における評価なども含めて示されるものと思われ、認知症診療が注目されている時期ということもあって、その作成が期待される。

「診断・治療ガイドライン 2010」には、認知症の治療において薬物療法を開始する前に適切なケアやリハビリテーションの介入を考慮すべきであり、薬物療法開始後は有害事象のチェックを含めた定期的な再評価が重要である、と記載されている[1)2)]。また、高齢の認知症者では薬物治療に際して過剰反応や有害事象も生じやすく、薬物治療は少量で開始し、若年者の用量よりも少なく、薬効を短期間で評価し、それと共に、過量投与や長期投与などの処方見直しを行うことの必要性も指摘されている[1)2)]。

薬物使用において、向精神薬使用に比較的習熟していて症状の早期の改善を期待して比較的大量で開始する場合もあれば、安全に配慮してごく少量から慎重に処方し徐々に増量していく場合もあろう。長期に大量を投与していると有害事象も出現しやすい懸念もあろうし、慎重に少量投与を行っていると速やかな効果が得られにくい可能性も考えられる。所属する専門、診療科などのそれぞれの医師の背景やそれまでの経験などによっても薬剤使用の習慣が異なる可能性も推定される。さらに、地域における所属する医療機関の診療的位置付けにより、診療する患者の重症度や疾患・特徴などが異なる場合もあり、それらによっても薬物使用の理解や対応が異なる可能性も考えられる。薬物使用ガイドライン作成においては、これらにも配慮して行う必要もあろうと思われる。

現在、四種類のアルツハイマー型認知症治療薬が使用されている。これらには、コリンエステラーゼ阻害作用が主であるドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンと、NMDA 拮抗薬であるメマンチンがある。三種類のコリンエステラーゼ阻害薬も、薬剤によりコリンエステラーゼ阻害作用以外の作用も合わせ持つことも示され、若干の差異が指摘されている。これらは中核症状である認知機能障害に対する治療薬ではあるが、BPSD にも有効であることが知られている。薬剤により、使用によってやる気が出たり、幻覚が改善したりすることもあるが、逆に、使用により興奮したりすることもある。また、興奮性や攻撃性・怒りっぽさが少なくなったり、逆に傾眠が生じることもある。例えば、コリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジルはアパシー、抑うつ、不安に、ガランタミンは興奮、不安、脱抑制異常行動に、リバスチグミンは不安、アパシー、脱抑制異常行動に効果があるとの指摘がある[3)]。一方、NMDA 拮抗薬であるメマンチンは、徘徊などの行動障害

や暴言・暴力などの攻撃性や興奮などへの有効性も指摘されている[4]。それぞれの薬剤で有害事象も若干異なっており、それらに配慮した薬剤選択が求められ、それらについて患者や家族・介護者に注意を促して投与を開始することも必要である。

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。

文献

1) 認知症疾患治療ガイドライン作成合同委員会:認知症疾患治療ガイドライン2010、医学書院、東京、2010.

2) 認知症疾患治療ガイドライン"作成合同委員会:"認知症疾患治療ガイドライン2010"コンパクト版2012、医学書院、東京、2012.

3) 下濱俊:Alzheimer病(AD)の治療薬にコリンエステラーゼ阻害薬というものがあります。作用機序やその効果について教えてください。中島健二、和田健二編、認知症診療Q&A、東京、中外医学社、2012、p. 182-184.

4) 下濱俊:Alzheimer病(AD)の治療薬にNMDA受容体拮抗薬があると聞きました。どのような患者に対して使用するのでしょうか?コリンエステラーゼ(ChE)阻害薬と併用は可能でしょうか?中島健二、和田健二編、認知症診療Q&A、東京、中外医学社、2012、p. 191-193.

