

■臨床経験

Pisa 症候群を呈したレビー小体型認知症の 1 例

林 眞 弘*

抄録：姿勢異常の 1 つに体幹の側屈を呈する Pisa 症候群がある。原因として薬剤性のジストニア以外に、筋固縮や脊柱の変形・関連筋の変化や、さらには持続性異常姿勢による二次的変化などが想定されている。今回、Pisa 症候群を伴ったレビー小体型認知症 (DLB) の症例を経験した。抗精神病薬増量後に出現したが減薬でも改善せず、高用量の L-dopa 製剤の投与にて約 7 ヶ月後に消失した。姿勢異常をきたす疾患として Parkinson's disease (PD) が代表的であり、約 10% に Pisa 症候群がみられるとされている。DLB は PD 同様にレビー小体病の一群であり、Pisa 症候群の合併頻度は高いと思われるがその報告は少ない。DLB では抗精神病薬の感受性の亢進を有することが多く、Pisa 症候群の出現にも十分注意が必要である。薬剤投与中の出現で可逆性であっても改善までに一定の期間を要する。ドパミン-コリン系のバランスを考え原因薬剤の減量・調整を行い、治療抵抗性の場合はドパミン補充療法の検討も必要と思われる。精神科治療学 32(10) ; 1361-1367, 2017

Key words : *Pisa syndrome, Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, neuroleptic therapy, L-dopa*

I. はじめに

姿勢異常をきたす神経変性疾患の 1 つに Parkinson's disease (PD) がある。PD では前屈姿勢、腰曲がり、首下がり、体幹の側屈 (Pisa 症候群・斜め徴候) などを認める。これらの中で体幹の側屈を表す用語として Pisa 症候群があり、体幹筋のジストニアの一種と考えられている。しかし他にも筋固縮や脊柱の変形や傍脊柱筋の異常 (萎縮・肥大・炎症) など様々な原因も疑われている³⁾。また、持続性異常姿勢の二次的変化とする考えもある。この Pisa 症候群という用語について最初の報

告は、1972 年でブチロフェノン療法により亜急性に生じたジストニアでの体幹の側屈で、可逆性の経過を示す姿勢異常として提唱された⁴⁾。抗精神病薬の投与により生じ、原因としてドパミン-コリン仮説を基盤とした考えであり、当初の Pisa 症候群は現在より狭義の病態を示す用語であったと思われる。1991 年に向精神薬投与のない Alzheimer's disease (AD) 症例での報告¹³⁾があり、2000 年代に入り PD での報告⁷⁾が次第に増すにつれ、狭義の病態から、その原因を問わず、体幹の側屈を示す姿勢異常の用語として、広義に使われるようになってきている。一方、精神科領域ではレビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies : DLB) の診療に携わることが多いと思われ、PD と同様にレビー小体病の概念に含まれることから、認知機能障害、幻視などの精神症状だけでなく、パーキンソン症状も中核症状の 1 つであり、抗精神病薬への感受性の亢進を呈することも多く、疾患自体の症状、あるいは薬剤の副作用として姿勢異常を伴う症例も少なくないと思われる。Pisa 症候群

2017 年 1 月 23 日受稿, 2017 年 5 月 1 日受理

A report on the patient with Dementia with Lewy Bodies who developed Pisa syndrome.

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

は運動機能障害に結びつき、歩行障害や日常生活動作の障害の原因となり、転倒に繋がる恐れもある。また長期化すると非可逆性の症状となる場合が多く、注意を要する合併症の1つと思われる。しかしPDと類似性を持ちながらも、Pisa症候群を伴うDLBについての報告は少ない。今回、Pisa症候群を呈したDLBの症例を経験し、その治療経過や画像所見などとともに考察を加え報告する。また今回の報告に際して、その趣旨を患者に説明し同意を得た。また患者の匿名性への配慮を行った。

