

短

報

# 治療抵抗性統合失調症に対し使用した estriol による不正性器出血が raloxifene 投与にて改善した1例\*

萬谷昭夫\*\* 藤川徳美 大森信忠

## Key words

Schizophrenia, Estriol, Raloxifene

## はじめに

統合失調症患者の抗精神病薬への反応性にはエストロゲンが関与していると考えられており<sup>8,9)</sup>, エストロゲンには dopamine 系や 5-HT 系を down-regulate する作用や神経成長因子への作用, 脳保護作用などがあると報告されている。高齢の女性統合失調症患者に対して estradiol (E2) や estriol (E3)<sup>4)</sup> が臨床効果を認めたとの報告がいくつかみられる一方, エストロゲン投与による乳癌や子宮癌の発症や不正性器出血が問題となっており, 子宮癌の発症を予防する目的で progesterone が広く併用されているが, 逆に乳癌の発症頻度は増加する<sup>7)</sup>。

閉経後骨粗鬆症治療剤として開発された選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) の raloxifene (RAL) は乳腺, 子宮ではエストロゲンに拮抗作用を示し, 中枢神経においてはエスト

ロゲン作用を示す<sup>10)</sup> ため, 閉経後の治療抵抗性統合失調症患者治療における有効性と安全性が予想され, エストロゲンと RAL を併用することにより乳癌, 子宮癌の発症や不正性器出血を軽減できる可能性がある。

今回我々は E3 が効果のあった治療抵抗性統合失調症の女性患者に対し, E3 に RAL を併用することにより不正性器出血を改善させた症例を経験した。RAL がエストロゲンによる副作用軽減に効果があると考えられたので報告する。

## 症例

〈症例〉 69 歳, 女性。

主訴 被害妄想, 拒絶, 興奮。

家族歴・生活歴 未婚。同胞 2 人長女。

既往歴 陳旧性肺結核症, 高血圧症。閉経 55 歳。

現病歴 28 歳時幻覚妄想状態で発症。以後 A 精神科病院で治療を開始したが, 病状は安定せず入退院を繰り返した。32 歳時肺結核を合併し, 当院結核病棟へ入院した。結核治療終了後は B 施設に入所したが, 被害妄想, 興奮がみられ, 怠業することにより症状が増悪するため, 当院への入退院を繰り返していた。53 歳時より生理が不規則となり 55 歳で閉経したが, そのころより症状はさらに増悪し, 再び当院に長期入院となった。入院時, 血液検査, 脳波, 頭部 MRI 検査などでは特に異常所見を認めなかった。

2005 年 10 月 17 日受稿, 2006 年 1 月 20 日受理

\* Raloxifene Relieved Genital Bleeding Induced by the Estriol Therapy for Treatment-resistant Schizophrenia: A case report

\*\* 賀茂精神医療センター (☎ 724-0693 東広島市黒瀬町南方 92), MANTANI Akio, FUJIKAWA Tokumi, OHMORI Nobutada: Kamo Psychiatry Medical Center, Higashihiroshima, Japan

Risperidone 8 mg/日+levomepromazine 120 mg/日など種々の抗精神病薬を投与するも症状は改善せず、被害妄想に基づいて他患者へ暴言を吐いたり暴力を振るったりするなどの精神運動興奮がしばしばみられ、保護室を使用することも多かった。副作用から拒薬することも多く、症状が安定することはなかった。

X 年 9 月の処方 は haloperidol 30 mg/日+quetiapine 75 mg/日であったが、拒絶、興奮などの症状が増悪して保護室使用し、Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) スコアは 67 点を示した。症状の改善を目的として E 3 1 mg/日投与開始し症状がやや改善したため、X 年 10 月 20 日より E 3 2 mg/日へ増量したところ、被害妄想は軽度残存するものの拒絶、興奮は消失し、BPRS スコアは 35 点と改善した。ところが X 年 12 月 20 日より E 3 の副作用と考えられる不正性器出血が出現し、貧血もみられたため (Hb 6.0 g/dl) E 3 を中止したところ、再び被害妄想、興奮、拒薬が出現し BPRS スコアは 52 点に増悪した。エストロゲンによる副作用の問題を解決するために、X+1 年 3 月 23 日より RAL (Evista®) 60 mg/日の投与を試みたが、被害妄想、興奮、拒薬などの症状の改善はなく BPRS スコアも 53 点と変化はなかった。同年 4 月 13 日より RAL 60 mg/日に E 3 1 mg/日を併用したところ症状はやや改善し、同年 8 月 10 日より E 3 2 mg/日へ増量し、精神症状はさらに改善し BPRS スコアも 35 点となった。不正性器出血などの副作用は出現しなかった。

## 考察

本症例は 28 歳時に幻覚妄想状態で発症し、種々の抗精神病薬を投与されたが効果を認めず、閉経後はさらに症状が増悪し、被害妄想に基づく精神運動興奮のため他患者とのトラブルが絶えず、長期入院を余儀なくされていた治療抵抗性統合失調症である。E 3 投与により症状改善が認められたが、E 3 による不正性器出血を認めたため RAL を併用したところ、不正性器出血はみられなくなり、E 3 投与を継続することができた。この経過をみると、RAL が E 3 による不正性器出血を改善させたものと思われる。

