

# 高齢者の生活障害の要因と評価に関する研究

(H12-長寿-026)

平成12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13年 3月

主任研究者 古池保雄

(名古屋大学医学部教授)

## 目 次

I. 総括研究報告書	
I. 高齢者の生活障害の要因と評価に関する研究 古池保雄 (資料) 食事性低血圧と老年者—文献レビュー—	1
II. 分担研究報告書	8
1. 自律神経機能不全症における食事性低血圧発現の機序 —特に静脈系の関与について— 平山正昭	
2. 睡眠時の自律神経活動 —効果器反応よりみた皮膚交感神経活動— 祖父江元	13
3. パーキンソン病起立性低血圧 —L-dopa静注の影響— 祖父江元	17
III. 平成12年度班会議 公開シンポジウム報告集	21
1. ヒト皮膚交感神経中の血管収縮神経活動の 賦活と抑制が核心温変化に及ぼす影響	
2. 入浴時の水位が循環動態に及ぼす影響	
3. パーキンソン病長期例の自律神経障害	
4. 立ちくらみ患者における心臓自律神経活動 —心拍変動パワースペクトル解析による検討—	
5. パーキンソン病にともなう自律不全症	
IV. 研究成果刊行に関する一覧表	47
V. 研究成果の刊行物別冊	49

## 総括研究報告書

## 高齢者の生活障害の要因と評価に関する研究

主任研究者 古池保雄（名古屋大学医学部教授、保健学科）

【1】 食事性低血圧の臨床的意義を検討し、失神、転倒、脳・心血管障害などの一因となっていることを明らかにした。また、食事性低血圧の発現には容積血管への調節障害が関与していることを明らかにした。

【2】 睡眠時の発汗・皮膚血管調節系について検討した。その結果、REM睡眠時には脳活動は相対的に活動的になるにも拘らず、手掌発汗は停止し、皮膚血管の収縮が増強した。覚醒時と睡眠時の発汗・皮膚血管調節系の態度は著しく異なることが明らかとなった。

【3】 パーキンソン病の筋交感神経活動(MSNA)の解析を行ない、L-dopaがMSNAの起立反応性を抑制している可能性を明らかにした。

キーワード：食事性低血圧、皮膚交感神経、自律神経不全

【分担研究者】 平山正昭（名古屋大学医学部講師）、祖父江元（名古屋大学医学部教授、神経内科）

## 【研究目的】

## (A) 低血圧について

a. 食事性低血圧と老年者の文献レビュー  
食事性低血圧 (postprandial hypotension: PPH) は、食事後静止状態にあっても異常に血圧が低下する現象である。老年者におけるPPHについて、その臨床的意義を指摘したのはLipsitzら(1983)が最初と思われる。今回、老年者におけるPPHについてその頻度や意義などについて検討した。

b. 自律神経機能不全症におけるPPH発現の機序-特に静脈系の関与について-

PPHの病態生理を検討した。これまでの検討では食事後脈拍の増加は7-8%しかないが、心拍出量は40-50%に増加している。

これは $\beta_1$ 作用が顕著で心筋収縮力だけが増加したと考えることも可能であるが軽作業では脈拍の増加と心拍出量の増加はパラレルであるとされていることから考えにくい。したがって、食後に循環体液量を増加させる何らかの要因を検討する必要がある。体液量を調節する機序として容量血管である静脈系の影響は大きい。そこで、食後の静脈 compliance の変化を検討した。

## (B) 皮膚交感神経活動について

睡眠時の自律神経活動-効果器反応よりみた皮膚交感神経活動-

睡眠中の皮膚交感神経活動についての研究は限られており、睡眠段階と皮膚交感神経活動の関連には一定の見解が得られていない。睡眠時の皮膚交感神経活動についてGSR、発汗量、皮膚血流量を指標として効果器活動の面から検討を行った。

(C) 自律神経不全症／パーキンソン病

(PD) 関連 PDの起立性低血圧 (OH) —  
L-dopa静注の影響—

PDの自律神経障害に関しては、OHを呈することもあり、その頻度は経過とともに増加する。しかし、PD治療薬でも副作用としてOHがみられることもあり、PDそのものの症状と区別がつきにくい。今回の研究では、未治療・軽症PD患者と治療歴のあるPD患者について検討した。

#### 【研究方法】

(A) 低血圧について

a. 食事性低血圧と老年者の文献レビュー  
電子媒体情報を利用して、“老年者”で制限した“PPH”について文献検索した結果、104件の論文を見いだすことができた。

b. 自律神経機能不全症におけるPPH発現の機序-特に静脈系の関与について-  
対象：PPHを有しない小脳変性症患者6名(61±13歳)、PPHを有する多系統萎縮症患者6名(66±9歳)とした。方法：被験者は15分以上の安静仰臥位を保った後に75gブドウ糖を服用した。そのまま仰臥位を保ち、静脈 compliance は下腿で計測した。

(B) 皮膚交感神経活動について

睡眠時の自律神経活動—効果器反応よりみた皮膚交感神経活動—

対象は健常成人男性8名(20—40歳、平均28歳)である。夜間睡眠ポリグラフィーを記録した。同時に自律神経活動の指標として、手掌・手背の皮膚電位変動、発汗量および皮膚血流量を測定した。その経時的変化、睡眠段階による変化について検討した。

(C) 自律神経不全症／パーキンソン病関連：PDのOH—L-dopa静注の影響—

対象：PD患者(未治療群)、L-dopaを含む内服治療を受けているPD患者(治療群)の2群に分けて検討した。方法：① 他動的head-up tiltをL-dopa静注前と後の2回おこなった。② ノルアドレナリン(NA)静注試験。測定は、心電図、連続血圧、micro-neurographyによる脛骨神経からの筋交感神経活動を同時記録した。

#### 【結果と考察】

(A) 低血圧について

a. 食事性低血圧と老年者の文献レビュー  
老年者におけるPPHの頻度は比較的高く、失神、転倒、脳・心血管障害などの一因となっており、予後に関わっている。治療は長期的に確実に有効なものはない。老年者のQOLを高めるためにも、PPHの機序の解明と一層有用な治療法が求められる。

b. 自律神経機能不全症におけるPPH発現の機序-特に静脈系の関与について-  
静脈 compliance はPPH(+)群では0.058±0.013 %/mmHgから0.07±0.021%/mmHgへ軽度増加があり、control群では0.054±0.021 %/mmHgから0.041±0.013 %/mmHgと有意な減少を示した。今回下腿の静脈 compliance に変化が生じたことは、その他の静脈系でも同様の現象が起こっている可能性がある。すなわち、健常人では有効循環血液量が増加している可能性があり、静脈還流の増加は前負荷の増加、心拍出量の増加をもたらす。この結果、脈拍増加が少なくても、心拍出量を増加させることが可能である。これに対し、PPH(+)群では compliance は軽度に上昇しており、むしろ

ろ容量血管に有効な循環血液がpoolingされ、少なくとも食後に有効な循環血液量を増やす方向には働いていないことが分かった。これは、疾患群で心拍出量に変化がないことに一致している。

#### (B) 皮膚交感神経活動について

睡眠時の自律神経活動—効果器反応よりみた皮膚交感神経活動—

1分間の手背GSR出現回数、手背発汗量平  
均値はともに睡眠第2段階 (S2)、徐波睡眠  
段階(SWS)よりREM段階で少なかった。一  
方、皮膚血管収縮反応の回数はS2、SWSよ  
りREM段階で多く、皮膚血流量はS2、SWSよ  
りREM段階で少なかった。SWSでは発汗活動  
により熱放散が促進され、REM段階では発  
汗は減少し血管収縮活動により熱放散が抑  
制されていることを示す。これは、異なる  
睡眠段階でそれぞれ固有に働いている温度  
調節機能のあらわれであると考えられる。

