

症例報告

発汗障害によるうつ熱をきたしたパーキンソン病の1例

迫 祐介* 麻生 泰弘 中村憲一郎 木村 成志 熊本 俊秀

要旨：症例は71歳の男性である。1995年にパーキンソン病と診断され、抗パーキンソン病薬が開始された。2006年6月下旬より38℃～39℃台の発熱が出現し、9月中旬に自然に消失した。2007年7月上旬よりふたたび発熱し、持続するため当科に入院した。神経学的には前傾姿勢、小歩をみとめ、オフ時には著明な筋強剛、無動、静止時振戦をみとめた。血液検査や全身CT検査では異常はなかった。起立性低血圧、および発汗テストにて腹部以下の発汗低下をみとめた。発熱は周囲環境温度の調節により低下傾向を示し、発汗障害にともなううつ熱と診断した。パーキンソン病では様々な自律神経症状をともなうがうつ熱をきたした症例の報告はしらべたかぎりはなく、貴重な症例と考えられた。

(臨床神経 2010;50:151-155)

Key words：パーキンソン病、自律神経機能障害、体温調節、発汗機能障害、うつ熱

はじめに

外気温の異常な上昇によって体温の放散が障害されたり、激しい運動により放散の限界以上に体熱が生産され、その結果体内の熱量が増して高体温をきたすばあいをうつ熱（高体温）という。Shy-Drager症候群や線条体黒質変性症(SND)などの多系統萎縮症などでは、しばしば自律神経障害による体温調節障害によってうつ熱をきたすことがある^{1)~4)}。パーキンソン病では起立性低血圧、排尿障害、便秘をはじめ自律神経障害を高頻度にとめると、一方、自覚症状としての頻度はこれらの症状にくらべると高くないものの、発汗低下ないし発汗過多などの発汗異常をともなうことが知られている^{5)~12)}。しかし、パーキンソン病にうつ熱を合併した報告はほとんどない。今回、われわれは発汗減少にともなう放熱障害によると思われるうつ熱をきたしたパーキンソン病の1例を報告する。

症 例

患者：71歳、男性

主訴：発熱、無動

既往歴：69歳、肝血管腫を指摘。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：1995年から下肢のふるえが出現し、秋頃からは歩きにくさが出現し、パーキンソン病と診断された。抗パーキンソン病薬(レボドパ/カルピドパ、トリヘキシルフェニジル、ベルゴリド)投与により症状は改善したが、その後しだいに内

服薬が増加し、2006年よりwearing-off現象が出現した。同年6月下旬頃より38℃～39℃台の発熱が出現するようになった。しかし、上気道症状や消化器症状、頭痛などはみとめなかった。近医で不明熱の精査を受けるも、血液検査をはじめ胸・腹部CT検査に異常なく、原因不明のまま無治療で経過観察されていたが、9月下旬には自然に改善した。立ちくらみや頻尿の自覚はないが、以前より便秘がある。

2007年7月上旬頃よりふたたび38℃～39℃の高体温(発熱)が出現するようになり、同下旬に不明熱の精査目的で当科入院となった。

入院時現症：一般理学的所見は臥位血圧117/69mmHg、脈拍84/分、整、体温38.4℃、貧血、黄疸なく、胸腹部をはじめ理学所見に異常はなかった。頭部の皮膚は湿潤しているが、体幹や四肢の皮膚は乾燥していた。

神経学的所見ではオフ時では、意識は清明、見当識は正常であったが改訂長谷川式認知症スケールで16点と低下していた。妄想や幻覚はみとめなかった。顔面は脂漏性ではないが仮面様であった。眼球運動は正常で眼振はみとめなかった。軽度嚥下障害をみとめ、構音は小声・単調であった。動作は緩慢で四肢の筋強剛と左上下肢の静止時振戦をみとめた。膝蓋腱反射が亢進したが左右差はなかった。協調運動障害や体幹失調はなく、歩行は前傾姿勢で小歩、姿勢反射障害をみとめた。感覚系に異常はない。オン時には動作緩慢はめだたず、筋強剛、静止時振戦はみとめなかった。頸部・口部のジスキネジアをみとめた。自律神経系では軽度の頻尿、便秘、起立性低血圧をみとめた。

入院時検査所見は検尿に異常なく、血液検査では、WBC 5,300/ μ l (好塩基球 1.0%、桿状好中球 2.0%、分葉好中球

*Corresponding author: 大分大学医学部総合内科学第三講座〔〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1丁目1番地〕

大分大学医学部総合内科学第三講座

(受付日：2009年7月9日)

