

総説

皮膚の循環

西岡 清*

皮膚の循環は、皮下脂肪織から進入する細動脈にはじまり、細静脈として皮下脂肪織にもどる間の血液の流れをさすが、その間真皮内に多数の吻合を行い。真皮最上層で毛細管係蹄を作り、複雑な血管系を形成する。皮膚は生体の最外壁を形成する臓器であるため、この血管系を駆使して外界からの刺激、とくに温度変化、に対応する。

I. 皮膚血管系の構造

皮膚血管系の最外層は真皮乳頭層に形成される毛細管係蹄で、皮膚表面積 $0.04\sim 0.27\text{mm}^2$ がひとつの毛細管係蹄によって供給を受けており¹⁾、係蹄と係蹄の平均距離は $50\sim 100\mu\text{m}$ である²⁾とされている。健康成人の前腕皮膚における毛細管係蹄の真皮乳頭層内での高さは $150\sim 200\mu\text{m}$ で、肘頭部では、 $300\sim 500\mu\text{m}$ であるとされ^{3,4)}、部位ならびに皮膚の性状によって毛細管係蹄の高さ（長さ）が異なる。毛細管係蹄の外周は、動脈側では $8\sim 12\mu\text{m}$ で、ループになっている部分では $7.5\sim 10\mu\text{m}$ 、そして、静脈側になると $10\sim 17\mu\text{m}$ となる。内腔はそれぞれ、 $5\sim 7.5\mu\text{m}$ 、 $3.5\sim 6\mu\text{m}$ 、 $6\sim 10\mu\text{m}$ となっている。この毛細管係蹄は、真皮上層の終末動脈からなる乳頭下血管叢から垂直に立ち上った形で形成され、ループを形成したのち、外周 $12\sim 35\mu\text{m}$ 、内周 $8\sim 26\mu\text{m}$ の細小静脈からなる乳頭下静脈叢に連結する。毛細管係蹄のループ先端の表皮細胞と接する部分の内被細胞にのみ、内被細胞の fenestration が認められる^{5,6)}。毛細

管係蹄部は外被細胞、血管平滑筋を欠いており³⁾、内被細胞内にアクチン・ミオシンと考えられる $40\sim 70\text{\AA}$ と 170\AA の myofilament の束と、 100\AA の cytoskeletal filament が存在し⁷⁾、これらが温度変化などの刺激によって毛細血管の収縮弛緩を招来する contractile system として重要視されている。毛細管係蹄部の基底膜の厚さは、動脈側が $1\sim 2\mu\text{m}$ 、ループ部が $0.24\sim 1.5\mu\text{m}$ 、静脈部が $1.5\sim 3.5\mu\text{m}$ であるとされ⁴⁾、乳頭部より外側の動脈系毛細管では均一の、そして静脈側毛細管では重層した基底膜を持つとされているが、ループの先端にも重層した基底膜がみられたという報告⁶⁾も合わせると、ループの存在する環境によってループの高さ、血管腔のサイズ、基底膜の厚さ、性状などに多くのバリエーションが存在するものと考えられる。

毛細血管係蹄を先端として、真皮乳頭下層に網目を描く血管叢が形成されており、またさらに進んで真皮の下層に到り、同様の血管叢が形成されている。皮下脂肪織から細動脈となって真皮内に侵入した血管は、真皮下層で多数の吻合を持つ血管叢を形成し、これから上行して、真皮乳頭下に血管叢を形成して毛細管係蹄に到る。毛細血管係蹄を流れた血流は、乳頭下に形成された静脈性毛細血管からなる血管叢に流入し、さらに下行して、真皮下層の静脈性血管叢に流入したのち、皮下脂肪層の細静脈に流入する。この真皮の上下に形成される血管叢は体温調節上重要な役割を果たしており、真に皮膚の栄養供給として必要な血流量は、

* 大阪大学医学部皮膚科学教室

全体の約40%で十分であるとされている。

皮膚内に存在する血管のうち $15\mu\text{m}$ 以上の太さの血管は外被細胞と平滑筋を保持している。真皮深層の血管では、長さ $20\sim 50\mu\text{m}$ 、幅 $5\sim 10\mu\text{m}$ の平滑筋線維が均一にとり囲んでいる。真皮内の細い血管 ($50\mu\text{m}$ 前後) では、平滑筋線維は粗となり、らせん状に血管をとり囲む形態を示す³⁾。後者では、その外周に外被細胞を持つが、この外被細胞の収縮能については議論が分かれている⁸⁾。外被細胞は、電子顕微鏡下で、少量の filament と dense body、少量のミトコンドリア、遊離リポソームを持つことが観察されるが、この filament は、contractile system として働くよりも、むしろ、外圧に対する形態維持に働くとする見方が強い。

