

〔総説〕

味覚性発汗と顔面口腔領域の自律神経支配

和泉 博之

北海道医療大学歯学部口腔生物学系生理学分野

Gustatory sweating and autonomic innervation of orofacial region

Hiroschi IZUMI

Division of Physiology, Department of Oral Biology, Health Sciences University of Hokkaido, Hokkaido, Japan

Abstract

The present report focuses on a review of 1) the mechanism inducing gustatory sweating and flushing due to auriculo-temporal syndrome and endoscopic thoracic sympathectomy(ETS), 2) the autonomic innervation of sweat glands, blood vessels and salivary glands in the body and orofacial regions, and 3) clinical treatments of gustatory sweating.

Key words : Gustatory sweating, gustatory flushing, hyperidrosis, sympathetic nerve, parasympathetic nerve, Endoscopic thoracic sympathectomy, Frey's syndrome

目次

- 第一章：緒言
- 第二章：味覚性発汗とは？
- 第三章：Freyの紹介 生い立ちと研究歴
- 第四章：汗腺・血管・唾液腺の自律神経支配
- 第五章：胸腔鏡下交感神経遮断術 Endoscopic thoracic sympathectomy (ETS) とは
- 第六章：味覚性発汗で発汗のみでなく発赤も起こる機序
- 第七章：味覚性発赤
- 第八章：血管拡張反応と発汗反応の違い
- 第九章：味覚性発汗の臨床的処置
- 第十章：臨床報告

第一章：緒言

フレイ症候群というヒトの名前の付いた病気がある。味覚刺激を受けると、耳下部の皮膚に発赤、熱感、軽度の疼痛、発汗が起こる症候群で、主として耳下腺の手術後や、外傷後にみられる。Auriculotemporal syndrome (耳介側頭シンドローム), gustatory sweating syndrome (味覚性発汗シンドローム) ともいわれている。

他方多汗症という病気がある。通常時でも普通の人の数倍の発汗量があり、特に人前で緊張したときや、不安などのストレスを感じたときに汗が異常に出てしまう病気で、その発生部位は頭部、手掌、腋窩、足底などさまざまである。この病気の治療法として胸腔鏡下交感神経遮断術 (Endoscopic thoracic sympathectomy, ETS) が行われている。神経遮断術にはアルコールブロック、交感神経幹焼灼切除、交感神経クリップ術などがあり、それぞれ一長一短がある。しかしながら胸部交感神経幹の働きを障害することによって、それまでほとんど汗をかかなかった、または気にならなかった胸より下 (背中・腹部・大腿・臀部・膝窩など) での発汗増加 (代償性発汗) が高頻度で認められ、術後のQuality of Life (QOL) を考えるうえで大きな問題の1つとなっている。胸腔鏡下交感神経遮断術を受けるとほとんどの場合代償性発汗が起こるが、その症状の現れ方や強さには個人差がある。胸腔鏡下交感神経遮断術を受けて数ヶ月後に味覚性発汗が起こることが多いが、1ヶ月後に起こった例も報告されている。他方フレイ症候群では耳下腺の手術、外傷から数ヶ月後～数年後に味覚性発汗の発現がみられることがある。この発現時間の差から、胸腔鏡下交感神経遮

受付：平成22年3月30日

断術とフレイ症候群で起こる味覚性発汗の機序が異なるのではないかと推定されているが、両者の発現機序が明らかでないことから、未解決な点であり今後の詳細な研究が待たれる。

多汗症に関する治療を取り扱っている胸腔鏡下交感神経遮断研究会がある。本年度の研究会は2010年9月に仙台で開催される。この席で『味覚性発汗と顔面口腔領域の自律神経支配』というタイトルで講演をしてほしいとの依頼があった。味覚性発汗を研究・治療している研究者ではないので一度は辞退したが、私の研究が顔面口腔領域の自律神経支配であり、汗腺、唾液腺や皮膚血管の研究も長年してきていることから、基礎研究者の立場で話をするのも自分の勉強になると考え講演を引き受けた。今回の総説は、このような事情から『味覚性発汗と顔面口腔領域の自律神経支配』という臨床的問題を、現在のこの分野の研究ではどのように解釈されているかを解説してみたいと思う。

第二章：味覚性発汗 (gustatory sweating) とは？

味覚性発汗は、通常でも「辛いもの」を食べたときに顔、とくに額や鼻、ときには頭を中心にして起こり、人によっては「甘いもの」、「酸味のもの」でも起こることが報告されている。少量の発汗は生理的発汗であるが、過剰な発汗は味覚性多汗症と呼ばれる。味覚性多汗症の原因は、味覚性発汗に精神的興奮による精神性発汗が加わったもの、と考えられている。また耳下腺や顎下腺手術後や外傷後、耳下部の発汗量が大きく増加することがある。古くからこの現象は観察されており、フレイ症候群として知られている (Drummond, 1992)。フレイ症候群は味覚刺激に際し、発汗のみでなく耳下部の皮膚に発赤、熱感、軽度の疼痛がみられる症候群である。

味覚性発汗は顔面中心面に限局し左右対称で起こり、顔面発赤、唾液分泌、涙液分泌、鼻粘膜分泌を伴う。この反応は胸部交感神経切除後でも起こることから顔面神経や舌咽神経中の副交感神経を介していると考えられる。眼瞼下垂が非対称に起こるホルネル症候群の患者でも、味覚性発汗は左右対称に起こることからも交感神経の関与でないことが推定される。このように味覚性発汗は障害後の交感神経と副交感神経の相互刺激 (cross-stimulation) や相互神経支配 (cross-innervation) の可能性が高い。

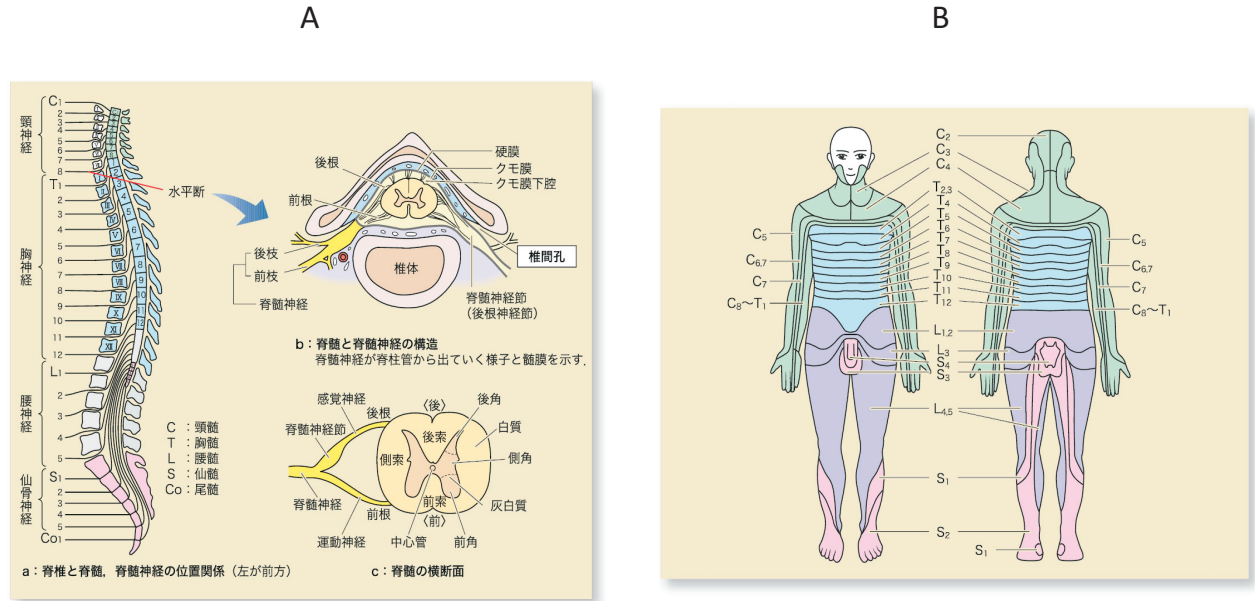
味覚性発汗は交感神経切除後の続発症としても起こり、その発現頻度は論文によって異なるが、平均で約50%くらいである (Hashmonai et al., 1992 ; Chen et al.,

1994 ; Herbst et al., 1994 ; Drott et al., 1995 ; Bonjer et al., 1996 ; Drott & Claes, 1996 ; Kao et al., 1996 ; Yilmaz et al., 1996 ; Andrews & Rennie, 1997 ; Lai et al., 1997 ; Kopelman et al., 1998 ; Rex et al., 1998 ; Zacherl et al., 1998 ; Chiou & Chen, 1999 ; Erak et al., 1999 ; Zacherl et al., 1999 ; Fredman et al., 2000 ; Heuberger et al., 2000 ; Yamamoto et al., 2000 ; Riet et al., 2001 ; Dunbar et al., 2002 ; Lardinois & Ris, 2002 ; Reisfeld et al., 2002 ; Licht & Pilegaard, 2004, 2006)。特に辛味な食べ物やリンゴやオレンジのような酸味の食べ物の摂取でよく起こる。味覚性発汗の発現はフレイ症候群では術後数ヶ月～数年、交感神経切除後では1ヶ月～数ヶ月で起こることから、発生機序は違うと考えられている。フレイ症候群での味覚性発汗は神経の再生によるものという考えがある。交感神経切除後の味覚性発汗は短期間で発現し、神経の再生が起こっているとは考えにくい。顔面皮膚エクリン腺では交感神経支配だけでなく、交感神経切除後に副交感神経の神経支配が起こるのではないかと推定されているが、未だ不明な点が多い。

第三章：Freyの紹介 生い立ちと研究歴

フレイ症候群という名前は数多くある症候群のなかでは比較的有名な症候群の一つであるが、その名前の由来となったフレイについてはあまり知られていない。Burton & Brochwicz-Lewinski (1991) はポーランド医学会の協力の下にフレイの生い立ちや研究歴を調べ、下記の報告をしている。

Lucja Freyは1889年にポーランドで生まれ、1943年にナチスの手で殺害された。Lwow大学で数学を学んだのち医学部に入り、ワルシャワ大学臨床神経学教室で上級助手をしているときに、耳介側頭神経症候群について報告した (Frey, 1923)。Freyは、この症候群は唾液時における耳下腺付近の皮膚の発汗を特徴とし、耳下腺への外傷、手術などで起こり、分泌運動神経の副交感神経線維の別ルートに起因すると考えた。すなわち、味覚性発汗は耳介側頭神経走行の崩壊・混乱から起こるもので、神経の損傷後間違った再生が起こり、交感神経受容体への副交感神経支配が起こると推定した。それまでも発疹チフス性耳下腺炎、戦争負傷や職業災害でも同様の症状がみられたが、Freyが味覚性発汗を体系的に研究し、交感神経と副交感神経の障害であると報告した最初の研究者である (Dunbar et al., 2002)。しかしながら、味覚性発汗を最初に発見したのはFreyではない。1922年に神経科学者のJakub Lipsztat (Warsaw neurologist and an associate of Samuel Goldflam) が'A case of localised sweating



図一：A：脊髄と脊髄神経，B：脊髄神経の皮膚分節（ビジュアル生理学・口腔生理学 第2版，p86-87）。

while eating'を発表している (Herman, 1975). さらに近年、これらより200年近くも前の1757年にDuphenix (1757) が報告した文献が見つかっており、実質的にはこれがフレイ症候群の症状を最初に紹介した論文である。

第四章：汗腺・血管・唾液腺の自律神経支配

ここでは顔面・口腔における汗腺，血管と唾液腺の神経支配について述べる。これら3組織は自律神経支配を受けている。汗腺，血管，唾液腺を一緒にして自律神経支配を述べると混乱するので，組織ごとに解説する。

その前に上肢や顔面での血管や汗腺の自律神経支配の神経走行を簡単に記す。

4-1：交感神経の神経走行

交感神経は節前線維と節後線維の2つの神経線維から成り立っている。体幹皮膚では節前線維の神経細胞体は脊髄の胸髄と腰髄の中間質に存在し、そこから脊髄前根を通過して運動神経である体性神経とともに脊髄外に出る。脊髄をでた交感神経節前線維はすぐに脊髄（体性）神経からはずれて白交通枝を通り交感神経幹でニューロンを代え、交感神経節後線維となって再度脊髄神経に加わって皮膚分節的に体幹皮膚の血管，汗腺，立毛筋を神経支配している（図-1）。しかし上肢や顔面皮膚では多少異なっている。上肢や顔面の体性神経では頸神経と三叉神経支配であり、この両者には交感神経の神経細胞体は含まれていない。そこで胸髄の中間質に神経細胞体を持っている交感神経は、胸髄T1～5からそれぞれ胸神経（I～V）として出た節前線維がその後、白交通枝

を通過して交感神経幹に入り、ここを上行して上頸，中頸，下頸神経節までいき、ここでニューロンを交代し、節後線維となり，頭部，顔面，頭頸部，上肢，上胸部の血管，汗腺，立毛筋を神経支配する（図-2）。下頸神経節と胸部交感神経節（T1）は融合して星状神経節（頸胸神経節）と呼ばれている。表-1に交感神経の神経節（脊髄文節），支配神経叢と主な支配領域を示す。

上頸神経節を出た節後線維は、灰白交通枝を通過して、舌咽神経，迷走神経，舌下神経と第1～4頸神経に加わって、咽頭と内，外頸動脈に向かい，内，外頸動脈のまわりに神経叢を作る。これらの神経叢を通過した節後線維は、脳神経の枝に加わって、瞳孔散大筋，上眼瞼挙筋，血管，汗腺，頭蓋・顔面の立毛筋，涙腺，唾液腺に分布する。中頸神経節は、第7～8頸神経と第1胸髄神経に節後線維をおくっている。下頸神経節は第7～8頸神経と第1胸髄神経に節後線維をおくっている。上肢にむかう節後線維は主として第2～4胸神経節を出ており、第2胸神経節からの節後線維の多くと第3胸神経節からの節後線維の一部がともに星状神経節を通過する（図-2）。星状神経節を通過しない第2～4胸神経節からの節後線維の束をKuntz神経という。

このように手掌などの上肢皮膚を神経支配している交感神経は、胸髄の第2～4から出て白交通枝を通過して交感神経節（第2～4胸神経節）でニューロンを代えてから星状神経節を素通りする線維と、星状神経節でニューロンを代えて節後線維となるものがあり、その後いずれも頸神経（C5～8）に合流する（図-1）。

一方顔面皮膚の血管，汗腺，立毛筋を支配している交感神経は、胸髄T1～2を出た節前線維が上頸神経節で

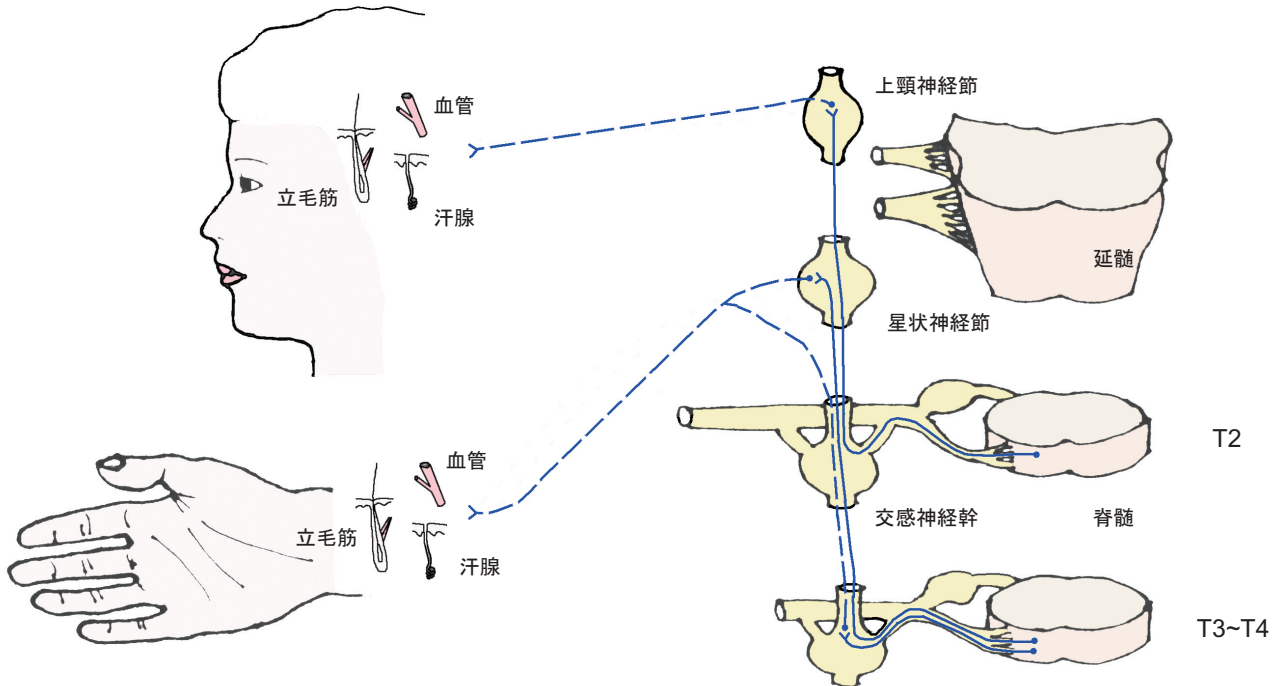


図-2：顔面と手指の血管，汗腺，立毛筋の交感神経支配。実線は節前線維，破線は節後線維。T2，T3，T4は，第2，3，4胸髄を示す。

表-1：脊髄神経，交感神経の神経節（脊髄節），支配神経叢と主な支配領域

	神経節（脊髄節）	支配神経叢	主な支配領域
頸髄	上頸神経節（C1-C5）	C2	頭部，頸動脈洞，唾液分泌
	中頸神経節（C5-C6）	C6	大動脈弓
	下頸神経節（C7-T2）	星状神経節（C7-T1）	頭頸部，上肢，上胸背部
胸部交感神経節（T1）	頭頸部，上肢，上胸背部		
胸髄	胸部交感神経節（T1-T5）	心臓神経叢	心臓，静脈洞
	胸部交感神経節（T1-T12）	腹腔神経節・叢（L1）	下部食道，胃，肝，膵臓，胆嚢，小腸，大腸，腎，副腎，脾，尿管，子宮，卵巣
	胸部交感神経節（T10-T12）	下腸間膜動脈神経叢（L3-L4）	子宮，卵巣，精巣，外性器，腎，膀胱
腰髄	腰部交感神経節（L1-L5）	上下腹神経叢（L4-L5）	直腸，腎，膀胱，子宮，卵巣，外性器
	胸部交感神経節（L2-L5）	上下腹神経（骨盤）叢（S1-S5）	直腸，膀胱，子宮，卵巣，精巣，外性器

ニューロンを代えて節後線維となり，内，外頸動脈や三叉神経に沿って走行し目的の組織を神経支配している（図-2）。

4-2：副交感神経線維の走行について

顔面・頭部の唾液腺（顎下腺，舌下腺，耳下腺），涙腺，毛様体筋，瞳孔括約筋などの副交感神経支配は頭蓋部副交感神経系が支配している（和泉博之，2010）。このように副交感神経は分泌線を支配していると考えられてきたが，近年顔面皮膚や口唇，口蓋などの血管も副交感神経性の血管拡張神経支配を受けていることがわかってきた。頭蓋部副交感神経系とは動眼神経，顔面神経，舌咽神経，迷走神経中に含まれている副交感神経のことをいう（図-3）。動眼神経には中脳の動眼神経核（エジンガーウェストファル核）に節前線維細胞体を持つ副交感神経がある。これは毛様体神経節でニューロンを交

代して節後線維となり，毛様体筋や瞳孔括約筋を支配している。顔面神経には延髄上唾液核に節前神経細胞体を持つ副交感神経があり，顔面神経-鼓索神経-舌神経-顎下神経節（ここでニューロンを交代）を経て顎下腺，舌下腺の腺細胞と血管を支配している。さらに顔面神経-大錐体神経-翼口蓋神経節（ここでニューロンを交代）を経て涙腺，口蓋，鼻腔粘膜の分泌腺と血管を支配している（図-4）。顔面神経根を電気刺激すると下顎口唇などで血管拡張を起こし，自律神経節遮断薬で抑制されることから，副交感神経血管拡張線維が顔面神経に含まれていることが報告されているが，その生理的役割は未だ不明である（Izumi & Karita, 1993b）。舌咽神経には延髄下唾液核に節前神経細胞体を持つ副交感神経があり，舌咽神経-鼓室神経-小錐体神経-耳神経節（ここでニューロンを交代）-耳介側頭神経を経て耳下腺の腺細胞と血管を支配している（図-5）。その他に顔面発

