

高齢者に対する向精神薬の 安全な薬物療法

筑波大学大学院人間総合科学研究科
水上勝義

1

向精神薬の代表的副作用

- 過鎮静
- 認知機能低下
- 運動機能低下（ふらつき、転倒、錐体外路症状）
- 自律神経/心機能への影響（便秘、起立性低血圧、心機能障害ほか）

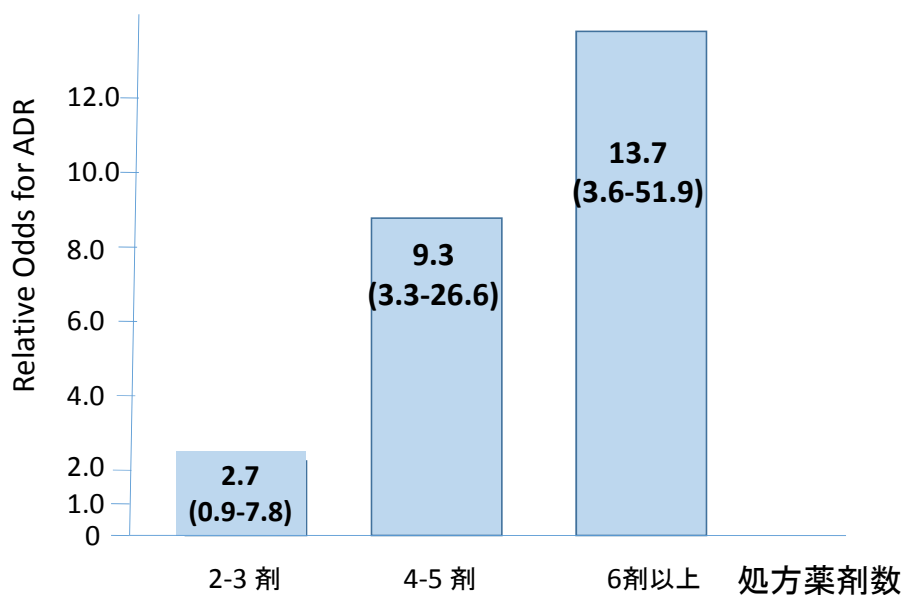
2

回復可能な認知症の原因	部分改善	寛解	合計 n (%)
うつ病	36	4	40 (23.8)
薬剤	18	13	31 (18.5)
正常圧水頭症	15	1	16 (9.5)
甲状腺疾患	10	1	11 (6.5)
腫瘍	11	0	11 (6.5)
アルコール	7	1	8 (4.8)
B12欠乏	5	0	5 (3.0)
肝障害	4	0	4 (2.4)
感染症	4	0	4 (2.4)
その他	13	2	15 (8.9)
特定できず	13	0	13 (7.7)
合計	145	23	168 (100.0)

