

<症例報告>

長期間入院中の慢性統合失調症の幻覚妄想状態に
ブロナンセリン (BNS) が有効であった2症例岩崎 真三¹中川 東夫²

はじめに

近年の統合失調症薬物療法は、非定型（第二世代、新規）抗精神病薬が第一選択薬に位置づけられている。本邦では1996年のリスペリドン（RIS）を皮切りに、2001年にはペロスピロン（PER）、クエチアピン（QTP）、オランザピン（OLZ）の3剤が、また2006年にはアリピプラゾール（APZ）が登場し、薬剤間での脳内受容体に対する親和性や選択性の差異から、それぞれの薬剤の使用上の臨床的特性も徐々に明らかになりつつある。

本邦で6番目に上市されたブロナンセリン（BNS）は、既存の第二世代抗精神病薬とは異なり、シクロオクタピリジン骨格を有する新規化合物である。脳内ドパミンD₂受容体とセロトニン5-HT_{2A}受容体に選択的かつ強力な受容体結合親和性を有し、その遮断作用は前者のほうが後者より約6倍強いことから、いわゆるドパミン-セロトニン拮抗薬（Dopamine-Serotonin Antagonist：DSA）とも呼ばれ、他の脳内受容体（H₁受容体、α₁受容体やM₁受容体など）にはほとんど結合親和性を示さない薬剤である。このような薬理学的プロフィー

ルからも、陽性症状および陰性症状に対しては十分な改善効果が得られるうえに、体重増加、起立性低血圧や過鎮静などの副作用が少ないという臨床の特徴を有することが期待されている^{1)~3)}。

今回は、非常に病歴の長い慢性統合失調症患者における幻聴の増悪に対して、BNSの追加投与が奏効した2症例を経験したので報告する。

I 症例提示

【症例1】75歳、男性

診断：統合失調症

鑑別不能型（F20.3：ICD-10）

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：特記すべきことなし（糖尿病の既往はない）

病前性格：内向的、非社会的

生活史および病歴：結婚前の20歳代にA精神病院に統合失調症（従来は精神分裂病）の診断で入院歴があるが、詳細は不明である。X-33年（42歳）にオイルショックで勤務先の鉄工所が倒産し、その頃から「同級生の顔が映る」と訴えたり、鍋の柄が燃えて煙が部屋に

1：医療法人社団浅ノ川桜ヶ丘病院精神科神経科 〒920-3112 石川県金沢市観法寺町へ174番地

2：医療法人松原会七尾松原病院

充滿していても平然と空笑していたり、「手が汚れる」と言って鞆の中に手を突っ込んだままの姿勢でいるなどの奇異な言動が認められるようになり、A精神病院に約10年間再入院した。退院後は規則正しく外来通院を継続し、約1年の怠惰な生活の後、アルバイトを転々としホテルの清掃業に就くが長続きしなかった。

X-19年9月(56歳)頃より、断薬を契機に「近所のおばあちゃんが自分を呪い殺すために祈禱をしている」と訴え、幻聴に対して独語しながらその家を覗き込んだり、家中の鍵を閉めたりするなどの奇異な言動、妻への暴力、不眠などを呈するようになったため、同年10月26日、当院(桜ヶ丘病院)に入院した。

入院時、表情は硬く、幻聴や被害妄想などの幻覚妄想状態、病的体験に左右された言動、独語・空笑、怠惰な生活、意欲発動性減退、病識欠如などが主症状であった。入院当初からX-13年(62歳)頃までは、ハロペリドール(HPD):6~12mg/日、レボメプロマジン(LPZ):75mg/日の投与がなされていたが、「僕はハワイ銀行の頭取だ、資産は50兆円ある、天の声でわかる」など、見戯的な態度で、幻聴、誇大妄想、妄想的思考が目立った。それ以降X-7年(68歳)頃までは、HPD:25mg/日、LPZ:150mg/日と徐々に投薬が増量されており、X-10年(65歳)頃からは幻聴は持続したままで、むしろ無為、自閉、意欲発動性減退などの陰性症状が前景となっていた。