4. 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:ガイドラインに関する文献レビュー

分担研究者　東京大学医学部老年病科准教授　秋下雅弘

研究要旨

高齢者に対する薬物使用に関するガイドラインや認知症に対する治療を扱ったガイドラインを中心に文献のレビューを行った。国外のガイドラインの知見を総合すると、BPSDに対しては非薬物療法を中心に用い、抗精神病薬は使用が必要になることもあるが有害事象のリスクを考慮して必要最低限用いること、用いるならば非定型抗精神病薬を選ぶこと、うつに対してはSSRIを主に用いること、有害事象の危険性が高い薬物は可能な限り用いないこと、といった原則が確立しつつあることが伺える。

ガイドライン作成にあたって、高齢者に対する薬物使用に関するガイドラインや認知症に対する治療を扱ったガイドラインを中心に文献のレビューを行った。

高齢者に対する薬物使用に関するガイドラインでは米国で既に20年を超えて用いられ、定期的にアップデートされている Beer's Criteria とヨーロッパにおいて近年作成されたSTOPP and START listの二つをレビューした（表1）。この二つのガイドラインでは認知症高齢者においてリスク／ベネフィット比が悪く、使用が適切でないと考えられる薬物が数多く同定されており、三環系抗うつ薬や抗精神病薬、バルビツレート、ベンゾジアゼピンなどの薬物は二つのガイドラインの双方で高齢認知症患者に対する使用が不適切とされていた。中でも定型・非定型抗精神病薬においては混乱、起立性低血圧、転倒、錐体外路症状、死亡率の上昇といった有害事象の危険性から、非薬物療法が効を奏さず、かつBPSDが自己または他者に危険な場合にのみ用いるようにという極めて限定的な使用法が提唱されていた。また、これらの薬物使用に関するガイドラインに取り上げられたBPSDに用いられる薬剤の多くはメタ解析において転

倒リスクの上昇との関連も認められている（図１）。

認知症に対する治療を扱ったガイドラインとしてはUpToDate®というエビデンスに基づいて作成された電子臨床医学教科書、ヨーロッパ連合神経学会(European Federation of Neurological Societies)、アメリカ神経学会（American Academy of Neurology)、アメリカ老年医学会（American Geriatric Society）の４団体からのガイドラインをBPSDに対する治療法を中心にレビューした（表２）。これらのガイドラインで共通してみられた、BPSDに対して推奨される治療法としては、まず非薬物療法を優先し、抗精神病薬は可能な限り少量、短期間で用いること、用いる際には定型抗精神病薬よりも非定型抗精神病薬を用いることが挙げられる。中でもアメリカ老年医学会ではCATIE-ADというアルツハイマー型認知症患者に対する非定型抗精神病薬の効果を調べた多施設二重盲検プラセボ対照試験の結果に基づき、オランザピンやクエチアピンよりもリスペリドンの使用を勧めている。また、うつに対しては三環系抗うつ薬よりもSSRIを用いるという記載も各ガイドラインにおいて共通してみられた。抗てんかん薬に関しては記載が乏しかったが、まだ十分なエビデンスが蓄積されていないこと、これまでのエビデンスでは有用性がはっきりと示されていないことによると考えられた。抑肝散などの漢方に関しての記載はほとんどみられなかった。

ここでレビューした国外のガイドラインの知見を総合すると、BPSDに対しては非薬物療法を中心に用い、抗精神病薬は使用が必要になることもあるが有害事象のリスクを考慮して必要最低限用いること、用いるならば非定型抗精神病薬を選ぶこと、うつに対してはSSRIを主に用いること、有害事象の危険性が高い薬物は可能な限り用いないこと、といった原則が確立しつつあることが伺える。

表１．不適切な薬剤使用に関するガイドライン（Beers Criteria 2012, STOPP and START 2008）における認知症患者に対する不適切な薬剤使用のまとめ

