



## 症例報告

## 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

上田 明広<sup>1)</sup> 小松 研一<sup>1)\*</sup> 高橋 牧郎<sup>1)</sup>

**要旨：**症例1は80歳女性。アルツハイマー病でドネペジル塩酸塩（donepezil hydrochloride, 以下DNPと略記）を増量した2ヶ月後に首下がり症状が出現した。頸部伸筋のミオパチーを思わせる軽度の筋力低下やMRIでのT<sub>2</sub>高信号、針筋電図での筋原性変化を認めたが、DNP中止2ヶ月後に姿勢異常は消失した。症例2は78歳男性。レビー小体型認知症でレボドパ、プラミベキソール（pramipexole, 以下PPXと略記）を服用していた。レボドパ減量4週後にDNPを開始、10日後に右前方への体幹屈曲が生じた。DNP・PPXの中止とレボドパ増量を行い5ヶ月後に姿勢異常はほぼ消失した。コリンエステラーゼ阻害薬の稀な副作用として体幹の姿勢異常が報告されており、注意が必要である。

**Key words：**コリンエステラーゼ阻害薬、首下がり症候群、Pisa症候群、ジストニア、限局性ミオパチー

## はじめに

アルツハイマー病（Alzheimer's 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）ではドネペジル塩酸塩（donepezil hydrochloride, 以下DNPと略記）などのコリンエステラーゼ阻害薬（cholinesterase inhibitors, 以下ChEIと略記）が有効とされ、幅広く使用されている。ChEIの副作用として、消化器症状、徐脈、めまい感、失神、焦燥感、易怒性などはよく知られている<sup>1)</sup>が、稀な副作用として首下がり症候群やピサ症候群（Pisa syndrome, 以下PSと略記）といった姿勢異常がある<sup>2)~4)</sup>ことはあまり知られていない。ジストニアの発症に大脳基底核におけるコリン作動性介在ニューロンの異常が関与する<sup>5)6)</sup>とされており、抗コリン薬がしばしば治療に用いられる。逆にChEIによるコリン作動性介在ニューロンの賦活化が姿勢異常を惹起する可能性がある。今回、DNPの増量や再導入後に姿勢異常が生じ、中止後に改善した症例を2例経験したため、報告する。

## 症 例

症例1：80歳、女性

主訴：首下がり

既往歴：急性膵炎、大腸癌。

現病歴：78歳時に物忘れを主訴に近医を受診し、ADと診断されDNP 5 mg/日が開始された。80歳時に物忘れが悪化

し、DNPが10 mg/日へ増量されたが、その2ヶ月後より首が前屈するようになったため、精査目的に入院した。

入院時内服薬（1日量）はDNP 10 mg、アトルバスタチン 10 mg、オルメサルタン 10 mg、オメプラゾール 10 mg、ベタヒスチンメシル 12 mgであった。

入院時現症：改訂長谷川式簡易知能評価スケール（revised Hasegawa's dementia scale, 以下HDS-Rと略記）は22点であった（日時の見当識-1、逆唱-2、遅延再生-4、視覚記憶-1）。座位や立位では頭部が前屈し、自力で上げることは困難であったが、頭部を支えて直立位に戻した状態での頸部伸筋群の徒手筋力検査（manual muscle testing, 以下MMTと略記）は4相当と乖離を認めた。胸鎖乳突筋の過剰収縮は認めなかったが、背もたれの高い椅子に座ることで首下がり症状が軽減し、感覚トリックの一種と考えられた。頸部屈筋群のMMTは3相当と軽度の低下が示唆されたが、それ以外の筋力は正常であった。その他に神経学的異常は認めなかった。

検査所見：血液検査ではCK 171 U/lと軽度上昇を認めたが、甲状腺機能は正常で赤沈亢進はなく、炎症性筋疾患関連抗体（抗ARS抗体、抗SRP抗体、抗TIF1-γ抗体、抗Mi-2抗体、抗Ku抗体）も陰性であった。電解質は正常であった。頭部MRIに異常なく、頸部MRIでは両側頭板状筋にT<sub>2</sub>強調像・STIRにて高信号域を認め、浮腫性変化と考えられた（Fig. 1A, B）。針筋電図検査では頭板状筋にて安静時に陽性鋭波を認め、随意収縮時に多相性で低振幅な運動単位電位を認めた。僧帽筋や三角筋は正常であった。

入院後経過：首下がり症状に対し理学療法と頸部カラー装

\*Corresponding author: 田附興風会医学研究所北野病院脳神経内科〔〒530-8480 大阪市北区扇町2-4-20〕

<sup>1)</sup> 田附興風会医学研究所北野病院脳神経内科

(Received July 8, 2022; Accepted November 14, 2022; Published online in J-STAGE on January 31, 2023)

