBを注入しても効果は小さいが、注入直後にアバレを伴うとPhBは有効に効き、中心動脈温に約12°Cの温度上昇がみられた。

3、室温20±1.5°C、耳翼暴露温-7±0.5°Cの強度の寒冷条件により、耳中心動脈温が10~16°Cまで下がると、PhBは影響を与えず、アバレを伴いNEを流出してもなお効果を持たないことが分かった。

即ち、寒冷暴露温を下げて耳の温度が低くなることにより、PhBの効果が消失していくことが分かった。

文 献

- 1) Takeoka,M., Yanagidaira,Y. and Ueda,G. : Long-term thermoregulatory vasoreactions of rabbit's ear in response to sebfreeze stimulus. In : Hales,J.R.S. (ed.), Thermal physiology : pp 213-216, Raven Press, New York, 1983
- 2) Ueda,G. and Takeoka,M. : Computer analyses for thermoregulatory cold vasooscillation. In : Hales,J.R.S. (ed.), Thermal physiology : pp 209-212, Raven Press, New York, 1983
- 3) Takeoka,M. and Ueda,G. : Effect of needle puncture on cold induced vasooscillation. In : Ueda,G. (ed), High Altitude Med. Sci. : pp 399-403, Shinshu Univ., Mstsumoto, 1988
- 4) Millard,R.W. and Reite,O.B. : Peripheral vascular response to norepinephrine at temperatures from 2 to 40°C. J Appl Physiol, 38 (1) : 26-30, 1975
- 5) Gardner,C.A. and Webb,R.C. : Cold-induced vasodilation in isolated, perfused rat artery, Am J Physiol, 251

: H176-H181, 1986

- 6) Ueda,G. and Takeoka,M. : Sound effect on cold vasooscillation of rabbit ear. *Int Biometeorol*, 32 : 225, 1988
- 7) Reite,O.B., Millard,R.W. and Johansen,K. : Effect of low tissue temperature on peripheral vascular control mechanisms. *Acta Physiol Scand*, 101 : 247-253, 1975