

# 指尖容積脈波波高変動係数を指標にした大腸内視鏡検査時の 自律神経機能と生活習慣との関係に関する研究

東京慈恵会医科大学環境保健医学講座（指導：清水英佑教授）

津久井 充 広      豊 島 裕 子

（受付 平成 14 年 6 月 13 日）

## EFFECTS OF COLONOSCOPY ON AUTONOMIC FUNCTION AND ITS RELATIONSHIP WITH LIFESTYLE ASSESSED BY DIGITAL PLETHYSMOGRAPHY COEFFICIENT OF VARIATION OF WAVE HEIGHT ( $CV_{WH}$ )

Mitsuhiro TSUKUI and Hiroko TOSHIMA

*Department of Public Health and Environmental Medicine, The Jikei University School of Medicine*

In this study, we measured chronological changes in autonomic function during colonoscopy using the digital plethysmography coefficient of variation of wave height ( $CV_{WH}$ ) as an index to quantify the invasive effect of colonoscopy. Furthermore, we investigated the effects of lifestyle and its related diseases.

Digital plethysmography ( $CV_{WH}$ ) was performed in 58 patients ( $59.8 \pm 12.9$  years; Mean  $\pm$  SD) in the morning of the examination, immediately before colonoscopy, during colonoscope insertion and the next day. To identify the factors modulating the effects on the autonomic nervous system during colonoscopy, chronological changes in  $CV_{WH}$  were assessed in sex, age, systolic blood pressures (SBP), diastolic blood pressures (DBP), total serum cholesterol (TC), alcohol consumption, smoking and night-shift work.

The  $CV_{WH}$  values at insertion in control (SBP is under 140 mmHg, DBP is under 90 mmHg and TC is under 220 mg/dl) was  $8.19 \pm 3.86$  (Mean  $\pm$  SD), showing significant decrease compared to  $10.69 \pm 4.12$  at rest ( $p < 0.005$ ), while pre-insertion ( $9.59 \pm 5.21$ ) and the next day ( $9.14 \pm 3.05$ ) there were no significant difference. In hypercholesterolemia, the  $CV_{WH}$  values at pre-insertion, insertion and the next day were respectively no significant difference compared to at rest. In hypertension, there were significant difference between at rest and insertion (SBP  $p < 0.01$ , DBP  $p < 0.001$ ), but pre-insertion and the next day showed no significant decrease compared to at rest.

Our results suggest that the insertion of a colonoscope induces parasympathicotonia by direct extension stimulation of the colon, and causes relative suppression of the sympathetic nervous system. The results indicate that hypertension and hypercholesterolemia affect the autonomic function and do not induce the normal relative suppression of the sympathetic nervous system during colonoscopy, suggest that lifestyle and its related diseases could modulate the invasive effect of colonoscopy.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2002 ; 117 : 323-33)

Key words: digital plethysmography, coefficient of variation of wave height ( $CV_{WH}$ ), colonoscopy, autonomic function, lifestyle

## I. 緒 言

大腸内視鏡検査はこれまで主として腹痛・便秘・下痢・血便などの下部消化管症状を訴える患者を対象として行われてきた。近年、わが国における大腸癌による死亡率の増加に対応して、早期発見・早期治療を目的に平成4年より国の施策として免疫学的便潜血検査2日法による大腸癌検診が広く施行されるようになった。そして、便潜血反応陽性者の精査法として、注腸検査とならんで大腸内視鏡検査がルーチンに行われるようになってきた<sup>1)</sup>。

大腸は比較的鈍感な臓器であるが、伸展に対しては敏感に反応して疼痛を訴える。当然内視鏡挿入による大腸の伸展も痛みの原因となり、この痛みを持続させると偶発症として迷走神経反射が出現することが知られている。これは迷走神経の刺激状態として、徐脈・血圧低下・冷汗・顔面蒼白などをきたすもので、高度な場合はショック状態に陥ることもある<sup>2)</sup>。

このように、大腸内視鏡検査は大腸に直接刺激が加わる検査法であり、その侵襲は自律神経系を介したものと考えられている。

今回我々は、指尖容積脈波の波高変動係数が自律神経機能の指標となること<sup>3)-6)</sup>を利用し、大腸内視鏡検査における検査前・検査中・検査後の自律神経機能を測定し、その経時的変化で大腸内視鏡検査侵襲の定量化を試みた。また、大腸内視鏡検査の侵襲に対し、生活習慣および生活習慣病が与える影響についてもあわせて検討した。

## II. 対象および方法

### 1. 研究対象

対象は西東京警察病院内科にて大腸内視鏡検査を受けた患者58名(59.8±12.9歳、平均年齢±標準偏差)。男性37名(57.9±12.3歳)、女性21名(63.2±13.5歳)である。対象者に対してヘルシキ宣言に則り説明を行い、参加の同意を得た患者のみを対象とした。

### 2. 研究方法

#### ① 指尖容積脈波の記録

指尖容積脈波は、仰臥位にて右第2指尖より、総校正式光電脈波計フクダ PT-300 で2分間連続

記録し、同時に2分間の脈拍数も記録した。脈波計の出力はリアルタイムでラトック社製A/D変換カード REX-5054 を用いてA/D変換し、パーソナルコンピュータにデジタルデータとして入力後、解析・処理した。

#### ② 脈波波高変動係数・脈拍間隔変動係数の算出

##### (1) 脈波波高変動係数 (coefficient of variation of wave height: 以下 CV<sub>WH</sub>) の算出

Fig. 1 に示すように、脈波の立ち上がりより脈波ピークまでの高さを波高とし、連続する100脈波の波高の標準偏差を平均値で除し、CV<sub>WH</sub> を算出した<sup>3)4)</sup>。

##### (2) 脈拍間隔変動係数 (coefficient of variation of pulse interval: 以下 CV<sub>P-P</sub>) の算出

Fig. 1 に示すように、脈波の立ち上がりと立ち上がり間の時間を脈拍間隔とし、連続する100脈拍間隔の平均と標準偏差より CV<sub>P-P</sub> を算出した<sup>3)4)</sup>。同時に1分間の脈拍数(以下脈拍)も算出した。