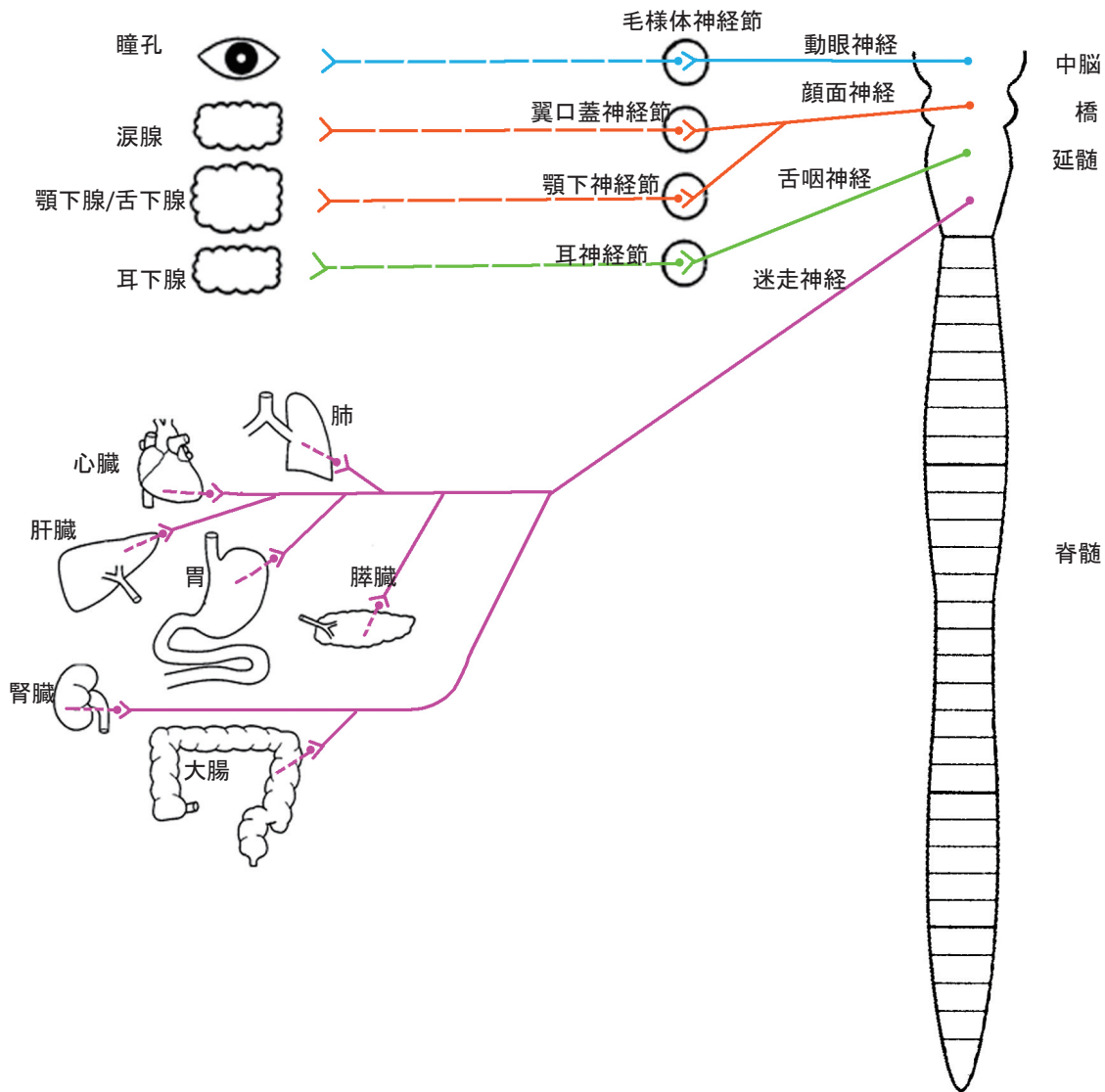


図-3：頭部副交感神経路。頭部副交感神経は4系統の神経あり，動眼神経（III），顔面神経（VII），舌咽神経（IX），迷走神経（X）の脳神経中に含まれる。実線は節前線維，破線は節後線維を示す。迷走神経に含まれる副交感神経は各臓器中に自律神経節があるため名称は特につけられていない。

赤等で重要な顔面皮膚血管においても，この舌咽神経經由の副交感神経血管拡張線維の存在が明らかになっている (Izumi & Karita, 1992a)．迷走神経は延髄迷走神経背側核や延髄疑核に節前神経細胞体を持ち，前者は腹部内臓，後者は胸部内臓を支配している（ニューロンの交代は，それぞれの支配器官の付近か器官内で行われ，名称は特でない）．

上記のように顔面皮膚血管は，顔面神経と舌咽神経を経由した副交感神経血管拡張線維によって神経支配されている可能性が高い (図-6)．

4-3：迷走神経が生殖器からの感覚情報を伝える？

生殖器や瞳孔での，脳神経の迷走神経に関する興味深い論文が近年報告されているので，それらを紹介する．

膣の機械的的刺激でオキシトシン，黄体ホルモン，プロラクチンなどの内分泌ホルモン，瞳孔散大，頻脈，血圧

上昇などの自律神経反応，無痛覚や性感増強や脊椎前弯の行動が起こることは古くから知られていた (Sansone & Komisaruk, 2001)．教科書的には生殖器からの感覚情報は骨盤神経を介して脊髄に入り中枢に伝えられ，迷走神経支配はないと考えられてきた．迷走神経は胸部・腹部の内臓からの感覚情報を脳幹（延髄）に伝えると記載されている．膣の機械的的刺激で瞳孔散大が起こるときに，最初に考えられる機序は膣からの感覚情報が骨盤神経から脊髄に入り，交感神経を介して瞳孔散大が起こる神経経路である．Sansone & Komisaruk (2001) は，この反応がオキシトシン受容体阻害薬により散大反応が抑制されることから，この機序は，膣からの刺激が骨盤神経を介して脊髄に入り，視床下部にあるPVN（室傍核）を刺激してオキシトシンを遊離し脊髄中間質で交感神経節前線維を興奮させて瞳孔散大筋の収縮を誘発すると考えた．

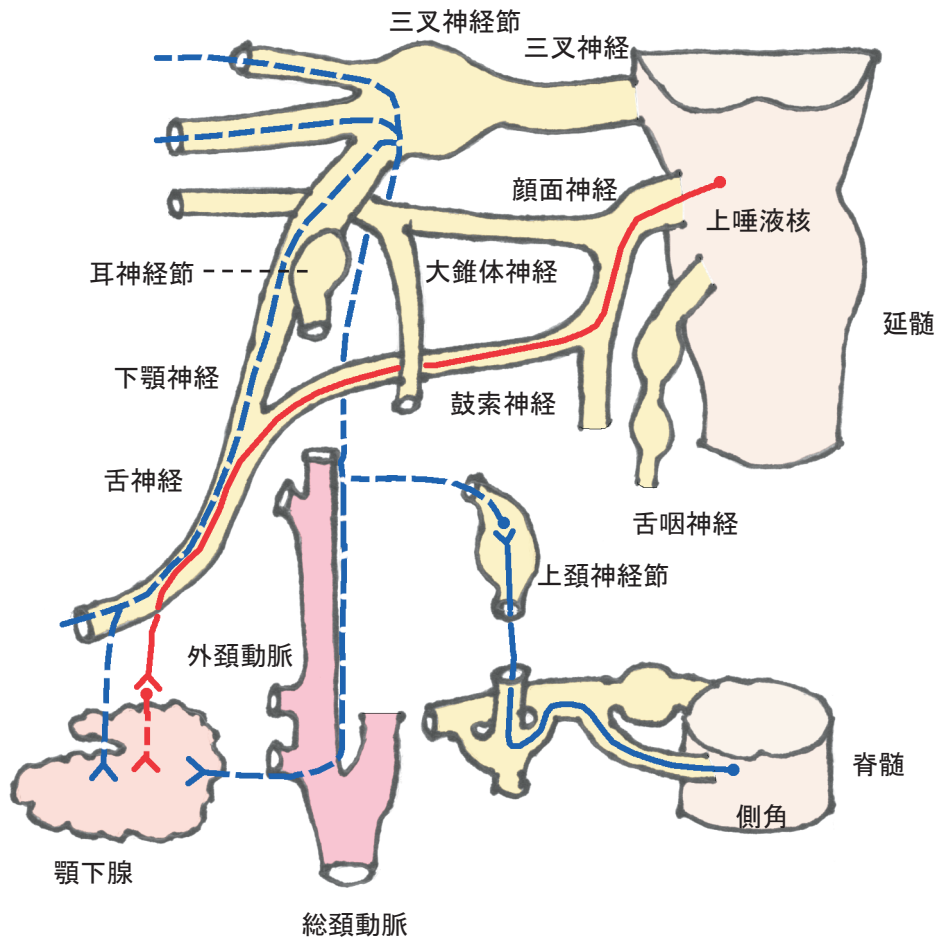


図-4：頰下腺への交感神経と副交感神経の神経支配。上唾液核に神経細胞体をもつ副交感神経節前線維は顔面神経根を出て鼓索神経、舌神経を經由して頰下神経節でニューロンを交代して節後線維となり頰下腺を神経支配する。胸髄の側角に神経細胞体を持つ交感神経は上頸神経節でニューロンを交代後、総頸動脈に沿って頰下腺を神経支配する。さらに総頸動脈に沿って上行し、一度三叉神経に入り下顎神経に沿って頰下腺を神経支配している経路もある。青線は交感神経、赤線は副交感神経、実線は節前線維、破線は節後線維を示す。

しかしKomisarukら（2004）はfMRIを用いて胸髄X（T10）で完全に脊髄損傷（生殖器からの感覚情報が陰部神経、骨盤神経、下腹神経を經由して脊髄に入る部位より上位の脊髄損傷）した人で生殖器からの感覚情報が下部弧束核の興奮を起こすことをイメージングで証明した。これは生殖器からの感覚情報が迷走神経を經由して脳幹に入力していることを示唆し、以下の結論をだした。1）迷走神経は生殖器からの感覚情報を脳に伝える、2）迷走神経からの感覚情報は視床下部室傍核（hypothalamic paraventricular nucleus）、内側扁桃核（medial amygdala）、腹側帯状回（anterior cingulate）、前頭、頭頂や島の大脳皮質（frontal, parietal, and insular cortices）や小脳（cerebellum）に入力を送っている、3）オーガズムでは前脳（forebrain）や上部、下部の脳幹の特殊領域が活性化される。

さらにBianca & Komisaruk（2007）は雌ラットを用いて頸部迷走神経を中枢性に刺激して起こる瞳孔散大が、頸部交感神経の両側切断では起こらないことから、この機序には交感神経は関与してなく、むしろ副交感神経

性縮瞳反応の抑制であることを示唆した。迷走神経刺激で両側性に散瞳し、これが頸部交感神経の切断で消失せず、さらに頸部交感刺激は同側かつ散瞳等の実験結果しかないことから、詳細な機序は未だ不明である。このような副交感神経の抑制による瞳孔散大はTanakaら（2005）がネコ三叉神経の第三枝（下顎神経）の側枝である舌神経を中枢性に刺激したときに起こる瞳孔散大の機序と類似している。Tanakaら（2005）は頸部交感神経を切断したネコで詳細な検討を行い、三叉神経刺激が三叉神経脊髄路核に入力し、ニューロンを代えて、それが副交感神経核であるEdinger-Westphal核を抑制することにより瞳孔散大を起こしていることを証明した。これらの研究により瞳孔散大は交感神経、瞳孔縮瞳は副交感神経と考えられてきた概念を根底から覆した。瞳孔括約筋は副交感神経により神経支配され、興奮することにより収縮を起こして瞳孔は縮瞳し、抑制を受けると散瞳する事がはじめて明らかになった。

4-4：汗腺の神経支配について

汗腺は顔面でも体幹皮膚でももっぱら交感神経性発汗

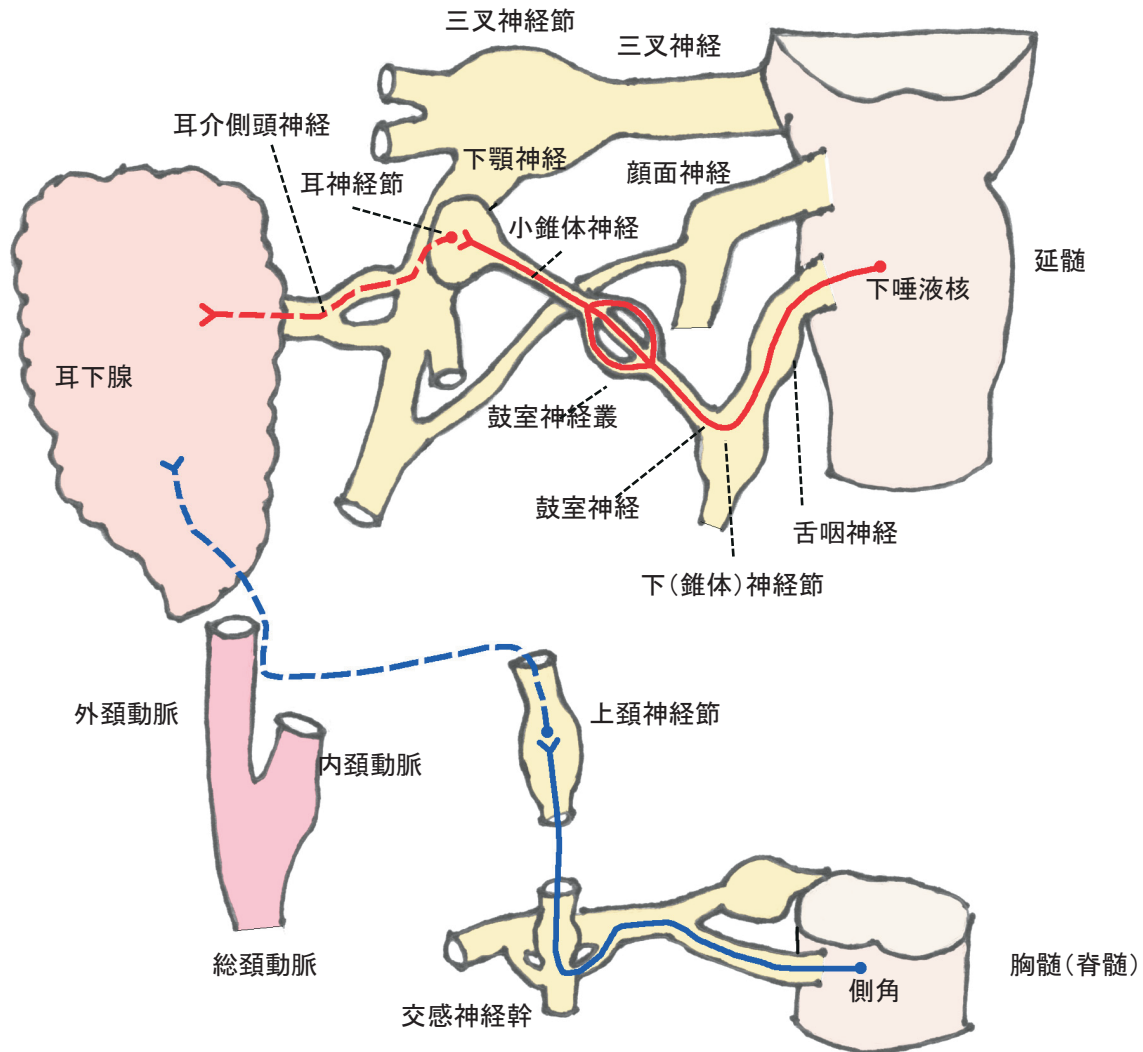


図-5：耳下腺への交感神経と副交感神経の神経支配。下唾液核に神経細胞体をもつ副交感神経節前線維は舌咽神経根を出て鼓室神経、小錐体神経を経由して耳神経節でニューロンを交代して節後線維となり耳介側頭神経を経て耳下腺を神経支配する。胸髄の側角に神経細胞体を持つ交感神経は上頸神経節でニューロンを交代後、総頸動脈に沿って耳下腺を神経支配する。青線は交感神経、赤線は副交感神経、実線は節前線維、破線は節後線維を示す。

神経に支配されている（図-2）。交感発汗神経の節前神経細胞体は胸髄T1～4（主に1～2）より出て上頸神経節でニューロンを代えた後、内、外頸動脈の枝に沿って上行し、顔面皮膚の汗腺を神経支配する。この経路が一般的教科書の記載（青木 健，1985）であるが、Matthews & Robinson（1980）はこのほかに、上頸神経節でニューロンを代えた交感神経性節後線維が三叉神経節付近で三叉神経と合流し、眼、上顎、下顎神経の三叉神経の側枝に沿って顔面・口腔領域の組織を神経支配していると報告している。汗腺以外の組織の交感神経節後線維の神経化学伝達物質はノルアドレナリンであるが、汗腺での神経化学伝達物質はアセチルコリン（Ach）である。遊離したアセチルコリンは汗腺細胞にあるムスカリン受容体を興奮させて発汗を起こす。このように交感神経節後線維は2種類の化学伝達物質を有している（自律神経の化学伝達物質については著者が執筆した教科書“ビジュアル生理学・口腔生理学”を参照されたし）（和

泉博之，2010）。ヒト皮膚に存在する血管，汗腺，立毛筋はいずれも交感神経の単独支配であるが，血管や立毛筋の神経化学伝達物質はノルアドレナリン，汗腺はアセチルコリンと異なっている。その理由はヒトでは体温調節を皮膚で行っているからである。外界が高温のときは視床下部にある温受容器が興奮して交感神経性発汗神経を興奮させ，アセチルコリンを遊離して発汗を起こし体温を一定に保つ機序が働く。外界が低温のときは逆に交感神経性立毛神経や血管収縮神経を興奮させ，ノルアドレナリンを遊離して立毛や血管収縮を起こし体熱の放散を防ぐ機序が働く。ヒト以外では発汗で体温調節している動物はいない。このように全く別の化学伝達物質を用いることにより，体温調節をしている。ヒトの発汗は体幹皮膚全体で起こり，その汗腺はエクリン腺である。

4-5：血管の神経支配について

血管は，顔面皮膚と体幹皮膚では自律神経支配が大き

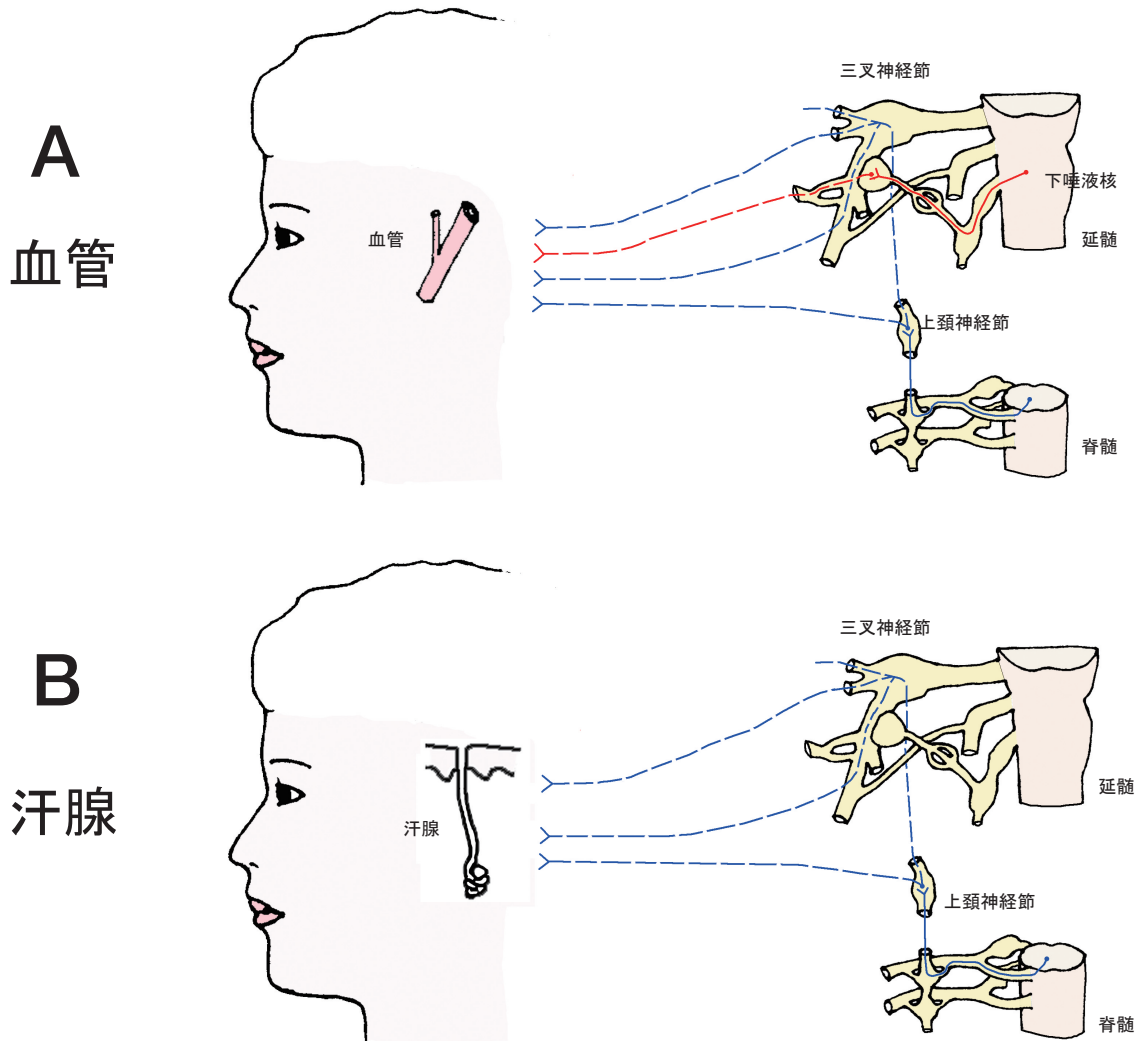
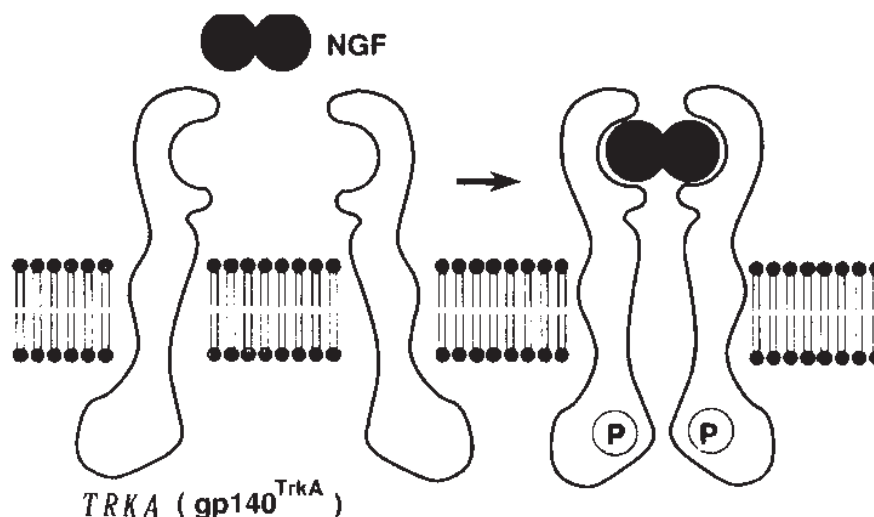


