

Clonazepam の薬原性錐体外路症状に対する有効性

水野 創一* 前田 孝弘* 宮岡 剛*
 稲垣 卓司* 堀口 淳*

抄録：本邦ではてんかん治療薬としてのみ承認されている clonazepam の適応外使用の中で、薬原性錐体外路症状に焦点を当てて概説した。Clonazepam は強力な抗けいれん作用を持つ高力価の benzodiazepine 系薬剤で、GABA 神経系を介して様々な薬理作用を発揮することが知られており、てんかん以外にも抑うつ状態や躁状態、パニック障害（米国では承認済み）、抗精神病薬による錐体外路症状、神経内科疾患などに対して臨床的に使用されている。本邦では医薬品の適応枠に制限が加えられる傾向にあり、適応外使用は臨床上避けられない状況である。中枢神経系は他臓器に比べて構造や機能が複雑であるため薬効評価や臨床症状を把握することは困難であるが、今後は適切な治療研究によって薬剤が本来持っている効能を再評価し、医療に還元することが望まれる。

臨床精神薬理 5: 529-536, 2002

Key words: clonazepam, off-label use, drug-induced extrapyramidal symptoms

はじめに

一般に適応外使用とは①既承認薬の適応症以外への使用、②規定容量以上の投薬、③投薬法の変更、④年齢制限外の使用、⑤禁忌対象疾患への投与などを意味する⁴⁹⁾。本邦では医薬品の適応枠に制限が加えられる傾向にあるが、患者を含めた社会全体に与える利益を考慮した場合、適応外使用は臨床上避けられない状況にあることも事実である。近年の米国では医薬品の適応枠拡大の動きが進んでおり、医療問題発生時の責任所在の明確化や医療情報の開示などに対して積極的に取り組んでいる。本邦でも適応外使用薬剤について有効性

を評価し、正当に使用できる方針を打ち出す必要がある。今回議題に挙げる clonazepam (以下: CZP) も適応外処方が臨床上頻繁に行われ、それらの有効性がある程度確立されている経緯を持つ薬剤である。

I. CZP の歴史

CZP は1973年、スイス・ロシュ社 (F. Hoffmann La Roche) によって開発、発売された benzodiazepine (以下: Bz) 誘導体であり、1975年に米国食品医薬品局 (The Food and Drug Administration, 以下: FDA) によって抗けいれん薬として承認され⁷⁾、アメリカ・ロシュ社より発売された (商品名: KLONOPINE®)。抗けいれん作用は diazepam や nitrazepam に比べて数倍~十数倍強力であるとされ⁶⁾、現在市販されている Bz 系薬剤の中では高力価の部類に属する。市販当初はてんかん発作の抑制、特に難治性の欠神発作や精神運動発作、ミオクローヌス発作などに対

Efficacy of clonazepam on drug-induced extrapyramidal symptoms.

*島根医科大学精神医学講座

(〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1)

Soichi Mizuno, Takahiro Maeda, Tsuyoshi Miyaoka, Takuzi Inagaki and Jun Horiguchi: Department of Psychiatry, Shimane Medical University, 89-1, Enyacho, Izumo, Shimane, 693-8501 Japan.

して広く使用されていたが、80年代に入って Tourette's 症候群³⁹⁾やジストニア⁵²⁾、躁病¹¹⁾、うつ病³⁴⁾、分裂感情障害⁵²⁾、パニック障害³⁾に対して使用され、その有効性が報告され始めた。90年代に入ると CZP のパニック障害に対する有効性が二重盲検比較試験によって確認され、1997年に米国でパニック障害の適応追加が得られている。本邦では1981年、日本ロシユ社（商品名：リボトリール[®]）と住友化学（現住友製薬、商品名：ランドセン[®]）からてんかん治療薬として発売されたが、精神科領域あるいは神経内科領域の様々な疾患に対して適応外使用が行われている。本稿では CZP が未承認となっている薬原性錐体外路症状に対する使用状況やその効果、適応外使用に至った根拠などに焦点を当てて概説する。

