

---

---

# 認知症に伴う精神症状 問題行動に対する薬物療法

## Medication for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD)

大阪大学大学院 医学系研究科 精神医学教室

工藤 喬\*

---

---

### 1. BPSD に対する非定型抗精神病薬の効果

リスペリドン、オランザピン、クエチアピン等の非定型抗精神病薬は、定型抗精神病薬に比べ錐体外路症状などの副作用発現が少なく、高齢者にも使用しやすい。従って、認知症のBPSDに対して非定型抗精神病薬の臨床治験がいくつかなされてきた(表1)。これらの成績より、各薬剤の使用量は常用量の1/2以下あるいは1/3以下に抑えられているが、概ね各薬剤はBPSDに有意な効果があり、かつ認知症の中核症状を悪化させることはない事が示されている。只、残念なことは、これらの研究では定型抗精神病薬との効果あるいは副作用の比較が殆どなされていない事である。また、非定型薬間での比較検討のデータも少ない。

### 2. 米国食品医薬品局 (FDA) の発表

上記のような治験成績を踏まえて、非定型抗精神病薬はBPSDに対し期待を持って使用が開始された。しかし、2005年、その動向に水を差すような出来事が起こった。米国食品医薬品局 (FDA) は、認知症を有する高齢者の行動障害即ちBPSDに対する17件の臨床試験を再検討したところ、以下のような結論を得たと発表した。1) 認知症を有する高齢者での行動障害に対する17の臨床試験において実薬投与群での死亡率がプラセボ投与患者に比較して約1.6-1.7倍高かった。2) 死因は様々であったが、主に心臓障害(心不全、突然死

等)、感染症(肺炎)等であった。3) FDAは、上記リスクに関するBox warningを米国添付文書に追加すること、認知症を有する高齢者の行動障害の治療薬としては許可されていないことの注意喚起を要請。4) 今回のFDAの要請を受けたのはアリピプラゾール、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、クロザピン等である。5) この作用はおそらく全ての非定型(新規)抗精神病薬共通の薬理作用に関連する。FDAの発表を受けて、厚生労働省も非定型抗精神病薬の添付文書に認知症を有する高齢患者に対する警告を掲載するように指示した。FDAは更に付け加えて、「この死亡率上昇は従来型(定型)抗精神病薬でも同様に予想されるが、データが少なく現在検討中である。」とも発表している。しかし、この部分が欠落して伝わり、恰も非定型抗精神病薬のみがリスクを高めるかの如く誤解され、この警告は定型抗精神病薬の添付文書には掲載されていないので、BPSDに関しては定型抗精神病薬に回帰するといった奇妙な現象も見られ、臨床現場に混乱が広がった。この混乱は、1) BPSDの効果及び副作用についての非定型抗精神病薬と定型抗精神病薬の比較検討のデータに乏しい事、2) 非定型抗精神病薬及び定型抗精神病薬共にBPSDに関しては適応外使用である事の2点に元凶があると考えられる。

---

\* Takashi Kudo, M.D., Ph.D.: Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine

表1 新規抗精神病薬のBPSDへの効果

薬物	用量[平均] (mg/day)	対象薬物 [平均mg/day]	試験デザイン	効果	副作用等	報告者/ 報告論文	報告 年度
RIS	[1.1]	HPD[1.2]	334名の痴呆患者にRIS、HPD、placeboを二重盲検法で13週間投与。	RISはBEHAVE-AD合計点で30%以上減少。RISはBEHAVE-AD攻撃性評点でHPDより減少。RISはHPDよりEPSの重症度少。		De Deyn PP, et al/ Neurology. 53(5):946-955	1999
OLZ	5～10	—	BPSDを呈するAD(平均82.8歳、206例)にplaceboを対照に二重盲検法で固定用量(5、10、15mg/d)を6週間投与。	5mgおよび10mg群では総合計点で有意な改善、5mg群では幻覚・妄想の有意な改善、10mg群では焦燥感の有意な改善を認めた。高用量のOLZ 15mg群では有意な改善は認められなかった。	歩行障害、眠気	Street JS et al/ Arch Gen Psychiatry 57:968-76	2000
OLZ	model dose: 5	—	BPSDを呈するAD(平均83.4歳、105例)に6週固定用量(5、10、15mg/d)、18週可変用量で投与。	NPI/NHスコア、BPRS、CGI Severity-of-Alzheimer's scores、Barnes Akathasia scoresが有意に改善。	眠気、不慮の怪我、発疹	Jamie SS et al/Int J Geriatr Psychiatry. 16 Suppl 1:S62-70.	2001
OLZ	至適用量: 5	—	BPSDを呈するAD(平均83.2歳、165例)にplaceboを対照に二重盲検法で固定用量(5、10、15mg/d)を6週間投与。	幻覚のない患者の場合、placeboで有意な幻覚の発症があり、既に幻覚のある患者では、placeboで幻覚の悪化をみた。妄想に関してはplaceboと有意な効果の差は見られなかった。	歩行障害、眠気	Clark WS et al/J Clin Psychiatry 62: 43-40.	2001
QTP	50～150	—	BPSDを呈するAD(76±2歳、MMSE18.7±1、10例)にopen-labelで12週間投与。	NPI delusion subscale、NPI aggression and agitation subscaleの有意な改善。ADAS-cogは有意な変化なし。	嗜眠状態、体重増加	Douglas W.S et al/ Alzheimer Disease and Associated Disorders 16:128-130	2002
QTP	[58](PD)、 [69](DLB)	—	精神症状を伴うPD(平均77歳、87例)及びDLB(平均77歳、11例)にopen-labelで14ヶ月投与。	精神症状の部分的或いは完全消失あり(PDで80%、DLBで90%)。	運動機能悪化(PDで32%、DLBで27%)	Hubert HF et al/J Clin Psychiatry 63:513-515	2002
RIS	[0.95 ± 0.03]	—	337名痴呆患者にplaceboを対照に二重盲検法で12週間投与。	CMAI total aggression scale(p<.001)、CMAI total non-aggression subscale (p<.002)、BEHAVE-AD total (p<.001)、psychotic symptoms subscale (p=.004)、CGI-S、CGI-C(p<.001)がRISで改善。	眠気、尿路感染	Brodady H, et al/J Clin Psychiatry. 64(2):134-143.	2003
RIS OLZ	[1.47] [6.65]	—	興奮状態を呈する痴呆患者39名に二重盲検法で14日間投与	両剤ともCGIやNPIのスコアの改善が有意にみられ、両剤間の差はなかった。	眠気、転倒、軽度EPSが出現するものもあったが、最終的には有意ではなかった。	Fontaine CS, et al/ J Clin Psychiatry. 64:726-730.	2003
QTP	[185]	—	精神症状を伴うパーキンソン病患者(69.4±8.6歳、35例)にopen-labelで12ヶ月投与。	Parkinson Psychosis Rating Scaleスコアの有意な改善(110mgで幻覚消滅、265mgで妄想消滅)。MMSEの変化なし。	一過性の眠気	Francesca M et al/ Clin Neuropharmacol 27:33-37	2004
PER	8～12	—	BPSDを呈するAD(72～76歳、4例)に投与	Behave-ADの著大な改善。MMSEの変化は少なかった。	軽度ふらつき、動作緩慢	佐藤ら/精神医学 46:415-417	2004

3. 非定型抗精神病薬と定型抗精神病薬のリスク比較

認知症を有する高齢患者の死亡リスクに対する非定型抗精神病薬と定型抗精神病薬を比較し

た論文はまだまだ少ない。Wongらは、ペンシルバニア州高齢者保険給付プログラムのデータを元に、非定型抗精神病薬もしくは従来型の抗精神病薬を服用した65歳以上の高齢患者22,890人の

死亡リスクについて、レトロスペクティブコホート解析を行った<sup>1)</sup>。抗精神病薬投与開始180日以内の死亡率は非定型抗精神病薬で14.6%、定型抗精神病薬で17.9%となり、定型抗精神病薬で有意に高い結果となった。また、投与開始後180日以内、40日未満、40-79日、80-180日、それぞれの期間での死亡リスクについて検討した結果、どの期間においても、定型抗精神病薬の死亡リスクは非定型抗精神病薬に比べ有意に高いことが示された。さらに、定型抗精神病薬の高用量投与時、および投与開始後早期(40日以内)での死亡リスクが最も高い結果となった。従って、高齢者に対する定型抗精神病薬投与時の死亡率の増加は、少なくとも非定型抗精神病薬投与時と同等以上のリスクがあることが示され、FDAの警告に対応して非定型抗精神病薬を中止したとしても、その代替品として定型抗精神病薬を使用すべきではないことが強調されている。

FDAの報告は死亡原因として心臓障害を挙げているが、米国6州のナースングホームにおいて、入院を必要とするような心室性不整脈や心停止などの重篤な心臓障害の発現頻度についてケースコントロールスタディが行われた<sup>2)</sup>。定型抗精神病薬の使用は、心室性不整脈あるいは心停止などで入院を余儀なくされるリスクを2倍に上昇させるが、非定型抗精神病薬ではそのようなリスクの上昇は観察されなかった。この心臓障害のリスクは、心疾患を元々持っている高齢者に定型抗精

