

Pisa 症候群を合併した統合失調症 2 例の検討

林 眞弘

Pisa 症候群を合併した統合失調症 2 例の検討

林 眞弘

Key words

Pisa syndrome, schizophrenia, antipsychotic medication, Parkinson's disease, DaTSCAN

要旨

姿勢異常の中で体幹の側屈を表す用語として Pisa 症候群がある。原因はいまだ明確にされていないが、当初は抗精神病薬によるコリン・ドパミン神経系のバランス障害を機序とする体幹のジストニアと考えられていた。その後、次第に体幹の側屈（通常は 10 度以上の傾斜）を呈する状態を示す用語として使われるようになった。最近では、基底核機能の左右のバランス障害が、姿勢筋のトーンのバランス障害を生んでいるとの報告もある。今回長期の高用量での抗精神病薬の治療中に、Pisa 症候群を合併した統合失調症患者 2 例を報告した。DaTSCAN を施行した症例の集積に左右差を認め、線条体の機能のバランス障害が疑われた。Pisa 症候群を発症した統合失調症患者でも、長期の抗ドパミン作用の負荷により同様の線条体の障害を伴っている可能性がある。Pisa 症候群が長期化すると非可逆性となるため、早期の把握と適切な薬剤調整が大切である。特に抗精神病薬の用量に注意が必要と思われる。

はじめに

姿勢異常の中で体幹の側屈を表す用語として Pisa 症候群がある。最初の報告は 1972 年に butyrophenone 療法によって亜急性に生じたジストニアによる体幹の側屈で、可逆性の経過を示す姿勢異常を示す用語として提唱された⁵⁾。その後 1991 年に、向精神薬の投与のなされていない Alzheimer's Disease (AD) 症例での報告¹²⁾があり、2000 年代に入り Parkinson's disease (PD) での報告⁸⁾が主体となるにつれ、Pisa 症候群は狭義の病態から、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。精神科領域では統合失調症の薬物治療は、定型抗精神病薬から錐体

外路症状の少ない非定型抗精神病薬に移行してきているが、いずれの薬剤もドパミン D2 受容体遮断作用が主体であることにはかわりはない。また定型抗精神病薬は現在も併用薬として、時に主剤として投与されていることも少なくない。Pisa 症候群は運動機能障害と結びつき、歩行障害や日常生活動作の障害の原因となり、転倒や骨折などの外傷に繋がる恐れもあり、注意を要する錐体外路症状の 1 つと思われる。しかし Pisa 症候群を伴う統合失調症についての画像検索を含めた報告は少ない。

今回、Pisa 症候群を呈した統合失調症の 2 症例を経験し、その臨床経過や画像所見などと併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 2 名の患者に説明し同意を得た。

2017 年 7 月 5 日受理

HAYASHI Masahiro: The study of two schizophrenic patients with 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

症例 1 50 代前半 女性



図 1A-1 (歩行時)
〈左傾斜 12 度〉

図 1A-2 (歩行時)
〈左傾斜 5 度〉
L-dopa300mg/日
投与 2 週目

症例 2 40 代前半 女性



図 1B-1 (立位)
〈左傾斜 3 度〉

図 1B-2 (歩行時)
〈傾斜 1~2 度〉
L-dopa250mg/日
投与 2 週間目

図 1 Pisa 症候群

抗精神病での治療中に、Pisa 症候群が出現した統合失調症の患者。症例 1 は CP 換算値が 1577、症例 2 は 1800 で、いずれも高用量での 10 年以上の薬物治療が行われていた。当初、症例 1 は左傾斜 12 度 (図 1A-1)、症例 2 は左傾斜 3 度 (図 1B-1) であったが、L-dopa 投与にて、2 症例 (図 1A-2、B-2) とも左傾斜は改善した。しかし完治には至っていない。

