症例報告

統合失調症の治療中に頸部の捻転ジストニアと小脳失調を呈し、 dystonia with marked cerebellar atrophy が疑われた 1 例

星野 優美^{1)2)*} 山嵜 正志²⁾ 望月 祐介²⁾ 牧下 英夫²⁾ 吉田 邦広³⁾

要旨:46歳男性,25歳より統合失調症として抗精神病薬にて加療,35歳から頸が左に捻れ,増悪した.軽度の小脳失調,両眼の黄斑ジストロフィーも認めた.頭部MRIでは小脳萎縮と両側視床病変がみられた.家族歴はなく,遺伝学的検査では主要な脊髄小脳失調症病型は否定され,全エクソーム解析でも運動障害に関連した1,643の遺伝子に病的バリアントはみられなかった.薬剤性の遅発性ジストニアの関与が否定できないものの,dystonia with marked cerebellar atrophy (DYTCA) の概念に矛盾しないと思われた.黄斑ジストロフィー,視床病変がDYTCA に関連する可能性が考えられた.

(臨床神経 2020:60:520-526)

Key words:頸部ジストニア、小脳萎縮、視床病変、黄斑ジストロフィー

はじめに

ジストニアは持続性の筋収縮を呈する症候群であり、しばしば捻転性、または反復性の運動や姿勢の異常をきたす」.これまでジストニアは被殻を中心とした大脳基底核ネットワークの構造・機能的障害で起こるとされてきたが、近年小脳・脳幹・脊髄を含む小脳ネットワークの異常もジストニアを起こすといわれている 2³³. 加えて、近年 dystonia with marked cerebellar atrophy (DYTCA) という著明な小脳萎縮に伴うジストニアの報告も散見される 4³⁻⁶. 今回、我々は統合失調症の薬物治療中に頸部の捻転ジストニアを呈し、画像上、著明な小脳萎縮と両側の視床に対称性変化を認めた 46 歳男性を経験した、遅発性ジストニアの可能性を排除することが難しいが、本症例は DYTCA の特徴を多く有し、小脳由来ジストニアの発症機序に考察を加えて報告する.

症 例

症例:46歳,男性 主訴:首が左に捻れる

既往歷:統合失調症(25歳).

内服薬:オランザピン 5 mg/H,ビペリデン塩酸塩 1 mg/H

(当科初診時).

家族歴: 家系内に類似疾患なし. 両親に血族結婚はなし. 現病歴: 18 歳時, 普通科の高校を問題なく卒業し, 工場に勤務したが3交代性勤務に馴染むことができず半年で退職した. 19 歳頃からは木の剪定などを日雇いで行っていたが, 人間関係はうまく構築できなかった. 25 歳時, 注察妄想, 被害妄想があり近医精神科にて統合失調症と診断された. 診断後もアルバイトは継続できた. 診断時から種々の抗精神病薬が投薬された (Fig. 1). 35 歳頃から首が左に捻れる自覚があった. 40 歳頃より授産所での単純労働についた. 43 歳頃から左頸部の捻れが悪化し, 歩き辛くなった. 薬剤性の可能性が疑われ, 統合失調症の症状も落ち着いていたため, 抗精神病薬は順次は中止された. 46 歳に左頸部の捻転ジストニアの精査目的に紹介された. この頃には頸部ジストニアの影響で授産所に通うこともままならなかった.

入院時現症:身長 166 cm, 体重 58.8 kg. 一般身体所見には特記すべき異常なし.神経学的所見では MMSE 24 点, HDS-R 23 点であった. WAIS III 知能検査では全検査 IQ 54, 言語性 IQ 65, 動作性 IQ 48, 言語理解 78, 知覚統合 52, 作動記憶 50, 処理速度 50 であった. また, 眼球運動が水平方向に saccadic で左注視時に水平性眼振, 軽度の酩酊様言語を認めた. 筋強剛は認めず, 深部腱反射は膝蓋腱反射のみ両側亢進していた. 病的反射は認めなかった. 左上肢優位に両側の協調運動障害を認め, 起立も不安定, 足を広げて左右にふらつ

(Received November 16, 2019; Accepted March 30, 2020; Published online in J-STAGE on July 7, 2020) doi: 10.5692/clinicalneurol.60.cn-001395

^{*}Corresponding author: 信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科〔〒 390-8621 長野県松本市旭 3-1-1〕

