

## 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)

## ガイドライン第2版の利用にあたって

- まずは非薬物的介入をご家族や介護スタッフと検討し実施すること。その上でもなお症状が改善しない際に薬物療法を考慮すること。
- 向精神薬（抗認知症薬、抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬、睡眠導入薬）は、認知症専門医による診断と治療方針のもと使用されることを推奨する。
- 激しい BPSD で自傷・他害の危険があるもしくはご家族が疲弊しているような場合は、各地区の精神科緊急・救急システムもしくは認知症疾患医療センターとのすみやかな連携を推奨する。
- したがって、本ガイドラインは認知症専門医受診までの一時的な使用、もしくは専門医受診後の継続投与に対応している。
- 継続使用で BPSD が軽快していると判断できる際は、常に減量・中止を検討し、長期使用は避けること。ただし、抗認知症薬の減量・中止に関しては、進行性疾患であることを鑑み、また中止後に認知機能障害が増悪したとの報告もあることから、専門医へのコンサルテーションおよびご家族の同意のもとに行うことを推奨する。
- なお、せん妄は BPSD に属さないため記載していない。せん妄の治療指針第2版（日本総合病院精神医学会）を参照されたい。

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）  
認知症に対するかかりつけ医の向精神薬使用の適正化に関する調査研究班作成



# 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

アルツハイマー型認知症にはコリン分解酵素阻害薬およびメマンチン、レビー小体型認知症にはドネペジルが保険適用を受けているが、他の認知症疾患に対する使用は適応外使用となる。また、上記のような適応内の使用であっても、BPSDの種類によっては増悪することもあるので、常にリスクベネフィットの観点から使用の妥当性を検討すべきである。

### 【有効性】

コリン分解酵素阻害薬は、抑うつ、アパシー・意欲低下、不安、幻覚、妄想、興奮・攻撃性、易刺激性などに有効であったとの報告があるが、薬剤間、研究間でばらつきがあり、実臨床では症例ごとに効果を評価する必要がある。

メマンチンは、興奮・攻撃性、易刺激性、行動変化・異常行動、妄想に有効であったとの報告が複数あるが、統計的に有意差を認めなかったという論文もある。

レビー小体型認知症へのドネペジル投与は、本邦で行われた第Ⅲ相治験では実薬群、プラセボ群とも明らかな BPSD 改善がある一方、両群間では統計的に有意差は得られなかった。しかし、海外で行われた認知症を伴うパーキンソン病を対象としたメタ解析や、レビー小体型認知症においてアパシー・妄想・抑うつ・幻覚の4項目の改善を検討したメタ解析、そして本邦で行われた第Ⅱ相治験においては、有意差が得られていること、またレビー小体型認知症では抗精神病薬への過敏な反応が懸念されることから、レビー小体型認知症の BPSD が非薬物療法のみで改善しない時はドネペジルの投与を試みる。

### 【副作用】

コリン分解酵素阻害薬：心伝導障害や不整脈、失神、虚血性心疾患、消化性潰瘍、肝機能異常、痙攣、脳血管障害、錐体外路症状、また、食欲不振、嘔気・嘔吐、腹痛、下痢、めまい、CK 上昇、貧血等、ならびに活動性亢進に関連すると思われる BPSD 出現（興奮、不眠、不穏、幻覚ほか）に注意する。

また上記副作用として挙げた疾患が併存する場合、非ステロイド性消炎鎮痛剤投与中、尿路閉塞、気管支喘息・閉塞性肺疾患やその既往等がある例では慎重に投与する。貼布剤では紅斑・掻痒、皮膚炎等の局所症状に注意する。

メマンチン：けいれん、精神症状（激越、攻撃性、妄想、その他の興奮性 BPSD）、めまい、傾眠、転倒、頭痛、肝機能異常、CK 上昇、便秘、食欲不振、血圧上昇、血糖値上昇、浮腫、体重減少等に注意する。

