

■臨床経験

統合失調症にパーキンソン病を併発し抗パーキンソン病治療にて
運動症状・精神症状とも著明な改善を呈したケース林 眞弘¹⁾ 東 光太郎²⁾ 堺 奈々³⁾

抄録：錐体外路症状の悪化を呈した50代後半の統合失調症患者に対し、臨床症状の検討と画像検査（MRI, DaTSCAN）から、特発性パーキンソン病の合併と診断し、L-ドパやドパミンアゴニストなど、抗コリン薬以外の抗パーキンソン病薬による治療を行った。その結果、運動症状だけでなく、精神症状全般における著明な改善を認めた。その臨床経験から、統合失調症に錐体外路症状を呈した症例へのDaTSCANの有用性や抗パーキンソン病薬を用いた治療の重要性、必要性を認識した。

精神科治療学 31(8) ; 1089-1094, 2016

Key words : schizophrenia, Parkinson's disease, DaTSCAN, L-dopa, dopamine agonist

I. はじめに

統合失調症の治療はドパミン仮説に基づき、ドパミンD₂受容体遮断作用をもつ薬物治療が中心である。最近ではセロトニン5-HT_{2A}受容体遮断作用、あるいはドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用など、受容体への多彩な作用を有する新規抗精神病薬による治療が主体となり、これにより従来の定

型抗精神病薬による治療よりも、錐体外路症状の出現頻度の低下や症状の軽化の印象はある。しかし、統合失調症治療薬の作用の主体が抗ドパミン作用であることに変わりはなく、錐体外路症状は、現在も統合失調症の薬物治療の副作用として絶えず念頭に置かねばならない症状であろう。

今回、抗精神病薬を中心とする薬物治療中に錐体外路症状の急激な悪化があり、¹²³I-ioflupane SPECT (DaTSCAN) を用いた画像診断により、統合失調症に合併するパーキンソン病と診断し、L-ドパやドパミンアゴニスト中心の特発性パーキンソン病への治療を行った結果、運動症状だけでなく、精神症状全般の改善を呈したケースを経験したので、報告する。

II. 症 例

〔症例〕50代後半、女性

診断：統合失調症

合併症：Ⅱ型糖尿病

既往歴：特記するものなし。

現病歴：X-40年（10代後半）に統合失調症を

2016年1月8日受稿, 2016年3月25日受理

An antiparkinsonian treatment has remarkably improved the motor and psychotic symptoms. A case of schizophrenic patient with Parkinson's disease.

¹⁾医療法人社団浅ノ川桜ヶ丘病院精神科神経科
〔〒920-3112 石川県金沢市観法寺町へ174〕

Masahiro Hyayashi, M.D., Ph.D.: Department of Neurology and Psychiatry, Sakuragaoka Hospital. Kanpouji-machi he 174, Kanazawa-shi, Ishikawa, 920-3112 Japan.

²⁾医療法人社団浅ノ川浅ノ川総合病院
Koutarou Higashi, M.D., Ph.D.: Asanogawa General Hospital.

³⁾石川県立高松病院精神科
Nana Sakai, M.D.: Department of Psychiatry, Ishikawa Prefectural Takamatsu Hospital.

