

総 説

皮膚・粘膜血流異常と自律神経

金沢大学医学部第一生理 教授

ナガ サカ テツ オ
永 坂 鉄 夫

(受付 平成4年9月8日)

Autonomic Nerves and Their Control of Blood Flow to
the Skin and the Mucous Membrane

Tetsuo NAGASAKA

Department of Physiology, School of Medicine, Kanazawa University

This paper reviews how blood flow to the skin in humans is controlled. The control of blood flow in mucous membrane of the tongue and the nasal cavity in some animals is also briefly reviewed. The anatomy of circulation divides the skin into the two areas, the glabrous skin such as fingers and the hairy skin such as forearms. In the glabrous skin where arteriovenous anastomoses (AVA's) are abundant, the increase in blood flow is elicited mainly by the relaxation of AVA's due to inhibition of the sympathetic vasoconstrictor activity. In the hairy skin where no AVA is observed, the increase in blood flow is produced largely by active vasodilatation, since electrical stimulation of the lumbar sympathetic chain results in skin vasodilatation. Among others, VIP may be the most potent transmitter to this sympathetic vasodilatation. Skin blood flow is also controlled by nonthermoregulatory reflexes such as baroreflexes and exercise. Skin blood flow is also affected by local temperature. Vasodilatation is observed at either end of the local temperature spectrum. At local skin temperatures of 39—41°C, however, blood flow to the glabrous skin decreases in already hyperthermic humans. This heat-induced vasoconstriction is also consistent in already hyperthermic animals. Hemodynamics of the face in hyperthermic humans are also discussed in connection with selective brain cooling in humans.

はじめに

皮膚と粘膜（特に上気道や舌）*の血管構造と血流調節には共通する部分が多い。それは両者が熱放散の調節を重要な役割の一つとすることからみても容易に想像できる。ヒトや動物の皮膚・粘膜の血管は、暑いとき拡張し寒いとき収縮する。それは、体熱量の多寡に応じて深部から体表面への熱の移動を増減させて熱放散量を変化させ、体温の恒常をはかるための調節された反応である。皮膚や粘膜からの熱放散量を直接調節する血管は毛細管と動静脈吻合（arteriovenous anastomoses; AVA）であるが、AVAは粘膜では舌や上気道、皮膚では手足の無毛部などきわめて限られたとこ

ろにしかなく、その反応様式も種々の点で毛細管血流を直接調節する細動脈のものと異なるが、いまなおこれらが混同して理解されているくらいがある。それらを考慮しながら、温熱生理学の立場で皮膚と粘膜の血流調節について概説する。

* 消化管粘膜などの血流動態は舌や鼻粘膜のものと大きく異なるが、ここではそれについては言及しない。

1. 皮膚と粘膜の血管構造^{1)~3)}

皮膚は、血管のない表皮とそれを支える真皮からなる。真皮にはきわめて多数の血管が存在し、たがいに吻合して3~4層の血管網を形成する。そのうち最も浅い終末細動脈網から係蹄状の毛細

管が乳頭下に入りこむ。これらの血管網をあわせて乳頭下血管叢という。

真皮の汗腺や毛包のレベルよりやや浅いところに、細動脈と細静脈を直接つなぐ直径およそ40 μm のAVAが存在する。乳頭下の細動脈網から供給される熱だけでは熱放散が十分に行えないときこのAVAが開大し、大量の温かい血液をより深部の静脈網に送り、そこから皮膚表面に熱を供給する。

AVAの平滑筋は発達して厚く、多数の交感神経収縮線維の終末が終る。前述のように、AVAはヒトの皮膚では四肢末端の無毛部や顔面、とくに口唇や鼻のまわり、耳介などごく限られた部分だけに存在する。ヒツジなどでは毛のある後肢の皮膚などにもあるといわれる。イヌなどの動物では、舌や鼻粘膜にも多数のAVAが存在する。

