

短報

若年性パーキンソン病を合併した統合失調症患者の 1 例

^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィー(心筋 MIBG)・ ^{123}I -Ioflupane
SPECT (DaTSCAN) の検討

林 眞弘

精 神 医 学

第60巻 第1号 別刷

2018年1月15日 発行

医学書院

若年性パーキンソン病を合併した統合失調症患者の1例*

¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィ (心筋 MIBG)・¹²³I-loflupane SPECT (DaTSCAN) の検討

林 眞弘**

抄録

統合失調症の治療は現在もドパミン D₂ 受容体遮断作用を有する薬剤が主体で、精神科領域でのパーキンソニズムは一般的な神経症状である。パーキンソン病 (PD) は、65 歳以上の有病率は約 1% と言われており、初老期以降の統合失調症患者で PD の合併に注意が必要である。一方若年性 PD の有病率は 40 歳以前で 0.00001% 以下と極めて低いため、成人早期の統合失調症患者に合併した際に、PD の診断・治療が遅れる恐れがある。今回、発症から約 10 年の経過を経て心筋 MIBG、DaTSCAN での PD の診断が確定し、ドパミン補充療法にて精神・運動症状の顕著な改善を認めた 43 歳の統合失調症症例を経験した。その症状・経過とともに黒質線条体神経系の変性に関連のある PD 様症状も検討した。

KEY WORDS

Juvenile Parkinson's Disease, Schizophrenia, DaTSCAN, ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy, Levodopa

はじめに

統合失調症とパーキンソン病 (PD) は、主な病態として、中枢神経系でのドパミン神経系機能の亢進と低下という相反する性質を持つ疾患である。統合失調症患者への薬物治療はドパミン D₂ 受容体遮断作用を有する抗精神病薬が主体であり、治療中の PD 様症状 (パーキンソニズム) は、臨床上最も注意を要する副作用の一つであり、恐らく精神科医が最も遭遇する神経症状であろう。

統合失調症は周知のごとく、20 代から 30

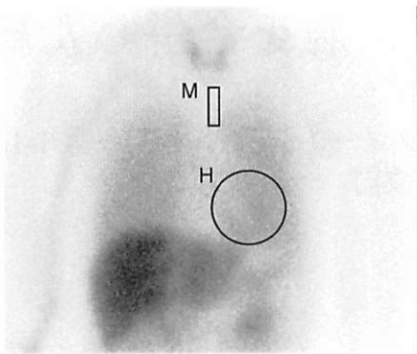
代の早期成人期に発症することが多く、以後長期間の治療を要する疾患であり、PD は 50 代以降に発症することが多く、加齢の影響を受け、65 歳以上では有病率は 1% に至る疾患である。また、抗精神病薬で治療を受けていた高齢者では、一般同世代との比較において 3.2 倍の頻度で PD を合併するとの報告もある¹⁾。よって 50 代以降の統合失調症患者は薬剤性パーキンソニズムだけでなく、PD の合併症状にも注意を払う必要がある。

一方、39 歳以下の推定有病率は、10 万人に 1 人以下と極めて低いため、統合失調症

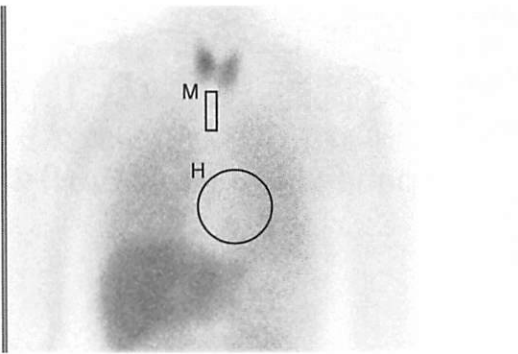
2017 年 6 月 12 日受稿、2017 年 10 月 27 日受理

* A Patient of Schizophrenia with Juvenile Parkinson's Disease. : The evaluation of ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy and ¹²³I-loflupane SPECT (DaTSCAN) image

** 医療法人社団浅ノ川桜ヶ丘病院神経科精神科 (〒920-3112 石川県金沢市観法寺町 174), Masahiro Hayashi : Department of Neurology and Psychiatry, Sakuragaoka Hospital, Kanazawa, Japan



a. 早期像 H/M 比 1.92
(H/M 比 : Heart to Mediastinum Ratio)



b. 後期像 H/M 比 1.70
Washout Ratio 42.3%

図1 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィー

43 歳、男性。X+19 年 3 月。H/M 比の施設正常値は 2.2 以上であり、症例では早期像(1.92)、後期像(1.70)のいずれも低下傾向を認める。Washout Ratio の正常値は 34% 以下であるが、この症例では 42.3% と顕著に亢進している。Washout Ratio の亢進は、心臓交感神経の機能面の低下を示唆し、神経変性疾患では、パーキンソン病でみられる特徴的所見である。