けいれんの既往、腎機能障害、重症尿路感染等尿 pH を上昇させる要因、高度の肝機能障害等がある例では慎重に投与すること。

### 【留意点】

- 定められた開始用量から始め漸増すること。ただし副作用により増量できない時には中途の用量でとどめるか、または他剤への変更を考慮する。
- 高齢、低体重、肝・腎機能低下、過敏などの状況を勘案し、添付文書の最高用量を超えないこと。
- 適用用量より少量の投与継続については、認知機能障害への有効性や副作用出現頻度等に関するエビデンスは得られていないことに留意する。
- 投与後に活動性増加や易怒性などで介護負担がむしろ増大する場合は中止し、他剤に切り替える。
- BPSD 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。
- 薬物相互作用に注意すること。  
コリン分解酵素阻害薬ではコリン作動性薬剤との併用による相互の作用増強、抗コリン薬による相互の作用減弱に注意する。  
メマンチンはドパミン作動薬の作用を増強する可能性がある。アママンジンとメマンチンは相互に作用を増強する可能性がある。
- 減量・中止に関しては、進行性疾患であることを鑑み、また中止後に認知機能障害が増悪したとの報告もあることから、専門医へのコンサルテーションおよびご家族の同意のもとに行うことを推奨する。

## 抗精神病薬

BPSD に対する抗精神病薬の使用は適応外使用であり、患者のリスクベネフィットを考慮し、十分なインフォームドコンセントを行って使用する。有効性の評価を行い、常に減薬、中止が可能か検討する。ただし、器質的疾患に伴うせん妄・精神運動興奮状態・易怒性に対する処方では認めるとの通達がある（2011年9月28日、厚生労働省保険局医療課長、保医発0928第1号。社会保険診療報酬支払基金、第9次審査情報提供）。

### 【有効性】

幻覚・妄想に対して、リスペリドン、オランザピン、アリピプラゾールなどの使用が推奨される。クエチアピンとハロペリドールの使用を考慮してもよい。

レビー小体型認知症の BPSD に対して、クエチアピンとオランザピンの使用を考慮しても良い。

不安に対して、リスペリドン、オランザピンの使用が推奨され、クエチアピンの使用が考慮されてもよい。

焦燥性興奮（agitation）には、リスペリドン、クエチアピン、オランザピン、アリピプラゾールの有効性が実証されており、その使用が推奨される。

暴力や不穏に対して抗精神病薬の使用を考慮してもよい。

睡眠障害に、リスペリドンの使用を考慮してもよい。

徘徊に対しリスペリドンの使用を考慮してもよいが、科学的根拠が不十分である。

性的脱抑制に、抗精神病薬の使用を考慮するが、科学的根拠は不十分である。

### 【副作用】

抗精神病薬の使用は、死亡率・転倒・骨折などのリスクを高める。

よくみられる副作用として、眠気、ふらつき、過鎮静、歩行障害、嚥下障害、構音障害、寡動、振戦、起立性低血圧、食欲低下などがあるので注意する。

### 【留意点】

- 副作用の発現が少ないセロトニン・ドパミン受容体拮抗薬もしくはドパミン受容体部分刺激薬を使用する。
- 抗精神病薬の併用（2剤以上）は避ける。
- 2週間位の時間をかけて薬効を評価する。症状を完全に消退させるまで増量するのではなく、QOL 確保の観点から非薬物療法との併用のもと維持用量を検討する。
- 副作用を認めたら速やかに減量もしくは中止を検討する。悪性症候群など重篤な副作用が出現した時は直ちに中止する。
- 抗精神病薬の副作用は、使用開始後の早期に出現する場合は見つけやすいが、一ヶ月以上もしくはさらに長期に使用している段階で出現することもあるので注意すること。

作用機序	薬剤名	対象となる BPSD の症状	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
	ペロスピロン		高血糖あるいは糖尿病では慎重投与。 抗不安、催眠作用あり。 パーキンソン症状に注意。	3-8	4-12
	クエチアピン		高血糖あるいは糖尿病では禁忌。 DLB に対して使用を考慮しても良い。 鎮静・催眠作用あり。	6-7	25-100
	オランザピン		高血糖あるいは糖尿病では禁忌。 DLB に対して使用を考慮しても良い。 鎮静・催眠作用あり。	22-35	2.5-10
	プロナンセリン		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。	10-16	2-8
ドパミン受容体部分刺激	アリピプラゾール		高血糖あるいは糖尿病では慎重投与。 鎮静・催眠作用が弱い。	47-68	3-9

