

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

Pure Autonomic Failure(PAF)の臨床所見

分担研究者:祖父江元 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科教授

共同研究者:馬淵直紀<sup>1)</sup>, 平山正昭<sup>2)</sup>, 伊藤宏樹<sup>1)</sup>, 小林 麗<sup>1)</sup>, 浜田健介<sup>1)</sup>,  
古池保雄<sup>3)</sup>

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

3)名古屋大学医学部保健学科

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した。全例 head-up tilt 試験と NA 静注試験を施行，2 例では経過を再検した。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 例に認め全て軽度だった。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。

#### A. 研究目的

Pure Autonomic Failure（以下 PAF）は起立性低血圧，発汗障害，排尿障害，便秘，陰萎など多彩な自律神経症徴候を呈するがそれ以外の神経学的異常は進行しても認められないとされていて，多系統萎縮症（以下 MSA）やパーキンソン病など他の自律神経異常を呈してくる疾患とは異なる特異な疾患であると考えられている<sup>1)</sup>。しかし実際には種々の徴候の進行，病変の広がりや程度について経過を追って検討した報告はない。典型群・非典型群に分けてそれぞれの初発症状などを検討した報告はある<sup>2)</sup>がも

っと長期に亘る経過は依然としてよく解らないのが現状である。この度我々は当院及びその関連機関で経験し検査・観察を行い得た PAF8 例の臨床症状の変化を検討したので報告する。

#### B. 研究対象・方法

対象は PAF の consensus statement(1996 年)<sup>1)</sup>を満たし臨床的に PAF と診断され，観察期間 5 年以上経過した 8 例（男/女=7/1，平均 73 歳，発症時平均 52 歳，受診時平均 66 歳）。発症は何らかの症状を自覚した時点とし，各症状の進展・変化を各外来主治医が観察，検討した。それぞれに他動的多

段階 head-up tilt 試験, NA 静注試験を施行し, 起立性低血圧, 脱神経過敏を判定した. 他動的な多段階 head-up tilt 試験の 60° 負荷にて 30mmHg 以上血圧が低下したものを起立性低血圧陽性と判定した<sup>3</sup>. NA 静注試験は 0.3 μg/分と 3 μg/分に対する反応を検討し 0.3 μg/分で収縮期血圧が 10mmHg, 又は 3 μg/分で 25mmHg 以上の上昇を脱神経過敏反応陽性と判定した<sup>4</sup>. 各臨床症状の経過については Kaplan-Meyer 法を応用しグラフ化した. またそれぞれの ADL についても検討した.

### C. 研究結果

初診時の 8 例の profile を表に示す(表 1). 発症年齢は 35 歳から 78 歳 (平均 52 歳), 7

例が男性で初診時点までの経過は 1 年から 27 年だった. 初診時では立ちくらみ, 発汗障害を全例に認め, 排尿障害 5 例, 失神 4 例, 便秘 3 例, 陰萎は 2 例に認めた. 全例血清 NA は低値で起立性低血圧, 脱神経過敏を認めた. 経過中に全例自覚症状が増悪し薬剤を増量した. 立ちくらみ, 発汗障害は全例に認め高率に初発症状となり, それに便秘, 失神が続き, 排尿障害は遅れて見られるが最終的には高率に見られる. (図 1) 便秘や排尿障害は過去の報告では比較的少ないとされていたが, 経過を追うとかなり高率にみられると考えられる. 各々の症状についても経過と共に進行が見られることがある.

表 1 PAF8 例の 初診時 Profile

	KN	CM	YS	KH	TT	MN	AK	GG
発症年齢 (歳)	35	68	72	78	50	52	51	50
経過 (年)	17	1	10	5	27	7	5	13
立ちくらみ	+	+	+	+	+	+	+	+
失神	-	-	-	-	+	+	+	+
発汗障害	+	+	+	+	+	+	+	+
便秘	+	-	-	-	+	-	+	-
排尿困難	-	-	+	-	+	-	-	-
頻尿・尿失禁	-	-	-	-	-	+	+	+
陰萎	-	-	-	+	-	-	+	-
NA 基礎値 (ng/ml) (正常: 150-450)	30	43	25	83	50	34	14	10
OH	+	+	+	+	+	+	+	+
脱神経過敏	+	+	+	+	+	+	+	+

以下に代表的な 2 例の起立性低血圧の変化を示す (図 2). 当初から高度の起立性低血圧を認め経過と共に進行している. ADL の変化にも特徴がある (図 3). 今回の検討での死亡例は 3 例で, うち 2 例は 11 年, 26 年を経て 1 例は慢性硬膜下血腫を, もう 1 例は骨髄異形成症候群を併発後ほぼ寝たき

りとなり死亡したが, それまでは独歩可能で長期を経過しており生命予後, 機能予後共に良好と考えられた. またもう 1 例も 12 年の経過を独歩可能で 84 歳迄生存した. 5 年で車イス, 8 年で寝たきりとなる MSA と比べ生命・機能予後とも良好であることが分かる.<sup>5</sup>

図1 各症状出現の経時的変化(累積発生数)

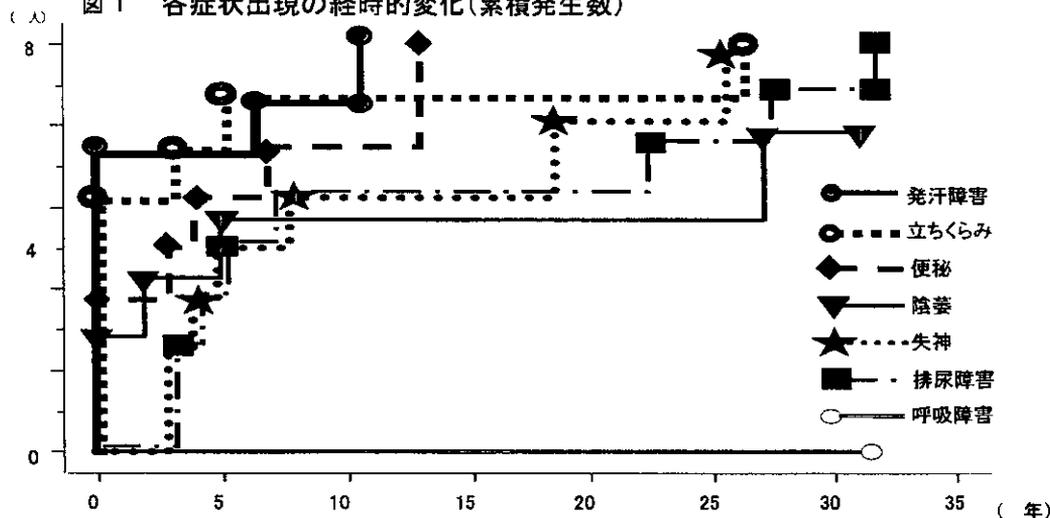


図 起立性低血圧の経時的変化

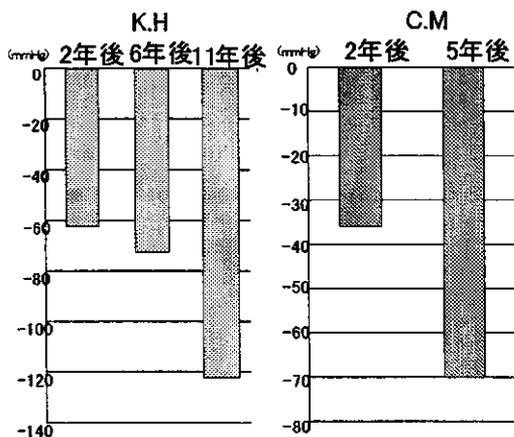
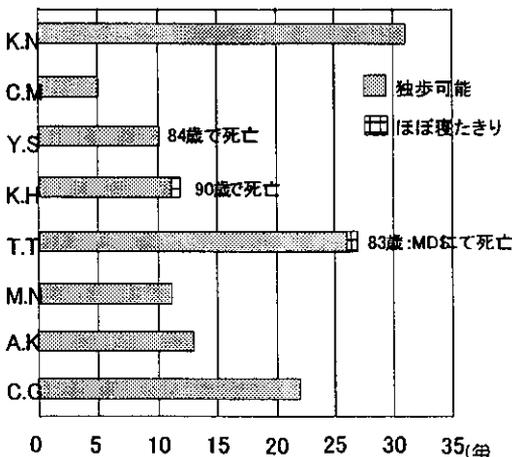


