

Shy-Drager 症候群の神経病理学的研究

— 1 剖検例および Original との比較 —

川崎医科大学 眼科学教室神経眼科部門

木 村 久

同 人体病理神経病理学部門

調 輝 男

(昭和59年1月10日受付)

A Neuropathological Study of Shy-Drager Syndrome

— An Autopsy Case and Comparison
with the Original Cases —

Hisashi Kimura

Department of Ophthalmology (Neuro-ophthalmology)
Kawasaki Medical School

Teruo Shirabe

Department of Human Pathology (Neuropathology)
Kawasaki Medical School

(Accepted on January 10, 1984)

Shy-Drager 症候群を呈した 1 剖検例について述べ、本症例と Shy & Drager の報告例との比較検討および本症候群の独自性について考察を行った。

症例は遺伝歴を有しない 60 歳女性で、45 歳頃より下肢のしびれ感、軽度の知覚鈍麻で発症し、起立性低血圧、尿失禁、起立・歩行障害を来し、無呼吸発作の後には急速に全身状態が悪化し、約 15 年の経過で死亡した。

病理学的には主に、小脳、黒質、橋、下オリーブ核、脊髄、交感神経節、骨格筋に変性が認められた。小脳では虫部、両半球に Purkinje 細胞の著明な脱落と Bergmann グリアの増殖があり、髄質では脱髄と、グリア増殖がみられた。黒質の神経細胞は中等度脱落し、メラニン顆粒は一部遊出していた。橋では橋底部が萎縮しており、橋核神経細胞脱落と横橋線維の脱髄がみられた。下オリーブ核の神経細胞は著明に萎縮脱落していた。脊髄では中間外側核および背側核の神経細胞の高度の脱落、前核細胞の軽度の脱落、仙髄 Onuf 核の萎縮、前・後脊髄小脳路の軽度の脱髄がみられた。

本例は Shy & Drager が full syndrome として述べた症状のうち主なものを伴っており、臨床的には Shy-Drager 症候群の診断がつけられた。しかし Shy-Drager 症候群の例が本例の如く OPCA に近い症状を現わすことは多くあり、さらに Shy-Drager 症候群と診断された例の中には parkinsonism 様症状を呈することも少なくない。本例は臨床的には強い神経症状を伴った Shy-Drager 症候群であるが、神経病理学的には OPCA 型の病変をもつ multiple system atrophy であることが確認された。

A case of Shy-Drager syndrome is described and compared with original cases reported by Shy & Drager. The standpoint of this syndrome is discussed. The patient was a 60-year-old woman without any hereditary background involving this disease. She noticed numbness and hypesthesia in the lower extremities at the age of 45. A few years later, orthostatic hypotension, urinary incontinence and gait disturbance developed. These symptoms worsened gradually, and she died fifteen years after the onset of this illness. Pathologically, there was marked loss of Purkinje cells with increased Bergmann glia in the cerebellar cortex. In the white matter of the cerebellum, demyelination and gliosis were prominent. The neurons of the substantia nigra were moderately decreased and extracellular pigment was present. The pars basilaris pontis was atrophic. The neuronal population of the nuclei pontis was considerably less than normal and the fibrae pontis transversae was severely demyelinated. Atrophy and marked loss of neurons in the inferior olive occurred. The spinal cord demonstrated marked loss of neurons in the nucleus intermediolateralis, nucleus dorsalis and Onuf's nucleus of the sacral cord. Neurons of the cornu ventrale were moderately decreased and anterior and posterior spinocerebellar tracts were moderately demyelinated. The patient was clinically diagnosed as Shy-Drager syndrome because she showed the main symptoms of the full syndrome as described by Shy & Drager. However, it is possible that cases with Shy-Drager syndrome show symptoms similar to olivo-ponto-cerebellar atrophy(OPCA) or parkinsonism. Neuropathologically, this case was confirmed to be an example of multiple system atrophy with a lesion of OPCA type, despite a clinical diagnosis of Shy-Drager syndrome.

