

高齢者の安全な薬物療法ガイドライン — 高齢者の精神疾患の治療から —

水上勝義*

〔要旨〕 本稿は「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015」に沿って、不眠症、うつ病、認知症の行動・心理症状(BPSD)について述べる。不眠症に対するベンゾジアゼピン系薬剤の使用は特に注意が必要である。非ベンゾジアゼピン系薬剤についても同様のリスクが報告されており、使用に際して慎重さが求められる。三環系抗うつ薬は抗コリン作用が大きいため高齢発症のうつ病への使用は特に慎重さが求められる。選択的セロトニン再取り込み阻害剤も転倒リスクが報告されている。またスルピリドは使用を控えるべきである。BPSDに対して対症治療の前に抗認知症薬の効果をみることは有用である。BPSDに対する定型抗精神病薬の使用は特に慎重さが求められる。非定型抗精神病薬も必要最小限の使用量と使用期間にとどめるべきである。

キーワード：ガイドライン，高齢者，ベンゾジアゼピン，抗うつ薬，抗精神病薬

はじめに

高齢者の薬物療法は、要介護高齢者や後期高齢者に対するエビデンス不足、専門領域以外に多疾患と多彩な病像への対応、医原性疾患の多さなどの特徴があり、薬物療法が困難な場合が多い。また高齢者は、複数の医療機関を受診することによるポリファーマシーが問題になる。「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)¹⁾」は、高齢者の特に75歳以上、または75歳以下でもフレイルの高齢者に対して、非専門医が薬物療法を行う際に、有害事象をできる限り回避し、安全性を高めることを目的に作成された。2005年に作成された「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」の10年ぶりの改訂になる。今回の主な改訂点は、クリニカルクエッションを設定し、系統的レビューを行い、GRADE

システムに準じた方法でエビデンスレベルと推奨レベルを判定したこと、「高齢者の処方適正化スクリーニングツール(Screening Tool of Older Person's appropriate Prescriptions for Japanese : STOPP-J)」として「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」と「開始を考慮すべき薬物のリスト」を作成したこと、在宅医療、介護施設の医療、薬剤師の役割の項を設けたこと、「使用フローチャート」を設けたことなどである。

高齢者の精神症状は多因的であり、脳の老化や適応力の低下などの個人要因と、心理環境要因などの外的要因がさまざまな割合で組み合わさり発現する。このため薬物療法を行う前に、外的要因への働きかけ等、非薬物療法を行うことが原則である。その結果効果が得られなければ薬物療法を検討する。向精神薬を使用する場合、①低用量からの開始と慎

*筑波大学大学院人間総合科学研究科

著者連絡先 水上勝義
〒112-0012 東京都文京区大塚3-29-1
筑波大学東京地区540
筑波大学大学院人間総合科学研究科

重な増量，②抗コリン作用，過鎮静，筋弛緩作用，循環器系の副作用に特に注意，③使用注意や使用禁忌の身体疾患に注意(例：糖尿病にクエチアピン，オランザピンは禁忌)，④他科の処方薬剤をチェックし併用注意・併用禁忌を確認，⑤処方量・併用薬剤数を必要最小限にする，などが原則である。

本稿では「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)」の内容に沿いながら，特に不眠症，うつ病，認知症の行動・心理症状(behavioral and psychological symptoms of dementia：BPSD)について概説する。

I 高齢者の不眠症の治療

高齢者は，全睡眠時間が短縮する。また深睡眠の割合が低下し中途覚醒が多くなる。このため，高齢者はしばしば不眠を訴えるが，日中の活動に特に支障がない場合，生理的な変化であり睡眠薬治療の対象にはならない。しかしながら高齢化に伴い睡眠薬の処方増加傾向にある²⁾。高齢者において身体活動量の低下，掻痒の激しい皮膚疾患，頻尿をきたす泌尿器疾患などの疾患，ある種の薬剤(抗パーキンソン剤やステロイド製剤など)の使用が不眠の原因となる。睡眠薬治療の前に不眠の原因の検索とその対応が求められる。同時に，定時の離床および就寝，朝方の日光浴，散歩などの適度な運動，午睡時間の制限，就寝前の過剰な水分摂取や，アルコール，カフェイン，ニコチンなどの制限，静穏な寝室環境など，いわゆる睡眠衛生指導を行うことが大切である。