#### ③ 測定の手順

測定の手順を Fig. 2 に示す。検査当日の朝、安静臥床後、vital signs が安定したところで、指尖容積脈波を2回記録し、それぞれから算出した CV<sub>WH</sub>・CV<sub>P-P</sub>・脈拍の平均値を負荷前値とした(安静時; in the morning of the day of the examination; at rest)。

その後、検査直前の前投薬としてペンタゾシン 15 mg 筋注とフルニトラゼパム 0.4 mg を静脈内



Fig. 1. Calculation of coefficient variation of wave height (CV<sub>WH</sub>)

Calculation of coefficient variation of pulse-pulse interval (CV<sub>P-P</sub>)

$$CV_{WH} = (SD_{WH}/M_{WH}) \times 100$$

SD<sub>WH</sub>: Standard deviation of 100 wave height

M<sub>WH</sub>: Mean of 100 wave height

$$CV_{P-P} = (SD_{P-P}/M_{P-P}) \times 100$$

SD<sub>P-P</sub>: Standard deviation of 100 pulse-pulse interval

M<sub>P-P</sub>: Mean of 100 pulse-pulse interval

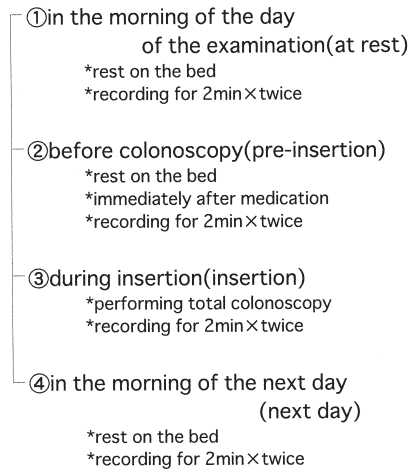


Fig. 2. Schedule of the examinations.  
CV<sub>WH</sub> were simultaneously measured.

に投与した。前投薬の本研究結果への影響は懸念されたが、患者の安全のため、今回は最小限の投与量で前投与した。前投薬投与直後（検査直前；immediately before colonoscopy；pre-insertion）、盲腸到達時（大腸内視鏡挿入中；during insertion of the colonoscope；insertion）、大腸内視鏡検査の翌朝（翌朝；in the morning of the next day；next day）のそれぞれに、指尖容積脈波を記録し CV<sub>WH</sub>・CV<sub>P-P</sub>・脈拍を算出した。

#### ④ 測定結果の分析

(1) 安静時の測定値に対し、検査直前、大腸内視鏡挿入中、翌朝の測定値を比較し、大腸内視鏡挿入中の自律神経機能の推移を検討した。検査結果は、1被験者が安静時、検査直前値、挿入中、翌朝の4回の測定値を持つ、対応のある形式のデータであるので、各測定値の平均値を比較する方法の検定を用いると、周知のように個体差による誤差を生ずる。これを避けるために、一般的に行われているように、安静時を前値とし、検査直前値、挿入中、翌朝のそれぞれを後値として、前値と後値の差の平均値が0になるか否かを検討する、対応のある *t*-検定をそれぞれ行い、安静時に対し、どのように変化したかで検討した<sup>7)8)</sup>。

(2) 大腸内視鏡検査の自律神経系への影響を修飾する、生活習慣および生活習慣病に関連する因子（以下関連因子）を、交絡因子を踏まえて検討する目的で、多変量解析を行った。

(1) の検討において、内視鏡挿入に伴い有意な

経時的変化を示した測定項目に関して、安静時と検査直前、安静時と挿入中、安静時と翌朝の CV<sub>WH</sub>・CV<sub>P-P</sub>・脈拍それぞれの差を目的変数とし、性別・年齢・収縮期高血圧の有無・拡張期高血圧の有無・高コレステロール血症の有無・飲酒習慣・喫煙習慣・夜間勤務（夜勤）の有無を説明変数とする重回帰分析を行った。年齢は10歳刻みの年代に分け、その他の説明変数は、性別は男性0、女性1、収縮期血圧は140 mmHg未満を0、140 mmHg以上を1、拡張期血圧90 mmHg未満を0、90 mmHg以上を1、総コレステロール219 mg/dl以下を0、220 mg/dl以上を1、生活習慣・夜勤は、なしを0、ありを1とする2段階の指数として分析した。有意な重回帰式の選択はstepwise法で行った。

(3) 多変量解析の結果、大腸内視鏡検査の自律神経系に対する影響を修飾することが疑われた因子を有する群において、大腸内視鏡挿入に伴う自律神経機能の推移を検討した。(1)と同様に、安静時を前値とし、検査直前値、挿入中、翌朝のそれぞれを後値として、対応のある *t*-検定をそれぞれ行い、安静時に対し、どのように変化したかで検討した。

併せて、各測定時における有因子群と対照群の平均測定値を、studentの *t*-検定で比較検討した<sup>7)8)</sup>。

### III. 結 果

大腸内視鏡検査は全58例において偶発症を起こすことなく無事全結腸内視鏡検査を施行でき、全例で指尖容積脈波を記録した。

#### 1. 対照群における結果

収縮期血圧140 mmHg未満、拡張期血圧90 mmHg未満、総コレステロール220 mg/dl未満の全てを満たす被験者を対照群（18例）とした。

#### (1) 対照群における交感神経機能 CV<sub>WH</sub> の測定

Fig. 3に対照群における大腸内視鏡検査による CV<sub>WH</sub> の経時的変化のグラフを示した。

安静時の CV<sub>WH</sub> と比較し、大腸内視鏡挿入中の CV<sub>WH</sub> は有意に低下していた ( $p < 0.005$ )。検査直前と翌朝の CV<sub>WH</sub> は、安静時と有意差はなかった。Fig. 3で示すように CV<sub>WH</sub> の経時的変化は下