#### (C) 自律神経不全症／パーキンソン病関 連：PDのOH—L-dopa静注の影響—

DP未治療群ではOHはほとんど見られない  
が、NA静注試験での過剰昇圧反応やMSNA導  
出不能症例が多く、潜在的自律神経障害が  
存在した。治療群では高率にOHが存在し、  
L-dopa静注で増悪した。今回の結果からは  
、L-dopa静注により、MSNAが抑制されてOH  
が増悪しており、L-dopa静注が中枢からの  
交感神経出力を抑制したと考えられた。

#### 【結 論】

PPHの頻度は、健常老年者において比較  
的高く、高血圧、起立性低血圧、失神、自  
律神経障害のある例や薬物服用者ではさら

に高くなる。PPHは、老年者の失神、転倒  
などの一因となっており、また高死亡率と  
も関連していることから、QOLを高め、予  
後を改善するために、その認識、対策が必  
要である。

食後には食事に伴う門脈系を中心とした  
血管抵抗が低下するが、これに対して交感  
神経系の亢進により抵抗血管の収縮をもた  
らし、容量血管の compliance 低下により  
有効循環血流を増加させ心拍出量増加を起  
こすと考えられる。この機序が生体の食後  
の血圧維持に重要な反応であると考えられ  
る。PPHは、これらの機序の障害のため生  
じる。

睡眠時の皮膚交感神経活動について効果  
器反応の面から検討した。徐波睡眠段階で  
は放熱促進し、REM段階では放熱抑制する  
対照的な反応が観察され、自律神経系によ  
るそれぞれ固有の温度調節が行われている  
ことが示唆された。

PD未治療例でも潜在的に自律神経障害が  
存在すること、治療例では臨床症状の有無  
に拘らず高頻度にOHが存在し、さらに、  
L-dopaが中枢からの交感神経出力を抑制し  
自律神経障害を増悪させる因子であること  
も明らかとなった。

# 食事性低血圧と老年者 —文献レビュー—

postprandial hypotension (PPH) in the elderly—

—review of the reports—

長谷川康博<sup>1)</sup>、古池保雄<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>名古屋市立東市民病院神経内科、<sup>2)</sup>名古屋大学医学部保健学科

老年者における食事性低血圧の頻度やその意義などについて、文献的レビューを行い、検討した。老年者における PPH の頻度は比較的高く、失神、転倒、脳・心血管障害などの一因となっており、予後に関わっている。病態は、加齢による交感神経機能障害を中心に、血管作動性消化管ペプチドの関与も推定される。治療は、caffeine (コーヒーなど) など様々な薬物が試みられているが、長期的に確実に有効なものはない。老年者の QOL を高めるためにも、食事性低血圧の機序の解明と一層有用な治療法が求められる。

キーワード: 老年者、食事性低血圧

## はじめに

食事性低血圧<sup>1)</sup> postprandial hypotension (PPH) は、食事後静止状態にあっても異常に血圧が低下する現象 (通常、収縮期血圧で 20mmHg ないし 30mmHg 以上の下降が診断基準) である。PPH は、自律神経不全症 autonomic failure を呈する自律神経疾患をはじめ、高血圧、糖尿病、そして老年者においても認められる。老年者における PPH について、まとまった形で報告し、その臨床的意義を指摘したのは Lipsitz ら<sup>2)</sup> (1983) が最初と思われる。近年、PPH が老年者の失神、転倒の一因となっている<sup>3)</sup> ことを含め、PPH の知見が蓄積されつつある。今回、老年者における PPH について、文献的レビューを行うことで、その頻度や意義などについて検討した。

## 方法

電子媒体情報 (Pub Med) を利用して、“老年者 elderly” で制限した“PPH”について文献検索した結果、全部で 104 件の論文を見いだすことができた。今回は、これら文献のうち主要なものをまとめ、その一部を紹介しつつ、老年者における PPH の頻度、症候、病態、治療につき、概述する。

## 結果・考察

### 頻度

健常老年者に比べて、老人ケア施設に入所中の老年者では、高血圧、心疾患、神経疾患を有する者、薬物服用者の占める割合が多く、PPH の頻度はかなり高く、収縮期血圧で 20mmHg 以上の PPH も 113 例中 41 例 (36%) と少なくない<sup>4)</sup>。老年者 156 例 (年齢平均 80.4 歳) での携帯型 24 時間血圧測定計を用いた検討では、PPH (収縮期血圧 > 20mmHg) は、失神ないし転倒老年者の約 4 分の 1 とこれらの無い対照群に比べて多くに認められている<sup>5)</sup>。PPH に起

因する症状のある頻度は数%と少ない<sup>6)</sup> が、失神歴のある群では、その比率は高くなる<sup>3)</sup>。

### 症候・合併症

PPH は、ほとんどは無症状であるが、中には、全身脱力感、めまい、立ちくらみ、失神などの症候を来すことがある。起立性低血圧の合併があると、食後の起立時には、それと PPH との相加的効果で血圧は一層低値となり、症状が出やすくなる<sup>7)</sup>。重篤な合併症として、脳卒中、心疾患の誘発がある。老人ケア施設に入所中の老年者 113 例 (年齢平均 78 歳) のうち、12 例 (11%) は、PPH が高度で、食後収縮期血圧が 100mmHg 以下に低下し、そのうちの 2 人に、胸痛発作、一過性脳虚血発作 (右片麻痺と全失語) がそれぞれ出現した。この 2 例はその後 2 週間以内に死亡した<sup>4)</sup>。

499 例の老年者の前向き研究では、3 年間の観察期間中に転倒 (40%)、失神 (14%)、冠血管疾患 (28%)、脳卒中 (12%) を来した群、死亡した群 (40%) では、これら事象の発現が無かった群に比べて、食後の血圧低下が有意に大きかった<sup>8)</sup>。老年者の転倒の重要な一因に失神があるが、PPH は失神の原因として多いものである。老年者では記憶障害や痴呆のため、実際の失神や転倒の頻度よりは、病歴聴取上での頻度は少ない結果となっている<sup>9)</sup>。老年者における失神や転倒についての病歴はあまりあてにならないことを認識した上で、原因不明の転倒、失神の背景に PPH があるか否かを検討することで、転倒を減らすことが可能で、予後の悪化を抑制することに結びつくものと考えられる。

携帯型 24 時間血圧測定計を用いた検討の結果、PPH の程度は朝食後により強く、PPH が血圧の日内変動に関与している大きな因子であることが明らかにされた<sup>5)</sup>。

Alzheimer 病での PPH の原因は不明であるが、老年者 Alzheimer 病では加齢に伴って PPH の頻度は高くなることから、PPH は痴呆の促進因子であることが示唆されている<sup>10)</sup>。Alzheimer 病の脳病理においては脳血管病変の役割が注目されており、日常的低血圧発作が、脳血管障害を誘発したり、脳虚血を介することで痴呆と関わっている可能性も考えられる。

## 病態

PPH の発症機序について、主に、血行動態学的、電気生理学的、自律神経機能、液性因子の観点から、種々検討されてきた。その結果、代償性交感神経機能の賦活化不良<sup>11)12)</sup>、加齢による圧反射機能低下<sup>2)13)</sup>、圧反射受容体ないし圧反射求心路障害<sup>14)</sup>、交感神経刺激発射活動の低下<sup>15)</sup>、noradrenaline 分泌不全<sup>15)16)</sup>、静脈系の障害<sup>17)</sup>、insulin 誘発性血管拡張ないし圧反射機能抑制<sup>18)</sup>、血管作動性消化管ホルモン・血管拡張性 adenosine の遊離<sup>19)</sup>、胃血管反射機能低下<sup>20)</sup>など、様々な病態の関与が推定されているが、未だ完全に解明されるには至っていない。

