症例報告

維持透析中の糖尿病を伴う高齢者のせん妄に
ペロスピロンが著効した 2 例大内 雄太¹ 藤倉 恵美² 金井 秀明³ 小野寺 謙吾³
中嶋 俊之³ 伊藤 千裕⁴岩切病院心療内科・精神科¹ 宏人会木町病院内科²岩切病院内科³ 東北大学医学部大学院医学系研究科精神神経学分野⁴

キーワード：ペロスピロン，せん妄，糖尿病，維持透析，高齢者

〈要旨〉

症例 1 は 83 歳，女性．腎硬化症・クリオグロブリン血症に伴う慢性腎不全のため，血液透析導入となる．腰痛を主訴に入院した 2 病日目より極度の精神運動興奮を伴うせん妄状態となるも，セロトニン・ドパミン受容体拮抗薬のペロスピロン（ルーラン®）内服により速やかに改善した．症例 2 は 77 歳，男性．急速進行性糸球体腎炎を原疾患とする慢性腎不全のため，血液透析導入となる．維持透析継続目的の入院 4 か月後よりせん妄状態が遷延していたが，入院 10 か月目よりペロスピロン服用開始したところ，徐々にせん妄が軽快した．両症例とも糖尿病を合併しており，ペロスピロンをせん妄の治療および再発防止目的で継続投与したが，薬物の蓄積による過鎮静・錐体外路症状・嚥下障害といった副作用もなく，安全に維持透析を継続することができた．ペロスピロンは血糖を変動させないため糖尿病患者にも安全に使用できる．ほかにも半減期が短い，他剤に比べて腎排泄性が比較的低い，主代謝物にほとんど活性がない，弱いながらも鎮静作用をもつといった薬理学的特性がある．以上の特性により，ペロスピロンは糖尿病を伴う維持透析中の高齢者のせん妄の治療に最適な非定型抗精神病薬であると考えられた．ただし，適応外投与であるので本人および家族によく説明し，定期的に状態を観察することが必要である．

Two diabetic elderly patients on maintenance hemodialysis effectively treated for delirium using perospirone

Yuta Fujikura-Ouchi¹, Emi Fujikura², Hideaki Kanai³, Kengo Onodera³, Toshiyuki Nakajima³, and Chihiro Ito⁴Department of Psychiatry, Iwakiri Hospital¹; Department of Internal Medicine, Kojinkai Kimachi Hospital²; Department of Internal Medicine, Iwakiri Hospital³; Department of Psychiatry, Tohoku University Graduate School of Medicine⁴

Key words : Perospirone, delirium, diabetes mellitus, maintenance hemodialysis, elderly patients

〈Abstract〉

Case 1 was an 83-year-old woman who was undergoing hemodialysis (HD) due to nephrosclerosis and cryoglobulinemia. She was admitted to our hospital for lumbago and developed delirium, including severe psychomotor excitation, 2 days later. Case 2 was a 77-year-old man who underwent HD due to rapidly progressive glomerulonephritis. Prolonged delirium developed 4 months after his admission, but improved completely 6 months later due to the administration of perospirone. Both patients had diabetes mellitus. Perospirone was continuously administered to both patients for the treatment of delirium as well as to prevent a relapse. No side effects, such as over-sedation, extrapyramidal symptoms, or dysphasia resulting from substantial drug accumulation were observed. Therefore, HD sessions were safely continued in both patients. Perospirone is considered the best atypical antipsychotic drug for the treatment of delirium in diabetic elderly patients on maintenance HD because of its short half-life, lower renal excretion than other antipsychotics, and minor sedative effect, as well as its safety for diabetic patients and the minimal activity of its major metabolites.

