

症例報告

著しい臥位高血圧，血圧変動が posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) 発症に関与したと考えられる進行期パーキンソン病の 1 例

両角 佐織¹⁾ 加藤 重典¹⁾ 安井 敬三¹⁾ 長谷川康博^{1)*}

要旨：症例は 77 歳の男性である。経過約 10 年のパーキンソン病で、Hoehn-Yahr 重症度分類 IV の状態であった。意識レベルの低下を主訴に来院し、頭痛と視野障害の病歴、著明な高血圧、頭部 MRI にて両側後頭葉に異常高信号がみられ、posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) と診断した。精査にて著しい夜間高血圧と起立性低血圧を認めた。臥位高血圧および血圧変動により PRES が発症し、悪性症候群を合併して PRES が増悪したと推定した。さらにイストラデフィリンの影響も否定できない。本例は、昇圧剤の内服なく PRES を発症したパーキンソン病の初めての報告である。

(臨床神経 2016;56:754-758)

Key words：パーキンソン病，posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)，臥位高血圧，起立性低血圧，イストラデフィリン

はじめに

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) は、1966 年に Hinchey ら¹⁾により報告された疾患概念であり、頭痛、意識障害、精神症状、痙攣、視野障害を主な臨床症候とする可逆性脳症で、悪性高血圧や子癇、免疫抑制剤などの使用により発症する。パーキンソン病患者における PRES については、昇圧剤投与下で発症した 1 例の報告²⁾のみが知られる。今回著者らは、昇圧剤の使用はなく、臥位高血圧³⁾など顕著な血圧変動を有したパーキンソン病に発症した PRES の極めて稀な 1 例を経験した。貴重な症例と考えるので報告する。

症 例

症例：71 歳 男性

主訴：意識障害

既往歴：高血圧症、肝内胆管結石。

家族歴：特記事項なし。

内服薬：レボドパ・ベンセラジド 500 mg、イストラデフィリン 20 mg、アジルサルタン 10 mg、抑肝散 7.5 g、レバミピド 300 mg。

現病歴：2004 年に当院でパーキンソン病と診断され、以後は近医で通院治療を継続していた。入院前の Hoehn-Yahr の重症度分類は、オン時は IV 度であり屋内の杖歩行は可能であ

るが、オフ時は V 度であった。食事はスプーンを使用して自己摂取が可能な状態であった。自宅で収縮期血圧が 200 mmHg を超えることがあった。2014 年 4 月上旬、朝から頭痛を自覚し、目がよくみえないと感じていた。同日 13 時ごろには、意識レベルが低下して動けなくなり、経口摂取や薬の内服ができなくなった。翌日に家人が発見して、当院の救急外来へ搬送され入院した。

入院時現症：身長 160.0 cm、体重 53.1 kg (BMI 20.7)。血圧 244/99 mmHg、脈拍 70 回/分・整。呼吸数 16 回/分、SpO₂：100% (Room air)、体温 37.8°C。発汗はめだたず、眼球結膜に貧血を認めなかった。右第 2、3 指の尺側に水疱があり、右上腕～肩、右膝にも擦過傷および水疱形成がみられた。神経学的には、意識レベルは JCS I-3、GCS E4V1M2 で、開眼しているが視線は合わず、呼びかけにも反応が見られなかった。瞳孔は両側 2 mm 同大で、対光反射は両側迅速であった。口部ジスキネジアを認めた。頸部および左優位に上下肢の固縮を認めた。安静時振戦はみられなかった。

検査所見：一般血液検査は、白血球数 $1.09 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、ヘモグロビン 16.4 g/dl、血小板数 $16.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ であった。生化学的検査では、総蛋白 7.55 g/dl、アルブミン 3.86 g/dl、CRP 0.46 mg/dl、BUN 13.1 mg/dl、Cre 0.98 mg/dl、Na 144 mEq/l、K 2.9 mEq/l、Cl 102 mEq/l、Ca 9.2 mg/dl、P 3.1 mg/dl、CK 1048 IU/l、AST 63 IU/l、ALT 35 IU/l、LDH 469 IU/l であり、高 CK 血症を認め軽度の横紋筋融解を示唆する所見であった。血液ガス分析、

