

精神病症状 (psychosis) を呈し Fahr 病が疑われた 1 例

東京女子医科大学医学部精神医学講座

サトウ モエコ スガワラ ヒロコ ナガナワ エイコ イシゴウオカ ジュン
佐藤 萌子・菅原 裕子・長縄 瑛子・石郷岡 純

(受理 平成27年10月16日)

A Case of Fahr Disease with Psychosis

Moeko SATO, Hiroko SUGAWARA, Eiko NAGANAWA and Jun ISHIGOOKA

Department of Psychiatry, School of Medicine, Tokyo Women's Medical University

All psychiatric symptoms are considered to derive from pathophysiology of the brain, and examination of organic brain factors is crucially important for evaluating psychiatric symptoms. Here, we report a case of Fahr disease with psychosis.

The patient was a 61-year-old female. At age 30, she developed temporary paranoia. At age 52, she was diagnosed with mild mental retardation (IQ 69) based on the results of the Wechsler Adult Intelligence Scale-III. At age 60 and 61, she developed psychosis and readmitted to our hospital. She gradually exhibited some symptoms of parkinsonism and computed tomography of her brain revealed calcification of the basal ganglia bilaterally, and Fahr disease was suspected.

Fahr disease is a rare sporadic idiopathic basal ganglion calcification (IBGC). Some candidate genes are reported in patients with familial IBGC. The symptoms are varied, but psychosis is rare. The definition of Fahr disease is uncertain, and must be differentiated from various diseases. In this case, physical examination revealed no other physical disease that might cause brain calcification, and Fahr disease with psychosis was suspected. We plan to perform a genetic examination to confirm the diagnosis with her consent.

Key Words: Fahr disease, psychosis, familial idiopathic basal ganglia calcification

はじめに

あらゆる精神症状は脳における病態生理に由来すると考えられ、精神症状の評価において、脳器質因の精査は極めて重要である。今回、我々は精神病症状 (psychosis) を呈し入退院を繰り返している症例において、頭部 CT 上、両側大脳基底核・小脳歯状核に石灰化が認められ、Fahr 病が疑われた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：61 歳，女性。

主訴：手指振戦。

既往歴：高血圧，2 型糖尿病，脂質異常症，頸部脊

柱管狭窄症，変形性膝関節症，多発胆石症(術後)，右肺腺癌(術後)，放射線肺臓炎。

家族歴，精神医学的遺伝負因：いずれも詳細不明。

生活歴：A 県で出生。同胞 2 名の第 1 子。公立小・中学校を卒業後，メール便の仕分け等で一時的に就労した時期もあったが，両親の扶養のもと，無職で自閉的な生活をしてきた。37 歳時，両親との諍いを機に単身で上京し，路上生活を開始した。52 歳時より生活保護を受給し，都営住宅で単身生活を送っている。

現病歴：30 歳時，「人から何か言われているのではないか」という被害関係念慮が生じ，A 病院を受

診した。向精神薬を開始され、数年通院していたが自己中断した。37歳時、単身で上京し、路上生活を開始した。漠然とした不安感が強まり、福祉機関に保護を求めて施設に入所するものの、施設での対人関係において被害念慮が生じ、路上生活に戻るということを繰り返した。52歳時、不眠・不安が持続していたため、生活保護受給を契機にB病院を受診し、ニトラゼパムが開始された。同院にて通院加療されていたが、主に金銭面でのトラブルを契機に強い不安感・過呼吸発作を生じ、自身で救急要請することを繰り返していた。55歳時、Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)-IIIにおいてIQ 69 (言語性78/動作性65)であったため、軽度精神遅滞と診断された。57歳時、C病院にて右肺腺癌の診断にて右上葉切除術・放射線療法を施行され、身体加療中にB病院への通院は途絶えた。身体合併症が考慮され、C病院の紹介にて59歳時に当院を初診した。B病院での診断をもとに軽度精神遅滞として、不眠・不安といった症状に対して当院にて通院加療が行われた。60歳時、夜間に自宅のドアを叩く音の幻聴、女性の姿の幻視が出現し、「攻撃される」という被害念慮に巻き込まれ、包丁を持ち公園にいるところを警察に保護され、B病院に措置入院となった。バルプロ酸200mg、リスペリドン0.5mg開始にて幻覚妄想状態は速やかに改善し、当院に転院となった。入院時の頭部CT検査にて両側大脳基底核・小脳歯状核に石灰化が認められたが、臨床上明らかな神経学的所見は認められないことから、生理的石灰化として経過観察となった。入院中、血糖へのリスクの少ないアリピプラゾールに置換され退院し、その後の通院加療にて精神症状は安定していたため、アリピプラゾールは漸減中止された。その後、抗精神病薬が中止されたにも関わらず、静止時手指振戦、小刻み歩行といったパーキンソニズムが出現し、次第に顕著となった。61歳時、自宅内で刃物を持った女性の姿の幻視が出現し、自宅から包丁を持ち出して公園に行き、帰宅後も不安で落ち着かず、自身で警察に連絡した。警察が訪室時、幻覚妄想状態を呈していたため、B病院に措置入院となり、同日D病院に転院し、加療された。リスペリドン開始にて速やかに幻覚妄想状態は改善したものの、歩行障害が増悪したためペロスピロンに置換され、当院に転院となった。

