

パーキンソン病における熱性ストレス症候群

—それはより本質的な問題である—

湯浅龍彦 鎌田正紀 石川 厚*

IRYO Vol. 61 No. 7 (449-457) 2007

要旨

パーキンソン病患者の急性病態に熱性ストレス症候群：thermic stress syndrome¹⁾、または高熱性症候群：hyperthermic syndrome²⁾がある（本稿では以下 TSS/HTS と略す）。これには熱性ストレス障害：heat stress disorders（熱中症：heat stroke が主要病型）、悪性症候群：malignant syndrome (MLS)、悪性高熱症：malignant hyperthermia (MHT) などがある。高セロトニン症候群：hyper serotonin syndrome もこれらにきわめて近い関係にある。いずれも高熱と意識障害を呈し、体温調節機構の破綻という共通の問題を有し、発熱時の全身管理や緊急処置などにも共通点が多い。TSS/HTS はどのような疾患にもおこりうるが、とくにパーキンソン病は根底に中枢性体温調節障害を抱えていて、パーキンソン病における TSS/HTS は特異な、疾患そのものに根ざす問題としてとらえるべきである。

キーワード 熱性ストレス症候群／高熱性症候群，体温調節障害，熱中症，悪性症候群，パーキンソン病

はじめに

パーキンソン病患者が高熱を発生し、意識障害をきたした時には、一般的にはまず感染症を考える。しかし同時に TSS/HTS を念頭に置かなければならない。高CK血症がみつかればなおさらである（表1）。いずれも緊急事態であり、速やかに適切に判断して治療を開始しなければ生命を危うくすることになる。パーキンソン病本来の症状に TSS/HTS の症状が加わる。TSS/HTS に包含される病型は表1のとおり多様であるが、臨床症状と病態には共通点も多い。

TSS/HTS はパーキンソン病以外にどのような疾患にもおこりうる。しかし、パーキンソン病においてはとりわけ特異である。その理由はパーキンソン

病では他の疾患と違ってもともと根底にドーパミン系の異常を有しているからである。したがってパーキンソン病では潜在的に体温調節機能に脆弱性^{ぜいじやく}があるということを認識することが大切で、さらに長期に抗精神病薬や抗パーキンソン病薬の服用を余儀なくされていることもあって疾患それ自体が TSS/HTS の危険因子となっている。本稿ではとくにパーキンソン病患者の TSS/HTS についてその臨床的な意義について概説する。

パーキンソン病と高セロトニン症候群

パーキンソン病における高セロトニン症候群：hyper serotonin syndrome (HSS) はまれな合併症

国立精神・神経センター国府台病院神経内科 *阿賀野病院神経内科
別刷請求先：湯浅龍彦 国立精神・神経センター国府台病院神経内科 〒272-0827 市川市国府台1-7-1
(平成18年12月11日受付，平成19年3月16日受理)

Thermic Stress Syndrome in Parkinson's Disease is an Essential Problem
Tatsuhiko Yuasa, Masanori Kamata and Atsushi Ishikawa*

Key Words: thermic stress syndrome, hyperthermic syndrome/thermoregulation disorder, heat stroke, malignant syndrome, Parkinson's disease

表1 パーキンソン病における熱性ストレス症候群の分類（試案）

- ① 高セロトニン症候群
- ② 悪性症候群
 - 1. 抗精神病薬投与による悪性症候群
 - 2. 抗パーキンソン薬の減量または急激な中断による悪性症候群
 - 3. パーキンソン病における原発性悪性症候群*
- ③ 熱中症とその関連病態
- ④ 悪性高熱症関連病態

（*注：①や②-1，②-2が否定されるも悪性症候群の基準を満たすものをここでは仮に原発性悪性症候群とする）

ではある。しかし、近年 MAO-B 阻害剤がパーキンソン病の治療薬として広く使われるようになっていく現状ではこのことを十分承知しておくことが重要である。一般に中枢のセロトニンを増加させる薬剤として、セロトニン合成促進剤、分泌促進剤、セロトニンアゴニスト、セロトニン代謝阻害剤など数多くの薬が使われている³⁾。ことにセロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）は比較的安全的な抗うつ剤としてパーキンソン病のうつ症状にも汎用される。すでに MAO-B 阻害剤が使われているパーキンソン病患者ではこのような抗うつ薬の使用は高セロトニン症候群の危険を孕む。