臨床神経 2023;63:85-91

doi: 10.5692/clinicalneurology-001792

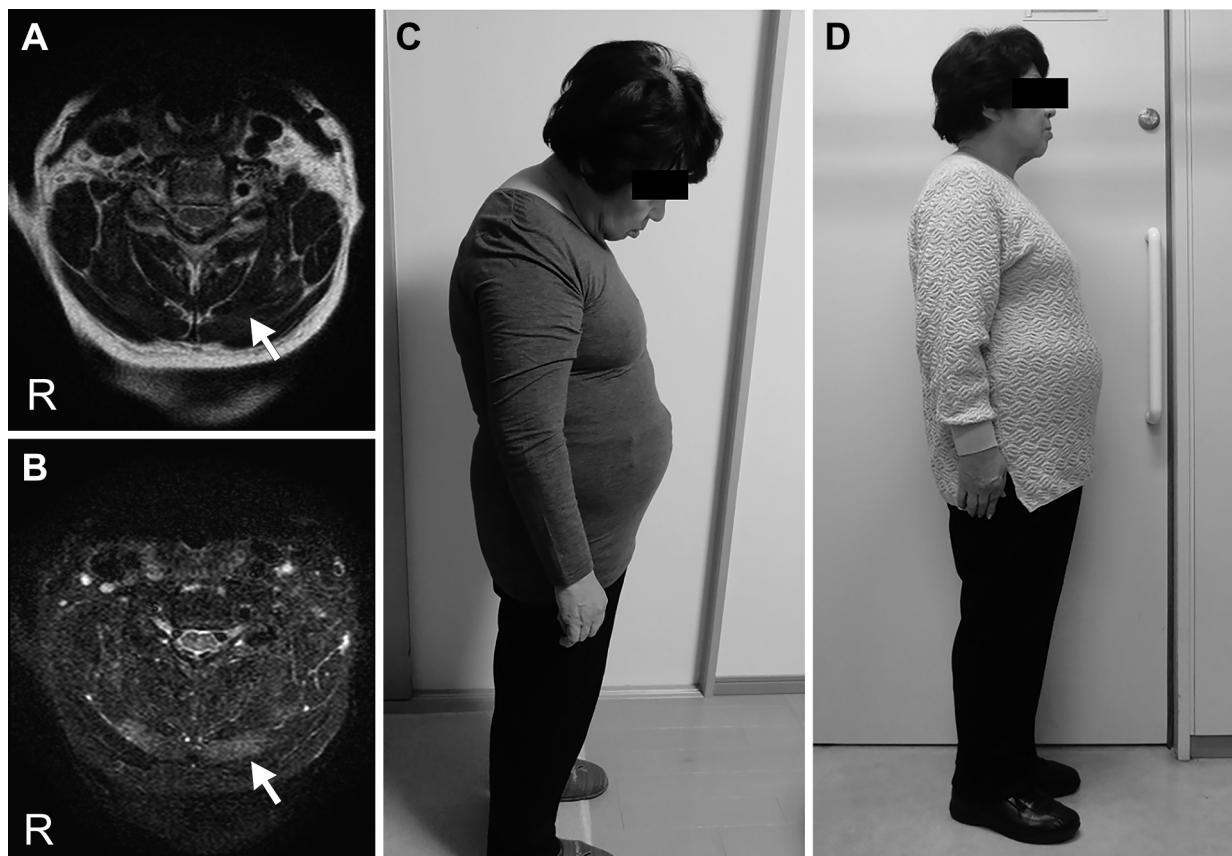


Fig. 1 Cervical magnetic resonance imaging and photographs of patient 1.

Splenius capitis muscles are slightly hyperintense (arrow) on  $T_2$ -weighted imaging (A), which is obvious (arrow) on short tau inversion recovery imaging (B). Abnormal neck posture (dropped head syndrome) persisted (C) a week after donepezil was discontinued. (Photograph at the first presentation was not taken). The posture recovered to normal (D) 8 weeks after donepezil was discontinued. Fig. 1 is published with the patient's permission.