入院時現症：体温36.3℃、脈拍88/min、血圧140/95 mmHgと高血圧が認められた。小柄で肥満体型

(身長145.1 cm、体重59.2 kg)の女性、前傾姿勢で動作は緩慢、杖を手に持ち歩行は小刻み、静止時手指振戦(左に優位)・頸部四肢の筋強剛・姿勢保持反射障害が認められた。表情は変化に乏しいが、時折笑顔を見せた。疎通は概ね良好で、幻覚の存在は否定し、妄想も認められなかった。

血液検査所見：WBC $5,730 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、CRP 0.58 mg/dl、AST 65 U/L、ALT 97 U/L、 γ -GTP 150 U/L、T-CHO 223 mg/dl、TG 167 mg/dl、HbA1c 6.5% であり、軽度炎症反応、肝逸脱酵素の軽度高値、高脂血症、糖尿病を認めた。TSH 2.054 $\mu\text{IU}/\text{ml}$ 、fT3 2.69 pg/ml、fT4 1.03 ng/ml、Ca 8.5 mg/dl、P 4.4 mg/dl、iPTH 42 pg/ml であり、甲状腺機能・副甲状腺機能は正常であった。

腹部超音波検査所見：脂肪肝がみられた。

脳波検査所見： α 波主体、 α -blokingあり、HVでbuild upなし、PSでdrivingなし、明らかでないかん波はみられなかった。

心理検査所見：長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R) 26点であった。

頭部CT検査所見：両側大脳基底核 (Fig. 1A)・小脳歯状核 (Fig. 1B) に石灰化がみられた。

頭部MRI検査所見：頭部CTでみられた両側大脳基底核・小脳歯状核の石灰化部位に一致してT2WI・FLAIRで信号欠損、T1WIで淡い高信号域を認めた。側脳室周囲深部白質にT2WI・FLAIR像で散在する高信号域を認め、陳旧性脳血管障害もしくは動脈硬化性変化と考えられる。MRAにて主幹脳動脈に有意な狭窄や閉塞を認めなかった。

MIBG心筋シンチグラフィ：早期H/M比3.25、後期H/M比2.94、Washout rate 27.2% であり、心臓交感神経は正常であった。

脳DaT/SPECT：SBR値4.88 (R 4.99, L 4.77) であり、線条体へのドパミントランスポーター結合能は正常であった。

脳血流シンチグラフィ：大脳平均血流量は左37.5 ml/min/100 g、右37.1 ml/min/100 gと中等度低下が認められ、加齢性変化によるものと考えられた。

入院後経過：入院時、幻覚・妄想といった精神症状 (psychosis) は認められないことから、前医からの内服 (バルプロ酸300 mg・ペロスピロン8 mg) を継続としたが、手指振戦や小刻み歩行などのパーキンソニズムが目立ったため、薬剤性の錐体外路症状の可能性を考慮し、ペロスピロン8 mgからアリピプラゾール6 mgに置換した。しかし、パーキンソ