¹⁾ 信州大学医学部付属病院脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

²⁾ 北信総合病院脳神経内科

³⁾ 信州大学医学部神経難病学講座神経遺伝学部門

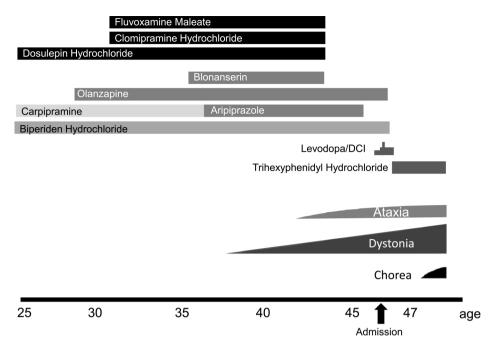


Fig. 1 Clinical course.

Since 25 years old, he had taken Dosulepin Hydrochloride, Carpipramine, Biperiden Hydrochloride because of schizophrenia. At around 30 years, Olanzapine, Fluvoxamine Maleate, and Clomipramine Hydrochloride were added. At around 40 years, Blonanserin was further added on and Carpipramine was replaced to Aripiprazole. Around this time, he developed neck dystonia, and later cerebellar ataxia. Thereafter, dystonia and ataxia were slowly progressive. Fluvoxamine Maleate, Clomipramine Hydrochloride, Dosulepin Hydrochloride and Blonanserin were ceased at 43 years old. From 46 years old, all anti-psychotic drugs were stopped, but dystonia and ataxia deteriorated further. Levodopa/DCI and Trihexyphenidyl Hydrochloride were not effective for dystonia or ataxia. After Levodopa was ceased, choreic movements appeared on his right hand and foot.

きながら独歩可能であった. Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) は12点(歩行4点,立位2点,座位0点,言語障害2点,指追い試験1点,鼻-指試験1点,手の回内・回外運動1点,踵-すね試験1点)であった. 断続的に左に捻れる頸部の捻転ジストニアがみられた. ジストニアは頸部に限局し,眼瞼痙攣は伴わず,感覚トリックを認めた.座位,立位で左頸部への捻転ジストニアに変化はなく,臥位では生じにくい印象を受けた. Tsui score 8点(頭位偏奇:回旋10度,側屈10度,前後屈20度,間欠的,体軸偏奇:側弯なし,肩挙上10度,頭部の不随意運動:軽度,間欠的)であった. 起立性低血圧や膀胱直腸障害などの自律神経障害は認めなかった. 眼科診察では眼底検査で黄斑部の色調変化と,optical coherence tomographyでは黄斑部の網膜外層の萎縮を認め,両眼ともに黄斑ジストロフィーと診断された (Fig. 2).

検査所見:血算,一般生化学,凝固に特記すべき異常を認めなかった.Cu 75 μ g/dl,セルロプラスミン 23 mg/dl,Fe 108 μ g/dl,フェリチン 148.3 ng/ml であった.TPHA 陰性,HIV 陰性,リソソーム酵素関連では, β -hexosaminidase 活性 695 nmol/h/mg protein(基準値 611 \pm 294), β -galactosidase 活性 53 nmol/h/mg protein(基準値 99 \pm 22)であった.髄液検査では細胞数 $0/\mu$ l,蛋白 38 mg/dl,MBP < 40 pg/ml であった.

頭部 MRI では両側小脳萎縮があり、また、両側視床に対称性の T_2 高信号、FLAIR 高信号、 T_1 低信号の病変を認めた(Fig. 3). I^{123} -IMP を用いた脳血流 SPECT では、両側小脳に著明な血流低下を認めたが、視床や基底核には血流低下は認められなかった(Fig. 4). 遺伝学的検査では、SCA1、SCA2、MJD/SCA3、SCA6、SCA7、SCA8、SCA12、SCA17、DRPLA、HDのいずれの原因遺伝子にもリピート過剰伸長は認めなかった。また、SCA31(16q22.1)の TGGAA を含む挿入配列は認めず、DYT1 遺伝子の 3 塩基(GAG)欠失もみられなかった.

