

3

電気生理学から見た発現機序

食事性低血圧 postprandial hypotension (PPH) の病態生理についての電気生理学的アプローチには大きく分けて、交感神経活動の直接記録および心電図パワースペクトラム解析がある。

a. 交感神経活動の直接記録

微小神経電図法マイクロニューログラフィ microneurography は、Hagbarth, Vallbo らによって開発された、ヒトの筋交感神経（遠心線維）活動 muscle sympathetic nerve activity (MSNA) および皮膚交感神経活動 skin sympathetic nerve activity (SSNA) を直接的に記録する方法であり、広く臨床応用されている。筋交感神経活動は主に骨格筋内の血管平滑筋を支配する血管収縮神経のインパルス活動からなっており、その活動と血圧との間に密接な相関関係が認められている。たとえば脛骨神経から導出した筋交感神経活動の活動が増加するとその末梢の血管が収縮して血管抵抗を増し、血圧が上昇することが知られている（図 3-23）。この筋交感神経活動は心拍同期性で血圧の変動に対し反応するのが特徴である。筋交感神経活動の定量的解析には、その活動の積分波形をもとにして burst rate（1 分間のバースト数）、burst incidence（100 心拍ごとのバースト数）、総活動量（積分波形の平均値×burst rate）を用いて評価する。一般にヒトにおける筋交感神経活動の基礎活動は、高齢になるほど増加し、起立負荷などによる血圧低下に対する反応性は低下することが知られている（表 3-9, 1-1. 血圧調節のメカニズム, 図 1-3 参照）。

一方、皮膚交感神経活動は、皮膚血管を支配する血管運動神経（おもに血管収縮神経）と汗

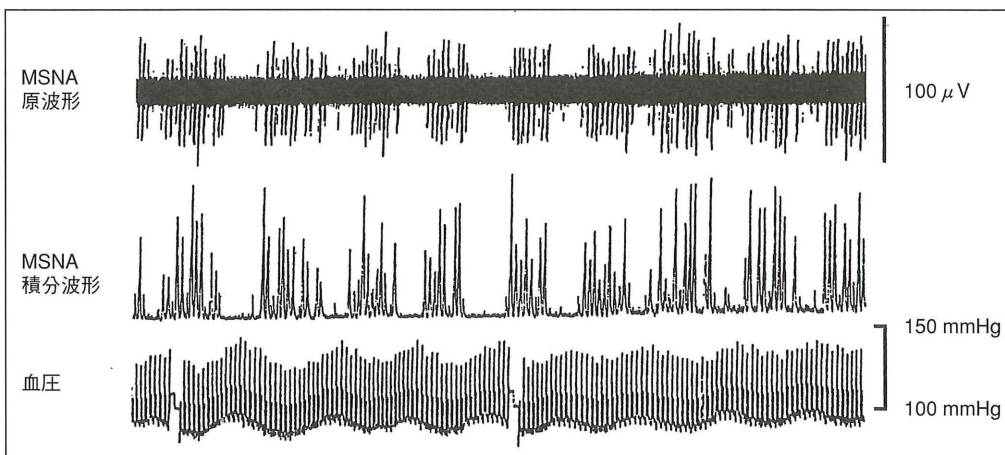


図 3-23. 筋交感神経活動 (MSNA) と血圧の関係 (間野ら; 1989 から引用)

MSNA の発射活動に引き続いて血圧が上昇している。

表 3-9. 年齢別にみた筋交感神経活動の基礎活動，起立負荷に対する反応性
および立位時活動の平均値

年 齢	10 歳代	20 歳代	30 歳代	40 歳代	50 歳代	60 歳代	70 歳代
基礎活動	2.73	11.89	17.19	26.22	38.16	55.85	54.80
S. E.	2.25	1.75	3.59	3.74	3.05	2.57	3.77
n	3	15	7	5	3	5	4
起立負荷に対する反応性	46.10	40.15	30.02	26.51	15.20	10.23	8.37
S. E.	4.56	4.65	2.23	2.57	3.96	1.66	2.06
n	2	10	7	5	3	5	4
立位時活動	52.10	49.46	47.34	52.26	57.52	68.05	63.25
S. E.	1.90	4.29	2.79	2.81	5.90	4.45	3.14
n	2	9	7	5	3	5	4

