

IV 領域別指針

1 精神疾患

BPSD (behavioral and psychological symptoms of dementia)

サマリー

1 CQ : BPSD に対して抗精神病薬を使用する場合の注意点は？

抗精神病薬の使用は必要最低限の量と期間にとどめる。(エビデンスの質：中、推奨度：強)

定型抗精神病薬は、非定型抗精神病薬と比べて錐体外路症状、傾眠などの副作用が多くみられるため使用はできるだけ控える。(エビデンスの質：中、推奨度：強)

薬物リスト

特に慎重な投与を要する薬物のリスト

薬物 (クラス または 一般名)	代表的な一般名 (すべて該当の 場合は無記載)	対象となる 患者群* (すべて対象 となる場合 は無記載)	主な 副作用・ 理由	推奨される 使用法	エビデンス の質と 推奨度	参考にし たガイド ライン または 文献
抗精神病薬 全般	定型抗精神病薬 (ハロペリドール、 クロルプロマジン、 レボメプロマジン など)、 非定型抗精神病薬 (リスペリドン、 オランザピン、 アリピプラゾール、 クエチアピン、 ペロスピロンなど)	認知症患者 全般	錐体外路症 状、過鎮静、 認知機能低 下、脳血管 障害と死亡 率の上昇。 非定型抗精 神病薬には 血糖値上昇 のリスク	定型抗精神病薬の使 用はできるだけ控え る。非定型抗精神病 薬は必要最小限の使 用にとどめる。ブチ ロフェノン系(ハロペ リドールなど)はパー キンソン病に禁忌。 オランザピン、クエ チアピンは糖尿病に 禁忌	エビデンス の質：中、 推奨度：強	[1] [2] [3] [4] [5] [6]

*対象は75歳以上の高齢者および75歳未満でもフレイル～要介護状態の高齢者(詳細はp.22参照)

認知症の症状は、認知機能障害、BPSD (behavioural psychological symptoms of dementia)、身体・神経障害に大別される。BPSDは幻覚、妄想、うつ、不安、焦燥、興奮、攻撃性、徘徊をはじめ、多彩な症状が含まれる。BPSDは、患者本人の苦痛はもとより、介護者の心理的、身体的負担を増し、在宅生活を困難にする。BPSDに対しては、誘因の検索やその対応、ケアの工夫、環境調整、介護保険を介した福祉サービスの活用など非薬物的介入をまず行う。日本神経学会の「認知症疾患治療ガイドライン2010」^[7]や「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」^[8]、海外の代表的なガイドライン^[9, 10]でも、BPSDに対する薬物療法の前に非薬物的介入を実施することが記載されている。またコリンエステラーゼ阻害薬やメマンチンがBPSDに効果を認めたとする報告もあり^[11, 12]、「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」^[8]では、コリンエステラーゼ阻害薬やメマンチンで改善しない場合、抗精神病薬の使用を検討する、としている。

以上の対応で改善がみられない場合、BPSDに対する対症治療薬が検討される。BPSDに対して抑肝散や抗てんかん薬などが用いられる場合がある。抑肝散は、メタ解析の結果から、認知症患者の興奮、攻撃性、幻覚、妄想などの効果が報告され、抗コリン症状や錐体外路症状がみられない^[13]。ただし抑肝散のBPSDに対する効果については、プラセボ群を対照とした比較試験は実施されていない。また抑肝散の使用に当たっては生薬として含まれる甘草による低K血症に注意が必要である。抗てんかん薬のうち、バルプロ酸の興奮や攻撃性に対する効果は、オープン試験レベルでは多数報告されているが、RCTでは否定的な結果となっている。またカルバマゼピンはアレルギー反応が出現しやすいため注意が必要である。

緊急度の高いBPSDに対しては抗精神病薬の使用が慎重に検討される。抗精神病薬は古くから使用されてきた定型抗精神病薬と比較的新しい非定型抗精神病薬に大別される。非定型抗精神病薬は、ドパミン受容体とともにセロトニン5HT_{2A}受容体に対する遮断作用を有し、定型抗精神病薬に比して錐体外路系副作用が出現しにくい特徴がある。