2. 皮膚・粘膜血流の神経性調節^{1)~3)}

AVAのある皮膚たとえば指の血流量は変動が大きく、寒冷時にはほとんどゼロ近かったものが、暑熱時には $100\text{ml} \cdot 100\text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ を越すほどまで増加する。中性温度域では $20 \sim 60\text{ml} \cdot 100\text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 程度である。指の温度を中性域に保ったまま全身を寒冷にさらすと、しばらくしてその指の血流量が減少するが、その後全身を暑熱に暴露し体温を上げると、その血流量は今度は逆にいちじるしく増加し、やがて一定の高い値におちつく。交感神経を局所麻酔でブロックすると、中性温度域でも暑熱暴露時にみられた最大値までその血流量が増え、かつそれはその後の寒冷暴露によって全く影響を受けないので、寒冷暴露時に指血流量が減少するのは、AVAを含めた指の細動脈の平滑筋を支配する交感神経の活動亢進(α -アドレナリン作動性の受容体の賦活)で、暑熱時の血流増加はその活動の抑制で説明できる(図1)。イヌなどの舌や鼻粘膜のAVAにも同様の交感神経支配があり、寒冷時に体温が下がるとその活動が上がり血流が減る。

AVAのない皮膚たとえば前腕の皮膚などでは、寒冷や暑熱に暴露されたときの血管反応は指のものとは大きく異なる(図1)。前腕皮膚の血流量は、指のものと比較して中性温度域でもその1/

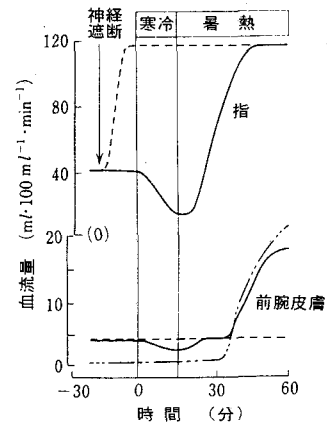


図1 寒冷に続いて暑熱に暴露(全身)された時の皮膚血流量の変化の模式図
---: 神経遮断側, —: 対照側, ----: 対照側の相対的発汗量(参考)

10程度と少ない。支配神経の伝達麻酔によって指のように著明な血流量の増加はみられず、暑熱暴露後の皮膚血流量の増加も指のように迅速かつ大量ではない。しかし、暑熱暴露の時間が延びて発汗が始まると、その血流量は交感神経の伝達麻酔をした側の値をはるかに越えて増加する(約 $20\text{ml} \cdot 100\text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)。

暑熱暴露時にみられる前腕皮膚の血流量の増加には、交感神経性収縮線維の活動の低下によるものより能動的な血管拡張によるものの方がウェイトが大きい。この能動的な血管拡張は、温熱暴露によって前腕の皮膚血流量を最大にしておいてからその部を支配する交感神経を遮断するといままでより血流量が減ることとか、皮膚交感神経の枝を電気刺激すると支配領域に明らかな血流増加が起きることなどから交感神経性血管拡張線維の活動亢進によって起こったものといわれる⁴⁾。この血管拡張反応はアトロピンや β -ブロッカーの静脈内投与では遮断されないので、コリン作動性でも β -アドレナリン作動性でもない。VIPを共同伝達物質とする能動的な皮膚血管の拡張である(図2)。動物の皮膚などではVIP以外にも各種の神経ペプチドを伝達物質とする血管拡張が報告されている⁵⁾。

このような血管拡張の始まる時期が発汗の開始

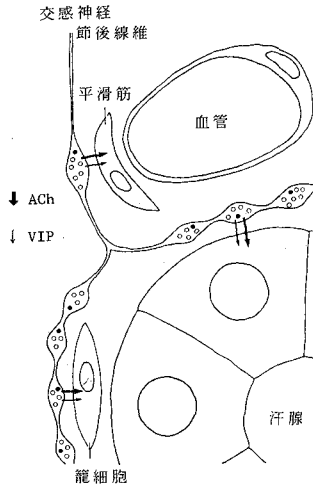


図2 皮膚血管平滑筋と汗腺の神経支配と伝達物質の放出模式図

時期とほぼ一致することから、汗中のカリクレインが汗腺周辺の組織間隙に吸収された後、転換酵素の働きによってブラジキニンに変換され、その作用で血管拡張が起きるとする説があるが、発汗と血管拡張との間に時間的なずれがあること、アトロピン投与で汗腺活動を抑えておいても皮膚血流量はいぜん高い値を示すこと、手掌などで精神性発汗のあるときその汗のカリクレインは増加していても血流増加がないことなどから、現在ではこれを否定する意見が強い。

