

〈症例報告〉

ブロムペリドールと塩酸ドネペジルの併用投与によって悪性症候群を呈したレビー小体型痴呆と考えられる1例

植木 昭紀 岩堂 仁美 眞城 英孝 守田 嘉男

〈要 約〉 幻視、妄想に対して抗精神病薬を投与し塩酸ドネペジルを追加したところ、錐体外路症状の増悪、悪性症候群を発症したレビー小体型痴呆を経験し両者の併用は慎重に行うべきと考えられた。症例は68歳の男性で67歳より具体的な生々しい幻視とそれに関連する妄想がありブロムペリドールを12mgまで投与し、アルツハイマー型痴呆が疑われたため塩酸ドネペジル5mgを追加した。1週間後にはパーキンソン症状が増悪し、1カ月後、極端な前屈姿勢のため眼瞼や前頸部の浮腫、低蛋白血症がみられ、1カ月半後、悪性症候群が出現した。薬剤の中止、輸液、経管栄養により悪性症候群は軽快したが、薬剤の中止から1カ月後もパーキンソン症状は残りレボドパの投与により軽減した。しかし幻視が再燃、妄想は系統化し、認知機能障害は悪化した。錐体外路症状の増悪、悪性症候群の発症の理由として低栄養に加えて抗精神病薬と塩酸ドネペジルの併用が関与したものと推察された。

Key words: レビー小体型痴呆, 塩酸ドネペジル, 抗精神病薬, 悪性症候群

(日老医誌 2001; 38: 822—824)

はじめに

塩酸ドネペジル(ドネペジル)はアセチルコリン分解酵素を阻害することによって、アセチルコリン(ACh)作動性神経系を賦活する薬剤である。ドネペジルはACh作動系の機能低下がみられ、アセチルコリン分解酵素活性が残っている軽度から中等度のアルツハイマー型痴呆(ATD)の認知機能障害を改善し精神症状、家庭内の生活や社会的行動を中心とした全般的臨床症状に対して有効性が確認されている。レビー小体型痴呆(DLB)においてもACh作動性神経系の起始核であるマイネルト基底核の障害や大脳皮質のACh作動性機能の低下がATDより強いこと、ドネペジルと同様にアセチルコリン分解酵素阻害作用を持つタクリンが有効であったATD患者が、実際はDLB患者であったとする報告²⁾やDLBの認知機能障害や妄想に対してドネペジルが有用であるとする報告⁴⁾がある。

今回われわれは、幻覚、妄想に対してブロムペリドール(BPD)を投与していたDLB患者にドネペジルを追加投与したところ、それまで軽度であった錐体外路症状の著しい増悪をきたし、悪性症候群を呈した症例を経験した。抗精神病薬とドネペジルの併用時には慎重な経過観察が必要であるとの警鐘を与える貴重な症例であると考えられた。

症 例

症例: 68歳, 男性。

家族歴・既往歴: 特記すべきことはない。

現病歴および経過: 62歳で定年退職し健康であったが、平成11年頃(67歳時)より「今日は何日か?」と繰り返し聞くようになり、一度聞いてもすぐに忘れてしまうようになった。平成12年8月、「部屋の隅に外国人がいる」と幻視を訴えたため、8月24日某病院を受診した。塩酸チアプリド150mg/日、エチゾラム1mg/日の投与が開始されたが、その後も道に止めてある車を見て「あの中にあやしい外国人が乗っている」と述べたり、「外国人が家の中から荷物を運び出している」と、幻視とそれに関連した被害妄想が出現したため、9月4日当科を受診した。

