レイノー現象の定量的評価の試み：手指皮膚温の検討

久賀 圭祐・河野 一郎・栴島 悌蔵
桜井 徹志・山根 一秀・柏木 平八郎

Jpn. J. Clin. Immun., 8(2): 91~98, 1985.

Quantitative evaluation of Raynaud's phenomenon : Measurement of the finger skin temperature

Keisuke Kuga, Ichiro Kono, Teizo Kabashima,
Tetsushi Sakurai, Kazuhide Yamane and Heihachiro Kashiwagi

Department of Internal Medicine, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

【Summary】

Raynaud's phenomenon is an important sign which is occasionally associated with certain connective tissue disorders. This study was designed to establish a quantitative evaluation for Raynaud's phenomenon by means of recording changes in the skin temperature.

Raynaud's phenomenon was induced by immersing both hands in the ice-water in a temperature-monitored room. Thereafter, the finger skin temperature was measured with the thermocuppler thermometer for 30 minutes together with the observation of the skin color.

Basal skin temperature (the skin temperature before the immersion) was significantly lower in Raynaud's phenomenon group ($28.6 \pm 4.2^{\circ}\text{C}$, $m \pm S.D.$) than in the control group ($33.9 \pm 1.3^{\circ}\text{C}$) ($p < 0.005$).

Basal skin temperature recovery time (the time taken to return to the basal skin temperature after the immersion) was significantly delayed in Raynaud's phenomenon group (29.3 ± 2.9 min.) than in the control group (15.5 ± 6.6 min.) ($p < 0.005$).

The rate of rise in the skin temperature was significantly lower in Raynaud's phenomenon group ($0.34 \pm 0.18^{\circ}\text{C}$ per min.) than in the control group ($1.25 \pm 0.39^{\circ}\text{C}$ per min.) ($p < 0.005$). Both groups could be separated by the borderline at 0.60°C per min.

Changes in the skin color after the immersion in the ice-water were variable without consistent tendency in Raynaud's phenomenon group, whereas there was no particular change in the skin color in the control group.

Oral administration of prostaglandin E_1 (OP-1206 α -CD) improved the rate of rise in the skin temperature in 6 of 11 subjects in Raynaud's phenomenon group.

The foregoing results suggest that the measurement of the skin temperature, especially the rate of rise in the skin temperature, is a useful method in the quantitative evaluation for Raynaud's phenomenon.

Key words: Raynaud's phenomenon,
finger skin temperature,
thermocoupler thermometer,
prostaglandin E₁

【概 要】

皮膚温を指標としてレイノー現象の定量的評価を試みた。レイノー現象を呈する結合組織病患者 20 例(レイノー群)および健康人 11 例(対照群)を対象とし、氷水でレイノー現象を誘発し、熱電対式温度計で手指の皮膚温の経時的変化を測定した。その結果、① 基礎皮膚温は、レイノー群では対照群より有意に低値であった ($28.6 \pm 4.2^{\circ}\text{C}$ VS $33.9 \pm 1.3^{\circ}\text{C}$)、② 基礎皮膚温回復時間は、レイノー群では対照群より有意に遅延していた (29.3 ± 2.9 分 VS 15.5 ± 6.6 分)、③ 温度上昇率は、レイノー群では対照群より有意に低値 ($0.34 \pm 0.18^{\circ}\text{C}/\text{分}$ VS $1.25 \pm 0.39^{\circ}\text{C}/\text{分}$) で、 $0.60^{\circ}\text{C}/\text{分}$ を境界として両者を鑑別しえた、④ 経口プロスタグランディン製剤の使用により、レイノー群 11 例中 6 例で温度上昇率の改善を認めた。レイノー現象の定量的評価に手指皮膚温測定は有用と考えられた。

I. 緒 言

Maurice Raynaud¹⁾ によりはじめて記載されたレイノー現象は、しばしば各種の結合組織疾患にみられ、その診断基準にも含まれることのある重要な一症状であるが、いまだに定量的判定法は確立されていない。