着指導を行い退院としたが、症状の改善は認めなかった。薬剤性の姿勢異常である可能性を疑い、症状出現から2ヶ月後 (Fig. 1C) にDNPを中止したところ、中止8週間には姿勢は正常化した (Fig. 1D)。また、中止7ヶ月後には頸部伸筋群の筋力はMMT 5まで改善し、MRIでの頭板状筋の信号変化も正常化した。

症例2：78歳、男性

主訴：体幹の傾き、歩行困難

既往歴：高血圧症、高脂血症、心室性期外収縮。

現病歴：70歳頃より下肢静止不能症候群に対しプラミペキソール (pramipexole, 以下PPXと略記) を1.5 mg/日で服用していた。76歳時に運動緩慢と歩行障害が出現し、徐々に進行したため77歳時に当院を受診した。初診時、運動緩慢、体幹優位の筋強剛、姿勢保持障害を認めた。非運動症状として、嗅覚障害、重度の便秘、排尿障害、認知機能低下を認めたが、レム睡眠行動異常症を思わせるエピソードは認めなかった。HDS-Rは18/30点であった (日時の見当識-1、場所の見当識-1、計算-1、逆唱-2、遅延再生-4、視覚記憶-1、語

想起-2)。 $^{123}\text{I}$ -IMP SPECTでは両側頭頂葉後方に血流低下があり、 $^{123}\text{I}$ -MIBG心筋シンチグラフィーでは心縦隔取り込み比低下と洗い出し率亢進を認めた。DLBを疑いレボドパ/カルビドパ (levodopa/carbidopa, 以下LCと略記) を300 mg/日で開始し、600 mg/日まで漸増したが運動症状は改善しなかった。78歳時、認知機能低下に加え「知らない人が先ほどまで来ていた」「泥棒がいるから警察を呼んでくれ」といった具体的な幻視を認め、probable DLBと診断した。認知機能障害に対しDNPを3 mg/日から開始したが、食欲低下を認めたため中止した。また、以前より立ちくらみがあり、LCを600 mg/日から300 mg/日へ減量した。1ヶ月後の受診時、食欲は回復し、立ちくらみも減少していた。その後、明らかな幻視はないものの昼夜逆転の訴えがあり、家族の強い希望でDNP 3 mg/日を再開したところ、10日後より体幹の姿勢異常と歩行障害が出現し入院した。

入院時内服薬 (1日量) はDNP 3 mg, LC 300 mg, PPX 1.5 mg, アムロジピン 2.5 mg, カンデサルタン 8 mg, ロスバスタチン 2.5 mg, フレカイニド 100 mg, ビベグロン 50 mg, セルニチン 120 mg, センノシド 24 mg, 酸化マグネシウム



Fig. 2 Lumbar MRI and photographs of patient 2.

Lumbar paraspinal muscles are slightly hyperintense (white arrow) on  $T_2$ -weighted imaging, more on the left side (A), which is obvious (white arrow) on short tau inversion recovery (STIR) imaging (B). The left iliopsoas (black arrow) and quadratus lumborum (black arrowhead) muscles show increase in size and are also hyperintense on  $T_2$ -weighted (A) and STIR imaging (C). In addition, bilateral multifidus muscles show fatty degeneration (A, white arrowheads), but this finding was also observed on the MRI performed 1.5 years before (not shown) and is unchanged. The patient's trunk flexed to the right anterior direction (D) after donepezil was reintroduced. The posture improved remarkably (E) 5 months after donepezil was discontinued. Fig. 2 is published with the patient's permission.

1,000 mg, エロビキシバット 10 mg であった。

入院時現症：HDS-R は 18/30 点であった（日時の見当識-2、即時再生-1、計算-1、逆唱-1、遅延再生-2、物品想起-2、語想起-3）。運動緩慢、体幹優位の筋強剛、姿勢保持障害に加え、前方および右方向への体幹屈曲を認めた。歩行時には、軽度の小刻み歩行および腕振りの低下を認めた。四肢の症候に左右差は認めず、筋力低下もなかった。MDS-UPDRS part III はオン時で 48 点であった。起立時に収縮期血圧が 25 mmHg 低下し、起立性低血圧を認めた。

検査所見：血液検査では CK 345 U/l と軽度上昇を認めた。CRP は陰性で、甲状腺機能も正常であった。腰椎 MRI では左優位両側の傍脊柱筋、左腰方形筋、および左腸腰筋に  $T_2$  強調像で高信号域を認め、浮腫性変化と考えられた (Fig. 2A～C)。自己抗体の検索や針筋電図は施行していない。

入院後経過：薬剤誘発性の PS を疑い、DNP 中止に加えて LC を 300 mg/日から 450 mg/日へ増量し、PPX は中止した。血清 CK は入院直後に正常化したため、針筋電図は施行しなかった。血圧に関してはアムロジピンを中止し、立ちくらみの訴えはなく経過した。以上の投薬調整と理学療法を行い退院とした。DNP 中止 2 ヶ月後の時点では改善を認めなかったが、DNP 中止 5 ヶ月後には入院時 (Fig. 2D) と比較し側方への体幹屈曲は著明に改善し、軽度の前傾姿勢を残すのみとなった (Fig. 2E)。