睡眠薬としては現在ベンゾジアゼピン受容体作動薬(ベンゾジアゼピン系と非ベンゾジアゼピン系薬剤)が最もよく用いられている。しかしベンゾジアゼピン系薬剤は，高齢者では感受性が亢進し，過鎮静，ふらつき，転倒，一過性健忘，認知障害，呼吸抑制，奇異反応，常用量依存などのリスクがあり，投与に特に慎重さが求められる¹⁾。長時間作用型のベンゾジアゼピン系睡眠薬であるフルラゼパム(ダルメート[®])，ハロキサゾラム(ソメリン[®])，クワゼ

パム(ドラー[®])の使用は持ち越し効果から日中の過鎮静のリスクがあり，使用は控えるべきである。一方短時間作用型であってもトリアゾラム(ハルシオン[®])は，服用時の健忘や遅延再生の障害が認められる。ベンゾジアゼピン系薬剤は睡眠薬に限らず，日中の抗不安薬として用いられるが，日中の覚醒度の低下，認知機能低下，運動機能低下の影響がより大きいため，できる限り使用は控えるべきである。非ベンゾジアゼピン系薬剤には，現在ゾルピデム(マイスリー[®])，ゾピクロン(アモバン[®])，エスゾピクロン(ルネスタ[®])があるが，非ベンゾジアゼピン系薬剤においても，転倒，骨折のリスクがあることに留意する³⁾。

比較的新しいタイプの睡眠薬としてメラトニン受容体作動薬ラメルテオン(ロゼレム[®])とオレキシン受容体阻害作用を有するスボレキサント(ベルソムラ[®])がある。ラメルテオンやスボレキサントは，ベンゾジアゼピン受容体作動薬でみられる副作用が生じにくく高齢者に対して比較的安全な可能性があるが，ラメルテオンは代謝酵素チトクロームP450の1A2を強く阻害するフルボキサミンとの併用は禁忌である。またスボレキサントの高齢者に対する効果や副作用の評価はこれからである。

認知症の睡眠障害に対する有効な薬物療法は見当たらない。認知症の不眠に対して抑肝散やトラゾドンなどの効果の報告がある¹⁾。

II 高齢発症のうつ病

高齢者のうつ病も病因が多因的であり心理社会的要因への対応が重要である。その上で，抗うつ薬治療が検討される。抗うつ薬は，三環系抗うつ薬(イミプラミン；トフラニール[®]，クロミプラミン；アナフラニール[®]，アミトリプチリン；トリプタノール[®]など)，四環系抗うつ薬(マプロチリン；ルジオミール[®]，ミアンセリン；テトラミド[®]，セチプリン；テシプール[®])，選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)(フルボキサミン；デプロメール[®]，ルボ

ックス[®]、パロキセチン；パキシル[®]、セルトラリン；ジェイゾロフト[®]、エスシタロプラム；レクサプロ[®]など）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)（ミルナシプラン；トレドミン[®]、デュロキセチン；サインバルタ[®]、ベンラファキシン；イフェクサー[®]SR）、モノアミン酸化酵素阻害剤(MAO阻害剤；セレギリン)、そのほかの抗うつ薬(トラゾドン；レスリン[®]、ミルタザピン；レメロン[®]、リフレックス[®]など)と多種類がある。55歳以上のうつ病に対するメタ解析から、抗うつ薬は有意な効果を認め、寛解率でもプラセボと比較して効果を認める。ただしより高齢者層に対する臨床試験の結果では、プラセボの改善率が高く実薬との有意差が得られにくくなる⁴⁾。このことは高齢になるにつれ心理社会的要因に対するアプローチが重要になることを意味する。

