

特集 1 | さまざまな神経筋疾患を理解する

シャイ・ドレーガー症候群
(多系統萎縮症：MSA)

総説▶

萩原聡子¹⁾
Satoko Hagiwara山本祥暉¹⁾
Yoshiki Yamamoto大堀耕資¹⁾
Koji Ohori榊原隆次²⁾
Ryuji Sakakibara

要旨 多系統萎縮症 (MSA) は、運動障害 (小脳性運動失調、パーキンソン症候) と自律神経障害を来す代表的な神経変性疾患である。MSA の自律神経障害は、泌尿器科、循環器内科、消化器内科、耳鼻科、呼吸器内科などと、脳神経内科がオーバーラップする領域であるので、本疾患をよく知り、各臓器科と協力し、患者の治療・ケアに当たる必要がある。MSA は根治が難しい難病であるが、それぞれの症状に対して適切な治療・ケアがあるので、積極的な治療介入が望まれる。

キーワード シャイ・ドレーガー症候群、線条体黒質変性症、オリブ橋小脳萎縮症、多系統萎縮症、自律神経障害、運動障害

I. はじめに

シャイ・ドレーガー症候群は、1960年、ニューヨークのコロンビア大学脳神経内科教授 Dr. Milton Shy と、ヒューストンのベイラー大学脳神経内科の Dr. Glenn Drager によって記載された。2症例は30歳代、40歳代の男性で、勃起障害に続いて、排尿障害、高度な起立性低血圧、便秘、さらに軽度のパーキンソン症候群を呈した。臨床病理学的検討から、本2症例の起立性低血圧は、脊髄を含めた広汎な中枢神経病変によるものと考えられた。その後、シャイ・ドレーガー症候群は、1961年、ボストンのハーバード大学 (Adams, van Bogaert, van Dereecken) から報告された線条体黒質変性症、1900年、パリのサルペトリエル病院 (Dejerine, Thomas) から報告されたオリブ橋小脳萎縮症と、病理学的に同一の疾患であることが判り、1997年から、多系統萎縮症 (multiple system atrophy : MSA) と呼ばれるようになった。MSA は、自律神経症状と運動症状の両者を来す疾患であり、自律神経症状のみで発症しても、数年後に必ず運動症状が出現する。MSA は、運動症状の型別 (パーキンソン症候群 (parkinsonism : P)、小脳症状 (cerebellar ataxia : C)) により、MSA-P、MSA-C に分けられている。実際には、パーキンソン症状と小脳症状が同時にみられるため、歩行障害・ディサースリアの内容は複雑で、パーキンソン病と比べるとより高度にみられる。

欧米では MSA-P が多く、アジアを含めた日本では MSA-C が多い。

一方、1980年代から、自律神経症状のみで10年以上経過する、純粋自律神経不全症 (pure autonomic failure : PAF、レヴィ小体型認知症の1型) が広く知られるようになった。MSA と PAF を明確に区別するため、1997年以降、シャイ・ドレーガー症候群の用語は使われなくなってきた。

本邦の (孤発性) 脊髄小脳変性症の中で、その多くが MSA である。MSA の自律神経障害は、泌尿器科、循環器内科、消化器内科、耳鼻科・呼吸器内科等と、脳神経内科がオーバーラップする領域であるので、本疾患をよく知り、各臓器科と協力し、患者の治療・ケアに当たる必要がある。MSA は根治が難しい難病であるが、それぞれの症状に対して適切な治療・ケアがある。

II. 多系統萎縮症 (MSA) の
病理と病態生理

MSA-C でみられる小脳症状についてみると、進行性の小脳症状の多くは、難病の脊髄小脳変性症である。その頻度はパーキンソン病 (一般人口1,000人に1名程) の1/10程度と考えられている。このうち70%程度が孤発例であり、MSA は孤発例の70%程度を占める。

MSA では小脳系、大脳基底核系、脳幹・脊髄に変性が見られ、それぞれ小脳症状、パーキンソン症状、自律神経

1) 東邦大学医学部医学論文ユニット総説コース

2) 東邦大学医療センター佐倉病院内科学脳神経内科

[連絡先] 榊原隆次：東邦大学医療センター佐倉病院内科学脳神経内科 (〒285-8741 千葉県佐倉市下志津 564-1)

