

認知症診療 この10年とこれから

認知症の治療（薬物治療の観点から）
この10年とこれから

かかりつけ医主導の認知症薬物治療の勧め

高橋 智

はじめに

薬物治療を、『何を目指して、どの薬を誰に投与するのか?』と考えると、この10年のわが国の認知症薬物治療の潮流は、『認知症の進行抑制を目指して、ドネペジルを軽度および中等度（2007年からは高度に適応拡大）のアルツハイマー型認知症患者に投与すること』、『自傷他害を避けるために、抗BPSD（周辺症状）薬をBPSDが目立つ患者に投与する』ことでした。これから10年、患者の爆発的な増加、家族構成の変化に伴うケア環境の変化、が予測され、根本治療を含めた多くの治療薬の実

用化に伴う薬物療法の多様化、が期待されます。患者数が激増し、治療の選択肢が増えていくなかで、誰が認知症医療を主導すべきか? ケア環境が複雑化する中で、患者、家族、介護者、地域、それぞれの思い、それぞれの感情を理解して、十分なインフォームド Consentのもとに適切なゴールを設定して治療を導いていくことができるのは誰か? それは、患者の生い立ちを理解し、家族、地域、介護環境を十分に把握しているかかりつけ医において他には考えられません。これから10年、一人でも多くのかかりつけ医が参加することで、認知症医療は大き

く前進します。

かかりつけ医の先生方が認知症医療を敬遠される理由の一つとして『BPSDが出現したらお手上げ』というお話をよく耳にします。中核症状の治療では、ドネペジルに関しては効果ばかりではなく、副作用についても、十分なエビデンスが蓄積し、適切な情報提供のもとに薬物治療が進められている状況と比較して、BPSD治療薬に関しては、適応外使用の薬物が多いことに加えて、認知症に関する効果や副作用に関する十分なエビデンスがないままに様々な薬物が使用されている現状があり、かかりつけ医がBPSDの薬物治療に携わることを敬遠する理由になっています。しかし、認知症治療は、介護者指導も含めた患者本人への適切なケア環境の担保、中核症状およびBPSDに対する適切な薬物治療が適切に行われることで初めて奏功します。

本稿では、これから10年の認知症薬物治療に

おけるかかりつけ医の役割の重要性を強調し、現状でのBPSD薬物治療における問題点を整理し、食わず嫌いの先生方が認知症治療に着手いただけるよう、『かかりつけ医のための薬物療法ミニマムエッセンス』をお示しました。

BPSDは、『出現したらどうするか？』ではなく、『出現しないようにどうするか？』

BPSDを伴う認知症患者が専門医を受診するきっかけは、「介護に従わず暴力を振るう」など、手に負えなくなつた事例が大半で、この時点では入院治療や強力な薬物療法を行わざるをえません。さらに、BPSDの発現には不適切なケアが関わっている例が多く、ケアの改善によりBPSDが軽減、消失する例が多いのですが、激しいBPSDを訴えて専門医を受診する時点では、家族の介護疲労もピークで、すでに介護への情熱も冷めてしまっています。

一方、かかりつけ医は患者を早期から定期的

『かかりつけ医のための薬物療法ミニマムエッセンス』

() 元気を出して、意欲を高める薬

ターゲット	もの忘れ、意欲がない	ドネベジル
ターゲット	意欲がない(とくに脳梗塞を伴う例、パーキンソニズムを伴う例で)	アマタジン
ターゲット	抑うつ感情が目立つ	パロキセチン
ターゲット	意欲が低下し、食欲がない	スルピリド

() 気持ちを静めて、落ち着かせる薬

ターゲット	夕方になるとそわそわする、寝つかない	トラゾドン
ターゲット	眠れない	プロチゾラム
ターゲット	大声を出して暴れる、暴力を振るう	クエチアピン
ターゲット	感情の起伏が激しい	バルプロ酸
ターゲット	緊張して、興奮する	ロラゼパム

[ターゲット イライラしている、怒りっぽい () (要注意) 抑肝散]

要注意の理由は本文中に記載

に診察し、介護者から状況を問診することで、BPSDの始まりの時期を見出すことが可能です。「最近、少しイライラしている」、「夕方になると顔つきが変わり、興奮して寝つけないことがある」など、ちょっとした患者の焦燥や行動の変容を聞き出すことで、BPSDの早期発見が可能になります。早い段階で状況を確認し、介護者に適切なケアと環境の改善の重要性を説くことで多くのBPSDは改善します。ケアの改善だけでは消失しない症例では適切な薬物治療を併用することで激しいBPSDに進展するのを防ぐことが可能です。

さらに、中核症状は『失われた脳がもともと行っていた働き』であるため、その補充のために行われる中核症状の薬物療法は継続が基本になります。一方、BPSDは多くの場合、『生き残っている脳が暴れている』ために起こります。したがって、適切なケアと薬物療法が奏功し、脳が暴れることを止めてBPSDが改善し