II. 症 例

〔症例〕60代後半、女性

診断：レビー小体型認知症（DLB）

合併症：Ⅱ型糖尿病・腰部変形性脊椎症

既往歴：特記するものなし。

現病歴：2人の子供が独立した後、主婦として夫との生活を送っていた。X-16年、50代に入ると、以前から所属していた慈善団体への寄付を重ねるようになった。また高価な家具などを自己判断で購入することが増えていき、結局、老後の自己資金を使い果たしてしまった。このような金銭的な問題が原因でX-8年夫と離婚となり、以後1人暮らしとなった。その後「家族が自分の持ち物を盗んでいく」などの被害的言動が強くなり、家族と疎遠になっていったが、家事を含め、身の回りのことは行えていた。しかしX-1年、食事の管理が十分にできなくなり、さらに同年5月には糖尿病で治療・投薬中であったA病院の外来通院を中断してしまう。このため糖尿病が悪化し、同年11月には、高血糖による昏睡をきたしA病院内科へ緊急入院となる。入院後、輸液管理を中心とする治療にて全身状態は改善し、以後は内服糖尿病治療薬（sitagliptin 50mg/日・miglitol 150mg/日）とカロリー制限（1,400Kcal食/日）にて血糖値は安定するも、精神症状として拒絶や易怒性、被害的言動、不眠があり、内科病棟での治療や療養に支障が生じるようになり、同年12月に同院精神科で診察を受ける。その際、物盗られ妄想や被害的言動がみられたが、Mini-Mental State Examina-

tion（MMSE）は29点で、スケール上の認知機能の低下はなく、妄想性障害との診断でrisperidone 2mg/日の投与を受けた。しかし投与後すぐに傾眠やふらつき、尿失禁などもみられ、拒薬もあるため、向精神薬による治療を十分に行うことができなかった。このため精神科病棟での入院治療目的に、X年1月初旬、当院に紹介され入院となった（図1：経過図）。

入院時所見：精神面は、表情が硬く拒絶的で、家族への不満や「家族が自分のお金を盗もうとしている」など妄想的言動もあった。当初のMMSEは27点（注意・計算-3）で、日時、場所の見当識や記銘力は保たれていたが、計算での障害があり、また構成失行（立体図形の模写の障害）がみられた。神経学的所見では、体幹の傾斜はなく独立歩行は可能であったが、軽い姿勢保持障害や左上肢で優位な歯車様固縮を認めた。

入院後経過：拒絶的な状態が続くため向精神薬の再投与と調整を行った。明確な幻視は認めなかったが、抗精神病薬への感受性の亢進、パーキンソン症状などからDLBも疑われたため、精神症状に対し、適応外投与の可能性について患者へ説明・同意を得た上で、当初のrisperidone（1mg/日）に加えて、ドパミン部分アゴニスト作用を有するaripiprazoleを選択し、それを主剤として治療を再開（12mg/日）し、同薬を投与から2週間で24mg/日まで増量した。その結果、投与より2週間目より拒否的な面が改善し、それとともに妄想的言動も徐々に軽減した。しかし24mg/日に増量から約10日後より、Pisa症候群と思われる左側への体幹の傾斜が出現し、傾斜自体は比較的軽度であったが、腰・背部痛の訴えが極度に強まった。理学所見でも腰・背部の筋固縮が高度で、特に左側で強い傾向があった。痛みに加え、歩行時に左へ回旋・傾斜する傾向があり、ベッドからの起き上がりやトイレまでの移動も不安定となった。血液検査では、血沈、CRPやCPKなどの値に異常はなく、精査目的に画像検査を実施した。頭部MRIでは、びまん性脳萎縮が主体であり（図2：A）、脳血流SPECT（Tc-99mECD）では、eZISにて両側後頭葉と頭頂葉の血流低下がみられた（図2：B）。また¹²³I-ioflupane SPECT（DaTSCAN）

