

ドパミン作動薬誘発性開顎ジストニアを合併した 進行性核上性麻痺の1例

田野 大人¹⁾ 金子 仁彦¹⁾ 菊池 昭夫^{1)*}
長谷川隆文¹⁾ 武田 篤¹⁾ 青木 正志¹⁾

要旨：症例は74歳男性である。61歳時に動作緩慢で発症、認知機能障害、垂直性核上性眼球運動障害、仮性球麻痺、パーキンソンニズムをみとめ、精査の結果進行性核上性麻痺と診断した。ドパミン作動薬の急激な増量ならびに過剰投与による開顎ジストニアをみとめたが、ドパミン作動薬の漸減・中止により開顎ジストニアは軽快した。進行性核上性麻痺症例の中にはドパミン作動薬が有効な例もあるが、本例のようにドパミン作動薬の急激な増量ならびに過剰投与が各種ジストニアの原因となることがあり注意が必要である。

(臨床神経 2013;53:308-311)

Key words：開顎ジストニア，口・下顎ジストニア，進行性核上性麻痺，ドパミン作動薬誘発性ジストニア

はじめに

開顎ジストニア (jaw-opening dystonia; JOD) は咀嚼筋、顔面筋、舌筋の攣縮により反復的・持続的な開口、閉口あるいは顎の偏位といった現象をもたらす口・下顎ジストニア (oromandibular dystonia; OMD) の一種であり¹⁾、とくに開口にかかわる筋である外側翼突筋、顎二腹筋、顎舌骨筋、オトガイ舌骨筋、オトガイ舌筋、舌骨舌筋などが異常に収縮するものである。今回、われわれはドパミン作動薬の増量を契機としてJODが出現し、減量とともに改善した進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) の1例を経験した。同様の報告はきわめてまれであるが、臨床の場でしばしば遭遇しえる病態であると考え、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：74歳 男性

主訴：口が閉じない

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：61歳時に動作緩慢が出現。抗パーキンソン病薬で治療されていたが効果は限定的であり、徐々に症状は進行した。66歳で姿勢反射障害が著明となり、易転倒性も出現。某年1月に入ってから、認知機能障害、構音障害、嚥下障害もみられるようになり、臥床していることが多くなった。5月24日に誤嚥性肺炎のため近医入院したが、6月8日にレ

ボドパ25 mg/日の点滴静注が追加された直後から舌根沈下、JODが出現した。その後もドパミン作動薬が増量され、レボドパ点滴静注は100 mg/日まで、レボドパ・ベンセラジドが300 mg/日から750 mg/日まで、エンタカポンが新たに開始され600 mg/日まで増量された。肺炎は軽快傾向であったが、舌根沈下やJODが徐々に増悪したため、薬剤調整目的で6月15日当科転院となった。

一般身体所見：特記所見なし。

神経学的所見：意識清明、無動・筋強剛・安静時振戦などのパーキンソンニズムに加え、強制把握・口尖らし反射などの前頭葉徴候が陽性であり、認知機能障害、垂直性核上性眼球運動障害、仮性球麻痺、JOD (Fig. 1A) をみとめた。

入院時検査所見：軽度の炎症反応以外、特記すべき異常所見をみとめなかった。開口時の表面筋電図では顎二腹筋・顎舌骨筋・胸骨舌骨筋・胸鎖乳突筋・広頸筋で持続的な収縮がみられた。口角をスティックで圧迫する、口腔内粘膜を指で刺激するなどといった感覚トリック手技によって上記筋群の収縮消失がみられ閉口した (Fig. 1B)。閉口にかかわる咬筋・側頭筋・内側翼突筋などの収縮はみられず、反射性の閉口は否定的であった。以上のことを表面筋電図にて確認した。頭部MRIでは前頭葉皮質、脳幹、小脳に萎縮をみとめた。とくに中脳被蓋の萎縮がめだち、いわゆるハチドリ徴候をみとめた (Fig. 1C)。¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィのH/M比は早期相1.87、後期相2.00と明らかな低下はなかった。^{99m}Tc-ECD 脳血流SPECTでは前頭葉に著明な血流低下をみとめた (Fig. 1D)。

*Corresponding author: 東北大学病院神経内科〔〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1番1号〕

¹⁾ 東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野

(受付日：2012年3月7日)

