

第 107 回日本精神神経学会学術総会

教育講演

高齢者に対する向精神薬投与の留意点

和田 健（広島市立広島市民病院精神科）

高齢者に対する薬物療法においては、高齢者が有する身体的特性と合併する身体疾患およびその治療薬と向精神薬との薬物相互作用に十分な配慮が必要とされる。高齢者で臨床問題となりやすい精神疾患として、うつ病、せん妄、認知症が挙げられ、併存も珍しくなく、それぞれ症状に応じて抗うつ薬、抗精神病薬、抗不安薬、睡眠薬などが使用される。

薬物動態学的に見ると、高齢者においては、薬物の肝および腎でのクリアランスの低下、筋肉量の減少による脂溶性薬物の排泄半減期延長、血漿アルブミン濃度の低下による遊離薬物濃度の上昇などにより、薬効の増強や延長が生じやすい。薬力学的にも高齢者はより低い血中濃度で有害事象を来しやすく、より少量から開始とし、増量も緩徐に行うことを原則とする。

高齢者が罹患しやすい神経疾患として、脳血管障害、神経変性疾患が挙げられる。脳血管障害にはうつ病、せん妄ともに合併することが多く、血管性認知症を呈することもある。脳血管障害の急性期に使用される薬剤には向精神薬との相互作用がないが、多くの患者がさまざまな基礎疾患に対する薬物療法を受けている。特に warfarin は三環系抗うつ薬、selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) との併用において作用が増強されることがあり、プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) のモニタリングを検討する。

神経変性疾患として頻度の高い疾患にアルツハイマー病、パーキンソン病が挙げられる。アルツハイマー病は特に入院となった場合高率にせん妄を合併して対応に苦慮することが多い。アメリカ食品医薬品局 (FDA) による勧告以後、抗精神病薬は使用しにくくなったが、臨床現場では家族からの同意を得て使用されているのが実状である。パーキンソン病では高率にうつ病を合併するが、selegiline を投与中の患者では中止しなければ抗うつ薬を投与できない。またせん妄を呈した際には運動症状の悪化に注意しつつ、適応外使用ではあるが quetiapine などの非定型抗精神病薬を選択することがある。

<索引用語：高齢者，向精神薬，薬物相互作用，せん妄，うつ病>

Clinical Issues on Prescribing Psychotropics for Elderly Patients

Psychopharmacologic intervention for elderly patients requires careful considerations for physical characteristics, comorbid medical illness, and interaction between drugs for psychotropic and somatic diseases drugs. Elderly patients often suffer from depression, delirium, and dementia, which occasionally coexist with each other. Antidepressants, antipsychotics, anxiolytics and hypnotics are prescribed according to the targeted psychiatric symptoms.

第 107 回日本精神神経学会学術総会＝会期：2011 年 10 月 26～27 日，会場：ホテルグランパシフィック LE DAIBA，
ホテル日航東京

総会基本テーマ：山の向こうに山有り，山また山 精神科における一層の専門性の追求

教育講演 高齢者に対する向精神薬投与の留意点 座長：桂川 修一（東邦大学医療センター佐倉病院精神神経医学研究室），和田 健（広島市立広島市民病院精神科）

Drug effect tends to be strengthened and prolonged pharmacodynamically in elderly patients because of decline of drug clearance in liver and kidney, prolongation of elimination half life of lipophilic drug resulted from reduced muscle tissue, and elevated free serum drug level induced by low albuminemia. Elderly patients pharmacokinetically develop adverse effects in relatively lower serum drug level. Lower initial dose and slow titration should be strongly recommended.

Cerebrovascular disease and neurodegenerative disease are frequently observed among elderly patients. Significant number of patients with cerebrovascular disease are complicated with depression, delirium, and, in lower prevalence, dementia. Although drugs used in acute phase stroke have no pharmacodynamic interaction with psychotropics, many patients receive pharmacotherapy for a wide variety of underlying medical illnesses. Warfarin must be carefully titrated with continuous monitoring of PT-INR during concurrent use of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors.