イヌやネコの舌の血管には交感神経性血管拡張線維の支配があり、視床下部の加温で舌の血流量が増えるのはその興奮による。これはノルアドレナリンと膵ペプチドを伝達物質とするといわれるが、不明の点も多く、またその関与の割合も少ない。それ以外に舌や鼻粘膜の血管は副交感神経の興奮で拡張する。アセチルコリンとVIPを伝達物質とする血管拡張である。

3. 非温熱刺激による皮膚血流の変化⁶⁾⁷⁾

1) 圧受容反射

ヒトの下半身を気密な容器の中に閉鎖しておいて容器の内圧を10~50mmHg程度の陰圧にすると、陰圧の強さに応じて前腕などの皮膚血管が収縮する。傾斜台を使ってヒトの体位を臥位から立位に変えても同様の変化が起きる。いずれも中心

静脈圧と脈圧の低下が認められるので、心臓—肺血管系にある圧受容器からの情報の減少することが原因と考えられる。ヒトでは頸動脈洞を圧迫しても皮膚血管の拡張は起きないが、頸に吸引装置のついたカフを巻き頸動脈洞の直上の皮膚組織を陰圧にするとそれが起きるので、頸動脈洞反射を介する皮膚の血管調節もあることが分る。指など無毛部の皮膚の血管も圧受容反射の影響を受ける。ある程度体温が高く交感神経の緊張が少ないときには、下半身の陰圧暴露や起立によって指血流量が著しく減少する。

2) 化学受容器の刺激

イヌで頸動脈体を刺激すると、後肢の血管が収縮し、皮静脈や足の裏の抵抗血管が拡張する。ヒトでは、末梢化学受容器からの情報は皮膚血流量にはそれほど影響しないといわれるが、強い筋運動による筋虚血時には反射性の皮膚血管拡張が起きる。

3) 筋運動⁷⁾

律動的な筋運動をはじめると、特に四肢の末端の皮膚血管が収縮する。これを運動による皮膚血流の初期下降という。これは前腕の皮膚でも認められるが、その程度は少ない。等尺性の筋収縮では前腕皮膚の血管収縮はみられず、最初から血流量が増える。血圧の上昇にともなう受動的な血流量の増加である。

律動的な筋運動を継続して体温が上昇してくると、皮膚血流の初期下降に続いて血流量が増加し、やがて一定の値に達する。これは、指などでは収縮性の交感神経の緊張低下により、前腕皮膚では能動的な血管拡張による。同じ体温なら、運動を止めた直後や軽度の運動のときの方が運動中や強度の運動のときより血流量が大きい。運動中は常に非温熱性の皮膚血管収縮が温熱性の血管拡張に拮抗するためである(図3)。

運動時の皮膚血管の収縮は、皮膚への血流をおさえ、筋、心臓など運動に直接関係する臓器に十分な血流を維持するための合目的反応である。運動時には、皮膚の動脈の収縮だけではなく静脈壁の緊張も高め、皮膚が保有する血液量を減らすように反応する。

