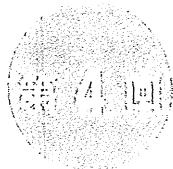


- et al : Int J Neuropsychopharmacol 12 : 191-199, 2009
- 5) Monji A, Takita M, Samejima T et al : Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 33 : 308-311, 2009
- 6) Okahara K, Ishida Y, Hayashi Y et al : Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 34 : 532-536, 2010
- 7) 水上勝義, 畑中公孝, 田中芳郎, 朝田隆 : 漢方医学 33 : 419-422, 2009
- 8) 五十嵐 康, 川上善治, 菅野仁美ほか : 脳 21 12 : 409-415, 2009
- 9) Egashira N, Iwasaki K, Ishibashi A et al : Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 32 : 1516-1520, 2008
- 10) Fujiwara H, Iwasaki K, Furukawa K et al : J Neurosci Res 84 : 427-433, 2006
- 11) Tateno M, Ukai W, Ono T et al : Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 32 : 1704-1707, 2008
- 12) 泉 義雄 : 漢方と最新治療 12 : 352-356, 2003
- 13) 伊藤 忠信 : Progress in Medicine 17 : 823-830, 1997
- 14) 稲永和豊, 台之尊啓次郎, 二宮嘉正 : Progress in Medicine 16 : 293-300, 1996
- 15) Terasawa K, Shimada Y, Kita T : Phytomedicine 4 : 15-22, 1997
- 16) 大友英一, 東儀英夫, 小暮久也ほか : Geriatric Medicine 29 : 121-151, 1991
- 17) Suzuki T, Arai H, Iwasaki K et al : Alzheimer's Reports 4 : 177-182, 2001
- 18) Maruyama M, Tomita N, Iwasaki K et al : J Am Geriatr Soc 54 : 869-871, 2006
- 19) Iwasaki K, Kobayashi S, Chimura Y et al : J Am Geriatr Soc 52 : 1518-1521, 2004
- 20) Hirokawa S, Nose M, Ishige A et al : J Ethnopharmacol 50 : 77-84, 1996
- 21) Higashi K, Rakugi H, Yu H et al : Geriatr Gerontol Int 7 : 245-251, 2007
- 22) Utumi Y, Iseki E, Murayama N et al : Psychogeriatrics 11 : 34-39, 2011
- 23) 久永明人, 喜多敏明, 金子明代ほか : 老年精神医学雑誌 19 : 1113-1118, 2008



# 向精神薬

—抗精神病薬, 抗うつ薬, 抗不安薬, 抗てんかん薬等

水上勝義 Katsuyoshi Mizukami  
筑波大学大学院人間総合科学研究科, 医師

## はじめに

向精神薬とは、精神症状の治療に用いられる薬剤の総称であり、この中には、抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬、睡眠薬、抗てんかん薬等が含まれる。統合失調症やうつ病等、精神科領域の代表的な疾患は中長期的な治療を要するものが多く、また再発防止のために回復してからも薬物治療は継続されることが一般的である。したがってデイケア等のリハビリプログラムも向精神薬を服用しながら参加する。近年向精神薬は、新しい世代の薬剤が次々と上市された。それらは従来の向精神薬の副作用を緩和し、薬剤のアドヒアランスを改善させたが、これらの薬剤においても副作用等、注意すべき点がある。そして服用中の薬剤の副作用については、患者本人はもちろん支援者も理解しておく必要がある。本稿では代表的な向精神薬についてそれぞれの効果や副作用について概観する。

## 向精神薬全般にいえること

作業療法において特に注意すべき向精神薬の副作用として、認知機能障害、運動機能障害、自律神経機能障害等が挙げられる。これらの副作用は、作業手順の修得や作業の実施を困難にさせ、作業に対するモチベーションにも影響を与える可能性がある。特に高齢者や身体的慢性疾患を有する場合、加齢に伴う、代謝・排泄能の低下、吸収遅延、感受性の亢進、血液脳関門の脆弱化等のため、副作用のリスクが高まる。また認知症や脳器

質性疾患では、脳内の神経伝達系の障害のため、向精神薬の副作用が強調されやすい。

### 1. 認知機能障害

認知症等の脳器質性障害はもちろんのこと、統合失調症をはじめとする精神障害においても、注意機能や遂行機能等の認知機能障害から日常生活上支障をきたすことが多い。さらに向精神薬によって認知機能障害がさらに悪化する場合がある。向精神薬が認知機能障害をきたす機序としては、過鎮静のほかに、抗コリン作用が重要である。アセチルコリン伝達系は、覚醒、注意、記憶機能と密接な関連があるため、この伝達系の阻害で広汎な領域に認知機能の低下が出現する。特に脳内のアセチルコリン伝達系が高度に障害されているアルツハイマー型認知症やレビー小体型認知症では、抗コリン症状が発現しやすく、時にせん妄が誘発されることもある。薬剤による認知機能の悪化を原疾患の進行と考え、見過ごしやすいため注意が必要である。三環系抗うつ薬は特に抗コリン症状が強い。このほか四環系抗うつ薬、フェノチアジン系抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系抗不安薬にも抗コリン作用がみられる。認知機能の悪化が危惧される場合は、これらの薬剤の使用はできずかぎり控える。

### 2. 運動機能障害

運動障害の背景としては、抗精神病薬の抗ドパミン作用による錐体外路症状、ベンゾジアゼピン系薬剤にしばしばみられる筋弛緩作用等が問題となる。錐体外路症状としてはパーキンソン症状、急性ジストニア、遅発性ジスキネジア、アカシジ

ア等がみられる。パーキンソン症状によって動作が緩慢化すると同時に思考過程も緩慢となる。従来用いられてきた定型抗精神病薬で発現しやすいが、比較的副作用が軽い非定型抗精神病薬でも用量増加とともに錐体外路症状の発現頻度が増加する。ベンゾジアゼピン系薬剤でみられる筋弛緩作用は、特に高齢者においてふらつきや転倒の一因となる。

### 3. 自律神経障害を含む全身症状

抗うつ薬や抗精神病薬の中には、ムスカリン性アセチルコリン受容体阻害作用による便秘、口渇、視調節障害をきたすものがある。また $\alpha_1$ アドレナリン受容体阻害作用を有するものもあり、めまい、起立性低血圧、排尿障害の誘因となる。起立性低血圧はふらつきや転倒の原因となるため注意が必要である。座位の血圧測定では異常を認めないため、疑われる場合は起立後の血圧を測定するとよい。また三環系抗うつ薬や定型抗精神病薬の中には、心電図上のQT延長や重症不整脈等、心毒性を示すものがある。抗精神病薬の最も重篤な副作用は、意識障害、高熱、筋強剛、多量の発汗、頻脈を主症状とする悪性症候群である。悪性症候群の頻度は決して高くないが、発症すれば致命的になることがあるため、本症候群が疑われる場合、原因薬剤を即刻中止し適切な治療が必要となる。

## 各薬剤の特徴

### 1. 抗精神病薬

抗精神病薬とは、統合失調症の精神症状を改善する薬剤である。抗精神病薬の主要な薬理作用はドパミン $D_2$ 受容体の阻害作用である。中脳-辺縁系のドパミン受容体の阻害作用が幻覚、妄想の改善効果をもたらす。一方、中脳-皮質系のドパミン受容体の阻害作用は、陰性症状や認知機能の悪化をきたし得る。また黒質-線条体のドパミン受容体の阻害作用によって錐体外路症状が発現する。このような陰性症状、認知機能の低下、運動機能の低下は作業療法の遂行を困難にさせる。さらに漏斗-下垂体系のドパミン受容体の阻害作用

の結果、血中プロラクチン値が上昇し月経不順や乳汁分泌がみられることがある。定型抗精神病薬(従来型の抗精神病薬)には、ブチルフェノン系[ハロペリドール(セレネース、リントンほか)、チミペロン(トロペロン)、ブロムペリドール(インプロメン)等]、フェノチアジン系[クロルプロマジン(コントミン、ウインタミン)、レボメプロマジン(ヒルナミン、レボトミン)]、ベンゾアミド系[スルピリド(ドグマチール、ミラドールほか)、スルトプリド(バルネチール)、チアプリド(グラマリール)]がある。定型抗精神病薬はおおよそ半世紀にわたり頻用されたが、現在は副作用が比較的軽く、また認知機能や陰性症状に対する改善効果も有する非定型抗精神病薬が第一選択薬として用いられるようになった。

#### 1) 従来型抗精神病薬

ブチルフェノン系薬剤は抗幻覚妄想効果が強く、一方フェノチアジン系薬剤は抗幻覚妄想作用よりも鎮静効果が比較的強い。フェノチアジン系薬剤には抗コリン症状や $\alpha_1$ アドレナリン受容体阻害作用による自律神経症状がみられることがある。