TEL : 043-462-8811 ext. 2323 FAX : 043-487-4246 E-mail : sakakibara@sakura.med.toho-u.ac.jp

症状に対応する。このうち小脳系では、小脳のプルキンエ細胞と、その求心路である小脳白質、中小脳脚、オリブ小脳線維、橋底部にある橋核神経細胞などが変性、脱落する。基底核系では、パーキンソン病と異なり、黒質緻密層のドパミン含有細胞のみならず、その受け手側である被殻の細胞も変性、脱落する。このため、パーキンソン病と異なり、ドパミン補充療法が十分に効きにくい。自律神経系の、起立性低血圧については、遠心路である脊髄（胸髄部）中間外側核のノルアドレナリン系節前細胞（アセチルコリン含有細胞）と循環中枢である延髄カテコラミン含有細胞が変性、脱落する。残尿・尿閉、高度便秘については、遠心路である脊髄（腰仙髄部）中間外側核、延髄迷走神経背側核のアセチルコリン含有細胞が変性、脱落する。便秘・括約筋電図の神経原性変化については、仙髄オヌフ核細胞が変性、脱落する。睡眠時無呼吸などの呼吸障害、突然死については、橋延髄のノルアドレナリン含有青斑核・セロトニン含有縫線核、疑核等が変性、脱落する。

MSAの生物学的マーカーとして、 α シヌクレイン陽性の神経膠細胞（グリア細胞）内封入体（glial cytoplasmic inclusions: GCI）がみられる。GCIは稀突起膠細胞（オリゴデンドログリア）の細胞質に認められる。GCIは、上記の細胞変性、脱落部位を含む脳・脊髄に広汎に認められる。グリア細胞や神経細胞の核内にも、一部 α シヌクレイン陽性の封入体が見られる。パーキンソン病のレヴィ小体内にも α シヌクレインが蓄積しており、病理学的に、パーキンソン病とMSAを合わせてシヌクレイノパチーと呼ばれる。 α シヌクレインは、髄液および脳PET（positron emission tomography）でも調べることができる。

Ⅲ. 診断¹⁻³⁾

- 1) 問診で、中年期患者に、緩徐進行性の自律神経障害（起立性低血圧、前立腺肥大症で説明ができない尿失禁・残尿、吸気時の喉頭喘鳴・睡眠時無呼吸）がみられる。
 - 2) 問診/診察で、緩徐進行性の歩行障害（小脳症状、パーキンソン症状）がみられる。
 - 3) 自律神経検査で、起立性低血圧（起立時20 mmHg以上の収縮期血圧下降）、排尿障害（排尿筋過活動と100 mL以上の残尿）、睡眠時無呼吸などがみられる。
 - 4) 脳MRIで小脳/橋萎縮・基底核萎縮などがみられる。
- #### 1. 診断のポイント
- 1) 原因不明の神経因性膀胱（排尿障害）、失神、再発性尿路感染、睡眠時無呼吸が、歩行障害とともにみられる場合、本疾患を疑う。
 - 2) 再発性誤嚥性肺炎は、パーキンソン症候群を伴うことが多く、原因の1つとして本疾患がある。
 - 3) 脳MRIで小脳/橋萎縮・基底核萎縮があり、MIBG心

筋シンチグラフィーが正常の場合、本疾患を疑う。

- 4) 本疾患が疑われたら、神経内科専門医にコンサルテーションすることが望ましい。

2. MSAの診断を支持する特徴（red flags）

（2008年第2回合意声明による診断基準から抜粋）

- ・口顔面ジストニア（パーキンソン病で稀）
- ・過度の頸部前屈（disproportionate antecollis）（パーキンソン病で稀）
- ・腰曲がり（camptocormia）
- ・手または足の拘縮（パーキンソン病で稀）
- ・吸気時ため息（呼吸自律神経障害）
- ・重度の発声障害（パーキンソン症状と自律神経障害が関与）
- ・重度のディサースリア（パーキンソン症状、小脳症状が関与）
- ・いびきの新規発生または増強（呼吸自律神経障害）
- ・手足の冷感（自律神経障害）
- ・病的笑いあるいは病的泣き（前頭葉障害など）
- ・ミオクロヌス様/ジャーク様の姿勢時/運動時振戦（パーキンソン病で稀）

