

症例報告

首下がりの日内変動を観察することでドパミンアゴニスト投与量を決定できたパーキンソン病の1例

大岩康太郎¹⁾ 安井 敬三¹⁾ 長谷川康博^{1)*}

要旨：症例は50歳男性。36歳時に発症し、43歳時にパーキンソン病（Parkinson's disease; PD）と診断した。首下がりが、wearing-off が出現し、すくみ足と易転倒性が悪化し入院した。ロチゴチンの投与を開始し、歩行障害および首下がりの日内変動を記録した。首下がりとは歩行障害とほぼ平行して変動した。歩行障害はロチゴチンの増量で用量依存的に改善した。一方、首下がりとはロチゴチン9mgで改善したが、18mgでは改善度が低下した。低用量ではundertreatmentで生じていた首下がりが改善し、高用量では薬剤誘発性の首下がりが出現した可能性がある。PDの姿勢異常に対しては、日内変動を観察し、治療方針を検討する必要があると考える。

（臨床神経 2016;56:93-97）

Key words：パーキンソン病、姿勢異常、首下がり、日内変動、ロチゴチン

はじめに

パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）における姿勢異常は、しばしば進行期に出現し、日常生活動作を悪化させる原因の一つとなる。しかし、その病態に関しては様々な仮説が提唱されており、治療法に関しても確立されたものは存在しない。進行期PDではwearing-off現象などの日内変動が出現し、臨床上で大きな問題となってくる。また、首下がり¹⁾などの姿勢異常もその程度に変化が認められる。そのため、これらの症候の日内変動を把握することは重要であるが、これまでに特に姿勢異常の日内変動を詳細に検討した報告は見出せない。

今回、発症後14年経過した若年性PD患者に対してロチゴチンの投与を開始し、歩行と首下がりの日内変動を細かに観察し記録することでロチゴチンの姿勢異常に対する効果を検討した。

症 例

患者：50歳、男性

主訴：足がすくむ、転倒しやすい

既往歴：腎炎（6歳）。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：36歳時に左上肢のふるえで発症した。41歳時に左下肢にもふるえが出現した。43歳時に左下肢のすり足と前傾姿勢、突進現象も出現し、PDと診断されて投薬が開始さ

れた。その後も徐々に内服薬が増加し、45歳時より首下がりとはwearing-off現象が出現した。この時の処方ではレボドパ150mg/日、プラミベキソール0.5mg/日、トリヘキシフェニジル1mg/日であった。47歳時には食事中や入浴中に突発性睡眠が起きようになり、すくみ足も出現した。その後も徐々に易転倒性とすくみ足、突発性睡眠が悪化していった。50歳時、PDの薬剤調整目的で当科に入院した。この時の内服薬はレボドパ500mg/日、プラミベキソール2mg/日、カベルゴリン2mg/日、トリヘキシフェニジル6mg/日、エンタカポン300mg/日、ゾニサミド25mg/日であった。

入院時現症：身長160cm、体重48kg、BMI18.8。一般身体所見は特記すべき異常はなかった。On時の神経学的所見では意識は清明で精神症状や認知症は認めなかった。仮面様顔貌、Myerson徴候がみられたが、その他脳神経に異常はみられなかった。振戦はなく、筋強剛は左上肢で誘発された。首下がりとは軽度の腰曲がりがあり、歩行は前傾姿勢、小刻み歩行で、突進現象を認めた。前方、後方、右側方への姿勢反射障害を認めた。小脳系、感覚系に異常を認めなかった。Off時には首下がりを中心とする前傾姿勢が悪化し、著明なすくみ足がみられた。排便は4日に1回程度の便秘があり、溢流性尿失禁があった。

入院時検査所見：一般血液検査では特記すべき異常所見はなかった。頭部MRIでは大脳基底核や小脳・脳幹などに異常を認めなかった。頭部MRIでは頸部の筋群などに異常はなかった。針筋電図では安静時に頸部屈筋群と伸筋群に不随意的筋収縮を認めた。¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋

*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 September 2, 2015; Accepted November 16, 2015; Published online in J-STAGE on January 21, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000808



Fig. 1 Method of measurement of the angle of the abnormal posture. The patient showed prominent dropped head and mild bent spine. We measured the angle (arrow) between the vertical line and common tangent of the occipital and back.

