

症例報告

舌ジストニアによる著明な舌突出と咬舌を呈した レヴィ小体型認知症の1例

志賀 裕二¹⁾ 金谷 雄平¹⁾ 河野 龍平¹⁾²⁾
竹島 慎一¹⁾ 下江 豊¹⁾ 栗山 勝^{1)*}

要旨：症例は53歳の女性である。不眠とうつ病で発症し、進行性認知機能低下、具体的な幻視、パーキンソン症状、イオフルパンSPECTで線条体への著明な集積低下、IMP-SPECTで後頭葉の脳血流低下などを認め、レヴィ小体型認知症（dementia with Lewy bodies; DLB）と診断した。亜急性に舌突出と咬舌が出現し救急入院した。レボドパ、ロチゴチン、ロピニロールの高容量投与で、ドパミンD1受容体が長期に刺激状態で、急激な増量で生じた舌ジストニアと診断した。また声門閉鎖を伴う喉頭ジスキネジアによる呼吸困難も出現した。抗精神病薬による薬剤過敏性およびレボドパ過剰投与などが関連した病態と推定され、致死的にもいたる症例であった。

（臨床神経 2016;56:418-423）

Key words：レヴィ小体型認知症、舌ジストニア、喉頭ジスキネジア、D1受容体、抗精神病薬過敏性

はじめに

レヴィ小体型認知症（dementia with Lewy bodies; DLB）の疾患名は、小阪らの一連の研究を基礎に、多種の疾患概念との混乱を経て1995年の国際ワークショップで提唱された総称名である¹⁾²⁾。近年、広く知られるようになり、現在本邦では、アルツハイマー病（AD）、脳血管性認知症とともに3大認知症の一つである²⁾。我々は、DLBに特徴的な薬剤過敏性を背景に、レボドパの過剰投与で引き起こされた舌ジストニアによる挺舌と咬舌を呈し、緊急入院した若年発症のprobable DLB症例を経験した。臨床的に重要であり、貴重な症例だったので報告する。

症 例

患者：53歳、女性、主婦

主訴：舌突出と咬舌、意識障害

既往歴：41歳、頸椎損傷。生活歴：喫煙、飲酒なし。

家族歴：同胞3人（兄2人）、子供3人、類症なし。

入院時内服薬：レボドパ・カルビドパ 600 mg、ロピニロール徐放錠 6 mg、ビペリデン 3 mg、クロナゼパム 1.5 mg、ブロチゾラム 0.25 mg。

現病歴：48歳（2010年）の時、不眠のためA精神科受診

し不安神経症と診断された。49歳でうつ症状も指摘されたが、睡眠薬のみで症状軽快し、51歳で不眠が再発し治療再開した。この頃から物忘れ症状が出現し、家事がうまくできなくなり、尿失禁、幻視（人が見える）や幻聴も出現するようになった。2013年5月、症状が軽快しないため、B精神科入院。オランザピン5～10 mgの投与を受ける。嚥下障害、小刻み歩行、認知機能低下が徐々に出現し、抗コリン剤のビペリデン2 mg投与が開始され、さらに6月、パーキンソン症状が増強し、ビペリデン3 mgに増量された。その後会話のまとまりが悪くなったため、オランザピンは中止となり、リスベリドン2 mgおよびフマル酸クエチアピン75 mgに変更された。しかし小刻み歩行は増強し体動困難となり、2ヵ月後にリスベリドン、クエチアピンは中止され、ビペリデン3 mgと抑肝散のみの処方となる。症状は改善傾向となるが、小刻み歩行などが継続するため、9月よりレボドパ製剤（レボドパ・カルビドパ）100 mg開始し、歩行の改善を認めたが、焦燥感、易怒性が強く、性的問題行動も出現した。オランザピン5～10 mgが開始され、症状は安定したが、パーキンソン症状が悪化した。10月、レボドパを200～300 mgに増量したところ、問題行動が頻発し不穏状態となるがパーキンソン症状は改善した。オランザピンは1ヶ月で中止された。その後は塩酸チアプリド（50～150 mg）とビペリデン6 mgで経過観察されたが、不穏状態が強いときに塩酸ペロスピロン