高セロトニン症候群の臨床症状の特徴は、神経筋の過活動（振戦、クローヌス、ミオクローヌス、深部腱反射亢進、錐体路症状、強剛）、自律神経亢進（発汗亢進、発熱、頻脈、呼吸促拍）、意識障害（興奮、錯乱）などである⁴⁾。これは、後述する MLS の臨床症状ときわめて類似していて、両者の鑑別は必ずしも容易ではない。Kreck と Arnold⁵⁾は、高セロトニン症候群と MLS の鑑別点として、前者では発熱や筋の強剛が様々な程度にとどまるが、MLS では筋の強剛が必発であること、そして、高セロトニン症候群では深部腱反射の亢進とミオクローヌスが特徴的であるのに対して、MLS ではまれであるとした。CK の上昇や白血球増多は両者に共通する。いずれにしても両者の違いは相対的である。そうなると、両者を区別する要点は薬剤の使用歴のみということになる。つまり、MAO-B 阻害剤使用中のパーキンソン病患者に抗うつ剤が投与されたという病歴があれば HSS を疑う。そして、パーキンソン病患者に何らかの理由で抗精神病薬が投与されたり、ドーパミン作動薬が急に減量されたという病歴が聴取されれば、MLS の可能性を考える。

パーキンソン病と悪性症候群

MLS は統合失調症など様々な疾患に対して抗精神病薬が投与されることによって生じるものとして 1960年代から報告⁵⁾されている。これを抗精神病薬性悪性症候群：neuroleptic malignant syndrome (NMLS) という。他方、パーキンソン病においては、抗パーキンソン薬の急激な減量や中断によって引き起こされる悪性症候群：MLS of withdrawal of anti-Parkinson's drug (MLS-W) が報告された⁶⁾⁻⁸⁾。いずれも悪性症候群とはいうものの、前者 NMLS は抗精神病薬の投与が、後者は抗パーキンソン薬の減量・中断が誘因となる。パーキンソン病で、抗精神病薬を併用されている場合には、いずれの可能性もありうる。中枢のドーパミン系の機能低下が共通項である⁹⁾。

抗パーキンソン薬としては L-ドーパのみならず アマンタジンの減量も MLS-W の原因となる¹⁰⁾。また、まれなケースではあるが on-off 現象の際立ったパーキンソン病患者に、とくに off 時に MLS をきたしたことが報告され¹¹⁾ているが、これもドーパミン系の急激な遮断という考え方で説明される。

一方、Takubo ら¹²⁾はパーキンソン病で MLS を発症した多数例の臨床解析を行い、2/3 の症例では抗パーキンソン薬の減量・中断のエピソードが認められなかったという。つまり、抗パーキンソン薬の減量・中断のみで MLS-W を発症するわけではなく、抗精神病薬の投与もなく、抗パーキンソン薬の減量や中断がないのに MLS をおこす症例が存在する。著者はこのような例を“パーキンソン病における原発性悪性症候群：primary MLS in Parkinson's disease (PMLS)”という枠組みで整理することを提案する（表1）。ほぼ同様の考えで Factor

と Santiago¹³⁾ は parkinsonism-hyperpyrexia syndrome という言葉を用いている。PMLS 例においてはおそらく潜在的な体温調節機能障害があって、幾つかの条件が加わって悪性症候群をきたすものと考えられる。後述するジスキネジアの強い例もこのような背景の上に環境要因が加わって生じたと考えられ、MLS と熱中症の中間的な位置づけを占めると考えれば理解できる。

ここで、汎発性レビー小体病：diffuse Lewy body disease (DLB) と NMLS について言及する。DLB は、抗パーキンソン薬の効果もあって、同じパーキンソン病関連の疾患である。病的には脳の広汎に Lewy 小体が出現する。臨床的には初期にはパーキンソン病との区別はつかない。しばしば抗精神病薬に対して独特の感受性を示すことで知られている¹⁴⁾。NMLS も容易に発生し、L-DOPS¹⁵⁾、risperidone¹⁶⁾、quetiapine¹⁷⁾、donepezil¹⁸⁾ などの報告がある。Weber¹⁹⁾ は抗精神病薬の投与歴がないにもかかわらず繰り返して NMLS 様のエピソードを繰り返す例を報告している。石川らの例は L-DOPS の投与によって NMLS をきたしたものであるが、剖検がなされていて、レビー小体が脳幹、大脳皮質、視床、視床下部に広く分布していて、ノルアドレナリン系とドーパミン系の微妙なバランスの崩れが MLS の誘因になったとも推定され、興味深い例である。

