

2015040-21A

厚生労働科学研究費補助金
厚生労働科学特別研究事業

認知症に対するかかりつけ医の向精神薬使用の適正化に関する調査研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 新井 平伊

平成 28 (2016) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

かかりつけ医のための BPSD に対応する向精神薬使用ガイドラインの作成 新井 平伊	1
---	---

II. 分担研究報告

1. 認知機能改善薬に関する検討 秋山 治彦	7
2. ガイドライン改訂に向けた既存内容の再点検および整合性の検討 本間 昭	10
3. - 「認知症疾患治療ガイドライン 2010」 - の検討 中島 健二	12
4. 認知症の行動・心理症状に対する向精神薬の有効性と有害事象についての研究 石郷岡 純	15

III. 資料

付録 1.	17
かかりつけ医のための BPSD に対応する向精神薬使用ガイドライン(第 1 版)	
付録 2.	23
かかりつけ医のための BPSD に対応する抗精神薬使用ガイドライン(第 2 版)原案	

かかりつけ医のための **BPSD** に対応する向精神薬使用ガイドラインの作成

主任研究者 新井平伊 順天堂大学大学院医学研究科 精神・行動科学 教授

研究要旨

新オレンジプランに基づき住み慣れた地域での生活を継続するためには、医療・看護・ケアの包括的アプローチが重要であるが、地域における実臨床で多くの診療を担っているかかりつけ医の技量や判断は、早期発見・治療から医療・ケア連携までの一連の流れの中でその後に影響する律速的段階として重要となる。このように最前線で診断のみならず治療導入の役割も担うかかりつけ医であるが、認知症の薬物療法は中核症状のみでなく興奮性症状などの心理・行動障害(BPSD)にも対応する必要がある、後者の治療では向精神薬が投与されることが少なくない。そのため非専門医であるかかりつけ医にとっては適用量の問題や副作用の観点から適切な投与を行うためのガイドラインが必要となり、平成24年度厚生労働科学特別研究事業により「かかりつけ医のためのBPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン」が作成され、かかりつけ医講習会を始めとする多くの研修会で広く使われてきた。しかし、このガイドラインは時間経過とともにいくつもの問題点が指摘され、より明確な記載や加筆修正が必要となってきた。そこで、今回の調査研究では、かかりつけ医に対する当ガイドラインの利用に関する実態調査とともに、認知症における向精神薬治療に関わる関連6学会の専門医が既存ガイドライン改訂版を作成することを目指した。その結果、かかりつけ医を対象としたガイドラインの普及はいまだ不十分であり今後の公知を含めたより積極的な展開が必要なことが明らかとなった。また、かかりつけ医のもとで向精神薬が高率に使用されている実態からガイドライン改訂の意義が再確認され、諸検討結果をもとにより新しい医学情報を含めて安全かつ適切な薬物療法を確保するためのガイドライン第2版を作成した。今回の改訂版は、かかりつけ医の診療向上を通して、これまで以上により質の高い在宅医療の推進、認知症の人と家族の生活の質(QOL)の向上につながるものと思われる。

A. 研究目的

超高齢社会の到来と共に認知症患者数が増加する中で、認知症に対する医療・看護・ケアは連携を保った包括的かつ全人的アプローチが重要となっていることは言うまでもない。とくに住み慣れた地域の中で生活できる環境づくりは新オレンジプランの中でも最重要視され、ここでは早期発見、早期介入により在宅療養をいかに継続するかがポイントとなる。今後は早期介入支援チームや診療所型認知症疾患医療センターが各地区で整備されてくることが期待され、かかりつけ医、サポート医、地域医療機関、認知症疾患医療センターの連携のさらなる充実が必要である。ここでは、地域における実臨床で多くの診療を担っているかかりつけ医の技量や判断は、早期発見・治療から医療連携までの一連の流れの中でその後に影響する律

速的段階として重要となる。このため、認知症疾患医療センターではかかりつけ医講習会の開催が要求され、また医師会主導の認知症に関する研修会が多く地域で開催されている。かかりつけ医による診療では、認知症の存在を疑い早期発見につなげることがまずは要求されるが、一方で速やかな治療の対応が望まれ実際に治療を行っていることも少なくない。とくに、認知機能障害などの中核症状だけでなく、焦燥や抑うつを始めとする行動心理症状(BPSD)に対する治療も現実的に要求されている。後者の治療では向精神薬が投与されることが少なくないが、適用量の問題や副作用の観点から適切なコンサルテーションや使用ガイドラインが必要となる。向精神薬使用ガイドラインについては、「かかりつけ医のためのBPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン」が平成24年度に

厚生労働科学特別研究事業により作成され、前述の、かかりつけ医講習会や多くの研修会で広く使われている。

しかし、このガイドラインに関しては、当初から見直し作業が予定されていたものの、まだ実施されておらず、同時にいくつかの改善の必要性も指摘されてきた。例えば、非専門医であるかかりつけ医に対して、抗精神病薬使用の意義と危険性、開始や中断の基準、記載されている薬剤の種類や投与量などに対してより明確な記載や加筆修正が求められている。

そこで、今回は新たにかかりつけ医対象の調査を行い、向精神薬ごとの見直し作業、既存の認知症治療ガイドライン（認知症関連6学会合同作成）との整合性に関する再確認作業を実施し、「かかりつけ医のためのBPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン」の改訂の作成を目指した。その成果として、より質の高い在宅医療と、それによる認知症の人と家族の生活の質(QOL)を高めることを最終目的とするのは言うまでもないことである。

B. 研究方法

(1) 研究体制

認知症の薬物療法、とりわけ向精神薬が中心となるため、日本老年精神医学会理事長（専門医）を中心として、日本認知症学会理事長（専門医）、日本神経治療学会理事長・日本神経学会認知症治療ガイドライン担当理事（専門医）、日本神経精神薬理学会理事長（専門医）日本認知症ケア学会理事長（専門医）から構成される研究体制とした。実際の計画・方法としては、かかりつけ医を対象とした調査研究、各向精神薬に関する国内外の医学研究論文の情報収集とその詳細な解析、そしてガイドライン第1版の再点検、他の治療ガイドラインとの整合性などが重要課題として挙げられたため、分担研究員における研究と、それらの詰めを行う合同検討会議の実施が主体である。しかし、なるべくメールによる情報交換を多用し、当初の計画よりは合同会議運営費や旅費等への経費削減を図ることを目指した。

(2) 役割分担

上記のような研究体制であるため、新井平伊研究申請者は、研究統括とともにかかりつけ医対象調査、抗精神病薬に関する検討を、秋山治彦分担研究者は研究統括とともに認知機能改善薬に関する検討を、本間昭分担研究者は既存のガイドラインの再点検による課題と改訂項目の洗い出し作業、中島健二分担研究者は認知症関連6学会合同による認知症治療ガイドラインとの整合性に関する検討を、石郷岡純分担研究者はその他の向精神薬（抗うつ薬、抗不安薬、睡眠薬）に関する検討を中心に行った。

