



かかりつけ医・認知症サポート医のための

BPSDに対応する 向精神薬使用ガイドライン (第3版)

目次

本ガイドライン作成の背景と目的	2
BPSD への対応の原則	3
BPSD 治療アルゴリズム	4
抗認知症薬	6
抗精神病薬	7
抗うつ薬	9
睡眠導入薬	11
抑肝散（抑肝散加陳皮半夏も含む）	12
抗不安薬	12
参考文献	13
付録：本ガイドラインでとりあげている薬剤の効能・効果	15

本ガイドライン作成の背景と目的

認知症には様々な種類の行動・心理症状（behavioral and psychological symptoms of dementia: BPSD）が出現し、全体の約 60～90% が何らかの BPSD を経験するとされる。BPSD の出現あるいは悪化は、尊厳の低下、介護負担の増加、経済的コストの増加、施設入所の早期化、患者・介護者の生活の質（quality of life: QOL）の悪化等につながる。

BPSD への対応には多職種・多機関の連携が必要であり、その中でかかりつけ医や認知症サポート医が果たす役割は大きい。BPSD の管理においては非薬物療法が第一選択であるが、やむを得ず向精神薬による薬物治療を要する場合があります。かかりつけ医や認知症サポート医がそれを行う際には、必要に応じて認知症疾患医療センター等の専門医療機関との連携のもとで行われることが望ましい。

令和 6 年度厚生労働科学特別研究事業によるかかりつけ医 200 人の調査では、66% が従来のガイドライン（第 2 版）を活用しており、83% が抗精神病薬の処方経験があり、多くがガイドラインに対して認知症の原因・診断別の対処法に関する情報を求めていた。以上から、ガイドラインは認知されており、認知症の原因・診断を加味した頻用薬剤の適正使用に関する情報提供が必要と考えられた。これまで、一部の抗精神病薬については、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は、実情に応じて使用とそれに対する措置^{*}がなされてきた。そして、近年、新たな抗精神病薬、抗うつ薬、睡眠薬等が上市され、それらの効果や副作用に関するエビデンスが蓄積するとともに、既存薬の効果や副作用に関する評価も変化してきている。例えば、抗精神病薬の中には、アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動に適応を有するようになったものがある。BPSD に対するこれらの薬剤のエビデンスは不足しているが、社会的・医療的重要性や需要の大きさから、これらのエビデンスに加えて専門家の経験や意見（エキスパートコンセンサス）および最新の知見を反映した現時点で最適と考えられるガイドラインが必要であると考えられた。そこで、今回、治療薬についての情報のアップデートとそれに基づくアルゴリズムの見直しを中心に、ガイドライン第 3 版を作成した。作成に当たっては、日本認知症学会・日本老年精神医学会・日本神経学会・日本精神神経学会・日本老年医学会・日本神経治療学会による監修を受けた。

※当該使用事例を審査上認めるとの通達（厚生労働省保険局医療課長、保医発 0928 第 1 号）

改定の履歴

- 第 1 版 …………… 平成 24 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）
研究代表者：本間 昭
- 第 2 版 …………… 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）
研究代表者：新井 平伊
- 第 3 版 …………… 令和 6 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）
研究代表者：富本 秀和

本ガイドラインは、Creative Commons 表示 - 非営利 - 継承 4.0 国際 ライセンスの下で提供されています。



このライセンスの詳細を確認するには、以下のリンクをご覧ください：
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

BPSD への対応の原則

- ▶ 緊急性が高く速やかな薬物治療の開始を要するような精神症状が認められた場合には、認知症疾患医療センターを含めた認知症専門医がいる医療機関に紹介する。例えば、重度のうつ状態、他者に危害を加える可能性が非常に高い妄想、自分自身や他者を危険にさらす原因となる攻撃性等がそれに相当する¹⁾。
- ▶ かかりつけ医・認知症サポート医で対応する場合、以下を考慮し、必要に応じて認知症疾患センターを含めた認知症専門医と連携することが望ましい。

せん妄の除外

BPSD 様症状を引き起こし得る病態の鑑別

- 内科的要因：感染症、脱水、甲状腺機能低下症、ビタミン B₁・B₁₂ 欠乏症、低酸素症、高血糖、電解質異常
- 神経学的要因：脳血管障害、脳炎・髄膜炎、脳腫瘍、正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫
- 精神・生理的要因：各種の痛み、便秘、うつ病
- 感覚障害による要因：視覚障害、聴覚障害

BPSD 様症状を引き起こし得る薬剤の除外

- 抗認知症薬、H₂ ブロッカー、第一世代抗ヒスタミン薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、三環系抗うつ薬、プレガバリン、ミロガバリンベシル酸塩、トラマドール塩酸塩、その他の抗コリン作用のある薬剤等

