

## 総 説

自律神経障害の治療  
—最近の話題より—

東京女子医科大学 脳神経センター 神経内科

タケミヤ トシコ  
竹宮 敏子

(受付 平成12年8月22日)

## はじめに

自律神経障害は、中枢神経系や末梢神経系の各種の病態に巻き込まれながら生じ、患者の日常生活の質を著しく損なう大きな要因となる。自律神経の標的となることの多い循環器、消化器、外分泌および排泄系を中心として、最近の治療法について概説する。

## 1. 起立性低血圧と臥位高血圧

起立性低血圧 (orthostatic hypotension: OH) は最も古くから注目されてきた自律神経症候であり、その病態や治療に関する報告も枚挙に暇がない程多い。治療にあたりまず注意しなければならないのは原因の早期発見と原因療法である。二次性自律神経障害としての OH は常に念頭において、早期診断に努め、基礎疾患に対する適切な治療と病期、病態に応じて必要な対症療法が適時、適切に行わなければならない。

糖尿病、薬物性 (降圧薬、抗パーキンソン薬、抗精神薬など)、ギランバレー症候群、脳血管障害、脳腫瘍、脊髄障害、その他の基礎疾患が見出されなくても OH が認められる高齢者、超高齢者は、日常の臨床で稀ではなく経験する。

臥位高血圧は、OH を来す疾患で、圧受容器反射障害、 $\alpha$  受容器の脱神経過敏症、あるいは OH 治療薬の服用に伴って発現しやすく、これが OH 長期治療上の問題でもある。

OH と臥位高血圧の非薬物療法を文献<sup>1)2)</sup>に従っ

表1 起立性低血圧・臥位高血圧の非薬物療法

A. 低血圧増悪要因(下記)の対処, 指導
急激な体位変換, 力仕事, 激しい運動[運動時低血圧]
長期臥床, 運動不足
血圧日内変動[早朝低血圧]
夜間多尿
怒責排尿・排便, 持続性咳嗽, 息こらえ
過換気
食事(大食)[食事性低血圧]
飲酒
低栄養
脱水, 電解質異常(特に低 Na 血症)
温熱環境(夏期, 入浴, サウナ)[入浴時低血圧]
感染症
薬物(降圧薬, 利尿薬, 抗うつ薬など)
合併症(高血圧, 糖尿病, 貧血など)
高齢
B. 理学的療法
夜間頭部挙上(10 から 15cm, 20 度前後)
弾性包帯・弾性ストッキング・腹帯・抗重力服, 杖, 座椅子付押し車, 車椅子
頭部保護帽
脚組み, 下肢交叉, 前屈姿勢, 足組み, 座り込み, 臥位
C. 心臓ペースング
D. 臥位高血圧
起立性低血圧の治療が原則
急な臥位をとらない
就寝前の軽食
夕食以降に炭水化物を多く摂取する
起立性低血圧に対する昇圧剤投与後数時間は臥床を 避ける
夜間頭部挙上, 半座位睡眠

Toshiko TAKEMIYA [Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University]: Therapy of autonomic nervous disorders: by up-to-date information

表2 起立性低血圧に使用される薬物

分類(作用)	薬物(一般名)
1. 環境血液量増加	
鉱質コルチコイド	fludrocortisone*
抗利尿ホルモン(腎V <sub>2</sub> 受容体刺激)	desmopressin(注1)
増血剤	erythropoietin(注2)
2. 血管収縮作用	
ノルエピネフリン前駆アミノ酸	droxidopa(DOPS)*
$\alpha_1$ 受容体刺激	midodrine-HCl*
$\alpha$ 受容体刺激 (容量血管が主な作用点)	dihydroerygotamine*
間接型交感神経賦活	norfenefrine*
交感神経緊張	amezinium*
神経調節物質	etilefrine
TRH	TRH
3. 血管拡張抑制作用	
プロスタグランジン合成阻害	indomethacin*
$\beta_2$ 受容体遮断	propranolol, pindolol, carteolol(注3)
抗ドパミン作用	metoclopramide, domperidone
4. その他	
シナプス前 $\alpha_2$ 受容体拮抗	yohimbine
シナプス後 $\alpha_2$ 受容体刺激	clonidine
V1受容体刺激	lysine-vasopressin
内臓血管収縮	octreotide(注4)
ノルエピネフリン持続注入法	