*Corresponding author: 名古屋第二赤十字病院神経内科 [〒 466-8650 名古屋市昭和区妙見町 2-9]

¹⁾ 名古屋第二赤十字病院神経内科

(Received May 18, 2016; Accepted August 30, 2016; Published online in J-STAGE on October 21, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.000907

凝固系は正常範囲内であった。胸部単純レントゲン写真、頭部CTに異常を認めなかった。MIBG心筋シンチグラフィでは、心縦隔比は早期相1.46、後期相1.1と低下し、洗い出し率は50.91%と亢進していた。脳波(第2病日)では、背景波は7 Hz主体でびまん性に軽度徐波化し、前頭領域中心に一過性のδ波の群発を認めた。

入院後経過：入院時に、発熱、意識障害および筋固縮から悪性症候群と診断し、補液およびレボドパ50 mg/日の点滴を開始した。翌日には解熱し、収縮期血圧は160~200 mmHg台と変動があるが、低下した。意識は呼びかけで開眼するようになり、第3病日にはGCS E3V4M6に改善した。第3病日からロチゴチンの貼付を開始した。第4病日には収縮期血圧が200 mmHgを超えることはなくなり、第5病日に経管栄養を開始しアジルサルタンの内服を再開した。第6病日にはレボドパ・ベンセラジド、抑肝散も再開した。第7病日、頭部MRI・拡散強調画像(DWI)で両側の後頭葉に高信号域が散在し、ADC mapでは同部位は等信号~高信号であった。FLAIR画像ではさらに広範囲の領域に高信号を認め、同部位は一部に造影効果を認めた(Fig. 1)。入院直前の頭痛と視野障害の病歴を聴取でき、臨床像および画像所見からPRESと診断した。第8病日からは経管栄養は不要となった。第10病日のリハビリテーション時、血圧は臥位で130/76 mmHg、車いす移乗数分後に54/23 mmHgとなり、著明な起立性低血圧を認め、臥位に戻すと速やかに80台へ改善したが、このとき数分以内

における血圧のover shootはみられなかった。自覚症状としての立ちくらみはあったが、経過中に失神はみられなかった。第15病日に施行した24時間自由行動下血圧測定(ambulatory blood pressure monitoring; ABPM)にて血圧の異常変動および夜間臥位高血圧(平均収縮期血圧 194.6 ± 20.1 mmHg)を認めたため(Fig. 2)、就寝中は20度の頭部拳上を維持し、第20病日からアジルサルタンの内服を夕食後に変更した。第21病日の頭部MRI・FLAIR像では高信号は一部が残存するものの大部分は消失していた。早朝臥位時収縮期血圧は160~180 mmHg台の変動となり、平均の収縮期血圧も安定し、第34病日にリハビリテーションのため転院した(Fig. 3)。

考 察

PRESの基礎疾患として、高血圧性脳症、子癇、膠原病、血液疾患のほか、免疫抑制剤、抗癌剤、抗ウイルス薬、血液製剤など薬剤との関連が知られている。パーキンソン病にPRESが合併することは極めて稀で、著者らが知る限りでは、低血圧に対してアメジニウム20 mg/日が投与されていた症例のみであった²⁾。パーキンソン症候群では、多系統萎縮症(multiple system atrophy; MSA)に塩酸ミドドリンを投与した例で報告されている⁴⁾。両症例では、PRESの発症に、投与されていた低血圧・起立性低血圧の治療薬が誘引となったことが推測されている。本例では上記治療薬を含め昇圧剤の投与