皮膚内の $15\mu\text{m}$ 以上の動脈性毛細血管壁には弾力線維が存在しているが、 $12\mu\text{m}$ 以下の毛細血管では弾力線維を欠いている。

II. 皮膚血管系の年齢による変化

胎生8週までの間は皮膚には血管は認められない^{10,11)}。次の4週程の間に間葉系細胞からの angioblast への分化が起こってくる。この時期は、皮膚の表皮が厚くなり、毛のう、爪への分化がはじまる時期と一致しており、表皮と血管の分化が平行する点で興味深い現象である。胎生の3~4カ月の間に皮下脂肪織の血管と結合し、血流が出現するようになり、筋線維、基底膜をそなえ、皮膚血管系の原型が完成するとされている。

生下時の血管系はさらに発達し、乳頭下血管叢が形成されているが、成人にみられる毛細血管係蹄の形成は悪く、血管叢自体も規則正しい網目を形成するに到っていない。Pereraらの3カ月児の観察¹²⁾によると、末梢側ほど血管系の成熟が早く、屈側に比して伸側の血管系に成熟度が高い傾向がみられる。皮膚血管系の分化・発達は、生後数カ月間の成熟期間に加えて、生体の生活環境によって大きく左右される。寒冷刺激、重力による生理的うっ血状態、静脈性うっ滞状態、内分泌機能状態あるいは、その他の種々の病態により、毛細血管係蹄の数ならびに形態の変化が起こることが知られている。

III. 血管新生機構

十分な太さを保つ動・静脈では血管自体の破壊、再生を観察することはむずかしいが、通常皮膚内に分布する程度の血管(微小血管)においては、外力その他の刺激による血管の破壊消失と再生(血管新生)が容易に観察される。

血管新生機構解明の歴史は古く、18世紀中頃の Duhamel の観察¹⁴⁾ にさかのぼる。彼は鶏雛の脚を折り、化骨形成がみられた時点で脚の軟部組織を除去したのち、大腿動脈から色素を注入すると、色素が趾尖にまで行きわたることを観察し、切新された血管が端々吻合を行うのであろうと考えた。これに対し Hunter¹⁴⁾ は、既存血管から新しく血管が作り出され切断端間を接続するとの考えを提出し、議論がかわされたが、Meyer¹⁴⁾ による既存血管からの新生血管の発芽(sprouting)の観察によって断が下され、血管新生機構の研究が開始されるに到っている。

血管新生機構の観察のためには、血管を生体下で観察する必要があるため、過去種々な生体観察用観察窓が開発され^{13,14)}、その一部は現在も生体血管観察に利用されている。現在使用されている観察窓のおもなものとしては、Williams らの rabbit ear chamber¹⁴⁾、Sanders ら^{15,16)} の hamster cheek pouch chamber (図1)などが挙げられる。

お玉じゃくしの尾にクロトン油を注入すると、注入部近傍血管壁への白血球の付着が起こり、組織内遊走細胞(マクロファージ)によるクロトン油滴の貪食・消化が認められる。この時点でクロトン油を除去すると、血管反応は元へもどるが、さらに刺激が持続すると、クロトン油注入30分後には近傍血管の血流は停止し、1~2時間後には血管壁への多数の白血球の付着が起こり、血管の弾力性が失われ、白血球の血管外遊出と赤血球の漏出が認められるようになる。この段階ではまだ内被細胞の連続性が保たれているため、刺激の除去によって血管の状態は復元されるが、さらに刺激が持続すると、内被細胞の連続性が失われ、内被細胞の破壊とマクロファージによる内被細胞の貪食が起こり、血管は破壊されて消失する¹⁷⁾。

