脊髓小脳変性症および Shy-Drager 症候群の 神経耳科学的研究

—病型分類と自律神経症状を中心に—

中川 肇・大橋 直樹・渡辺 行雄・水越 鉄理

Neuro-Otological Analysis in Patients with Spinocerebellar Degeneration and Shy-Drager Syndrome with Special Reference to the Problems of Classification and Autonomic Disturbances

Hajime Nakagawa, Naoki Ohashi, Yukio Watanabe and Kanemasa Mizukoshi
(Toyama Medical and Pharmaceutical University)

In 28 patients with spinocerebellar degeneration and 3 patients with Shy-Drager syndrome (SDS), who had visited the Toyama Medical and Pharmaceutical University Hospital during the period from 1983 to 1988, the neuro-otological and autonomic nervous system examinations were made in the Department of Neurotology.

According to Hirayama's classification (1982), the patients were classified into three groups, i.e., 15 cases of OPCA and Menzel type (OPCA group), 7 of with LCCA and Holmes type (LCCA group), and 6 cases of miscellaneous type from the standpoint of neural functions.

The results obtained were summarized as follows and were evaluated with special references to the comparison of three groups and SDS.

The incidence of gaze nystagmus and rebound nystagmus was higher in the group of OPCA than LCCA.

Both horizontal and vertical smooth pursuit eye movement and OKN were disturbed in those groups including SDS.

FFS (failure of fixation suppression) was found more often in the LCCA group than OPCA type. LCCA might affect the Purkinje cell.

In some cases the discrepancy between positive FFS and smooth pursuit deficit was recognized. There may not be a common pathway in these two mechanisms.

Autonomic nerve system disturbances were observed in patients with not only SDS and OPCA but with LCCA.

The test battery of image analysis and neuro-otological and autonomic nerve examinations are importance to differentiate those disease entities.

Key words: spinocerebellar degeneration, Shy-Drager Syndrome, FFS, autonomic nerve

はじめに

脊髄小脳変性症は小脳皮質、小脳脚または、脊髄の後索、側索の萎縮と変性をきたす疾患の総称であり、神経耳科学領域において重篤な平衡障害を示しわが国でも難病として厚生省の調査研究班により系統的に研究がなされた。しかしながらその分類には、表1に示すように従来用いられていた Greenfield の分類に始まり Skoe & Locken, 高橋 昭, 班研究の分類¹⁾²⁾ さらに機能を重視した平山³⁾ の分類などさまざまな考えが存在し、また臨床においても発病初期に分類することが困難な症例が多くみられる。一方、Shy-Drager 症候群は、厚生省の診断基準⁴⁾ によると成人で潜在的に発病し起立性低血圧を主象とする中枢性自律神経障害であり病理学的に OPCA、線条体黒質体変性症と共通な系統に萎縮性病変を有するのでこれらは multiple systemic atrophy (Graham と Oppenheimer)⁵⁾ と呼ばれている。以上のことから、早期に病型の鑑別を行う必要性がみられる。一方、平衡機能検査は病態の把握、経過観察、さらに近年行われるようになってきた TRH の効果判定に有力な検査法と考えられてきた(片桐(1980)⁶⁾、水野(1981)⁷⁾。このため私共は自験例を中心に機能を重視した平山の分類に従いそれぞれの平衡機能検査所見について検討を加

え、従来の OPCA を中心とする小脳求心系障害(以下 OPCA)、LCCA を中心とする Purkinje 細胞の障害(以下 LCCA)など各病型ごとの特徴的所見について若干の知見を得たので文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

1984年から1988年の5年間に当科神経耳科外来を受診した31症例を対象とした。これらの症例はすべて当院内科(神経内科)、和漢診療部、神経科・精神科から紹介された症例であり病型の分類はこれらの診断、画像診断、カルテから初発症状、病状の経過などを参考にして表1に示す平山の分類に従って総合的に再検討したところ表2に示すような内訳になった。平衡機能検査は私共がルーチンに施行している項目(自発眼振、注視眼振、頭位・頭位変換眼振、温度眼振検査、振子様回転検査、視運動性眼振検査、重心動揺検査)であり ABR、MRI も施行した。検査結果の分析、判定については、小型電子計算機 PDP 11/34 で情報処理的に分析し、教室の判定基準にしたがった。(水越、1979⁸⁾、1988¹¹⁾)