血行動態学的、電気生理学的、自律神経機能検討結果からは、血圧を調節するための自律神経機能障害(特に交感神経系)が PPH の基礎にあることを示唆する知見が多いが、一方液性因子の役割については不明な点が多い。特に insulin の関与については、見解が一致していない。高炭水化物食、insulin と高脂肪食の併用、高脂肪食の 3 食での比較試験において、前2食は下肢の血管抵抗の上昇は伴わずに血圧低下を示したが、高脂肪食のみでは血圧低下はなく、下肢血管抵抗は有意に上昇しており、insulin による血管収縮不全が老年者の PPH の一因と推定された<sup>21)</sup>。一方、ブドウ糖の経口摂取と静注による比較試験から、ブドウ糖の静注後血中 insulin が有意に増加するにもかかわらず血圧低下は生じないという所見が得られており、insulin の直接的血管拡張作用は考えにくい<sup>12)</sup>。自律神経不全症 autonomic failure での我々の検討<sup>22)</sup>でも同様な結果であり、insulin は少なくとも PPH の主要な誘発因子ではないと言える。

血管作動性腸管ホルモンには、血管拡張性の VIP、substanceP、prostaglandine、neurotensin、calcitonin gene-related peptide<sup>19)</sup>など、一方血管収縮性の somatostatin、endotheline など種々のものがある。VIP は、PPH の無い群と比べても血中濃度の増加が見られず、VIP の関与は低いとされている<sup>23)</sup>。しかし、末梢静脈血中濃度の上昇が明らかでなくとも、腸管局所での作用効果(過敏性反応による血管拡張、血液貯留)は否定仕切れない。消化管ホルモンの末梢血液データの解釈には慎重を要する。

いずれにしろ、老年者の PPH の原因は単純ではなく、上記それぞれの病態の役割の度合いは様々であろうが、加齢による自律神経機能障害、消化管ホルモンの分泌・作用を中心に複数の機序が関与しているものと思われる。

## 治療

PPH は、ほとんどが無症状であるが、老年者の失神や転倒などの一因と考えられる。老年者においては病歴聴取が不正確であることが少なくない<sup>9)</sup>ことから、家族など周囲からの情報が重要となる。食後のめまい、立ちくらみ、失神などの症状がある場合、原則 PPH への対処を開始すべきである。無症状であっても、PPH の程度が高度であれば、特に起立性低血圧を伴っている場合には、治療をした方がよい。PPH の程度は、食前血圧レベル、血管拡張剤使用、体位(起立)と関連しており<sup>1)</sup>、また大食、暖かい食事(冷たい食事よりも)PPH は増強される。したがって、これら PPH の増強因子に対する注意、頻回少量食の勧めなど食事・生活指導が必要である。

幾つかの薬物治療の試みの中では、somatostatin の長時間作用型の octreotide の効果が高い<sup>23)</sup>。本薬は、主に insulin や腸管ホルモンの分泌を強力に抑制して、食後の消化管血流の増加を防ぐことで PPH の発現を阻止するとされている。しかし、皮下注射が必要で、保険での適応疾患になっておらず、使用しづらいのが大きな欠点である。また、副作用や食後の消化管の生理反応を抑制してしまうことの問題点は無視できない。caffeine はコーヒや紅茶として、日常安価で簡単に摂取出来る点、有用であるが、その有効性については、確定されていない。caffeine は、液状で食前に摂取した時は有効であった<sup>24)</sup>が、症候性 PPH 例においてカプセルで食後に摂取した場合には有効性が明らかではなかった<sup>25)</sup>。副作用としては胃腸障害が出やすく、また長期使用による有効性の持続についての検討は成されておらず、耐性が生じる可能性は否定できない<sup>25)</sup>。caffeine と他剤との併用効果は検討に値する。

無症候性 PPH を有する施設入所老年者において、食後の歩行が血圧上昇をもたらすことが示されたが、この運動による昇圧効果は、主に心拍の増加と一回拍出量の増加によるもので、一過性であった<sup>26)</sup>。運動性低血圧が自律神経不全症で見られる<sup>27)</sup>ので、症候性 PPH では食後運動の安全性が保証されたものとは言えず、この点検討されるべきである。

## 結語

1. PPH の頻度は、健常老年者において比較的高く、高血圧、起立性低血圧、失神、自律神経障害のある例や薬物服用者ではさらに高くなる。PPH の程

度は概して軽いが、高度のものもみられ、めまい、脱力、失神などを呈することがある。

2. 病態は不明な点が少ないが、加齢による交感神経機能障害が重要な一因であり、血管作動性消化管ペプチドの関与も推定される。insulin の役割についての見解は、一定していない。

3. 有効な治療薬の一つに caffeine (コーヒーなど) があり、日常使用の上で安価かつ簡便で推奨できる。食後の歩行の有効性については、安全性を含めてさらに検討する余地がある。

4. PPH は、老年者の失神、転倒などの一因となっており、また高死亡率とも関連していることから、QOL を高め、予後を改善するために、その認識、対策が必要である。老年者では記憶障害や痴呆のため、本人からの病歴はあまりあてにならないことを認識した上で、家族など周囲からの情報入手に努めなければならない。確実な有効性のある治療法を得るためにも、老年者の PPH の機序の解明が重要である。

