

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

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14年度

総括・分担研究報告書

主任研究者 古池 保雄

(名古屋大学医学部教授)

平成15年3月

目 次

I. 総括研究報告書

古池 保雄

高齢者の生活障害の要因と評価に関する研究 1

II. 分担研究報告

1. 古池 保雄

閉塞性睡眠時無呼吸症候群における高二酸化炭素呼吸応答 4

2. 岩瀬 敏

ヒトにおける下腿静脈容量とその充満・虚脱に対する
交感神経反応の加齢による変化 9

3. 平山 正昭

パーキンソン病の起立性低血圧に対するL-dopa静注の影響 15
—治療群と未治療群の比較—

4. 祖父江 元

(1) Pure Autonomic Failure (PAF) の臨床所見 19

(2) 神経変性疾患におけるdobutamine, noradrenaline 負荷試験
に対する血圧反応 24

研究協力報告

・杉山 由樹

在宅高齢者における大脳循環代謝機能と
その関連要因について 28

・新美 由起

めまい・失神患者における血圧変動 32
—能動的起立およびブドウ糖負荷試験による検討—

III. 研究成果刊行に関する一覧表 37

IV. 研究成果の刊行物・別冊

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 名古屋大学医学部保健学科教授

研究要旨

A) 高齢者の自律神経機能：1) 静脈系と筋交感神経活動 (MSNA) の検討結果、静脈系の加齢による構造的変化のみならずMSNAにより調節を受ける機能的変化が重要である。2) 在宅自立高齢者における生活機能の障害に大脳循環代謝機能が関連する可能性がある。高齢者における、めまい・失神の血圧調節を検討した結果、起立性高血圧群は、高齢者に多く、NAの基礎値が高値、起立による反応性増加が大きい、AVPの反応は保たれていたが、reninの反応は乏しかった。B) 睡眠中の自律神経活動：OSAS群では高二酸化炭素に対する呼吸応答はcontrol群より亢進し、CO₂負荷による交感神経緊張反応が高いと考えられた。C) 自律神経不全症関連：長期PAF例では便秘、排尿障害はより高率で、重要な症状と考えられた。

分担研究者

岩瀬 敏

名古屋大学環境医学研究所高次
神経統御部門助教授

平山 正昭

名古屋大学医学部附属病院検査
部・神経内科助手

祖父江 元

名古屋大学大学院医学系研究科
神経内科教授

研究協力者

杉山 由樹

木戸病院神経内科

新美 由紀

名古屋市立東市民病院神経内科

3) 高齢者における、めまい・失神の病態は不明な点が多い。めまい・失神の血圧調節機構を評価することを目的とした。

B) 睡眠中及び食事時の自律神経活動閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) における呼吸中枢感受性については検討が乏しく、一致した見解が得られていない。高齢者の夜間呼吸における呼吸中枢の変動を検討する目的で、疾患対象としてOSAにおける高二酸化炭素に対する換気応答と血圧の変化を検討した。

C) 自律神経不全症関連病態

薬物と低血圧との関連を検討する目的でパーキンソン病における起立性低血圧 (OH) につき、L-dopa静注の影響を治療群、未治療群に分けて検討した。

自律神経が高度に障害された臨床例を検討することにより、高齢者に発生し得る自律神経障害を予測する目的で、臨床的にPAFと診断された臨床例を検討した。

B. 研究方法

A) 高齢者の自律神経機能について

1) 健康男性若年者9名 (年齢31±1歳) と高齢者9名 (年齢69±1歳) を対象とし、安静時、-5mmHg、-10mmHg、-15mmHgの下半身陰圧負荷 (lower body negative pressure; LBNP) を施行し、MSNA、血圧、心拍数、末梢静脈圧、下腿血流量、下腿血管抵抗、下腿静脈容量、静脈伸展指数、静脈虚脱半減時間を測定した。

A. 研究目的

A) 高齢者の自律神経機能について

1) 静脈系と筋交感神経活動 (muscle sympathetic nerve activity; MSNA) との関係や、その加齢による影響はいまだ明らかではない。そこで、下腿静脈容量と血管運動神経であるMSNAの関係と、下腿静脈の充満・虚脱に体液移動が及ぼす影響および、加齢がこれらに及ぼす影響を検討する事を目的とした。

2) 在宅自立高齢者における生活機能の障害に大脳循環代謝機能が関連するか否かを明らかにすることを目的とした。

2) アンケートにより高次ADL機能、抑うつ状態を評価するとともに近赤外線分光法を用いて起立時における大脳循環代謝応答を測定した。

3) 脳循環障害の関与が疑われた、めまい・失神患者20例(74±9歳)において、5分間の能動的起立試験後、75gブドウ糖を負荷し、再び5分間の能動的起立試験を施行した。血圧・心拍数を連続測定し、最初の起立前後で血漿noradrenaline (NA)、arginin vasopressin (AVP)、reninを測定した。

B) 睡眠中の自律神経活動

OSASを対象に高二酸化炭素に対する換気応答と血圧の変化を検討した。

C) 自律神経不全症関連

1) 受動的起立試験 (head-up tilt:HUT) 時の筋交感神経、血圧、脈拍を連続測定し、HUTの反応性について、パーキンソン病をL-dopa治療群、未治療群に分けて検討した。

2) 全例head-up tilt試験とNA静注試験を施行、2例では経過を再検。臨床的にPAFと診断され観察期間5年以上の8例(男/女=7/1; 平均73歳)につき症状を自覚した時点を初発とし臨床症状の推移を検討。

(倫理面への配慮)

原則として我が国の自律神経学会が推奨する検査法を用いて行なう。

この場合でも、検査のもつ意義と危険性等については充分な「インフォームドコンセント」を得て、実施している。

C. 研究結果とD. 考察

A) 高齢者の自律神経機能について

1) 高齢者では、若年者に比較して、i) 安静時のMSNAが亢進し、ii) 下腿静脈容量および静脈伸展指数が低値を示し、iii) 虚脱半減時間が低下していた。

このことは、静脈の構造的な変化のほか、MSNA亢進による機能的な変化の影響も考えられた。LBNP負荷では、MSNAは増加し、下腿静脈容量、静脈伸展指数および虚脱半減時間は低下した。しかし、高齢者では、静脈系のLBNP負荷に対する反応は消退した。高齢者では、血圧調節障害をきたしやすい可能性が示唆され、その要因として、静脈系の加齢による構造的変化のみならずMSNAにより調節を受ける機能的変化が重要であると考えられた。

