

冷風刺激法による寒冷負荷皮膚交感神経機能
検査に関する研究

岡山医科大学医学部皮膚科

柴原直利

①

冷風刺激法による寒冷負荷皮膚交感神経機能
検査に関する研究

富山医科薬科大学 和漢診療学講座

柴原直利

I. 緒 言

身体の一部に局所的な寒冷刺激を加えた際には、局所の皮膚血管が収縮して反応するのみではなく、全身の皮膚血管が神経反射的な変化を来すことが知られており^{1)~6)}、自律神経機能検査法の一つとして寒冷負荷試験に広く用いられている。また、近年ではレーザードップラー血流計 (laser Doppler flowmeter, LDF) によって簡便な測定操作で皮膚血流量 (Skin Blood Flow, SBF) の連続測定が可能となり^{7)~10)}、この方法を用いて寒冷負荷によって皮膚血流減少反応がおこることが報告されている^{11), 12)}。寒冷負荷としては4℃の冷水を用い、負荷時に刺激部位を冷水中に浸すのが一般的である。しかし、この方法では刺激部位の移動が必要であり、また時には強い疼痛刺激を来すことがある。また、心拍数や心拍出量にも影響を与える^{13)~15)}との報告もあり、SBFの反応は皮膚交感神経機能のみならず、その他の自律神経機能も反映した混合反応で

あると考えられる。

そこで本研究では、より高感度で、かつ皮膚交感神経機能のみを選択的に検出する検査法の確立を目的として、疼痛刺激はほとんど与えることなく十分な寒冷刺激を得る冷風刺激を用いた寒冷負荷試験法を新たに開発し、従来の冷水刺激法と比較検討した。また、冷風刺激による寒冷負荷試験法を年齢、性の同じ健常者と糖尿病性神経症患者の2グループに施行して、この方法の診断学的意義について検討した。

II. 対象および方法

1. プロトコール 1

対象：年齢18～22歳（平均年齢19.8歳）で、神経学的異常、心血管異常を認めない健常成人男性10名を対象とした。被験者には喫煙者とコーヒー常用者を除外し、カフェイン含有飲料の服用を検査1日前より中止させた。全ての被験者には事前に検査についてその内容

と目的を十分に説明し了承を得た。

方法：

1) 測定装置および解析装置

(1) 指尖部の SBF の測定： SBF の測定は， LDF

(LASERFLO BPM403A, TSI社製) を用い，そのプローブ (直径 2.5mm の皿型) を右手第 2 指掌側指尖中央部に貼付し，時定数を 0.1 秒として連続測定した。

(2) 血圧の測定： 血圧の測定は，トノメトリ式血圧計 (JENTOW-7700, 日本コーリン社製)

を用い，右前腕橈骨動脈直上に装着した血圧測定装置 (トノメーター) により測定した。

血圧の校正は，右上腕に装着したカフを用いたオシレーション法により行った。

(3) R - R 間隔 (R-R interval, R-R) 及び呼吸

波の導出： 心拍監視装置 (OMP-7201, 日本光電社製) を用いて第 2 誘導により心電図を導

出し，また，呼吸波は同装置の呼吸ユニットを用いたインピーダンス法により導出した。

LDF, トノメトリー式血圧計および心拍監視装置から得られたデータはデータレコーダ (RD-130TE, TEAC社製) を用いて磁気テープに記録した。記録したデータは, 後にアナログ-デジタル変換ボード (AZI-274, Interface社製) でA/D変換して, NEC社製PC9801DAによりSBF, 血圧波形および呼吸波形を20Hz (50msec) でデジタルサンプリングした。サンプリングした血圧波形のデータより一拍毎の平均血圧 (Mean Arterial Pressure, MAP) を算出した。R-Rは同コンピューターによりR波のピークを自動的に検出して, R-Rを求めた。

2) 寒冷負荷

冷風刺激装置は, 刺激となる冷風の温度が-30から-20℃の範囲内となり, スイッチにより室温風と冷風を切り替えれるように作製した。送風装置には毎分80Lの流量で送風するものを用いた。空気の冷却は, アルミ缶に入れた液体窒素により送風された空気が間接的に冷却され, 冷風として送風されるように作製した

(図 1) . 冷風刺激による寒冷負荷は , 被験者の左手を冷風刺激装置上に手掌を下にして置き , 5 分間の室温送風の後に冷風を 60 秒間送風し , その後は再度室温送風とした . 冷水刺激は通常の寒冷昇圧試験と同様の方法で施行した . すなわち , 安静の後に , 被験者の左手を他動的に手関節の上まで 4°C の冷水に 60 秒間浸し , その後冷水から出し速やかに濡れた部分を拭き取った .

3) 検査手順

被験者にはあらかじめ検査前日に調節呼吸 , 冷風及び冷水刺激を施行し , 検査を経験することにより刺激による精神的動揺を来さないようにした . 全ての検査は朝食摂取後 2 時間以上経過した午前 9 時 ~ 11 時の時間内に施行した . 被験者にはあらかじめ排尿させ膀胱を空にした後に $24.0 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$ に調節された半防音恒温室に入室させ , 仰臥位の姿勢で約 20 分間安静とした . その後 40°C の微温湯により 3 分間両手指を加温した後に , 被験者に心電計 ,

血圧計，LDFプローブを装着した。尚，全ての寒冷負荷前に微温湯による手指の加温を施行した。仰臥位の姿勢で約5分間安静をとらせ，心拍数，呼吸数，血圧，指先部のSBFが安定したことを確認してから検査を開始した。検査中は被験者を開眼させ，覚醒していることを確認しながら行い，呼吸は信号音による調節呼吸（0.2Hz，12回／分）とした。各測定パラメータは安静仰臥位において5分間記録し，その後1分間の寒冷負荷中および負荷終了後5分間に亘って連側的に記録した。冷風および冷水刺激終了後に藤田ら¹⁵⁾の方法に従い，血流測定部位である右手第2指にPhentolamine（10mg/ml，CIBA-GEIGY（Japan））を2.0mAの強度の直流電流で15分間イオントフォーシスした。イオントフォーシス終了後，さらに5分間安静臥床させ，その後に再度冷風刺激を施行した。

4) SBF，MAP，R-Rの測定項目：刺激開始前30秒間の測定値を負荷前値（PRE値）とした。寒

冷負荷中は20秒間ずつ3区間に分け、それぞれをC1, C2, C3とし、寒冷負荷後は30秒間ずつ4区間に分け、それぞれをP1, P2, P3, P4とした。それぞれの区間においてSBF, MAP, R-Rの平均値を算出し、各区間における平均値のPRE値に対する百分率を算出した(図2-A, B)。