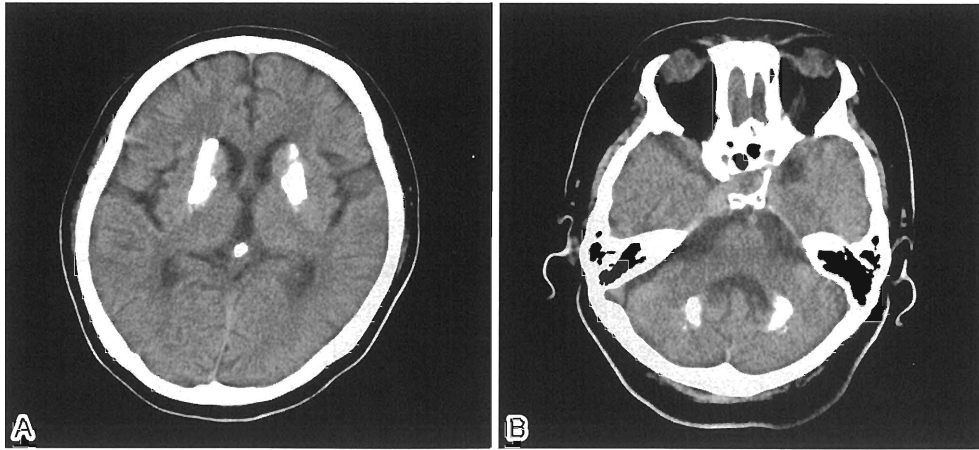


Fig. 1 Brain computed tomography (CT)

A: Brain CT shows calcification on bilateral basal ganglion.

B: Brain CT shows calcification on bilateral cerebellar dentate nucleus.

Table 1 Diagnostic criteria of FIBG

- 1) Calcification on bilatrel basal ganglion
- 2) Progressive neurological symptoms
- 3) No biochemical abnormality
- 4) No causes of infection, toxication and trauma
- 5) Familial history

FIBG: familial idiopathic basal ganglion calcification.
(Modified quotation from reference 2)

ズムの明らかな改善は認められず、手指振戦に対してクロナゼパム 1.5 mg 併用したものの効果は乏しく、その後精神症状は安定していたため、第 85 病日に退院となった。

考 察

Fahr 病は 1930 年にドイツの病理学者 Theodor Fahr が大脳基底核や小脳歯状核に石灰化を伴う病態を報告したことに由来する稀な疾患である¹⁾。正確な罹患率は不明であるが、本邦の研究班において、約 200 名が登録されている²⁾。現在、家族性特発性大脳基底核石灰化症 (familial idiopathic basal ganglia calcification: FIBGC) として、Table 1 に示した国際的な診断基準が提唱されている³⁾。実際には孤発例が多く、特発性大脳基底核石灰化症 (IBGC) として扱われている。症状としては、無症状で経過する症例からパーキンソン症状等の錐体外路症状、小脳症状、精神症状、認知症症状をきたす症例まで極めて多様性がある。精神症状として幻覚・妄想といった精神病症状 (psychosis) を呈する症例は稀であり、これまでに数例の症例報告が存在するに留まっている^{4)~8)}。

本症例に関しては、頭部画像検査において両側大

脳基底核に明らかな石灰化が認められ、軽度精神遅滞に加え、経過中にパーキンソニズムを中心とした進行性の神経症状が認められたことから、Fahr 病が疑われた。両側基底核の石灰化に関しては当初生理的変化とみなされていたが、年齢や石灰化の程度からは加齢性変化とは考えにくく、身体精査の結果、脳内石灰化をきたす副甲状腺疾患、膠原病、血管炎、感染症は否定的であった。また、筋力低下、外眼筋麻痺、てんかんは認められないことから、ミトコンドリア脳筋症の可能性は乏しく、認知機能に関しても HDS-R26 点と概ね保たれており、発動性低下といった前頭葉症状は認められず、画像検査においてアルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、石灰沈着を伴う慢性神経原線維変化病は否定的であった。精神病症状 (psychosis) を伴う Fahr 病についてのこれまでの報告においては、発症年齢は 20~60 代と幅広く、いずれも頭部画像検査において両側基底核の石灰化が認められたことにより Fahr 病が疑われている^{9)~8)}。本症例は 30 代に被害関係念慮を主訴に精神科を初診し、軽度精神遅滞に伴うストレス反応と考えられてきたが、60 歳より著明な幻覚妄想状態を呈し、入退院を繰り返す経過においてパーキンソニズムが出現し、身体精査を行うことにより、精神病症状 (psychosis) を伴う Fahr 病が疑われる。精神病症状 (psychosis) を呈した Fahr 病患者において、線条体におけるドパミントランスポーターの結合能の低下⁴⁾や両側側頭葉の血流増加⁶⁾が報告されているが、本症例においてはいずれの所見も認めておらず、これらの病態と精神病症状 (psychosis) やパーキンソニズムとの関連については、今後さらなる検討

