

できない。しかし、未治療の軽症例でも潜在的自律神経障害が存在することから、PD そのものの症状として自律神経障害が存在すると考えられた。また、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。

治療群においてOHを高頻度に認めたものの、立ちくらみ・めまい感の自覚、失神の既往などの臨床症状のある患者は2例のみであり、臨床の間では見過ごされることも多いが、PD患者のADLに

自律神経障害が悪影響を及ぼす可能性がある。今後もPDの自律神経障害に注目して研究を進めていくことが重要と考えられた。

E. 結論

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関わらず高頻度に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。

表1. 対象患者のプロフィール

	Yahr 重症度	症例数	平均年齢	罹病期間
未治療群	I, II	6例 (男4, 女2)	66歳 (61~74歳)	3ヶ月~2年
治療群	III, IV	8例 (男3, 女5)	67歳 (51~83歳)	3年~12年

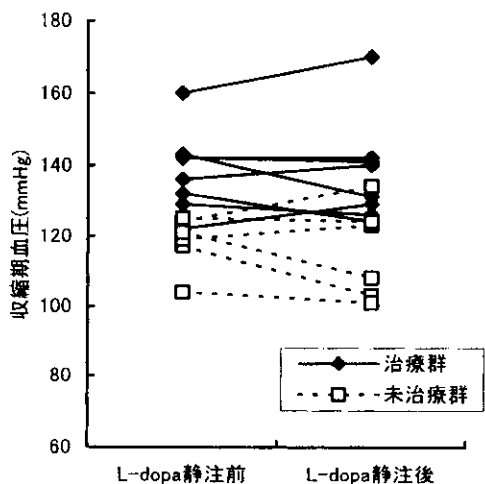


図1. L-dopa 静注前後の安静時収縮期血圧

治療群は未治療群より安静仰臥位時血圧が高かったが、各群ともL-dopa静注による有意な変化はなかった。

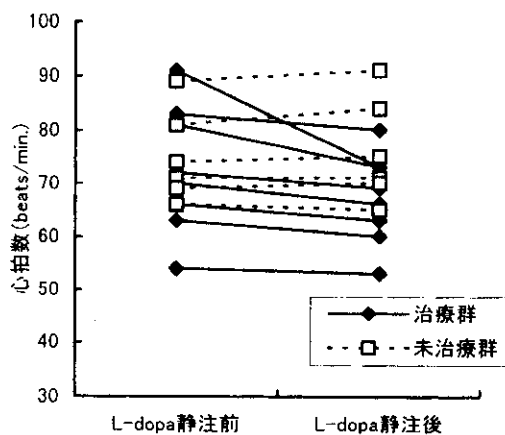


図2. L-dopa 静注前後の安静時心拍数

治療群はL-dopa静注により有意に安静時心拍数が低下した。

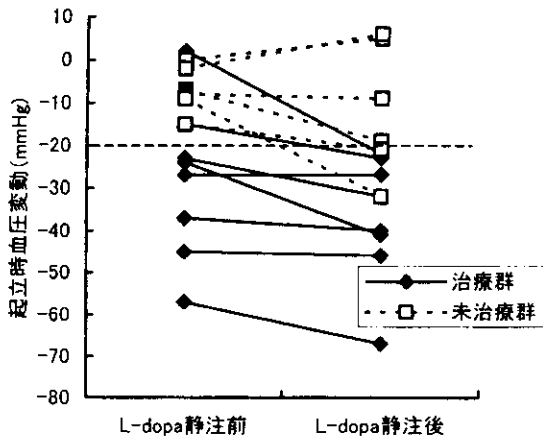


図3. L-dopa 静注前後の起立時血圧変動

L-dopa 静注によりOHが増悪した。

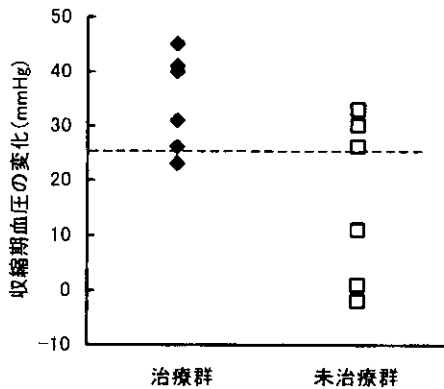


図4. NA 静注試験

未治療群でも半数例で過剰昇圧反応陽性であった。

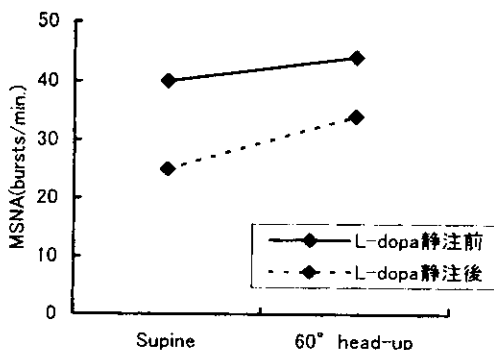


図5. 治療群の1例でのMSNAの変化

治療群(60歳女, Yahr IV)でL-dopa 静注後MSNAが抑制され, OHも増悪した(Δ SBP 静注前 -23mmHg \rightarrow 静注後 -32mmHg).

F. 引用文献

- 1) T. Mano: Sympathetic nerve mechanisms of human adaptation to environment - findings obtained by recent microneurographic studies, Environ Med 34 : 1-35, 1990
- 2) 家田俊昭: ノルアドレナリン静注試験. 自律神経機能検査第3版, 日本自律神経学会編, 文光堂, 東京, 2000, pp172-176
- 3) 竹内茂雄, 杉山由樹, 岩瀬敏, 間野忠明, 松川俊義, 塚原玲子: L-dopa がヒトの循環動態に及ぼす影響, 名古屋大学環境医学研究所年報, 44: 314-320, 1993
- 4) 竹内茂雄, 杉山由樹, 間野忠明, 岩瀬敏, 松川俊義, 岡田久, 竹内有子, 鈴木初恵: Parkinson病患者の筋交感神経活動, 名古屋大学環境医学研究所年報, 45: 263-268, 1994

G. 研究発表

1. 論文発表
 - (1) 伊藤宏樹, 平山正昭, 家田俊明, 古池保雄, 祖父江元: 特異な持続性低血圧徐脈発作を示した1症例: 筋交感神経活動記録による病態解析, 自律神経 38, 2001
 - (2) 伊藤宏樹, 平山正昭, 古池保雄, 祖父江元他: 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, 2000
 - (3) 伊藤宏樹, 平山正昭, 古池保雄, 祖父江元他: パーキンソン病の起立性低血圧に対するL-dopaの影響, 第53回日本自律神経学会総会, 2000
2. 学会発表

厚生省長寿科学総合研究

「高齢者の生活障害の要因と評価に関する研究」

平成12年度班会議

公開シンポジウム

報 告 集

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

岩瀬 敏 (名古屋大学環境医学研究所助教授)

澤崎直規* (名古屋大学医学部第一外科)

道上大策, 崔 建, (名古屋大学環境医学研究所)

