

ウシの低 Mg 血症に関する薬理学的研究
—ウシ摘出血管の収縮・弛緩反応について—

西尾 晃・末吉 敏・石黒 茂・新納時英*
(家畜薬理学研究室)

平成元年8月10日受理

Pharmacological Studies on Hypomagnesemia in Cattle
— Contraction and Relaxation Responses of Isolated Vascular Vessels from Cattle —

Akira NISHIO, Satoshi SUEYOSHI, Shigeru ISHIGURO
and Tokihide NI-IRO
(Laboratory of Veterinary Pharmacology)

緒 言

ウシの低マグネシウム (Mg) 血症は、グラスステタニーの主要な徴候として古くから知られている¹⁷⁾。わが国では、1958年に東北地方および北海道での発生が¹³⁾、1968年には鹿児島地方での発生が¹²⁾報告された。その後、Mg の補給等に配慮が行われているにもかかわらず上記地域での発生が続いている^{10,11)}。低 Mg 血症の成因については、種々の要因が考えられているが、鹿児島県の牧野では、火山灰土壌のため Mg 含量の少ない Mg 欠乏土壌であることから、その土壌から得られる牧草や飲水も当然 Mg 含量も少なく、低 Mg 血症の主要な要因の一つと考えられている。

一方、グラスステタニーで死亡したウシには、低 Mg 血症がみられる以外には特徴的な変化は少なく、剖検例でも、心のう膜や血管に点状出血がみられるにすぎないとする報告が主である^{3,14)}。グラスステタニーでの死亡は、突然死に近いものであり、何の症状もないウシがある日突然死亡することから、低 Mg 血症により何らかの重篤な機能的変化が突然現れる可能性が推測される。ブタや他の実験動物を低 Mg 飼料で飼育すると、心臓の栄養を司る冠状動脈に形態的異常の発現することが報告されている^{4-6,8)}。また、低 Mg 血症により、血管収縮物質の代謝またはそれら物質の貯蔵部位からの放出が促進されると

報告されている^{7,9,15,16)}。これらの報告から、低 Mg 血漿にさらされた血管が、流血中に増加した血管収縮物質により急速に収縮して、心臓その他の主要臓器の機能を障害して、急死させる可能性が推察される。

本研究では、健康なウシから、冠状動脈、脳底動脈および腸間膜動脈を摘出し、低 Mg 血症時に変動することが知られている血管収縮物質による血管反応を検討するとともに、血管反応が反応液中の Mg の低下によりどのように影響を受けるのかを検討した。

材 料 と 方 法

鹿児島市食肉センターで屠殺直後のウシから、脳底動脈、冠状動脈および腸間膜動脈を摘出し、4℃の栄養液中に保って研究室に運んだ。用いた脳底動脈と腸間膜動脈の外径はそれぞれ約1.5mmと2mmであった。冠状動脈は外径約3mmの下行枝を用いた。それぞれの血管は、周囲の結合織や脂肪をていねいに取り除いた後、幅約3mmのリング状として、37℃で95% O₂-5% CO₂の混合ガスを通気した栄養液(組成 mM: NaCl, 119; KCl, 4.7; CaCl₂, 1.6; MgCl₂, 1.2; KH₂PO₄, 1.2; NaHCO₃, 25; glucose, 10; pH 7.4)中に懸垂し、それぞれの薬物を累積的に作用させ、張力変化を圧トランスジューサを介して等尺性に記録した。なお、血管を栄養液中に懸垂した後、静止張力として脳底動脈と腸間膜動脈にはそれぞれ0.5gの張力を、冠状動脈には2gの張力を負荷し、60 mM KCl による収縮反応が一定になってから各

*鹿児島市食肉センター、鹿児島市新栄町22-34
Kagoshima City Meat Inspection Center, 22-34 Shin-ei-cho,
Kagoshima 890

