

<精神科神経科>

① マツダ病院におけるせん妄治療の現況

② 古庄立弥

③ 岩本泰行

④ 広島医学

⑤ 第 61 巻、第 1 号、P8-12、2008 年

マツダ病院におけるせん妄治療の現況

古庄 立弥・岩本 泰行

I. 緒 言

せん妄は、一般身体科の臨床現場でしばしば遭遇する精神症候群である。世界保健機関（WHO）の国際疾病分類（ICD-10）ではF0「症状性を含む器質性精神障害」に分類され、意識と注意の障害、認知の全体的な障害、精神運動性の障害、睡眠—覚醒周期の障害、感情の障害に特徴づけられる¹⁾。以前われわれは、マツダ(株)マツダ病院（以下当院と略す）における平成18年1月から同年12月における精神科コンサルテーション・リエゾン（援助と連携：以下CLと略す）活動について、精神科診断においては認知症とせん妄あるいはその併存など器質性精神障害が圧倒的に多かった²⁾と報告した。今回われわれはせん妄患者についてより詳細な調査と検討をおこない、若干の考察を含めて報告したい。

II. 対象と方法

平成18年1月より同年12月までの1年間に、当院他科入院中に精神科神経科（以下当科と略す）に診療依頼のあった患者で、ICD-10でF05「せん妄」と診断した患者を対象とした。性別、年齢、依頼診療科、発症時使用薬剤、初診時処方薬剤、症状安定時処方薬剤、転帰について、受診記録及び当科診療録より後方視的に調査した。身体疾患で複数回入院したことがあるため、患者数は診療依頼延べ数を採用した。診断が二つ以上併存する場合は、本人の問題を構成する主だった障害の方を採用した。麻薬系鎮痛薬、ステロイド、ヒスタミンH2遮断薬、睡眠薬はせん妄の発症との関連性がいわれており^{3)~6)}、これらの薬剤のせん妄発症時の使用状況を調査した。

III. 結 果

1. 患者数と性別、年齢

当科に診療依頼のあった患者285名中ICD-10でF05「せん妄」と診断した患者は159名（55.8%）で、男性73名、女性86名であった。平均年齢は83.0±8.9歳であった。なお、調査期間中の全入院患者の

平均年齢は59.3±22.5歳であり、当科に診療依頼のあった患者285名の平均年齢は74.4±16.7歳であった。

2. 依頼元診療科別患者数とその割合

依頼元診療科は整形外科55名（34.6%）、循環器内科32名（20.1%）、消化器内科10名（6.3%）、その他の内科22名（13.8%）、外科16名（10.1%）、泌尿器科19名（11.9%）、脳神経外科4名（2.5%）、その他1名（0.6%）であった。

3. 主訴・診療依頼理由

身体科主治医の依頼理由は「不穏・異常行動」が110名（69.2%）と最多で、「明らかな認知症あり」が32名（20.1%）、「精神科治療歴あり」が5名、「不眠」が4名、「幻覚」が2名、「その他」6名であった。なお、院内紹介状に複数の依頼理由が記述されている場合は、最大の依頼理由と思われる項目に分類した。

4. 発症時の使用薬剤

発症時にせん妄発症の誘因となりやすい薬剤を使用していた患者は、麻薬系鎮痛薬4名（2.5%）、ステロイド6名（3.7%）、ヒスタミンH2遮断薬18名（11.3%）、睡眠薬54名（34.0%）であった。なお、割合については重複使用も含まれている。また、これらの薬剤を全く使用していなかった患者は92名（57.9%）であった。

5. 初診時と症状安定時の処方薬剤

初診時の選択薬剤は、トラゾドン（レスリン[®]）80名（50.3%）、クエチアピン（セロクエル[®]）35名（22.0%）の順に多く、ハロペリドール（セレネース[®]）注射14名（8.8%）、2剤以上の併用9名（5.7%）、3名は初診時に薬物療法をおこなわず経過観察とした。治療により症状安定した例は159名中140名（88.1%）であった。症状安定時の使用薬剤は、トラゾドン61名（38.4%）、クエチアピン36名（22.6%）の

Tatsuya Furusho, Yasuyuki Iwamoto: Current status of treatment of patient with delirium in Mazda Motor Corporation Mazda Hospital. Department of Psychiatry, Mazda Motor Corporation Mazda Hospital.
マツダ(株)マツダ病院精神科神経科

