

症例報告

水中毒に対するquetiapineの効果

小林 一 弘*

はじめに

慢性の精神障害者に、多飲による水中毒が発生することは広く知られている。その病態は細胞外液の浸透圧が低下するもので、その程度により、眩暈、嘔気、運動失調、多尿から脳浮腫、痙攣、昏睡、心不全といった致命的症状に至ることもある。

Ohsawaら²⁾は、精神科入院患者1114名を対象とした調査で10.5%に低ナトリウム血症が認められ、その発生要因として、精神疾患の若年齢発病、長期の罹患期間、長期入院が統計的に有意だったとしている。また、中山ら³⁾は、精神病院入院中の多飲患者の診断において統合失調症や精神遅滞が多いと報告している。しかし、この他にも、躁うつ病圏やてんかん、認知症等でも本症は認められ難病であることから注目されている。

今回われわれは、統合失調症と精神遅滞を合併している患者に対し、抗精神病薬をquetiapineに変更したところ水中毒が改善されたので報告する。

症例

症例：52歳 男性 統合失調症 精神遅滞

家族歴：父親が自殺しているが詳細不明

現病歴：福岡県で出生。10歳頃から働かず、飲酒ばかりしていた。中学卒業後、各地を放浪。昭和49年には金沢の精神病院に入院している。昭和53年、浜松市の国道で徘徊中、交通事故にあい、

当院に入院。幻覚、妄想、独語、空笑をみとめ、接枝分裂病の診断で加療。現在にいたる。

治療について：46歳時、著者が主治医になった時には幻覚、妄想はみとめられず、無為、自閉的で人格水準の低さは顕著であった。51歳頃から多飲が始まり、急激な体重増加や水中毒の発作をおこした時には保護室での隔離も必要だった。

Risperidone 3mg、biperiden 3mgを投与していたが、olanzapine 10mgに変更したところ落ち着かなくなり、過飲も悪化。そのため、保護室の使用頻度も増した。1カ月後、quetiapine 300mgに変更した後は、1回発作をおこしたもののその後は過飲や体重増加は認められなくなった。Quetiapineでの加療中、精神症状の悪化はなかった。

考案

水中毒の原因は今なお解明されておらず、多飲に対する治療が主体である。具体的には、体重を監視して水分制限を行うことが多い。しかし、松田⁴⁾は多飲患者を調査し、てんかん、精神遅延、生活レベルの低い統合失調症に多くみられたことより、多飲と脳の脆弱性の関係を推測している。本症例でも、精神遅滞が根本にあり統合失調症を発症しており、脳の脆弱性は十分疑われるものである。

次に、多飲は水中毒の必須条件であるが、いくつかの動物実験でドーパミン過剰状態が飲水行動を増強することが確認されている¹⁾。このことから、ドーパミンを含む大脳辺縁系の障害が多飲を惹起する可能性が示唆される。慢性の精神障害者においては、ドーパミン受容体の過感受性が関係

* 岩屋病院（豊橋市）（こばやし かずひろ）

しているのかもしれない。また、Manly, R.S.⁴⁾は遅発性ジスキネジアを起こした後、水中毒を起こした症例から同様にドーパミン受容体の過感受性をSIADHの原因と考えている。

ところで、Seeman⁶⁾は非定型抗精神病薬についてD₂受容体に対する結合力が弱く、D₂受容体に緩く結合し、そのため生理的に必要なドーパミン伝達機能を保つ (risperidoneの結合はかなり強い) と述べている。QuetiapineのD₂受容体に対する解離定数 (K_i) は122nMと抗精神病薬のなかでも格段に高値であり⁷⁾、この特性により内在性のドーパミンの変化に受容体が速やかに反応できることになる⁶⁾。これが、水中毒の改善に効果をもたらしている可能性がある。中村ら⁸⁾は、多飲のある統合失調症患者にrisperidoneを使用し、最初の2、3カ月は飲水量が減少したがその後もとの状態にもどったと報告している。そして、その要因として長期的にみてrisperidoneは定型抗精神病薬よりもD₂受容体に対する結合力は弱い、D₂受容体感受性が次第に亢進し多飲、水中毒が再発したのではないかと推測している。本症例でも、risperidoneやolanzapineでは水中毒の改善はみられなかった。この2剤はquetiapineよりもK_iが低い、つまりD₂受容体に対する結合力が強いものである。

実際、clozapineの使用が許可されている海外ではその有効性の報告は多く、多飲、水中毒を呈する患者の薬物治療における第1選択になっている。ClozapineのK_iも63nMと高値であり、ドーパミン受容体遮断作用の弱い抗精神病薬を用いることが有利であるという仮説を裏切るものではない。

また、アンギオテンシンⅡが上昇すると口渇がもたらされるが⁹⁾、D₂受容体の遮断がアンギオテンシンⅡを上昇させ、多飲、水中毒を惹起するという仮説もある。この仮説が正しければ、K_iが122nMとドーパミンD₂受容体遮断作用の弱いquetiapineは水中毒を惹起することは少ないと考えられ、本症例でも抗精神病薬をquetiapineに変更したことは理にかなったことといえよう。ClozapineはD₂受容体遮断作用が弱いためアンギ

オテンシンⅡを上昇させにくい⁹⁾が、clozapineとquetiapineは薬理作用が類似していることが同様の機序で多飲にはたらくのではないかという推測もされる¹⁰⁾。

まとめ

以上、統合失調症、精神遅滞の患者に対し、quetiapineに変更したところ、繰り返していた水中毒が改善されたので報告した。QuetiapineがD₂受容体に対する結合力が弱く、D₂受容体に緩く結合し、そのため生理的に必要なドーパミン伝達機能を保つことに関連させて考察を加えた。

〔文 献〕

- 1) Ohsawa H, Kishimoto T, Hirai M. et al: An epidemiological study on hyponatremia in psychiatric patients in mental hospital in Naraprefecture. J.Psychiatr, Neutrol. 46 : 1992 (in Press).
- 2) 中山温信, 不破野誠一, 伊藤陽也: 病的多飲水患者の疫学と治療困難性, 多施設におけるスクリーニング調査および「看護難易調査票」による検討—精神医学, 37 : 467-476, 1995.
- 3) 松田源一: 精神病者に発生する多飲の臨床的諸特性—水中毒準備状態の早期発見にむけて—精神医学, 18 : 169-176, 1988.
- 4) Dourish CT: Dopaminergic involvement in the control of drinking behavior: A brief review. Prog Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry 7 : 487-493, 1983.
- 5) Manly, R.S.: Further thoughts on self-induced water intoxication. Am J Psychiatry 138 : 392-398, 1981.
- 6) Seeman, P., Tallerico, T.: Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D₂ receptors: An explanation for receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine. Am J. Psychiatry. 156 : 876-884, 1999.
- 7) Seeman, P.: Atypical antipsychotics: Mechanism of action. Can. J. Psychiatry, 156 : 27-38, 2002.
- 8) 中村純, 国芳雅広, 大山司郎他: DAおよび5-HT₂受容体の不均衡状態が推定される他飲、水中毒に対するrisperidoneの効果—臨床精神薬理, 1 : 69-77, 1988.
- 9) 山下博: 渇中枢とその刺激因子. 日本臨床, 45 : 465-468, 1969.10)
- 10) 姜昌勲, 杉原克比古, 五十嵐潤也: クエチアピンにより病的多飲が改善した精神分裂病者の1例—Pharma Media, 20 : 161-165, 2002.