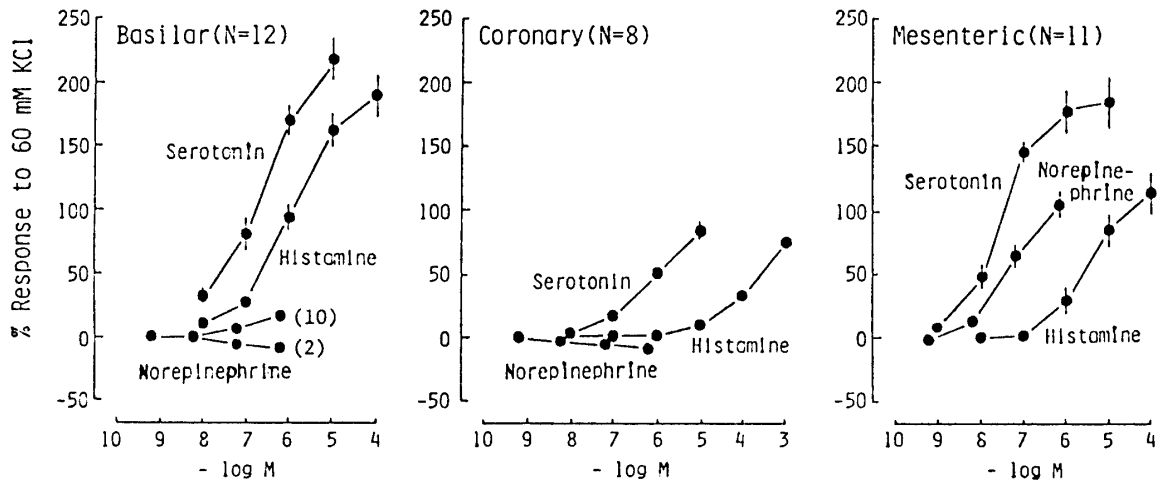


Fig. 1. Responses to histamine, serotonin and norepinephrine in basilar, coronary and mesenteric arteries isolated from cattle.

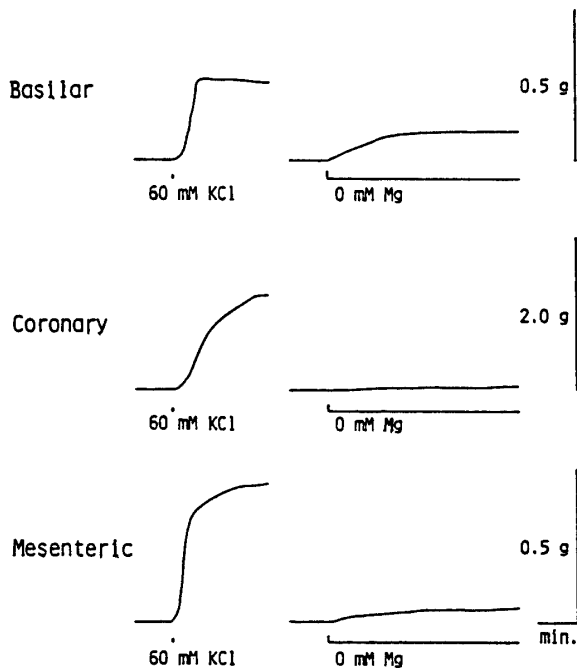


Fig. 2. Effects of Mg-free medium on basal tension in basilar, coronary and mesenteric arteries isolated from cattle. Left: Contraction responses by 60 mM KCl in 1.2 mM MgCl_2 . Right: Changes of basal tension in Mg-free medium.