結 果

a) 眼振所見について(表3)

左右注視方向性注視眼振をしめした症例は OPCA で86.7% LCCA で28.6%みられたが橋

表1 脊髄小脳変性症の病型分類

A. 脊髄型 B. 脊髄小脳型 1) Menzel 型 (OPCA) 2) Subacute SCD C. 小脳型 1) Holmes 型 (LCCA) 2) Diffuse atrophy of Purkinje Cell	A. 脊髄病変を中心とするもの B. 小脳求心系の変性を中心とするもの 橋核に病変を有すること 錐外系の病変を伴うこと 1) OPCA 2) Menzel 型 C. 小脳皮質の変性を中心とするもの 1) LCCA 2) Holmes 型 D. 小脳遠心系の変性 1) Ramsay-Hunt 2) 歯状核赤核淡蒼球ルイ 体萎縮
(Greenfield, 1958)	(平山, 1982)

核障害を主とする OPCA で高い傾向が得られ障害部位と所見が比較的一致するものと推察された。また広義の反撥眼振（以下 rebound nystagmus）の出現率は OPCA 群でやや高い傾向を示したが各群間で特徴的な所見は見いだされなかった。

b) 眼運動系の異常について（表 4-a, b）

水平軸の ETT と垂直軸の ETT についての相互関係を各群別に検討した。OPCA では水平軸、垂直軸の両者が障害されている症例が 86.7%を占めているのに対して LCCA では垂直軸の異常摘発率が水平軸より高かった。この点、橋核の障害を主像とする OPCA で水平性の眼運動系の障害が強く、LCCA では中脳を

中心とする上部脳幹により強い障害があるものと推察された。しかし水平軸の異常をパターン別に検討したところ、全ての群において saccadic pattern が多い傾向がみられた。Shy-Drager 症候群にも 100%眼運動系の障害がみられていた。

c) 視運動性眼振の異常について

水平 OKN と垂直 OKN の結果を表 5 に示した。いずれの群においてもほぼ全例が障害を示していた。2 例に水平軸と垂直軸の間に解離がみられた。水平軸の異常症例はその他分類不能の群の 2 例および Shy-Drager 症候群 1 例は緩

表 2 病型分類

	男 性	女 性	計
OPCA	4	8	12
Menzel 型	3	0	3
LCCA	1	2	3
Holmes 型	1	3	4
Shy-Drager	2	1	3
分類不能	4	2	6
	15	16	31

富山医薬大 (1983-1988)

表 3 注視眼振発現率

		(rebound)
OPCA	13	4
(15)	(86.7)	(26.7)
LCCA	2	1
(7)	(28.6)	(14.3)
その他	6	3
(6)	(100)	(50.0)
Shy-Drager	2	1
(3)	(66.7)	(33.3)
計	23	9
	(74.2)	(29.3)

表 4 (a) 眼運動系の異常

	水平異常 垂直異常	水平異常 垂直正常	水平正常 垂直異常	水平正常 垂直正常
OPCA	13	0	1	1
(15)	(86.7)		(6.7)	(6.7)
LCCA	3	1	3	0
(7)	(42.9)	(14.3)	(42.9)	
その他	4	0	2	0
(6)	(66.7)		(33.3)	
Shy-Drager	3	0	0	0
(3)	(100)			
計	23	1	6	1
	(74.2)	(3.2)	(19.4)	(3.2)

(b) 水平 ETT の性状

	saccadic	ataxic	normal
OPCA	12	3	2
(15)	(80.0)	(20.0)	(13.3)
LCCA	3	1	3
(7)	(42.9)	(14.2)	(42.9)
その他	4	0	2
(6)	(66.7)		(33.3)
Shy-Drager	3	0	0
(3)	(100)		
計	22	4	7

OPCA の 2 例は ataxic & saccadic であったため重複している。

表5 水平 OKN と垂直 OKN の関係

	水平異常 垂直異常	水平異常 垂直正常	水平正常 垂直正常	水平正常 垂直異常
OPCA	11 (84.6)	1 (7.7)	0	1 (7.7)
LCCA	7 (100)	0	0	0
その他	5 (83.3)	0	1 (16.7)	0
Shy-Drager	3 (100)	0	0	0
計	26	1	1	1