2) 脳疾患既往のない生活自立者182人の解析において、高次ADL低得点者は起立時の組織酸素化指標の低下が有意に小さく、起立5分後の総ヘモグロビン指標の増加が有意に大きかった。脳疾患既往のない生活自立者179人の解析において、抑うつ状態の強い者は起立5分後の

総ヘモグロビン指標の低下が大きかった。以上の結果から、高次ADL障害や抑うつ症状は、起立負荷時における脳酸素化指標と関連することが明らかとなり、在宅自立高齢者における生活機能の障害に大脳循環代謝機能が関連する可能性が示唆される。

3) 収縮期血圧が20mmHg以上上昇した起立性高血圧(orthostatic hypertension; OHT) 7例(OHT+群)と、20mmHg未満の13例(OHT-群)に別けて比較検討した。

OHT+群は、高齢者に多く、NAの基礎値が高値で、起立による反応性増加が大きく、AVPのそれは保たれていたが、reninのそれは乏しかった。ブドウ糖負荷による血圧低下の程度はOHTの有無に関係なく、明確なOHTはブドウ糖負荷により抑制されなかった。

B) 睡眠中の自律神経活動

二酸化炭素負荷によるETCO₂の増加と分時換気量の増加の関係を表す回帰直線の傾きはOSAS群でcontrol群より有意に大きかった。また、二酸化炭素負荷による血圧上昇反応もOSAS群で有意に大きかった。したがって、OSAS群では高二酸化炭素に対する呼吸応答はcontrol群より亢進し、二酸化炭素負荷による交感神経緊張反応が高いと考えられた。

C) 自律神経不全症関連

1) 未治療群ではOHはほとんど見られないが、MSNA導出不能症例が多く、潜在的自律神経障害が存在した。しかし、L-dopa静注でのOHの増悪は確認できなかった。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、治療群では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。

2) 全例に高度の起立性低血圧と発汗障害を認め、安静時血中NA濃度は低値、NA静注で過剰昇圧反応を認めた。排尿障害は7例に認め何れも軽度だった。自覚症状の推移は立ちくらみ、発汗障害で初発し、便秘、失神が続き、遅れて排尿障害が見られた。呼吸障害は見られなかった。これらは過去の報告に類似したが、便秘、排尿障害はより高率で、長期PAF例では重要な症状と考えられた。また起立性低血圧も経過と共に増悪し、各症状の程度も緩徐に進行することが示された。しかし末期まで独歩可能例が多く予後は良好と考えられた。

3) Dobutamine (DOB) は心臓β₁受容体選択的刺激作用を呈し、自律神経不全を呈する神経変性疾患ではsupersensitivityを呈すると考えられる。心臓自律神経

評価法としての高齢者への適応の基礎検討を行った。輸液ポンプにて2γのDOB負荷を行い、負荷開始後3分、4分、5分の血圧を測定した。その平均値から基準値を引いて、2γにおける血圧変動(ΔBP)とした。4γ、6γでも同様にしてΔBPを求めた。疾患群全例における検討で、DOB負荷とNA負荷のΔBPの間には正の相関が見られた($r=0.51$, $p<0.01$)。NA負荷とhead-up tilt試験との間にも負の相関が見られたが($r=-0.39$, $p<0.05$)、DOB負荷とtilt試験との間にはまったく相関を認めなかった($r=0.00$, $p=0.99$)。自律神経不全を呈する神経変性疾患では、心臓と末梢血管における自律神経障害はパラレルに進行すると考えられた。神経変性疾患においてDOB負荷試験を行う場合、安全性、信頼性の観点から4γの負荷が妥当であると考えられた。

E. 結論

・高齢者の自律神経機能：1) 静脈系と交感神経活動(MSNA)の検討結果、静脈系は加齢による構造的変化のみならずMSNAにより調節を受ける機能的変化が重要である。2) 在宅自立高齢者における生活機能の障害に大脳代謝機能が関連する可能性がある。

・睡眠中の自律神経活動：OSAS群では高二酸化炭素に対する呼吸応答はcontrol群より亢進し、CO₂負荷による交感神経緊張反応が高いと考えられた。

・自律神経不全症関連：長期PAF例では便秘、排尿障害はより高率で、重要な症状と考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

・古池保雄, 小林 麗, 浜田健介, 伊藤宏樹, 家田俊明, 平山正昭, 野田明子, 長谷川康博, 杉山由樹：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3報)
自律神経, 39:409-414, 2002

・長谷川康博, 新美由紀, 白水重尚, 古池保雄, 高橋 昭：パーキンソン病における起立性低血圧と立ちくらみなどの体位性症候との関係 自律神経, 39:272-277, 2002

・Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E, Aiba I, Abe Y, Tamakoshi A, Doyu M, Hirayama M, Sobue G: Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. Brain, 125:1070-1083, 2002

・平山正昭, 渡辺宏久, 深津 博, 古池保雄, 野田明子, 伊藤宏樹, 小林麗, 祖父江元：低磁場MRIを用いた睡眠時無呼吸時の上気道と声帯の変化—多系統萎縮症と肥満による閉塞性無呼吸症との対比—自律神経, 39:383-387, 2002

・浜田健介, 平山正昭, 渡辺宏久, 小林 麗, 伊藤宏樹, 家田俊明, 古池保雄, 祖父江元：Parkinson病における123I-metaiodobenzylguanidine(MIBG)心筋シンチグラフィ—所見：発症年齢との関係について100症例の検討から自律神経, 39:377-382, 2002

・小林 麗, 平山正昭, 古池保雄, 伊藤宏樹, 浜田健介, 祖父江元：多系統萎縮症における食事性低血圧時の静脈コンプライアンスの変化 自律神経, 39:464-469, 2002