また患者の匿名性への配慮を行った。

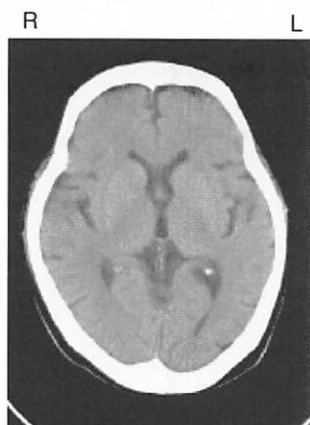
1. 症例提示

症例 1 : 50 代前半 女性

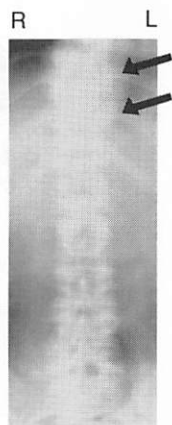
病歴 : 30 代半ばに幻覚妄想状態にて統合失調症を発症する。当院へは発症翌年 (X 年) より入院となっているが、間欠的に幻聴や衝動的行動があり、現在も入院治療中である。精神状態の長期的な安定が得られず、これまで多種類の向精神薬投与を受け、その後抗精神病薬は、haloperidol9mg/日、lebomepromazine75mg/日、zotepinel50mg/日の 3 種類の定型抗精神病薬による治療が行われていた。X+13 年 (40 代後半) 頃より左上肢の軽度固縮と体幹の左への軽度傾斜が出現した。

その後緩徐に進行し X+16 年 4 月 (50 代前半)、

筆者が担当した際には、左への傾斜は 12 度まで悪化 (図 1A-1) し、歩行中にバランスを崩し、転倒を繰り返す状態を呈していた。治療において、衝動性を伴う精神症状の悪化の恐れもあり、抗精神病薬の減量を行わずに、以前より投与中であった抗コリン薬 (biperiden6mg/日) の効果も乏しいことから、L-dopa 製剤 (lebdopa,carbidopa,hydrate300mg/日) の追加・増量を行った。L-dopa 製剤への反応は中等度であったが、体幹の傾斜軽減と (左傾斜 12→5 度) (図 1A-2)、歩行状態も改善し、以後移動時の転倒はなくなっている。また L-dopa 製剤追加後の精神状態の悪化はない。本症例の画像検索は、X+15 年 11 月の転倒・頭部打撲時の CT と X+16 年 4 月の脊柱レントゲンであるが、頭部 CT では外傷性を含め頭蓋内の異常所見はみられないが (図 2A)、



A 頭部CT
(X+15年11月)



B 脊柱レントゲン
(X+16年4月)

図2 症例1

A 頭部CT
尾状核、被殻を含め
頭蓋内に器質的变化はない。

B 脊柱レントゲン
脊柱は腰椎よりも、
下部胸椎での変化が
目立ち、特に第10-11
胸椎で椎体の変形が
強い(矢印)。

脊柱では下部胸椎（特に第10-11胸椎）での変形が強い（図2B）。

症例2：40代前半 女性

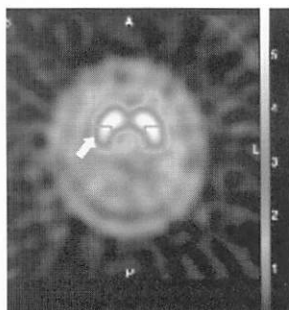
病歴：20代前半に被害関係妄想・幻聴が出現し、A病院で統合失調症の診断を受け、薬物治療が開始された。翌年（X年）1月再び精神状態の悪化から、当院へ紹介となり8ヵ月の入院治療を受けた。その後、haloperidol（24mg/日）を主体に外来にて薬物治療を受け、グループホームで安定した生活を送っていた。