レビー小体型認知症の可能性

- レビー小体型認知症は幻視や妄想を起こしやすいが、抗精神病薬への過敏性が認められるため、安易に抗精神病薬を使用しない。

- ▶ 病態を把握した後、まずは環境調整やケアの変更、心理的介入、通所リハビリテーションの利用等を含めた非薬物的介入を家族や介護スタッフと検討し実施する。その上で症状が改善しない場合にのみ向精神薬の使用を検討する。
- ▶ BPSD に対する向精神薬の使用は、認知症疾患医療センターを含めた認知症専門医がいる医療機関との連携のもとで行うのが望ましい。
- ▶ 薬物治療を開始する際は、低用量で開始し、症状を観察しながら漸増する。どの薬剤でも添付文書の最高用量を超えないようにし、薬物相互作用や蓄積の影響に注意する。用量の設定では、年齢、体重、肝・腎機能等の身体的状況を勘案する。特に、抗精神病薬については、添付文書上で統合失調症に対して設定された用量よりも大幅に少ない量から始めることが基本である。
- ▶ 向精神薬を使用する場合、処方する医師は、薬剤使用の一般的な利益・不利益を本人・家族やケアチームと共有し、繰り返しの合意形成のプロセスを経て共同意思決定（shared decision making: SDM）を通じて使用の可否を決定するように努める。本人の意思が確認できる場合は、アドバンス・ケア・プランニング（advance care planning: ACP）等による話し合いを尊重し、本人の理解が不十分な場合や意思が確認できない場合は、家族等と繰り返し話し合い、本人の推定意思と最善利益を踏まえて方針を決定する。
- ▶ 向精神薬の使用中は常に減量・中止を念頭に置き、長期使用は避ける。

非薬物的介入を最優先する

誘因や環境要因等を探り、家族や介護スタッフとその改善を図る。

確認要件

- ☐ BPSD 様症状を引き起こしうるといような身体的原因はない。
(特に、感染症、脱水、各種の痛み、便秘、視覚・聴覚障害等)
- ☐ 以前からの精神疾患はない。(あれば精神科受診が望ましい)
- ☐ レビー小体型認知症を鑑別する。(認知機能の変動、パーキンソン症状、幻視、夢に合わせた寝言や体動等)
- ☐ 服用中の薬物と関係がない。
- ☐ 服薬遵守に問題がない。
- ☐ 本人・家族より十分な理解に基づいた同意が得られている。

幻覚・妄想

易刺激性・焦燥性興奮を伴う場合は、「易刺激性・焦燥性興奮」を参照する。
薬剤選択の順番として、副作用の観点から、あるいは症候によっては、まずメマンチンや抑肝散の投与を検討する。これらにより標的症候が改善せず緊急性が高い(他者に危害を加える可能性がある、自分自身や他者を危険にさらす)場合、抗精神病薬の投与を検討する。レビー小体型認知症に見られる幻視には、まずコリンエステラーゼ阻害薬を投与することが望ましい。

易刺激性・焦燥性興奮

コリンエステラーゼ阻害薬の副作用であることを否定した上で、保険適用と副作用に留意しながらメマンチン、抑肝散、抗精神病薬の使用を検討する(詳細は各論を参照)。
アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動に対しては、ブレクスピプラゾールが保険適用を有する。
抗精神病薬は様々な副作用を起こす可能性があることから、十分に注意して使用する(詳細は抗精神病薬の項を参照)。
焦燥感、易刺激性、興奮を認めない徘徊に対しては、向精神薬のエビデンスは不十分であるため、非薬物的介入を推奨する。

不安・抑うつ

易刺激性・焦燥性興奮を伴う場合は、「易刺激性・焦燥性興奮」を参照する。
抗うつ薬やタンドスピロン、抑肝散、クエチアピンの使用を検討する。

アパシー

非薬物的介入が基本だが、コリンエステラーゼ阻害薬が有効なことがある。

睡眠障害

睡眠衛生指導や睡眠覚醒リズムの確立のための環境調整を行った上で、病態に応じてオレキシン受容体拮抗薬、メラトニン受容体作動薬、抗うつ薬(トラゾドン)の使用を検討する。

副作用のモニタリング

BPSD に対する薬剤開始後、服薬状況の確認とともに副作用の出現に留意する。
(各薬剤の副作用の詳細は各論を参照)

