

## 筋萎縮性側索硬化症における発作性交感神経亢進の1例

横井 克典<sup>1)\*</sup> 安藤 哲朗<sup>1)</sup> 石川作和夫<sup>2)</sup>

要旨：症例は80歳の男性。14年前に下肢脱力で筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis; ALS）を発症した。8年前に人工呼吸器管理になり、3年前より眼球運動障害も出現し、閉じ込め状態になった。2年前より顔面紅潮、異常発汗、頻脈、血圧上昇を中心とする発作性交感神経亢進（paroxysmal sympathetic hyperactivity; PSH）が頻回に起きるようになり、カテコラミンの異常高値を認めた。治療にジアゼパムを使用し、発作の消失とカテコラミンの低下を認めた。PSHとカテコラミンの関連性、ジアゼパムの治療の有効性が示唆され、ALSのPSHの機序と治療を考察した。

（臨床神経 2017;57:782-784）

Key words：筋萎縮性側索硬化症、発作性交感神経亢進、ジアゼパム、カテコラミン

## はじめに

筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis; ALS）は上位および下位運動ニューロンを選択的、系統的に障害する神経変性疾患である。かつてALSは自律神経障害を伴わないと考えられてきたが、近年はALSにも伴うと考えられている<sup>1)2)</sup>。自律神経障害がときにALS患者の死因になることも報告され、長期の人工呼吸器管理下のALS患者を中心に自律神経障害が起きやすいと考えられている<sup>3)</sup>。ALSでは自律神経障害とあわせてカテコラミンの変動も報告されている<sup>4)</sup>。ALSにおける発作性交感神経亢進（paroxysmal sympathetic hyperactivity; PSH）の治療は確立されたものはないが、ジアゼパムの使用で症状の抑制に成功し、カテコラミンの低下を確認したので報告する<sup>1)5)</sup>。

## 症 例

症例：80歳、男性

主訴：顔面紅潮

既往歴：脳梗塞、白内障。

家族歴：神経疾患の家族歴なし。

現病歴：14年前に左下肢脱力で発症し、13年前に右下肢脱力が出現しALSと診断した。11年前に両上肢の筋力低下も出現した。8年前に気管切開を施行し、人工呼吸器管理になった。3年前に眼球運動障害が出現し、疎通不能となり閉じ込め状態になった。

2年前より頻脈、血圧上昇、顔面紅潮、全身発汗、酸素化

低下を1群とする発作が胃瘻栄養時に30分から数時間の間、持続的に出現するようになった。胆石発作と考え、疼痛管理をしたが改善は認められなかった。徐々に発作の頻度上昇を認め、体表に触れる程度の軽度の刺激で誘発されるようになった。発作後の血圧低下、徐脈は指摘されていなかった。第0病日、長時間の発作の持続を認め救急搬送された。

初診時現症：血圧は180/80 mmHg、脈拍は180/分で不整、頻脈性心房細動、SpO<sub>2</sub>は90%であった。心音は速・不整で胸部両側ラ音あり。腹部に胃瘻あり、平坦・軟であった。意思疎通は不可能であった。

神経学的所見：自発開眼。眼球正中固定で、瞳孔は両側等大4/4 mm、対光反射は減弱していた。歯ざり様の下顎運動と顔面紅潮、全身発汗を認めた。顔面筋全般の筋力低下と一部にfasciculationを認めた。運動系は高度四肢麻痺で、感覚系の評価は不能であった。

検査所見：血算で白血球 $1.32 \times 10^4/\mu$ で他異常なし、生化学でAST 1,118 IU/l、ALT 1,115 IU/l、LD 2,840 IU/l、ALP 519 IU/l、Cre 0.20 mg/dl、BUN 26 mg/dlであった。胸部X線で心拡大と胸水を認め、心電図で頻拍性心房細動を認めた。

カテコラミンはadrenaline（以下A）215 pg/ml（正常値0～99）、noradrenaline（以下NA）5,960 pg/ml（正常値100～450）、dopamine（以下DA）606 pg/ml（正常値0～19）と異常高値を認めた。頭部MRIで右頭頂葉の陳旧性梗塞、両側側頭葉の萎縮を認めた。脳波検査で異常は認めなかった。心電図のRR解析でSDNN（standard deviation of normal to normal intervals）は60.7（ALS平均65.4、健常者平均91.9）、RMSSD（root mean

\*Corresponding author: 安城更生病院神経内科〔〒446-8602 愛知県安城市安城町東広畔28〕

<sup>1)</sup> 安城更生病院神経内科

<sup>2)</sup> 石川医院

（Received August 25, 2017; Accepted October 3, 2017; Published online in J-STAGE on November 28, 2017）