精神病症状や興奮、攻撃性などのBPSDに対してはリスペリドン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール、ペロスピロンなどの効果が報告されている^[2, 7, 8, 14]。日本神経学会の「認知症疾患治療ガイドライン2010」や厚生労働省の「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」においても幻覚、妄想、攻撃性、焦燥に対して非定型抗精神病薬が治療選択肢として記載されている。また社会保険診療報酬支払基金が設置している審査情報提供委員会の「医薬品の適応外使用に係わる保健診療上の取り扱い」平成23年9月第9次提供事例において、クエチアピン、ハロペリドール、ペロスピロン、リスペリドンに関して、「原則として、器質的疾患に伴うせん妄・精神運動興奮状態・易怒性に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める。」という検討結果が出されている^[15]。ただし、抗精神病薬の治療効果の程度は大きくないとする報告や効果を否定する報告もみられる^[16]。また対象のほとんどはアルツハイマー型認知症で、一部、血管性認知症や混合型を対象とした研究結果はあるものの、DLBなどその他の認知症疾患の検討結果はきわめて少ない。

BPSDに対して非定型抗精神病薬を使用することにより錐体外路症状、傾眠、尿路系合併症のリスクが知られている^[2]。またメタ解析の結果から、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^[1~3]。投与量が多いことや使用期間が長いことが副作用のリスクを高めることから^[3]、BPSDに非定型抗精神病薬を使用する場合、必要最低用量、かつできる限り短期間の使用にとどめる。定型抗精神病薬のうちハロペリドールは幻覚・妄想に使用を考慮してもよいとされるが^[7]、定型抗精神病薬の効果は非定型抗精神病薬に大きな違いはみられず、死亡率や脳血管障害のリスクも非定型抗精神病薬と同様で^[1, 4]、錐体外路症状や傾眠などの副作用の発現が多いとされることから^[5]、できるだけ使用を控える。チアプリドがBPSDに使用される場合がある。しかし1980年代の報告が主で、かつ実臨床より高用量の試験が多くエビデンスに乏しい。また錐体外路系の副作用のリスクもあり、注意が必要である。

抗精神病薬の使用に際して注意すべき身体合併症がある。痙攣が頻発するケースでは痙攣の閾値を下げるリスクがあるため、抗精神病薬は使用を控えるべきであり、このような場合、前述したバルプロ酸やカルバマゼピンなどの抗てんかん薬が用いられる。抗精神病薬は、循環器系への影響もあり、心不全、心筋梗塞、狭心症、不整脈などの心疾患をもつ例では慎重に用いるべきである^[1]。低血圧や徐脈から失神をきたす場合がある。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もつ患者に対しては使用禁忌である。オランザピンは、狭隅角緑内障、尿閉、便秘を悪化するリスクもあり、これらの症状をもつ場合も慎重さが求められる^[17]。

レヴィ小体型認知症(DLB)は、精神病症状を高頻度に認め、抗精神病薬の投与が必要と思われる場面も少なくない。しかしDLBの診断基準にも挙げられているように、抗精神病薬に対する過敏性を認め、副作用が非常に出現しやすいため、薬物療法には特に注意が必要である。DLBのBPSDに対しては、抗精神病薬のなかで錐体外路症状が最も軽度のクエチアピンを用いることがある。しかしDLBに対するクエチアピンの効果を否定する報告がある^[18]。ブチロフェノン系定型抗精神病薬はパーキンソン病で禁忌である。このためDLBをはじめパーキンソン症状がみられる場合、特に慎重な投与が必要である。「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」^[8]ではDLBのBPSDに対して、コリンエステラーゼ阻害薬が第一選択薬に挙げられている。また抑肝散^[19]の効果が報告されている。

高齢者に対するベンゾジアゼピン系抗不安薬の使用により、過鎮静、認知機能低下、せん妄、転倒・骨折、運動機能低下などの有害事象がみられることがある^[1]。日本神経学会の「認知症患者治療ガイドライン2010」では、中等度以降の認知症患者の不安症状に対する使用は推奨されないとされ、認知症の不安症状にリスペリドン、オランザピン、クエチアピンが選択肢として挙げられている^[7]。

認知症の経過中にしばしばうつ状態が認められる。AD患者のおよそ2~3割、DLB患者の5割にうつ状態がみられ、なかにはうつ病エピソード(DSM-V)を満たすうつ状態もみられる。認知症のうつ状態も非薬物的対応が有効な場合が多いが、薬物療法が必要な場合、「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」^[8]では、コリンエステラー