ベンゾアミド系の代表的な薬剤は、スルピリド(ドグマチール、ミラドールほか)であり、この薬剤は150mg程度の少量なら抗うつ薬や抗潰瘍薬としても用いられる。錐体外路症状の発現は比較的低い。高プロラクチン血症が時にみられる。このほかベンゾアミド系薬剤として、スルトプリド(バルネチール)、チアプリド(グラマリール)等がある。チアプリドは認知症患者の心理・行動症状に用いられることが多かったが、現在は非定型抗精神病薬が代わって用いられることが多くなった。

#### 2) 非定型抗精神病薬

近年は定型抗精神病薬に代わって非定型抗精神病薬という新しいタイプの抗精神病薬の使用が一般的となった。非定型抗精神病薬の薬理作用の特徴は、ドパミン受容体阻害作用に加えて、セロトニン $2$ 受容体の阻害作用を有することである。従来の抗精神病薬は大脳基底核のドパミン受容体阻害作用のため錐体外路症状が発現しやすかった

が、非定型抗精神病薬は、基底核におけるドパミン投射ニューロン終末部のセロトニン<sub>2</sub>受容体を同時に阻害するため、終末部からドパミンの分泌が促進され、錐体外路症状が比較的生じにくい。そうはいつでも用量が増えるにつれ錐体外路症状の発現リスクが増加する。またプロラクチンの増加がみられることがある。非定型抗精神病薬は、抗幻覚妄想作用は、従来の抗精神病薬とほぼ同程度であり、加えて認知機能障害や、意欲低下をはじめとする陰性症状の改善効果がみられる点が特長である。非定型抗精神病薬には、リスベリドン（リスパダール）、オランザピン（ジプレキサ）、クエチアピン（セロクエル）、ペロスピロン（ルーラン）、プロナセリン（ロナセン）と、ドパミン受容体とセロトニン<sub>1A</sub>受容体の部分作動薬であるアリピプラゾール（エビリファイ）がある。このうちオランザピンとアリピプラゾールは双極性障害の躁状態に対する適応も取得している。定型抗精神病薬に比較して副作用が軽減した非定型抗精神病薬ではあるが、その一方で注意を要する副作用として体重増加や耐糖能異常がある。このため血糖測定等を定期的に検査する必要がある。中でもオランザピンとクエチアピンは糖尿病患者への使用が禁忌となっている。最近難治性の統合失調症に対する治療薬としてクロザピン（クロザリル）が使用可能となった。本剤は使用方法が厳重に管理され、使用できる施設も限られている。耐糖能異常、心筋炎、顆粒球減少症等の副作用に注意が必要である。

なおこれらの非定型抗精神病薬が、認知症の行動・心理症状 (behavioral psychological symptoms of dementia: BPSD) にしばしば用いられる。ただし2005年（平成17年）に認知症に非定型抗精神病薬を用いると死亡率が増加する、との警告が米国食品医薬品局と厚生労働省から出されたので、使用にあたっては十分注意が必要である。なお定型抗精神病薬は非定型抗精神病薬よりもさらに死亡率が増加することが指摘されている。

## 2. 抗うつ薬

抗うつ薬には、三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)、そのほかに分類される。

### 1) 三環系抗うつ薬および四環系抗うつ薬

三環系薬剤には、イミプラミン（トフラニール等）、クロミプラミン（アナフラニール等）、アミトリプチリン（トリプタノール等）、ノリトリプチリン（ノリトレン）、アモキサピン（アモキサン）等があり、四環系抗うつ薬には、ミアンセリン（テトラミド）、マプロチリン（ルジオミール）、テシプールがある。三環系抗うつ薬は、セロトニンやノルアドレナリンの再取り込み阻害作用のほかに、 $\alpha_1$ アドレナリン受容体阻害作用、ムスカリン性コリン受容体阻害作用、 $H_1$ ヒスタミン受容体阻害作用を併せもつ。このため $\alpha_1$ 受容体阻害作用、ムスカリン受容体阻害作用による副作用に加えて、 $H_1$ ヒスタミン受容体阻害作用による眠気等の副作用がみられることがある。また心電図上のQT延長や不整脈 (torsades de pointes 等の重症不整脈を含む) 等、心血管系への影響が比較的大きいため、使用にあたっては注意が必要である。四環系抗うつ薬は三環系抗うつ薬に比較すると副作用は軽減されているが、やはり同様の副作用に注意が必要である。

三環系抗うつ薬や四環系抗うつ薬は使用禁忌も多い。緑内障に対しては、三環系抗うつ薬全般、ならびに四環系抗うつ薬のうちマプロチリンは使用禁忌である。また尿閉のある患者には、三環系抗うつ薬およびマプロチリンは使用禁忌である。抗コリン作用によって頻脈をきたす可能性があるため、急性心筋梗塞の回復初期には、三環系抗うつ薬とマプロチリンは使用禁忌である。また痙攣の閾値を低下させる作用があるため、てんかん発作等、痙攣発作を認める場合は使用に注意が必要だが、中でもマプロチリンは使用禁忌である。

### 2) SSRI と SNRI

三環系抗うつ薬が、セロトニンやノルアドレナリン伝達系以外にもいくつかの神経伝達系に作用し、このことが副作用発現に関連することから、セロトニンやノルアドレナリン伝達系により作用選択性の高い抗うつ薬が求められるようになった。SSRI や SNRI は現在第一選択薬として使用

されている。

(1) SSRI

SSRIにはフルボキサミン（デプロメール、ルボックス）、パロキセチン（パキシル）、サートラリン（ジェイゾロフト）、エスシタロプラム（レクサプロ）がある。これらの特徴は、うつ病のほかに、不安障害に対しても効果がみられる点であり、実際それぞれの薬剤に多少の違いはあるものの、いくつかの不安障害についても適応症を取得している。通常うつ症状と不安症状は同時にみられることが多いため、この点SSRIは有用といえる。また三環系抗うつ薬でみられる心臓への影響や抗コリン作用が著明に軽減され、使用禁忌も特に挙げられていない。主な副作用はセロトニン伝達系に関連する食欲不振、頭痛、性欲減退等である。ただし使用にあたりいくつか留意する点がある。投与初期や増量初期に不安、焦燥、衝動性、不眠、自殺企図等がみられることがあり、アクチベーションシンドロームと呼ばれる。また使用を突然中止するとめまい、頭痛、感冒様症状等の離脱症状がみられることがある。また高用量の使用や過量服薬等で、錯乱、ミオクローヌス、深部腱反射の亢進、発熱、発汗、悪寒、振戦、下痢、協調運動障害等、セロトニン症候群がまれにみられる場合がある。さらにSSRIは薬剤代謝酵素チトクロームP450を阻害するものがあるので、併用薬剤の血中濃度の上昇に注意する必要がある。SSRIはピモジド（オーラップ）服用中の患者に対してはQT延長のリスクが高まるため使用禁忌である。またエスシタロプラム（レクサプロ）は、QT延長のある患者（先天性QT延長症候群等）にも投与禁忌である。

(2) SNRI

本邦ではミルナシبران（トレドミン）、デュロキセチン（サインバルタ）が使用されている。ノルアドレナリン再取り込み阻害作用もあるため、SSRI以上に意欲の改善効果が期待される。SSRIと類似の副作用の特徴を示すが、排尿障害を悪化させるリスクがあるため、尿閉がある患者には禁忌である。なおデュロキセチンは高度の肝障害のある患者、高度の腎障害のある患者、コントロー

ル不良の閉塞隅角緑内障の患者に対しては使用禁忌である。

3) そのほかの抗うつ薬

ミルタザピン（レメロン、リフレックス）はさらに新しい作用機序の抗うつ薬である。セロトニンとノルアドレナリンの分泌を増やし、さらにセロトニン1A受容体以外のセロトニン受容体を阻害する。SSRIやSNRIは副作用として食欲が低下することがあるが、この薬剤はむしろ食欲を増進する。食欲低下がみられるうつ病患者には有用である。しかし抗ヒスタミン作用が比較的に強いので、睡眠状態の改善効果がみられる一方で、日中の傾眠がみられることがある。また体重の増加がみられることがある。

・トラゾドン

セロトニン再取り込み阻害作用に加えてセロトニン受容体阻害作用と $\alpha$ アドレナリン受容体阻害作用をもつ薬剤である。本剤は抗不安鎮静作用が強い。このため就眠前に睡眠薬の代わりに用いられることがある。 $\alpha$ 受容体阻害作用のため起立性低血圧がみられることがある。また持続勃起症という副作用がまれにみられる。