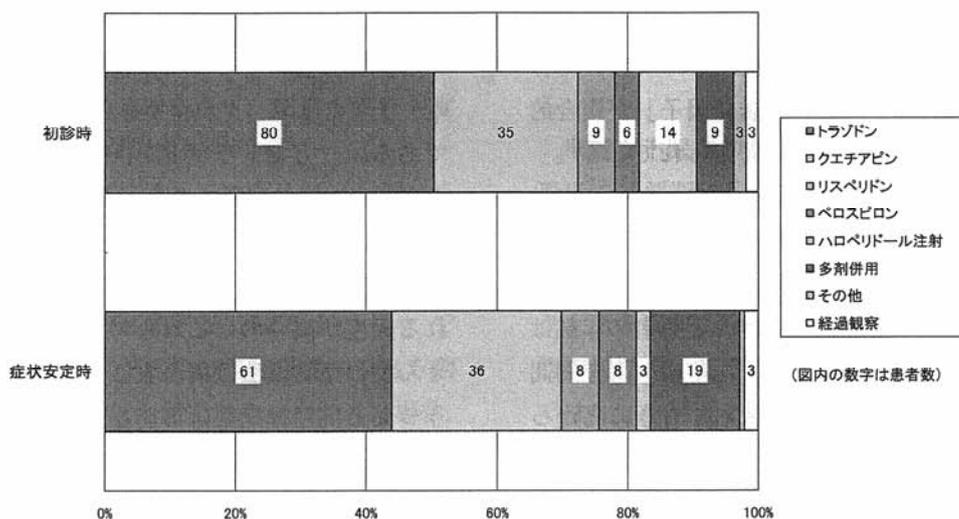


図1 初診時と症状安定時の使用薬剤

順に多く、ハロペリドール注射3名(1.9%)、2剤以上の併用19名(11.9%)であり、3名は症状安定時に薬物療法をおこなっていなかった(図1)。

6. 初診時・症状安定時の薬剤用量と選択薬剤の継続率

初診時の選択薬剤の平均用量はトラゾドン 34.2 ± 18.1 mg, クエチアピン 39.2 ± 22.2 mg, リスベリドン(リスパダール®) 0.93 ± 0.19 mg, ペロスピロン(ルーラン®) 6.7 ± 2.1 mg, ハロペリドール注射 4.8 ± 1.8 mgであった。症状安定時の薬剤の平均用量はトラゾドン 52.5 ± 29.5 mg, クエチアピン 53.0 ± 34.8 mg, リスベリドン 1.3 ± 0.5 mg, ペロスピロン 8.0 ± 4.8 mg, ハロペリドール注射 6.7 ± 2.9 mgであった。初診時の選択薬剤の用量調整で症状安定に至った例はトラゾドン58名(72.5%), クエチアピン27名(77.1%), リスベリドン6名(66.7%), ペロスピロン4名(66.7%)であった(表1)。初診時から症状安定時までハロペリドール注射を継続した例は1名(7.1%)であった。2剤以上の併用では、クエチアピンとリスベリドン併用6名, トラゾドンとリスベリドン併用3名, クエチアピンとオランザピン

(ジプレキサ®)併用2名, クエチアピンとペロスピロン併用2名, その他4名であった。3剤以上の併用は、トラゾドンとクエチアピンとリスベリドン併用の1名のみであった。なお、せん妄における不眠に対して上記薬剤に睡眠薬を併用した例は27名であった。

さらに初診時に処方が多かったトラゾドン処方患者とクエチアピン処方患者を比較してみると、初診時の選択薬剤で症状安定に至らず変薬などの調整を要した例では、トラゾドン処方群は症状安定時にクエチアピンへの変薬8名, ペロスピロンへの変薬3名, 2剤以上の併用5名であった。同様の患者で、クエチアピン処方群は他の薬剤単剤への変薬で安定した患者はおらず、9名がクエチアピンを含めた2剤以上の併用で症状安定に至っていた。

7. 転帰

当院での身体治療終了時の転帰は、「当科終診」112名(70.4%), 「当科外来通院」20名(12.6%), 「当科への転科入院継続」0名(0%), 「他院精神科への紹介」2名(1.3%), 「死亡退院を含めて何らかの要因で治療中断」25名(15.7%)であった。また、「当科終診」患者で3名が入院中に症状改善に至らず退院し、「治療中断」患者で11名は治療により一旦せん妄の改善を認めていた。

表1 初診時・症状安定時の薬剤用量と継続率

	患者数 (名)	初診時用量 (mg)	安定時用量 (mg)	継続率 (%)
トラゾドン	80	34.2 ± 18.1	52.5 ± 29.5	72.5
クエチアピン	35	39.2 ± 22.2	53.0 ± 34.8	77.1
リスベリドン	9	0.93 ± 0.19	1.3 ± 0.5	66.7
ペロスピロン	6	6.7 ± 2.1	8.0 ± 4.8	66.7
ハロペリドール注射	14	4.8 ± 1.8	6.7 ± 2.9	7.1

