

原 著

[東女医大誌 第70巻 臨時増刊号]
頁 E340~E353 平成 12年12月]

東京女子医大病院神経内科入院患者における発汗障害例の検討

東京女子医科大学 脳神経センター 神経内科

松村美由起・竹宮 敏子・岩田 誠

(受付 平成 12年 9月 9日)

The Examination of Dyshidrosis in Patients with Hospitalized in Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University Hospital

Miyuki MATSUMURA, Toshiko TAKEMIYA and Makoto IWATA

Department of Neurology, Neurological Institute,
Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

We examined retrospectively the medical records on patients with dyshidrosis in department of Neurology, Neurological institute, Tokyo Women's Medical University Hospital from January 1979 until May 2000. Causative diseases of dyshidrosis are primary autonomic failure including pure progressive autonomic failure (pure PAF), PAF with multiple system atrophy (MSA), or Shy-Drager syndrome (SDS). Olivo-ponto-cerebellar atrophy (OPCA), acute pandysautonomia, familial amyloid polyneuropathy, diabetes mellitus, scleroderma, infarction of the spinal cord, calcification of the thoracic yellow ligament, Brown-Sequard syndrome, brainstem encephalitis and botulism. Also included are Harlequin syndrome, idiopathic segmental anhidrosis and mental hyperhidrosis on the base of localized dyshidrosis. Four cases of pure PAF revealed postganglionic sudomotor dysfunction and the sympathetic postganglionic dysfunction of cardiac, vasomotor and pupillary system associated with parasympathetic nervous system failure. Dyshidrosis was seen in 70.5% of patients with SDS, 20.9% with OPCA and 20% with unclassified MSA. Urinary disturbances were seen in all of patients with SDS, with OPCA, with unclassified MSA. On the other hand, orthostatic hypotension was seen in 75% of patients with OPCA, 50% with unclassified MSA, and 100% with SDS. In SDS, OPCA, unclassified MSA, either pre- or postganglionic sudomotor dysfunction was observed according to causes. In comparing, the group of OPCA patients with dyshidrosis with the group without it, the duration of illness was statistically significantly longer in the group with dyshidrosis than in the group without it. As the frequency of autonomic dysfunctions other than dyshidrosis was higher in-group with dyshidrosis than that in dyshidrosis was considered to be a clinical manifestation of the wide spread and the advanced stage of autonomic dysfunction after long duration of illness.

はじめに

発汗障害は自律神経障害の一症状であるが、起立性低血圧や膀胱直腸障害に比べて症状として自覚されにくく、かつ、生命予後に与える影響は高

度障害例を除いて少ないと見逃される場合が少なくない。そのため、他の自律神経症状に比べ神経疾患における発汗障害の報告は少ない。今回、1979年から本年まで東京女子医大病院神経内

科に入院した患者のなかで発汗障害を呈した症例について、病歴から基礎疾患と自律神経症状および発汗障害を含む自律神経障害の病巣部位について検討した。

対象および方法

対象は、1979年1月から2000年5月まで当科に入院した患者のなかで発汗障害を認めた患者49例である。内訳は、男性33例、年齢37~76(平均 57.0 ± 11.3)歳、女性16例、年齢31~67(平均 52.8 ± 9.8)歳である。なお、olivo-ponto-cerebellar atrophy(OPCA)とShy-Drager症候群(SDS)は、発汗障害を認めない症例をコントロールとして発汗障害を呈する症例と比較検討した。すなわち、OPCAは64例(男性37例、女性27例)、SDSは5例(男性4例、女性1例)である。

検討項目は、臨床経過、神経所見と、発汗試験、指先容積脈波(起立負荷試験)、寒冷昇圧反応、CV_{RR}、ノルアドレナリン血中濃度、薬物点眼試験である。なお、発汗試験は、温熱発汗試験(ヨード・澱粉反応)と実施例では薬物発汗試験(アセチルコリン皮内注射)を検討項目とした。

統計解析にはunpaired Student's t testを用いた。

結 果

1. 基礎疾患(表1)

発汗障害を来たした基礎疾患をBanisterら¹⁾の分類に基づいて表1に示した。原発性自律神経障害であるpure progressive autonomic failure(pure PAF)が4例、PAF with multiple system atrophy(MSA)すなわちSDSが12例、二次性自律神経障害であるOPCAが18例、SDS、OPCAと線条体黒質変性症(striatonigral degeneration, SND)との分類ができなかったMSA(分類不能MSA)が2例であり、他に、家族性アミロイドポリニューロパシー、急性汎自律神経障害、急性感覚性ニューロパシー、糖尿病、強皮症、脊髄梗塞、胸椎黄靭帯骨化症、Brown-Séquard症候群、脳幹脳炎、ボツリヌス中毒症によるものが各1例、Harlequin症候群、特発性分節型発汗障害、精神性多汗症と局所性機能障害が各1例であった。なお、混乱を避けるため、以後MSAはSDS、OPCAとSND

表1 当科入院患者の発汗障害例の基礎疾患

基礎疾患	症例数(例)
原発性	
pure PAF	4
PAF with MSA	12
二次性	
OPCA	18
MSA	2
急性汎自律神経障害	1
家族性アミロイドパシー	1
急性感覚性ニューロパシー	1
糖尿病	1
強皮症	1
脊髄梗塞	1
胸椎黄靭帯骨化症	1
Brown-Séquard症候群	1
脳幹脳炎	1
ボツリヌス中毒症	1
局在性	
Harlequin症候群	1
特発性分節型無汗症	1
精神性多汗症	1
計	49

PAF: pure autonomic failure, OPCA: olivo-ponto-cerebellar atrophy, MSA: multiple system atrophy.