寒冷・温熱曝露時における皮膚交感神経活動中の血管収縮神経活動が鼓膜温に与える影響について検討した。血管収縮神経活動をマイクロニューログラフィー、鼓膜温をサーミスターによって記録し、局所寒冷曝露、緩徐全身寒冷曝露、局所温熱曝露、緩徐全身温熱曝露時における血管収縮神経活動と鼓膜温変化の量的、時間的な関係について解析した。寒冷曝露時においては、血管収縮神経の賦活能に優れた被験者ほど、鼓膜温が上昇し、その潜時は相互相関により 10 分にピークを示した。逆に全身寒冷曝露により鼓膜温が低下する被験者ほど、1 分以内に血管収縮神経の賦活能が大きいたことが判明した。一方、温熱曝露時においては、血管収縮神経の抑制能に優れた被験者ほど鼓膜温が低下し、その潜時は 14 分にピークを示した。全身温熱曝露により鼓膜温は低下したが、その低下率と鼓膜温低下率、低下幅との間に有意な相関を示し、時間的な相関は認められなかったが、量的な関係は維持されていることが判明した。以上、ヒトにおいて、寒冷・温熱曝露時において体温調節能は、血管収縮神経の賦活能、抑制能に大きく依存していることが判明し、ヒトの体温調節がフィードフォワード的に行われていることが示唆された。

A. 研究目的

ヒトの体温調節は、主に皮膚と視床下部における温度受容器により入力が行われ、視床下部において統合され、自律性と行動性の体温調節により恒常性が保たれている^{1, 2, 3)}。自律性の体温調節には、神経性調節と内分泌性調節があり、ヒト体温の神経性調節の多くは、自律神経系によって行われる。ヒトの体温調節系にかかわる活動のうちでマイクロニューログラフィーにより記録可能なものは(SSNA)であり、皮膚血管の収縮と汗腺を支配することによりそれぞれ放熱・蒸散性の体温調節を行う。

これまでに環境温が SSNA に及ぼす影響について、その地域特異性に関して報告し⁴⁾、さらに SSNA の血管収縮成分と発汗運動成分との関係について解析した^{5, 6)}。しかしながら、逆に交感神経活動が核心温(深部温)をはじめとする体温に対する影響に関してはその事象における時系列解析を含め、十分に明らかにされていない。本稿は最近筆者らが行ったヒトを対象とする冷却⁷⁾・加温^{8, 9)}実験をもとに、SSNA のうち血管収縮神経活動が鼓膜温として測定した核心温にどのように影響するかを解析した

ものである。さらに核心温の変化が SSNA に及ぼす影響に関しても言及した。

環境温刺激としては局所急速冷却、全身緩徐冷却、局所急速加温、全身緩徐加温の 4 種を適用した。

B. 研究方法

1) 対象

局所及び全身冷却実験においては、10 名の健康な男女(男 7 名、女 3 名、年齢 23.2 ± 1.9 歳、平均 ± 標準誤差、身長 168.3 ± 2.2 cm、体重 61.2 ± 1.7 kg)、局所加温実験においては、14 名の男子学生(年齢 21.6 ± 0.6 歳、身長 172.2 ± 1.6 cm、体重 63.7 ± 1.4 kg)、全身加温実験においては、18 名の男子学生(22.5 ± 0.8 歳、身長 169.2 ± 1.3 cm、体重 63.4 ± 0.9 kg)を被験者とした。被験者に十分な説明を行い、書面にて承諾を得た。

2) 実験

タングステン微小電極を正中神経、脛骨神経、あるいは腓骨神経の皮膚神経束に刺入し、それぞれ手掌、足底、足背を支配する SSNA を同定、記録した。SSNA の同定基

準は、Mano の基準によった¹⁰⁾。

得られた神経活動を、ゲイン 20,000 倍の生体アンプにより増幅し、バンドパスフィルター (500~5,000Hz) を通した後、オシロスコープで観察し、データレコーダーに収録した。

皮膚血流量はレーザードプラー法により時定数 0.1 秒で、発汗量はカプセル換気法で、皮膚温と核心温としてはサーミスターにより鼓膜温(Tty)を測定した。

局所冷却は、両手手をドライアイス入り冷却箱に挿入し、冷気を手に当てることにより 10 分間にわたり行った。局所加温は、足底部に 40°C に加温したヒートプレート当て 60 分間にわたり行った。全身冷却、全身復温は、人工気候室に被験者を仰臥位にさせ、室温を 25°C に保った後、30 分以上安静仰臥位にて測定し、冷却時には 15°C まで、加温時には 15°C から 25°C まで 0.5°C /分 で環境温を変化させることにより行った。

3) データ解析

SSNA バーストを効果器反応によりレーザードプラー法による皮膚血流量の減少に数秒先行する血管収縮神経活動バースト(VC)と、発汗波に 2~3 秒先行する発汗神経活動バースト(SM)に分類してカウントした。結果は平均±標準誤差として表し、加温・冷却の影響に関して反復測定分散分析を、Fisher の PLSD を ad hoc として用いた。相関解析を最小二乗法により行い、有意差水準は 0.05 とした。

C. 研究結果

1) 局所冷却実験

局所冷却により SSNA は 14.3±1.4 から 31.8±4.1 bursts/min へ有意に増加し、その VC 成分も 12.1±1.0 から 20.6±2.0 bursts/min に増加した。SM 成分も後半において増加し、2.2±0.9 から 17.7±3.1 bursts/min にこれも有意に増加した。Tty は寒冷暴露後に一定潜時をもって上昇しはじめ、寒冷暴露終了後 3.3±1.1 分後に最大値を示した。

寒冷暴露時における SSNA 中の VC 成分と Tty との間の相互相関を求めると、1 分後

に最低値を $r=-0.931$ 、10 分後に最大値を $r=0.936$ と示した。10 名の被験者において、VC 性 SSNA の増加率と Tty の変化率との相関を解析すると、両者間に有意な正の相関を認めた。

2) 全身冷却実験

環境温を 25°C から 15°C まで低下させると、VC は Tty と負の相関を示して増加した。全身冷却により Tty は 36.56±0.09°C から 36.49±0.09°C に有意に低下した ($p<0.05$) が、SSNA は、17.8±2.2 から 26.1±2.6 bursts/min に有意に増加した ($p<0.001$)。Tty と SSNA の間の 1 分ごとの相互相関を計算すると、Tty から 1 分後の SSNA に負の絶対値が最大の相関を示したが、正の相関ではピークを示さなかった。

3) 局所加温実験

局所加温実験は 8 名において解析可能であった。局所加温により VC の低下と、皮膚血流量の増加と Tty の低下がみられた。加温の持続により VC の増加が観察され、Tty も上昇した。局所加温により脛骨神経の VC は 10.7±0.4 から 7.8±0.5 bursts/min ($p<0.005$, $n=4$)、腓骨神経の VC は 13.7±0.6 から 8.6±0.9 bursts/min ($p<0.001$, $n=4$) に有意に減少し、皮膚血流量は加温部において 4.5±1.1 倍、非加温部において 1.8±0.2 倍に増加した ($p<0.005$)。SM は有意な変化を示さなかった。Tty は 0.11±0.02°C と有意に低下した ($p<0.001$)。

VC の減少し始める潜時は、加温開始時より 3.4±1.1 分であり、Tty の低下し始める潜時は 7.4±2.0 分であった。

局所加温開始後、VC の抑制開始から Tty 低下までの潜時 (4.0±0.6 分)、および VC の賦活化から Tty 上昇までの潜時 (11.3±1.3 分) は、大きな個人差を示した。VC の抑制率と前者、その賦活化率と後者との間には、有意な正および負の相関がそれぞれ成立した (それぞれ $r=0.843$, $n=8$, $p<0.01$, $r=-0.856$, $n=7$, $p<0.05$)。

