

環境温度変化が温度順化ラットの心拍に及ぼす影響

土屋 勝彦, 大渡 伸, 小坂 光男

長崎大学熱帯医学研究所疫学部門(環境生理学)

Effect of Change in Environmental Air Temperature on Heart Rate in Thermally Acclimated Rats

Katsuhiko TSUCHIYA, Nobu OHWATARI and Mitsuo KOSAKA (Department of Epidemiology and Environmental Physiology, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University)

Abstract: Adult male Wistar rats were thermally acclimated at 30°C and 10°C for more than 4 weeks with *ad libitum* food and water. During the experiment, conscious animals were kept in a small cage (5 cm×10 cm×22 cm) individually. Environmental air temperature was changed from 20°C to 30°C at 1°C/3 min, and *vice versa*. Temperatures of environmental air and rectum were detected by means of thermocouples of copper and constantan. Heart rate was counted continuously from electrocardiogram. An increase in heart rate was observed during a fall of environmental air temperature, while a decrease in heart rate was observed during a rise of environmental air temperature. When values of heart rate were plotted against environmental air temperature, slopes of the regression line were -10.8 ± 1.5 (n=6) and -5.2 ± 1.0 (n=6) (beats/min·°C, Mean ± S.E.) in heat- and cold-acclimated rats, respectively. These relationship vanished in rats anesthetized with sodium pentobarbital (50 mg/kg, i.p. and 13 mg/hr., i.v.), while heart rate increased with an increase of rectal temperature.

From these results, it is suggested that these vasomotor responses to changes in environmental air temperature in this range seem to be a reflex action triggered by the cutaneous thermoreception, which are affected in the process of thermal acclimation.

Tropical Medicine, 23(3), 159-167, September, 1981

<序 論>

温度順化の過程における生理機能の変化については不明な点が多い。本研究は皮膚の温度入力情報が循環機能の調節にいかなる影響を与えるか、その影響が温度順化によってどのような調節を受けるかを検索する目的で企画された。末梢皮膚の温度刺激の循環系に対する影響に関しては種々の動物について多くの研究報告がある。皮膚温度受容の場として陰

のう皮膚は早くから注目され、温受容、冷受容が神経生理学的に確認されている(Iggo, 1969)。皮膚の局所温度刺激が循環系に影響した例として陰のう皮膚温度刺激の場合、ヒツジについて Hales (1971)、ラットにおいて Waites *et al.* (1973)、Neya and Pierau (1976)、Damber and Janson (1978)、Tsuchiya (1981) 等の研究があり、Damberらの報告を除いて、どの研究者も皮膚温度刺激は循環機能に影響を及ぼすことを報告している。環境温

度変化の場合、すなわち全身の皮膚を同時に温度刺激 (general thermal stimulation) を加えて循環機能への変化を観察した例 (Proskauer *et al.* 1945, Robinson *et al.* 1968, 酒井 等, 1981) もあるが環境温度を色々に変化させた研究例は少ない。

本研究においてはラットの無麻酔-半拘束状態で実験を行い、なおかつ刺激温度としての環境温度を狭い範囲に control して、種々の温度域における循環機能の状態を観察し、これを皮膚温度受容-循環反射としてとらえ、この反射に対する温度順化の影響を検索した。

<材料と方法>

Wistar 系の雄ラット (420~700g) をあらかじめ気温30°C, 10°C, 湿度60% (r. h.) の環境に4週間以上飼育して、各々暑熱順化、寒冷順化のラットとして実験に供した。温度順化中のラットの摂食及び飲水の制限はしなかった。

無麻酔実験の場合は動物をまずエーテルで浅麻酔し、心電図用電極および直腸温を測定するための熱電対の測定用接点を装着した。エーテル麻酔から回復した後、無麻酔状態のラットは金属性のケージ (5×10×22cm) に移された。このケージ内ではラットは grooming 等の行動はできるが locomotion はできないという言わば半拘束状態である。このケージは更に容積 200 l の chamber 内に収容された。

麻酔実験の場合はエーテルで浅麻酔した後 sodium pentobarbital (Nembutal, Abbott 社) を 50mg/kg の割合で腹腔に注射し、その後、麻酔の深度を維持するため、鼠径部にて右大腿静脈に挿入されたカテーターを介して、sodium pentobarbital を 13mg/hr. の割合で持続静注した。動物は口吻と両耳窩で軽く固定され、腹位に保持された。温度刺激をしない時は腹下にセットされたヒートパッドを用いて体温降下を防いだ。

