

高齢者の自律神経機能

(H10-長寿-073)

平成10年度厚生科学研究費補助金長寿科学総合研究事業

研究報告書

平成11年3月

主任研究者 古池保雄

(名古屋大学医学部教授)

高齢者の自律神経機能

古池保雄(名古屋大学医学部保健学科)

高齢者の有症候性 OH には起立時の心拍変動に異常が認められた。しかし、一方で脳循環自動能は高齢者においても健常である限り84%は保たれることが示された。起立試験法は能動起立試験の方が敏感であると思われるが、起立可能な対象に限られる。

皮膚交感神経も加齢とともに筋交感神経と同様な態度を示すことが明らかにされた。

しかし、効果器の加齢変化については見解に一致が得られず、さらなる検討が必要であることが明らかになった。

【研究組織】

古池保雄(名古屋大学医学部保健学科教授)
間野忠明(名古屋大学環境医学研究所所長・
高次神経統御部門教授)
服部孝道(千葉大学神経内科教授)
塩澤全司(山梨医大神経内科教授)
葛原茂樹(三重大学神経内科教授)
平山正昭(名古屋大学附属病院検査部講師)

【A】研究目的

本研究班は生命予後に関わる自律神経障害を高齢者および自律神経機能不全症を含め多面的に検討した。

第一にH8年度に引続き起立性低血圧についての研究および低血圧発作例についての検討を、第二にH9年度よりの皮膚交感神経活動についての研究を継続した。

【B-1】研究方式(起立性低血圧)

1) 近赤外線分光法により脳血流自動調節能についての検討(服部)

健常高齢者に対し Head-up tilt(HUT)試験

時に近赤外線分光法(NIRS)を用いて、前額部での酸素化ヘモグロビン、脱酸素化ヘモグロビンの測定を行い、起立時の脳循環の変化を検討した。同時に NIRS の有用性を検討した。

対象は健常者 43 名で、50 歳未満 11 名、50 歳代 9 名、60 歳代 11 名、70 歳以上 12 名である。

方法は 10 分間の安静臥床後に、60° Head-uptilt(HUT)試験を 10 分間行い、上肢で体循環血圧と脈拍を、前額部で NIRS を使用し、脳内酸素化 Hb・脱酸素化 Hb・総 Hb を測定した。

2) 後期老年者の Tilt 試験の検討(葛原)

住民検診に参加した 75 歳以上の後期老年者 44 例を対象とした。

HUT では、電動式 tilting table を使用し、心拍変動の検討は臥床安静時と起立時の調節呼吸を行った 5 分間のうち、それぞれの後半部でスペクトル分析を行った。

得られたパワーの低周波成分(LF)、高周波成分(HF)[単位 ms²]および LF/HF 比を算出した。

3) 起立試験の基礎的研究(平山)

健康高齢者 65 名 (男性 20 名、女性 45 名、平均年齢 70±6 歳)である。方法は、15 分間の安静臥位ののち、能動的起立による起立試験を 15 分間行い、さらに、既報と同様に、他動的多段階起立負荷を検討した。

【C-1】研究結果(起立性低血圧)

1) 健康高齢者の 84%で酸素化ヘモグロビンの起立時の低下が認められず、起立時脳循環は保たれているものと思われた。

2) 後期老年者の Tilt 試験の検討

検討 1. 自覚的な「立ちくらみ」の既往と血圧/心拍変動

自覚的な「立ちくらみ」の既往と HUT 時の血圧変動の程度や、安静時および HUT 時の心拍変動の HF、LF、LF/HF 比との間に統計学的に有意な関係は認められなかった。

検討 2. OH の有無と血圧/心拍変動

次に、HUT での OH の有無から 44 例の全対象者を検討したところ、気分不快、脱力感などを訴えた有症候性 OH を 9 例に、全く訴えない無症候性 OH 例が 6 例に認めた。有症候性 OH、無症候性 OH、OH を生じなかった正常群の 3 群では、安静時血圧、安静時 LF/HF 比、安静時と HUT 時の LF、HF に差はなかった。しかし、有症候性 OH 群の HUT 時の LF/HF 比は、無症候性 OH や正常群に比して有意に高値 ($p<0.05$) を示した。

3) 能動的起立後の収縮期圧の変化

15 分間に能動的起立後の収縮期圧が 20 mmHg 以上の低下を示した例は 65 例中 6 例あった。うち 2 例は持続的低下を示した(持続的低下型)。うち 3 例は起立負荷直後に一過性の低下を示したが、2 分以内に回復した(一過性低下型)。

【D-1】考察(起立性低血圧)

1) 健康である限りは加齢により起立時脳循環が障害されることはなかった。

2) 有症候性 OH 群の HUT 時の LF/HF 比は、無症候性 OH や正常群に比して有意に高値を示し、自律神経機能のアンバランスを呈していることが示唆された。

3) 能動的起立のほう心血管系の反応を見るためには鋭敏であることが示唆された。

【B-2】研究方式(皮膚交感神経活動)

1) 皮膚交感神経の基礎活動と反応性の加齢変化(間野)

20 歳代の健康被験者 20 名を若年者群、60~70 歳代の健康老年者 20 名を高年齢者群を対象として、手掌支配の皮膚交感神経活動を導出、記録した。

2) 皮膚交感神経活動反射潜時の研究(塩澤)

対象は、年齢 33-72 歳(平均 52.3±13.3 歳)の健康者又は非神経疾患患者 13 人であり、下肢長は 72-96cm(83.5±6.1cm)であった。

方法は腓骨神経の SSNA、右足 SSR、第 4 足趾の SFR の記録を行い、電気刺激から SSNA、SSR、SFR の反応開始点までの潜時を反射潜時として計測した。

それぞれの平均反射潜時と SSR の振幅、SFR の血流低下度と年齢、下肢長との相関について検討した。

【C-2】研究結果(皮膚交感神経活動)

1) 皮膚交感神経の基礎活動と反応性の加齢変化

皮膚交感神経の基礎活動は、加齢に伴い増加した。

交感神経刺激に対する発汗反応の老若差個人間の標準化のため、各種刺激に対する

最大皮膚交感神経活動反応におけるバースト積分値の高さを100として、汗腺に対する交感神経活動の効果器反応を検討したところ、高齢者では若年者の1/10程度に低下していた。

交感神経刺激に対する皮膚血管収縮反応の老若差

個人間の標準化のため、各種刺激に対する最大皮膚交感神経活動反応におけるバースト積分値の高さを100として、皮膚血管収縮に対する交感神経活動の効果器反応を検討したところ、高齢者では若年者の1/2程度に低下していた。

2) 皮膚交感神経活動反射潜時の研究

結果は、SSNA、SSR、SFRの反射潜時及び振幅については年齢との間に有意な相関関係はみられず、下肢長ではSSNAとSSRに対しては潜時及び振幅ともに有意な関連性がみられず、SFRの反射潜時との間には有意な正の相関関係 ($p < 0.01, r = 0.691$) が認められた。

【D-2】考察(皮膚交感神経活動)

高齢者では同じ強さの皮膚交感神経活動バーストに対する効果器の反応性、すなわち汗拍出加速度の低下と皮膚血流量低下率の減弱が認められた。これは、加齢に伴って出現する発汗の低下と血管収縮能の減弱が、①皮膚交感神経活動の反応性の低下のみならず、②効果器である汗腺と血管平滑筋の機能低下によっても生じていることを示すものと考えられる。