\*：起立性低血圧改善薬(神経治療12(2)：78-79, 1995, 一部加筆)

注1：desmopressinは、腎V<sub>2</sub>receptorに作用し、水排泄を制御する。もともと自律神経不全症にみられる夜間多尿の治療薬として使用されるようになったが、循環血漿量増加によるOH改善効果がある。通常点鼻投与する。

注2：erythropoietinは元来貧血の治療薬として知られているが、血液量と血液粘度を増加させることによりOH改善効果も期待される。しかし、注射薬のみである。

注3：propranolol等、末梢血管 $\beta_2$ 受容体遮断作用を有する薬物である。OHの症例で $\beta_2$ 受容体脱神経過敏性を有する場合に使用すると起立時の末梢血管拡張を抑制してOHの改善を認める。

注4：octreotideには消化管ペプチド抑制作用があり元来、食事性低血圧(postprandial hypotension：PPH)の治療薬として使用されているが、内臓血管拡張制御作用によりOHの改善も期待できる、ただしこれも今のところ注射薬のみである。

て掲載する(表1)。このような注意事項を守っても奏効しない場合には薬物治療に進む。

OHに対し有用度が高い薬物を示す。使用にあたっては保険診療における範囲内での適応選択となる(表2)。

OH治療薬の選択は、欧米と本邦とでは傾向が異なる。一般的には欧米では内分泌作動薬が、本邦では交感神経作動薬が優位である。本邦における最近の傾向としては、第一選択薬としてmidodrineやameziniumを、さらに効果不十分な場合には最も作用の強いノルアドレナリン前駆物質で

あるdroxidopaを加えている現状である。

## 2. 発汗障害と他の外分泌腺障害

発汗過多と発汗低下ないし無汗とがある。発汗過多を来す疾患として特発性手掌足底多汗症と味覚性発汗が知られている。前者では従来、無水アルコールを用いた胸部交感神経節ブロック療法が主流を占めていたが、近年は、内視鏡的な経胸の胸部交感神経節切除ないし切断、および電氣的焼灼が有効な成績を挙げている報告をみるようになった<sup>2)</sup>。薬物療法では、従来抗コリン薬や精神安定薬の経口投与が中心であったが十分な効果をあ

げるには至らなかった。近年は糖尿病性味覚性発汗症例で抗コリン性外用薬（例：glycopyrrolate クリーム 0.5%）の顔面への塗布が約2週間で約80%に有効であったとの報告がある<sup>3)</sup>。またボツリヌス毒素を用いた局所療法（注射）はFrey症候群（耳下腺術後の味覚性発汗）の症例では発汗面積の減少を認め、効果は6カ月以上続いたという<sup>4)</sup>。さらに、特発性手掌足底多汗症例にボツリヌス毒素の手掌皮下注射後、手掌発汗の約30%減少効果を認めた報告がある<sup>5)</sup>。ボツリヌス毒素が神経終末からのアセチルコリン遊出を遮断して発汗を抑制したものと考えられるが、注射の量、部位、範囲、頻度、間隔、主作用と副作用の検討、および治療に対する保険診療認定を含めて今後の課題は多い。

全身性多汗症に対しては、対OH薬の一部が有効である。著者はclonidineや漢方薬の補中益気湯による有効例の経験がある。

特発性全身性無汗症は、アレルギー性免疫性機序に基づく汗腺または発汗運動系自律神経線維の炎症性障害が推定されている疾患であるが、近年、副腎皮質ステロイドホルモンの有効性の報告が相次いでいる<sup>6)</sup>。今後は発汗障害の定量的評価<sup>7)</sup>、ステロイドの投与量と期間、さらにステロイドパルス療法の適応などについての検討が必要である。

