

短 報

ドネペジル塩酸塩投与後に著明な首下がりをきたしたパーキンソン病の1例

原 啓介, 三浦 叡人, 梅田 能生, 梅田 麻衣子, 小宅 睦郎, 藤田 信也*

長岡赤十字病院神経内科

要旨: 症例は76歳女性。2年前からパーキンソン病 (Parkinson's disease, 以下 PD と略記) の診断で外来通院していたが、ドネペジル塩酸塩 (donepezil hydrochloride, 以下 DNP と略記) 3 mg/日の開始数日後から著明な首下がりを自覚した。症状は日毎に増悪し、約1か月で体幹から90°の首下がりとなった。頸部伸筋群の筋力低下はなく、頸部 MRI で異常所見を認めなかった。表面筋電図で頸部伸筋・屈筋群の共収縮を認めた。DNP を中止した日から首下がりの改善を自覚し、2か月で寛解した。PD の経過中に首下がりをきたすことは、しばしば経験するが、DNP による首下がりの報告は少ない。PD の首下がりの中に DNP による薬剤性ジストニアが見過ごされている可能性もあり注意が必要である。

Key words: ドネペジル塩酸塩, パーキンソン病, 首下がり, 薬剤性ジストニア

はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer disease, 以下 AD と略記) やレビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies, 以下 DLB と略記) で幅広く使用されているドネペジル塩酸塩 (donepezil hydrochloride, 以下 DNP と略記) は、認知症を合併したパーキンソン病 (Parkinson's disease with dementia, 以下 PDD と略記) でも使用されることが多い。近年、DNP などのコリンエステラーゼ阻害薬 (ChEI) の稀な副作用として、首下がり症候群やピサ症候群などの姿勢異常の報告がある¹⁾。今回、PDD 患者に DNP 使用直後から首下がりを呈し、DNP 中止で改善が見られた症例を経験した。PD 患者の首下がりの鑑別において、DNP の薬剤性ジストニアを考慮することは临床上重要と考え報告する。

症 例

症例: 76歳, 女性

主訴: 首下がり

既往歴: 2型糖尿病, 脂質異常症, 骨粗鬆症, 肺結核。

現病歴: 74歳から便秘, 右手の振戦の訴えがあり, 当科を初診した。両上肢安静時振戦, 無動がみられ, Hoehn & Yahr stage 2 の PD の診断で外来通院していた。レボドパ・カルビドパ配合薬を少量から開始し, 反応性は良好であったが, 振戦や無動の十分な改善が得られず活動性低下がめだったため, ゾニサミド, ロチゴチンを追加した。レボドパ・カルビドパ配合薬 600 mg/日, ゾニサミド 100 mg/日, ロチゴチン 27 mg/日まで漸増したところ症状は改善し, 体幹姿勢異常の出現はなく, 症状も安定していた。76歳時に, 物忘れの自覚があり, 改訂長谷川式認知症スケール (HDS-R) で 24/30 点 (遅延再生-4 点) と軽度

の認知機能低下を認め, DNP 3 mg/日が開始された。内服開始数日後から首下がりを自覚し, 日毎に増悪して, 25日後には, 体幹から90°の首下がりを認めた (Fig. 1A)。内服1ヶ月後に外来を受診し, 翌日入院となった。

入院時現症: 身長 145 cm, 体重 39.2 kg, BMI 18.6。意識清明で, 右上肢優位の筋強剛, 腕振りの低下, 小刻み歩行, 姿勢反射障害を認めた。Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Part III はベストオン時で 31/132 点, Hoehn & Yahr stage 3 であった。座位・臥位で体幹から68°の首下がりがあり (Fig. 1B), 左胸鎖乳突筋の軽度肥大膨隆を認めたが頸部の回旋はなかった。ピサ徴候や前屈症状などの他の体幹姿勢異常は認めなかった。感覚トリックは認めなかった。頸部伸筋群に明らかな筋力低下を認めなかった。