皮膚血流と発汗の調節に関与する交感神経及びその効果器の反射性活動は、高齢者であっても保たれる傾向があるものと思われた。

以上の2つの報告には一致しない点が認め

られ、今後の検討課題であることが明らかになった。

【B-3】研究方式(特異な低血圧徐脈発作の病態解析)

高齢者にはしばしば失神、めまい、一過性意識障害がみられるが、その原因は不明のことも多い。特異な低血圧徐脈発作を頻発した男性につき、筋交感神経活動(MSNA)記録による病態解析を行った(古池)。

【C-3】研究結果(特異な低血圧徐脈発作の病態解析)

1) 多段階 head-up tilt 試験: 多段階 head-up tilt をそれぞれ5分間行った。安静時、高血圧を呈したが、MSNA は年齢対象からみると正常範囲の活動性であった。60度3分経過した時、突然低血圧徐脈状態となった。

2) 寒冷昇圧試験: 左手を氷水に浸し昇圧反応を観察したところ、正常反応を示した。しかし、負荷開始30秒後、突然低血圧徐脈状態となり、この発作開始とともにMSNAは急に活動が停止しバースト活動は全く観察されなかった。

3) 頸動脈洞マッサージ: 頸動脈洞部を仰臥位にてマッサージしたところ、低血圧徐脈発作が誘発された。

【D-3】考察(特異な低血圧徐脈発作の病態解析)

本症例では普段の圧受容器反射は維持されており、高血圧はあるものの安静時のMSNAも正常活動であった。しかし、交感神経亢進状態から突然MSNAが停止状態となってしまい、5-15分間も回復せず、MSNAの回復に伴い血圧心拍が回復することが確認された。発作は交感神経緊張状態により誘発され血管迷走神経反射に類似しているが、安静仰

臥位でも発作が頻発しておりそれほどの心負荷のない状態でも発作が起こっており血管迷走神経反射の病態では説明がつかない。

【E】結論

高齢者の有症候性 OI₁ には起立時の自律神経機能にはアンバランスが生じている事が明らかにされた。しかし、一方で脳循環自動能は高齢者においても健常である限り84%は保たれることが示された。起立試験法について能動起立試験の方が敏感である検査法と思われるが、起立可能な対象に限られる。

皮膚交感神経も加齢とともに筋交感神経と同様な態度を示すことが明らかにされた。

しかし、効果器の加齢変化については見解に一致が得られず、さらなる検討が必要であることが明らかになった。

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

健康高齢者における起立性低血圧のパターン

平山正昭(名古屋大学医学部付属病院検査部助手)

共同研究者: 家田俊明、伊藤宏樹、児玉佳久、祖父江元
(名古屋大学神経内科)

健康高齢者 65 名(平均年齢 70 ± 6 歳)における能動的起立時の起立性低血圧のパターンを検討した。65 名中に収縮期圧が 20 mmHg 以上の低下を示した例は 6 例であったが、うち 2 例は持続的低下を示した(持続的低下型)。うち 3 例は起立負荷直後に一過性の低下を示したが、2 分以内に回復した(一過性低下型)。両者ともに血圧低下に対する脈拍数増加の反応性は良好であった。さらに、チルト・テーブルを用いて他動的多段階起立負荷を行うと、持続的低下型では 2 例とも起立性低血圧をきたしたのに対し、一過性低下型ではいずれもきたさなかった。能動的起立 3 分間は起立性低血圧のスクリーニングとして有用である。

キーワード: 高齢者、起立性低血圧、能動的起立、循環動態

A. 研究目的

高齢者においては、起立時に循環調節が破綻し低血圧発作をきたすことが多い(1),2),7),10),11),12)。臨床的には立ち眩みや眩暈だけでなく、失神や脳血管障害をきたすこともあり(6),10)、その予防は高齢者の日常生活の質を高めるためにもきわめて重要である。

しかし、その一方で、健常老人における起立性低血圧の頻度やその機序については、様々な議論がある(3),6-11)。昨年度、われわれは日常生活の自立した健常老人を対象に他動的多段階起立負荷と能動的起立による循環動態のちがいを検討した。

今年度はそれをうけて、健康高齢者 65 名(平均年齢 70 ± 6 歳)における能動的起立時の起立性低血圧のパターンを検討した。

B. 研究方式

対象は、名古屋市近郊にある知多市新知地区の老人会に所属する健康高齢者 65 名(男性 20 名、女性 45 名、平均年齢 70 ± 6 歳)である。検査開始に当たって、全員に検査の目的と方法を説明し、了解を得た。

この検討において、健康高齢者とは疾患による日常生活の障害のない高齢者をさし、さらに、検診において糖尿病を指摘されている例を除いた。また、神経疾患や心電図上、不整脈や虚血性変化を示す例については、検討から除外した。高血圧症については治療例・未治療例ともに母集団に含めた。合併症のない高血圧症を除外しなかった理由は、比較的頻度の高い疾患であること、降圧剤服用の有無・治療の効果などの条件が多岐にわたることなどからである。

検査は午前 9 時から 12 時までと、午後 1 時か

ら4時までの間に行った。検査室内の室温は空調により摂氏 24 度から 28 度になるように設定した。飲水・食事の制限は行わなかった。高血圧症の治療を受けている例については服薬の制限は行わなかった。

方法は、15 分間の安静臥位ののち、能動的起立による起立試験を 15 分間行い、American Autonomic Society および American Academy of Neurology の Consensus Committee が定めた Consensus statement¹³⁾ にそって、収縮期圧が 20 mmHg 以上の低下を示した場合を起立性低血圧とした。さらに、既報⁵⁾と同様に、他動的多段階起立負荷(15分間の安静臥位ののち、ティルト・テーブルを用いて他動的に連続的に 20度(5分)、40度(5分)、60度(5分)負荷。)を検討した。

血圧・脈拍数は、安静臥位時から起立負荷終了時まで30分間、BP8800(日本コーリン)を用いて、非観血的に右上腕にて1分毎に測定した。

C. 研究結果

1. 能動的起立後の収縮期圧の変化

15 分間に能動的起立後の収縮期圧が 20 mmHg 以上の低下を示した例は 65 例中 6 例あった(図1、2)。うち2例は持続的低下を示した(持続的低下型)。うち3例は起立負荷直後に一過性の低下を示したが、2分以内に回復した(一過性低下型)。残る1例は9分後に一過性の低下を示したが、直ちに回復した。この1例については、装置の測定機能に問題があった可能性が否定できず、今回の検討からはずした。

2. 持続的低下型

持続的低下型では、図3左に示すように収縮

期血圧のみならず、平均血圧・拡張期血圧も低下した。脈拍数は血圧低下に応じて一過性に上昇したが、持続しなかった。

3. 一過性低下型

一過性低下型では、図3右に示すようにいずれも、収縮期血圧は起立直後に一過性の低下を示したが、拡張期血圧の低下は軽度であった。脈拍数は全例に血圧低下に応じた反応性の著明な上昇を認めた。