シンチグラフィにおいて、早期像心臓/上縦隔集積 (H/M) 比 1.89, 後期像 H/M 比 1.74 と集積低下を認め、wash out 比 (45.28%) は亢進していた。

入院経過：入院後にプラミベキソール、カベルゴリンとゾニサミドを中止すると、突発性睡眠は改善したが、wearing-off は悪化した。

歩行障害と首下がりを主とする姿勢異常の日内変動を評価するために Timed Up & Go (TUG) テストと側面写真撮影を行った。TUG テストは 1~2 時間間隔で施行し、椅子から立ち上がり 3 m 先の目印を回って再度椅子に座るまでの時間を 2 回測定し、より短い時間を採用した。姿勢異常の角度は 1 時間間隔で患者の側面写真を撮影し、患者の側面像で後頭部及び背部の接線と地面に対して垂直な線のなす角度を測定し (Fig. 1)、ロチゴチン投与を開始する前の TUG テストと首下がりの日内変動を調べた (Fig. 2)。症状日誌での自覚症状と TUG テストの結果の比較では、自覚症状が良い時には TUG テストの時間も短く、自覚症状が悪い時には TUG テストも長い時間を要し、双方には相関関係を認めた。首下がりについても同様に、その角度と症状日誌での自覚症状は相応しており、on 時に首下がりの角度が小さく、off 時には首下がりの角度が大きかった。

その後、歩行障害と首下がりに対する効果を検討するため 1 週間毎にロチゴチン投与量を増量しながら投与開始前と 9 mg/日および 18 mg/日投与時の日内変動を比較した。歩行障害に関しては、ロチゴチン投与量を増量していくと用量依存的に TUG テストの結果は改善し、特に早朝での改善が大

きかった (Fig. 3)。その一方で、首下がりに関しては、9 mg/日の投与量では首下がり改善したが、18 mg/日に増量すると改善度が小さくなった。さらに増量することで姿勢異常が悪化する可能性が懸念されたため、ロチゴチン投与量を 18 mg/日とした。すくみ足や易転倒性などの歩行障害は改善し、入院第 46 病日に退院した。

考 察

本症例は、詳細な観察で姿勢異常の日内変動を明らかにできた PD である。歩行障害と首下がりとは平行して変動したが、ロチゴチン投与による治療効果は歩行障害と首下がりでは異なる結果であった。

PD が姿勢異常を来すことは古くから知られており、Parkinson も原著『An Essay on the Shaking Palsy』²⁾の中で“a propensity to bend the trunk forward”と姿勢異常を記述している。PD における姿勢異常は多彩であり、首下がり、腰曲がり、Pisa 症候群が一般的に知られているが、そのいずれについても統一された明確な定義や診断基準がないのが現状である。本例では側屈をほとんど伴わず、高度の首下がりとは軽度の腰曲がりによる前傾姿勢を呈していたため、側面写真で姿勢異常、特に首下がりの日内変動を評価、検討した。

