《症例報告》

洞機能不全症候群および起立性頻脈症候群をきたした
多発性硬化症の1例谷掛 万里* 降矢 芳子* 形岡 博史*
川原 誠* 平野 牧人* 上野 聡*A Case of Multiple Sclerosis with Sick Sinus Syndrome and Postural
Orthostatic Tachycardia SyndromeMari TANIKAKE,* Yoshiko FURUYA,* Hiroshi KATAOKA,*
Makoto KAWAHARA,* Makito HIRANO,* Satoshi UENO*

Abstract : A 19-year-old girl was admitted to our hospital with nausea, vomiting, hiccups, constipation and syncope. After hiccups or vomiting sinus arrest developed and lasted more than 5-8 seconds. She lost consciousness every one hour. Based on an electrocardiographic diagnosis of sick sinus syndrome (SSS), a temporary pacemaker was implanted. The next day, although her syncope and bradycardia disappeared, she had orthostatic tachycardia of over 120 beats/minute and swelling of the legs, which led to a diagnosis of postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS). Neurologically, she showed the right-sided tongue deviation and parasympathetic system disorders revealed by coefficient of variation of R-R interval (CV_{R-R}), the Achner eye-ball pressure test, the valsalva ratio, and the head-up-tilt test. Brain MRI disclosed a small hyperintense lesion on a T2-weighted image with gadolinium enhancement in the right dorsal medulla including the hypoglossus nucleus and the posterior nucleus of vagus. After steroid pulse therapy (methyl prednisolone 1 g/day $\times$ 3 days, 5 times) was administered, this lesion became smaller and finally disappeared. Before the lesion disappeared, she was able to begin rehabilitation by wearing elastic stockings and treatment with midodrine hydrochloride. The following year, she developed other MRI-proven brain lesions, suggestive of demyelination. Such a spinal and temporal distribution of lesions led to a diagnosis of multiple sclerosis (MS). A case of POTS caused by MS has not been reported previously, however, MS often affects the medullary paraventricular regions associated with autonomic failures. Autonomic failures often prevent patients from experiencing early rehabilitations. We should promptly give symptomatic treatment against autonomic failures, which leads to good patient recovery not only in patient vitality but also functionality. (**Jpn J Rehabil Med 2008 ; 45 : 535-540**)

Key words : 多発性硬化症 (multiple sclerosis), 洞機能不全症候群 (sick sinus syndrome), 起立性頻脈症候群 (postural orthostatic tachycardia syndrome), 延髄背側 (dorsal medulla), 右迷走神経核 (right posterior nucleus of vagus)

はじめに

多発性硬化症 (Multiple sclerosis, 以下 MS) は大脳, 小脳, 脳幹部等の中枢神経系をおかす脱髄性疾患である。今回我々は迷走神経核を含む延髄背側の脱髄により洞機能不全症候群 (Sick sinus syndrome, 以

下 SSS) および起立性頻脈症候群 (Postural orthostatic tachycardia syndrome, 以下 POTS) を呈した症例を経験したのでここに報告する。

症 例

症例 : 19 歳, 女性, 主訴は意識消失, 発熱, 嘔吐。

2008 年 3 月 25 日受付, 2008 年 7 月 8 日受理

* 奈良県立医科大学神経内科/〒 634-8521 奈良県橿原市四条町 840
Department of Neurology, Nara Medical University, Medial School
E-mail : maritanikake@hotmail.com

既往歴はアレルギー性鼻炎，家族歴は母に蕁麻疹，祖父に糖尿病，祖母に高血圧，糖尿病以外特記すべき疾患なし。

臨床経過：図1に示す．19歳時春，便秘が数日間続いたのち嘔吐と38度台の発熱が出現，その後も継続しなかなか解熱しなかった．第10病日，起立時に意識を消失，翌日も夜間トイレに行こうとして階段昇降時再び意識消失が出現し，その後数秒間の両上肢間代を伴う痙攣を生じたため，第13病日に近医に入院した．入院後，腹部エコーで胃液の貯留あり，咳や吃逆時に4～8秒間，嘔吐時には約10秒間の洞停止がみられたため，迷走神経反射による失神と診断された．第16病日には起立時に意識消失をきたすようになり，第19病日からは更に頻回に意識消失が出現，また38度台の発熱も認めたため第20病日に当院総合診療科へ転院した．入院時脈拍36/分と徐脈を認めSSSの診断で一時的ペースメーカーを挿入されたが，翌日には構音障害，舌の両側の痺れが出現したため当科を受診した．