3. 鑑別診断

- 1) パーキンソン病：認知症を有する例（レヴィ小体型認知症）で自律神経障害が高頻度となる。最近、MSAの認知機能低下が知られており、注意を要する。進行性核上性麻痺では、過活動膀胱以外の自律神経障害は稀である。
- 2) 純粋自律神経不全症（pure autonomic failure: PAF）：パーキンソン病の特殊型で、運動障害を欠き、自律神経障害のみを来す。起立性低血圧と比べて、排尿障害が軽く、大人の寝言、イレウスなどの便秘が目立つ。上記1)、2)では、MSAと異なり、末梢節後神経障害を表すMIBG心筋シンチグラフィー異常〔陽性率90%〕や、安静臥位での血漿ノルエピネフリン濃度低値〔<100 pg/mL〕がみられる。
- 3) 糖尿病性ニューロパチー：しびれと反射消失を伴う。
- 4) アミロイドニューロパチー：稀な疾患で、上記3)と鑑別を要する。
- 5) 脊髄小脳変性症：脊髄小脳失調症3（spinocerebellar ataxia: SCA3）で神経調節失神、排尿障害、cross signがみられる場合があり、遺伝子検査を行って鑑別する。
- 6) アルコール依存。アルコールの病歴を聴取。

4. MSAの診断を支持しない特徴

（2008年第2回合意声明による診断基準から抜粋）

- ・古典的な丸薬丸め様静止時振戦（パーキンソン病が多い）
- ・臨床的に明らかな末梢神経障害（糖尿病性ニューロパチーによる自律神経障害など）

- ・非薬剤性幻覚（レヴィ小体型認知症で多い）
- ・75歳以上の発症（レヴィ小体型認知症で多い）
- ・運動失調もしくはパーキンソン症候群の家族歴（家族性脊髄小脳変性症/パーキンソン病など）
- ・認知症（レヴィ小体型認知症で多い）
- ・多発性硬化症を示唆する白質病変（多発性硬化症など）

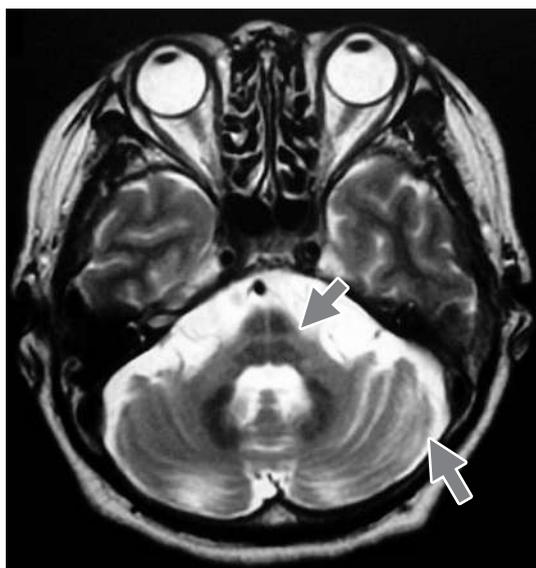


図1 MSAの小脳・橋萎縮(hot cross bun sign)
MRIでの小脳萎縮, 橋萎縮(hot cross bun sign)を矢印で示す。

5. 検査所見とその読みかた

1) 脳MRI

小脳皮質萎縮・中小脳脚異常信号・橋萎縮(hot cross bun sign)・基底核萎縮(slit sign)などがみられる(図1)。

2) 自律神経検査

(1) 起立試験

電動ベッド上で10分間の安静臥位をとる。その後、60度頭挙上位を10分間行う。60度頭挙上位で20 mmHg以上の収縮期血圧下降がみられた時、起立性低血圧(postural hypotension, orthostatic hypotension)と判定する(図2)。この値は、一般的な起立性低血圧の基準とされ、possible MSA基準として採用されている。負荷3分後までに一定値をとることが多い。probable MSA基準では、30 mmHg以上の収縮期血圧下降または15 mmHg以上の拡張期血圧下降が採用されている。受動的60度頭挙上位負荷(寝てベッドを上げる)は、能動的立位負荷(自分で立つ)とほぼ等しく、検査にやや時間を要するが、再現性が高い。立位時血圧下降は、代償性頻脈を伴うが、疾患が進行すると、代償性頻脈が目立たなくなる。