ぜ阻害薬を用い、改善しない場合に抗うつ薬の使用を検討することとしている。ADのうつ状態に対する薬物療法の効果については、三環系抗うつ薬を含めたメタ解析では有効とされているが、選択的再取り込み阻害薬(SSRI)については有効と無効の報告があり、メタ解析では、効果は否定されている^[20]。またセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)については、オープン試験の結果、有効とする報告はみられるもののRCTやメタ解析などエビデンスレベルの高い報告はみられない。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、できる限り使用を控える。

不眠症

サマリー

1 CQ：高齢者の睡眠薬治療で注意すべきことは何か？

ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬は、認知機能低下、転倒・骨折、日中の倦怠感などのリスクがあるので可能な限り使用は控え、特に長時間作用型は使用するべきでない。（エビデンスの質：高、推奨度：強）

非ベンゾジアゼピン系睡眠薬にも転倒・骨折のリスクが報告されており、漫然と長期投与せず、少量の使用にとどめるなど、慎重に使用する。（エビデンスの質：中、推奨度：強）

薬物リスト

特に慎重な投与を要する薬物のリスト

薬物 (クラス または 一般名)	代表的な 一般名 (すべて該当 の場合は 無記載)	対象となる 患者群* (すべて 対象となる 場合は 無記載)	主な 副作用・ 理由	推奨される 使用法	エビデ ンスの質と 推奨度	参考に した ガイド ライン または 文献
ベンゾジ アゼピン 系 睡 眠 薬・抗不 安薬	フルラゼパム、 ハロキサゾラ ム、 ジアゼパム、 トリアゾラム、 エチゾラムな どすべてのベ ンゾジアゼピ ン系睡眠薬・ 抗不安薬		過鎮静、認知機 能低下、せん妄、 転倒・骨折、運 動機能低下	長時間作用型は使用す るべきでない。トリア ゾラムは健忘のリスク があり使用するべきで ない。ほかのベンゾジ アゼピン系も可能な限 り使用を控える。使用 する場合、必要最低量 をできるだけ短期間使 用に限る	エビデ ンスの質： 高、 推奨度： 強	[1] [21] [22] [23] [24]
非ベンゾ ジアゼピ ン系睡眠 薬	ゾピクロン、 ゾルピデム、 エスゾピクロ ン		転倒・骨折。そ のほかベンゾジ アゼピン系と類 似の有害作用の 可能性あり	漫然と長期投与せず、 減量、中止を検討する。 少量の使用にとどめる	エビデ ンスの質： 中、 推奨度： 強	[1] [24] [25] [26]

*対象は75歳以上の高齢者および75歳未満でもフレイル～要介護状態の高齢者（詳細はp.22 参照）

解説

高齢者は若年成人に比べて睡眠中、徐波睡眠の割合が減少し、浅いノンレム睡眠の割合

が増加する。このため中途覚醒が多くなり全睡眠時間は短縮化し、臥床している時間のうち実際に眠っている時間の割合(睡眠効率)が悪化する。午睡はさらに夜間の睡眠状態を悪化させる。このため高齢になると不眠者の割合が増加する。うつ病、せん妄、restless leg 症候群、呼吸困難を起こす呼吸器疾患、掻痒の激しい皮膚疾患、泌尿器疾患などの精神あるいは身体疾患は高齢になると頻度が増加するが、これらの疾患は不眠の原因となる。またステロイド製剤、抗パーキンソン病薬をはじめとする薬剤もしばしば不眠の原因となりうる。したがって不眠の対応の第一は、不眠の原因を検索し該当するものがあればそれに対応することである。

明らかな原因が見当たらない不眠症に対しては、非薬物療法と薬物療法の2つの選択肢がある。薬物療法の前に、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を控える、アルコール、ニコチンなどの制限、静穏な寝室環境などの睡眠衛生指導を行う。また睡眠時間制限法、刺激制御法、不眠に対する認知の仕方を修正する認知の再構成法などの睡眠に対する認知行動療法が睡眠の持続に有効なことが示されている^[27]。認知行動療法の実施には相応の知識と技術を要するとの配慮から、日本睡眠学会の「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」^[28]では、常用量で治らない不眠症患者に対して適応を考慮するとしているが、同時に第一選択療法として、もしくは薬物療法との併用療法としても有効であることが記載されている。