2) プロトコール 2

対象：神経学的所見，神経伝導速度， CV_{R-R} ，Schellong's testにより糖尿病性神経症と診断された糖尿病患者10名（男性5名，女性5名，年齢42～64歳，平均年齢53.7歳）を患者群とした。糖尿病罹病歴は平均12.4年で， $HbA1c$ は平均8.4%であった。蛋白尿は9例に，網膜症は全例に認められた。神経学的所見で知覚障害を7例に認め，Schellong's testは9例において異常を示した。 CV_{R-R} 及びMCVは低値あるいは正常下限を示した(表1)。この患者群と年齢，性を一致させた健常成人10名（男性

5名，女性5名，年齢38～62歳，平均年齢52.8歳)をコントロール群とした。尚，両群ともに喫煙者とコーヒー常用者は除外し，また安静時血圧，運動負荷試験により高血圧症及び心血管障害を有するものを除外した。

方法：

測定・解析装置及び寒冷負荷はプロトコール1と同様の方法で施行した。

検定方法：測定値の統計学的表示は平均値±標準誤差で示した。各パラメータの変化の検定にはOne-way Repeated Measures ANOVAを用い，PREに対する有意差の検定にはBonferroni's methodを用いた。冷風と冷水及び局所交感神経遮断前後の変化の差の検定にはTwo-way Repeated Measures ANOVAを用いた。

Ⅲ．結果

1) 健常成人における冷水，冷風刺激の比較

10名の中の2名が冷水刺激により副交感神経緊張状態となり，R-Rが延長した．このため，この2名を全ての解析より削除した．

冷水刺激によりSBF減少，MAP上昇，R-R短縮が認められ，SBFはC1，C2，C3，P1において有意な減少を示し，C2で最も強くPRE値の $16.4 \pm 1.2\%$ （平均値 \pm 標準誤差）に減少した．MAPはC1，C2，C3，P1において有意な上昇を示し，C3で $130.6 \pm 2.4\%$ と最高値を示した．R-RはC2，C3，P1において有意に短縮し，C3で $85.1 \pm 3.0\%$ と最低値を示した．冷風刺激ではSBFは減少し，MAPが上昇したが，R-RにはPREに対して有意な変化を認めなかった．SBFはC1，C2，P1，P2において有意な減少を示し，C1で最も強くPRE値の $40.4 \pm 3.2\%$ に減少した．MAP上昇はC1，C2，C3，P1において有意に上昇し，C1で $106.9 \pm 1.3\%$ と最高値を示した．SBF，MAP，R-Rにおける冷水刺激と冷風刺激による変化を比較すると，いずれのパラメータにおいても有意な差が認められた（図3-A～C）．

2) 健常成人における冷風刺激の局所交感神経遮断前後の比較

局所交感神経遮断後に冷風刺激を加えるとMAPは有意に変化し、C1, C2, C3において有意な上昇を示し、C3においてPRE値の $107.6 \pm 1.4\%$ に増加した。SBF, R-RではPREに対して有意な変化を認めなかった。局所交感神経遮断前後で比較すると、SBFの変化においてのみ有意な差が認められた(図4-A~C)。

3) コントロール群および糖尿病患者群における冷水, 冷風刺激の比較

コントロール群の冷水刺激では、SBF, MAP, R-Rはともに有意な変化を示した。SBFはC1, C2, C3において有意に減少し、C2でPRE値に対して $30.1 \pm 4.2\%$ に減少した。MAPはC1, C2, C3, P1において有意な上昇を示し、C3で $129.2 \pm 2.1\%$ と最高値を示した。R-RはC2, C3, P1において有意に短縮し、C3で $82.8 \pm 1.5\%$ と最低値を示した。冷風刺激ではSBF, MAPが有意に

変化し， R-RについてはPREに対して有意な変化を認めなかった． SBFはC1， C2において有意に減少し， C1でPRE値に対して $61.5 \pm 4.0\%$ と減少した． MAPではC1， C2， C3， P1において有意に上昇し， C2で $111.8 \pm 1.2\%$ と増加した． 冷水刺激と冷風刺激による変化を比較すると， SBF， MAP， R-Rのいずれにおいても有意な差が得られた（図5-A～C）．

患者群の冷水刺激では， SBF， MAP， R-Rはともに有意に変化した． SBFはC1， C2， C3において有意に減少し， C2でPRE値に対して $61.2 \pm 10.2\%$ に減少した． MAPはC1， C2， C3， P1において有意に上昇し， C3で $114.3 \pm 3.8\%$ と最高値を示した． R-RはC2， C3において有意に短縮し， C2で $91.3 \pm 2.2\%$ と最高値を示した． 冷風刺激ではSBF， MAP， R-Rの全てにおいて， C1， C2， C3はPREに対して有意な変化を認めなかった． 冷水刺激と冷風刺激による効果について比較すると， コントロール群， 患者群ともに， SBF， MAP， R-Rの変化にはいずれも有意な差が認め

られた (図 5 - D ~ F) .

IV . 考察

本研究においては，寒冷負荷試験における LDFプローブの装着部位は右手第 2 指掌側指尖中央部とした．指尖部はその深部に筋肉がなく，血流変化が小さい腱や脂肪組織，骨が存在しており，また動静脈吻合が多量に存在する．このことから，皮膚交感神経機能の測定部位としてらも指尖部の皮膚血流が最も安定し良好な反応が得られるとされている¹⁶⁾．

SBF測定時の影響因子として，自律神経活動の日内変動や，意識状態¹⁷⁾，皮膚温^{9)，18)}，呼吸状態^{9)，19)~26)}，音刺激¹⁷⁾，精神的動揺¹⁶⁾，暗算負荷²⁷⁾が挙げられている．そこで，検査開始時間および環境温度を一定とし，各負荷前に 40℃ の微温湯により両手指を加温することにより，自律神経活動の日内変動や皮膚温の影響を少なくした．検査中は調節呼吸とし，被験者の覚醒を確認しながら検査を施行した．ま

た、ヘッドホンにより外部からの音刺激を除去し、刺激による精神的動揺を考慮して前日に同一の冷風および冷水刺激をあらかじめ経験させた。これらの測定環境および条件を一定としたことにより、各種の影響因子による測定値の変動を除外できたと考えられる。本研究における SBF, MAP, R-R の変化は冷風あるいは冷水刺激のみによって誘発された特異的 (specific) な反応と考えられる。

本研究では第 1 段階として、健常成人において冷風刺激と冷水刺激法を比較検討した。冷水刺激により SBF, MAP, R-R の全てが有意に変化した。冷風刺激においても、SBF と MAP は有意に変化した。R-R では PRE に対して有意な変化は認めなかった。また、冷風刺激による SBF 減少と MAP 上昇は、冷水刺激の場合に比較すると軽度であった。このことは、冷風刺激が R-R には影響を与えずに、SBF に比較的选择的な変化を誘発し、同時に MAP にも軽度の変化を引き起こすことを示している。各パ