図-6：顔面皮膚血管と汗腺の自律神経支配。A：顔面皮膚血管は交感&副交感神経の両神経で支配を受けている。下唾液核に神経細胞体をもつ副交感神経節前線維は舌咽神経根を出て耳神経節でニューロンを交代後、顔面皮膚血管を神経支配する（上唾液核に神経細胞体をもつ副交感神経も顔面皮膚を神経支配すると考えられるが実験的報告はまだ無い）。交感神経は上頸神経節でニューロンを交代後、総頸動脈に沿って上行し顔面皮膚血管を神経支配する経路と、三叉神経の下顎、上顎、眼神経に沿って顔面皮膚血管を神経支配する二つの経路がある。B：汗腺は交感神経の単独支配であり、副交感神経支配はない。

く異なり、体幹皮膚は交感神経性血管収縮神経のみの単独支配である。一方、顔面皮膚・口腔粘膜血管は交感神経性血管収縮神経（図-6の青線）と副交感神経性血管拡張線維（図-6の赤線）により支配されている。最近まで、顔面皮膚血管も体幹皮膚血管と同様に交感神経性血管収縮神経の単独支配と考えられてきた。そのためこれまでのほとんどの報告が、味覚性発赤の発生機序を交感神経性血管収縮線維抑制による血管のトーン低下で起こっているのではないかと推定しているのは自然なことである。しかしながら、近年Drummondら（Drummond et al., 1987；Drummond & Edis, 1990；Drummond & Lance, 1992；Drummond, 1993, 1994, 1995, 2002, 2006）やIzumiら副交感神経性血管拡張線維の存在を涙腺（Yasui et al., 1997；Tanaka et al., 2005）や唾液腺（Izumi & Karita, 1994a, b, 1995a, b；Izumi et al., 1995b；Takahashi et al., 1995；Izumi & Ito, 1998；Mizuta et al., 2000；Sato et

al., 2001；Mizuta et al., 2006）のみならず、血管以外の皮膚、下顎口唇、咀嚼筋などの顔面・口腔領域で報告している（図-6の赤線）（Izumi, 1995, 1999a；Ishii et al., 2005, 2007, 2009a, b, 2010；Niioka et al., 2009a, b；Sudo et al., 2009）。この副交感神経性血管拡張線維は歯根膜にも存在するが、歯髄では証明されていない（Sasano et al., 1992, 1995, 1996, 2002）。

三叉神経の興奮が三叉神経脊髄路核を刺激して、反射的に唾液・涙液分泌や血管拡張の副交感神経核を興奮させ、副交感神経性分泌線維と同様にこの副交感神経性血管拡張線維を介し、唾液・涙液分泌反応や血管拡張を起こすことが明らかにされている（Izumi et al., 2002；Mizuta et al., 2002；Mizuta & Izumi, 2004；Sakurai et al., 2006；Koeda et al., 2009；Ishii et al., 2010）。吸入麻酔薬やプロポフォールなどの静脈麻酔薬はこの三叉神経脊髄路核をGABA性に抑制することも判明した（Izumi et al.,



神経成長因子 (Nerve growth factor; NGF)

温・痛覚を伝える感覚神経や発汗を調節する交感神経の成長・分化・生存の調節を行っている。

神経成長因子受容体 (TRKA)

神経の細胞膜に存在し、NGFと結合して、神経の成長・分化・生存に必要なシグナルを細胞内に伝達する機能を持っている。

図-7: TRKAの役割. TRKAは交感神経の成長・分化・生存に必要なシグナルを細胞内に伝達する機能を行う受容体タンパク質である (先天性無痛無汗症—難病の理解と生活支援のために— (編者, 二瓶健次, 粟屋 豊, 三宅捷太, 小田幸子) から引用)。

1997a; Ito et al., 1998; Izumi & Ito, 1999; Mizuta et al., 2006). 逆にGABA拮抗薬でテンカン誘発剤として用いられているpentylentetrazoleを静脈投与すると副交感神経が興奮し血管拡張反応や唾液分泌反応がみられる (Izumi et al., 1995c). これらの実験結果から、通常は三叉神経—副交感神経反射はGABAを介して中枢性に抑制を受けているが、三叉神経や迷走神経等の求心性神経を介した刺激により、副交感神経が興奮して血管拡張反応や唾液分泌反応を起こすと考えられる。またこれらの求心性神経からの刺激がなくても、GABA性抑制を解除することでも副交感神経が興奮することを示唆している。

ネコ、サル、ラット、イヌ、モルモット、ウサギらの下顎口唇を神経支配している副交感神経性血管拡張線維は延髄の下唾液核に節前神経細胞体を持ち、脳幹を舌咽神経根から出て耳神経節でニューロンを代えて節後線維となり下顎口唇などを神経支配していることが明らかとなっている (Koeda et al., 2003; Yasuda & Izumi, 2003; Watanabe et al., 2008). 下顎神経の支配領域は下唾液核に副交感神経細胞体を持ち、舌咽神経根を出て耳神経節でニューロンを代え、上顎神経支配領域は上唾液核に副交感神経細胞体を持ち顔面神経根を出て翼口蓋神経節でニューロンを代えていると思われる。

組織学的研究においてもGibbinsら (1984) やKajiら (1984, 1988) は顔面皮膚血管に副交感神経の支配のあることを免疫組織学的方法とhorse raddish peroxidaseな

どの逆行性トレーサーを用いた方法で証明している。これらの方法でNiioakaら (2009b) も咬筋血管にも副交感神経性血管拡張線維が存在することを報告している。

Kemppainenら (1994) やSatoh-Kuriwadaら (2003) はヒト顔面・口腔領域の血管が三叉神経の求心性刺激で血管拡張反応を起こし、これが副交感神経血管拡張線維を介していることを報告している (これが三叉神経—副交感神経反射を介した顔面口腔領域での血管拡張反応である)。この結果は、副交感神経性血管拡張線維がヒト顔面・口腔領域の血管を神経支配していることを証明している。上記の報告から、副交感神経性血管拡張線維が興奮して味覚性発赤反応が起こっている可能性が大きい。が、未だ証拠はなく今後の研究が必要である。

4-6: 先天性無痛無汗症の患者での発赤反応について

ヒトで副交感神経血管拡張線維が興奮して発赤反応が起こる可能性を示唆する興味ある所見がある。先天性無痛無汗症 (congenital insensitivity to pain with anhidrosis, CIPA) という病気がある。この患者は言葉の通り痛みも感じないし汗もかかない。最初にこの患者が先天性無痛無汗症である可能性を疑うのは小児時の異常な体温上昇と発汗がないことからである。次第に痛覚にも感じないことから、この病気であることがわかる。現在は遺伝子検査ができるようになり、最終的病名判断が可能となっている (Indo et al., 1996; Indo, 2001, 2002, 2009). 日

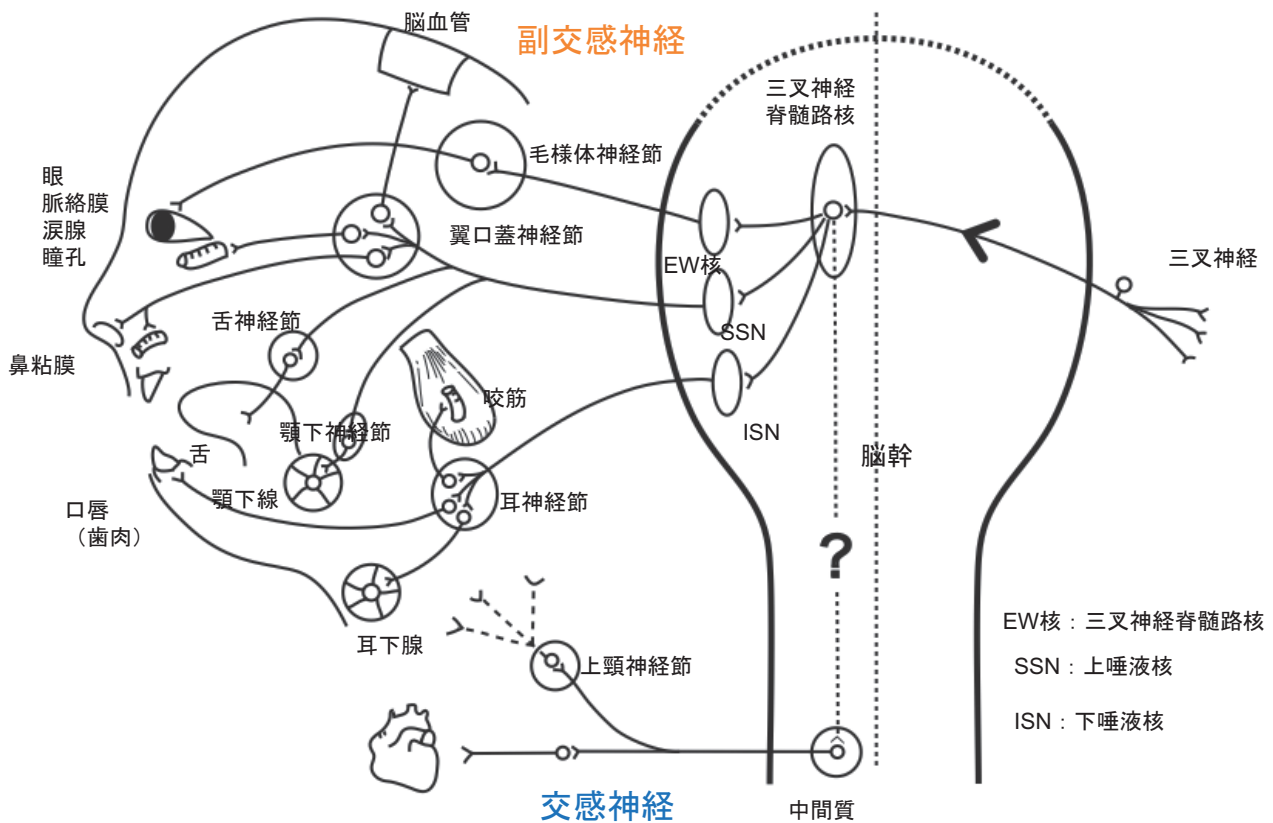


図-8：これまで著者が研究してきた三叉神経-自律神経反射の部位

本では200名くらいの患者がいると考えられている難病である。この病気の原因は次のように考えられている。神経成長因子 (nerve growth factor, NGF) が温・痛覚を伝える感覚神経や発汗を調節する交感神経の成長・分化・生存の調節に重要な働きをしている。NGFは神経成長因子受容体である *TRKA* (Tropomyosin receptor kinase A, トラックA; 1986年 *TRKA* の遺伝子は大腸がん由来のがん遺伝子として発見され、その後、NGFの受容体の遺伝子であることがわかった) というタンパク質と結合することにより、痛覚神経や交感神経の成長・分化に関与しているが、先天性無痛無汗症の患者では、両親から受け継いだ *TRKA* 遺伝子の両方に変異があるために、神経の発生過程において正常な *TRKA* 受容体を神経細胞内で作り出すことができない (図-7)。すなわち、NGF依存性ニューロンの分化・生存を維持する機構が正常に機能せず、痛覚神経さらには発汗神経である交感神経が分化・生存できないために発症すると考えられている。痛覚神経と交感神経に共通するのは、どちらも髄鞘を持たない無髄神経 (C-線維) であり、生体内で最も細く、神経伝導速度の遅い小径神経線維である。このような小径神経線維は、迷走神経刺激による脳疾患回復 (Smith et al., 2005; Clough et al., 2007; Neese et al., 2007; Roosevelt et al., 2006), 頭痛発生 (Gibbins et al., 1984),

皮膚移植での改善 (McMahon & Gibson, 1987; Jansen et al., 1989) や Reilly 症候群 (各種の侵襲が自律神経系の過剰興奮 (irritation) を起こし、支配下の臓器のみでなく遠隔の臓器にまで非特異的病変を起こす) (山口, 1959) や東洋医学での鎮痛の機序に関与している可能性が高いことが報告されてきているが、それらの詳細な機序解明は未だ明らかにされていない。

著者らは広範な顔面口腔領域において三叉神経-副交感神経反射の存在を報告してきた (図-8)。この反射を用いることにより、1) 顔面口腔領域のほとんどの組織の血管が副交感神経血管拡張線維により神経支配されている、2) この副交感神経血管拡張線維は求心性神経である三叉神経の電気刺激やキャプサイシン刺激で反射性に興奮する、3) この反射弓は侵害性刺激-三叉神経-三叉神経脊髄路核-副交感神経核 (上, 下唾液核)-副交感神経血管拡張線維である、4) 顔面口腔領域の血管等は頸部交感神経に支配され血管収縮反応を起こすが、副交感神経にも支配され血管拡張や唾液分泌反応を起こし、調節機能を果たしている。しかしながら三叉神経刺激による反射性の興奮はない (反射性交感神経反応は反射性副交感神経反射に比べ、麻酔薬により抑制を受けやすいため交感神経反応が見られない可能性は否定できない)、5) 副交感神経が興奮する程度の三叉神経

刺激によっては顔面口腔領域を支配している交感神経は興奮しないことなどが明らかとなった。

これまで著者らは、この反射のトリガーとなる刺激として、キャプサイシン感受性の侵害性刺激が副交感神経血管拡張反応を起こす可能性が高いと考えてきた。しかし“先天性無痛無汗症の患者では通常の食事の際に顔面発赤が必ず起こる人がいる”ことから、必ずしも侵害刺激のみでなく、咀嚼などによる触覚・圧覚などもトリガーとなって三叉神経-副交感神経反射による血管拡張反応が起こっていると示唆される。それではなぜ正常人では、咀嚼時などで発赤反応が見られないのかというと、本来三叉神経系からの刺激で交感神経と副交感神経の両神経の興奮が反射性に起こっている可能性が高いが、交感神経により血管収縮反応、副交感神経により血管拡張反応が同時に起こっているために表面上は顔面発赤がみられないのではないかと推察される(図-6)。しかし先天性無痛無汗症の患者では交感神経の分化・発達が遺伝的に欠如し交感神経収縮神経が機能していないために、咀嚼時に副交感神経血管拡張反応のみが優位に観察される結果、顔面発赤が見られるのではないかと考えている。どちらも同じ自律神経であるにもかかわらず、先天性無痛無汗症の患者が同じ自律神経の交感神経系のみ遺伝的疾患を持ち、副交感神経系には症状が顕著に現れないのかは未解決な問題ではある。

4-7: ポリモーダル侵害性神経を介した血管拡張反応

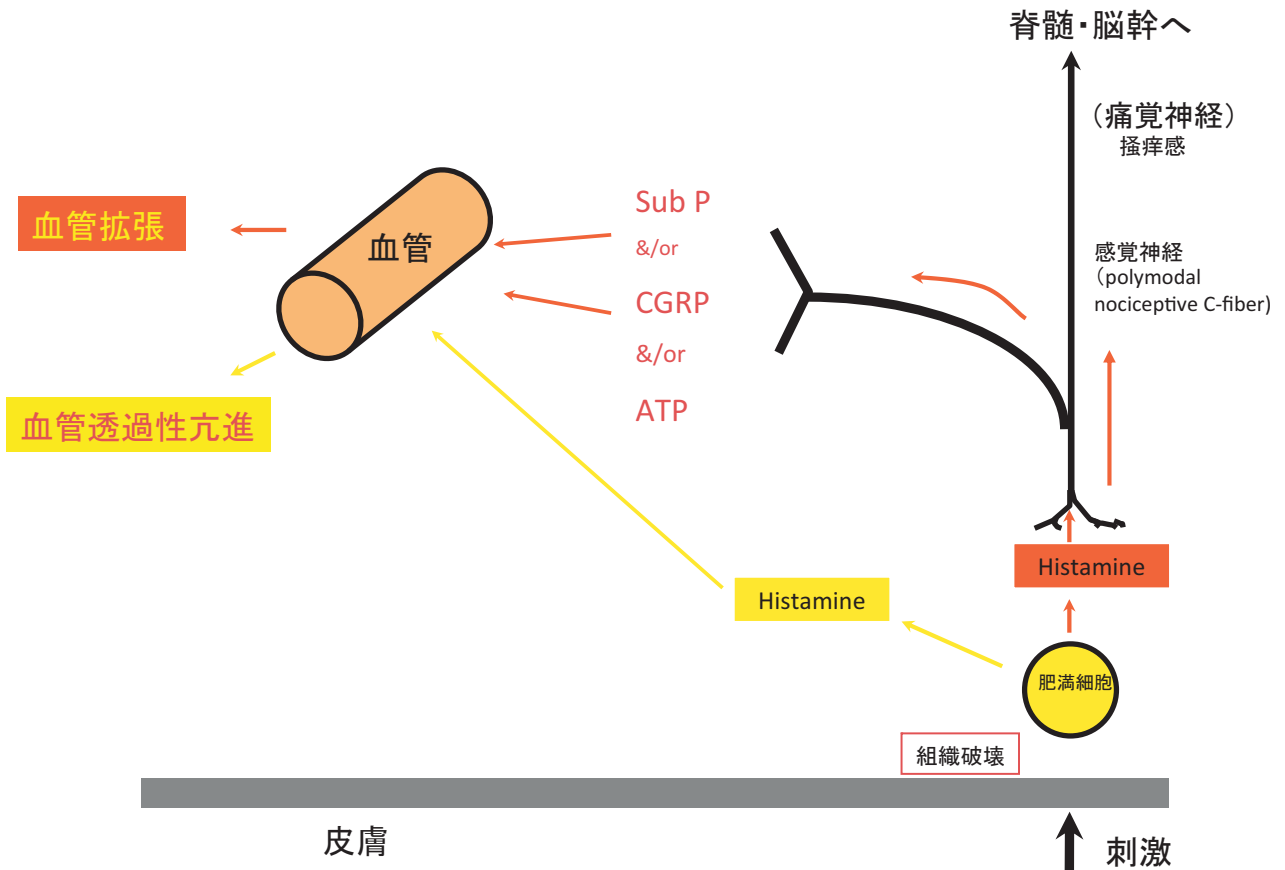
顔面皮膚血管は、上記で述べた交感神経性血管収縮線維と副交感神経性血管拡張線維の二つの他に感覚性神経であるポリモーダル侵害性神経によっても支配されている。この線維は顔面のみでなく全身の皮膚に分布している。侵害受容器には2つあり、高閾値侵害受容器とポリモーダル侵害受容器がある。高閾値侵害受容器を持つ軸索線維はA δ とC線維、ポリモーダル侵害受容器を持つ軸索線維はC線維である。ポリモーダル侵害受容器はポリ(poly, 多く)とモード(mode, 様式)に由来し、さまざまな侵害性刺激、すなわち侵害性機械刺激、侵害性熱刺激、侵害性化学刺激などの刺激を電気信号に変換する受容器という意味であり、未分化な感覚受容器と考えられている(小山なつ, 2010)。侵害受容器は生体内外から加わった、ホメオスタシスを乱すような異常な物理的エネルギーや化学的エネルギーを電気信号に変える変換器である。侵害受容器は侵害刺激に反応して脱分極し、起動電位(受容器電位)を発生する。この電位はアナログ信号で、これが引き金となって、一次求心性神経にデジタル信号、すなわち活動電位を発生させる。この電位

は、次に脊髄にある二次侵害受容神経に伝えられ視床でニューロンを代えて最終的に大脳皮質に伝えられる。これが痛覚の神経伝導路である。

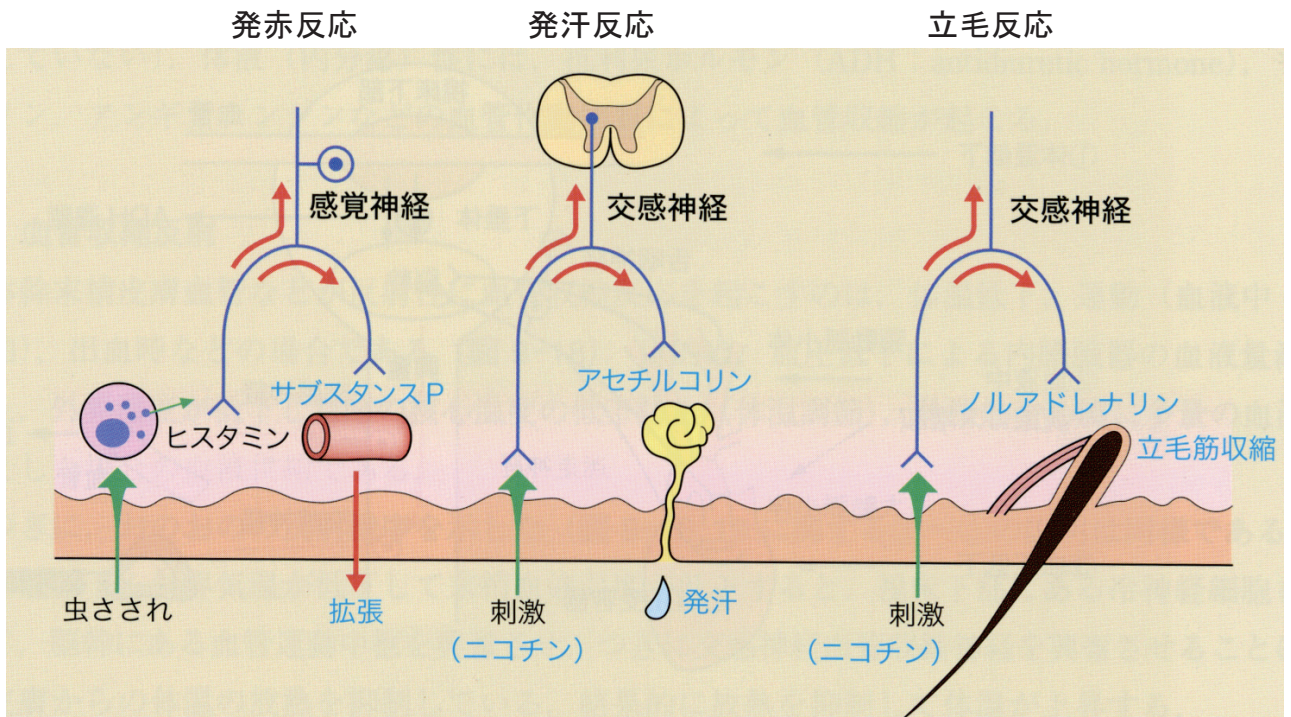
図-9で示したようにポリモーダル侵害性C-線維は皮内で軸索が分岐して、ポリモーダル受容器の興奮が軸索反射性にも伝わり刺激部位近くの血管拡張を起こす。これが軸索反射性血管拡張反応である(和泉, 1988; Izumi & Karita, 1988, 1990, 1991b, 1992c; Izumi et al., 1990, 1995a; Sasano et al., 1994)。軸索反射を介して起こる反応には、軸索反射性血管拡張反応の他に軸索反射性発汗反応と軸索反射性立毛反応がある(図-10)。後者の2つは交感神経節後線維を介して行われる。軸索反射性血管拡張反応は虫に刺されたり、皮膚を強く殴打したり、こすったりしたときにもみられる。ポリモーダル侵害性C-線維を神経切断後、末梢性に電気刺激したときに起こる血管反応を逆伝導性血管反応といい、血管拡張反応が起こる。古くは、痛覚を伝える感覚(求心性)神経を逆行性刺激することは、生理的には起こりえないと考えられてきたことから、逆伝導性血管反応に関してはあまり注目されなかった。しかしポリモーダル侵害性C-線維による血管拡張反応は皮膚の保護作用があることや、痛覚神経が単に痛み情報を中枢に伝えるだけでなく、末梢の循環に関与していることが証明されたことから、この分野の研究が格段に進歩した。

