

器質性躁病性障害患者に対する治療経験報告

黒川 淳 一^{1) 2)}

1) 東海学院大学 健康福祉学部

2) 医療法人桜桂会 犬山病院精神科

Key word : 器質性精神病, Aripiprazole, 二次性躁病

抄録

頭部外傷後に発症した高齢、器質性躁病性障害 (F06.30) 患者に対し、第二世代抗精神病薬である Aripiprazole を主剤に用いた加療を試みた。同症例は糖尿病を合併しており、入院早期に出血性胃潰瘍を来すなど複数の身体合併症を併発するなか、Aripiprazole を 24mg / 日まで増量して経過を追った。その結果、入院3週間後にはリハビリ導入を可能にするまで回復を示した。抗精神病薬投与に伴う副作用などの有害事象を来すこともなく、安全および有効性を実感させるに足る経験であった。

脳器質性精神病患者に対する第二世代抗精神病薬の使用経験にまつわる知見を集積することで、薬物療法の実際における選択の可能性を広げようとする取り組みとは、患者利益に資するのではないかと考えた。

1 はじめに

精神科臨床場面においては第二世代抗精神病薬の使用頻度が増えるなかであって、最近では脳器質性精神病に対する応用が期待されている¹⁾。

脳器質性精神病の原因としては、Alzheimer 病や脳血管障害による認知症の他にも、脳変性疾患や腫瘍、感染性疾患、内分泌・代謝障害、膠原病、さらにはアルコールなどの中毒性疾患から外傷に至るまで、多種多様である。これに付随して生じる症状としては、一つには認知機能や意識の障害があり、もう一つには気分や情緒、思考の障害や、人格・行動上の問題を生じさせるため、臨床的には様々な病像を呈する^{1) 2)}。なかでもせん妄は一過性に生じる軽度から中等度の意識障害であり、認知機能の低下に加えて、精神運動興奮や睡眠障害など上述のような症状が急性期において幅広くみられることから、代表的な障害といえよう。このような状態に陥るまでの

経緯から、元疾患の治療状況、年齢、身体機能、さらには心理・社会的状況など、多くの要件を勘案して治療を推し進める必要に迫られる。

こうした複雑な病態下にある患者への薬物療法については、例えば脳器質性精神病に伴う気分障害に対し、抗躁剤 (Lithium carbonate) や抗てんかん剤 (Sodium valproate や Carbamazepine など)、第一世代抗精神病薬 (Haloperidol や Levomepromazine など) の使用経験が報告されてきた^{3) ~5)}。また、せん妄に対しては 2005 年、日本総合病院精神医学会が作成した治療ガイドラインがあり、そこには Benzodiazepine 系薬剤と共に第一世代抗精神病薬の利用が掲げられている⁶⁾。

最近では、認知症に伴うせん妄や BPSD のコントロールに対して第二世代抗精神病薬の使用経験にまつわる報告がなされている^{7) ~10)}。その使用に至った理由としては、第二世代抗精神病薬がもつ抗幻覚作用や鎮静作用だけでなく、錐体外路症状出現リスクの軽減や睡眠障害の改善などが期待されるからとある。しかし、耐糖能異常や循環器系への障害 (QTc 延長など) 発現リスクなどを理由に、第二世代抗精神病薬は保険適応外であるのが、2012 年現在に於ける実情である¹⁾。

実際の脳器質性精神病患者の多くは高齢であったり、身体合併症を併せ持つ一方で、幻覚や妄想、易興奮性や衝動性が高まっているなどせん妄状態を呈しており、危機的状況下で搬送・受診されることが想定される¹¹⁾。他方、薬物療法における安全性を理由にためらいが生じるなどして、治療が後手に回るような事態があるとすれば、かえって患者利益を損ないかねないとも考えられる。

患者それぞれの状況を踏まえ、本人や家族等へのインフォームド・コンセントを行った上での検討が原則ではあるが¹⁾、治療に際しては選択肢を広げるためにも、第二世代抗精神病薬に対する使用経験を蓄積していくことは重要であると考えた^{6) 7)}。

