

各種自律神経機能検査を施行し得た Shy-Drager 症候群の 1 症例

Shy-Drager syndrome: Its autonomic function, α_2 receptor density and mechanism of postprandial hypotension

向 博也
菊池健次郎
山地 泉
小早川 洋
工藤 千佳
島崎 優
和田 篤志
坂本 孝志
沢井 仁郎
飯村 攻

Hiroya MUKAI
Kenjiro KIKUCHI
Izumi YAMAJI
Hiroshi KOBAYAKAWA
Chika KUDO
Masaru SHIMAZAKI
Atsushi WADA
Takashi SAKAMOTO
Nirou SAWAI
Osamu IIMURA

Summary

The autonomic function, platelet α_2 receptor (α_2R) density, and mechanism of postprandial hypotension were examined in a 58-year-old man with Shy-Drager syndrome (SDS). His chief complaints were orthostatic syncope and impotence. His blood pressure was kept within normal limits in a supine position, but severe hypotension and fainting occurred when he assumed an upright posture. There were diminished sweating response to warm stress, abnormal pupil reactions to drugs, lack of blood pressure elevation at phase IV during the Valsalva maneuver, and a lack of pressor response to hyperventilation and cold stress. The plasma norepinephrine levels (pNE) were very low in a supine position at rest and in a head-up tilt position. Severe blood pressure fall (hypotension) associated with a lack of pNE elevation occurred during an oral glucose tolerance test (oGTT).

Platelet α_2R density increased and the pressor response to infused norepinephrine (NE-R) was pronounced. The heart rate response to injected atropine was clearly attenuated. The coefficient of the R-R interval variation in the ECG (CV_{RR}), which may reflect parasympathetic activity, was markedly

札幌医科大学 第二内科
札幌市中央区南 1 条西 16 丁目 (〒060)

The Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical College, S-1, W-16, Chuo-ku, Sapporo 060

Received for publication October 12, 1991; accepted November 1, 1991 (Ref. No. E-91-2)

low at rest. In addition, a decrease in a head-up tilt position and increase during oGTT also resolved.

These results indicate that a dysfunction of the parasympathetic and sympathetic nervous systems and the up-regulation in the α_2 R system that leads to an increase in α_2 R density in SDS are involved in this disease and that the mechanism of postprandial hypotension in SDS may be different from that in normal elderly subjects.

Key words

Shy-Drager syndrome Platelet α_2 receptor Postprandial hypotension R-R interval variation

はじめに

Shy-Drager 症候群 (以下 SDS) は, 種々の自律神経障害を示す原因不明の疾患であり, 従来, 主に交感神経系の障害が指摘されてきた¹⁻³⁾. しかし, 最近では idiopathic orthostatic hypotension^{4,5)}, Parkinson 病⁶⁾, 各種の自律神経性ニューロパチー⁷⁻⁹⁾ などとともに, 食事性低血圧 (postprandial hypotension) の存在も指摘されるようになってきた. そして突然死した SDS の約半数は食後に死亡していること¹⁰⁾ から, 食事性低血圧が起立性低血圧と並んで, 本症の日常生活や生命予後に重大な影響を与え得ると推察される. 食事性低血圧の機序としては, 消化管を中心とした内臓領域の血管拡張に伴う同領域への血流の移動⁷⁾ が主因で, その成因に血管拡張性消化管ホルモンの分泌増加¹¹⁾ や自律神経機能異常の関与が推察されている⁹⁾ が, その詳細はなお明らかではない.

今回, 我々は著しい起立性低血圧と食事性低血圧を呈する SDS の 1 例を経験し, 本例に各種自律神経機能検査を施行した. その結果, 交感神経・副交感神経両系の機能低下と血小板 α_2 受容体数の増加が明らかとなり, 加えて, 本例の食事性低血圧の発症機序が健常者のそれとは異なることが示唆されたのでここに報告する.