4. 他動的多段階起立負荷

他動的多段階起立負荷を施行すると、持続的低下型では2例とも起立性低血圧をきたした(図4左)のに対し、一過性低下型では検査の可能であった2例はいずれもきたさなかった(図4右)。脈拍数の反応は、持続的低下型では1例は10分後から著明に上昇し、1例は変化がなかった。一過性低下型ではいずれも変化がなかった(図4)。

D. 考察

昨年度、われわれは高齢者の起立時循環動態の特徴を抽出するために、のべ163名(男性58名、女性105名、平均年齢70±6歳)の健康高齢者において他動的多段階起立負荷と能動的起立を施行し、両者の循環動態のちがいを検討した⁴⁾。

この多数の集団を解析したところ、能動的起立では、収縮期血圧・平均血圧・拡張期血圧・脈拍数のいずれも起立後3分以内に著明な上昇を認め、特に脈拍数でそれは著しかった。また、他動的多段階起立負荷では、収縮期血圧はわずかに低下したが、平均血圧は変化なく、拡張期血圧・脈拍数はわずかに上昇した。

しかし、起立性低血圧の頻度は、能動的起立で7例(11%)、他動的多段階起立負荷で12

例(12%)と低く、個々の例の変化を抽出することが不可能であった。そこで、今回は同様の検査において起立性低血圧をきたした例を個々に検討した。

まず、起立性低血圧の頻度は、能動的起立で65名中6例(9%)と前回同様の頻度であった。前述のように、起立性低血圧のパターンは持続的低下型と一過性低下型に分かれた(図3)。起立性低血圧はみられたものの、いずれの場合も、脈拍数の反応性上昇は保たれており、自律神経不全症の場合⁵⁾とは異なっていた。しかし、持続的低下型では一過性低下型にくらべ、脈拍数の反応性の上昇が持続しなかった。

さらに、昨年度の検討から、より負荷が軽度であると考えられる他動的多段階起立負荷を施行した結果を検討すると、持続的低下型では2例ともに起立性低血圧をきたしたのに対し、一過性低下型では検査しえた2例はいずれも起立性低血圧をきたさなかった(図4)。このように、持続的低下型では一過性低下型よりも起立性低血圧の程度としては重いといえる。昨年度は、日常診療のスクリーニングとして用いるためには検査時間3分を要するとしたが、今回の起立性低血圧の検討からは、測定上の問題と考えられた1例以外は全例この時間以内に起立性低血圧をきたしているばかりでなく、持続的低下型あるいは一過性低下型の鑑別も検査時間内に可能であることが明らかになった。

したがって、能動的起立3分間は起立性低血圧の日常診療におけるスクリーニングとして有用であるばかりでなく、その起立性低血圧のパターンからその障害の程度もある程度推測することが可能であることが明らかになった。

E. 結論

1. 能動的起立と他動的多段階起立負荷とでは、循環動態に与える影響が異なり、個々の症例においても能動的起立のほうが心血管系の反応を見るためには鋭敏であることが示唆された。
2. 能動的起立後は、起立性低血圧が持続的に遷延する「持続的低下型」と、一過性に低下するが、直ちに持ち直す「一過性低下型」が存在する。
3. いずれの型も能動的起立直後に起立性低血圧をきたし、3分以内に回復していることから、両者の鑑別を含めて能動的起立を日常診療のスクリーニングとして用いるためには、安静臥位10分・検査時間3分を要する。

F. 引用文献

- 1) Basset Frey AM, Tomaselli CM, et al: Cardiovascular responses to postural changes: differences with age for men and women, *J Clin Pharmacol*, 34, 394-402, 1994.
- 2) Ensrud KE, Nevitt MC, et al: Postural hypotension and postural dizziness in elderly women The study of osteoporotic fractures, *Arch Intern Med*, 152, 1058-1064, 1992.
- 3) 林理之: 体位変換試験: 起立試験 (いわゆる Schellong 試験を含む) とヘッドアップ・ティルト試験, 自律神経機能検査(第2版) 日本自律神経学会編, 文光堂, pp3-8, 1995.
- 4) 平山正昭, 家田俊明他, 健康老人における起立負荷後の血圧変動-能動的起立と他動的多段階起立負荷-, 1997年度厚生省長寿科学総合研究事業「高齢者の自律神経機能」, 1997.
- 5) Ieda, T, Hirayama, M, et al: Hormonal and pharmacological differences among three

groups of primary autonomic failure (abstr),
Exp Neurol (Suppl), 1997

6) Khurana RK, Nicholas EM: Head-up tilt
table test: how far and how long?, Clin Auton
Res, 6, 335-41, 1996.

7) Lipsitz LA: Orthostatic hypotension in
elderly, N Engl J Med, 321, 952-957, 1989.

8) McLeod JG, Tuck RR: Disorders of the
autonomic nervous system : Part 2.
Investigation and treatment, Ann Neurol, 21,
519-529, 1987.

9) Mathias CJ: Orthostatic hypotension:
causes, mechanisms, and influencing factors,
Neurology, 45(suppl 5), S6-11, 1995.

10) Mets T : Drug-induced orthostatic
hypotension in older patients, Drugs Aging, 6,
219-228, 1995.

11) Raiha I, Luutonen S, et al : Prevalence,
predisposing factors, and prognostic
importance of postural hypotension, Arch
Intern Med, 155, 930-935, 1995.

12) Rutan GH, Hermanson B, et al :
Orthostatic hypotension in the older adults
The cardiovascular health study,
Hypertension, 19, 508-519, 1992.

13) The Consensus Committee of
the American Autonomic Society and the
American Academy of Neurology: Consensus
statement. The definition of orthostatic
hypotension, pure autonomic failure and
multiple system atrophy, Neurology, 46, 1470,
1996.

14) Wieling W : Non-invasive continuous
recording of heart rate and blood pressure in
the evaluation of neurocardiovascular control,
in Autonomic failure, ed by Bannister R,

Mathias CJ, Oxford, pp. 291-311, 1992.

G. 研究発表

1. 論文発表

・ 平山正明, 古池保雄: 現代臨床機能検査
-その実際と解釈- 自律神経系機能検査 1.
自律神経系機能検査法理学的検査法, 日本
臨床, 55, 487-490, 1997.

・ 家田俊明, 古池保雄, 平山正昭他, 健康
老人における起立負荷後の血圧変動-四季
による変化-, 自律神経, 投稿中.

2. 学会発表

・ 家田俊明, 古池保雄, 平山正昭他, 健康
老人における起立負荷後の血圧変動, 第 49
回日本自律神経学会総会, 1996.

・ 家田俊明, 古池保雄, 平山正昭他, 健康
老人における起立負荷後の血圧変動 (第2
報) -春と夏の比較-, 第 38 回日本神経
学会総会, 1997.

・ 家田俊明, 古池保雄, 平山正昭他, 健康
老人における起立負荷後の血圧変動 (第3
報) -四季による変化-, 第 50 回日本自律
神経学会総会, 1996.

・ 平山正昭, 家田俊明他, 健康老人におけ
る起立負荷後の血圧変動-能動的起立と
他動的多段階起立負荷-, 1997 年度厚生
省長寿科学総合研究事業「高齢者の自律神
経機能」, 1997.

・ 平山正昭, 家田俊明他, 健康高齢者にお
ける起立性低血圧のパターン, 1998 年度厚生
省長寿科学総合研究事業「高齢者の自律神
経機能」, 1998.