を含めたものを指し、分類不能MSAは、SDS、OPCA、SNDの分類ができなかったものを指す。発汗障害例は、原発性自律神経障害であるSDSと二次性自律神経障害であるOPCAおよび分類不能MSAの3疾患を併せたMSAで最も多かった。

2. 二次性自律神経障害例について(表2)

OPCA、分類不能MSAを除く二次性自律神経障害例の自律神経症状、他の神経学的所見および自律神経機能検査を表2にまとめた。主に節後性障害を呈する急性特発性汎自律神経障害、家族性アミロイドポリニューロパシー、強皮症では、温熱性発汗、アセチルコリンによる軸索反射性発汗とともに消失もしくは低下しており、発汗系も節後線維の障害が認められた。特に前2疾患では、腱反射低下、感覺障害などの体性神経も末梢の障害がみられ、他の自律神経機能検査でも心血管系、瞳孔系の交感および副交感神経系に渡る障害は節後性であり、発汗を含めた広範な節後性自律神経

表2 二次性発汗障害例の臨床症状と自律神経機能検査所見

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
診断	二ユーロバチー	急性特発性 汎自律神経障害	家族性アミロイド	黄斑帯骨化症 (Th10-11)	強皮症 耐糖能障害	糖尿病 腎髄病後	Brown-Séquard syndrome	脊髓梗塞 糖尿病	脳梗塞	ボツリヌス中毒症
年齢(歳)	55	31	39	37	63	62	28	71	49	64
性別	男性	女性	男性	男性	男性	男性	男性	男性	女性	女性
症状完成までの期間	17日	16日	3年	10年	5年	2年	8年	1日	1日	7日
発汗障害出現までの期間	17日	16日	3年	10年	5年	2年	8年	1日	不詳	7日
自律神経症状										
起立性低血圧	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+
発汗低下	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
排尿障害	-	+	+	-	-	-	-	+	+	+
便秘	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+
陰萎	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-
唾液、涙液分泌低下		+	-	-	-	-	-	-	-	+
他の神経徵候										
脳神経症状	III, V23, VII	VII	VII	VII	VII	VII	VII	VII	III, IV, VI, VII, VIII	III, IV, VI, VII, VIII
感觉純麻	温痛触覚	-	温痛触覚	Th11以下 全感覺 下肢↑ 下肢↓	Th9以下 全感覺 下肢↑ 下肢↓	温痛振動覚 下肢↑ 下肢↓	Th10以下↓	Th10以下↓	-	-
腱反射	正常	↓	↓	四肢↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
筋力	正常	正常	正常	正常	正常	軽度↓	左下肢↓	両下肢↓	両下肢↑ 下肢↓	四肢↓ 頭部、呼吸筋↓
交感神経系										
循環器系										
起立試験										
低血圧	-	+	+	反応(+) 反応(-)	反応(-) 反応(-)	反応(-) 反応(-)	+	+	++	++
ノルアドレナリン上昇										
寒冷昇圧反応										
血中ノルアドレナリン濃度										
ノルアドレナリン静注試験										
発汗試験										
温熱発汗										
アセチルコリン皮内試験										
瞳孔系										
コカイン										
エビネフリン										
チラミン										
副交感神経系										
循環器系										
心電図 R-R 間隔変動										
瞳孔系										
メタコリン										
末梢神経伝導検査										
感覚神経 ↓										
節前										
節後										
感覚・運動 ↓										

表3 局在性自律神経障害例の臨床症状と自律神経機能検査所見

症例	1	2	3
診断	Harlequin syndrome	特発性分節型無汗症	精神性多汗症
年齢(歳)	54	56	33
性	男性	女性	女性
罹病期間(年)	10	14	14
発汗障害出現までの期間	初発症状	初発症状	初発症状
起立性低血圧	—	—	—
発汗低下	右顔面↑	+	体幹以下↑
排尿障害	—	—	—
下痢, 便秘	—	—	—
陰萎	—	—	—
唾液, 涙液分泌低下	—	—	—
交感神経系			
循環器系			
起立試験			
低血圧		—	—
発汗試験			
温熱発汗	右顔面～C3↑	右半身↓	Th2以下↑
アセチルコリン皮内試験		反応(−)	
瞳孔系			
コカイン			節前 or 節後
エピネフリン		正常	正常
チラミン		正常	正常
副交感神経系			
瞳孔系			
メタコリン		正常	

障害と末梢神経障害を認めた。一方、脊髄障害例では、障害髄節以下の温熱性発汗の低下が認められたが、いずれもアセチルコリンによる軸索反射性発汗試験が行われておらず、節前性か節後性かの判定はなしえなかった。

3. 局在性自律神経障害について（表3）

発汗系のみに異常を来たした局在性自律神経障害例を表3に示した。この3症例では、2例で発汗過多、1例で発汗低下であり、温熱性発汗試験も同様の結果であった。特発性分節型無汗症の症例2では、アセチルコリンによる軸索反射性発汗も低下しており節後性障害が認められた。

