

抗精神病薬治療による
ドパミン神経系機能障害の可能性
—頭部MRI・¹²³I-ioflupane SPECT (DaTSCAN)の検討—

林 真弘, 堺 奈々, 東光太郎



抗精神病薬治療による ドパミン神経系機能障害の可能性

—頭部MRI・¹²³I-ioflupane SPECT (DaTSCAN)の検討—

林 眞弘¹⁾, 堺 奈々²⁾, 東光太郎³⁾

Key words

Antipsychotic medication, Dopamine supersensitivity psychosis, schizophrenia, Parkinson's disease, DaTSCAN

はじめに

統合失調症治療はドパミン仮説に基づき、ドパミン神経系シナプス後膜のドパミン D₂ 受容体遮断作用を持つ薬物による治療が主体である。このため受容体遮断による錐体外路症状や過鎮静などが一般的な副作用となる。また抗精神病薬の長期投与による持続的受容体遮断のため、後シナプスのドパミン D₂ 受容体の密度の増加が生じるとの仮説²⁾ から、ドパミン過感受性精神病 (Dopamine supersensitivity psychosis: DSP) の可能性も指摘されている。しかし薬剤の抗ドパミン作用による前シナプスの障害についての報告は少ない。

今回、抗精神病薬による治療中に錐体外路症状の急激な悪化を呈し、L-ドパ治療反応性を呈した統合失調症患者に対し、¹²³I-ioflupane SPECT (DaTSCAN) による約2年の画像所見の比較から、特発性 Parkinson's disease (PD) 以上のペースで線条体での ioflupane の集積低下を認めたので報告する。

1. 症例提示

【症例】60代 女性

診断：統合失調症

病歴：X-40年(20代)に統合失調症を発症し、幻覚妄想症状を呈し、当院にて定型抗精神病薬 (haloperidol: HPD 6mg/日) で長期治療を受ける。40代後半以降は精神症状に加え、寡動が目立ち歩行状態の悪化もあり、抗コリン薬 (biperiden 3mg → 6mg/日) の調整や amantadine (50mg → 100mg/日) の増量でも改善せず HPD は徐々に減薬とし、X年5月からは2mg/日として治療を行った。X年6月、情緒の不安定さや被害妄想の再燃など、精神症状の急な悪化で入院となった。

【入院時所見】精神症状として被害的で易怒的傾向がみられ、神経学的には両上肢の歯車様固縮と軽度振戦、姿勢保持障害も認めたが独立歩行は可能であった。

【入院後経過】病棟内でも自制が保てず、主剤の HPD (2mg/日) を paliperidone (3mg → 6mg/日) へ入院4週間で変更・増量を行い、7月に入り

2016年9月5日受理

HAYASHI Masahiro, SAKAI Nana, HIGASHI Koutarou: The possibility of dopaminergic neuronal dysfunction induced by antipsychotic therapy - The changes in the findings of brain MRI and ¹²³I-ioflupane SPECT (DaTSCAN) -

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

2) 石川県立高松病院 精神科 3) 医療法人社団浅ノ川 浅ノ川総合病院放射線科

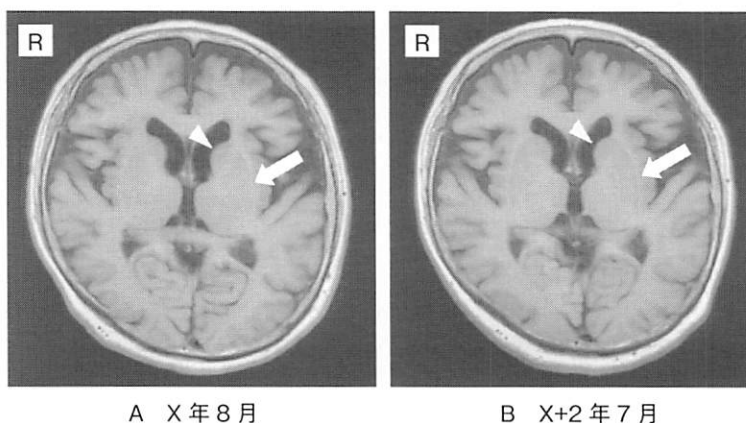


図1 頭部MRI (T1)