症 例

症例: 58 歳, 男性

主訴: 起立時の眼前暗黒感, 失神

既往歴: 特記すべきことなし

家族歴: 祖母に脳卒中, 同胞に高血圧を認める.[†]

現病歴: 48 歳頃より起立時や長時間の立位保持時に眼前暗黒感を自覚し始め, 以後徐々に増悪し, 速やかな体位変換を避けるようになってきた. その後, 発汗減少, 交代性便通異常, 性欲低下, インポテンツを自覚. 1988 年 7 月, 勤務中,トラックに軽い荷物を積もうとして失神, 精査を目的として, 1988 年 9 月 9 日, 当科に入院した.

入院時現症: 血圧は臥位で 96/40 mmHg, 坐位で 54/30 mmHg, 臥位からの速やかな立位で失神をきたし, 血圧は測定不能となる著明な起立性低血圧を示した. 他の身体的所見では胸腹部で肝を剣状突起下に 2 横指触知する以外, 異常を認めなかった. また両側臀部から大腿部にかけて軽度の筋萎縮をみたが, 運動・知覚障害, 小脳症状, 膀胱・直腸障害はなかった.

入院時胸部レ線像 (Fig. 1) では, 肺野に異常をみず, 心胸郭比 51.5% の軽度の心拡大を認めた. 入院時心電図 (Fig. 2) では, 心拍数毎分 69 の正常洞調律で, $V_3 \sim V_6$ で T 波の二相性変化ないしは平低化をみる以外, 異常は認められなかった. また, 入院時検査成績 (Table 1) では, 入院前にみられた交代性下痢によると思われる軽度の正球性正色素性貧血と低蛋白血症を認めたが, 検尿, 肝・腎機能には異常をみなかった. 血漿エピネフリン濃度 (pE) は正常範囲内にあったが, 交感神経活性の指標と考えられる血漿ノルエピネフリン濃度 (pNE) や, 副交感神経活性を反映するとされる安静臥床, 自然呼吸下の心電図 R-R 間隔変動係数 (CVRR) と, 血漿レニン活性

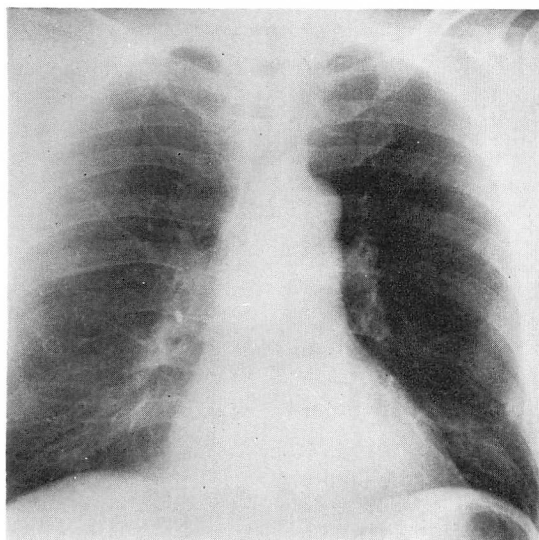


Fig. 1. Chest radiograph on admission.

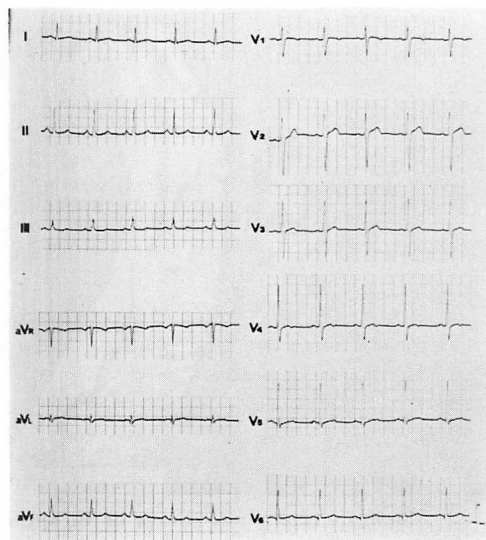


Fig. 2. ECG on admission.