Key Words ① Shy-Drager syndrome ② Orthostatic hypotension ③ Multiple system atrophy

はじめに

Shy-Drager 症候群は起立性低血圧, 膀胱直腸障害をはじめとする広範な自律神経症状に加えてオリブ・橋・小脳萎縮症 (OPCA) や Parkinson 病に類似の神経症状を呈する中年以後に発症す慢性進行性の変性疾患で, Shy & Drager¹⁾ により初めて剖検例が報告された。起立性低血圧の責任病巣は Johnson ら²⁾ により脊髄中間外側核の変性であることの可能性が明らかにされたが一方 OPCA には起立性低血圧を合併することが多く, また本症候群と診断されたものの多くは OPCA や Parkinson 病様の所見をもつ。また OPCA には膀胱直腸障害を合併することが多い (岡本ら³⁾) が, これ

れている (萬年ら⁴⁾)。これらのことより本症候群の独自性については多く論じられているが (古池ら⁵⁾)、未だ適切な分類法がないことは小脳変性症の分類の困難さとも関連があると思われる。

今回我々は Shy-Drager 症候群の臨床診断を得, 剖検で小脳, 黒質, 橋, 下オリブ核および脊髄の自律神経核に主座をもつ変性疾患を経験した。ここにこの症例を呈示すると共に Shy & Drager の報告例との比較を行った。また本症候群と OPCA や parkinsonism との関連について考察を試みた。

症 例

症 例: 60 歳 (死亡時) 女 (A29957)
家族歴: 特記すべきことはない。

既往歴：昭和34年(40歳)腎炎に罹患したが詳細は不明。

現病歴：昭和39年頃(45歳頃)より下肢のしびれ感、軽度の知覚鈍麻を認めていた。昭和49年頃ふらふらして真直に歩き難いことを自覚した。その後徐々に症状は進行し、物につかまらなると起立できなくなり、起立時に目が真暗になることがあった。また残尿感、頻尿感、尿失禁や手指の振戦が出現してきたため昭和51年4月某病院に入院した。ここで Shy-Drager 症候群の診断を受け、同年7月より川崎医科大学神経内科へ通院することとなった。

外来初診時現症：一般内科的には、血圧は座位で118/76 mmHg であり脈搏は臥位で72/min、立位で84/min で心音にII音の亢進と分裂を聴取する以外に異常所見は認められなかった。

神経学的には意識は清明で知能の低下もなかった。脳神経系では嗅覚に異常はなく、視力、視野は正常、瞳孔は左右同大で対光反射は迅速であった。眼球運動は正常で眼振はなく、聴覚、顔面神経に異常はなかった。軟口蓋の動き、舌の動きは正常で舌に萎縮はみられなかったが、軽度の構語障害を呈した。胸鎖乳突筋、僧帽筋の脱力、萎縮を認めなかった。

四肢運動系では筋の強直および筋緊張低下はみられず、筋の萎縮および脱力はなかった。しかし上肢では指鼻試験、拮抗運動反復試験、下肢では踵膝試験、足先手指試験等の協調運動に著明な障害がみられ、つぎ足歩行は不能、Romberg 徴候は陽性であった。手指には静止時振戦が認められた。深部反射はやや減弱しており、病的反射はなかった。起立・歩行は何かにつかまっかろうじて可能であったが wide base で上体は動揺した。

自律神経系では、体位による血圧の変動が著しく、臥位で120/80 mmHg であるのに起立時には80/50 mmHg まで低下した。排尿は頻回で、尿失禁を認めた。また顔面に発汗過多がみられた。

感覚系では両下肢の遠位部に振動覚の低下を認め、左側はより強く障害されていた。ほぼ同

じ部位に冷覚の低下も認められた。触覚、痛覚障害はみられなかった。

主な検査成績：脳波は基礎律動が8Hz の slow α が diffuse に出現していたが左右差および発作性波は認めなかった。頭部レ線像は正常、胸部レ線でも心胸廓比は正常で異常陰影はみられなかった。心電図には特に異常を認めなかった。血液検査では血沈の亢進(1時間:70 mm, 2時間:111 mm)、血清アルブミン、コリンエステラーゼの低下(3.0 g/dl, 150 I.U./dl)、軽度の貧血(RBC: $305 \times 10^4/\mu\text{l}$)が認められた。その他の一般検査成績に異常をみなかった。

