スコポラミンの自律神経系への効果†

第2編 サーマグラフィーによる検討

池田 利夫¹⁾・瀬尾 徹²⁾
森 裕司²⁾・雲井 健雄²⁾

目 的

私たちはこれまでに Transdermal-scopolamine (TTS-スコポラミン) のメニエール病への臨床応用の可能性を検討し¹⁾²⁾, メニエール病確実例でかつ急性発作期に前駆症状が出現した時点で、同剤を耳後部に貼付することによって、めまい発作及びそれに伴う不快な自律神経症状を著明に軽減させることができた。以後 TTS-スコポラミンの薬効を誘発眼振を指標として調査し³⁾, その結果、明らかな前庭性眼振の抑制は観察されなかったが、ほとんどの被験者において温度眼振による回転感及び不快な悪心、嘔吐などの自律神経病状が同剤の貼付によって軽減された。そこで TTS-スコポラミンの自律神経系への効果を調べる目的で、半規管刺激時、前額冷却刺激時の手指交感神経系への効果を、体表面の温度画像を抽出できるサーモグラフィーを用い、同剤の貼付前後で比較した⁴⁾。半規管刺激時には被刺激耳の左右、また温、冷刺激の如何を問わず、TTS 貼付によって皮膚温変動幅は全例において有意に減少した。しかし前額冷却刺激時では有意な減少は観察されなかった。今回は、TTS スコポラミンの自律神経への効果をさらに詳細に検討するために、さらに症例数を増やし、また心電図において R-R 間隔の変動についても調査すると共に、体性自律神経反射として前額刺激のみならず、足部冷却刺激をも加えた。

方 法

被験者としては、サーモグラフィーおよび心電図の R-R 間隔の測定異常を示すことが知られている糖尿病、膠原病、不整脈患者を含まず、また神経耳科的にも異常を認めない健康な成人19名(男12名, 女7名, 年齢は22才から35才まで, 平均25.3才)を対象とした。

†A Thermographic Study of Autonomic Effect of TTS-Scopolamine (II): Thermographic Investigation

Toshio Ikeda¹⁾, Toru Seo²⁾, Hiroshi Mori²⁾ and Takeo Kumoi²⁾

¹⁾長堀病院耳鼻咽喉科

²⁾兵庫医科大学耳鼻咽喉科学教室

被験者に左耳温風刺激、前額冷却刺激、足部冷却刺激を加えた際の、両手背のサーモグラフィ画像を撮影し、その後に TTS-スコポラミンを両耳の耳後部に1枚ずつ貼付する。24時間後に再び上記の検査を行って両者を比較した。また、非刺激時の R-R 間隔を測定し TTS 貼付前後で比較した。

カロリック刺激は、左耳に 50°C, 60秒間の air caloric 刺激を行い、負荷前の皮膚温および負荷後の皮膚温を1分毎に10回(10分間)記録した。

前額冷却刺激としては、氷嚢による前額部の30秒間冷却を行い、負荷前、負荷直後の皮膚温、負荷後の皮膚温は1分毎に10回(10分間)記録した。

足部冷却刺激は、10°C の冷水によって足部を30秒間冷却し、前額冷却刺激と同様に皮膚温を記録した。

皮膚温記録は、手関節より末梢の第2, 第3, 第4の手背を含む領域の皮膚平均温度を測定した。サーモグラフィーについては、皮膚温の下降期における最大変動幅を指標とした⁵⁾⁶⁾。

R-R 間隔の測定は、被験者を15分間以上安静仰臥位に保った後、安静時の連続する100心拍を測定し、その変動係数(CV%)を指標とした⁷⁻⁹⁾。

使用機器は日本電子サーモビューア JTG 3310 および付属のデータ処理システム, MEC autonomic R-110, FUKUDA DENSHI electrocardiograph FD-35 を用いた。

結 果

カロリック刺激による皮膚温変動幅の最大変動幅の平均は 1.02°C であり、TTS-スコポラミン貼付後にはこの最大変動幅の平均値は 0.64°C と有意に減少した。(P<0.025)。前額冷却刺激の際には、TTS-スコポラミン貼付前の最大変動幅の平均は 0.44°C であり、貼付後の平均は 0.47°C で両者に有意差はなく、TTS-スコポラミン貼付による皮膚温変動幅の減少効果は認めなかった(表1)。足部冷却刺激の際には、TTS-スコポラミン貼付前の最大変動幅の平均は 0.45°C で、貼付後の平均は 0.28°C を示し、両者に有意差は認められなかつ