幻視、妄想に加えて初診時より軽度の四肢固縮がみられた。複数回の診察で、時間見当識の障害を認め、図形模写は拙劣であったが、症状は一定せず、時に注意の集中が悪く、会話のまとまりに乏しく、計算障害がみられることもあった。某病院の処方薬に加えBPD 1.5mg/日内服を開始した。しかし、症状は改善せず、9月11日に入院となった。入院後、塩酸チアプリド、エチゾラムを中止し、9月29日までにBPDを徐々に12mg/日に増量し、幻視、妄想はかなり消退した。この時のMini-Mental State Examination(MMSE)では22点(時間の見当識—2, 計算—4, 想起—1, 図形—1), Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised(WAIS-R)では言語性IQ 86, 動作性IQ 64, 総合IQ 74であった。三宅式記憶力検査では有関係対語2—4—2, 無関係対語2—2—4, ベントン視覚記憶検査(施行法A)では正確数0, 誤謬数22と記憶力障害の存在が明らかであった。脳波検査では6Hz前後, 30~60μVの徐波の混入が多く境界判定であった。頭部MRIでは前頭葉、頭頂葉に萎縮を認めたが、海馬を含めた側頭葉の萎縮は著明ではなかった(Fig. 1)。N-isopropyl-P-[¹²³I]-iodoamphetamine SPECTでは頭頂葉、後頭葉の血流低下がみられた(Fig. 2)。

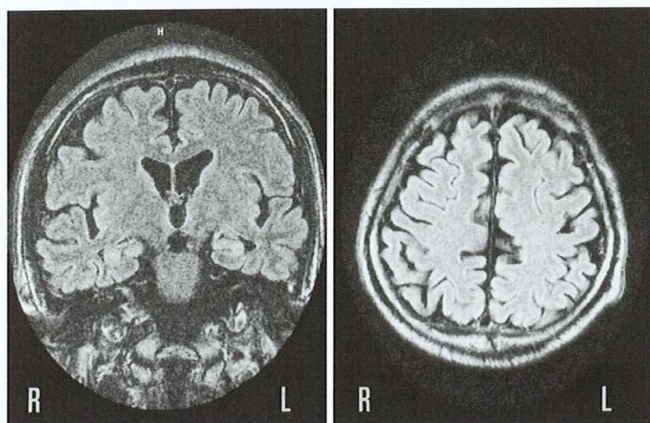


Fig. 1 Brain MRI of T1 weighted image (TR=9,000 msec, TE=105msec). The atrophy of the inferior temporal lobe, parahippocampus and hippocampus was not remarkable in coronal view. Axial sequence showed atrophy of the frontal and parietal cerebral cortices.

10月17日よりドネペジル 3mg/日の内服を開始した。副作用と考えられる症状はみられず7日後、5mg/日に増量した。10月30日頃より四肢固縮に加えて、仮面様顔貌、小幅歩行が出現した。BPDを10mg/日に減量したが、錐体外路症状は次第に増悪し、極端な前屈姿勢がみられるようになった。11月下旬より、極端な前屈姿勢のため両側眼瞼、前頸部に浮腫を生じた。11月27日の血液生化学検査で総蛋白5.9g/dlと低値を示した以外、一般検血、心電図検査、胸部単純X線撮影、甲状腺ホルモン値に特に異常はなかった。さらに錐体外路症状の増悪と浮腫が著しくなり、12月20日より、BPD6mg/日に減量し、ドネペジルは中止した。12月23日、38℃以上の発熱が出現し、CK 4,386U/l (MM99%), GOT 96U/l, LDH 291U/l に上昇、無動、緘黙状態となったため悪性症候群と診断し、BPDも中止し、輸液、経管栄養を行った。12月29日には平熱となり、平成13年1月4日にはCK 128U/l, GOT 21U/l, LDH 202U/l と正常値に戻り、総蛋白6.5g/dl に回復し、極端な前屈姿勢や浮腫も消失した。しかし無動、四肢固縮、歩行障害はまったく改善せず、1月5日よりレボドパ200mg、カルビドパ200mg/日内服を開始し、1月12日レボドパ300mg、カルビドパ300mg/日まで増量した。それにより無動、四肢固縮、歩行障害は軽減したが、幻視が増悪し、「娘の婿が外国人とつながっていて自分を陥れた」と述べ、妄想の発展が窺われるとともに、易怒性、多幸性がみられるなど感情機能の障害がみられた。1月18日からリスペリドン 1mg/日の追加投与により、幻視、感情機能の障害はやや改善した。認知機能の変動は大きく、日によって午前または午後によって会話が支離滅裂になったりした。認知機能障害は入院時に較べて増悪しており、2月の比較的穏やかな状態の良い時に施行したMMSEは12点（時間・場所の見