経過：外来通院していたが、起立・歩行障害、構語障害、振戦、尿失禁が徐々に進行していった。対光反射は減弱し、水平性の眼振が出現するようになった。上肢は強直、下肢は拘縮を呈すようになり、手指の振戦は消失した。昭和53年3月頃より起立・歩行不能となり全身衰弱、左臀部の褥創悪化を来し、同年8月26日に川崎医科大学神経内科へ入院となった。同年10月4日午前3時無呼吸発作が起こり、脳波はほとんど flat となった。その後8Hz slow α に periodic slow wave が出現したが無動性無言の状態を経過した。翌年に入り全身状態悪化し、肺水腫を合併して昭和54年1月19日に死亡した。最終臨床診断は Shy-Drager 症候群で全経過は約15年であった。治療は全身衰弱や褥創に対し対症療法のみがなされた。

剖検所見(A-363)：一般病理学的には全身浮腫、心臓の褐色萎縮、無気肺、肺水腫、うっ血肝があり、直接死因は肺水腫であった。

神経病理学的には、脳重量は1040g で肉眼的に両側大脳半球の軟膜はやや混濁していたが、大脳半球実質には変化はなかった。小脳と脳幹部の重量は90g で小脳と橋はやや小さく硬度が増していた。脳底動脈の変化はみられなかった。

大脳半球の剖面では頭頂葉の皮質の一部に層状に黄色調を呈す部分が見られ、側脳室は軽度拡大していた。小脳の剖面では髄質および歯状核の萎縮がみられた。

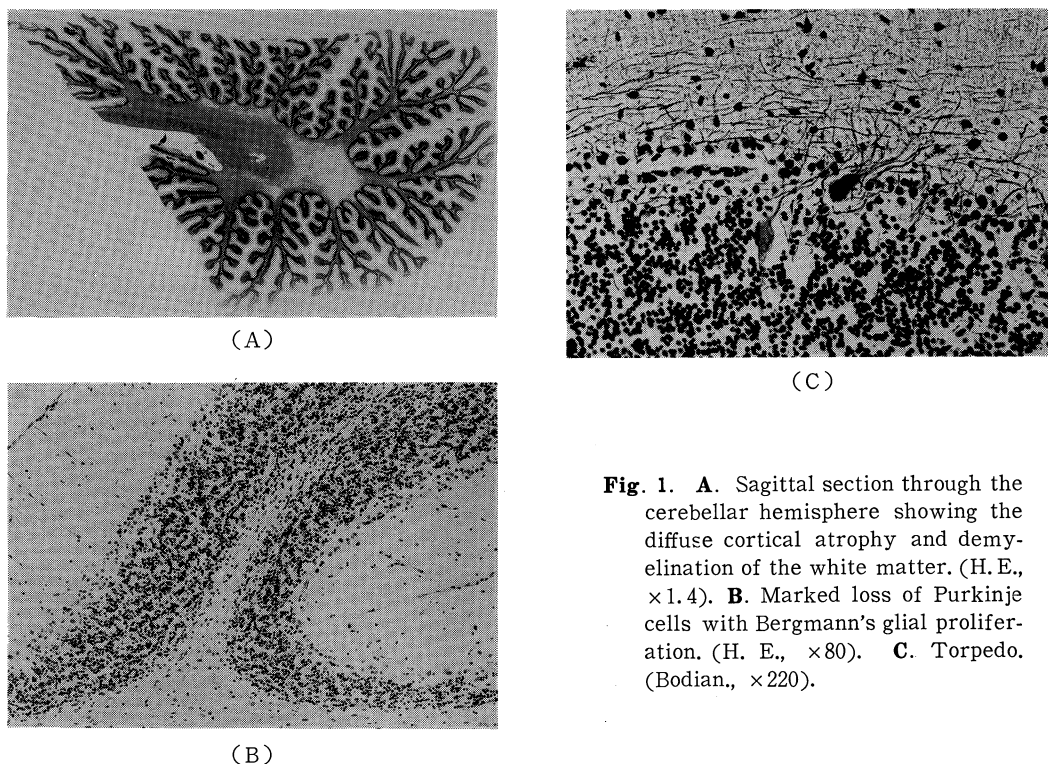


Fig. 1. A. Sagittal section through the cerebellar hemisphere showing the diffuse cortical atrophy and demyelination of the white matter. (H. E., $\times 1.4$). B. Marked loss of Purkinje cells with Bergmann's glial proliferation. (H. E., $\times 80$). C. Torpedo. (Bodian., $\times 220$).