検査所見: 血液検査では CK 251 U/l と軽度上昇を認めた。肝機能, 腎機能, 電解質異常, 甲状腺機能異常はなかった。頭部 MRI では, 大脳全体に萎縮を認めるものの, 虚血性変化はなかった。頸椎 MRI の T₂ 強調像・short-tau inversion recovery (STIR) では異常所見を認めなかった (Fig. 2)。[¹²³I]-metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィでは後期心縦隔比が 1.49 と低下していた。表面筋電図では頸部屈曲時, 伸展時に胸鎖乳突筋と拮抗筋である頭板状筋に共収縮を認めた。

入院後経過: 入院前日に DNP を中止し, 入院時には上を見やすくなったとの自覚症状の改善があり (Fig. 1B), 首下がりも日毎に改善した。ロチゴチンを 36 mg/日に増量し, 首下がりもさらに改善した。経過中, 日中過眠の副作用が生じたため, ロチゴチンを 31.5 mg/日に減量し, DNP 中止後 85 日で首下がりも完全に改善した (Fig. 1C)。

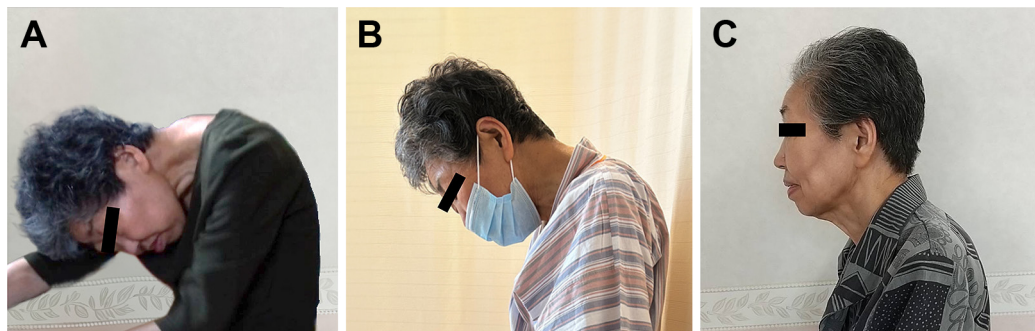


Fig. 1 Photos of the patient showing amelioration of the head drop.

At 25 days after the start of donepezil hydrochloride (DNP) administration at 3 mg/day, the extent of head drop was 90° (A), but at one day after DNP withdrawal, an improvement was already evident (B). The head recovered to a normal position at 85 days after DNP withdrawal. Fig. 1 is published with patient's permission.

