

短 報

イヌ摘出内頸および外頸動脈の薬物反応

千葉 茂俊 大橋 俊夫

信州大学医学部薬理学教室, 第一生理学教室, 心脈管病研究室

COMPARATIVE STUDY OF THE ACTION OF VASOACTIVE SUBSTANCES ON VASCULATURE OF INTERNAL AND EXTERNAL CAROTID ARTERIES OF DOGS

Shigetoshi CHIBA and Toshio OHHASHI

Department of Pharmacology and Physiology, and Research Laboratory
for Cardiovascular Diseases, Shinshu University School of Medicine

CHIBA, S. and OHHASHI, T. *Comparative study of the action of vasoactive substances on vasculature of internal and external carotid arteries of dogs.* Shinshu Med. J., 29: 242-245, 1981

Effects of 9 vasoactive substances were compared on the internal and external carotid arteries using blood-perfused, isolated arterial preparations of dogs. Each compound was administered directly into the cannulated artery over a period of 4 sec.

In internal carotid arteries, their rank order of potency for inducing vasoconstriction was 5HT > PGF_{2α} > ATP > ADP. Histamine and norepinephrine induced slight vasoconstriction. Isoproterenol had no vascular effect. Adenosine and AMP induced vasodilatation.

In external carotid arteries, the rank order for vasoconstriction was norepinephrine > PGF_{2α} > histamine ≥ ATP > ADP. And isoproterenol and 5HT produced slight vasoconstriction. Adenosine and AMP induced slight vasodilatation.

(Received for publication; September 1, 1980)

Key word; 血液灌流摘出動脈標本 (blood-perfused isolated canine artery)

I 緒 言

哺乳動物の動脈に対する薬物反応については古くから多くの研究がなされてきている。特に生体内活性物質の効果については血管径の相違や分布臓器の相違によってまったく異なる効果を示す場合が多々あり、血管反応の臓器特異性が指摘されている。1961年に Bohr ら¹⁾ はイヌ血管のラセン状動脈標本を頭蓋内と腸管から摘出して、epinephrine と serotonin (5HT) の血管反応を比較している。それによると頭蓋内の血管は 5HT で強い収縮をおこすが、同量の epinephrine ではきわめて僅かな収縮しかみられず、逆に腸管の血管は epinephrine で強い収縮を示すのに対して 5HT では僅かな収縮しかみられない。その後、摘出脳内血管の薬物反応について多くの報告がある²⁾。

最近、著者ら³⁾ はイヌの摘出血管の血液灌流標本を作製して、内頸と外頸動脈の 5HT および norepinephrine 効果を観察したが Bohr ら¹⁾ の結果と同じ傾向を確かめることができた。この標本は各摘出動脈を血液槽に浸し、供血犬の血液をポンプを用いて駆動し定流量灌流するもので、37°C の条件下では 5~10 時間以上も繰り返し安定した薬物反応を誘発し得るものである。今回の実験で我々は 9 種の生体内活性物質の血管反応性を摘出イヌ外頸と内頸動脈を用いて比較して、頭蓋内と頭蓋外動脈の薬物反応性の相違を検討した。

II 実験方法

摘出動脈標本の作成には健康な雑種成犬を 11 頭雌雄の区別なく (6~16kg)、ペントバルビタール (30mg/kg, i. v.) で麻酔して使用した。ヘパリン (500units/kg, i. v.) 処置後、内頸動脈 (摘出時に外径が約 0.5 から 1 mm の先細の長さが 3~4 cm 程度の血管) および外頸動脈 (外径が 0.5~1.5mm で長さが 3~4 cm 程度のもの) を注意深く摘出した。この動脈に外径が 0.5~1.0mm で先細にしたポリエチレンカニューレを挿入して、それを 37°C に保たれた血液槽に固定した。カニューレにはゴムチューブを接合して供血犬の動脈から灌流ポンプ (Harvard Apparatus Model 505-1210) を用いて誘導した定流量のヘパリン化血液を用いて血管を血液灌流した。血管を灌流して流出した血液は血液槽に貯留し、漸次カニューレを伝って静脈槽に流れ込み、そこから頸静脈を経て供血犬に

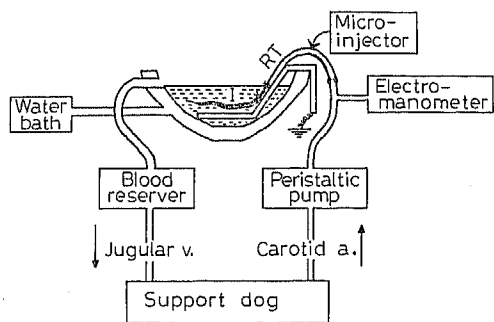


Fig. 1. Schematic representation of the perfusion of the isolated canine artery with blood introduced from the carotid artery of a support dog. I: isolated artery, RT: rubber tubing.