4. 原発性自律神経障害例について

以下に症例数が多かった原発性自律神経障害であるpure PAFとSDSおよび二次性のOPCA、分類不能MSAの自律神経症状と検査所見について示す。

pure PAFについて（表4）

(1) 内訳

pure PAFは4例で、全例男性であった。入院時年齢は65～76（平均±標準偏差 70.2 ± 4.7 以下同様）歳、発症年齢は55～72（ 60.7 ± 7.8 ）歳であった。

(2) 罹病期間と発汗障害出現までの期間

入院時点での罹病期間は4～16（ 9.5 ± 5.9 ）年であったが、4例中3例で発汗障害は起立性低血圧とともに初発症状であり、1例では入院時である4年目であった。

(3) 発汗障害以外の自律神経症状

発汗障害以外に起立性低血圧は全例、便秘は3例（75%）、排尿障害と陰萎は2例（50%）、唾液・涙液分泌低下は1例（25%）に認められた。

(4) 発汗障害

発汗障害は、症例1では腹部以下の発汗低下と

表4 pure PAFの臨床症状と自律神経機能検査所見

症例	1	2	3	4
年齢(歳)	72	76	68	65
性	男性	男性	男性	男性
経過(年)	16	4	13	5
発汗障害出現までの期間	初発症状	4年	初発症状	初発症状
発症年齢(歳)	56	72	55	60
起立性低血圧	#	#	#	#
発汗低下	+	+	+	+
排尿障害	-	+	-	+
便秘	+	+	-	+
唾液、涙液分泌低下	+	-	-	-
陰萎	-	+	+	-
交感神経系				
循環器系				
起立試験				
低血圧	#	#	#	#
ノルアドレナリン上昇	反応(-)	反応(-)	反応(-)	
寒冷昇圧反応	反応(-)		反応(-)	
血中ノルアドレナリン濃度	低下		低下	
発汗試験				
温熱発汗	腹部以下↓	↓	↓	↓
アセチルコリン皮内試験	反応(-)	反応(-)	反応(-)	反応(-)
瞳孔系				
コカイン				正常
エピネフリン	節後	節後	節後	正常
チラミン			節後	正常
副交感神経系				
循環器系				
心電図 R-R 間隔変動	↓	↓	↓	↓
瞳孔系				
メタコリン		節後		

代償性の胸背部の発汗過多として、症例2では全身の発汗低下、症例3,4では全身の無発汗として認められた。全例で温熱性発汗が低下し、アセチルコリンによる軸索反射性発汗も消失していることから、節後性障害が示唆された。

(5) 他の自律神経機能検査所見

その他の自律神経機能検査では、起立試験では全例で血圧低下と3例で血中ノルアドレナリン濃度の上昇反応の欠如および2例で基礎値の低下が、2例で寒冷昇圧反応の欠如が認められ、それぞれ循環系交感神経系の主に節後性の障害と血管運動神経系の障害が示唆された。薬物点眼試験では3例で、エピネフリンもしくはチラミンでの節後

性障害が認められた。更に、CV_{RR} 低値、メタコリン点眼試験での節後性障害から、副交感神経系の障害も認められた。

以上より、発汗系、循環系、血管運動系、瞳孔系の交感神経節後性障害及び心臓、瞳孔系の副交感神経系の障害が認められた。

MSAについて

発汗障害を認めたMSAの31例中OPCAが17例、SDSが12例、分類不能MSAが2例であった。各疾患における詳細を示す。

1) OPCA (表5,6)

(1) 内訳

OPCAは、入院した全OPCA患者82例中、発

表5 OPCA例の発汗障害を有する群と有さない群の比較

発汗障害	あり	なし
症例数(例)	18	64
男：女	13:5	37:27
入院時年齢(歳)	56.3±6.2	55.8±9.0
罹病期間(年)	5.1±3.7	3.3±2.8
発症年齢(歳)	51.2±8.2	52.6±9.5
起立性低血圧(%)	66.6	34.3
発汗障害(%)	100	0
排尿障害(%)	100	46.8
便秘(%)	50	28.1
唾液・涙液分泌低下(%)	5.5	0
陰萎(%)	33.3	12.5

汗障害を呈した症例が 18 例 (21.9%) で、そのうち、男性が 13 例、女性が 5 例であり、発汗障害を呈さなかった症例は 64 例で、男性は 37 例、女性は 27 例であった。

(2) 罹病期間と発汗障害出現までの期間

発汗障害群における入院時年齢は 49~66 (56.3 ± 6.2) 歳で、発症年齢は 33~63 (51.2 ± 8.2) 歳、入院時点での罹病期間は 1~16 (5.1 ± 3.7) 年で、発汗障害を伴わない OPCA 患者の入院時年齢は 26~75 (55.8 ± 9.0) 歳、発症年齢 17~74 (52.6 ± 9.5) 歳、入院時点での罹病期間は 1~14 (3.3 ± 2.8) 年であり、罹病期間のみが発汗障害群で、発汗障害を伴わない群に比して統計学的に有意に長かった ($p<0.05$)。発汗障害の発症時期は 10 例では不詳であったが、7 例では初発~7 (5.1 ± 3.7) 年であった。

(3) 発汗障害以外の自律神経症状

臨床症状としては発汗障害を呈する群では、発汗障害以外に排尿障害が全例に、起立性低血圧が 12 例 (66.6%)、便秘が 9 例 (50%)、陰萎が 6 例 (33.3%) に、唾液・涙液分泌低下が 1 例 (5.5%) に認められ、発汗障害を認めない群では排尿障害が 30 例 (46.8%) に、起立性低血圧が 22 例 (34.3%)、便秘が 18 例 (28.1%)、陰萎が 8 例 (12.5%) であり、他の自律神経症状の発症頻度は発汗障害群において発汗障害を伴わない群に比して高率であった。

