

BPSDの治療

Pharmacotherapy for BPSD

筑波大学大学院人間総合科学研究科精神病態医学分野／准教授

水上勝義*

1. はじめに

認知症患者のおよそ 8 割に行動・心理症状 (Behavioral psychological symptoms of dementia, BPSD) が出現する (図 1)。BPSD の出現は、患者本人の苦痛はもとより、介護者に心理的、身体的、経済的負担を増し、患者の施設入所を促進する。BPSD に対しては、環境調整や介護保険を介した福祉サービスの活用など非薬物的対応が優先して行われるが、薬物療法が必要となる場合が少なくない。BPSD に対して薬物療法を行う場合、認知機能や身体機能の悪化および生活の質の低下などに注意が必要である。とくに外来治療では、開始量や増量に対して慎重さが求められる。また服薬管理や副作用について介護者に十分周知することも重要である。本稿では、代表的な BPSD に対して、外来での治療を念頭にした薬物療法について概観する。

2. 興奮、攻撃性の治療

従来抗精神病薬が頻用されたが、2005 年に米国食品医薬局と厚生労働省から認知症高齢者に対する非定型抗精神病薬の使用について警告が発せられて以来、抗精神病薬に代わる代替治療薬の可能性が検討されるようになった。漢方治療はその一つと言える。抑肝散は、興奮、易刺激性に対する効果が認められている^{1,2)} (図 2)。錐体外路系の副作用や認知機能への影響はないため、レビー小体型認知症 (DLB) に対しても比較的安全である。ただしときに低 K 血症や消化器症状をみることがある。虚弱な体質や抑肝散で副作用をみる患者には抑肝散加陳皮半夏を用いる。このほか釣藤散や黄連解毒湯も BPSD に用いられる (図 3)。漢方でも副作用をみることがあるた

心理症状

- 幻覚 (幻視、幻聴、体感幻覚、幻嗅)
- 妄想 (物盗られ妄想、被害妄想、嫉妬妄想、人物誤認症候群)
- 睡眠覚醒障害 (不眠、レム睡眠行動異常)、
- 感情面の障害 (抑うつ、不安、興奮、感情失禁)
- 人格面の障害 (多幸、脱抑制、易怒性、アパシー、依存)

行動症状

- 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)

図 1 認知症の行動・心理症状 (BPSD)

め、1日5gからの開始が望ましい。バルプロ酸も、易怒性や興奮に対して用いられる。海外の施設入所者を対象とした二重盲検試験では有効性が示唆されていないが、我々の外来患者を対象にした後方視的検討では 100-200mg/日の少量のバルプロ酸でも効果が得られた³⁾ (図 4)。セロトニン 1A 受容体の部分作動薬であるタンドスピロンも、不安やうつ状態のみならず易怒性、攻撃性に効果がみられる⁴⁾。これらの薬剤で症状の改善をみない場合、非定型抗精神病薬が用いられる⁵⁾。リスペリドンは 0.25-0.5mg/日から開始し、1mg/日程度を、クエチアピンは 25-50mg/日から開始し、75-100mg/日程度を目途に用いる。錐体外路系の副作用は比較的軽い、糖尿病患者には禁忌である。我々のペロスピロンを用いた検討では平均 7.4mg/日の少量で効果が得られた⁶⁾ (図 5)。DLB では抗精神病薬に対する過敏性が見られるため、使用には特に注意が必要である。

* Katsuyoshi Mizukami, Associate Professor, Department of Psychiatry, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba.