Table 1. Laboratory data on admission

Blood		LAP (IU/l)	22
RBC ($\times 10/\text{mm}^3$)	368	Ch-E (IU/l)	256
Hb (g/dl)	11.4	T.Chol (mg/dl)	156
Ht (%)	34.2	TG (mg/dl)	77
WBC ($/\text{mm}^3$)	6400	FFA ($\mu\text{Eq/l}$)	1,121
Plt ($\times 10/\text{mm}^3$)	18.5	PL (mg/dl)	152
Biochemistry		β -Lp (mg/dl)	325
T.P. (g/dl)	6.2	HDL-Cho (mg/dl)	34
Alb. (g/dl)	3.9	FBS (mg/dl)	84
BUN (mg/dl)	14.0	Serum reaction	
Cr (mg/dl)	1.0	CRP	(-)
UA (mg/dl)	3.0	RA	(-)
Na (mEq/l)	138.0	ESR (mm/h)	10
K (mEq/l)	3.9	Urinalysis	
Cl (mEq/l)	105.0	Sugar	(-)
Ca (mg/dl)	8.4	Protein	(-)
P (mg/dl)	4.0	RBC	1~2
T.Bil (mg/dl)	0.5	WBC	1~2
D.Bil (mg/dl)	0.1	Autonomic-endocrine tests	
GOT (IU/l)	12	pNE (pg/ml)	49.9 (143 \pm 19)*
GPT (IU/l)	18	pE (pg/ml)	36.2 (41 \pm 6)*
LDH (IU/l)	228	CVRR (%)	1.84 (4.08 \pm 0.76)*
ALP (IU/l)	40	PRA (ng/ml/h)	0.1 (0.3~2.5)*
CK (IU/l)	127	PAC (pg/ml)	<20.0 (47~131)*
γ -GTP (IU/l)	24		(* = normal ranges)

向, 菊池, 山地, ほか



Fig. 3. Magnetic resonance image of the spinal cord (axial view).

(PRA), 血漿アルドステロン濃度 (PAC) は、いずれも低値を示した。

脊髄 MRI (Fig. 3) では axial image にて cervical spinal cord (C₂~C₇) の背側に淡い多発性の low intensity areas を認めた。

各種自律神経機能検査

瞳孔試験¹²⁾ (Table 2) では、1.25% エピネフリン、5% タイラミン、5% コカイン点眼時の所見を総合すると、交感神経の両側性中枢性障害の存在が示唆された。また発汗反応では、1% ピロカルピン皮下注後の発汗は対照者とほぼ同等であったが、下半身温水シャワー負荷時の発汗は欠如していた。

経前腕動脈挿入カテーテルによる観血的動脈圧測定下に、Valsalva 試験 (Fig. 4A), 過呼吸試験

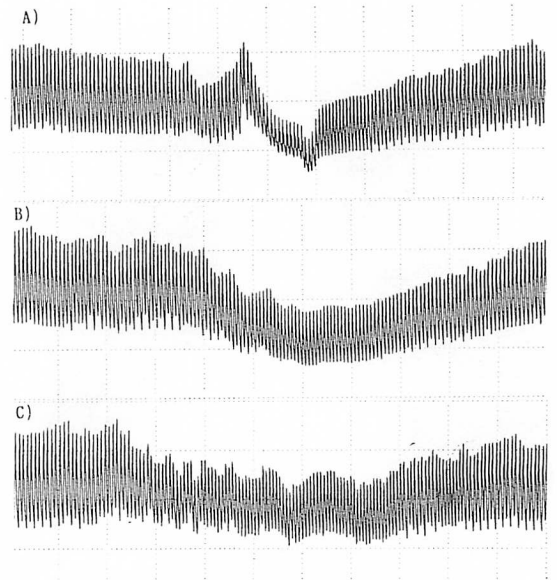


Fig. 4. Changes in arterial pressure measured directly during Valsalva maneuver (A), hyper-ventilation (B), and cold pressor test (C).

