

原 著

内服困難な患者におけるせん妄にブロナンセリンテープが有効であった3症例

岡山赤十字病院 薬剤部¹⁾, 精神神経科²⁾, 看護部³⁾, 脳神経外科⁴⁾

中尾なつみ¹⁾, 田村 安希¹⁾, 甲元 大樹¹⁾, 小池 彩子¹⁾,
東郷 和美²⁾, 手嶋 幸恵³⁾, 神原 啓和⁴⁾, 中島 誠²⁾,
森 英樹¹⁾

(令和4年8月30日受稿)

要 旨

近年、せん妄対策の必要性はますます高まっている。岡山赤十字病院では、医師、看護師、臨床心理士、薬剤師を含む認知症ケアチームを設置し、せん妄対策にあたっている。薬剤師は投与経路や併用禁忌薬の確認など薬剤に関する多面的な評価を行っているが、糖尿病患者や多剤併用患者など、使用できる薬剤が限られる症例に遭遇することも多い。特に、内服困難な患者においては薬剤の選択肢が少なく、治療に難渋する。今回、せん妄を発症した患者にブロナンセリンテープが有効であった3症例を経験したので報告する。ブロナンセリンはセロトニン・ドパミン遮断薬であり、経口投与時のせん妄に対する有用性については報告が散見されるが、非経口投与時の知見は乏しい。今回の3症例では、経皮投与により内服困難な患者におけるせん妄症状の改善が認められており、ブロナンセリンテープもせん妄に対する有用な薬剤の一つになり得ると考えられた。

Key words : delirium, Blonanserine, transdermal administration, Dementia care team

緒 言

せん妄の発症は、転倒・転落や認知機能の低下、死亡率上昇と関係することが報告されており¹⁾²⁾³⁾、入院の長期化、医療者の業務量増加など、医療コストの増大を招くことも大きな問題となる⁴⁾⁵⁾。せん妄の要因は、直接因子、促進因子、準備因子に分類される(図1)⁶⁾。我が国は超高齢化社会を迎えており、高齢はせん妄の準備因子であることから、今後せん妄対策の必要性はますます高まることが予想される。岡山赤十字病院(以下、当院)では、医師、看護師、臨床心理士、薬剤師を含む認知症ケアチームを設置し、せん妄対策にあたっている。

せん妄の薬物治療においては、糖尿病患者や多剤併用患者など、使用できる薬剤に限りのある症例も多い。中でも、嚥下機能低下などにより内服が困難である症例は薬剤の選択肢が少なく、治療に難渋する。内服困難な患者がせん妄を発症した

場合、まずはハロペリドールを使用することが多いが、パーキンソニズムなどの副作用の出現・悪化が懸念される。さらに、パーキンソン病やレビー小体型認知症患者では、ハロペリドールの使用が困難な場合もある。

ブロナンセリンはリスペリドンやペロスピロンと同じセロトニン・ドパミン遮断薬(SDA)に分類される非定型抗精神病薬であり、2019年に抗精神病薬として初めての剤形である経皮吸収型製剤が発売されている。今回、当院において内服困難なせん妄患者にブロナンセリンテープを使用し、有効であった症例を経験したので報告する。

なお、すべての症例においてブロナンセリンテープと併用禁忌となる薬剤の使用はなかった。また、ブロナンセリンテープはせん妄に対しては適応外使用となるため、患者や家族に十分な説明がなされ、同意を得たうえで使用されていた。