*OPCA：2例垂直未施行

徐相速度のみが低下していたが他の症例は全例に眼振数および緩徐相速度の低下がみられていた。滑動性眼運動では正常であるが OKN の緩徐相の異常を呈した症例がありその眼運動機構の障害の差異によるものと推察した。

d) FFS (failure of fixation suppression) の所見について (表 6-a, b)

温度眼振検査では LCCA では3例, OPCA では12例, 分類不能の群では4例両側の前庭反応の亢進あるいは低下がみられていた。FFS は私共の判定基準では50%以下の抑制率を陽性と判定した。OPCA 群の陽性率は53.3%であるのに対して LCCA 群, Shy-Drager 症候群で

表6(a) FFS の性状

	両側性	一側性	一方向性	計
OPCA (8)	7 (87.5)	0	1 (12.5)	8
LCCA (7)	3 (42.9)	2 (28.6)	2 (28.6)	7
その他 (5)	2 (40.0)	3 (60.0)	0	5
Shy-Drager (3)	2 (66.7)	1 (33.3)	0	3
計	14 (60.9)	6 (26.1)	3 (13.0)	23

(b) ETT と FFS の相互関係

	ETT 異常 FFS 陽性	ETT 異常 FFS 陰性	ETT 正常 FFS 陽性	ETT 正常 FFS 陰性
OPCA (15)	8 (53.3)	5 (33.3)	0	2 (13.3)
LCCA (7)	4 (57.1)	0	3 (42.9)	0
その他 (6)	4 (66.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)
Shy-Drager (3)	3 (100)	0	0	0
計	19 (61.3)	5 (16.1)	4 (12.9)	3 (9.7)

は100%を示していた。この点、Greenfield の分類では脊髄小脳型より小脳型に陽性率が高いとする先の水越⁹⁾の報告と一致する所見とみられた。さらに一側性の FFS は6例に、一方向性 FFS は3例にみられ従来、脊髄小脳変性症は左右対称的にびまん性に変性が進行すると指摘されているが必ずしも機能上は対称性の変性が見られない点で注目すべき所見とみられた。また fixation suppression の機構は smooth pursuit mechanism の機構との共通性が論じられており、また臨床的に FFS 陽性例は smooth pursuit の異常例にみられることから表6(b)に示したように相関性を検討してみたが FFS 陽性であるにも拘らず smooth pursuit が異常を示す両者の解離する症例もみられており発現機序を考察する上で興味深いものと推察された。

e) Schellong 検査と膀胱症状からみた自律神経系の異常について(表7)

中枢性自律神経異常としての Shy-Drager 症候群は、自律神経症状が初発し前景に出現し顕著となり起立性低血圧は必発であるとされているが、その他の変性症も自律神経症状が現れる。

表7 Schellong 検査と膀胱症状との相互関係

	S(+) B(+)	S(+) B(-)	S(-) B(+)	S(-) B(-)	
OPCA	4 (28.5)	3 (21.4)	3 (21.4)	4 (28.5)	14
LCCA	1 (14.3)	5 (71.4)	0	1 (14.3)	7
その他	1 (16.7)	3 (50.0)	0	2 (33.3)	6
Shy-Drager	3 (100)	0	0	0	3
計	9 (30.0)	11 (36.7)	3 (10.0)	7 (23.3)	30
	20 (66.7)		12 (33.3)		

S : Schellong
B : Bladder Symptom
OPCA の例は施行不能

このため Schellong 検査と膀胱障害の陽性率を検討した。膀胱症状は、自覚症状あるいは Cystometry で異常所見が得られたものを陽性とした。OPCA, LCCA でもそれぞれ Schellong 検査で50.0%, 85.4%の陽性率であった。しかしながらこれらの陽性症例でも自覚症状としての浮動感や眼前暗黒感を主訴とする症例は3例と少なくほとんどの症例が歩行障害のみを訴えている点が特に注目すべき所見であるとみられた。一方、膀胱症状はそれぞれ50.0%, 14.3%に陽性でありこの結果は、OPCA が系統的に Shy-Drager 症候群と類似であることをしめしていたとみられた。自律神経症状、膀胱症状について陽性群と陰性群との間に年齢、病期間について有意な差を認めずさらに遺伝性の有無にも関連がみられなかった。