パラメーターの記録について、両腋窩に刺入された電極を介し、心電図を誘導し、前置増巾器 (A B-600 G, 日本光電) を介して R-R 間隔より瞬時心拍計 (R T-610 G, 日本光電) により分時心拍数を直流出力としてとり出して描記した。環境空気温及び直腸温の記録には銅-コンスタンタン熱電対 (0.2 mm φ, ユニークメディカル) を使用し、直腸温は

肛門より約 4 cm の深さで測定した。総てのパラメーターは紫外線電磁オシログラフ (5 L, 三栄測器) で 2.5cm/min の掃引速度で同時記録された。瞬時平均心拍数を表わす曲線は無麻酔状態において動揺するので1分間についてその曲線と任意の基線によって囲まれた部分の面積をプランメーターで測定して平均心拍数を評価した。chamber 内の温度は 20°C から 30°C 又はその逆に 10°C/30min のほぼ等速度で往復変化させた。

<結 果>

A. 無麻酔実験

小型のケージにラットを収容してから30分以上経過すると比較的安定した心拍数が得られる。そこで環境温を10°Cから30°Cへ又はその逆方向に10°C/30min の温度変化速度で連続的に変化させた。暑熱

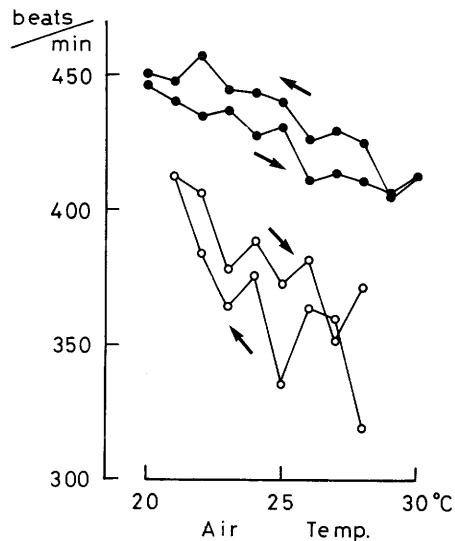


Fig. 1 Changes in heart rate in a cold-acclimated rat (solid circles) and in a heat-acclimated rat (open circles) during change in environmental temperature. Rats were conscious. Environmental air temperature was changed from 30°C to 20°C and then to 30°C in a heat-acclimated rat, while in a cold-acclimated rats the temperature was changed from 20°C to 30°C and then to 20°C. Arrows indicate the sequence of the experiment.

順化ラット群については30°Cを、寒冷順化群の場合は20°Cを実験の出発点とした。両群とも心拍数は環境温の上昇に伴い減少し、逆に温度の下降に伴って増加した。Fig. 1に環境温変化に対する心拍数の変化の経過を暑熱順化群と寒冷順化群より各一例ずつ示した。この図からわかるように、環境温の上昇及び下降時の心拍数はヒステレシスを示しながらほぼ同様な経過を示した。同様な実験を暑熱又は寒冷順化の二群から各々6匹について行なった。これら12例について、Fig. 2に20°C~30°Cまでの1°Cきざみの各環境温について温度上昇時と下降時の心拍数を平均したものを各温度に対してプロットした。各温度における心拍数については、6匹の心拍

数の値にはばらつきがあるが、総ての場合について、心拍数の変化の方向は例外なく同一であった。暑熱順化群、寒冷順化群の各6例における回帰直線の勾配の平均値(M. ± S. E.)は各々 -10.8 ± 1.5 beats/min · °C、 -5.2 ± 1.0 beats/min · °Cであった。寒冷順化群の1つの例外を除いて、その他の場合は平均心拍数と環境温の間には有意の負の相関関係が認められた。各例における回帰直線及び相関係数が求められ表1に示されている。