(Fig. 4B), 寒冷昇圧試験 (Fig. 4C) を試みたが、Valsalva 試験では第4相の overshoot は認められず、過呼吸試験および寒冷昇圧試験による昇圧反応も消失していた。

硫酸アトロピン 2 mg 静注 (Fig. 5) 時の心拍数の増加反応は健常者に比し極めて軽微で、副交感神経機能の低下が示唆された。次にノルエピネフリン 0.1 μg/kg/min 持続静注時の昇圧反応性 (NE-R) と血小板 α₂ 受容体数を検討すると (Fig. 6) 同年代の健常者に比し、本例では NE-R の著しい亢進と、血小板 α₂ 受容体数の増加を認めた。

Table 2. Pupillary reaction

	1.25% epinephrine (Hypersensitivity)	5% tyramine (Mydriasis)	5% cocaine (Mydriasis)
Central	(-)	Normal	Attenuated
Preganglionic	(+)	Normal	Attenuated
Postganglionic	(+)	Attenuated	Attenuated
Patient	(-)	Normal	Attenuated

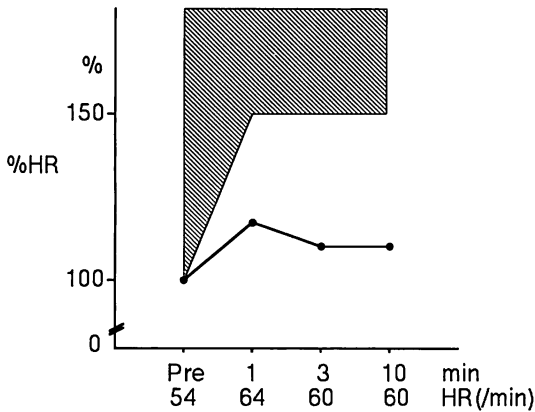


Fig. 5. Heart rate response to atropine (2 mg i.v.).

●: patient, ▨: normal area.

Head-up tilt 試験 (Fig. 7) では、健常者で pNE は上昇、CVRR は低下し、血圧は正常に保持されるのに対し、本例では pNE の増加はなく、CVRR は前値が低く、かつ tilt 後の低下も軽微で、血圧は顕著な低下を示した。

本例は入院時に発症から既に 10 年近くを経過しており、平山らの重症度分類¹³⁾では III 度に

該当した。また、入院中、食後に眩暈、失神をきたし、この際血圧が 154/92 mmHg から 86/64 mmHg へ低下する食事性低血圧が確認された。そこで、75 g 経口ブドウ糖負荷試験を施行し、その際の血行動態、血中カテコールアミン値と CVRR を計測した (Fig. 8)。本例と同年代の健常者では、ブドウ糖負荷後 CVRR が上昇、血圧は低下するが、これを代償すべく pNE が上昇し、血圧低下は軽微にとどまった。これに対し、本例はブドウ糖負荷後 CVRR の明らかな増加なしに、平均血圧の低下、いわゆる食事性低血圧が顕著に出現し、心拍数の増加を認めた。この際、本例では pNE、pE の有意な増加をみなかった。

経過

本例への治療として、ドーパミン受容体拮抗薬である metoclopramide 30 mg/日、pindolol 8 mg/日、indomethacin 37.5 mg/日、fludrocortisone acetate 0.05mg/日、および高 Na 食 (塩分 21 g/日) を試みた結果、後 3 者の併用が起立性低血圧に対して最も有効であった。

