

抗精神病薬多剤併用からの薬剤減量に電気けいれん療法が奏効した ドパミン過感受性精神病による治療抵抗性統合失調症の1例

東京女子医科大学医学部精神医学講座

ムラオ トモヒコ スガワラ ヒロコ ナガナワ エイコ カワノ マサヒコ イシゴウオカ ジュン
村尾 朋彦・菅原 裕子・長縄 瑛子・河野 仁彦・石郷岡 純

(受理 平成28年1月29日)

A Case Report of the Effect of Electroconvulsive Therapy for a Treatment-resistant Schizophrenia Patient with Dopamine Supersensitivity Psychosis

Tomohiko MURAO, Hiroko SUGAWARA, Eiko NAGANAWA,
Masahiko KAWANO and Jun ISHIGOOKA

Department of Psychiatry, School of Medicine, Tokyo Women's Medical University

Part of treatment-resistant schizophrenia (TRS) may be related to dopamine supersensitivity psychosis (DSP), which is closely related to antipsychotic polypharmacy. Here, we report a case of TRS associated with DSP who was successfully treated with electroconvulsive therapy (ECT) and converted to antipsychotic monotherapy.

The patient was a 62-year-old female. At age 56, she developed psychosis, and administration of antipsychotics was started. After that, the dosage of antipsychotics was increased with each relapse. At age 61, she developed psychosis again and was transferred to our hospital with antipsychotic polypharmacy. Her psychotic symptoms became exacerbated with dose reduction of antipsychotics, and modified ECT was performed. As a result, her psychotic symptoms disappeared, and she was successfully converted to antipsychotic monotherapy.

DSP was first reported by Chouinard et al., and it has been estimated that more than half of TRS may be related to DSP. DSP may be related to the up-regulation and increased supersensitivity of dopamine D2 receptors in the brain. DSP shows exacerbation of psychosis after dose reduction of antipsychotics, and it is difficult to convert to antipsychotic monotherapy from polypharmacy. In this case, the patient was successfully treated with ECT and converted to antipsychotic monotherapy. Further studies are needed to examine the effect of ECT for DSP.

Key Words: treatment-resistant schizophrenia, dopamine supersensitivity psychosis, antipsychotic polypharmacy, electroconvulsive therapy

はじめに

治療抵抗性統合失調症 (treatment-resistant schizophrenia: TRS) とは、2種類以上の異なる抗精神病薬治療に対する十分量、十分期間投与下での非反応の既往、あるいは錐体外路症状などの副作用発現により治療に必要な用量まで投与できない耐索性

不良症例のことを指し、その一部において、ドパミン過感受性精神病 (dopamine supersensitivity psychosis: DSP) の関与が示唆されている。DSPは抗精神病薬の大量投与によって抗精神病薬への耐性が形成され、服薬中断や服薬量減量、ストレスなどで容易に再発再燃を来す病態を指す。DSPは抗精神病薬

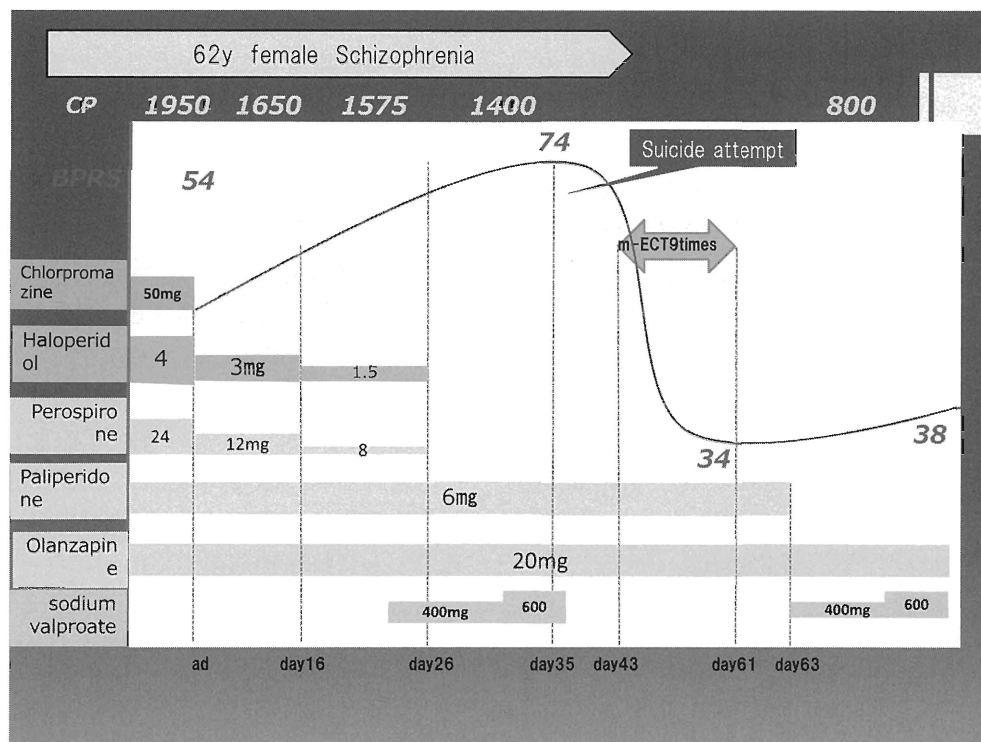


Fig. 1 Score of BPRS and medication after admission
BPRS: Brief Psychiatry Rating Scale.