図 ADLについて



D. 考察

PAF は慢性進行性に多彩な自律神経徴候を呈するが他の自律神経徴候を呈する変性疾患に比べ予後が良く、変性疾患としては特異な病態を示す。最近病理の報告でLewy 小体が脊髄中間質外側核等から検出されパーキンソン病等との関連が示唆され Lewy 小体病の一群との見方もある<sup>6,7,8</sup>。しかし少なくとも現在 PAF と診断され経過追跡中の症例で

は自律神経徴候以外に神経学的異常を認めないことが条件なので、他の神経学的異常を認めた時点で他疾患へと診断が転換される。長期に PAF の症例を追跡しその臨床徴候を整理することは PAF の位置付けを検討する上でも重要と考えられる。今回は PAF8 例について現在までの経過を検討した。罹病期間にはばらつきがあるが、長期経過例

でも末期まで ADL は自立していた。起立性低血圧の程度については、血圧の低下幅が進行しないとすると全体の血圧を底上げすれば最低血圧が失神を来さないレベルで維持できると考えられるが、実際は内服しても失神を繰り返す例があり、血圧の低下するレベルは内服の状態に関わらず徐々に進行していると考えられる。また症状の進展様式にも特徴があり、PAF では発汗障害と起立性低血圧が主症状でかつ初発症状であり、便秘や排尿障害は比較的軽度で注目されなかったが実際には経過と共に高率に出現する。しかし MSA では高度な排尿障害が初期から QOL を障害するのに対し、PAF では軽度で経過することが特徴と考えられる。MSA で問題になる呼吸障害は長期を経過しても PAF では見られない。PAF では末期まで ADL が保たれるが、こうした生活や生命を脅かす障害がないことが重要と考えられる。Lewy 小体病との関連で痴呆の出現やパーキンソン病の出現が問題となり得るが今後の検討が必要と考えられる。

## E. 健康危険情報

特記すべきことなし

## F. 参考文献

1. The consensus committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system

atrophy. *Neurology* 1996; 46: 1470

2. 田村直俊, 島津邦男ら. pure autonomic failure の臨床的特徴と疾病分類学的位置付けについて. *自律神経* 1995; 32: 435-442
3. 平山正昭, 古池保雄. 自律神経系機能検査法: 理学的検査法. *日本臨床* 1997; 714: 487-490
4. 平山正昭, 古池保雄. 自律神経系機能検査法: 薬理学的検査法. *日本臨床* 1997; 714: 491-495
5. Watanabe H, Saito Y, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy. An analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 2002; 125: 1070-1083
6. Hague K, Lento P, et al. The distribution of Lewy bodies in pure autonomic failure: autopsy findings and review of the literatures. *Acta Neuropathol* 1997; 94: 192-196
7. 菱川望, 平山正昭ら. Parkinsonism を伴わず意識消失発作と嗜眠を主徴とした進行性自律神経不全症の一剖検例. Lewy 小体病の一特異型か? *自律神経* 1998; 35: 176-183
8. 三浦裕之, 土谷邦秋, 久保寺隆行ら. パーキンソン病の病理所見を呈した pure autonomic failure の一剖検例. *臨床神経* 2001; 41: 40-44

## G. 研究発表

- 1) 発表論文

・Yoshihara T. Ishigaki S. Yamamoto M. Liang Y. Niwa J. Takeuchi H. Doyu M. Sobue G: Differential expression of inflammation- and apoptosis-related genes in spinal cords of a mutant SOD1 transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem* 80:158-67, 2002.

・Ishigaki S. Liang Y. Yamamoto M. Niwa J. Ando Y. Yoshihara T. Takeuchi H. Doyu M. Sobue G: X-Linked inhibitor of apoptosis protein is involved in mutant SOD1-mediated neuronal degeneration. *J Neurochem* 82:576-584, 2002.

・Katsuno M. Adachi H. Kume A. Li M. Nakagomi Y. Niwa H. Sang C. Kobayashi Y. Doyu M. Sobue G: Testosterone reduction prevents phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neuron* 35:843-854, 2002.

・Takeuchi H. Kobayashi Y. Ishigaki S. Doyu M. Sobue G: Mitochondrial localization of mutant superoxide dismutase 1 triggers caspase-dependent cell death in a cellular model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Biol Chem* 277:50966-50972, 2002.

#### H. 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

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

分担研究者:祖父江元 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科教授

共同研究者:浜田健介<sup>1)</sup>, 平山正昭<sup>2)</sup>, 伊藤宏樹<sup>1)</sup>, 渡辺宏久<sup>1)</sup>, 小林 麗<sup>1)</sup>, 馬淵直紀<sup>1)</sup>, 古池保雄<sup>3)</sup>

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

3)名古屋大学医学部保健学科

Dobutamine (DOB) は心臓  $\beta_1$  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。今回我々は神経変性疾患患者に対し、DOB 負荷試験を施行した。DOB 負荷と noradrenaline (NA) 負荷による昇圧の間には強い相関が見られた。DOB 負荷による昇圧と head-up tilt による血圧低下の間には相関は認められなかった。一方 NA 負荷と head-up tilt との間には相関が見られた。NA 負荷試験は末梢血管  $\alpha$  受容体に対する supersensitivity を反映していると考えられ、自律神経不全を呈する患者では、心臓と血管の自律神経が同程度に障害されていくと考えられた。

## A. 背景

Dobutamine (DOB) は心臓  $\beta_1$  受容体に対する選択的刺激作用を持ち、現在昇圧剤として広く用いられている<sup>1)</sup>。この特性を利用して、循環器疾患の領域では 10mg/kg/min ( $\gamma$ ) 以上の高容量の DOB 負荷試験が施行されており、トレッドミル負荷試験の代用として心臓の予備能の評価に役立っている<sup>2)3)</sup>。一方、noradrenaline (NA) は主に血管  $\alpha$  受容体に作用し、その supersensitivity の有無は、神経変性疾患における自室神経不全の評価に用いられている<sup>4)5)</sup>。このような患者では、自律神経の障害は血管のみならず心臓にもおよんでいると考えられ、理論上 DOB に対する supersensitivity も同時に存在すると考えられる。しかしこれまで DOB の supersensitivity に関する研究は移植心などで報告されているのみであり<sup>6)</sup>、神経変性疾患における報告はない。