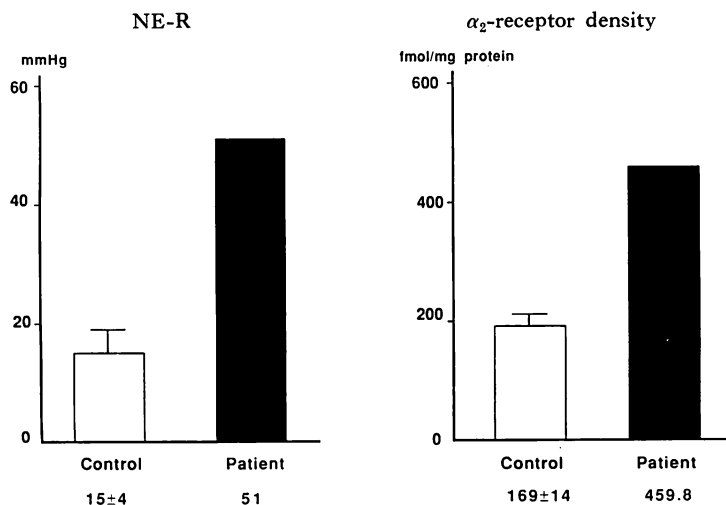


Fig. 6. Pressor response to infused norepinephrine (0.1 μg/kg/min) (NE-R) and platelet α₂ receptor density.

■: patient, □: age-matched controls.

向, 菊池, 山地, ほか

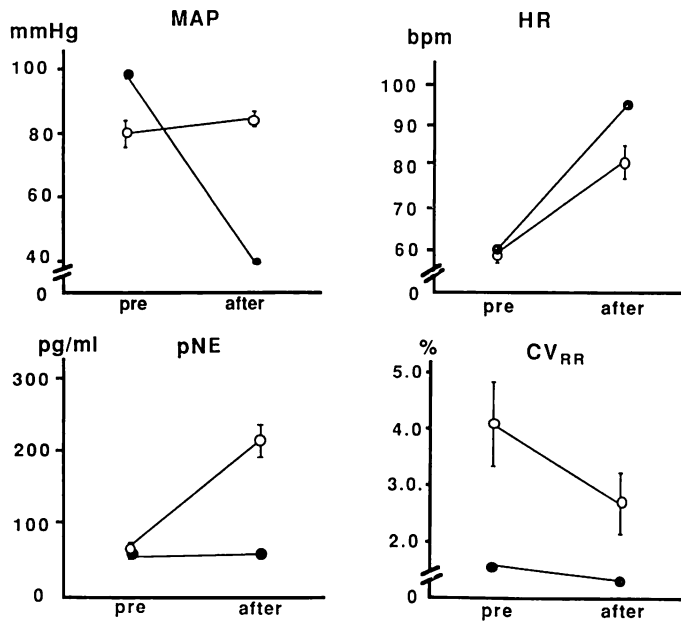


Fig. 7. Mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), plasma norepinephrine concentration (pNE) and coefficient of R-R interval variation of ECG (CV_{RR}) with 60° head-up tilt.

●: patient, ○: age-matched controls.