\*用量は添付文書、国外の文献およびエキスパートオピニオンを参考

## 抗うつ薬

BPSD に対する抗うつ薬の使用は適応外使用であり、患者のリスクベネフィットを考慮し、十分なインフォームドコンセントを行って使用する。有効性の評価を行い、常に減薬、中止が可能な検討する。

### 【有効性】

抑うつ状態に対して、SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）や SNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）の使用を考慮してもよい。

不安に対して、トラゾドンの有効性が報告されているが科学的根拠は不十分である。

性的脱抑制にたいして SSRI、トラゾドンの使用が報告されているが科学的根拠は不十分である。

### 【副作用】

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する。症状が強い時は中止し変薬する。また、転倒のリスクがある。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。NSAIDs や抗血小板薬との併用は注意を要する。SSRI 以外で留意する副作用は、前立腺肥大症状の悪化である。

### 【留意点】

- 必ず初期投与量から開始し、その後は副作用に留意しつつ、必要に応じて慎重に常用量まで漸増する。
- 三環系抗うつ薬は、認知機能低下などの副作用があるため原則使用しない。
- 併存する身体疾患の治療薬と併用する際には、併用禁忌薬・慎重投与薬に配慮が必要であり、添付文書などの医薬情報の確認を要する。

種類・作用機序	薬剤名	対象となる BPSD の症状	注意点	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 常同行動 食行動異常	分 3、食直後	25-100
	パロキセチン		分 1、夕食直後	10-40
	セルトラリン		分 1	25-50
	エスシタロプラム		分 1、夕食後、QT 延長例禁忌、 上限 10mg	10
SNRI	ミルナシプラン	抑うつ 心気症状としての疼痛	分 3、MAO 阻害薬との併用禁忌、 前立腺肥大合併例で尿閉の危険	15-60
	デュロキセチン		分 1、夕食直後、肝腎機能障害に禁忌	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	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、抗コリン作用弱い、 催眠作用あり、心毒性が低い	10-30
異環系	トラゾドン		分 1、就寝前、抗コリン作用弱い、 催眠作用あり、心毒性が低い	25-100



## 抗不安薬

BPSD に対する抗不安薬の使用は適応外使用であり、患者のリスクベネフィットを考慮し、十分なインフォームドコンセントを行って使用する。有効性の評価を行い、常に減薬、中止が可能な検討する。中等度以上の認知症患者の不安症状にはベンゾジアゼピン系抗不安薬は推奨されない。

### 【有効性】

初期の認知症患者における軽度の不安症状に対して、有効性が報告されているが科学的根拠は不十分である。  
レビー小体型認知症のレム睡眠行動異常に対してクロナゼパムの使用を考慮してもよい。  
睡眠障害に対して、ベンゾジアゼピン系薬剤の使用はあまり推奨されない。

### 【副作用】

ベンゾジアゼピン系抗不安薬は、75 才以上の高齢者、中等度以上の認知症患者には副作用が発現しやすく、せん妄、過鎮静、運動失調、転倒、認知機能低下のリスクが高まるため、使用は推奨されない。

長時間作用型（ロフラゼパムエチルなど）は短時間作用型（トリアゾラム、エチゾラム、クロチアゼパムなど）より有害事象が出現しやすい。短時間作用型（トリアゾラム、エチゾラム、クロチアゼパムなど）では健忘、連用後の中断で反跳性不安が生じることがある。

### 【留意点】

- 一時的に使用し、長期もしくは定期的に使用しない。
- 多くのベンゾジアゼピン系薬物は肝臓で代謝されるため、高齢者では常用量より少ない量から開始する。

## 睡眠導入薬

まず、非薬物療法的介入（日光浴、日中の離床やレクリエーションなどの環境調整）を試みる。患者のリスクベネフィットを考慮し、十分なインフォームドコンセントを行って使用する。