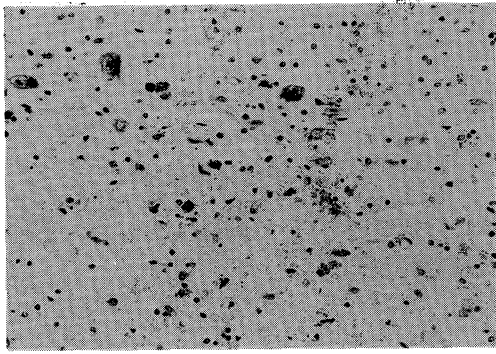
組織学的には大脳では軟膜の軽度の線維性肥厚がみられた。皮質の層構造は保たれていたが前頭葉と後頭葉には神経細胞の核が濃縮し、萎縮したものが散見された。髄質ではミクログリアがびまん性に軽度増加している他著変をみなかった。海馬では Sommer 扇状部の錘体細胞層は軽度の海綿状態を呈し、神経細胞の萎縮、脱落、グリオージスがみられた。基底核では被殻、淡蒼球、尾状核に軽度の神経細胞脱落とグリオージスがあり、淡蒼球の一部に類石灰沈着がみられた。視床には特に異常を認めなかった。

小脳では虫部および半球にびまん性かつ平等に Purkinje 細胞は著明に萎縮脱落し、同部には Bergmann グリアが増殖していた。Bodian 染色で empty basket, torpedo が認められた。分子層はことに上面において軽度非薄化し、ミクログリアの増殖がみられた。また顆粒細胞も軽度の脱落がみられた。白質には著明な脱髄と軸索の崩壊がみられ、線維性アスト

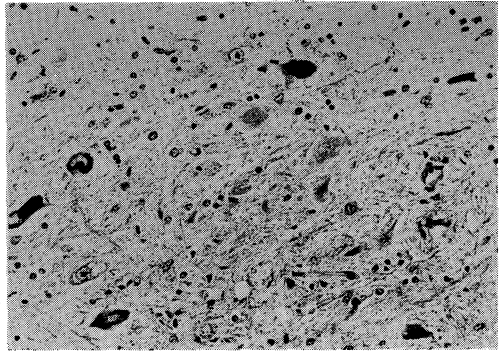
ロサイトの増殖がみられた。しかし歯状核と歯状核周囲のいわゆる Vlies はよく保たれていた (**Fig. 1**)。

中脳では黒質緻密帯の神経細胞は中等度に脱落し、メラニン顆粒を失った神経細胞が多数みられ、軽度のグリオージスを伴っていた。また細胞外に遊出したり大食球に貪食されたメラニン顆粒が認められた。Edinger-Westphal 核では膨化して核の不鮮明になった神経細胞が散在し、細胞の脱落が認められた。動眼神経核も同様であった (**Fig. 2**)。赤核は侵されていなかった。橋は橋底部が萎縮しており、橋核神経細胞は高度に萎縮脱落し、横橋線維および中小脳脚線維は脱髄と軸索の崩壊が著しく、線維性アストロサイトおよびミクログリアのびまん性増殖がみられた。縦走線維にはほとんど変化は認められなかった (**Fig. 3**)。

延髄では下オリブ核神経細胞は主オリブ核、副オリブ核ともに高度に萎縮脱落し、同部には線維性アストロサイトおよびミクログリ

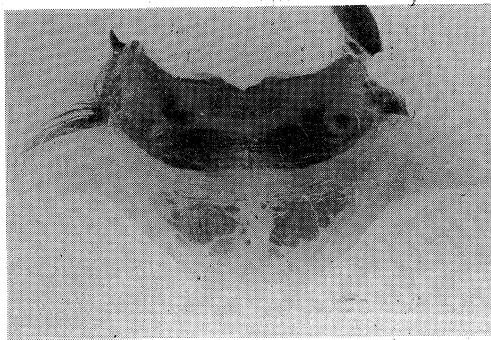


(A)

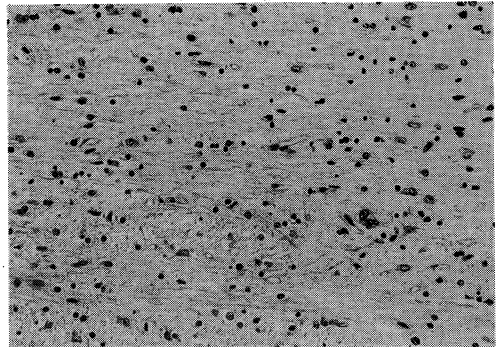


(B)

Fig. 2. A. Substantia nigra showing loss of nerve cells and extracellular pigments. (H. E., $\times 220$). B. Edinger-Westphal nucleus showing degenerative change. (H. E., $\times 240$).