筆者が担当したX+19年に、精神症状の再燃があり、被害妄想と喜怒哀楽の極めて激しい、情緒の不安定な状態が続くため、その際外来にて投与中であったhaloperidol（20mg/日）にpaliperidoneを調整・追加（12mg/日）した。その薬剤調整にて、約2ヵ月後に精神状態は安定した。しかしX+20年に入り、左上肢で軽度の車庫様固縮がみられ、X+21年には、外出中にバランスを崩し左方向への転倒と、それによる顔面や上肢の打撲がみられた。その後の診察で立位では、3度の左への体軸の傾きを認め（図1B-1）、歩行時に左への傾斜がさらに悪化する傾向がみられた。抗コリン薬（mazaticol hydrochloride, hydrate 12mg/日）の効果が乏し

いことから、L-dopa製剤（levodopa, carbidopa, hydrate 250mg/日）によるドパミン補充療法を行った。その後情緒障害の再燃はなく、左上肢の固縮は消失し、左傾斜も立位ではほぼ消失した。しかし左傾斜の完全な消失には至らず、歩行時には体軸の揺れを認めた（図1B-2）。同時期に施行した本症例の画像所見では、脊柱レントゲンでの異常はなく、また頭部MRIでも器質的变化は認めなかった。しかし、123I-FP-CIT dopamine transporter-single photon emission tomography（DaTSCAN）では、線条体での平均集積値（特異的結合度SBR=8.85）における低下は認めなかったが、集積に左右差（AI値=5.4%）があり、特に右線条体の後部での集積低下がみられた（図3）。さらに担当医の変更後のX+22年には歩行時、バランスを崩し転倒し、上肢の骨折で再入院に至っている。

2. 考察

今回の2症例の共通点は、①体軸の傾斜が40代で出現していること、②10年以上の抗精神病薬の治療歴があり、出現時にも定型抗精神病薬が主剤で、高用量〔chlorpromazine（CP）換算値 症例1：1577、症例2：1800〕にて治療中であつたこと、③体幹の傾斜出現時には、傾斜側



DaTSCAN
(X+21 年 5 月)
SBR=8.85
(R=8.61 L=9.09)
AI=5.4%

両側線条体への集積は保たれており、
左右の平均値である特異的結合度
(SBR) は 8.85 である。しかし、集積値に
左右差があり、右側での集積低下を認め、
特に杓内（線条体後部）の比較で、
右の集積低下が目立つ（矢印）。

図3 症例 2

の上肢の軽い固縮は認めたが、その他の部位での固縮や振戦、寡動など、理学所見で把握しやすい錐体外路症状は認めなかったこと、④治療においては抗コリン薬では改善せず、L-dopa 製剤の投与で一定の効果を認めたこと、⑤脳画像の検索では、器質的異常は認めなかったことなどが挙げられる。相違点では症例 1 で左傾斜が強く、レントゲンで脊柱の変形を認めたことであろう。このように 2 症例を比較・検討すると、極めて類似点が多いことが分かる。L-dopa 製剤治療での反応性の違いは、症例 1 が Pisa 症候群出現から 3 年以上経過し、骨格系に器質的変化を伴ったことが影響していると思われる。Pisa 症候群について、いくつかの定義があるが便宜的なカットオフ値として、体幹の側屈が 10 度以上とする場合が多い。この定義では症例 2 は Pisa 症候群に当てはまらないが、体幹の側屈の悪化・長期化により非可逆的な機能障害が生じるため、症状が可逆性のより早期の治療介入の重要性が指摘されており¹⁴⁾、今回側屈が 10 度以下ではあったが、症例 1 を早期 Pisa 症候群との位置づけで検討の対象とした。

Pisa 症候群は原因から、大きく薬剤性・非薬剤性（特発性）の 2 つに分けられる。薬剤性ではドパミン・コリン仮説を基盤とし、そのバランスの障害が病態の中心にあるとする考えが一

