第58回 全日本鍼灸学会学術大会 (埼玉)

特別講演

膠原病の末梢循環障害の解析と 物理療法を含めた治療の可能性

猪熊 茂子

日本赤十字社医療センター アレルギー・リウマチ科 リウマチセンター長
日本温泉気候物理医学会 理事長

土肥先生ありがとうございました。

日赤医療センター、リウマチセンター長の猪熊と申します。

ご紹介頂きましたとおり、日本温泉気候物理学会の理事長を務めさせて頂いております。

私は東京大学の物療内科というところでしばらく仕事をしておりまして、鍼灸に関わっておられる先輩がおられ、強く勧められて興味を持っていた時期があります。で、本日はこのような機会を与えていただいた会長の山口先生、司会の土肥先生に感謝申し上げます。聴きに来て下さった方にはもうとても嬉しく思っております。

私のバックグラウンドは大学ではなく、大学にも一時おりましたけれども、市中の第一線の病院でずっと臨床医を続けてまいりました。私のお話させて頂くのは全部自験の仕事であります。本日の話を機会をいただきましたのは、生体の自然からの刺激へのレスポンスに、鍼や灸やあるいは薬物でどうやって介入できるかということ、特に血管を中心として注目してきた故だと思えます。とても嬉しく思っております。

私もヒトは、物理的環境の中に暮らしています。物理的刺激に日々曝されていますが、その中には温度、湿度、気圧、日光、重力、いろいろなものがあります。それに対する健常人の反応は正

常です。けれども異常反応を呈するようになって、それが器質的なものにまでいたるようになることもあります。例えば、重力に対する反応が上手くいかない患者さんがいます。これは足の膝の裏側ですけど、ご覧のとおり血管が拡張してしまっています (図1)。足の血管も拡張して、拡張した血管の中に血液がプールされています。健常なら重力がかかれば、血管がしっかり攣縮してくれてこのような現象を起こさないわけですけども、こんな異常もあります。

図1 下肢の網状皮斑

さらに温度刺激に対する反応というのは大変重要であります。一番有名なのはご承知のとおりレイノー症状であります。レイノー症状は、一番有名なのは寒冷刺激によるものですが、暖かい刺激であっても起きます。お風呂に入ると起きてしまうという方もおられます。それから、温度が変わらないのに心理的な緊張だけでおきてしまうこともあります。事実ある患者さんは回診を待っているだけでこの現象がおきてしまうわけです。レイノー症状をご覧になった方は多いと思います。

面白いのは、攣縮した血管の先は真っ白になってしまいます。ところが同時にチアノーゼ（紫色）

になっている指と真っ赤になっている指があります。指ごとに白い指もあれば、紫色の指もあれば、すでに回復して真っ赤になっている指もある。指ごとに違う、時相が違うということがとても大事だと思います。

こういう手を触れば大変冷たいので異常なことがわかりますが、ご承知のとおりサーモグラフィという検査法で温度を測ることができます。レイノー現象は発作で、寒さ刺激、心理的刺激、温熱刺激によって血管の攣縮がきます（図2）。しかし、それを繰り返し繰り返し、繰り返しして何年も経ちますと、いつもいつも冷たい指になってし

図2 末梢血流障害を呈した例のサーモグラフィ所見

図3 Raynaud症状と肺高血圧症を呈した例のサーモグラフィ所見

まうことが多いです。室温が26度の時に刺激なしで指先が24度です（図3）。リモデリングと申しますけれども、血管自体が器質的に変わってしまっているという状況にまでなるわけであります。このような疾患での物理的刺激に対する反応の異常はおそらく鍼や灸などによってある程度回復させる可能性がある良い対象ではないかと思っています。

本日のお話は私がしてきた仕事ですけれども、温熱刺激に対するヒト生体の反応です。まず、4℃の水に手を浸けたときに、サーモグラフィによる観察で、温度がどう変わるか。それから4℃ではなくて、10℃の水の場合にはどうか。それが健康人ではどうか、膠原病ではどうか、ということを示したいと思います。

それから、サーモグラフィによる温度の変化の基となる血流の変化に異常があるかどうか、健康人と膠原病症例で比べてお示ししたいと思います。そして最後に血流障害が長いこと持続すると指先にはもちろん壊死などがおきることがありますけれども、指先の問題だけではなくて、内臓