躁病あるいは躁状態治療薬

代表的なものに炭酸リチウムと抗てんかん薬がある。

1. 炭酸リチウム

抗躁作用や躁うつ症状の再発予防効果を認める。副作用として口渇、多尿、食欲不振、吐き気、下痢、振戦等を認める。血中濃度2mEq/l以上で運動失調、意識混濁、粗大な振戦、眼振、腱反射亢進等の中毒症状が出現しやすくなる。このため定期的な血中濃度のモニタリングが不可欠である。腎機能障害、てんかん等の脳波異常のある患者、妊婦に対しては使用禁忌である。

2. 抗てんかん薬

カルバマゼピン（テグレトール）やバルプロ酸（デパケン、セレニカ）等の抗てんかん薬は、抗躁作用や感情安定作用があり、双極性障害の治療に

薬  
ル  
ミ  
チ  
ン)  
テ  
シ  
ヤ  
カ  
ン  
阻  
止  
え  
の  
の  
症  
大  
副  
に  
も  
使  
系  
る  
う  
變  
発  
要  
ナ  
用  
用  
っ  
用



用いられる。また最近抗てんかん薬としてラモトリギン(ラミクタール)、トピラマート(トピナ)、ガバペンチン(ガバペン)、レベチラセタム(イーケプラ)等の新薬が上市された。これらの新薬は、他の抗てんかん薬の効果が不十分のとき、併用のかたちで使用する。従来の抗てんかん薬と異なり、過敏性以外の禁忌はない。ただし現時点で精神症状に対して適用があるのは、双極性障害における気分エピソードの再発抑制・再燃抑制にも用いられるラモトリギンだけである。

#### 1) カルバマゼピン

カルバマゼピンは、精神運動発作、強直間代発作等にしばしば用いられる抗てんかん薬だが、三叉神経痛の治療、さらにはてんかんに伴う精神障害、躁病、躁状態、統合失調症の興奮状態等の精神症状に対しても用いられる。カルバマゼピンの副作用として発疹、スティーブンス・ジョンソン症候群や顆粒球減少がある。本剤の投与によって血液の異常をさらに悪化させるリスクがあるため、重篤な血液障害のある患者に対しては禁忌である。また刺激伝導を抑制し、高度の房室ブロックを起こすことがあるため、II度以上の房室ブロック、高度の徐脈(50拍/分未満)のある患者にも禁忌である。またポルフィリン合成が増加し、症状が悪化する恐れがあるため、ポルフィリン症の患者にも禁忌である。抗真菌薬のポリコナゾールの併用で本剤の血中濃度が低下し発作が誘発されるリスクが生じるため併用禁忌となっている。

#### 2) バルプロ酸ナトリウム

本剤は強直間代発作をはじめさまざまなてんかん発作に広く用いられる。また躁病や躁状態、さらには最近片頭痛の抑制にも用いられるようになった。カルバマゼピンよりも副作用が目立たないが、本剤の特徴的な副作用として高アンモニア血症に注意が必要である。重篤な肝障害、尿酸サイクル異常症、妊婦に対して投与禁忌である。またカルババネム系の抗生剤と併用するとバルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかん発作を誘発することがある。したがってカルババネム系抗生剤との併用は禁忌である。

## 抗不安薬

マイナートランキライザーとも呼ばれ、抗不安作用や催眠作用を発揮する。GABA受容体に作用するベンゾジアゼピン系抗不安薬の使用が非常に多い。クロチアゼパム(リーゼ)、エチゾラム(デパス)、アルプラゾラム(ソラナックス、コンスタン)等は比較的作用時間が短く、一方ロフラゼパム(メイラックス)、ジアゼパム(セルシン、ホリゾン)、クロルジアゼポキシド(コントロール、バランス)等は作用時間が長い。ベンゾジアゼピン系薬剤は、長期間の連用によって依存性が形成される(常用量依存)ため、依存性がないSSRIが不安障害の治療に推奨されている。しかし即効性の点からベンゾジアゼピン系薬剤はSSRIの効果が発現するまでの治療初期や頓服として現在も頻用されている。

ベンゾジアゼピン系薬剤の使用にあたっては、抗コリン作用、筋弛緩作用、持ち越し効果による日中の傾眠等に注意する必要がある。高齢者はベンゾジアゼピン系薬剤に対する感受性が増加しており、特に慎重に投与すべきである<sup>1)</sup>。アルプラゾラム、ジアゼパム、クロラゼパム(メンドン)は、チトクロームP450のCYP3A4に対する競合的阻害により、本剤の血中濃度が上昇し、過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性があるため、HIVプロテアーゼ阻害薬(リナトビル、インジナビル等)との併用は禁忌である。

ベンゾジアゼピン以外の代表的な抗不安薬として、セロトニン1A受容体野部分作動薬であるタンドスピロン(セディール)がある。この薬剤は筋弛緩作用や依存性が比較的少ない。

## 睡眠薬

### 1. ベンゾジアゼピン系睡眠薬

ベンゾジアゼピン系睡眠薬の中では、長時間作用型の薬剤で活性代謝物のあるフルラゼパム(ダルメートほか)の使用は日中の眠気、ふらつき、

転倒等のリスクを増加させるため、高齢者には使用を控えるべき薬剤とされる<sup>1)</sup>。またハロキサゾラム（ソメリン）やクアゼパム（ドラール）も長時間作用型薬剤であることから、慎重に投与すべき薬剤である。トリアゾラム（ハルシオン）は、短時間作用型睡眠薬であるが、服用時に健忘を認めることがある。ロルメタゼパム（ロラメット、エバミール）は代謝が加齢による影響を受けにくい。

トリアゾール系抗真菌薬、HIV プロテアーゼ阻害薬（インジナビル、リトナビル）、抗 HIV 薬のエファビレンツは、代謝酵素がトリアゾラムと同じ CYP3A4 であり、トリアゾラムの作用増強及や作用時間の延長が起こる恐れがあるため併用禁忌である。また HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル）は、CYP3A4 に対する競合的阻害により、エスタゾラム（ユーロジン）、フルラゼパム（ダルメート）、クアゼパム（ドラール）の血中濃度が上昇し、過度の鎮静や呼吸抑制を起こす恐れがあるため、併用禁忌である。

## 2. 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬

ゾルピデム（マイスリー）とゾピクロン（アモバン）は、ベンゾジアゼピン系とは構造が異なるが、 $\omega 1$  ベンゾジアゼピン受容体を選択的に作用する。いずれも短時間作用型で筋弛緩作用が弱い。ただしそれでも高齢者では服用により転倒、骨折の危険性が増加することが報告されている。

## 3. メラトニン受容体作動薬

ラメルテオン（ロゼレム）は、メラトニン受容

体作動薬であり、GABA 受容体に作用するベンゾジアゼピン系睡眠薬とはまったく作用機序が異なる。ベンゾジアゼピン系睡眠薬に比べて強さや即効性に劣るが、筋弛緩作用や依存性の点で安全である。ただし本剤は CYP1A2 で代謝されるため、CYP1A2 の阻害作用を有するフルボキサミンとの併用は禁忌である。

## 4. バルピツレート薬剤

バルピツール系薬剤は、ふらつき等の副作用が出やすく、また依存性が誘発されやすいので、現在はほとんど用いられなくなった。ベゲタミン A およびベゲタミン B はフェノバルピタールとクロルプロマジン、プロメタジンの合剤である。

## おわりに

以上、向精神薬についてその効果や副作用等を概観した。すべての向精神薬について述べられているわけではなく、またそれぞれの薬剤についても主な点だけを記載したので、さらに詳細については添付文書等を参照してほしい。向精神薬の副作用は作業療法にも支障をきたし得るため、副作用の発現に注意しながら、安全で効果的な作業療法を行うことが大切である。

## 文献

- 1) Beers MH: Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. Arch Intern Med 157:1531-1536, 1997

特 集

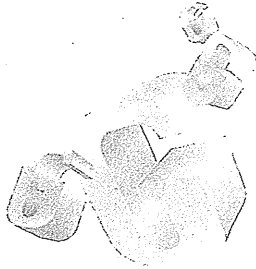
老年精神医学領域におけるエビデンスを再考する

I. エビデンスに基づく薬物治療

漢方薬治療のエビデンス

久永明人・水上勝義





## I. エビデンスに基づく薬物治療

## 漢方薬治療のエビデンス

久永明人\*<sup>1</sup>, 水上勝義\*<sup>2</sup>

## 抄録

近年、漢方医学の領域においても、方剤の臨床効果や安全性にかかわるエビデンスの構築が求められるようになってきている。老年精神医学領域における漢方薬のエビデンスとしては、認知症以外の領域では未開拓であるが、認知症の領域では、とくに行動・心理症状（BPSD）に対する抑肝散のエビデンスが示され、すでに臨床現場に浸透し、広く応用されている。本稿では、抑肝散をはじめ、釣藤散、八味丸、当帰芍薬散に関するエビデンスを紹介した。