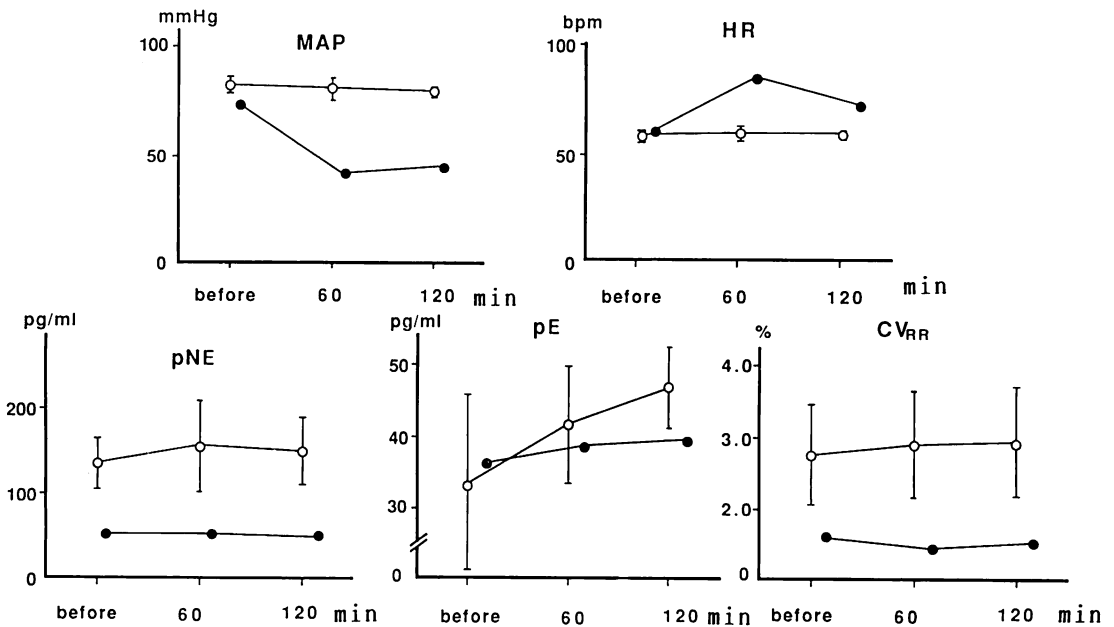


Fig. 8. Mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), plasma norepinephrine concentration (pNE), plasma epinephrine concentration (pE) and coefficient of R-R interval variation of ECG (CV_{RR}) with 75g oral glucose tolerance test.

●: patient, ○: age-matched controls.

考 按

1. 本例における自律神経障害

SDS の自律神経障害は主に中枢性ないしは節前性の交感神経に存在するとの報告が多く、本例でも、瞳孔試験、下半身温水シャワー負荷発汗試験の結果から、交感神経の両側性中枢性障害が示唆された。また過呼吸試験における昇圧反応性や Valsalva 試験における第4相の overshoot の欠如から、交感神経の障害部位の特定はできないが、これらはいずれも圧受容体反射弓の機能異常を示す所見といえよう。寒冷昇圧試験は冷侵害受容器から無髄 C 求心繊維を経て血管運動中枢へ至る求心路と、筋交感神経から骨格筋、血管平滑筋に至る遠心路の機能を反映しており、本例における昇圧反応性の低下は、交感神経の中枢および末梢性障害の存在を示唆する。

本例で NE-R の著しい亢進をみたことは、その障害が交感神経節前繊維のみならず、節後線維をも含む広範なものであることを意味し、いわゆる denervation hypersensitivity の状態にあるといえよう。その機序として、従来より up-regulation による交感神経 α および β 受容体数、ことに後者の増加が想定されている。Up-regulation についての in vitro の成績では、一般的に β 受容体に生じ易く、 α 受容体では観察され難いといわれる。この点について、multiple system atrophy 患者において、Bannister ら¹⁴⁾は血中カテコールアミン低値と逆相関するリンパ球 β 受容体数の増加を、また Bleddyn ら¹⁵⁾は血小板 α_2 受容体数の増加を報告している。しかし、SDS と確定診断された症例における血小板 α_2 受容体数の増加を確認した報告は、我々が検索し得た範囲では見当たらなかった。本報告における症例では、血小板 α_2 受容体数が健常者の約 2.4 倍に増加していた。臨床例で α_1 受容体を測定することは難しく、加えて、血小板 α_2 受容体が血管壁 α_2 受容体と全く同じ regulation を受けているか否かは明らかではない。しかし、本例における血小

板 α_2 受容体数の増加は SDS における up-regulation の作動を強く示唆し、これが本例における NE-R 亢進に関与している可能性が考えられる。また、本例では head-up tilt および 75 g 経口ブドウ糖負荷試験による血中カテコールアミン上昇が軽微であるにもかかわらず、心拍数の増加が認められ、この機序に β 受容体数増加による denervation hypersensitivity が一部関与している可能性が推察される。

一方、本例では副交感神経系の活性を反映するとされる CVRR が安静時で低値を示し、健常者で観察される head-up tilt 時の低下、および 75 g 経口ブドウ糖負荷試験時の上昇がほとんど消失していた。この成績は、副交感神経系の緊張低下および調節不全の存在を示唆し、アトロピン試験における心拍数増加反応の低反応もこれと矛盾しない。

