

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

「高齢者のうつ、不眠、認知症の薬物療法に関する研究」

分担研究者 水上勝義 筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授

研究要旨：

「高齢者の薬物治療の安全性に関する研究」において、認知症の行動心理症状（BPSD）、不眠症、うつ病を担当した。担当領域の安全性と効果をアウトカムとし、文献データベースを用いてエビデンスの収集をおこない、系統的レビューを行った。BPSD 領域では、一次選択された 50 件の文献の中からさらに絞り込みをおこない、二次選択された 18 件文献を用いて構造化抄録を作成した。不眠症領域では 66 件の文献が一次選択され、このうち 14 件が二次選択された。またうつ病領域では 52 件の文献が一次選択され、このうち 24 件が二次選択された。BPSD に対する抗精神病薬の使用に対しては、ある程度の効果が報告されているが、死亡率や脳血管障害を増加させるリスクとの関連が示唆された。高齢者の不眠症に対する睡眠薬の使用は日中の認知機能の低下や転倒などのリスクとの関連が考えられたが、メラトニン受容体作動薬のラメルテオンはそれらのリスクを軽減させる可能性が考えられた。高齢者のうつ病に対して、三環系抗うつ薬と、SSRI や SNRI などは効果に大差はないと考えられるが、後者は抗コリン症状や副作用による中止のリスクを軽減させる可能性がある。

A. 研究目的

高齢者の精神医学領域において、において認知症とうつ病は 2 大疾病である。BPSD、不眠症、うつ病に対しては、薬物療法がしばしば行われる。前回 2005 年に高齢者における薬物療法ガイドラインが作成されたが、それ以降、新規薬剤が登場し、それらの効果や副作用を加味した新たなガイドラインの作成が必要となった。

本研究は、BPSD、高齢者の不眠症やうつ病領域で用いられる薬剤に関する効果や副作用をアウトカムとし、文献データベースを用いてエビデンスの収集をおこない、系統的レビューを行うことを目的とする。今年度は一次選択された文献の中からさらに絞り込みをおこない、二次選択された文献を用いて構造化抄録を作成した。

B. 研究方法

1. 対象文献

2005 年 1 月から 2013 年 6 月に出版された英語および日本語文献。

2. 対象疾患

BPSD、不眠、うつ病を対象疾患とした。

3. 文献検索

Research Question の設定

上記疾患に関して、安全性・有効性を"outcome"とした Research Question(RQ)を設定した。

Key words の選択

BPSD 関連の key words としては症状名に加えて治療 (treatment)、効果 (effect)、副作用 (adverse effect, adverse event, adverse reaction) を選定した。

不眠症関連の key words は症状以外 BPSD と共通のものとした。

うつ病関連の key words としては疾患名以外 BPSD と共通のものとした。

検索

Key words に基づいて検索式を作成し、文献検索を行った。データベースは Medline、Cochrane data base、医学中央雑誌とした。

4. 文献の二次選択

上記で検索された文献のサマリー等を参考に、構造化抄録の作成に値する文献を選択した。

5. 構造化抄録の作成

二次選択された文献を詳読し、構造化抄録を作成した。

(倫理面への配慮)

文献に基づく系統的レビューであり、倫理的な問題は発生しない。

C. 研究結果

BPSD 領域では 50 件の文献が一次選択された。このうち 18 件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。リサーチクエスチョン(RQ)としては、下記の 2 つが設定された。

RQ1 認知症の攻撃性や興奮状態に抗精神病薬は有効か (2 文献)

RQ2 認知症に対する抗精神病薬の使用は突然死や脳血管障害のリスクを高めるか (6 文献)

不眠症領域では 66 件の文献が一次選択された。このうち 14 件が 2 次選択され、構造化抄録作成の対象となった。リサーチクエスチョン(RQ)としては、下記の 2 つが設定された。

RQ3 高齢者の不眠症に睡眠薬は有効か(11 文献)

RQ4 睡眠薬の使用は、高齢者に転倒や認知機能低下のリスクを高めるか (4 文献)

RQ5 メラトニン受容体作動薬ラメルテオンは、高齢者に対して安全か (2 文献)

