STUDIES ON LEPROSY

PART 1. STUDIES ON VITAL PHYSIOLOGY OF LEPROSY

I SKIN TEMPERATURE

2) The Change of Skin Temperature Caused by Autonomic Nervous Toxins

HIDEYA KATSUMI

(Dept. of Dermatology, Niigata University Medical School)

(Director: Prof. H. Tanaka)

Subcutaneous injection of 0.1 % Adrenalin, 0.1 % atropin and 1.0 % pilocarpin (1 cc in the male and 0.7 cc in the female) was carried out in 9 cases of lepromatous, 3 of macular, 1 of nervous and 4 of non leprosy patients undifferentiated from leprosy. Over 90 minutes after the injection the temperature in the forehead, in the lesion of the forearms and legs, in the buccal cavity and the function of autonomic nervous system were examined and compared with those of the normal people.

The difference is more remarkable in the lepromatous than the macular and in serious old cases than in the slight cases. In severe cases there exists no paralleled relation between the change of skin lesion and the functions of autonomic nerves.

This change is produced by the disturbance of peripheral sensory nerves and persistently recognized after the skin eruptions have been clinically disappeared.

The measurement of skin temperature enables to some degree to differentiate non-leprosy patients who has sensory disturbances from leprosy.

癩 の 研 究

第1篇 癩の生体生理学的研究

第1 皮 膚 温 度 (その2)

自律神経毒による皮温の変動

新潟大学医学部皮膚科泌尿器科教室

(皮膚科主任 田 中 宏教授)

助手 勝 見 秀 也

(昭和30年4月14日受稿)

諸 言

その1に於て温熱的刺戟による癩患者前額部皮温変動は健常人のそれと異なることを述べ、それが体温調節作用と重要な関係あることについて述べた。然らば体温調

節に関しては古来より最も関係あるは自律神経系なりとせられて居り、癩の主症状なる汗分泌障碍及び知覚麻痺も自律神経との関係が重要であるので、自律神経毒に対する癩患者皮温変動を中心とし、自律神経機能との関係について健常人のそれと比較検討して見た。

文献的考察

I) アドレナリン

Langley, Lewy-Wechselman, Meyen-Gottlieb, Hess, Brieger, Haschimoto¹⁾, Fischer, Landolff, 永山²⁾等はアドレナリンの作用により皮膚血管の収縮を見、小坂、田坂³⁾, 橋本⁴⁾等は皮膚温度の低下を証明した。岸⁵⁾は千倍アドレナリンを当体重 0.3cc を皮下注射し、皮温は一旦下降し、次で旧に戻るか或はかえつて一時上昇すると述べて居るが、それらは用量の如何、注射方法、周囲状況、部位、個体による感受性によつて相当異なると考えられるが、種々の条件を一定に行なえば、個体によるアドレナリン感受性が大きな要因となり、その場合に於ける血圧、脈搏数、心悸亢進と皮温との関係が重要となるが、未だそれ等の関係についての詳細な報告はない。

アドレナリンの動物殊に家兎体温に及ぼす影響については今日までの報告は必ずしも一致せず、多くの学者、Eppinger・Falta・Rudinger⁶⁾, Juschtschenko⁷⁾, Freund・Grafe⁸⁾, Haschimoto¹⁾, 佐伯⁹⁾, 岸⁵⁾, 等は家兎に一定量(相当 $0.5\sim 1.0$ 庭)のアドレナリンを皮下注射すれば殆んど常に体温の上昇することを報告しているが、Rieser¹⁰⁾はそれを否定し、体温のかえつて下降することを報告す。又体温の下降することは Oliver・Schäfer¹¹⁾, Tarmasio, Pöhl, Wolownik, Abderhalden・Slavu 等によりても亦報告されて居る。尙 Bauer¹²⁾は人について34例中、22例に上昇を、12例に下降を認めて居る。アドレナリンの皮下注射による体温の変化については上昇、下降と両様の報告があるが、その機転に関し内田¹³⁾, 川島¹⁴⁾, 土田¹⁵⁾は体温を上昇せしむるは主に体温調節中枢の温中枢を刺激興奮する事によつて起り、末梢性の体温上昇作用は極めて微力であると述べ、体温を下降せしむるは副交感神経系に属する狭義の体温調節中枢の刺激興奮せらるる為であるとして居る。

