臨 床 明暗リズムの逆転に血圧と血中コルチゾール値の

サーカディアンリズムが同調した失外套状態のShy-Drager症候群

日赤医療センター神経内科

國本雅也◇ 宇川義一 坂本政信 井上聖啓 作田 学

概要 失外套状態を呈したShy-Drager症候群の1例において、明暗リズムの位相逆転に血圧と血中コルチゾール値のサーカディアンリズム(CR)が同調したことを報告した。症例は61才の女性で自律神経症状で発症し、睡眠時無呼吸と考えられるエピソードにより失外套状態となった。血圧と血中コルチゾール値に正常パターンと考えられるCRのあることを確認した後、日中の遮光と夜間の照明により明暗リズムを逆転した。その結果、25日以降にこれらのCRに逆転を認め、さらに通常の明暗リズムに戻したところCRも初期のパターンに復した。本現象は、ヒトにおいても明暗リズムが内因性リズムの同調因子として作用し得ることを示した点で重要である。
〔日内会誌 76:718~724, 1987〕

緒 言

生物のリズム現象が異なる周期を有する他の因子に影響されてその周期に一致してくる場合、影響を与える側の因子のことを同調因子という。ヒト以外の生物におけるサーカディアンリズム(CR)の形成にとって光は主要な同調因子であり、明暗リズムを変化させると生物学的CRが変調するという知見がある¹⁾。しかしヒトでは社会生活上のスケジュールが各種生理機能のCRに強く影響すると言われている。一方ヒトにおける昼夜の逆転は多くの場合睡眠-覚醒リズムの逆転という観点から調べられており、光そのものがヒトのCRの同調因子として作用しているかどうかを調べた報告は少ない。

今回我々は失外套状態となったShy-Drager症候群(SDS)の血圧をモニターしたところ、夜間に血圧低下を来すCRを認めた。本例においては社会生活上のスケジュールや睡眠-覚醒のリズムがCRにほとんど関与しないと判断されたので、光そのものの明暗リズムがCRの主な同調因子となっ

ている可能性を考えた。そこで明暗リズムを逆転させたところ、血圧のCRも逆転した。この結果は、ヒトにおいても明暗リズムがCRの同調因子となり得ることを示したものと考えられたのでここに報告する。

症 例

患者： KT, 61才, 女(日赤82-06334)。

主訴： 立ちくらみ, ふらつき, 小聲。

家族歴： 特記すべきことなし。

既往歴： 20才時ジフテリアに罹患。

現病歴： 1980年1月(58才)立ちくらみ, 歩行時のふらつき, 夜尿, 便秘といった症状が出現し, ときに膀胱炎を起こすようになった。1981年1月(59才)より右上下肢に振戦が生じ, 同年秋頃から小聲で単調な話ぶりとなった。発汗減少と歩行時体がふわふわと浮く感じがあり, 歩行速度が遅くなった。またこの頃より睡眠時にいびきをかくようになり, 次第にそれが強くなったという。1981年12月よりパーキンソニズムの診断のもとにL-dopaの投与を受けた。これにより振戦はやや軽

〔昭和61年3月6日受稿〕本論文の要旨は第331回日本内科学会関東地方会(1983年9月10日, 前橋市)において発表した。
Light synchronization of the circadian rhythm of blood pressure and plasma cortisol concentration in a case of Shy-Drager syndrome in apallic state

Masanari KUNIMOTO, Yoshikazu UGAWA, Masanobu SAKAMOTO, Kiyoharu INOUE and Manabu SAKUTA,
Department of Neurology, Japanese Red Cross Medical Center, Tokyo

快したが、歩行障害は改善せず、特に歩行開始が困難であった。1982年4月14日(60才)当科初診時の所見は、マイアソン徴候と動作開始の遅延が認められ、歩き始めは遅いが一旦歩き始めると速度は次第に速くなった。臥位血圧は測定していないが、坐位血圧は96/60と低めであり、この時の診察では立位により明らかな血圧低下は認められなかった。5月に来院した際、待合室で立ちくらみをおこし、診察後帰宅した時にも立ちくらみをおこして倒れてしまった。その日坐位血圧が110/70、立位血圧が80/-という起立性低血圧が観察された。1982年7月19日より尿路感染を起こして発熱したため、7月23日当科に入院となった。

