

## ■原著

Trihexyphenidyl 投与により palilalia の増悪を呈した  
進行性核上性麻痺の一例

佐藤睦美\* 今村 徹\* 森 悦朗\* 石井一成\*\* 堤 明\*\*\*

**要旨：**抗コリン剤投与により palilalia の増悪を呈した進行性核上性麻痺の一例を報告した。症例は56歳女性。2年半の経過で眼球運動障害、筋固縮、寡動、姿勢反射障害、眼瞼痙攣、開眼失行が出現進行した。入院時、前頭葉機能の低下と palilalia がみられた。L-dopa 合剤の増量後、中止していた抗コリン剤の再開したところ、錐体外路症状が軽減する一方で、脱抑制的行動と palilalia が増悪した。本症例の palilalia は錐体外路障害を基盤としたものではなく、前頭葉機能障害による脱抑制的反复行動の一種である可能性がある。抗コリン剤による palilalia の増悪は、前頭葉—基底核—視床回路におけるコリン作動性線維の損傷が本症例の palilalia の発現に関与している可能性を示唆している。

神経心理学 12 ; 197-203, 1996

**Key Words :** 反復言語, 進行性核上性麻痺, 前頭葉基底核回路, 抗コリン剤  
palilalia, progressive supranuclear palsy, frontal-subcortical circuits, anti-cholinergic drug

## I はじめに

進行性核上性麻痺 (Progressive supranuclear palsy : PSP) において palilalia は稀ならずみられる症状とされているが (David et al, 1968 ; Kluin et al, 1993), その機序は明らかではない。我々は、PSP の経過中に特異な palilalia を認め、詳細に観察することができた。本症例の言語症状と脱抑制行動は、抗コリン剤の投与で増悪し、PSP における palilalia や他の行動神経学的症状の病態機序について示唆を与えるものであった。

## II 症 例

56歳。女性。右利き。主婦。

## 1. 主訴

後方へ転びやすい、閉じた目があかない、落ちつきがない。

## 2. 既往歴, 家族歴

特記すべきものなし。

## 3. 現病歴

2年半前から徐々に後方へ転倒しやすくなり、またしゃべりにくくなった。2年前、前医でパーキンソン症候群と抑鬱状態と診断された。その後、軽度の垂直方向眼球運動の制限と体幹の固縮が出現し、bromocriptine 7.5mg/日の投薬を受けたが症状に変化はなかった。9カ月前より、レボドパ/DCI 合剤300mg/

1996年3月11日受理 [共同研究者：山下 光\*, 池田 学\*]

Exacerbation of Palilalia with Trihexyphenidyl in Progressive Supranuclear Palsy

\*兵庫県立高齢者脳機能研究センター臨床研究科, Mutsumi Sato, Toru Imamura, Etsuro Mori, Hikaru Yamashita, Manabu Ikeda : Department of Clinical Neurosciences, Hyogo Institute for Aging Brain and Cognitive Disorders

\*\*兵庫県立高齢者脳機能研究センター画像研究科, Kazunari Ishii : Department of Neuroimaging, Hyogo Institute for Aging Brain and Cognitive Disorders

\*\*\*市立加西病院神経内科, Akira Tsutsumi : Department of Neurology, Kasai City Hospital

(別刷請求先：〒657 神戸市灘区六甲台町1-1 神戸大学バイオシグナル研究センター分子薬理分野 大倉睦美)

日、amitriptyline 75mg/日を併用するようになった。7カ月前より睡眠時無呼吸と開眼困難が出現した。家人の判断で服薬を中止すると開眼困難は改善したが、身体の動きの鈍さが明らかになった。4カ月前より trihexyphenidyl 3mg/日の投与を受けたが、症状の改善はなく、衝動的に立ちあがって転倒することが多くなり、感情表現も減少した。精査目的で当院に紹介され入院した。