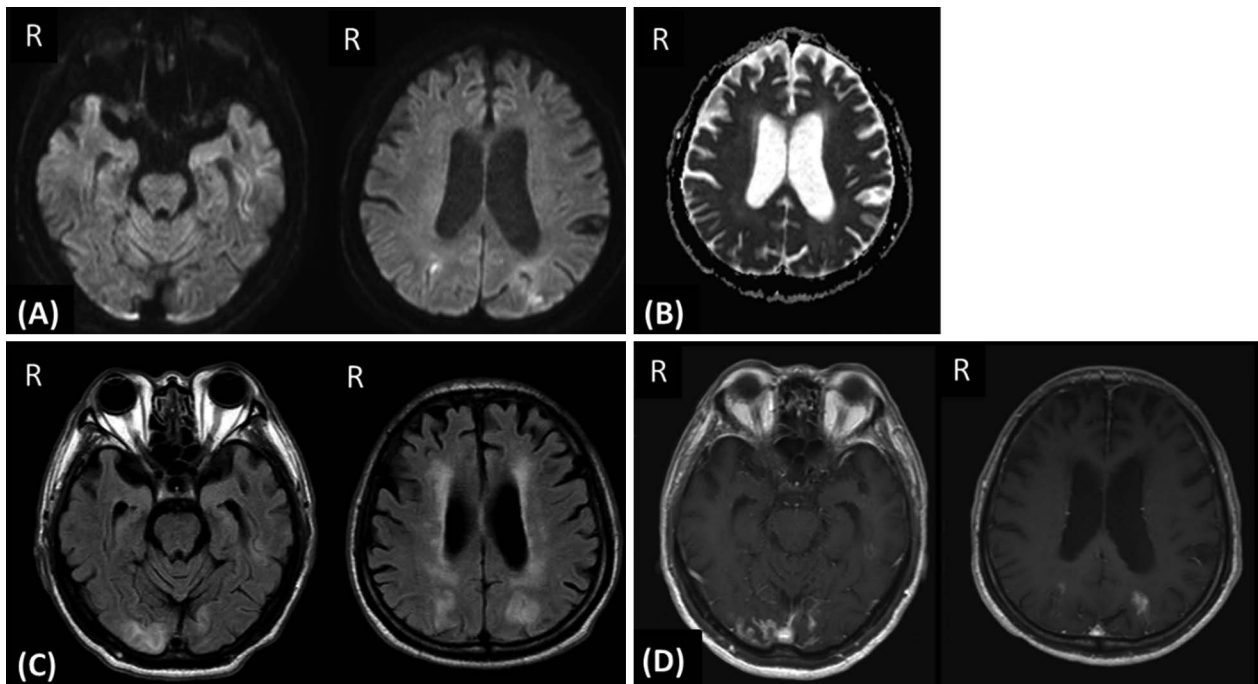


Fig. 1 Brain MRI at 7 days after admission.

(A) Diffusion-weighted image (axial, 3.0 T; TR, 5,750 ms; TE, 65.0 ms) and (B) ADC map (axial, 3.0 T; TR 5,750 ms; TE 65.0 ms) demonstrated vasogenic edema pattern. (C) FLAIR image (axial, 3.0 T; TR 10,000 ms; TE 110 ms) showed hyperintense lesions in the bilateral occipital lobes. (D) Gadolinium enhanced T₁ weighted image (axial, 3.0 T; TR 414.8 ms; TE 10.0 ms) showed enhanced effect in the bilateral occipital lobes.