入院時所見：臥位血圧で118/90 mmHg，脈拍数120回/分，体温38.0℃．腹部は腸音低下を認めた以外に一般内科学的所見に異常なし．体幹背屈時に背中

運動に異常なく Horner 徴候や Adie 徴候は陰性，Gag reflex は両側消失，摂食は可能であったが唾液の嚥下困難があり，挺舌不良で左側への偏位あり，会話は舌音が不明瞭であった．起立歩行は意識消失出現のため評価困難であったが四肢に明らかな筋力低下や感覚障害は認めず腱反射も正常，病的反射も認めなかった．自律神経機能では便秘を認め，排尿に時間がかかるという訴えがあったが残尿はなく，起立試験は臥位血圧118/90 mmHg（脈拍132回/分），ベッド45度挙上時血圧108/70 mmHg（脈拍140回/分）であった．

検査所見：血液検査ではAST，ALT，LDH， γ -GTP，AMY，リパーゼ，トリブシン，エラスターゼの軽度上昇ある他，血算生化学的検査に異常なし．感染症，ウイルス抗体，自己抗体，抗ガングリオシド抗体はすべて陰性．内分泌ではノルアドレナリンも正常だった．髄液検査では細胞数正常，細胞診にて異型細胞は認めず，細菌培養検査は陰性であった．心電図では脈拍数は120回/分と上昇していたが，R-R間隔変動係数(CV_{R-R})は0.076%と著明低下を示し，嘔吐時のモニター心電図では約10秒の洞停止と徐脈が認められた．腹部エコーでは胃内に著明な内容物の貯留があり，腹部X線では小腸ガスを認めた．自律神経機能検査の結果では，Valsalva 負荷試験，アシュネル眼球圧迫試

図1 臨床経過

験にて、負荷後も脈拍数の有意な変化は生じず、副交感神経の機能低下を認めた。起立負荷試験では、起立により血圧低下はほとんどなく、負荷開始後に脈拍数が直線的に増加し9分後に166回/分まで上昇を認めた。同時に測定したカテコラミン・レニン・アルドステロンの分泌は正常であった。

経過：入院後3日目（第22病日）に一時ペースングを抜去し撮影した頭部単純MRI（magnetic resonance imaging）と神経核分布シェーマを示す（図2）。舌下神経核、迷走神経延髄背側核に相応する部位に相当する、正中よりやや右側の延髄背側部にT2、FLAIR 高信号域を認めた。ガドリニウムによる造影効果はみられなかった。MRI 像からは血管炎は否定的であり、

脱髄巣が最も疑われた。脳幹脳炎も考えられたが、髄液所見や抗ガングリオシド抗体の結果から考えにくく、MS が最も疑われた。入院後、一時ペースング挿入後は、嘔吐時一時的にペースングリズムとなるものの、意識消失は改善した。しかし、発熱、消化器症状、嚥下障害、舌下神経麻痺は残存したため、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム1g/日×3日間投与によるステロイドパルスを合計5クール行ったところ、第80病日にはこれらの症状も消失した。治療前みられていた臥位時脈拍数低下および起立時著明増加は、治療後には軽減され、更に塩酸ミドドリンの内服と弾性ストッキングを使用することにより、起立時脈拍数上昇の抑制効果が得られた（図3）。この間、第30病日