高齢者のうつ病に対して、SSRI、三環系抗うつ薬などグループによる効果の差は見られないが⁵⁾、三環系抗うつ薬は、SSRIと比較して抗コリン症状、眠気、めまい等が高率にみられ、副作用による中止率も高い。このため、高齢発症のうつ病に対して三環系抗うつ薬の使用はできる限り控えるべきである。また抗うつ薬は転倒リスクとも関連する。三環系よりもSSRI、SNRI、そのほかの抗うつ薬(ミルタザピン、トラゾドンなど)の方が転倒リスクはより高いとする報告もある⁶⁾。したがって転倒リスクがある患者に対して抗うつ薬は注意が必要である。SSRIは循環器系への影響が三環系抗うつ薬に比して軽いが、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おり、出血の既往がある患者や出血をきたしやすい薬剤を使用中の患者には注意が必要である¹⁾。またSSRIは薬剤代謝酵素チトクロームP450を強く阻害することがあり、併用注意あるいは禁忌薬剤の確認が必要である。痙攣、緑内障、前立腺肥大による排尿障害などの身体症状がある場合、多くの抗うつ薬が慎重投与となり、中には使用禁忌のものがある。かつてうつ状態の患者にスルピ

リドがしばしば使用されたが、スルピリドはパーキンソン症状や遅発性ジスキネジアなど錐体外路症状発現のリスクがあり、使用はできる限り控えるべきである¹⁾。

アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)やレビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies: DLB)の経過中にしばしばうつ状態がみられる。しかし認知症のうつ状態に対する薬物療法の効果は明らかではない。ADのうつ状態に対しては、コリンエステラーゼ阻害剤の効果がみられることがある⁷⁾。認知症に対して抗コリン作用の強い三環系抗うつ薬は認知機能をさらに悪化させるリスクがあり使用するべきではない。

Ⅲ BPSD

BPSDは、患者周囲の環境、介護者の対応、便秘や疼痛をはじめとする身体疾患などさまざまな要因を契機に出現するため、これらの要因に対する非薬物的対応が基本になる¹⁾。AD治療薬のコリンエステラーゼ阻害剤は、うつ、不安、意欲低下に効果が報告され⁷⁾、メマンチンは攻撃性や行動障害などに効果がみられることが報告されている⁸⁾。またDLBの幻覚や妄想に対してもコリンエステラーゼ阻害剤の効果がみられる場合がある⁹⁾。したがって対症治療薬を用いる前に、認知症治療薬の効果を評価することが有用である。

対症薬物療法を検討する場合、患者の生活の質を低下させないことが大切である。抑肝散は認知症の幻覚、妄想、興奮、攻撃性などに効果が報告されている¹⁰⁾。ただし抑肝散の研究の多くはオープンスタディである。最近145名のADを抑肝散7.5gとプラセボの2群に無作為に分け12週間効果を比較検討した結果が報告された。Mini-Mental-State Examination(MMSE)20点以下では興奮や攻撃性に抑肝散群の効果がみられた¹¹⁾。抑肝散は抗コリン症状や錐体外路症状はみられないが、生薬として含まれる甘草による低カリウム血症に注意が必要である。パ

ルプロ酸をはじめとする抗てんかん薬についても興奮や攻撃性について効果を示す報告があるが、エビデンスレベルは低い。重症で緊急性を要する幻覚、妄想、興奮、攻撃性などに対して抗精神病薬が用いられることがある。抗精神病薬は古くから使用されてきた定型抗精神病薬(ブチロルフェノン系；ハロペリドールほか、フェノチアジン系；クロルプロマジン、レボメプロマジンほか)と比較的新しい非定型抗精神病薬(リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール、ペロスピロン)に大別される。定型抗精神病薬は錐体外路症状や過鎮静などの副作用が現れやすいため、BPSDには用いないのが無難である。特にハロペリドールはパーキンソン病に禁忌であり、パーキンソン症状を呈している患者には控えるべきである。非定型抗精神病薬も錐体外路症状、傾眠などのリスクがあり、また死亡率や脳血管障害のリスクが高まることが報告されている¹²⁾。本邦の調査では、投与開始後12週から24週間までの死亡率が高くなることが報告されている¹³⁾。投与量の多さ、使用期間の長さ、血管障害の既往などが死亡や脳血管障害のリスクと関連する。このためBPSDに対する非定型抗精神病薬の使用は、必要最低量をできる限り短期間にとどめるべきである。最近の米国のガイドラインでは、症状が改善すれば抗精神病薬開始後4カ月を減量・中止の目安とするとされている¹⁴⁾。また抗精神病薬は、循環器系への影響もあり、心疾患をもつ例では特に慎重さが求められる。低血圧や徐脈から失神をきたす場合もある。また非定型抗精神病薬は耐糖能異常を引き起こすことがあり、オランザピンとクエチアピンは糖尿病を併存する患者には使用禁忌である。