#### 引用文献

- 1) 長谷川康博, 高橋 昭: 食事性低血圧. 自律神経 31:1-4, 1994
- 2) Lipsitz LA, Nyquist RP, Wei JY, et al : Postprandial reduction in blood pressure in the elderly. N Engl J Med 309:81-83, 1983
- 3) Lipsitz LA, Pluchino FC, Wei JY, et al : Syncope in institutionalized elderly: the impact of multiple pathological conditions and situational stress. J Chron Dis 39: 619-630, 1986
- 4) Vaitkevicius PV, Esserwein DM, Maynard AK, et al : Frequency and importance of postprandial blood pressure reduction in elderly nursing-home patients. Ann Intern Med, 115: 865-870, 1991
- 5) Puisieux F, Bulckaen H, Fauchais AL, et al : Ambulatory blood pressure monitoring and postprandial hypotension in elderly persons with falls or syncopes. J Gerontol 55A: M535-M540, 2000
- 6) Cohen I, Rogers P, Burke V, et al : Predictors of medication use, compliance and symptoms of hypotension in a community-based sample of elderly men and women. Clin Pharmac Therap 23:423-432, 1998
- 7) Maurer M, Karmally W, Rivadeneira H, et al : Upright posture and postprandial hypotension in elderly persons. Ann Intern Med 133: 533-536, 2000
- 8) Aronow WS, Ahn C: Association of postprandial hypotension with incidence of falls, syncope, coronary events, stroke, and total mortality at 29-month follow-up in 499 older nursing home residents. J Am Geriatr Soc 45: 1051-1053, 1997
- 9) Shaw FE, Kenny RA: The overlap between syncope and falls in the elderly. Postgrad Med J 73: 635-639, 1997
- 10) Idiaquez J, Rios L, Sandoval E: Postprandial hypotension in Alzheimer's disease. Clin Auton Res 7: 119-120, 1997
- 11) Lipsitz LA, Pluchino FC, Wei JY, et al : Cardiovascular and norepinephrine responses after meal consumption in elderly (older than 75 years) persons with postprandial hypotension and syncope. Am J Cardiol 58: 810-815, 1986
- 12) Jansen RWMM, Hoefnagels WHL : Influence of oral and intravenous glucose loading on blood pressure in normotensive and hypertensive elderly subjects. J Hypertens 5 (suppl 5) :S501-S503, 1987
- 13) Ryan SM, Goldberger AL, Ruthazer R, et al : Spectral analysis of heart rate dynamics in elderly persons with postprandial hypotension. Am J Cardiol 69:201-205, 1992
- 14) Teramoto S, Akishita M, Fukuchi Y, et al : Assessment of autonomic nervous function in elderly subjects with or without postprandial hypotension. Hypertens Res 20: 257-261, 1997
- 15) Fagius J, Ellerfelt K, Lithell H, et al : Increase in muscle nerve sympathetic activity after glucose intake is blunted in the elderly. Clin Auton Res 6: 195-203, 1996
- 16) Lipsitz LA, Fullerton KJ: Postprandial blood pressure reduction in healthy elderly. J Am Geriatr Soc 34: 267-270, 1986
- 17) Robinson BJ, Johnson RH, Lambie DG, et al : Autonomic responses to glucose ingestion in elderly subjects with orthostatic hypotension. Age Ageing 14:168-173, 1985
- 18) Jansen RWMM, Hoefnagels WHL : The influence of oral glucose loading on baroreflex function in the elderly. J Am Geriatr Soc 37: 1017-1022, 1989
- 19) Edwards BJ, Perry III, HM, Kaiser FE, et al : Relationship of age and calcitonin gene-related peptide to postprandial hypotension. Mech Ageing Dev 87: 61-73, 1996
- 20) Rossi P, Andriessse GI, Oey PL, et al : Stomach distension increase efferent muscle sympathetic nerve activity and blood pressure in healthy humans. J Neurol Sci 161: 148-155, 1998
- 21) Kearney MT, Cowley AJ, Stubbs TA, et al : Depressor action of insulin on skeletal muscle vasculature: a novel mechanism for postprandial



- hypotension in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 31: 209-216, 1998
- 22) 長谷川康博、平山正昭、白水重尚、他.: 食事性低血圧の発現機序—経口ぶどう糖負荷と静脈内ぶどう糖負荷との比較検討. *自律神経* 30: 470-474, 1993
- 23) Jansen RWMM, Peeters TL, Lenders JWM, et al : Somatostatin analog octoreotide(SMS201-995) prevents the decrease in blood pressure after oral glucose loading in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 68: 752-756, 1989
- 24) Heseltine D, Dakkak M, Woodhouse K, et al: The effect of caffeine on postprandial hypotension in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 39: 160-164, 1991
- 25) Lipsitz LA, Jansen RWMM, Connelly CM, et al : Haemodynamic and neurohumoral effects of caffeine in elderly patients with symptomatic postprandial hypotension: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Sci* 87: 259-267, 1994
- 26) Oberman AS, Harada RK, Gagnon MM, et al : Effects of postprandial walking exercise on meal-related hypotension in frail elderly patients. *Am J Cardiol* 84: 1130-1132, 1999
- 27 ) Smith GDP, Watson LP, Mathias CJ: Neurohumoral, peptidergic and biochemical responses to supine exercise in two groups with primary autonomic failure: Shy-Drager syndrome/multiple system atrophy and pure autonomic failure. *Clin Auton Res* 6: 255-262, 1996

## 自律神経機能不全症における食事性低血圧発現の機序

-特に静脈系の関与について-

班員：平山正昭（名古屋大学附属病院検査部、名古屋大学医学部神経内科）

共同研究者：伊藤宏樹、西村麗、祖父江元（名古屋大学医学部神経内科）

古池保雄（名古屋大学医学部保健学科）

キーワード：食事性低血圧、自律神経機能不全、静脈コンプライアンス

### A 研究目的

日常生活において、種々の外乱（起立、食事、運動等）が心循環器系に影響を与えることが知られている。これらの外乱は自律神経系によるホメオスタシスが保たれないと血圧などに大きな変動をもたらす。起立による血圧低下は起立性低血圧として広く知られているが<sup>1)</sup>、近年では食事によっても低血圧を起こすこと（食事性低血圧）が報告されている<sup>2)</sup>。我々は、現在までに食事による血圧変動の機序を研究し以下のような結論に達している。食事による腸管への刺激は、健常者および自律神経不全症者ともほぼ同様に門脈血流の増加<sup>3)</sup>や消化管ペプチド（特にニューロテンシン）の増加を生じる<sup>4)</sup>。ニューロテンシンを始めとする消化管ペプチドには血管拡張作用を有するものが多いために門脈血管の拡張だけではなく末梢血管の拡張作用も有する。これによって生じる全身血管抵抗の減弱は、血圧を低下させる方向に作用する。健常者では心拍出量の増加や筋交感神経活動の増加、血

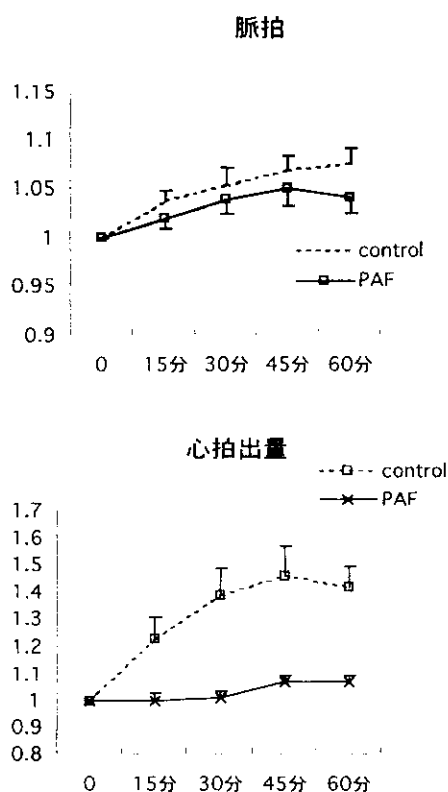
中カテコールアミンの増加により<sup>5)</sup>血圧低下を予防している。自律神経機能不全症患者ではこの調節ができないために血圧が低下する。すなわち、起立時の血圧低下が体循環の重力による下腿へのシフトであるのに対し、食事による血圧低下は内蔵血管を中心とした血管拡張が血圧低下の原因であると考えられる。

以前報告した我々の研究では、脈拍の増加に対して心拍出量の増加が著しく大きかった(図1)<sup>3)</sup>。

心拍出量は脈拍と心筋収縮力の両者の総和もしくは循環血液量の増加（前負荷の増加）により左右される。我々の結果では脈拍の増加は7~8%しかないが、心拍出量は40~50%に増加している。これは $\beta_1$ 作用が顕著で心筋収縮力だけが増加したと考えることも可能であるが、軽作業では脈拍の増加と心拍出量の増加はパラレルであるとされている<sup>6)</sup>ことから考えにくい。したがって、食後に循環体液量を増加させた何らかの要因を検討する必要がある。体液量を調節する機序として容量血管である静脈系

の影響は大きい。そこで、我々は、食後の静脈コンプライアンスに変化があるかどうかを検討した。

図 1



脈拍の増加度に比して、心拍出量の増加度が大きい。

## B 研究方式

### 1) 対象

食事性低血圧を有しない晩発性小脳萎縮症および遺伝性小脳変性症患者 6 名 (61±13 歳)、食事性低血圧を有する多系統萎縮症患者 6 名 (66±9 歳) とした。

