

## 高齢者における循環動態の神経性調節

皮膚交感神経活動と発汗反応、皮膚血管収縮性の加齢変化

間野忠明（名古屋大学環境医学研究所長，自律神経分野教授）

岩瀬 敏，北澤大樹，崔 建（名古屋大学環境医学研究所自律神経分野）

ヒトの末梢神経から直接，交感神経活動を記録するマイクロニューログラフィーを利用して，若年者群と高齢者群でヒトの発汗と皮膚血流を支配する交感神経活動である皮膚交感神経活動を記録し，その基礎活動と各種刺激に対する反応性の加齢変化を検索した．その結果，加齢に伴い皮膚交感神経の基礎活動の亢進が観察され，さらには汗腺の反応性や，皮膚血管の収縮性が低下していることが判明した．

キーワード：マイクロニューログラフィー，皮膚血流，発汗，体温調節，  
皮膚交感神経活動

### A. 研究目的

高齢者における体温調節能は，低下しており，異常体温症を来しやすいと言われている．従来までに加齢が体温調節能に及ぼす影響についての研究は少ないが，小川・菅屋は，高齢者における異常体温症の原因として，温暖感，冷涼感の低下を挙げている．一方，汗腺，皮膚血管括約筋を支配する交感神経活動，皮膚交感神経活動には，発汗神経活動成分と血管収縮神経活動成分を含み，体温調節に重要な役割を果たす．本研究においては，皮膚交感神経活動の安静時活動，各種交感神経賦活化に対する皮膚交感神経活動の変化，さらに末梢の効果器活動の変化を，若年者と高齢者で比較し，加齢が体温調節能に及ぼす影響について解析した．本研究で扱われた手掌における発汗，血管収縮は，温熱性というより精神性発汗，精神性血管収縮であるが，反応が比較的得られ易いために汗腺，血管括約筋の機能として用いた．

### B. 研究方法

昨年度と同様，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名を高齢者群を対象として，先端直径1 $\mu$ m，インピーダンス3～5 M $\Omega$ のタングステン微小電極を肘窩部において正中神経に刺入し，手掌支配の皮膚交感神経活動を導出，記録した．その同定基準は，①脈拍非同期性の200～300 msecの持続時間を有するバースト活動で，②呼吸性変動を有し，③皮膚交感神経活動への軽度接触に反応する，④音，電気，光などの覚醒性刺激に一定潜時にて反応する，⑤温度性変化を示す，の5点とした．

同時に効果器反応としての皮膚血流量をレーザードプラー式皮膚血流量計（Advance ALF 200）により測定し，そのためのプローブを中指尖に貼付した．また，発汗量定量のための直接カプセル法（Kenz Perspiro OSS-100）のカプセルを同様に示指尖に装着した．また，血圧波を測定するためのFinapresのカフを環指中節骨部に装着した．

光・音を遮閉した人工気候室内において、室温 27℃に保ち、安静臥位を 30 分以上取らせた後に、賦活化のための各種刺激を与えた。①暗算負荷（100-7 シリーズ）、2 桁の加減算、②電気刺激負荷として対側手関節において超最大刺激を 30 秒間隔で 10 回、③掌握負荷として最大握力で掌握 5 秒間を 30 秒間隔で行い、④急激深吸気負荷を十分な間隔をおいて 5 回の施行を行った。

各種負荷に対する発汗量の変化を、①負荷開始から次の負荷開始までの発汗量、②負荷開始直後の効果器反応を、発汗波の立ち上がりの角度の正弦値（ $\tan \theta$ ：発汗加速度）、③皮膚血流量の低下率を百分率で、④低下時間（皮膚血流量減少から刺激前の血流量に復帰するまでの時間）を秒数で、定量化した。また、皮膚交感神経活動のバーストの高さと発汗加速度との関係およびバースト高と皮膚血流量の低下率との関係を若年者群と高齢者群で比較した。

## C. 研究結果

### 1. 皮膚交感神経の基礎活動の老若差

皮膚交感神経の基礎活動は、若年者に比較して高齢者においては増加していた。

### 2. 発汗反応の老若差

総発汗量では、高齢者が暗算刺激に対する反応において、亢進していたが、電気刺激、掌握、深吸気に対する反応では、高齢者が低下していた。発汗加速度では、全ての刺激に対し高齢者で低下が観察された。

### 3. 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。

### 4. 皮膚血流量減少反応の老若差

暗算刺激に対する皮膚血流量低下は、若年者群で多く、電気刺激、掌握刺激、急激深吸気刺激に対する皮膚血流量低下は、差がなかった。皮膚血流量低下時間に関しては、暗算、電気刺激に対しては差が認められなかったが、掌握刺激、深吸気に対しては、延長していた。

### 5. 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。

## D. 考察

皮膚交感神経活動は、主に汗腺を支配する発汗神経活動成分と末梢皮膚血流量を調節する血管平滑筋を支配する血管収縮神経活動成分に分離される。本活動は、皮膚血管収縮、発汗を通じてヒトの体温調節に重要な役割を果たすと考えられている。これまでにわれわれは、皮膚交感神経活動中の発汗神経活動成分と発汗加速度との間、血管収縮神経活動成分と皮膚血流量低下率との間にそれぞれ正の相関があることを報告した。さらにその両成分が温度依存性に変化することや有毛部支配の皮膚交感神経活動と無毛部支配のそれとは、温度依存性に異なる変化を呈することを示した。

昨年、われわれは加齢に伴い皮膚交感神経の基礎活動が増加すること、その反応性が加齢に伴い減弱すること、さらに効果器として

の血管収縮反応の低下と発汗加速度の低下が老年者において認められることを報告した。

本年度は、さらに詳細にこれらの反応を検討したところ、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、皮膚交感神経活動の反応性の低下のみならず、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。

したがって、高齢者における体温調節能は、少なくとも遠心路においては反応の減弱が認められることが、判明した。さらにこれらに加え、求心路の変化、すなわち温度知覚閾値の変化も高齢者の体温調節能低下に寄与すると考えられ、それらの解明は今後の課題である。

#### E. 結論

加齢に伴い交感神経活動に対する効果器反応である発汗能と皮膚血流量低下能の減弱が認められた。

#### F. 引用文献

- 1) Murakami, G. Sobue, S. Iwase, T. Mitsuma, T. Mano: Skin sympathetic nerve activity in acquired idiopathic generalized anhidrosis. *Neurology* 43: 1137-1140, 1993.
- 2) Okamoto, S. Iwase, J. Sugeno, T. Mano, Y. Sugiyama: Different thermal dependency of cutaneous sympathetic outflow to glabrous and hairy skin in humans. *Eur J Appl Physiol* 68: 460-464, 1994.
- 3) 岩瀬 敏, 間野忠明: 皮膚交感神経活動

と発汗, *神経内科*, 44: 121-130, 1996.

