

パーキンソン病の幻視・体感幻覚に抑肝散で臨床的な改善がみられた症例

東京女子医科大学医学部神経内科学

イノセ	ユリ	コバヤシ	マサキ	イイジマ	ムツミ
猪瀬	悠理	小林	正樹	飯嶋	睦
シミズ	ユウコ	ウチヤマ	シンイチロウ	イワタ	マコト
清水	優子	内山真一郎	・岩田		誠

(受理 平成19年12月11日)

A Case Report of Parkinson's Disease, in Whom Yokukansan Was Effective on
Visual Hallucination and CenesthopathyYuri INOSE, Masaki KOBAYASHI, Mutsumi IJIMA,
Yuko SHIMIZU, Shinichiro UCHIYAMA and Makoto IWATA

Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

Between 20% and 45% of the patient with Parkinson's disease (PD) have hallucination in their lives, and most of them are visual. We have a 68-year-old female patient with PD lasting for 20 years and she has peculiar cenesthopathy and visual hallucination. She has been taking levodopa/carbidopa, pergolide and cabergoline. Since 2004, she has had visual hallucinations of people and insects, as well as cenesthopathy that Manta ray was sticking on her back. Her consciousness was alert and she had not dementia. Single-photon emission computed tomography (SPECT) shows the decreasing uptaking of HM-PAO in left parietal robe and bilateral occipital robe. As for her treatment, we replaced the dopamine agonist cabergoline with pramipexole, in order to prevent the excessive buildup of dopamine. She also started Yokukansan at 2.5 g/day and up to 7.5 g/day. The frequency of hallucinations was reduced from 50% to 25% of the time she was awake. We concluded that Yokukansan is effective for hallucination in PD.

Key words: Parkinson's disease, visual hallucination, cenesthopathy, single-photon emission computed tomography (SPECT), Yokukansan

はじめに

Parkinson 病 (PD) ではその経過中に 20～45% で幻覚を認める¹⁾。訴えとしては幻視が圧倒的に多く、内容はヒトや動物の姿など現実的なものが多いとされる。PD の経過中に幻覚が問題となった場合、幻覚発現の直近に増量された薬剤を減量・中止するか非定型抗精神病薬を投与するのが一般的である。しかし、そのために運動障害が増悪することがしばしば問題とされている。また、抗パーキンソン病薬を減量せずに抑肝散の投与を行うことにより幻覚が軽減したとの報告がある²⁾³⁾。今回我々は特徴的な幻視に加え体感幻覚を呈し、抑肝散にて臨床症状の改善がみられた PD 患者を経験したので文献的考察を交えて報告する。

症 例

患者：68 歳女性。

主訴：幻覚。

既往歴・家族歴：特記すべきことはない。

現病歴：20 年前 (48 歳時) 右上肢の振戦で発症し PD と診断された。振戦、筋固縮は右上肢から左上肢、両下肢へと広がり、運動重症度は Hoehn&Yahr (H&Y) III 度であった。3 年前より「人影がみえる」「亡くなった」主人が部屋に入ってきたなどの幻覚が出現した。3 ヶ月前より「小さな虫が鼻の穴や肛門からでてくる」という幻覚が出現し、虫を払うためにトイレの中に 2 時間こもっているという異常行動が出現した。幻覚に対する薬物コントロール目的で入院となった。