#### 4. 入院時現症

一般身体所見に特記事項なし。神経学的所見としては、垂直方向の眼球運動は消失していたが、人形の目現象は陽性であった。眼瞼痙攣がみられたが、その程度には時間的変動があった。また痙攣のない状態でも随意開眼の障害がみられ開眼先行と考えられた。筋力は正常で、振戦もなかった。体幹四肢の筋固縮がみられ、頸部と左上肢に優位であった。寡動、姿勢反射障害、加速歩行が認められた。Myerson 兆候および Snout 反射は陽性であったが、四肢深部反射は正常で、把握反射も認めなかった。協調運動、知覚は正常であった。膀胱直腸障害はなかった。

行動神経学的には、意識は覚醒しているが、注意障害が目立った。家人によれば病後性格が変化し、神経質になったとのことであった。感情の易変性があり、いらいらして暴力行為を働いたり突然泣いたりする。脱抑制行動がみられ、しばしば急に立ったり、制止しているにもかかわらず独歩したりする。MMSE 日本語版 (森ら, 1985) は24点。Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) 日本語版 (本間ら, 1992) は21点であった。日常生活上では記憶障害は明らかではなかった。観念失行、観念運動失行、視覚認知障害は認められない。前頭葉課題では、交互系列描画 (今村, 山鳥, 1993) で間代性保続がみられ、語想起はカテゴリー (花)、語頭音 (か) 指定とも3個/分と低下していた。しかし fist-edge-palm task (Christensen, 1979) はスムーズに遂行可能で、反応抑制課題である red-green test (Christensen, 1979)、Stroop test (Weintraub and

Mesulam, 1985) も正常であった。言語面では、自発語は短文レベルで発語量の低下が明らかであった。発話で「……ですよ」という語尾を常同的に使用する。自発語、復唱とも構音障害はなく、音節性、語性錯語もなかった。呼称は正常、短文レベルの理解は音声、文字言語とも正常であった。

日常会話で単文全体や文末を2, 3回繰り返す下記のような palilalia がみられた。

【ご主人は?】「もう帰りましたよ、もう帰りましたよ」

【今日は何日ですか?】「きっとねえ、6月18日ですよ、18日ですよ」

#### 5. 入院時検査所見

一般検尿、血液血清生化学検査は正常であった。脳波は基礎波は9 Hz で、前頭部優位に3 Hz の  $\delta$  波の間欠性の出現をみた。頭部 MRI では、前頭頭頂葉に軽度の萎縮を認め、中脳被蓋にも若干の萎縮がみられた (図1上段)。<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG) と position emission tomography (PET) を用いた局所脳 glucose 代謝画像で、両側前頭葉に右優位の代謝低下がみられ、さらに右視床の代謝も軽度低下していた (図1下段)。

#### 6. 入院後経過

入院時の投薬は、一日量としてレボドパ/DCI 合剤 200mg, bromocriptine 5mg, amantadine 100mg, trihexyphenidyl 4mg であった。Amantadine と trihexyphenidyl を中止したところ、寡動が強くなり、発語も著しく減少した。その後レボドパ/DCI 合剤 300mg/日, bromocriptine 15mg/日まで増量したが、症状改善はみられず、むしろ眼瞼痙攣が増悪し開眼がほとんど不可能となった。Bromocriptine を 2.5mg/日まで減量し、trihexyphenidyl を 2mg/日より再開したところ、眼瞼痙攣が軽減し、固縮、寡動も減じた。しかし trihexyphenidyl 6mg/日まで増量したところ、脱抑制行動が増悪し、以下のような種々の palilalia が挿間性に多量に出現するようになった。

