

急性期の躁病性興奮および拒薬にオランザピン
速効性筋注製剤(OLZ-im)が奏効した双極性障害(躁状態)の1例

岩崎真三¹, 木原弘晶²

急性期の躁病性興奮および拒薬にオランザピン 速効性筋注製剤(OLZ-im)が奏効した双極性障害(躁状態)の1例

岩崎 真三¹, 木原 弘晶²

Shinzo Iwasaki¹ and Hiroaki Kihara²: A case of successful treatment with olanzapine intramuscular injection for acute severe excitement and refusal of medication in manic phase of bipolar disorder

要約：激しい攻撃性や易怒性を示す興奮状態の急性期治療においては、早期の症状改善と患者や周囲の安全確保を最優先に、長期予後を見据えて患者・治療者間の良好な治療関係が構築できる副作用を呈さない過鎮静を残さない情報収集が可能な状況下での治療が理想とされる。近年、本邦でもオランザピン速効性筋注製剤(OLZ-im)が使用可能となり、統合失調症患者の精神運動興奮への有効症例の報告が散見される。今回、OLZ-imの3日間連続施行が急性期の躁病性興奮および拒薬に著効した後、気分安定薬とオランザピン・ザイディス(OLZ-Zydis)の経口投与で躁状態の改善をみた双極性障害の1例を経験したので、興奮評価尺度および症状評価尺度を用いて、その治療経過を検討した。

北陸神経精神医学 28(1-2) : 54-59, 2014

Key words : bipolar disorder, manic phase, severe excitement, olanzapine, intramuscular injection

はじめに

統合失調症の急性期治療においては、眠らせることは最終手段とし、患者や周囲の安全を確保しつつも患者の認知機能をできるだけ保持し、情報を収集できる状況下での治療が理想とされている。

急激な精神運動興奮を呈し、緊急に静穏させることを求められる統合失調症患者に対して、本邦では2012年12月よりオランザピン筋注製剤が投与可能となった。オランザピン速効性筋注製剤(OLZ-im)は、「統合失調症における精神運動興

奮」に適応が認められた最初で唯一の非定型抗精神病薬で、①Cmax(最高血漿中濃度)は経口剤投与時より約5倍高く、②Tmax(最高血漿中濃度到達時間)は経口剤投与時の約3時間に比して15分と速かったという報告がある¹⁾⁶⁾。

今回、急性期の躁病性興奮および拒薬にOLZ-imが奏効した後、気分安定薬とオランザピン・ザイディス(OLZ-Zydis)の経口投与で躁状態の改善をみた双極性障害の1例を経験したので報告する。

1: 医療法人社団浅ノ川 桜ヶ丘病院, Sakuragaoka Hospital

2: 金沢医科大学病院 神経科精神科, Kanazawa Medical University Hospital Neuropsychiatry

用法と評価

OLZ 速効性筋注製剤 (1V 中オランザピン 10mg) は、添付文書に従って投与した。OLZ として 1 回 10mg を筋肉内注射し、効果不十分な場合は 1 回 10mg までを追加投与できるが、前回投与から 2 時間以上空けること、また投与回数は追加投与を含めて 1 日 2 回までとし、1 日 20mg 連続投与が 3 回を超えないものとした。

症状の評価方法には、¹⁾ 有効性評価として、① PANSS-EC (Positive and Negative Syndrome Score-Excited Component): 興奮、敵意、緊張、非協調性、衝動制御の障害の 5 項目 (各 7 段階評価)、② CGI-S (Clinical Global Impressions-Severity of Illness): 精神症状の重症度評価 (7 段階評価)、③ CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement of Illness): 症状改善の総合的評価 (7 段階評価) および④ ACES (Agitation-Calmness-Evaluation Scale): 興奮評価尺度 (7 段階評価)⁵⁾、⑤ Riker Sedation-Agitation Scale (改変版): 興奮評価尺度 (9 段階評価)⁷⁾ を、2) 安全性として、CGI-S (EPS): 薬剤性錐体外路症状の評価 (7 段階評価) を用いた。

ACES と Riker の興奮評価尺度は、OLZ-im 施行前および施行後 30 分、60 分、120 分、240 分で、PANSS-EC、CGI-S、CGI-I ならびに CGI-S (EPS) の症状評価尺度は、OLZ-im 施行後および施行後 30 分、60 分、120 分さらには OLZ-im 最終施行後 (経口投与に切り替え後) 2 日、3 日、7 日、4 週、8 週で評価を行なった。