にまで障害が及ぶことがあります。肺の血管の異常による肺高血圧症であり、腸の血管の血流障害による偽性腸閉塞、腸壁自身の繊維化にも関連するかも知れません。血流障害が長期に及んだ場合の提示もさせていただきたいと思います。

まず最初は、4℃の冷水に手を入れた場合の反応であります。検査法ですが、まず馴化をいたします。室温で20分馴化をした状態で、寒冷刺激は4℃の冷水に10秒間、手首から先を浸手いたします。そして測定は、後爪郭（爪の近位側）で10指各々、それと第三中指手指節間関節（MCP: Metacarpo-phalangeal joint）の背側、とで、刺激前、水に浸けた後、直後から30分まで皮膚温を測定をいたしました。まず健康人コントロールですけれども、50歳平均の22例を測りました。温度変化の経過ですが冷たい4℃の水に入れますと、後爪郭温はこのように極めて低い温度になります。それでも20℃は下回らないです。まず見ておいていただきたいのは、最初に温度が回復してくるのは、近位側ではなく遠位側であることであります。爪の部分が最初に回復してきます。5分目で

図4 健康人における4℃冷水浸手前後のサーモグラフィ所見

もそうです。10分、15分、20分、30分となりますと、全体回復いたしますけれども、最初に回復するのは爪の部分である、指尖であるということをお客様方はすでにご経験でご存知でしたでしょうか。文献にはこれはあらわれておりません。私はこれを見てびっくりいたしました。学生や研修医に身体の中で一番冷たいところはどこかと問いますと、ほとんど指先と答えます。しかし、実は指先のほうがMCPよりも温度が高い、そして一番先に回復してくるのは指先であることを発見しました。それが健常人ボランティアの結果です(図5)。手を水に入れた直後にMCPよりも指先の方が温度が低くなります。そして、あっという間に急速に回復をしてきます。10分目に元の温度に戻って、ほぼプラスマイナス1℃ぐらいの間に入ります。ところが、指のつけ根のMCPはゆるやかに回復して17分かかります。浸手直後以外は常に指のつけ根よりも指先の方が温度が高い。これは、私にとっては発見であります。反対側も同じであります。常に、常にと言いますのは、水に浸けた直後以外は常に指先の方が温度が高い。それからもうひとつ、後から気づいたことなんですが、どの指もほとんどばらつきがなく、おんなじ温度である、ということでもあります。これは患者さん

との比較をするうえでとても大事なことであります。こういう基礎的なデータというのは私は常に必要だろうと思っております。臨床家としては、普通の人はどうなんだろう、そこからどれだけ離れたら異常といえるのかどうかということをお常に考えております。

じゃあこの観察を膠原病の症例でするとどうなるか、ということをお示しいたします。膠原病の症例でも健常人と何ら変わらない同じパターンを呈する症例もあります。しかし例えば、膠原病の患者さんで負荷後にはMCPの方が高い状態が続いて、指先の温度の回復が遅くなる症例があります。このような例では負荷前はどの指も35℃に近い温度を示しておりますので、冷水負荷をしない状態で血流異常を把握することはできません。室温で30℃を下回るような冷たい指は、触ることによって確認することもできます。そういう指ではやはり回復が遅延するパターンがみられます。ところが、負荷前から30℃に届かないような低温の状態、常にMCPよりも指先の方が低くていつまでたっても低いまま、という低温持続型というパターンもあります。私が最初この仕事をしましたときには、この低温持続型がもっとも血流の悪い状態ではないかと思っていました。まあ、

図5 健常人における4℃冷水浸手前後の後爪郭と中手指骨間関節背側の温度変化

実際血流は悪いんですけれども、一番かは後に話します。先ほど、健常人は10本の指の温度がほとんどばらけることはないという事を申しました。膠原病の患者さんは、いま申し上げた低温であること回復が悪いことのほかに、指ごとの温度がばらばらであるということが、ひとつの特徴として浮かび上がってまいりました。以上、4℃の冷水に手を入れたときに健常人ではどうなるか、それに比べて膠原病ではどうなるかを話しました。膠原病のまとめですけれども、負荷前にすでに低温である人もいるし、正常な方もおられる。そして、負荷前に指ごとにすでに不均一の人もいる。負荷後は低温になって回復が遅延するし、回復の仕方も指ごとに不均一となる、MCPよりも指先が低温である、これが異常なパターンであることがわかりました。