65.0%, リンパ球 24.0%, 単球 7.0%), RBC 332 万/ μ l, CRP 0mg/dl, 血沈 5mm/h と上昇はみとめなかった. また, BUN 26.5mg/dl が高値を示した以外は血液生化学および血清免疫検査でも異常はなく, 感染症の合併を示唆する異常所見もみられなかった. 甲状腺機能も正常であった. 髄液検査では細胞数 1/ mm^3 , 蛋白 88mg/dl と上昇した. 糖は正常であった. 心電図, 胸部 X 線は正常で, 全身造影 CT 検査でも肝血管腫以外の異常所見はみられなかった. 頭部 MRI では, FLAIR 画像で両側大脳深部白質に軽度高信号域をみとめるのみで, 大脳皮質, 海馬, 脳幹, 小脳の萎縮はみられなかった. 脳血流シンチグラフィ (SPECT) では後頭葉の血流低下をみとめた. MIBG 心筋シンチグラフィでは後期相の心臓縦隔比 (H/M 比) 1.39 と低下をみとめた¹³⁾.

自律神経機能検査では傾斜台検査で臥位血圧 155/78 mmHg が立位 5 分後に 79/41mmHg へ低下したが, 心拍数は 85/分から 93/分へ増加した. また臥位の血中ノルアドレナリンは 1.12ng/ml とやや高値を示し, 立位 10 分後の上昇は示さなかった. CVR-R は 2.16% と軽度低下していた. Valsalva 試験では第 2 相における脈拍の上昇が欠如し, また第 4 相におけるオーバーシュートは欠如した. シストメトリーでは過活動性膀胱パターンを示した. ヨード澱粉法による温熱性発汗試験では, 第 6 胸髄以下の体幹部と下肢に発汗低下をみとめた (Fig. 1). 検査時の深部体温は検査前が 37.0°C であり,

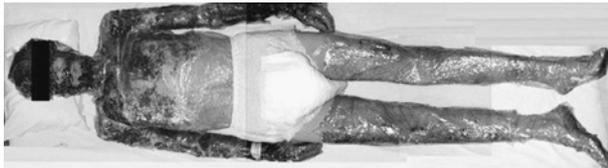


Fig. 1 Iodine starch staining test shows a distribution of anhidrosis involving in thoracic, lumbar and lower limb regions. Sweating is completely absent in abdomen and lower limbs.

終了時には 37.6°C に上昇していた. アセチルコリンによる発汗誘発試験では温熱性発汗がみとめられなかった下腿でも, 正常人と同等の発汗が誘発された (Fig. 2).

臨床経過: 以上より, 高体温は感染などによる発熱ではなく, 発汗低下にともなう体温調節障害によるうつ熱と診断し, 入院部屋の室温を 26°C に保つよう調節した. その結果, 入院時からみとめられた 38°C 以上の高体温は, 平均体温 36.9°C と低下傾向を示した (Fig. 3). しかし外泊を機にふたたび体温は 38°C~39°C 台に上昇した. 自宅の室内温度は 28°C~32°C であった.

入院当初はオフ時間が比較的長かったため L-ドパを分割投与とし, さらにカテコール-O-メチル転写酵素 (COMT) 阻害薬を追加しオフ時間の短縮がえられた. またリハビリテーションを開始し, 運動機能の改善を図った. しかし, これらの治療後も体温に変化はみられず, 入院時みられたような体温の低下は外泊後はみられなかった. しかし, 9月に退院したが, 外気温の低下とともにうつ熱は消失した.

考 察

本症例は小脳失調症状, 錐体路徴候がなく, L-ドパに対する反応が良好であることからパーキンソン病と診断した. 発症後 12 年経過しており, 経過中に夏季の暑い時期のみにくりかえし出現する高体温をみとめた. 臨床所見および検査では白血球増多, CRP 高値などの炎症所見を欠き, 全身性の感染症や自己免疫性疾患などの炎症性疾患は否定的であった. このことから高体温は発熱ではなく, 体内の熱発散障害からくるうつ熱であると判断した. うつ熱は, 成人では主に発汗障害にともなって出現することが多く, 事実, 頸髄損傷や全身性無汗症などでは自律神経障害による発汗低下でうつ熱を生じたとの報告がある¹⁴⁾¹⁵⁾. 本症例でも起立性低血圧, 便秘等の自律神経障害をみとめ, 自覚症状はないものの発汗機能が胸髄以下で低下, 消失していた. また, 室温が平均 26°C に調節され