・Iwase S, Cui J, Wallin BG, Kamiya A, Mano T: Effects of increased ambient temperature on skin sympathetic nerve activity and core temperature in humans. Neurosci Lett 327:37-40, 2002

・Iwase S, Mano T, Kamiya A, Niimi Y, Fu Q, Suzumura A: Syncopal attack alters the burst properties of muscle sympathetic nerve activity in humans. Auton Neurosci 95:141-145, 2002

・Fu Q, Iwase S, Niimi Y, Kamiya A, Michikami D, Mano T, Suzumura A: Age-related changes in vasomotor reflex control of calf venous capacitance response to lower body negative pressure in humans. Jpn J Physiol 52:69-76, 2002

・Fu Q, Iwase S, Niimi Y, Kamiya A, Michikami D, Mano T, Suzumura A: Age-related influences of leg vein filling and emptying on blood volume redistribution and sympathetic reflex during lower body negative pressure in humans. Jpn J Physiol 52:77-84, 2002

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

閉塞性睡眠時無呼吸症候群における高二酸化炭素呼吸応答

主任研究者：古池保雄 名古屋大学医学部保健学科教授

共同研究者：小林 麗¹⁾，平山正昭²⁾，伊藤宏樹¹⁾，浜田健介¹⁾，馬淵直紀¹⁾，
祖父江元¹⁾

1) 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科

2) 名古屋大学医学部附属病院検査部・神経内科

閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)において高二酸化炭素に対する換気応答と血圧の変化を検討した。二酸化炭素負荷による ETCO₂ の増加と分時換気量の増加の関係を表す回帰直線の傾きは OSAS 群で control 群より有意に大きかった。また、二酸化炭素負荷による血圧上昇反応も OSAS 群で有意に大きかった。したがって、OSAS 群では高二酸化炭素に対する呼吸応答は control 群より亢進し、二酸化炭素負荷による交感神経緊張反応が高いと考えられた。

A. 研究目的

閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)は睡眠中に上気道の閉塞をきたすことから頻回に低酸素血症、高二酸化炭素血症となり、また、しばしば高血圧、肥満を有し、心循環系の障害が問題となる疾患である。一般に高二酸化炭素血症となった場合には中枢性化学受容器を介した反応によって分時換気量が増加し、血圧は上昇、心拍数は増加することが知られている¹⁾。一方、OSAS における二酸化炭素負荷に対する換気応答についての研究が報告されているが^{2), 3), 4), 5), 6)}、その結果は様々であり一定の見解は得られていない。これらの報告は欧米が中心であり、いずれも肥満の程度の強い症例を対象としたものである。一方、日本においては肥満の程度が軽度である OSAS を経験する

ことがあり、これらの症例では欧米における OSAS とは性質が異なる可能性がある。そこで、本研究では肥満が比較的軽度である症例において二酸化炭素負荷に対する換気応答と高二酸化炭素血症の血圧に対する影響を検討した。

B. 研究方法

対象は、いびき、昼間の眠気を呈し睡眠時無呼吸モニターにて apnea index 5 回/時間以上で OSAS と診断された 8 例(OSAS、男性、平均 47 歳)と 健康成人 8 例(control、男性、平均 36 歳)である。OSAS 群の body mass index の平均は 25.5、control 群は 24.0 で両群間に有意な差は認められない。15 分間の安静仰臥の後、動脈血ガス二重制御法を用いた換気応答測定装置にて仰臥位

マウスピース呼吸で段階的二酸化炭素負荷を行った。二酸化炭素負荷はETCO₂が10分間で約40mmHgから60mmHgに増加する設定とし、この間のETO₂は120mmHgに維持した。同時に分時換気量(VE)を記録し、ETCO₂の増加とVEの増加の関係を表す回帰直線の傾きを体表面積(BSA)で除した値をもって高二酸化炭素に対する換気応答の指標とした。また、血圧(トノメトリー法)、心拍数、心拍出量(インピーダンス法)を記録し、二酸化炭素負荷前と負荷開始10分後にETCO₂が60mmHgに達した時点での値を比較した。