(3) かかりつけ医対象の調査研究

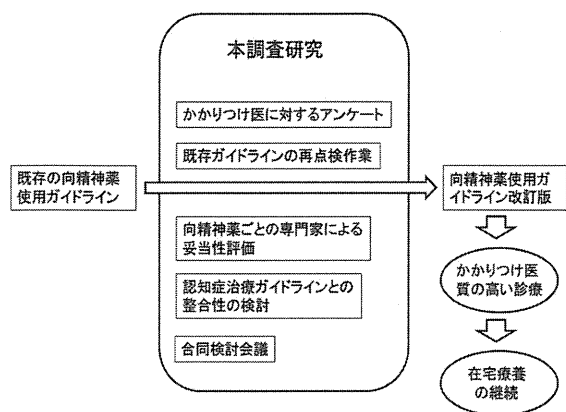
対象： かかりつけ医としては、高齢者を中心に診療され認知症の早期発見や治療を行っているいわゆる家庭医を対象とした。ただし、精神科、心療内科、小児科、産科、放射線科、麻酔科、救急科を主科としている場合は対象外とした。

方法： インターネット上でのアンケート法を採用し、平成27年12月上旬に実施した。調査サイトM3ドットコム会員を対象として、上記該当者にアンケート回答を公募し、500名を超えた段階で終了した。

調査内容：

- ・BPSDの代表的症状を例示し、以下の質問
- ①家族がもっとも困る症状
- ②自ら治療する症状
- ③投与する薬剤
- ・主要医療機関を例示し、以下の質問
- ④紹介先
- ・各種研修会についての質問
- ⑤学会や医師会主催の講習会参加
- ⑥厚労省関連、当ガイドライン関連
- ⑦抗精神病薬投与関連

(4) かかりつけ医のための BPSD に対応する向精神薬使用ガイドラインの作成



上記のようにガイドライン第 1 版の改訂を目指し、各課題を分担研究者が検討の上、合同会議とメールを通しての情報交換によって加筆修正を行った。ただし、今回の改訂ではこれまでのガイドライン利用者に混乱を与えないために基本的に第 1 版の構成を継続し、向精神薬使用をめぐる諸問題に適切に対応できるようなマイナーチェンジを中心に行った。

個々の課題に関する検討に関しては、分担研究報告書を参照されたい。

(倫理面への配慮)

なし

C. 研究結果

1. かかりつけ医対象の調査研究

(1) 回答者の属性

509 名のかかりつけ医から回答を得た。平均年齢は 53.1 (SD 8.9) で、男女比は 474 : 35 であった。診療科の割合は内科系 : 外科系 = 349 : 160 であり、地域別では、北海道東北 11.0% 関東甲信越 34.0% 中部関西 30.6% 九州四国 24.4% であった。回答者の平均受け持ち認知症患者数は 72.4 人/医師であった。

(2) 症状について

	もの忘れ	うつ	妄想	幻覚	興奮	暴力	徘徊	不眠	この中に当てはまるものはない
患者さんご家族が最も困ると訴える症状	58.0%	15.9%	36.0%	27.1%	51.5%	47.5%	58.5%	34.4%	0.6%
先生ご自身が自ら治療する症状	65.4%	52.1%	37.5%	35.2%	54.4%	35.6%	34.6%	70.1%	3.3%

(3) 使用する薬剤について

症状	抗アルツハイマー病薬	抗精神病薬	抗うつ薬	抗不安薬	睡眠薬	その他	薬剤は投与しない
もの忘れ	86.4%	2.8%	3.3%	1.6%	1.2%	2.0%	11.8%
うつ症状	24.4%	8.6%	76.6%	26.5%	6.1%	2.4%	7.3%
妄想	34.4%	49.1%	6.5%	10.8%	2.8%	5.5%	20.6%
幻覚	35.0%	49.5%	3.5%	9.0%	2.6%	6.1%	22.6%
興奮	33.6%	50.7%	4.9%	27.7%	7.5%	15.1%	11.4%
暴力	29.5%	49.1%	2.8%	16.1%	3.9%	12.4%	21.8%
徘徊	43.2%	27.9%	2.6%	8.8%	8.4%	7.5%	26.7%
不眠	13.4%	8.4%	8.8%	26.7%	89.0%	3.1%	2.9%

(4) 紹介先

	クリニック (診療所)	地域基幹病院	認知症疾患医療センター	大学付属病院	その他	紹介する先がない/紹介しない
患者さんに神経内科を紹介する際に多い施設	19.4%	65.8%	17.1%	15.7%	1.4%	5.9%
患者さんに精神科を紹介する際に多い施設	29.5%	54.2%	22.0%	12.4%	3.1%	3.7%
患者さんに心療内科を紹介する際に多い施設	51.7%	34.0%	10.0%	7.7%	2.4%	9.8%
患者さんに脳外科を紹介する際に多い施設	13.6%	72.9%	7.7%	16.5%	2.0%	6.9%

(5) 学会や医師会主催の講習会参加

(6) 厚労省関連、当ガイドライン関連

(7) 抗精神病薬投与関連

	頻繁にする	時々する	しない
かかりつけ医の認知症対応力向上研修会に参加されますか？	14.7%	62.3%	23.0%
学会主催の認知症関連研修会・講習会に参加されますか？	6.5%	50.3%	43.2%
製薬会社主催の認知症関連研修会・講習会に参加されますか？	12.4%	66.0%	21.6%
厚生労働省のホームページで認知症の関連情報をチェックされますか？	6.5%	45.0%	48.5%
厚労省発行の「かかりつけ医のための BPSD 治療ガイドライン」を参考にして認知症治療を行っていますか？	10.0%	52.8%	37.1%
認知症患者さんに抗精神病薬を投与する際に、ご本人またはご家族から同意を得ますか？	28.1%	44.4%	27.5%
認知症患者さんに抗精神病薬を投与する際に、死亡率が約 1.7 倍増加する危険があるとの厚生労働省警告を意識されますか？	20.4%	44.6%	35.0%
認知症患者さんに抗精神病薬を投与する際に、保険適応外使用であることを意識されますか？	26.3%	42.6%	31.0%

2. ガイドラインの作成

今回の改訂にあたっては、かかりつけ医の調査とともに、各分担研究の成果を基にまとめることとしたが、基本的な方針として採用したのは

- (1) ガイドライン目的の明確化
- (2) 実臨床でより使いやすくする： 対象となる症状と副作用を明確化
- (3) エビデンスとの再照合し、情報の最新化を図る
- (4) 利益相反（COI）を明示する

であった。また、議論の中でガイドライン1版に関して問題視されたのは、

- (1) 副作用について
 - * ChE-I の投与は、かえって BPSD を悪化させる場合についても明記する
 - * 抗精神病薬の使用によって、死亡率などが高まるリスクを明記する
- (2) 高齢者で用いる際の用法・用量については、より明確に、かつ保険適用量についても明確に解説する
- (3) 専門医でないかかりつけに対して、各薬剤使用の意味がおより明瞭に理解されるような記載にする

以上のような問題点を基に、ガイドライン第1稿を作成した(本報告書付録参照)。

今回のかかりつけ医を対象としたアンケート調査では、家族がもっとも困る症状はもの忘れと共に興奮性の BPSD であること、そしてかかりつけ医の半数以上が BPSD に対して向精神薬を処方しているとの結果であった。この結果は、ガイドライン第1版作成時(平成24年度)に行った郵送による紙ベースのアンケート調査の結果と一致するものであった。これは、3年間という短い間隔でしかないことで現状は大きく変化していないことを意味していると考えられるが、もう一方で方法論が異なる二つの調査で一致しているということにも注意が必要であろう。各々の方法にはそれぞれ長所と短所があり、結果へかかるバイアスにも違いがある。中でも郵送による調査法では、本研究に関わらず回収率の低さが問題となり、多くの調査では10%そこそこの回収率でしかない。この低い回収率での結果がどれくらい実態を反映す

