

BPSD に対する薬物治療

超高齢社会の日本において、入院患者の高齢化は著しく、認知症の有病率も高くなっています。認知症患者は入院中にせん妄を発症しやすく、行動心理症状（以下、BPSD：behavioral and psychological symptoms of dementia）も重篤化しやすいとされています。BPSDの重症化は、ケアする側（家族、介護職員、看護師等）の負担の要因となるばかりでなく、認知症の本人にとっても望まれない症状です。

BPSDに対する治療は、まず非薬物的介入を患者家族や医療・介護スタッフ等と検討し実施するのが基本ですが、その上でもなお改善しない際に行われる薬物療法にて使用される薬剤についてまとめました。

【抗認知症薬】

コリン分解酵素阻害薬、メマンチンはBPSDに有効であったとの報告が複数あるが、統計学的に有意差を認めなかったという論文もあり、科学的根拠が不十分である。抗認知症薬の副作用を否定した上で、保険適用上の最大用量以下もしくは未服用の場合には、メマンチンやコリン分解酵素阻害薬の増量もしくは投与開始も検討可能だが、逆に増悪させることもあるので注意が必要である。これらにより標的症状が改善しない場合は薬剤の減量・中止の上、抗精神病薬等の使用を検討する。なお、抗認知症薬は重症度によって保険適用薬が異なるので注意を要する。

レビー小体型認知症のBPSDに対するドネペジル投与は、薬物的介入のみで改善しない場合選択肢の一つとして検討。しかしドネペジルにより逆に症状を悪化させることもありその際には減量あるいは中止が必要。

【睡眠薬】

BPSDにおける睡眠障害に対しベンゾジアゼピン系睡眠薬は広く使われてきたが、高齢者に対して睡眠薬の安易な導入は避けるべきである。また、高齢者では睡眠薬の半減期が延長するため超短時間作用型の非ベンゾジアゼピン系睡眠薬（ゾルピデム、ゾピクロン、エスゾピクロン）を考慮してもよい。メラトニン受容体作動薬やオレキシン受容体作動薬の使用も考慮してもよいが、その有効性や副作用については科学的根拠が不十分である。ベンゾジアゼピン系睡眠薬が無効な場合の増量は推奨されていない。鎮静作用や筋弛緩作用からふらつきやすく、転倒や骨折のリスクが高くなるので注意を要する。

作用機序	薬剤名	対象となるBPSDの症状	特徴・注意点	半減期(時間)	用量(mg)
GABAA受容体作動薬	ゾルピデム	入眠障害	超短時間作用型	2.5	5
	ゾピクロン			3.5~6.5	7.5
	エスゾピクロン			5.1	1~2
メラトニン受容体作動薬	ラメルテオン	不眠症	フルボキサミンとの併用禁忌	1	4~8
オレキシン受容体拮抗薬	スボレキサント			10	15

* 赤字は当院採用薬

【抗不安薬】

75歳以上の高齢者、中等度以上の認知症患者に対するベンゾジアゼピン系抗不安薬は副作用が発現しやすく推奨されていない。短時間作用型では健忘、使用後の中断で反跳性不安が生じることがある。

【抗精神病薬】

副作用の一つである錐体外路症状の少なく意欲減退や自閉などの症状改善効果があるとされる非定型抗精神病薬（リスペリドン、クエチアピン、オランザピン）が使用される事が多い。

高齢者認知症患者への抗精神病薬投与により死亡率が1.6～1.7倍上昇するとの報告がある（米国食品医薬品局（FDA）、2005年・2008年）。転倒や骨折リスクも上昇するため注意。眠気・ふらつき・過鎮静・歩行障害・嚥下障害・構音障害・振戦、起立性低血圧、食欲低下などの副作用発現に注意する。

高齢者に非定型抗精神病薬を使用する際にはいずれも低用量から慎重に開始し、2週間程度の時間をかけ薬効を評価する。抗精神病薬の2剤以上の併用は避け、副作用を認めた場合速やかに減量、中止する。

幻覚・妄想：リスペリドン・オランザピン・アリピラゾールの使用が推奨されている。

不安：リスペリドン・オランザピンの使用が推奨されている。

焦燥性興奮：リスペリドン・アリピラゾールの使用が推奨されている。チアプリドも興奮や攻撃性についての有効性は認められ、脳梗塞後遺症による興奮・徘徊・せん妄に保険適応があるため使用を検討して良い。