B. 麻酔実験

pentobarbital 麻酔下で動物を腹位に保持し、ヒートパッドを除去し、出来るだけ空気温の変化を全身で受けるようにした。環境の空気温を30°Cから

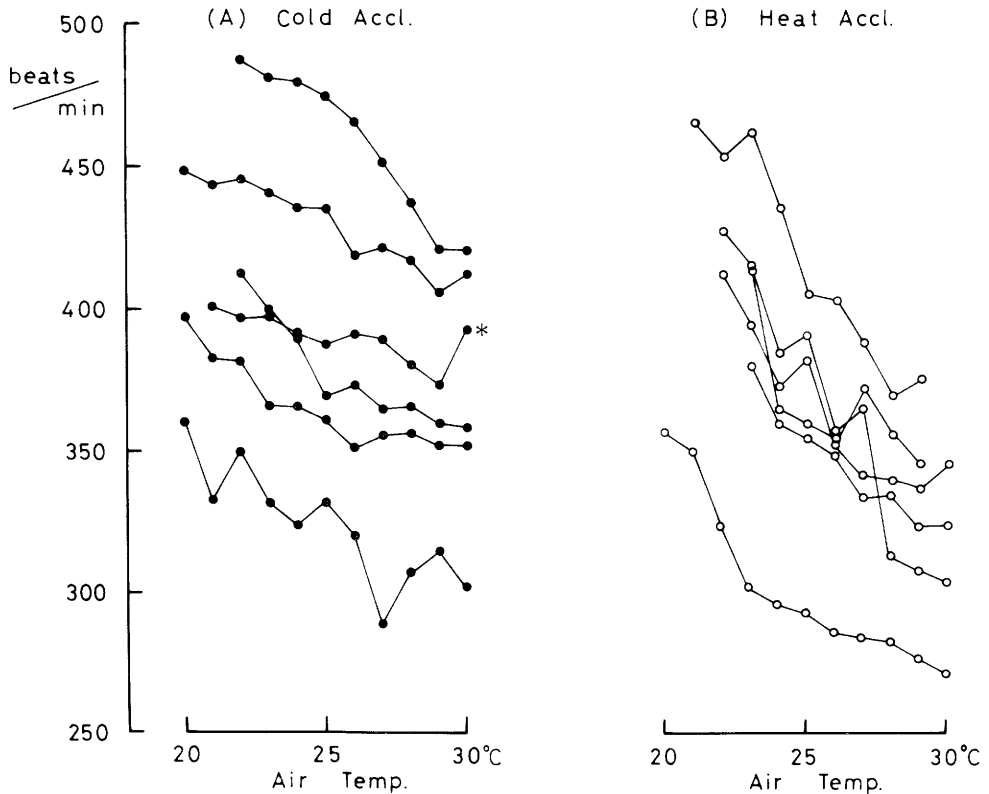


Fig. 2. Mean heart rate during change in environmental air temperature in 6 cold-(A, solid circles) and 6 heat-(B, open circles) acclimated conscious rats. Environmental air temperature was changed from 20°C to 30°C and then to 20°C in the cold-acclimated rats, while in heat-acclimated rats the temperature was changed from 30°C to 20°C and then to 30°C. Mean values of heart rates at temperatures rising and declining are plotted against the environmental temperature. Asterisk indicates no significant correlation between heart rate and air temperature.

Table 1. Regression lines and their correlation coefficients of relationship between heart rate (Y, /min) and environmental temperature (X, °C). Asterisk indicates statistical significance ($P < 0.05$)

(A) Heat-acclimated group

Rat No	Formulae of regression line	Correlation coefficient, r
8123	$Y = -13.3X + 750$	-0.967 *
8121	$Y = -7.8X + 563$	-0.722 *
8119	$Y = -11.6X + 664$	-0.856 *
8157	$Y = -7.5X + 543$	-0.663 *
8158	$Y = -8.1X + 504$	-0.844 *
7154	$Y = -16.4X + 790$	-0.775 *

(B) Cold-acclimated group

Rat No	Formulae of regression line	Correlation coefficient, r
8120	$Y = -9.5X + 704$	-0.898 *
8159	$Y = -4.4X + 540$	-0.874 *
8116	$Y = -1.7X + 432$	-0.313
8160	$Y = -4.2X + 471$	-0.499 *
8063	$Y = -5.2X + 454$	-0.666 *
8169	$Y = -5.9X + 530$	-0.654 *