Key words : 漢方薬, エビデンス, 認知症, 抑肝散, 釣藤散, 八味丸, 当帰芍薬散

老年精神医学雑誌 24 : 464-470, 2013

## はじめに

漢方医学はもともと個の医学、個の医療であり、本来はエビデンスという概念とは対立する体系である。そのため、漢方医学の立場からすれば、漢方薬を用いてランダム化試験をデザインしエビデンスを得るという発想には無理があり、前世紀までになされた臨床試験はわずかに過ぎなかった。しかし、漢方医学の分野においても、科学的な検証が必要であるという動きが高まり、いくつかの漢方方剤において臨床試験がデザインされエビデンスが得られるようになってきた。近年のそのような動向のなかで、とくに認知症に対しては、その疾病人口が多いこともあって、エビデンスの構築に注目が集まっている。

認知症に対する漢方薬のエビデンスとしては、当初、認知症の中核症状に対する漢方薬治療が検

討されたが、使用された方剤が広く普及するほどには至らなかった。ところが、行動・心理症状（behavioral and psychological symptoms of dementia ; BPSD）に対する抑肝散のエビデンスが報告されたことを契機に、抑肝散が急速に普及し、漢方薬そのもののみならず漢方医学が改めて注目され一般の医療現場に浸透していく端緒となった。その背景として、2005年4月11日付でアメリカ食品医薬品局（FDA）により非定型抗精神病薬投与への警告が発せられ、BPSDへの抗精神病薬の適応外使用に対していっそう風当たりがきつくなったため、代替・補完治療が望まれたことも挙げられるであろう。

一方、認知症以外の領域では、臨床現場で漢方薬が選択されるべき場面が少なくないにもかかわらず、いまだエビデンスの構築がなされてきていない。したがって、本稿では、本特集は「老年精神医学領域における」エビデンスと題されているが、事実上は認知症医療における漢方薬のエビデンスを述べることとなる。前述したような動向を踏まえ、頻用される方剤に関する主なエビデンス

\*1 Akito Hisanaga : 筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学  
 \*2 Katsuyoshi Mizukami : 筑波大学大学院人間総合科学研究科スポーツ健康システム・マネジメント科学専攻ストレスマネジメント領域  
 \*1 〒 305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

表1 対象集団の特徴

	抑肝散投与群	非投与群
性別 (男性/女性)	13/14	11/14
年齢 (歳, 平均±標準偏差)	77.0 ± 9.6	84.0 ± 6.7
診断別の症例数		
アルツハイマー型認知症	14	16
血管性認知症	6	3
脳血管障害を伴うアルツハイマー型認知症	1	2
レビー小体型認知症	6	4
罹病期間 (月, 平均±標準偏差)	67.0 ± 6.3	66.0 ± 9.1
評価尺度 (平均±標準偏差)		
NPI	37.9 ± 16.1	33.6 ± 20.1
MMSE	13.2 ± 8.5	11.3 ± 9.6
Barthel Index	56.4 ± 34.2	55.4 ± 31.0

NPI: Neuropsychiatric Inventory, MMSE: Mini-Mental State Examination

(Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M, Monma Y, et al.: A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. *J Clin Psychiatry*, 66: 248-252, 2005 より改変引用)

を紹介する。

## 抑肝散

### 1. BPSD への効果<sup>6)</sup>

抑肝散は、釣藤鈎、柴胡、朮、茯苓、当帰、川芎、甘草の7つの生薬からなる。明代の『保嬰撮要』が出典であり、小児の熱性痙攣、てんかん、夜驚症、不眠症などに用いられてきた。田原ら<sup>8)</sup>は、BPSD に対して抑肝散が奏効したケースシリーズを報告しており、その臨床報告をもとに、岩崎らは多数例で抑肝散の臨床効果を検証した<sup>6)</sup>。対象は、アルツハイマー型、血管性、レビー小体型の各認知症患者で、Mini-Mental State Examination (MMSE) 24点未満、Neuropsychiatric Inventory (NPI) 総計が6点より高値であった60例である(表1)。観察期間中に、2例が感染症合併のため、5例が抗精神病薬の投与を必要としたため、1例が薬剤性せん妄を合併したため脱落し、52例が解析対象となった。対象者は2群に分けられ、抑肝散投与群27例には、ツムラ抑肝散エキス $\times 7.5$ g (毎食前・分3)が4週間投与された。対照群25例は、非投薬下で4週間経過観察された。BPSDはNPIにより、認知機能はMMSEに

より、日常生活動作はBarthel Index (BI) により、試験開始時と4週経過時に評価がなされた。その結果、MMSEにおいては、両群間に有意な変化がなかった。抑肝散投与群においては、試験開始時と比較してBIは56.4 ± 34.2から62.9 ± 35.2、NPI総計は37.9 ± 16.1から19.5 ± 15.6へと有意な改善が認められた。NPIのサブスケールでは、開始時と比較して、抑肝散投与群において、幻覚、興奮/攻撃性、焦燥/易刺激性、異常行動、睡眠障害の項目で有意な改善が認められた。対照群ではBPSDの悪化に伴って11例でチアプリドの追加投与を要したが、抑肝散投与群でチアプリドの追加投与を要した患者はいなかった。

本研究は、プラセボ対照ではないが、漢方薬のプラセボ作製はきわめて困難であるため、やむを得ないと思われる。ただし、対照群において、チアプリドを投与した症例も解析対象に含められているが、とくにレビー小体型認知症においては、チアプリドの投与でしばしばBPSDもADLもかえって悪化するため、それらの症例は解析対象から除外すべきであったと思われる。とはいえ、次に述べる水上らの研究により追試され、本研究の妥当性は支持された。その他の問題点として、

認知症という多彩な疾患により構成される均質ではない集団を一括して対象としており、病型別の検討はなされていない点が挙げられる。

抑肝散は甘草含有方剤であるため、甘草による副作用としての偽アルドステロン症にはとくに注意を要する。甘草による偽アルドステロン症の発症メカニズムの詳細は不明であるが、グリチルリチンの腸肝循環による濃縮が影響すると推測されている。そのため、投与直後よりも、投与後2~3週程度経過してからのほうが副作用が現れやすい。症候としては、浮腫、低カリウム血症、血圧上昇などが想定されるが、浮腫のみが出現して血清カリウム値の低下を伴わない症例も多い。また、一般に高齢者では低カリウム血症の出現頻度が高く、用量が多いと発症リスクも上昇すると考えられるため、ツムラ抑肝散エキス®を用いる場合、一律に7.5g(分3)で投与するのではなく、初回量として、あるいは維持量として、5g(分2)や2.5g(1日1回投与)での少量投与も積極的に考慮すべきである。そのほか、当帰、川芎による胃粘膜障害の副作用にも注意をはらっておきたい。

## 2. 多施設共同試験<sup>9)</sup>

本研究は、岩崎らの研究<sup>9)</sup>を多施設共同で追試することを目的になされた、クロスオーバー多施設共同ランダム化比較試験である。対象は、混合型を含むアルツハイマー型認知症ならびにレビー小体型認知症と診断された106例(55~85歳)で、その内訳は、外来患者59例(男性20例、女性39例、平均年齢78.7±5.4歳)、入院患者47例(男性19例、女性28例、平均年齢78.5±6.7歳)である。対象者は2群に分けられ、A群54例は、最初の4週間、ツムラ抑肝散エキス®7.5g(分3)を内服し、wash-out期間なしに引き続き4週間、非投与で経過観察とされた。B群52例は、最初の4週間、非投与で経過観察され、引き続き4週間、ツムラ抑肝散エキス®7.5g(分3)を内服した。BPSDはNPIにより、認知機能はMMSEにより評価された。また、日常生活動作の評価については、外来患者に対してはInstrumental Ac-

tivities of Daily Living Scale (IADL)が、入院患者に対してはBarthel Indexが用いられた。これらの評価は開始時、4週後、8週後に実施された。その結果、両群ともNPIの総計は抑肝散投与開始時と比較して、4週後に有意な改善が認められた(表2)。しかし、抑肝散非内服時には両群とも変化が認められなかった。また、NPIのサブスケールでは、A群においては妄想、幻覚、興奮/攻撃性、焦燥感/易刺激性の各項目で抑肝散投与前後の改善が認められ、B群においては興奮/攻撃性、うつ、不安、焦燥感/易刺激性の各項目で抑肝散投与前後の改善が認められた。6例の対象者において副作用が出現した。うち3例には嘔吐、下痢、嘔気、心窩部痛などの消化器症状が現れたが、抑肝散の投与中止により速やかに症状は消失した。低カリウム血症が2例に認められ、そのうち1例は過鎮静を呈した。2例とも抑肝散の投与中止により血清カリウム値が正常値に回復した。さらに1例では下腿浮腫が認められた。錐体外路症状や幻覚などの重篤な副作用は認められなかった。

