

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と思われる。Lewy小体型認知症のBPSDに対するChEIsの効果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 - リバシチグミン (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 - リバシチグミンの 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

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）というパスを示すの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は十分とは言いがたい。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

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（別紙1）と同改訂版（ ）に向けての案3（別紙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、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、その症状/行動は薬物療法による効果を期待できるか、その症状/行動にはどの種類の薬物が最も適しているか、予測される副作用はなにか、治療はどのくらいの期間続けるべきか、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（ ）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。

「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（）」（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。

「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

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

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再優先し、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. 研究結果および考察

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。

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