- ☐ 覚醒度
 - ・ 日中の眠気、起床時間の遅れ、活気のなさ等
- ☐ 表情・動作
 - ・ 動作緩慢、筋強剛、振戦、小刻み歩行、前後左右の体の傾き、仮面様顔貌、流涎、むせこみ、転倒等
- ☐ 情動
 - ・ 薬剤の賦活作用による不安感、焦燥感、易怒性等
- ☐ 食事
 - ・ 嘔気・嘔吐、食欲低下、体重減少、過食等
- ☐ 排泄
 - ・ 便秘、下痢、尿閉、尿失禁等
- ☐ 心血管系
 - ・ 徐脈、不整脈、起立性低血圧、高血圧等
- ☐ 血液検査
 - ・ 肝酵素上昇、高血糖、低カリウム、低ナトリウム等

効果の評価（投与前後の定量的評価尺度の利用も推奨される）

- ☐ 患者本人の苦痛の軽減
- ☐ 介護者 / 家族の負担の軽減
- ☐ 定量的評価
 - 尺度としては NPI が広く用いられており、家族や介護者が評価する簡易版（NPI-Q）が存在する。
 - NPI : Neuropsychiatric Inventory
 - NPI-Q : Neuropsychiatric Inventory-Questionnaire

薬物治療のリスク・ベネフィット評価

- ☐ 薬物治療のリスク・ベネフィットを常に評価する。
- ☐ QOL の確保に逆効果であると判断すれば減量・中止を行う。

抗認知症薬

認知症症状の進行抑制について、アルツハイマー型認知症はコリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン）およびメマンチン、レビー小体型認知症はドネペジルが保険適用を受けている^{*}。また BPSD の種類によっては増悪することもあるため、リスクとベネフィットの観点から、使用の妥当性を常に検討すべきである。

※ドネペジル塩酸塩はレビー小体型認知症に対する保険適用を受けているが、ドネペジルの貼付剤はレビー小体型認知症に対する保険適用は受けていない。

有効性

1) アルツハイマー型認知症

コリンエステラーゼ阻害薬は、抑うつ、アパシー、不安、幻覚、妄想、興奮、易刺激性等に有効であったとの報告があるが、薬剤間・研究間ではばらつきがあり、実臨床では症例ごとに効果を評価する必要がある。特に、興奮や易刺激性については、むしろ誘発あるいは増悪させることがしばしばあるので注意を要する。リバスチグミン貼付剤が食欲低下に有効なことがある。メマンチンは、興奮、易刺激性、異常行動、妄想等に有効であることがあり、使用を考慮してもよい。

2) レビー小体型認知症

ドネペジルは、本邦で行われた臨床第Ⅱ相試験において、幻覚および認知機能の変動の合算スコアおよび妄想、幻覚、アパシー、抑うつ、の合算スコアで有効性が確認されたが²⁾、続く臨床第Ⅲ相試験では、幻覚および認知機能の変動の合算スコアのベースラインからの改善は認められたものの BPSD 全般への効果に関してプラセボとの有意差は認められなかった³⁾。しかし、最近のシステマティック・レビューでは、ドネペジルのレビー小体型認知症の幻視への有効性が比較的高いエビデンスレベルで示された⁴⁾。レビー小体型認知症では抗精神病薬への薬剤過敏性があることから、レビー小体型認知症に出現する幻視に対しては、まずコリンエステラーゼ阻害薬を試みることを推奨される。

副作用

コリンエステラーゼ阻害薬の投与に際しては、心伝導障害や不整脈（徐脈、房室ブロック等）、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、食欲不振、嘔気・嘔吐、腹痛、下痢、めまい、CK 上昇、貧血、過活動、易怒性等に注意する。

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患者には慎重に投与する。貼布剤では紅斑、掻痒、皮膚炎等の局所症状に注意する。

メマンチンの投与に際しては、けいれん、精神症状（激越、攻撃性、妄想等）、めまい、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。特に、高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス値：30mL/min 未満）がある例では、維持量は 1 日 1 回 10mg とする。

留意点

- 定められた開始用量から始め漸増する。ただし副作用により増量できない時には途中段階の用量で留めるか、又は他剤への変更を考慮する。
- 高齢、低体重、肝・腎機能低下、過敏等の状況を勘案し、添付文書の用量内で適宜投与量を調節する。
- 保険適用内の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等で介護負担がむしろ増大する場合は中止するか、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、本人の性格等多様な要因が関わるため、個々の症例においてどのような要因が関与しているかを考慮した上で最適な治療を行うよう努める。
- 薬物相互作用に注意する。コリンエステラーゼ阻害薬では、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。アマンタ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本人・家族との十分な話し合いのもとに行うことが望ましい。

抗精神病薬

BPSD に対して抗精神病薬を使用する際には、薬剤使用の一般的な利益・不利益を共有し、本人の意向を把握し、SDM を通じて使用の可否を決定するように努める。有効性の評価を行い、常に減量・中止が可能なかを検討し、長期使用は避ける。