に凸のV字型を示した。

(2) 対照群における副交感神経機能 CV<sub>P-P</sub> の測定

Fig. 4 に対照群における大腸内視鏡検査による CV<sub>P-P</sub> の経時的变化のグラフを示した。

CV<sub>P-P</sub> は、大腸内視鏡挿入中に僅かに低くなる傾向は認められたが、検査直前、大腸内視鏡挿入中、翌朝ともに、安静時と有意な差は認めなかった。

(3) 対照群における脈拍の測定

Fig. 5 に対照群における大腸内視鏡検査による脈拍の経時的な変化を検討した。

脈拍は、検査直前に著明に増加し ( $p < 0.001$ )、内視鏡挿入中に回復傾向は認められたものの、完全に前値に復することなく、安静時に比して有意に増加したままであった ( $p < 0.05$ )。翌朝には、安静時と有意差を認めなかった。

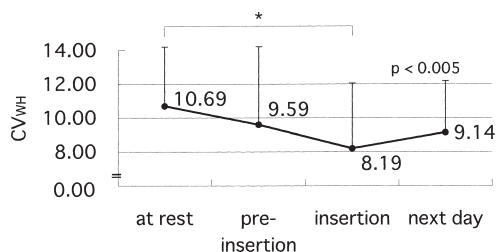


Fig. 3. Changes of CV<sub>WH</sub> values by total colonoscopy in the control group ( $n=18$ , SBP is under 140 mmHg, DBP is under 90 mmHg, TC is under 220 mg/dl.). The CV<sub>WH</sub> value at insertion was  $8.19 \pm 3.86$  (Mean  $\pm$  SD) showing significant decrease compared to  $10.69 \pm 4.12$  at rest ( $p < 0.005$ ), while pre-insertion ( $9.59 \pm 5.21$ ) and next day ( $9.14 \pm 3.05$ ) there were no significant difference.

2. 大腸内視鏡検査時の自律神経機能の変動に影響を与える関連因子の検討

Table 1 に、stepwise 法による有意な重回帰式とその偏回帰係数を示した。有意な重回帰式は、上記 (1) で有意な経時的变化を示した CV<sub>WH</sub> の「安静時と挿入時の差」「安静時と翌朝の差」を目的変数としたもののみであった。

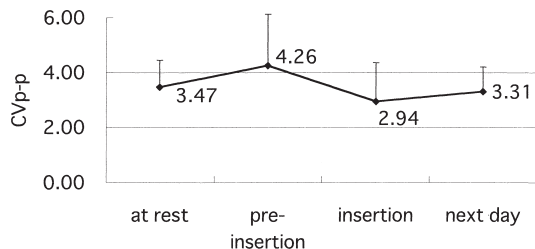


Fig. 4. Changes of CV<sub>P-P</sub> values by total colonoscopy in the control group ( $n=18$ , SBP is under 140 mmHg, DBP is under 90 mmHg, TC is under 220 mg/dl.). The CV<sub>P-P</sub> values at pre-insertion, insertion and next day respectively showed no significant difference compared to CV<sub>P-P</sub> value at rest.

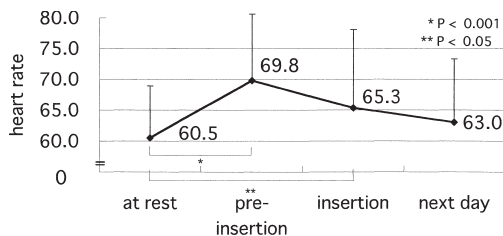


Fig. 5. Changes of heart rate by total colonoscopy in the control group ( $n=18$ , SBP is under 140 mmHg, DBP is under 90 mmHg, TC is under 220 mg/dl.). The heart rate at pre-insertion ( $69.8 \pm 13.0$ , Mean  $\pm$  SD) and insertion ( $65.3 \pm 12.7$ ) were, respectively, showing significant increase compared to  $60.5 \pm 8.4$  at rest ( $p < 0.001$ ,  $P < 0.05$ ), while next day ( $63.0 \pm 10.3$ ) there were no significant difference.

Table 1. The result of the multiple regression analysis ( $p < 0.001$ ).

Dependent variable	Independent variable	Partial regression coefficient	Standardized partial regression coefficient	Variance Inflation Factors	$\beta$ value	Model		
						intercept	$R^2$	$\beta$ value
difference in CV <sub>WH</sub> between at rest and insertion	diastolic hypertension or normal	3.9422	1.7027	1.0015	0.0242	2.7206	0.1291	0.0181
	hypercholesterolemia or normal	-2.113	1.1197	1.0015	0.0642			
difference in CV <sub>WH</sub> between at rest and next day	sex	-2.4493	1.289	1.04	0.0624	-4.0762	0.0975	0.05
	age	0.0968	0.0491	1.04	0.0536			

$R^2$ : Coefficient of Determination



Table 1 より、安静時から内視鏡挿入時の  $CV_{WH}$  の低下量は、拡張期高血圧の存在で増加し、高コレステロール血症の存在で減少することが示唆された。また、男性は女性に比して翌朝の  $CV_{WH}$  が安静時の値に戻りにくく、年齢が高くなるほど翌朝の  $CV_{WH}$  が安静時の値に戻りにくいことが示唆された。

飲酒・喫煙・夜勤など生活習慣は、今回調べた範囲では、有意な偏回帰係数とはならなかった。

大腸内視鏡検査にともなう  $CV_{WH}$  の経時的変化に影響を与えることが示唆された、高血圧群と高コレステロール群の  $CV_{WH}$  の経過を以下に示す。

### 3. 大腸内視鏡検査時の自律神経機能の変動に影響を与えることが示唆される関連因子の $CV_{WH}$ の測定

#### (1) 収縮期血圧 (SBP)

Fig. 6 に収縮期高血圧群における大腸内視鏡検査による  $CV_{WH}$  の経時的変化を示した。

収縮期高血圧群 ( $n=13$ ) では大腸内視鏡挿入中の  $CV_{WH}$  は有意に低下していた ( $p<0.01$ ) が、検査直前および翌朝では有意差はなかった。