図2 入院時延髄レベル水平断MRI画像

a, b: T2強調画像（Siemens社製）SE: 2 TR: 4000 TE: 91), c: FLAIR画像（SE: 4 TR: 10000 TE: 125), d: 同レベルにおける局在解剖のシェーマ（文献1より引用、改変）。1: 内側毛帯, 2: 錐体路, 3: オリーブ核, 4: 網様帯, 5: 疑核, 6: 三叉神経脊髄路, 7: 三叉神経脊髄路核, 8: 下小脳脚, 9: 孤束, 10: 孤束核, 11: 迷走神経背側核, 12: 介在核, 13: 舌下神経核, 14: 内側縦束, 15: 迷走神経根。網掛部分は本例における障害部を示す。T2強調画像、FLAIR画像ともに延髄背側傍脳室部の迷走神経背側核、舌下神経核を含む領域に高信号域を認める（矢印）。

に飲水試験の後経口摂取開始し、食事摂取後のベッドアップからリハビリテーション（以下、リハ）を開始、第35病日には座位訓練、第39病日には立位訓練をとりいれ、その後徐々に立位保持時間を延長、日常生活動作も改善していった。ステロイドパルスにより、MRIで認められていた延髄背側の脱髄巣は徐々に縮小傾向となり、第93病日にはごく軽微な異常信号域を残すのみとなった。第107病日にはほぼ自宅での日常生活と同様の動作が可能となり、独歩にて軽快退院した。その後、退院3カ月後に左眼の眼球運動障害が出現し、MRIで内側縦束と左外転神経核を含む橋被蓋の左半部にガドリニウムによる造影効果をともなう新病巣を認め再発した。このため、脱髄病変の時間的空間的多

発性からMSと診断された。また本例の血清中から、MSの一部の症例で陽性であると報告されている抗アクアポリン4抗体が検出された。

考 察

本例にみられた神経症状は右舌下神経麻痺によると考えられる舌偏倚と自律神経障害であった。自律神経障害については、先行する一過性のSSSと迷走神経反射による洞停止に引き続き、腸管運動低下、排尿障害、CV_{R-R}の低下やValsalva 負荷試験負荷後脈拍数増加の欠如およびアシュネル眼球圧迫試験での反射性徐脈の欠如等から示唆される副交感神経の機能低下であった。一方、起立負荷試験で血圧低下を認めず同時に測定した各種ホルモンの分泌は正常であったことから交感神経機能は保たれていることが示唆された。本例の脱髄巣がやや右優位の延髄背側に認められ、同部位に舌下神経核および心臓や消化管等の平滑筋運動を支配する副交感神経核である迷走神経背側核が存在することから、これらの神経症状がこの病巣に起因するものと考えられた。本例に見られた肝・膵酵素の上昇も、副交感神経障害による胆道ジスキネジーによるものが疑われた。SSSの機序については不明であるが、炎症や脱髄、浮腫により迷走神経細胞の興奮性が増大した可能性等が考えられた。延髄吻側には体温調節ニューロンも存在するため²⁾、発熱も副交感神経障害による相対的交感神経過緊張によるものと考えられた。また、本例で認められたPOTSは比較的新しい疾患概念であり、起立時脈拍数が120/分以上に上昇もしくは30/分以上の増加で診断される³⁾（表）。病態は明らかではないが、交感神経刺激や反射性の副交感神経離脱等自律神経系の不均衡によるとされ、脳幹機能障害を示唆す

図3 治療による立位および臥位脈拍数と脈拍増加数の変化

■：立位脈拍数，◆：臥位脈拍数，△：脈拍増加数。ステロイドパルス療法により臥位および立位脈拍数は減少し、立位での脈拍は140/分未満となった。さらに塩酸ミドドリン内服、弾性ストッキング着用により臥位から立位への体位変換時の脈拍増加も減少し+30/分未満となり、POTSの基準を満たさなくなった。

表 起立性頻脈症候群 (POTS) (文献2より抜粋)