るか議論の余地が残る。この問題は、インターネット方式を取ったとしても残る課題ではあり、サイトに登録している医師はネットによる情報交換に精通している群であり、ここにセレクションバイアスがかかる。今回の結果は、違う方法を採用した両調査で同様の結果を得たということから、方法論的にはある程度のサンプル数を確保すればこれまでの郵送式による調査に代わって、インターネット方式の調査が代用できることを示唆しているのかもしれない。

さて、いずれにしても全国のかかりつけ医の先生方が認知症医療の第一線を担い、まずは自身で治療を行っているという実態の中で、日々の臨床の中でこれまでのガイドライン第1版を頻繁に参考に行っているかかりつけ医は約10%のみであり、抗精神病薬使用のほとんどで家族からその同意を得ているかかりつけ医は28%であることも明らかとなった。そんな状況でも、抗認知症薬を始めとして抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬、睡眠導入薬など多種の薬剤が投与されていることも明らかとなった。これらの薬剤の使用は症状に合わせて用量・用法を決めていく必要があることから、医師の裁量が問われることにもなる。しかし、これには現実的には難しい問題を内包している。

まずは、保険診療の中で、適量・適用を守り、添付文書以上の増量を行わないことが重要なことである。診療報酬の査定という判断を下される可能性がまずはあるからである。エビデンスという意味で、効果も副作用も確認されている範囲で行わないと、いったん副作用等の有害事象が起きた際の政府の保証対象とならない可能性があるといえる。

もう一つは、アルツハイマー病を始めとして認知症疾患は進行性の変性疾患であるということであろう。これは、特に抗認知症薬についてであるが、添付文書に記載されている用量よりも少量で使用する場合に重要である。添付文書の適用量とは、臨床試験により有効性が確認されている用量であり、つまりエビデンスがあるということである。もし添付文書の適用量よりも少量で使用されていた期間に、アルツハイマー病が進行してしまった場合には、医師の裁量の妥当性が問われ

ることにもなりかねない。これは、純粹に対症療法である抗精神病薬を始めとする他の抗精神病薬の場合は、増悪したといっても症状レベルであるが、抗認知症薬は進行性の認知機能に対する治療法であり、アセチルコリンやグルタミン酸系に関与するという疾病特異性のある程度有した治療薬であるからである。この意味で、今回のガイドラインでは、これらの問題を明確に記載することも必要かもしれない。

次に、かかりつけ医が専門医療機関を紹介するときには、各診療科でどの医療施設を紹介するかという問題では、地域基幹病院がそれぞれの地域で専門医療を担っており、認知症疾患医療センターの役割は未だ不十分であることも分かった。それは、認知症疾患医療センターの数がまだ少ないということも関係していると思われるが、地域医療連携がより必要なことも示唆していると思われた。

一方、生涯教育という観点からも含めて、かかりつけ医がどの位講習会に参加しているかという点も興味深い。時々参加までも含めると多くのかかりつけ医がいろいろな講習会に参加していることが理解できず。しかしその一方で、当ガイドライン第1報の普及は不十分で、頻繁に参考しているかかりつけ医はほぼ10%にしかすぎず、抗精神病薬の投与に際して多くの場合で家族等からの同意を得ているのも30%弱であることは、当ガイドラインの普及に努め、ガイドラインの内容の周知を行い、向精神薬使用に関する注意を喚起する必要があると思われた。

次に、ガイドラインの実際についてであるが、最終的には付録のような内容に収まった。第1版作成から3年の時間を経て、当初の予定通りに改定ができたことは、新オレンジプランの中で在宅医療が重視される方向の中で非常に意義深いものと判断する。

特に、結果のところでも記したように、今回の重点項目は第1版のマイナーチェンジではあるものの、常にリスクとベネフィットをかかりつけ医も常に考慮し、しかも非薬物療法を最優先する中での薬物療法という位置付けを最初から行ったこと、そして本ガイドライン利用については専門医受診まで、または受診後の専門医による治療方針に従って

実施する診療の際に利用するものであるとガイドラインの役目を明確化したことが特徴であろう。また、各薬剤については、非専門医であるかかりつけ医という想定の下、効果と副作用について明確に記載し、実臨床で当ガイドラインを利用しやすくするための工夫を加えた。

今回はマイナーチェンジとしてのものであるが、今後は老年精神医学会に協力を仰いで、そのHPにて公知の上パブリックコメントを募集し、最終稿は6月当初に公開するよう準備を進めているところである。

もちろん、今後も定期的に見直しを行って改訂版を作成する必要があることは言うまでもない。

E. 結論

かかりつけ医対象の調査にて、かかりつけ医の多くが向精神薬を自ら処方しているが、当ガイドライン第1版を参考に実臨床を行っている割合は少なく、また抗精神病薬のリスクや利用に際しての同意を認識している割合も少なかった。そこで、各分担研究により得られた最新の情報を基に改定を行い、「かかりつけ医のためのBPSD治療ガイドライン」を作成した。今後はパブリックコメント募集を経て、を公表し、その普及と向精神薬治療をめぐる医療の質の向上に努めることが重要と判断した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

なし

II. 分担研究報告

平成27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）

「認知症に対するかかりつけ医の向精神薬使用の適正化に関する調査研究」研究班 分担研究報告書

認知機能改善薬に関する検討

分担研究者 秋山治彦 東京都医学総合研究所 認知症プロジェクト 参事研究員

研究要旨

認知症に伴う行動心理症状（BPSD）への対応を行う‘かかりつけ医’が行いうる薬物治療における認知機能改善薬、具体的にはAlzheimer病におけるコリンエステラーゼ阻害薬（ChEIs）とメマンチンの有用性と留意点について検討し、実用的な指針を示すことを目的に、これまでの臨床研究のメタ解析の結果を調査した。ChEIsには多数のメタ解析があり、その多くでNeuropsychiatric Inventory (NPI) total scoreの改善が得られるとされていた。メマンチンも同様にBPSDの改善が得られるとする解析結果が多かったが、ChEIsよりはばらつきがあり、統計学的な有意差に達しなかったと述べた研究があった。これらを総合し、（抗精神病薬の）副作用とのバランスを考慮すると、かかりつけ医にとってAlzheimer病のBPSDに対する薬物治療として、ChEIsとメマンチンは有用な選択肢のひとつになると思われる。Lewy小体型認知症のBPSDに対するChEIsの効果を調べた臨床試験は世界的に見ても数が限られているが、最近のメタ解析では有用と指摘されている。BPSD発症に至るプロセスは千差万別であり、薬物治療に限っても、症例ごとに好ましい選択が異なることに留意した上で、これらの薬剤をどのように使用するか判断していくことが求められる。

A. 研究目的

認知症に伴う BPSD への対応を行う「かかりつけ医」が行いうる薬物治療における認知機能改善薬（具体的にはコリンエステラーゼ阻害薬 ChEIs とメマンチン）の有用性と留意点について検討し、実用的な指針を示す。

B. 研究方法

まず PubMed で dementia & BPSD & (cholinesterase inhibitor [or] memantine [or] donepezil [or] rivastigmine [or] galantamine) をキーワードとして検索し、そこから systematic review あるいは meta-analysis の論文を抽出するとともに、それらの論文で引用されている研究論文のいくつかを参照した。また dementia & Lewy & treatment の検索結果から BPSD に関わる論文を抽出し参照した。