大内 雄太 岩切病院心療内科・精神科 〒983-0821 宮城県仙台市宮城野区岩切稲荷 21

Yuta Fujikura-Ouchi Tel : 022-255-5555 Fax : 022-255-5581

〔受付日：2012 年 8 月 2 日，受理日：2013 年 1 月 16 日〕

緒 言

非定型抗精神病薬は薬理作用の違いから、セロトニン・ドパミン受容体拮抗薬（serotonin dopamine antagonist：SDA）、多受容体作用抗精神病薬（multi-acting receptor targeted antipsychotics：MARTA）、ドパミン部分作動薬（dopamine partial agonist：DPA）の3種類に下位分類される。

近年、精神科領域では高齢者のせん妄の薬物療法には、半減期が短く有効血中濃度にすぐに達して即効性があるために、MARTAに属するクエチアピン（セロクエル[®]）を用いるのが主流となっている¹⁾。しかし、MARTAは糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡などをひきおこすリスクがあるため、透析患者の主要原疾患である糖尿病を合併する患者への使用は禁忌となっている。このため、糖尿病を伴う維持透析中の高齢者のせん妄には、MARTA以外の非定型抗精神病薬や、ハロペリドール（セレネース[®]）やクロロプロマジン（ウィンタミン[®]、コントミン[®]）といった古典的な定型抗精神病薬を使用せざるをえない。しかし、これらの薬物は錐体外路症状・嚥下障害・過鎮静・血圧低下といった副作用のため、血液透析療法施行時に悪影響を及ぼすことが多く、その薬剤選択に注意を要する。

本稿では、糖尿病を合併する高齢透析患者のせん妄にペロスピロン（ルーラン[®]）が著効した2症例を報告し、ペロスピロンを高齢透析患者に用いる利点について考察した。なお、精神的診断には国際疾病分類第10版（ICD-10）を用い、診断名のあとにICD-10のFコードを併記した。

I. 症 例

症例1：83歳，女性。

既往歴：1957年，肺結核。1960年，虫垂炎。1970年，子宮癌（輸血歴あり，その後，神経因性膀胱で自己導尿，尿路感染症を繰り返す）。1978年，胆石手術。1988年，高血圧。2010年，胃癌1/3切除術。2011年，事故による右上肢挫傷，内シャント閉塞。2012年，敗血症。

家族歴：特記することなし。

現病歴：1997年，肺炎のため入院加療時に糖尿病と診断され治療開始。2003年，肺水腫を発症時，腎機能障害を指摘され，腎硬化症，クリオグロブリン血症に伴う慢性腎不全と診断された。2008年2月，血液透析

導入。近医にて外来維持透析を行っていたが，2012年6月，腰痛のため体動困難となり，当院に入院となった。

検査所見：入院時の検査所見を示す。

〔頭部CT〕両側海馬・前頭葉の萎縮，両側前頭葉白質を中心とする虚血性病変（図1）。

〔脳波〕基礎波の徐波化（6～7 Hz），右後頭部の2～3連の δ 波群発。

〔心理検査〕MMSE（ミニメンタルステート検査）＝15点/30点。

精神的診断：混合型認知症（F00.2），せん妄（F05.1）。

経過：入院初日の夜間は良眠したが，第2病日の夜，オムツを外して床に横になっているところを看護師に発見された。極度に興奮しており，ベッドに戻そうとした看護師を蹴飛ばすような状態であった。一晩中，精神運動興奮，易怒性・易刺激性亢進がみられ，健忘や症状の日内変動などを認めたため，第3病日に精神科紹介となった。症状・経過から，せん妄と判断し，就寝前にペロスピロン4 mg/日の投与が開始された。同日夜間，「同室者が檻に入っている」などの意味不明な訴えが認められたものの，精神運動興奮はなく穏やかに経過。その後数日間は良眠していたが，第13病日早朝より「（いま自宅にいて）夫に朝ごはんを作ってもらった」といった失見当識や作話が徐々に増悪。第15病日の夜，精神運動興奮は認めなかったものの「自宅に帰る」と頻回にナースコールを押し，不穏時指示のペロスピロン4 mg追加頓服薬も衣服に隠して拒薬したため，第16病日より就寝前のペロスピロンを8 mg/日に増量した。日中傾眠を認めることもあったため，第23病日よりペロスピロン4 mg/日に減量して継続投与。その後脳波上は大きな改善はないものの，臨床症状としてはせん妄を認めず，日中の過鎮静・錐体外路症状・嚥下障害といった副作用もなく，安全に維持透析が継続されている。