薬物療法を実施する場合は、リスクとベネフィットのバランスを考える必要がある。高齢者では若年者に比較して睡眠薬の副作用のリスクが相対的に高く、リスク・ベネフィット比が低下することを考慮した薬剤選択、用量設定をすべきとされる^[28]。薬物療法を検討する場合でも、非薬物療法を併用することがより有効と報告されている^[29]。睡眠薬の選択に際しては、作用時間が短く、筋弛緩作用や抗コリン作用の少ない薬剤を選択する。

メタ解析の結果、60歳以上の不眠症患者に対して睡眠薬は、睡眠の質、総睡眠時間、夜間中途覚醒回数などに効果を認める。ただし効果の大きさは比較的小さい^[23]。睡眠薬の種類は、バルビツール系、ベンゾジアゼピン受容体作動薬(ベンゾジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系)、メラトニン受容体作動薬に大別される。このうちバルビツール系薬剤(ペントバルビタール、アモバルビタール)は、ふらつきなどの副作用が出やすく、また中止によって痙攣などの離脱症状が誘発されやすいため現在ほとんど使用されない。使用を控えるべき薬剤にも挙げられている^[1]。

現在、ベンゾジアゼピン受容体作動薬が最もよく用いられている。ベンゾジアゼピン受容体作動薬にはベンゾジアゼピン系と非ベンゾジアゼピン系薬剤がある。高齢者は、ベンゾジアゼピン系薬剤の感受性が高まり代謝・排泄も遅延するため、副作用が現れやすい。ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により、認知機能の悪化、転倒、骨折など精神運動活動の低下、日中の倦怠感、せん妄などのリスクがある^[1, 23]。特に新規に投与された場合、認知機能障害を認める場合、移動に介助を必要とする場合は注意が必要とされる。長時間作用型(フルラゼパム、ハロキサゾラム、ジアゼパム)は使用を控えるべき薬剤とされる^[1]。クワゼパムは、 $\omega 1$ 選択性が高いため筋弛緩作用が弱く、高齢者の不眠症に有効との報告があるが、やはり長時間作用型薬物であることから、慎重に投与すべき薬剤である。一方、短時

間作用型であってもトリアゾラムは、服用時の健忘や遅延再生の障害が認められるため慎重に投与すべき薬剤である。ベンゾジアゼピン系薬剤のなかでは、短時間作用型で、しかも直接グルクロン酸抱合されるために、代謝が加齢による影響を受けにくいロルメタゼパム(0.5～1mg)の効果が報告されている^[30]。また睡眠衛生指導の単独実施に比較してロルメタゼパムを併用したほうが有効との報告がある^[31]。なお、ベンゾジアゼピン系薬剤は日中の不安、焦燥に用いられる場合があるが、高齢者では上述した副作用のリスクがあり、可能な限り使用を控える。使用する場合、最低必要量をできるだけ短期間の使用に限る。海外の高齢者薬物療法に関するガイドラインの1つであるSTOPPでも4週間以内の使用にとどめることとしている^[24]。

非ベンゾジアゼピン系薬剤には、ゾルピデム、ゾピクロン、エスゾピクロンがあるが、いずれも $\omega 1$ 受容体に選択性が高いことから筋弛緩作用が弱い。超短時間作用型のゾルピデムやゾピクロンは高齢者に対する効果が示されている。エスゾピクロンはゾピクロンの光学活性体である。エスゾピクロンについても、高齢者の不眠症に対する効果や忍容性が報告されている^[32]。このため日本睡眠学会のガイドラインでは、非ベンゾジアゼピン系薬剤の使用が推奨されている^[28]。ただし非ベンゾジアゼピン系薬剤においても転倒、骨折のリスクが報告されている^[25, 26]。これらの報告を受けて、海外の高齢者薬物療法に関するガイドラインは、非ベンゾジアゼピン系薬剤を高齢者に対して使用を避けるべき薬物に含めている。Beers基準では、非ベンゾジアゼピン系薬剤は高齢者に対してベンゾジアゼピン系と類似の有害作用の可能性があるため漫然と長期投与しないことが推奨されている^[1]。STOPPでも転倒のリスクを高めることが予測される薬剤として、有害事象の発現と有意に関連する薬物のリストに挙げられている^[24]。さらにベンゾジアゼピン系と非ベンゾジアゼピン系は呼吸抑制や眼圧上昇のリスクがあり、呼吸機能が高度に低下した患者や急性狭隅角緑内障の患者には禁忌である。本ガイドラインは75歳以上のフレイル高齢者を主な対象としているため、非ベンゾジアゼピン系薬剤も特に慎重に投与すべき薬剤に挙げた。なお睡眠薬の中止は、長期使用による依存もあって実際には容易でなく、減量や切替などさまざまな工夫が必要である。減量・中止の具体的方法は、上述したガイドライン^[28]を参考にしていきたい。