アルツハイマー型認知症と診断された患者のうち、焦燥感、易刺激性、興奮に起因する過活動又は攻撃的言動が見られる患者に対しては、ブレクスピプラゾールが保険適用となる。また、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は、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）。この中で、ハロペリドールは錐体外路系副作用が強いことから、パーキンソン病、レビー小体型認知症には使用禁忌であることに留意する。

有効性

焦燥感、易刺激性、興奮に起因する過活動又は攻撃的言動が見られるアルツハイマー型認知症の患者に対しては、ブレクスピプラゾールが保険適用となっているため、前項の「BPSD 治療アルゴリズム」に定めた薬剤選択の原則を考慮した上で投与を検討する。なお、他の抗精神病薬との併用時のブレクスピプラゾールの有効性および安全性は確認されていないので、原則としてそのような併用は行わない^{5,6)}。

上記に対してブレクスピプラゾールが無効であった場合や、アルツハイマー型認知症以外の認知症における同様の症状に対しては、上記の厚生労働省保険局医療課長通達や既報告⁷⁾ 参照し、リスペリドン、ペロスピロン、クエチアピンの使用を考慮してもよい。

チアプリドは、脳梗塞後遺症に伴う精神興奮・徘徊・せん妄に保険適用があるため、血管性認知症患者における易刺激性・焦燥性興奮に対して使用を考慮してもよい。

アルツハイマー型認知症の患者において、幻覚・妄想、不安・抑うつ、睡眠障害等が、焦燥感、易刺激性、興奮に起因する過活動又は攻撃的言動に伴って生じた場合にも、ブレクスピプラゾールの使用を検討する。

睡眠障害に対しては、睡眠薬の項の記載に従った薬剤選択を行い、それでも改善のない場合は、クエチアピンの使用を考慮してもよい。

レビー小体型認知症の幻覚・妄想、易刺激性・焦燥性興奮、不安・抑うつ、睡眠障害に対して、クエチアピンの使用を考慮してもよい。

焦燥感、易刺激性、興奮を認めない徘徊に対しては、抗精神病薬のエビデンスは不十分であるため、非薬物的介入を推奨する。

副作用

抗精神病薬の使用は、死亡・転倒・骨折等のリスクを高める。

重大な副作用として、悪性症候群、遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、肝機能障害、横紋筋融解症、不整脈、高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、けいれん、無顆粒球症、肺塞栓症、深部静脈血栓症等があるので注意を要する。

その他よくみられる副作用として、眠気、ふらつき、過鎮静、認知機能低下、歩行障害、嚥下障害、誤嚥性肺炎、構音障害、寡動、振戦、起立性低血圧、食欲低下等がある。

留意点

- ☐ 診断と症状を見極め、それらが効能に合致する場合は保険適用のある薬剤を優先的に使用し、その次に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多元受容体作用抗精神病薬を使用する（9 ページ表参照）。
- ☐ 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。
- ☐ 常に減量・中止が可能かを検討し、長期使用は避ける。抗精神病薬で BPSD が軽快した場合には、投与開始 4 ヶ月以内に減量・中止を試みる。
- ☐ 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。悪性症候群等、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、1 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。
- ☐ アドレナリンを投与中の患者は抗精神病薬の投与は禁忌となる。

作用機序	薬剤名	推奨される 初期投与量 (mg) ^{※1)}	最大投与量 (mg) ^{※1)}	禁忌、高齢者投与に おける注意事項 ^{※2)}	対象となる BPSD
SDAM ^{※3)}	ブレクスピプラゾール	0.5	2	糖尿病では注意	アルツハイマー型認知症の焦燥感、易刺激性、興奮に起因する過活動又は攻撃的言動
SDA ^{※4)}	リスペリドン	0.5	2	糖尿病では注意 錐体外路系の副作用が出やすい	器質的疾患に伴う精神運動興奮状態・易怒性
	ペロスピロン	4	12	糖尿病では注意 錐体外路系の副作用が出やすい	器質的疾患に伴う精神運動興奮状態・易怒性
MARTA ^{※5)}	クエチアピン	12.5	100	糖尿病では禁忌 鎮静・催眠作用が強い	器質的疾患に伴う精神運動興奮状態・易怒性

※ 1) 推奨される初期投与量、最大投与量はエキスパートオピニオン（ワーキンググループおよび関連学会のコンセンサス）

※ 2) 禁忌、高齢者投与における注意事項は添付文書を参照

※ 3) セロトニン・ドパミン・アクティビティ・モジュレーター (serotonin dopamine activity modulator)