症例2：77歳，男性。

既往歴：1999年，糖尿病・高血圧。2000年，前立腺肥大症。2008年，狭心症，冠動脈形成術，冠動脈バイパス術，網膜色素変性症，白内障。2009年，多発性脳梗塞後遺症，骨粗鬆症，冠動脈形成術。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2010年2月，急速進行性糸球体腎炎を発症。ステロイドパルス療法など施行したが腎機能障害が進行し，2011年1月に長期留置カテーテルを挿入し透析導入となった。ADL低下があり外来透析通院が困難

図1 An 83-year-old delirious patient developed chronic kidney disease (CKD) due to nephrosclerosis and cryoglobulinemia. Atrophy of the bilateral hippocampi and frontal lobes, and subcortical ischemic lesions in the prefrontal white matter were observed by CT imaging of the head.

なために、2011年7月に透析継続目的で当院に転入院となった。

検査所見：2011年12月、精神科紹介時の所見を示す。

〔頭部CT〕左前頭葉・側頭葉・頭頂～後頭葉に広範な陳旧性脳梗塞を認めた（図2）。

〔脳波〕基礎波の徐波化（7～8 Hz）、 α -attenuationの減弱。左前頭部および左後頭部の δ 波群発。

〔心理検査〕MMSE＝13点/30点。

精神科的診断：血管性認知症（F01.0）、せん妄（F05.1）。

経過：2011年11月中旬から下旬にかけて夜間を中心とした異常行動（点滴自己抜針、ナースステーション前で「船の安全確認にきました」と訴えて放尿・徘徊、便失禁）が数日おきにみられるようになり、精神症状の評価目的で、同年12月に精神科紹介となった。

2011年12月、画像検査やMMSEの結果から血管性認知症が、脳波所見からせん妄を含めた意識障害の存在が示唆されたため、ベンゾジアゼピン系睡眠薬のプロチゾラム（レンドルミン®）中止とリスペリドン（リスパダール®）の頓用を助言。しかし、高齢者・広範な器質性病変の存在・透析患者といった要因から、錐体外路症状・嚥下障害・過鎮静といったリスペリドンの副作用が出やすいと予測されたため、極力服用させないほうがよいとも書き添えた。そのためか、プロチゾラムは継続され、リスペリドン頓服が使用されることはなかった。

2011年12月下旬から2012年1月上旬はやや昼夜逆転気味で日中傾眠が認められたものの夜間の異常行動は認められなかった。同年3月に入ると、再び夜間

の異常行動（脱衣、弄便、失見当識）が週1日程度出現したが自然経過で症状は消失した。

しかし、2012年5月上旬の夜間にふたたび異常行動（目をギラギラさせて不眠、脱衣）が出現したため、再度精神科コンサルトとなり、プロチゾラム中止とペロスピロン4 mgの頓用を指示した。4日後の夜間にも同様に不眠の状態だったため、ペロスピロン4 mgを頓用させ良眠。7日後の夜間にも徘徊・放尿・離床センサーへの悪戯などの異常行動を認めたため、ペロスピロン4 mgを頓用し良眠。10日後の夜間より就寝前にペロスピロン4 mgを定期服用することにしたところ、その後、2か月以上せん妄を認めずに経過している。7月の時点の脳波では左前頭部および左後頭部優位の θ ～ δ 波群発は同様であるが、基礎波は9～10 Hzで、 α -attenuationも正常化しており、脳波所見でも意識障害の軽快が認められた。

II. 考 察

非定型抗精神病薬はもともと統合失調症の治療薬で、従来の定型抗精神病薬に比べて錐体外路症状・血圧低下・過鎮静といった副作用が少ないために適応外の使用法としてせん妄の治療に用いられることも多い^{1,2)}。2012年現在、日本で販売されている非定型抗精神病薬全8種類の特徴を、各薬剤の医薬品インタビューフォーム（IF）など¹⁸⁾をもとに表にまとめた（表1）。ちなみに、2012年現在、クロザピン（クロザリル®）の適応は治療抵抗性統合失調症に限定され、無顆粒球症などの重篤な副作用のため、その使用にあたっては医師・薬剤師・医療機関・薬局・患者の登録が義務づ

図 2 A 77-year-old delirious patient developed CKD due to rapidly progressive glomerulonephritis. On CT imaging, prior brain infarctions were widely observed in the left prefrontal, temporal, parietal, and occipital cortices.

