

## 5. 早期診断に有用な検査

DLBの診断に、SPECT検査やMIBG心筋シンチグラフィ検査が有用なことは知られている。SPECTにおける後頭葉の血流低下や、MIBG心筋シンチグラフィにおける心筋の取り込み低下は、早期から認められる。これらの所見が、前駆段階においてすでにみられる場合がある。我々が報告した高炭酸換気応答検査も前駆段階や初期段階から異常を示す。DLBの特徴的な症状を示さないが、先述したDLBに移行しやすいタイプのうつ病患者27例に対して換気応答を実施した結果、異常を示した18例のうち、その後4年間で16例(88.9%)がDLBに進展した一方、正常だった11例にDLBに進行した例はなかった(高橋ら, 2011)。なおこの11例の転帰はADへの進行6例、知的正常のまま5例であった。連続14例のDLBにSPECTや自律神経機能検査を網羅的に実施したところ、MMSE 25点以上の早期例3例すべてにSPECTにおける後頭葉の血流低下、MIBG心筋シンチグラフィにおける心筋の取り込み低下、高炭酸換気応答の異常低値、心拍変動の異常低値を認め、2例にトロピカミド点眼試験における異常を認めた(水上, 2012)。DLBの早期に身体症状が多いことはすでに述べたとおりだが、DLBのかなり早い段階から自律神経障害を来しており、広範な自律神経障害が身体症状の背景に存在する可能性が考えられる。

## 6. DLBの早期診断のまとめ

以上述べてきたように、DLBと診断される以前から、多彩な症状が認められる。記憶障害がみられなくとも、うつ症状、幻覚症状、妄想症状、心気症状などの精神症状や、レム睡眠行動障害、パーキンソン症状、自律神経症状、嗅覚障害を見た場合、DLBの可能性を考慮しながら、その後認知機能障害の出現について経過を慎重に観察する必要があるだろう。SPECTやMIBGが可能な施設であれば、これらの検査も診断に有用である。DLBの可能性

を常に考慮すれば、薬物療法の際に、薬剤選択や投与量についてより慎重になるため、副作用を回避、軽減することにもつながるだろう。DLBの早期診断でもっとも大切なことは、DLBの可能性を常に考えながら診療することに集約できる。

## 文 献

- Auning E, Rongve A, Fladby T, Booi J, Hortobágyi T, Siepel FJ, Ballard C, Aarsland D (2011) Early and presenting symptoms of dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 32 : 202-208
- Boeve BF (2012) Mild cognitive impairment associated with underlying Alzheimer's disease versus Lewy body disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 18S1 : S41-S44
- Boot BP, Orr CF, Ahlskog JE, Ferman TJ, Roberts R, Pankratz VS, Dickson DW, Parisi J, Aakre JA, Geda YE, Knopman DS, Petersen RC, Boeve BF (2013) Risk factors for dementia with Lewy bodies : a case-control study. *Neurology* 81 : 833-840
- Borroni B, Agosti C, Padovani A (2008) Behavioral and psychological symptoms in dementia with Lewy-bodies (DLB) : Frequency and relationship with disease severity and motor impairment. *Arch Gerontol Geriatr* 46 : 101-106
- Fujishiro H, Nakamura S, Kitazawa M, Sato K, Iseki E (2012) Early detection of dementia with Lewy bodies in patients with amnesic mild cognitive impairment using 123I-MIBG cardiac scintigraphy. *J Neurol Sci* 315 : 115-119
- Fujishiro H, Iseki E, Nakamura S, Kasanuki K, Chiba Y, Ota K, Murayama N, Sato K (2013) Dementia with Lewy bodies : early diagnostic challenges. *Psychogeriatrics* 13 : 128-138
- Iritani S, Tsuchiya K, Arai T, Akiyama H, Ikeda K (2008) An atypical autopsy case of Lewy Body disease with clinically diagnosed major depression : A clinical, radiological and pathological study. *Neuropathology* 28 : 652-659
- McKeith IG, Perry RH, Fairbairn AF, Jabeen S, Perry EK (1992) Operational criteria for senile dementia of Lewy body type (SDLT). *Psychol Med* 22 : 911-922
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y,

- Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M ; Consortium on DLB (2005) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : third report of the DLB Consortium. *Neurology* 65 : 1863-1872
- Mizukami K, Homma T, Aonuma K, Kinoshita T, Kosaka K, Asada T (2009) Decreased ventilatory response to hypercapnia in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol* 65 : 614-617
- 水上勝義 (2012) DLB とうつ状態. *精神神経誌* 114 : 289-296
- Onofrij M, Bonanni L, Manzoli L, Thomas A (2010) Cohort study on somatoform disorders in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 74 : 1598-1606
- Petersen RC, Morris JC (2005) Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol* 62 : 1160-1163
- Reding M, Haycox J, Blass J (1985) Depression in patients referred to a dementia clinic. A three-year prospective study. *Arch Neurol* 42 : 894-896
- Sweet RA, Hamilton RL, Butters MA, Mulsant BH, Pollock BG, Lewis DA, Lopez OL, DeKosky ST, Reynolds CF 3rd. (2004) Neuropathologic correlates of late-onset major depression. *Neuropsychopharmacology* 29 : 2242-2250
- Takahashi S, Mizukami K, Yasuno F, Asada T (2009) Depression associated with dementia with Lewy bodies (DLB) and the effect of somatotherapy. *Psychogeriatrics* 9 : 56-61
- 高橋 晶, 水上勝義, 朝田 隆 (2011) レビー小体型認知症 (DLB) の前駆症状, 初期症状. *老年精神医学雑誌* 22(増刊 I) : 60-64
- Vardy E, Holt R, Gerhard A, Richardson A, Snowden J, Neary D (2014) History of a suspected delirium is more common in dementia with Lewy bodies than Alzheimer's disease : a retrospective study. *Int J Geriatr Psychiatry* 29 : 178-181

## Early diagnosis of DLB

Katsuyoshi Mizukami

Sports and Health Promotion, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

While it is not difficult to make a diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) for typical cases, those presenting with psychotic symptoms and physical symptoms as the initial symptoms make diagnosis quite challenging. Clinical conditions, such as REM sleep behavior disorder, autonomic dysfunctions, depression, anomia, severe neuroleptic sensitivity, and a past history of delirium, are useful in making a diagnosis of DLB, since these often occur at the prodromal stage. Low uptake in the occipital lobes on SPECT and low uptake MIBG myocardial scintigraphy are observed in the early stages of DLB. Decreased ventilatory response to hypercapnia is also observed at the prodromal stage of DLB. This means that patients with DLB have both cerebrovascular and respiratory problems at an early or prodromal stage of DLB. Considering the possibility of DLB and focusing on the presentation of the above-mentioned clinical features are important in diagnostic accuracy for DLB.

