

幻嗅にドネペジルが著効したパーキンソン病の1例

長田 治^{1)*} 岩崎 章¹⁾

要旨：症例は、74歳女性である。2010年頃、うつ症状、動作緩慢で発症し前医でパーキンソン病と診断された。2014年7月からは当科外来に通院していた。同年12月、便臭が気になるようになり、精神心療科を受診。クエチアピン25mg/日が追加された。2015年1月、身の回りのものに便臭がするとの幻嗅と食欲不振が出現。クエチアピンは75mg/日に増量されたが拒薬状態となった。ドネペジル追加後、幻嗅は消失し食欲も改善した。脳MRIで両側側頭葉の萎縮、*N*-isopropyl-*p*-(iodine-123)-iodoamphetamine single photon emission computed tomography (¹²³I-IMP-SPECT)で両側側頭葉内側部の血流低下を認め、本症例の幻嗅に側頭葉内側部のアセチルコリン神経系の機能異常が関与している可能性が考えられた。

(臨床神経 2017;57:29-32)

Key words：幻嗅、パーキンソン病、ドネペジル、脳MRI、¹²³I-IMP-SPECT

はじめに

パーキンソン病 (Parkinson disease; PD) 患者の25~40%に幻覚が生じるが、そのほとんどは幻視である。2012年にMcAuleyらは、205例のPD患者と同数のコントロールでの調査から幻嗅の出現率を2.1%と推定し、非定型抗精神病薬が有効であると報告している¹⁾。

幻嗅にドネペジルが著効したPDの1例を経験した。脳MRIで両側側頭葉の萎縮、*N*-isopropyl-*p*-(iodine-123)-iodoamphetamine single photon emission computed tomography (¹²³I-IMP-SPECT)で両側側頭葉内側部の血流低下を認めたことから、本例の幻嗅に側頭葉内側部のアセチルコリン神経系の機能異常が関与している可能性が考えられたので報告する。

症 例

症例：74歳 女性

主訴：身の回りのものすべてに便臭がある

既往歴・家族歴：いずれも特記事項はない。

現病歴：2010年頃、夫の死後、抑うつ症状を発症した。動作緩慢もみられ、前医でPDと診断された。当初L-dopaで治療効果が得られたがジスキネジアが出現したため、カベルゴリン1mg/日、イストラデフィリン40mg/日、ゾニサミド25mg/日が追加された。2014年7月、当科を紹介で受診した。左優位の静止時振戦、ジスキネジアが認められた。便秘、レム期睡眠行動異常症もみられた。カベルゴリンをロチゴチンに変更し、同年9月には31.5mg/日に増量した。DLBに推

移していく可能性を考慮し、レム期睡眠行動異常症の改善をも期待して²⁾、ガラントミン16mg/日を追加した。ジスキネジアは消失し、いずれの症状も改善した。同年12月下旬、便の臭いが気になるようになり、2015年1月初旬、精神心療科を受診し、クエチアピン25mg/日が追加された。同年1月下旬、身の回りのものすべてに便臭がするとの訴えと食欲不振が出現した。クエチアピンは75mg/日に増量されたが、翌日には拒薬状態となり、入院した。

一般身体所見：身長148cm、体重38kg、体温37.0°C、血圧120/74mmHg、脈拍74/分、SpO₂100% (室内気)であった。一般身体所見に特記すべき異常はなかった。

神経学的所見：意識清明で脳神経に異常は認めなかった。仮面様顔貌、左優位の静止時振戦、指叩き試験で左優位の寡動、中等度の四肢筋強剛、無動を認めた。

検査所見：血液検査では、明らかな異常はなかった。¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG)心筋シンチグラフィでは早期像心臓/上縦隔集積(H/M)比1.97、後期像H/M比1.66と集積低下を認めた。脳MRIで両側上側頭回、中側頭回の萎縮を認めたが、扁桃体や海馬など側頭葉内側の萎縮はめだたなかった (Fig. 1A, B)。¹²³I-IMP-SPECTでは両側側頭葉先端部・内側の血流低下を認めた (Fig. 1C)。iSSPによる画像解析で海馬傍回、扁桃体の血流はそれぞれ全脳平均に対して右-8%/左-11%、右-16%/左-19%低下していた。脳波検査で突発性脳波異常は認めなかった。

入院直前の主な内服薬：L-dopa合剤200mg/日、ロチゴチン31.5mg/日、ゾニサミド25mg/日、イストラデフィリン40mg/日、ガラントミン16mg/日、クエチアピン75mg/日。

*Corresponding author: 深谷赤十字病院神経内科 [〒366-0052 埼玉県深谷市上柴町西5-8-1]