PD の姿勢異常の病態に関しては現在も不明であり、単一の病態ではないと考えられている。首下がりに関しては、頸部屈筋群の著しい筋強剛が主因と考えられた報告³⁾がある一方で、頸部の筋生検を行い非炎症性ミオパチーと診断された例⁴⁾もある。Hemmi ら⁵⁾は筋電図および骨格筋 MRI で頸部のミオパチーと診断した PD3 例でステロイドパルス治療が首下がりには有効であったとしている。現在、首下がりの病態としては中枢神経障害に由来する頸部屈筋群のジストニアであるという考え方と、骨格筋障害に由来する頸部伸筋群の筋力低下であるという考え方が中心である。腰曲がりについても同様に、Djaldeiti ら⁶⁾による最初の症例報告で中枢神経由来のジストニアあるいは筋強剛の一表現形であると主張され、それが広く受け入れられてきたが、その後の骨格筋障害を示唆する症例や電気生理学あるいは病理組織学的にミオパチーと結論した報告^{7,8)}もあり、現在も結論には至っていない。本症例では頸部の筋肉 MRI で異常信号や筋萎縮はなく、針筋電図で頸部屈筋伸筋群の不随意な放電を認めたことから、頸部屈筋群と伸筋群の筋緊張亢進のバランス異常が病態であると考えた。

本例では著明な wearing-off を呈していたことから、首下がりについても日内変動を観察、評価した。その結果、off 時に首下がりが強いということが明らかとなり、適切な治療によって off 時間を短縮することで首下がりも改善していくと推測した。近年では wearing-off やジスキネジアなどの運動合併症に対して、より生理的なドパミン刺激が有効であると考えられ、持続性ドパミン刺激 (continuous dopaminergic stimulation; CDS) という治療概念が重要とされている⁹⁾。そのような考え方から、より効果持続時間の長いドパミンアゴニスト徐放

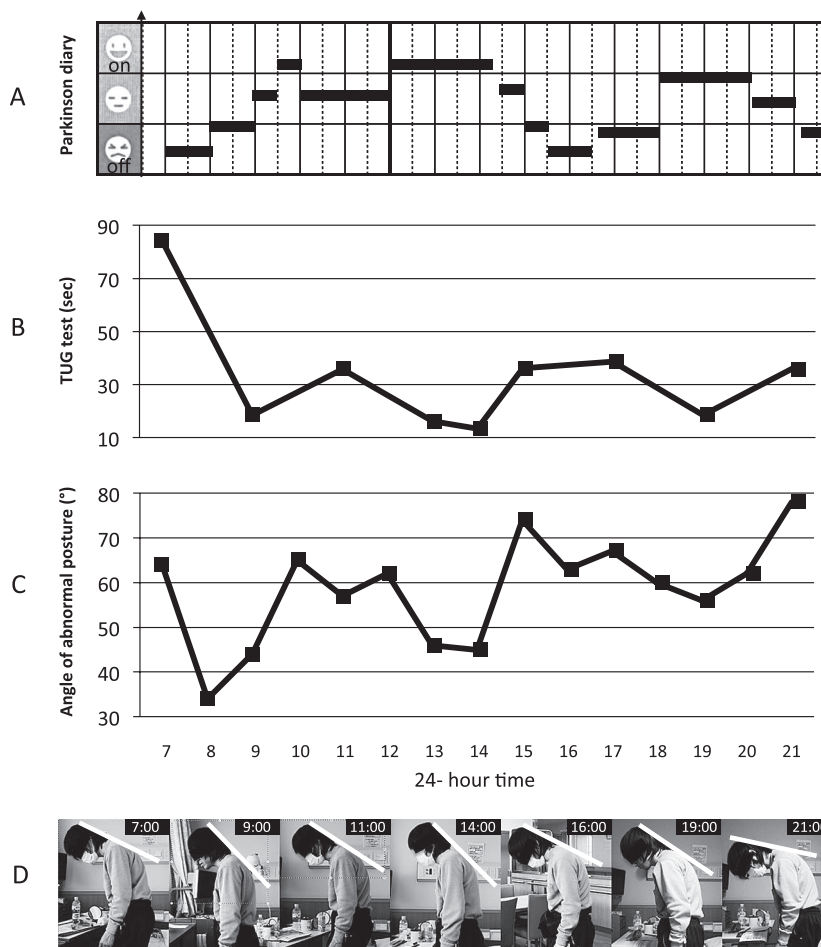


Fig. 2 Diurnal fluctuation of the gait disorder and abnormal posture.