入院時現症：顔は表情が少なく、会話は小声で不明瞭、瞳孔は左右同大で対光反射陽性、開口挺舌が不十分で舌に振戦が見られた。筋力は上下肢とも4~5/5で、四肢・頸部の筋強剛と四肢右側優位の振戦があり、さらに上肢にはミオクローヌ様の速い不随意運動も混入していた。四肢深部腱反射は正常、バビンスキー徴候陰性、小脳症状と知覚障害は認められなかった。便秘、尿閉、発汗減少があり、これらの症状とその進行性の経過から本例はSDSと診断された。

図1. 本例の頭部CT像。Anoxic accident後4ヵ月程度経過した頃のもので、著明な脳室拡大を認める。しかし第三脳室周囲の構造は保たれている。

図2. a. 通常の明暗リズムにおける血圧の変動。

b. 明暗リズム逆転後25日目の血圧の変動。

c. 同じく45日目の血圧の変動。

それぞれ2日分の血圧をそのままグラフに表したものであり、横軸は時間、縦軸は血圧(mmHg)、グラフ下方の横棒は暗の時間帯を示す。

経過： 入院当日39℃をこえる発熱があり、下熱剤にも反応せず発汗も見られなかった。7月24日の夕刻、呼吸が停止し脈拍も触知できない状態で発見され、顔面はチアノーゼを呈していた。その少し前に気道狭窄のような独特のいびきをかいて寝ていたという。すぐに蘇生術が行なわれレスピレーターが装着された。しかし意識は回復せず、呼名に対する応答はなかった。1カ月後の状態は、痛み刺激に対して顔をしかめ四肢を屈曲する反応があり、瞳孔には交代性ホルネル徴候が認められ右が軽度縮瞳していることが多かった。対光反射は正常に保たれ、開眼して眼球を左右にゆっくりと動かすが注視はしなかった。oculocephalic reflex, ciliospinal reflexは保たれ、caloric testも陽性であった。咀嚼、嚥下は保たれ、snout reflexが陽性であった。四肢深部腱反射は左右差なく両側軽度亢進、バビンスキー徴候は両側陽性であった。以上の所見より我々は本症例の状態を無酸素脳症による失外套状態と考えた。

検査所見： 血液、尿は一般検査では異常なし。脳波は入院前では正常、anoxic accidentの後は平坦となった。頭部CT所見は1983年3月時点のもので、脳室拡大を認めるが、第三脳室周囲の構造は保たれている（図1）。

その後の経過： 約4カ月を経過した11月頃、徐々に自発呼吸が回復し、約1カ月のwaningの後、患者はレスピレーターから離脱した。この頃22：00前後に（以下時刻はすべて24：00の単位を用いることとする）血圧が著明に低下することに気づき、経時的に血圧を測定したところCRをもって変動していることがわかった（図2a）。その頂点位相は7：00頃が最高で約180/100、22：00頃が最低で約70/40であった。このCRの同調因子として明暗リズムがどれくらいの役割を果たしているかを調べる目的で、明暗リズムの逆転を試みた。明暗リズムを逆転させるのに12時間を半サイクルとして、暗状態は6：00から18：00までカーテンで患者の周囲を囲って暗くしアイマスクをかけてなるべく安静とした。明状態は18：00から翌朝6：00迄アイマスクをとり、頭上に40Wの照明灯をつけ