多くの第二世代抗精神病薬が本邦で認可されるなか、耐糖能障害の問題が比較的少なく、過鎮静に伴うふらつきや転倒事故といった有害事象の報告も少ないとされ

る薬剤の一つに Aripiprazole が紹介されている¹⁾。同剤は神経保護作用の可能性も指摘され¹²⁾、身体合併症のある高齢患者への有効性が確立された場合には、その使用に際して期待されるところは大きいだろう¹⁾。しかし、せん妄に対する同剤の治療経験の報告はまだ少ない^{7)~10)}。

Aripiprazole が本邦において上市されたのは 2006 年であり、統合失調症に関する臨床報告については現在までに多数、重ねられている。さらには双極性障害に伴う躁状態に対する適応追加が 2012 年になされ、その治療経験についても報告がなされつつある。

本報告は、糖尿病などを併せ持つ、頭部外傷後に生じた躁状態を中心とした気分障害患者の症例報告である。長期にわたり未治療で放置された高齢患者に対する Aripiprazole の使用経験として、以下に報告することとした。

なお、報告に際しては、個人情報の保護の観点から、齟齬の無い程度に一部修正を加えるなどの配慮を行った。さらに犬山病院倫理委員会の承認を得ている。

II 症例の提示

症例) 60 歳代後半男性 妻と同居 精神科遺伝的負因なし

既往歴) 糖尿病、高血圧、繰り返す出血性胃潰瘍に対し A 病院に通院していたというが、服薬管理は行き届いていなかった。

現病歴) 30 歳代半ば、交通事故に遭い頭部外傷を受けた。そのため B 病院に入院、1 年程度をかけ、外科的治療を経てリハビリテーションを施されるなどし退院した。その後は本人の病識欠如に伴い定期的な通院加療には至らず、自宅に引きこもりの状態に陥った。

毎年、春先になると気分は高揚状態に陥るものの、数ヶ月すると自然に静穏へと転じるなどしたため、精神科医療機関への定期的な受診には至らないでいた。これまでに 2 度、急性精神興奮状態に陥り精神科救急を利用して緊急搬送されたことがあったというが、やはり継続加療には至らないまま推移した。