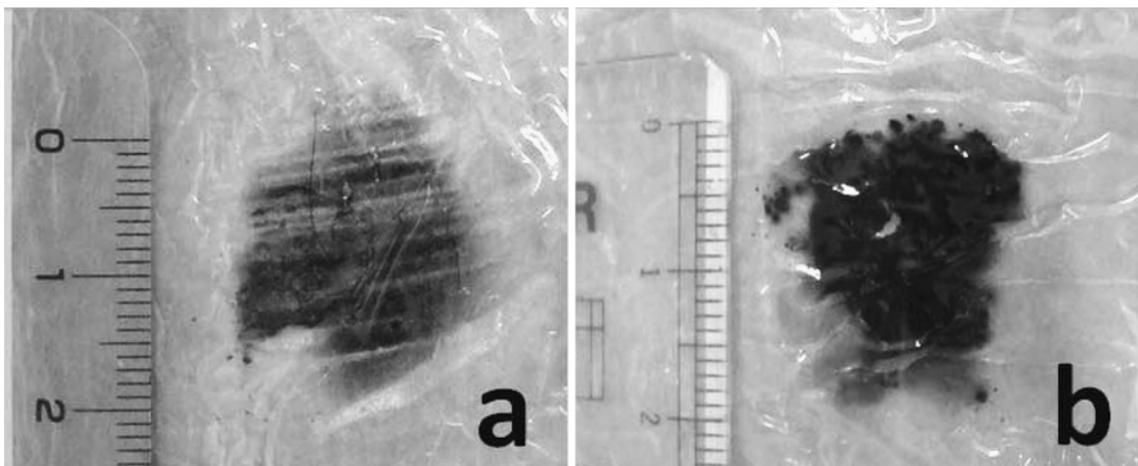


Fig. 2 Sweat response to intradermal acetylcholine injection shows normal in the patient (a) as well as healthy volunteer (b).

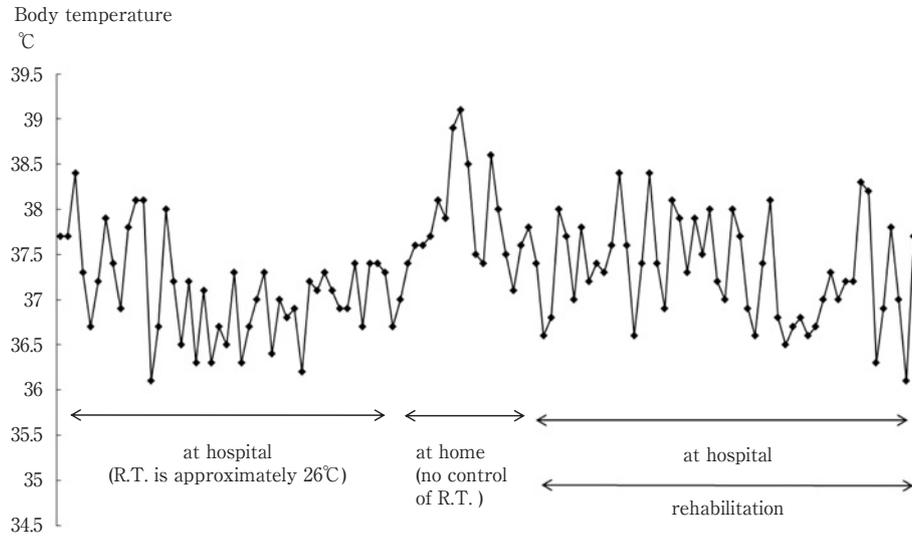


Fig. 3 Maintaining the room temperature at 26°C, Patient's body temperature decreased during hospital admission. His body temperature started to increase again once he went back home, where the room temperature was higher. His body temperature remained high throughout the rehabilitation. R.T. = room temperature

た病室に入室後に体温はやや低下傾向を示し、調節のない自宅への外泊中にふたたび上昇したが、環境の温度の変化によって体温が低下、ないし上昇することが示唆された。このことは本症例にみられる夏季時のうつ熱が、パーキンソン病にもなう自律神経機能障害、とりわけ発汗調節障害によるものと考えられた。