1. パーキンソン病における悪性症候群の診断基準

Caroff ら²⁰⁾ は NMLS 一般の診断基準を提案しているが、著者らは彼らの診断基準をパーキンソン病用に改変した (表 2)。

2. MLS の臨床症状と鑑別診断

Caroff ら²⁰⁾ は抗精神病薬を服用中の精神・神経疾患患者が譫妄状態をきたしたり、精神鈍麻、カタトニア、頻脈、呼吸促拍、高血圧、構音障害、嚥下障害、発汗、流涎、微熱、CK 上昇、失禁をきたした時は、高熱がなくても NMLS の初発の可能性を疑うべきであるとした。NMLS における筋強剛は、鉛管様、plastic タイプと表現される。急性期の NMLS は緊急事態である。しばしば、中枢神経のウイルス感染症やテタヌス、その他のあらゆる種類の感染症が鑑別対象となる。重症のパーキンソン病そのものが鑑別対象になる。NMLS はある種の精神障害、カタトニアと区別が難しくなる²¹⁾。熱性ストレス障害 (熱中症) も鑑別疾患となる。NMLS と熱中症との重要な鑑別点は典型的な熱中症では筋強剛をきたさないという点にある。

MLS を呈したパーキンソン病患者の初診時の症状は発熱のみ (33%)、パーキンソン症状の増悪 (25%)、発熱とパーキンソン症状の増悪 (14%)、意識障害 (9%)、CK 上昇 (2%) であった¹²⁾ とされる。つまり、MLS の症状は初めから揃うわけではない。中核症状である発熱ですら初診では 1/3 の例にしか認められないのである。

表 2 パーキンソン病の悪性症候群の診断基準試案 (Caroff 案から改変)

(A) 大症状	
1. 高熱 (38℃ 以上)	
2. 筋強剛	
(B) 小症状 (以下の11細目中5細目)	
● 意識障害 ● 頻脈 ● 高血圧、または低血圧 ● 呼吸促拍、または低酸素血症 ● 発汗過多、または流涎 ● 構音障害、または嚥下障害 ● 振戦 ● 失禁 ● CK 上昇、またはミオグロビン尿症 ● 白血球増加 ● 代謝性アシドーシス	
(C) 他の発熱性疾患 (感染症など)、他の熱性ストレス症候群/高熱性症候群を除外できる。	

判定：(A) + (B) + (C) がすべて揃うこと、その上で；	
① MS 発症 7 日以内の抗精神病薬による治療の既往 ➡ NMLS (狭義)	
② 発症前 7 日以内の抗パーキンソン薬の急激な減量または中断 ➡ MLS-W	
③ 上記の①②の既往がない場合 ➡ パーキンソン病における原発性悪性症候群 (2 PMLS)	

MLS : malignant syndrome ; NMLS : neuroleptic malignant syndrome ; MLS-W : MLS of withdrawal of anti-Parkinson's drug ; 2 PMLS : primary MLS in Parkinson's disease

3. パーキンソン病における悪性症候群の危険因子

パーキンソン病患者の悪性症候群 (MLS) の誘因が調べられ、抗パーキンソン薬の減量が30%、幻覚が27%、食欲不振が17%、感染症が16%であった¹²⁾。つまり抗パーキンソン薬の減量が危険因子となるのはわずか1/3の例であって、残りの2/3の症例には抗パーキンソン薬の減量・中断のエピソードはなかったのである。山脇と小川²²⁾は、抗パーキンソン薬の減量や中断がないにもかかわらずMLSに至った症例を報告すると共に文献的な調査では33例の報告例中4例にそのような例を認めた。このような例では、長期の治療経過中にドーパミン受容体がdown regulate されていてその結果中枢性の体温調節に関する神経伝達物質の平衡に破綻を生じたものと推論した。このような考え方は重要な指摘である。Uedaら²³⁾は抗パーキンソン剤が減量されたパーキンソン病患者でMLSを発症した14例 (MLS-W) と発症に至らなかった15例の髄液のホモバニリン酸 (HVA) 量を比較し、前者において有意差をもって髄液のHVAが低値であったことを報告した。このことは、抗パーキンソン剤の減量例が全例MLS-Wを発症するわけでないことについて一つの見解を示している。つまり、髄液のHVA値を定量することはMLS-Wのリスクを予測する上で重要な指標になる²³⁾。