メラトニン受容体作動薬ラメルテオンは、これまでの睡眠薬とは全く作用機序が異なり、ベンゾジアゼピン受容体作動薬でみられた副作用が生じにくい可能性がある。また高齢者に対する効果もRCTで示されているが、プラセボと比較して睡眠潜時の短縮に有意差を認めないとするメタ解析の報告もある^[33]。また本剤は主にCYP450の1A2で代謝される。このため1A2を強く阻害するSSRIのフルボキサミンとの併用は禁忌である^[34]。さらに最近オレキシン受容体阻害作用を有するスボレキサントが上市された。海外データでは高齢者の入眠や睡眠持続効果がみられている^[35]。ただしラメルテオンやスボレキサントの高齢者に対するデータは乏しく、安全性や有効性についての評価には今後のエビデンスの蓄積が必要である。

なお認知症の睡眠障害に対して薬物療法のエビデンスは乏しい。認知機能の悪化をきたすリスクがあり、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与には慎重さが求められる。抑肝散やトラゾドンの効果が報告されている^[36, 37]。

サマリー

1 CQ：高齢者のうつ病に対する抗うつ薬使用上の注意点は？

三環系抗うつ薬は、他の薬剤に比べて抗コリン作用が強いため高齢発症のうつ病に対して特に慎重に使用するべきである。(エビデンスの質：高、推奨度：強)

SSRIも高齢者に対して転倒や消化管出血などのリスクがあり、これらのハイリスク群に対する使用には特に注意が必要である。(エビデンスの質：中、推奨度：強)

スルピリドは、錐体外路症状が発現しやすいため可能な限り使用を控えるべきである。(エビデンスの質：低、推奨度：強)

薬物リスト

特に慎重な投与を要する薬物のリスト

薬物 (クラス または 一般名)	代表的な一般名 (すべて該当の 場合は無記載)	対象となる 患者群* (すべて対象 となる場合 は無記載)	主な 副作用・ 理由	推奨される 使用法	エビデ ンスの質と 推奨度	参考にした ガイド ライン または 文献
三環系抗 うつ薬	アミトリプチ リン、 クロミプラミン、 イミプラミンな どすべての三環 系抗うつ薬		認知機能低下、 せん妄、便秘、 口腔内乾燥、起 立性低血圧、排 尿障害悪化、尿 閉	可能な限り使 用を控える	エビデ ンスの 質：高、 推奨 度：強	[1] [24] [38] [39] [40] [41] [42]
SSRI	パロキセチン、 セルトラリン、 フルボキサミン、 エスシタロプラ ム	消化管出血	出血のリスク	SSRIは慎重 投与	エビデ ンスの 質：中、 推奨 度：強	[43]
スルピリ ド	スルピリド		錐体外路症状	可能な限り使 用を控える。 使用する場合 には50mg/ 日以下に。褐 色細胞腫にス ルピリドは使 用禁忌	エビデ ンスの 質：低、 推奨 度：強	[44]

* 対象は75歳以上の高齢者および75歳未満でもフレイル～要介護状態の高齢者(詳細はp.22参照)

解説

高齢者はうつ病のリスクが増加する。海外文献を含めた16の報告から55歳以上における地域住民のうつ病の頻度は2%前後(0.4~10%)、気分変調性障害などの軽症のうつ状態は10%前後(2.4~14.8%)と報告されている^[45]。高齢者のうつ病には、身体的不調の訴えが多い、不安や焦燥が目立つ、精神病症状を伴うことがまれではない、物忘れや思考力が低下しやすい、などの特徴がある。一見、認知症と思えるような病像を呈したり(仮性認知症)、認知症の前駆状態であることもある。特にレヴィ小体型認知症はうつ状態で発症することが多い。