Δ SBP (mmHg)

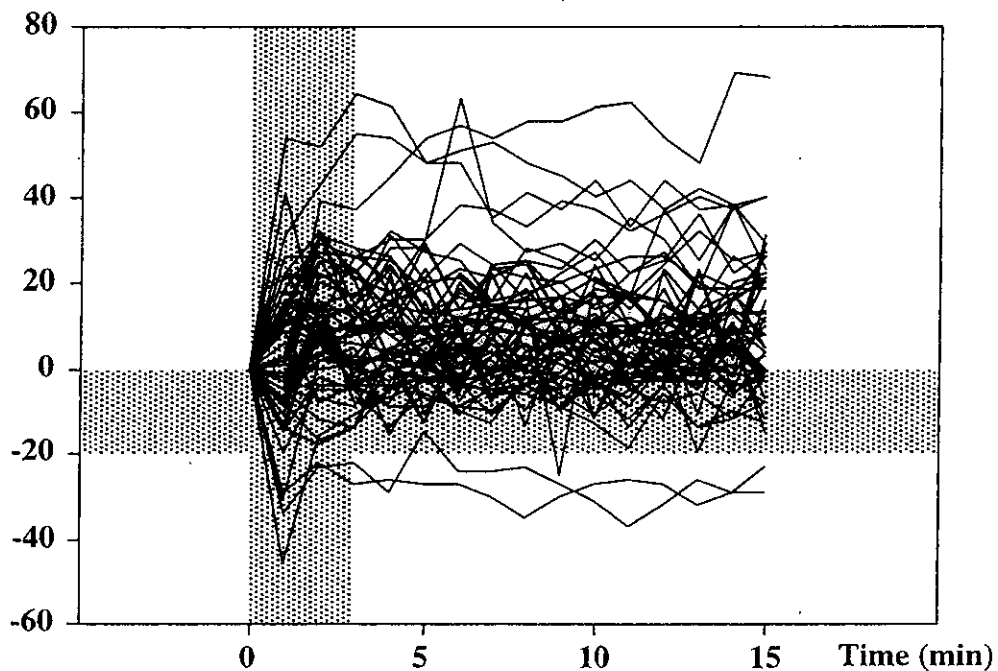


図1. 能動的起立後の収縮期圧の変化

全参加者65名中、観察時間15分以内に 20 mmHg 以上の血圧低下を示した者は6名であった。

Δ SBP (mmHg)

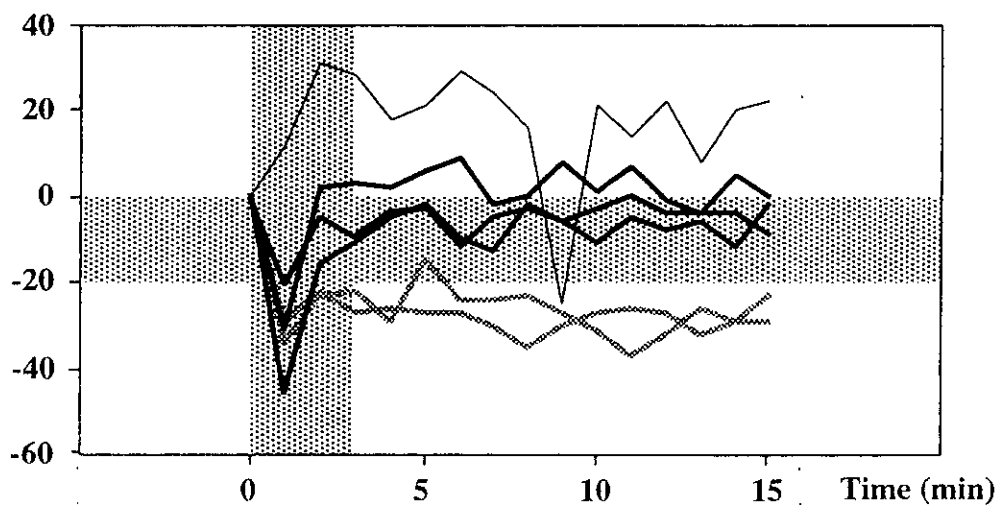


図2. 能動的起立における起立性低血圧のパターン

起立性低血圧をきたした6名中、2名は持続的な血圧低下を示した。3名は起立直後に一過性の血圧低下を示したが、2分以内に回復した。

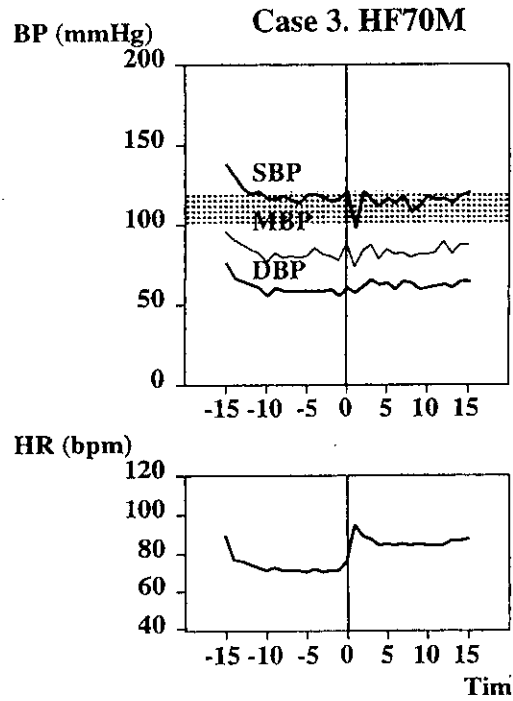
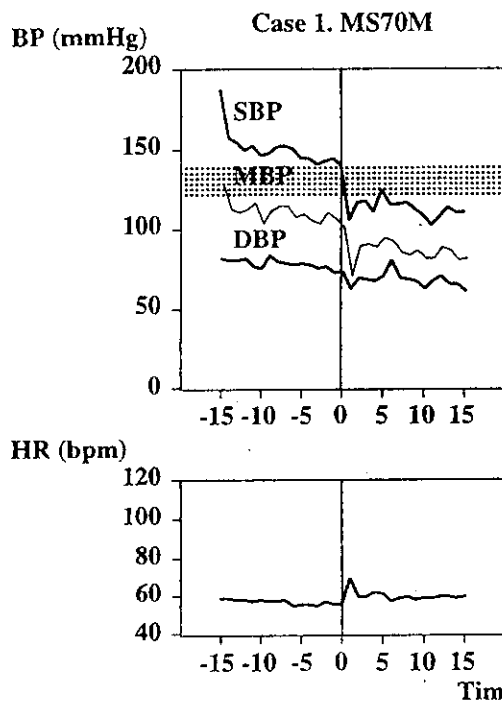


図3. 能動的起立後の血圧・脈拍数の変化（左：持続的低下型、右：一過性低下型）
 個々の症例の実測値（上段は上から収縮期圧・平均血圧・拡張期圧、下段は脈拍数）を示す。左は持続的な、右は一過性の血圧低下で、脈拍数の反応性上昇は保たれていた。