今回われわれはレイノー現象を定量的に評価する目的で、レイノー現象を伴う結合組織病患者を対象に、冷水負荷により誘発されたレイノー現象における皮膚温および皮膚色の経時的変化を観察した。その結果、皮膚温変化はレイノー現象の定量的評価に有用であるとの結論を得た。さらに本法を利用してレイノー現象に対する経口プロスタグランディン製剤の効果を検討したので、その成績もあわせて報告する。

II. 対象と方法

レイノー現象の診断には、従来より広く用いられている Allen and Brown²⁾ の判定基準を用いた(表 1)。

1. 対 象

結合組織病患者でレイノー現象を呈する 20 症例(レイノー群)、および健康人 11 例(対照群)を対象とした。レイノー群の年齢、性、基礎疾患、基礎疾患の罹患期間、レイノー現象発症からの持続期間、患者自身の観察による手指皮膚色の変化は、表 2 に示したとおりである。

2. 冷水負荷試験

冷水負荷は、Porter ら³⁾の方法に基づき、被検者は軽い服装とし、室温 $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$ の室内で 30 分以上安静を保った後、氷水中に両手を手関節まで 20 秒間浸した。その後すばやくタオルを用いて水分を除去し、30 分間経時

的に観察した。

3. 皮膚温測定、皮膚色観察

皮膚温測定には熱電対式の電気温度計 (Elektrolaboratoriet 社, Denmark) を用いた。観察部位は原則として左第 4 指中指節掌側の皮膚としたが、レイノー現象が他の手指に明らかに強く出現する場合には、その手指の同部位で測定した。皮膚色についても同じ部位で観察した。

基礎皮膚温 ($^{\circ}\text{C}$) は、30 分間室内で安静を保った後の安定した皮膚温とした。最低皮膚温は冷水負荷直後の皮膚温とした。皮膚温降下度は基礎皮膚温と最低皮膚温との差とした。基礎皮膚温回復時間(回復時間)は冷水負荷後基礎皮膚温まで回復する時間(分)とした。ただし負荷後 30 分以上経過しても基礎皮膚温まで回復しない場合は 30 分とした。温度上昇率 ($^{\circ}\text{C}/\text{分}$) は、基礎皮膚温(30 分で基礎皮膚温まで回復しない場合は 30 分後の皮膚温)、最低皮膚温および回復時間より、以下の式に基づいて求めた。

温度上昇率

$$= \frac{\text{基礎皮膚温 (あるいは 30 分後の皮膚温)} - \text{最低皮膚温}}{\text{回復時間}}$$

表 1 レイノー現象の判定基準

1. 寒冷あるいは情動によって引き起こされる発作性の血管収縮による皮膚色変化。
2. 両側性に起こること。
3. 表在動脈は正常に触知すること。
4. 壊疽はみられないが、きわめて軽度の皮膚壊死をみることはある。

(Allen and Brown)

表 2 レイノー群症例

	患者名	年齢 (歳)	性	基礎疾患	基礎疾患の 罹患期間 (年)	レイノー現象 の持続期間 (年)	患者自身の 観察による 皮膚色変化
1	S. O.	35	F	PSS*	4	4	P→R
2	T. K.	65	F	PSS	12	12	P→C
3	S. S.	41	F	PSS	10	10	P→C→R
4	M. O.	54	F	PSS	9	9	P→C
5	K. S.	42	M	PSS	19	19	P→C→R
6	K. U.	54	F	PSS	5	5	C→R
7	T. I.	68	F	PSS	3	3	P→R
8	Y. H.	58	F	PSS	5	5	P→C
9	N. S.	46	F	MCTD*	8	8	P→C→R
10	M. S.	59	F	MCTD	1.5	2	P→C
11	S. I.	39	F	MCTD	3	3	P→C→R
12	Y. I.	18	F	MCTD	1.5	1.5	P→R
13	T. S.	50	F	MCTD	2	23	P→C→R
14	K. T.	26	F	SjS*	13	13	P→C→R
15	U. M.	47	F	SjS	12	10	C→R
16	K. S.	49	F	SjS	6	6	P→R
17	K. M.	23	F	SjS	2	1	P→R
18	H. K.	31	F	SLE*	9	8	P→R
19	M. C.	43	F	SLE	1	1	P→C→R
20	T. K.	31	F	SLE	5	2	P→C→R