IV. 考 察

これまでせん妄についての研究は多くなされているが、発症メカニズムはまだまだ解明されておらず、その病態生理に関しては不明な点が多い。中枢神経系の疾患や内科的疾患、中枢神経作用薬物の影響な

どの「直接因子」、年齢や認知症の既往などの「準備因子」、入院による環境変化や心理的ストレス、身体的ストレス、拘禁状態などの「誘発因子」が複合的に作用してせん妄が発症すると考えられている⁶⁾。

一般にせん妄発症の準備因子として、男性で高齢であることが挙げられる⁴⁾⁻⁶⁾。また、65歳以上の入院患者の30%~40%にせん妄の既往があるとされている⁶⁾。当院における結果では、せん妄患者の年齢は当科に診療依頼のあった患者の平均年齢や調査期間中の全入院患者の平均年齢と比較して有意に高かったが、性別による差は認めなかった。せん妄患者で整形外科や循環器内科よりの紹介が多いのは、その疾患特異性から牽引や安静臥床が必要であり、前述の誘発因子が強いこととして理解可能である。

今回の調査では直接因子として睡眠薬の使用が著明で、これらの患者では当科紹介となる2・3日前から不眠時薬として使用されていることが多かった。単純な不眠に睡眠薬が使用された結果せん妄を励起したのか、せん妄にともなう不眠に睡眠薬を使用して症状増悪を来したのかは不明であった。使用されていた睡眠薬は短時間作用型と超短時間作用型の睡眠薬であり、一般的にいわれているように、睡眠薬の単独使用がせん妄に悪影響を及ぼしている印象があった。

せん妄治療では前述の発症因子の低減をおこなうことは原則であるが、発症因子の調整には限界があ

り、多くの場合向精神薬による薬物療法がおこなわれる。せん妄に対しての薬物療法では、わが国では唯一チアプリド（グラマリール[®]）が保険適応の薬剤である。一方でトラゾドン、ミアンセリン（テトラミド[®]）などの抗うつ薬、ハロペリドール、リスベリドン、クエチアピンなど抗精神病薬の有効性についての報告は多く^{4),7)-11)}、実際に臨床現場で使用される頻度が高いのはこれらの薬剤である。当科ではせん妄の薬物療法は概ね表2に準じておこない、抗うつ薬と抗精神病薬は可能な限り単剤使用をめざしている。今回の調査ではトラゾドンとクエチアピンにより薬物療法を開始した患者が多かった。また、トラゾドンとクエチアピンを使用した患者は7割以上で症状改善を認めていた。トラゾドン処方群とクエチアピン処方群の比較から、当科ではより重症のせん妄患者にクエチアピンを処方する傾向があると思われた。しかしクエチアピンの副作用には耐糖能障害があるため、糖尿病患者には禁忌であり、当科では中心静脈栄養をおこなっている患者への使用も控えている。また、重症患者では単剤治療が困難であった。トラゾドンやクエチアピンなど作用時間が短く鎮静作用に優れた薬剤とリスベリドンやオランザピンなど比較的に作用時間が長く抗幻覚作用に優れた薬剤や睡眠薬を併用していた。身体疾患の治療で絶飲食が必要な場合や、不穏・興奮が著明で意識疎通が困難な重症せん妄患者の場合は、内服自体が

表2 せん妄の薬物療法

軽症	トラゾドン	・25~50mg (分2 夕・眠前) から、150mg/日まで漸増
	ミアンセリン	・10~20mg (分1 眠前) から、60mg/日まで漸増
	チアプリド	・25~75mg (分2 夕・眠前) から、150mg/日まで漸増
中等症~ 重症	クエチアピン	・25~50mg (分2 夕・眠前) から、1~2日おきに100mgずつ600mg/日まで漸増 ・頓服として、1回25~50mgを4時間おきに追加
	オランザピン	・2.5~5mg (分1 眠前) から、20mg/日まで漸増 ・頓服としての使用も可能だが、高用量にしても効果はあがりにくい
	ペロスピロン	・4~8mg (分2 夕・眠前) から、24mg/日まで漸増 ・頓服として、1回4~8mgを4時間おきに追加
	リスベリドン	・0.5~1mg (分2 夕・眠前) から、4mg/日まで漸増 ・頓服として、1回0.25~0.5mgを4時間おきに追加
いずれの薬剤も状況に応じて睡眠薬の併用は可能		
内服困難	ハロペリドール注射	・2.5~5mg から、20mg/日まで増量可能 ・点滴静注、筋注、静注（シリンジポンプ）
少量のベンゾジアゼピン系薬剤の併用は可能		