薬剤（クラスまたは一般名）	対象となる患者群	主な副作用・理由	推奨される使用法	参考にしたガイドライン
三環系抗うつ薬	全ての認知症患者	認知機能悪化、鎮静、起立性低血圧、抗コリン作用の危険性がある	使わない	2008 STOPP and START, 2012 Beers Criteria
定型、非定型抗精神病薬	全ての認知症患者	混乱、低血圧、転倒、錐体外路症状の危険性が高い、認知症患者で脳梗塞の危険性、死亡率を高める	非薬物療法が失敗し、かつ患者の行動が本人または他人に対して危険でない限り、行動異常には用いない	2008 STOPP and START, 2012 Beers Criteria
第1世代抗ヒスタミン薬の長期間（一週間以上）にわたる使用	全ての認知症患者	鎮静、抗コリン作用の危険性が高い		2008 STOPP and START
バルビツレート系鎮静薬	全ての認知症患者	身体的依存の危険性、少量でも過剰摂取の症状がみられる危険性	使わない	2008 STOPP and START, 2012 Beers Criteria
ベンゾジアゼピン	全ての認知症患者	認知機能低下、せん妄、転倒、骨折、交通事故の危険性を高める	不眠、不穏、せん妄の治療には使わない	2008 STOPP and START, 2012 Beers Criteria
非ベンゾジアゼピン系鎮静薬	全ての認知症患者	高齢者に対してはベンゾジアゼピンと同様、せん妄、転倒などの危険性がある	90 日以上の使用を避ける	2012 Beers Criteria
ペンタゾシン	全ての認知症患者	せん妄や幻覚などの中枢神経系副作用を起こす危険性が他のオピオイドよりも高い。	使わない	2012 Beers Criteria
筋弛緩薬	全ての認知症患者	便秘、口渇などの抗コリン系作用、鎮静作用によって高齢者には忍容性が低い。高齢者にとって忍用性が高い低	使わない	2012 Beers Criteria

		用量では効果が疑わしい。骨折やせん妄のリスクを上昇させる。		
H2 ブロッカー	全ての認知症患者	せん妄などの中枢神経系副作用を起こす危険性が高い	使わない	2012 Beers Criteria
抗コリン作用を持つ薬	全ての認知症患者			2012 Beers Criteria

References:
2012 Beers Criteria - J Am Geriatr Soc. 2012 Feb 29. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x. [Epub ahead of print]
American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults.
The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel.
2008 STOPP and START - Int J Clin Pharmacol Ther. 2008 Feb;46(2):72-83.
STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START(Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. Gallagher P, Ryan C, Byrne S et al

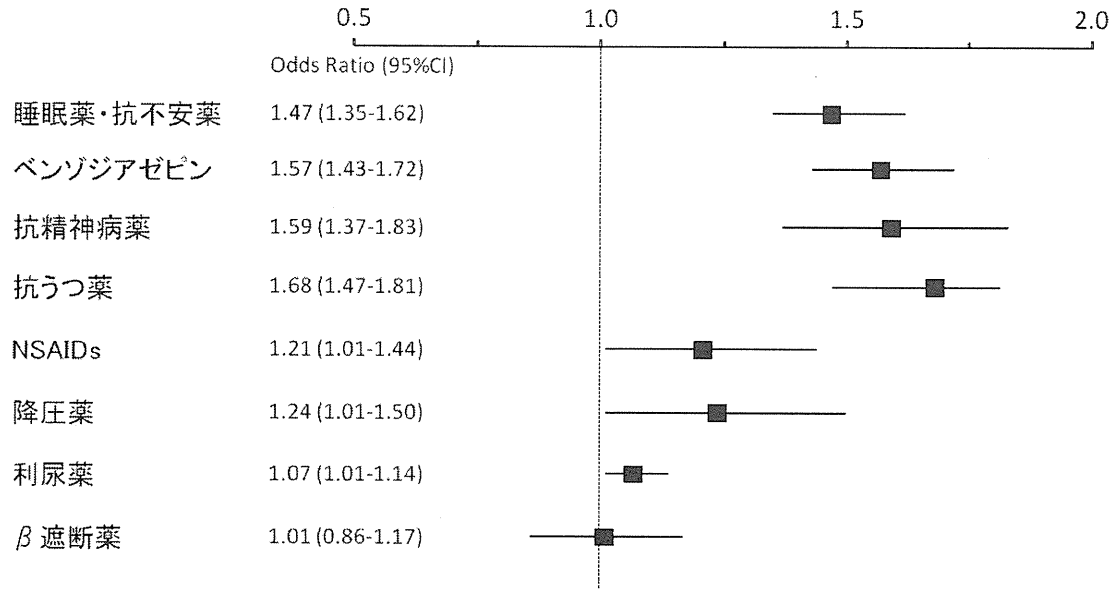
表２．各団体からの認知症治療ガイドラインから BPSD に対する薬物療法に関する部分の抜粋