倫理的配慮

OLZ-im は、統合失調症における精神運動興奮にのみ適応で、双極性障害の躁病性興奮に対しては適応外となるため、その使用に際しては、患者本人および家族 (妻) に OLZ-im の効能・効果および副作用について十分に説明し、承諾を得た。

症例呈示

【症例】48 歳、男性、自営業 (石屋)

主 訴: 躁状態 (多弁、多動、暴言、不眠、脱抑制、攻撃性、易怒性、など)

既往歴: 特記事項なし

家族歴: 特記事項なし

合併症: アトピー性皮膚炎

病前性格: 温厚で、社交的

現病歴: X-9 年に軽うつ状態を呈したが自然寛解した既往がある。X-6 年春に再びうつ状態 (抑うつ気分、意欲低下、思考力・判断力の低下など) を呈し、X-6 年 5 月 7 日に金沢医科大学病院神経科精神科を初診し、『反復性うつ病性障害』と診断され、外来治療が開始された。パロキセチン (PX-IR) 30mg/ 日にてうつ状態は改善し安定した生活が送れていたが、X-3 年 4 月頃より軽躁状態を呈し、仕事には何とか従事できているものの高揚気分、多弁傾向が目立つため PX-IR は漸減・中止された。しかし、X-3 年 6 月には、妻への暴力的な言動、飲酒量の増加、脱抑制行為、情緒の易変性など躁症状が顕著となったため、前医より紹介され X-3 年 6 月 11 日に当院を初診し、『双極性障害 (躁状態)』に診断が変更され即日入院した。

入院時、多弁、多動、高揚気分、他患への著しい干渉、脱抑制傾向、易怒的態度など明らかな躁状態を呈していた。炭酸リチウム (Li) 600mg/ 日投与後にバルプロ Na (VPA) 800mg/ 日まで追加増量した入院 1 ヶ月後より、躁状態は改善傾向を示し、入院後約 2 ヶ月でほぼ寛解状態に至った。その後、日中の眠気に対して Li は漸減・中止し、VPA の投与のみで X-3 年 8 月 24 日に退院した。

退院後は規則正しい外来通院、服薬および不定期な仕事の従事は継続できていた。この間、眠気や易疲労感の持続とごく軽度のうつ状態に対して処方調整したが、VPA 400mg/ 日に漸減維持して躁転を予防したままで、軽度のうつ状態に対しては、追加投与した新規抗うつ薬 (セルトラリン (SER) 100mg/ 日、ミルタザピン (MIR) 45mg/ 日、MIR 45mg+SER 100mg/ 日、MIR 45mg+デュロキセチン (DLX) 60mg/ 日、MIR 45mg+エスシタロプラム 20mg/ 日、など) は、いずれも効果がなかった。X 年 1 月より VPA 400mg/ 日にクエチアピン (QTP) 200mg/ 日まで漸増追加投与したところ軽うつ状態に著効し、X 年 4 月以降は

完全寛解状態で、仕事も規則正しく穏やかな生活が送れていた (VPA 400mg/日、QTP 200mg/日、ゾルピゼム 10mg/日)。

ところが、X年9月5日に母方叔父の死亡の際の葬儀一式を全て請け負い成し遂げた後より、多弁、多動、暴言、不眠、脱抑制行為、攻撃性、易怒性が出現し、躁状態がさらに悪化して通院・服薬も中断した状態で、不穏を抑えられず、X年10月24日に妻、親族同伴で再診し、当院に再入院となった。

再入院時所見：診断は双極性障害：躁状態 (ICD-10:F31.1) に相当し、躁病性興奮状態を呈していた。①他患やスタッフを攻撃する、窓枠のコーティングをはがす器物破損行為などの顕著な興奮、②多弁・多動、③仕事を片っ端から請け負う、帰宅せずに夜間に外出して飛び回る、見境もなく電話を掛け続けるなどの脱抑制、④暴言、攻撃的、易怒的、威圧的態度、⑤高揚気分、⑥観念奔逸、⑦不眠 (3日間の全不眠)、などが

認められた。興奮および症状評価尺度の成績は、PANSS-EC:27点(興奮:7点(最重度)、敵意:6点(重度)、緊張:2(ごく軽度)、非協調性:6点(重度)、衝動抑制の障害:6点(重度))、CGI-S:6点(重度)、ACES:1点(高度の精神運動興奮)、Riker:7点(危険な興奮)であった。