Palilalia はその特徴をもとに次の三つに分

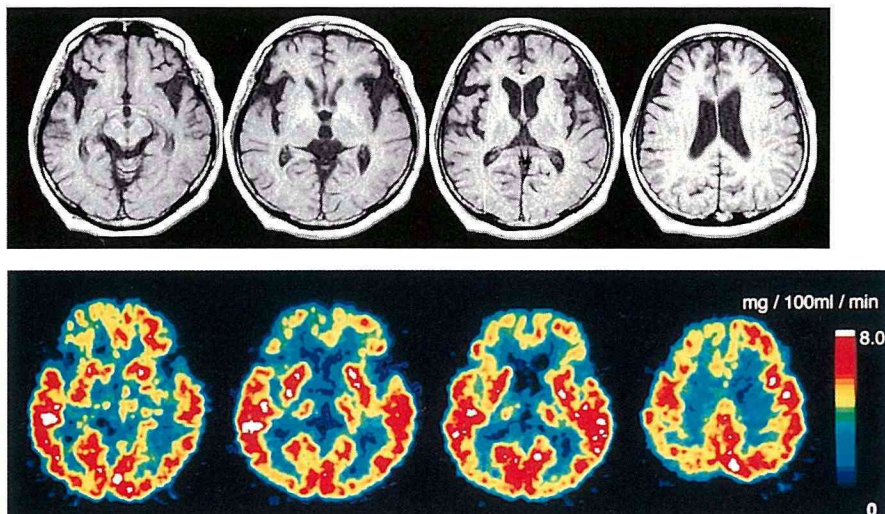


图 1

Axial T<sub>1</sub>-weighted MR images (top) show mild brain atrophy in the frontal lobes and tegmentum of the midbrain. Regional cerebral metabolic rate of glucose assessed with <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography (bottom) is reduced in the frontal lobes and thalamus, predominantly in the right side.