Weytingh M.Dら (1995)を改変

3

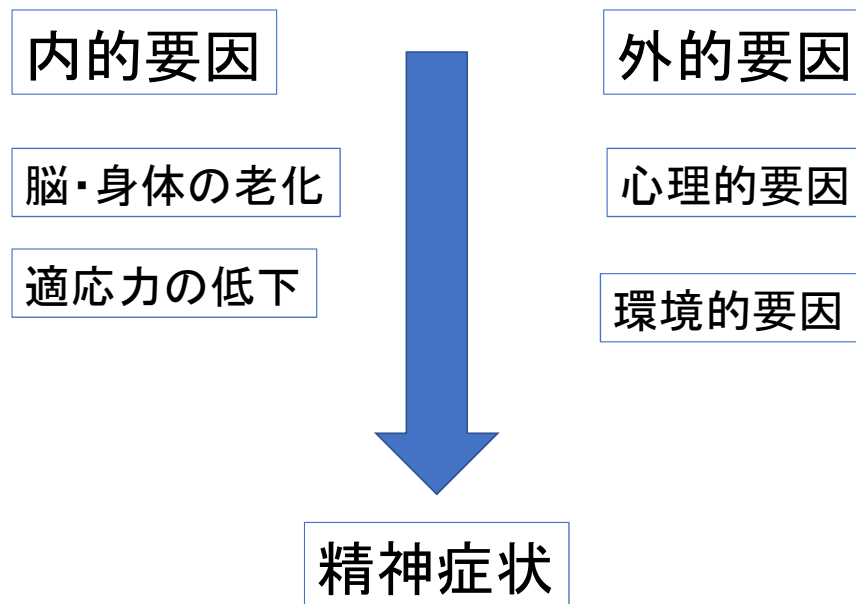
処方数の増加と共に認知障害のリスクが増加



Larson et al, 1987

4

高齢者の精神症状の背景; 多因性



非薬物的対応が重要

5

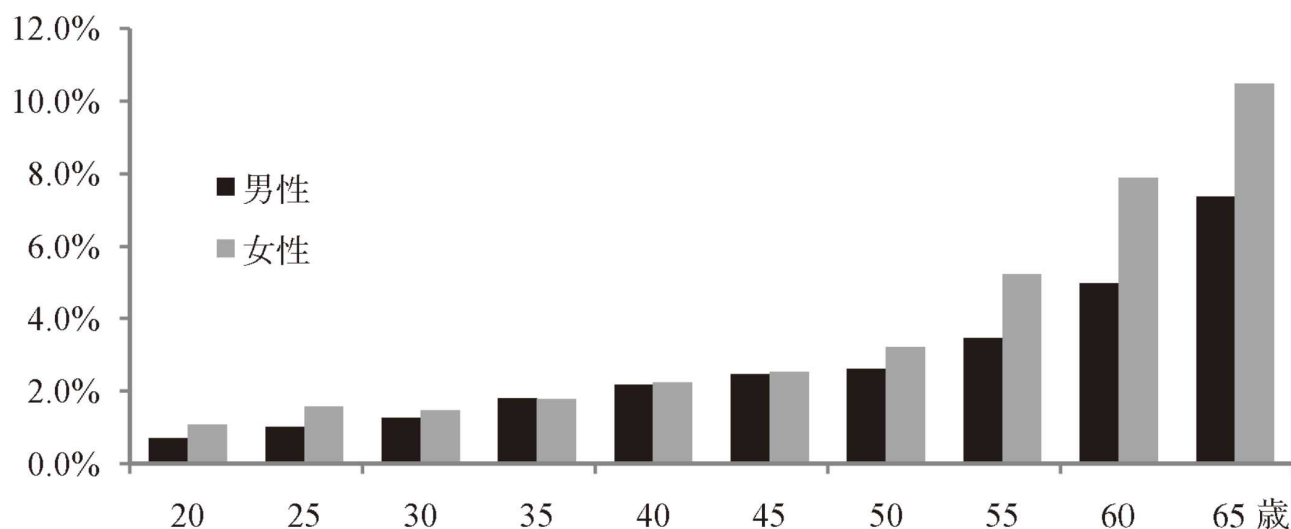
高齢者の慢性不眠の背景

- 不活発な生活等生活習慣の問題
- 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
- 薬剤による影響
(例; 抗パーキンソン剤、SSRI、副腎皮質ステロイド、降圧剤、高脂血症治療剤、気管支拡張剤他)

→ 不眠の背景に対するアプローチ、睡眠衛生指導

6

睡眠薬の年齢階層別処方割合

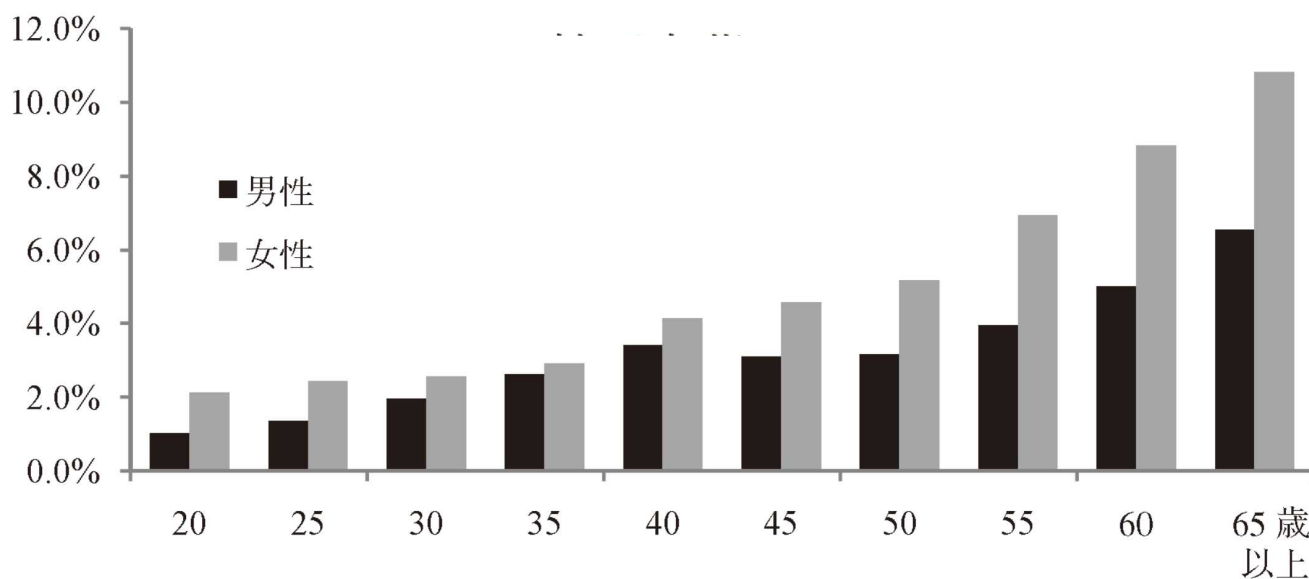


三島和夫 診療報酬データを用いた向精神薬処方に関する実態調査研究.
厚生労働科学研究費補助金・厚生労働科学特別研究事業「向精神薬の処方実態に関する国内外の比較研究」
平成22年度分担研究報告書

睡眠薬の中止は容易でなく、減量や切替など様々な工夫が必要
(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」)

7

高齢者は抗不安薬の処方割合も高い



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

8

サマリー 睡眠薬

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)

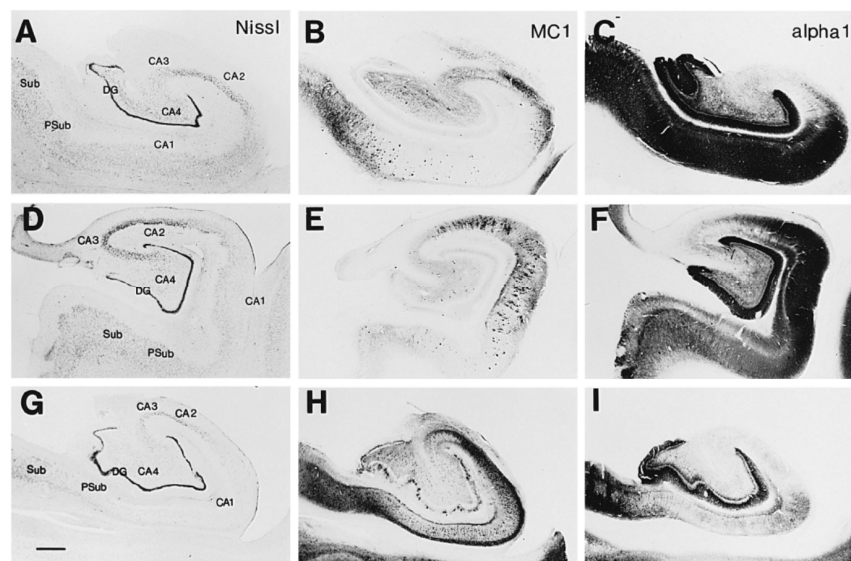


高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015

9

認知症に対する睡眠薬のエビデンスはない

ベンゾジアゼピン系も非ベンゾジアゼピン系も $\alpha 1$ 受容体が睡眠に重要だが...