経過:後天性の頸部ジストニアとして、まず薬剤性の可能性を考え、オランザピン、ビペリデン塩酸塩は中止したが改善はみられなかった。レボドパ・カルビドパ水和物やトリヘキシフェニジル塩酸塩の内服も試みたが、ジストニアの改善は得られなかった。抗精神病薬の再開は行わずに経過をみたが、ジストニアは経時的に悪化し2年後にはTsui score 15点(頭位偏奇:回旋10度、側屈30度、前後屈30度、持続的、体軸偏奇:側弯なし、肩挙上10度、頭部の不随意運動:中等度、持続的)となった。また、当初ジストニアは頸部に限局し間欠的であったが次第に持続的となり、さらには右上肢や右足の断続的な舞踏病様運動も伴った。小脳失調に関しては2年後に評価したSARA13点(歩行4点、立位2点、座位0点、言語障害3点、指追い試験1点、鼻-指試験1点、手の

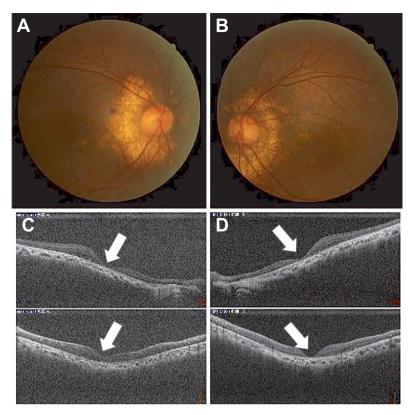


Fig. 2 Optical coherence tomography and ophthalmoscopy.

The ophthalmoscopy showed bilateral atrophy of macula lutea (A, B). The optical coherence tomography showed thinning of outer macula lutea in both eyes (arrows, C, D). These findings were compatible with macular dystrophy.

回内・回外運動1点,踵-すね試験1点)であった.認知機能は2年後の再評価では,MMSE 23点,HDS-R 22点と横ばいの経過であった.抗精神病薬中止後もジストニアは明らかに進行し,体幹・四肢の失調,構音障害,画像上の小脳萎縮や両側視床の対称性変化,黄斑ジストロフィーを認め,脳・眼を系統的に侵す何らかの変性疾患ではないかと考えた.本人,両親より同意を得て,未診断イニシアチブ(Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases; IRUD)による本人の全エクソーム解析を行った.結果として,Human Phenotype Ontology上,"abnormality of movement","ataxia","dystonia","chorea","spasticity",などの検索キーワードでヒットする1,643 遺伝子について解析したが,病的バリアントはみられなかった.尚,IRUD は東北大学病院臨床研究倫理委員会の一括審査で当院含めて承認を受けていた(承認番号 2018-3).

考 察

近年,DYTCA という小脳萎縮を伴うジストニアの報告が 散見される $^{4)\sim6}$. DYTCA の特徴としてジストニアが主症状 で進行性である,顕著な小脳萎縮を伴う,緩徐に進行する小 脳症状を認める,遺伝性ジストニアや脊髄小脳変性症など既 知の遺伝子異常が同定されない,ことがあげられる $^{4)\sim6}$. ま た,DYTCA のジストニアは局所性,全身性のいずれもが知 られる. 下肢に限局したジストニアが眼瞼、頸部、上肢、体幹へ全身性へと進展する報告 4) や発症当初から全身性ジストニアを呈する報告、また声帯、頭頸部、上肢などの一部に限局する報告 5)6) がある. 本症例のジストニアは頸部の間欠的な局所性ジストニアから始まり、次第に頸部の持続的なジストニアとなり、さらに右上下肢に舞踏病様運動を呈した. その上、緩徐に進行する軽度の小脳失調と顕著な小脳萎縮を認めることから DYTCA の疾患概念に合致すると考えた. 一方で、本症例は両側対称性の視床病変や黄斑ジストロフィー、統合失調症の既往を有し、これまでの DYTCA の報告にない特徴も有した.

本症例は統合失調症に対して長期間の薬物療法が行われており、抗精神病薬による遅発性ジストニアは鑑別上きわめて重要と考えた。フェノチアシジン系やブチロフェノン系などの定型的抗精神病薬が原因とされるジストニアの報告は多いが、本症例ではそれらの薬剤の使用はなかった。カルピプラミンやブロナンセリンでのジストニアの報告は検索した範囲で認めず、オランザピンやアリピプラゾールでの症例報告は散見された70~100。この中には中止後もジストニアが改善しない報告も認めた100。第2世代抗精神病薬による遅発性ジスキネジア・遅発性ジストニアの後ろ向き研究によると80症例中17例で遅発性ジスキネジア、13例で遅発性ジストニアが確認されている110。遅発性ジストニアを生じた13症例はい