## 考 察

DNP の増量ないし再導入後に、それぞれ首下がり症候群と PS を呈した高齢 AD と DLB 2 症例を報告した。

首下がり症候群には、パーキンソン病やその類縁疾患を背景として生じるものから、運動ニューロン疾患、重症筋無力症、各種筋疾患、末梢神経障害<sup>7)</sup>、内分泌異常<sup>8)</sup>、低カリウム血症<sup>9)</sup>、薬剤性<sup>10)</sup>、遅発性放射線障害<sup>11)</sup> などさまざまなものが含まれている。一方、Parkinson 病や類縁疾患では首下がり症候群、PS、camptocormia といった体幹の姿勢異常が生じることが知られており、これらの機序として、ジストニア、筋強剛、固有感覚障害、ミオパチー<sup>7)</sup> などが想定されている。ミオパチー仮説の根拠とされる針筋電図や MRI、筋生検での異常所見に関しては、非特異的な所見が主体であり、姿勢異常による二次的な変化（筋の持続的伸展による損傷や、神経根圧迫による脱神経）である可能性が指摘されている<sup>7)12)</sup>。しかしそうであっても、この筋損傷による筋力低下がさらに姿勢異常を助長し、さらに二次的筋損傷をきたすという悪循環は、首下がり症候群におそらく共通する重要な病態と考えられる。

薬剤性の姿勢異常に関しては、一部でミオパチー（DPP-4 阻害薬）<sup>13)</sup> により首下がり症状を呈した報告はあるものの、ほとんどの報告は錐体外路系の副作用として記載されている。その原因薬剤としては抗精神病薬、抗うつ薬、制吐薬、ドパミンアゴニスト<sup>14)15)</sup> などが報告されている。DNP を含む ChEI

による薬剤性の姿勢異常に関しては、首下がり症候群を呈した症例では診察所見や表面筋電図でジストニアの証左を示している報告もあるが<sup>34)16)</sup>、PS を呈した症例では PS がジストニアであることは前提とされており、個々の臨床所見からの証明はなされていない。いずれにせよ、既報告 31 例の全例でジストニアに起因する姿勢異常と解釈されている。対して、ChEI が直接的に筋障害をきたす可能性に関しては、ごく少数の横紋筋融解症の報告<sup>17)</sup>があるのみで、ChEI による姿勢異常の原因をミオパチーと解釈している報告はない。この ChEI による姿勢異常の根底にある病態は、詳細はいまだ明らかとなっていないものの、有力な仮説としてドパミン-アセチルコリン系の不均衡が挙げられている。ドパミン作動性神経伝達とコリン作動性介在神経伝達は脳基底核レベルで互いに拮抗することが知られており、ChEI がコリン作動性介在神経伝達の増加およびドパミン作動性神経伝達の相対的減少をもたらすことで姿勢異常を誘発すると考えられている<sup>5)6)</sup>。

ChEI が誘因で発症した姿勢異常の既報告 31 例を Table 1 にまとめた。PS が 27 例で、首下がり症状が 4 例であった。平均発症年齢は 73.4 歳で、多くは高齢者であったが 50 代の症例も 4 例あった。抗精神病薬が併用されている症例が 32% (9/28 例)、それ以外の被疑薬 (SSRI など) が併用された症例も同じく 32% (9/28 例) を占めていたが、被疑薬が ChEI 単剤であった症例も 36% (10/28 例) を占めていた。多くは新規導入ないし ChEI 間での種類変更であったが、ChEI の用量依存性に姿勢異常の増悪・改善を繰り返した症例もある<sup>18)</sup>。ChEI の種類に関しては、DNP の報告例が 70% を占めていたが、ガラントミンやリバスチグミンによる報告もあった。これは製薬企業の副作用報告でも同様で、ChEI 服薬により惹起された PS 52 例のうち DNP が 21 例、ガラントミンが 14 例、リバスチグミンが 17 例といずれの ChEI でも報告されていた<sup>2)</sup>。詳細な経過の記載がある既報告ではガラントミンやリバスチグミンから DNP へ変更した際に姿勢異常が出現した症例<sup>19)~21)</sup>もあれば、反対に DNP から他の ChEI へ変更した際に姿勢異常が出現した症例<sup>3)18)</sup>もあり、いずれの薬剤がより安全といった一定の傾向は認められない。

症例 1 では、DNP が 5 mg から 10 mg へ増量された 2 ヶ月後に首下がり症状を呈した。姿勢異常を説明できるほどの筋力低下を認めなかった点や、感覚トリック様の症状改善を認めた点からはジストニアの可能性が示唆されるが、表面筋電図は施行しておらず、共収縮やオーバーフロー現象の有無については確認できていない。なお胸鎖乳突筋の過剰収縮は認めなかったが、類似の異常姿勢を呈す Parkinson 病における首下がり症候群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<sup>22)</sup>、深部筋の関与を想定している意見もある<sup>7)</sup>ことから、胸鎖乳突筋の過剰収縮を認めないことが本例の病態がジストニアである可能性に対する反証とは必ずしもならない。一方で、頸部伸筋の軽度の筋力低下、軽度の CK 上昇、針筋電図での筋原性変化および MRI での頭板状筋の浮腫性変化の所見からはミオパチーの存在が示唆されるが、姿勢異常による伸展損傷を反映した二次的所見と解釈