ガイドライン発行母体	日本語訳	原文	ソース
UpToDate	抗精神病薬は認知症患者に対しては限定的な効果にもかかわらず死亡率の上昇が起こる。激しい行動・心理症状を示す患者に対しては、家族に死亡率の上昇、副作用を説明した後に少量のオランザピンまたはクエチアピンを用いることを推奨する。定期的にリスク・ベネフィットを調べつつ、可能な限り短期的な使用が望ましい。	Antipsychotic agents have limited efficacy and are associated with increased mortality in patients with dementia. We suggest the use of low doses of olanzapine orquetiapine in patients with severe, disabling symptoms after informing families of the mortality risk (Grade 2B). Short term use when possible, with regular reassessments of risks and benefits, is advised.	www.uptodate.com
	アルツハイマー病の鬱患者に対しては SSRI を試みる。行動・心理症状に対して効果があるので、シタロプラムはしばしば用いられる。セルトラリンも代わりとして用いても良い。睡眠に影響する精神病症状に対してはトラゾドンを試みる。三環抗うつ薬は副作用、薬物相互作用の観点から使用を避ける。	A trial of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) is suggested for the treatment of depression in Alzheimer disease (Grade 2C). Citalopram is often used because of its possible additional benefits for neuropsychiatric symptoms. Sertraline is a well studied alternative to citalopram. A trial of trazodone may also be considered to treat psychotic symptoms, especially when they interfere with sleep. Tricyclics should be avoided because of side effects and drug interactions.	
	不穏は鬱の症状であることがあり、その場合は SSRI を試みる。	Agitation may be due to unrecognized depression and respond to an SSRI.	
	長期使用による副作用を考慮し、ベンゾジアゼピンは急性のエピソードに対してのみ用いる。	Because of the risk of side effects with long-term use, we recommend reserving benzodiazepines for acute stressful episodes (Grade 2C).	

European Federation of Neurological Societies	BPSD の管理はまずその原因となる要素やきっかけを調べることから始まる。可能な限り非薬物療法から治療を開始する。 抗精神病薬は激しい苦痛をもたらし、他の治療法に反応しないまたは他の治療法が適当でない中等度から高度な BPSD に対してのみ用いられるべきである。リスク・ベネフィットの考慮と患者や家族との議論の後で少量の非定型抗精神病薬を用いる。 非定型抗精神病薬は定型と比較して脳梗塞や死亡率の上昇のリスクは高くなく、副作用も少ない AD 患者のうつに対しては三環系抗うつ薬よりも SSRI を用いるべきである	Management of BPSD should begin with a careful search for triggers and causative factors (i.e. physical illness). Where possible, initial treatment should be non-pharmacological (Level C). Antipsychotics should only be used for moderate or severe BPSD symptoms causing significant distress which have either not responded to other treatments (like non-pharmacological measures or ChEIs) or when other treatments are not appropriate (Level A). Low dose of atypical agents should be used only after assessment of risk benefit and full discussion with patient (when capacity allows) and caregiver (good practice point). Atypical agents have fewer side effects and do not confer a greater risk of stroke or mortality than conventional drugs (Level B). Selective serotonin reuptake inhibitors rather than tricyclic antidepressants should be used to treat depression in AD (Level B).	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20831773
American Academy of Neurology	環境要因への介入が失敗した場合には不穏や精神病症状に対して抗精神病薬を用いる。非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬よりも忍容性が高い。 認知症患者のうつに対しては副作用を考慮しつつ、三環系抗うつ薬、MAO-B inhibitors、SSRI を考慮する	Antipsychotics should be used to treat agitation or psychosis in patients with dementia where environmental manipulation fails. Atypical agents may be better tolerated compared with traditional agents. Selected tricyclics, MAO-B inhibitors, and SSRI should be considered in the treatment of depression in individuals with dementia with side effect profiles guiding the choice of agent (Guideline).	http://www.neurology.org/content/56/9/1154.full.pdf