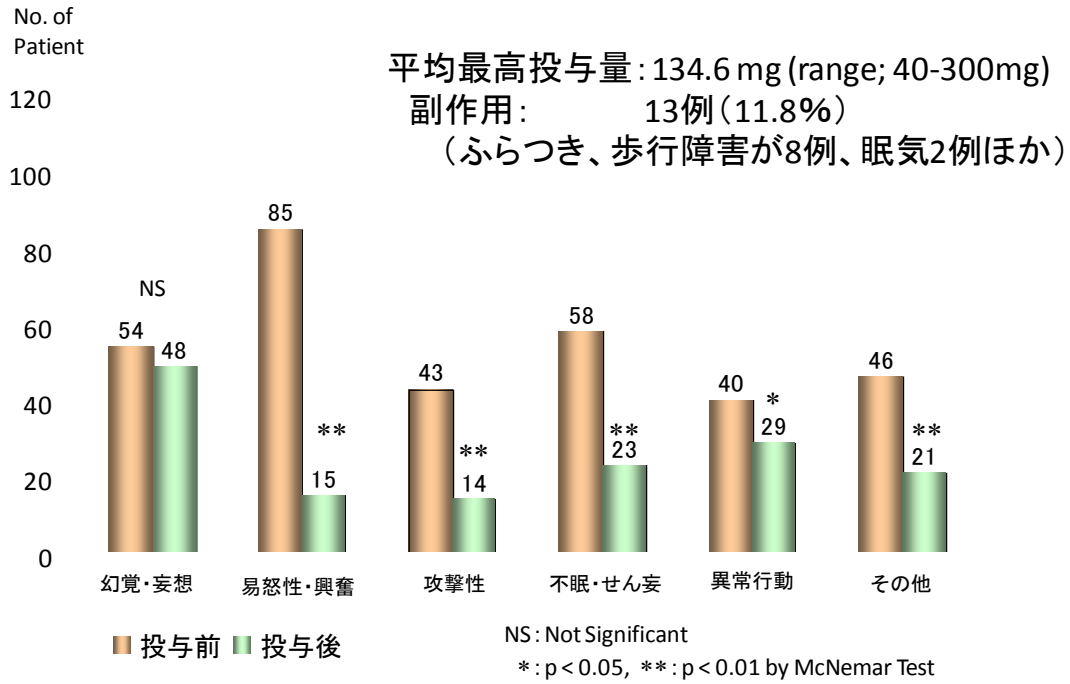
	A群				B群					A群				B群					
	n	mean	S.D.	p-value	n	mean	S.D.	p-value		n	mean	S.D.	p-value	n	mean	S.D.	p-value		
妄想	0週	26	5.0	3.1	<i>p=0.001</i>	27	6.3	3.6	<i>p=0.336</i>	0週	5	3.4	2.7	<i>p=1.000</i>	12	2.6	1.8	<i>p=0.938</i>	
	4週	24	2.0	2.5		26	5.9	4.7			11	2.7	3.6						
	8週	22	2.0	2.2		25	5.0	4.2			3	4.7	3.1		9	3.4	4.3		<i>p=1.000</i>
幻覚	0週	15	4.1	1.8	<i>p=0.004</i>	15	5.9	4.1	<i>p=0.313</i>	0週	31	6.6	2.8	<i>p=0.203</i>	32	6.8	3.1	<i>p=0.296</i>	
	4週	14	2.1	2.3		15	4.8	4.6			31	6.2	3.6						
	8週	12	2.0	2.4		13	3.6	4.0			29	4.8	3.5		29	4.8	3.5		<i>p=0.065</i>
興奮	0週	34	5.3	2.9	<i>p<0.001</i>	36	5.6	3.2	<i>p=0.087</i>	0週	15	6.2	3.4	<i>p=0.156</i>	22	4.6	3.6	<i>p=0.740</i>	
	4週	31	3.3	3.2		35	5.1	3.7			14	5.5	4.3		20	4.4	4.5		
	8週	30	3.2	3.2		32	3.7	3.2			13	3.2	3.2		16	2.8	3.9		<i>p=0.063</i>
うつ	0週	16	3.4	2.7	<i>p=0.149</i>	22	4.7	3.2	<i>p=0.481</i>	0週	29	5.6	2.9	<i>p=0.004</i>	32	5.8	3.6	<i>p=0.692</i>	
	4週	14	2.0	2.5		22	5.1	4.1			4週	27	3.9		3.9	31	5.6		3.3
	8週	12	1.5	1.2		21	3.5	3.0			8週	26	3.2		3.2	27	4.3		3.3
不安	0週	22	5.8	3.3	<i>p=0.073</i>	28	4.4	2.8	<i>p=0.673</i>	0週	31	7.7	3.4	<i>p=0.737</i>	31	7.0	3.5	<i>p=0.385</i>	
	4週	20	4.0	2.9		27	4.0	3.9			4週	29	7.2		3.8	29	6.4		4.4
	8週	18	3.0	3.1		24	3.2	3.4			8週	28	6.0		4.2	25	5.8		4.3

Mizukami et al: Int J Neuropsychopharmacology, 2009より改変引用

図2 NPI サブスケール

	抑肝散	釣藤散	黄連解毒湯
対象疾患	アルツハイマー病 レビー小体型認知症 脳血管性認知症、FTD	脳血管性認知症	脳血管性認知症
証	中間から虚証 (虚証では 抑肝散加陳皮半夏)	虚証	実証
対象症状	易怒性、興奮、うつ 不安、幻覚・妄想、	睡眠障害、せん妄、 多動、幻覚・妄想	易怒性、不機嫌 うつ、不安
認知機能への影響	なし	改善の報告あり	改善の報告あり
ADLへの影響	改善の報告あり	改善の報告あり	改善の報告あり
時に見られる副作用	消化器症状 低K血症	消化器症状	消化器症状 肝障害