このようにMLSの発症促進因子については内因と外因、それに直接の引き金となる誘因という観点から再考する必要がある。そこには疾患の特異性もある。パーキンソン病においては、長期にドーパミン系の機能低下が大きな要因となっている可能性がある。

NMLSの発症に遺伝的素因が関与するか否かについては興味深いことである。Suzukiら²⁴⁾はNMLSの発症の既往を持つ患者 (パーキンソン病は含まれていない) で、ドーパミンD2受容体 (DRD2) とくにTaq1Aの遺伝子多形を調べた。その結果A1 alleleの頻度はNMLS群に有意に高いことが示された。つまりNMLSの発症には内因としてDRD2-Taq1Aがかかっている可能性があることが示された。今後同様のことがパーキンソン病にも当てはまるかどうか検討が必要である。

一方、パーキンソン病のMLSの外因はどうなっているであろうか。それには環境因子である外気温や湿度が問題とされている。真夏で湿度の高い環境はMLSの発症頻度を高める²⁵⁾。ただし、パーキン

ソン病におけるMLSの大規模調査では、真夏と真冬の両方に2峰性のピークがみられている¹²⁾。すると真夏の発症と冬場の発症では異なった危険因子が働いている可能性があるわけで、上述の内因と外因双方からの詰めが必要である。女性の場合には月経との関連が指摘されている²⁶⁾。

どのような症状を持ったパーキンソン病患者にMLS発症のリスクがあるのか調べられ¹²⁾、幻覚 (50%)、wearing-off (40%)、認知症 (18%)、ジスキネジア (18%)、自律神経症状 (11%) であった。つまりパーキンソン病の幻覚はMLS発症のリスクとなるという結果であった。

4. パーキンソン病のジスキネジアは果たしてMLSのリスクたりうるか?

パーキンソン病の長期の治療の合併症にドーパ誘発性ジスキネジアがある。Takuboらの集計¹²⁾でMLS発症前のジスキネジアの頻度は18%である。まれなことではあるが、MLSの発症時点にもなお強剛でなくジスキネジアを呈しているパーキンソン病のMLS症例が報告されている²⁷⁾²⁸⁾。山谷ら²⁷⁾はドーパミンアゴニストの投与がMLSの発症の誘因になったと推定し、石川ら²⁸⁾は、hyperkinetic formのMLSという挑戦的な概念を述べている。自験例では、明らかな抗パーキンソン薬の中断はなく、むしろジスキネジアを呈したパーキンソン病患者であって、盛夏にTSS/HTSをきたしたものである。これを果たしてMLSと呼べるものか、それとも熱性ストレス障害とくに熱中症の範疇^{はんちゅう}で考えるのかは結論が難しい。これらの症例では筋強剛がなくてジスキネジアが出現している点に特異性がある。そこで見方を変えて、MLSの本態を中枢性のドーパミン系の機能低下による体温調節障害であると考えれば、運動系の症状のいかんにかかわらず高熱をきたすことがあってもおかしくないとの推論も成り立つ。これを証明するには、今後このような例で髄液のHVAを測定するとか、何らかの体温中枢の障害を示唆する臨床指標が検討されなければならない。パーキンソン病にあっては、長年抗パーキンソン剤による治療が行われ、ドーパミン機能が低下していることからすれば中枢性の体温調節障害も生じうると考えることにそれ程大きな問題はないであろう。パーキンソン病の長期治療の合併症を運動合併症のみと考えず、視床下部の体温中枢機能の障害もありうるという視点が大切である。

パーキンソン病における熱中症とその関連疾患

パーキンソン病患者が陥るかもしれない熱性ストレス障害：heat stress disorder の中で熱中症：heat stroke (HS) が最も重症の病型である。熱性ストレス障害はその程度により、熱性失神、熱性浮腫、熱性テタニー、熱性筋痙攣、熱性疲弊、熱中症に分けられる²⁹⁾。内因と外因の組み合わせで生じるが、熱中症が最も重篤であり、古典的熱中症と運動関連性熱中症に分けられる。前者は慢性疾患を有する者が、服薬中の薬の作用とその他の因子が相まって発汗低下をきたし、高熱を発するものである。後者は比較的元気であった人が劣悪な環境条件の中での作業や運動を行って発症する。

