

スモン患者における自律神経節後機能

山中 義崇 (千葉大学医学研究院脳神経内科学)

荒木 信之 (国立病院機構千葉東病院脳神経内科)

桑原 聡 (千葉大学医学研究院脳神経内科学)

研究要旨

【目的】 スモン患者では下肢冷感、便秘などの自律神経機能異常を呈することが知られているが、その解剖学的責任病巣は完全には明らかになっていない。我々が過去に実施した自律神経機能検査の結果からスモン患者における自律神経の解剖学的障害部位について考察する。

【方法】 定量的軸索反射性発汗試験 (QSART) による皮膚交感神経節後機能評価。対象はスモン患者 7 例 (76±9 歳、罹病期間 47±1.7 年)。上肢、下肢のそれぞれで評価した。

¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィ (MIBG) による心臓交感神経節後機能評価。対象はスモン患者 3 例 (74±8.1 歳、罹病期間 49±1 年)。早期・後期 H/M 比を評価した。胃電図による胃副交感神経機能評価。対象はスモン患者 7 例 (74±12 歳) と健常者 18 例。主要周波数 (DF)、主要周波数変動係数 (ICDF) を算出し比較した。

【結果】 上肢 QSART は 7 例中 1 例で発汗反応が見られなかったがそれ以外の 6 例は正常の反応を示した。同じく下肢 QSART も 7 例中 6 例で保たれていた。MIBG は早期・後期相とも 3 例全例が正常値であった。胃電図は DF、ICDF とも健常者と比べ有意差は認めなかった。

【結論】 QSART は保たれ、MIBG も保たれる傾向にあることから、スモンにおいては皮膚交感神経および心臓交感神経節後線維には障害を来たさない。胃電図は健常者と有意差を認めないことから胃を支配する副交感神経活動は節前・節後の双方ともに障害されていないと推測した。

スモンにおける自律神経障害による症状としては両側性下肢優位の冷感が多い一方で、立ちくらみなどの心循環系の頻度は少ないとされる。自律神経障害の分布と本検討において明確になった自律神経節後線維が保たれることから考えると、スモン患者における責任病変は脊髄が最も考えられる。さらに心循環系自律神経機能が保たれることから心臓に分枝を出した後の中部胸髄以下の脊髄が原因病巣として最も疑われると考察した。視床下部～延髄迷走神経背側核を経路とする胃副交感神経機能は障害されない理由も、脊髄が責任病巣と考えれば矛盾しない。スモンにおける脊髄中間質外側核 (交感神経の脊髄路) の病理学的報告はないが、錐体路は中部胸髄以下が強く障害される傾向が報告されており、隣接して走行する自律神経が中部胸髄以下で障害されやすい可能性を支持する。以上からスモンにおける自律神経障害の責任病巣は中部胸髄以下の脊髄と推測した。

A. 研究目的

スモンは視神経、脊髄、末梢神経障害による視力障害、下肢優位の知覚・運動障害、自律神経障害を呈する、キノホルムによる中毒性神経疾患である。スモンでは自律神経障害を反映した下肢冷感、発汗異常、失禁、便秘などの後遺症に悩む症例も少なくない。

スモンの自律神経症状としては下肢の冷感が最も頻度が高く、失禁、下痢、便秘、発汗障害などが続く¹⁾。両下肢や膀胱直腸系という分布からは胸髄以下の脊髄障害で一元的に説明しやすいが、自律神経障害の解剖学的責任病巣に関してはまだ完全には明らかになっていない。本検討では、我々が過去に行ってきたスモン患者における自律神経機能検査の結果からスモン患者の自律神経障害の責任病巣について考察する。

B. 研究方法

スモン患者における定量的軸索反射性発汗試験 (QSART)、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィ (MIBG)、胃電図の検査結果をもとに考察する。

QSART は対象スモン患者 7 例 (76 ± 9 歳、罹病期間 47 ± 1.7 年) に対し、上肢、下肢でそれぞれ測定を行った。上肢では前腕で測定を行い、下肢では大腿と足背の 2 か所測定を行った。QSART の指標としては、発汗反応出現までの潜時 (秒)、最大発汗速度 (mg/min/cm²)、発汗反応発現から 7 分間の発汗速度曲線の area under the curve (AUC、mg/cm²) を用いた^{2,3)}。

MIBG は ¹²³I-MIBG を経静脈的に投与後、15 分後 (早期相) と 3 時間後 (後期相) にそれぞれ胸部の撮影を行った。MIBG の指標として、心臓の集積量を縦隔の集積量で除した値、heart/mediastinum ratio (H/M 比: 正常 2.2 以上) を用い、早期相、後期相でそれぞれ値を算出した⁴⁾。