うつ病領域では 52 件の文献が一次選択された。このうち 24 件が 2 次選択され、構造化抄録作成の対象となった。リサーチクエスチョン(RQ)としては、下記の 2 つが設定された。

RQ6 高齢者のうつ病に抗うつ薬は有効か？(17文献)三環系抗うつ薬とSSRIに効果の違いはあるか(4文献)

RG7 第三世代以降の抗うつ薬(SSRI,SNRI,ミルタザピン)は、三環系抗うつ薬に比較して、安全性が高いか(4文献)

上記のRQに従い、構造化抄録を作成した。

今回の検討から以下の結果を得た。BPSDに対して、抗精神病薬は興奮や精神病症状に対して効果はみられるが、死亡率や脳血管障害のリスクを上昇させる可能性が示された。

高齢者の不眠症に対する睡眠薬の使用効果を認めるが、日中の認知機能低下や転倒のリスクとの関連が示された。ラメルテオンはそれらのリスクを軽減させる可能性が示された。高齢者のうつ病に対して、SSRIと三環系抗うつ薬は、ほぼ同等の効果と考えられるが、65歳以上のサブ解析で効果がみられないとする報告もある。SSRIは三環系抗うつ薬に比較して、副作用による脱落率や抗コリン症状を軽減する可能性が示唆されるが、SSRIも転倒リスクが高いという報告もみられた。

D. 考察と結論

BPSDに対する抗精神病薬の使用や不眠症に対する睡眠薬の使用は、いずれも副次事象に対するリスクを考慮し慎重な使用が必要である。高齢者のうつ病に対しては、SSRIやSNRIが三環系抗うつ薬より比較的安全と考えられる。

E. 研究発表

1. 学術論文

1. Nose M, Kodama C, Ikejima C, Mizukami K, Matsuzaki A, Tanaka S, Yoshimura A, Yasuno F, Asada T. ApoE4 is not associated with depression when mild cognitive impairment is considered. Int J Geriatr Psychiatry. 2013;28(2):155-63
2. Mizukami K, Abrahamson EE, Mi Z, Ishikawa M, Watanabe K, Kinoshita S, Asada T, Ikonovic MD. Immunohistochemical analysis of ubiquitin-1 in the human hippocampus: association with neurofibrillary tangle pathology. Neuropathology. 2014;34(1):11-18
3. 水上勝義:小半夏加茯苓湯が有効だった心因性嘔吐の6例 .Kampo Medicine, 37:108-111, 2013.
4. 水上勝義:運動によるメンタルヘルス改善のメカニズム . 体育の科学, 63: 6-11, 2013
5. 水上勝義:アルツハイマー病と漢方薬 . Brain Medical, 25: 29-33, 2013.
6. 水上勝義:よくわかる漢方薬講座 処方意図と服薬指導のポイント .精神科疾患(認知症、

うつ状態) 薬事, 55: 678-684, 2013

7. 水上勝義: 作業療法のための薬の知識. 向精神薬-抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗てんかん薬. 作業療法ジャーナル, 47: 916-921, 2013

8. 久永明人、水上勝義: 漢方薬治療のエビデンス. 老年精神医学雑誌, 24: 464-470, 2013

9. 水上勝義: 薬剤性せん妄. 精神科治療学, 28: 1005-1009, 2013

10. 水上勝義: アルツハイマー病とうつ状態. 精神神経誌, 115: 1122-1127, 2013

2. 著書

水上勝義: 知能の衰えとうつ. 脳とこころのプライマリケア、シナジー、東京、319-327、2013

水上勝義: パーキンソン病型認知症. ICD-10 精神科診断ガイドブック. 中山書店、63-69、2013

水上勝義: 特定不能の認知症. ICD-10 精神科診断ガイドブック. 中山書店、75-77, 2013

2. 学会発表

シンポジウム

1) 水上勝義. アルツハイマー病とうつ状態. 第109回日本精神神経学会、2013年5月23日、福岡

2) 水上勝義. 老年期うつ病の臨床. 第28回日本老年精神医学会、2013年6月4日、大阪

3) 水上勝義. レビー小体型認知症の初期診断. 第32回日本認知症学会、2013年11月8日、松本

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。