表 1 2012 年時点で日本国内で発売されている非定型抗精神病薬の比較

一般名	代表的商品名	分類	結合親和性 Ki 値 (nmol/L)		未変化体		未変化体と全代謝物の尿中排泄率	主代謝物	
			D ₂ 受容体	α ₁ 受容体	半減期	尿中排泄率		抗 DA 作用	半減期
Perospirone	ルーラン®	SDA	1.4	17	約 2.3 hr	0.3~0.4%	(40%)	(-)	—
Risperidone	リスパダール®		2.4	5	約 3.9 hr	2%	69%	(+)	約 21.7 hr
Paliperidone	インヴェガ®		1.6	2.5	約 19.6 hr	9.1~9.4%	80%	—	—
Blonanserin	ロナセン®		0.14	27	約 13.1 hr	0.0%	59%	約 1/10	約 28.9 hr
Aripiprazole	エビリファイ®	DPA	0.34	57	約 61 hr	1%未満	27%	(+)	約 279 hr
Quetiapine	セロクエル®	MARTA	180	15	約 3.5 hr	1%未満	73%	(-)	—
Olanzapine	ジプレキサ®		20	54	約 30 hr	—	57%	(-)	—
Clozapine	クロザリル®		130	4	約 16 hr	0.50%	49%	(+)	—

SDA : serotonin dopamine antagonist, DPA : dopamine partial agonist, DA : dopamine
表中, () はサルのデータ, (+) は未変化体とほぼ同じ活性, (-) はほとんど活性なし。

けられているため、せん妄の治療に用いられることはない。表中のクエチアピンを含めた 3 種類の MARTA すべてが、糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡などを引き起こすことがあるため、糖尿病患者への投与は禁忌となっている。まずは、これらの MAR-

TA を除いた SDA と DPA の薬理学的特性について考察をすすめる。

リスパリドンの一番の特徴は、未変化体および未変化体とほぼ同じ活性を持つ主代謝物（パリペリドン）の尿中排泄率の高さにある^{3,4)}。パリペリドン（イン

ヴェガ[®])は半減期が約20時間もあり、そのうち59.4%が未変化体のまま尿中に排泄され、透析患者では未変化体の蓄積が懸念される。さらにパリペリドンの市販薬は徐放剤であるため、添付文書上もC_{cr} 50 mL/分未満の腎機能低下患者への投与が禁忌となっている。両者ともにアドレナリン α_1 受容体に比較的高い親和性を示していることから、薬物蓄積した場合、血圧低下といった心血管系への影響も大きいと予測される⁵⁾。

次に、同じSDAのプロナンセリン(ロナセン[®])の特徴として、強いD₂受容体への親和性がある⁶⁾。半減期の比較的長い主代謝物には未変化体の10%程度のD₂受容体遮断作用があり、全代謝物の約60%が尿中に排泄される。やはり透析患者では、主代謝物の蓄積による錐体外路症状・嚥下障害などに注意を要する。

アリピプラゾール(エビリファイ[®])は α_1 受容体への親和性が低いいため鎮静作用もほとんどなく、D₂受容体への親和性は高いものの部分アゴニストという特性上、SDAのようなアンタゴニストに比べれば錐体外路症状や嚥下障害はおこりにくい⁷⁾。しかし、未変化体および未変化体とほぼ同じ活性をもつ主代謝物の半減期が極端に長いいため、薬物が蓄積して前述のような副作用が出た場合には回復に相当の時間がかかることが予測される⁸⁾。

これらの4剤と比較し(表1)、ペロスピロンの特徴として、1) 強いD₂受容体への親和性と中程度の α_1 受容体への親和性⁹⁾、2) 未変化体の半減期が極端に短く、主代謝物には活性がない^{10,11)}、3) 未変化体・主代謝物ともに尿中排泄率が比較的低い^{10,12,13)}、といった点があげられる。これらの特徴はそれぞれ、1) 十分な抗幻覚・妄想作用と中程度の鎮静作用がある、2) 高齢者でも薬物の蓄積がおこりにくく、薬物投与シミュレーションが簡易に行える、3) 肝代謝・胆汁排泄型の薬物であり、透析患者にも安全に使用できるといった利点を意味している。