II) ピロカルピン

Loewey・Wechselmann はピロカルピン注射により皮膚血管は拡張すると述べ、田坂³⁾は本剤注射後、体内温度の降下と共に熱輻射及び体表温度は減少せずして寧ろ増加するが、基礎代謝の減退する時期に至れば体内温に平行して皮温も下降すると、橋本⁴⁾は皮温は初め上昇するも後下降すると、岸⁵⁾は下降率少なく、時には却つて軽度の上昇を見ると述べ、上記報告者は大体下降乃至は初期上昇し後下降すると述べて居る。

体温については Monat・Doyon・Taenesen, 黒沢¹⁶⁾,

陳¹⁷⁾, 岸⁵⁾等はピロカルピン注射により家兎の体温下降を、吉永¹⁸⁾は廿日鼠にて、Döblin は臨牀的並びに実験的に体温の下降を報告している。前述の如くピロカルピンは体温を下降せしむるが、其の下降機転は、黒沢¹⁶⁾, 陳¹⁷⁾等によつて迷走神経の中枢部に存在するという冷中枢の刺激興奮によるものと結論されて居る。

III) アトロピン

分泌神経の末端に作用し、諸腺殊に汗腺の分泌機能を抑制するものである事は一般に認められて居る。Meyer・Gottlieb 等によれば少量注射初期にあつては血管運動中枢を刺激し皮膚血管の収縮を来たさしめるが、大量注射乃至注射末期にあつては却つて之を麻痺し皮膚血管を拡張すると述べ、Schilf は本剤は皮膚血管を拡張すると云い、永山²⁾は1.0% 硫酸アトロピン液 $0.5\sim 1.0\text{cc}$ を中等大の家兎に注射すれば不感蒸発の減少及び耳殻血管の収縮を起すので皮温は下降するものと推論したが、人体実験にては却つて皮温の上昇を認めて居る。

実験方法

殆んどその1に述べたと同様であるが、ただ使用計器は D 3 型 E 級の他に、D 3 型 A 級感度 $2.9\times 10^{-10}\text{A}$, $4.45\times 10^{-6}\text{V}$ の両者を同時に用いた。

測定部は前額部のほか前脚又は下腿の病巣部をも同時に行つた。

実験例 結節癩9例、斑紋癩8例、神経癩1例、癩と鑑別困難な非癩患者4例である。

注射薬剤は0.1% アドレナリン、0.1% アトロピン、1.0% ピロカルピンで皮下注射とし、注射量は男 1.0cc 、女 0.7cc とした。

実験は気温約 20°C 、湿度約60%、無風の暗室で行い、被験者を少くとも30分以上仰臥、安静にし、測定部位の皮温の一定するのをまつて薬剤の注射を行い、最初の10分間は1~2分間隔、20分までは2分間隔、60分までは5分、その後は10分間隔で計35回測定し、90分後まで追及した。自律神経機能及び口腔内温度は最初10分間は5分、その後1時間までは10分、その後は30分間隔に施行した。

実験成績

A) 健康人及び癩患者

I) アドレナリン

a) 前額部皮面温 (1~4区)

健康人では注射直後より降下し始めるか又は一時的にわずかに上昇(0.16°)を示した後、5~15分で低値(高低差 0.61°)に達し、その後40分位まで漸次上昇、以後

60分位まで下降 (0.83°) し、以後旧にかえる。斑紋癩では注射後の下降は5～20分位で低値 (高低差 0.44°) を示し、以後健康人に似た曲線を示す。結節癩では注射直後よりかえつて上昇 (1.45°) する例、非常に不規則な動揺を示す例、1時間位まで漸次下降し、以後上昇旧に復す例 (高低差 1.25°) などが見られた。

b) 前膊発疹部皮温 (1～4図)