パーキンソン病患者においては、投与されている抗パーキンソン薬や抗コリン剤が誘因となる。高熱と意識障害に加えて、発汗の低下が特徴である。皮膚は乾燥し、筋攣縮もきたさない。NMLSとHSとの鑑別は時に難しい。NMLSでは筋強剛などの錐体外路症状や自律神経症状をきたすが、HSでは一般にそれがない。しかし、パーキンソン病患者が熱中症をきたした場合にはパーキンソン病の錐体外路症状が元々存在するので鑑別点にならない。また、ジスキネジアなど過剰な異常運動が強まっているパーキンソン病患者が真夏の炎天下で高熱と意識障害をきたした場合には、それがMLSによるものか、熱中症によるかの鑑別はきわめて難しいと思われる。熱中症は播種性血管内凝固や横紋筋融解症、急性腎不全、電解質バランス障害へと伸展するので、早期の診断と対処がきわめて重要である。

パーキンソン病と悪性高熱症

悪性高熱症：malignant hyperthermia (MHT) は、常染色体性優勢遺伝の疾患であって、近年 ryanodine receptor 遺伝子 (RYR1) と連鎖することが示された³⁰⁾。ryanodine receptor は骨格筋にあって、SRでのCa⁺⁺の分泌調節をしている。この受容体の機能に異常があるとCa⁺⁺の放出が長引いて結果的に筋の異常攣縮をきたす。悪性高熱症では麻酔薬（ハローセン麻酔）や筋弛緩薬（サクシニールコリン）などの処置によって誘発される。

悪性高熱症の臨床症状は、高熱、頻脈、血圧不安定、呼吸促拍、筋強剛、ミオグロビン尿、CK上昇、電解質異常、凝固機能異常、肺水腫、交感神経過活

動、横紋筋融解などである。それはしばしば致死性である。ダントロレンを適切に使用すれば救命できる³¹⁾。一方、NMLSの臨床症状は悪性高熱症ときわめて類似する²⁶⁾。Guerraは³²⁾、悪性高熱症の一次病変が骨格筋におけるCa⁺⁺調節に異常があるのに対して、NMLSでは交感神経のCa⁺⁺調節に一次的の異常があるとの見解を述べている。ダントロレンはNMLS患者にも有効である。そこで、NMLSの患者の骨格筋におけるRYR1の遺伝子異常が存在するか否かが調べられたが、結果は陰性であった³³⁾。

NMLSの病態で抗精神薬が骨格筋に直接作用する可能性は残っている³³⁾。さらに、RYR1遺伝子は骨格筋のみならず、中枢神経系にも発現していることが報告され³⁴⁾、悪性高熱症の高熱の発現に中枢の機序が関与する可能性もある。

ところで、パーキンソン病に悪性高熱症を合併した症例の報告は、文献的に調べた限りではみつからなかった。実際的にパーキンソン病でCK高値の既往を有す患者で直接リスクが高いとの結論は得られていない。NMLS患者が手術に際してリスクかどうかということについてCaroffら³⁵⁾はそのような例に悪性高熱症は基本的には生じないとしている。ただ、悪性高熱症はどのような例にも危険因子として潜んでいる可能性はある。パーキンソン病患者が全身麻酔で手術を受ける場合、抗パーキンソン薬の服用ができなくなる事態が想定される時には必要に応じてL-ドーパの注射薬を用いる。

熱調節の破綻：病理所見と分子機構

1. NMLSの病理所見におけるLateral hypothalamus 病変

中枢のドーパミン受容体は体温調節に関与することが知られている³⁶⁾。NMLS患者の剖検報告はわずかである。Leeら³⁷⁾は、原疾患が統合失調症であったNMLS患者にて小脳変性を指摘している。また、Jonesら³⁸⁾はNMLSの剖検例で、中枢には二次的変化のみで、一次病変をみず、骨格筋にミオパチー所見を認め、NMLSでは中枢より末梢が重要との意見を述べている。一方、Hornら³⁹⁾はhypothalamusとくにlateral hypothalamic areaの病変を認め、本病変が熱調節障害の主要なる病変であろうと推論している。lateral hypothalamus (LH)と熱調節に関連して、Paradaら⁴⁰⁾は、ラットの実験で、ドーパミンD2阻害剤であるsulpirideをperifornical LH