(文献4, 8より一部改変引用)

困難であり、ハロペリドール点滴やリスベリドン液剤、口腔内崩壊錠の睡眠薬を使用せざるを得なかった。有効性や薬効特性のみならず、剤形も処方薬選択の要素となると思われた。

他院での同様の調査では、チアプリド、ハロペリドール、ミアンセリン、リスベリドンの有効性について報告されている^{12),13)}。しかし、対象となる患者の平均年齢は73.2±10.2歳¹²⁾と77.5±10.3歳¹³⁾であり、平均年齢83.0±8.9歳の当院患者への処方動向と単純に比較するのは困難である。高齢者の場合、抗精神病薬の副作用である錐体外路症状や過鎮静が生じやすいと言われている。当科では錐体外路症状が生じにくく、作用時間が短く過鎮静の生じにくいトラゾドンやクエチアピンを選択する傾向があると考えた。また、糖尿病患者にはクエチアピンが禁忌であることから、当科では初診時のトラゾドン処方が結果的に多くなっていた。また、当科への紹介率が全入院患者の7.6%と比較的に高い²⁾ことも、軽症患者が発症早期に紹介されている結果とも思われ、トラゾドン処方の割合が増加する一因かもしれない。当科におけるせん妄の薬物療法は年齢、内服の可否、糖尿病の有無、せん妄の重症度から概ね表3のごとく標準化できそうである。

今回の調査では、せん妄発症の直接要因として睡眠薬の使用がめだつた。また、せん妄発症から治療導入までの期間と治療導入から改善までの期間が相関するとの報告^{13),14)}もあるため、高齢者の不眠に対して睡眠薬ではなくトラゾドンやクエチアピンを使用することで、せん妄の早期治療導入や早期症状改善の可能性があると考えられた。しかし、一般的な

説とは逆に睡眠薬の単独使用によるせん妄予防についての報告¹⁵⁾もあり、さらに慎重な検討が必要である。

単純な不眠なのかせん妄による不眠なのか、臨床現場では判断に苦慮する場合もある。当科ではCL活動の一環として、平成19年5月より病棟単位で月一回程度の症例検討会や勉強会を開始した。看護スタッフの夜間不穏への関心は高く、不穏・せん妄・認知症についての勉強会は好評であった。今後当科では今回の調査を踏まえて、せん妄への対応の標準化と効率化や看護スタッフへの啓発活動の強化をおこなう予定である。

今後の取り組みの結果、状況変化については、まとも次第報告したい。

V. 結 語

マツダ(株)マツダ病院におけるせん妄治療の現況について報告した。平均年齢は83.0±8.9歳であり、調査期間中の全入院患者、当科に診療依頼のあった患者の平均年齢と比較しても高い年齢であった。処方薬剤はトラゾドンとクエチアピンが多く、これらの用量調整および睡眠薬との併用で、症状改善した患者の約70%を占めていた。一方で約15%の患者は睡眠薬も含めた3剤以上の併用を余儀なくされた。発症時の他科使用薬剤では睡眠薬の単独使用がめだつた。高齢者の不眠に対して、睡眠薬ではなく、トラゾドンやクエチアピンを使用することで、せん妄発症予防や早期治療導入の可能性があると考えた。今後はコンサルテーション・リエゾン活動を通じ、せん妄の予防と治療について検討を重ねたい。

表3 当科におけるせん妄の薬物療法

内服可能		85歳以下		85歳以上	
糖尿病なし	軽症	クエチアピン 25mg～	トラゾドン 25mg～		
	中等症～	クエチアピン 50mg～	クエチアピン 25mg～		
糖尿病あり	軽症	トラゾドン 25mg～	トラゾドン 25mg～		
	中等症～	リスベリドン 1mg～	トラゾドン 50mg～		
状況に応じて睡眠薬の併用					
内服困難		85歳以下		85歳以上	
	軽症	リスベリドン液 1mg～	リスベリドン液 0.5mg～		
	中等症～	リスベリドン液 2mg～	リスベリドン液 1mg～		
		ハロペリドール 5mg～点滴	ハロペリドール 2.5mg～点滴		
状況に応じて少量のベンゾジアゼピン系薬剤の併用					