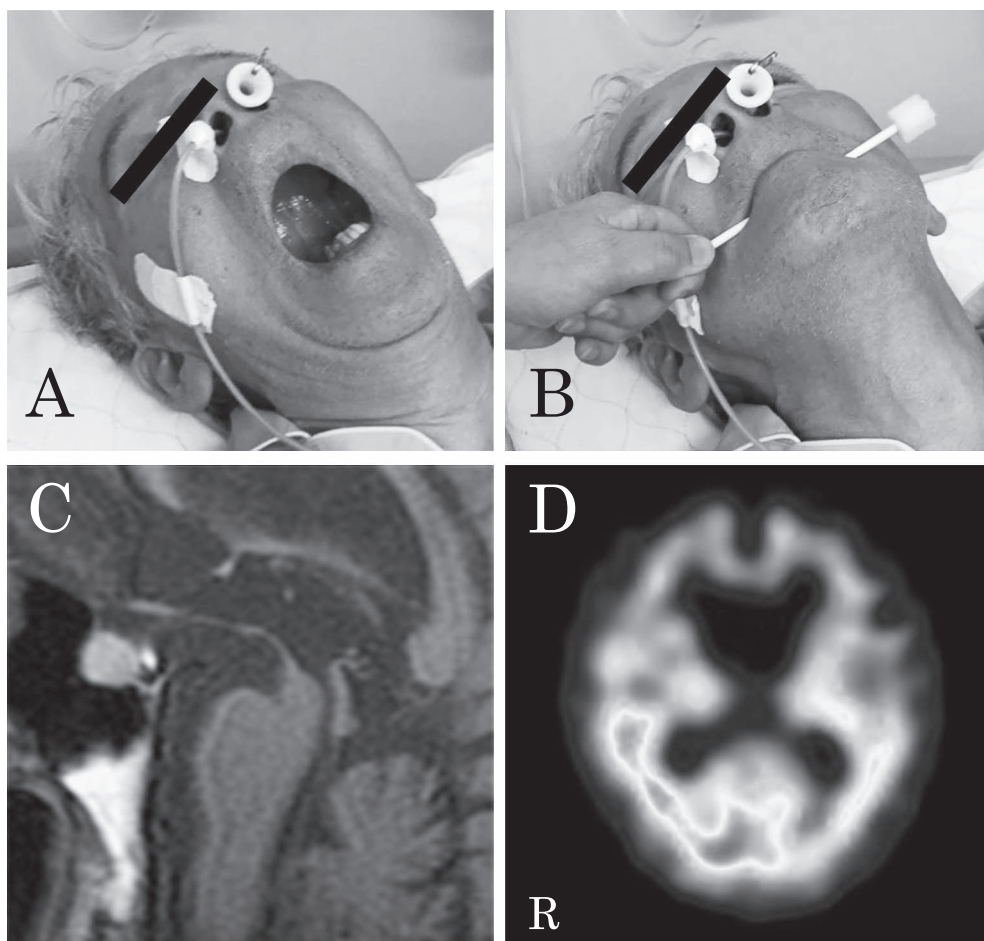


Fig. 1 Jaw-opening dystonia, brain MRI, and ^{99m}Tc -ECD SPECT.

(A) Jaw-opening dystonia observed in the patient. (B) The dystonia was relieved by touching the mouth angles with a thin stick. (C) T₁ weighted sagittal image on Brain MRI (1.5T; TR 440 ms, TE 14 ms) showed a typical “hummingbird sign”. (D) The cerebral blood flow is remarkably reduced, especially in the frontal lobes on ^{99m}Tc -ECD SPECT image.

入院後経過 (Fig. 2) : 入院時, 経鼻胃管より一日量としてレボドパ・ベンセラジド 750 mg, ロピニロール 6 mg, エンタカポン 600 mg が投与され, さらに点滴静注にてレボドパ 100 mg が投与されていた。JOD は薬物の投与時間と無関係に断続的に起こり, 1 日の半分程度は開口している状態であった。JOD 出現時は前述の感覚トリック手技で一時的に消失したが, 数分～数時間後には再度出現した。弾性包帯による下顎の抑制やおしゃぶりによる持続的な口腔内の刺激などを試みたが, 当初は有効であるものの数日後にはその効果は減弱した。レボドパ点滴静注を中止後, レボドパ・ベンセラジド内服を 1,050 mg/日まで増量したが, パーキンソニズムや JOD はむしろ増悪し, ほぼ 1 日中開口している状態となった。ジアゼパム, クロナゼパムの内服はわずかに JOD 出現頻度を低下させたのみであった。

臨床経過と検査結果より PSP-parkinsonism²⁾ と診断, レボドパ・ベンセラジド, ロピニロール, エンタカポンを漸減したところ, JOD の出現頻度と筋緊張の強さがともに著明に軽