### 2) 実験

被験者は朝絶飲食および服薬の中

止の上、室温 25 度の環境下に 15 分以上の安静仰臥位を保った後に 75 g ブドウ糖 (清水製薬; トレーラン G 75) を服用した。そのまま仰臥位を保ち、血圧、脈拍は自動血圧計を用いて測定した。静脈コンプライアンスは下腿で計測した。測定方法は、下腿にストレインゲージを巻いて足首を 200mmHg で動脈駆血した後に、基線が安定したところで大腿にまいたカフを 40mmHg に駆血し静脈血の還流を block した。約 2 分間駆血を行い下肢径の変化がプラトーに達したところでの変化を測定値とした。

## C 結果

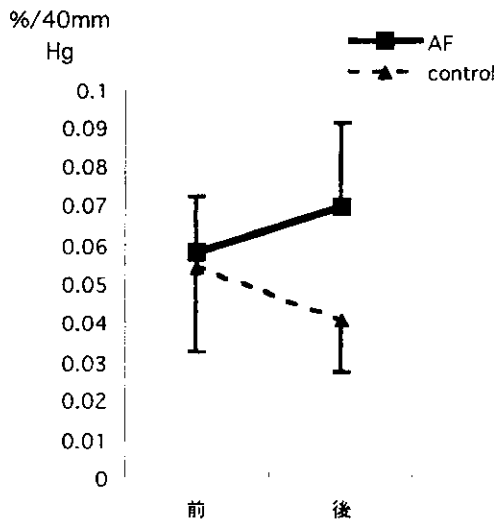
1) 血圧は、患者群では収縮期血圧が  $150 \pm 25\text{mmHg}$  から  $109 \pm 28\text{mmHg}$  に有意に低下したが、control 群では  $128 \pm 3.9\text{mmHg}$  から  $134 \pm 8.5\text{mmHg}$  と変化がみられなかった。

2) 脈拍は患者群では  $74 \pm 13\text{beat/min}$  から  $77 \pm 13\text{beat/min}$  に、control 群では  $60 \pm 8\text{beat/min}$  から  $62 \pm 8\text{beat/min}$  とどちらも有意な変化が見られなかった。

3) 静脈コンプライアンスは疾患群では  $0.058 \pm 0.013 \%/ \text{mmHg}$  から  $0.07 \pm 0.021 \%/ \text{mmHg}$  へコンプライアンスの軽度増加があり、control 群では  $0.054 \pm 0.021 \%/ \text{mmHg}$  から

0.041±0.013 %/mmHg と有意な減少を示した (図 2)。

図 2



control 群では有意な静脈コンプライアンスの低下が見られた。

#### D 考察

今回の我々の結果では、control 群ではほとんど血圧、脈拍に変化がなかったが、疾患群では血圧が平均約 40mmHg 低下し、脈拍の増加は軽度であった。これらの結果は過去の我々の結果と矛盾しない<sup>3)</sup>。さらに、静脈コンプライアンスは疾患群では有意な静脈コンプライアンスの上昇、また、control 群ではコンプライアンスの低下を生じている。静脈系を含めた容量血管は全血液の 64%を占めており<sup>6)</sup>、抵抗血管である動脈系が瞬時の血圧調節に関わっているのに対し、

静脈系は血液の貯留および出血時の血流動員などに関与する。特に腹腔静脈に貯留された血液は、出血やショックの時に有効循環血液量の維持のための重要なリザーバーであることが知られている<sup>6)</sup>。したがって、今回下腿の静脈コンプライアンスに変化が生じたことは、その他の静脈系でも同様の現象が起こっている可能性がある。すなわち、健常人では有効循環血液量が増加している可能性があり、静脈還流の増加は前負荷の増加、心拍出量の増加をもたらす。この結果、脈拍増加が少なくても、心拍出量を増加させることが可能である。これに対し、疾患群ではコンプライアンスは軽度上昇しており、むしろ容量血管に有効な循環血液がプーリングされ、少なくとも食後に有効な循環血液量を増やす方向には働いていないことが分かった。これは、疾患群で心拍出量に変化がないことに一致している。

以上より、食後には食事に伴う門脈系を中心とした血管抵抗の低下が生じるが、これに対して生体では交感神経系の亢進により抵抗血管の収縮をもたらす、容量血管のコンプライアンスの低下により有効循環血流を増加させ心拍出量

増加を起こすと考えられる。この機序が生体の食後の血圧維持に重要な反応であると考えられる。しかし、自律神経障害を有する疾患では、これらの機序に障害があるために食後に血圧低下を引き起こすものと考えられる。

#### 文献

- 1) 古池保雄, 平山正昭, 家田俊明: 起立性低血圧. 血圧 3:320-325,1996
- 2) 平山正昭: 食事性低血圧. 神経内科 40:516-526,1994
- 3) M Hirayama, H Watanabe, Y Koike, Y Hasegawa, Y Kaneoke, N Sakurai, S Hakusui, A Takahashi: Postprandial hypotension : hemodynamic differences between MSA and peripheraI autonomic neuropathy. J Autonom Nerv Sys 43:1-6,1993
- 4) 平山正昭, 家田俊明, 古池保雄, 竹内有子, 竹内茂雄, 櫻井信夫, 長谷川康博, 高橋 昭: 自律神経機能不全における食事性低血圧発現の病態(6)-食事内容による消化管ペプチドの比較検討-. 自律神経 31:47-51,1994
- 5) S Hakusui, Y Sugiyama, S Iwase, et al: Postprandial hypotension- Microneurographic analysis and

treatment with vasopressin. Neurology 41:712-715,1991

- 6) James J.Smith, John P.Kampine: Blood and the circulation: general features. Circulatory Physiology 3<sup>rd</sup> edition, James J.Smith, John P.Kampine, eds., Williams & Wilkins, USA, 1990, pp1-15

#### 研究業績

- 1) N Hishikawa, Y Hashizume, M Hirayama, K Imamura, Y Washimi, Y Koike, C Mabuchi M Yoshida, G Sobue : Brainstem-type Lewy body disease presenting with progressive autonomic failure and lethargy. Clin Autonom Res 10:139-143,2000
- 2) 平山正昭, 伊藤宏樹, 家田俊明, 祖父江元, 古池保雄: 起立性低血圧時の血液循環動態 -組織 Hb 量モニターによる検討-. 自律神経 37:76-79,2000
- 3) 平山正昭, 家田俊明, 古池保雄, 高橋昭, 祖父江元: 慢性自律神経不全症における食事性低血圧発現の病態 -食事性低血圧に対する $\beta$ 1刺激薬と $\alpha$ 1刺激薬1カ月間の併用療法-. 臨床神経 40:787-790,2000
- 4) 古池保雄, 西村麗, 児玉佳久, 伊藤宏樹, 家田俊明, 平山正昭, 新見由紀, 野田明子, 白水重尚, 長谷川