## B. 目的

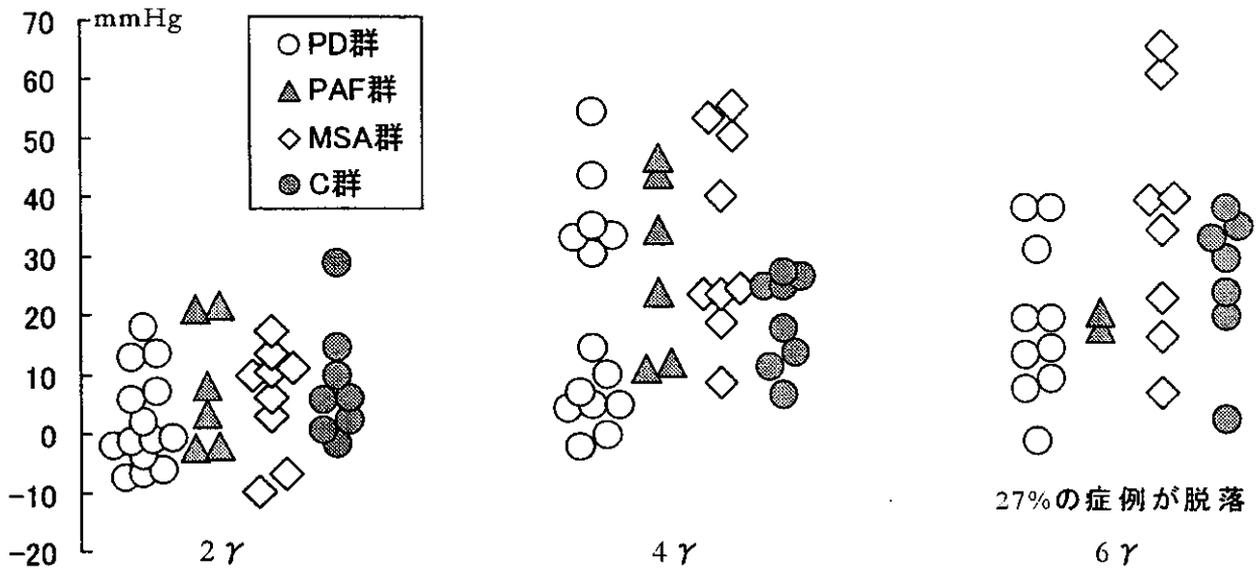
神経変性疾患患者に対し DOB 負荷試験を施行し、NA 負荷試験、head-up tilt 試験との比較を行い、その有用性について検討する。

## C. 研究方法

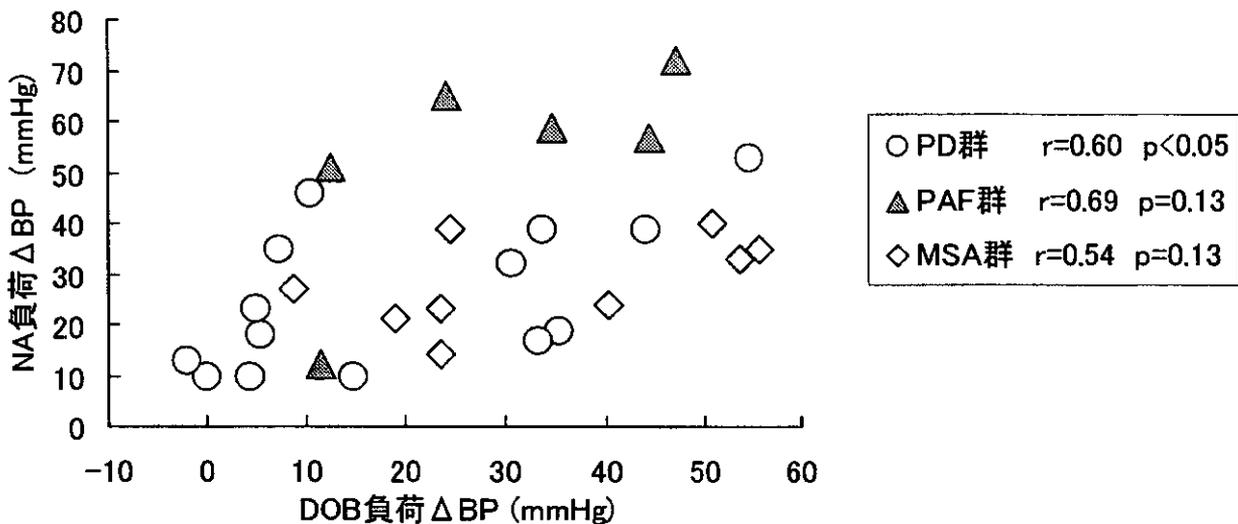
パーキンソン病 (PD) 14 人 (男女比 6:8, 検査時年齢 62.4 $\pm$ 7.8 歳), 純粹自律神経失調症 (PAF) 6 人 (5:1, 検査時年齢 73.2 $\pm$ 13.6 歳), 多系統萎縮症 (MSA) 9 人 (3:6, 検査時年齢 60.0 $\pm$ 6.0 歳), 正常コントロール (C) 8 人 (6:2, 検査時年齢 41.7 $\pm$ 12.2 歳) を対象とした。

被験者を 15 分間仰臥位安静とした後に血圧を測定し、基準血圧とした。その後輸液ポンプにて 2 $\gamma$  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、2 $\gamma$  における血圧変動 ( $\Delta$ BP) とした。4 $\gamma$ 、6 $\gamma$  でも同様にして  $\Delta$ BP を求めた。途中、被験者に上室性または心室性の不整脈、中等度以上の動悸、100beat/min 以上の頻脈、180 mmHg 以上の高血圧を認めた場合は、そこで検査を終了した。3 $\mu$ g/min の NA を 3 分間負荷してその間の血圧上昇を算出し、NA 負荷試験における  $\Delta$ BP とした。0 度から 60 度の他動的段階的 head-up tilt 試験を行い、 $\Delta$ BP を求めた。統計計算は、2 群間の有意差検定には Mann-Whitney の U 検定、相関関係の検討には Pearson の相関係数を用いた。p<0.05 を有意とした。

(図1) Dobutamine (DOB) 負荷による血圧変動



(図2) DOB 4γ 負荷と noradrenaline (NA) 負荷による血圧変動



#### D. 結果

2γ の DOB 負荷では、十分な昇圧が得られない例が多数見られた。4γ では、ほぼ全例で昇圧を認め、症例間でのばらつきが比較的多く見られた。6γ では、不整脈、高血圧、頻脈、動悸により、27%の症例が検査途中で脱落した(図1)。以上の結果を踏まえ、DOB 負荷における  $\Delta$ BP を指標として、安全でかつ十分な昇圧を期待できる 4γ の値を用いることとした。

疾患群全例における検討で、DOB 負荷と NA 負荷の  $\Delta$ BP の間には正の相関が見られた ( $r=0.51$ ,  $p<0.01$ ) (図2)。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 ( $r=0.00$ ,

$p=0.99$ )。

次に DOB 負荷と NA 負荷の相関について、疾患ごとのサブグループに分けて評価を行った。MSA 群、PAF 群、PD 群の全群で高い相関係数を示し、そのうち症例数の最も多い PD 群では有意であった (MSA 群  $r=0.54$ ,  $p=0.13$ , PAF 群  $r=0.69$ ,  $p=0.13$ , PD 群  $r=0.60$ ,  $p=0.14$ ) (図2)。

なお PAF 群では他の疾患群に比べ、DOB よりも NA の supersensitivity が優位な傾向が見られた(図2)。

#### E. 考察

神経変性疾患において、心臓  $\beta_1$  受容体と末梢血管  $\alpha$  受容体に対する supersensitivity について検討を行っ

た。supersensitivity の存在は、その受容体に結合する神経伝達物質が恒常的に欠乏していることを示唆し、心臓  $\beta_1$  受容体と末梢血管  $\alpha$  受容体における supersensitivity の程度は、同部位における自律神経不全の程度を反映していると考えられる。今回我々は PD, PAF, MSA の3疾患群において、それぞれこの両者が高い相関を示すことを明らかにした。これは DOB 負荷試験の信頼性を示すとともに、神経変性疾患において自律神経不全が心臓と末梢血管で同程度に障害されていくことを示唆していると考えられた。

