

<症例報告>

多飲水を伴い長期隔離中の重症慢性統合失調症患者に生じた持続的精神運動性興奮状態にrisperidone内用液（RIS-OS）が有効であった1例

— RIS-OS維持療法の有用性も含めて —

岩崎 真三¹・浅野 哲弘²
近澤 一夫²・前田 義樹²
廣保 究³・中川 東夫³
地引 逸亀³

1：医療法人社団浅ノ川桜ヶ丘病院

2：医療法人積仁会岡部病院 3：金沢医科大学精神神経科学教室

「新薬と臨床」第58巻第11号別冊

（平成21年11月10日発行）

医薬情報研究所

<症例報告>

多飲水を伴い長期隔離中の重症慢性統合失調症患者に生じた持続的精神運動性興奮状態にrisperidone内用液 (RIS-OS) が有効であった1例

— RIS-OS維持療法の有用性も含めて —

岩 崎 真 三¹・浅 野 哲 弘²
 近 澤 一 夫²・前 田 義 樹²
 廣 保 究³・中 川 東 夫³
 地 引 逸 亀³

要 約

昨今、非定型抗精神病薬の中で本邦初の液剤型である risperidone-oral solution (RIS-OS) が臨床に導入されて以来、不穏、焦燥、興奮、攻撃性や易刺激性などの急性期治療において使用される頻度が増加し、注射製剤に取って代わるといった報告が散見される。

今回、抗精神病薬の増量、注射製剤の連用および電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy: ECT) の施行が無効であった病勢の急性増悪による持続性の精神運動性興奮状態を呈した解体型統合失調症患者にRIS-OSを用いたところ、極めて短期間で症状の改善が得られたうえ、その後も投薬を維持することで長期にわたる興奮の再燃が予防できている症例を経験した。

RIS-OSは興奮状態において急速な効果発現が期待できるが、本症例では慢性期においても急性増悪のコントロールが期待でき、多剤併用薬物療法の改善 (減量) を助長できることから、維持療法においても高い有用性をもつ可能性が示唆された。

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

2: 医療法人積仁会岡部病院 3: 金沢医科大学精神神経科学教室

Key words: risperidone-oral solution (RIS-OS), schizophrenia, psychomotor excitement (psychomotorische Erregung), exacerbation (Schub), maintenance therapy

<Case report>

A Case of Successful Treatment of Persistent and Severe Psychomotor Excitement in Exacerbation of the Chronic Schizophrenia in Long Term Isolation Due to Water Polydrinking with Risperidone-Oral Solution (RIS-OS)
— Usefulness for Maintenance Therapy of RIS-OS —

Shinzo Iwasaki¹, Tetsuhiro Asano², Kazuo Chikazawa², Yoshiki Maeda²,
Kiwamu Hiroyasu³, Haruo Nakagawa³ and Itsuki Jibiki³

1 : Sakuragaoka Hospital, へ174, Kanpoji, Kanazawa 920-3112, Japan

2 : Okabe Hospital

3 : Department of Neuropsychiatry, Kanazawa Medical University

はじめに

近年、第二世代抗精神病薬（いわゆる、非定型抗精神病薬）は、陽性症状のみならず陰性症状への治療効果や認知障害への改善効果およびQOLの向上効果も確認されており、副作用が少ないことから、統合失調症の薬物療法としての第一選択薬に位置付けられている^{1)~3)}。その中でも、risperidone (RIS) はFDAのピボタルスタディー・メタアナリシスで陽性症状においてhaloperidol (HPD) に有意差をもつ唯一の薬剤であることが知られている。さらに、非定型抗精神病薬の中ではrisperidoneにおいて液剤 (risperidone-oral solution : RIS-OS) が開発され、臨床では特に急性期の著しい不穏、焦燥、興奮などの症状に奏効したという報告^{6)~12)}も散見される。