表1 TTS-スコポラミンの皮膚温下降(°C)への影響
(N=15)

	TTS貼付前 (M±SD)	TTS貼付後 (M±SD)
左耳 温風刺激	1.02 ± 0.59	0.64 ± 0.27 *
前額部 冷却刺激	0.44 ± 0.55	0.47 ± 0.29 ns

*: P< 0.025 ns : 有意差なし

表2 TTS-スコポラミンの皮膚温下降(°C)への影響
(N=4)

	TTS貼付前 (M±SD)	TTS貼付後 (M±SD)
足部冷却刺激	0.45 ± 0.47	0.28 ± 0.17 ns

ns:有意差なし

表3 TTS-スコポラミンの心拍の変動(CV%)への影響
(N=10)

TTS貼付前 (M±SD)	TTS貼付後 (M±SD)
5.12 ± 1.97	6.45 ± 2.43 ns

ns : 有意差なし

た(表2)。

以上の結果から、前回の報告⁴⁾と同様、TTS-スコポラミン剤は半規管刺激による前庭自律神経反射系に対しては抑制効果を示すが、前額冷却刺激による体性自律神経反射系に対しては影響のないことを確認した。

TTS-スコポラミンによる心拍のR-R間隔の変動は認められなかった(表3)。

考 案

サーモグラフィー法は非侵襲的に、かつ生理的な条件下で皮膚表面温度の経時的変化を観察できる利点があり、種々の刺激(寒冷、温熱、振動等)を負荷した前後の皮膚温を測定して自律神経機能の定量的評価に試みられている^{10)~12)}。皮膚温は皮膚血流分布を反映し、指尖部においてはその皮膚血流量は比較的温暖な一定環境下では、血管収縮性の交感性血管運動神経による皮下最小動脈の血管運動によって調節されており、その神経活動性の評価の指標としては活動性が高まりを示す皮膚温低下相を採用するのが適切であろうと考えられている⁵⁾。

皮膚温の測定には、手背領域の平均皮膚温を用いる方法の方が、従来の一点皮膚温の測定による評価よりも安定した結果が得られると言う⁶⁾。負荷によるサーモグラフィー法による観測には、直接刺激と間接刺激とに分類され、直接刺激の代表例としての手指冷水負荷テストでは、単に冷水によって手指が冷やされるという受動的な冷却効果と血管神経性の因子とが混在していると考えられる。他方、今回の実験で用いたカロリック刺激、前額冷却刺激、足部冷却刺激ではいずれも間接刺激であり、神経性因子のみを反映する能動的な皮膚温下降を表現するものである。

心電図R-R間隔の変動を応用する自律神経機能検査の有用性については種々の報告がみられる。1973年Wheeler & Watkins⁸⁾は変動係数(CV%)は副交感神経遮断剤アトロピン投与によって遮断され、β-受容体遮断剤プロプラノロールでは影響を受けず、迷走神経の活動状態を反映するものと考え、自律神経障害を伴う糖尿病患者で測定してみたところ、CV%は低値を示し、これはvagal denervationによるものと考案した。Ewing¹⁸⁾はCV%は迷走神経支配で徐脈時やdeep breathingの際に最もその反応が大きいといい、又はCV%は頻脈時、加齢、心不全時にも低下すると述べている。vagal demyelinationは糖尿病患者ですでに報告され¹⁴⁾、alcoholic neuropathyでも、その死後検査で見い出されている¹⁵⁾。complete brainstem infarctionの患者においてCV%の変化が見られなかったとの報告¹⁶⁾もあるが、景山⁷⁾は心拍の揺らぎ自体は迷走神経心臓枝の遠心性発射活動によるが、反射(主に呼吸反射)路の求心性活動及び中枢神経活動もまた心拍に影響を与えていると述べ、動物実験での証明はないがbrainstem functionもまたCV%に影響を及ぼすと考えられている⁷⁾。