薬物を作用させた。60 mM KCl による反応が一定になるまで2～3時間を要した。

用いた薬物は、histamine dihydrochloride (ヒスタミン), serotonin kreatininsulfate (セロトニン) および *dl*-norepinephrine (ノルエピネフリン) である。

その他の必要な事項については、それぞれの箇所

に記載した。

数値の有意性の検討は Student's *t*-test および paired *t*-test により行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

1. ウシ脳底動脈、冠状動脈および腸間膜動脈の内因性活性物質に対する反応性

Fig. 1 にウシから摘出した各血管のヒスタミン、セロトニンおよびノルエピネフリンに対する収縮・弛緩反応を示した。脳底動脈はセロトニンやヒスタミンにより強く収縮したが、ノルエピネフリンに対しては、調べた12例中10例は弱い収縮反応を示したが2例は弱い弛緩反応を示した。冠状動脈は、セロトニンとヒスタミンに対し中等度の収縮反応を示したが、ノルエピネフリンに対しては弱い弛緩反応を示した。腸間膜動脈では、3つの物質とも収縮反応を示し、その強さは、セロトニン、ノルエピネフリン、ヒスタミンの順であった。

2. 脳底動脈、冠状動脈および腸間膜動脈の basal tension におよぼす Mg^{2+} 無添加栄養液の影響

Fig. 2 に各血管の basal tension におよぼす Mg^{2+} 無添加栄養液の影響を示した。図の左側には各血管の 60mMKCl による収縮反応を示し、図の右側の basal tension の変化の指標とした。また、Table 1 には basal tension の変化を発生張力 (mg) と 60 mM KCl による収縮反応に対する百分率で示した。Fig. 2 および Table 1 に示したように、脳底動脈が Mg^{2+} 無添加栄養液中で最も影響を受けて、basal

Table 1. Effects of Mg-free medium on basal tensions in the basilar, coronary and mesenteric arteries isolated from cattle

Artery	N	Change in basal tension (mg)	% Response to 60 mM KCl
Basilar	16	47.93 ± 3.42	22.79 ± 1.35
Coronary	8	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Mesenteric	11	9.39 ± 2.46	3.86 ± 1.14