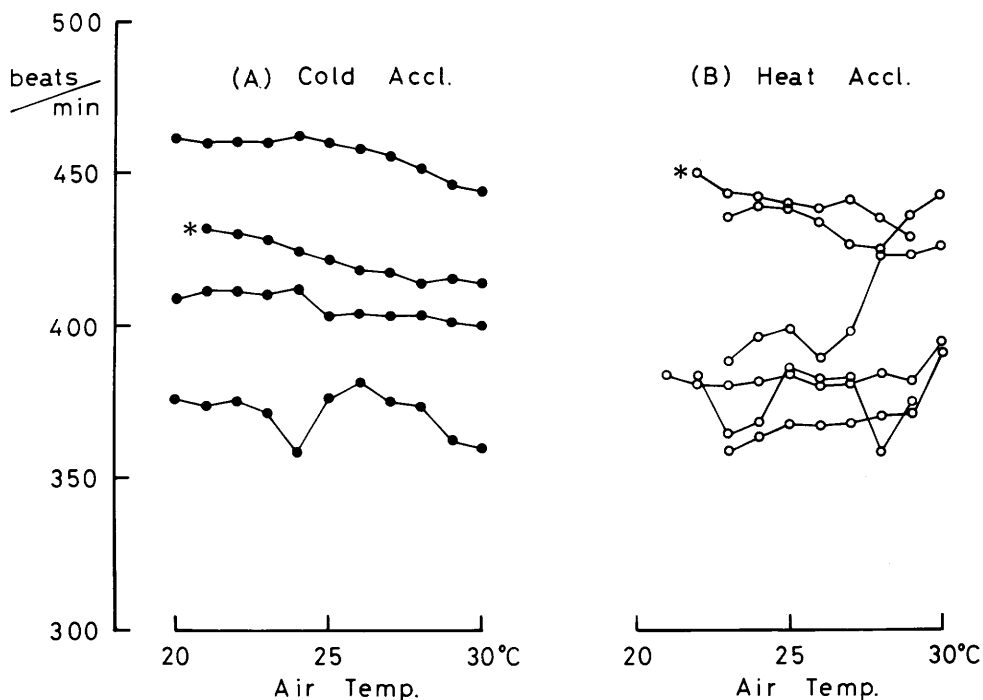


Fig. 3. Mean heart rate during change in environmental air temperature in the cold- (A, solid circles) and heat- (B, open circles) acclimated rats anesthetized with sodium pentobarbital. Environmental temperature was changed from 30°C to 20°C and then to 30°C. Mean values of heart rates at temperatures rising and declining are plotted against the temperature. Asterisk indicates significant correlation between heart rate and air temperature.

20°C と変えて再び30°C へ、Aの場合と同様10°C/30min の等温度変化速度で変化させた。麻酔状態がかつヒートパッドなしのため実験中の直腸温の低下が著しいので、寒冷順化群、暑熱順化群ともに30°C を実験の出発点とした。Fig. 3に寒冷順化ラット4例、暑熱順化ラット6例について、環境の空気温に対してプロットした心拍数を示してある。なおこの場合も、温度上昇時と下降時の心拍数から平均心拍数を求めこれをグラフに示してある。両群とも星印で示してある各群の各1例を除いて、心拍数と環境温の間には有意の相関関係が認められなかった。環境温を変化させると直腸温が大きく変わった。心拍数と直腸温との相関関係を調べたところ、寒冷順化群は4例の全例とも有意の正の相関が認められ、暑熱順化群においては6例中4例は有意の正の相関、1例は負の相関を示し、1例は有意の相関を示さなかった。以上の心拍数と直腸温の関係についてはFig. 4に示した。

C. 環境温度の変化による直腸温の変化

環境の空気温を変化させた時、無麻酔実験、麻酔実験共に直腸温は変化した。直腸温の変化は空気温の上昇期と下降期において異なる経過を示すのが常であった。Fig. 5に無麻酔および麻酔状態のときの

寒冷順化、暑熱順化群の場合について、各群各々の状態における直腸温の平均値が環境の空気温に対してプロットして示されている。なお環境温度の上昇期と下降期の同一空気温における直腸温の平均値は図中に大きい丸で示されている。

空気温の下降にともない直腸温は次第に下降していった。ところが空気温が再び上昇期に移っても下降しつつある直腸温はそのまま下降しつづけることが多かった。この現象は無麻酔、麻酔状態にかかわらず共通であった。無麻酔-寒冷順化群のみは空気温20°C から実験をスタートしているの、他の3群とは直腸温の変化の経過が異なり37°C 付近の低い値から出発し、温度の上昇にともない直腸温は約0.5°C 上昇し、空気温の下降期には上昇期の経過とはほぼ同様な経過をたどって再び直腸温は下降した。

< 討 論 >

本研究において、環境温20°C ~30°C の範囲で無麻酔-半拘束状態のラットの心拍-温度関係(Heart rate-Temperature relationship) が求められ心拍数は温度に対して負の相関があることが示された。