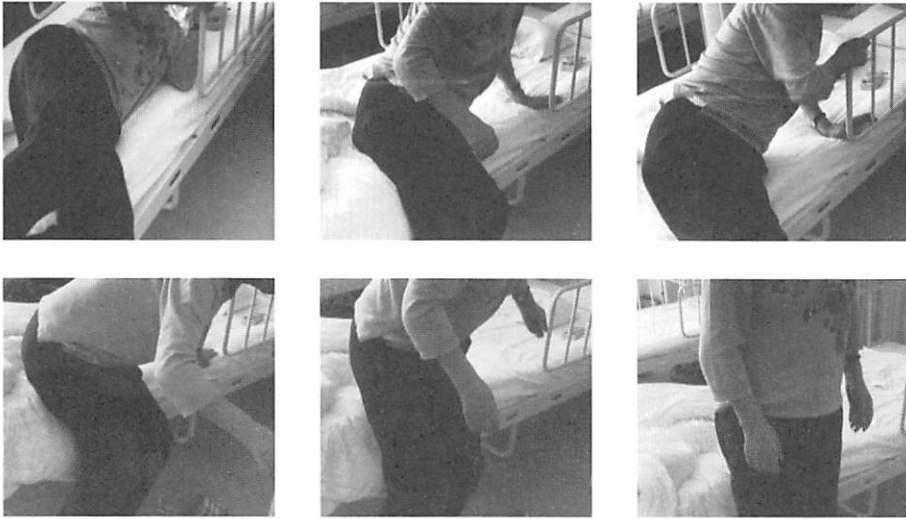


図1 Yahr Stage IV (L-ドパ投与前)

動作開始から立位まで55秒。動作が緩慢で、立位に向かう際の前傾姿勢や前屈位も高度。

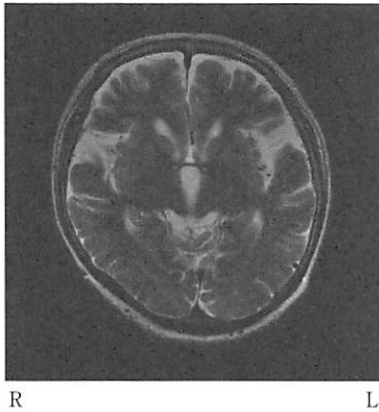


図2 頭部 MRI T2

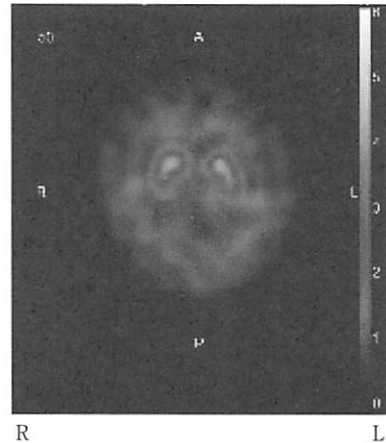


図3 $[^{123}\text{I}]$ -ioflupane SPECT (DaTSCAN)

Specific Binding Ratio (SBR) = 3.20 (R = 3.10 L = 3.30)
SBR (特異的結合度) は ioflupane の線条体と後頭葉の集積比を数値化したもので、5以上が通常の正常範囲。集積の形態はパーキンソン病では、被殻の集積低下に対し、尾状核の集積低下は生じにくいいため、疾患の進行とともに三日月形から円形化し左右差も強くなる傾向がある。

発症。当初は被害・関係妄想や注察妄想などを認め、当院にて長期間 haloperidol (最大12mg/日) を主体に薬物治療を受ける。しかし精神状態の変動・悪化から、入院治療を繰り返し、これまでに当院には20回以上の入院治療歴がある。40代以降、精神症状は妄想症状に加え、情緒の不安定さや衝動性が目立つようになり、lithium carbonate の併用投与を行うも感情のコントロールは限定的であった。さらに糖尿病も併発し、精神状態悪化時は、