血管の新生は既存血管の内被細胞のふくらみ

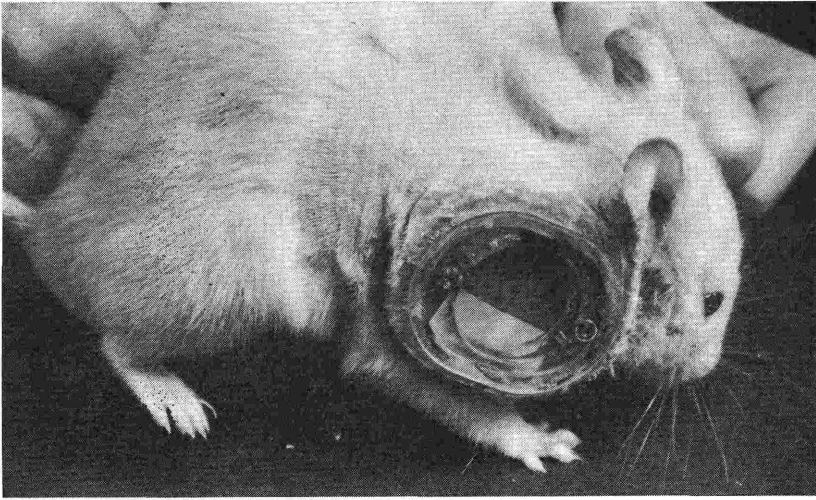


図 1. ハムスターチークパウチ観察窓

(cytoplasmic protrusion) として認められ、内被細胞内の核の運動、細胞質のアメーバ様運動として認められることから、新生血管は内被細胞が syncytium 様となって形成されると考えられた¹⁷⁾が、新生血管近傍の内被細胞に多数の核分裂像が認められ、³Hチミジンの取り込み亢進が認められる^{18,19)}ことから syncytium 説は否定されている。

内被細胞の芽 (sprout) は延長し、はじめ先端の尖った形で伸び、時に先端が袋状の形態に変化する^{20,21)}(図 2)。Sprout 間に吻合を生じるようになると血管腔内に赤血球の流れを観察できるようになる(図 3)。袋状を呈する Sprout 内では、血球の流れはみられないが、血漿成分の循環が存在している¹⁸⁾。新生した血管が動脈系の血管とな

るか、静脈系の血管となるかを決定する因子については未だ明らかにされていない。

血管新生を促す因子が、胎児抽出液、炎症滲出液など^{17,22)}に存在することが知られているが、それらに含まれる因子の性状は明らかにされていない。著者らは、表皮片をハムスターチークパウチ血管膜上に移植することによって血管新生が誘発

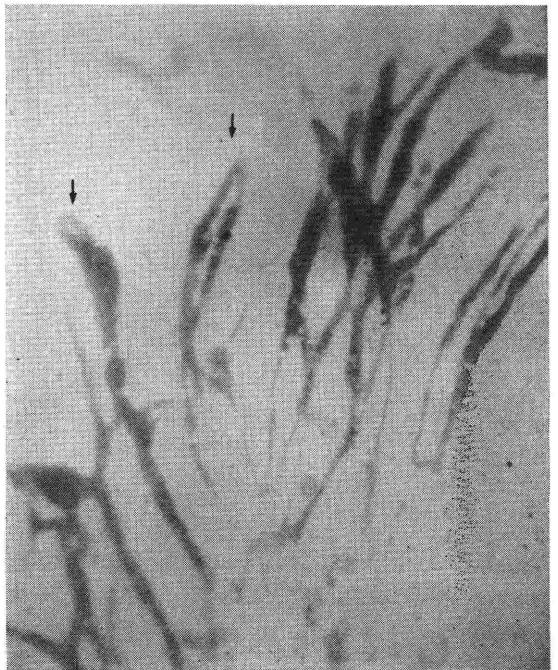


図 3. 表皮片上に形成された毛細血管叢
先端がループ (矢印) を形成し基部は network を形成している。

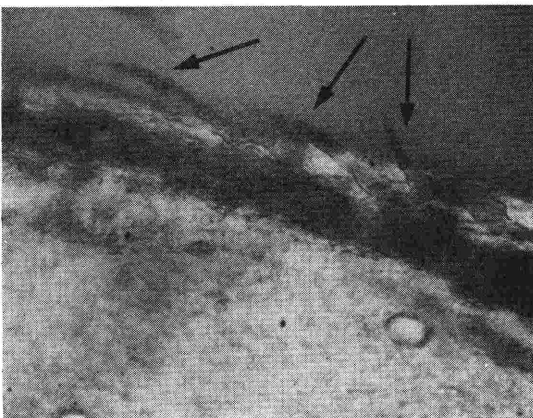


図 2. 表皮片に向かい新生する毛細血管芽 (矢印)