¹⁾ 深谷赤十字病院神経内科

(Received May 10, 2016; Accepted October 28, 2016; Published online in J-STAGE on December 16, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000913

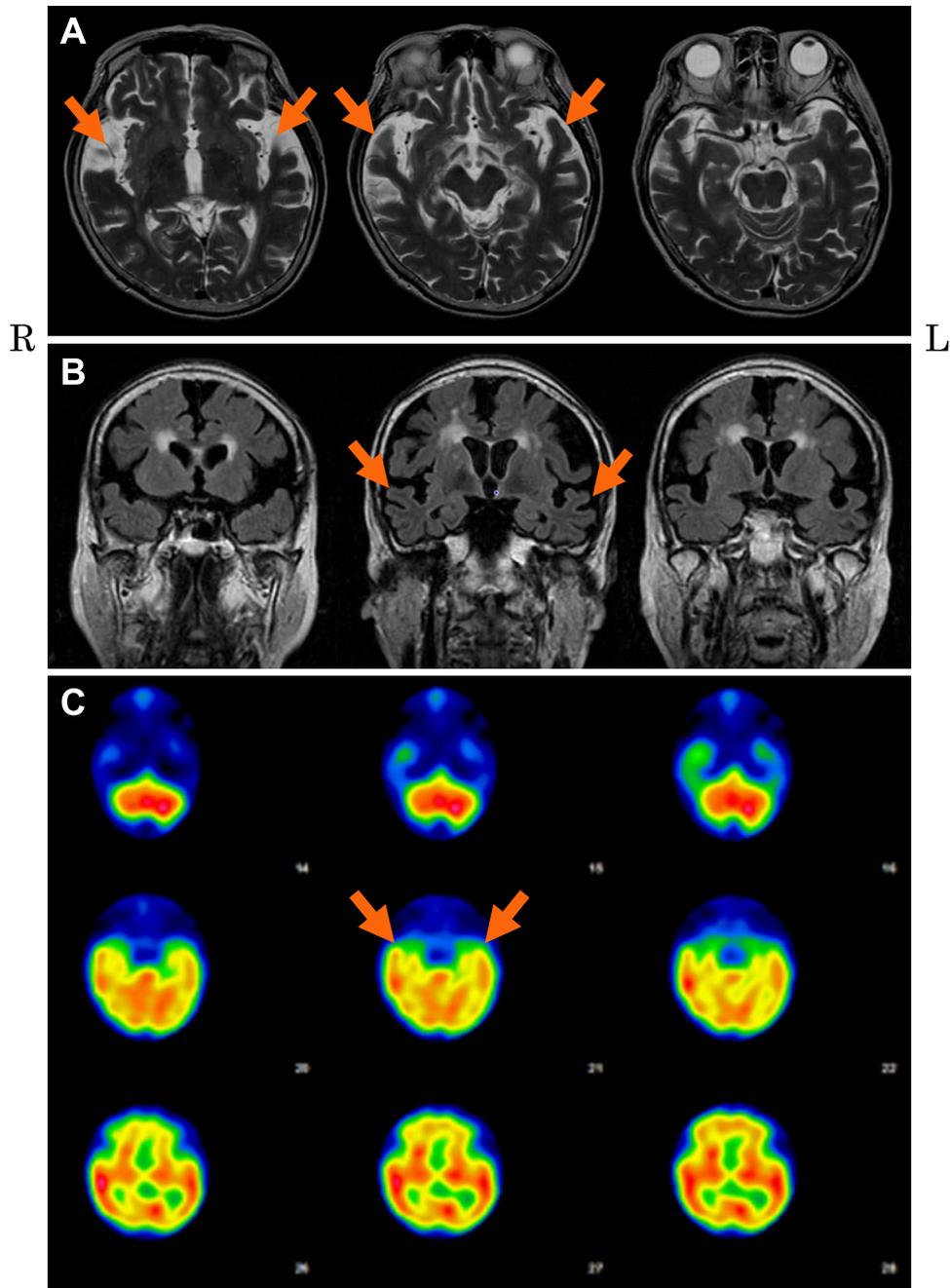


Fig. 1 Radiological images.

Brain MRI showed atrophy of the bilateral temporal lobes (arrows). A: Axial T₂W, 1.5 T; TR 3,600 ms, TE 101.4 ms. B: Coronal FLAIR, 1.5 T; TR 8,002 ms, TE 147.0 ms. C: *N*-isopropyl-*p*-(iodine-123)-iodoamphetamine single photon emission computed tomography (¹²³I-IMP-SPECT) revealed hypoperfusion in the bilateral mesial temporal lobes (arrows).