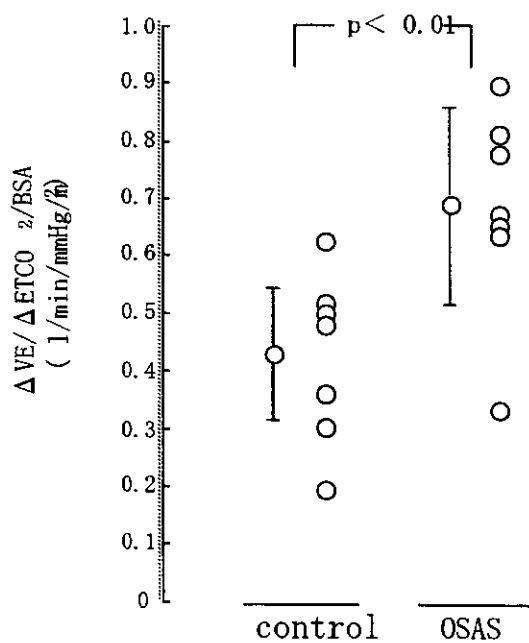


図1 二酸化炭素負荷に対する換気応答

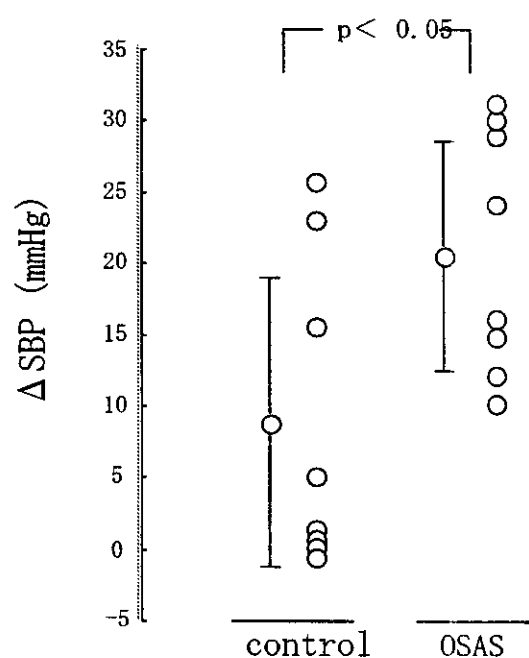


図2 二酸化炭素負荷による血圧の変化

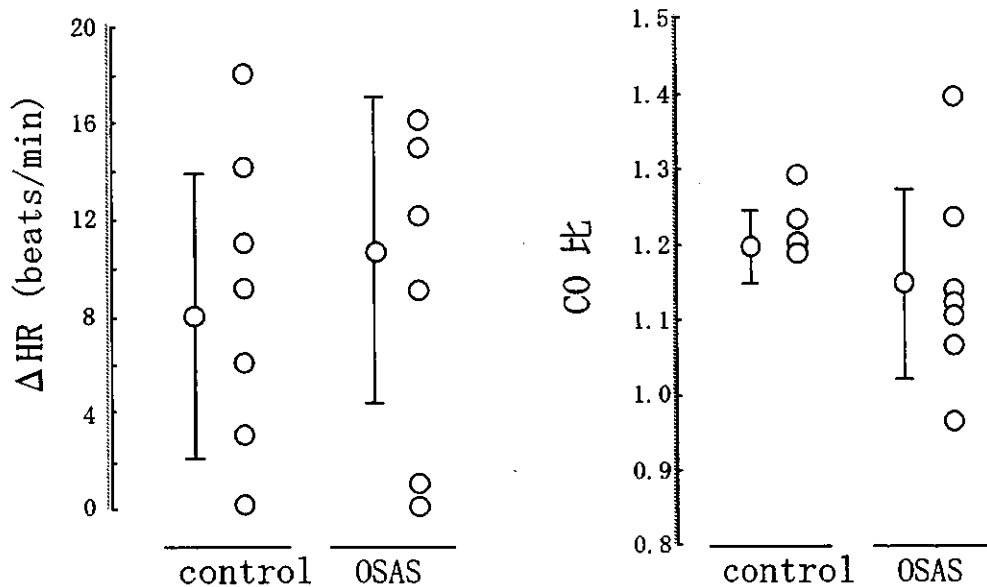


図3 二酸化炭素負荷による心拍数と心拍出量の変化

C. 研究結果

二酸化炭素負荷による ETCO₂ と VE の増加を直線回帰した傾きを BSA で除した値は、OSAS 群では 0.70 ± 0.17 (平均 \pm SD) l/min/mmHg/m², control 群では 0.43 ± 0.14 で、OSAS で有意に高値であった (図 1)。ETCO₂ が 40mmHg から 60 に増加する間の収縮期血圧の上昇 (Δ SBP) は OSAS 群で 20.9 ± 8.6 mmHg, control 群では 8.74 ± 10.9 で、OSAS 群で有意に高かった (図 2)。一方、心拍数、心拍出量は二酸化炭素負荷によって両群とも増加したが、その程度に差は認められなかった (図 3)。

D. 考察

今回の検討では、二酸化炭素負荷に対する呼吸促進反応は OSAS 群で有意に高かった。従って、OSAS において高二酸化炭素に対する中枢性化学受容器を介した呼吸応答

は亢進していると考えられる。また、二酸化炭素負荷による血圧上昇反応も OSAS 群で有意に亢進していた。しかし、心拍数、心拍出量の増加の程度は control 群と同程度であったことから、OSAS 群では筋交感神経活動がより増加し末梢血管抵抗が高くなったため血圧がより上昇したと推測された。apnea/hypopnea index ≥ 30 の重度の睡眠時無呼吸は独立して心臓死の危険因子であるとされている⁷⁾。OSAS では睡眠中に上気道が閉塞されることよって、呼吸筋仕事量の増大、心筋への酸素供給の不足、胸腔内圧低下による左室後負荷増加などが頻回に起こり、低心拍出状態、心負荷の増加をきたすと考えられる。また、高血圧、肥満を有する場合、心循環系への負荷はより大きいと考えられる。本検討の結果では、肥満が軽度であっても OSAS 群では control 群に比して高二酸化炭素に対する交感神経緊張

反応が有意に亢進していた。従って、OSASでは上気道閉塞時の呼吸ドライブの亢進に加えて高二酸化炭素血症による過度の昇圧が心循環系への負荷をさらに増大させ、心血管イベントの重要な要因となっていると考えられた。

E. 結論

OSAS 群では高二酸化炭素に対する呼吸応答は control 群より亢進し、二酸化炭素負荷による交感神経緊張反応が高いと考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 参考文献

- 1) Virend K. Somers, Allyn L. Mark, Donald C. Zavala, et al.: Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* 67: 2101-2106, 1989
- 2) E. Venlooch, P. Cordero, P. Morales, et al.: Ventilatory pattern at rest and response to hypercapnic stimulation in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 62: 4-9, 1995
- 3) Don D. Sin, Richard L. Jones, Godfrey C. Man: Hypercapnic ventilatory response in patients with and without obstructive sleep apnea. Do age, gender, obesity, and daytime PaCO₂ matter? *Chest* 117: 454-459, 2000

- 4) K. Narkiewicz, Philippe J. H. van de Borne, Catherine A. Pesek, et al.: Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 99: 1183-1189, 1999
- 5) CW Zwillich, FD Sutton, DJ Pierson, et al.: Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome. *Am J Med* 59: 343-348, 1975
- 6) J. Appelberg, G. Sundstrom: Ventilatory response to CO₂ in patients with snoring, obstructive hypopnoea and obstructive apnoea. *Clin physiol* 17: 497-507, 1997
- 7) Paola A. Lanfranchi, A. Braghiroli, E. Bosimini, et al.: Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 99: 1435-1440, 1999

H. 研究発表

1) 発表論文

- ・古池保雄、小林麗、他：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3報）。*自律神経* 39:409-414, 2002.
- ・長谷川康博、古池保雄、他：パーキンソン病における起立性低血圧と立ちくらみなどの体位性症候との関係。*自律神経* 39:272-277, 2002.

I. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

ヒトにおける下腿静脈容量とその充満・虚脱に対する交感神経反応の加齢による変化

分担研究者：岩瀬 敏 名古屋大学環境医学研究所高次神経統御部門助教授

共同研究者：新美由紀¹⁾、傳 崎²⁾、神谷厚範³⁾、
道上大策³⁾、間野忠明⁴⁾

- 1) 名古屋市立東市民病院神経内科
- 2) テキサス大学サウスウェスタン医療センタープレスビテリアン病院
- 3) 国立循環器病センター研究所循環動態研究部
- 4) 公立学校共済組合東海中央病院

静脈系は、起立負荷などの体液移動時の血圧調節に、重要な役割を果たしているが、同じく血圧調節に重要な筋交感神経活動（muscle sympathetic nerve activity; MSNA）との関係や、その加齢による影響は、いまだ明らかではない。そこで、下腿静脈容量と血管運動神経であるMSNAの関係と、下腿静脈の充満・虚脱に体液移動が及ぼす影響および、加齢がこれらに及ぼす影響を検討する目的で、健康男性若年者9名（年齢 31 ± 1 歳）と高齢者9名（年齢 69 ± 1 歳）を対象とし、安静時、 -5mmHg 、 -10mmHg 、 -15mmHg の下半身陰圧負荷（lower body negative pressure; LBNP）を施行し、MSNA、血圧、心拍数、末梢静脈圧、下腿血流量、下腿血管抵抗、下腿静脈容量、静脈伸展指数、静脈虚脱半減時間を測定した。高齢者では、若年者に比較して、安静時のMSNAが亢進し、下腿静脈容量および静脈伸展指数が低値を示し、虚脱半減時間が低下していた。このことは、静脈の構造的な変化のほか、MSNA亢進による機能的な変化の影響も考えられた。LBNP負荷では、MSNAは増加し、下腿静脈容量、静脈伸展指数および虚脱半減時間は低下した。しかし、高齢者では、静脈系のLBNP負荷に対する反応は消退した。高齢者では、血圧調節障害をきたしやすい可能性が示唆され、その要因として、静脈系の加齢による構造的変化のみならずMSNAにより調節を受ける機能的変化が重要であると考えられた。

A. 【背景】

静脈系は、起立負荷などの体液移動時の血圧調節に、重要な役割を果たしている¹⁾。下腿静脈容量（calf venous capacitance）は、動脈流入量と静脈流出量とに密接な関係があり、血管運動反射の調節をうけている可能性が指摘されている。動脈流入量を

制御することにより血圧調節に重要な役割をはたしているものに、血管運動神経である筋交感神経活動（muscle sympathetic nerve activity; MSNA）があるが²⁾、下腿静脈容量とどのような関係にあるかは、いまだ明らかではない。また、静脈系は、加齢により構造的にも機能的にも変化してお

り、下腿静脈の充満・虚脱に体液移動が及ぼす影響は、加齢により変化すると考えられる。MSNAは、加齢により、基礎値が増加することが知られているが、MSNAが下腿静脈の充満・虚脱に及ぼす影響がどのようなもので、加齢によりどのように変化するかはさらに明らかでない。

B. 【目的】

下腿静脈容量と血管運動神経であるMSNAの関係を検討し、下腿静脈の充満・虚脱に体液移動が及ぼす影響を検討する。また、加齢がこれら2項目に及ぼす影響を検討する。

C. 【研究方法】

1) 対象

心血管系および腎臓系に障害のない健康な男性若年者9名(年齢 31 ± 1 歳)、高齢者9名(年齢 69 ± 1 歳)を対象とした。身長は、若年者で 174 ± 2 cm、高齢者で 160 ± 1 cm、体重は、若年者で 66 ± 2 kg、高齢者で 55 ± 2 kg、体脂肪率は、高齢者で $11 \pm 1\%$ 、若年者で $13 \pm 2\%$ であった。被験者に十分な説明を行い、書面にて承諾を得た。本研究のプロトコルは、名古屋大学環境医学研究所「ヒトを対象とする研究」に関する委員会の承認を得た。

2) 実験

タングステン微小電極を膝窩にて脛骨神経の筋神経束に刺入し、下腿三頭筋支配のMSNAを同定、記録した。得られた神経活動を、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

に収録した。

血圧は、トノメトリ法(日本コーリンBP-508S)による連続血圧波測定とオシロメトリック法による間欠的測定を併用した。心拍数は、心電図より測定した。末梢静脈圧(peripheral venous pressure; PVP)は、肘静脈に20ゲージのテフロン針を刺入し、圧トランスデューサーキット(バクスター)を介して日本光電AP-641Gにより測定した。下腿血流量(calf blood flow; CBF)は、水銀封入シリコンチューブを使用した静脈阻血プレチスモグラフ(Hokanson EC5R)により測定した。下腿血管抵抗(calf vascular resistance; CVR)は、平均血圧を下腿血流量で除することにより求めた。また同様に、下腿静脈容量、静脈伸展指数(venous distensibility index; VDI)、静脈虚脱半減時間(half-emptying time; $T_{1/2}$)も測定した(図1)。すなわち、20mmHgで1分間加圧した後、急速に50mmHg加圧し、静脈充満を2.5分持続した後解除し、静脈を虚脱させた。下腿静脈容量は、静脈のたまりやすさを示し、図1より $\Delta V_{max 50}$ から $\Delta V_{max 20}$ をひいた差を校正值である $1\% \Delta$ で除して求めた。静脈伸展指数は、静脈の伸展しやすさを示し、図1より $\Delta V_{max 50}$ から $\Delta V_{max 20}$ をひいた差を加圧差で除して求めた。静脈虚脱半減時間は、静脈のつぶれやすさを示しているが、50mmHg加圧の解除時より V_{max} が半減した時間とした。

被験者を30分以上安静臥床させたのち、安静時12分、次に-5mmHg、-10mmHg、-15mmHgの下半身陰圧負荷(lower body negative pressure; LBNP)を各6分間段階的に施行した。全ての記録はデータレコーダー(Sony