般的である¹⁸⁾。統合失調症においては、抗精神病薬治療による報告は多く、最近是非定型抗精神病薬での出現の報告が目立つ。非定型抗精神病薬投与での出現に対して、原因薬剤の減量⁴⁾あるいは減量に加え抗コリン薬の併用⁶⁾や、他の非定型抗精神病薬への置換¹⁶⁾などの形で薬剤調整が行われ、治療効果が得られている。基本的には原因薬剤の減量を中心とした薬剤調整が主体になるが、治療薬として、ドパミン受容体への親和性ができるだけ低い抗精神病薬の選択が望ましいとの指摘もある。提示した 2 症例とも、この点では定型抗精神病薬主体であり、高用量の投与での出現であり、精神状態の悪化を懸念し、減量・調整は行わなかった経緯があるが、やはり今後、薬剤調整の検討が必要であろう。PD においては、大規模研究で疾患全体の 7～10% で Pisa 症候群を合併するといわれている¹⁴⁾が、その中で薬剤性が疑われる場合、ドパミンアゴニストや L-dopa 製剤などの投与中薬剤の増量、あるいは減量においての出現など、薬剤の量・種類との関連性は一定ではない¹⁾。非薬剤性の検討では、原因は多義に渡り、末梢の状態として傍脊柱筋を中心とする筋肉のジストニアによって側屈を生じるという考えが基本にあるが、その一方、筋緊張は側屈に対する筋の代償的な反応とする報告もある。中枢神経系

の観点からは、線条体でのドパミン欠乏や左右の基底核機能のバランス障害を要因とする報告もある¹³⁾。Multiple system atrophy (MSA) において、Pisa 症候群を呈した1剖検例で脳血流 SPECT にて片側の基底核の血流低下があり、剖検では、被殻領域での神経細胞脱落がみられている¹⁰⁾。症例2において施行した DaTSCAN では、線条体での集積で左右差 (AI 値=5.4%) を認めており、特に線条体後部での集積低下は、PD の初期に出現する特徴的所見でもあり、Pisa 症候群と関連するドパミン系の機能の左右のバランス障害を示唆する所見の可能性がある。しかし Pisa 症候群を呈した症例での DaTSCAN の検討報告は少なく、今後、統合失調症での検討も含めた解析が待たれるところである。また Pisa 症候群は、長期化すると骨変化や筋の異常 (萎縮・肥大) などの器質的変化が生じ、これにより難治性となることが報告されており¹³⁾、症例1はこの状態へ移行した可能性が高い。

Pisa 症候群の症状については、明確な体幹の傾斜の状態に至るまでの経過により、急性 (1ヵ月以内)、亜急性 (1～3ヵ月以内)、慢性 (3ヵ月以上) で分類されることがある。極めて急激な発症の症例では、抗精神病薬にて治療中の20代の統合失調症患者が、ランニング中に、急な体幹の側屈を繰り返した報告もある⁷⁾。この患者においては、その後、主剤であった haloperidol の減量 (15mg/日→3mg/日) などにて、症状は消失している。一般に急性、亜急性の出現は薬剤由来が多く、PD のような神経変性疾患での症状出現については、慢性の経過をたどり顕在化する傾向がある。また当初は座位や歩行時のみ出現することから立位だけではなく、動作時の観察が早期の発見につながると思われる。

Pisa 症候群の評価については、精神科領域では、外来で保険診療に組み込まれていることもあり、向精神薬投与中の患者には、薬原性錐体外路症状の評価と診断 (Drug-induced Extrapyramidal Symptoms Scale: DIEPSS) を用