の多剤併用と密接に関連していることから、統合失調症の薬物療法において抗精神病薬の単剤化を図ることが重要である。今回我々は、抗精神病薬多剤併用からの薬剤減量において、脳に電流を通してけいれんを引き起こすことで精神症状の改善を図る電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy: ECT) が奏効した治療抵抗性統合失調症の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：62歳，女性。

既往歴：子宮筋腫にて子宮全摘術施行。

精神医学的負因：なし。

生活史：同胞5人中末子として出生。幼少期の成長・発達に問題なし。公立高校卒業後，A大学に2年間通学後，海外のB大学に2年間留学し，帰国後にA大学を中退。その後は通訳のアルバイトに従事。23歳時に結婚。挙児3人。結婚後は主婦業の傍ら，夫が経営する飲食店の手伝いをしていた。夫，息子と3人で暮らしている。

現病歴：X-16年(46歳)頃，不眠を訴え近医精神科を受診。不眠症の診断でベンゾジアゼピン系薬剤(zolpidem, etizolam)を処方され，外来通院を継続していた。X-10年(52歳)頃より「姉にお金を

盗まれる」等の被害的な訴えが出現し，X-7年(55歳)には「自宅で物がなくなっている」と訴え，監視カメラを設置し，自宅の鍵や通帳の印鑑を変えろといった行動が目立つようになった。その後，大声を上げ，家から飛び出そうとするといった奇異な行動が出現し，X-6年1月(56歳)急性精神病の診断にてC病院へ入院となった。幻覚妄想状態に対して抗精神病薬の投与が開始され，3週間程で軽快退院となった。

退院後暫くして，「人につけられている」「飲物に毒が入っている」と訴え，再度幻覚妄想状態を呈したため，統合失調症に診断変更され，抗精神病薬が増量された。以降も幻覚妄想状態の再燃にて入退院を繰り返し，X-1年(61歳)に再度幻覚妄想状態で入院した際には主剤のhaloperidolにpaliperidoneが追加された。しかし，不安感や落ち着かなさが強まる状態で続き，結果的に計5種類の抗精神病薬(haloperidol 4mg, chlorpromazine 50mg, paliperidone 6mg, olanzapine 20mg, perospirone 24mg)が併用された状態となったため，多剤併用の影響を心配した家族の希望のもと，X年8月(62歳)に当科紹介初診し，薬剤調整目的にて当院転院となった。

入院時現症：入院時現症：夫につき添われ独歩で

来院。痩せ型で年齢相応の女性。錐体外路症状（手指振戦、筋固縮、小刻み歩行）が認められ、面接中に立位と座位を繰り返し落ち着きに欠ける。意識清明であり、気分症状は認められず、明らかな幻覚や妄想の表出はないが、「頭がぐちゃぐちゃする」、「胸のあたりに何か変なものがある」と体感幻覚を示唆する訴えあり。「薬を減らすと大変なことが起こる」と述べ、薬剤調整に対しては拒否的。食事摂取は良好、睡眠は5時間程度確保。

入院時内服薬：haloperidol 4 mg, chlorpromazine 50 mg, paliperidone 6 mg, olanzapine 20 mg, perospirone 24 mg, flunitrazepam 2 mg, zolpidem 5 mg, biperiden 3 mg.

血液検査：プロラクチン 137.3 ng/ml.

画像検査：特記所見なし.

脳波：中等電位の8-9 Hzの α 波が主体、 α -ブロッキング陽性、光駆動 陰性.

心電図：洞調律、心拍数 88 回/分、QTc 412 msec.