各疾患における DOB 負荷と NA 負荷の関係に着眼すると、PAF 群では他の疾患群に比べて DOB 負荷試験の割に NA の supersensitivity が比較的優位である傾向がみられた。このことから、PAF においては PD や MSA と比較して末梢血管優位の自律神経不全を呈していると考えられた。従来から PAF では末梢性の自律神経不全を呈することが知られており、今回の結果は従来の知見に合致していると考えられた。一方、今回の結果から MSA 群では心臓優位の自律神経不全を呈していると考えられた。MSA では中枢性の自律神経不全を呈することが知られており、この影響が心臓においてより著明に現れたものと考えられた。

次に head-up tilt 試験により計測される起立性低血圧と、心臓、末梢血管の自律神経不全との相関関係についても検討を行った。その結果、NA に対する supersensitivity との間には有意な相関を認めるものの、DOB に対する supersensitivity との間には相関を認めなかった。正常人では臥位から立位となる際、心筋収縮量と血管運動性緊張の増大により血圧を保持しており、自律神経不全ではこの代償機能が低下、消失しているため、起立性低血圧をきたすとされている。今回の結果は、起立性低血圧をきたす機序として、血管運動性緊張の障害の影響がより重要であることを示唆していると考えられた。

しかし薬理的に見ると、DOB は直接的には心拍出量の増大をきたし、その血圧への影響は間接的である。そのため DOB 負荷試験と head-up tilt 試験との間に相関が見られなかった理由として、血圧という間接的な指標を用いたことによる影響も考えられた。心拍出量は心臓超音波検査にて評価が可能である。今回の検討でも

心拍出量を指標に用いれば、より正確に DOB の supersensitivity を評価でき、NA 負荷試験や head-up tilt との間にもより高い相関が認められた可能性がある。しかし神経内科医が簡便に心臓と末梢血管における自律神経不全を評価しようとする際、心臓超音波検査を用いることのハードルは高いと考えられる。そのため、我々も今回はより簡便な血圧という指標を用いて検討を行った。

近年、MSA や PAF のみならず、PD においても高い頻度で自律神経不全を合併することが知られている。今回我々が提唱した4γのDOB負荷試験はNA負荷試験との間にも高い相関を示し、各疾患におけるサブ解析でも従来の知見と合致する結果を示した。神経変性疾患におけるDOB負荷試験は、NA負荷試験と併用することにより、心臓と末梢血管における自律神経不全の程度を推測する上で有用かつ簡便な方法であると考えられた。

## F. 結論

神経変性疾患と正常コントロールにおける DOB 負荷試験について検討した。神経変性疾患における DOB と NA の supersensitivity には正の相関が見られ、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。

## G. 健康危険情報

特記すべきことなし

## H. 引用文献

- 1) Ruffolo RR Jr, Spradlin TA, Pollock GD, et al. Alpha and beta adrenergic effects of the stereoisomers of dobutamine. *J Pharmacol Exp Ther* 219:447-52,1981
- 2) Coma-Canella I. Dobutamine stress test to diagnose the presence and severity of coronary artery lesions in angina. *Eur Heart J* 12:1198-204,1991
- 3) Mannering D, Cripps T, Leech G, et al. The dobutamine stress test as an alternative to exercise testing

after acute myocardial infarction. Br Heart J 59:521-6,1988

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

5) Bannister R, Davies B, Holly E, et al. Defective cardiovascular reflexes and supersensitivity to sympathomimetic drugs in autonomic failure. Brain 102:163-76,1979

6) Gerber BL, Bernard X, Melin JA, et al. Exaggerated chronotropic and energetic response to dobutamine after orthotopic cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant 20:824-32,2001

J. 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

## I. 研究発表

### 1) 発表論文

・Yoshihara T. Ishigaki S. Yamamoto M. Liang Y. Niwa J. Takeuchi H. Doyu M. Sobue G: Differential expression of inflammation- and apoptosis-related genes in spinal cords of a mutant SOD1 transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. J Neurochem 80:158-67, 2002.

・Ishigaki S. Liang Y. Yamamoto M. Niwa J. Ando Y. Yoshihara T. Takeuchi H. Doyu M. Sobue G. X-Linked inhibitor of apoptosis protein is involved in mutant SOD1-mediated neuronal degeneration. J Neurochem 82:576-584, 2002.

・Katsuno M. Adachi H. Kume A. Li M. Nakagomi Y. Niwa H. Sang C. Kobayashi Y. Doyu M. Sobue G: Testosterone reduction prevents phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. Neuron 35:843-854, 2002.

・Takeuchi H. Kobayashi Y. Ishigaki S. Doyu M. Sobue G: Mitochondrial localization of mutant superoxide dismutase 1 triggers caspase-dependent cell death in a cellular model of familial amyotrophic lateral sclerosis. J Biol Chem 277:50966-50972, 2002.

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

研究協力者：杉山由樹 木戸病院神経内科

共同研究者：渡辺丈眞<sup>1)</sup>、松浦尊磨<sup>2)</sup>

1) 大阪医科大学衛生学公衆衛生学

2) 五色町健康福祉総合センター

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て、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。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。

A. 【背景】

高齢者の生活障害の要因を明らかにすることは、健康的で幸福な加齢 *successful ageing* を達成するために重要なことである。昨年我々は、血圧調節機能の低下が、自立高齢者における生活機能を規定する要因になっていないかということ明らかにすることを目的として、在宅自立高齢者を対象として、高次 ADL 機能と起立時循環応答の関連性を検討した<sup>1)</sup>。その結果、在宅高齢者の高次 ADL 機能低下には、起立負荷時の血圧と心拍数の変動が関与し、その背景に自律神経機能異常と降圧剤内服の有無が存在する可能性のあることが明らかとなった。起立時における循環調節機能の低下は、脳血流の変化をもたらすことにより、在宅高齢者の生活機能の低下に関与する可能性があり、本年度はこの疑問を明らかにしたい。

B. 【目的】

そこで、大血管病変が基本的 ADL 障害をもたらす

のに対して、小血管病変や脳血流の変動は、無症候性脳梗塞をきたし高次 ADL 障害、ひきこもり、抑うつを発症するのではないかと、その背景に神経性循環調節機能の低下があるのではないかとという仮説をたて、研究を行った。地域在住で生活が自立している 65 歳以上の高齢者について高次 ADL 機能および抑うつスコアを自記式アンケート調査により評価するとともに、近赤外線分光法を用いて起立時の大脳循環代謝応答を調べ、その関連性を検討した。

表 1 老研式活動能力指標

1. バスや電車を使って 1 人で外出できますか
2. 日用品の買い物ができますか
3. 自分で食事の用意ができますか
4. 請求書の支払いができますか
5. 銀行預金、郵便貯金の出し入れができますか
6. 年金などの書類が書けますか
7. 新聞を読んでいますか
8. 本や雑誌を読んでいますか
9. 健康についての記事や番組に関心がありますか
10. 友達の家を訪ねることがありますか
11. 家族や友達と相談することがありますか
12. 病人を見舞うことがありますか
13. 若い人に自分から話しかけることがありますか

### C. 【研究方式】

対象は、兵庫県津名郡五色町在住の在宅自立高齢者で承諾の得られた男性 55 人、女性 130 人の計 185 人および脳血管障害既往者 6 人である。年齢は、65~90 歳で、平均 73.2±5.1 歳（標準偏差）である。

#### 自記式アンケート調査：

高次 ADL 機能のアセスメントには、表 1 に示す老年研式活動能力指標を用いた。身体的に自立する高齢者の生活機能を評価する目的で考案されたもので 13 項目の設問からなり、それぞれ「はい」「いいえ」を選ぶ。下位尺度として、設問項目 1~5 が「手段的自立」、設問項目 6~9 が「知的能動性」、設問項目 10~13 が「社会的役割」を表わしている。抑うつ状態の評価には、表 2 に示す Geriatric Depression Scale 簡易版<sup>2)</sup>を用いた。各設問に「はい」「いいえ」を選び、5 点以上が軽度うつ状態、10 点以上が高度うつ状態とされる。