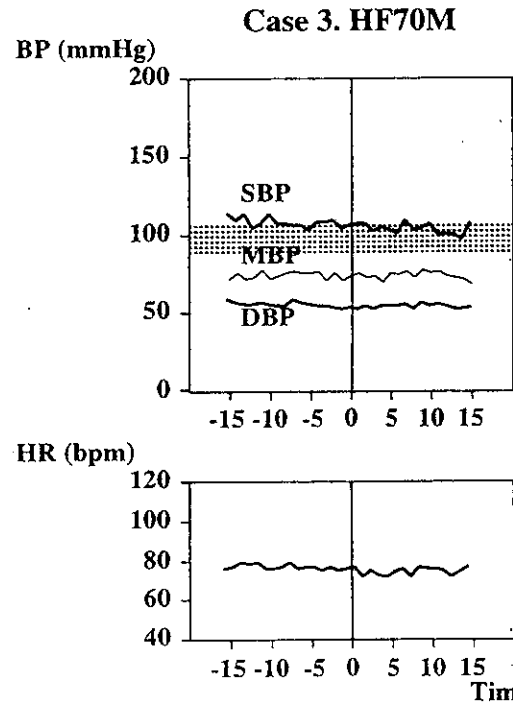
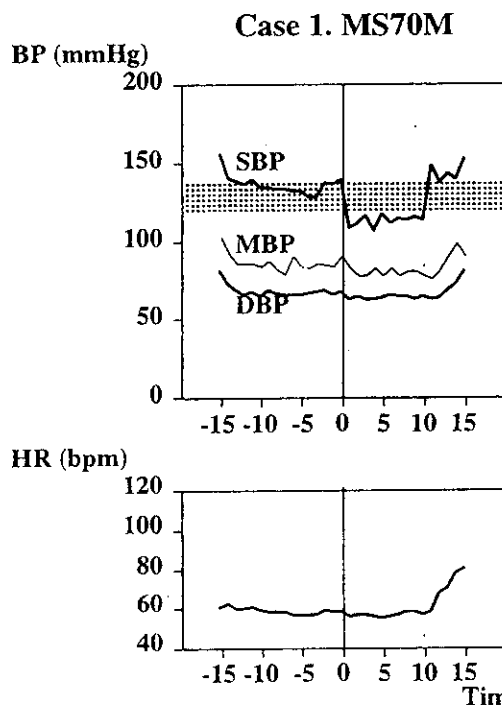


図4. 他動的多段階起立負荷後の血圧・脈拍数の変化（左：持続的低下型、右：一過性低下型）
 個々の症例の実測値（上段は上から収縮期圧・平均血圧・拡張期圧、下段は脈拍数）を示す。持続的低下型では起立性低血圧が認められたが、一過性低下型では認められなかった。

Patterns of Orthostatic Hypotension after Active Standing in Healthy Elderly People

Masaaki Hirayama (Laboratory medicine, Nagoya University Hospital)

Tishiaki Ieda, Hiroki Itoh, Yoshihisa Kodama, Gen Sobue

The aim of this study is to find out differences between hemodynamic changes after active standing in healthy elderly people. There were 65 subjects (20 men and 45 women, mean age 70 ± 6 y.o.) recruited from a volunteer group of elderly people.

We found six cases who had orthostatic hypotension after active standing. Two cases showed continuous systolic blood pressure fall, which we defined as continuous type. Three cases showed transient systolic blood pressure fall just after the standing and made recovery, which we defined as transient type. Orthostatic hypotension in the both groups was found within three minutes, and the recovery in the transient type was observed also within three minutes. In passive head up tilt, all of continuous type have orthostatic hypotension though all of transient type maintain normal blood pressure.

Three minute active standing is one of the useful method for screening test for orthostatic hypotension.

後期老年者の Tilt 試験の検討

葛原茂樹（三重大学神経内科教授）

75 歳以上の後期老年者を対象に、head-up tilt 試験（以下 HUT）による心拍変動の検討を行った。血圧と心拍は、トノメトリ式連続血圧測定装置を用いて連続的に測定した。安静時および HUT 時の心電図 R-R 間隔は高速フーリエ変換によるスペクトル分析を行い、パワーの低周波成分（以下 LF）、高周波成分（以下 HF）、および LF/HF 比を算出した。

検討 1. 自覚的な「立ちくらみ」の既往と血圧、心拍調節機能について：

全対象者 44 例（男 20 例、女 24 例、平均年齢 77.5 ± 2.8 歳）の中から健常であることを確認した 28 例（男 10 例、女 18 例、平均年齢 77.7 ± 3.0 歳）のうち、11 例（39%）に自覚的な「立ちくらみ」の既往があり、8 例（29%）に HUT で起立性低血圧（以下 OH）を認めた。「立ちくらみ」の既往と HUT 時の血圧変動の程度、安静時および HUT 時の心拍変動、HF、LF、LF/HF 比との間に統計学的に有意な差はなかった。加齢と心拍変動の諸指標との関係についても検討したが、今回検討の健常後期老年者の中では、心拍変動の諸指標に加齢性変化を認めなかった。

検討 2. OH の有無と、血圧、心拍変動について：

次に HUT での OH の有無から、44 例の全対象者を検討したところ、有症候性 OH を 9 例、無症候性 OH 例を 6 例に認めた。血圧変動の程度は、有症候性 OH と無症候性 OH の間に差はなかった。有症候性 OH、無症候性 OH、OH を生じなかった正常群の 3 群では、安静時血圧、安静時 LF/HF 比、安静時と HUT 時の LF、HF に差はなかった。しかし、有症候性 OH 群の HUT 時の LF/HF 比は、無症候性 OH や正常群に比して高値 ($p < 0.05$) を示した。

キーワード：後期老年者、head-up tilt 試験、起立性低血圧、心拍変動スペクトル分析

A. 研究目的

本邦の老年人口の増加は、高齢となるほど顕著であり、65～74 歳の前期老年者より、75 歳以上の後期老年者の増加が大きい¹⁾。また、75 歳以上の後期老年者には起立性低血圧の頻度が高くなり、その特徴として軽症例や無症候性のものが挙げられている²⁾。老年者の身体機能障害の大きな原因の一つに転倒による骨折がある³⁾。老年者の易転倒性の原因を考慮する時、「立ちくらみ」や起立性低血圧は看過できない。既に、健常者を対象とした head-up tilt 試験（以下 HUT）の心拍変動の検討によって、加齢による心拍変動の変化が示されているが、75 歳以上の後期老年者に関する知見は乏しい^{4,5)}。今回は、これまで特に年齢的に検討がなされていない後期老年者を対象に、自覚的な「立ちくらみ」の既往や起立性低血圧の有無と HUT 下の血圧・心拍変動の検討を試みた。

B. 研究方法

対象：1998 年三重県 N 町住民検診に参加した 75 歳以上の後期老年者 44 例（男 20 例、女 24 例、年齢 75～87 歳、平均年齢 77.5 ± 2.8 歳 [平均 ± 標準

偏差]) を対象とした。

方法：まず、一般内科的診察、心電図、腹部超音波検査、血液生化学検査と神経学的診察の後、HUT 試験の概要を説明し口頭で同意を得た者を被検者とした。HUT 検査前に、一般的な既往歴、服薬歴に加え、自覚的な「立ちくらみ」の既往を聴取した。