たら、薬物療法は減量・中止することが前提となります。BPPSDの薬物療法は、多くの種類の薬物を併用するのではなく、早期にBPPSD症状を見出し、ターゲットを絞り、こまめに用量を調節し、必要最低限の用量、必要最低限の期間だけ使用し、減量・中止することが肝要です。

『元気を出して、意欲を高める薬』と『気持ちを静めて、落ち着かせる薬』を区別する

認知症のBPPSDというと、暴言・暴力や徘徊など、BPPSDの陽性症状を考えがちですが、早期から最後まで高率に見られ、治療に手こずるのは、意欲低下やアパシーなどBPPSDの陰性症状であり、状況および時間帯でBPPSDの陽性症状が目立つ認知症患者でも、持続的な意欲低下・アパシーが併存していることがほとんどです。今、使われている認知症の薬物は、意欲低下・アパシーなどのBPPSDの陰性症状を

ターゲットにする『元気を出して、意欲を高める薬』とBPPSDの陽性症状をターゲットにする『気持ちを静めて、落ち着かせる薬』に大別されます。患者の症状、家族の考え、介護負担に傾聴し、それぞれの薬物の特徴を考え、組み合わせ、BPPSDの陽性症状を抑えながら、元気を出して、意欲を高める治療を目指します。

BPPSD治療薬の問題点と

適正な使用のために

現時点では、ドネペジル以外の薬物はアルツハイマー病の適応はありません。とくに、気持ちを静めて、落ち着かせる薬²⁾に関しては、過沈静やパーキンソニズムなど多くの副作用が知られており、欧米の臨床試験では、BPPSDに抗精神病薬を投与することにより、クエチアピンなど、比較的安全と考えられていた薬物を含めた非定型抗精神病薬でも、プラセボ投与群の1・6～1・7倍死亡率が高くなることが報

告されています。したがって、自傷や他害の恐れがあるような例など、投与によるメリットがデメリットを明らかに上回ると考えられる場合に限り、適切なインフォームドコンセント（使用目的、適切な代替療法がなく、適応を有する薬物がないこと、予想される副作用の説明）のもとに少量から開始し、必要最小限の使用にするよう心がけます。認知症患者に対する非定型抗精神病薬の使用に関しては、欧米の臨床試験結果の報告以来、より慎重投与に傾いています。が、投薬を逡巡したために、自傷、他害を起す例も少なくありません。今後、『自傷や他害の恐れがあるような例に絞り、必要最低限の用量、必要最低限の期間の投与』を遵守するプロトコルの臨床試験による、有効性と副作用の再評価が望まれます。

一方、抑肝散に関しては、『アルツハイマー病に効く薬』と勘違いして認識されてしまったことや、漢方薬で医師、患者双方が親しみやす

いという二点が相まって、わが国では過剰に処方されている現状があり、筆者自身、専門医の一人として、ミスリードの責任を痛感しています。その結果、本来、適切なケアと環境の確保で改善が見込まれる軽度のBPSD患者にケアの指導なしに気軽に抑肝散が処方され、副作用で意欲低下や過沈静に陥ったり、服薬コンプライアンスが不良な患者に漫然と継続処方され、過量服薬して低カリウム血症を呈する患者も少なくありません。また、いたずらにドネペジルと長期併用投与されることよって、ドネペジルがもたらした中核症状を相殺してしまっている例も稀ではありません。ことに、抑肝散についてはアルツハイマー病を対象とした二重盲検試験が国内外で一度も行われておりません。したがって、アルツハイマー病患者に処方した場合、プラセボと比較してどの程度の効果があるか、副作用があるか、さらに長期投与の有効性も把握されておりません。有効であると考えら

れて使用されていた非定型抗精神病薬が、実際にはプラセボ投与群の1・6〜1・7倍死亡率が高く、高くなることが判明した事実からも、今後、抑肝散の効果、副作用、そして長期投与の有効性を検証するプラセボ対照ランダム化比較試験が行われるべきであり、エビデンスが蓄積するまでは、他のBPSD陽性症状治療薬同様、安易な処方や継続投与は慎まなければなりません。

『かかりつけ医のための薬物療法ミニマムエッセンス』(表)

() 元気を出して、意欲を高める薬

ターゲット もの忘れ、意欲がない

ドネペジル

脳内アセチルコリンの量を増やし、アルツハイマー型認知症の記憶障害や意欲低下を改善します。アルツハイマー型認知症の中核症状に適応を有する唯一の薬物であり、なるべく早期から始めることが重要です。1日1回3mgから開

始し、1〜2週後に5mgに増量します。重ねるをする、入浴に介助を要するなどの進行例では10mgまで増量することが可能です。開始時に効果を感じられなかった症例でも、中止とともに増悪する例も多く、中止せざるをえない場合は慎重に症状を評価しながら行います。