発汗障害以外の外分泌腺障害として、涙液減少と唾液減少が病態としてあるが、原因疾患が鮮明で治療可能な症例は別として、これらの病態そのものが主症候の場合の詳細な検討はこれからであり、現段階はそれぞれ、涙液補充、唾液補充を目的とした対症療法に止まっている。

### 3. 排尿障害

自律神経疾患では神経因性膀胱による排尿障害と抗利尿ホルモンの分泌不全による夜間多尿が問題となることが多々ある。排尿障害には排出障害で起こる排尿困難や残尿と蓄尿障害で起こる頻尿や尿失禁とがある。従来は排出障害には $\alpha$ アドレナリン受容体遮断薬（prazosin, bunazosin）が主役を占めていたが、副作用として出現しやすいOHのために使用が制限されていた。最近では、 $\alpha$ アドレナリン受容体遮断薬であるが脳循環改善作用があ

る塩酸moxisylyteがOHを来さず排出・蓄尿障害の両方に約50%の改善率をみたとの報告がみられる。蓄尿障害にも効果があったのは、本薬には弱いCa拮抗作用があるためと思われる<sup>8)</sup>。

夜間多尿は進行性自律神経不全症にしばしば認められパーキンソン病でも問題となることがあるが、合成抗利尿ホルモン製剤desmopressinが用いられて改善例の報告がある<sup>9)</sup>。

最近、ボツリヌス毒素の局所療法（外尿道括約筋部に注射）により脊髄損傷例の排尿括約筋協働不全でかなりの効果を得たとの報告があり<sup>10)</sup>、経尿道的膀胱頸部切開術に代わる治療法として注目されている。また、排尿筋の易刺激状態により頻尿、尿意切迫、切迫性尿失禁などを呈する症例でS<sub>2</sub>-S<sub>3</sub>皮膚分節の経皮的電氣的神経刺激療法が排尿筋の不安定状態の改善をもたらし、膀胱容量の増加を来したとの報告<sup>11)</sup>もあり、これらは、いずれも手術療法に代わりうる治療法として今後発展していく可能性がある。

### 4. 直腸障害・消化管機能障害

パーキンソン病の便秘はよく知られているが、近年、胃排出機能障害に注目が集まっている。胃排出機能障害がパーキンソン病の進行、特に副交感神経機能障害の進行と関連することを示す報告がある<sup>12)</sup>。また消化管調整薬であるtrimebutineが胃排出時間の改善に役立つことが明らかにされた。さらに、パーキンソン病の症例では胃排出時間が遅延しており、この傾向は抗パーキンソン病薬の反応に動揺の認められる症例で顕著である<sup>13)</sup>。胃排出機能低下は抗パーキンソン病薬自体の副作用としても出現しうる。今後はパーキンソン病の治療を考える際に、胃排出機能障害についても充分配慮し有効な治療薬の検討もなされる必要がある。

神経障害性下痢は糖尿病性ニューロパチーや腹腔神経節ブロックに伴ってみられる治療抵抗性の難治性の下痢である。腸管の交感神経機能が副交感神経機能に対して相対的に低下して腸管の運動が亢進し水分や脂肪などの吸収が減退するためと考えられている。近年somatostatin類似物質で、消化管運動と消化管ホルモン分泌に対して強力な

表3 CRPSのタイプ

	タイプ1	タイプ2
今までの症候群	RSD	Causalgia
誘発要因	何らかの組織障害	末梢神経障害
発症部位	傷害部位を越える拡がり	傷害神経支配部位

抑制作用を有する octreotide がこのような下痢に対して有効であることが知られてきた<sup>14)</sup>。今後は自律神経障害に伴う神経障害性下痢に対する有効な治療法として考慮される筈である。

### 5. 反射性交感神経性ジストロフィー

反射性交感神経性ジストロフィー (reflex sympathetic dystrophy: RSD) は、交感神経系の何らかの過剰活動が関係するであろう痛みを総括した術語として提唱されたものであるが、不明な点が多いままで臨床的に安易に使われ過ぎたため意義を失ってしまったとして、国際疼痛学会委員会で討議され、新しく CRPS (complex regional pain syndrome) という用語ができています。局所に分布する (regional)、多様な臨床症状を伴う (complex)、痛み (pain)、症候群 (syndrome) である<sup>15)</sup>。