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001093

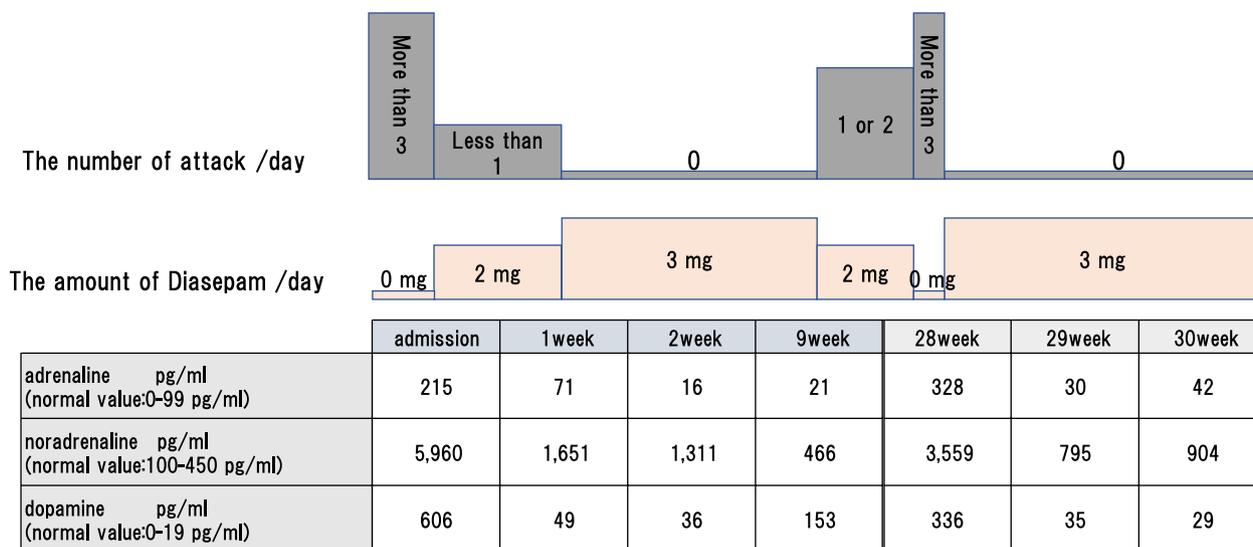


Fig. 1 Clinical course.

With the increase of diazepam, the number of attacks decreased and catecholamines also decreased. We increased the amount of diazepam to 3 mg, attacks disappeared. Attack was rekindled in the dose reduction to 2 mg.

square of the successive heartbeat interval differences) は 21.2 (ALS 平均 22.6, 健常者平均 25.6) と低下を認めた。

胸腹部 CT で胸水の貯留と、胆嚢内に胆石、胆泥を認めた。副腎に異常は認めなかった。

臨床経過：第 0 病日の搬送時に血圧上昇、頻脈を認め、搬送直後に極端な血圧低下、徐脈を来し、大量補液を必要とした。その後、検査で肝腎機能障害を認め、血圧低下に伴う多臓器不全と考えた。

肝腎機能障害は全身管理で 1 週間程度で基準値へ改善した。同時に PSH の抑制にジアゼパムの投与を開始した。開始前の軽度の刺激による発作回数は 3 回以上/日であったが、ジアゼパム 2 mg/日の投与で 1 回/日へ減少し、1 週で A 71 pg/ml, NA 1,651 pg/ml, DA 49 pg/ml と著減した。3 mg へ増量で 0 回/日と抑制され、9 週で A 21 pg/ml, NA 466 pg/ml, DA 163 pg/ml へ改善した。入院期間中に発作後の血圧低下、徐脈は認めなかった。発作の消失を確認し、9 週目に退院とした (Fig. 1)。

退院後、2 mg/日へ減量で発作は再燃した。その後、28 週目に肺炎契機に中断後の発作頻度とカテコラミンの再上昇を認めた。3 mg/日で再開し発作は消失、カテコラミンも改善した (Fig. 1)。

### 考 察

ALS では心循環器系を中心とする自律神経機能異常が認められやすく、人工呼吸器管理状態の ALS 患者の多くが自律神経障害を合併し、ときに急性の自律神経障害の病態を呈することが報告されている<sup>5)</sup>。定義は確立していないが、頭部外傷後を中心に同様の症候が PSH として報告されており、ALS の急性の自律神経障害も含まれると考えられる<sup>6)7)</sup>。本症例は