入院後経過 (図1)：入院後、躁状態が顕著なため保護室に隔離し、躁病性興奮や拒薬が認められたため、OLZ-im 1A筋注を開始し、1日1回、3日間継続した。筋注30分後は臥床がち(やや過鎮静)だが、60分後、120分後には対応も穏やかで、食事の後片付けをするなど指示には従えるし、「よろしく願います」と頭を下げた挨拶をする(ほぼ静穏)状態となった。しかし、筋注4時間後以降は、再び軽躁状態に戻った。このような状態が3日間ともに繰り返されたが、最重度の躁病性興奮状態が軽躁状態にまで改善したことで、服薬への同意が得られ、内服(経口薬投与)が可能になった(図2、3)。

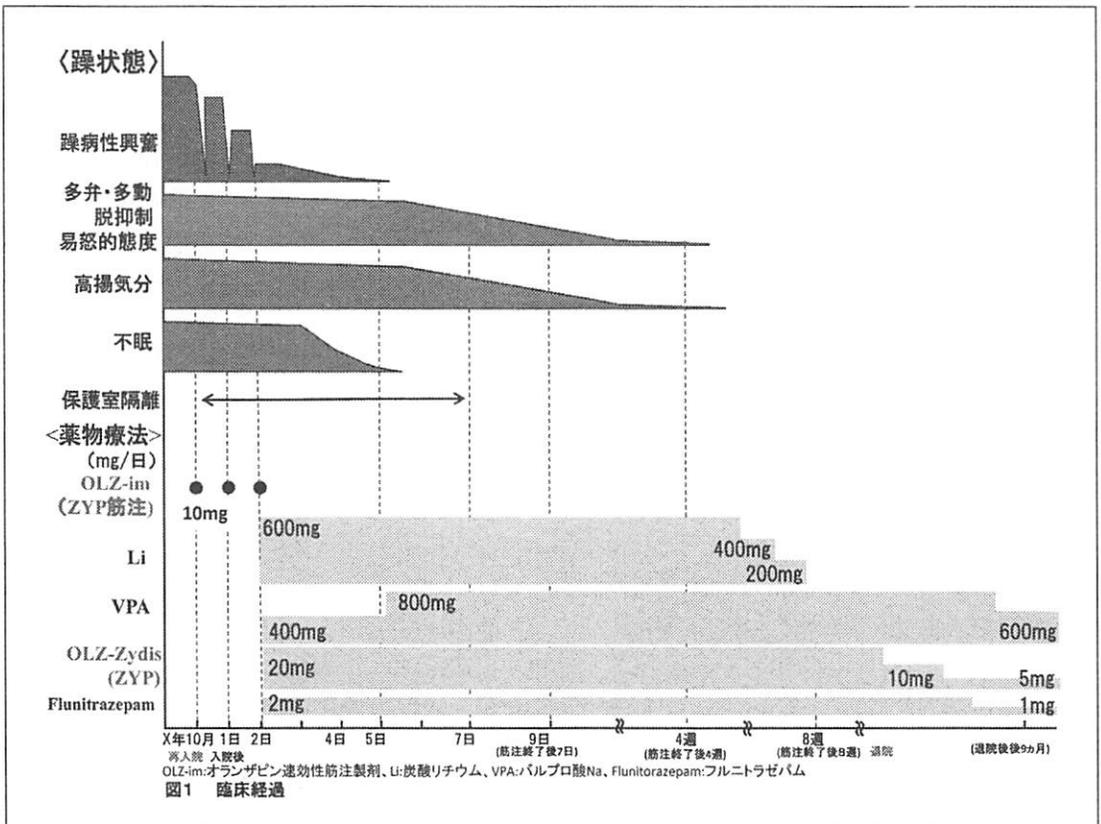
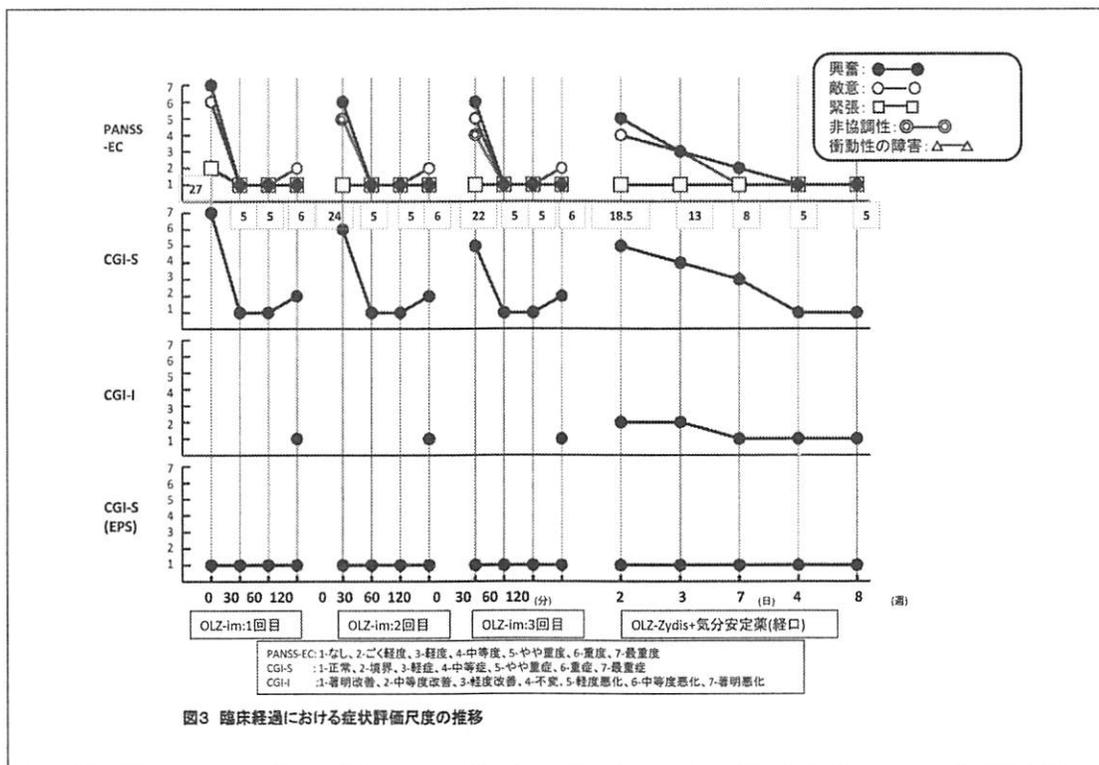
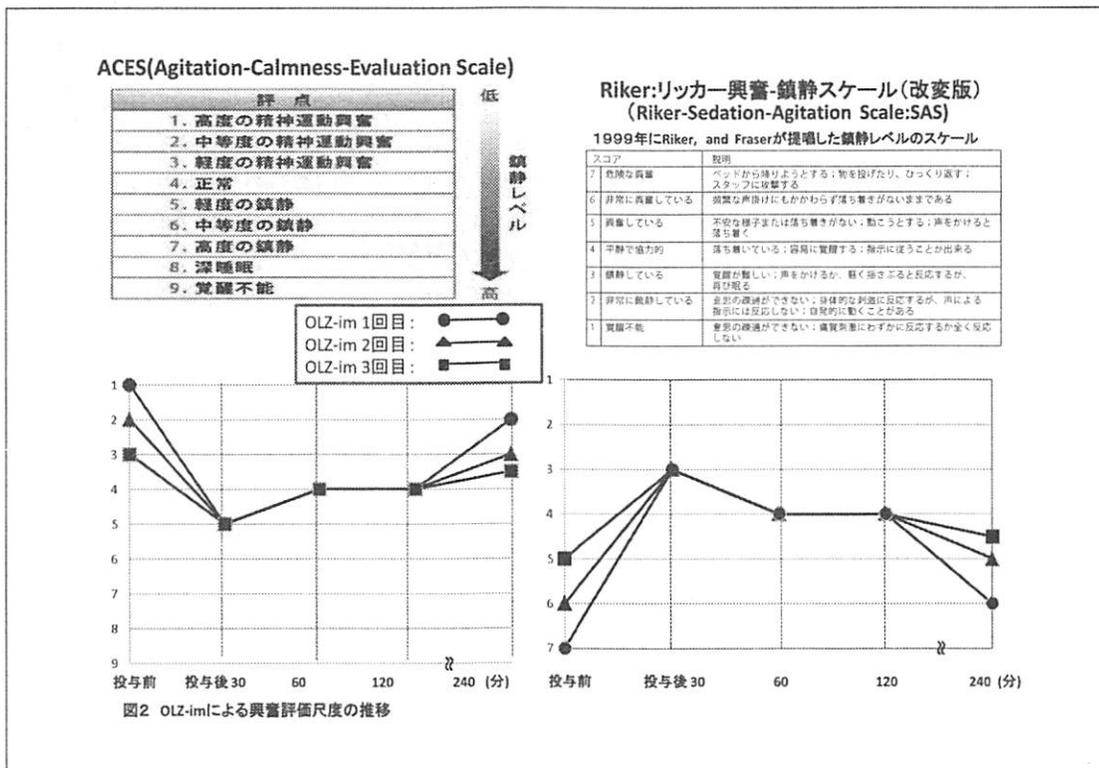