(4) 発汗障害

発汗障害は、無汗が 1 例、発汗低下が 12 例、多汗が 5 例であったが、多汗は、発汗障害に対する代償性のものであると考えられた。発汗低下部位は、全身性が多かったが、3 例では下半身に、1 例では頸部以下に、1 例では四肢末梢に認められた。温熱性発汗試験の施行 6 例全例で温熱性発汗の低下を認めた。そのうち 1 例ではアセチルコリンで軸索反射性発汗があり節前性障害が、他の 2 例では発汗がなく節後性障害が認められた。

(5) 他の自律神経機能検査所見

他に、交感神経系機能検査で、起立性低血圧が 13 例に、起立によるノルアドレナリン血中濃度の上昇反応は 1 例に認められ、2 例には認められなかつた。また、安静時の血中ノルアドレナリン濃度は 2 例で低値であり、2 例で正常値であった。以上より、循環系交感神経系の障害が認められ、安静時の血中ノルアドレナリン濃度低下例では節後性の障害が認められた。

寒冷昇圧反応は施行した 6 例全例とも減弱から低下であり、血管運動神経系の障害が認められた。薬物点眼試験では、正常、中枢性、節前もしくは節後性と一定の傾向はみられなかつた。次に、副交感神経系では、CV_{RR} は施行した 9 例中 7 例で低下しており、メタコリン点眼試験は 1 例のみに行われ、正常反応であった。

以上より交感、副交感神経両系に渡る障害が認められたが、障害部位は中枢・節前性を示唆する症例から節後性を示唆する症例まで一律ではなかつた。

2) SDS (表 7, 8)

(1) 内訳

SDS では、全 17 例中 12 例 (70.5%) に発汗障害が認められ、そのうち、男性は 7 例、女性は 5 例で、発汗障害を認めない症例は 5 例、男性は 4 例、女性は 1 例であった。

(2) 罹病期間と発汗障害出現までの期間

発汗障害群における入院時年齢は、39~75 (54.0 ± 10.0) 歳、発症年齢は 25~69 (49.1 ± 11.4) 歳、入院時点での罹病期間は 1~14 (4.8 ± 3.6) 年であり、発汗障害を認めない群では、入院時年齢が 47~64 (57.6 ± 7.0) 歳、発症年齢が 41~62 (53.6 ± 7.8)

表 6 OPCA例の臨床症状と自律神経検査所見

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
年齢(歳)	63	50	49	57	60	56	44	49	62	66	54	56	63	49	65	56	59	59
性別	男性	女性	男性	女性	女性	男性	女性	男性	男性	男性	男性	男性						
満過(年)	5	10	16	7	5	3	2	4	1	3	3	9	1	5	6	6	1	1
発汗障害出現までの期間	不詳	7年目	初発症狀	6年	不詳	3年	不詳	4年	不詳	不詳	不詳	不詳	5年	不詳	5年	不詳	5年	不詳
発症年齢(歳)	57	40	33	50	55	54	51	42	45	61	63	51	47	62	44	59	50	58
自律神経症状																		
起立性低血圧	-	+	+	+	多汗	低下	低下	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+
発汗障害																		
排尿障害	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
便秘	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
唾液、涙液分泌低下	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
陰萎	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
他の神経徵候																		
小脳失調徵候	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
錐体路徵候	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
錐体外路徵候	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
交感神経系																		
循環器系																		
起立試験																		
低血圧																		
ノルアドレナリン上昇	+	+	+	+														
寒冷昇圧反応																		
血中ノルアドレナリン濃度																		
発汗試験																		
温熱発汗																		
アセチルコリシン皮内試験																		
瞳孔系																		
コカイン																		
エピネフリン																		
チラミン																		
副交感神経系																		
循環器系																		
CVRR																		
瞳孔系																		
メタコリジン																		

表7 SDS例の発汗障害を呈する群と呈さない群の比較

発汗障害	あり	なし
症例数(例)	12	5
男：女	7:5	4:1
入院時年齢(歳)	54.0±10.0	57.6±7.0
罹病期間(年)	4.8±3.6	4.0±2.5
発症年齢(歳)	49.1±11.4	53.6±7.8
起立性低血圧(%)	100	100
発汗障害(%)	100	0
排尿障害(%)	100	80
便秘(%)	75	80
唾液・涙液分泌	5.8	0
陰萎(%)	50	100

歳、入院時点での罹病期間が1~8 (4.0±2.5) 年であり、両群間に統計学的な有意差は認められなかった。

(3) 発汗障害以外の自律神経症状

発汗障害以外の臨床症状としては、発汗障害群で起立性低血圧と排尿障害が全例に、便秘が9例(75%)、陰萎が6例(50%)に認められ、発汗障害を呈さない群ではそれぞれ、起立性低血圧と陰萎が全例、排尿障害が4例(80%)、便秘が4例(80%)に認められた。

発汗障害以外の自律神経症状の発症頻度は、起立性低血圧は両群ともに全例に認められたが、排尿障害は発汗障害群で全例であったのに対し発汗障害なし群では80%であり、陰萎は発汗障害群で50%であったのに対し発汗障害なし群では全例に認められ、発症頻度が異なった。

