

第102回日本精神神経学会総会

シンポジウム

BPSD に対する抗精神病薬療法

工藤 喬 (大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室)

1. Behavioral and Psychological Symptom of Dementia (BPSD) とは

認知症の中核症状と言うべきものは記憶障害や認知障害などであるが、その他に幻覚・妄想といった精神症状や徘徊・暴力といった周辺症状が伴うことをしばしば経験する。これら周辺症状は、中核症状より介護者の負担にむしろなる事実や、中核症状に対する有効な治療法がない現状で、これらには比較的対応が可能であるという事実から、1995年国際老年精神医学会 (IPA) はこれらの症状を Behavioral and Psychological Symptom of Dementia (BPSD) として積極的に対応していくことを提言した。その提言の中で、薬物療法的な対応は抗精神病薬や抗うつ薬を使用するものであるが、近年に開発された非定型抗精神病薬は、高齢者である認知症患者への使用に対し、副作用の少なさから期待が集まっている。

2. 非定型抗精神病薬の薬理特性

定型抗精神病薬の薬理機序はドパミン神経の遮断であるが、幻覚・妄想を起こすとされる中脳辺縁系のドパミン神経以外の全てのドパミン神経をも遮断してしまうため、それに伴う副作用が問題であった。即ち、黒質線条体系の遮断による錐体外路症状や漏斗下垂体系の遮断による高プロラクチン血症などの犠牲のうえに抗幻覚・妄想作用を発揮していた。それに対し、非定型抗精神病薬は薬理特性としてドパミン神経遮断に選択性を持たせたとと言える。特に、黒質線条体系の遮断を起こさずに中脳辺縁系を遮断することができるように

なり、錐体外路症状の発生を減少させることができた。この薬理特性は、非定型抗精神病薬の雛形となったクロザピンの特性を踏襲することにより実現されている。最近発売されたドパミンパーシャルアゴニストであるアリピプラゾールは、ドパミン神経の遮断ではなく伝達調整による薬理機序にて働くとされ、副作用発現の減少が期待される。以下に非定型抗精神病薬の薬理特性についての仮説を示す。

① The Serotonin-Dopamine Hypothesis

クロザピンはドパミン D₂ 受容体遮断作用の他にセロトニン 5-HT₂ 受容体遮断作用を併せ持つ Serotonin-Dopamine Antagonist (SDA) という特徴がある。この特徴は非定型抗精神病薬にも踏襲され、ドパミン受容体遮断作用の他にセロトニン受容体遮断作用を各薬剤とも持っている。

黒質線条体ドパミン系路のシナプスは特殊な構造として、前シナプスにセロトニン神経が投射していて、これはドパミン放出を抑制的に制御しているとされる (図 1 a, b)。非定型抗精神病薬をセロトニン受容体遮断がドパミン受容体遮断より相対的に強い濃度で使用すると、セロトニン神経による抑制が解除され、ドパミン放出が促進される。ドパミン受容体の遮断は相対的に低いので、ドパミンは遮断をすり抜け伝達され、錐体外路症状は起きない (図 1 c, d)。一方、このシナプス構造を持たない中脳辺縁系ドパミン系路でのドパミン受容体遮断は起き、抗精神病作用は保障される。しかし、用量を上げていくとセロトニン受容