- 4) Iwase, T. Ikeda, H. Kitazawa, S. Hokusui, J. Sugeno, T. Mano: Altered response in cutaneous sympathetic outflow to mental and thermal stimuli in primary palmo-plantar hyperhidrosis. *J Auton Nerv Syst.* 64: 65-73, 1997.
- 5) Iwase, T. Mano, J. Sugeno, Y. Sugiyama, T. Matsukawa, T. Okamoto, K. Yamamoto: Age-related changes in vasoconstrictive and sudomotor responses to the skin sympathetic nerve activity in humans, *Environ Med* 37: 103-106, 1993.
- 6) 間野忠明: マイクロニューログラフィー, 自律神経検査法 第2版, 日本自律神経学会編, 文光堂, 東京: 211-217, 1995.
- 7) Sugiyama, T. Matsukawa, et al. Delayed and diminished pressor response to muscle sympathetic nerve activity in the elderly, *J Appl Physiol* 80: 869-875, 1996.
- 8) Iwase, T. Ikeda, H. Kitazawa, S. Hokusui, J. Sugeno, T. Mano: Altered response in cutaneous sympathetic outflow to mental and thermal stimuli in primary palmo-plantar hyperhidrosis, *J Auton Nerv Syst* 64: 65-73, 1997.

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ① Sugeno, S. Iwase, T. Mano, Y. Sugiyama, T. Ogawa, T. Nishiyama, N. Nishimura, T. Kimura: Vasodilator component in sympathetic nerve activity destined for the skin of the dorsal foot of mildly heated humans. *Journal of Physiology* 507.2: 603-610, 1998.

- ② Fu, Y. Sugiyama, A. Kamiya, A.S.M. Shamsuzzaman, T. Mano: Responses of muscle sympathetic nerve activity to lower body positive pressure. *American Journal of Physiology* 275 ( Heart and Circulatory Physiology 44 ): 1254-1259, 1998.
- ③ Matsukawa, Y. Sugiyama, T. Watanabe, F. Kobayashi, T. Mano: Gender difference in age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in healthy subjects. *American Journal of Physiology* 275 (Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 44(5)): 1600-1604, 1998.
- ④ Shamsuzzaman, Y. Sugiyama, A. Kamiya, Q. Fu, T. Mano: Head-up suspension in humans : effects on sympathetic vasomotor activity and cardiovascular responses. *Journal of Applied Physiology* 84 (5) : 1513-1519, 1998.
- ⑤ Matsukawa, Y. Sugiyama, T. Watanabe, F. Kobayashi, T. Mano: Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity is attenuated in the elderly. *Journal of the Autonomic Nervous System* 73 (2, 3) : 182-185, 1998.
- ⑥ Yamazaki, M. Suzuki, T. Ohkuwa, H. Itoh, T. Mano: Transient changes in EMG frequency upon rapid increase in muscle contraction. *Environmental Medicine* 42 (1): 64-67, 1998.
- ⑦ CUI Jian, IWASE Satoshi, MANO Tadaaki, KATAYAMA Naomi, MORI Shigeo : Sympathetic nerve response to muscle during anteroposterior acceleration in humans. *Environmental Medicine* 42 (1) : 71-75, 1998.
- ⑧ 美和千尋, 岩瀬 敏, 小出陽子, 杉山由樹, 松川俊義, 間野忠明 : 入浴時の湯温が循環動態と体温調節に及ぼす影響. *総合リハビリテーション* 26 (4) : 355-361, 1998.
- ⑨ 間野忠明, 渡辺丈真 : 睡眠時無呼吸に伴う血圧異常の交感神経性機序. *臨床成人病* 28: 640-646, 1998.
- ⑩ 間野忠明 : *Microneurography—最近の進歩と臨床応用—*. *脳波と筋電図* 27: 35-48, 1998.
2. 学会発表
- ① T. Mano, S. Iwase, S. Hokusui : Neural mechanisms of hypotensive episodes in humans. IX International Symposium on the Autonomic Nervous System, 1998, 11, (Fort Myers, Florida)
- ② 岩瀬 敏, 崔 建, 澤崎直規, 北澤大樹, 間野忠明, ECKBERG L. Dwain : 冷涼, 中立および温熱環境下における皮膚交感神経活動の周期性と効果器反応. 第44回日本宇宙航空環境医学会総会, 1998, 11, (東京) (プログラム p. 14)
- ③ 岩瀬 敏, 間野忠明 : 寒冷曝露時の交感神経反応と核温の相互作用. 平成 10 年度生理学研究所研究会第 4 回「予測制御の生理学」研究会, 1998, 12, (岡崎)

## Neural regulation of vascular control in the elderly

Age-related changes in skin sympathetic nerve activity and effector responses

Tadaaki Mano (Professor, Department of Autonomic Neuroscience, Director, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University)

Satoshi Iwase, Hiroki Kitazawa, Cui Jian (Department of Autonomic Neuroscience, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University)