その次に、私が日赤医療センターに移ってからの仕事です。4℃の水に10秒間手を入れる、これは健常人でもちょっとつらいとおっしゃる方もいますが、患者さんにとってはなかなかの刺激です。それと、普通の生活で、4℃の水に10秒間手を入れるような刺激は、遭遇することのしばしばあるものではありません。よって、10℃に変えてみました。10℃程度であれば実際の生活で起きうるこ

とでありますので、同じ観察をやりました。10℃でも4℃でも健常人はほとんど同じでありました。膠原病の場合にはどうか。最初から少し低温で、回復が遅延してMCPの方が高い状態が長く続くなどの型は同様にみられました。それから、10℃にしたからかはわかりませんが、いったん回復かけて、しかしその後かえって下がってしまう、低下進行型というパターンがみられることに気づきました。また、長いこと末梢血管障害を呈していた人に多いようですが、低温持続型、すなわち最初から30℃に届かない、20何℃という低い温度で、10℃の水の中に入れた後も低いままであります。こういう低温持続型の症例では指ごとのばらけがむしろ少なくなっている。まあ、できあがっちゃった状態なんではないかという、これも私としては発見でありました。

それからさらに驚いたことは、最初から低くて、10℃に浸けた後回復しない、ここまではこれまで見たパターンですけれども、その後めきめきとあがってきてですね、指先の温度が当初の刺激前よりもむしろ高くなる。反跳型というパターンを呈するのを見ました。私はこのとき、血流障害を有する患者さんに冷たい刺激を与えると血流が良くなる、この刺激に対するレスポンスを治療に応用

図6 膠原病の1症例における4℃冷水浸手前後の後爪郭と中手指骨間関節背側の温度変化

できる可能性を示しているのかと思ってびっくりしたわけでありました。ところがおなじ症例で、反跳型を示した後に、なんの治療もしてないままも正常型を示す時相もありました。こういう方はしばしばそうでありますので、おそらく反跳型を示す人は血流が非常に不安定であって、これはひょっとすると初期なのかもしれない、異常があるにしても初期だろうと想定するわけで、このことに気づきました。

まとめますと、正常型は、冒頭4℃負荷で説明したと同様で、常にMCPよりも指先のほうが温かくて、負荷直後のみ逆転する。そして、指毎のばらつきが少ない。回復遅延型は、回復が遅延するだけではなくて、はらつきが極めて大きい。低下進行型の人にはさらにばらつきがひどくてどんどん、もう刺激をしてないにもかかわらず、回復しかけていたのが逆に落ちていってしまう。もうひとつ、最後の低温持続型に関しましては、むしろばらつきが少なくなっているということになります。もし型が経時的に変化すると仮定すると、おそらく正常型であったものに障害が加わると回復遅延型になってくる。指ごとに大変ばらける。おそらく、低下進行などというなんか不思議な現象が起きて、そして低温持続型という、リモデリングという、もう指先がなんの刺激もしなくても血流に乏しくって常に低温という状態が最後の形ではないか、と思ったわけです。ところが、いま申し上げました反跳型があります。この反跳型の人にはしばしば正常型を呈したりすることがありますので、正常型であったものが、温度刺激に対して反跳するような不思議な反応を示して、不安定となる。こういう順序で進むのではないかと。リモデリングが生じると低温持続型になる。そのリモデリングから戻ってくるというのはなかなか大変なことではないか。このような刺激に対する反応には、おそらく自律神経が関与しているわけがありますので、自律神経のコントロールを上手にすることによって進行をブロックできる可能性を示しているのではないか、という風に思っております。それが何らかの物理療法であればおおいに利用したいと思います。

