



図1-26. 専門医の認知症対応力向上研修・サポート医養成研修受講歴がある医師
認知症診療を行っている医師に対する割合(%)

資料3 向精神薬を用いたBPSDの薬物療法に関する文
献

資料3. 認知症者に対する向精神薬の有効性、副作用等に関する文献調査

1990年から2012年に出版された文献についてPubMed, EMBASE, PsycInfo, 医中誌 web、医薬品医療機器総合機構サイトのデータベースを用い、dementia, Alzheimer's disease, BPSD, psychopharmacological treatment, pharmacotherapy, placebo-controlled trial, meta-analysis, neuroleptics, antipsychotics, benzodiazepines, antidepressants, anticonvulsants, adverse events をキーワードとして文献検索を行った。原則としてプラセボ対象二重盲検試験を採用することとし、オープン試験に関しては個別に内容を吟味し、abstract table を作成し、以下に示す。

なお、本調査は平成 24 年度老人保健事業推進費等補助金(老人保健健康増進等事業)「かかりつけ医による認知症者に対する向精神薬の使用実態調査に関する研究事業」の一部として行われたものであるが、ガイドラインを検討するための基礎資料という位置づけになるため資料として再掲する。

表2-1. 抗精神病薬のabstract table										
year	medicine	subjects(M:F)	N (M:F)	methods	scale	results	comments	source		
Goldberg RJ	1997	risperidone 0.25-0.5mg	dementia	109	open-label, 6 months		認容性は高く、90/109名においてはスタッフにとって手助けになった	Int Psychogeriatr	*	
Devanand DP	1998	haloperidol (2-3mg), (0.5-0.75mg), placebo	AD	71	RCT, 6 weeks, crossover	BPRS	幻覚、妄想に対して臨床効果は2-3 mgが有効、しかしEPSがより出現	1mgから漸増を推奨	Am J Psychiatry	*
De Deyn PP	1999	risperidone VS placebo or haloperidol	AD	344	RCT, 13 weeks	BEHAVE-AD, CMAI, CGI, MMSE	リスベリドンはプラセボ、ハロペリドールに比較し有意に攻撃性を改善	risperidone 1mg	Neurology	
Katz IR	1999	risperidone VS placebo	AD, VaD	625	RCT, 12 weeks	BEHAVE-AD	リスベリドンはプラセボに比較し有意に攻撃性を改善	2mgではEPS、眠気、浮腫。risperidone 1mgが推奨される	J Clin Psychiatry	
Allain H	2000	tiapride 100-300mg, haloperidol 2-6mg	AD, VaD	302	RCT, 21 days	MOSES, CGI, MMSE	チアプリドとハロペリドールは同等に焦燥、攻撃性に有効	MMSEに変化なし	Psychopharmacology	
Street J	2000	Olanzapine 5, 10, 15 VS placebo	AD	206	RCT	NPI	5 and 10 mgのオランザピンはプラセボに比較し有意に攻撃性・焦燥を改善し認容性も良好だった	OZP 5 or 10mgが推奨、15mgでは有意差無し、眠気と歩行障害	Arch Gen Psychiatry	
Mintzer J	2001	olanzapine 5, 10, 15 mg	AD	120	post-hoc RCT, 6 weeks	NPI/NH anxiety item	5mg OLZ が有意差がみられる	眠気の有害事象、2000のStreetと同じグループで不安も対象とした、5mgで改善	Int J Geriatr Psychiatry	*
Meehan	2002	lorazepam (1.0mg) VS olanzapine (2.5-5mg) VS placebo	AD, VaD	272	RCT, im-injection, 24h	PANSS-EC, CMAI, ACES	注射後2時間で、ロラゼパム、オランザピンはプラセボより効果がみられたが、24時間ではロラゼパムの効果はみられなくなった	認知機能の低下もなく有害事象も目立たなかった	Neuropsychopharmacology	*
Brodaty H	2003	risperidone VS placebo	AD, VaD	337	RCT, 12 weeks	BEHAVE-AD, CMAI, CGI	0.95 mg/dayのリスベリドンで攻撃性、衝動性、精神病性症状を有意に改善	眠気と失禁がリスベリドンで有意。EPSは有意差無し	J Clin Psychiatry	
Ranbiowitz J	2004	risperidone	AD	1150	post-hoc RCT	BEHAVE-AD, CMAI	さまざまな精神症状、焦燥、攻撃性に有効		J Clin Psychiatry	*
Meguro K	2004	risperidone	AD	34	open?	BPSD	徘徊と睡眠覚醒障害に有効	文献がなく詳細が不明	J Geriatr Psychiatry Neurol	*
De Deyn PP	2004	Olanzapine 1, 2.5, 5, 7.5 mg VS placebo	AD	652	RCT, 10 weeks	NPI/NH, CGI-C	幻覚、妄想を評価するとendpointでは7.5mgのみ有効(対比)。CGI-Cで2.5mgが有効。1mgは有効性無し。	脱落率などを考慮するとOLZ 2.5mgでスタートし、7.5mgまで増量するのが推奨される。体重増加、拒食、失禁が発現。	Int J Geriatr Psychiatry	*