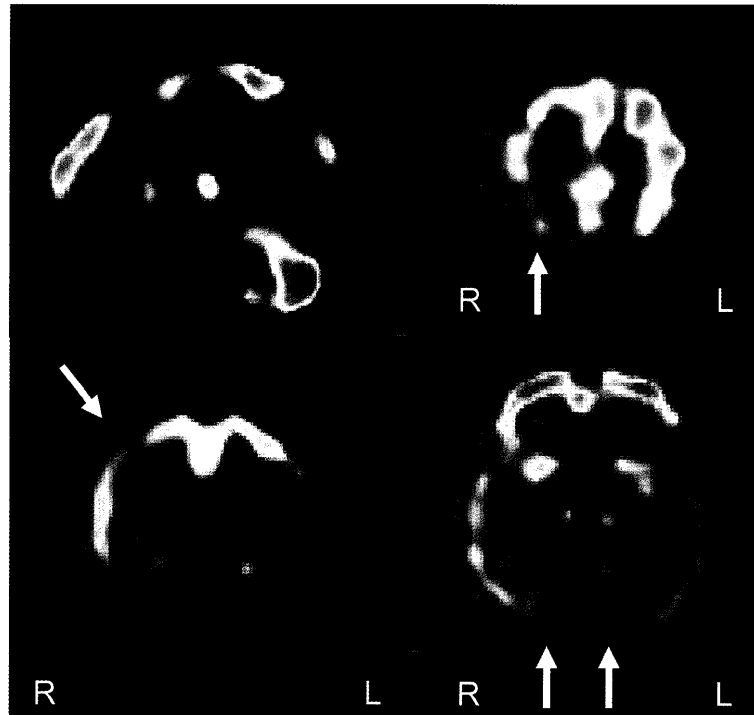


図1 脳血流 SPECT (核種: HM-PAO)

左上: 矢状断, 後頭葉の血流低下を認める。左下: 冠状断, 右頭頂葉の血流低下を認める (矢印)。右上: 水平断, 右頭頂葉の血流低下を認める (矢印)。右下: 水平断, 両側後頭葉の血流低下を認める。

現症: 一般身体所見に特記すべき異常は認めなかった。神経学的所見は、意識清明で会話は小声だがすべて聞き取り可能であった。認知機能は改訂長谷川式簡易知能評価スケール: 28/30 点, minimal state examination (MMSE) 29/30 点であった。表情は無表情で右下肢安静時振戦と Myerson 徴候を認めた。筋強剛は認めなかった。立位時に著明な前傾姿勢があり、歩行は小歩で突進現象を認めた。後方と右側方の姿勢反射障害を認めた。on-off 現象が認められ、夕方には動けなくなり、夕食時には食事介助が必要であった。便秘と起立性低血圧を認めた。入院時の unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) は 66 点であった。幻覚の自己評価スケール Baylor Parkinson's disease hallucination questionnaire (BPDHQ)⁴⁾ では 17/28 点であった。幻覚の内容は背中に生臭いマンタが張り付いている、肛門からミミズのような小さな虫がでてくるというものであり、幻覚にとらわれ虫を追い払うために 2 時間近くトイレにこもっていることがあった。

検査所見: 血算・生化学検査に異常は認めなかった。頭部 MRI では両側海馬および四丘体は萎縮し、橋・両側小脳半球・両側側脳室周囲深部白質～半卵

円中心、橋に T2 高信号域が散在していた。脳血流 SPECT (図 1) では、両側後頭葉、右頭頂葉に HM-PAO の分布の低下を認めたが、前頭葉前下部、帯状回、小脳半球の分布は保たれていた。

入院後経過: 入院後の経過表を (図 2) に示す。まず、ドーパミン過剰状態を改善する目的で, cabergoline を漸減・中止し pramipexole に置換した。off 現象は消失し、運動機能は改善、UPDRS は 66 点から 32 点に低下した。幻覚に関しては、抑肝散を 1 日 2.5g から開始し 7.5g まで増量した。幻覚の見える時間が日中の 50% から 25% に減少したものの BPDHQ では 17 点から 19 点と改善がみられなかった。臨床的には改善していたため、今後も経過観察が必要と思われた。

考 察

PD における幻覚の頻度は 20~45% と報告され、人や動物の姿をした幻視で、幻聴の報告は極めて少ない¹⁾。統合失調症の幻覚のほとんどは幻聴であることや、LSD (lysergic acid diethylamide) などの薬物に誘発される幻視は抽象的な形や色彩、光であることと比較して PD における幻覚は特徴的であるといえる。また、本症例ではマンタが体に張り付いた感