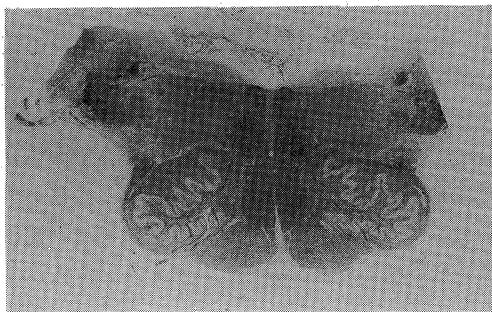


(A)

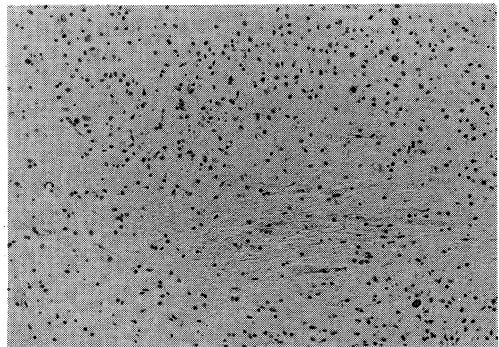


(B)

Fig. 3. A. Demyelination of the transverse fibers of the pars basilaris pontis. (K. B., $\times 2.0$). B. Nuclei pontis show severe loss of nerve cells with astrocytic and microglial proliferation. (H. E., $\times 220$).



(A)



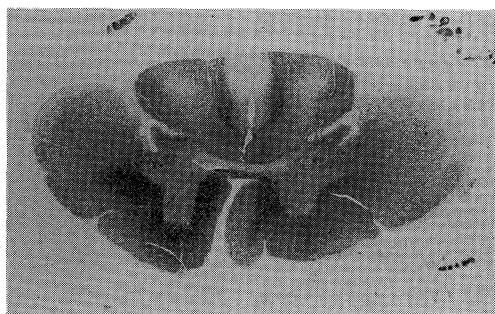
(B)

Fig. 4. A. Atrophy of the inferior olivary nuclei. (K. B., $\times 3.5$). B. Inferior olivary nucleus showing marked loss of nerve cells with gliosis. (H. E., $\times 120$).

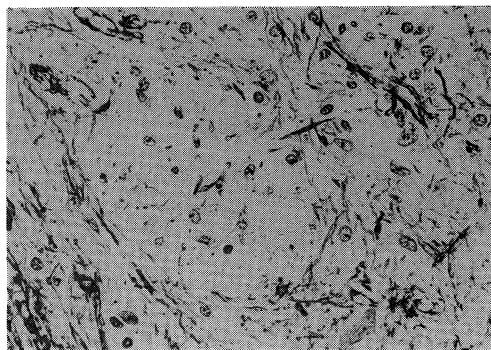
アの増殖がみられた。またオリブ核門とオリブ核周囲ならびに下小脳路には脱髄と軸索の崩壊がみられた (Fig. 4)。下部延髄では舌下神経核、迷走神経背側核、薄束核、楔状束核の神経細胞の軽度の脱落と線維性アストロサイト、ミクログリアの増殖が認められた。三叉神経脊髄核には軽度の神経細胞脱落がみられた。

疑核には変化は認められなかった。錐体路は髄鞘染色で軽度の淡明化がみられた。

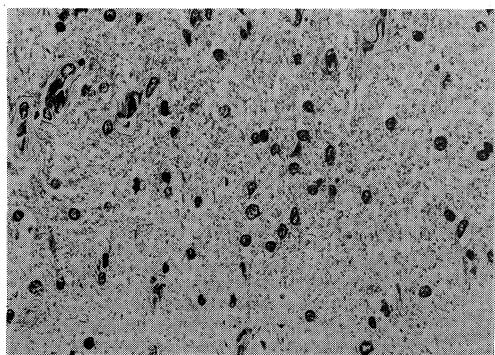
脊髄は頸髄、胸髄、腰髄ともに前および後脊髄小脳路、前および外側皮質脊髄路に脱髄と軸索の崩壊があり、線維性アストロサイトの軽度の増殖がみられた。頸髄では薄束と楔状束に脱髄があり、ことに薄束の内側に強い変化がみら