脳血管でもこのポリモーダル侵害性C-線維が何らかの刺激で興奮して脳血管拡張や血管透過性亢進反応を起こし、脳内にある三叉神経痛覚線維を刺激すると痛みを起こしたり、自律神経を介した悪心や嘔吐を誘発したりする。これが片頭痛であり、trigeminal vascular theoryと呼ばれている機序である(Moskowitz, 1984)。脳血管の拡張は末梢皮膚などでみられるような防御反応とは異なり、片頭痛などを起こすやっかいな現象をつくりだしている。脳内でのポリモーダル侵害性C-線維の働きは不明確であり、今後の研究が待たれる。

お酒を飲んだときに顔が真っ赤になるのはエタノールの酸化で産生されるアセトアルデヒドの化学的刺激による軸索反射性発赤反応である。お酒に強い人(あまり赤くならない人)はアセトアルデヒドを酢酸に分解する酵素(アセトアルデヒド脱水素酵素(ALDH), アセトアルデヒドデヒドロゲナーゼ)の活性の強い人である(正確にはALDHをつくる遺伝子の型の違いで人間にはNN型, ND型, DD型の三パターンあり, NN型はアセトアルデヒドの分解が速くたくさん飲める酒豪タイプ, ND型はある程度飲めるタイプ, DD型は体質的にほとんどアルコールを受けつけないタイプである。一般的には顔



図一 九：軸索反射性血管拡張反応。刺激（引っ掻き等）で皮膚組織が破壊されると肥満細胞からヒスタミン等が遊離される。遊離したヒスタミンが感覚神経（ポリモーダル侵害性神経）を刺激して中枢に伝えられると痛覚や搔痒感を感じる。興奮した感覚神経が軸索を介して別の神経終末からサブスタンスP（Sub P）、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）やATP等が遊離して血管を広範囲に拡張する（発赤反応）。肥満細胞から遊離したヒスタミンが直接血管に作用して血管の透過性を亢進する（浮腫反応）。



図一 十：ヒト皮膚で起る軸索反射（発赤，発汗，立毛反応）。発赤反応は感覚神経（ポリモーダル侵害性C-線維），発汗と立毛反応は交感神経を介して起こる。三反応に共通するのは，全ての神経がC-線維であることである。

面が紅潮してくるのはアセトアルデヒドが10~15マイクロモル以上になると起こると報告されている)。ポリモーダル侵害性C-線維の味覚性発赤への関与については全く研究報告がないが、一考の余地はあると思われる。

4-8: 唾液腺の神経支配について

唾液腺や涙腺の血管は分泌線と同様に、交感神経と副交感神経の二重支配を受けている。腺分泌に大きな役割を果たしているのは交感神経よりも副交感神経である。副交感神経には分泌神経と血管神経運動神経があり別々の神経支配をしている。その根拠は、ムスカリン受容体の拮抗薬であるアトロピンは腺分泌を抑制するが、血管拡張反応は抑制しない。この事実は100年以上前に既に報告(Bernard, 1858)されているが、今もって血管拡張反応を起こす副交感神経の化学伝達物質を証明しきれていない。Vasoactive intestinal peptide (VIP) (Crowe et al., 1983; Wikkelso et al., 1985; Uemura et al., 1986)あるいはNOの可能性を示唆する報告は数多いが未だ確定されていない。

唾液腺は大きく3つに分けられ、顎下腺、舌下腺、耳下腺を3大唾液腺という。顎下腺と舌下腺の神経支配は類似しており、副交感神経分泌神経の節前神経細胞体が上唾液核にあり、顔面神経根を出て顔面神経-鼓索神経-舌神経を通り、顎下神経節でニューロンを代えて顎下腺を支配している(図-5)。一方耳下腺では副交感神経分泌神経の節前神経細胞体が下唾液核にあり、舌咽神経根を出て舌咽神経-鼓室神経-小浅錐体神経を通り、耳神経節でニューロンを代え、節後線維となり耳介側頭神経を通過して耳下腺を支配している(図-5)。これら顎下腺、耳下腺への副交感神経は、舌神経などの三叉神経を求心性に電気刺激することにより、反射的に興奮することがわかった。我々はこの性質を利用して副交感神経性分泌線維や血管拡張線維の走行、受容体、交感神経と副交感神経との相互関係、副交感神経核などの研究を長くしてきた(Izumi & Karita, 1991a, 1992a, b, 1993a, b, c, 1994a, b, c, 1995a, b; Karita & Izumi, 1995; Izumi & Ito, 1998; Izumi, 1999b; Date et al., 2000; Izumi & Nakamura, 2000; Izumi et al., 2002, 2003, 2004; Ishii et al., 2007, 2010)。なぜこのような反射反応を利用したかという点、副交感神経線維は節前線維でも節後線維でも神経線維が非常に細いうえに、脳幹を出るときは脳神経である動眼神経、顔面神経、舌咽神経、迷走神経のいずれかの神経根からでており、脳幹の神経根の部位で副交感神経を刺激しようとするときそれぞれの脳神経の求心性神経や遠心性神経を刺激することになる。このように副交

感神経のみを単独に刺激することは不可能である。従来の副交感神経刺激で起こっている反応は上記の可能性を無視して行ってきた結果である。しかし著者らの、三叉神経-副交感神経反射を用いることによる、選択的かつ純粋に副交感神経を興奮させる方法の発見は、副交感神経分泌・血管神経線維の走行や生理的役割の研究に大きく道を開いた。(Izumi & Karita, 1990, 1992a, b; Karita et al., 1995; Izumi et al., 1997b, 2002)

交感神経性分泌神経の節前神経細胞体は胸髄T1~4(主にI~II)より出て上頸神経節でニューロンを代えた後、内、外頸動脈の枝に沿って上行し、血管と三叉神経の分枝に沿い、顎下腺・耳下腺を支配する。交感神経は脊髄から出てしばらくはほかの神経と混合することなく上頸神経節まで達することから、この部位で刺激することにより、比較的選択的に交感神経を刺激することが可能である。しかし神経節以後は非常に複雑な神経走行をしていることがわかってきている。基本的には血管と併走しており、三叉神経の分枝に沿って目的の組織の血管などを神経支配している。

顔面口腔領域での交感神経と副交感神経系の血管に対する役割を長く研究してきた者として、この両神経系の関連について著者が感じていることを一言加えてみたい。顔面口腔領域と体幹領域(とくに皮膚)の皮膚血管では交感神経と副交感神経の働きが大きく異なっている。体幹では交感神経収縮線維の支配のみであるが、顔面口腔領域の皮膚血管では交感神経収縮線維と副交感神経拡張線維の両神経が支配している(いわゆる二重支配である)。体幹皮膚血管での交感神経収縮線維は一定のトーンを形成することによって収縮、拡張状態をつくっている。このように体幹皮膚血管での制御機序は交感神経の独壇場である。一方顔面口腔領域では二重支配であることから、収縮は交感神経、拡張は副交感神経が担当しているかのごとくに思われるが、必ずしもそうではない。基本的には副交感神経拡張線維が優位に作用しており、交感神経収縮線維は副交感神経拡張線維によって起こる拡張反応を調節する機能をしているのではないかと推定する実験結果を得ている。顔面口腔領域の血管は一定脳温の安定保持に重要な働きをしている。そのため発熱性物質などで視床下部のセットポイントがずれて脳温が高くなると、顔面口腔領域の血管は拡張し、脳温を下げようとしているものと思われる。また羞恥心を起こすような感情のときに顔面発赤が起こるが、これは脳細胞が興奮して熱発生が起こり、これを下げるのに脳血管が使われる。高温になった血液は顔面口腔領域の血管拡張を起こしてカウンターカレント的に脳温を低下させてい

るものと思われる。このときに働いているのが副交感神経拡張線維であると推定している。このように顔面口腔領域での血管の主たる働き手は副交感神経拡張線維と考えられる。このとき交感神経は拡張反応の程度を調節する補助的役割をしていると考えている。顔面口腔領域の血管は脳血流と密接な関係にある。ヒトは寒いと素手や素足ではいられない。これは寒いと交感神経収縮線維が働いて血管が収縮し血流が低下することによって痛覚神経が興奮するからである。しかし少々の寒さでも誰も顔面を覆うことはない。これは脳温を一定に保つために顔面口腔領域の血管は収縮しないように、絶えず副交感神経拡張線維が働いているからだと思われる。そのためヒトは寒いときでも顔面を外気に曝しても痛みを感じないのである。

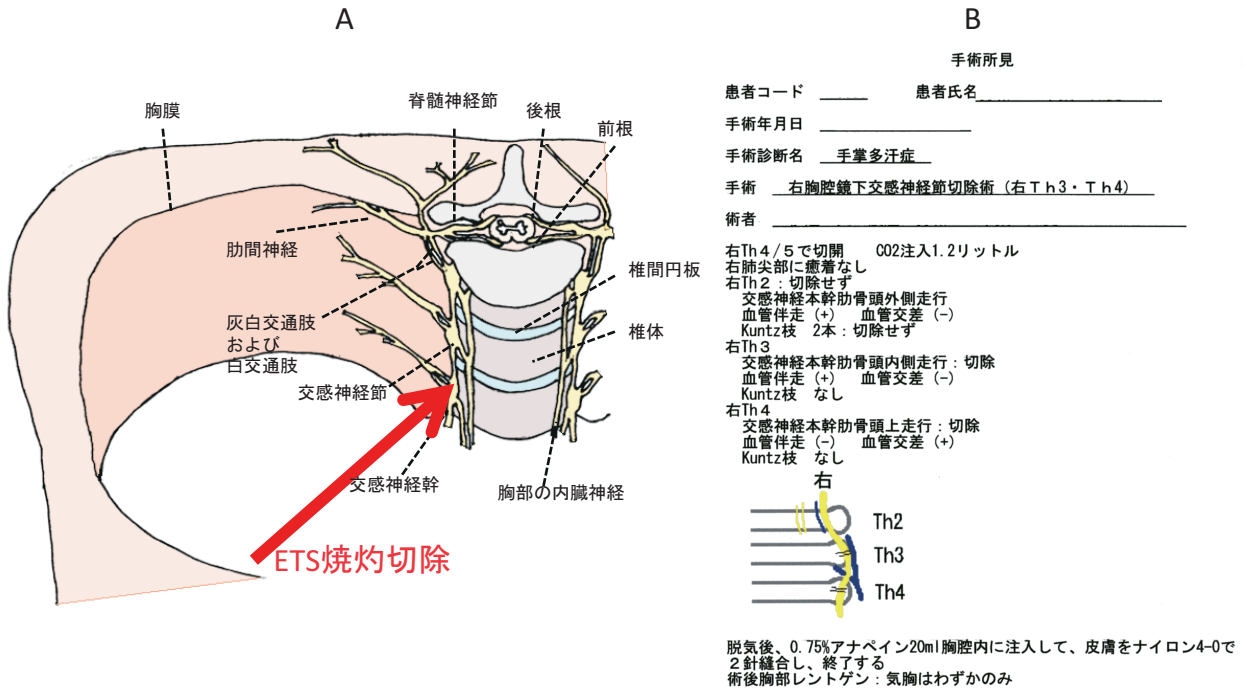
第五章：胸腔鏡下交感神経遮断術 Endoscopic thoracic sympathectomy (ETS) とは

上肢の疼痛、特に交感神経依存性疼痛や上肢の末梢血行障害（バージャー病、レイノー症候群）で疼痛の緩和や上肢の血流増加を目的として、内視鏡下で交感神経を電気メスで焼灼切除する手術法である。1942年Hughes J（イギリス、ロンドンの外科医）が胸腔鏡下交感神経遮断術を行ったのが最初である。Kux E（オーストリア、インスブルック）が内視鏡手術により1400例以上の交感神経および内臓神経切除を行い、胸腔鏡外科のパイオニアとなった（Kux, 1954）。従来施行されたアルコールブロックなどの神経破壊薬による胸部交感神経ブロックは、気胸や予期せぬホルネル症状が出現することもあり、長期にわたる効果が期待できないという欠点があった。胸腔鏡下交感神経遮断術は、全身麻酔下、内視鏡で交感神経幹を確認しながら、電気メスで焼灼切除するため、交感神経遮断の効果が確実に半永久的に持続するという利点がある。近年では上肢の交感神経依存性疼痛や末梢血行障害以外に特発性手掌多汗症に対して胸腔鏡下交感神経遮断術が多数行われている（Hashmonai et al., 1992; Chen et al., 1994; Herbst et al., 1994; Nicholson et al., 1994; Bonjer et al., 1996; Drott & Claes, 1996; Kao et al., 1996; Yilmaz et al., 1996; Erak et al., 1999; Zacherl et al., 1999; Fredman et al., 2000; Lin & Telaranta, 2001; Lin & Wu, 2001; Lardinois & Ris, 2002; Reisfeld et al., 2002; Atkinson & Fealey, 2003; Drott, 2003; 田中潤一 et al., 2003; Licht & Pilegaard, 2004; 平川奈緒美, 2006; Liu et al., 2009）。1996年に手掌多汗症に対して医療保険が適用されるようになり、多くの胸腔鏡下交感神経遮断術が行われるようになった。この手術の合併症として代償性発

汗やホルネル症候群がある。代償性発汗とは、胸部交感神経幹の働きを障害することによって、それまでほとんど汗をかかなかった、または気にならなかった胸より下（背中・腹部・大腿・臀部・膝窩など）での発汗増加であり、高頻度に発現する。胸腔鏡下交感神経遮断術を受けるとほとんどの場合代償性発汗が起こるが、その症状の現れ方や強さには個人差がある。また辛いものや酸味のある食べ物を摂取したときなどに、おもに顔面のエクリン腺からの発汗である味覚性発汗が亢進することがある。

胸部交感神経幹は、脊柱の両側に沿って通常12対（T1～T12神経節、10あるいは11対のときもある）の交感神経節を形成し、ここでニューロンを代えて交感神経節後線維が、顔面頭部、頸部、胸部、腹部、上腕等の血管、汗腺、立毛筋、分泌腺などを神経支配している。12対がそれぞれ目的の部位を神経支配していることから、顔面、手掌、腋窩などの血管、汗腺を神経支配している交感神経を選択的に遮断することで、より効果的な交感神経遮断が可能である。従来の手掌多汗症では両側T2～T4交感神経節の切除を施行していたが、95%近くの患者で代償性発汗がみられる。この代償性発汗が強くと、手掌の発汗が軽減・消失しても手術を後悔するケースがあり、胸腔鏡下交感神経遮断術の最大の問題となっている。このため代償性発汗をできるだけ軽減する方法が考案されてきている。片側のみの胸腔鏡下交感神経遮断術もそのひとつである。また、T1やT2神経節を含めた交感神経切除は手掌多汗症の改善には威力を発揮するが、代償性発汗などの問題も多い。近年は、手掌の発汗が多少残っても代償性発汗をできるだけ低下しよとする胸腔鏡下交感神経遮断術が行われるようになってきている。現在ではT1神経節を含めた交感神経切除は全く行われていない（ホルネル症候群の発現を予防するためにも、T1交感神経節を切除しない、T2交感神経節を切除する場合も下1/2にとどめる）。患者が代償性発汗を受容できるかどうかを判断できるように、術前に十分な説明をおこない、インホームド・コンセントを得ることが大切である。

Linら（1998）は、クランピング法（取り外し可能なクリップを用いて、神経損傷なく取り外すことが可能な外径5mmのEndo clipTMを交感神経節の上下縁にかける方法）でT4交感神経節のみを遮断すると、手掌・腋窩多汗症の治療に有効であり、かつ代償性発汗を予防できると報告している。Lin & Telaranta（2001）は交感神経異常部位により交感神経遮断部位を次のように分類している。顔面発赤症ではT2、顔面多汗症ではT3、手掌



記載者 _____

図-11: A: 胸椎レベルでの交感神経と胸神経の神経走行経路と胸腔下交感神経遮断 (ETS) 部位. 肋骨上縁から胸腔鏡を挿入し, 第2や第3肋骨, 周囲の血管および神経の走行をビデオモニターで観察しながら確認後, チップを装着したレゼクトスコープで血管と交感神経幹を剥離分離する. 目的とする交感神経幹や交通枝を焼灼切除する (赤矢印). B: 実際の手術所見 (仙台ペインクリニック, 伊達 久博士の好意より).

多汗症ではT4, 腋窩多汗症ではT5の遮断が効果的であると報告している. この遮断部位に関しては経験的な面が強く, より詳細な検討が今後必要と考えられる.

手掌皮膚汗腺 (エクリン腺) は交感神経支配を受けているが, この神経走行が未だ完全に解明されていないことから, 手掌多汗症でどの部位の交感神経切除をすれば最も効果的なのかが議論されている. 胸髄の中間質に交感神経節前線維の細胞体があり, 交感神経幹でニューロンを代えて交感神経節後線維となり手掌皮膚汗腺を神経支配していることは教科書的に記載されている. 手掌皮膚汗腺はT1神経節~T5神経節より発した交感神経発汗線維で神経支配されている. さらにT1神経節は下頸神経節と融合して星状神経節を形成し, 頭頸部・上肢・上胸背部を神経支配していると考えられている. このように手掌皮膚汗腺を支配している交感神経の走行は複雑である.

代償性発汗発現についての明快な機序を報告した論文はない. 古くはT2神経節が手掌へのkey pathwayと考えられ (Goetz & Marr, 1944; Lin & Fang, 1999), この部位の切除が行われてきた. この切除では手掌だけでなく顔面でも発汗が消失し, 代償性発汗の頻度や強度が高い. これは温熱性発汗に重要な働きをしている顔面での発汗が抑制され, 顔面以外の部位で代償性発汗が起こるのではないかと推定されている (Drott, 2003).

5-1: 実際の手掌多汗症の患者での胸腔鏡下交感神経遮断術

手掌多汗症の患者を吸入あるいは静脈麻酔で全身麻酔し, 筋弛緩薬投与後人工呼吸下で, 半座位をとり, 上肢は肩関節で90度外転し, 前腕は内旋位で肘関節を軽度屈曲させて固定する. 第4または第5肋間で前腋窩線との交点に浸潤麻酔を行い, メスで皮切し, 肋骨上縁から胸腔鏡を挿入し, 第2や第3肋骨, 周囲の血管および神経の走行をビデオモニターで観察しながら確認後, チップを装着したレゼクトスコープで血管と交感神経幹を剥離分離する. 目的とする交感神経幹や交通枝を焼灼切除する (図-11). 手術終了後, 胸部X線撮影を行い気胸の有無を確認する. 胸腔鏡下交感神経遮断術の手術時間は15分程度であり, 麻酔開始からでも1時間程度で完了する. 非常に侵襲の少ない術法であり, 麻酔覚醒から数時間後には食事なども取れる. 実際の胸腔鏡下交感神経遮断術の詳細については多くの報告がなされている (Hashmonai et al., 1992; Chen et al., 1994; Herbst et al., 1994; Nicholson et al., 1994; Bonjer et al., 1996; Drott & Claes, 1996; Kao et al., 1996; Yilmaz et al., 1996; Erak et al., 1999; Zacherl et al., 1999; Fredman et al., 2000; Lin & Telaranta, 2001; Lin & Wu, 2001; Lardinois & Ris, 2002; Reisfeld et al., 2002; Atkinson & Fealey, 2003; Drott,

2003 ; 田中潤一 et al., 2003 ; Licht & Pilegaard, 2004 ; 平川奈緒美, 2006 ; Liu et al., 2009).