	year	medicine	subjects(M:F)	N (M:F)	methods	scale	results	comments	source
Frank L	2004	risperidone	AD	279	RCT, 12 weeks	Modified Nursing Care Assessment Scale (M-NCAD)			J Am Geriatr Soc
Katz IR	2004	risperidone 0.5, 1, 2mg	dementia	537	RCT, 12 weeks	転倒と徘徊	徘徊の強い群ではrisperidone1mgで転倒のリスクが減少、徘徊が弱い群では2mgで転倒のリスクが上昇		Am J Geriatr Psychiatry *
Mulsant BH	2004	risperidone, olanzapine	AD, VaD	86	RCT, 6 weeks	Udvalg for Kliniske Undersogelser (UKU) scale, NPI	NPIで改善、risとOLZで差はなし。OLZは有意に抗コリン作用の有害事象。	OLZの用量依存性に抗コリン作用とTMT(認知機能)の低下	J Clin Psychiatry *
Kurz A	2005	risperidone (mean-dose 1.6 mg)		3909	open, 8 weeks	agitation, aggressiveness, disturbance of the sleep-wake rhythm, social withdrawal, suspiciousness and delusions on five-point scale	すべての項目で改善		Int Psychogeriatr *
Deberdt WG	2005	olanzapine 2.5-10 mg VS risperidone 0.5-2 mg or placebo	AD	204 (olz) + 196 (ris) + 94 (placebo)	RCT, 10 weeks	NPI, CGI	オランザピン、リスベリドンともにプラセボ全ての群で改善。有意差はみられず	平均Ris 1mg, OLZ 5.2mg。OLZは脱落率、体重増加率が高い、RisはEPSとプロラクチンが高い	Am J Geriatr Psychiatry *
Schneider	2005	aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone	AD or dementia		メタ解析 (1966-2009)	16件のRCT試験を抽出	非定型抗精神病薬の死亡リスクは有意に高かった (RR=1.65)	aripiprazole RR=1.99, olanzapine (2.31), quetiapine(1.86), risperidone (1.35)	JAMA
Lee PE	2005		dementia	21,835	retrospective, population-based cohort study		定型・非定型抗精神病薬は同等に遅発性ジスキネジアのリスクがある		J Am Geriatr Soc
Ballard C	2005	quetiapine, rivastigmine	AD	93	RCT, 6 and 26 weeks	CMAI, NPI	クエチアピン、リバスチグミンとも焦燥には無効であった	クエチアピンでは有意に認知機能の低下がみられた	BMJ
Suh GH	2006	risperidone vs HPD	AD	114	post-hoc RCT crossover, 18 weeks	CMAI, BEHAVE-AD	徘徊、焦燥、睡眠覚醒障害、不安に関してrisperidoneが勝る		Int J Geriatr Psychiatry *
De Deyn P	2006	aripiprazole (2-5,10,15mg) VS placebo	AD	208	RCT, 10 weeks	NPI, BPRS, AE, EPS rating scales	NPIでは有意差なし、BPRSで有意差、目立つ副作用は無く認容性は高い	NPIでは有意差なし、BPRSで有意差、目立つ副作用は無く認容性は高い	J Clin Psychopharmacol
Mintzer J	2006	risperidone 1-1.5mg VS placebo	AD	416	RCT, 8 weeks	BEHAVE-AD, CGI	有意差見られず、両群とも改善、risにおいて眠気	両群とも改善、risにおいて眠気	Am J Geriatr Psychiatry

	year	medicine	subjects(M;F)	N (M;F)	methods	scale	results	comments	source	
Savaskan E	2006	quetiapine vs HPD	AD	30	open-label, 5 weeks	NPI	HPDと中等量のQTP125mg(mean dose)は妄想と焦燥、QTPではさらにうつと不安に有効。	QTPでは認知機能に影響がなく、HPDより認容性に優れる	Int J Neuropsychopharmacol	*
Schneider	2006	quetiapine (0-100mg, mean=56.5mg)	AD	421	RCT, 12 weeks	CGI-C, NPI, BPRS	OLZ, risperidone, QTP, placeboの間で中断する率は差が無し、ただし有効性の欠如という理由により治療を中止するまでの期間についてはOLZ, risperidoneが他群より良かった	CATIE-ADの中間報告	N Engl J Med	
Ballard C	2006	review			メタ解析 (2004年時点)	16の文献を抽出	オランザピンは攻撃性、リスペリドンは攻撃性と精神病症状に有効。両者とも有意に脳血管障害、錐体外路症状を発現。		Cochrane Database Syst Rev.	
Kryzhanovskaya LA	2006	review			オランザピンを対象とした6試験を抽出		プラセボに比較し3倍の脳血管障害。リスペリドンと定型抗精神病薬との間には有意差はみられなかった	神経学会の記載と若干の差異	J Clin Psychiatry	*
Tariot PN	2006	quetiapine (96.9mg), haloperidol (1.9mg)	AD	284	RCT, 10 weeks	MMSE, BPRS, CGI-S, NPI, Multidimensional Observation Scale for Elderly Subjects (MOSES), Physical Self-Maintenance Scale (PSMS)	クエチアピンとハロペリドールの間には有意差はみられず、BPRSの焦燥でQTPはplaceboより効果、	EPS はハロペリドールに多くみられた	Am J Geriatr Psychiatry	*
Onor ML	2006-2007	quetiapine	AD		12 weeks	NPI, BEHAVE-AD	せん妄、幻覚、攻撃性、睡眠障害に有効	起立性低血圧	Am J Alzheimers Dis Other Demen	*
Mintzer J	2007	aripiprazole 2, 5, 10 mg VS placebo	AD	487	RCT, 10 weeks	NPI-NH, CGI-S, BPRS, CMAI	10mgで全てのスケールで改善。5mgではBPRS & CMAIの一部の項目で改善(一部効果)、2mgでは優位さは見られなかった。	GVAのあった患者に用量依存性に脳血管障害の有害事象、	Am J Geriatr Psychiatry	*
Onor ML	2007	risperidone 0.5-2mg	AD	135	open-label, 12 weeks	NPI, BEHAVE-AD	有効	焦燥、攻撃、易刺激性、幻覚、睡眠障害、恐怖症に対して有効	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	*
Herrmann N	2007				review		非定型抗精神病薬はおおかた有効	脳血管障害の有害事象と死亡率の増加に注意	Can J Psychiatry	*