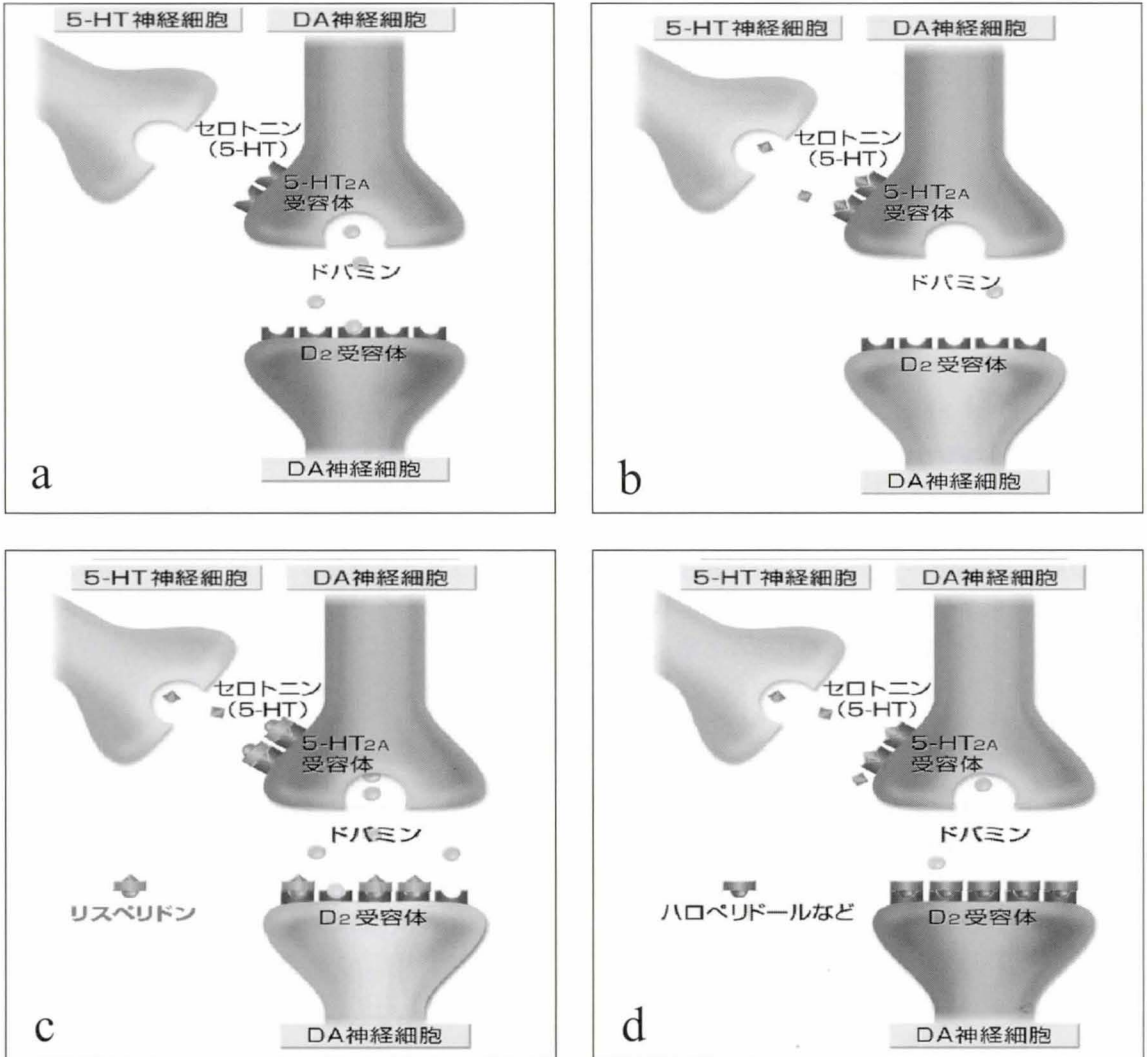


図1 The Serotonin-Dopamine Hypothesis

黒質線条体ドパミン系路のシナプスは特殊な構造として、前シナプスにセロトニン神経が投射して、これはドパミン放出を抑制的に制御しているとされる (a, b)。非定型抗精神病薬をセロトニン受容体遮断がドパミン受容体遮断より相対的に強い濃度で使用すると、セロトニン神経による抑制が解除され、ドパミン放出が促進される。ドパミン受容体の遮断は相対的に低いので、ドパミンは遮断をすり抜け伝達され、錐体外路症状は起きない (c, d)。

体遮断とドパミン受容体遮断の相対的關係が崩れ、黒質線条体ドパミン系の遮断が生じ、錐体外路症状が出現してくる。従って、この仮説をふまえれば、非定型抗精神病薬は、セロトニン受容体遮断がドパミン受容体遮断より強い用量で使用すべきことがわかる。この性質を色濃く持つ薬物として、リスベリドン、ペロスピロンがある。