表3に示すように type 1 と type 2 に分けられるが、not otherwise specified (NOS) の存在も予想される。RSD は、何らかの組織障害後に、疼痛、腫脹、皮膚血管運動障害、発汗障害、骨萎縮などを来す。疼痛は灼熱痛様の堪え難いもので、QOL を著しく害する。早期に交感神経ブロックをすれば予後は良いと言われているが、必ずしもそうとは限らず治療に難渋することも多い<sup>16)</sup>。骨吸収抑制薬は骨萎縮の予防目的で使用されるが、疼痛にも有効な場合がある。従来ビタミン D 製剤と calcitonin が使用されたが、近年は bisphosphonate などの骨吸収抑制薬の有効性についても報告がみられる<sup>17)</sup>。

本邦では未発売の物もあるが、RSD の治療でも注目されており、その内に導入されると思われる。従来より、carbamazepin や phenitoin などの抗痙攣薬が RSD の疼痛に用いられ有効な場合もあった。最近、GABA 同族体の gabapentin が難治性の RSD の疼痛を軽減したとの報告<sup>18)</sup>があるが、これは脳内セロトニンを増加、脳脊髄の下降性疼痛抑

表4 食事性低血圧の非薬物療法

A. 食事療法	炭水化物は夕食以降に集中させ分散的に摂取 高塩分、高蛋白食 禁酒 コーヒー2杯前後(夕方以降は避ける)
B. 食事方法の工夫	少量頻回(4~6回)に分けて摂取 食事に時間をかける 食事中症状を呈する場合 半仰臥位、横臥位での食事 食前補液
C. 食後の低血圧が増強する時間帯の歩行、運動の回避	
D. $\beta$ 遮断薬など降圧作用のある薬物の影響の排除	
E. 高血圧の是正	

制系の神経機能を亢進することが推測されている<sup>19)</sup>。

### 6. 多彩な自律神経障害を来す疾患

#### 1) 急性特発性汎自律神経異常

急性特発性汎自律神経異常 (acute idiopathic pandysautonomia) は、自己免疫異常に基づく炎症性多発ニューロパチーの1型 (急性炎症性自律神経ニューロパチー) と考えられている。本症は広範な自律神経障害 (瞳孔障害、OH、発汗障害など) を主体とし、ごく軽微な運動、感覚神経障害を伴う。本症の急性期に抗免疫療法が積極的に行われている。免疫グロブリン大量静注療法 (初報告は1996年<sup>20)</sup>) は欧州だけではなく、本邦でも広く使用され始めており、多彩な自律神経障害の改善が認められつつある。

#### 2) 多系統萎縮性

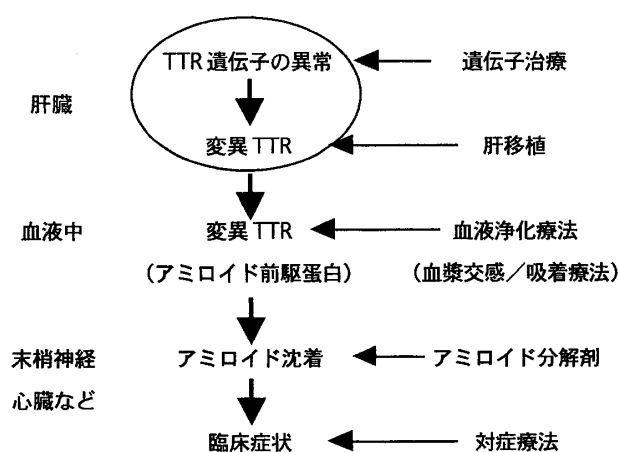
自律神経系を中心とした変性疾患で、Shy-Drager 症候群がよく知られている。症候としては OH、PPH、夜間睡眠時の閉塞性無呼吸 (これは、本症における突然死の原因として重要)、夜間高血圧、膀胱直腸障害、ホルネル症候群 (片側性、交