- 康博：睡眠時の自律神経活動－効果器から見た皮膚交感神経活動－。  
自律神経 37：503-507,2000
- 5) 伊藤宏樹, 平山正昭, 家田俊明, 祖父江元, 古池保雄：選択的高CO<sub>2</sub>, 低O<sub>2</sub> 負荷時脳循環の近赤外線分光法による解析。第52回日本自律神経学会総会, 広島, 1999. 11  
自律神経 37：282, 2000
- 6) 古池保雄, 児玉佳久, 伊藤宏樹, 家田俊明, 平山正昭, 新美由紀, 白水重尚, 長谷川康博：睡眠時の自律神経活動－効果器反応よりみた皮膚交感神経活動－。第52回日本自律神経学会総会, 広島, 1999. 11  
自律神経 37：285, 2000
- 7) 平山正昭, 伊藤宏樹, 家田俊明, 古池保雄, 祖父江元：低酸素及び高濃度二酸化炭素負荷時の交感神経活動の変化。第52回日本自律神経学会総会(ワークショップ), 広島, 1999. 11  
自律神経 37：467, 2000
- 8) 家田俊明, 新畑 豊, 新美由紀, 伊藤宏樹, 平山正昭, 古池保雄, 安田武司, 高橋 昭, 祖父江元：パーキンソン病を伴う自律神経不全症における痴呆と精神症状－本態性パーキンソンとの比較－。第52回日本自律神経学会総会(ワークショップ), 広島, 1999. 11  
自律神経 37：450, 2000
- 9) 新畑 豊, 平山正昭, 祖父江元, 加知輝彦, 阿部祐士, 山田孝子, 柳澤信夫, 加藤隆司, 伊藤健吾：パーキンソン病におけるドーパミン神経系の障害と大脳皮質糖代謝の関連に関する検討。第41回日本神経学会総会, 松本, 2000. 5
- 10) 家田俊明, 新畑 豊, 西村 麗, 伊藤宏樹, 祖父江元, 平山正昭, 古池保雄, 新美由紀, 児玉佳久, 安田武司, 後藤敦子, 高橋 昭：パーキンソン病を伴う自律神経不全症(AFPD)における痴呆と精神症状。第41回日本神経学会総会, 松本, 2000. 5
- 11) 伊藤宏樹, 平山正昭, 家田俊明, 西村 麗, 祖父江元, 古池保雄：パーキンソン病の起立性低血圧に対するL-DOPAの影響。第41回日本神経学会総会, 松本, 2000. 5
- 12) 平山正昭, 伊藤宏樹, 家田俊明, 古池保雄, 祖父江元：低酸素及び高濃度二酸化炭素負荷時の循環動態に対する影響：筋交感神経活動・循環器系指標の解析から。第41回日本神経学会総会, 松本, 2000. 5
- 13) 西村 麗, 古池保雄, 伊藤宏樹, 家田俊明, 平山正昭, 新美由紀, 祖父江元：睡眠時の自律神経活動－効果器反応よりみた皮膚交感神経活動－。第41回日本神経学会総会, 松本, 2000. 5

## 睡眠時の自律神経活動 —効果器反応よりみた皮膚交感神経活動—

小林 麗, 平山正昭, 伊藤宏樹, 祖父江元 (名古屋大学神経内科)  
古池保雄 (名古屋大学保健学科)

睡眠時の皮膚交感神経活動について効果器反応の面から検討した。徐波睡眠段階では放熱促進し、REM 段階では放熱抑制する対照的な反応が観察された。睡眠をひきこす機構と自律神経系とが密接に関連していると考えられた。

キーワード：皮膚交感神経活動, 睡眠段階, GSR, 発汗, 皮膚血流量

### A. 研究目的

睡眠中の皮膚交感神経活動についての研究は GSR(galvanic skin response) を用いた古閑の詳しい検討がある<sup>1)</sup>。睡眠との関係に重点をおいた研究はおそらくこの報告に始まると思われる。近年の microneurography による睡眠中の皮膚交感神経活動の直接記録は Noll ら, Kodama らの報告に限られており<sup>2) 3)</sup>。睡眠段階と皮膚交感神経活動の関連について一定の見解は得られていない。われわれは睡眠時の皮膚交感神経活動について GSR, 発汗量, 皮膚血流量を指標として効果器活動の面から検討を行った。これらの記録方法には、比較的容易に装着でき、睡眠を妨げずに連続した記録が可能である点にも期待した。

### B. 研究方法

対象は健康成人男性 8 名 (20~40 歳, 平均 28 歳) である。

空調で室温を 27℃に設定した防音・シールド室で、夜間睡眠時ポリグラフィー (PSG) を記録した。同時に自律神経活動の指標として、発汗の指標に手掌・手背の皮膚電位変動 (GSR : galvanic skin response) と手掌・手背の発汗量 (換気カブ

セル法, KANDS 社製 AMU-100) を記録, 皮膚血管反応の指標に Laser Doppler 法を用いて同側の手掌・手背の皮膚血流量を測定した (ADVANCE 社製 ALF21)。得られた PSG から 1 分毎の睡眠段階を判定し、同時に 1 分間毎の GSR 出現回数, 皮膚血管収縮反応の回数, 発汗量の平均値, 皮膚血流量の平均値を算出し、経時的变化, 睡眠段階による変化について検討した。

統計学的解析には Wilcoxon 検定を用い、 $p < 0.05$  を有意と判定した。

### C. 研究結果

#### 1. 時間経過による変化

GSR は覚醒時には主に手掌で認められ手背はごくわずかであったが、最初の睡眠第 2 段階を記録する 12~42 分前から手掌 GSR が減少, 手背 GSR が増加し、睡眠中の GSR は手背優位であった。発汗量も覚醒時には手掌優位で、GSR の変化とほぼ同時期に手掌発汗が減少, 手背発汗が増加し、睡眠中は手背発汗が優位であった。GSR 出現頻度と発汗量の変化は全般に平行して推移する様子が観察された。手背発汗は睡眠前半に多く徐々に減少し睡眠の後半には非常に低値である群

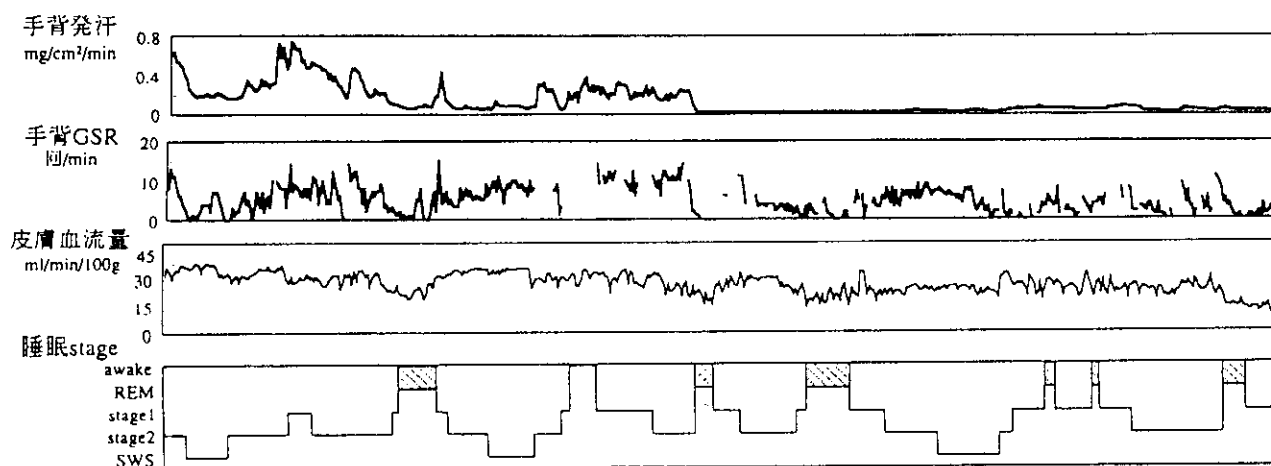


図1 睡眠の時間経過による変化 (21歳 男性)