高齢者のうつ病は、病因が多因的であり、脳の老化、脳血管障害、脳由来神経栄養因子の低下などの生物学的要因や、配偶者、友人、健康、地位、経済力などの喪失体験、社会的孤立、介護負担など心理、社会面の要因がさまざまに組み合わせり出現することが多い。したがって高齢者のうつ病の治療には、心理社会的要因への対応や臨床症状の個人差に応じたきめ細かな対応が重要である。

高齢者のうつ病に対しても抗うつ薬が用いられる。抗うつ薬の種類は、三環系抗うつ薬(イミプラミン、クロミプラミン、アミトリプチリンなど)、四環系抗うつ薬(マプロチリン、ミアンセリン、セチプリン)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、エスシタロプラムなど)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI、ミルナシプラン、デュロキセチンなど)、モノアミン酸化酵素阻害薬、そのほかの抗うつ薬(トラゾドン、ミルタザピンなど)と多岐にわたる。このうち高齢者にうつ病に対して三環系抗うつ薬、SSRI、SNRI、トラゾドン、ミアンセリン、ミルタザピンなどの効果が報告されている。

高齢者のうつ病に対しても抗うつ薬は有効である。55歳以上のうつ病に対するRCTのメタ解析から、抗うつ薬はプラセボに比較して有意な効果を認めた(RR = 1.304; 95% CI : 1.150 - 1.479; $p < 0.001$)^[46]。ただしこの報告では、65歳以上(平均年齢73.5 ± 3.0歳)の6つのRCTのメタ解析では、抗うつ薬とプラセボの効果に有意差はみられなかった。また55歳以上のうつ病治療に関するメタ解析の結果、抗うつ薬の寛解率(OR = 1.36; 95% CI : 1.07 - 1.73)はプラセボと比較して有意差を認めるが^[47]、三環系、SSRI、そのほかの抗うつ薬のグループに分けてプラセボと比較した場合、寛解率に有意な差はみられなかった。またSSRIとSNRI、三環系の比較では、効果に違いはないことが報告されている^[48]。一方、副作用をみると、三環系抗うつ薬は、SSRIと比較して抗コリン症状(便秘、口腔乾燥、認知機能低下など)や、眠気やめまいなどが高率でみられ、副作用による中止率もSSRIと比較して三環系抗うつ薬の方が有意に多いと報告されている。パロキセチンとクロミプラミンの比較^[38]のほか、メタ解析においても同様のことが示されている^[39]。以上の結果から、これまでのガイドライン^[1, 24]においても、高齢のうつ病患者に対して、三環系抗うつ薬は特に慎重に使用する薬物に挙げられている。このほか、痙攣、緑内障、心血管疾患、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る。三環系とマプロチリンは緑内障と心筋梗塞回復初期には禁忌であり、三環系抗うつ薬とエスシタロプラムはQT延長症候群に禁忌である。また抗うつ薬の使用が転倒リスクを上げることが報告されて

いる^[49, 50]。低用量の三環系抗うつ薬を処方された場合に比べて、SSRIやその他の抗うつ薬(ミルタザピン、トラゾドンなど)を処方された高齢者の方が死亡、脳卒中、転倒、骨折などのリスクが高かったという報告がある^[51]。またSSRIは上部消化管出血^[43]や脳出血^[52]のリスクを高めることが報告されている。特に非ステロイド性抗炎症薬や抗血小板薬との併用は注意が必要である。したがって、比較的安全と考えられているSSRIだが高齢者に用いる際には副作用に十分な注意が必要である。また、SSRIは薬剤代謝酵素チトクロームP450を強く阻害する場合があります、併用禁忌の薬剤も挙げられている。またSSRIは、薬剤を消化管腔側に排出し、薬剤の吸収を制限しているP糖蛋白を阻害することが知られている。その結果SSRIはP糖蛋白を基質とする薬剤の血中濃度を上昇させ、副作用が出現する可能性がある^[53]。高齢者は多剤が併用されていることが多いため、SSRIの使用に当たっては併用薬にも注意が必要である。

食欲不振がみられるうつ状態の患者にしばしばスルピリドが使用された。しかし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の錐体外路症状発現のリスクがあり^[44]、使用はできるかぎり控えるべきである。もし使用する場合、少量を短期間の使用にとどめる。

