

「双極性障害患者処方箋の検討」(2023年9月)

A薬局で受け付けている心療内科・精神科Bクリニックの処方薬分析・検討。

処方例1：47歳、女性 (処方薬は用法ごとにまとめた)

7月18日処方(8成分)		7月25日処方(11成分)
炭酸リチウム錠 200mg 3錠		炭酸リチウム錠 200mg 3錠(※)
リスペリドン錠 0.5mg 3錠	→	アリピプラゾール錠 6mg 3錠(※)
ツムラ大黃甘草湯エキス 7.5g		ツムラ大黃甘草湯エキス 7.5g
酸化マグネシウム錠 500mg 3錠		酸化マグネシウム錠 500mg 3錠
1日3回 毎食後 14日分	→	1日3回 毎食後 7日分
レボメプロマジン錠 25mg 2錠	→	レボメプロマジン錠 25mg 3錠(※)
ピレチア錠 25mg 1錠		ピレチア錠 25mg 1錠
ニトラゼパム錠 10mg 1錠		ニトラゼパム錠 10mg 1錠
ラモトリギン錠 100mg 1錠	→	ラモトリギン錠 100mg 1錠(※)
1日1回 寝る前 14日分	→	ミルタザピン錠 15mg 1錠
	→	1日1回 寝る前 7日分
リスペリドン錠 1mg 1錠	→	オランザピン錠 2.5mg 1錠(※)
	→	アルプラゾラム錠 0.4mg 1錠
頓用：不安時 14回分	→	頓用：不安時 10回分

①処方内容だけからみる症状の類推(ざっと処方箋を見た感想)

患者との会話状況や患者の基本的な情報、処方経過など一切不明な状況下でどこまで処方箋内容から患者の状況を読み取れるか？という課題になります。

1. 抗精神病薬にしても抗うつ薬にしても当初は1種類から始め4週間程度様子を見てから薬の増量や併用がされるのが原則なので、この患者は7月18日時点で6種類の精神系治療薬が処方されており精神科受診歴は直近ではなく数ヶ月前から数年単位であると考えられる。
2. 7月18日に14日間処方されているにも関わらず7日後に受診し処方薬の変更や追加、また増量が行われており病状の変化が大きい段階でことがうかがえる。これまで寛解状態であったが症状が再燃した状況であるのか、まだ寛解状態にも至っていない段階なのかは処方箋だけでは分からない。
3. 処方内容からみた患者の症状は**躁状態に適応**をもつ薬剤(処方例※)が5種類も使用されていることから**双極性障害**(躁うつ病)の**躁状態**が強めに出る傾向があると推測された。

②双極性障害(かつての「躁うつ病」)とは

「躁」状態と「うつ」状態を繰り返す気分障害疾患の一つ。社会生活に支障があるほどの「躁」と「うつ」を繰り返すタイプを**I型**、「軽い躁(軽躁)」と「うつ」を繰り返すタイプを**II型**とするが、その他躁とうつが同時に出現する等の様々なタイプが存在する。

1. 「躁」状態とは

異常な気分の高揚が持続し「自分は偉い」「自分はすごい」という気持ちが強くなる。体中にエネルギーが満ちあふれたように感じ、眠らなくても平気になったり、上機嫌でおしゃべりになったり、様々な考えが湧きじっとしていられなくなるものの逆に注意力散漫になり物事に集中できなくなる。さらに他人に対し高圧的態度をとったり、無謀

な計画を実行に移そうとしたりし周囲の人とトラブルを起こすこともある。後先を考えずに快楽的な行動に熱中し、異常な浪費や性的逸脱行為に走る場合もある。

☛**周囲**から見ると**異常**と見えるが**本人**にその自覚はなく**正当**であると思う場合がほとんどで自ら病気であると意識し病院へ行くことはまずない。

2. 「うつ」状態とは(双極性障害のうつ症状は大うつ病性障害と同じ症状)

気分がひどく落ち込み、憂鬱な状態が2週間以上続く。感情の振れがなくなり、好きなものに興味や意欲が持たなくなり、楽しいと感じられなくなる。おっくうになり何も手につかなくなる。さらに不眠、食欲がない、疲れやすいという症状が出て、部屋にひきこもったり基本的な生活行動への意欲も湧かなくなる。さらに物事を悲観的に捉えがちになり、自分を責めたり、自殺を考えることもある。

3. 双極性障害の特徴

・約**3分の2**の人が「うつ」状態から始まるとされ、明らかな「躁」状態が出てくるまでは**双極性障害とは診断されない**場合が多い。

☛「うつ」と「躁」の間隔は数ヶ月～数年と人によって様々である。「うつ」状態の期間の方が「躁」状態の期間より長く続くと言われており、本人が苦しいのは「うつ」状態の時、「躁」や「軽躁」状態の時はむしろ「うつ」が治ったと認識するため、受診するのは「うつ」状態の時が多くなり患者本人が「躁や軽躁」状態の話をしていない限りは「うつ病」と診断されてしまう。