(間野；2000 から引用)

腺支配の発汗運動神経の活動を含んでおり，不規則な自発性活動を示している．また音刺激や体性感覚刺激，暗算などの精神活動，末梢神経幹への電気刺激などにより，ほぼ一定の潜時をもって発射が誘発される．

基本的に微小神経電図法は，あらゆる神経において検査可能であるが，その多くは正中神経や脛骨神経，腓骨神経である．記録には先端直径 $1\ \mu\text{m}$ ，軸直径 $100\sim 200\ \mu\text{m}$ ，インピーダンス約 $3\sim 5\ \text{M}\Omega$ のタングステン微小電極を用いて，たとえば脛骨神経であれば無麻酔・経皮

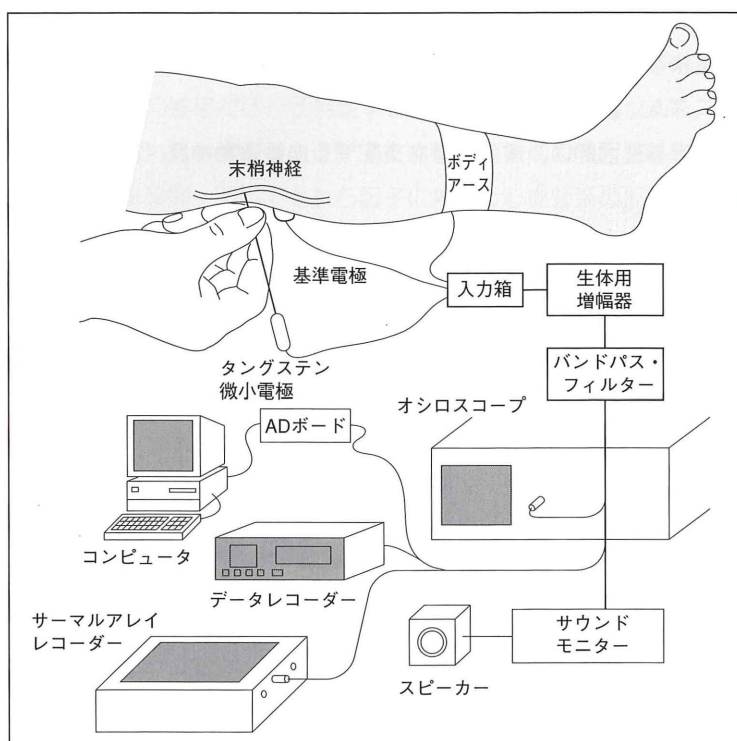


図 3-24. マイクロニューログラフィの検査法概要 (間野ら；1989 から引用)

的に脛骨神経膝窩部から下腿三頭筋支配の筋交感神経活動を導出・同定ののち記録する。筋交感神経活動の記録には低雑音・高入力インピーダンスの差動型生体用増幅器や雑音除去のためのバンド・パスフィルターなどを用いるが記録法の詳細は間野らの成書（2000）を参照されたい（図 3-24）。

食事性低血圧の病態生理解明におけるマイクロニューログラフィの役割は、一言でいえば食事中あるいは食後の血圧低下に対して筋交感神経活動が増加、すなわち末梢の血管を収縮させ末梢血管抵抗を増やすことにより、血圧を維持することができるかどうかを知ることにある。正常人においてブドウ糖経口負荷により筋交感神経活動が増加することは、Berne ら、白水らにより報告されており、食後（ブドウ糖負荷後）における内臓血管床への血流増大などに伴う生理的な下肢血管の反応性収縮をコントロールしているものと考えられる。この筋交感神経活動の増加すなわち賦活化が食事性低血圧患者において欠如している（図 3-25）。さらに筋交感神経活動の基礎活動は、食事性低血圧患者やシャイ・ドレーガー症候群において安静時にすでに低下しているのも特徴である（Hakusui ら、Kachi ら）。