減した。レボドパ・ベンセラジドを 300 mg/日に減量し, ロピニロールとエンタカポンを中止した段階で JOD は 1 日の 1～2 割程度まで減少した。胃瘻を増設後, 自宅退院となった。

考 察

OMD は咀嚼筋, 顔面筋, 舌筋の反復的あるいは持続的な攣縮であり, 開口, 閉口, あるいは顎の偏位といった現象をもたらす。患者は発話や摂食といった重要な日常生活活動が障害され, 本例のように舌根沈下や呼吸困難を招くこともある³⁾。OMD はジストニア全体の 3～17%⁴⁾⁵⁾, JOD は OMD の 22～25%¹⁾ を占めることから JOD はジストニア全体の 1～4% 程度になり, 比較的まれなジストニアであるとされてきた。

しかしながら一方で, 1997 年に眼瞼痙攣に対するボツリヌス毒素療法が保険適用となった後に医療機関を受診する顔面ジストニアの患者が急激に増加したという報告があり⁶⁾, JOD も潜在的な患者が相当数存在する可能性がある。

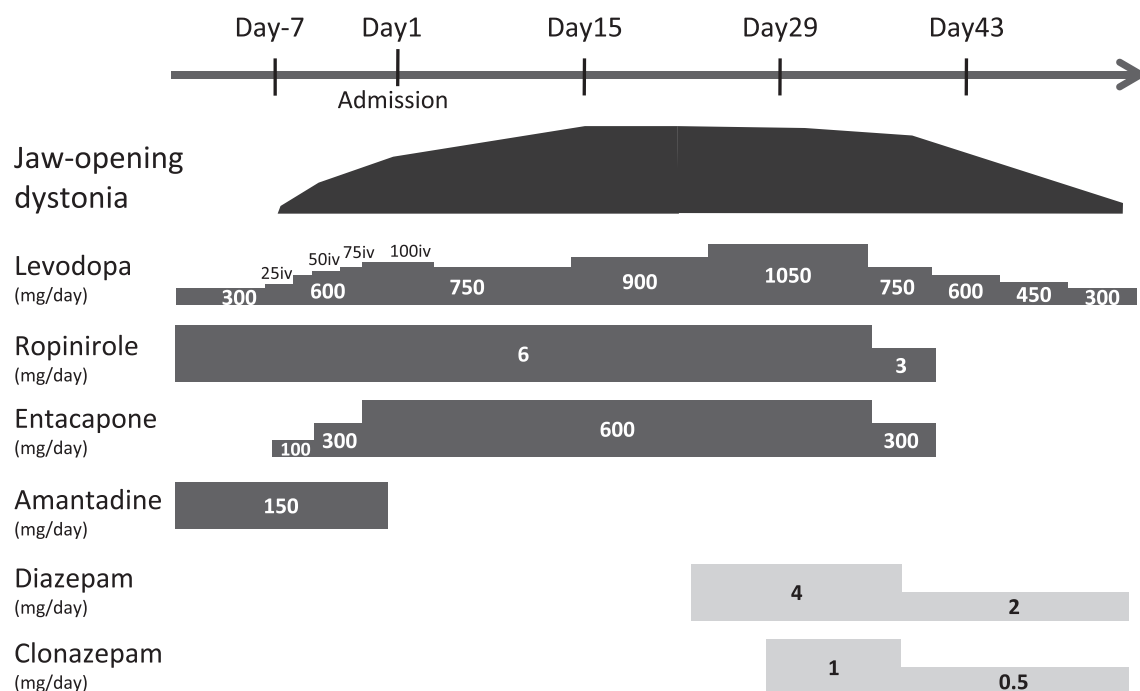


Fig. 2 Clinical course.

病理学的に PSP と診断された 83 例のうち 38 例にジストニアを合併していたが、そのうち OMD は 1 例のみであった⁷⁾。大脳基底核に病変を生じる種々の神経疾患、抗精神病薬や抗パーキンソン病薬の一部によっても JOD が生じることが知られている。