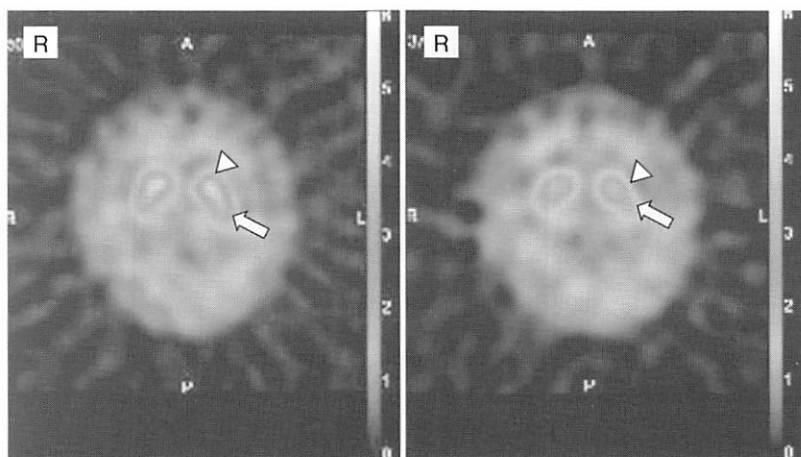
X年8月とX+2年7月の比較で、線条体(矢頭:尾状核 矢印:被殻)の萎縮は認めず、前頭・側頭葉の萎縮の進行もみられない。

精神状態は安定した。しかし、運動面では抗精神病薬の増量後、歩行が極めて不安定となる。X年8月に施行した画像検査(頭部MRI・DaTSCAN)においては、頭部MRI(T1)では、前頭・側頭葉の軽度萎縮(図1A)の所見であったが、DaTSCANでは、両側線条体への集積低下を認めた(図2A)。これらの所見からPDの合併を考え、L-ドパ製剤を主体とし、抗パーキンソン病薬の調整・増量を行った。L-ドパの反応は良好で、L-ドパ製剤(levodopa, carbidopa hydrate) 300mg/日投与時点で軽度の筋固縮は認めるものの起始動作は改善し、入院時より歩行全体がスムーズとなり、同年10月に自宅退院となった。

当初は自宅から約30分を徒歩にて外来通院も行え、精神・運動面とも安定していたが、徐々に運動機能は悪化し、L-ドパ製剤を600mg/日まで増量した。一旦運動面は改善するが、X+2年1月には、前回と同様、精神状態の急な悪化から再入院となる。

【再入院後経過】主剤はpaliperidone (6mg/日)のままとし、抗精神病薬の増量は行わなかったが、入院後すぐに嚥下障害から肺炎を併発し、輸液管理となり、約2ヵ月間臥床状態となる。この間、

貼付剤ドパミンアゴニスト(rotigotine 4.5→9mg/日)を追加し、薬の経口摂取は可能であったことで、L-ドパ製剤を600mg/日から3月までの2ヵ月間で1200mg(levodopa, carbidopa hydrate 600mg・levodopa, carbidopa hydrate, entacapone 600mg)/日に増量した。また入院後、口部ジスキネジアの悪化もあり同時期にzonisamido (25→50mg/日)を併用投与とした。抗パーキンソン病薬の調整にて、口部ジスキネジアを含めた嚥下障害や運動機能は徐々に改善し、X+2年3月には肺炎も治癒し、食事も支障なく摂取可能となった。X+2年4月からは移動に際し、車いすから歩行器使用へと徐々に運動機能は改善し、6月には独立歩行可能な状態まで回復した。精神面はL-ドパ製剤増量後の4月に情緒の不安定さがみられたため、4月から6月にかけてblonanserin 8mg/日を追加し慎重に24mg/日まで増量を図った。この間に精神状態は安定し、運動機能の悪化はなくX+2年7月には再び退院し、外来通院となった(表1)。運動機能の回復した後、再施行した検査(前回から約2年)では、頭部MRIでは前回所見と変化はなかったが(図1B)、DaTSCANでは線条体の高度の集積低下(図2B)を認めた。



A X年8月
 特異的結合度 (SBR) = 3.23
 (R = 3.16 L = 3.30)
 左右差 (AI) = 4.3%

B X+2年7月
 特異的結合度 (SBR) = 1.44
 (R = 1.54 L = 1.33)
 左右差 (AI) = 14.2%

図2 ^{123}I -ioflupane SPECT (DaTSCAN)

X年8月とX+2年7月の比較では、特異的結合度(SBR)は3.23から1.44と、約2年の経過で著明な集積低下があり、被殻(矢印)だけでなく、尾状核(矢頭)でも低下が強く、周囲とのコントラストや境界が不明瞭になってきている。形態は明確なカンマ型が崩れてきている。また、左側の線条体での低下が目立つようになり、左右差は4.3%から14.2%へ拡大している。(SBRの正常値: 4.5以上 AI正常値: 10%未満)

2. 考 察

抗精神病薬での長期治療中に薬剤への治療抵抗性を呈する疾患として、DSPがある。これはドパミン D_2 受容体の長期的遮断により受容体密度の増加が起こり、頻回な再発やその後の薬剤への耐性など、精神症状悪化や遅発性ジスキネジアの出現などを特徴とする概念であり、70年代後半より提唱され90年代に臨床症状を中心にその特徴がまとめられ³⁾、さらにその後検討が加えられ、受容体の増加だけでなく受容体の遺伝子レベルでの個々の多様性や、受容体関連タンパクの関与なども指摘されている⁴⁾。今回の症例は長期の抗精神病薬の治療を受け、減薬での再燃とその後の薬剤増量による速やかな精神症状の改善や、口部ジスキネジアの出現など、DSPの症状の特徴と極めて類似する。