（倫理面への配慮）

なし

C. 研究結果

【Alzheimer 病】

多くの論文 (systematic review・meta-analysis) で BPSD に対してコリンエステラーゼ阻害薬 ChEIs とメマンチンが統計学的な有意差をもって有効と報告されていた [1-10]。Randomized controlled trial (RCT) の多くにおいて Neuropsychiatric Inventory (NPI) total score のデータが共通して利用可能であること、NPI 下位項目については研究ごとに採用項目がばらつくこと、他には各研究に共通する BPSD 評価指標は利用可能ではなかったこと等から、meta-analysis の大半は NPI total score を用いて行われていた。ChEIs が、ほぼ、いずれの論文においても有効とされていたのに対して、メマンチンについては一部で統計学的な有意差に達しなかったと述べた研究があった [1][4]。なお、多くの meta-analysis に共通していたのは、ChEIs、メマンチンとも、NPI total score の改善が（統計学的には有意ではあっても）値としては大きいものではなかった点である。

【Lewy 小体型認知症】

Lewy 小体型認知症 (DLB) への ChEIs 投与 (本邦ではアリセプト®が保険適応である) の RCT のうち BPSD を解析したものは世界的に見ても数が少なく, 最新の meta-analysis[11]でも (類似疾患である) 認知症を伴う Parkinson 病 (PDD) を含めて検討されている. 個々の RCT を見てゆくと, 本邦で行われた DLB を対象としたドネペジル第 III 相治験 (例数=実薬/プラセボ: 49/44 例) では[12]実薬群, プラセボ群とも投与前後で相当な BPSD 改善が得られたが両群間では差はなし, 本邦第 II 相治験 (35/32 例) では有意差あり[13], 海外での DLB-リバンチグミン (47/53 例) では改善傾向はあったが統計学的には有意差なし, 海外での PDD-ドネペジルの meta-analysis (179/179 例) では有意差あり, PDD-リバスタグミンの RCT (334/166 例) では有意差あり, という結果が報告されている. また, DLB へのドネペジル投与試験のうちアパシー・妄想・抑うつ・幻覚の 4 項目の改善を検討した RCT の meta-analysis で有意差ありとされていた.

(参照した文献)

- 1) Wang J, Yu JT, Wang HF, Meng XF, Wang C, Tan CC, Tan L. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Jan;86(1):101-9.
- 2) Di Santo SG, Prinelli F, Adorni F, Caltagirone C, Musicco M. A meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2013;35(2):349-61.
- 3) Miller LJ. The use of cognitive enhancers in behavioral disturbances of Alzheimer's disease. *Consult Pharm*. 2007 Sep;22(9):754-62.
- 4) Franco KN, Messinger-Rapport B. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *J Am Med Dir Assoc*. 2006 Mar;7(3):201-2.
- 5) Campbell N, Ayub A, Boustani MA, Fox C, Farlow M, Maidment I, Howards R. Impact of cholinesterase inhibitors on behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2008;3(4):719-28.
- 6) Rodda J, Morgan S, Walker Z. Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int Psychogeriatr*. 2009 Oct;21(5):813-24.
- 7) Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Apr 10;10(4):e0123289. doi: 10.1371/journal.pone.0123289.
- 8) Rive B, Gauthier S, Costello S, Marre C, François C. Synthesis and comparison of the meta-analyses evaluating the efficacy of memantine in moderate to severe stages of Alzheimer's disease. *CNS Drugs*. 2013 Jul;27(7):573-82.
- 9) Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 May;23(5):537-45.
- 10) Maidment ID, Fox CG, Boustani M, Rodriguez J, Brown RC, Katona CL. Efficacy of memantine on behavioral and psychological symptoms related to dementia: a systematic meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2008 Jan;42(1):32-8.
- 11) Stinton C, McKeith I, Taylor JP, Lafortune L, Mioshi E, Mak E, Cambridge V, Mason J, Thomas A, O'Brien JT. Pharmacological

Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2015 Aug 1;172(8):731-42.

- 12) Ikeda M, Mori E, Matsuo K, et al: Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled, confirmatory phase III trial. *Alzheimers Res Ther* 2015; 7:4
- 13) Etsuro Mori, Manabu Ikeda, and Kenji Kosaka, on behalf of the Donepezil-DLB Study Investigators. Donepezil for Dementia with Lewy Bodies: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Ann Neurol* 2012;72:41-52

D. 考察

Meta-analysis における NPI total score の改善幅が小さい主な原因は、個々の症例の結果のバラツキに由来する可能性がある。これは日常診療の場において経験される、症例により有効であったり有効でなかったりする、BPSD の種類により結果が異なる、そして、その症例間でのばらつきが BPSD の種類にも及ぶ、といった状況を反映しているのではないかと推測される。しかし本研究の、かかりつけ医の日常診療において簡単に参照できる指標を示す、という目的を考慮すると、本ガイドライン改訂ではその目的に合致する“単純化”した表現が求められる。そこで、本ガイドラインの抗認知症薬部分への注記として「BPSD の発現には脳病変の進行、生活環境、対人関係、本人の性格など多様な要因が関わるため、個々の症例ごとに最適な治療を得るよう努める必要がある」ことを述べるのが良いと思われる。

Alzheimer 病の BPSD に対して薬物治療が必要と判断される段階において、症例によって有効性が異なる、BPSD の種類によって有効性が異なる、そして後者は症例によっても異なる、ことをかかりつけ医は知るとともに、副作用という点で抗精神病薬よりも好ましいと考えられる ChEIs やメマンチンをまず使用してみて (ChEIs→メマンチン、メマンチン→ChEIs といった切り替えの試みも含め)、その上でやむを得ない場合は、次の

ステップとして抗精神病薬の使用を考慮する (可能であれば、その際に専門医へのコンサルテーションに進む) というパスを示すが実用的ではないかと思われる。

DLB の BPSD に対する ChEIs の効果については、臨床研究自体が少ないため、最新のものであっても meta-analysis の power は十分とは言い難い。PDD を含めて個々の RCT を見てゆくと、本邦でのドネペジル第 III 相 (49 例/44 例、なお、この治験では両群とも BPSD の改善が認められたが、治験と並行して非薬物療法を実施することを止めていなかった点に留意する必要がある) 以外は、いずれも、有効もしくはその傾向ありという結果であった。さらに DLB では疾患の特徴として抗精神病薬への過敏な反応が懸念されることもあり、本疾患の BPSD が非薬物療法のみで改善しない時には、かかりつけ医には、まずドネペジル (保険収載されているのはアリセプト®) の投与を試み、そこで十分な改善が得られない場合に次のステップを検討することを求めるのが妥当ではないかと思われる。

E. 結論

抗認知症薬 (ChEIs, メマンチン) を Alzheimer 病の BPSD に使用して改善を得られる可能性があり、(抗精神病薬の) 副作用とのバランスを考慮すると、かかりつけ医にとって有用な選択肢になると考えられる。Lewy 小体型認知症への ChEIs (本邦ではアリセプト®が保険適応) も同様と考えられる。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- 1.特許取得
- 2.実用新案登録
- 3.その他