	year	medicine	subjects(M;F)	N (M;F)	methods	scale	results	comments	source
Kurlan R	2007	quetiapine (25-300mg, mean=120mg)	DLB, PD with dementia, AD with Parkinsonism	40	RCT, 10 weeks	BPRS, CGI-C, NPI, ADCS ADL	placeboとの間に有意差無し	parkinsonismの悪化は見られず	Neurology
Zhong KX	2007	quetiapine 100mg or 200mg vs placebo	AD, VaD	333	RCT, 10 weeks	PANSS-EC, CMAI, CGI-C, NPH/NH	200mgで有意に改善。	有意差はなかったが、プラセボ群よりQTP投与群が死亡率が高かった	Curr Alzheimer Res
Gill SS	2007		dementia	27,259	population-based, retrospective study	死亡率	定型、非定型抗精神病薬ともに有意に死亡率増加	定型抗精神病薬は非定型より死亡率が高い。	Ann Intern Med
Rocca P	2007	risperidone, olanzapine, quetiapine	AD (mild to moderate)	58	6 months, open-label	NPI, MMSE, ADL,	効果はみられたが、非定型抗精神病薬間には効果の差は認められず		Psychiatry Clin Neurosci
Hollis J	2007	carbamazepine, VPA, haloperidol, risperidone, CP, quetiapine, etc	dementia	16,634	retrospective study	死亡率	ハロペリドールは死亡率の増加と強く関連。オランザピンと比較して、CPとリスペリドンも死亡率は高かった	CBZは抗精神病薬と比較すると死亡率は低かった(RR=0.79)	Am J Geriatr Psychiatry
Knol W	2008	抗精神病薬	65歳以上の高齢者		case-control study	肺炎	非定型抗精神病薬は肺炎のリスクを増加(OR=3.1)	定型よりリスクが高かった。用量依存性はみられず	J Am Geriatr Soc
Paleacu D	2008	quetiapine 75-300 mg	AD	40	RCT, 6 weeks	NPI, CGI-C	精神病症状には効果は見られず	認知機能や運動機能に有意に影響は与えなかったが、有効性は認められず	Int J Geriatr Psychiatry
Sultzer DL	2008	risperidone (0.5-1mg), olanzapine (2.5-5mg), quetiapine (25-50 mg)	AD	421	12 weeks	NPI, CGI, BPRS, Cornell Scale for Depression in Dementia	オランザピン、リスペリドンは効果があったが、オランザピンはBPRSの幾つかの項目において悪化	CATIE-ADのphase 1までの報告	Am J Psychiatry
Streim JE	2008	aripiprazole VS placebo	AD	256 (131+125)	10 weeks, RCT	NPI, CGI	プラセボとの間に有意差なし	apz dose (2,5,10,15 mg/day)	Am J Geriatr Psychiatry
Zheng L	2009	olanzapine, quetiapine, risperidone	AD	421(186, 235)	36 weeks		女性においてolanzapineとquetiapineが体重増加と関連。さらにOlanzapineはHDLの低下と腹囲の増加と関連。	血圧、中性脂肪、血糖値との関連はみられなかった(CATIE-AD study)	Am J Psychiatry