いた評価が一般的になってきている¹¹⁾。非定型抗精神病薬を意識して作成された DIEPSS は、振戦・固縮などの従来の定型的パーキンソン症状だけでなく幅広い評価が行え、7番目の項目にジストニアのチェックが挙げられている。ジストニアの評価では、対象の症状に Pisa 症候群の記載もあり、また異常ポジションや軀幹の捻転にも触れられてはいるが、急性の筋緊張による症状を、重点的に評価するような形でまとめられていることから、今回の2症例のように慢性的な出現の際に見落としが起りやすいと思われる。立位での体軸のチェックと、DIEPSS の項目1での歩行の評価時に、上肢の振りや歩幅、すり足、あるいは前屈姿勢の有無に加え、体軸の側方への傾きや揺れに注意を払う必要がある。PD ではパーキンソン病統一スケール (UPDRS) が一般的な評価スケールであるが、姿勢の評価で左右への偏りには触れられているが、ジストニアの評価項目では Pisa 症候群についての十分な記載はない。理学所見を診る際、使用するスケールがいずれであっても、立位と歩行時の体幹・体軸の傾斜の有無を細密にチェックすべきであろう。また提示2症例とも顕著な固縮や振戦がなく、Pisa 症候群の症状が緩徐に出現・進行し、特に症例1で慢性化・長期化し、胸椎の変形に至っている。症例2は傾斜角度では Pisa 症候群に至らないレベルであるが、それでも歩行時の転倒・骨折に繋がっており、体軸の傾きは軽度でも注意が必要である。また DIEPSS は入院では保険適応はないが、入院中に薬剤の調整が行われることが多いことから、より綿密に DIEPSS での評価の必要があると思われる。

Pisa 症候群の治療では、早期の発見に基づく薬物調整とリハビリテーションが基本になる¹⁵⁾ が、薬剤性が疑われた場合は、原因薬剤の減量・調整に加え、抗コリン薬の追加・調整を図り、さらには L-dopa 製剤やドパミンアゴニストなどの補充療法にて、更なる調整を図る必要があると思われる。今回の2症例では、抗精神病薬の減量による精神状態悪化を懸念し、減量は行

わず、抗コリン薬では改善がみられなかったことから、L-dopa 製剤投与に至ったが、精神状態の悪化もなく、ドパミン補充療法で一定の効果をえており、ドパミンの調整も検討すべきであろう。しかし左右の基底核機能のバランス障害が影響していると仮定すると、薬剤での左右のバランス障害の調整が難しいことも想定される。Pisa 症候群への局所的な治療としては、botulinum toxin の傍脊柱筋への注射投与や²⁾、外科的治療としては、深部脳刺激 (DBS) も挙げられる¹⁷⁾ が、いずれも症例数や報告が少なく、今後の更なる検討が必要であろう。

おわりに

Pisa 症候群の検討に際し、コリン-ドパミン神経系のバランス障害よりも、PD や MSA で指摘されている基底核の左右の機能バランスの障害を主な原因とする考えは、左右のどちらかへの側屈を呈する Pisa 症候群の臨床像を反映する解釈かもしれない。症例 2 での DaTSCAN の集積の左右差は、黒質線条体ドパミン神経系の機能のバランス障害を示唆する所見の可能性があり、統合失調症においても、この病態について考慮すべきかもしれない。抗精神病薬の抗ドパミン作用が、黒質線条体系への負荷となり、ドパミン神経系で障害がおこる可能性も指摘されており⁹⁾、症例 1 では、DaTSCAN の検索は行われていないが、長期間にわたり高用量の定型抗精神病薬において治療され、症例 2 と類似した経過であることから、線条体系に同様の変化が生じている可能性は否定できない。Pisa 症候群が非可逆性の性質を持つと、運動機能障害の点から統合失調症患者の生活機能レベルの慢性的低下へと繋がる。よって Pisa 症候群に対し、早期の把握や薬剤調整が必要である。また統合失調症の治療は長期に及ぶことが多いため、Pisa 症候群の予防も含めた視点からも、抗精神病薬は高用量投与をできるだけ避け、薬剤選択ではドパミン受容体への親和性の高い薬を避けるなどの対応も行い、薬物治療を進めることが