※ 4) セロトニン・ドパミン受容体拮抗薬 (serotonin dopamine antagonist)

※ 5) 多元受容体作用抗精神病薬 (multi-acting receptor-targeted antipsychotics)

抗うつ薬

抗うつ薬はうつ病・うつ状態に保険適用があるが、その使用に際しては、患者のリスク・ベネフィットを考慮し、SDM を通じて使用の可否を決定する。使用後は定期的に有効性と安全性の評価を行い、漫然と使用せず、常に減量・中止が可能かを検討する。三環系抗うつ薬は、認知機能低下等の副作用があるため原則として使用しない。

有効性

認知症患者の抑うつ症状に対する抗うつ薬全般の有効性は確立されていないが^{8,9)}、いくつかの新規抗うつ薬による有効性が報告されている¹⁰⁻¹²⁾。抑うつ症状に対して、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)、ミルタザピンの使用を考慮してもよい。

不眠に対して、トラゾドンの有効性が報告されている^{13,14)}。

前頭側頭型認知症の脱抑制に対して SSRI の有効性が報告されている^{15,16)}。

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、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)、低ナトリウム血症等である。

SSRI で頻発する副作用は、嘔気・下痢等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、漸増する等により対応する。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おり、NSAIDs や抗血小板薬との併用は出血のリスクをさらに高めるので注意を要する。

SNRI で留意する副作用として、前立腺肥大の症状の悪化がある。

留意点

- 低用量（推奨される初期投与量参照）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。
- 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、添付文書等の医薬情報の確認を要する。

種類・作用機序	薬剤名	推奨される初期投与量 (mg) ※1)	最大投与量 (mg) ※1)	禁忌、高齢者投与における注意事項 ※2)
SSRI ※3)	フルボキサミン	25	100	ラメルテオン、メラトニン との併用禁忌 SIADH ※8)、出血傾向に注意
	パロキセチン	10 徐放錠：12.5	20 徐放錠：25	SIADH、出血傾向に注意
	セルトラリン	25	100	出血傾向に注意
	エスシタロプラム	5	20	QT 延長に禁忌
SNRI ※4)	ミルナシプラン	25	60	尿閉（前立腺肥大等）に禁忌 低ナトリウム血症、SIADH に注意
	デュロキセチン	20	40	高度肝・腎機能障害、閉塞隅角緑内障に禁忌 低ナトリウム血症、SIADH に注意
	ベンラファキシン	37.5	150	高度肝・腎機能障害に禁忌 低ナトリウム血症、SIADH に注意
NaSSA ※5)	ミルタザピン	7.5	30	－
S-RIM ※6)	ボルチオキセチン	5	20	低ナトリウム血症、SIADH に注意
SARI ※7)	トラゾドン	25	100	－

※ 1) 推奨される初期投与量、最大投与量はエキスパートオピニオン（ワーキンググループおよび関連学会のコンセンサス）

※ 2) 禁忌、高齢者投与における注意事項は添付文書を参照。本表に挙げられている抗うつ薬はすべて MAO 阻害薬との併用は禁忌である。高齢者では抗うつ薬による低ナトリウム血症と出血傾向に対する注意を要する。

※ 3) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor)

※ 4) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin noradrenaline reuptake inhibitor)

※ 5) ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬 (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant)

※ 6) セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬 (serotonin reuptake inhibitor and serotonin modulator)

※ 7) セロトニン遮断再取り込み阻害薬 (serotonin antagonist and reuptake inhibitor)

※ 8) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone)

睡眠導入薬

まず、睡眠衛生指導（朝の日光浴、日中の適度な運動、昼寝は30分以内に留める、カフェイン摂取の制限等）を主とした非薬物療法的介入を試みる。患者のリスク・ベネフィットを考慮し、SDMを通じて使用の可否を決定する。

有効性

オレキシン受容体拮抗薬は、軽度から中等度のアルツハイマー型認知症患者の睡眠障害に対して、夜間の睡眠時間の増加や入眠後の覚醒時間を短縮する効果等が報告されており、まず使用を検討する^{13,14,17,18)}。

メラトニン受容体作動薬は、認知症患者の睡眠障害に対する十分なエビデンスがないが、副作用が少ないため使用を検討してもよい。

ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は、従来、認知症の睡眠障害に広く処方されているが、これまで認知症患者に対するランダム化比較試験は行われておらず、有効性の科学的根拠は不十分であり、かつ、せん妄、転倒、認知機能低下、身体的・精神的依存等のリスクがあるため、基本的に使用は推奨されない。超短時間作用型の非ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるゾルピデム、ゾピクロン、エスゾピクロンは、これらの中では比較的副作用が出にくいいため使用を考慮してもよいが、やはり転倒等には十分留意する。ベンゾジアゼピン系抗不安薬を睡眠障害に使用することは推奨しない。