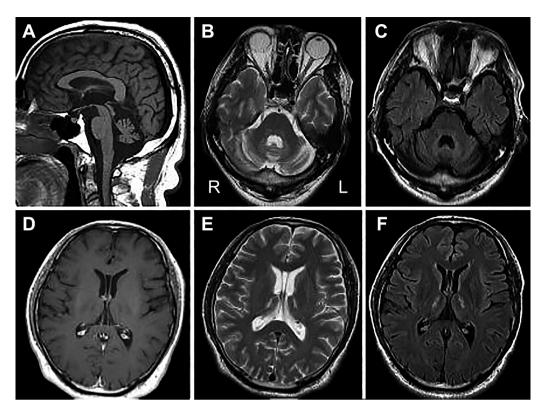


Fig. 3 MRI of the head.

 T_1 weighted sagittal (A) and T_2 weighted (B), fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) axial (C) images revealed marked atrophy in the cerebellum, but not in the pons. T_1 -weighted image (T_1WI) also revealed low intensity spots at both thalamus (D). These thalamic lesions showed high signals in T_2WI and FLAIR (E, F). (A) T_1WI sagittal view, 1.5 T; TR , 583.3 ms; TE, 10.0 ms; ST 5.0 mm. (B) T_2WI axial view, 1.5 T; TR, 4,000.0 ms; TE, 101.4 ms; ST 5.0 mm. (C) FLAIR axial view, 3 T; TR, 9,000.0 ms; TE, 121.6 ms; ST 5.0 mm. (F) FLAIR axial view, 3 T; TR, 9,000.0 ms; TE, 101.4 ms; ST 5.0 mm. (F) FLAIR axial view, 3 T; TR, 9,000.0 ms; TE, 121.6 ms; ST 5.0 mm.

ずれもリスペリドンを使用していた 11 . その中でオランザピン併用症例は 3 例,アリピプラゾール併用症例は 3 例であった 11 . 本症例でもオランザピンやアリピプラゾールの内服歴があり,孤発性 SCD に遅発性ジストニアの合併という可能性も否定できない.

一方、本症例ではジストニアの治療目的に L-Dopa も使用したが、中止後 2 ヶ月して舞踏病様運動の出現を認めた。DYTCA の既報告でも舞踏病様運動を呈した症例がある 50. 薬剤性という観点でオランザピンの過剰投薬で舞踏病様運動を生じた報告はあるが 120, 本症例で使用された他の抗精神病薬で舞踏病様運動を合併したという報告は調べた範囲でみつからなかった。舞踏病様運動はジストニアと一連のものと捉えたが、それらの出現時期や出現後の経過から薬剤性よりDYTCA による症状と考えるのが自然と思われた。

視床病変は後外側腹側核に線状に両側対称性に位置していた。両側対称性の視床病変は稀で、その成因として代謝性疾患や中毒、感染、血管障害、腫瘍などが考えられる $^{13)\sim15}$. ただし、本症例では血清ビタミン 13 は正常であり Wernicke 脳症は考えにくく、血清銅、セルロプラスミンに異常なく Wilson 病も否定的であった。成人型 13 はよび 13 がングリ

オシドーシスも β -hexosaminidase, β -galactosidase 値が正常範囲であったことから否定された。クロイツフェルト・ヤコブ病やウイルス性脳炎も病歴や視床病変が左右対称で境界明瞭である点からも支持されなかった。また、当科初回入院時から約1年の経過で増大なく腫瘍も考えにくかった。両側視床に分布する Percheron 動脈による脳梗塞は類似の画像所見を呈し得るが、若年での動脈硬化の危険因子もなく、他に陳旧性脳梗塞もみられず、血管性病変は考えにくいと思われた。結果的には、視床病変は原病の経過で生じた変性性変化の可能性を考えた。

これまでジストニアは大脳基底核ネットワーク、特に被殻を中心とする基底核、視床および大脳皮質の構造的・機能的障害で起きるといわれてきた。しかし、近年小脳、脳幹、脊髄を含む小脳ネットワーク異常もジストニアを起こすと考えられ $^{2(3)}$ 、DYTCA によるジストニアはこの小脳ネットワークの存在を支持するものである。実際に脊髄小脳変性症の中でMJD/SCA3、SCA1、SCA2、SCA6 ではジストニアを合併する報告もあり $^{16(17)}$ 、小脳ネットワークの存在を裏付ける。また、Miyamoto らは DYTCA の剖検報告にて小脳-下オリーブ核系の変性がみられているが、レンズ核の神経細胞脱落はな