II. 薬物構造・薬物動態

CZP は 7-nitrobenzodiazepine 誘導体であり、 γ -aminobutyric acid (以下：GABA) 作動性神経の GABA_A 受容体複合体内の α サブユニットと結合する。その結果同複合体内の β サブユニットと GABA の親和性を高めて Cl イオンの細胞内への流入による過分極を引き起こし、薬理作用を発揮させると考えられている^{19,28,55)}。

本邦では CZP の市販剤型として錠剤 (0.5, 1, 2 mg)、細粒 (0.1%, 0.5%) があるが、米国では錠剤のみ、欧州諸国ではそれらに加えて液剤 (drop) と注射剤 (1 mg/ml) が使用されている。内服後は胃や十二指腸、上部小腸から速やかに吸収され、2 mg の錠剤を健常成人が 1 回服用した場合の血中濃度のピークは 1~2 時間後で概ね 6.5~13.5 ng/ml であるが³²⁾、てんかんの症例を実際に用いて EEG モニターによって厳密に判定した抗けいれん作用の発現は経口投与後約 20~60 分であり、その速効性が報告されている²⁰⁾。定常状態では 6 mg/day の投与が概ね血中濃度 25 ng/ml に当たり²⁷⁾、健常成人では経口投与量と血中濃度とがほぼ正確な直線関係となる¹⁴⁾。CZP は血中ではその約 86% がアルブミンと結合しており²⁹⁾、血中半減期は 18~39 時間³³⁾ (平均 26 時間³³⁾) とやや長い。肝で C-3 位の酸化的水酸化と 7-ni-

tro 基の還元によって 7-アミノおよび 7-アセチルアミノ誘導体となり、これらは薬理的に不活性である³⁰⁾。概ね腎排出だが、経口投与された CZP の約 20% が便中に排出される⁴⁵⁾。このように CZP は血中半減期がやや長いため、時に筋緊張低下や眠気、易刺激性などの有害作用を生じることがあるが⁶⁴⁾、特記すべき活性代謝物がなく急性毒性は他の Bz 系薬剤に比べて低いため⁵⁹⁾、比較的広範囲の疾患に対して使用しやすい薬剤と考えられてきた。

III. CZP の各神経系への影響

CZP の各神経系に及ぼす影響は、他の Bz 系薬剤と同様に Bz 受容体を介した GABA 神経系の賦活によって抗けいれん・抗不安・筋弛緩作用を発現させ⁵³⁾、また賦活された GABA 神経系を介してノルアドレナリン (以下：NA) 神経系やドパミン (以下：DA) 神経系の代謝回転を抑制し、それらの機能を低下させると考えられている⁵⁰⁾。一方、CZP は Bz 系薬剤の中でもセロトニン (以下：5-HT) 神経系への作用が強いと考えられてきたが、CZP の 5-HT 神経系への影響については未だ一定の見解に至っていない。CZP 投与が髄液中の 5-HT および 5-HIAA 濃度を上昇させるという報告¹⁰⁾や、反対に低下させるという報告¹²⁾に意見が分かれた時期があったが、結局 5-hydroxytryptophan の蓄積率の変化から CZP は 5-HT の利用率を低下させ、5-HT 神経系の機能を低下させるであろうと考えられている⁵⁴⁾。CZP は定型的な抗うつ薬が無効な難治性うつ病に対して効果があるとする報告³⁴⁾があるが、うつ病での 5-HT 受容体過感受性仮説に対して上述の 5-HT 神経系への作用仮説は矛盾しない。いずれにしても CZP の各神経系への影響については臨床症状の経緯や観察時期、併用薬剤との関連なども含めて総合的に考慮されるべきである。