---

Address correspondence to Dr. Katsuyoshi Mizukami, Sports and Health Promotion, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba (Tokyo Bunkyo School Building, 3-29-1 Otsuka, Bunkyo-ku, Tokyo 112-0012, Japan)

# 抗認知症薬による薬物療法の基本的な考え方

水上勝義

## Point

- 現在、抗認知症薬には、トネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンの4剤がある
- アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の併用は禁忌である
- 病像や病期によって抗認知症薬を使い分けることが有用である

Keyword トネペジル ガランタミン リバスチグミン メマンチン

## はじめに

1999年からドネペジルがわが国で用いられるようになり、アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease: AD) であっても進行をある程度遅らせることが可能となりました。さらに2011年には、これにガランタミン、リバスチグミン、メマンチンの3剤の抗認知症薬が新たに加わり、計4剤となりました。これ以降、最初の薬で効果が得られなかった場合や副作用のため継続できない場合に、ほかの薬に変更することが可能となりました。また組み合わせによっては、2剤を併用することも可能となりました。まさに認知症医療にとって非常に大きな出来事です。ただし、この4剤にはそれぞれ特徴があり、患者の状態を、重症度も含めて正しく診断し、適切に選択することが必要です。そこで本稿では、4剤の特徴や使い分けのポイントについて概観します。

## 1 抗認知症薬

わが国で使用されている抗認知症薬4剤を表1にまとめます。

表1 抗認知症薬

一般名 (商品名)	ドネペジル (アリセプト <sup>®</sup> )	リバスチグミン (イクセロン <sup>®</sup> パッチ, リバスタッチ <sup>®</sup> パッチ)	ガランタミン (レミニール <sup>®</sup> )	メマンチン (メマリー <sup>®</sup> )
作用機序	アセチルコリン エステラーゼ阻害	アセチルコリン エステラーゼ阻害 および ブチリルコリン エステラーゼ阻害	アセチルコリン エステラーゼ阻害 および ニコチン受容体 増強作用	NMDA 受容体 アンタゴニスト
アルツハイマー型 認知症の適応	軽度から高度	軽度から中等度	軽度から中等度	中等度から高度
剤形	錠剤, 口腔内崩壊錠, 細粒剤, ゼリー剤	パッチ剤	錠剤, 口腔内崩壊錠, 経口服液	錠剤, 口腔内崩壊錠
投与回数	1日1回	1日1回	1日2回	1日1回

### 1) コリンエステラーゼ阻害薬

コリンエステラーゼ阻害薬は、ドネペジル (アリセプト<sup>®</sup>)、ガランタミン (レミニール<sup>®</sup>)、リバスチグミン (イクセロン<sup>®</sup> パッチ、リバスタッチ<sup>®</sup> パッチ) の3剤です。アセチルコリン伝達系は認知機能に関連する神経伝達系で、ADでは早期から障害されます。コリンエステラーゼ阻害薬は、アセチルコリン分解酵素であるコリンエステラーゼの働きを抑えることで、AD患者では産生量が低下するアセチルコリンを補うという発想です。ただしこの3剤には若干の違いもあります。アセチルコリンの分解酵素は、アセチルコリンエステラーゼとブチリルコリンエステラーゼの2種類があります。ドネペジルとガランタミンは、アセチルコリンエステラーゼを阻害しますが、リバスチグミンは、アセチルコリンエステラーゼとブチリルコリンエステラーゼの両方を阻害する作用があります。またガランタミンは、ニコチン性アセチルコリン受容体の働きを直接増強するアロステリック作用をもちます。またドネペジルは、軽度から高度まで使用できますが、ガランタミンとリバスチグミンは軽度から中等度までの適応となっています。

### 2) NMDA 受容体アンタゴニスト

メマンチン (メマリー<sup>®</sup>) は、グルタミン酸受容体の一種であるNMDA受容体の阻害薬です。グルタミン酸は過剰になると神経細胞を障害します。これを興奮性細胞毒性と呼びます。AD脳の神経細胞変性には、この興奮性細胞毒性が関与することが以前から指摘されてきました。メマンチンは、グルタミン酸伝達系の過剰興奮を抑制することで、神経細胞の保護作用や臨床効果を発揮すると考えられています。

## ② ドネペジル（アリセプト<sup>®</sup>）が有効な症状とは？

### 今回の患者さん①

88歳，女性，アルツハイマー型認知症。

85歳頃もの忘れがみられ，発症。次第に家事に対する関心が薄れた。薬の管理も困難となった。代わりに夫が家事をし，本人の介護もしていたが，次第に活気がなくなり自発行動の低下が顕著となり，外来を受診した。初診時，近時記憶の障害や見当識障害が目立ち，MMSE（mini-mental state examination）15/30。身の回りのことも夫の手伝いを要する状況であった。本人は「特に悪いところはない，気分も悪くない」と答え，病識が欠如し，意欲低下が目立った。MRIでは海馬や大脳皮質の萎縮を認めるが，脳血管障害性の所見はみられなかった。以上から中等度のADと診断しドネペジル（アリセプト<sup>®</sup>）1日1回3 mgから開始し5 mgに増量した。

その後記憶，見当識障害などに改善を認めなかったが，進行は目立たなくなった。表情に笑顔がまじるようになり，受け答えはスムーズとなった。多少家事の手伝いをするようになるなど意欲や自発性に改善がみられた。

ドネペジルが有効だった中等度のAD例です。記憶をはじめとする認知障害に明らかな改善はみられないものの，表情，意欲，自発性，日常生活動作（ADL）などに改善を認めました。家族は，「薬を服用しても記憶はよくなるらない，効いてないのではないか」と言うことがあります。抗認知症薬に共通して言えることですが，使用しても劇的に記憶や見当識がよくなることはありません。あくまで進行をある程度遅らせる薬です。しかし本例のように日常生活のなかで変化はしばしば観察されます。ドネペジルはADの意欲低下，うつ，不安症状に対する効果が報告されています<sup>1)</sup>。したがってこれらの症状がみられるAD患者に対しては第一選択薬です。

レビー小体型認知症（dementia with Lewy bodies：DLB）という疾患をご存知でしょうか。現在ADに次いで多いといわれます。DLBはADよりさらに脳内のアセチルコリンが減少しています。このことからコリンエステラーゼ阻害薬の効果が期待されます。最近，二重盲検比較試験でDLBに対するドネペジルの効果が報告されました<sup>2)</sup>。ただしDLBに対しては未だ保険適用がないことに留意していただきたいです。

## ③ ガランタミン（レミニール<sup>®</sup>）を用いる目安は？

### 今回の患者さん②

78歳，女性，アルツハイマー型認知症。

73歳頃からもの忘れが出現。その後家族に対する暴言，易怒性が目立つようになった。

74歳時初診。MMSE20/30と認知症としては軽症だが，易怒性，攻撃性，夜間不眠，つきまといなどのBPSDが目立った。バルプロ酸（デパケン<sup>®</sup>）1回50 mg 1日2回やリスパダール（リスパダール<sup>®</sup>）1回0.5 mg 1日1回でBPSDは改善し，リスパダール<sup>®</sup>を中止した。しかし認知症は徐々に進行したため，ガランタミン（レミニール<sup>®</sup>）1回4 mg 1日2回を開始した。