第六章：味覚性発汗で発汗のみでなく発赤も起こる機序

味覚性発汗反応を起こすと、同時に味覚性発赤反応が起こる (gustatory flushing) (Yilmaz et al., 1996 ; Rex et al., 1998 ; Drummond, 2002 ; Licht et al., 2006). ヒト皮膚には汗腺、立毛筋、血管があり、体温調節に関与し生理的に重要な機能を果している。体温中枢は視床下部にあり、自律神経がコントロールしている。体幹皮膚はもっぱら交感神経の支配を受ける。すなわち体幹の汗腺、立毛筋、血管は交感神経にのみ支配を受けていて、この機序を介してヒトは体温調節をしている。体温調節の機序は動物間で大きく異なり、ラット、マウスなどは唾液腺、ヤギ、ヒツジ、モルモット、ウサギなどは動静脈吻合 (arteriovenous anastomoses), ネコなどは頸部血管叢 (carotid rete), イヌでは動静脈叢の他にパンテングを利用することにより体温調節をしている。ヒトでの体温調節は汗腺と血管 (収縮 & 拡張) で行われている。交感神経はどの部位の血管でも血管収縮反応しか起こさない。体幹皮膚血管は、通常時には緊張性支配を受けて、軽い血管収縮を起こしている。交感神経刺激が強いとき (低温時) は収縮反応、刺激が弱いとき (高温時) は拡張反応を起こすようにできている。顔面皮膚は体幹皮膚とは異なり、交感神経の他に副交感神経の支配を受けている。顔面皮膚は交感神経の緊張性支配が弱く、副交感神経性血管拡張線維が存在している。この副交感神経性血管拡張線維は脳血管をも支配していて脳機能に重要な働きをしている。脳活動が活発になると脳細胞の興奮により脳温が高くなる。この高温になった脳細胞の冷却のために顔面血管を拡張して血液温度を低下させ、低下した血液で脳温を下げる。副交感神経性血管拡張線維の化学伝達物質は vasoactive intestinal polypeptide (VIP) であろうと推定されているが、VIPのみでなく NO との共同作用である可能性も否定できない。クモ膜下出血や脳梗塞時に VIP が脳血管神経中や脳脊髄液中で減少していることが報告されている (Wikkelso et al., 1985 ; Uemura et al., 1986)。この副交感神経性血管拡張線維は陰茎部の血管にも存在し、男性の勃起機能に関連しており、糖尿病患者では陰茎血管で VIP 含有神経の減少が知られている (Crowe et al., 1983)。

ヒト額は交感神経収縮神経の支配が弱いことから、脳内温度の変化が直接的に額に現れ、体外に放熱するには好都合の部位である。それ故に日常的に額に手を当て熱

があるかどうかを簡便に判断したり、額に冷たい物を置いて解熱を行ったりするのはこのような理由からである (但しこの効力に関しては文献的な裏付けはない)。

第七章：味覚性発赤

交感神経節後線維は上顎神経節を起源として、顔面皮膚血管、汗腺や頸動脈領域の叢を神経支配している。その神経走行は非常に複雑であるが、基本的には血管に併走しているケースと三叉神経の分枝 (眼、上顎、下顎神経) に併走して目的の組織を神経支配しているケースがある。交感神経の支配のないところはないくらい、ほとんどの組織は交感神経支配されている (図-6)。

下顎神経は下顎 [歯、口腔の一部、下顎口唇、顎関節、外耳の一部、顎のオトガイや下顎口唇からこめかみ (側頭) 一帯の皮膚] を支配している。下顎神経枝の損傷は概して下顎神経分布の交感神経支配に対して障害を与える。副交感神経線維は下顎神経分布内の血管や腺を支配している。副交感神経は交感神経のように複雑な神経走行ではない。すなわち延髄下唾液核にある副交感神経節前神経細胞体から出た神経線維は舌咽神経として舌咽神経根をでて、鼓室神経、小錐体神経を経由して耳神経節でニューロンを交代する。耳神経節は三叉神経節の直下に存在しており、耳神経節を出た節後神経は下顎神経の枝に合流する。分泌運動線維は耳下腺や近傍の粘液腺を支配し、血管拡張線維は下顎口唇などの血管を支配している。上唾液核に存在する副交感神経の節前線維は顔面の鼓索神経に沿って走行し舌神経に合流し、顎下神経節でシナプスを形成して顎下腺・舌下腺を支配している。

耳下腺部位での手術から数ヶ月～数年後や外傷後、さらには耳下腺疾患により耳介側頭神経の皮下分布周囲で味覚性発汗や発赤反応が起こる。しかしながら顔面損傷では、このような現象はみられない。その理由は交感神経損傷があまりに遠位分布のために副交感神経との融合が起こらないためと考えられている。一方、耳介側頭神経や舌神経などにより近位の部位の損傷は、交感神経と副交感神経線維が同時に損傷を受け (図-12)、フレイ症候群である味覚性発汗 (図-13) や発赤反応 (図-14) が起こると考えられている。すなわち、フレイ症候群発現の機序は、耳介側頭神経やその周辺で神経障害が起こった末梢部の交感神経が、損傷した副交感神経に融合・再生あるいは付随的発生が起こるためではないかと推定されている。副交感神経分泌線維や血管拡張線維と、交感神経の支配のなくなった汗腺や血管が機能的接続を起こし、結果的に、唾液分泌時には交感神経支配の

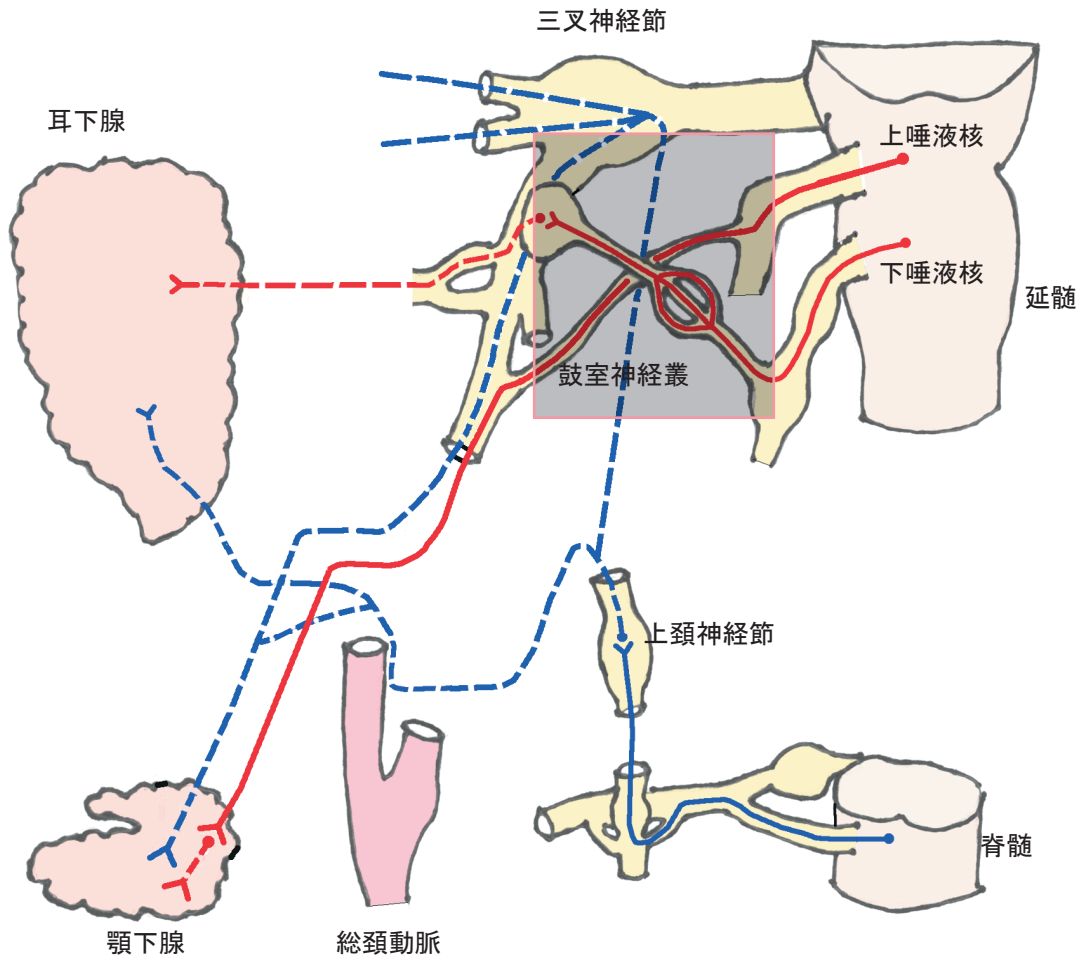


図-12：耳下腺手術後の融合推定領域。耳下腺周囲部の術後や耳下腺疾患後に見られる神経障害の推定部位（網掛け部位）。

ない皮膚で発赤や発汗を起していると考えられる（図-13&14）。このように交感・副交感神経の融合・再生が起こると、味覚反射によって副交感神経分泌・血管拡張線維が興奮すると同時に汗腺などの交感神経支配組織も興奮して発汗を起すものと思われる。味覚性発汗の機序は比較的簡単に理解できるが、味覚性発赤反応に関しては交感神経か副交感神経のいずれを介して起きているのかは未だ定かではない。その理由として、1) ヒト皮膚では交感神経性血管拡張線維の存在は否定されていること、2) 顔面口腔領域には副交感神経性血管拡張線維の存在が報告されていることなどがあるが、なぜ味覚刺激によってのみ血管拡張反応が起こるのかという疑問点が残る。

第八章：血管拡張反応と発汗反応の違い

前ページで、ヒト皮膚における交感神経血管拡張線維の存在は否定されていると述べた。しかしKellogg等（1995）はヒトで全身熱刺激したときに、交感神経発汗線維からアセチルコリンと同時に遊離する物質が皮下の血流を増加させている可能性を報告した。その研究を紹介する。前腕を用いて、血管反応はレーザードップラー

血流計で、発汗は発汗計で測定している。コリン性ムスカリン受容体興奮薬のアセチルコリン、拮抗薬のアトロピンを電気泳動法でイオン化状態で皮内投与した。その結果以下のような結果を観察した。1) 温熱刺激での発汗はアトロピンで抑制、血管拡張はアトロピンで抑制しない、2) アセチルコリンによる血管拡張はアトロピンで抑制する、3) ボツリヌス菌は温熱刺激による発汗と血管拡張反応の両者を抑制する。ボツリヌス毒素は交感神経発汗線維のアセチルコリンを含めた化学伝達物質の遊離を阻害するため抗コリン剤作用を有している。これらの結果から次のようなことが推察される、(i) 熱刺激とアセチルコリン刺激は発汗反応、血管拡張反応に対しては同じでない、(ii) 熱刺激による発汗反応はムスカリン作用を介しておこなうが、血管拡張反応はムスカリン作用ではない、(iii) ボツリヌス菌はアセチルコリンと一緒に遊離する未知の神経伝達物質をブロックした結果、発汗反応も血管拡張反応の両者を抑制する、(iv) 熱刺激を受けると交感神経からアセチルコリンと未知の化学伝達物質が遊離することにより、発汗反応と血管拡張反応が起こる。この説が正しいとすると、病的な味覚性発汗が起こるときに同時に起こる味覚性発赤反応の機

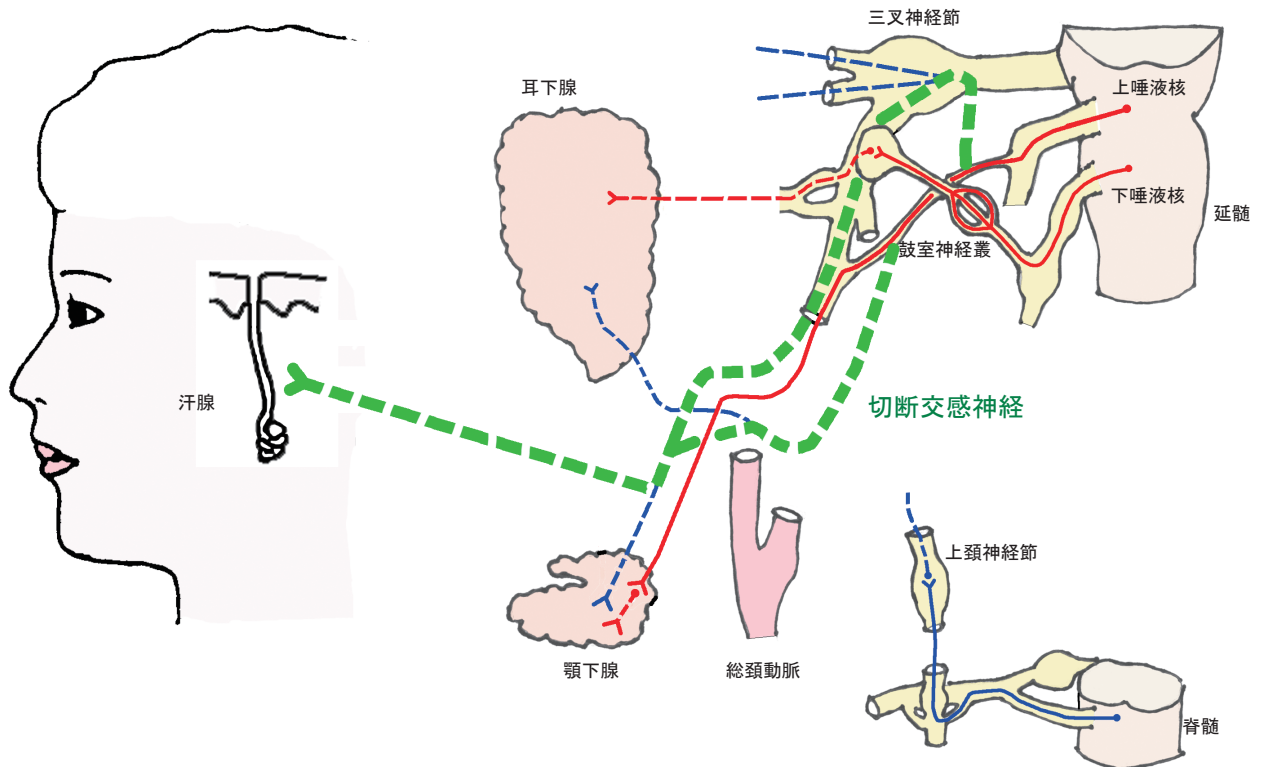


図-13：味覚性発汗の起こる推定機序について。耳下腺周囲部の術後、耳下腺疾患後や頸部交感神経幹焼灼切除後で見られる味覚性発汗発症は交感神経（緑破線）が副交感神経（赤線）と融合癒着して、味覚反射刺激で副交感神経性興奮が反射的に誘発されて、この副交感神経の興奮が交感神経に伝わり、交感神経支配である汗腺で発汗すると推察される。図-6下部に正常時を示している。

序は以下のように考えられる。まず味覚刺激で副交感神経核が興奮し、これにより融合した交感神経の末端からアセチルコリンと血管拡張反応を起こす化学伝達物質が同時に遊離することにより、それぞれ発汗反応と血管拡張反応を起こす。しかしこの仮説を受け入れるためには血管拡張反応を起こす化学伝達物質が同定されることが必要である。なぜならば、副交感神経性血管拡張線維の存在が顔面皮膚血管に存在していることは既に証明されていることから、味覚刺激が加わったときに、副交感神経性分泌腺の興奮と副交感神経性血管拡張線維の興奮が同時に起こる可能性が十二分に考えられるからである。

第九章：味覚性発汗の臨床的処置

9-1：胸鎖乳突筋フラップ

Asalら（2005）は、表在性耳下腺摘出した患者を、胸鎖乳突筋フラップをしたグループ（12名）としないグループ（12名）に分けて発汗反応を比較した。24名の患者全員が異常な顔面発汗、発赤、熱感などは感じないと質問に答えているが、胸鎖乳突筋フラップしない患者の6名が弱い発汗反応を示し、胸鎖乳突筋フラップをした患者は発汗反応を示さなかった。これらの結果から耳下腺切除で胸鎖乳突筋フラップをすると術後がよい（発汗反応がない）ことを報告している。

9-2：ボツリヌス毒素

ボツリヌス毒素は運動神経終末からのアセチルコリンの放出を抑制することにより骨格筋の収縮を抑制することから、眼瞼痙攣、片側顔面麻痺痙攣、痙性斜頸などの治療に用いられている。近年このボツリヌス毒素が運動神経でなく自律神経でコリン性ニューロンにも応用した結果、病的味覚性発汗のある皮膚にボツリヌス毒素を投与すると発汗をブロックすることが示された。副交感神経分泌神経はアセチルコリンを化学伝達物質としており、汗腺はコリン性ムスカリン受容器をもっている。ボツリヌス毒素は唾液分泌時に交感神経の徐神経状態である汗腺のコリン性活性化を阻害する（Tugnoli et al., 2002; de Bree et al., 2009）。この方法は副交感神経を頭蓋内で切断するよりは著しく簡単で、より侵襲性が少なく非常に有利な処置である。ボツリヌス毒素はコリン性ニューロンに入り、アセチルコリンの遊離を抑制する。その機序は、通常は刺激によりシナプトレビン（シナプス小胞と結合）とシンタキシニン（運動神経終末部の細胞膜と結合）が結合し、シナプス小胞が細胞膜に融合することによりエクソサイトシスでシナプス小胞体のアセチルコリンが神経細胞から放出されるが、ボツリヌス毒素を投与すると毒素が神経細胞に入り込み、シナプトレビンとシンタキシニンの結合が抑制され、結果的にアセチルコリンが放出されなくなると考えられている。

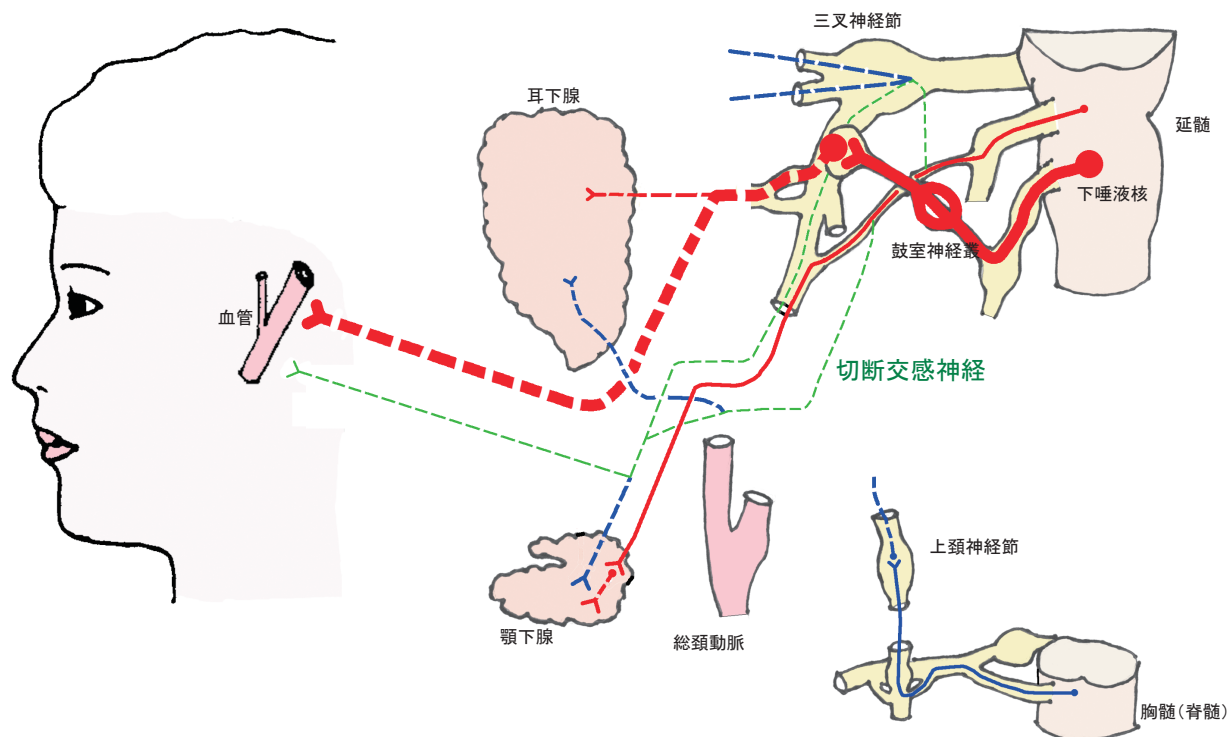


図-14：味覚性発赤の起こる推定機序について。耳下腺周囲部の術後、耳下腺疾患後や頸部交感神経幹焼灼切除後で見られる味覚性発赤発生は交感神経（緑破線）が副交感神経（赤線）と融合癒着するが、その血管収縮反応は、副交感神経性血管拡張反応よりも著しく弱く、味覚や咀嚼などの三叉神経系の感覚性刺激により三叉神経-副交感神経反射が起こり顔面皮膚に血管拡張反応が見られるのではないかと推察される。図-6 上部に正常時を示している。

Tugnoli et al. (2002) は、ボツリヌス毒素がフレイ症候群の味覚性発赤を阻害することを報告している。しかしながら、アトロピンで発汗が抑制されても発赤反応は持続することから、病的味覚性発赤を起こす化学伝達物質はアセチルコリンではないと思われる。このことは活性化された汗腺から遊離した物質が発赤反応を起こしているのではないことも示唆している。またボツリヌス毒素はコリン性ニューロンからのアセチルコリンの遊離を抑制する他に、他の血管拡張物質の遊離を阻害しているのかもしれない。糖尿病患者の味覚性発汗でもボツリヌス毒素は効果的に長時間作用することも報告されている (Restivo et al., 2002)。

9-3：グリコピロニウム

アトロピン様の鎮痙作用をもつ四級アンモニウムである臭化グリコピロニウムの外用は胸腔鏡下交感神経遮断術後の味覚性発汗に対して安全で、有効な、副作用の少ない処方である (Kim et al., 2003)。

9-4：メトフォルミン

抗糖尿病薬メトフォルミンは交感神経抑制作用を有し、糖尿病の症状である顔面紅潮、過度の発汗や疲労などを軽減することが報告されている (Maudar et al., 2009)。

9-5：血液透析と腹腔透析**

腹腔透析で発現した味覚性発汗が透析方法を変えたことで改善された報告がある。糖尿病性末期腎臓病の32才の女性が連続的外来腹腔透析開始後すぐに味覚性発汗を起こすが、5ヶ月後に2ヶ月間血液透析を行うと、味覚性発汗が消失した。しかし2ヶ月後腹腔透析に戻すと、再び味覚性発汗を起こした (Diskin et al., 2008)。このように透析法の違いにより味覚性発汗発現に相違があることがわかる。

第十章：胸腔鏡下胸部交感神経遮断術に関する報告

著者 (和泉博之) は臨床家ではないが、実際の臨床報告をまとめた総説としたい。本総説の後に二編の臨床家の近年の報告を加えた。二編は胸腔鏡下胸部交感神経遮断術に関しての術法も患者も違うため必ずしもデータが一致せず、結果・考察も大きく違っている。これを一つにして紹介しても読者が混乱するおそれがあるので、二人の臨床研究者が報告しているデータをそのまま紹介する方法を取る (ページ43-49)。

文 献

青木 健. 自律神経系, 標準生理学II 金原出版, 1985.