図1 臨床経過



前回入院時に有効であったLiとVPAの気分安定薬の再投与を開始するとともに、OLZ-imから切り替えたOLZ-Zydisも併用した。興奮が消褪した入院後1週で隔離は解除した。Li 600mg/日、VPA 800mg/日、OLZ-Zydis 20mg/日を維持し、OLZ 経口薬に切り替え後1週(入院後9日)には、躁状態はかなり改善し、入院4週後には、口調も穏やかで、気分の高揚もみられず、OTにも積極的に参加するなど院内安定化が図られ、ほぼ寛解した。なお、入院中に施行した頭部CTおよび脳波所見には異常なく、血液生化学所見も正常であった。また、治療経過中に錐体外路症状は認められなかった(図2)。

その後は外出・外泊を繰り返し、強い眠気の訴えに対してはLiを漸減・中止した。VPA 800mg/日とOLZ-Zydis 20mg/日を維持量として、躁状態の再燃がないことが確認できた入院2ヵ月後のX年12月28日に寛解状態で退院した。

退院後経過(図1)：退院後2ヵ月では気分は良好であるが、軽度の意欲減退、興味関心の低下などを訴えた(自己評価は70%)。その後復職したが、易疲労感や眠気の訴えがあったためOLZ-Zydis 5mg/日まで漸減しうつ病相の再発予防維持量とし、またフルニトラゼパムも1mg/日まで減量した。さらに、VPAは定期的な血中濃度測定を施行したうえで600mg/日まで漸減し躁病相の再発予防維持量とした。VPA 600mg/日、OLZ-Zydis 5mg/日、フルニトラゼパム 1mg/日を維持用量とし、現在は完全寛解状態が少なくとも6ヵ月以上持続できている。完全復職し予後は良好で、副作用はみられていない。患者には、自己評価80%がベストコンディションであるという自覚が持てるように指導している。

考 察

激しい破壊的・攻撃的行為、易怒性、激越などを示す顕著な興奮状態、いわゆる精神運動興奮ないしは躁病性興奮や拒絶などを呈する急性期の統合失調症や双極性障害の躁病相での初期治療においては、経口薬投与に対する患者の協力が得られ

にくい。患者や周囲の安全性確保の観点からも速効性のある治療が求められるため、非経口的薬物療法や隔離・身体拘束などの行動制限を含む非自発的治療を選択せざるを得なくなることが多い。その反面、退院を含めた長期予後を見据えた場合に、患者との信頼関係の構築や治療アドヒアランスの向上は必要不可欠である。すなわち、非自発的治療による迅速な症状改善と患者・治療者間の良好なラポール形成の両者が要求されるわけである。

本邦における非経口的薬物療法としては、従来よりハロペリドールやレボメプロマジンなどの定型抗精神病薬やベンゾジアゼピン系ないしチオペンタールのような薬剤の筋肉内または静脈内注射が選択される頻度が高かったが²⁾³⁾⁴⁾⁸⁾、これらの方法は患者への心理的侵襲を伴ううえ、定型抗精神病薬ではアカシジア、QT延長を含む心電図異常、悪性症候群など、ベンゾジアゼピン受容体作用薬では呼吸抑制などの副作用が臨床上問題となっていた。

しかし、近年では従来よりも安全性の高い非定型(新規)抗精神病薬の投与が主流となり、液剤、口腔内崩壊錠(OD錠やZydis錠)、筋肉内注射剤などの多種の剤形が使用可能となったため、急性期治療における選択性や利便性が高まった。