(4) 発汗障害

温熱性発汗試験は施行された5例全例で低下し、このうちアセチルコリン皮内注射による軸索反射性発汗は施行した3例中1例では下肢で低下、上肢で正常反応であり、もう1例では無反応であった。

以上より発汗障害の病巣として1例では節前性障害が、2例では節後性障害が疑われ、残り9例では同定出来なかった。

(5) 他の自律神経機能検査所見

他に、交感神経系機能としては起立性低血圧と、

起立に伴う血中ノルアドレナリン濃度上昇反応は、測定した5例中3例で欠如し、2例では正常であった。起立に伴う血中ノルアドレナリン濃度上昇反応が欠如した3例中、安静時血中濃度は2例で正常であり、循環系交感神経の節前性障害が1例で低下し、節後性障害が示唆された。寒冷昇圧反応は、施行した4例中3例で無反応であり、1例は過剰反応であり、血管運動神経障害が示唆された。薬物点眼試験では、正常、中枢性、節前もしくは節後性と症例により様々であった。一方、副交感神経系では、施行した8例でCV_{RR}の低下を認め、循環系副交感神経障害が示唆された。一方、メタコリン点眼試験は施行した2例中、1例は正常反応であり、1例では節前性障害が認められた。

以上よりSDSにおいても交感、副交感神経両系に渡る障害が認められたが、その障害部位は節前性、節後性と症例毎に異なっていた。

3) 分類不能 MSA (表9)

(1) 内訳

OPCA, SDS, SNDとの診断が困難な症例は、MSAと診断されているが、その10例中2例に発汗障害が認められ、男性は1例、女性は1例であった。

(2) 罹病期間と発汗障害出現までの期間

発汗障害を認めない症例との統計学的な比較検討は症例数より不可能であるが、この2例とも発汗障害の自覚はなく、入院時に主治医により発見されている。

(3) 発汗障害およびその他の自律神経症状

発汗障害は症例1が低下、症例2は多汗であり、他の自律神経症状として症例1では起立性低血圧と排尿障害が、症例2では排尿障害と便秘が認められた。

(4) 発汗障害

自律神経機能検査では、交感神経系として症例1では温熱発汗の低下を認めたもののアセチルコリン皮内注射により発汗は認められ、節前性障害が示唆された。

(5) 他の自律神経機能検査所見

他に、起立性低血圧と起立による血中ノルアド

表 8 SDS 例の臨床症状と自律神経機能検査所見

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
年齢(歳)	39	43	60	74	52	61	47	49	48	53	55	67
性 別	男性	男性	男性	女性	女性	男性	男性	女性	女性	男性	女性	女性
経過(年)	14	2	5	1	6	6	2	2	9	9	3	3
発汗障害出現までの期間	不祥	1年	不祥	不祥	不祥	5年	5年	不祥	2年	不祥	不祥	不祥
発症年齢(歳)	25	41	56	69	51	55	41	47	46	44	52	64
自律神経症状												
起立性低血圧	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
発汗障害	低下											
排尿障害	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
便秘	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-
唾液、涙液分泌低下	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
陰萎	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
他の神経徵候												
小脳失調徵候	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
錐体路徵候	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
錐体外路徵候	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-
交感神経系												
循環器系												
起立試験												
低血圧	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ノルアドレナリン上昇												
寒冷昇圧反応												
血中ノルアドレナリン濃度												
発汗試験												
温熱発汗												
アセチルコリン皮内試験												
瞳孔系												
コカイン	正常											
エピネフリン	正常											
チラミン	正常											
副交感神経系												
循環器系												
CVR-R												
瞳孔系												
メタコリン												

表9 分類不能 MSA 例の臨床症状と自律神経機能検査所見

症例	1	2
年齢(歳)	65	57
性	男性	女性
経過(年)	5	5
発汗障害出現までの期間	不祥	不祥
発症年齢(歳)	60	52
自律神経症状		
起立性低血圧	+	-
発汗障害	低下	多汗
排尿障害	+	+
便秘	-	+
唾液、涙液分泌低下	-	-
陰萎	-	-
他の神経徵候		
小脳失調徵候	-	+
錐体路徵候	+	+
錐体外路徵候	+	-
交感神経系		
循環器系		
起立試験		
低血圧	+	+
ノルアドレナリン上昇	反応(-)	反応(+)
寒冷昇圧反応		反応(+)
血中ノルアドレナリン濃度	正常	正常
発汗試験		
温熱発汗	低下	
アセチルコリニ皮内試験	反応(+)	
瞳孔系		
コカイン	節前 or 節後	正常
エピネフリン	正常	
チラミン	節後	正常
副交感神経系		
循環器系		
CV _{R-R}	低下	低下
瞳孔系		
メタコリン		正常

レナリン上昇反応が欠如したが安静時血中ノルアドレナリン濃度は正常であり、循環系交感神経系も発汗系と同様に節前性障害が認められた。薬物点眼試験ではコカインで節前もしくは節後障害、エピネフリンでは正常、チラミンでは節後障害が認められた。副交感神経系では CV_{R-R} の低下が認められ、副交感神経系の障害も示唆された。症例 2 では、交感神経系として起立性低血圧を認めたが安静時血中ノルアドレナリン濃度は正常で、起

立負荷による上昇反応は保たれていた。また、寒冷昇圧反応も正常であり、循環系交感神経系の障害は節前性で軽度であり、血管運動神経系の異常は認められなかった。

薬物点眼試験では、コカイン、チラミンとも正常反応であり、瞳孔系に異常はみられなかった。副交感神経系では CV_{R-R} は低下していたが、メタコリンによる瞳孔反応は正常であり、副交感神経系の異常が示唆された。