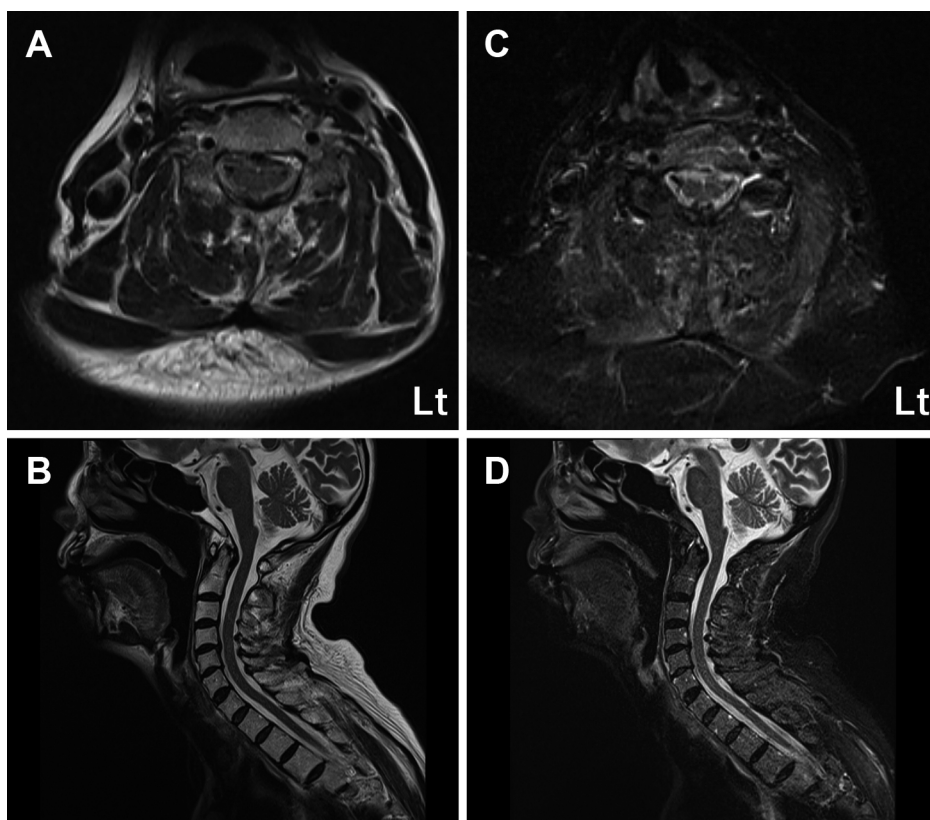


Fig. 2 Cervical MRI findings on admission.

Axial and sagittal cervical T₂-weighted image (1.5 T; TR 3,800 ms, TE 92 ms) (A, B) and short-tau inversion recovery (STIR) MRI (1.5 T; TR 6,030 ms, TE 77 ms) (C, D) show no abnormal signals in the cervical muscles.

考 察

本例は、経過2年のPD患者にDNP 3 mg/日を投与したところ、直後から著明な首下がりを呈した症例である。DNP中止で、首下がり速やかに改善した。

ChEIを誘因としてピサ徴候などの体幹姿勢異常が出現することは知られているが^{1)~3)}、本症例の体幹姿勢異常は首下がりのみであった。DNPによる首下がりの既報は5例ある^{1)4)~7)}。背

景疾患は、4例はAD、1例はDLBで、いずれも女性で、平均発症年齢は77.6歳であった。DNP 5 mg/日の新規導入もしくは10 mg/日への増量後、数週間から1年で首下がりを発症し、DNP中止2週間~8週間で首下がりの改善を認めたと報告されている。その病態は感覚トリックの存在や表面筋電図の所見からいずれもジストニアによる首下がりと解釈されている。一方、本例はDNP 3 mg/日の少量を投与した直後から首下がりをきたし、中止後2日目に自覚症状の改善と、他覚的な改善（体幹か

ら90°→68°)を認めた。このような急速な経過を辿った首下がりの報告はない。本症例での首下がりの機序としては、頸部伸筋群に首下がり説明する筋力低下を認めず、表面筋電図で頸部拮抗筋の共収縮を認めた点から、ジストニアの可能性が示唆された。PDにおける首下がりでは、肉眼的に胸鎖乳突筋の過剰収縮を認めることはむしろ少ないとされ⁸⁾、胸鎖乳突筋の肥大膨隆を認めたことは本例がPDの筋強剛による首下がりだけでは説明できないことを支持する所見と考えられる。一方、軽度でCKが上昇していたが、頸部MRIのT₂強調像ではミオパチーでみられるような浮腫性変化を認めず、首下がりによる伸展損傷を反映した二次的所見と考えられた。DNP開始直後から首下がり認め、中止翌日に速やかに改善した経過からも、DNPによる薬剤性のジストニアの病態であったと考えられた。