て明るくした。ただし室内は一般の空調のままで室温は終日ほぼ一定に保たれ、経管食とその内容および各種の処置等は従来通りのスケジュールとした。血圧は自動血圧計で60分ごとに測定し、原則として3日間の連続測定とした。CRの示標としてそのリズムが安定していると言われる血中コルチゾール値を測定した。採血は1：00、5：00、9：00、13：00、17：00、21：00の6回採血とし（1回2ml）、上記の3日間のうち中間の1日に施行した。観察期間は1982年12月から1983年7月までである。なお、この明暗リズムの逆転については家族にその目的と安全性を説明し、その了承を得て施行した。

結 果

通常の明暗リズムにおける本例の血圧変動は、図2のaに示すとおり、6：00～7：00を最高とし、21：00～23：00を最低とするCRを有する。そこで24時間を1サイクルとして8日間の血圧の平均を示したのが図3である。これによると7：00頃が最高で、22：00頃が最低になっている。血圧の下段に血中コルチゾール値の変動を示したが、これは5：00～9：00を最高とし、1：00を最低としている。明暗リズム逆転後5～7日目では、血圧のCRは逆転前と大差なかった。

10～12日目の血圧ならびに血中コルチゾール値のCRを図4に示す。血圧の値はばらつきが大きくなりCRとして一定の傾向は読み取れない。血中コルチゾール値のCRも振幅が約1/3に減少し平坦化している。

明暗リズムを逆転させてから25、45日目の血圧のCRを図2のそれぞれb、cに示す。25日目の血圧は2：00頃を最高とし、12：00頃を最低とする。45日後では1：00頃を最高とし、10：00頃を最低としている。明暗リズム逆転後25日目の血圧のCRは逆転傾向を示してはいるものの、まだ完全なものではない。45日目の血圧と血中コルチゾール値のCRは図5に示すようにほぼ逆転している。

こうした観察の後、明暗リズムの逆転を中止し、通常の明暗リズムに戻したところ（この時は1983年5月であり、朝6：00頃明るくなり、照明なし

では18:00頃に暗くなった),やはり10日後には血圧のCRは平坦化し,血中コルチゾール値もそれまでのCRを崩してきた,そして1カ月半後には図6

に示すとおり,血圧のCRは7:00を最高,17:00を最低とし,血中コルチゾール値のCRは5:00を最高,1:00を最低とするパターンとなりほぼ逆

図 3

図 4

図 5

図 6

図3. 通常の明暗リズムにおける血圧と血中コルチゾール値のCR. 血圧は8日間の平均とその標準偏差を示し, 血中コルチゾール値はそれ間2回施行したものの平均である. 横棒の白黒はそれぞれ明および暗の状態を示す.

図4. 明暗リズム逆転後10~12日の血圧と血中コルチゾール値のCR. これはサンプルが実質2日分しかとれなかったため, 標準偏差の表示は省略した.

図5. 明暗リズム逆転45日後の血圧と血中コルチゾール値のCR. 血圧は3日分の値の平均とその標準偏差で表している.

図6. 明暗リズムを再逆転して通常の明暗リズムに戻した後, 約45日後の血圧と血中コルチゾール値のCR.

表1. 最小2乗法によって求めた血圧と血中コルチゾール値の頂点位相の時刻

	逆転前	逆転後	再逆転
最高血圧	7:21	20:41	8:27
最低血圧	8:03	22:50	5:19
血中コルチゾール	9:56	20:48	6:10

(逆転後のデータとしては45日目のものを用いた。)

転前のリズムに復した。以上の変化をおのおののCRの頂点位相(最高値を示す時刻)で表したものが表1で、明暗リズムの逆転により最高血圧と血中コルチゾール値の頂点位相が約12時間ずれて、再逆転により元に戻っているのがわかる。