Alzheimer's disease and Parkinson's disease are highly prevalent and clinically important neurodegenerative disease in elderly population. Patients with Alzheimer's disease frequently exhibit delirium soon after hospitalization, which necessitates appropriate pharmacotherapy with psychotropics. After Food and Drug Foundation warned against antipsychotic use for patients with dementia, this off-label use are considered to be avoided but often selected with the family's consent in daily clinical practice. Patients with Parkinson's disease frequently coincide with depression and receive antidepressant treatment. If selegiline is prescribed, antidepressants cannot be initiated without discontinuation of selegiline. When delirium develops in patients with Parkinson's disease, second generation antipsychotics such as quetiapine are firstly administered with caution for deterioration of motor symptoms.

<Key words: elderly patients, psychotropic, drug-drug interaction, delirium, depression>

1. はじめに

人口の高齢化の急速な進行により、向精神薬療法の適応となる患者の中で、高齢者はその絶対数および割合ともに増加しているというのが臨床現場での実感である。80歳代のうつ病患者の入院というのは全く珍しいことではないし、せん妄の疑いで他科より紹介となった患者が80歳代、時には90歳代であっても驚くことではない。高齢者に対する向精神薬療法においては、高齢者が有する身体的特性と合併する身体疾患に留意する必要がある。さらには合併する身体疾患への治療薬と向精神薬との薬物相互作用にも十分な配慮が必要とされる。現在上市されて臨床の場で使用されている多数の向精神薬で、80歳以上の高齢者に関するエビデンスを有している薬剤は非常に少ない。病態が同一であれば臨床効果は期待されるが、有害事象のリスクは年齢とともに上昇すると考え

て初期用量や最高用量を低めに設定する、増量する際は緩徐に行うなどが必要である。

高齢者にしばしば発症し、臨床上問題となりやすい精神疾患として、うつ病、せん妄、認知症が挙げられる。これらの疾患への薬物療法としてその症状に応じ、抗うつ薬、抗精神病薬、気分安定薬、抗不安薬、睡眠薬などが使用される。

本稿では、高齢者が有する身体的特性についてまず述べ、次に高齢者に合併しやすい身体疾患として神経疾患に焦点を当て、脳血管障害と神経変性疾患の病態と治療薬を考慮した上で、上述の3疾患に対する適切な向精神薬療法について症例を交えて解説する。

2. 高齢者の身体的特性

高齢者の一般的特性として、加齢による筋力や平衡機能の低下が挙げられる。これらは歩行時の

表1 SSRI の薬物相互作用

	fluvoxamine	paroxetine	sertraline
関与する CYP	1A2, 3A4, 2C19	2D6	2C19, 3A4
併用禁忌	セレギリン チザニジン	セレギリン	セレギリン
併用注意	テオフィリン プロプラノロール シクロスポリン ワルファリン 抗てんかん薬	シメチジン ジゴキシン プロパフェノン フレカイニド キニジン チモロール メトプロロール タモキシフェン	シメチジン ワルファリン トルブタミド

CYP：チトクローム P 450

不安定性と関連し、転倒のリスクとなる。また、起立性循環調節機能の低下がしばしば認められ、いわゆる立ちくらみを生じてやはり転倒のリスクとなる。視覚機能の低下も転倒のリスクと関連するが、見間違いによって内服量や内服時間を間違えるなど服薬管理上のリスクにもつながる。認知機能の低下は個人差も大きい、やはり服薬管理上問題となったり、向精神薬による認知障害や薬剤性せん妄のリスクであると考えられる。また、さまざまな身体合併症が増加するため、その疾患が薬物代謝に影響を与えたり、身体合併症への治療薬と向精神薬との薬物相互作用による臨床効果の減弱や増強が起こりうる。多くの薬剤と相互作用をきたす selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) については、表1に掲げた。これらの組み合わせをすべて覚えておくのは実際には困難であるので、その都度添付文書を参照することが必要になる。

薬物動態学的に見ると、高齢者においては、肝血流量の低下や薬物代謝酵素の活性低下により薬物の肝クリアランスが低下する。また、腎血流量の低下や糸球体濾過率の低下により薬物の活性代謝産物の腎クリアランスが低下する。筋肉量の減少により脂溶性薬物の排泄半減期が延長しやすく、血漿アルブミン濃度の低下によって遊離薬物濃度が上昇すると薬効の増強や延長が生じやすい⁵⁾。