(A) Parkinson's disease diary. (B) Diurnal fluctuation of the Timed Up & Go (TUG) test result. The TUG result fluctuation coincided with his subjective complaint in the Parkinson's disease diary. (C) Diurnal fluctuation of the abnormal posture. The change in the angle of the abnormal posture also coincided with his subjective complaint and the TUG test result. (D) Lateral photographs of the patient. The angle of the abnormal posture dramatically fluctuated over the course of a day.

製剤の有用性が期待されており、プラミベキソールやロピニロールなどの徐放製剤が開発された。中でもロチゴチンは貼付剤で安定した血漿濃度が維持できるため、より生理的なCDSをもたらすことが期待され、進行期での運動症候およびその日内変動への有効性も証明されている¹⁰⁾。実際に本例でロチゴチンの投与を開始すると早朝を中心としてoff時間の運動症候が改善し、ロチゴチンのwearing-offに対する有効性が示された。

しかしその一方で、姿勢異常に関しては低用量のロチゴチンによる改善効果は明らかであったが、比較的高用量のロチゴチンではその改善度がむしろ減弱したという結果となり、姿勢異常とその他の運動症候では治療薬剤の至適用量が異なることが示唆された。姿勢異常に対する確実な治療方法は未だ確立されていない。Undertreatmentによる姿勢異常の場合はドパミン補充で改善する一方で、ドパミンアゴニストをは

じめとするPD治療薬を服薬した患者の約2%に急激な姿勢異常が生じることが知られている¹¹⁾。比較的新しいドパミンアゴニストであるロチゴチンについても首下がりが出現して投薬中止で改善したという症例報告⁴⁾がある。本例では、比較的高容量のロチゴチンで首下がりに対する効果が減弱したが、その理由として、ロチゴチンによる薬剤誘発性の可能性の他に、ロチゴチンの姿勢異常に対する効果がUカーブであることによる可能性も考えられる。

PDで運動症候の日内変動があることは広く知られているが、首下がりをはじめとする姿勢異常の日内変動に関して詳細に検討した報告はない。特に日常臨床においては外来で診察した時点の所見のみで評価されていることがほとんどである。姿勢異常の治療が困難な理由の一つとして、日内変動を考慮していないことが原因で正確にその病態や治療効果を判定できていない可能性も考えられる。本例の経験から、PD患

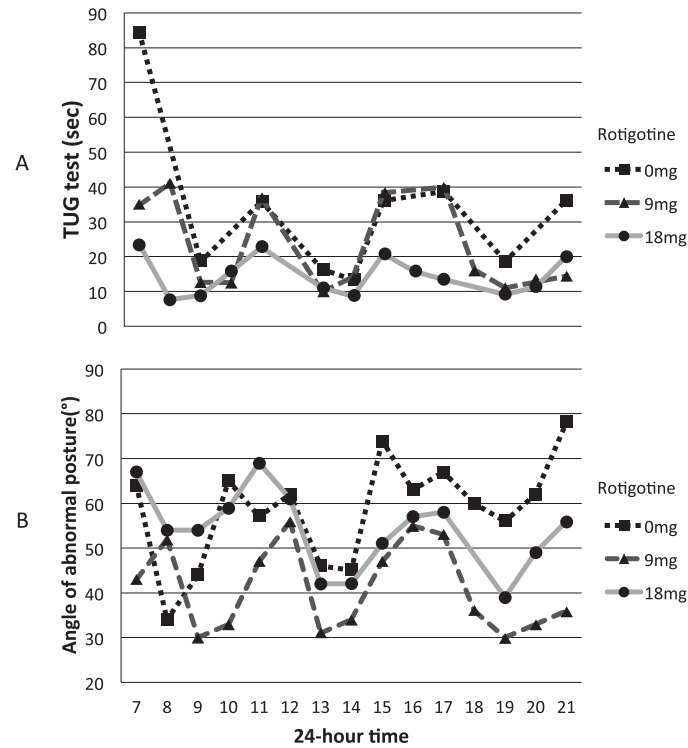


Fig. 3 Diurnal fluctuation of the TUG test and the abnormal posture result with rotigotine treatment. (A) Performance on the TUG test improved in a dose-dependent manner after rotigotine treatment, particularly early in the morning. (B) The angle of the abnormal posture improved significantly with a 9 mg/day dose of rotigotine but worsened with an 18 mg/day of rotigotine.