American Geriatric Society	必ず最初に非薬物療法を考慮する。少量の抗精神病薬は限定的な役割しかないが、しばしば必要になる。これは適応外の使用であり、アルツハイマー患者では死亡率を上昇させるという警告があることに注意するべきである。治療開始前にリスク・ベネフィットを家族や介護者と相談する。CATIE-AD 試験では中等量の非定型抗精神病薬は有意な効果がみられなかった。オランザピン、リスペリドン、クエチアピンはプラセボと比べてわずかに高い反応率しかなかった。治療に対する反応は、治療群に見られる錐体外路症状、鎮静、混乱などの副作用によって相殺された。オランザピン、クエチアピンの治療群では特に女性で体重増加が報告されている。オランザピンはまたHDL 低下とも相関している。	Always consider nonpharmacologic strategies first: Low dosages of antipsychotic medications have a limited role but may be necessary at times. Note:this use is "off label; "use in AD patients has a BLACK BOX warning because the risk of death was higher with drug treatment than with placebo in clinical trials. Risk-benefit must be discussed with patients, surrogate decision-makers, families, and/or caregivers before starting treatment In the CATIE-AD trial (NEJM 2006;355:1525-1538), modest treatment with second-generation antipsychotics showed no significant benefit (p=0.22). Olanzapine, risperidone, and quetiapine had marginally higher response rates (32%, 29%, and 26%, respectively) than placebo (21%). Response was mitigated by greater extrapyramidal symptoms, sedation, and confusion in the treated groups. Weight gain was reported, particularly in women treated with olanzapine and quetiapine. Olanzapine was also associated with decreased HDL cholesterol.	http://dementia.americangeriatrics.org/GeriPsych_index.php

図1．向精神薬と転倒のリスクの関連（Kim DH, Brown RT, Ding EL, Kiel DP, Berry SD. Dementia medications and risk of falls, syncope, and related adverse events: meta-analysis
of randomized controlled trials. J Am Geriatr Soc. 2011;59:1019-31.）



5.「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」に関する意見

分担研究者　東京都健康長寿医療センター研究所自立促進と介護予防研究チーム
研究部長　粟田主一

研究要旨

BPSD の概念、定義、疫学、影響、成因についてレビューし、ガイドライン作成にあたって、BPSD が，認知症をもって生きる高齢者の主観的な体験と切り離せないものであること，治療者はまずそこに眼差しを向ける必要がことを強調した。

1. BPSD 概念の歴史について

認知機能や生活機能の低下とともに，多様な精神症状や行動症状が認知症を構成する主要な臨床像であることは，精神医学の歴史の中では古くからよく知られていた．老年認知症の概念を規定した Esquirol (1838)[1]は，その臨床像として，記憶力や注意力の低下とともに，「わずかなことに過度に興奮したり，無目的に種々の仕事をやりすぎたり，長らく忘れられていた性欲が現れたり，前には考えられもしない行動にでることがある」と記載している．Alzheimer (1906)[2]は，今日彼の名で知られている疾患の記載において，パラノイア，性的虐待の妄想，幻覚，叫声がこの疾患の顕著な症状であると述べている．

これらの症状は，その後，「周辺症状」「辺縁症状」「随伴精神症状」「行動障害」「問題行動」などさまざまな名称で呼ばれるようになった．しかし，近年になって，世界が認知症高齢者の増加に直面するようになり，これらの症状が本人，家族，看護師や施設職員，社会に対して甚大な影響を及ぼすことが広く知られるようになってから，その研究を世界規模で推進することが強く求められるようになった．そして，1996 年に，国際老年精神医学会は「認知症の行動障害に関するコンセンサス会議」を開催し，「認知症の行動・心理症状（Behavioral Psychological Symptoms of Dementia, BPSD）」という世界共通語としての名称を提唱するに至ったのである（表 1）[3]．