AD海馬におけるGABA α 1受容体の低下

Mizukami et al, Brain Res, 1998 10

75歳以上のうつのリスク因子

CES-D16<,N=1963/CES-D16≥,N=887

Characteristics	Depressive symptoms (CES-D ≥ 16)	
	Simple LR OR (95% CI)	Multiple LR OR (95% CI)
年齢	1.05 (1.03 to 1.07)	(0.96 to 1.01)
認知機能の低下	4.61 (3.73 to 5.70)	3.62 (2.89 to 4.54)
日常生活の困難さ	4.23 (3.50 to 5.11)	2.48 (2.01 to 3.07)
転倒のおそれ	2.85 (2.39 to 3.38)	1.85 (1.52 to 2.25)
日中ひとりであること	2.05 (1.72 to 2.44)	1.77 (1.46 to 2.15)
慢性の身体疾患の存在	2.06 (1.67 to 2.54)	1.44 (1.14 to 1.83)
独身	1.79 (1.52 to 2.12)	(0.96 to 1.61)
教育年数	1.69 (1.40 to 2.03)	1.45 (1.18 to 1.78)
女性	1.65 (1.39 to 1.95)	(0.84 to 1.01)
職業	1.58 (1.33 to 1.89)	(0.94 to 1.43)

Petronella J et al, Journal of affective disorders 2008

11

サマリー うつ病

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。

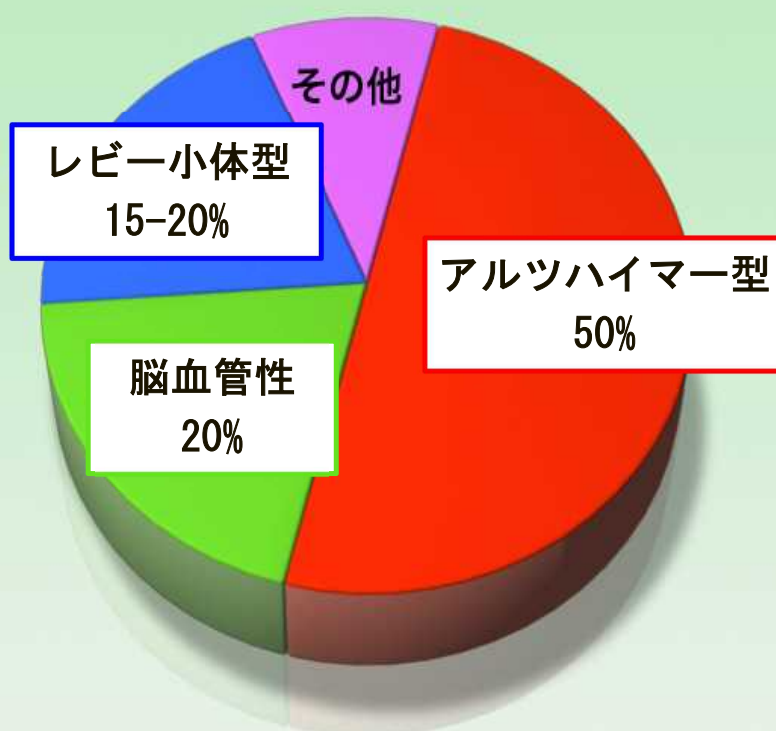
(エビデンスの質: 低、推奨度: 強)

高齢者に対する抗うつ治療の有害事象を減らす留意点

- 高齢になるほど抗うつ薬と非薬物的対応の効果の差が小さい
- 認知症のうつに対するエビデンスは明らかではない
 - 心理環境面へのアプローチなど多面的な対応が求められる
- 併用薬が多い高齢者ではSSRIの相互作用に注意が必要。
フルボキサミンとラメルテオンは併用禁忌
 - 比較的安全な薬剤にも注意が必要
- 一見うつに見えるアパシーをSSRIが悪化させるリスクあり
 - 病状の見極めが大切
- 自殺念慮や精神病症状を認める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「大うつ病性障害」の治療ガイドラインhttp://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood_disorder/)
 - 重症例は専門医に紹介する