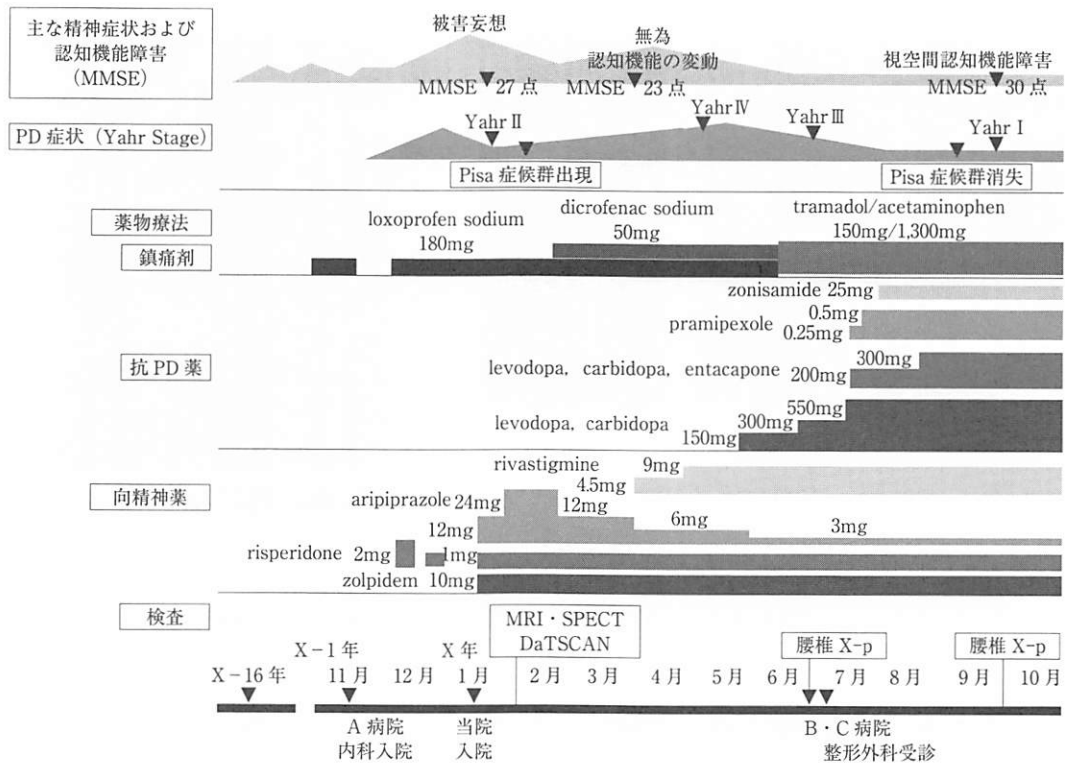


図1 経過図

では、特異的結合度 (SBR) が5.20 ($R=5.09$ $L=5.31$) で、比較的集積は保たれており、左右差 (AI) も4.1%と正常内 (10%以下) であったが、右の被殻後部の集積低下がみられ (図3)、腰・背部の左側優位の筋固縮の症状と関連する所見とも考えられた。認知機能障害は入院前からみられた社会的遂行機能の低下があり、画像所見と臨床経過や神経学的所見からDLB診断基準ガイドライン¹²⁾により、Probable DLBと診断し、治療を行った。

Pisa症候群とパーキンソン症状を含めた全般的な運動機能の悪化は、当初はaripiprazoleの副作用と考え、徐々に減量し、最終的に24mgから約3ヵ間で3mg/日とし、精神症状の再燃はなかったが、減量後もPisa症候群、腰・背部の疼痛は軽減せず、歩行状態は悪化傾向を示した。また傾眠や無為的傾向が目立ち、認知機能の低下や日内変動も認めるようになった (MMSE 23点: 注意・計算-5, 日時の見当識-2)。疼痛に対しては、腰椎