*C: cyanosis

P: pallor

R: rubor

N: normal color

*PSS: 強皮症

MCTD: 混合性結合組織病

SjS: Sjögren症候群

SLE: 全身性エリテマトーデス

4. 経口プロスタグランジン製剤の投与

冷水負荷試験における皮膚温指標の再現性は良好⁴⁾と報告されており、定量的比較が可能と考えられたので、レイノー群のうち11例を対象に、17(S), 20-diethyl-trans-*A*²-prostaglandin E₁・ α -cyclodextrin 5 μ gを含む錠剤(経口PG剤)を1日3錠分3で2週間投与し、投与前および投与中に各皮膚温指標を前記の方法で比較した。

なお経口PG剤の投与期間中は原則として他剤の用量の変更ないし中止、追加投与はせず、他の血管拡張剤の投与は避けた。

5. 統計学的検定法

各種成績の有意差検定には、Student-t 検定を用いた。

III. 成 績

1. 冷水負荷前後の皮膚温と皮膚色の経時的変化

(図1)

図1に対照群の代表的な1例、およびレイノー群の代

表的な3例における冷水負荷前後の皮膚温と皮膚色の経時的変化を示した。

対照群では、皮膚温降下度はほとんどの例で10°C以上であったが、いずれも明らかな皮膚色変化を認めなかった。皮膚温の上昇はすみやかで、基礎皮膚温をこえてさらに上昇するものが10例に認められた。

レイノー群における皮膚色変化については、症例3のように3相性の変化、症例17のように2相性の変化、症例19のように1相性の変化を示すもの、および無変化のものなどさまざまであった。

図2に示したごとく、3相性の変化は3例、2相性は8例、1相性は7例、無変化は2例で、全体に自然発作よりも程度が軽かった。皮膚温の回復は著明に延長しており、基礎皮膚温をこえてさらに上昇したものは1例もなかった。

2. 基礎皮膚温(図3)

基礎皮膚温は、レイノー群では19.0~34.0°Cの間にあり、平均28.6 $\pm$ 4.2°C(mean $\pm$ SD)であった。これ

図 1 対照群およびレイノー群における冷水負荷前後の皮膚温および皮膚色の経時的変化

に対し対照群では $31.0 \sim 36.0^{\circ}\text{C}$ の間にあり、平均 $33.9 \pm 1.3^{\circ}\text{C}$ で、レイノー群では有意に低値であった ($p < 0.005$)。

3. 最低皮膚温 (図 3)

最低皮膚温は、レイノー群では $9.3 \sim 24.0^{\circ}\text{C}$ の間にあり、平均 $16.0 \pm 3.5^{\circ}\text{C}$ であった。対照群では $8.5 \sim 19.0^{\circ}\text{C}$ の間にあり、平均 $15.4 \pm 3.0^{\circ}\text{C}$ で、両群の間に有意差は認められなかった。

4. 皮膚温降下度 (図 3)

皮膚温降下度は、レイノー群では $6.5 \sim 17.6^{\circ}\text{C}$ の間に

あり、平均 $12.6 \pm 3.5^{\circ}\text{C}$ であった。対照群では $14.0 \sim 25.5^{\circ}\text{C}$ の間にあり、平均 $18.5 \pm 3.3^{\circ}\text{C}$ で、両群の間に有意差が認められた ($p < 0.005$)。

5. 基礎皮膚温回復時間 (回復時間) (図 3)

基礎皮膚温回復時間は、レイノー群では $17 \sim 30$ 分の間にあり、平均 29.3 ± 2.9 分であった。対照群では $5 \sim 30$ 分の間にあり、平均 15.5 ± 6.6 分で、レイノー群では有意に延長していた ($p < 0.005$)。なお、基礎皮膚温回復時間が 30 分以上に延長したのは、レイノー群では 18 例 (90%)、対照群では 1 例 (9%) であった。

6. 温度上昇率 (図3)

