

老年期精神障害と 第二世代抗精神病薬

Geriatric mental disorders and second-generation antipsychotic drugs

北海道大学大学院医学研究科神経機能学講座精神医学分野

久住 一郎* (講師) 小山 司* (教授)

はじめに

老年期精神障害には、せん妄や認知症を含む器質性障害の他、気分障害、統合失調症ないし妄想性障害、不安障害や身体表現性障害などの神経症性障害、人格障害、睡眠障害など多くの病態が含まれる。本稿では、認知症に伴う精神症状と行動異常 (BPSD: behavioral psychological symptoms of dementia) ならびにせん妄に絞って、その薬物療法の最近の動向について概説したい。

1. 第二世代抗精神病薬とは

第二世代抗精神病薬 (SGA: second-generation antipsychotic) は、抗精神病作用をもちながら、急性ならびに遅発性の錐体外路症状を生じにくい薬剤の総称であり、非定型抗精神病薬あるいは新規抗精神病薬とも呼ばれる。現在わが国では統合失調症に対する適応で4剤が承認されている。リスペリドンは、SGAの中では最もハロペリドールに近い薬剤であり、確実に持続的なドパミンD₂受容体遮断能をもつ。最近、内用液が発売されたこともあり、統合失調症では急性期治療を中心に使用される。ペロスピロンは、間歇的なD₂受容体遮断が可能であり、リスペリドンでみられるプロラクチン上昇が少ない。セロトニン5-HT_{1A}受容体部分作動作用をもち、不安・抑うつ症状にも有効である。オランザピンは、急性期から慢性期まで広く

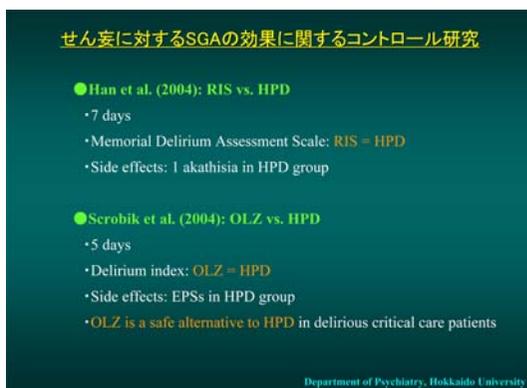


図 1

用いられ、感情障害や陰性症状に対する効果が期待できる。クエチアピンは、SGAの中でも最も副作用発現の少ない薬剤である。睡眠障害にも有用であり、器質性精神障害には使用しやすい。しかし、オランザピンとクエチアピンは、糖尿病を有している場合は使用禁忌のため、注意を要する。

2. せん妄の薬物療法

せん妄の治療では、まず非薬物療法的アプローチが最優先であることは言うまでもなく、薬物療法を行う場合でもできるだけ少量、短期間に限定すべきである。せん妄の薬物療法は海外でもエビデンスに乏しく、SGAについてもハロペリドールと同等以上と報告されている2編にとどまる¹⁾ (図1)。米国

* Ichiro Kusumi (Lecturer) and Tsukasa Koyama (Professor): Department of Psychiatry, Hokkaido University Graduate School of Medicine

現) 北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座精神医学分野/准教授

Selecting antipsychotics for treatment of delirium

	Antipsychotics	Target dose (mg/day)	Rating scale
1st Line	None		
High 2nd Line	Risperidone	1.2 ± 0.5	6.3 ± 2.6
	Haloperidol	1.6 ± 1.3	5.5 ± 2.6
	Quetiapine	84.1 ± 49.8	4.9 ± 2.3
Other 2nd Line	Olanzapine	5.1 ± 2.2	4.5 ± 2.5
	Ziprasidone	37.8 ± 15.6	2.7 ± 2.0
3rd Line	Aripiprazole	13.6 ± 6.1	2.7 ± 2.1
	Perphenazine	6.2 ± 2.6	2.4 ± 2.0
	Clozapine	50.0 ± 25.0	1.4 ± 1.1
	Chlorpromazine	59.4 ± 37.6	1.4 ± 1.0

The Expert Consensus Guideline Series: J Clin Psychiatry 65(suppl.2), 2004

図 2

BPSDに対するSGAの効果に関するコントロール研究 (1)

- RIS > P
 - Katz (1999): 625 AD/V/D/MD, 12W, RIS(1) > P
 - Brodaty (2003): 345 AD/V/D/MD, 12W, RIS(0.95) > P
 - Frank (2004): 279 AD/V/D/MD, 12W, RIS(0.5-2) > P
 - Rabinowitz (2004): 1150 dementia, 12W, RIS(0.25-4) > P
- RIS > HPD
 - De Deyn (1999): 344 AD/V/D/MD, 13W, RIS(1.1) > HPD (1.2) > P
 - Chan (2001): 58 AD/V/D, 12W, RIS(0.85) > HPD(0.9)
- RIS = OLZ
 - Frontaine (2003): 39 agitated dementia, 14d, RIS(1.47) = OLZ(6.65)
 - Gareri (2004): 60 AD/V/D/MD, 8W, RIS(1-2) = OLZ(5-10) > PMZ(50-100)