その中でも、本邦で2012年12月に発売されたOLZ-imはCmaxはOLZ経口剤投与時の約5倍高く(筋注：37.33ng/ml、経口投与：8.29ng/ml)、TmaxはOLZ経口剤投与時の約3時間に比して15分と速かった(筋注：0.25時間、経口投与：3.5時間)、また2-3時間後には筋注は経口投与とほぼ同様の薬物動態を示すという報告¹⁾⁶⁾から、十分な興奮抑制効果と速効性が期待され、決して過鎮静を残さない筋注製剤と考えられている。そのため、精神科救急病棟や急性期病棟におけるOLZ-imの使用が普及しつつあり、統合失調症患者の精神運動興奮への有効症例も報告されつつある⁹⁾。

本症例では、OLZ-im(1A:10mg)を1日1回3日間連続筋注することで、非常に顕著な興奮状態が過鎮静を残すことなく速やかに改善したた

め、その後の経口薬剤 (OLZ-Zydis) への切り替えもスムーズで、早期の隔離解除と躁状態の改善に至った。なお、治療経過中の薬剤性錐体外路症状は認めなかった。

本稿では症例呈示しなかったが、われわれが経験した頭部外傷後遺症による顕著な興奮状態で、激しい壁への頭突きや扉叩きなどの自傷行為を繰り返し、頻回に保護室隔離や身体拘束をその都度せざるを得ない処遇困難例への OLZ-im の投与は無効であった。

OLZ-im の適応は、統合失調症における精神運動興奮のみであるが、OLZ 経口薬では統合失調症および双極性障害治療薬として適応が認められていることから、今回適応外ではあるものの双極性障害の躁状態における躁病性興奮に対して OLZ-im を用いたわけである。OLZ-im は、機能性精神障害における精神運動興奮 (統合失調症) や躁病性興奮 (双極性障害の躁症状) には極めて有効で、急性期の顕著な興奮状態に対する速効性を得るには、1 日 1-2 回を 3 日間連続筋注することが望ましいと考えられた。また、その用法での過鎮静を残したり薬剤性錐体外路症状の副作用を発現させる可能性は少ないと思われる。なお、脳器質性精神障害患者における繰り返される衝動性などには、効果が不十分な印象であった。

今後は、症例数を増やしてさらに検討をする必要があり、現在、精神運動興奮を呈する統合失調症急性期患者を対象とした OLZ-im の前向きオープン試験を実施中である。

まとめ

オランザピン速効性筋注製剤 (OLZ-im) の適応は、「統合失調症における精神運動興奮」のみであるが、OLZ-im は急性期の躁病性興奮や拒薬を呈する双極性障害 (躁状態) においても有用であった。また、薬剤性錐体外路症状の副作用は認めなかった。

なお、本報告に関して、日本イーライリリー (株) との間に利益相反はない。

文 献

- 1) Eli Lilly and Company 社内資料 (外国人健康成人における薬物動態試験)
- 2) 八田耕太郎. 状態像ごとの治療的対応 緊張病性興奮. 精神科治療学, 18(Suppl.):99-104, 2003
- 3) Hatta K, Nakamura M, Yoshida K et al: Prevalence of i.v. thiopental use in Psychiatric emergency settings in Japan. Psychiatry Clin Neurosci 63:658-662, 2009.
- 4) 平田豊明、市江亮一. 精神科救急病棟における治療内容の検討—鎮静法、薬物療法、電気けいれん療法の現状—。臨床精神薬理, 9(7):1343-1353, 2006
- 5) 小野久江. Agitation-Calmness Evaluation Scale (ACES) 精神運動興奮と鎮静の評価尺度。臨床精神薬理, 10(6):1063-1066, 2007
- 6) 小野久江、田中和芳、西村裕美子ほか. 精神運動興奮を有する日本人の統合失調症に Olanzapine 速効型筋注製剤を投与した時の薬物動態の検討—Olanzapine 速効型筋注製剤第 I b 相臨床試験—。臨床精神薬理, 11(3):477-489, 2008
- 7) Riker, Picard and Fraser: 痛みと鎮痛の基礎知識 -Pain Relief- 評価法。リックー鎮静-興奮スケール Riker-Sedation-Agitation Scale: SAS, P2, 1999
- 8) 佐藤琢也. 言動や症状の急な変化をこう捉える 対応のポイント 重症患者の急性期治療の場合. 精神科臨床サービス, 10:16-21, 2010
- 9) 徳永太郎、大澤達哉、針間博彦. 精神科救急病棟における olanzapine 速効性筋肉内注射製剤の使用経験. 22(4):452-456, 2013