そのため、X-7年(68歳)以降、HPD、LPZを陽性症状に対してはリスペリドン(RIS)に、陰性症状に対してはペロスピロン(PER)に切り替えたところ、RIS:12mg/日、PER:48mg/日にて、幻覚妄想は問診で何度も問わなければ語らない程度まで軽減した。しかし、陰性症状には変化がなく、ふらつきや軽度の嚥下障害も呈するようになったため、その後はRIS:6mg/日、PER:24mg/日まで減量した。病的体験の増悪もなく、1日中自室のベッドの中に潜り込んだままで過ごすという陰性

症状が中心の人格荒廃が目立つ状態が、約6年にわたり持続した。

ところが、X-1年8月(74歳)頃より、口調が荒くなり、「2mm坊主の声が聞こえる、「チイチイ」言うると、薬のせいか」と再び幻聴を訴え、空笑しながら天井を指さす動作を繰り返し、拒薬も伴う不安定な状態が出現した。そのため、処方薬を散剤に切り替え、食事摂取とともに服薬することを促し、プロナンセリン(BNS)を8mg/日からRISとPERに追加投与し、最高用量の24mg/日まで増量したところ、増量後約1カ月(投与後2カ月)で、病的体験は徐々に軽減し、その後に完全に消失した。ただし、陰性症状は持続し、大きな改善は認められていないが、BNSによると思われる副作用は全く認められていない。BNS投与後半年以上経過した現在においても、陽性症状の再燃はない(図1)。

【症例2】87歳、男性

診断:統合失調症

鑑別不能型(F20.3:ICD-10)

家族歴:特記すべきことなし

既往歴:特記すべきことなし(糖尿病の既往はない)

病前性格:非社会的、内向的

生活史および病歴:X-59年(28歳)頃、開拓補助要員として働いていたが、仕事に根気がない、呆っとしていたことが多いという理由で解雇された。その後も職に就くことを嫌い、自宅に閉居して誰とも会いたがらない生活が持続した。さらに、「60歳代の複数の男の声で悪口が聞こえてくる、周りでハキハキ喋らん奴やと陰口をたたかかれている」など、幻聴、被害妄想などの病的体験が目立つようになったため、X-40年4月22日(47歳)に当院(桜ヶ丘病院)に入院した。