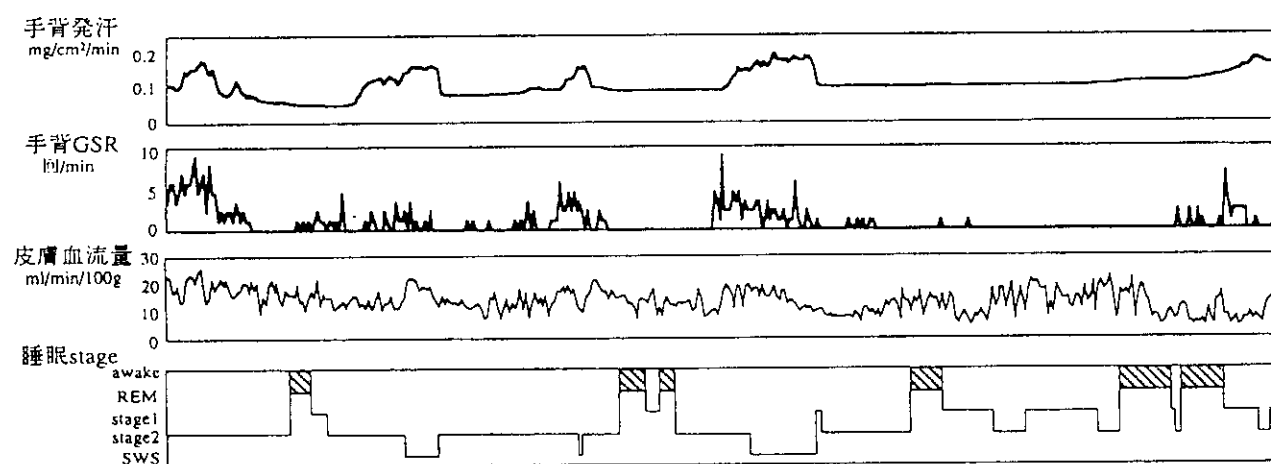


図2 睡眠の時間経過による変化 (29歳 男性)

と、睡眠後半にも減少しない群とがあり、8例の記録のうち前者5例、後者3例であった(図1, 2)。睡眠中の皮膚血管収縮反応は1分間に0~4回認められた。

## 2. 睡眠段階による変化

1分間の手背GSR出現回数、手背発汗量平均値はともに睡眠第2段階(S2)、徐波睡眠段階(SWS)よりREM段階で少なかった(ともに $p < 0.05$ )。一方、皮膚血管収縮反応の回数はS2、SWSよりREM段階で多く、皮膚血流量はS2、SWSよりREM段階で少なかった(それぞれ $p < 0.05$ ) (図3)。

## D. 考察

### 1. GSR, 発汗の時間経過による変化

Ogawaらは睡眠中の発汗量の記録を報告し、温熱性発汗は入眠とともに増加し最初の徐波睡眠期に最大となり以降漸減し覚醒に至ると述べた<sup>6)</sup>。また古閑は睡眠中のGSR記録について睡眠経過によるGSR頻発の経過を睡眠深度との関係の仕方から4群に分類した<sup>7)</sup>。今回の我々の記録では、手背発汗は最初のS2の前から増加し、睡眠の前半にピークをむかえ徐々に減少し睡眠後半には低値になる例と、後半にも手背発汗が減少しない例とが



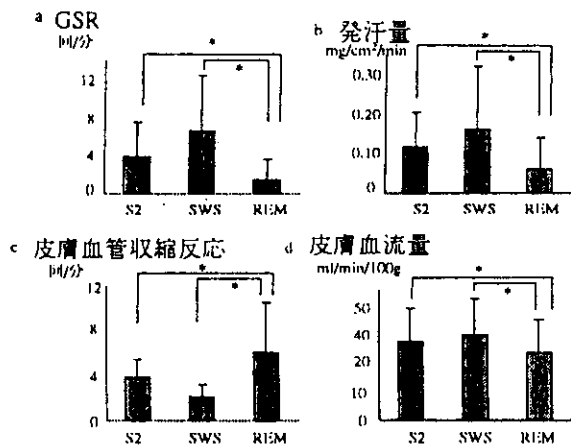


図3 睡眠段階による比較

a: 手背GSR出現回数, b: 手背発汗量, c: 皮膚血管収縮反応の回数, d: 皮膚血流量について睡眠段階によって比較した。 \* p<0.05

S2: 睡眠第2段階, SWS: 徐波睡眠期, REM: REM睡眠期

みられ、温熱性発汗の経過は少なくとも2群に分けられた。前者の群はOgawaらの報告、古閑の報告のA群に一致した経過である。しかし一方でその他の発汗の経過をとる例は少なくなかった。

これは、個々の体温変化に伴う発汗の反応であるのか、睡眠後半には睡眠深度と発汗の関係が破綻するのか、あるいは脱水など他の要因が関与するのか検討されるべき点である。今回の検討では体温の測定を行わなかったため、体温とGSR、発汗との関連は確認できなかった。睡眠の時間経過による発汗量、GSRの変化には複数の因子が関与していると考えられ、睡眠と温度調節の関連を考える上で注目すべき重要な点であると考えられた。

## 2. 睡眠深度による違い

手背GSRと発汗はREM段階で少なく、皮膚血流はREM段階で少ないことが特徴的であった。これをS2を基準として比較した場合、手背発汗量はSWSでは120%に増加、REM段階では40%に減少し、

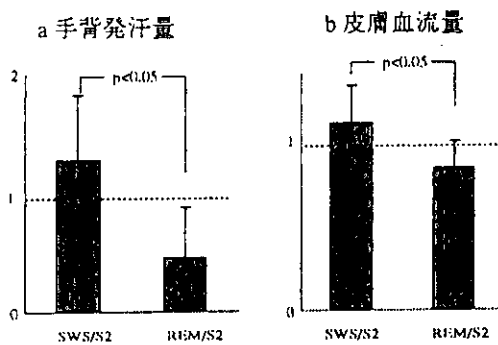


図4 睡眠第2段階を基準とした比較

徐波睡眠期とREM睡眠期における手背発汗量と皮膚血流量の平均値を睡眠第2段階を基準として比較した。

皮膚血流量はSWSで110%に増加、REM段階で85%に減少し(ともに $p < 0.05$ )、SWSとREM段階は対照的であった(図4)。すなわち、SWSでは発汗活動により熱放散が促進され、REM段階では発汗は減少し血管収縮活動により熱放散が抑制されていることを示す。これは、異なる睡眠段階でそれぞれ固有に働いている温度調節機能のあらわれであると考えられる。

## 3. 睡眠と温度調節

最近のPETを用いた研究では、REM段階の脳血流はNREM段階に比して増加していることが明らかにされた<sup>11,12</sup>。これらの結果はREM段階では脳が部分的に賦活化されていることを示している。脳の局所の温度について考えた場合、REM段階で血流増加し賦活化されている部位は部分的であるが温度が上昇していることが想像される。この部分的な脳の活性化、脳温の上昇に関連して熱放散の抑制反応としての皮膚血流の減少、発汗の減少が観察されたとしても考えることと思われる。

NREM段階には脳は大腦皮質の機能を低下させ、血流、代謝は低下する。このとき脳温を低下させる必要から体温のセットポイントを下げ、自律神経系を介して発汗によって熱放散を促進する。一方 REM 段階では脳は部分的な賦活化が必要なために、血管収縮反応増加、発汗量抑制によって熱放散を一時的に抑制すると考えることができよう。睡眠を引き起こす機構と、脳代謝、脳血流の調節機構、自律神経系とが密接に関連していることも示唆されている。

#### E. 結論

NREM 段階では熱放散を促進し、REM 段階では熱放散を抑制する皮膚交感神経活動が観察され、自律神経系によるそれぞれ固有の温度調節が行われていることが示された。