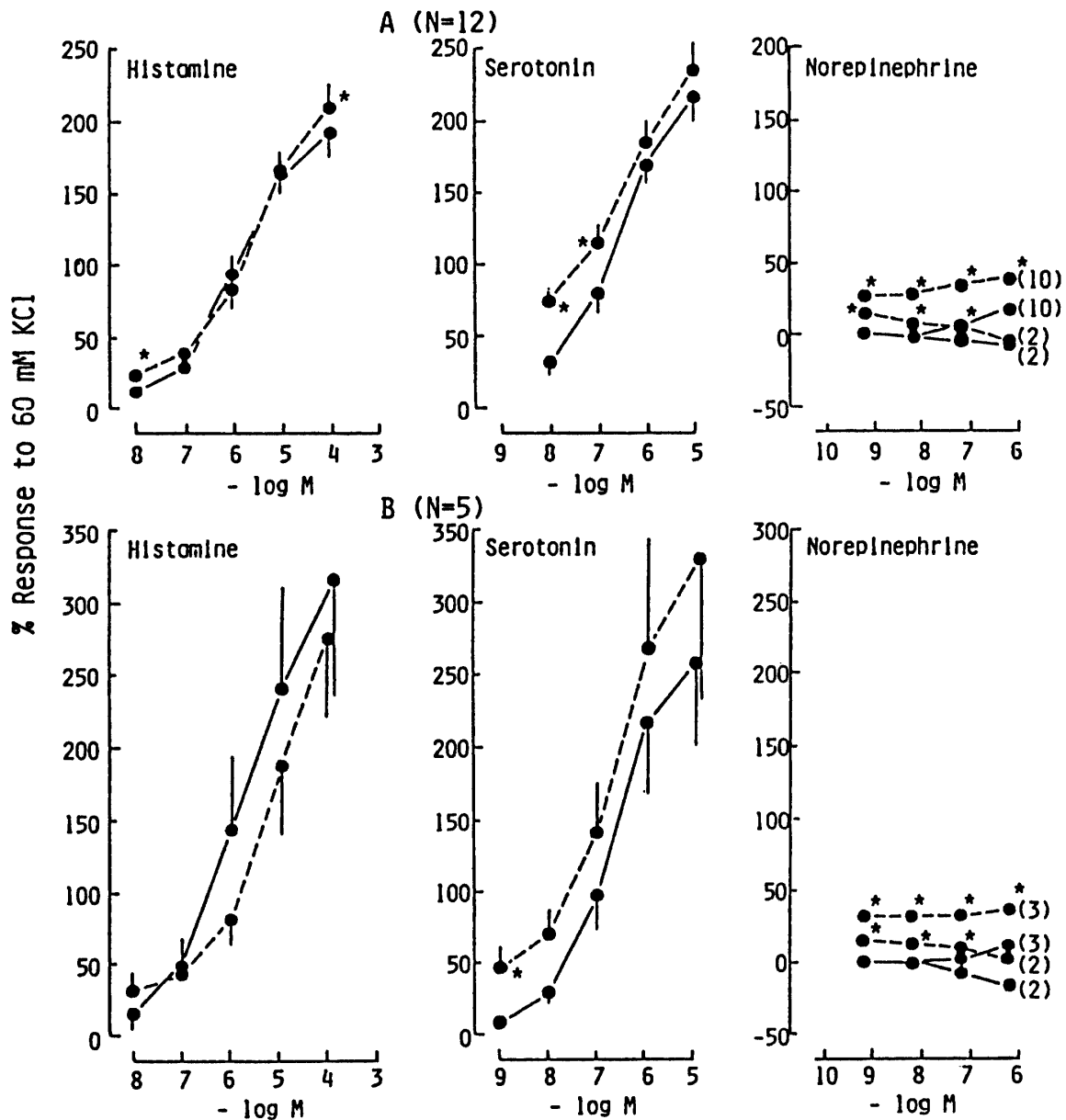


Fig. 3. Effects of Mg-free medium on contraction and relaxation responses to histamine, serotonin and norepinephrine in basilar arteries isolated from cattle. —1.2 mM MgCl₂, ----0 mM MgCl₂. Each vasoactive agent was applied at 5 min (A) or at 30 min (B) after Mg-free medium. *Significantly different from control (MgCl₂: 1.2 mM).