〈検査の注意点〉

一般に、収縮期血圧が70 mmHg以下になると失神がみられる。その場合、速やかに電動ベッドを臥位0度に戻すことで、意識が完全に回復する。詳細は、日本自律神経学会編集「自律神経機能検査」も参照されたい。

〈起立性低血圧との鑑別〉

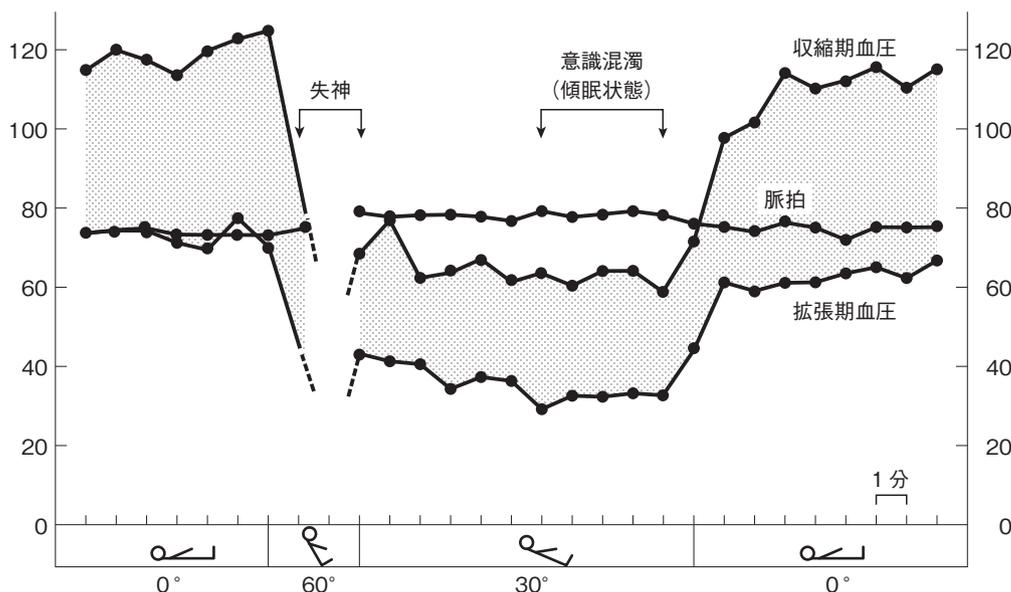


図2 起立試験

本例では、臥位での収縮期血圧が120 mmHgであった。60度頭挙上位開始2分後に、収縮期血圧が50 mmHg以下と測定不可能となり、失神がみられた。急いで電動ベッドを30度頭挙上位まで戻したところ、意識混濁(傾眠状態)となり、収縮期血圧が60 mmHgであった。すなわち、60 mmHg以上の起立性低血圧がみられた。

(千葉大学脳神経内科・北耕平先生より)

神経調節失神（血圧反射弓が保たれる，良性の病態と考えられている．起立性低血圧と比べて，非常に多い．神経症・脱水などが誘因となる．起立性低血圧と異なり，神経調節失神は姿勢に関わらずみられる．起立性低血圧と異なり，神経調節失神は，起立試験において，血圧下降時に徐脈を伴う．稀に神経調節失神が起立性低血圧に前駆する場合があります．器質性疾患である脊髄小脳性失調症3 (SCA3)，ノルアドレナリントランスポーター遺伝子異常でも報告がみられる．

心原性失神は，徐脈性・頻脈性不整脈や心筋梗塞後などのポンプ不全によるもので，姿勢に関わらずみられる．

薬剤性失神は，降圧剤一般の過量や，抗うつ薬・前立腺肥大症治療薬（ α 交感神経遮断薬）などでみられる．

(2) 排尿機能検査（尿流動態検査 urodynamics）

◇超音波〔エコー〕残尿測定：排尿機能の評価．排尿直後の残尿量は正常<30 mL．30~100 mLは慎重に経過をみる，100 mL以上では治療介入を要する．MSAでは，発症2年目から残尿量が100 mLを超えることが多い．原因不明の再発性尿路感染をみた時，残尿をチェックすると，多量の残尿がしばしばみられる．