なお、レビー小体型認知症のレム期睡眠行動異常症に対しては、抗てんかん薬であるクロナゼパムの使用を考慮してもよい¹⁹⁾。

副作用

オレキシン受容体拮抗薬およびメラトニン受容体作動薬は、軽度から中等度のアルツハイマー型認知症患者において、プラセボより有害事象が多いという報告はないが、眠気やふらつき等が起きることがあるので注意を要する。非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は、鎮静作用や筋弛緩作用からふらつきやすく、転倒や骨折のリスクが高くなるので、夜間のトイレ等に際しては注意を要する。

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、オレキシン受容体拮抗薬やメラトニン受容体作動薬への切り替えを検討する。

作用機序	薬物名	推奨される初期投与量 (mg) ※1)	最大投与量 (mg) ※1)	禁忌、高齢者投与における注意事項 ※2)
オレキシン受容体拮抗薬 ※3)	レンボレキサント	2.5~5	10	重度の肝障害では禁忌
	スボレキサント	10~15	20	クラリスロマイシンや抗真菌薬等併用禁忌薬に注意
メラトニン受容体作動薬	ラメルテオン	8	8	フルボキサミンとの併用禁忌
ω1受容体作動薬 ※4)	エスゾピクロン	1	2	服用後のもうろう状態等への警告あり

※ 1) 推奨される初期投与量、最大投与量はエキスパートオピニオン（ワーキンググループおよび関連学会のコンセンサス）

※ 2) 禁忌、高齢者投与における注意事項は添付文書を参照

※ 3) 国内3剤目のオレキシン受容体拮抗薬であるダリドレキサントが、2024年12月より発売開始となっている。

※ 4) ゾルピデム 5~10mg、ゾピクロン 7.5~10mg も可

抑肝散（抑肝散加陳皮半夏も含む）

抑肝散は神経症や不眠症に対して保険適用がある。また、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、血管性認知症等を含む認知症患者における幻覚、妄想、焦燥性興奮に対して有効であったとの報告があるが、アルツハイマー型認知症のみを対象としたメタ解析では有効性が示されておらず²⁰⁾、科学的根拠は十分でなく、必要な場合に考慮してもよい。特に高齢者の興奮症状の場合は、副作用の観点から抗精神病薬投与の前に検討することは可能である。抑肝散は 2.5～7.5g で使用される。抑肝散加陳皮半夏は、体力が低下し、胃腸症状（食欲不振や嘔気、胃の不快感）がある場合に使用してもよい。

留意点

- ☐ 高齢者において概ね良好な忍容性を示すが、抑肝散による低カリウム血症に注意し、定期的な血液検査を実施する。
- ☐ 漫然と長期に投与せず減量・中止を検討する。

抗不安薬

セロトニン作動薬であるタンドスピロンは、認知症患者に出現する不安・心気症状に有効であることがあり、1日 15mg～30mg の使用を考慮してもよい^{21, 22)}。ただし、作用の発現が遅い特徴を考慮し、慎重に症状を観察し、眠気やめまいの出現に注意する。

ベンゾジアゼピン系抗不安薬は、75歳以上の高齢者や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、身体的・精神的依存のリスクが高まるため、原則として認知症患者の不安症状に対する使用は推奨されない。すでに使用されている場合は、減量・中止が可能なかを検討する。

留意点

ベンゾジアゼピン系抗不安薬の減量・中止の仕方

- ☐ 減量・中止は、漸減法や隔日法を用いて少しずつ減らしていく。
- ☐ 漸減法では、1～2週間ごとに服用量の 25% ずつ減らしていく。
- ☐ 減量の途中で離脱症状が出現した場合には、一旦離脱症状が生じた量よりも少し上の量に戻し、再び減量を開始する。
- ☐ 長時間作用型薬剤では、隔日法で少しずつ休薬日を増やしていく方法もある。