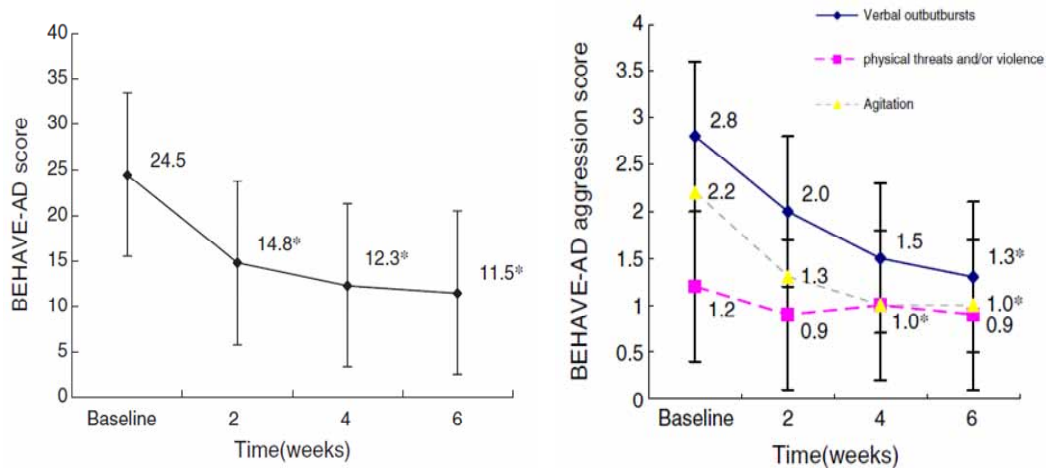
図3 BPSD に用いられる代表的な漢方薬



Mizukami k, et al, Gerontol Geriatr Int, 2010, in pressより改変引用

図4 バルプロ酸の効果 (外来110例の8週間の後方視的検討から)

- 6週間のオープンスタディ
- 18例の外来患者(65-89,平均78.1歳,15AD,3VD)
- 平均投与量7.4(2-12)mg
- BPSD(特に暴言、興奮)が改善
- MMSEも12.3→15.6へ



Sato et al Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2006より引用

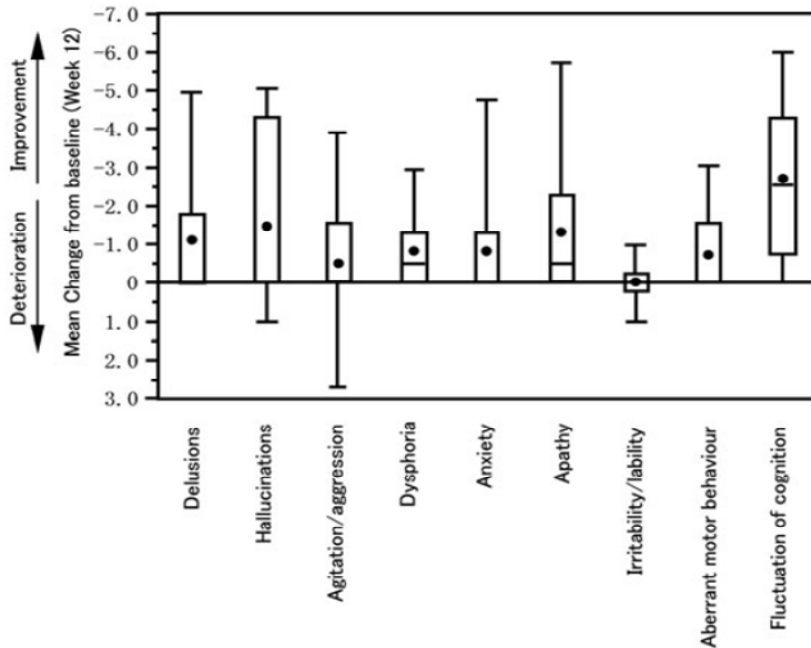
図5 BPSDに対するペロスピロンの効果

3. 幻覚、妄想の治療

認知症高齢者にしばしばみられる物盗られ妄想には対応の工夫が重要である。しかし妄想が激しく興奮や攻撃性がみられる場合、リスペリドンなどの非定型抗精神病薬が用いられる。DLB の幻視に対しては、塩酸ドネペジル⁷⁾あるいは抑肝散⁸⁾の効果が報告されている(図6, 7)。ドネペジルはDLB でみられる誤認妄想に対しても有効である。