② The Loose Binding Hypothesis [The Transient D₂ Occupancy (Fast off) Hypothesis]

クロザピンは内在性のドパミンに比較してD₂受容体に対する親和性が低いとされている。従って、クロザピンは受容体に結合しても即座に離れる性質を持つが、抗精神病作用の発現に薬物の

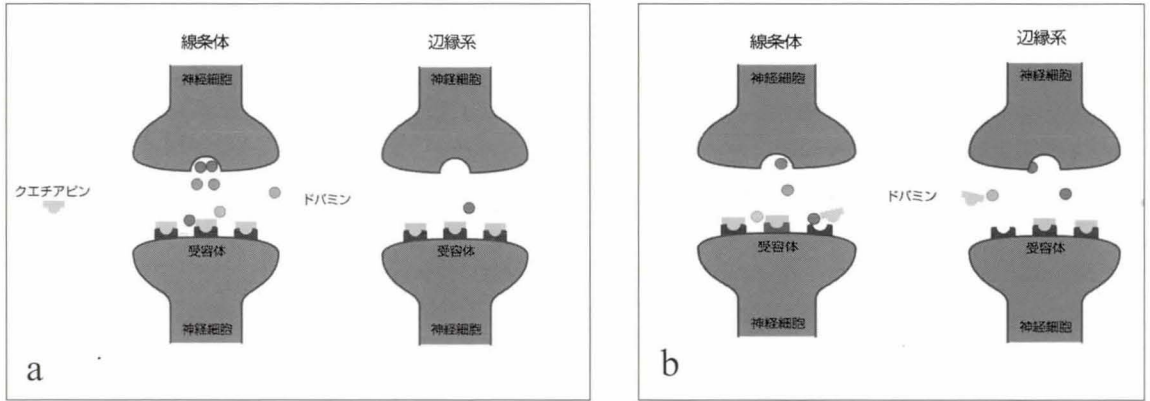


図2 The Loose Binding Hypothesis

黒質線条体ドパミン系路には内在性のドパミンが豊富にあり、薬物と置き換わることでドパミン伝達ができ、錐体外路障害を起こさないとされている。

D_2 受容体占有率は 70 % 程度で十分とされ⁴⁾、中脳辺縁系ドパミン系路では充分抗精神病作用を発揮するとされている (図2)。また、黒質線条体ドパミン系路には内在性のドパミンが豊富にあり、薬物と置き換わることでドパミン伝達ができ、錐体外路障害を起こさないとされている (図2)。この性質を持つ薬剤として、クエチアピンがあり、錐体外路症状の発現率は極めて少ない。

③ Dopamine Receptor Partial Agonist

ドパミン D_2 受容体パーシャルアゴニストは、ドパミン D_2 受容体に対して親和性を有し、その固有活性は内在性のフルアゴニストであるドパミンに比して小さい物質と定義される。アリピプラゾールはドパミン D_2 受容体に対し内在性ドパミンより強い親和性を有することが特徴である。幻覚・妄想症状を呈しているような中脳辺縁系ドパミン系路では、過剰な内在性ドパミンに置き換わってアリピプラゾールが受容体に結合することにより、活性の低下をはかりアンタゴニスト様に振る舞う。一方、内在性ドパミンが正常な黒質線条体系や漏斗下垂体系等では、アリピプラゾールはドパミン受容体に結合し、安定した神経伝達をもたらすと考えられ、錐体外路症状や高プロラクチン血症等の副作用を回避すると考えられている。

3. BPSD に対する非定型抗精神病薬の効果

リスペリドン、オランザピン、クエチアピン等の非定型抗精神病薬は、定型抗精神病薬に比べ錐体外路症状などの副作用発現が少なく、高齢者にも使用しやすい。従って、認知症の BPSD に対して非定型抗精神病薬の臨床治験がいくつかなされてきた (表1)。これらの成績より、各薬剤の使用量は常用量の 1/2 以下あるいは 1/3 以下に抑えられているが、概ね各薬剤は BPSD に有意な効果があり、かつ認知症の中核症状を悪化させることはないことが示されている。只、残念なことは、これらの研究では定型抗精神病薬との効果あるいは副作用の比較が殆どなされていないことである。また、非定型薬間での比較検討のデータも少ない。

