

脊髄損傷者における局所冷却刺激が末梢皮膚血流に及ぼす影響

西村 行秀¹、中村 健²、芝崎 学³、木下 利喜生⁴、橋崎 孝賢⁴、藤田 恭久⁴

● 要旨

局所冷却刺激は初期の皮膚血管収縮反応の後、10℃以下の冷却負荷が続くと収縮から反転して寒冷時皮膚血管拡張反応(Cold-induced vasodilation: CIVD)が起こり皮膚血流量の増加を認める。この CIVD はヒトの凍傷防御機構とされ、動静脈吻合である指や手掌で発現することが認められている。有毛部である皮膚部位における報告は少なく、また頸髄・脊髄損傷者(Spinal Cord Injury: SCI)の脊髄残存レベル以下の皮膚において、この発現の検証はされていない。さらに CIVD の発現機序に関しても明らかにされていない。今回、ヒトの有毛部である大腿部に対し、局所冷却刺激(15℃、8℃を各 15 分間実施)を健常者と SCI に行い、CIVD 発現の有無と発現機序を検証した。健常者に関しては、反対側に局所麻酔薬を塗布し、末梢神経活動(感覚・交感神経)を遮断した麻酔部位と非麻酔部位の 2 箇所冷却刺激を行い、SCI は麻痺域の 1 箇所を冷却した。CIVD は健常者と SCI すべての部位で 8℃の冷却刺激で発現を認めた。また、健常者の末梢神経活動を遮断した麻酔部と SCI の麻痺部でも CIVD の発現を認めたことから、この発生機序には中枢・末梢神経は一切関与しない血管内の局所機能が要因と考える。これらの結果は、SCI においても凍傷の予防機能が残存していること示唆する。

キーワード: Cold-induced vasodilation Spinal Cord Injury 局所冷却刺激

● 研究内容

【目的】

本研究の目的は、ヒトの有毛部である大腿部に対して局所冷却刺激(15℃、8℃)時の皮膚血流量を測定し、凍傷予防機構とされる Cold-induced vasodilation(CIVD)^{1,3,10)}の有無を検討すること、また対側の大腿部に対し、局所麻酔薬(麻酔部)を塗布し末梢の感覚・交感神経活動を遮断した場合に、CIVD が発現するか検討すること、さらに脊髄損傷部位以下の感覚神経・末梢神経の入力が障害されている頸髄・脊髄損傷者(Spinal Cord Injury: SCI)においても、CIVD が発現するかどうか検討することである。

【対象】

健常者(Able body: AB)の男性 14 名(年齢 35.6 ± 6.1 歳、身長 174.3 ± 6.2cm、体重 72.3 ± 9.4kg: 平均値 ± 標準偏差)と SCI の 7 名(男性 6 名・女性 1 名、年齢 46.1 ± 4.8 歳、身長 169.4 ± 2.5cm、体重 59.6 ± 2.4kg: 平均値 ± 標準偏差)を対象とした。SCI の被験者(表 1)は臨床診断で完全損傷を示す ASIA 機能分類において A の方を対象とした。除外基準は糖尿病と心臓疾患、高血圧の既往がない方とした。被験者にはヘルシンキ宣言に基づき実験の内容を十分に説明し、同意が取れた上で実験への協力を依頼した。本研究は、和歌山県立医科大学倫理審査委員会の承認を受け、実験当日はリハビリテーション医師の監督の下、安全面に十分配

慮して実施した。

Profile and Lesion Level in SCI Subjects					
Subjects	Age	Sex	Lesion Level	Years Since Injury (y)	ASIA
1	28	male	C5	12	A
2	40	male	C5	19	A
3	46	male	C6	24	A
4	65	male	Th4	0.33	A
5	44	male	Th9	4	A
6	56	male	L1	8	A
7	44	female	L5	1	A