*Corresponding author: 脳神経センター大田記念病院脳神経内科 [〒720-0825 広島県福山市沖野上町 3-6-28]

¹⁾ 脳神経センター大田記念病院脳神経内科

²⁾ 現：勤医協中央病院救急センター

（Received November 12, 2015; Accepted March 22, 2016; Published online in J-STAGE on May 21, 2016）

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000843

(8~16 mg) が約1ヶ月間投与されている。2014年5月になり、急速にパーキンソン症状が増悪したので、レボドパ600 mgに増量し、幻視が増強した。8月、パーキンソン症状がさらに増悪し、体動困難となる。ロチゴチン貼付薬を使用した。認知機能などがさらに低下したため中止した。10月、次第に症状は悪化し寝たきり状態となる。11月、ロピニロール開始、1 mgから6 mgと増量した。2014年の年末頃から舌の異常運動が出現するようになり、1月下旬、朝から舌の著明な突出と咬舌が出現し、血行障害で変色し舌を噛み切りそうになり、当院へ救急搬送され入院となった。

現症：意識はJCSIII-100。血圧155/95 mmHg、脈拍99回/分・整、体温37.0°C、呼吸18回/分、貧血、黄疸なし。胸腹部に異常所見なし。両下肢に軽度浮腫あり。舌を強く噛み、歯牙が舌内に食い込み、口腔内に出血を認めた (Fig. 1)。ジアゼパムとハロペリドールの静注で沈静させ、バイトブロックを行った。神経学的所見：意識障害を示し、疼痛刺激でも無反応。髄膜刺激徴候認めず。瞳孔は縮瞳傾向(1/1 mm)、顔面運動麻痺なし。運動系は四肢脱力あり、筋緊張は低下、四肢振戦はなし。腱反射は下顎反射、四肢で亢進なく、左右差も認めず。病的反射も認めなかった。血液検査所見：末梢血は正常で、一般生化学検査はCK 218 IU/lと軽度上昇以外は異常値なし。Dダイマー7.9 µg/mlと上昇。甲状腺機能は正常で抗TG抗体、抗TPO抗体はいずれも陰性であった。ビタミンB1、B12、葉酸は正常。

脳画像所見：MRIで慢性虚血性変化はなく、側頭葉内側の萎縮も認めなかった (Fig. 2A~C)。イオフルパン (I^{123} -FP-CIT) シンチグラフィ (DaT SCAN) では線条体への著明な集積の低下を認めた。MIBG心筋シンチグラフィではH/M比は早期像(3.78)、後期像(3.60)ともに取り込みの低下は認めず、また洗い出し比 (washout ratio) も15.7%で正常であった (値は、全国標準化後の数値)。また心電図RR間隔変動係数 (CV_{RR}) は2.25%で正常、head-up tilt testでも体位変換に伴う血圧低下ならびに脈拍数の有意な変動は認めなかった。

入院後経過 (Fig. 3)：挺舌と咬舌の舌症状はレボドパの過剰投与と過敏反応で引き起こされたジストニアが推測され

た。直ちにレボドパ製剤をはじめ抗パーキンソン病薬を漸減し、中止により症状は改善した。また経過中に呼吸困難が頻発するようになり、喉頭ファイバーにより律動的な不随意的声帯閉鎖を確認し、喉頭ジスキネジアによる呼吸困難と診断し、一時的に気管切開を行った。その後も四肢の不随意運動は認めず、腱反射の亢進や病的反射も認めなかった。ドネペジル投与開始し、3 mgから10 mgに漸増し、またアママンタジン100 mgの投与も行った。抗パーキンソン病薬の中止から約2ヶ月で、振戦、筋強剛、無動などパーキンソン症状を認めるようになったためレボドパの少量 (100 mg) を再開し、明らかな効果を認めた。気管切開の閉鎖後、動揺はあるものの、意識は改善し言語応答も可能となり、徐々に活動性の増加はみられたが、自立したADLは認められていない。