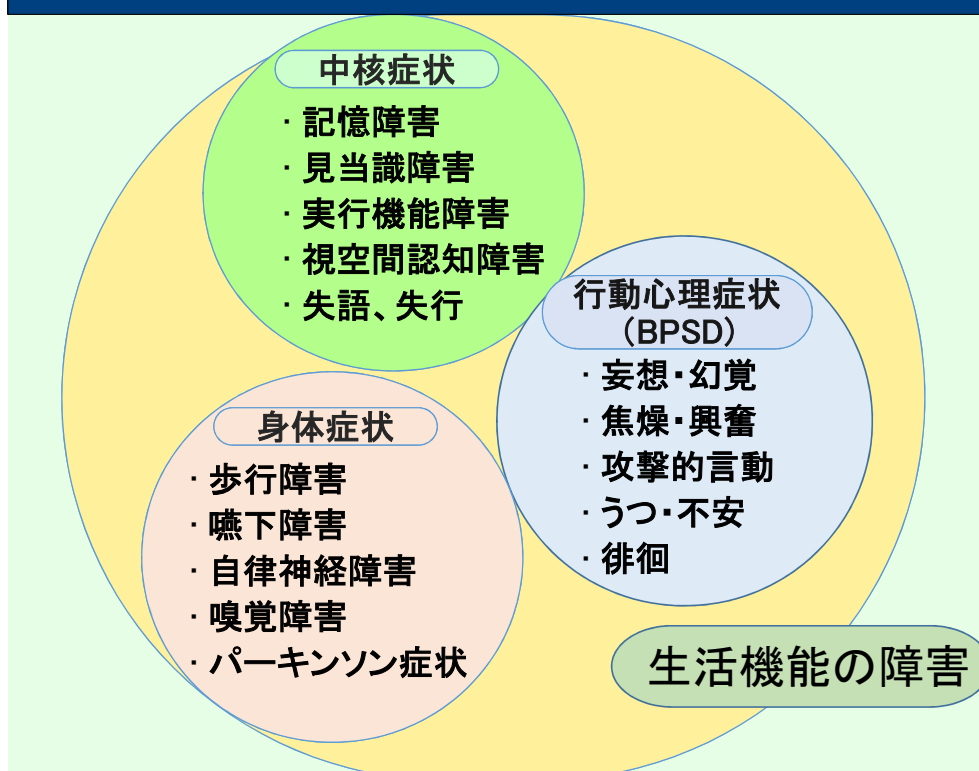
13

認知症の原因疾患



14

認知症の症状



15

BPSDに関するガイドライン

- ・ 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(第2版)
- ・ 認知症疾患治療ガイドライン2017
- ・ 高齢者の安全な薬物療法2015(特に慎重な投与を要する薬物のリスト)
- ・ Beer's criteria(米国) Potentially Inappropriate Medication Use in Older Patients
- ・ STOPP/START(欧州) Screening Tool of Older Person's appropriate Prescriptions