#### F. 引用文献

1. Broun AR, Balkin TJ, Wesensten NJ, et al: Dissociated Pattern of Activity in Visual Cortices and Their Projections During Human Rapid Eye Movement Sleep. *Science* 279: 91-95, 1998
2. Kodama Y, Iwase S, Mano T, et al: Attenuation of regional differentiation of sympathetic nerve activity during sleep in humans. *J Auton Nerve Syst* 74:126-133,

1998

3. 古閑永之助: ポリグラフによる睡眠の研究 第一報正常睡眠について. *精神経誌* 62:125-148, 1960
4. Maquet P, Peters JM, Aerts J, et al: Functional neuroanatomy of human rapid eye movement sleep and dreaming. *Nature* 383: 163-166, 1996
5. Noll G, Elam M, Kunimoto M, et al: Skin sympathetic nerve activity and effector function during sleep in humans. *Acta Physiol Scand* 151:319-329, 1994
6. Ogawa T, Satoh T, Takagi K: Sweating during night sleep. *Jpn J Physiol* 17: 135-148, 1967

# パーキンソン病の起立性低血圧 —L-dopa 静注の影響—

伊藤宏樹, 家田俊昭, 小林 麗, 祖父江元(名古屋大学医学部神経内科)

平山正昭(名古屋大学医学部附属病院検査部, 医学部神経内科)

古池保雄(名古屋大学医学部保健学科)

パーキンソン病における起立性低血圧(OH)につき, 治療群, 未治療群に分けて検討した. 未治療群では OH はほとんど見られないが, ノルアドレナリン静注試験での過剰昇圧反応や MSNA 導出不能症例が多く, 潜在的自律神経障害が存在した. 治療群では高率に OH が存在し, L-dopa 静注でさらに増悪した. 筋交感神経活動(MSNA)が記録できた症例では, L-dopa 静注により, MSNA が抑制されて OH が増悪しており, L-dopa 静注が中枢からの交感神経出力を抑制したと考えられた.

キーワード: パーキンソン病, 起立性低血圧, 筋交感神経活動

## A. 研究目的

パーキンソン病(PD)は高齢者にみられる中枢神経変性疾患のうち最も頻度の高い疾患の1つである. PD は運動機能障害とともに, 自律神経症状や精神症状を伴うことも多い. 自律神経障害に関しては, 起立性低血圧(OH)を呈することもあり, その頻度は経過とともに増加する. しかし, PD 治療薬でも副作用として OH がみられることもあり, PD そのものの症状と区別がつきにくい. 今回の研究では, 未治療・軽症 PD 患者と治療歴のある PD 患者で, L-dopa 静注前後で起立負荷を行いその反応について検討した.

## B. 研究方式

### 1) 対象

PD 治療薬の内服治療を受けたことのない PD 患者(未治療群), L-dopa を含む内服治療を受けている PD 患者(治療群)の2群に分けて検討した. いずれも, 心疾患, 脳血管障害, 糖尿病の既往のない患者である. 各群のプロフィールを表1に

示す. 立ちくらみ・めまい感の自覚, 失神の既往のある患者は未治療群にはなく, 治療群には2例のみあった.

### 2) 測定

測定当日は朝絶食で朝9時から測定を開始した. 治療群の内服は前日21時以降中止とした. 患者はベッド上に安静仰臥位となり, 30分以上の安静の後, 測定を開始した. 負荷は, 以下の2種類を行った.

#### ① 他動的 head-up tilt

20度, 40度, 60度の各5分間の段階的他動的 head-up tilt を, L-dopa 静注前とL-dopa 50mg 静注20分後の2回おこなった.

#### ② ノルアドレナリン静注試験

L-dopa 静注前安静時に, 3 $\mu$ g/ml のノルアドレナリン(NA)を3ml/分の速度で3分間静注した.

測定項目は, 胸部誘導による心電図, トノメトリー法による連続血圧, マイクロニューログラフィによる膝窩部脛骨神経からの筋交感神経活動(MSNA)<sup>1)</sup>を同時記録した.

### 3) データ解析

後日、オフラインにて心電図より心拍数、MSNAの全波整流積分波形より1分毎のバースト数を求めバーストレートとして定量化した。MSNA記録時、脛骨神経の筋支配の線維束には刺入されるも、解析に耐えうるS/N比のMSNAが記録できないものを導出不能とした。

他動的 head-up tilt 60度時の収縮期血圧が安静仰臥位時より20mmHg以上低下した場合、起立性低血圧(OH)陽性とした。ノルアドレナリン静注試験では、収縮期血圧25mmHg以上の上昇を過剰昇圧反応陽性とした<sup>2)</sup>。

### 4) 統計学的処理

検定には、Student's t-test を用い、危険率5%以下をもって有意とした。

## C. 研究結果

### 1) 安静時値(L-dopa 静注前後)

L-dopa 静注前後の安静仰臥位時の収縮期血圧、心拍数を図1、図2に示す。治療群は未治療群より、L-dopa 静注前後とも、血圧が有意に高いが、各群でL-dopa 静注前後での血圧変化はみられない。心拍数は、L-dopa 静注前には、両群に差はみられないが、治療群のみL-dopa 静注によって、心拍数が低下した。L-dopa 静注前安静時のMSNAは、未治療群で6例中3例、治療群で8例中6例において導出不能であった。

### 2) 起立負荷時(L-dopa 静注前後)

L-dopa 静注前後で行った head-up tilt 時の収縮期血圧の変動(60度時の血圧-仰臥位時の血圧)を図3に示す。未治療群は、L-dopa 静注前にはOHはなかったが、L-dopa 静注後には2例でOHがみられた。しかし、L-dopa 静注前後の起立時血圧変動には有意差はみられなかった。治療群は、L-dopa 静注前に8例中6例でOHがみられ、L-dopa 静注後には全例でOH陽性となり、血圧低下の幅も有意に大きくなった。

### 3) ノルアドレナリン静注試験

未治療群では6例中3例、治療群では6例中5例で過剰昇圧反応陽性であった(図4)。血圧上昇幅は、未治療群に比べ治療群で有意に大きかった。

### 4) MSNA の変化

上記のように治療群では8例中6例でMSNAが導出不能であったが、導出可能であった2症例のうち1例についてMSNAの変化をバーストレートで示す(図5)。仰臥位時、head-up tilt 時ともL-dopa 静注後にバーストレートが低下しており、OHもさらに増悪している。

## D. 考察

未治療群では、OHはほとんどみられなかったが、50%の症例でMSNA導出不能であり、NA静注時過剰昇圧反応がみられたことより、臨床的には表れていないものの潜在的自律神経障害が存在することが明らかとなった。

治療群では、過半数の症例で、MSNA導出不能、NA静注試験にて過剰昇圧反応陽性で、OHもL-dopa静注前から陽性で、明らかな自律神経障害を認めた。また、L-dopa静注後に起立負荷時血圧低下が大きくなっており、L-dopa静注がさらにOHを増悪させることがわかった。

L-dopaによるOHの増悪は以前から知られているが、その機序には、L-dopaが末梢血管に直接作用して拡張させるという説と、中枢に作用して交感神経活動を抑制するという説がある<sup>3)</sup>。今回の研究では、L-dopa静注後に心拍数が低下していること、MSNAが記録された症例で、L-dopa静注後にMSNAバーストレートが低下していることより、L-dopaが中枢に作用し交感神経出力を低下させたものと考えられる。

治療例における自律神経障害が、PDそのものの症状なのか、長期のPD治療薬内服によって起こされた症状なのかはこの研究からのみでは判断