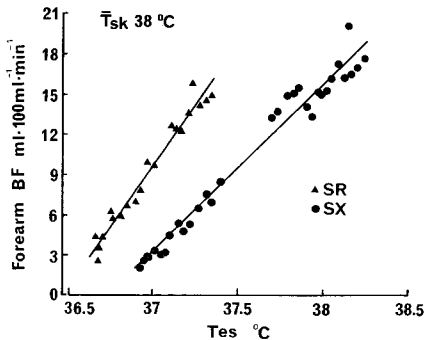


図3 食道温 (T_{es}) 変化による前腕皮膚血流量 (BF) の変化

SR: 座位安静時, SX: 座位下肢運動時

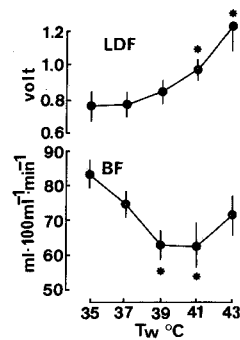


図4 局所温 (T_w) を上昇させた時起きる指血流量の変化の分画測定

LDF: レーザードップラー出力, BF: 静脈閉塞法で測定した血流量. * $p < 0.05$ (対照値との比較)

4) 脱水⁷⁾

脱水には、瀉血や利尿剤の使用による等浸透圧性のものと水分摂取の制限による高浸透圧性のものがある。等浸透圧性の脱水では前腕皮膚血流量が増加し始める核心部温度（閾値体温）はほとんど変わらないが、同じ体温で血流量の増加する割合は小さい。高浸透圧性の脱水では皮膚血流量が増加し始める閾値体温が高く、かつ血流量の増加する割合も前者のように小さい。

4. 皮膚血流量の局所性調節^{1)~3)8)9)}

同一の体温であっても、直接皮膚を加温したり冷却したりするとその部の血流量が増加したり減少したりする。皮膚血管の支配神経をブロックしてから皮膚を直接加温したり冷却したりしても同じ反応がみられ、血管平滑筋の筋原性の反応である。

一般に皮膚血流に関して局所温度の影響と核心温のそれとは相加的である。しかし局所温度が低くなると手指など無毛部の皮膚の血流量は逆に増加する (Lewis の寒冷血管拡張反応, cold-induced vasodilatation; CIVD)。CIVD は、手指以外にも AVA の存在する皮膚、たとえば足趾、耳介、頬などでみられるが、AVA の存在しない有毛部の皮膚、たとえば腕や軀幹部の皮膚ではみられない。このことから CIVD が起こる血管は AVA であると思われる。この CIVD は他の動物でも AVA の存在する皮膚で認められ、凍傷による組織の破壊を防ぐための合目的反応であるといわれる。

CIVD は、交感神経の切除後でも起きるので、本質的には冷刺激の血管平滑筋への直接作用によると考えられる。局所因子として血管活性物質のヒスタミンや substance P などが提唱されたが、確実ではない。寒冷時にはノルアドレナリンの電流輸送によっても血管の収縮がない。したがって CIVD は低温になった血管平滑筋が血中ノルアドレナリンまたは交感神経刺激に対して反応性を喪失したためであるとする説が一応有力である。

ヒトの手や足を体温を越える高い温度 (39~41°C) にさらすと、その人が高体温であるときに限りその部の血流量が減少する (温熱血管収縮反応, heat-induced vasoconstriction; HIVC) (図4)。この HIVC は前腕など AVA の存在しない皮膚ではみられないので、これも AVA の反応であると考えられる。この反応はヒツジの後肢、ネズミの尾、カンガルーの尾や後肢などでも報告されており、高体温時に高温の物体から体内へ熱が移動するのを防ぐ合目的な反応であろうと考える⁹⁾。ネズミの尾では支配神経を切断しておいてもアドレナリン作動性の受容器をブロッカーで遮断しておいても認められるので、この反応への神経の関与については否定的であるが更に検討が必要である¹⁰⁾。

イヌの舌の血流も同様の変化を示す。舌の表面温度が30~40°Cの間では、局所温度が上昇するにつれてその血流量が減少する。体温以下の局所温

ならば、パンティングによって舌の表面温度がある程度下げられるほど血流が増えることを表わす。この反応に関与する血管もAVAである³⁾。

5. 内皮依存性の血管拡張と収縮¹⁾

血管内皮細胞による血管平滑筋の緊張の調節について、ヒトの指やウサギの耳の血管を使った研究がある。血管内皮細胞にはムスカリン性のアセチルコリン受容体があり、流血中のアセチルコリンによってこの受容体が刺激されると複数の内皮依存性平滑筋弛緩物質 (endothelium-driven relaxing factor; EDRF) が間質液側に放出される。このEDRFは平滑筋の $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ポンプとcGMPの作用を介してその部の血管を拡張させる。内皮が正常であれば、局所で形成されたアラキドン酸、ブラジキニン、ヒスタミン、substance PなどがすべてEDRFを介して血管拡張を起こす。内皮が破壊された後では、それらの物質により血管が収縮する。すなわち、同じ血管作動物質の平滑筋への作用が、内皮の有無によって全く逆になる。