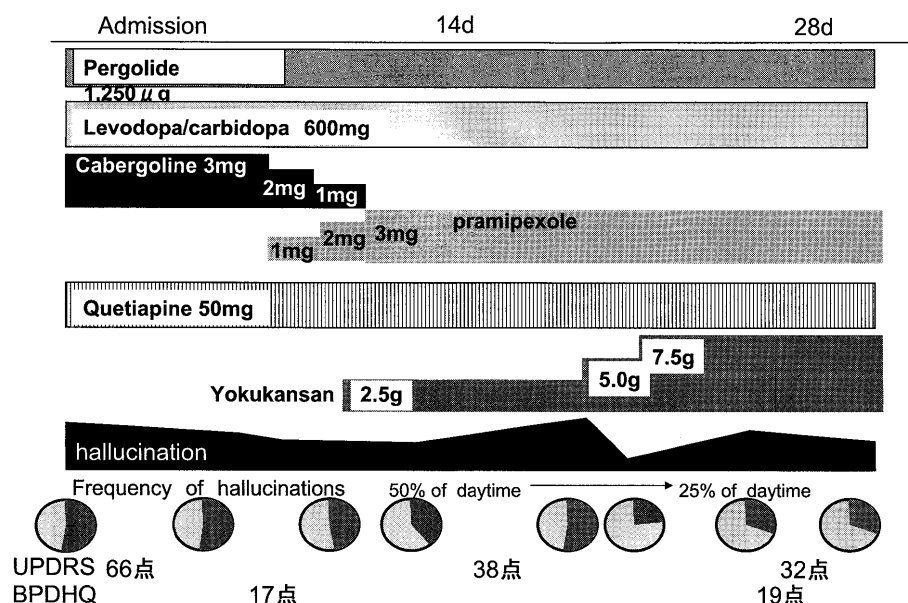


図2 入院後経過

Cabergoline を pramipexole に置換し、抑肝散を加えたことで UPDRS の改善がみられ、幻覚出現時間が短縮した。

UPDRS : unified Parkinson's disease rating scale/BPDHQ : Baylor Parkinson disease hallucination questionnaire

じといった体感幻覚を来した点では稀な例である。PD の幻覚に関連する因子として、①認知機能障害(痴呆)、②PD の重症度、③睡眠障害、④罹病期間、⑤うつ病の存在、⑥抗 PD 薬、⑦視覚障害が挙げられている³⁾。本症例は認知症、抑うつ傾向はなく、視覚障害も認められないが、20 年以上の長い罹病期間、PD の重症度は中等症であるという因子が挙げられた。

PD の幻視は、PET や SPECT で捉えられる脳の機能的変化と関係しており、脳の器質的変化とは無関係であることが判明している⁵⁾。幻覚を有する症例における 18F fluorodeoxyglucose を用いた PET 研究では、PD 群は正常群よりも後頭葉、頭頂葉での糖代謝率が低く、幻視群では非幻視群より左上前頭回で糖代謝が有意に上昇していたとの報告がある⁶⁾。また、SPECT 研究では右紡錘状回の血流低下と右上・中側頭回の血流上昇が幻視に関連していた⁷⁾。Stebbins ら⁸⁾は機能的 MRI での、頭頂葉、帯状回、視覚連合野(MT 領域)の活性低下と下前頭回、尾状核の活性上昇が幻視に関連していたとし、その解釈として、視覚処理システムにおいて、通常は網膜→後頭葉→前頭連合野にいわば bottom up に情報が処理されるのに対して、幻覚群では、前頭連合野をはじめとする前頭系の亢進があり、誤った記憶が呼

び起こされて幻覚を生じる、言うなれば top down であるとする仮説を提唱している。本症例では、SPECT で両側後頭葉の血流低下がある一方、前頭葉前下部、帯状回の分布は保たれており、過去の知見と合致する所見であった。体感幻覚については、機能的 MRI にて視床、島、両側後部帯状回の賦活化を認めたとの報告がある⁹⁾。本症例でも脳血流 SPECT で同部位の血流は保たれており矛盾しない所見であると言える。

