

認知症BPSDの治療

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(茨城県) 水上 勝義

認知症の行動・心理症状(BPSD)の治療では、BPSDが発現する背景の検索を行い、介護保険に基づく介護サービスなどの非薬物療法と薬物療法を相補的に行うことが望ましい。薬物療法においては、高齢者は併用薬が多いことから、相互作用や副作用を考慮した処方が必要である。安全に配慮した適切な薬物療法は、BPSDの治療に有用といえる。

Keywords 認知症、行動・心理症状(BPSD)、レビー小体型認知症(DLB)、抑肝散、黄連解毒湯

はじめに

認知症の症状は、(1)認知機能障害、(2)行動・心理症状(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD)、(3)神経・身体症状の3つに大別される。BPSDは認知症患者のおよそ8割に認められ、患者自身の苦痛はもちろんのこと、介護者の心理的、身体的、経済的負担となり、患者の施設入所の契機となる。BPSDには様々な症状があり、その対応は症状や原因疾患によって異なる。本稿では主に代表的なBPSDの薬物療法について概観する。

BPSDの薬物療法の原則

BPSDの薬物治療の前に、BPSD発症の契機や誘因の検索に努める。たとえば不適切な対応など患者周囲の環境に問題があれば、対応の方法を介護者にアドバイスし、介護保険を介したサービスを導入する。便秘や感染症をはじめとする身体合併症が契機となりBPSDが出現することも少なくない。ときには身体疾患の治療薬によってBPSDが生じることもある。併用薬剤の数が多いと相互作用の問題や副作用のリスクが高まることから、新たな薬物療法を実施する前に薬剤の整理が可能か検討する。

BPSDの薬物療法に際しては、安全への配慮がもっとも大切である。薬剤の副作用としては、抗コリン症状、日中の覚醒度の低下、錐体外路症状などに注意する。レビー小体型認知症(Dementia with Lewy bodies: DLB)はとくに副作用が出現しやすい。また合併する身体疾患によっては禁忌となる薬剤があるため、投与前にチェックが必要である。たとえば糖尿病患者にクエチアピンやオランザピンは禁忌である。またセロトニン選択的再取り込み阻害剤(SSRI)のように、チトクロームp450の阻

害作用がある薬剤では併用薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

興奮、易刺激性、攻撃性治療

従来、抗精神病薬が頻用されてきたが、認知機能や運動機能に対する副作用が問題であった。また認知症患者に非定型抗精神病薬を用いると死亡率が増加すると報告された¹⁾。

アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)治療薬のメマンチンは、興奮、易刺激性、攻撃性に対する効果や新たな症状発現の抑制効果が報告されている²⁾。したがって中等度から高度のADのBPSDに対する効果をみるのが可能である。しかし、効果がみられない場合やメマンチンの適応外の患者については、対症治療が必要となる。その際、安全性の観点から、非定型抗精神病薬を使用する前に、漢方薬や抗てんかん薬などの治療薬がしばしば用いられる。

BPSDに対する漢方薬の治療効果についての報告として抑肝散に関するものが多い。抑肝散の効果は、原によって初めて報告された³⁾。彼は易怒性、興奮、不眠、せん妄に特に有効と報告した。その後Iwasakiらは4週間の単盲験試験の結果から、興奮、易刺激性、幻覚などの効果を報告した⁴⁾。われわれも20施設共同のクロスオーバーオープン試験により興奮、易刺激性に対する抑肝散の効果を認めた⁵⁾。効果は1~2週間以内に現れるが、4週間効果がみられなければ、その後新たな効果の発現はほとんどない⁶⁾。抑肝散の主な副作用は、消化器症状と甘草による低カリウム血症である。認知症高齢者に対しては安全面から5g分2からの開始が推奨される。体力の低下が目立つ症例や副作用を認めた場合、抑肝散加陳皮半夏が有効な場合がある。

このほか黄連解毒湯は血管性認知症や脳梗塞後の興奮、うつ、不安に対する効果が報告されている⁷⁾。黄連解毒湯

は体格ががっちりした実証タイプで、かつ赤ら顔の場合、効果が得られやすい。

抗てんかん薬には感情安定作用があり、カルバマゼピンやバルプロ酸のBPSDに対する効果が報告されている。副作用の面から臨床場面ではバルプロ酸が用いられることが多い。海外では多数のオープン試験で有効性が示されているが、二重盲検試験では明らかな効果は認められていない。われわれは110名の外来患者を対象にバルプロ酸のBPSDに対する効果を後方視的に検討し、100~200mgの低用量でも易刺激性、興奮、攻撃性、不眠などの症状にしばしば効果を認めた⁸⁾。