入院後経過：入院後より薬剤調整を開始したところ、抗精神病薬の減量に伴い手指振戦、筋固縮、小刻み歩行といった錐体外路症状は改善が認められたが、次第に臥床がちとなり、体感幻覚の訴えが増加するとともに、「これ以上薬を減らしたら大変なことが起こる」と薬剤調整に対する不安が強まった。Haloperidol, chlorpromazine, perospirone を順次漸減中止し、第26病日にはpaliperidone と olanzapine の2剤が主剤となったが、第35病日には自室内で床に頭を打ち付けるといった奇異な行動が出現した。徐々に精神運動興奮が顕著となり、拒食も出現したため、第43病日より修正型電気けいれん療法(modified ECT: mECT)を開始した。計9回のmECTを施行した結果、精神症状は改善し、食事摂取も良好となった。その後paliperidone を漸減中止し、第63病日には抗精神病薬はolanzapine 単剤となり、試験外泊を経て精神症状の安定を確認し、第90病日に退院となった。

考 察

DSP は1978年にChouinardらが初めて提唱した概念であり¹⁾、TRSの半数以上がDSPによるものと報告されている²⁾。DSPは長期に渡って高用量の抗精神病薬が投与されることによって、脳内ドパミンD2受容体のup-regulationやD2受容体の感受性が増加し、抗精神病薬への耐性が形成される病態と考えられている^{3,4)}。抗精神病薬の多剤併用は、TRSの要因となるDSPを引き起こす可能性が高いこと

からも、統合失調症の薬物療法において抗精神病薬を単剤で使用する事が重要である。しかし、DSPの特徴として、抗精神病薬に対する耐性の増加や遅発性ジスキネジアに加え、薬剤減量や治療中断に伴う急性の再発もしくは精神病症状の増悪があげられており^{5,6)}、抗精神病薬が多剤併用されているDSPにおいて、単剤化を図ることは容易ではない。

本症例では、再発を繰り返す度に抗精神病薬が追加されたことにより、DSPの病態が形成されたと考えられ、抗精神病薬の単剤化を目指したところ、抗精神病薬の減量に伴い精神症状の悪化が認められた。精神症状の悪化に対して、抗精神病薬の増量を回避するため、ECTを施行した結果、精神症状の改善とともに抗精神病薬の単剤化に至った。

DSPに対する薬物療法に関して、risperidoneの持効性注射剤が有効であったとの報告があり⁷⁾、動物実験においてはdopamine partial agonistであるaripiprazoleがD2受容体の感受性の安定化に最も適した薬剤である可能性が示唆されている⁸⁾。一方で、DSPにおけるaripiprazoleへの薬剤変更によって精神病症状が悪化することも報告されている⁹⁾。DSPに対するECTの有効性に関する報告は乏しいが、抗精神病薬が多剤併用されているTRSに対してECTの有効性が示唆されていることから¹⁰⁾、DSPにおける多剤併用の是正において、ECTはD2受容体のdown regulationやD2受容体の感受性是正を介して有効性を発揮する可能性が期待される。DSPに対するECTの有効性に関しては、今後多数例における検討を要する。

結 論

抗精神病薬多剤併用からの薬剤減量において、ECTが奏効したTRSの1例を経験した。本症例から、治療抵抗性統合失調症の一部にはDSPが存在している可能性を考慮して鑑別を行い、DSPであると考えられた場合にはECTを併用することが有効である可能性が示唆された。

開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Chouinard G, Jones BD, Annable L: Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Am J Psychiatry* 135: 1409-1410, 1978
- 2) Chouinard G, Chouinard VA: Atypical antipsychotics: CATIE study, drug-induced movement disorder and resulting iatrogenic psychiatric-like symptoms, supersensitivity rebound psychosis and

- withdrawal discontinuation syndromes. *Psychother Psychosom* **77**: 69–77, 2008
- 3) **Iyo M, Tadokoro S, Kanahara N et al**: Optimal extent of dopamine D2 receptor occupancy by antipsychotics for treatment of dopamine supersensitivity psychosis and late-onset psychosis. *J Clin Psychopharmacol* **33**: 398–404, 2013
 - 4) **Seeman P, Weinshenker D, Quirion R et al**: Dopamine supersensitivity correlates with D2High states, implying many paths to psychosis. *Proc Nat Acad Sci USA* **102**: 3513–3518, 2005
 - 5) **Chouinard G**: Severe cases of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. Diagnostic criteria for the disorder and its treatment. *Schizophr Res* **5**: 21–33, 1991
 - 6) **Moncrieff J**: Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatr Scand* **114**: 3–13, 2006
 - 7) **Kimura H, Kanahara N, Komatsu N et al**: A prospective comparative study of risperidone long-acting injectable for treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis. *Schizophr Res* **155**: 52–58, 2014
 - 8) **Tadokoro S, Okamura N, Sekine Y et al**: Chronic treatment with aripiprazole prevents development of dopamine supersensitivity and potentially supersensitivity psychosis. *Schizophr Bull* **38**: 1012–1020, 2012
 - 9) **Takase M, Kanahara N, Oda Y et al**: Dopamine supersensitivity psychosis and dopamine partial agonist: a retrospective survey of failure of switching to aripiprazole in schizophrenia. *J Psychopharmacol* **29**: 383–389, 2015
 - 10) **Kristensen D, Hageman I, Bauer J et al**: Antipsychotic polypharmacy in a treatment-refractory schizophrenia population receiving adjunctive treatment with electroconvulsive therapy. *J ECT* **29**: 271–276, 2013
-