参考文献

- 1) 認知症の治療の際には薬物療法・非薬物療法・ケアをどのように施行するか 認知症疾患診療ガイドライン 2017. 医学書院 ; 2017, p56
- 2) Mori E, Ikeda M, Kosaka K, Donepezil-DLB Study Investigators. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* . 2012 Jul;72(1):41–52.
- 3) Ikeda M, Mori E, Matsuo K, Nakagawa M, Kosaka K. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled, confirmatory phase III trial. *Alzheimers Res Ther*. 2015 Feb 3;7(1).
- 4) Stinton C, McKeith I, Taylor JP, Lafortune L, Mioshi E, Mak E, et al. Pharmacological management of Lewy body dementia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* . 2015 Aug 1;172(8):731–42.
- 5) Grossberg GT, Kohegyi E, Mergel V, Josiassen MK, Meulien D, Hobart M, et al. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of agitation in Alzheimer’s dementia: Two 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* . 2020 Apr;28(4):383–400.
- 6) Nakamura Y, Adachi J, Hirota N, et al. Brexpiprazole treatment for agitation in Alzheimer’s dementia: A randomized study. *Alzheimers Dement* 2024; 20: 8002–11.
- 7) Mühlbauer V, Möhler R, Dichter MN, Zuidema SU, Köpke S, Luijendijk HJ. Antipsychotics for agitation and psychosis in people with Alzheimer’s disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* . 2021 Dec 17;12(1):CD013304.
- 8) Orgeta V, Tabet N, Nilforooshan R, Howard R. Efficacy of antidepressants for depression in Alzheimer’s disease: Systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* . 2017;58(3):725–33.
- 9) Lenouvel E, Tobias S, Mühlbauer V, Dallmeier D, Denking M, Klöppel S, et al. Antidepressants for treating depression among older adults with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* . 2024 Oct;340(116114):116114.
- 10) Zhang J, Zheng X, Zhao Z. A systematic review and meta-analysis on the efficacy outcomes of selective serotonin reuptake inhibitors in depression in Alzheimer’s disease. *BMC Neurol* . 2023 May 31;23(1):210.
- 11) Wang H, Li S, Zhang J, Peng W, Li T, Zhang J. Efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors-related antidepressants in Alzheimer’s disease: a meta-analysis. *Eur J Med Res* . 2024 Aug 29;29(1):438.
- 12) He Y, Li H, Huang J, Huang S, Bai Y, Li Y, et al. Efficacy of antidepressant drugs in the treatment of depression in Alzheimer disease patients: A systematic review and network meta-analysis. *J Psychopharmacol* . 2021 Aug;35(8):901–9.
- 13) Bedward A, Kaur J, Seedat S, Donohue H, Kow CS, Rasheed MK, et al. Pharmacological interventions to improve sleep in people with Alzheimer’s disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Neurother* . 2024 May;24(5):527–39.
- 14) McCleery J, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* . 2020 Nov 15;11(11):CD009178.
- 15) Burley CV, Burns K, Brodaty H. Pharmacological and nonpharmacological approaches to reduce disinhibited behaviors in dementia: a systematic review. *Int Psychogeriatr* . 2022 Apr;34(4):335–51.
- 16) Nisar M, Abubaker ZJ, Nizam MA, et al. Behavioral and cognitive response to selective serotonin reuptake inhibitors in frontotemporal lobar degeneration: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neuropharmacol* 2021; 44: 175–83.
- 17) Herring WJ, Ceesay P, Snyder E, Bliwise D, Budd K, Hutzelmann J, et al. Polysomnographic assessment of suvorexant in patients with probable Alzheimer’s disease dementia and insomnia: a randomized trial. *Alzheimers Dement*. 2020 Mar;16(3):541–51.
- 18) Moline M, Thein S, Bsharat M, Rabbee N, Kemethofer-Waliczky M, Filippov G, et al. Safety and efficacy of lemborexant in patients with irregular sleep-wake rhythm disorder and Alzheimer’s disease dementia: Results from a phase 2 randomized clinical trial. *J Prev Alzheimers Dis* 2021; 8: 7–18.

- 19) Howell M, Avidan AY, Foldvary-Schaefer N, et al. Management of REM sleep behavior disorder: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2023; 19: 759–68.
- 20) Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Yokukansan in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Alzheimers Dis* . 2016 Sep 6;54(2):635–43.
- 21) Sato S, Mizukami K, Asada T. A preliminary open-label study of 5-HT1A partial agonist tandospirone for behavioural and psychological symptoms associated with dementia. *Int J Neuropsychopharmacol* . 2007 Apr;10(2):281–3.
- 22) Ochi S, Mori T, Iga JI, Ueno SI. 5-HT(1A) partial agonist tandospirone for behavioral and psychological symptoms in oldest-old patients with dementia at a special elderly nursing home. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2021;19(3):514–20.