- Andrews BT & Rennie JA. Predicting changes in the distribution of sweating following thoracoscopic sympathectomy. *Br J Surg* 84 : 1702–1704, 1997.
- Asal K, Koybasioglu A, Inal E, Ural A, Uslu SS, Ceylan A & Ileri F. Sternocleidomastoid muscle flap reconstruction during parotidectomy to prevent Frey's syndrome and facial contour deformity. *Ear Nose Throat J* 84 : 173–176, 2005.
- Atkinson JL & Fealey RD. Sympathotomy instead of sympathectomy for palmar hyperhidrosis : minimizing postoperative compensatory hyperhidrosis. *Mayo Clin Proc* 78 : 167–172, 2003.
- Bernard C. De l'influence de deux orders de nerf qui determinent les variations de couleur de sang veineux des organes glandulaires. *C. R. Acad. Sci* 47 : 245–253, 1858.
- Bianca R & Komisaruk BR. Pupil dilatation in response to vagal afferent electrical stimulation is mediated by inhibition of parasympathetic outflow in the rat. *Brain Res* 1177 : 29–36, 2007.
- Bonjer HJ, Hamming JF, du Bois N & van Urk H. Advantages of limited thoracoscopic sympathectomy. *Surg Endosc* 10 : 721–723, 1996.
- Burton MJ & Brochwicz-Lewinski M. Lucja Frey and the auriculotemporal nerve syndrome. *J R Soc Med* 84 : 619–620, 1991.
- Chen HJ, Shih DY & Fung ST. Transthoracic endoscopic sympathectomy in the treatment of palmar hyperhidrosis. *Arch Surg* 129 : 630–633, 1994.
- Chiou TS & Chen SC. Intermediate-term results of endoscopic transaxillary T2 sympathectomy for primary palmar hyperhidrosis. *Br J Surg* 86 : 45–47, 1999.
- Clough RW, Neese SL, Sherill LK, Tan AA, Duke A, Roosevelt RW, Browning RA & Smith DC. Cortical edema in moderate fluid percussion brain injury is attenuated by vagus nerve stimulation. *Neuroscience* 147 : 286–293, 2007.
- Crowe R, Lincoln J, Blacklay PF, Pryor JP, Lumley JS & Burnstock G. Vasoactive intestinal polypeptide-like immunoreactive nerves in diabetic penis. A comparison between streptozotocin-treated rats and man. *Diabetes* 32 : 1075–1077, 1983.
- Date H, Kato M & Izumi H. Involvement of two different mechanisms in trigeminal ganglion-evoked vasodilatation in the cat lower lip : role of experimental conditions. *J Auton Nerv Syst* 79 : 84–92, 2000.
- de Bree R, Duyndam JE, Kuik DJ & Leemans CR. Repeated botulinum toxin type A injections to treat patients with Frey syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135 : 287–290, 2009.
- Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Radcliff L & Carter TB. Gustatory sweating recurring on peritoneal dialysis but resolving during periods of hemodialysis. *Hemodial Int* 12 : 230–232, 2008.
- Drott C. Results of endoscopic thoracic sympathectomy (ETS) on hyperhidrosis, facial blushing, angina pectoris, vascular disorders and pain syndromes of the hand and arm. *Clin Auton Res* 13 Suppl 1 : I 26–30, 2003.
- Drott C & Claes G. Hyperhidrosis treated by thoracoscopic sympathectomy. *Cardiovasc Surg* 4 : 788–790 ; discussion 790–781, 1996.
- Drott C, Gothberg G & Claes G. Endoscopic transthoracic sympathectomy : an efficient and safe method for the treatment of hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 33 : 78–81, 1995.
- Drummond PD. The mechanism of facial sweating and cutaneous vascular responses to painful stimulation of the eye. *Brain* 115 : 1417–1428, 1992.
- Drummond PD. The effect of sympathetic blockade on facial sweating and cutaneous vascular responses to painful stimulation of the eye. *Brain* 116 : 233–241, 1993.
- Drummond PD. Sweating and vascular responses in the face : normal regulation and dysfunction in migraine, cluster headache and harlequin syndrome. *Clin Auton Res* 4 : 273–285, 1994.
- Drummond PD. Mechanisms of physiological gustatory sweating and flushing in the face. *J Auton Nerv Syst* 52 : 117–124, 1995.
- Drummond PD. Mechanism of gustatory flushing in Frey's syndrome. *Clin Auton Res* 12 : 144–146, 2002.
- Drummond PD. Mechanisms of autonomic disturbance in the face during and between attacks of cluster headache. *Cephalalgia* 26 : 633–641, 2006.
- Drummond PD, Boyce GM & Lance JW. Postherpetic gustatory flushing and sweating. *Ann Neurol* 21 : 559–563, 1987.
- Drummond PD & Edis RH. Loss of facial sweating and flushing in Holmes-Adie syndrome. *Neurology* 40 : 847–849, 1990.
- Drummond PD & Lance JW. Pathological sweating and flushing accompanying the trigeminal lacrimal reflex in patients with cluster headache and in patients with a confirmed site of cervical sympathetic deficit. Evidence for parasympathetic cross-innervation. *Brain* 115 : 1429–1445, 1992.
- Drummond PD & Lance JW. Pathological sweating and flushing accompanying the trigeminal lacrimal reflex in patients with cluster headache and in patients with a confirmed site of cervical sympathetic deficit. Evidence for parasympathetic cross-innervation. *Brain* 115 : 1429–1445, 1992.
- Dunbar EM, Singer TW, Singer K, Knight H, Lanska D & Okun MS. Understanding gustatory sweating. What have we learned from Lucja Frey and her predecessors? *Clin Auton Res* 12 : 179–184, 2002.
- Duphenix M. Observations sur les fistules du canal salivaire de stenton. *Memoires de l'Academie Royale de Chirurgie* 3 : 431–439, 1757.
- Erak S, Sieunarine K, Goodman M, Lawrence-Brown M, Bell R, Chandraratna H & Prendergast F. Endoscopic thoracic sympathectomy for primary palmar hyperhidrosis : intermediate term results. *Aust N Z J Surg* 69 : 60–64, 1999.
- Fredman B, Zohar E, Shachor D, Bendahan J & Jedeikin R. Video-assisted transthoracic sympathectomy in the treatment of primary hyperhidrosis : friend or foe? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 10 : 226–229, 2000.
- Frey L. Le syndrome du nerf auriculo-temporal. *Revue Neurologique* 40 : 97–104, 1923.
- Gibbins IL, Brayden JE & Bevan JA. Perivascular nerves with immunoreactivity to vasoactive intestinal polypeptide in cephalic arteries of the cat : distribution, possible origins and functional implications. *Neuroscience* 13 : 1327–1346, 1984.
- Goetz R & Marr J. The importance of the second thoracic ganglion for the sympathetic supply of the upper extremities with a description of two new approaches for its removal. *Clin Proc* 3 : 102–114, 1944.
- Hashmonai M, Kopelman D, Kein O & Schein M. Upper thoracic sympathectomy for primary palmar hyperhidrosis : long-term follow-up. *Br J Surg* 79 : 268–271, 1992.
- Herbst F, Plas EG, Fugger R & Fritsch A. Endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis of the upper limbs. A critical analysis and long-term results of 480 operations. *Ann Surg* 220 : 86–90, 1994.

- Herman E. Historia Neurologi Polsliej [History of Polish Neurology]. Wrocław : Zakład Narodowy Imienia Ossoliskich Wydawnictwo Polskiej Akademii Nauk : 189–190, 1975.
- Heuberger J, Furrer M, Habicht J & Inderbitzi R. [The indications for and results of video thoracoscopic sympathectomy]. *Dtsch Med Wochenschr* 125 : 817–821, 2000.
- 平川奈緒美. 胸腔鏡下胸部交感神経遮断術. *Pain Clinic (Autumn supplement)* 27 : s619–s627, 2006.
- Indo Y. Molecular basis of congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) : mutations and polymorphisms in *TRKA (NTRK1)* gene encoding the receptor tyrosine kinase for nerve growth factor. *Hum Mutat* 18 : 462–471, 2001.
- Indo Y. Genetics of congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) or hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV. Clinical, biological and molecular aspects of mutations in *TRKA (NTRK1)* gene encoding the receptor tyrosine kinase for nerve growth factor. *Clin Auton Res* 12 Suppl 1 : I20–32, 2002.
- Indo Y. Nerve growth factor, interoception, and sympathetic neuron : lesson from congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Auton Neurosci* 147 : 3–8, 2009.
- Indo Y, Tsuruta M, Hayashida Y, Karim MA, Ohta K, Kawano T, Mitsubuchi H, Tonoki H, Awaya Y & Matsuda I. Mutations in the *TRKA/NGF* receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Nat Genet* 13 : 485–488, 1996.
- Ishii H, Niioka T & Izumi H. Difference between male and female rats in cholinergic activity of parasympathetic vasodilatation in the masseter muscle. *Arch Oral Biol* 54 : 533–542, 2009.
- Ishii H, Niioka T & Izumi H. Circulating adrenaline released by sympathoadrenal activation elicits acute vasodilatation in the rat masseter muscle. *Arch Oral Biol* 54 : 486–494, 2009.
- Ishii H, Niioka T & Izumi H. Vagal visceral inputs to the nucleus of the solitary tract : involvement in a parasympathetic reflex vasodilator pathway in the rat masseter muscle. *Brain Res* 1312 : 41–53, 2010.
- Ishii H, Niioka T, Sudo E & Izumi H. Evidence for parasympathetic vasodilator fibres in the rat masseter muscle. *J Physiol* 569 : 617–629, 2005.
- Ishii H, Niioka T, Watanabe H & Izumi H. Inhibitory effects of excess sympathetic activity on parasympathetic vasodilation in the rat masseter muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293 : R729–736, 2007.
- Ito Y, Izumi H, Sato M, Karita K & Iwatsuki N. Suppression of parasympathetic reflex vasodilatation in the lower lip of the cat by isoflurane, propofol, ketamine and pentobarbital : implications for mechanisms underlying the production of anaesthesia. *Br J Anaesth* 81 : 563–568, 1998.
- Izumi H. Reflex parasympathetic vasodilatation in facial skin. *Gen Pharmacol* 26 : 237–244, 1995.
- Izumi H. Nervous control of blood flow in the orofacial region. *Pharmacol Ther* 81 : 141–161, 1999a.
- Izumi H. Functional roles played by the sympathetic supply to lip blood vessels in the cat. *Am J Physiol* 277 : R682–689, 1999b.
- Izumi H, Date H, Mizuta K, Nakamura I & Kuchiiwa S. Reduction in parasympathetic reflex vasodilatation following stereotaxic ear-bar insertion : importance of reduced afferent input. *Brain Res* 961 : 53–62, 2003.
- Izumi H & Ito Y. Sympathetic attenuation of parasympathetic vasodilatation in oro-facial areas in the cat. *J Physiol* 510 (P3) : 915–921, 1998.
- Izumi H & Ito Y. Correlation between degree of inhibition of parasympathetic reflex vasodilatation and MAC value for various inhalation anesthetics. *Gen Pharmacol* 32 : 689–693, 1999.
- Izumi H, Ito Y, Sato M, Karita K & Iwatsuki N. Effects of inhalation anesthetics on parasympathetic reflex vasodilatation in the lower lip and palate of the cat. *Am J Physiol* 273 : R168–174, 1997a.
- Izumi H & Karita K. Investigation of mechanisms of the flare and wheal reactions in human skin by band method. *Brain Res* 449 : 328–331, 1988.
- Izumi H & Karita K. The effects of capsaicin applied topically to inferior alveolar nerve on antidromic vasodilatation in cat gingiva. *Neurosci Lett* 112 : 65–69, 1990.
- Izumi H & Karita K. Vasodilator responses following intracranial stimulation of the trigeminal, facial and glossopharyngeal nerves in the cat gingiva. *Brain Res* 560 : 71–75, 1991a.
- Izumi H & Karita K. Axon reflex vasodilatation in human skin measured by a laser Doppler technique. *Jpn J Physiol* 41 : 693–702, 1991b.
- Izumi H & Karita K. Somatosensory stimulation causes autonomic vasodilatation in cat lip. *J Physiol* 450 : 191–202, 1992a.
- Izumi H & Karita K. Selective excitation of parasympathetic nerve fibers to elicit the vasodilatation in cat lip. *J Auton Nerv Syst* 37 : 99–107, 1992b.
- Izumi H & Karita K. Axon reflex flare evoked by nicotine in human skin. *Jpn J Physiol* 42 : 721–730, 1992c.
- Izumi H & Karita K. Reflex vasodilatation in the cat lip elicited by stimulation of nasal mucosa by chemical irritants. *Am J Physiol* 265 : R733–738, 1993a.
- Izumi H & Karita K. Innervation of the cat lip by two groups of parasympathetic vasodilator fibres. *J Physiol* 465 : 501–512, 1993b.
- Izumi H & Karita K. Reflex vasodilatation in the cat lip evoked by stimulation of vagal afferents. *J Auton Nerv Syst* 42 : 215–223, 1993c.
- Izumi H & Karita K. Parasympathetic-mediated reflex salivation and vasodilatation in the cat submandibular gland. *Am J Physiol* 267 : R747–753, 1994a.
- Izumi H & Karita K. The vasodilator and secretory effects elicited by sympathetic nerve stimulation in cat submandibular gland. *J Auton Nerv Syst* 48 : 143–151, 1994b.
- Izumi H & Karita K. The parasympathetic vasodilator fibers in the trigeminal portion of the distal lingual nerve in the cat tongue. *Am J Physiol* 266 : R1517–1522, 1994c.
- Izumi H & Karita K. Low-frequency subthreshold sympathetic stimulation augments maximal reflex parasympathetic salivary secretion in cats. *Am J Physiol* 268 : R1188–1195, 1995a.
- Izumi H & Karita K. Salivary secretion in cat submandibular gland mediated by chorda tympani afferents. *Am J Physiol* 268 : R438–444, 1995b.
- Izumi H, Kuriwada S, Karita K, Sasano T & Sanjo D. The nervous control of gingival blood flow in cats. *Microvasc Res* 39 : 94–104, 1990.
- Izumi H, Mizuta K & Kuchiiwa S. Simultaneous measurement of parasympathetic reflex vasodilator and arterial blood pressure responses in the cat. *Brain Res* 952 : 61–70, 2002.
- Izumi H, Mori H, Uchiyama T, Kuwazuru S, Ozima Y, Nakamura I & Taguchi S. Sensitization of nociceptive C-fibers in zinc-deficient rats. *Am J Physiol* 268 : R1423–1428, 1995a.

- Izumi H & Nakamura I. Nifedipine-induced inhibition of parasympathetic-mediated vasodilation in the orofacial areas of the cat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279 : R332-339, 2000.
- Izumi H, Nakamura I & Ishii H. Suppression of inferior alveolar nerve-induced vasoconstrictor response by ongoing cervical sympathetic nerve activity in cat. *Arch Oral Biol* 49 : 1035-1041, 2004.
- Izumi H, Nakamura I & Karita K. Effects of clonidine and yohimbine on parasympathetic reflex salivation and vasodilatation in cat SMG. *Am J Physiol* 268 : R1196-1202, 1995b.
- Izumi H, Sato M, Karita K & Iwatsuki N. Blood flow increases in common carotid artery, lower lip and palate elicited by lingual nerve stimulation in anesthetized cats. *J Auton Nerv Syst* 62 : 167-173, 1997b.
- Izumi H, Takahashi H & Karita K. Pentylentetrazole-induced parasympathetic blood flow increase in the lower lip of the cat. *Eur J Pharmacol* 273 : 299-302, 1995c.
- 和泉博之, 栗和田しづ子, 刈田啓史郎. 軸索反射性血管拡張 (Axon reflex vasodilatation). *東北医学雑誌*, 101, 159-175, 1988.
- 和泉博之. 末梢神経-ビジュアル生理学・口腔生理学 学建書院 : 82-98, 2010.
- Jansen G, Lundberg T, Kjartansson J & Samuelson UE. Acupuncture and sensory neuropeptides increase cutaneous blood flow in rats. *Neurosci Lett* 97 : 305-309, 1989.
- Kaji A, Maeda T & Watanabe S. Parasympathetic innervation of cutaneous blood vessels examined by retrograde tracing in the rat lower lip. *J Auton Nerv Syst* 32 : 153-158, 1991.
- Kaji A, Shigematsu H, Fujita K, Maeda T & Watanabe S. Parasympathetic innervation of cutaneous blood vessels by vasoactive intestinal polypeptide-immunoreactive and acetylcholinesterase-positive nerves : histochemical and experimental study on rat lower lip. *Neuroscience* 25 : 353-362, 1988.
- Kao MC, Chen YL, Lin JY, Hsieh CS & Tsai JC. Endoscopic sympathectomy treatment for craniofacial hyperhidrosis. *Arch Surg* 131 : 1091-1094, 1996.
- Karita K & Izumi H. Somatosensory afferents in the parasympathetic vasodilator reflex in cat lip. *J Auton Nerv Syst* 39 : 229-234, 1992.
- Karita K & Izumi H. Dual afferent pathways of vasodilator reflex induced by lingual stimulation in the cat. *J Auton Nerv Syst* 45 : 235-240, 1993.
- Karita K & Izumi H. Effect of baseline vascular tone on vasomotor responses in cat lip. *J Physiol* 482 : 679-685, 1995.
- Karita K, Takahashi H, Yasui T & Izumi H. Effects of the autonomic ganglion blocking agent hexamethonium on vasodilator responses mediated by the parasympathetic ganglion on the chorda tympani pathway of the cat. *J Auton Nerv Syst* 52 : 65-70, 1995.
- Kellogg DL, Jr., Pergola PE, Piest KL, Kosiba WA, Crandall CG, Grossmann M & Johnson JM. Cutaneous active vasodilation in humans is mediated by cholinergic nerve cotransmission. *Circ Res* 77 : 1222-1228, 1995.
- Kempainen P, Leppanen H, Jyvasjarvi E & Pertovaara A. Blood flow increase in the orofacial area of humans induced by painful stimulation. *Brain Res Bull* 33 : 655-662, 1994.
- Kim WO, Kil HK, Yoon DM & Cho MJ. Treatment of compensatory gustatory hyperhidrosis with topical glycopyrrolate. *Yonsei Med J* 44 : 579-582, 2003.
- Koeda S, Ishii H, Kuchiiwa S & Izumi H. Role of the spinal trigeminal nucleus in the rat autonomic reflex. *Arch Oral Biol* 54 : 1136-1142, 2009.
- Koeda S, Yasuda M & Izumi H. Species differences in the reflex effects of lingual afferent nerve stimulation on lip blood flow and arterial pressure. *J Comp Physiol B* 173 : 629-636, 2003.
- Komisaruk BR, Bianca R, Sansone G, Gomez LE, Cueva-Rolon R, Beyer C & Whipple B. Brain-mediated responses to vaginocervical stimulation in spinal cord-transected rats : role of the vagus nerves. *Brain Res* 708 : 128-134, 1999.
- Kopelman D, Hashmonai M, Ehrenreich M & Assalia A. Thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis : is there a learning curve? *Surg Laparosc Endosc* 8 : 370-375, 1998.
- 小山なつ. 痛みと鎮痛の基礎知識 [上][下]. 技術評論社, 2010.
- Kux E. Thorakoskopische Eingriffe am Nerven-system. George Thieme Verlag, Stuttgart, 1954.
- Lai YT, Yang LH, Chio CC & Chen HH. Complications in patients with palmar hyperhidrosis treated with transthoracic endoscopic sympathectomy. *Neurosurgery* 41 : 110-113 ; discussion 113-115, 1997.
- Lardinois D & Ris HB. Minimally invasive video-endoscopic sympathectomy by use of a transaxillary single port approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 21 : 67-70, 2002.
- Licht PB, Ladegaard L & Pilegaard HK. Thoracoscopic sympathectomy for isolated facial blushing. *Ann Thorac Surg* 81 : 1863-1866, 2006.
- Licht PB & Pilegaard HK. Severity of compensatory sweating after thoracoscopic sympathectomy. *Ann Thorac Surg* 78 : 427-431, 2004.
- Licht PB & Pilegaard HK. Gustatory side effects after thoracoscopic sympathectomy. *Ann Thorac Surg* 81 : 1043-1047, 2006.
- Lin CC, Mo LR, Lee LS, Ng SM & Hwang MH. Thoracoscopic T2-sympathetic block by clipping--a better and reversible operation for treatment of hyperhidrosis palmaris : experience with 326 cases. *Eur J Surg Suppl* : 13-16, 1998.
- Lin CC & Telaranta T. Lin-Telaranta classification : the importance of different procedures for different indications in sympathetic surgery. *Ann Chir Gynaecol* 90 : 161-166, 2001.
- Lin CC & Wu HH. Endoscopic t4-sympathetic block by clamping (ESB4) in treatment of hyperhidrosis palmaris et axillar--experiences of 165 cases. *Ann Chir Gynaecol* 90 : 167-169, 2001.
- Lin TS & Fang HY. Transthoracic endoscopic sympathectomy in the treatment of palmar hyperhidrosis--with emphasis on perioperative management (1,360case analyses). *Surg Neurol* 52 : 453-457, 1999.
- Liu Y, Yang J, Liu J, Yang F, Jiang G, Li J, Huang Y & Wang J. Surgical treatment of primary palmar hyperhidrosis : a prospective randomized study comparing T3 and T4 sympathectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 35 : 398-402, 2009.
- Matthews B & Robinson PP. The course of post-ganglionic sympathetic fibres distributed with the trigeminal nerve in the cat. *J Physiol* 303 : 391-401, 1980.
- Maudar V, Winters SJ & Villafuerte BC. Hot flashes and fatigue relieved by metformin. *Endocr Pract* 15 : 30-34, 2009.
- McMahon SB & Gibson S. Peptide expression is altered when afferent nerves reinnervate inappropriate tissue. *Neurosci Lett* 73 : 9-15, 1987.
- Mizuta K & Izumi H. Bulbar pathway for contralateral lingual nerve-evoked reflex vasodilatation in cat palate. *Brain Res* 1020 : 86-94, 2004.

