

興味ある MRI 所見と遅発性ジストニアを 呈した精神分裂病の 1 例

奈良県立医科大学精神医学教室

芳野浩樹, 森川将行, 平山智英, 大澤弘吉, 岸本年史

奈良県立医科大学看護短期大学部

飯田順三

A CASE OF SCHIZOPHRENIA WITH UNUSUAL FEATURES ON BRAIN MRI AND TARDIVE DYSTONIA

HIROKI YOSHINO, MASAYUKI MORIKAWA, TOMOHIDE HIRAYAMA,
HIROYOSHI OHSAWA and TOSHIFUMI KISHIMOTO

Department of Psychiatry, Nara Medical University

JUNZO IIDA

College of Nursing, Nara Medical University

Received August 17, 2001

Abstract: Tardive dystonia is one of the extrapyramidal syndromes and occurs after prolonged treatment with neuroleptic medication. It consists of sustained muscle contractions, frequently causing twisting, repetitive movements and abnormal posture. We report a case of schizophrenia with tardive dystonia and unusual features on brain MRI. The patient (a 37-year-old single male) had been suffering from schizophrenia during the past 20 years. At age 28, he developed spasmodic movements of the upper limbs, torticollis and opisthotonus, and was diagnosed as having tardive dystonia. Dantrolene sodium therapy successfully alleviated his dystonia. At age 37, he discontinued neuroleptics by himself. As a result, he had a relapse and entered our psychiatric ward. His psychiatric symptoms were auditory hallucination, religious delusions, and psychomotor excitement. Also his lasting mild tardive dystonia had deteriorated. Brain MRI revealed multiple lacunar infarction, ischemic changes and brain atrophy. In this case, these MRI findings might be related to the development of tardive dystonia. Switching to low-potency neuroleptics alleviated the tardive dystonia. Various factors relate to tardive dystonia, and diagnostic imaging such as MRI might be necessary for schizophrenia with tardive dystonia.

Key words : schizophrenia, tardive dystonia, brain atrophy, multiple lacunar infarction

はじめに

抗精神病薬の長期服薬に伴う錐体外路系副作用のひとつとして遅発性ジストニアが知られている。他の副作用に比してまれな症状ではあるが、その特徴は、捻軸性筋緊張により、痙性斜頸や軀幹の側彎、捻転などの持続性姿勢異常がみられ、発作的に筋緊張がたかまり、極めて苦痛感が大きく、また難治性であるとされている。今回、抗精神病薬の治療中に遅発性ジストニアが出現していた患者の頭部 MRI にて、年齢に比しては目立った微小脳梗塞と脳萎縮が認められた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：37歳 男性

主訴：家族へ暴力を振るう

家族歴：同胞3人中第1子。父方のいとこに躁うつ病、母の姉に精神科治療歴あり。家系にジストニアを含む錐体外路性疾患の遺伝負因はない。

既往歴：4歳時に紫斑病にて小児科に入院歴があるが詳細は不明である。

生活歴：出生、発育に特に異常はなかった。元来、几帳面で融通の利かないところがあった。高校卒業後、大学の法学部へ進学し途中で長期休学などしながらも卒業した。卒業後は就職せず自宅パソコンなどに熱中し、自閉的な生活を送っていた。現在、未婚で両親と同居中である。

現病歴：X-20年(高校3年)、「友達がのけものにする」と訴える被害関係妄想が出現し、その友達の家押しかけたり、電話をかけたたりするなどした。また、教室内で突然立ち上がるなど奇異な行動も見られ、不眠傾向も出現したため、同年12月3日当科外来初診となった。精神分裂病と診断され、抗精神病薬を中心とした通院治療にて一旦軽快した。1年間の浪人後、実家より遠隔にある大学の法学部に入学した。通院治療継続のためにA病院に紹介されるが通院は途切れ、さらに宗教活動への参加を契機に服薬が不規則となり次第に症状は悪化した。両親に実家に連れ戻され、X-16年8月に当科再受診となった。その後軽快して一旦は復学した。しかし、長続きせず、「テレビのアイドルと心が通じる。」「自分の思うことが相手に伝わる。」など病的体験が活発となり、「人を殺す」などと口走り、家人に暴力を振るったりした。このため、X-15年4月からは、治療に専念するため大学を休学とし当科に通院した。その後症状は遷延し、X-13年3月の診察時には医師より復学を止められたことに腹を立てるなど精神運動興奮が著しくなり、当科入院となっ