主な対象は実地医家

非薬物療法の重要性を指摘し、安全性を強調

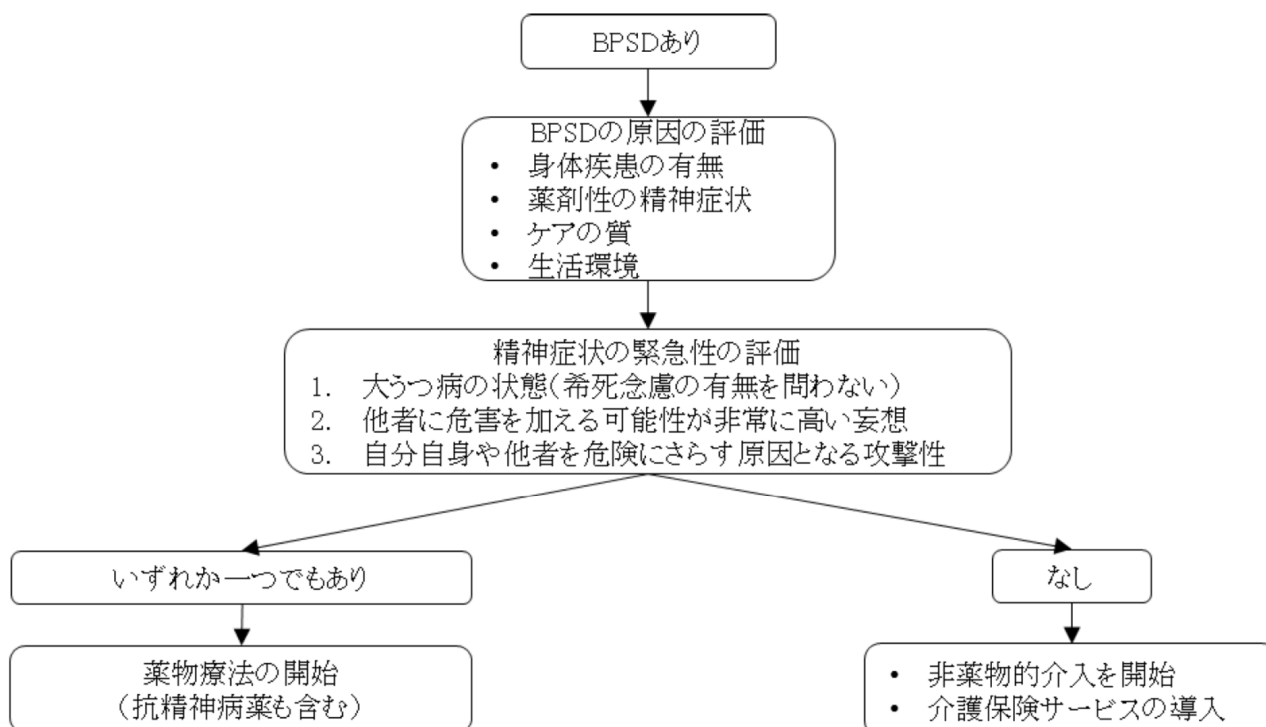
16

ガイドライン第2版の利用にあたって

- 今回の改訂は治療アルゴリズムや各薬剤の有効性と副作用を中心に分かりやすく記載した小改訂であり、従来のガイドライン（初版）の継続利用も可能であるが、医療安全の観点から第2版の使用を推奨する。
- EBM に基づく認知症治療ガイドラインは既に日本神経学会を中心にまとめられたものがあるが、ここではそのエビデンスを踏まえてより実践的なガイドライン作成を意図した。
- まずは非薬物的介入をご家族や介護スタッフと検討し実施すること。その上でもなお症状が改善しない際に薬物療法を考慮すること。
- 向精神薬（抗認知症薬、抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬、抗不安薬、睡眠導入薬など）は、認知症を専門とする医師による診断と治療方針を踏まえて使用されることを推奨する。
- 激しい BPSD と関連してご本人やご家族の生命や健康を損なうおそれがある場合は、各地区の認知症疾患医療センターとの連携を、また特に急を要する場合には精神科救急システムとの連携を推奨する。
- 本ガイドラインに基づく診療を継続する中で病状が悪化していると判断される場合は、認知症を専門とする医師や認知症疾患医療センターとの医療連携を図ることを推奨する。
- 継続使用で BPSD が軽快していると判断できる場合は、減量・中止の重要性に常に留意し、必要に応じて減量・中止を実施し、できるだけ長期使用は避けることを推奨する。
ただし、BPSD が軽快した段階での抗認知症薬の減量・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、必要に応じて医療連携のもとご本人やご家族の理解を得ながら慎重に行うことを推奨する。

17

BPSDの治療方針に関するフローチャート



サマリー BPSD

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)

高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015

19

レビー小体型認知症(DLB)のBPSD治療は要注意

1. DLBのBPSDに対する治療エビデンスは極めて乏しい
2. 抗精神病薬に対する過敏性（前駆期からすでに傾向あり）
(Takahashi S, Mizukami K, Arai T, et al. J Alzheimers Dis. 50(3):751-758,2016)

3. DLBに気づかない場合が多い

うつ病, アルツハイマー病など

(高橋晶、水上勝義、朝田隆. 老年精神医学雑誌22（増刊I）60-64, 2011

4. 抗認知症薬のBPSDに対する効果を評価することは一法

20

10079名のAD患者に対する専門医に対する前向き調査 抗精神病薬を新規投与後11-24週で死亡率が上昇

Mortality rate and odds ratio

	Exposed					
	All	Previous medication, >180 d, n = 3102	Previous medication, 91-180 d, n = 755	Previous medication, 31-90 d, n = 662	Previous medication, 1-30 d, n = 354	New users, n = 85
Mortality rate (%)						
At 10 wk	1.3	1.2	1.3	1.8	0.8	0
At 24 wk	2.0	1.8	2.1	2.4	3.2	9.4
Whole periods	3.4	3.1	3.5	4.3	4.1	9.4
Odds ratio (crude)						
At 10 wk	1.20 (0.83-1.73)	1.13 (0.75-1.72)	1.23 (0.62-2.42)	1.69 (0.90-3.17)	0.78 (0.24-2.51)	0 (—)
At 24 wk	1.10 (0.82-1.48)	0.98 (0.70-1.38)	1.13 (0.65-1.98)	1.31 (0.75-2.28)	1.74 (0.90-3.39)	5.46 (2.56-11.67)
Whole periods	1.14 (0.90-1.43)	1.03 (0.79-1.35)	1.17 (0.76-1.80)	1.46 (0.96-2.22)	1.40 (0.78-2.50)	3.38 (1.60-7.14)
Odds ratio (adjusted)*						
At 10 wk	1.32 (0.81-2.14)	1.38 (0.80-2.36)	0.98 (0.37-2.58)	1.63 (0.72-3.69)	0.73 (0.17-3.13)	0 (—)
At 24 wk	1.01 (0.70-1.46)	0.84 (0.54-1.31)	0.98 (0.50-1.90)	1.29 (0.67-2.48)	1.17 (0.49-2.82)	3.92 (1.59-9.66)
Whole periods	1.11 (0.82-1.50)	1.01 (0.72-1.43)	0.97 (0.55-1.69)	1.43 (0.85-2.41)	1.04 (0.48-2.22)	2.53 (1.04-6.14)

NOTE. Odds ratios (vs controls) are shown with 95% confidence interval.

Mortality rates are indicated as percentage.

*Covariate: age, sex, body weight, height, in/outpatient, comorbidity, impaired level of dementia, care level.

(Arai H, et al. *Alzheimers Dement.* 2016;12:823-30)

21

抗精神病薬の減量・中止について

- 新規投与後11-24週の死亡率が上昇

(Arai H, et al. *Alzheimers Dement.* 2016;12:823-30)

- 十分な治療効果を認めた患者に対して、開始から4ヶ月以内に減量・中止を試みる(米国精神医学会ガイドライン)

(Reus VI, et al. *Am J Psychiatry.* 2016;173:543-546)