4. 米国食品医薬品局 (FDA) の発表

上記のような治験成績を踏まえて、非定型抗精神病薬は BPSD に対し期待を持って使用が開始された。しかし、2005 年、その動向に水を差すような出来事が起こった。米国食品医薬品局 (FDA) は、認知症を有する高齢者の行動障害即ち BPSD に対する 17 件の臨床試験を再検討したところ、以下のような結論を得たと発表した。1) 認知症を有する高齢者での行動障害に対する 17

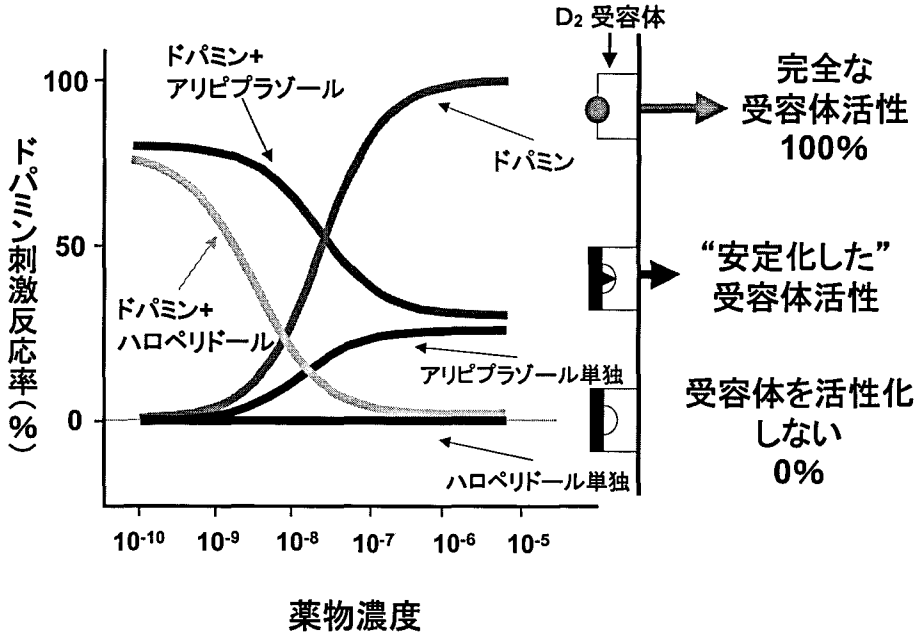


図3 Dopamine Receptor Partial Agonist

ドパミン D₂ 受容体パーシャルアゴニストであるアリピプラゾールは、ドパミン（過剰）存在下（図ではドパミン+アリピプラゾールと表記）ではアンタゴニスト様に振る舞い、ドパミンが定常状態（図ではアリピプラゾール単独と表記）ではアゴニストとして安定したドパミン神経の伝達を行う。ドパミン刺激反応率とは、ファルスコリン刺激によって蓄積された cAMP 量を 100% として、薬剤による cAMP の残存率を逆数にして示している。（小山司：日精協誌，23，別冊；322-326，2004 を一部改変）

の臨床試験において実薬投与群での死亡率がプラセボ投与患者に比較して約 1.6~1.7 倍高かった。2) 死因は様々であったが、主に心臓障害（心不全，突然死等），感染症（肺炎）等であった。3) FDA は，上記リスクに関する Box warning を米国添付文書に追加すること，認知症を有する高齢者の行動障害の治療薬としては許可されていないことの注意喚起を要請。4) 今回の FDA の要請を受けたのはアリピプラゾール，オランザピン，クエチアピン，リスベリドン，クロザピン等である。5) この作用はおそらく全ての非定型（新規）抗精神病薬共通の薬理作用に関連する。FDA の発表を受けて，厚生労働省も非定型抗精神病薬の添付文書に認知症を有する高齢患者に対する警告を掲載するように指示した。FDA は更に付け加えて，「この死亡率上昇は従来型（定型）抗精神

