

認知症患者さんに“リスペリドン”(セロトニン作用抑制)と“フルボキサミン”(セロトニン作用増強)が併用されたが、どのように対応すれば良いか？

## ●初めて併用処方された際には、疑義照会が妥当。

精神疾患を抱えている患者さんの処方箋内容を見ていると、ついつい頭を抱えてしまう内容が出てきます。同系統薬の多剤併用や逆の薬理作用を持つ薬剤の併用もあつたりします。今回の例はドネペシル錠も併用されていたため、認知症患者さんの周辺症状である幻覚・妄想・攻撃性をリスペリドンで対応させて、抑うつ状態をフルボキサミンで対応させようという意図が見えます。個々の処方箋は認知症のガイドラインや今日の治療指針などにも紹介されていますが、かと言って両者を併用してよいかどうかまでは言及していません(講演会などがあつたら是非質問してみてください!)。以下、私論になります。

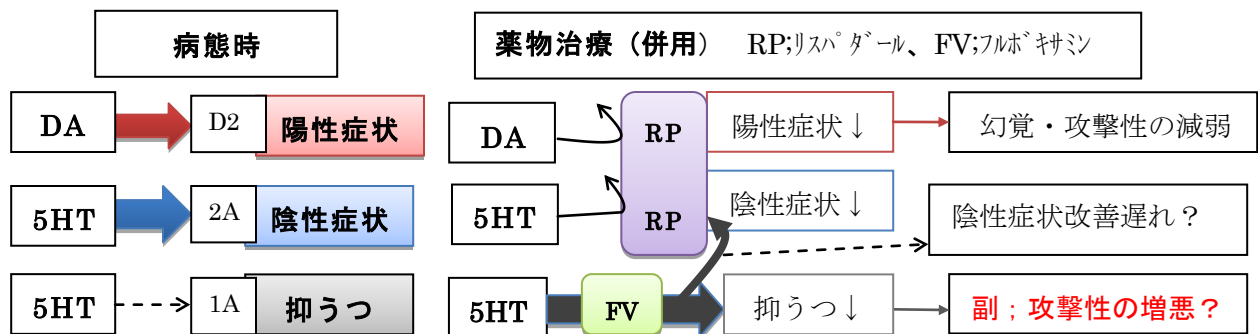
リスペリドンは抗ドパミン作用と抗セロトニン作用を持つ薬剤で、脳内のドパミン受容体(D2)でドパミンと拮抗することで統合失調症の陽性症状を改善し、さらに脳内のセロトニン受容体(5-HT<sub>2A</sub>)でセロトニンと拮抗することで統合失調症の陰性症状を改善するとされる薬剤です。また、次に紹介する5-HT<sub>1A</sub>受容体への結合ははるかに弱いとされています。

一方、フルボキサミンは選択的セロトニン再取込阻害薬(SSRI)で、脳内における神経間隙でのセロトニンの濃度を増加させて、抑うつ症状を改善させる薬剤です。抗うつ作用はセロトニンの5-HT<sub>1A</sub>受容体への刺激で発揮されます。

つまり、脳内の神経間隙において両薬剤は、リスペリドンがセロトニンの作用を妨害し、フルボキサミンがセロトニンの作用を増強するため作用的には真逆になるわけです。

幻覚・妄想・攻撃性を発症する脳神経の部位と抑うつを発症させる脳神経の部位が、たとえ脳内の違う場所にあつたとしても、薬剤は両部位に非選択的に取り込まれると考えられるので、併用すると必ず競合現象が起こると思われれます。但し、リスペリドンは受容体選択性の点から5-HT<sub>1A</sub>受容体への遮断作用は弱いと考えられますので、フルボキサミンの抗うつ効果をあまり邪魔しないとも考えられます。しかし、リスペリドンには抑うつの副作用が報告されていますので注意も必要です。

リスペリドンはセロトニン受容体(5-HT<sub>2A</sub>)上でセロトニンに対して拮抗阻害をします。リスペリドンはセロトニンよりも強力に受容体に結合しますが、基本的には付いたり離れたりを繰り返します。その状態のところからフルボキサミンが投与されると、周辺のセロトニンの数が増えてきて、セロトニン自身も自分の受容体に結合できるチャンスが増えてきます。従って統合失調症による陰性症状の改善効果は落ちてくると考えられます。幻覚・妄想・攻撃性という陽性症状に対するリスペリドンの抗ドパミン作用はフルボキサミンが特に邪魔をしないので問題はない、と考えることもできます。