→投与開始3-4ヶ月が減量開始の目安

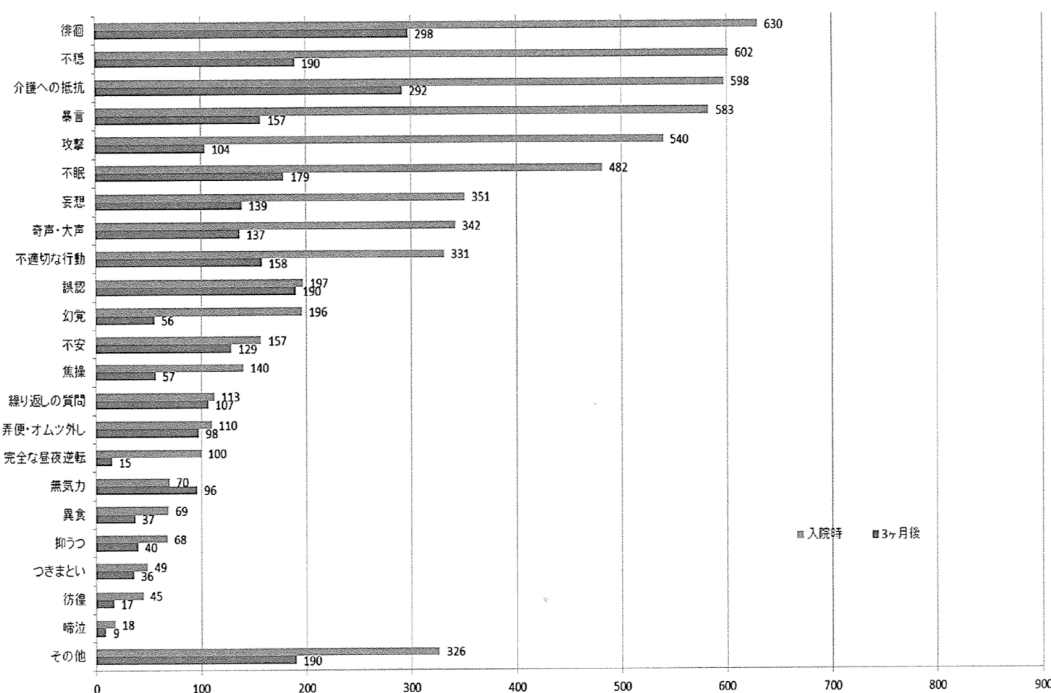
- かかりつけ医にとって使い方のみならず減量の仕方もむずかしい
- 専門医とかかりつけ医の連携が重要

22

BPSD等認知症症状の入院前と入院3ヶ月後の変化

日本精神病院協会(1204病院)および会員外認知症疾患医療センター(165施設)の調査から

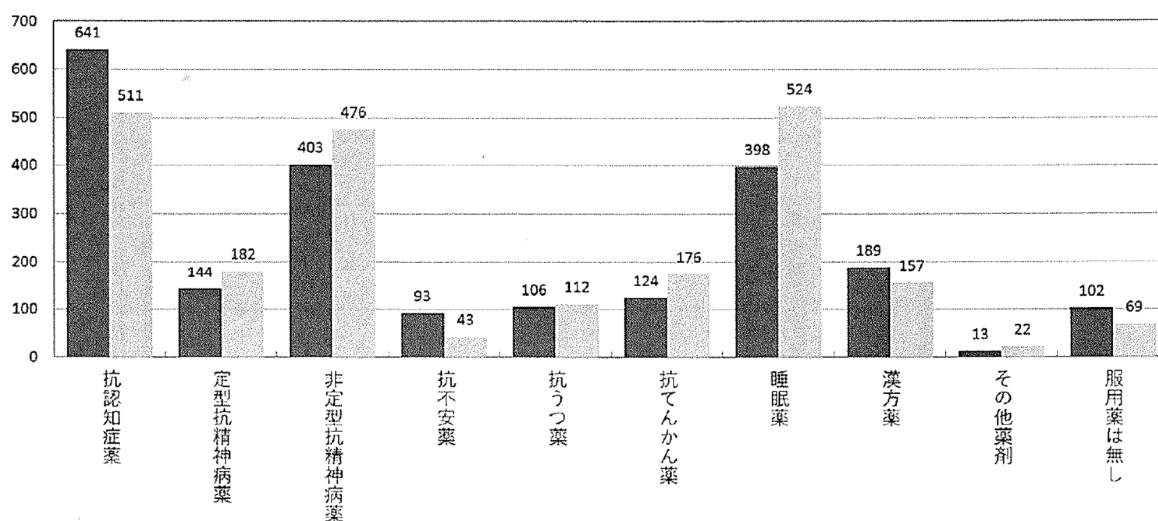
- 平成28年1月1日から7月31日に新規入院したCDR3のアルツハイマー型認知症患者が対象