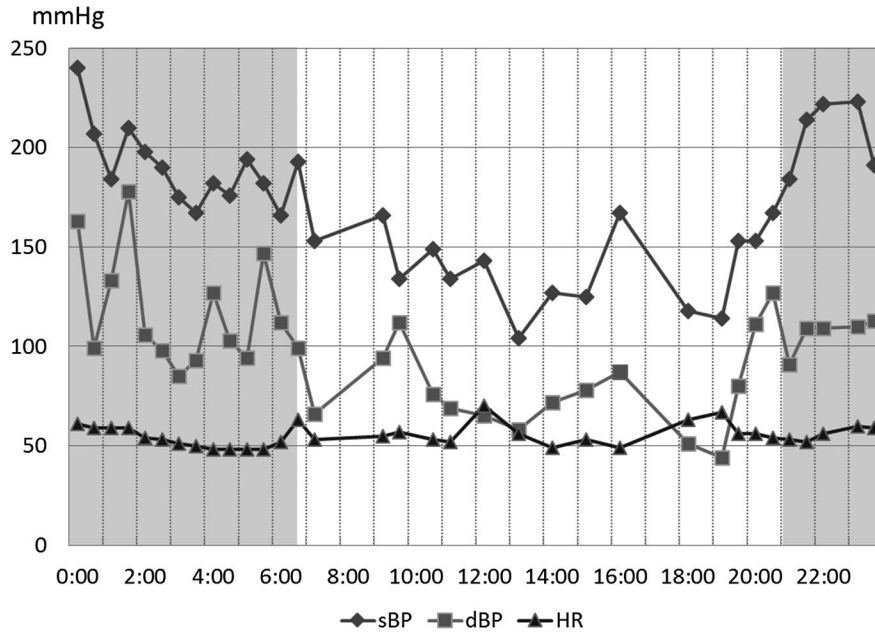


Fig. 2 Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) findings at 15 days after admission. ABPM showing prominent nocturnal supine hypertension and diurnal fluctuation of blood pressure.

15:00	BP 125/78 mmHg	53 bpm	Position: wheelchair
16:00	BP 167/87 mmHg	49 bpm	Position: supine
19:00	BP 114/77 mmHg	67 bpm	Position: wheelchair & after urination
19:30	BP 153/80 mmHg	56 bpm	Position: supine

The shaded area shows nocturnal sleep.

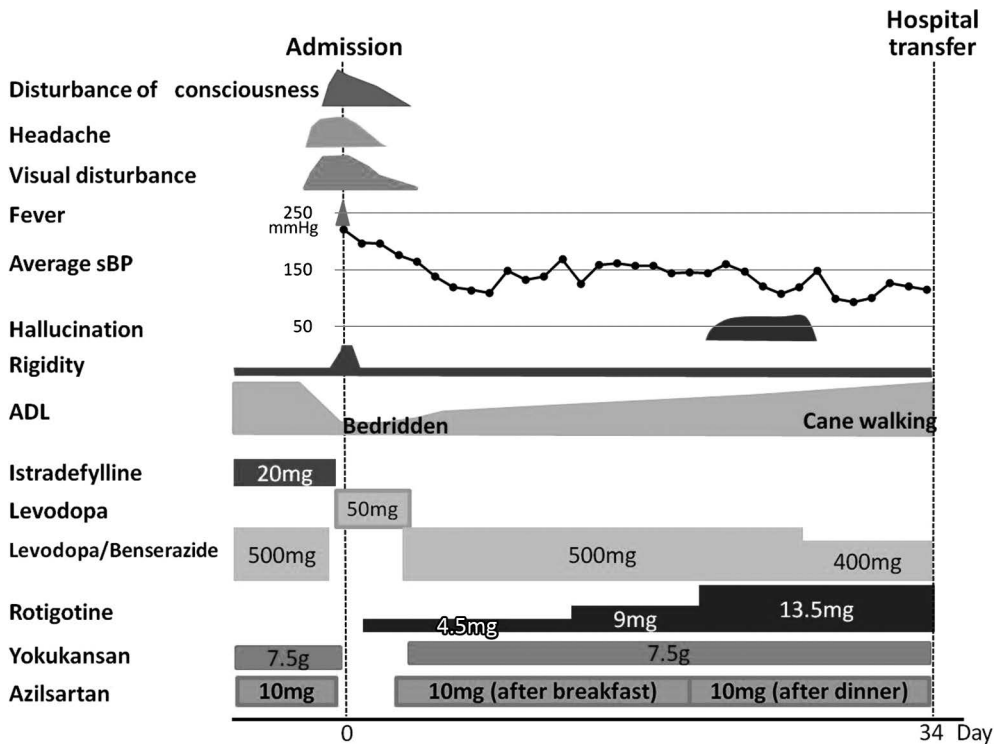


Fig. 3 Clinical course.