交感神経亢進後に副交感神経亢進を伴い、PSH の混合型と考えられる<sup>7)</sup>。

褐色細胞腫でもカテコラミンの異常高値と高血圧クリーゼを来すが、本症例では腹部 CT で腫瘍が指摘できないこと、ジアゼパムの投与のみでカテコラミンの上昇を抑制できることから褐色細胞腫は否定的と考えた<sup>8)</sup>。

ALS の自律神経障害の予防に、ジアゼパム、 $\alpha$ -blocker の投与が有効と報告されている<sup>3)9)</sup>。本症例ではジアゼパムが有効であり、3 mg/日の内服で発作を完全に抑制できた。

PSH の機序は中枢自律神経線維網 (central autonomic network; CAN)、白質、脊髄の障害など複合的な要因が考えられている<sup>6)</sup>。ALS でも複数の要因が重なることが原因でカテコラミンの上昇、交感神経の亢進が起きると考えられる。ジアゼパムは GABA の中枢神経抑制作用を増強させる作用があり、GABA が CAN へ抑制的に作用することでカテコラミン、自律神経発作を抑制していると考えられる<sup>5)</sup>。

ALS でのカテコラミンの上昇についての報告があり、NA 値で 1,400 pg/ml が最高値であった<sup>3)</sup>。本症例では 5,960 pg/ml と既報告症例と比較してもさらに異常高値であった。カテコラミンの異常高値が ALS での PSH の引き金になる可能性が考えられるが、稀な病態であり、今後の症例の集積による検討が必要と考えられた。

本症例から ALS 患者のカテコラミン上昇を伴う PSH の治療にジアゼパムが単独で有効であることが示唆された。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

## 文 献

- 1) Piccione EA, Sletten DM, Staff NP, et al. Autonomic system and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2015;51:676-679.
- 2) 品川佳満, 西岡菜々子, 野口直美ら. 長時間心電図の心拍変動解析による筋萎縮性側索硬化症の心・血管系自律神経機能評価. *日本職業・災害医学会誌* 2010;58:109-115.
- 3) Shimizu T. Sympathetic hyperactivity and sympathovagal imbalance in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Neurol Rev* 2013;8:46-50.
- 4) Ziegler MG, Brooks BR, Lake CR, et al. Norepinephrine and gamma-aminobutyric acid in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1980;30:98-101.
- 5) 田村直俊. 筋萎縮性側索硬化症の自律神経機能異常. 柳澤伸夫, 岩田 誠, 清水輝夫ら編. *Annual Review 神経* 2007. 東京: 中外医学社; 2007. p. 254-262.
- 6) Meyfroidt G, Baguley IJ, Menon DK, et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury. *Lancet Neurol* 16:721-729.
- 7) Perkes I, Baguley IJ, Nott MT, et al. A review of paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury. *Ann Neurol* 68:126-135.
- 8) 成瀬光栄, 立木美香, 馬越洋宜. 褐色細胞腫・パラガングリオーマの診療ガイドライン. *日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌* 2015;32:243-245.
- 9) Lee HL, Lee JK. Amyotrophic lateral sclerosis with an acute hypertensive crises. *Ann Rehabil Med* 2012;36:418-422.

## Abstract

## Treatment for paroxysmal sympathetic hyperactivity in amyotrophic lateral sclerosis patient

Katsunori Yokoi, M.D.<sup>1)</sup>, Tetsuo Ando, M.D.<sup>1)</sup> and Sawao Ishikawa, M.D.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Anjo Kosei Hospital

<sup>2)</sup>Ishikawa doctor's office

We report a case of an 80-year-old man who contracted amyotrophic lateral sclerosis (ALS) 15 years ago, was put on a ventilator 8 years ago, and became locked in 3 years ago. Two years ago, he began to suffer from sudden symptoms of paroxysmal sympathetic hyperactivity (PSH) attacks (hot flushes, abnormal sweating, tachycardia, and increased blood pressure). One day, he developed multiple-organ failure. This failure healed in a few days, but PSH attacks remained. His catecholamine levels were abnormal: adrenaline, 215 pg/ml; noradrenaline, 5,960 pg/ml; and dopamine, 606 pg/ml. Diazepam was administered, which decreased both the number of PSH attacks and the catecholamine levels. When the dose was increased to 3 mg, the attacks stopped, whereas when the dose was reduced to 2 mg, the attacks relapsed. When the dose of 3 mg was continued, there was no relapse of the attacks and no re-rise in the catecholamine levels. These results show that diazepam alone has an effect on PSH attacks in ALS.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2017;57:782-784)

**Key words:** amyotrophic lateral sclerosis, paroxysmal sympathetic hyperactivity, diazepam, catecholamine