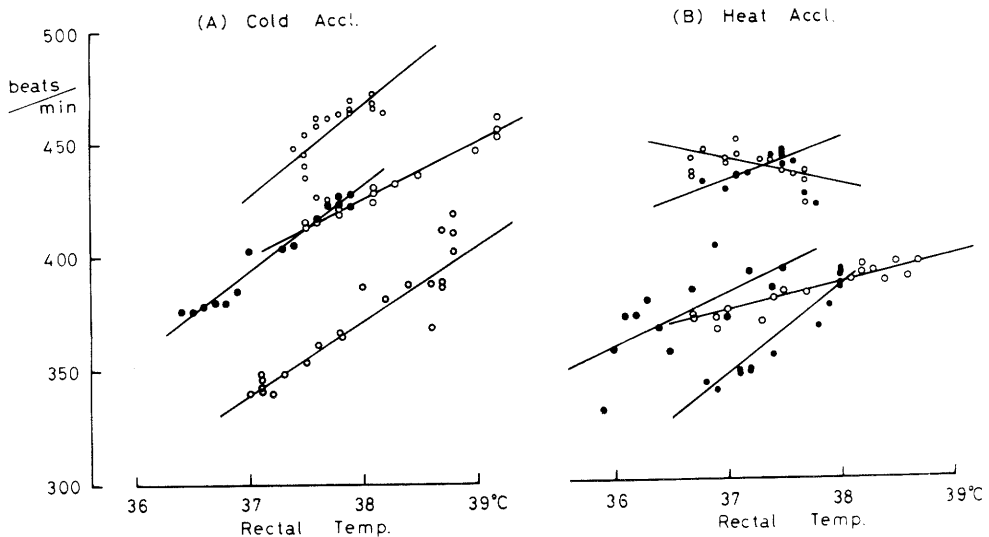


Fig. 4. Heart rate with regression lines against rectal temperature during change in environmental temperature in cold-(A) and heat-(B) acclimated rats anesthetized with sodium pentobarbital.