た。同年10月に退院し、続いてX-12年4月に復学しA病院に紹介され通院していた。

紹介時の処方内容(1日量)は、

bromperidol 65mg, propericiazine 50mg, levomepromazine 50mg, chlorpromazine 50mg, trihexyphenidyl 12mg, promethazine 50mg

であった。当時、神経学的検査では、不随意運動を含めて異常所見は認めなかった。精神症状が安定していたため、bromperidolの減量がX-11年10月より開始され、X-10年4月には35mg/日となった。同年9月頃より身体のこわばりを自覚し始め、X-9年4月には座位で増強する上肢のつっぱりと全身の関節痛を訴えた。その頃はbiperiden 5mgの筋注と3mg/日の服薬により治まっていた。同年5月には頸部を右上方に、軀幹を左方に捻転し、両肩を持ち上げる形の肢位の異常が著明となり、遅発性ジストニアと診断された。座位での姿勢保持は不可能となっていた。患者自ら服薬と身体症状が関係していると判断し、不信感を募らせ、服薬を不規則にして自己調節していた。同年6月21日には精神症状が悪化したためA病院に入院となった。入院時、両側の手指と足指に屈曲、伸展をゆっくり繰り返す不随意運動が見られた。両上肢を挙上して指先に力を入れさせると、左上半身を巻き込むような軀幹の軸捻性ジストニアが出現した。拒食に対して補液による全身管理が行われ、そしてhaloperidolを主薬とした治療により精神症状は安定した。ジストニアも軽減し、上肢のつっぱりやこわばりを訴えなくなったものの、歩行時に両肘関節を過伸展させる不随意運動は続いていた。同年11月には退院となった。

X-8年4月より精神的な緊張によって広範な身体部位に不随意的な筋収縮が起り、随意運動が障害され軀幹の軸捻転、頭部の背屈、不随意的な四肢の過伸展がみられた、次第に歩行も困難となり本人の希望もありX-7年4月A病院に再入院となった。Trihexyphenidyl大量療法がまず行われたが症状は軽減しなかった。続いて、dantrolene sodium療法が行われたところ、ジストニアの完全消失には至らないものの症状は軽快した。X-6年4月、大学卒業後に帰郷し、当科へ紹介され以後外来通院を続けた。この間、ジストニアに関しては大きな変化はなく、上方視する格好で頸部を後屈させて歩き、疲れるため長距離は歩けないといった様子であった。精神状態については、ときに家人に攻撃的になるなど精神運動興奮を呈したが、普段は概ね無為自閉的に過ごし会話はまともなく連合弛緩が存在していた。「小説家になる」「精神病ではないから薬はいらない」などと語り現実検討能

力は低く、病識も欠如していた。また、服薬は不規則になりがちであった。

X年6月中旬頃よりほとんど服薬しなくなり、自室に閉じこもって常同的に手を一日中叩き続けるようになった。幻覚妄想状態活発となり、病的体験にとらわれて家人に対して「おまえらを殺す」と攻撃的な発言をし、ナイフをつきつけるなどしていた。同年6月24日に精神症状の悪化が著しいため当科入院となった。

入院時現症:意識は清明であるが、「おれは神や、死んで神になってみんなを殺す」などと叫び、幻覚妄想活発で精神運動興奮を呈していた。座位では、首を右方に捻転し、躯幹を右に側屈しながらの左への軸捻転がみられた。これにより座位での姿勢保持が困難であり入院当日の食事は腹臥位で摂っていた。睡眠時や臥位では姿勢異常は目立たなかった。神経学的には種々の腱反射は正常であり病的反射は認めなかった。ただ、両側胸鎖乳突筋が太く肥大し、筋緊張が異常に亢進していた。