表3 パーキンソン病患者における TSS/HTS 各病態の特徴と鑑別の要点

病型 臨床症状	HSS	MLS			TSS/HTS	HS	MHT
		Neuroleptic MLS	MLS-W	2PMLS			
高熱	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
意識障害	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
筋強剛	様々な程度に	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)
神経症状	振戦, クロアス, ミオクロアス, 深部腱反射亢進, 錐体路症状	振戦, カタトニア, 構音障害, 嚥下障害, 失禁	同左	同左	ジスキネジア	熱性失神, 熱性浮腫, 熱性テタニー, 熱性筋痙攣	
自律神経症状	自律神経亢進 (頻脈, 呼吸促拍)	頻脈, 呼吸促拍, 高血圧, 低血圧	同左	同左	同左	ない	頻脈, 血圧不安定, 呼吸促拍
全身反応	CK上昇	CK上昇	CK上昇	CK上昇	CK上昇	DICや横紋筋融解症, 急性腎不全, 電解質バランス障害, CK上昇	肺水腫, 横紋筋融解, 凝固機能異常, ミオグロビン尿, CK上昇, 電解質異常
発汗	発汗亢進	発汗亢進, 流涎	同左	同左	発汗低下	発汗低下	
誘因	MAO-B阻害剤 + 抗うつ剤の投与	抗精神薬の投与	抗パーキンソン剤の減量・中断	誘因未定	盛夏, 高温の環境, ジスキネジアを呈す長い病歴	高温の環境への暴露 / 高湿度	全身麻酔 / ハローセン筋弛緩剤 / サクシニールコリン
治療	全身管理	全身管理	全身管理	全身管理	全身管理	全身管理	全身管理
ダントロレン	確定されていない	有効	有効	有効	確定されていない	確定されていない	有効
特異的な対応	MAO-B阻害剤の中止 + 抗うつ剤の減量	抗精神薬の減量 D2アゴニストの投与	抗パーキンソン剤の再開		L-dopaわずかに減量, 水分補給と全身管理, アママンタジンの使用	水分補給全身管理	全身管理

HSS : hyper serotonin syndrome

MLS : malignant syndrome

NMLS : neuroleptic malignant syndrome

MLS-W : malignant syndrome of withdrawal of anti-Parkinson's drug

PMLS : primary MLS in Parkinson's disease

TSS : thermic stress syndrome

HTS : hyperthermic syndrome

HS : heat stroke

MHT : malignant hyperthermia

に投与すると、食欲や水飲み行動が誘発されると共に体温が上昇する。また、ドーパミンを注入すると脳の温度が下がることを示した。つまり、ドーパミンの急激な遮断やパーキンソン病患者における急激なドーパミン作動薬の中断はLHのドーパミンD2受容体に作用し、MLSの発熱機序において発熱促進に作用すると推定された。

2. 熱調節の分子機構

一般論として発熱の機序を考える時には、末梢における熱産生と熱放散、中枢における熱調節機構を考えなければならない。前者では筋のSRにおけるCa⁺⁺放出とそれにかかわるRyR1 receptorの問題が焦点になるが、後者では、前述のLHにおける熱調節機構が問題になる。悪性高熱症では末梢骨格筋における熱産生過程での異常が主体になるのに対し、MLSでは中枢の熱調節機構の機能破綻が主体である。後者では中枢のドーパミンニューロンの関与が大きな因子となると推測されていて、その意味ではパーキンソン病は本来そのようなシステムに一次的な脆弱性を内在している疾患といえよう。

このような内因に加えて様々な程度 of 環境要因と発汗機能という自律神経系の機能破綻が重なることによってTSS/HTSが発症する。

ま と め

パーキンソン病は他の疾患とは異なり、もともと中枢性の体温調節機能に関連するドーパミン系に障害を持つことから熱性ストレスには特別の状況にあると見做すべきであろう。パーキンソン病におけるTSS/HTS各疾患の誘因と治療方針を以下のようにまとめる(表3)。

- 1) パーキンソン病における高セロトニン症候群は、MAO-B阻害剤と抗うつ剤の投与が引き金になる。治療は、MAO-B阻害剤の中止と抗うつ剤の減量である。
- 2) パーキンソン病における悪性症候群は誘因から3つに分けられる。抗精神病薬の投与によるもの(NMLS)、抗パーキンソン薬の急激な減量・中断によるもの(MLS-W)、それらのいずれもない原発性(PMLS)である。高熱と筋強剛が特徴で、NMLSでは抗精神病薬の減量とD2アゴニストの投与、ダントロレンが有効であ