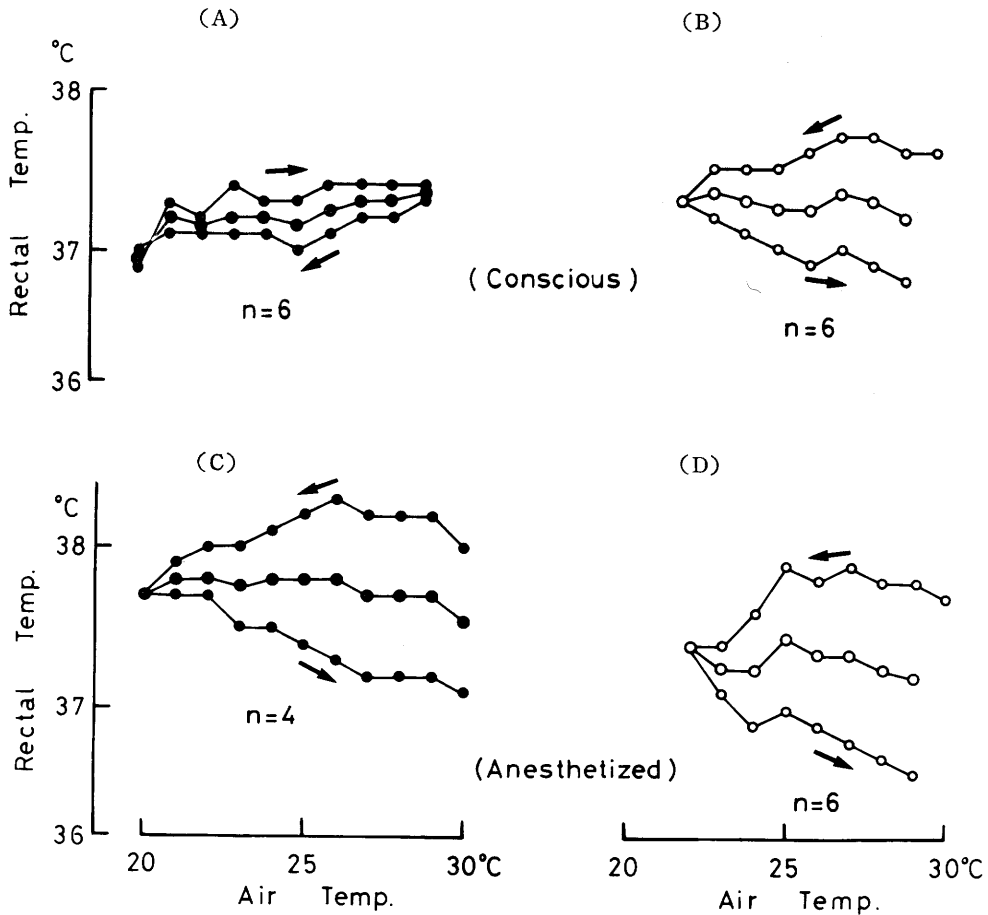


Fig. 5. Changes in rectal temperature during the experiment in cold-(closed circles) and heat-(open circles) acclimated rats in conscious and anesthetized condition with sodium pentobarbital. Arrows indicate the sequence of the experiment. Large open or closed circles indicate mean values of rectal temperatures at temperatures rising and declining.

- A; cold-acclimated rats in conscious condition
- B; heat-acclimated rats in conscious condition
- C; cold-acclimated rats in anesthetized condition
- D; heat-acclimated rats in anesthetized condition

Lin, *et al.* (1979) は無麻酔-半拘束状態のラットについての実験から直腸温 (T_r) 及び平均皮膚温 (\bar{T}_s) は環境温 (T_a) の影響を受け、 $\bar{T}_s = 0.857 T_a + C$ (C は定数) で示されると報告している。すなわち平均皮膚温は環境温に比例して変化していることを意味する。従って本研究において、環境温を等速度で変化させる事は、平均皮膚温を等速度で変化させた事になる。序論で述べた如く、皮膚温度受容に

よる循環機能の反射に関する報告は多い。Kanfman *et al.* (1977) は、chloralose-urethane 麻酔でネコの会陰部を温度刺激して、心拍促進効果があることを観察した。彼らの分析によりこの反応は皮膚の体性感覚神経を求心路として、自律神経を遠心路とする反射であることが示唆された。Lin 等 (1972) によると無麻酔ラットの心拍数は脊髓の加温により減少し、脊髓の冷却によって増加すると報告してい

る。この結果は温度刺激する部位こそ異なるが心拍変化の方向は本研究と同一である。Robinson 等 (1968) は無麻酔ラットを急激に45 °C の高温曝露を行い、心拍増加、血圧上昇が起こることを報告している。刺激としての空気温の温度域が本実験と異なること、かつ高温曝露により深部体温が大きく上昇していることから、本実験の結果との比較は難しい。

本研究では sodium pentobarbital 麻酔下で環境温を変化させた場合、心拍数は空気温に相関せずに直腸温の変化に正の相関を示した。このことは、Nardone *et al.* (1955) のオポーサム (*Didelphis virginiana*) の実験、Walsh (1969) のラットについての実験における結果と一致する。両者とも pentobarbital で麻酔した動物の心拍は直腸温の上昇と共に増加することを示している。特に Walsh は、アトロピンとプロプラノロールを使用して自律神経の影響を除いた、言わば pace maker rate を算出し、これが直腸温と正の相関関係をもつことを示した。barbiturate 系の麻酔薬は末梢において シナプスの興奮伝達を減弱させると言われている (伊藤, 1971, Richards, 1972)。以上の事から無麻酔状態で環境温が上昇した場合、皮膚の温度受容に起因し神経系を介する心拍抑制反射の作用と、直腸温で表現される深部体温の心臓の pace maker への直接影響である心拍促進作用の2つが働いているものと考えられる。pentobarbital 麻酔の時は、前者の作用が減弱され後者のみが有力であるとすれば無麻酔実験と麻酔実験の差異が説明し得る。

Harri and Talo (1975) は本研究と同様な実験を変温動物 (poikilothermic animal) であるカエル、*Rana temporaria* で行なった。無麻酔のカエルの心拍は15 °C から30 °C の範囲で環境温に対して正の相関を示した。この温度範囲においてカエルの深部体温はラットの如き小型恒温動物 (homeothermic animal) よりもはるかに忠実に環境温に追従するであろうから温度の心臓 pace maker に対する直接作用が強く作用すると想像に難くない。ただ皮膚温度受容がカエルにおいても認められている (Spray, 1974) にもかかわらず皮膚温度受容の循環機能調節に対する作用についてはふれられていない。

本研究において、心拍と環境温度の関係を表わす直線の勾配は暑熱順化群の方が寒冷順化群に比較して急峻であった。このことは比較的高温域における温度変化に対して暑熱順化群の方が大きい心拍変化