検査結果:入院時の一般血液生化学検査で(WBC 13800/ μ l, CK 623 IU/l)が認められ、他に異常所見は認められなかった。

画像所見では、頭部MRIにて年齢に比して著明な脳萎縮と多発性脳梗塞、虚血性変化が認められた(Fig 1)。

入院後経過:精神運動興奮が著しいため入院時にはhaloperidol筋注し、保護室での入院治療を開始した。入院第2日より38℃台の発熱がみられ発汗著明となり、生化学検査にてCK 2771が認められた。悪性症候群が疑われたため、抗精神病薬をすべて中止し、補液中心に全身管理をした。経過中はベッド上で臥床して過ごし、

幹が右側にやや側彎するのが観察されたが、悪性症候群発症前の座位での側彎に比べると軽度のものであった。約1ヶ月後CKは正常化し、さらに半月後より抗精神病薬をsulpiride 300 mgより開始した。その後chlorpromazine, thioridazineを追加し精神症状に対して治療を進めた。その結果、妄想などの病的体験が依然残存するものの不穏興奮なく過ごせるようになり、了解もよくなり拒否的態度をとることはなくなった。ジストニアに関して、頸部の後屈や躯幹の軸捻転など症状は残存していたが、入院時に比べると症状はかなり軽減していた(Fig 2)。歩行困難も改善し、軽い運動もこなせるようになった。入院時は腹臥位で食事を摂っていたが、軽減後は椅子に座って摂れるようになるなど生活全般に渡って問題なく過ごせるようになり患者の苦痛も軽減した。AIMS(Abnormal Involuntary Movement Scale)¹⁾にてジストニアの改善度を評価すると入院前17/42が経過後9/42と改善を示した。

考 察

A) 診断について

ジストニアは筋緊張の異常亢進で、異様な姿勢となり、体幹の捻転、胸郭の傾斜、頸の捻転、肘の過伸展、手首の過屈曲、指の過伸展などを呈する。これらに伴う緩徐な不随意運動がジストニア運動と呼ばれる。そして、抗精神病薬の慢性投与により生じる、持続性姿勢異常をきたす副作用で、苦痛感が大きい難治性のジストニアに対しては、特に遅発性ジストニアと呼ばれている。その発現頻度は抗精神病薬投与者の約0.5%程度で若年男性に

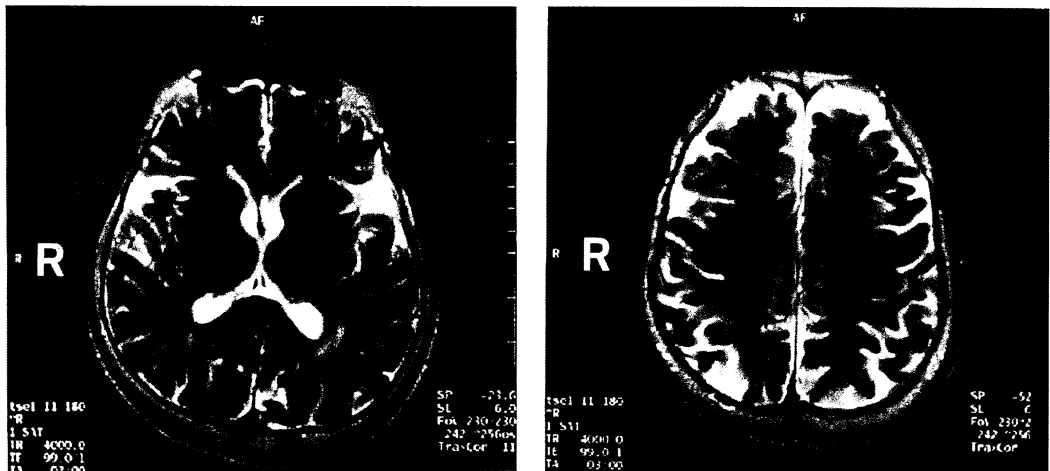


Fig. 1. Brain MRI (T2 weighted image) shows brain atrophy, multiple lacunar infarction and ischemic changes.