今回、病勢増悪後の長期にわたる精神運動性興奮状態にRIS-OSの追加投与が著効した統合失調症の1例を経験したので報告する。

I 症例提示

【症例】 36歳、男性、無職

主訴： 幻覚妄想、奇異な行為、独語・空笑、連合弛緩、時に興奮、暴力

既往歴： 特記事項なし

家族歴（精神科的遺伝負因を含む）： 特記事項なし

入院歴： 平成3年6月から平成6年6月までS病院、平成6年7月から平成7年2月までT病院、平成7年4月から平成21年の現在までO病院に入院しており、平成3年の発病以降現在までの約18年間の大部分で長期の入院生活を余儀なくされている。診断はいずれも統合失調症で、人格荒廃は徐々にではあるが進行してきている。

病前性格： 内向的で優しいが、飽きっぽくやや無責任である。

現病歴： 中3（15歳）時に両親が離婚し、高卒後は専門学校（ビジネススクール）に進学するが、学業成績は不良で卒業はできなかった。その後は自宅で無為な生活を送り、就労歴はない。平成3年春（20歳時）頃より、父親の借りたアパートを勝手に解約し放浪する、突然自分の頭髪を切り落とす、昼夜を問わず窓を嚴重に閉め切り二重にカーテンを引いて暗くしている、真夏に冬物の服を着て外出する、などの幻覚妄想に支配された奇異な言動が目立つようになった。さらに、独語・空笑、時には暴力行為も認められるように

なったため、平成3年6月にS病院で統合失調症と診断され入院となった。入院中は抗精神病薬を中心とした薬物療法がなされたが、精神病症状に大きな改善はなく、外泊中に行方不明となり警察に保護されることもあった。平成6年6月に父親の希望で退院し、二人暮らしを始めたがすぐに外来通院を中断した。その後、全裸で他人の家宅へ不法侵入し警察に逮捕されて、平成6年7月にT病院に入院した。その間、治療・投薬は受けていなかった。T病院での入院後も、繰り返し他患のタバコを盗む、外出時にエスケープする、などの逸脱行為があり、祖父宅に逃げ帰ったことで平成7年2月にそのまま退院となった。その後、兄の結婚に対し「結婚なんかするな」など暴言を繰り返したため平成7年4月にO病院に入院となった。

初診時所見：無表情で疎通は不良、思考は減裂で会話は独断的・一方的であり、奇異でまとまりのない言動、プロレスラーからの命令を中心とする幻聴、「10歳で単独渡米し3年間プロレスの修業をした。ハルクホーガンは友達で僕の方が強かった」などの妄想、独語・空笑、無為、自発性減退、自閉、および時に不穏、興奮、暴言や暴力などの攻撃性などが観察され、病識は完全に欠如していた。神経学的には特に異常所見はなく、頭部CTおよび脳波所見にも異常がないことから、統合失調症と診断された。

入院後経過：会話は断片的で支離減裂、疎通はとれず、時に独語・空笑がみられ、一方的に幻聴や妄想などの病的体験を訴えた。他患との交流も認められなかった。Zotepine (ZTP) : 150mg/日、pimozide (PMZ) : 20mg/日、HPD : 15mg/日、carbamazepine (CBZ) : 400mg/日、levomepromazine (LPZ) : 100mg/日などの抗精神病薬の投与が試みられたが、時に不穏、攻撃的、易怒的な症状を呈した場合にHPDやLPZの筋注が施行された。

入院後4カ月頃より「飲め、飲め」という

幻聴に支配され多飲傾向が目立つようになり、低ナトリウム血症（血清Na値：107mEq/L）、けいれん発作、意識消失など水中毒症状を呈した。幻聴・妄想などの精神症状に対し、ECT 1クール（7回）を施行するが改善は認められず、減裂思考、まとまりのない言動、独語・空笑を呈する状態が持続した。また、水中毒症状に対しては隔離室使用による水制限〔（ペットボトルより1日に決まった水分量しか与えない）：3L/分3/日〕を繰り返し施行したところ、低ナトリウム血症は改善した（血清Na値：144mEq/L）。