### 【有効性】

ベンゾジアゼピン系睡眠薬を使用せず、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬を使用することを推奨する。ベンゾジアゼピン系睡眠薬が無効な時に、増量することは推奨できない。

### 【副作用】

転倒・骨折。ベンゾジアゼピン系抗不安薬と同様の有害作用の可能性はある。

### 【留意点】

- 少量投与に留め、漫然と長期に投与せず減量もしくは中止を検討する。
- ベンゾジアゼピン系薬剤を使用中の場合は、高齢者への副作用を考慮し、可能であれば注意深く漸減するか、非ベンゾジアゼピン系薬剤へ切り替えるべきである。

作用機序	薬物名	対象	特徴・注意点	用量 (mg)
ω1 受容体作動薬	ゾルピデム	入眠障害	超短時間作用型、半減期 2.5 時間	5
	ゾピクロン	入眠障害	超短時間作用型、半減期 3.5-6.5 時間	7.5
	エスゾピクロン	入眠障害	超短時間作用型、半減期 5.1 時間	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	4-8
オレキシン受容体遮断薬	スボレキサント	不眠症	半減期 10 時間	15

## 参考資料・文献

主たる論文をここに記載したが、詳細については、本ガイドラインをダウンロード可能な HP に掲載の付録（参考文献）を参照されたい。

### 参考資料

1. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. 日本老年医学会
2. 認知症疾患治療ガイドライン 2010. 「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会
3. The International classification of Sleep Disorders, Diagnostic and Coding Manual, Second Edition (ICD-II). American Academy of Sleep Medicine, editor. Westchester, IL, 2005
4. BPSD 初期対応ガイドライン 2012. 精神症状・行動異常 (BPSD) を示す認知症患者の初期対応の指針作成研究班
5. 睡眠薬の適正使用ガイドライン 2014. 睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班

### 参考文献

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;86(1):101-9.
2. 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;27(7):573-82.
3. 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;172(8):731-42.
4. Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN, Mitan SJ, Kadam DL, Sanger TM, Feldman PD, Tollefson GD, Breier A. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. Arch Gen Psychiatry. 2000 ;57(10):968-76.
5. Bains J, Birks J, Dening T. Antidepressants for treating depression in dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2002 Oct 21;(4):CD003944. Review. Pub.
6. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2012 ;60(4):616-31.

## 利益相反 (COI) 開示

日本医学会「医学研究の COI マネージメントに関するガイドライン」に基づき、2014 年 1 月 -2015 年 12 月における営利目的企業・団体の役員、顧問などに対する対価、講演・助言・原稿執筆などへの謝礼、奨学寄附金などの研究助成金、著作権使用料などに関する COI を記載した。