表 1

【方法】

局所冷却方法は、Peltier 素子の冷却装置を使用した。AB は右大腿部(非麻酔部)、局所麻酔薬塗布部(麻酔部)の左大腿部の 2 カ所で、冷却順序はランダムに実施した。麻酔部である左大腿部には縦 5cm × 横 5cm の範囲に約 1g のリドカイン(2.5%)及びプロピトカイン(2.5%)を含む局所麻酔薬(Emla cream、アストラネガ社、イギリス)¹³⁾を塗布し、60 分間サランラップで覆い、皮膚に浸透させた(図 1)。



図 1. 局所麻酔薬塗布の方法

SCI は麻痺域である大腿部に対して冷却を実施した。冷却負荷プロトコール(図 2)は、33°Cの安静 10 分後、15°C冷却 15 分、ついで 8°C冷却 15 分とした。温度を下げる際は 0.045°C/sec の速度で下げ、AB と SCI と同様のプロトコールで実施した。測定項目は、冷却部位の皮膚血流量、舌下温、平均皮膚温(加重平均:0.43×左胸部+0.25×左前腕+0.32×左大腿)、脈拍、平均血圧とした。解析は、舌下温、平均皮膚温は各冷却温度の最終 5 分間の定値データで比較検討をした。脈拍、平均血圧は安静時と冷却終了後の数値を比較検討した。皮膚血流量は安静最終 5 分間の平均値から変化率を算出し比較検討をした。CIVD 反応の解析(図 3)には、皮膚血流量の 1 秒ごとに平均したデータの Baseline からの変化率(% Baseline)を拡張開始時から測定終了までの波形を用い、拡張開始時を基準とした変化量(Δ%)を用いた。8°C冷却開始から拡張までの時間は onset time(sec)とし、波形に以下の関数を用いてフィッティングを行った⁹⁾。

$$式 : y = A_{max} \times (1 - \exp^{-x/\text{時定数}})$$

ただし、x 軸を time(sec)、y 軸を(Δ%)とし、検討項目は CIVD の振幅(A max)、時定数(τ)について、AB 非麻酔部・麻酔部、SCI 麻痺部を比較した。統計処理は多重比較検定で Tukey-kramer 法を使用した。各測定項目は、帰無仮説棄却のための水準を P<0.05 とした。

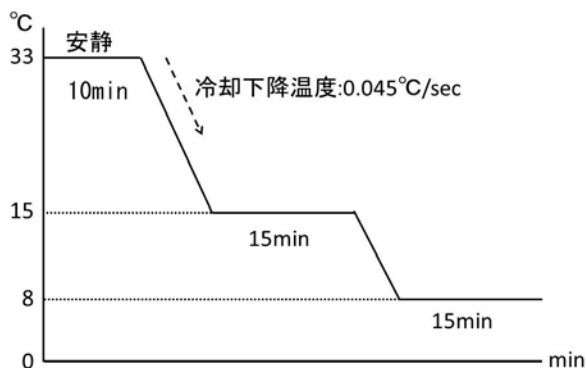


図 2. 冷却負荷プロトコール

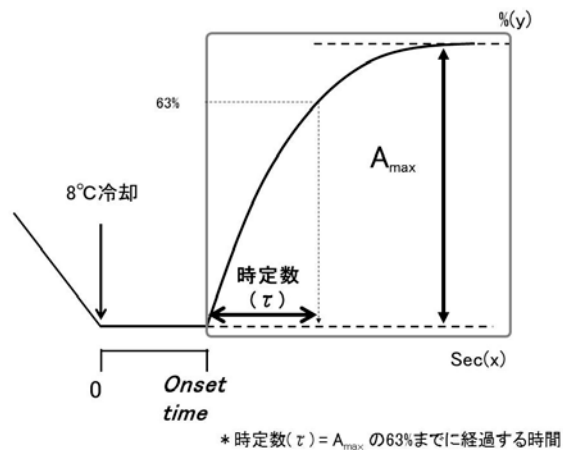


図 3. CIVD 反応の解析方法

【結果】

舌下温、平均皮膚温は AB と SCI 間で有意差を認めなかった。同様に脈拍、平均血圧も有意差を認めなかった。皮膚血流量(図 4)は AB(非麻酔部・麻酔部)と SCI 麻痺部に全例で 8°Cの局所冷却刺激で CIVD を認めた。