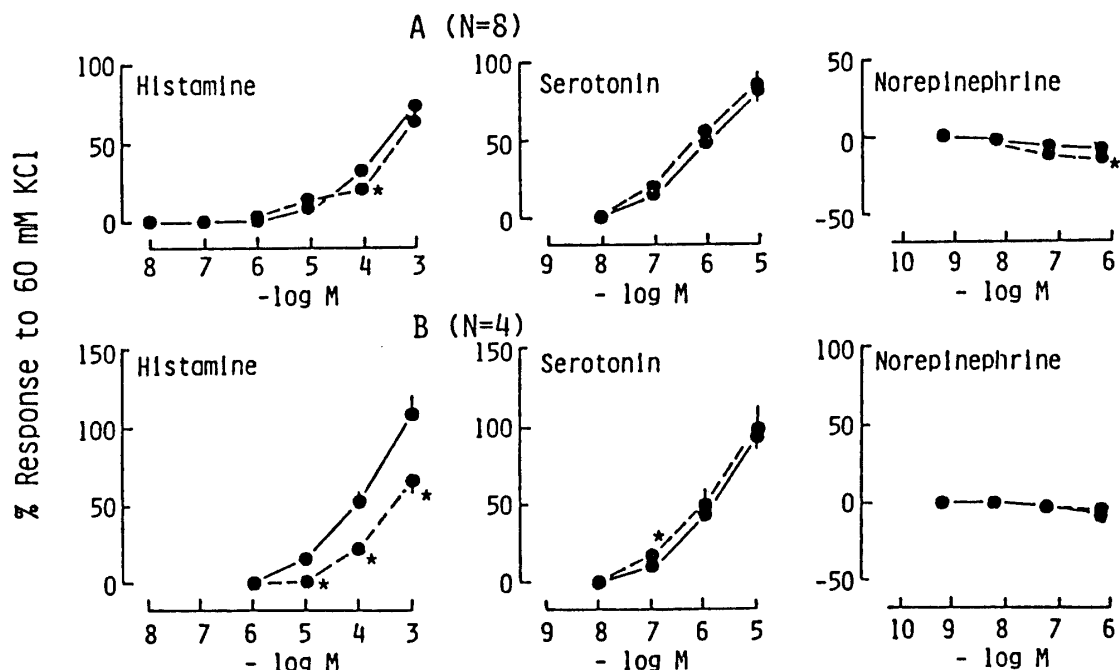


Fig. 4. Effects of Mg-free medium on contraction and relaxation responses to histamine, serotonin and norepinephrine in coronary arteries isolated from cattle. —1.2 mM MgCl₂. ---- 0 mM MgCl₂. Each vasoactive agent was applied 5 min (A) or at 30 min (B) after Mg-free medium. *Significantly different from control (MgCl₂: 1.2 mM).

tension の上昇, すなわち血管の収縮がみられた。腸間膜動脈でも同様の変化がみられたが, その変化の度合は脳底動脈に比し, 弱かった。また, 冠状動脈では栄養液中の Mg²⁺ の低下により basal tension にはほとんど影響がみられなかった。

3. 各血管の Mg²⁺ 無添加栄養液中での内因性活性物質に対する反応性

Fig. 3~5 に各血管の Mg²⁺ 無添加栄養液中でのヒスタミン, セロトニンおよびノルエピネフリンに対する反応を示した。図中の破線は Mg²⁺ 無添加栄養液中での反応を, 実線は Mg²⁺ 存在下での反応を示す。また, 各図の(A)は Mg²⁺ 無添加栄養液に換えて5分後の, (B)に30分後の反応を示した。

Mg²⁺ 無添加栄養液中でのヒスタミンの血管収縮作用は, 脳底動脈では著明な影響を受けないか, または弱い抑制を受けた。冠状動脈と腸間膜動脈では時間の経過とともに有意に抑制された。

セロトニンの血管収縮作用は, Mg²⁺ 無添加栄養液中では, いずれの血管もより強く収縮した。ノルエピネフリンの血管収縮作用は, 腸間膜動脈では有意に増強された。しかし, 冠状動脈ではほとんど影響を受けなかった。脳底動脈では, Mg²⁺ 無添加

栄養液中での basal tension の上昇が大きく, 特に30分後の成績 (Fig. 3-B) では, ノルエピネフリンによる収縮, 弛緩の両反応とも抑制された。

考 察

ウシの脳底動脈, 冠状動脈および腸間膜動脈のヒスタミン, セロトニンおよびノルエピネフリンに対する反応性を比較検討した成績はほとんど見当たらない。本研究で, セロトニンが上記3血管に対して最も強い収縮反応をひき起こすことが明らかとなり, 病態時に重要な役割を演じている可能性が推測される。ラットの低 Mg 血症時に血中に増加するヒスタミン¹⁶⁾は, ウシ脳底動脈を強く収縮するが冠状動脈や腸間膜動脈に対する収縮作用はセロトニンに比べ弱いものであった。ノルエピネフリンの脳底動脈や冠状動脈に対する作用は, 腸間膜動脈と著しい差があり, 各動脈におけるレセプター分布に差のあることが示唆された。

低 Mg 血症のウシでは, 血漿 Mg レベルが正常ウシの半分以下に低下しているものが多い¹²⁾。低 Mg 血症時の血管の薬物反応のモデルとして, Mg²⁺ 無添加栄養液中での薬物反応を検討した。