	year	medicine	subjects(M:F)	N (M:F)	methods	scale	results	comments	source
Rappaport SA	2009	im. Aripiprazole 5,10,15mg	AD, VaD	129	RCT	AE, Positive and Negatvie Syndrome Scale-Excited Component (PEC), Agitation-Calmness Evaluation Scale (ACES)	10, 15mgで焦燥に効果。AEとして 鎮静がみられたが(約半数)、90% 以上は軽度～中等度の副作用で あった。	日本では未使用の筋注aripiprazole	J Am Med Dir Assoc
Liperoti R	2009	haloperidol, phenothiazines, 他の定 型抗精神病薬	dementia	9729	retrospective cohort study		haloperidol, phnothiazines, その他 の定型抗精神病薬はいずれも risperidoneより死亡率が有意に高 かった。	非定型抗精神病薬の間では、有意 差はみられなかった	J ClinPsychiatry
Kleijer BC	2009	抗精神病薬	dementia	26,157	community-dwelling, case-control study	脳血管障害	脳血管障害は投与1週間以内に有 意に発現(OR=9.9)。リスクは3か月 後にベースラインに戻った。		J Psychopharmacol
Pratt N	2011	抗精神病薬	65歳以上の高 齢者		A self-controlled case- series	肺炎・骨折	定型・非定型抗精神病薬ともに骨 折および入院治療を要する肺炎の リスクを高めた		Drug Saf
Chan TC	2011		dementia	599	18 months	Charlson Comorbidity Index (CCI), Barthel Index, Abbreviated Mental Test (AMT)	対象群との間に有意差なし	influenzaの影響を考慮 RCTではな い確認必要	Int Psychogeriatr
Cheung	2011	quetiapine			meta-analysis (1950- 2009) of RCT	NPI, CGI-C	6本のデータを抽出、わずかながら QTPは有効		N Z Med J
Vigen	2011	olanzapine, quetiapine, risperidone	65歳以上の dementia	421	36 weeks	MMSE, ADAS-cog	抗精神病薬投与群では有意に認 知機能が低下。	薬物間で差はみられなかった	Am J Psychiatr
Kales HC	2012	haloperidol, risperidone, olanzapine, valproic acid, quetiapine	65歳以上の dementia	33,604	retrospective cohort study	180日間の死亡率	死亡率はrisperidoneより有意に haloperidol(RR=1.54)が高く、 quetiapine(0.73)が低かった。	いずれも最初の120日間で死亡率 は高い。有意差は無いが olanzapine(0.99), valproic acid(0.91), (CATIE-AD study)	Am J Psychiatr
Chatterjee S	2012	risperidone, olanzapine, quetiapine	50歳以上の使 用者	12,145	retrospective cohort study	転倒もしくは骨折	3剤の間に転倒・骨折のリスクの差 はなかった	対象は認知症だけではない	Am J Geriatr Pharmacother
Chatterjee S	2012	risperidone, olanzapine, quetiapine	50歳以上の使 用者	12,145	retrospective cohort study	脳血管障害	quetiapineはolanzapineより脳血管 障害のリスクが低かった	対象は認知症だけではない	Drugs Aging

*: 認知症患者診断治療ガイドラインで採用された文献

表2-2. 抗不安薬のabstract

author	year	medicine	subjects(M;F)	N (M;F)	methods	scale	results	comments	source	
Calkin PA	1997	clonazepam (mean dose 1.2mg(0.25-3))	dementia=10, affective disorders=1, psychotic disorder=6, anxiety=1	24	retrospective, 21 months	MMSE, BPRS, CMAI, RSSE, GAF	MMSE, BPRS, CMAI, RSSE, GAFの項目で退院時に改善	認知症に限れば、RSSEとGAFのみ改善	Int J Geriatr Psychiatry	*
Meehan	2002	lorazepam (1.0mg) VS olanzapine (2.5-5mg) VS placebo	AD, VaD	272	RCT, im-injection, 24h	PANSS-EC, CMAI, ACES	2時間ではロラゼパム、オランザピンはプラセボに比し有効、24時間ではオランザピンのみ有効		Neuropsychopharmacology	*
Loneragan E	2009	benzodiazepines			the search terms: (deliri* or confusion) and (benzo* or lorazepam," or "alprazolam" or "ativan" or diazepam or valium or		せん妄の治療に関してコントロール試験はなく、ベンゾジアゼピン系の有効性はみあたらない	せん妄に対する効果	Cochrane Database Syst Rev	
Woolcott JC	2009		60歳以上の高齢者		meta-analysis		抗うつ薬、抗精神病薬、睡眠薬、抗不安薬が最も転倒リスクが高かった		Arch Intern Med	
Billioti de Gage	2012	benzodiazepines	dementia	1063	Prospective, population based study, 15 year follow-up		新規使用者は認知症発症のリスクが高い。過去の使用者においても同様の傾向。		BMJ	