VC の抑制率と Tty の低下率との間、Tty の低下率と VC の後半の賦活化率との間、VC の賦活化率と後半の Tty の上昇率との間には、それぞれ有意な正、負、正の相関が成

立した（それぞれ $r=0.795$, $p<0.05$; $r=-0.839$, $p<0.05$; $r=0.819$, $p<0.005$ ）。

4) 全身加温実験

環境温を 15°C から 25°C に上昇させると、VC は 15.2 ± 2.4 から 7.4 ± 4 bursts/min と有意に抑制され ($p<0.01$)、それとともに Tty は、環境温上昇に 7.1 ± 1.5 分の遅れをもって $36.55 \pm 0.07^{\circ}\text{C}$ から $36.35 \pm 0.07^{\circ}\text{C}$ まで有意に低下した ($p<0.05$)。その後、Tty の低下に伴い、VC は賦活化した。VC の抑制開始時から 15 分間における時間 (分) と VC との間に成立する回帰直線の傾きを、VC の抑制率として、この VC 抑制率と各種パラメーターとの相関を検討したところ、VC の抑制開始から Tty 低下までの潜時との間には有意な相関は示さなかった ($n=12$, $r=0.459$, $p=0.134$) が、Tty 低下率との間には有意な正の相関 ($n=12$, $r=0.729$, $p=0.0072$)、Tty の低下の程度との間にも有意な正の相関 ($n=12$, $r=0.869$, $p=0.0002$) を示した。

D. 考察

寒冷曝露に対して、ヒトは VC を増加させることにより皮膚血流量を減少させ、放熱を防ぐ。一方、温熱曝露に対しては、VC を減少させることにより皮膚血流量を増加させ、放熱を増やす。これらの反応においては個人差が大きく、これまで一義的にその増減を論じられなかった。そこで、個人差の大きい SSNA の賦活化・抑制が、Tty に与える影響を、量的・時間的に検討した。

寒冷曝露時においては、VC の増加が引き起こされ、Tty の増加が局所冷却においては観察されたが、全身冷却においては逆に増加した。これらの逆の現象は、局所冷却時には急激に強い刺激により VC の強い賦活化が惹起されたのに対し、全身冷却時においては緩徐で弱い刺激により冷却されたことによるものと推測される。これらの反応は環境温の低下時において、脛骨・腓骨神経に差はなく⁹⁾、上肢と下肢のパターンも同様であること¹¹⁾が示されているため、記録神経による差はないものと考えられる。

すなわち、局所冷却時には、強い VC の賦活化により、皮膚血管の収縮が惹起されるため、皮膚表面からの放熱が抑制され、

核心温の上昇が引き起こされる¹²⁾ものと推定される。一方、全身冷却時においては、緩徐な冷却のため、対流による Tty 低下が起き、それによる VC が増加するものと思われる。

局所冷却時においては、VC の増加率が大きい被験者ほど核温の上昇が大きかった。全身寒冷曝露に比較して、局所寒冷曝露時の方が時間的な相関が高かったが、これは局所冷却の方が急激で強い刺激であったことによるものと考えられる。さらに VC と Tty との間の相互相関を計算すると、Tty が 10 分の遅れを持って、最大の相関係数が算出された。これは VC が発射されて、Tty が上昇するまでに、平均 10 分の時間を要することを意味する。

温熱曝露時においては、VC が抑制され、Tty が低下した。これは局所加温においては、加温部のみならず非加温部の血管拡張が起き、それによる皮膚表面からの放熱が助長され、対流による核心温低下をきたしたものと考えられる。一方、全身加温時においては、やはり全身血管の拡張とそれによる熱喪失が、核心温低下をもたらしたと推定される。すなわち、局所・全身を問わず、加温による寒冷ストレスの消失が、VC を低下させ、全身血管の拡張を惹起し、放熱を促進し、Tty の低下を招いたものと考えられる。この場合にも、局所加温時では VC と Tty との間に 14 分の潜時をもって最大の相互相関を示した。すなわち VC の低下が起き始めてから、核心温が低下するまでに平均 14 分の時間を要する。

ここで興味深い現象は、局所を冷却、加温した際における反応は、Tty に対しその潜時に有意な相関を示すのに対し、全身を冷却、加温した場合には、その潜時との間に有意な相関を示さなかったことである。これは、局所の場合には皮膚の温・冷受容器からの入力、温冷感を視床、大脳皮質に伝達し、寒冷ストレスを増強・減弱させる感覚が VC を直接増加・減少させるため、Tty 変化のための一連の現象が一斉に開始されると推定される。一方、全身の場合には、温度変化が緩徐なため、それに反応する感覚、ストレス反応の開始に個人差が生じ、時間的に有意な相関を生じなかったと思われる。

以上、寒冷ストレスに対する血管収縮性交感神経活動の賦活化能、および寒冷ストレスの除去に対する血管収縮性交感神経活動の抑制能が、核心温の制御に大きく影響することを示した。ヒトの体温はこのようにゆらぎながら一定温に収束したり、リセットされた別の値に変化してゆくものと推定され、このような調節はネガティブ・フィードフォワード的の制御と考えられる。そして、この制御機構における交感神経活動の関与が大きいことが、以上の実験により示された。

文献

- 1) 入来正躬：1. 体温調節研究の歴史的背景と時代的変遷，入来正躬編：体温調節のしくみ，1995年，文光堂，東京，pp. 2-8.
- 2) Simon, E.：2. 体温調節の基本法則，入来正躬編：体温調節のしくみ，1995年，文光堂，東京，pp. 9-18.
- 3) 入来正躬：3. 体温調節のいろいろ，入来正躬編：体温調節のしくみ，1995年，文光堂，東京，pp. 19-25.
- 4) Okamoto T, Iwase S, Sugenoja J, et al. Different thermal dependency of cutaneous sympathetic outflow to glabrous and hairy skin in humans. *Eur J Appl Physiol* 68: 460-464, 1994.
- 5) Iwase S, Mano T, Sugenoja J et al. Relationship among skin sympathetic nerve activity, sweating, and skin blood flow. *Environ Med* 32: 55-67, 1988.
- 6) Iwase S, Mano T, Sugenoja J, et al. Microneurographic study on sympathetic control of sweating and skin blood flow. In Mabuchi K, Mizushina S, Harrison B (Eds), *Advanced techniques and clinical applications in biomedical thermology*, Harwood Academic Publishers, Chur, pp. 147-162, 1994.
- 7) Sawasaki N, Iwase S, Mano T. Effect of skin sympathetic response to local or systemic cold exposure on thermoregulatory functions in humans. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical (Formerly Journal of the Autonomic Nervous System)*, in press.
- 8) 道上大策, 神谷厚範, 傅 埼, 他. 足底部局所加温の核温と SSNA に与える影響. *自律神経* 36: 552-563, 1999.
- 9) Iwase S, Cui J, Michikami D, et al. Changes in vasomotor skin sympathetic nerve activity and interrelations to core temperature during warming in humans. *Jpn J Physiol* 50, in press.
- 10) Mano T. Microneurographic research on sympathetic nerve responses to environmental stimuli in humans. *Jpn J Physiol* 48: 99-114, 1998.
- 11) Bini G, Hagbarth KE, Hynninen P, Wallin BG. Regional similarities and differences in thermoregulatory vaso- and sudomotor tone. *J Physiol* 306: 553-565, 1980.
- 12) Sessler D, Moayeri A, Stoen R, et al. Thermoregulatory vasoconstriction decreases cutaneous heat loss. *Anesthesiology* 73: 656-660, 1990.