患者の早期成人期に併発した際には、薬剤性パーキンソニズムと判断され、十分な PD 治療が行われない可能性がある。今回 20 代で統合失調症を発症し 30 代半ばで PD 症状を呈したが、約 10 年の後、画像所見から若年性 PD の診断に至った症例を経験し考察を加え報告する。報告に際し患者に対し、匿名性の配慮や趣旨を説明し同意を得た。

症例

〈症例〉 43 歳、男性。

主訴 体がこわばり、歩きにくい。話しにくい。

家族歴 同胞(2 名)を含め家系内の類症はない。

病歴 元来スポーツ好きで、大学進学後にはアメリカンフットボール部に所属するなど活動的な生活を送っていた。しかし大学 2 年(20 歳)に、幻聴(悪口や命令など)や注察妄想などから登校できなくなり、4 年間在籍するも進学できず中途退学し、実家に戻った。同年、X-2 年(22 歳)に A 病院を受診し統合失調症と診断され、haloperidol(4 mg/日)を主剤に治療が開始された。しかしその後、幻聴に左右され、勝手に民家の車庫に入り込み警察に保

護されることもあった。このため薬剤の調整が図られ、haloperidol(6 mg/日)、clozapine(150 mg/日)の抗精神病薬 2 剤、chlorpromazine(CP)換算値で 675 mg まで増量された。抗 PD 薬は biperiden(6 mg/日)が併用されていたが、その時期、錐体外路症状はなかった。

やがて幻覚・妄想症状はほぼ消失するも、意欲の低下があり、デイケア通所を目的に、X 年(24 歳)に当院へ紹介され、以後外来通院で抗精神病薬は sulpiride 主体となり、デイケア通所を行い、バレーボールなどのスポーツを自主的に行っていた。しかし X+10 年(34 歳)に、右下肢の筋肉のこわばりが出現し、徐々に悪化し、右上肢のこわばりと歩行障害(足がスムーズに動かない状態)が出現した。その際 sulpiride が高用量(1,200 mg/日)であったため徐々に減量され、X+14 年には sulpiride(400 mg/日)と、biperiden(4 mg/日)が投与された。しかし症状は改善せず、体が自由に動かないことから不安・焦燥感、発動性の低下が強くなり、同年 8 月から X+18 年まで約 4 年間入院となった。

この間、焦燥感の悪化から他患とのトラブルもあり、olanzapine(10 mg/日)や aripiprazole(12 mg/日)の追加投与を受けたが、いずれも投与

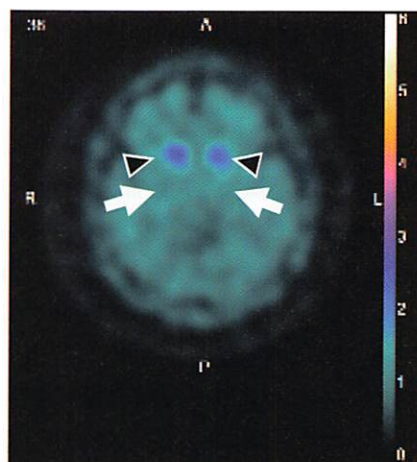
後に口部のこわばりの悪化から経口摂取が不十分となり、点滴を要する状態で中止された。入院中、B 病院の神経内科の診察でも、理学所見から薬剤性パーキンソニズムと診断され、最終的に薬物治療は、抗精神病薬は sulpiride (50 mg/日)、抗 PD 薬は biperiden (6 mg/日) と amantadine (400 mg/日) の投与となり、一定の運動機能の改善にて退院となった。しかし X+19 年 3 月 (43 歳)、右優位の上下肢のこわばり (右上肢で軽度の歯車様固縮) や顔面、口部のこわばりと構音障害などに加え、急に足が前に出なくなり動けなる状態 (すくみ足様状態) から誘発された不安発作が出現し再入院となり、この時期より筆者が担当となった。