RAL は閉経後骨粗鬆症治療剤として開発され

た SERM で、核内のエストロゲン受容体に結合しその構造変化を起こさせ<sup>2)</sup>、遺伝子の転写の促進あるいは抑制に必須の転写共役因子と相互作用することによって組織選択的に働く<sup>5)</sup>。第 2 世代の SERM である RAL は、骨粗鬆症患者に対する大規模な臨床試験において、エストロゲン受容体陽性乳癌の発症を 90% 低減させ、かつ子宮での発癌性も認めなかった<sup>3)</sup>。また RAL は 17 $\beta$ -estradiol の刺激によるヒト乳癌由来の MCF-7 細胞の増殖を抑制する作用を持ち<sup>6)</sup>、卵巣摘出後のラットに RAL を投与すると E 2 による子宮内膜増殖がみられなくなる<sup>10)</sup> ため、RAL には乳腺、子宮においてエストロゲンに対する強い拮抗作用があると言える。

今回の症例と今までの報告をみると、乳腺、子宮において RAL がエストロゲンによる副作用を軽減すると考えられる。今後 RAL の有効性と安全性を高めるためには、エストロゲンと RAL を併用投与する遅発性統合失調症の症例を集め、長期間乳癌、子宮癌の発症を検討する必要がある。その際、生物活性の高い E 2 と RAL を併用するほうが臨床効果は現れやすいと思われる。また RAL には中枢神経においてエストロゲン作用があるため、遅発性統合失調症に対し RAL を単独投与した時の臨床効果を検討する価値があると思われる。卵巣摘出ラットの海馬で低下したアセチルコリンエステラーゼ活性を偽手術群と同レベルまで回復させる E 2 の ED 50 値は < 0.03、RAL の ED 50 値は 2.4 mg/kg であり<sup>10)</sup>、ヒトにおいて RAL が中枢神経へ作用するには、60 mg/日では少ないことが予想される。また卵巣摘出ラットにおいて RAL のコレステロール代謝、骨、子宮への作用容量はいずれも中枢神経への作用容量より小さく<sup>11)</sup>、RAL は血液脳関門を通過しにくいと考えられる。よって① RAL 60 mg/日以上投与する、②脳血管関門を通過しやすい薬物構造へ改良する、などが有効性を高めるうえで必要になってくるとと思われる。

## 文献

- 1) Bryant HU, Dere WH : Selective estrogen receptor modulators : An alternative to hormone replacement therapy. Proc Soc Exp Biol Med 217 : 45-52, 1998
- 2) Brzozowski AM, Pick ACW, Dauter Z, et al : Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. Nature 389 : 753-758, 1997
- 3) Cummings S, Eckert S, Krueger K, et al : The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. JAMA 281 : 2189-2197, 1999
- 4) 藤川徳美 : Estriol 投与にて症状の改善を認めた女性の選発性統合失調症の 1 例. 精神医学 47 : 761-763, 2005
- 5) 松本俊夫, 加藤茂明 : 選択的エストロゲン受容体モジュレーター : SERM. 医薬ジャーナル社, pp107-146, 2001
- 6) Sato M, Glasebrook AL, Bryant HU : Raloxifene : A selective estrogen receptor modulator. J Bone Miner Metab 12 (Suppl 2) : S9-S20, 1995
- 7) Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al : Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. JAMA 283 : 485-491, 2000
- 8) Seeman MV : Gender differences in schizophrenia. Can J Psychiatry 27 : 107-112, 1982
- 9) Seeman MV, Lang M : The role of estrogens in schizophrenia gender differences. Schizophr Bull 16 : 185-194, 1990
- 10) Wu X, Glinn MA, Ostrowski NL, et al : Raloxifene and estradiol benzoate both fully restore hippocampal choline acetyltransferase activity in ovariectomized rats. Brain Research 847 : 98-104, 1999

## 本誌の複写利用について

日頃より本誌をご購読いただき誠にありがとうございます。

ご承知のとおり、出版物の複写は著作権法の規定により原則として禁止されており、出版物を複写利用する場合は著作権者の許諾が必要とされています。弊社は本誌の複写利用にかかる権利の許諾ならびに複写使用料の徴収業務を(株)日本著作出版権管理システム(JCLS)に委託しております。本誌を複写利用される場合にはJCLSにご連絡のうえ、許諾を得てください。JCLSの連絡先は以下のとおりです。

(株)日本著作出版権管理システム (JCLS)

所在地 〒113-0033 東京都文京区本郷 4-1-6 本郷 416 ビル 8 階

電話 03-3817-5670 FAX 03-3815-8199 e-mail info@jcls.co.jp

著作権法は著作権者の許諾なしに複写できる場合として、個人的にまたは家庭内その他これに準ずる限られた範囲で使用すること、あるいは政令で定められた図書館等において著作物の一部(雑誌にあっては掲載されている個々の文献の半分以下)を一人について一部提供すること、等を定めています。これらの条件に当てはまる場合には許諾は不要とされていますが、それ以外の場合、つまり企業内(政令で定められていない企業等の図書室、資料室等も含む)、研究施設内等で複写利用する場合や図書館等で雑誌論文を文献単位で複写する場合等については原則として全て許諾が必要です。

複写許諾手続の詳細についてはJCLSにお問い合わせください。なお、複写利用単価を各論文の第1頁に、ISSN番号と共に表示しております。

(株)医学書院