されることを観察し¹⁶⁾、表皮片中に存在する非透析性、56°C 60分または 80°C 30分の加熱で失活する分子が血管新生を誘導すること²³⁾を明らかにした。さらに、遅延型過敏反応を介する炎症反応の場で血管内被細胞の核分裂像、³Hチミジン取り込み亢進がみられることに着目し、リンパ球による血管新生因子の産生を検討した²⁴⁾。リンパ節細胞を抗原あるいはマイトジェンで刺激培養した培養液中に分子量35,000~55,000の血管新生因子が産生されることが明らかとなった。

血管新生因子の解析は、腫瘍由来因子 (tumor angiogenic factor, TAF) の研究を通じて詳細に行われている。TAFは非透析性²⁵⁾で、RNase, subtilisin の消化、56°C 30分の熱処理で失活し、25%のRNA, 10%の蛋白, 50%の炭水化物を含んだ物質であることが示されている²⁶⁾。

これら血管新生因子による血管新生に加えて、Ryanら²⁷⁾は物理的的刺激が血管新生を誘導することを示している。彼らは鶏卵の chorioalantoic membrane 上に軽い重りをのせ、重りのまわりに重りを中心とした放射状の血管新生が起こることを示し、特異的ならびに非特異的な種々の刺激 (化学的、物理的を問わず) によって血管新生が起こる可能性を示唆している。

IV. 皮膚の血流

毛細管顕微鏡を用いて、種々皮膚血流の観察が行われているが、Asano & Bränenmark の観察結果²⁸⁾は多大の情報を与えてくれるものといえよう。彼らは5人の医学生の上膊皮膚にチタニウム製観察窓を装着し、観察窓内に発育する血管での血流を観察している。観察窓内の毛細血管の血流速度は 0.23~1.48mm/sec. でこれと連絡している動脈側細小血管では 0.68~3.87mm/sec. 静脈側のそれでは 0.32~1.21mm/sec. であることを示している。これらは十分に拡張した状態の血管内での流速で、これらの血管が収縮した場合には、毛細血管中では 0~0.74mm/sec. 細小動脈では 0.04~1.93mm/sec. 細小静脈では 0~0.83mm/sec. の流速となることが示されている²⁹⁾。これらの血管は、一定のリズムを持って収縮弛緩をくりかえしており、そのリズムは脈拍、呼吸運動のそれとは異なっており、家兎耳介に装着した観察窓内

の血管にも同様リズムの収縮弛緩運動が観察されている²⁹⁾。また これら血管内を赤血球が均一の配列で流れるのではなく、ところどころで赤血球を欠く血流 (plasma skimming) が出現することも観察されている。

血管の収縮弛緩のリズム運動は、 α 受容体遮断剤であるフェノキシンベンザミン、フェントラミンの投与によって完全に消失するが、従来末梢血管拡張剤として使用されていたニコチン酸の投与では、軽度にリズム運動の変動をきたす程度に止まる²⁹⁾。これら薬剤のうちフェノキシンベンザミンは、ゆっくりと血管拡張をひき起こし、投与30分後には140%に到る血管拡張を起こし、1時間以上にわたって持続する。フェントラミン投与では数分間続く急激な血管拡張 (130%前後の血管径となる) が起こり、続いて血管収縮 (70%の血管径に収縮) に移行する。これらの反応に対して、ニコチン酸、塩酸トリメタジディン、セファランチン、酢酸 α トコフェロールなどは一過性の程度の血管拡張が誘発される³⁰⁾。

V. 皮膚循環に影響を与える薬剤

末梢血管の収縮と拡張は神経性と体液性の調節を受けていると考えられている。皮膚の血管系は交感神経系の調節を受け、交感神経に神経インパルスが伝わると、神経終末からカテコールアミン (とくにノルエピネフリン) が放出され、このノルエピネフリンが効果器細胞である血管平滑筋上の受容体に結合し、その作用を発揮する。体液性の調節因子としては、副腎髄質のクロム親和性細胞から出されるエピネフリン、ノルエピネフリンのほか、ヒスタミン、セロトニン、アンジオテンシン、プロスタグランディンなどが挙げられている³¹⁾。