表 2 Geriatric Depression Scale

- 1) 毎日の生活に満足していますか
- 2) 毎日の活動力や周囲に対する興味が低下したと思いますか
- 3) 生活が空虚だと思いませんか
- 4) 毎日が退屈だと思ふことが多いですか
- 5) たいていは機嫌よく過ごすことが多いですか
- 6) 将来への漠然とした不安にかられることがありますか
- 7) 多くの場合は自分が不幸だと思いませんか
- 8) 自分が無力だなあと思ふことが多いですか
- 9) 外出したり何か新しいことをするよりも、家にいたいと思いませんか
- 10) なによりもまず、物忘れが気になりますか
- 11) いま生きていることが素晴らしいと思いませんか
- 12) 生きていても仕方がないという気持ちになることがありますか
- 13) 自分が活気のあるれていると思いませんか
- 14) 希望がないと思ふことがありますか
- 15) まわりの人が、あなたより幸せそうにみえますか

#### 起立時大脳代謝機能：

生理学的指標は、平成 13 年から平成 14 年に五色町健康福祉総合センターにおいて計測した。被験者は、座位にて心電図および連続血圧(トノメトリ法、Jentow-7000、コーリン)を記録するため、前胸部に心電図電極、手関節部の橈骨動脈上にトノメトリセンサーを装着し、上腕部には血圧計マンシェットを巻いた。左上肢は肘関節を約 90° として肩ベルトを使用して胸部前で固定した。また、近赤外線分光法(NIRO-300、

浜松ホトニクス)を用いて大脳循環代謝機能を評価するために、前額部に測定用プローブを装着し、弾性包帯で密着性を高めた。信号取得を確認した後、被験者を安静仰臥位とし、トノメトリの計測が安定となるを待ち、バルサルバ試験を実施した。2 分間のインターバルを置いて、安静仰臥位データを 5 分間収録し、被験者をベッドサイドに立位とした(能動的起立)。起立直後にカフ血圧測定を 2 回測定した後に立位データを 5 分間収録し、立位 5 分後のカフ血圧を 2 回測定して終了とした。

起立前後の心電図、血圧波形、脈波および前額部(前頭葉)における大脳循環代謝機能のデータはデータレコーダに収録した。大脳循環代謝機能データはコンピュータにもデジタルデータとして保存した。なお、大脳循環代謝機能の指標としては酸化ヘモグロビン: OxyHb、還元ヘモグロビン: DeoxyHb が計測され、組織酸素化指標: TOI (OxyHb/cHb)および組織ヘモグロビン指標: THI ( $k \times cHb$ )を算出した。

### D. 【研究結果】

起立負荷前後の大脳循環代謝機能としての OxyHb、DeoxyHb、TOI および THI の変化の一例を図 1 に示す。

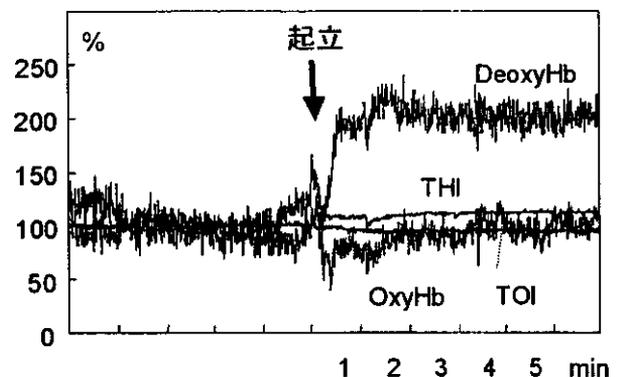


図 1 起立前後の大脳循環代謝反応の一例

脳血管障害の有無による TOI および THI の差異を図 2 に示す。脳血管障害既往者(生活自立) 6 人の起立時 TOI の低下は対照 185 人に比較し有意に大きく、1 分以内の THI の低下が大きい傾向にあった。

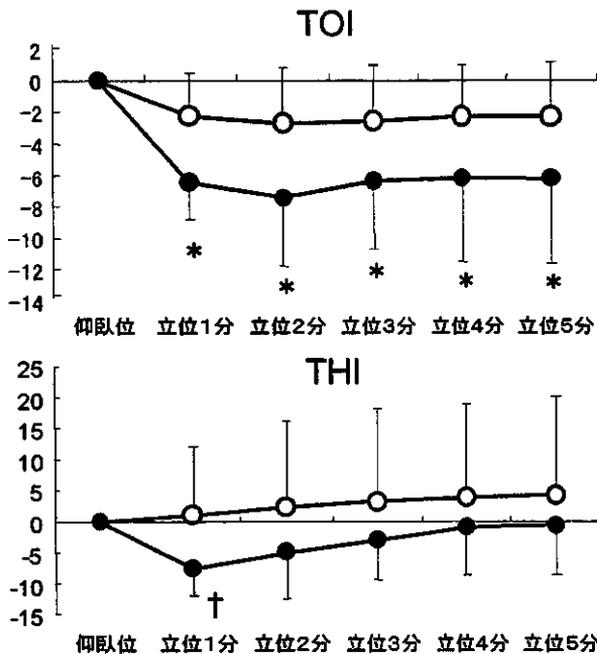


図2 脳血管障害の有無による差異 上段: 組織酸素化指標TOI, 下段: 総ヘモグロビン指標THI -●- 脳卒中既往歴あり, -○- 対照 \* P<0.05, † p<0.1 vs 対照

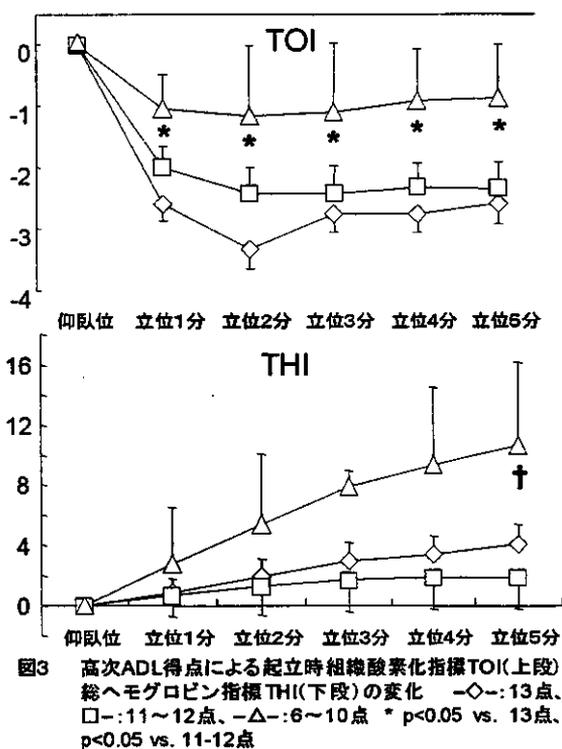


図3 高次ADL得点による起立時組織酸素化指標TOI(上段)と総ヘモグロビン指標THI(下段)の変化 -◇-: 13点以下, -□-: 11~12点, -△-: 6~10点 \* p<0.05 vs. 13点, † p<0.05 vs. 11-12点

脳疾患既往のない生活自立者 182 人の高次 ADL 得点による大脳循環代謝機能の差異を図3に示す。高次 ADL 低得点群は起立時 TOI の低下が有意に小さく、起立5分後の THI は有意に増加した。また、拡張期血圧には有意差を認めなかったが、起立5分後の収縮期血圧の有意な上昇が観察された(高得点群 6.4±7.5,