新井平伊（主任研究者）

エーザイ（株）、第一三共（株）、ノバルティス（株）、イーライリリー（株）、大塚製薬（株）、小野薬品工業（株）

秋山治彦（分担研究者）

なし

石郷岡純（分担研究者）

MSD（株）、大日本住友製薬（株）、大塚製薬（株）、ノバルティス（株）、武田薬品工業（株）

中島健二（分担研究者）

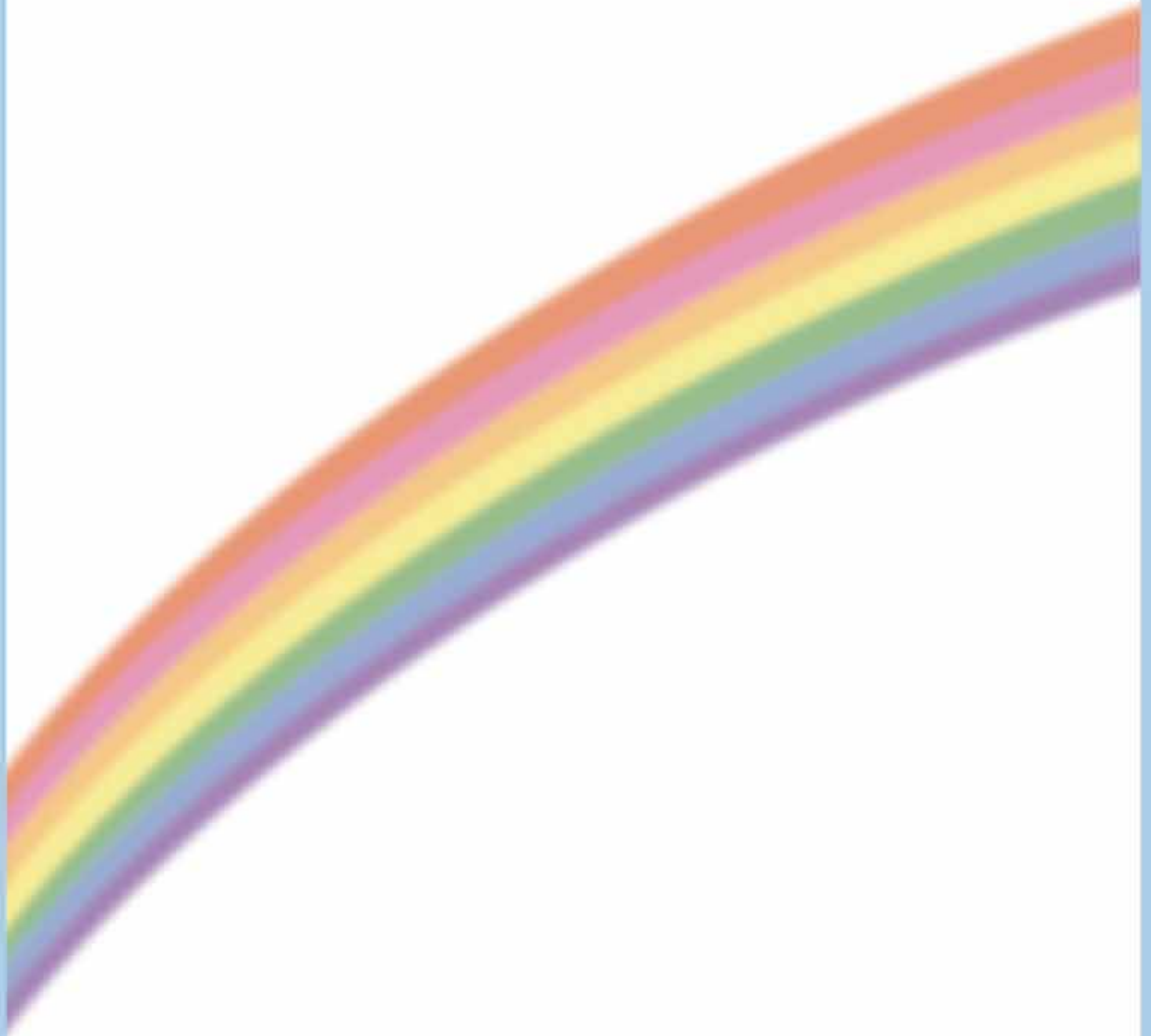
エーザイ（株）、ノバルティス（株）

本間昭（分担研究者）

認知症総合支援機構株式会社、エーザイ（株）、第一三共（株）、ヤンセンファーマ（株）、小野薬品工業（株）、武田薬品工業（株）、大塚製薬（株）、佐藤製薬（株）、ノバルティス（株）、（株）ワールドプランニング、三菱田辺製薬（株）、（株）Promedico

## COI マネージメント

- (1) 班員全員からの自己申告を主任研究者が管理する。
- (2) 推奨する薬剤の選択は、研究におけるエビデンスを最優先し決定したが、エビデンスが不足する部分については、エキスパートオピニオンも参考にした。
- (3) 本ガイドラインに掲載する薬剤については、利益相反を有しない分担医師により、上記エビデンスおよび情報に基づく客観的審査を行って、最終的に決定した。



平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）  
認知症に対するかかりつけ医の向精神薬使用の適正化に関する調査研究班作成