経過 (Fig. 2) : 幻嗅が強く、拒食と拒薬あり、L-dopa の静脈投与とロチゴチンに加えリバスチグミン 4.5 mg/ 日の外用を開始した。無動の改善がないため、薬剤の静脈投与を経鼻経管投与に変更した。増量に時間を要するリバスチグミンをガランタミン 16 mg/ 日に変更したが、幻嗅の改善はなかった。DLB に適応となったドネベジル 5 mg/ 日に変更し 8 mg/ 日に増量したところ幻嗅は消失した。無動改善のための L-dopa

合剤の増量後は、会話が十分可能なまでに無動は改善した。エンタカボン追加後には食欲も改善した。ゾニサミドを 50 mg/ 日に増量し中止していたイストラデフィリンを再開したところ、ジスキネジアが出現したため、イストラデフィリンを中止して L-dopa 合剤を減量した。無動なく、ジスキネジアは消失した。幻嗅もなかった。退院時の意識は清明で、神経心理的評価として行った Mini-Mental State Examination

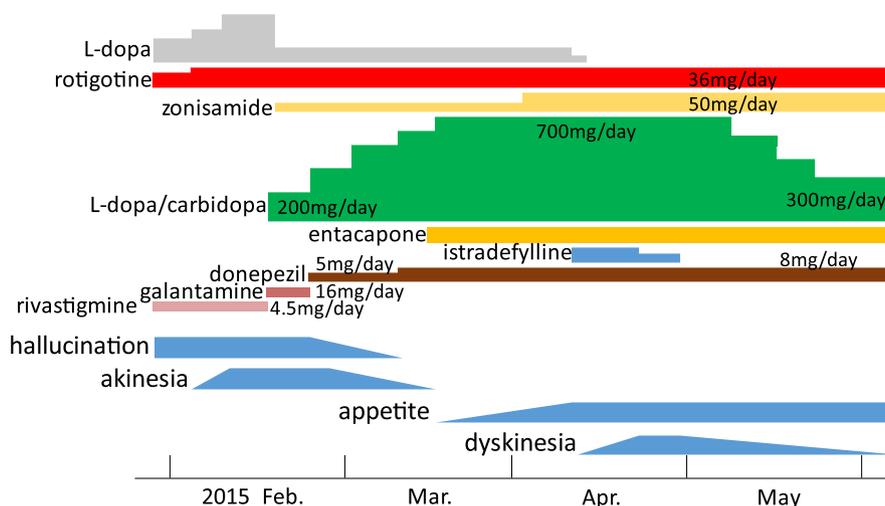


Fig. 2 Clinical course.

Because of refusing to take medicine, drip L-dopa infusion was started. However, she got too poor improvement to speech sufficiently (akinesia). Nasal-tube feeding was performed for mediation. Introducing donepezil removed her from olfactory hallucination and enabled her to sustain a conversation (akinesia disappeared). After increasing L-dopa/carbidopa her appetite improved, but she developed dyskinesia after introducing istradefylline. Decreasing L-dopa/carbidopa was successful in no symptoms.

(MMSE) は 28/30 点で認知機能障害を示唆するエピソードはなかった。煎茶、コーヒー、リンゴジュース、みかんを閉眼した顔前に供し、それぞれのにおいが何であるか口頭で回答して頂く方法で嗅覚評価を行った。すべて正答であり、嗅覚障害は明らかではないと考えた。

考 察

Movement Disorder Society による PD の臨床診断基準³⁾において、パーキンソニズムを認め、L-dopa 誘発性ジスキネジア、振戦、MIBG シンチグラフィ所見の支持基準 3 項目を満たし、絶対的および相対的な除外基準を満たさないことから clinically established PD と診断した。

周囲ににおい物質が存在しない状況下において、その本人のみが自覚的ににおい感覚を有する状態は自発性異臭症 (phantosmia) とされ、基礎に統合失調症が存在すれば幻嗅 (olfactory hallucination) とされる。しかし統合失調症が基礎にない場合も幻嗅とする立場もあり⁴⁾、以下、本例でみられた病態を幻嗅と称することとした。

幻嗅の鑑別を考察する。症状の日内変動や日差変動があり、主張が一貫しないことがせん妄の特徴とされる。いずれもみられない本例では、せん妄は考えにくい。統合失調症のエピソードはなく、脳波所見から側頭葉てんかんも考えにくい。L-dopa、イストラデフィリン、ゾニサミドは発症の半年以上前から使用しており、クエチアピンは発症後の導入である。いずれの薬剤も時期的に誘因とは考えにくい。すべてのタイプのドパミン薬は、幻視と関連しており、なかでもドパミンアゴニストは L-dopa よりも強い相関があるとされている⁵⁾。しかし幻嗅出現に関して Bannier らは、L-dopa やドパミンア