入浴時の水位が循環動態に及ぼす影響

新美由紀, 岩瀬 敏 (名古屋大学環境医学研究所)

美和千尋 (名古屋大学医学部保健学科)

間野忠明 (東海中央病院)

河原ゆう子 (東邦ガス株式会社リビング営業部リビング技術グループ)

永田まゆみ (株式会社 INAX 技術統括部空間デザイン研究所)

入浴における水位のちがいが循環動態におよぼす影響を調べ、安全な入浴条件について検討した。低水位（半身浴）は、血圧変動が小さい、心拍数の増加が少ない、脱水が少ない、ことより高水位（全身浴）より安全性が高いと考えられた。低水位のほうが水浸による血流の中心化が小さいため初期の血圧上昇を示すにいたらず、同じ温度でも温熱負荷が少ないため、中心静脈圧低下や血圧低下は遅れて緩徐に起こると推定され、発汗量も少ない。高水位（全身浴）では AVP の上昇がみられず、利尿を抑制せず脱水傾向を助長し、血圧低下に対して対応しないため、高水位（全身浴）のリスクに寄与している可能性が考えられた。

キーワード：入浴, 温熱, 水浸, 交感神経活動,

A. 研究目的

入浴中の急死が多く、年間1万人をこえるともいわれる日本人の入浴方法は、42°C 5分間水位肩先までのいわゆる全身浴が平均的だが、最近では39°C 20分間水位剣状突起までのいわゆる半身浴が増加しており、安全な入浴を模索する上で、あらたに入浴条件の水位が循環動態等におよぼす影響についての比較検討が必要となってきた¹。

入浴では、水浸負荷と温熱負荷が同時になされる。水浸では水圧により血流が中心にシフトし中心静脈圧は上昇、血圧も上昇に動き、圧受容器の Loading により血管運動中枢を介して交感神経は抑制され心拍数は減少し、末梢血管収縮は抑制される²。

また、視床下部等の圧受容器反射の中枢経路を介してバソプレッシンの分泌が抑制され末梢血管収縮は抑制されるほか、腎の水吸収が減少して尿量が増加する²。一方温熱では皮膚温、深部温の上昇により、体温調節中枢を介して、発汗のほか血流が皮膚へ再分配され熱を放散する³。これにより中心静脈圧、血圧は低下傾向に動き、圧受容器は Unloading され血管運動中枢を介して交感神経は増加し、心拍数は増加し、末梢血管は収縮する³。また同様にバソプレッシンの分泌が増加し³、末梢血管収縮のほか尿量が減少し発汗による脱水にも対応している。

水浸負荷と温熱負荷が圧受容器に及ぼす

作用は正反対で、水浸では血圧が上昇、心拍数が減少、温熱ではその逆で、利尿あるいは発汗で双方とも脱水となる。したがって入浴では血圧、心拍数の変動と脱水がおこりえるが、血圧、心拍数、脱水の様子は、水浸、温熱の程度のほか負荷時間で異なると思われる。これらから、安全な入浴の基準を、血圧の変動が小さい、心拍数の変動が小さい、脱水が少ないこととした。

本研究の目的は、入浴における水位のちがいが循環動態におよぼす影響を調べ、安全な入浴条件について検討することである。入浴条件の要素には水の温度、水位、時間がある。水位は水浸負荷を決めるほか、温熱負荷の程度に関係する。温度は温熱負荷のみ、時間は両者に関係する。従って、一定温度で一定時間、違う水位の入浴条件で検討をおこなうのが適当と考えられた。

B. 研究方式

1) 対象

健康成人男性7人、平均年齢27歳を対象とした。

2) 方法

環境温25°Cで39°C肩まで20分と39°C剣状突起まで20分の2つの入浴条件を各1回ずつ違う日に施行した。座位で軽度膝関節を屈局させた状態で、10分間安静のち20分間の入浴を施行した。サーミスタで鼓膜温を深部温として測定、フィナプレスで血圧、心電図で心拍数、レーザードブラで前腕で皮膚血流量、カプセル換気法で手背で発汗量を測定し、安静終了時と入

浴終了時に採血を行いノルアドレナリンとアルギニンバソプレッシンを測定、また実験前に排尿し終了時に尿量を測定し、これを実験期間中の尿量とした。安静前値は10分間の平均値(pre)とし、入浴中は1分毎の平均値(1~20)を算出した。

C. 研究結果

鼓膜温は、両条件とも14分めより前値に比べて有意に上昇し、負荷20分までの時点で上昇に条件間差はみられなかった。

収縮期圧では、高水位で負荷1分めに前値より有意に上昇したが低水位では有意な上昇はみられなかった。一方、拡張期血圧では、高水位で低水位より早期に前値に比べて有意に低下したが、低下に条件間差はみられなかった。

心拍数は、両条件とも負荷にともない増加し、14分めからは条件間差がみられた。

皮膚血流量は、高水位で6分め、低水位で16分めより増加がみられ、その上昇には条件間差がみられた。

発汗量は、高水位で14分め、低水位で16分めより増加がみられ、その上昇には条件間差がみられた。

尿量は両条件で有意差はみられなかった。

ノルアドレナリンは、両条件とも入浴で有意に増加した。アルギニンバソプレッシンは、高水位では負荷前後で変化がみられなかったが、低水位では負荷により有意に増加し、ノルアドレナリンの結果と解離した。

D. 考察

高水位において、収縮期圧は入浴1分で有意に上昇し、拡張期圧は低水位より早期に低下したことで、心拍数は高水位で低水位より有意に増加したことで、発汗量は高水位で低水位より有意に増加したが、尿量は差がみられなかったことより、血圧の変動が小さく、心拍数の増加も少なく、脱水も少ないので、低水位のほうが高い水位より安全性が高いと考えられた。

水浸では、水圧により血流の中心化がおこり、負荷直後より中心静脈圧の上昇、血圧の上昇がおこるが、その後の変化は緩徐でやがて一定化してゆく²。したがって、入浴とは、この血流の中心化が持続した状態で温熱負荷を加えることとも考えられる。血流の中心化の時点では、温熱の影響は乏しいが、その後、熱放散のため皮膚血流が増加し皮膚以外の血管は収縮し、この血流の皮膚への再分配と皮膚血管拡張による総末梢血管抵抗の低下により中心静脈圧が低下し血圧も低下し、圧受容器の Unloading により交感神経活動は増加し心拍数が増加すると考えられる³。

低水位では血流の中心化が小さく、血圧上昇を示すにいたらず、同じ温度でも温熱負荷が少ないため、中心静脈圧低下、血圧低下は遅れて緩徐に起こり、発汗量も少ないと考えられる。

温熱負荷による圧受容器の Unloading により、ノルアドレナリンは増加したが、アルギニンバソプレッシンは高水位では抑制された。これは水浸の影響が考えられる

が、圧受容器の入力への影響か、中枢経路への影響かは明確ではない。このために、高水位では、発汗が多いにもかかわらず、利尿抑制せずに、尿量は低水位と変わらず、脱水を助長し、さらに、末梢血管収縮を補助しないことより、血圧低下に対するリスクが高くなっていると考えられた。

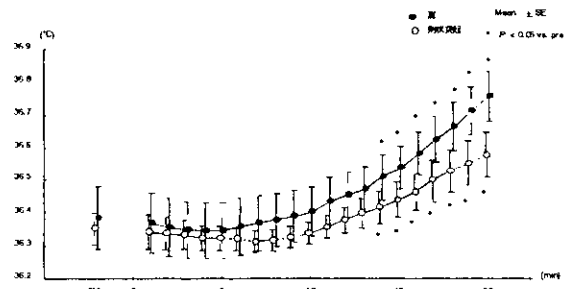


図1. 鼓膜温の変化.