健康人対称部では直後より下降を続けるもの (4.38°) と、5分位まで急激に下降 (1.91°) し、再び上昇 (3.30°) する例とあるが、後者の如き例はアドレナリンに過敏にして血圧、脈搏数の変動及び自覚的に心悸亢進を強く訴えた。斑紋癩では健康人に似た曲線を示したが、最初の下降の発現は健康人より遅く5～20分で現われ、下降度 (1.22°) も少ない。

結節癩では注射後急激に上昇し、20～30分にて最高 (上昇 1.99°) に達し、以後下降 (1.84°) を示すもの、非常に不規則な例、下降を続けて行く例 (下降度 1.68°) などが見られた。

c) 口腔内温度 (5図)

健康人では大体5分位で下降 (0.07°C) し、以後漸次上昇し再び60分位で下降するが、斑紋癩でも20分位で最低値 (0.30°) を示し、下降及び上昇度は健康人よりも大である。結節癩では10分位にて最も下降して、後上昇し、動揺減値は 0.45°C で最大である。

d) 血圧、脈搏数、心悸亢進と皮温との関係 (1～4図)

健康人では注射直後血圧上昇により皮温は低下し、脈

搏数増加、心悸亢進あらわれ、後5分位で皮温の上昇を示した。斑紋癩では前額部は殆んど健康人と同様であつたが、皮疹部に於ては血圧上昇に依る皮温低下、脈搏数増加、心悸亢進後の皮温上昇は健康人より遅れて10分位後に現われ、反応度即ち上昇下降の程度も健康人に比して軽度であつた。

結節癩では全く不規則で一定の傾向は示さず血圧の上昇に対して却つて皮温は漸次上昇を続けるなど種々雑多であつた。

特にかかる傾向は患部に於て著明に認められた。

小 括

先人の報告並びに余の実験成績よりして、健康人では皮温は一旦下降し次いで旧に復するか、或は反対に一時上昇し後下降するものと考えられ、それが機序として初期皮温下降はアドレナリンによる末梢毛細血管の収縮、ついで血圧下降、脈搏数の増加による毛細血管拡張と流量の増加が考えられる。又アドレナリン過敏例における血一過性上昇は町田¹⁹⁾によれば四肢血管に於けるアドレナリンの作用は、血圧上昇と同時に皮膚血管の拡張が見られるというが、それは四肢血管の自動的拡大によるのではなくて、血圧の上昇により急激に増加した流血量の増大と、更により主要な因子として脈搏数の急速な増加によると考えた方が妥当のようである。而し勿論個体による感受性によつても相当に異なつて来るという事が考えられる。斑紋癩においては皮疹の存在しない前額部では健康人の如き関係を示すが、斑紋の存在する前膊では

第1図

健康人 アドレナリン注射 B. D. ……血圧 P. Z. ……脈搏数
A. Z. ……呼吸数 S. ……前額部皮温 H. ……前膊部皮温

第 2 図 関○太 8 20才 斑紋癩 アドレナリン注射

第 3 図 石○周○郎 8 59才 結節癩 アドレナリン注射

第4図

川○徳○郎 ♂ 結節癩 アドレナリン注射

室温 17.5°C~18.0°C, 湿度 58%

第5図

アドレナリン注射時口腔内温度

G.健康人 I. M.斑紋癩 I. T.結節癩

健康人よりその反応程度が弱い。結節癩は前額部並びに皮疹部においても不規則な動揺を示し、殊に皮疹部にはそれが著明であり、前額部においては軽度であり、前額部における軽度の不規則な動揺を示すのは、結節癩における皮疹発現頻度が顔面に最多であると言う事を考えるならば、外見上健常と見えても癩性変化の存在を否定する事が出来ないと考えられる。体温の変動から検討すれば、健康人及び癩患者共程度の差こそあれ、一旦下降し再び上昇する過程は同様であり、これをもつて内田¹³⁾、川島¹⁴⁾、土田¹⁵⁾の体温下降機序より中枢部の障除を除去する事は出来ないが、皮温を自律神経機能との平衡関係の消失より考えるならば、癩に於ける皮温変動の異常は主に自律神経末梢部の障除によると考えられる。