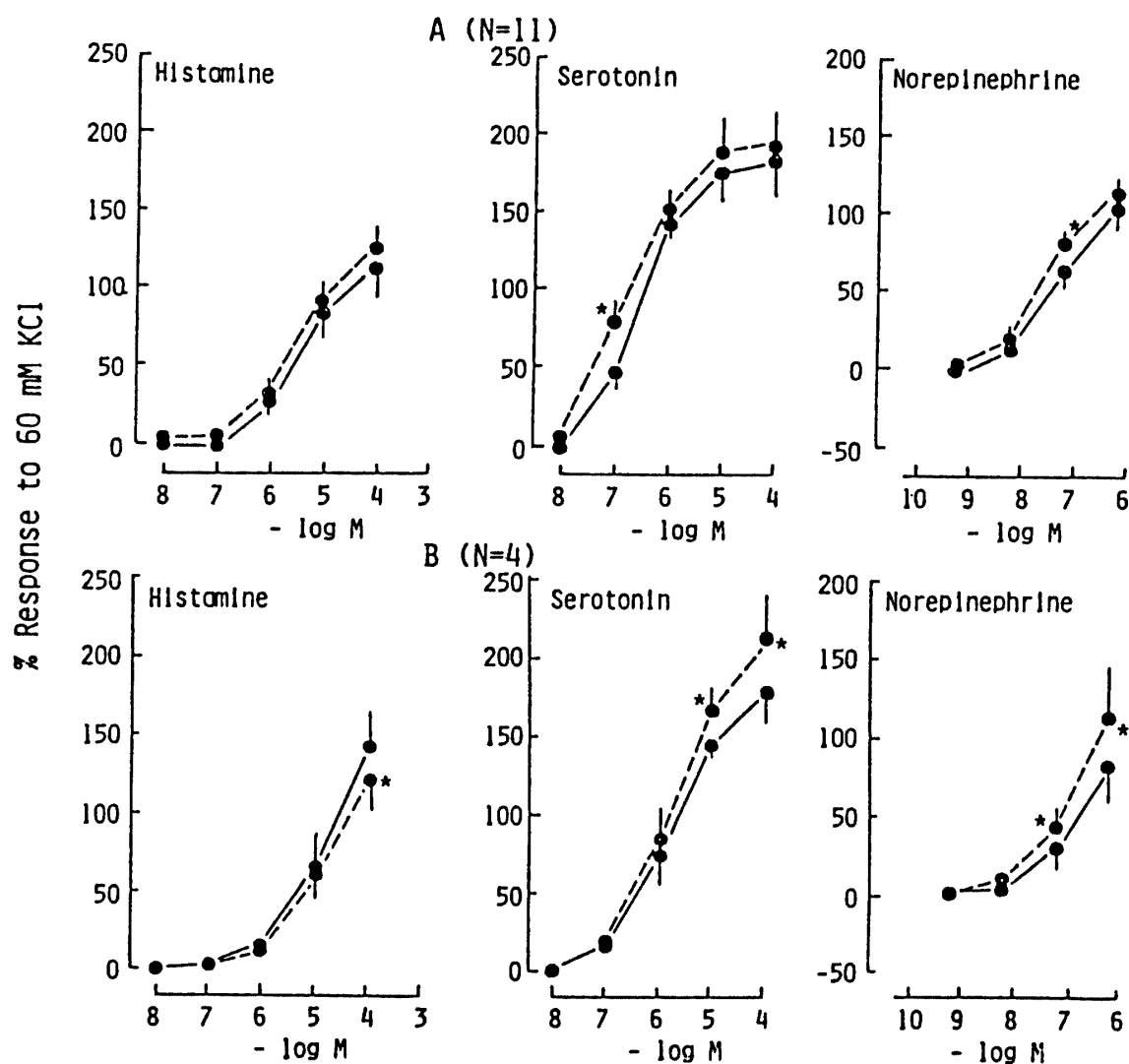


Fig. 5. Effects of Mg-free medium on contraction responses to histamine, serotonin and norepinephrine in mesenteric arteries isolated from cattle. — 1.2 mM MgCl₂, ---- 0 mM MgCl₂. Each vasoactive agent was applied at 5 min (A) or at 30 min (B) after Mg-free medium.