交感神経節で節前線維と節後線維がシナプスを形成し、節後線維の終末部が血管平滑筋に分布する。節前線維と節後線維の間はアセチルコリンの遊離によって伝達が行われている。節後線維と血管平滑筋の間もシナプスが形成され、ノルエピネフリンが伝達物質となる。血管平滑筋細胞上にはカテコールアミン受容体が存在するため、ノルエピネフリンのみでなく他のカテコールアミンまたはカテコールアミン類似物質をも受容する。この

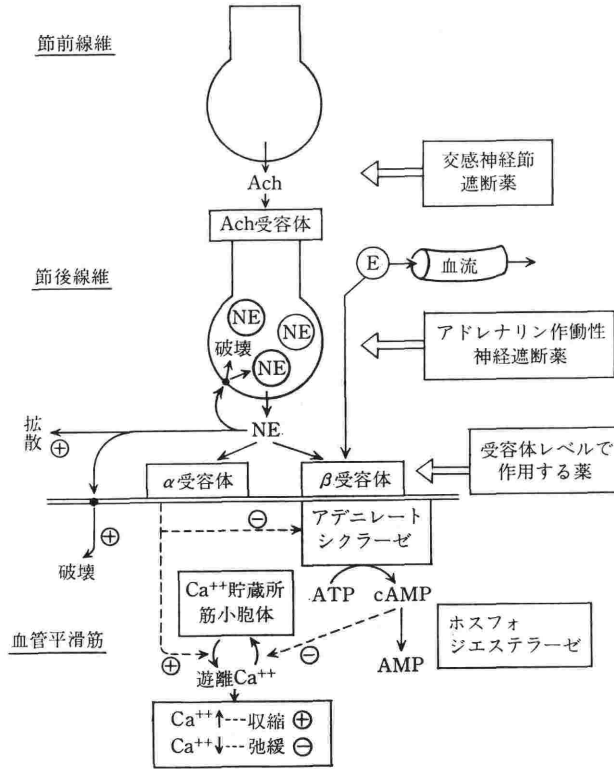


図 4. 血管平滑筋収縮弛緩の機序^{34, 35)}

Ach : アセチルコリン NE : ノルエピネフリン E : エピネフリン
 ⊕ : 血管収縮 ⊖ : 血管弛緩

表 1. 血管作用薬³⁴⁾

1. 交感神経系に作用する薬物
 - a. 受容体レベルで作用する薬物
 - i 直接型作動薬

α 受容体作動薬 : ノルエピネフリン (α_1, α_2), メトキサミン (α_1), エピネフリン (α_1, α_2), フェニレフリン (α_1), クロニジン (α_2) など.

β 受容体作動薬 : ノルエピネフリン (β_1), エピネフリン (β_1, β_2), イソプロテレノール (β_1, β_2), サルブタモール (β_2), メタプロテレノール (β_2) など.
 - ii 間接型作動薬 : チラミン, エフェドリン, ニリドリン, イソクスプリン, ヒドララジン など.
 - iii 遮断薬

α 受容体遮断薬 : フェントラミン (α_1, α_2), ヨヒンビン (α_2), フェノキシベンザミン (α_1), 麦角アルカロイド (α_2), トラゾリン, アザペチン など.

β 受容体遮断薬 : プロプラノロール (β_1, β_2), プトキサフェン (β_2), プラクトロール (β_1), メトプロロール (β_1) など.
 - b. アドレナリン作動性神経遮断薬 : グアネシジン, レセルピン, α -メチルドーパ など.
 - c. 交感神経節遮断薬 : トリメサフィン, スパルテイン, ヘキサメトニウム など.
2. 交感神経と無関係に作用する薬物 : ニトログリセリン, 亜硝酸アミル, 亜硝酸ナトリウム, ジピタリダモール, パバペリン, キサンチン誘導体 など.

註 ($\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$) はそれぞれの受容体との親和性を示す.