胃電図はスモン患者 7 例 (74 ± 12 歳) と健常者 18 例を対象に空腹安静臥床状態で 20 分間測定を行った。主要周波数 (DF)、主要周波数変動係数 (ICDF) を算出し比較した⁵⁾。

C. 研究結果

上肢 QSART では 7 例中 6 例で正常の反応が見られ、

1 例で反応消失していた。潜時は 101 ± 43.6 秒、最大発汗速度は 0.329 ± 0.230 mg/min/cm²、AUC は 1.36 ± 1.17 mg/cm² であり健常者と差がなかった 2)。

下肢 QSART では 7 例中 5 例で大腿、下腿ともに発汗反応を認め、1 例で大腿、下腿双方の発汗反応が消失、1 例で下腿のみ発汗反応消失を認めた。潜時は大腿: 85 ± 32 秒、足背: 69 ± 40 秒、最大発汗速度は大腿: 0.12 ± 0.12 mg/min/cm²、足背: 0.14 ± 0.13 mg/min/cm²、AUC は大腿: 0.49 ± 0.48 mg/cm²、足背: 0.72 ± 0.68 mg/cm² で潜時は健常者よりやや短く、最大発汗速度、AUC は健常者と差がなかった³⁾。

MIBG の検査、3 症例の H/M 比はそれぞれ 2.71/3.05、2.76/2.87、3.24/3.25 であり、全症例で正常であった⁴⁾。

胃電図の結果、DF はスモン患者群で 3.00 ± 0.23 回/分、健常対照群で 2.86 ± 0.20 回/分、ICDF はスモン患者群で 3.58 ± 1.86%、健常対照群で 5.65 ± 3.85% と 2 群で有意な差を認めなかった⁵⁾。

D. 考察

スモン患者において QSART は上下肢でほぼ保たれていたことから、皮膚交感神経節後線維機能は保たれる。MIBG も全例正常であったことから心臓交感神経節後線維は障害されない。主に胃の副交感神経機能を反映する胃電図で健常者と差がなかったことから迷走神経障害も認めないと考えた。

スモン患者における自律神経症状は、下肢冷感が最も多く、失禁、便秘などが続く。この症状の分布は胸腰髄レベルでの脊髄障害が一元的に症状を説明しやすい。症状の分布だけでは交感神経節後障害や末梢性副交感神経障害なども否定はできない。しかし、本検討で明らかになったように QSART に異常を認めないことから考えると、スモン患者に多く見られる下肢冷感の責任病巣は下肢皮膚交感神経節後線維障害である可能性は低いと推測する。

また、MIBG が正常であることから心臓交感神経節後線維は障害されていないと考える。心循環系に関する代表的症状である立ちくらみを呈するスモン患者の頻度は高くない。心循環系自律神経機能を調べた報告では、Schellong 試験で起立性低血圧を認めず、血中



図 1

カテコラミン濃度はむしろスモン患者で高値を示していた¹⁾。以上からスモン患者において心臓交感神経系は保たれ、動脈圧受容器反射が保たれていることが予想される。スモン患者における CV_{R-R} は健常者と差がないという報告もあり、心臓副交感神経機能（迷走神経）も保たれていると考えられる^{6,7)}。動脈圧受容器反射が保たれるには延髄の血管運動中枢が保たれている必要があるのはもちろんだが、胸髄中間外側核から交感神経幹までの節前線維、交感神経幹から心臓に至る節後線維が保たれている必要がある。心臓への節前線維は T1-4 脊髄レベル由来と考えられているため、T4 脊髄レベルより中枢は保たれていることが予想される。

また、朝比奈らはスモン患者において上肢での交感神経性皮膚発汗反応が約半数で消失していることを報告している⁸⁾。交感神経性皮膚発汗反応の反射遠心経路は、図 1⁹⁾に示すように、中枢は前頭葉帯状回、扁桃体などから脳幹網様体、脊髄中間質外側核を経て、交感神経節前線維、節後線維を介して皮膚汗腺に及ぶ。この経路のいずれが障害されても反応は消失する。延髄以上の中枢障害では限局された自律神経障害を呈しにくいいため、責任病巣が延髄より上である可能性は低い。脊髄、交感神経節前線維、交感神経節後線維が鑑別に残るが、上述の通り QSART、MIBG の結果から交感神経節後線維は障害されない可能性が高い。交感神経節前線維が選択的に障害されるとは考えにくく失禁や下痢などの膀胱直腸障害も説明困難である。皮膚交感神経の脊髄レベルでのデルマトームは報告により差があるが、上肢は T4-7 支配、下半身は T8-L2 支配