B 病院に依頼して施行した頭部 MRI では器質的变化はなく、心筋 MIBG では早期像 (H/M 比 1.92)、後期像 (H/M 比 1.70) で集積の低下傾向と wash out の亢進がみられ (図 1a, b)、DaTSCAN では線条体で左右差のある高度の集積低下 (SBR = 1.62) があり (図 2)、これら所見と発症年齢、症状・経過などから統合失調症に合併した若年性 PD と診断し、以後抗精神病薬 risperidone (2 mg/日) のみとし、入院 3 か月間で L ドパ製剤を主体に薬剤調整を行った。

L ドパ反応性は良好で、精神病症状の再燃もなく、最終的に 600 mg/日 (levodopa, carbidopa 400 mg・levodopa, carbidopa, entacapone 200 mg) まで増量した。口部や右上肢のこわばりは軽度残存したが歩行障害は顕著に改善し、それとともに不安・焦燥感も消失した。入院時の Hoehn and Yahr stage IV から II となり、便秘も含めた自律神経症状や睡眠障害もなく、日常生活はほぼ支障を認めなくなった。また Mini Mental State Examination は 30 点と、認知機能の低下もみられていない。

考察

若年性 PD は、有病率の低さだけでなく、



SBR=1.62 R=1.79 L=1.46
AI: 20.4%
(SBR: Specific Binding Ratio)
(AI: Asymmetry Index)

図 2 ^{123}I -ioflupane SPECT (DaTSCAN)

43 歳、男性。X+19 年 3 月。特異的結合比 (SBR) の施設正常値は 4.5 以上で、症例では線条体全体で高度の集積低下 (SBR = 1.62) がある。AI 値の正常値は 10% 以下であるが、この症例の AI 値は 20.4% と集積の左右差が強く、パーキンソン症状優位側の対側 (左) での低下を示している。被殻領域 (矢印) での集積が認められず、尾状核頭部 (矢頭) の集積のみ残存している状態である。線条体への集積の形態が、通常のカンマ状から円形様となっている。集積の左右差と、尾状核主体の集積の形態は、進行期のパーキンソン病を強く示唆する所見である。

通常の PD と異なり、振戦や自律神経症状は目立たず、下肢のジストニア様のこわばりや、表情筋のこわばり、寡動などの症状を特徴とする。このため、統合失調症に合併した場合、薬剤性ジストニアや統合失調症による表情の乏しさ、無為などと解釈される恐れがある。本症例でも臨床症状や経過からは、薬剤性が疑われ PD の診断が遅れたことは否めない。抗精神病薬や抗コリン薬の調整など、通常の薬剤調整で症状の改善が得られない場合は、画像検査を用いた精査が必要であろう。

PD の検索は、心筋 MIBG と DaTSCAN の施行が望ましく、パーキンソニズムを伴う患者に両検査を施行した場合、約 90% の精度で PD の診断が可能との報告がある⁹⁾。しかし、両検査の施行は、費用や時間の両面を対象者の負担となる。通常の診療ではどちらか

一方の検査で、より有益な情報を得ることが望ましい。

2つの検査の特徴や問題点について検討すると、心筋 MIBG は、 α -シヌクレイン、レビー小体出現による心臓交感神経節の変性・障害の程度を評価する検査で、他の自律神経系障害の程度との関連性も指摘されている。具体的にはノルアドレナリンアナログを用いて神経終末への集積の程度を可視化している。集積低下は、早期像では神経終末の脱神経(神経密度低下)、後期像は神経機能障害(保持障害)を主に反映するものであり、パーキンソニズム症例からの PD の診断精度は 80% 台とされている¹³⁾。しかし若年発症の PD では遺伝性 PD の割合が高く、L ドパ製剤に反応を示しドパミン神経系の障害を認めるが、レビー小体病理と関連のないタイプがある⁶⁾。また遺伝浸透率の低い家系では家族内発症のない場合もあり、本症例のような若年発症では心筋 MIBG が偽陰性となる可能性もある。

一方 DaTSCAN では、黒質線条体ドパミン神経系前シナプスのドパミントランスポーターに親和性を持つイオフルパンの集積から、黒質線条体ドパミン神経系の変性・機能の評価をしている。DaTSCAN を用いた、PD と血管性 PD および薬剤性パーキンソニズムとの鑑別では感度 85%、特異性 80% と高い診断精度の報告がある¹¹⁾。さらに集積値低下は寡動・固縮型 PD で、症状の重症度との相関が指摘され、また集積の形状や非対称性も有力な情報となり、PD では左右差を有することが多く、運動機能に関連のある被殻後部から集積低下が生じる一方、運動のプログラムや認知機能に関連する尾状核の集積は、当初は低下がないことも有益な情報となる。しかし黒質ドパミン細胞は加齢の影響を強く受けるため、健常者でも線条体結合比は、10 年で約 0.5 ずつ低下すると言われている。このため高齢者では正常加齢との鑑別が難し