易怒性や攻撃性などの高まりが生じ、同居する母への拒絶も強くなり、カロリーコントロールも乱れ、経口血糖降下剤 (sitagliptin phosphate hy-

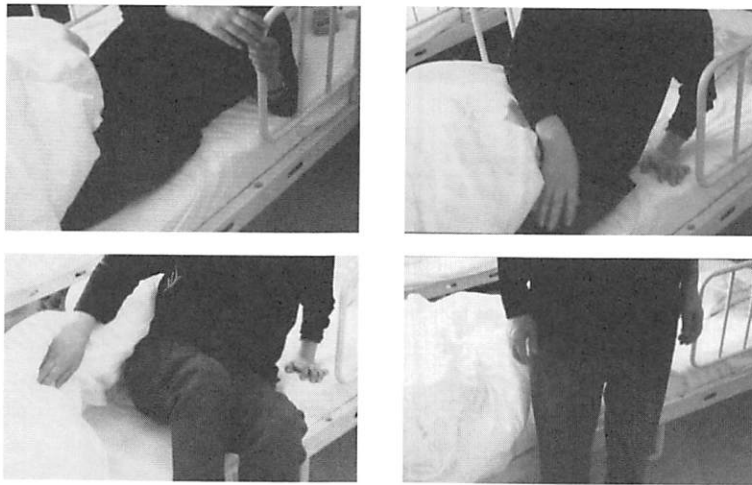


図4 Yahr Stage II (L-ドパ (300mg/日) 投与後)
動作開始から立位まで10秒。一連の動作はスムーズで、上体の前傾・前屈はない。

drate 100mg/日) を含めた服薬が不規則となり、糖尿病の悪化から、血糖値が500~800mg/dl まで上昇し、時に高血糖による意識障害で入院となることもあった。X年6月、再び精神状態が悪化。自己中心的で、些細なことで激しく興奮し、家族が対応できない状態となり、血糖のコントロールもきわめて不良(食後血糖値: 515mg/dl) であり再入院となる。

入院時所見: 精神症状は、拒絶が強く易刺激的、易怒的傾向があり、一方的で自己中心的言動がみられた。神経学的にはやや動作が緩慢で、歩行時に左に軽度傾斜があったが、独立歩行に支障はなかった。

入院後経過: 病棟内でも自制が保てず、スタッフや他患への攻撃性もあり、陽性・陰性症状評価尺度(PANSS)では、スコア116点であり、8日間の隔離対応を要した。抗精神病薬をhaloperidolからrisperidoneへ変更、増量を行い、それにより入院2週目より情緒、行動とも自制を保つことができるようになる。しかし、運動面では、薬物増量を行った時期から、急激に寡動や歩行状態の悪化が目立つようになり、隔離中、独立歩行が一時不能となる。Amantadine投与後もベッドからの起き上がりに時間を要し(図1)、パーキンソン

病統一スケール運動機能検査(UPDRS part III)は44点と高値であった。神経学的には手指の振戦は軽度ながら、左側優位に上下肢の歯車様固縮があり、歩行は小刻み、すり足で、姿勢保持障害もみられたことから、パーキンソン症状の鑑別のため、画像検査(頭部MRI・DaTSCAN)を実施した。頭部MRIの所見では、基底核や白質のラクナなど、軽度の虚血性変化(図2)のみであったが、DaTSCANでは、両側線条体への集積低下を認めた(図3)。これらの所見から運動機能の悪化は、抗精神病薬により誘発され増悪した特発性パーキンソン病の症状と考え、主剤のrisperidoneを6mgから最終的に3mgまで減量し、それと並行する形で治療効果の乏しかった抗コリン薬を減量・中止し、他の抗パーキンソン病薬へ変更し増量を行った。L-ドパへの反応性はよく、L-ドパ・カルビドパ300mg/日投与の時点で、軽度筋強剛は認めるものの起始動作は改善し、入院時より動作全体がスムーズとなった(図4)。抗パーキンソン病薬の投与後、運動症状は改善(UPDRS part III: 11点)し、精神症状の悪化はなく、むしろ症状は顕著に改善し、PANSSスコア62点となり、評価項目では興奮、衝動性、非協調性、そして意欲低下にて特に改善が目立った。また食事療法(1,600キロカ