することも可能であろう。いずれにせよ、臨床経過として DNP 増量後に生じた姿勢異常が中止後速やかに回復し、頸部伸筋の筋力低下や MRI での頭板状筋の浮腫性変化も最終的に正常化したことから、本例の姿勢異常は DNP による薬剤性の要因が大きいと考えられる。以上、本例の身体所見・検査所見からはジストニアとミオパチーのいずれが主体だったのか結論付けるのは難しいが、先行文献での考察もふまえると DNP によって誘発された中枢性の筋トーンの不均衡と、伸展損傷による二次的なミオパチーとが悪循環を形成しながら姿勢異常をきたしたと考えるのが妥当であろう。

症例 2 では、DLB に対し DNP を 3 mg/日で初回導入した際には認めなかった PS が、休業後に DNP を再導入した際に初めて出現した。再導入の際はその 1 ヶ月前に LC を減量していた点が初回導入時とは異なり、DNP 再導入と LC 減量の時期が重なったことが相加的にドパミン-アセチルコリン系の不均衡を惹起し PS 発現につながった可能性がある。ただし症例 1 とは異なり DLB の基礎疾患、LC や PPX の併用があり、DNP 以外に複数の要素が介在したと考えられる。傍脊柱筋の MRI 信号異常に関しては以下の考察を加える。PD で腰部の姿勢異常を呈した 20 例の MRI 所見に関する報告<sup>23)</sup>では、側屈を伴う症例においてほぼ全例で屈曲と反対側の傍脊柱筋や腰方形筋に浮腫状変化を認めたことが報告されている。本例では右前方への体幹屈曲に対し、MRI では左優位両側の傍脊柱筋、左腰方形筋、そして左腸腰筋に浮腫性変化および腫大を認めた。傍脊柱筋や腰方形筋の浮腫性変化に関しては姿勢異常の原因としてのミオパチーであった可能性と伸展損傷による二次性ミオパチーであった可能性の両者が想定しうる。しかし、少なくとも腸腰筋は股関節を屈曲させる筋であることから、腸腰筋ミオパチーにより股関節屈曲位の異常姿勢をきたしたとは考えにくく、右への屈曲により二次的に左腸腰筋に生じた伸展損傷・浮腫性変化を反映した MRI 所見だったと考えるべきであろう。

なお、過去の症例報告において ChEI 開始から姿勢異常の出現までのタイムラグは、3 ヶ月以内の症例が半数を占めたが、数時間から 4 年とかなり幅がある。ほぼ全例 (27/30 例) で ChEI を中止することで改善が認められ、そのうち 68% の症例 (17/25 例) では 1 ヶ月以内に姿勢異常が消失していたが、ChEI 中止後 3 ヶ月を経て改善した報告もある<sup>24)</sup>。報告バイアスに留意する必要があるが、発症早期であれば可逆的な病態と考えられる。服用長期症例においては薬剤との因果関係は慎重に判断する必要があるが、1 年以上の長期服用にも関わらず ChEI 中止により 1 ヶ月以内に姿勢異常が改善した症例も報告されている<sup>16)19)~21)</sup>ことから、ChEI が被疑薬である可能性を考えて中止を試みるべきであろう。我々の症例 2 では改善までに数ヶ月と長期間を要しているが、その理由としては、基礎疾患が DLB でありもともと PS の素因を有していた可能性や、姿勢異常の誘因となりうる薬剤として ChEI の他に PPX を内服していたため、通常以上に回復に時間を要した可能性が考えられた。

Table 1 Previous reports of cholinesterase inhibitors-associated abnormal truncal posture.