入院時、感情鈍麻、自閉、無為、寡黙、思考内容の貧困化などの陰性症状とともに、左右されて行動化することのない程度の幻聴と被

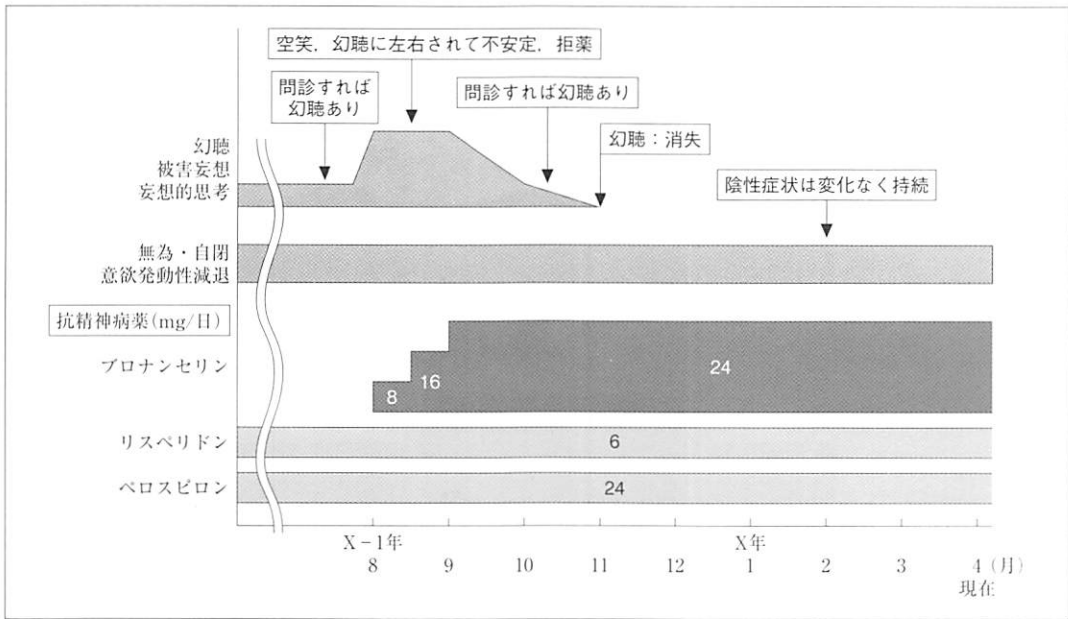


図1 [症例1]の臨床経過

害妄想を中心とする幻覚妄想状態を呈していた。入院後、X-34年(53歳)頃まではペルフェナジン:12mg/日が、その後X-26年(61歳)頃まではオキシベルチン:60mg/日が、その後X-12年(75歳)頃まではレボメプロマジン(LPZ):150mg/日が中心に投与されていたが、入院時の症状に大きな消長はなく、慢性に経過していた。過鎮静傾向に対して、LPZ:50mg/日まで徐々に減量したところ、X-10年(77歳)頃より、「『おまえを殺してやる』と見知らぬ男の声で頻回に脅かされているので怖い」という被害的な内容の幻聴が顕著となり、それに左右されて不穏を呈し、離院を企てるようになったため、ハロペリドール(HPD):6mg/日、クロルプロマジン(CPZ):100mg/日の処方へ切り替えられた。徐々に幻覚妄想に左右された言動は消褪し経過したが、さらにX-4年(83歳)頃より高齢化による副作用予防の観点から、非定型抗精神病薬のリスペリドン(RIS):6mg/日とオランザピン(OLZ):20mg/日に徐々に切り替えられた。

幻聴、被害妄想の持続は軽度で、診察時に問えば肯定するものの、日常では病的体験に左右されることなく、会話は表面的で、孤立して過ごす生活が持続していた。

ところが、X-1年4月(86歳)頃より「四六時中、ヤクザの声で『来るな、他に行け』と命令されたり、『殺すぞ、殺すぞ』と脅迫されたりするので怖い」と幻聴を訴え、耳を両手で塞ぎおびえた態度で、昼夜を問わず頻回にナースルームに保護を求めてくる行為が繰り返された。RIS:12mg/日の最高用量まで増量したところ、増量1カ月後には幻聴に左右された言動は消失し、増量2カ月後には幻聴は持続しているものの診察時に問えば話すだけ程度に軽減し、以前の状態に復した。しかし、錐体外路症状が出現し、嚥下も悪く、呂律がまわらなくなり、ふらつきや眠気も目立つようになったため、これらの副作用の消失が確認できたRIS:6mg/日まで再度減量したところ、その1週後より再び同様の幻聴およびまとまりのない言動を呈するようになった。同年