Department of Psychiatry, Hokkaido University

図 3

BPSDに対するSGAの効果に関するコントロール研究 (2)

- OLZ > P
 - Street (2000): 206 AD, 6W, OLZ(5)/(10) > P
 - Mintzer (2001): 120 AD, 6W, OLZ(5) > P
 - Cummings (2002): 29 DLB, 6W, OLZ(5)/(10) > P
 - Meehan (2002): agitated dementia, 24h, OLZ im(5) = LZP(1) > P
 - De Deyn (2004): 652 AD, 10W, OLZ(7.5) > P

Department of Psychiatry, Hokkaido University

図 4

Selecting antipsychotics for treatment of dementia with agitation

	Antipsychotics	Target dose (mg/day)	Rating scale
1st Line	Risperidone	1.2 ± 0.7	7.3 ± 1.9
High 2nd Line	Quetiapine	104.2 ± 54.9	6.5 ± 2.0
	Olanzapine	6.2 ± 2.3	6.4 ± 2.2
Other 2nd Line	Aripiprazole	11.1 ± 2.1	4.0 ± 2.4
	Haloperidol	1.2 ± 0.6	3.8 ± 2.0
	Ziprasidone	49.3 ± 33.7	3.6 ± 1.9
3rd Line	Perphenazine	5.8 ± 2.8	2.8 ± 1.8
	Clozapine	53.0 ± 47.4	2.3 ± 1.3
	Chlorpromazine	81.0 ± 45.8	1.7 ± 1.2

The Expert Consensus Guideline Series: J Clin Psychiatry 65(suppl.2), 2004

図 5

専門家に治療場面を設定したアンケートを行いまとめられたエキスパート・コンセンサスガイドライン²⁾でも、一次選択薬は該当なしで、二次選択薬にリスペリドンなどのSGAやハロペリドールが挙げられているに過ぎない(図2)。

われわれは、腹部手術後などの高齢者せん妄患者に対して、リスペリドン内用液(原液)を初回0.5mg投与して、極めて有用な結果を得ている(平均使用量0.92mg、寛解まで平均6.1日)³⁾。有効例では、初回服薬後のリスペリドン血中濃度の上昇が良好であり、内用液による吸収の早さが迅速な効果発現と関連している可能性がある³⁾。

3. BPSDの薬物療法

BPSDは認知症の周辺症状ではあるが、病態を反映した症状が出現することから、その評価は重要であり、また介護者の負担軽減のためにも対策が必要である。非薬物療法的アプローチで効果の得られない場合には薬物療法を用いるが、欧米を中心にSGAの効果がコントロール試験で確立さ

れている¹⁾(図3,4)。エキスパート・コンセンサスガイドラインでも、一次ならびに二次選択薬の大半をSGAが占めている(図5)。

ところが、BPSDに対するリスペリドンやオランザピン使用中に脳血管性有害事象の発現が多いというメタ解析の結果から、2005年4月に米国FDAは、認知症に対するSGA使用に警告を発する事態となった。しかし、この結論は、副作用発現率の比較を企図した研究に基づいたものではなく、代替治療となりうる第一世代抗精神病薬(FGA)の安全性についても言及していないことから、今後早急にさらなる検討が必要と考えられる。

4. おわりに

せん妄に対する薬物療法は、いまだ十分なエビデンスに乏しいが、SGAがFGAよりも忍容性に優れ、同等以上の効果が得られる可能性が高い。催眠作用の強さからクエチアピン、吸収の早さからリスペリドン内用液が有用である。BPSDに対する薬物療法ではSGAの有効性が確立されている

が、最近出されている適応外使用の警告を十分に考慮し、脳血管障害のリスクに注意を払い、最小限の期間に限定して使用すべきであると考えられる。

参考文献

- 1) 久住一郎、小山 司：新規抗精神病薬の可能性—適応拡大．医学のあゆみ 213: 683-688, 2005.
- 2) Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter DC, Docherty JP: The Expert Consensus guideline series: using antipsychotic agents in older

patients. J Clin Psychiatry 65(suppl.2): 2-102, 2004.

- 3) Toda H, Kusumi I, Sasaki Y, Ito K, Koyama T: Relationship between plasma concentration levels of risperidone and clinical effects in the treatment of delirium. Int Clin Psychopharmacology 20: 331-333, 2005.

この論文は、平成17年10月15日(土) 第16回北海道老年期痴呆研究会で発表された内容です。