考 案

本例は立ちくらみ、ふらつきで発症し、膀胱直腸障害、発汗障害、起立性低血圧と多彩な自律神経症状にパーキンソニズムを伴いつつ病状が進行していった症例である。起立性低血圧については発症後2年余りを経過して初めて明らかな値として記載されたが、元来この症状の訴え方は様々で特に初期は体のふわふわ感といった程度の訴えをすることも多いとされている²⁾。本例の場合小脳症状も明らかでなかったのも、病初期からの立ちくらみとふらつきには起立性低血圧が関与していた可能性は十分考えられる。また失外套状態になる原因となったエピソードに関してはその病態の確認はできないが、その1年前からSDSに多いと言われる独特のいびきをかいていたことから閉塞性の睡眠時無呼吸を起こしたのではないかと考えられる。入院後の観察で交代性ホルネル徴候を認めているが、このように多彩な自律神経症状を主体としてパーキンソン症状を伴い、慢性かつ進行性の経過である点から本例はパーキンソン病型のSDSと診断するのが最も妥当と思われる。

失外套状態なる語をここでは「Kretschmerのいう“apallisches Syndrom”³⁾(apallic syndrome)に見られる状態(apallic state)」という意味で用いた。そのapallic syndromeの内容としては、

Peters & Gerstenbrandの「意識障害の特殊なタイプであり、情動反応を欠如する一方で、緩徐な眼球運動、原始反射、嚥下などの植物機能は保持されている。」という記載を参考にした⁴⁾。そして他の近縁の語を幾つか検討したうえで、anoxic accident後の本例の状態を表すのには失外套状態という語が最も適切であると考えた。

生物のもつCRには、外因性と内因性のものがあり、前者は環境リズムに生体が受動的に反応するもので、後者は生体内に存在するリズム発振体から生まれるものである¹⁾。そのリズム発振体に関して、ヒトでは視交叉上核(suprachiasmatic nucleus: SCN)にあるY振動体とSCN以外の場所に存在するX振動体のふたつがcouplingしているという説が現在最も有力視されている⁵⁾。SCNはヒトでの存在も証明されたが⁶⁾、X振動体に関してはその局在は不明である⁵⁾。今回我々が取り上げた血圧、血中コルチゾール値はいずれも内因性CRを有するものと言われており、そのうち血中コルチゾール値はX振動体によって駆動されることが明らかになっている⁵⁾。血圧はいずれの振動体によって駆動されるかが明白でないが、ヒトの活動-休止のリズムとの関連が深いところからすると、この駆動体であるY振動体との結び付きが強いのかもしれない。内因性リズムは恒常条件下では固有の周期を有し、周囲に適当なリズムをもって変動する因子があるとそれに同調する性質がある¹⁾。明暗リズムはヒト以外の生物においては最も強力な同調因子であると言われているが、ヒトでは同調因子であるかどうかさえ不明である。本報告の目的は、症例がSDSの失外套状態という条件下ではあるが、明暗リズムがヒトにおいても内因性CRの同調因子として作用したことを呈示することにある。

血圧のCRに関しては種々の報告があり^{7)~12)}、それらの結果および評価は必ずしも一致をみているわけではないが、朝覚醒後の早い時期(9:00頃)に最高値をとり、夜間には低下して3:00頃が最低になるとしたものが多く^{9)~12)}。さらに成人女性の血圧を1年間測定して、血圧のCRの頂点位相が

冬は夏よりも早い時刻になるという報告もある¹³⁾。従ってこれらの報告からすると、本例の血圧のCRが12月から1月頃の明暗リズムの条件下で、7:00頃に最高、22:00頃に最低であったことはほぼ正常のパターンと言える。一方その振幅に関しては、文献上の報告間にも差が大きく正常範囲を決め難い。SDSでは夜間の血圧変動が大きく著明な低血圧状態を認めた症例の報告もあり、血圧の易変動性は寝たきりの状態でも出現しうられる¹⁴⁾。またSDSの血圧変動には罹患後の経過年数が重要と考えられ、なかには病初期に高血圧を呈したSDSの報告もある¹⁵⁾。本例のようにさほど著明な起立性低血圧が見られていなかった症例が発症後2年余りで失外套状態になり、autonomic dysfunctionに失外套状態が加わったために血圧の易変動性が顕在化し、そのCRの振幅が増大したものかもしれない。SDSの24時間における血圧変動の問題は起立性低血圧の発現しやすい時間帯を考える上にも重要な問題と思われるが、本稿ではそのパターンに注目し、振幅についてはこれ以上の検討はしない。