症として数年前から投与されていたloxoprofen sodium (180mg/日) にdiclofenac sodium (supp 50mg/日) を追加し、さらにtramadol・acetaminophen 配合剤への投与変更も行った。また筋固縮の軽減を主眼とし、L-dopa製剤の投与を開始したが、当初は腰・背部の固縮や疼痛、Pisa症候群のいずれに対しても改善効果はなかった。日中の傾眠や無為的傾向に対しては、aripiprazoleと同様に患者への説明・同意の上rivastigmine (4.5mg→9mg/日) を投与し、9mg/日への増量にて、覚醒度は比較的安定し、疎通性の改善がみられた。しかし腰・背部痛やPisa症候群の左傾斜、歩行時の左への回旋のため、バランスが不安定となり日常生活動作に制限が生じ、日中もベッド上で過ごす状態が続いた。同年6月には2ヵ所の施設で整形外科での診察・検査を受けるも、高度の腰椎症の所見から、器質的な変化による痛みや体軸の傾斜との判断で、現状の内服治療以上の治療的示唆

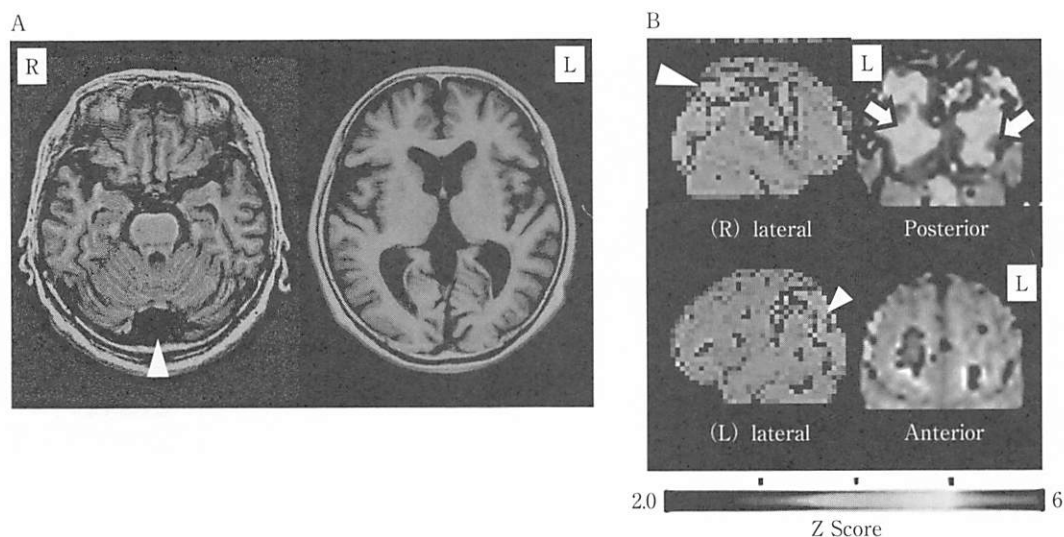


図2 頭部MRI・脳血流SPECT (X年1月)

A: 頭部MRI (T1)。びまん性脳萎縮で側頭葉内側の萎縮は目立たない。後頭蓋窩に無症候性クモ膜嚢胞 (矢頭) を認める。B: 脳血流SPECT。eZISで後頭葉の血流低下 (矢印) と、頭頂葉 (矢頭) での血流低下がある。カラーは次のURL参照 (http://www.seiwa-pb.co.jp/search/bo01/bo0102/bn/32/10_1.html)

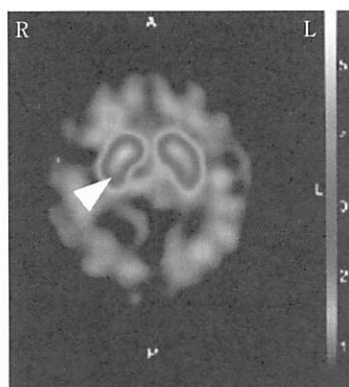


図3 ^{123}I -ioflupane SPECT (DaTSCAN) (X年1月)
SBR (特異的結合度) = 5.20 (R=5.09 L=5.31) (正常値4.5以上), AI (左右差) = 4.1% (正常値10%以下), 線条体の集積は保たれているが、右被殻後部 (矢頭) で集積低下を認める。カラーは次のURL参照 (http://www.seiwa-pb.co.jp/search/bo01/bo0102/bn/32/10_1.html)