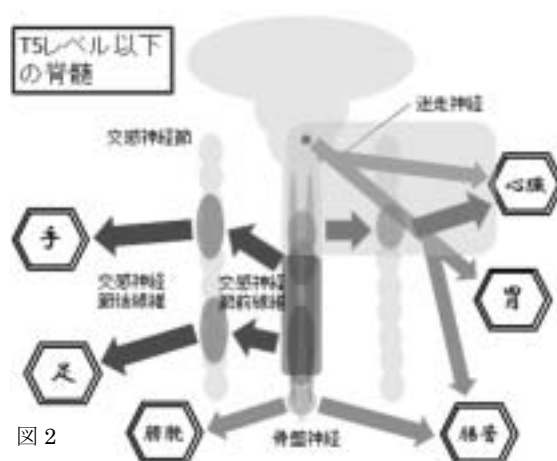


図 2

という報告がある¹⁰⁾。T5 レベル以下の脊髄障害なら心循環系交感神経機能が保たれつつ上肢での交感神経性皮膚発汗反応消失も説明しうる。

交感神経脊髄下行路は錐体路に接して錐体路の腹側を下行すると報告されている¹¹⁾。スモン患者における交感神経脊髄下行路に関する病理学的検討の報告はないが¹²⁾、スモンにおいて錐体路は最も強く障害される部位のひとつであり¹³⁾、錐体路に接して走行する発汗交感神経脊髄下行路も障害されている可能性がある。錐体路の障害は延髄、頸髄レベルでは目立たず中部胸髄以下で明瞭になってくことも報告されており、交感神経脊髄下降路も同様の高位で障害されているとまさに考察した通りの障害部位と合致する（図 2）。

以上から、スモン患者における自律神経障害の責任病巣は中部胸髄以下の脊髄である可能性が強く考えられた。

E. 結論

スモン患者における自律神経障害の責任病巣は中部胸髄以下の脊髄である可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) 松田正之, 宮城浩一, 柳沢信夫, et al. Subacute myelo-optico-neuropathy (SMON) 患者における加齢と自律神経機能検査. 自律神経. 1993; 30 (5): 488-492.
- 2) 朝比奈正人, 荒木信之, 山中義崇, Anupama Poudel, 劉韋冰, 桑原聡. スモン患者における発汗節後交感神経機能. スモンに関する調査研究 平成 27 年度総括・分担研究報告書分担研究報告書: 2015. 159-162.
- 3) 山中義崇, 荒木信之, 桑原聡. スモン患者における下肢発汗節後交感神経機能 スモンに関する調査研究 平成 28 年度総括・分担研究報告書分担研究報告書: 2017.
- 4) 山中義崇, 荒木信之, 桑原聡. スモン後遺症患者における心臓交感神経節後機能 スモンに関する調査研究 平成 28 年度総括・分担研究報告書分担研究報告書: 2018.
- 5) 朝比奈正人, 山中義崇, 藤沼好克, 片桐明, 桑原聡. スモン患者における胃電図所見. スモンに関する調査研究 平成 27 年度総括・分担研究報告書分担研究報告書: 2011.
- 6) 中島洋明, 日吉俊紀, 上土橋浩. SMON の自律神経症状 R-R 感覚変動についての検討. 厚生省特定疾患スモン研究班, 昭和 56 年度研究業績集, 59-60, 1972.
- 7) 西谷裕, 安藤一也, 花籠良一, 大塚義孝. スモン患者の長期療養についての検討. 厚生省特定疾患スモン研究班, 昭和 57 年度研究業績集, 353-358, 1983.
- 8) 朝比奈正人, 服部孝道. スモン後遺症患者における皮膚交感神経機能. 自律神経. 2000; 37 (6): 654-657.
- 9) Asahina M, Poudel A, Hirano S. Sweating on the palm and sole: physiological and clinical relevance. Clin Auton Res. 2015; 25 (3): 153-159.
- 10) Mumenthaler, M. & Schliak, H. Lasionen peripherer Nerven, Diagnostik und Therapie. Thieme, Stuttgart, 1965
- 11) 齋藤博. 頸髄・髄内病変例の温熱性発汗様式から推定される視床下部脊髄路の頸髄内走行部位と体性局在構造. 自律神経. 2009; 46 (6): 582-588.
- 12) 小長谷正明. スモン キノホルム薬害と現状. BRAIN and NERVE. 67 (1): 49-62, 2015
- 13) Shiraki H. Neuropathological aspects of the etio-pathogenesis of subacute myelo-optico-neuropathy (SMON). Vinken PJ, Bruyn DW, editors. Amsterdam: North-Holland publishing company; 1979. 141-198 p.