(A)

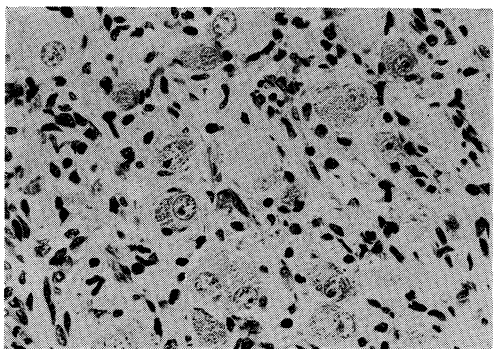


(C)

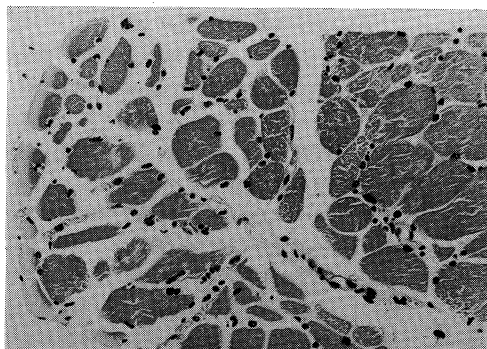


(B)

Fig. 5. A. Section through the 2nd cervical cord showing demyelination of the funiculus ventralis, lateralis and dorsalis. (K.B., $\times 5.4$). B. Nucleus intermediolateralis showing marked loss of nerve cells with gliosis. (H. E., $\times 400$). C. Onuf's nucleus showing loss of nerve cells. (K.B., $\times 320$).



(A)



(B)

Fig. 6. A. Autonomic ganglion showing hypochromatic neurons. (H. E., $\times 400$). B. Musculus peroneus brevis showing neurogenic atrophy. (H. E., $\times 200$).

れた。胸髄では中間外側核および背側核の神経細胞に高度の脱落があり、同部にアストロサイトとミクログリアの増殖がみられた。前角細胞も軽度に脱落していた。仙髄の Onuf 核は萎縮し、神経細胞は脱落していた (Fig. 5)。

頸部から胸部の交感神経節では神経細胞の膨化、萎縮およびリポフスチン顆粒の蓄積がみられた。腓骨筋の筋線維は軽度の群性萎縮、筋鞘核の増加が認められた (Fig. 6)。

考 察

Table 1. Clinical findings

	本 例	Shy & Drager の剖検例
遺 伝 歴	—	—
発 症 年 齢	45歳	49歳
死 亡 時 年 齢	60歳	55歳
初 発 症 状	{ 下肢しびれ 感覚鈍麻	陰 萎 夜間頻尿
主 要 症 状		
超立性低血圧	卅	卅
尿 失 禁	卅	卅
便 失 禁	—	卅
発 汗 障 害	+	卅
意 識 障 害	—	卅
呼 吸 障 害	卅	—
構 語 障 害	卅	+
眼球運動障害	+	+
対光反射減弱	+	卅
強 直	卅	卅
振 戦	卅	卅
失 調	卅	卅
錐体路症状	—	—
深部反射低下	+	+
遠位筋力低下	+	+

以上、我々が経験した症例を Table 1, 2 の如く臨床病理学的に小括してみると、遺伝歴を有せず45歳で下肢のしびれ感、知覚鈍麻で発症し、10年後に起立性低血圧、尿失禁、歩行障害が出現した。その後症状は緩徐に進行し、無呼吸発作の後に肺水腫を合併し、約15年の経過で死亡した。

神経病理学的には肉眼的に小脳は萎縮し、組織学的には小脳の皮質と髓質、橋、下オリブ核、胸髄の中間外側核、背側核、仙髄の Onuf 核の高度の変性のほかに大脳基底核、黒質、動眼神経核、E-W 核、舌下神経核、迷走神経背側核、薄束核、楔状束核、三叉神経脊髄核、脊髄前角、脊髄小脳路、皮質脊髄路、後索、交感神経節などの変性が認められた。また大脳皮質、海馬にも別の病変が認められた。