| Author year                         | Age  | Sex | Diagnosis | ChEI                                        | Treatment period                           | Concomitant drugs            | Treatment                                                   | Prognosis                                              |
|-------------------------------------|------|-----|-----------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Kwak, 2000 <sup>(25)</sup>          | 53   | F   | AD        | Donepezil                                   | 1 month                                    | Atypical antipsychotics      | Discontinue ChEI and risperidone<br>→ Initiate rivastigmine | Improved within 7 days<br>→ abnormal posture recurred  |
|                                     | 73   | F   | AD        | Donepezil                                   | 4 months                                   | Atypical antipsychotics      | Discontinue ChEI and risperidone<br>→ Initiate rivastigmine | Improved within a month<br>→ abnormal posture recurred |
| Miyaoka, 2001 <sup>(26)</sup>       | 57   | M   | AD        | Donepezil                                   | 1 month                                    | None                         | Discontinue ChEI                                            | Improved within 7 days                                 |
| Villarejo, 2003 <sup>(27)</sup>     | 77   | F   | AD        | Donepezil                                   | 1 month                                    | Atypical antipsychotics      | Discontinue risperidone                                     | Improved within 6 days                                 |
|                                     | 72   | F   | PD        | Donepezil                                   | 1 month                                    | Levodopa, pergolide          | Discontinue ChEI                                            | Improved within 10 days                                |
| Cossu, 2004 <sup>(28)</sup>         | 72   | F   | AD        | Galantamine                                 | 1 month                                    | None                         | Discontinue ChEI<br>→ botulinum toxin                       | Unchanged for 4 months<br>→ improved within 3 months   |
| Vanacore, 2005 <sup>(29)</sup>      | 83   | F   | AD        | Donepezil<br>(switched from rivastigmine)   | 1 month                                    | SSRI                         | Discontinue ChEI                                            | Improved within 16 days                                |
|                                     | 84   | F   | AD        | Donepezil                                   | 1 month                                    | None                         | Switch to rivastigmine<br>→ Discontinue ChEI                | Unchanged for 2 months<br>→ improved within 7 days     |
|                                     | 75   | F   | AD        | Donepezil                                   | 1 month                                    | SSRI                         | Switch to rivastigmine                                      | Improved within 14 days                                |
| Huvent-Grelle, 2007 <sup>(30)</sup> | 78   | F   | AD        | Galantamine                                 | 11 months                                  | Atypical antipsychotics      | Discontinue ChEI                                            | Improved within 15 days                                |
|                                     | 75   | F   | AD        | Donepezil<br>(switched from rivastigmine)   | 3 years                                    | Atypical antipsychotics      | Discontinue ChEI                                            | Improved within 15 days                                |
|                                     | 72   | F   | AD        | Galantamine                                 | 6 months                                   | Atypical antipsychotics      | Switch to rivastigmine                                      | Improved                                               |
|                                     | 76   | F   | AD        | Donepezil                                   | 1 year                                     | Atypical antipsychotics      | Discontinue ChEI                                            | Partially improved                                     |
|                                     | 79   | M   | AD        | Rivastigmine                                | 2 years                                    | None                         | None                                                        | Died                                                   |
| Chen, 2008 <sup>(29)</sup>          | 65   | F   | AD        | Galantamine                                 | 6 months                                   | SSRI, valproic acid          | Discontinue ChEI<br>→ Initiate memantine                    | Improved within 6 weeks<br>→ no recurrence             |
|                                     |      |     |           |                                             |                                            |                              | Discontinue ChEI                                            | Improved within 7 days                                 |
| Huvent-Grelle, 2009 <sup>(31)</sup> | 98   | M   | AD        | Donepezil                                   | 3 months                                   | None                         | Switch to rivastigmine                                      | Improved                                               |
|                                     | 80   | M   | AD        | Donepezil<br>(switched from galantamine)    | 18 months                                  | SSRI, memantine              | Discontinue ChEI                                            | Improved                                               |
| Hasegawa, 2010 <sup>(36)</sup>      | 67   | F   | DLB       | Donepezil                                   | 18 months                                  | None                         | Discontinue ChEI                                            | Improved within 21 days                                |
| Negoro, 2011 <sup>(30)</sup>        | 79   | F   | AD        | Donepezil                                   | A few weeks                                | N/A                          | Discontinue ChEI                                            | Improved within 14 days                                |
| Shirafuku, 2011 <sup>(31)</sup>     | 71   | F   | DLB       | Donepezil                                   | 1 year                                     | None                         | Discontinue ChEI                                            | Unchanged for 6 months                                 |
| Leelavathi, 2012 <sup>(32)</sup>    | 80   | M   | AD        | Rivastigmine                                | 18 months                                  | N/A                          | Discontinue ChEI<br>→ switch to donepezil                   | N/A                                                    |
| Ioannidis, 2012 <sup>(33)</sup>     | 74   | F   | AD        | Donepezil                                   | A few hours                                | N/A                          | Discontinue ChEI                                            | Improved within 8 days                                 |
| Yagi, 2013 <sup>(34)</sup>          | 70's | F   | AD        | Donepezil                                   | 1 month                                    | None                         | Switch to memantine                                         | Improved within a few weeks                            |
| Ikeda K, 2014 <sup>(4)</sup>        | 81   | F   | AD        | Donepezil                                   | 10 months                                  | None                         | Discontinue ChEI<br>→ Initiate memantine                    | Improved within 2 months<br>→ no recurrence            |
| Pollock, 2017 <sup>(24)</sup>       | 87   | M   | AD        | Donepezil                                   | 2 years                                    | Memantine, SSRI, lamotrigine | Discontinue ChEI                                            | Improved within 3 months                               |
| Hsu, 2017 <sup>(48)</sup>           | 57   | F   | AD        | Rivastigmine<br>(switched from donepezil)   | 19 months                                  | SNRI                         | Reduce ChEI                                                 | Improved within a month                                |
| Mukku, 2018 <sup>(5)</sup>          | 60   | M   | AD        | Donepezil                                   | 3 months                                   | Atypical antipsychotics      | Discontinue ChEI                                            | Improved within 3 days                                 |
| Chao, 2018 <sup>(35)</sup>          | 67   | F   | AD        | Rivastigmine                                | 5 days                                     | Atypical antipsychotics      | Discontinue ChEI                                            | Improved within 7 days                                 |
| Minura, 2020 <sup>(8)</sup>         | 57   | F   | AD        | Galantamine<br>(switched from donepezil)    | 2 weeks                                    | Memantine                    | Discontinue ChEI                                            | Improved within 14 days                                |
| Our cases                           | 80   | F   | AD        | Donepezil<br>(increased from 5 mg to 10 mg) | 2 years                                    | None                         | Discontinue ChEI                                            | Improved within 2 months                               |
|                                     | 78   | M   | DLB       | Donepezil                                   | (4 weeks after dose escalation)<br>10 days | Levodopa, pramipexole        | Discontinue ChEI and pramipexole Increase levodopa          | Improved within 5 months                               |