*Significantly different from control (MgCl₂: 1.2 mM).

Fig. 2 および Table 1 に示したように、脳底動脈と腸間膜動脈は、Mg²⁺ 無添加栄養液中では basal tension が上昇した。特に、脳底動脈ではその影響が大きかった。これらの成績は、ヒトやイヌをはじめ多くの実験動物の血管で得られた成績と類似していた²⁾。しかし、ウシ冠状動脈では、イヌ冠状動脈と異なり¹⁾ basal tension の上昇はみられなかった。

ヒト斉帯動脈、イヌ脳底動脈や冠状動脈およびウサギやラットの動脈のセロトニンやノルエピネフリンによる収縮反応は、反応栄養液中の Mg²⁺ を低下させると増強されると報告されている²⁾。しかし、

ヒスタミンのそれら動脈に対する反応性と Mg²⁺ との関連性についての報告は見当たらない。Fig. 3~5 に示したように、セロトニンのウシ動脈に対する収縮反応は、Mg²⁺ 無添加栄養液中では増強され、他種動物での成績と一致した。腸間膜動脈に対する3種の薬物反応のうちセロトニンとノルエピネフリンによる収縮反応はいずれも Mg²⁺ 無添加栄養液中で増強されたが、ヒスタミンの作用は Mg²⁺ 無添加栄養液中では逆に抑制された。

これらの成績から、ウシの低 Mg 血症時の血行動態に最も影響する内因性血管作動物質は調べた3種

のうちではセロトニンである可能性が高い。

要 約

1) ウシから摘出した脳底動脈, 冠状動脈および腸間膜動脈のヒスタミン, セロトニンおよびノルエピネフリンの反応性を比較したところ, ヒスタミンとセロトニンはいずれの動脈をも収縮させた。その収縮反応の強さは脳底動脈, 腸間膜動脈, 冠状動脈の順であった。ノルエピネフリンは腸間膜動脈を収縮させたが, 冠状動脈では弛緩がみられた。脳底動脈では, 弱い収縮のみられる例が多いが, 弛緩を示す例もあった。

2) 脳底動脈および腸間膜動脈を Mg^{2+} 無添加栄養液に移すと basal tension が上昇したが, このような変化は冠状動脈では観察されなかった。

3) Mg^{2+} 無添加栄養液中では, 脳底動脈および冠状動脈のセロトニンによる収縮反応は有意に増強されたが, ヒスタミンによる収縮反応ではその効果は著明ではなかった。また, ノルエピネフリンによる弛緩反応は, 冠状動脈と脳底動脈ともに抑制されたが, 腸間膜動脈の収縮反応は増強された。