血管内圧の上昇などで血管壁が進展されると、血管平滑筋の収縮が起き、血管径を短縮しようとする反応が起きる。これは、血管壁の伸展が内皮細胞内のcyclooxygenaseを増量させ、それによってアラキドン酸から内皮依存性の平滑筋収縮物質 (endothelium-driven contracting factor; EDCF) の形成が促進されて平滑筋の収縮が起きるためである。組織の酸素欠乏はEDCFによる血管収縮を助長する。

6. 皮膚静脈の反応

皮膚静脈も、温熱刺激で緊張が低下（コンプライアンスの増加）し、冷刺激で緊張が増加（コンプライアンスの増加）する。この反応は四肢の深部を走る静脈では認められず、また内臓領域の静脈でも起こらない。皮膚からの熱の放散は乳頭下血管叢の血液量に比例することから考えると、これは皮下の静脈の反応として目的に合う。

皮膚静脈は局所温度の影響も受ける。イヌの皮膚静脈で、アドレナリン作動性交感神経を刺激したりノルアドレナリンを投与したりしたときの血管収縮反応は、局所の寒冷暴露で促進された温熱

暴露で抑制される。温度の静脈平滑筋への直接作用である可能性がある。

7. 皮膚循環の異常

1) 三相反応

特に異常ではないが、皮膚を強くこするなどして機械的に刺激すると、時間経過にそって発赤、フレア、丘疹のいわゆる三相反応が起きる。フレアは皮膚の知覚神経を介する軸索反射axon reflexで、知覚神経の分枝の末端から分泌された血管拡張物質によって局所の血管が拡張したものである。これは局所麻酔薬の投与でも抑制されない。丘疹は組織の損傷で形成された各種の物質、例えばプロスタグランジン、ブラジキニン、ヒスタミンなどが局所血管の拡張とともに毛細管の透過性を亢進させ、毛細管壁から蛋白の濾出を助長したためである。

2) レイノー現象とレイノー病

発作的な血流障害が原因で手指など四肢末端部が蒼白、チアノーゼ、発赤などを示す現象をレイノー現象という。蒼白は、動脈の攣縮によって皮膚血流が減少したためであり、チアノーゼは、毛細管、細静脈の拡張鬱血が原因である。林業従事者など、寒い時に振動工具などを使う仕事の人にこのレイノー現象の起こる人が多い。このような人では、全身や局所の寒冷暴露、精神的ストレスなどで交感神経の緊張が高まったとき起きやすい。動脈の攣縮が長期にわたると指趾端が壊死におちいり黒色に変色することがある。寒冷刺激によって交感神経の緊張が高まったとき、ふつうの人ではAVAの血流だけが減り毛細管の血流には変化がない。しかし、レイノー病の患者では、AVA以外に毛細管の血流もいちじるしく減る。毛細管血流を調節する細動脈の血流阻害によって皮膚への正常な酸素供給が阻害されることがレイノー病患者の指趾の壊死の原因である。

8. 顔面、頭部の皮膚血流変化とその意義

1) 赤面

羞恥で顔面、人によっては胸まで赤くなることを赤面あるいは顔面紅潮という。この反応はヒトに限られ、男性より女性に、また年寄りより若い人に多い。精神的なストレスでも、恐怖や心配を

