

—臨床医のために—

認知症の周辺症状 (BPSD) への対応

鈴木 達也 野呂瀬 準 須田(二見)章子 鈴木 一成 関水 憲一
大内 基司 猪狩 吉雅 渡邊健太郎 中野 博司 大庭 建三日本医科大学大学院医学研究科器官機能病態内科学
日本医科大学内科学 (循環器・肝臓・老年・総合病態部門)

Management of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Elderly Patients with Dementia

Tatsuya Suzuki, Jun Norose, Shoko Futami-Suda, Kazunari Suzuki,
Kenichi Sekimizu, Motoshi Ouchi, Yoshimasa Igari,
Kentaro Watanabe, Hiroshi Nakano and Kenzo ObaDivision of Cardiology, Hepatology, Geriatrics, and Integrated Medicine,
Department of Internal Medicine, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School
Division of Geriatric Medicine, Nippon Medical School

Abstract

In recent years, elderly patients with dementia have been increasing in Japan. It is currently estimated that behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) occur in approximately 80% of the elderly patients with dementia. As BPSD occur more frequently in elderly patients with dementia, the caregivers burden increases. Although non-pharmacological interventions can reduce BPSD in patients with dementia, antipsychotic medications have been used to treat severe BPSD. Physicians should be particularly careful in the use of antipsychotic medications in the elderly, which have been associated with dangerous adverse effects. Donepezil not only improves the cognitive dysfunction of Alzheimer disease patients, but may also relieve BPSD in these patients. Moreover, the effects on BPSD of *yokukan-san*, Kampo medicine, have been reported in elderly patients with dementia. A multicenter randomized crossover study, which we participated in, confirmed that *yokukan-san* is effective in the treatment of BPSD and that no rebound related deterioration occur after withdrawal of *yokukan-san*. The effects of *yokukan-san* on BPSD have been reported to influence gamma-amino-n-butyric acid and serotonin receptors.

(日本医科大学医学会雑誌 2010; 6: 135-139)

Key words: dementia, behavioral and psychological symptoms of dementia, elderly

わが国において、高齢化は着実に進み、2020年代には65歳以上の老年人口が全人口の20%に達すると

いわれている。また、認知症は、現在でもすでに大きな社会問題になっており、今後ますます深刻になるこ

Correspondence to Tatsuya Suzuki, Department of Internal Medicine (Divisions of Cardiology, Hepatology, Geriatrics, and Integrated Medicine), Division of Geriatric Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: t-suzuki@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

とが予想される。現在の65歳以上の高齢認知症者数210万人ほどから、2020年代には300万人を超え、今後高齢認知症患者の問題はますます大きくなると考えられる。また、認知症患者において記憶障害も大きな問題であるが、介護者への負担や生活の質を低下させる問題行動も現場では問題となっている。

周辺症状 (BPSD) とは

認知症では、記憶障害、認知機能障害などの中核症状に加えて、幻覚、妄想などの精神症状や徘徊、暴力などの行動異常といった周辺症状が出現することが多い。特に、認知症の実際の診療、介護の現場において、これら周辺症状に対する対処が重要と考えられる。周辺症状についての記載としては、かのAlzheimer(1906年)が自らの著書でアルツハイマー病(AD)の顕著な症状として、パラノイア、性的虐待の妄想、幻覚、大声で叫ぶ、などの行動症状を挙げている。1995年に米国で開催された国際老年医学会においてこれらの行動障害は“認知症患者にしばしば出現する知覚や思考内容、気分あるいは行動障害”と定義され、以後BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) と呼ばれている (図1)。

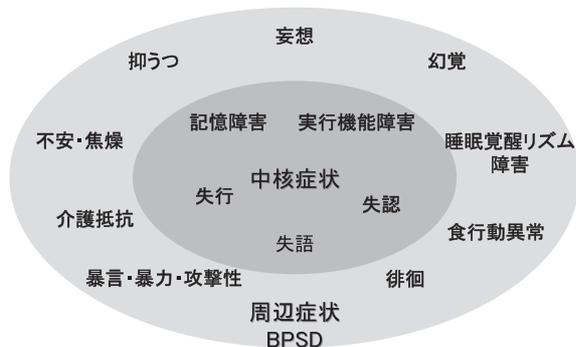


図1 中核症状と周辺症状

(1) BPSD の特徴的症状

工藤らはBPSDの特徴的症状を、対応が困難な症状をグループI、対応がやや困難な症状をグループII、対応しやすい症状をグループIIIの3つに分類し、さらに心理症状と行動症状に分けている¹。BPSDとして特に問題となるのはグループIで、心理症状としては、妄想、幻覚、抑うつ、不眠、不安を、行動症状としては身体的攻撃性、徘徊、不穏をあげている。