大切であろう。

文献

- 1) Barone P, Santangelo G, Amboni M et al: Pisa syndrome in Parkinson's disease and parkinsonism: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Lancet Neurol* 15: 1063-1074, 2016.
- 2) Bonanni L, Thomas A, Varanese S et al: Botulinum toxin treatment of lateral axial dystonia in Parkinsonism. *Mov Disord* 22: 2097-2103, 2007.
- 3) Castrioto A, Piscicelli C, Pérennou D et al: The pathogenesis of Pisa syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord* 29: 1100-1107, 2014.
- 4) Cordeiro Q, Zung S, Vallada H: Pisa syndrome induced by rapid increase and high dosage of risperidone. *Arq Neuropsiquiatr* 66: 896-897, 2008.
- 5) Ekblom K, Lindholm H, Ljungberg L: New dystonic syndrome associated with butyrophenone therapy. *Z Neurol* 202: 94-103, 1972.
- 6) Faridhosseini F, Omidi-Kashani F, Baradaran A: Pisa Syndrome Associated With Clozapine: A Rare Case Report and Literature Review. *Spine Deform* 3: 386-389, 2015.
- 7) Harada K, Saito T: Pisa syndrome-like peculiar posture occurred while running was successfully improved with risperidone. *Psychiatry Clin Neurosci* 60: 771-772, 2006.
- 8) Harada K: Pisa syndrome without neuroleptic exposure in a patient with Parkinson's disease: A case report. *Mov Disord* 21: 2264-2265, 2006.
- 9) 林 真弘, 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.
- 10) Hozumi I, Piao YS, Inuzuka T et al: Marked asymmetry of putaminal pathology in an MSA-P patient with Pisa syndrome. *Mov Disord* 19: 470-472, 2004.
- 11) 稲田俊也: DIEPSS を使いこなす 改訂版 薬原性錐体外路症状の評価と診断. 星和書店、東京、2012.
- 12) Patel S, Tariot PN, Hamill RW: Pisa syndrome without neuroleptic exposure in a patient with dementia of the Alzheimer type. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 4: 48-51, 1991.
- 13) Tassorelli C, Furnari A, Buscone S et al: Pisa syndrome in Parkinson's disease: clinical, electromyographic, and radiological characterization. *Mov Disord* 27: 227-235, 2012.
- 14) Tinazzi M, Fasano A, Geroïn C et al: Pisa syndrome in Parkinson disease: An observational multicenter Italian study. *Neurology* 85: 1769-1779, 2015.
- 15) 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.
- 16) Tsou CC, Huang SY: Olanzapine as a possible replacement choice for paliperidone-induced Pisa syndrome: a case report. *Australas Psychiatry* 24: 545-547, 2016.
 - 17) Umemura A, Oka Y, Ohkita K et al: Effect of subthalamic deep brain stimulation on postural abnormality in Parkinson disease. *J Neurosurg* 112: 1283-1288, 2010.
 - 18) Villarejo A, Camacho A, Garcia-Ramos R et al: Cholinergic-dopaminergic imbalance in Pisa syndrome. *Clin Neuropharmacol* 26: 119-121, 2003.

Abstract

Pisa syndrome is one of the abnormal postures. The term Pisa syndrome is defined as a lateral bending of a trunk. The mechanisms underlying Pisa syndrome have not been fully explained yet. It was originally considered as a consequence of treatment with antipsychotics which induce a cholinergic-dopaminergic imbalance. Subsequently, the term has been generally applied to trunk lateral deviation $\geq 10^\circ$. Recently, it was reported that asymmetric functioning of basal ganglia could lead directly to asymmetric regulation of postural muscle tone related to a lateral deviation. I investigated the two schizophrenic patients. They developed Pisa syndrome while exposed to the long-term treatment with the high dose of antipsychotics. In one case, 123I-FP-CIT dopamine transporter-single photon emission tomography (DaTSCAN) imaging disclosed asymmetrical DAT uptake in the striatum, which may be associated to asymmetric functioning of basal ganglia. Furthermore, it is possible that schizophrenic patients with Pisa syndrome developed the similar dysfunction of basal ganglia due to the exposure of long-term dopamine D2-receptor blockade. Because Pisa syndrome becomes irreversible condition in the advanced disease stages, early its cognition and the pharmacological adjustment especially the dosage of antipsychotic drugs, should be important.