#### (2) 拡張期血圧 (DBP)

Fig. 7 に拡張期高血圧群における  $CV_{WH}$  の経時の変化を示した。

拡張期高血圧群 ( $n=7$ ) では大腸内視鏡挿入中の  $CV_{WH}$  は有意に低下していた ( $p<0.001$ ) が、検査直前および翌朝では有意差はなかった。

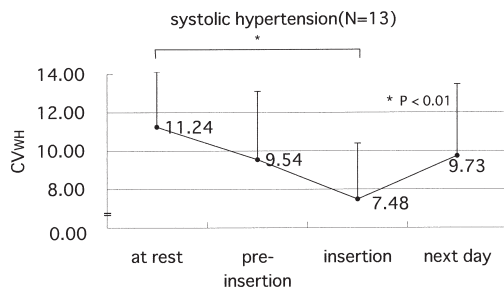


Fig. 6. Changes of  $CV_{WH}$  values by total colonoscopy in systolic hypertension group. SBP is over 140 mmHg in systolic hypertension group. In the systolic hypertension group, there was significant difference between at rest and insertion ( $p<0.01$ ), but pre-insertion and next day showed no significant decrease compared to at rest.

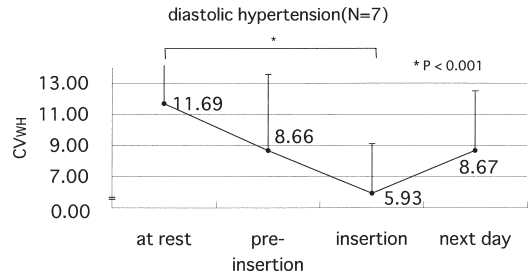


Fig. 7. Changes of  $CV_{WH}$  values by total colonoscopy in diastolic hypertension group. DBP is over 90 mmHg in diastolic hypertension group. In the diastolic hypertension group, there was significant difference between at rest and insertion ( $p<0.001$ ), but pre-insertion and next day showed no significant decrease compared to at rest.

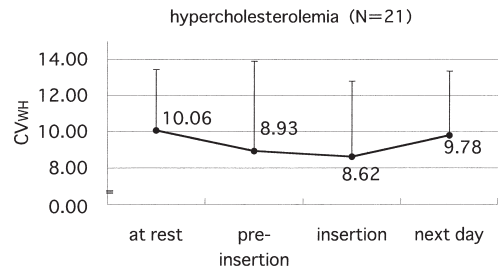


Fig. 8. Changes of  $CV_{WH}$  values by total colonoscopy in hypercholesterolemia group. Total serum cholesterol is over 220 mg/dl in hypercholesterolemia group. In hypercholesterolemia group, the  $CV_{WH}$  values at pre-insertion, insertion and next day respectively showed no significant difference compared to  $CV_{WH}$  value at rest.

#### (3) 血中総コレステロール値 (TC)

Fig. 8 に高コレステロール血症群における  $CV_{WH}$  の経時的変化を示した。

高コレステロール血症群 ( $n=21$ ) においては、安静時と比較し、すべてにおいて  $CV_{WH}$  に有意差はなかった。

### 4. 性別における $CV_{WH}$ の測定

男性群 ( $n=37$ ) においては、安静時の  $CV_{WH}$  と比較し、検査直前 ( $p<0.05$ )・大腸内視鏡挿入中 ( $p<0.0001$ )・翌朝 ( $p<0.05$ ) のすべてで  $CV_{WH}$  は有意に低下していた (Table 2)。

女性群 ( $n=21$ ) においては、安静時と比較し、検査直前・大腸内視鏡挿入中・翌朝のすべてにおいて  $CV_{WH}$  に有意差はなかった (Table 2)。

Table 2. Mean of CV<sub>WH</sub>, SD and significant difference in each group

		n	age		CV <sub>WH</sub>								significant difference
			Mean	SD	at rest †		pre-insertion ‡		insertion §		next day\$		
					Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Total		58	59.8	12.9	11.26	4.44	9.21	5.08	8.61	4.28	10.44	5.25	†:‡\$p<0.01, †:§p<0.0001
control	SBP under 140 mmHg, DBP under 90 mmHg, TC under 220 mg/dl	18	58.9	13.9	10.69	4.12	9.59	5.21	8.19	3.86	9.14	3.05	†:§p<0.005
sex	male	37	57.9	12.3	11.06	4.84	8.89	5.47	8.18	4.66	9.51	5.11	†:‡p<0.05, †:§p<0.0001, †:§p<0.05
	female	21	63.2	13.5	11.61	3.71	9.77	4.36	9.36	3.49	12.07	5.20	
age	under 65y.o.	41	53.6	9.5	11.02	4.65	9.54	5.58	8.76	4.75	10.81	5.80	†:§p<0.005
	over 65y.o.	17	74.9	4.8	11.79	4.01	8.49	4.38	8.28	3.06	9.61	3.73	†:‡p<0.05, †:§p<0.005
SBP over 140 mmHg DBP over 90 mmHg TC over 220 mg/dl		13	64.2	9.8	11.24	2.90	9.54	3.56	7.48	2.90	9.73	3.75	†:§p<0.01
		7	59.3	8.3	11.69	4.53	8.66	4.92	5.93	3.18	8.67	3.83	†:§p<0.001
		21	59.6	13.1	10.06	3.37	8.93	4.96	8.62	4.17	9.78	3.55	
alcohol consumption	-	28	61.7	15.8	11.91	3.76	9.31	4.57	9.04	3.70	10.99	5.10	†:‡p<0.05, †:§p<0.005
	+	30	58.1	9.4	10.66	4.98	9.11	5.59	8.20	4.78	9.92	5.41	†:§p<0.005
smoking	-	45	60.9	13.7	11.57	4.56	9.05	5.10	8.81	4.32	10.74	5.62	†:‡p<0.005, †:§p<0.0001
	+	13	56.1	9.0	10.17	3.95	9.78	5.16	7.90	4.23	9.38	3.65	
night-shift work	-	49	60.7	13.7	11.41	4.55	9.62	5.15	8.61	4.32	10.52	5.54	†:‡p<0.05, †:§p<0.0001
	+	9	55.0	4.4	10.43	3.92	6.98	4.26	8.60	4.30	9.96	3.42	†:‡p<0.001