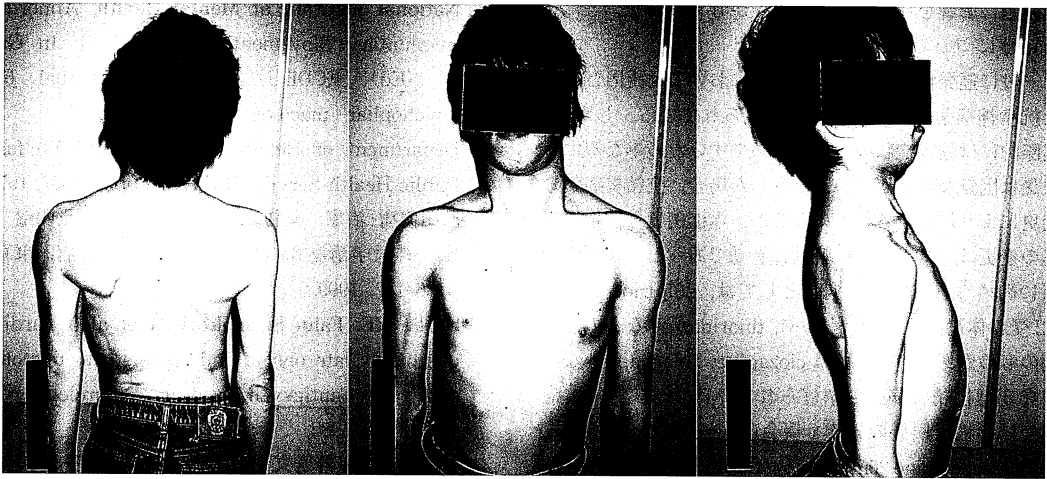


Fig. 2. This photograph shows tardive dystonia after therapy.

多いとされている²⁾。遅発性ジストニアの診断基準としては Burke³⁾らのものが汎用されており本症例では、

- 1) 慢性のジストニアの存在
- 2) ジストニアに先行する抗精神病薬治療歴
- 3) 臨床的または検査所見によって原因がはっきりとした続発性ジストニアの除外
- 4) ジストニアの家族歴がない

の項目のうち、前述したように 1), 2), 4) については明らかであった。3) については TPHA, アンモニア, 副甲状腺ホルモン, セルロプラスミン, 血清銅などの異常はみられなかった。よってこれらの基準を満たしており遅発性ジストニアと診断した。

B) 頭部 MRI 所見と遅発性ジストニアとの関連について

一般に精神分裂病者の脳についての画像研究からは、側脳室の拡大、海馬・扁桃体の萎縮、前頭葉の萎縮などが多く報告されている^{4, 5)}。しかし、一定の見解にまでは至っていない。本症例では頭部 MRI 所見において、37 歳という年齢に比しては目立った脳溝、脳室の拡大があり、脳萎縮が認められた。前頭葉に優位であり、尾状核の萎縮よりは皮質の萎縮が大きかった。さらに、大脳深部白質に高信号域が認められ微小梗塞と考えられ、側脳室後角後方の後部分水嶺域にあたる部分にも高信号域が認められ虚血性の変化を認めた。基底核に病変は認めなかった。こういった脳の器質性変化と遅発性ジストニアとの関連がこれまでにいくつか報告されてきている。

