高齢化する動く男性重症児者病棟における中枢神経系用薬減量中止の試み

東京都立府中療育センター小児科1,
内科2
福水道郎1　永田仁郎2　冨永惠子2

筆頭演者の利益相反：開示すべき事項なし
共同演者の利益相反：開示すべき事項なし

【緒言】

- 動く重症心身障害児者（重症者）は、興奮や行動障害、てんかんのため様々な抗精神薬、抗てんかん薬等が投与されている。
- 加齢とともに症状が落ち着いた後も症状再燃の恐れから薬剤・用量の見直しがなく、長期に継続投与されていることも多い。
- 今回消化器合併症の増加から副作用軽減の目的でこれらの減量・中止を試みたので報告する。

【対象】

- 動く重症児者男性病棟でてんかん発作や精神症状があり中枢神経系用薬内服中で、症状が比較的安定している平均年齢55歳の男性12例、以前は全例経口食事摂取。
- 全例に便秘があり、イレウスやS状結腸軸捻転などの重篤な消化器疾患既往例も5例あった。
- 外科的には1例がS状結腸軸捻転を繰り返し、偽性イレウスの診断で結腸亜全摘術＋人工肛門造設術を受け完全経管栄養、1例が完全脱出傍食道型食道裂孔ヘルニア、胆嚢内胆石で胆嚢摘出術、胃ろう造設術を受け、経口・胃ろう併用。他にEDチューブによる完全経管栄養1例、胃管による完全経管栄養1例があり、他8例は現状経口摂取。
- 抗てんかん薬としてはカルバマゼピン（CBZ）、抗精神薬としてはブロムペリドールを主なターゲットとした。

【経過】

- CBZ中止した例が5例、減量例は6例、クロナゼパム（CZP）中止2例減量3例、クロバザム減量1例、ブロムペリドール中止4例・減量1例であった。
- 1例CZP減量により睡眠時随伴症状の出現があり元に戻した。他の例は中枢神経症状の明らかな悪化はなかったが、ブロムペリドール中止例では精神症状に関して微妙な例があった。
- 活動性・覚醒度はCBZ減量2例で明らかに向上し、うち1例は誤嚥によると考えられる発熱、もう1例は尿路感染症が主体の発熱がみられなくなった。
- 便秘はほとんどの例で改善し、ピコスルファートNa使用例では完全中止が4例で可能であり、残り5例全例で便秘時投与に変更できた。

症例のプロフィール

Name	Age	大島分類	診断	中枢神経用薬の変化	消化管系　下剤の変化
NR	57	6	髄膜炎後遺症、てんかん。症性四肢麻痺 イレウス既往	CBZ600→350mg ブロムペリドール6→3mg トリヘキシフェニジル1.2→1mg PB60mgPHT170mgのまま	腹満・便秘軽減　ピコ通日→便秘時。センノシド1.2g中止。大建中湯6包、モニラック1包追加。
KM	61	6	胼胝体後遺症　アトーゼ型四肢麻痺	CBZ　300mg→中止 CZP1→0.4→1mg ブロムペリドール1mg中止トリヘキシフェニジル1mg中止	便秘改善　MgO　0.5g先に追加
KN	52	7	新生児仮死後遺症　混合型（アテトーゼ症性）四肢麻痺	CBZ300mg→中止、CZP1→0.2mg	便秘改善　MgO1.5→1.0g減量
AK	44	1	頭部外傷後遺症　てんかん、水頭症　右片麻痺	LEV2400mgのまま CLB7.5→1mg	便秘改善　MgO330mg先に追加、ピコ通日→中止
ST	53	1	溶脳症　胆産期障害後遺症　混合型（低緊張アテトーゼ症性）四肢麻痺 イレウス既往	CBZ 450mg → 中止 PB60→100mg PHT150mgのまま CZP2mgのまま	腹満消失、便秘改善 大建中湯6包追加、ピコ通日→中止
OS	58	5	低緊張型四肢麻痺　てんかん、イレウス既往	CBZ 450→180mg 、CZP1→0.6mg	便秘改善　センノシド 0.22gにMgO1.2g追加、ピコ通日→便秘時
IR	59	5	急性脳症後遺症　症性四肢麻痺　てんかん	CBZ 450→200mg、PHT210→160mg PB100 mgCZP1mgのまま	便秘改善　覚醒度↑定期的な発熱↓ 先にMgO1.2→1.5g