経過と共に、飲酒量は徐々に増加し、酔っては暴れるなどを繰り返すようになった。4 年ほど前からは度々飲酒後に吐血するなどし、内科救急を利用することもあった。

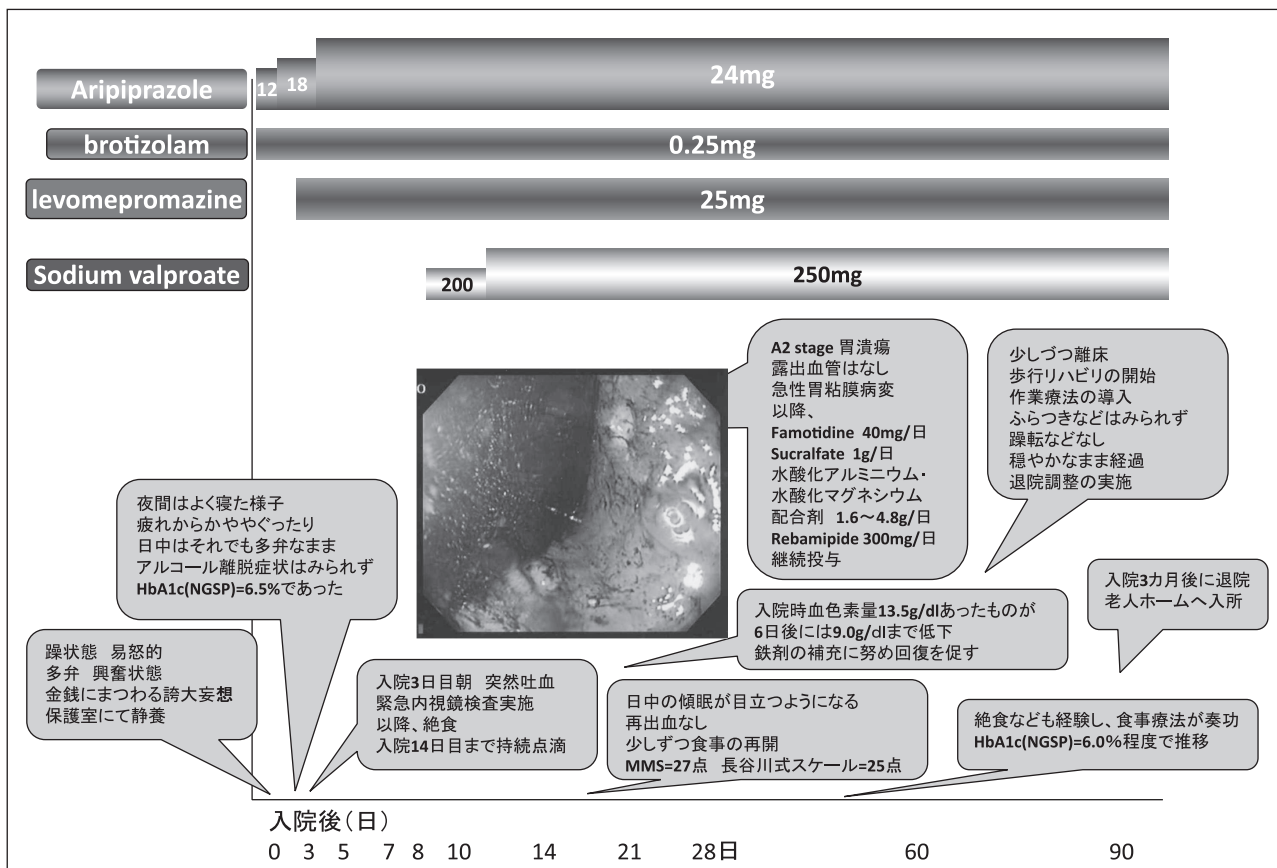


図 1. 60 歳代後半 男性 器質性躁病性障害 (F06.3)

妻が言うには、今回も1ヶ月程前にあたる春先から、誘因なく急に気分が躁転したという。その後、酔って街中を徘徊するといった場面が出現した。徐々に金銭にまつわる誇大妄想や、易怒性・攻撃性に駆られた言動も顕著となった。併せて妻への暴力も出現。搬送された当日は、近所を徘徊していたところを、近隣住民に通報された。保健所を介し、精神科救急当番制度を利用して、筆者のもとへ深夜、受診した。

入院時現症) 車椅子で入室した。複数の警察官に取り囲まれ、興奮して杖を振り回しつつも、会話内容は誇大で現実味の無い荒唐無稽な儲け話を執拗に繰り返すといった減裂状態であった。妻に聞くと、気分が高揚してからは飲酒にさえ集中できなくなったという。その結果、既に2週間以上、飲酒から遠ざかっていたが、食事も満足に摂らず、ただひたすら喋り続けていたという。診察時、飲酒に伴う臭いなどはみられなかった。医療保護入院としつつ、保護室への入室を余儀なくされた。これまでの経過と初診時の様子から ICD-10 に準拠し、同時点において器質性躁病性障害 (F06.30) と診断した²⁾。

入院後経過) 保護室に入室後も壁に向かって話し続けるなどしていた。周期的に訪れる気分の変調を静穏化するため Aripiprazole を主剤とし、12mg/日から薬物療法を開始した (図1)。

高齢であることや、食事がこれまで十分摂れておらず、衰弱していることが懸念された。また、保護室内での転倒事故などは避けたいと考え、鎮静作用を期待した投薬は極力、控えることとした。そこで、当面の静穏化については、就寝前に Brotizolam 0.25mg/日の投与にとどめおき、経過を診る事とした。

入院3日目の朝、突然吐血した。入院時 13.5g/dl あった血中ヘモグロビン値が 9.0g/dl へと急激に低下していたため、緊急内視鏡検査を実施した。その結果、胃体上部後壁に A2 stage の潰瘍と、胃内全般に渡る急性胃粘膜病変に伴う変化が認められた。幸い潰瘍底に露出血管は見当たらず、止血していたので、そのまま絶食とし、経過を追うこととした。なお、食道静脈瘤など飲酒に伴う変化は見当たらなかった。