なし

II. 分担研究報告

平成27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）

「認知症に対するかかりつけ医の向精神薬使用の適正化に関する調査研究」研究班 分担研究報告書

ガイドライン改訂に向けた既存内容の再点検および整合性の検討

分担研究者 本間 昭 認知症介護研究・研修東京センター センター長

研究要旨

かかりつけ医のためのBPSDに対する向精神薬使用ガイドラインの改訂にあたり、2012年度（平成24年度）に作成された同ガイドラインとの整合性について検討した。

A. 研究目的

かかりつけ医のためのBPSDに対する向精神薬使用ガイドラインの改訂にあたり、2012（平成24年度）に作成された同ガイドラインとの整合性について検討した。

B. 研究方法

2012年度（平成24年度）に作成されたガイドライン（付録1）と同改訂版（第2版）に向けての案3（付録2）を比較検討した。

（倫理面への配慮）

同趣旨の2つのガイドラインを比較検討することが本研究の目的であるため倫理面への配慮は要しない。

C. 研究結果および考察

1. ガイドラインの使用方法

2012年に最初のガイドラインが作成されたが、少なくない割合の専門医およびかかりつけ医が向精神薬、特に抗精神病薬の使用に際して本人およびあるいは家族から同意を得ていなかった。この傾向は本改訂版の作成にあたって、かかりつけ医を対象に行われたアンケート調査においても同様であった。

そのため、改訂版案では、表紙に使用方法を明記し、BPSDに対する介入は薬物を用いないアプローチが第一選択となること、および向精神薬は認知症専門医による診断と治療方針のもとに使用されることを明記した。したがって、本改訂版は認知症専門医までの一時的な使用もしくは専門医受診後の継続使用に対応している。2012年度に作成されたガイドラインでは本ガイドラインの使い方が十分に明確ではなかった点を踏まえて上記の解説が加えられた。したがって、BPSDに対し

て向精神薬による薬物療法はかかりつけ医独自の判断では行わないことが推奨される。

2. BPSD 治療アルゴリズム

2012年度に作成されたガイドラインでは、薬物療法による介入を決定した後に、開始する前の確認事項として、①その症状/行動を薬物で治療することは妥当か、それはなぜか、②その症状/行動は薬物療法による効果を期待できるか、③その症状/行動にはどの種類の薬物が最も適しているか、④予測される副作用はなにか、⑤治療はどのくらいの期間続けるべきか、⑥服薬管理は誰がどのように行うのか、の6つのチェック項目が示されていたが、かかりつけ医にとってわかりやすくするために削除された。

また、過食/異食/徘徊/介護への抵抗が病態の1つとして加えられ、向精神薬の有効性を示すエビデンスはないことが明記された。薬物療法開始前後の状態像のチェックポイントは日常生活のチェックポイントとして同様の項目が採用された。

3. BPSD 治療に使われる主な向精神薬：使い方の留意点

抗認知症薬、抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬、睡眠導入薬について、有効性と副作用および留意点に分けて簡潔に記載した。抗精神病薬では従来のリスペリドン、ペロスピロン、クエチアピン、オランザピン、アリピプラゾールに加えてプロナンセリンが記載された。抗うつ薬では、三環系抗うつ薬であるアモキサピンが加えられた。抗不安薬は多種類におよぶために本ガイドラインでは個々の薬剤は記載しなかった。ベンゾジアゼピン系の抗不安薬は高齢者での使用は推奨されないが、セロトニン作動薬であるタンドスピロンは評

価に関してコンセンサスがなかったため記載されていない。睡眠導入薬では、クアゼパムが削除され、オレキシン受容体遮断薬であるスポレキサントが加えられた。

3. その他の改訂点

参考文献が加えられ、利益相反開示が示された。

4. 今後さらに必要となる改訂の方向

今回の改訂版では、向精神薬の使用期間を検討するための目安、また、使用順位についての記述を示すことができなかった。専門医による処方内容であっても、かかりつけ医が漫然と使用を継続することは好ましくないことは自明である。用法/用量を変更するたびに専門医の意見を聞くことができない状況もあり、一定の条件下で、かかりつけ医が独自に判断するためのアルゴリズムが求められよう。

E. 結論

2012年度（平成24年度）に作成されたガイドラインと同改訂版（第2版）に向けての案3を比較検討し両者の整合性を確認することができた。

G. 研究発表

なし。本ガイドラインは認知症関連学会ホームページで公開予定

H. 知的所有権の取得状況

なし。

II. 分担研究報告

平成27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）

「認知症に対するかかりつけ医の向精神薬使用の適正化に関する調査研究」研究班 分担研究報告書

- 「認知症疾患治療ガイドライン2010」の検討 -

分担研究者 中島 健二 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座 脳神経内科学分野 教授

研究要旨

認知症関連6学会（日本神経学会、日本神経治療学会、日本精神神経学会、日本認知症学会、日本老年精神医学会、日本老年医学会）から「認知症疾患治療ガイドライン2010」が発行されている。「かかりつけ医のためのBPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン（第2版）」を作成するための参考資料として、「認知症疾患治療ガイドライン2010」における認知症の行動・心理症状（BPSD）の薬物療法に関する記載について検討した。

A. 研究目的

認知症の診療において、認知症の行動・心理症状（BPSD）の管理は重要であり、その治療はかかりつけ医にも求められる。このため、かかりつけ医に向けた治療ガイドラインが必要である。

一方、すでに認知症関連6学会（日本神経学会、日本神経治療学会、日本精神神経学会、日本認知症学会、日本老年精神医学会、日本老年医学会）から「認知症疾患治療ガイドライン2010」（以下、「治療GL」と略）が発行され、さらに、「認知症疾患治療ガイドライン2010」コンパクト版2012も発行されている。

今回、「かかりつけ医のためのBPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン（第2版）」（以下、「かかりつけ医のためのBPSD-GL」と略）の作成に向けて、上記の「治療GL」との整合性に配慮する必要がある。そこで、本研究では、「かかりつけ医のためのBPSD-GL」作成の参考とするため、「治療GL」においてBPSDの薬物治療に関して記載されている内容を確認し、「かかりつけ医のためのBPSD-GL」作成の参考とすることを目的とした。

B. 研究方法

「かかりつけ医のためのBPSD-GL」作成の参考にするため、BPSDに関する「治療GL」の薬物治療に関する記載を確認した。

「治療GL」における治療の推奨グレードは、下記のように用いられている。

グレードA：強い科学的根拠があり、行うよ

う強く勧められる

グレードB：科学的根拠があり、行うよう勧められる

グレードC1：科学的根拠がないが、行うよう勧められる

グレードC2：科学的根拠がなく、行うよう勧められない

グレードD：無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

（倫理面への配慮）

本研究は、直接には人を対象とはしておらず、すでに発行されているガイドラインの検討であり、倫理面での問題はないと考えられる。

C. 研究結果および考察

1. 不安

「治療GL」では、リスペリドン（グレードB）、オランザピン（グレードB）、クエチアピン（グレードC1）が推奨されている。

2. 焦燥性興奮（agitation）

「治療GL」における推奨文では、リスペリドン、クエチアピン、オランザピン、アリピプラゾール（グレードB）が推奨され、「非定型抗精神病薬は適応外使用であり、本人と家族に十分に説明して、有害事象に留意しながら使用する」との注意も述べられている。この注意は、他のいくつかの項でも同様に記載されている。さらに、「抗てんかん薬であるバルプロ酸、カルバマゼピン（グレードC1）」は、必要な場合には使用を考慮してもよいと記載されている。

3. 幻覚、妄想

「治療 GL」における推奨文では、リスペリドン、オランザピン、アリピプラゾール（グレードB）が推奨されている。この項でも、非定型抗精神病薬は適応外使用などの使用に関する注意が記載されている。また、クエチアピン、ハロペリドール（グレードC1）を考慮してもよいと記載されている。

4. うつ

「治療 GL」における推奨文には、「serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI)、selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)などの抗うつ薬、ドネペジル（グレードC1）」を考慮してもよいと述べられている。