- Mizuta K, Karita K & Izumi H. Parasympathetic reflex vasodilatation in rat submandibular gland. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279 : R677-683, 2000.
- Mizuta K, Kuchiiwa S, Saito T, Mayanagi H, Karita K & Izumi H. Involvement of trigeminal spinal nucleus in parasympathetic reflex vasodilatation in cat lower lip. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 282 : R492-500, 2002.
- Mizuta K, Mizuta F, Takahashi M, Ishii H, Niioka T & Izumi H. Effects of isoflurane on parasympathetic vasodilatation in the rat submandibular gland. *J Dent Res* 85 : 379-383, 2006.
- Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 16 : 157-168, 1984.
- Neese SL, Sherill LK, Tan AA, Roosevelt RW, Browning RA, Smith DC, Duke A & Clough RW. Vagus nerve stimulation may protect GABAergic neurons following traumatic brain injury in rats : An immunocytochemical study. *Brain Res* 1128 : 157-163, 2007
- Nicholson ML, Dennis MJ & Hopkinson BR. Endoscopic transthoracic sympathectomy : successful in hyperhidrosis but can the indications be extended? *Ann R Coll Surg Engl* 76 : 311-314, 1994.
- Niioka T, Ishii H & Izumi H. Regional differences in blood flow variation in rat masseter muscle. *Arch Oral Biol* 54 : 1022-1028, 2009a.
- Niioka T, Ishii H & Izumi H. Involvement of vasoactive intestinal polypeptide in the parasympathetic vasodilatation of the rat masseter muscle. *Arch Oral Biol* 54 : 909-916, 2009.
- Reisfeld R, Nguyen R & Pnini A. Endoscopic thoracic sympathectomy for hyperhidrosis : experience with both cauterization and clamping methods. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 12 : 255-267, 2002.
- Restivo DA, Lanza S, Patti F, Giuffrida S, Marchese-Ragona R, Bramanti P & Palmeri A. Improvement of diabetic autonomic gustatory sweating by botulinum toxin type A. *Neurology* 59 : 1971-1973, 2002.
- Rex LO, Drott C, Claes G, Gothberg G & Dalman P. The Boras experience of endoscopic thoracic sympathectomy for palmar, axillary, facial hyperhidrosis and facial blushing. *Eur J Surg Suppl* : 23-26, 1998.
- Riet M, Smet AA, Kuiken H, Kazemier G & Bonjer HJ. Prevention of compensatory hyperhidrosis after thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis. *Surg Endosc* 15 : 1159-1162, 2001.
- Roosevelt RW, Smith DC, Clough RW, Jensen RA & Browning RA. Increased extracellular concentrations of norepinephrine in cortex and hippocampus following vagus nerve stimulation in the rat. *Brain Res* 1119 : 124-132, 2006.
- Sakurai Y, Echigo S, Kuchiiwa S & Izumi H. Lingual nerve stimulation-induced c-Fos expression in the trigeminal spinal nucleus. *Dent. J. Health Sci. Univ. Hokkaido* 25 : 97-107, 2006.
- Sansone GR & Komisaruk BR. Evidence that oxytocin is an endogenous stimulator of autonomic sympathetic preganglionics : the pupillary dilatation response to vaginocervical stimulation in the rat. *Brain Res* 898 : 265-271, 2001.
- Sasano T, Kuriwada S, Sanjo D, Izumi H, Tabata T & Karita K. Acute response of periodontal ligament blood flow to external force application. *J Periodontal Res* 27 : 301-304, 1992.
- Sasano T, Kuriwada S, Shoji N, Sanjo D, Izumi H & Karita K. Axon reflex vasodilatation in cat dental pulp elicited by noxious stimulation of the gingiva. *J Dent Res* 73 : 1797-1802, 1994.
- Sasano T, Shoji N, Kuriwada S, Sanjo D, Izumi H & Karita K. Absence of parasympathetic vasodilatation in cat dental pulp. *J Dent Res* 74 : 1665-1670, 1995.
- Sasano T, Shoji N, Kuriwada S, Sanjo D, Izumi H & Karita K. Direct evidence of parasympathetic vasodilatation in cat periodontal ligament. *J Periodontal Res* 31 : 556-562, 1996.
- Sasano T, Shoji N, Kuriwada-Satoh S, Iikubo M, Izumi H & Karita K. Dependence of pulpal blood-flow responses on baseline blood-flow in the cat. *Arch Oral Biol* 47 : 131-137, 2002.
- Sato A, Izumi H, Nakamura I & Karita K. Differences in parasympathetic vasodilator and salivary responses in the cat submandibular gland between lingual and chorda-lingual nerve stimulation. *J Dent Res* 80 : 484-489, 2001.
- Satoh-Kuriwada S, Sasano T, Date H, Karita K, Izumi H, Shoji N & Hashimoto K. Centrally mediated reflex vasodilatation in the gingiva induced by painful tooth-pulp stimulation in sympathectomized human subjects. *J Periodontal Res* 38 : 218-222, 2003.
- Smith DC, Modglin AA, Roosevelt RW, Neese SL, Jensen RA, Browning RA & Clough RW. Electrical stimulation of the vagus nerve enhances cognitive and motor recovery following moderate fluid percussion injury in the rat. *J Neurotrauma* 22 : 1485-1502, 2005.
- Sudo E, Ishii H, Niioka T, Hirai T & Izumi H. Parasympathetic vasodilator fibers in rat digastric muscle. *Brain Res* 1302 : 125-131, 2009.
- Takahashi H, Izumi H & Karita K. Parasympathetic reflex salivary secretion in the cat parotid gland. *Jpn J Physiol* 45 : 475-490, 1995.
- Tanaka T, Kuchiiwa S & Izumi H. Parasympathetic mediated pupillary dilation elicited by lingual nerve stimulation in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46 : 4267-4274, 2005.
- 田中潤一, 飛田研二, 佐々木規之, 黒瀬公啓, 四方裕夫, 滋坂 & 松原純一. 胸腔鏡下胸部交感神経節焼灼術の術中効果判定に近赤外線分光法が有用であった一例. *脈管学* 43 : 285-288, 2003.
- Tugnoli V, Marchese Ragona R, Eleopra R, Quatralo R, Capone JG, Pastore A, Montecucco C & De Grandis D. The role of gustatory flushing in Frey's syndrome and its treatment with botulinum toxin type A. *Clin Auton Res* 12 : 174-178, 2002.
- Uemura Y, Sugimoto T, Okamoto S, Handa H & Mizuno N. Changes of vasoactive intestinal polypeptide-like immunoreactivity in cerebrovascular nerve fibers after subarachnoid hemorrhage : an experimental study in the dog. *Neurosci Lett* 71 : 137-141, 1986.
- Watanabe H, Ishii H, Niioka T, Yamamuro M & Izumi H. Occurrence of parasympathetic vasodilator fibers in the lower lip of the guinea-pig. *J Comp Physiol B* 178 : 297-305, 2008.
- Wikkelso C, Fahrenkrug J, Blomstrand C & Johansson BB. Dementia of different etiologies : vasoactive intestinal polypeptide in CSF. *Neurology* 35 : 592-595, 1985.
- 山口与市. 植物神経Irritation症候群 (Reillyの現象). *最新医学* 14874-893, 1959.
- Yamamoto H, Kanehira A, Kawamura M, Okada M & Ohkita Y. Needlescopic surgery for palmar hyperhidrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 120 : 276-279, 2000.
- Yasuda M & Izumi H. Trigeminal nerve-mediated reflex arterial blood pressure decrease and vasodilatation in lower lip of the rabbit. *Brain Res* 987 : 59-66, 2003.
- Yasui T, Karita K, Izumi H & Tamai M. Correlation between vasodilatation and secretion in the lacrimal gland elicited by stimulation

of the cornea and facial nerve root of the cat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38 : 2476-2482, 1997.

Yilmaz EN, Dur AH, Cuesta MA & Rauwerda JA. Endoscopic versus transaxillary thoracic sympathectomy for primary axillary and palmar hyperhidrosis and/or facial blushing : 5-year-experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 10 : 168-172, 1996.

Zacherl J, Huber ER, Imhof M, Plas EG, Herbst F & Fugger R. Long-term results of 630 thoracoscopic sympathectomies for primary hyperhidrosis : the Vienna experience. *Eur J Surg Suppl* : 43-46, 1998.

Zacherl J, Imhof M, Huber ER, Plas EG, Herbst F, Jakesz R & Fugger R. Video assistance reduces complication rate of thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg* 68 : 1177-1181, 1999.

第十章：胸腔鏡下胸部交感神経遮断術に関する報告

10-1：臨床報告-1

Surgical treatment of primary palmar hyperhidrosis : a prospective randomized study comparing T3 and T4 sympathectomy

Yanguo Liu^a, Jie Yang^b, Jun Liu^a, Fan Yang^a, Guanchao Jiang^a, Jianfeng Li^a, Yuqing Huang^c, Jun Wang^{a*}

*Eur J Cardiothorac Surg*2009 ; 35 : 398-402

『手掌多汗症の手術：T3遮断とT4遮断の比較』

患者にとってよりよい胸腔鏡下胸部交感神経遮断術とはなにか。T3交感神経節遮断とT4交感神経節切除を比較し症状の改善度と合併症の発現度を比較し、さらにT2, T3, T4の上肢における神経支配についても述べている。

緒言

胸腔鏡下胸部交感神経遮断術は手掌多汗症の治療法として広くおこなわれており、交感神経の切除、切離、クリップ法などがある。T2は上肢の神経支配に重要な役割を果たしており、過去にはT2を含む遮断が多数行われた¹⁻³⁾。最近の報告では、T2を遮断することにより重症の代償性発汗や過度の手掌乾燥が発現しやすすいということがわかってきた⁴⁻⁸⁾。現在、T2遮断はほとんど行わ

れていない。T3あるいはT4遮断が広く行われており結果は良好であるが、軽度の代償性発汗や手掌乾燥の発現がみられる場合がある⁸⁻¹²⁾。上肢のエクリン腺の神経支配はよくわかっていなく、胸部交感神経鎖は複雑な機能を果たしているのので、効果が高く損傷の少ない方法を取るようにならなければならない。

この論文は、T3の遮断とT4の遮断を比較し、続発症の程度や手術に対する満足度を考察したものである。

対象と方法

*患者

2004年9月～2007年12月までの手掌多汗症患者141人、男性78人女性63人、平均年齢26.9±6.5才。手掌多汗の程度、体の他の部分の多汗の有無、併発症状、甲状腺機能、神経学的検査などを行った。手術前にX線検査、ECG、通常の血液検査を行った。手術は、日常生活に支障をきたす重症の手掌多汗症を対象とし、甲状腺機能亢進症、神経不安、除脈(<60/min)による多汗は対象としない。患者をランダムにT3遮断とT4遮断の2つのグループに分ける(表1)。この研究は倫理委員会の承認を得ている。

*手術

患者は45°の半座位で両腕を外転する。ダブルルーメン、気管挿入で麻酔を行う。第5肋間に胸腔鏡用、第3肋間に処置用として5～10mm切開する。胸腔鏡を針入し、注意深く神経節の位置を確認する。T3は第3肋間に、T4は第4肋間にある。胸膜を切開する。神経鎖と交通枝を焼灼する。著者らは両側で行ったが、心臓の神経支配を確認するために右側から手術を行った^{13,14)}。気胸がなければ翌日に退院する。

結果

T3グループは68人(男性37人、女性31人)、T4グループは73人(男性41人、女性32人)。2つのグループは性別、平均年齢、重症度、経過観察期間を同じようにした(表1)。これらの手術法は文献で報告されており⁸⁻¹²⁾安全性も証明されているので、著者らの研究で倫理的問題は発生しない。

表1 患者背景

	人数	男性：女性	平均年齢	手掌多汗症			観察期間
				軽度	中等度	重度	
T3グループ	68	37人：31人	26.7才	5人	42人	21人	18.5±6.5ヶ月
T4グループ	73	41人：32人	27.1才	7人	44人	22人	17.2±7.3ヶ月
計	141	78人：63人	26.9才	12人	86人	43人	17.8±7.9ヶ月

いずれの手術でも、大量出血、不整脈、心臓発作、死亡例などはない。術後のX線検査で3人(2.13%)に片側の気胸が認められたがドレナージは必要でなかった。ホルネル症候群、徐脈、血胸もない。すべての患者は術後1~2日で退院した。

術後3ヶ月間の経過観察を行ったが、10人(T3が6人、T4が4人)が脱落したので、回収率は92.9%、平均観察期間は17.8±7.9ヶ月である。

* 手掌多汗症の改善

多汗の改善は100%に認められた(141人/141人)。気温の高い日、あるいは手掌を長時間握りしめることによる弱い手掌の発汗がみられ、T4(41人/69人、59.4%)はT3(16人/62人、25.8%)に比し多い。ほとんどの患者は手術に非常に満足している。T4グループの4人(5.8%)が多汗は改善されたものの、術後の手掌発汗が残ったことに不満を持っている。T3グループではこのようなことはない。

* 過度の手掌乾燥

過度の手掌乾燥、手掌皮膚亀裂が特に冬に起こる。T4(1人/69人、1.4%)がT3(8人/62人、12.9%)に比し低い。

* 代償性発汗

87人(66.4%)に代償性発汗がみられ、T4(39人、56.5%)がT3(48人、77.4%)に比し低い。胸部、背中、腹部、大腿、そけい部に発汗が起こる。発汗の程度を軽度、中等度、重度で評価した¹⁵⁾。軽度の発汗は日常生活に問題ない。中等度の代償性発汗は日常生活に支障をきたすが我慢できる範囲である。T3(9人、14.5%)がT4(2人、2.9%)に比し多い。重度の代償性発汗はいずれのグループでも起こらない。

* 満足度とQOL

手術に対する満足度を、非常に満足、満足、やや満足で評価した。T3に比しT4グループに非常に満足の評価が多い。両方に少数ながら、やや満足の評価があり、T3グループは、過度の手掌乾燥あるいは代償性発汗を理由にあげ、T4グループは手掌の発汗が残存しているのが理由である。全員がQOLが改善されたと回答している(表2)。

表2 手術結果(131人)

	T3グループ	T4グループ
成績		
乾燥	74.2% (46/62)	40.5% (28/69)
やや乾燥	25.8% (16/62)	53.6% (37/69)
発汗残存	0% (0/62)	5.8% (4/69)
続発症		
代償性発汗	77.4% (48/62)	56.5% (39/69)
中等度	14.5% (9/62)	2.9% (2/69)
過度の手掌乾燥	12.9% (8/62)	1.4% (1/69)
満足度		
非常に満足	24.2% (15/62)	58.0% (40/69)
満足	70.9% (44/62)	36.2% (25/69)
やや満足	4.8% (3/62)	5.8% (4/69)

考察

手掌多汗症とは、手掌で異常に過剰な発汗がある疾患である。分泌線の機能亢進であり、情動反応が引き金となることが多い。非侵襲性治療(イオノフォoresis、ボツリヌス毒素の注射など)の効果は持続しない。胸腔鏡下胸部交感神経遮断術は安全で有効な治療法である。有効成績は95%以上である^{1,8,10)}。しかし、なかには代償性発汗や過度の手掌乾燥などの続発症が発現することがある。代償性発汗などを予防するために、さまざまな方法が試みられてきた。手術の手技はここ100年の間に、開胸手術から侵襲性の少ない方法へ、さらに神経節の切除、切断、切離、クリッピング、交通枝切断などが行われてきた。交感神経の幹を残し、交通枝のみを遮断する方法(ramicotomy)はWittmoserによって施行され¹⁶⁾、交感神経系に影響が少ない方法といわれている。この方法は代償性発汗は少ないが、5.0~23.5%に再発が起こる^{17,18)}ためあまり行われていない。現在は、節と節の間の線維を切離し節を残す方法が一般的である。

過去にはT2が主に手掌を神経支配していると考えられてきた^{1~3)}。しかしT2遮断は過度の手掌乾燥や顔面の除神経を引き起こす。Drott¹⁹⁾は、頭部や顔面の発汗が消失すると体幹部での代償性発汗が起こると報告している。Schmidtら⁷⁾は、T2を遮断しなければ代償性発汗は起こりにくいと報告している。解剖学的研究²⁰⁾によれば、上肢への節前線維は主に第3~第6胸髄分節から出ている。第3と第4分節が重要な働きをしている。どの部分を遮断すべきかについてはいまだに論議されている。ここ数年はT3遮断やT4遮断が報告されており^{8~12,21~23)}、非常に良好な治療成績をおさめている。しかし代償性発汗については文献により異なっている。代償性発汗は主観的な面がある。量的定義は困難であり、今後の研究が待たれる。

LinとWu²¹⁾はT2やT3からの神経線維は手掌をほとんど支配せず、手掌の皮膚に到達する神経線維はT4からで、T2とT3を通過すると報告している。手掌への神経支配をT4で遮断すると、脳への交感神経トーンを阻害しない。著者らの研究によれば、T3あるいはT4遮断を行うと手掌多汗を改善し、さらには手術に対する満足度も高い。いずれの場合も弱い手掌発汗が残る場合があるが、これはT4遮断の方がT3に比し多い。発汗は我慢できる程度である。気温が高い日にだけ起こる。手掌発汗が残存しても過度の手掌乾燥があるよりは手術に対する満足度は高い。患者は手掌がやや湿っている方が快適に感じ、完全に乾燥しているのは望まない²²⁾。Choiら²²⁾は適度な手掌の発汗は手の動きをスムーズにするといい、手術の理想的な結果は、多汗症を改善し、かつ過度の手掌乾燥を起こさず、手掌が適度に湿っている状態だと言っている。Hshmonaiら²⁴⁾によると、手掌乾燥は医師にとっては望ましい結果であるが、患者にとっては望ましいものとはいえない。これらの報告や著者らの結果から、手掌多汗症の治療にはT4遮断が望ましいと考える。著者らの場合、T4グループの数人の患者(5.8%)が手掌多汗症が残っていると言っているが、手術前と比較すると非常に改善しており、再手術を望んではいない。

過度の手掌乾燥は遮断術の続発症の1つである。著者らの場合は、T4グループで1.4%でありT3グループで12.9%である。エジプトでの研究²³⁾では、T2遮断により上肢の過度の乾燥が起こったと報告している。このことは、T4が主に手掌への神経支配をしているが、交感神経鎖を上行しT3やT2からの神経線維も手掌を支配していることを意味している。T2を遮断すると、T3やT4からの手掌へのインパルスも遮断する。同様にT3を遮断すると、T4からのインパルスも遮断する。T2遮断は手掌の神経支配全般を阻害するが、代償性発汗や過度の手掌乾燥を起こす頻度が高く、よい手術法とはいえない。T4遮断は手掌の神経支配を最低限に阻害し、多汗症を改善し、手術の満足度が非常に高い。手掌多汗症の治療のゴールは手掌の発汗機能の停止ではなく、患者のQOLの改善であり、代償性発汗などを考慮するとT4遮断が望ましいと考える。

代償性発汗は今なお、多汗症に対する胸部交感神経遮断術後に高頻度で起こる続発症である。その発現の頻度や程度については論文によって異なる。Zachetlら²⁵⁾は352人を対象にした研究で代償性発汗が69%に起こると報告している。Fredmanら⁴⁾は90%と報告している。これらの違いは手術手技の差や、代償性発汗の評価の差で

あろうと思われる。代償性発汗の機序は解明されておらず、その発現を減少させるためにさまざまな手術法が試みられてきた。多くの著者が、代償性発汗の発現頻度と強さは神経節切除の部位と範囲に関係があると述べている。範囲が大きく、とくにT2を含むような切除では、代償性発汗が起きる頻度が高い。Deweyら⁸⁾は、切除を1ヶ所にするだけで、重度の代償性発汗を減少することができると報告している。しかしながら、T3切除とT4切除を比較した論文はない。著者らの場合、全体的な代償性発汗が66.4%に起こる。ほとんどは軽度であり、日常生活に支障がない。T4グループに比しT3グループにやや強い代償性発汗が起こる頻度が高い。これらの結果から、T4遮断はT3遮断に比較し、効果は同様でありながら代償性発汗の発現頻度が低い。したがって、T4遮断は手掌多汗症の手術として適切である。

文献

1. Lin TS, Fang HY. Transthoracic endoscopic sympathectomy in the treatment of palmar hyperhidrosis-with emphasis on perioperative management (1360 case analyses). *Surg Neurol* 1999 ; 52(5) : 453-457.
2. Chiou TS, Liao KK. Orientation landmarks of endoscopic transaxillary T-2 sympathectomy for palmar hyperhidrosis. *J Neurosurg* 1996 ; 85(2) : 310-315.
3. Drott C, Gothberg G, Claes G. Endoscopic transthoracic sympathectomy : an efficient and safe method for the treatment of hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33(1) : 78-81.
4. Fredman B, Zohar E, Shachor D, Bendahan J, Jedeikin R. Video-assisted transthoracic sympathectomy in the treatment of primary hyperhidrosis : friend or foe?. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2000 ; 10(4) : 226-229.
5. Yazbek G, Wolosker N, de Campos JR, Kauffman P, Ishy A, Puech-Leão P. Palmar hyperhidrosis- which is the best level of denervation using video-assisted thoracoscopic sympathectomy : T2 or T3 ganglion?. *J Vasc Surg* 2005 ; 42(2) : 281-285.
6. Reisfeld R. Sympathectomy for hyperhidrosis : should we place the clamps at T2-T3 or T3-T4?. *Clin Auton Res* 2006 ; 16(6) : 384-389.
7. Schmidt J, Bechara FG, Altmeyer P, Zirngibl H. Endoscopic thoracic sympathectomy for severe hyperhidrosis : impact of restrictive denervation on compensatory sweating. *Ann Thorac Surg* 2006 ; 81(3) : 1048-1055.
8. Dewey TM, Herbert MA, Hill SL, Prince SL, Mack MJ. One-year follow-up after thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis : outcomes and consequences. *Ann Thorac Surg* 2006 ; 81(4) : 1227-1233.
9. Riet M, Smet AA, Kuiken H, Kazemier G, Bonjer HJ. Prevention of compensatory hyperhidrosis after thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis. *Surg Endosc* 2001 ; 15(10) : 1159-1162.
10. Yoon DH, Ha Y, Park YG, Chang JW. Thoracoscopic limited T-3 sympathectomy for primary hyperhidrosis : prevention for compensatory hyperhidrosis. *J Neurosurg* 2003 ; 99 (1, Suppl.) : 39-43.
11. Chou SH, Kao EL, Li HP, Lin CC, Huang MF. T4 sympathectomy

tomy for palmar hyperhidrosis : an effective approach that simultaneously minimizes compensatory hyperhidrosis. *Kaohsiung J Med Sci* 2005 ; 21(7) : 310-313.