(2) BPSD の現状と問題点

高齢認知症患者がおよそ200万人とすると、うち約80%がBPSDを有しているといわれ、在宅で約80万人、入所などで約80万人と推測される。認知症では、軽症から中等症に進行するとBPSDが多く出現し、在宅介護が困難になり、介護者と患者のQOL(Quality of Life)が低下し、介護者のストレスが増大するなど様々な問題が生じてくる。

BPSD の治療

BPSDに対する治療は、患者本人や家族に負担を強いる場合に必要であり、比較的軽度のBPSDであれば、非薬物治療で対応可能な場合もある。中等度から重度、患者もしくは介護者のQOLに影響を及ぼすBPSDであれば薬物治療が必要となる場合が多い。しかし、BPSDに対して適応症のある薬剤は現在のところない。

(1) 非薬物療法

アメリカ精神医学会の治療ガイドラインでは、非薬物療法は、行動、感情、認識、刺激の4つに分類されている。表1に主な非薬物療法とその内容を示す。非薬物療法の目標は、和やかな人間関係と生活の場をもたらすことであり、非薬物療法の大きなメリットとして薬物療法のような副作用の可能性がほとんどないことがあげられる。その効果は、長期的よりもむしろ短

表1 代表的非薬物療法

非薬物療法	内容
音楽療法	音楽を媒介にして行動、態度などを望ましい方向へ誘う治療法。たとえ認知症が進行しても残っている感情に働きかけ効果があるとされる。
Reality Orientation	現実見当識の強化、活動性の向上および現在と過去の違いを明確にする目的で行われる治療法。 見当識の向上・強化に効果を示す。
回想法	集団になって過去を思い出し、回想を通して自信獲得や心理的安定を計る治療法。
芸術療法	絵や粘土細工などの表現手段を利用し、精神状態に働きかける治療法。不安の解消や、感情の解放に効果を示す。

表2 行動異常とその対応

代表的行動異常	その対応
暴言・暴力	最も耐え難い行動異常として暴言・暴力があげられる。対応としては、「だめ」とストレートに言わずに、婉曲的に話す巧妙さが必要で、妄想がある場合には、専門医に相談し適切な薬物治療も必要な場合がある。
もの盗られ妄想	女性に多く、認知症の初期から中期にみられ、家族や介護者が疑われることが多い。第3者に依頼し、患者さんの味方として一緒に探すことで解決する場合や隠し場所が、思いがけない所で見つかることもある。
徘徊	視覚的な記憶障害や目的地を忘れてたり、方向感覚の障害も背景に考えられる。ハイテク徘徊探知システムとして携帯電話のサービスなどを利用する方法もある。
替え玉妄想	突然家族に対して「どなたですか？勝手に人の家に入りこんで、人を呼びますよ」などと攻撃的になる状況。まずは一旦出て、外から電話で「帰るよ」と電話した上で「ただいま」と帰ることでとスムーズに迎え入れてもらえることも少なくありません。
帰宅欲求	自宅に居ながら夕方荷物をまとめて、出て行こうとする現象。たとえば、一緒に家を出て、帰宅するとかなり成功率は高い。

期、中期的な語想起の改善や場所の見当識における効果および心理面での効果などが報告されている。

また、BPSDがおこる背景には介護者の負担やそれに伴う介護者のQOL低下も考えられるため、サービスの利用や行動異常に対する適切な対応が望まれる。

1) サービスの利用

介護者にかかる負担を最小限にするには、様々なサービスを利用することもすすめられる。訪問活動、介護機器の支給、ショートステイ、デイサービスなどの在宅サービスや支援サービスの利用、また、家族会への参加などで認知症の知識や介護技術を学び介護者の心のケアを行うことも必要である。