はなかった。7月の時点で精神症状、認知機能での問題は病棟内ではほぼなくなっていたが、Pisa症候群、腰・背部痛や歩行障害のため、日常生活

に制限が生じていた。よって運動機能の全般的改善を目的としたL-dopa製剤の増量・調整を行った。L-dopa製剤については、300mg/日から歩行状態の改善傾向を示し、550mg/日まで増量した。歩行はL-dopa製剤の増量と連動し改善傾向を示すも、腰・背部の固縮・疼痛とPisa症候群 (図4:A-1, A-2, A-3) の大きな改善はなかった。このため長時間作用を持つentacaponeを含むL-dopa製剤 (200mg→300mg/日) を追加・増量するなど、抗パーキンソン病薬の調整を図った。そしてentacapone含有L-dopa製剤を300mg/日まで増量し、L-dopa製剤総量850mg/日とした時点から腰・背部の固縮は改善し、それと連動する形で同部位の疼痛は軽減し、Pisa症候群もみられなくなった (図4:B-1)。再施行した脊椎のレントゲンの所見でも、脊柱の左傾斜はほぼ消失していた (図4:B-2)。10月には病棟内での日常生活は自立し、移動にも支障はみられなくなった。よって退院後はグループホームへの入所の方針となった。再度施行 (9月) したMMSEでは30点と計算・注意障害も改善していたが、立体図形模写の障害 (図5) は入院時と同様に残存していた。

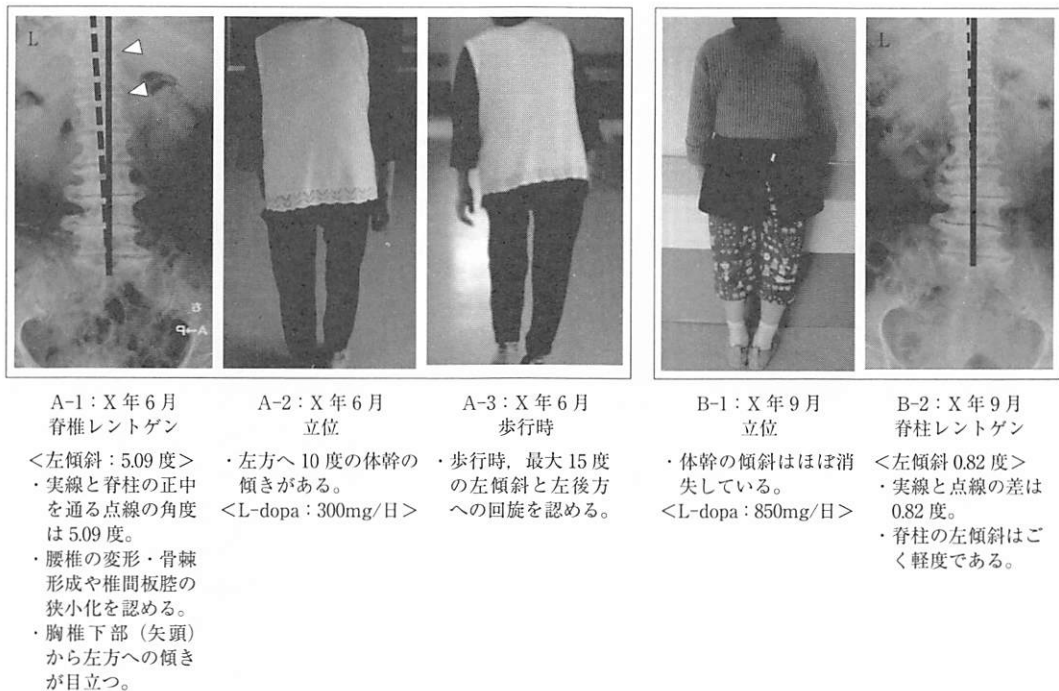


図4 L-dopaの増量によるPisa症候群の変化(X年6月と9月の比較)