温度上昇率は、レイノー群では $0.01 \sim 0.83^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の間にあり、平均 $0.34 \pm 0.18^{\circ}\text{C}/\text{分}$ であった。対照群では $0.68 \sim 2.00^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の間にあり、平均 $1.25 \pm 0.39^{\circ}\text{C}/\text{分}$ で、レイノー群では有意に低値を示した ($p < 0.005$)。

皮膚色変化		症 例
3 相 性		3. 9.
		13.
2 相 性		1. 2. 18. 20.
		5. 6. 12.
		8.
1 相 性		14.
		10. 11. 17. 19.
		7. 15.
無 変 化		4. 16.

図2 レイノー群における冷水負荷後の皮膚色の経時的変化

なお、レイノー群では19例(95%)で $0.60^{\circ}\text{C}/\text{分}$ 以下であったが、対照群では同値以下のものは1例も認められなかった。

7. 基礎皮膚温と温度上昇率との関係

基礎皮膚温と温度上昇率との相関を検討すると、レイノー群では相関係数 $r = 0.44$ ($p = 0.05$)、対照群では $r = -0.14$ ($p = 0.68$) で、いずれも有意な相関はみられなかった。

8. レイノー群における冷水負荷前後の各種皮膚温指標および自覚症状に対する経口PG剤の影響

(図4)

レイノー現象の定量的評価には上記の各種皮膚温指標、なかでも温度上昇率の測定がとくに有用と考えられたので、これらの指標を用いてレイノー群11症例を対象に、経口PG剤投与前および投与中(投与開始1週間後)の基礎皮膚温、回復時間、温度上昇率を検討した。

基礎皮膚温は、投与前平均 $28.7 \pm 3.5^{\circ}\text{C}$ で、投与中も $28.4 \pm 4.2^{\circ}\text{C}$ と有意差を認めなかった。しかし基礎皮膚温回復時間は投与前の平均 29.3 ± 2.4 分から、投与中は 24.7 ± 8.2 分と短縮し、さらに温度上昇率も平均 $0.34 \pm 0.25^{\circ}\text{C}/\text{分}$ から、 $0.66 \pm 0.71^{\circ}\text{C}/\text{分}$ と変化し、両指標はともに投与前に比べ、投与中に有意に改善した ($p < 0.05$)。

図3 レイノー群および対照群における各種皮膚温指標
(実測値および $\text{mean} \pm \text{SD}$ を示した)

図4 レイノー群の各種皮膚温指標に対する経口PG剤の影響

IV. 考 案

レイノー現象の評価は、従来自覚症状、発作の頻度などに基づいて行われることが多く、客観的な指標による定量的な判定は確立されていない。

今回われわれは冷水負荷前後における手指皮膚温度の変化に注目し、精度の高い熱電対式の電気温度計を用いて、経時的に観察した。その結果、健康人対照群とレイノー現象患者群との鑑別、およびレイノー現象の定量的評価に基礎皮膚温回復時間と温度上昇率が有用と考えられる成績を得た。

皮膚温は、放射熱・対流熱・蒸散熱などにより流出する熱と、深部から伝導される熱・皮膚で産生される熱・血流により運ばれる熱などにより流入する熱とのバランスで決定される⁵⁾。外部環境を一定にした条件下における冷水負荷後の温度上昇は、主として皮膚血流量に依存する。したがって、一定の温度に保った室内における冷水負荷後の温度上昇率の測定は、皮膚血流量を定量的に反映すると考えられる。

レイノー現象発症の原因として、①寒冷に対する血管交感神経緊張の亢進⁶⁾、②手指局所血管の寒冷に対する過敏性⁷⁾、③手指ないし手指より近位の血管の閉塞による臨界閉塞血圧の低下⁸⁾、④低温における血漿粘性の異常な亢進⁹⁾などが推測される。