ターゲット 意欲がない(とくに脳梗塞を伴う例、パーキンソニズムを伴う例で)

アママンタジン

神経終末からのドパミン遊離を促進し、ドパミン作動性薬として奏功します。脳梗塞後遺症に伴う自発性低下の改善やパーキンソン症候群に適応があり、脳梗塞やパーキンソニズムを伴う例でよい適応となります。アママンタジン150mg、毎食後3回分割投与で夜間せん妄が誘発される場合、100mg・2×朝・昼食後として、夕食後にトラゾドン50mgを組み合わせるとよい場合があります。

ターゲット 抑うつ感情が目立つ

パロキセチン

SSRIの中では、1日1回投与なので服薬コンプライアンスの面で使いやすく、抑うつ感情、不安、不眠が目立つ患者によく適応となります。抑うつ状態に対する効果を確認するためには、10〜20mgから漸増し、有効量に達した後、4〜6週間は投与を続けます。抑うつが緩和されても、6〜12ヶ月は投与を継続し、再発がないかを確認し、その上で、継続か減量かを慎重に決定します。

ターゲット 意欲が低下し、食欲がない スルピリド

食欲不振を伴う意欲低下や、不安感が強くイライラしている例にはよい選択になります。薬剤性パーキンソニズムの副作用に留意して、少量(50mg・1×夕食後、100mg・2×朝・夕食後など)から使用し、150mg・3×毎食

後くらいまでに止めます。

() 気持ちは静めて、落ち着かせる薬

ターゲット 夕方になるとそわそわする、

寝つかない

トラゾドン

抗うつ薬ですが、低用量で優れた鎮静・抗不安効果があり、抗うつ効果ではなく、せん妄午後から夕方にかけてそわそわして目つきが変わるなど)の予防や入眠促進の目的で使用します。夕食後にせん妄を認める例では25〜50mg 1×夕食後、午後から落ち着きがなくなる例では50mg 2×昼・夕食後として、単独で、あるいは睡眠導入薬と併用して用います。

ターゲット 眠れない
プロチゾラム

認知症に伴う不眠には、不安感を伴うことも多く、抗不安作用を有するベンゾジアゼピン系

睡眠導入薬がよい適応となります。「夕方から落ち着きがなくなり寝つけない」という症例や夜間せん妄を伴う例では前述のトラゾドンの夕食後1回投与の併用が有効です。

ターゲット 大声を出して暴れる、暴力を振るう

クエチアピン

副作用としてのパーキンソニズムが少ないことから、非定型抗精神病薬の中では比較的使いやすい、パーキンソン病の精神症状にも用いられています。面倒でも、細粒を用いて、少量10mg・1×夕食後、20mg・2×朝・夕食後など）から開始して、症状に合わせて調整します。糖尿病患者、糖尿病の既往のある患者では禁忌です。糖尿病を合併する患者では、比較的副作用が少なく、半減期も短いペロスピロンを代用します。細粒がないので粉碎（遮光すれば1カ月までは安定）して、少量（1mg・1×夕食後、

2mg・2×朝・夕食後など）から開始します。

ターゲット 感情の起伏が激しい
バルプロ酸

一部の抗てんかん薬には、気分安定作用があります。アルツハイマー病や前頭側頭型認知症の焦燥感の強い例、感情の起伏が激しい例、暴力行為を伴う例などで有用です。眠気、ふらつきや睡眠時の呼吸抑制などに留意して、少量から慎重に投与し、300～600mgで用います。

ターゲット 緊張して、興奮する

ロラゼパム

認知症患者に抗不安薬を投与すると、過沈静転倒、せん妄などをひき起こすため、抗不安薬の定期的な使用は望ましくありません。ストレスが予測されるときに事前に頓用で用いるのがよい使用法です。ロラゼパムは、抗不安作用が強く、効きも速いのですが、排泄も速やかで、

血中半減期が短いので高齢者に使いやすい抗不安薬です。例えば、歯科治療の2〜3時間前にロラゼパム0・5mg頓用というように用います。

ターゲット イライラしている、怒りつ

ばい

抑肝散

焦燥感や幻視などに効果があります。安易な

処方、長期継続投与は要注意です。

おわりに

これから10年の認知症の薬物治療で、かかりつけ医が主導的役割を担うことの重要性を強調しました。『これから10年、躍進する認知症医療に携わってみようかな』と思い立った先生方、ぜひトライしてください。薬物治療を含めたBPSDへの対応に関しては、文献に挙げた『かかりつけ医とケアスタッフのためのBPSD対応マニュアル』にもう少し詳しくご紹介してい

ます。

(岩手医科大学 准教授

内科学講座 神経内科・老年科分野)

文献

1) いわて盛岡認知症介護予防プロジェクトもの忘れ検診専門医部会編、かかりつけ医とケアスタッフのためのBPSD対応マニュアル、南山堂、2008年