IV. 薬原性錐体外路症状の治療における CZP の位置付け

抗精神病薬は一般に種々の副作用を引き起こす

表1 薬原性錐体外路症状のメカニズム (原田²¹⁾を一部改変)

| 発現時期別にみた錐体外路症状 | 想定されるメカニズム |
|-------------------|--|
| 急性症状 | |
| 急性アカシジア | NA, H 神経系の機能亢進, DA, GABA 神経系の機能低下, 5-HT 神経系の何らかの関与 |
| 急性ジストニア | DA 神経系内での代謝亢進, Ach 神経系の優位, 赤核 σ 受容体の関与 |
| 急性パーキンソニズム | DA 神経系の機能低下 |
| 移行型・特殊型 | |
| Restless Legs 症候群 | NA 神経系の機能亢進, DA, Ach, GABA, H 神経系の機能低下 |
| Pisa 症候群 | DA, Ach 神経系の機能調節障害 |
| Meige 症候群 | DA, Ach 神経系の機能調節障害 |
| 遅発性症状 | |
| 遅発性ジスキネジア | DA, NA 神経系の機能亢進, Ach, GABA 神経系の機能低下 |
| 遅発性ジストニア | DA, Ach 神経系の機能調節障害 |
| 遅発性アカシジア | DA, NA 神経系の機能亢進, GABA 神経系の機能低下 |

が、中でも錐体外路症状は最も出現頻度の高いものの1つである。抗精神病薬の主な作用機序はシナプス後 DA 受容体遮断であるが、表1²¹⁾に示すように薬原性錐体外路症状の発現には DA 以外にもいくつかの神経系が複雑に関与している。近年本邦では精神分裂病と気分障害の治療アルゴリズム²²⁾が作成され、薬剤選択や副作用への対応、維持療法の期間、難治例への対処などを行う動きがあり、各錐体外路症状の発現機序を把握した上で合理的な対応が求められている。

以下に薬原性錐体外路症状の中で CZP が治療上有効と考えられているものを挙げ、その特徴や治療手順について述べる。

1. 急性アカシジア

急性アカシジア (以下: AA) は抗精神病薬治療を開始後 3~12 週の間に出現しやすく、漠然とした不安焦燥感や易刺激性などのため落ち着きなく歩き回ったり、早朝覚醒型の睡眠障害を呈することが特徴である。薬原性錐体外路症状の中でも出現頻度が高く、またパーキンソニズムの出現が少ないといわれる risperidone などの非定型抗精神病薬などでも生じることがあるため、他の錐体外路症状と異なる性質を持つと考えられている。病態生理については、中脳皮質系 DA 神経の機能低下がその基盤に関与し⁴³⁾、さらに β ブロッカー¹¹⁾ や Bz 系薬剤¹³⁾、抗ヒスタミン薬⁶⁰⁾ が治療上有

効であることから中枢 NA 神経系やヒスタミン神経系の機能亢進、GABA 神経系の機能低下が考えられている。また抗コリン薬はアカシジアに対してある程度有効だが、他の急性錐体外路症状に対する効果と比較すると曖昧であることから、アセチルコリン (以下: Ach) 神経系は抗精神病薬の投与で減弱した DA 神経系と比べて相対的にやや優位になっているのみであり、AA の症状発現にあまり深く関与していないのかもしれない。一方 5-HT 神経系の関与であるが、risperidone のような 5-HT₂ DA 拮抗薬 (SDA) がアカシジアの発現と関連し⁶⁰⁾、5-HT の前駆物質である L-トリプトファンがアカシジアの治療に有効であるという報告³⁷⁾ から AA における 5-HT 神経系の機能低下が示唆されるが、SSRI である fluoxetine でアカシジアが起り得ること⁴¹⁾ や 5-HT₂ 拮抗薬である ritanserin がアカシジアに有効であるとする報告⁴⁴⁾ は前説と矛盾することから、アカシジア発現における 5-HT 神経系の関与を現時点で一元的に解釈することは困難である。

CZP によるアカシジア治療に関する報告はいくつかあるが、Kutcher ら³⁹⁾ は抗精神病薬によって AA を生じた 10 人の青年期症例に対して CZP を投与したところ有効であり、その至適量は 0.5 mg/day であることを open study で報告している。その後彼らはほぼ同様の調査を double blind study で行い⁴⁰⁾、CZP はアカシジアの重症度を最