本研究を報告するにあたり、個人情報保護に十分な配慮を行った。また、当院の医療倫理委員会

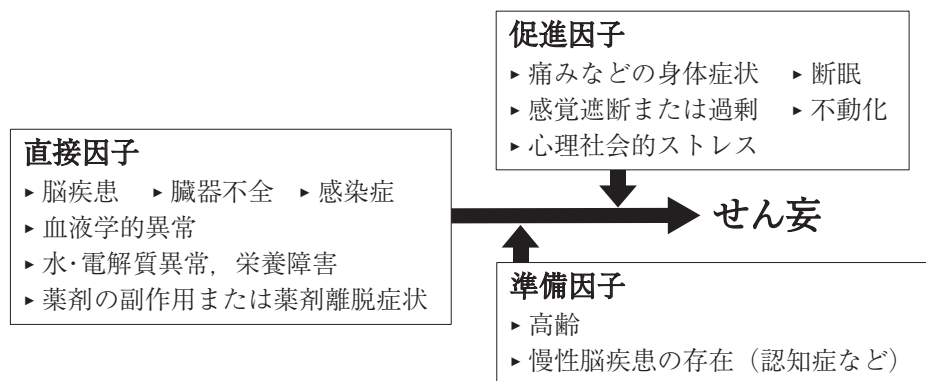


図1 せん妄の発症

八田耕太郎, 岸泰宏 編. 病棟・ICU で出会うせん妄の診かた 中外医学社, 2012: p2 より転載・改変

の承認 (承認番号: 2022-40) を得たものである。

症例および臨床経過

【症例①】80代, 女性.

主 訴: 発熱, 呼吸苦.

現病歴: X年3月31日の食事中に誤嚥・嘔吐があり, その後から発熱, 呼吸苦の症状が生じた. X年4月1日に当院を受診, 呼吸器内科に入院となった.

既往歴: 誤嚥性肺炎, 嚥下障害, 高血圧症, 脂質異常症, 虫垂炎術後.

薬 歴: カンデサルタン錠 2mg 1錠 分1朝食後, クロピドグレル錠75mg 1錠 分1朝食後, セレコキシブ錠100mg 1錠 分1朝食後, プラバスタチンNa錠 5mg 1錠 分1夕食後, ボノプラザン錠10mg 1錠 分1夕食後.

アレルギー歴, 副作用歴, 家族歴: 特記事項なし.
入院時現症: 体温 38℃, 呼吸数 27回/分, SpO₂ 80% (鼻カニューラ酸素 2L/分),

血圧 95/61mmHg, 脈拍 98回/分,

身長 138.0cm, 体重 30.0kg.

血液検査所見: 白血球数(white blood cell: 以下, WBC) 24,980/ μ L, C反応性蛋白 (C-reactive protein: 以下, CRP) 15.63mg/dL, 血清クレアチニン (serum creatinine: 以下, Scr) 1.49mg/dL, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase: 以下, AST) 23 U/L, アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase: 以下, ALT) 10 U/L.

入院後経過: 誤嚥性肺炎として, 絶飲食管理で抗菌薬の点滴治療が開始となった. 第4病日よりつじつまの合わない発言があり, 第5病日には興奮して大声をあげるなど, 過活動型せん妄の症状が

みられた. 身体的治療の妨げや転倒転落につながる危険があったため, ハロペリドール注射液 5mg を投与したが, 点滴後も興奮状態が続き, 第6病日に精神神経科にコンサルトとなった. 絶飲食管理中のため内服による治療は困難であり, 第6病日よりブロナンセリンテープ20mgが開始となった. ブロナンセリンテープ開始当日から夜間の興奮はみられず, せん妄症状は消失した. また, 夜間の不眠や日中の傾眠傾向もなく, 第43病日に転院となるまでせん妄の再発症はなかった. 臨床経過と主な使用薬剤は図2に示す.

【症例②】80代, 男性.

主 訴: 労作時息切れ.

現病歴: X年6月ごろから息切れの症状があり, X年9月8日に呼吸困難も生じたため当院を受診, 循環器内科に入院となった.

既往歴: パーキンソン病, 高血圧症.

薬 歴: トラセミド錠 4mg 0.5錠 分1朝食後, ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg 1錠 分1朝食後, アピキサバン錠2.5mg 2錠 分2朝夕食後, スボレキサント錠15mg 1錠 分1眠前, レボドパ・カルビドパ水和物配合錠100mg 3錠 分3毎食後, レボドパ・カルビドパ水和物配合錠50mg 3錠 分3毎食後, メマンチン塩酸塩錠10mg 1錠 分1朝食後, スピロラクトン錠25mg 1錠 分1朝食後.
アレルギー歴, 副作用歴, 家族歴: 特記事項なし.
入院時現症: 体温 36℃, 呼吸数 23回/分, SpO₂ 96% (室内気),

血圧 110/71mmHg, 脈拍 83回/分,

身長 155.0cm, 体重 55.2kg.

血液検査所見: WBC 3,900/ μ L, CRP 0.16mg/dL, Scr 1.08mg/dL, AST 16U/L, ALT 3 U/L, 脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptides:)

BNP) 425.1pg/mL.