Precision Technology PC216X) に記録し、解析に供した。

MSNAは、1分間のバースト発射数 (burst rate) および総活動量 (時定数0.1秒での積分波形の面積, 任意単位, arb unit) により表した。安静時値と各負荷施行時との差, 老若差をStudentのt-testにより比較した。結果は平均±標準誤差として表し, 有意差水準は0.05とした。

D. 【研究結果】

LBNPによる心血管系の反応を表1に示す。平均血圧および心拍数には, 有意な老若差が認められず, また, -15mmHgLBNPにより変化しなかった。末梢静脈圧, 下腿血流量および下腿血管抵抗は, 有意な老若差はみられなかったが, -15mmHgLBNPにより, 末梢静脈圧と下腿血流量は有意な低下を示し, 下腿血管抵抗は有意な増加を示した。MSNAは, 安静時において, 若年者に比較して高齢者で有意な高値を示した ($p < 0.05$)。両者とも, -15mmHgLBNPにより有意に増加したが ($p < 0.05$), MSNAの増加量は, 両者に差がみられなかった (図2)。一方, LBNPによる末梢静脈圧の低下量は, 高齢者で有意に低値を示した ($p < 0.05$) (図2)。下腿静脈容量の安静時値は若年者に比較して高齢者で有意に低値を示し ($p < 0.05$), -15mm LBNP負荷にて, 若年者では低下するが ($p < 0.05$), 高齢者では, この反応性低下はみられなかった (図3)。

-15mmHgLBNP負荷前後におけるMSNAの%変化と下腿静脈容量の%変化の関係については, 若年者では負の相関がみられたが ($y = -0.171x - 11.863, r = -0.682; p = 0.0432$),

高齢者では, その相関がみられなかった (図4)。LBNPによるMSNAの%変化に対する下腿静脈容量の%変比の比は, 高齢者では若年者に比べて有意に低下していた ($p < 0.05$)

(図5)。静脈伸展指数は, 安静時値は若年者に比して高齢者で有意に低値を示し ($p < 0.05$), LBNP負荷にて, 若年者では低下するが ($p < 0.05$), 高齢者では, この反応性低下はみられなかった (図6)。静脈虚脱半減時間も安静時値は若年者に比して高齢者で有意に低下し ($p < 0.05$), LBNP負荷にて, 若年者では低下するが ($p < 0.05$), 高齢者では, この反応性低下はみられなかった (図6)。

E. 【考察】

高齢者では, 若年者に比較して, 安静時のMSNAが亢進し, 下腿静脈容量および静脈伸展指数が低値を示し, 虚脱半減時間が低下していた。LBNP負荷により, MSNAは増加し, 下腿静脈容量, 静脈伸展指数および虚脱半減時間は低下した。しかし, 高齢者では, 静脈系のLBNP負荷に対する反応は消退した。

MSNAの基礎値は, 加齢により亢進することはよく知られている³⁾。これは動脈硬化等加齢の影響による効果器反応の低下が一因ともいわれている⁴⁾。静脈壁も加齢により構造的変化をきたし, 弾性低下と硬化をきたす⁵⁾。また, 恒常的なMSNAの亢進が, 静脈の弾力性に機能的変化をもたらす可能性も指摘されている⁶⁾。高齢者で安静時の下腿静脈容量および静脈伸展指数が低値を示し, 虚脱半減時間が低下していたのは, こうした加齢による静脈壁の構造的機能的変化の影

響が考えやすい。

LBNP負荷前後におけるMSNAの%変化と下腿静脈容量の%変化の関係については、若年者で負の相関がみられ、下腿静脈容量が、血管運動反射の調節下にあることを示している。心肺圧受容器の負荷減弱を介したMSNAの増加は下腿血流量の減少をもたらす、この動脈流入量の減少の影響で下腿静脈容量が減少している可能性がある。この点で、LBNP負荷によるMSNAの増加は、下腿静脈容量の低下に貢献しているといえる。ところが、この相関は高齢者では消退する。さらにLBNPによるMSNAの%変化に対する下腿静脈容量の%変比の比が高齢者では若年者に比べて有意に低下したことは、高齢者では、静脈系が血管運動反射の調節を逸脱しやすいことを示している。また、LBNPによる末梢静脈圧低下の減少から、高齢者では、同程度のLBNP負荷でも、若年者よりも圧受容器の負荷減弱がおこらない可能性があり、血圧調節に影響すると考えられる。これらの知見から、高齢者では、血圧調節障害をきたしやすい可能性が示唆され、その要因として、静脈系の加齢による構造的変化のみならずMSNAにより調節を受ける機能的変化も重要であると考えられた。

E. 【結論】

加齢により、下腿静脈容量の安静時値が低下しており、静脈の構造的な変化のほか、MSNA亢進の影響も考えられた。また、この下腿静脈容量のMSNAに対する反応は、加齢により減少し、下腿静脈の充満・虚脱の機能は、加齢により低下した。高齢者では、血圧調節障害をきたしやすい可能性が示唆

され、その要因として静脈系の構造的および機能的加齢変化は重要であると考えられた。

F. 【引用文献】

1. Rushmer RF: Venous resistance and capacitance effects. *In: Cardiovascular Dynamics: Properties of the Vascular System.* Saunders WB Company. Philadelphia, London: Toronto, fourth edition, pp 27-28, 1976.
2. Mano T: Microneurographic research on sympathetic nerve response to environmental stimuli in humans. *Jpn J Physiol* 48: 99-114, 1998.
3. Iwase S, Mano T, Watanabe T, Saito M, and Kobayashi F: Age-related changes of sympathetic outflow to muscle in humans. *J Gerontol* 46: M1-M5, 1991.
4. Sugiyama Y, Matsukawa T, Shamsuzzaman ASM, Okada H, Watanabe T, Mano T: Delayed and diminished pressor response to muscle sympathetic nerve activity in elderly. *J Appl Physiol* 80: 869-875, 1996.
5. Länne T, and Olsen H: Decreased capacitance response with age in lower limbs of humans - a potential error in the study of cardiovascular reflexes in aging. *Acta Physiol Scand* 161: 503-507, 1997.
6. Olsen H, and Länne T: Reduced venous compliance in lower limbs of aging humans and its importance for capacitance function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 275: H878-H886, 1998.