くなる場合もあり、DaTSCAN では特にカットオフ値の設定に注意が必要である。

また PD 類縁疾患である多系統変性症(MSA)や進行性核上性麻痺(PSP)、大脳皮質基底核変性症(CBD)は、DaTSCAN で集積低下を示す傾向があるが、頭部 MRI では、MSA で T2 画像での被殻後部外側の高信号域や橋横線維の変性を反映する橋の十字徴候、PSP では矢状断で中脳被蓋部の萎縮によるハチドリ徴候、CBD では左右差を伴う頭頂葉の萎縮などが鑑別点になると思われる。

本症例は若年発症で経過が長いことや 60 代以降に多い PD 類縁疾患の可能性が低いこと、寡動・固縮症状が目立つことから DaTSCAN を優先すべきであろう。また両検査への薬剤の影響について、心筋 MIBG は抗うつ薬や降圧薬で心筋への集積低下を来す恐れがあり¹³⁾、DaTSCAN では、セロトニン再取り込み阻害薬で相対的集積比上昇、中枢神経刺激薬や三環系抗うつ薬などでの集積低下の可能性もあり⁷⁾、服用中の薬剤には注意が必要である。検査の選択では、併用薬のほか、その都度、対象者の年齢、症状、家族歴、合併症の有無などを含め、慎重な検討が必要であろう。

PD 症状を伴う統合失調症への L ドパ製剤の投与は、ドパミン補充という点から精神症状の悪化・再燃が懸念されるが、1980 年代に統合失調症患者への抗 PD 薬投与に際し、抗コリン薬での陽性症状の悪化を示す一方、L ドパ製剤では陽性症状への影響がなく陰性症状改善の結果が示されている¹⁰⁾。

2000 年代以降では、PD 様症状を呈する統合失調症患者に対する DaTSCAN を用いた検討で、線条体への集積低下を示す症例群において、L ドパ製剤が PD 様症状に対して高い有効性を持つとの結果が示され、その背景に黒質線条体ドパミン神経終末の変性の可能性が挙げられている¹¹⁾。また我々の報告でも、

Lドパ製剤の治療で、PDを伴う統合失調症例の精神・運動症状両面の著明な改善が得られている⁴⁾。その他、長期間の抗精神病薬中心の薬物治療の後、高度のPD様症状を併発し、Lドパ製剤への治療反応性を示した統合失調症患者へ、DaTSCANを用いた経時的変化の検討においては、約2年間でPD以上のペースで線条体の集積低下が生じていることが示され、その原因として抗精神病薬の抗ドパミン作用による黒質線条体ドパミン神経系前シナプスへの負荷の可能性を挙げている⁵⁾。

これらDaTSCANを用いた報告は、いずれも40歳以上でPD様症状を呈した患者を対象としているが、本症例は20代初期からPD様症状発症の30代半ばまで、10年以上の抗精神病薬による治療を受けており、DaTSCANの著しい低下所見も含め、病態の類似性は完全に否定できないため、PDについては、今後も十分な経過観察が必要と思われる。

また、抗精神病薬の投与では、長期間の、特に高用量での統合失調症治療に関して、ドパミンD₂受容体の持続的遮断作用により黒質線条体神経系後シナプスでの受容体密度の増加が生じるなど、ドパミン過感受性精神病

を併発するとの報告もある一方²⁾、DaTSCANでの集積低下の所見からは、抗精神病薬は、前シナプスでの機能障害を生じさせる可能性もあるため、両病態を誘発させないためにも、CP換算値600mg以下の至適用量での薬剤治療が望ましいと思われる。

そして抗PD薬の投与に関しては、PDあるいは黒質線条体前シナプス障害によるPD様症状でも、シナプス間隙でのドパミンの低下が生じていることから¹¹⁾、Lドパ製剤を中心とする治療が有効であると思われる、その有効性については、線条体へのドパミン供給が維持されることで神経回路網が保護されとの考えも示されている⁸⁾。しかしPD様症状を伴った統合失調症患者へのLドパ製剤(600mg/日以下)の約2年間の投与下の観察で、約14%に精神症状の悪化を来したとの報告もある¹¹⁾。抗PD薬の投与は、治療ガイドラインのアルゴリズム⁸⁾に沿って通常のPDと同様に治療を進めることが望ましいと思われるが、統合失調症患者では、運動症状・精神症状の両面に注意を払い、治療を進めていく必要がある。