で応じた事になる。この事実の体温調節機能における生理学的意義及び、温度順化がこの反応の過程のどの部分に最も強く影響しているかについて今後検討を要する。

温度感受性又は温度変化に対する調節反応の発現等に対する温度順化の影響については多数の報告がある。先ず、温度順化により見かけ上、温度刺激に敏感になったと考えられる例として次の報告がある。Nadel *et al.* (1974) は10日間という比較的短期間の暑熱順化でヒトの発汗発現の直腸温の閾値は低くなり発汗速度も上昇すると言う。又、丹羽ら (1981) のヒトの発汗に関する研究によれば冬期よりも夏期の方が暑熱刺激に対してより鋭敏と言う。更に Spray (1975) はカエル (*Rana pipiens*) を 5 °C で5週間寒冷順化したものは、23 °C に順化したものより末梢寒冷刺激に対し皮膚の温度受容器の感受性 (impulse/sec · °C) が大きいと報告している。

他方温度順化によりみかけ上温度刺激に鈍感になったと考えられる報告として次のものがある。Brück *et al.* (1970) はモルモットの寒冷ふるえ shivering と polypnea が誘起される閾値は、寒冷順化した動物の方が暑熱順化した動物よりも各々約 1 °C 低温側に shift しているという。このことは寒冷順化動物は shivering 発現のためにより低温刺激が必要であり、暑熱順化動物は polypnea 発現のため、より高温刺激が必要であることを意味する。又、Rand (1964) は、ラットを4週間温度順化した場合、暑熱刺激に対する放熱反応としての尾部の血管拡張反応の閾値は暑熱順化動物ほど高温側にあると報告している。

皮膚温度受容—循環機能の反射に対する温度順化の影響として考慮すべき点は、皮膚における温度受容、中枢における integration、自律神経の活動性、それから effector としての心臓及びその液性的背景等がある。温度順化の循環系に及ぼす影響として、自律神経系の活動変化や心臓自身の自律神経伝達物質に対する感受性の変化が論議されている。寒冷順化によりラットの交感神経及び副交感神経の活動は増加 (LeBlacnk & Côté, 1967) し、寒冷順化によって心臓の感受性はアセチルコリンに対しては低下し (Harri and Tirri, 1974) ノルアドレナリンに対しては変らない (Hagen and Kwilecki, 1970) と報告されている。

温度順化の効果はその順化時間によって変わるこ

とが当然考えられ(小坂, 1981)なおかつ, その時間の尺度は種によって異なると考えられる. 以上の理由から種の異なる動物に基づく温度順化に関するデータを比較するときはその点について慎重な配慮が必要と考えられる.

＜要 約＞

1. 暑熱 (30 °C, 60% r.h.) 又は寒冷 (10 °C, 60% r.h.) 環境で4週間以上飼育した Wistar 系の雄ラットを使用した. 無麻酔-半拘束状態で環境温を20 °C から30 °Cの範囲で10 °C/30min の温度変化速度で往復変化させた.
2. 暑熱順化群, 寒冷順化群のいずれのラットも

心拍数は環境温の上昇に伴い減少し, 環境温の低下に伴い増加した. 心拍数と環境温は有意の負の相関を示し, その回帰直線の勾配 (beats/min・°C)の平均値 (M.±S.E.) は暑熱順化群で -10.8 ± 1.5 (n=6), 寒冷順化群で -5.2 ± 1.0 (n=6) の結果をえた.

3. sodium pentobarbital 麻酔下における同様な実験では, 心拍数と環境温の負の相関は著しく減弱するか消失した. 心拍は直腸温と正の相関を示した.

4. 以上の事実から無麻酔-半拘束状態で環境温を変化させた場合の心拍数の変化は, 皮膚温度受容により誘起される循環反射と考えられ, 温度順化は, この反射を修飾したものと結論される.