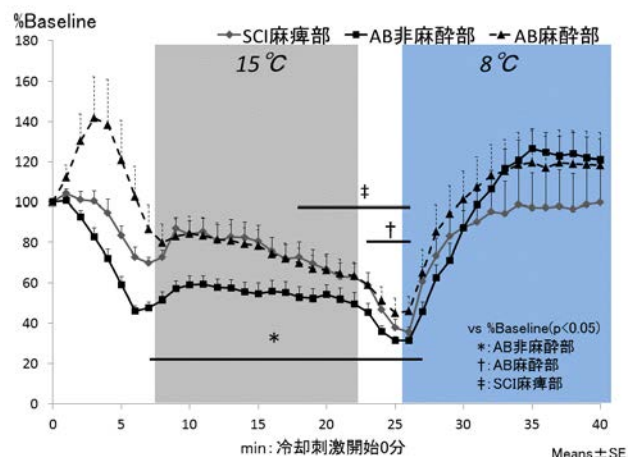


図 4. 皮膚血流量

CIVD の反応(図 5)の比較については、Onset Time と A max に有意差を認めなかったが、時定数は AB 非麻酔部より AB 麻酔部(P<0.05)と SCI 麻痺部(P<0.01)で有意に速かった。

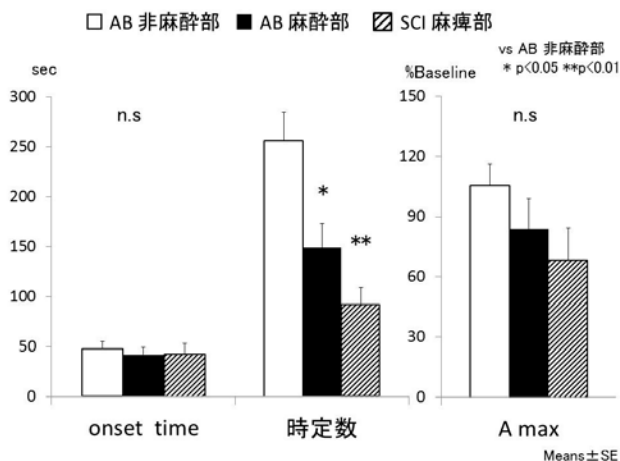


図 5. CIVD 反応

【考察】

本研究は AB と SCI の有毛部である大腿部において、1) 8°C の局所冷却刺激により CIVD が生じ、2) AB の局所麻酔薬塗付部 (麻酔部) と SCI の麻痺領域である有毛部においても CIVD が発現することを確認した。

CIVD の発現要因 (図 5) は、①軸索反射・②脊髄反射・③皮膚血管内皮からの拡張物質の放出による末梢機能などの要因が考えられる。本研究で局所麻酔薬の塗布による末梢神経活動の遮断と SCI の麻痺部においても CIVD の発現を認めたことから、末梢による局所機能が CIVD の発現の要因に関与^{3, 5, 6, 7, 14)} すると考える。

8°C で CIVD が生じたのは、冷却刺激前の皮膚血管が交感神経による収縮作用で緊張性に働き、血管内皮機能の拡張作用とバランスを保っている⁴⁾。その状態から局所冷却刺激を行うと、冷却初期は

参考文献

Cheung, SS. Daanen, HA (2012). Dynamic Adaptation of the Peripheral Circulation to Cold Exposure. *Microcirculation*. Jan; 19(1), 65-77.

Daanen, HA. Ducharme, MB. (2000) Axon reflexes in cold exposed fingers. *Eur J Appl Physiol*. 81, 240-244.

Daanen, HA. (2003) Finger cold-induced vasodilation: a review. *Eur J Appl Physiol*. 89, 411-426.

Folkow, B (1960). Role of the Nervous System in the Control of Vascular Tone. *Circulation*. 21, 760-768.