実際の HUT では、電動式 tilting table を使用し、非侵襲的な血圧/心拍記録装置としてトノメトリ式連続血圧測定装置 (ANS508、日本コーリン社製) を用いた。血圧校正のためのカフを右上腕に巻き、トノメトリセンサーを右橈骨動脈上に装着し、臥位安静 15 分以上の後、次のプロトコールで検査を行った。

HUT のプロトコール：臥位で自由な呼吸を 5 分間、次に毎分 15 回の調節呼吸 5 分間、さらに自由な呼吸 5 分間の後に、電動 tilting table を使い 30 秒間かけて 70 度まで挙上した。70 度立位を保ち、まず自由な呼吸を 5 分間行った後、毎分 15 回の調節呼吸を 5 分間記録した。合計 10 分の立位負荷の後、臥位に戻し、毎分 15 回の調節呼吸を 5 分間行い、HUT を終了した。

心拍変動の検討:HUTの臥床安静時と起立時の調節呼吸を行った5分間のうち、それぞれの後半部でアーチファクトの混入のない約2分間の128拍について検討を行った。スペクトル分析は、ANS508に搭載されているソフトにより、該当部分の心電図R-R間隔を測定間隔0.5ポイント、128拍を3次スプライン補間の前処理とハニング窓関数によるウィンドウ処理を経て、高速フーリエ変換した。得られたパワーの低周波成分(LF, 0.04~0.15 Hz)、高周波成分(HF, 0.15~0.40Hz) [単位 ms^2] および LF/HF 比を算出した。

起立性低血圧(以下 OH)の判定:安静および HUT 時のスペクトル分析をした128拍で収縮期血圧の平均値で、20mmHg以上の降圧がみられた場合を OH ありと判定した。

C. 研究結果

検討 1. 自覚的な「立ちくらみ」の既往と血圧/心拍変動

今回の被検者は、全員が日常生活動作は自立していたが、さらに検討1では、全被検者の内、血圧や心拍に影響を与える薬剤の服薬歴がなく、一般内科的および神経学的診察、心電図、血液検査、末梢神経伝導検査を行って、循環器と神経系に異常を認めなかった28例(男10例、女18例、平均年齢 77.7 ± 3.0 歳)を集計した。このうち、11例(39%)に自覚的な「立ちくらみ」の既往があり、8例(29%)に HUT で起立性低血圧(以下 OH)を認めた。

自覚的な「立ちくらみ」の既往を有する群では、

	安静時	HUT 時
血圧(mmHg)	137 ± 12.5	124 ± 23.2
LF(ms^2)	14.8 ± 13.6	11.4 ± 13.1
HF(ms^2)	124.1 ± 222.5	38.7 ± 44.1
LF/HF	0.62 ± 0.98	0.44 ± 0.21

自覚的な「立ちくらみ」の既往を有さない群では、

	安静時	HUT 時
血圧(mmHg)	131 ± 19.1	127 ± 40.0
LF(ms^2)	6.5 ± 4.1	9.4 ± 9.4
HF(ms^2)	41.6 ± 38.9	14.6 ± 12.7
LF/HF	0.22 ± 0.16	1.25 ± 2.56

自覚的な「立ちくらみ」の既往と HUT 時の血圧変動の程度や、安静時および HUT 時の心拍変動の HF, LF, LF/HF 比との間に統計学的に有意な関係は認められなかった。

また、加齢と心拍変動の諸指標との関係についても検討したが、今回検討した健常後期高齢者の中では、心拍変動の諸指標に年齢が進むことによる一定の変化を認めなかった。

検討 2. OHの有無と血圧/心拍変動

次に、HUTでのOHの有無から44例の全対象者を検討したところ、気分不快、脱力感などを訴えた有症候性OHを9例(男4例、女5例、平均年齢 75.9 ± 1.1 歳)20.5%に、全く訴えない無症候性OH例が6例(男3例、女3例、平均年齢 77.3 ± 3.3 歳)13.6%に認めた。なお、有症候性OHのうちHUT負荷10分を待たずに臥位に戻す必要があったのは1例のみであった。血圧変動の平均値は、有症候性OH(-40 ± 23 mmHg)の方が無症候性OH(-28 ± 6 mmHg)よりも大きかったが、統計学的に有意差はなかった(Mann-Whitney's U test)。

有症候性OHでは、

	安静時	HUT 時
血圧(mmHg)	127 ± 10.6	87 ± 24.9
LF(ms^2)	14.0 ± 9.6	18.7 ± 15.9
HF(ms^2)	40.4 ± 12.7	39.3 ± 43.8
LF/HF	0.42 ± 0.37	2.50 ± 4.31

無症候性OHでは、

	安静時	HUT 時
血圧(mmHg)	139 ± 19.3	110 ± 22.3
LF(ms^2)	14.6 ± 14.8	7.8 ± 5.8
HF(ms^2)	142.1 ± 256.8	49.2 ± 40.4
LF/HF	0.71 ± 1.10	0.32 ± 0.27

OHを生じなかった正常群では、

	安静時	HUT 時
血圧(mmHg)	137 ± 16.7	138 ± 23.6
LF(ms^2)	19.5 ± 47.4	15.1 ± 30.0
HF(ms^2)	50.0 ± 77.1	48.4 ± 166.6
LF/HF	0.46 ± 0.66	0.69 ± 0.43

有症候性OH、無症候性OH、OHを生じなかった正常群の3群では、安静時血圧、安静時LF/HF比、安静時とHUT時のLF、HFに差はなかった。しかし、有症候性OH群のHUT時のLF/HF比は、無症候性OHや正常群に比して有意に高値($p < 0.05$, one-factor ANOVA, Fisher's PLSD)を示した。

次に服用している薬剤とOHに伴う症候の有無についても検討を行った。44例の対象者のうち、降圧剤など、血圧に影響を与える可能性のある薬剤を内服している者が16例いたが、服薬とOHの間には関連は見られなかった(chi-square test)。

D. 考察

自律神経機能評価には種々の鋭敏な検査法が開発されてきているが、米国神経学会小委員会報告6)は、現時点で臨床的に信頼性が確立されているものとして、血行力学的検査と発汗試験を挙げている。HUTは血行力学的検査として広く用いられ、

今回の起立負荷の程度(70度挙上)と継続時間(10分)は起立性低血圧の臨床的な検討に十分であると考えられる^{7,8)}。また、今回使用したトノメトリ法による血圧と心拍の非観血的連続測定は、限界はあるものの臨床的には既に確立された方法と考えられている^{9,10)}。

今回用いた心拍変動スペクトル解析については、心拍変動の線形理論による解析や解釈に、いくつかの問題点が提起されている^{11,12)}。しかし、線形近似理論によるこれまでの諸家の報告に関しては、大きな誤りは指摘されていない¹¹⁾こと、また臨床応用への連続性と簡便性から、われわれは装置(ANS508, 日本コーリン社製)付随の線形理論によるスペクトル解析ソフトを用いた。結果の解釈についても、早野^{4,5)}に従って、HFは副交感神経活動(心臓迷走神経活動)を、LFは交感神経と副交感神経の両者を、LF/HF比は交感神経と副交感神経のバランス、あるいは交感神経活動を反映する指標とみなして、検討を進めた。