画像所見の経過：MRIではその後も異常所見は認めず。入院2か月後の I^{123} -FP-CIT シンチグラフィの再評価でも集積低下の変化はなかった。しかし7か月後のMIBG心筋シンチグラフィではH/M比は早期像(3.78から3.28)、後期像(3.60から2.48)ともに取り込みは正常範囲であるが低下傾向を示し、洗い出し比は15.7%から40.3%と上昇していた。また、入院11か月後の I^{123} -IMPによる脳血流シンチグラフィでは、右優位に後頭葉および帯状回~楔前部の血流の低下を認めた (Fig. 2D)。

考 察

本患者はDLB臨床診断基準¹⁾に照らし合わせ、中心的特徴の進行性の認知機能低下、中核的特徴のパーキンソニズムと具体的な幻視、示唆的特徴のイオフルパン (I^{123} -FP-CIT) シンチグラフィ (DaT SCAN) で線条体への著明な集積の低下と抗精神病薬に対する感受性を認めた。さらに支持的特徴とされる幻視以外の幻聴、うつ症状、側頭葉内側の萎縮を認めないこと、脳血管SPECTで後頭葉での取り込み低下を認めた。発病当初、レム睡眠行動異常症 (RBD) の存在は確認されていないが、不眠が認められており、DLBでも起こりうる症状である³⁾。またうつ症状も、経過の中で好発する支持

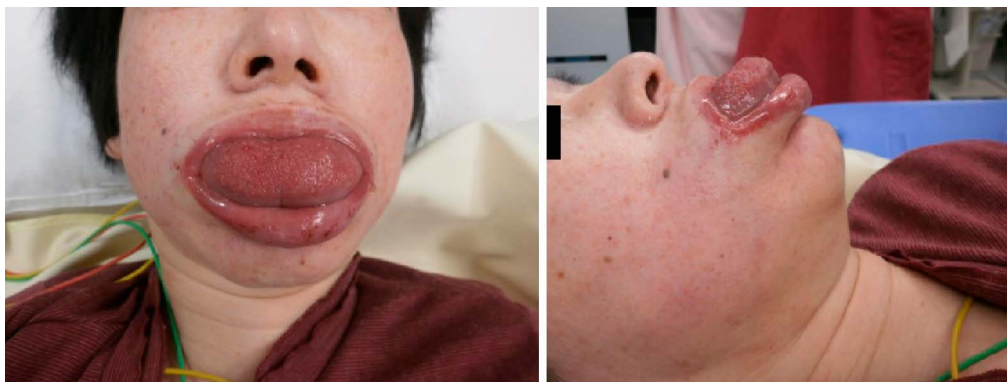


Fig. 1 Lingual dyskinesia.
She developed subacute-onset marked tongue protrusion and bite.