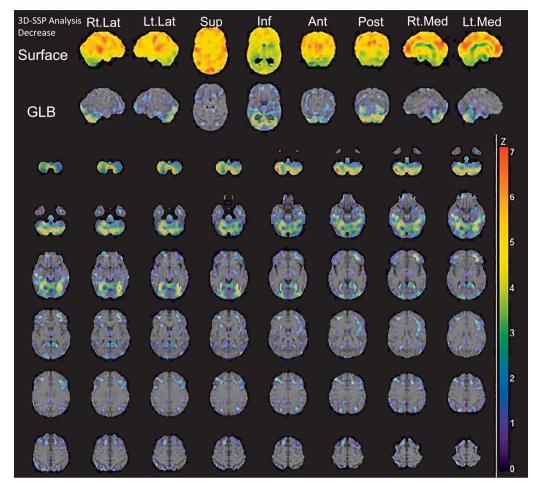


Fig. 4 I¹²³-IMP SPECT.

I¹²³-IMP SPECT showed decreased blood flow in the cerebellum, but not in the thalamus and basal ganglia.

く、視床にも特記すべき変化がなかった、と記載している4). 本症例でも脳血流 SPECT では小脳以外の有意な血流低下を認めなかった. 小脳障害でジストニアが出現する機序は不明であるが、小脳には様々な機能区分があり、SCD の小脳変性は小脳全体に一様ではなく強く障害される部位とそうでない部位がある. また、小脳変性の過程で最初から一貫して機能喪失ではなく、刺激性にもなり得る. このように発病からの経過時間により、機能喪失部位と刺激性部位が混在し、そのアンバランスによりジストニアを起こすと考えられている2).

本症例では進行性のジストニアが主症状であること、小脳症状の進行が緩徐であること、頭部 MRI で高度の小脳萎縮を認めたこと、レボドパ製剤で反応性が乏しいことなど DYTCA の既報告に合致する点も多いが、一方で黄斑ジストロフィー、両側対称性の視床病変、統合失調症の既往といった DYTCA の既報告にない症状や所見も認めた。 DYTCA は未だ十分に認知されておらず、その原因、病態機序、疾患予後など、不明な点が多い。本症例では孤発性 SCD に薬剤性の遅発性ジストニアが偶発的に合併した可能性を除外できないが、 DYTCA との類似点も多く、 DYTCA の臨床的スペクトラムの多様性という点でも貴重な症例と考え報告した。

本研究は,厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 「運動失調症の医療基盤に関する調査研究 (H29-難治等 (難) -一般-009)」(班長:水澤英洋)の助成を受けた.

謝辞:本症例の全エクソーム解析を実施して頂きました IRUD 診断委員会, IRUD 解析センターの先生方に感謝申し上げます.

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業・組織や団体 ○開示すべき COI 状態がある者

吉田邦広:企業などが提供する寄付講座:信州大学医学部神経難病 学講座(キッセイ薬品工業株式会社 寄附講座)

○開示すべき COI 状態がない者

星野優美, 山嵜正志, 望月祐介, 牧下英夫

本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- Eldridge R. The torsion dystonias: literature review and genetic and clinical studies. Neurology 1970;20:1-78.
- Prudente CN, Hess EJ, Jinnah HA. Dystonia as a network disorder: what is the role of the cerebellum?. Neuroscience 2014;28:23-35.
- Berman BD, Jinnah HA. Dystonia: five new things. Neurol Clin Pract 2015;5:232-240.

- 4) Miyamoto R, Sumikura H, Takeuchi T, et al. Autopsy case of severe generalized dystonia and static ataxia with marked cerebellar atrophy. Neurology 2015;85:1522-1524.
- 5) van de Warrenburg BP, Giunti P, Schneider SA, et al. The syndrome of (predominantly cervical) dystonia and cerebellar ataxia: new cases indicate a distinct but heterogeneous entity. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:774-775.
- Le Ber I, Clot F, Vercueil L, et al. Predominant dystonia with marked cerebellar atrophy: a rare phenotype in familial dystonia. Neurology 2006;67:1769-1773.
- 7) Kim S, Lee SY, Kim M, et al. Tardive dystonia related with aripiprazole. Psychiatry Investig 2017;14:380-382.
- 8) Gnanavel S, Thanapal S, Khandelwal SK, et al. Olanzapine-induced tardive dystonia: a case report. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2014;1:E24-25.
- 9) Bhattacharjee S, Tiwari M, Dutt A, et al. Olanzapine-induced task specific tardive dystonia and its response to carbamazepine: a case report. Neurol India 2012;60:649-650.
- 10) Singh GP, Kumar R, Bharti P. Tardive dystonia with olanzapine: a rare case report. Indian J Psychol Med 2012;34:187-189.
- 11) Ryu S, Yoo JH, Kim JH, et al. Tardive dyskinesia and tardive