鈴木ら⁶⁾は遅発性ジストニアの亜型とされている Pisa

症候群について報告しており、向精神薬長期投与中に Pisa 症候群を呈した 27 例についてその約半数で脳器質性病変(大脳皮質萎縮および脳室拡大 12 例, 多発性脳梗塞, 慢性硬膜下血腫, 前頭葉白質切截各 1 例)などの頭部 CT 所見を認めたとしている。丸井ら⁷⁾も遅発性ジストニアを呈した患者に脳萎縮が認められ、その関連性が推測された症例を報告している。鈴木ら⁸⁾は抗精神病薬変更により軽快した Pisa 症候群の 1 例を報告しているがその中で、器質性脳障害が Pisa 症候群のリスクファクターである可能性を示唆している。山森ら⁹⁾は、脳器質性病変を合併する高齢者に対してはごく少量でも抗精神病薬を投与する場合は Pisa 症候群の出現も念頭におくべきであると示している。

基底核周辺における出血、梗塞によりジストニアが起こった例もいくつか報告されており^{10, 11)}、責任病巣を考える意味で重要となるが、その中でジストニアの責任病巣としては被殻などが推測されている。

罹病率において他の錐体外路系の副作用である遅発性ジスキネジアと比して低いことから個体側の要因も副作用の発現に大きく関わっていることが予想される。脳萎縮や脳血管障害などの明らかな脳器質性変化や精神遅滞などの脆弱性があることにより、抗精神病薬の長期使用後に神経作用部位になんらかの変化(抗精神病薬が作用する部位以外の残された部分のドーパミンニューロンの過活動など)が起こりやすくなる可能性が考えられる。本症例においてもこうした脳器質的な病変がジストニア

の経過に影響を与えている可能性が考えられた。

C) 治療について

一般に遅発性ジストニアの治療においては誘因となった抗精神病薬の中断や減量が勧められている。しかし、実際的には精神症状の悪化を伴いやすいため単なる中断、減量は困難なことが多い。そうした場合、抗精神病薬の変更により対応することになるが、本症例でも抗精神病薬の変更はジストニアの軽減に有効であった。変更する際に勧められる抗精神病薬としては、sulpirideなどのD2受容体選択性の高いものや、thioridazineなどの低力価のものがあり、最近ではclozapine、olanzapineなどの非定型抗精神病薬も挙げられている¹²⁾。実際、本症例では悪性症候群の発症を機会にperphenazine 24mg、levomepromazine 20mg、haloperidol 2mgからsulpiride 2100mg、chlorpromazine 100mg、thioridazine 75mgへ切り替えたことでジストニアの軽減を認めるとともに精神症状も比較的安定させることができた。今後、またさらに抗精神病薬の変更が必要となるときには、本邦でも発売が開始されたolanzapineやquetiapineが次の選択として考えられる。

抗精神病薬以外に追加薬として使用され有効であったと報告されていたものには、この症例でも前医で使用されていたtrihexyphenidyl²⁾、¹³⁾やbiperiden²⁾などの抗パーキンソン病薬、dantrolene sodium¹⁴⁾、¹⁵⁾、eperisone¹⁶⁾などの筋弛緩薬、carbamazepine²⁾、diazepam¹⁷⁾、clonazepam¹⁸⁾などの抗てんかん薬、clonizine²⁾そして局所的なジストニアにはボツリヌス毒素の局所注射¹²⁾も挙げられている。興味深いことにhaloperidolデポ剤の注射にて軽快した例¹⁹⁾なども報告されている。

なお、今回はdantrolene sodiumに関しては、前医よりジストニアに投与されていたのに引き続き、悪性症候群の経過中も悪性症候群の治療薬として60～100mg/日で投与し、悪性症候群の治癒後もジストニアに対して維持した。