中得点群 3.0±6.3, 低得点群 12.9±8.1 mmHg, p<0.05 中得点群 vs. 低得点群)。

脳疾患既往のない生活自立者 179 人の抑うつ得点による大脳循環代謝機能の差異を図4に示す。抑うつの強い者は起立5分後の TOI の低下が有意に大きかった。なお、抑うつ得点によって拡張期血圧および収縮期血圧ともに差異を認めなかった。

起立時 TOI の変化に対する高次 ADL 得点と抑うつ得点による多重回帰分析では、起立時の TOI の変化に対して高次 ADL の低下と抑うつの強さは反対方向に有意に関連していた(5分目 TOI の変化量に対して抑うつ得点の標準回帰係数は-0.209 P=0.012、高次 ADL 得点の標準回帰係数は-0.226 p=0.007)。

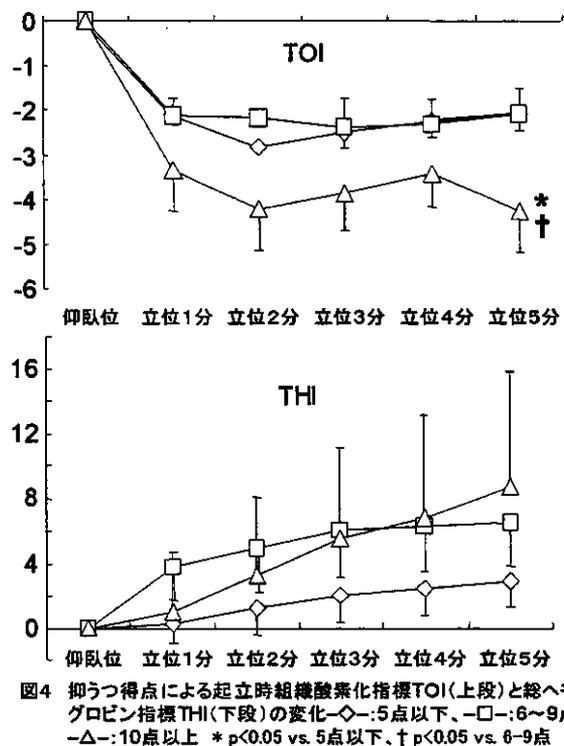


図4 抑うつ得点による起立時組織酸素化指標TOI(上段)と総ヘモグロビン指標THI(下段)の変化 -◇-: 5点以下, -□-: 6~9点, -△-: 10点以上 \* p<0.05 vs. 5点以下, † p<0.05 vs. 6-9点

#### E. 【まとめ】

高次 ADL 機能が保たれる高得点群では、起立負荷によって TOI の低下が見られたが、高次 ADL 機能が低下する低得点群では起立時の TOI 低下が小さかった。この結果は、高次 ADL 機能の低下が、前頭葉皮質における酸素化調節能と関連することを示唆するが、そ

の解釈は難しい。

Mehagnoul-Schipper ら<sup>3)</sup>は、健康高齢者において起立負荷時の OxyHb および総 Hb 量が減少し DeoxyHb が増加したことから、酸素化調節能の低下することを報告し、その背景に、大脳における酸素化調節能には還流圧、血管抵抗、血流再配分などが関与すると推定した。ドップラー法による研究では、下半身陰圧負荷によって中大脳動脈の平均血流速が低下し脳血管の収縮することが報告されている<sup>4)</sup>。この機序として、交感神経緊張、あるいは、呼気 EtCO<sub>2</sub> の低下が推定されている。他方、SPECT を用いた研究<sup>5)</sup>では、健康成人において起立負荷によって前頭部の有意な血流変化は観察されていない。

還流圧について、低得点群では収縮期血圧の有意な上昇がみられたことから、還流圧を保つ方向に作用する。起立時の収縮期血圧の上昇は脳血流を維持するための代償機転である可能性がある。血管抵抗について、起立に伴って中枢活動が亢進し局所の血管拡張をきたす、あるいは、低得点群では vigilance が低下し中枢活動に伴う交感神経活動の賦活化を減弱するなどの可能性もある。血流再配分や EtCO<sub>2</sub> について、今回は研究デザインでは不明である。

Matsubayashi ら<sup>6)</sup>は、起立時血圧低下群も上昇群も神経行動機能および ADL 機能が悪く、脳室周囲の leukoaraiosis が高度であったと報告している。今回の結果は、この起立時血圧上昇群の病態を反映したものである可能性がある。

結論として、本研究により、在宅自立高齢者において高次 ADL 機能の低下あるいは抑うつ状態が、前頭葉皮質における酸素化調節能と関連することが明らかとなった。

今後、起立負荷時における大脳循環代謝機能の変化の背景に体血圧あるいはその調節機能の異常が関与しているのか、さらに、抑うつ状態との関連性について検討する必要がある。

## F. 【引用文献】

1. 杉山由樹、渡辺丈眞、松浦尊磨：在宅高齢者における起立時循環応答とその関連要因について。平成 13 年度厚生科学研究費補助金長寿科学総合研究事業報告書 (H12-長寿-026)「高齢者の生活障害の要因と評価に関する研究」 pp5-8, 2002.
2. 村岡義明、生地 新、井原一成：地域在住高齢者のうつ状態の身体・心理・社会的背景要因について。老年精神医学雑誌 7: 397-407, 1996.
3. Mehagnoul-Schipper DJ, Vloet LC, Colier WN, et al.: Cerebral oxygenation declines in healthy elderly subjects in response to assuming the upright position. Stroke 31:1615-20, 2000.
4. Levine BD, Giller CA, Lane LD, et al.: Cerebral versus systemic hemodynamics during graded orthostatic stress in humans. Circulation 90: 298-306, 1994.
5. Hayashida K, Nishiooeda Y, Hirose Y, et al.: Maladaptation of vascular response in frontal area of patients with orthostatic hypotension. J Nucl Med 37: 1-4, 1996.
6. Matsubayashi K, Okumiya K, Wada T, et al.: Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoaraiosis in the older elderly living in a community. Stroke 28: 2169-73, 1997.

## G. 【研究発表】

1. Sakuragi S, Sugiyama Y, Takeuchi K: Effects of laughing and weeping on mood and heart rate variability. J Physiol Anthropol, 21: 159-165, 2002.
2. Watanabe T, Sugiyama Y, Sumi Y, et al.: Effects of vital exhaustion on cardiac autonomic nervous function assessed by heart rate variability at rest in middle-aged male workers. Intern J Behav Med, 9: 68-75, 2002.

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

研究協力者：新美由紀 名古屋市立東市民病院神経内科

共同研究者：三輪 茂<sup>1)</sup>、山名知子<sup>1)</sup>、長谷川康博<sup>1)</sup>、高城 晋<sup>2)</sup>、  
岩瀬 敏<sup>3)</sup>、古池保雄<sup>4)</sup>

- 1) 名古屋市立東市民病院神経内科
- 2) 名古屋市立城西病院
- 3) 名古屋大学環境医学研究所高次神経統御部門
- 4) 名古屋大学医学部保健学科

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。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。

### A. 【背景】

我々は、めまい患者において、能動的起立で血圧が上昇し、ブドウ糖負荷にて臥位血圧の低下と能動的起立での血圧上昇抑制がみられたことを報告し、高齢者の血圧調節障害のうち、起立性高血圧（orthostatic hypertension;OHT）が、脳循環障害と関連する可能性を指摘した<sup>1)</sup>。

### B. 【目的】

今回は、めまい・失神を症状として緊急入院し、脳画像上無症候性脳虚血病変を有し、脳循環障害の関与が疑われた患者において、血圧調節についての自律神経機能検査を施行し、OHTについて検討する。

### C. 【研究方法】

対象は、めまい・失神患者20例（男性5例女性15例、平均74±9歳）で、蝸牛症状を伴わないめまい症状または失神で緊急入院し、頭部CT・MRI上、脳出血、急性期脳梗塞、脳腫瘍が否定され、無症候性脳虚血病変の関与が疑われ、臨床的には椎骨脳底動脈循環不