なお本稿は高齢で初発したうつ病を想定している。すでにそれ以前から継続的に治療されているうつ病患者にとっては、治療経過上、最も適した治療薬が継続されるべきことはいうまでもない。また自殺念慮や精神病症状を認めるなど重症のうつ病では三環系抗うつ薬がより有効な場合や抗精神病薬の併用が必要な場合がある(日本うつ病学会が「大うつ病性障害」の治療ガイドラインhttp://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood_disorder/)^[54]。このような重症例は専門医に紹介するべきである。

引用文献

- [1] 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: 616-31.
- [2] Schneider LS, Dagerman K, Insel PS: Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry 2006; 14(3): 191-210.
- [3] Carson S, McDonagh MS, Peterson K: A systematic review of the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with psychological and behavioral symptoms of dementia. J Am Geriatr Soc 2006 54(2): 354-61.
- [4] Mittal V, Kurup L, Williamson D, et al: Risk of cerebrovascular adverse events and death in elderly patients with dementia when treated with antipsychotic medications: a literature review of evidence. Am J Alzheimers Dis Other Dement 2011; 26(1): 10-28.
- [5] Iersel MB, Zuidema SU, Koopmans RT, et al: Antipsychotics for behavioural and psychological problems in elderly people with dementia: a systematic review of adverse events. Drugs and Aging 2005; 22(10): 845-58.
- [6] Lertxundi U, Ruiz AI, Aspiazu MA, et al: Adverse reactions to antipsychotics in Parkinson disease: an analysis of the Spanish pharmacovigilance database. Clin Neuropharmacol 2015; 38: 69-84.
- [7] 日本神経学会監修: 認知症疾患治療ガイドライン2010.

- [8] 老健局高齢者支援課 認知症・虐待防止対策推進室. 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. 平成25年7月12日. <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000036k0c-att/2r98520000036k1t.pdf>
- [9] American Psychiatric Association, 2007. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's dementia and other dementias. http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/alzheimers.pdf
- [10] National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006. The NICE SCIE guideline on supporting people with dementia and their carers. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg42/resources/dementia-supporting-people-with-dementia-and-their-carers-in-health-and-social-care-975443665093>
- [11] 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* 2002; 14(4): 389-404.
- [12] Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H: Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(3): 341-8.
- [13] Matsuda Y, Kishi T, Shibayama H, Iwata N: Yokukansan in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hum Psychopharmacol* 2013; 28: 80-6.
- [14] Ballard C, Waite J: The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006 (1): CD003476.
- [15] 社会保険診療報酬支払基金が設置している審査情報提供委員会の「医薬品の適応外使用に係わる保健診療上の取り扱い」平成23年9月第9次提供事例. http://www.ssk.or.jp/shinsajoho/teikyojirei/files/y_jirei_H230926.pdf
- [16] Yury CA, Fisher JE: Meta-analysis of the effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of behavioural problems in persons with dementia. *Psychother Psychosom* 2007; 76(4): 213-8.
- [17] ジプレキサ医薬品インタビューフォーム. 2014年1月.
- [18] Kurlan R, Cummings J, Raman R, Thal Leon: Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology* 2007; 68(17): 1356-63.
- [19] Iwasaki K, Kosaka K, Mori H, et al: Improvement in delusions and hallucinations in patients with dementia with Lewy bodies upon administration of yokukansan, a traditional Japanese medicine. *Psychogeriatrics* 2012; 12(4): 235-41.
- [20] Sepehry AA, Lee PE, Hsiung GY, et al: Effect of selective serotonin reuptake inhibitors in Alzheimer's disease with comorbid depression: a meta-analysis of depression and cognitive outcomes. *Drugs & aging* 2012; 29(10):793-806.
- [21] Hsiao FY, Peng LN, Lin MH, et al: Dose-responsive effect of psychotropic drug use and subsequent dementia: a nationwide propensity score matched case-control study in Taiwan. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 509-13.
- [22] Zhong G, Wang Y, Zhang Y, et al: Association between benzodiazepine use and dementia: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0127836.
- [23] Glass J, Lancot KL, Herrmann N, et al: Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ (Clinical research ed.)* 2005; 331(7526): 1169.
- [24] O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al: STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015; 44(2): 213-8.
- [25] Berry SD, Lee Y, Cai S, Dore DD: Nonbenzodiazepine sleep medication use and hip fractures in nursing home residents. *JAMA Intern Med* 2013; 173(9): 754-61.
- [26] Kang DY, Park S, Rhee CW, et al: Zolpidem use and risk of fracture in elderly insomnia patients. *J Prev Med Public Health* 2012; 45(4): 219-26.
- [27] Montgomery PD: Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD003161.
- [28] 日本睡眠学会: 睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン. 2014. <http://jssr.jp/data/pdf/suiminyaku-guideline.pdf>
- [29] Morin CM, Colecchi C, Stone J, et al: Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281(11): 991-9.
- [30] Richards HH, Vallé-Jones CJ: A double-blind comparison of two lormetazepam doses in elderly insomniacs. *Curr Med Res Opin* 1988 11(1): 48-55.
- [31] De Vanna M, Rubiera M, Onor ML, Aguglia E: Role of lormetazepam in the treatment of insomnia