者の姿勢異常を簡便に正しく評価するためには少なくとも on 時と off 時で診察するか、患者や家族に症状日誌で姿勢異常の変動についても記入してもらう必要があると考える。PD の姿勢異常については、日内変動の検討がその治療方針を決定するのに有用であると思われる。

※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

- 高橋 昭. 首下がりに Gerlier 病, kubisagari, dropped head syndrome— 神経内科 1999;51:1-12.
- Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. London: Sherwood, Neely, and Jones; 1817.
- Yoshiyama Y, Takama J, Hattori T. The dropped head sign in parkinsonism. J Neurol Sci 1999;167:22-25.
- Lava NS, Factor SA. Focal myopathy as a cause of anterocollis in Parkinsonism. Mov Disord 2001;16:754-756.
- Hemmi S, Kurokawa K, Izawa N, et al. Dramatic response of dropped head sign to treatment with steroid in Parkinson's disease: report of three cases. Intern Med 2011;50:757-761.
- Djaldeiti R, Mosberg-Galili R, Sroka H, et al. Camptocormia (bent spine) in patient with PD-characterization and possible pathogenesis of an unusual phenomenon. Mov Disord 1999; 14:443-447.
- Spuler S, Krug H, Klein C, et al. Myopathy causing camptocormia in idiopathic Parkinson's disease: a multidisciplinary approach. Mov Disord 2010;25:527-528.
- Margraf NG, Wrede A, Rohr A, et al. Camptocormia in idiopathic Parkinson's disease. A focal myopathy of the paravertebral muscles. Mov Disord 2010;25:542-551.
- Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. Lancet Neurol 2006;5:677-687.
- Le Witt PA, Lyons KE, Pahwa R, et al. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. Neurology 2007;68:1262-1267.
- 藤本健一. Parkinson 治療薬による姿勢異常の全国疫学調査. 厚生労働科学研究補助金神経変性疾患に関する調査研究班, 平成 22 年度報告書. 2011. p. 188-190.

Abstract**Diurnal observation of antecollis in Parkinson's disease to determine the dopamine agonist dose: A case report**Kotaro Oiwa, M.D.¹⁾, Keizo Yasui, M.D.¹⁾ and Yasuhiro Hasegawa, M.D.¹⁾¹⁾Department of Neurology, Japanese Red Cross Nagoya Daini Hospital

A 50-year-old man was diagnosed with Parkinson's disease at the age of 43 years. The patient was hospitalized because of frozen gait and tendency to fall and showed abnormal postures of marked antecollis and stooped posture. The angle of the abnormal posture dramatically fluctuated, and the fluctuation coincided with the motor symptoms over the course of a 24-hour period. Treatment with rotigotine was started, and diurnal fluctuations in the gait disorder and abnormal posture were recorded. The time recorded in the Timed Up & Go test decreased after treatment with rotigotine in a dose-dependent manner, particularly early in the morning. The angle of the abnormal posture improved with a 4 mg/24 hr dose of rotigotine but worsened with a dose of 8 mg/24 hr. Because abnormal posture is a known side effect of dopamine agonists such as rotigotine, it is possible that high-dose rotigotine worsened the abnormal posture, whereas the low-dose improved the abnormal posture because of undertreatment. This case highlights the importance of observing the diurnal fluctuation in abnormal posture for developing a strategy for the treatment of Parkinson's disease.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:93-97)

Key words: Parkinson's disease, abnormal posture, dropped head, diurnal fluctuation, rotigotine