Clinical course of the patient and drugs. The patient had headache, visual disturbance and disturbance of consciousness one day before admission. His symptom recovered within 3 days. His activities of daily living (ADL) recovered gradually with increasing of drugs and rehabilitation.

はなく、PRESの発症機序として別の要因を検討する必要がある。来院時に著明な血圧高値を認めたが、降圧剤の使用および起立性低血圧があり、高血圧性脳症をきたすような持続性の高血圧ではなかった。そこで血圧の変動に注目してみると、上記文献例と本例いずれにおいても起立性低血圧が共通してみられ、臥位高血圧はMSAの症例と本例で認められた。パーキンソン病における起立性低血圧の頻度は30~58%とされ⁵⁾、通常は臥位高血圧を伴っている⁶⁾⁷⁾。また、Hoehn-Yahrの重症度が平均3.9のパーキンソン病では、64.9%に夜間高血圧がみられ、67.6%には100 mmHg以上の血圧の日内変動がみられる⁸⁾。パーキンソン病の起立性低血圧は自律神経障害を中心に、薬物療法、加齢の影響など複合的要因によるものとされている。一方、臥位高血圧では交感神経遠心路機能の残存と圧反射の障害、不適切な交感神経緊張、血漿ノルアドレナリンの低値などが推測されているが、その機序は明らかではない⁷⁾⁹⁾。通常は血圧変動のみではPRESは発症しにくいと考えるが、本例ではレボドパ・ベンセラジド、イストラデフィリンの内服下で起床時に頭痛、視野障害の訴えで発症している。レボドパは低血圧や起立性低血圧を、多くは一過性ではあるが、誘発したり増強させることが知られている。本例は入院後のABPMでも夜間の平均収縮期血圧は194 mmHgと高度な夜間高血圧があり、血圧の日内変動は136 mmHgと著明であった。イストラデフィリンなど薬剤の影響および高齢であること、高度の夜間高血圧および著しい血圧変動が、脳血流の自動調節能や血液脳関門を障害した可能性がある。

イストラデフィリンはアデノシン受容体(A₂)の選択的結合阻害作用を示す非ドパミン系薬でパーキンソン病の治療薬として使用されている。副作用として、起立性低血圧が1~5%、高血圧は0.5%未満の頻度とされ、稀ではあるが血圧上昇が報告されている^{10)~12)}。アデノシンA_{2A}受容体ノックアウトマウスでは、肺高血圧と肺血管のリモデリングが報告されている¹³⁾。アデノシン受容体の非選択的拮抗作用をもつカフェインは、血圧上昇作用があることが知られており¹⁴⁾、その効果はMSA患者でも示されている¹⁵⁾。食事性低血圧に対する有効性も報告されている¹⁶⁾。以上により、本例ではレボドパが血圧の変動性を高め、イストラデフィリンが血圧上昇に働いた可能性が考えられる。

さらに、PRESの増悪因子として以下を推測した。視野障害や意識障害により、薬の内服が不能となったことから二次性に悪性症候群を合併した点である。悪性症候群は、血圧や心拍の急激な変動をきたし、中枢神経内のノルアドレナリン調節系障害を示唆する交感神経活動の亢進が知られており¹⁷⁾、本症例でもPRES増悪の一因となった可能性がある。

本例におけるPRESの機序として、主に自律神経障害を背景とした著しい夜間の臥位高血圧および血圧変動によって脳血流の自動調節能や血液脳関門が障害されて発症し、レボドパとイストラデフィリン内服の影響が考えられる。悪性症候群による血圧変動が重なりさらに増悪したと推定した。

著明な臥位高血圧を認めるパーキンソン病患者の意識障害

では、PRESを鑑別する必要がある。特に、夜間高血圧や起立性低血圧を認める血圧変動の著しい症例、起立性低血圧の治療薬など昇圧作用のある薬物を内服している症例では注意が必要である。イストラデフィリンが発症に関与したかどうかについては、今後の症例の蓄積を含め、検討課題と考える。