f) 聴性脳幹反応 (ABR) について

ABR で I-V 波潜時の延長、無反応など脳幹障害と診断された症例は OPCA 群で6例、LCCA 群で1例、Shy-Drager 症候群で2例、分類不能群で3例見られたが平衡機能検査からの陽性所見摘発率に比して陽性率は低かった。また OKN 異常症例とに相関性がみられなかった。これは聴覚系の脳幹の腹側性の神経路に比して眼運動系の神経路は脳幹背側を通過しており、変性の程度に差異がみられるためと推察された。このうち一側性の異常が9例でありこの点、FFS と同様に機能的には変性は左右対称性、びまん性に進行しないとみられ注目すべき所見とみられた。

考 察

1) 疾患概念とこの研究のための分類について

先に述べたように脊髄小脳変性症は小脳脚、小脳皮質、脊髄後索、側索が系統的に変性、萎縮をきたす疾患の総称であり Greenfield によれば脊髄、あるいは小脳に変性的病変を有し、運動失調を主像とするものとそれに近接するいくつかの疾患を包括している。このため臨床的に診断および分類の困難な症例も見られる。ま

た、近年 MRI が従来の X 線 CT に比べて病巣の描出に優れているものの系統的に変性を機能面から捉える必要が認められる。この疾患の分類については Greenfield による脊髓型、脊髓小脳型、小脳型に分けるものに始まり班研究の分類等が挙げられてきた。しかし、機能検査から病態を追及するにはその侵された機能を系統的に分類する方法がもっとも適すると考えられる。この点、小脳の機能にもとづいて小脳求心系、Purkinje 細胞、遠心系に分ける平山の分類は平衡機能検査結果の考察に適するものとみられ、これをもとに症例を再分類しおのおの群と平衡機能検査結果とを比較検討した。また Shy-Drager 症候群はその変性の部位から OPCA、線条体黒質変性症と類似しており、multiple systemic atrophy と包括されているが、自験例から明らかなように早期に daily activity が低下し生命予後も悪いことから起立性低血圧、失禁などの自律神経症状に対処する上で早期に病型を鑑別しておく必要があるものと見られた。このため今回の検討では平衡機能検査の所見について病型別に比較検討を加えた。

2) 平衡機能検査の結果について

脊髄小脳変性症の病態の追及、経過観察には平衡機能検査、ABR、Schellong 検査が有力な検査法と考えられるがその総合的、系統的観察の報告はあまり多くないため今回自験例31例について検討を加えた。

a) 自発眼振について

本論文では左右注視方向性眼振を検討したが OPCA 群で LCCA 群よりも高率に眼振が出現していた。古い文献では LCCA には眼振が見られないとされているが音瀬ら⁹⁾による林の数量化Ⅲ類による多変量解析では一つのカテゴリーとして眼振の出現が OPCA に正のカテゴリーになっている。一般に左右注視方向性眼振は橋部脳幹障害の所見と考えられており OPCA 群にやや出現率が高かったことは障害部位と一致するものとみられた。また、これらの注視眼振は頻度、速度に左右差を持つ Bruns-

Cushing 型ではないことは変性がほとんどの症例で対称的に進むことを示しているものとみられたが後述するように一部症例においては FFS, ABR で左右差がみられており左右差の検討には後2者が優れているものと推察された。rebound nystagmus は注視点維持の障害として注視時に眼振が減弱して反対方向にむかう狭義のものに加え、注視時に眼振が逆転せず眼位を正中位に戻した際に一過性に反対方向に眼振が出現する広義のものを検討したが OPCA, LCCA とともにみられており、これは Hood らによる変性症などによる最初の報告¹⁰⁾ (1973) や私ども¹¹⁾ の報告と同様に小脳皮質障害のみでなく脳幹障害も合併したさいに観察されるものと推察された。片桐ら⁶⁾ の検討では LCCA には全例 rebound nystagmus がみられたとしている。