る⁴¹⁾。MLS-Wでは、一般的な全身管理に加え抗パーキンソン剤の再開が基本である。PMLSでは中枢性の体温調節機構の失調が潜在する可能性を考慮しなければならない。治療は、全身のクーリング、早期の水分補給など全身管理が必要で、ダントロレンが有効かどうかについては両論があって結論は得られていない⁴²⁾。抗パーキンソン剤は、筋強剛のみられる時には投与すべきであるし、それに対してジスキネジアなど過剰運動を呈しかつ高熱を呈すパーキンソン病患者では、水分補給など全身管理に加え、L-dopaを少し減量し、アママンタジンを加える。

- 3) パーキンソン病の悪性症候群と悪性高熱症は全く異なる疾患である。ただし、パーキンソン病では中枢性に体温調節機構の障害があると想定されるので、全身麻酔に関しては悪性高熱症の危険因子群として慎重に考えておくのがよいであろう。悪性高熱症の治療は麻酔の離脱と全身管理、ダントロレンの投与である。ダントロレンは、1 mg/kg/日×8日、その後経口で1週間続ける⁴³⁾。

[謝辞：本論文の作成に当たっては一部厚生労働省難治性疾患克服研究事業「神経変性疾患に関する調査研究班」(葛原茂樹主任研究員)の援助を受けた。]

[文献]

- 1) Meyers EF, Meyers RW: Thermic stress syndrome. JAMA 247: 2098-2099, 1982
- 2) Danzl DF: Hyperthermic syndromes. Am Fam Physician 37: 157-162, 1988
- 3) Keck PE, Arnold LM: The serotonin syndrome. Psychiatr Ann 30: 333-343, 2000
- 4) Gillman PK: Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. Br J Anaesth 95: 434-41, 2005
- 5) Levenson JL: Neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry 142: 10: 1137-1145, 1985
- 6) Toru M, Matsuda O, Makiguchi K et al: Neuroleptic malignant syndrome-like state following a withdrawal of antiparkinsonian drugs. J Nerv Ment Dis 169: 324-327, 1981
- 7) 大木俊則, 矢吹聖三: パーキンソン病の治療中に高熱・昏迷・筋緊張異常を呈した1例. 神経内科

17 : 50-56, 1982

- 8) Talamanca LF, Gualandi C, Di Meo C et al: Hyperthermia after discontinuance of levedopa and bromocriptine therapy: Impaired dopamine receptors a possible cause. *Neurology* 35 : 258-261, 1985
- 9) Mann SC, Caroff SN, Fricchione G et al: Central dopamine hypoactivity and the pathogenesis of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Ann* 30 : 363-374, 2000
- 10) 藤竹純子, 久野貞子, 西谷裕: 悪性症候群様状態を呈したパーキンソニズム 8 例の検討. *臨神経* 24 : 371-378, 1984
- 11) Pfeiffer RF, Sucha EL: "On-Off" Induced lethal hyperthermia. *Mov Disord* 4 : 338-41, 1989
- 12) Takubo H, Harada T, Hashimoto T et al: A collaborative study on the malignant syndrome in Parkinson's disease and related disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 9 : S31-S41, 2003
- 13) Factor SA, Santiago A: Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome in Parkinson's disease. In: *Movement Disorder Emergencies: Diagnosis and Treatment*. Frucht SJ and Fahn S Eds. Human Press, Totowa, New Jersey, p. 29-40, 2005
- 14) Aarsland D, Perry R, Larsen JP et al: Neuroleptic sensitivity in Parkinson's disease and parkinsonian dementias. *J Clin Psychiatry* 66 : 633-637, 2005
- 15) 石川厚, 田中一, 宮谷信行ほか: L-threo-3, 4-dihydroxyphenylserine により悪性症候群を呈した Parkinson 病の 1 例. *神経内科* 39 : 510-515, 1993
- 16) Sechi G, Agnetti V, Masuri R et al: Risperidone, neuroleptic malignant syndrome and probable dementia with Lewy bodies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 24 : 1043-1051, 2000
- 17) Kobayashi A, Kawanishi C, Matsumura T et al: Quetiapine-induced neuroleptic malignant syndrome in dementia with Lewy bodies: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol* 30 : 1170-1172, 2006
- 18) Matsumoto T, Kawanishi C, Isojima D et al: Neuroleptic malignant syndrome induced by donepezil. *Int J Neuropsychopharmacol* 7 : 101-103, 2004
- 19) Weber KE, Linker RA, Lorenz R et al: Recurrent spontaneous "neuroleptic malignant syndrome" in the absence of neuroleptic medication in probable dementia with Lewy bodies. *J Neurol* 252 : 1122-1124, 2005
- 20) Caroff S: The neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 41 : 79-83, 1980
- 21) Fricchione G, Mann SC, Caroff SN: Catatonia, Lethal catatonia, and neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Ann* 30 : 347-355, 2000
- 22) 山脇泰秀, 小川紀雄: L-dopa 治療中に悪性症候群と DIC を併発したが, 救命しえたパーキンソン病の 1 例. *臨神経* 31 : 62-67, 1991
- 23) Ueda M, Hamamoto M, Nagayama S et al: Biochemical alterations during medication withdrawal in Parkinson's disease with and without neuroleptic malignant-like syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71 : 111-113, 2001
- 24) Suzuki A, Kondo T, Otani K et al: Association of the Taq 1 A Polymorphism of the dopamine D2 receptor gene with predisposition to Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 158 : 1714-1716, 2001
- 25) Kuno S, Mizuta E, Yamasaki S: Neuroleptic malignant syndrome in Parkinsonian patients: Risk factors. *Eur Neurol* 38 (suppl 2) : 56-59, 1997
- 26) Mizuta E, Yamasaki S, Nakatake M et al: Neuroleptic malignant syndrome in a parkinsonian woman during the premenstrual period. *Neurology* 43 : 1048-1049, 1993
- 27) 山谷洋子, 吉岡亮, 白川知奏: Dopamine agonists が発症に関与したと考えられた neuroleptic malignant syndrome の 2 例. *神経治療 (抄録)* 17 : 446, 2000
- 28) 石川厚, 石津暢隆, 遠藤稔ほか: 錐体外路疾患の臨床所見に関する研究. In 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 (12指-1) 「神経疾患の予防・診断・治療に関する臨床研究班」総括研究報告書 (平成15年3月) p. 90-91, 2003
- 29) Knochel JP: Heat stroke and related heat stress disorders. *Disease-a-month* 35 : 301-378, 1989
- 30) MacLennan DH, Duff C, Zorzato F et al: Ryanodine receptor gene is a candidate for predisposition to malignant hyperthermia. *Nature* 343 : 559-561, 1990
- 31) Caroff SN, Mann SC: Neuroleptic malignant syn-