入院後2年（平成9年春）以降、人格の荒廃が目立ち始め、会話は断片的となり疎通は不良で独語・空笑が認められ、隔離解除のたびに多飲水と大量の嘔吐を繰り返した。体重測定では日内変動が5～7kgとなるため隔離室使用による水制限の継続をせざるを得なくなった。隔離室内では一時的に不穏、興奮、攻撃性が認められ、HPDまたはLPZの筋注で対応することもあったが、それらは2～3日の短期間で改善し、看護や介護に大きな支障はない状況が続いた。このような状態が平成15年10月まで約6年半の間持続した。この間の投薬内容はHPD : 21mg/日、LPZ : 250mg/日、ZTP : 250mg/日、CBZ : 400mg/日、promethazine : 50mg/日、biperiden : 3mg/日、magnesium : 2gm/日、etilefrine : 15mg/日。眠前にnitrazepam : 10mg、brotizolam : 0.25mg、triazolam : 0.25mg、estazolam : 2mg、zopiclone : 7.5mgであった。当時の主治医でなければ処方内容の意図が明確にできないが、一過性の興奮状態や多飲水に関しては、精神症状そのものの悪化によるのか薬原性の症状によるのか十分に検証がなされないままにこのような多剤大量の向精神薬の投与が継続されていた。服薬はほぼ規則正しくなされ、水分管理目的による隔離室の使用を継続していたため多飲水はコントロールされている状況であったが、平成15年10月に突然の病勢増悪

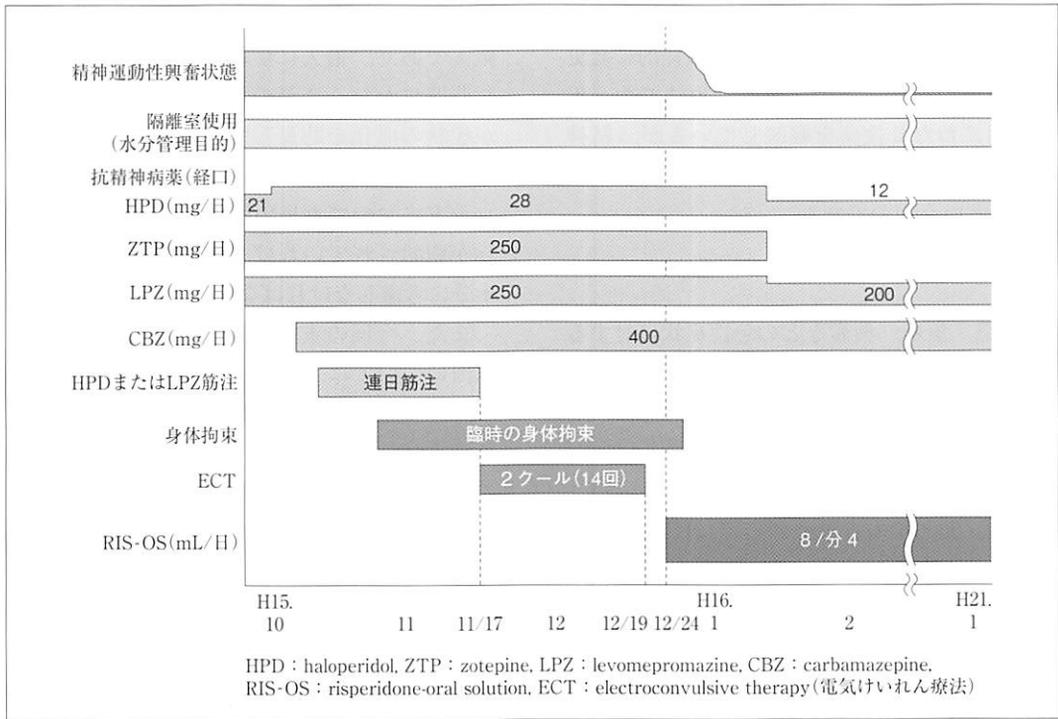


図1 臨床経過 (RIS-OS投与前後による治療経過を中心に)