G. 【研究発表】

1. 傅 琦, 岩瀬 敏, 新美由紀, 神谷厚範, 間野忠明. ヘッドアップティルトに対する筋交感神経活動の反応に及ぼす下半身陽圧負荷の影響. *自律神経* 39: 470-479, 2002.
2. 傅 琦, 岩瀬 敏, 新美由紀, 神谷厚範, 道上大策, 間野忠明, 渡邊順子. 模擬微小重力環境生理学曝露前後におけるヒトの下腿毛細血管透過率の変化と起立耐性との関係. *自律神経* 39: 514-522, 2002.
3. Iwase S, Mano T, Kamiya A, Niimi Y, Fu Q, Suzumura A: Syncopal attack alters

the burst properties of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 95: 141-145, 2002.

4. Fu Q, Iwase S, Niimi Y, Kamiya A, Michikami D, Mano T, Suzumura A: Age-related changes in vasomotor reflex control of calf venous capacitance responses to lower body negative pressure in humans. *Japanese Journal of Physiology* 52: 69-76, 2002.
5. Fu Q, Iwase S, Niimi Y, Kamiya A, Michikami D, Mano T, Suzumura A: Age-related influences of leg vein filling and emptying on blood volume redistribution and sympathetic reflex during lower body negative pressure in humans. *Japanese Journal of Physiology* 52: 77-84, 2002.
6. Cox JF, Tahvanainen KUO, Kuusela TA, Levine BD, Cooke WH, Mano T, Iwase S, Saito M, Sugiyama Y, Ertl AC, Biaggioni I, Diedrich A, Robertson RM, Zuckerman JH, Lane LD, Ray A, White J, Pawelczyk JA, Buckley JC Jr., Baisch FJ, Blomqvist CG, Robertson D, Eckberg DL: Influence of microgravity on astronauts' sympathetic and vagal responses to Valsalva's manoeuvre. *Journal of Physiology* 538.1 309-320, 2002.
7. Levine BD, Pawelczyk JA, Ertl AC, Cox JF, Zuckerman JH, Dierdrich A, Biaggioni I, Ray CA, Smith ML, Iwase S, Saito M, Sugiyama Y, Mano T, Zhang R, Iwasaki K, Lane LD, Buckley JC Jr., Cooke WH, Baisch FJ, Robertson D, Eckberg DL, Blomqvist CG: Human muscle sympathetic neural and haemodynamic responses to tilt following spaceflight. *Journal of Physiology* 538.1 331-340, 2002.
8. Iwase S, Cui J, Wallin BG, KAMIYA A, Mano T: Effects of increased ambient temperature on skin sympathetic nerve activity and core temperature in humans. *Neuroscience Letters* 327: 37-40, 2002.
9. Fu Q, Levine BD, Pawelczyk JA, Ertl AC, Diedrich A, Cox JF, Zuckerman JH, Ray CA, Smith ML, Iwase S, Saito M, Sugiyama Y, Mano T, Zhang R, Iwasaki K, Lane LD, Buckley JC Jr., Cooke WH, Robertson RM, Baisch FJ, Blomqvist CG, Eckberg DL, Robertson D, Biaggioni I: Cardiovascular and sympathetic neural responses to handgrip and cold pressor stimuli before, during and after spaceflight. *Journal of Physiology*, 544.2, 653-664, 2002.

表 1. 心血管系の LBNP に対する反応

	心拍数 (b/min)	平均血圧 (mmHg)	末梢静脈圧 (mmHg)	下腿血流量 (ml/100ml/min)	下腿血管抵抗 (unit)	MSNA (bursts/min)
安静時						
若年者	71±2	87±2	1.3±2.1	3.7±0.5	23.7±4.5	21±4
高齢者	67±2	95±2	1.2±1.2	3.4±0.3	27.6±5.5	32±3#
15mmHg-LBNP						
若年者	72±3	82±2	-1.2±2.0*	3.0±0.4*	27.1±4.9*	30±5*
高齢者	69±2	89±2	-0.3±1.3*	2.9±0.2*	31.7±5.3*	39±3*#

means±SE. LBNP: lower body negative pressure. MSNA(bursts/min); muscle sympathetic nerve activity.
* p<0.05 vs 安静時 # p<0.05 vs 若年者.

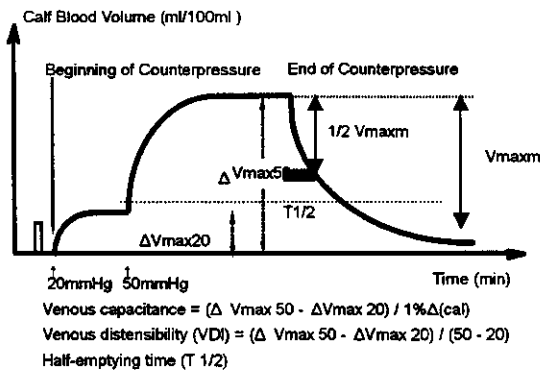


図 1. 静脈系の測定.