全症（VBI）と考えられた症例のなかで、高血圧治療例および糖尿病例を除外し、日常生活動作に問題のないものである。

方法は、前夜午後9時以降絶食後、翌朝30分安静臥床後に能動的起立試験を5分間行ない（起立A）、次に75gブドウ糖負荷をおこなった後、再び能動的起立試験を5分間施行した（起立B）。血圧および心拍数を1分毎に連続測定し、起立Aの起立前および起立5分で静脈血採血を行ない血漿noradrenaline (NA), 血漿 arginin vasopressin (AVP), および血漿 renin を測定した。起立試験では、安静時および起立5分時を評価し、収縮期血圧20mmHg以上の上昇をOHTとした。ブドウ糖負荷試験では血圧が最大下降値を示したところを評価した。

### D. 【研究結果】

対象20例の結果を表1に示す。起立Aで血圧は有意に上昇した。ブドウ糖負荷にて血圧の基礎値は有意に低下した。起立Bにて血圧は変化しなかった。

次に、起立Aでの収縮期血圧上昇（Δ

BP) が 20mmHg 以上の OHT 7 例 (OHT+群) と, 20mmHg 未満の 13 例 (OHT-群) に別けた比較検討では, OHT+群は男性 1 例, 女性 6 例で, 全例めまい患者で, OHT-群よりも高齢であった (表 2).

起立 A では, OHT+群で収縮期血圧が有意に上昇しているが, 拡張期血圧に変化がなかった. 起立による心拍数の増加は両群で差はなかった. 血漿 NA の基礎値は OHT+群で有意に高値を示し, 起立による反応性増加は両群で保たれていた (図 1). 起立による血漿 NA の増加量 ( $\Delta$ NA) は OHT+群で有意に高値であった (図 2). 血漿 AVP については, 両群で起立による反応性増加がみられた (図 3). 血漿 renin の起立による増加は OHT+群でみられなかった (図 4).

ブドウ糖負荷では, 両群とも, 収縮期および拡張期血圧の有意な低下をみたが, 心拍数の反応性増加は OHT+群でみられなかった (図 5).

起立 B では, OHT+群で, 収縮期血圧の上昇がみられた (図 6).

#### E. 【考察】

研究結果より, めまい・失神患者では, 起立により血圧は有意に上昇し, ブドウ糖負荷にて血圧の基礎値は有意に低下するが, 起立による血圧上昇は抑制された. これは, 以前のめまい患者の結果と同様であった<sup>1)</sup>. めまい・失神患者での OHT 例は, 高齢者に多く, 血漿 NA の基礎値が高値で, 起立による NA の反応性増加が大きく, renin の反応性増加が乏しいなどの特徴を示した. 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.

Kohara ら<sup>2)</sup> は, 頸動脈エコーによる intima-media thickness (IMT) が, OHT および起立性低血圧では肥厚していることから, OHT と動脈硬化との関連性を示し, 高齢者の血圧調節障害として, OHT の重要性を指摘している. また, Kario ら<sup>3)</sup> は, 高齢者の無症候性脳虚血病変と起立時の血圧変化との関係を検討した結果, OHT および起立性低血圧では, 無症候性脳虚血病変の頻度が有意に高いことを示し, 脳虚血病変が自律神経系に影響を及ぼしている可能性を示唆している.

OHT は, 腎下垂<sup>4)</sup>, 高血圧<sup>5)</sup>, 神経疾患の HAM<sup>6)</sup>, 筋萎縮性側索硬化症<sup>7)</sup>, 結節性多発動脈炎<sup>8)</sup> のほか, 近年糖尿病例の報告がある<sup>9)</sup>. その発症機序の詳細は未だに明らかではない. 腎下垂例ではレニン-アンジオテンシン系の亢進がみられるほか, 静脈系の伸展性低下による venous pooling の増加等による交感神経活動の亢進<sup>9)</sup>, 圧受容器の感受性低下<sup>5)</sup> が推定されているなど, 複合的な要因によると考えられている.

本研究では, めまい・失神患者の OHT では, NA の基礎値が高値で, 起立による反応性増加が大きかったことから, 交感神経活動亢進が関与していると考えられる. これには, 末梢血管の動脈硬化による効果器反応の低下に対する代償性機序の可能性もある. しかしながら, 血圧が高値をとる理由の説明としては不十分で, やはり動脈硬化による圧受容器の感受性の変化等の影響も考慮する必要がある. めまい・失神患者では, 食事性低血圧の傾向もみられ, 無症候性脳虚血病変が自律神経系に影響を及ぼし, 血圧調節障害を生じている可能性もある.

表 1. めまい・失神患者の能動的起立およびブドウ糖負荷試験の結果

	能動的起立 A		ブドウ糖負荷		能動的起立 B	
	前	後	前	後	前	後
収縮期血圧 (mmHg)	132 ± 16	143 ± 20*	136 ± 16	120 ± 17*	120 ± 17*	128 ± 15
心拍数 (beats/min)	62 ± 8	77 ± 13*	64 ± 6	66 ± 8*	66 ± 8*	66 ± 9

NA (pg/ml)	208 ± 90	381 ± 218*	-	-	-	-
AVP (pg/ml)	2.2 ± 0.5	2.7 ± 0.6*	-	-	-	-
Renin (pg/ml)	9.1 ± 3.7	10.7 ± 4.6	-	-	-	-

Mean ± SD \* P < 0.05 vs 前

表2. OHT+群とOHT-群のうちわけ

	OHT (+) (n = 7)	OHT (-) (n = 13)
めまい / 失神	7 / 0	7 / 4
男性 : 女性	1 : 6	4 : 9
年齢 (歳)	81 ± 7 *	71 ± 9
ΔBP (mmHg)	24.7 ± 3.3*	4.3 ± 8.6
ΔHR (beats/min)	14.1 ± 9.7	9.8 ± 4.6

Mean ± SD \* P < 0.05 vs OHT(-)