2. BPSD の定義

BPSD は「認知症患者に頻繁に見られる知覚，思考内容，気分，行動の障害の症候」と定義されている[4]．BPSD は行動症状と心理症状に分類され，行動症状は「通常は患者の観察によって明らかにされる．攻撃的行動，叫声，不穏，焦燥，徘徊，文化的に不釣合な行動，性的脱抑制，収集癖，ののしり，つきまと

いなど」，心理症状は「通常は，主として患者や親族との面談によって明らかにされる．不安，抑うつ，幻覚，妄想など」とされている[4]．

3. BPSD の疫学

BPSD の疫学調査は，地域レベル，医療機関レベル，施設レベルで行われ，さらには異なるフィールド間の比較や，系統的文献レビューも報告されている．Seitz ら[5]は，系統的文献レビューによって，介護施設に入所している認知症患者の 78%に BPSD が認められると報告している．Savve ら[6]は，地域在住高齢者の BPSD の有症率を 12 の具体的症状について推計し，図 1 のような結果を得ている．

4. BPSD の影響

BPSD は，認知症患者の，①施設入所，医療機関への入院，救急事例化のリスクを高め，②医療・介護の費用を増大させ，③家族や施設職員らの介護負担を高め，④本人の機能障害を増大させ，⑤本人および介護者の QOL を低下させる（図 2）[7]．

Black ら[8]は，pooled analysis によって，BPSD が介護負担（r=0.57, 95%CI=0.52-0.62），介護者の心理的苦悩（r=0.41, 95%CI=0.32-0.49），介護者の抑うつ状態（r=0.30, 95%CI=0.21-0.39）と有意に関連すること，施設入所との関連では，BPSD そのものよりも，介護者の機能状態や社会的支援の多寡がより重大な要因になることを示している．

5. BPSD の成因

BPSD の成因については，遺伝的異常，神経伝達物質の変化，神経内分泌の異常，神経病理学的変化，神経画像（形態画像，機能画像），概日リズム，神経心理学的所見，認知症の重症度，原因疾患，性格・心理的要因，環境・社会的要因との関連で研究されている[4]．BPSD の成因に関する研究は，その治療やケアのあり方を科学的に考えていく上で重要である．しかし，より重要なことは，我々ひとりひとりが，認知症をもって生きるということがいかなることであるかということを，その人が主観的にどう体験しているかということを，その人の立場にたって想像し，共に理解していくということにあろう．そのような視点から，BPSD と呼ばれるものを改めて見直していくことが，これからの認知症の医療と介護には欠かせない．

6. ガイドライン作成にあたって

国民の多くが超高齢期を経験するわが国にとって，認知症はもはや他人事ではなく，誰でもが罹り得る国民的な疾患である．「世界に類を見ない長寿国である日本で，高齢者が認知症になっても，尊厳をもって質の高い生活を送ることは，私たちの共通の望みである」．これは 2012 年 6 月 12 日に公表された厚生労働省認知症施策検討プロジェクトチームの報告書「今後の認知症施策の方向性

について」の冒頭の一文である．たとえ認知症疾患に罹患しても，尊厳をもって質の高い生活を送ることができる社会を創出するために，私たちはBPSDに注目し，より深くこれを理解していく必要がある．「BPSD への薬物使用に関するガイドライン」の作成にあたっても，BPSD が，認知症をもって生きる高齢者の主観的な体験と切り離せないものであること，治療者はまずそこに眼差しを向ける必要がことを強調してもらいたい．

文献

1) Esquirol JED: Des Maladies Mentales. 1938
2) Alzheimer A: Uber einen eigenartigen schweren Erkrankungen der Hirnrinde. Neurologisches Centralblatt 23: 1129-1136, 1906
3) Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G, Miller S, et al: Consensus statement. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. Int Psychogeriatr 8 (suppl 3): 497-500, 1996
4) The International Psychogeriatric Association: The IPA Complete Guide to Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD), International Psychogeriatric Association, 2010 (日本老年精神医学会監訳：認知症の行動と心理症状．第 2 版．東京，アルタ出版，2013
5) Seitz D, Purandare N, Conn D: Prevalence of psychiatric disorders among older adults in long-term care homes: a systematic review. Int Psychogeriatr 22: 1025-1039, 2010
6) Savva GM, Zaccai J, Matthews FE, Davidson JE, et al: Prevalence, correlates and course of behavioral and psychological symptoms of dementia in the population. Br J Psychiatry 194: 212-219, 2009
7) Finkel S: Introduction to behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). Int J Geratr Psychiatry 15: S2-S4, 2000
8) Black W, Almeida OP: A systematic review of the association between the behavioral and psychological symptoms of dementia and burden of care. Int Psychogeriatr 16: 295-315, 2004