本研究では、追試として客観性を担保するため、総合病院精神科だけではなく単科精神科病院も含めて対象者を幅広く募った。また、本研究では、クロスオーバー法が用いられたが、A群において、抑肝散投与中止後もBPSDに対する改善効果が持続的に認められた。その理由として、抑肝散の中樞神経作用そのものが長期的に持続したとも考えられるが、投与中止後も4週間にわたって効果が持続するという解釈は薬理的に無理があるように思われる。むしろ、抑肝散の内服によりBPSDが改善されたことを契機に、介護者の対応が変化した、介護者との家族関係に何らかの改善がもたらされたことが、BPSDの病状経過を好転させたと思われる。

## 2 八味丸 (八味地黄丸)

八味丸は、地黄、山茱萸、山藥、沢瀉、茯苓、牡丹皮、桂枝、附子の8つの生薬から構成された

表2 抑肝散投与による各パラメーターの変化

	A群：抑肝散投与⇒ 無投薬経過観察				B群：無投薬経過観察⇒ 抑肝散投与				両群の比較 (p値)	
	n	平均	標準偏差	p値	n	平均	標準偏差	p値	4週後-開始時	8週後-4週後
NPI (全体)										
開始時	53	24.0	12.6		50	27.9	14.6			
4週後	48	19.7	14.7	0.002	50	28.6	20.8	0.414	0.040	0.048
8週後	45	18.9	11.6	0.807	45	23.5	20.0	0.007		
NPI (AD + MD)										
開始時	44	23.4	13.3		44	26.7	14.6			
4週後	39	20.3	16.2	0.032	44	28.3	21.6	0.723	0.076	0.154
8週後	37	18.9	12.6	0.574	41	24.0	20.9	0.028		
NPI (DLB)										
開始時	9	26.7	8.3		6	36.8	12.5			
4週後	9	16.8	4.1	0.023	6	30.7	15.0	0.344	0.479	0.114
8週後	8	18.8	6.2	0.563	4	18.3	5.7	0.250		
MMSE										
開始時	51	13.8	7.6		48	12.6	6.7			
4週後	48	13.7	8.0	0.821	50	13.2	7.6	0.112	0.112	0.104
8週後	43	13.4	7.8	0.671	43	14.5	8.1	0.056		
Barthel Index										
開始時	24	52.3	30.3		22	47.0	30.8			
4週後	22	57.7	29.2	0.242	21	46.7	32.0	0.430	0.961	0.770
8週後	21	54.5	28.4	0.047	18	46.4	33.9	0.121		
IADL (男性)										
開始時	13	2.9	1.6		6	1.7	1.5			
4週後	12	2.9	1.2	0.672	6	1.7	1.5	n.a.	0.799	0.571
8週後	12	2.8	1.0	1.000	6	1.8	1.5	1.000		
IADL (女性)										
開始時	15	4.2	1.9		22	4.7	1.9			
4週後	14	4.4	1.8	0.984	22	4.5	1.9	0.516	0.533	0.551
8週後	12	4.4	1.7	0.672	22	4.6	1.9	0.781		

NPI : Neuropsychiatric Inventory, MMSE : Mini-Mental State Examination, IADL : Instrumental Activities of Daily Living Scale, AD : アルツハイマー型認知症, MD : 混合型認知症, DLB : レビー小体型認知症

(Mizukami K, Asada T, Kinoshita T, Tanaka K, et al.: A randomized cross-over study of a traditional Japanese medicine (kampo), yokukansan, in the treatment of the behavioural and psychological symptoms of dementia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 12 : 191-199, 2009 より改変引用)

丸薬である。煎剤として作られたエキス剤も多いが、伝統的な製法で作られた丸薬が「ウチダ八味丸 M®」として薬価収載されている。八味丸は、もともとアンチエイジングの漢方薬であり、漢方診療の臨床現場では、古くから認知症にも広く投与されてきた歴史がある。

岩崎らは、ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験により八味丸の効用を検証した<sup>5)</sup>。対象は、

軽度～重度までの認知症患者 33 例（男性 7 例，女性 26 例，年齢 84.4 ± 7.8 歳）で，病型別の内訳は，脳血管障害を随伴するアルツハイマー型認知症 30 例，アルツハイマー型認知症 3 例であった。対象者は実薬群とプラセボ群に分けられ，実薬群 16 例にはウチダ八味丸 M®60 丸（6 g）が，プラセボ群 17 例には同量のプラセボ（蜂蜜を混ぜた黒色米）が，それぞれ 8 週間投与され，投薬

前後で症状評価がなされた。さらに投薬中止後8週間で再度症状評価が行われた。症状評価尺度としてはMMSE, Barthel Index (BI), 内頸動脈血流量による pulsatility index が用いられた。その結果, 8週経過後, 実薬群ではMMSEが13.5 ± 8.5から16.3 ± 7.7へ, BIは61.8 ± 34.6から78.9 ± 21.1へ, pulsatility indexは2.5 ± 1.7から1.9 ± 0.5へと, いずれも有意な改善がみられたが, プラセボ群では有意な変化がなかった。薬物投与中止8週後(開始時より16週後)には, 実薬群のMMSE, Barthel Indexがプラセボ群と同程度にまで低下した。

本研究から, 八味丸は認知機能, 日常生活動作, 内頸動脈の血流を改善させることが示された。ただし, 観察期間が短期間であるため, 八味丸による改善効果は短期的にしか現れない可能性がある。さらに, MMSEの総点の改善のみをもって認知機能が改善したとまでは言い難いこと, ほとんどの対象症例において脳血管障害を随伴していたためアルツハイマー型認知症への直接的な改善効果が示されたわけではないことなどが問題点として挙げられる。

本研究では, 観察期間中に八味丸投与による副作用はとくに出現していない。しかし, 八味丸は地黄を含むため, 地黄の副作用により胃粘膜障害をきたすことも少なくない。そのため, 食前や食間を避け, しばしば食後投与としている。副作用が重篤な場合は, 胃潰瘍穿孔をきたすこともある。胃粘膜障害が疑わしい場合は, 八味丸の投与を中止し, 上部消化管内視鏡検査を実施すべきである。また, 八味丸投与による不適切な賦活作用として, 性的逸脱行動が現れることもある。

ところで, 本研究で用いられたウチダの八味丸M<sup>®</sup>は, 生薬を粉碎して蜂蜜で固めた丸薬であり, 他社が生薬を煎じて作った細粒や顆粒のエキス剤とは異なる薬剤である。なぜならば, 煎剤は水溶性成分しか含有していないが, 丸剤は非水溶性成分も含有しているからである。したがって, 煎じて作られた八味丸料(八味地黄丸料)には, 本研

究の結果をそのまま当てはめることはできない。

### 3 釣藤散

#### 1. 多施設共同試験<sup>9)</sup>

釣藤散は, 脳血管障害, 高血圧症, 慢性頭痛などに用いられてきた方剤であり, 釣藤鈎, 石膏, 陳皮, 半夏, 麦門冬, 茯苓, 人參, 菊花, 防風, 甘草, 生姜から構成されている。寺澤らは, 血管性認知症に対する釣藤散の効果を, 多施設共同プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験により検討した<sup>9)</sup>。DSM-III-Rによる認知症の診断基準に合致し, かつCarlo Loeb修正虚血点数5点以上で血管性認知症と診断され, 全身状態が安定し, 本人または家族の同意が得られた139例(男性50例, 女性89例, 平均年齢76.6歳)が対象とされた。対象者は2群に分けられ, 実薬群69例(男性28例, 女性41例)にはツムラ釣藤散エキス<sup>®</sup>7.5g(毎食後・分3)が, プラセボ群70例(男性22例, 女性48例)には同量のプラセボ(毎食後・分3)が, それぞれ12週間投与された。プラセボは, ラクトース, デキストリン, マルトース, セルロースなどの成分からなり, 事前に色調や味などを試験し, 実薬と識別できない製剤をツムラが作製した。両群は, それぞれ4週ごとに自覚症状, 神経症候, 精神症候, 日常生活動作障害の重症度および改善度, 改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)により評価され, 12週後には, 全般改善度, 有用度も評価された。その結果, 全般改善度(8週: $p < 0.01$ , 12週: $p < 0.001$ ), 有用度(12週: $p < 0.001$ ), 自覚症状(8週: $p < 0.05$ , 12週: $p < 0.01$ ), 精神症候(4週: $p < 0.05$ , 8週: $p < 0.001$ , 12週: $p < 0.001$ ), 日常生活動作(12週: $p < 0.05$ )において, 実薬群ではプラセボ群より有意な改善が認められた。神経症候については, 両群間で有意差が認められなかった。また実薬群は, 会話の自発, 表情の乏しさ, 計算力の低下, 知力全般, 夜間せん妄, 睡眠障害, 幻覚もしくは妄想でプラセボ群よりも有意に改善していた。HDS-Rは実薬