返還される循環回路になっている。図 1 はその回路の模式図を示す。血液槽の容積は 65ml であり、初めに 37°C に温めたタイロド液を満たしてある。血液灌流が行われて、摘出動脈を流出した血液が徐々にタイロド液に置き代わって血液槽に貯留する。各実験とも、最初にポンプの駆動スピードを 50~100mmHg の灌流圧に保つ様に調整した。したがって灌流量は実験の間中一定であり、約 0.5~3 ml/min になる。血管の収縮は灌流圧の上昇を示し、拡張は灌流圧の下降を示すことになる。

供血犬 (10~25kg) はペントバルビタール (30mg/kg, i. v.) で麻酔し、ヘパリン (500units/kg, i. v.) で灌流血液の凝血を防止しておいた。また灌流開始後 1 時間毎に 200units/kg のヘパリン投与を行った。

使用した薬物は serotonin creatinine sulfate (5HT, サンド薬品), dl-norepinephrine hydrochloride (三共), histamine dihydrochloride (和光), 1-isoproterenol hydrochloride (日研化学), adenosine (ベーリンガーゾーン), adenosine-5'-monophosphate (AMP, 第一), adenosine-5'-diphosphate trisodium (ADP, Sigma), adenosine-5'-triphosphate disodium (ATP, Sigma) と prostagrandin F_{2α} (PGF_{2α}, Upjohn) である。

III 結果および考察

摘出内頸動脈内への薬物投与効果: 血管活性物質 9 種を内頸動脈に投与した時の反応が図 2 (A) に示してある。反応は灌流圧の上昇によって示されるが 5HT の

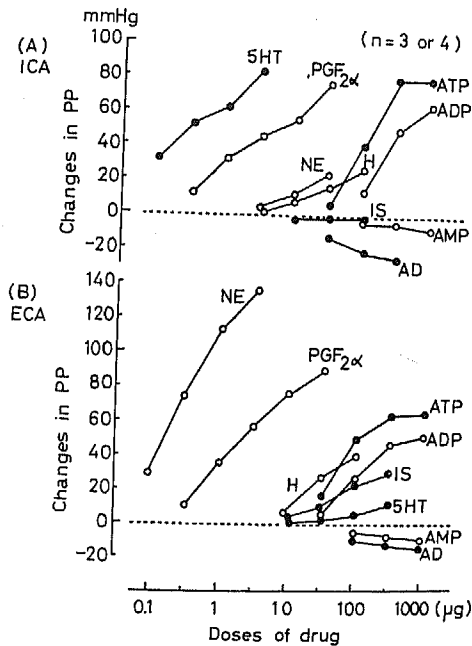


Fig. 2. Log dose-response curves of 5-hydroxytryptamine (5-HT), $\text{PGF}_{2\alpha}$, norepinephrine (NE), histamine (H), isoproterenol (IS), adenosine (AD), AMP, ADP and ATP on (A) the internal carotid arteries (ICA) and (B) the external carotid arteries (ECA) of dogs. Each point shows the average of three or four experimental values. PP, perfusion pressure.

反応が最も強い。すでに報告している様に³⁾ 0.1 μg という少量で明らかに血管収縮が観察される。 $\text{PGF}_{2\alpha}$ は 5-HT の反応より弱いながらも用量依存的に収縮反応を示した。一方、norepinephrine と histamine は用量を増加しても強い収縮は見られず、僅かな灌流圧上昇を示すに過ぎない。Isoproterenol は 10~100 μg の用量ではほとんど血管反応を示さなかった。また adenosine と AMP はすでに報告しているように血管拡張作用を示したが、ADP と ATP は用量依存的に収縮反応を示した。ATP の反応は常に ADP よりも強く現れた。

摘出外頸動脈内への薬物投与効果：図 2 (B) には薬物を外頸動脈に投与した時の反応が示してある。Norepinephrine は内頸動脈の時とは異なってきわめて強い反応を常時示した。 $\text{PGF}_{2\alpha}$ は内頸動脈と同