以上のような作用から見ると、認知症があり攻撃性等の陽性症状が併存した状態で抑うつが出た場合の両剤の併用は、ある程度は理に適っていると言えそうです。しかしながら、フルボキサミン自体にも

攻撃性・易刺激性・興奮(自殺念慮も含め)の副作用が報告されていますので、認知症患者さんの攻撃性悪化につながる可能性を否定できません。

その意味では、初めて併用処方された時は、安全性の観点からの疑義照会が適切な対応法と考えられます。

選択的セロトニン再取込阻害薬(SSRI)等と攻撃性等については2009年6月「医薬品・医療機器等安全性情報 No. 258」に掲載があり、それ以降、この系統の添付文書には**攻撃性などに関する記載が「重要な基本的注意」に追加記載**されています。

「慎重投与」には「衝動性が高い併存障害を有する患者」も追加されており、これは統合失調症治療薬を投与されている患者さんや攻撃性を持った認知症患者さんに相当すると考えてよいでしょう。

次に、No. 258に記載されている4症例のうち**統合失調症治療薬と抗うつ薬**の併用例が1例あったのでそれについて紹介します。

症例1 (20代男性) 攻撃性の出現例

- ・統合失調症があり、リスペリドンが継続して投与されていた⇒抑うつ状態の出現のためパロキセチンの併用開始⇒投与51日目で躁状態出現⇒投与52日目：夜中に町中でけんかし、他人の首を刀で刺す⇒投与71日目でパロキセチン中止したところ、落ち着く。

ブチルスコポラミン錠とドンペリドン錠が併用される場合もあるが、どのような対応が適切か

☛真逆の作用なのと、添付文書では一方の減量、中止となっているので疑義照会の対象。

ブチルスコポラミンは消化管に存在するアセチルコリン受容体上で副交感神経系神経伝達物質アセチルコリンと拮抗して作用する阻害薬です。いわゆる抗コリン剤となるため、消化管運動亢進状態を抑制して消化管が痙攣した際に発する腹痛状態に効果のある薬になります。抗コリン剤としては代表的な薬剤としてアトロピンがありますが、ブチルスコポラミンの方が腹部臓器の壁内神経節に選択的に作用すると言われています。

一方で、ドンペリドンは消化管神経叢に存在するドパミンD2受容体を拮抗的に阻害する薬剤になります。ドパミンが消化管のドパミンD2受容体を刺激すると腸管内のアセチルコリンの遊離を抑制する作用をしめします。アセチルコリンの減少は消化管運動を抑制して悪心や嘔吐の症状となって現われます。したがって、ドンペリドンはドパミンD2受容体を遮断することでドパミンの作用を抑制しアセチルコリン量を増やして消化管運動を活発化させ悪心や嘔吐を改善する作用を発揮します。

メトクロプラミドも同様に消化管ドパミンD2受容体を遮断して悪心・嘔吐を抑制します。さらにメトクロプラミドにはセロトニン受容体(5-HT4)を刺激して腸管運動を亢進したり、中枢性のセロトニン受容体(5-HT3)に拮抗作用をしめして抗嘔吐作用を現わしたりする作用もあります。

従って、ブチルスコポラミンとドンペリドンはアセチルコリンの作用を減弱する薬と増強する薬ということで真逆の立場にある薬になります。

ドンペリドンの添付文書では、両者は併用注意となっており、「ドンペリドンの胃排出作用が減弱することがある。症状により一方を減量、中止する。又は必要に応じて間隔をあけて投与する」となっています。中止するのは簡単ですが、間隔をあける時はどれだけあければ良いかの問題が出てきます。

ブチルスコポラミン錠の半減期は先発薬も含めて記載がなく、ブチルスコポラミン注射(タロイ)の半減期のデータから引くと約2.3時間。Tmaxは内服が無いので想像で1時間以内。ドンペリドン錠(沢井製薬)のTmaxとt1/2は各々0.6時間、3.1時間。まず痛みから治すのであればブチルスコポラミンを朝7:30に服用してから昼12:30に服用する。その間隔は5時間。その中間時間10:00にドンペリドンを服用すると、ブチルスコポラミンはCmaxの半分程度が血液中に残っていると想定しないとイケない。ドンペリドンを飲み始めた時点から痛みは徐々に復活するが、吐き気は治まりだす。昼服用したブチルスコポラミンがCmaxの半分になった15:30頃にまたドンペリドンを服用する。それを繰り返していくうちに全体の症状が軽減されるかどうか？ でしょうか・・・(以上)