診断	1. 立位負荷試験 心拍数が120/分以上に上昇または臥位時より30/分以上の増加（負荷後5分以内） 血中ノルアドレナリン値の上昇
病態	2. 心電図：洞性頻脈以外は正常
原因	3. 血液検査：血算、生化学検査、甲状腺・副腎機能は正常 末梢血管の収縮障害（下肢への異常な血液のpooling）
治療	1. 特発性：自律神経障害、交感神経緊張型 2. 二次性：糖尿病、脱水、長期臥床、薬物 原因疾患の治療に加え下記を併用 1. 非薬物療法：下半身圧迫装具、水分・塩分の摂取 2. 薬物治療 神経原性起立性低血圧：fludrocortisone, midodrine 交感神経緊張型：β blocker, clonidine, α-methyldopa

る報告もある³⁾。若年女性に多い交感神経緊張型といわれる特発性のほか、脱水、長期臥床、自律神経作動薬の投与や糖尿病、キアリ奇形⁴⁾等でも二次性にきたすことがあり、後者の場合は基礎疾患や病態の治療が基本となる。MS による POTS の報告はないが、本例でみられた右優位の延髄背側の脱髄巣の消長とともに POTS 症状も消長していることから、右迷走神経背側核が本例の POTS の責任病巣として何らかの関与をしているものと考えられた。解剖学的にも心臓の洞結節が右迷走神経のみから支配されていることから、Ketch ら⁵⁾もその総説の中で POTS の発症機序の 1 つとして右迷走神経の出力の障害の関与を示唆しており、右迷走神経背側核が本例の POTS の責任病巣である可能性が考えられる。脳幹部 MRI 異常等、臨床的に右迷走神経背側核と POTS の関係を直接示唆する報告は過去になく、本例はとても意義深く貴重な症例と考えられた。本例のような自律神経症状にて発症～再発した MS 患者の報告は本邦でも散見される。症状としては呼吸障害⁶⁻⁸⁾、難治性吃逆^{9,10)}、心停止¹¹⁾や本例のような洞不全症候群で心臓ペースングを要した例¹²⁻¹⁴⁾の報告もある。いずれの報告例も延髄に脱髄巣を認め、延髄腹側交感神経核の障害や、迷走神経延髄背側核による副交感神経障害に起因するとしている。一般に MS の好発部位は脳室周囲であり、脳幹部では第四脳室隣接の被蓋部に脱髄巣が出現しやすいこと¹⁵⁾から、同疾患において自律神経症状を呈する可能性は大きく、生命的な予後のためにも、適切な診断と治療を行うことが重要であると考えられた。

また本例は四肢の明らかな運動障害はなく自律神経症状が主であった。POTS や起立性低血圧等 orthostatic intolerance をきたす自律神経症状の存在は、患者の日常生活動作に直接影響を及ぼし、明らかな運動障害がない場合でも、運動制限を余儀なくさせる。本例も発症時は立位や座位への体位変換による失神を頻繁にきたしていたが、治療とともに失神の頻度は減少し消失、頻脈のみとなった。過度の頻脈は心臓負荷となり一般的にリハ進行には支障となる¹⁶⁾。本例では幸い心機能は正常であったが、脈拍増加は有効循環血流量低下の原因となる下肢血液貯留を反映するため、脈拍増加を考慮しながらリハを進める必要があった。POTS の下肢への異常な血液貯留は、partial sympathetic denervation による末梢血管の収縮障害により生じ、頻脈はその結果出現することから、治療としては β ブ

ロッカー、クロニジン、 α -メチルドパ、フルドロコルチゾン、塩酸ミドドリン等の薬物療法や下半身圧迫装具、水分・塩分の摂取等の非薬物療法が有用であると報告されている(表)。本例でも立位負荷時には脈拍増加とともに著明な下肢のうっ血が見られていたため、まずは循環血流量の増大を図る目的で食事摂取後のベッドアップからリハを開始、その後立位訓練へ移行し徐々に立位保持時間を延長した。更に塩酸ミドドリン内服による血管収縮と弾性ストッキング装着の併用により、下肢静脈血液貯留は改善し、その結果脈拍増加も軽減した。MS 患者は若年者も多く、原疾患の治療に加え自律神経症状に対する治療を早期より行いリハを進めることが、生命的予後および機能的予後のため重要であり、本例においてはこれらの両者が奏効したと考えられた。