もの忘れに改善はみられないが、中断していたデイサービスを再開した。また草むしりを自ら行うなど意欲に改善がみられた。睡眠も改善した。

本例は経過中、易怒性、攻撃性をはじめとする激しいBPSDを認め、抗認知症薬投与の前に、抗てんかん薬や抗精神病薬による治療を行いました。これらの対症治療薬によりBPSDが治まったところでガラタミンを開始しました。ガラタミンは、海外の検討により、AD患者の焦燥、不安、脱抑制、異常運動行動に対する効果が報告されています<sup>3)</sup>。ただし国内の臨床試験ではこれらの効果は示されていない点に留意すべきです。BPSDに対する効果についてわが国ではエビデンスはないものの、少なくともBPSDを悪化させる可能性は低いことが期待され、このことからBPSDが危惧される例に対しても用いることが可能といえます。また本例では不眠が改善していますが、国内の臨床試験では、不眠と夜間の不穏行動に関して効果が認められています。ガラタミンを用いる1つの目安といえるかもしれません。

#### 4) こんなときはリバスチグミン (イクセロン<sup>®</sup>パッチ, リバスタッチ<sup>®</sup>パッチ)

##### 今回の患者さん③

81歳、男性。アルツハイマー型認知症。

73歳のときもの忘れがみられ、発症。置き忘れたり、待ち合わせの時間や場所を忘れるようになった。次第に易怒的となった。運転中に道に迷うことが多くなり、76歳時受診。近時記憶障害、日時の見当識障害を認め、MMSE24/30で軽症のアルツハイマー型認知症と診断した。ドネペジル(アリセプト<sup>®</sup>)を開始したが、その後も徐々に進行し意欲低下、関心の低下が目立つようになり、メマンチン(メマリー<sup>®</sup>)を追加したがめまいが出現し中止した。その後ドネペジルをはじめ内服薬の服用を拒否するようになった。

このためリバスチグミン(リバスタッチ<sup>®</sup>パッチ)に変更。パッチ剤には抵抗感がなく、自ら使用した。次第に家族との会話が増え、読書したり家事の手伝いをするようになった。

リバスチグミンは、剤形がパッチ剤という点でユニークな薬剤です。消化器症状の出現率が比較的低いため、ほかのコリンエステラーゼ阻害薬で消化器症状が出現した場合本剤は選択しやすいです。また介護者に対するアンケート調査でもパッチ剤は内服より投与に関する介護負担が軽いという結果が得られています。海外や国内の臨床試験では、ADLに対する効果が認められています<sup>4)</sup>。本剤は、ヨーロッパにおいてパーキンソン症状を伴う認知症(Parkinson's disease with dementia)に適応があります。一方パッチ剤特有の副作用として貼付部位皮膚の発赤やかゆみが見られることがあります。

## ⑤ メマンチン（メモリー<sup>®</sup>）のBPSDに対する効果

### 今回の患者さん④

87歳，女性．アルツハイマー型認知症．

83歳からの忘れが出現，食事したことも忘れるようになった．日時の見当識障害も出現し，その後も認知症は進行した．外来にてリバスチグミンのパッチ製剤を用いるが，十分量増量する前に食欲不振，胃部不快感などが出現した．その後も症状が進行し，身の回りのこと全般に援助が必要となった．MMSEは7/30であった．易怒的でしばしば興奮し，家族に対する暴言や介護拒否が目立った．認知症は中等度から高度の状態であり，メマンチン（メモリー<sup>®</sup>）1回5mg 1日1回を開始した．

メマンチンをその後1回20mgまで増量した．その間，次第に介護拒否，興奮が改善し，笑顔がみられるようになった．さらに食欲も改善し散歩するようになった．

本例は，中等度から高度に進行したAD例で易怒性，興奮，攻撃性，介護拒否などのBPSDが目立ちました．このようなBPSD（behavioral and psychological symptoms of dementia）が目立つ場合，対症治療薬による薬物療法が選択肢として考えられますが，メマンチンはこのようなBPSDに対する効果が認められています．本例でも対症治療薬を用いずBPSDが改善しました．またコリンエステラーゼ阻害薬に特徴的な消化器系や循環器系の副作用がみられないため，コリンエステラーゼ阻害薬が服用できない場合でも本剤なら服用可能です．またコリンエステラーゼ阻害薬同士の併用は禁忌ですが，メマンチンはコリンエステラーゼ阻害薬との併用が可能であり，その有効性も示されています<sup>2)</sup>．

本例は，コリンエステラーゼ阻害薬の副作用が現れやすく，メマンチン単独で使用しました．一方，メマンチンの副作用として，眠気，ふらつきといった副作用がみられることがあります．増量の過程で現れることがあるので留意します．朝1回投与で出現した場合夕食後に変更する，あるいは朝夕2回に分けるなどで解決することがあります．また腎機能低下がある患者（クレアチンクリアランスで30 mL/分未満）に対しては1日10 mgまでの使用にとどめます．

## ⑥ まとめ

### 1) ここが総合診療のポイント

以下に抗認知症薬を用いる際のポイントを列挙します．

- ① 軽度，中等度，高度など認知症の重症度分類は，clinical dementia rating（CDR，表2）<sup>6)</sup>や，functional assessment staging（FAST，表3）<sup>7)</sup>などの重症度分類を用いると便利です．日常生活からみる重症度の目安として，買い物やお金の取り扱いなど複雑な行動に対して困難さが出現すれば軽度のレベル，身の回りのことが困難になれば中等度のレベルです．なおADで尿失禁が現れれば高度に該当しますが，泌尿器疾患，脳梗塞，正常圧水頭症などの合併症があれば，より早期に尿失禁が出現します．

表2 CDRによる認知症の重症度分類

区分	健康 (CDR 0)	認知症の疑い (CDR 0.5)	軽度 (CDR 1)	中等度 (CDR 2)	高度 (CDR 3)
記憶	記憶障害なし。 ときに若干のもの の忘れ程度	一貫したものを忘 れ。出来事を部 分的に思い出す 良性健忘	中等度記憶障害。 最近の出来事に 対するもの。 日常活動に支障	重度記憶障害。 高度に学習した 記憶は保持、新 しいものはすぐ忘 れる	重度記憶障害。 断片的記憶の残 存
見当識	障害なし		時間に対しての 障害あり。検査 は場所、人物の 失見当なし。 しかしときに地 理的失見当あり	常時時間の失見 当 ときに場所の失 見当あり	人物への見当識 のみ
判断力と 問題解決	適切な判断力と 問題解決能力を 保持	問題解決能力の 障害が疑われる	複雑な問題解決 に関する中等度 の障害。社会的 判断力は保持	重度の問題解決 能力および社会 的判断力の障害	判断および問題 解決不能
社会適応	仕事、買い物、 ボランティアや社 会的グループで 普通の自立した 機能	左記の活動の軽 度の障害もしく は疑い	左記の活動のい くつかにかかわ つても自立し た機能が果たせ ない	家庭外（一般生活）では独立した機 能は果たせない	
家庭状況 と趣味・ 関心	家での生活趣味 や知的関心が保 持されている	同左、もしくは 若干の障害	軽度の家庭生活 および複雑な家事 の障害。高度の趣 味関心の喪失	単純な家事のみ 限定された関心	家庭内不適応
介護状況	セルフケアが完全に可能		ときどき激励が 必要	着衣、衛生管理 など身の回りのこ とに介助が必要	日常生活に十分 な介護を要する。 しばしば失禁

(文献6より引用)