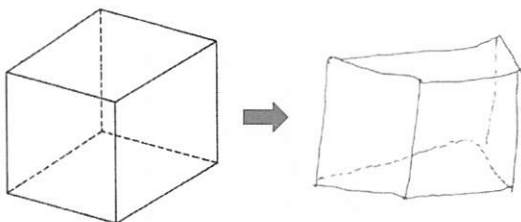


図5 立体図形模写(X年9月)
各辺が平行四辺形を呈していない(MMSE: 30点)。

入院治療にて、認知機能に関しては注意障害を含めMMSEのスケール上の改善を認めたが、治療後も残存する構成失行は、当初のMMSEでの注意障害とともに、DLBの認知機能障害¹⁾の特徴を示していた。DLBでは記憶障害出現の20年以上も前から、精神症状など、DLB関連症状が出現することがあり¹⁰⁾、今後も認知機能の変動・悪化、精神症状の再燃などに注意が必要と思われる。患者は同年12月には退院し、グループホームでの生活

となり、以後も安定した状態が続いている。

Ⅲ. 考 察

Pisa症候群については、2000年以後は、体幹の側屈(10度以上の傾き)を表す用語として広義に使用され、PDではおよそ7~10%に合併するとされている¹⁵⁾。この原因については、薬剤由来あるいは疾患自体の症状やその混在などが考えられている。一般的に当初は可逆性だが、経過とともに慢性化し非可逆性となる傾向がある。Pisa症候群は薬剤性では、抗精神病薬の投与で誘発されることが多く、新規抗精神病薬でもその報告はみられ、中にはclozapineでの報告もあり、薬剤の減量と抗コリン薬の併用で改善した症例が挙げられている⁵⁾。またコリンエステラーゼ阻害剤の投与によって出現したADでの報告¹¹⁾もあり、やはり高用量で出現する傾向を指摘している。PDに関しては、ドパミンアゴニストで誘発されるとの報告や⁶⁾、ドパミン補充療法で改善するとの報告²⁾もあ

り、ドパミン補充療法において一定の見解は出ていない。その他、PDにおける注意障害や視空間認知機能の障害に注目し、Pisa症候群の関連性を指摘している報告もある¹⁷⁾。またPDで体幹は優位側に傾くとの記載がある一方、むしろ反対側に傾くとの記述があり、治療経過でも可逆性と非可逆性の報告があるように、Pisa症候群の原因は、ジストニア、固縮などの筋肉のトーンの異常を主とした機能異常だけでなく、脊柱の変形、筋肉の萎縮・肥大などの器質的変化があり、さらに時間的経過も加わり非可逆性を呈する傾向がある。このため、それぞれ病態に応じた適切な対応・治療が求められるが、経過とともに器質的変化が強まり、治療抵抗性を示すことから、早期の薬剤調整やリハビリテーションの介入の必要性を指摘する報告がある¹⁶⁾。

DLBでのPisa症候群の報告はきわめて少ないが、70代女性の1例報告がある¹¹⁾。その症例はdonepezil (5mg/日)の投与にて、幻視は消失したが、投与から1年後よりPisa症候群(傾斜は右側)が出現し、donepezil中止後も、6ヵ月間継続したことや、その間抗コリン薬やドパミンアゴニストは、認知機能の低下や幻視の悪化・再燃の懸念から投与しなかったことなどの記載がある。本症例は腰部脊椎の変形が強く、Pisa症候群と連動する形で腰・背部痛が出現しており、腰椎の変形や脊柱の傾斜などによる脊髄の感覚神経系への影響が当初疑われた。しかし疼痛治療では、3種の鎮痛剤とも反応が不十分であり、その後の抗精神病薬の減量でも症状の改善はなかった。また中等量のL-dopa製剤療法でも、当初は歩行状態の改善に留まった。しかし、L-dopa製剤を増量し、高用量投与を主体とした抗パーキンソン病薬の調整にて、顕著に腰・背部の固縮や疼痛の改善がみられ、Pisa症候群が消失したことは、この症例の一連の症状はドパミン補充療法に反応性であり、ドパミン神経系の障害による胸椎レベルの脊柱関連筋などの筋緊張が痛みの中核にあったと思われる。またL-dopa製剤には、痛みの閾値が低下したPD患者で、その閾値を上げることによる鎮痛作用の指摘もあり⁹⁾、増量されたドパミンが、閾値の上昇効果をもたらす十分量まで補充されたことが、痛