血中コルチゾールの分泌は拍動的になされているが、その血中濃度は5:00~9:00を最高とし午後から夜にかけて次第に下降していくとされている¹⁾。本例の正常明暗リズム下における血中コルチゾール値のCRもこれにはほぼ一致している。このように本例における内因性CRのリズム発振体はX、Yともにほぼ正常にcouplingし、かつ機能していたものと考えられる。

明暗情報がリズム発振体に伝わる経路として、動物では視神経から直接SCNに入るretino-hypothalamic tractが証明されている¹⁶⁾。ヒトにも同様の経路を想定するならば、本例ではCT上第三脳室周囲の構造は保たれており、対光反射も陽性であったことから明暗情報はY振動体に伝えられていたと考えられる。そしてX、Yの各振動体のcouplingは正常と考えられることから、血圧も血中コルチゾール値も並行して明暗リズムの逆転に同調していったものと思われる。

ヒトにおける内因性CRが明暗リズムに同調す

る性質を持つことを主張しているのはOrthらである¹⁷⁾。彼らは次のような実験から上述の結論に達した。まず第一には被検者を暗状態で睡眠させ覚醒後もしばらくそのままにしておいた後明状態にするもので、この時血中コルチゾール値は覚醒時ではなく明状態にした時点で初めて下降した。第二には被検者をほとんど一日中明状態にしておき、睡眠と関係のない18:00~19:00の1時間のみ照明し血中コルチゾール値の変化を見たところ、10日後には本来の覚醒後に見られるピークとは別に、暗から明に移る位相に新たなピークを認めた。第三には視力ゼロの症例で血中コルチゾール値のCRが睡眠-覚醒のリズムに同調せずにフリーランしていることを示した。これらの結果はいずれも明暗リズムが内因性CRの同調因子として重要であることを示すものである。しかし第二の実験に見るように明暗リズムのみの変動で内因性リズムを完全に同調させてしまうことはできないようで、睡眠-覚醒リズム、さらにヒトでは社会生活上のスケジュールが強く係わることを考慮しなければならない。ところが本例ではapallic stateのため脳波は平坦であり通常の意味での睡眠-覚醒リズムは捉えられず、社会的活動の影響もほとんど無視できる。すなわち本例では明暗リズムより強く作用するはずの他の同調因子の影響が無く、それだけ明暗リズムに対する同調がおりやすかった可能性がある。

本例の血圧と血中コルチゾール値のCRが新しい明暗リズムに同調していく過程をみると、明暗逆転後10日目頃に本来のCRが平坦化し、25日目頃から新しいCRが生じている。明暗リズムの逆転にCRが同調する際、本来のCRがそのままのパターンでずれていくのではなく、一度リズムが崩れてから新たなCRが生じるとされており¹⁶⁾、この点では本例は従来の報告に合致している。しかし同調に要する期間については、Orthらは10日間¹⁷⁾、高橋らは7日間¹⁸⁾と報告しており、本例の25日以上という期間はかなり長いものと言える。この点に関しては、ラットでSCNの40~50%が破壊されるとCR自体は存在するが、明暗リズムを逆転させ

たときその新しいリズムへの同調に要する時間が正常の3倍程度に延長するという報告がある¹⁹⁾。本例においてもCR自体は保たれているが、新しいリズムに同調していく機能の一部が障害されている可能性がある。その原因としては、本例がSDSであった点と、anoxic accidentがあった点を考慮する必要がある。これについてはX、Y両振動体のことを考慮しなければならないが、少なくともSDSでは視床下部は病理学的に侵されにくいという報告があるので²⁰⁾、SDSそのものによる変性過程よりも、経過中に生じた無酸素脳症の影響の方が大きいと考えられる。