◇膀胱内圧測定：排尿筋過活動（detrusor overactivity：DO，膀胱の異常収縮）：蓄尿機能の異常として高頻度にみられ，過活動膀胱（OAB：頻尿・尿意切迫・尿失禁）を来す．MSAの初期にDOのみがしばしばみられる．PDでも一般的にみられる．

排尿筋低活動（detrusor underactivity/impaired contraction：膀胱の収縮不全）：排尿機能の異常すなわち残尿量が100 mLを超える機序として，高頻度にみられる．

上記2者の組み合わせは，DHIC（detrusor overactivity with impaired contraction）といい，MSAおよび脊髄障害で典型的にみられる（図3）．

排尿筋括約筋協調不全（DSD：detrusor-sphincter dys-synergia）：正常では，排尿時に膀胱が収縮し，尿道括約筋が弛緩する．ところが，排尿時に括約筋が弛緩しないものをいう（逆に収縮してしまう場合もある）．MSAでの一部で，上記DHICと同時にみられ，残尿量が増える機序となる．

◇外括約筋筋電図：MSAで外括約筋の運動単位電位の波形分析を行うと，持続時間の長い神経原性変化がみられ，脱神経による再支配を表す（平均持続時間は正常<10 ms）．括約筋の神経原性変化は，MSAの仙髄前核（オナフ核）の病変を反映する．

〈神経因性膀胱の鑑別〉

薬剤性排尿困難・尿閉の原因として，かぜ薬，抗うつ薬，過活動膀胱治療薬などが多い．

前立腺肥大症は，50歳以降の男性でみられる．エコー前立腺体積の正常値は20 mL未満で，30 mL以上で症状を

出しやすい．残尿のみならず，OABも来す．

腰椎症（特に中心型ヘルニア），糖尿病性末梢神経障害は，しばしば残尿を来す．

腹圧性尿失禁は，50歳以降の（経産婦）女性でみられる．

(3) 消化管機能検査

◇上部消化管機能検査：¹³C呼吸試験での胃排出能（胃の通過時間）．正常は45分であり，MSA・PDでは60-90分と延長し，胃もたれ・食思不振の原因となる．胃排出能の低下は，levodopaの吸収遅延と関連する．

胃電図は，正常では3 cycle/minの緩徐な電気活動がみられ，食後に亢進する．腸管壁内神経叢（胃ペースメーカー部位を含む）に病変がみられるPDと異なり，MSAでは胃電図の異常は目立たない．

◇下部消化管機能検査（QL-GAT：quantitative lower-gastrointestinal autonomic test）：

マーカー法による大腸通過時間（colonic transit time）．健康人の上限は39時間であるが，MSA，PDでは70時間以上に延長している（図4）．

腸肛門ビデオマンOMETRY（rectoanal videomanometry）での異常として，安静期の肛門の随意収縮の低下（オナフ核病変を示唆），蓄便期の直腸固有収縮の低下消失，排便期の直腸固有収縮低下・腹圧低下と外肛門括約筋の奇異性収縮（paradoxical sphincter contraction on defecation：PSD，橋排便中枢（青斑核）・Kolliker-Fuse核の病変などを推定）がみられ，これらによる残便は，正常では15 mL未満であるが，MSA・PDでは150 mL程度みられる．