ラメータが冷風刺激と冷水刺激により異なった変化をきたしたが、その理由としては、刺激の順序、範囲や強度の違い、あるいは皮膚受容体の違いによるものが考えられる。刺激順序については、予備的な検討において、冷風刺激の後に冷水刺激を施行したものと冷水刺激の後に冷風刺激を施行したものには差を認めなかったことから、否定的である。刺激範囲の違いについては、冷風刺激は冷却される範囲が被験者の左手手掌となっており、冷水刺激は被験者の左手を手首の上まで冷水中に浸していることから、刺激を受ける面積が冷風刺激は冷水刺激に比較して小さく、刺激面積の違いがパラメータの反応の違いの要因の一つとして考えられる。刺激強度については、寒冷刺激の温度は冷風刺激が冷水刺激に比較して低く、温度の違いそのものが影響したものととは考え難い。しかし、冷水刺激ではすべての被験者が強い疼痛を自覚したのに対し、冷風刺激ではほとんど疼痛としては自覚

されなかったことから，疼痛刺激の有無も各パラメータの反応の違いの要因の一つであると考えられる。皮膚には体性感覚受容体として機械的受容体や温度受容体などの特異的な刺激のみ反応する受容体の他に，侵害的な機械的，温度，化学的刺激のいずれにも反応する非特異的なポリモダル受容体がある。これらに受容された刺激は高位中枢感覚領野や延髄心臓血管中枢に投射されて自律神経反射を起こすが，ポリモダル受容体に対する刺激が最も強い自律神経反射を引き起こし²⁸⁾，冷水刺激を用いた寒冷負荷はポリモダル受容体の刺激による自律神経反射とされている²⁹⁾。このことから，各パラメータにおける冷風刺激と冷水刺激による異なった反応の要因の一つとして，刺激を受ける受容体の違いが考えられる。つまり，冷風刺激が冷受容体のみによる自律神経反射であり，冷水刺激はポリモダル受容体の刺激による自律神経反射である可能性がある。

また、冷水刺激ではSBFは刺激開始直後より急速に減少し、刺激終了までその減少が持続していた。しかし、冷風刺激では刺激開始直後に減少し、その後は刺激中にもかかわらず徐々に増加を示した。冷風刺激の温度は刺激終了まで $-20\sim-30^{\circ}\text{C}$ に維持されていたことから、刺激温度が上昇したためにSBFが増加したとは考え難い。冷風刺激中にSBFが徐々に増加した理由としては、冷風刺激では室温風から瞬時に冷風となったことによる温度差により自律神経反射としてSBF減少をきたしたが、冷風刺激が局所の刺激であり身体他の部位には温度変化がないことから、自動調節機能が働いて刺激中にもかかわらず徐々に増加したものと考える。冷水刺激においても刺激部位は被検者の左手首関節までの局所であるが、冷水刺激では寒冷刺激とともに強い疼痛刺激が加わっているために、SBFが刺激終了まで持続して減少したものと考える。また、冷風刺激と冷水刺激時の刺激を認識する受容体の違

いも関係する可能性がある。

冷水刺激では、健常被験者10例中の2例が刺激により徐脈傾向を示したが、同一被験者の冷風刺激では他の健常被験者と同様の変化を示していた。これは、冷水刺激の強い疼痛刺激により副交感神経緊張状態が生じたものと考えられるが、冷風刺激では副交感神経系には影響しないことを示している。

本研究の第2段階として Phentolamine をイオントフォーシスした前後で冷風刺激による各パラメータの変化を検討した。Phentolamine を局所投与した後は、冷風刺激による SBF 変化はおこらなかった。予備的に生理食塩水のみで 2.0mA の強度の直流電流を 15 分間通電した前後で冷風刺激による変化を検討したものでは、SBF 変化は同様のものではあったことから、今回の SBF 変化の消失は Phentolamine の作用と考えられる。すなわち、 α -adrenoceptor blockade である Phentolamine を SBF の導出部位へイオントフォーシスすることにより冷風刺激による

SBF変化が消失したことから、冷風刺激により生じるSBFの変化の末梢経路が交感神経節後線維であると考えられる。SBFの導出部位へのNorepinephrineのイオントフォーシスにより急速にSBFは減少し³⁰⁾、また、Phentolamineのイオントフォーシスにより冷水刺激や深吸気負荷に対する皮膚血流減少反応が消失する¹⁶⁾とされている。これらは皮膚血管収縮に α -adrenoceptorが関与していることを示しており、本研究における結果と一致している。

交感神経遮断後にも冷風刺激によりMAPに変化を生じたが、これは交感神経遮断局所以外の交感神経による反応と考えられる。

本研究の第3段階として、糖尿病患者における寒冷負荷法による各測定パラメータの反応性を検討した。年齢、性を一致させたコントロール群における反応パターンは、プロトコール1に示した健常成人のものと同じであった。

患者群における冷水刺激では、SBF、MAP、

R-Rのすべてに有意な変化を認めしたが、冷風刺激ではすべてにおいてPREに対して有意な変化は示さなかった。糖尿病性神経症を有する患者群の冷水刺激で反応がみられたことは、冷水刺激の方が冷風刺激法より自律神経障害抽出感度が低いことを示唆するものである。換言すれば、冷風刺激によって、糖尿病性の自律神経障害をより確実に抽出することが出来ることを示している。本研究においては糖尿病性神経障害を有する患者のみを対象としたが、他の疾患に伴う自律神経障害の診断に対しても冷風刺激による寒冷負荷試験を応用できる可能性があると考えられる。

一般に自律神経機能は、密接に関連している交感神経系と副交感神経の機能を反映しており、それぞれの機能を分離評価することが極めて難しいとされている。本研究で新たに採用した冷風刺激によるSBF, MAP, R-R変化を指標とする寒冷負荷法は、皮膚交感神経機能を選択的に評価することが可能である。さ

らに，この方法は侵襲が少なく，従来の冷水刺激より高感度であることから，自律神経機能検査法として有用であると考えられた。

1. 藤野野矢 (1935-41, 1951)

2. Marshall, S. & Brown, D.D.: The cold pressor test for measuring the sensitivity of the blood pressure. *Ann. Surg. Gynec. Obstet.* 11: 1-4, 1918.

3. Cannon, C.B.: *The Nervous System: An Introduction to Neurophysiology and Clinical Neurology*, Elsevier Publishing Press, Amsterdam, New York, 1952, p. 201, 1952.