ま と め

1) 遅発性ジストニアを呈した患者の頭部MRIにて脳萎縮、微小脳梗塞、虚血性変化が認められ、ジストニアの発現に関わっている可能性が考えられた。

2) 抗精神病薬の変更がジストニアの軽減に有効であった。

なお、本論文の一部論旨は第34回近畿九大学精神神経科学教室集談会(2000年2月、大阪)で発表した。

文 献

- 1) **National Institute of Mental Health**: Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). In Guy W (Ed): ECDEU Assessment Manual For Psychopharmacology Revised. U. S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Rockville, pp534-537, 1976.
- 2) 原田俊樹: 治療, 薬物療法, 副作用. 松下正明編: 臨床精神医学講座3, 精神分裂病. 中山書店, 東京, p186-187, 1999.
- 3) **Burke RE, Fahn S, Jankovic J et al.**: Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology* **32**: 1335-1346, 1982.
- 4) 倉知正佳, 萩野宏文: 病態・病理, 神経解剖と脳画像. 松下正明編: 臨床精神医学講座3, 精神分裂病. 中山書店, 東京, p239-p256, 1999.
- 5) 川崎康弘: 精神疾患への画像診断の応用, 精神分裂病. 松下正明編: 臨床精神医学講座S10, 精神科臨床における画像診断. 中山書店, 東京, p381-391, 2000.
- 6) 鈴木利人, 堀 孝文, 馬場淳臣, 安部秀三, 栗田裕文, 白石博康, 諸治隆嗣: Drug-induced pleurothotonus (Pisa 症候群)の臨床的特徴と治療. *神経精神薬理* **19**: 31-38, 1997.
- 7) 丸井規博, 赤嶺秀明, 橋本憲司, 越本武志: ハロペリドール減量中に重篤な頸部前屈と呼吸障害を呈した破瓜病の1例. *精神医学*. **36**: 1065-1070, 1994.
- 8) 鈴木映二, 神庭重信, 丹生谷正史ら: 抗精神病薬変更により軽快したPisa症候群の1例. *精神医学* **34**: 431-434, 1992.
- 9) 山森周子, 宮岡 剛, 妹尾晴夫, 石野博志: 塩酸チオリダジン投与によってPisa症候群を呈した1症例: 老年精神医学 **10**: 349-353, 1999.
- 10) 竹内 恵, 山根清美, 杉下裕子, 江島光彦, 佐藤真奈美: 脳出血後にhemidystoniaを認めた1例. 太田総合病院年報 **27**: 35-40, 1992.
- 11) 高橋和久, 望月秀樹, 吉野英夫, 今井壽正, 水野美邦: 被殻後外側部小病変による対側下肢のジストニア. *臨床神経* **31**: 662-665, 1991.
- 12) Peter N. van Harten and Rene S.Kahn: Tardive Dystonia. *Schizophr Bull.* **25**: 741-748, 1999.
- 13) 杉山仁視, 朝田 隆, 仮屋哲彦: Trihexyphenidyl大量療法が著効した遅発性ジストニアの1例. *精神科治療学* **11**: 845-850, 1996.
- 14) 菅原幸恵, 後藤 裕, 佐藤光源: 遅発性ジストニア

- の 1 症例の発症経過と Dantrolene sodium の効果. 臨床精神医学 23 : 315 - 321, 1994.
- 15) 宮本 歩, 北脇公雄, 鯉田秀紀, 長尾喜八郎 : Dantrolene が有効であった遅発性ジストニアの 1 例. 精神医学 34 : 733-737, 1992.
- 16) 西嶋康一, 清水光恵, 石黒健夫 : Eperizone (Myonal) の大量投与によりはじめて改善を示した遅発性ジストニアの 1 例. 神経精神薬理 19 : 197-201, 1997.
- 17) 田中隆彦, 吉田真美, 横尾秀康ら : Diazepam が著効を示した遅発性ジストニアの 2 症例. 臨床精神医学 23 : 385-389, 1994.
- 18) 森 隆徳, 大森信忠, 滝沢韶一 : 遅発性ジストニアに対し clonazepam が著効した 1 例. 医療 52 : 213, 1998.
- 19) 原田 豊, 松林 実, 竹下久由ら : ハロペリドール・デボ剤の治療経験—臨床効果と副作用とくに遅発性ジストニアについて—. 九州神経精神医学 37 : 7-14, 1991.