II) ピロカルピン

a) 前額部皮面温 (6~10図)

健康人では直後軽度の上昇(0.2°)を来し、約7分で最高に達し、次いで比較的急激に降下し、30分で最低値(高低差2.11°C)を示し、之より漸次上昇旧に復す。斑紋癩では直後上昇の発現時間が遅れ、約10分にて最高値も示し、漸次降下する。降下度は2.43°Cで健康人より大である。結節癩は上昇時間は約15分にて最高値を示し、降下度は斑紋癩より更に大で4.40°Cである。すなわち最高反応値を示す所は時間的に斑紋、結節癩と順に遅れ、かつ反応度が著明となる。

b) 発疹部皮面温 (6~10図)

健康人対称部では約7分迄上昇(0.39°C)を来し以後急激な降下を来し、降下度は5.76°Cで後二者に比して遙かに大であつた。斑紋癩は最高上昇(1.19°)は約25分に見られ、上昇度は健康人より大であるが、降下度は

2.59°Cで健康人に比し遙かに少ない。又始めより上昇をつづけ60分位にて最高となり、以後降下する例も見られた。結節癩は初期上昇の時間は遅く、20~40分迄つづき、上昇度は1.73°Cで最も大きく、以後の降下度も1.83°Cで非常に少なく、又殆んど降下を示さない例、却つて上昇を示す例も見られた。

c) 口腔内温度 (11図)

健康人及び斑紋癩では漸次降下し上昇は認められない。而し斑紋癩の降下度は0.76°Cで健康者(0.38°)よりも大である。結節では30分位にて最も降下し、以後漸次上昇する。又下降度は前二者に比し遙かに大にして0.76°Cであつた。

d) 自律神経機能と皮温との関係 (6~10図)

健康人では脈搏数増加と共に皮温も上昇を示し、5~10分で脈搏数が減少し、発汗が現われる様になると急激に降下するが、斑紋癩では脈搏数増加するも皮温の上昇は健康人より大分遅れて見られる。結節癩に於ても同様であるが初期脈搏数増加に拘らず皮温は却つて降下を示す例もあり、又患部に於ては健康人対称部は相当皮温の降下を示すに拘らず結節癩では却つて皮温の上昇を示す例さえ見られた。

尚ピロカルピンに於ては発汗と皮温との関係が特に重要であるので、同一条件下に生体抵抗器を用いても測定した。それによると前額部に於ては癩患者と健常とは殆んど同程度か多少とも癩患者に発汗が多い事が分つた。而し患部に於ては癩患者の方が発汗の発現遅く且つ遙かに少ない。これ等の事実から発汗が現われる直後からの皮温の降下は発汗による為であると考えられる。

第6図 健康人 ピロカルピン注射 (室温 18°C, 湿度 68%)

第7図

中○サ○ ♀ 25才 斑紋癩 ピロカルピン注射
(室温 20°C, 湿度 64%)

第8図

小○恵 ♀ 20才 重症斑紋癩 ピロカルピン注射
(室温 21°C, 湿度 59%)

第 9 図

宮○ク○ ♀ 45才 結節癩 ピロカルピン注射
(室温 18.0°C, 湿度 70%)

第 10 図

中○清 ○ 54才 結節癩 ピロカルピン注射
(室温 21.0°C, 湿度 58%)

第11図

ピロカルピン注射時 口腔内温度
 G.健康人 L. M.斑紋癩 L. T.結節癩

小 括

ピロカルピン注射による皮温の変動は健康人に於ては注射後約7分位までは脈搏数が増加と共にわずかに上昇し以後下降を示すが、上昇はピロカルピンによる皮膚血管の拡張と脈搏数増加による流血量の増加が主因であると考えられ、その後の下降は発汗による為である。癩患者に於ては健康人に比して脈搏数の増加の点では個人的差による以外変化は認められないが、皮温の上昇が健康人に比して遅れて現われる。特に結節癩に於ては斑紋癩より、又患部に於ては前額部より遅れて現われる事実、および発疹部皮面温の上昇が高値を示すのは発汗による下降が起らず、ただ皮膚血管の拡張による皮温上昇が持続する為と考えられる事、さらに患部に限局性の発汗障碍など考え合せて副交感神経の末梢の障碍によるものと考えられる。