持続点滴を行うにあたり、自己抜針などが懸念されたため、やむなく鎮静を施すこととした。シロップ製剤の Sodium valproate を 150mg/日から投与開始し、6日後には 250mg/日へと増薬した。また、緊急内視鏡検査を前に Levomepromazine 25mg の投与を行い、そのまま継続した。これら胃潰瘍などからの出血に対する治療を優先せざる負えなかった期間も、気分の安定化のために Aripiprazole は引き続き増量を重ね、入院5日

目からは 24mg/日とした。

入院早々から胃潰瘍に対する加療のため絶食、床上安静を要したが、再出血は無く経過した。そこで入院8日目から少しずつ経口摂取を再開した。併せて持続点滴から離脱を図った頃には、徐々に口調は穏やかになっていった。

躁状態に対しては、入院から3週間ほどをかけて静穏へと至らしめた一方、特別ふらついたりほしない経過した。また、誤嚥など錐体外路障害を来すことなく経過したので、抗パーキンソン薬の併与を行わずに済んだ。離床が促されることと併せて、簡単なリハビリを導入し、徐々に日常生活活動を自身で行うよう指導を重ねていった。これらの結果、歩行力は回復し、杖を必要としないまでに回復した。

以降、再び躁状態に陥ることなく、かつ、うつ状態などに転じることもなかった。飲酒からの離脱症状も一貫してみられず、身体合併症の悪化も無く経過した。家族を通じて退院後の調整が図られ、入院3ヵ月後に退院となった。

III 考察

頭部外傷など損傷に伴う脳器質性精神病にみる二次性躁状態の発生頻度は決して多くはないが、対応困難なことが多いため、近年ではリエゾン精神医学における重要なテーマの一つとされている⁴⁾。

本症例では誇大妄想が顕著で、気分は高揚しており、易怒的であることなどから暴力への発展など他害行為の恐れがつきまとっていた。かつ、注意力が散漫であったり多動・過活動傾向から転倒事故の可能性も懸念されるなど、様々なリスクを躁状態下において抱えていた。その結果、今回のように躁転後の急性期においては入院で加療を行う必要性が高まるだろう。なおかつ、病識を欠如し易いため、医療保護入院を要するなどした場合には、薬物療法に関する本人へのインフォームド・コンセントを行うこともままならない、といった問題が生じる。そのため、家族や保護者、介護者に対する説明が十分なされ、同意を得ることがまずは重要であろう。

高齢認知症患者のせん妄など BPSD に対する薬物療法について、現在、本邦で保険診療が認められているのは Tiapride や抑肝散といった、ごく限られた薬剤しかない。さらに、抗精神病薬のせん妄に対する投与を控えるよう米国 FDA が勧告 (2005) を行ったまま、事態に変更ないのが実情である。しかし、複雑な病態にある脳器質性精神病患者に対し、限られた薬剤選択しかでき

ないままであれば、臨床現場における薬物療法に際し、おのずと限界が生じるだろう⁷⁾。その結果として、抗精神病薬への期待が高まりつつある¹⁾。使用に際しての注意と安全性への配慮が一段と求められるため⁶⁾、知見の集積が必要となる。

今回、第二世代抗精神病薬のなかでも鎮静効果が少なく、副作用の発現頻度が比較的少ないと考えられる Aripiprazole に着目して投薬加療を試みた。

Aripiprazole については D₂ 受容体 partial agonist 作用と呼ばれる特異な作用機序を有することが最大の特徴と考えられている¹⁾。これは、dopamine 作動性神経伝達が亢進した状態では D₂ 受容体に対して antagonist として働き、逆に dopamine 作動性神経伝達が低下した状態では D₂ 受容体に対して agonist として作用するというものである¹⁾。ちょうど“振り子”のイメージで神経伝達の様子が調整されるため、適度の振れ幅をもって、気分の振幅が徐々に補正されていくと考えるのが想起し易いだろうか。これはその他の抗精神病薬にない特徴であり、双極性障害に伴う躁状態に対する適応追加についても納得のいく作用機序といえるだろう。