様に外頸動脈でもかなり強い収縮を誘発した。一方、5-HT は大量を用いてもほとんど収縮反応を観察できなかった。また histamine は内頸動脈と同程度の弱い収縮反応曲線を示している。また isoproterenol もきわめて弱いながらも収縮効果を示した。Adenosine と AMP は内頸動脈と同様な弱い拡張反応を示し、ATP と ADP の収縮反応も内頸動脈と同様の傾向であった。

1961年に Bohr ら¹⁾が発表している様に、イヌの脳内抵抗血管のらせん状標本ではアミン類のうち特に 5-HT のみが強い収縮反応を誘発する。今回の実験でも、5-HT は内頸動脈に強い収縮をおこし、一方、外頸動脈にはきわめて弱い収縮を示したにすぎない。Norepinephrine はその逆で、内頸動脈の収縮は小さいが外頸動脈の収縮は非常に大である。これまでの報告にあるように血管の部位による反応性の特異性が明瞭に示された訳である。 $\text{PGF}_{2\alpha}$ は比較的強い収縮効果を示したが、これは内、外両方の動脈に同程度の効力があった。また histamine は弱い収縮作用を引き起こすが、これも内、外頸動脈とも同程度の力価を示している。Isoproterenol は外頸動脈ではきわめて弱い収縮作用を示すが内頸動脈ではまったく血管作用を有しなかった。アドレナリン作動性 β -stimulant である isoproterenol による血管収縮効果の機構は薬理学的分析をしていないので不明であるが、Edvinsson と Owmen (1974)⁴⁾が摘出ネコ中脳動脈血管で観察している様に非競合性の収縮反応であるのかもしれない。

Furchgott⁵⁾ の記載にあるように、摘出血管平滑筋は完全に弛緩しているので、そのまま血管拡張作用を観察するには適さないともいえる。しかしこの標本では adenosine や AMP を投与すると内、外頸動脈の何れにおいても灌流圧の低下を示した。このことからこの灌流血管標本が十分に血管の緊張を保持していると考えてよいだろう。そうすると、この両動脈ともアドレナリン作動性 β -受容体があり著明でないと思われる。Adenosine やその誘導体は腎動脈を除いてほとんど拡張作用が報告されている^{6,7)}。しかし、内、外頸動脈とも ATP と ADP は明瞭な収縮効果を示した⁸⁾。投与量が大いので生理的役割としては重要でないと思われるが、薬理作用として腎動脈における反応とまったく逆であり血管反応の部位特異性の面からは非常に興味のあるものといえる。

文 献

- 1) Bohr, D. F., Goulet, P. L. and Taquini, A. C. : Direct tension recording from smooth muscle resistance vessels from various organs. *Angiology*, 12 : 478-485, 1961
- 2) Nielsen, K. C. and Owman, C. : Contractile response and amine receptor mechanisms in isolated middle cerebral artery of the cat. *Brain Res*, 27 : 33-42, 1971
- 3) Chiba, S., Ohhashi, T. and Azuma, T. : Isolated, blood-perfused canine arteries : Different vasoconstrictor responses of internal and external carotid arteries to 5-hydroxytryptamine. *Tohoku J Exp Med*, 125 : 39-43, 1978
- 4) Edvinsson, L. and Owman, C. : Pharmacological characterization of adrenergic alpha and beta receptors mediating the vasomotor responses of cerebral arteries *in vitro*. *Circ Res*, 35 : 835-849, 1974
- 5) Furchgott, R. F. : Metabolic factors that influence contractility of vascular smooth muscle. *Bull NY Acad Med*, 42 : 996-1006, 1966
- 6) Hashimoto, K. and Kumakura, S. : The pharmacological features of the coronary, renal, mesenteric and femoral arteries. *Jpn J Pharmacol*, 15 : 540-551, 1965
- 7) Takeuchi, O., Satoh, S. and Hashimoto, K. : Secretory and vascular response to various biogenic and foreign substances of the perfused canine pancreas. *Jpn J pharmacol*, 24 : 57-73, 1974
- 8) Chiba, S., Ohhashi, T. and Azuma, T. : Comparison of the vascular effects of adenosine, AMP, ADP and ATP on isolated blood-perfused internal and external carotid arteries of dogs. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 7 : 195-198, 1980

(55. 9. 1 受稿)