5. 暴力、徘徊、不穏、性的脱抑制などの行動異常

「治療 GL」における推奨文には、「リスペリドンの使用を考慮」し、「その他の非定型抗精神病薬、気分安定薬も使用の候補」とされ、この項においても非定型抗精神病薬の使用の注意も記載されている。

徘徊に対しては、「リスペリドンの処方も考慮して良いが、科学的根拠は不十分であり、使用には十分な注意が必要（グレードなし）」と述べられている。

性的脱抑制、不適切な性的行動に対して、「selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)、非定型抗精神病薬、トラゾドンの使用を考慮」と記載され、「科学的根拠は不十分であるので使用には十分な注意が必要である（グレードなし）」と述べられている。

6. 睡眠障害

「治療 GL」における推奨文には、睡眠障害におけるベンゾジアゼピン系薬物の使用は「鎮静や筋弛緩作用から高齢者の認知症者にはあまり推奨されず」、「リスペリドンは使用を考慮してもよい（グレードC1）」と記載されている。「睡眠の質を改善させる目的で、ドネペジルや抑肝散（グレードC1）」は使用を考慮してもよいとされる。さらに、「Lewy小体型認知症のレム睡眠期行動異常症に対してドネペジルは使用を考慮してもよい（グレードC1）」と述べられている。

D. 考察

「治療 GL」作成にあたっての文献検索は、2008年までである。また、「治療 GL」が発行された2010年におけるAlzheimer型認知症の治療薬は一種類のみであり、2011年に三種類のAlzheimer型認知症治療薬が認可され、認知症診療にも変化が生じていると思われる。2012年に発行された「“認知症疾患治療ガイドライン2010”コンパクト版2012」には、これらの四種類のAlzheimer型認知症治療薬が認可されていることも考慮されている。また、現在、この「治療 GL」も改訂作業が進められている。

「治療 GL」において、BPSD薬物療法における適応外使用の問題なども記載されている。2011年には“医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて”の文書配布により一部の非定型抗精神病薬が“器質的疾患に伴うせん妄・精神運動興奮状態・易怒性”などに対して使用した場合に審査上認められることになった。BPSD薬物療法の科学的根拠は少なく、「治療 GL」における推奨に関しても、科学的根拠があるとするグレードAはなく、グレードBも少ない。多くが「科学的根拠がないが、行うよう勧められる」グレードC1程度の推奨である。今後、科学的根拠が示されていくことが求められている。

「治療 GL」と共に「かかりつけ医のためのBPSD-GL」が活用され、我が国における認知症診療の充実と発展が期待される。

E. 結論

「かかりつけ医のためのBPSD-GL」作成の参考とするため、「治療 GL」においてBPSDの薬物治療に関して記載されている内容を検討した。

G. 研究発表

1. 論文発表
本研究の論文発表はなし
2. 学会発表
本研究の学会発表はなし
3. 著書その他

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

II. 分担研究報告

平成27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）

「認知症に対するかかりつけ医の向精神薬使用の適正化に関する調査研究」 研究班 分担研究報告書

認知症の行動・心理症状に対する向精神薬の有効性と有害事象についての研究

研究分担者 石郷岡 純 東京女子医科大学精神医学講座 教授・講座主任

研究要旨

認知症の行動と心理症状の治療において、各種向精神薬は、それぞれ有効性が報告されていたが科学的根拠は未だ充分ではなく、有害事象は年齢に相関し多くなることが分かった、非薬物療法的介入を最優先し、その上で個々の患者に応じた利益損失比を考慮し、十分に説明し同意を得て使用する必要がある。

A. 研究目的

研究目的は、認知症の行動・心理症状に対する向精神薬の有効性と有害事象についての科学的知見を総覧し、適正な使用法を抽出することである。

B. 研究方法

インターネットによる文献検索のうえ、高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015年版、認知症疾患治療ガイドライン 2010年版、BPSD 初期対応ガイドライン 2012年版、睡眠薬の適正使用ガイドライン 2014年版などの各ガイドラインと整合する情報を抽出し、エビデンスレベルで分類した。

（倫理面への配慮）

該当しない。

C. 研究結果

認知症における行動・心理症状の治療の有効性について、いずれの向精神薬も、有効性が報告されていたが MINDs グレード A レベルの科学的根拠はなかった。抗精神病薬は、幻覚、妄想、焦燥、興奮、攻撃性に有効であった。抗うつ薬は、抑うつ、焦燥、脱抑制、情動行動、食行動異常、心気症状としての疼痛、睡眠障害などに有効であった。ベンゾジアゼピン系抗不安薬は、軽度の不安症状に有効であったが科学的根拠は不十分であった。睡眠導入剤は高齢者における安全性と有効性が報告されていた。

D. 考察

認知症における行動心理症状の治療において、抗精神病薬は、幻覚、妄想、尚早、興奮、攻撃性に使用が考慮されても良い。抗うつ薬は、抑うつ、焦燥、脱抑制、情動行動、食行動異常、心気症状としての疼痛、睡眠障害などに使用が考慮されても良い。ベンゾジアゼピン系抗不安薬は、睡眠障害と中等度以上の認知症には推奨されない。睡眠導入剤は、高齢者の原発性不眠に対して使用することが勧められる。

E. 結論

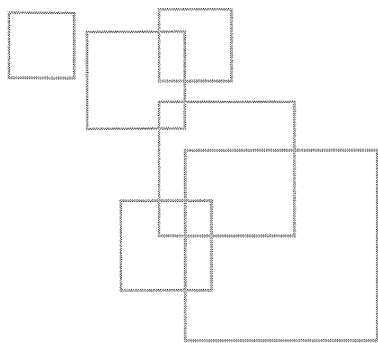
認知症の行動・心理症状に対して向精神薬を使用する有用性は、患者の状態に依存する利益損失比で決定される。非薬物療法的介入を優先し、薬剤使用の際には患者とその家族に対する十分な説明と同意を要する。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