〈神経因性排便障害との鑑別〉

薬剤性便秘・イレウスの原因として，かぜ薬，抗うつ薬，過活動膀胱治療薬などがある．

糖尿病性末梢神経障害は，しばしば便秘を来す．

(4) 終夜ポリグラフィー検査

睡眠時無呼吸を再現・定量する目的で行う．

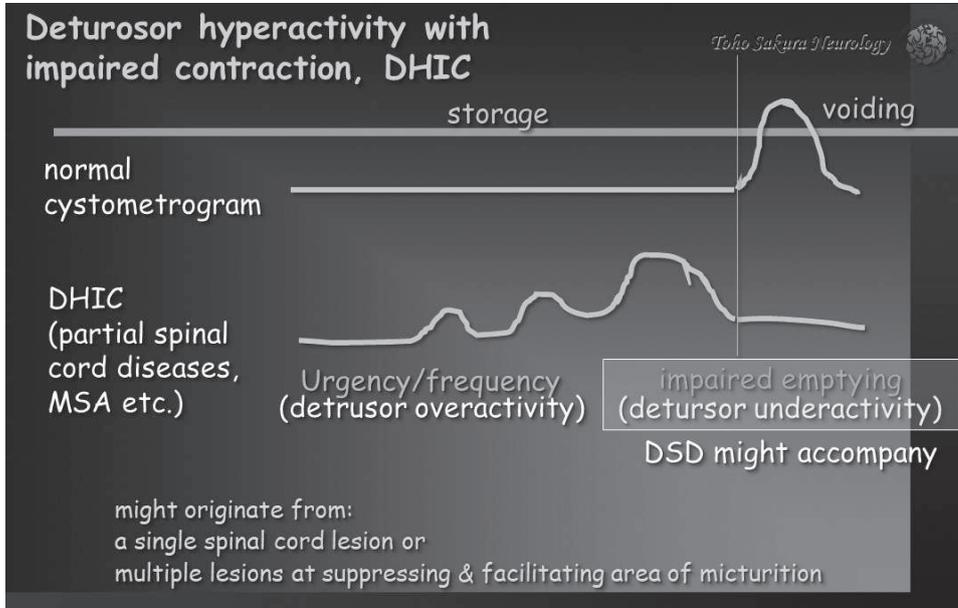
◇終夜ポリグラフィー検査では，睡眠時無呼吸の有無，程度，型別を調べることができる．無呼吸低呼吸指数（Apnea-Hypopnea Index：AHI）が20~40以上の場合，治療介入が必要である．睡眠時無呼吸には，中枢性，閉塞性，混合性があり，MSAでは，閉塞性無呼吸が多い（図5）．閉塞性無呼吸の重要な機序である，声帯外転筋（後輪状披裂筋）麻痺を，喉頭鏡で確認する．

6. 鑑別疾患のポイント

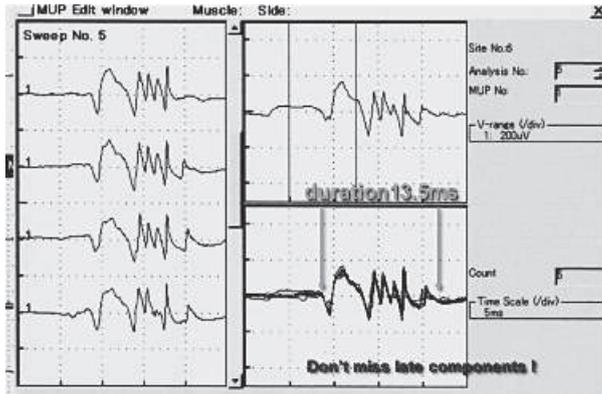
1) パーキンソン病：認知症を有する例（レヴィ小体型認知症）で自律神経障害が高頻度となる．最近，MSAの認知機能低下が知られており，注意を要する．進行性核上性麻痺では，過活動膀胱以外の自律神経障害は稀である．

2) 純粋自律神経不全症（pure autonomic failure：PAF）：パーキンソン病の特殊型で，運動障害を欠き，自律神経

A



B



C

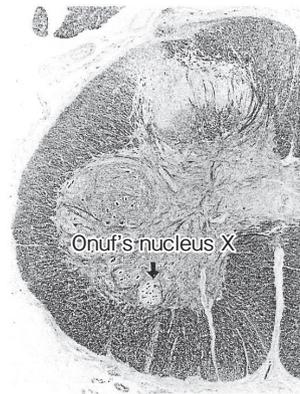


図3 尿流動態検査 (urodynamics) と外肛門括約筋筋電図 (sphincter EMG)