4. Bann, S.: *Chromogranulin: a new substance isolated from the sympathetic ganglia*. *Experientia* 17: 111-112, 1961.

5. Bann, S. & Watanabe, S.P.: *Chromogranulin: a new substance isolated from the sympathetic ganglia*. *Experientia* 17: 516-517, 1961.

6. Bann, S., Watanabe, S.P., Watanabe, D.J. & Cavallari, E.A.: *Yeast-like chromogranulin can be prepared in a highly purified form by using a highly sensitive method*. *Experientia* 17: 484-485, 1961.

7. Bann, S.: *Effect of the substance of chromogranulin by ocular light*. *Experientia* 17: 316-318, 1961.

文 献

- 1) Lewis, T. & Pickering, G.W. : Vasodilatation in the limbs in response to warming the body ; with evidence for sympathetic vasodilator nerves in man. *Heart* 16 : 35-51, 1931.
- 2) Hines, E.A. & Brown, G.E. : The cold pressor test for measuring the reactivity of the blood pressure : data concerning 571 normal and hypertensive subjects. *Am. Heart J.* 11 : 1-9, 1936.
- 3) Appenzeller, O.: *The Autonomic Nervous System. An Introduction to Basic and Clinical Concepts*, Elsevier Biomedical Press, Amsterdam. New York. Oxford, p.32, 1982.
- 4) Sato, A. : Somatosympathetic reflex discharges evoked through supramedullary pathways. *Pflügers Arch.* 332 : 117-126, 1972.
- 5) Sato, A. & Schmidt, R.F. : Somatosympathetic reflexes : Afferent fibers, central pathways, discharge characteristics. *Physiol. Rev.* 53 : 916-947, 1973.
- 6) Uprus, V., Gaylor, J.B., Williams, D.J. & Carmicheal, E.A. : Vasodilatation and vasoconstriction in response to warming and cooling the body : a study in patients with hemiplegia. *Brain* 58 : 448-455, 1935.
- 7) Stern, M.D. : In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. *Nature.* 254 : 56-58, 1975.

- 8) Nilsson,G.E., Tenland,T. & Oberg,P.A. : A new instrument for continuous measurement of tissue blood flow by light beating spectroscopy. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 27 : 12-19, 1980.
- 9) Johnson,J.M., Taylor,W.F., Shepherd, A.P. & Park,M.K.: Laser-Doppler measurement of skin blood flow : comparison with plethysmography, *J. Appl. Physiol. Respirat. Environ. Exercise Physiol.* 56 (3) : 798-803, 1984.
- 10) Winsor,T., Haumschild,D.J., Winsor, D.W., Wang,Y. & Luong,T.N. : Clinical application of laser Doppler flowmetry for measurement of cutaneous circulation in health and disease. *Angiology.* 38 : 727-736, 1987.
- 11) Low,P.A., Neumann,C., Dyck,P.J., Fealey,R.D. & Tuck,R.R. : Evaluation of skin vasomotor reflex by using laser Doppler velocimetry. *Mayo Clin. Proc.* 58 : 583-592, 1983.
- 12) Kahn,F., Spencer,V.A., Wilson,S.B. & Abbot,N.C.:Quantification of sympathetic vascular responses in skin by laser Doppler flowmetry. *J. Microcirc. Clin. Exp.* 10 :145-153, 1991.
- 13) Allen,M., Sherwood,A., Obrist,P.A. & Crowell,M.D. : Evaluation of myocardial and peripheral vascular responses during reaction time, mental arithmetic, and cold pressor tasks. *Psychophysiology* 24: 648-656, 1987.
- 14) Faulstich,M.E., Williamson,D.A., MacKenzie,S.J., Duchmann,E.G.,

- Hutchinson,K.M.&Blouin,D.C.: Temporal stability of psychophysiological responding : a comparative analysis of mental and physical stressors. *Int. J. Neurosci* 30 : 65-72, 1986.
- 15) Wood,D.L., Sheps,S.G., Evlebach,L.R. & Schiger,A. : Cold pressor test as a predictor of hypertension. *Hypertension* 6 : 301-306, 1984.
- 16) 藤田隆徳, 稲葉彰 : Sympathetic flow response. 日本自律神経学会編, 自律神経機能検査. 文光堂, 東京, pp. 211-216, 1992.
- 17) 稲葉 彰, 横田隆徳 : 健常成人における Sympathetic Flow Response (SFR). *自律神経*30 : 1-9, 1993.
- 18) Elam,M. & Walin,B.G.:Skin blood flow responses to mental stress in man depend on body temperature. *Acta Physiol. Scand.* 129 : 429-431, 1987.
- 19) Bolton,B., Carmichael,E.A. & Sturup, G. : Vasoconstriction following deep inspiration. *J. Physiol.* 86 : 83-94, 1936.
- 20) Cole,J.D., Mani,R. & Sedgwick,E.M. : Cutaneous vasomotor reflexes following spinal cord injury in man. *J. Physiol.* 369 : 134P, 1985.
- 21) Gilliat,R.W., Guttmann,L. & Whitteridge,D.: Inspiratory vasoconstriction in patients after spinal injuries. *J. Physiol.* 107 : 67-75, 1948.
- 22) Kato,T., Shimoda,O., Higashi,K., Sadanaga,M. & Sakamoto,M :

Fundamental patterns and characteristics of the laser Doppler skin blood flow waves recorded from the finger or toe. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 45 : 191-199, 1993.

- 23) Cooke, J.P., Creager, M.A., Osmundson, P.J. & Shepherd, J.T.: Sex differences in control of cutaneous blood flow. *Circulation*, 82 : 1607-1615, 1990.
- 24) Muller, P., Keller, R. & Imhof, P. : Laser Doppler flowmetry, a reliable technique for measuring pharmacologically induced changes in cutaneous blood flow. *Meth. & Fin. in Exper. & Clin. Pharm.* 9 : 409-420, 1987.
- 25) Oimomi, M., Nishimoto, S., Matsumoto, S., Hatanaka, H., Ishikawa, K. & Baba, S.: Evaluation of perflax blood flow measurement in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Diab. Res. & Clin. Prac.* 1 : 81-85, 1985.
- 26) Oliva, I., Levy, B.I. & Martineaud, J.P.: Instantaneous changes in the radial artery blood flow under different physiological conditions. *Physiol. Biochem.* 29 : 333-336, 1980.
- 27) 岩瀬敏, 杉山由樹, 松川俊義, 美和千尋, 間野忠明: 各種皮膚交感神経賦活法が末梢皮膚血流量におよぼす影響. *環研年報* 45, 309-313, 1993.
- 28) Kaufman, A., Sato, A., Sato, Y. and Sugimoto, H. : reflex changes in heart rate after mechanical and thermal stimulation of the skin at various

segmental levels in cats. Neurosci. 2 : 103, 1977.