パーキンソン病では自律神経障害がよくみられるが、高頻度にみられる起立性低血圧、便秘、排尿障害などに比べて頻度は少ないものの、発汗障害もみとめられる。斎藤らは50人のパーキンソン病患者に発汗検査をおこない、そのうち14%に体幹部・下肢の発汗消失をみとめた¹⁰⁾。また、Appenzellerらは19人のパーキンソン病患者に発汗検査をおこない、その53%に発汗低下をみとめ、その低下部位は同様に体幹部および下肢であり、反対に顔面や頸部では亢進したと報告した¹²⁾。これらの報告からパーキンソン病における発汗障害は、体幹下部および下肢の発汗低下が特徴的で、上半身、とくに顔面および頸部では、むしろ代償性に発汗が亢進すると考えられている。本症例では発汗の定量的測定はおこなっておらず、代償性の発汗亢進は確認できなかったが、発汗障害の分布パターンはこれらの報告の特徴に合致していた。したがって、本症例ではパーキンソン病にもなう発汗障害による体温調節機能のためうつ熱が生じたと考えられた。しかし、これまでの報告では、パーキンソン病では、自律神経機能障害が比較的高度であるShy-Drager症候群やSNDなどの多系統萎縮症のようにうつ熱をきたした症例の報告はない。

ところでパーキンソン病における発汗障害の責任病巣については、未だ不明な点が多い。パーキンソン病ではLewy小体の存在や神経細胞の脱落は視床下部・迷走神経背側核・中間質外側核などの中枢神経系組織だけでなく、交感神経節や内臓神経叢までおよび、自律神経障害の病巣は節前線維に加え

節後線維もふくまれる。Kiharaらは体温中枢に作用し発汗量を増加させるTRH負荷試験にてパーキンソン病ではTRHによる発汗増加が観察されないことから、発汗障害は視床下部の障害によるとしている¹⁶⁾。一方、斎藤らは薬物誘発試験にて発汗が誘発されるものと誘発されないものがあることから、病巣として中枢性および節後性の両者に障害があるとしている¹⁰⁾。また、Rajputらは病理学的に脊髄中間外側核と交感神経節の細胞数の減少とLewy小体の出現をみとめた1例および交感神経節にLewy小体の出現のみをみとめた1例を報告した¹⁷⁾。Dabbyらはパーキンソン病患者の皮膚組織における末梢自律神経線維の脱落をみとめ、発汗障害は節後線維の障害よるとしている¹⁸⁾。本症例では薬物誘発試験にて発汗がえられたことから発汗障害の主病変は節前線維にあると考えた¹⁹⁾。しかし、発汗障害の責任病巣は、これまで様々な報告があるように未だ明らかになっていない。平島らはアセチルコリン局所皮膚反応にて発汗の低下をみとめたが形態的には何ら異常がみられなかった症例を報告し、経シナプス作用による機能的な異常の可能性を示唆した²⁰⁾。すなわち、パーキンソン病患者における発汗障害は病理形態学的変化にとどまらず、機能的な体温調節障害が関与している可能性もある。また本症例ではトリヘキシルフェニジルを内服していたが、同薬はコリン作動性神経終末を抑制することで発汗をおさえることが知られている²¹⁾。したがって本症例のうつ熱に影響をおよぼした可能性は考慮されなければならない。しかしトリヘキシルフェニジルの内服のみでうつ熱をきたしたとする報告はなく、本症例でみられたうつ熱がこの薬剤のみによるものとは考えにくい。

前述したようにパーキンソン病では発汗障害をともなうことがあるが、高体温(うつ熱)をきたすことはきわめて少ない。したがって、本症例でうつ熱を生じた原因として、自律神経障

害による発汗障害だけでなく、トリヘキシルフェニジルによる発汗の抑制や視床下部における体温調節障害が影響している可能性が推測される。パーキンソン病では視床下部にも障害があることが報告されており¹⁶⁾、また、病理学的に視床下部にLewy小体や神経細胞の脱落がみられたとする報告もある²²⁾²³⁾。また湯浅らはパーキンソン病患者が悪性症候群を生じやすい理由として、ドパミンニューロンを介した体温調節システムに脆弱性があるのではないかと指摘している²⁴⁾。しかし、本症例では視床下部の機能障害についての検討は起こらなっており、どのような機序で高体温を呈したのか、今後さらに検討する必要がある。