以上より、発汗障害を伴う MSA においても交感、副交感神経の両系に渡る障害が認められ、特に発汗障害に関しては症例 1 においては節前性の障害が示唆された。

Pure PAF と SDS, OPCA の比較 (表 10)

発汗障害を呈する pure PAF と SDS, OPCA について比較した。3群とも性別としては男性に多かったが、pure PAF は全例男性であった。発症年齢は pure PAF が 60.7 ± 7.8 歳、SDS が 49.1 ± 11.4 歳、OPCA が 51.2 ± 8.2 歳であり、SDS が最も低年齢で、ついで OPCA, pure PAF の順に年齢が高くなつた。発汗障害出現までの期間は pure PAF が 1.0 ± 2.0 年、SDS が 1.25 ± 1.89 年、OPCA が 5.1 ± 3.7 年であり、4 例中 3 例で発汗障害が初発症状であった pure PAF が最も短く、ついで SDS, OPCA の順で長くなった。発汗障害以外の自律神経症状の発症頻度は、起立性低血圧が pure PAF, SDS で全例にみられ、OPCA では 75% と低頻度であったこと、排尿障害は SDS, OPCA で全例にみられたのに対し、pure PAF では 50% と低かったこと、便秘と陰萎が pure PAF と SDS で高く、OPCA の方が低頻度であったことが 3 疾患の差として認められた。

自律神経機能検査において 3 群間で最も差が認められたのは、起立性低血圧における最大血圧の低下値であった。Pure PAF と SDS では平均 60 mmHg であったのに対し、OPCA では平均 36 mmHg であり、pure PAF と SDS で OPCA に比してより高度であった。また、起立時のノルアドレナリン血中濃度上昇反応欠如例も pure PAF と SDS で多かつたが、安静時血中ノルアドレナリン濃度は pure PAF では検査した 2 例とも低値で

表10 purePAF, OPCA, SDS群間の経過, 臨床症状, 自律神経機能検査所見の比較

	pure PAF	SDS	OPCA
男：女	4:0	7:5	13:5
発症年齢(年)	60.7±7.8	49.1±11.4	51.2±8.2
発汗障害出現までの期間(年)	1.0±2.0	1.25±1.89	5.1±3.7
発汗障害以外の自律神経症状出現頻度(%)			
起立性低血圧	100	100	75
排尿障害	50	100	100
便秘	75	75	55.5
唾液, 涙液分泌低下	25	0	5.5
陰萎	75	85.7	61.5
交感神経系			
循環器系			
起立試験			
-△最大血圧(mmHg)	62.7±12.0	61.9±22.9	36.1±16.1
-△脈圧 (mmHg)	21.7±5.9	19.0±4.6	17.1±7.3
ノルアドレナリン上昇欠如(例 / 施行例)	3/3	3/5	1/2
寒冷昇圧反応欠如(例 / 施行例)	2/2	3/4	5/5
血中ノルアドレナリン濃度低下(例 / 施行例)	2/2	1/6	2/3
発汗試験			
温熱発汗低下例(例 / 施行例)	4/4	5/5	6/6
アセチルコリン皮内試験(例 / 施行例)	4/4	2/3	2/3
瞳孔系			
コカイン(正常:中枢:節前:節後)	1:0:0:0	2:1:2*	1:2:2*
エピネフリン(〃)	1:0:0:3	4:1:0:0	3:1:1:2
チラミン(〃)	1:0:0:1	2:1:0:0	3:1:0:0
副交感神経系			
循環器系			
心電図R-R間隔変動低下例(例 / 施行例)	4/4	8/8	7/9
瞳孔系			
メタコリン(正常:中枢:節前:節後)	0:0:0:1	1:0:1:0	2:0:0:0

pure PAF: pure progressive autonomic failure, SDS: Shy-Drager syndrome, OPCA: olivo-ponto-cerebellar atrophy, *正常:中枢:節前もしくは節後。

あったのに対し, SDSでは6例中1例のみであった。発汗試験ではpure PAFは全例とも温熱性発汗, アセチルコリン軸索反射性発汗とも消失し, 節後性障害が, SDSとOPCAでは施行全例での温熱性発汗の低下と3例中2例での軸索反射性発汗が消失し, 中枢性障害例と節後性障害例が存在した。薬物点眼試験では, pure PAFは正常もしくは節後性障害が, SDSとOPCAでは正常, 中枢, 節前, 節後と様々な異常がみられ, pure PAFは節後性障害であるのに対し, SDSとOPCAは中枢から節後までの障害が認められた。CV_{RR}低下例はpure PAFとSDSは施行した全例で, OPCAは9

例中7例に認められ, いずれも高率に認められた。

考 察

発汗障害の基礎疾患には原発性自律神経障害であるpure PAF, SDSの他に, OPCA, 分類不能MSA, 急性汎自律神経障害の他, 糖尿病, 脊髄梗塞など末梢神経障害, 脊髄障害に伴う二次性の自律神経障害と発汗系のみが局在性に障害されるHarlequin症候群などがあり, 原発性自律神経障害の2疾患と二次性のOPCAで症例数が多かった。