文 献

- 1) 半田 肇 監訳：脳幹部の内部構造。神経局在診断。第3版、文光堂、東京、1989；p 163
- 2) Nakamura K, Matsumura K, Hubschele T, Nakamura Y, Hioki H, Fujiyama F, Boldogkoi Z, Konig M, Thiel HJ, Gerstberger R, Kobayashi S, Kaneko T : Identification of sympathetic promotor neurons in medullary raphe regions mediating fever and other thermoregulatory functions. *J Neurosci* 2004 ; **24** : 5370-5380
- 3) Low PA, Opfer-Gehrking TL, Textor SC, Schondorf R, Suarez GA, Fealey RD, Camilleri M : Comparison of the postural tachycardia syndrome (POTS) with orthostatic hypotension due to autonomic failure. *J Auton Nerv System* 1994 ; **50** : 181-188
- 4) Prilipko O, Dehdashti AR, Zaims S, Seeck M : Orthostatic intolerance and syncope associated with Chiari type I malformation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 ; **76** : 1034-1036
- 5) Ketch T, Biaggioni I, Robertson R, Robertson D : Four faces of baroreflex failure : hypertensive crisis, volatile hypertension, orthostatic tachycardia, and malignant vagotonia. *Circulation* 2002 ; **105** : 2518-2523
- 6) 芝崎謙作, 黒川勝己, 村上龍文, 砂田芳秀 : 難治性吃逆, 嘔気, 失神を呈し、延髄被蓋部病変をみとめた多発性硬化症の 1 例。臨床神経学 2006 ; **46** : 339-341
- 7) 久場博司, 荒川健次, 谷脇恭基, 前田善久, 山田 猛, 吉良潤一 : 起立性低血圧, 難治性吃逆, 嘔吐等の自律神経症候のみの再発を呈した多発性硬化症の 1 例。臨床神経学 1999 ; **9** : 930-934
- 8) 飯塚 統, 犬塚 貴, 岡本浩一郎, 石黒英明, 辻 省次 : 難治性吃逆を主訴とした多発性硬化症。神経内科 1995 ; **42** : 273-275
- 9) 榊原隆次, 小島重幸, 師尾 郁, 山崎正子, 平山恵造 : 多発性硬化症延髄病変による呼吸障害。神経内科 1995 ; **43** : 415-423

- 10) 出口一志, 竹内博明, 山田淳夫, 藤田基寛, 塚口真砂: 吃逆で再燃し呼吸停止をきたした多発性硬化症の1例. 臨床神経学 1994; **34**: 854-856
- 11) 山下明子, 川上 治, 橋爪真言: 延髄および上位頸髄病変で再発し中枢性呼吸障害, 起立性低血圧および Horner 症候群を呈した多発性硬化症. 神経内科 1994; **40**: 545-550
- 12) 丸山博文, 郡山達男, 原田俊英, 中村重信: 吃逆, 嘔気・嘔吐, 過呼吸で発症した多発性硬化症. 神経内科 1993; **39**: 635-639
- 13) 福田 準, 木谷光博: 延髄病変により急性呼吸停止を来した多発性硬化症と考えられる1例. 臨床神経学 1998; **33**: 787-790
- 14) 舟川 格, 安田 雄, 寺尾 章: 難治性吃逆, 睡眠時無呼吸症候群を呈した多発性硬化症の1例. 臨床神経学 1992; **32**: 733-738
- 15) Brainin M, Reisner T, Neuhold A, Omasits M, Wicke L: Topological characteristics of brainstem lesions in clinically definite and clinically probable cases of multiple sclerosis: an MRI-study. Neuroradiology 1987; **29**: 530-534
- 16) 星野寛倫, 宮野佐年: 心機能障害のリハビリテーション. 治療 2003; **85**: 1688-1695