

急性錐体外路症状に対して切り替えか、対症療法か

—優先順位は、減量、切り替え、対症療法—

大森 哲郎*

I. はじめに

パーキンソニズムやアカシジアなどの錐体外路症状 (EPS) の出現は抗精神病薬治療中にしばしば遭遇する事態である。そのときに使用している薬物を減量するか、別の抗精神病薬へ切り替えるか、それとも抗パーキンソン薬 (以下、抗パ薬) などによる対症療法によって切りぬけるか、この3択の判断を迫られることになる。

実際のところは、治療場面 (外来か入院か)、治療時期 (導入期から維持期まで)、状態像 (妄想型、緊張型、躁状態、うつ状態など)、EPS の程度と性質、それによる生活障害の程度、出現のタイミング (処方直後か増量後か)、患者側の要因 (EPS の既往、年齢) などを勘案して判断している。すると一概には言えないということになってしまうが、原則がないわけではない。優先順位として、第一に取るべき手段は減量、それが無理なら切り替え、それも難しいなら対症療法、というのが私の原則である。その理由を以下に簡単に述べておく。

II. 抗パ薬併用はかつての常套手段だった

現在でこそ非定型抗精神病薬 (非定型薬) の単剤使用が統合失調症薬物療法の基本として受け入れられているが、これは比較的最近のことである。日本への非定型薬の導入は risperidone が1996年、olanzapine と quetiapine が2001年、aripiprazole が2006年であり、これらの薬物の導入とともに単剤治療が徐々に広まってきた。それまでの定型抗精神病薬 (定型薬) の時代には、haloperidol のような抗精神病作用の強い薬物と chlorpromazine のような鎮静作用が強い薬物とを、適宜組み合わせて使用することが多かった。すると勢い用量は過剰となり、EPS の出現が高率となり、予防的な抗パ薬の併用が常套手段となっていた。

非定型薬導入直前の時期 (1996-1997年) に、大学病院を主とする7施設 (5大学精神科、2国立療養所) で行われた入院患者対象の調査²⁾によれば、退院時平均4.0剤の向精神薬が処方され、うち1.8剤が抗精神病薬であり、平均投与量は chlorpromazine 換算で420mgであった。Haloperidol と levomepromazine または chlorpromazine の併用処方が30%を超えている。抗パ薬の併用は92%の症例に及んでいる。

こうしてみると、急性EPSに対して切り替えか、対症療法かという本稿のテーマは、あらかじめ抗パ薬が併用されていたほんの20年前にはそもそも成立しなかったことがわかる。このような臨床疑問が設定されること自体に、ここ20年ほどの

Which is better for acute extrapyramidal symptoms, switching the antipsychotic drug or adding an antiparkinsonian drug?

*徳島大学大学院医歯薬学研究部 精神医学分野
〒070-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15)

Tetsuro Ohmori : Department of Psychiatry, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences. 3-18-15 Kuramotocho, Tokushima, 070-8503, Japan.

間の抗精神病薬療法の進歩が現れていると言える。

Ⅲ. 用量が上がれば EPS は出現する

EPS の出現は定型薬の弱点でもあったが、投与量の設定が高すぎた可能性が残る。最近の脳機能画像研究による抗精神病薬脳内ドーパミン受容体占拠率の検討を見ると、EPS の出現につながる占拠率 80% に達するのは、risperidone では 6mg⁶⁾、olanzapine では 20mg³⁾であり、それぞれの臨床用量と軌を一にするのに対し、haloperidol の場合は意外にも 3~4mg 程度^{1,4)}であることが示されている。かつての定型薬の使用方法では抗バ薬が必要なのは当然であったのである。

非定型薬にはそれぞれに適切な用量範囲が設定されているから、常用量にとどまれば EPS は出現しにくい。とはいえ、高用量になるほど EPS は出現しやすくなるのは明らかである。少量で有効な例ではむやみに増量する必要はないし、安易な併用療法は避けなければならない。EPS が生じたときにはまずは用量過剰の可能性や安易な併用処方の有無をチェックして、可能なら薬物の整理と減量を図りたい。

Ⅳ. 切り替える薬物の選択肢は多数ある

治療開始早々に EPS が出現してしまったときには、減量という方針は取りにくい。その場合は別の非定型薬に切り替えるのが多くのガイドラインの説くところである。切り替えの有効性はエビデンスが示しているし⁵⁾、また経験的にも支持できる。臨床場面や患者要因を考慮して複数ある非定型薬のなかからいずれかを選ぶことになる。

定型薬時代にはある程度の鎮静は治療に有用であり、EPS の出現はやむをえないので抗バ薬で対応するというのが基本治療方針であったが、現在では鎮静を避け EPS を出現させずに QOL を保つ治療が求められている。EPS が生じた場合には切り替えによって EPS の生じない適切な一剤を探すのがよい。

EPS の出現は他の副作用と同様に薬物側の要因

とともに個体側の要因もあるので、1つの薬物で EPS が出現した場合には別の薬物へ変更してもやはり EPS が出現するリスクは少なくない。用量設定は慎重に行わなくてはならないのは言うまでもない。

Ⅴ. 対症療法は最後の手段

切り替えの弱点は、次に選択する抗精神病薬でも EPS が発現しないという保証はないことと、治療が振り出しに戻ってしまうことにある。その方策が取りにくいときは、抗コリン薬やベンゾジアゼピン系薬物で急場をしのぐのは場合によっては賢策となることもある。安定維持のためにそれらの薬物の併用が長期的に必要な症例も存在する。

しかし併用薬にはそれ自体の有害作用がある。抗コリン薬には副交感神経系への影響に加え、中枢では認知機能への影響もある。ベンゾジアゼピン系薬物に関しては、眠気、鎮静、筋弛緩、脱力などの短期的な副作用だけでなく、耐性や依存の形成などの中長期的な副作用も生じる。統合失調症の治療期間は長期に及ぶ。できるだけ非定型単剤治療を心がけるのを原則としたい。

Ⅵ. おわりに

急性 EPS への対応の原則は、治療効果の持続が期待できればまずは減量、その見通しが乏しければ別の非定型薬への変薬であり、抗バ薬併用はあくまでも次善の策ないし窮余の策と心がけるのがよいだろう。

文 献

- 1) de Haan, L., van Bruggen, M., Lavalaye, J. et al. : Subjective Experience and D2 Receptor Occupancy in Patients With Recent-Onset Schizophrenia Treated With Low-Dose Olanzapine or haloperidol : A Randomized, Double-Blind Study. *Am. J. Psychiatry*, 160 : 303-309, 2003.
- 2) Ito, C., Kubota, Y. and Sato, M. : A prospective survey on drug choice for prescription for admitted patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 53 (suppl) : S35-S40, 1999.

- 3) Kapur, S., Zipursky, R.B., Remington, G. et al. : 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia : a PET investigation. *Am. J. Psychiatry*, 155 (7) : 921-928, 1998.
- 4) Kapur, S., Zipursky, R., Jones, C. et al. : Relationship between dopamine D₂ occupancy, clinical response, and side effects : a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 157 (4) : 514-520, 2000.
- 5) Newcomer, J.W., Weiden, P.J., Buchanan, R.W. : Switching antipsychotic medications to reduce adverse event burden in schizophrenia : establishing evidence-based practice. *J. Clin. Psychiatry*, 74 : 1108-1120, 2013.
- 6) Nyberg, S., Eriksson, B., Oxenstierna, G. et al. : Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D₂ and 5-HT_{2A} receptor occupancy in schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry*, 156 (6) : 869-875, 1999.