起こすようなものでは赤面しないが顔面の皮膚温は赤面の時より急激にかつ大きく上昇する。AVAの拡張によるものであろう。

赤面時の皮膚血管拡張は、 β -アドレナリン作動性交感神経の興奮による能動的な血管拡張であって、血管収縮神経の活動が減少したことによる受動的なものではない。赤面時の皮膚の色は、皮膚血管内の酸素化ヘモグロビンのみによって作られた色ではなく、ある程度還元ヘモグロビンの混じった血液の色である。ヒトの頬の顔面静脈は、 α -と β -のアドレナリン作動性の神経支配をうけ、交感神経の低頻度刺激で緊張低下、高頻度刺激でその増加を起こす。すなわち赤面は、流入動脈血流量の増加とともに顔面静脈の緊張の低下が起きて、大量の血液がそこに溜まることによる。

2) 暑熱時の顔面、頭皮静脈血流による脳冷却

動物では、高体温時に鼻粘膜でパンティングによって冷やされた静脈血が眼角静脈経路で頭蓋底の静脈叢に集り、そこで内頸動脈血との間で熱を交換するので、Willis circle に送られる血液は大動脈血温より低く、脳温は他の核心部温より低く保たれる。この機構を選択的脳冷却機構と呼ぶ。正常体温時には、鼻粘膜からの血液は顔面静脈経路で直接内頸静脈に流れるのでそのような選択的脳冷却は起こらない¹²⁾¹³⁾。

このような機構はヒトにも存在する。ヒトは偶蹄類にみられるような頸動脈網をもたずパンティングもしないかわりに、頭の皮膚側と頭蓋内とは導出静脈や眼静脈などで交通し、高体温時には汗によって冷却された大量の静脈血がそれらの静脈を経由して頭蓋内に流入し動脈血との間で熱の交換をするので、脳温が大動脈温より低く抑えられる。動物では高体温あるいは高い局所温の時に顔面静脈が収縮し、それとつながる眼角静脈の緊張は低下して鼻粘膜などからの静脈血がもっぱら眼角静脈へと流れることが証明されているが、おそ

らくヒトでも同様の静脈の反応が起きていると考えられる。

文 献

- 1) Sparks HV: Skin and muscles. *In* Peripheral Circulation (Johnson PC ed) pp193-230, John Wiley & Sons, New York (1978)
- 2) Roddie IC: Circulation to skin and adipose tissue. *In* Handbook of Physiology, Sect. 2, The Cardiovascular System, Vol. 3 (Shepherd JT, Abboud FM eds) pp285-314, Am Physiol Soc, Washington DC (1983)
- 3) Pleschka K: Control of tongue blood flow in regulation of heat loss in mammals. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 100: 76-120, 1984
- 4) Wallin BG: Neural control of human skin blood flow. *J Auton Nerv Syst* 30: S185-S190, 1990
- 5) Hökfelt T, Johansson O, Ljungdahl Å et al: Peptidergic neurones. *Nature* 284: 515-521, 1980
- 6) Johnson JM, Brengelmann GL, Hales JRS et al: Regulation of the cutaneous circulation. *Federation Proc* 45: 2841-2850, 1986
- 7) Kenney WL, Johnson JM: Control of skin blood flow during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 24: 303-312, 1992
- 8) 永坂鉄夫: 動脈静脈吻合による皮膚での熱移動の調節. *日本生理誌* 52: 197-205, 1990
- 9) Nagasaka T: Skin vasoconstriction induced by local skin heating. *Jpn J Physiol* 37: 761-772, 1987
- 10) Sakurada S, Shido O, Nagasaka T: Mechanism of vasoconstriction in the rat's tail when warmed locally. *J Appl Physiol* 71: 1758-1763, 1991
- 11) Vanhoutte PM: Endothelium and the control of vascular tissue. *News Phys Sci* 2: 18-22, 1987
- 12) Cabanac M: Keeping a cool head. *News Phys Sci* 1: 41-44, 1986
- 13) Nagasaka T: Hyperthermia and selective brain cooling. *In* Hyperthermia Oncology in Japan '91 (Kamata R ed) pp25-28, Shinohara Shuppan Pub, Tokyo (1992)