病薬でも同様に予想されるが，データが少なく現在検討中である。」とも発表している。しかし，この部分が欠落して伝わり，恰も非定型抗精神病薬のみがリスクを高めるかの如く誤解され，この警告は定型抗精神病薬の添付文書には掲載されていないので，BPSD に関しては定型抗精神病薬に回帰するといった奇妙な現象も見られ，臨床現場に混乱が広がった。この混乱は，1) BPSD の効果及び副作用についての非定型抗精神病薬と定型抗精神病薬の比較検討のデータに乏しいこと，2) 非定型抗精神病薬及び定型抗精神病薬共に BPSD に関しては適応外使用であることの 2 点に元凶があると考えられる。

表1 非定型抗精神病薬のBPSDへの効果

薬物	用量[平均] (mg/day)	対象薬物 [平均mg/day]	試験デザイン	効果	副作用等	報告者/報告論文	報告年度
RIS	[1.1]	HPD [1.2]	334名の認知症患者にRIS, HPD, placeboを二重盲検法で13週間投与。	RISはBEHAVE-AD合計点で30%以上減少。RISはBEHAVE-AD攻撃性評点でHPDより減少。RISはHPDよりEPSの重症度減少。		De Deyn, P.P., et al./Neurology, 53(5): 946-955	1999
OLZ	5~10	—	BPSDを呈するAD(平均82.8歳, 206例)にplaceboを対照に二重盲検法で固定用量(5, 10, 15 mg/d)を6週間投与。	5 mg および 10 mg 群では総合計点で有意な改善, 5 mg 群では幻覚・妄想の有意な改善, 10 mg 群では焦燥感の有意な改善を認めた。高用量のOLZ 15 mg 群では有意な改善は認められなかった。	歩行障害, 眠気	Street, J.S., et al./Arch Gen Psychiatry, 57: 968-976	2000
OLZ	model dose: 5	—	BPSDを呈するAD(平均83.4歳, 105例)に6週固定用量(5, 10, 15 mg/d), 18週可変用量で投与。	NPI/NHスコア, BPRS, CGISeverity - of - Alzheimer's scores, Barnes Akathasia scoresが有意に改善。	眠気, 不慮の怪我, 発疹	Jamie, S.S., et al./Int J Geriatr Psychiatry, 16 (Suppl 1): S 62-70	2001
OLZ	至適用量: 5	—	BPSDを呈するAD(平均83.2歳, 165例)にplaceboを対照に二重盲検法で固定用量(5, 10, 15 mg/d)を6週間投与。	幻覚のない患者の場合, placeboで有意な幻覚の発症があり, 既に幻覚のある患者では, placeboで幻覚の悪化をみた。妄想に関してはplaceboと有意な効果の差は見られなかった。	歩行障害, 眠気	Clark, W.S., et al./J Clin Psychiatry, 62: 43-40	2001
QTP	50~150	—	BPSDを呈するAD(76±2歳, MMSE 18.7±1, 10例)にopen-labelで12週間投与。	NPI delusion subscale, NPI aggression and agitation subscaleの有意な改善。ADAS-cogは有意な変化なし。	嗜眠状態, 体重増加	Douglas, W.S., et al./Alzheimer Disease and Associated Disorders, 16: 128-130	2002
QTP	[58] (PD), [69] (DLB)	—	精神症状を伴うPD(平均77歳, 87例)及びDLB(平均77歳, 11例)にopen-labelで14ヶ月投与。	精神症状の部分的或いは完全消失あり(PDで80%, DLBで90%)。	運動機能悪化(PDで32%, DLBで27%)	Hubert, H.F., et al./J Clin Psychiatry, 63: 513-515	2002
RIS	[0.95±0.03]	—	337名認知症患者にplaceboを対照に二重盲検法で12週間投与。	CMAI total aggression scale(p<.001), CMAI total non-aggression subscale (p<.002), BEHAVE-AD total (p<.001), psychotic symptoms subscale (p=.004), CGI-S, CGI-C (p<.001)がRISで改善。	眠気, 尿路感染	Brody, H., et al./J Clin Psychiatry, 64(2): 134-143	2003
RIS OLZ	[1.47] [6.65]	—	興奮状態を呈する認知症患者39名に二重盲検法で14日間投与。	両剤ともCGIやNPIのスコアの改善が有意にみられ, 両剤間の差はなかった。	眠気, 転倒, 軽度EPSが出現するものもあったが, 最終的には有意ではなかった。	Fontaine, C.S., et al./J Clin Psychiatry, 64: 726-730	2003
QTP	[185]	—	精神症状を伴うパーキンソン病患者(69.4±8.6歳, 35例)にopen-labelで12ヶ月投与。	Parkinson Psychosis Rating Scaleスコアの有意な改善(110 mgで幻覚消滅, 265 mgで妄想消滅), MMSEの変化なし。	一過性の眠気	Francesca, M., et al./Clin Neuropharmacol, 27: 33-37	2004
PER	8~12	—	BPSDを呈するAD(72~76歳, 4例)に投与。	Behave-ADの著名な改善, MMSEの変化は少なかった。	軽度ふらつき, 動作緩慢	佐藤ら/精神医学, 46: 415-417	2004