- in the elderly. *Clinical drug investigation* 2007; 27(5):325-32.
- [32] Ancoli-Israel S, Krystal AD, McCall WV, et al: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of eszopiclone 2mg on sleep/wake function in older adults with primary and comorbid insomnia. *Sleep* 2010; 33(2): 225-34.
- [33] Liu J, Wang LN: Ramelteon in the treatment of chronic insomnia: systematic review and meta-analysis. *International journal of clinical practice* 2012; 66(9): 867-73.
- [34] ロゼレム医薬品インタビューフォーム. 2011年7月.
- [35] Citrome L: Suvorexant for insomnia: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved hypnotic - what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract* 2014; 68(12): 1429-41.
- [36] Shinno H, Inami Y, Inagaki T, et al: Effect of Yi-Gan San on psychiatric symptoms and sleep structure at patients with behavioral and psychological symptoms of dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32(3): 881-5.
- [37] McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL: Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Mar 21;3:CD009178. doi: 10.1002/14651858.CD009178.pub2.
- [38] Limosin F, Samuelian J-C, Rouillon F: Multicenter double-blind study of the efficacy of paroxetine versus clomipramine in elderly patients with major depression. *Journal of Aging & Pharmacotherapy* 2007; 13(2): 7-19.
- [39] Wilson K, Mottram P: A comparison of side effects of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in older depressed patients: a meta-analysis. *International journal of geriatric psychiatry* 2004; 19(8): 754-62.
- [40] Talley NJ, Jones M, Nuyts G, et al: Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1107-11.
- [41] Thompson S, Herrmann N, Rapoport MJ, et al: Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a metaanalysis. *Can J Psychiatry* 2007; 52: 248-55.
- [42] Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, et al: Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1629-34.
- [43] Jiang HY, Chen HZ, Hu XJ, et al: Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(1): 42-50.e3.
- [44] ドグマチール医薬品インタビューフォーム. 2014年4月.
- [45] 日高 真, 水上勝義, 朝田 隆: 痴呆の予後に影響を与える要因. *J Integrated Med* 2002; 12(3): 213-5.
- [46] Tedeschini E, Levkovitz Y, Iovieno N, et al: Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry* 2011; 72(12): 1660-8.
- [47] 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* 2012; 141(2-3): 103-15.
- [48] 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* 2009; 31(5): 945-61.
- [49] Hartikainen S, Lonnroos E, Louhivuori K: Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62(10):1172-81.
- [50] Oderda LH, Young JR, Asche CV, Pepper GA: Psychotropic-related hip fractures: meta-analysis of first-generation and second-generation antidepressant and antipsychotic drugs. *Ann Pharmacother* 2012; 46(7-8): 917-28.
- [51] Coupland C, Dhiman P, Morriss R, et al: Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 2011; 343:d4551.
- [52] Hackam DG, Mrkobrada M: Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology* 2012; 79(18): 1862-5.
- [53] 日本うつ病学会:「SSRI 等薬物相互作用を有する薬剤との薬剤併用に関する注意喚起」平成24年12月17日. (<http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/toppdf/SSRIchuuikanki.pdf>)
- [54] 日本うつ病学会治療ガイドラインⅡ. 大うつ病性障害. 2012 ver.1. http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood_disorder/