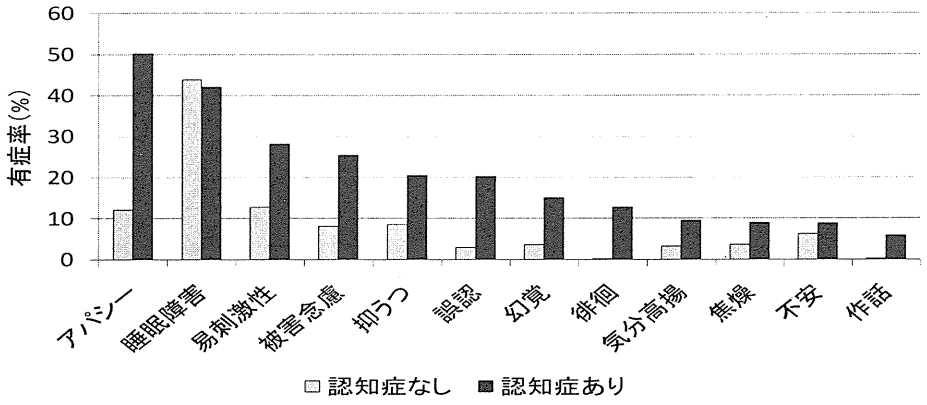


図1. イングランドとウェールズの地域在住高齢者におけるBPSDの有症率の推計値
(Savvaらの論文[4]より作成)

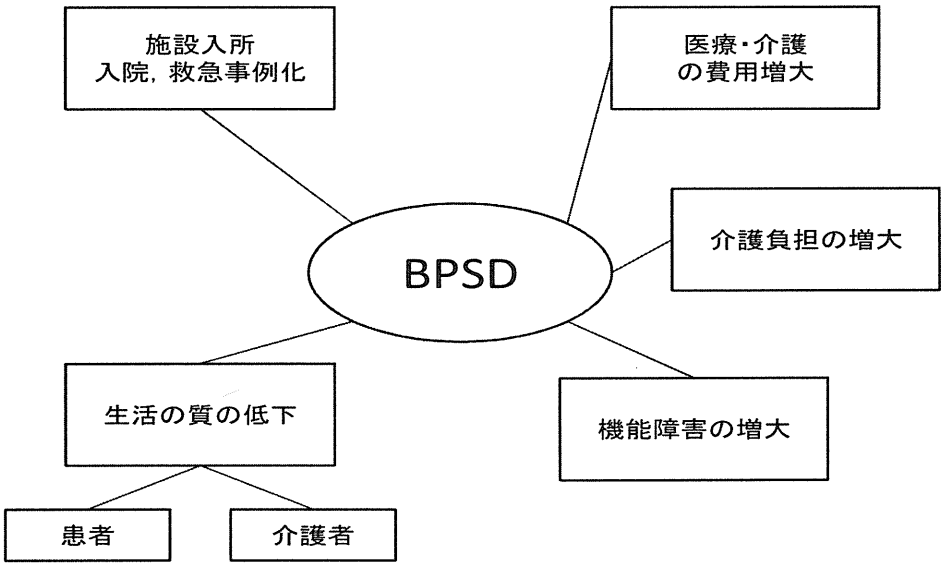


図 2. BPSD の影響(Finkel の論文に掲載されている図[5]を一部改変)

報告書名

平成２４年度　厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

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関する研究

報告書

発行元

社会福祉法人　浴風会

認知症介護研究・研修東京センター

〒１６７－００７１

東京都杉並区高井戸西１－１２－１

TEL：03-3334-2173　　FAX：03-3334-2718

発行年月

平成２５（２０１３）年３月