b) 眼運動系の異常について

今回、対象とした症例は発症から1年から10年以上の症例のためほぼ全例に広範囲な眼運動系の障害が認められた。水谷ら¹²⁾による脊髄小脳変性症16例の剖検所見では病型、遺伝歴、罹病期間、臨床症状等と無関係に小脳室頂核、前庭神経核、内側縦束に病変がみられていた。このことから眼運動系の異常は必発であると推論している。今回の検討では水平軸よりも垂直軸の異常摘発率が高く LCCA では42.9%に水平軸での障害がみられなかった。このことはより上位の中脳などの脳幹に障害が強いものと推察された。Zee ら¹³⁾によると下眼瞼向きの障害の方がより重篤とされている。また Shy-Drager 症候群でも全例に高度の眼運動系の障害がみられていた。さらに Sato ら¹⁴⁾によると smooth pursuit との一部の共通な経路が考えられまた小脳片葉の障害による前庭動眼反射の利得調節の障害と脳幹の障害による固視、追跡機能の障害のいずれかによる FFS (failure of fixation suppression) を含めた検討では LCCA の群では全例に FFS 陽性であった。このことは前庭入力に対して抑制性の出力をもつ小脳皮質

の Purkinje 細胞の変性を病理学的に主像とする LCCA の群では抑制系の機能が障害されているものと推察された。ただし前庭反応そのものの抑制を示した症例は LCCA でも 1 例しかみられなかった。この点, 変性症の機能的部位別診断の重要な鑑別点になりうるとみられた。水野ら¹⁵⁾によると visual suppression の消失, 減少は, 小脳片葉の障害で, また明所での眼振増強は脳幹(中脳および橋網様体)の障害でみられるとされ, 変性症86例の検討で小脳型に visual suppression の消失, 減少が多く, 脊髄小脳型には明所眼振増強型が多くみられる傾向にあったとしている。また片桐ら⁶⁾によると FFS の程度と ETT, OKN の障害の程度は相関するものの ETT が smooth や OKN が正常の症例にも FFS (+) の症例があることが示されておりこれらの変性症の症例では smooth pursuit が正常であるにも拘らず FFS 陽性の両者の解離する興味深い症例が 4 例みられておりこのことは fixation suppression の経路と smooth pursuit の経路が必ずしも一致せず変性の部位の差異によるものと推論した。加藤¹⁶⁾によれば, visual suppression には, 苔状繊維が関係し, その起始核の一つである橋網様体(NRT)については, 猫では対側 NRT が小脳片葉に視覚信号を送っており, 猿では OKN 刺激, 滑動性眼球運動にも応じるユニットが見出されている。視索核の破壊では OKN がまったく解発されないのにも拘らず滑動性眼球運動は正常であり, 臨床例では, FFS の多くが OKN の障害を伴うため NRT の OKN に関する経路に, 滑動性眼球運動の経路が視索核を過ぎてから近接して走っているものとみられている。さらに一方向性や一側性の異常もみられ機能的には変性がびまん性対称的に必ずしも進行しないことを示しており興味深い所見とみられた。視運動性眼振検査では各群とも水平, 垂直軸 OKN の異常がほぼ全例にみられた。OKN の抑制の方向と FFS の方向との組み合わせによる病変の局在については加藤が明らかにしているが, これ

らの症例では進行した症例のため眼振数および眼振の緩徐相速度の両者が著しく低下した症例でありこれらの点から病型を鑑別することは困難であると推察された。著者の一人の渡辺により開発されたプログラムによる電子計算機による急速相速度の分析が可能であった最近の症例では急速相速度にも著しい反応低下が見られていた。

c) 自律神経機能について

今回の私どもの検討では Schellong 検査と膀胱症状について検討を加えた。Schellong 検査では OPCA, LCCA にそれぞれ50.0%, 85.7%の陽性例がみられた。Oppenheimer により OPCA と黒質線状体萎縮症と Shy-Drager 症候群とを multiple systemic atrophy として包括されており自律神経機能異常の責任病巣は近年の剖検によっても脊髄中間外側核であるとされている¹⁷⁾。しかし今回の検討では LCCA にも Schellong 陽性例が高率にみられた。これらの起立性低血圧を呈する LCCA, OPCA の症例でも, 自覚症状としての立ちくらみを主訴とする症例は 3 例と少なくこの点, Shy-Drager 症候群との症候学的な差異と見られた。さらに膀胱症状との関連ではいずれの群においても膀胱症状の発現率が自律神経機能異常より低く, また, 現在までに自覚症状および平衡機能検査所見と対比した報告はみられず, Schellong 検査の重要性が指摘された。私達は動的, 静的自律神経機能異常の摘発のためにマイコンによる心電図 R-R を測定しており次稿にその結果を報告する。