今回レイノー群で、回復時間の延長、および温度上昇率の低値を認めた背景にも、上記諸要因の関与が考えられる。

なお、レイノー群で基礎皮膚温の低値であった原因として、寒冷負荷のない定常状態においても前記の要因による影響が推測される。事実、強皮症では閉塞性動脈硬化症と類似した末梢骨の吸収像や皮膚の萎縮が認められ^{10,11)}、また全身性エリテマトーデスや Sjögren 症候群においても常温における血漿粘性の高値が報告されている⁹⁾。これらの臨床症状でも裏づけられるように、レイノー現象を伴う結合組織疾患患者では末梢循環不全が恒常的に存在し、これが基礎皮膚温低値の原因となっていると考えられる。

冷水負荷後の基礎皮膚温回復時間は、レイノー群と対照群の間に有意差を認め、両群間の重複が少なく、鑑別に有効であった。しかしレイノー群における回復時間は、90%の症例で30分以上に延長し、検査に長時間を要した点が問題であった。

温度上昇率は、冷水負荷後の皮膚温回復の速さを表す指標であるが、基礎皮膚温まで回復するのを待たずに判定できるので、回復時間より実用的である。さらに0.60°C/分を境界値としてレイノー群と対照群を鑑別することが可能であり、レイノー現象の重症度、治療効果の判定などの定量的評価にも適切であると考えられた。

レイノー現象の皮膚色変化については、なんらかの変化を条件とするもの^{2,12)}や、2相性変化¹³⁾、3相性変化¹⁾を条件とするものなどさまざまである。外来診療の限られた条件下で典型的なレイノー現象を確認しうる機会は少ない。今回の冷水負荷試験において、自然発作時には3相性変化を示した患者でも、必ずしも3相性の色調変

化を誘発しえなかった。したがって色調変化にのみ基づいて、レイノー現象の鑑別および定量的判定を行うのには問題がある。

概して冷水負荷により誘発されたレイノー現象は、自然発作のそれより軽度であった。手のみ、および手と全身を 8.4°C の寒冷に暴露した比較研究¹⁴⁾では、後者により誘発されたレイノー現象がより強度であった。その理由としては、手以外の遠隔部位が寒冷刺激され、交感神経刺激が相乗されることによる血管収縮の増強が推測されている¹⁴⁾。今回、冷水負荷によって誘発されたレイノー現象が軽度の傾向を示したのも、寒冷暴露が手のみに局限していたためと考えられる。

Carroll ら¹²⁾は基礎皮膚温と回復時間の間に強い相関を認めているが、われわれの成績では有意の相関を認めなかった。Mendlowitz ら⁶⁾はレイノー現象について、① 血管運動神経の緊張は強いが器質的血管閉塞は軽度のもの、② 血管運動神経の緊張は弱いが器質的血管閉塞は強度のもの、の極端な 2 型を想定している。基礎皮膚温は器質的血管病変を反映し、基礎皮膚温回復時間は主として寒冷に対する血管運動神経の病態を反映すると考えれば、器質的血管閉塞と血管運動神経の緊張は必ずしも相関せずに、独立して変化する場合も考えられるので、むしろ今回のわれわれの成績のほうが納得のいくものと考えられる。

レイノー現象に対してこれまで種々の薬物療法が試みられ¹⁵⁾、不十分ながらもある程度の効果が報告されている。薬剤の治療効果判定に定量的評価は重要であるが、今回の皮膚温観察によりレイノー現象の定量的判定が可能と考えられたので、末梢血管拡張作用を有する経口 PG 剤を使用し、レイノー現象に対する評価を試みた。プロスタグランディン E₁ (以下 PGE₁ と略す) は末梢血管拡張作用があり、皮膚血流量を増大させる¹⁶⁾が、肺循環中に 15-hydroxy-prostaglandin dehydrogenase の

分解作用を受け、大部分が速やかに失活するため、動注あるいは大量静注療法が行われてきた。今回試みた PG 剤は上記代謝酵素によっても不活性化され難い PGE₁ の誘導体で、経口投与でも血管拡張作用が期待できる製剤である¹⁷⁾。

少数例ではあるがレイノー現象を呈する症例に本剤を試みた結果、基礎皮膚温では改善傾向を認めなかったが、温度上昇率は過半数で明らかに改善した。今回は 1 日 15 µg を 2 週間投与したが、特記すべき副作用は認められなかった。今後さらに長期にわたって使用し、その長期効果を確認したいと考えている。