今までの話が、サーモグラフィによる温度変化

の話であります。しかし、温度変化というのは血流による結果でありましょうから、血流計を用いまして4℃の冷水で同じような負荷をしたときに血流がどうなるかを調べました。馴化、寒冷負荷は同じであります、ドップラーの血流計は十指を測ることができません、両側の二指、人差し指だけで測っております。絶対評価ができませんので負荷前を基準とした相対的血流量の変化の測定になります。健常人では、4℃の水に10秒間手を入れることによって、血流は70%落ちてしまいます。手を水から上げると血流は速やかに回復して3分後にはもとのレベルに戻っている。これはサーモグラフィによる結果ときわめてよく似ております。サーモグラフィでみる温度変化は血流量をそのまま表していると思った次第です。次に膠原病の症例ですけれども、サーモグラフィで正常型があったように血流計によっても正常型があります。しかし膠原病の中には、負荷前の血流量からぐうっと下がって、例えば90%ぐらい下がって、3分経過しても回復してこないどころか、血流回復まで30分近くかかるという回復遅延型がみられました。これも納得でありました。ところが、この血流計を使った仕事をして初めて、私が驚いたことには、逆説的反応型(パドキシカルパターン)というのをみてしまいました。負荷前に一定の血流があった手を冷たい水に入れたら血管は冷刺激に反応して収縮しなくてはならない、そして血流が下がらなければいけない、でなければ体が冷えてしまいます。にも関わらず逆説的に、血流を上げ血液を冷やすほうへふれてしまうという例があるということがわかりました。これが驚きであります。こんな現象を呈したら指先はたまったもんじゃないなあ、と思いました。また一方、冷刺激をしているのに血流量があまり変化しないような、変化に乏しい例もありました。大まかに分けるとこの4つのパターンがありまして(図7)、さてどれが一番悪いかはよくわかりませんが、後に示す仕事で逆説的反応型というのが一番異常ではないかという風に考えております。先ほどのサーモグラフィの仕事では、指ごとに温度がばらける、均一ではないということを申しました。ドップラー血流計は左一本、右一本しか測

図7 ドップラー血流計による4℃浸手前後の指尖血流変化
上段より、正常型、逆説的反応型、変化に乏しい型、回復遅延型

れませんが、右と左で反応型が違うというばらけがあることも観察しました。片方は逆説的反応型で片方は回復遅延型などであります。そして、同じ症例でも、血流をよくする内服薬の長期連用によって逆説的反応型が正常に近い状態に戻りうることもわかりました。戻りうるということは治療をすることの意義を強くサポートするわけです。そしてこの例ではサーモグラフィでもほぼ正常になっていることがわかりました。「ばらけ」もまとまってきます。

このように血流が違うということがわかってきたわけですが、最後に、じゃあこういう刺激に対する異常な血管の反応系を持っていると、それはどういう疾病を惹起してくるかが、私ども臨床家にとっては大事な点になります。血流障害と臓器病変というものを示したいと思います。血流障害が長いこと続きますと、レイノー現象という現象の域に止まらないで、続くことによって機能的な反応だけではなくて器質的な反応も呼び起こすことになります。最初に指尖壊死について示します。SSc(全身性硬化症)、昔強皮症とっていたあるいは全身性進行性硬化症とっていた疾病で、現在は全身性硬化症、systemic sclerosisという疾病名ですが、時に指尖の壊死を呈してきます。指尖の壊死のパターンも様々あります。皆様方も時々ご覧になられていることと思います。この指尖壊死を呈してくる人たちの血流計で測定した血流量の変化型というものを調査してみました。壊死指があった例と無い例で、血流の変化型が正常であったか正常ではなかったかを比較しました。血流量の変化型が正常である、すなわち、負荷前の血流量から70%ぐらいさっと下がって3分以内にどんどん戻ってくる、そういう血流型を呈する例が203例いました。この203例の中で、指尖の壊死がみられたのは2例に止まりました。それから逆説的反応型、ふつう水に手を浸けると血管が締まって血流量が下がらなければいけない、にも関わらず逆に血流量が増えてしまう逆説的反応型例を比べました。36例の(パラドキシカルパターン)逆説的反応型があった例の中では、壊死を呈した例が7例いました。それぞれが優位な差をもって、正常型では壊死は少ない、逆説的反応