表5 食事性低血圧に使用される薬物

薬物 (一般名)	主作用
Indomethacin	プロスタグランジン合併阻害
Caffeine	アデノシン受容体阻害
Somatostatin	消化管ホルモン分泌抑制
Octreotide	長時間作用型ソマトスタチン類似体
Dihydroergotamine + Caffeine	$\alpha$ 受容体作用 + アデノシン受容体阻害
Droxidopa (DOPS)	ノルエピネフリン前駆アミノ酸
Vasopressin (arginine-, lysine-)	V <sub>1</sub> V <sub>2</sub> 受容体刺激
Midodrine	$\alpha_1$ 受容体刺激
Midodrine + Denopamine	$\alpha_1$ 受容体刺激 + $\beta_1$ 受容体刺激
TRH	交感神経緊張作用
Acarbose	$\alpha$ -グリコシダーゼ阻害

表6 FAP 症例に対する肝移植(熊本文学・文献<sup>23)</sup>より引用)

症例	年齢 (歳)	性	移植までの罹病期間	予後	手術時期	特記事項
1	28	男	3年	終日就労	1994年 2月	
2	32	男	4年	終日就労	1994年 12月	
3	41	男	4年	終日就労	1995年 1月	
4	47	女	5年	終日就労	1995年 9月	
5	35	女	4年	終日就労	1996年 1月	
6	45	男	5年	終日就労	1996年 3月	
7	25	男	2年	終日就労	1997年 5月	ドミノ肝移植
8	35	女	1年	移植後5カ月	1998年 10月	ドミノ肝移植
9	29	男	2年	移植後4カ月	1998年 11月	
10	29	男	2年	移植後4カ月	1998年 11月	
11	31	女	2年	移植後4カ月	1998年 11月	
12	35	女	2年	移植後2カ月	1999年 1月	生体部分肝移植

図 FAPの発症機序とその治療戦略(文献<sup>22)</sup>より引用)

代性など), 虹彩萎縮, 発汗障害(無汗), 体温調節障害, 陰萎などが知られている。PPHに対する

非薬物的治療を表4に, 薬物を表5に示した。dl-DOPSの食前投与でPPHにかなり効果を認めたという報告がある<sup>21)</sup>。

### 3) 家族性アミロイドポリニューロパチー

家族性アミロイドポリニューロパチー (familial amyloid polyneuropathy: FAP) は, 常染色体優性遺伝形式をとり, 重症の自律神経, 感覚・運動神経障害を呈し予後不良な疾患である。今までは対症療法に工夫が続けられていたが, 最近は肝移植が症状改善と進行阻止に画期的な効果を有することが明らかになった。

FAPの発症機序と治療戦略については池田<sup>22)</sup>による明解な図があるので引用する(図)。

肝移植の予後については熊本大学からの報告<sup>23)</sup>を表6に引用する(表6)。本症の自律神経障害(便秘, 下痢, 排尿障害, 陰萎, OH)は, 肝移植

後, 比較的早期に運動障害に先行して回復する傾向があるらしい<sup>24)</sup>.

#### おわりに

自律神経障害の病態として, OH, PPH, 発汗障害, 排尿障害, 消化管機能障害, さらに RSD および多彩な自律神経障害について最近の治療法を中心として簡略に述べた. 今後, 自律神経系の治療法がさらに大きく発展することを願う.