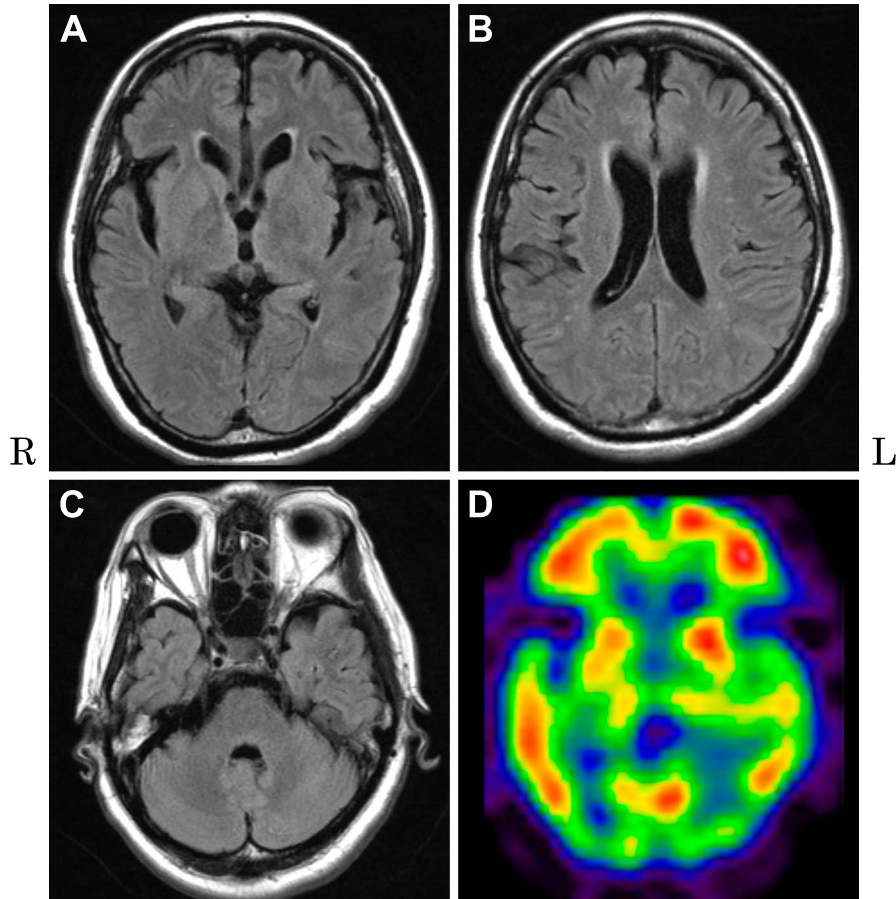


Fig. 2 Brain MRI and DaT SCAN.

Her brain MRI showed no atrophy of the temporal lobes nor lesions of white matter (A, B, C; 1.5 T, axis, FLAIR image, TR 9,000 ms, TE 91 ms). I¹²³-IMP SPECT revealed low blood circulation in the occipital lobes and cerebrum (D).

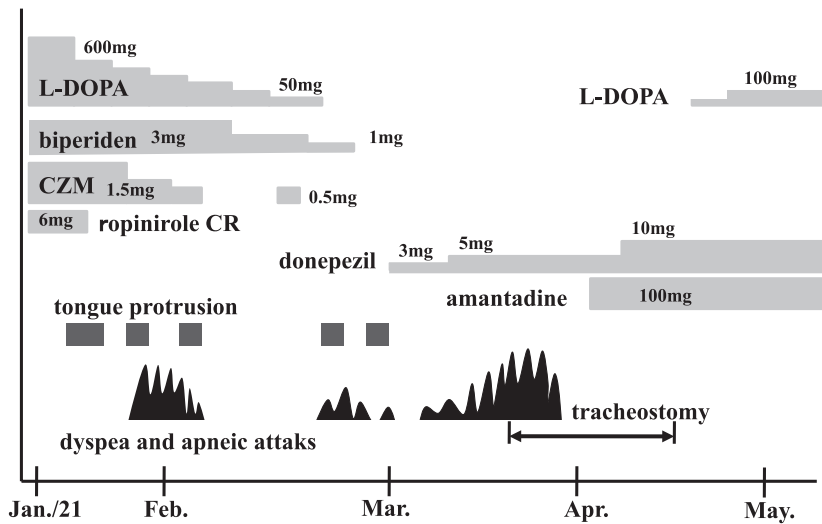


Fig. 3 The clinical course.

Lingual dystonia was induced by a high dose of levodopa and dopamine agonists; tongue protrusion and bite gradually disappeared after the discontinuation of these drugs. However, the patient experienced dyspnea and attacks of apnea caused by the closure of bilateral vocal cords due to laryngeal dyskinesia. After undergoing a temporal tracheostomy, her symptoms were subsided with the administration of donepezil (10 mg), amantadine (100 mg) and levodopa (100 mg), although she remained bedridden. CZM; clonazepam.