検討1では、健常な後期老年者の自覚的な「立ちくらみ」とHUT負荷下の血圧や、心拍変動の諸指標に関連は示されなかった。これは、自覚的な「立ちくらみ」が意味する概念の広範さと、本研究の被験例数が不十分であったことが第一の原因と思われる。ただ、別の解釈をすれば、自覚的な「立ちくらみ」とは関連なく、諸指標の変動が認められたりOHが存在することは、後期老年者に無症候性のOHが稀でないこと²⁾と関連している可能性がある。

また、本研究参加の健常な後期老年者の中では、年齢が進むことによる諸指標の変化は見出されなかった。一方、従来実施された健常者を対象に加齢を加味した心拍変動の解析では、いづれも加齢の影響を反映した成績である^{2,4,5,13-15)}。その理由として、既報告の加齢性変化は、全年齢層を対象にした検討であるのに対して、本研究は後期老年者のみを対象とした検討であった。今回の参加者の年齢は75~87歳であり、この年齢幅の狭さと例数の少なさから検討群内での加齢性変化が検出されなかったと考えられるが、75歳を超えてなお健常性を維持できている老年者は血行力学的な自律神経機能も保持されていることの反映であった可能性がある。

検討2では、OH出現時の症状の有無と心拍変動の諸指標を検討した。無症候性OH群ではOHがない正常群と比較して、安静時、HUT時の諸指標に差はなかった。有症候性OH群では、HUT時のLF/HFが無症候性OH群やOHがない正常群と比較して有意に高かった。有症候性OH群は無症候性OH群より年齢が若いこと、降圧の程度が

大きいことが疑われたが、統計学的には有意ではなかった。以上より、有症候性OH例では、HUT時に交感神経-副交感神経のバランスがLF側に、つまり交感神経優位に少しシフトしていると考えられる。これは症候を出すに至った反射機構発現の結果とも理解できるが、年齢や降圧の程度と関連が示されなかったことから、無症候性OHは老年者の血行力学的反射機構の劣化を示している可能性がある。

E. 結論

1. 健常な後期老年者の12例39%に自覚的な「立ちくらみ」の既往があり、HUTにて29%にOHを認めた。

2. 健常な後期老年者の自覚的な「立ちくらみ」とHUTでの血圧、心拍変動のスペクトル解析の諸指標に関連はなかった。

3. 健常な後期老年者の心拍変動のスペクトル解析の諸指標は検討した群内では加齢性の変化を示さなかった。

4. 今回検討した後期老年者には、無症候性OHが13.6%認められた。

5. 有症候性OH群は、HUT時のLF/HF比が無症候性OH群とOHのない正常群に比して有意に高かった。

F. 引用文献

1) 小澤利男. 人口動態と老年者の死因. 老年医学テキスト, 日本老年医学会編, p3-6, メジカルビュー, 東京, 1997.

2) Low PA. The effect of aging on the autonomic nervous system. in Clinical Autonomic Disorders, 2nd ed., Low PA (ed.), Lippincott-Raven, Philadelphia, pp161-175, 1997.

3) 林 泰史. 老年者の転倒と骨折. 老年医学, 34: 1635-1639, 1996.

4) 早野順一郎. 心拍変動による自律神経機能解析. 循環器疾患と自律神経機能, 井上 博編, p58-88, 医学書院, 東京, 1996.

5) 早野順一郎. 心電図 R-R 間隔変動のスペクトル解析. 自律神経機能検査, 第2版, 日本自律神経学会編, p57-64, 文光堂, 東京, 1995.

6) American Academy of Neurology: Assessment: clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 46: 873-880, 1996.

7) 林 理之. 体位変換試験. 自律神経機能検査, 第2版, 日本自律神経学会編, p4-8, 文光堂, 東京, 1995.

- 8) Critchley LAH, et al. Non-invasive continuous arterial pressure, heart rate and stroke volume measurements during graded head-up tilt in normal man. *Clin Auton Res*, 7: 97-101, 1997.
- 9) Sato T, et al. Accuracy of a continuous blood pressure monitor based on arterial tonometry. *Hypertension*, 21: 866-874, 1993.
- 10) 市丸雄平, 他. 血圧の非観血的連続測定. 自律神経機能検査, 第2版, 日本自律神経学会編, p70-75, 文光堂, 東京, 1995.
- 11) 大塚邦明. 心拍変動解析(2)―非線形解析―. *Ther Res*, 17: 4189-4194, 1996.
- 12) 田村直俊, 他. 自律神経機能検査法―最近の進歩. *Annual Review 神経*, 後藤文男, 他編, p344-357, 中外医学社, 東京, 1998.
- 13) Iyengar N, et al. Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics. *Am J Physiol*, 271: R1078-R1084, 1996.
- 14) Yeragani VK, et al. Effect of age on long-term heart rate variability. *Cardiovasc Rec*, 35: 35-42, 1997.
- 15) Otsuka K, et al. Age, gender and fractal scaling in heart rate variability. *Clin Sci*, 93: 299-308, 1997.

HEAD-UP TILT TEST IN THE OLD ELDERLIES

In order to assess the objective orthostatic hypotension (OH) and subjective "orthostatic dizziness" in the elderly, we examined a head-up tilt test (HUT) in the old elderly of age 75 y.o. and older. We recorded the heart rate and blood pressure at HUT, tilting up at +70 degrees for 10 minutes, and analyzed the power spectra of the low frequency (LF) and high frequency (HF) components of the R-R intervals and the LF-to-HF ratio (LF/HF) by the non-invasive equipment of arterial tonometry (ANS 508, Nippon Kolin, Japan).

Out of 28 subjects of completely healthy condition [18 females, 10 males, mean age; 77.7 ± 3.0 y.o.], there were 11 cases (39.3%) with the history of subjective "orthostatic dizziness" and 8 cases (28.6%) with OH [-20 mmHg in systolic blood pressure (SBP) at HUT]. However, there was no relationship between the "orthostatic dizziness" and OH, or among the parameters, LF, HF and LF/HF, during HUT.

Out of the 44 subjects [24 females, 20 males, mean age; 77.5 ± 2.8 y.o.], there were 15 cases with OH (34.1%). Out of 15 cases with OH, 9 were symptomatic and 6 were asymptomatic. There was no significant difference of age or decrement of SBP at HUT between the subjects with symptomatic OH and those with asymptomatic OH. The symptomatic OH group showed higher LF/HF ratio than asymptomatic OH and non-OH groups ($p < 0.05$, one-factor ANOVA, Fisher's PLSD).