2) 行動異常に対する対応

行動異常が起こるには、ある程度おこりやすい状況や誘因がある。例えば、「だめ」と言う禁止、否定や介護疲れなどで苛立ち口調や早口で話す場合、入浴や更衣などの着衣・着脱に対する抵抗、あるいは夕方から夜にかけておこる夕暮れ症候群などが行動異常を引き起こす誘引となることが多い。それぞれ行動異常に対する代表的対応について、別表に示す(表2)。

(2) 薬物療法

1) BPSDに対する治療原則

BPSDに対する治療は、本当に治療が必要であるかを十分検討し、その原因を見つけ、まずは非薬物療法で対応し、それでも治療困難な場合には薬物療法を試みる。特に、BPSDは、抗コリン作用のある薬剤や抗かいかいよう薬など比較的高齢者が服用機会の多い薬剤によっても引き起こされる場合があり、どのような薬を服用しているかを確認する。BPSDに対する薬物治療

の原則として、まず、初期からの多量使用は避ける。そして、多剤併用をできる限り避け、増量や薬剤変更については慎重にする。また、副作用が出現した場合は基本的に薬剤減量か中止を行い、薬剤の減量時は基本的に漸減する。表3にBPSDの諸症状に対する代表的薬剤を示す。

2) 高齢者の特徴

薬物療法開始するにあたり、注意すべき高齢者の特徴を十分に理解する。まず、高齢者では障害が多臓器にわたり、若年者に比し回復が遅れ、合併症を併発しやすい特徴がある。また、薬物に対する反応に個人差があり、治療域が狭いため副作用の発現頻度が高い。さらに、治療が家庭環境、社会環境に左右されることが多いなどの点を考慮した治療が望まれる。

3) BPSDに対する非定型抗精神病薬投与の問題

2005年、米国食品医薬品局(FDA)がオランザピン、クエチアピン、リスペリドンなどの非定型抗精神病薬を高年齢認知症患者に投与した場合、プラセボに比較し死亡率が1.6~1.7倍高いことを警告し、その結果代替案などがなく、混乱をきたす結果となった。さらに、定型抗精神病薬の危険性も報告されており、BPSDに対し抗精神病薬は慎重に投与する必要がある。

本稿では、抗精神病薬などの詳細な投与方法などについては他書に譲ることにし、中核症状に対する薬剤として知られているドネペジルと特に漢方薬の抑肝散について認知症のBPSDに対する治療効果を以下に解説する。

4) ドネペジル

Tanakaらは、幻覚・妄想、徘徊、攻撃性の症状のうち1つ以上を有する軽度および中等度のAD患者

表3 BPSDに用いられる治療薬

薬剤分類	薬剤名
抗精神病薬（非定型的神経遮断薬）	リスペリドン，オランザピン，クエチアピン，ペロスピロン，アリピプラゾール
抗精神病薬（定型的神経遮断薬）	ハロペリドール，スルピリド
ジスキネジア治療薬	チアプリド
抗不安薬（睡眠薬）	タンドスピロン，ベンゾジアゼピン系抗不安薬，プロチゾラム
抗うつ薬	セルトラリン，トラゾドン，フルボキサミン，パロキセチン
気分安定薬	カルバマゼピン
コリンエステラーゼ阻害薬	ドネベジル
漢方薬	抑肝散 抑肝散加陳皮半夏