前庭自律神経反射の反射経路^{17)~20)}において、スコポラミン剤が前庭神経核で抑制効果を示す事はすでに明らかにされている^{21)~23)}(図1)。前庭動眼反射系へのスコポラミンへの効果は、誘発眼振の抑制が認められるという報告^{24)~26)}が多いが、認められないという意見³⁾もあって必ずしも一致せず、私たちの観察³⁾によってもその抑制効果はわずかであろうと考えられる。武田²⁷⁾によれば、動揺病の際の感覚混乱信号が悪心中枢に至る経路はCTZや自律神経求心路を介する経路とは異なっていて、その神経伝達物質の一つはヒスタミンであろうと言い、感覚混乱信号は視床下部のヒスタミン・ニューロンからヒスタミン繊維を伝わって悪心中枢に至って動揺病が発症するらしい。またメニエール病発作期における嘔吐は、左右の前庭情報のアンバランスによる感覚混乱が引き起こすものと考えているようである。しかし前報⁴⁾、および今回の検討結果と同様にスコポラミン剤は前庭自

図1 A: 前庭自律神経反射とスコポラミンの抑制部位
B: 体性自律神経反射

律反射系に抑制的に働き、かつその効果は大きいという報告も多い^{28)~30)}。また、今回の検討で、TTS 貼付前後のR-R 間隔の CV %に有意差が認められなかった事実は、延髄の呼吸リズムの形成部位から迷走神経遠心性繊維の末端に至るまでの経路^{7)~9)}へのスコポラミンの効果は乏しい様に思われる。

以上の結果から、TTS- スコポラミンの前庭系への効果は前庭神経核自体への抑制及び網様体、嘔吐中枢を介する自律神経反射系への抑制効果が主体をなすものと考えられた。

結 論

1) カロリック刺激、前額冷却刺激、足部冷却刺激時のサーモグラフ、及び非刺激時心電図の CV% に対するTTS スコポラミンの影響を検討した。

2) TTS スコポラミンが前庭自律神経反射系を抑制し、体性自律神経反射系には無影響である事、延髄の呼吸リズム形成部位から迷走神経遠心性繊維の末端に至るまでの経路への抑制効果が乏しい事を明らかにした。

謝 辞

この研究は、厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究班の補助金により行われたものである。

文 献

1) 雲井健雄, 森 裕司, 稲守 徹, 森崎嘉章, 池田

利夫, 他: メニエール病のめまい発作期におけるTTS-スコポラミンの使用検討, Equilibrium Res Suppl 2: 126-129, 1987.

2) 森 裕司, 森崎嘉章, 稲守 徹, 池田利夫, 町塚博文, 他: メニエール病のめまい発作期および間欠期の TTS-スコポラミン療法, Equilibrium Res Suppl 4: 124-129, 1988

3) 瀬尾 徹, 池田利夫, 森崎嘉章, 町塚博文, 森 裕司, 他: 誘発眼振に対する TTS-スコポラミンの効果の検討, Equilibrium Res Suppl 5: 158-160, 1989

4) 池田利夫, 瀬尾 徹, 森 裕司, 雲井健雄: TTS-スコポラミンの自律神経系への効果, Equilibrium Res Suppl 6: 87-91, 1990

5) 国本雅也: 指尖部冷水負荷時の皮膚温変化のうち皮膚交感神経を評価するにはどこに注目するのが最も適当か? Biomedical Thermography 7: 254-269, 1987

6) 鹿野由紀子, 前田 学, 森 俊二, 鹿野昌彦, 兼松 勲: 全身性強皮症における冷水負荷試験, Biomedical Thermography 8: 116-118, 1988