利益相反 (COI)

日本医学会「日本医学会 COI 管理ガイドライン2022」に基づく利益相反指針に従い、利益相反を公開した。

・新井 哲明（主任研究者）

エーザイ株式会社、イーライリリー株式会社、大塚製薬株式会社、住友ファーマ株式会社

・笠貫 浩史（分担研究者）

エーザイ株式会社、住友ファーマ株式会社

・小林 良太（分担研究者）

エーザイ株式会社、住友ファーマ株式会社、興和株式会社

・品川俊一郎（分担研究者）

エーザイ株式会社、住友ファーマ株式会社

・根本 清貴（分担研究者）

PDR ファーマ株式会社、大塚製薬株式会社

・馬場 元（分担研究者）

大塚製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、住友ファーマ株式会社、ヴィアトリス製薬

・東 晋二（分担研究者）

なし

COI マネージメント

1. ガイドラインは、研究におけるエビデンスを最優先して決定したが、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とした。
2. ガイドラインの内容については、関係学会からの客観的な査読・審査の上で最終的に決定し、その旨を記載した。
3. 研究者全員からの申告を受けた主任研究者において管理の上「R 6 厚生労働科学特別研究事業報告書：アルツハイマー病の新しい抗 A β 抗体薬および BPSD 治療薬対応のための診療指針策定のための調査研究」にて開示している。

ワーキンググループメンバー

- ・新井 哲明……筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学
- ・笠貫 浩史……聖マリアンナ医科大学神経精神科学教室
- ・小林 良太……山形大学医学部精神医学講座
- ・品川俊一郎……東京慈恵会医科大学精神医学講座
- ・根本 清貴……筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学
- ・馬場 元……順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院メンタルクリニック
- ・東 晋二……東京医科大学茨城医療センターメンタルヘルス科

付録：本ガイドラインでとりあげている薬剤の効能・効果

抗認知症薬

一般名（製品名）	効能・効果
ドネペジル塩酸塩（アリセプト）	▪ アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制症
ガランタミン（レミニール）	▪ 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制
リバスチグミン （イクセロンパッチ、リバスタッチパッチ）	▪ 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制
メマンチン塩酸塩（メモリー）	▪ 中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

抗精神病薬

一般名（製品名）	効能・効果
ブレクスピプラゾール（レキサルティ）	▪ 統合失調症 ▪ うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る） ▪ アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する過活動又は攻撃的言動
リスペリドン（リスパダール）	▪ 統合失調症 ▪ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性
ペロスピロン（ルーラン）	▪ 統合失調症
クエチアピン（セロクエル）	▪ 統合失調症
クエチアピン（ビプレッソ徐放錠）	▪ 双極性障害におけるうつ症状の改善
プロナンセリン （ロナセン、ロナセンテープ）	▪ 統合失調症
アリピプラゾール（エビリファイ）	▪ 統合失調症 ▪ 双極性障害における躁症状の改善 ▪ うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る） ▪ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性
オランザピン（ジプレキサ）	▪ 統合失調症 ▪ 双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善 ▪ 抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）

抗うつ薬

一般名（製品名）	効能・効果
フルボキサミン（デプロメール、ルボックス）	- うつ病・うつ状態 - 強迫性障害 - 社会不安障害
パロキセチン（パキシル）	- うつ病・うつ状態 - パニック障害 - 強迫性障害 - 社会不安障害 - 外傷後ストレス障害
セルトラリン（ジェイゾロフト）	- うつ病・うつ状態 - パニック障害 - 外傷後ストレス障害
エスシタロプラム（レクサプロ）	- うつ病・うつ状態 - 社会不安障害
ミルナシプラン（トレドミン）	うつ病・うつ状態
デュロキセチン（サインバルタ）	- うつ病・うつ状態 - 下記疾患に伴う疼痛 ▶糖尿病性神経障害 ▶線維筋痛症 ▶慢性腰痛症 ▶変形性関節症
ベンラファキシン（イフェクサー SR）	うつ病・うつ状態
ミルタザピン（リフレックス、レメロン）	うつ病・うつ状態
ボルチオキセチン（トリンテリックス）	うつ病・うつ状態
トラゾドン（デジレル、レスリン）	うつ病・うつ状態

睡眠薬

一般名（製品名）	効能・効果
レンボレキサント（デエビゴ）	不眠症
スボレキサント（ベルソムラ）	不眠症
ラメルテオン（ロゼレム）	不眠症における入眠困難の改善
エスゾピクロン（ルネスタ）	不眠症

抑肝散・タンドスピロン

一般名（製品名）	効能・効果
抑肝散（ツムラ抑肝散エキス顆粒）	- 虚弱な体質で神経がたかぶるものの次の諸症 ▶神経症 ▶不眠症 ▶小児夜なき ▶小児疳症
タンドスピロンクエン酸塩（セディール）	- 神経症における抑うつ、恐怖 - 心身症（自律神経失調症、本態性高血圧症、消化性潰瘍）における身体症候ならびに抑うつ、不安、焦躁、睡眠障害

令和6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）

アルツハイマー病の新しい抗Aβ抗体薬およびBPSD治療薬対応のための診療指針策定のための調査研究班作成