これらの代替治療薬が無効の場合、非定型抗精神病薬が必要になる。これまで海外ではいくつか二重盲検試験が行われ、リスペリドン^{9, 10)}、オランザピン¹¹⁾、クエチアピン¹²⁾の効果が報告されている。非定型抗精神病薬の使用の際は、ごく少量から開始し増量も慎重に行うべきである。いずれの薬剤も錐体外路症状、傾眠などの副作用が出現する。リスペリドンの開始量は0.5mg/日前後で、1mg/日を超えると副作用が発現しやすくなる。オランザピンは1.25~2.5mg/日から開始し5mgを超えると副作用が現れやすくなる。クエチアピンの開始量は12.5~25mg/日であり75~100mg程度を目安とする。われわれは外来認知症患者18例のBPSDに対するペロスピロンの効果を、6週間のオープン試験で検討し、症例によってばらつきはあるものの2~12mgの低用量で暴言、興奮が改善したことを報告した¹³⁾。なお、DLBは、抗精神病薬に対する過敏性を認め、副作用が強く発現する。認知症患者に薬物療法を行う場合は、常にDLBの可能性を念頭に置く必要がある。

幻覚・妄想の治療

幻覚や妄想症状に対しても、少量の非定型抗精神病薬が用いられることがある。ADの物盗られ妄想や被害妄想に対して、リスペリドン(平均1.1mg/日)が有効と報告されている¹⁴⁾。ただし、DLBの幻覚・妄想症状に対しては前述したように注意が必要である。むしろドネペジル¹⁵⁾やリバスチグミン¹⁶⁾などコリンエステラーゼ阻害剤の有効性が報告されている。またドネペジルに無効のDLBの幻覚に対しては、抑肝散の効果が報告されている¹⁷⁾。また釣藤散は血管性認知症を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験の結果、幻覚・妄想、睡眠障害、せん妄に対する効果が認められた¹⁸⁾。

まとめ

BPSDの薬物療法について概説した。今回は非薬物療法

について詳しく触れなかったが、BPSDに対してはまず非薬物的対応を行う。そのうえで薬物療法の必要性を検討する。安全に配慮した適切な薬物療法は認知症の診療に有用といえる。

【参考文献】

- 1) Schneider LS, et al.: Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials, *J Am Med Assoc*; 294 (15): 1934-43, 2005
- 2) Gauthier S, et al.: Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis, *Int J Geriatr Psychiatry*, 23 (5): 537-545, 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. *日東医誌*, 35 (1): 49-54, 1984
- 4) Iwasaki K, 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 (2): 248-252, 2005
- 5) Mizukami K, 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 (2): 191-199, 2009
- 6) 水上勝義 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 (3): 419-422, 2009
- 7) 大友英一 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, *Geriatr Med*, 29 (1): 121-151, 1991
- 8) Mizukami K, et al.: Effects of sodium valproate on behavioral disturbances in elderly outpatients with dementia, *Geriatr Gerontol Int*, 10 (4): 324-326, 2010
- 9) Katz IR, et al.: Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group, *J Clin Psychiatry*, 60 (2): 107-115, 1999
- 10) De Deyn PP, et al.: A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia, *Neurology*, 53 (5): 946-55, 1999
- 11) Clark WS, et al.: The effects of olanzapine in reducing the emergence of psychosis among nursing home patients with Alzheimer's disease, *J Clin Psychiatry*, 62 (1): 34-40, 2001
- 12) Tariot PN et al.: Use of quetiapine in elderly patients, *J Clin Psychiatry*, 63 Suppl 13: 21-6, 2002
- 13) Sato S, et al.: Efficacy of perospirone in the management of aggressive behavior associated with dementia, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30 (4): 679-683, 2006
- 14) Shigenobu K, et al.: Reducing the burden of caring for Alzheimer's disease through the amelioration of "delusions of theft" by drug therapy, *Int J Geriatr Psychiatry*, 17 (3): 211-217, 2002
- 15) Mori E et al.: Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial, *Ann Neurol*, 72 (1): 41-52, 2012
- 16) McKeith I, et al.: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study, *Lancet*, 356 (9247): 2031-2036, 2000
- 17) Iwasaki K, 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 (12): 1612-1613, 2005
- 18) Terasawa K, et al.: Choto-san in the treatment of vascular dementia: a double-blind, placebo-controlled study, *Phytomedicine*, 4 (1): 15-22, 1997