ただし、高齢動物や腎障害モデル動物で血清中濃度の増大などが認められているため、高齢者や透析患者には添付文書よりも少量(4~8 mg/日)から開始するべきと思われる。本稿の2症例とも高齢者で、ペロスピロンの維持量は4~8 mg/日と低用量でせん妄が落ち着いた。しかし、一般的に抗精神病薬の維持量は個人差が大きいため、高齢者や透析患者という理由で維持量を減らす必要性はなく、精神症状と副作用のバランスをみながら維持量を調整するべきである。たとえ通常の維持量(12~48 mg/日)を使用しても、血圧低

下や起立性低血圧といった血管系副作用の出現頻度は非常に低いため(IFでは0.20%程度)、血液透析施行への影響は小さいと思われる。

これまでに臨床的にはペロスピロンがせん妄患者38例中33例(86.8%)で効果的であったという報告¹³⁾や、高齢者や糖尿病患者にも安全に使用できたという症例報告^{14,15)}がある。IFでもペロスピロンの血糖への影響は非常に低く(出現頻度0.05%)、糖尿病患者への投与量を減量する必要はなく、血糖降下薬やインスリンの増減も基本的には不要である。抗精神病薬は催不整脈作用のあるものも多いが、ペロスピロンは不整脈といった循環器系への副作用が少ないと報告されており(IFでは0.72%)、ゾテピン(ロドピン[®])により誘発されたQT_c延長症候群がペロスピロンに切り替えて軽快した症例報告もあり¹⁶⁾、心疾患を合併する症例にも比較的安全に使用できる。これらをふまえると、ペロスピロンは、維持透析中の糖尿病を伴う高齢者のせん妄の薬物療法に最も適した非定型抗精神病薬であると考えられる。

脳波の発生するメカニズムはまだ十分には解明されていないが、臨床的には「基礎波の徐波化」は意識障害や認知症といった脳機能低下時に、「 α -attenuationの減弱」は意識障害時に認められることが経験的に知られている。このため、両症例で脳波所見の改善に差がみられた理由としては、症例2の「基礎波の徐波化」と「 α -attenuationの減弱」が意識障害の一種であるせん妄に由来していたことに対し、症例1の「基礎波の徐波化」は不可逆的な認知症に由来していたためと考えられる。

せん妄の原因は多岐にわたるため原因をひとつに特定しがたいことが多い。本稿の症例1では高齢・認知症・大脳白質虚血性病変という背景に入院という環境変化が加わったことが、症例2では高齢・認知症・陳旧性脳梗塞といった背景に感覚遮断(網膜色素変性症による視野狭窄や白内障による視力低下)が加わったことが原因と考えられる。せん妄は一般的な病気(common disease)ではあるものの、刻々と変化していく病状のため無作為化プラセボ比較試験の実施は非常に困難である。唯一42名のせん妄患者においてクエチアピン群とプラセボ群との比較で前者が治療期間の短縮化という面で勝っていたという報告がなされている¹⁷⁾。今後症例報告も含め、さらなるエビデンスの積み重ねが必要な分野である。

本症例の治療上の反省点としては、症例2で精神的介入の時期が遅くなり、せん妄が遷延したことがあげられる。その理由としては、2012年4月までは精神

科医が非常勤で細やかな症状把握や処方調整ができなかったこと、看護師が興奮を伴わない静かなせん妄を問題視しておらず医師に報告しなかったこと、医療従事者がせん妄を治療不可能な「認知症」の進行と捉えていたことなどがあげられる。幸い本症例では比較的短期間で遷延性せん妄は軽快したが、さらなる精神医学教育や他の診療科と精神科とのリエゾン（連携）の推進が必要とされる。