## 5. 多変量解析で検討した関連因子の CV<sub>WH</sub> に関するまとめ

以上の各検討因子に関して、各群の CV<sub>WH</sub> の平均 (Mean), 標準偏差 (SD) および有意差検定の結果を Table 2 にまとめた。夜勤群以外では、全てにおいて大腸内視鏡挿入中の方が検査直前に比して、CV<sub>WH</sub> の平均値が小さい傾向を認めた。また、安静時との対応のある t-検定における p 値も検査直前に比して挿入中の方が著しく小さかった。

## IV. 考 察

### 1. CV<sub>WH</sub>・CV<sub>P-P</sub> の臨床的意義

CV<sub>WH</sub> は脈波波高の経時的变化を指数化したもので、健常人において  $\alpha$  交感神経遮断薬の phentolamine 投与で著明に減少し、 $\beta$  交感神経遮断薬 propranolol 投与で変化しないことから CV<sub>WH</sub> は主として  $\alpha$  受容体を介した交感神経機能の指標と考えられている (Fig. 9)<sup>3)-6)</sup>。また副交感神経遮断薬 atropine 投与で CV<sub>WH</sub> が増加することがわかっており、これは副交感神経の緊張低下により相対的に交感神経が緊張しているためと考えられている<sup>3)-6)</sup>。さらに Valsalva 試験・体位変換試験・寒冷昇圧試験はともに血管運動反射を介し、血圧を指標とした交感神経機能検査法であるが、実際にこれらを行わなくても CV<sub>WH</sub> の測定からおおよその結果が推測できることがわかって<sup>4)</sup>。

CV<sub>P-P</sub> は心調律変動を脈拍を介して捕らえた

もので、同一人で測定した CV<sub>P-P</sub> と CV<sub>R-R</sub> はほぼ等しい値 (相関係数 0.974) を示し、両者は同義の副交感神経機能検査法と考えられる (Fig. 10)<sup>3)4)</sup>。

### 2. 前投薬と自律神経機能

Fig. 3 に示すように、対照群の平均 CV<sub>WH</sub> は、安静時 10.69±4.12 に比して、統計学的有意差はないものの、検査直前の CV<sub>WH</sub> は、9.59±5.21 と低下した。前投薬として投与したフルニトラゼパムには、自律神経反応の抑制作用があることは周知である。特に、視床下部自律神経中枢の刺激による交感神経興奮反応を抑制することが知られている<sup>9)</sup>。したがって、前投薬後の交感神経機能低下は、フルニトラゼパムの効果と考えられた。

また、Fig. 5 に示すように、脈拍は、検査直前に著明に増加し、内視鏡挿入中に回復傾向は認められたものの、完全に前値に復することなく、安静時に比して有意に増加したままであった。フルニトラゼパムの循環系に対する作用は、原則的に交感神経抑制に伴う症状であるが、本薬剤の特性として、一過性に脈拍が上昇する作用があり、次第に低下するとの報告がある<sup>10)</sup>。また前麻酔量ですべてのベンゾジアゼピン類は血圧を下降し、脈拍を増加させることがわかっている<sup>11)</sup>。ここで脈拍の変化と CV<sub>WH</sub> の変化とに相違がみられるのは、2 相性の循環器作用を持つフルニトラゼパムの特性によるものと考えられる<sup>10)</sup>。