文 献

- 1) World Health Organization: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders; Clinical description and Diagnostic guidelines. WHO, Geneva, 1992 (融 道男, 中根允文, 小宮山実監訳: ICD-10 精神および行動の障害. 医学書院, 東京, 1993)
- 2) 古庄立弥, 岩本泰行: 総合病院の無床精神科におけるコンサルテーション・リエゾン活動の現況, 広島医学: 60: 442-446, 2007.
- 3) Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, et al: Psychoactive medications and risk of delirium in hospitalized cancer patients, J Clin Oncol: 23: 6712-6718, 2005.
- 4) 佐伯俊成, 山下美樹, 田妻 進: がん患者の症状緩和—せん妄, 緩和医療学: 8: 301-305, 2006.
- 5) 小田陽彦, 山本泰司, 前田 潔: せん妄の病態生理はどこまでわかったか, 精神科治療学: 22: 879-884, 2007.
- 6) 一瀬邦弘, 内山 真, 田中邦明, ほか: せん妄とは何か—臨床症状と発症の要因, 臨床精神薬理: 1: 1231-1242, 1998.
- 7) 佐伯俊成: せん妄—ナラティブな世界からみたケア 新規抗精神病薬によるせん妄治療, 緩和ケア: 2: 132-133, 2006.
- 8) Schwartz TL, Masand PS: The role of atypical antipsychotics in the treatment of delirium, Psychosomatics: 43: 171-174, 2002.
- 9) 堀 広子, 中村 純: 高齢のせん妄患者に対する薬物療法, 老年精神医学雑誌: 17: 638-643, 2006.
- 10) 岡本泰昌, 末田耕一, 吉村靖司, ほか: せん妄に対するトラゾドンの治療効果, 精神医学: 39: 1103-1108, 1997.
- 11) 佐川竜一, 奥山 徹, 明智龍男: せん妄の向精神薬による対症療法, 精神科治療学: 22: 885-891, 2007.
- 12) 伊藤 洋, 原田大輔, 林田健一, ほか: 精神医学と睡眠障害—せん妄—, 精神神経学雑誌: 108: 1217-1221, 2006.
- 13) 仲唐安哉, 長尾智美, 立花義浩, ほか: 当院におけるせん妄のコンサルテーション・リエゾン活動, 市立室蘭総合病院医誌: 31: 46-49, 2006.
- 14) 狩野正之, 宮永和夫, 町山幸輝: せん妄の回復に関連する臨床要因について, 精神医学: 37: 1071-1077, 1995.
- 15) 東武昇平, 野口 満, 松尾朋博, ほか: ゴルピデム (マイスリー) による術前高齢者のせん妄予防, 新薬と臨床: 55: 930-933, 2006.

(受付 2007-10-24)

<精神科神経科>

① 向精神薬によると思われる白血球減少症の1例

② 古庄立弥

③ 岩本泰行

④ 広島医学

⑤ 第61巻、第8号、P630-633、2008年

向精神薬によると思われる白血球減少症の1例

古庄 立弥¹・岩本 泰行¹・菅原 文博²

I. 緒 言

向精神薬には種々の副作用が存在し、頻度は高くないが血液・造血管系の副作用として骨髄抑制も存在する。その内訳として最も多いのが顆粒球減少症（顆粒球数 1,500/ μ l 以下）であり、中でもより重篤なもの（500/ μ l 以下）を無顆粒球症という。無顆粒球症は感染症を続発すると致死的となりうる重篤な病態であり注意が必要である。今回われわれは、内服開始後6日で発症し、薬剤性が強く疑われた白血球減少症の1例を経験したので報告する。

II. 症 例

症 例：79歳，男性。

主 訴：頭痛の訴えの増強，食欲不振。

既往歴：77歳時狭心症。

現病歴：X-2年に狭心症と診断され、A診療所に通院し、安定経過していた。この頃より物忘れの自覚もあり、認知症としてドネペジル（アリセプト[®]）を処方されていた。X-1年4月頃より前額部を中心とした頭痛があった。頭痛は拍動性ではなく、左右差を認めず、頭重感に引き続いて発生していた。頭痛もA診療所で加療したが大きな症状変化はなかった。X年9月、農作業中に堤防から2m下の小川に転落し、頭部・全身を打撲した。B病院に搬送されたが頭部CTで頭蓋内に異常所見なく、転落前後の記憶もあり、全身の骨折もないため、経過観察になった。その頃から頭痛の訴えが増強し、不眠、食欲低下が出現し、家にとじこもり、臥床して過ごす状態となった。身体的には異常所見を認めず、A診療所では不眠に対してエチゾラム（デパス[®]）1.5mgが処方されたが効果不十分であった。うつ病発症を疑われX年10月に紹介され当科初診した。初診時は家族に付き添われ車椅子で受診し、独歩は困難であった。小声で語り、質問への返答に遅延を認めた。自身の現状について、「転落により頭痛が生じ、不眠や食欲不振などの症状を引き起こしている」と訴え、