しかしDaTSCANにて線条体への集積低下がみられることから、黒質線条体神経系の前シナプ

スの障害も生じている可能性がある。DaTSCANは黒質線条体ドパミン神経系の変性を可視化でき、PDと薬剤性のパーキンソニズムを高い精度で鑑別が可能なツールである¹⁾。線条体のioflupaneの集積低下はドパミントランスポーターの低下を示し、前シナプスの障害を示唆する所見であり、L-ドパ反応性を示しDaTSCANでの集積低下を認めた今回の結果は、シナプス間隙で不足した状態のドパミンをL-ドパ製剤が適正に補うことで、運動機能改善に繋がったと考えられる。また統合失調症に併発するパーキンソニズムに対し、L-ドパ反応性の一群があり、これらがDaTSCANでの集積低下と関連しているとする報告がある⁵⁾。今回の症例は約2年の経過で線条体の萎縮などの器質の変化はないが、ioflupaneの集積は50%以上の高度低下(特異的結合度[SBR]: 3.23→1.44)を示している。一般に集積低下は加齢では年0.5~2.5%、PDでも6~13%といわれており、本症例のDaTSCAN所見は、PD以上に黒

表1 薬剤の種類・投与量(抗精神病薬・抗パーキンソン病薬)とYahr分類

<期間: X年6月~X+2年7月>

X年10月退院時とX+2年7月退院時の比較では, CP換算値ではこの間に, 400mg/日から1000mg/日へと増量している。運動機能は, Yahr stage IIIまで回復しているが, L-ドパ製剤は300mg/日から1200mg/日まで増量・調整を要している。

	抗精神病薬(1日量)	抗パーキンソン病薬(1日量)	Yahr stage
X年6月入院時	haloperidol 2mg (CP換算: 100mg)	biperiden 6mg amantadine 100mg	III
X年10月退院時	paliperidone 6mg (CP換算: 400mg)	levodopa, carbidopa hydrate 300mg amantadine 100mg	III
X+2年1月再入院時	paliperidone 6mg (CP換算: 400mg)	levodopa, carbidopa hydrate 600mg amantadine 100mg	IV
X+2年7月再入院退院時	paliperidone 6mg blonanserin 24mg (CP換算: 1000mg)	levodopa, carbidopa hydrate 600mg levodopa, carbidopa hydrate, entacapone 600mg amantadine 100mg rotigotine 9mg zonisamido 50mg	III

質線条体系の経時的な障害・変性が高度であるといえる。これは抗精神病薬の抗ドパミン作用が、黒質線条体神経系の前シナプスに対し負荷や影響を与えドパミン神経系の機能低下が起これ、その結果パーキンソニズムが生じた可能性がある。

DaTSCANは本邦で2014年1月に保険適応となった画像検査であり、今後パーキンソニズムを伴う統合失調症患者についての所見やDSPとの関連性の有無など、データの蓄積が待たれるところである。現時点でも統合失調症の治療に際し、抗精神病薬は単剤かつ至適最小用量の投与を行うことが治療の基本であり、本症例も精神症状の再燃に注意し、パーキンソニズムの状態をみながら抗精神病薬の減量や抗パーキンソン病薬の調整を図りたいと考えている。

まとめ

一定期間(3ヵ月以上)抗精神病薬で治療を

受け、精神症状の頻回な再燃や薬剤耐性の出現と薬剤増量を要する患者において、黒質線条体神経系の後シナプスの障害によるDSPの可能性が指摘されている。また、今回提示した症例で認められたDaTSCANの集積低下の所見やL-ドパ反応性パーキンソニズムは、抗精神病薬による前シナプスの障害で生じた病態が疑われる。抗精神病薬の抗ドパミン作用が、黒質線条体神経系受容体への多面的な障害に繋がっている恐れがあり、シナプスの可塑性やDSPとの関連性など、今後の更なる検討が必要であると思われる。

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) Chouinard G, Jones BD, Annable L: Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. Am J Psychiatry

135: 1409-1410, 1978.

- 3) Chouinard G: Severe cases of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. Diagnostic criteria for the disorder and its treatment. *Schizophr Res* 5: 21-33, 1991.
- 4) Oda Y, Kanahara N, Iyo M: Alterations of Dopamine D2 Receptors and Related Receptor-Interacting Proteins in Schizophrenia: The Pivotal Position of Dopamine Supersensitivity Psychosis in

Treatment-Resistant Schizophrenia. *Int J Mol Sci* 16: 30144-30163, 2015.

- 5) 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. *Schizophr Res* 152: 344-349, 2014.
-