初の1週間で有意に改善させたと報告している。Pujalteら⁵⁶⁾も精神症状が比較的安定していながらアカシジア症状が持続している12例の患者を用いてKutcherらとほぼ同様の研究を行ったところ、やはりCZPはプラセボに比べてBarnes Akathisia Scoreを有意に低下させ、またCZP中断1週間後に精神症状は安定したままアカシジア症状の明らかな再燃が認められたことから効果を確かめたと報告している。またCZPの血中濃度とScore変化との間に有意な相関が認められたことから、CZPのアカシジア治療に対する至適投与量は10~40 μ g/kgと推測し、てんかんや気分障害の治療に用いるdoseより少量でよいと述べている。なお、著者らもアカシジアに対するCZPの有効性を確認している^{23,26)}。

2. 急性パーキンソニズム

一般的なパーキンソニズムは無動、筋固縮、振戦、姿勢反射障害を4徴候とするが、薬原性パーキンソニズムの場合はこれらの4徴候がすべて揃わないことが多い。病態生理は抗精神病薬による黒質線条体系DA神経のシナプス後受容体遮断作用にほぼ限局されるため、その対処法としては抗コリン薬や抗ヒスタミン薬、DA作動薬の投与などが対症的に行われる。抗精神病薬による副作用がパーキンソニズムに限局する場合にCZPを治療的に使用した報告は著者らの知る限り見当たらないが、本態性パーキンソン病に伴う振戦に対しては1.0~4.0mg/dayの投与で効果があると報告されている³⁶⁾。

3. Restless legs 症候群

Restless legs 症候群(以下:RLS)は夜間生じる下肢の異常感覚のために不眠を呈する症候群であり、特別原因なく生じる本態性のものと、様々な疾患に伴って生じる症候性のものがある。本態性RLSの発現にはDA神経系の減弱が主に関連しており、治療法としてlevodopaやbromocriptineなどのDA作動薬の使用が確立されているが⁶⁾、抗精神病薬の副作用として生じるRLSもほぼ同様の機序が想定されている。臨床症状がアカシジアと類似しているが、異常感覚が下肢に

限局する点や、夕方から夜間にかけて増強し就眠困難型の睡眠障害を呈する点で異なっている。その病態生理についてもアカシジアと類似しており、DA神経系やGABA神経系の機能低下、NA神経系の機能亢進、5-HT神経系の何らかの関与が想定されているが、ヒスタミン神経系の機能に関してはアカシジアでは亢進していることが多いのに対してRLSでは概ね低下していると考えられており、抗ヒスタミン薬は有害であるため¹⁵⁾、両者の鑑別には注意を要する。治療に関しては本態性RLSに用いるようなDA作動薬は通常使用せず、精神症状や他の錐体外路系副作用への影響を考慮して、抗コリン薬やBz系薬剤の使用、可能であれば原因薬剤の減量中止などが行われる。薬原性RLSの治療にCZPを用いたものとして、毛利ら⁴⁹⁾がhaloperidolおよびlevomepromazineによるRLSに対して1.0mgのCZP就寝前投与で症状が軽快した症例を報告している。なお、著者らも抗精神病薬で誘発されたRLSに対するCZPの有効性を報告している²²⁾。

4. 遅発性ジスキネジア

遅発性ジスキネジア(以下:TD)は抗精神病薬の慢性投与によって生じる不随意運動であり、一般に難治性であることが多い。病態生理については多くの研究があり、基盤となっているのは抗精神病薬長期服用によるDA神経シナプス後受容体の感受性亢進⁹⁾とNA神経系の機能亢進³⁰⁾、相対的なAch神経系の機能低下⁴⁰⁾であるが、その他にもGABA神経系の機能低下などが示唆されている⁶¹⁾。線条体と黒質を結ぶGABA神経が黒質のDA神経細胞に対してnegative feedbackを行うことによってdyskinesicな運動が軽減するという仮説¹⁷⁾に基づいて、ラット網様体黒質のGABA神経の障害によってhyperkineticな運動が出現すること²⁾、抗精神病薬慢性投与でTDを生じたサルには網様体黒質GABA神経の変性が認められるが、TDのないサルには同様の所見が認められないこと¹⁸⁾、TDを呈するdrug freeの精神分裂病患者で脳脊髄液中のGABA濃度が低下すること⁶⁰⁾などが報告され、TDの治療にBz系薬剤を用いる根拠となっている。