的特徴であり、40%以上の患者で認められると報告されている⁴⁾。支持的特徴の自律神経症状は本症例では認めず、検査所見でも、CV_{R,R}、head-up tilt testは正常であったが、MIBG心筋シンチグラフィのM/H比は、7ヶ月間で低下傾向を示し、洗い出し比も上昇しており、心臓交感神経の変性が進行中である事が示された。これらを総合的に判断して本症例はprobable DLBと診断した。

本患者の最も特徴的なことは、舌症状であり、これはレボドパ過剰投与が関連した舌ジストニアと思われ、また呼吸困難も同様にレボドパ過剰投与が関連した喉頭ジスキネジアによる声帯閉鎖と診断した⁵⁾。パーキンソン病でのレボドパ誘発性ジスキネジアの出現はD1受容体の刺激状態と関連するとされる⁶⁾。ドパミンアゴニストであるカベルゴリンやペルゴリドはプロモクリプチン、プラミペキソール、ロピニロールと比較してD1親和性は強く⁷⁾、またロチゴチンはD1に強いアゴニストであると報告されている⁸⁾。さらに、正常サルとMPTPによるパーキンソン-サルの実験で、D1受容体とD2受容体の選択的アゴニストを投与すると、D2刺激では両方のサルで、強い運動(strong locomotor response)と舌ジスキネジアが出現し、D1刺激では正常サルに舌の突出が認められている⁹⁾。

本患者では、オランザピンやリスベリドン投与後のパーキンソン症状の悪化に対して、レボドパが増量(600 mg)投与され、加えてロチゴチン貼付薬を2ヶ月間、その後は舌症状出現までの2ヶ月間はロピニロールが1 mgから6 mgまで増量され投与されていた。レボドパ、ロチゴチン、さらにD1親和性は強くはないとはいえロピニロールの高容量が投与されており、D1受容体はかなり長期に刺激状態であったと推測される。本患者は、パーキンソン病ではなくDLBではあるが、レボドパおよびドパミンアゴニストによるD1刺激状態が強く関連した薬物誘発性にジストニアないしジスキネジアが出現したと思われた⁵⁾⁶⁾。

DLBのパーキンソン症状は中核的の症状の一つであり、治療に対してはレボドパが推奨されている(グレードC1)、しかし、投与の際には少量からゆっくりと増量し必要最低量にすべきことが付記されている¹⁰⁾。本症例ではレボドパの急激な増量と過剰な投与であり、そのために激しい舌ジストニアが出現したと考えられた。抗パーキンソン病薬を減量し、中止することにより、舌ジストニアが消失したこともその裏づけとなる。また、その過程で喉頭ジスキネジアが一過性に出現したが、おそらくドパミン代謝の改善過程での不安定な状態で出現したものと推測した。

DLBの診断上の支持的特徴の一つに、抗精神病薬に対する著明な過敏反応が上げられている¹⁾。患者の30~50%で認められ、容量非依存性で、急性反応としても出現する。パーキンソン症状、自律神経症状などが一気に悪化し、また死亡率も3~4倍に上昇すると報告されている^{11)~13)}。作用機序に関しては、ドパミン代謝の障害が推測されている。DLB患者の脳病理では、黒質ドパミン作動ニューロン、尾状核のドパミン濃度が40~60%減少しており、相対的なドパミンの欠乏状

態で、D2受容体ブロック作用を示す抗精神病薬(dopamine receptor blocking agents; DRBA)を投与することで、錐体外路症状などの副作用が発生すると想定されている¹⁴⁾。さらに、重篤な副作用が発生したDLB症例では、D2ブロック後の生理的反応であるD2受容体のアップレグレーションが充分に対応できない症例であるとされている¹⁵⁾¹⁶⁾。本患者は、前医ではDLBとは診断されておらず、入院19ヶ月前から1年間で断続的に約6ヶ月間、オランザピン、リスベリドン、クエチアピン、ペロスピロンの投与を受けている。オランザピンは、比較的にD2受容体には親和性が低いため、他の一般的な抗精神病薬と比較して過敏反応は低い可能性が指摘されていたが、同様に過敏反応が出現し、投与に際しては注意が必要であると報告されている¹⁷⁾。