29) 武田裕：循環調節に關与する自律神経系の基本構造と機能，心臓と末梢血管の神経性調節. メディカルトリビューン，東京，pp. 30-31, 1991.

30) Lindblad,L.E., Elenvall,L., Ancker,K., Rohman,H. & Oberg,P.A.:Laser Doppler flowmeter assessment of iontophoretically applied norepinephrine on human finger skin circulation. J. Invest. Dermatol.87: 634-636, 1986.

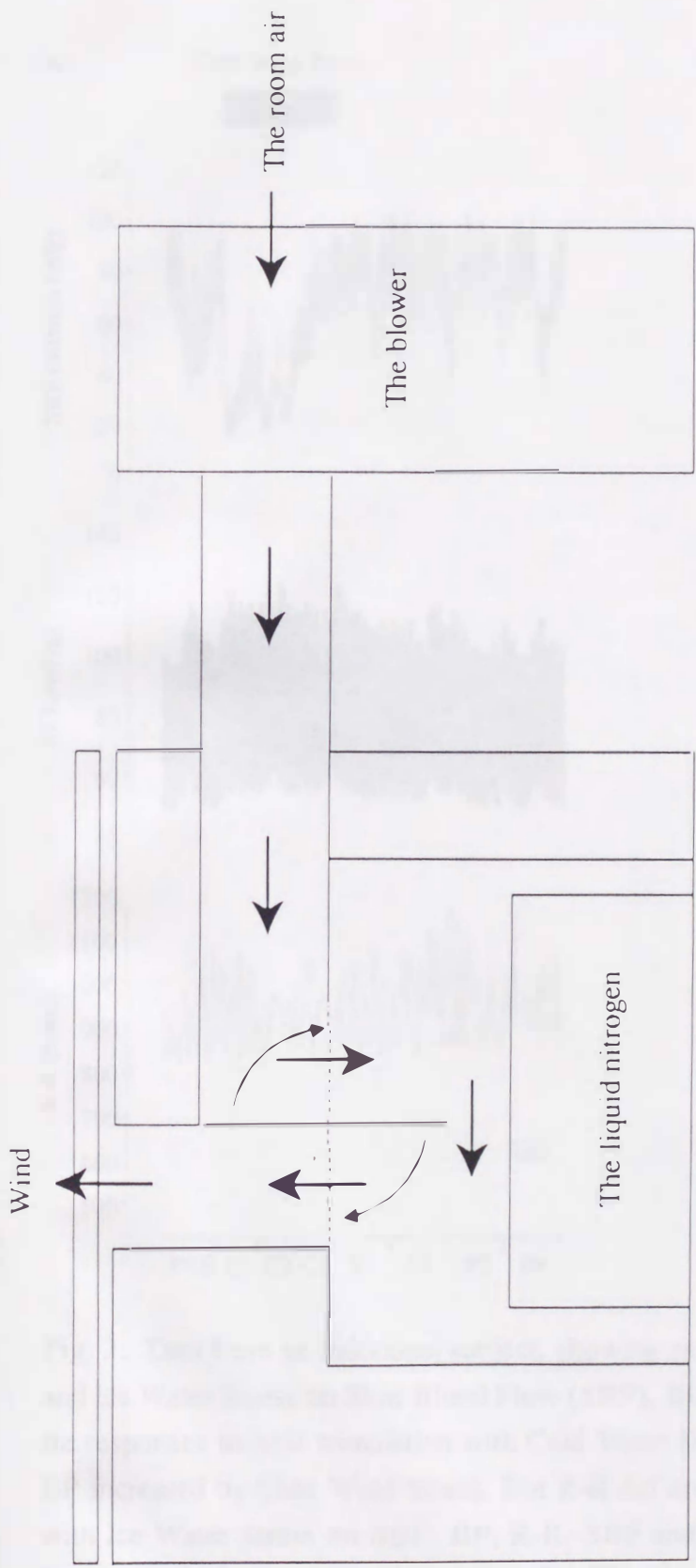


Fig. 1. The stimulating apparatus with cold wind. The room air is sent to the palm of subject's left hand by the blower, which send air at a flow of 80 l/min. The liquid nitrogen was used to cool the room air indirectly. The door can be opened and shut by the switch (the state of shutting : dotted line, the state of opening : solid line). The room air is sent as it is when the door is shut, the room air is sent after cooling when the door is opened. The temperature of the wind was 22 to 24 °C when the door was shut, and was -20 to -30 °C when the door was opened.