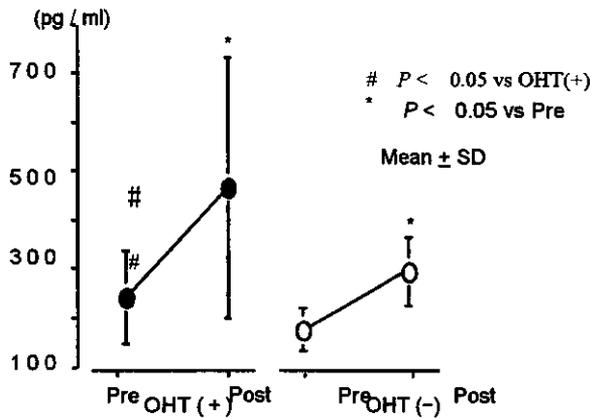


図1. 能動的起立AにおけるNAの変化

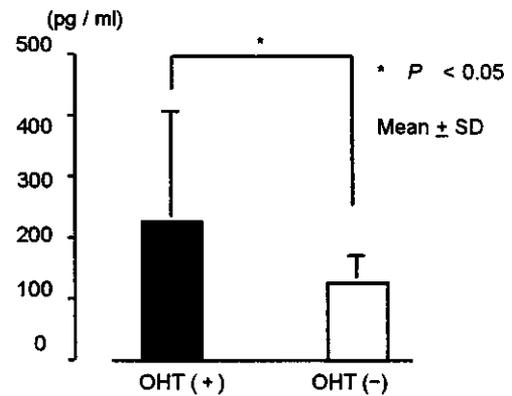


図2. ΔNAの比較

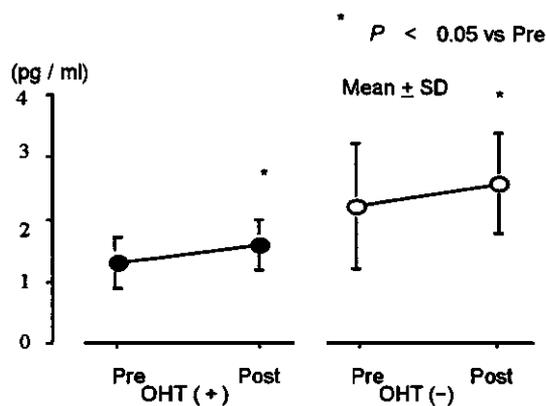


図3. 能動的起立AにおけるAVPの変化

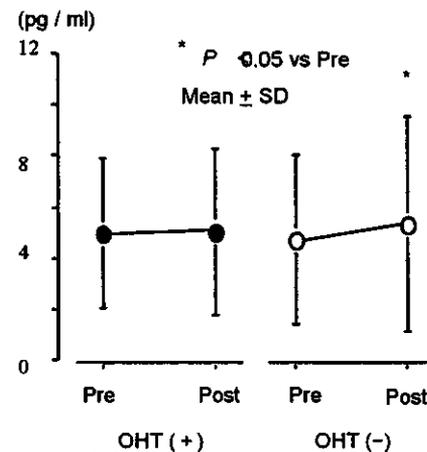


図4. 能動的起立Aにおけるreninの変化

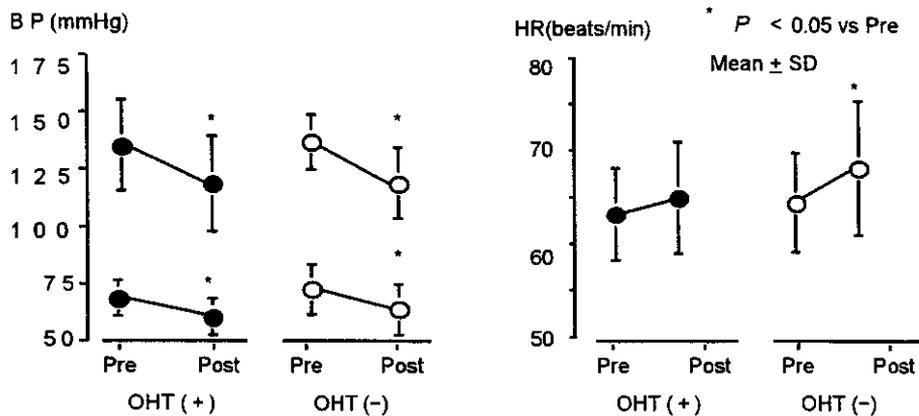


図5. ブドウ糖負荷による血圧および心拍数の変化

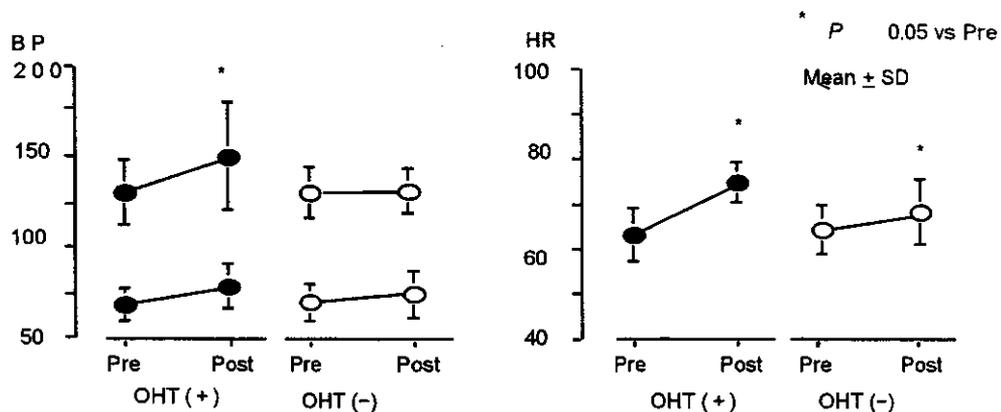


図6. 能動的起立Bにおける血圧および心拍数の変化

F. 【文献】

- 1) 新美由紀, 長谷川康博, 高城 晋, 古池保雄: めまい患者における能動起立およびブドウ糖負荷試験の検討. 第55回日本自律神経学会総会, さいたま, 2002, 10.
- 2) Kohara K, Tabara Y, Yamamoto Y, Miki T: Orthostatic hypertension: another orthostatic disorder to be aware of. *J Am Geriatr Soc* 48: 1538-9, 2000.
- 3) Kario K, Eguchi K, Hoshide S, Hoshide Y, Umeda Y, Mitsuhashi T, Shimada K: U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives *J Am Coll Cardiol*. 40: 133-141, 2002.
- 4) Takada Y, Shimizu H, Kazatani Y, Azechi H, Hiwada K, Kokubu T: Orthostatic hypertension with nephroptosis and aortitis disease. *Arch Intern med* 144: 152-154, 1984.
- 5) Streeeten DHP, Auchincloss JH, Anderson GH, Richardson RL, Thomas FD, Miller JW: Orthostatic hypertension pathogenetic studies. *Hypertens* 7: 196-203, 1985.
- 6) 千田康博, 本田 仁, 關本洋一, 古池保雄, 松岡幸彦, 高橋 昭: Human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-I) associated myelopathy における自律神経機能. 日内会誌 77: 839-841, 1988.
- 7) Tamura N, Shimazu K, Watanabe S, Itokawa K, Maeda A, Hamaguchi K: Neurogenic orthostatic hypertension (abstract). *J Auton Nerv Syst* 43(Suppl.):109-110, 1993.
- 8) 出口一志, 塚口眞砂, 佐々木石雄, 山田淳夫, 竹内博明: 起立性高血圧を呈した結節性多発動脈炎. *神経内科* 38: 425, 1993.
- 9) Yoshinari M, Yoshioka M, Wakisaka M, Uccchizono Y, Nakamura U, Iwase M: Orthostatic hypertension in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24:1783-1786, 2001

## 研究成果の刊行物に関する一覧表

### Ⅲ. 研究成果刊行に関する一覧表

1. 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
2. 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
3. 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
4. Mori K, Hattori N, Sugiura M, Koike H, Misu K, Ichimura M, Hirayama M, Sobue G: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting with feature of GBS. Neurology, 58:979-982, 2002
5. 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
6. 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<sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine(MIBG)心筋シンチグラフィー所見: 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
7. 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
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. Neurosci Lett 327:37-40, 2002
9. 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
10. 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
11. 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
12. Yoshihara T, Ishigaki S, Yamamoto M, Liang Y, Niwa J, Takeuchi H, Doyu M, Sobue G: Differential expression of inflammation- and apoptosis-related genes in spinal cords of mutant SOD1 transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. J Neurochem, 80:158-167, 2002
13. Ishigaki S, Liang Y, Yamamoto M, Niwa J, Ando Y, Yoshihara T, Takeuchi H, Doyu M, Sobue G: X-linked inhibitor of apoptosis protein is involved in mutant SOD1-mediated neuronal degeneration. J Neurochem, 82:576-584, 2002
14. Katsuno M, Adachi H, Kume A, Li M, Nakagome Y, Niwa H, Sang C, Kobayashi Y, Doyu M, Sobue G: Testosterone reduction prevents phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. Neuron, 35:843-854, 2002
15. Takeuchi H, Kobayashi Y, Ishigaki S, Doyu M, Sobue G: Mitochondrial localization of mutant superoxide dismutase 1 triggers caspase-dependent cell death in cellular model of familial amyotrophic lateral sclerosis. J Biol Chem, 277:50966-50972, 2002

20020266

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、  
P.37の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。