これらにより過鎮静や転倒のリスクが高まる。薬力学的にも高齢者はより低い血中濃度で有害事象を来しやすく、向精神薬の投与に際してはより少量から開始とし、増量も緩徐に行うことを原則とする。

抗精神病薬や抗うつ薬を投与中の患者ではアドレナリン α_1 受容体遮断作用によって起立性低血圧を生じることが多く、歩行時の転倒につながりやすい。自覚症状として立ちくらみを訴えない場合も多いため、歩行が可能な患者では起立試験を行い、起立性低血圧の有無を評価しておくことが望ましい。

ベンゾジアゼピン系睡眠薬はその使用頻度が高いこともあるが、転倒・転落のリスクを1.5~3倍程度高めるとされている。高齢患者では最高血中濃度や消失半減期が増加して、血中濃度の高い状態が長く続くため、睡眠薬の半減期には注意する必要がある。高齢患者の不眠に対しては半減期の短い短時間作用型の睡眠薬から使用するのが原則であるが、夜間の転倒・転落リスクに関しては半減期の短い薬剤でも高いとの報告もある。半減期が4時間未満の薬剤では服用直後から午前2時頃まで、半減期が6~7時間の薬剤では午前0時から4時頃に転倒・転落が多いとする報告もある²⁾。

向精神薬療法を開始するにあたって、薬物相互

表2 向精神薬療法に際して留意すべき身体疾患

高血圧	・ β 遮断薬	・SSRI
心不全	・ β 遮断薬ジギタリス	・SSRI
	・ACE 阻害薬	・リチウム
心房細動	・ワルファリン	・抗うつ薬, CBZ, VPA
脳塞栓症	・ワルファリン	・抗うつ薬, CBZ, VPA
深部静脈血栓症	・ワルファリン	・抗うつ薬, CBZ, VPA
心室性不整脈	・抗不整脈薬	・SSRI
パーキンソン病	・セレギリン	・抗うつ薬
心伝導障害		・ChE 阻害薬
片頭痛	・トリプタン製剤	・SSRI
疼痛性疾患	・NSAIDs	・リチウム

SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor, CBZ: carbamazepine, VPA: valproic acid, ChE: cholinesterase, NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

作用の点で注意すべき身体疾患およびその治療薬について表2にまとめている。脳血管を含めた循環器系疾患では特に注意が必要である。

3. 脳血管障害の治療薬と向精神薬との薬物相互作用

脳血管障害にはうつ病, せん妄ともに合併することが多く, 脳血管性認知症を呈することもある。脳血管障害の急性期に使用される薬剤には向精神薬との相互作用がなく, うつ病に対する抗うつ薬, せん妄に対する抗精神病薬などが使用できる。しかしながら脳血管障害を発症する高齢者は, さまざまな基礎疾患を有しており, 種々の薬物療法を受けている。糖尿病があれば quetiapine, olanzapine は禁忌であり, 腎障害があれば risperidone は慎重投与であり, 心室性不整脈では抗精神病薬いずれもが慎重投与となる。抗不整脈薬や β 遮断薬を投与中の患者では, SSRI との薬物相互作用に注意が必要である。脳梗塞の再発予防に用いられる warfarin は三環系抗うつ薬, SSRI との併用において作用が増強されることがあり, プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) のモニタリングを検討する⁷⁾。

4. 神経変性疾患の治療薬と向精神薬との薬物相互作用

神経変性疾患として頻度の高い疾患にアルツハイマー病, パーキンソン病が挙げられる。アルツハイマー病は認知症を主症状とするのはもちろんのこと, 特に入院となった場合高率にせん妄を合併して対応に苦慮することが多い。アメリカ食品医薬品局 (FDA) による勧告⁶⁾以後, 認知症に伴うせん妄への抗精神病薬は使用しにくくなったが, 臨床現場では避けられない状況も珍しくない。必要な患者には家族からの同意を得て使用されているのが実状である。パーキンソン病では高率にうつ病を合併するが¹⁾, selegiline を投与中の患者では中止しなければ抗うつ薬を投与できない。またせん妄を呈した際には運動症状の悪化に注意しつつ, 適応外使用ではあるが quetiapine などの非定型抗精神病薬を選択することがある⁴⁾。