が必要である。

FIBGC の遺伝子解析については、中国の FIBGC 症例の 40~50% において、リン酸トランスポーターの一つである type III sodium-dependent phosphate transporter ; PiT2 をコードする遺伝子である *SLC20A2* の変異が報告され⁹⁾、国際的⁹⁾にも本邦において¹⁰⁾も FIBGC 症例の約 40~50% で変異が報告されている。また、本邦の孤発例の 6.4% においても変異が報告されている¹⁰⁾。その他、血小板由来成長因子受容体のサブユニット β をコードする遺伝子である *PDGFRB*¹¹⁾ や血小板由来成長因子受容体のリガンドの一つである *PDGF-B* をコードする遺伝子である *PDGF-B*¹²⁾ に変異が報告されている。本症例は、家族と疎遠なため家族歴が明らかではないことから、FIBGC の可能性は否定できないため、現在、本人の同意のもと遺伝子検査を行っている。

結 論

精神病症状 (psychosis) を呈し Fahr 病が疑われた 1 例を経験したため、文献的考察を加えて報告した。

開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Fahr VT: Idiopatische Verkalkung der Hirngefaesse. Centralblatt fur Allgemeine Pathologie u. Pathologische Anatomie **50**: 129-133, 1930
- 2) 保住 功: Fahr 病. 「別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.30 神経症候群 (第 2 版) V」, pp750-755, 日本臨床社, 東京 (2014)
- 3) Sobrido MJ, Clppola G, Oliveira J et al: Primary familial brain calcification. In GeneReview™ — NCBI Bookshelf (Pagon RA et al eds), pp1993-2015,

University of Washington, Seattle (2014)

- 4) Boyer L, Guedj E, Richieri R et al: Single-photon emission computed tomography findings in a patient with Fahr disease associated with a schizophrenia-like psychosis. J Clin Psychiatry **74**: e431-e432, 2013
- 5) Nicolas G, Guillin O, Borden A et al: Psychosis revealing familial idiopathic basal ganglia calcification. Gen Hosp Psychiatry **35**: 575 e3-e5, 2013
- 6) Shakibai SV, Johnson JP, Bourgeois JA: Paranoid delusions and cognitive impairment suggesting Fahr's disease. Psychosomatics **46**: 569-572, 2005
- 7) Shirahama M, Akiyoshi J, Ishitobi Y et al: A young woman with visual hallucinations, delusions of persecution and a history of performing arson with possible three-generation Fahr disease. Acta Psychiatr Scand **121**: 75-77, 2010
- 8) Shoyama M, Kitabata Y, Kaku T et al: Evaluation of regional cerebral blood flow in fahr disease with schizophrenia-like psychosis: a case report. Am J Neuroradiol **26**: 2527-2529, 2005
- 9) Wang C, Li Y, Shi L et al: Mutations in *SLC20A2* link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. Nat Genet **44**: 254-256, 2012
- 10) Hsu SC, Sears RL, Lemos RR et al: Mutations in *SLC20A2* are a major cause of familial idiopathic basal ganglia calcification. Neurogenetics **14**: 11-22, 2013
- 11) Yamada M, Asano T, Okamoto K et al: High frequency of calcification in basal ganglia on brain computed tomography images in Japanese older adults. Geriatr Gerontol Int **13**: 706-710, 2013
- 12) Nicolas G, Pottier C, Maltete D et al: Mutation of the *PDGFRB* gene as a cause of idiopathic basal ganglia calcification. Neurology **80**: 181-187, 2013
- 13) Keller A, Westenberger A, Sobrido MJ et al: Mutations in the gene encoding *PDGF-B* cause brain calcifications in humans and mice. Nat Genet **45**: 1077-1082, 2013