

せん妄や認知症の周辺症状への向精神薬適用に関する留意事項

【原則】

1. 認知症の周辺症状(Behavioral and Psychological Symptoms in Dementia)やせん妄に対する向精神薬の適用については、その多くが適応外使用であり、本来の対象疾患外への適用であるため、本来の用法のような十分なエビデンスがあるわけではないことを銘記する。
2. 向精神薬の副作用には、主作用と関係がないものと、主作用そのものの延長である場合がある。後者のタイプの副作用は不可避免的に生ずるものとして対処する必要がある。
3. 向精神薬の多くは、脳血管関門を通過しやすいように脂溶性の化合物となっている。このため、血中ではアルブミン結合率が高く、また、腎排泄前に水溶性に変化するために、酸化酵素であるシトクロム P450(CYP)の作用を受ける。後述のようにこのために、多くの薬剤と相互作用を持つことに留意する必要がある。

1. 本来の適用を越えての用法であることについて

たとえば、BPSD に対する抗精神病薬(リスペリドン、クエチアピン、ハロペリドールなど)の適用については、本来の対象疾患である統合失調症に対するような十分なエビデンスがあるわけではない。統合失調症に用いられた場合は、幻覚妄想を軽減し、また、再発を予防する効果が期待できる。一方、BPSD に用いられた場合には、活動性や過敏性を減弱させることが主たる作用となるため、同時に、必要な判断力、理解力を減弱させて悪影響を及ぼす可能性が高い。このため、BPSD やせん妄に対して、向精神薬で対処する場合には、常に、非薬物療法を併用、というよりも主として考えていく必要がある。そして、リスクがベネフィットを超えたときには、速やかに薬物療法から撤退することが重要である。

2. 主作用の延長としての副作用

たとえば、抗不安薬(ジアゼパム、アルプラゾラムなど)や抗うつ薬(フルボキサミン、デュロキセチンなど)の作用のひとつは、不安を除去することである。注意すべきは、除去される不安は都合の悪い不安、心配だけではなく、日常生活に必要な不安や心配が含まれることである。このためにこれらの薬剤の影響下では、大胆にも普通は心配でできないようなことを実行してしまうことがあり、また、必要な安全確認などに注意が向かないことがある。また、

上述のように抗精神病薬は判断力、理解力を減弱させるので、同様に不注意による行動が発生したり、当然の注意を怠ったりすることがある。これらから、向精神薬の影響下の患者については、病院職員や家族が安全確保の援助を考える必要がある。

3. 多くの向精神薬が脂溶性であること

(1) アルブミン結合率が高いことが多い

脂溶性の薬剤は、いわゆる疎水性相互作用によって、血中のアルブミンに多くが結合する。結合していない遊離分画のみが、脳血管関門を越えて脳内に移行して作用する。このため、同様にアルブミン結合率が高い薬剤とアルブミンの疎水性部位を競合して、お互いに遊離分画を増加させ、結果として作用が増強される可能性がある。また、低栄養などで低アルブミン血症がある場合にも、遊離分画が増加して作用が増強される可能性がある。このように、低栄養や脂溶性の併用薬によって作用が増強する可能性を常に意識する必要がある。

(2) CYPなどを介した薬剤相互作用が多い

上述のように CYP で代謝される薬剤が多いために、同じ CYP のサブタイプで代謝される薬剤とお互いの作用を増強しある可能性がある。また、パロキセチンのように CYP(この場合サブタイプ 2D6)を不可逆的に阻害する薬剤は、中止後も 1 か月以上、すなわち新しく合成された CYP2D6 が十分量になるまで、この酵素で代謝される薬剤の血中濃度を上昇させる。

(例)パロキセチンとクロミプラミンとの併用、あるいは、パロキセチン中止後 1 か月以内のクロミプラミンの開始によってセロトニン症候群発症のリスクがある。実際にこの組み合わせでセロトニン症候群が発症し、持続的なミオクローヌスによる横紋筋融解により急性腎不全を生じた例がある。

(例)クロピドグレル、セルトラリン、ドネペジルのような組み合わせは、血管障害のある抑うつ的なアルツハイマー型認知症のようなありふれた例に処方される可能性があるが、クロピドグレルがセルトラリンの血中濃度を上昇させて(CYP2C19 を競合)、眠気やいらいらを惹起する可能性がある上に、セルトラリンがドネペジルの血中濃度を上昇させて(CYP3A4 を競合)、いらいらや消化器症状を惹起する可能性がある。これは当院で実際に経験した例である。前 2 者の併用は他の相互作用も懸念され、推奨できない。