以上のことから、マイクロニューログラフィを用いた電気生理学的検討では、食事性低血圧の病態生理として、食事による腹部血液貯留による循環血液量低下や血管拡張性胃腸ホルモン（ペプチド）の遊離、食後の心拍出量低下など、内分泌系・循環器系などの複雑な要因で血圧低下を引き起こすことに対する神経系の反応の障害が認められた。すなわち通常食後に起こるべき血圧低下に対する交感神経機能の賦活化欠如が食事性低血圧の原因の一つであることが確認されている。このことは食事性低血圧の薬物治療で用いられるドロキシドパ *droxidopa*, *L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine* (*L-DOPS*) によっても確認されている。ドロキシドパはノルア

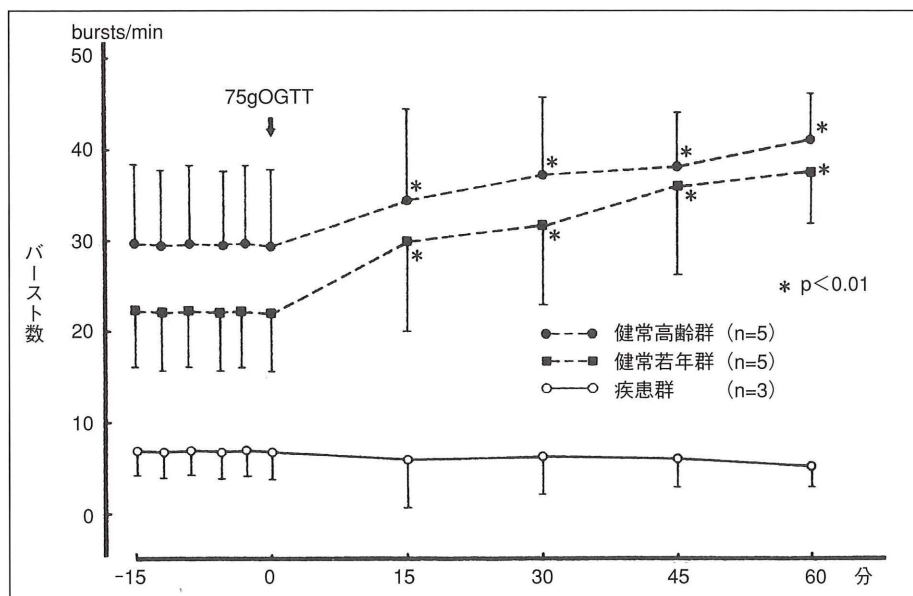


図 3-25. 75 g ブドウ糖経口負荷後の筋交感神経活動（Hakusui ら；1991 から引用改変）

ブドウ糖経口負荷（75 gOGTT）により、若年群、高齢群ともに筋交感神経活動（MSNA）は増加するが、疾患群（多系統萎縮症）では筋交感神経活動の増加はみられない。

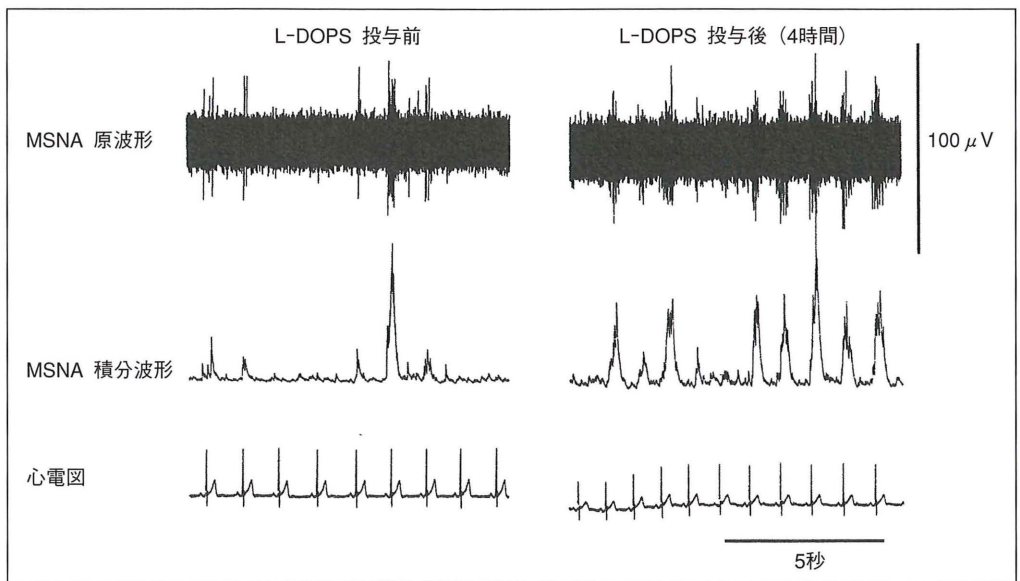


図 3-26. ドロキシドパ (L-DOPS) 投与前後における筋交感神経活動 (MSNA)