型では壊死が多いということを示しています。回復遅延型および、血流変化に乏しい型それも、正常型に比べれば壊死する例の頻度が高いことがわかりました。血流異常も、治療で良くなり得ます。ドップラー血流計で治療前後の変化を見てみますと、左右の指で逆説的反応型と回復遅延型に分けられていたのが回復遅延型にそろった例もあります。ということは逆説的反応型の方が回復遅延型よりも進行して重症な型を示しているだろうと想定も出来るし、反対に回復遅延が最後の型かも知れません。膠原病症例でドップラー血流計を用いた冷水浸手負荷後の観察では、4型に分類されることがまとめとしてわかりました(図7)。そしてこの逆説的反応型があること、これはおそらく世界で初めての観察だと思います。このようなことが起きている事を初めて指摘いたしました。そして今申し上げましたとおり逆説的反応型は重症の指尖壊死などと関連するのではないかと想定しております。そして、今回はデータとしては示しませんでしたが、膠原病の中ではSSc(全身性硬化症)でもっとも多く見られることもわかっております。SScは指尖壊死を呈する確率のもっとも高い疾病であります。

その次に血流障害と臓器病変についてです。内臓の血流障害による病変のひとつとして肺高血圧症について申し上げます。身体は物理的な刺激にさらされているということは申しあげました。手の先、足の先がもっとも刺激にさらされやすい場所です。では内臓はどうでしょうか。内臓というのは躯幹の中にしっかりと納まっていて外界の変化を直に、もろに受けてしまうことを避ける工夫がされています。腎臓の血流が寒冷によって乏しくなるといったようなことが無いようできています。しかし、温熱刺激に限って言えば、曝されうる内臓臓器としましては、肺と腸があります。腸というか、消化管であります。肺は冷たい空気をすうっと吸い込む可能性があります。もちろん、鼻腔を通り、咽頭を通り、気管を通り、気管支をとおり、その間にどんどん湿気も増えますし温度も上がって、安全な仕組みになっていますけれども、それでも肺は冷たい空気を吸入する臓器であります。一方、消化管に関しては

口腔と食道を通れば、すぐ胃になり、胃から冷たいものが腸の中に流れうる可能性をもった臓器であります。

最初に肺についてです。肺というのはご承知と思いますが、気管が二分岐、二分岐、と二分岐ずつ繰り返して20回ぐらい先へ進む。その木の枝が幹から枝分かれ、枝分かれ、枝分かれして小枝の小枝になりますと葉っぱが付きます。その葉っぱのところが風船玉だと思っていただければいいです。その風船玉に毛細血管が絡みついていて、風船玉とその絡み付いている毛細血管の先々の膜はきわめて、きわめて、きわめて薄いのでガスだったら自由に拡散ができる、このような仕組みになっています。酸素は自由な拡散で血管の中に入っていきますし、炭酸ガスは自由な拡散で肺胞の中に出でいきます。ところが、この肺胞に絡み付いている血流が乏しくなってしまうような状態になりますと、バックプレッシャーが右心室の方にかかります。右心室から肺に向かって血流を出していますけれども、右心室が心拍によって血液を肺の方に流しても先が詰まっていますので、肺高血圧症という病態になります。先が詰まっているということは、この血管に血流が乏しいということです。ですのでガスの交換が充分にできません。右心不全にもなりますし、低酸素にもなってしまいます。これが肺高血圧症で、膠原病の予後不良因子のトップのひとつであります。詳しいことは申しませんが、肺のシンチグラフィによって血流を示してみます。肺の末梢に血流がうんと乏しくって、右心室から血流を出しても末梢では全く血流が無いところの画像が肺高血圧症では見られます（図8）。肺の末梢では血流が乏しくなっていて血管がない、あるいは血流が乏しいぐらい狭窄している、そして右心不全がおきて、低酸素になって予後不良となるわけです。この肺高血圧症の患者さんで関連している状態を調べてみますと、なんととっても圧倒的にレイノー症状が多いことがわかります。すなわち、肺の中で血管攣縮を繰り返し繰り返し起こしている可能性がある。そうしてその後で、リモデリングにより肺の血管が変化して血流を充分通さないようになってしまっている。それが肺高血圧症の主たる機序である可能性がある、というこ