即ち、自律神経症状に著しい失調を伴った、主座を小脳、橋、下オリブ核にもつ Shy-Drager 症候群の1例である。

Table 2. Neuropathological findings

病変部位	本 例	Shy & Drager の剖検例
自律神経節	交感神経節神経細胞の膨化、萎縮、リポフスチン沈着	交感神経細胞の空胞化、色素消失、過多
脊 髄	中間外側核、背側核、前角、Onuf 核、脊髄小脳路、皮質脊髄路、後索の変性	中間外側核、背側核、前角、Flechsig の卵円野、薄束、前脊髄小脳路の変性
延 髄	下オリブ核変性著明 舌下神経核、迷走神経背側核、薄束核、楔状束核、三叉神経脊髄核の軽度変性	下オリブ核変性著明 舌下神経核、迷走神経背側核、薄束核、楔状束核、被蓋の軽度変性
小 脳	Purkinje 細胞脱落著明 Bergmann グリア増殖、髓質は脱髄	Purkinje 細胞脱落著明 Bergmann グリア増殖
橋	橋核、横橋線維の著明な変性	橋背部の神経核に軽度の変性
中 脳	黒質、動眼神経核、E-W 核の中等度の変性	動眼神経核、E-W 核の中等度の変性
基 底 核	尾状核、被殻、淡蒼球に軽度の変性	尾状核、被殻、淡蒼球に軽度の変性
大 脳 半 球	前・後頭葉の神経細胞軽度脱落、海馬の錐体細胞軽度脱落、アミロイド小体沈着	Betz 細胞の脱落
筋	神経原性萎縮	ニューロパチー

しかし Shy & Drager が最初に報告した剖検例に比していくつかの相違点があげられる。Table 1, 2 に Shy & Drager の 2 例のうち剖検の行われた症例について記した。臨床的な面ではしびれ感, 知覚鈍麻などから始まり高度の神経症状を呈した点, 睡眠中に無呼吸発作を起こした点で, 神経症状の強いことが目立った。神経病理学的には橋, Onuf 核に強い変性がみられた点などである。起立性低血圧は Johnson ら²⁾ 以来脊髄中間外側核が責任病巣とされているが, Miura ら⁶⁾ の報告は室頂角の関与を述べており, 脊髄中間外側核のみでは論じ得ない可能性がある。Onuf 核の変性は萬年ら⁵⁾ によると直腸膀胱障害に関与するとされているが本例でも強い変性消失がみられた。本例では睡眠中の無呼吸発作が全身状態の悪化を招き, 結局死に至らしむ原因となったが, 呼吸障害については Guindi ら⁷⁾ によれば喉頭筋の障害が述べられており, 青斑核, 疑核の病変が考えられている。本例は青斑核については明らかでないが, 疑核には変化を認めなかった。大脳皮質と海馬にみられた神経細胞の変化は無呼吸発作による anoxia が原因と思われる。

橋は変性が著明で Shy & Drager の症例とは大きく違っていた。橋核および横橋線維の変性は小脳皮質や下オリーブ核の変性萎縮による二次的なものとも解されるが, 本症例における橋の変化は強さ, 広がりから単なる二次的变化とは考え難く, 小脳や下オリーブ核とともに原発性に起こった変性と思われる。