カテコールアミン受容体は均一なものではなく α 受容体と β 受容体に大きく2分されている。 α 受容体にカテコールアミンが結合すると血管平滑筋は収縮し、血管収縮が起こる。この平滑筋収縮においても Ca^{++} イオンの細胞内濃度が関係することが想定されている。

β 受容体は細胞膜面に存在するアデニレートシクラーゼと関連しており、カテコールアミンが β 受容体に結合すると、アデニレートシクラーゼが活性化され ATP から cAMP が産生される。cAMP はプロテインキナーゼを活性化し Ca^{++} 貯蔵所(血管平滑筋の場合筋小胞体と考えられている)の蛋白質をリン酸化し、貯蔵所への Ca^{++} イオンの取り込みを亢進させる。その結果、細胞内 Ca^{++} イオン濃度は低下し血管平滑筋の弛緩が起こる³¹⁾。この関係を図示すると図4のようになると想定される^{31, 32)}。また、これらのメカニズムに作用して末梢血管の拡張・収縮をきたす薬剤は表1に示す。

末梢循環障害患者の治療に繁用され、効果をあげているプロスタグランディン^{33, 34)}は *in vivo* で末梢血管の拡張と皮膚温の上昇をきたす。プロスタグランディンは、交感神経の節後神経刺激によるノルエピネフリン放出を抑制し、negative feedback 機構を介してノルエピネフリン作用に拮抗すると考えられている^{35, 36)}。

おわりに

皮膚循環に作用する薬剤の大部分は、皮膚に存在するよりも大きなサイズの血管を用いて検討されている場合が多く、それらの効果が皮膚の微小循環においても十分発揮されるか否かは、これまでの末梢循環障害患者の治療を通して示されていると思われる。すなわち、临床上大部分の血管拡張剤は末梢循環改善効果が少ないことから、皮膚の微小循環をモデルとしたこれら薬剤の作用効果ならびに作用機構の検討が期待される。

文 献

- 1) Spalteholz W.: Die Verteilung der Blutgefäße in der Haut. *Arch. Anat. Physiol. Anat.* 2: 1~54, 1893.
- 2) Carrier, EB: Studies on the physiology of capillaries. V. The reaction of the human skin capillaries to drugs and other stimuli. *Am. J. Physiol. Balt.* 61: 528~547, 1922.
- 3) Yen A, Braverman I.M: Ultrastructure of the human dermal microcirculation. I. the horizontal plexus of the papillary dermis. *J. Invest. Dermatol.* 66: 131~142, 1976.
- 4) Braverman IM, Yen A.: Ultrastructure of the human dermal microcirculation. II. The capillary loops of the dermal papillae. *J. Invest. Dermatol.* 68: 44~52, 1978.
- 5) Seifert HW, Klingmüller G.: Elektronen mikroskopische Struktur normaler Hautkapillaren und des Verhalten alkalischer Phosphatase. *Arch. Derm. Forsch.* 242: 97~110, 1972.
- 6) Higgins JC, Eady RAJ.: Human dermal microvasculature. I. Its segmental differentiation. Light and electron microscopic study. *Br. J. Derm.* 104: 116~130, 1981.
- 7) Cooke PH, Fay FS: Correlation between fibre length, ultrastructure and length-tension relationship of mammalian smooth muscle. *J. Cell Biol.* 32: 105~116, 1972.
- 8) Rüdin JAG.: Ultrastructure of mammalian venous capillaries, venules and small collecting veins. *J. Ultrastruct. Res.* 25: 452~500, 1968.
- 9) Ryan TJ.: Cutaneous circulation, in Physiology and Biochemistry of the skin, ed. by LA Goldsmith, Oxford Univ. Press, NY and Oxford, Vol. II, p.817~877, 1983.
- 10) Serri F.: Studies of skin of fetus and the child. The distribution of alkaline phosphatase in the skin of the fetus. *Arch. Dermatol.* 87: 234~245, 1963.
- 11) Serri F.: Lo Sviluppo e L'orgizzazione vascolare nella cute de felo umano. *Minerva Derm.* 40: 179~188, 1965.
- 12) Perera P, Kurban AK, Ryan TJ.: The development of the cutaneous microvascular system in the newborn. *Br. J. Derm. (Suppl. 5)* 82: 86~91, 1970.
- 13) 西岡 清: Angiogenesis——生体顕微鏡下の観察と血管新生誘発因子について——. *臨床 30*: 267~272, 1976.
- 14) Williams RG.: Microscopic studies in living mammals with transparent chamber methods. *Int. Rev. Cytol.* 111: 359~398, 1954.
- 15) Greenblatt M, Choudari KVR, Sanders AG, Shubik P.: Mammalian microcirculation in the living animal: Methodologic considerations. *Microvasc. Res.* 1: 420~432, 1968.
- 16) Nishioka K, Ryan TJ.: The influence of the epidermis and other tissues on blood vessel growth in the hamster cheek pouch. *J. Invest. Dermatol.* 58: 33~45, 1972.