群において高得点の傾向がみられたが、両群間に有意差はなかった。

本研究では、血管性認知症に対する釣藤散の効果が、よくデザインされたRCTにより示された。ただし、血管性認知症は梗塞部位によって現れる症候が多様なため、今後は血管性認知症の各亜型による効果の違いも検討していく必要があるだろう。また、HDS-RやMMSEは、アルツハイマー型認知症のように近時記憶障害が中核となりつつ進行するタイプの認知症においてはスクリーニングに適したツールであるが、血管性認知症における認知障害の経過観察に適したツールではないため、認知機能の評価方法の工夫に課題が残る。

## 2. 晩発性のアルツハイマー型認知症における頭痛に対する効用<sup>3)</sup>

筆者らは、初期から中期にある晩発性のアルツハイマー型認知症患者における頭痛に対して、釣藤散による治療を試みたケースシリーズを報告した<sup>3)</sup>。対象は、アルツハイマー型認知症以外の精神障害が併存していなかった7例（男性1例、女性6例、74～84歳）であり、7例全例に対してツムラ釣藤散エキス<sup>®</sup>7.5gを投与した。7例中6例ではドネペジル5mgを併用した。釣藤散投与後、5例は2～4週、1例は8週、1例は20週で頭痛が消失した。頭痛消失までに4週超を要した2例では怠業があったため、服薬指導を強化するよう教育的に介入したところ、いずれも介入後4週以内に頭痛が消失した。7例中3例では、釣藤散服用以前に市販もしくは他医から処方されていた鎮痛薬を乱用していたが、釣藤散投与後はこれらの鎮痛薬を服用しようとしなくなった。頭痛消失後も5例では釣藤散投与を長期継続し、頭痛の再燃や再発は起こらなかった。7例全例において有害作用はとくに認められなかった。少数例の報告ながら、晩発性のアルツハイマー型認知症患者における頭痛に対しての釣藤散の有用性が示唆され、さらに、釣藤散による代替治療を実施することで、頭痛による鎮痛薬の乱用をも回避できる可能性があると考えられた。



## 当帰芍薬散

当帰芍薬散は、芍薬、茯苓、朮、沢瀉、当帰、川芎の6つの生薬により構成されている方剤である。エキス製剤のメーカーにより、朮は白朮を使用しているものと、蒼朮を使用しているものがある。当帰芍薬散の中枢神経薬理については、萩野らにより、1990年前後に基礎実験のデータが報告された<sup>1,2)</sup>。要約すると、当帰芍薬散は脳内アセチルコリン合成促進作用、脳内ニコチン性アセチルコリン受容体刺激作用、脳内アセチルコリン受容体合成促進作用、脳内アセチルコリン遊離促進作用、黒質ドパミン作動性ニューロンのチロシン水酸化酵素活性刺激作用、ドパミンおよびノルアドレナリンの遊離促進作用、大脳皮質におけるドパミン合成促進作用、実験動物におけるスコポラミンによる空間記憶障害に対する改善作用、脳内における神経細胞死に対する保護作用などを有している。

稲永ら<sup>4)</sup>は、それらの基礎的知見に基づき、当帰芍薬散の臨床効果を検証する目的で多施設共同オープン試験を行った。対象は、老年期認知障害80例（男性25例、女性55例、平均年齢78.4歳）で、病型別の内訳は、血管性認知症40例、アルツハイマー型認知症38例、混合型認知症2例であった。対象者には、ツムラ当帰芍薬散エキス<sup>®</sup>7.5gが12週間投与され、認知症行動評価尺度（GBSスケール）を用いて評価がなされた。その結果、最終全般改善度は、中等度改善16.3%、軽度改善62.5%であった。全般有用度は、有用以上24.1%、やや有用以上64.6%であった。概括安全度は95%以上がまったく安全であった。GBSスケールによる重症度は、知的機能全般重症度、感情機能全般重症度、睡眠障害全般、精神症状全般が有意に改善しており、とりわけ睡眠障害、幻覚、妄想、夜間せん妄の改善が優れていた。本研究における問題点としては、オープン試験であること、認知症病型別に検討された研究デザインではないことが挙げられる。しかし、基礎医



学的研究が臨床研究より先行して、当帰芍薬散の認知症に対する臨床効果は当時明らかにされていなかったため、多数例での臨床的検討を行ったうえで当帰芍薬散の効果を示し、さらには当帰芍薬散が標的としうる症候を明らかにした点において、本研究は有意義である。

ところで、本研究で用いられたツムラの当帰芍薬散は、散剤ではなく、煎剤として煎じ上げた薬液をエキス剤に調整したものである。したがって、厳密には「当帰芍薬散料」と呼ばれるべきである。また、ツムラは朮として蒼朮を用いているが、メーカーによっては白朮が用いられている。方剤名が同じであっても、構成生薬が異なれば薬効も異なるため、白朮が用いられたエキス剤に対しても本研究の結果が適用できるわけではない。

#### おわりに

老年精神医学領域における漢方薬の主要なエビデンスを紹介した。今後は、認知症の亜型ごとに詳細な検討がなされることが望まれる。とりわけ、薬剤過敏性が問題となるレビー小体型認知症に対しては、漢方薬による代替治療に期待がもたれるであろう。また、抑肝散はすでにBPSDに対する第1選択の地位を築きつつあるが、抑肝散無効例に対する次なる治療選択は確立されていない。さらには、老年精神医学領域における漢方薬のエビデンスは、現在のところ、認知症領域に著しく偏っているため、今後は認知症以外の領域でのエビデンスも望まれる。

#### 文 献

- 1) 萩野信義：脳に対する当帰芍薬散 (TJ-23) の作用様式；特にアルツハイマー病について。神経精神薬理, 12: 229-234 (1990)。
- 2) Hagino N: An overview of Kampo medicine ; Toki-Shakuyaku-San (TJ-23). *Phytother Res*, 7: 391-394 (1993).
- 3) 久永明人, 喜多敏明, 金子明代, 寺澤捷年: 晩発性のアルツハイマー型認知症患者における頭痛に対する釣藤散の有用性。老年精神医学雑誌, 19: 1113-1118 (2008)。
- 4) 稲永和豊, 台之尊啓次郎, 二宮嘉正, 瀧井 修ほか: 老年期認知障害の当帰芍薬散による治療効果；多施設共同研究。 *Prog Med*, 16: 293-300 (1996)。
- 5) Iwasaki K, Kobayashi S, Chimura Y, Taguchi M, et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the Chinese herbal medicine "ba wei di huang wan" in the treatment of dementia. *J Am Geriatr Soc*, 52: 1518-1521 (2004)。
- 6) Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M, Monma Y, et al.: A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. *J Clin Psychiatry*, 66: 248-252 (2005)。
- 7) Mizukami K, Asada T, Kinoshita T, Tanaka K, et al.: A randomized cross-over study of a traditional Japanese medicine (kampo), yokukansan, in the treatment of the behavioural and psychological symptoms of dementia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 12: 191-199 (2009)。
- 8) 田原英一, 新谷卓広, 森山健三, 中尾紀久世ほか: 高齢者の痴呆による陽性症状に抑肝散が奏効した2例。漢方の臨床, 50: 105-114 (2003)。
- 9) Terasawa K, Shimada Y, Kita T, Yamamoto T, et al.: Choto-san in the treatment of vascular dementia ; A double blind, placebo-controlled study. *Phyto-medicine*, 4: 15-22 (1997)。

1) 萩野信義：脳に対する当帰芍薬散 (TJ-23) の作

## 薬剤性せん妄

水上 勝義\*

抄録：せん妄の原因の2～3割は薬剤性と考えられる。とくに抗コリン作用を有する薬剤や日中の覚醒度を下げる薬剤はせん妄をきたしやすい。本稿では、ベンゾジアゼピン系薬剤、抗パーキンソン薬、ヒスタミンH1受容体阻害薬、H2受容体阻害薬、鎮痛・麻酔薬、循環器用薬、抗菌剤などについて述べた。また患者側の要因として高齢者、認知症疾患など脳器質的障害がある場合、腎機能や肝機能障害のため薬剤の代謝や排泄の低下がある場合、悪性腫瘍など身体的な衰弱をきたすような状態においてせん妄をきたしやすい。このような患者に対しては、せん妄をきたしやすい薬剤の使用を控えることや使用薬剤数をできる限り減らすことが必要である。またせん妄出現時には常に薬剤性せん妄の可能性を念頭に置き、原因と考えられる薬剤を検討し、もし原因薬剤を見出したならば速やかに中止するなどの対応が求められる。精神科治療学 28(8) ; 1005-1009, 2013