The present study aimed at clarifying the altered thermoregulatory function in the elderly from the viewpoint of effector responses to sympathetic nerve activity to the skin, especially the responses of sweating and peripheral blood flow. The subjects were 20 young and 20 elderly healthy men. They were laid in supine position in an artificial climate room at 27°C (relative humidity of 20%) with recording of skin sympathetic nerve activity from the median nerve at the cubital fossa as well as sweating (direct capsule method with Kenz Perspiro OSS-100) and skin blood flow (laser Doppler method with Advance ALF-200). After more than 30 min of rest, the following activating maneuvers were applied to the subjects; 1) mental arithmetic, 2) electric stimulation to the nerve trunk at the contralateral wrist of recording site, 3) hand gripping at maximum voluntary contraction for 5 sec, 4) deep breathing; and the responses of sweating and skin blood flow were quantified. Results: 1) the resting skin sympathetic nerve activity was elevated in the elderly as compared with the young, 2) the sweat acceleration response (the slope of sweat rate in response to sympathetic stimulation) was attenuated in the elderly, 3) the response of sweating to the same level of sympathetic burst was lowered in the elderly, 4) the response of skin blood flow reduction was attenuated, and recovery time for the pre-stimulation level was elongated in the elderly, 5) the response to the same level of sympathetic burst was attenuated in the elderly. It is concluded that the thermoregulatory effector responses to the sympathetic nerve activation including sweating and skin blood flow were attenuated with advancing age.

## 高齢者の自律神経機能

### 一皮膚交感神経活動、SSR、SFRの反射潜時を中心に一

塩澤全司(山梨医科大学神経内科教授)

新藤和雅(山梨医科大学神経内科)

長坂高村(山梨医科大学神経内科)

健常者及び非神経疾患患者において皮膚交感神経活動(SSNA)、sympathetic skin response(SSR)、sympathetic flow response(SFR)の反射潜時に対する加齢と下肢長の影響を確認する為に、以下の検討を行った。対象は、年齢33～72歳(平均52.3±13.3歳)の健常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。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。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。

キーワード:皮膚交感神経活動、SSR、SFR、反射潜時、加齢、下肢長

#### A. 研究目的

著者らは、昨年の本課題研究において、皮膚交感神経活動(以下、SSNA)の反射潜時は加齢の影響が少なく健常者では一定の範囲に保たれ、脊髄小脳変性症などの自律神経系に変性がみられる疾患では延長する傾向があることを報告した。しかしながら、SSNAの効果器である皮膚血流や発汗の反応時間については詳細な検討を行うことができなかった。そこで今年度は、健常者及び非神経疾患患者におけるSSNAとその効果器の反応までの反射潜時と反応量についての年齢

及び下肢長の影響を確認することを目的に、以下の検討を行った。

#### B. 研究方式

年齢33～72歳(平均52.3±13.3歳)の健常者又は非神経疾患(片頭痛、高血圧症)患者13人(男性8人、女性5人)を対象とした。下肢長は72～96cm(83.5±6.1cm)であった。

被検者全てに対して検査の方法及び目的について十分に説明し、文書にて同意を得た後以下の検査を行った。被検者は仰臥位安

静とし、室温は25~28°Cに保ち、皮膚温が30~35°Cの範囲にあること、末梢神経伝導速度が正常範囲であることを確認した。膝窩部腓骨神経より微小神経電図法を用いてSSNAを導出し、右第4足趾指腹面より laser Doppler 血流計を用いて sympathetic flow response (SFR) を記録し、右足底からは sympathetic skin response (SSR) を記録した。プロトコールは、それぞれの安静基礎値の記録の後、右足関節部で電気刺激(30~90mA, 0.1msec)を行い、SSNA反射性バースト活動、SSRの電位変動、SFRの血流低下の順で反応が得られることを確認の後、皮膚血流の安定した時を狙って、30秒以上の間隔で random に電気刺激を行った。それぞれの反射潜時(RL)については、データレコーダより paper speed 1.0 cm/sec で再生した記録において、反応開始点の同定が容易な記録部分を20ヶ所を選び、デジタイザーを用いてRLを計測した。電気刺激の artifact 及びSSNAのバースト活動立ち上がりからSSNAとSSRの立上がり、SFRについては血流低下開始までの平均潜時(msec, mean±SD)と、SSRの振幅、SFRの血流低下度について年齢と下肢長との関連性について検討した。統計処理は unpaired t-test を用いて行い、 $p < 0.05$ 以下の場合を有意と判定した。

### C. 研究結果

電気刺激からSSNA、SSR、SFRの反射潜時はそれぞれ $776 \pm 182$ msec、 $1883 \pm 186$ msec、 $3931 \pm 559$ msec であり、SSNA立ち上がりからの反射潜時はSSRで $1107 \pm 178$ msec、SFRで $3155 \pm 550$ msecであった。SSRの平均振幅は $0.8 \pm 4.5$ mV、SFRの平均血流低下度は $5.6 \pm 2.9$ ml/min/100gであつ

た。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なかった。下肢長については、SSNAの潜時、SSRの潜時及び振幅及びSFRの血流低下度との間に有意な相関がみられなかったが、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. 考察

今回の検討では、健常者においては電気刺激によるSSR、SFRの反射潜時及び反応量は加齢の影響が少なく、高齢者であっても潜時は一定の範囲の値を示す傾向がみられた。これまでの報告では、SSNAの反射性バースト活動の潜時は四肢長又は身長と正の相関関係があるとされているが、著者らの結果ではSSNAとSSRについては明らかな関連性がなく、SFRの反射潜時についてのみ下肢長の違いによる影響が大きい傾向が認められた。この点については、健常者であってもSSNAやSSRの反射性活動の振幅が一定でなく個人差が大きかった為に、下肢長の影響による潜時の差が相殺された可能性が考えられた。SFRについては、これまで多数例での報告が少なく、時間的關係についての詳細な検討がなされていないが、SSNAに關係する効果器の中では下肢長の影響を受けやすい活動である可能性があり、SFRの反射性活動の時間的關係を検討する場合には注意が必要と思われた。

これまでのSSRと年齢との關係についての報告によれば、振幅及び潜時ともに年齢との間に有意な相関はないとする報告もあるが(Babaら)、加齢とともに振幅は低下するが、潜時は延長しないとの報告が多い(Garwood