また、パンタゾシンの脈波に対する効果は明確

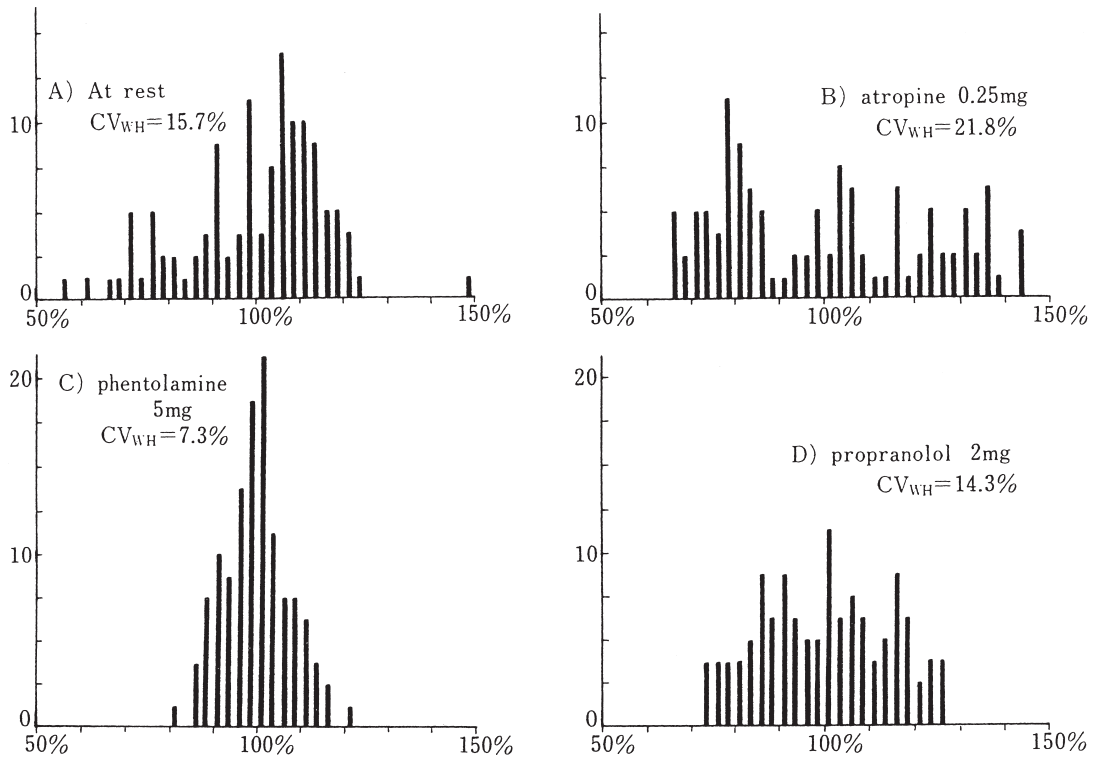


Fig. 9. Histogram of wave height of plethysmogram in 28-year-old healthy male, A) before and after B) atropine • C) phentolamine • D) propranolol administration. An ordinate indicates number of wave height.

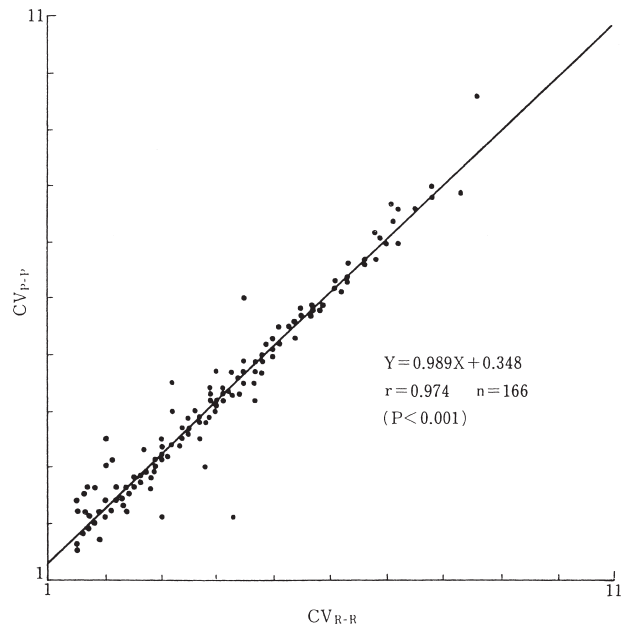


Fig. 10. Correlation of CV<sub>P-P</sub> to CV<sub>R-R</sub> in healthy individuals.

ではないが、鎮静効果があるため、前投薬後の交感神経機能低下に何らかの影響を与えていることは否定できない。

我々の実験で、対照群を含めほぼすべてで検査直前と大腸内視鏡挿入中の中で、 $CV_{WH}$ の平均値は明らかに減少し、安静時の $CV_{WH}$ と比較した際の $p$ 値も大腸内視鏡挿入中で、著しく小さくなっていたにも関わらず、検査直前の $CV_{WH}$ と大腸内視鏡挿入中の $CV_{WH}$ の間で有意差を認めなかった。これは、我々が経験的に用いている前投薬が、大腸内視鏡挿入後に有意な副交感神経機能の亢進(重篤な偶発症)をきたさぬようにするには十分な量ではあるが、大腸内視鏡挿入による自律神経系の反射は明確に残している、つまり必要最小量の前投薬であったと考えられた。

### 3. 大腸内視鏡挿入と自律神経機能

#### (1) $CV_{WH}$

Fig. 3に示すように、大腸内視鏡挿入中の $CV_{WH}$ は $8.19 \pm 3.86$ と、安静時の $10.69 \pm 4.12$ に比して、有意に低下していた( $p < 0.005$ )。つまり $CV_{WH}$ において、検査直前では有意差はなく、大腸内視鏡挿入中では有意差を認めたことにより、大腸内視鏡挿入で交感神経機能が低下することが示唆された。

大腸の運動は神経性因子・筋原性因子・液性因子により調節される。神経性調節は自律神経系である交感神経と副交感神経のほか、腸壁に内蔵された腸管神経(壁内神経)によって支配されている。自律神経遠心路を介し、中枢神経からの交感神経の刺激により大腸の運動は抑制され、副交感神経の刺激により大腸の運動は促進される。また、大腸の状態に関する情報が自律神経求心路を介して中枢神経に伝えられ、中枢神経系内で情報が解析され、その結果中枢神経系からの指令が遠心路を伝わり、反射となって現れると考えられる。

大腸内視鏡検査は大腸に直接刺激が加わる検査法であり、その侵襲は自律神経系を介した反射として現れると考えられる。腸管腔を物理的に刺激した際の腸管の反射はいくつか知られている。①蠕動反射(peristaltic reflex)は腸管伸展刺激に対し、大腸粘膜直下の神経終末からアセチルコリンが放出され副交感神経優位となるものである。②この伸展刺激がより強度となった際には、消化管

知覚(visceral perception)を引き起こし、副交感神経が過緊張となり、重篤な大腸内視鏡偶発症の発症へと発展する<sup>12)13)</sup>。

③ また、腸腸抑制反射(colocolonic or intestino-intestinal inhibitory reflex)は腸管伸展刺激を受け、筋層間神経叢の感覚神経末端が刺激され、交感神経よりノルアドレナリンを放出し、腸管の弛緩をもたらす。さらに、近年腸管粘膜の炎症と腸管運動および知覚を関連づける研究が注目されており、粘膜炎症とストレスが同時に加わったときに限ってノルアドレナリン放出量が低下することが知られている<sup>14)</sup>。

今回われわれが経験した大腸内視鏡挿入に伴う $CV_{WH}$ の低下、つまり交感神経機能の低下は、 $CV_{WH}$ が食後には副交感神経緊張による相対的交感神経抑制状態となる<sup>4)</sup>のと同様に、こうした機序が複合的に働いた結果もたらされた副交感神経緊張に伴う相対的交感神経抑制状態であると考えた。