A: 膀胱内圧測定での蓄尿期の排尿筋過活動 (detrusor overactivity: DO) と、排尿期の排尿筋低活動 (impaired contraction) の組み合わせは、DHIC (detrusor overactivity with impaired contraction) といい、MSA で典型的にみられる。DHIC は脊髄病変でもみられる。

B: 外括約筋筋電図: 運動単位電位の波形分析で、持続時間の長い神経原性変化がみられ、脱神経による再支配を表す (平均持続時間は正常 < 10 ms)。括約筋の神経原性変化は、MSA の仙髄前核 (オナフ核) の病変を反映する (図 6C)。

障害のみを来す。起立性低血圧と比べて、排尿障害が軽く、大人の寝言、イレウスなどの便秘が目立つ。上記 1, 2 では、MSA と異なり、末梢節後神経障害を表す MIBG 心筋シンチグラフィ異常 [陽性率 90%] や、安静臥位での血漿ノルエピネフリン濃度低値 [$< 100 \text{ pg/mL}$] がみられる。

- 3) 糖尿病性ニューロパチー: しびれと反射消失を伴う。
- 4) アミロイドニューロパチー: 稀な疾患で、上記 3 と鑑別を要する。
- 5) 脊髄小脳変性症: 脊髄小脳失調症 3 (spinocerebellar ataxia: SCA3) で神経調節失神、排尿障害、cross sign がみられる場合があり、遺伝子検査を行って鑑別する。
- 6) アルコール依存。アルコールの病歴を聴取。

IV. 治療と予後

経過・予後は、緩徐進行性であり、50% の患者が、約 3 年で介助歩行、5 年で車椅子使用、7 年で臥床状態に至るが、適切な対処により、以前と比べて生存期間が延長しているといえる。起立性低血圧は寝たきり、パーキンソン症候群は誤嚥性肺炎、睡眠時無呼吸は突然死の誘因となる。

運動障害に対してリハビリテーションを行い、薬物療法として小脳症状に対して seredist、パーキンソン症状に対して levodopa を投与する。起立性低血圧に対して塩分負荷食と理学療法 (鼠径部までの弾性ストッキング)、薬物療法として fludrocortisone、amezinium、midodrine 等を投