2. 本例の食事性低血圧発症の機序

食事性低血圧 (postprandial hypotension) は健常者でも認められるが、高齢者に多いことが知られている¹⁶⁾。食事性低血圧は果糖や蔗糖の経口投与時やブドウ糖静脈内投与時にはみられず、ブドウ糖の経口投与時のみ認められる¹⁷⁾ことが明らかにされている。その機序には、1) VIP やソマトスタチンなど血管拡張性消化管ホルモンの分泌増加¹¹⁾を介する腹腔内臓器の血管拡張、同部への血流増大⁷⁾、血液プーリングに伴う右心系への静脈灌流量低下、つまりは心拍出量減少と末梢血管抵抗の低下、2) 副交感神経過剰緊張、3) これらを代償すべき交感神経系の作動低下、などが考えられている。本例では 75 g 経口ブドウ糖負荷試験時に血圧の著明な低下をみるにもかかわらず、pNE、pE のいずれもが増加せず、交感神経・副腎髄質系の作動低下が確認された。また、本例と同年代の健常者における軽度な食事性低血圧時には、CVRR の増加から推察される副交感神経系の緊張亢進が観察されるのに対し、本例では CVRR の増加は全く認められなかった。したがって本例の食事性低血圧の成因には副交感神経系の

過剰亢進の可能性は少なく, 交感神経・副腎髄質機能の低下や, VIP やソマトスタチンなどの消化管由来の血管拡張ホルモンの関与がより大きいと推察される。

食事性低血圧の治療として, SDS 以外の自律神経性ニューロパチーに対して, ソマトスタチンの同族体を用い, ある程度の効果が得られたとの報告⁸⁾もあり, 食事性低血圧の機序を考えるうえで興味もたれる。また, SDS の自律神経症状全般に対して, TRH¹⁸⁾ や L-DOPS¹⁹⁾ 投与が試みられている。ただし, 残念ながら, 本例ではこれらの治療を試みる機会が得られなかった。

結 語

SDS の 1 症例で, 各種自律神経機能検査を施行し, 以下の成績を得た。

1. 交感神経・副腎髄質機能のみならず, CVRR から推察される副交感神経系の機能低下も認められた。

2. ノルエピネフリン昇圧反応性の異常亢進に加え, 血小板 α_2 受容体数の増加を確認し, denervation hypersensitivity の機序に α_2 受容体の up-regulation の関与が推察された。

3. 食事性低血圧が認められ, 75 g 経口ブドウ糖負荷試験では, 健常者で観察される交感神経活性の上昇はもとより, 副交感神経系の亢進 (CVRR 増大) も認められず, 本例におけるその発現機序は健常者とは趣を異にするように思われた。

要 約

58 歳男性の Shy-Drager 症候群 (SDS) 患者で, 安静時, head-up tilt (tilt) 時, 75 g 経口ブドウ糖負荷 (oGTT) 前後の自律神経機能と, ノルエピネフリン昇圧反応性 (NE-R), 血小板 α_2 受容体 (α_2R) を測定した。本例は失神と陰萎を主訴とし, 臥位血圧は正常だが立位および 30° tilt 時は血圧測定不能となり, 著明な起立性低血圧と失神が認められた。発汗試験は低反応, 瞳孔反応は中枢障害型, 血漿 NE 濃度 (pNE) は安静時,

tilt 後, いずれも著明な低値で, oGTT 時には血圧は著しく低下し, pNE の上昇はなく, α_2R 数は増加, NE-R は高度の亢進を示した。Atropine 試験は低反応で, 心電図 R-R 間隔変動係数 (CVRR) は安静時に著しく低く, tilt 時の低下反応や oGTT 時の増加反応は欠如していた。本例の病態には交感神経・副交感神経両機能の低下と α_2R 数の増加, NE-R の亢進が大きく関与し, また SDS の食事性低血圧発現の機序が健常者のそれとは異なることが推察された。