JOD の特徴として、口角や頬部、口腔内の刺激により閉口可能となる感覚トリック手技が有効であり、本例では表面筋電図で開口筋の収縮消失が観察された。このメカニズムについては議論の余地があるが、周辺部位の感覚刺激によってジストニアの原因となる異常な神経の興奮を抑制する仕組みが高位中枢に存在すると考えられる。しかしながらその効果は通常長続きしないため、持続的な刺激を与えるためのデバイスの開発が進められている⁸⁾。また、レボドパやドパミンアゴニストの増量・減量⁹⁾、ジアゼパムなどの抗けいれん薬追加によって改善がみられる例もある。本例の JOD においても感覚トリックの効果は一過性であり、レボドパ増量による症状の改善もなかった。その後、ドパミン刺激薬の減量により JOD がほぼ消失した。本例はドパミン刺激薬を長期間内服していたが、増量後には服用時間と無関係に JOD が出現したことから、遅発性ジストニアや peak-dose dystonia とは考えにくい。PSP 患者に対して相対的に過剰なドパミン刺激が終日続いていたためにおこったジストニアであると考えられる。ドパミン刺激の増大が JOD をはじめとするジストニアをひきおこすメカニズムについてはいまだ不明な点が多いが、過剰なドパミンが線条体の D1, D2 受容体を刺激することによって淡蒼球内節や視床下核の働きを抑制し、視床外側腹側核の過活性化を招くことが原因の一つであると推察される¹⁰⁾。

ドパミン作動薬の急激な増量ならびに過剰投与により JOD 誘発をみとめた PSP の 1 例を報告した。PSP の一部は病初期ではドパミン作動薬への反応性が良好であり、パーキンソン病と鑑別が困難なことがある。病期の進行や症状の変動にともない薬剤が増量される傾向にあるが、中には本例のように、ドパミン作動薬の急激な増量ならびに過剰投与が薬剤性 JOD をひきおこすこともある。パーキンソン病と PSP の鑑別の重要性について改めて考えさせられた症例であった。また、舌根沈下や呼吸苦をとまなわない JOD は、日常診療の場において経過観察されている例も多いと思われるが、本例のように薬剤調整などで改善するばあいがあることを認識し、適切に対応するべきであると考えられた。

本論文の要旨は第 88 回日本神経学会東北地方会(2011 年 9 月 10 日)で発表した。

※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) Tan EK, Jankovic J. Tardive and idiopathic oromandibular dystonia: a clinical comparison. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:186-190.
- 2) Williams DR, de Silva R, Paviour DC, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 2005;128:1247-1258.
- 3) 加藤文太, 山田浩史, 堀内正浩ら. Oromandibular dystonia による特異な呼吸困難発作と睡眠時無呼吸を呈したパーキ

ンソン病の1例. 臨床神経 2007;47:577-580.

- 4) Le KD, Nilsen B, Dietrichs E. Prevalence of primary focal and segmental dystonia in Oslo. *Neurology* 2003;61:1294-1296.
- 5) Mueller J, Kiechl S, Wenning GK, et al. The prevalence of primary dystonia in the general community. *Neurology* 2002; 59:941-943.
- 6) Fukuda H, Kusumi M, Nakashima K. Epidemiology of primary focal dystonias in the western area of Tottori prefecture in Japan: Comparison with prevalence evaluated in 1993. *Mov Disord* 2006;21:1503-1506.
- 7) Barclay CL, Lang AE. Dystonia in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:352-356.
- 8) Lo SE, Gelb M, Frucht SJ. Geste antagonistes in idiopathic lower cranial dystonia. *Mov Disord* 2007;22:1012-1017.
- 9) Jankovic J, Tintner R. Dystonia and parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2001;8:109-121.
- 10) Brotchie JM. Nondopaminergic mechanisms in levodopa-induced dyskinesia. *Mov Disord* 2005;8:919-931.

Abstract

Dopaminergic drug-induced jaw-opening dystonia in a patient with progressive supranuclear palsy

Ohito Tano, M.D.¹⁾, Kimihiko Kaneko, M.D.¹⁾, Akio Kikuchi, M.D.¹⁾,
Takafumi Hasegawa, M.D.¹⁾, Atsushi Takeda, M.D.¹⁾ and Masashi Aoki, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine

A 74 year-old man with progressive supranuclear palsy (PSP) was admitted to our hospital. He developed bradykinesia 13 years previously. Neurological examination showed cognitive dysfunction, supranuclear vertical gaze palsy, pseudobulbar palsy, and parkinsonism such as akinesia, rigidity, and resting tremor. His chief complaint was glossoptosis with jaw-opening dystonia associated with rapid dose-elevation and/or overdose of dopaminergic drugs. After gradual tapering of dopaminergic drugs, he could keep his mouth closed all day. Drug-induced dystonia is a frequently encountered but often overlooked symptom of neurological disorders. The motor symptoms of PSP sometimes respond to dopamine replacement therapy; however, it should be kept in mind that rapid dose-elevation and/or overdose of dopaminergic agents may cause jaw-opening dystonia.

(*Clin Neurol* 2013;53:308-311)

Key words: jaw-opening dystonia, oromandibular dystonia, progressive supranuclear palsy,
dopaminergic drug-induced dystonia