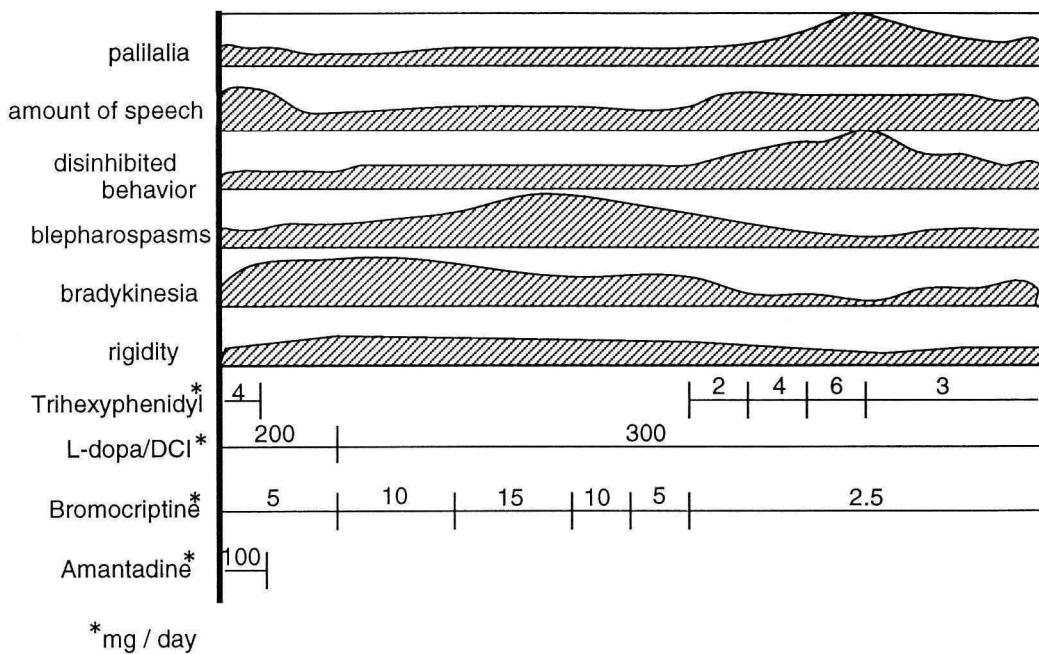


图 2

The course of medical treatment and clinical symptoms

類できた。

(1) 加速しながら多数回繰り返す、最後は logoclonia になってしまうもの。

「困りましたよ、困りましたよ、困ったよ困ったよ困ったよ困ったよ、困った困った困った困った、こまこまこまこまこま、ここここここ……」

(2) 単文を多数回繰り返すが、速度や声量の変化のないもの。

「先生もおられなくなってしまいましたよ、先生もおられおられなくなってしまいましたよ、先生もおられなくなってしまいましたよ……」

(3) 会話時に echolalia から続けて palilalia になってしまうもの。

【私は誰ですか】「私は誰ですかと言ってるのはね、私は誰ですかと言ってるのはね、言ってるのはね……」

Palilalia 出現中に話しかけると palilalia を止めて応答することが可能であったが、その発語がさらに palilalia になることが常であった。独語で palilalia を続けることもあり、時には2時間以上続き、最終的には小声で単語の反復がみられた。さらに「何度もねえ、言ってるうちにねえ、とも、とも、とも、となってしまうましたよ。なってしまうましたよ」と実況中継のように自己の palilalia を口頭で記述することもよくみられた。

また palilalia の持続中には焦燥感を訴え、行動面でも看護婦の手を強く握って離さないといった脱抑制的な行動や、コードを繰り返し引っ張り続けるという反復行動が付随してみられた。最終的に一日量をレボドパ/DCI 合剤 300mg, bromocriptine 2.5mg, trihexypenidyl 3mg としたところ、palilalia と他の脱抑制行動などは目立たなくなった。

### III 考 察

本症例は、Collins et al (1995) の PSP の臨床診断基準に合致する。本症例を特徴づけている palilalia, 開眼困難は PSP の症状としてそれほど稀なものではない。De Bruin and Lees (1992) による PSP 67例の検討では、眼

瞼痙攣は22%、開眼失行は25%でみられ、Kluin et al (1993) によると PSP と臨床診断された44例中5例に palilalia がみられている。本症例は palilalia を呈したこと以外にも「……ですよ」という語尾を常同的に使用する点や、いわゆる減弱形反響言語を伴う点で宇山ら (1989) の症例と類似している。本症例における palilalia の特徴は、レボドパ/DCI 合剤の増量後、中止していた抗コリン剤を再開したところさまざまなパターンの palilalia が挿間性に出現したことである。

Sterling (1924) は palilalia を、反復速度の加速性と声量低下を伴う palilalie spasmodique resp. heterolalique (痙攣性異音性) と速度や声量の変化しない palilalie atonique resp. homolalique (無力性同音性) の2型に分類した。Ajuriaguerra and Badaracco (1955) は、palilalia は錐体外路障害、仮性球麻痺、大脳皮質障害の三つの病態で起こり得るとし、錐体外路性障害では運動調整障害が、仮性球麻痺においては知的機能低下と筋緊張異常の組み合わせが、皮質障害においては高次の精神機能の障害が、それぞれ基盤となって起こると論じている。これら二つの議論をふまえて、Parkinson 症候群などでよくみられる痙攣性異音性の palilalia はより要素的な神経学的症候として捉え、Pick 病などの痴呆性疾患で観察される無力性同音性の palilalia はより高次の認知機能が関係している、と論じるものが多い (Ikeda and Tanabe, 1992; 内海ら, 1994; 下村, 1995)。本症例では、痙攣性異音性の palilalia に echolalia を伴うことがあったが、このような palilalia は要素的障害と高次の認知機能障害の中間に位置するものであるという考え方もある (内海ら, 1994)。しかし本症例では、palilalia の最も目立つ時期に痙攣性異音性と無力性同音性の両者がみられ、この時点では Parkinson 症状は軽減しており、むしろ焦燥感の訴えと脱抑制行動、反復行動が目立っていた。したがって本症例でみられた palilalia は、錐体外路障害の一種としての神経症候というよりも、脱抑制的反復行動としての