- dystonia with second-generation antipsychotics in non-elderly schizophrenic patients unexposed to first-generation antipsychotics: a cross-sectional and retrospective study. J Clin Psychopharmacol 2015;35:13-21.
- 12) Davis LE, Becher MW, Tlomak W, et al. Persistent choreoathetosis in a fatal olanzapine overdose: drug kinetics, neuroimaging, and neuropathology. Am J Psychiatry 2005;162:28-33.
- 13) Özgür A, Esen K, Kaleağası H, et al. Bilateral thalamic lesions: a pictorial review. J Med Imaging Radiat Oncol 2017;61: 353-360.
- 14) Smith AB, Smirniotopoulos JG, Rushing EJ, et al. Bilateral thalamic lesions. AJR Am J Roentgenol 2009;192:W53-62.
- 15) Hegde AN, Mohan S, Lath N, et al. Differential diagnosis for bilateral abnormalities of the basal ganglia and thalamus. Radiographics 2011;31:5-30.
- 16) Schöls L, Peters S, Szymanski S, et al. Extrapyramidal motor signs in degenerative ataxias. Arch Neurol 2000;57:1495-1500.
- 17) Neychev VK, Gross RE, Lehéricy S, et al. The functional neuroanatomy of dystonia. Neurobiol Dis 2011;42:185-201.

Abstract

A case suspected of dystonia with marked cerebellar atrophy with torsion dystonia of the neck and cerebellar ataxia that developed during pharmacologic schizophrenia treatment

Yumi Hoshino, M.D.¹⁾²⁾, Masashi Yamazaki, M.D., Ph.D.²⁾, Yusuke Mochizuki, M.D.²⁾, Hideo Makishita, M.D., Ph.D.²⁾ and Kunihiro Yoshida, M.D., Ph.D.³⁾

Department of Neurology and Rheumatology, Shinshu University Hospital
Department of Neurology, Hokushin General Hospital
Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicine

A 46 year-old man with schizophrenia had taken several anti-psychotic drugs since 25 years of age. From ~35 years of age, he noticed occasional neck torsion to the left, and later an ataxic gait; both symptoms gradually worsened. On admission, the patient was taking olanzapine (5 mg/day) and biperiden hydrochloride (1 mg/day) because his schizophrenia was well controlled. His parents were not consanguineous, and there was no family history of neuropsychiatric diseases. On neurological examination, he showed mild cognitive impairment, saccadic eye pursuit with horizontal gaze nystagmus, mild dysarthria, dystonic posture and movement of the neck, incoordination of both hands, and an ataxic gait. Deep tendon reflexes were normal except for the patellar tendon reflex, which was exaggerated bilaterally. Pathological reflexes were negative and there was no sign of rigidity, sensory disturbance or autonomic dysfunction. Ophthalmological examinations detected thinning of the outer macula lutea in both eyes, indicative of macular dystrophy. After admission, all anti-psychotic drugs were ceased, but his dystonia was unchanged. Levodopa and trihexyphenidyl hydrochloride were not effective. General blood, urine and cerebrospinal fluid examinations showed no abnormalities. Brain MRI showed cerebellar atrophy and bilateral symmetrical thalamic lesions without brainstem atrophy or abnormal signals in the basal ganglia. I¹²³-IMP SPECT also revealed a decreased blood flow in the cerebellum. Genetic screening, including whole exome sequencing conducted by the Initiative on Rare and Undiagnosed Disease identified no possible disease-causing variants. The patient's dystonia worsened and choreic movements manifested on his right hand and foot. We suspected dystonia with marked cerebellar atrophy (DYTCA), but could not exclude druginduced dystonia. Macular dystrophy and bilateral thalamic lesions on brain MRI have not been previously described in DYTCA. Whether these features might be primarily associated with dystonia or cerebellar ataxia now remains to be determined.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:520-526)

Key words: neck dystonia, cerebellar atrophy, thalamic lesion, macular dystrophy