原発性自律神経障害であるpure PAFは4例であり, そのうち3例が発汗障害を初発症状とした。

発汗は4例中3例において全身で低下し、1例では腹部以下で低下した。全例とも温熱性発汗、アセチルコリン軸索反射性発汗共に消失し、節後性障害を示した。また、他の自律神経症状としては起立性低血圧が全例に認められたが、排尿障害は50%と低頻度であった。検査上、起立性低血圧、安静時ノルアドレナリン血中濃度低値、起立時の上昇反応欠如、薬物点眼試験の節後性障害結果より、交感神経節後性の高度な障害が認められた。更に、CV_{RR}の低下から副交感神経系の障害も認められた。

Pure PAFは、発汗障害、起立性低血圧、陰萎を中心核症状とする原発性、進行性の自律神経障害である²⁾³⁾。発汗障害は全身性に認められることが多い、温熱性発汗、アセチルコリン軸索反射性発汗とともに障害される節後性障害を示す^{2)~8)}。発汗障害の病巣は、pure PAFの病巣が一般に脊髄中間質外側核にあるとされることから、発汗障害の病巣も同じ部位と考えられている^{2)~8)}。

また、長期経過例では交感神経節細胞と節後無髓線維の減少があるのに対し経過5年未満の症例ではこれらの病変がみられないことから、節前性病変に加え、経過とともに節後性病変も進行するとの報告もある⁴⁾。一方、交感神経節後性病変が主体であるとの報告もある⁸⁾。本検討では、発汗障害は全例とも節後性障害を示し、また、他の自律神経機能検査でも交感神経節後性の障害を示したことから、発汗障害の病巣の主体は節後線維の可能性が考えられた。

また、田村ら⁸⁾は、自験例の検討で、典型的PAFでは発汗障害を初発症状とする症例が多く、頭頸部の自律神経機能が比較的保たれていることから、典型的PAFの自律神経障害は、四肢・体幹の皮膚→心臓→頭頸部と進展する可能性を指摘し、これは長い線維ほど早期に障害される、すなわちdying back neuropathyである可能性を報告している。本検討で、発汗障害が4例中3例で初発症状であったことは、これを裏づける結果ではないかと考えられた。

SDSは、70%の症例に発汗障害が認められたが、これも過去の報告と同等もしくはやや低い結

果であった^{9)~11)}。本検討で、発汗障害は全身もしくは頭部以下で低下し、温熱性発汗は施行6例全例で低下し、アセチルコリン軸索反射性発汗は施行した3例中1例は消失、1例は下肢でのみ消失、1例は正常であったことから、発汗障害の病巣部位を確認できた3症例中、節後性障害が1例、下肢は節後性で上肢は節前性障害が1例、節前性障害が1例であった。

SDSの発汗障害の病巣として脊髄中間質外側核が推測されているが^{2)3)10)12)~16)}、節前性障害のみならずtranssynapticに節後線維にも障害が及ぶことが推測されている^{3)13)~15)}。本検討で、アセチルコリン皮内注射による軸索反射性発汗が認められた症例と認められなかった症例が存在したこととは、病巣が節前性病変に留まっているか、節後性病変にまで進展したかによる違いと考えられた。

また、発汗試験で、温熱性発汗は上下肢とも低下していたにも関わらず、軸索反射性発汗は下肢でのみ消失し、上肢で節前性、下肢で節後性障害を呈した症例が認められた。SDSの発汗障害は、下肢から上行するとされ、これは、脊髄中間質外側核の病巣が腰仙髄に始まり髄節性に上行することによると報告されていることから³⁾¹⁵⁾、この症例の検査結果は、病巣の進展経過をとらえた可能性が考えられた。節前性発汗障害を呈した症例では安静時ノルアドレナリン血中濃度は正常であり、循環系も節前性障害を示し、一方、節後性発汗障害を呈した症例では、安静時ノルアドレナリン血中濃度は低下し、循環系も節後性障害を示し、発汗障害の病巣部位と循環系交感神経病巣の部位は一致していた。また、上肢は節前性、下肢は節後性発汗障害を呈した症例では、安静時ノルアドレナリン血中濃度は正常であり、循環系は節前障害を示した。SDSにおける起立性低血圧は、胸髄下部から腰髄上部の脊髄中間質外側核細胞の障害によるとされている¹²⁾。この症例で発汗障害と起立性低血圧の病巣部位とが一致したことから、病巣発生の共通性が示唆された。なお、発汗障害を呈する群と呈さない群の間で他の自律神経症状の発症頻度や罹病期間に統計学的な差異は認められなかった。

OPCA の発汗障害群は全体の 20% であり、過去の報告とほぼ一致する割合であった⁹⁾¹⁰⁾。発汗障害は全身性および腹部以下の分布を示し、6 例で温熱性発汗が低下し、そのうち 2 例でアセチルコリン軸索反射性発汗が消失し、節後性の障害が示され、1 例では保持され、節前性の障害が示された。OPCA の発汗障害は 2 年以上経過した症例での下肢の節後性障害の報告³⁾や他の自律神経障害が高度な症例での節後性障害の報告¹³⁾がある。本例でも、入院時点での罹病期間は、発汗障害を呈する群で呈さない群に比して統計学的に有意に長く、また、他の自律神経症状の発症率はより高かったことから、発汗障害を呈する症例は、呈さない症例に比して、長い経過の間に自律神経障害が広範囲かつより高度に進展していった症例であると考えられた。