Name	Age	大島分類	診断	中枢神経用薬の変化	消化管系　下剤の変化
AT	55	5	奇形症候群　てんかん　完全脱出傍食道型食道裂孔ヘルニア、胆嚢内胆石で胆嚢摘出術、胃ろう造設術	CBZ200→100mg PHT110→100mg PB25mg変更せずブロムペリドール4mg中止 トリヘキシフェニジル2mg→中止 ピペリデン2mg中止	便秘改善 機嫌↑　MgO1g変更せず、ピコ通日→中止
OS	60	5	ルビンシュタインタイビ症候群　てんかん　低緊張型四肢麻痺、腹満・嘔吐	CBZ300→100mg	腹満・便秘・嘔吐軽減　大建中湯6包、センノシド0.43g内服中、ピコ通日→便秘時
KK	52	5	奇形症候群　混合型四肢麻痺（アテトーゼ＋症性）、てんかん S状結腸軸捻転繰り返す。	CBZ600mg→ 中止 PB100→160mg ブロムペリドール4mg中止 トリヘキシフェニジル4mg中止 CZP1mg 中止 、DZP5→4mgラメルテオン8mg追加 エチゾラム2mg追加→中止、クエチアピン追加 漸減 75→45mg	腹満・便秘軽減 ピコ通日→便秘時 S状結腸器質的狭窄のため再発あり。食事→ペースト食、ペプチーノ、キンフェイバー、味噌汁併用。
WT	46	2	低出生体重児後遺症　てんかん、症性四肢麻痺　脱臼	CBZ600→300mg PB80→100mg AZM100のまま	覚醒度↑、定期的な発熱↓　便秘改善 ピコ通日→便秘時
OS	68	1	奇形症候群　てんかん　低緊張型両麻痺 S状結腸軸捻転繰り返し。結腸癒着全摘術＋人工肛門造設術	PB100mg、PHT140mg変わらず オペを期に CBZ600mg 中止 、CZP1mg中止、ブロムペリドール6mg中止 トリヘキシフェニジル3mg中止。	人工肛門　センナ2g、センノシド24mg中止 ピコ通日追加→中止。大建中湯追加。

薬剤選択パターンと副作用の出現

Side effects	Drug combination		Total No. of patients	Patients with each side effect No.	Patients with each side effect %	χ^2 ($d.f.=1$)	p
Somnolence	PHT	(±others[a])	83	24	28.9		
	PHT+CBZ	(±others)	73	34	45.2	5.19	0.023
	PHT	(±others[b])	109	30	27.5		
	PHT+BZN	(±others)	45	26	57.8	12.6	0.0004
	PB	(±others[b])	90	25	27.8		
	PB+BZN	(±others)	32	16	50.0	5.22	0.022
	CBZ	(±others[b])	65	23	35.4		
	CBZ+BZN	(±others)	32	20	62.5	6.39	0.011
Mental function impairment	PHT	(±others[c])	139	27	19.4		
	PHT+VPA	(±others)	16	7	43.8	4.96	0.026
Dry mouth	PB	(±others[d])	112	14	12.5		
	PB+AZM	(±others)	12	6	50.0	11.3	0.0008
	PHT	(±others[d])	141	20	14.2		
	PHT+AZM	(±others)	13	5	38.5	5.16	0.023
Constipation	CBZ	(±others[b])	66	7	10.6		
	CBZ+BZN	(±others)	31	9	29.0	5.20	0.023

Combination patterns include antiepileptic drugs (AEDs) specified with or without other AEDs. *a*) Except CBZ therapy. *b*) Except BZN therapy. *c*) Except VPA therapy. *d*) Except AZM therapy.

I Ieiri et al. Chem. Pharm. Bull. 1992

難治てんかんにおける抗てんかん薬の消化器系副作用

Gastrointestinal side effects of antiepileptic drugs (AEDs) in patients treated with a single drug.