また、5-HT_{1A} 受容体に対しては partial agonist 作用、5-HT_{2A} 受容体に対しては antagonist 作用を発揮するとされる。その結果、抑うつや意欲低下への改善効果に対する期待が指摘されている¹⁰⁾。さらには、抗 α_1 作用が少ないことによる起立性低血圧の軽減や過鎮静、QTc 延長といった心毒性など有害事象の頻度も少ないことなどが報告されている^{7) 10)}。

せん妄を伴う高齢認知症患者の BPSD に伴い易い転倒・骨折のリスクに対し、抗 α_1 作用が少ないことによつて転倒そのものの頻度が減るであろうと期待されている。さらには、骨密度の低下を招き易い血中プロラクチン値を上昇させないことによつて、骨折リスクの回避へと寄与させることも、Aripiprazole には期待されている⁷⁾。

D₂ 受容体への partial agonist 作用であるため錐体外路障害といった副作用の出現頻度は減るとされている。そのため、パーキンソン症状の出現や嚥下障害リスクの軽減が期待されることもまた、高齢者には適していると考えられている^{7) 9)}。また、これら副作用に対し投与される抗パーキンソン薬の併用頻度の軽減にも寄与する。その結果、抗コリン作用に伴うイレウスなどに悩まされることも少なくなるだろう。

さらには耐糖能や脂質代謝への影響が少ないことなども指摘されており、安全性の観点から、高齢者に対し使用し易いであろうことが Aripiprazole には期待されている¹⁰⁾。

これらの特徴を考えると、今回の事例のように、様々な身体合併症を有する高齢患者への薬物療法に際しては、Aripiprazole という選択は保険適応外使用である点を考慮しても、患者利益を考えると検討に値すると考えた。

原因が頭部外傷であるため根治が期待できない以上、長期にわたる投薬加療が必要になることが考えられるため、副作用発現のリスクは極力回避しつつ、治療効果を発揮したいところである。歩行が困難な状態で入院してきた本症例に対し、錐体外路障害や過鎮静に伴うふらつきの出現は転倒リスクを高めるだろう。転倒に伴う骨折は寝たきり状態を招きかねないと予想される。また、糖尿病を合併しており腸管蠕動障害が懸念されるなか、抗パーキンソン薬の併用によつて、抗コリン作用に伴う副作用は生じさせたくないと考えた。より安全な薬剤選択に至るまでの経緯を見据えるためには、薬理学的作用プロファイルを基に、明確な治療戦略を持つことが重要と考えられた。

これまでの先行報告では、脳器質性精神病の原因疾患として認知症が考えられる場合に対する Aripiprazole の使用経験を報告するものが多かったが^{7) 9)}。それ以外の原因疾患が考えられる場合への、同剤の使用経験の報告はごく限られたものしか本邦では見当たらなかった¹⁰⁾。ちなみにこれらの報告の中で使用された Aripiprazole の投与量は 6mg/日を中心に、12mg/日までにとどまるなど、投与量は少ないものが多かった^{7) 9)}、また、mianserin 30mg/日に、補剤として Aripiprazole を 1.5mg/日、追加投与することで気分の改善が図られたとの報告もある¹⁰⁾。これら報告から、Aripiprazole の適正な投薬量については、更なる検討が必要と考えられた。

頭部外傷後に気分障害を呈した事例に対し Quetiapine を使用した報告もあった³⁾。この事例ではその他にも Lithium carbonate や Sodium valproate、複数の Benzodiazepine 系薬剤に加えて Fluvoxamine が高用量で使用されるなど様々な組み合わせの処方が試されており、困難な対応を余儀なくされたであろう様子が伺わされる結果となっていた。

これに比べ本症例では、途中で出血性胃潰瘍の併発といった危機的状況にありながらも、結果的にはシンプルな処方経過を辿ったことが図 1 から推察できよう。身体合併症を理由に精神科薬物療法の見直しを迫られる事態は、臨床的には度々経験される。今回、内科的急変時に、主剤に追加して補剤を用い急速に鎮静を施したが、加療期間中は一貫して主剤たる Aripiprazole を用いた。Aripiprazole による D₂ 受容体 partial agonist 作用機序に従い、徐々に精神運動興奮状態から静穏に向けて調整