・本人の社会的生活に及ぼす影響は「躁」状態の時が**深刻**で、常軌を逸した行動で周囲の人とトラブルを起こすことから信頼を失い友人や知人が離れ、また職場でも取引先とできもしない約束を交わしトラブルを起こし場合によっては解雇に陥るケースもある。一方の「うつ」状態の時には希死念慮が高くなり自殺率も高くなる。

☛双極性障害は**自然に治ることはなく**放置しておくことと人生そのものが大きく損なわれかねない病気のため、早期の受診・治療につなげることが重要とされる。

4. 薬物療法が基本

・気分安定薬(リチウム剤、バルプロ酸Na)が治療の基本。気分が大きく上下に乱れた状態を安定させる働きがあるため「躁」状態と「うつ」状態にも効果がある。

☛うつ病の時に使う「**抗うつ薬**」は**原則的には使われない**(抗うつ薬によりかえって急速な「躁」状態を引き起こす(躁転)が発生する可能性があるため)。

・症状によっては抗精神病薬や抗不安薬、睡眠薬を併用する場合もある。また抗うつ薬を慎重に併用する例もある。

＋：躁に適応、－：うつに適応

±：躁・うつ双方に適応、*：適応外

(1) 躁状態で最も推奨される治療薬

・軽度躁状態：リチウム⁺

・中等度以上躁状態：リチウムと非定型抗精神病薬(オランザピン[±]、アリピプラゾール[±]、クエチアピン^{*}、リスペリドン^{*})の併用

(2) うつ状態で推奨される治療薬

→ **ドプレツコ徐放錠[®]**

→ **ラツダ[®]錠**

非定型抗精神病薬(クエチアピン徐放製剤[±]、オランザピン[±]、ルラシドン⁻)、気分安定剤(リチウム^{*})、抗てんかん薬(ラモトリギン[±]：適応は再発予防)

③本症例の処方薬剤のおおまかな復習(ほぼ処方された順番で)

1. 炭酸リチウム錠(先発薬：リーマス錠)；気分安定薬

適応：躁病および躁うつ病の**躁状態**、1日400～600mg(分2-3)→1200mg 迄増量。

気分安定剤として利用される。

機序：ルアドレナリン、セロトニン、ドーパミンの各神経系での各モアミンのシナプス間隙への放出抑制作用が想定されている。シナプス間隙でのモアミン量増加が躁状態(不足がうつ状態)。

- ☛双極性障害の第一選択薬だが即効性が期待できる薬剤ではないため興奮・易怒性の激しい躁状態には非定型抗精神病薬の併用が必要。
- ☛うつ状態には適用外だが効果のあることが報告されている。
- ☛リチウム中毒(食欲低下、嘔吐、下痢、傾眠、錯乱、運動障害、発熱、発汗、急性腎障害、全身けいれん等)を回避するため定期的な血中濃度測定が求められている。

2. リスペリドン錠(先発薬：リスパダールOD錠)；第2世代抗精神病薬SDA

適応：統合失調症(維持量1日2-6mg分2、12mg迄)、小児自閉スペクトラム易刺激性。

機序：ドーパミン過剰が陽性症状発症に、セロトニン過剰が陰性症状発症に関与するとされ、本剤はセロトニン・ドーパミン遮断薬(SDA)に分類され抗幻覚・抗妄想作用が強い。第2世代抗精神病薬の中では錐体外路症状や高プロラクチン血症が出やすい。

- ☛適用外だが抗躁効果が確認されている。
- ☛本例では1週間でアリピプラゾールに変更されているが錐体外路症状(振戦、ジストニア、無動、筋固縮等)が出た可能性ありか？

3. アリピプラゾール錠(先発薬：エビリファイOD錠)；第3世代抗精神病薬DSS

適応：統合失調症(維持量1日6-24mg分1-2、30mg迄)、双極性障害の**躁状態**(維持量1日6-24mg分1、30mg迄)、うつ病(1日3mg分1、15mg迄)、小児自閉スペクトラム易刺激性。

機序：ドーパミン受容体の部分作動薬。周囲のドーパミン量が多いと阻害薬として、ドーパミン量が少ないと刺激薬として作用するドーパミンシステムセレクトイブ(DSS)。第2世代統合失調症薬がもつ体重増加、糖代謝異常、脂質代謝異常などを軽減。

- ☛錐体外路症状や高プロラクチン血症を生じにくいアカシジア(ドパミン作用不足による座ったままいられない、下肢の絶え間ない動き等)の頻度は高いとされる。

4. 大黃甘草湯エキス、酸化マグネシウム；緩下剤(下記囲み記事※参照)

大黃甘草湯：大黃成分(センナイドやアントラキノン誘導体)による腸管運動刺激による瀉下作用、また収斂作用のあるタンニン類も含み大黃単独継続利用は瀉下効果が弱まるとも言われる。甘草は鎮痙作用により大黃の効果出過ぎを抑制する。