加齢と起立時脳循環に関する研究 - Head-up tilt 試験での 近赤外線分光法による検討 -

服部孝道(千葉大神経内科教授)

研究協力者: 本間甲一(千葉県循環器病センター-神経内科)

朝比奈正人(千葉大神経内科)

健常高齢者に対しHead-up tilt(HUT)試験時に近赤外線分光法(NIRS)を用いて、前額部での酸素化ヘモグロビン、脱酸素化ヘモグロビンの測定を行い、起立時の脳循環の変化を検討した。同時にNIRSの有用性を検討した。

健常高齢者の84%で酸素化ヘモグロビンの起立時の低下が認められず、起立時脳循環は保たれているものと思われた。健常である限りは加齢により起立時脳循環が障害されることはなかった。

Head-up tilt 試験時での近赤外線分光法の検討は起立時の脳循環機能を検討する上で有用であった。

A.研究目的

近赤外線分光法(以下NIRSと略す)では無侵襲的かつ簡便に脳組織血液量を測定することが可能である。脳虚血(血液量減少)状態におけるNIRSの有用性を述べた報告も多々あり、検査方法として確立しつつある。今まで脳循環はPETやSPECTにおいて評価されてきたが、欠点として、それらの測定法が起立時など体位を変換した状態での測定が不可能であり、動的な測定環境での脳循環の変化を捉えられない点であった。

NIRSは体位によらず、ほぼあらゆる状況下であっても測定が可能である。そこで我々は健常者に対し起立前後の脳循環状態の評価をNIRSを用いて行い、健常者でのパターン分析と加齢の影響を検討し、同時に近赤外線分光法の有用性を検討した。

B.研究方法

対象は健常者43名(平均59.3±5歳、男女比18:25)で、50歳未満11名、50歳代9名、60歳代11名、70歳以上12名である。健常とは高血圧(-)、

糖尿病(-)、起立性低血圧(-)、自律神経症状(-)、自律神経系に影響のある薬剤の服用(-)、脳血管障害の既往(-)の条件を満たしていることである。

方法は10分間の安静臥床後に、60°Head-up tilt(HUT)試験を10分間行い、上肢で体循環血圧と脈拍を、前額部でNIRS(島津社製、OM-100AないしOM-200)を使用し、脳内酸素化Hb・脱酸素化Hb・総Hbを測定した。

NIRSによる酸素化Hbと脱酸素化HbのType分類はあらかじめ行った。起立前後でのoxyHbの変化から、不変をType I 群、上昇をType II 群、低下をType III群とし、oxyHbのそれぞれの群に対し、deoxyHbの変化から、不変をa、上昇をb、低下をcとした。例えばoxyHb低下、deoxyHb上昇はType IIIbとなる。

C.研究結果(表1)

50歳未満では、Type I aが4名、II aが2名、II cが1名、III bが3名、III cが1名であり、50歳代ではI aが7名、II bが1名であり、60歳代ではI aが8名、I bが2名、III bが1名であり、70歳以上で

はI aが6名、I bが3名、II aが2名、III bが6名であった。

健常者53歳女性例を図1に示す。60°起立前後での血圧の変化はなく、起立性低血圧が認められなかった。NIRSによるoxyHb、deoxyHbの検討では、起立前後での変化が認められずType I aであった。

D. 考 察

1) NIRSでのoxyHb、deoxyHbの変化の意義

1977年Jobsisは、近赤外線によって無侵襲的な生体組織モニターが可能であることを示唆した²⁾。その後NIRSとして開発が進められ現在に至っている。

NIRSでは近赤外線域での吸光度を計測して、それより酸素化Hb、脱酸素化Hbを求める。NIRSを脳内に応用する場合、oxyHb、deoxyHbの意義が問題となる。脳では血液量の75%以上が静脈血で占められているため、oxyHbは主に脳静脈血内の酸素化状態を反映し¹⁾、実験的には内頸静脈酸素飽和度(Sjo2)との相関があると言われてきた^{3),4)}。そのため血圧や脳動脈血酸素量の変化を反映しているかどうかは不明であった。

最近、大血管手術時のNIRSの検討^{4),5)}で、臨床の場では、oxyHbは直腸温、動脈圧、Hbの順に相関が高く、Sjo2とはあまり相関がなく、むしろSjo2はdeoxyHbと逆相関があるとの報告がなされた。このことから動脈圧の変化に対する脳(動脈血)酸素濃度、脳動脈循環の検討にNIRSが有効である可能性が示唆された。

以上から今回起立時の血圧(動脈)の変化に対し脳循環の変化を捉えるため、NIRSを用いて検討を行った。

2)酸素化Hbが不変か上昇している場合(Type I ないしType II)では、起立時体循環の変化の有無にかかわらず、起立時脳循環が保たれ、酸素化Hbが低下している場合(Type III)では、脳動脈血酸素濃度が低下していると思われる。

健常者では、その84%でtype I とtype II を示し

たことは、健常者の大多数で起立時脳循環が保たれていることを示唆しているものと思われた。この結果は同時にNIRSの有用性を示した。

加齢についての検討では、50歳未満でむしろType IIIの割合が大きく、年代と共に減少する。健常である限りは加齢により起立時脳循環が障害されることはないものと思われた。

E. 結 論

健常高齢者での84%で起立時脳循環が保たれていた。健常である限りは加齢により起立時脳循環が障害されることはないものと思われた。

Head-up tilt試験時での近赤外線分光法の検討は起立時の脳循環機能を検討する上で有用である。

F. 参考文献

- 1) Ferrari M et al: Noninvasive determination of hemoglobin saturation in dogs by derivative near-infrared-spectroscopy. *Am J Physiol* 256: H1493-1499, 1989.
- 2) Jobsis F F: Noninvasive infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameter. *Science* 198:1264-1266, 1977.
- 3) 垣花泰之: 近赤外分光法による無侵襲的脳内酸素化状態モニタリング。麻酔と蘇生 26: 331-340, 1990.
- 4) 国原孝ほか: 心大血管手術における近赤外分光法および内頸静脈酸素飽和度による脳血流モニターの意義。 *Ther Res* 17:2049-2054, 1996.
- 5) Kunihara T et al: Monitoring of cerebral metabolism by near infrared spectroscopy and jugular venous oxygen saturation. *Excerpta Medica International Congress Series* 1130, P55-66.
- 6) 田村正秀ほか: 近赤外線分光法を用いた無

研究発表

1. 本間甲一、高間淳子、新井公人、服部孝道 :オリーブ橋小脳萎縮症と晩発性小脳皮質萎縮症の近赤外線分光法による起立時脳循環機能の検討.第39回日本神経学会総会,1998.

表 1 . 健常高齢者の起立時脳循環のまとめ

	HUT 収縮期血圧 変動	NIRS (HUT時) type分類(名)								
		I			II			III		
		a	b	c	a	b	c	a	b	c
50歳未満	—	4名			3	1	2			1
50歳代	—	7			1			1		
60歳代	—	8	2		1					
70歳以上	—	6	3		1		2			
計		25	5	1	6	1	4	1	1	
			3	1	7			6		

Ageing and orthostatic cerebral circulation

- the study by near infrared spectroscopy in 60° head-up tilt test-

Takamiti Hattori, Koichi Honma and Asahina Masato

¹⁾Department of Neurology, Chiba university school of medicine

We studied orthostatic cerebral circulation in healthy old persons by near infrared spectroscopy (NIRS) [measured in bilateral frontal lobes (forehead)] during 60° head-up tilt test. We grouped the result in NIRS by the change in the oxyhemoglobin (oxyHb) into three classes (type I, II and III). The oxyHb during HUT is no change in type I, increases in type II and decreases in type III. The change of the oxyHb during HUT in NIRS may indicate the change of arterial blood flow in the cerebral tissue. Type I and II may be normal, and type III may be abnormal in cerebral circulation.

The result was that 84% healthy old persons were type I and II. This finding showed that the orthostatic cerebral circulation is preserved in 84% healthy old persons. NIRS is a useful test in studying orthostatic cerebral circulation.