4) これらの成績から, 低 Mg 血症のウシでは脳および腸管の血行動態や, それら血管の内因性血管作動物質に対する反応性が変化している可能性が示唆された。

謝辞 本研究は昭和63年度特定研究費の援助を受けた。

文 献

- 1) Altura, B.M. and Altura, B.T.: Magnesium ions and contraction of vascular smooth muscles: relationship to some vascular disease. *Fed. Proc.*, **40**, 2672-2679 (1981)
- 2) Altura, B.M. and Altura, B.T.: New perspectives on the role of magnesium in the pathophysiology of the cardiovascular system. II. Experimental aspects. *Magnesium* **4**, 245-271 (1985)
- 3) Blaxter, K.L. and Rook, J.A.F.: Experimental magnesium deficiency in calves. I. Clinical and pathological observations. *J. Comp. Path.* **64**, 157-175 (1954)
- 4) Bloom, S.: Coronary arterial lesions in Mg-deficient hamsters. *Magnesium* **4**, 82-95 (1985)
- 5) Chadda, K.D. and Schultz, N.A.: Magnesium deficiency and coronary vasospasm: role in sudden cardiac death. *Magnesium* **1**, 84-94 (1982)
- 6) Chang, C., Varghese, P.J., Downey, J. and Bloom, S.: Magnesium deficiency and myocardial infarct size in the dog. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **5**, 280-289 (1985)
- 7) Gaudin-Harding, F., Claverie-Benureau, S., Armier, I., Davy, J. and Lebel, B.: Aromatic amines (serotonin and histamine) and magnesium deficiency in the rat. *Int. J. Vet. Nutr. Res.*, **50**, 185-192 (1980)
- 8) Ito, M., Toda, T., Kummerow, F.A. and Nishimori, I.: Effect of magnesium deficiency on ultrastructural changes in coronary arteries of swine. *Acta. Path. Jpn.*, **36**, 225-232 (1986)
- 9) Itokawa, Y., Tanaka, C. and Kimura, M.: Effect of thiamine on serotonin levels in magnesium-deficient animals. *Metabolism* **21**, 375-379 (1972)
- 10) 藤 衛宝, 徳留 亨: 肉用牛のグラスステタニー様症発生地帯における Mg 量等調査報告. 家畜診療 **211**, 23-27 (1981)
- 11) 松本英人, 三須 昇, 緒方宗雄, 高橋達児, 小関純一: 牛の低マグネシウム血症の発生状況に関する全国調査. 草地試研報 **13**, 95-102 (1978)
- 12) 宮尾 陟, 石黒 茂, 渡瀬 弘: 鹿児島県下に多発する肉用牛のグラスステタニー様疾患に関する一考察. 日獣会誌 **24**, 538-547 (1971)
- 13) 村上大蔵: 牛のグラスステタニーに関する研究. I. 外山放牧地におけるグラスステタニーの発生例. 日獣誌 **34**, 323-331 (1972)
- 14) 村上大蔵: 牛のグラスステタニーについて. 家畜診療 **133**, 3-13 (1974)
- 15) Nigam, S., Averdunk, R. and Gunther, T.: Alteration of prostaglandin metabolism in rats with magnesium deficiency. *Prostaglandins Leukotrienes Med.*, **23**, 1-10 (1986)
- 16) Nishio, A., Ishiguro, S. and Miyao, N.: Specific change of histamine metabolism in acute magnesium-deficient young rats. *Drug-Nutr. Interactions* **5**, 89-96 (1987)
- 17) Sjollem, B.: On the nature and therapy of grass stager. *Vet. Rec.*, **10**, 425-430 (1930)

Summary

The responsivenesses to histamine, serotonin and norepinephrine and the effects of low magnesium (Mg) concentration on them, were investigated using basilar, coronary and mesenteric arteries isolated from cattle in vitro.

The three kinds of artery were constricted by histamine as well as serotonin in dose-dependent manner; the strongest contractile response was shown in the basilar arteries. Norepinephrine constricted the mesenteric arteries, but relaxed the coronary arteries. In the basilar arteries, most of them showed weak contractile responses, but a few did weak relaxation responses to norepinephrine.

In Mg-free medium, the basilar and mesenteric arteries showed an elevation in their basal tensions,

excepting in case of the coronary arteries. In Mg-free medium the contractile responses to serotonin were enhanced in the three arteries, but these enhancing effects were not so clear in the response to histamine. The contractile response to norepinephrine in the mesenteric arteries was also enhanced in Mg-free medium, and relaxation responses in the basilar and coronary arteries were weakened in Mg-free medium.

These results show that the contractile responses to vasactive agents are enhanced and the relaxation responses are inhibited in Mg-free medium in vitro, with the suggestion that hypomagnesemia may influence the blood circulation and the responsivenesses to endogenous vasoactive agents in vivo.