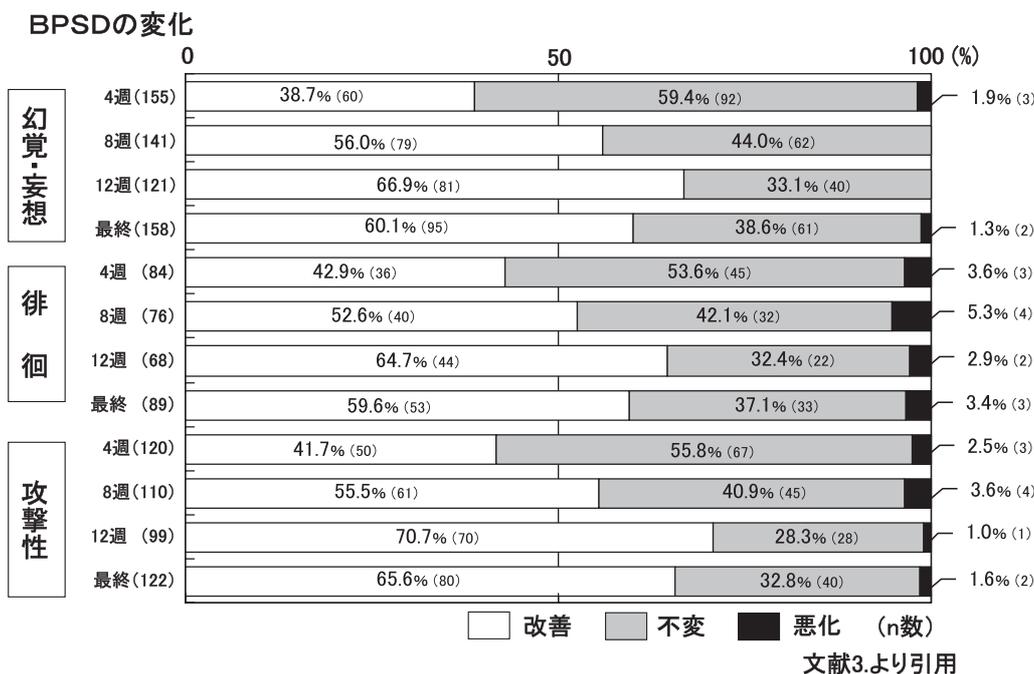


図2 ドネベジルの行動心理症候（BPSD）改善効果

252例に対し、ドネベジルを1日1回12週間経口投与した結果、最終評価時に幻覚・妄想60.1%、徘徊59.6%、攻撃性65.6%が改善したと報告している² (図2)。その後、介護者の負担感について調査した結果でも、ドネベジル服用後に介護者の負担感が減少している。海外からも同様の報告もなされており、その機序については不明な点が多いが、BPSDの改善に対してドネベジルによる認知機能の改善が関与した可能性が考えられる。

5) 抑肝散

抑肝散は、もともと小児夜なき、小児疳症に使用され、成人では神経症、不眠症などの精神神経症状を訴える場合に用いられる。抑肝散は日本薬局方収載の“ソウジュツ”，“ブクリョウ”，“センキユウ”，“チョウトウコウ”，“トウキ”，“サイコ”“カンゾウ”の7つの

生薬から構成されている。

わが国においては原が、48例の情緒障害を認めた高齢者に対し、抑肝散および抑肝散の加味方を用いその有効性を報告したのが最初である³。特に不眠、易怒性、興奮、せん妄などの症状に有効であったとしている。その後、東北大学岩崎らが、認知症患者におけるBPSDに対し抑肝散を用い、ランダム化観察者盲検比較試験を行った⁴。対象は、軽症から重症のAD、脳血管性認知症およびレビー小体型認知症（DLB）を含む認知症患者52例で抑肝散投与群27例、コントロール群（非投与群）25例の2群に無作為に分けた。4週間観察した結果、BPSDの指標であるNPI (neuro-psychiatric inventory) スコアが有意に改善し、NPIスコアのサブスケールでは特に、幻覚、興奮/攻撃性、焦燥感/被刺激性が有意に改善した。