による持続的で難治な精神運動性興奮状態を呈した。なお、この時特にその症状を誘発するような事象は確認できていない。

病勢増悪時の精神症状と治療経過：隔離室内でも、1日中大声で叫ぶ、放歌し続ける、扉や壁を叩き蹴り続ける、放尿しその床を嘗めまわす、全裸で踊り続け徘徊する、言動にまとまりがなく拒絶し疎通は全くとれない状態が約3カ月間にわたって持続した。過去の臨床経過において興奮に至った場合はHPD、LPZの筋注などで症状の改善が確認できたが、今回はHPDの増量およびCBZの追加などの変薬ならびにHPDやLPZの筋注の連用を順次行ったが症状の改善は認められなかった。このような精神運動性興奮状態が持続する中、看護師に対して腹部を暴力的に肘で突くといった他害行為が認められたため臨時的な身体拘束（体幹および四肢の抑制）を行い、ECT

を2クール（計14回）施行したが、この時も症状の改善は得られなかった。

そこで、平成15年12月24日、RIS-OS：8 mL/分4/日にlorazepam：4 mg/分4/日を併用投与したところ、投与4日目より徐々に症状の軽減が観察され、投与約1週目で興奮状態はほぼ完全に消失した。RIS-OS投与約1カ月後より、他の抗精神病薬の減量も可能になりつつあり、RIS-OS投与後は長期にわたり興奮状態の再燃はない（図1）。

RIS-OS投与後の臨床経過を要約すると、① RIS-OS：8 mL/日投与後約1週で、顕著な精神運動性興奮状態はほぼ完全に消失した、② ADLが改善し、看護や介護への抵抗もなくなりある程度の疎通が回復した、③経口投与中の抗精神病薬の減量が可能になった、④多飲水は水分管理目的による隔離室の使用を継続したままコントロールできている、⑤表情や

態度は温和になり診察室での通常の問診が可能となった。⑥その後RIS-OSを積極的に変更する理由もなく、そのまま維持療法で約5年の長期にわたり投薬を継続しているが、精神運動性興奮の再燃もなく十分な予防ができてい、というものである。

Ⅱ 考 察

「不穏、焦燥、興奮などの急性症状に対する治療法の第一選択の決定に関して、様々な症例における薬物選択—Votingによる検討—」と題した青葉¹³⁾の報告(2000)と第2回金沢精神科急性期治療研究会の結果(2004.12)¹⁴⁾がある。2000年の青葉の報告ではHPD筋注を使用するとした治療の方が圧倒的に多かったのに対し、2004年12月の結果ではRIS-OSを選択するとした治療者が過半数以上を占めている。「RIS-OSが緊急性を要する不穏の第一選択薬」という見解が、ここ数年で定着しているものと思われる。また、今日の分包液が発売されて以降、投与の手間は錠剤と差がなくなり、さらに利便性が高まっている。

本症例は、幻覚妄想などの病的体験に支配された問題行動を呈する統合失調症で、入院後は水中毒症状を繰り返し、水分管理目的での隔離を継続せざるを得なかった人格荒廃の認められる統合失調症患者である。原因がはっきりしない突然の病勢増悪による重篤で難治性の精神運動性興奮状態が約3カ月間も持続した。

水中毒症状については、詳細な検査は行われていないものの、症状を呈した時点では、拒食や倦怠感、脱力感などが観察されないこと、隔離室使用による水分制限をするだけで極めて短期間で低ナトリウム血症が改善することなどから、腎臓での水の再吸収が増加することに由来するSIADHの可能性は低いと考えられた。しかし、carbamazepineやhaloperidolなどの多飲を引き起こす可能性がある定型(従来型)抗精神病薬を主とする比較的多剤大

量の向精神薬が投与し続けられていたことは確実であり、過去に症状の改善をみないまま長期間にわたり変薬のない状態が続いたことが症状の悪化を助長してきた可能性は十分に考えられる。そもそも今回の急性増悪エピソードにおいても早い段階でrisperdoneの投与が開始されていれば、回避できた可能性も十分に考慮しなければならない。