線条体にはGABAを含有する中型有棘ニューロンとアセチルコリン神経線維を含む介在ニューロンが存在し、それぞれ黒質から投射されるドーパミン神経線維によって抑制されている⁹⁾¹⁰⁾。ChEIによりアセチルコリン作用が増強されることで、中型有棘ニューロンが活性化され、首下がりのような姿勢異常が誘発される¹⁾。PDやDLBでは内在するドーパミンが枯渇しており、ADと比較して上記の機序が誘発される閾値が低下している可能性がある。健康成人男子におけるDNPの半減期は60~70時間とされており、本例の改善速度のすべてを半減期のみでは説明できないものの、3mg/日と少量投与であったため、既報と比較して速やかに改善した可能性がある。

PDでは、パーキンソニズムの一症状として、またはドーパミンアゴニストの影響で首下がり呈することが多く難治性である。しかしながら、PDで見られる首下がりの中にDNPによる薬剤性の首下がりが隠れている可能性もあり、首下がりの被疑薬としてDNPを挙げるのが重要である。

文 献

- 1) 上田明広, 小松研一, 高橋牧郎ら. ドネペジル塩酸塩の関与が疑われた体幹姿勢異常の2例. 臨床神経 2023;63:85-91.
- 2) Bruggeman A, Levrau L, Santens P. Reversible drug-induced pisa syndrome due to a cholinesterase inhibitor. *Mov Disord Clin Pract* 2021;8:961-962.
- 3) Tinazzi M, Geroin C, Gandolfi M, et al. Pisa syndrome in Parkinson's disease: an integrated approach from pathophysiology to management. *Mov Disord* 2016;31:1785-1795.
- 4) 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.
- 5) Ikeda K, Yanagihashi M, Sawada M, et al. Donepezil-induced cervical dystonia in Alzheimer's disease: a case report and literature review of dystonia due to cholinesterase inhibitors. *Intern Med* 2014;53:1007-1010.
- 6) Yagi Y, Watanabe Y, Yokote H, et al. Cervical dystonia in an Alzheimer's disease patient treated with donepezil. *Acta Neurol Belg* 2013;113:363-364.
- 7) Negoro K. Dropped head due to donepezil. *Neurol Med* 2011;74:319-320.
- 8) 目崎高広. 首下がり症候群 首下がり症候群の病態生理. 月間神経内科 2014;81:1-8.
- 9) Ohno Y, Kunisawa N, Shimizu S. Antipsychotic treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD): management of extrapyramidal side effects. *Front Pharmacol* 2019;10:1045.
- 10) 西須大徳, 落合駿介, 鳩貝 翔ら. 抗精神病薬による薬剤性口顎ジストニアの1例. 日顎誌 2014;26:15-19.

COI : 著者全員に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

***Corresponding author** : 藤田信也

長岡赤十字病院神経内科 (〒940-2108 新潟県長岡市千秋2丁目297-1)

A case of Parkinson's disease with marked head drop after administration of donepezil hydrochloride

Keisuke Hara, M.D., Eito Miura, M.D., Yoshitaka Umeda, M.D., Maiko Umeda, M.D., Mutsuo Oyake, M.D., Ph.D. and Nobuya Fujita, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Nagaoka Red Cross Hospital

Abstract: A 76-year-old woman with a 2-year history of Parkinson's disease presented with dropped head, which had developed rapidly after she had been prescribed donepezil hydrochloride (DNP) at 3 mg/day. After one month of medication, the extent of the head drop reached 90°. Examination revealed hypertrophy of the left sternocleidomastoid muscle, but no weakness of the extensor muscles in the cervical region. Surface electromyography demonstrated co-contraction of the sternocleidomastoid and splenius capitus muscles during head flexion and extension. DNP was withdrawn, resulting in immediate amelioration of the head drop, and complete resolution was achieved after two months. Although head drop is often seen in patients with Parkinson's disease, few previous reports have documented DNP as a causative factor. If patients with Parkinson's disease develop head drop, it is important to investigate any history of DNP medication.

Key words: donepezil hydrochloride, Parkinson's disease, dropped head, drug induced dystonia

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:664-667

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001983