幻覚出現の神経分子メカニズムとしては、側頭葉皮質のセロトニン (5-HT₂) 受容体結合能が幻視群では比較的保たれている反面、ほかの層での結合能は低下していたとの報告がある⁹⁾。また、幻視群ではセロトニンの減少が少なく、コリンアセチルトランスフェラーゼが高度に低下し、セロトニン/コリン比が非幻視群の 3 倍になっており、高度に低下したコリン系と比較的保たれたモノアミン系との不均衡により幻視が出現する可能性が報告されている⁹⁾。抑肝散は、セロトニン (5-HIAA) 受容体抑制作用、グルタミン酸上昇抑制作用がある²⁾。すなわち、モノアミンシステムの抑制により幻覚・興奮・焦燥感などの神経症状を抑えることが考えられる。びまん性レビー小体病 (diffuse Lewy body disease ; DLBD) はパーキンソンニズムに幻覚を伴い本症例に類似した症候を

呈しうる。脳血流 SPECT では後頭葉優位に血流低下を示す例が多く、幻視を中心とした幻覚のメカニズムとも共通する点が多いものと思われる。DLBDでの幻視にも抑肝散が有効であったとの報告¹⁰⁾があり同様のメカニズムと推測される。痴呆を伴っていない点で本症例は DLBD とは考えにくい。本症例では、ドパミンアゴニストの変更と抑肝散の投与にて BPDHQ の改善はなかったものの幻覚出現時間の短縮が認められた。体感幻覚についての抑肝散の効果はこれからの研究が待たれるが、本症例では抑肝散の投与により幻視のみでなく体感幻覚の出現時間も短縮した。BPDHQ は幻覚の質や量を具体的に定量できるものではなく、患者本人の主観的評価であり、その時の気分や状況により若干の変動がある⁴⁾。そのため臨床的には改善がみられていてもすぐにはスコアとして改善がみられない可能性があり、長期的な経過観察が必要である。また、今後は脳血流 SPECT などの客観的な指標も取り入れて幻覚を評価していく必要があると考えられた。

結 論

本症例では、ドパミンアゴニストの変更と抑肝散の投与にて BPDHQ の改善はなかったものの幻覚出現時間の短縮が認められた。体感幻覚についての抑肝散の効果はこれからの研究が待たれるが、本症例では抑肝散の投与により幻視のみでなく体感幻覚の出現時間も短縮した。

文 献

- 1) 柏原健一, 大野 学, 勝 康子: Parkinson 病にみられる幻覚, 妄想の性状と背景因子. 臨神経 **45**: 1-5, 2005
- 2) 牧野雅弘, 小田健一郎, 杉本英造: 進行した Parkinson 病に生じた幻覚妄想状態に抑肝散が著功した一例. 神経内科 **64**: 644-645, 2006
- 3) 藤岡俊樹, 井口裕章, 川邊清一: Parkinson 病患者にみられた抑肝散の効果. 神経内科 **65**: 321-322, 2006
- 4) Ondo WG, Tintner R, Vong KD et al: Double blind, placebo-controlled, unforced, titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in parkinson disease. *Mov Disord* **20**: 958-963, 2005
- 5) 栗田 正: Parkinson 病の幻覚—その臨床, 病態と治療—. 脳と神経 **58**: 747-755, 2006
- 6) Papapetropoulos S, Argyriou AA, Ellul J: Factors associated with drug-induced visual hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol* **252**: 1223-1228, 2005
- 7) Oishi N, Udaka F, Kameyama M et al: Regional cerebral blood flow in Parkinson's disease with non-psychotic visual hallucinations. *Neurology* **65**: 1708-1715, 2005
- 8) Stebbins GT, Goetz CG, Carillo MC et al: Altered cortical visual processing in PD with hallucinations. An fMRI study. *Neurology* **63**: 1409-1416, 2004
- 9) Shergill SS, Gameron LA, Brammer MJ et al: Modality specific neural correlates of auditory and somatic hallucination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **71**: 680-690, 2001
- 10) Iwasaki K, Maruyama M, Tomita N et al: Effects of the traditional Chinese herbal medicine Yi-Gan San for cholinesterase inhibitor-resistant visual hallucinations and neuropsychiatric symptoms in patients with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry* **66** (2): 1612-1613, 2005