入院後経過：急性心不全として治療開始となった。第1病日の夜間より暴言や暴力など過活動型せん妄がみられ、第2病日に精神神経科にコンサルトとなった。せん妄の直接因子となり得るレボドパ・カルビドパ水和物配合錠が減量され、クエチアピンフマル酸塩錠50mgが開始となった。しかし、薬剤の変更後も興奮状態であり、拒薬もみられた。パーキンソン病のためハロペリドールが使用できず、ブロナンセリンテープ20mgが開始となった。第3病日は一転して傾眠となったため、ブロナンセリンテープは中止され、クエチアピンフマル酸塩錠は25mgへ減量となった。しかし、第8病日より、衣服を脱ごうとするなど再度不穏状態がみられたため、認知症ケアチームより提案があり、第9病日よりブロナンセリンテープ20mgが再開された。第24病日に転院となるまで、多少の傾眠はあるもののせん妄の再発症はなかった。臨床経過と主な使用薬剤は図2に示す。

【症例③】80代、男性。

主 訴：倦怠感。

現病歴：X-1年12月末ごろから食思不振があり、X年1月には全身倦怠感も強くなった。X年1月5日に近医を受診し、随時血糖が800mg/dLを超えていたため当院に紹介され、総合内科に入院となった。

既往歴：肺癌術後、糖尿病、高血圧症。

薬 歴：ダパグリフロジン錠5mg 2錠 分1朝食後、リナグリプチン錠5mg 1錠 分1朝食後、メトホルミン塩酸塩錠250mg 2錠 分2朝夕食後、アムロジピン錠5mg 2錠 分1朝食後、ピタバスタチンCa錠1mg 1錠 分1夕食後、フェブキソスタット錠10mg 1錠 分1朝食後。

アレルギー歴、副作用歴、家族歴：特記事項なし。

入院時現症：体温 36.3℃、呼吸数 16回/分、SpO₂ 99%（室内気）、

血圧 148/94mmHg、脈拍 90回/分、

身長 163.2cm、体重 53.4kg。

血液検査所見：WBC 6,420/ μ L、CRP 0.66mg/dL、Scr 1.98mg/dL、AST 20U/L、ALT 30U/L、Hemoglobin A1c (HbA1c) 8.8%、随時血糖 782mg/dL。

入院後経過：血糖コントロールのため、インスリンヒト注射液の点滴治療が開始となった。入院直後より点滴ルートの自己抜去や看護師への暴力など過活動型せん妄がみられ、第2病日に精神神経

科にコンサルトとなった。嚥下機能の低下や拒薬により内服が困難であったため、認知症ケアチームよりブロナンセリンテープ20mg使用の提案があり、開始となった。第2病日の夜間は、モニターを外してしまうなどの行為はあるが暴力はなく、時間帯によっては入眠できていた。第3病日以降、活動性は高いが会話は成り立つようになった。夜間もブロナンセリンテープに加え、必要時ハロペリドール点滴静注5mgやトラゾドン塩酸塩錠25mg、スボレキサント錠15mgを使用し入眠できるようになり、第18病日に退院となるまで、せん妄の再発症はなかった。臨床経過と主な使用薬剤は図2に示す。

考 察

ブロナンセリンはドパミン D₂およびセロトニン 5-HT_{2A} 受容体への高い親和性を示す一方で、 α 遮断作用や抗コリン作用を持たず、耐糖能にも影響が少ないことが報告されている⁷⁾。ブロナンセリンの経口投与時のせん妄に対する有用性については報告が散見される⁸⁾⁹⁾が、非経口投与時の知見は乏しい。

経皮吸収型製剤の有用性として、内服困難な患者に投与できること以外にも、非侵襲的であること、投与や中断が簡便であること、貼付の有無や用量を視認できること、食事の影響を受けにくいことなどがあげられる。