強直や, 経過中に出現した手指の静止時振戦などの錐体外路症状は基底核の変化によると考えられ, 脊髄前角細胞の脱落は骨格筋の神経原性萎縮の原因と理解された。

このように本例は臨床的にも病理学的にも OPCA の所見が基本にあり, 自律神経系の強い

変性と黒質, 脊髄小脳路, 脊髄後索などの病変を伴った変性疾患とみることができる。

Shy-Drager 症候群を一つの独立した症候群とすることには疑問の余地があり, OPCA が起立性低血圧や直腸膀胱障害を伴うことはよく知られている。また Shy-Drager 症候群の症例の多くは OPCA や parkinsonism 類似の所見をもつ(高橋ら⁸⁾)。一方 OPCA についてみれば, 小脳障害の方が早く進み, 程度も重いのではあるが, 大なり小なり Parkinson 症状に属する錐体外路症状を伴い(平山ら⁹⁾)。これは Menzel 型より孤発例に多いとされる(中村¹⁰⁾)。このことから OPCA や parkinsonism を呈する線条体黒質変性症は multiple system atrophy (MSA) の一つの型としてとらえられ(Graham & Oppenheimer¹¹⁾)。各々は MSA のスペクトルムの両端に位置するとの考えがある(Takei ら¹²⁾)。そして Shy-Drager 症候群は MSA において, 起立性低血圧, 尿尿失禁, 発汗障害などの自律神経症状が強く現われたものと解釈することができる(Bannister ら¹³⁾, 山村ら¹⁴⁾)。即ち Shy-Drager 症候群は臨床診断名であり, その本能は OPCA や parkinsonism などを含む MSA であるといえる。

本例においては, 下オリーブ核, 橋, 小脳の変化は中等度から高度に進行した OPCA の病変そのものであり, これに基底核, 黒質, 脊髄中間外側核, 前角の変性と anoxia によると思われる大脳皮質, 海馬の変化を伴ったものと考ええると, 本例は臨床的に Shy-Drager 症候群を呈し, 経過中に起こった anoxia による変化を伴った OPCA 型の MSA であると結論できる。

稿を終えるにあたり, 貴重なる症例を御提供いただいた川崎医科大学神経内科学教室寺尾章教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Shy, G. M. and Drager, G. A.: A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension. A clinical-pathologic study. Arch. Neurol. 2: 511-527, 1960
- 2) Johnson, R. H., Lee, G. de J., Oppenheimer, D. R. and Spalding, J. M. K.: Autonomic failure with orthostatic hypotension due to intermediolateral column degeneration. A report of

- two cases with autopsies. *Q. J. Med.* 35: 276—292, 1966
- 3) 岡本定昭, 吉村正博, 調輝男, 野村信丞, 荒木淑郎: 小脳変性症の神経病理学的研究. Holmes 型および Menzel 型の各1例と文献的考察. *川崎医学会誌* 1: 23—37, 1975
 - 4) 萬年 徹, 岩田 誠, 豊倉康夫: 筋萎縮性側索硬化症と Shy-Drager 症候群の Onuf 核と外肛門括約筋の変化について. *臨床神経* 19: 125, 1978
 - 5) 古池保雄, 高橋 昭, 祖父江逸郎: Shy-Drager 症候群. *日本臨床* 40: 768—769, 1982
 - 6) Miura, M. and Reis, D. J.: Cerebellum: A pressor response elicited from the fastigial nucleus and its efferent pathway in brainstem. *Brain Res.* 13: 595—599, 1969
 - 7) Guindi, G. M., Bannister, R., Gibson, W. P. and Payne, J. K.: Laryngeal electromyography in multiple system atrophy with autonomic failure. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 44: 49—53, 1981
 - 8) 高橋 昭, 高城 晋, 山本耕平, 山田 徹, 安藤一也: Shy-Drager 症候群. オリーブ橋小脳萎縮症との関連. *神経臨床* 9: 121—129, 1969
 - 9) 平山恵造, 斎藤光典, 千田富義, 飯塚礼二, 室伏君士: 小脳変性症における錐体外路障害. オリーブ橋・小脳萎縮症を中心に. *神経進歩* 21: 37—54, 1977
 - 10) 中村晴臣: 脊髄小脳変性症の分類とその主要症状. *神経進歩* 21: 5—13, 1977
 - 11) Graham, J. G. and Oppenheimer, D. R.: Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 32: 28—34, 1969
 - 12) Takei, Y. and Mirra, S. S.: Striatonigral degeneration. *In Progress in Neuropathology*, ed. by Zimmerman, H. M. Vol. 2. New York, Grune & Stratton. 1973, pp. 217—252
 - 13) Bannister, R. and Oppenheimer, D. R.: Degenerative diseases of the nervous system associated with autonomic failure. *Brain* 95: 457—474, 1972
 - 14) 山村安弘, 大浜栄作, 吉村教暉, 渥美哲至, 小柳新策, 生田房弘: Striato-nigral degeneration の神経病理. *神経進歩* 18: 89—105, 1974