*: 認知症疾患診断治療ガイドラインで採用された文献

表2-3. 抗うつ薬のabstract table

author	year	medicine	subjects(M;F)	N (M;F)	methods	scale	results	comments	source	
Nyth AL	1990	Citalopram	AD	98	RCT, 4 weeks		感情鈍麻、混乱、焦燥、不安、恐怖、うつ、多動を改善		Br J Psychiatry	
Lebert F	1994	trazodone 25mg	AD	13	open, 10 weeks	Jouvent's Depressed Mood and Gottfries-Brane-Steen scales	焦燥、不安、多動、気分障害が改善	MMSEは影響を受けず	J Clin Psychiatry	*
Petracca G	1996	clomipramine	AD	21	RCT, 6 weeks	HAM-D, MMSE	うつ症状に効果	MMSEが有意に低下	J Neuropsychiatry Clin Neurosci	
Teri L	2000	trazodone (mean 200mg), haloperidol (mean 1.8mg), 非薬物療法	AD	149	RCT, 16 weeks	the ADCS Clinical Global Impression of Change	焦燥に対していずれも改善はみられたが有意差はなし	有意差はないものの、trazodoneが改善率が高かった	Neurology	
Lyketsos	2000	Sertraline	AD	22	RCT, 12 weeks	Cornell Scale for Depression in Dementia	ADのうつ症状を有意に改善		Am J Psychiatry	
Bains J	2002				メタ解析		抗うつ薬のRCTは6本。そのうち一本は有害事象に関する論文、うち2本は三環系。一本のみSSRI。	抗うつ薬は必ずしも無効ではない。SSRIの論文はLyketsos2000のもの	Cochrane Database Syst Rev	*
Finkel SI	2004	sertraline	AD	24	RCT,	NPI, CGI	サートラリン併用群で中等度以上のBPSDに有用	donepezilを併用、サートラリン併用群で下痢	Int J Geriatr Psychiatry	
Mendelson WB	2005	trazodone	review, for insomnia		Medline search 1980-2003		うつのない患者の不眠に対する効果は不確実	鎮静、めまいが特に高齢者	J Clin Psychiatry	
Mizukami	2006	milnacipran	AD	11	open, 12 weeks	HAM-D	HAM-Dの改善、10名が50%以上、8名が寛解	2名が軽躁状態、1名に眠気	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	*
Mossello E	2008	不特定の抗うつ薬 + ChEIs	AD	72	open, 9 months	GDS, NPI, MMSE	3ヶ月後には認知機能とうつ症状が改善、9ヶ月後にも悪化が少なかった	ChEIsを服用しつつ抗うつ薬を服用。抗うつ薬の種類には言及していない。	Dement Geriatr Cogn Disord	*

author	year	medicine	subjects(M;F)	N (M;F)	methods	scale	results	comments	source
Siddique H	2009	Citalopram (5-30mg)	AD	421	RCT(retrospective),	NPI	統計的に有意でないものの、うつのないADの焦燥を減少	CATIE studyの一部、統計的には有意でなく不明瞭、副作用がない	J Clin Psychiatry
Weintraub D	2010	Sertraline	AD	131	RCT, 24 weeks	Cornell Scale for Depression in Dementia	placeboとの間に有意差無し	下痢、眩暈、口渇、呼吸器の副作用が有意に発現	Am J Geriatr Psychiatry
Seitz DP	2011	agitationに対する抗うつ薬の効果				9本の論文が抽出	全体としては論文数が少ないが、sertralineとcitalopramが効果があるかもしれない。	citalopramで効果ありの論文が一本、citalopramとrisperidoneで差が無しの論文が一本、	Cochrane Database Syst Rev
Banerjee S	2011	Sertraline (150mg), mirtazapine(45mg)	AD	111 controls, 215 AD	RCT, 13 weeks	Cornell Scale for Depression in Dementia	placeboとの間に有意差無し、39週まで確認	sertralineで吐気、mirtazapineで眠気と鎮静が有意に出現、重度の有害事象は抗うつ薬群のみ	Lancet
Bergh S	2012	エスシタロプラム、シタロプラム、サートラリン、パロキセチン	3ヶ月間抗うつ薬を服用しているAD, VaD	128	RCT, 25 weeks	Cornell Scale for Depression in Dementia, NPI	抗うつ薬を中断した群では有意にうつ症状が悪化	臨床的にうつ病を満たさない認知症を対象。SSRIの用量、薬物間での差については言及なし	BMJ
Bossini L	2012	trazodone	不眠				トラゾドンの効果を評価する臨床試験はほとんど行われていない	review	Expert Opin Pharmacother
Sterke CS	2012	向精神薬を含む多くの変数	認知症	248	レトロスペクティブ研究	転倒	SSRIは低用量であっても有意に転倒のリスクとなり、用量増加に伴いリスクも高まる	抗精神病薬、抗うつ薬全般もリスク。	Br J Clin Pharmacol