本論文の要旨は、第180回日本神経学会九州地方会(平成19年12月8日, 大分)で報告した。

文 献

- 1) Shy GM, Drager GA. A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension. A clinical-pathologic study. *Arch Neurol* 1960;2:511-527.
- 2) 高橋 昭, 高城 晋, 山本耕平ら. Shy-Drager 症候群—オリブ橋小脳萎縮症との関連—。臨床神経 1969;9:121-129.
- 3) 山本寛二, 森田小百合, 池田修一ら. 著しい高体温をきたした Shy-Drager 症候群の 1 例—起立性低血圧に対する体温および L-DOPS の影響について—。臨床神経 1993;33:68-73.
- 4) 稲葉 彰, 横田隆徳, 林 理之. 多系統萎縮症 (MSA) の発汗障害, 体温調節障害. 神経治療 1996;13:237-241.
- 5) Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, et al. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:1459-1463.
- 6) Riley DE, Chelimsky TC. Autonomic nervous system testing may not distinguish multiple system atrophy from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:56-60.
- 7) Choi BO, Bang OY, Sohn YH, et al. Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function tests in Parkinson's disease. *Yonsei Med J* 1998;39:439-445.
- 8) Wang SJ, Fuh JL, Shan DE, et al. Sympathetic skin response and R-R interval variation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993;8:151-157.
- 9) Sandroni P, Ahlskog JE, Fealey RD, et al. Autonomic involvement in extrapyramidal and cerebellar disorders. *Clin Auton Res* 1991;1:147-155.
- 10) 斎藤 博, 小暮久也. パーキンソン病における温熱発汗機能異常. 臨床神経 1989;29:734-740.
- 11) 宇尾野公義. パーキンソニズムと自律神経障害. 自律神経 1973;10:163-170.
- 12) Appenzeller O, Goss J. Autonomic dysfunction in Parkinson's syndrome. *Trans Am Neurol Assoc* 1970;95:200-203.
- 13) 滝 淳一. 神経疾患における MIBG シンチグラフィの位置づけ. 神経内科 2006;64:585-592.
- 14) Guttman L, Silver J, Wyndham CH. Thermoregulation in spinal man. *J Physiol* 1958;142:406-419.
- 15) 中里良彦, 田村直俊, 山元敏正ら. 全身性無汗症によるうつ熱を主徴とした Sjögren 症候群の 1 例. 臨床神経 2002;42:171-174.
- 16) Kihara M, Kihara Y, Tukamoto T, et al. Assessment of sudomotor dysfunction in early Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1993;33:363-365.
- 17) Rajput AH, Rozdilsky B. Dysautonomia in Parkinsonism: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39:1092-1100.
- 18) Dabby R, Djaldetti R, Shahmurov M, et al. Skin biopsy for assessment of autonomic denervation in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2006;113:1169-1176.
- 19) Wada M, Arai T, Takagaki T, et al. Axon reflex mechanism in sweat responses to nicotine, acetylcholine and sodium chloride. *J Appl Physiol* 1952;4:745-752.
- 20) 平島富美子, 横田隆徳, 宮武 正ら. パーキンソン病における sudomotor 系の障害について. 臨床神経 1993;33:709-714.
- 21) Goodall M. Innervation and inhibition of eccrine and apocrine sweating in man. *J Clin Pharmacol J New Drugs* 1970;10:235-246.
- 22) den Hartog Jager WA, Bethlem J. The distribution of Lewy bodies in the central and autonomic nervous systems in idiopathic paralysis agitans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:283-290.
- 23) 三竹重久, 水谷俊雄. 特発性パーキンソニズムにおける自律神経中枢の臨床病理学的検討—孤発性オリブ橋小脳萎縮症との対比において—。臨床神経 1987;27:472-478.
- 24) 湯浅龍彦, 鎌田正紀. パーキンソン病における熱性ストレス症候群. 医療 2007;61:449-457.

Abstract**A case of Parkinson disease with heat retention due to sweating dysfunction**

Yusuke Hazama, M.D., Yasuhiro Asou, M.D., Kenichiro Nakamura, M.D.,

Noriyuki Kimura, M.D. and Toshihide Kumamoto, M.D.

Department of General Internal Medicine III, Faculty of Medicine, Oita University

A 71-year-old man was diagnosed as Parkinson disease at age 59, and levodopa therapy was started. Eleven years after the beginning of treatment, he noticed high fever (38.0°C ~ 39.0°C) in July, but hyperthermia spontaneously disappeared three months later. In early July of the following year, he was re-admitted to our hospital because of continuous high fever, despite no any inflammation. Neurological examination revealed flexion posture of trunk and limbs and short step gait. He also presented limb rigidity, akinesia, and resting tremor during off period. Routine laboratory examinations and radiological examinations showed no remarkable findings. Autonomic testing revealed orthostatic hypotension and anhidrosis below trunk and lower limbs. By controlling the room temperature at 26°C, hyperthermia showed a marked decline. In despite of no reports found associations between heat retention and Parkinson disease, in this case we speculate hyperthermia was caused by heat retention.

(Clin Neurol 2010;50:151-155)

Key words: Parkinson disease, autonomic dysfunction, thermoregulation, sweating dysfunction, heat retention