- 17) Clerk ER, Clerk EL. : Observation on changes in blood vascular endothelium in the living animal. *Am. J. Anat.* **57** : 385~438, 1935.
- 18) Schoefl GI. : Studies on inflammation. III. Growing capillaries: Their structure and permeability. *Virch. Arch. Path. Anat.* **337** : 97~141, 1963.
- 19) Warren BA, Greenblatt M, Kommineni VRC. : Tumor angiogenesis : Ultrastructure of endothelial cells in mitosis. *Br. J. Exp. Path.* **52** : 216~224, 1972.
- 20) Clerk ER, Clerk EL. : Further observations on living lymphatic vessels in the transparent chamber in the rabbit's ear-Their relation to the tissue spaces. *Am. J. Anat.* **52** : 273~305, 1933.
- 21) Cliff WJ. : Observation on healing tissue: A combined light and electron microscopic observation. *Phil. Trans. R. Soc.* **246** : 305~328, 1963.
- 22) Clerk ER, Clerk EL. : Observation on conditions affecting growth of cells and tissues, from microscopic studies on the living animal. *Biol. Bull.* **71** : 405~406, 1936.
- 23) Wolf JE, Harrison RG. : Demonstration and characterization of an epidermal angiogenic factor. *J. Invest. Derm.* **61** : 130~141, 1973.
- 24) Nishioka K, Katayama I. : Angiogenic activity in culture supernatant of antigen-stimulated lymph node cells. *J. Pathol.* **126** : 63~69, 1978.
- 25) Greenblatt M, Shubik P. : Tumor angiogenesis : Transfilter diffusion studies in the hamster by the transparent chamber technique. *J. Nat. Cancer Inst.* **41** : 111~124, 1968.
- 26) Folkman J, Merler E, Abernathy C, Williams G. : Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J. Exp. Med.* **133** : 275~288, 1971.
- 27) Barnhill RL, Ryan TJ. : Mechanical consideration in new-vessel growth, in *Basic aspects of Microcirculation*, ed. by M. Tsuchiya, M. Asano, M. Oda, Excerpta Medica, Amsterdam, 1982, p. 157~165.
- 28) Asano M, Brånemark PI. : Cardiovascular and microvascular responses to smoking in man. *Adv. Microcircul.* **3** : 125~158, 1970.
- 29) Asano M. : Microphotoelectric plethysmography in studying the cutaneous microcirculation, in *Basic Aspects of Microcirculation*, ed. by M. Tsuchiya, M. Asano, M. Oda, Excerpta Medica, Amsterdam, 1982, p. 47~60.
- 30) Asano M, Ohkubo C. : Physiological and pathophysiological events of cutaneous microcirculation observed in the rabbit ear chamber, in *Intravital Observation of Organ Microcirculation*, ed. by M. Tsuchiya, H. Wayland, M. Oda, I. Okazaki, Excerpta Medica, Amsterdam, 1983, p. 31~48.
- 31) 岡島史和, 宇井理生 : 末梢血管作用薬の薬理作用. *薬局* **32** : 699~707, 1981.
- 32) Vanhoutte PM, Janssens WJ. : Thermosensitivity of cutaneous vessels and Raynaud's disease. *Am. Heart J.* **100** : 263~265, 1980.
- 33) Carlson LA, Eriksson I. : Femoral arterial infusion of prostaglandin E₁ in severe peripheral vascular disease. *Lancet* **i** : 155~156, 1973.
- 34) Carlson LA, Olsson ÅG. : Intravenous prostaglandin E₁ in severe peripheral vascular disease. *Lancet* **ii** : 810, 1976.
- 35) Hadházy P, Vizi ES, Magyar K, Knoll J. : Inhibition of adrenergic neurotransmission by prostaglandin E₁ (PGE₁) in the rabbit ear artery. *Neuropharmacol.* **15** : 245~250, 1976.
- 36) 阿岸祐幸 : 振動病. *現在医療* **12** : 1119~1125, 1980.