

意識消失を呈した多剤併用・高齢統合失調症患者に対する  
アセナピン単剤治療への切り替え

天野裕之, 岩崎真三

意識消失を呈した多剤併用・高齢統合失調症患者に対する  
アセナピン単剤治療への切り替え

天野裕之, 岩崎真三

## 要旨

長期入院中の高齢統合失調症患者における複雑化した薬物治療, 特に定型抗精神病薬の多剤併用は身体的負担の観点からも解決すべき重大な課題である。本稿では, 意識消失を呈したことで定型抗精神病薬多剤併用からアセナピンへの切り替えにより単剤化に至った症例を報告する。本症例に対してはアセナピンの特徴である内服不要の舌下錠であること, 定型抗精神病薬と同等の高いD2受容体親和性を有することなどが有用であったと考えられた。今回の意識消失を契機としたやむを得ない状況での経験から, 長期経過をたどっている高齢統合失調症患者の治療においても, 精神病症状の再燃予防を前提とした上での有害事象や日常生活機能の改善を適切に評価し, 身体的な負担を軽減することを目的として, 非定型抗精神病薬を中心とした治療への切り替えを行うことは有用であり, アセナピンはその選択肢の1つであると考えられた。

## Key words

*asenapine, switching, polypharmacy, elderly, schizophrenia*

## はじめに

統合失調症の有病率は人口の約0.8%であり, 本邦における患者数はほぼ一定に推移している。一方, 統合失調症の軽症化, 入院患者に対する退院支援や地域移行の推進により, 統合失調症患者の入院者数は年々減少しているが, 入院患者における高齢者の割合は増加している。2020年の厚労省「患者調査」<sup>1)</sup>によると, 精神科病院に入院中の統合失調症患者の51.8%が65歳以上であり, 75歳以上の患者についても約20%を占めることが報告されている。このことは, 退

院困難な長期入院患者が取り残されていることを意味しており, 統合失調症の医療における重大なアンメットメディカルニーズとなっている(図1)。

長期入院の高齢統合失調症患者は, その経過や治療において複雑な背景を有することから, 長期にわたる治療経過の中で, 多剤かつ高用量の定型抗精神病薬による治療を続けざるを得ない場合も散見される。しかし, より身体的負担の少ない薬物治療が求められる高齢患者において, 特に抗精神病薬多剤治療は身体的負担が大きいという観点からも解決すべき重要な課題と

2023年5月19日受理

AMANO Hiroyuki, IWASAKI Shinzo: Switching to monotherapy with asenapine for elderly schizophrenia patient with polypharmacy of antipsychotics and loss of consciousness  
医療法人社団浅ノ川 桜ヶ丘病院 精神科 : 〒920-3112 石川県金沢市観法寺町へ174

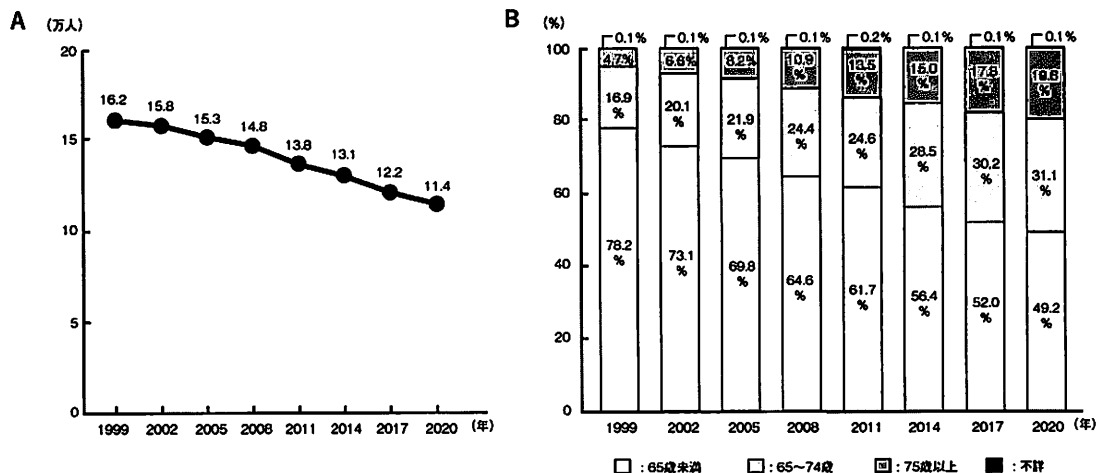


図1 精神科病院の推計入院患者数の推移 (A) および入院患者の年齢構成の推移 (B)  
厚生労働省「患者調査」<sup>1)</sup>より作成 (2011年は宮城県の石巻医療圏, 気仙沼医療圏, および福島県を除いた数値である)

考えられる。

今回、意識消失を呈したことで抗精神病薬が内服不能となった高齢統合失調症患者に対し、アセナピン舌下錠への切り替えにより単剤化に至った経験から、改めて長期経過をたどる統合失調症患者の薬物治療について考察する。なお、本稿執筆にあたっては、患者本人より同意を得るとともに、匿名性に配慮し論旨に差し支えない範囲で適宜改変を加えた。