Hodges, GJ. Traeger, JA 3rd. Tang, T. Kosiba, WA. Zhao, K. Johnson, JM. (2007). Role of sensory

収縮作用が賦活され、一酸化窒素 (nitric oxide: NO) などの拡張作用も弱まるため皮膚血流が低下する^{6, 7, 8, 11, 12)}。そのため 15°C の冷却刺激は、拡張反応を引き起こす負荷にならない。それに対し、8°C 冷却刺激の持続負荷になると皮膚血管は、収縮作用に比べて NO などによる拡張作用が上回り、CIVD が生じたと考える。

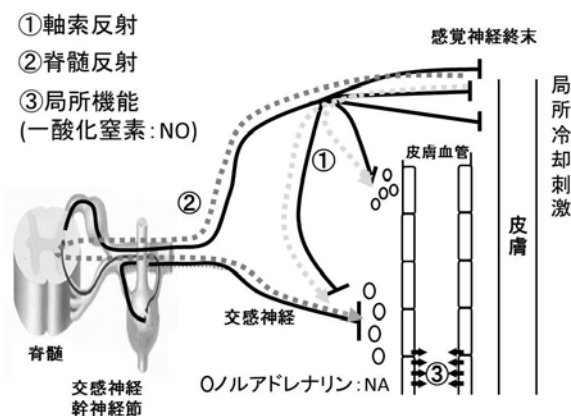


図 6. CIVD 発現機序の要因

【結論】

SCI の麻痺域である大腿部においても、局所冷却刺激によって CIVD は誘発されたことから、凍傷に対する防御機能が残存している。CIVD の発生機序は、感覚神経や交感神経などの神経系の影響というより、皮膚血管内皮機能の関与であると推察される。

nerves in the cutaneous vasoconstrictor response to local cooling in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 293, 784-789.

Hodges, GJ. Zhao, K. Kosiba, WA. Johnson, JM. (2006) The involvement of nitric oxide in the cutaneous vasoconstrictor response to local cooling in humans. *J Physiol* 574(Pt3). 849-857.

Johnson, JM. Yen, TC. Zhao, K. Kosiba, WA. (2005). Sympathetic, sensory, and nonneuronal contributions to the cutaneous vasoconstrictor response to local cooling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 288, 1573-1579.

Johnson, JM. Kellogg, DL Jr. (2010). Local thermal control of the human cutaneous circulation. *J Appl Physiol*. 109, 1229-1238.

Koga, S. Shiojiri, T. Shibasaki, M. Kondo, N. Fukuba, Y. Barstow, TJ. (1999). Kinetics of oxygen uptake during supine and upright heavy exercise. *J Appl Physiol.* 87(1), 253-260.

Lewis, T. (1930). Observations upon the reaction of the vessels of the human skin to cold. *Heart.* 15, 177-208.

Pergola, PE. Kellogg, DL Jr. Johnson, JM. Kosiba, WA. Solomon, DE. (1993). Role of sympathetic nerves in the vascular effects of local temperature in human forearm skin. *Am J Physiol.* 265, 785-792.

Sendowski, I. Savourey, G. Launay, JC. Besnard, Y. Cottet-Emard, JM. Pequignot, JM. Bittel, J. (2000) Sympathetic stimulation induced by hand cooling alters cold-induced vasodilatation in humans. *Eur J Appl Physiol.* 81(4), 303-309.

Wahlgren, CF. Quiding, H. (2000). Depth of cutaneous analgesia after application of a eutectic mixture of the local anesthetics lidocaine and prilocaine (EMLA cream). *J Am Acad Dermatol.* 42(4), 584-588.

Yamazaki, F. Sone, R. Zhao, K. Alvarez, GE. Kosiba, WA. Johnson, JM. (2006). Rate dependency and role of nitric oxide in the vascular response to direct cooling in human skin. *J Appl Physiol.* 100, 42-50.

-
- ¹ 和歌山県立医科大学 リハビリテーション医学
 - ² 横浜市立大学附属病院 リハビリテーション科
 - ³ 奈良女子大学 生活環境学部
 - ⁴ 和歌山県立医科大学附属病院 リハビリテーション部