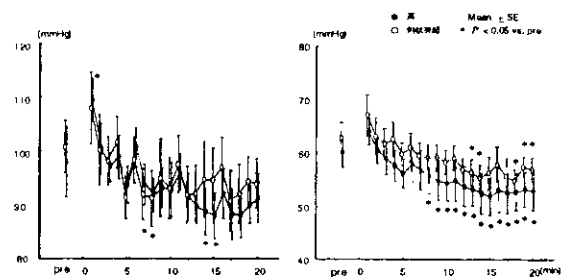


図2. 収縮期圧(左)と拡張期圧(右)の変化.

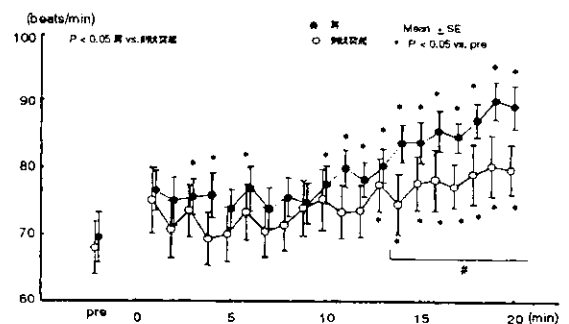


図3. 心拍数の変化.

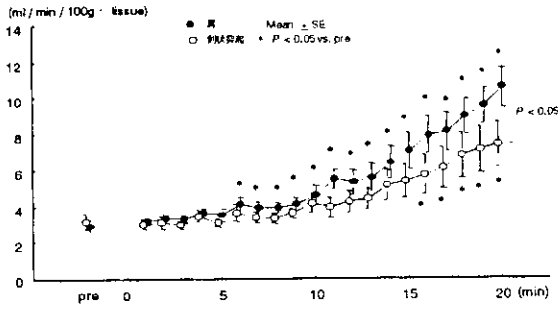


図4. 皮膚血流量の変化.

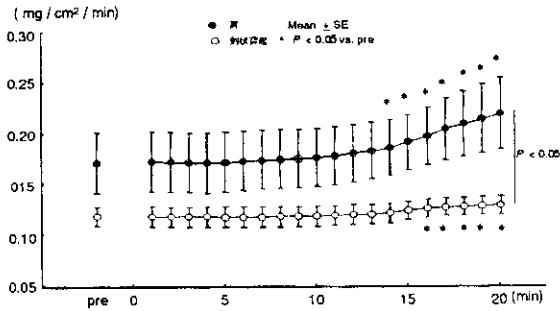


図5. 発汗量の変化.

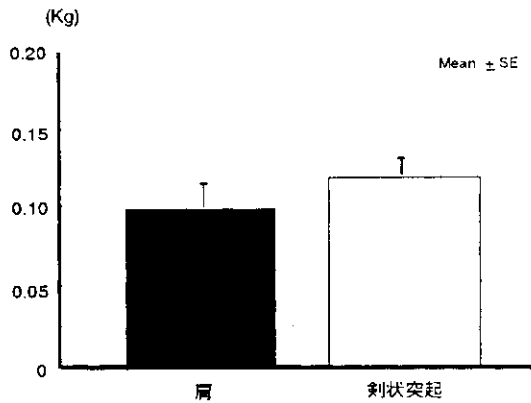


図6. 尿量の変化.

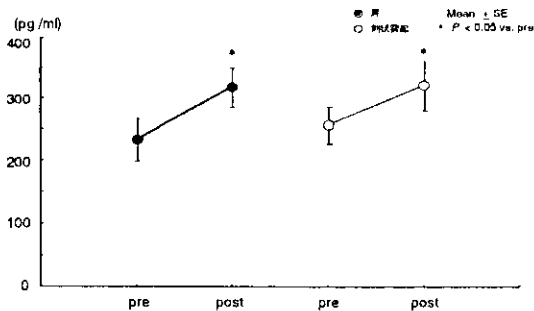


図7. NAの変化.

E. 結論

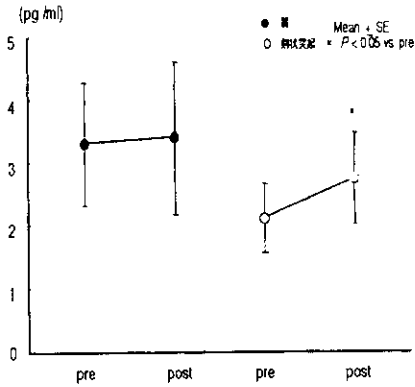


図8. AVPの変化.

入浴における水位のちがいが循環動態におよぼす影響を検討し、低水位のほうが高い水位より安全性が高いと考えられた。

F. 引用文献

1. 河原ゆう子. 多様化するニーズに答える新しい入浴方法の調査研究 part 1. 東邦ガス;1999. pp.1-20.
2. Gabrielsen A, Videbaek R, Johansen LB, Warberg J, Christensen NJ, Pump B, Norsk P. Forearm vascular and neuroendocrine responses to graded water immersion in humans. Acta Physiol Scand 169:87-94, 2000.
3. Niimi Y, Matsukawa T, Sugiyama Y, Shamsuzzaman A.S.M., Ito H, Sobue G, Mano T: Effect of heat stress on muscle sympathetic nerve activity in humans. J Auton Nerv Syst 63: 61-67, 1997.

G. 研究発表

1. 新美由紀, 傅 埼, 道上大策, 神谷厚範, 岩瀬 敏, 美和千尋, 間野忠明. 全身浴と半身浴における循環動態の比較検討. 第53回自律神経学会総会, 東京, 2000.

パーキンソン病長期例の自律神経障害

新美由紀, 錫村明生 (名古屋大学環境医学研究所)

平山正昭, 家田俊明, 伊藤宏樹, 西村-小林 麗, 浜田健介, 祖父江 元
(名古屋大学神経内科)

渡辺正樹 (渡辺クリニック)

真野和夫, 渡邊英夫 (名古屋第一赤病院神経内科)

古池保雄 (名古屋大学医学部保健学科)

パーキンソン病長期例において, 自律神経機能検査を施行し, その自律神経障害についてパーキンソン病を伴う自律神経不全症 (Autonomic failure with Parkinson's disease; AF with PD), パーキンソン病初期例, 健常者と比較検討した. パーキンソン病長期例では軽度起立性および食事性低血圧が観察され, NA の起立による反応性上昇は保たれていたが, NA 基礎値が低値で α supersensitivity が認められ, AVP の起立による反応性上昇も保たれていた. パーキンソン病長期例では subclinical に交感神経節後線維優位の自律神経障害の存在が示唆され, AF with PD と質的に同じで量的に異なるものであると考えられた.