本報告の要旨は、第140回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1994;334:494-500.
- 2) 中瀬泰然, 引地堅太郎, 前田哲也. 昇圧薬にて posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) を生じたパーキンソン病の1例(会). *臨床神経* 2010;50:595.
- 3) 長谷川康博. 血圧調節障害の治療—起立性低血圧・臥位高血圧/食事性低血圧. *神経治療* 1996;13:229-236.
- 4) Kim JS, Lee KS, Lim SC, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a patient with multiple system atrophy: a possible association with oral midodrine treatment. *Mov Disord* 2007;22:1043-1046.
- 5) 新見由紀. Parkinson病の起立性低血圧. *神経内科* 2007;66:30-37.
- 6) Sharabi Y, Goldstein DS. Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2011;310:123-128.
- 7) Asahina M, Vichayanrat E, Low DA, et al. Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: assessment and pathophysiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:674-680.
- 8) Tsukamoto T, Kitano Y, Kuno S. Blood pressure fluctuation and hypertension in patients with Parkinson's disease. *Brain Behav* 2013;3:710-714.
- 9) Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, et al. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2003;42:136-142.
- 10) Hauser RA, Hubble JP, Truong DD. Randomized trial of adenosine A_{2A} receptor antagonist istradefylline in advanced PD. *Neurology* 2003;61:297-303.
- 11) LeWitt PA, Guttman M, Tetrud JW, et al. Adenosine A_{2A} receptor antagonist instadefylline (KW-6002) reduces "off" time in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, multicenter clinical trial (6002-US-005). *Ann Neurol* 2008;63:295-302.
- 12) Mizuno Y, Hasegawa K, Kondo T, et al. Clinical efficacy of istradefylline (KW-6002) in Parkinson's disease: A randomized, controlled study. *Mov Disord* 2010;25:1437-1443.
- 13) Xu MH, Gong YS, Su MS, et al. Absence of the adenosine A_{2A} receptor confers pulmonary arterial hypertension and increased pulmonary vascular remodeling in mice. *J Vasc Res* 2011;48:171-183.
- 14) Mesas AE, Leon-Munoz LM, Rodriguez-Artalejo F, et al. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and

- meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1113-1126.
- 15) Corti R, Binggeli C, Sudano I, et al. Coffee acutely increases sympathetic nerve activity and blood pressure independently of caffeine content: role of habitual versus nonhabitual drinking. *Circulation* 2002;106:2935-2940.
- 16) Heseltine D, el-Jabri M, Ahmed F, et al. The effect of caffeine on postprandial blood pressure in the frail elderly. *Postgrad Med J* 1991;67:543-547.
- 17) Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, et al. *Primer on the autonomic nervous system*. 3rd ed. Amsterdam: Academic press; 2011. p. 541-544.

Abstract

Posterior reversible encephalopathy syndrome in Parkinson disease probably caused by prominent supine hypertension and blood pressure fluctuation

Saori Morozumi, M.D.¹⁾, Shigenori Kato, M.D.¹⁾, Keizo Yasui, M.D.¹⁾ and Yasuhiro Hasegawa, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Japanese Red Cross Nagoya Daini Hospital

We present the case of a 77-year-old man with a 10-year history of Parkinson disease (PD), who developed posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). We diagnosed the case as PRES based on clinical features and MRI findings. He experienced orthostatic hypotension and supine hypertension, including nocturnal hypertension. PRES may result from marked supine/nocturnal hypertension and fluctuation in blood pressure. In addition, exacerbated factors could be representative of neuroleptic malignant syndrome. The hypertensive effect of istradefylline should also not be excluded. We believe this is the first case report of a patient with PD developing PRES without vasopressor use.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:754-758)

Key words: Parkinson disease, posterior reversible encephalopathy syndrome(PRES), supine hypertension, orthostatic hypotension, istradefylline