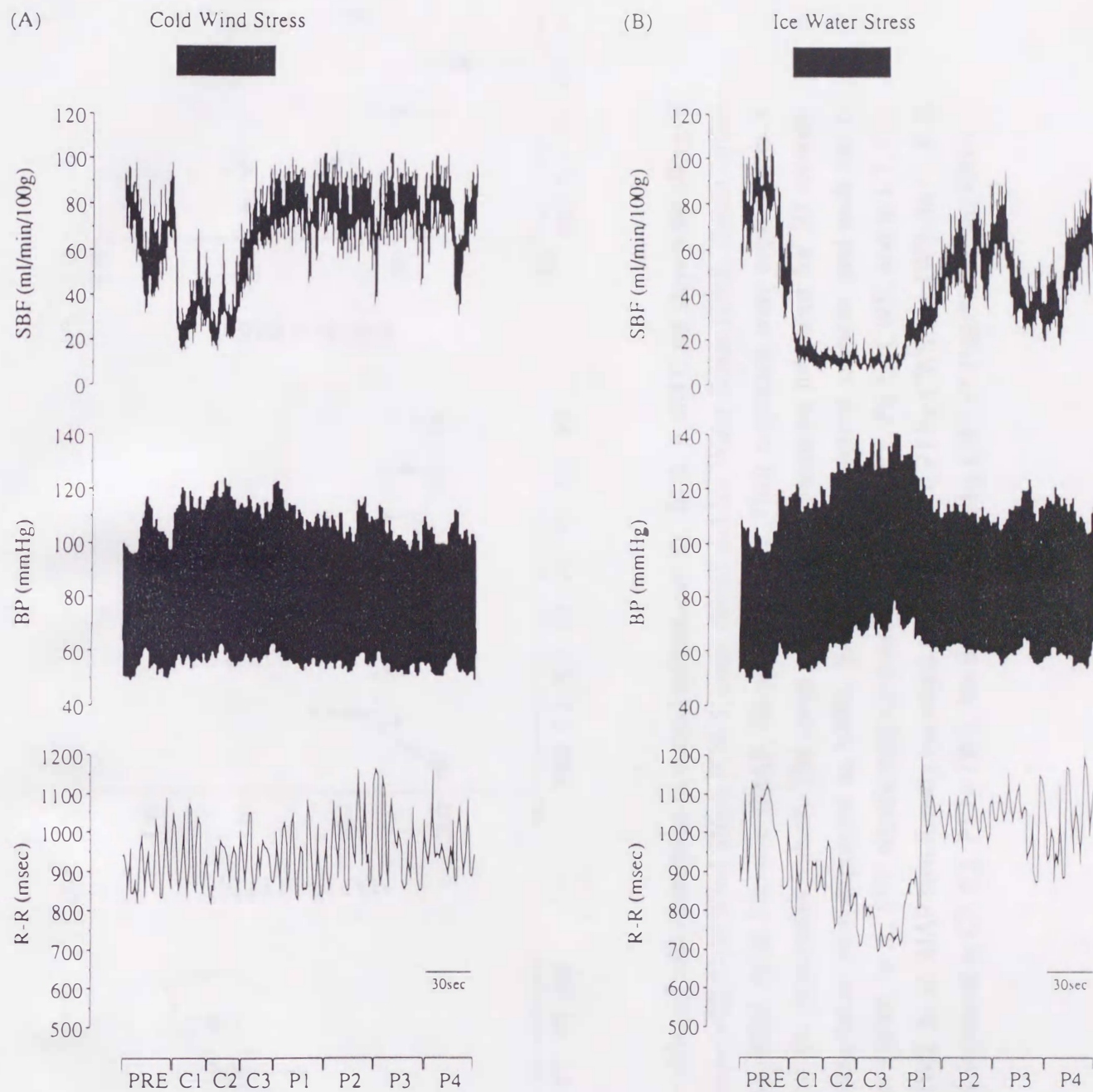


Fig. 2. Data from an individual subject, showing response to cold stimulation with Cold Wind Stress and Ice Water Stress on Skin Blood Flow (SBF), Blood Pressure (BP), and R-R interval (R-R). In A, the responses to cold stimulation with Cold Water Stress on SBF, BP and R-R. SBF decreased, and BP increased by Cold Wind Stress. But R-R did not change. In B, the responses to cold stimulation with Ice Water Stress on SBF, BP, R-R. SBF and R-R decreased, and BP increased by Ice Water Stress. PRE : before cold stimulation. C1, C2, C3 : the first 20 seconds, the second 20 seconds, the last 20 seconds in cold stimulation. P1, P2, P3, P4 : the first 30 seconds, the second 30 seconds, the third 30 seconds, the last 30 seconds after cold stimulation.

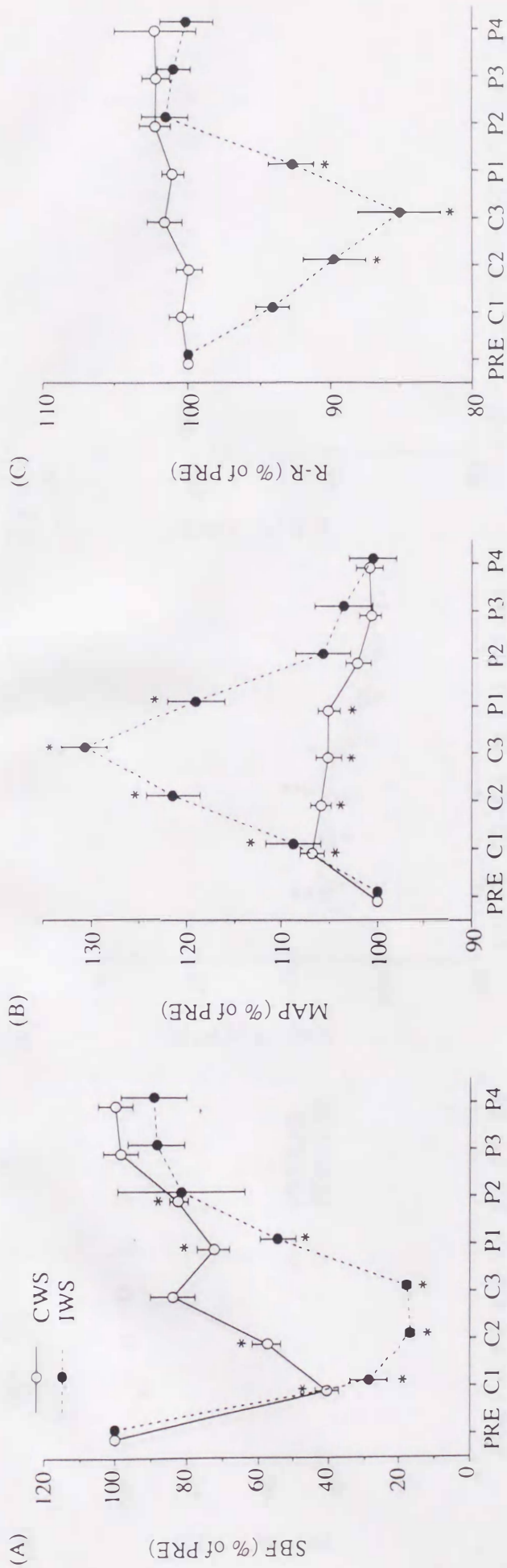


Fig. 3. The effect of cold stimulation in normal subjects ($n=8$). In A, B and C are shown the effect of cold stimulation with Cold Wind Stress (CWS, open circle) and Ice Water Stress (IWS, closed circle) on SBF (A), Mean Atrial Pressure (MAP, B) and R-R (C). Their responses were expressed as a percentage of the prestimulus values. The mean value of each parameter measured for 30 seconds before the stimulation were expressed as 100%. Each circle is expressed as mean, and each bar is expressed as \pm SEM. In A, SBF significantly increased in C1, C2, C3, P1, P2 by CWS, and in C1, C2, C3, P1 by IWS. In B, MAP significantly increased in C1, C2, C3, P1 by CWS and IWS. In C, R-R significantly decreased in C2, C3, P1 by IWS, but did not change by CWS (* $P<0.007$ versus PRE).