(Kachi ら；1988 から引用改変)

L-DOPS 投与により、MSNA の増加を認める。

ドレナリン前駆物質で、長谷川らにより食事性低血圧に対する有効性が報告されている。マイクロニューログラフィによる検討でも、ドロキシドパにより交感神経の賦活化が促進されて筋交感神経の遠心線維活動が増加することが確認されている (Iwase ら, Kachi ら, 図 3-26)。このことから、食事性低血圧の発現には交感神経の賦活化欠如が要因であることは間違いない。

b. 心電図パワースペクトラム解析

power spectral analysis, frequency-domain analysis

心電図には、ゆらぎが存在しており R-R 間隔に関しては、0.25 Hz を中心とした高周波成分 (HF) と 0.1 Hz を中心とした低周波成分 (LF) に分けられる。このうち高周波成分は迷走

表 3-10. 最大エントロピー法を用いた健常者正常値

症例数	34 例
年齢範囲	20 ~ 75 歳
平均年齢	51 ± 14 歳
	男 17 例
	女 17 例
RR-LF (ms ²)	261 ± 151
RR-HF (ms ²)	230 ± 147
SYS-LF (mmHg ²)	3.4 ± 1.5
SYS-HF (mmHg ²)	1.1 ± 0.9

(岡；2000 から引用)

表 3-11. 最大エントロピー法を用いた健常者における加齢の影響

年齢範囲	20～40 歳	41～60 歳	61～75 歳
平均年齢	31 ± 6 歳	49 ± 6 歳	68 ± 4 歳
症例数	10 例	12 例	12 例
年齢範囲		20～75 歳	
男	6 例	7 例	4 例
女	4 例	5 例	8 例
RR-LF (ms ²)	448 ± 173	232 ± 73	131 ± 73
RR-HF (ms ²)	324 ± 120	246 ± 109	90 ± 33
SYS-LF (mmHg ²)	3.6 ± 1.4	3.5 ± 1.8	3.1 ± 1.3
SYS-HF (mmHg ²)	1.3 ± 1.2	0.9 ± 0.7	1.1 ± 0.8

(岡；2000 から引用)

神経遠心路の機能，すなわち副交感神経機能を，LF はおもに交感神経機能を反映しているとされている。データの周波数解析には高速フーリエ変換 (FFT)，自己回帰モデル (AR)，最大エントロピー法 (MEM) などがあるが，いずれの方法でも本質的に差はない。個人間のばらつきが大きいと，施設間により正常値が異なると考えられる (表 3-10)。また加齢による影響もあり，注意を要する (表 3-11)。

多系統萎縮症 multiple system atrophy (MSA) では，健常者に比し有意に低周波成分の低下傾向を示している。その中でもシャイ・ドレーガー症候群 Shy-Drager syndrome (SDS) では，オリブ橋小脳萎縮症 olivo-ponto-cerebellar atrophy (OPCA, MSA-C) 患者と比べて著しく低値であり，自律神経障害と一致する。パーキンソン病や糖尿病，脳血管障害患者においても同様に低周波成分の低値が認められ，いずれも食事性低血圧を呈する疾患であることが興味深い。

食後における検討では，低周波成分が健常若年者において食後に増加，すなわち交感神経活動が賦活化されるのに対し，高齢者や自律神経不全 autonomic failure (AF) 患者では変化しなかったと報告されており，ここでも食後の交感神経機能の賦活化欠如が食事性低血圧の要因として示唆されている (Lipsitz ら)。また，岡らは，自律神経症候を呈さない入院患者 21 名を対象として，昼食前後で食事性低血圧の有無を確認してスペクトラム解析を行った。21 名中 6 名で食事性低血圧を認め，食事性低血圧 (+) 群では食前における R-R 間隔の低周波成分が健常群に比し有意に小さく，さらに健常群で認められた食後の R-R 間隔および収縮期血圧の低周波成分の増大がみられず，心臓交感神経機能の亢進が欠如していると報告している (図 3-27, 28)。

