

リスペリドンの速効性



今回はある薬局薬剤師さんからの質問からの**私的考察**になります。リスペリドンは**速効性**を期待して**頓用**で用いられるのは、どのような機序によるのでしょうか?という内容です。

1) 症例の紹介

87歳男性(身長170cmで体格は良い)。認知症で仕事への依存度が高く、時々「仕事へ行く」と言っては徘徊したり、暴れたりする。その時に**リスペリドン内用液**を服用すると**直ぐに落ち着く**。

合併症・既往歴: 認知症、高血圧、糖尿病、前立腺肥大など

処方薬と規格(用法用量省略): グリメピリド3mg、ジャヌビア50mg、タムスロシン0.2mg、メマンチン10mg、カマ330mg、デパケンR200、リスペリドン0.5mgの7種類を定期薬とし、興奮ひどい時用にリスペリドン内用液を頓用。

※高血圧用にアムロジピンが利用されていたが約半年前に収縮期血圧110になった時点で中止となる。

今回の質問のきっかけとなったイベント: 徘徊で外に出た時、落ち着かせようと外でリスペリドン内服液を飲ませたら、**服用後数分**で座り込んでしまい立てなくなった。

☛一般に抗精神病薬は少なくとも4週間ほど服用を続けて効果判定されるとされているのに、何故、**数分程度で効果がでる**のだろうか?という疑問になります(今回は副作用例になりますが)。

2) リスペリドンの基本的な特性

・リスペリドンは第二世代(非定型)抗精神病薬で**セロトニン・ドパミン遮断薬(SDA)**に分類されています。主な作用機序は**抗ドパミン作用による陽性症状改善**と**抗セロトニン作用による陰性症状改善**になります。多元受容体作用の通称MART Aには分類されていませんが、脳内の他の受容体への作用も知られています。

☛**他の受容体への作用**: 資料としては古くなりましたが上島国利監修「統合失調症と類縁疾患、メディカルビュー社(2005年)」に掲載されている抗精神病薬の神経伝達物質受容体への親和性の表を一部引用すると**リスペリドンは次表上段**のようになっています(数値は *in vitro* 実験による K_i 値(nmol/L)で数値が小さいほど受容体への親和性が高く遮断作用が強くなります)。

成分名	$\alpha 1$ 受容体	D2受容体	H1受容体	ムスカリン受容体	セロトニン2A受容体
リスペリドン	2.7	3.8	5.2	34,000	0.2
クエチアピン	8.1	770	19	1,400	31

in vitro 実験なので**臨床効果とは必ずしも一致はしません**が、 **$\alpha 1$ 受容体**や**H1受容体**への阻害効果も1桁台で**抗セロトニン作用**にはかないませんが、**意外と阻害作用がある**ことがうかがえます。

ちなみに臨床的な影響としては次が考えられます。

アドレナリン $\alpha 1$ 受容体の阻害: 低血圧(血管の受容体)、鎮静・過鎮静(脳内の受容体)

ヒスタミンH1受容体の阻害: 眠気、鎮静、食欲亢進(脳内の受容体)

・リスペリドンの**活性代謝物**の血中濃度**半減期**は約**20時間**で、1日2回投与では投与間隔(12時間)

÷半減期(20時間)=0.6となります。この値が**3以下**であると**定常状態が存在**する薬となりますから、リスペリドンの活性代謝物でみる限り、約4.5半減期後の**90時間(約4日)後には定常状態に達して安定した薬効が期待**できるタイプの薬になります。

- ☛前述しましたが抗精神病薬の場合は投与開始後4週間(著書によっては8週間)で効果判定をする、つまり**安定した効果発現には4週間程度はかかる**という意味になり、リスペリドンは『**定常状態に達すれば安定した効果ができる**』という前述の理論の**例外的存在**の薬になります。脳内物質のやりとりが安定するまでには、それなりの一定期間が必要なようです。

3) リスペリドンの速効性効果は何によるのか？(以下、私見になりますのでご注意を)

①数分で座り込んで立てなくなったのは？

- ・今回の副作用と思われる症状は**低血圧**(もしくは起立性低血圧)が発現した可能性を強く示唆します。
- ・抗ドパミン作用や抗セロトニン作用による急性の低血圧は考えにくく、 $\alpha 1$ 遮断作用による低血圧が最も考えやすそうです。リスペリドンの**血管の $\alpha 1$ 遮断作用**は恐らく**血中濃度依存的に効果発現**すると考えられますから内服**液剤**のTmax**0.8時間**よりかなり**前の段階で $\alpha 1$ 遮断効果が現れた**と考えても良い気がします。元々**血圧が低め**になっていた可能性の高い患者さんですからリスペリドンによる $\alpha 1$ 遮断作用が頓用することで定期薬のリスペリドン $\alpha 1$ 遮断作用に**上乘せ**的な**過剰**となり**低血圧**を起こし**座り込んで**しまったのではないのでしょうか。
- ・さらに**徘徊中**での頓用なので、歩き回ること**で血流速度が速く**なり、薬物の標的部位への到達も早くなり**効果発現もさらに早められた**のではないのでしょうか(**早足**でせかせかと徘徊する人もいます!)。
 - ☛座り込んだ時の血圧は不明ですが現在は必ず家に帰ってから内服液剤を飲ませているそうです。

②リスペリドンの頓用で興奮状態の軽減に速効性がある理由とは？

- ・本来の作用である陽性症状の改善効果ができるには時間がかかるものの**興奮時に頓服**すると比較的**すぐに効果が現れる**場合が多いようです。
- ・本症例ではベースに**定期薬のリスペリドン**が投与されているので、脳内環境としては既に十分リスペリドンに反応できる状態にあると考えられます。つまり**血中濃度に**関連した**薬理作用が期待できる**状態になっており、**頓用による増量**でTmaxに達する**かなり前に興奮**という陽性症状を抑制するとは考えられないのでしょうか。
- ・さらに脳内の $\alpha 1$ 受容体遮断作用による鎮静作用とH1受容体遮断作用による鎮静作用も追加効果として期待できます。前述①のように、これらの作用は元々血中濃度依存的な作用を示すはずです。
 - ☛あくまで私見ですが、認知症患者さんで他に抗精神病薬の定期処方がなく、**リスペリドンの頓用処方のみ**で早めに興奮がおさまるのは抗ドパミン作用による陽性症状改善より **$\alpha 1$ 遮断作用**や**抗ヒスタミン作用**による**鎮静**作用が血中濃度と正の相関をして速効的に効いているように思えます。

4) リスペリドン以外で頓用効果のある薬は？

ここで抗精神病薬に認知症の周辺症状の興奮状態に頓用での効果があるのはリスペリドンだけでしょうか？というのが気になります。この数年来現場に入ることが無くなったので先の薬剤師さんに尋ねると**クエチアピンの頓用**もよく処方されるとのことでした。限定された薬局の情報なので世の中では更に興奮状態を抑える抗精神病薬の頓用があるかもしれませんがクエチアピンの特性も見てみましょう。

クエチアピンはMARTAに分類される抗精神病薬で先の資料では **$\alpha 1$ 受容体**へのKi値は**8.1と1桁**で**強めの阻害効果**が見られます。錠剤のTmaxは1時間以上ですが**細粒は0.72時間**なのでクエチアピンも細粒であれば十分に頓用利用が可能だと思われます。さらに頓用に限らず在宅生活が困難な認知症患者さんの興奮状態にクエチアピンを利用するという報告もあります。(終わり)