また、今回の重篤な精神運動性興奮状態の原因については、隔離室内で多飲水はコントロールできており、服薬の確実性も確認できている状況下で発症しており、特に生活環境の変化もなく明らかな誘発条件も見当たらないことから、病勢増悪(いわゆるSchub)によるものと考えられた。

持続的で難治性の精神運動性興奮状態に関しては、RIS-OSの追加投与のみが速効性に著効を示した。顕著な興奮状態に効果を示したのがRIS-OSであったが、このことは海外で示される「Risperidoneが抗精神病薬の中でもっとも陽性症状への効果が高い」とされる数々のデータを裏付けるものであった。また、RIS-OSとrisperidone錠(risperidone-tablet: RIS-TB)との精神薬理学的作用は同等とされており、両剤型の効果を比較した客観的なエビデンスはないもののRIS-OSが統合失調症の激越に有効であったとするCurrierら⁶⁾の報告、RIS-OSはRIS-TBより血漿中RIS濃度の上昇が速く、 T_{max} の立ち上がりも速いとする武内の報告など^{15) 16)}があり、この薬物動態の違いからも急速な治療効果を必要とする今回の重篤な精神運動性興奮状態の改善に対して、内用液を選択した意義は大きいものと考えられた。

さらに、今回は新しい試みとして興奮の再燃予防を期待しRIS-OSの維持療法を試みたわけだが、RIS-OS投与を継続することで5年以上の長期にわたり興奮の再燃はなく、ADLの改善が得られたうえに、副作用の出現も認めていない。患者自身が望めば錠剤への移行も検討する時期がくるかもしれないが、現在の

ところコンプライアンスも良好である。これは長期試験による「Risperidone治療における再発率が従来型の抗精神病薬によるものより低い」というCsernanskyら¹⁾の報告をも裏付けるものであると考えられた。また、RIS-OSの維持療法は、不穏、興奮などの緊急性を要する症状の再燃予防につながり、注射剤の使用やECT施行の減少および隔離や身体拘束の期間と頻度の軽減や中止につながる可能性が高いという報告¹⁷⁾¹⁸⁾を支持した。また、錠剤のように口腔内に隠しておいて後から吐き出すことができないという内用液剤の性質上コンプライアンスが確保できたことに起因する可能性も否定できず、このことも液剤という剤型のもたらす1つのメリットと考えられた。なお、本症例ではRIS-OSの継続投与をすることで、長期間漫然と投与し続けられていた多剤大量の向精神薬のある程度の減量と整理ができ、さらに症状の好転につながったことも忘れてはならない。今後の課題としては、他に経口投与している抗精神病薬を主とする向精神薬をさらに積極的に減量しなければならないことがある。

文献的にも維持期の統合失調症患者を対象にしたRIS-OSの臨床試験で、エビデンスはないが、「RIS-TBやRIS細粒に比べてRIS-OSの方が投与量が少なく済むのではないか」という武内¹⁵⁾の報告やRIS散剤服用中の外来統合失調症患者を対象として、同用量の液剤分包に切り替え投与し、常用薬としてのRIS-OS分包の評価を検討した結果、剤型の評価としては液剤の方が散剤に比べて有意に「効き目の発現が早い」という理由で好意的に受け止められ、約7割の患者は液剤を常用薬として引き続き選択したとする岩田ら¹⁹⁾の報告があり、本症例のような場合も含めて、RIS-OSの維持期における有用性は少なくないと思われる。

ま と め

1) 本症例は20歳発症の解体型(破瓜型)統合失調症であり、入院後は多飲水による水中毒症状を繰り返した後、徐々に人格荒廃をきたしており、その間に一過性に不穏状態を繰り返す臨床経過を辿っていたが、その経過中に突然の病勢増悪による精神運動性興奮状態をきたし、3カ月もの長期にわたり難治な状態が持続した。