Ⅲ) アトロピン

健康人、癩患者いずれの場合に於ても一定の傾向は見られず概して緩慢な経過を示した。

又自律神経機能との関係も著明なものは見られなかつた。

B) 癩と鑑別困難であつた非癩患者

a) 下腿部に知覚障碍の認められた症例

ピロカルピン注射により前額部及び知覚障碍部共に緩慢な曲線で癩とは全く異つた曲線を示したが、アドレナリンに対しては癩との相異は殆んどみられなかつた。

b) 右足趾に難治の無痛性潰瘍の存在していた症例
 ピロカルピンで健康人に似た曲線を示した。

c) 皮温と自律神経機能との関係

アドレナリンに於ては健康人の如く血圧上昇により前額部及び足関節部の皮温下降が見られ、血圧下降、脈搏数の増加によつて皮温の上昇を認めた。ピロカルピンに於ても健康者と全く同様な、あるいはそれに近い反応を示した。

C) 治療後の実験成績

TBI 治療後約1年前、実験施行例中の治癒症例で、結節、斑紋の消失した10例に就て治療前と同一条件で皮温を測定した結果は、皮温の経過には大多数の例に於て著明な変化は見られず「唯発病後6ヶ月の治療で皮疹の完全に消失した結節癩の1例のみは健康人と同様の曲線を示した。尙本症は皮疹部の組織学的検査においても軽度な角質肥厚を認めるのみで癩病変は全く認められなくなつて居た。

総 括

アドレナリンに対しては斑紋癩及び結節癩共健康者と異なつた時間的推移を示したが、斑紋癩に於ては著明ではなく、とくに前額部では殆んど健康者と変わらず、患部に於ても皮温下降の時間の遅延及び下降度に僅かの差異を認めるのみであり、自律神経機能との関係に於ても同様であつた。結節癩は軽度なものでは斑紋癩の如くであるが、重症陳旧例では皮温変化が非常に不規則となり自

自律神経機能との平衡関係も失われて来る。ピロカルピン注射時に於ても同様のことが云われるが、ピロカルピンの場合の変化は一段と著明で、斑紋癩に於ても重症例では健康人に比して顕著なる相違が見られた。而しこれ等は発汗による変動が主要因をなすものであり、発汗以後の変化の相違は当然起りうるものと考えられる。非癩患者はピロカルピン注射の場合には健康人及び癩患者と異つた皮温の変動を示したが、これ等の患者はいずれもただ一部の症状が癩に類似していただけであり皮温の相異は当然と考えられる。

以上要約するに自律神経毒に対する健康人の皮温変動はその薬物の作用のみに帰せらるべき変化を示し、軽症斑紋癩も健康人に比し反応度の減弱および時間的経過の遅延が認められるが、なお薬物自体の作用による変化が見られる。しかし重症斑紋癩および結節癩、ことに陳旧重症例にては皮疹部および皮疹消失部に於てすら、薬物自体の作用による皮温変化とは考えられない特異の反応を示す。

すなわち癩患者の皮面温が温熱刺激並びに自律神経毒に対して健康人と全く異つた反応を示すのは自律神経末梢部の障碍の為であり、これが癩患者体温調節部機能失調の一原因をなすものと思われる。尙此の末梢部の障碍は永続性であつて、発疹の殆んど吸収消失して外見上治癒したと考えられる部位に於ても尙且特異の皮面温を示し、発病早期の治癒により何ら組織学的にも癩病変ならびに皮膚萎縮等の変化の認められない完全治癒したものでなければ、再び健康人の如き皮温動揺は示さないと考えられる。