文 献

- 1) Brück, K., Wünnenberg, W., Gallmeier, H. & Ziehm, B. (1970): Shift of threshold temperature for shivering and heat polypnea as a mode of thermal adaptation. *Pflügers Arch.*, 321, 159-172.
- 2) Damber, J. E. & Janson, P. O. (1978): The influence of scrotal warming on testicular blood flow and endocrine function in the rat. *Acta physiol. scand.*, 104, 61-67.
- 3) Hagen, J. H. & Kwilecki, I. M. M. (1970): Unchanged sensitivity to noradrenaline in isolated tissues from cold-acclimated rats. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 48, 657-660.
- 4) Hales, J. R. S. & Hutchinson, J. C. D. (1971): Metabolic, respiratory and vasomotor responses to heating the scrotum of the ram. *J. Physiol. (Lond.)*, 212, 353-375.
- 5) Harri, M. N. E. & Talo, A. (1975): Effect of season and temperature acclimation on the heart rate-temperature relationship in the frog, *Rana temporaria*. *Comp. Biochem. Physiol.*, 50A, 469-472.
- 6) Harri, M. N. E. & Tirri, R. (1974): Lowered sensitivity to acetylcholine in hearts from cold-acclimated rats and frogs. *Acta physiol. scand.*, 90, 509-512.
- 7) Iggo, A. (1969): Cutaneous thermoreceptors in primates and sub-primates. *J. Physiol. (Lond.)*, 200, 403-430.
- 8) 伊藤 宏 (1971): 薬理学, 第4版, 英光堂書店, 東京.
- 9) Kaufman, A., Sato, A., Sato, Y. & Sugimoto, H. (1977): Reflex changes in heart rate after mechanical and thermal stimulation of the skin at various segmental levels in cats. *Neuroscience*, 2, 103-109.
- 10) 小坂光男 (1981): 温度適応, 「温熱生理学」中山昭雄編, 理工学社, 東京, p487.
- 11) LeBlanc, J. & Côté, J. (1967): Increased vagal activity in cold-adapted animals. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 45, 745-748.
- 12) Lin, M. T., Chern, Y. F., Liu, G. G. & Chang, T. C. (1979): Studies on thermoregulation in the rat. *Proc. Natl. Sci. Counc. ROC*, 3, 46-52.
- 13) Lin, M. T., Yin, T. H. & Chai, C. Y. (1972): Effects of heating and cooling of spinal cord on CV and respiratory responses and food and water intake. *Amer. J. Physiol.*, 223, 626-631.

- 14) Nadel, E. R., Pandolf, K. B., Roberts, M. F. & Stolwijk, J. A. J. (1974): Mechanisms of thermal acclimation to exercise and heat. *J. Appl. Physiol.*, 37, 515-520.
- 15) Nardone, R. M., Wilber, C. G. & Musacchia, X. J. (1955): Electrocardiogram of the opossum during exposure to cold. *Amer. J. Physiol.*, 181, 352-356.
- 16) Neya, T. & Pierau, Fr. -K. (1976): Vasomotor response to thermal stimulation of the scrotal skin in rats. *Pflügers Arch.*, 363, 15-18.
- 17) 丹羽健市, 中山昭雄, 緑川知子 (1981): 女子における体温調節反応の日周変動-冬季と夏季の比較-. *日生氣誌*, 18, 13.
- 18) Proskauer, G. G., Neumann, C. & Graef, I. (1945): The measurement of the blood pressure in rats with special reference to the effect of changes in temperature. *Amer. J. Physiol.*, 143, 290-296.
- 19) Rand, R. P., Burton, A. C. & Ing, T. (1965): The tail of the rat, in temperature regulation and acclimatization. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 43, 257-267.
- 20) Richards, C. D. (1972): On the mechanism of barbiturate anaesthesia. *J. Physiol. (Lond.)*, 227, 749-767.
- 21) Robinson, S. M., Blatt, W. F. & Teplitz, C. (1968): Heat tolerance of the resting and exercising rat. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 46, 189-194.
- 22) 酒井秋男, 上田五雨, 芝本利重, 吉村一彦, 福島雅夫, 久保恵嗣, 小林俊夫 (1981), 低温環境曝露が綿羊の肺循環動態に及ぼす影響. *日生氣誌*, 18, 63.
- 23) Spray, D. C. (1974): Characteristics, specificity, and efferent control of frog cutaneous cold receptors. *J. Physiol. (Lond.)*, 237, 15-38.
- 24) Spray, D. C. (1975): Effect of reduced acclimation temperature on responses of frog cold receptors. *Comp. Biochem. Physiol.*, 50A, 391-395.
- 25) Tsuchiya, K. (1981): Vasomotor responses to scrotal thermal stimulation in heat-and cold-acclimated rats. *J. Physiol. Soc. Japan.*, 43, 440.
- 26) Waites, G. M. H., Setchell, B. P. & Quinlan, D. (1973): Effect of local heating of the scrotum, testes and epididymides of rats on cardiac output and regional blood flow. *J. Reprod. Fert.*, 34, 41-49.
- 27) Walsh, R. R. (1969): Heart rate and its neural regulation with rising body temperature in anesthetized rats. *Amer. J. Physiol.*, 217, 1139-1143.