みの改善に繋がった可能性もある。本症例はrivastigmineの投与中、Pisa症候群に影響を与えることもなく、認知機能の変動や注意力の改善を認めた。しかし視空間認知機能の改善はなく、この症例については、Pisa症候群と後頭葉の視覚野あるいは頭頂葉機能障害との関連はなかったと思われる。脊柱のレントゲン所見を検討すると、腰椎での変形が強く、骨棘の形成や椎間板腔の狭小化などを認めたが左への脊柱の傾きは腰部ではなく、骨変化の少ない胸椎から認めた。脊柱の傾きがドパミン補充療法で改善したことは、体表の筋固縮だけでなく、より深層の筋や胸椎の傍脊柱筋など胸部領域での筋肉のトーンやバランスの乱れが治療で補正された可能性がある。また実際の体の傾き(10~15度)よりも脊柱の傾斜が軽度(約5度)であったことは、体軸の傾斜には脊柱だけではなく、他の姿勢や歩行に関連する筋肉の異常が関与していることも考えられた。DonepezilでPisa症候群を発症したDLB文献症例と本症例を比較・検討すると、類似点は、原因として薬剤性が疑われ、薬剤がドパミン-コリン神経系に作用を有することや、その薬剤を中止した(本症例は抗精神病薬減量)後も短期間では改善せず、消失までに数ヵ月の期間を要した点、傾斜側の筋のトーンの亢進所見、また血液検査では発症に関連する異常所見を認めないことが挙げられる。相違点は、本症例では(文献症例では当初認めなかった)パーキンソン症状を入院時より軽度ながら認めた点や、抗精神病薬が原因薬剤として疑われること、また文献症例はdonepezil投与から発症に至るまで1年であったのに対し、本症例は投与・増量後、短期間に発症した点や、抗パーキンソン病薬の投与が行われ、高用量のL-dopa投与治療を行ったことや、その反応性は良好で、有害事象もなく治療から短期間でPisa症候群が消失した点であろう。

最後に、本症例のDaTSCANでの特異的結合度は正常値であるが、集積にやや左右差がみられている。PDにおいて、疾患の進行と関連した線条体の集積低下と、左右差の拡大が指摘されており⁸⁾、今後、このDLB症例でも、画像検査を含めた経過観察が必要と思われる。