2) このような状態に対して、RIS-OSの追加投与のみが著効し、RIS-OSの投与を継続することで5年以上の長期にわたり精神運動性興奮状態の再燃はない。

3) 結果的には、他の経口投与中の抗精神病薬を減量することが可能となり、ADLの向上にもつながった。さらにシンプルな処方へのスイッチングが期待される。

結 語

内用液だけにみられる効果なのかは十分な検討が必要と思われるものの、現時点でrisperidone内用液(RIS-OS)は、統合失調症の急性期や病勢増悪期の不穏、焦燥、興奮などの症状に対して、特に有効で、即効性があり、副作用も少なく、さらにはその後の維持療法としても用いることができると考えられた。従来の定型抗精神病薬の注射剤や液剤に置き換わるより有用な薬剤であると同時に維持治療においても、その臨床的メリットは少なくないと考えられた。

文 献

- 1) Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med.* 2002; 346: 16-22.
- 2) Davis JM, Chen N, Glick ID. A metaanalysis of the efficacy of second-generation antipsychot-

- ics. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 ; 60 : 553-564.
- 3) Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, et al. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia?. *Am J Psychiatry*. 1997 ; 154 : 799-804.
- 4) Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, et al. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 ; 59 : 1021-1026.
- 5) Rybakowski JK, Borkowska A. The effect of treatment with risperidone, olanzapine or phenothiazines on cognitive functions in patients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Practice*. 2001 ; 5 : 249-256.
- 6) Currier GW, Simpson GM. Risperidone liquid concentrate and oral lorazepam versus intramuscular haloperidol and intramuscular lorazepam for treatment of psychotic agitation. *J Clin Psychiatry*. 2001 ; 62 : 153-157.
- 7) 平林栄一, 榊屋二郎, 高橋春雄ほか. Risperidone 内用液による入院患者における不穏症状に対する有用性. *臨床精神薬理* 2003 ; 6 : 779-783.
- 8) 平林栄一, 榊屋二郎, 松下兼明ほか. Risperidone 内用液による精神病性激越症状の治療— Risperidone内用液とlorazepam経口投与3症例とhaloperidol注射1症例の比較検討—. *精神科治療学* 2004 ; 19 : 523-529.
- 9) 井川典克, 杉田憲夫. 統合失調症の急性期治療におけるrisperidone新剤型(Oral solution)の使用経験. *臨床精神薬理* 2003 ; 6 : 785-788.
- 10) 大下隆司, 白川 治, 小川賢治ほか. 精神病急性増悪に対するrisperidone液剤の有用性—抗精神病薬筋肉注射剤から非定型抗精神病薬液剤へ転換の試み—. *臨床精神薬理* 2004 ; 7 : 821-829.
- 11) 高橋明比古, 田中朋子. Risperidoneの液剤. *臨床精神薬理* 2003 ; 6 : 771-777.
- 12) 武内克也, 酒井明夫, 伊藤欣司ほか. Risperidone内用液による興奮の改善およびコンプライアンスの向上. *臨床精神薬理* 2003 ; 6 : 799-807.
- 13) 青葉安里. 臨床医による非定型抗精神病薬の評価 様々な症例における薬物選択—Votingによる検討—. *臨床精神薬理* 2000 ; 3 : 183-196.
- 14) ヤンセン社内資料, 2004.
- 15) 武内克也. 統合失調症の薬物療法におけるrisperidone内用液の位置づけ. *臨床精神薬理* 2005 ; 8 : 1486-1494.
- 16) ヤンセンファーマ株式会社. 医薬品インタビューフォーム, 2005.
- 17) 藤澤大介, 石田琢人, 山口洋介ほか. 急性期治療へのrisperidone内用液の効果—Risperidoneは単科精神科病院の急性期治療現場をどう変えたか—. *臨床精神薬理* 2004 ; 7 : 1785-1792.
- 18) 宮地伸吾, 藤井康男, 宮田量治ほか. 新規抗精神病薬導入前後の急性期入院治療技法の変化. *臨床精神薬理* 2004 ; 7 : 1501-1510.
- 19) 岩田伸生, 亀井浩行, 山之内芳雄, 内藤 宏. 常服薬としてのrisperidone液剤分包の患者評価と客観評価—抗精神病薬の剤形は服薬アドヒアランスにどう影響するか?—. *臨床精神薬理* 2006 ; 9 : 1647-1652.