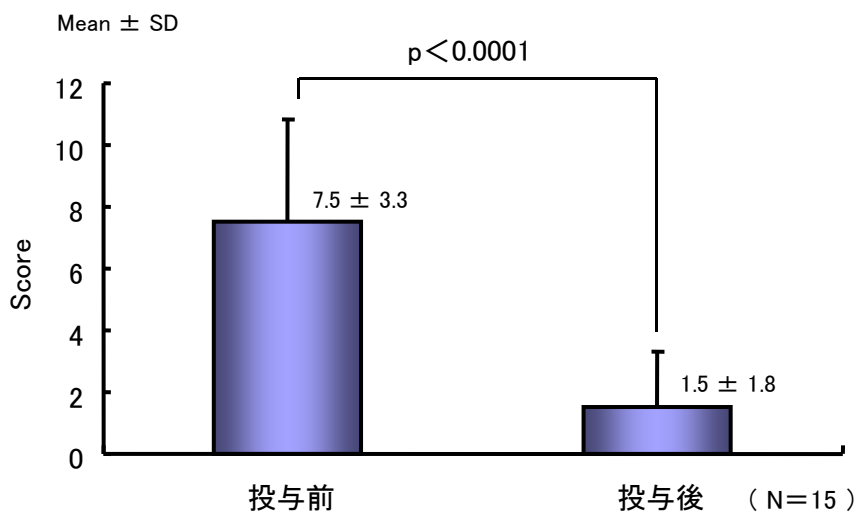
4. うつ状態の治療

うつ状態はアルツハイマー病 (AD) の2割、DLB のおよそ5割に認められる。認知症のうつ状態でも抑うつ気分、不安、興味の喪失は見られ、希死念慮にも注意が必要である⁹⁾(図8)。大うつ病エピソードを満たすほどの状態であれば、抗うつ薬治療が必要である。その際抗コリン作用を回避するために、セロトニン選択的再取り込み阻害剤 (SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI)



Mori S et al, Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2006より引用

図6 ドネペジルのDLBのBPSDに対する効果



Iwasaki et al: J Clin Psychiatry, 66:1612-1613, 2005より引用

図7 DLBの幻覚・幻視に対する抑肝散の効果

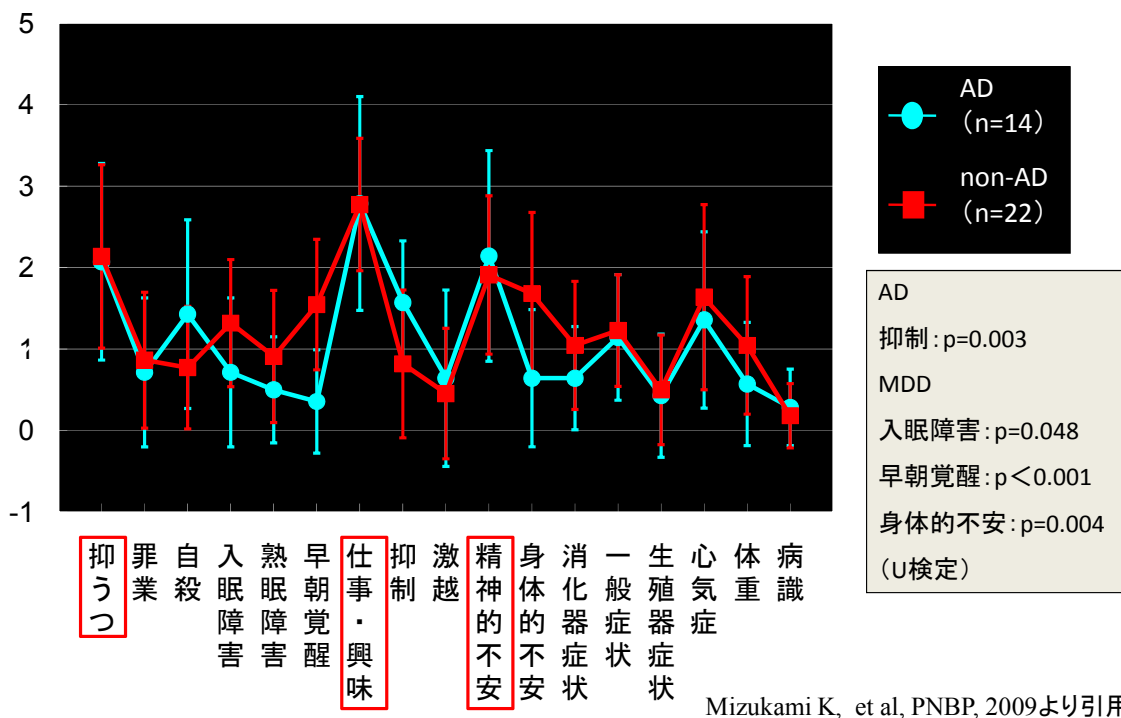
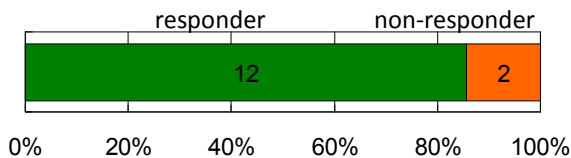
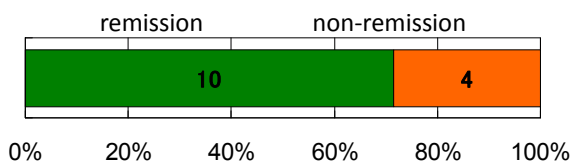