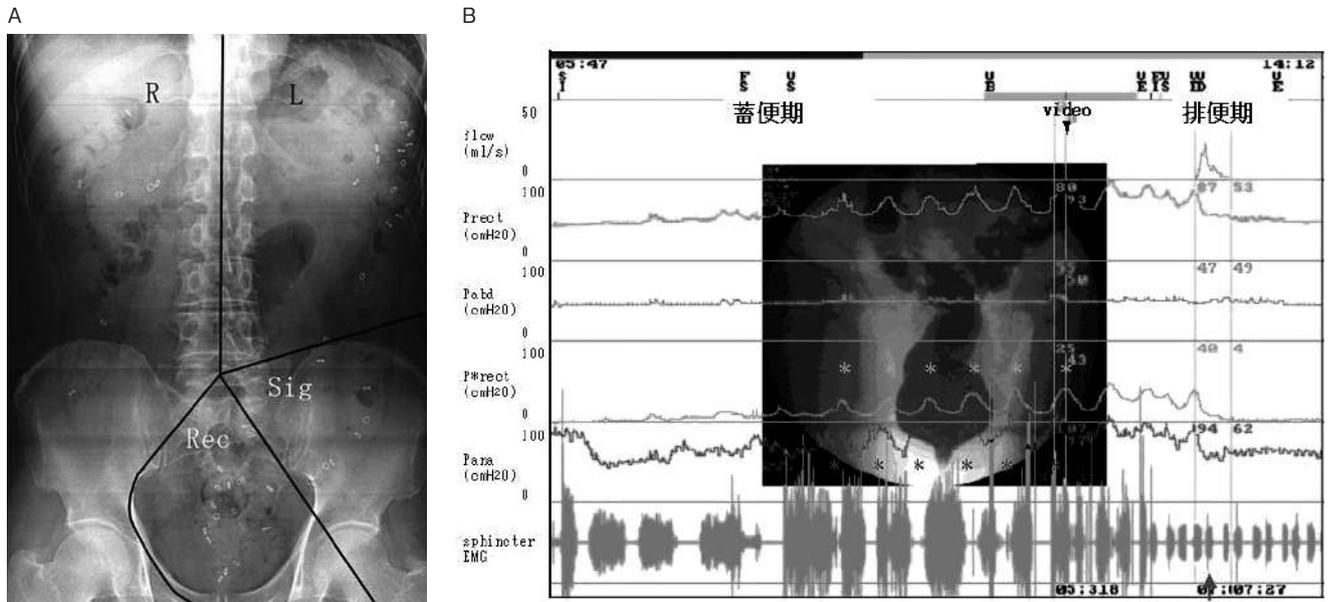


図4 定量的排便機能検査(キューエルガット QL-GAT (quantitative lower-gastrointestinal autonomic test))
 健康人の大腸通過時間 (colonic transit time) (A) と直腸肛門ビデオマンOMETRY (B) を示す。
 Prect: 直腸内圧, Pabd: 腹圧, P*rect: 直腸筋圧, Pana: 肛門括約筋部圧, sphincter EMG: 括約筋電図

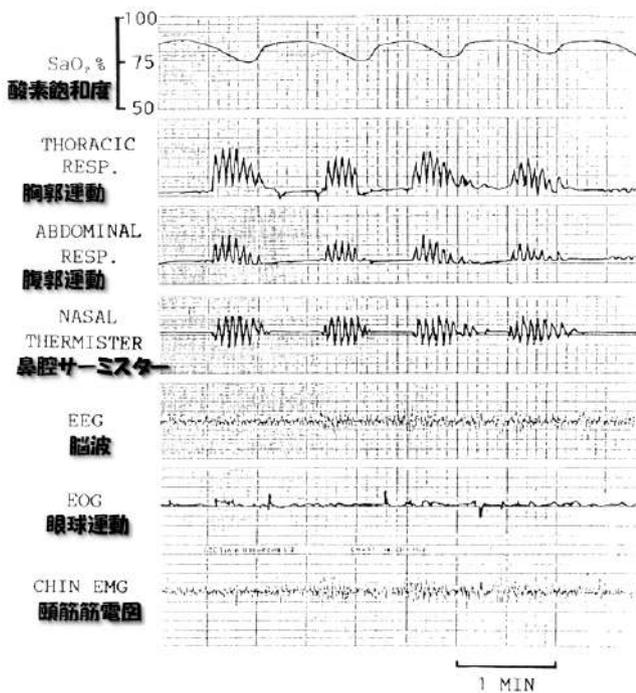


図5 睡眠時無呼吸検査

本例は中枢型無呼吸(胸腹郭運動と、鼻腔サーミスターの両者が停止するもの)であるが、MSAでは閉塞型無呼吸(胸腹郭運動は続いているが、鼻腔サーミスターが停止するもの)および混合型無呼吸(中枢型と閉塞型の混在)の方が多くみられる。

与する。排尿障害に対して、100 mL以上の残尿と過活動膀胱が合併している場合は、日中の間欠導尿とナイトバルーンの組み合わせを指導し、同時に尿失禁が困る場合は、fesoterodine, solifenacinなどの中枢移行の少ない抗コリン薬、mirabegronなどの選択的β3受容体刺激薬を投与する。睡眠時無呼吸に対して、夜間陽圧呼吸CPAP (continuous positive airway pressure)を開始し、喉頭喘鳴が高度の場合、気管切開を行う。

VI. おわりに

MSAの自律神経障害は、泌尿器科、循環器内科、消化器内科、耳鼻科・呼吸器内科等と、脳神経内科がオーバーラップする領域であるので、本疾患をよく知り、各臓器科と協力し、患者の治療・ケアに当たる必要がある。MSAは根治が難しい難病であるが、それぞれの症状に対して適切な治療・ケアがあるので、積極的な治療介入が望まれる。

文献

- 1) 日本自律神経学会：自律神経機能検査。文光堂、2015。
- 2) 日本神経学会：脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン。南江堂、2018。
- 3) Sakakibara R, Tateno F, Yamamoto T, Uchiyama T, Yamashita T: Urological dysfunction in synucleinopathies: epidemiology, pathophysiology and management. Clin Auton Res, 28: 83-101, 2018.