## I. 症例提示

症例：70歳、男性、統合失調症

現病歴：X-51年頃に幻覚妄想状態（幻聴、被害妄想、独語、空笑、不眠）で統合失調症を発症し、当病院に5回の入院歴がある。X-40年に精神病症状の再燃・再発で、当病院に再入院となり、プロペリシアジン、レボメプロマジン、クロルプロマジン・プロメタジン配合錠、トリヘキシフェニジル、マザチコール、エスタゾラムによる薬物治療がなされていた。その後も当病院での入院加療が継続され、一時的な処方調整は行われたものの大きな変更はなく長期に経過した（図2）。

治療経過：X年7月20日の朝、突然の意識消失（JCS 300）を呈した。バイタルサインは正常で

あったが意識消失は持続し回復しないため、当日中に合併症治療病棟へ転棟した。頭部CT所見に異常なく、脳波所見ではてんかん発作波などの異常波を認めず、臨床症状や血液データから悪性症候群も否定的で、意識障害を呈した原因は不明瞭であったが、その間は補液のみで、約1週間で意識は自然回復した。意識が完全に回復した後、精神病症状の再燃予防、一定期間絶食により経口薬を中止していた経緯、および抗精神病薬の多剤併用投与からの脱却の観点から、経口投与とは異なる吸収経路であるアセナピン舌下錠10mg/日（分2）による単剤治療を開始した。その後は徐々に食事も再開し、経口摂取が十分となった8月17日に合併症治療病棟から開放病棟に戻った。その後も意識消失による後遺症はなく、日常生活における活動性の回復が認められた。

ところが、X年9月13日に易怒性の亢進、過干渉、連合弛緩を呈したため、投与中のアセナピン舌下錠は継続し、不穏に対して臨時にリスペリドン内用液を頓用として2mg/回、1日2回までを併用した。X年9月15日の精神運動興奮を完全に脱した時点で、アセナピン舌下錠の服薬指導を十分に行ったうえで、用量を20mg/日（分2）に増量し、同時にリスペリドン内用液は

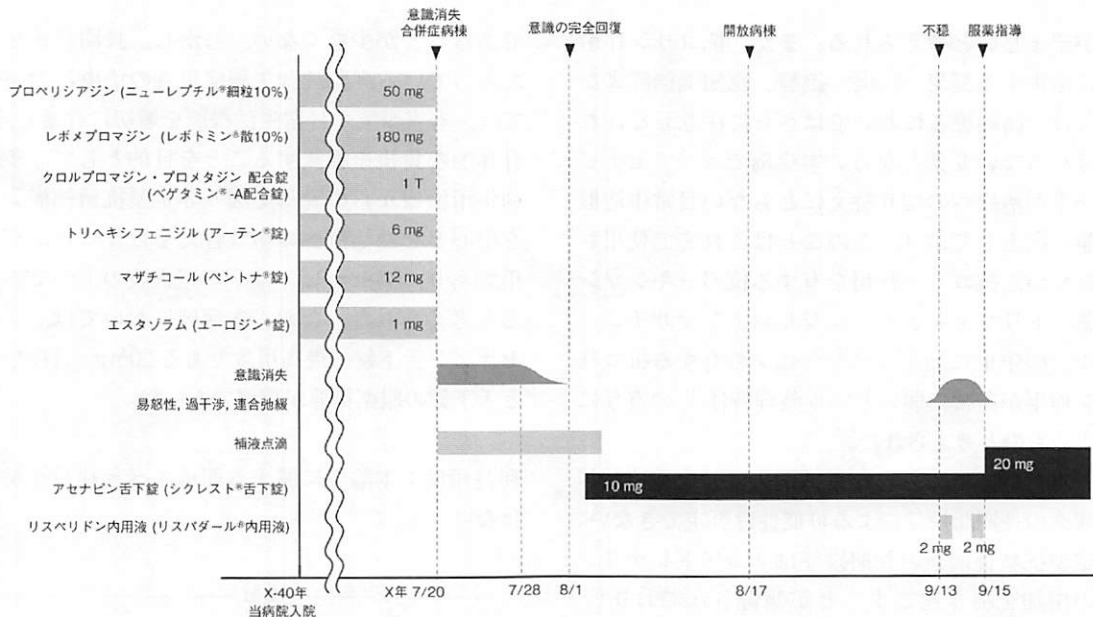


図2 臨床経過

中止した。その後は現在に至るまで鎮静系の頓服薬の使用をすることもなく、アセナピン舌下錠単剤での治療を継続中である。薬剤変更以降は日常生活における活動性もこれまで以上に改善されている(図2)。

## II. 考察

統合失調症薬物療法に際しては、まず陽性症状を改善させることが第一との観点から、過去にはドパミン D2 受容体に対する親和性の高い定型抗精神病薬が高用量で使われていることも散見された。本症例においては前主治医による処方調整が困難であった経緯から、入院時から定型抗精神病薬による治療が40年もの長期にわたって継続されていた。今回、意識消失を呈したことで経口薬投与が不可となり、その後の薬物療法再開時に投薬内容の変更を余儀なくされたことで、改めて抗精神病薬の選択について検討する機会を得た。