ま と め

糖尿病を伴う維持透析中の高齢者で、入院直後から激しい精神運動興奮を伴うせん妄にペロスピロンが著効した1例と、入院4か月経過後に発症した遷延性せん妄にペロスピロンが著効した1例を経験した。糖尿病を合併する透析患者に使用できる抗精神病薬の種類は少なく、薬理学的な特性から安全性と有効性を配慮して薬剤選択を行うことが重要であると考えられた。

文献

- 1) 竹内 崇：せん妄の診断と治療。ICU と CCU 36:159-165, 2012
- 2) 石郷岡純, 若田部博, 文村崎光邦, 三浦貞則：新しい Benzisoxazol 系抗精神病薬 Risperidone の第1相試験。臨床評価 19: 93-163, 1991
- 3) Schotte A, Bonaventure P, Janssen PF, Leysen JE: In vitro receptor binding and in vivo receptor occupancy in rat and guinea pig brain: risperidone compared with antipsychotics hitherto used. Jpn J Pharmacol 69: 399-412, 1995
- 4) Gray JA, Roth BL: The pipeline and future of drug development in schizophrenia. Mol Psychiatry 12: 904-922, 2007
- 5) 采 輝昭, 久留宮聰：Blonanserine の薬理学的特徴。臨床精神薬理 10: 1263-1272, 2007
- 6) Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, Yocca FD, Molinoff PB: Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. J Pharmacol Exp Ther 302: 381-389, 2002
- 7) 島田栄子, 村崎光邦, 川口 毅, 福山嘉綱：Aripiprazole の臨床第 I 相試験—健康成人男子における単回及び反復投与時の安全性と薬物動態の検討。臨床精神薬理 8: 695-731, 2005
- 8) Kato T, Hirose A, Ohno Y, Shimizu H, Tanaka H, Nakamura M: Binding profile of SM-9018, a novel antipsychotic candidate. Jpn J Pharmacol 54: 478-481, 1990
- 9) 稲永和豊, 入江 伸, 浦江明憲, 浦江隆次：塩酸 perospirone (SM-9018) の第 I 相臨床試験。基礎と臨床 31: 2113-2157, 1997
- 10) 石橋 正, 大野行弘, 徳田久美子, 堀澤智子, 若林順子, 戸島利恵, 松本憲史, 中村三孝：塩酸 perospirone 主要代謝物の中樞薬理作用。基礎と臨床 31: 893-902, 1997
- 11) 水野佳子, 金丸 博, 中塚 巖, 三次孝一, 塙 真也, 林 一志, 江角凱夫：カルボニル標識 SM-9018 のカニクイザルにおける体内動態。基礎と臨床 31: 799-809, 1997
- 12) 水野佳子, 金丸 博, 中塚 巖, 北島俊一, 光岡ちほみ, 児玉龍平：イソチアゾリル標識 SM-9018 のカニクイザルにおける体内動態。基礎と臨床 31: 811-819, 1997
- 13) Takeuchi T, Furuta K, Hirasawa T, Masaki H, Yukizane T, Atsuta H, Nishikawa T: Perospirone in the treatment of patients with delirium. Psychiatry Clin Neurosci 61: 67-70, 2007
- 14) 増井拓哉, 本間裕士, 近藤千尋, 岩崎俊司, 松原繁廣：高齢統合失調症患者に対する塩酸 perospirone の使用経験。精神神経学雑誌 105: 1247-1253, 2003
- 15) Nishida M, Nakamura M: Use of perospirone for obesity and diabetes mellitus in patients with schizophrenia: three case reports. Int Clin Psychopharmacol 19: 41-43, 2004
- 16) Suzuki Y, Watanabe J, Sugai T, Fukui N, Ono S, Tsuneyama N, Saito M, Someya T: Improvement in QTc prolongation induced by zotepine following a switch to perospirone. Psychiatry Clin Neurosci 66: 244, 2012
- 17) Tahir TA, Eeles E, Karapareddy V, Muthuvelu P, Chapple S, Phillips B, Adyemo T, Farewell D, Bisson JI: A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. J Psychosom Res 69: 485-490, 2010
- 18) Miyamoto S, Duncan GE, Goff DC, Lieberman JA: Therapeutics of Schizophrenia. In "Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress" ed Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, p775-808, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002