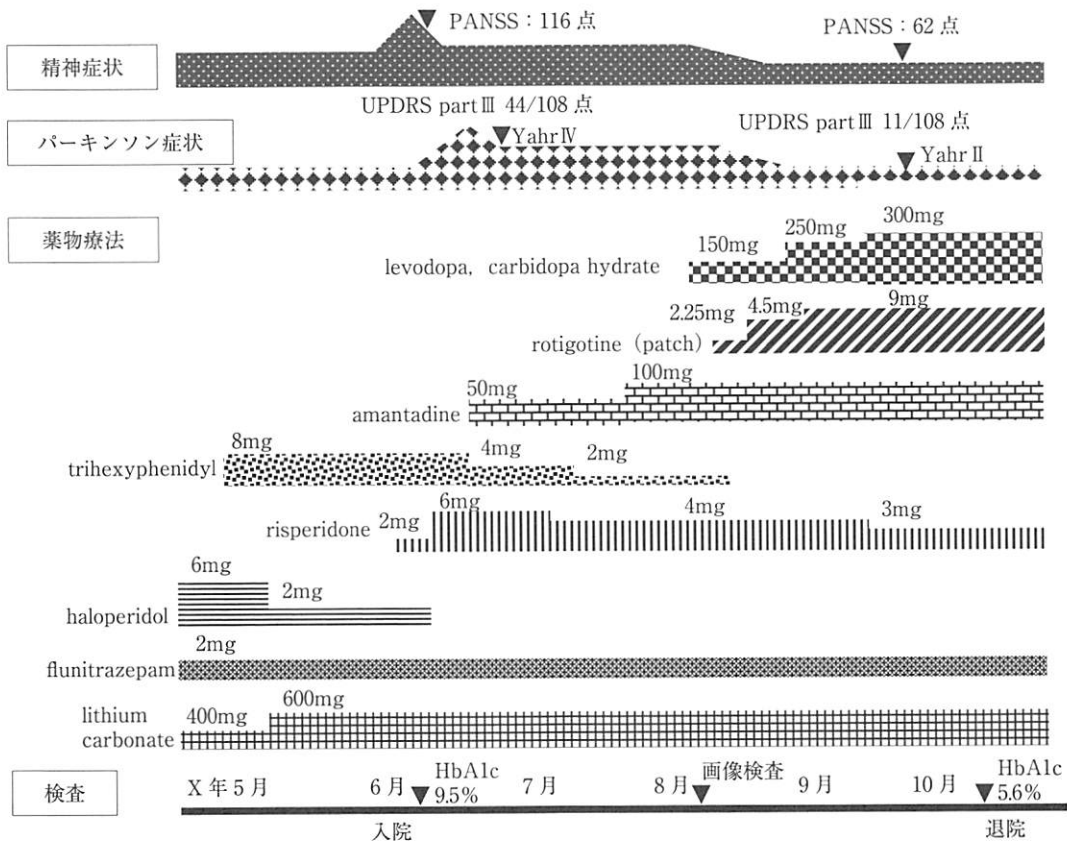


図5 経過図

ロリー食)にも応じるようになり血糖も安定し、HbA1c (NGSP) 値は当初の9.5%から最終的に5.6%の正常値まで改善。外泊でも食量や服薬が順守されていたことから、同年10月に自宅退院となった(図5)。外来通院6ヵ月時、歩行状態の悪化・変動がみられたが、COMT(カテコール-O-メチル基転移酵素)阻害剤配合のL-ドパ製剤を主体にした抗パーキンソン病薬の調整にて運動機能は安定。精神症状においては、抗精神病薬の変更・増量なく安定している。

Ⅲ. 考 察

統合失調症の薬物治療において、多剤化の是正を図ることが望まれているが、難治例や再燃・再発を繰り返すケースでは、錐体外路症状の悪化を

想定しながらも、抗精神病薬の追加や増量を余儀なくされることは少なくない。その際、特に中高年の患者において、抗精神病薬の少量の調整・増量でも錐体外路症状や運動機能障害が予想以上に強く出現することを、臨床上経験することがある。これには抗ドパミン作用の変化や増強による錐体外路症状の悪化はもとより、今回のような特発性パーキンソン病の合併や、陰性症状による無為や廃用性変化による運動機能の脆弱性の影響など、多様な原因が考えられるであろう。近年、糖尿病とパーキンソン病発症との関連も指摘⁶⁾されており、その点からも本症例のような血糖コントロールが不良な場合には、パーキンソン病の合併に注意が必要であろう。