本症例は、定型抗精神病薬が長期にわたり使用されていたことから、ドパミン D2 受容体のアップレギュレーションが想定された<sup>2)</sup>。従っ

て、抗精神病薬の選択に際しては、内服以外の投与経路であることに加え、ドパミン D2 受容体に対する高親和性という薬理特性が必要であった。アセナピンのドパミン D2 受容体に対する  $K_i$  値は 1.26nM であり、これはハロペリドールの  $K_i$  値 (1.45nM) および前治療薬 (プロペリシアジン) の  $K_i$  値 (1.4nM) と同等である<sup>3,4)</sup>。このようにドパミン D2 受容体に高い親和性を有するというアセナピン舌下錠の薬理学的特性が単剤化の達成に有用な影響を及ぼした可能性が考えられた。

長期入院の高齢統合失調症患者は、加齢に伴う身体機能の低下や身体合併症、たとえば嚥下機能低下や消化管吸収障害、高血圧や糖尿病などを考慮した治療選択が必要であり、長期にわたる抗精神病薬の維持療法は、過鎮静、転倒リスクの増加、嚥下障害や誤嚥性肺炎の併発、便秘などのリスクとなり得る。特に定型抗精神病薬を含む多剤併用は副作用発現のリスクを高めることが報告されていることから<sup>5)</sup>、身体的負担低減の観点から、高齢者で問題となる副作用のリスクが低い抗精神病薬を単剤で用いること

が望ましいと考えられる。また、抗コリン作用に由来する便秘、口渇、鎮静、認知機能障害などは、高齢患者においてはさらに注意しなければならない要素となる。本症例では、アセナピン単剤治療への切り替えにともない日常生活機能が向上しており、このことはこれまで使用されていた抗コリン作用を有する抗パーキンソン薬（トリフェキシフェニジルおよびマザチコール）の中止に加え、アセナピンの有する抗コリン作用が非常に弱いという薬理特性<sup>3)</sup>の寄与によるものと考えられた。

本症例で認められた意識消失は、定型抗精神病薬の長期間投与による可能性は否定できない。定型抗精神病薬の長期投与はノルアドレナリンの増加を引き起こすことが報告されており<sup>6)</sup>、さらに過剰なノルアドレナリンは麻酔様作用を引き起こすことが報告されている<sup>7)</sup>。本症例のような背景の患者にみられる原因不明の意識消失は、その要因となる器質的所見は認められなかったことから、抗精神病薬の高用量・長期間投与が要因の1つとして挙げられるかもしれない。

今回、意識消失を契機として、定型抗精神病薬の多剤治療からアセナピン単剤への切り替えに成功した症例を経験した。本症例においては、舌下投与という投与経路が第一の選択理由であったが、結果として患者の身体負担を減らしつつ、陽性症状の改善を維持した状態で、日常生活機能の向上につなげることができた。

精神科病院における統合失調症の入院患者数は年々減少しているものの、65歳以上の患者割合は逆に増加している（図1）。長期入院中の高齢統合失調患者は、重症度が高いことや治療抵抗性などの複雑な背景もあり、薬剤整理は困難

であることが少なくない。しかし、長期経過をたどっている高齢統合失調症患者の治療においては、有害事象や日常生活機能を適切に評価し、身体的な負担を軽減することを目的として、多剤併用治療からの脱却を図り非定型抗精神病薬を中心とした治療への切り替えを行うことは有用であり、アセナピンはその選択肢の1つであると考えられた。なお、本症例においては、アセナピン舌下錠の最高用量である20mg/日投与と舌下錠の服薬指導が重要であった。

利益相反：本論文に関する開示すべき利益相反はない。

#### 文献

- 1) 患者調査. 厚生労働省 (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20.html>)
- 2) Iyo M, Tadokoro S, Kanahara N et al: Optimal extent of dopamine d2 receptor occupancy by antipsychotics for treatment of dopamine supersensitivity psychosis and late-onset psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 33: 398-404, 2013.
- 3) 今西泰一郎, 山内美紀, 小山 司: Asenapine の基礎薬理学的特徴. *臨床精神薬理* 19: 713-721, 2016.
- 4) 高田製薬株式会社 医療関係者向け情報: 医薬品インタビューフォーム. <https://www.takata-seiyaku.co.jp/medical/index.html> (最終アクセス日 2023年4月13日)
- 5) 廣澤伊織, 荻野未央, 真野泰成ほか: 統合失調症外来患者への対面式アンケートによる抗精神病薬の併用及び副作用発現の調査. *薬学雑誌* 131 (11): 1605-1611, 2011.
- 6) Naber D, Finkbeiner C, Fischer B et al: Effect of long-term neuroleptic treatment on prolactin and norepinephrine levels in serum of chronic schizophrenics: relations to psychopathology and extrapyramidal symptoms. *Neuropsychobiology* 6 (4): 181-189, 1980.
- 7) 廣田和美, 櫛方哲也: ノルアドレナリン神経網と全身麻酔機序. *医学のあゆみ* 225 (10): 1005-1011, 2008.