文 献

- 1) Ala, T.A., Hughes, L.F., Kyrouac, G.A. et al. : The Mini-Mental State exam may help in the differentiation of dementia with Lewy body and Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 17 ; 503-509, 2002.
- 2) Canns, A., Solla, P., Floris, G. et al. : Reversible Pisa syndrome in patients with Parkinson's disease on dopaminergic therapy. *J. Neurol.*, 256 ; 390-395, 2009.
- 3) Doherty, K.M., van de Warrenburg, B.P., Peralfa, M.C. et al. : Postural deformities in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.*, 10 ; 538-549, 2011.
- 4) Ekblom, K., Lindholm, H. and Ljungberg, L. : New dystonic syndrome associated with butyrophene therapy. *Z. Neurol.*, 202 ; 94-103, 1972.
- 5) Faridhosseini, F., Omoidei-Kashani, F. and Baradaran, A. : Pisa syndrome associated with clozapine : A rare case report and literature review. *Spine Deform.*, 3 ; 386-389, 2015.
- 6) Galati, S., Möller, J.C. and Städler, C. : Ropinirole-induced Pisa syndrome in Parkinson disease. *Clin. Neuropharmacol.*, 37 ; 58-59, 2014.
- 7) Harada, K. : Pisa syndrome without neuroleptic exposure in a patient with Parkinson's disease : A case report. *Mov. Disord.*, 21 ; 2264-2265, 2006.
- 8) 林眞弘, 東光太郎, 堺奈々 : 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. *精神科治療学*, 31 ; 1089-1094, 2016.
- 9) 林眞弘, 堺奈々 : 下肢のしびれから発症したパーキンソン病の1例. *精神医学*, 58 ; 873-877, 2016.
- 10) 井関栄三編著 : レビー小体型認知症—臨床と病態—, 中外医学社, 東京, 2014.
- 11) Kwak, Y.T., Han, I.W., Baik, J. et al. : Relation between cholinesterase inhibitor and Pisa syndrome. *Lancet*, 355 ; 2222, 2000.
- 12) McKeith, I.G., Dickson, D.W., Lowe, J. et al. : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : third report of DLB consortium. *Neurology*, 65 ; 1863-1872, 2005.
- 13) Patel, S., Tariot, P.N. and Hamill, R.W. : Pisa syndrome without neuroleptic exposure in a patient with dementia of the Alzheimer type. *Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 4 ; 48-51, 1991.
- 14) Shinfuku, M., Nakajima, S., Uchida, H. et al. : Pisa syndrome caused by an acetylcholinesterase inhibitor in a patient with dementia with Lewy bodies. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 65 ; 299, 2011.
- 15) Tinazzi, M., Fasano, A., Geroïn, C. et al. : Pisa syndrome in Parkinson disease : A observational multicenter Italian study. *Neurology*, 85 ; 1769-1779, 2015.
- 16) Tinazzi, M., Geroïn, C., Gandolfi, M. et al. : Pisa syndrome in Parkinson's disease : An integrated approach from pathophysiology to management. *Mov. Disord.*, 31 ; 1785-1795, 2016.
- 17) Vitale, C., Falco, F., Trojano, L. et al. : Neuropsychological correlates of Pisa syndrome in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.*, 134 ; 101-107, 2016.

使いこなす^{ア ク ト}ACT

アクセプタンス&コミットメント・セラピー

セラピーの行き詰まりからの抜け出しかた



〈著〉ラス・ハリス

〈監修〉武藤 崇

〈監訳〉三田村仰, 酒井美枝, 大屋藍子

A5判 並製 264頁 定価: 本体 2,800円+税

セラピーが立ち往生してしまい、一向に進まない空回り状態を経験することがあるだろう。

本書は、ACT（アクセプタンス & コミットメント・セラピー）を実践しているセラピストなら誰でも陥りやすい行き詰まりから抜け出す方略を示した臨床家向けガイドブック。第1部ではセラピスト側の行き詰まり、第2部ではクライアント側の行き詰まりをテーマに、絡まった糸をときほぐすように丁寧に解説した。また各章では役立つツール、テクニック、方略、理論が満載で、各章の最後には、知識とスキル向上に役立つおすすめの「実験」を紹介した。ACTをひとつとおり学んだ初心者、中間レベルの人、応用レベルの人、すべてのセラピストが行き詰まりから解き放たれ、ACTをうまく使いこなし、効果的にセラピーを行うための必読の一冊である。

◆主な目次

はじめに：ACTで行き詰まっている？

第1部 私たち自身を行き詰まりから解き放つ

自らを知ろう／あなたはどこに向かっているのか？／柔軟性と強化／きっかけと見返り

第2部 クライアントを行き詰まりから解き放つ

乗り気でないクライアント／クライアントが軌道に乗り続けられるよう助けよう
／価値に潜む罠／礼儀正しいさへぎり／「私はただ取り除きたいだけの！」
／厄介な思考／自己に行き詰まる／動機づけのないクライアントを動機づけよう
／苦しい板挟み／自分を優しく抱きしめよう