キーワード: パーキンソン病, 自律神経障害

A. 研究目的

パーキンソン病においては一般に進行例において初期例より起立時血圧低下の出現頻度が高くなるという報告がみられる¹⁾. しかし, その原因については, 一次性自律神経障害, 抗パーキンソン病薬の影響, ADL の低下, 加齢等多くの要因があると思われる. 一方, パーキンソン病において自律神経不全症を合併する一群が少数ながら存在し, Bannister ら²⁾によりパーキンソン病を伴う自律神経不全症 (Autonomic Failure with Parkinson's Disease; AF with PD) と

され, 本邦において近年その臨床生理学的特徴が明らかにされてきている^{3,4)}. 今回, 我々は罹病期間 10 年以上のパーキンソン病長期例において, 自律神経機能検査を施行し, パーキンソン病初期例および健常者と比較するとともに, 特にその自律神経障害について既報告の AF with PD との異同を検討した.

B. 研究方式

1) 対象

臨床上 ADL を障害するような明らかな自律神経不全を示さないパーキンソン病

長期群 (LPD), 平均年齢 71.3 ± 1.4 歳, 平均罹病期間 13.5 ± 1.1 年, H-YIII° - IV° 12 例, AF with PD 群 (AFPD), 平均年齢 70.4 ± 3.7 歳, 平均罹病期間が PD で 7.2 ± 2.4 年 AF で 7.2 ± 2.4 年, H-YIII° - IV° 7 例, パーキンソン病初期群 (EPD) 平均年齢 68.4 ± 1.6 歳, 平均罹病期間 1.8 ± 0.5 年 6 例, 健常群 (C), 平均年齢 69 ± 2 歳 10 例を対象とした。

2) 方法

a) Head-Up Tilt (HUT)

tilting table を使用し, 30 分間安静臥床させた後, 20° , 40° , 60° の head-up tilt (HUT) を各 5 分間ずつ連続的に施行した。左上腕にてオシロメトリック法自動血圧測定装置を用い, 1 分毎に血圧および心拍数を測定した。右前腕静脈に留置針を置き, 安静 30 分, および HUT 60° 5 分で血漿 noradrenaline (NA), および arginine vasopressin (AVP) を測定した。収縮期圧 20mmHg 以上の低下をもって起立性低血圧とした。

b) NA 静注試験

低濃度 NA $0.3\mu\text{g}/\text{min}$ を 3 分間静注後, さらに高濃度 NA $3\mu\text{g}/\text{min}$ を 3 分間静注した。低濃度で収縮期圧 10mmHg 以上の上昇で supersensitivity (++)、高濃度で 25mmHg 以上の上昇で supersensitivity (+) とした。

c) 食事性低血圧の判定

LPD 群に対し 75g グルコースを経口で負荷し, オシロメトリック法自動血圧測定装置を用い, 1 分毎に血圧および心

拍数を測定した。負荷前と負荷後 20~60 分の収縮期圧を比較し, 収縮期圧 20mmHg 以上の低下が観察された場合を食事性低血圧とした。

各数値は平均値 \pm 標準誤差で表し, 検定には Wilcoxon 検定を, 群間比較については repeated-measures ANOVA を用い, 危険率 5% をもって有意とした。

C. 研究結果

LPD 群では HUT により収縮期圧で $22.3 \pm 5.1\text{mmHg}$ の有意な低下を示したが, その程度は AFPD 群より軽度で, 心拍数の反応性増加は保たれていた (図 1)。

AFPD および LPD 群では, NA の基礎値は C 群に比して有意に低値であった。AFPD 群では HUT による NA の反応性増加はみられないが, LPD 群では EPD 群および C 群同様, NA の起立による反応性増加は保たれていた (図 2)。

全群で AVP の起立による反応性増加は保たれていた (図 3, 図 4)。

LPD 群では NA 静注試験で, 12 例中 3 例で supersensitivity (++)、8 例で supersensitivity (+)、1 例で (-) であった。NA 静注試験で収縮期圧の有意な上昇がみられたが, その程度は AFPD 群より軽度であった。EPD および C 群では, 有意な上昇はみられなかった (図 5)。