#### (2) $CV_{P-P}$

今回の結果では、副交感神経機能の指標である $CV_{P-P}$ で、直接副交感神経機能の変動を捕らえることは出来なかった。前述のように、 $CV_{WH}$ は末梢血管の主として $\alpha$ 交感神経に依存し、 $CV_{P-P}$ は心臓副交感神経に依存するもので由来する臓器が異なる。また各神経が担う機能上、交感神経と副交感神経の反応にはおのずと鋭敏さの差があると推測される。今回 $CV_{P-P}$ では有意な反応を示さず、 $CV_{WH}$ のみで有意な反応が出たのは、こうした検査の感度の違い、および交感・副交感神経の性質の違いによるものと考えられた。

#### (3) 脈拍

フルニトラゼパムは2相性の循環系作用を持ち、一過性に脈拍は上昇し、後に低下する<sup>10)</sup>。今回の結果からわかるように、フルニトラゼパム投与直後より脈拍は、著しく変化をするため、実際に内視鏡を挿入した際、脈拍がどのような変化を示すかは、この前投薬の効果に隠蔽され判然としない。

### 4. 生活習慣病が大腸内視鏡検査侵襲に与える影響

今回、多変量解析によりその影響が示唆された高血圧群と高コレステロール群について、考察した。



### (1) 高血圧 (収縮期・拡張期)

本態性高血圧症発症における交感神経系の役割は重要である。交感神経は心臓において心拍出量を増加させ、腎尿細管での Na 再吸収を増加させ、腎血流量を減少させることで体液量を増加させ、末梢血管抵抗を上昇させる等、複数のメカニズムを介して血圧を上昇させることが知られている。さらに、末梢交感神経活動は、高血圧発症時には亢進しているが、高血圧が慢性に経過すると、血管平滑筋が増殖し交感神経作用を増強するため、末梢交感神経活動が低下することも知られている<sup>15)</sup>。このため、発症からの期間の異なった患者よりなる高血圧症群の交感神経機能の基礎値を健常群と比較した場合、一定の傾向は認めない。今回対象とした高血圧群の安静時  $CV_{WH}$  が対照群と比較し、大きい値とはなっていたが、有意差を認めなかったのは、こうした理由からと考える。

正常血圧ラット (WKY) と高血圧自然発症ラット (SHR) を用いた腎交感神経系に関する実験で、WKY では循環調節系の非線形性が高く、線形性が低く、数多くのシステムが複雑に関与して、柔軟に循環調節系の制御を行っている事が知られている。これに対し、SHR では非線形性が低下し、線形性が上昇し、循環調節系が1ないし2つのシステムにまで減少し、余力のない形で調節されているのではないかとされている。調節系が減少すると、1つの系に刺激が加わった際、防御する系が少ないため、反応は著明に現れる<sup>16)</sup>。ヒト高血圧症の末梢交感神経系においても同様の現象の存在が推定され、今回対象にした高血圧群で、内視鏡挿入に伴う交感神経機能低下が著明に現れたのは、このようなメカニズムからではないかと考察した。

### (2) 高コレステロール血症

高血圧や高コレステロール血症において、交感神経機能の亢進が認められる、という報告があり<sup>17)18)</sup>、さらには高コレステロール血症が長期に持続した場合、当然動脈硬化は促進される。

今回、我々の高コレステロール血症群の検討では、大腸内視鏡挿入により本来迷走神経 (副交感神経) 緊張状態による相対的交感神経抑制状態となっているはずにもかかわらず、有意な  $CV_{WH}$  の低下はみられなかった。これは高コレステロール

血症では交感神経機能の亢進がしばしば認められ<sup>17)18)</sup>、また高中性脂肪血症では交感神経機能の低下が認められる<sup>19)</sup>、という報告を考え合わせると、いわゆる高脂血症は自律神経系に強く影響し、自律神経系のバランスを崩し、なおかつ動脈硬化が強く起こり、正常とは異なった反応が起こったのではないかと推測された。しかし、これに関しても高コレステロール血症群では他の生活習慣および生活習慣病が重複して含まれており、それらの関与も否定はできない。今後高コレステロール血症のみの症例を集めた上、更なる検討が必要であると考えられる。

### 5. 生活習慣が大腸内視鏡検査侵襲に与える影響

今回の検査では、飲酒・喫煙・夜勤等の生活習慣が、大腸内視鏡検査時の交感神経機能の変動に影響を与えることは確認できなかったが、生活習慣が発症に影響することがわかっている高血圧症・高コレステロール血症で  $CV_{WH}$  が変化することがわかった。よって、大腸内視鏡検査の侵襲に対し、生活習慣が何らかの影響を与えていることは否定できない。また習慣的喫煙<sup>20)21)</sup>・夜間勤務<sup>22)</sup>は自律神経に強く影響を及ぼすことが数多く報告されており、これらが大腸内視鏡検査の侵襲に対し、無関係とは言いきれない。

### 6. その他の因子について

今回、性別に関する検討において、男性では前投薬直後、挿入中、翌朝のすべての測定時で安静時に対して有意差を認め、女性ではすべての測定時で有意差を認めなかった。これには有所見者・疾患群に偏りがあり、かつ各疾患が混在しているため、今後さらなる検討が必要であろう。しかし石光らはストレスと高血圧との関係において、男性は診察時血圧および家庭血圧のいずれにおいても血圧の季節変動が観察されたが、女性の診察時血圧には有意な季節変動が認められず、医師の診察によるストレスが血圧に与える影響は性別によって異なることが推測される<sup>23)</sup>、としており、ストレスの自律神経への影響に男女差があることも否定できない。