利益相反：なし

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-e90, 2014
- 2) Chrounard G : Severe cases of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. Diagnostic criteria for the disorder and its treatment. *Schizophrenia Res* 5 : 21-33, 1991
- 3) Foubert-Samier A, Helmer C, Perez F, et al : Past exposure to neuroleptic drugs and risk of Parkinson disease in an elderly cohort. *Neurology* 79 : 1615-1621, 2012
- 4) 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
- 5) 林眞弘、堺奈々、東光太郎：抗精神病薬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。 *最新精神医学* 22 : 59-63, 2017
- 6) Mori H, Kondo T, Yokochi M, et al : Pathologic and biochemical studies of juvenile parkinsonism linked to chromosome 6q. *Neurology* 51 : 890-892, 1998
- 7) 日本メジフィジックス株式会社：ダツスキャン® 静注 添付文書(第2版)。2014
- 8) 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：パーキンソン病治療ガイドライン2011。医

学書院. 2011

- 9) Nuvoli S, Spanu A, Piras MR, et al : 123I-ioflupane brain SPECT and 123I-MIBG cardiac planar scintigraphy combined use in uncertain parkinsonian disorders. *Medicine (Baltimore)* 96 : e6967. doi : 10.1097/MD00000000000006967, 2017
- 10) Stanley K, Lewis O, Abraham F(山田寛, 増井寛治, 菊本弘次訳) : 陽性症状・陰性症状評価尺度(PANSS) マニュアル. 星和書店. pp 11-17, 1991
- 11) Tinazzi M, Morgante F, Marinella 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
- 12) Treglia G, Cason E, Stefanelli A, et al : MIBG scintigraphy in differential diagnosis of Parkinsonism : a meta-analysis. *Clin Auton Res* 22 : 43-55, 2012
- 13) 山下幸記, 宮田信司, 寺田整司, 他 : ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィにおける薬物の影響. *精神医学* 49 : 437, 2007

Summary

A Patient of Schizophrenia with Juvenile Parkinson's Disease. : The evaluation of ^{123}I -MIBG myocardial scintigraphy and ^{123}I -Ioflupane SPECT (DaTSCAN) image

Masahiro Hayashi *

Schizophrenic patients are generally treated with the medication that has the effect of dopamine D2-receptor blockade. Parkinsonism is deemed a most common neurological complication in the psychiatric field. Furthermore, it is estimated that the prevalence of Parkinson's disease (PD) onset over 65 years is about 1%. Therefore, we should pay attention to the co-existence of schizophrenia and PD. Conversely, the prevalence of juvenile PD onset under 40 years is very low, which is under 0.00001%. Consequently, the diagnosis and the treatment for schizophrenic patients with juvenile PD might be delayed. I recently experienced a 43-year-old schizophrenic patient who suffered from parkinsonism over about ten years. ^{123}I -MIBG myocardial scintigraphy and ^{123}I -Ioflupane SPECT (DaTSCAN) imaging disclosed PD. I treated with dopamine supplement therapy. As a result, the patient made a remarkable recovery from psychiatric and motor symptoms. In this paper, I described the symptoms and clinical course of a case of schizophrenic patient with juvenile PD, including the evaluation of parkinsonism related with degeneration of the nigro-striatal system.

* Department of Neurology and Psychiatry, Sakuragaoka Hospital, Kanazawa, Japan

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

<ジェネラリストBOOKS>

認知症はこう診る

初回面接・診断からBPSDの対応まで

編集 上田 諭

●A5 頁264 2017年
定価: 本体3,800円+税
[ISBN978-4-260-03221-6]

「認知症は日常的に診るけれど、イマイチ診方がわからない。薬を出すだけでいいの？」そんなかかりつけ医のお悩みに効く本が登場！ 当事者の「心」を理解して、治療やBPSDへの対応をうまく進めるコツを、豊富な事例をもとに具体的に提示。「病名は告知する？」「抗認知症薬って効くの？」といった疑問にも考え方の道筋を示した、従来型認知症診療に新たな視点をもたらす1冊。