本論文の要旨は, 第 69 回日本循環器学会北海道地方会 (1989. 10. 14. 札幌) で発表した。

文 献

- 1) 飯村 攻, 東海林哲郎, 湯浅壽幸, 田中繁道, 久田憲雄, 深山明義, 中橋泰之, 宮原光夫, 山中 昇, 奥山富三: Shy-Drager 症候群を伴った OPCA (Multiple System Atrophy) の 1 例. 自律神経 **16**: 341-351, 1979
- 2) 名迫行康, 竹広 猛, 高橋光雄. 西川光夫, 倉田明彦, 宮地 徹: Shy-Drager syndrome の 1 剖検例. 神経学トピック **3**: 36-41, 1973
- 3) Schwarz GA: The orthostatic hypotension syndrome of Shy-Drager. Arch Neurol **16**: 123-139, 1967
- 4) Onrot J, Goldberg MR, Biaggioni I, Hollister AS, Kincaid D, Robertson D: Hemodynamic and humoral effects of caffeine in autonomic failure. N Engl J Med **313**: 549-554, 1985
- 5) Robertson D, Wade D, Robertson RM: Postprandial alterations in cardiovascular hemodynamics in autonomic dysfunctional states. Am J Cardiol **48**: 1048-1052, 1981
- 6) Turnbull CJ, Palmer KT, Taylor BB: Autonomic failure with postprandial hypotension: Case report. New Zealand Med J **94**: 6-8, 1981
- 7) Hoeldtke RD, O'Dorisio TM, Boden G: Prevention of postprandial hypotension with somatostatin. Ann Intern Med **103**: 889-890, 1985
- 8) Hoeldtke RD, O'Dorisio TM, Boden G: Treatment of autonomic neuropathy with a somatostatin analogue SMS-201-995. Lancet **2**: 602-603, 1986
- 9) Micieli G, Martignoni E, Cavallini A, Sandrini G, Nappi G: Postprandial and orthostatic hypotension in Parkinson's disease. Neurology **37**:

- 386-393, 1987
- 10) 陸 重雄, 千田康博, 高橋 昭: Shy-Drager 症候群の予後と血圧異常. 自律神経 **25**: 370-374, 1988
 - 11) Mathias CJ: Postcubical hypotension in autonomic disorders. *in* *Autonomic Failure* (ed by Bannister R). *A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*, 2nd ed, Oxford University Press, Oxford, 1988, pp 367-380
 - 12) 大野新治: 薬物点眼による Horner 症候群障害部位判定法. 臨床眼科 **29**: 19-27, 1975
 - 13) 平山恵造, 北 耕平: 多系統萎縮症 (オリブ橋小脳萎縮症, 線状体黒質変性症, Shy-Drager 症候群) の臨床. 臨床神経学 **25**: 1196-1203, 1985
 - 14) Bannister R, Boylston AW, Davies IB, Mathias CJ, Sever PS, Sudera D: β -receptor numbers and thermodynamics in denervation supersensitivity. *J Physiol* **319**: 369-377, 1981
 - 15) Bleddyn D, Deepak S, Giuseppe S: Increased numbers of alpha receptors in sympathetic denervation supersensitivity in man. *J Clin Invest* **69**: 779-784, 1982
 - 16) Lipsitz LA, Fullerton KJ: Postprandial blood pressure reduction in healthy elderly. *J Am Geriatr Soc* **34**: 267-270, 1986
 - 17) Bannister R, Da Costa DF, McIntosh C, Mathias CJ: Oral glucose, but not oral xylose, substantially lowers blood pressure in autonomic failure. *J Physiol* **358**: 123, 1985
 - 18) 木原幹洋, 渡邊晴雄, 富田宗敏, 菅屋潤壹: TRH が著効を示した Shy-Drager 症候群. 神経内科 **25**: 289-291, 1986
 - 19) 長谷川康博, 古池保雄, 松岡幸彦, 高橋 昭: Shy-Drager 症候群にみられた “食事性低血圧・失神” とその L-DOPS による治療. 日内会誌 **78**: 939-943, 1989