また抗精神病薬治療中の錐体外路症状の悪化時には、精神科領域ではドパミン・コリン仮説に基

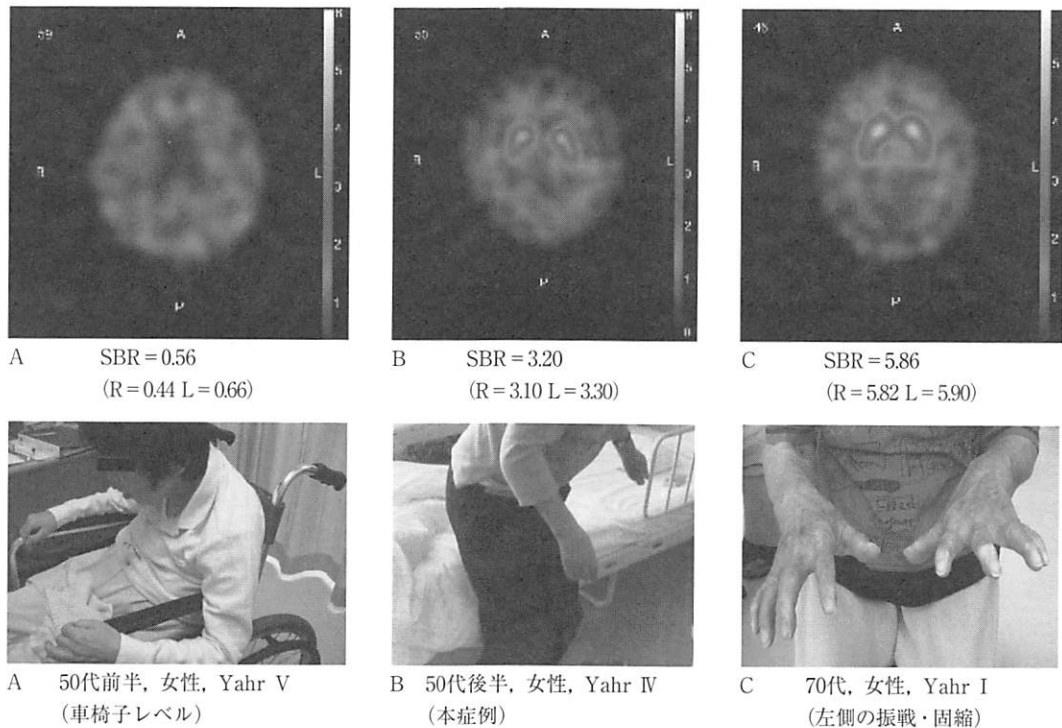


図6 DaTSCAN (上)の集積低下・形態変化とYahr Stage (下) 3症例の比較(本症例Bと進行期症例Aおよび初期症例C)

づき抗コリン薬の投与や増量で調整を図ることが多く、L-ドパやドパミンアゴニストの投薬はあまり行われていない。しかし50歳以上で指数関数的に有病率が高まるといわれている特発性パーキンソン病¹⁰⁾や、その合併の可能性²⁾、さらには特発性パーキンソン病の前駆状態へも注意を向けて、ドパミンの補充や調整を行う必要があると思われる。

薬剤性パーキンソニズムと特発性パーキンソン病の理学所見を例にとるならば、手指振戦、筋強剛の状態や症状の左右差など鑑別できる点はあるものの、アキネジア・固縮が主体(無動固縮型パーキンソン病)の場合には、統合失調症の陰性症状である無為や動作緩慢との判別も必要で、またその重複もあると思われ、臨床症状だけでは鑑別が難しいケースも少なくない。またDIEPSS (Evaluation and Diagnosis of Drug-Induced Extrapyr- amidal Symptoms) は錐体外路症状の評価ツールとして、患者の精神状態や日常生活への影響も含

めて判断する優れたスケール³⁾であり向精神薬治療の際にきわめて有効ではあるものの、薬剤性によって起こる錐体外路症状自体の評価が原則であり、鑑別に用いるスケールではない。一方、DaTSCANにおいては、感度85%、特異性80%という高い精度で、特発性パーキンソン病と薬剤性パーキンソニズム、血管性パーキンソニズムとの鑑別が可能である¹⁾。¹²³I-ioflupaneの線条体への集積低下所見は、中脳黒質からのドパミン神経終末のドパミントランスポーターの低下を示し、神経の変性を反映し、線条体の変性や障害の程度を画像化、可視化し、また症例間の比較検討(図6 A, B, C)もできることから、錐体外路症状が強い統合失調症の患者に対して用いるべき有効な診断ツールといえる。しかし神経変性疾患では特発性パーキンソン病(レビー小体病)だけではなく、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症や皮質基底核変性症などのパーキンソン病類縁疾患でも集積低下を生じる