認知症の症状が進んできた段階における医療・介護のあり方に関する調査研究事業報告書、日本精神病院協会 高齢者医療・介護保険委員会平成29年3月

23

抗認知症薬および向精神薬の入院前と退院時・入院3ヶ月後の変化

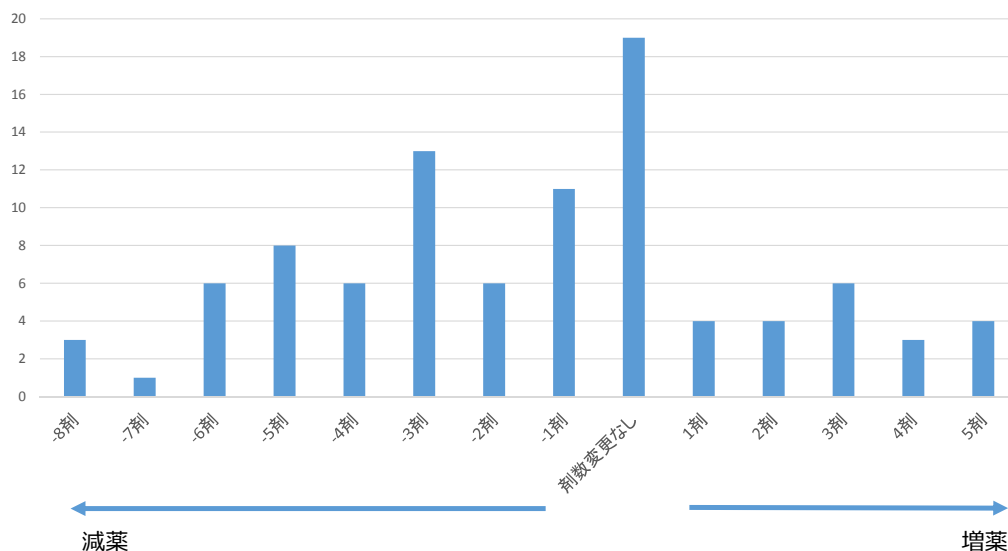


認知症の症状が進んできた段階における医療・介護のあり方に関する調査研究事業報告書、日本精神病院協会 高齢者医療・介護保険委員会平成29年3月

24

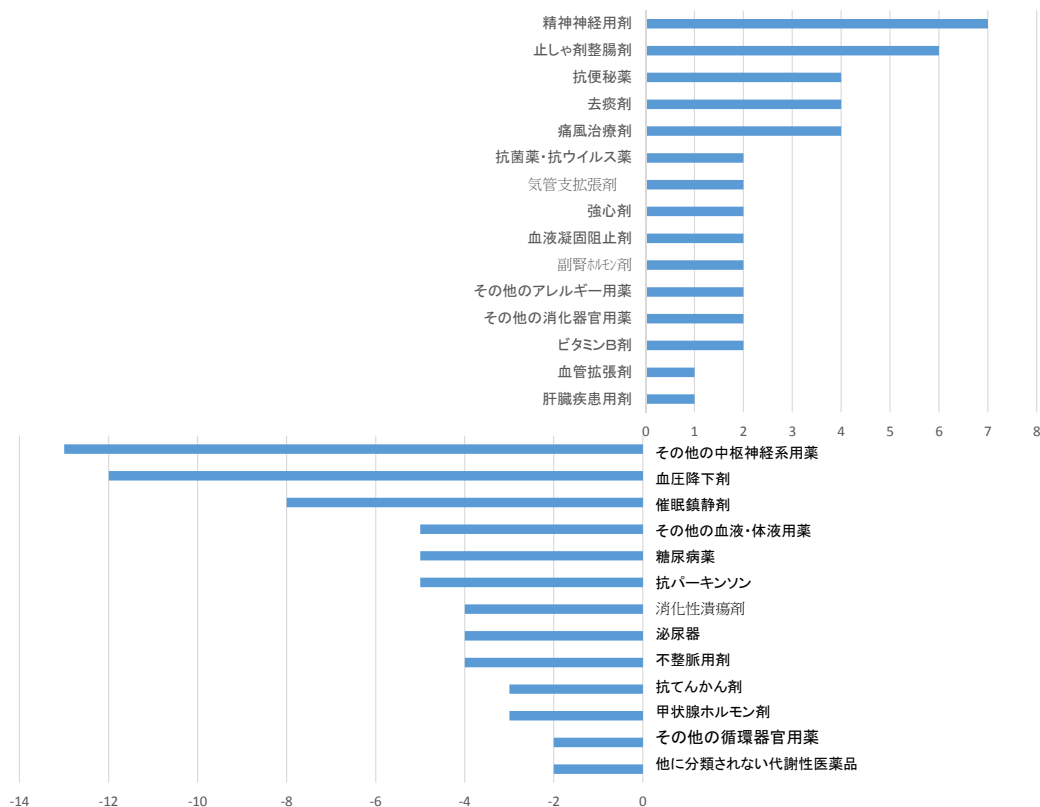
入院前後における処方薬剤数の増減

医療療養病棟ならびに介護療養病棟における5年間の調査から

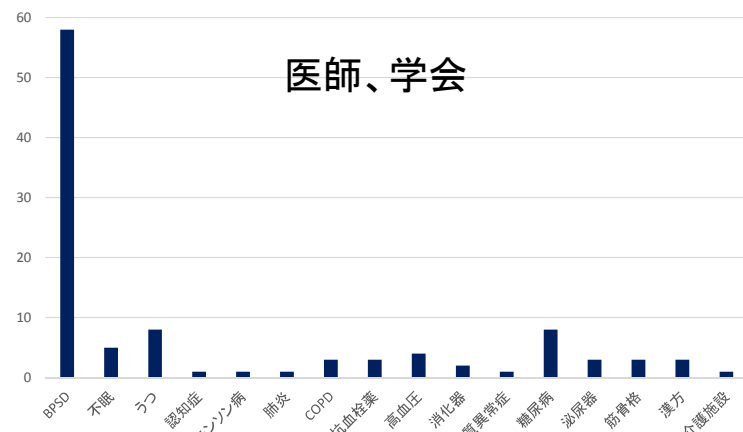
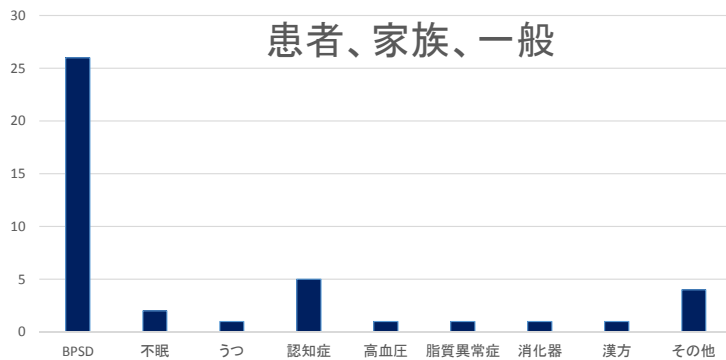


間辺利江、水上勝義：入院前後の処方薬剤数増減の現状と生命予後への影響についての検討

薬効別・入院前後の剤数の増減



薬物療法ガイドライン2015に対するパブコメの反響



- 精神科医、非精神科医から半々→精神科以外の医師がBPSD診療に多数携わっている現状を示唆
- 「抗精神病薬の少量・適正使用は認知症治療において必ず必要であり制限に反対」とする意見が96件中40件を数えた。
- ほかにも当初の「STOPPリスト」が禁止薬リストと誤解され、「必要な患者に医師が処方しなくなる」「患者や家族が自己中断する」などの懸念が多く寄せられた。