LPD 群で検索し得た 10 例中 7 例に食事性低血圧がみられ, 収縮期圧で $23.9 \pm 2.6\text{mmHg}$ の有意な血圧低下を示した。

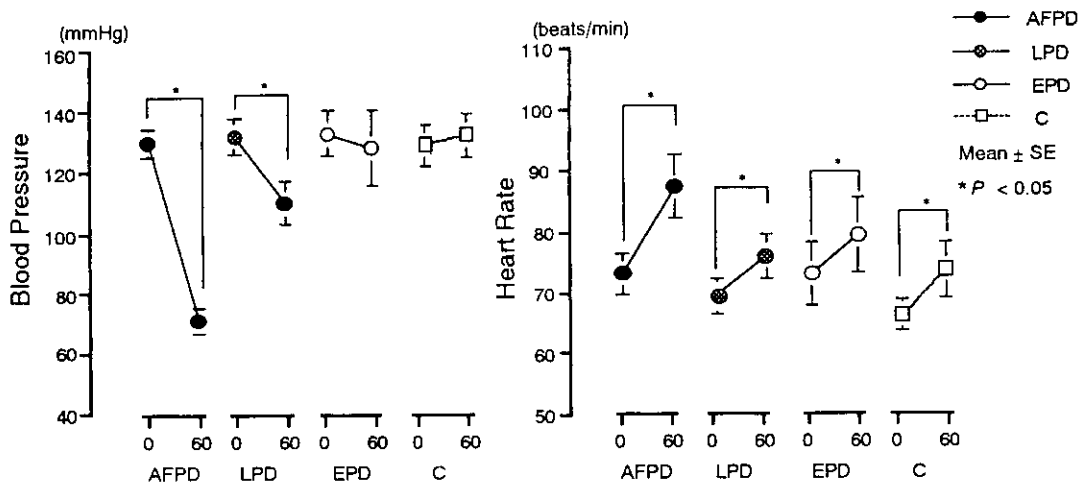


図1 HUTによる収縮期血圧（左）および心拍数（右）の変化

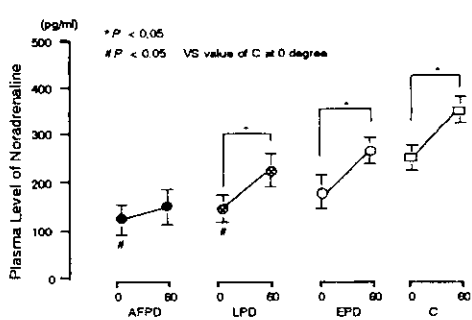


図2 NAの基礎値およびHUTによる変化。

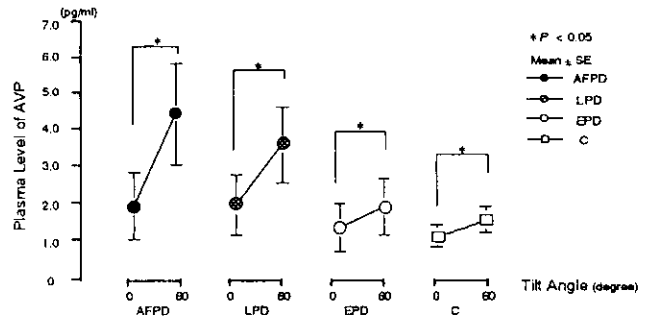


図3 HUTによるAVPの変化。

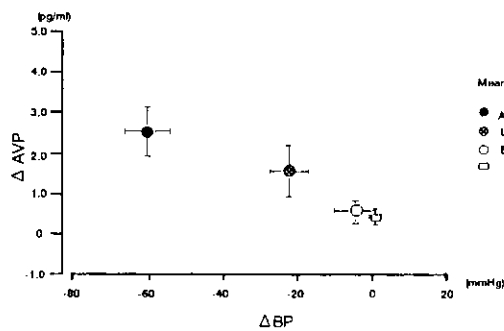


図4 ΔBPに対するΔAVPの増加。

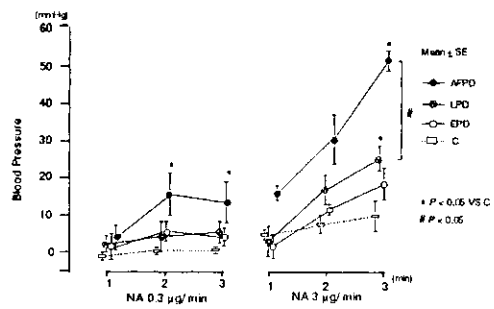


図5 NA静注試験による収縮期圧の変化。

D. 考察

パーキンソン病長期例では、起立性および食事性低血圧がみられたが AF with PD の様に必発ではなく血圧低下も軽度であった。AF with PD はパーキンソン病のなかでは少数の特異な sub-group と考えられ、その自律神経障害は一般的に比較的早期に出現進行し、運動障害よりも ADL に深刻な影響を及ぼす^{3,4)}。従って長期例の自律神経障害は、その出現時期と程度が AF with PD と異なる。

長期例において NA 基礎値が正常低値で α supersensitivity が認められた点は AF with PD と類似し、AF with PD と同様に、交感神経節後線維優位の障害が示唆された。さらに AVP の起立による反応性上昇がみられ、圧受容器反射の中枢経路が保たれていると考えられた点も AF with PD と同様であった。しかし、NA 静注試験での血圧上昇が軽度で、NA の起立による反応性上昇が保たれていた点が AF with PD と異なった。パーキンソン長期例では、その出現時期と程度において AF with PD と異なるかの交感神経節後線維障害が示唆された。

E. 結論

パーキンソン病長期例では、AF with PD より量的に軽度で質的に同じ一次性自律神経障害が存在すると考えられた。

F. 引用文献

1. Linden D, Diehl RR, Berlit P,

Sympathetic cardiovascular dysfunction in long-standing idiopathic Parkinson's disease. *Clin Auton Res.* 7:311-314, 1997.

2. Bannister R, Mathias CJ. Clinical features and investigation of the primary autonomic failure syndromes. In: *Autonomic failure - a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*, 3rd ed. Bannister R, Mathias CJ, eds. Oxford: Oxford University Press; 1992. pp. 531-547.

3. Koike Y, Takahashi A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997; 38:8-12.

4. Niimi Y, Ieda T, Hirayama M, Koike Y, Sobue G, Hasegawa Y, Takahashi A: Clinical and physiological characteristics of autonomic failure with Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 9: 139-144, 1999.

G. 研究発表

1. Niimi Y, Mano K, Hirayama M, Ieda T, Nishimura R, Ito H, Watanabe H, Sobue G, Koike Y. Autonomic dysfunction in long-standing cases of Parkinson's disease. *Clin Auton Res.* 10: 163, 2000.

2. 新美由紀, 真野和夫, 渡辺正樹, 西村麗, 浜田健介, 渡邊英夫, 平山正昭, 古池保雄. パーキンソン病長期例の自律神経障害. *臨床神経* 39: 1358, 1999.

立ちくらみ患者における心臓自律神経活動－心拍変動ハワースペクトル解析による検討－

渡辺正樹¹、新美由紀²、古池保雄³、杉山由樹⁴

¹ 渡辺クリニック（SL医療グループ）

² 名古屋大学環境医学研究所 ³ 名古屋大学

⁴ 愛知医科大学衛生学

50歳以上の一過性立ちくらみ患者（94例）における90°起立負荷時の心拍R-R間隔変動をハワースペクトル解析することにより、心臓自律神経機能（低周波成分・高周波成分比：L/H、高周波成分：HF）を定量化した。起立時にL/H値（交感神経機能）が低下またはHF値（副交感神経機能）が増加する起立時異常例は立ちくらみ患者で多く、特に起立性低血圧（OH）のある群（39例：M26/F13）で24例（61.5%）と高頻度であった。立ちくらみのないOH群（30例：M8/F22）と比較すると、立ちくらみのあるOH群は男性が多く、起立時血圧低下がより大きく、起立時異常例の頻度が高かった。心臓自律神経機能異常は起立時血圧低下を惹起し、立ちくらみの一因であると考えられた。

A. 研究目的

立ちくらみの原因の一つとして起立性低血圧（OH）が考えられる。我々は50歳以上の一過性立ちくらみ患者の約半数にOHが認められることを報告している¹⁾。OHの発生機序は多岐にわたるが、自律神経機能障害が直接関与するものと関与しないものに大別される。自律神経が関与しないものとして心機能不全、末梢血管拡張、循環血液量減少などがある。自律神経機能障害が関与するものとしては種々の病態が知られているが、総じて交感神経機能低下が指摘されている²⁾⁻⁵⁾。OHの原因が明らかな場合、その治療を行うが、一般診療においては原因が見い出せない場合も少なくない。進行性でなく、軽度の立ちくらみ例では対症療法に重点が置かれることが多く、自律神経機能評価が必要である。自律神経機能の評価法として、心拍変動のハワースペクトル解析が普及しつつあり⁶⁾⁻¹⁰⁾、これにより心臓自律神経機能が簡易に定量化できるようになってきた。今回我々は、一過性立ちくらみ例、特にOH例の予防、治療を目的に、心拍変動ハワースペクトル解析を行い心臓自律神経機能の特徴を検討したので、その結果を報告する。

B. 研究方式

1) 対象

立ちくらみを主訴として独歩で外来を受診した50歳以上の患者を対象とした。立ちくらみ例は、立った直後に浮遊感、意識消失感を一過性に自覚する例とし、この発作が2回以上起こった場合とし、回転性眩暈感を訴える例、頭位変換により誘発される例は除外した。そして以下の6項目、1) ハーキソン症状、小脳失調、麻痺などの神経症候、または進行性経過、2) 貧血（Hb<10.0g/dl）、3) 高度頻脈・徐脈、高度期外収縮や心房細動、慢性心不全や呼吸不全、4) 下肢の高度静脈瘤、5) 低血糖、尿崩症、副腎不全、クマ親和性細胞腫などの内分泌異常、6) 頸動脈超音波検査でプラークスコア¹¹⁾が左右合計10mm以上の頸動脈硬化、を有する例を予め除外した。高血圧例（降圧薬服用例）、糖尿病例は対象に含めた。その結果、84例（男性51例、女性33例、平均年齢70±8歳）の立ちくらみ例を選出した。