ら、Drory ら)。電気刺激以外のSSRの検討では、Eisenstein らが音刺激によるSSRで年齢の影響について検討しており、若年者の方が刺激に慣れ易く、SSR振幅低下する傾向があったと報告している。また、Hay らは、音刺激SSRでは加齢とともに軽度ながら潜時が延長する傾向があったと報告している。Linden らは、頸部磁気刺激によるSSRでは加齢とともに振幅が低下する傾向がみられ、年齢と身長の間に関連があった為、潜時も軽度延長していたと述べている。SSRについては、刺激の種類の違いによる反応性の差がみられる為、全てのSSRについての加齢による一定の傾向はみられないが、今回の検討のようにSSRの潜時及び振幅ともに年齢の影響があったとしても軽度に止まるものと考えられた。

一方、SFRについては加齢による影響を検討した報告は少なく、Low らによれば加齢とともに血流減少度が低下する傾向があるとされ、Khan らは50歳前後と26歳で比較して、同様の傾向があったと述べている。今回の結果では、SFRは年齢の影響よりも下肢長の影響の方が大きい傾向がみられたが、加齢についてはさらに健常高齢者を含む多数例での検討が必要と思われた。

#### E. 結論

昨年及び本年度の研究により、皮膚交感神経活動(SSNA)、SSR、SFRの反射潜時及び振幅(反応量)については、加齢の影響の少ない自律神経系パラメーターであると考えられ、皮膚血流及び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。

#### F. 引用文献

- 1) K. Shindo, S. Tsunoda, Z. Shiozawa : Increased sympathetic outflow to muscles in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a comparison with other neuromuscular patients, *J Neurol Sci*, 134: 57-60, 1995.
- 2) K. E. Hagbarth, R. G. Hallin, et al : General characteristics of sympathetic activity in human skin nerves, *Acta Physiol Scand*, 84: 164-176, 1972.
- 3) J. Fagius, B. G. Wallin : Sympathetic reflex latencies and conduction velocities in normal man, *J Neurol Sci*, 47: 433-448, 1980.
- 4) B. T. Shahani, J. J. Halperin, et al : Sympathetic skin response - a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 47 : 536-542, 1984.
- 5) P.A. Low, C. Neumann, et al : Evaluation of skin vasomotor reflexes by using laser Doppler velocimetry, *Mayo Clin Proc*, 58: 583-592, 1983.
- 6) J. E. Hay, P. K. Taylor, et al : Auditory and inspiratory gasp-evoked sympathetic skin response: age effects, *J Neurol Sci*, 148: 19-23, 1997.
- 7) M. Baba, Y. Watahiki, et al : Sympathetic skin response in healthy man, *Electromyogr clin Neurophysiol*, 28 : 277-283, 1988.
- 8) V. E. Drory, A.D. Korczyn : Sympathetic skin response: Age effect, *Neurology*, 43: 1818-1820, 1993.



- 9) D. Linden, Y. Weng, et al: Sympathetic skin responses evoked by magnetic stimulation of the neck: normative data, *Muscle Nerve*, 19: 1487-1489, 1996.
- 10) E. M. Eisenstein, P. Bonheim, et al: Habituation of the galvanic skin response to tone as a function of age, *Brain Res Bulletin*, 37: 343-350, 1995.
- 11) M. Garwood, B. T. Engel, et al: Skin potential level: Age and epidermal hydration effects, *J Gerontology*, 36:7-13, 1981.
- 12) F. Khan, V. A. Spence, et al: Quantification of sympathetic vascular responses in skin by laser Doppler flowmetry, *Int J Microcirc: Clin Exp*, 10: 145-153, 1991.
- 4) 新藤和雅、塩澤全司: Riley-Day syndrome (家族性自律神経失調症). *診断と治療* 86:138, 1998.
- 5) Shindo K, Tsunoda S, et al: Prolonged sympathetic reflex latency on skin nerves in sporadic cerebellar degenerations. *Arch Neurol*, in press.

## 2. 学会発表

## G. 研究発表

### 1. 学術論文

- 1) Tsunoda S, Shindo K, et al: Skin vasomotor reflex in a patient with brainstem dysfunction. *Ann Neurol* 43: 837-838, 1998.
- 2) Amino A, Shiozawa Z, et al: Sleep apnoea in well-controlled myasthenia gravis and the effect of thymectomy. *J Neurol* 245: 77-80, 1998.
- 3) 新藤和雅、塩澤全司: 筋不随意収縮に伴う反射性交感神経バースト活動. *神経内科* 49: 214-215, 1998.
- 1) 新藤和雅、渡辺春江ほか: 頸椎症合併筋萎縮性側索硬化症患者における筋交感神経活動. 第11回ニューロプログラム研究会、1998年6月20日、東京.
- 2) 新藤和雅、稲田秀俊ほか: 筋萎縮性側索硬化症と頸椎症の鑑別における筋交感神経活動記録の意義. 第39回日本神経学会総会、1998年5月21日、京都.
- 3) 新藤和雅、長坂高村ほか: 脊髄小脳変性症患者における皮膚交感神経活動反射潜時の時間的変化. 第51回日本自律神経学会総会、1998年11月6日、東京.
- 4) 長坂高村、富樫慎治ほか: 家族性アミロイドポリニューロパチーの食事性低血圧についての検討. 第51回日本自律神経学会総会、1998年11月6日、東京.

## ABSTRACT

Sympathetic reflex activities of skin nerves and effector organs in response to electrical stimuli (ES) were evaluated in 7 healthy subjects and 6 patients with non-neurological disorders to confirm the effects of aging and leg length. We simultaneously recorded skin sympathetic nerve activity (SSNA), sympathetic skin response (SSR), and sympathetic flow response (SFR). Latency and amplitude after each ES were measured for SSNA, SSR, SFR, and the correlation between each parameter and age or leg length was analyzed statistically.

In the 13 subjects, mean age was  $52.3 \pm 13.3$  years (33-72 years) and mean leg length was  $83.5 \pm 6.1$  cm (72-96 cm). No significant relationship was observed between age and the reflex latencies or amplitudes of SSNA, SSR or SFR. Leg length demonstrated a significant correlation only with reflex latency of SFR ( $p < 0.01$ ,  $r = 0.691$ ).

The results of this study and our previous research indicate that reflex latency or amplitude of skin sympathetic nerve activities and effector organ responses are well-preserved in healthy subjects, even aged individuals, except for marked differences related to leg length.

## 高齢男性の特異な持続性低血圧徐脈発作の

### 筋交感神経活動記録による病態解析

古池保雄(名古屋大学保健学科教授)

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

高齢者の失神、めまいには種々の原因が知られているが、74歳男性で、覚醒時や精神的緊張時、起立、寒冷負荷など交感神経亢進状態になると突然低血圧徐脈状態になってしまう特異な発作を解析したので報告する。この低血圧徐脈発作は5分から20分続き自然回復するが、その間、筋交感神経活動は完全に停止していた。血管迷走神経反射性失神と類似するがその発作の継続時間の長さは説明できず血管運動中枢での交感神経持続抑制が推測された。

キーワード:血管迷走神経反射性失神、頸動脈洞過敏症、筋交感神経活動

#### A. 研究目的

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、その原因として、てんかん、起立性低血圧、血管迷走神経性失神、頸動脈洞過敏症、不整脈などが知られている。しかし、実際の臨床の場面では原因不明のことも多い。今回我々は、覚醒時や精神的緊張時、起立、寒冷負荷など交感神経亢進状態により誘発される5分から20分間持続する特異な低血圧徐脈発作を頻発した高齢男性につき、筋交感神経活動記録による病態解析を行ったので報告する。

#### B. 研究方式

##### 1. 症例提示

74歳の男性が繰り返す失神やめまいを主訴に入院した。彼は2年前から高血圧を指摘されカルシウム拮抗薬の内服治療を受けていた。

1年前より“急に意識がもうろうとして立っていらなくなり会話もできなくなる”発作を経験するようになった。この発作は臥位でも起こり、夜間覚醒時や起床時から午前中に多く、精神的ストレスでも誘発された。1回の発作は、安静にしていると数分から20分程度で自然回復した。最近発作の頻度が増加して1日に3-5回起こり午前中はほとんど外出できない状態であった。既往歴、家族歴に特記すべきことはなかった。

入院時所見としては、安静仰臥位時(非発作時)血圧は、160/94mmHg、心拍 92/分と高血圧を呈したが、不整脈はなく、心雑音、頸部血管雑音も認めなかった。一般理学所見、神経学的所見にも異常なかった。また、ベッドサイドでの能動的起立では起立性低血圧は誘発されなかった。

入院時検査では、一般血液検査、尿検査に

異常なく、安静時ノルアドレナリン、レニン、アルドステロン、アルギニンバソプレッシン、安静時心電図、胸部レントゲン写真にも異常なかった。頭部、頸部MRI、MRAngio、脳波にも特記すべき所見はなかった。

入院後、患者がめまい感を訴えるときに、著明な低血圧徐脈状態にあることが観察された。ホルター心電図でも、80~100/分程度の心拍数が、突然 50~60/分の洞性徐脈になり5分から20分後に回復する発作を早朝を中心に1日に5~10回繰り返すことが明らかとなった(図1)。

心臓超音波検査では左心室壁の肥厚のみで心機能は保たれていた。心臓カテーテル検査では軽度の冠動脈硬化を認めたのみであった。検査中に低血圧徐脈発作が起こり、心電図では洞性徐脈でII、III、aV<sub>F</sub>誘導のSTの軽度低下を認めたが、冠動脈スパズムは起こっていないことが確認できた。

発作中に硫酸アトロピン(0.25mg)静注したところ無効であったが、ノルアドレナリン(10 $\mu$ g)静注により、血圧心拍ともすみやかに回復した。

## 2. 自律神経機能検査

我々は、病態解析のため、各種負荷時の循環動態を測定した。測定項目は、心電図、トノメトリ法による連続血圧、微小神経電図法により筋交感神経活動(MSNA)を記録し解析した。MSNAは、膝窩部脛骨神経に無麻酔経皮的にタングステン電極を刺入、高インピーダンスプリアンプにて増幅後、全波整流積分し間野らの基準<sup>1)</sup>により同定した。解析には1分間あたりのバースト数(burst rate)を用いた。

### ①多段階 head-up tilt 試験

安静仰臥位にて循環動態が安定した後、20

度、40度、60度の多段階 head-up tilt をそれぞれ5分間行った。安静時、血圧165/98mmHg、心拍65/分と高血圧を呈したが、MSNAは44 bursts/minと年齢対象からみると正常範囲の活動性であった<sup>2),3)</sup>。多段階 head-up tilt を負荷し60度3分までは起立性低血圧は認めず、MSNAの反応性も良好であった。しかし、60度3分経過した時、突然低血圧徐脈状態となり患者が眼前暗黒感を訴えたため仰臥位に戻した。体動のため低血圧徐脈時のMSNAは記録できなかった。

### 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、速やかに収縮期血圧が15mmHg上昇し正常反応を示した。しかし、負荷開始30秒後、突然低血圧徐脈状態となり、10分後に血圧69/49mmHg、心拍56/分まで低下した(図2A)。10分後急激に血圧心拍が上昇し発作前の状態に戻った。

この発作開始とともにMSNAは急に活動が停止し10分間バースト活動は全く観察されなかった。10分後の回復時には血圧心拍の回復に先立ちMSNAが出現していた(図2B)。

### ③頸動脈洞マッサージ

MRI、MRAngioにて頭頸部主要血管に閉塞、狭窄のないことが確認できたため、左右それぞれの頸動脈洞部を仰臥位にてマッサージした。時間をあけて数回のマッサージを行ったところ、低血圧徐脈発作が誘発された。

## C. 考察

高齢者の失神、めまい、一過性意識障害は、実際の臨床の場でしばしば経験されるが、本症例は、体位に関係なく出現する10分以上持続する低血圧徐脈発作であり、今まで知られている疾患概念では説明できないと考えら

れた。以下に本例の特徴をまとめる。

- ①通常は高血圧(本態性)を呈するが、体位、体動に関係なく突然低血圧徐脈状態になり、5分から20分で自然回復する。
- ②この発作は深夜の覚醒時や起床後から午前中に頻発し、午後はほとんどみられない。また、精神的緊張状態になると起こりやすい。
- ③頸動脈洞マッサージ、寒冷刺激、長時間の起立負荷でも同様の発作が誘発される。
- ④この発作中、MSNAは完全に抑制され、血圧心拍の回復に先立ってMSNAが出現する。
- ⑤安静時MSNAは正常の活動性で、多段階head-up tiltや寒冷刺激によるMSNAの反応性は保たれている。
- ⑥発作中、心電図は洞性徐脈で軽度のST低下を示すが、冠動脈スパズムは起こっていない。

この発作は低血圧徐脈発作であるが、心拍数は50/分以上は保たれており、また硫酸アトロピンが無効であったことより徐脈が症状の主因ではないことがわかる。MSNAの停止により末梢血管が拡張し体血圧が低下、そのため脳血流が維持できなくなるものと考えられた。発作時に軽度ST低下がみられたが冠動脈のスパズムは起こっていないことが確認されており、心臓が原因の低血圧発作とも考えられない。このST低下は血圧低下後に出現しており、血圧低下により冠動脈狭窄部位で血流が低下した二次的な変化と考えられた。

この発作は精神的負荷により誘発されることから血管迷走神経反射性失神との類似が問題となる。血管迷走神経反射は基礎疾患のない若年者にみられることがほとんどで高齢者にみられることはまれである。その発症機序は、起立などの負荷時、交感神経緊張状態になり

心拍数、心収縮力、末梢血管抵抗が増加し血圧を維持するが、さらにその状態が持続すると容積の減少した左心室の収縮力を増強させることとなり、左室のmechano-receptorを刺激し、C線維を介して脳幹部に至り、交感神経の抑制による血管拡張、副交感神経の亢進による徐脈をきたすと考えられている。本症例では交感神経緊張状態が発作の誘因であることは一致しているが、臥位にても発作が頻発しており、また、血管迷走神経反射の起こる直前の頻脈が軽度である。さらに、血管迷走神経反射は臥位に戻すことにより、すみやかに血圧が回復することがほとんどであり本症例の発作の持続の長さも説明できない。

次に頸動脈洞過敏症との類似を検討する。頸動脈洞過敏症は、頸動脈洞のマッサージにより著明な血圧低下(50mmHg以上の収縮期血圧の低下、または意識混濁などの症状を伴う30mmHg以上の収縮期血圧の低下)、もしくは3秒以上の心停止が起こるものと定義されている。頸動脈洞過敏症の病態はまだ解明されていないが、動脈硬化により頸動脈洞の圧受容器の進展性が低下し普段の圧受容器からの中樞への入力が増弱するため延髄の循環中枢が過敏状態になり、頸動脈洞マッサージなどで大きな入力があると過剰に反応してしまうとの仮説が有力である<sup>1)</sup>。本症例は頸動脈洞マッサージにより低血圧徐脈発作が誘発され、以上の診断基準を満たす。しかし、本症例の発作は、頸部に対する刺激により発症するものでなく、発作の持続時間の長さも説明できない。

同様の持続性の低血圧徐脈発作は、Yatomiら(1989)<sup>5)</sup>、児玉ら(1993)<sup>6)</sup>の報告にみられるのみである。Yatomiらの症例は、57歳男性で2時間も低血圧徐脈が続くこともあると

報告されているが病因は不明であった。児玉らの症例は76歳男性で19分間の低血圧徐脈発作が起こっているが、頸部悪性リンパ腫が発見され、頸動脈洞反射求心路の圧迫、浸潤による持続的興奮が原因とされた。本症例では頸部の画像診断をおこなったが異常は見られずその様な病態は考えられなかった。

#### D. 結論

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う、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ることより血管迷走神経反射の病態では説明がつかない。

また、10分以上という発作の持続時間の長さから、末梢での異常は考えにくく、血管運動中枢で高度の交感神経持続抑制が起きていることが推測されるが詳細は不明である。高齢者の失神にはこのような特異なものもあり今後検討を要する。

#### E. 引用文献

- 1) T. Mano: Sympathetic nerve mechanisms of human adaptation to environment - findings obtained by recent microneurographic studies, *Environ Med*, Vol. 34, 1-35, 1990.
- 2) T. Matsukawa, Y. Sugiyama, T. Watanabe, F. Kobayashi, T. Mano: Gender difference in age-related changes in muscle

sympathetic nerve activity in healthy subjects, *Am J Physiol (Regulatory Integrative Comp Physiol 44)*, Vol. 275, R1600-R1604, 1998.

- 3) Y. Sugiyama, T. Matsukawa, et al: Delayed and diminished pressor response to muscle sympathetic nerve activity in the elderly, *J Appl Physiol*, Vol. 80, No. 3: 869-875, 1996.
- 4) D. O'Mahony: Pathophysiology of carotid sinus hypersensitivity in elderly patients, *Lancet*, Vol. 346, 950-952, 1995.
- 5) A. Yatomi, A. Iguchi, et al: A rare case of recurrent vasodepressive attacks of 2-hour duration: analysis of the mechanism by muscle sympathetic nerve activity recording, *Clin Cardiol*, Vol. 12: 164-168, 1989.
- 6) 児玉和久、坂口明ら: 頸動脈洞症候群の1例 その発症メカニズムについての考察、*心臓*、25:suppl. 3:46-49, 1993.

#### F. 研究発表

- ① 伊藤宏樹、平山正昭、古池保雄他、特異な低血圧徐脈発作の筋交感神経活動記録による病態解析、第51回日本自律神経学会総会、1998
- ② 平山正昭、伊藤宏樹、古池保雄他、低血圧徐脈発作を繰り返す74歳男性例の筋交感神経活動、第91回日本神経学会東海北陸地方会、1998
- ③ 伊藤宏樹、平山正昭、古池保雄他、低血圧徐脈発作を繰り返す74歳男性例の筋交感神経活動、第11回ニューログラム研究会、1998

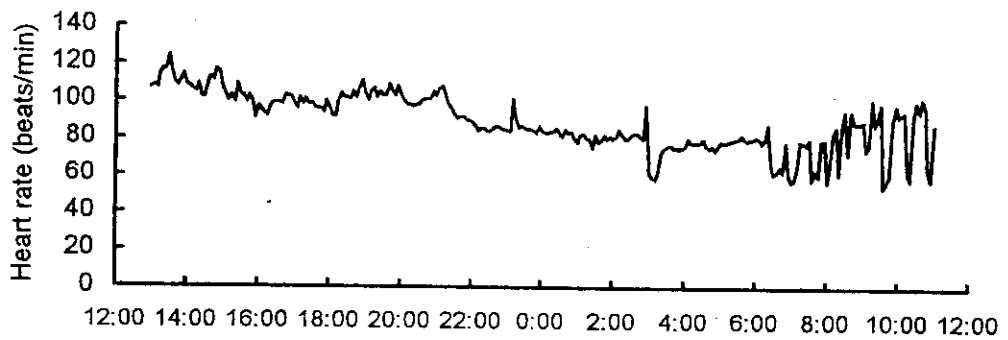
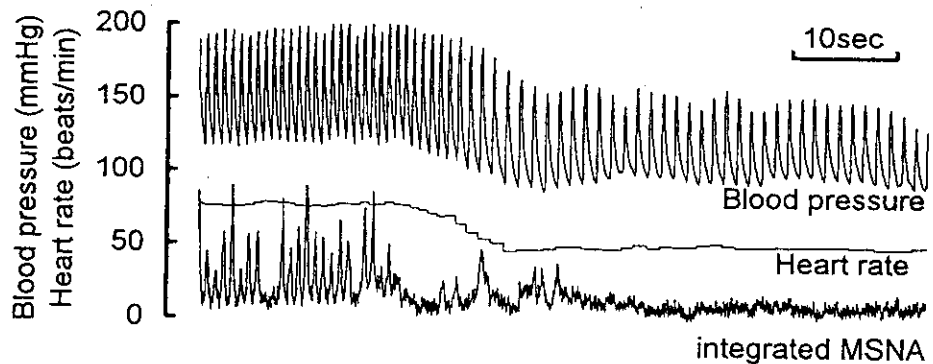


図1. Holter心電図でみた1日の心拍数の変動

午後から睡眠時は安定した心拍数を示すが、覚醒時から午前中に5-20分間突然の徐脈が頻発している。午前3時ごろの徐脈も別の日に記録した終夜脳波では夜間覚醒後に徐脈が生じていることより、夜間覚醒時の徐脈と推定された。

2A(寒冷刺激直後)



2B(10分後)

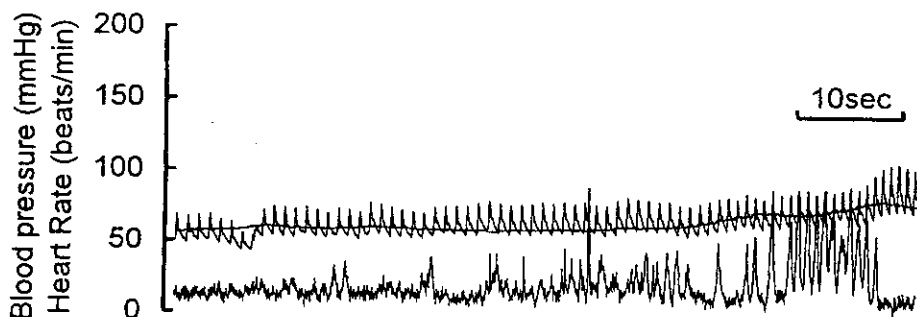


図2A, B. 寒冷刺激後の低血圧徐脈発作

左手の寒冷刺激にてMSNAが亢進状態となり血圧も上昇したが、刺激終了直後にMSNAが突然停止し、低血圧徐脈状態となった(図2A)。その後10分間、MSNAバースト活動は完全に抑制され、血圧69/49mmHg、心拍56/minまで低下した。MSNAバースト活動の再開の後、血圧心拍は回復し始めた(図2B)。

**Observations on hypotensive attacks of long duration from muscle sympathetic nerve activity recordings**

Koike Yasuo (Department of Medical Technology, Nagoya University School of Health Sciences)

Hiroki Ito, Masaaki Hirayama, Toshiaki Ieda, Yoshihisa Kodama, Gen Sobue (Department of Neurology, Nagoya University School of Medicine)

We studied a 74-year-old man suffering from severe hypotensive attacks with bradycardia. These episodes were not related to position. He had attacks almost in the morning, especially during emotional or cardiovascular stress. The attacks lasted 5 to 20 minutes and suddenly recovered. Microneurographic analysis revealed muscle sympathetic nerve activity (MSNA) completely disappeared during the attacks, and recovered before the termination of the attacks. The triggers of the attacks resembled to triggers of vasovagal syncope, but the vasovagal syncope had not so long duration of hypotension. It was suspected that sympathetic outflow in vasomotor center of baroreflex pathway was extremely suppressed.