水上勝義, 精神神経誌118(11):841-843,2016 27

高齢者に対する向精神薬治療の課題

- ガイドラインのエビデンスはほとんど海外の研究
→日本のエビデンスが必要
- 高齢者の精神症状の発現には心理環境的要因の関与が大きい
- 認知症のうつや不眠に対する向精神薬のエビデンスは明らかではない
→非薬物的対応あるいは予防の重要性の理解を広めることが必要
- BZ系薬剤の処方が多い
→処方される要因と減量・中止できない要因の解明
- BPSD治療は薬の使い方のみならず減量・中止もむずかしい
→専門医との連携、期間限定を意識して開始する
- BPSDの治療・ケアのエビデンスは、認知症全体かアルツハイマー病にほぼ限られる
→診断されにくく、かつ薬剤過敏性を示すDLBIとくに注意喚起が必要

平成26年度診療報酬改訂における「適切な向精神薬の使用推進」改訂内容について

向精神薬の多剤併用処方について①

平成26年度診療報酬改定で、以下のような場合に減算が決定しました。

- 1回の処方において、3種類以上の抗不安薬、3種類以上の睡眠薬、4種類以上の抗うつ薬又は4種類以上の抗精神病薬を投与した場合（以下、「向精神薬の多剤併用処方時」とする）
- 精神科継続外来支援・指導料は算定できない
 - 処方せん料、処方料、薬剤料について減算する

精神科継続外来支援・指導料	平成24年度	平成26年度
1回の処方で3剤以上の抗不安薬を投与した場合	100分の80の点数で算定	点数は算定できない
1回の処方で3剤以上の睡眠薬を投与した場合		
1回の処方で4剤以上の抗精神病薬を投与した場合	－（減算無し）	点数は算定できない
1回の処方で4剤以上の抗うつ病薬を投与した場合		

投薬に関する点数	平成24年度	平成26年度
向精神薬の多剤併用処方時の処方せん料	68点（減算無し）	30点
向精神薬の多剤併用処方時の処方料	42点（減算無し）	20点
向精神薬の多剤併用処方時の薬剤料	－（減算無し）	100分の80の点数で算定

向精神薬の多剤併用処方について②

向精神薬の多剤併用処方時に減算対象とならない要件は以下の4つとなります。

- 1. 初めて受診した日において、すでに他の保険医療機関で多剤投与されている場合



- 2. 薬剤の切り替え時（新しく導入する薬剤を一時的に併用する場合）



- 3. 臨時に投与した場合（連続する投与期間が2週間以内又は14回以内の投与）

- 4. [抗うつ薬と抗精神病薬に限る] 精神科の診療に係る診療を十分に有する医師が、やむを得ず投与を行う必要があると認めた場合

※ 精神科の診療に係る経験を十分に有する医師とは、①から④の全てを満たす医師を指します

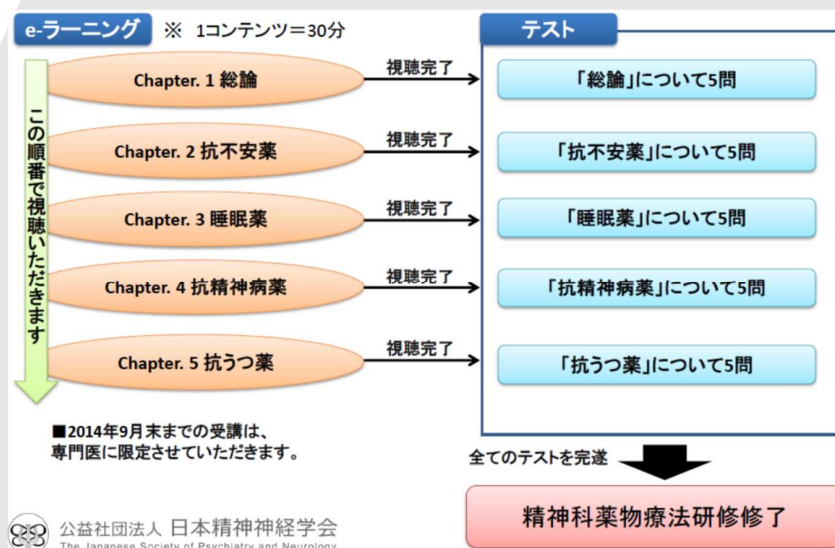
- ① 5年以上の臨床経験
- ② 3年以上の適切な保険医療機関における精神科の診療経験
- ③ ICD-10における全ての診断カテゴリー（F0-F9）について主治医としての治療経験
- ④ 精神科薬物療法に関する適切な研修の修了

「学会専門医」と定義
（次ページ参照）

今後受講が必要な研修

向精神薬の薬物療法に関わる研修制度 (eラーニング)

- 2014年度;5項目(総論、抗不安薬、睡眠薬、抗精神病薬、抗うつ薬)
- 2015年度;「向精神薬の副作用と安全性モニタリング」
- 2016年度;「統合失調症に対する薬物治療戦略」



「第4回精神科臨床における多職種チームの活かし方」フォーラム ～単剤化・低用量化における多職種チームの役割～

2017年7月8日(土) 11時～16時40分、札幌

◆第1部◆ 11:00～12:50

- ・単剤化・低用量化への国の取り組み
- ・単剤化・低用量化のGood Practice(事例の提示)病院編
- ・単剤化・低用量化のGood Practice(事例の提示)クリニック編
- ・看護の取り組み
- ・心理職の取り組み

◆第2部◆ 13:30～14:45

- ・薬剤師の取り組み
- ・作業療法士の取り組み
- ・栄養士の取り組み
- ・精神保健福祉士の取り組み

◆第3部◆ 14:55～16:40

- ・グループディスカッション
- ・全体発表
- ・総合討論

ご清聴ありがとうございました