ため、頭部MRIによる被殻、外包の変化や脳幹の萎縮などの器質的変化のチェックも重要となる。このような画像所見による客観的確定診断がなされることで、パーキンソン病治療アルゴリズム⁷⁾を用いたL-ドパやドパミンアゴニスト中心の抗パーキンソン病薬へと速やかな薬物調整が可能となり、それにより運動症状の十分な改善を図ることができると思われる。

当然L-ドパやドパミンアゴニストによるドパミン神経系の賦活作用のため、統合失調症由来の精神状態をむしろ悪化させる懸念はある。しかし長期罹患の統合失調症への治療薬としてL-ドパ投与の必要性を示す報告もあり^{4,5)}、またL-ドパ投与では陽性症状の悪化はなく、陰性症状で顕著な改善がある一方、抗コリン薬の併用は、精神症状の悪化をきたす場合があるとする報告⁸⁾や、最近ではDaTSCANを用い、L-ドパ反応性のパーキンソン症状を有する統合失調症患者の中に、抗精神病薬にて黒質-線条体ドパミン神経系の障害をきたしているケースがあるとする報告⁹⁾もあり、統合失調症の薬物治療での抗パーキンソン病薬投与は、どの作用を有する薬を選択するかを、絶えず入念に検討すべきであろう。

IV. まとめ

統合失調症の疾患の性質上、治療が長期に至る場合が多く、超高齢化社会がさらに進みつつある中、経過中に錐体外路症状が顕著となる統合失調症患者は、今後増加するであろう。その際、薬剤性パーキンソニズム出現の可能性だけでなく、特発性パーキンソン病の併発、あるいは特発性パーキンソン病の前駆状態など、さまざまな病態を考慮し治療を行うことが大切であるとともに、抗パーキンソン病薬を統合失調症の重要な治療併用薬と考え、薬物治療を進めていくことが必要と思われる。

文 献

- 1) Brigo, F., Matinella, A., Erro, R. et al.: [¹²³I] FP-CIT SPECT (DaTSCAN) may be a useful tool to differentiate between Parkinson's disease and vascular or drug-induced parkinsonisms: a meta-analysis. *Eur. J. Neurol.*, 21; 1369-1390, 2014.
- 2) de Jong, M.H., Zemel, D. and VanGool, A.R.: Clinical aspects of comorbid schizophrenia and idiopathic Parkinson's disease. *Clin. Schizophrenia Relat. Psychoses*, 8; 36-40, 2014.
- 3) 稲田俊也: DIEPSSを使いこなす 改訂薬剤性錐体外路症状の評価と診断—DIEPSSの解説と利用の手引き—。星和書店, 東京, 2012.
- 4) Inanaga, K., Ohshima, M., Nagata, T. et al.: Behavioral effects of L-dopa and thyrotropin-releasing hormone in schizophrenic patients: a preliminary report. *Folia Psychiatri. Neurol. Jpn.*, 29; 197-205, 1975.
- 5) Kay, S.R. and Opler, L.A.: L-dopa in the treatment of negative schizophrenic symptoms: a single subject experimental study. *Int. J. Psychiatry Med.*, 15; 293-298, 1985-1986.
- 6) Kotanal, V., Albin, R.L., Müller, M.L. et al.: Diabetes is associated with postural instability and gait difficulty in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 19; 522-526, 2013.
- 7) 日本神経学会監修, 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会編集: パーキンソン病治療ガイドライン2011. 医学書院, 東京, 2011.
- 8) Stanley, K., Lewis, O., Abraham, F. (山田寛, 増井寛治, 菊本弘次訳): 陽性・陰性症状評価尺度(PANSS) マニュアル. 星和書店, 東京, p.11-17, 1991.
- 9) Tinazzi, M., Morgante, F., Matinella, A. et al.: Imaging of the dopamine transporter predicts pattern of disease progression and response to levodopa in patients with schizophrenia and parkinsonism: a 2-year follow-up multicenter study. *Schizophrenia Res.*, 152; 344-349, 2014.
- 10) 辻省次, 高橋良輔編: アクチュアル脳・神経疾患の臨床—パーキンソン病と運動異常—. 中山書店, 東京, p.273-279, 2013.