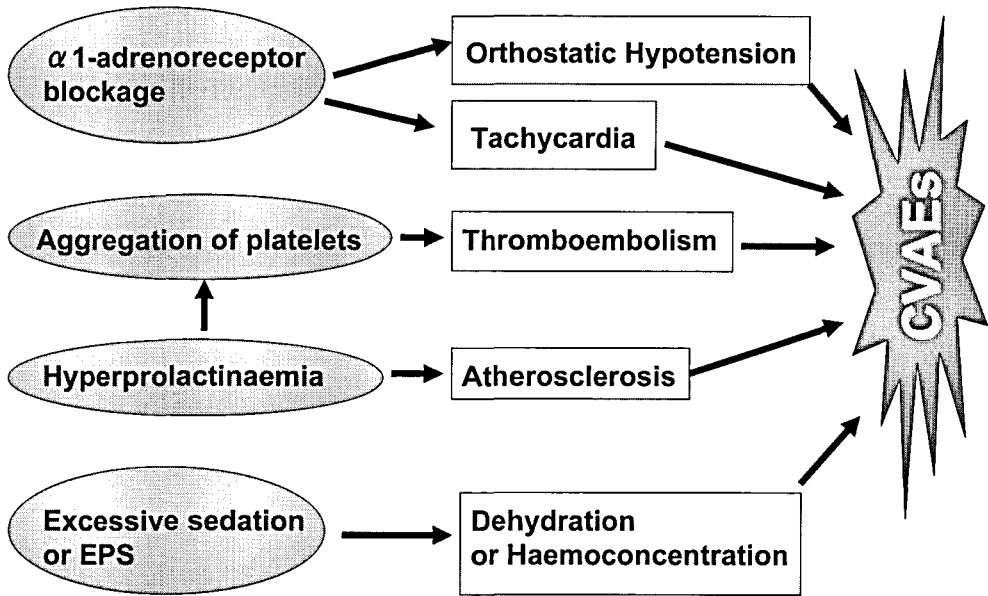


図4 抗精神病薬による脳血管性副作用 (CVAEs)

5. 非定型抗精神病薬と 定型抗精神病薬のリスク比較

認知症を有する高齢患者の死亡リスクに対する非定型抗精神病薬と定型抗精神病薬を比較した論文はまだ少ない。Wongらは、ペンシルバニア州高齢者保険給付プログラムのデータを元に、非定型抗精神病薬もしくは従来型の抗精神病薬を服用した65歳以上の高齢患者22,890人の死亡リスクについて、レトロスペクティブコホート解析を行った⁵⁾。抗精神病薬投与開始180日以内の死亡率は非定型抗精神病薬で14.6%、定型抗精神病薬で17.9%となり、定型抗精神病薬で有意に高い結果となった。また、投与開始後180日以内、40日未満、40~79日、80~180日、それぞれの期間での死亡リスクについて検討した結果、どの期間においても定型抗精神病薬の死亡リスクは非定型抗精神病薬に比べ有意に高いことが示された。さらに、定型抗精神病薬の高用量投与時、および投与開始後早期(40日以内)での死亡リスクが最も高い結果となった。従って、高齢者に対する定型抗精神病薬投与時の死亡率の増加は、少なく