結 論

1. 自律神経毒を男 1.0cc, 女 0.7cc 注射し、その後 1 時間半にわたり前額部および皮疹部の皮温変化並びに自律神経機能検査を行ない、健康人と比較すると両者間に著明な相異が見られた。
2. これ等の相異は斑紋癩より結節癩に、軽症例より重症陳旧例になるにつれ顕著となり、重症例に於ては皮温変動と自律神経機能との平行関係は全く見られなかつた。
3. この相異は知覚神経末梢部の障碍の為であり、永続性で発疹の殆んど吸収消失し、外見上治癒したと考えられる部位に於ても尙認められる。
4. 知覚障碍を有し鑑別困難な非癩患者と癩との鑑別は皮温測定に依つても或る程度可能であると考えられる。(本論文は科学研究費に負う処大である。)

執筆するに当り御指導、御校閲を戴いた田中宏教授、足立修助助教授に感謝す。

文 献

- 1) Masakazu Haschimoto: Fieberstudien. II Mitteilung: Über den Einfluss unmittelbaren Erwärmung und Abkühlung des Wärmecentrums auf die Temperatur-Wirkungen von verschiedenen Pyrogenen und antipyretischen Substanzen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 78 394 (1915)
- 2) 永山太郎: 不感蒸泄並に呼吸代謝に関する実験的研究(第2報) 23神経毒の影響に就て 岡山医学会雑誌 44 2132 (昭和7)
- 3) 田坂定孝: 体温の研究(第2回報告) 自律神経毒及内分泌製剤が人体温に及ぼす影響に就て 東京医学会雑誌 45 87 (昭和6)
- 4) 橋本 正: 諸種自律神経毒並びに内分泌製剤の生体温度に及ぼす影響 新潟医学会誌 64 299 (昭和25)
- 5) 岸 毅郎: 皮膚及体内温度に関する実験的研究其 2 自律神経毒の皮膚及体内温度に及ぼす影響 大阪医学会雑誌 37 1161 (昭和13)
- 6) H. Eppinger, W. Foltea u. c. Rudinger: Ueber die Wechselwirkung der Drüsen Zeitsehr. f. Klin. Med. 66 1 (1908)
- 7) A. J. Juschtscheko: Der Einfluß des Thyreoidins, Spermins und Adrenalins sowie der Entfernung der Schilddrüse und der Testikeln auf die Oxydationsprozesse, den Atmungsgasaustausch und die Giftigkeit des Harns bei Tieren. Biochemische Zeitschrift 15 365 (1909)
- 8) H. Freund und E. Grafe: Stoffwechseluntersuchungen beim experimentellen Kochsalzfieber. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 67 55 (1912)
- 9) 佐伯利吉: 副腎剔除並びにアドレナリン注射に依る体温動揺に就て 医事公論 1182号 (昭和10)
- 10) O. Riesser: Über Tonus und Kreativegehalt der Muskeln in ihren Beziehungen zu Wärmeregulation und Zentral-sympathischer Erregung. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 80 183 (1917)
- 11) G. Oliver-E. A. Schäfer: On the Physiological action of extracts of Pituitary body and certain other glandular Organ. J. of Physiology 18 27.7 (1895)
- 12) J. Bauer: Zur Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems. Deutsch Archiv f. Klin. Med. 107 39

(1912)

13) 内田次郎：体温調節中枢のロカリゼーションに就て
生理学研究 12 438 (昭和10)

14) 川島英一：犬体温に及ぼす影響 実験薬物学雑誌
9 107 (昭和11)

15) 土田正義：アドレナリンによる犬体温変化に関する研究 其ノ1 アドレナリンの家兎体温に及ぼす影響
実験薬物学雑誌 20 65 (昭和18)

16) 黒沢 豊：副交感神経毒の体温下降作用機転に就

て 廣田医学 8 1517 (昭和3)

17) 陳 茂堤：ピロカルピンの体温下降作用に就て
実験薬物学雑誌 8 367 (昭和10)

18) 吉永 朋：動物体温に関する実験的研究 福岡医
科大学雑誌 18 42 (大正14)

19) 町田昌直：アドレナリンの血管作用知見補遺 特
に諸血管領域に於ける流血状態の相互関係に就て 京都
府立医科大学雑誌 5 2057 (昭和6)