7) 景山 茂: 心電図 R-R 間隔の変動と自律神経系, 神経内科 19: 119-126, 1983

8) Wheeler T, Watkins PJ: Cardiac denervation in

- diabetes. *Br Med J* 4 : 584-586, 1983
- 9) 吉川信嘉, 小松 隆, 森寺邦三郎 : 心電図 R-R 間隔による自律神経検査法について, *自律神経*, 24 : 21-27, 1987
 - 10) 花籠良一 : メディカル・サーモグラフィによる自律神経機能の検査と研究への応用, *脳神経*, 36 : 453-464, 1984
 - 11) Skoglund CR, Kuntsson E : Vasomotor changes in human skin elicited by high frequency low amplitude vibration. *Acta Physiol Scand* 125 : 335-336, 1985
 - 12) Pulst M, Haller P : Thermographic assessment of impaired sympathetic function in peripheral nerve injuries, *J Neurol* 226 : 35-42, 1981
 - 13) Ewing DJ : Cardiovascular reflex and autonomic neuropathy. *Clin Sci Mol Med* 55 : 321-327, 1978
 - 14) Kristensson K, Nordborg C, Olsson Y, Sourander P : Changes in the vagus nerve in diabetes mellitus. *Acta Path Microbiol Scand A* 79 : 684-685, 1971
 - 15) Novak DJ, Victor M : The vagus and sympathetic nerves in alcoholic polyneuropathy. *Arch Neurol* 90 : 273-283, 1974
 - 16) Persson A, Solders G : R-R variations, a test of autonomic dysfunction. *Acta Neurol Scand* 67 : 285-293, 1983
 - 17) 大西晃生, 納 光弘, 岡崎春雄編 : 臨床神経学の基礎. 内臓神経系. 204-205頁, *メディカルサイエンス インターナショナル*, 東京, 1982
 - 18) Becker W, Deecke L, Mergner T : Neuronal responsiveness to natural vestibular and neck stimulation in the anterior suprasylvian gyrus of the cat. *Brain Res* 165 : 139-143, 1979
 - 19) Ito J, Honjo I : Central fiber connections of the vestibulo-autonomic reflex arc in cat. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 110 : 379-385, 1990
 - 20) Wood CD, Manno JE, Redetzki HM : Mechanisms of antinotion sickness drugs. *Aviat Space Environ Med* : 262-265, 1987
 - 21) Anderson P, Curtis DR : The excitation of thalamic neurones by acetylcholine. *Acta Physiol Scand* 61 : 85-99, 1964
 - 22) Anderson P, Curtis DR : The pharmacology of the synaptic and acetylcholine induced excitation of ventrobasal thalamic neurones. *Acta Physiol Scand* 61 : 100-120, 1964
 - 23) Matsuoka I, Domino EF, Morinaga M : Adrenergic and colinergic mechanisms of single vestibular neurons in the cat. *Adv Otorrhinolaryngol* 19 : 263-178, 1973
 - 24) Pyrkko I, Schalen I, Jantti V : Transdermally administered scopolamine vs dimenhydrinate I. Effect on nausea and vertigo in experimentally induced motion sickness. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 99 : 588-596, 1985
 - 25) Pyrkko I, Schalen L, Matsuoka I : Transdermally administered scopolamine vs dimenhydrinate II. Effect on different types of nystagmus. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 99 : 597-604, 1985
 - 26) 將積日出夫, 渡辺行雄, 大橋直樹, 伊東宗治, 五十嵐良和, 他 : 正常人における経皮的抗ムスカリン薬の前庭神経系に対する影響について. *耳鼻臨床 補* 36 : 51-56, 1989
 - 27) 武田憲昭 : 動揺と嘔吐のメカニズム. *耳鼻臨床 補* 41 : 197-207, 1991
 - 28) Larsen S, Peitersen E : Scopoderm-TTS (Scopolamine) influence on caloric induced nystagmus. *Adv Otorrhinolaryngol* 30 : 365-369, 1983
 - 29) Graybiel A, Knepton J : Evaluation of the new antinauseant drug for the prevention of motion sickness. *Aviat Space Environ Med* 48 : 867-871, 1977
 - 30) Rahko T, Karma P : Transdermal scopolamine for peripheral vertigo (A double-blind study). *J Laryngol Otol* 99 : 653-656, 1985

Abstract

The authors have previously reported a study in which autonomic function was evaluated by thermography in an examination of the effect of transdermal scopolamine (TTS scopolamine) on the autonomic nervous system. We found that TTS scopolamine inhibits vestibular autonomic reflexes but does not affect the somatic autonomic reflex system. In the present study, we tested the effect of TTS scopolamine on the response to caloric stimulation, metopic cooling stimulation, podalic cooling stimulation and on unstimulated CV %. The results showed that only in caloric stimulation the amplitude of the cutaneous temperature variation significantly reduced after the dermal application of TTS scopolamine. No significant temperature differences were noted with metopic cooling stimulation, podalic cooling stimulation or unstimulated CV %.

Thus, as in the previous study, the results indicate that the TTS-scopolamine inhibits vestibular reflexes but does not affect the somatic reflex system. The present results also suggest that inhibitory effects on the pathway from the medullary respiratory control centers to the endings of vagal efferent fibers are slight.

Key words : TTS-scopolamine, vestibulo-vegetative reflex, cutaneous temperature, CV %

(原稿到着 : 平成 3 年 2 月 28 日)
(別刷請求先 : 池田利夫)
(〒560 豊中市東豊中町 5-35-3)
(長堀病院耳鼻咽喉科)