さらに、注目すべき病態としては遅発性ジスキネジアの発症機序との関連である。舌ジストニア(ジスキネジア)は、遅発性ジスキネジアで特徴的に認められる症状とされ、DRBAである神経弛緩薬(neuroleptics)を6ヶ月以上使用した場合、D2受容体の数が増加し、ドパミンに対して過敏になり、さらにはD1受容体もドパミンに対して過敏になり、遅発性ジスキネジアが引き起こされるとされている¹⁸⁾。本患者で上記抗精神病薬の処方期間は6ヶ月弱であり、中止されて7ヶ月経過しているとはいえ、舌ジストニア発現に関与した可能も推測された。また入院時に認められた意識障害に関しては、上記述べてきた病態生理から考えて、悪性症候群との関連も推測された。悪性症候群の診断基準はいくつかあるが、症状からはどの診断基準も満たさず典型的ではないが、非典型的症例も認められており、抗精神病薬やドパミン神経作用薬の突然の中止遮断のみならず、急速な増量とも関連しており、意識障害に関与していた可能性も考えられた^{19)~21)}。

DLBでジストニア合併の症例が散見される。亜急性に頸の局所性ジストニアと思われる首下がりが出現した症例として、オランザピン中止後²²⁾、塩酸ドネベジル投与後²³⁾の発症、あるいはトリヘキシフェニジルが関与した可能性を示唆した症例である²⁴⁾。DLBの診断は、臨床診断基準¹⁾が示された後、また最近イオフルパン(I¹²³-FP-CIT)シンチグラフィ(DaTSCAN)が保険収載され、比較的容易に診断可能となった²⁵⁾²⁶⁾。認知症の3大疾患であり、今後とも多数の症例が予想されるが、関連領域以外ではまだ広く臨床症状の詳細が認知された疾患とは言えない。抗精神病薬に対する過敏反応に関しては、抗精神病薬以外の薬剤を含め非常に注意を要する臨床事項であり、提示した症例のごとく、致死的症状をきたし得る病態であり、临床上貴重な患者であったので報告した。

本報告の要旨は、第98回日本神経学会中国・四国地方会で発表し、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) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and manage-