以上本例における血圧と血中コルチゾール値のCR、およびその明暗リズムへの同調性を検討してきた。その結果、両者のCRパターンはほぼ正常で、明暗リズム逆転の情報は視床下部のY振動体に伝えられ、それにより正常にcouplingした状態の両振動体が新しい明暗リズムに同調したと考えられた。さらに明暗リズムへの同調過程も、その期間にかなりの延長はあるものの、新しいリズムが生ずるまでの経過は従来の報告に矛盾しないものであった。

結 語

ヒトにおける明暗リズムのCRに対する影響は、通常の場合他の同調因子の影響を除外することが困難なため、この点を積極的に論じた報告は少ない。本例はSDSの失外套状態という条件下ではあるが、正常パターンを呈していた血圧と血中コルチゾール値のCRが明暗リズムの逆転に同調した。このことはヒトにおいても内因性CRが明暗リズムに同調し得ることを示していると考えられ、重要な意味を持っていると思われる。

謝辞 本論文中の表1に掲げた血圧と血中コルチゾール値の頂点位相を算出してくださいました滋賀医科大学精神医学教室の高橋清久教授に深謝します。

文 献

- 1) 高橋清久, 高橋康郎: サークアディアンリズム, 初版, 中外医学社, 東京, 1980, p11, 48, 51, 80, 97.
- 2) 陸 重雄, 他: Shy-Drager症候群の臨床経過, 脳神経 37: 647, 1985.
- 3) Kretschmer E: Das apallische Syndrom. Z Gesamte Neurol Psychiatr 169: 576, 1940.
- 4) Peters UH, Gerstenbrand F: Clinical picture and problems in terminology. Ore GD, et al, ed, The Apallic Syndrome, Springer-Verlag, Berlin, 1977, p8.
- 5) Moore-Ede MC: The circadian timing system in mammals: Two pacemakers preside over many secondary oscillators. Federation Proc 42: 2802, 1983.
- 6) Lydic R, et al: Suprachiasmatic region of the human hypothalamus: Homolog to the primate circadian pacemaker? Sleep 2: 355, 1980.
- 7) 栃久保修, 他: 24時間血圧計測法とその意義, 日本臨床 39: 2470, 1981.
- 8) Floras JS, et al: Arousal and the circadian rhythm of blood pressure. Clin Sci Mol Med 55: 395, 1978.
- 9) Littler WA, et al: The variability of arterial pressure. Amer Heart J 95: 180, 1978.
- 10) Millar-Craig MW, et al: Circadian variation of blood-pressure. Lancet 1: 795, 1978.
- 11) Bevan AT, et al: Direct arterial pressure recording in unrestricted man. Clin Sci 36: 329, 1969.
- 12) 梅村 敏, 他: 観血的血圧測定による血圧日内変動と血漿カテコールアミン変動, 日内会誌 69: 937, 1980.
- 13) 川崎晃一, 他: 多変量回帰分析(cosinor法)による健康女性の血圧, 体温, 脈拍のリズム分析, 日内会誌 69: 1293, 1980.
- 14) 古池保雄, 他: Shy-Drager症候群の夜間血圧について一終夜ポリグラフによる検討一, 臨床神経 21: 944, 1981.
- 15) 佐々木和雄, 他: 高血圧を呈するShy-Drager症候群について, 日内会誌 71: 1703, 1982.
- 16) Moore RJ, Lenn NT: Retinohypothalamic projection in mammals: A comparative study. Brain Res 49: 403, 1973.
- 17) Orth DN, Island DP: Light synchronization of the circadian rhythm in plasma cortisol (17-OHCS) concentration in man. J Clin Endocrinol 29: 479, 1969.
- 18) 高橋清久, 高橋康郎: 生体活動のリズム機構—特にendogenous circadian rhythmを中心に—, 臨床精神医学 8: 153, 1979.
- 19) 川村 浩: サークアディアンリズムと視交叉上核, 蛋白質・核酸・酵素 27: 253, 1982.
- 20) 倉田 誠, 山口達夫: 特発性起立性低血圧症, とくにShy-Drager症候群, 神経進歩 20: 258, 1976.