AD, Alzheimer's disease; DLB, dementia with Lewy bodies; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI, selective serotonin noradrenaline reuptake inhibitor; N/A, not available; ChEI, choline esterase inhibitor.

## 結 論

DNP 増量後や再導入後に体幹の姿勢異常を呈した 2 例を経験した。1 例は単剤で、もう 1 例は併用薬の存在下に生じたが、1 例は DNP 中止のみで、もう 1 例は DNP 中止を含む薬剤調整で改善した。ChEI の副作用として、特に高齢者や女性において、またパーキンソン病関連疾患を合併している場合、稀ではあるが体幹の姿勢異常が生じうることを認識しておく必要がある。複合的要因で生じるケースもあるため、介入可能な要因を探し速やかに対処することも重要である。

※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。

## 文 献

- Campbell NL, Perkins AJ, Gao S, et al. Adherence and tolerability of Alzheimer's disease medications: a pragmatic randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:1497-1504.
- Zannas AS, Okuno Y, Doraiswamy PM. Cholinesterase inhibitors and Pisa Syndrome: a pharmacovigilance study. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2014;34:272-278.
- Mimura Y, Kurose S, Takata T, et al. Pisa syndrome induced by switching of a choline-esterase inhibitor treatment from donepezil to galantamine: a case report. *BMC Neurol* 2020; 20:183.
- 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.
- Mukku SSR, Achary U, Sivakumar PT, et al. Recurrent truncal dystonia (Pisa syndrome) due to donepezil—a case report. *Asian J Psychiatry* 2018;35:47-49.
- 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.
- Doherty KM, van de Warrenburg BP, Peralta MC, et al. Postural deformities in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2011;10:538-549.
- 水間啓太, 黒田岳志, 河村 満. 甲状腺機能低下症に伴う首下がり症候群. *神経内科* 2014;81:81-87.
- Taniguchi K, Okino I, Yamamoto N, et al. Two cases with dropped head syndrome caused by hypokalemic myopathy. *Rinsho Shinkeigaku* 2011;51:110-113.
- 赤石哲也, 菊池昭夫, 長谷川隆文ら. DPP-4 阻害薬ほか薬剤による首下がり症候群. *神経内科* 2014;81:88-92.
- Kaido M, Yuasa Y, Ikeda H. A survivor of Hodgkin lymphoma manifesting dropped head syndrome as a late-onset complication of radiotherapy: a case report. *Rinsho Shinkeigaku* 2018;58:308-313.
- Katz JS, Wolfe GI, Burns DK, et al. Isolated neck extensor myopathy A common cause of dropped head syndrome. *Neurology* 1996;46:917-921.
- Ota T, Yoshida K, Suzuki Y, et al. A case of dropped head syndrome suspected due to Dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitor use. *Rinsho Shinkeigaku* 2021;61:329-331.
- Suzuki T, Matsuzaka H. Drug-induced Pisa syndrome (pleurothotonus): epidemiology and management. *CNS Drugs* 2002;16:165-174.
- Brodell JD Jr, Sulovari A, Bernstein DN, et al. Dropped head syndrome: an update on etiology and surgical management. *JBJS Rev* 2020;8:e0068.
- Hasegawa N, Shimada K, Yamamoto Y, et al. A case of dementia with Lewy bodies showing cervical dystonia after donepezil administration. *Rinsho Shinkeigaku* 2010;50:147-150.
- Sahin OZ, Ayaz T, Yuce S, et al. A rare case of acute renal failure secondary to rhabdomyolysis probably induced by donepezil. *Case Rep Nephrol* 2014;2014:214359.
- Hsu CW, Lee Y, Lin PY. Reversible Pisa syndrome induced by rivastigmine in a patient with early-onset alzheimer disease. *Clin Neuropharmacol* 2017;40:147-148.
- Vanacore N, Suzzareddu G, Maggini M, et al. Pisa syndrome in a cohort of Alzheimer's disease patients. *Acta Neurol Scand* 2005;111:199-201.
- Huvent-Grelle D, Roche J, Camus FE, et al. Relationship between cholinesterase inhibitors and Pisa syndrome in a cohort of five French patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1472-1475.