ゴニストの使用量に相関はみられなかったとしている⁶⁾。ロチゴチンの 31.5 mg/日への増量とガラントミンの導入は、いずれも発症 4 か月前であり、これら薬剤も誘因とは考えにくい。

脳腫瘍やてんかん発作の前兆でみられる幻嗅の病巣や焦点は側頭葉に存在するとされ、とくに辺縁系病変が重視されている⁴⁾。嗅覚障害のない側頭葉てんかん、片頭痛患者でも幻嗅は起こることから、その機序として嗅覚伝導路と辺縁系の関係が推定されている¹⁾。PD の嗅覚障害は、扁桃体におけるアセチルコリン神経系の機能異常との関連が示唆され⁷⁾、扁桃体を中心とした中枢伝導路の機能障害を伴う嗅覚認知の障害と考えられている⁸⁾。また PD の幻嗅の背景にはドパミン系とアセチルコリン系の不均衡があるとの仮説が提唱されている⁹⁾。本例では側頭葉萎縮、側頭葉内側の血流低下を認め、ドネペジル投与で幻嗅は消失した。幻嗅に側頭葉内側部のアセチルコリン神経系の機能異常が関与している可能性が考えられた。

シャルルボネ症候群は、十分な病識のある状態で幻視をきたす病態であり、嗅覚など他の知覚にかかわることもある。病識が十分ではない状態が一過性であったと考えると本例を嗅覚のシャルルボネ症候群ととらえることもできるが、本症候群の疾患概念については必ずしもコンセンサスが得られてはいない¹⁰⁾。今後、同様の症例の集積が必要である。

本報告の要旨は、第 216 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表した。

※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) McAuley JH, Gregory S. Prevalence and clinical course of olfactory hallucinations in idiopathic Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2012;2:199-205.
- 2) Edwards K, Royall D, Hershey L, et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: A 24-week open-label study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;23:401-405.
- 3) Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1591-1599.
- 4) 朝田 隆, 石倉菜子, 木戸又三. 高齢者の幻覚 (幻嗅, 幻味, 幻視, 幻聴). *老と疾* 1999;12:578-582.
- 5) Diederich NJ, Fénelon G, Stebbins G, et al. Hallucinations in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2009;5:331-342.
- 6) Bannier S, Berdagué JL, Rieu I, et al. Prevalence and phenomenology of olfactory hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:1019-1021.
- 7) Bohnen NI, Müller ML, Kotagal V, et al. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain* 2010;133:1747-1754.
- 8) 武田 篤, 馬場 徹. 扁桃体とその病態—パーキンソン病における嗅覚障害と扁桃体. *Clin Neurosci* 2014;32:659-661.
- 9) 塚本 壇, 山本健治, 畠山佳久ら. 「アンモニア臭」を呈したレビー小体型認知症の一例. *精神科治療* 2010;25:1097-1103.
- 10) 武井茂樹, 工藤由佳, 濱田秀伯. シャルル・ボネ症候群. *臨精医* 2015;44:197-204.

Abstract

A case of successful treatment with donepezil of olfactory hallucination in parkinson disease

Osamu Osada, M.D.¹⁾ and Akira Iwasaki, M.D.¹⁾¹⁾Department of Neurology, Fukaya Red Cross Hospital

We report a 74-year-old female patient with Parkinson disease (PD). Around 2010, she developed depression and bradykinesia and was diagnosed as PD. In July 2014, she came to our hospital, of which she lived in the neighborhood. In the last part of December 2014, she felt uneasy about her fecal smell and saw a psychiatrist in the first part of January 2015. Quetiapine (25 mg/day) was added. In the last part of January, she complained of fecal smell everywhere and could not take a meal. No-one else could detect the smell. A diagnosis of olfactory hallucination was made. The next day after increasing to 75mg/day, however, she was admitted to our hospital because of refusing to take medicine. After introducing donepezil, olfactory hallucination subsided and her appetite was improved. Brain MRI showed atrophy of the bilateral temporal lobes and *N*-isopropyl-*p*-(iodine-123)-iodoamphetamine single photon emission computed tomography (¹²³I-IMP-SPECT) revealed hypoperfusion in the bilateral mesial temporal lobes. We suppose that cholinergic denervation in the mesial temporal lobes is an important determinant of her olfactory hallucination.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:29-32)

Key words: olfactory hallucination, Parkinson disease, donepezil, brain MRI, ¹²³I-IMP-SPECT