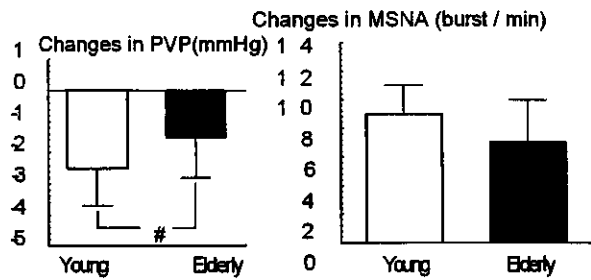


図 2. PVP と MSNA の変化量の比較

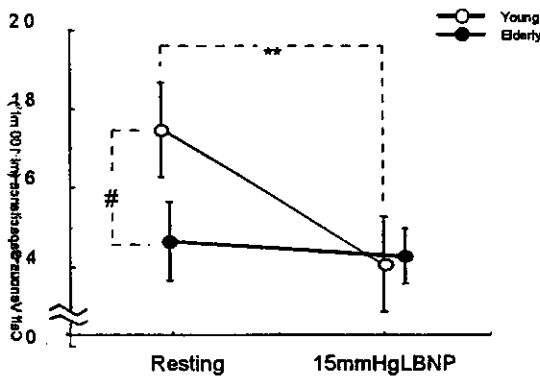


図 3. 下腿静脈容量

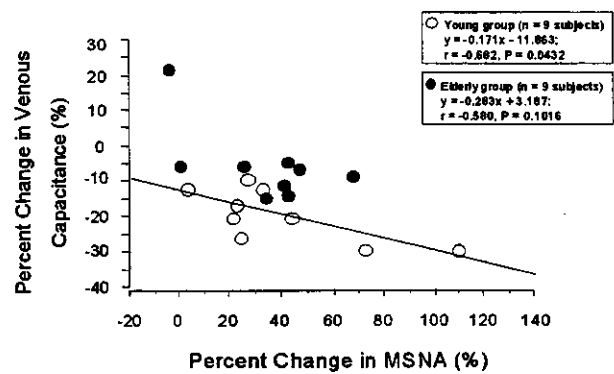


図 4. LBNP による MSNA%変化と下腿静脈容量%変化の関係

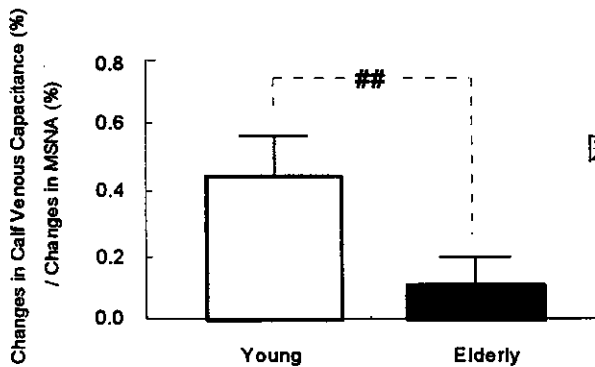


図 5. LBNP による MSNA%変化に対する下腿静脈容量%変比の比

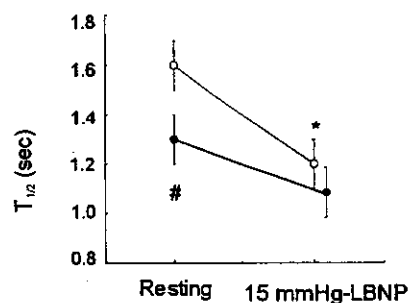
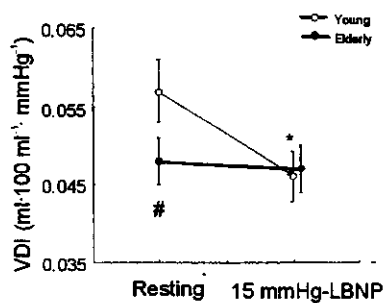


図 6. 静脈伸展指数および虚脱半減時間

分担研究報告書

パーキンソン病の起立性低血圧に対する L-dopa 静注の影響
—治療群と未治療群の比較—

分担研究者: 平山正昭 名古屋大学医学部附属病院検査部・神経内科助手

共同研究者: 伊藤宏樹¹⁾, 小林 麗¹⁾, 浜田健介¹⁾, 馬淵直紀¹⁾, 祖父江元¹⁾,
古池保雄²⁾

1) 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科

2) 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、L-dopa 静注の影響を治療群、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、MSNA 導出不能症例が多く、潜在的自律神経障害が存在したが L-dopa 静注での OH の増悪は確認できなかった。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、治療群では 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。

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。

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、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。

測定項目は、胸部誘導による心電図、トノメトリ法による連続血圧、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)¹⁾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。

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 14 例中 7 例、治療群で 8 例中 5 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5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) MSNA の変化

上記のように治療群では8例中5例でMSNAが導出不能であったが、導出可能であった3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、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。しかし、L-dopa 静注でのOHの増悪は確認できなかった。

治療群では、過半数の症例で、MSNA 導出不能、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²³⁾。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。

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。

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が L-dopa の影響は少ないこと、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

F.健康危険情報

特記すべきことなし

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	14 例 (男 8, 女 6)	63 歳 (50~81 歳)	3 ヶ月~3 年
治療群	III, IV	8 例 (男 4, 女 4)	67 歳 (53~83 歳)	3 年~12 年

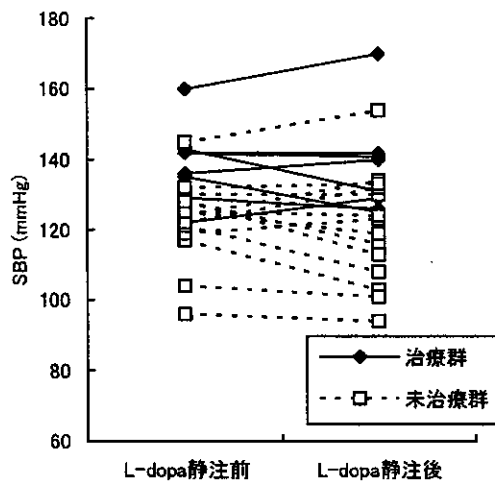


図1. L-dopa 静注前後の安静時収縮期血圧

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。

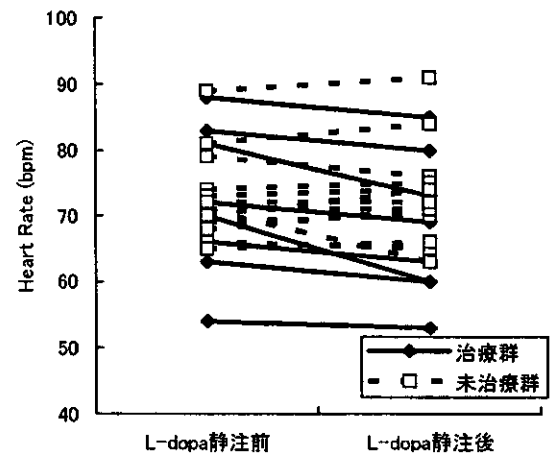


図2. L-dopa 静注前後の安静時心拍数

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。