訂正は困難であった。興味・関心の喪失、活動性の減退、悲観的思考、睡眠障害、食欲不振、身体症状に対してのこだわりを認め、中等症うつ病エピソードと診断した。薬物療法はドネペジルを継続し、エチゾラムを減量し、うつ病に対してスルピリド（ドグマチール[®]）100mg、パロキセチン（パキシル[®]）10mg、トラゾドン（レスリン[®]）25mgを開始した。食欲不振が高度であり、本人・家族の入院希望が強く、初診2日後に入院した。

入院時現症：活気に乏しいが疎通性は良好。食欲不振は初診時と比べてやや改善。6時間程度の睡眠は確保できていたが、眠りは浅い。体温36.7℃，血圧136/71mmHg，脈拍76/分。

入院時（初診時）検査所見：白血球3,680/ μ l，赤血球406万/ μ l，Hb11.8g/dl，血小板25万/ μ l，生化学所見に特記事項なし。頭部CTにて全般的な軽度の脳萎縮を認めたが、心電図と胸部X線写真に特記事項なし。

入院後経過：前医処方と外来処方を継続し治療開始した。自宅では食欲不振であったため、数日は点滴加療も行うこととした。入院初日はほとんど自室で臥床経過であったが、翌日には短距離であれば杖歩行で独歩可能となり、徐々に食欲・意欲・体動の改善を認めた。頭痛の訴えは続くものの、悲観的思考や頭痛の原因に対するこだわりは軽減した。第5病日朝に突然の悪寒戦慄と39℃の発熱を認めた。血液検査にて白血球の著明減少（340/ μ l）を認めた。直ちに再検し、白血球770/ μ l（リンパ球29.5%，単球7.5%，後骨髄球1%，桿状核球6%，分葉核球63%）と著明な顆粒球実数の減少を伴う白血球減少症を認めた。薬剤性顆粒球減少症を疑い初診時に当

¹Tatsuya Furusho, ¹Yasuyuki Iwamoto, ²Fumihiko Sugahara: A case of leucopenia, probably induced by psychotropics. ¹Department of Psychiatry, Mazda Motor Corporation Mazda Hospital, ²Department of Internal Medicine, Mazda Motor Corporation Mazda Hospital.

¹マツダ(株)マツダ病院精神科神経科

²マツダ(株)マツダ病院内科

科で処方したスルピリド、パロキセチン、トラゾドン中止し、内科医と連携して白血球減少症に伴う敗血症として治療開始した。高体温に加えて尿量低下を認め、血圧低下(70/40 mmHg)したが、脈拍は正常(66/分)であり、敗血症性ショックと考え、ウリナスタチン(ミラクリッド®)、ドパミン(イノバン®)を併用した。抗菌薬による治療を開始するとともに顆粒球コロニー刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, 以下G-CSFと略す)を使用し、白血球の増加をはかり、第6病日には白血球10,710/ μ l(リンパ球2.5%, 単球0.5%, 骨髄球2%, 後骨髄球10%, 桿状核球15.5%, 分葉核球69.5%)と白血球数の回復を認めた。発症時の血液培養では*Acinetobacter bauannii*が検出された。第13病日以降の血液培養では細菌は検出されなかった。第14病日の検査で白血球4,510/ μ l(好酸球0.5%, リンパ球13.5%, 単球5%, 分葉核球79.5%), 赤血球342万/ μ l, Hb 9.8 g/dl, 血小板28万/ μ lと白血球減少は認められなくなり、第20病日頃には全身状態は改善した。第23病日の検査では白血球3,640/ μ l(好酸球1.5%, 好塩基球1%, リンパ球32.5%, 単球7.5%, 桿状核球0.5%, 分葉核球57%)であった。ス

ルピリド、パロキセチン、トラゾドンの3剤について薬剤リンパ球刺激試験(drug lymphocyte stimulation test, 以下DLSTと略す)を行ったが、すべて陰性であった。また、パッチテストも陰性であった。精神症状の悪化を認めず経過良好であり、第31病日退院した。退院後も当科通院しているが、退院1ヵ月後の検査でも白血球4,910/ μ l(好酸球0.5%, 好塩基球1%, リンパ球20.5%, 単球9%, 桿状核球0.5%, 分葉核球68.5%)と白血球減少を認めず、精神的にも経過良好である。