今回の3症例では、すべて内服が困難な状況でブロナンセリンテープが開始されていた。症例①では、ハロペリドールが無効であったためブロナンセリンテープが開始となり、せん妄症状は速やかに消失した。症例②ではパーキンソン病のためハロペリドールが使用できず、ブロナンセリンテープが開始となった。入院中、2度せん妄が発症したが、どちらもブロナンセリンテープ使用で速やかに不穏状態は改善した。しかし、ブロナンセリンテープ開始後に日中の傾眠傾向がみられ、1度目は中止となったが、2度目は継続された。この相違の要因として、併用していたクエチアピンの用量が2度目では減量されていたことが考えられる。症例③は興奮状態による拒薬や点滴ルートの自己抜去リスク、糖尿病の既往などを鑑みてブロナンセリンテープが選択された。ブロナンセリンテープ開始によりせん妄の再発症はなかったものの、不眠のコントロールは不十分であり、他剤

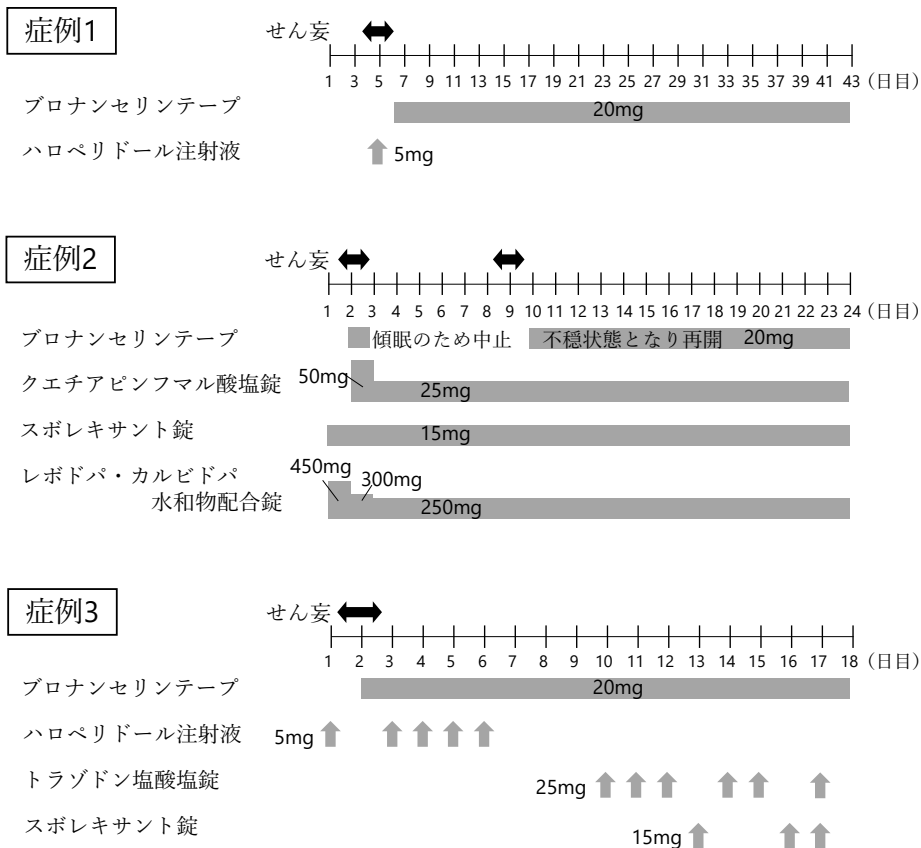


図2 臨床経過と主な使用薬剤

の併用がなされていた。

統合失調症に対する我が国でのプロナンセリンテープの投与量は40mgであるが、今回の3症例では20mgと低用量であった。その理由として、高齢者への使用であることが考えられる。また、プロナンセリン錠の統合失調症に対する投与量は8mg～16mg（最大24mg）であるが、せん妄に対して使用した報告では、5.17mg～9.5mgと低用量であった⁸⁾⁹⁾。経口投与時の報告と同様に、経皮投与でも、低用量の使用でせん妄症状の改善が認められた。

プロナンセリンテープの半減期は約42時間であり、定常状態に達するまでに7日間かかるが¹⁰⁾、今回の3症例ではプロナンセリンテープの貼付を開始した初日からせん妄症状の改善がみられた。血中濃度が定常状態に達する前に効果が認められたことから、投与初期の血中濃度の立ち上がり効果が発現に関与する可能性があり、20mgよりさらに低用量でも効果が得られる可能性も考えられた。

プロナンセリンテープは併用禁忌薬が複数あるため相互作用への注意を要する薬剤であり、併用禁忌薬が使用されていないか薬剤師による確認がなされていた。プロナンセリンテープの使用にあ