1971年から1987年までの間のCZPを含むBz系薬剤のTDに対する効果に関する報告を総括すると、全体で158例中83%に何らかの効果が認められたとする結果になるのだが、それらの多くはcase reportかopen studyである。Bobruffら⁵¹⁾は抗精神病薬長期投与によってTDを呈する患者21例に対してCZPまたはphenobarbitalを投与し、その効果をdouble blind designで判定したところ、両薬剤とも効果が認められたが、CZPが口部を中心とした主に顔面の不随意運動を軽減したのに対して、phenobarbitalは四肢や躯幹のそれを軽減しており、今後は薬剤別、部位別の検討が必要であると述べている。Thakerら⁵²⁾も抗精神病薬長期投与によってTDを呈する患者19例を用いてプラセボとのdouble blind crossover designで効果判定を行ったところ、4週間のCZP投与期間中に修正Smith scaleで平均35%のTD改善を認めており、その場合の至適投与量は2.0~3.5 mg/dayであると報告している。

5. 遅発性ジストニア

遅発性ジストニア(以下:TDt)は抗精神病薬の慢性投与によって痙攣性斜頸や躯幹側彎、捻転など持続性姿勢異常を来す副作用である。病態生理についてはTDと同様にDA神経シナプス後受容体の感受性亢進が考えられるが、TDに比べて抗精神病薬投与期間が短くても出現し、原因薬剤の減量中止によって症状が比較的軽減すること、抗コリン薬がある程度有効であることなどから、DA受容体の感受性亢進はTD程ではなく、Ach神経系の機能もTDほど低下していないことが推測される。治療としては原因薬剤の漸減中止や低力価薬剤への変更、dantrolene sodiumなどの筋弛緩薬や抗コリン薬の大量療法などがある。治療目的でCZPを使用した症例報告では、Blakeら⁴⁾が抗精神病薬のclozapineへの変更とCZP3~6 mg/day追加投与で寛解した2症例を報告し、Shapleskeら⁵³⁾もほぼ同様の治療経過をとった1症例を報告している。また、著者らも眼球上転発作を呈する症例に対するCZPの有効性を報告している²⁴⁾。

6. Meige症候群

Meige症候群はチックとは異なる眼瞼けいれんおよび口・顎のジストニアから成る不随意運動であり、精神的要因に影響を受けたり、睡眠中には消失するなどの特徴がある。抗精神病薬の長期投与によって生じることがWeinerら⁶⁵⁾や大曲ら⁵¹⁾によって報告され、一般に難治性で遅発性ジストニアへ移行する場合もある⁶⁾。病態生理については遅発性ジストニアとほぼ同様であり、原因薬剤の減量中止や抗コリン薬¹⁰⁾の投与を行う。治療目的でCZPを使用した症例報告では、宮永ら⁴⁷⁾が2症例を報告しており、内1例が抗精神病薬によって症状が発現し3 mg/dayのCZP投与で症状が軽快したと述べている。また、著者らも同様の報告を行っている²⁵⁾。

7. 遅発性アカシジア

遅発性アカシジア(以下:TA)は抗精神病薬の減量や中止、抗コリン薬や抗ヒスタミン薬の投与では改善しない持続的なアカシジアである。DA神経シナプス後受容体の感受性亢進やAch神経系の機能低下はTDと類似し、GABA神経系の機能低下やNA神経系の機能亢進はAAと類似する。アカシジアとしての症状がAA程明瞭ではなく、精神症状の増悪との鑑別が困難な場合があり、治療法として抗精神病薬を減量しにくいことがある。CZPを用いた治療では國芳ら³⁸⁾がCZP単剤または抗コリン薬との併用で軽快した4症例を報告しており、その際の投与量は1.0~1.5 mg/dayとしている。

おわりに

CZPが治療上有効と考えられる薬原性錐体外路症状の中から主なものを挙げ、その根拠や使用方法などについて概説した。現在のところdouble blind studyでその有効性が検討されているのは主にAAやTDについてであるが、本薬剤は精神科領域だけでなく神経内科領域においても広汎に使用されているため、今後の治療研究の発展が望まれる。