- Huvent-Grelle D, Roche J, Gaxatte C, et al. Relation between Pisa syndrome and choline esterase inhibitors in a cohort of Alzheimer's disease patients. *Presse Med* 2009;38:150-153.
- 目崎高広. 首下がり症候群の病態生理. *神経内科* 2014;81:1-8.
- Margraf NG, Rohr A, Granert O, et al. MRI of lumbar trunk muscles in patients with Parkinson's disease and camptocormia. *J Neurol* 2015;262:1655-1664.
- Pollock D, Cunningham E, McGuinness B, et al. Pisa syndrome due to donepezil: pharmacokinetic interactions to blame? *Age Ageing* 2017;46:529-530.
- Kwak YT, Han IW, Baik J, et al. Relation between cholinesterase inhibitor and Pisa syndrome. *Lancet* 2000;355: 2222.
- Miyaoka T, Seno H, Yamamori C, et al. Pisa syndrome due to a cholinesterase inhibitor (donepezil): a case report. *J Clin Psychiatry* 2001;62:573-574.
- Villarejo A, Camacho A, García-Ramos R, et al. Case report: cholinergic-dopaminergic imbalance in Pisa syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2003;26:119-121.
- Cossu G, Melis M, Melis G, et al. Reversible Pisa syndrome (pleurothotonus) due to the cholinesterase inhibitor galantamine: case report. *Mov Disord* 2004;19:1243-1244.
- Chen CF, Hsu HC, Ouyang WC, et al. Galantamine-induced pisa syndrome: Memantine as an alternative. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:660-661.
- Negoro K. Dropped head due to donepezil. *Neurol Med* 2011;74:319-320.
- Shinfuku M, Nakajima S, Uchida H, et al. Pisa syndrome caused by an acetylcholinesterase inhibitor in a patient with dementia with Lewy bodies. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011;65:299.
- Leelavathi M, Rosdinom R, Suguna M. Pisa syndrome secondary to rivastigmine: a case report. *Clin Ter* 2012;163: 31-32.

- 33) Ioannidis P, Maiovis P, Balamoutsos G, et al. Acute Pisa syndrome after administration of a single dose of donepezil. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012;24:E26.
- 34) 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.
- 35) Chao PC, Li JC, Yeh TC, et al. A very low dose of rivastigmine-induced Pisa syndrome in a clozapine-treated patient. *Aust N Z J Psychiatry* 2018;52:204-205.

### Abstract

#### Abnormal posture of the trunk related to donepezil hydrochloride: report of 2 cases

Akihiro Ueda, M.D.<sup>1)</sup>, Kenichi Komatsu, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Makio Takahashi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Neurology, Kitano Hospital, Tazuke Kofukai Medical Research Institute

Patient 1, an 80-year-old woman with Alzheimer's disease, had been taking donepezil 5 mg for 2 years. Donepezil was increased to 10 mg, and 2 months later, the patient developed dropped head syndrome. MRI and needle EMG abnormality of the neck extensor muscles suggested focal myopathy, but the symptom disappeared within 2 months by discontinuing donepezil. Patient 2, a 78-year-old man with Lewy body dementia, had been taking levodopa and pramipexole (PPX). One month after tapering levodopa, donepezil 3 mg was introduced, and Pisa syndrome (bending of the trunk to the right anterior direction) developed 10 days later. Donepezil and PPX were discontinued and levodopa was increased. Within 5 months, his posture had almost recovered. Cholinesterase inhibitors can induce abnormal posture of the trunk, and clinicians should be aware of this uncommon but important side effect.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2023;63:85-91)

**Key words:** cholinesterase inhibitors, dropped head syndrome, Pisa syndrome, dystonia, focal myopathy

---