表3 FASTによる認知症の重症度分類（軽度からやや高度まで）

<p><b>Stage 4 軽度</b></p> <p>夕食に客を招く段取りをつけたり、家計を管理したり、適切に買い物することに支障がある。身の回りのことは自立している。</p>
<p><b>Stage 5 中等度</b></p> <p>日常生活の基本的な場面で障害。介助なしでは適切な洋服を選んで着られない。入浴に説得や誘導が必要。運転が困難になる。</p>
<p><b>Stage 6 やや高度</b></p> <p>(a) 不適切な着衣 (b) 入浴に介助を要する (c) トイレの水を流し忘れたり、始末がうまくできなくなる (d) 尿失禁 (e) 便失禁</p>

(文献7を参考に作成)

- ② コリンエステラーゼ阻害薬は軽度ADに投与可能ですが、メマンチンは中等度以上が適応になります。
- ③ はじめに用いたコリンエステラーゼ阻害薬の効果は、最大使用量まで増量して、最低でも2～3カ月経過を観察します。その後無効と判断した後、次の薬剤の選択を検討します。もちろん副作用のため使用が継続できない場合は、最大使用量までの増量を待たずにほかのコリンエステラーゼ阻害薬を検討することになります。
- ④ コリンエステラーゼ阻害薬の効果は基本的に類似しますが、それぞれ特徴もあります。その特徴を考慮しながら選択するとよいでしょう。
- ドネペジルは、軽症から高度まで使用することができます。また意欲低下、うつ、不安症状に対しても有効です。
- ガランタミンは、夜間の不眠や不穏に対して効果を認める場合があります。その他のBPSDを有する患者に対しても無難です。
- リバスタグミンは、副作用としての消化器症状が比較的小さいため、消化器系の副作用が現れやすい患者に対して有効です。ただし皮膚症状に対して注意が必要です。
- ⑤ メマンチンは、BPSDに対する効果が認められています。本剤はコリンエステラーゼ阻害薬との併用が可能です。コリンエステラーゼ阻害薬にみられる消化器系や循環器系の副作用がみられません。ただし眠気、ふらつきなどの副作用がみられることがあります。また腎機能低下に対しては慎重に用います。

## 2) ここがピットフォール

以下に抗認知症薬を用いる際の注意点をあげます。

- ① 抗認知症薬を投与する以前に、薬剤に起因する認知機能障害の可能性について検討します。薬剤起因性の認知障害は決して稀ではありません(表4)。特に抗コリン作用がある薬剤は、認知機能障害が出現しやすいです。また薬剤数が多いほど認知機能障害のリスクが高まります。Larsonら<sup>9)</sup>によれば、薬剤数が2～3剤では2.7倍に、4～5剤では9.3倍に、6剤以上では13.7倍に上昇すると報告しています。最近では副作用の軽い薬剤が次々と上市されているため、この数値をそのまま当てはめることはできませんが、抗認知症薬を投与する前に、可能な限り併用薬剤数を減らすことは重要です。
- ② コリンエステラーゼ阻害薬は、アセチルコリン系賦活効果により徐脈をきたすことがあります。もともと徐脈傾向がある患者や心機能低下がみられる患者に対しては、さらに悪化するリスクがあるので使用にあたっては慎重な判断が求められます。
- ③ 前頭側頭型認知症は、脳内のアセチルコリン系の障害がみられません。このため前頭側頭型認知症にコリンエステラーゼ阻害薬を使用すると、落ち着かなくなったり易怒的になることがしばしばみられるため、使用しません。

表4 認知機能障害をきたすことがある医薬品

- ① 抗コリン薬
- ② 向精神薬
  - 1) 抗不安薬, 睡眠薬 2) 三環系抗うつ薬 3) フェノチアジン系薬 4) 炭酸リチウム
- ③ 抗パーキンソン病薬
- ④ H<sub>1</sub>受容体拮抗薬 (抗ヒスタミン薬)
- ⑤ H<sub>2</sub>受容体拮抗薬
- ⑥ 麻酔薬
- ⑦ 鎮痛薬 (オピオイドを含む)
- ⑧ ホルモン剤 (コルチコステロイド, 甲状腺ホルモン)
- ⑨ 降圧薬, 循環薬 (ジギタリス製剤, 抗不整脈薬ほか)
- ⑩ 喘息治療薬 (アミノフィリン, テオフィリン)
- ⑪ 筋弛緩薬
- ⑫ その他
  - インターフェロン製剤, 抗がん剤, 抗結核薬 ほか

(文献8より引用)

## 7 おわりに

4剤の抗認知症薬の特徴や使い方のポイントについて概観しました。使用可能な抗認知症薬が増え、よりよい状態で生活できる認知症患者さんが増えることを期待します。

### 文 献

- 1) Feldman H, et al : A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology*, 57 : 613-620, 2001
- 2) Mori E, et al : Donepezil for dementia with Lewy bodies : a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*, 72 : 41-52, 2012
- 3) Herrmann N, et al : Galantamine treatment of problematic behavior in Alzheimer disease : post-hoc analysis of pooled data from three large trials. *Am J Geriatr Psychiatry*, 13 : 527-534, 2005
- 4) Alva G, et al : Efficacy of rivastigmine transdermal patch on activities of daily living : item responder analyses. *Int J Geriatr Psychiatry*, 26 : 356-363, 2011
- 5) Cummings JL, et al : Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology*, 67 : 57-63, 2006
- 6) Hughes CP, et al : A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*, 140 : 566-572, 1982
- 7) Reisberg B : Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacol Bull*, 24 : 653-659, 1988
- 8) 水上勝義 : 薬剤による認知機能障害. *精神神経学雑誌*, 111 : 947-953, 2009
- 9) Larson EB, et al : Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons. *Ann Intern Med*, 107 : 169-173, 1987,

プロフィール 水上勝義 *Katsuyoshi Mizukami*

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 スポーツ健康システムマネジメント科学専攻

特集

診察ガイドライン

認知症疾患の行動・心理症状の漢方治療

水上勝義

*Key words* dementia, BPSD, yokukansan, chotosan, orengedokuto

はじめに

現在本邦で認知症患者は462万人とされる。認知症の原因疾患はアルツハイマー型認知症が過半数を占め最も多く、さらに血管性認知症とレビー小体型認知症が続く。いずれの認知症の症状も、認知機能障害と行動・心理症状 (Behavioral psychological symptoms of dementia, BPSD) に大別される。認知機能障害とは認知症疾患の脳機能障害によって、記憶、見当識、実行機能、視空間認知などの認知機能が障害されたものである。アルツハイマー型認知症 (AD) の認知機能障害については現在コリンエステラーゼ阻害薬の3剤 (ドネペジル, ガランタミン, リバスタグミン) とメマンチンの4剤が用いられている。

一方、BPSDの症状は多岐にわたるが (表1)、通常BPSDは心理社会的要因により出現することが多いため、まずは非薬物的対応が優先して行われる。しかし非薬物的対応で改善しない場合があり、薬物療法が併用される。これまで薬物療法に

おいては非定型抗精神病薬がしばしば用いられてきたが、認知症患者に非定型抗精神病薬を使用すると死亡率や脳血管障害の発生率が増加することが報告され<sup>20)</sup>、使用に際して警告が発せられた。その後、より安全性が高い薬物治療が求められるようになり、BPSDの治療薬として漢方薬が注目されるようになった。本稿では、BPSD治療に対する漢方のエビデンスに基づき、BPSDの代表的な症状について効果が認められている漢方薬について紹介する。