*: 認知症疾患診断治療ガイドラインで採用された文献

表2-4. 抗けいれん薬のabstract table

author	year	medicine	subjects(M;F)	N (M;F)	methods	scale	results	comments	source	
Chambers CA	1982	Carbamazepine (100-300mg)	dementia	19	RCT, 4 weeks	BPRS	徘徊、攻撃性、焦燥に効果なし	認知機能を悪化させた、血中濃度3.5micro/ml	IRCS Med Sci	
Tariot PN	1998	Carbamazepin 300mg	AD, VaD	51	RCT, 6 weeks	BPRS, CGI	焦燥に有効である	血中濃度5-8 micro/mlが推奨、認知機能も含めて副作用が無し	Am J Psychiatr	*
Olin JT	2001	Carbamazepine (400mg)	dementia	21	RCT, 6 weeks	CGI, BPRS	カルバマゼピンは焦燥に対して有効	agitation, 他の抗てんかん薬で無効だった患者に対して有効だった	Am J Geriatr Psychiatr	
Herrmann N	2007	valproate	AD	14	RCT, 6 weeks	NPI, CMAI	プラセボに比較し有意差はみられず	プラセボに比較し有害事象が発現	Dement Geratr Cogn Disord	
Forester B	2007	dival proex sodium	dementia	15(10;5)	6 weeks, open-label	CMAI, NPI	身体的焦燥・攻撃に対して有効	てんかんや双極性障害よりも少量で有効。眠気と歩行障害が出現	Am J Geriatr Pharmacother	
Hollis J	2007	carbamazepine, VPA, haloperidol, risperidone, CP, quetiapine, etc	dementia	16,634	retrospective study, using Cox models, etc.		向精神薬の使用は死亡率の増加と関連。	CBZのみ抗精神病薬と比較すると死亡率は低かった(RR=0.38-0.52)	Am J Geriatr Psychiatr	*
Kim Y	2008	Gabapentin	review		The key words 'dementia', 'Alzheimer's disease' and 'gabapentin' were used. Searches were performed in PubMed, PsycINFO, Ovid MEDLINE, Cochrane Library and ClinicalTrials.gov		11 case reports, 3 case series and 1 retrospective chart review	これまでの知見は有効のようだが、現時点でRCTはない？	Drugs aging	
Lonergan	2009	Valproate	review				これまでのエビデンスによれば、攻撃性、躁状態を含めBPSDには有効ではない		Cochrane Database Syst Rev	
Amann	2009	Valproate, carbamazepine, lamotorigine, gabapentin, topiramate	review				lamotorigine, gabapentin, topiramateに関してはRCTなし, CBZが有効の可能性	焦燥、攻撃性に対する抗てんかん薬の効果に関するreview	BioMed Central	

*: 認知症疾患診断治療ガイドラインで採用された文献

表2-5. 抑肝散のabstract table

author	year	medicine	subjects(M:F)	N (M:F)	methods	scale	symptoms	results	comments	source	
Iwasaki K	2005	yokukansan	Dementia	52	observer-blind, control trial	NPI, MMSE	焦燥、幻覚、妄想	effective, no A.E.	11名にtiapride を追加	J Clin Psychiatry	*
Monji A	2009	yokukansan	AD	15	12 weeks, open-label	MMSE, NPI, Barthel Index		effective, no A.E.		Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	

*: 認知症疾患診断治療ガイドラインで採用された文献

Ⅱ. 分担研究報告

1. 認知症、特にBPSDへの適切な薬物使用に関するガイドライン作成に際しての意見

分担研究者 医療法人社団こだま会 こだまクリニック 理事長 木之下徹

研究要旨

「認知症、特にBPSDへの適切な薬物使用」を考えるにあたって、重大な留意点がある。そもそも医療従事者の心得とは、手術を受ける人、投薬される人、その人のために力を尽くすことである。こんな当たり前のことがいま、揺らいでいる。「認知症、特にBPSDへの適切な薬物使用に関するガイドライン」とは、決して生きる姿を抑制、抑圧し、その人をその社会から排除することに加担するものではない。認知症とともに暮らす姿を支えるものである。以下に私見を記した。

誰を救う治療なのか？

「認知症、特にBPSDへの適切な薬物使用」を考えるにあたって、重大な留意点がある。そもそも医療従事者の心得とは、手術を受ける人、投薬される人、その人のために力を尽くすことである。こんな当たり前のことがいま、揺らいでいる。

たとえば、次のような場面を想定する。

苛々して暴言を吐き散らす認知症の人がいる。ともに暮らす家族が医師に相談する。すると医師は、おとなしくさせる薬を飲料水に混ぜて投薬することを家族に勧める。本人のカルテで処方箋を発行する。翌

日から、薬を投薬された人は穏やかになる。家族は医師に感謝する。

この話、本人が自らがその薬を所望しているのであれば別かもしれない。しかし、家族の望みしか聞いていないこの医師は、はたして、本人のために力を尽くしているのでしょうか。これまで受益者にとってよかれ、として培われてきた医療技術が便利だからといって、家族さえ喜べば、認知症の人は幸せなのか。誰もが認知症になることを否定できない今、この先にある未来の姿には、自らの恐ろしい終末も見る。少なくとも、医療人の力を尽くす相手を間違えてはいけない。緊急退避的な場合に、そういった投薬が正当であるのならば、医師ならば、それを「本人を無視した緊急退避的な手法であ

ること」を明瞭に意識しなければならない。ヒポクラテスの誓いにもあるように、我々は「害をなしてはいけない」のである。緊急退避的に投薬したとしても、少なくとも、漫然と長期に投薬されがちな、おとなしくさせる薬の副作用を医師は知り尽くすべきである。その上で、その罪を知りつつ、致し方なく処方することを知るべきである。せめて、副作用のモニタリングには手を抜かないことである。そして、できるのであれば、本人が暴言を吐き散らす理由を探り、医師は本人に向き合うべきである。それは「医療」の本質が歪まないために最低限必要なことである。