マイクロニューログラフィを用いた自律神経機能検査は，交感神経機能を直接的に観察・記録できる方法として確立されており，全国的にも多数の施設や病院において検査が行われている。しかし，その手技的な問題や設備などの点においては，いつでもどこでも簡便にできるというものではないことが，問題である。一方，心電図パワースペクトラム解析においても，直接的に自律神経基礎活動を観察しているわけではない。さらに高周波成分が副交感神経 (迷走神経) 機能を反映していると考えられるが，低周波成分については必ずしも交感神経機能を反

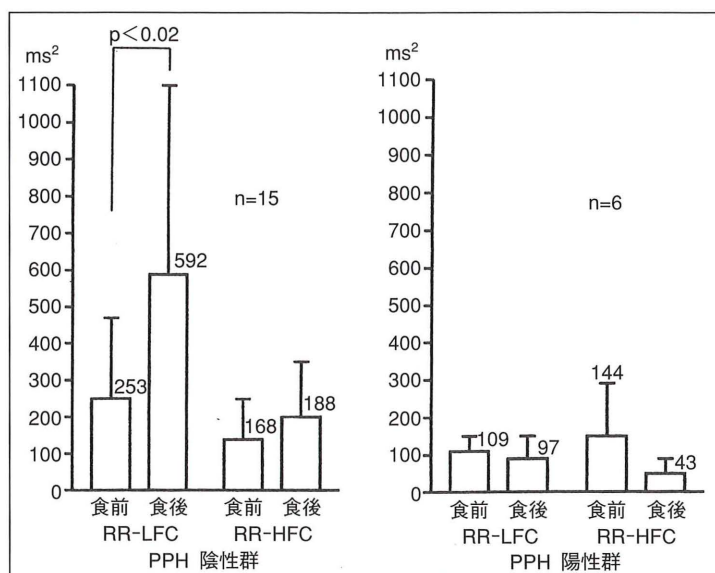


図 3-27. 食事前後における R-R 間隔の低周波成分と高周波成分の比較

(岡；2000 から引用改変)

食事性低血圧 (PPH) 陽性群では、食前の低周波成分 (RR-LFC) が低く、また食後の増大もみられない。

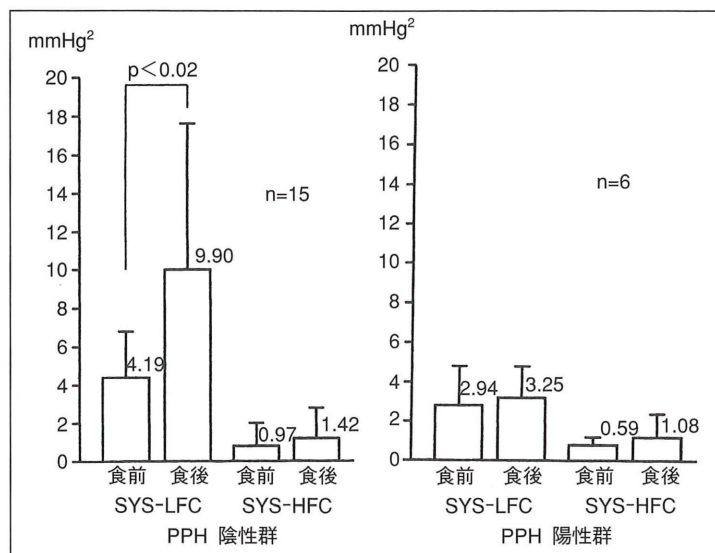


図 3-28. 食事前後における収縮期血圧の低周波成分と高周波成分の比較

(岡；2000 から引用改変)

食事性低血圧 (PPH) 陽性群では、食前の収縮期血圧の低周波成分 (SYS-LFC) が低く、また食後の増大もみられない。

映しているとは考えられないという疑問が残る。

いずれにしても、食事性低血圧の病態生理の検討では、交感神経機能障害が間違いなく認められることが電気生理学的アプローチの結論である。