## V. 結 語

今回我々は、指尖容積脈波が自律神経機能検査法として応用されていることを利用し、大腸内視

鏡検査施行による自律神経機能の経時的变化について検討した。また、それらに生活習慣および生活習慣病が与える影響についても検討した。

1. 大腸内視鏡検査は大腸に直接刺激が加わる検査法であり、その侵襲は自律神経系を介したものと考えられ、内視鏡挿入による直接的な腸管伸展刺激により、当然のことながら副交感神経緊張状態となり、相対的交感神経抑制状態となることがわかった。

2. 高血圧・高コレステロール血症はともに自律神経系に影響を与えるものと考えられ、その結果、大腸内視鏡挿入時に異なった反応を示したものと考えた。つまり、生活習慣および生活習慣病は、正常な自律神経の反応を示さず、大腸内視鏡検査の侵襲を修飾することが示唆された。従って検査をするにあたり、偶発症を防ぐためにも、大腸内視鏡検査を受ける患者は生活習慣の管理に心がけることが重要であり、また術者は検査前に生活習慣に関する問診を十分に行い、生活習慣に関して十分留意する必要があると考えられた。

3. 高血圧・高コレステロール血症・喫煙・夜間勤務等の生活習慣および生活習慣病は、重複していることも少なくなく、互いに複雑に関連し合うことが予想され、今後更なる詳細な検討が必要と考えられた。

## 文 献

- 1) 光藤章二, 斎藤彰一, 加嶋 敬. 適応と禁忌. 丹羽寛文 編. 大腸内視鏡検査ハンドブック. 東京: 日本メディカルセンター; 1999. p. 33-4.
- 2) 神長憲宏, 佐竹儀治, 瀬尾洋二. 大腸内視鏡の偶発症とその回避. 消化器内視鏡 1996; 8: 201-8.
- 3) 豊島裕子, 豊島良一, 下条貞友, 宮原 正. 指尖容積脈波デジタル記録による新しい自律神経機能検査法. 臨床神経 1988; 28: 552-7.
- 4) 豊島裕子. 指尖容積脈波デジタル記録による新しい自律神経機能検査法とその臨床応用. 慈恵医大誌 1988; 103: 1131-44.
- 5) 日本自律神経学会 編. 自律神経機能検査第3版. 東京: 文光堂; 2000. p. 47.
- 6) 黒岩義之. 自律神経機能検査. 宇尾野公義, 入来正躬 編. 自律神経疾患・基礎と臨床. 東京: 金原出版; 1992. p. 138-9.
- 7) 市川伸一, 大橋靖雄, 岸本淳司, 浜田知久馬. 統計的検定入門. 竹内啓 監修. SASによるデータ

- 解析入門第2版. 東京: 東京大学出版会; 1994. p. 148.
- 8) 縣 俊彦. 正しい統計の利用とEvidence-Based Medicineの発展に向けて. 縣俊彦 編著. 基本医学統計学, EBM・医学研究・SASへの応用第3版. 東京: 中外医学社; 2002. p. 239.
- 9) 田中千賀子. 抗不安薬. 田中千賀子, 加藤隆一 編. NEW薬理学改訂3版. 東京: 南江堂; 2000. p. 323-8.
- 10) 野口いづみ, 雨宮義弘. フルニトラゼパムによる末梢静脈血の動脈血化に関する研究. 日歯麻誌 1992; 20: 81-9.
- 11) グッドマン・ギルマン. 薬理学書(上). 日本語第9版. 東京: 廣川書店; 2002. p. 484.
- 12) Davison JS. Innervation of the Gastrointestinal Tract. In: Christensen J, Wingate DL, editors. A Guide to Gastrointestinal Motility. Bristol: Wright; 1983. p. 1-47.
- 13) Mayer EA, Raybould HE. Role of visceral afferent mechanisms in functional bowel disorders. Gastroenterology 1990; 99: 1688-704.
- 14) Szurszewski JH, Miller SM. Physiology of prevertebral ganglia. In: Johnson LR, editors. Physiology of the gastrointestinal tract. 3rd ed. New York: Raven Press; 1994. p. 795-877.
- 15) Saruta T, Kumagai H. The sympathetic nervous system in hypertension and renal diseases. Curr Opin Nephrol Hypertens 1996; 5: 72-9.
- 16) Sakata K, Kumagai H, Osaka M, Onami T, Matsuura T, Imai M, Saruta T. Potentiated sympathetic nervous and rennin-angiotensin systems reduce nonlinear correlation between sympathetic activity and blood pressure in conscious spontaneously hypertensive rats. Circulation 2002; 106: 620-5.
- 17) Muldoon MF, Herbert TB, Patterson SM, Kameneva M, Raible R, Manuck SB. Effects of acute psychological stress on serum lipid levels, hemoconcentration, and blood viscosity. Arch Intern Med 1995; 155: 615-20.
- 18) Jorgensen RS, Nash JK, Lasser NL, Hymanwitz N, Langer AW. Heart rate acceleration and its relationship to total serum cholesterol, triglycerides, and blood pressure reactivity in men with mild hypertension. Psychophysiology 1988; 25: 39-44.
- 19) 東郷眞子, 橋本佳明. 脂肪組織における $\beta_3$ アドレナリン受容体の生理機能. 日臨 2001; 59: 498

- 503.
- 20) 豊島裕子, 豊島良一, 下条貞友. 指尖容積脈波波高パワースペクトル解析による, 喫煙の自律神経系に対する効果の検討. 自律神経 1996; 33: 464-70.
- 21) 竹内 聡, 早野順一郎, 山田 彰, 神谷 武, 向井誠時, 榊原有作, 山田眞己, 藤波隆夫, 高田和之. 多量喫煙者における心臓交感神経機能の慢性的低下. 自律神経 1990; 27: 304-9.
- 22) 松崎一葉, 西村秋生, 小林敏生, 森田展彰, 村上正孝. 交代制勤務者の血圧日内変動に関する研究 心拍スペクトル解析を用いた自律神経機能評価法を使って. 産業医学ジャーナル 1996; 19: 59-63.
- 23) 石光俊彦, 南 順一. 高血圧環境因子の新しい側面. 日内会誌 1999; 88: 207-16.