Ⅲ. 考 察

薬剤性白血球減少症の起こる機序としては、免疫性と中毒性が考えられている。免疫性は比較的に急激な発症で用量非依存性であり、少量の薬剤再投与でも再発する。中毒性は用量と投与期間に比較的依存性であり、少量の薬剤再投与では再発しにくい¹⁾。原因薬剤は向精神薬以外にも消炎鎮痛薬、抗菌薬、抗甲状腺薬、抗不整脈薬などが知られている(表1)。向精神薬では、フェノチアジン系抗精神病薬や抗てんかん薬のカルバマゼピン(テグレート®)の危険性が多く報告されているが、抗うつ薬や抗不安薬

表1 主な顆粒球減少・無顆粒球症の原因薬剤

消炎鎮痛薬	アスピリン, アセトアミノフェン, イブプロフェン, インドメタシン, ベンタゾシン, コルヒチン, ベニシラミンほか
抗菌薬	ペニシリン系, セフェム系, ゲンタマイシン, ストレプトマイシン, クロラムフェニコール, サルファ剤, リファンピシンほか
抗甲状腺薬	メチマゾール, プロピルチオウラシル
降圧利尿薬	カプトプリル, ニフェジピン, メチルドパ, プロプラノール, クロロチアジド系, クロルサリドン, アセタゾラミド, プメタニド
抗不整脈薬	アジマリン, アプリジン, ジゾピラミド, プロカインアミド, プロプラノール, キニジン, プロパフェノン
糖尿病治療薬	トルブタミド, クロルプロバミド
痛風治療薬	アロプリノール
消化性潰瘍薬	H2遮断薬
抗ヒスタミン薬	プロメタジン, クロルフェニラミン
抗精神病薬	クロルプロマジン, フルフェナジン, チオリダジン, クロザピン, ハロペリドール, リスベリドン, オランザピン, クエチアピンほか
抗うつ薬	アミトリプチリン, クロミプラミン, イミプラミン, アモキサピン, ミアンセリンほか
抗不安薬	ジアゼパム, クロルジアゼポキシド
抗てんかん薬	カルバマゼピン, フェニトイン, バルプロ酸ほか
その他	レボドーパ, メプロバメート, テメリジン, チクロピジンほか

文献1), 2)より改変引用

での報告は少ない¹⁾。本症例に使用した薬剤では、本邦ではスルピリド単独および併用での無顆粒球症の報告を認める^{3),4)}のみで、海外でパロキセチンについて1例⁵⁾とトラゾドンについて1例⁶⁾の報告を認めるのみであった。

本症例では、初診時検査で異常所見を認めなかったこと、入院後に体動や食欲などの一般状態の改善を認めた後に悪寒戦慄で急性発症したこと、白血球減少が著明であったことから、薬剤性白血球減少症を疑った。抗うつ薬での白血球減少は中毒性機序が中心と考えられており¹⁾、上述の報告^{3),4)}でも比較的投与期間が長く用量の多い薬剤や増量した薬剤が原因薬剤であった。本症例では内服開始後6日と比較的早期の発症で初期用量での発症であることから、白血球減少の機序として免疫性機序を疑ったが、各薬剤ともDLSTとパッチテストは陰性であり原因薬剤の特定には至らなかった。

無症候性の薬剤性顆粒球減少であれば、感染防止と原因薬剤の中止のみで改善を認める。薬剤性無顆粒球症に対しては原因薬剤の中止とG-CSFもしくはマクロファージコロニー刺激因子使用、続発した感染症に対しては抗菌薬、抗真菌薬が使用されるのが一般的^{1),4),7)-10)}である。G-CSFは有効性が高いものの高価であることから、気分安定薬であるリチウムの有効性について述べた報告¹⁰⁾もあったが、リチウム自体の安全性が課題であり、速効性においてはG-CSFが勝ると思われる。本症例では敗血症を続発しており、被疑薬の中止とG-CSF使用、抗菌薬投与を行った。治療により白血球減少症・敗血症の発症後2日で白血球数の回復を認めたが、敗血症治療のため、全身状態の改善までは2週間程度必要であった。

抑うつ状態に対する薬物療法では、抗うつ薬は単剤で十分量十分期間が望ましいとされているが、実際の臨床現場では異なる作用機序や異なる標的症状の抗うつ薬や抗不安薬が併用されることも少なくない。本症例ではパロキセチンを主剤とし、抗うつ効果に加えてパロキセチンの副作用である嘔気の防止と食欲増進を期待してスルピリドを用い、不眠に対して鎮静効果の強い抗うつ薬であるトラゾドンを用いた。各製薬会社に問い合わせたところ、パロキセチンとスルピリドの処方数は専門医とかかりつけ医の処方比率がほぼ同じであった。トラゾドンについては不明であった。かかりつけ医の処方比率が多い