とも非定型抗精神病薬投与時と同等以上のリスクがあることが示され、FDAの警告に対応して非定型抗精神病薬を中止したとしても、その代替品として定型抗精神病薬を使用すべきではないことが強調されている。

FDAの報告は死亡原因として心臓障害を挙げているが、米国6州のナーシングホームにおいて、入院を必要とするような心室性不整脈や心停止などの重篤な心臓障害の発現頻度についてケースコントロールスタディが行われた²⁾。定型抗精神病薬の使用は、心室性不整脈あるいは心停止などで入院を余儀なくされるリスクを2倍に上昇させるが、非定型抗精神病薬ではそのようなリスクの上昇は観察されなかった。この心臓障害のリスクは、心疾患を元々持っている高齢者に定型抗精神病薬を使用したときに最も高くなったが、心疾患の発症と定型抗精神病薬使用の相乗効果は認められなかったとしている。また、抗精神病薬は元来、Torsade de pointesにつながる心電図上のQTc延長を起こすとされているが、非定型抗精神病薬リスペリドン、オランザピンやクエチアピンは定

型抗精神病薬ハロペリドールと同等あるいはそれ以下のQTc間隔が計測されている¹⁾。

突然死の原因となる脳血管系有害事象(CVAE)に関しても、米国6州のナーシングホームにおいて、入院を必要とするような脳梗塞や一過性脳虚血発作などの重篤な脳血管障害の発現頻度についてケースコントロールスタディが行われた²⁾。入院を要するような重篤な脳血管性障害のオッズ比は定型抗精神病薬使用で1.24であったのに対し、リスペリドンで0.87、オランザピンで1.32、その他の非定型抗精神病薬(クロザピン、ケチアピン)で1.57となり、非定型抗精神病薬で脳血管障害のリスクが増すという結果にはならなかった。抗精神病薬によるCVAEの発症機序には色々な要素が考えられるが、その誘因としては $\alpha 1$ アドレナリン受容体の過剰な遮断、高プロラクチン血症、あるいは錐体外路症状による無動が挙げられ、これらの全てに対し非定型抗精神病薬がアドバンテージを持っていることは周知の事実である(図4)。このような観点からも、高齢者には非定型抗精神病薬が使いやすいといえるのかもしれない。

6. 今後の展望

今回示した成績はほとんどがレトロスペクティブなものであり、解釈には若干の問題があるものが多い。抗精神病薬のBPSDへの適用拡大をも見据えた大規模なプロスペクティブな非定型抗精神病薬と定型抗精神病薬の比較臨床試験が待たれるところである。

また、BPSDに対する抗精神病薬のガイドラ

イン作成が待たれるが、日本神経学会では、中村重信氏が中心となりBPSDの対応をも含めた認知症のガイドライン作成を行っている。その中で、BPSDに対する抗精神病薬の使用は適応外使用であることを患者・家族にインフォームドコンセントをとることを強調している。

BPSDへの第一選択は非薬物的介入である。これは、IPAのThe BPSD Educational Packにも強調されている。今回のFDAの発表に際し、改めて安易に薬物介入に走りすぎていないかを反省することが一番重要なかもしれない。

文 献

- 1) Harrigan, E.P., Miceli, J.J., Anziano, R., et al: A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol*, 24; 62-69, 2004
- 2) Liperoti, R., Gambassi, G., Lapane, K.L., et al: Conventional and atypical antipsychotics and the risk of hospitalization for ventricular arrhythmias or cardiac arrest. *Arch Intern Med*, 165; 696-701, 2005
- 3) Liperoti, R., Gambassi, G., Lapane, K.L., et al: Cerebrovascular events among elderly nursing home patients treated with conventional or atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 66; 1090-1096, 2005
- 4) Seeman, P.: Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry*, 47; 27-38, 2002
- 5) Wang, P.S., Schneeweiss, S., Avorn, J., et al: Risk of death in elderly user of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med*, 353; 2335-2341, 2005