図8 HAM-D₁₇各項目の比較

- 最終観察時(平均投与量40.4mg/日)
- Responder Rate(開始時の50%以下)



- Remission Rate(HAM-D 7点以下)



Mizukami K, et al, PNBP, 2009より改変引用

図9 ADの抑うつ状態に対するミルナシプランの効果

が用いられる。ADのうつ状態に対しては、二重盲検試験でセルトラリンの効果が報告されている¹⁰⁾。我々はミルナシプランを用いたオープン試験を行い、40.4mg/日の少量で抗うつ効果が得られた⁹⁾(図9)。うつと類似した状態にアパシーがある。意欲や自発性は低下するが本人がとくに苦痛を感じていない状態である。アパシーには抗うつ薬よりも塩酸ドネペジルやドパミン作動薬がより効果的である。

5. 前頭側頭葉変性症のBPSDに対する治療

前頭側頭葉変性症では常同行為や過食がしばしばみられるが、これらの症状に対してフルボキサミン¹¹⁾や抑肝散¹²⁾の効果が報告されている。

6. 結語

BPSDの薬物療法では、安全性がなにより重要である。副作用の出現について注意深くモニターする

とともに、代替治療薬を活用することも有用である。

文 献

- 1) 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.
- 2) Mizukami K, Asada T, Kinoshita T, et al. A Randomized Crossover Study of a Traditional Japanese Medicine (Kampo) “Yokukansan” in the Treatment of the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Int J Neuropsychopharmacol* 12: 191-199, 2009.
- 3) Mizukami K, Hatanaka K, Ishii T, et al. A low dose of sodium valproate in the treatment of outpatients with behavioral and psychological symptoms of dementia. *Gerontol Geriatr Int* (2010) (in press).
- 4) Sato S, Mizukami K, Asada T. A preliminary open-label study of serotonin 1A partial agonist tandospirone for behavioral and psychological symptoms associated with dementia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 10: 281-283, 2007.
- 5) Rainer a M, Haushofer M, Pfolz H, et al. Quetiapine versus risperidone in elderly patients with behavioural and psychological symptoms of dementia: Efficacy, safety and cognitive function. *Eur Psychiatry* 22: 395-403, 2007.
- 6) Sato S, Mizukami K, Moro K, et al. Efficacy of perospirone in the management of aggressive behavior associated with dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30: 679-683, 2006.
- 7) Mori S, Mori E, Iseki E, et al. Efficacy and safety of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: Preliminary findings from an openlabel study. *Psychiat Clin Neurosci* 60: 190-195, 2006.
- 8) Iwasaki K, Maruyama M, Tomita N, et al. Effects of the traditional Chinese 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) Mizukami K, Hatanaka K, Tanaka Y, et al. Therapeutic effects of the selective serotonin noradrenalin reuptake inhibitor milnacipran on depressive symptoms in patients with Alzheimer’s disease. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biological Psychiatry* 33: 349-352, 2009.
- 10) Lyketsos CG, DelCampo L, Steinberg M, et al. Treating depression in Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 60: 737-746, 2003.
- 11) Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, et al. Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptoms in frontotemporal lobar degeneration patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 17: 117-21, 2004.
- 12) Kimura T, Hayashida H, Furukawa H, et al. Pilot study of pharmacological treatment for frontotemporal dementia: Effects of Yokukansan on behavioral symptoms. *Psychiat Clin Neurosci* 64: 207-210, 2010.

この論文は、平成22年7月3日（土）第18回近畿老年期認知症研究会で発表された内容です。