palilalia が精神症状によって修飾されたもの、と考える方が良いと思われる。

本症例においては、palilalia と脱抑制行動の増悪および Parkinson 症状の軽減は、抗コリン剤の投与再開と並行していた。PSP においては、無名質、Meynert 核、線条体、視床背内側核、中脳、橋を含む広範な部位でのコリン作動性ニューロンの障害が認められ、その認知機能への関与が推定されている (Ruberg et al, 1985 ; Malessa et al, 1991 ; Daniel et al, 1995)。一方 Palilalia の責任病巣としては、大脳基底核、前頭葉、視床、中脳さらには前頭葉—視床回路などが考えられてきた (長谷川ら, 1986 ; 宇山ら, 1989 ; Ikeda and Tanabe, 1992 ; 内海ら, 1994 ; 下村, 1995)。近年、前頭前野、基底核、視床から成る神経回路の障害が、認知機能障害や脱抑制行動をきたすとして注目されている (Cummings, 1993)。この神経回路の伝達物質の詳細は明らかにされていないが、コリン作動性ニューロンが前頭葉や尾状核や視床などで関与している可能性は否定できない。本症例では、レボドパ/DCI 合剤の増量下での抗コリン剤再開によってコリン系とドーパミン系のインバランスを招き、前頭葉—基底核—視床回路におけるコリン作動性ニューロンの障害が強調され、脱抑制行動と palilalia が増悪した可能性がある。PSP においては PET での局所脳グルコース代謝の線条体、前頭葉の低下が報告されており、本症例では前頭葉と右視床に代謝の低下が目立ったが、PSP では比較的病理学的変化の軽いとされる前頭葉の代謝低下は、基底核—視床—前頭葉回路の関与によるものと考えられ、これらも我々の仮説を支持する所見といえる。

PSP では、基底核病変による錐体外路障害を基盤とした palilalia 以外にも、前頭葉—基底核—視床回路損傷による認知機能障害が関与する脱抑制的反復行動としての palilalia が出現する可能性がある。両者は症候学的にも病巣局在の面からも完全に切り離せるものではなく、PSP のごとく錐体外路症状と認知機能障害を呈する疾患では両者が併存する可能性があ

るが、本症例の抗コリン剤に対する反応は、前頭葉—基底核—視床回路の障害が palilalia の発現に関与していることを示唆すると考えられる。

## 文 献

- 1) Ajuriaguerra JDE, Badaracco JG : Contribution a l'etude des desorganisations conjointes de la parole et du mouvement. *Encephale* 44 ; 297-335, 1955
- 2) Christensen AL : Luria's Neurological Investigation, 2nd ed. Munksgaard, Copenhagen, 1979
- 3) Collins SJ, Ahlskog JE, Parisi JE et al : Progressive supranuclear palsy ; neuropathologically based diagnostic clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58 ; 167-173, 1995
- 4) Cummings JL : Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 50 ; 873-880, 1993
- 5) Daniel SE, De Bruin VMS, Lees AJ : The clinical and pathological spectrum of Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy) ; a reappraisal. *Brain* 118 ; 759-770, 1995
- 6) David NJ, Mackey EA, Smith JL : Further observation in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 18 ; 349-356, 1968
- 7) De Bruin VMS, Lees AJ : The clinical features of 67 patients with clinically definite Steele-Richardson-Olszewski syndrome. *Behav Neurol* 5 ; 229-232, 1992
- 8) 長谷川修, 小林秀雄, 義井譲ら : 傍正中視床・中脳梗塞 (Castaigne) に伴って出現した同語反復症. *神経内科* 24 ; 573-577, 1986
- 9) 本間昭, 福沢一吉, 塚田良雄ら : Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) 日本語版の作成. *老年精神医学* 3 ; 647-650, 1992
- 10) Ikeda M, Tanabe H : Two forms of palilalia ; a clinicoanatomical study. *Behav Neurol* 5 ; 241-246, 1992
- 11) 今村徹, 山鳥重 : 神経心理学的検査——ベッドサイドでの定性的評価のために——. *Clin Neurosci* 11 ; 1130-1132, 1993