2) 方法

まずtilt testで起立時血圧変動を評価し、OHの有無を調べた。電動式自動起立テーブル（OG技研社製）を用い、オロメトリック法非観血的自動血圧測定装置（日本コリン社製：LISTMINI BP-8800/NC）によって1分毎に収縮期血圧を測定した。5分間の安静臥位の後、10分間90°

tilt upし、その間の血圧変動を観察した。tilt upの所用時間は約30秒、起立時には両足を着地させ下肢筋により起立位を支えることとした。立位時平均血圧が臥位時平均血圧より10mmHg以上低い例、または立位時血圧が臥位時血圧より最大30mmHg以上低下する例をOHと定めた。これを基に立ちくらみ例をOHのある群（A群：39例）とない群（B群：45例）に分類した。対照として、立ちくらみとOHがともに認められない健常者で、男女20例ずつ無作為選出した40例を正常対照群（C群）とした。さらに立ちくらみや眩量の既往がなく、上記の1)～6)を認めず、OHのある患者連続30例をD群とし、A群と比較した。

次に心拍変動をActive tracer（AC 300：GMS社製）を用い記録し、tilt test中のR-R間隔を測定した。R-R間隔の変動について最大エンベロープ法を用いてパワースペクトル解析を行った。解析にはMemCalc PROVer2.5を用いた。0.15～0.40Hzの周波数帯域を高周波成分、0.04～0.15Hzの周波数帯域を低周波成分とし、高周波成分の区分積分値（HF）を心臓副交感神経機能、低周波成分の区分積分値と高周波成分の区分積分値の比（L/H）を心臓交感神経機能の指標とした。そして各群間で立位時最低血圧（mmHg）、起立時血圧低下（mmHg）、臥位時、立位時におけるHF（ms²）、L/Hの平均値および起立時変動異常の頻度を比較した。起立時変動の異常は、臥位から立位でHF平均値が増加する例（起立時HF増加例）、L/H平均値が低下する例（起立時L/H低下例）とした。検査は午前10時から午後4時の間で空腹時に行った。

3) 統計学的処理

3群間以上の平均値（±標準偏差）の比較には一元配置分散分析（ANOVA）を行い、有意差のある場合に2群間の検定を行った。2群間の検定は、F検定にて母分散の差の有無を求め、母分散が等しい時にt検定を、等しくない時にWelchの検定を行った。頻度の比較には χ^2 検定を行った。例数が5より少ない場合はYatesの補正式を用いた。危険率5%以下の場合を有意差ありとした。

C. 研究結果

A群は男性が多いのに対して、D群は女性が多く、その頻度に有意差が認められた（ $p < 0.001$ ）。起立時最低血圧は4群間で差がなかった。起立時血圧低下は4群間で有意差あり、A群とD群の間（ $p < 0.005$ ）、B群とC群の間（ $p < 0.05$ ）にも有意差がみられた（表1）。

HF値は臥位時においてA、B群で低値であったが、有意差はみられなかった。L/H値は立

位においてA群がC群より有意に ($p < 0.05$) 低値であった。C群のL/H値は臥位から立位で有意に ($p < 0.01$) 増加したが、他群では有意な増加はなかった(表2)。C群において男女別に比較すると、HF値(臥位時; 男性 107.8 ± 94.2 / 女性 123.1 ± 120.7 、立位時; 男性 61.1 ± 58.7 / 女性 57.1 ± 47.2)、L/H値(臥位時; 男性 2.6 ± 1.9 / 女性 1.6 ± 2.3 、立位時; 男性 4.1 ± 3.8 / 女性 4.3 ± 4.0)ともに有意差は認められなかった。また降圧薬服用例はA群17例、B群13例、D群8例、糖尿病例はA群9例、B群4例、D群4例で、いずれもA群が多いものの有意差はみられなかった。

起立時HF増加例はA群15例(38.5%)、B群9例(20.0%)、C群1例(2.5%)、D群6例(20.0%)であり、4群間で頻度に有意差がみられ、A群が最も多く、C群が最も少なかった。起立時L/H低下例はA群19例(48.7%)、B群12例(26.7%)、C群7例(17.5%)、D群7例(23.3%)で、HF増加例と同様であった。いずれの群もHF増加例がL/H低下例より多かった。HF増加あるいはL/H低下のうち、少なくとも一方を認める例は、A群が24例(61.5%)、B群が15例(33.3%)、C群が7例(17.5%)、D群が12例(30.0%)でA群が最も多く、B群、D群より有意に(それぞれ $p < 0.01$ 、 $p < 0.05$)高頻度であった。

D. 考察

今回の検討では、自律神経機能の評価に心拍変動パワースペクトル法による心臓自律神経機能の定量化を行った。立ちくらみは起立時の血圧変動が主因であり、この自律神経評価法は立ちくらみの検討には合目的といえる。心臓交感神経機能(L/H値)は起立により増加し、心臓副交感神経機能(HF値)は起立により低下するとされる¹²⁾¹³⁾。そこで心臓自律神経機能の起立時変動異常として、起立時HF増加例、L/H低下例の有無を調べた。その結果、立ちくらみ患者では起立時変動異常が健常例より高頻度で、特にOH例では多いことが明らかになった。

従来より、OHの自律神経機能異常として交感神経機能低下が指摘されている²⁾⁵⁾。今回の心臓自律神経機能の評価でも、健常群のL/H値は臥位から立位への体位変動により増加したのに対して、OHのある立ちくらみ例ではほとんど不変であり、起立時L/H低下例も約半数に認められ、心臓交感神経機能異常の存在が確認された。さらにOH例では心臓副交感神経機能低下も認められた。副交感神経機能低下がOHの主因であるという報告はないが、加齢¹⁴⁾、心不全¹⁵⁾、突然死¹⁶⁾、Binswanger脳症¹⁷⁾などでは心臓副交感神経機能が低下するという報告はあり、心臓副交感神経機能は心循環安定性の指標になりうると考えられ

文献

- 1) 渡辺正樹, 岡田洋平, 馬淵直紀ら: 立ちくらみ患者における脳虚血病変 - 起立性低血圧と頭頸部大血管病変の意義 -. 臨床神経, 39: 1015-1019, 1999
- 2) Kontos HA, Richardson DW, Norvell JE: Norepinephrine depletion in idiopathic orthostatic hypotension. Ann Intern Med 82: 336-341, 1975
- 3) Cryer PE, Weiss S: Reduced plasma norepinephrine response to standing in autonomic dysfunction. Arch Neurol 33: 275-277, 1976
- 4) Ziegler MG, Lake CR, Kopin IJ: The sympathetic-nervous-system defect in primary orthostatic hypotension. N Engl J Med 296: 293-297, 1977
- 5) Nanda RN, Boyle FC, Gillespie JS, et al: Idiopathic orthostatic hypotension from failure of noradrenaline release in a patient with vasomotor innervation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 40: 11-19, 1977
- 6) Wheeler T, Watkins PJ: Cardiac denervation in diabetes. Br Med J 4: 584-586, 1973
- 7) Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, et al: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. Am J Physiol 248: 151-153, 1985
- 8) Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, et al: Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. Am J Physiol 249: 867-875, 1985
- 9) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al: Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. Circulation research 59: 178-193, 1986
- 10) Lishner M, Akselrod S, Avi VM, et al: Spectral analysis of heart rate fluctuations. A non-invasive, sensitive method for the early diagnosis of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. J Autonomic Nervous System 19: 119-125, 1987
- 11) Handa N, Matsumoto M, Maeda H, et al: Ultrasonic evaluation of carotid atherosclerosis. Stroke 21: 1567-1572, 1990
- 12) Vybiral T, Bryg RJ, Maddens ME, et al: Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects.