

当院（桜ヶ丘病院）における統合失調症に
対するAripiprazoleの使用経験

岩崎真三，亀廣摩弥，平田和美

当院(桜ヶ丘病院)における統合失調症に
対する Aripiprazole の使用経験

岩崎真三, 亀廣摩弥, 平田和美

抄録

当院(桜ヶ丘病院)で aripiprazole が処方されていた統合失調症の26例を対象にその有効性を検討した結果, 著明改善9例, 軽度改善5例, 不変6例, 悪化6例(うち3例は隔離継続患者)であった。

少数例での使用経験からではあるが, APZの臨床的特徴として, 初発または未服薬(服薬中断後再発)で外来治療が可能か短期入院でコントロールし得る症例に最適で, 10年以上の入院を継続せざるを得ない人格荒廃の目立つ患者や興奮を繰り返す症例には無効であった。使用方法は, 単剤使用では12mg/日から投与開始し1週間隔で6mg/日単位で増量, 切り替えはAPZ上乗せ併用後前薬漸減療法(併用期間は少なくとも1ヵ月以上)が理想で, 効果発現としては, 投与後約2週-1ヵ月の観察が, 維持量は18-24mg/日が望ましい。陽性症状・陰性症状に対してともに有効で, 副作用が少なく, 服薬のアドヒアランスが得られやすく, 患者本来の自然な精神状態への回復が得られることから, 長期予後が期待できる薬剤であると考えられた。

Key words

schizophrenia, aripiprazole, SGA, effectiveness, remission

はじめに

近年では, 統合失調症の薬物療法は非定型〔第二世代(新規)]抗精神病薬がその第一選択に位置づけられ, その有用性(effectiveness)は, 従来の治療効果(有効性)と副作用(有害事象)の2点から横断的に判断するだけでなく, 統合失調症には治癒がなく, 薬物療法を継続しなければならないという観点から, 最近では縦断的な評価を重要視する傾向が強くなり, 『精神病像の寛解率(remission)と服薬コンプライアンス・ア

ドヒアランス^{1,2,3)}』に重点を置くようになってきている。

非定型抗精神病薬の中でも本邦に5番目の登場となる aripiprazole (APZ) は DPA : dopamine partial agonist, または DSS : dopamine system stabilizer⁴⁾ というユニークな薬理学的特徴を持ち, 高プロラクチン血症や過鎮静などの有害事象が少ない⁵⁾ ことから, 今後の統合失調症の薬物療法において長期予後の観点からも新たな有用性が期待されている。

今回は, 当院(桜ヶ丘病院)で APZ が処方さ

2009年9月15日受理

IWASAKI Shinzo, KAMEHIRO aki, HIRATA Kazumi: The effectiveness of aripiprazole(APZ) for schizophrenia in Sakuragaoka hospital

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

表1 桜ヶ丘病院におけるアリピプラゾール (APZ) の治療成績

著明改善	軽度改善	不変	悪化
9	5	6	6 (3)

・軽度改善は、陰性症状が高度の入院患者が、他者との交流が少しもてるようになったり、会話量が若干増えたり、デイルームに出てくる頻度が目立つようになった点での改善を指す。
・悪化の（ ）は慢性欠陥状態で病勢増悪を繰り返す（治療抵抗性）難治例。

れていた統合失調症患者を対象に、その有用性を評価し、実例の症例提示をするとともに、APZの使用上の臨床的特徴について検討し、若干の考察を加えて報告する。

対象と方法

対象は、桜ヶ丘病院で2008年1月-2009年3月の1年3ヵ月の間にAPZが投与されていた統合失調症患者である。

治療効果（有効性）は、Remission診断基準^{1,2,3)}で用いられるPANSS（Positive and Negative Syndrome Scale）¹⁰⁾の下位項目の8症状（①妄想（P1）、②不自然な思考内容（G9）、③幻覚による行動（P3）、④概念の統合障害（P2）、⑤衝動性/不自然な姿勢（G5）、⑥感情の平板化（N1）、⑦社会的ひきこもり（N4）、⑧会話の自発性欠如（N6）の合計点（/56）の改善率で判定し、a) 著明改善：30%以上の改善または寛解（8項目すべてが3点以下）、b) 軽度改善：10%以上の改善、c) 不変、d) 悪化：15%以上の増悪、で評価した。

なお、本報告については、プライバシーに十分配慮している。

結 果

当院にて調査期間中にAPZを投与された統合失調症患者は26例であり、その内訳は外来治療が9例（初発3例、未服薬（服薬中断後再発）6例）、入院治療が17例（未治療1例、慢性例（入院5年未満）5例、慢性例（入院10年以上）11

例）であった。

その結果、著明改善：9例、軽度改善：5例、不変：6例、悪化：6例（うち3例は隔離継続患者）であった（表1）。また、焦燥感（「胸がソワソワする」との訴え）の副作用を2例で訴えたが、ともにlorazepam 1.5mg/日の追加で3-4日で速やかに改善した。

表2には、代表症例の要約を示したが、その大部分の症例において、以下のような特徴が認められた。①著明改善例では、外来治療が主で前投薬は未投ないしは1剤、APZは単剤投与で、切り替え方法はAPZ上乗せ併用後前薬漸減療法を用い、APZ維持量は18-24mg/日であった。②軽度改善例では、長期入院中の症例の陰性症状に対して、表情、会話量、他者との交流やOTへの参加頻度などの若干の改善が認められたことの評価が主で、2-3剤の前投薬をAPZ上乗せ併用後前薬漸減療法により、維持量を18-24mg/日としたAPZ単剤化が図れた。③不変例では、APZの単剤化が図れず他剤との併用療法にとどまった症例が主で、切り替え方法も様々で、APZ上乗せ併用後前薬漸減療法がなされておらず、APZ最高用量まで漸増を試みたが症状に全く変化が認められなかった。④悪化例では、直接切り替え法によりAPZ単剤に切り替えた後に興奮や病的体験の再燃がみられ、APZ最高用量まで急速増量したが無効のままであった症例と、人格荒廃が目立つうえに、幻覚妄想に左右された行動、易怒性や不機嫌などの精神不安定性、減裂な会話、衝動行為など病勢増悪を繰り返し、保護室隔離や身体拘束などの行動制限を継続せざるを得ない慢性長期入院症例にAPZを上乗せ

表2 代表症例の要約

No	年齢	性別	罹病期間 (APZ投与 までの)	当院 入院期間	標的症状	前投薬 (mg/日)	使用方法 (切り替 え療法)	APZ使用用 量(mg/日)	APZ投与 状況	効果	症状の変化	副作用	副作用対策
1)	25	♀	6年	なし (外来)	妄想 陰性症状 服薬アドヒアランス	OLZ:15mg	上乗せ併 用後漸減	6→30→18mg	単剤	著明改善	陽性・陰性 症状の改善	なし	
3)	43	♂	9年	(外来)	幻聴、妄想、自生思考、 他人感、服薬アドヒアランス (服薬中断後再発)	なし	未服薬	12→24mg	単剤	著明改善	陽性・陰性 症状の改善	なし	
5)	30	♂	11年	なし (外来)	独断、妄想、ひびくれ思惑、 不機嫌、忌避性、情緒不安 定性、不眠、焦燥、 陰性症状、服薬アドヒア ランス(未治療)、病識欠如	なし	未服薬	12→24mg	単剤	著明改善	陽性・陰性 症状の改善	焦燥感(胸 部ゾワゾワ 感)→消失	lorazepam :1.5mg /日
8)	74	♀	30年以上	2年6ヵ月	幻見、被害妄想	OLZ:20mg	上乗せ	12→18mg	併用 (OLZ:20mg)	著明改善	陰性症状の 改善	なし	
9)	60	♂	39年	39年	陰性症状	HPD:4mg OLZ:20mg	上乗せ併 用後漸減	12→24mg	単剤	軽度改善	若干の陰性 症状の改善	焦燥感(胸 部ゾワゾワ 感)→消失	lorazepam :1.5mg /日
12)	77	♂	56年	42年	陰性症状	HPD:3mg SPD:1200m g	上乗せ併 用後漸減	12→24mg	単剤	軽度改善	若干の陰性 症状の改善		
15)	60	♂	40年	40年	陰性症状	OTP:600mg RIS:12mg CPZ:300mg	漸減漸増	12→24mg	併用 (RIS:12mg)	不変	不変	なし	
17)	65	♀	44年	15年	妄想	OLZ:20mg	上乗せ	12→30mg	併用 (OLZ:20mg)	不変	不変	なし	
19)	53	♂	18年	15年	陰性症状	OTP:300mg	直接切り 替え	12→30mg (漸減中止)	単剤	悪化	病的体験の 再燃	なし	
21)	65	♂	41年	4年	陰性症状	HPD:デゾ 剤:100mg	直接切り 替え	12→30mg (漸減中止)	単剤	悪化	妄想と興奮 の再燃	なし	
23)	62	♀	38年	28年	躁治症状	HPD:5mg LPZ:100mg ZTP:75mg VPA:400mg	上乗せ	6mg (中止)	併用(多剤)	悪化	興奮の再燃	なし	
24)	57	♀	34年	34年	躁治症状	RIS:12mg OLZ:20mg CBZ:600mg	上乗せ	12→18mg (漸減中止)	併用(多剤)	悪化	興奮の再燃	なし	

難治例：人格荒廃が顕著なうえ、頻回な興奮や衝動行為のため隔離を繰り返すような重症例

陰性症状：無為、自閉、無関心、意欲発動性減退、感情鈍麻や疎通困難、など

OLZ:Olanzapine, HPD:Haloperidol, QTP:Quetiapine, RIS:Risperidone, CPZ:Chlorpromazine, SPD:Sulpiride, LPZ:Levomepromazine, ZTP:Zotepine, VPA:Valproate, CBZ:Carbamazepine, APZ:Aripiprazole

したがその時点で病状再燃が認められた(今回は経過上悪化例としたが、もともと病勢増悪を繰り返す症例で、APZ投与前の多剤併用療法にも問題があり、実際は症状悪化とAPZ投与との因果関係は不明であった)。

代表症例におけるAPZ投与前後におけるPANSSによる評価得点の変動に関しては、著明改善例では、陽性症状、陰性症状、全般性のいずれの尺度とも明らかな改善がみられ、軽度改善例では陰性症状尺度においてのみ若干の改善が認められた。不変例ではいずれの尺度においてもほとんど変化がなく、悪化例では、陽性症状尺度の増悪が中心に認められた(表3)。

症例提示

【症例1】APZ有効例〔olanzapine (OLZ) からの切り替え症例〕

25歳、女性(外来フォローアップ)

診断：統合失調症・妄想型

主訴：①「働け」、「また遊んでいる」などの命令の声が聞こえてくる(幻聴体験)

②「周囲の人から悪口を噂されている」、「同級生にいじめられている」という確信(被害妄想)

③突然に奇声をあげたり、①に左右されてドライブに出かけ交通事故を起こす(幻覚妄想に左右された行動)

家族歴：特記事項なし

既往歴：糖尿病の既往はない

現病歴：X-8年(18歳)の高校生の頃より同級生からいじめられる、悪口を言われるという被害関係妄想と突然奇声をあげるなどの奇異な行動をとるという主症状で統合失調症を発症した。数カ所の精神科病院・クリニックに受診するが、いずれも通院・服薬が不規則であった。名古屋の専門学校に通っていた22歳の頃より幻聴体験

表3 APZ投与前後におけるPANSSによる評価得点の変動

PANSS下位項目得点および8項目総得点										
APZ投与前評価得点（投与後評価得点）										
Case No	1)	3)	5)	8)	9)	12)	15)	17)	19)	21)
①妄想(P1)	5(2)	6(1)	5(2)	5(2)	3(3)	3(3)	4(4)	6(6)	3(6)	3(5)
②不自然な思考(G9)	3(1)	4(1)	4(1)	4(2)	3(3)	3(3)	4(4)	4(4)	3(5)	3(4)
③幻覚による行動(P3)	5(1)	7(1)	2(1)	6(3)	2(2)	2(2)	4(4)	3(3)	2(5)	2(5)
④概念の統合障害(P2)	4(2)	4(2)	3(1)	4(3)	3(3)	3(3)	4(4)	3(3)	3(4)	3(4)
⑤衝動性(G5)	4(1)	4(1)	4(2)	5(3)	3(3)	4(4)	4(4)	3(3)	3(5)	3(5)
⑥感情の平板化(N1)	4(2)	5(2)	5(3)	4(3)	5(4)	5(4)	5(5)	4(4)	5(4)	4(3)
⑦ひきこもり(N4)	4(2)	4(2)	5(2)	4(3)	5(4)	5(4)	5(5)	4(4)	4(3)	5(4)
⑧会話の自発性欠如(N6)	4(2)	4(1)	4(1)	4(3)	5(3)	6(4)	6(6)	4(4)	3(3)	3(3)
総得点 (8項目合計得点)	33(12)	38(11)	32(13)	36(22)	29(25)	31(27)	36(36)	31(31)	26(35)	26(33)
評価	著明改善				軽度改善		不変		悪化	

やそれに左右された行動が目立つようになり、さらに盗聴器が仕掛けられていて監視されているなどの注察妄想も認められるようになったため、X-4年10月5日当院を初診した。

臨床経過：外来でOLZ-Zydis：10mg/日が投与され規則正しい服薬をすることで、投与約2週後より徐々に幻聴体験およびそれに左右される行為は減少したが、被害関係妄想は残存した。そのため投与1ヵ月後よりOLZ-Zydis：15mg/日まで増量したところ、妄想体験、妄想追想は残存するものの、幻聴はほぼ消失した。その後は不規則にデイケアには通所するものの、無為で自閉的な日常生活を送るようになった。

OLZ-Zydis：15mg/日で幻聴は消失したが、妄想は残存し陰性症状が目立っており、10kg以上の体重増加も認められる状態が約7ヵ月持続した状況で、APZに切り替えた（APZ上乗せ併用後OLZ-Zydis漸減療法）。

APZ：6mg/日を上乗せし、その1週後にAPZ：12mg/日に増量したところ約1-2週で被害関係妄想も消失し、未だ自閉的ではあるものの徐々に「何かわからないけど何となく今までと違う感じがする。働かないといけないという気持ち」が少し出てきた」と表現するようになり、

表情も明るくなってきた。

変薬後5週でAPZ：18mg/日まで増量した後、徐々に規則正しくデイケアに参加できるようになり、増量2ヵ月後には「エビリファイが自分に合っていると思う」と表現し、服薬のアドヒアランスも向上した。その後さらにAPZ：24mg/日まで増量したが、ある程度の陰性症状は残存したままで日常生活に変化はなかった。そのためAPZ：30mg/日に増量したところ約3ヵ月後には注意集中の改善が認められるようになったうえ、工場の仕事に就くこととなった。その後OLZは3週間かけて漸減・中止したが、病的体験の再燃はみられていない。就職後2年以上経過しているが、現在はAPZ：18mg/日まで減量し病的体験の再燃はなく規則正しく仕事に従事できており、経過は良好である。なお、増加した体重はOLZ中止後、就職したことも重なり、徐々に元に復した。患者はAPZの服薬継続を希望している（図1）。

【症例3】APZ有効例〔未服薬（服薬中断後再発）症例〕

43歳、男性（外来フォローアップ）

診断：統合失調症・妄想型

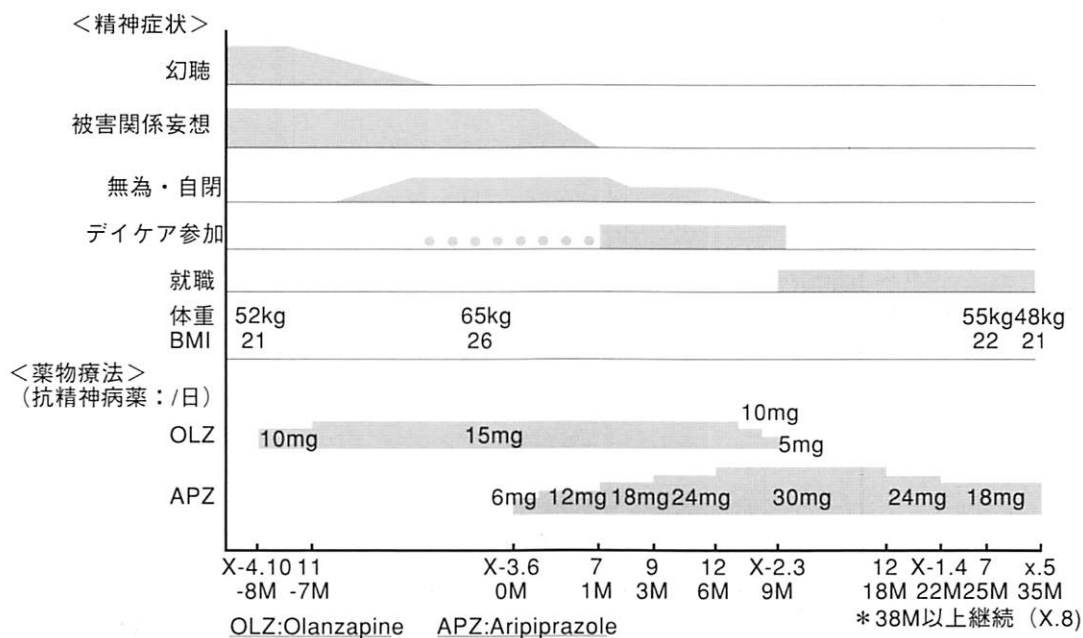


図1 臨床経過 (APZ上乗せ併用後OLZ漸減療法: 有効例)

主訴: ①幻覚と現実の区別がなくなった (離人感)

②なんか他人を刺してしまった気がする, その場面が勝手に頭の中に浮かんできて怖い (妄想, 自生思考)

③見知らぬ男の声で「刺した, 刺した」と聞こえてくる, 次男の声で「父ちゃん, 元気か」とも聞こえる (幻聴体験)

④不眠

⑤イライラして元妻のところに怒鳴り込み, 包丁を持ち出そうとする (焦燥感, 不穏, 情緒不安定性, 衝動性)

家族歴: 特記事項なし

既往歴: 糖尿病の既往はない

入院歴: 当院にX-9年4月14日-X-9年4月26日, X-6年2年27日-X-6年3月8日, X-4年3月7日-X-4年3月17日の3回の入院歴がある。いずれも診断は統合失調症 (初回のみ, 急性一過性精神病性障害であったが後に病名変更) で, 入院期間は1ヵ月以内の短期間であった。主症状は, 被害妄想, 幻聴, 病的体験に左右された行動, 不眠などが主で, 毎回 haloperidol (HPD):

3-6mg/日の少量の抗精神病薬のみで寛解するが, 服薬のコンプライアンスが不十分で, その都度, 服薬中断後再発を繰り返していた。

病前性格: 生真面目, 几帳面, 温和であるが, 思い込みが激しく執念深いところがある。

生活歴: A大学卒業後, 長年にわたり土木関係の仕事に従事し, 3回目の退院後は解体業をし, 現在に至る。29歳で結婚したが, 40歳でX-4年の病的体験再燃時の妻に対する暴力が原因で離婚している。

現病歴: X-9年2月 (35歳時) 頃に「子供がいじめられている」などの被害妄想, 「『自分ははめられている, その相手を殺してやろうか』と頭の中に勝手に考えが浮かんでくる」などの自生思考, 不眠で統合失調症を発病した。この時は, 約2週の短期入院にて, HPD: 3mg/日の少量の抗精神病薬の投与で寛解状態に至り, 復職した。その後は規則正しく外来通院し, 服薬を継続している間は, 精神状態は安定し, 十分な社会適応ができていたが, 服薬のアドヒアランスの不十分さから, X-6年とX-4年にいずれも服薬中断を契機に病的体験を再燃し, 再入院歴が

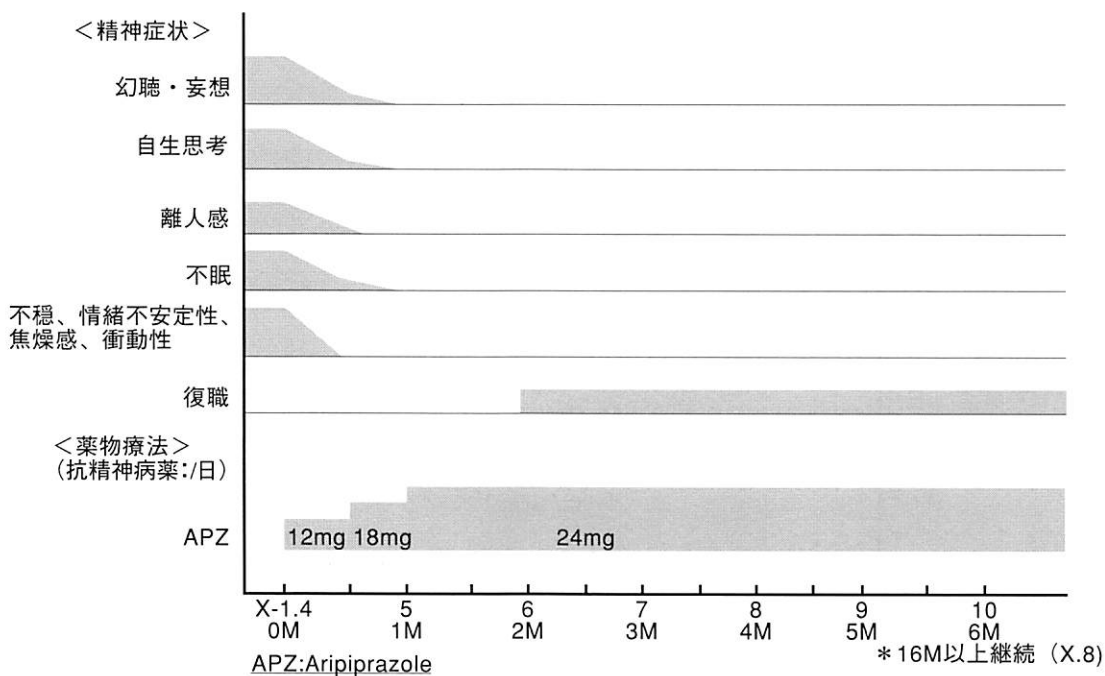


図2 臨床経過〔未服薬(服薬中断後再発):有効例〕

ある。いずれも HPD：3-5mg/日で寛解状態に回復したが、X-4年時の再発時は「妻も子供いなくなれば良い」という妄想に支配されて、包丁を持って枕元に立っていたという行為があり、その後も奇声をあげたり妻への暴力から警察に保護されることが数回あったため、結局離婚するはめになったという経緯がある。

今回は、X-2年10月以降約半年間外来通院を中断し、未服薬となっており、X-1年3月23日頃より離人感、妄想や自生思考、幻聴が再燃し、急激に悪化して、不眠、焦燥感、不穏、衝動性も伴うようになったため、病勢増悪状態でX-1年3月27日当院外来を再診した。なお、再診時は、非常に硬い表情で、診察室を徘徊するなど、精神的にはかなり不安定な状態であった。

臨床経過：再診後、今回は服薬のコンプライアンス・アドヒアランスの向上を勧奨して、長期予後が期待できる APZ を選択し、患者本人にはその有用性（十分な抗幻覚妄想作用があり有効性が高い点、副作用が少ない点、治療効果が実感でき、服薬を継続し易い可能性が高い点、な

ど）と服薬継続の必要性を十分に説明したうえで、APZの投薬を開始した。

APZ：12mg/日、brotizolam：0.25mg/日より投与開始したところ、投与2週間後には、仕事は休職したままではあるが、日常は落ちついて過ごせるようになり、診察中の態度も穏やかで、日常生活だけなら支障のない状態となった。中途覚醒は時々あるが再眠は可能で、徐々に幻聴、自生思考、離人感は減少した。APZ：18mg/日に増量したところ、増量後2週（投与後4週）で幻聴、妄想、自生思考などの病的体験はほぼ完全に消失し、疎通性の改善もみられ、ごく自然な表情と対応ができるようになった。さらに、APZ：24mg/日に増量したところ、その2週間後（投与後6週）には、「今度、服薬中断したらなかなか回復できないですね。必ず今後は規則正しく服薬します。仕事復帰できるかね。半日から再開しようと考えているんですが……」など、服薬のアドヒアランスの向上や現実検討能力の改善を示唆する表現が認められるようになった。この時点で、患者本人は「ほぼ元来の

(精神) 状態に復したと感じている」と述べ、APZ投与後8週で仕事に復帰した。

今回の再発 (APZ投与) 後約1年が経過した現在においても、APZ: 24mg/日を維持量として、規則正しく外来通院および服薬を継続しており、病的体験の再燃や副作用の出現もなく、仕事も継続できていることから、経過は良好である。患者はAPZの服薬継続を強く希望している状況である (図2)。

【症例9】 APZ軽度有効例 (2剤からの切り替え症例)

60歳、男性 (慢性例、長期入院中)

X-41年8月 (20歳) 頃に初発の慢性統合失調症患者である。C型慢性肝炎と気管支喘息の合併症がある。初発時は幻聴、被害関係妄想、易刺激性などが主症状であった。X-41年11月に初回入院後、当院に6回の入院歴があり、この約40年間はほとんどが入院生活を余儀なくされている。近年は、無表情で会話量の貧困、会話内容の単純化が目立っており、無為、自閉、意欲発現性減退、孤立して疎通不良などの陰性症状が中心であった。

HPD: 4mg/日、OLZ: 20mg/日で病的体験はコントロールできていたが、陰性症状に対して、HPDをAPZ: 12mg/日に切り替え (APZ上乗せHPDのみ直接切り替え療法) したところ、投与後2週より上記の陰性症状の軽度改善が得られ、診察時の会話量が増え、デイルームに出てくる頻度も増し、表情も笑みがみられるようになった。投与後2ヵ月後に軽度の内的不穏、焦燥感が出現したため、APZ: 24mg/日に増量したところ速やかにそれらの症状が消失した。十分な併用後にOLZを徐々に漸減中止したが、その後は精神病症状の再燃をみることなく、陰性症状の残存は軽度あるものの以前よりは疎通性は改善され、精神症状はほぼコントロールされ安定した入院生活を送っている。なお、一過性に胸部のソワソワ感が出現したが、lorazepam: 1.5mg/日の追加投与にて、焦燥感は速やかに消

失した。

【症例17】 APZ不変例 (前薬への上乗せ症例) 65歳、女性 (慢性例、長期入院中)

X-46年 (20歳) 頃に初発の慢性統合失調症患者である。被害妄想、被毒妄想 (「みそ汁に灰や骨が入っている」「麻薬を飲まされている」など)、それに左右された奇異な言動、拒食・拒薬、自閉で発症した。服薬のコンプライアンスが悪く、内服中断のたびに入院を繰り返し、X-16年8月以降は当院に長期入院中である。近年では日常生活は穏やかであるものの、被毒妄想、被害妄想が顕著に残存している。

OLZ-Zydis: 20mg/日にAPZ: 6mg/日上乗せし、2週単位で6mg/日ずつ、30mg/日まで増量したが、妄想およびそれに支配された行動には全く変化がなく、依然顕著な被毒妄想は残存している。

【症例19】 APZ悪化例 (前薬からの直接切り替え症例)

53歳、男性 (慢性例、長期入院中)

主訴: ①「アパートが盗聴されている、押入れに怨念がいる、ヤクザに脅され仕事を辞めさせられる」(注察・被害関係妄想)

②心気的な身体的不定愁訴

家族歴: 特記事項なし

既往歴: 糖尿病の既往はない

現病歴: X-19年 (34歳) のB県郵便局勤務時より、注察妄想や被害関係妄想が出現し徐々に増悪したため、故郷のC県に帰省しX-17年2-9月までD病院精神科に入院歴がある。退院後、外来通院および服薬が不規則となり妄想体験が再燃・悪化し、X-16年6月14日当院に入院となった。統合失調症と診断され、以降約16年の長期にわたり当院での入院生活を余儀なくされている。

臨床経過: X-3年の時点では、sulpiride (SPD): 300mg/日のみで妄想は消失したままコントロールされており、心気的訴えと無為・自閉などの

陰性症状が顕著で、会話は表面的で他者との交流はなく孤立した病棟生活を長期間にわたり持続している状況にあった。

陰性症状に対して、X-3年10月よりSPDをperospirone (PER) : 8mg/日に直接切り替えたところ、その2週後より突然に自分の持ち物（免許証やツメ切り、ロッカーキーなど）をゴミ箱に捨てるなどの奇異な行為、内的不穏、徘徊など病勢増悪を呈した。すぐにPERをquetiapine (QTP) : 300mg/日に切り替えたところ速やかに病的体験は消失し、再び上記の陰性症状が中心の状態に戻った。

このような状態が約1年持続した後、再び陰性症状に対して、X-3年9月よりQTP : 300mg/日を中止しAPZ : 12mg/日に直接切り替えて経過をみたところ、約1週後より「奴隷テープに支配されていて、天の力に引っ張られる」と妄想が再燃し、その病的体験に左右されてロボット様に歩行する衝動的な行動を呈するようになり、2週後には多弁で過干渉でまとまりを欠き、内的不穏も著しく疎通はとれず精神運動性興奮状態に至った。すぐにAPZ : 24mg/日まで増量し、その1週後には30mg/日の最高用量まで急速に増量した。

その後の経過でも病的体験に支配されたまとまりのない言動はさらにエスカレートしたため、QTP : 400mg/日を追加投与し、APZは徐々に漸減・中止した。それでも病的体験に変化はなく、2週後にQTP : 700mg/日まで増量したところ徐々に妄想体験は漸減し、病的体験に左右された行動は完全に消失した。現在は軽度の妄想と心氣的訴えおよび陰性症状が残存しているものの、概ね病棟生活は落ち着きを取り戻し、日中は穏やかにデイルームでテレビ観賞をするのが中心の生活を送っている。

【症例24】 APZ悪化例（多剤併用薬への上乗せ症例）

57歳、女性（慢性欠陥状態で病勢増悪を繰り返す、頻回に隔離を要する治療抵抗性・難治症例）

X-39年（18歳）頃に被害関係妄想、まとまりのない言動、減裂思考、易怒性などを主症状とし統合失調症を発症した。長期入院中であり、繰り返される上記の症状に対し、病勢増悪を呈していない時期に以前から投与中のrisperidone (RIS) : 12mg/日、OLZ : 15mg/日、carbamazepine (CBZ) : 400mg/日にAPZ : 12mg/日上乗せしたところ、投与1週後より奇声、扉叩き、放尿、まとまりのない言動を呈すようになり、APZ : 18mg/日に増量したが効果は全く得られず、結局は隔離室を使用しAPZは中止に至った。

考 察

APZはDSS (Dopamine System Stabilizer)⁴⁾と呼ばれ、その精神薬理学的作用としては、D₂受容体パーシャルアゴニスト作用であり、中脳辺縁系神経路におけるドパミン神経活動状態による陽性症状に対しては、抗D₂作用（D₂受容体アンタゴニスト作用）により陽性症状を改善させ、中脳皮質神経路におけるドパミン神経活動低下状態による陰性症状に対しては、部分的D₂作用（D₂受容体パーシャルアゴニスト作用）により陰性症状を改善させるとともに、黒質線条体神経路における5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用（抗5-HT_{2A}作用）によりEPSを軽減させ、さらには、5-HT_{1A}受容体パーシャルアゴニスト作用（部分的5-HT_{1A}作用）により不安、焦燥、抑うつ、緊張なども改善させると考えられている^{6,7)}。

今回、当院でAPZを使用した統合失調症患者26例においては、著明改善：9例、軽度改善：5例、不変：6例、悪化：6例（うち3例は隔離継続患者）であり、胸部不快感などの副作用を訴えた2例は、ともにlorazepam併用で速やかに改善した。

あくまで少数例での使用経験からの臨床傾向ではあるものの、既存の報告をも含めて考え合わせると、APZ使用上の臨床的特徴は以下の如

くであった。

(1) 対象 (統合失調症患者) としては, ①外来でのフォローアップが可能な患者, ②初発例や未服薬 (服薬中断後再発) 例, ③入院が必要でも初回入院例, ④入院患者でも退院まで短期間 (半年以内) でコントロールでき得る症例, などには著効する可能性が高く使用することが望ましい。(2) 使用方法 (用法, 用量, 効果発現期間) としては, ①単剤使用では12mg/日から使用開始し1週間隔で6mg/日単位の増量を行うことが望ましく, ②切り替え療法はAPZ上乗せ併用後前薬漸減療法 (併用期間は少なくとも1-2ヵ月) が理想で, ③維持量は18-24mg/日 (12mg/日では不足な場合がある), ④効果発現期間は約2週-1ヵ月と考えられた。(3) 治療効果としては, ①他の抗精神病薬と同等の精神病症状への効果 [抗幻覚妄想作用] がある, ②強い陰性症状に関してもある程度の改善効果がある, ③患者本来の自然な精神状態への回復が期待できる, ④副作用 (有害事象) が極めて少ない, ⑤服薬のアドヒアランス (コンプライアンス) が得られやすい, ⑥長期予後が期待できる, ⑦ただし, 顕著な精神運動性興奮や人格荒廃には無効である, と思われた。(4) 副作用に関しては, ①焦燥感 (「胸がソワソワする」) にはベンゾジアゼピン系抗不安薬 (lorazepam, clonazepam など) を併用する, ②不眠にはAPZを朝の服用に変更する, または睡眠導入剤を併用する, ③悪心・嘔吐には制吐剤を追加投与することで, 速やかに改善することが確認されている。

ここで, 今回の不変例および悪化例に含まれた症例について検討してみると, 不変例の大半は長期間にわたり非常に強い陰性症状が持続しているほぼ人格荒廃レベルにある患者群であり, このような症例にはAPZの有用性は低いと思われた。また, 悪化例は, 直接切り替え法を用いた患者群と治療抵抗性の患者群に限られていた。APZはドパミン受容体に対して他剤を上回る強い親和性を持つため, 前薬が高用量またはドパミン拮抗作用の強い

薬剤で前薬の減量速度が速い場合には, ドパミン受容体の拮抗が急激に変化するため, 陽性症状の顕在化をきたす可能性があり, またAPZは過剰な鎮静作用や抗コリン作用がないため, 鎮静作用や抗コリン作用の強い薬剤から切り替える場合には, 切り替えの途中で一過性の活動亢進や, 前薬の抗コリン性離脱症状として不眠や焦燥が認められることもある^{7,8,9)}。そのため, 今回の悪化にカウントされた直接切り替え法を用いた3例においては, スイッチング方法に問題があり, APZ上乗せ前薬漸減療法による切り替え方法を選択していれば, 病状再燃を防ぐことができた可能性が高いと考えられた。また, 多剤服用中で病勢増悪を繰り返し, 頻回に隔離せざるを得ない治療抵抗群においては, 実際にはAPZ投与との因果関係は不明であり, 治療抵抗性統合失調症に特にAPZが有用であるという根拠もなく, むしろ有用性は低いと思われた。

まとめ

26例の統合失調症患者にAPZを使用した結果, 著明改善: 9例, 軽度改善: 5例, 不変: 6例, 悪化: 6例 (うち3例は隔離継続患者) であった。

APZ使用上の特徴としては, ①初発例および未服薬 (服薬中断後再発) 例, 外来でのみフォローできる症例, 初回入院で入院が短期間でコントロールできる症例などの対象には有用であるが, 長期入院患者, 陰性症状が顕著で人格荒廃が目立つ患者, 隔離を繰り返さざるを得ない難治例には無効であった。②切り替え方法は, APZ上乗せ併用後前薬漸減療法がもっとも望ましく, APZと前薬の併用期間は少なくとも1ヵ月以上もうけることが理想で安全と考えられた。③副作用が少なく, たとえ出現してもその対処方法が明確であり, 服薬のアドヒアランスの向上が得られることから, 長期予後が期待できる可能性が高かった。④治療効果が実感でき, 患者本来の自然な精神状態に回

復できる可能性が高いため、患者自らAPZの服薬を強く希望する点が既存の抗精神病薬にはなかった特徴と考えられた。

結 語

APZは適切な対象の選択および切り替えを含む投与方法を行えば、寛解率および服薬のアドヒアランスの点からも非常に有用であり、また治療効果が実感できて患者本来の自然な状態に回復させる可能性が高いという既存の抗精神病薬にはなかった好印象があることから、十分な長期予後が期待できる薬剤であると考えられる。

APZは精神科クリニック、大学病院や総合病院・精神科、単科精神科病院の外來治療において最も使い易い薬剤に位置づけられる可能性が高いと思われる。

文 献

- 1) Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM et al: Remission in schizophrenia; proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 162:441-449, 2005
- 2) 針間博彦, 五十嵐雅, 岡崎祐士: 統合失調症におけ

る remission の定義としての歴史的意義 *Schizophrenia Frontier* 8, 262-267, 2008

- 3) 荒川志保, 伊豫雅臣: Remission の基準—その妥当性と展望 *Schizophrenia Frontier* 8, 274-277, 2008
- 4) Stahl SM: Dopamine System Stabilizers, Aripiprazole, and the Next Generation of antipsychotics, Part 2. *J. Clin. Psychiatry*, 62, 923-924, 2001
- 5) Anthony FL, Jeffrey AL, Lisa BD et al: PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Schizophrenia Second Edition: Originally published in February 2004. A guideline watch, summarizing significant developments in the scientific literature since publication of this guideline, may be available in the Psychiatric Practice section of the APA web site at www.psych.org.
- 6) 小山 司: 非定型抗精神病薬による治療の動向, *日本精神科病院協会雑誌* 23, 322-326, 2004
- 7) 岡田 俊: ドパミン・システム・スタビライザー: アリピプラゾールの薬理作用と薬物治療の実際, *医薬ジャーナル* 43, 1097-1104, 2007
- 8) 菊山裕貴, 岡村武彦, 森本一成ほか: Aripiprazole を使用した統合失調症治療—実際の使用経験から—, *臨床精神薬理* 10, 447-455, 2007
- 9) Casey DE, Carson WH, Saha AR et al: Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study. *Psychopharmacology* 166:391-399, 2003
- 10) Kay SR, Fiszbein A, Opler LA et al: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13:261-276, 1987