1. 興奮・攻撃性・易刺激性

BPSDのなかでも興奮・攻撃性・易刺激性は介護者にとってもっとも負担の大きい症状であり、しばしば施設入所の契機となる。以下に興奮・攻撃性・易刺激性に対する漢方薬を紹介する。

抑肝散

抑肝散の研究は、原のオープン試験<sup>3)</sup>に始まる。48例の精神症状を認めた高齢者 (認知症を含む) に抑肝散および加味方を投与し、著効32例

2014年8月12日受理

MIZUKAMI Katsuyoshi: Kampo therapy for behavioral psychological symptoms of dementia  
筑波大学大学院人間総合科学研究科 スポーツ健康システム・マネジメント科学専攻ストレスマネジメント領域:  
〒112-0012 東京都文京区大塚 3-29-1

表1 BPSDの種類

<p>心理症状</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・幻覚（幻視，幻聴，体感幻覚，幻嗅）</li> <li>・妄想（物盗られ妄想，被害妄想，嫉妬妄想，人物誤認症候群）</li> <li>・睡眠覚醒障害（不眠，レム睡眠行動異常），</li> <li>・感情面の障害（抑うつ，不安，興奮，感情失禁）</li> <li>・人格面の障害（多幸，脱抑制，易怒性，アパシー，依存）</li> </ul> <p>行動症状</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・攻撃的言動（暴行，暴言），焦燥，叫声，拒絶，火の不始末，不潔行為，脱抑制行為，徘徊，繰り返し質問，つきまとい，独語，食行動の異常（異食，過食，拒食，盗食）</li> </ul>
---

(67%)，有効11例(23%)，やや有効3例，無効2例という結果を示した。とくに興奮や易怒性に対する効果がめだつことを報告している<sup>2)</sup>。2005年Iwasakiら<sup>7)</sup>は52例の認知症患者（アルツハイマー型認知症30例，混合型3例，血管性認知症[VD]9例，レビー小体型認知症[DLB]10例）を抑肝散投与群27例，非投与群25例に無作為に分け，4週間の治療効果を観察者ブラインドの単盲験試験で検討した。その結果，抑肝散7.5g投与群はNeuropsychiatric Inventory (NPI)で評価したBPSDが有意に改善した。症状別にみると興奮や易刺激性に効果を示した。我々は，関東地区20施設の共同研究により106例（AD78例，混合型13例，DLB15例）を，前半4週間抑肝散7.5gを服用し，後半4週間服用しないA群と，前半4週間抑肝散を服用せず後半4週間服用したB群に無作為に分け，BPSDに対する効果を検討した<sup>15)</sup>。その結果，A群，B群ともに服用により4週間後興奮と易刺激性が有意に改善した。またOkaharaら<sup>18)</sup>は，ドネペジルと抑肝散7.5gの併用群29例とドネペジル単独群32例を4週間検討し，ドネペジルと抑肝散併用群の方が有意にBPSDの改善を認めた。やはり興奮，易刺激性については改善が見られている。Matsudaら<sup>13)</sup>は，これまでの抑肝散の報告に基づくメタ解析を行った結果，非

投与群に比較して興奮に関する優位性を示した（相対リスク -1.66, 95% CL [-2.63, -0.7],  $p<0.0007$ ）。なおこの報告では易刺激性に対する優位性は示されていない ( $p=0.20$ )。

最近Teranishiら<sup>23)</sup>はAD, VD, DLBの計76名を抑肝散群，リスペリドン，フルボキサミンの3群に無作為に分け，投薬量を調節可能な条件で8週間投与した効果を検討した。その結果，抑肝散(2.5-7.5g)はリスペリドン(0.5-2mg)およびフルボキサミン(25-200mg)と同程度に興奮を改善した。また錐体外路症状の出現はリスペリドン群に比較して抑肝散とフルボキサミンが少なかったことを報告している。

対象をDLBに特化した検討として，Iwasakiらの報告がある。DLB患者63名を対象とした4週間の多施設共同オープン試験の結果，易刺激性の改善( $p<0.001$ )が認められている<sup>9)</sup>。DLBは最もBPSDの出現頻度が高く，そのうね向精神薬に対する過敏性のため，重篤な副作用が発現しやすい。その意味でDLBに対して有効な抑肝散の存在はきわめて意義が大きい。Nagataら<sup>17)</sup>は13名のVDを対象にした4週間オープン試験を実施している。抑肝散を7.5g投与した結果，興奮と脱抑制に改善を認めた。またKimuraら<sup>11)</sup>は20例の前頭側頭型認知症(FTD)を対象に，抑肝散7.5gを4週間投与したオープン試験を実施した。その結果FTDの興奮( $p=0.0018$ )や易刺激性( $p=0.0003$ )が有意に改善した。

このように抑肝散は，AD, VD, 混合型，DLB, FTDと主要な認知症の興奮，易怒性などに対する効果が報告されている。また抑肝散には抗コリン作用や錐体外路症状はみられず，認知機能への影響もみられず比較的安全な薬剤であるが，ときに消化器症状や低K血症がみられることに留意する。なお我々の17例（AD11例，DLB6例）の検討から，BPSDに対して抑肝散5gでも効果が得られることが多く，また多くの症例では1-2週

間以内の早期に効果は発現することを報告した<sup>16)</sup>。また抑肝散は中止後 4 週間、改善効果が持続することが示されている<sup>15)</sup>。このことは、副作用のために中止しても、症状がすぐには再燃しないことを示唆している。

このような抑肝散の効果の薬理学的背景としてセロトニン神経伝達系に対する調節作用が考えられる。セロトニン 1A 受容体に対するパーシャルアゴニスト作用<sup>4)</sup>やセロトニン 2A 受容体のダウンレギュレーション作用<sup>2)</sup>が報告され、これらの作用が攻撃性や易刺激性などの精神症状の緩和作用に関連すると考えられる。このほか、グルタミン毒性緩和作用が報告されている。A $\beta$ の神経細胞毒性に対して抑肝散が防御作用をもつことが報告されている<sup>22)</sup>。

#### 抑肝散加陳皮半夏

抑肝散に陳皮と半夏が加味された漢方であり、標的症状は基本的に抑肝散と同じだが、より体力が低下した患者に好んで用いられる。抑肝散加陳皮半夏については、比較的少数例を対象としたオープン試験の結果の結果がいくつか散見される。泉<sup>10)</sup>は、認知症 14 例（うち AD6 例、VD6 例、混合型 2 例）に対して抑肝散加陳皮半夏 7.5g 投与の結果、著効 5 例、有効 7 例で効果は 2-4 週に発現したと報告している。特に効果があった症状に暴力・暴言などの攻撃性が挙げられている。なおこの報告では、VD については抑肝散加陳皮半夏の投与のみで長期間にわたり、これらの症状が改善した状態が続いたが、AD や混合型については抑肝散加陳皮半夏の投与のみで症状は改善しなかったという。宮澤ら<sup>14)</sup>は 18 例の AD の BPSD に対する抑肝散加陳皮半夏 7.5g 投与の効果を 8 週間観察し Behave-AD で評価した。攻撃性は 4 週から改善し 8 週時点でさらに改善した。馬込<sup>12)</sup>は VD が大部分をしめる 18 例の認知症（4AD、14VD）の BPSD に対する抑肝散加陳皮半夏の効果を 4 週間観察し、いらだち、怒り、大声、暴力