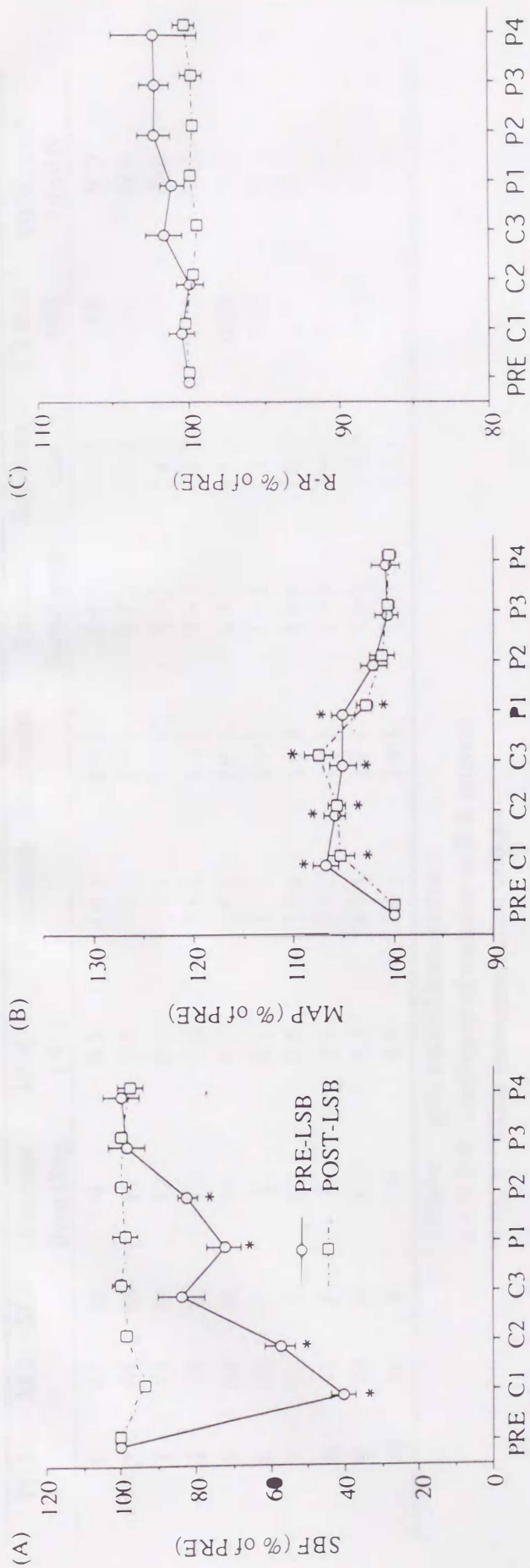


Fig. 4. The effect of local sympathetic blockade to Cold Wind Stress in normal subjects ($n=8$). Iontophoresis (Phentolamine 10mg/ml, 2.0mA) was performed for local sympathetic blockade. After iontophoresis, cold stimulation with CWS was repeated. In A, B and C are shown the effect of local sympathetic blockade (pre-local sympathetic blockade (PRE-LSB) : open circle, post-local sympathetic blockade (POST-LSB) : open square) to CWS on SBF (A), MAP (B) and R-R (C). Other details are the same as in Fig. 3. In A, SBF significantly decreased in C1, C2, P1, P2 on PRE-LSB, but did not change on POST-LSB. In B, MAP significantly increased in C1, C2, C3, P1 on PRE-LSB and POST-LSB. In C, R-R did not change on PRE-LSB and POST-LSB (* $P<0.007$ versus PRE).

Table 1. The profile of patients with diabetic neuropathy

Pt. No.	AGE	SEX	Duration from Diag.	Hb A _{1c} * ¹ (%)	Proteinuria	Retinopathy	Sensory disturbance	Schellong's test	CV R-R ² (%)	MCV(m/s) ³ Tibial N.
1	42	M	9	8.2	(+)	(+)	(+)	(-)	1.86	36.5
2	64	M	19	8.8	(+)	(+)	(+)	(+)	1.02	12.8
3	53	M	12	8.4	(+)	(+)	(-)	(+)	1.52	20.6
4	58	M	13	8.0	(+)	(+)	(+)	(+)	1.23	16.7
5	61	M	18	9.2	(+)	(+)	(+)	(+)	0.88	10.3
6	48	F	8	8.1	(-)	(+)	(-)	(+)	2.52	32.7
7	50	F	10	8.4	(+)	(+)	(+)	(+)	2.37	36.7
8	47	F	8	7.8	(-)	(+)	(-)	(+)	2.91	33.1
9	58	F	13	8.3	(+)	(+)	(+)	(+)	1.65	18.7
10	56	F	14	8.0	(+)	(+)	(+)	(+)	1.74	17.4