Key words : drug-induced delirium, adverse effects, elderly

### I. はじめに

せん妄は、主に患者側の身体状況による準備因子、環境要因などの促進因子、そして直接因子がさまざまな影響し合い出現する。直接因子の一つが薬剤性である。せん妄のおよそ2～3割は薬剤性せん妄と考えられている。ただし薬剤性せん妄のリスクは患者側の要因（準備因子）の影響を大きく受ける。

### II. 患者側の要因

一般には、高齢者、認知症疾患など脳の器質的障害がある場合、腎機能や肝機能障害のため薬剤の代謝や排泄の低下がある場合、悪性腫瘍など身体的な衰弱をきたすような状態などでは、せん妄をきたしやすい。脳の器質的障害では、血液脳関門の損傷が起こりやすく、より多くの薬剤が脳に作用しやすくなる。さらに認知症疾患の中にはアルツハイマー病やレビー小体型認知症のようにアセチルコリン伝達系が高度に障害されている疾患が多く、薬剤の抗コリン作用がさらなるアセチルコリン伝達系の障害をきたし、せん妄が誘発されやすい。高齢者では代謝排泄能が低下しているうえに、体脂肪の割合が高くベンゾジアゼピン(BZ)系薬剤をはじめとする脂溶性の薬剤が体内に蓄積しやすく、排泄の遅延が生じる。また低栄養状態では低アルブミン血症のため遊離薬剤濃度

Drug-induced delirium.

\*筑波大学大学院人間総合科学研究科

〔〒112-0012 東京都文京区大塚3-29-1筑波大学東京地区540〕

Katsuyoshi Mizukami, M.D., Ph.D. : Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tokyo Campus, 3-29-1, Otsuka, Bunkyo-ku, Tokyo, 112-0012 Japan.

ア  
ラハン  
円)  
めに。  
ために、  
うと先送  
費のよう  
とコミッ  
ことによ  
きている  
す「価  
したか？  
か？/食  
育につい  
察/行動

3-3329-0031  
3-5374-7186

表1 薬剤性せん妄の原因の代表的な薬剤

1. 向精神薬：1) 三環系抗うつ薬／2) ベンゾジアゼピン系抗不安薬、睡眠薬／3) 炭酸リチウム
2. 抗パーキンソン薬
3. ヒスタミン H1受容体阻害薬
4. ヒスタミン H2受容体阻害薬
5. 鎮痛・麻酔薬
6. 循環器用薬（ジギタリス、抗不整脈薬、降圧剤ほか）
7. コルチコステロイド剤
8. 喘息治療薬（aminophylline, theophylline）
9. その他（抗コリン薬、抗がん剤、抗生剤、甲状腺剤、風邪薬、ほか）

（文献2を引用，一部改変）

が上昇するため、やはりせん妄のリスクが高まる。代謝酵素の活性低下は薬剤の代謝遅延や血中濃度の上昇をもたらし、せん妄のリスクを上げる。肺炎や骨折などの急性疾患では薬剤代謝酵素の cytochrome P450の活性が低下することがある<sup>9)</sup>。また薬剤の中には CYP450を抑制するものがある。このようにさまざまな身体的状況によってせん妄のリスクが高まる。

### Ⅲ. せん妄をきたしやすい薬剤

せん妄を起こしうる医薬品は多岐にわたる（表1）。とくに抗コリン作用（ムスカリン受容体阻害作用）の強い薬剤や日中の覚醒度を低下させる薬剤はせん妄をきたしやすい。またドパミン伝達系の亢進もせん妄と関連すると考えられる。システミックレビューによれば、せん妄のリスクを上げる薬剤として、BZ（odds ratio 3.0, 95% CI 1.3-6.8）、オピオイド（2.5, 1.2-5.2）、ジヒドロピリジン（2.4, 1.0-5.8）、抗ヒスタミン薬（1.8, 0.7-4.5）が代表的な薬剤として挙げられている<sup>9)</sup>。以下にせん妄の原因となる代表的な薬剤について述べる。

#### 1. 抗コリン作用をもつ薬剤

薬剤の抗コリン作用は慢性的な認知機能障害の原因となるが、比較的急性にせん妄の病像を呈することもある。抗コリン作用をもつ代表的な薬剤には、三環系抗うつ薬、BZ系薬剤、フェノチア

ジン系薬剤、過活動膀胱治療薬、鎮痙薬（scopolamine）、抗パーキンソン薬（trihexyphenidyl, biperiden）、抗ヒスタミン薬（とくに第一世代）などがある。単独ではそれほど抗コリン作用が大きい薬剤でも併用することで抗コリン作用の総和が増加し、せん妄のリスクが高まる。

高齢者に処方される薬剤には抗コリン作用をもつものが多い。地域に住む高齢者の23%、ナーシングホームに住む高齢者の60%が抗コリン作用をもつ薬剤を服用しており、2種類以上服用していた者も、ナーシングホーム居住者の32%、地域住民の13%に及んだ<sup>9)</sup>。ムスカリン受容体はサブタイプによって分布が異なり、大脳皮質や海馬に多く存在する M1や M2受容体への親和性が高いと中枢神経系への影響が大きくなる。M1受容体はシナプス前膜と後膜に存在し、シナプス後膜の阻害によりそれ以降のアセチルコリン伝達系に障害が生じるうえに、シナプス前膜の M1受容体の阻害によりアセチルコリンの放出抑制が生じるため影響がきわめて大きい<sup>10)</sup>。Anticholinergic serum activity (SAA) が、抗コリン作用の指標となり、またせん妄の出現や認知機能の低下と関連すると報告されている<sup>10)</sup>。このようにせん妄のリスクとして抗コリン薬はしばしば指摘されるが、せん妄との関連に否定的な結果も報告されている。すなわち認知機能に障害を認める高齢入院患者における抗コリン薬によるせん妄のリスクは0.43倍（95% CI 0.11-1.63）とする報告がある<sup>9)</sup>。

#### 2. 睡眠薬および抗不安薬

BZ系薬剤は、抗不安薬としても睡眠薬としても頻用されている。BZ系薬剤は、抗コリン作用を有すると同時に脂溶性薬剤のため、高齢者では蓄積されやすく作用が延長しやすい。また高齢者では BZ系受容体の感受性も亢進している。とくに diazepam をはじめとする長時間作用型 BZ系抗不安薬は、傾眠を誘発し、睡眠・覚醒リズムの障害に至りやすい。BZ系睡眠薬も日中への持ち越し効果のリスクがありせん妄を誘発しうる。短時間作用型の BZ系睡眠薬は服薬後に一過性の健忘が生じたりせん妄を誘発することがある。このことは非 BZ系睡眠薬である BZ受容体作動薬であつ

(scopolamine, atropine, etc.) など、副作用の総和

作用をも、ナレーション作用を用いて、地域住みはサブタ海馬に多が高いと受容体は後膜の障害受容体の阻さるためとなり、とせんとリスクとせん妄。すな

作用を、では若齢者でとくに系抗不の障害ち越し短時間健忘がのことであ

も同様である。とくに本邦は世界的に見てBZ系薬剤の処方量が多いため、BZ系薬剤のせん妄リスクは他国と比較して高いといえよう。

### 2. 抗精神病薬

Haloperidolをはじめとする抗精神病薬はせん妄の治療にしばしば用いられるが、一方抗精神病薬がせん妄のリスク因子とする報告もある。高齢患者を対象とした研究で抗精神病薬がせん妄のリスクを高めることが報告されている (OR 4.5, CI 1.8-10.5)<sup>19</sup>。ただしリスクを高めるとする報告は定型抗精神病薬が主流の時代の報告であり、抗コリン作用をもつフェノチアジン系薬剤のリスクが大きいと考えられる。非定型抗精神病薬に代表しての最近の報告はリスクを下げることを報告している。

### 3. 抗パーキンソン薬

抗パーキンソン薬には、抗コリン薬 (trihexyphenidyl, biperiden) のほかにも、レボドパ含有製剤、ドパミン受容体刺激薬 (pramipexole, ropinirole)、ドパミン遊離促進薬 (amantadine)、モノアミン酸化酵素 (MAO-B) 阻害薬 (selegiline) など幾種類あるが、いずれもせん妄の原因となりうる。この中でもっとも問題になるのは抗コリン薬である。高齢者には原則使用は控えるべきである。