の改善を報告した。抑肝散加陳皮半夏は基礎実験から、脳内のドパミンおよびノルアドレナリン、アセチルコリンの増加が報告されている<sup>6)</sup>。とくにアセチルコリン伝達系への作用は、認知機能改善効果も期待される。

#### 黄連解毒湯

実証タイプののぼせ気味で、イライラする傾向のあるものの次の諸症、1) 咯血、吐血、下血、脳溢血、高血圧、2) 皮膚そう痒症、3) 胃炎、二日酔い、4) 不眠症、ノイローゼに適応がある漢方薬である。この漢方薬は脳血管障害の BPSD に対する効果が報告されている。荒木は、43 例（70.4 歳、VD32 例、AD11 例）を対象とし、7.5g 投薬前後の改善度を 12 週間多施設共同オープン試験評価した結果、易怒性（軽度改善以上 56.3%）、不機嫌（同 47.4%）を改善したが、特に VD に有効だったことを報告した<sup>1)</sup>。

また大友らは、脳血管障害 148 例を対象とし、黄連解毒湯 7.5g、Ca hopantenate を比較した 12 週間多施設共同コントロール試験の結果から、黄連解毒湯が不穏、興奮（軽度改善以上 69.2%）に有効なことを報告した<sup>19)</sup>。

以上をまとめると、興奮や易刺激性に対しては、AD、VD、DLB、FTD のいずれに対しても抑肝散が第 1 選択薬となる。いまだエビデンスには乏しいが、抑肝散で副作用が見られる場合、消化器系の副作用が発現しやすい場合、より虚証が目立つ場合は、抑肝散加陳皮半夏が選択される。また VD の興奮や易刺激性に対しては黄連解毒湯も選択肢に挙げられる。ただし黄連解毒湯の場合、虚証患者に対しては慎重さが求められる。

## 2. 幻覚、妄想

#### 抑肝散

認知症の幻覚妄想症状に対しても抑肝散の効果が報告されている。前述した AD、VD、DLB を対象にした Iwasaki らの報告では幻覚症状が有意

に改善した<sup>7)</sup>。またAD、混合型、DLBを対象とした我々の検討では前半服用したA群にて4週後幻覚と妄想の改善を認めた<sup>15)</sup>。Okaharaらの報告<sup>18)</sup>でも改善が大きかった症状の一つに妄想が挙げられている。Teranishiらの報告<sup>23)</sup>では、抑肝散はリスペリドンと同程度に妄想を改善したことが報告されている。Matsudaら<sup>13)</sup>のメタ解析の結果においても、幻覚 ( $p<0.00001$ ) と妄想 ( $p=0.0009$ ) に対する有効性が示されている。

DLBの幻覚・妄想症状に対しても効果が報告されている。Iwasakiら<sup>8)</sup>はドネペジルに反応がないか、副作用で服薬継続が困難だったDLB症例15例に対して抑肝散を投薬し幻覚の著明な改善を認めたという。またDLB63名を対象としたオープン試験では幻覚 ( $p<0.001$ ) と妄想 ( $p<0.001$ ) に著明な改善を認めた<sup>9)</sup>。

抑肝散加陳皮半夏については、宮澤らの報告<sup>14)</sup>ではADの妄想に対して抑肝散加陳皮半夏の効果が、また主に血管性認知症を対象とした馬込の報告<sup>12)</sup>では「幻覚・妄想・独語」の項目の改善を報告している。

#### 釣藤散

釣藤散は、虚証タイプの慢性に続く頭重または、高血圧の傾向のあるものに対する漢方薬である。釣藤散については、多施設共同二重盲験プラセボ対照比較試験というきわめてエビデンスレベルが高い試験の結果が報告されている<sup>24)</sup>。139例のVD (76.6歳) を対象とした投与12週時点で幻覚・妄想症状に対する効果がプラセボに対して有意差を示した。

以上の結果をまとめると、AD、VDあるいはDLBの妄想や幻覚に対して抑肝散の効果が報告されており、抑肝散が第1選択薬に挙げられる。また抑肝散加陳皮半夏はエビデンスに乏しいが、治療選択肢としてあげられる。またVDの幻覚、妄想については釣藤散が有効である。

### 3. 異常行動

認知症患者には、徘徊、繰り返し行為をはじめとし多岐にわたる不適切あるいは無目的な行動がふくまれる。これらのBPSDについても漢方の効果が報告されている。

#### 抑肝散

我々の報告<sup>15)</sup>では、A群で抑肝散の服用により症状が改善した。またTeranishi Mらの報告<sup>23)</sup>によれば、抑肝散服用8週間後にリスペリドンやフルボキサミンの効果と同等に、異常行動が改善したことが報告されている。ただしMatsudaら<sup>13)</sup>のメタ解析では、異常行動に関して有意な結果は得られていない。ADやDLBに対する我々の検討では、夜間の徘徊が、睡眠障害の改善に伴い改善した<sup>16)</sup>。KimuraらのFTDに対するオープン試験では、FTDでしばしば見られる食行動異常や常同行動に改善が見られている<sup>11)</sup>。抑肝散加陳皮半夏については泉の報告において、夜間徘徊が特に効果が見られた症状の一つにあげられている<sup>10)</sup>。また馬込らのオープン試験では、「介護抵抗・入浴拒否」、「帰宅願望・外出企図」「徘徊」などの行動に改善が報告されている<sup>12)</sup>。

これらの結果をまとめると、認知症の異常行動に対しても抑肝散や抑肝散加陳皮半夏の効果が報告されている。ただし興奮や幻覚・妄想と比較するとエビデンスに乏しい。

### 4. 睡眠障害, せん妄

#### 抑肝散

抑肝散は不眠症に対して適応があるが、認知症の不眠やそのほかの睡眠障害に対しても有効なことが報告されている。先に紹介した原の研究では、特に有効だった症状として易怒性と興奮のほかに、不眠とせん妄が挙げられている<sup>3)</sup>。Teranishiらの報告でも睡眠障害はリスペリドンやフルボキサミンと同程度に改善したことが報告されてい

る<sup>23)</sup>。また DLB を対象とした Iwasaki らの報告でも、Behave-AD の不眠のスコアが有意に改善した ( $p=0.01$ )<sup>9)</sup>。我々の検討でも AD や DLB の不眠に効果が見られた<sup>16)</sup>。なお抑肝散は、DLB にしばしばみられるレム睡眠行動障害に対する効果は報告されている<sup>21)</sup>。また抑肝散加陳皮半夏は日内リズムの改善効果が認められている<sup>14)</sup>。

#### 当帰芍薬散

稲永らは、AD と VD80 例を対象とした 12 週間の多施設共同オープン試験の結果、入眠障害や熟眠障害などの睡眠障害に対する効果が報告した ( $p<0.01$ )<sup>5)</sup>。

#### 釣藤散

VD を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験において、不眠 (12w,  $p<0.001$ ) とせん妄 (8w,  $p<0.05$ ) に対する改善効果が認められている<sup>24)</sup>。