5. 症例呈示

症例1 69歳男性 心原性脳塞栓症, うつ病

【主訴】活気がない, 死にたい

【既往歴】糖尿病, 慢性心不全, 心室性不整脈, 前立腺肥大

【現病歴】近医内科へ通院しながら問題なく自宅で生活していた。2ヶ月前に自宅で突然左片麻痺をきたして倒れ, 救急搬送となった。右中大脳

動脈領域の心原性脳塞栓症との診断で、急性期治療を受け、3週間後にリハビリ目的で転院し、左不全麻痺を残して自宅へ退院となった。退院直後から元気がなくふさがちで、通院でのリハビリも行こうとせず、家族に「もう死にたい」ともらすことが続いたため、精神科へ紹介となった。

【血液検査所見】

随時血糖 184 mg/dL, HbA1c 7.2%, PT-INR 2.10 の他は著変なし。

【内服薬】

- | | | |
|-------------------|----|------|
| ① warfarin (1) | 2錠 | |
| tamsulosin (0.2) | 1錠 | |
| glimepiride (1) | 2錠 | 朝食後 |
| ② metformin (250) | 2錠 | |
| carvedilol (2.5) | 2錠 | |
| flecainide (50) | 2錠 | 朝夕食後 |
| ③ zolpidem (5) | 1錠 | 眠前 |

脳梗塞後のうつ病と考えられるこの患者に抗うつ薬を投与する場合、まずどれを選択すべきか？

- ① sertraline
- ② paroxetine
- ③ duloxetine
- ④ mirtazapine
- ⑤ nortriptyline
- ⑥ milnacipran
- ⑦ setiptiline

Warfarinを投与中であるので、sertraline, nortriptylineそしてSNRIであるduloxetineもPT-INRを延長させるリスクがあり、避ける方が望ましい。Paroxetineはwarfarinとの相互作用が報告されていないとなっているが、flecainideとの相互作用が指摘されているため、使用しづらい。Milnacipranは尿閉があれば禁忌、排尿障害を有する場合は慎重投与となっており、前立腺肥大を有する本例では第一選択とはならない。選択肢となり得るのはmirtazapineかsetiptilineとなるが、臨床効果の強さを考慮すると過鎮静やふらつきには注意をしつつ、mirt-

azapineが第一選択となると考えられる。

症例2 75歳女性 くも膜下出血、せん妄

【主訴】不眠、興奮

【既往歴】高血圧症、糖尿病、慢性腎不全、肺炎腫

【現病歴】近医内科へ通院しながら、在宅酸素療法を利用し、家族と生活していた。日常生活はほぼ自立し、記憶障害は目立たなかった。

3日間の夜間、突然頭痛を訴え、意識がもうろうとして嘔吐し、当院へ救急搬送となった。頭部CTにてくも膜下出血と診断され、脳血管撮影の結果、右前交通動脈の動脈瘤を指摘された。開頭クリッピング術が施行され、意識レベルは改善傾向となった。昨夜大声を上げて興奮し、酸素マスクを外す、点滴ラインを自己抜去するなどがあり、精神科へ紹介となった。嚥下障害があり、絶食中で内服のみ少量の飲水とともに可となっていた。

【検査所見】

随時血糖 265 mg/dL, HbA1c 8.1%, BUN 29 mg/dL, CRE 1.46 mg/dL, eGFR 26, WBC 12500/ μ L, CRP 10.9 mg/dL.

酸素1L投与でSpO₂は92%。

【内服薬】

- | | | |
|-------------------|----|------|
| ① amlodipine (5) | 2錠 | |
| valsartan (80) | 1錠 | |
| glimepiride (1) | 2錠 | 朝食後 |
| ② metformin (250) | 2錠 | 朝夕食後 |
| ③ clonazepam (5) | 2錠 | 朝夕食後 |

くも膜下出血後のせん妄と考えられるこの患者に薬物療法を行う場合、まず選択すべきはどれか？

- ① quetiapine
- ② risperidone
- ③ perospirone
- ④ haloperidol (注射)
- ⑤ mianserin
- ⑥ tiapride
- ⑦ midazolam (注射)