GI disorders	AEDs					
	Carbamazepine (9 patients)	Phenobarbital (3 patients)	Phenytoin (3 patients)	Valproate (5 patients)	Gabapentine (3 patients)	Topiramate (1 patient)
Nausea	4 (7.2%)[§]	2 (50%)	1(33.3%)	3 (50%)	0	0
Vomiting	4 (36.4%)	2 (50%)	0	4 (66.7%)*	1 (25%)	0
Dysphagia	5 (45.5%)	1 (25%)	1(33.3%)	2(33.3%)	0	0
Constipation	3 (27.3%)	1 (25%)	2(66.7%)	2(33.3%)	1(25%)	1
Heartburn	7 (63.6%)	3 (75%)	1(33.3%)	2(33.3%)	0(0%)	0
Diarrhea	4 (36.4%)	2 (50%)	1(33.3%)	2(33.3%)	0	0
	41.7%	12.5%	8.3%	20.8%		4.2%

§ Number (percent).
* $P<0.05$.

Gastrointestinal side effects of antiepileptic drugs (AEDs) in patients treated with multiple drugs.

GI disorders	AEDs							
	Carbamazepine	Phenobarbital	Phenytoin	Valproate	Lamotrigine	Oxcarbazepine	Gabapentine	Topiramate
Nausea	15 (31.2%)[§]	11 (23.4%)	11 (26.8%)	7 (31.8%)	3 (27.3%)	0	3 (42.9%)	1 (16.1%)
Vomiting	9 (18.8%)	7 (14.9%)	7 (17.1%)	4 (18.2%)	1 (9.1%)	1 (25%)	2 (28.6%)	0
Dysphagia	8 (16.7%)	7 (14.9%)	4 (9.8%)	3 (13.6%)	1 (9.1%)	0	3 (42.9%)*	1 (16.1%)
Constipation	15 (31.2%)	10 (21.3%)	11 (26.8%)	2 (9.1%)*	3 (27.3%)	2 (50%)	3 (42.9%)	2 (33.3%)
Heartburn	17 (35.4%)	18 (38.4%)*	10 (24.4%)	11 (50%)*	3 (27.3%)	2 (50%)	0	1 (16.1%)
Diarrhea	9 (18.8%)	8 (17%)	3 (7.3%)*	2 (9.1%)	2(18.2%)	0	2 (28.6%)	1 (16.1%)
	26.3%	6.6%	3.9%	1.3%	3.9%	1.3%	39%	

§ Number (percent).
* $P<0.05$.

Jahromi SR et al. Seizure 2011

Bromperidol

ハロペリドールを改良し、効果の発現が早く、作用時間を長くしたお薬

- 65歳の統合失調症の男性でbromperidol 24mg（血中濃度20 ng/mL前後）, chlorpromazine 75mg, trihexyphenidyl 12 mgなどを内服していたが、構語障害、摂食嚥下障害もみられ、3度麻痺性イレウス（腸管の拡張あり、閉塞所見なし）を繰り返した。
- bromperidol漸減3mgまで、他chlorpromazine, trihexyphenidylも漸減中止したところ、嚥下困難が出現したため、抗パーキンソン剤少量追加で軽快し、イレウスは起こらなくなった。
- 特にフレイルの患者では抗精神病薬と抗コリン薬の組み合わせは 便秘、イレウスがよく起こるため、これらの薬の減量が有用な治療方針となる。

Suzuki T et al. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2007)

健常者における未病の改善≒重症者では合併症を増やさない（健康寿命の延伸をめざして）

かながわ
健康長寿ナビサイト
～未病改善で元気いきいき～

神奈川県保健福祉局 保健医療部 健康増進課
https://me-byokaizen.pref.kanagawa.jp/

【結語】

- 重症者の消化器合併症は重篤で生命予後に直結し、薬剤による偽性イレウスと考えられる例も潜在的に多いと考えられる。
- CBZやCBZ+ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾞﾋﾟﾝは消化器合併症が多いとの報告や抗精神薬によるイレウス反復の報告もあり、今後は長期の投薬を見据え、漫然とした投与は控え、消化器系副作用にも特に留意した中枢神経系用薬投与が必要である。