このほか酸棗仁湯、柴胡加竜骨牡蠣湯、加味帰脾湯、帰脾湯なども不眠症に適応があるが、少数例の症例報告が散見される程度で認知症の不眠に対するエビデンスの蓄積は今後の課題である。

以上から認知症の不眠やせん妄に対しても抑肝散や抑肝散加陳皮半夏は効果が期待できる。当帰芍薬散も効果が報告されているため選択肢の一つになる。また VD の不眠やせん妄に対しては釣藤散が選択肢に挙げられる。

## 5. うつ・不安症状

#### 抑肝散

我々の検討では後半 4 週間抑肝散を服用した B 群でうつ症状と不安症状に対する効果を認めた<sup>15)</sup>。Okahara らの検討においても改善が大きかった症状にうつや不安が挙げられている<sup>18)</sup>。Matsuda らのメタ解析では、うつ症状に対しては効果を認めなかった ( $p=0.51$ ) が、不安症状に対しては有意な傾向が認められた ( $p=0.06$ )<sup>13)</sup>。また DLB を対象とした Iwasaki らのオープン試験においても、うつ症状 ( $p<0.001$ ) と不安症状 ( $p<0.001$ )

に改善を認めた<sup>9)</sup>。

なお抑肝散加陳皮半夏のオープン試験においても AD の不安および恐怖に対する効果が報告されている<sup>14)</sup>。また馬込は VD が主な対象であるオープン試験において、気虚スコアと気うつスコアの改善を報告している<sup>12)</sup>。

#### 当帰芍薬散

稲永らのオープン試験で感情不安定、落ち着きのなさに対する効果が報告されている ( $p<0.01$ )<sup>5)</sup>。

#### 黄連解毒湯

血管性認知症の抑うつ (69.4%)、不安 (69.0%) に対して効果を認めたことが報告されている<sup>19)</sup>。

以上から、AD、VD、混合型、DLB の各認知症のうつ症状や不安症状に対しても抑肝散を用いることができる。また AD や血管性認知症のうつ症状に対して抑肝散加陳皮半夏も選択肢となる。VD や血管障害にみられるうつ症状や不安に対して黄連解毒湯は選択肢の一つである。このほかにもうつや不安に対する漢方薬はいくつかあり、認知症の不安やうつについても有効な可能性はあるが、効果検証は今後の課題である。

## まとめ

以上 BPSD の各症状に対して有効な漢方薬について概観した。認知症患者の BPSD の治療に漢方薬という比較的安全な治療選択肢が加わったことは非常に大きい。とくに DLB は向精神薬に対する副作用が現れやすいため、漢方薬を活用することが重要である。

しかしながら、BPSD に対する漢方薬の報告は最近増えてきているものの、報告は抑肝散にほぼ限られているのが現状である。今後は他の薬剤の効果についてもエビデンスの蓄積が望まれる。また漢方の BPSD に関する報告のほとんどはオープン試験であり、プラセボ対照比較試験はほとんど実施されていない。よりエビデンスレベルの高い研究結果も求められる。

## 文献

- 1) 荒木五郎：黄連解毒湯の痴呆に対する効果の検討. 老年痴呆 4: 110-117, 1990.
- 2) Egashira N, Iwasaki K, Ishibashi A, et al: Repeated administration of Yokukansan inhibits DOI-induced head-twitch response and decreases expression of 5-hydroxytryptamine (5-HT) 2A receptors in the prefrontal cortex. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32: 1516-1520, 2008.
- 3) 原敬二郎：老人患者の情緒障害に対する抑肝散およびその加味方の効果について. 日本東洋医学雑誌 35: 49-54, 1984.
- 4) 五十嵐康, 川上善治, 菅野仁美：抑肝散のグルタミン酸トランスポーター賦活作用とセロトニン 1A 受容体パーシャルアゴニスト作用. 脳 21, 12: 409-415, 2009.
- 5) 稲永和豊, 台之尊啓次郎, 二宮嘉正ほか：老年期認知障害の当帰芍薬散による治療効果 - 多施設共同研究 - *Prog Med* 16: 293-300, 1996.
- 6) 伊藤忠信：抑肝散加陳皮半夏および柴胡加竜骨牡蛎湯の中樞機能調節に対する作用. *Prog Med* 17: 823-830, 1997.
- 7) Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M, et al: A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. *J Clin Psychiatry*. 66: 248-252, 2005.
- 8) Iwasaki K, Maruyama M, Tomita N, et al: Effects of the traditional Chinese herbal medicine Yi-Gan San for cholinesterase inhibitor-resistant visual hallucinations and neuropsychiatric symptoms in patients with dementia with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry*. 66: 1612-1613, 2005.
- 9) Iwasaki K, Kosaka K, Mori H, et al: Improvement in delusions and hallucinations in patients with dementia with Lewy bodies upon administration of yokukansan, a traditional Japanese medicine. *Psychogeriatrics*. 12: 235-241, 2012.
- 10) 泉 義雄：痴呆症 14 例の暴力徘徊などの周辺陽性症状に対する抑肝散加陳皮半夏の改善効果. 漢方と最新治療 12: 352-356, 2003.
- 11) Kimura T, Hayashida H, Furukawa H, et al: Pilot study of pharmacological treatment for frontotemporal dementia: effect of Yokukansan on behavioral symptoms. *Psychiatry Clin Neurosci*. 64: 207-210, 2010.
- 12) 馬込 敦：認知症に対する抑肝散加陳皮半夏の効果 - 東洋医学的観点も加えて - *精神科* 18: 108-114, 2011.
- 13) Matsuda YI, Kishi T, Shibayama H, et al: Yokukansan in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hum Psychopharmacol*. 28: 80-86, 2013.
- 14) 宮澤仁朗：アルツハイマー型認知症に対する抑肝散加陳皮半夏の臨床的検討. *精神科* 14: 535-542, 2009.
- 15) Mizukami K, Asada T, Kinoshita T, et al: A randomized cross-over study of a traditional Japanese medicine (kampo), yokukansan, in the treatment of the behavioural and psychological symptoms of dementia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 12: 191-199, 2009.
- 16) 水上勝義, 畑中公孝, 田中芳郎ほか：認知症にみられる周辺症状に対する抑肝散の効果について - 17 自験例の検討から - *漢方医学* 33: 419-422, 2009.
- 17) Nagata K, Yokoyama E, Yamazaki T: Effects of yokukansan on behavioral and psychological symptoms of vascular dementia: An open-label trial. *Phytomedicine* 19: 524-528, 2012.
- 18) Okahara K, Ishida Y, Hayashi Y, et al: Effects of Yokukansan on behavioral and psychological symptoms of dementia in regular treatment for Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34: 532-536, 2010.
- 19) 大友英一, 東儀英夫, 小暮久也ほか：脳血管障害に対するツムラ黄連解毒湯の臨床的有用性. Ca hopantenate を対照とした封筒法による Well controlled study. *Geriat Med* 29: 121-151, 1991.
- 20) Schneider LS, Dagerman KS, Insel P: Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Journal of the American Medical Association* 294: 1934-1943, 2005.
- 21) Shiino H, Kamei M, Nakamura Y, et al: Successful treatment with Yi-Gan San for rapid eye movement sleep behavior disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32: 1749-1751, 2008.
- 22) Tatenno M, Ukai W, Ono T, et al: Neuroprotective effects of Yi-Gan San against beta amyloid-induced cytotoxicity on rat cortical neurons. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 32: 1704-1707, 2008.
- 23) Teranishi M, Kurita M, Nishino S, et al: Efficacy and tolerability of risperidone, yokukansan, and fluvoxamine for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a blinded, randomized trial. *J Clin Psychopharmacol*. 33: 600-607, 2013.
- 24) Terasawa K, Shimada Y, Kita T: Choto-san in the treatment of vascular dementia: a double-blind, placebo-controlled study. *Phytomedicine* 4: 15-22, 1997.