- drome. *Med Clin North Am* 77 : 185-202, 1993
- 32) Guerra RJ : Is neuroleptic malignant syndrome a neurogenic form of malignant hyperthermia ? *Clin Neuropharmacol* 25 : 183-193, 2002
- 33) Miyatake R, Iwahashi K, Matsushita M et al : No association between the neuroleptic malignant syndrome and mutations in the RYR1 gene associated malignant hyperthermia. *J Neurol Sci* 143 : 161-165, 1996
- 34) Ledbetter MW, Preiner JK, Louis CF et al : Tissue distribution of ryanodine receptor isoforms and alleles determined by reverse transcription polymerase chain reaction. *J Biol Chem* 269 : 31544-31551, 1994
- 35) Caroff SN, Rosenberg H, Mann SC et al : Neuroleptic malignant syndrome in the perioperative setting. *Am J Anesthesiol* 28 : 8 : 387-393, 2001
- 36) COX B, Lee TF : Do central dopamine receptors have a physiological role in thermoregulation ? . *Br J Pharmacol* 61 : 83-86, 1977
- 37) Lee S, Merriam A, Kim T-S et al : Cerebellar degeneration in neuroleptic malignant syndrome: neuropathologic findings and review of the literature concerning heat-related nervous system injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52 : 387-391, 1989
- 38) Jones EM, Dawson A : Neuroleptic malignant syndrome: a case report with post-mortem brain and muscle pathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52 : 1006-1009, 1989
- 39) Horn E, Lach B, Lapierre Y et al : Hypothalamic pathology in the neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 145 : 617-620, 1988
- 40) Parada MA, Puig de Parada M, Rada P et al : Sulpiride increases and dopamine decreases intracranial temperature in rats when injected in the lateral hypothalamus: an animal model for the neuroleptic malignant syndrome ? . *Brain Res* 674 : 117-121, 1995
- 41) Davis JM, Caroff SN, Mann SC : Treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Ann* 30 : 325-331, 2000
- 42) Hadad E, Cohen-Sivan Y, Heled Y et al : Treatment of heat stroke: should dantrolene be considered ? . *Crit Care* 9 : 86-91, 2005
- 43) Tsutsumi Y, Yamamoto K, Matsuura S et al : The treatment of neuroleptic malignant syndrome using dantrolene sodium *Psychiatry Clin Neurosci* 52 : 433-438, 1998