- ment of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-1872.
- 2) 小阪憲司. レビー小体型認知症. 日本認知症学会編. 認知症テキストブック. 東京: 中外医学社; 2008. p. 264-268.
 - 3) Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. Current management of sleep disturbances in dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002;2:169-177.
 - 4) Klatka LA, Louis ED, Schiffer RB. Psychiatric features in diffuse Lewy body disease: a clinicopathologic study using Alzheimer's disease and Parkinson's disease comparison groups. *Neurology* 1996;47:1148-1152.
 - 5) Geyer HL, Bressman SB. The diagnosis of dystonia. *Lancet Neurol* 2006;5:780-790.
 - 6) Calabresi P, Di Filippo M, Ghiglieri V, et al. Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to bedside gap. *Lancet Neurol* 2010;9:1106-1117.
 - 7) Kvernmo T, Härtter S, Burger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clin Ther* 2006;28:1065-1078.
 - 8) Wood M, Dubois V, Scheller D, et al. Rotigotine is a potent agonist at dopamine D1 receptors as well as at dopamine D2 and D3 receptors. *Br J Pharmacol* 2015;172:1124-1135.
 - 9) Bédard PJ, Boucher R. Effect of D1 receptor stimulation in normal and MPTP monkeys. *Neurosci Lett* 1989;104:223-228.
 - 10) 認知症疾患治療ガイドライン作成委員会編. 認知症疾患治療ガイドライン 2010. 東京: 医学書院; 2010. p. 295-315.
 - 11) McKeith I, Fairbairn A, Perry R, et al. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ* 1992; 305:673-678.
 - 12) Gnanalingham KK, Byrne EJ, Thornton A, et al. Motor and cognitive function in Lewy body dementia: comparison with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:243-252.
 - 13) Ballard C, Grace J, McKeith I, et al. Neuroleptic sensitivity in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Lancet* 1998;351:1032-1033.
 - 14) Perry EK, Marshall E, Perry RH, et al. Cholinergic and dopaminergic activities in senile dementia of Lewy body type. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1990;4:87-95.
 - 15) Clow A, Theodorou A, Jenner P, et al. Changes in rat striatal dopamine turnover and receptor activity during one years neuroleptic administration. *Eur J Pharmacol* 1980;63:135-144.
 - 16) Piggott MA, Perry EK, McKeith IG, et al. Dopamine D2 receptors in demented patients with severe neuroleptic sensitivity. *Lancet* 1994;343:1044-1045.
 - 17) Walker Z, Grace J, Overshot R, et al. Olanzapine in dementia with Lewy bodies: a clinical study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14:459-466.
 - 18) Ossowska K. Neuronal basis of neuroleptic-induced extrapyramidal side effects. *Pol J Pharmacol* 2002;54:299-312.
 - 19) Tse L, Barr AM, Scarapicchia V, et al. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review from a Clinically Oriented Perspective. *Curr Neuropharmacol* 2015;13:395-406.
 - 20) Burkhard PR. Acute and subacute drug-induced movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20 Suppl 1:S108-112.
 - 21) Gillman PK. Neuroleptic malignant syndrome: mechanisms, interactions, and causality. *Mov Disord* 2010;25:1780-1790.
 - 22) Aries MJ, Debruyne H, Engelborghs S, et al. Reversal of head drop after discontinuation of olanzapine in a DLB patient. *Mov Disord* 2008;23:1760-1762.
 - 23) 長谷川典子, 嶋田兼一, 山本泰司ら. 塩酸ドネペジル投与後に頸部ジストニアを呈したレビー小体型認知症の1例. *臨床神経* 2010;50:147-150.
 - 24) Tanaka K, Wada I, Okunomiya T, et al. Dropped head syndrome preceding the onset of dementia with Lewy bodies. *Intern Med* 2014;53:883-886.
 - 25) Kägi G, Bhatia KP, Tolosa E. The role of DAT-SPECT in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:5-12.
 - 26) Siepel FJ, Rongve A, Buter TC, et al. (123I)FP-CIT SPECT in suspected dementia with Lewy bodies: a longitudinal case study. *BMJ Open* 2013;3. pii:e002642.

Abstract**Dementia with Lewy bodies presenting marked tongue protrusion and bite due to lingual dystonia: A case report**

Yuji Shiga, M.D.¹⁾, Yuhei Kanaya, M.D.¹⁾, Ryuhei Kono, M.D.¹⁾²⁾,
Shinichi Takeshima, M.D.¹⁾, Yutaka Shimoe, M.D., Ph.D.¹⁾ and Masaru Kuriyama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Brain Attack Center Ota Memorial Hospital

²⁾Present Address: Kin-ikyo Chuo Hospital

We report the patient of a 53-year-old woman who developed subacute-onset marked tongue protrusion and bite. She was diagnosed as dementia with Lewy bodies (DLB) from the clinical features including progressive cognitive decline, visual hallucinations, parkinsonism, and severe insomnia and depression, and the radiological finding of low dopamine transported uptake in basal ganglia by Dat SCAN and low blood circulation in occipital lobe of cerebrum. The patient received 600 mg doses of levodopa for over a year, followed by rotigotine and ropinirole with a rapid increase of dosage. It is believed that these treatments stimulated and sensitized dopamine D1 receptors, thereby inducing lingual dystonia. Furthermore, the patient demonstrated dyspnea and attacks of apnea caused by the closure of bilateral vocal cords due to laryngeal dyskinesia. After initiation of the neuroleptic, olanzapine, for a short duration, the high dose of levodopa overlapped with neuroleptic sensitivity, suggesting DOPA-induced dystonia and dyskinesia. This interaction can sometimes lead to lethal adverse events, and must be considered very important when treating patients with DLB.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:418-423)

Key words: dementia with Lewy bodies, lingual dystonia, laryngeal dyskinesia, D1 receptor, neuroleptic sensitivity