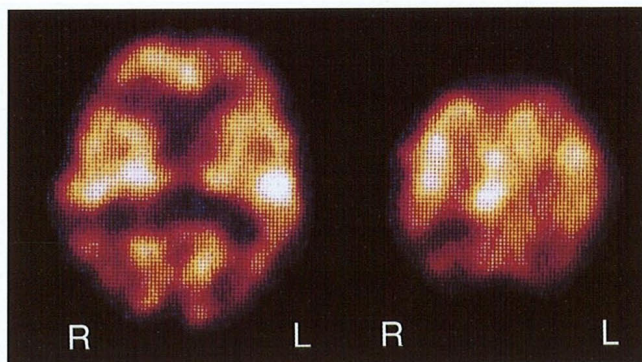


Fig. 2 The transverse images of SPECT demonstrate a reduced uptake in the bilateral parietal and occipital lobes, predominantly on the right side.

当識—9, 計算—5, 想起—3, 図形—1), WAIS-R は言語性 IQ 62, 動作性 IQ 49, 総合 IQ 53であった。脳波検査は6 Hz 前後の徐波の混入が多く、入院時と較べて大きな差はなかった。

考 察

DLB と ATD との臨床的鑑別は必ずしも容易ではないが、DLB には進行性の認知機能障害に加えて、注意や明晰さの著明な変化を伴う認知機能の変動、構築され具体的な内容の繰り返される幻視体験、特発性のパーキンソニズムを呈する特徴がある以外に、経過が早く早期に高度の痴呆に至ることが多いこと、幻視に基づいた妄想が随伴することがある³⁾。本症例では、周囲への関心や注意、認知機能障害が変動するとともに、経過中に悪性症候群を併発したことも関係するかもしれないが、認知機能障害の急激な進行を認めたこと、具体的な生々しい幻視体験とそれに基づき発展、系統化する妄想を認めた。しかし、ドネペジル投与以前には軽度の固縮を認めた以外パーキンソン症状は明らかではなく、当科受診前から投与されていた塩酸チアプリドの影響も考慮してDLBを疑いながらもATDと診断していた。しかしドネペジルをBPDに追加投与した後、振戦よりも無動、四肢固縮を中心とする錐体外路症状が出現した。BPD、ドネペジル中止後も錐体外路症状は続きレボドパの投与によって改善した。MRIでは海馬や内側側頭葉の萎縮は顕著ではなく、頭頂葉に萎縮を認めた。さらにSPECTでも両側の頭頂葉と後頭葉の血流低下がみられたことから、最終的にMcKeithらの診断基準³⁾によるprobable-DLBと診断した。

DLBはATDとして臨床的に診断されていることが多いといわれている¹⁾が、われわれもDLBとATDの鑑別に苦慮していたためにDLB患者に対してBPDとともにドネペジルを用いることになった。一般にマイネルト基底核から大脳皮質へ、また、内側中隔核から海馬へ投射するACh作動性ニューロンが記憶に重要な役割を