要因としては、近年のかかりつけ医の抑うつ状態への対応強化やパロキセチンなど副作用の比較的少ない抗うつ薬の登場が考えられるが、スルピリドに関してはうつ病・うつ状態のみならず胃潰瘍の適応もあり、消化器薬としても使用されていることも一因であろう。上述の処方比率から考えるに処方の全体数はかなり多く、今回の副作用発現は確率的には非常にまれな事態と思われた。しかし、十分量十分期間の治療に向けた増量前提の初期用量での副作用発現であることは深刻に受け止める必要がある。外来患者の場合、初診1週間後での再診が多く、服用開始後6日の発症では対応が困難であった。多剤併用ではあるが薬物調整は初診時のみで、入院中の発症であったため迅速な対応が可能であったが、本症例は高齢であり、生命的危機の可能性も十分にあったと考える。本症例を通じて、造血管障害は薬物療法の重大な副作用のひとつであることを痛感した。本症例では副作用発現の被疑薬が3剤あり、同時に開始・中止しており、多剤併用を行ったことも原因薬剤の特定を困難にした一因と思われた。さまざまな理由で薬物療法は多剤併用となり得るが、われわれ臨床医は可能な限り多剤併用とならぬように注意を怠らないこととともに、まれではあるが重大な副作用については十分に理解・把握しておくことが重要である。

なお、今回の副作用発現については、患者本人・家族に説明を行い、関係機関への報告について同意を得て、厚生労働省および各製薬会社に遅滞なく副作用報告を行ったことを付記しておく。

IV. 結 語

向精神薬による白血球減少症が強く疑われた1例を経験した。被疑薬の中止とG-CSF使用、抗菌薬投与により改善を認めた。入院中の発症であり、迅速な対応が可能であったが、生命的危機の可能性も十分にあったと考える。本症例を通じて、造血管障害は薬物療法の重大な副作用のひとつであることを痛感した。薬剤による副作用発現については、われわれ臨床医は注意を怠らないことが重要であるが、厚生労働省および各製薬会社に副作用報告を行うことで注意を促すことも重要と考える。

文 献

- 1) 倉田明子, 稲見康司, 藤川徳美, ほか: 向精神

- 薬による骨髄抑制, 精神科 : 2(1): 72-76, 2003.
- 2) 田中輝明, 小山 司 : 向精神薬による造血障害, 臨床精神医学 : 32(5): 529-537, 2003.
 - 3) 菅野 庸, 澤原光彦, 森下 茂, ほか : 抗うつ薬投与により著明な顆粒球減少をきたした1例, 医学と薬学 : 30(5): 1290-1294, 1993.
 - 4) 平井茂夫, 堀 彰, 有馬邦正, ほか : 向精神薬に起因する薬剤性無顆粒球症の顆粒球コロニー刺激因子 (lenograstim) による治療, 精神医学 : 37(7): 737-742, 1995.
 - 5) Irastorza Eguskiza LJ: Leukopenia as side effect of paroxetine, Actas Esp Psiquiatr: 32(5): 327-328, 2004.
 - 6) Van der Klauw MM, Janssen JC, Stricker BH: Agranulocytosis probably induced by trazodone, Am J Psychiatry: 150(10): 1563-1564, 1993.
 - 7) 鳥居奈央, 前嶋啓孝, 津福久恵, ほか : フマル酸クエチアピンによると思われる無顆粒球症を伴った薬疹の1例, 皮膚科の臨床 : 49(1): 15-18, 2007.
 - 8) 多賀茂樹, 松尾 環, 神余泰宏, ほか : 塩酸リトドリン投与中に好中球減少をきたし G-CSF を投与した1症例, 日本産科婦人科学会中国四国合同地方部会雑誌 : 55(3): 90-93, 2007.
 - 9) 中村 哲, 石田良治, 福家智仁, ほか : 頸部膿瘍を併発した抗甲状腺薬による無顆粒球症の1例, 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 : 78(12): 955-958, 2006.
 - 10) 鈴木克明, 松丸直子, 坂元 薫 : 薬剤性顆粒球減少症にリチウムが有効であった双極性障害の1例, 精神医学 : 44(10): 1101-1105, 2002.
- (受付 2008-3-14)