神病薬を使用したときに最も高くなったが、心疾患の発症と定型抗精神病薬使用の相乗効果は認められなかったとしている。また、抗精神病薬は元来、Torsade de pointesにつながる心電図上のQTc延長を起こすとされているが、非定型抗精神病薬リスペリドン、オランザピンやクエチアピンは定型抗精神病薬ハロペリドールと同等あるいはそれ以下のQTc間隔が計測されている<sup>3)</sup>。

突然死の原因となる脳血管系有害事象(CVAE)に関しても、米国6州のナースングホームにおいて、入院を必要とするような脳梗塞や一過性脳虚血発作などの重篤な脳血管障害の発現頻度についてケースコントロールスタディが行われた<sup>4)</sup>。入院を要するような重篤な脳血管性障害のオッズ比は定型抗精神病薬使用で1.24であったのに対し、リスペリドンで0.87、オランザピンで1.32、その他の非定型抗精神病薬(クロザピン、クエチアピン)で1.57となり、非定型抗精神病薬で脳血管生涯のリスクが増すという結果にはならなかった。抗精神病薬によるCVAEの発症機序には色々な要素が考えられるが、その誘因としては $\alpha 1$ アドレナリン受容体の過剰な遮断、高プロラクチン血症、あるいは錐体外路症状による無動が挙げられ、これらは全てに対し非定型抗精神病薬がアドバンテージを持っていることは周知の事実である(図1)。このような観点からも、高齢者には非定型抗精神病薬が使いやすいといえるのかもしれない。

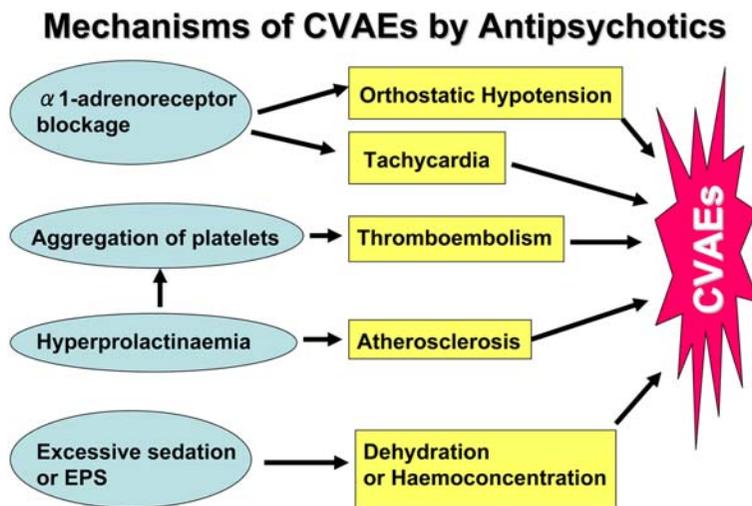


図 1

#### 4. 今後の展望

今回示した成績はほとんどがレトロスペクティブなものであり、解釈には若干の問題があるものが多い。抗精神病薬のBPSDへの適用拡大をも見据えた大規模なプロスペクティブな非定型抗精神病薬と定型抗精神病薬の比較臨床試験が待たれるところである。

また、BPSDに対する抗精神病薬のガイドライン作成が待たれるが、日本神経学会では「中村重信氏が中心となりBPSDの対応をも含めた認知症のガイドライン作成を行っている。その中で、BPSDに対する抗精神病薬の使用は適応外使用であることを患者・家族にインフォームドコンセントをとることを強調している。

BPSDへの第一選択は非薬物的介入である。これは、IPAのThe BPSD Educational Packにも強調されている。今回のFDAの発表に際し、改めて安易に薬物介入に走りすぎているかを反省することが一番重要なものかもしれない。

#### 文献

- 1) Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH: Risk of Death in Elderly User of Conventional vs. Atypical Antipsychotic

Medications. *N Engl J Med* 2005; 353: 2335-2341.

- 2) Liperoti R, Gambassi G, Lapane KL, Chiang C, Pedone C, Mor V, et al: Conventional and Atypical Antipsychotics and the Risk of Hospitalization for Ventricular Arrhythmias or Cardiac Arrest. *Arch Intern Med* 2005; 165: 696-701.
- 3) Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, Reeves KR, Cutler NR, et al: A Randomized Evaluation of the Effects of Six Antipsychotic Agents on QTc, In the Absence and Presence of Metabolic Inhibition. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 62-69.
- 4) Liperoti R, Gambassi G, Lapane KL, Chiang C, Pedone C, Mor V, et al: Cerebrovascular Events Among Elderly Nursing Home Patients Treated With Conventional or Atypical Antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1090-1096.

この論文は、平成18年7月8日(土) 第16回近畿老年期痴呆研究会で発表された内容です。