たっては、薬剤師が患者や家族への服薬指導、医療スタッフへの情報提供を十分に行うことが重要であり、当院では、薬剤師が認知症ケアチームの一員として、その活動を行っている。

本研究の限界として、カルテによる後方視的研究であること、せん妄の改善にプロナンセリンテープ以外の因子が関与していたかどうかを評価できていないことが挙げられる。また、せん妄治療としてはまず原因となる直接因子の除去が必要であるが、今回の3症例では十分でなかった部分もあり、今後の課題である。しかしながら、内服困難な患者におけるせん妄に使用できる薬剤はますます必要性が高まっており、今後、せん妄に対するプロナンセリンテープの有用性のさらなる検討を行っていききたい。

結 論

内服困難な患者におけるせん妄にプロナンセリンテープが有効であった症例を報告した。プロナンセリンテープもせん妄に対する有用な薬剤の一つになり得ると考えられるが、さらなる有効性・安全性の検討が待たれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

文 献

- 1) Brand CA, Sundararajan V, et al : A 10-year cohort study of the burden and risk of in-hospital falls and fractures using routinely collected hospital data. *Qual. Saf. Health Care* **19**(6) : e51, 2010.
- 2) Davis DHJ, Terrera GM, et al : Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old : a population-based cohort study. *Brain* **135**(Pt 9) : 2809-2816, 2012.
- 3) Edlund A, Lundstrom M, et al : Delirium in older patients admitted to general internal medicine. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* **19**(2) : 83-90, 2006.
- 4) Siddipi N, House AO, et al : Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients : a systematic literature review. *Age ageing* **35**(4) : 350-364, 2006.
- 5) Leslie DL, Marcantonio ER, et al : One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch. Intern. Med.* **168**(1) : 27-32, 2008.
- 6) 岸 泰宏 : 第1章 総論. 病棟・ICU で出会うせん妄の診かた (八田耕太郎編), 1-18, 中外医学社, 東京, 2012.
- 7) 村上光邦, 西川弘之, 他 : ドパミン—セロトニン拮抗薬—新規統合失調症治療薬 blonanserin の受容体結合特性— . *臨床精神薬理* **11**(5) : 845-854, 2008.
- 8) Kato K, Yamada K, et al : Blonanserin in the treatment of delirium. *Psychiat. Clin. Neuros.* **65**(4) : 389-391, 2011.
- 9) 富樫哲也, 堤 淳, 他 : せん妄に対するブロナセリンの使用経験. *臨床精神医学* **44**(7) : 1011-1016, 2015.
- 10) 住友ファーマ(株) : ロナセン[®]テープ医薬品インタビューフォーム. 2022年4月改定 (第11版).

<Abstract>

Three cases in whom blonanserin transdermal patch therapy showed effectiveness on delirium in patients having difficulty with oral administration

Natsumi Nakao¹⁾, Aki Tamura¹⁾, Hiroki Komoto¹⁾, Ayako Koike¹⁾,
Kazumi Togo²⁾, Yukie Teshima³⁾, Hirokazu Kambara⁴⁾, Makoto Nakashima²⁾ and Hideki Mori¹⁾

¹⁾Department of Pharmacy, ²⁾Department of Neuropsychiatry, ³⁾Department of Nursing,

⁴⁾Department of Neurosurgery, Japanese Red Cross Okayama Hospital

The demand for treatment of delirium has been growing. The Japanese Red Cross Okayama Hospital has established a dementia care team consisting of physicians, nurses, clinical psychotherapists and pharmacists to care for patients with delirium. The pharmacists conduct multidimensional evaluations including confirmation of administration routes and contraindications, and they frequently encounter cases in whom the allowable drugs are limited such as patients with diabetes mellitus and patients under polypharmacy. Above all, it is difficult to treat patients having difficulty with oral administration due to a very limited choice of

drugs. We report our recent experience of three cases of delirium in whom blonanserin transdermal patch therapy showed effectiveness. There are several reports on the effectiveness of oral administration of blonanserin, a serotonin-dopamine antagonist, for delirium; however, it was not known if parenteral administration of blonanserin is effective. Our three cases showed improvement of symptoms of delirium after dermal administration of blonanserin to patients who had difficulty with oral administration. These cases suggest that blonanserin transdermal patch therapy can be an effective treatment for delirium.