*1 HbA_{1c} : glycosylated hemoglobin c

*2 CV R-R : coefficient of variation in R-R interval

*3 MCV : Moter nerve conduction velocity

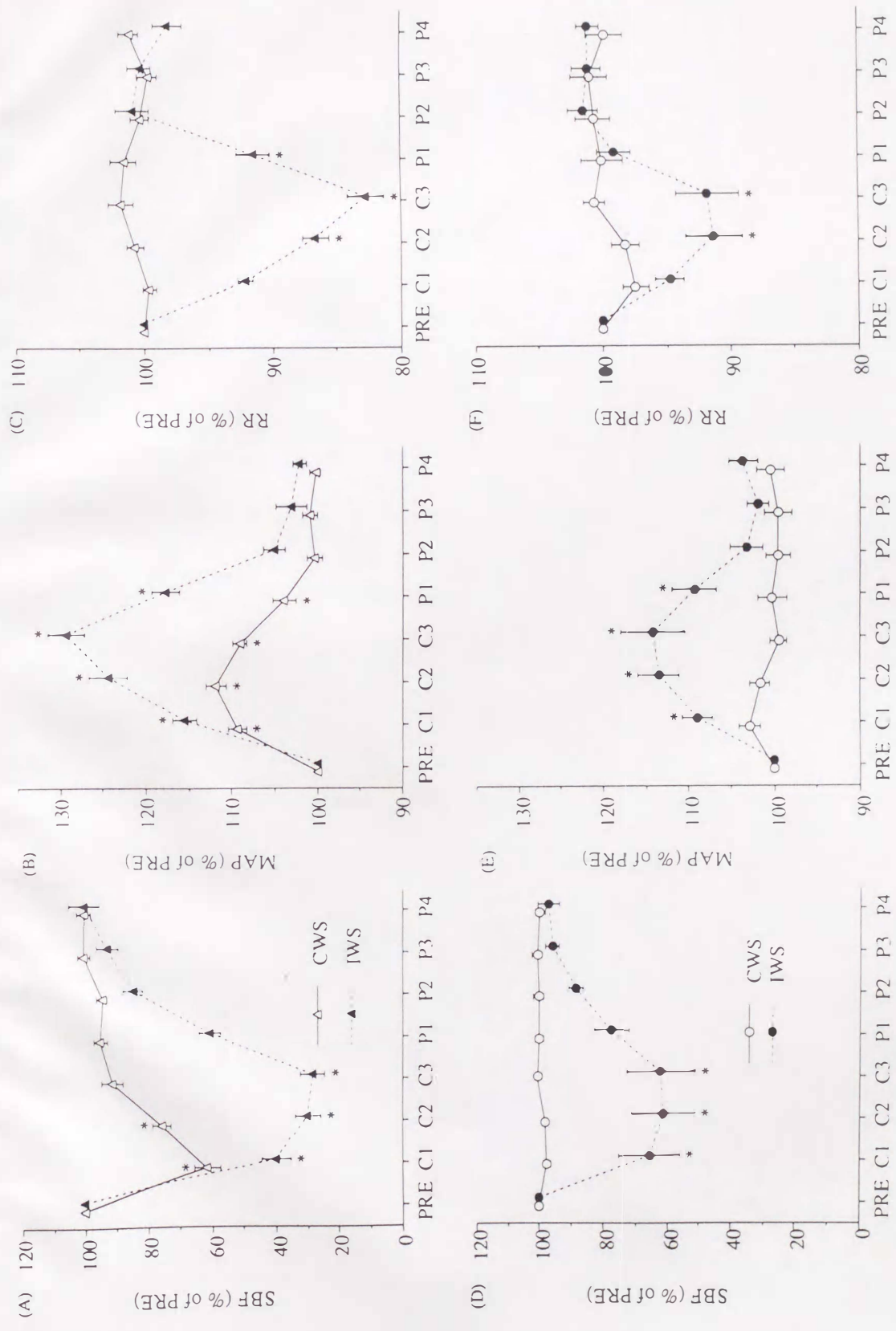
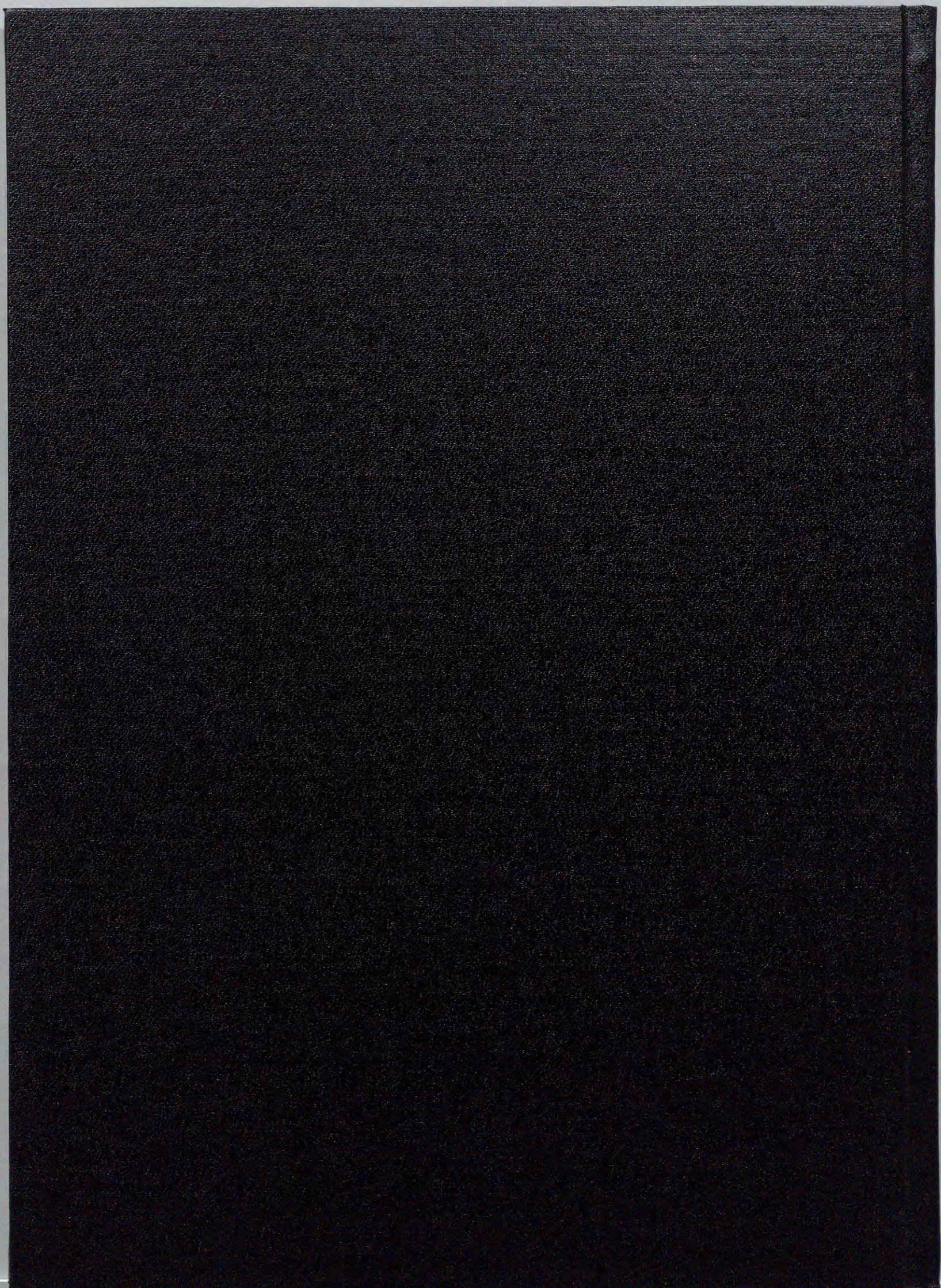
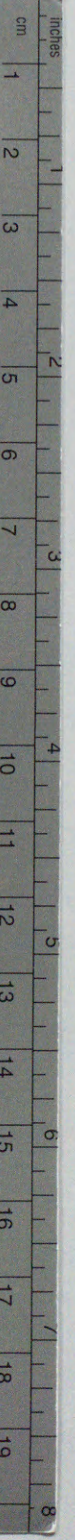


Fig. 5. The effect of cold stimulation in the patient group (n=10) and the control group (n=10). In A, B and C are shown the effect of cold stimulation with CWS (open triangle) and IWS (closed triangle) on SBF (A), MAP (B) and R-R (C) in the control group. In D, E and F are shown the effect of cold stimulation with CWS (open circle) and IWS (closed triangle) on SBF (D), MAP (E) and R-R (F) in the patient group. In A, SBF significantly decreased in C1, C2 by CWS, and in C1, C2, C3 by IWS on the control group. In B, MAP significantly increased in C1, C2, C3, P1 by CWS and IWS on control group. In C, R-R significantly decreased in C2, C3, P1 by IWS, but did not change by CWS on the control group. In D, SBF significantly decreased in C1, C2, C3 by IWS, but did not change by CWS on the patient group. In E, MAP significantly increased in C1, C2, C3, P1 by IWS, but did not change by CWS on the patient group. In F, R-R significantly decreased in C2, C3 by IWS, but did not change by CWS on the patient group (* $P < 0.007$ versus PRE).





Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM: Kodak



Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM: Kodak

A 1 2 3 4 5 6 **M** 8 9 10 11 12 13 14 15 **B** 17 18 19