暴力・不穏：非定型抗精神病薬の使用を考慮しても良い。

性的逸脱行動：非定型抗精神病薬の使用を考慮するが、科学的根拠は不十分。

作用機序	薬剤名	対象となるBPSDの症状	特徴・注意点	半減期(時間)	用量(mg)
セロトニン受容体・ドパミン受容体遮断	リスペリドン	幻覚 妄想 焦燥 興奮 攻撃	高血糖あるいは糖尿病を合併している場合にも使用可能 パーキンソン症状に注意	20～24	0.5～2.0
	クエチアピン		高血糖、糖尿病では禁忌 DLBに対して使用を考慮可 鎮静・催眠作用あり	6～7	25～100
	オランザピン			22～35	2.5～10
ドパミン受容体部分刺激	アリピラゾール		高血糖、糖尿病では慎重投与 鎮静・催眠作用が弱い	47～68	3～9

【抗痙攣薬】

カルバマゼピンやバルプロ酸が有効との報告があるが、科学的根拠は不十分。副作用の面からバルプロ酸が用いられることが多い。少量の使用でせん妄、不眠、易怒性、暴言・暴力に対する効果を認める。これらの症状には非定型抗精神病薬を使用することが多いが、臨床現場で非定型抗精神病薬を使用しにくい場合に使用される。

● バルプロ酸

重篤な副作用が少ないとされ、用いられることが多い。100mg/日から開始し経過をみながら増量。1日100mg～600mg/日の範囲が有効。副作用は食欲不振、肝機能障害、高アンモニア血症、血小板減少症、催奇形性などがあるため定期的に血液検査と血中濃度の測定が必要。

● カルバマゼピン

副作用に薬疹や血小板減少、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）があるため注意が必要。ふらつきの副作用もあるため就寝前投与が望ましく少量開始が基本。難聴の副作用もしばしばみられる。

【抗うつ薬】

アルツハイマー型認知症に対するうつにはドネペジルが有用との報告があるが、重度のうつ状態に対しては抗うつ薬が検討される。抑うつとアパシーの鑑別は難しい場合もあり、アパシーに対しては抗うつ薬が無効の場合が多いだけでなく、SSRIにより悪化するリスクも報告されているので注意する。三環系抗うつ薬は認知機能低下、抗コリン作用などの副作用があり原則使用しない。急な断薬、減量によって抗うつ薬中断症候群による不眠、吐き気、ふらつき、感覚障害、だるさが出現する事があるため、特に半減期の短いSSRIは注意。

抗うつ薬全般の副作用は、てんかん発作閾値の低下、緑内障の悪化、心血管疾患の悪化である。SSRIで頻発する副作用は、嘔気下痢などの消化器症状であり、多くは開始直後に認められる。食直後に服用する、ゆっくりと漸増するなどにより対応し、症状が強い時は中止・変薬する。SSRIは、消化管出血や脳出血のリスクを高めることが報告されているためNSAIDsや抗血小板薬との併用は注意を要する。

作用機序	薬剤名	対象となる BPSDの症状	特徴・注意点	半減期 (時間)	用量 (mg)
SSRI	フルボキサミン	抑うつ 前頭側頭型認知症の脱抑制 情動行動	分3、食直後	9	25~100
	パロキセチン		分1、夕食直後	14	10~40
	セルトラリン		分1	24	25~50
	エスシタロプラム		分1、夕食後 QT延長例禁忌	24	上限10
SNRI	ミルナシبران	抑うつ 心気症状としての疼痛	分3 MAO阻害薬併用禁忌 前立腺肥大合併症例で尿閉の危険	8	15~60
	デュロキセチン		分1、夕食直後 肝機能障害に禁忌	12	20~40
NaSSA	ミルタザピン	抑うつ、不安 催眠作用、食欲増進作用	分1、就寝前 血糖上昇のリスクあり	30	7.5~30
四環系	ミアンセリン	不安 催眠作用 焦燥	分1、就寝前 抗コリン作用が弱い	18	10~30
異環系	トラゾドン		催眠作用あり 心毒性が低い	6	25~100

【漢方薬】

●抑肝散

幻覚、興奮、易刺激性などに効果が認められると言われ、臨床現場ではよく用いられているものの科学的根拠は不十分。効果は投与後1~2週間で現れ、速効性ない。副作用として消化器症状と低カリウム血症が見られやすい。認知症高齢者に対しては5gからの開始が推奨されている。

●釣藤散

血管性認知症のBPSD（睡眠障害、せん妄、幻覚、妄想）に対する効果が認められている。

●黄連解毒湯

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。