BPSD と周辺症状は異なる

両者が異なることを証明するのには、両者が等しい、ことに対する反例を挙げれば良い。たとえば、レビー小体型認知症の幻視である。それで十分であろう。

さて、中核症状とは、認知症の原因疾患に特異的な脳の変化に直結する症状である。周辺症状とは、中核症状以外のことである。つまり、中核症状、周辺症状は疾患依存の概念である。一方で、BPSD は、IPA の定義に従えば、「symptoms of disturbed perception, thought content, mood, or behavior that frequently occur in patients with dementia.(文献1)」であって、症状にのみ依存する。歴史的な読み取りをすれば、BPSD は、認知機能低下以外のメ

ンタル上の症状である。

暴言、暴力を周辺症状とする記述をみかけるが、それらは上述したことを意識すれば、脳の変化と直結するものではない。つまり、認知症以外の要因があることになる。そして「(望ましくない)症状」としてラベル化されれば、それを抑えようとするのは、道理である。認知症以外のことが原因であっても。たとえば、「何度も同じことを繰り返し、まわりつく」は周辺症状である、とラベル化されることの危険は言うまでもない。その人の不安の表現なのかもしれないのに。仮に、そのことに気づくことで、つまり同じ症状であっても解釈によって、抗精神病薬から処方薬が変化することすらある。それからはじまる医療やケアは、その周辺症状の制圧になりがちであることに、留意しなければならない。そう考えることで、周辺症状という用語がスティグマの発生源にもなっていることに気づける。

臨床診断と確定診断は異なる

認知症の診断には原則的に、死後剖検で明らかになる確定診断と生前の症状から判断される臨床診断がある。確定診断とは神経病理的な判断である。神経病理像から症候の集積が診療録等から行われる。一方、逆の論理構造を持つ臨床診断とは、症候からの神経病理像を推定するものがある。ところで症候は認知症の進行に伴って、推定する疾患を越えて変化することがある。そのと

きには、臨床診断は変化する。

目の前に認知症の人と相対する臨床医は、臨床診断しかできない。そして、臨床診断には、構造上、大いなる脆弱性を抱え込んでいることに留意しなければならない。ときどき、専門医同士の臨床診断争いがある。しかし、その結末は、その人が死亡し剖検されなければ決着しない。専門家同士の秘密裏に論争が行われればまだしも今後の診断技術の向上に役立つかもしれない。しばしばあることであるが、本人がこのことを知れば傷つく。それ以上のメリットははたしてあるのか。

そもそも診断という行為は、医学の発展のためには、大いなる意味を持つ。しかし同時にそれがいま目の前にいる人にも、メリットをもたらすものでなくてはならない。認知症とは、そのせいで生活のしづらさがあるものである。つねに臨床現場では、そのことから目をそらさずに、認知症原因疾患に伴う、外から判断しづらい機能低下(そういった意味では、外から見える「症状」ではない)を誰よりも深く洞察できる力が医師に求められている。そして認知症をもつ人々の暮らし方を新たに模索する、ケアのスーパーバイザーにふさわしい言動と眼差しが求められている、と考える。

最後に

従って、「認知症、特に BPSD への適切な薬物使用に関するガイドライン」と

は、決して生きる姿を抑制、抑圧し、その人をその社会から排除することに加担するものではない。認知症とともに暮らす姿を支えるものである。

文献

1. The IPA Complete Guides to BPSD – Specialists Guide.
http://www.ipa-online.org/members/pdfs/_IPA_BPSD_Module_1.pdf

2. 認知症患者における服薬コンプライアンス・アドヒアランス:最近の成績

分担研究者 国立長寿医療研究センター病院長 鳥羽研二

研究要旨

認知症患者における服薬コンプライアンス・アドヒアランスに関する最近の成績を検討するために、使用記録からの分析、医療機関における研究、および本邦における結果から、内外の認知症専門医療センターの成績は奇しくも一致し、十分な説明やきめ細かい症状のフォローによって、従来の上乗りの2倍以上の薬物コンプライアンスを実現していることが示された。また身体合併症としての消化器症状や、周辺症状への工夫の余地が残されていた。

1)使用記録からの分析
オランダの薬物療法記録保存システムで、コリンエステラーゼ阻害剤について6ヶ月の短期服薬継続率と3年間の長期服薬継続率の結果が報告されている。3369名の患者において、6ヶ月で30.8%の患者が中止、3年目では59%が中止に至っている(1)。薬剤別では、リバスチグミンがガランタミンに比べ、早期に治療中止に陥る率が高かったとしている。アメリカの保険請求の記録からの分析では(2)、80±8.25歳のアルツハイマー患者3091名患者のうち、6ヶ月の間、指示した薬の8割以上服薬できた患者の割合は、58%に過ぎなかった。服薬アドヒアランスを低下させる要因として、意外にも85歳以上が1.4倍アドヒアランスが高かった。しかし、介護職の服薬補助や遵守補助手段(電話、お薬カレンダー

など)は要因分析の項目になく、これらの要因の影響が考えられる。

2)医療機関における研究
アセチルコリンエステラーゼ阻害薬は、長期服薬率が低いことが臨床上問題となっており、これまでの調査で海外でも(3, 4)本邦でも(5)、1年間で約1/3以上が服薬中止となっている。これらに関しては、十分な要因分析はできていないが、身体合併症では、副作用である消化器症状が上位にランクされている。