研究成果の刊行に関する一覧

刊行書籍又は雑誌名	刊行年	刊行書店名	執筆者氏名
Focus on Parkinson's disease 10 (2): 108-109 Autonomic dysfunction in Parkinson's disease.	1998		古池保雄
神経内科 48: 109-116 Autonomic failure with Parkinson's disease 概説	1998	科学評論社	古池保雄
自律神経 35: 42-49 パーキンソン病と多系統萎縮症を伴う自律神経不全症 (AF with PD, AF with MSA)における聴性脳幹反応の 検討	1998	日本自律神 経学会	古池保雄、 平山正昭
自律神経 35: 461-468 睡眠時呼吸異常の多様性－ Shy-Drager 症候群と睡 眠時無呼吸症候群との差異	1998	日本自律神 経学会	古池保雄
Am J Physiol 275 (Heart and Circulatory Physiology 44): 1254-1259 Responses of muscle sympathetic nerve activity to lower body positive pressure.	1998	The American Physiological Society	間野忠明
Am J Physiol 275 (Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 44(5)): 1600-1604 Gender difference in age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in healthy subjects .	1998	The American Physiological Society	間野忠明
J Applied Physiol 84 (5): 1513-1519 Head-up suspension in humans: effects on sympathetic vasomotor activity and cardiovascular responses.	1998	The American Physiological Society	間野忠明
J Auton N Syst 73 (2 -3): 182-185 Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity is attenuated in the elderly.	1998	Elsevier	間野忠明
J Auton N Syst 74 (2-3): 126-133 Attenuation of regional differentiation of sympathetic nerve activity during sleep in humans.	1998	Elsevier	間野忠明
J Physiol 507.2: 603-610 Vasodilator component in sympathetic nerve activity destined for the skin of the dorsal foot of mildly heated humans.	1998	The Physiological Society	間野忠明
Jpn J Physiol 48 (2): 99-114 Microneurographic research on sympathetic nerve responses to environmental stimuli in humans.	1998	The Physiological Society of Japan	間野忠明
Environ Med 42 (1): 68-70, Gender influence of changes in sympathetic nerve activity by aging in healthy subjects.	1998	名古屋大学 環境医学研 究所	間野忠明
臨床成人病 28 (6): 6640-646、睡眠時無呼吸に伴う血 圧異常の交感神経性機序.	1998	東京医学社	間野忠明
脳波と筋電図 27 (1): 35-48, Microneurography －最近の進歩と臨床応用－	1998	日本脳波・筋 電図学会	間野忠明

J Neurol Neurosurg Psychiatry 64(2):269-272 Micturitional disturbance in herpetic brainstem encephalitis; contribution of the pontine micturition centre	1998	BMJ Publishing Group	服部孝道
J Neurol Neurosurg Psychiatry 64(3):389-391 Stress induced urinary incontinence in patients with spinocerebellar degeneration	1998	BMJ Publishing Group	服部孝道
Neurology 50: 1179-1182 Micturitional disturbance in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	1998		服部孝道
治療 1998: 80(増刊号):268-269 脊髄小脳変性症	1998		服部孝道
J Neurol Neurosurg Psychiatry 65(2):155-163 Brain muscarinic receptors in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease: a positron emission tomographic study	1998	BMJ Publishing Group	服部孝道
Ann Neurol 1998;44(2):202-208 IgG anti-GM1 antibody is associated with reversible conduction failure and axonal degeneration in Guillain-Barre syndrome	1998		服部孝道
Clin Neurol Neurosurg 100:199-204 Sensory impairments in spinal multiple sclerosis: A combined clinical, magnetic resonance imaging and somatosensory evoked potential study	1998	Elsevier Science B.V.	服部孝道
Drugs of Today 34(2): 125-138 Drug treatment of urinary incontinence	1998	Prous Science	服部孝道
NeuroUrol Urodyn 17:207-212 Micturitional disturbance in a patient with adrenomyeloneuropathy (AMN)	1998	Wiley-Liss Inc.	服部孝道
J Neurol Neurosurg Psychiatry 65(4):606 Reversible hydromyelia in a synchronised swimmer with recurrent thoracic girdle pains	1998	BMJ Publishing Group	服部孝道
Neurology 51:1469-1471 Auditory illusions caused by a small lesion in the right medial geniculate body	1998		服部孝道
Neurology 51:1451-1453 D-Penicillamine treatment for chronic sensory ataxic neuropathy associated with Sjogren's syndrome	1998		服部孝道
Neurology 51:1656-1660 Two patterns of clinical recovery in Guillain-Barre syndrome with IgG anti-GM1 antibody	1998		服部孝道
Eur Neurol 39: 126-127 Odontoid osteomyelitis complicating pneumococcal pneumonia	1998		服部孝道

Eur Neurol 40:57-58 Herpes zoster ophthalmicus and delayed contralateral hemiparesis: A case of ipsilateral midbrain involvement	1998		服部孝道
神経内科 49 (Suppl.1): 214-215 筋不随意収縮に伴う反射性交感神経バースト活動	1998	科学評論社	塩澤全司
診断と治療 86 (Suppl.): 138 Riley-Day syndrome (家族性自律神経失調症)	1998		塩澤全司
J Neurol 245: 77-80 Sleep apnea in well-controlled myasthenia gravis and the effect of thymectomy.	1998	Springer-Verlag	塩澤全司
Ann Neurol 43: 837-838 Skin vasomotor reflex in a patient with brainstem dysfunction.	1998		塩澤全司
Neurology 51: 882-884 CAG repeat number correlates with the rate of brainstem and cerebellar atrophy in Machado-Joseph disease.	1998	American Academy of Neurology	平山正昭
Am J Neuroradiol 19: 415-417 Cisplatin neurotoxicity presenting as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome.	1998		平山正昭
神経内科 48: 129-133 Parkinson 病の食事性低血圧	1998	科学評論社	平山正昭
神経内科 49: 169-169 脊髄小脳変性症と弱視患者にみられた交代性眼振	1998	科学評論社	平山正昭
診断と治療 86: 1202-1207 自律神経疾患とめまい	1998	診断と治療社	平山正昭
心身医療 10: 47-50 シャイ・ドレーガー症候群と自律神経障害	1998		平山正昭

19980225

報告書 続き[1]は下記に掲載

**Autonomic dysfunction in Parkinson's Disease.**

Koike, Y. & Tkahashi A.

European Neurology. Volume 38, pp.8-12, 1998