Pure PAF, SDS, OPCA の比較では、いずれも男性が多く、中～壮年に発症している点は一致していたが、罹病期間は OPCA で長く、二次性自律神経障害である OPCA では、原発性障害である 2 症患に対して経過の長い症例で発汗障害が認められると考えられた。原発性自律神経障害である pure PAF と SDS では起立性低血圧が必発し、他に、便秘、陰萎の発症頻度が OPCA に比して高く、自律神経障害が原発性であるか二次性であるかによる病態の相違を反映したと考えられた。一方で、排尿障害の発症頻度は SDS と OPCA で必発であるのに対し、pure PAF で半数と低かったが、これは、pure PAF の疾患としての独立性を支持する事実と考えられた。すなわち田村ら²⁾は、pure PAF では副交感神経系が多く関与する排尿障害が少なく、副交感神経系の障害が軽度であることなどから SDS とは独立した疾患であると主張しているが、このことに一致すると考えられた。

発汗障害は、pure PAF では節後性障害を示し、SDS と OPCA では節前性障害を示した症例も節後性障害を示した症例もあり、主体となる病巣部位の相違を反映した。

循環系交感神経機能障害では、起立時の最大血圧の低下圧が pure PAF と SDS で OPCA に対して高度であり、原発性と二次性の交感神経機能障

害の程度の違いを反映した。また、同じ原発性のなかでも安静時血中ノルアドレナリン濃度低下の発生頻度は、SDS に比べて pure PAF で高率であったことから、pure PAF は節後性の障害が、SDS は節前性の障害が主体であると考えられた。田村ら²⁾は、pure PAF では節後性障害が病巣の主体であり、かつ、副交感神経系の障害は軽度であることから、SDS が中枢・節前性障害を主体とし、副交感神経系の障害も高度であるのに対し独立した疾患単位であることを強調したが、本検討結果からも pure PAF の独立性が示唆された。

結論

1. 1979 年 1 月より 2000 年 5 月まで当科に入院した発汗障害例の基礎疾患には、原発性自律神経障害では pure PAF, SDS が、二次性では OPCA, 分類不能 MSA や末梢神経障害、脊髄障害に伴うもの、また、発汗系のみを障害する局所性のものがあった。
2. 原発性自律神経障害である pure PAF, SDS では高率に発汗障害が認められた。
3. Pure PAF では病巣の主体が節後性であることと副交感神経系の障害が軽度であることから、SDS とは独立した疾患単位であると示唆された。
4. SDS の発汗障害は、節前性病巣から節後性病巣へと進展することが示唆され、pure PAF とは病態が異なることが示された。
5. 発汗障害を呈する OPCA は長期の罹病期間に自律神経障害が広汎かつ高度に進展した症例に認められると考えられた。

文献

- 1) 安藤由喜雄、荒木淑郎：自律神経疾患の分類と問題点。日臨 50(4) : 693-697, 1992
- 2) 高橋 昭：進行性自律神経不全症。自律神経 30(4) : 318-325, 1993
- 3) 北 耕平、平山 恵造：Progressive Autonomic Failure. 神經進歩 33(2) : 282-295, 1989
- 4) 北 耕平、平山恵造、服部孝道ほか：“Pure” progressive autonomic failure（進行性自律神経失調症）—臨床的特徴と系統変性性疾患疾病分類上の位置づけ—。臨神経 24(11) : 1155-1163, 1984
- 5) 太田規世司、佐藤武夫、田中弘道ほか：特異な発汗障害を呈した“pure” progressive autonomic fail-

- ure. 神經内科 **28**: 299-302, 1988
- 6) 金久禎秀, 永松啓蔵, 村上俊一ほか: 起立性低血圧, 全身性無汗, 陰萎, 瞳孔不同を呈した“pure” progressive autonomic failure の一例. 臨神経 **24**: 1028-1034, 1984
 - 7) 竹内有子, 竹内茂雄, 平山正昭ほか: Pure autonomic failure の内分泌学的検討. 自律神経 **30** (4): 365-369, 1993
 - 8) 田村直俊, 島津邦男, 山元敏正ほか: Pure autonomic failure の臨床的特徴と疾病分類学的位置づけについて. 自律神経 **32**(5): 435-442, 1995
 - 9) 柏原健一: 弧発性脊髄小脳変性症. 「脊髄小脳変性症の臨床」(阿部康二編), pp66-70, 新興医学出版社, 東京 (1999)
 - 10) 濱田潤一: 多系統萎縮症における自律神経異常. 神經内科 **50**: 24-33, 1999
 - 11) 平山恵造, 北 耕平: 多系統萎縮症の臨床. 脳神経 **37**(7): 637-645, 1985
 - 12) 木原幹洋, 高橋 昭, 菅谷 潤: Shy-Drager 症候群における発汗障害の定量的検討. 自律神経 **22** (4): 345-353, 1985
 - 13) 熊沢和彦, 祖父江元, 中尾直樹ほか: Multiple system atrophy における発汗障害—特に節後性発汗機能について—. 臨神経 **29**(11): 1357-1363, 1989
 - 14) 稲葉 彰, 橋田陸徳, 林 理之: 多系統萎縮症 (MSA) の発汗障害, 体温調節障害. 神經治療 **13** (3): 237-241, 1996
 - 15) 北 耕平, 服部孝道, 平山恵造: 自律神経機能からみた multiple system atrophy (多系統萎縮症). 脳神経 **37**(7): 655-663, 1985
 - 16) Cohen J, Low P, Fealey R et al: Somatic and autonomic function in progressive autonomic failure and multiple system atrophy. Ann Neurol **22**: 692-699, 1987