果たしていると考えられている。DLBではATDよりもACh作動性ニューロンの障害は顕著であり特にマイネルト基底核から投射するACh作動性ニューロンが主に障害されていることが報告されている。また、DLBではATDに比して、海馬、内側側頭葉の萎縮は軽度であるとされている。ACh作動性ニューロンの障害が著しく、かつ、投射を受ける海馬は比較的保たれており、海馬のACh作動性が障害されていないことから、DLBに対してアセチルコリン分解酵素阻害薬によるACh作動系賦活が認知機能障害に有効であることが示唆されている。しかし本症例においてはBPDにドネペジルを併用した結果、錐体外路症状の増悪と悪性症候群を引き起こした。これはDLBがATDと較べて錐体外路系の脆弱性を持ち、ドパミン—アセチルコリン系の不均衡が生じやすいことに起因したものと思われた。BPDの投与によって線条体のドパミン神経系が遮断され、相対的にACh神経系が優位となった上に、ドネペジルを併用したことで線条体のACh作動系活性が賦活され、基底核錐体外路系のアセチルコリン過剰状態となり錐体外路症状の増悪さらに悪性症候群を招いたと考えられた。DLB患者9例にドネペジル5mg/日を投与して2例にパーキンソン症状や振戦の増悪を認めたとする報告があり⁵⁾、ドネペジルによるDLBの錐体外路症状の増悪はまれではないと思われる。しかし本報告例のように錐体外路症状の著しい増悪、さらには悪性症候群を発症したものはなく、その理由として低栄養に加えて抗精神病薬との併用が大きな要因として挙げられるのではないかと考えられた。

おわりに

ドネペジルは、その薬効自身と抗精神病薬との相互作用

が少ないため特に併用禁忌とされていないが、ドパミン—アセチルコリン系の不均衡を互いに助長する薬理を持つため併用時には錐体外路症状の出現に注意する必要がある。特にDLBはATDと誤って診断されている可能性があり、本報告例のように結果的にドネペジルを投与していることもまれではないと思われる。ドネペジルの使用時とくに抗精神病薬との併用時には、パーキンソン症状や悪性症候群の出現に常に注意を払うべきである。

文 献

- 1) Lennox GG, Lowe JS: The clinical diagnosis and misdiagnosis of Lewy body dementia, In: Dementia with Lewy bodies, Perry RH, McKeith IG and Perry EK (eds), Cambridge Univ Press, Cambridge, 1997, p9—20.
- 2) Liberini P, Memo M, Spano PF: Lewy body pathology and heterogeneity of Alzheimer's disease. JAMA 1995; 15: 1199.
- 3) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al.: Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. Neurology 1996; 47: 1113—1124.
- 4) Samuel W, Caligiuri M, Galasko D, Lacro J, Narini M, McClure FS, et al.: Better cognitive and psychopathologic response to donepezil in patients prospectively diagnosed as dementia with Lewy bodies: A preliminary study. Int J Geriatr Psychiatry 2000; 15: 794—802.
- 5) Shea C, MacKnight C, Rockwood K: Donepezil for treatment of dementia with Lewy bodies: A case series of nine patients. Int Psychogeriatr 1998; 10: 229—238.

Abstract

Malignant Syndrome Caused By a Combination of Bromperidol and Donepezil Hydrochloride in a Patient With Probable Dementia With Lewy Bodies

Akinori Ueki, Hitomi Iwado, Hidetaka Shinjo and Yoshio Morita

The patient was a 68-year-old man with a 1-year history of delusions related to well-formed and detailed visual hallucinations. Bromperidol 12 mg was prescribed to treat his symptoms. After a diagnosis of dementia of Alzheimer's type was suspected, the patient received donepezil hydrochloride 5 mg. One week later, the patient's Parkinsonism deteriorated. One month later, the patient developed radical edema of the eyelids and the anterior neck, hypoproteinemia, and severe anteflexion of the body. One and a half months later, the patient developed malignant syndrome. His medication was discontinued and parenteral nutrition was started. The patient recovered from his malignant syndrome. However, 1 month later, his Parkinsonism had not improved. The patient received levodopa to treat his Parkinsonism and his symptoms subsequently improved. The hallucinations and systematized delusions returned. The patient's cognitive impairment deteriorated on one side.

The aggravation of extrapyramidal symptoms and the development of malignant syndrome were believed to have been caused by the combination of bromperidol and donepezil hydrochloride and poor nutrition. Caution should be exercised when prescribing antipsychotic drugs with donepezil hydrochloride.

Key words: Dementia with Lewy bodies, Donepezil hydrochloride, Antipsychotic drug, Malignant syndrome (Jpn J Geriatr 2001; 38: 822—824)