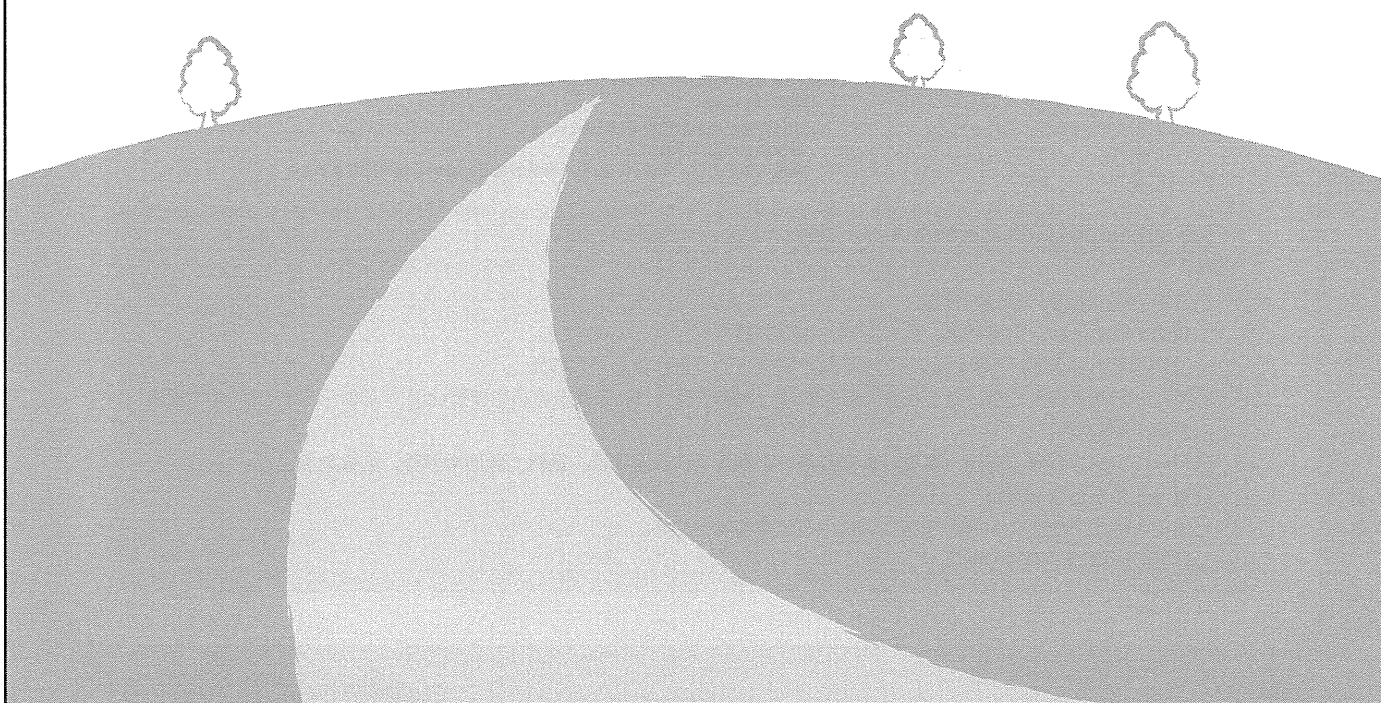
H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
該当しない
2. 実用新案登録
該当しない
3. その他
該当しない



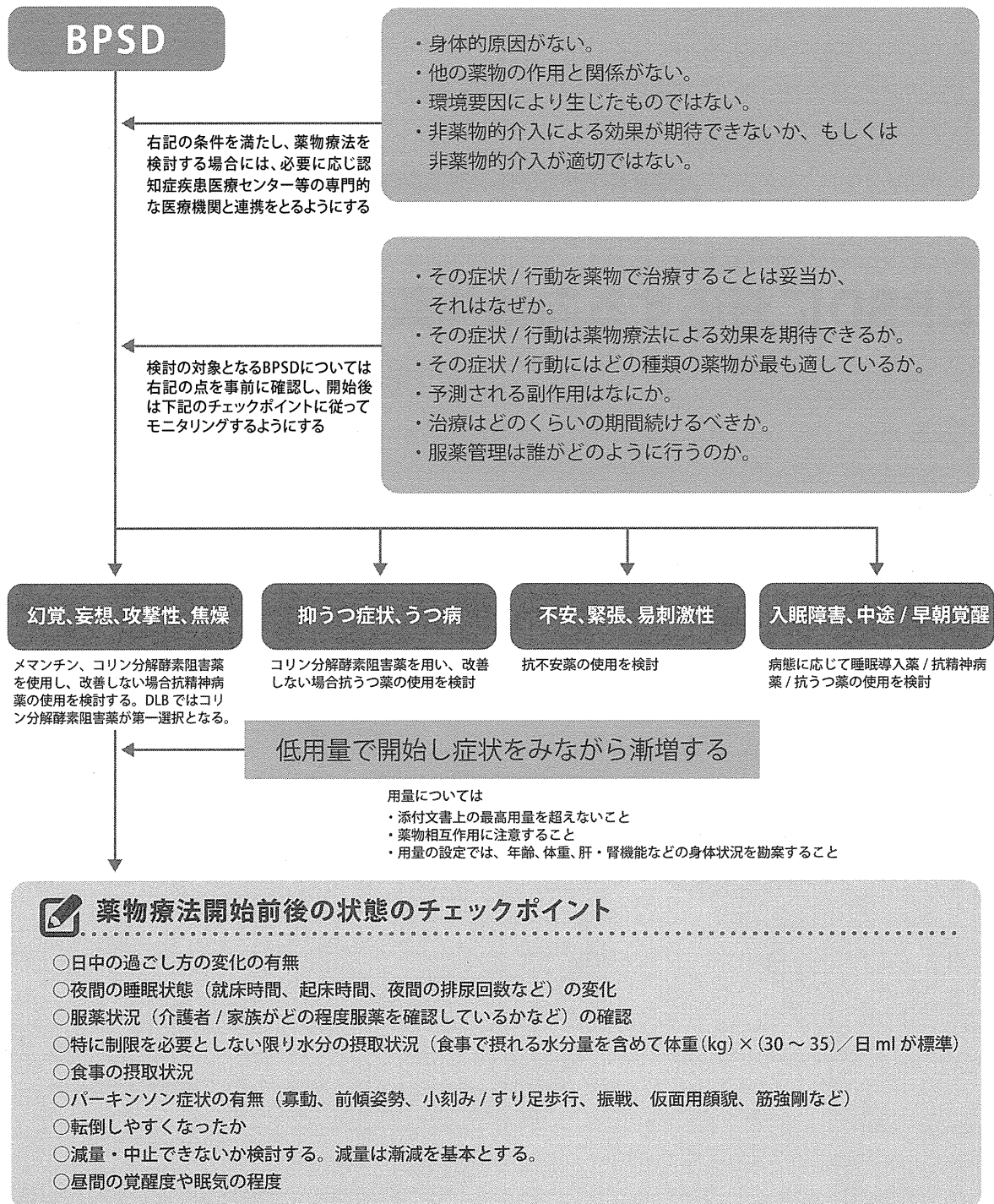
かかりつけ医のための

BPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン



BPSD (Behavioral and Psychological symptoms of Dementia: 認知症の行動・心理症状) に対する薬物療法の進め方

- BPSDには認知症者にみられる言動・行動のすべてが含まれる。
- BPSDの発現には身体的およびあるいは環境要因が関与することもあり、対応の第一選択は非薬物的介入が原則である。
- BPSDの治療では抗精神病薬の使用は適応外使用になる。基本的には使用しないという姿勢が必要。
- 向精神薬、特に抗精神病薬については処方の際に十分な説明を行い同意を本人およびあるいは代諾者より得るようにする。



本ガイドライン作成の背景と目的

- かかりつけ医は、高齢者の身体疾患への日常的な対応や健康管理などを通じて、状態の変化をいち早く捉えることが可能である。さらに、認知症者を取り巻く家族の状況を含めた環境についても把握しやすい立場である。BPSDが多要因によって発現あるいは修飾されることを考えれば、かかりつけ医が認知症疾患医療センターなどの専門的な医療機関と連携することにより早期の対応が可能となり、BPSDの悪化防止に寄与することができる。
- 認知症者のQOLは多要因によって規定され、BPSDあるいはその治療のための向精神薬によっても影響を受ける。
- 24年度に行われた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結果（事業担当者：一般社団法人日本認知症ケア学会理事長本間昭）では、かかりつけ医（2960人に調査票が発送され、604人から有効票が回収。回収率19.5%）の94.5%に認知症患者が通院し、89.2%が向精神薬を服用していたが、常に同意を得ているかかりつけ医は19.1%という低い率にとどまっていた。
- 同調査の22種類のBPSDについて向精神薬を処方することがあるかどうかの設問では多弁、過食、異食、徘徊、介護への抵抗など向精神薬の有効性に関する報告がないBPSDに対しても向精神薬が処方されている実態が示された。
- 認知症の治療ガイドラインはすでに日本神経学会によってまとめられたものがあるが、ここではそのエビデンスを踏まえてより実践的なガイドライン作成を意図した。
- 向精神薬の使用に際して、身体拘束を意図した投薬は避けるべきであり、いかなる場合でも認知症になっても本人の意思が尊重される医療サービスが提供されるように努めるべきである。なお、治療によりBPSDが改善しない場合には認知症疾患医療センターなどの専門的な医療機関へ紹介などの連携をとることが望ましい（診療情報提供料1の認知症専門医療機関連携加算、認知症専門診断管理料2など、BPSDが悪化した場合のかかりつけ医と認知症疾患医療センターの連携について診療報酬上も評価がなされている）。