糖尿病を有することから禁忌となっている quetiapine は使用できない。腎機能障害があり、risperidone では半減期が延長することにより過鎮静となりやすく、一定の注意を要する。嚥下障害を伴っているため、risperidone 液剤は投与上のメリットにはなり得る。肺気腫による慢性の呼吸不全と考えられ、midazolam の使用には慎重にならねばならない。夜間の興奮も強く、mianserin や tiapride では臨床効果の面で不安が残る。したがって嚥下障害も考慮し、速やかに抗精神病薬を投与するという観点からは適応外使用であることを説明の上 haloperidol の経静脈投与が、内服で投与するなら腎機能を考慮して適応外使用であることを説明の上、perospirone が選択肢となり得ると考えられる。

症例3 72歳男性 レビー小体型認知症、せん妄

【主訴】不眠、幻視、興奮

【既往歴】糖尿病、I度房室ブロック、慢性腎不全

【現病歴】3年前より近医にてパーキンソン病との診断で薬物療法を受けていたが、記憶力障害が目立ってきたため、精査目的で当院神経内科へ入院となった。

MMSEでは17点で、昼夜を問わず「こどもがいる」などの幻視を認め、起立性低血圧や転倒傾向が強かった。MIBG心筋シンチでは取り込み低下を認めた。入院5日目頃より夜間の不眠、興奮を呈するようになり、昼間は傾眠が強くなったため、精神科紹介となった。

【検査所見】

随時血糖 157 mg/dL, HbA1c 6.6%, BUN 38 mg/dL, CRE 2.45 mg/dL, eGFR 21

【内服薬】

- | | | |
|---------------------|----|------|
| ① neodopaston (100) | 3錠 | 毎食後 |
| ② metformin (250) | 2錠 | 朝夕食後 |
| ③ glimepiride (1) | 2錠 | 朝食後 |
| ④ midodrine (2) | 2錠 | 朝夕食後 |

レビー小体型認知症に伴うせん妄と考えられるこの患者に薬物療法を行う場合、まずどれを選択すべきか？

- ① quetiapine
- ② risperidone
- ③ aripiprazole
- ④ donepezil
- ⑤ mianserin
- ⑥ trazodone
- ⑦ tiapride

糖尿病を有することから禁忌となっている quetiapine は使用できない。Donepezil はレビー小体型認知症に伴う BPSD への効果が報告されているが³⁾、迷走神経刺激による徐脈や不整脈を生じるリスクがあり、房室ブロックを伴う本例では併用しにくい。Risperidone, aripiprazole, tiapride はドパミン D₂ 受容体遮断作用を有しており、運動症状を悪化させる可能性が高い。昼間の傾眠も強いいため、適応外使用ではあるが半減期のより短い trazodone を第一選択と考えるのが無難である。

6. ま と め

高齢者に見られるうつ病、せん妄、認知症はオーバーラップすることも多いが、見立てをしっかりとすることがまず重要である。その上で、既往歴、併存疾患およびその治療薬、すでに投与中の向精神薬、検査所見などをもれなく確認して適切な薬剤選択、用量設定を行い、注意深く経過を見守りながら薬剤調整を続けていく姿勢が求められる。

文 献

- 1) Blonder, L.X., Slevin, J.T. : Emotional dysfunction in Parkinson's disease. *Behav Neurol*, 24 ; 201-217, 2011
 - 2) 藤田 茂, 渡邊 聖, 長谷川友紀ほか : 向精神薬の半減期と転倒・転落の関係に関する研究. *病院管理*, 42 ; 447-453, 2005
 - 3) Mori, S., Mori, E., Iseki, E., et al. : Efficacy and safety of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies : preliminary findings from an open-label study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 60 ; 190-195, 2006
 - 4) パーキンソン病治療ガイドライン作成小委員会 : パーキンソン病治療ガイドライン 2002. *臨床神経*, 42 ; 421-494, 2002
 - 5) Roose, S.P., Pollock, B.G. (菊池淳宏訳) : 第 63 章 高齢者の治療. *精神神経薬理学大事典* (Schatzberg, A.F., Nemeroff, C.B. 編著, 兼子 直, 尾崎紀夫総監訳). 西村書店, 東京, p.905-926, 2009
 - 6) Schneider, L.S., Dagerman, K., Insel, P.S. : Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia : meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*, 294 ; 1934-1943, 2005
 - 7) Wallerstedt, S.M., Gleerup, H., Sundström, A., et al. : Risk of clinically relevant bleeding in warfarin-treated patients-influence of SSRI treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 18 ; 412-416, 2009
-