酸化マグネシウム：腸内で難溶性の炭酸マグネシウムを形成し浸透圧により腸内に水分を引き込み便を軟らかくして通じをよくする。

5. レボメプロマジン錠(先発薬：ヒルナミン錠)；第1世代抗精神病薬フェニチジン系

適応：統合失調症、**躁病**、うつ病における不安・緊張。1日25-200mgを分割。

機序：ドーパミンD2受容体遮断が主。抗コリン作用、抗アドレナリンα1作用もあり。鎮静作用や睡眠作用が強い。ベンゾジアゼピン(BZ)系抵抗性不眠にも応用。

- ☛古くより躁状態改善に利用されてきた抗精神病薬であるが錐体外路症状や過鎮静、うつ転の危険性から慎重に投与される薬剤群の一つ。本例では寝る前投与であることから睡眠作用の利点を活かして利用されさらに1週間後にも眠れない訴えがあり増量された可能性あり。

※統合失調症患者は治療薬により便秘を起こしやすく、漢方では陽明病に傾くとされ大黃甘草湯や桃核承気湯が利用される。

6. プロメタジン錠(先発薬：ピレチア錠→先発薬しかない)；抗ヒスタミン剤/抗 H_1 -キニン剤

適応：アレルギー性鼻炎、皮膚掻痒、 H_1 -キニン症など数種類の適応あり。

機序：ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬(→**眠気**の誘発)、抗ムスカリン作用(=抗アセチルコリン作用→ H_1 -キニン病に)

☛恐らくアレルギー症状はないと思われるので**不眠**に対して利用されているか？

7. ニトラゼパム錠(先発薬：ベンザリン/ネルボン錠)：BZ系薬

適応：**不眠症**(1回 5-10mg を眠前)、麻酔前投薬、異型症発作群(點頭てんかん、精神運動発作など)

機序：脳内 BZ 受容体を介して GABA 受容体への GABA の親和性を増し隣接する Cl^- チャネルを介した過分極を起こさせ神経抑制に作用する。中間型睡眠薬(半減期は 18-38 時間)で中途覚醒・早朝覚醒に利用。

☛本来の中途覚醒・早期覚醒型不眠症に利用されていると思われる。

8. ラモトリギン錠(先発薬：ラミクタール錠)：抗てんかん薬

適応：てんかん(部分、強直間代発作など)、**双極性障害**における**気分エピソードの再発・再燃抑制**(維持量 1日 200mg 分 1-2、400mg 迄；バルプロ酸 Na 併用時は半量)

機序： Na^+ チャネルを抑制し活動電位発生を低下させグルタミン酸等の興奮性神経伝達物質遊離を抑制する。半減期は 30 時間以上、バルプロ酸 Na 併用で約 2 倍長くなる。

☛患者 75 名の 4 年間の追跡研究で 72%で再発が見られたとされ双極性障害では生涯にわたって**再発しない率は低い**とされている。しかし再発予防の維持療法は必要であり、ラモトリギンは**躁症状、うつ症状**のいずれの**再発予防効果**もリチウムより有意に長い。維持療法に適した薬剤だが急性期治療には効果が弱い。本例も再発予防用か

9. ミルタザピン錠(先発薬：リフレックス錠/レメロン錠)：抗うつ薬(NaSSA)

適応：うつ病・うつ状態(維持量 1日 15-30mg 分 1 寝る前、45mg 迄)

機序： α_1 アドレナリン作動性特異的セロトニン作動性(NaSSA)、シナス前自己受容体阻害による α_1 アドレナリンとセロトニン放出促進、不安不眠や悪心嘔吐に関与するセロトニン受容体の阻害。セロトニン 5HT_2 受容体遮断による不眠改善効果と四環系抗うつ薬に似た抗ヒスタミン作用により**眠気が強くなる**場合あり。

☛原則として双極性障害には抗うつ薬を利用しないが**不眠対策**として利用か？

10. オランザピン錠(先発薬：ジプレキサザイデリス錠)：第 2 世代抗精神病薬 MARTA

適応：統合失調症、双極性障害の**躁症状**とうつ症状の改善(躁；1日 10mg 分 1、20mg 迄、うつ；1日 5→10mg 分 1、20mg 迄眠前)、抗悪性腫瘍薬による消化器症状。

機序： D_2 拮抗作用 $<$ 5-HT $_{2A}$ 拮抗作用。 M 受容体拮抗と H_1 受容体拮抗作用あり。催眠効果強く気分安定効果あり。警告として血糖上昇(糖尿病には禁忌)。

☛**気分安定効果**を期待して頓用か？ T_{max} ；3.8h、 $t_{1/2}$ ；30h の薬が頓用で有効か？本来定常状態のある薬で十分な効果発現には時間がかかるはずだが気分安定作用は別？

11. アルプラゾラム錠(先発薬：コンスタン/ソラナックス錠)：BZ系薬

適応：心身症における身体症候並びに**不安・緊張・抑うつ・睡眠障害**

機序：抑制系神経伝達物質 GABA の作用増強。中期作用型(12-24 時間以内)の抗不安薬。

☛**抗不安効果**を期待した頓用か？一般に躁状態時の BZ 系薬利用は**脱抑制リスク**(連用中の急な中止で振戦、不眠、不安等の離脱症状)あり慎重に投与。(終わり)