BPSDの治療に使われている主な向精神薬と使い方の留意点

抗精神病薬

- BPSDの治療では抗精神病薬は適応外使用になる。抗精神病薬は転倒・骨折のリスクを高める。
- わが国ではBPSDに対する抗精神病薬の有効性に関する十分なエビデンスはない。
- 抗精神病薬の用量が低く、治療開始時のBPSDの重症度が低い場合には中止によって症状あるいは行動が悪化しないことがいくつかの報告で示されている。
- 従って抗精神病薬を含む向精神薬は第一選択ではないが、やむをえず使用する場合には、以下の各点に十分に留意すべきである。また、使用を開始した場合には、常にその必要性について検討を行い、できるだけ使用しないように努めるべきである。
 - 非薬物的介入と組み合わせる。
 - 多剤併用はできるだけしない。
 - 中等度から重度のBPSD、特に焦燥、興奮、攻撃性または精神病症状を治療の対象とする。
 - EPS（錐体外路症状）、遅発性ジスキネジアの出現がより少ない非定型抗精神病薬を用いる。
 - 転倒、起立性低血圧、過鎮静などの副作用に加えて、脳血管障害や死亡などの重篤な副作用のリスクを本人、家族および関係者と共有する。
 - 対象となる症状が完全になくなるまで増量はしない。多少症状が残っていても日常生活への影響を考慮し、維持用量を検討する。
 - 副作用（歩行障害、嚥下障害、構音障害、寡動、無表情、振戦、起立性低血圧、過鎮静など）がみられるときは直ちに減量あるいは中止する。重篤な副作用が出現した時は直ちに中止する。

作用機序など	薬物名	想定される認知症への使用	特徴・留意点	半減期（時間）	用量*
SDA	リスベリドン	焦燥、興奮、攻撃性または精神病症状	高血糖あるいは糖尿病を合併している場合は第1選択。DLBではパーキンソン症状の悪化を示しやすいため注意	20～24	0.5～2.0mg
	ペロスピロン	焦燥、興奮、攻撃性または精神病症状	抗不安薬、眠前薬として使用可。高血糖/糖尿病合併例では慎重投与	α 1～3, β 5～8	4～12mg
Loose binding	クエチアピン	焦燥、興奮、攻撃性または精神病症状	パーキンソン症状がある場合とDLBでは第1選択、眠前薬として使用可。高血糖/糖尿病合併例では禁忌。	6～7	25～100mg
MARTA	オランザピン	焦燥、興奮、攻撃性または精神病症状	眠前薬としては用いない。高血糖/糖尿病合併例では禁忌。	22～35	2.5～10mg
Dopamine partial agonist	アリピプラゾール	焦燥、興奮、攻撃性または精神病症状	眠前薬としては用いない。高血糖/糖尿病合併例では慎重投与	47～68	3mg～9mg

*用量は添付文書、国外の文献およびエキスパートオピニオンを参考、SDA: セロトニン・ドパミン拮抗薬、MARTA: 多受容体作用抗精神病薬

抗うつ薬

- 認知症では SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害薬) や SNRI(セロトニン - ノルアドレナリン再取り込み阻害薬) が第 1 選択になるが、有効性は一定していない。
- 抗うつ薬は向精神薬のなかで転倒リスクが最も高いという報告がある。
- SSRI や SNRI は中断により antidepressant discontinuation syndrome を起こすことがあり、減量や中止する際には漸減する。
- 抗うつ薬とセレギリンの併用はセロトニン症候群を起こす可能性があるため禁忌。
- SSRI で最も頻発する副作用は嘔気や下痢などの消化器症状。注意深い漸増や食直後の服用などの対策を講じるようにする。

作用機序など	薬物名	想定される使用	特徴・注意点	用量
SSRI	フルボキサミン	うつ症状、FTD の脱抑制、情動行動、食行動異常	<ul style="list-style-type: none"> ・分 3、食直後の服用 ・開始時悪心や嘔吐が出現することあり ・高齢者では慎重投与 	25-50 ~ 75-100mg
	パロキセチン	うつ症状、FTD の脱抑制、情動行動、食行動異常	<ul style="list-style-type: none"> ・うつ病とうつ状態では用量は右記。原則 1 週ごとに 10mg/ 日ずつ増量 ・高齢者では慎重投与 (SIADH, 出血のリスク増) ・分 1、夕直後の服用 ・開始時悪心や嘔吐が出現することあり 	10 ~ 40mg
	セルトラリン	うつ症、FTD の脱抑制、情動行動、食行動異常	<ul style="list-style-type: none"> ・分 1 ・高齢者では慎重投与 	25 ~ 50 mg
	エスタロプラム	うつ症、FTD の脱抑制、情動行動、食行動異常	<ul style="list-style-type: none"> ・分 1、夕食後、QT 延長例は禁忌、肝機能障害、高齢者では 10 mg を上限が望ましい 	10 mg
SNRI	ミルナシプラン	うつ症状	<ul style="list-style-type: none"> ・分 3、MAO 阻害薬との併用は禁忌 ・前立腺疾患等合併例では尿閉が起きることあり 	15 ~ 60mg
	デュロキセチン	うつ症状、舌などの痛みを訴える心気症状に効果がある可能性あり	<ul style="list-style-type: none"> ・分 1、夕直後の服用 ・SSRI 類似の消化器症状が副作用として出現することあり ・高度の肝・腎機能障害では禁忌 ・高齢者では慎重投与 	20 ~ 40 mg
NaSSA	ミルタザピン	うつ症状、抗不安作用、睡眠障害の改善、食欲改善効果	<ul style="list-style-type: none"> ・分 1、眠気がやすい、眠前投与 ・高齢者では血中濃度上昇のリスクあり、慎重投与 	7.5 ~ 30 mg
三環系	アモキサピン	うつ症状 (SSRI 無効時)	<ul style="list-style-type: none"> ・抗コリン作用、弱心毒性 	25 ~ 75mg
四環系	ミアンセリン	せん妄、不眠	<ul style="list-style-type: none"> ・弱抗コリン作用、鎮静効果 ・心毒性なし、分 1 で眠前投与も可 	10 ~ 30mg
異環系	トラゾドン	焦燥、不眠	<ul style="list-style-type: none"> ・抗コリン作用、心毒性なし ・眠気のため就寝前に投与も可 ・1 ~ 数回分服、高齢者では安全性未確立 	25 ~ 100mg

・用量についてはわが国のデータはないため添付文書およびエキスパートオピニオンより
 ・FTD: 前頭側頭型認知症、SSRI: 選択的セロトニン再取り込み阻害薬、SNRI: セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、NaSSA: ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬
 ・FTD の脱抑制、情動行動、食行動異常に対して SSRI が有効という症例報告