ま と め

28例の脊髄小脳変性症を平山の機能を重視した分類に基づき再分類し15例の OPCA, Menzel 型, 7例の LCCA, Holmes 型, 6例の分類の困難な型に分け3例の Shy-Drager 症候群を含めて神経耳科学的に検討を加えた。その結果, 眼運動系はいずれの群でも広範囲に障害されているが全体として垂直軸の異常がより高率にみられた。OPCA と LCCA を平衡機能検

査から厳密に鑑別することは大変難しいものの FFS は LCCA の群に高率に陽性であり平山の分類において鑑別点の一つになりうるものと推察された。さらにこれらの変性は機能的には必ずしも左右対称的に進行するものではないことが示され注目すべき所見とみられた。Shy-Drager 症候群はもとより OPCA や LCCA でも高度な自律神経機能異常が膀胱症状より高率に、早期よりみられ、Schellong 検査の重要性が指摘された。また OKN の緩徐相, smooth pursuit の結果と FFS の結果との間に解離がみられる症例も存在しこれらの機構を推測するうえで興味深かった。MRI による画像診断の再検討も行っておりこれらの点から MRI を中心とする画像診断と機能検査との組合せにより早期に各病型を鑑別できるものと推察された。

本論文の要旨の一部は第50回耳鼻咽喉科臨床会にて口演した。症例を紹介して頂いた臨床各科の先生方、検査に協力して頂いた医局員各位に深謝します。

参考文献

- 1) 中村晴臣：脊髓小脳変性症の分類とその腫瘍症状。神経進歩 21：5～13, 1987.
- 2) 厚生省特定疾患脊髓小脳変性症調査研究班：昭和52年度研究業績集 202, 1982.
- 3) 平山恵造：小脳萎縮症の臨床と病理。精神神経薬理 4：449～470, 1982.
- 4) 厚生省保健医療局結核難病感染症課監修：開業医のための難病の診断と治療の手引。151～158頁，六法出版，東京，1986.
- 5) Graham JG and Oppenheimer DR：Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple systemic atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiat 32：28～34, 1969.
- 6) 片桐 忠：脊髓小脳変性症の Electro-nystagmography (ENG) 所見。新潟医誌 94：754～762, 1980.
- 7) 水野正浩：脊髓小脳変性症における神経耳科学的所見。耳鼻臨床 74：63～68, 1981.
- 8) 水越鉄理：小脳・脳幹障害に対する神経耳科学的アプローチ。新潟医誌 93：543～550, 1979.
- 9) 音瀬充章，井形昭弘：脊髓小脳変性症。総合臨床 29：371～376, 1978.
- 10) Hood JD, Kayan A and Leech J：Rebound Nystagmus Brain 99：507～526, 1973.
- 11) 水越鉄理：めまい，平衡障害の診断と治療。現代医療社，東京，1988.
- 12) 水谷俊雄，小田雅也，森松義雄，他：脊髓小脳変性症に於ける眼球運動関連核の臨床病理学的研究。臨床神経 23：1004～1012, 1983.
- 13) Zee DS, Yee RD, Cogan OG, et al：Ocular motor abnormality in hereditary cerebellar ataxia. Brain 99：207～234, 1973.
- 14) Sato Y, Kato I, Kawasaki T, et al：Failure of fixation suppression of caloric induced nystagmus and ocular abnormalities. Arch Neurol 31：35～38, 1980.
- 15) 水野正浩，山根雅昭，小山内龍一：脊髓小脳変性症における visual suppression test について耳鼻臨床 81：165～171, 1988.
- 16) 加藤 功：めまいの診断 温度眼振検査。JOHNS 3：1273～1280, 1987.
- 17) 森岡英五，黒田重利，久山圭介，他：Lewy 小体の多発した multiple system atrophy の一部検例。脳神経 39：361～366, 1987.

(別刷請求先：中川 肇
〒930-01 富山市杉谷2630
富山医科薬科大学医学部耳鼻咽喉科学教室)