- 12) Kluin KJ, Foster NL, Berent S et al : Perceptual analysis of speech disorders in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 43 ; 563-566, 1993
- 13) Malessa S, Hirsh EC, Cervera P et al : Progressive supranuclear palsy ; Loss of choline-acetyltransferase-like-immunoreactive neurons in the pontine reticular formation. *Neurology* 41 ; 1593-1597, 1991
- 14) 森悦朗, 三谷洋子, 山鳥重 : 神経疾患患者における日本語版 Mini-Mental State テストの有用性. *神経心理* 1 ; 82-90, 1985
- 15) Ruberg M, Javoy-Agid F, Hirsh E et al : Dopaminergic and cholinergic lesions in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 18 ; 523-529, 1985
- 16) 下村辰雄 : 強迫笑い, 反復言語を呈した脳幹被蓋梗塞. *精神医学* 37 ; 603-607, 1995
- 17) Sterling W : Palilalia et le symptome 'linguosalivaire' dans le parkinsonisme encéphalitique. *Rev Neurol* 1 ; 205-220, 1924
- 18) 内海久美子, 深津亮, 藤井充ら : MELAS の一部検例——反復症状ならびに病変分布の特徴——. *臨床精神医学* 23 ; 1219-1230, 1994
- 19) 宇山英一郎, 片平俊彦, 岡田久司ら : Palilalia を呈した進行性核上性麻痺. *臨床神経* 29 ; 617-621, 1989
- 20) Weintraub S, Mesulam MM : Mental state assessment of young and elderly adults in behavioral neurology. In *Principles of Behavioral Neurology*, ed by Mesulam MM, F. A. Davis, Philadelphia, 1985, pp. 71-168

### Exacerbation of palilalia with trihexyphenidyl in progressive supranuclear palsy

Mutsumi Sato\*, Toru Imamura\*, Etsuro Mori\*  
Kazunari Ishii\*\*, Akira Tsutsumi\*\*\*

\*Department of Clinical Neurosciences, Hyogo Institute for Aging Brain and Cognitive Disorders

\*\*Department of Neuroimaging, Hyogo Institute for Aging Brain and Cognitive Disorders

\*\*\*Department of Neurology, Kasai City Hospital

A 56-year-old woman was referred to us with a 30-month history of difficulty of eyelids opening and gait disturbance. The patient was taking common daily doses of L-dopa, bromocriptine, amantadine and trihexyphenidyl, when she was admitted to our hospital. A neurological examination revealed a supranuclear vertical gaze palsy, lead-pipe rigidity, akinesia, and blepharospasm with apraxia of lid opening. Frontal lobe dysfunction was apparent, while functions of memory, praxis, and gnosis were well preserved. Disinhibited behaviors were evident in her daily living. Palilalias were noted in her speech ; when she was asked, she often repeated a short phrase for a few times. Cranial magnetic resonance images demonstrated

mild atrophy in the frontal lobes and the tegmentum of midbrain. Regional cerebral metabolic rate of glucose measured with <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography showed a reduced metabolism in the frontal lobes and thalamus, predominantly in the right.

A cessation of amantadine and trihexyphenidyl worsened the rigidity and akinesia, and an increase of dosage of L-dopa worsened blepharospasm. A re-administration of trihexyphenidyl improved rigidity, akinesia and blepharospasm, but caused a worsening of palilalia and disinhibited behaviors. Two types of palilalia, palilalie spasmodique resp. heterolalique and palilalie atonique resp. homolalique (Sterling, 1924), developed, often accompanied with

disinhibited behaviors, such as violence and abnormal repetition of meaningless acts. Palilalia and stereotyped behaviors often continue for hours. These neurobehavioral abnormalities were improved with decreased dosage of daily trihexyphenidyl.

The palilalia in this patient can be interpret-

ed as a disinhibited behavior caused by frontal lobe dysfunction. The exacerbation of palilalia with an administration of anti-cholinergic drug suggests that this neurobehavioral sign is associated with a disturbance of cholinergic system, which may be involved in the frontal-subcortical circuits.

(*Japanese Journal of Neuropsychology* 12 ; 197-203, 1996)