11. Neumayer C, Zacherl J, Holak G, Függer R, Jakesz R, Herbst F, Bischof G. Limited endoscopic thoracic sympathetic block for hyperhidrosis of the upper limb : reduction of compensatory sweating by clipping T4. *Surg Endosc* 2004 ; 18(1) : 152-156.
12. Lobato EB, Kern KB, Paige GB, Brown M, Sulek CA. Differential effects of right versus left stellate ganglion block on left ventricular function in humans : an echocardiographic analysis. *J Clin Anesth* 2000 ; 12(4) : 315-318.
13. Wong CW, Wang CH. Left stellate stimulation increases left ventricular ejection fraction in patients with essential palmar hyperhidrosis. *J Auton Nerv Syst* 1999 ; 78(1) : 64-67.
14. Licht PB, Pilegaard HK. Severity of compensatory sweating after thoracoscopic sympathectomy. *Ann Thorac Surg* 2004 ; 78(2) : 427-431.
15. Wittmoser R. Thoracoscopic sympathectomy and vagotomy. In : Cuschieri A, Buess G, Perissat J, editors. *Operative manual of endoscopic surgery*. New York : Springer ; 1992. pp.110-133.
16. Gossot D, Toledo L, Fritsch S, Celerier M. Thoracoscopic sympathectomy for upper limb hyperhidrosis : looking for the right operation. *Ann Thorac Surg* 1997 ; 64(4) : 975-978.
17. Lee DY, Paik HC, Kim DH, Kim HW. Comparative analysis of T3 selective division of rami communicantes (ramicotomy) to T3 sympathetic clipping in treatment of palmar hyperhidrosis. *Clin Auton Res* 2003 ; 13 (Suppl. 1) : I45-I47.
18. Drott C. Results of endoscopic thoracic sympathectomy (ETS) on hyperhidrosis, facial blushing, angina pectoris, vascular disorders and pain syndromes of the hand and arm. *Clin Auton Res* 2003 ; 13 (Suppl. 1) : I26-I30.
19. Gray H. The sympathetic nerves. In : Lewis WH, editor. *Anatomy of the human body*. 20th ed. Philadelphia : Lea & Febiger ; 2000. pp.1292-1299.
20. Lin CC, Wu HH. Endoscopic t4-sympathetic block by clamping (ESB 4) in treatment of hyperhidrosis palmaris et axillaries-experiences of 165 cases. *Ann Chir Gynaecol* 2001 ; 90(3) : 167-169. Choi BC, Lee YC, Sim SB. Treatment of palmar hyperhidrosis by endoscopic clipping of the upper part of the T4 sympathetic ganglion, Preliminary results. *Clin Auton Res* 2003 ; 13 (December (Suppl.1) : I48-I51.
21. Mahdy T, Youssef T, Elmonem HA, Omar W, Elateef AA. T4 sympathectomy for palmar hyperhidrosis : looking for the right operation. *Surgery* 2008 ; 143(6) : 784-789.
22. Hashmonai M, Assalia A, Kopelman D. Thoracoscopic sympathectomy for palmar hyperhidrosis, ablate or resect?. *Surg Endosc* 2001 ; 15(5) : 435-441.
23. Zacherl J, Imhof M, Huber ER, Plas EG, Herbst F, Jakesz R, Függer R. Video assistance reduces complication rate of thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg* 1999 ; 68(4) : 1177-1181.

10-2 : 臨床報告-2

Gustatory Side Effects After Thoracoscopic Sympathectomy

Peter B. Licht and Hans K. Pilegaard

Ann Thorac Surg 2006 ; 81 : 1043-1047

『胸腔鏡下胸部交感神経遮断術後の味覚性発汗の発症』

胸腔鏡下胸部交感神経遮断術後の代償性発汗と味覚性発汗の発現は神経節の切除範囲と深い関係がある、ということが多汗症と赤面症の患者の患者において検証した論文である。さらに、味覚性発汗とFrey症候群との関連、およびその機序についてもふれている。

緒言

北米の15万家庭を対象にした調査によれば、多汗症患者は約3%である¹⁾。多汗症やその治療法については過去50年間に数百の論文がでていいる。非侵襲性の治療法の効果は十分でないことや一過性であることが多い²⁾。その場合は、交感神経節からエクリン腺への興奮伝達を阻害する胸腔鏡下胸部交感神経遮断術が有効である^{3,4)}。

代償性発汗は、遮断術の続発症として知られているが、発現率は論文によって差がある。同じく続発症である味覚性発汗は、辛みのある食物や酸味のある果物を食べたときに起こるがそれについての論文は少ない。著者らは代償性発汗や味覚性発汗の発現が交感神経切除の範囲と関連があるかどうかについて検証した。

対象と方法

*患者

1997年1月～2005年1月の8年間に、手掌多汗症、腋窩多汗症、顔面多汗症、赤面症に対する手術を受けた患者238人。手術前の発汗量の測定は行っていない。手術を行うかどうかは、患者の主訴による。

女性は168人(71%)、患者の平均年齢は、29才(12～61才)である。患者のカルテや記録、術後の経過についてのアンケートを検証した。アンケートでは、1)手術前の発汗の程度を社会的、職業的な制限があったかを、非常にあった、ややあった、なし、2)手術後の多汗の改善度を、非常に良い、満足できる、やや良い、無効、3)特定の食物摂取後に味覚性発汗がみられたか、4)代償性発汗があるか、衣服がぬれて日中何回か着替えるかどうか、5)手術を受けたことを満足しているか、後悔しているかについて質問した。

*手術法

患者は仰臥位で両腕を90°外転する。麻酔用にシングルルーメンを挿管する。2ポートで行う。肺実質を損傷する恐れがあるときは、気管内チューブを一時的にはずし、肺を圧排する。0°のビデオ胸部内視鏡を使うため

に、5 mm径のトロッカーを刺入する。電気焼灼メス、あるいはハーモニクスカルペルの挿入のために、第2トロッカーを刺入する。交感神経鎖は、第2、第3、第4肋骨頭が交差する位置で判断する。肺胸膜を切開し、交感神経鎖を切除する。第2肋骨の位置で横に約2 cm切開し、交通枝も切除する。著者らの初期の患者50人では、交感神経鎖の切除に単極の焼灼メスを使用し、その後はハーモニクスカルペルを使用した。顔面多汗症と赤面症ではT2切除 (n=97)、手掌多汗症ではT2～T3切除 (n=76)、腋窩多汗症ではT2～T4切除 (n=65)を行った。手術は全て両側で行った。複数の部位での多汗症がある場合は、範囲を広げた交感神経切断が行われる。たとえば、手掌と腋窩の両方に多汗症がある患者にはT2～T4の切除を行う。

結果

内視鏡手術中に開胸手術に変更した例は無く、手術中の死亡例もない。4人の患者が片側にホルネル症候群を発現し、そのうち2人が消失せずに残った。手術の平均所要時間は20分 (7～115分)、平均入院期間は2日間 (1～12日間)、手術後の入院期間は平均1日 (0～6日間)である。

229人 (96%) に手術から平均17ヶ月 (1～72ヶ月)後にアンケートに答えてもらった。7人がアンケートを返送せず、2人が外国に移住している。手術前の症状によって社会生活に制限があったかについては、非常にあったが217人 (95%)、ややあったが12人 (5%)である。仕事上支障があったかについては226人が回答し、非常にあったが209人 (93%)、ややあったが16人 (6%)、全くなかったが1人 (1%)である。

手術の結果を表1に示す。T2～T3を切除した場合の結果がきわめてよい。6人が症状の軽度の再発があると答えている。そのうち4人は赤面症によるT2切除であり、手術結果には非常に満足していると回答している。2人は腋窩多汗症のT2～T4切除であり手術結果には満足だと答えている。

味覚性発汗は74人 (32%) に起こり、表2に示すように腋窩多汗症のT2～T4切除の場合に高頻度に発現す

表1 交感神経切除範囲と手術の効果

手術範囲	非常によい	よい	やや効果あり	無効	計
T 2	47(49)	22(23)	16(17)	10(11)	95(100)
T 2～T 3	64(86)	6(8)	4(5)	1(1)	75(100)
T 2～T 4	36(61)	12(20)	7(12)	4(7)	59(100)
計	147(64)	40(17)	27(12)	15(7)	229(100)

*患者数 (パーセント)

る。

代償性発汗は90%の患者に起こり、部位は背中 (75%)、腹部 (66%)、脚 (44%)、胸部 (15%)である。

表2 切除範囲と味覚性発汗の発現

切除範囲	味覚性発汗あり	味覚性発汗なし	計
T 2	26(27)	69(73)	95(100)
T 2～T 3	22(29)	53(71)	75(100)
T 2～4	26(44)	33(56)	59(100)
計	74(32)	155(68)	229(100)

*患者数 (パーセント)

表3に示すように、代償性発汗の発現は腋窩多汗症のT2～T4の交感神経切除後に高い。

表3 切除範囲と代償性発汗の発現

切除範囲	代償性発汗あり	代償性発汗なし	計
T 2	81(85)	14(15)	95(100)
T 2～T 3	68(91)	7(9)	75(100)
T 2～T 4	57(97)	2(3)	59(100)
計	206(90)	23(10)	229(100)

*患者数 (パーセント)

代償性発汗があると答えた患者のうち72人 (35%)が、日中に着替えが必要であると答えており、T2～T4切除の場合に非常に多い。32人 (14%)が手術したことを後悔している。理由は、続発症の発現 (n=14)、手術が無効 (n=8)、両方の理由 (n=10)である。腋窩多汗症のT2～T4切除患者に手術を後悔しているという回答が非常に多い。赤面症8人、手掌多汗症3人、腋窩多汗症7人が手術を受けても効果がなかったと回答している。

コメント

著者らは以前、多汗症あるいは赤面症の治療に胸腔鏡下交感神経切断術を行った158人における代償性発汗について報告している³⁾。本論文ではその後2年間に手術し経過観察した80人を加えて検証した。アンケートに対する回答率は96%であり、これは他に比し高く我々の研究の信頼性が高いといえる。2人は外国に移住しており実際の回答率は97%である。我々の調査によると、手術を希望した患者のほとんどが、社会的にも仕事の上でも非常に制限があったと答えている。しかし多汗症は良性疾患である。手術前に患者に合併症や続発症について十分に説明する必要がある。特に代償性発汗は高頻度で発現し消失することはない。頻度は論文により30～70%の差がある。著者らの調査では90%に発現し、35%は重度で日中衣服の着替えが必要であった。代償性発汗が時間

経過により軽減したかについては質問しなかったが、手術から平均17ヶ月後の調査でもこのような高い頻度で見られることは、期間経過による軽減はなかったと考える。

続発症としては味覚性発汗もあるが報告は少ない。発現率は論文によって大きな差がある^{4~27)}。味覚性発汗の発現が0%^{6~9)}、数%^{10~13)}、あるいは50~70%^{14,15)}という報告がある。著者らの場合は、32%に起こり、特に辛い食物や、リンゴやオレンジ等のやや酸味のある果物を摂取したときに起こる。この現象の病態生理学的説明はできない。ある論文では、迷走神経が伸びて、切除された交感神経鎖に接続したものと推論している²⁶⁾。この症状はFrey症候群に非常に類似している。Frey症候群とは、耳下腺の手術、顎下腺の手術、腫瘍、頸部の激しい損傷などのあとにまれに起こる疾病である^{28,29)}。この症候群の発汗部位は耳介前部に限定される。Frey症候群の発症メカニズムはよくわかっていないが³⁰⁾、耳側頭を走行する、耳下腺への副交感神経線維と汗腺への交感神経線維の両者が損傷を受け、その後汗腺へ接続する交感神経の経路に沿って副交感神経線維の再生が起こると報告がある^{28,31,32)}。食べ物の摂取により、唾液分泌と共に発汗が起こるのは、耳側頭の神経支配を受ける汗腺を副交感神経線維が興奮させるためと考えられる。Frey症候群は耳下腺手術から数ヶ月から数年後に発症し³¹⁾、この説を裏付けるものである。著者らの症例では、交感神経切断の1ヶ月後に数例の患者に味覚性発汗が発症している。神経線維が再生するには短すぎる期間である。味覚性発汗の病態生理はより複雑であるのかもしれない。手術後は、顔面エクリン汗腺の交感神経支配が十分でなく、副交感神経の影響を受けている可能性がある。味覚性発汗の治療には、経口抗コリン薬の投与、抗コリン薬の外用、塩化アルミニウムの外用、ボツリヌス毒素の注射³⁰⁾、などがあり、最近ではグリコピロレートの外用が77%の患者に効果があったとの報告がある³³⁾。

著者らの以前の論文では腋窩多汗症に対しT2~T4切除の場合に高頻度に重度の代償性発汗が起こることを報告したが、軽度の代償性発汗や味覚性発汗については検証していない⁵⁾。本論文では、交感神経切除範囲と代償性発汗や味覚性発汗の発現が深い関わりがあることを報告する。しかしそれが切除範囲によるものか多汗症の部位によるものかについては不明である。切除範囲は多汗症の部位によって決まり、この両者には深い関わりがある。解明には、部位と切除範囲をランダムに行い検証しなければならない。

我々の患者の多くは手術の結果に満足し、他の多汗症

患者にも手術することをすすめると言っている。しかし14%の患者が、手術が無効あるいは続発症があったことから、手術したことを後悔している。腋窩多汗症に対するT2~T4切除患者に手術を後悔している率がかなり高い。手術結果には満足していても、代償性発汗や味覚性発汗がでたために後悔している(表3)。これらの結果から、著者らは重症の多汗症で日常生活に支障をきたし、かつほかの治療法がどれも無効だった患者にだけ胸腔鏡下胸部交感神経遮断術をすすめている。とくに、腋窩多汗症で広範囲の交感神経切除を予定している患者には、味覚性発汗や重度の代償性発汗が起こるリスクがあること説明すべきだと考える。交感神経幹を切除せず内視鏡でクリッピングを行う新しい手術法の報告も出ている^{13,34,35)}。クリッピング法で手術後、重度の代償性発汗がでた患者がクリップの除去で改善がみられた症例の報告がある^{34,35)}。味覚性発汗については改善した報告はでない。

文献

1. Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. (2004) US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 51: 241-248.
2. Vallieres E. (2001) Endoscopic upper thoracic sympathectomy. *Neurosurg Clin North Am* 12: 321-327.
3. Hederman WP. (1993) Endoscopic sympathectomy. *Br J Surg* 80: 687-688.
4. Drott C, Gothberg G, Claes G. (1995) Endoscopic transthoracic sympathectomy: an efficient and safe method for the treatment of hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 33: 78-81.
5. Licht PB, Pilegaard HK. (2004) Severity of compensatory sweating after thoracoscopic sympathectomy. *Ann Thorac Surg* 78: 427-431.
6. Kopelman D, Hashmonai M, Ehrenreich M, Assalia A. (1998) Thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis: is there a learning curve? *Surg Laparosc Endosc* 8: 370-375.
7. Kao MC, Chen YL, Lin JY, Hsieh CS, Tsai JC. (1996) Endoscopic sympathectomy treatment for craniofacial hyperhidrosis. *Arch Surg* 131: 1091-1094.
8. Chen HJ, Shih DY, Fung ST. (1994) Transthoracic endoscopic sympathectomy in the treatment of palmar hyperhidrosis. *Arch Surg* 129: 630-633.
9. Riet M, Smet AA, Kuiken H, Kazemier G, Bonjer HJ. (2001) Prevention of compensatory hyperhidrosis after thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis. *Surg Endosc* 15: 1159-1162.
10. Fredman B, Zohar E, Shachor D, Bendahan J, Jedeikin R. (2000) Video-assisted transthoracic sympathectomy in the treatment of primary hyperhidrosis: friend or foe? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 10: 226-229.
11. Erak S, Sieunarine K, Goodman M, et al. (1999) Endoscopic thoracic sympathectomy for primary palmar hyperhidrosis: intermediate term results. *Aust N Z J Surg* 69: 60-64.

12. Yamamoto H, Kanehira A, Kawamura M, Okada M, Ohkita Y. (2000) Needlescopic surgery for palmar hyperhidrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 120 : 276–279.
13. Reisfeld R, Nguyen R, Pnini A. (2002) Endoscopic thoracic sympathectomy for hyperhidrosis : experience with both cauterization and clamping methods. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 12 : 255–267.
14. Herbst F, Plas EG, Fugger R, Fritsch A. (1994) Endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis of the upper limbs. A critical analysis and long-term results of 480 operations. *Ann Surg* 220 : 86–90.
15. Lai YT, Yang LH, Chio CC, Chen HH. (1997) Complications in patients with palmar hyperhidrosis treated with transthoracic endoscopic sympathectomy. *Neurosurgery* 41 : 110–113.
16. Heuberger J, Furrer M, Habicht J, Inderbitzi R. (2000) Indikationen und Ergebnisse der videothorakoskopischen Sympathektomie. [The indications for and results of video thoracoscopic sympathectomy]. *Dtsch Med Wochenschr* 125 : 817–821.
17. Lardinois D, Ris HB. (2002) Minimally invasive video-endoscopic sympathectomy by use of a transaxillary single port approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 21 : 67–70.
18. Zacherl J, Imhof M, Huber ER, et al. (1999) Video assistance reduces complication rate of thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg* 68 : 1177–1181.
19. Zacherl J, Huber ER, Imhof M, Plas EG, Herbst F, Fugger R. (1998) Long-term results of 630 thoracoscopic sympathectomies for primary hyperhidrosis : the Vienna experience *Eur J Surg Suppl* : 43–46.
20. 2nd Symposium on Thoracoscopic Sympathectomy. Proceedings and abstracts. (1998) *Eur J Surg Suppl* : 3–60.
21. Andrews BT, Rennie JA. (1997) Predicting changes in the distribution of sweating following thoracoscopic sympathectomy. *Br J Surg* 84 : 1702–1704.
22. Rex LO, Drott C, Claes G, Gothberg G, Dalman P. (1998) The Boras experience of endoscopic thoracic sympathectomy for palmar, axillary, facial hyperhidrosis and facial blushing. *Eur J Surg Suppl* : 23–26.
23. Drott C, Claes G. (1996) Hyperhidrosis treated by thoracoscopic sympathectomy. *Cardiovasc Surg* 4 : 788–790.
24. Bonjer HJ, Hamming JF, du-Bois NAJJ, van Urk H. (1996) Advantages of limited thoracoscopic sympathectomy. *Surg Endosc* 10 : 721–723.
25. Chiou TS, Chen SC. (1999) Intermediate-term results of endoscopic transaxillary T2 sympathectomy for primary palmar hyperhidrosis. *Br J Surg* 86 : 45–47.
26. Hashmonai M, Kopelman D, Kein O, Schein M. (1992) Upper thoracic sympathectomy for primary palmar hyperhidrosis : long-term follow-up. *Br J Surg* 79 : 268–271.
27. Yilmaz EN, Dur AH, Cuesta MA, Rauwerda JA. (1996) Endoscopic versus transaxillary thoracic sympathectomy for primary axillary and palmar hyperhidrosis and/or facial blushing : 5-year-experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 10 : 168–172.
28. Gordon AB, Fiddian RV. (1976) Frey's syndrome after parotid surgery. *Am J Surg* 132 : 54–58.
29. Drummond PD, Boyce GM, Lance JW. (1987) Posttherapeutic gustatory flushing and sweating. *Ann Neurol* 21 : 559–563.
30. Eckardt A, Kuettner C. (2003) Treatment of gustatory sweating (Frey's syndrome) with botulinum toxin A. *Head Neck* 25 : 624–628.
31. Drummond PD. (2002) Mechanism of gustatory flushing in Frey's syndrome. *Clin Auton Res* 12 : 144–146.
32. Dunbar EM, Singer TW, Singer K, Knight H, Lanska D, Okun MS. (2002) Understanding gustatory sweating. What have we learned from Lucja Frey and her predecessors? *Clin Auton Res* 12 : 179–184.
33. Kim WO, Kil HK, Yoon DM, Cho MJ. (2003) Treatment of compensatory gustatory hyperhidrosis with topical glycopyrrolate. *Yonsei Med J* 44 : 579–582.
34. Lin TS, Huang LC, Wang NP, Lai CY. (2001) Video-assisted thoracoscopic T2 sympathetic block by clipping for palmar hyperhidrosis : analysis of 52 cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 11 : 59–62.
35. Lin CC, Mo LR, Lee LS, Ng SM, Hwang MH. (1998) Thoracoscopic T2-sympathetic block by clipping—a better and reversible operation for treatment of hyperhidrosis palmaris : experience with 326 cases. *Eur J Surg Suppl* : 13–16.



和泉 博之

昭和22年2月生まれ，岩手県水沢市出身

昭和45年 東北大学医学部薬学科卒業

昭和51年 東北大学大学院薬学研究科博士課程修了

昭和51年4月 東北大学歯学部口腔生理学講座助手

平成11年4月 東北大学歯学部口腔機能解析学講座講師

平成15年2月 北海道医療大学歯学部口腔生理学講座教授