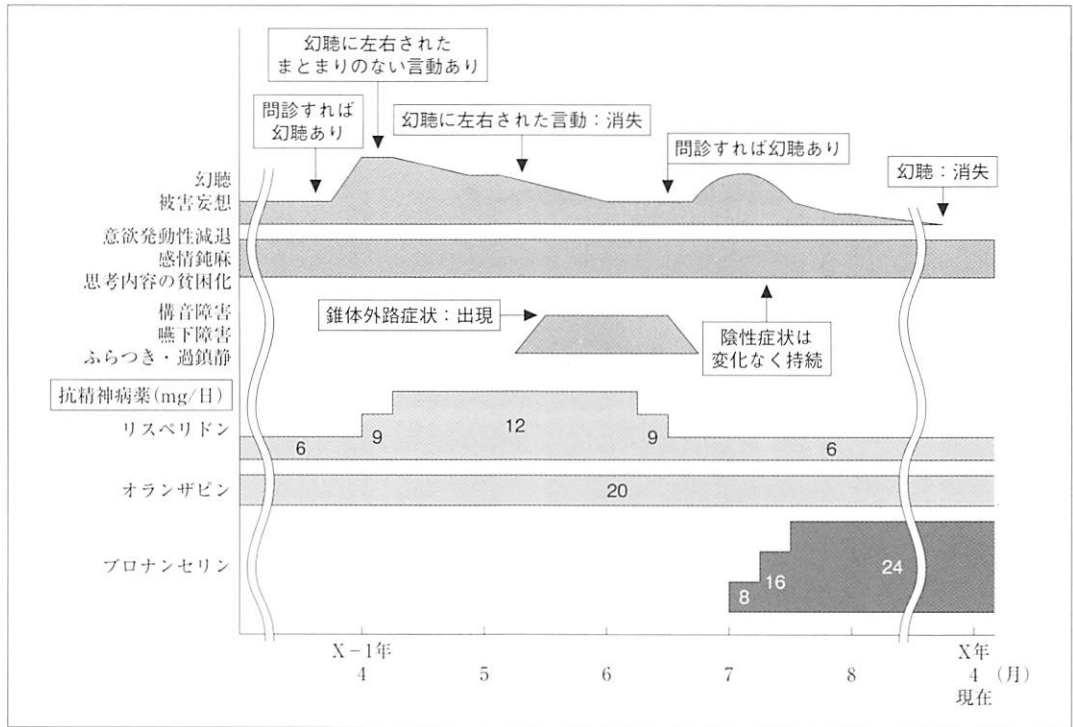


図2 〔症例2〕の臨床経過

7月よりRIS：6 mg/H、OLZ：20mg/Hにプロナンセリン（BNS）：8 mg/日を追加投与し、1週間隔で8 mg/日ずつ24mg/日の最高用量まで急速増量したところ、増量後約2週で幻聴は軽減し、増量後1カ月後にはこれまでとは異なり、問診中にも幻聴を完全に否定するようになり、病的体験は消失した。BNS投与後約8カ月経過した現在においても、他者との交流は少なく陰性症状は残存するものの、院内安定化は図られており、幻聴を主とする病的体験は消失したままで、副作用の出現もない状態が持続している（図2）。

II 考 察

2症例ともに発病後少なくとも40年以上は経過し、入院生活も〔症例1〕は約20年、〔症例2〕は約40年もの長期に及んでいる慢性統合失調症患者である。入院時より幻覚妄想状

態は消失することなく持続しており、また陰性症状も目立ち社会適応が困難なことから、その病型は妄想型と破瓜型の両要素を満たす鑑別不能型（F20.3：ICD-10）に相当すると考えられた。

2症例ともに、経過中に著しい幻聴の増悪を伴い、それに左右された言動も目立つようになったため、院内安定化が図れずにプロナンセリン（BNS）を最高用量まで追加投与したわけであるが、いずれも錐体外路症状などの副作用を認めることなく、速やかに病的体験が消失した。

BNSは長期間持続している陽性症状に対しても切れ味が良く、BNSによって著しい改善効果が得られたことは、その薬理学的特性である強力な脳内ドパミンD₂受容体遮断作用を直接的に反映したものと考えられた。

実際的には、当院で、ある程度同様の臨床

経過を示す統合失調症の症例に対して、BNSを投与した自験例10例中、著効例は今回症例提示した2症例のみであった。しかし、少数例ながら、このような症例において、陽性症状を完全に取り除けたことにより、患者が長年の苦痛から解放されることにつながったことは非常に意義深く、BNSは投与してみる価値のある薬剤であると考えられた。

今後は、BNSの初発例への投与や単剤使用の試みも行う予定である。

ま と め

長期間入院中の高齢統合失調症患者の幻聴の再燃・増悪にプロナセリン（BNS）の追加投与が奏効した2症例を経験した。BNSは高い脳内ドパミンD₂受容体結合親和性を有することから、再燃・増悪時の陽性症状への十

分な改善効果が期待でき、副作用も少ないことから、幻覚妄想状態が持続している慢性経過中の統合失調症の高齢患者には、使いやすいう有用性の高い薬剤であり、また他の非定型抗精神病薬で効果が不十分な症例には、追加投与してみる価値があると考えられた。

文 献

- 1) 村崎光邦. Blonanserinの薬理学的特徴と臨床的位置付け. 臨床精神薬理 2008; 11: 461-476.
- 2) 村崎光邦. ドパミン・セロトニン拮抗薬—新規統合失調症治療薬blonanserinの受容体結合特性—. 臨床精神薬理 2008; 11: 845-854.
- 3) 久留宮 聰ほか. Blonanserin誕生の研究経緯と基礎薬理. 臨床精神薬理 2008; 11: 807-815.
- 4) 石郷岡 純. わが国におけるblonanserinの臨床試験成績. 臨床精神薬理 2008; 11: 817-833.