特集：高齢者の薬物療法ガイドライン

Seminar <疾患・症候別に考える>

1. 認知症の行動心理症状(BPSD),  
不眠症, うつ病

水上 勝義

特集 高齢者の薬物療法ガイドライン

Seminar <疾患・症候別に考える>

# 1. 認知症の行動心理症状(BPSD), 不眠症, うつ病

水上 勝義

KEY WORD

■抗うつ薬 ■睡眠薬 ■非定型抗精神病薬

SUMMARY

■ 認知症の行動心理症状(BPSD), 不眠症, うつ病の薬物療法について, 文献データベースを用いて安全性と効果をアウトカムとした2005年以降のエビデンスを収集し, 系統的レビューを行った. BPSDに対する非定型抗精神病薬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も, プラセボとの比較で効果に差が報告されているが, 一方で認知機能や運動機能低下のリスクとの関連が示唆された. このため, BPSDや不眠症に対しては非薬物療法の重要性が示唆された. 高齢者のうつ病に対して, 抗うつ薬は有効だが, より高齢者に対する効果には異論もみられた. SSRI, SNRI, 三環系抗うつ薬に効果に明らかな違いはみられなかった. 三環系抗うつ薬は抗コリン症状のリスクがあるが, SSRIも転倒リスクが報告されており, 高齢者に対しては比較的安全と考えられる抗うつ薬にも安全性により注意が必要と考えられた.

はじめに

高齢者の精神医学領域において, 認知症とうつ病は2大疾病である. 認知症の認知機能障害に対しては, コリンエステラーゼ阻害薬やメマンチンの有効性が確立しているが, 行動心理症状(Behavioral Psychological Symptoms of Dementia: BPSD)に対する薬物療法については, 2005年に米国FDAが非定型抗精神病薬を使用する認知症患者の死亡率が上昇するとの警告を発して以降, より慎重さが求められるようになった. うつ病に対しては通常抗うつ薬を用いた治療が行われ, 近年選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)をはじめとする新規の抗うつ薬が頻用されるようになったが, これらの抗うつ薬の高齢者に対する効果や安全性についての検討が必要である. 加えて, 高齢者は睡眠障

害の割合が増加するが, 最近非ベンゾジアゼピン系薬剤がいくつか上市されており, これらの薬剤の高齢者に対する効果と安全性の評価も必要である.

2005年に日本老年医学会から高齢者における薬物療法ガイドラインが作成されているため, 今回はBPSD, 不眠症, 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2005年以降のエビデンスを収集し, 系統的レビューを行った.

研究方法

1. 対象文献

2005年1月~2013年6月に出版された英語および日本語文献で, 高齢者を対象とした研究を対象文献とした.

■みずかみ かつよし(筑波大学大学院人間総合科学研究科)

## 2. 対象疾患

BPSD, 不眠症, うつ病を対象疾患とした。

## 3. 文献検索

### Key words の選択

BPSD 関連の日本語の key words として, 認知症, アルツハイマー病, 行動心理症状, 神経精神症状, 行動症状, 周辺症状, 幻覚, 妄想, 焦燥, 攻撃, 不眠, うつ, 不安を挙げた, また英語の key words として, dementia, Alzheimer, BPSD, behavioral psychological symptoms, neuropsychiatric symptoms, agitation, aggression, hallucination, delusion, insomnia, depression, anxiety を挙げた。

これらの症状名および病名に加えて, 治療 (treatment), 効果 (effect), 副作用 (adverse effect, adverse event, adverse reaction) を選定した。

不眠症関連の日本語の key words は, 不眠, 睡眠障害とし, 英語の key words は insomnia, sleep disturbance とした, このほかの key words は BPSD と共通のものとした。

うつ病関連の日本語 key words は, うつ病, 大うつ病, うつ状態とした, 英語の key words は, depression, major depressive disorder, depressive state とした, このほかの key words は, BPSD や不眠症と共通のものとした。

これらの 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などを参考に, 構造化抄録の作成に値する文献を選択した, 二次選択された文献を詳読し, 構造化抄録を作成し, さらにリサーチクエッション (RQ) を設定した。

## 結果

BPSD 領域では, 84 件の文献が一次選択され

た, このうち 14 件が二次選択され, 構造化抄録作成の対象となった, RQ として, 「認知症の攻撃性や幻覚・妄想症状に抗精神病薬は有効か, また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」とした, メタ解析の結果, 攻撃性や幻覚・妄想症状に対して, リスペリドンやオランザピンなどの抗精神病薬はある程度の効果が認められている<sup>1)</sup>, しかし, プラセボと効果に差がなかったとする報告もある<sup>2)</sup>, また安全性については, メタ解析やシステムレビューの結果から, 死亡率や脳血管障害のリスクの上昇が示唆された<sup>1, 3, 4)</sup>。

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 件が二次選択され, 構造化抄録作成の対象となった, RQ として, 「高齢者の不眠症に睡眠薬は有効か, 睡眠薬の使用は, 高齢者に認知機能や運動機能低下のリスクを高めるか」とした, 1966~2003 年の 60 歳以上の不眠症に対する研究に基づくメタ解析の結果, 睡眠薬使用は, 睡眠の質の改善, 総睡眠時間の延長, 夜間の中途覚醒回数の減少が示された, ただし効果量はそれほど大きくなく, また鎮静, 認知機能や精神運動に対する副次事象, 日中倦怠感の発現や転倒のリスクが示された<sup>5)</sup>, 2005 年以降では, ラメルテオンやエスゾピクロンの試験結果が数見されたが, これらの結果からは副作用が比較的軽い可能性が報告されている<sup>6, 7)</sup>が, 今後のさらなるデータの蓄積が必要である。

うつ病については, 78 件が一次選択され 20 件が二次選択された, RQ として, 「高齢者のうつ病に抗うつ薬は有効か, 三環系抗うつ薬と SSRI やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) の間に効果の違いがあるか, SSRI は安全か」とした, 2 つのシステムレビューにおいて, 大うつ病の基準を満たすうつ病に対して抗うつ薬は有効であり, SSRI と SNRI, あるいは三環系抗うつ薬の効果に有意差がないとしている<sup>8, 9)</sup>, 一方, 65 歳以上あるいは 75 歳以上を対象とした 6 つの RCT のメタ解析の結果, 抗うつ薬の効果がみられなかったとする報告もある<sup>10)</sup>, 安全性に関して, 三環系抗うつ薬は抗コリン症状のリスクがあるが, SSRI も転