図8 肺高血圧症例の換気/血流シンチグラフィ所見

とがわかりました。

その次に、温度刺激に曝され得る二つ目の内臓臓器として消化管があるということを申し上げました。消化管に血流が乏しくなるとどうなるでしょうか。血流が乏しいことによって腸の壁が硬くなります。さらに栄養や酸素が来ませんので腸が動きません。腸が動かないと中でガスが発生してお腹がパンパンにふくれあがります。蛙の腹ようになります。そして腸管の壁にもうっすらガスが見え腸管の中はほぼガスだらけであります。偽性腸閉塞と言います。こういう偽性腸閉塞は先ほど申し上げた全身性硬化症でもっともしばしば見られる状態です。そして血流を良くする薬によってようやく改善して、でも腸の動きが悪い状態がある。ようやく良くなって経口摂取ができるようになった時に、嬉しくってアイスクリームを食べてしまった。アイスクリームを食べてしまったらまたもとの木阿弥になってしまったという症例を経験しております。すなわち寒冷刺激によって血流が乏しくなることが内臓臓器病変を呈しているということを想定いたしました。

こういう症例で内臓にレイノー症状と同じようなことが起きているかということはなかなか目で見ることができません。しかし、次のような症例を経験しました。レイノー症状があってお腹が痛くなる症例です。寒さに曝されるとレイノー症状

が起きて同時に腹がぐっと痛くなるという症例がありまして、お腹が痛いものですから大腸内視鏡が施行されました。大腸内視鏡は腸の中をきれいにしておいてそこに空気を送り込んで見やすくして見ます。室温が大体25度ですから体温37度の腸の中に25度の空気を送り込んだわけです。で、送り込んで内視鏡科の先生がご覧になっているときに、こんなものを見たことはない、という状況

図9 Raynaudと同時に腹痛を生じる例の大腸内視鏡所見

になりました。これはチアノーゼです（図9）。腸管粘膜の一部に血管攣縮によるチアノーゼを呈したわけでありまして。すなわち、腸管の血管も寒さ刺激にさらされれば攣縮をおこす、血流障害がおきるということが示されたわけです。これは世界で初の症例として報告しております。

以上申し上げました通り、血流障害がありますと四肢末梢のみならず内臓臓器障害も障害されて疾病、病態を呈することになることを示しました。

それに関する薬物療法でありますけれども、血管拡張剤あるいは血小板凝集抑制剤、あるいは長く使うことによって血管そのものをリモデリングからもどしていく、リバースリモデリングといいますけれども、そのような内服薬あるいは点滴薬が開発されています。一方、酸素を吸入することによって血管は開きますし、開くことによる充分

な酸素は血管を更に広くしてくれます。そのほかにも物理療法が、先ほど申し上げました通り異常の発見当初は刺激に対するレスポンスの異常として発症しますので、物理療法も考えられるわけがあります。物理療法は、温度刺激に対する異常反応の感度を、自律神経系なりを介して調整する。そしてそのことによって異常反応を治癒させてしまうということも考えられますが、さらに求められることは、リモデリング、器質異常まで引き起こしてしまった血管であっても異常反応をコントロールすることによってリバースリモデリングまでもってこれるかどうかが、それが今後の課題だと思っています。

以上わたしが日常診療の中で観察してきた血管の反応について報告させていただきました。御清聴どうもありがとうございました。

文 献

- 1) Kono H, Inokuma S.
Visualization and functional consequence of pulmonary vascular impairment in patients with rheumatic diseases.
Chest. 2003 Jul; 124(1): 255-61.
- 2) Yamashita M, Funayama H, Anami Y, Morikawa N, Inokuma S.
Cyanotic change of colon mucosa in a patient with Raynaud's phenomenon.
Am J Med. 2004 Apr 15; 116(8): 570-2.
- 3) Suzuki K, Kamata N, Inokuma S, Terada H, Yokoyama Y, Abi K, Mochizuki T, Kobayashi T
Clinical significance of ventilation/perfusion scans in collagen disease patients.
Ann Nucl Med. 2000 Dec; 14(6): 405-13.

THE 57th ANNUAL MEETING (SAITAMA)

Special Lecture

Analysis of peripheral perfusion and possible treatment of its aberrancy

INOKUMA Shigeko

Head, Rheumatology Center, Japanese Red Cross Medical Center

Chairman, Board of Directors,
The Japanese Society of Balneology, Climatology and Physical Medicine

Zen Nihon Shinkyu Gakkai Zasshi (Journal of the Japan Society of Acupuncture and Moxibustion: JJSAM).
2010; 60(1): 2-12.