全米16のアルツハイマー病専門医療センターに通院中の611名を2年間追跡して、コリンエステラーゼ阻害剤のアドヒアランスを前向きに調査した研究が発表された。年間の脱落率は12.7%と低率であり、このうち中止が9.2%、薬物変更が3.6%であった。変更の原因では薬効不十分が交絡因子を含めた危険率(adjusted hazard ratio:(HR(a) が6.9

(95%CI 3.08-15.49)、認知機能低下 (HR(a)=4.1)、身体合併症入院 (HR(a)2.33)、不安(HR(a)2.08倍)であった。

中止の原因では周辺症状入院 (HR(a)=9.14)、身体合併症入院 (HR(a)=4.23)

と入院によるものが上位で、相互作用を避けるべく行われたと考えられる、抗コリン剤の投与(HR(a)=4.26)が続き、体重減少 HR(a)=3.77 となっている(6)。

専門センターでは極めてコンプライアンスが高い結果が得られた。

本邦では、我々は、杏林大学もの忘れセンターに通院中の認知症患者 608 名を調査し、一年以上の服薬状況を観察できた 408 名を分析したところ、88.7%の継続率を得ている。中止理由では半数以上が消化器症状、1/4 が精神症状であった(7)。内外の認知症専門医療センターの成績は奇しくも一致し、十分な説明やきめ細かい症状のフォローによって、従来の2倍以上の薬物コンプライアンスを実現している。また身体合併症としての消化器症状や、周辺症状への工夫の余地が残されている。

文献

1) Kroger E, van Marum R, Souverein P, Egberts T : Discontinuation of cholinesterase inhibitor treatment and determinants thereof in the Netherlands: A retrospective cohort study. *Drugs*

Aging 27:663-675,2010

2) Borah B, Sacco P, Zarotsky V: Predictors of adherence among Alzheimer's disease patients receiving oral therapy. *Curr Med Res Opin* 26:1957-1965,2010

3) Abugosh SM, Kogut SJ: Comparison of persistence rates of acetylcholine-esterase inhibitors in a state Medicaid program. *Patient Preference Adherence*. 2008 Feb 2; 2: 79-85.

4) Carøe TK, Moe C: Adverse events causing discontinuation of donepezil for Alzheimer's dementia. *Ugeskr Laeger*. 2009 Dec 7; 171 (50): 3690-3. Danish

5) 本間昭:アルツハイマー型認知症患者のADLに対するドネペジル塩酸塩の効果および中止例の予後(アリセプト®特別調査). *Geriatr. Med.* 47(8):1047~1059, 2009.

6) Gardette V, Andrieu S, Lapeyre-Mestre M et al: Predictive factors of discontinuation and switch of cholinesterase inhibitors in community-dwelling patients with Alzheimer's disease: a 2-year prospective, multicentre, cohort study. *CNS Drugs* 24:431-442, 2010

7) 内田博子、須藤紀子、神崎恒一、鳥羽研二他:認知症患者における塩酸ドネペジル長期服薬率に対する制酸剤併用効果の検討, 日本老年医学会総会

2010

13) Herrmann N, Binder C, Dalziel W et al: Persistence with cholinesterase inhibitor therapy for dementia: an observational administrative health database study. *Drugs Aging* 26:403–407,2009.

3. “認知症、特にBPSDへの適切な薬物使用に関するガイドライン”への期待

分担研究者 鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野 中島健二

研究要旨

認知症診療においてBPSDの管理は極めて重要であり、それに用いられる薬剤の適正使用が強く求められている。このような状況を踏まえ、BPSDへの適切な薬物使用に関するガイドラインの作成が期待される。

認知症治療は進歩している。認知症関連6学会は、“認知症疾患治療ガイドライン2010”¹⁾を2010年に発行しているが、そのガイドラインにおいても認知症の行動・心理症状(behavioral and psychological symptoms of dementia: BPSD)の薬物治療にはいくつかの問題点があることが指摘されていた。我が国においてBPSD治療に保険で認可された薬剤は少ない。しかし、実際には種々の薬剤が使用されている。例えば、わが国においても認知症の診療現場において非定型抗精神病薬も実際に使用されているが、まだ我が国では保険適応がなく、また、2010年当時にはその適応外使用も認められていなかった。我が国の認知症診療の実地臨床においては、非定型抗精神病薬などを使用せざるを得ない場合もあれば、使用を控えることを選択される場合もあると思われる。海外

においても、2005年には米国食品医薬品局 Food and Drug Administration (FDA)から死亡率の増加が指摘され、警告が出されている。一方、そのFDAの警告後も認知症に非定型抗精神病薬が投与され、定型抗精神病薬がより有害事象が多いとの指摘もあって非定型抗精神病薬の有用性を指摘する意見もある。このような状況から、上記ガイドラインでは具体的な使用法についての記載に踏み込めなかったところがある。同ガイドラインにおける推奨レベルは、本邦での保険診療における使用を推奨するものではなく、あくまで、文献のエビデンスレベルで判定して記載された。

今回、“認知症、特にBPSDへの適切な薬物使用に関するガイドライン”が作成されることになった。本ガイドラインでは、BPSD治療薬について、その具体的な使い方、量、あるいは使用