認知症の中でもDLBは、抗精神病薬に対する過敏性をしばしば認める。抗精神病薬以外の薬剤でも副作用が現れやすいため、薬物療法は要注意である。DLBは初期に記憶障害が目立たないことが多く気づかれないことが多い。うつ病や老年期妄想症などと診断されることも少なくない。重篤な副作用を回

避するには、高齢者の精神症状の治療にはDLBの可能性を念頭に置くといよい。

参考文献

- 1) 日本老年医学会, 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班編: 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015. メジカルビュー社, 東京, 2015, 40-51
- 2) 三島和夫: 診療報酬データを用いた向精神薬処方に関する実態調査研究. 厚生労働科学研究費補助金・厚生労働科学特別研究事業「向精神薬の処方実態に関する国内外の比較研究」平成22年度分担研究報告書. 2011
- 3) Berry SD, Lee Y, Cai S, et al.: Nonbenzodiazepine sleep medication use and hip fractures in nursing home residents. *JAMA Intern Med* 173: 754-761, 2013
- 4) Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ: Efficacy of treatment in older depressed patients: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants. *J Affect Disord* 141: 103-115, 2012
- 5) Mukai Y, Tampi RR: Treatment of depression in the elderly: a review of the recent literature on the efficacy of single- versus dual-action antidepressants. *Clin Ther* 31: 945-961, 2009
- 6) Coupland C, Dhiman P, Morriss R, et al.: Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 343: d4551, 2011
- 7) Gauthier S, Feldman H, Hecker J, et al.: Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 14: 389-404, 2002
- 8) Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, et al.: Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry* 69: 341-348, 2008
- 9) Mori E, Ikeda M, Kosaka K: Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 72: 41-52, 2012
- 10) Matsuda Y, Kishi T, Shibayama H, et al.: Yokukansan in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hum Psychopharmacol* 28: 80-86, 2013
- 11) Furukawa K, Tomita N, Uematsu D, et al.: Randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial of Yokukansan for neuropsychiatric symptoms in Al-

- zheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 17 : 211-218, 2017
- 12) Schneider LS, Dagerman K, Insel PS : Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia : meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 14 : 191-210, 2006
- 13) Arai H, Nakamura Y, Taguchi M, et al. : Mortality risk in current and new antipsychotic Alzheimer's disease users : Large scale Japanese study. *Alzheimers Dement* 12 : 823-830, 2016
- 14) Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, et al. : The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia. *Am J Psychiatry* 173 : 543-546, 2016

Guidelines for Medical Treatment and Its Safety in the Elderly

Katsuyoshi MIZUKAMI

Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

“Guidelines for medical treatment and its safety in the elderly 2015” described a revised list of potentially inappropriate medications, going through several processes of clinical questions, and a systematic review. This paper, referring to the guidelines, describes treatments for mental symptoms such as insomnia, depression, and behavioral and psychological symptoms of dementia(BPSD) in the elderly.

It is important to keep in mind that non-pharmacotherapy should be performed before pharmacotherapy for symptoms in the elderly. It is also important to search for the causes of the symptoms and to manage them.

For pharmacotherapy of insomnia in the elderly, benzodiazepine drugs should be prescribed with special caution. Non-benzodiazepine drugs should also be used with caution due to similar risks of fall and fracture. For elderly patients with depression, tricyclic antidepressants should be prescribed with special caution due to severe anticholinergic effects. It is necessary to bear in mind that SSRIs pose a risk of gastrointestinal bleeding. Sulpiride should be prescribed with special caution due to the adverse effect of Parkinsonism. It is reasonable to monitor the effects of cholinesterase inhibitors and memantine on BPSD in patients with Alzheimer's disease. Typical anti-psychotics be avoided, and atypical antipsychotics should be used at an effective minimum dosage and duration.

Key Words : Guideline, Elderly, Benzodiazepine, Antidepressants, Antipsychotics