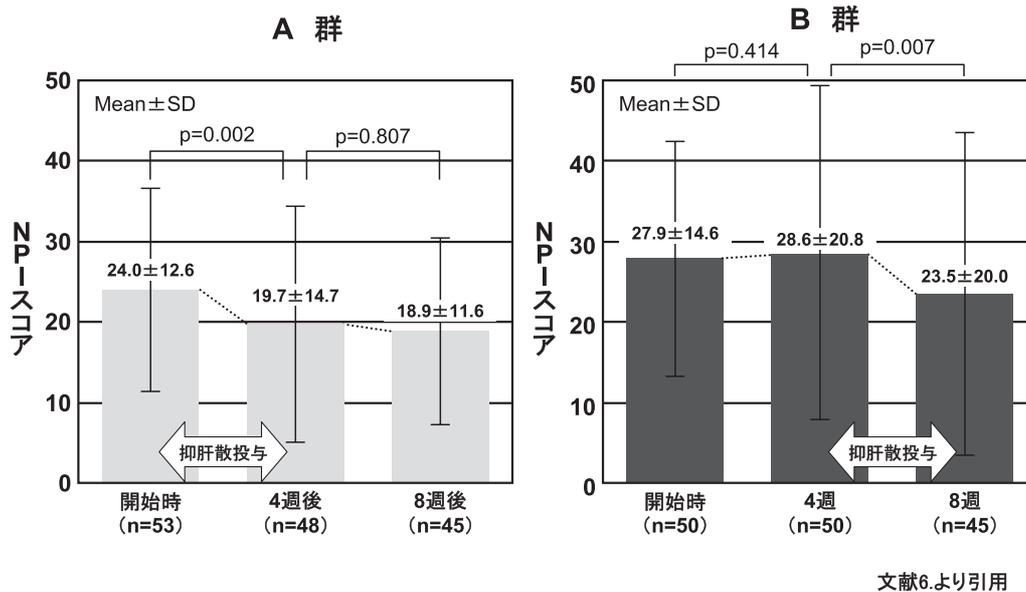


図3 抑肝散によるBPSD改善効果

これまでの抑肝散のBPSDに対する報告は、いずれも症例数が少なかったが、ここで私たちも参加した関東ブロック20施設における認知症のBPSDに対する抑肝散の無作為化クロスオーバー試験を紹介する⁵ (図3)。対象は、外来および入院・入所においてAD、ADに脳血管障害を合併した混合型、あるいはDLBと診断され、NPIスコアが6点以上の計103例であった。オープンラベルのクロスオーバー法を用い、中央登録方式によりA群53例、B群50例の2群に無作為に振り分けた。試験期間8週間のうち、A群は抑肝散を4週間服用し、その後4週間休薬し、B群は最初の4週間抑肝散は服薬せず、その後の4週間服薬し、投与開始時、開始4週間後、開始8週間後にNPI, mini-mental state examination (MMSE), Instrumental ADL, および Barthel index を評価した。結果として、認知症患者のADLと認知機能に影響を与えることなく、NPIスコアは、A群で24.0±12.6から19.7±14.7 (P=0.002)、B群で28.6±20.8から23.5±20.0 (P=0.007)と4週間で両群とも有意に改善した。NPIスコアのサブスケールの中では、特に妄想、幻覚、興奮、うつ、不安、易刺激性に効果を認めた。また、服用終了後1カ月の時点でもNPIスコアは増悪なく、改善効果を維持し、重篤な副作用は認めなかった。この結果から、抗精神薬を用いる必要があるBPSDは依然としてあるものの抑肝散の有用性も示された。また、現在のところ抑肝散の薬理作用として、GABA系の調節⁶や5HT_{2A}受容体の阻害作用などのセロトニン伝達系の調節⁷などが考えられる。

文献

1. 工藤 喬, 武田雅俊: BPSDの総論. 老年精神医学雑誌 2005; 16: 9-15.
2. Tanaka T, Kazui H, Morihara T, Sadik G, Kudo T, Takeda M: Post-marketing survey of donepezil hydrochloride in Japanese patients with Alzheimer's disease with behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). Psychogeriatrics 2008; 8: 114-123.
3. 原敬二郎: 老人患者の精神障害に対する抑肝散およびその加味方の効果について. 日本東洋医学会雑誌 1984; 35: 49-54.
4. Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M et al: 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 2005; 66: 248-252.
5. Mizukami K, Asada T, Kinoshita T et al: A randomized cross-over study of a traditional Japanese medicine (kampo), yokukansan, in the treatment of the behavioural and psychological symptoms of dementia. International Journal of Neuropsychopharmacology 2008; 12: 191-199.
6. Liao JF, Jan YM, Huang SY, Wang HH, Yu LL, Chen CF: Evaluation with receptor binding assay on the water extracts of ten CNS-active Chinese herbal drugs. Proceedings of the National Science Council, Republic of China B 1995; 19: 151-158.
7. Egashira N, Iwasaki K, Ishibashi A et al: Repeated administration of Yokukansan inhibits DOI-induced head-twitch response and decreases expression of 5-hydroxytryptamine (5-HT) 2A receptors in the prefrontal cortex. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2008; 32: 1516-1520.

(受付: 2010年3月31日)

(受理: 2010年4月20日)