V. 結 論

レイノー現象を呈する結合組織病患者 20 例、および健常対照群 11 例に対し冷水負荷試験を行い、皮膚温および皮膚色の経時的変化について検討し、以下の成績を得た。

- (1) 基礎皮膚温はレイノー群で有意に低値であった。
- (2) 基礎皮膚温回復時間はレイノー群で有意に延長し、レイノー群の 90%、対照群の 9% で 30 分以上の延長が認められた。
- (3) 温度上昇率はレイノー群は対照群に比べ有意に低値で、両群を 0.60°C/分 を境界値として鑑別することが可能であった。
- (4) 冷水負荷後の皮膚色の変化は、レイノー群では 3 相性から無変化のものまでまちまちで、対照群では明らかな変化は認められなかった。
- (5) レイノー群患者に経口 PG 剤を 1 日 15 µg 分 3 使用し、温度上昇率に有意の改善が認められた。

以上から、レイノー現象の診断、重症度判定、さらに治療効果の定量的評価に、冷水負荷後の温度上昇率の測定が有用であると考えられた。

文 献

- 1) Raynaud, M. : New researches on the nature of local asphyxia of the extremities. (Translated by Barlow, T.) London, The New Sydenham Society, 1888. (Selected monographs)
- 2) Allen, E.V., et al. : Raynaud's disease affecting men. Ann Intern. Med., 5 : 1384~1386, 1932.
- 3) Porter, J.M., et al. : The diagnosis and treatment of Raynaud's phenomenon. Surgery, 77 : 11~23, 1975.
- 4) Adams, T., Smith, R.E. : Effect of chronic local cold exposure on finger temperature responses. J. Appl. Physiol., 17 : 317~322, 1962.
- 5) 岩谷眞宏・宮田良平・佐々木勝海・他 : サーモグラフィによる血流計測. 第 2 回 血管に関する無侵襲診断法研究会抄録.
- 6) Mendlowitz, M., et al. : The digital circulation

- in Raynaud's disease. *Am. J. Cardiol.*, 4 : 580~584, 1959.
- 7) Jamieson, G.G., et al. : Cold hypersensitivity in Raynaud's phenomenon. *Circulation*, 44 : 254~264, 1971.
- 8) Burton, A.C. : Physical principles of circulatory phenomenon. The physical equilibria of the heart and blood vessels. In ; Hamilton, W.E., Dow, P., eds. *Handbook of Physiology*. American Physiological Society, 1 : 85~106, 1962.
- 9) 河野一郎・梶島悌蔵・山根一秀・他 : 温度低下に伴う血漿粘性の変化とレイノー現象. *リウマチ*, 22 : 125~128, 1982.
- 10) Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association diagnostic and therapeutic criteria committee ; Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 23 : 581~590, 1980.
- 11) Kemp Harper, R.A., et al. : Progressive systemic sclerosis. *Brit. J. Radiol.*, 38 : 825~834, 1965.
- 12) Carroll, G.J., et al. : The prevalence of Raynaud's syndrome in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheumat Dis.*, 40 : 567~570, 1981.
- 13) Cohen, A.S., et al. : Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull. Rheum. Dis.*, 21 : 643~648, 1971.
- 14) Varadi, D.P., et al. : Suppression of Raynaud's phenomenon by Methyldopa. *Arch. Intern. Med.*, 124 : 13~18, 1969.
- 15) Coffmann, J.D. : Vasodilator drugs in peripheral vascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 300 : 713~717, 1979.
- 16) Nielsen, P.E., et al. : Intraarterial infusion of Prostaglandin E₁ in normal subjects and patients with peripheral arterial disease. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 36 : 633~640, 1976.
- 17) 山本智英・広本淳子 : 17 (S)-Methyl- ω -home-trans- Δ^2 -prostaglandin E₁ · α -cyclodextrin (OP-1206 · α -CD) の臨床第 I 相試験. *薬理と治療*, 9 : 1463~1476, 1981.
-