### 4. ヒスタミン H1 受容体阻害薬

H1受容体阻害薬は、第一世代 (chlorpheniramine, methazoline, hydroxyzine) 等、第二世代 (cetirizine, ebastine ほか)、第三世代 (fexofenadine ほか) の3世代に大別される。第一世代薬剤は最も開発され、受容体選択性が低く抗コリン作用を有する。また血液脳関門を通過しやすい。このため日中の覚醒度の低下やせん妄のリスクがある。第二世代以降の H1 受容体阻害薬は、親水性が強くかつ末梢の H1 受容体に対する選択性が高いことから、第一世代と比較して副作用は軽減しているものの<sup>10</sup>、やはり注意は必要である。

### 5. ヒスタミン H2 受容体阻害薬

H2受容体阻害薬も、せん妄をはじめとする急

性の中枢神経系の副作用が高齢者に見られることが知られている。通常治療開始2週間以内に出現する。Cimetidineの報告が多いが、H2受容体阻害薬の種類による出現頻度の差はないとする報告もある。CimetidineにはCYP450の2D6や3A4に対する阻害作用があり、併用薬剤の代謝遅延が生じる可能性がある。中枢神経系副作用の出現頻度は、地域研究や外来患者を対象とした調査では0.2%以下、入院患者を対象とした調査では2%以下の報告が多く、実際の頻度はそれほど高くない<sup>9</sup>。H2受容体阻害薬によるせん妄が、中止3日以内にDelirium Rating Scale (DRS)の得点で50%以上改善したことが報告されている<sup>9</sup>。またプロトンポンプ阻害薬によるせん妄の出現率はH2受容体阻害薬よりも有意に低いことが示されている<sup>9</sup>。

### 7. 鎮痛・麻酔薬

オピオイドはせん妄のリスクを高めることが報告されている。中でも pethidine は活性代謝産物が抗コリン作用を有しかつ長時間作用のため、せん妄のリスクが高いとされる<sup>11</sup>。全身麻酔後の術後せん妄の頻度は10~40%程度とされているが、高齢者や脳器質性疾患などの患者側のリスク要因がある場合や手術の侵襲性が大きくなるにつれ術後せん妄のリスクが高まる。ただし局所麻酔と全身麻酔で術後せん妄の頻度に差がないとする報告もある<sup>4</sup>。Meperidineは、腎機能の低下によって排泄の低下をきたす。また代謝産物が抗コリン作用を有し、血液脳関門を通過することからせん妄を誘発することがある。

集中治療室における薬剤の使用とせん妄のリスクについて検討した報告も散見される。

鎮痛・麻酔薬 fentanyl か BZ系麻酔導入・鎮静薬 midazolam,あるいはその両方を投与された集中治療室入院中の患者99名のうち85名は昏睡かせん妄を呈した。そしてP糖蛋白阻害薬の投与日数とせん妄の日数が相関したという ( $r=0.35$ ;  $p=0.0004$ )<sup>19</sup>。また12時間以上人工呼吸器を装着され、点滴によってBZ系薬剤や propofol を使用された患者を対象にした研究では、はじめの5日間のBZ系薬剤使用が多いとせん妄の出現リスク

が高まったという<sup>14)</sup>。

#### 8. 循環器用薬

Digoxin は、高齢者のように腎臓でのクリアランスが低下すると、蓄積が起きやすく、中毒症状としてせん妄が生じうる。Disopyramide や quinine などの抗不整脈薬は抗コリン作用があり、高齢者に対する使用には注意が必要である。また利尿剤も低 K 血症や低 Na 血症などの電解質異常を引き起こし、その結果せん妄が生じることがある。また前述したようにカルシウム拮抗薬のジヒドロピリジンがせん妄リスクを高めるとの報告がある。

#### 9. 抗菌剤

抗菌剤の中ではペニシリン系、カルバペネム系、キノロン系などの薬剤がせん妄をきたしうる薬剤として報告されている。Levofloxacin については高齢者や腎機能障害併症患者におけるせん妄発症例の報告が散見される。

### IV. 薬剤性せん妄の対応

せん妄に対しては、まず原因を検索するが、その際せん妄の原因となった薬剤についての検討は必須である。一般薬 (OTC 医薬品) の中でも、風邪薬、睡眠薬、H<sub>2</sub>受容体阻害薬などせん妄の原因になりうる薬剤があるため、OTC についても確認が必要である。薬剤が原因であれば、原因薬剤を中止する。急激な中止で離脱症状を起こす危険性があれば、漸減・中止する。せん妄の原因は一つとは限らない。むしろいくつか組み合わせられて現れることの方が多い。併用薬剤が多いこともせん妄のリスクを高めるため、薬剤の整理が必要である。いくつかの身体科から薬剤が処方されている場合、全体の薬剤数を減らすための調整役を精神科医が担う場合もある。

### V. まとめ

せん妄の原因のうち、薬剤が占める割合は大きい。せん妄に対しては、薬剤性の可能性を常に念

頭に置いて、早急に対応する必要がある。また薬剤性せん妄を予防するために、せん妄のリスクが高い患者に対しては、せん妄を誘発しやすい薬剤の使用はできる限り控えると同時に処方薬剤数をできる限り減らす試みが求められる。

#### 文 献

- 1) Abrams, P., Andersson, K.E., Buccafusco, J.J. et al.: Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br. J. Pharmacol.*, 148; 565-578, 2006.
- 2) American Psychiatric Association (日本精神神経学会監訳): 米国精神医学会治療ガイドライン—せん妄—. 医学書院, 東京, 2000.
- 3) Blazer, D.G., Federspiel, C.F., Ray, W.A. et al.: The risk of anticholinergic toxicity in the elderly: a study of prescribing practices in two populations. *J. Gerontol.*, 38; 31-35, 1983.
- 4) Bryson, G.L. and Wyand, A.: Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can. J. Anaesth.*, 53; 669-677, 2006.
- 5) Campbell, N., Perkins, A., Hui, S. et al.: Association of the prescribing of anticholinergic medications with incident delirium: a cohort study. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 59 (Suppl.2); S277-S281, 2011.
- 6) Cantú, T.G. and Korek, J.S.: Central nervous system reactions to histamine-2 receptor blockers. *Ann. Intern. Med.*, 114; 1027-1034, 1991.
- 7) Clegg, A. and Young, J.B.: Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing*, 40; 23-29, 2011.
- 8) Fujii, S., Tanimukai, H. and Kashiwagi, Y.: Comparison and analysis of delirium induced by histamine h (2) receptor antagonists and proton pump inhibitors in cancer patients. *Case Rep. Oncol.*, 5; 409-412, 2012.
- 9) Kinirons, M.T. and Crime, P.: Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly. An update. *Clin. Pharmacokinet.*, 33; 302-312, 1997.
- 10) McDonald, K., Trick, L. and Boyle, J.: Sedation and antihistamines: an update. Review of inter-drug differences using proportional impairment ratios. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.*, 23; 555-570, 2008.
- 11) Moore, A.R. and O'Keefe, S.T.: Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drug Aging*,

- また薬  
スクが  
い薬剤  
剤数を
- 15; 15-28, 1999.
- 12) Mulsant, B.H., Pollock, B.G., Kirshner, M. et al. : Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults. Relationship with cognitive performance. Arch. Gen. Psychiatry, 60; 198-203, 2003.
- 13) Schor, J.D., Levkoff, S.E., Lipsitz, L.A. et al. : Risk factors for delirium in hospitalized elderly. J. Am. Med. Assoc., 267; 827-831, 1992.
- 14) Seymour, C.W., Pandharipande, P.P., Koestner, T. et al. : Diurnal sedative changes during intensive care : impact on liberation from mechanical ventilation and delirium. Crit. Care Med., 40; 2788-2796, 2012.
- 15) Skrobik, Y., Leger, C., Cossette, M. et al. : Factors predisposing to coma and delirium : fentanyl and midazolam exposure ; CYP3A5, ABCB1, and ABCG2 genetic polymorphisms ; and inflammatory factors. Crit. Care Med., 41; 999-1008, 2013.

■お詫びと訂正

精神科治療学 第28巻7号(2013年7月刊行)掲載の特集論文「緊張型頭痛に対する心身医学療法」(白井幸治, 端詰勝敬, 藤田欣也著, p.935-940)において, 下記の誤植がございました。慎んでお詫びをさせていただくとともに, 下記の通り訂正させていただきます。

・935ページの著者名

第2著者の端詰勝敬先生の「勝」を誤って「雅」としてしまいました。

星和書店「精神科治療学」編集部