#### 文 献

- 1) **Bannister R, Mathias CJ:** Managements of postural hypotension. *In* Autonomic Failure. A Textbook of Disorders of the Autonomic Nervous System 3rd ed (Bannister R, Mathias CJ eds) pp 622-645, Oxford Medical Publications, Oxford (1992)
- 2) **長谷川康博:** 特集 多系統萎縮症の治療計画 血圧調節障害の治療—起立性低血圧, 臥位高血圧/食事性低血圧. *神経治療* **13** (3): 229-236, 1996
- 3) **Lin TK, Chee EC, Chen HJ et al:** Abnormal sympathetic skin response in patients with palmar hyperhidrosis. *Muscle Nerve* **18**: 917-919, 1995
- 4) **Shaw JE, Abbott CA, Tindle K et al:** A randomized controlled trial of topical glycopyrrolate, the first specific treatment for diabetic gustatory sweating. *Diabetologia* **40**: 299-301, 1997
- 5) **Naumann M, Zellner M, Toylea KV et al:** Treatment of gustatory sweating with botulinum toxin. *Ann Neurol* **42**: 937-975, 1997
- 6) **Schneider P, Binder M, Auff B et al:** Double-blind trial of botulinum A toxin for the treatment of focal hyperhidrosis of the palms. *Br J Dermatol* **136**: 548-552, 1997
- 7) **片山 晃, 持尾聡一郎, 栗太 正ほか:** 慢性特発性無汗症に対するステロイド療法. *神経治療* **12** (3): 209-213, 1995
- 8) **牟田好博, 大西晃生, 大成圭子ほか:** エクリン腺の神経終末および無髄軸索が正常な特発性後天性全身性無汗症の1例. *臨神経* **35**: 638-642, 1995
- 9) **服部孝道, 榊原隆次, 北 耕平ほか:** 脊髄小脳変性症の排尿障害に対する塩酸 mosislyte の効果. *神経治療* **12** (1): 49-54, 1995
- 10) **Schurch B, Hauri D, Rodic B et al:** Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients. *J Urol* **155**: 1023-1029, 1996
- 11) **Hasen ST, Robson WA, Pridie AK et al:** Transcutaneous electrical nerve stimulation and temporary S<sub>3</sub> neuromodulation in idiopathic detrusor instability. *J Urol* **155**: 2005-2011, 1996
- 12) **原田俊英, 石崎文子, 森野豊之ほか:** パーキンソン病の胃排泄能と薬物効果—levodopa と trimebutine malate について—. *神経治療* **13** (3): 269-274, 1996
- 13) **Djaldetti R, Baron J, Ziu I et al:** Gastric emptying in Parkinson's disease. *Neurology* **46**: 1051-1054, 1996.
- 14) **Mercadante S:** Octreotide in the treatment of diarrhoea induced by coeliac plexus block. *Pain* **61**: 345-346, 1995
- 15) **Hidss MS, Janig W, Hssenbusch S et al:** Reflex sympathetic dystrophy: Changing concepts and taxonomy. *Pain* **63**: 127-133, 1993
- 16) **竹宮敏子:** 特集 自律神経障害の治療 四肢血管運動障害の病態と治療. *神内治療* **3** (3): 243-249, 1986
- 17) **Adami S, Fossaluzza V, Getti D et al:** Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Ann Rheum Dis* **56**: 201-204, 1997
- 18) **Gary A, Mellick DO, Larry B et al:** Reflex sympathetic dystrophy treated with gabapentin. *Arch Phys Med Rehabil* **78**: 98-105, 1997
- 19) **北 耕平:** 特集 神経疾患治療の進歩 自律神経疾患. *神経治療* **15** (4): 383-385, 1998
- 20) **Mericle RA, Triggs WJ:** Treatment of acute pandysautonomia with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **62**: 529-531, 1997
- 21) **Freeman R, Young J, Landsberg L et al:** The treatment of postprandial hypotension in autonomic failure with 3, 4-DL-threo-dihydrophenylserine. *Neurology* **47**: 1414-1420, 1996
- 22) **池田修一:** 家族性アミロイドポリニューロパチーの診断・治療—最近の進歩—. *日医新報* **3931**: 1-8, 1999
- 23) **山下太郎, 安東自喜雄, 内野 誠:** 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) Type1—肝臓移植に関する話題について—. *臨と研* **76** (6): 1164-1169, 1999
- 24) **Parrilla P, Ramirez P, Andreu LF et al:** Long-term results of liver transplantation in Familial Amyloidotic Polyneuropathy Type 1. *Transplantation* **64** (4): 646-663, 1997