されたのではないかと考えた。

入院期間中、ふらつきなどによる事故もなく、結果的には自歩で退院できたことも同剤による効能の現れを実感させるに足る結果であった。

入院当初、糖尿病に関する詳細情報がないなかでの対応から始まり、結果的にはHbA1cの悪化もなく経過した。第二世代抗精神病薬に懸念される有害事象を来すことなく退院へと導いた。Aripiprazoleの安全性を確認することが出来たのではないだろうか。

まとめ

- ① 頭部外傷後に発症した器質性精神病患者の一例を経験した。
- ② 未治療のまま放置された期間が長く、高齢に至ってからの治療導入に際し、糖尿病など身体合併症のリスクが積みまとった。
- ③ 躁状態が主症状であり、気分の安定化を図るためAripiprazoleを主剤として投薬加療を行った。
- ④ 顕著な躁状態を伴うなか、必要な内科的治療を安全に行うため緊急で鎮静を必要とした。その際よりLevomepromazineおよびSodium valproateを追加した。
- ⑤ 入院10日目以降はほとんど処方を変更することなく推移した。Aripiprazoleについては24mg/日を投与し続け、入院3週間後にはリハビリ導入を可能にするまで回復に至らした。
- ⑥ 抗精神病薬投与に伴う副作用などの有害事象を来すことはなかった。
- ⑦ Aripiprazoleの安全性および有効性を実感させるに足る経験であった。

参考文献

- 1) 小路純央 (2009):【第二世代抗精神病薬の適応拡大の可能性】第二世代抗精神病薬の脳器質性・症状性精神障害への応用せん妄・高次脳機能障害などへの適応拡大の可能性 臨床精神薬理 12 (4) ,679-688
- 2) 融道男,中根允文,小見山実,監訳 (1998):ICD-10 精神および行動の障害-臨床記述と診断ガイドライン- 第1版 5刷,東京,医学書院
- 3) 徳市清文,小俣直人,成田耕介,杉本貴人,村田哲人,和田有司 (2007):頭部外傷後に生じた気分障害が脳波の正常化と共に改善した1例 精神科 11 (2) ,165-169
- 4) 阿瀬川孝治,小澤篤嗣,宮内利郎 (1996):頭部外傷後に二次性躁状態を呈した1例 精神医学 38 (8) ,875-877
- 5) 吉田祥,岡村武彦,高畑龍一 (1997):脳梗塞後に双極性障害様病像を繰り返した1症例 臨床精神医学 26 (12) ,1633-1639
- 6) 日本総合病院精神医学会薬物療法検討小委員会 (2005):せん妄の治療指針-日本総合病院精神医学会治療指針 1,初版 第1刷,東京,星和書店
- 7) 枝國典子,杉山克樹,重本拓 (2011):Aripiprazoleによる高齢認知症患者のせん妄状態を伴う周辺症状に対する治療効果の検討 臨床精神薬理 14 (10) ,1687-1695
- 8) 野澤宗央,藤城弘樹,野澤詠子,比賀雅行,井関栄三,一宮洋介,新井平伊 (2010):Quetiapine抵抗性の幻視にaripiprazoleが奏功したレビー小体型認知症の1例 精神科治療学 25 (5) ,681-686
- 9) 久永明人,下田肇,朝田隆 (2010):レビー小体型認知症に伴う行動心理状態(BPSD)に対するアリピプラゾールの使用経験に基づく私見 老年精神医学雑誌 21 (3) ,347-355
- 10) 田尾大樹,北川信樹 (2008):Aripiprazoleの置換により改善した老年期うつ病の1例 精神科治療学 23 (12) ,1499-1502
- 11) 数井裕光,武田雅俊 (2012):精神科におけるBPSD治療の現状とこれから 日精協誌 31 (8) ,777-783
- 12) 宮本聖也 (2006):新しい抗精神病薬の可能性と神経保護作用 分子精神医学 6 (1) ,37-46